

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLI TIP ANABİLİM DALI**

**HİPOTERMİK SIÇANLARDA DEĞİŞİK DOZLARDA
UYGULANAN ETİL ALKOLÜN ORGAN HASARINA OLAN
ETKİSİNİN FİZYOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Gökmen ALP

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet Nezih KÖK**

**Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2009**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	i
ONAY	ii
TÜRKÇE ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
ÖNSÖZ	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
Isı Regülasyonu	4
Hipotermi	6
Hipotermimin Klinik Olarak Sınıflandırılması	6
Vücuttan Isı Kaybı Mekanizmaları	6
Hipotermiye Predispoze Olan Faktörler	7
Hipotermimin Fizyopatolojik Etkileri	11
Lokal Donmalar	14
Hipotermide Adli Tıbbi Yaklaşım	16
Hipotermide Dış Muayene Bulguları	17
Hipotermide Otopsideki Histopatolojik Bulgular	17
Etil Alkol(Ethanol)	20
GEREÇ VE YÖNTEM	23
Hayvanlar	23
Kimyasal Maddeler	23
İlaç Uygulanışı	23
Sıçanlarda Oluşturulan Soğuk Stres Modeli	23
İstatistiksel Analiz	24
BULGULAR	25
Bulguların Histopatolojik Değerlendirilmesi	25
Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi	34
TARTIŞMA	37
SONUÇ	41
KAYNAKLAR	42

ONAY

“Hipotermik sıçanlarda değişik dozlarda uygulanan etil alkolün organ hasarına olan etkisinin fizyopatolojik olarak incelenmesi” isimli çalışmamız Dahili Tıp Bilimleri Bölüm kurulu tarafından 14 Şubat 2005 tarih ve 211 sayılı yazısı ile tez konusu olarak uygun görülmüş ve Atatürk Üniversitesi Etik Kurulu’nun 14 Haziran 2004 tarih ve 98 sayılı yazısı ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

ÖZET

Hipotermi vücut ısısının 35°C veya altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır. Hipotermi soğuk iklimi olan bölgelerde sık görülür. Karaciğer, beyin gibi pek çok organı etkiler. Hipotermik ajan olan etil alkolde vücut sıcaklığında düşmeye neden olur. Gerçekten soğuk çevresel ortamlarda alkol alımı organ hasarlarını arttırmakta ve mortalite ile morbidite üzerine etki etmektedir.

Bu uzmanlık çalışmasında alkolle indüklenmiş hipotermimin organ hasarlarıyla ilişkisini ayrıca oluşabilecek organ hasarlarının alkolün dozuna, soğukun süresine ve şiddetine bağımlı olup olmadığını fizyopatolojik yöntemlerle araştırdık.

Bu çalışmada 11 gruba ayrılmış toplam 66 adet Albino Wistar cinsi erkek rat kullanıldı. Deneyimizdeki 4 rat grubuna deney protokolünden önce 0,5 gr/kg %20' lik düşük doz etanol, 4 rat grubuna 2 gr/kg %20'lik yüksek doz etanol oral yoldan verildi. Kalan 3 rat grubu pozitif ve negatif kontrol grubu olarak belirlendi. Ratlar toplam 6' şar hayvandan 11 gruba ayrıldı. Ratlar için 10°C' de 30 dakika bekletilerek hafif hipotermi ve 10°C' de 6 saat bekletilerek şiddetli hipotermi modeli oluşturuldu. Daha sonra histopatolojik inceleme için ratlardan beyin, karaciğer ve böbrek doku örnekleri alındı.

İstatistiksel değerlendirme "Least Significant Difference" testi ile yapıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda $P < 0.05$ anlamlı sınır kabul edildi. Hipotermimin tek başına beyin, böbrek ve karaciğerde hasara neden olduğu saptandı. Hipotermiye özellikle yüksek alkol dozunun eşlik ettiği deneklerde, başta karaciğer olmak üzere, beyin ve böbreklerde meydana gelen hasarlarda skorlamalara göre artış olduğu tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Hipotermi, Etil Alkol, İç Organ Hasarı

SUMMARY

Hypothermia is generally defined as a core body temperature 35 °C or less than 35 °C. Hypothermia is more frequently observed countries with cold climates. It effects various body systems like liver, kidney and brain. Ethanol the hypothermic matter causes fall in body temperature. In fact drinking alcohol increases organ failure in a cold environment and it effects mortality and morbidity.

In this study, we examined relationship between ethanol-induced hypothermia and organ damage, whether dependent on dose and the severity and duration of cold exposure by using physiopathology methods.

In this experiment, 66 number of male Albino Wistar rats were used. They were divided into eleven groups. Each group have six rats. Into four groups, low dose ethanol (0.5 gr/kg, %20 solution) and the other four groups, high dose ethanol (2 gr/kg %20 solution) were applied to rats by oral gavage before the examination and the other three groups were control group. Rats were exposed to severe stress (cold-restraint stress at 10 degrees C for 6 hr) and mild stress (cold-restraint stress at 10 degrees C for 30 min) followed by severe stress and then liver, kidney and brain were examined in Pathology Department.

Least significant difference test was used for statistical assessment. A value of $P < 0.05$ was regarded as significant. The results demonstrated that hypothermia alone has a deleterious effects on liver, kidney and brain. The present study also demonstrated that animals exposed to hypotermia plus alcohol developed more deleterious effects on liver, kidney and brain.

Keyword: Hypothermia, Ethyl alcohol, Internal organ damage

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince derin bilgi ve deneyimlerini aktararak Adli Tıp konusunda özellikle hukuki açıdan farklı bir bakış açısı kazanmamı sağlayan, tez çalışmalarımda önemli katkılarda bulunan değerli hocam Prof.Dr. Sayın Ahmet Nezih KÖK'e ayrıca Doç.Dr.Zekai HALICI'ya, Yrd.Doç.Dr.Sare ALTAŞ'a, Uz.Dr.Talip ŞENER'e, Dr.Cemil BEDER'e, Uz.Dr.Eyüp ALTUNKAYNAK'a ve Uz.Zuhal ALTUNKAYNAK'a teşekkür ederim.

GİRİŞ VE AMAÇ

Vücut ısısının düzenlenmesi homeostazisin en önemli bileşenlerinden birisidir. Çünkü bir sistem olarak ele alınan vücutta, tüm enzim ve hormonların çalışabilmesi için gerekli olan en uygun ortam, sabit vücut ısısına bağlıdır. Ayrıca hücreler ve bunların oluşturduğu tüm dokular belli bir sıcaklık ortamında yaşayabilmektedir. Bu nedenle vücut ısısı çok dar bir aralıkta sabit tutulmuştur. Ayrıca, bu aralığın hangi şartlar veya hangi ortamlar olursa olsun hep aynı aralıkta kalması için, birçok koruma mekanizması geliştirilmiştir. Bu nedenle vücut ısısı anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki termoregülatör merkez başta olmak üzere hipotalamustan beyin sapı ve medulla spinalise uzanan bir yapı tarafından çok dar bir aralıkta düzenlenmektedir (1).

İnsanoğlunun yaşam ortamı günümüzde çok değişken bir hale gelmiştir. Çağımızın hızlı ulaşım araçları ile birey, günlük olarak çok sıcak bir ortamdan çok soğuk bir ortama rahatlıkla seyahat edilebilmektedir. Bu şartlarda bile vücut sıcaklığımız hep sabit kalmaktadır. Çok uzun süre soğuğa maruz kalma vücudumuzda geriye dönüşü olmayan hasarlara neden olabilmekte ve çok ciddi bir sorun olarak artış göstermektedir (2).

Hipoterminin neden olduğu hasarlara kısaca değinmemiz gerekirse lokal ya da akut gastrik erezilyondan, mide mukozasında hemorajilere, akut pankreatitten, pankreasda vakuollerin oluşumuna ve iç organlarda yağlı dejenerasyona kadar değişebilen genel hasarlara neden olabilmektedir (3-6). Bu saydığımız hipotermiye bağlı fizyopatolojik değişiklikler acil tıbbın karşılaştığı sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Soğuğa maruz kalma, soğuk bölgelerde bulunan ülkelerde yaşayan insanların veya gelişmiş toplumların sosyal sorunu olan evsizlerin her zaman karşı karşıya gelebileceği bir risk haline gelmiştir.

Hipotermi ileri yaş, akıl hastalığı, madde kullanımı düşük çevresel sıcaklık, yaş ve fiziksel durum, çocuklarda ihmal ve açlık, hipotiroidizm, düşük sosyo-ekonomik koşulların olduğu durumlarda görülebilmektedir (3, 7). Anoreksiya nervosa veya malabsorbsiyon sendromlarında, psikiyatrik hastalıklar, intoksikasyon veya yeterli

koruyucu elbiselerin olmadığı çevresel soğuga maruziyet de yüksek riskli grubu oluşturmaktadır (8, 9). Günümüz dünyasında alkol kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Aşırı alkol tüketimi toplumsal sağlık sorunlarından en önemlilerinden birisi olmanın yanısıra birçok fizyopatolojik rahatsızlıklara da neden olmaktadır. Karaciğer parankim hasarı başta olmak üzere birçok fizyopatolojik rahatsızlık alkol kullanımının artmasıyla beraber toplum sağlığını tehdit eder hale gelmiştir. Ayrıca alkol mide mukozasında kanamalara, akut gastrite, akut pankreatite, alkolik ketoasidoza, hipoglisemik konvülsiyonlara, santral sinir sistemi depresyonuna ve immün sistemde olumsuz değişikliklere neden olmaktadır (10, 11).

Alkolün vücut sistemleri üzerine olan birçok yan etkilerinin yanısıra, ihmal edilebilir olmakla birlikte belirli yerlerde çok önemli olan bazı yan etkileri bulunmaktadır. Bunların başında alkol alımının hipotermiye neden olduğudur. Belirli konsantrasyonda alkol kullanımı vücutta hipotermiye neden olabilmektedir. Hipotermi ise başlı başına hayatı tehdit eden önemli bir risktir. Alkol kullanan kişinin soğuk ortamda kalması, sekonder birçok organ hasarına neden olmakta akut evrede gelişebilecek bu hasarlar alkol kullanımına bağlı oluşabilecek hasarlardan çok daha önemli bir hale gelebilmektedir. Ayrıca alkol alımı kişinin kognitif fonksiyonlarında bir depresyon hali ortaya çıkardığından, kişinin soğugun meydana getirebileceği hasarlardan haberdar olmasını engelleyerek geriye dönüşü olmayan birçok organ hasarı oluşabilmesi daha kolay bir hale gelebilmektedir. Alkolün başta karaciğer olmak üzere vücut organlarına patolojik etkisi bilinmektedir. Hipoterminin de birçok organa olan akut etkileri artık aydınlatılmıştır.

Bu nedenle alkol kullanımı ile beraber uzun süre soğuga maruziyetin hipoterminin oluşturabileceği hasarları artırabileceği düşüncesi alkolün hipotermik bir ajan olduğu düşünülecek olursa kabul edilmesi gereken bir gerçektir.

Biyolojik bir varlık olarak insanın amacı, yaşam denilen en önemli değerini korumak olmuştur. Yaşama yönelik geliştirilen koruma tedbirleri arasındaki en son ve geçerli olanı hukuki korumadır. İnsan Hakları Evrensel Bildirgesi madde 3’de ve Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi madde 2’de herkesin yaşama hakkının olduğu ve bu hakkın yasanın koruması altında olduğu belirtilmektedir. Türkiye Cumhuriyeti

Anayasası'nın 17.maddesinde de herkesin yaşama hakkına sahip olduğu belirtilmektedir. Hukukun koruma altına aldığı yaşama hakkının herhangi bir şekilde sona ermesi ölüm denilen olguyu karşımıza çıkarmaktadır. Ölüm, canlılığın sona erdiği doğal bir durum olmakla birlikte kendisine hukuki sonuçlar bağlanmış olması nedeniyle hukukun ilgi alanına girer. Böylece olayın takibinin, ilgili hukuk normlarına göre yapılması gerekecektir. Bu nedenle ölü muayenesi ve otopsi, yaşama hakkına yönelik suçların aydınlatılmasında önemli bir işlemdir (12).

Günümüzde ölümlerle sonuçlanan veya sonuçlanmayan adli olayların aydınlatılmasında en önemli adım, olay yerinin korunması ve olay yerinin ayrıntılı olarak incelenmesi ile buradan elde edilen delillerin bilimsel ve hukuksal olarak iyi değerlendirilmesine bağlı olduğu, adli tıp otoritelerince ifade edilmektedir (13).

Olay yeri incelemesi, ölü muayenesi ve otopsi işlemlerinden elde edilen bulguların değerlendirilmesi, davanın açılıp açılmamasında, açılacak davanın nitelendirilmesinde, görülen davada karara varılmasında çok önemli sonuçlar doğuracaktır. Otopside, cesedin dış muayenesi, tüm sistem ve organların muayene ve değerlendirilmesi, gerekli laboratuvar incelemeleri, elde edilen verilerle nedensellik ilişkisi kurularak sorunların aydınlatılmaya çalışılması gerekmektedir (14).

Bu bağlamda hipotermi ve alkolün ölümden rolü olup olmadığı, olayın orijini, ölümün kesin nedeni ve ölüm mekanizmasını sağlıklı verilere dayandırmak için sistemli olay yeri incelemesi, ölü muayenesi, otopsi ve alınan dokuların histopatolojik, toksikolojik incelenmesiyle mümkün olacaktır (15).

Bu çalışmada amacımız; hipotermide oluşabilecek organ hasarının etil alkol alımı ile artıp artmadığını fizyopatolojik yöntemlerle incelemek ve varsa bu etkinin etil alkol dozuna bağımlı olup olmadığını göstermektir. Ayrıca elde edilen sonuca dayanılarak bu konuda bilirkişilik yapan uzmanlara yarayacak sonuçların elde edilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Isı regülasyonu:

Vücut sıcaklığı oral olarak ölçüldüğünde normalde 36.6-37.0°C, rektal ölçüldüğünde ise 37.2-37.6°C olarak saptanmaktadır (16). Rektumdan ölçülen sıcaklık oral olarak ölçülenden 0.6°C kadar daha yüksektir. Vücut sıcaklığı egzersizle ve çevre sıcaklığı ile bir ölçüde değişir, çünkü sıcaklık mekanizması yüzde yüz etkin olmamaktadır. Ağır egzersizde vücutta aşırı miktarda ısı oluştuğu zaman vücut sıcaklığı 37-40°C'a kadar yükselebilmektedir. Diğer yandan vücut soğuğa maruz kaldığı zaman da rektal sıcaklık 36.5°C'den aşağı inebilmektedir.

Isı regülasyonunu sağlayan mekanizmalardan bir tanesi cilt, cilt altı dokular ve cilt altı dokulardaki yağ dokusunun oluşturduğu ısı yalıtkanlık sistemidir. Cilt altı dokulardaki yağ, ısıyı öteki dokuların üçte biri kadar iletmediğinden ısı yalıtımında oldukça önemlidir. Vücut ısısının büyük kısmı derin bölgelerde olduğundan cilt altındaki bu yalıtkanlık, iç sıcaklığın normal sınırlarda tutulmasında önemli bir rol oynamakta, insan ile çevre arasındaki homeostazisi korumaktadır (16, 17).

Isı regülasyonunu sağlayan diğer bir mekanizma da cilt altında bulunan venöz pleksuslara gelen kan akımının kontrolüdür. Venöz pleksuslara kan küçük arterlerden arteriovenöz anastomozlar yoluyla direkt olarak gelmektedir. Vücut içindeki ısı arttığı zaman bu pleksuslara gelen kan akım hızı da etkin bir biçimde hızlandırılır. Vücut içindeki ısı azaldığı zaman venöz pleksuslara gelen kan akım hızı da azalarak içerideki ısı iletisi düşürülmektedir (16). Cilde kan yoluyla gelen ısı iletisi, cilt ve iskelet kaslarındaki arteriyoller ve arteriovenöz anastomozların vazokonstrüksiyonu ile kontrol edilir. Bu nedenle vazokonstrüksiyon, ısının korunmasındaki en önemli mekanizmadır (18,19). Vazokonstrüksiyon hemen tümüyle vücudun iç sıcaklığı ve çevre sıcaklığı ile uyarılan sempatik sinir sistemi tarafından denetlenmektedir.

