

T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLER ENSİTİTÜSÜ

ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

**DENETİMLİ SERBESTLİK HASTALARINDA SENTETİK
KANNABİNOİDLERİN KULLANIM SIKLIKLARININ
BELİRLENMESİ**

Aslı ATASOY

ADLİ BİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI
Doç. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU

ADANA-2019

T.C.

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ

BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

**DENETİMLİ SERBESTLİK HASTALARINDA SENTETİK
KANNABİNOİDLERİN KULLANIM SIKLIKLARININ
BELİRLENMESİ**

Aslı ATASOY

ADLİ BİLİMLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI

Doç. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TYL-2018-10831 Nolu
proje ile desteklenmiştir

ADANA-2019

KABUL ve ONAY

Adli Bilimler Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütölmüş olan “**Denetimli Serbestlik Hastalarında Sentetik Kannabinoidlerin Kullanım Sıklıklarının Belirlenmesi**” adlı çalışma aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi:

TEZ SINAV JÜRİSİ

Başkan

Üye

Üye

Yukarıdaki tez, yönetim kurulunun/...../..... Tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mete Korkut GÜLMEN
Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitü Müdürü

ETİK BEYANI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. /.... /2019

Aslı ATASOY

Kayıtlı olunan Program : Adli Bilimler
Tezin Konusu : Denetimli Serbestlik Hastalarında Sentetik Kannabinoidlerin Kullanım Sıklıklarının Belirlenmesi

Tezin Türü : Yüksek Lisans: ☒ Doktora: ☐

Danışmanın Adı-Soyadı : Doç. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU

Danışmanın İletişim Bilgileri

Telefon : 0322 338 34 29

E-Posta : nebiled@hotmail.com

Öğrencinin İletişim Bilgileri

Telefon : 0549 600 00 89

E-Posta : asliatsy@gmail.com

Adresi : Beyaz Evler Mah. 80039 Sok. Florya
Konsept Sitesi A Blok Daire 23
Çukurova/ ADANA

TEŞEKKÜR

Tez aşamamda benden bilgisini, desteğini ve yardımlarını esirgemeyen, sabır ve anlayışlılığı ile tezimi bitirme sürecimde bana destek olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU'na,

Çalışmalarımı gerçekleştirebilmem için bana örnekleri toplama sürecimde yardımcı olan Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri (BATI) Enstitüsü, Bağımlılık Toksikolojisi Anabilim Dalı öğretim görevlisi Sayın Prof. Dr. Serap Annette AKGÜR ve Arş. Gör. Rukiye Döğer ile Arş. Gör. Melike Güngör AYDOĞDU'ya

Laboratuvar çalışmalarında desteğini ve emeğini esirgemeyen Sayın Arş. Gör. İsmail Ethem GÖREN'e

Bilimsel hazırlık aşamasında ve laboratuvar çalışmalarında, her zaman yardımına koşan, hiçbir desteğini esirgemeyen, zaman zaman benim için benden çok çalışan ve bu süreçte beni hiç yalnız bırakmayan Alperay GİRİŞBAY'a

Eğitimimin her aşamasında beni maddi-manevi destekleyen ve benim bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme,

TYL-2018-10831 proje kodlu Yüksek Lisans Tez Araştırma Fonuyla tezin gerçekleştirilmesinde katkıda bulunan Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi'ne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
ETİK BEYANI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİ.....	3
2.1 Esrar	3
2.2 Sentetik Kannabinoidler.....	5
2.2.1 Sentetik Kannabinoidlerin Tarihçesi.....	8
2.2.2 Sentetik Kannabinoidlerin Yapıları ve Sınıflandırılması.....	9
2.2.3 Sentetik Kannabinoidlerin Farmakolojik ve Toksikolojik Özellikleri.....	10
2.2.3.1 Farmakodinamik	11
2.2.3.2 Farmokokinetik	12
2.2.4 Sentetik Kannabinoidlerin Analizlerinde Kullanılabilecek Biyolojik Örnekler	13
2.2.4.1 Kan	14
2.2.4.2 İdrar	14
2.2.4.3 Oral Sıvı	15
2.2.4.4 Saç	15

2.2.5 Sentetik Kannabinoidlerin Toksikolojik Analiz Yöntemleri	16
2.2.5.1 Örnek Hazırlama Yöntemleri	16
2.2.5.1.1 Katı Faz Ekstraksiyonu	16
2.2.5.1.2 Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonu	16
2.2.5.2 Analitik Yöntemler	16
2.2.5.2.1 İmmünolojik Analiz Yöntemler	16
2.2.5.2.2 Gaz Kromatografisi	17
2.2.5.2.3 Sıvı Kromatografisi	18
2.2.5.3 Analitik Zorluklar ve Çözümler	19
2.2.6 Sentetik Kannabinoidlerin Yasal Düzenlemeleri	20
2.2.6.1 Ülkemizdeki Yasal Durum	21
2.2.7 Denetimli Serbestlik	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Malzemeler	26
3.1.1 Kimyasal Malzemeler	26
3.1.2 Araç, Gereç ve Cihazlar	28
3.2 Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması	28
3.3 Geri Kazanım ve Matriks Etkisi Çalışması	29
3.4 Cihaz Parametreleri	29
4. BULGULAR	34
4.1 Sıvı Kromatografi/ Kütle Spektrometre Analizi	38
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
7. KAYNAKLAR	52
EKLER	59
ÖZGEÇMİŞ	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hint Keneviri (<i>Cannabis sativa</i>) bitkisi	3
Şekil 2. Piyasada bulunan sentetik kannabinoid paketlerinden bazıları	6
Şekil 3. Sentetik kannabinoidlerin kimyasal yapısı ³²	10
Şekil 4. Spice etiketlerinde tipik olarak “insan tüketimi için değil” ve kontrollü sentetik kanabinoidlerin bulunmadığını belirtmek için kullanılan aldatıcı bir örnek	21
Şekil 5. 2016 yılına kadar AB üye ülkeleri, Türkiye ve Norveç için yakalanan sentetik kannabinoid miktarları ⁵	22
Şekil 6. 2017 yılı Sentetik Kannabinoid olay sayısının suç türlerine göre dağılımı ⁴	23
Şekil 7. SHIMADZU LCMS-8040 Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometrisi Cihazı... 30	
Şekil 8. İzmir Denetimli Serbestlik Hastalarının idrar örneklerinde tanımlanan sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin dağılım oranı	39
Şekil 9. İç Standart Kromatogramı	43
Şekil 10. Denetimli Serbestlik Hastalarının idrar örneklerinde bulunan (S)-AB-FUBINICA’nın kromatogramı	43
Şekil 11. Denetimli Serbestlik Hastalarının idrar örneklerinde bulunan 5F-NPB-22’nin kromatogramı	44
Şekil 12. Denetimli Serbestlik Hastalarının idrar örneklerinde bulunan AM-2201’in kromatogramı	44

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. LC/MS-MS gradient programı.....	31
Tablo 2. MRM geçiş modları için LC-MS/MS parametreleri.....	31
Tablo 3. İdrarda (0.1, 1, 10 ve 100 ng/mL konsantrasyonlarında) geri kazanım değerleri (n=3).....	34
Tablo 4. İdrarda (0.1, 1, 10 ve 100 ng/mL konsantrasyonlarında) matriks etkisi değerleri (n=3).	36
Tablo 5. Denetimli Serbestlik Hastalarının idrar örneklerinde bulunan sentetik kannabinoidler	39
Tablo 6. Sentetik kannabinoidlerin idrarda analizine yönelik bazı çalışmalar	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

APCI	: Atmosferik basınçlı kimyasal iyonizasyon
CB1	: Kannabinoid Reseptör Tip 1
CB2	: Kannabinoid Reseptör Tip 2
CBD	: Kannabidiol
CE	: Çarpışma enerjisi
DART-MS	: Gerçek zamanlı kütle spektrometrisi
DEA	: Uyuşturucu ile Mücadele İdaresi
ECS	: Endokkannabinoid Sistem
EMCDDA	: Avrupa Madde ve Madde Bağımlılığı İzleme Merkezi
ESI	: Elektrosprey iyonlaşması
EWS	: Erken Uyarı Sistemi
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
GC-MS	: Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi
IS	: İç Standart
K₂CO₃	: Potasyum Karbonat
LC-HRMS	: Sıvı kromatografi yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi
LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografi Tandem Kütle Spektrometresi
LC-TOF/MS	: Sıvı kromatografi-uçuş zamanlı kütle spektrometresi
LLE	: Sıvı-sıvı ekstraksiyonu
LOD	: Tespit Sınırı
LSD	: Liserjik asit dietilamid
MALDI-TOF	: Matris destekli lazer desorpsiyonu/iyonlaşma
MRM	: Çoklu reaksiyon izleme
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NPS	: Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler
SK	: Sentetik Kannabinoid

SPE	: Katı faz ekstraksiyonu
TCK	: Türk Ceza Kanunu
THC	: Tetrahidrokannabinol
TUBİM	: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
UNODC	: Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi
CDEWS	: Amerika Uyuşturucu Kullanımı Erken Uyarı Sistemi



ÖZET

Denetimli Serbestlik Hastalarında Sentetik Kannabinoidlerin Kullanım Sıklıklarının Belirlenmesi

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yetişkinler ve gençler arasında sentetik kannabinoid kullanımında hızlı bir artış görülmektedir. Bu maddeler dünyada “Spice, K2, Super Nova, Yucatan Fire, Diamond ve Cloud 9”, ülkemizde de “Bonzai, Jamaica ve Jamaica Gold” gibi çeşitli adlarla internette satılmaktadır. Yasal düzenlemelerden kaçınmak için ambalaj paketleri üzerinde “Tütsü”, “insan kullanımı için değildir” veya “bitkisel terapi ürünleri” şeklinde ibareler bulunmaktadır. Sentetik kannabinoidler fonksiyonel olarak tetrahidrokannabinol (THC)’e benzemekte ve sigara gibi içildiğinde esrarın etkisini taklit etmektedir. Ancak, bu ürünlerin çoğu THC’den daha güçlüdür ve daha büyük bir sağlık riski oluşturmaktadır.

Bu tez çalışmasında; Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri (BATI) Enstitüsü’nde analiz edilen ve analiz sonucu negatif olan, üzerinde hasta bilgilerinin yer almadığı 500 idrar numunesi analiz için seçilmiştir. Alınan idrar numunelerinde sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılarak, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Toksikoloji Laboratuvarındaki LC-MS/MS (Likit Kromatografi Tandem Kütle Spektrometresi) cihazı ile sentetik kannabinoid taraması yapılmıştır.

Çalışılan 500 idrar numunesinin 72’si (%14,4) pozitif bulunmuştur. Buna göre kullanılan ön tarama testlerinin yetersiz olduğu, idrar örneklerinin ileri kromatografik yöntemler ile doğrulanması gerektiği görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada yalancı negatif sonuçlardan kaçınabilmek için adli toksikoloji laboratuvarlarında sentetik kannabinoidler ve metabolitlerinin tespiti için hassas analitik bir yöntem geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Adli Toksikoloji Laboratuvarı, Denetimli Serbestlik Hastaları, LC-MS/MS, Sentetik Kannabinoidler

ABSTRACT

Determination of Frequency of Use of Synthetic Cannabinoids in Probationers

As in the rest of the world, there is a rapid increase in the popularity of synthetic cannabinoid use among adults and adolescents in our country. These products are sold on the internet under the various names such as "Spice, K2, Super Nova, Yucatan Fire, Diamond and Cloud 9" in worldwide and "Bonzai, Jamaica and Jamaica Gold" in our country. To avoid legal regulations, there are "Incense", "not for human use" or "herbal therapy" labels on the packages. Synthetic cannabinoids functionally resemble tetrahydrocannabinol (THC) and mimic the effects of marijuana when smoked like cigarettes. However, most of these products are stronger than THC and create a greater health risk.

In this study; 500 urine samples without patient informations collected which were analyzed and resulted negative at Ege University Institute of Substance Addiction, Toxicology and Pharmaceutical Sciences (BATI). Synthetic cannabinoid screening was performed by LC-MS / MS (Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometer) in the Forensic Toxicology Laboratory of Cukurova University Faculty of Medicine using liquid-liquid extraction method.

Of the 500 urine samples studied, 72 (14.4%) were positive. According to these results, pre-screening tests were insufficient and urine samples should be confirmed by advanced chromatographic methods. In this study, a sensitive analytical method for the detection of synthetic cannabinoids and their metabolites in forensic toxicology laboratories has been developed in order to avoid false negative results.

Keywords: Forensic Toxicology Laboratory, LC-MS/MS, Probationers, Synthetic Cannabinoids

1. GİRİŞ

Sentetik kannabinoidler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük bir sorun teşkil etmektedir. Bu maddelerin özellikle sürekli değişen yapılarından kaynaklı yasal kısıtlılıklarının olmaması piyasada popülerliklerini arttırmaktadır. Ayrıca sentetik kannabinoidler geleneksel esrar ile karşılaştırıldığında, nispeten düşük fiyatlı olmaları, kolayca temin edilebilir olmaları ve esrar ile diğer maddeleri denemek isteyen ancak yasal veya sosyal sonuçlarından kaçmak isteyenler için oldukça caziptirler. Bu sebeplerin yanı sıra sentetik kannabinoidlerin biyolojik örneklerde rutin madde tarama testleri ile tespit edilememeleri de bu maddelerin kullanımında artışa neden olmaktadır.

Ülkemizde 2010 yılından itibaren sentetik kannabinoid yakalamalarında artış görülmektedir. Yakalama vakalarında 2017 yılında, 2016 yılına göre %53,1 oranında artış yaşanmıştır. Türkiye'de 2017 yılında 24.371 sentetik kannabinoid olayında 34.107 şüpheli yakalanmıştır. 2017 yılında olay sayısında bir önceki yıla göre %58,6; şüpheli sayısında ise %65 oranında artış gerçekleşmiştir. Hem olay sayısı hem de şüpheli sayısındaki bu artış, bu maddenin ülkemizde yaygınlaştığını göstermekte olup, bu maddenin arzının ve talebinin önlenmesine yönelik çalışmalara daha fazla ağırlık verilmesi gerektiğini düşündürmektedir¹.

Sentetik kannabinoidlerin ve metabolitlerinin kullanımına bağlı olarak kişilerde deliryum, akut böbrek hasarı, nöbetler, psikoz, halüsinasyonlar, kardiyotoksik etkiler ve koma gibi ciddi sağlık sorunlarına ve hatta ölümlere yol açtığını gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır². Esrara alternatif olarak gösterilen bu maddelerin kullanımının dünya çapında artışı hastalık ve ölümleri de beraberinde getirmektedir³. Ülkemizde 2017 yılında, 941 madde bağlantılı ölüm olaylarının 564'ü (%60) sentetik kannabinoidlere bağlı ölüm olarak bildirilmiştir. Sentetik kannabinoidlere bağlı 564 ölümün 247'si (%49) ise bu maddelerin tek başına kullanımından kaynaklandığı gösterilmiştir⁴. Avrupa 2018 raporuna göre dünyada 2017 yılında dört adet sentetik kannabinoid (AB-CHMINACA, ADB-CHMINACA, 5F-MDMB-PINACA, CUMYL-4CN-BINACA) araştırılmış ve risk değerlendirmelerine tabi tutulmuştur. Bu maddelerin 80'den fazla ölüme dahil oldukları bildirilmiştir. Bu maddelerin ciddi zehirlenmelere ve hatta ölümlere yol açmalarının nedeni, yüksek etkinlikleri ve kötü imalat koşullarında üretilmeleridir. Çünkü, üreticiler "sigara karışımlarını" üretirken uygulanması gereken

madde miktarlarını tahmini olarak eklemektedirler ve kişiler ilgili maddeleri bu durumdan habersiz olarak kullanmaktadırlar⁵.

Sentetik kannabinoidler ve metabolitlerinin çoğunun farmakolojik metabolizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu durum özellikle rutin adli toksikolojik analizlerde; işyeri madde testi, postmortem olgular, doping testi, kişinin madde etkisinde olup olmadığının kontrolü, sporcu testleri gibi kişilerin biyolojik numunelerinde maddelerin tespitinde büyük zorluklara yol açmaktadır⁶.

Bu tez çalışmasının amacı; uyuşturucu madde kullanımından dolayı ceza alıp denetimli serbestlik hakkından faydalanan kişilerin idrar örneklerinde geriye dönük olarak sentetik kannabinoidler ve metabolitlerinin varlığını tespit etmektir.

2. GENEL BİLGİ

2.1 Esrar

Kenevir bitkisi, içerisinde 100'den fazla aktif kannabinoid içeren kenevir çiçeklerinden oluşur. Kannabinoidler; endokannabinoid sistem (ECS) adı verilen ve merkezi ve periferik sinir sistemi boyunca yer alan bir dizi nöromodülatör lipit ve reseptörden oluşan ve endojen (anandamid, 2-araşidonoilgliserol) ve fitokannabinoidlere (bitki bazlı kannabinoidler) duyarlı bir dizi reseptör üzerinde etki gösterirler. CB1 ve CB2 reseptörleri, ECS içindeki iki ana reseptördür⁷. En iyi araştırılmış iki fitokannabinoid, delta-9 tetrahidrokanabinol (THC) ve kanabidiol (CBD)'dir. Δ9-THC, esrar kullanımıyla ilişkili “yüksek” durumdan sorumlu olan esrarın temel psikoaktif bileşenidir. THC, CB1 reseptörlerine etki etmektedir. CBD ise, CB2 reseptörleri üzerinde etkili olan esrarın sarhoş edici özelliği olmayan bir bileşendir. CBD'nin potansiyel terapötik etkilerinden dolayı THC'nin etkilerine karşı olduğu gösterilmiştir⁸. Bu potansiyel terapötik etkilere dayanılarak, esrar bazlı ilaç ekstreleri geliştirilmiştir. Bu ekstreler oral yolla verilen sentetik THC (dronabinol, nabilon), CBD (kannabidiol) ve nabiximollerdir (1:1 CBD/THC, Sativex). Sentetik özlerin geliştirilmesi, belirli kannabinoidlerin etkilerinin araştırılmasına izin vermiştir⁹.



Şekil 1. Hint Keneviri (Cannabis sativa) bitkisi

Yüzyıllar boyunca Esrar ve özleri doğal tıpta kullanılmıştır. 1970'lerde, delta9-tetrahidrokanabinolün (Δ9-THC), esrarın temel etken maddesi olduğu, bunun terapötik ve psikotropik işlemlerinin çoğundan sorumlu olduğu bulunmuştur. Bazı ölkelerde, esrar ekstreleri (sativex) veya nabilone ve dronabinol gibi THC bazlı sentetik ilaçların, kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma, multipl skleroz ve glokom gibi durumların tedavisinde klinik olarak kullanılmasına izin verilmektedir¹⁰.

