



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POSTMORTEM NAZAL SÜRÜNTÜ ve SAÇ ÖRNEKLERİNDE
SENTETİK KANNABİNOİDLERİN VARLIĞI ve ANALİZ
SONUÇLARININ KORELASYONU**

ERKİN KIRKPINAR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK TOKSİKOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
PROF. DR. TÜRKAN YURDUN

2020-İSTANBUL

TEZ ONAY



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Uz. Dr. Erkin KIRKPINAR



TEŞEKKÜR

Her türlü desteğini esirgemeyen sevgili hocam, gördüğüm en çalışkan öğretim üyesi, idealizminden en ufak bir taviz vermeden bugünlere kadar gelmiş hocaların hocasına, her türlü klasik müziğin sıkı bir takipçisi olan, haksızlık ve yanlışlıkları gördüğü zaman sessiz kalmayan sevgili hocam/mentörüm Prof. Dr. Türkan YURDUN'a,

Tez yazım aşamasında özverili yardımını için Dr. Öğr. Üyesi Tuğçe YEŞİL DEVECİOĞLU'na,

Her daim yanımda yer alan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Ve ne şekilde olursa olsun bizleri bağrına basan, estetik güzeli, sanatsever İstanbul'uma sevgilerimi sunar en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Uz. Dr. Erkin KIRKPINAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
İÇİNDEKİLER.....	4
TABLO LİSTESİ	12
ŞEKİL LİSTESİ.....	9
KISALTMA LİSTESİ.....	7
1. ÖZET	12
2. SUMMARY	13
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
4. GENEL BİLGİLER	17
4.1. BAĞIMLILIK KAVRAMI.....	17
4.1.1. Psikojenik Bağımlılık.....	17
4.1.2. Fizyolojik Bağımlılık	17
4.2. ÇEKİLME BELİRTİLERİ VE YOKSUNLUK SENDROMU.....	17
4.3. BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER	18
4.3.1. Kafein.....	18
4.3.2. Alkol.....	19
4.3.3. Kannabis ve Kannabinoidler	23
4.3.4. Sentetik Kannabinoidler.....	26
4.3.5. Amfetamin ve Benzeri Maddeler	34
4.3.6. Kokain.....	36
4.3.7. KHAT ve Sentetik Katinonlar.....	37

4.3.8. Opioidler	38
4.3.9. Fensiklidin, Ketamin ve Gama Hidroksi Bütirat	42
4.3.10. Halusinojenler (Rang ve ark., 2016)	43
4.3.11. Benzodiazepinler	44
4.3.12. Barbitüratlar	47
4.3.13. Antidepresanlar	48
4.4. ADLİ TIPTA ANALİZLERDE KULLANILAN BİYOLOJİK ÖRNEKLER:	49
4.4.1. Saç:	49
4.4.2. Burun sürüntüsü	51
4.4.3. Tırnak	51
4.4.4. Kemik	52
4.4.5. Mekonyum	52
4.4.6. Diş	52
4.4.7. Anne sütü	52
4.4.8. Plasenta	52
4.4.9. İdrar	53
4.4.10. Kan	54
4.4.11. Nefes	54
4.4.12. Umblikal Kord	55
4.4.13. Adipoz (Yağ) Doku	55
4.4.14. Saliva (Tükürük)	55
4.4.15. Ter	55
4.4.16. Beyin Dokusu	56
5. GEREÇ VE YÖNTEM	57

5.1. YÖNTEMDE KULLANILAN CİHAZLAR VE KİMYASAL MADDELER.....	57
5.2. ÖRNEKLERİN ALINMASI	58
5.2.1. Saç Örneklerin Ekstraksiyonu.....	58
5.2.2. Hidroliz	58
5.2.3. Katı Faz Ekstraksiyonu (SPE).....	59
5.2.4. Burun sürüntülerinin Alınması ve SPE Kolondan Ekstaksiyonu..	59
5.3. LC-MS/MS İLE ÇALIŞMA KOŞULLARI	59
5.4. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	60
6. BULGULAR.....	62
6.1. ÇALIŞMAMIZDA BURUN SÜRÜNTÜSÜ VE SAÇ ÖRNEKLERİNDE BULUNAN SENTETİK KANNABİNOİDLERİN LC-MS/MS ANALİZ SONUÇLARI	70
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	78
8. KAYNAKLAR.....	93

KISALTMALAR

2-AG	: 2 Arařıl Gliserol
5 HT	: 5 Hidroksi Triptamin, Serotonin
6-AM	: 6 Asetil Morfin
6-MAM	: 6 Monoasetil Morfin
ACTH	: Drenokortiko Tropin Hormon
ADH	: Anti Diüretik Hormon
ADHD	: Dikkat Eksikliği Hareket Bozukluğu
Alfa-MT	: Alfa Metiltriptamin
BDB	: Metilen Dioksifenil Butanamin
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor
BNZ	: Benzodiazepin
BRB	: Barbitürat
CB₁&₂	: Kannabinoid Reseptör 1&2
CBD	: Kannabidiol
CBN	: Kannabinol
D2	: Dopaminerjik
DAT	: Dopamin Reuptake Kapısı
DI	: Drowning Index
DMT	: Dimetil Triptamin
DOM	: Dimetoksi Metilamfetamin
DPT	: Dipropil Triptamin
EDDP	: Etiliden Dimetil Difenilpirolidin
EtG/EtS	: Etil Glukuronid/Etil Sülfat
FAAH	: Fatty Acid Amide Hydrolase
GABA:	: Gama Hidroksi Bütirat
GC-MS	: Gaz Kromatografi/Kütle Spektrometri
GH	: Büyüme Hormonu
GHB	: Gama Hidroksi Bütirat
GIS	: Gastrointestinal Sistem
HS/GC	: Head Space/Gaz Kromatografi

KHAT	: Katinon
LC-MS/MS	: Sıvı Kromatografi/Kütle Spektrometri
LSD	: Liserjik Asit Dietilamid
MAO-I	: Monoamin Oksidaz İnhibitörü
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz
MBDB	: Metilen Dioksiksifenil Butanamin
MDA	: Metilen Dioksiamfetamin
MDEA	: Metilen Dioksietil Amfetamin
MDMA	: Metilen Dioksi Metamfetamin
MDPV	: Metil Endoksi Pirovalenon
MS	: Multiple Sklerozis
NASH	: Non Alkolik Steato Hepatizis
NE	: Norepinefrin, Noradrenalin
NET	: Norepinefrin Reuptake Kapısı
Ni	: Nikotinerjik
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NREM	: Non Rapid Eye Movements
NSAİ	: Non Steroid Anti İnflamatuar İlaç
NSSI	: Non Suicidal Self Injury
2-OXO-PCE	: 2-Oxo-N-Etil-1-Fensikloheksilamin/Deskloro-N-Etil-Ketamin
PCP	: Fensiklidin
PDE	: Fosfodiesteraz
PMA	: Parametoksi Amfetamin
REM	: Rapid Eye Movements
SERT	: Serotonin Reuptake Kapısı
SK	: Sentetik Kannabinoid
SNRI	: Selektif Norepinefrin Reseptör İnhibitörü
SPE	: Solid Faz Ekstraksiyonu
SPSS	: Statistical Package for Social Science
SSNRI	: Selektif Serotonin Norepinefrin Reseptör İnhibitörü
SSRI	: Selektif Serotonin Reseptör İnhibitörü
SUDEP	: Sudden Undefined Death of Epileptic Patient

TAD	: Trisiklik Antidepresan
Δ9-THC	: Tetrahidrokannabinol
THC-COOH	: 11-Nor-Delta-9- Tetrahidrokannabinol-9-Karboksilik Asit
TOF/MS	: Time of Flight/Kütle Spektrometri
TRP	: Transient Reseptör Potentiation
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VMAT	: Veziküler Monoamin Kapısı
VOC	: Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalı
VTa	: Ventral Tegmental Area
WADA	: World Anti Doping Agency

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Metanol ile Etanolün Vücuttaki Metabolizması

Şekil 2 Etanol Metabolitleri Etg/Ets'nin Oluşumu

Şekil 3 Postmortem Olgularda Etanolün Fermantasyonu

Şekil 4 Sentetik Kannabinoidlerin Kimyasal Yapı Bileşenleri

Şekil 5 5F-ADB Formülü

Şekil 6 'VaporFi' etiketli e-sigara sıvısı ve sigara cihazı

Şekil 7 ADB-FUBINACA Formülü

Şekil 8 FUB-AMB Formülü

Şekil 9 5F-MDMB PICA Formülü

Şekil 10 Amfetamin (a), Metamfetamin (b), MDMA (c) formülleri

Şekil 11 Amfetamin ve Kokainin Nöronların Üzerindeki Etkisi

Şekil 12 Kokainin Kimyasal Formülü

Şekil 13 Beyindeki Bazı Ödül Merkezlerinin ve İlaçların Buraya Olan Etkileri

Şekil 14 GABA Reseptörünün Pentamerik Yapısı

Şekil 15 Benzodiazepinlerin Konjugasyon Şeması

Şekil 16 Saç Fiberinin Yapısı

Şekil 17 Saç Örneklerinin Alındığı Verteks Posterior Bölgesi

Şekil 18 5F-ADB m/z 378,3 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 19 ADB-FUBINACA m/z 383,2 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 20 5F-MDMB-PICA m/z 377,2 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 21 Δ^9 -THC m/z 315,2 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 22 Kokain m/z 304,2 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 23 Benzoilekgonin m/z 290,0 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 24 Metilekgonin m/z 200,1 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 25 Amfetamin m/z 136,1 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 26 Metamfetamin m/z 150,0 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 27 MDA m/z 180,1 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 28 MDMA m/z 194,1 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Şekil 29 Morfin m/z 286,2 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Maddelerin Bağımlılık Skalası