Isı vücutta metabolizmanın yan ürünü olarak sürekli şekilde oluşmakta, aynı şekilde sürekli olarak da çevreye verilmektedir. Isı oluşum hızı ile kaybının hızı tam eşit

olduğu zaman ısı dengesinden söz edilebilmektedir. Ancak ikisi arasındaki denge bozulduğu zaman vücut ısısı ile birlikte vücut sıcaklığı da artacak ya da azalacaktır.

Isı oluşum hızını saptayan önemli faktörler; vücuttaki tüm hücrelerin bazal metabolizma hızları, kas aktivitesi ile metabolizma hızının artması, tiroksin etkisiyle hücrelerde metabolizmanın artması, hücrelerde metabolizmanın epinefrin, norepinefrin ve sempatik stimülasyonla çoğalıp sıcaklığın yükselmesi sonucu metabolizmanın artması olarak sıralanabilir (16). Özellikle fiziksel egzersiz ve titreme, metabolik ısı üretimini artırarak soğukta oluşan ısı kaybını dengeleyen çok önemli faktörlerdir (20).

Isı regülasyonundaki önemli bir mekanizma da anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki termoregülatör merkez başta olmak üzere hipotalamustan beyin sapı ve medulla spinalise kadar uzanan yapıdır (21).

Anterior hipotalamusun preoptik bölgesindeki ısı düzenleme merkezi daha alt yapılarla efferent sinirler yoluyla bağlantı kurarken, vücuttaki tüm ısıya duyarlı reseptörlerden afferent sinirler ile sinyaller alır. Alınan bu sinyaller çeşitli tipte nöronlara iletilir. Bu nöronlar oluşan ısı değişikliklerine karşı gösterdikleri yanıtlara göre üç grubu ayrılmaktadır (21).

a. Sıcağa duyarlı nöronlar(%30): Isı kaybını ayarlayan nöronlardır. Beyin sapını etkileyerek ısı kaybını sağlayan solunum sayısında artış ve terleme gibi değişiklikleri sağlar. Posterior hipotalamusda vasokonstrüksiyon yapan sempatik merkezleri inhibe ederek dermal arteriollerde dilatasyonla cilt kan akımındaki artışı tetikler.

b. Soğuğa duyarlı nöronlar(<%5): Bu nöronlar gerçekte soğuğa duyarlı olmayıp, sıcağa duyarlı nöronlardan sinaptik inhibisyon alan nöronlardır. Sıcağa duyarlı nöronların uyarıları azaldığı zaman inhibisyon kalkar ve soğuğa duyarlı nöronların uyarımları sonucu ısı üretimini başlatırlar.

c. Isıya duyarsız nöronlar(>%60): Sıcağa ve soğuğa duyarlı nöronlar arasında inhibitör veya eksitator uyarılar vermek suretiyle düzenleyici özellikleri vardır (1).

Hipotermi:

Hipotermi; vücut ısısının 35°C veya altına düşmesi olarak tanımlanmaktadır (22-25). Hipotermi mortaliteye neden olan önemli bir problemdir (26). Hipoterminin uyarıcı işaretleri ve semptomları; letarji, koordinasyon kaybı, konfüzyon, kontrol edilemeyen titreme, solunum ve kalp hızının azalmasıdır (27). Hipotermi, santral sinir sistemi depresyonuna, aritmilere, renal yetmezlik ve sıvı dengesinde bozukluk gibi tehlikeli fizyolojik değişikliklere ve hatta ölüme neden olan bir durumdur (28, 29, 30).

Hipotermimin klinik olarak sınıflandırılması:

Hafif hipotermi(Mild hypothermia) (33°C-35°C): Ürpermeye ve solunum oranında artışa neden olmaktadır. Vücut bu duruma titreme, vazokonstrüksiyonda artış ve bazal metabolik hızda artışla yanıt vermektedir.

Orta hipotermi(Moderate hypothermia) (30°C-33°C): Bu durum titreme refleksinin kaybı ve bazal metabolik hızın azalması temeline dayanır. Vazokonstrüksiyon da genellikle görülmektedir (8).

Hafif ve orta hipotermilerin tedavileri kolay olup dikkatli bir klinik bakımla iyi sonuçlar alınmaktadır (31).

Ağır Hipotermi(Severe hypothermia) (<30°C): Bu durumda vücudun ısı kaybına karşı savunma kapasitesi artık kalmamıştır (8, 32). Özellikle 28°C'nin altı yaşamları nadiren bağdaşmaktadır (33).

Ağır hipoterminin tedavisi daha kompleks olup elde edilecek sonuçlar yoğun bir klinik bakıma bağlıdır (31).

Vücuttan ısı kaybı mekanizmaları:

Vücut sıcaklığı; ısının radyasyon, konveksiyon, kondüksiyon ve evaporasyon yolu ile kaybedilmesi sonucu düşmektedir (34, 35).

Radyasyon(%40-60): Vücutun en çok ısı kaybettiği yoldur. Vücudu çevreleyen atmosfer ile olan ısı alışverişidir. Dış çevre sıcaklığı azaldıkça ısı kaybı daha da artmaktadır (36). Normal oda sıcaklığında bir şahsın, total ısı kaybının yaklaşık yüzde 60'ı radyasyonla olur. Radyasyonla ısı kaybı, infrared ısı ışınlarıyla, bir çeşit elektromanyetik dalga ile olmaktadır. Mutlak sıfır sıcaklıkta olmayan bütün cisimler böyle ışınları yayarlar. İnsan vücudundan ışınlar her doğrultuda yayıldığı gibi, duvarlar ve öteki cisimlerden de ısı ışınları yayılır. Eğer vücut sıcaklığı çevre sıcaklığından daha yüksekse, vücuttan yayılan ısı miktarı vücuda yayılandan daha büyük olmaktadır (16).

Konveksiyon(%15): Hareket halindeki havanın, ısıyı bulunduğu yerden uzaklaştırmasıdır. Yani ısının vücuttan hava akımıyla kaybına konveksiyonla ısı kaybı denir. Bu yolda önce ısının havaya iletisi sonra da hava akımıyla uzaklaştırılması gerekir. Vücut etrafında deriye komşu hava ısındığı zaman yükseleceğinden vücutun etrafında daima küçük miktarda konveksiyon bulunur. Bu nedenle konforlu bir odada oturan bir kimse, büyük bir hava hareketi bulunmasa bile vücudundaki ısının %12'sini kondüksiyonla havaya verir, bu ısı daha sonra konveksiyonla vücuttan uzaklaştırılır (16).

Kondüksiyon(%3):Vücutun fiziksel olarak temas ettiği yüzeyle yaptığı ısı alışverişidir. Vücuttan daha soğuk olan bir ortamla temas edildiğinde ısı kaybedilmektedir (36).

Evaporasyon(%22):Vücuttan ısı kaybını sağlayan önemli mekanizmalardan birisi de terin buharlaşmasıdır. Terleme 37°C'nin üzerinde başlar. Vücuttan suyun buharlaşması sırasında buharlaşan suyun gramı başına 0.58 kalori ısı kaybedilir. Deriden ve akciğerlerden farkedilmeden buharlaşan su miktarı günde 600 ml'yi bulmaktadır. Bu sürekli olarak saatte 12-16 kalori ısı kaybına neden olmaktadır (16).

Hipotermiye predispoze olan faktörler:

Vücut, ihtiyacı için gerekli olan ısıyı oluşturamaz ya da oluşturduğu ısıyı koruyamazsa hipotermi meydana gelir. Çeşitli faktörler ısı oluşumuna ve oluşan ısının kaybına yol açarak hipotermiye ortama çıkmasına neden olmaktadır. Hipotermiye

ortaya çıkmasına predispoze olan faktörlerin başında; çevresel sıcaklığın düşük olması, yaş, fiziksel durum, alkol, ilaç kullanımı, akıl hastalığı, hipotiroidizm, hipoglisemi sosyo-ekonomik koşulların yetersizliği ve evsizlik gelmektedir (3, 7, 18, 28, 37, 38). Metabolik bozukluklar, infeksiyonlar ve santral sinir sistemi bozukluklarına sekonder olarak da hipotermi gelişebilmektedir (31). Hipotermiye neden olan nadir sebeplerden birisi de hipotalamusun ısı regülasyon merkezini etkileyen beyin tümörleridir (39).

Düşük çevresel sıcaklık:

Hipotermiden kaynaklı ölümlerde en çok neden düşük çevresel sıcaklığa maruz kalmaktır (40). Soğuk havalarda dışarıda spor yapmaktan hoşlananlarda örneğin dağcılar, denizciler, dalgıçlar gibi kimselerde risk oldukça fazladır (22, 41, 42).

Hava sıcaklığının 10°C'nin altına inmiş olması hassas olan kimselerde hipotermi meydana getirmeye yeterlidir. Ancak; vücudun soğuma hızını belirgin derecede artıran rüzgâr ve hava akımları gibi faktörler bu durumu daha da kötüleştirmektedir. Nemli ortamlar, özellikle elbiselerin ıslak olması buharlaşma yoluyla soğumaya yardımcı olur. Isı kaybı, kuru soğuk havaya nazaran suda çok daha fazladır. Vücut ısısı aynı derecedeki kuru soğuk havaya nazaran suda üç kat daha hızlı şekilde kaybedilir. Bu da suyun ısıyı kuru havaya nazaran çok daha hızlı iletmesine bağlıdır (18).

Yaş ve fiziksel durum:

Yaşlılar ve çocuklar bu grupta bulunmaktadır (8, 42). Hipotermi, yaşlılarda %32-80 oranında değişen mortaliteye sahip önemli bir medikal problemdir (37).

Yaşlıların zayıf kas kitlesine sahip olması ve hareket kısıtlılığı ısı üretimini azaltmakta, ince cilt altı yağ dokusu ısı yalıtımında eksiklik yaratmaktadır. Dejeneratif arteriyel hastalık sonucu oluşan serebral disfonksiyon, merkezi ısı regülasyonunun zayıflamasına neden olmakta bu da kişisel beslenme, ısınma ve genel sağlık konularında ilgisizliğe yol açmaktadır (3, 18). Britanya'da yılda yaklaşık 20.000, ABD'de 25.000, Kanada'da 8.000 hipotermiye bağlı ölüm olgularının yaşlılarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (25).

Bebeklerde hipotermi sıklıkla evde ve doğum sırasında meydana gelmektedir. Yaşamın ilk iki haftası en tehlikeli dönemdir. Bu dönemde ölüm oranı yüksektir (18). İnfantlarda vücut kitlesi küçük olup yüzey alanının kas kitlesine oranı fazla olduğu için ısı daha kolay kaybedilmektedir Bu da risk oluşturmaktadır (3).

Kadınlar ve şişman kimselerde cilt altı yağ dokusu daha kalın olduğundan bu kişiler soğuğa karşı daha iyi tolerans gösterirler (18).

Alkol:

Alkol, hipotermiye neden olan önemli bir faktördür (25, 43, 44). Alkolün periferik vazokonstriksiyon refleksini azaltıp ciltte vazodilatasyona neden olduğu, kas gevşemesi yaparak titremiyi inhibe ettiği böylece soğuğa maruz kalanlarda ısı kaybını arttırarak ölüme neden olduğu bilinmektedir (18, 45, 46). Alkol santral sinir sistemi depresyonu yaparak kognitif yetenekleri azalmakta, cesaret hissi vermekte böylece kişinin kendini koruyacak tedbirlerle ilgili muhakeme yeteneğini olumsuz yönde etkilemektedir (47, 48).

Özellikle dışarıda yaşayan orta yaşlı bireylerde hipotermi oluşumunda alkol önemli bir risk faktörü olarak sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (22).

İlaçlar:

Hipotermiye neden olan ilaçların başında opium alkaloidleri, sempatolitik antihipertansifler, genel anestezikler, organofosfatlar, fenotiazinler, sedatif hipnotikler ve beta blokerler gelmektedir (49).

Hipotiroidizm, Hipoglisemi:

Hipoglisemi, miksödem veya Addison Hastalığı ısı üretiminin azalmasına neden olan endokrin hastalıklardır. Hipoglisemi ve hipotroidizm vücut ısısında düşüklüğe neden olmakta alkolizm, sepsis ve bazı ilaçların kullanımı sonucunda meydana gelen vücut ısısındaki düşüklüğü daha fazla arttırarak hipotermiye neden olmaktadır.

Hipogliseminin oluşturduğu hipotermi, hipotalamustaki glukoz düşüklüğü sonucu ortaya çıkmaktadır (50). Plazma glukoz düzeyi 45 mg/dl'in altında olduğu zaman titreme hipotalamus tarafından inhibe edilmektedir (8).

Hipotiroidizm de soğuğa karşı bir risk faktörüdür. 70 yaş üstü kadınlarda daha sık görülmektedir. Çevre ısı normal olsa bile hipotiroidisi olan olgularda imipramin, klorpromazin, diazepam, barbitüratlar, fenotiyazinler ile alkolün birlikte kullanılması hipotermi oluşumunu hızlandıran zararlı etkilere neden olmaktadır (3).

Sosyo-ekonomik koşulların yetersizliği:

Çocuklarda ihmal ve açlık durumlarında hipotermi görülebilmektedir (3). Şiddetli açlık, anoreksiya nervosa veya malabsorbsiyon sendromları da vücuttaki kaynakları tüketerek ısı üretimini azaltmaktadır (8).

Alkol kullanımının ve/veya evsizlerin oranının fazla olması nedeniyle hipotermi büyük şehirlerin önemli problemlerinden birisidir. Tokyo Medical Center tarafından 1974'den 1983'e kadar yapılan 18.346 otopisinin incelendiği çalışmada, 157 vakanın hipotermi sonucu ölmüş olduğu, bunların büyük çoğunluğunun kırklı ve elli yaşlarında erkekler olduğu ve büyük kısmının alkolik ve/veya evsizlerin olduğu görülmüştür. Bu ölümlerin %84'ünün çevresel sıcaklığın 5°C'nin altında olduğu zamanlarda meydana geldiği özellikle Aralık, Ocak ve Şubat aylarında sık rastlandığı bu nedenle hipotermiyle ilişkili ölümlerde kış aylarının riskli dönem olduğu anlaşılmıştır (51, 52). Hipotermiden ölen vakaların kanlarında 2,5 mg/ml'dan fazla miktarda alkol bulunduğu, yapılan otopsilerde az bir kısmında alkolizme ait herhangi bir ipucu olmadığı büyük kısmında ise karaciğerlerinde, dolaşım sistemlerinde ve sindirim sistemlerinde bozukluklar olduğu muhtemelen alkole bağlı olan karaciğerdeki bu kronik lezyonların pek çok vakada bulunduğu görülmüştür (51).

Hipotermimin Fizyopatolojik Etkileri:

1) Kardiovasküler sistem üzerine etkileri:

Vücut ısısı düştüğü zaman kalpte meydana gelen en belirgin değişiklik nabız hızının azalmasıdır (18). Kardiyak output azalır, arteriyel kan basıncı düşer (19, 25). Kalpte myokard kontraktilesi ve iritabilitesi artar, iletim bozukluğu, atrial fibrilasyon, ventiküler ekstrasistoller görülmektedir. Hipotermi artıka aritmilerin progresyonu sinüs bradikardisinden atrifal fibrilasyona, ventriküler fibrilasyona ve asistoliye doğru bir seyir izlemektedir (22). İnatçı kardiyak aritmilerin hipotermide primer ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (53).

Atrial fibrilasyon tipik olarak 30°C'nin altında görülmektedir. Bu aritmi genellikle kişi ısıtıldığı zaman spontan olarak normal sinüs ritmine dönmektedir. Ağır hipotermide periferik nabız ve kan basıncı sık sık palpe edilemez hale gelir ve kalp atımı dakikada 15 veya 20 defa attığı zaman nabız tamamen kaybedilebilir (8).

28°C'nin altında asistol veya ventiküler fibrilasyon ile ölüm olabilir. EKG'de bradikardi, PR, QRS ve QT'de uzama ve tipik " *J dalgası* " gözlenir. Bu dalgalar QRS kompleksinin sonunda dev ekstra defleksiyon " *Osborn dalgası* " olarak izlenmektedir (54). 30 °C civarında ortaya çıkan bu dalgalar en sık hipotermide gözlenir (18, 54). 30°C'nin altında geniş J dalgaları görülmekte iken 30°C'nin üstünde J dalgaları genellikle küçülmektedir (55).