Esrar, Himalayaların kuzeyindeki Orta Asya ovalarından geldiğine inanılan *Cannabis sativa* L. yani Hint kenevir bitkisinden elde edilmiştir. M.Ö. 2737'de terapötik bir ajan olarak kullanılmış ve Çin imparatoru Shen Nung tarafından "günahın kurtarıcısı" ve "zevk verici" olarak tanımlanmıştır. Akut zehirlenme dönemlerinde meydana gelen dengesizlik ve tarafsızlık duyguları, Arap folklorunda tanımlanan "uçan halılar" kavramının temelini oluşturmuştur. Napolyon'un generalleri esrarı 19. yüzyılın başında batı uygarlığına getirmiş ve esrar 1942'ye kadar Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi'ne dahil edimiřtir¹¹.

Esrarın ana psikoaktif bileşeni olan, delta9-tetrahidrokanabinol (Δ9-THC), 1964'te izole edilmiřtir¹². 1970'lerin başında, Hodgkin hastalığı için küf, vinkristin, prednizon ve prokarbazin (MOPP) tedavisi alan hastalar kemoterapiden önce esrar kullandıklarında daha az bulantı ve kusma bildirmişlerdir. Bu anekdot raporları hem esrarın hem de THC'nin kanser kemoterapisi alan hastalar için potansiyel antiemetik ajanlar olarak test edilmesini sađlamıřtır¹³. Daha sonra, Onkolojik İlaç Danışma Komitesi, Yiyecek ve İlaç Yasası (FDA)'nın THC'yi Ulusal Kanser Enstitüsü'nün refrakter kemoterapinin neden olduğu kusmalar için kullanılmak üzere C Grubu kategorisinde sınıflandırmasını tavsiye etmiştir. Ek olarak araştırmalar sentetik kannabinol, nabilone ve levonantradol gelişimine odaklanmıřtır¹¹.

M.Ö. 4000 civarında Çin'de bulunan esrar lifleri, dünyadaki költürlerde de esrar türevli ürünler kullanıldığının en eski göstergesidir¹⁴. Birçok antik költürde (örneğin; Çin, Hint ve Tibet) gastrointestinal rahatsızlıklar, nöbetler, sıtma, doğum ağrısı, yılan ısırıkları ve daha birçoklarını içeren çeşitli hastalıkları tedavi etmek için esrar tohumları ve meyveleri kullanılmıştır. Tıbbi kullanımın yanı sıra, esrarın psikoaktif özellikleri fark edilmiş ve Tantrik Budistler, Hindular ve antik şamanlar tarafından yürütölen dini törenlerde kullanımları yaygınlařmıřtır¹⁵. Tıbbi ve dini kullanımlarının yanı sıra esrar yüzyıllar boyunca eğlencesel bir madde olarak da yaygın şekilde kullanılmıştır^{14,16}.

On dokuzuncu yüzyılın sonunda, esrarın tıbbi amaçlar için kullanımı artmış ve bu durum bilimsel makalelerle desteklenmiştir. Bu yüzden ilaç şirketleri, kenevir özlerini tıbbi ilaç olarak pazarlamaya başlamışlardır. ABD'de yirminci yüzyılın başlarında FDA esrar da dahil olmak üzere diğer riskli maddeler için bu ürünlerin üzerlerine etiket yapıştırılmasını talep ederek gıdaların ve tıbbi ürünlerin güvenilirliğini artmasını sağlamıştır¹⁵. Ayrıca, esrarı kokain ve eroin gibi diğer yasadışı uyuşturucularla birlikte gruplayan 1914 tarihli Harrison Yasasının kabulünde sonra, esrar türevli ürünlerin pazarlanması ve kullanımı önemli ölçüde azalmıştır. Esrardaki ticari ilginin azalması ilaç şirketleri tarafından uygulanan politik baskı ile daha etkili, daha güvenli ilaçların geliştirilmesine sebep olmuştur. Daha sonra, esrar ürünlerinin (marihuana gibi) eğlencesel kullanımı büyümüş ve esrarın kötüye kullanımının artması, 1937 tarihli Marihuana Vergi Kanunu'nun meclisten yasa olarak geçmesine neden olmuştur. Bu yasanın uygulanmasından kısa bir süre sonra, esrar ve diğer esrar ürünlerinin kullanılması, bulundurulması ve dağıtılması yasaklanmıştır^{14,15}.

2.2 Sentetik Kannabinoidler

Yasadışı madde üreticileri 2004'ten itibaren Spice, K2 gibi farklı marka adlarıyla yasadışı bitkisel maddeleri üretmeye başlamışlardır. Bu maddeler 2006'dan beri İsviçre, Avusturya ve Almanya gibi Avrupa ülkelerinde satılmaya başlanmıştır. Maddelerin hazırlanması esnasında kimyasal katkı maddeleri, kurutulmuş bitkilerin üzerlerine püskürtülerek güvenli ve esrara alternatif doğal madde algısı oluşturulmuştur. Bu bitkisel karışımlar yasal düzenlemelerden kaçınmak için genellikle "tütsü", "insan kullanımı için değildir" ve "bitkisel terapi ürünleri" etiketleriyle piyasaya sürülmüşlerdir¹⁷.



Şekil 2. Piyasada bulunan sentetik kannabinoid paketlerinden bazıları

"Spice" veya "K2" olarak da bilinen bu maddeler, esrar ile aynı reseptörlerle etkileşime girerler ve dolayısıyla, esrarın psikoaktif bileşeni olan delta-9-tetrahidrokanabinolün (THC) etkilerini taklit ederler. Bununla birlikte, doğal esrarın sadece sentetik versiyonu olarak kabul edilemezler çünkü daha güçlü ve toksik bileşiklerdir, etkileri esrardan daha yoğun ve kalıcıdır¹⁸. Son 15 yılda, kullanımları dünya çapında ciddi sağlık ve yasal kaygılara yol açacak ölçüde artmıştır¹⁹.

Sentetik kannabinoidler piyasaya ilk olarak 2000'li yıllarda bitkisel karışımlar olarak çıkmışlardır. Bu maddeler zamanla naftoilindollerden (JWH-018) naftoilindazollere (THJ), ardından daha yakın zamanda ortaya çıkan indazol karboksamidlerden (AKB-48) indol karboksamidlere (MDMB-CHMICA) kadar farklı kimyasal yapılara sahip moleküller olarak değişim göstermişlerdir.¹⁹. Florlanmış türevleri ise ana bileşiklerin gücünü ve/veya etkinliğini arttırması için oluşturulmuştur. Hepsi ciddi psikostimulan etkileri indükler ve duyuşsal motor fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilerler²⁰.

2008 yılında medyada bu maddelerin genel madde tarama testlerinden tespit edilemediği ve esrara “yasal alternatif” olduğu haberlerinin çıkmasıyla birlikte bu maddeler popülerlik kazanmışlardır⁶. Bitkisel karışımlardan ilk sentetik kannabinoidlerin tespiti 2008 yılı sonunda gözlenmiştir. İlk nesil SK ürünlerinde en çok karşılaşılan sentetik kannabinoid türleri CP-47,497 ve JWH serisi maddelerdir. JWH serisi maddeler 1990'lı yıllarda Clemson Üniversitesi Laboratuvarlarında endokannabinoid sistemlerde etkili terapotik ajanların araştırılması sırasında John

William Huffman tarafından sentezlenmiş bir grup maddeyi temsil etmektedir. O zamandan beri yeni SK'ların sayısı ve türü sürekli olarak artmıştır⁶.

Sentetik kannabinoid ürünleri, E vitamini ile birlikte bir veya daha fazla kannabinoidin de eklendiği karışımlar halinde satılmaktadır²¹. Vitamin ilavesi, kannabinoidlerin bitkisel ürünlerdeki analizini maskeleyemeye yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Kesin içerikleri bilinmemektedir, ancak paket bilgileri içerik olarak kabul edilen bitkisel bileşenleri listelemektedir²². Spice ürünlerinin listelenen bileşenleri genellikle Baybean, Mavi Lotus, Aslan Kuyruğu, Lousewort, Hint Savaşçısı, Cüce Kürkü, Maconha Brava, Pembe Lotus, Hatmi, Kırmızı Yonca, Gül, Sibiryana Anavatanı, Vanilya ve Bal gibi bitki/bitkisel bileşenlerin uzun bir listesini içerir. İlk başlardaki varsayım esrar benzeri etkiden sorumlu olan bir bitkisel içerik maddesi olduğuyken ilerleyen zamanlarda, bu ürünlerin içilmelerinden sonraki bildirilen etkilere dayanarak, araştırmalar içerebilecekleri listelenmemiş bileşenleri tanımlamaya odaklanmıştır¹⁰.

SK'lar (K2 veya Spice gibi), aseton veya etanol gibi bir çözücü içinde çözünürler. Bitkiler daha sonra doymuş hale getirilir, kurutulur ve böylece çözücünün buharlaşması sağlanır. SK'lar bitki materyali üzerinde kalır. Bitkilerde kalan SK miktarı oldukça değişkendir ve bu farklı K2 ve Spice formülasyonlarının değişen etkiler göstermelerine yol açmaktadır.²³

Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Dairesi'ne göre, sentetik kannabinoidler 'Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler' (NPS) arasında en sık kullanılan bileşikler olmaya devam etmektedir ve sentetik katinonlar ile birlikte halk sağlığı için ciddi bir risk oluşturmaktadır^{20,24}. 2008 ve 2016 arasında, 240 'dan fazla farklı sentetik kannabinoid 65 üye devlet tarafından bildirilmiştir; bu maddelerin değiştirilebilir yapıları nedeniyle, her yıl hepsi mevcut piyasada bulunmaz ve sürekli yenileri ile değiştirilirler²⁴.

Bu yeni nesil psikoaktif maddelerin izlenmesi veya kontrol altına alınması, kimyasal çeşitliliği, yeni molekül sayılarının fazlalığı ve ortaya çıkma hızlarından dolayı oldukça zordur. Şu anda, spesifik moleküller yerine bazı kimyasal yapıdan türetilen madde sınıflarının tamamını hedefleyen daha geniş bir düzenlenme sağlanarak mevzuatlara daha genel bir yaklaşım getirilmiştir²⁰.

2.2.1 Sentetik Kannabinoidlerin Tarihçesi

Yasadışı laboratuvarlarda üretilen maddelerin üretimi, ticareti ve kötüye kullanılması dünya çapında bir problemdir. 1960'lara kadar olan ilk yıllarda, başlıca suistimal edilen maddeler eroin, kokain, LSD ve amfetamin iken 1970'lerin sonunda ve 1980'lerin başında başlayan yasadışı üretim yapan laboratuvarlar, kontrol edilen maddelere benzer farmakolojik etkiler üreten ancak ulusal kontrol politikalarının hükümlerinden kaçınmak için yapıları bakımından yeterince farklı olan tasarımcı ilaçlar olarak adlandırılan maddeleri sentezlemişler²¹. Bu bileşiklerin evrimi büyük ölçüde mevzuatla şekillenmiştir²⁵.

Yeni nesil psikoaktif maddeler pazarda “yasal keyif vericiler”, “banyo tuzları” ve “araştırma kimyasalları” adıyla satılmaktadırlar. Bu konuda kesin bir terminoloji geliştirilmesi için, UNODC “1961 Narkotik İlaçlar ile İlgili Toplantı veya 1971 Psikotropik Maddeler Toplantısı’nda kontrol listesine alınmamış ama halk sağlığı için ciddi bir tehdit olan saf olarak veya preparat halinde kullanılıp kötüye kullanımı olan maddeler için Yeni Nesil Psikoaktif Madde tanımını oluşturmuştur. Buradaki yeni terimi maddenin yakın zamanda bulunmasından ziyade- birçok NPS 40 yıl önce sentezlenmiştir- illegal pazarda yakın zamanda kullanıma sunulduğunu belirtmektedir²⁶.

Sikloheksilfenoller (CP), 1970 ve 1980 arasında sentezlenmiştir; CP55,940 kannabinoid reseptörlerin lokalizasyonu için kullanılmıştır²⁷.

Hebrew Üniversitesi’ndeki (HU) laboratuvarında Dr. Raphael Mechoulam tarafından oluşturulan HU-210 THC’ye yapısal olarak benzeyen bir dibenzopyran ve güçlü bir CB1 ve CB2 agonistidir²⁷.

1990'larda, WIN55,212 212 gibi aminoalkil indoller potansiyel olarak daha güvenli (psikotropik olmayan) farmakoterapiler olarak araştırılmıştır²⁷.

Alandaki bu gelişmeler CB1 ve CB2 kannabinoid reseptörleri ile yapı fonksiyon ilişkileri üzerine çalışan John W. Huffman'nın yeni SK'lar sentezlemesine neden olmuştur. John W. Huffman (JWH), klasik dibenzopirandan farklı kimyasal yapılara sahip, ancak hayvanlarda kannabimimetik etkileri ortaya çıkaran en geniş SK serisini yaratmıştır²⁸. 1980'lerin sonlarından 2010'a kadar Huffman, bilimsel araştırma amacıyla JWH ön ekiyle başlayan birden fazla sentetik kannabinoid sentezlemiştir²⁵.

Son yirmi yılda geliştirilen diğer SK'lar, AM serisi (Alexandros Makriyannis) ve AB-FUBINACA gibi indazol-karboksamid türevleridir²⁷.

Bu bileşikler, 2004'e kadar, Avrupa'da esrara yasal alternatif maddeler olarak pazarlanmalarına kadar araştırma ortamı dışında bilinmemekteydi. Başlangıçta "Spice" olarak bilinen ve bitkisel tütsü olarak pazarlanan kurutulmuş bitkisel materyal karışımlarının, kullanıcıların yaşadığı fiziksel ve psikolojik etkilere neden olduğu düşünülüyordu. Spice karışımlarındaki SK'lar Avrupa'da ilk olarak 2008 yılında Alman araştırmacılar tarafından saptanmıştır.²⁵.

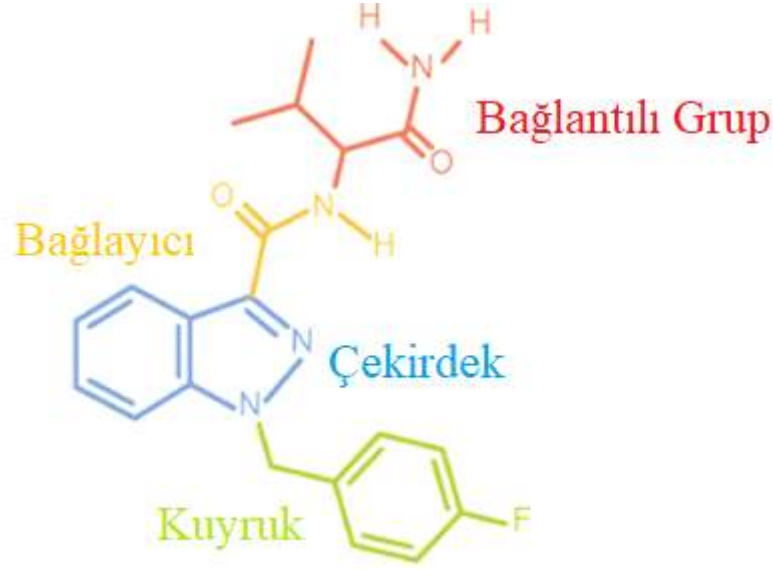
2.2.2 Sentetik Kannabinoidlerin Yapıları ve Sınıflandırılması

Sentetik kannabinoidler birbirlerine benzemeyen çok çeşitli bileşikler içerir ve bu durum SK'ların sınıflandırılmasını oldukça karmaşık hale getirir¹⁷. Kannabinoid reseptörü agonistleri farklı madde gruplarından oluşmaktadır, ancak çoğu lipofiliktir, apolardır ve 22 ile 26 karbon atomundan oluşur. Bu nedenle, sigara gibi içildiklerinde kolayca buharlaşmaları beklenir¹⁰.

SK'ların adlandırılması ve sınıflandırılması, süregelen gelişimleri ve kimyasal yapılarındaki geniş farklılıklar nedeniyle oldukça karmaşıktır ve sistematik değildir. İsimlendirmeleri kısaltmalar ve numaralandırmalar içerir. SK'ların kimisinde, bir maddenin ilk defa test edildiği ya da analiz edildiği ya da onu sentezleyen yeri gösteren bir öneki vardır²⁹.

SK'ların kimyasal yapılarına göre sınıflandırmaları ise Howlett ve ark. ve Thakur ve ark. tarafından aşağıdaki gibi oluşturulmuştur^{30,31}:

1. Naftoilindoller (JWH-018, JWH-073, JWH-398)
2. Naftilmetilindoller
3. Naftilopiroller
4. Naftilmetilindenler
5. Fenasetilindoller (JWH-250, JWH-253)
6. Siklohegzilfenoller (CP 47,497, CP 47,497 homologları)
7. Klasik Kannabinoidler (HU-210, nabilon)
8. Benzoilindoller (AM-694)



Şekil 3. Sentetik kannabinoidlerin kimyasal yapısı³²

Çoğu sentetik kannabinoidin yapısı dört gruptan oluşmaktadır. Bunlar; kuyruk, çekirdek, bağlayıcı ve bağlantılı grup şeklindedir. Her bileşene bir kod adı atanması, kannabinoidlerin kimyasal yapısının uzun kimyasal ad olmadan tanımlanmasını sağlamaktadır³².

2.2.3 Sentetik Kannabinoidlerin Farmakolojik ve Toksikolojik Özellikleri

Bitkisel “spice” ürünlerinde yer alan materyallerin farmakolojik ve toksikolojik özellikleri tamamen bilinmemektedir. Bu nedenle, potansiyel sağlık riskleri veya bu ürünlerin olası psikoaktif etkileri kesinlikle belirtilememektedir. Sentetik madde içeriklerinin ürün bilgisinde belirtilmediğine de dikkat edilmelidir. “Spice” ürünlerine ilişkin ambalaj bilgilerinde yalnızca bitkisel içeriklerden bahsedilmesi, sentetik maddelerin gizlice eklenmiş olabileceğini göstermektedir. Sentetik kanabinoidlerin farmakolojisi ve toksikolojisi ile ilgili yeterli sayıda insan çalışması yoktur. Yüksek potansiyelin yanı sıra, bazı kannabinoidlerin, uzun süreli psikoaktif etkilere yol açabilecek uzun yarılanma ömürleri vardır. Ayrıca, sigara karışımlarında hem mevcut maddeler hem de madde miktarları bakımından önemli değişkenlikler olabilmektedir. Bu nedenle, aşırı doz ihtimali esrara oranla daha yüksek risktedir. Olumsuz etkileri genellikle paranoya ve hafıza kaybını içermektedir. Uzun süreli kullanım, şizofreni de dahil olmak üzere akıl hastaları için zararlı olabilmektedir. Bu yasadışı maddelerin

içeriğindeki bilgi eksikliği, insanların tükettikleri ürünün gücünü bilmedikleri anlamına gelmektedir³³.

