

Eroine Bağlı Ölümlerde İç Organlarda İzlenen Histopatolojik Değişiklikler

HISTOPATHOLOGICAL VISCERAL CHANGES IN HEROIN-RELATED FATALITIES

Dr. Elif Ülker AKYILDIZ,^a Dr. Abdi ÖZASLAN,^b Dr. Emre Murad ALBEK,^b Dr. Özdemir KOLUSAYIN^b

^aAdalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu,

^bAdli Tıp AD, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İSTANBUL

Özet

Amaç: Eroine bağlı ölümler, iç organlarda, ölüm mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi için önemli ipuçları verebilen çok çeşitli histopatolojik değişikliklere yol açabilir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada, 1998-2002 yıllarını kapsayan 5 yıllık döneme ait otopsi raporları gözden geçirildi. Histopatolojik inceleme yapılan 112 olgu yaş, cinsiyet ve mikroskopik organ değişikliklerine göre tekrar değerlendirildi.

Bulgular: 11 olgu ilerlemiş otoliz nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Kalan 101 olguda özellikle akciğerde (görülme sıklığına göre; ödem, lobüler pnömoni, eski ve yeni alveoler kanama ve nekrotizan granülomatöz iltihap), kalpte (değişik derecelerde miyokard hipertrofi, nedbe oluşumu ve akut miyokardit), karaciğerde (özellikle yağlanma ve portal alanlarda mononükleer infiltrasyon), beyinde (taze subaraknoidal kanama, reperasyon gösteren abse formasyonu, meningeal fibrozis), ve böbreklerde (kronik pyelonefrit) gibi histopatolojik değişiklikler değerlendirildi.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları konu ile ilgili literatür bilgileri ile karşılaştırıldı. Eroine bağlı iç organlardaki (akciğer, kalp, karaciğer, böbrek ve beyindeki) histopatolojik değişiklikler değerlendirildi.

Abstract

Objective: Heroin-related fatalities may present a broad spectrum of histopathologic organ changes, which may give important clues for a better understanding of the final death mechanism.

Material and Methods: In the present study autopsy records of a five years-period from 1998 to 2002 were reviewed and 112 cases with histopathological examination results were re-evaluated with regard to age, gender and visceral microscopical alterations.

Results: 11 cases were excluded from our study due to advanced autolysis. In the remaining 101 specimens, histopathological changes were observed mainly in lungs (edema, lobular pneumonia, older or recent alveolar hemorrhage and necrotizing granulomatous inflammation in this order of frequency), heart (myocardial hypertrophy of varying degrees, scar formation and acute myocarditis), liver (mainly steatosis and mononuclear infiltration of the portal areas), brain (recent subarachnoid bleeding, abscess formation with subsequent reparation, meningeal fibrosis) and kidneys (chronic pyelonephritis).

Conclusion: Our results were compared with those of the literature on this relevant topic. Histopathological changes of internal organs (lungs, heart, liver, kidneys and brain) due to heroin abuse were evaluated.

Anahtar Kelimeler: Eroin, otopsi, histopatolojik değişiklikler

Key Words: Heroin, autopsy, histopathological changes

Türkiye Klinikleri J Foren Med 2004, 1:62-66

Gelişmiş ve gelişmekte olan toplumların en önemli sorunlarından biri de uyuşturucu maddeler

ve bu maddelere bağlı ölümlerdir. Son yıllarda uyuşturucu madde kullanımının ergenlik çağına kadar indiği görülmektedir. Kişi ve toplum hayatında ağır travmalar yaratan, adli olgu niteliğindeki ölümlere neden olan uyuşturucu maddelerden biri olan eroine bağlı ölümlerde, otopsi bulgularının neler olduğunun ortaya konulması tanı açısından önemlidir.

Eroin, günümüzden yüzyıl kadar önce, morfinin diasetil derivesi olarak geliştirilmiştir. Morfinden 2-3 kat daha güçlü ağrı kesici etkisi olan eroin;

Geliş Tarihi/Received: 02.07.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 09.11.2004

Bu çalışma; 3-6 Haziran 2004'de 2. Balkan Adli Bilimler Yıllık Toplantısı, Serez, Yunanistan'da İngilizce Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Abdi ÖZASLAN
İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Adli Tıp AD,
34303, İSTANBUL
abdioz@istanbul.edu.tr

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

Tablo 1. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı.