Tablo 2 Bazı İçeceklerdeki Kafein Miktarı

Tablo 3 Kan Alkol Konsantrasyonu ve Vücuttaki Etkileri

Tablo 4 Kannabinoidlerin Vücuttaki Etkileri

Tablo 5 Opioid Reseptörleri ve Etkileri

Tablo 6 Bazı Benzodiazepinler ile Metabolitleri

Tablo 7 Bazı Madde ve Metabolitlerinin İdrarda Tespit Süreleri

Tablo 8 Bazı Maddelerin Kandaki Yarılanma Süreleri

Tablo 9 Burun Sürüntüsü ile Saç Örneklerinde Analiz Sonucu Tespit Edilen Maddeler/İlaçlar

Tablo 10 Vakaların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Tablo 11 Burun Sürüntüsü ve Saç Örneklerinde Saptanan Madde/İlaçların Farmakolojik Gruplara Göre Dağılımı

Tablo 12 Burun Sürüntüsü ve Saç Örneklerinde Saptanan İlaçların Farmakolojik Olarak Gruplandırılması ve Dağılımı

Tablo 13 Postmortem Vakaların Vücut Kitle İndeksi ve Vaka Sayısına Göre Dağılımı

Tablo 14 Toksikolojik Analiz Sonuçları ile Madde Bağlantılı Ölüm Sebepleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

Tablo 15 Total Akciğer Ağırlığı/Vücut Ağırlığı Oranlarının Vaka Sayısına Göre Dağılımları

Tablo 16 Total Akciğer Ağırlığı/Vücut Ağırlığı Oranlarının Madde Bağlantılı Ölüm Sebepleri Arasındaki İlişkinin Vaka Sayısına Göre Dağılımı

Tablo 17 Bağımlılık Yapan Maddeler Dışındaki Ölüm Sebeplerinin Vaka Sayısına Göre Dağılımı

1. ÖZET

Postmortem nazal sürüntü ve saç örneklerinde sentetik kannabinoidlerin varlığı ve analiz sonuçlarının koralasyonu

Öğrenci Adı: Uz. Dr. Erkin KIRKPINAR

Danışman Adı: Prof. Dr. Türkan YURDUN

Amaç: Kurumumuzda sıklıkla postmortem örneklerde burun sürüntüleri alınmakla birlikte kronik maruziyeti göstermesi açısından saç örneklerinin analizi önem kazanmaktadır.

Gereç ve yöntem: 35 postmortem vakadan burun sürüntüleri, saçlı deri verteks posteriordan saç örnekleme yapılmıştır.

Bulgular: Postmortem vakalarda multidrug alımının olduğu, bir vaka hariç tüm olguların erkek cinsiyette olduğu görülmüştür. Sentetik kannabinoid, kokain, MDMA, opioidler, benzodiazepinler ve diğer ilaçlar bulunmuştur. Bağımlılık yapan maddeler ile akciğer doku ağırlıklarındaki artış arasındaki bağlantıya dikkat edilmiştir. Burun sürüntü analizleri akut zehirlenme, saç analizleri ise kronik zehirlenme açısından değerlidir. Çalışmamızda aralarında tam bir korelasyon görülmemiştir. Ancak maddelerin uzun süreli kullanımı sonucu doz aşımı sonrası ölüm görülmüş ve burun sürüntüsü ile saç örnekleri arasında uyumluluk saptanmıştır.

Sonuç: Burun sürüntülerinin adli toksikolojik analizler açısından önemi bilinmekle birlikte saç analizlerine sıklıkla başvurulmamaktadır. Bu durum sadece akut intoksikasyon vakalarına ışık tutmakla birlikte kronik maruziyetlerin değerlendirilmesinde güçlükler çıkarabilmektedir. Tez çalışması ile Adli Tıp Kurumu'nda postmortem vakalarda yapılan toksikolojik analizler için saç örneklerinin de rutin olarak incelenmesinin önemine değinilmiştir.

Anahtar kelimeler: Postmortem Adli Toksikoloji, Sentetik Kannabinoid, Burun Sürüntüsü, Saç

2. SUMMARY

Analysis and correlation of synthetic cannabinoids at postmortem nasal swabs and hair samples

Student Name: Uz. Dr. Erkin KIRKPINAR

Name of Supervisor: Prof. Dr. Türkan YURDUN

Objective: Although nasal swabs are often taken from postmortem samples at council of forensic medicine, it is important to analyze the hair samples in terms of chronic exposure.

Material and Methods: Nasal swabs and scalp hair from vertex posterior were sampled from 35 postmortem cases.

Results: Multidrug uptake was observed in postmortem cases and all cases were male except one. Synthetic cannabinoids, cocaine, MDMA, opioids, benzodiazepines and other drugs have been found. Attention has been paid to the link between addictive substances and increased lung tissue weights. Since nasal swabs were valuable for acute poisoning and hair analysis for chronic poisoning, there was no correlation between them. However, prolonged use of the substances resulted in death after overdose and compatibility between the nasal swab and hair samples.

Conclusion: Although the importance of nasal swabs for forensic toxicological analysis is known, hair analysis is not frequently used. This situation may only shed light on cases of acute intoxication but may present difficulties in assessing chronic exposures. In this thesis, the importance of the routine examination of hair samples for toxicological analysis in postmortem cases in the Forensic Medicine Institution was emphasized.

Keywords: Postmortem Forensic Toxicology, Synthetic Cannabinoid, Nasal Swab, Hair

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Doğal kannabis, *Cannabis indica*, *Cannabis sativa* bitkilerinden elde edilir ve kannabinoid reseptörler (CB₁&₂) üzerine agonist etkinlik gösterirler. Sokaktaki isimleriyle marijuanna, mary jane, MJ ve ot isimleriyle adlandırılır. Doğal kannabis santral etkili CB₁ reseptörü ve periferel etkili CB₂ reseptörlerinde agonist etkinlik gösterir. Bu aktivasyon vücutta; analjezi, öfori, iştah artışı, anti-emetik etki, sedasyon ve mental işlevlerde bozulma ile sonuçlanmaktadır. Kişiler genellikle kannabisi öfori

ve sedasyon etkisi sebebiyle kullanır. Firmalar tarafından üretilen nabilon ve dronabilon isimli kannabis analoğu olan ilaçlar bulunmaktadır. Bu ilaçlar antineoplastik ilaçların emezis etkisini azaltmak ve AIDS hastalığı sonucunda oluşan kaşekside hastanın iştahını arttırmak amaçlı tıpta kullanımı bulunmaktadır ve kannabis kullanımına bağlı ölüm çok fazla beklenmemektedir.

SK, kannabis ‘‘marijuanna’’ adı verilen bitkisel ürünün etkilerini taklit eder. Sokaktaki isimleriyle K₂, spice, bonzai diye adlandırılmaktadır ve üretimi tamamıyla kimyasal üretim olup maliyeti oldukça ucuzdur. Yasadışı madde pazarında birim fiyatı diğer tüm maddelerden daha ucuz olduğu için 18 yaş altındaki bireyler de dahil olmak üzere herkes tarafından kullanımını kolaylaştırmaktadır. 2008 yılı sonlarında bitkisel içerikli olduğu iddia edilen bu ürünlerde (bonzai) SK tespit edilmiş olup ardından 2009 yılı başlarında ilk olarak Almanya’da bu maddeler yasaklanmıştır. Daha sonra Avrupa Birliği ülkelerinin birçoğunda da SK lar yasaklanmıştır. Ülkelerin bir kısmı maddelerin kendisini yasaklarken bir kısmı ‘‘jenerik yasa’’ ile birbirine benzeyen tüm maddeleri yasaklamıştır. 2010 yılı polis narkotik rapor verilerine göre SK lar ülkemizde ilk kez 2010 yılında tespit edilmiştir. 2015 yılında ise Adli Tıp Kurumu ve Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan öneri üzerine bu maddeler ve bu maddelerden üretilen tüm türevleri isim anılmaksızın 06.02.2015 gün ve 27845 sayılı Resmi Gazete de yayınlanan karar ile yasa kapsamına alınmıştır. Yasa Avrupa ve Dünya genelinde uygulanan bir tür ‘‘jenerik’’ yasadır.