Vaka raporları, oral kullanımı ve inhalasyon yoluyla kullanımı gösterirken herhangi bir parenteral veya rektal uygulama yolu tarif edilmemiştir³⁴. Bu maddeler, esrarınkine (reçine, bitki veya yağ) benzer farmakolojik etkilere -özellikle kullanıcılar tarafından en çok arzu edilen mutluluk ve öfori- sahiptir¹⁸. Spice karışımları ayrıca tutarsız duyuşal değişikliklere (görsel, dokunsal ve işitsel algılarda yanılsamalar, halüsinasyon ve yavaş zaman hissi gibi) neden olarak gösterilmektedirler^{22,35}.

Bugüne kadar birçok SK sentezlenmiştir, bazılarının hiçbir zaman hayvanlar veya insanlar üzerinde in vitro veya in vivo çalışmaları yapılmamıştır. Bu nedenle reseptör afiniteleri, metabolik mekanizmaları ve farmakodinamik desenleri birçok SK için bilinmemektedir²⁵.

2.2.3.1 Farmakodinamik

Sentetik kannabinoidler beyindeki CB1 ve/veya CB2 reseptörlerine bağlanabilmelerini sağlayan yapısal özellikler taşımaktadırlar. Yapılan in vitro çalışmalarda, bazı SK'ların kannabinoid reseptörlerine (çoğunlukla CB1) THC'den daha çok bağlandığı ve bu nedenle daha ciddi fizyolojik etkilere neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar sentetik kannabinoidlerin ölümlü vakalara neden olduklarını da göstermektedir¹⁷.

SK'ler hem kannabinoid reseptör tip 1'e (CB1) hem de kannabinoid reseptör tip 2'ye (CB2) bağlanabilir ve CB1 reseptörünü CB2 reseptöründen daha fazla uyarırlar. Bu reseptörler esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunurlar ancak periferik dokularda, akciğerlerde, karaciğerde ve böbreklerde de bulunmaktadırlar. Beyin içinde CB1 reseptörleri merkezi sinir sisteminde (MSS), özellikle de amigdala, singulat korteks, prefrontal korteks, hipotalamus, hipokampus, nükleus akumbens, ventral tegmental alan ve serebellumda bulunurlar³⁶. CB1 reseptörleri G-eşlidir ve siklik adenosin monofosfat seviyelerini azaltmayı indüklerler. Bu reseptörler kannabinoidlerin psikotropik etkileri ile ilişkilidirler²³. SK reseptör agonistleri, voltaj kapılı iyon kanalları ile etkileşime girerler ve membran potansiyellerini azaltarak potasyum, sodyum ve N, P / Q tipi kalsiyum kanallarını inhibe ederler²⁷.

CB2 reseptörleri, immün ve hematopoetik hücrelerde bulunurlar. Bu reseptörlerin uyarılması immünomodulator etkilere sahiptir³⁶. İki reseptör arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamıştır. SK'lar tam CB1 reseptörü agonistleri iken THC kısmi bir CB1 reseptörü agonistidir. Bu nedenle, SK'lar THC'den daha yüksek afiniteyle kannabinoid reseptörlerine bağlanırlar. Laboratuvar hayvanları üzerinde test edildiğinde, CB1 reseptörü stimülasyonu, kannabinoid tetradı olarak bilinen hipotermi, analjezi, katelepsi ve lokomotor supresyonu şeklinde ortaya çıkar³⁷. Kannabinoidler ayrıca spesifik olarak hücrel membranlara bağlanırlar. Ayrıca opioid ve benzodiazepin reseptörleri, prostaglandin sentetik yolları ve protein metabolizması üzerinde etkilidirler²³.

SK'ların etkisi ile ilgili bilgiler yeterli insan çalışması bulunmadığından bilinmemektedir ancak bu maddeler THC'den daha etkin ve toksiktirler. Kalite kontrolünün olmaması, farklı K2 veya Spice ürünlerinde SK konsantrasyonlarında üründen ürüne farklılıklara yol açmaktadır^{18,23}. Ayrıca, K2 veya Spice ürünleri genellikle öngörülemez şekillerde etkileşime girebilen birden fazla yapı veya SK formu içerirler. Brents ve arkadaşları, farelerde JWH-018 ve JWH-073 gibi iki farklı SK yapısının birlikte uygulanmasının, çalışma tasarımına bağlı olarak ilave, sinerjik veya antagonistik etkileşimler üretebileceğini göstermiştir. K2 ürünlerinde bulunan çoklu SK'lar arasında meydana gelen benzer sinerjistik etkiler, bu maddelerle ilişkili olan olumsuz yan etkileri arttırabilmektedir³⁸. Birçok SK tipi vardır ve her biri kannabinoid reseptörleri için benzersiz bir bağlanma afinitesine sahiptir²³.

2.2.3.2 Farmokinetik

Absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon gibi farmakokinetik bilgiler açısından SK'ların farmakolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir²⁹.

Sentetik kannabinoidler genellikle sigara gibi içilirler. Bu maddelerin çoğu yüksek oranda lipofiliktir ve sigara gibi içilme durumunda ayrışma olmadan buharlaşır. İstenen farmakolojik etkilerin nispeten hızlı başlaması kullanıcılar tarafından tercih edilmesinin nedenlerinden biridir. Sigara gibi kullanım esrarda psikoaktif olmayan THC asit A'yı istenen psikoaktif THC'ye dönüştürür ancak sentetik kannabinoidler zaten stabil psikoaktif formlarında bulunurlar³⁹.

Sigara içtikten sonra, eylem başlangıcı genellikle esrar kullanımına benzer şekilde birkaç dakika içinde gerçekleşir. Bunun nedeni akciğerlerden anında emilim ve

kullanımdan sonra birkaç dakika içinde beyin gibi diğer organlara yeniden dağılmazdır. Oral kullanımda ise; yiyecek alımı ve sindirim aktivitesinden dolayı emilimde bir gecikme olur⁶.

Gözlenen bir başka potansiyel problem ise, bu bileşiklerin veya bunların metabolitlerinin sahip olabileceği bilinmeyen kümülatif toksik etkilerin oluşabileceğidir. Bazı raporlar, bu maddelerin bir kısmının daha hızlı bir tolerans gelişimi nedeniyle esrarla karşılaştırıldığında bağımlılık potansiyelinin yüksek olabileceğidir⁶.

Bu maddelerin metabolizması, sitokrom P450 tarafından oksidasyon, ardından UDP-glukuronosiltransferaz (UGT) tarafından konjugasyon içerir. SK'ların metabolitleri, CB1 reseptörleri için yüksek bir afiniteye sahipken, THC metabolitleri CB1 reseptörleri için düşük afiniteye sahiptir. Patton ve arkadaşları, SK'ların metabolizmasının maddeye ve bireysel kullanıcıya bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir⁴⁰. Bu farklılıklar klinik toksisitedeki farklılıkları açıklamaya yardımcı olabilir ve sitokrom P450 ve UGT'lerin indüksiyonunu veya inhibisyonunu gösterebilir²³.

2.2.4 Sentetik Kannabinoidlerin Analizlerinde Kullanılabilecek Biyolojik Örnekler

SK'ların halk sağlığına yönelik tehdit oluşturmaları ve dünya çapında hızla artan kullanımları nedeniyle, farklı biyolojik matrislerde tespit edilmeleri için güvenilir analitik yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. SK'ların kimyasal yapıları sürekli değiştiğinden ve bu yeni ürünlerin yasa dışı madde pazarında hızlıca yayılmasından dolayı, analitik laboratuvarlar güncel olarak yaygın bulunan maddelerin tespiti için kendilerini sürekli güncellemelidirler¹⁷.

SK içeren ürünlerin üretiminde, satışında ve kullanımındaki büyüme göz önüne alınarak bu maddelerin, pazarlanan ürünlerde ve vücut sıvılarında (idrar, kan veya oral sıvı) analizi için seçici, hassas ve yüksek verimli analitik yöntemlere sahip olmak gereklidir. Bu tür yöntemler, kullanıcıların tespiti için çok önemlidir. 2004 yılından itibaren, SK'ların tanımlanması ve belirlenmesi ile ilgili yayınların sayısı sürekli olarak artmaktadır²⁹.

Sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin tanımlanması ve belirlenmesi kan, idrar, saç ve oral sıvı dahil olmak üzere çeşitli vücut sıvılarının analiziyle gerçekleştirilebilir.

SK'ların mevcudiyeti için; bitkisel karışımlar ve tozlar gibi ele geçirilen ürünler analiz edilmelidirler¹⁷.

Uygun biyolojik örneğin seçimi, adli toksikoloji analizinde önemli bir adımdır. Bu seçim; örneklerin mevcudiyeti ve analizin amacı gibi birçok faktöre bağlıdır. Kan ve oral sıvı örneklerinde ana maddeler çok düşük konsantrasyonlarda bulunur, bu nedenle bu örneklerdeki SK'ların analizi için yöntemler çok hassas olmalıdır. İdrar, son maruz kalma durumunun izlenmesi için en yaygın toplanan biyolojik örnektir. Bununla birlikte, idrardaki maddelerin analizi karmaşıktır çünkü maddenin metabolitleri hakkında bilgi gerektirmektedir. Saptama hassasiyetini arttırmak için idrar örneğinde asitlerle veya enzimlerle hidroliz yapılmalıdır. Kan ve idrar, SK testi için en önemli biyolojik örnek seçimidir. Saç, ilaca maruz kalmanın belgelenmesinde alternatif bir biyolojik örnek olarak kullanılabilir. SK'ların stabilite sorunu nedeniyle, örneklerin mümkün olduğunca dondurulmuş halde tutulması önerilir ve örnek ekstraktları ekstraksiyondan kısa bir süre sonra analiz edilmelidir¹⁷.

2.2.4.1 Kan

Kan örneği, diğer örneklerle göre bazı avantajlar sunabilir. Yasadışı ilaçların etkisi altındaki sürücülerini belirlemek için olduğu gibi son zamanlarda kullanılan uyuşturucu kullanımının belirlenmesi için kullanılabilir⁴¹. Ayrıca, akut veya kronik madde kullanımıyla ilgili yararlı bilgiler verecek ana madde ve metabolit konsantrasyonlarının ve oranlarının belirlenmesi için kullanılabilir. Ancak, kan örnekleme, toplama için tıbbi personelin bulunması, yöntemin invaziv olması ve enfeksiyon riskinden dolayı önemli sorunlar oluşturur¹⁷.

Kan örneğindeki SK konsantrasyonları genellikle çok düşüktür ve bu nedenle, tespitleri için analitik yöntemlerin çok hassas olmaları gerekmektedir. Kan örneklerinde SK'ların belirlenmesindeki bir diğer zorluk ise, akut kullanımın saptanması için olan sürenin kısa olmasıdır (saat-gün). SK'ların uzun süreli kullanımı durumunda, tespit için süreler, yağlı dokulardaki mevcudiyetinden dolayı daha uzun olabilmektedir⁴².

2.2.4.2 İdrar

İdrar, ilaç kullanımının kanıtını sağlamada ve ilaca maruz kalmanın değerlendirilmesinde toksikolojik analiz için en yaygın kullanılan biyolojik örnektir.

İdrar örneklerinin toplanması kolay ve invaziv değildir ve analit konsantrasyonları kan veya oral sıvı örnekleri ile karşılaştırıldığında genellikle daha fazla olduğundan birçok laboratuvar için tercih edilen biyolojik örnektir. Ayrıca, idrarda tespit süresi kana göre daha uzundur (günler-haftalar). Bazı bileşikler için idrar örneğindeki pozitif sonuçların prevalansı, kanda gözlenenden daha yüksektir, çünkü tespit pencereleri idrar numuneleri için daha uzundur. Bununla birlikte, idrarı örnek olarak kullanmanın seyreltme veya hile olasılığı içermesi ve madde etkisinde olduğu şüphelenilen sürücüler için uygun olmaması gibi bazı dezavantajları vardır. İdrar örneği sadece geçmiş kullanımın kanıtını vermektedir¹⁷.

2.2.4.3 Oral Sıvı

Oral sıvı madde etkisinde olup olmadığı şüphelenilen sürücülerini belirlemede kan örneği yerine veya işyeri madde testi yapılan yerlerdeki kullanıcıları belirlemede idrar örneği yerine alternatif örnek olarak kullanılabilir. Örnek toplaması kolay ve hızlıdır. Ayrıca idrar örneğinde yapılan seyreltme işlemi yapılamamaktadır. Bununla birlikte örnek hacminin analiz için yeterli olmaması ve bazı kullanıcılardan analiz için yeterli miktarda oral sıvı örneğinin toplanamaması gibi bazı dezavantajları da vardır. Örnek hacmindeki yetersizlik, örnek toplamada kullanılan cihazdan da kaynaklanabilmektedir⁴³.

2.2.4.4 Saç

Saç, ilk kez 1979'da toksikoloji alanında uzun süreli madde maruziyetini belgelemek için madde testlerinde kullanılmak üzere alternatif bir örnek olarak tanımlanmıştır. Saç testlerinde kullanılan segmental analiz sayesinde diğer biyolojik örneklerle kıyaslandığında uzun vadeli tarama sağlamaktadır (aylar gibi). En büyük avantajı ise örnek alınan kişinin örnekte hileye başvuramamasıdır⁴⁴.

Saç testlerinin dezavantajları da vardır. Örneğin, uyuşturucu kullanımı sırasındaki çevresel kirliliğe maruziyet analiz sırasında yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir⁴⁵.

2.2.5 Sentetik Kannabinoidlerin Toksikolojik Analiz Yöntemleri

2.2.5.1 Örnek Hazırlama Yöntemleri

2.2.5.1.1 Katı Faz Ekstraksiyonu

Katı faz ekstraksiyonu (SPE); analitlerin bir katı sorbent üzerine emdirilmesi ve ardından yıkama ve elüent alma aşamalarıyla örnekten istenilen maddelerin izole edilmesi yöntemidir. Bu aşamaların her biri izole edilecek maddenin tutunma ve salıverilme mekanizmaları üzerinedir. Sorbent seçimine bağlı olarak, toksikolojik açıdan alakalı maddelerin ekstraksiyonu; hidrofobik, hidrofilik, veya elektrostatik etkileşimleri yoluyla elde edilir. SPE için pek çok yöntem geliştirilse de sıvı-sıvı ekstraksiyonu (LLE) kadar basit değildir. Fakat SPE yönteminin yüksek ekstraksiyon verimliliğinden dolayı çok az örneğe ihtiyaç duyması ve bu nedenle daha az çözücü tüketimi gibi avantajları vardır⁴⁶.

2.2.5.1.2 Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonu

Sıvı-sıvı ekstraksiyonu (LLE) çoğu matriks türünde uygulanabilir. SK'ların yüksek hidrofobik özellikleri nedeniyle ekstraksiyonunda, genellikle sıvı-sıvı ekstraksiyonu tercih edilir. Kan^{47,48}, serum^{49,50}, idrar⁵¹⁻⁵⁴, vücut sıvısı⁴² ve saç⁵⁵ gibi matrikslerde SK'ların ekstraksiyonunda kullanılan bir yöntemdir. Örneğe tert-bütıl metil eter, kloroform, ve dietil eter gibi su ile karışmayan bir organik çözücünün eklenmesini ve maddenin ve/veya metabolitlerinin organik çözücüye geçmesi ile gerçekleşir. Böylece hedef bileşikler, örnek katmanından organik faza transfer olur. Gerçek örnekten tüm maddeleri yakalamak için yeterli miktarda çözücü kullanılmalıdır. İki faz karışımı çalkalanarak karıştırılır ve daha sonra organik fazın ayrılmasına izin verilir. Farklı bileşik sınıfları için optimize edilebilir. Bununla birlikte, analizden önce fazla miktardaki çözücüü gidermek için bir buharlaştırma basamağı gerektirir¹⁷.

2.2.5.2 Analitik Yöntemler

2.2.5.2.1 İmmünolojik Analiz Yöntemler

İmmünoassay, negatif örnekleri elimine etmek için ilk tarama testi olarak kullanılan hızlı bir tekniktir. Bu testlerin düşük hassasiyetlerinden dolayı çapraz reaktivite ve yanlış pozitif sonuçlar oluşabilir. Bu nedenle, toksikologlar tüm pozitif immünolojik

test bulgularının kromatografik analiz ile tekrar test edilmesini ve onaylanmasını önermektedir²⁹. İmmünoassay testleri, oral sıvıda ve idrar örneklerinde SK'ların ve metabolitlerinin taranması için kullanılmıştır^{43,56}.

Sentetik kannabinoidler ve metabolitlerini tespit etmek için Randox Toksikoloji, Neogen Corporation, Cayman Chemical, Immunalysis Corporation ve Ulusal Tıbbi Hizmetler tarafından yapılan farklı ticari kitler mevcuttur⁵⁷. Immunoassay testleri gibi tarama analizleri düşük maliyetli ve daha az zaman harcayan yaklaşımların geliştirilmesi için çaba gösterilmelidir²⁹.

2.2.5.2.2 Gaz Kromatografisi

Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometresi (GC-MS), çoğu laboratuvarı biyolojik örneklerde kötüye kullanılan ilaçların ve miktarlarının belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan bir ayırma tekniğidir. Bununla birlikte, GC-MS, analitlerin kütlelerinde yüksek alıkoyma ve sınırlama gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Ayrıca, termal olarak kararsız olan bileşikler, GC enjeksiyon portunda ayrışabilir. Amino veya hidroksil grupları gibi polar bir fonksiyonel gruba sahip olan çoğu bileşik, madde ile kolon sabit fazı arasında analitin zayıf bir şekilde algılanmasına yol açan polar bir etkileşime neden olabilir. Bu problemlerin üstesinden gelmek için bu bileşiklerin ekstraksiyon aşamasında türevlendirme adımının eklenmesi gerekir. Türevlendirme, molekülün fonksiyonel gruplarını ve kimyasal özelliklerini değiştirerek bileşiklerin sabit faz ile daha az tepkimeye girmesi sağlanarak daha kararlı hale getirebilir. Türevlendirme ayrıca duyarlılığı ve özgüllüğü arttırmak, pikin şeklini iyileştirmek, polar bileşiklerin kuyruklanmasını azaltmak ve uçuculuğunu ve iyonlaşmasını arttırmak için kullanılır. Bununla birlikte, bu ekleme aşaması daha fazla zamana ve toksik reaktif kullanılmasına neden olabilir. Ayrıca, başka bir olası hata kaynağı da ortaya çıkarabilir. SK'ların analizinde, bileşiklerin tespit edilebilirliğini ve stabilitesini arttırmak ve analitik etkinliği arttırmaya yardımcı olmak için GC analizinden önce bir türevlendirme adımı içermesi önemlidir⁵⁸.