	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	Toplam	%
Erkek	1	30	27	22	12	92	91
Kadın	2	7	-	-	-	9	9
Toplam	3	37	27	22	12	101	100

öfori ve stimulusyona neden olur.¹ Eroin kalp tepesini artırır ve solunum depresyonu meydana getirir.² Eroin kullanan kişilerde yıllık mortalite hızı %1-3'tür ve yaşlarına göre ölüm riski 6-20 kat artmıştır. Bu grupta HIV enfeksiyonu, hepatit ve şiddet olayları sonrası ölüm sık görülse de en sık ölüm sebebi eroin intoksikasyonudur.¹

Eroin bağımlılarında postmortem histopatolojik incelemede en sık saptanan bulgular, akciğer ödemi, alveolar kanama, pnömoni, kalpte hipertrofi, koroner arter hastalığı, karaciğerde portal inflamasyondur.³⁻¹¹

Bu çalışmada, ölüm sebebi "eroin intoksikasyonu" olarak verilen adli otopsielerde olguların demografik özellikleri ve postmortem histopatolojik incelemeden elde edilen başta akciğer ve karaciğer olmak üzere iç organ değişiklikleri ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesinde 1998-2002 yıllarını kapsayan 5 yıllık dönemde ölüm nedeni eroin intoksikasyonu olarak saptanan adli otopsielere ait raporlar incelendi. Histopatolojik inceleme yapılan 112 olgu değerlendirilmeye alındı. Bu olgular yaş, cinsiyet, iç organlarda izlenen mikroskopik patolojik bulgular açısından değerlendirildi.

Bulgular

1998-2002 yıllarını kapsayan 5 yıllık dönemde Adli Tıp Kurumu'nda otopsi yapılan, kanında ve/veya idrarında eroin metaboliti saptanmış ve postmortem histopatolojik inceleme yapılmak üzere iç organ örnekleme yapılan 112 eroin intoksikasyonu olgusu incelendi. 11 olgu, tüm iç organlarında ağır otoliz tespit edildiğinden çalışma dışında bırakıldı.

Tablo 2. Akciğerde izlenen mikroskopik bulgular (Aynı olguda çeşitli patolojik bulgular birlikte görülebilmektedir.).

Akciğer bulguları	Olgu sayısı	% (Tüm olgular içinde)
Ödem	43	42
Taze kanama	17	16
Eski kanama	18	17
Taze ve eski kanama	23	23
Pnömoni	23	23
Tüberküloz	5	5
Kronik pasif hiperemi	5	5

101 olgunun 92'si (%91) erkek, 9'u (%9) kadındı. Olguların yaşları 18 ile 56 arasında değişmekte olup ortalama yaş 34.5 olarak bulundu. Erkeklerde ortalama yaş 35.8, kadınlarda ise 21.2 saptandı. Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de gösterildi.

Bazı olgularda idrar ya da kanda morfin metaboliti yanı sıra benzodiazepin (23 olgu), alkol (3 olgu) ve barbitürat (2 olgu) tespit edildi.

Akciğerin mikroskopik incelemesinde en sık görülen bulgular ödem, lobüler pnömoni ve eski ya da taze alveolar kanama idi. 5 olguda nekrotizan granülatöz enfeksiyon izlendi. Akciğerde izlenen patolojik bulgular Tablo 2'de özetlendi.

Kalp kasının incelenmesinde 44 olguda kas liflerinde değişik derecelerde hipertrofi izlendi. 12 olguda hipertrofi ile birlikte nedbe dokusu, bir olguda ise akut myokardit saptandı.

Karaciğerde görülen mikroskopik bulgular içinde steatozis ve portal alanlarda değişik derecelerde mononükleer hücre artışı başta gelmekteydi. Tablo 3'te karaciğerde görülen mikroskopik bulgular özetlendi.

Tablo 3. Karaciğerde izlenen mikroskopik bulgular.

Karaciğer bulguları	Olgu sayısı	% (Tüm olgular içinde)
Steatozis	17	17
Portal alanda MNİH* artışı	28	28
Parankimde fokal nekroz	3	3
Siroz	3	3
Hepatit	4	4
Santral hemorajik nekroz	2	2

*Mononükleer iltihabi hücre

Beyinde 8 olguda subaraknoidal taze kanama tespit edildi. Bir olguda abse oluşumu ve onarım dokusu, diğer bir olguda ise meningeal fibrozis görüldü.