2) Solunum Sistemi üzerine etkileri:

Hipotermimin erken dönemlerinde solunum sıklığı yükselmekte bu da respiratuar alkalozu neden olmakta ağır hipotermide ise medulladaki solunum merkezleri giderek deprese olmakta bunun sonucunda da karbondioksit retansiyonu ve respiratuar asidoz ortaya çıkmaktadır. Pnömoni, hipotermide sık görülen öldürücü bir komplikasyondur. İleri dönemlerde atelektaziler de oluşabilmektedir. Siliyer reflekslerin kaybı sekresyonların birikimine, öksürük refleksinin kaybı ise aspirasyon pnömonisi insidansının yükselmesine neden olmaktadır. Lenfositlerin motilesi yavaşlamakta ve

endotoksinlere karşı direnç azalmaktadır. Bütün bunlar hipotermik bir hastada solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır (8). Soğğun bronş ve alveol epitelinde lezyonlara neden olabildiği bunun da bakterilerin invazyonuna yol açtığı böylece solunum sisteminde bronşit, bronkopnömoni gibi çeşitli komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir (18). Solunum 26-23°C civarında durmaktadır (8).

3) Santral sinir sistemi üzerine etkileri:

Vücut ısısının her bir °C'lik düşmesi ile beyin kan akımı %6-7 azalır. Bunun sonucunda ortaya farklı klinik bulgular çıkmaktadır. Önce doğal bir koruma mekanizması olan titreme, hafif düzeyde konfüzyon ve bitkinlik başlar. Bunlar hipotermimin ilk işaretleridir (8, 22). 35°C'nin altında periferik sinirlerin ileti hızları azalmaktadır. 34 °C veya bunun altındaki değerlerde retrograd amnezilerin olduğu belirtilmiştir. Amnezi geriye dönebilir. 32°C civarında beyin fonksiyonlarında bozulma, analjezi, şuur bulanıklığı, halüsinasyonlar ve reflekslerde zayıflama meydana gelir. 30°C'de soğuk anestezisi olmaktadır (18). Bunu disoryantasyonda artış, kısa süreli hafıza kaybı ve mantıklı düşünmede yetersizlik takip etmektedir. "Paradoksal undressing" olarak bilinen mantığa aykırı olarak giysilerini çıkarma durumunda ise kişi kendisinin ısındığını hisseder, çevre ısısının arttığına inanır ve soyunmaya başlar (8). Bu durum genellikle kişi vazokonstriksiyon refleksini kaybetmeye veya periferik vazokonstriksiyonda değişikliğin olmaya başladığı 29-30°C'de meydana gelir (8, 56). Bu duruma ateroskleroz ve kronik alkol kullanımı sıklıkla eşlik etmektedir (56). 29.4°C'nin altında hipotalamus ısı regülasyonu görevini kaybeder. 26-27°C'de kişi konuşulanları anlayamaz (18). Vücut ısısı 26-27°C'nin altına düştüğü zaman kişi komaya girer ve refleksler durur. Pupilde dilatasyon olur ve yanıt vermez hale gelir (8). Yapılan bazı deneylerde ağır hipotermimin soğğa hassas hayvanların santral sinir sisteminde kolaylıkla hasara neden olduğu görülmüştür (57).

4) Böbrek üzerine etkileri:

Böbrekler soğğa maruz kalmaya diürez ile reaksiyon verirler. Diürez sonucunda su ve nitrat kaybı olur. Diürez ve potasyum kaybı sonucu böbrek fonksiyonlarında bozukluk ve alkaloz gelişme eğilimi vardır. 33°C'nin altında ise idrar

azalmakta, vücut sıcaklığı düştükçe özellikle yaşlılarda oligüri ve azotemi meydana gelmektedir (18). İdrarda yüksek miktarda aseton bulunması da hipotermi tanısında anlamlı bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (58).

5) Gastrointestinal sistem üzerine etkileri:

Hipotermide barsak motilitesi azalmaktadır. Ağır hipotermide sık sık ileus tablosu bulunmakta, abdominal kaslarda rijidite meydana gelmektedir (8). Mide mukozasında kanamalar, erozyonlar, Wischnevsky ülserleri görülebilmektedir. Bu ülserlerin mukozadaki mikrosirkülasyon değişikliği ile histamin ve serotonin gibi vazoaaktif aminlerin açığa çıkmasıyla oluştuğu bilinmektedir (18).

Karaciğerin detoksifikasyon ve konjugasyon aktiviteleri yavaşlamakta böylece ilaçların dolaşım sisteminde uzun süre kalmasına neden olmaktadır. Bir kısmında hiperamilazemi görülebilmektedir. Hipotermide akut pankreatit de görülebilmekte bununla oksidatif stress sonucu olduğu düşünülmektedir (59). Hiperbilirubinemi, aminotransferaz yüksekliği ve kan üre düzeylerinde artış görülebilir (60).

6) Metabolik değişiklikler:

Metabolik hız vücut sıcaklığında her bir °C düşme için %7-8 oranında azalmaktadır. Hücrelerin metabolik faaliyeti yavaşlayarak doku içinde kan akımı azalmakta, plazma ekstrasellüler aralıklara sızmakta bunun sonucunda hemokonsantrasyon oluşmaktadır. Hemokonsantrasyon sonucunda dolaşım direnci artmakta böylece tromboz ortaya çıkmaktadır. Hemoglobin ayrışım eğrisi sola doğru kaymakta oksijenin eritrositlere bağlanması artmakta bu nedenle metabolik asidoz ortaya çıkmaktadır. (18).

7) Endokrin Değişiklikler:

Hipotermide, endokrin bezlerin birçoğu aktive olur. Plazma kortizol seviyeleri yükselir. İdrarla kortizol atılımı artar. Bebeklerde tiroid stimulan hormonun plazma konsantrasyonlarında yükselme tespit edilmiştir. Bu bulgu hipotermiinin bebeklerin

tiroid fonksiyonları üzerinde önemli etkilerinin olduğunu göstermiştir. Ancak yetişkinlerde böyle bir etki görülememiştir. Soğuk stresinde adrenal medulla aktivasyonu sonucu katekolamin indeksinde artma, idrarla epinefrin ve norepinefrin sekresyonunda artış meydana gelir (18, 61). Üriner katekolamin düzeylerinin artışı hipotermi sonucu ölümlerde iyi bir kanıt olarak değerlendirilmektedir (62).

8) Hematolojik Değişiklikler:

Hematokrit yükselmesi ve plazmanın ekstrasvasküler alana geçmesi ile kanın vizkozitesi artar. Isı düşmesine paralel olarak trombositlerin karaciğer ve dalakta sekestrasyonu sonucu trombositopeni gelişir.

Yapılan çalışmalarda tromboxan B2 düzeyi ile cilt ısısının arasında önemli pozitif korelasyon olduğu trombositler tarafından üretilen tromboxan B2'nin ısıya bağımlı olduğu ve soğuyan cildin reversibl trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (63)

Lokal Donmalar:

a) Lokal Donmaların Fizyopatolojisi:

Doku sıcaklığı 15°C'nin altına düştüğü zaman hücresel değişiklikler başlamaktadır Sıcaklık düştükçe ekstraselüler alanlarda buz kristalleri gelişmektedir. Böylece ekstraselüler alanda kolloid osmotik basınç artarak intraselüler sıvının interselüler aralığa kaçmasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda hücrede dehidratasyon ve hücre membranında dejenerasyon oluşmaktadır (36). Kan damarlarının regülasyonunda çok önemli olan endotel hücrelerinin fizyolojik ve biyokimyasal dinamiklerini değiştirmekte ve vasomotor tonusu etkilemekte, oluşan kapiller endotelial hasar nedeniyle kan akımı bozulmaktadır. Bu nedenle donmadaki doku hasarının çoğu damar hasarına bağlıdır (36, 64). Hava sıcaklığının -25°C ve -35°C dereceleri arasına düşmesi soğuk hasarının prevalansını da yükseltmektedir (65).

İnsan vücudunda donmaya en hassas olan organlar burun, kulaklar, eller ve

ayaklardır (16, 66, 67). Donmaya başlayan organlarda geçici bir ağrı ve sonra uyuşma meydana gelir. Bu nedenle şahıslar organlarının donmuş olduğunun farkına varamazlar (66).

b) Lokal Donmaların Sınıflandırılması:

1. Don karıncalanması (Frostnip): Soğuk yaralanmalarının en hafif formudur (34). Etkilenen kısımlar soluk görünümündedir.

2. Soğuğa bağlı şişme (Chilblain): Özellikle cilt damarlarındaki venüllerde trombotik mikroanjiyopati sonucu oluşan reveresibl değişikliklerdir (68). Don karıncalanmasından daha ağır bir form olup dondurucu olmayan, nemli koşullara maruz kalma sonucu meydana gelmektedir (34). Histopatolojisinde perivasküler lenfosit infiltrasyonu ile üst ve alt dermal pleksuslarda ve subkutanöz yağ dokusunda endotelyal şişkinlik görülmektedir (69).

En sık ellerde, ayaklarda ve kulaklarda görülür. Kızarıklık, şişme ve bazen de deride soyulmalar olabilir (36).

3. Gangrenleşen ayak (Trench foot): Ayaklardaki sempatik sinirlerin ve kan damarlarının hasarı sonucu oluşmaktadır (34). Derinin donmadan, nemli soğuğa uzun süre maruz kalması sonucu meydana gelmektedir (36). Özellikle uzun süre ayakları ıslak kalmış fakat donmamış olan askerlerde, deniz kazasından sağ olarak kurtulanlarda ve balıkçılarda sık görülmektedir (34). Deri soluk ve benekli görünümündedir. Ayaklarda karıncalanma ve uyuşma olmaktadır. Ödem ve büller gelişebilmekte, beslenmesi bozulduğunda gangrenleşme başlamaktadır (36).

4. Don ısırması (Frostbite): Soğuğun ciltten daha uzaklara yayılması sonucu oluşan ağır bir durumdur (68). Patogenezi ise dokunun donması, hipoksi ve inflamatuvar mediatörlerin salınımıyla ilgilidir (70). Kriyofibrinojen presipitasyonun da, don ısırmasının oluşumunda önemli rolü olduğu belirtilmektedir (18). Bu hastalar sık sık kendisini kasları, tendonları ve kemikleri bile etkileyebilen değişik hasarlarla birlikte göstermektedir (34, 71, 72). Etiyolojisi genellikle alkol kullanımı ve psikiyatrik

hastalıklarla ilişkilidir (70). En yüksek riskli grup psikiyatrik hastalığı olanlar, intoksikasyon durumları veya yeterli koruyucu elbiseleri olmadan çevresel soğuga maruz kalanlardır (9). Vücudun soğukla temas eden herhangi bir yerinde olabilir (36). Dokular benekli ve siyanotik, cilt kuru, siyah görünümündedir. Don ısırması çoğunlukla küçük olmasına ve hayatı tehdit etmemesine rağmen kan damarlarında oluşan buz kristalleri kapiller kan akımının durmasına neden olmakta bu da irreversibl, zararlı doku hasarına yol açmaktadır (9, 16, 41, 73, 74).

Hipotermide adli tıbbi yaklaşım:

Ölüm her canlının karşılaştığı bir olaydır. Önemli olan ölüm olarak adlandırılan biyolojik olaydan sonra cesedin incelenmesi, kişinin ölüm şekli ve sebebine yönelik yapılacak çalışmalardır. Bu çalışmaların amacı elde edilecek kanıtlarla suçun maddi ögesini aydınlatmak ve gerçeği ortaya çıkarmaktır. Adli tıbbi ilgilendiren ölümlerde yapılacak olan çalışmaların en önemlileri ölü muayenesi ve otopsi işlemleridir. Bu işlemler 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu'nun(CMK) 86, 87, 88 ve 89. maddelerine göre yapılmaktadır. CMK'nun 86. maddesinde ölünün adli muayenesinde tıbbi belirtiler, ölüm zamanı ve ölüm nedenini belirlemek için tüm bulguların saptanacağı, bu muayenenin Cumhuriyet savcısının huzurunda ve bir hekim görevlendirilerek yapılacağı, CMK'nun 87. maddesinde otopsinin, Cumhuriyet savcısının huzurunda biri adli tıp, diğeri patoloji uzmanı veya diğeri dallardan birisinin mensubu veya biri pratisyen iki hekim tarafından yapılması gerektiği, zorunluluk bulunduğu otopsi işleminin bir hekim tarafından yapılabileceği, otopsinin cesedin durumu olarak verildiği takdirde mutlaka baş, göğüs ve karnın açılmasını gerektirdiği, CMK'nun 88. maddesinde yenidoğan cesedinin adli muayenesi veya otopsi ile ilgili yapılması gerekenler ve CMK'nun 89. maddesinde zehirlenme şüphesi olan hallerde organlardan parça alınırken, görünen şekli ile organın tahribatının tanımlanması gerektiği belirtilmekte bu işlemler yapılırken vücuttan kan alınmasında unutulmamalıdır. Bu kanun maddelerine göre ceset üzerinde travmatik, patolojik ve toksikolojik incelemelerin yapılmasının ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bu incelemeler sonucunda elde edilecek verilerin olayın aydınlatılmasında ve olayın ilk planda ortaya çıkmayan birçok boyutuna ışık tutacağı açıktır.

Bu bağlamda kuşkulu bir ölüm olayında yanıt aranan sorulara önemli oranda ışık tutmayı sağlayabilecek ölü muayenesi ve otopsi işlemleri bilimsel yaklaşımla adli tıp uzmanlarının katılımıyla gerçekleştirilmelidir (75, 76).

Hipotermide Dış Muayene Bulguları:

Hipotermide postmortem incelemede yapılması gereken ilk şey vücut ısısını saptamaktır. Vücut ısısını saptamakta kullanılan en sık yöntem rektal ısının ölçümüdür. Vücut ısısı tespit edildikten sonra ölü lekelerinin oluşup oluşmadığına bakılmalıdır. Hipotermi sonucu ölüm olgularında ölü lekeleri açık kırmızı renkte görülür (66). Bunun sebebi indirgenmiş haldeki oksihemoglobinin tutulmasıdır. Bundan başka ciltte koyu pembe, açık kırmızı veya kahverengimsi renkte dağılım gösteren alanlar bulunur (18). Bu alanlar genellikle kalça, dirsek ve diz gibi büyük eklemlerin dış yüzlerinde daha az sıklıkta ise falankslarda ve yüzde görülür (3, 18). Deride renk değişikliğinden başka veziküllerde bulunabilir. Bu veziküllerin patlaması sonucu kahverengi kırmızı renkte kurumuş lezyonlar görülebilir (18).

Hipotermide Otopsideki Histopatolojik Bulgular:

Beyindeki bulgular:

Hipotermide beyindeki nöronlarda sitoplazmik eozinofili, Nissl kaybı ve piknotik homojen nükleus oluşumu gibi çok çeşitli bulgular görülmektedir.

Alkol intoksikasyonunda beyinde ödem, konjesyon, hiperemi gibi nonspesifik bulgulara rastlanılmaktadır. Çok nadir vakalarda purpura serebri bulunabilmektedir. (10, 66).

Tiroid Bezindeki Bulgular:

Hipotermiden ölüm olgularında tiroide kolloid rezorbsiyonu, epitel dökülmesi, nekrotizan parotit görülebilmektedir.

Akciğerdeki Bulgular:

Hipotermide görülen pulmoner ödemin tanısal bir değeri olmadığı, kardiyak nedenli ölümlerde de görülebildiği bilinmektedir (77). Bunun haricinde intrapulmoner kanamalar bulunabilir. Hunter tarafından hipotermi olgularında yapılan çalışmalarda akciğer damarlarında yaygın perivasküler kanamalarla bazı alveollerin proteinli sıvı, eritrosit ve makrosit kitleleri ile dolu olduğu tespit edilmiştir. Hunter'a göre akciğerlerde tespit edilen bu bulgular hipotermi olgularındaki önemli patolojik bulgulardır (18).