SK'lar, aktif ve polar fonksiyonel gruplar içeren organik bileşiklerdir ve farklı türevlendirme reaktifleriyle reaksiyona girebilirler. Genel olarak, GC-MS'in duyarlılığı düşüktür, bu da biyolojik numunelerdeki özellikle kandaki SK'ların belirlenmesini zorlaştırır¹⁷.

2.2.5.2.3 Sıvı Kromatografisi

LC, SK'lar ve bunların metabolitlerini içeren farklı tipteki insan numunelerinin analizi için en popüler tekniktir. SK'ların analizinde, çoğu LC-MS metodunda olduğu gibi, mobil fazın organik çözücüsü olarak metanol veya asetonyitril yaygın olarak kullanılır. Asetik asit, formik asit veya bunların tuzları, esas olarak, duyarlılığı artırmak üzere iyonlaşmayı arttırmak için tampon katkı maddeleri olarak seçilir. C18 kolonları, SK'lar ve bunların metabolitlerinin LC sırasında ayrılması için kullanılır.

LC'nin kütle spektrometrisi (MS) ile kombinasyonu, maddeleri tanımlama için güçlü bir analitik araçtır. İkili kütle spektrometrisi, SK'ların tespiti için daha çok tercih edilen bir cihazdır, çünkü maddelerin kimyasal yapıları hakkında tek kütle spektrometrisinden daha fazla bilgi sunmaktadırlar.

Elektrosprey iyonlaşması (ESI) veya atmosferik basınçlı kimyasal iyonizasyon (APCI) genellikle iyonizasyon için kullanılır. Ana maddenin ve metabolitlerinin fragmentasyonu, ESI + çarpışma ve EI modları benzerdir. Bununla birlikte, parçaların m/z oranları farklıdır¹⁷.

SK'ların çoğunun, özellikle ESI kullanıldığında örnekte bulunan matriks bileşiklerinden etkilendiği görülmüştür²⁹. Matriks etkisini en aza indirmenin en etkili yolu izotop etiketli iç standartların kullanılmasıdır⁵⁹. Bununla birlikte, dünya pazarında SK'ların hızlı bir şekilde çoğalması ve sertifikalı referans malzemenin bulunmaması nedeniyle bu her zaman mümkün değildir. Matriks etkisini minimize etmek için başka bir çözüm yolu ise uygun örnek hazırlama prosedürünü seçmektir. Farklı iyonlaşma süreçleri nedeniyle APCI, matriks etkilerine ESI'den daha az duyarlı görünmektedir⁶⁰.

Geçtiğimiz birkaç yıl boyunca, bitkisel ürünlerdeki sentetik kannabinoidleri tanımlamak ve ölçmek için ve ayrıca vücut sıvıları (idrara, serum ve tükürük) ile saç örneklerinde metabolitlerini tespit etmek için büyük çaba harcanmıştır⁶¹. Bu yöntemler arasında sıvı kromatografisi tandem kütle spektroskopisi (LC-MS/MS)⁴⁹, matriks destekli lazer desorpsiyonu/uçuş kütle spektroskopisinin iyonlaşma süresi (MALDI-TOF)⁶², gerçek zamanlı kütle spektrometrisinde (DART-MS) doğrudan analiz⁶³, gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC/MS)⁶⁴ ve immünolojik testler vardır⁶⁵.

Sıvı kromatografi tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) ve sıvı kromatografi yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (LC-HRMS) SK'ların tanımlanması için gereklidir. Gaz kromatografisi kütle spektrometrisi (GC-MS), bazen kullanılmasına

rağmen, zaman zaman yanlış tanımlamaya yol açabilir, çünkü bazı analoglar benzer kütle spektrumlarına sahip konformasyon izomerleri veya regioizomerlerdir. İlginç bir şekilde, siklopropil SK'ler, sıcaklıkta kararsızdır, GC portuna enjekte edildiklerinde bozulur⁶⁶.

En önemlisi, bir bileşiği GC-MS veya LC-MS/MS ile tanımlamak için, spektrumların hali hazırda mevcut veri tabanları ve karakterize edilen maddelerle karşılaştırılması gerekir. Bu yöntemler, yeni bir maddeyi tespit etmeye çalışırken kullanışlı değildir. Hedeflenmemiş testler, LC-TOF/MS ve LC-QTOF/MS (sıvı kromatografi-uçuş zamanlı kütle spektrometresi) dahil olmak üzere çeşitli LC-HRMS yöntemleri ile yapılabilirler²⁵.

2.2.5.3 Analitik Zorluklar ve Çözümler

SK'ların sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin belirlenmesi ve ciddi toksisiteye sebep olmaları sebebiyle farklı biyolojik örneklerde analiz edilebilmeleri klinik ve adli amaçlı analizler için önemlidir. Fakat SK'ların biyolojik örneklerde tespitine yönelik analitik yöntem gelişimi mevcut referans malzemelerinin eksikliği, bu maddelerin yüksek etkinlikleri nedeniyle psikoaktif etkilerinin görülebilmesi için düşük dozlarda kullanılması ve bu maddelerin yapısal benzerliklerinden dolayı analizleri esnasında girişimlere neden olabilmesi gibi nedenlerle zordur¹⁷.

SK'ların ortaya çıkma hızları, klinik ve adli laboratuvarlar için çeşitli analitik zorluklara sebep olmaktadır. Maddelerin ortaya çıkma hızları ve analizlerde bu maddelerin doğrulanmaları için gerekli referans standart maddelerin üretilmesi arasında geçen süre farkı bu maddelerin analizlerinde zorluklar oluşturur. Bu maddeler yüksek reseptör afinitesine sahip olduklarından düşük dozlarda kullanılırlar ve bu nedenle ana maddenin tespitine olanak sağlayan kan ve oral sıvı gibi biyolojik örneklerde ana bileşiklerin çok düşük derişimlerde bulunması bu maddelerin analizlerini zorlaştırır¹⁷.

Referans kütle spektrum kütüphaneleri, özellikle en son maddelerin tanımlanmalarına yardımcı olmak için ticari olarak temin edilememektedir. SK'ların benzer veya örtüşen kütle spektrumları bazen yapısal benzerlikleri ve izomerik formları GC-MS tarafından elde edilir. Yalnızca kütle spektrumundaki bilgilerin kullanılması da bu maddelerin yanlış tanımlanmasını arttırabilir. Biyolojik bir materyaldeki yeni

bileşiklerin yapıları hakkında bilgi sahibi olmadan tanımlanması, LC-MS/MS kullanılarak analiz yapılsa bile çok zordur¹⁷.

SK'ların tanımlanması için analitik yöntemler sürekli olarak güncellenmeli, geliştirilmeli ve yeni maddeleri kapsayacak şekilde yeniden değerlendirilmelidir. SK'lar çeşitli fonksiyonel gruplar içerdiğinden, SK'ların ekstraksiyonu genel bir prosedür gerektirir. Cut-offları, tespit süreleri veya beklenen SK konsantrasyonları hakkında çok sınırlı veri yayınlanmıştır. Bu nedenle, LOD'ler analitik olarak mümkün olduğu kadar düşük olarak belirlenmelidir. Günümüzde, laboratuvarlar bu maddelerle daha fazla deneyim kazanmıştır. Toksikologlar birçok SK'ların ve metabolitlerinin ve SK kullanımını gösteren biyobelirteçlerin aranabilir kütle spektral kütüphanesinin daha büyük veri tabanlarını toplamalıdır¹⁷.

Bu maddeler CB1 reseptörlerinin tam agonistleridir ve metabolik türevleri de sıklıkla reseptör aktivitesine sahiptir. Santral sinir sistemi etkileri, kardiyovasküler, GI etkileri ve akut böbrek yetmezliği dahil olmak üzere çoklu klinik etkileri olabilmekte ve ölümlere neden olmaktadır. Acil servislere başvuran ve uyuşturucu taraması negatif olsa bile açıklanamayan semptomları olan hastalarda SK'larla ilgili olası toksisite şüphesi düşünülmelidir²³.

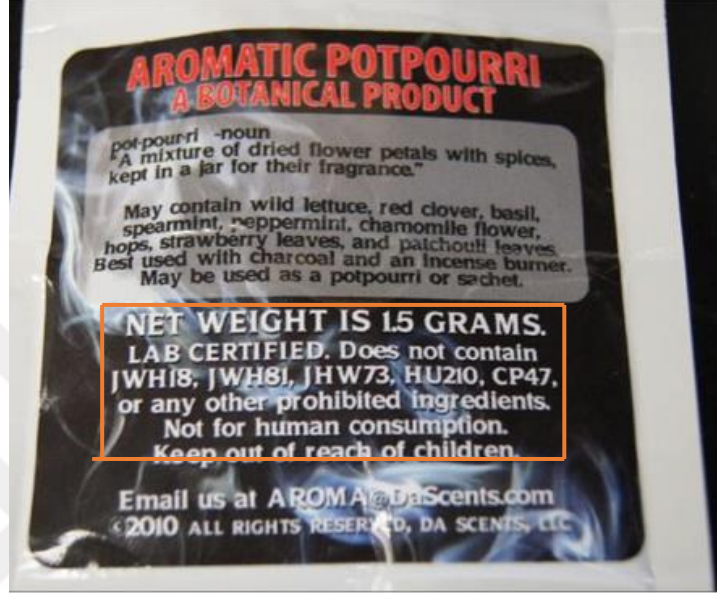
2.2.6 Sentetik Kannabinoidlerin Yasal Düzenlemeleri

Aminoalkil indol ve sikloheksilfenolün gümrük kontrollerden geçebilmek için farklı bitkisel içerikli paketlerde geçişi yasal sorunları ortaya çıkarmıştır. Bu maddeler ile doğal kannabinoidler arasındaki yapısal farklılıklar, bu maddelerin ülkelerin rutin yasaklı uyuşturucu madde listeleri içerisinde sınıflandırılmasını engellemiştir. Bu düzenleme konuları, sentetik kannabinoid bileşiklerinin kötüye kullanımını ve dağıtımını kontrol etmedeki gecikmeyi kısmen açıklamakta ve düzenlemenin yalnızca kimyasal yapı karşılaştırmalarına dayanmaması gerektiğini savunmaktadır³⁴.

2009 yılı itibariyle Avrupa'daki bazı ülkeler (Avusturya, Almanya, Fransa, Lüksemburg, Polonya, Litvanya, İsveç, İngiltere ve Estonya), sentetik kannabinoid bileşikleri içeren tüm ürünleri Narkotik Yasasına tabi tutmuştur ve böylece merkez mağazalardan ve internetten satışları yasaklanmıştır. O zamandan beri, bazı yerel topluluklar bu yeni maddeler için düzenleyici sürece ya idari olarak ya da yasalar

yoluyla sentetik kannabinoidlere benzer kimyasal yapılara veya etkilere sahip olan maddeleri yasaklamayı amaçlayan özel düzenlemeler kabul etmişlerdir³⁴.

Yasama çabalarına rağmen, analiz ve etiketleme sertifikası ile gönderilen ürünler içerisinde yeni kanabinoidler ortaya çıktıkça yasal karışıklıklar devam etmektedir.

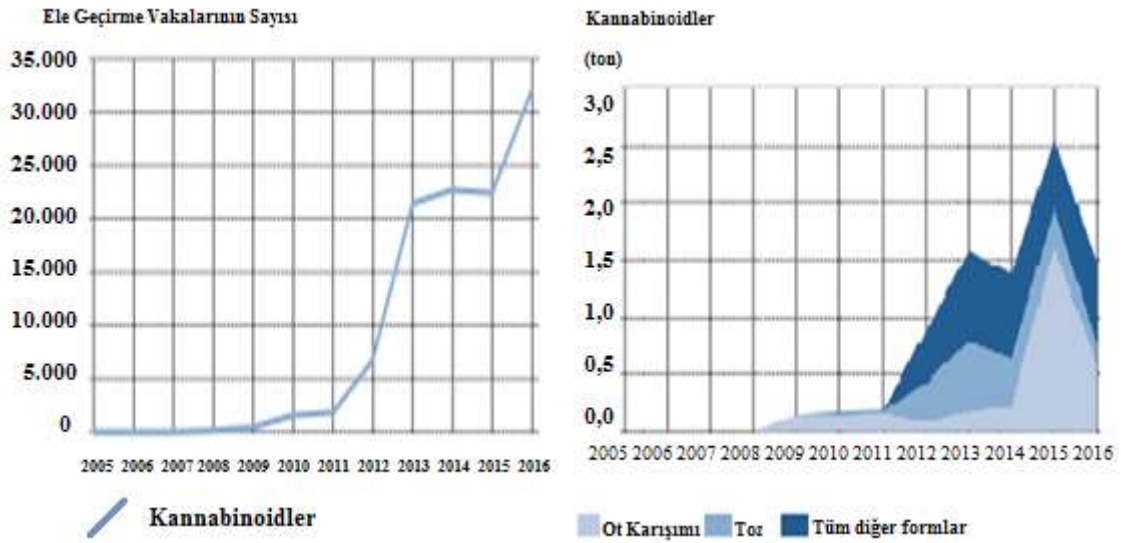


Şekil 4. Spice etiketlerinde tipik olarak “insan tüketimi için değil” ve kontrollü sentetik kanabinoidlerin bulunmadığını belirtmek için kullanılan aldatıcı bir örnek

Üstelik, Spice maddeleri internette hala mevcut olup, üreticiler yasal engellemelerden kaçmak için sürekli olarak maddelerde hafif yapısal değişiklikler yapmaktadırlar³⁴.

2.2.6.1 Ülkemizdeki Yasal Durum

Sentetik kannabinoidler Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) tarafından izlenen en büyük yeni madde grubu olmaya devam etmektedir ve kimyasal olarak giderek daha çeşitli hale gelmektedirler. 2008’den bu yana 179’u tespit edilmiş, bunların 10 tanesi 2017’de rapor edilmiştir⁵.



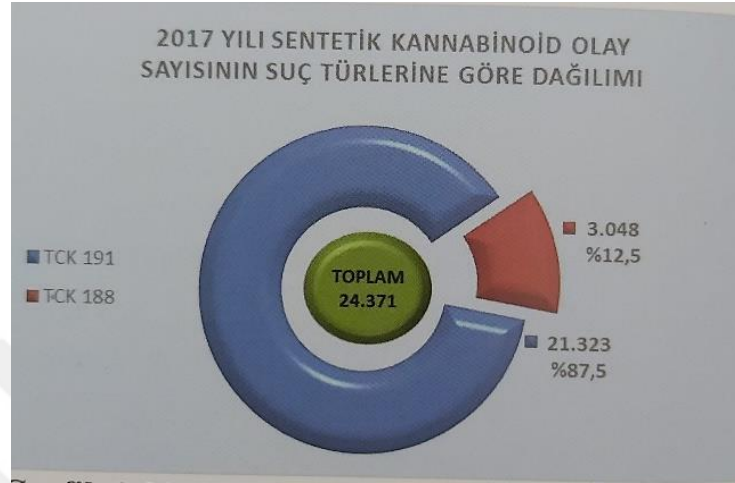
Şekil 5. 2016 yılına kadar AB üye ülkeleri, Türkiye ve Norveç için yakalanan sentetik kannabinoid miktarları⁵

Türkiye’de ilk defa 2010 yılı ortalarında “Bonzai” (JWH-018) sokak ismi ile görülmeye başlanan ve değişik türleriyle satılan sentetik kannabinoidler, Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi (TUBİM) koordinesinde gerçekleşen Erken Uyarı Sistemi (EWS) Ulusal Çalışma Grubu’nun çalışmaları neticesinde, 2011 yılı başlarında 12.06.1933 tarihli ve 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkındaki Kanun kapsamına alınmıştır¹.

Türkiye’de uyuşturucu madde ile mücadele alanında hazırlanan yasal düzenlemeler birçok farklı kanunda yer alsa da bu alanda hazırlanmış temel kanuni düzenlemeleri üç ana başlıkta incelemek mümkündür:

- 26.09.2004 tarihli ve 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu,
 - TCK Md. 188 uyuşturucu veya uyarıcı madde imal ve ticareti,
 - TCK Md. 190 uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını kolaylaştırmak,
 - TCK Md. 191 kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın almak, kabul etmek veya bulundurmak ya da uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmak
 - TCK Md. 192 etkin pişmanlık

- 112.06.1933 tarihli ve 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi hakkında kanun ve
- 03.06.1986 tarihli ve 3298 sayılı Uyuşturucu Maddelerle ilgili kanun



Şekil 6. 2017 yılı Sentetik Kannabinoid olay sayısının suç türlerine göre dağılımı⁴

Ceza mevzuatımızda gerek uyuşturucu madde kullanımı gerek bu maddelerin imal ya da ticareti gerekse de uyuşturucu madde kullanımının kolaylaştırılması ve özendirilmesi gibi bağlantılı eylemler Türk Ceza Kanunu kapsamındadır.

TCK 191 maddesine göre, uyuşturucu veya uyarıcı maddeleri kullanmak ya da kullanmak için bulundurmak eylemleriyle ilgili olarak mevzuatımızda, cezalandırmaya alternatif olacak şekilde kişi hakkında erteleme kararı verilmesi, ayrıca erteleme süresi zarfında tedavi ve/veya denetimli serbestlik tedbiri uygulanması imkanı getirilmiştir. Kişi erteleme süresi içerisinde kendisine yüklenen yükümlülükleri ihlal ettiğinde ya da tekrar uyuşturucu kullandığında, bu kez iki yıldan beş yıla kadar hapis cezası istemiyle hakkında kamu davası açılmaktadır⁴.

2.2.7 Denetimli Serbestlik

Denetimli serbestlik Anglo-Amerikan Hukuku kökenli bir ceza infaz sistemidir. Daha sonraları Kıta Avrupa'sına yayılmış ve ceza infaz alanındaki arayışlara cevap verdiği alan gittikçe genişleyerek bugünkü halini almıştır⁶⁷.

5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nun 191'inci maddesi; "kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın almak, kabul etmek veya bulundurmak ya da uyuşturucu veya

uyarıcı madde kullanmak” bir suç olarak belirlenmiştir. Ancak uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanan kişinin aslında tedaviye ihtiyaç duyan bir kişi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle aynı kanun maddesinde cezaevine alternatif olarak bir düzenleme bulunmaktadır. Belirtilen düzenleme, kişinin öncelikle tedavi edilmesini ve tekrar uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmaktan korunmasını sağlamaya yönelik olarak hakkında “denetimli serbestlik” tedbirinin uygulanmasını öngörmektedir.