3 olguda böbrekte kronik pyelonefrit saptandı.

Tartışma

Eroin intoksikasyonu ile ölen kişiler sanılanın aksine daha önceden eroin kullanma alışkanlığı olan deneyimli kişiler olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda bu olguların yaş ortalaması 30 civarında bulunmuştur¹. Bizim serimizde de bu bilgilerle uyumlu olarak yaş ortalaması 34.52 bulundu.

Eroin intoksikasyonu serilerinde belirgin bir erkek baskınlığı görülmektedir. Andersen ve Skullerud² 100 olgu içeren serilerinde erkek/kadın oranını 3.76 olarak bildirmektedirler. Bu çalışmada erkek olguların sayısı çok daha yüksek olup erkek/kadın oranı 10.2 bulundu. Bu sonuç bizim toplumumuzda ekonomik güç ve dışa dönük yaşam tarzının erkeklerde daha fazla olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir.

Eroin intoksikasyonunun en sık komplikasyonu, kalp kökenli olmayan akciğer ödemi ve buna bağlı ölümlerdir.^{3,4} Ödemin mekanizması hala açık olmamakla birlikte hipoksinin akciğer kapillerlerinde geçirgenlik artışına neden olduğu öne sürülmektedir.^{4,5} Yüksek doz eroin alan kişide hemen ya da en azından ilk 4 saat içinde meydana gelen şiddetli akciğer ödemi nefes darlığına neden olur.⁶ Dettmeyer ve ark.⁷ ödemin nedeni için hipoksiye bağlı pulmoner kapiller geçirgenlik artışının yanı

sıra deprese olmuş myokardial kontraktilete, solunum merkezi depresyonu, alınan maddenin alveolar kapiller damarlar üzerine primer toksik etkisi ve anaflaktik şok gibi mekanizmaların da olduğunu ileri sürmüştür. Kringsholm ve Christoffersen⁸, 33 ilaç bağımlısı olguyu inceledikleri serilerinde olguların tümünde akciğerde konjesyon ve ödem, %94'ünde fokal kanama saptamışlardır. Bu seride akciğer ödemi görülen olguların oranı (%42.5) tespit edilmiştir. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalara göre daha düşüktür. Ancak, bu düşüklüğün nedenini elimizdeki verilerle açıklamamız mümkün olmamıştır.

Kringsholm ve Christofferson,⁸ ilaç bağımlısı 33 olgunun otopsisinde %94 olguda akciğerde alveolar taze kanama ve %91 olguda alveolar eski kanama saptamışlardır. Bu çalışmada 40 (%39.6) olguda alveolar taze kanama, 41 (%40.5) olguda alveolar eski kanama görülmüştür. Bu fark anlamlı bulunmuştur. İki çalışma sonucu arasındaki farkı açıklamak için daha geniş serilerle ve çok sayıda örneklemelerle çalışılmasının uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Eroin bağımlılarında steril olmayan enjeksiyon teknikleri ve kronik opiat kullanımına bağlı immüsupresyon gibi nedenlerle çeşitli enfeksiyonlar görülebilmektedir.¹ Bu çalışma kapsamındaki olguların akciğer kesitlerinde, 23 olguda (%22.7) lobüler pnömoni, 5 olguda (%4) tüberküloz ile uyumlu nekrotizan granülomatöz iltihap izlendi. Ayrıca, bir olguda akut myokardit ile birlikte beyin absesi tespit edildi.

Dressler ve ark.⁹ 168 opiat bağımlısının otopsi incelemesinde çeşitli kardiyak lezyonlar saptamışlardır. Kardiyomegali %68 olguda saptanırken, %48 olguda iyileşmiş ya da aktif endokardit, %21 olguda koroner arter hastalığı ve %10 olguda edinsel kapak hastalığı saptamışlardır. Yapılan bu çalışmada 44 (%43) olguda kalpte hipertrofi bulguları görüldü. Bu olguların 12'sinde kalpte hipertrofi ile birlikte nedbe oluşumu mevcuttu. Hipertrofi ve nedbe izlenen 12 olgunun 7'sinin yaşı 40 ve üzerindedir. Hipertrofi izlenen tüm olguların yaş ortalaması 34.7 olarak bulundu.