Alkol intoksikasyonunda akciğerde otopsi bulguları nonspesifik olup akciğer ödemine akciğerde hiperemiye rastlanabilir (66).

Midedeki Bulgular:

Hipotermi olgularında bir çeşit akut gastrik erezyon tablosu olan Wischnewski ülserleri görülebilmektedir (78). Bu ülserler mide mukozasında kanın değişikliğe uğraması nedeniyle tabanı siyahımsı, kahverengimsi renkte görülen çok sayıda, makromorfolojik olarak çapları 0,1 santimetreden 0,4 santimetreye kadar değişebilen nitelikte lezyonlardır. Bu lezyonlar hipotermiyle ilişkili ölümlerin tanısında önemli bir bulgu olarak kabul edilmektedir (3, 4, 18).

Alkol intoksikasyonunda mide mukozasında kanamalar ve akut gastrit görülebilmektedir (10, 66).

Karaciğerdeki Bulgular:

Karaciğerin yağlı dejenerasyonu hipotermi nedeniyle ölümlerin tanısına katkıda bulunan bir bulgudur (5). Karaciğer hücrelerinde vakuol oluşumu ve nötral lipid birikiminin görülmesi hipotermi sonucu ölüm hakkında bilgi vermektedir. (18).

Alkol intoksikasyonunda otopside karaciğerde konjesyon, fokal nekrozlar, kronik alkolizm olgularında alkolik siroz tespit edilebilmektedir (79).

Böbrekteki bulgular:

Hipotermi olgularında böbrekler soluk görünümde olup akut tübüler nekroz bulguları, glomerüllerde lipid birikimi görülmüştür. Böbreküstü bezinde kortekste lipoid tükenmesi, medullada vakuoller ve nadir olarak da böbreküstü bezi kanaması görülmektedir (18).

Pankreastaki Bulgular:

Yapılan otopsilerde farklı etiyojisi olan çeşitli pankreas patolojileri görülebilmektedir (80, 81, 82, 83). Hipotermi nedeniyle ölüm olgularında yapılan otopsilerde pankreasta fokal kanamalar, yağ nekrozu ve vakuol oluşumu gibi pek çok morfolojik değişiklik tanımlanmıştır. Hipoterminin özellikle akut hemorajik pankreatit için bir risk faktörü olduğu belirtilmekle birlikte hipotermi olgularının yarısından daha az bir kısmında gösterilebilmiştir (18, 82, 84, 85). Otopsilerde pankreasdaki sert, sarı renkli alanların yağ nekrozu sonucu olduğu bunların lokal bazen de bütün organ boyunca pankreatitle birlikte bulunabildiği ve hatta komşu dokulara uzanabildiği görülmüştür (18). Yapılan bazı çalışmalarda pankreasın adenoid hücrelerinde bulunan vakuollerin hipotermiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (5).

Alkol intoksikasyonunda akut pankreatit görülebilmektedir (81, 82). Kronik pankreatit ise karakteristik olarak orta yaşlı erkekler ile alkol bağımlılarında sık görülür (86). Alkol, gelişmiş ülkelerde görülen akut ve kronik pankreatitlerin en sık sebebidir (81). Alkol, ABD'deki akut pankreatitlilerin yaklaşık üçte birinin ve ayrıca ABD ve diğer gelişmiş ülkelerdeki kronik pankreatitlilerin de %60-90'nın ana sebebidir (87).

İskelet kaslarındaki bulgular:

Hipotermi, kaslarda hemorajilere, kas fibrillerinde segmental nekroza ve sarkoplazmik değişimlere neden olmaktadır. Bu değişimler travmatik hasarlar hariç tutulduğu takdirde hipotermi sonucu ölümlerin tanısında spesifik bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (87). Özellikle ileopsoas kaslarındaki kanamalar hipotermiye bağlı ölüm olgularında nispeten spesifik bir bulgudur (18).

Perivasküler Hemorajiler:

Hipotermi olgularında farklı büyüklükteki kan damarlarında, eritrositlerde çökme ve perivasküler kanamalar bulunur (18). Bu kanamalar beyinde özellikle üçüncü ventrikülün duvarlarında olmakla birlikte çok da spesifik değildir. Özellikle serebrovasküler hastalık insidansı yüksek olanlarda sık olarak görülebilmektedir (3).

Hipotermik ölümlerde makroskopik ve histolojik bulgular adli açıdan yeterli olmadığından olayla ilgili deliller, klinik belirtiler ve otopsi bulguları birlikte değerlendirilmeli, birbirleriyle bağlantı gösterdikleri takdirde tanı konulabilmektedir. Tanıya ulaşmak amacıyla dikkatli bir post-mortem inceleme yapılmalı, histopatolojik ve toksikolojik analizler mutlaka yapılmalıdır (18).

Etil Alkol (Ethanol):

Berrak, renksiz ve uçucu olan ethanol "*alkol*" terimi ile anılır. Adli tıp açısından önem taşıyan alkol türü etil alkoldür (10). Etil alkol glikoz içeren hububat, meyve ve sütün fermentasyonu sonucu elde edilir. Tıpta kullanım alanı oldukça geniş olup keyif verici olarak da kullanıldığı için zehirlenmeye neden olmaktadır (88).

Etil alkol genellikle oral yoldan alınmaktadır. Çocuklarda yüksek ateşin düşürülmesi amacıyla cilde alkollü bezlerin uygulaması tehlikeli alkol intoksikasyonu tablosuna yol açabilmektedir (10).

Etil alkol gastrointestinal sistemden hızlı absorbe olur. İçkilerle alınan etil alkolün %20'si mideden %80'i ince barsaklardan emilir (89). Emildikten kısa süre sonra kanda yüksek seviyelere ulaşır (88). Eğer mide boş ise 30-60 dakika içinde etil alkol hızlı emilim nedeni ile kanda en yüksek seviyeye çıkar (90). Yağlı yiyecekler midenin boşalmasını geciktirir. Yüksek alkol konsantrasyonlu içkiler ise pilor spazmı ve gastrik atoni yaparak emilimi yavaşlatır (10). Kadınlarda vücut kütlesi ve vücut sıvısı daha küçük, gastrik mukozal alkol dehidrogenaz aktivitesi daha düşük olduğundan dolayı etil alkol düzeyi kanda daha hızlı yükselir (91). Alkoliklerde gastrik mukozal alkol dehidrogenaz aktivitesi düşük olduğundan biyoyararlanımı etkilemektedir (92).

Kan ve çeşitli organlardaki alkol konsantrasyonu arasında bir denge oluşuncaya kadar absorpsiyon devam eder. Dolaşımdaki alkolün atılması absorpsiyon süresinden daha uzun sürmektedir. Alkolün hızlı absorpsiyonu ve yavaş eliminasyonu arasındaki bu fark kandaki alkol seviyesinin tayininde önemli bir faktördür. Bu sayede kandaki alkol seviyesi uzun süre sabit kalmakta ve alkolün etkileri bu süre içinde devam etmektedir (88).

Dokular içerdikleri su miktarıyla doğru orantılı olarak alkol tuttuklarından kemik ve yağ dokusundaki alkol konsantrasyonu çok düşüktür. Bu nedenle kadınlarda aynı ağırlıktaki erkeğe göre aynı miktarda alkol alan kadında kan alkol konsantrasyonu daha yüksek olmaktadır (10).

Etil alkolün insanlardaki olumsuz biyolojik etkileri bütün organ ve sistemleri ilgilendirdiğinden, tüketilmesi önemli sağlık problemlerine neden olmaktadır (93, 94). Alkol alanlarda öncelikle kortikal fonksiyonlar etkilendiğinden psişik inhibisyonlar ortadan kalkar (89, 95). Bunu muhakeme ve karar verme yeteneğinin kayboluşu izler, psikomotor koordinasyon kabiliyeti bozulur. Dikkat azalır ve reflekslerin aktivite hızı düşer. Hafıza kusurları gelişir. Kanda alkol düzeyindeki artışa paralel olarak oryantasyon bozukluğu daha sonra stupor, ataksi, kaslarda koordinasyon bozukluğu, koma ve ölüm meydana gelir (89, 90, 96).

Alınan alkolün konsantrasyonu ne olursa olsun genellikle alkol, alımından 60-90 dakika sonra emilim tamamlanmakta emilime uğrayan alkolün %90'ı karaciğerde, alkol dehidrogenaz enziminin etkisiyle oksidasyona uğramakta, %10'dan az bir kısmı solunum, hava ve ter yoluyla değişime uğramadan atılmaktadır. İdrarla atılan miktar ise oldukça azdır(%0.48) (89).

Alkolün oksidasyonu ile ilgili esas enzim alkol dehidrogenazdır. Diğer bir önemli metabolik yol “ *Mikrozomal Ethanol Oksitleme Sistemi* ” dir. (MEOS) (93). Bu enzim sistemi karaciğer hücrelerinin düz endoplazmik retikulumunda bulunur. Enzimin etkisiyle, alkol dehidrogenaz reaksiyonunda olduğu gibi, asetaldehit oluşur (89). Hücrenin temel fonksiyonları üzerindeki toksik etkilere neden olan etanol ve asetaldehitdir (93). Alınan alkolün %2 kadar bir kısmı ise katalaz tarafından oksitlenir.

Oluşan ürün yine asetaldehitdir. Her üç metabolizma yolunda oluşan asetaldehit, aldehit dehidrogenaz (aldehyde: NADP oksidoredüktase) enziminin etkisiyle asetata dönüşür.

Alkol alımından sonra yukarıda açıklanan metabolizma yollarıyla kan alkol düzeyi azalmaya başlar. Gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalar 30-60 dk içerisinde %35 alkol içeren bir içkiden 150-360 ml alınmasıyla içmenin bitiminden 8-35 dk sonra alkolün en yüksek kan düzeyine erişeceğini göstermiştir. İçimden bir saat sonra ise alkolün %90'ının emildiği saptanmıştır. Alkol emiliminden on dakika sonra beyin, böbrek ve karaciğer parankim hücreleriyle kan arasında konsantrasyon bakımından bir dengeleşme oluşur (89).

Etil alkol intoksikasyonunda ölüme yol açan esas madde asetaldehit'tir. Akut etil alkol intoksikasyonu sonucu letal doza bağlı ölümlerde solunum veya myokard depresyonu, hipotermi, ketoasidoz ve hipoglisemik konvülsiyonlar rol oynayan mekanizmalardır.

Alkol intoksikasyonu olduğu düşünülen bir olguda tanı, ancak olay yeri incelemesi, otopsi işlemi ve laboratuvar incelemeleri sonucunda elde edilen tüm bulguların değerlendirilmesiyle yapılır. Vücuttan mutlaka kan alınmalı, cesette kan bulunamadığı hallerde idrar ve iç organlardan doku alkol seviyesi tayin edilmelidir (66).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hayvanlar:

Bu çalışmamızda Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı bünyesindeki deneysel hayvan laboratuvarından temin edilen ve ağırlıkları 200-215 gram arasında değişen toplam 66 adet Albino Wistar erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuvarında normal oda sıcaklığında (22 °C) barındırıldı ve beslendi. Çalışmalarımızın tüm aşamaları Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu Başkanlığının 26.04.2007 tarih ve 59 sayılı yazısı ile etik kurallara uygun olduğu onaylanmıştır.

Kimyasal Maddeler:

Çalışmamızda kullanılan etanol Biyokimya Anabilim Dalından ve tiopental sodyum (PentalSodyum 1 gr flakon) İ.E. Ulagay, İstanbul'dan temin edildi.

İlaç Uygulanışı:

Çalışmamızda toplam 11 grup (n:6) sıçan kullanıldı. Deneyimizdeki 4 (n:6) sıçan grubuna deney protokolünden önce 0,5 gr/kg %20' lik düşük doz ethanol oral yoldan gavaş yardımıyla uygulandı. Ayrıca diğer 4 sıçan grubuna (n:6) 2 gr/kg %20' lik yüksek doz ethanol oral yoldan gavaş yardımıyla uygulandı. Kalan 3 sıçan grubu pozitif ve negatif kontrol grubu olarak belirlenerek hiçbir ilaç uygulaması yapılmadı. Deney protokolü sonunda tüm grup sıçanlar yüksek doz tiopental sodyum (50 mg/kg) uygulanarak öldürüldü.

Sıçanlarda Oluşturulan Soğuk Stres Modeli:

Sıçanlar toplam 6'şar hayvandan 11 gruba ayrıldı. Soğuk stres modeli oluşturulmadan önce 1., 2., 8. ve 10. sıçan gruplarına düşük doz 0.5 gr/kg %20'lik ethanol oral yoldan gavaş yardımıyla uygulandı. 3., 4., 9. ve 11. sıçan gruplarına yüksek doz 2 gr/kg %20'lik ethanol oral yoldan gavaş yardımıyla uygulandı (97, 98). 5., 6., 7.

sıçan gruplarına herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadı. İlaç uygulamasından hemen sonra 1., 3. ve 5. sıçan grupları kafesler içinde 10 °C'de 6 saat bekletilerek şiddetli hipotermi modeli oluşturuldu (99). 6. saat sonunda bu gruplarda bulunan sıçanlar yüksek doz tiopental sodyum (50 mg/kg) ile ötanazi uygulanarak öldürüldü. İnternal organları disseke edilerek %10'luk formaline konularak Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. 2., 4., ve 6. sıçan grupları ise 10 °C'de yarım saat bekletildiler (99). Yarım saat sonunda bu gruplarda bulunan sıçanlar yüksek doz tiopental sodyum (50 mg/kg) ile ötanazi uygulanarak öldürüldü. İnternal organları disseke edilerek %10'luk formaline konularak Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. 7. sıçan grubu ise intakt sıçan grubu olup hiçbir şekilde ilaç uygulaması ve soğuğa maruz bırakılmamış olup negatif kontrol grubu olarak yüksek doz tiopental sodyum (50 mg/kg) ile ötanazi uygulanarak öldürüldü. İnternal organları disseke edilerek %10'luk formaline konularak Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. 8. ve 9. sıçan grupları 1., 3. ve 5. gruplarla birlikte internal organları disseke edilerek % 10'luk formaline konularak Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. 10. ve 11. sıçan grupları 2., 4. ve 6. gruplarla birlikte internal organları disseke edilerek %10'luk formaline konularak Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarına gönderildi. Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında %10'luk tamponlanmış formaldehit içinde 24 saat tespit edildi. Daha sonra doku örnekleri sırasıyla alkol ve ksilol solüsyonlarıyla muamele edildi. Parafin bloklar içine gömülüp 5 mikron kalınlığında kesitler alınarak hematoksilen-eozin (HE) ile boyandı ve mikroskopik incelemeye alındı.

İstatistiksel Analiz:

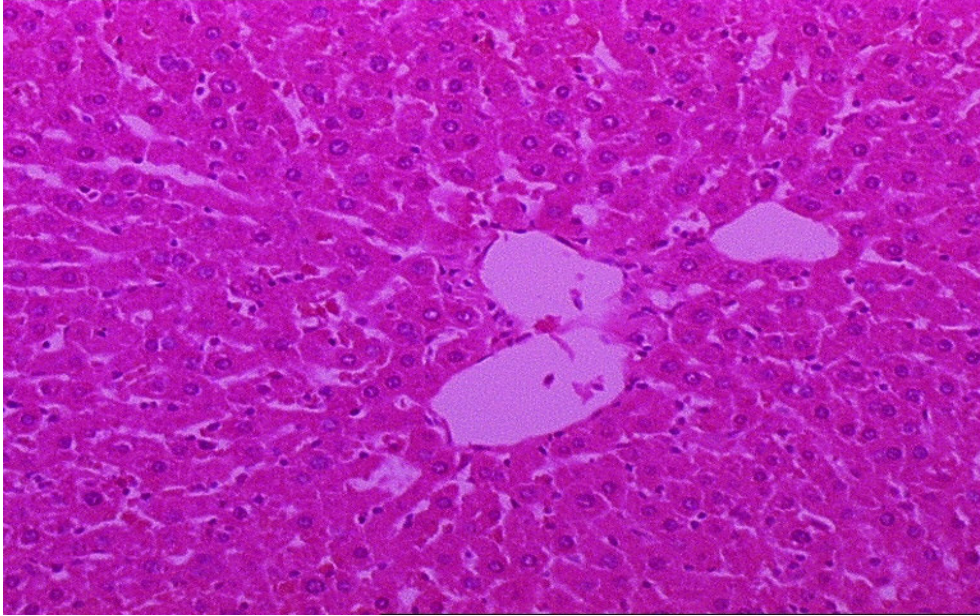
İkili karşılaştırmalar “Least Significant Difference” testi ile yapıldı. İstatistiksel karşılaştırmalarda $P < 0.05$ anlamlı sınır kabul edildi.