Kişinin tedavi olmayı kabul etmesi ve denetimli serbestlik tedbirinin gereklerine uygun davranması halinde, kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın almak, kabul etmek veya bulundurmak ya da uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmak suçundan hakkında cezaya hükmolunmayacaktır.

Türkiye genelinde 2017 yılı itibariyle denetimli serbestlik müdürlüklerine TCK’nın 191’inci maddesi kapsamında 84.398 karar gelmiş, bu kararlardan 39.288’inin infazı gerçekleştirilmişken diğerlerinin infaz işlemleri devam etmektedir. 2016 yılında uyuşturucu madde bağlantılı suçlara ilişkin denetimli serbestlik sayısı, toplam denetimli serbestlik sayısının %33,35’ini oluştururken 2017 yılında bu oran %13,73 olmuştur⁴.

Denetimli serbestlik ceza infaz usulü, Türk hukukuna 6291 sayılı Ceza ve Güvenlik Tedbirlerinin İnfazı Hakkında Kanun ile Denetimli Serbestlik ve Yardım Merkezleri ile Koruma Kurulları Kanununda değişiklik yapılmasına dair kanunlar getirilmiştir. Denetimli serbestlik ceza infaz usulü, denetimli serbestlik ceza adalet sisteminin hükümden sonra hapis cezasının infazı yerine devreye giren bir türüdür. Bu usul aslında koşullu salıverilmenin şartlarının genişletilmiş, ancak denetim olarak ise ağırlaştırılmış halini oluşturmaktadır⁶⁷.

Denetimli Serbestlik süreci, 2005 yılından bu yana ülkemizde de uygulanmaktadır. Bu uygulama ile kişilerin ceza infaz kurumları yerine toplum içinde izlenmesi, iyileştirilmesi, psikososyal sorunlarının çözülmesi, salıverme sonrası korunması, toplum ile bütünleşmesi ve buna benzer her türlü ihtiyaç alanlarında program ve kaynak sağlama, bilgilendirme, yönlendirme konusunda rehberlik ve yardım hizmetlerini alabilmesi hedeflenmektedir⁶⁸.

Denetimli Serbestlik olgularında, maddelerin biyolojik materyalde saptanması aşamasında; kan, idrar, tükürük, saç ve vücut kılları kullanılabilir. Bu sebeple madde kullanımının en uzun sürede saptanabileceği biyolojik materyallerde çalışılması uygundur. Ter ve idrar numuneleri öncelikle bu amaçlar için kullanılacak non-

invaziv materyallerdir. Ancak kişiler idrar örneğini veya madde konsantrasyonunu değiştirmek adına çok farklı hileli girişimlerde bulunabilirler. Bu sebeple kişilerden alınan idrar numunelerinin analizlenmesine kadar olan süreçte gözetim ve güvenlik zincir uygulanması çok önem gösterilmelidir⁶⁹.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 04 Mayıs 2018 tarihli ve 77 Sayılı Toplantısında, bu çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna dair karar verilmiştir (Ek-1). Ayrıca, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TYL-2018-10831 numaralı proje koduyla parasal destek sağlanmıştır.

3.1 Deneyisel Çalışmalarda Kullanılan Malzemeler

3.1.1 Kimyasal Malzemeler

- ❖ (S)-AB-FUBINACA standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ 5F-ADBICA standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ 5F-NPB-22 standardı (Chiron, reference standards)
- ❖ AB-CHIMINACA standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AB-CHIMINICA_M1A metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AB-CHIMINICA_M3A metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AB-FUBINACA-2A metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AB-FUBINICA_2B metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AB-PINACA standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AB-PINACA N-4-hydroxypentyl metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AB-PINACA Pentanoic acid metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AB-PINACA_N-(5-hydroxypentyl) metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ ADB-FUBINACA standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AKB-48-N-5-OH-Pentyl metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AKB-48-N-PA metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AKB-48-N (4-fluorobenzyl) metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AM-2201 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AM-2201-6-OH-indol metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ AM-2201-4-OH-Pentyl metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-018 standardı (Cayman chemical, reference standards)

- ❖ JWH-018 OH metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-018-N-pentanoic acid metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-019 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-073 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-073 OH metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-073-N-(4-Hydroxybutyl) metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-073-N-Butanoic acid metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-081 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-081-4-OH-NAPHTYL metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-081-N-5-OH-PENTYL metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-122 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-122-4-OHP metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-122-N-5-OH metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-200 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-201 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-203 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-203-N-P-A metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-210 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-210-5-OH-Pentyl metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-210-5-OH-indol metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-210-N-4OHP metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-210-N-P-A metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-250 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-250-4-OH-Pentyl metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-250-5-OHP metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-398-N-5-OH-Pentyl metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ JWH-398-NPA metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ RCS-4 standardı (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ RCS-4-5-OH-Pentyl metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ RCS-4-N-5-Carboxypentyl metaboliti (Cayman chemical, reference standards)
- ❖ RCS-8 standardı (Cayman chemical, reference standards)

- ❖ UR-144 standardı (Cayman chemical, reference standarts)
- ❖ UR-144-N-5-OH-Pentyl metaboliti (Cayman chemical, reference standarts)
- ❖ UR-144-NPA metaboliti (Cayman chemical, reference standarts)
- ❖ WIN-55212-2 standardı (Cayman chemical, reference standarts)
- ❖ XLR-11 standardı (Cayman chemical, reference standarts)
- ❖ XLR-11-6OH-indol metaboliti (Cayman chemical, reference standarts)
- ❖ XLR-11-N-4-OHP metaboliti (Cayman chemical, reference standarts)
- ❖ JWH-073-d7 internal standart (Cayman chemical, reference standarts)
- ❖ Amonyum Format (Sigma Aldrich)
- ❖ Metanol (Merck)
- ❖ Ultra saf su (Merck)
- ❖ Klorabütan (Sigma Aldrich)
- ❖ 2 M K₂CO₃ tamponu

3.1.2 Araç, Gereç ve Cihazlar

- ❖ Sıvı Kromatografi/Tandem Kütle Spektrometresi (Shimadzu, LC Nexera XR, 8040 MS)
- ❖ Santrifüj cihazı (6000 devir/dakika, Centurion Scientific Limited)
- ❖ Vortex (Velp Scientifica)
- ❖ Hassas Terazı (Mettler Toledo)
- ❖ Blok ısıtıcılı azot evaporatör (MD 200 Sample concentrator)
- ❖ Cam tüp (10 ml'lik)
- ❖ Balon joje
- ❖ Vial ve vial kapağı
- ❖ Cam insert

3.2 Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

İzmir Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü'ne Nisan 2017-Ekim 2017 tarihleri arasında gelen denetimli serbestlik hastalarının idrar örnekleri steril örnek toplama kaplarına alındı ve analize kadar örneklerin bozulmaması için -20°C'de saklandı. Ön tarama testi sonucu negatif olan

idrar örnekleri kapların üzerinde hasta bilgileri olmayacak şekilde toplandı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Toksikoloji Laboratuvarında sentetik kannabinoidler için analiz edildi.

Örnek hazırlanmasında sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanıldı. -20°C’de saklanan örnekler analiz öncesi çözündürüldü. Çalışmada idrar örneklerinden 1’er ml alınarak cam tüplere aktarıldı. Aktarılan örneklerin üzerlerine 200 µl 2M potasyum karbonat (K₂CO₃) tamponu, 2 ml klorabütan ve JWH-073-d7 (1 ng/ml, IS) eklendi. Daha sonra bu karışımlar 1 dk boyunca vortekslendi. Vortekslenen örnekler 3500 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Organik faz 1000’lik pipet ile başka bir cam tüpe aktarıldı. Kalan idrar örnekleri üzerine tekrar 1 ml klorabütan eklenerek 1 dk vortekslenildi. Daha sonra tekrar 3500 rpm’de 10 dk santrifüj edildi. Organik faz 1000’lik pipet ile bir önceki tüpe aktarıldı. Oda sıcaklığında nitrojen gazı altında elüent uçuruldu ve 100 µl metanolde yeniden çözündürülerek cam insert’e konulup analiz için LC-MS/MS cihazına verildi.

3.3 Geri Kazanım ve Matriks Etkisi Çalışması

Geri kazanım ve matriks etkisi değerlerinin hesaplanmaları Matuszewski ve ark.’na uygun olarak yapılmıştır⁷⁰. Bu kapsamda; 0.1 ng/mL, 1 ng/mL, 10 ng/mL ve 100 ng/mL konsantrasyonlarında sentetik kannabinoidlerin standart çözeltileri ile yapılan ölçümler (**A**), negatif idrar örneklerinin ekstraksiyonu sonrası elüente 0.1 ng/mL, 1 ng/mL, 10 ng/mL ve 100 ng/mL konsantrasyonlarında sentetik kannabinoid standartlarının eklenmesiyle oluşan çözeltilerde yapılan ölçümler (**B**) ve son olarak ekstraksiyon işlemi başında son konsantrasyonlar 0.1 ng/mL, 1 ng/mL, 10 ng/mL ve 100 ng/mL olacak şekilde hazırlanan idrar örnekleriyle yapılan ekstraksiyon işlemi sonrası yapılan ölçümler (**C**) olarak değerlendirildi. Bu çalışmalar idrar örneklerinde 3 bağımsız tekrarlar yapılmıştır.

$$\text{Matriks Etkisi (\%)} = B/A \times 100$$

$$\text{Geri Kazanım (\%)} = C/B \times 100 \text{ formülleri ile hesaplanmıştır.}$$

3.4 Cihaz Parametreleri

Sentetik kannabinoidlerin analizi için hazırlanan örnekler Shimadzu marka LC Nexera 8040 MS cihazı kullanıldı.



Şekil 7. SHIMADZU LCMS-8040 Sıvı Kromatografi Kütle Spektrometrisi Cihazı

LC-MS/MS cihazının çalışma koşulları şöyledir:

- Kolon : Restek Allure PFPP 5 μ m 50x2.1 mm
- İyon Kaynağı : Elektro spray ionization (ESI)
- Gaz Akışı : 0.4 ml/dk
- Fırın Sıcaklığı : 40⁰C
- DL Sıcaklığı : 250⁰C
- Heat Block Sıcaklığı : 400⁰C
- Dedektör Voltajı : 1.88 kV
- Interface Voltajı : 4.5 kV
- Nebulizing gaz : 3 L/dk
- Gradient Programı : Binary gradient
- Enjeksiyon Hacmi : 20 μ l
- Analiz Süresi : 20 dk
- Mobil Faz A : 1 litre ultra saf su içerisinde 10 mM Amonyum Format
- Mobil Faz B : Metanol
- İğne Yıkama : Su/Metanol (50/50 v/v)

Tablo 1. LC/MS-MS gradient programı

Zaman (dk)	Akış (Mobil Faz)	%
10.00	Pump B Conc.	95
15.00	Pump B Conc.	95
15.01	Pump B Conc.	5
20.00	Stop	

Sentetik kannabinoidlerin analizi için Shimadzu 8040 LC-MS/MS cihazı kullanılmıştır. MRM geçiş modları için LC-MS/MS parametreleri verilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. MRM geçiş modları için LC-MS/MS parametreleri

	Maddeler	Alınma Zamanı	Öncül İyonlar	Ürün İyonları	CE	ESI
1	(S)-AB-FUBINACA	8,53	369.10, 324.10	369.10, 109.00	-44	+
2	5F-ADBICA	8,86	362.10, 232.10	362.10, 144.00	-22	+
3	5F-NPB-22	9,26	378.00, 145.00	378.00, 213.10	-41	+
4	AB-CHIMINACA	9,12	357.30, 241.10	357.30, 312.20	-27	+
5	AB-CHIMINICA_M1A	7,56	373.30, 328.20	373.30, 356.20	-19	+
6	AB-CHIMINICA_M3A	6,04	374.30, 257.10	374.30, 145.10	-39	+
7	AB-FUBINACA-2A	6,19	399.20, 109.00	399.20, 253.10	-47	+
8	AB-FUBINICA_2B	6,30	399.00, 109.00	399.20, 382.20	-54	+
9	AB-PINACA	8,86	331.30, 215.10	331.30, 286.20	-26	+
10	AB-PINACA N-4-hydroxypentyl	7,42	347.10, 213.10	347.10, 302.10	-30	+
11	AB-PINACA Pentanoic acid	6,12	361.30, 316.20	361.30, 344.10	-32	+
12	AB-PINACA N-5-hydroxypentyl	7,42	347.20, 213.00	347.20, 301.90	-38	+
13	ADB-FUBINACA	8,90	383.30, 109.00	383.30, 253.10	-50	+
14	AKB-48-N-5-OH-Pentyl	9,68	382.30, 135.10	382.30, 79.20	-23	+
15	AKB-48-N-PA	8,53	396.30, 135.15	396.30, 79.10	-21	+
16	AKB-48-N (4-fluorobenzyl)	10,31	404.30, 135.10	404.30, 107.10	-54	+

17	AM-2201	10,23	360.10, 155.05	360.10, 127.10	-27	+
18	AM-2201-6-OH-indol	9,38	376.10, 155.05	376.10, 127.05	-26	+
19	AM-2201-4-OH-Pentyl	9,35	376.10, 127.05	376.10, 155.10	-49	+
20	JWH-018	10,50	342.00, 155.05	342.00, 127.05	-24	+
21	JWH-018 OH	7,88	358.20, 155.10	358.20, 127.10	-20	+
22	JWH-018-N-pentanoic acid	8,13	372.20, 155.10	372.20, 127.10	-25	+
23	JWH-019	10,64	356.30, 155.10	356.30, 127.10	-25	+
24	JWH-073	10,27	328.25, 127.00	328.25, 155.10	-24	+
25	JWH-073 OH	9,20	344.20, 155.10	344.20, 127.10	-20	+
26	JWH-073-N-(4-Hydroxybutyl)	9,27	344.00, 155.00	344.00, 127.00	-24	+
27	JWH-073-N-Butanoic acid	7,99	358.20, 155.00	358.20, 230.00	-25	+
28	JWH-081	10,83	372.10, 185.10	372.10, 157.10	-25	+
29	JWH-081-4-OH-NAPHTYL	10,15	358.10, 171.10	358.10, 115.10	-25	+
30	JWH-081-N-5-OH-PENTYL	9,87	388.30, 185.00	388.30, 157.05	-25	+
31	JWH-122	10,76	356.30, 169.00	356.30, 141.15	-26	+
32	JWH-122-4-OHP	9,83	372.10, 169.10	372.10, 141.10	-24	+
33	JWH-122-N-5-OH	9,79	372.10, 169.05	372.10, 141.15	-22	+
34	JWH-200	9,72	385.30, 155.10	385.30, 114.10	-23	+
35	JWH-201	10,20	336.10, 121.15	336.10, 135.00	-27	+
36	JWH-203	10,28	340.20, 125.00	340.20, 214.15	-29	+
37	JWH-203-N-P-A	7,84	370.20, 125.00	370.20, 200.05	-30	+
38	JWH-210	10,82	370.30, 183.10	370.30, 214.15	-27	+
39	JWH-210-5-OH-Pentyl	10,02	386.30, 183.05	386.30, 155.10	-23	+
40	JWH-210-5-OH-indol	10,02	386.30, 183.05	386.30, 230.10	-29	+
41	JWH-210-N-4OHP	9,98	386.30, 183.15	386.30, 155.10	-26	+
42	JWH-210-N-P-A	8,72	400.10, 183.05	400.10, 155.15	-26	+
43	JWH-250	10,20	336.10, 121.15	336.10, 91.15	-21	+
44	JWH-250-4-OH-Pentyl	9,05	352.10, 121.10	352.10, 91.05	-23	+
45	JWH-250-5-OHP	9,05	352.10, 121.15	352.10, 91.15	-22	+
46	JWH-398-N-5-OH-Pentyl	10,08	392.20, 189.00	392.20, 161.00	-23	+

47	JWH-398-NPA	8,76	406.20, 188.95	406.20, 161.00	-23	+
48	RCS-4	10,32	322.20, 135.00	322.20, 77.05	-24	+
49	RCS-4-5-OH-Pentyl	9,09	338.20, 135.05	338.20, 77.05	-21	+
50	RCS-4-N-5-Carboxypentyl	7,68	352.20, 135.05	352.20, 77.10	-23	+
51	RCS-8	10,65	376.30, 121.05	376.30, 91.05	-26	+
52	UR-144	10,65	312.30, 125.15	312.30, 55.05	-23	+
53	UR-144-N-5-OH-Pentyl	9,76	328.30, 125.15	328.30, 55.20	-20	+
54	UR-144-NPA	8,40	342.30, 125.15	342.30, 55.10	-22	+
55	WIN-55212-2	9,69	427.30, 155.15	427.30, 127.10	-25	+
56	XLR-11	10,39	330.30, 125.15	330.30, 55.10	-23	+
57	XLR-11-6OH-indol	9,57	346.30, 125.10	346.30, 55.20	-23	+
58	XLR-11-N-4-OHP	9,28	346.30, 248.10	346.30, 144.00	-22	+
59	JWH-073 d7	10,27	335.30, 127.10	335.30, 155.05	-47	+

CE= çarpışma enerjisi, ESI= elektrosprey iyonizasyon modu

4. BULGULAR

Bu çalışma için 58 sentetik kannabinoid ve metabolitleri EMCDDA ve Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) tarafından bildirilen toksikolojik, adli ve analitik çalışmalarda sıklıkla tespit edilmeleri nedeniyle seçilmiştir. Çalışılan bu yöntemle, 58 sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin 45'i çalışmada kullanılan yöntem ile belirlenebilirken, 13'ü belirlenememiştir (Tablo 3). Matriks etkisi sonuçları da Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3. İdrarda (0,1, 1, 10 ve 100 ng/ml konsantrasyonlarında) geri kazanım değerleri (n=3).