Dressler ve ark.⁹ 168 olgudan 35'inde değişik koroner hastalıklar gördüklerini bildirmektedirler.

Bunların 28'inde 4 majör koroner damar (sol koroner, sol ön inen dal, sol dönen dal, sağ koroner) dalından birinde ya da daha fazlasında lümeni %75 oranında daraltan aterom plakları saptanmıştır. Bu nedenle, eroin intoksikasyonu sonucu ölümlerde yüksek doz, infektif endokardit ya da akciğerin granulomatöz enfeksiyonu gibi bilinen nedenlerin yanında koroner arter hastalığına da dikkat edilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir.⁹ Çalışmadan elde edilen sonuçlar bu görüşü destekler nitelikte bulunmadı. Çünkü, bu seride kalp kası liflerinde hipertrofi saptanan, 35 yaşından küçük 26 olguda, makroskopik incelemede sadece 4'ünün koroner arterlerinde hafif ya da orta derecede daraltıcı aterom plakları saptandı. 22 olguda koronerlerde makroskopik patoloji izlenmedi. Bu sonuç, genç yaşta kalp kasında görülen hipertrofinin, koroner arter hastalıklarından ziyade, eroin alımı sonrası gelişebilen akciğer ödemi ya da yabancı cisim reaksiyonlarından kaynaklanan pulmoner hipertansiyona bağlı olabileceğini akla getirmektedir.

Robertson ve ark.¹⁰ 4 opiat bağımlısında kardiyak kateterizasyon ile pulmoner hipertansiyonun varlığını göstermişlerdir. Bu kişilerde biyopsi ile pulmoner damarlarda ve interstisyumda yabancı cisim granülomları saptanmıştır. Bu çalışmada belirgin hipertrofi göze çarpmakla birlikte akciğer damarlarında yabancı cisim reaksiyonları açısından yorum yapılamadı. Bunun nedeni çalışma kapsamındaki olguların histopatoloji raporlarında bu anlamda bir veri kaydının bulunmamasıdır.

Kringsholm ve Christoffersen,¹¹ 273 ilaç bağımlısında yaptıkları çalışmada olguların %65'inde karaciğerde nonspesifik portal inflamasyon izlenmiştir. Ayrıca %22 olguda parankim hücrelerinde steatozis, %8 olguda hepatit, %3 olguda siroz saptanmıştır. Mineral talk olarak bilinen magnezyum silikati %38 olguda izlenmiş ve bu olguların tümünde portal inflamasyon saptanmıştır. Bu nedenle talk materyalinin portal inflamasyonun patogenezinde önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmadaki olguların 28'inde (%27.7) portal alanda inflamasyon, 17'sinde (%16) yağlanma izlendi.

Paties ve ark.,¹² 150 ilaç bağımlısında yaptıkları araştırmada %2 oranında siroz tespit etmişlerdir. Çalışmadaki olgular içinde 3 olguda (%2.9)

siroz saptandı. Bu sonuç Paties ve ark.'nın çalışması ile uyumlu bulunmuştur.

Eroin kullanan kişilerde santral sinir sisteminde, eroin özgü olmayan bazı patolojik lezyonlar izlenebilir. Olguların %90'ında beyin ödemi mevcuttur. Mikroskopik incelemede nöronlarda akut hipoksik/iskemik hasar, globus pallidus nekrozu, hipokampüste nöron kaybı ve sklerozis görülebilmektedir.^{2,13,14} Oehmichen ve ark.,¹³ 116 eroin intoksikasyonu olgusunda beyinde %68.1 oranında konjesyon ve/veya perivasküler kanama tespit etmişlerdir. Bu çalışma grubunda 8 (%7) olguda subaraknoidal taze kanama izlendi. Ancak, olguların histopatoloji raporlarında nöron kaybı ile ilgili bir bilgi bulunmadığı görüldü.

Steril olmayan enjeksiyon teknikleri, immüno-supresyon gibi nedenlerle eroin kullanan kişilerde beyin abseleri, menenjit, ventrikülit, mantar enfeksiyonları meydana getirebilmektedir.¹⁵ Andersen ve Skullerud,² 100 otopsik serilerinde 2 olguda meninkslerde lenfositik infiltrasyon saptanmıştır. Bu çalışmada önceden sözü edilen beyin absesi izlenen olguda beyinde subaraknoidal taze kanama, eski kanama bulguları ve parankimde onarım dokusu izlenmiştir. Bunun dışında bir başka olguda meningeal bağ dokusu artışı izlenmiş ve geçirilmiş bir menenjiti akla getirmiştir.

