

## Bölüm 3

# POSTMORTEM TOKSİKOLOJİDE SAFRA ANALİZİ

İsmail Ethem GÖREN<sup>1</sup>  
Nebile DAĞLIOĞLU<sup>2</sup>

### GİRİŞ

Safranın oluşumu, organizmanın hayatta kalması için hayati olan, karaciğerin benzersiz bir fonksiyonudur. Safra, karaciğerin hepatositleri tarafından salgılanan yeşilimsi, sarı renkte bir sıvıdır. Yemek zamanları haricinde safrakesesinde yer alır. Bağırsakta lipit emilimini kolaylaştırmak için sindirim sırasında duodenum (oniki parmak barsağı) içerisine salınır (Boyer, 2013a). Ayrıca gastrik aside karşı bağırsak mukozasını korur (Turumin, Shanturov, & Turumina, 2013). Safra, hemoglobinin yıkım ürünü olan bilirubin gibi endojen maddelerin ya da kolesterol, ağır metal ve ilaçlar gibi eksojen maddelerin atıldığı bir ortamdır. Bu nedenle, metabolizmayla beraber karaciğerin saflaştırılmasına katkıda bulunur ve safra içerisine salgılanıp dışkı yoluyla elimine edilen ksenobiyotiklerin ilk eliminasyon yoludur. İnce barsağa salınan bir ilaç veya metabolit kana tekrar absorbe edilebilir. Bu durum, ilacın enterohepatik döngüsü olarak adlandırılır. Enterohepatik döngü, hepatobiliyer taşıma mekanizması ve hepatik ilaç eliminasyonu çalışmaları sırasında kan:karaciğer ya da karaciğer:safra ilaç konsantrasyonlarını değiştiren önemli bir faktördür (Baynes, 2011; Turumin ve ark., 2013).

Safra, gebeliğin postmortem tanısında kullanılan *human chorionic gonadotropin* (bhCG) markırının (Laurent Fanton ve ark., 2010), *human immunodeficiency virus* (HIV) gibi enfeksiyonların, insülin (Palmiere ve ark., 2015) ve kan gruplarının saptanmasında postmortem matriks olarak kullanılmıştır. Metallerin atılımı ve potansiyel toksisitelerindeki rolü de yapılan çalışmalara konu olmuştur (Bévalot, Cartiser, Bottinelli, Guitton, & Fanton, 2016). Safra, özellikle postmortem kan örnekleri ve diğer matrislerin örneklendirilemediği durumlarda toksikolojik analiz için alternatif otopsi örneğidir (Tominaga, Michiue, Oritani, Ishikawa, & Maeda, 2016). Safra kesesinden örneklendirilmesi kolaydır ve ksenobiyotikleri

<sup>1</sup> Araştırma Görevlisi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, ismailethemgoren@gmail.com

<sup>2</sup> Doçent Doktor, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, nebiled@hotmail.com

## KAYNAKLAR

1. Baynes, R. (2011). Hepatic Biotransformation and Biliary Excretion. In J. E. Riviere (Ed.), *Comparative Pharmacokinetics Principles, Techniques, and Applications* (Second Edi, pp. 113–142). A John Wiley & Sons, Inc., Publication.
2. Bévalot, F., Cartiser, N., Bottinelli, C., Fanton, L., & Guitton, J. (2015). Correlation of bile and vitreous humor concentrations with blood drug concentrations for forensic interpretation: a comparative study between animal experimental and human post-mortem data. *Forensic Toxicology*, 33(1), 131–140. Doi:10.1007/s11419-014-0261-6
3. Bévalot, F., Cartiser, N., Bottinelli, C., Guitton, J., & Fanton, L. (2016). State of the art in bile analysis in forensic toxicology. *Forensic Science International*, 259, 133–154. Doi:10.1016/j.forsciint.2015.10.034
4. Bierly, J., & Labay, L. M. (2018). The Utility of Bile in Postmortem Forensic Toxicology. *Academic Forensic Pathology*, 8(2), 324–327. Doi:10.1177/1925362118782073
5. Bloomer, J. C., Nash, M., Webb, A., Miller, B. E., Lazaar, A. L., Beaumont, C., & Guiney, W. J. (2013). Assessment of potential drug interactions by characterization of human drug metabolism pathways using non-invasive bile sampling. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(2), 488–496. Doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04352.x
6. Boyer, J. L. (2013a). Bile formation and secretion. In *Comprehensive Physiology* (Vol. 3, pp. 1035–1078). Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc. Doi:10.1002/cphy.c120027
7. Boyer, J. L. (2013b). Bile Formation and Secretion. *Comprehensive Physiology*, 3(3), 1035–1078. Doi:10.1002/cphy.c120027.
8. Brunet, B., Hauet, T., Hébrard, W., Papet, Y., Mauco, G., & Mura, P. (2010). Post-mortem redistribution of THC in the pig. *International Journal of Legal Medicine*, 124(6), 543–549. Doi:10.1007/s00414-009-0403-2
9. Davies, N. M., Takemoto, J. K., Brocks, D. R., & Yáñez, J. A. (2010). Multiple peaking phenomena in pharmacokinetic disposition. *Clinical Pharmacokinetics*, 49(6), 351–377. Doi:10.2165/11319320-000000000-00000
10. Dawson, P. A. (2018). *Bile Formation and the Enterohepatic Circulation. Physiology of the Gastrointestinal Tract: Sixth Edition* (Sixth Edit, Vol. 2–2). Elsevier Inc. Doi:10.1016/B978-0-12-809954-4.00041-4
11. Drummer, O. H., & Gerostamoulos, J. (2002). Postmortem drug analysis: Analytical and toxicological aspects. *Therapeutic Drug Monitoring*, 24(2), 199–209. Doi:10.1097/00007691-200204000-00002
12. Fanton, L., Bévalot, F., Cartiser, N., Palmiere, C., Le Meur, C., & Malicier, D. (2010). Postmortem measurement of human chorionic gonadotropin in vitreous humor and bile. *Journal of Forensic Sciences*, 55(3), 792–794. Doi:10.1111/j.1556-4029.2010.01331.x
13. Fanton, L., Bevalot, F., Gustin, M. P., Paultre, C. Z., Le Meur, C., & Malicier, D. (2009). Interpretation of drug concentrations in an alternative matrix: The case of meprobamate in bile. *International Journal of Legal Medicine*, 123(2), 97–102. Doi:10.1007/s00414-008-0259-x
14. Fernández, P., Aldonza, M., Bouzas, A., Lema, M., Bermejo, A. M., & Tabernero, M. J. (2006). GC-FID determination of cocaine and its metabolites in human bile and vitreous humor. *Journal of Applied Toxicology*, 26(3), 253–257. Doi:10.1002/jat.1130