	Maddeler	0,1 ng/ml	1 ng/ml	10 ng/ml	100 ng/ml
1	(S)-AB-FUBINACA	93,0	73,2	72,0	79,9
2	5F-ADBICA	77,2	51,5	68,7	72,5
3	5F-NPB-22	nd	nd	71,8	75,3
4	AB-CHIMINACA	81,2	62,4	73,7	92,4
5	AB-CHIMINICA_M1A	nd	28,9	37,3	39,3
6	AB-CHIMINICA_M3A	nd	nd	nd	nd
7	AB-FUBINACA-2A	nd	nd	nd	nd
8	AB-FUBINICA_2B	nd	nd	nd	nd
9	AB-PINACA	87,4	85,9	73,5	86,9
10	AB-PINACA N-4 hydroxypentyl	23,9	21,0	23,6	24,0
11	AB-PINACA Pentanoic acid	nd	nd	nd	nd
12	AB-PINACA N-5-hydroxypentyl	33,0	19,0	22,7	21,2
13	ADB-FUBINACA	77,9	54,3	71,9	84,2
14	AKB-48-N-5-OH-Pentyl	76,4	77,8	75,6	93,5
15	AKB-48-N-PA	nd	nd	nd	nd
16	AKB-48-N (4-fluorobenzyl)	77,9	83,0	78,1	97,7
17	AM-2201	88,6	80,4	76,3	96,1
18	AM-2201-6-OH-indol	92,1	66,2	75,8	91,3
19	AM-2201-4-OH-Pentyl	74,2	69,4	76,3	92,7
20	JWH-018	83,4	83,9	74,7	90,0
21	JWH-018 OH	nd	nd	nd	nd

22	JWH-018-N-pentanoic acid	nd	nd	nd	nd
23	JWH-019	82,2	84,9	76,4	96,6
24	JWH-073	80,5	80,7	78,0	98,3
25	JWH-073 OH	92,8	60,3	74,2	87,6
26	JWH-073-N-(4-Hydroxybutyl)	71,5	55,2	72,8	93,2
27	JWH-073-N-Butanoic acid	nd	nd	nd	nd
28	JWH-081	76,6	83,7	73,8	98,0
29	JWH-081-4-OH-NAPHTYL	nd	82,3	70,5	74,7
30	JWH-081-N-5-OH-PENTYL	83,1	73,7	76,5	91,7
31	JWH-122	77,5	84,1	78,1	98,0
32	JWH-122-4-OHP	85,3	75,1	80,3	96,7
33	JWH-122-N-5-OH	90,0	75,4	75,7	93,8
34	JWH-200	83,5	73,8	78,3	95,4
35	JWH-201	87,9	80,4	77,3	98,7
36	JWH-203	88,9	79,7	78,3	90,6
37	JWH-203-N-P-A	nd	nd	nd	nd
38	JWH-210	81,7	84,6	74,7	99,2
39	JWH-210-5-OH-Pentyl	83,6	74,6	76,9	97,0
40	JWH-210-5-OH-indol	80,4	75,4	76,9	97,8
41	JWH-210-N-4OHP	91,1	75,4	77,6	97,3
42	JWH-210-N-P-A	nd	nd	nd	nd
43	JWH-250	82,6	81,4	80,1	99,2
44	JWH-250-4-OH-Pentyl	79,6	56,0	74,7	91,7
45	JWH-250-5-OHP	70,5	58,2	71,7	91,4
46	JWH-398-N-5-OH-Pentyl	74,1	70,0	74,0	89,4
47	JWH-398-NPA	nd	nd	nd	nd
48	RCS-4	91,8	81,6	79,1	95,5
49	RCS-4-5-0H-Pentyl	nd	63,7	70,7	80,8
50	RCS-4-N-5-Carboxypentyl	nd	nd	nd	nd
51	RCS-8	91,0	85,1	79,5	97,2
52	UR-144	nd	85,1	78,7	91,1
53	UR-144-N-5-OH-Pentyl	83,9	75,6	77,2	93,8

54	UR-144-NPA	nd	nd	nd	nd
55	WIN-55212-2	97,7	72,8	75,4	90,6
56	XLR-11	nd	82,5	77,7	95,2
57	XLR-11-6OH-indol	nd	79,2	76,7	88,8
58	XLR-11-N-4-OHP	80,0	62,7	74,0	88,4
59	JWH-073 d7	108,9	100,0	107,9	128,9

*nd: saptanamamıştır.

Tablo 4. İdrarda (0,1, 1, 10 ve 100 ng/ml konsantrasyonlarında) matriks etkisi değerleri (n=3).

	Maddeler	0,1 ng/ml	1 ng/ml	10 ng/ml	100 ng/ml
1	(S)-AB-FUBINACA	40,5	48,8	63,0	78,6
2	5F-ADBICA	82,3	102,4	97,0	92,2
3	5F-NPB-22	33,8	40,7	37,8	71,1
4	AB-CHIMINACA	nd	nd	119,6	125,1
5	AB-CHIMINICA_M1A	48,4	58,0	74,9	92,4
6	AB-CHIMINICA_M3A	nd	71,4	66,9	79,6
7	AB-FUBINACA-2A	119,2	106,6	90,7	90,6
8	AB-FUBINICA_2B	125,9	99,7	88,8	89,7
9	AB-PINACA	76,9	127,8	104,4	90,1
10	AB-PINACA N-4 hydroxypentyl	57,4	63,3	71,0	91,9
11	AB-PINACA Pentanoic acid	41,2	55,0	53,2	75,7
12	AB-PINACA N-5-hydroxypentyl	100,3	115,6	78,1	83,1
13	ADB-FUBINACA	41,6	51,6	51,1	73,7
14	AKB-48-N-5-OH-Pentyl	31,1	43,4	61,7	87,7
15	AKB-48-N-PA	58,2	76,2	77,0	92,6
16	AKB-48-N (4-fluorobenzyl)	33,6	56,0	57,4	82,0
17	AM-2201	56,2	86,1	97,6	103,1
18	AM-2201-6-OH-indol	54,8	73,0	79,2	96,4
19	AM-2201-4-OH-Pentyl	46,5	63,7	66,1	90,4
20	JWH-018	45,8	60,0	68,4	88,9
21	JWH-018 OH	62,0	78,8	83,4	100,6

22	JWH-018-N-pentanoic acid	nd	63,9	55,3	69,4
23	JWH-019	nd	62,2	59,0	65,0
24	JWH-073	56,4	82,3	85,5	100,1
25	JWH-073 OH	57,8	76,7	83,3	92,4
26	JWH-073-N-(4-Hydroxybutyl)	47,8	60,6	64,3	79,6
27	JWH-073-N-Butanoic acid	37,1	54,9	58,2	83,5
28	JWH-081	Nd	57,3	50,6	65,9
29	JWH-081-4-OH-NAPHTYL	57,4	84,3	82,6	90,4
30	JWH-081-N-5-OH-PENTYL	nd	40,9	52,4	74,6
31	JWH-122	49,7	73,8	71,4	88,7
32	JWH-122-4-OHP	63,3	92,2	90,9	97,1
33	JWH-122-N-5-OH	56,3	76,3	66,9	89,2
34	JWH-200	49,2	80,0	72,6	90,8
35	JWH-201	47,4	76,9	80,1	100,8
36	JWH-203	67,0	94,4	76,9	90,6
37	JWH-203-N-P-A	118,0	164,0	113,0	112,5
38	JWH-210	42,8	86,5	56,0	64,5
39	JWH-210-5-OH-Pentyl	59,2	99,3	92,7	92,4
40	JWH-210-5-OH-indol	56,2	74,6	73,6	89,5
41	JWH-210-N-4OHP	54,0	75,8	72,4	88,5
42	JWH-210-N-P-A	50,9	77,9	71,6	89,4
43	JWH-250	40,4	53,4	52,6	68,6
44	JWH-250-4-OH-Pentyl	68,1	91,1	79,1	90,3
45	JWH-250-5-OHP	44,6	69,6	56,7	83,7
46	JWH-398-N-5-OH-Pentyl	47,6	65,5	61,0	83,6
47	JWH-398-NPA	44,0	70,0	89,0	111,2
48	RCS-4	41,4	68,6	69,0	82,8
49	RCS-4-5-OH-Pentyl	nd	46,4	56,6	82,2
50	RCS-4-N-5-Carboxypentyl	44,9	84,8	81,8	95,4
51	RCS-8	nd	56,2	60,8	81,3
52	UR-144	46,4	62,1	49,7	68,5
53	UR-144-N-5-OH-Pentyl	52,5	80,6	70,5	91,9

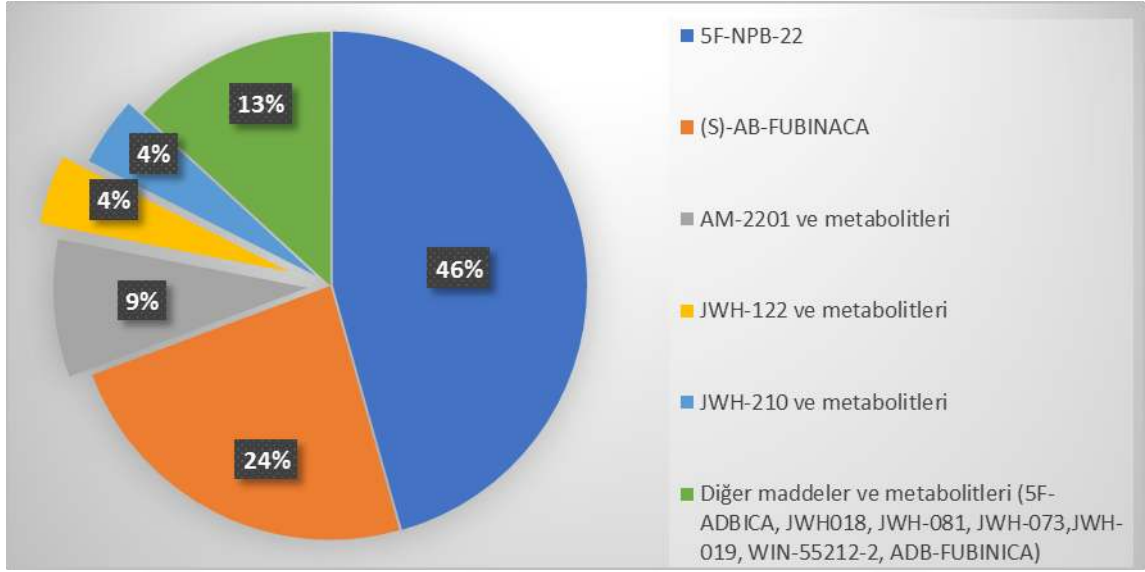
54	UR-144-NPA	nd	85,2	92,0	96,7
55	WIN-55212-2	49,0	87,8	76,1	97,0
56	XLR-11	nd	43,3	48,6	63,4
57	XLR-11-6OH-indol	43,9	86,6	73,9	92,5
58	XLR-11-N-4-OHP	nd	82,2	87,3	98,2
59	JWH-073 d7	nd	69,2	78,7	91,5

*nd: saptanamamıştır.

4.1 Sıvı Kromatografi/ Kütle Spektrometre Analizi

Çalışmanın amacı, 58 sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin idrar örneklerinde saptanması için hassas bir analitik yöntem geliştirmektir. Örnekler, İzmir Ege Üniversitesi'nde Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve Eczacılık Bilimi Enstitüsü'ne (Nisan 2017- Haziran 2017) gelen denetimli serbestlik hastalarından alınmıştır. Enstitüye gönderilen çok sayıda örnek göz önüne alındığında, ön tarama testlerinde negatif sonuç veren her 3 örnekten birine sistematik örnekleme yapılmıştır ve 500 örnek toplanmıştır. Bu örnekler sıvı-sıvı ekstraksiyon yoluyla idrardan ekstrakte edilmiştir. Tanımlama, sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS / MS) cihazı ile yapılmıştır.

Sonuçlarımıza göre, sentetik kannabinoidler ve metabolitleri 500 idrar numunesinin 72'sinde (%14,4) pozitif bulunmuştur. Taranan 58 sentetik kannabinoidler ve metabolitlerinin 21 tanesi görülmüştür (Tablo 5). Bu maddelerin idrar örneklerinde saptanma sıklıkları yüzdelik olarak gösterilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. İzmir Detached Free Will Hastalarının idrar örneklerinde tanımlanan sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin dağılım oranı

Tablo 5. Detached Free Will Hastalarının idrar örneklerinde bulunan sentetik kannabinoidler

SK pozitif örnekler	5F-NPB-22	(S)-AB-FUBINACA	AM-2201	5F-ADBICA	JWH-122	JWH-210	JWH-018	JWH-081	JWH-073	JWH-019	WIN-55212-2	ADB-FUBINACA	Toplam bulunan metabolit sayısı
Örnek 2									✓				1
Örnek 5	✓	✓											2
Örnek 6	✓	✓											2
Örnek 10						✓							1
Örnek 13	✓	✓											2
Örnek 15	✓												1
Örnek 18	✓	✓	✓						✓				4
Örnek 21	✓	✓	✓										3

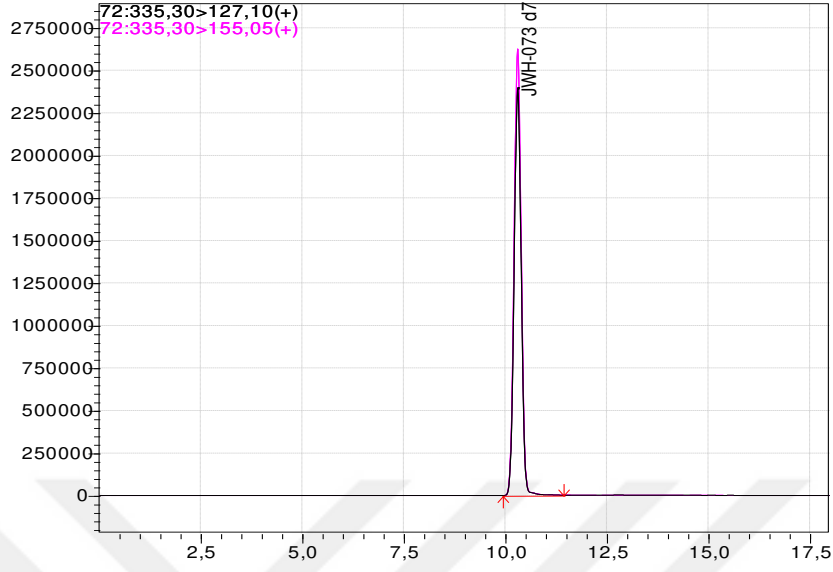
Örnek 44	✓	✓											2
Örnek 53	✓	✓											2
Örnek 54					✓								1
Örnek 62	✓		✓										2
Örnek 85					✓								1
Örnek 86	✓												1
Örnek 87					✓	✓							2
Örnek 94	✓												1
Örnek 95	✓												1
Örnek 97					✓								1
Örnek 108	✓												1
Örnek 121	✓												1
Örnek 151	✓												1
Örnek 179									✓				1
Örnek 180								✓					1
Örnek 181		✓											1
Örnek 184	✓	✓											2
Örnek 185		✓											1
Örnek 186		✓											1
Örnek 188						✓	✓						2
Örnek 190	✓												1
Örnek 195	✓												1
Örnek 199							✓	✓		✓			3
Örnek 210	✓	✓											2
Örnek 228	✓												1
Örnek 241	✓												1

Örnek 246	✓												1
Örnek 250	✓	✓	✓										3
Örnek 255						✓							1
Örnek 261	✓	✓	✓						✓				4
Örnek 262	✓												1
Örnek 263	✓	✓											2
Örnek 269		✓											1
Örnek 271	✓												1
Örnek 275		✓			✓								2
Örnek 282						✓							1
Örnek 291	✓	✓											2
Örnek 293	✓												1
Örnek 296	✓												1
Örnek 303	✓												1
Örnek 306	✓	✓											2
Örnek 311	✓		✓										2
Örnek 321	✓	✓											2
Örnek 324		✓											1
Örnek 325	✓												1
Örnek 332	✓	✓	✓										3
Örnek 346	✓												1
Örnek 347	✓												1
Örnek 350	✓	✓											2
Örnek 351	✓	✓											2
Örnek 358	✓												1
Örnek 380											✓		1

Örnek 385	✓											✓	2
Örnek 397	✓	✓											2
Örnek 404	✓			✓									2
Örnek 413	✓		✓										2
Örnek 420	✓												1
Örnek 447	✓	✓		✓									3
Örnek 465	✓			✓									2
Örnek 468	✓												1
Örnek 476	✓		✓										2
Örnek 479		✓											1
Örnek 498	✓			✓									2
Örnek 499	✓		✓										2
Toplam	52	27	10	4	5	5	2	2	4	1	1	1	114

Denetimli serbestlik hastalarının idrar örneklerinde yapılan analiz çalışmalarında kullanılan IS ve en sık bulunan sentetik kannabinoidlerin LC/MS-MS kromatogramları şekil 9,10,11 ve 12’de gösterilmiştir.