BULGULAR

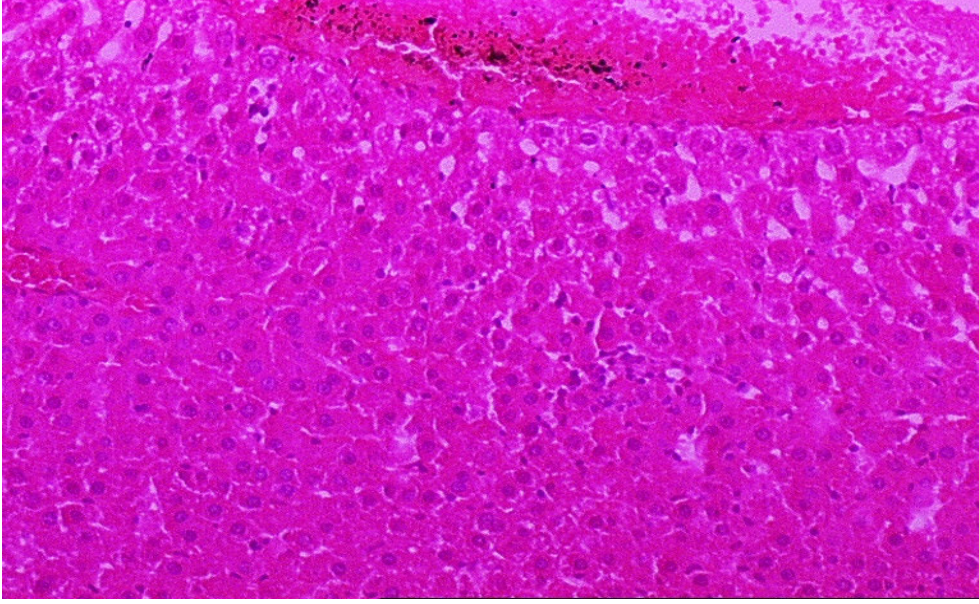
Bulguların Histopatolojik Değerlendirilmesi:

Karaciğer dokusuna ait preparatlar hepatik hasar yönünden Mc Lain ve ark.'nın kriterlerine göre histolojik olarak skorlanmıştır (100). Buna göre; 0: normal, 1: Hafif sellüler bozukluk, 2: Bazı hücrelerde sellüler değişiklik ve vakuoller veya balon dejenerasyonu gösteren hücreler, 3: Seyrek olarak santral ven yakınında nekroz, 4: Santral ven yakınında birçok nekrotik bölgeler, 5: Santral vene yakın sık nekrotik bölgeler(yaygın sentrilobüler nekroz) olarak değerlendirilmiştir.

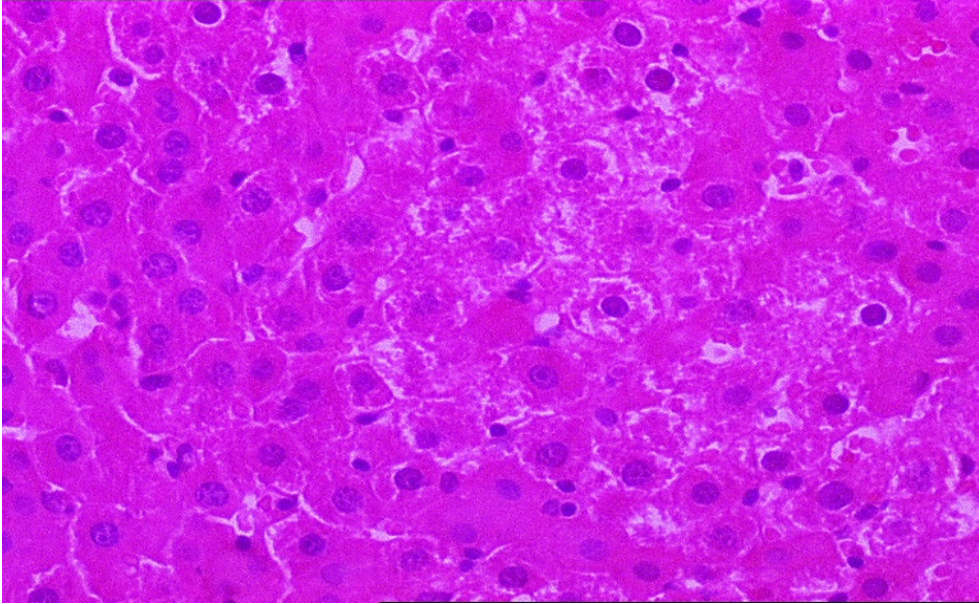
Karaciğer dokusuna ait histopatolojik resimler:



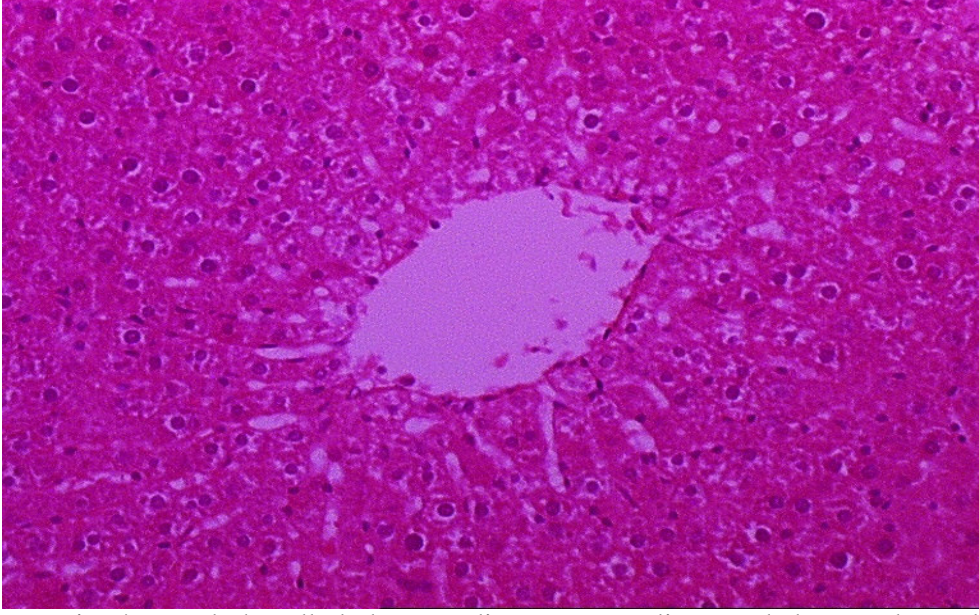
Resim 1. Kontrol Gurubuna Ait Normal Görünümde Karaciğer Dokusu (Skor 0)



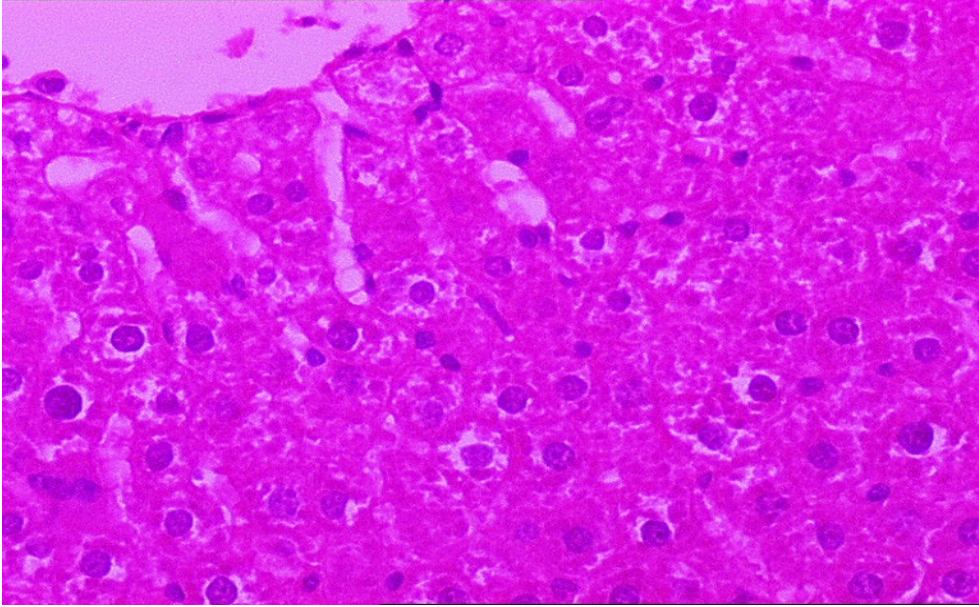
Resim 2. Hepatosit diziliminde hafif bozulma ve santral vende konjesyon(skor1)



Resim 3. Hafif hipotermi ve ağır hipotermi gruplarında bazı hepatositlerde vakuoller dejenerasyon (skor 2)



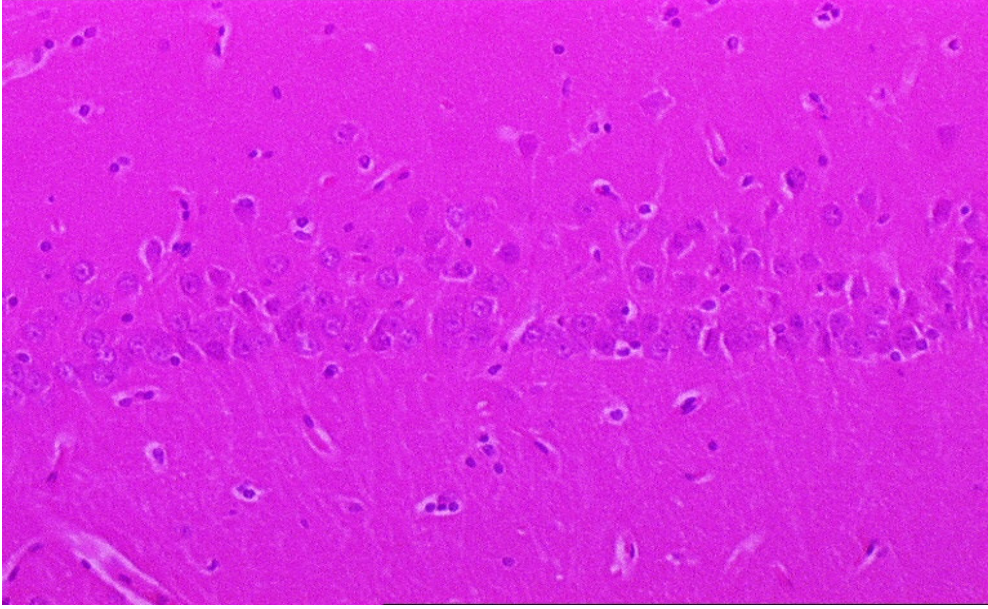
Resim 4. Düşük doz alkole kısa süreli ve uzun süreli maruz kalan gruplar, yüksek doz alkole kısa süreli maruz kalan grup, hafif hipotermili düşük doz alkollü grup ve ağır hipotermili düşük doz alkollü gruplarda santral ven etrafında seyrek nekrotik bölgeler (skor3)



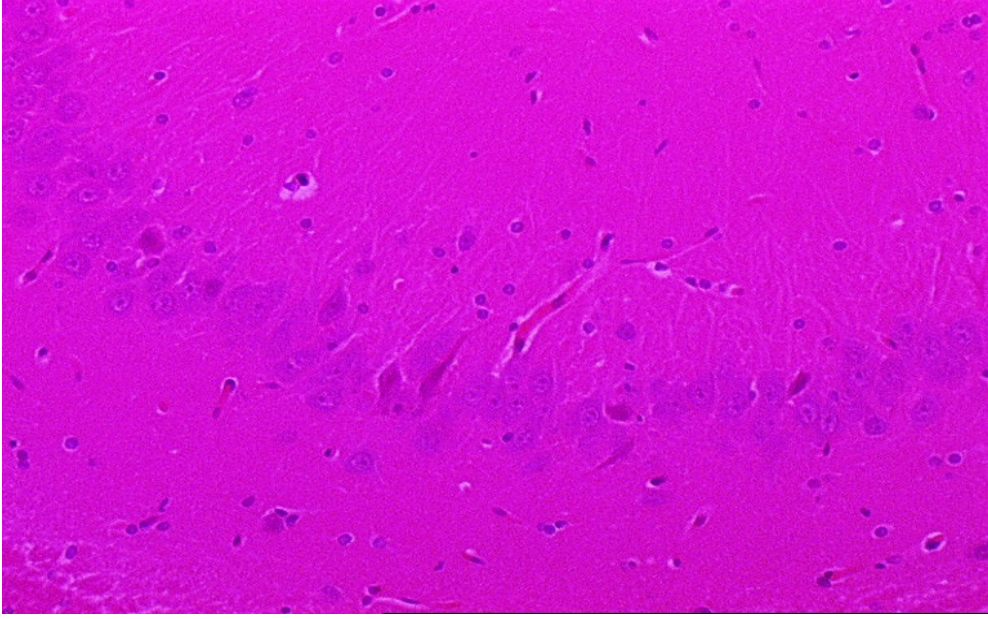
Resim 5. Yüksek doz alkole uzun süreli maruz kalan grup, hafif hipotermili yüksek doz alkole maruz kalan grup ve ağır hipotermili yüksek doz alkole maruz kalan grupta görülen santral ven yakınındaki birçok nekrotik bölge (skor4)

Beyin dokusuna ait histopatolojik resimler

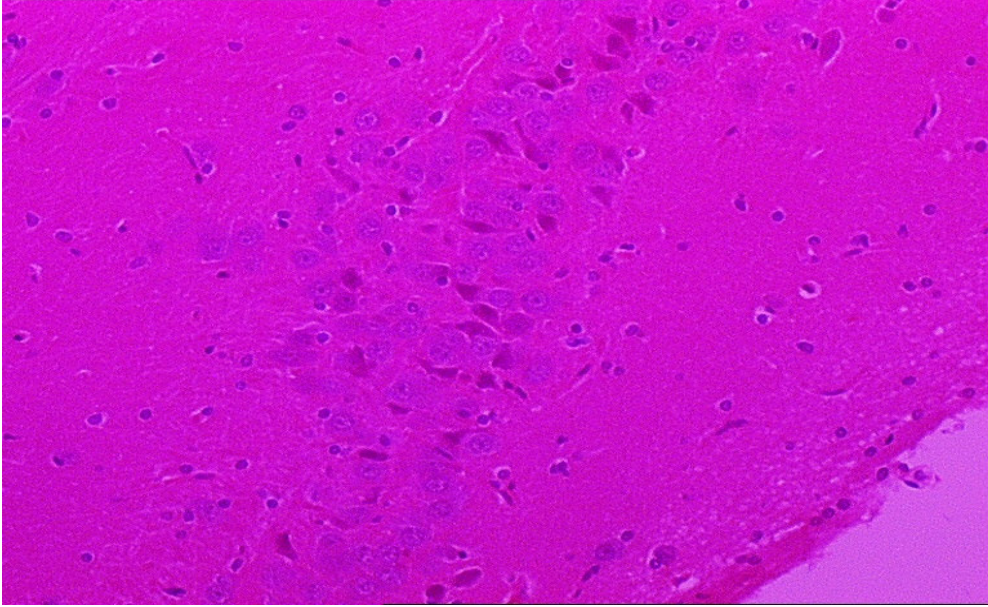
Fazlı Erdoğan ve ark.'nın kriterlerine göre histolojik olarak skorlanmıştır (101). Buna göre nöronal hasar stoplazmik eozinofili, Nissl kaybı, piknotik homojen nukleus bulunuşuyla değerlendirilmiştir. Nöronal hasara 0-3 arasında skor verilmiştir. Nöronal hasar yok ise skor 0, hasarlı nöronlar %10'dan az ise skor 1, hasarlı nöronlar %10-50 arasında ise skor 2, hasarlı nöronlar %50'den fazla ise skor 3 olarak değerlendirilmiştir.