Tahmin edilen yüzlerce çeşit SK olduğu bilinmektedir. En bilinenleri; JWH 017, JWH 018, JWH 073, 5F-ADB, FUBINACA, PINACA, Cumyl CN Bynaca, 5F MBDB PICA dır. Ortalama her 6 ayda bir yeni bir SK üretilip piyasaya sürüldüğü görülmüştür. Üretilen SK aerosol formda olup tütün, kannabis ve diğer bitkiler üzerine sprey olarak uygulanır ve inhale edilerek kullanılmaktadır. SK lar CB₁&₂ reseptörlere, doğal kannabislere göre 4-380 kat daha fazla afinite gösterir. Bu güçlü potens etkisinden dolayı; kardiyak aritmiler, koroner arter stenozu ve parankimal pulmoner ödeme sebebiyet vererek kullanan kişi üzerinde mortal etkileri olabilmektedir. SK lar da diğer uyuşturucu-uyarıcı-halüsinojenler gibi lipofilik yapıda olup santral sinir sistemine geçerler. Karaciğerde metabolize olup büyük oranda böbrek ile atılmaktadır. Postmortem örneklerde SK tespiti genellikle cesetten elde edilen idrar ve kan örnekleriyle tespit edilmektedir. Bu çalışmada SK ların saç tellerine geçtiğini ve

analizlerinin yapılabilirdiğini göstermek amaçlanmıştır. Sa fiberleri 1 cm/ay boyutunda büyür. SK lar vücuda girdikten ortalama 10 gün sonrasında saa geçerler. Çalışmamızda postmortem saçlı deri bitimine en yakın şekilde makasla alınacak sa materyallerinin LC/MS/MS ile analizi sonucunda, şahsın ne zaman SK kullanıp kullanmadığının belirleneceğı ön görülebilmektedir. Sa materyalinin analizinin dezavantajı sadece kronik maruziyet açısından bizi bilgilendirmesidir. Ancak medikolegal vakalar açısından SK maruziyetinin zaman tayini önem arz edebilmektedir.

Tez çalışmamız ile sa tellerinden elde edilecek verilerle kullanıcıdaki SK varlığının tespiti yapılarak en son ne zaman SK kullandığını bulabiliriz. Tüm verilerin ışığında İstanbul Adli Tıp Kurum Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'nde yapılan otopsilerde, toksikolojik açıdan kan, idrar, göz içi sıvısı, safra, mide içeriğı ve karaciğer-böbrek doku örneklerine ek olarak bu vakalardan sa materyali analizi istenecektir. Bu nedenle otopsi vizitlerinde uyuşturucudan ölüm ön görülen vakalardan öncelikle burun sürüntü örnekleri alınacaktır. Burun sürüntü LC/MS/MS analiz sonuçları pozitif SK vakalarında daha sonra sa materyalleri LC/MS/MS cihazında çalışılacaktır. Sa tellerinden SK analizleri sonuçlarının kronik maruziyet açısından altın standart olacağını öngörmekteyiz.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Bağımlılık Kavramı

Bağımlılık kavramı günümüzde oldukça geniş yelpazede değerlendirilmekte olup toksikolojik açıdan basitçe psikojenik ve fizyolojik bağımlılık olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 1).

4.1.1. Psikojenik Bağımlılık

Maddeye alışma, arzu etme, onsuz yapamayacağına inanma halidir. Madde alınmadığı takdirde anksiyete, sinir gibi psikolojik belirtiler ortaya çıkabilir. Halüsinojenlerde ve amfetamin kullanımında gözlenir.

4.1.2. Fizyolojik Bağımlılık

Maddenin varlığına karşı duyulan fiziksel bir ihtiyaçtır. Madde vücuda alınmadığı takdirde bulantı, kusma, terleme, titreme ve üşüme gibi olumsuz belirtiler ortaya çıkabilir. Fiziksel bağımlılık da denmektedir. Fizyolojik bağımlılık psikojenik bağımlılığa göre daha ciddi sorun teşkil eder. Bu iki bağımlılık beraber de görülebilir. En sık opioid kullanımlarında görülür.

4.2. Çekilme Belirtileri ve Yoksunluk Sendromu

Kişi kullandığı maddenin dozunu azalttığında ya da kullanımı kestiğinde vücudunda bu maddeye karşı dayanılmaz bir arzu duyar. Maddeyi temin edememesi durumunda vücudunda bir takım semptomlar oluşur. Bu semptomlar; göz yaşı ve mukus salgılanmasında artma, anksiyete, taşikardi, göz bebeklerinde midriazis, sinirlilik, tremor ve konvülziyondur. İşte bu semptomların hafiften kendini belli etmesine çekilme belirtileri denir. Sıklıkla maddeyi yeterli miktarda bulamaması sonucu veya tolerans gelişmesi sonucu vücudundaki etkisinin azalması sonucu gözlemlenir. Şayet kişi bağımlı olduğu maddeyi bulamaması durumunda çekilme belirtileri şiddetlenir ve yoksunluk sendromu oluşur.

Tablo 1 Maddelerin Bağımlılık Skalası (Lüscher, 2018)

Bağımlılık Yapan Maddeler	Bağımlılık Skalası (1-5)
Gama Hidroksibütirat (GHB)	1
Liserjik Asit Dietilamid (LSD), Meskalin, Psilosibin	1
Fensiklidin, Ketamin	1
Kannabinoidler	2
Alkol	3
Benzodiazepinler	3
Opioidler	4
Nikotin	4
Ekstazi/Metilendioksi Methamfetamin (MDMA)	5
Kokain	5
Amfetaminler	5

4.3. Bağımlılık Yapan Maddeler

4.3.1. Kafein

Dünyada en çok tüketilen yasal psikoaktif maddedir. Analeptik, yani santral sinir sistemini uyaran grubunda yer alır. Güney Amerika, Afrika ve Arap ülkelerinde yetişir. Kafein diğer adı teindir. Çay, kahve, kola, kakao ve enerji içeceklerinde bulunduğu gibi ayrıca tabletleri de bulunmaktadır (Tablo 2). Kafein bir pürin grubundan maddedir. Kimyasal adı 1, 3, 7 trimetil-ksantindir.

Tablo 2 Bazı İçeceklerdeki Kafein Miktarı (Akgür, 2014)

İçecekler	240 mL deki kafein mg cinsinden miktarı
Espresso	240-720
Türk Kahvesi	240
Çay	25-110
Kola	25
Neskafe	27-173
Enerji İçeceği	80

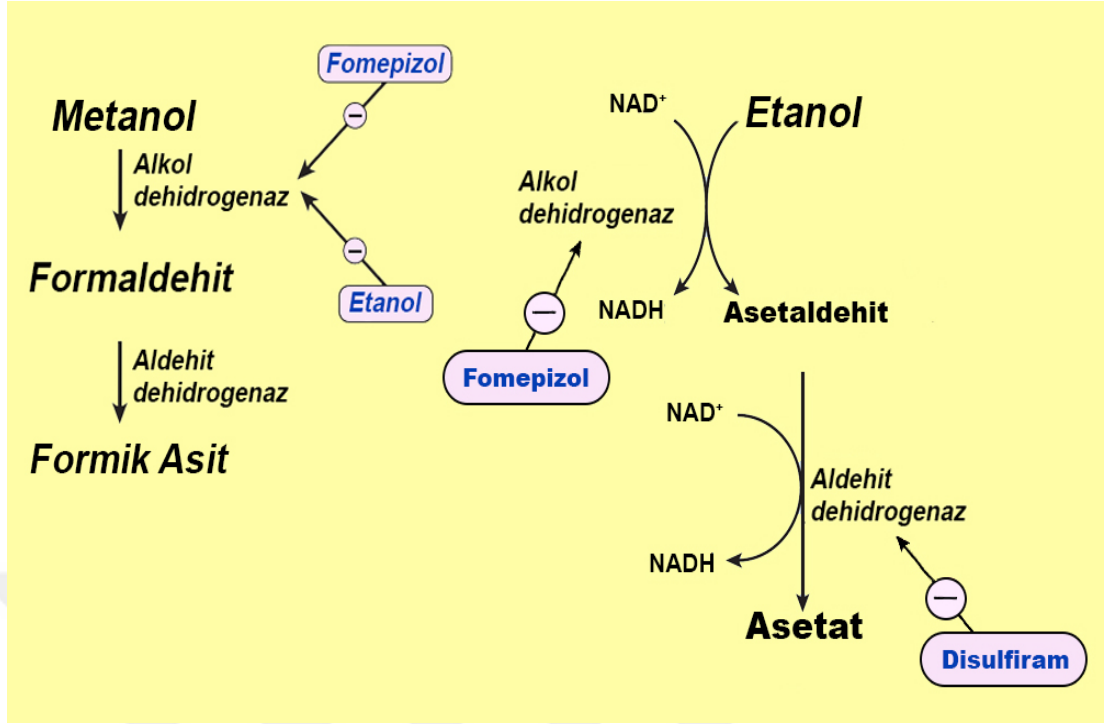
Kafein gibi diğer metilksantinler farmakodinamik açıdan fosfodiesteraz (PDE) enzimi inhibisyonu yaparak cAMP yi arttırdığı gibi, pürin reseptörlerinden özellikle Adenozin A_{2a} reseptörünü bloklayarak etkilerini gerçekleştirirler. Vücuttaki etkileri; çizgili

kaslarda tremor, pozitif kronotropi, respiratuvar sistem stimölasyonu, psikomotor aktivitelere artış, zayıf diüretik etki, bronkodilatasyondur. Farmakokinetik açıdan kafeinin metabolizmasından %98 oranında Faz-I grubundan sitokromal enzim olan CYP1A2 sorumludur. Kafeinin ana metabolitleri; paraksantin, teobromin ve teofilindir. Kafein ve metabolitleri büyük oranda böbrek yolu ile elimine edilir. Yarı ömrü ortalama 4-5 saat civarındadır. Psikojenik ve fiziksel bağımlılık yapmaktadırlar (Arıcı, 2014).