15. Ferner, R. E., & Aronson, J. K. (2018). The toxicological significance of post-mortem drug concentrations in bile. *Clinical Toxicology*, 56(1), 7–14. Doi:10.1080/15563650.2017.1339886
16. Gao, Y., Shao, J., Jiang, Z., Chen, J., Gu, S., Yu, S., ... Jia, L. (2014). Drug enterohepatic circulation and disposition: Constituents of systems pharmacokinetics. *Drug Discovery Today*, 19(3), 326–340. Doi:10.1016/j.drudis.2013.11.020
17. Ghibellini, G., Leslie, E. M., & Brouwer, K. L. R. (2006). Methods to evaluate biliary excretion of drugs in humans: An updated review. *Molecular Pharmaceutics*, 3(3), 198–211. Doi:10.1021/mp060011k
18. Lai, Y. (2009). Identification of interspecies difference in hepatobiliary transporters to improve extrapolation of human biliary secretion. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 5(10), 1175–1187. Doi:10.1517/17425250903127234
19. Lin, D. L., & Lin, R. L. (2005). Distribution of 11-Nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in traffic fatality cases. *Journal of Analytical Toxicology*, 29(1), 58–61. Doi:10.1093/jat/29.1.58
20. Palmiere, C., Sabatasso, S., Torrent, C., Rey, F., Werner, D., & Bardy, D. (2015). Post-mortem determination of insulin using chemiluminescence enzyme immunoassay: Preliminary results. *Drug Testing and Analysis*, 7(9), 797–803. Doi:10.1002/dta.1775
21. Rhoades, R. A., & Bell, D. R. (2013). *Medical Physiology: Principals for Clinical Medicine*. (R. A. Rhoades & D. R. Bell, Eds.), Lippincott Williams & Wilkins (Fourth). Lippincott Williams & Wilkins.
22. Roberts, M. S., Magnusson, B. M., Burczynski, F. J., & Weiss, M. (2002). Enterohepatic circulation: Physiological, pharmacokinetic and clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(10), 751–790. Doi:10.2165/00003088-200241100-00005
23. Schloegl, H., Rost, T., Schmidt, W., Wurst, F. M., & Weinmann, W. (2006). Distribution of ethyl glucuronide in rib bone marrow, other tissues and body liquids as proof of alcohol consumption before death. *Forensic Science International*, 156(2–3), 212–218. Doi:10.1016/j.forsciint.2005.03.024
24. Skopp, G. (2004). Preanalytic aspects in postmortem toxicology. *Forensic Science International*, 142(2–3), 75–100. Doi:10.1016/j.forsciint.2004.02.012
25. Tominaga, M., Michiue, T., Oritani, S., Ishikawa, T., & Maeda, H. (2016). Evaluation of postmortem drug concentrations in bile compared with blood and urine in forensic autopsy cases. *Journal of Analytical Toxicology*, 40(5), 367–373. Doi:10.1093/jat/bkw028
26. Tracqui, A., Kintz, P., & Ludes, B. (1998). Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: A report on 20 fatalities. *Journal of Analytical Toxicology*, 22(6), 430–434. Doi:10.1093/jat/22.6.430
27. Turumin, J. L., Shanturov, V. A., & Turumina, H. E. (2013). The role of the gallbladder in humans. *Revista de Gastroenterologia de Mexico*, 78(3), 177–187. Doi:10.1016/j.rgmx.2013.02.003
28. Vanbinst, R., Koenig, J., Di Fazio, V., & Hassoun, A. (2002). Bile analysis of drugs in postmortem cases. *Forensic Science International*, 128(1–2), 35–40. Doi:10.1016/S0379-0738(02)00161-5
29. Vural, N. (2005). *Toksikoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: 73.