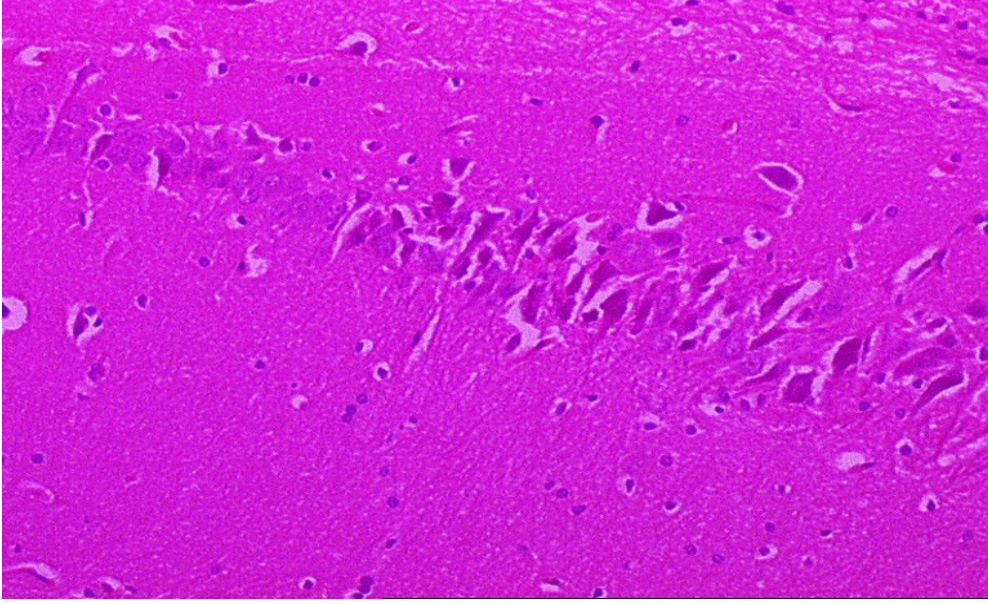
Resim 6. Nöronal hasar yok (skor 0)



Resim 7. Hasarlı nöronlar %10'dan az (skor 1)



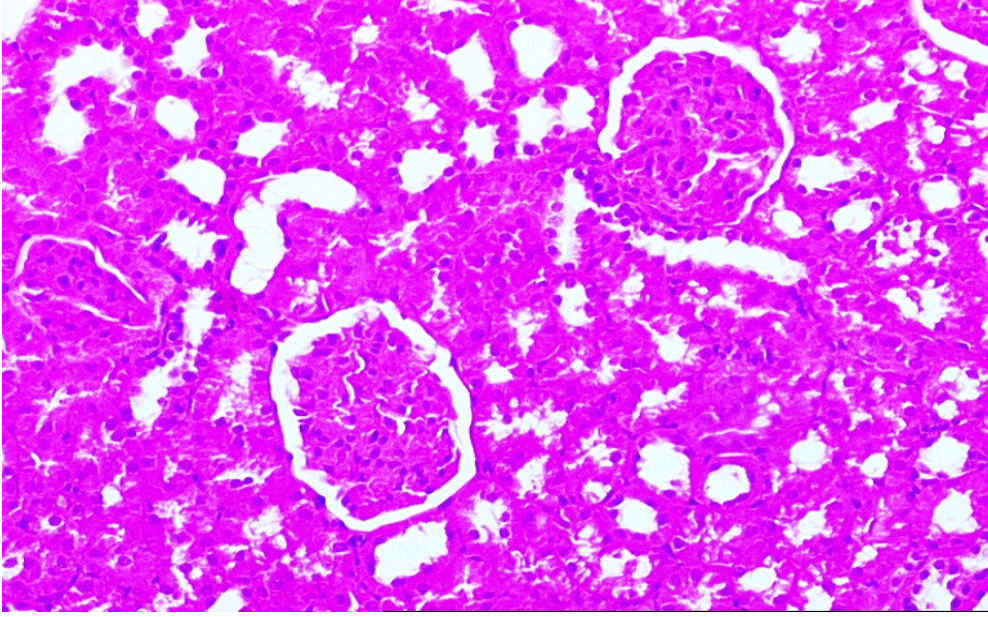
Resim 8. Yüksek doz alkole kısa süreli ve uzun süreli maruz kalan gruplar, hafif hipotermili yüksek doz alkole maruz kalan gruptaki hasarlı nöronların %10-50 arasında olduğu görüldü (skor 2)



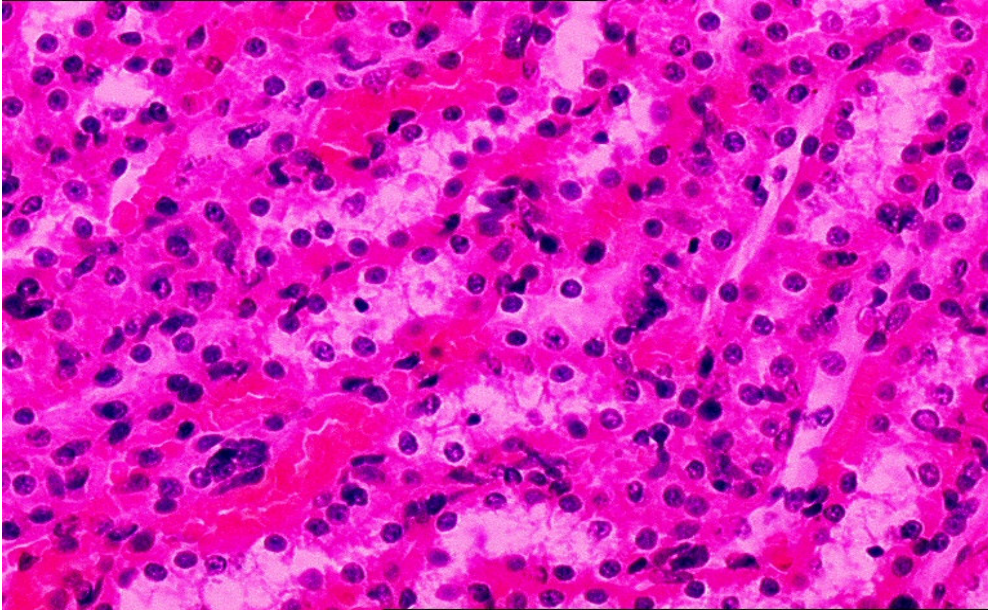
Resim 9. Ağır hipotermili yüksek doz alkole maruz kalan grupta hasarlı nöronların %50'den fazla olduğu görüldü (skor 3)

Böbrek dokusuna ait histopatolojik resimler:

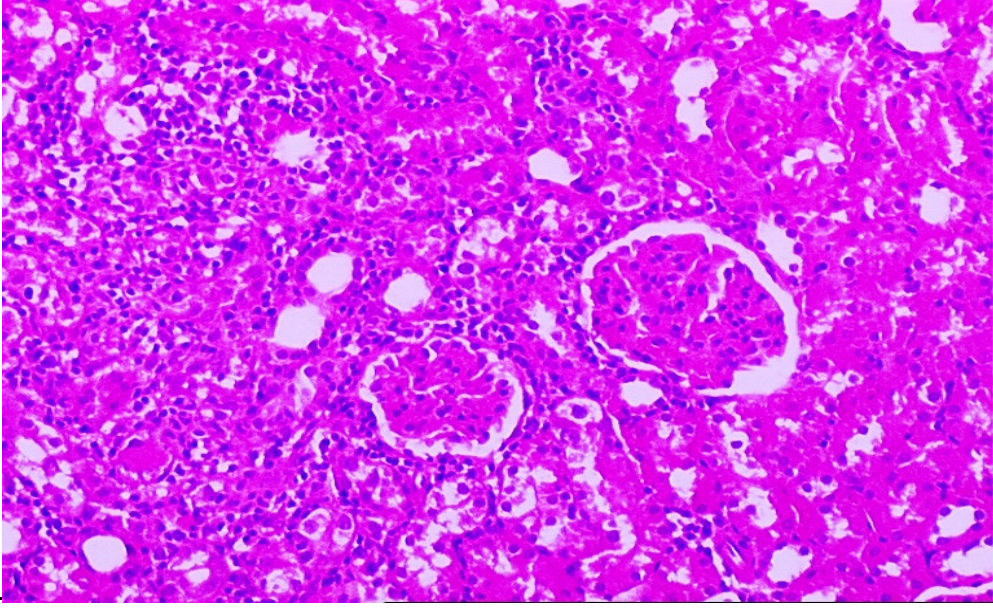
Bayar ve ark.'nın metoduyla histopatolojik olarak skorlanmıştır (102). 0: patoloji yok, 1: Hafif derecede hasar, glomerüllerde mezenjial proliferasyon, intersitisyumda damar konjesyonu, 2: Orta derecede hasar, bazal membranda kalınlaşma, tübüllerde madde birikimi, İnterstitiyumda nefrit, 3: Ağır derecede hasar, hücresel yapılarda yağlı dejenerasyon, bazal membranda kalıcı değişiklikler.



Resim 10. Normal böbrek dokusu (skor 0)



Resim 11. Hafif hipotermi grubunda interstisyumda konjesyon (skor 1)



Resim 12. Ağır hipotermi, düşük doz alkole kısa süreli ve uzun süreli maruz kalan gruplar, yüksek doz alkole kısa süreli ve uzun süreli maruz kalan gruplar, hafif hipotermili düşük doz ve yüksek doz alkole maruz kalan gruplar, ağır hipotermili düşük doz alkol ve ağır hipotermili yüksek doz alkole maruz kalan gruplarda interstisyumda iltihabi hücre infiltrasyonu, tubulustlarda eozinofilik materyal birikimi (skor 2)

Tablo 1. Hipotermi ve alkole maruz bırakılan deneklerin karaciğer, beyin ve böbreklerinden elde edilen patolojik skorları

Gruplar	Açıklama	Karaciğer Skoru	Beyin Skoru	Böbrek Skoru
Kontrol Grubu	Oda Sıcaklığında ve Herhangi Bir İndüksiyon Ajanı Uygulanmayan Grup	0	0	0
Hafif Hipotermi	10 Derecede, 30 Dakika Süre ile Soğuğa Maruziyet	2	1	1
Ağır Hipotermi	10 Derecede, 6 Saat Süre ile Soğuğa Maruziyet	2	1	2
Düşük Doz Alkole Kısa Süreli Maruziyet	Oda Sıcaklığında, 0.5 Gr./Kg. Alkole 30 Dakika Süre ile Maruziyet	3	1	2
Düşük Doz Alkole Uzun Süreli Maruziyet	Oda Sıcaklığında, 0.5 Gr./Kg. Alkole 6 Saat Süre İle Maruziyet	3	1	2
Yüksek Doz Alkole Kısa Süreli Maruziyet	Oda Sıcaklığında, 2 Gr./Kg. Alkole, 30 Dakika Süre ile Maruziyet	3	2	2
Yüksek Doz Alkole Uzun Süreli Maruziyet	Oda Sıcaklığında, 2 Gr./Kg. Alkole, 6 Saat Süre İle Maruziyet	4	2	2
Hafif Hipotermili, Düşük Doz Alkol	10 Derecede, 30 Dakika Süre İle 0.5 Gr./Kg. Alkole Maruziyet	3	1	2
Hafif Hipotermili, Yüksek Doz Alkol	10 Derecede, 30 Dakika Süre ile 2 Gr./Kg. Alkole Maruziyet	4	2	2
Ağır Hipotermili, Düşük Doz Alkol	10 Derecede, 6 Saat Süre ile 0.5 Gr./Kg. Alkole Maruziyet	3	3	1
Ağır Hipotermili, Yüksek Doz Alkol	10 Derecede, 6 Saat Süre ile 2 Gr./Kg. Alkole Maruziyet	4	3	2

Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi:

Bu çalışmada hipotermi ve alkole maruz bırakılan deneklerin karaciğer, beyin ve böbreklerinden elde edilen patolojik skorlar yukarıdaki Tablo 1.'de sunulmuştur. Yapılan histopatolojik incelemelerin yapılan istatistiksel değerlendirmelerinde hem hipotermi hem de alkolün kontrol grubuna kıyasla karaciğer, beyin ve böbrek dokusu hasarı üzerine anlamlı ölçüde etkili olduğu kanaatine varıldı. ($p>0.05$; Least significant difference test)

Hafif hipotermi grubu ile ağır hipotermiye maruz bırakılan deney gruplarının karaciğerlerinden elde edilen kesitlerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucu her iki grupta ortaya çıkan hasarın istatistiksel olarak birbirinden farksız olduğu görüldü. ($p>0.05$; Least significant difference test)

Yapılan histopatolojik değerlendirmede, düşük doz alkole kısa ve uzun süreli maruz bırakılan deney grupları arasında karaciğer hasarı açısından herhangi bir istatistiksel farka rastlanmadı. ($p>0.05$; Least significant difference test)

Yüksek doz alkole kısa ve uzun süreli maruz bırakılan deney grupları arasında oluşan doku hasarı açısından histopatolojik olarak fark gözlenmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$; Least significant difference test)

Hem hafif hem de ağır hipotermili gruplardaki deney hayvanlarının alkole maruz bırakılması sonucunda özellikle yüksek doz alkole maruziyetin karaciğer hasarını anlamlı ölçüde artırdığı gözlemlendi. ($p<0.001$; Least significant difference test)

Hem hafif hem de ağır hipotermili gruplardaki deney hayvanlarına düşük ve yüksek dozlarda alkol uygulanması sonucu doza bağlı olarak histopatolojik doku harabiyeti artmış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p>0.05$; Least significant difference test)

Hem düşük hem de yüksek doz alkol uygulanan deney gruplarında hipotermi süresinin artışı karaciğer üzerinde anlamlı bir histopatolojik değişikliğe yol açmadı.

($p>0.05$; Least significant difference test)

Hafif hipotermi grubu ile ağır hipotermiye maruz bırakılan deney gruplarının beyinlerinden elde edilen kesitlerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucu her iki grupta ortaya çıkan hasarın istatistiksel olarak birbirinden farksız olduğu görüldü. ($p>0.05$; Least significant difference test)

Beynin histopatolojik değerlendirmesinde, hem düşük hem de yüksek doz alkole kısa ve uzun süreli maruz bırakılan deney grupları arasında herhangi bir istatistiksel farka rastlanmadı. ($p>0.05$; Least significant difference test)

Düşük doz alkol uygulanan deneklerle, yüksek doz alkole maruz kalan deneklerin hem kısa hem de uzun dönemde beyin hasarını anlamlı ölçüde arttığı gözlemlendi. ($p<0.001$; Least significant difference test).

Hipotermi uygulanan gruplarda, hafif hipotermili deneklere düşük doz alkol uygulanması beyin hasarında artışa yol açmazken; ağır hipotermili grupta düşük doz alkol uygulamasının hasarı artırdığı görüldü. ($p<0.001$; Least significant difference test).

Hafif hipotermili grupta alkol dozunun artışı beyin hasarının artmasına yol açarken ($p<0.001$; Least significant difference test) ağır hipotermili grupta böyle bir artışa rastlanmadı ($p>0.05$; Least significant difference test).

Düşük doz alkol uygulanan deney grubunda hipotermi süresinin uzatılmasının beyin hasarında artışa neden olduğu belirlendi($p<0.001$; Least significant difference test).

Hafif hipotermi grubu ile ağır hipotermiye maruz bırakılan deney grupların böbreklerinden elde edilen kesitlerin histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucu her iki grupta ortaya çıkan hasarın istatistiksel olarak birbirinden farklı olduğu görüldü. ($p<0.05$; Least significant difference test)

Yapılan histopatolojik değerlendirmede, hem düşük hem de yüksek doz alkole kısa ve uzun süreli maruz bırakılan deney grupları arasında böbrek hasarı açısından herhangi bir istatistiksel farka rastlanmadı. ($p>0.05$; Least significant difference test)

Hem hafif hem de ağır hipotermili gruptaki deney hayvanlarının alkole maruz bırakılması sonucunda alkole maruziyetin böbrek hasarını etkilemediği gözlemlendi. ($p>0.05$; Least significant difference test)

Ağır hipotermili grupta yüksek doz alkol uygulamasının böbrek hasarını önemli ölçüde artırdığı gözlemlendi. ($p<0.001$; Least significant difference test).