4.3.2. Alkol

En sık karşılaşılan formları; etanol, metanol ve izopropil alkoldür. İlk üretilen alkol mead isimli bal likörü/şarabı olduğu bilinmektedir. Alkol kullanımının binlerce yıllık tarihi mevcuttur. Şekerin fermentasyonu ile edilir.

Alkolün absorpsiyonu çok hızlıdır. Küçük moleküldür. Molekül kütlesi <200 Dalton olduğu için albümine bağlanmaz, lipofilik yapıda ve non-iyonizedir. Tüm bu özelliklerinden dolayı vücuttaki bariyerleri kolayca geçerler. Bu bariyerler; kan-beyin bariyeri, plasenta, kan-testis bariyeri, kan-timus bariyeri ve kan-retina bariyerleridir. Kan-beyin bariyerini geçtiği için santral sinir sistemine etki etmektedir. Karaciğerde büyük ölçüde alkol dehidrogenaz ve aldehid dehidrogenaz enzimleri ile metabolize edilirken daha az miktarda da faz-1 enzimi olan sitokromal CYP 2E1 ile de metabolize olur (Tablo 3; Şekil 1). Metanol ise asetaldehide ve asetata dönerek metabolize olur (Trevor, 2018).



Şekil 1 Metanol ile Etanolün Vücuttaki Metabolizması (Trevor, 2018)

Alkol düşük dozlarda eksitatif etkisi olurken doz yükseldikçe bunu inhibisyona bırakır. Antidiüretik Hormon (ADH) inhibisyonu yaparak diüretik etki oluşturur. Yüksek dozlarda emetiktirler. Oksitosini inhibe uterin kontraktürleri baskılar. Orta düzey alımda kronik seyirde trigliseridleri arttırarak koroner arter hastalığını tetikler. Alkol, cilt damarlarında vazodilatasyona yol açarak flushing, eriteme sebep olur. Aynı etkiyle vücut ısı kaybına yol açabileceği için hipotermi durumunda sinerjistik etkisiyle ölümü hızlandırabilir. Günlük 20 mg üstündeki tüketiminde kan basıncı yükselir.

Tablo 3 Kan Alkol Konsantrasyonu ve Vücuttaki Etkileri (Trevor, 2018)

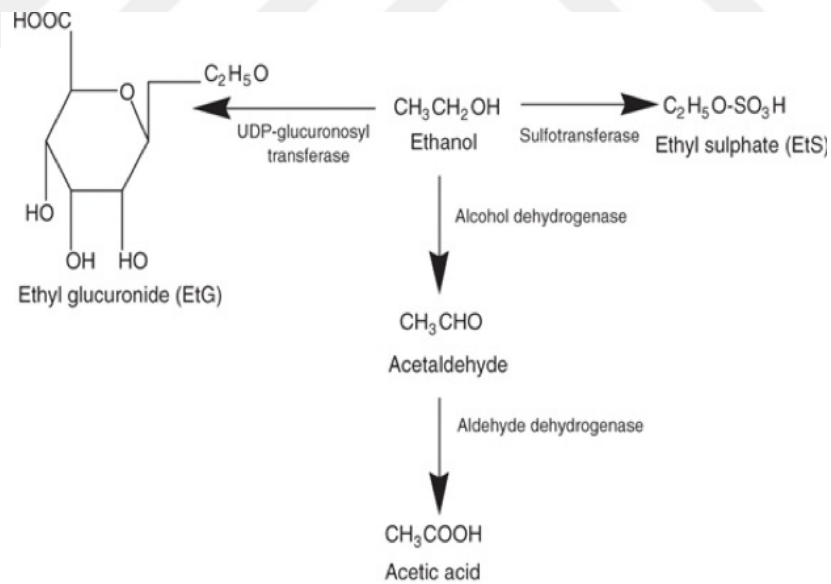
Kan Alkol Konsantrasyonu (mg/dL)	Klinik Etki
10-50	Öfori, özgüvende artma, sosyal yetilerde artma, konuşkanlıkta artma
50-100	Sedasyon, azalmış motor aktivite
100-200	Motor fonksiyon bozukluğu, akıcı konuşmada bozulma, ataksi
200-300	Emezis, stupor
300-400	Koma
>400	Solunum depresyonu ve ölüm

Farmakodinamik olarak alkol birçok reseptöre etki eder. N-Metil D-Aspartat (NMDA) ve Anti Diüretik Hormon (ADH) inhibisyonu yaparken; Gama Amino Bütirat (GABA-A), Nikotinerjik (Ni), 5-Hidroksi Triptamin (5-HT-3), Dopaminerjik (D₂), Adrenokortiko Tropin Hormon (ACTH), CB₁ reseptörlerinde aktivasyona sebep olur. Etkileri genel olarak; miksiyon, sedasyon, bağırsak peristaltiziminde artma, emezis, hipertansiyon, fiziksel bağımlılık ve özel psikotik tablo olan deliryum tremense yol açar. Sitokromal P450 sistemine akut alımda indüksiyon yaparken kronik kullanımda inhibisyona neden olurlar. Alkol toksik etkileri; hafıza kaybı, kronik kullanıma bağlı B1 vitamini (Tiamin) eksikliğine sekonder gelişen Wernicke ensefalopatisi ile Korsakoff psikoza, makroveziküler karaciğer yağlanması, karaciğer nekrozu, siroza sebep olabilir. Etanol tiamin, folik asit, kobalamin (sırasıyla B1, B9 ve B12 vitaminleri) ile bakır, çinko, magnezyum yetmezliğine sebep olabilir. Dolayısıyla malnütrisyonu sebep olabilir.

Adli açıdan alkol kullanımı; trafik kazalarında, zehirlenmelerde ve bazı kriminal olaylarda kolaylaştırıcı faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. En büyük sorun alkollü araç kullanımı olup trafik kazalarının olmasında önemli bir etmen olmaktadır. Türkiye yasal alkol sınırı 0,5 promil ya da 50 mg/dL olup resmi araçlarda bu sınır 0,2 promil ya da 20 mg/dL kabul edilmiştir.

Alkol kinetik sifıra göre vücuttan elimine edilir. Erkeklerde ortalama saatte 18 mg/dL konsantrasyonda vücuttan atılımı olurken kadın cinsiyette ise bu rakam ortalama 15 mg/dL dir. Postmortem alkol analizi ise biraz daha karmaşıktır. Ceset bekledikçe vücut

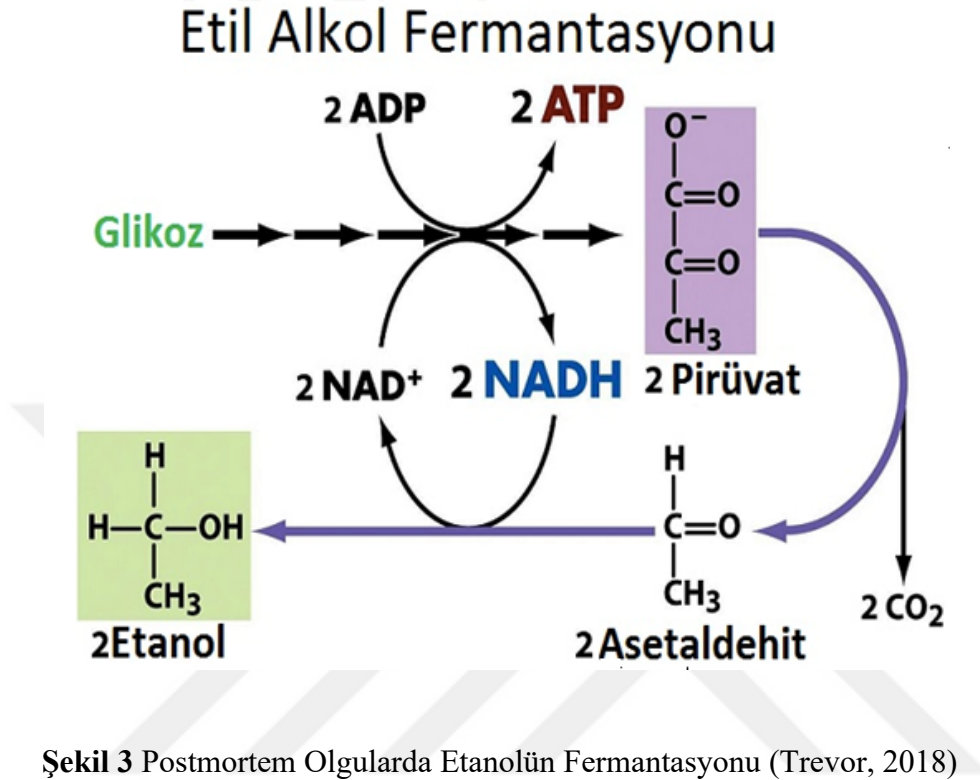
florasındaki bakteriler tarafından anaerobik yolla etanol oluşur. Yani postmortem bekleme süresi arttıkça kan alkol düzeyi artar. Toksikolojik değerlendirmelerde; laboratuvar sonucundaki alkolün antemortem/postmortem ayrımında zorluklar yaşanmaktadır. Bunun için göz içi sıvısı olan corpus vitreum örneklenir. Göz içi sıvı çürümeye diğer vücut sıvıları ya da dokulara göre daha korunaklı yapıdadır. Ortalama 5 mL sıvı analiz için örneklenir. Vitroz sıvıda da etanol tespit edilirse antemortem alkol tüketimi düşünülebilir. Bir diğer antemortem/postmortem alkol ayrımı için idrardan ya da kandan EtG/EtS (Etil glukuronid ve etil sülfat) düzeylerine bakılır. Şayet pozitifse antemortem alkol alımı düşünülür. Kandan ortalama 17 saate kadar, idrardan ise 3,5 güne kadar EtG tespit edilebilir. Çürümüş cesetlerde ise göz içi sıvısı da çürümeye katılmışsa eğer antemortem/postmortem alkol ayrımı oldukça güçleşir. Bu adli toksikolojinin en büyük sorunlarından bir tanesidir. EtG nin bakterilerce de az da olsa üretilbileceği kanıtlanmıştır. Bundan dolayı EtS adli toksikolojik açıdan antemortem/postmortem alkol analizi için daha spesifiktir (Şekil 2), (Aşıcıoğlu ve ark., 2019).