İzlenen mikroskopik lezyonlara rağmen eroin intoksikasyonunda ölüm mekanizması halen açık değildir. Bu ölümlerin her zaman doz ile ilgili olmadığı öne sürüldüğü için ölümün sebebini açıklamak üzere eroin yanında başka madde alımı (*polydrug use* teorisi) üzerinde durulmaktadır. Benzodiazepin eroinle birlikte sık kullanılan bir madde olup yayınlanan serilerde %12, %22, %17 %27 oranında saptandığı bildirilmektedir.^{1,16} Bu çalışma serisinde literatür bilgileri ile uyumlu olarak 23 olguda (%22) benzodiazepin saptanmıştır.

Eroin günümüzde hala ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer uyutucu, uyuşturucu ve uyarıcı maddeler gibi eroinin meydana getirdiği sorunları çözmek ve toplumu bilinçlendirmek çok önemlidir. Bunun için eroinin yaptığı iç organ lezyonlarının bu alanda çalışan bilim adamları tarafından iyi bilinmesinin çok önemli olduğunu vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

1. Darke S, Zador D. Fatal heroin 'overdose': a review. *Addiction* 1996;91(12):1765-72.
2. Andersen SN, Skullerud K. Hypoxic/ischaemic brain damage, especially pallidal lesions, in heroin addicts. *Forensic Sci Int* 1999;102(1):51-9.
3. Wong LC, Chang H, Su JM, Wu TC, Tseng CH. Pulmonary granulomatosis associated with insoluble fillers in a heroin addict. *J Formos Med Assoc* 2003; 102(3):198-201.
4. Steensen P, Jorgensen HS, Juhl B. Heroin-induced pulmonary edema. *Ugeskr Laeger* 1993;155(37):2866-8.
5. Ortega CJ, Prieto RS, Rodriguez GJ, Paylos GJ. Severe medical sequelae in heroin addicts. *Med Clin (Barc)* 1981; 76(5):206-10.
6. Sporer KA, Dorn E. Heroin-related noncardiogenic pulmonary edema: a case series. *Chest* 2001;120(5):1628-32.
7. Dettmeyer R, Schmidt P, Musshoff F, Dreisvogt C, Madea B. Pulmonary edema in fatal heroin overdose: immunohistological investigations with IgE, collagen IV and laminin - no increase of defects of alveolar-capillary membranes. *Forensic Sci Int* 2000;110(2):87-96.
8. Kringsholm B, Christoffersen P. Lung and heart pathology in fatal drug addiction. A consecutive autopsy study. *Forensic Sci Int* 1987;34(1-2):39-51.
9. Dressler FA, Roberts WC. Modes of death and types of cardiac diseases in opiate addicts: analysis of 168 necropsy cases. *Am J Cardiol* 1989;64(14):909-20.
10. Robertson CH Jr, Reynolds RC, Wilson JE. Pulmonary hypertension and foreign body granulomas in intravenous drug abusers. Documentation by cardiac catheterization and lung biopsy. *Am J Med* 1976;61(5):657-64.
11. Kringsholm B, Christoffersen P. Liver pathology in fatal drug addiction. *Forensic Sci Int* 1982;20(2):141-51.
12. Paties C, Peveri V, Falzi G. Liver histopathology in autopsied drug-addicts. *Forensic Sci Int* 1987;35(1): 11-26.
13. Oehmichen M, Meissner C, Reiter A, Birkholz M. Neuropathology in non-human immunodeficiency virus-infected drug addicts: hypoxic brain damage after chronic intravenous drug abuse. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996; 91(6):642-6.
14. Dujella N, Dujella J. Patho-anatomic changes in a narcotic addict. *Lijec Vjesn* 1991;113(11-12):415-7.
15. Buttner A, Mall G, Penning R, Weis S. The neuropathology of heroin abuse. *Forensic Sci Int* 2000; 113(1-3):435-42.
16. Toprak S, Akgül E, Şam B. Uyuşturucu kaynaklı ölümlerde polidrug kullanımı. *Yıllık Adli Tıp Toplantıları 2002 Kitabı*, Antalya, 93-8.