TARTIŞMA

Adli Tıp alanındaki çalışmaların önemli bir kısmını adli ölü muayenesi ve otopsi işlemleri oluşturmakta bu işlemleri yaparken ölenin kimliğinin, ölüm zamanının ve ölüm sebebinin tespiti de oldukça önem arz etmektedir. Üç vücut boşluğunun açılması, organların incelenmesi ve örnek alınması olarak isimlendirdiğimiz otopsi işleminin vazgeçilmez bir ögesi de olay yeri ve olayın oluş biçimi ile ilgili bilgilere sahip olmaktır. Bu nedenle olay yerinin dikkatli bir şekilde incelenmesi sonucunda olayla ilgili ilk planda ortaya çıkmayan yeni veriler de elde edilebilmektedir. Bu açıdan otopsi işlemi öncesi olay yeri incelemesi sonucunda elde edilen verilerin postmortem inceleme sürecini ne derece yönlendirdiği ve otopsi işleminin sonucunun oluşturulmasında ne denli önemli bir rol oynadığı unutulmamalıdır (103). Olay yerinin incelenmesi sürecinde, öncelikle olay hakkında bilgi sahibi olanlardan ve görgü tanıklarından olayın öyküsü hakkında bilgi alınmalı, cesedin bulunduğu ortamın özellikleri ile olay yerinde bulunabilen çeşitli materyaller (kan, kıl, tükrük, alkol, uyuşturucu madde vb.) biyolojik ve kimyasal açıdan incelenmelidir. Olay yeri incelemesi tamamlandıktan sonra hukukun belirlediği kanunlar çerçevesinde cesedin muayene ve otopsi işlemine geçilmelidir (104).

Daha öncede de ifade edildiği gibi bu işlemler 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu'nun(CMK) 86, 87, 88 ve 89. maddelerine göre yapılmaktadır. CMK'nun 86. maddesinde ölü'nün kimliğini belirleme ve adli muayene, CMK'nun 87. maddesinde otopsi, CMK'nun 88. maddesinde yenidoğan cesedinin adli muayenesi veya otopsisi, CMK'nun 89. maddesinde zehirlenme şüphesi üzerine yapılacak işlemlerden bahsedilmektedir. Bu maddeler incelendiğinde hukukun konuya ne kadar önem verdiği açıkça ortaya çıkmaktadır. Çünkü hukuk ancak bu incelemeler sonucunda elde edilecek verilerle olayın aydınlatılacağını düşünmektedir (76, 103).

Adli tıp açısından olaya bakıldığında özellikle hipotermi yada zehirlenme kuşkusu olan olgularda, otopsi sonucunda cevaplanması beklenen soruların, olay yeri incelemesi, postmortem makroskopik ve mikroskopik incelemelerin verileri, alınan kan ve doku örnekleri ile mide lavajı materyalinin toksikoloji yöntemiyle incelenmesinde elde edilen tüm bulgular bir bütün olarak değerlendirildiğinde aydınlatılabileceği,

araştırmanın başarı yada başarısızlığının buna bağlı olduğu adli tıp otoritelerince de ifade edilmektedir (103, 105).

Uzun ve ağır kış koşullarının yaşandığı bölgemizde hipotermiye bağlı organ hasarları veya ölümler ortaya çıkmaktadır. Ancak bu konu ile ilgili kapsamlı bir istatistiksel araştırma yapılmamıştır. Hipotermiyle ilişkili bir faktör olan alkolün de günümüz dünyasında tüketimi gün geçtikçe artmakta, bu durum birçok patolojiye neden olduğu gibi hipotermi oluşumunu da kolaylaştırmaktadır (48). Bölgemizde ev dışı ortamlarda alkol tüketme alışkanlığının olduğu bilinmektedir. Özellikle kış aylarında -30°C'yi bulan soğuk havanın lokal doku hasarından, sistemik organ hasarına kadar uzanan bir patolojiye neden olacağı, bu şartlar altında alkol tüketen kimselerin soğuktan daha fazla zarar görecekları, özellikle bölgemizde yaşayan evsizlerin, yaşlıların, alkoliklerin veya alkolü sosyal amaçlı kullananların bu durumlarla karşı karşıya gelebilecekleri hatta ölebilecekleri de bir gerçektir.

Hipotermiye bağlı ölüm olaylarında kesin ölüm nedeninin tespiti ve ölüme etki eden başka faktörlerin de katkısının araştırılması kapsamlı ölü muayenesi ve otopsi işlemi ile sağlanır. Hipotermiye bağlı ölüm olaylarında ölü muayenesinde sıklıkla kalça, dirsek ve diz gibi büyük eklemlerin dış yüzlerinde daha az sıklıkta ise falankslarda ve yüzde koyu pembe, açık kırmızı veya kahverengimsi renkte dağılım gösteren alanların olup olmadığına bakılmalı, otopside ise özellikle karaciğer, beyin ve böbreklerde makroskopik patoloji olup olmadığına bakılmalı varsa hasarlar mikroskopik olarak da mutlaka incelenmelidir (3, 18). Mikroskopik incelemede karaciğer dokusunda sellüler değişiklik ve vakuoller veya balon dejenerasyonu, santral ven çevresinde nekroz, böbrek dokusunda glomerüllerde mezengial proliferasyon, intersitisyumda damar konjesyonu, bazal memberanda kalınlaşma, tübüllerde madde birikimi, interstisyumda nefrit, akut tübüler nekroz bulguları, glomerüllerde lipid birikimi, beyin dokusunda nöron hasarı, sitoplazmik eozinofili, Nissl kaybı, piknotik homojen nükleusun olup olmadığı araştırılmalıdır (18, 100, 101, 102). Alkolün toksik etkisi ile meydana gelecek ölümlerde ise otopside akciğer ve beyinde ödem, konjesyon, hiperemi, mide mukozasında kanama ve akut gastrit yönünden incelenmelidir (10, 66).

Çalışmamızda Mc Lain ve ark.'nın kriterlerine göre hipotermiye bağlı karaciğer

hasarının skorlamasında, hafif ve ağır hipotermili grupların her ikisinde de karaciğer hepatositlerinde vakuoller dejenerasyonların bulunduğu, yalnızca alkol alan deneklerde ise hasarın artarak santral ven etrafında seyrek nekrotik bölgelerin oluşumuna neden olduğu görüldü. Özellikle yüksek doz alkol alımı ile hipoterminin bir arada olduğu durumlarda deneklerdeki hasarın daha da artarak karaciğerde santral ven yakınında birçok nekrotik bölgelerin oluşmasına neden olduğu tespit edildi. Elde edilen bu sonuçlara göre hipotermiye bağlı ölüm olgularında karaciğerdeki vakuoller dejenerasyonlar şeklindeki hasarın histopatolojik olarak incelenmesi gerektiği, alkol alımı ile de bu hasarın santral ven yakınındaki birçok nekrotik bölge olacak şekilde artmış olması gerektiği anlaşıldı. Bu sonuçlardan hareketle soğuğa ya da etil alkole maruziyet sonucu karaciğerin önemli derecede etkilenen bir organ olduğu, hipotermik deneklerde oluşan karaciğer hasarının etil alkol alımıyla arttığı, özellikle yüksek doz etil alkolün hipotermik deneklerin karaciğerinde en şiddetli hasarı meydana getirdiği belirlendi.

Fazlı Erdoğan ve ark.'nın metoduna göre yapılan beyin hasarının skorlamasında, kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman hafif ve ağır hipotermili deneklerde hasarlı nöron sayısının %10'dan az olacak şekilde beyin hasarına neden olduğu, soğuğa maruz kalmayan denekler içinde özellikle yüksek doz etil alkol alımı sonucunda beyindeki hasarlı nöron sayısının artarak %10-50 arasında olduğu, özellikle hipotermik deneklerde etil alkol alımından sonra beyindeki hasarlı nöron sayısının %50'den fazla olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar göz önüne alındığında beynin hem alkole hem de soğuğa karşı duyarlı olduğu görüldü. Bu duyarlılığın ise yalnızca yüksek doz alkol alan deneklerde biraz daha fazla olduğu, buradan hareketle beynin alkole karşı duyarlılığının hipotermiden daha çok olduğu ve beyindeki hasarda artış olduğu, özellikle hipotermili deneklere yüksek doz alkol verildikten sonra hasarın daha da şiddetlendiği gözlemlendi.

Bayar ve ark.'nın metoduna göre yapılan böbrek hasarının skorlamasında kontrol grubuyla karşılaştırıldığı zaman hafif hipotermi grubunda interstisyumda konjesyon bulunduğu, ağır hipotermili deneklerde ise interstisyumda iltihabi hücre infiltrasyonu ve tubuluslarda eozinofilik materyal birikimi görüldü. Bu sonuçlar göz önüne alındığında böbreğin hem alkolden hem de soğuktan etkilendiği tespit edildi. Ağır hipoterminin, hafif hipotermiden daha fazla hasara neden olduğu, bu durumda hipotermi

derinleştikçe böbreğin daha fazla etkilendiği şeklinde değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varıldı. Düşük yada yüksek doz alkol alımının sreden bağımsız olarak ağır hipotermiminin tek başına oluşturduğu böbrek hasarının aynısını oluşturduğu bu nedenle böbreklerin alkole karşı oldukça hassas organlar olduğu anlaşıldı. Bu nedenle böbreklerin hem alkole hem de soğuğa karşı duyarlı organlar olduğu, hipotermi yada alkolün bir arada olmasıyla ayrı ayrı etki etmesinin böbrekler açısından anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü.

SONUÇ

Sonuç olarak, hipotermi ve yüksek doz alkolün birlikte olduğu deneklerde karaciğer, beyin ve böbreklerde meydana gelen hasarlarda skorlamalara göre artış olduğu gözlenmiştir. Özellikle çevresel soğuğa uzun süre maruz kalanlarda alkolün, ısı kaybını daha fazla arttırmak suretiyle organ hasarlarında artışa neden olduğu, özellikle alkolün dozu arttıkça başta karaciğer parankiminde olmak üzere beyin ve böbreklerde çeşitli hasarların meydana geldiği anlaşılmıştır.

Bölgemizin soğuk iklimi nedeni ile hipotermiye bağlı ölüm olguları görülebilmektedir. Alkol almış kişiler ya dış ortamda uykuya dalar yada düşme ve kafa travması gibi bir kazaya uğrayabilir. Bu durum hipotermik hale gelmesine neden olacak kadar kişiyi hareketsiz bırakmakta bunun sonucunda kişinin hipotermiye girmesi kolaylaşmakta böylece organlarda hasarın oluşumu ve hatta ölüm ortaya çıkmaktadır (18). Bu nedenle hipotermi ile alkolün birlikteliği, ölümün ortaya çıkışını kolaylaştıran bir faktör olarak kesinlikle düşünülmelidir.

Yerleşim yerlerinde soğuğa maruz kalıp yetersiz ısınma koşulları bulunan yerlerde yaşayan alkolikler veya alkolü bir sosyalleşme aracı olarak tüketen kimseler özellikle hipotermi yönüyle dikkatli olmalıdır. Çünkü alkolün hem kortikal fonksiyonları etkileyerek muhakeme ve karar verme yeteneğini azalttığı veya kaybolmasına neden olduğu hem de ısı kaybına yol açarak ölüme katkıda bulunduğu bir gerçektir. Bu açıdan hem alkoliklerin hem de sosyalleşme amacıyla alkolü tüketenlerin bölgemizin soğuk hava koşullarını da dikkate almaları özellikle ileri yaşta olanların daha fazla risk altında olduklarını bilmeleri gerekir.

Bütün bu bilgiler ışığında hipotermiye ve/veya alkole bağlı olduğu düşünülen ölüm olaylarında olayın tam olarak aydınlatılabilmesi için öncelikle olay yerinin ve olay yerinden elde edilecek delillerin dikkatli bir şekilde incelenmesi, adli tıp uzmanı hekimlerin katılımıyla cesede ölü muayenesi ve otopsi işlemlerinin yapılması, otopsi esnasında kan ve doku örneklerinin alınarak histopatolojik ve toksikolojik analizlerin yapılarak gerçeğin ortaya çıkarılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Tabak F, Ateş patogenezi. Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi 2004; 18 (Ek:2): 124-127.
2. Purdue GF, Hunt JL. Cold injury: a collective review. J Burn Care Rehabil. 1986, 7(4):331-4.
3. Saukko P, Knight B. Knight's. (Chapter)17: Neglect, Starvation and Hypothermia. (in Forensic Pathology.) Third edition, Arnold, London, 2004: 414-420.
4. Tsokos M, Rothschild MA, Madea B, Rie M, Sperhake JP, Histological and immunohistochemical study of Wischnewsky spots in fatal hypothermia. The American Journal of forensic medicine and pathology:official publication of the National Association of Medical Examiners. 2006; 27(1).70-4.
5. Preuss J, Lignitz E, Dettmeyer R, Madea B, Pancreatic changes in cases of death due to hypothermia. Forensic Science International. 2007; 2,166(2-3):194-8. Epub 2006;7.
6. Preuss J, Dettmeyer R, Lignitz E, Madea B, Fatty degeneration in renal tubule epithelium in accidental hypothermia victims. Forensic Science International. 2004; 10,141(2-3):131-5.
7. Jurkovich GJ, Environmental cold-induced injury. The Surgical Clinics of North America. 2007 Feb;87(1):247-67.
8. Stewart C, MD, Hypothermia, "Beyond the road". Environmental Emergencies for Emergency Services Providers. 1998, File 2nd ed IB Hypothermia, 2001.
9. Su CW, Lohman R, Gottlieb LJ. Frostbite of the upper extremity. Hand Clinics. 2000; 16(2): 235-47.
10. Koç S, Alkol ve Uyuşturucu Madde Kullanımı ile İlgili Adli Tıp Sorunları, Adli Tıp Ders Kitabı, Cilt III, (Ed.: Soysal, Z., Çakalır, C.), İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Yayınlarından, R No: 4165, F No: 224, İstanbul, 1999; 1345-1375.

11. E. Pories S, MD, L. Gamellı R, MD, Vaceks P, MS, Gregory Goodwin, MS, Shinozaki T, MD, and Haris F, MS, Intoxication and injury. The Journal of Trauma. 1992; vol. 32, No.1.

12. Kök AN, Yaşam Hakkına Yönelik Suçlarda Kanıt Elde Edilmesi. Ankara Barosu Hukuk Kurultayı. Bilişim ve Hukuk, Yargılama Hukuku 4.Ankara Barosu Yayınları 2006: 202-203.

13. Polat O, Adli Tıpta Delillerin Önemi. Adli Tıp Dergisi 2001:15(4):51-69.) (Eckert WG. Introduction Forensic Sciences. Second Edition. New York:Elsevier, 1996:33-55.

14. Özdemir Ç, Tıp Dünyası, "Ölüm İncelemeleri ve Otopside Güncel Yenilikler" Sempozyumu, Türk Tabipleri Birliği, Sayı: 84, 2001.

15. Alper B, Azmak D, Çekin N, Gülmen MK, Koç S, Salaçın S. Adli Otopsiler ve Adli Patoloji. Adli Tıp Ders Notları, Türk Tabipleri Birliği, Nisan 1999.

16. Arthur C. Guyton, M.D., Tıbbi Fizyoloji, Textbook of Medical Physiology., Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Nobel Tıp Kitabevi, Cilt:2, 1986: 1228.

17. Page EH, Shear NH. Temperature-dependent skin disorders. J Am Acad Dermatol. 1988 May;18(5 Pt 1):1003-19.

18. Soysal Z, Eke M. Fiziksel Etkenlerle Oluşan Zararlar ED, Soysal Z., Çakalır C., Adli Tıp, Cilt 2, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından, R No: 4165, F No: 224, İstanbul, 1999: 608.

19. Deussen A. Hyperthermia and hypothermia: Effects on the cardiovascular system. Der Anaesthesist. 2007 Sep; 56(9): 907-11.