Şekil 2 Etanol Metabolitleri EtG/EtS nin Oluşumu (Aşıcıoğlu ve ark., 2019)

Alkol analizi yapılırken; kan periferel venden alınır ve gri tüpe aktarılır. Gri tüpün içinde 12 mg potasyum oksalat ve 15 mg sodyum florür bulunmaktadır. Sodyum florür

glikoliz yolağını inhibe etmektedir. Böylece vücutta endojen alkol üretimini minimale indirilmiş olur.



Alkol analizinde toksikolojik olarak GC-MS (gaz kromatografisi kütle spektrometrisi), HS/GC (head space gase cromatography) ile analizler yapılabilmektedir (Şekil 3).

4.3.3. Kannabis ve Kannabinoidler

Esrar, hint keneviri, cannabis sativa/indica bitkisi çok eski zamanlardan beri sık suiistimal edilen madde olmuştur. Hint keneviri dünyanın hemen her yerinde üretilen tek yıllık ömrü olan bitkidir. Tepesindeki çiçekli kısmı yoğun miktarda Δ^9 -THC içermektedir. Δ^9 -THC vücutta sıklıkla kendi reseptörü olan CB_1 & CB_2 reseptörlere etki ederek etkinlik gösterir. Lipofilik ve asidik yapıdadır. Non-iyonize formda olduğu için santral sisteme kolaylıkla geçebilir.

İnsan vücudunun kendisi de esrar benzeri madde üretmektedir. Bu maddelere endojen kannabinoidler denir. Endojen kannabinoidler; anandamid ve 2-AG dir (2 arşidonil gliserol). Bu maddeler hücre zarının N-açıl-hidrolaz yolağı ile yıkılmasıyla oluşurlar.

$\Delta 9$ -THC psikoaktif etkiye sahip kimyasal bir moleküldür. Esrar da $\Delta 9$ -THC den sonraki en önemli molekül ise kannabidioldür. Kannabidiol psikoaktif değil antikonvülzan özellik gösterir. Kannabis kağıda (joint) ve puro yaprağına sarılarak (blunt) inhale edilebilir, demlenerek içilebilir, oral yolla tüketilebilir, reçinesi yapılarak (hashish) tütün ile karıştırılıp sigara gibi içilebilir. $\Delta 9$ -THC inhale edildiğinde akciğerlerden hızlıca emilir ve saniyeler/dakikalar içinde santral sinir sistemine geçer. 15-30 dk sonra plazmada pik yapar. 2-4 saat sonra etkisi yavaş yavaş azalır. Terminal yarılanma ömrü yaklaşık 24 saattir. Ancak bu süre 3-13 gün arasında geniş bir yelpazede değişebilir. $\Delta 9$ -THC karaciğerden daha fazla olmak üzere hem karaciğer hem de renal yolla uzaklaştırılabilirler (Rang ve ark., 2016).

Tablo 4 Kannabinoidlerin Vücuttaki Etkileri (Rang ve ark., 2016)

Santral Etkiler	Periferal Etkiler
Kısa dönemli hafızada bozulma	Taşikardi
Özgüven artışı	
Yaratıcılıkta artış	
Motor koordinasyon bozuklukları (Araç sürüşünde bozulma)	Gözdeki yüzeysel damar dilatasyonu (skleral ve konjonktival), kırmızı göz
Katalepsi	
Hipotermi	
Analjezi	İntraoküler basınçta azalma
Antiemesis	
İştah artışı (oreksijenik etki)	Bronkodilatasyon

$\Delta 9$ -THC nin küçük bir kısmı 11-hidroksi-THC ye dönüşür ve bu metabolit $\Delta 9$ -THC ye göre daha aktiftir. $\Delta 9$ -THC adipoz dokuda sekestre olur. İdrarda birkaç hafta saptanabilir. Farmakodinamik olarak daha önce de bahsedildiği gibi endojen ya da egzojen kannabisler CB_1 & CB_2 reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler (Tablo 4). CB_1 reseptörleri daha çok santral sinir sisteminde bulunurken CB_2 reseptörleri immün sistemde (dalak, tonsiller, timüs, lenfositler, monositler, mast hücreleri ve mikrogliya) bulunurlar. CB_1 reseptörleri beyinde homojen şekilde dağılmamışlardır. Bulundukları yerler; hipokampus (hafızaya etki), serebellum (diskoordinasyon etkisi), hipotalamus (hipotermik ve oreksijenik etkiler), mezolimbik dopamin yolları (ödül merkezi),

substantia nigra ve serebral korteksin bazı bölümleridir. Aynı zaman da hepatositlerde de bulunurlar. Non-alkolik steato hepatitis (NASH) ile obezite patogeneğinde CB₁ reseptörlerinin etkisi bulunmuştur.

Kannabinoid reseptörler Gi/o proteini ile kenetlidir. CB₁ reseptörünün uyarılması nöron hücresinde 4 etkiye yol açacaktır.

1. Adenil siklaz inhibisyonu ile cAMP oluşumu azalır.
2. Voltaj kapılı Kalsiyum kanalı (VOC) inhibisyonu yaparak nöron içine kalsiyum girişini durdurur.
3. G proteini duyarlı potasyum kanalını aktifleştirerek hücre dışına potasyum atımını hızlandırır.
4. Mitojen aktive protein kinazı (MAPK) aktifleyerek nöron içi gen ekspresyonunu etkilerler.

CB₂ reseptörleri sıklıkla immün sistemde bulunur. Etkileri immün süpresyondur. Aynı zamanda damar endotelindeki makrofajlar ve köpük hücrelerini baskılayarak anti-aterosklerotik etkileri vardır. Endokannabinoidlerden Anandamidin selektifite açısından CB₁>CB₂ iken 2-AG için ise CB₁=CB₂ şeklindedir. Endokannabinoidler TRP (Transient reseptör potential) kanallarına etkinlik göstererek nosiseptif nöron sonlarını stimüle ederler. Bu etki analjezik fonksiyonu sağlar. Endokannabinoidler FAAH (fatty acid amide hydrolase) enzimi ile metabolize olur. Endokannabinoidler diğer nörotransmitterlerin aksine retrograd salınır yani post-sinaptik nörondan pre-sinaptik nörona salgılanırlar. CB₁ reseptörleri karaciğer üzerinde de bulunmakta olup hepatosteatoz ve non-alkolik yağlı karaciğer (NASH) hastalıklarında yeri olduğu saptanmıştır. Ayrıca endokannabinoidlerin şok, hipotansiyon ve karaciğer hastalıklarının patogeneğinde olduğu bildirilmiştir (Rang ve ark., 2016).

Kannabinoidler tıpta ilaç olarak da kullanılmaktadır. Örneğin anti-neoplastik ilaçların yan etkisi olan bulantı-kusma ile AIDS deki kaşekside iştahı açmak için “nabilon” ya da “dronabilon” isimli kannabinoid agonistleri kullanılmaktadır. Aynı zaman da multiple sklerozis (MS) hastalığındaki spastisiteyi azaltmak için de “nabiximol” isimli ilacın anti-konvülzan özelliğinden yararlanılır. İntraoküler basıncı azalttığından dolayı glaukoma tedavisinde denenmeye başlanmıştır. Tourette sendromundaki tikleri azaltmak, Parkinson hastalarındaki levodopa kullanımına bağlı gelişen istemsiz hareketleri azaltmak için de verilebilirler. “rimonabant” isimli CB₁ inverse agonist ilaç

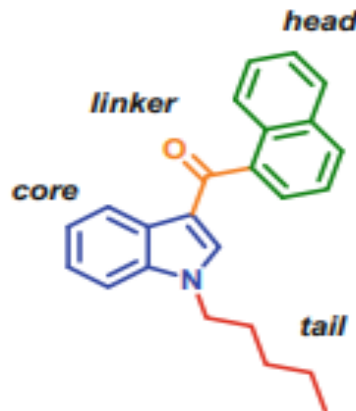
bulunmaktadır. Obezite, alkol/sigara bağımlılığında denenmiştir. Ancak kullananlarda negatif mood oluşturup suicidal girişimleri arttırdığından toplatılmıştır.