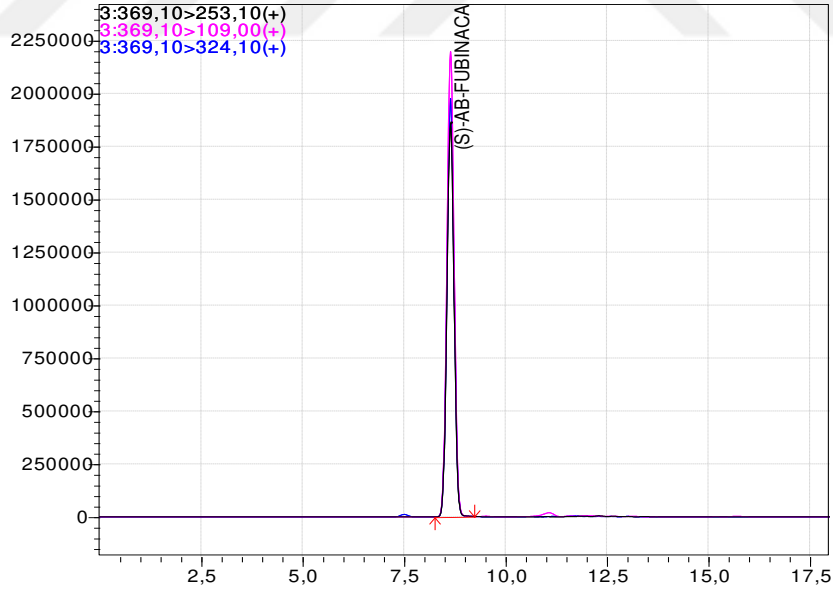
Abundans



Zaman

Şekil 9. İç Standart Kromatogramı

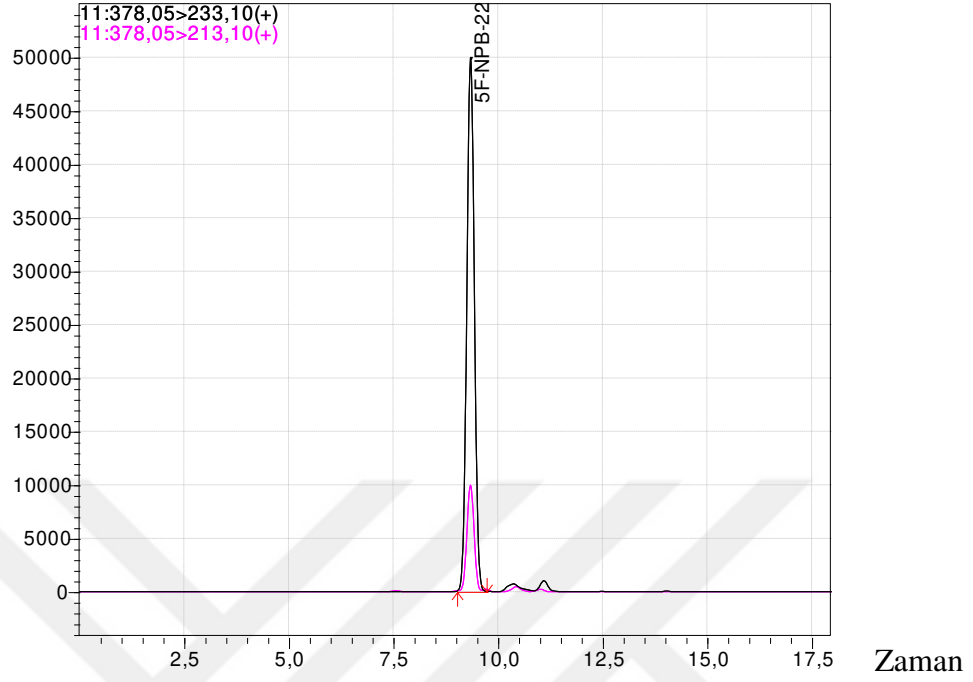
Abudans



Zaman

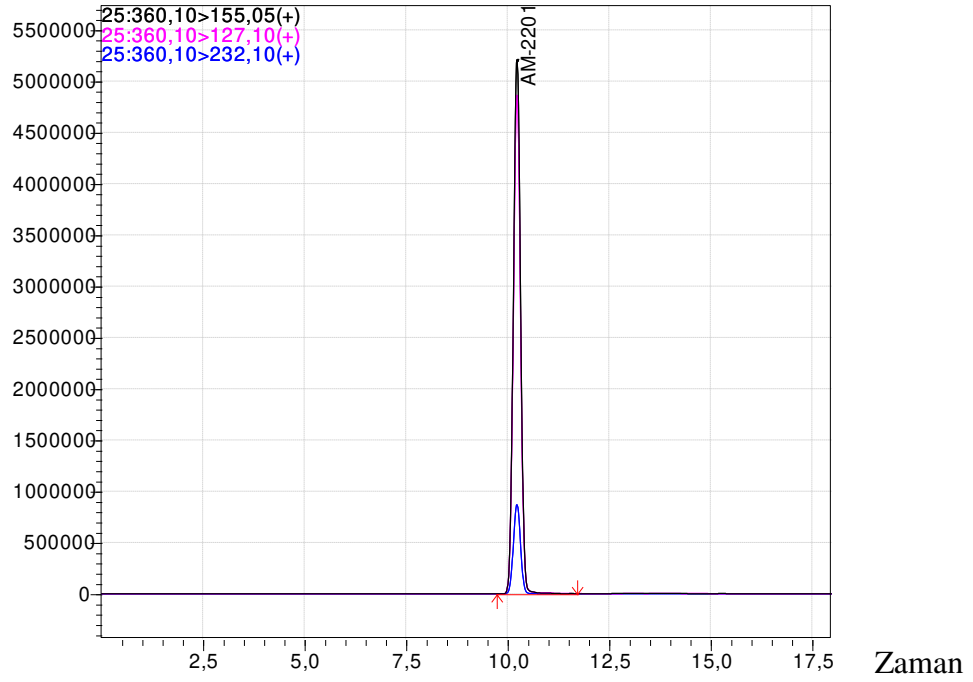
Şekil 10. Denetimli Serbestlik Hastalarının idrar örneklerinde bulunan (S)-AB-FUBINICA'nın kromatogramı

Abudans



Şekil 11. Denetimli Serbestlik Hastalarının idrar örneklerinde bulunan 5F-NPB-22'nin kromatogramı

Abudans



Şekil 12. Denetimli Serbestlik Hastalarının idrar örneklerinde bulunan AM-2201'in kromatogramı

5. TARTIŞMA

Türkiye coğrafi olarak, üretim bölgeleri ile tüketim bölgelerinin arasında olup yasa dışı uyuşturucu ticareti açısından en önemli transit yol olarak adlandırılan “Balkan Rotası” üzerinde bulunmaktadır. Hem hedef hem de transit ülke olan Türkiye, Afganistan kaynaklı afyon ve türevleri, Avrupa kaynaklı psikotrop maddeler ve bunların üretiminde kullanılan kimyasal maddelerin trafiğinden etkilenmektedir.

Doksanlı yılların başlarında kötüye kullanılan madde çeşidinde az sayıda artış olurken, son yıllarda yasal kafa yapıcı maddeler (legal highs), tasarım maddeler (designer drugs), bitkisel kafa yapıcı maddeler (herbal highs), araştırma kimyasalları olarak da bilinen yeni psikoaktif maddelerde büyük bir artış meydana gelmiştir. SK’lar hızla gelişen yeni nesil psikoaktif maddeler sınıfında önemli bir yer tutmaktadır.

SK’lar doğal kannabisten kimyasal olarak farklı olduğundan, rutin madde tarama testlerinde tespit edilememektedir. Özellikle sürücü ehliyetinin geri alınması, denetimli serbestlik ya da bağımlılık tedavisinin takibi gibi rutin madde taraması yapılan durumlarda SK’ların kullanımı daha cazip olmaktadır. Bu nedenle SK’lar, son yıllarda bağımlılık için potansiyel bir kriz olarak görülmektedir.

Dünya çapındaki tüm adli toksikoloji laboratuvarlarında, bu maddelerin kullanım sıklıkları arttıkça ve yapıları sürekli değiştikçe bu maddeleri saptamak için sürekli yeni yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Adli analizler için kimyasal referans standart maddelerle valide edilmiş çoklu madde analizine imkân veren yöntemlerin geliştirilmesi; bu referans standart maddelerin üretimlerinin zorluğu ve sınırlı olmasından dolayı büyük bir sorun teşkil etmektedir. Referans materyallerinin (iç standartlar dahil) geleneksel suiistimal edilen maddelerin aksine piyasada ticari olarak bulunmadıkları için temin edilmesi zor veya imkansızdır. Bu durum maddelerin tespiti ile ilgili mevcut adli bilimlerin laboratuvarlarını sınırlamaktadır. Üstelik, sadece kısa veya nadiren karşılaşılan bu maddeler için referans standart kütüphanesini sürekli yenilemek, çoğu adli laboratuvar için maliyetli ve uzun süreli olmaktadır⁷¹.

Pek çok analitik protokol, ilk kalitatif saptamanın ardından doğrulama veya miktarsal analiz içermektedir. Bu yeni maddelerin bir kısmı dışında, literatürdeki farmakokinetik ve farmakodinamik bilgi eksikliği, elde edilen sonuç konsantrasyonlarının yorumlanmasını imkânsız kılmaktadır. Bu maddelerin reseptör

etkinliği ve reseptöre bağlanma afinite profilleri hakkındaki insan metabolizma çalışmalarının eksikliğinden dolayı toksikologlar bu maddelerin varlığı ya da yokluğunun doğrulanması dışında pek bir şey syleyememektedirler. Ayrıca bu maddelerin miktarsal analiz olarak çalışılması için harcanan kaynakların da bu maddelerin tespit edilmesine ek bir değer sağlamadığı savunulmaktadır⁷¹.

şu anda asıl soru, NPS taraması için minimum konsantrasyonlar oluşturmak ve ana maddenin tespitinin yeterli olup olmadığını veya metabolit taramasının gerekli olup olmadığını belirlemek olacaktır. Bu sorunu çözmek için, gıda toksikolojisi ve güvenliği deneyiminden yararlanma faydalı olacaktır. Bu disiplin, gıda ürünlerinde hiçbir seviyede olmaması gereken bileşikler için gerekli olan “minimum performans limiti” (MRPL) kavramını ortaya koymaktadır⁷².

NPS için resmi MRPL değerlerinin (en azından ticari olarak temin edilebilen maddeler için) tanımlanmasının çeşitli faydaları olabilir; bu analizlerle ilgilenen tüm adli toksikoloji laboratuvarlarının kalite seviyesini eşitleyebilme, mahkemede reddedilemeyen değerli sonuçlar sağlayabilme ve ulusal ve uluslararası karşılaştırma için büyük miktarda veri sağlayabilme gibi olanaklar sağlayacaktır. Bu uygulama Uluslararası Adli Toksikologlar Birliği (TIAFT) gibi tanınmış uluslararası kuruluşlar aracılığıyla yapılabilir^{72,73}.

SK’ların idrarda analizine yönelik bazı çalışmalar tabloda gösterilmiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Sentetik Kannabinoidlerin idrarda analizine yönelik bazı alışmalar.

No	Analit Sayısı (ana madde ve metabolitleri)	Hidroliz Yöntemi	Numune Hazırlama Yöntemi	İdrar Hacmi	Analiz Yöntemi	Kaynak
1	9	Enzimatik Hidroliz (β -glucuronidase)	Katı Faz Ekstraksiyonu	1 ml	UPLC– MS/MS	(74)
2	32	Enzimatik Hidroliz (β -glucuronidase)	Sıvı sıvı Ekstraksiyonu	1 ml	LC-HRMS	(75)
3	47	Enzimatik Hidroliz (β -glucuronidase)	Katı faz Ekstraksiyonu	250 μ l	LC-HRMS	(76)
4	11	Enzimatik Hidroliz (β -glucuronidase)	Sıvı sıvı Ekstraksiyonu	500 μ l	LC-MS/MS	(77)
5	7	Enzimatik Hidroliz	Sıvı sıvı	1 ml	LC-MS/MS	(51)

		(β -glucuronidase)	Ekstraksiyonu			
6	53	Enzimatik Hidroliz (β -glucuronidase)	Katı faz Ekstraksiyonu	200 μ l	LC-HRMS	(78)
7	6	—	Sıvı sıvı Ekstraksiyonu	400 μ l	LC-HRMS	(79)
8	58	—	Sıvı sıvı Ekstraksiyonu	1 ml	LC-MS/MS	Bu çalışma

Simoes ve ark. yaptıkları çalışmada (1 no) idrar örneklerinde 9 sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin kalitatif ve kantitatif analizi için ultra basınçlı sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresi (UPLC-MS/MS) cihazı kullanılmıştır. Öncelikle enzimatik hidrolizi takiben katı faz ekstraksiyon yöntemi çalışılmıştır. Çalışma için geri kazanım aralığı %58 ile %105 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışma sonucu olarak toplam 80 gerçek idrar örneğin 5'inde (%6,2) sentetik kannabinoid pozitif, bunların 3'ünde ise THC pozitif bulunmuştur⁷⁴.

Borg ve ark. yaptıkları çalışmada (2 no) idrar örneklerinde 32 sentetik kannabinoid ve metabolitleri için analitik metot geliştirilmiştir. Çalışmada enzimatik hidrolizi takiben sıvı sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Sentetik kannabinoidlerin analizi için ise Agilent Teknolojileri 1290 sıvı kromatografi 6460-üçlü quadrupole kütle spektrometresi (LC-HRMS) cihazı kullanılmıştır. Çalışma için geri kazanım aralığı %48 ile %104 olarak bildirilmiştir. Sentetik kannabinoid kullanımından şüphelenilen 25 kişinin idrar örneklerinde yöntem çalışılmış ve 23'ünde 11 adet sentetik kannabinoid tespit edilmiştir⁷⁵.

Scheidweiler ve ark. (3 no) çalışmasında idrar örneklerinde 47 sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin analizi için Shimadzu UFLCxR sistem ve ABSciex 5600+ TripleTOF® kütle spektrometresi (LC-HRMS) cihazı kullanılmıştır. Enzimatik hidroliz ve ardından katı faz ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Çalışma için geri kazanım aralığı %55 ile %104 olarak bildirilmiştir. Savunma bakanlığından toplanan 8 isimli idrar örneği için yöntem çalışılmış ve sentetik kannabinoid pozitif bulunmuştur⁷⁶.

Jager ve ark. (4 no) yaptıkları çalışma idrar örneklerinde 11 sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin analizi için sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC-MS/MS) cihazı

kullanılmıştır. Enzimatik hidroliz ardından sıvı sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır⁷⁷.

Hutter ve ark. çalışmasında (5 no) idrar örneklerinde 7 sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin analizinde sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC-MS/MS) cihazı kullanılmıştır. Enzimatik hidroliz ardından sıvı sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır⁵¹.

Scheidweiler ve Huestis'in yaptığı çalışmada (6 no) idrar örneklerinde 53 sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin analizi Shimadzu UFLCxr sistem ve ABSciex 42 5500 Qtrap kütle spektrometresi (LC-HRMS) cihazı ile yapılmıştır. Enzimatik hidroliz ardından katı faz ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır. Çalışma için geri kazanım aralığı %88,3 ile %112,2 olarak bildirilmiştir⁷⁸.

Minakata ve ark. yaptıkları çalışmada (7 no) idrar örneklerinde 6 sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin analizi 4000 QTRAP MS/MS (LC-HRMS) cihazı ile yapılmıştır. Ekstraksiyon yöntemi olarak sıvı sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır⁷⁹.

Bu tez çalışmasında biyolojik örnek olarak idrar örneği tercih edilmiştir. Çünkü idrar örneklerinin toplanması kolay, invaziv değil ve analit konsantrasyonları ise diğer örnekler ile karşılaştırıldığında genellikle daha fazla olduğundan toksikoloji laboratuvarı için tercih edilen bir biyolojik örnektir. Ayrıca, idrarda tespit süresi kana göre daha uzundur (günler-haftalar). Bazı bileşikler için idrar örneğindeki pozitif sonuçların tespiti, kanda gözlenenden daha yüksektir, çünkü tespit süreleri idrar örnekleri için daha uzundur. Bununla birlikte, idrarı örnek olarak kullanmanın seyreltme veya hile olasılığı içermesi ve madde etkisinde olduğu şüphelenilen sürücüler için uygun olmaması gibi bazı dezavantajları vardır. İdrar örneği sadece geçmiş kullanımını vermektedir.

Tez çalışmasında yapılan literatür araştırmasından sonra birkaç yöntem denenmiştir fakat en iyi yöntem olarak Minakata ve ark.'nın yaptığı çalışma yöntemi modifiye edilerek kullanılmıştır. Yöntemde kullanılan idrar hacmi artırılarak (1 ml), derişimin artırılması için uçurulmuş örneğin çözdürüldüğü son hacim azaltılmıştır. Böylece analiz edilecek olası analit konsantrasyonunun atırılması amaçlanmıştır. Ekstraksiyon yöntemi olarak sıvı sıvı ekstraksiyon yöntemi kullanılmıştır.

Çalışmanın verimliliğini ölçmek için geri kazanım ve matriks etkisi çalışılmıştır; 0,1ng/ml; 1 ng/ml; 10 ng/ml ve 100 ng/ml konsantrasyonlarında 4 farklı derişim için

geri kazanım hesaplanmıştır. Geri kazanımlar sırasıyla %23,9-97,8; %19,0-%115,8; %22,7-%90,0 ve %21,2-%99,2 arasındadır. 13 madde ise saptanamamıştır.

Ekstraksiyon aşamasında geri kazanımı başarısız olan maddeler genel itibariyle N-pentanoik asit yapısındadır. Kimyasal yapıya zayıf asidik özellik kazandırmasından dolayı bu maddelerin geri kazanımda ekstraksiyon yönteminin bu maddeler için başarısız olduğu düşünülmektedir.

0,1ng/ml; 1 ng/ml; 10 ng/ml ve 100 ng/ml konsantrasyonlarında 4 farklı derişim için matriks etkisi hesaplanmıştır. Sonuçlar sırasıyla %31,07-125,94; %40,67-127,78; %51,11-119,65 ve %63,35-125,11 arasında bulunmuştur.

Mutlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada Denetimli Serbestlik ve Tedavi için gelen 757 ardışık hastaların sosyodemografik özellikleri (yaş, doğum yeri, eğitim, çalışma durumu, meslek), suç ve ceza öyküleri ile madde kullanımı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir⁸⁰. Madde kullanımının incelenmesi aşamasında toksikolojik analiz için olguların idrar örneklerine sistematik toksikolojik analizin yalnızca bir aşaması olan ön tarama testi uygulanmış ve doğrulama yapılmamıştır. Ön tarama testi olarak enzimatik bir yöntem olan CEDIA (Klonlanmış Donör Enzim İmmüne Ölçüm) kullanılmıştır. Bu tür cihazlar yeterli seçicilik ve duyarlılığa sahip olmadıklarından dolayı yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip kromatografik yöntemler ile sonuçlar doğrulanmalıdır.

Amerika-Maryland raporuna göre yerel ceza denetleme ekipleri tarafından test edilen örnekler, imha zamanı geldiğinde Amerika Uyuşturucu Kullanımı Erken Uyarı Sistemi (CDEWS) ile genişletilmiş bir madde paneli ile yeniden test edilmişlerdir. CDEWS metodolojisi: yeni madde kullanımı için yüksek risk altındaki popülasyonlarda ortaya çıkan maddelerin kullanımını tanımlamak ve yerel test programlarının eksik olabileceği maddeleri belirlemek için tasarlanmıştır. Madde tanımlanması hassas bir yöntem olan Sıvı Kromatografi Tandem Kütle Spektrometresi (LC / MS / MS) cihazı ile yapılmıştır. Bu rapordaki asıl amaç Maryland denetimli serbestlik hastalarının daha önce çalışılan örneklerinin daha hassas ve daha geniş madde taraması ile yeniden çalışılmasıdır⁸¹.