20. Young AJ, Castellani JW. Exertion-induced fatigue and thermoregulation in the cold. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2001 Apr;128(4):769-76.

21. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis.* 2000 Oct;31 Suppl 5:S157-61.
22. James P-J, Busuttil A, Smock W, Clinical and Pathological Aspects. *Forensic Medicine.* G M M San Francisco. London. 2002: 178.
23. Kempainen RR, Brunette DD. The evaluation and management of accidental hypothermia. *Respir Care.* 2004 Feb;49(2):192-205.
24. Reuler JB. Hypothermia: pathophysiology, clinical settings, and management. *Ann Intern Med.* 1978 Oct;89(4): 519-27.
25. Reingardiene D. [Hypothermia] *Medicina (Kaunas).* 2003;39(1):90-7.
26. Grace TG. Cold exposure injuries and the winter athlete. *Clin Orthop Relat Res.* 1987 Mar;(216):55-62.
27. Centers for Disease Control and Prevention. Hypothermia-related deaths--United States, 2003-2004., *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005 Feb 25;54(7):173-5.
28. Centers for Disease Control and Prevention., Hypothermia-related deaths--United States, 1999-2002 and 2005., *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006 Mar 17;55(10):282-4.
29. Wittmers LE Jr. Pathophysiology of cold exposure. *Minn Med.* 2001 Nov;84(11):30-6.
30. Yaycı Okboy N, Çetin G, Yeğen B, Bozkurt A, Pakiş I. Lokal Soğuk Travmasının Uzak Organ Etkileri: Nötrofillerin Rolü. *Adli Tıp Dergisi.* Cilt/Vol.15, Sayı/No.1, 2001: 2.
31. McCullough L, Arora S. Diagnosis and treatment of hypothermia. *Am Fam Physician.* 2004 Dec 15;70(12):2325-32.

32. Kimberly A, Boddicker, Yi Zhang, M. Bridget Zimmerman, Loyd R. Davies and Richard E. Kerber. Hypothermia Improves Defibrillation Success and Resuscitation Outcomes From Ventricular Fibrillation. *Journal of the American Heart Association Circulation* 2005;111;3195-3201.
33. Moser B, Voelckel W, Gardetto A, Sumann G, Wenzel V. One night in a snowbank: a case report of severe hypothermia and cardiac arrest. *Resuscitation*. 2005 Jun;65(3):365-8.
34. Long WB 3rd, Edlich RF, Winters KL, Britt LD. Cold injuries. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*. 2005;15(1):67-78.
35. Lifschultz BD, Donoghue ER. Forensic Pathology of heat-and cold-related injuries. *Clinics in Laboratory Medicine* 1998 Mar;18(1):77-90.
36. Girişgin AS, Koçak S, Gül M, Cander B. Hipotermi ve Lokal Donmalar. *Türk Tabipleri Birliği, Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, cilt:15, sayı:3, 2006: 45.
37. Bonneh DY, Shvartzman P. [Hypothermia in the elderly in the Negev] *Harefuah*. 1994 Dec 15;127(12):509-11, 576.
38. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hypothermia-related deaths--Philadelphia, 2001, and United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Feb 7;52(5):86-7.
39. Ward ME, Cowley AR. Hypothermia: a natural cause of death. *Am J Forensic Med Pathol*. 1999 Dec;20(4):383-6.
40. McGee MB, An unusual case of accidental hypothermia due to cold water immersion *Am J Forensic Med Pathol*. 1989 Jun;10(2):152-5.
41. Kanzenbach TL, Dexter WW. Cold injuries. Protecting your patient from dangers of hypothermia and frostbite. *Postgraduate Medicine*. 1999 Jan;105(1):72-8.

42. Ranhoff AH. Accidental hypothermia in the elderly *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2002 Mar 10;122(7):715-7.
43. Marks V, Alcohol and carbohydrate metabolism. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*. 1978 Jul;7(2):333-49.
44. Brick J, Horowitz GP. Alcohol and morphine induced hypothermia in mice selected for sensitivity in ethanol. *Pharmacology, Biochemistr, and Behavior*. 1982 Mar;16(3):473-9.
45. Exton-Smith AN, Medicine in old age. Accidental hypothermia. *British Medical Journal*. 1973 Dec 22;4(5894):727-9.
46. Kalant H, Lê AD, Effects of ethanol on thermoregulation. *Pharmacol Ther*. 1983;23(3):313-64.
47. Teresiński G, Buszewicz G, Madro R. Biochemical background of ethanol-induced cold susceptibility. *Leg Med (Tokyo)*. 2005 Jan;7(1):15-23.
48. Granberg PO, Alcohol and cold. *Arctic Med Res*. 1991;50 Suppl 6:43-7.
49. Çöloğlu SA, Kimyasal zararlara bağlı ölümler ED, Soysal Z, Çakalır C. *Adli Tıp, Cilt 1, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından R No:4165, F No:224, İstanbul, 1999: 202.*
50. Fitzgerald FT, Hypoglycemia and accidental hypothermia in an alcoholic population. *Western Journal of Medicine*. 1980 Aug;133(2):105-7.
51. Tanaka M, Tokudome S. Accidental hypothermia and death from cold in urban areas. *Int J Biometeorol*. 1991 Mar;34(4):242-6.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Hypothermia-related deaths--Suffolk County, New York, January 1999-March 2000, and United States, 1979-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001 Feb 2;50(4):53-7.

53. Arthur E. Weyman M.D., Dennis M. Greenbaum M.D. and William J. Grace M.D. Accidental hypothermia in an alcoholic population, *The American Journal of Medicine* Volume 56, Issue 1, January 1974, Pages 13-21.
54. Hoşcan Y., Mustafa Ö. Dev Osborn Dalgaları Görülen Bir Hipotermi Olgusu. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2006; 6:411-2.
55. Okada M, Nishimura F, Yoshino H, Kimura M, Ogino T. The J wave in accidental hypothermia. *Journal of Electrocardiology*. 1983 Jan;16(1):23-8.
56. Wedin B, Vanggaard L, Hirvonen J. "Paradoxical undressing" in fatal hypothermia. *J Forensic Sci*. 1979 Jul;24(3):543-53.
57. Daló NL, Bracho GA, Piña-Crespo JC. Motor impairment and neuronal damage following hypothermia in tropical amphibians. *International journal of experimental Pathology*. 2007 Feb;88(1):1-7.
58. Schneider V, Klug E., Death by hypothermia. Are there any new diagnostic aspects?(author's transl)., *Zeitschrift für Rechtsmedizin. Journal of legal medicine*. 1980;86(1):59-69.
59. Andraus W, Jukemura J, Dutra F, Bechara E, Cunha JE, Leite KR, Machado MC. Oxidative stress is enhanced by hypothermia imposed on cerulein-induced pancreatitis in rats. *Clinics (Sao Paulo,Brazil)* 2007 Aug;62(4):483-90.
60. Ivashkin VT, Tel'nykh IuV. Hepatic disorders and nephropathies as the criteria of the severity of general hypothermia. *Klinicheskaja Meditsina (Mosk)*. 1991 Jan;69(1):76-9.
61. Hirvonen J, Huttunen P. Hypothermia markers: serum, urine and adrenal gland catecholamines in hypothermic rats given ethanol. *Forensic Sci Int*. 1995 Mar 31;72(2):125-33 Comment in: *Forensic Sci Int*. 1995 Dec 29;76(3):227-30.

62. Sadler DW, Pounder DJ. Urinary catecholamines as markers of hypothermia. *Forensic Sci Int.* 1995 Dec 29;76(3):227-30 Comment on: *Forensic Sci Int.* 1995 Mar 31;72(2):125-33.
63. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Annals of Surgery* . 1987 Feb;205(2):175-81.
64. Hansen TN, Dawson PE, Brockbank KG., Effects of hypothermia upon endothelial cells:mechanisms and clinical importance., *Cryobiology.* 1994 Feb;31(21):101-6.
65. Cattermole TJ, The epidemiology of cold injury in Antarctica. *Aviat Space Environ Med.* 1999 Feb;70(2):135-40.
66. Tunalı İ, *Adli Tıp. Seçkin Yayıncılık, Ankara, 2001:130.*
67. Brajkovic D, Ducharme MB: Facial cold-induced vasodilation and skin temperature during exposure to cold wind. *European Journal of Applied Physiology.* 2006 Apr;96(6):711-21. Epub 2006 Feb 1.
68. Henry F, Letot B, Pierard-Franchimont C, Pierard GE. Winter skin diseases. *Rev Med Liege.* 1999 Nov;54(11):864-6. (Merlen JF. [Chilblains] *J Mal Vasc.* 1986;11 Suppl A:28-31.
69. Goette DK, Chilblains (perniosis). *J Am Acad Dermatol.* 1990 Aug;23(2 Pt 1):257-62.
70. Reamy BV, Frostbite:review and current concepts, *The Journal of the American Board of Family Practice/American Board of Family Practice.* 1998 Jan-Feb;11(1):34-40.
71. Zook N, Hussmann J, Brown R, Russell, Kucan J, Roth A, Suchy H., Microcirculatory studies of frostbite injury., *Annals of Plastic Surgery.* 1998 Mar;40(3):246-53; discussion 254-5.

72. Ulrich AS, Rathlev NK. Hypothermia and localized cold injuries. *Emerg Med Clin North Am.* 2004 May;22(2):281-98.
73. Segantini P, Horn R. Cold-induced pathology at high altitude. *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis:Revue suisse de medecine Praxis.* 1991 Nov 12;80(46):1283-6.
74. Strohecker B, Parulski CJ., Frostbite injuries of the hand., *Plastic Surgical Nursing:official journal of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgical Nurses.* 1997 Winter;17(4):212-6.
75. Albek E, Çakalır C, Medikolegal Otopsi ED, Soysal Z., Çakalır C. *Adli Tıp. Cilt 1, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından, R No:4165, F No:224, İstanbul, 1999:163.*
76. Yalvaç G, T.C. Anayasası, TCK, CMK, CGTİK ve ilgili mevzuat, Ankara, 2006:606,607.
77. Suzutani T, Ishibashi H, Endo M., Studies on medico-legal diagnosis in cold district. 3. Autopsy findings of the victims of cold exposure (author's transl)., *Hokkaido Igaku Zasshi. The Hokkaido journal of medical science,* 1979 Jul;54(4):335-9.
78. Wolf DA, Aronson JF, Rajaraman S, Veasey SP 3rd. Wischnewski ulcers and acute pancreatitis in two hospitalized patients with cirrhosis, portal vein thrombosis, and hypothermia. *J Forensic Sci.* 1999 Sep;44(5):1082-5.
79. Çöloğlu SA, Kimyasal Zararlara Bağlı Ölümler ED, Soysal Z., Çakalır C., *Adli Tıp, Cilt 1, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından, R No:4165, F No:224, İstanbul, 1999:183.*
80. Hansen AU, Simonsen J. The manner and cause of death in a forensic series of chronic alcoholics. *Forensic Sci Int.* 1991 Mar;49(2):171-8.
81. Dufour MC, Adamson MD. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis.

Pancreas. 2003 Nov;27(4):286-90.

82. Foulis AK, Morphological study of the relation between accidental hypothermia and acute pancreatitis. *Journal of Clinical Pathology*. 1982 Nov;35(11):1244-8.

83. Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Archiv. An international journal of pathology*. 2004 Jun;444(6):527-35. Epub 2004 Apr 1.

84. Madea B, Oehmichen M. An unusual finding in a case of hypothermia. *Zeitschrift für Rechtsmedizin. Journal of legal medicine*. 1989;102(1):59-67.

85. Stiff RE, Morris-Stiff GJ, Torkington J. Hypothermia and acute pancreatitis: myth or reality? *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2003 May;96(5):228-9.

86. Shimizu M, Hirokawa M, Manabe T. Histological assessment of chronic pancreatitis at necropsy. *Journal of Clinical Pathology*. 1996 Nov;49(11):913-5.

87. Sigrist T, Markwalder C, Dirnhofer R., Changes in skeletal muscles in death caused by hypothermia., *Zeitschrift für Rechtsmedizin. Journal of legal medicine*. 1990;103(6):463-72.

88. Çoltu A., Alkolün Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri. Cilt:6, Sayı:1, 1986.*

89. T.C. Adalet Bakanlığı, Adli Tıp Kurumu., Adli Toksikoloji., Adli Tıp Kurumu Yayınları-8., İstanbul., 2003: 136-153.

90. Scherger DL, Wruk KM, Kulig KW, Rumack BH. Ethyl alcohol (ethanol)-containing cologne, perfume, and after-shave ingestions in children. *American Journal of Diseases of Children*.(1960). 1988 Jun;142(6):630-2.

91. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood

alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *New England Journal of Medicine*. 1990 Jan 11;322(2):95-9.

92. Lieber CS, Gentry RT, Baraona E. First pass metabolism of ethanol. *Alcohol and Alcoholism(Oxford, Oxfordshire) Supplement*. 1994;2:163-9.

93. Kolacinski Z, Rusinski P., Biological and toxic effects of ethanol:diagnostics and treatment of acute poisonings., *Przeglad Lekarski*. 2003;60(4):204-9.

94. O'Connor PG, Schottenfeld RS Patients with alcohol problems. *The New England Journal of Medicine*. 1998 Feb 26;338(9):592-602.

95. Zador PL. Alcohol-related relative risk of fatal driver injuries in relation to driver age and sex. *Journal of Studies on Alcohol*. 1991 Jul;52(4):302-10.

96. Crabb DW, Bosron WF, Li TK, Ethanol metabolism. *Pharmacology& Therapeutics*. 1987;34(1):59-73.

97. Huttunen P, Sämpi M, Myllylä R., Ethanol-induced hypothermia and thermogenesis of Brown adipose tissue in the rat., *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)* 1998 May;15(4):315-8.

98. Jaroslaw Aronowski, Roger Strong, Ali Shirzadi and James C. Grotta., Ethanol Plus Caffeine(Caffeinol) for Treatment of Ischemic Stroke: Preclinical Experience, *Journal Of The American Heart Association.*, *Stroke* 2003;34:1246-1251.

99. Tanaka A, Hatazawa R, Takahira Y, Izumi N, Filaretova L, Takeuchi K. Preconditioning Stress Prevents Cold Restraint Stress-Induced Gastric Lesions in Rats: Roles of COX-1, COX-2, and PLA2., *Digestive Diseases Sciences*, 2007 Feb;52(2):478-87, Epub 2007 Jan 17.

100. Cesur M, Yüksek MŞ, Erdoğan F, Alici HA, Doğan N, Uslu S, *Anestezi Dergisi*. 2001;9(1):52-58.

101. Erdem AF, Cesur M, Alici HA, Erdoğan F, Doğan N, Kürşad H, Yüksek MŞ.

Effects of sevoflurane and desflurane in CA1 after incomplete cerebral ischemia in rats. Saudi Med J 2005;Vol.26(9):1424-1428.

102. Cesur M, Yüksek MŞ, Erdoğan F, Doğan N, Alıcı HA, Uslu S, Türk Anest Rean Cem Mecmuası. 2001;29:150-154.

103. Albek E, Çakalır C, Medikolegal Otopsi ED, Soysal Z, Çakalır C. Adli Tıp, Cilt 1, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından R No:4165, F No:224, İstanbul, 1999: 163, 170.

104. İnanıcı MA, Çolak B, Özaslan A. Olay yeri incelemesi ve adli tıp uzmanının yeri. Türkiye Klinikleri Adli Tıp. 2004; Cilt:1, sayı:2, 102-103.

105. Küçüker H, Olay yeri incelemesi ve delil toplanmasının önemi: üç cinsel suç olgu sunumu. Adli Tıp Dergisi. 2003;17(1):54.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ADLI TIP ANABİLİM DALI

HİPOTERMİK SIÇANLARDA DEĞİŞİK DOZLARDA UYGULANAN
ETİL ALKOLÜN ORGAN HASARINA OLAN ETKİSİNİN
FİZYOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

Dr. Gökmen ALP

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 24.12.2003

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 24.04.2009

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 09.04.2009

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ahmet Nezh KÖK

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nihat OKÇU

Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN

Jüri üyesi : Doç. Dr. Halis SÜLEYMAN

Prof. Dr. Ahmet Nezh KÖK
Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Nisan-2009
ERZURUM