4.3.4. Sentetik Kannabinoidler (SK)

Esrarın içinde bulunan Δ^9 -THC bezeri madde içeren yapay ürünlerdir. SK tıpkı marijuana gibi CB_1 ve CB_2 reseptörlerine etki ederler. SK lar 2004 yılından beri piyasada bulunmaktadır. “Legal high” yani yasal kafa yapıcı maddeler içinde yer aldıkları söylenebilir. Sokakta “spice, K₂, skunk, bonzai” gibi isimlerle satılmaktadır. Aerosol formunda olup çeşitli bitki ya da tütünlere püskürtülerek kullanılır (Efeoğlu Özşeker ve ark., 2017).

John W. Hoffman tarafından JWH türevleri, Hebrew University tarafından HU türevleri, Pfizer firması tarafından CP türevleri, Alexandros Makriyannis tarafından ise AM bileşikler üretilmiştir. Asıl etkinliklerini CB_1 reseptörleri üzerinden yapmaktadırlar. CB_1 reseptörü Gi/o proteini ile kenetlidir. Antiemetik, oroksijenik (iştah artışı), analjezik, intraoküler basınçta azalma, kas kasılmalarını engelleme, öfori, mental fonkiyonları bozma gibi etkileri vardır (TUBİM, 2016). CB_2 reseptörleri ise daha çok immün sistemde görevli olup net etkileri bağışıklık yanıtını baskılamak üzerinedir. Tonsil, dalak, kemik iliğinde bulunurlar (Pacher ve ark., 2018).

SK lar inhale edildikten sonra akciğerlerden hızlıca emilir, birkaç dakika sonra da kan-beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine ulaşırlar. Peroral kullanımlarında presistemik eliminasyona uğrayarak biyoyararlanımları azalmaktadır (Akgür, 2014).



Şekil 4 Sentetik Kannabinoidlerin Kimyasal Yapı Bileşenleri

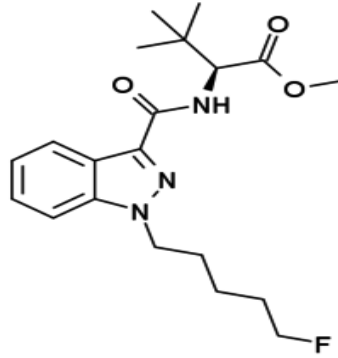
SK lerin çoğu en az dört yapısal bileşen içerir.

1. İndol veya indazol çekirdek yapı;
2. Ester, amid veya keton bir bağlayıcı;
3. Kinolinil, naftil, adamantil, tetrametilsiklopropil halkası veya başka bir grup
4. İndol veya indazol halkasındaki azot atomuna bağlanmış hidrofobik alkil grubu “yan zincir” (Şekil 4), (Hess ve ark., 2016; Banister ve ark., 2015).

Yüksek lisans tez çalışmamızda post mortem saç ve burun sürüntüsü örneklerinde LC-MS/MS ile tanımlanan kannabinoidler şunlardır:

5F-ADB (5F-MDMB-PINACA)

5F-ADB etkilerini sigarada 50 µg gibi küçük miktarlarda gösterir ve başlıca internet üzerinden toz olarak bitkisel materyale püskürtülen “bitkisel karışımlar” formunda veya e-sigarada sıvı olarak kullanılır. 5F-ADB nin üreme üzerine ve karsinojenik/mutajenik potansiyeli ile ilgili prelinik güvenlik verileri mevcut bulunmamaktadır (WHO, 2017).



Şekil 5 5F-ADB Formülü

Kimyasal isimlendirme: 5F-MDMB-PINACA; IUPAC ismi: methyl-S-2-[1-(5-fluoropentyl)-1H-indazole-3-carboxamido]-3,3-dimethylbutanoate (Şekil 5)

Stereoisomer: R-5F-ADB and S-5F-ADB.

Kimyasal formülü: C₂₀H₂₈FN₃O₃

CAS Number: 1715016-75-3

Molekül Ağırlığı: 377.460 g/mol

Fiziksel görünüm: Katı beyaz kristal

Çözünürlük: 5F-ADB, etanol, dimetil sulfoksit ve dimetil formamidde çözünür.

İndazol-3-karboksamid tipi indazol türevi olan 5F-ADB fluorometrik analiz ile oldukça güçlü CB₁ reseptörlerine agonistik aktivite gösterir. 5F-ADB-PINACA analogudur ve terminal amid grubu metil ester ile yer değiştirmiştir. 5F-ADB (methyl N- {[1-(5-fluoropentyl)-1H-indazol-3-yl]carbonyl}-3-methylvalinate, 5F-MDMB-PINACA ismi ile de satılmıştır. 2014 yılının Eylül ayından beri Japonya da 5F-ADB içeren bitkisel ürünün dumanının inhale edilmesiyle ölen insanlarla ilgili 10 olgu bildirilmiştir. 34 yaşındaki erkek bireye ait femoral ven kanı, idrar, mide içeriği ve doku (beyin, karaciğer, böbrek, akciğer vb.) örnekleri ile yanında bulunan bitkisel karışım paketleri LC-MS-MS ile analiz edilmiş ve dokularda 1,17–7,95 ng/g olarak bulunmuştur. En yüksek konsantrasyon yağ dokusunda 7,95 ng/g bulunurken kan ve idrar örneklerinde tayin edilememiştir. Ayrıca bitkisel karışım paketlerinin 49,2 mg/g, 12,2 µg/g ve 0,77 µg/g 5F-ADB içerdiği bildirilmiştir (Hasegawa ve ark., 2015).

Japonya da yapılan diğer bir çalışmada, 2012-2014 yılları arasında 214 araba kazasının nedeni bağımlılık yapan madde kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. İncelenen 96 olgunun 93 ünde çeşitli SK ler, MAM-2201, 5F-PB-22, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB ve 5F-ADB analiz sonucu bulunmuştur. Özellikle 2014 yılında 5F-AB-PINACA baskın madde olarak tanımlanmıştır. Bu sınıf SK ların vücut sıvılarında saptanması oldukça zordur. Yüksek lipofilik özelliği olan SK lar karaciğer enzimleri tarafından hızla degradasyona uğradığı için kanda görülemeyebilir. 5F-ADB, Δ9-THC den 300 kez tam agonist olarak daha güçlüdür. 3 yıldan beri bağımlı olan 30 yaşındaki sürücü kısa süre aldığı maddeden sonra hafıza kaybı yaşamış ve 5 dk. içinde park etmiş bir arabaya çarpmıştır. Sürücüde 13 dk. taşipne ile birlikte kalp atış hızı 106 atım/dk. ya yükselmiş ve 1 saat içinde iyileşmiştir. Laboratuvar bulgularında idrar, tükürük ve saçta 5F-ADB tesbit edilmiştir. Postmortem örneklerde yapılan çalışmalarda, bazı SK lar adipoz dokuda daha fazla konsantre olurken 5F-ADB nin daha çok beyin ve kalp kası gibi daha geniş dağılım gösterdiği bildirilmiştir (Kaneko, 2017).

Japonya da “Heart Shot Black” isimli bitkisel ürünün kullanılmasıyla 4 ölüm olayı görünmüş olup kan örneklerinde 0,11-1,92 ng/mL 5F-ADB bulunmuştur. 5F-ADB nin inhale edilerek kullanıldığı belirtilmiştir (Usui ve ark., 2018).

Yasadışı bağımlılık yapan madde olarak Avrupa ülkelerinde Türkiye, Japonya ve Amerika Birleşik Devletleri tarafından sınıflandırılmıştır. 70 ölümcül olgudan alınan 70 kan ve 36 idrar örneğinde 5F-ADB tek madde olarak bulunmuştur. 5F-ADB ve onun metil ester hidroliz metaboliti kan örneklerinde 0,10-1,55 ng/mL (ort. 0,40 ng/mL) ve 0,15-23,4 ng/mL (ort. 2,69 ng/mL) olarak bulunurken idrar örneklerinde rastlanmamıştır. 5F-ADB metil ester hidroliz metaboliti 35 idrar örneğinde 0,28–72,2 ng/mL (ort. 9,02 ng/mL) olarak tayin edilmiştir. Türkiye de aralık 2017-aralık 2018 arasında yapılan 4969 otopsi sonucunda 654 olguda (13,2%) bağımlılık yapan maddeler ve 290 olguda ise sadece 5F-ADB bulunmuştur (Yeter ve Erol Öztürk, 2019).

ADB-FUBINACA

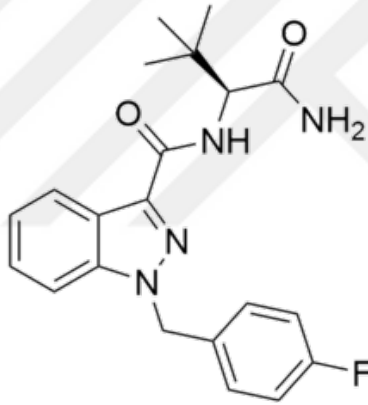
2009 yılında, bir SK olan ADB-FUBINACA Pfizer tarafından geliştirilmiştir. Potansiyel tedavi edici bir ilaç olarak takip edilen ADB-FUBINACA nın akut ve kronik toksik etkileri konusunda prelinik değerlendirmeler yapılmamıştır. Farmakokinetiği hakkında da az bilgi bulunmaktadır.