Bu tez çalışması ile İzmir denetimli serbestlik hastalarının idrar örnekleri geriye dönük olarak yeniden çalışılmıştır. Amacımız daha hassas ve daha geniş madde tarama yelpazesinde örneklerin değerlendirilip Erken Uyarı Sistemine özellikle kullanımı artan

ve ciddi toksik etkilere ve ölümlere neden olan sentetik kannabinoidlerin kullanımı ile ilgili veri akışı sağlamaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada, denetimli serbestlik hastalarının ön tarama testi negatif olan ve kişisel bilgilerinin yer almadığı 500 idrar örneğinde sentetik kannabinoidler ve metabolitleri taranmıştır.
2. Sentetik kannabinoidler ve metabolitleri Sıvı kromatografi/ Tandem Kütle Spektrometresi cihazı ile tanımlanmıştır.
3. 500 idrar örneğinin 72'si (%14,4) pozitif bulunmuştur.
4. Bu maddelerin olası zararlarını ve kullanımlarını azaltmak için en etkili yollardan biri de biyolojik matrislerde sentetik kannabinoidler ve metabolitleri tespit etmek, bu analizler için hızlı ve güvenilir metotlar geliştirmek ve valide etmektir.
5. Adli ve klinik toksikoloji laboratuvarlarındaki en büyük sorun sentetik kannabinoid ve metabolitlerin sürekli olarak değişen yapılarından dolayı bu maddelerin biyolojik örneklerde standart analiz yöntemleri ile tespit edilememesidir.
6. Sentetik kannabinoidler ve metabolitlerinin sonuçlarının değerlendirilmesi aşamasında önerilen cut-off değerleri bulunmamaktadır. Araştırmacılar bu soruna çözüm bulmak için laboratuvar koşullarında inilebilen en alt sınırları tavsiye etmektedir⁷¹.
7. Yalancı negatif sonuçlardan kaçınabilmek için adli toksikoloji laboratuvarlarının hassas yöntemler geliştirmeleri gerekmektedir.
8. Bu çalışma Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü (BATI)'ne gelen denetimli serbestlik hastalarının örnekleri üzerinde yapılmıştır. Ceza sistemimize daha kapsamlı ve güvenilir veri akışının sağlanabilmesi için daha geniş ve hassas tarama yöntemleri ile Ulusal boyutta çalışılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **TUBİM.** EMCDDA 2017 Ulusal Raporu. **2017**;1–22.
2. **Trecki J, Gerona RR, Schwartz MD.** Synthetic Cannabinoid–Related Illnesses and Deaths. *N Engl J Med.* **2015** Jul 9;373(2):103–7.
3. **Labay LM, Caruso JL, Gilson TP, Phipps RJ, Knight LD, Lemos NP, et al.** Synthetic cannabinoid drug use as a cause or contributory cause of death. *Forensic Sci Int.* **2016**;260:31–9.
4. **Geometry R, Analysis G.** 2018 türkiye uyuşturucu raporu. **2018.**
5. **Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi E.** Avrupa Uyuşturucu Raporu, Eğilimler ve Gelişmeler. **2018.** 52 p.
6. **United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC).** Synthetic cannabinoids in herbal products. *Drugs.* **2011**;1–24.
7. **Pacher P1, Bátkaı S KG.** The Endocannabinoid System as an Emerging Target of Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* **2006**;58(3):389–462.
8. **Russo EB.** Current therapeutic cannabis controversies and clinical trial design issues. *Front Pharmacol.* **2016**;7(SEP).
9. **Babson KA, Sottile J, Morabito D.** Cannabis, Cannabinoids, and Sleep: a Review of the Literature. *Curr Psychiatry Rep.* **2017**;19(4).
10. **Hudson S, Ramsey J.** The emergence and analysis of synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal.* **2011**;3(7–8):466–78.
11. **Vincent BJ, McQuiston DJ, Einhorn LH, Nagy CM, Brames MJ.** Review of Cannabinoids and their Antiemetic Effectiveness. *Drugs.* **1983**;25(1):52–62.
12. **Gaoni Y, Mechoulam R.** Isolation, Structure, and Partial Synthesis of an Active Constituent of Hashish. *J Am Chem Soc.* **1964**;86(8):1646–7.
13. **Waldvogel FA, Medoff G, Swartz M.** The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at the Bodleian Libraries of the University of Oxford on December 28, 2013. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical. *N Engl J Med.* **1970**;198–206.

14. **Zuardi AW.** History of cannabis as a medicine: a review. *Rev Bras Psiquiatr.* **2006** Jun;28(2):153-7.
15. **Musto DF.** The Marihuana Tax Act. *Arch Gen Psychiat.* **1972**;26:101–8.
16. **Seely KA, Prather PL, James LP, Moran JH.** Marijuana-based Drugs: Innovative Therapeutics or Designer Drugs of Abuse? *Mol Interv.* **2011**;11(1):36–51.
17. **Aldigan AA, Torrance HJ.** Bioanalytical methods for the determination of synthetic cannabinoids and metabolites in biological specimens. *TrAC - Trends Anal Chem.* **2016**;80:444–57.
18. **Fattore L, Fratta W.** Beyond THC: The New Generation of Cannabinoid Designer Drugs. *Front Behav Neurosci.* **2011**;5(September):1–12.
19. **EMCDDA.** European Drug Report. European Union Publications Office. **2017.**
20. **Zanda MT, Fattore L.** Old and new synthetic cannabinoids: lessons from animal models. *Drug Metab Rev.* **2018**;50(1):54–64.
21. **Carroll FI, Lewin AH, Mascarella SW, Seltzman HH, Reddy PA.** Designer drugs: A medicinal chemistry perspective. *Ann N Y Acad Sci.* **2012**;1248(1):18–38.
22. **Cottencin O, Rolland B, Karila L.** New Designer Drugs (Synthetic Cannabinoids and Synthetic Cathinones): Review of Literature. *Curr Pharm Des.* **2014**;20(25):4106–11.
23. **Mills B, Yepes A, Nugent K.** Synthetic cannabinoids. *Am J Med Sci.* **2015**;350(1):59–62.
24. **United Nations Office on Drugs and Crime.** World Drug Report 2017. United Nations Office on Drugs and Crime. **2017.**
25. **Armenian P, Darracq M, Gevorkyan J, Clark S, Kaye B, Brandehoff NP.** Intoxication from the novel synthetic cannabinoids AB-PINACA and ADB-PINACA: A case series and review of the literature. *Neuropharmacology.* **2018**;134:82–91.
26. **United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC).** World Drug Report 2018 Analysis of drug markets. World Drug Report 2018. **2018.** 1-72 p.
27. **Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis MA.** Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug Alcohol Depend.* **2014**;144:12–41.
28. **Huffman JW, Dai D, Martin BR, Compton DR.** Design, Synthesis and Pharmacology of Cannabimimetic Indoles. *Bioorganic Med Chem Lett.* **1994**;4(4):563–6.

29. **Znalezona J, Ginterová P, Petr J, Ondra P, Válka I, Ševčík J, et al.** Determination and identification of synthetic cannabinoids and their metabolites in different matrices by modern analytical techniques - a review. *Anal Chim Acta*. **2015**;874:11–25.
30. **Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al.** International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev*. **2002**;54(2):161–202.
31. **Thakur G, Nikas S, Makriyannis A.** CB1 Cannabinoid Receptor Ligands. *Mini-Reviews Med Chem*. **2005** Jul 1;5(7):631–40.
32. **EMCDDA.** synthetic cannabinoids. **Erişim Tarihi:07.06.2019.**
33. **Zuba D, Byrska B, MacIow M.** Comparison of “herbal highs” composition. *Anal Bioanal Chem*. **2011**;400(1):119–26.
34. **Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L.** Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. **2012**;39(2):234–43.
35. **Yamamoto I, Watanabe K, Matsunaga T, Kimura T, Funahashi T, Yoshimura H.** Pharmacology and Toxicology of Major Constituents of Marijuana - On the Metabolic Activation of Cannabinoids and Its Mechanism. *J Toxicol - Toxin Rev*. **2003**;22(4):577–89.
36. **Pertwee RG.** Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacol Ther* [Internet]. **1997** Jan;74(2):129–80.
37. **Fantegrossi WE, Moran JH, Radominska-Pandya A, Prather PL.** Distinct pharmacology and metabolism of K2 synthetic cannabinoids compared to Δ^9 -THC: Mechanism underlying greater toxicity? *Life Sci*. **2014** Feb;97(1):45–54.
38. **Brents LK, Zimmerman SM, Saffell AR, Prather PL, Fantegrossi WE.** Differential Drug-Drug Interactions of the Synthetic Cannabinoids JWH-018 and JWH-073: Implications for Drug Abuse Liability and Pain Therapy. *J Pharmacol Exp Ther*. **2013** Sep 1;346(3):350–61.
39. **Auwärter V, Dresen S, Weinmann W, Müller M, Pütz M, Ferreirós N.** ‘Spice’ and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *J Mass Spectrom*. **2009** May;44(5):832–7.
40. **Patton AL, Seely KA, Chimalakonda KC, Tran JP, Trass M, Miranda A, et al.** Targeted metabolomic approach for assessing human synthetic cannabinoid exposure and pharmacology. *Anal Chem*. **2013**;85(19):9390–9.
41. **Yeakel JK, Logan BK.** Blood Synthetic Cannabinoid Concentrations in Cases of Suspected Impaired Driving. *J Anal Toxicol*. **2013** Oct 1;37(8):547–51.

42. **Kneisel S, Teske J, Auwärter V.** Analysis of synthetic cannabinoids in abstinence control: long drug detection windows in serum and implications for practitioners. *Drug Test Anal.* **2014** Jan;6(1–2):135–6.
43. **Rodrigues WC, Catbagan P, Rana S, Wang G, Moore C.** Detection of synthetic cannabinoids in oral fluid using ELISA and LC-MS-MS. *J Anal Toxicol.* **2013**;37(8):526–33.
44. **Gallardo E, Queiroz JA.** The role of alternative specimens in toxicological analysis. *Biomed Chromatogr.* **2008** Aug;22(8):795–821.
45. **Musshoff F, Madea B.** Analytical pitfalls in hair testing. *Anal Bioanal Chem.* **2007**;388(7):1475–94.
46. **Stankus T.** Drugs and Poisons. *Ser Libr.* **2006**;27(2–3):87–102.
47. **Behonick G, Shanks KG, Firchau DJ, Mathur G, Lynch CF, Nashelsky M, et al.** Four postmortem case reports with quantitative detection of the synthetic cannabinoid, 5F-PB-22. *J Anal Toxicol.* **2014**;38(8):559–62.
48. **Ammann D, McLaren JM, Gerostamoulos D, Beyer J.** Detection and quantification of new designer drugs in human blood: Part 2 - designer cathinones. *J Anal Toxicol.* **2012**;36(6):381–9.
49. **Teske J, Weller JP, Fieguth A, Rothämel T, Schulz Y, Tröger HD.** Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* **2010**;878(27):2659–63.
50. **Huppertz LM, Kneisel S, Auwärter V, Kempf J.** A comprehensive library-based, automated screening procedure for 46 synthetic cannabinoids in serum employing liquid chromatography-quadrupole ion trap mass spectrometry with high-temperature electrospray ionization. *J Mass Spectrom.* **2014**;49(2):117–27.
51. **Hutter M, Broecker S, Kneisel S, Auwärter V.** Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in “herbal mixtures” using LC-MS/MS techniques. *J Mass Spectrom.* **2012**;47(1):54–65.
52. **Sobolevsky T, Prasolov I, Rodchenkov G.** Detection of urinary metabolites of AM-2201 and UR-144, two novel synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal.* **2012**;4(10):745–53.
53. **Adamowicz P, Zuba D, Sekula K.** Analysis of UR-144 and its pyrolysis product in blood and their metabolites in urine. *Forensic Sci Int.* **2013**;233(1–3):320–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.forsciint.2013.10.005>
54. **Yanes EG, Lovett DP.** High-throughput bioanalytical method for analysis of synthetic cannabinoid metabolites in urine using salting-out sample preparation and LC-MS/MS. *J*

Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci. **2012**;909:42–50.

55. **Salomone A, Luciano C, Di Corcia D, Gerace E, Vincenti M.** Hair analysis as a tool to evaluate the prevalence of synthetic cannabinoids in different populations of drug consumers. *Drug Test Anal.* **2014**;6(1–2):126–34.
56. **Barnes AJ, Young S, Spinelli E, Martin TM, Klette KL, Huestis MA.** Evaluation of a homogenous enzyme immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids in urine. *Forensic Sci Int.* **2014**;241:27–34.
57. **Spinelli E, Barnes AJ, Young S, Castaneto MS, Martin TM, Klette KL, et al.** Performance characteristics of an ELISA screening assay for urinary synthetic cannabinoids. *Drug Test Anal.* **2015**;7(6):467–74.
58. **Danielson ND, Gallagher PA, Bao JJ.** Chemical Reagents and Derivatization Procedures in Drug Analysis. *Encycl Anal Chem.* **2008**;1–34.
59. **Xu RN, Fan L, Rieser MJ, El-Shourbagy TA.** Recent advances in high-throughput quantitative bioanalysis by LC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal.* **2007**;44(2):342–55.
60. **Dams R, Huestis MA, Lambert WE, Murphy CM.** Matrix effect in bio-analysis of illicit drugs with LC-MS/MS: Influence of ionization type, sample preparation, and biofluid. *J Am Soc Mass Spectrom.* **2003**;14(11):1290–4.
61. **ElSohly MA, Gul W, Wanas AS, Radwan MM.** Synthetic cannabinoids: Analysis and metabolites. *Life Sci.* **2014**;97(1):78–90.
62. **Gottardo R, Chiarini A, Dal Prà I, Seri C, Rimondo C, Serpelloni G, et al.** Direct screening of herbal blends for new synthetic cannabinoids by MALDI-TOF MS. *J Mass Spectrom.* **2012**;47(1):141–6.
63. **Musah RA, Domin MA, Walling MA, Shepard JRE.** Rapid identification of synthetic cannabinoids in herbal samples via direct analysis in real time mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* **2012**;26(9):1109–14.
64. **Sobolevskii TG, Prasolov IS, Rodchenkov GM.** Application of mass spectrometry to the structural identification of the metabolites of the synthetic cannabinoid JWH-018 and the determination of them in human urine. *J Anal Chem.* **2011**;66(13):1314–23.
65. **Arntson A, Ofsa B, Lancaster D, Simon JR, McMullin M, Logan B.** Validation of a novel immunoassay for the detection of synthetic cannabinoids and metabolites in urine specimens. *J Anal Toxicol.* **2013**;37(5):284–90.
66. **Namera A, Kawamura M, Nakamoto A, Saito T, Nagao M.** Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. *Forensic Toxicol.* **2015**;33(2):175–94.

67. **Turhan F, Gör A, Abdurrahim A.** YENİ Bir Ceza İnfaz Usulü Olarak Denetimli Serbestlik Ve Bu Usulden Yararlanma Şartları. **2012**;2(2):1–46.
68. **Aldemir E, Berk G, Coskunol H.** The Effects of the Addiction Programme of Probation on Treatment Motivation, Abstinence and Quality of Life: A Comparative Study with Motivational Interviewing and Individual Intervention. *Noro Psikiyatı Ars.* **2017** Sep 18;55:1–10.
69. **Akvardar Pdy, Arıkan Pdz, Berkman Pdk, Dilbaz Pdn, Oral Pdg, Uluğ Pdb, et al.** Madde Bağımlılığı Tanı Ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı. T. C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Madde Bağımlılığı Tanı Ve Tedavi Kılavuzu El Kitabı. **2012**.
70. **Matuszewski BK, Constanzer ML, Chavez-Eng CM.** Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC-MS/MS. *Anal Chem.* **2003**;75(13):3019–30.
71. **Gerostamoulos D, Elliott S, Walls HC, Peters FT, Lynch M, Drummer OH.** To Measure or Not to Measure? That is the NPS Question. *J Anal Toxicol.* **2016**;40(4):318–20.
72. **Bogusz MJ.** Letter to the Editor Concerning the Letter: **Gerostamoulos D., Elliott S., Walls H.C., Peters F.T., Lynch M., Drummer O.H.** (2016) To Measure or Not to Measure? That is the NPS Question. *Journal of Analytical Toxicology* 40, 318–320. . *J Anal Toxicol.* **2016**;95–6.
73. **European Commission.** European Union Decision 2002/657/EC, Off. J. Eur. Commun., L221, 2002, pp. 8-36. **2002**;8–36.
74. **Simões SS, Silva I, Ajenjo AC, Dias MJ.** Validation and application of an UPLC-MS/MS method for the quantification of synthetic cannabinoids in urine samples and analysis of seized materials from the Portuguese market. *Forensic Sci Int.* **2014** Oct;243:117–25.
75. **Borg D, Tverdovsky A, Stripp R.** A fast and comprehensive analysis of 32 synthetic cannabinoids using agilent triple quadrupole LC-MS-MS. *J Anal Toxicol.* **2017**;41(1):6–16.
76. **Scheidweiler KB, Jarvis MJY, Huestis MA.** Nontargeted SWATH acquisition for identifying 47 synthetic cannabinoid metabolites in human urine by liquid chromatography-high-resolution tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* **2015**;407(3):883–97.
77. **Jager AD De, Warner J V, Henman M, Ferguson W, Hall A.** LC – MS / MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in human urine – An Australian perspective. *J Chromatogr B.* **2012**;897:22–31.
78. **Scheidweiler KB, Huestis MA.** Simultaneous quantification of 20 synthetic cannabinoids and 21 metabolites, and semi-quantification of 12 alkyl hydroxy metabolites in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A.* **2014**;1327:105–17.
79. **Minakata K, Yamagishi I, Nozawa H, Hasegawa K, Suzuki M, Gonmori K, et al.** Sensitive

identification and quantitation of parent forms of six synthetic cannabinoids in urine samples of human cadavers by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicol.* **2017**;35(2):275–83.

- 80. Mutlu E, Alnak İ, Aksoy UM, Erkiran M.** The Use of Synthetic Cannabinoids among Probation Population. *Turkish J Forensic Med.* **2015**;29(3):169–78.
- 81. (CDEWS) Community Drug Early Warning System.** Maryland -- Site 4 of 4 Office of National Drug Control Policy Executive Office of the President. **2017.**

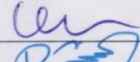
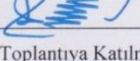
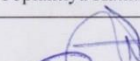
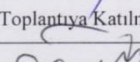
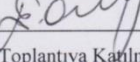
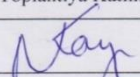


EKLER

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
77	4 Mayıs 2018

KARAR NO 26- Kurulumuzun 2 Şubat 2018 tarihli ve 74 sayılı toplantısında alınan 29 numaralı karara konu olan, Çukurova Üniversitesi Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü Adli Bilimler Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı'nda Doç. Dr. Nebile Dağlıoğlu yönetiminde, Aslı Atasoy tarafından yürütülmesi öngörülen, "Adana İlinde AMATEM'e Başvuran Denetimli Serbestlik Hastalarında Sentetik Kannabinoidlerin Kullanım Sıklıklarının Belirlenmesi" başlıklı yüksek lisans tez projesinde, protokol ve başlık değişikliği yapılması; yeni başlığın "Denetimli Serbestlik Hastalarında Sentetik Kannabinoidlerin Kullanım Sıklıklarının Belirlenmesi" olması ve çalışmaya yardımcı araştırmacı olarak Ege Üniversitesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Serap A. Akgür'ün katılması hakkındaki başvuru araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Doç Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	Toplantıya Katılmadı
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	
		

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

ÖZGEÇMİŞ

Aslı ATASOY, 1992 Almanya’da doğdu. İlköğretimini Uşak Banaz Mahire Eynel İlköğretim Okulu’nda, Liseyi Uşak Şehit Abdulkadir Kılavuz Anadolu Öğretmen Lisesi’nde tamamladı. 2010 yılında Haliç Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümüne girdi ve 2014’te mezun oldu.

2016 yılında İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı’nda Fen Bilimleri alanında tezli yüksek programına başladı. 2017 yılında Çukurova Üniversitesi Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü’nde Adli Bilimler tezli yüksek lisans programına yatay geçiş yaptı.