ADB-FUBINACA ilk olarak 2013 yılında Japonya kaynaklı yasadışı bitkisel ürünlerde tanımlanmış, yapısal olarak AB-FUBINACA ya benzerdir ve sadece 3' pozisyonunda metil grubu içerir. AB-FUBINACA dan 2,5 kez daha fazla potentdir ve “esrarın yasal alternatifleri” olarak satılan psikoaktif maddeler olup genellikle bitki materyalleri, tütün, e-sigaralar ve enerji içeceklerine karıştırılmıştır. Farmakolojisi ve toksikolojisi hakkında çok az şey bilinmektedir. (WHO, 2018)

Non-fatal olguda, 24 yaşında erkek birey e-sigara sıvısından (Şekil 6) iki damla kullanmış ve 30 dk sonra çarpıntı, kusma ile birlikte uyuşukluk, konfüzyon ve huzursuzluk görülmüştür. Supraventriküler taşikardi kısa sürmüş laboratuvar kan testinde orta derecede hipokalemi gözlenmiş ve serumda 15,6 ng/mL ADB-FUBINACA tesbit edilmiştir. Hasta destekleyici tedavi ile sorunsuz bir şekilde iyileşmiş ve başvurudan 22 saat sonra taburcu edilmiştir (Lam ve ark., 2017).



Şekil 6 “VaporFi” etiketli e-sigara sıvısı ve sigara cihazı (Lam ve ark., 2017)



Şekil 7 ADB-FUBINACA Formülü

Kimyasal isimlendirme: IUPAC ismi: N-(1-amino-3,3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)-1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamide (Şekil 7)

Diğer isimleri: Methyl (S)-2-(1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carboxamido)-3,3-dimethylbutanoate;Methyl(2S)-2- {[1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3carbonyl]amino}-3,3-dimethylbutanoate;N-[[1-(5-Fluoropentyl)-1H-indol-3-yl]carbonyl]-3-methyl-L-valine, methyl ester

Kimyasal formülü: C₂₁H₂₃FN₄O₂

CAS Number 1971007-88-1

Molekül Ağırlığı: 382.4g/mol

Erime derecesi: 135-137 °C

Fiziksel görünüm: Katı kristal, beyaz toz

Bağımlılık yapan maddeler genellikle karışım halinde kullanılmaktadır. Shanks ve ark. nın çalışmasında 41 yaşında kadın birey “Mojo” olarak bilinen ürünü kullanmasından kısa süre sonra hayatını kaybetmiş ve postmortem kan örneğinde LC-MS/MS ile analizde ADB-FUBINACA 7,3 ng/mL; Δ 9-THC 1,1 ng/mL; THC-COOH 4,7 ng/mL olarak bulunmuştur. Ölüm nedeni SK kullanımına bağlı koroner arter trombozu olarak bildirilmiştir (Shanks ve ark., 2016).

FUB-AMB (AMB-FUBINACA, MMB-FUBINACA)

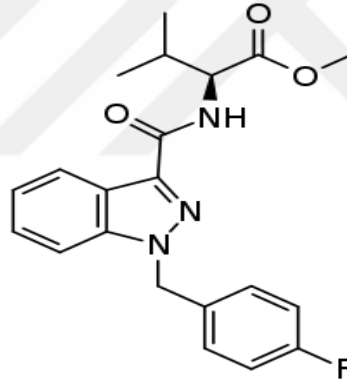
FUB-AMB diğer SK lar gibi sigara ve elektronik sigaranın inhalasyonu ile vücuda alınır. FUB-AMB, Δ 9-THC ile karşılaştırıldığında CB₁ ve CB₂ receptorlerinin tam agonistidir. AB-FUBINACA nın metil ester analogu olan FUB-AMB nin farmakokinetiği hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. FUB-AMB olgularında hidroliz hızla olur ve FUB-AMB nin esterleştirilmemiş asit metaboliti, 2-(1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazole-3-carboxamido)-3-methylbutanoic asit her hastada tanımlanmıştır. FUB-AMB nin emilim, dağılım, metabolizması ve eliminasyonu hakkında bilgiler mevcut değildir (WHO, 2018). Temmuz 2016 da New York da 33 kişide görülen intoksikasyon popüler basında “zombie” olarak tanımlanmıştır. Bitkisel tütsü “AK-47 24 Karat Gold,”ürününde analiz sonucunda FUB-AMB tanımlanmıştır. 8 hastanın serum ve kan örneklerinde ana bileşik tanımlanmamış, serumda esterleşmemiş asit metaboliti 77-636 ng/mL olarak bulunurken bir hastanın idrarında AMB-FUBINACA nın asit metaboliti 165 ng/mL olarak bulunmuştur. Güçlü depresan etkisi ile “zombie-like” davranışını gösteren FUB-AMB, toplu zehirlenmelere neden olmuştur (Adams ve ark., 2017; Adamowicz ve ark., 2019)

AMB-FUBINACA şu anda adli soruşturmaya konu olan bir dizi ölümle ilişkilendirilmektir. Yeni Zellanda dan FUB-AMB kullanılması ile ilgili 20 ölüm olgusu bildirilmiştir (WHO, 2018).

Adamowicz ve ark. nın çalışmasında 27 yaşında erkek evinde ölü bulunmuş, 5 gün sonra otopsi yapılmış ve toksikolojik analizler için kan, idrar, böbrek, bağırsak, akciğer ve beyin materyalleri alınmıştır. Kan dışında tüm materyallerde AMB-FUBINACA ve

EMB-FUBINACA tanımlanmıştır. AMB-FUBINACA idrarda 4,7 ng/mL, böbrek ve karaciğerde 0,2 ng/g, akciğerde 0,1 ng/mL, mide homojenatında 0,9 ng/g, bağırsak homojenatında 0,8 ng/g ve beyinde 0,6 ng/g olarak bulunmuş, ancak yüksek konsantrasyonlarda AMB-FUBINACA mide içeriğinde 5,8 ng/mL olarak tesbit edilmiştir (Adamowicz ve ark., 2019; Lam ve ark., 2017).

Kuveyt te 2018 de LC–MS-MS de yapılan çalışmada SK ları kullanan 70 birey ve 6 post-mortem idrar örneklerinde çeşitli SK lar bulunmuştur. SK lar karışım olarak kullanılmaktadır ve örneklerde bulunan SK lar: 5Cl-AKB-48, 5F-ADB, FUB-AMB, 5F-AKB-48, UR-144, MDMB-FUBINACA, 5F-AB-PINACA, ve AB-FUBINACA dır. Kuveyt de kullanıcılar tarafından en çok tüketilen ve popüler olanlar SK lar 5F-ADB ve FUB-AMB olup genellikle 5F-ADB+FUB-AMB birlikte ya da metamfetamin, tramadol ve eroin ile birlikte kullanılmaktadır (Al-Matrouk ve ark., 2019).



Şekil 8 FUB-AMB Formülü

Kimyasal isimlendirme: Systematic (IUPAC) name: methyl (2S)-2-[[1-[(4-fluorophenyl)methyl]indazole-3-carbonyl]amino]-3-methylbutanoate (Şekil 8). FUB-AMB S-konfigürasyondadır ve valinat yan zincirinin C-2 karbonunda bir kiral merkez içerir, bundan dolayı bir R-AMB-FUBINACA enantiyomeri bulunmaktadır.

Diğer isimleri: N-[[1-[(4-fluorophenyl)methyl]-1H-indazol-3-yl]carbonyl]-L-valine, methyl ester, FUB-MMB, MMB-FUBINACA, AK-47 24 Carat Gold, Train Wreck2.

Kimyasal formülü: C₂₁H₂₂FN₃O₃

CAS Number: 1971007-92-7

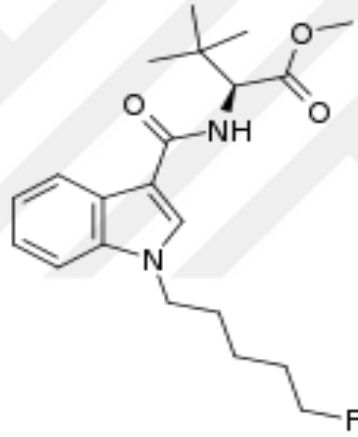
Molekül Ağırlığı: 383,4 g/mol

Fiziksel görünüm: Beyaz, sarı toz

Çözünürlük: CH₂Cl₂ ve MeOH de çözünür. H₂O da çözünürlüğü düşüktür.

5F-MDMB PICA (5F-MDMB-2201, 5-Fluoro-MDMB-PICA)

5F-MDMB-PICA, yapı olarak 5F-MDMB-PINACA ya benzer. 2016 nın sonunda Avrupa ve ABD de görülmüştür. Kağıt ve tekstillere emdirilmiş şekilde hapishanelere kaçak girdiği tespit edilmiştir (WHO, 2019). 5F-MDMB-PICA kullanımına bağlı olarak 47 ve 49 yaşlarında iki erkekte ölüm bildirilmiş ve postmortem femoral kan örneklerinde 0,28 ng/g ve 0,32 ng/g 5F-MDMB-PICA bulunmuştur. İdrar örneklerinde ise ana bileşiğe rastlanmamıştır (Truver ve ark., 2019).



Şekil 9 5F-MDMB PICA Formülü

Kimyasal isimlendirme: IUPAC ismi: methyl (2S)-2-[[1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carbonyl]amino]-3,3-dimethylbutanoate), methyl N-[1-(5-fluoropentyl)-1H-indole-3-carbonyl]-3-methyl-L-valinate (Şekil 9)

Kimyasal formülü: C₂₁H₂₉FN₂O₃

CAS Number: 1971007-88-1

Molekül Ağırlığı: 376.47 g/mol

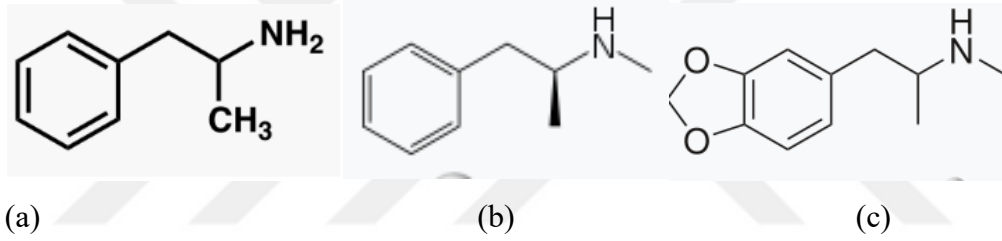
Erime derecesi: 82–84 °C

Fiziksel görünüm: Katı kristal

Çözünürlük: Diklorometan, metanol ve psuda kısmi çözünür

4.3.5. Amfetamin ve Benzeri Maddeler

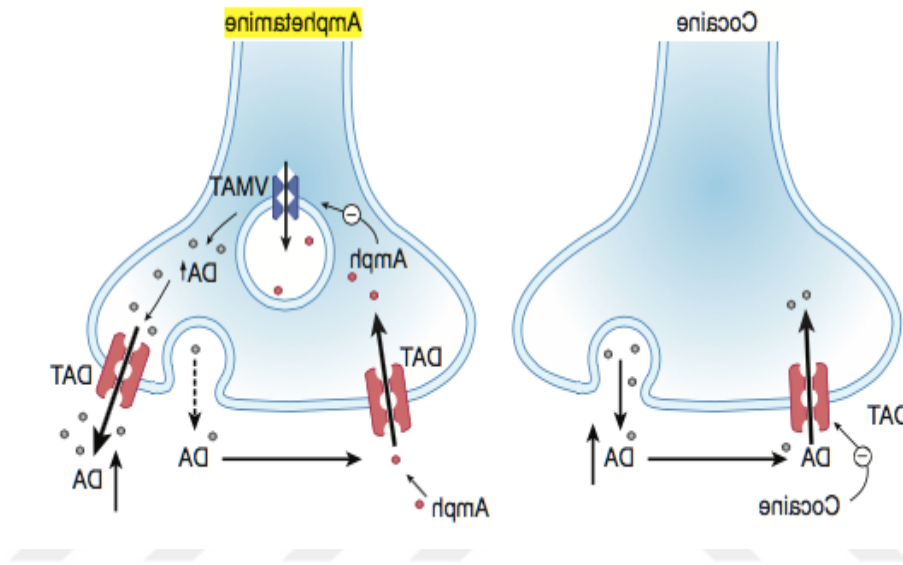
Amfetaminler indirekt sempatomimetik etkili psikostimülan maddelerdir (Şekil 10). Farmakodinamik olarak presinaptik nöronda dopamin reuptake (DAT), serotonin reuptake (SERT), norepinefrin reuptake (NET) kapılarını bloklayarak sinaptik aralıkta dopamin, serotonin ve norepinefrin reuptakeini engeller (Şekil 11). İkincil mekanizma olarak veziküler monoamin transfer (VMAT) keseciğinden yine katekolaminlerin sinaptik aralığa egzozitozunu sağlayarak, sinaptik aralıkta dopamin, serotonin ve norepinefrin birikimine yol açarlar. Noradrenalin birikimine bağlı; taşikardi, hipertansiyon, uykuda azalma (insomnia), anksiyete ve odaklanmada artış olurken dopamin artmasına bağlı; anormal hareketler, öfori, psikoz görülür. Serotonin artmasına bağlı, halüsinasyon, hipertermi ve anoreksi gözlenebilir.



Şekil 10 Amfetamin (a), Metamfetamin (b), MDMA (c) formülleri

Amfetaminler tablet, enjeksiyon, inhale formlarda kullanılabilirler. Yan etkiler olarak bruksizm, konfüzyon, ajitasyon ve flushingdir. Hipertansiyon ve vazokonstrüksiyona bağlı stroke (inme) ve kardiyak aritmiler görülebilir. Bilinen amfetaminler; metamfetamin (kristal meth), parametoksi metamfetamin (PMA), dektroamfetamin, lisdeksamfetamin, MDMA (metilen dioksimetamfetamin, ecstasy), MDA (metilen dioksiamfetamin), MDEA (metilen dioksietil amfetamin), fenetilin (captopone), metilfenidattır (ritalin, concerta). MDMA sokak ismiyle “ecstasy” dir. “Club drug” olarak geçmektedir. Özellikle SERT kapısına etki ederek aşırı serotonin birikimine yol açar. Amfetaminler nörotoksiktir. Ecstasy akut toksisitesinde hipertermi ve dehidratasyon fatal seyredebilir. Bir diğer önemli komplikasyon serotonin sendromudur. Sertonin sendromunda, mental ve motor aktivitelerdeki değişiklikler, nöbet geçirme ve hipertermi gözlenir. MDMA kullanan kişiler vücutlarında oluşan

dehidratasyonu kompanse etmek için aşırı su içerler. Bu durum su intoksikasyonuna dolayısıyla hiponatremi, nöbet geçirme ve ölümle sonuçlanabilir. Amfetaminler renal fonksiyonları rabdomiyoliz yaptığı için bozmaktadır. Bu tablo ölümle sonuçlabilmektedir. Amfetamin intoksikasyonunda renal diürezin etkisi oldukça azdır. Bu yüzden zehirlenmelerinin tedavisi oldukça güç olmaktadır (Rang ve ark., 2016).



Şekil 11 Amfetamin ve Kokainin Nöronların Üzerindeki Etkisi (Rang ve ark., 2016).

Amfetaminlerden metilfenidat (ritalin, concerta), dekstroamfetamin tuzları (adderal), modafinil (modiadol) ADHD (dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu) ile narkolepsi tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bu maddeler anoreksik etki ile dikkati artırma etkisinden dolayı kötüye kullanılmaktadır. Özellikle kilo vermede ve ders çalışan öğrenciler tarafından sıklıkla suiistimal edilirler. Sibutramin (reductil) ve deksfenfluramin de amfetamin benzeri maddeler olup bir zamanlar sıklıkla kilo verdirmek için hastalara reçete edilmiş ancak kardiyovasküler hastalıkları arttırdığı için piyasadan toplatılmıştır.

Metilfenidat presistemik eliminasyona uğradığı için oral yoldan biyoyaralanımı %20 civarındadır. Tmax değerine 2 saatte ulaşır, eliminasyon yarı ömür ise 2-4 saattir.

Modafinilin aktif metaboliti “adrafinil”dir. “Lifestyle drug” olarak isimlendirilmektedir. Özellikle narkolepsi tedavisinde kullanılır. Eliminasyon yarı ömrü 10-14 saattir.

Amfetaminler genellikle idrarla değişmeden atılırlar. Plazma yarı ömürleri 5-30 saat arasında değişmektedir. Zayıf bazik yapıda olduğundan idrar asitleştirildikçe atılımı hızlanır. MDMA karaciğerde demetilasyonla 3, 4 metilendioksi-amfetamin (MDA) dönüşür. GC-MS ile kan ve idrarda saptanmaları mümkündür. İmmünoassay analizlerde, klorpromazin, klorokin, fenfluramin, labetolol, meksiletin, nilidrin, fentermin, prometazin, psödoefedrin, ritodrin, tolmetin ve tiramin yanlış pozitifliğe neden olabilecek ilaçlar olduğu unutulmamalıdır (Kaplan ve Demir, 2014).

4.3.6. Kokain

Kokain And dağlarında yetişen “*Erytroxylum coca*” bitkisini şurubunda bulunan alkaloid yapıda psikostimülan bir bileşiktir (Şekil 12). Kokain 1884 te Freud un oftalmolojist arkadaşı Köller tarafından ilk kez göz ameliyatlarında lokal anestezi olarak kullanılmıştır. Daha sonrasında Freud santral etkilerini açıklamıştır.

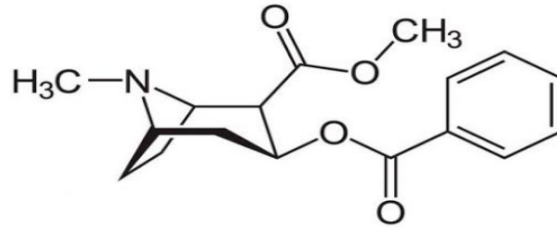
Kokainin 2 etki mekanizması vardır (Şekil 11).

1) Presinaptik nöronlar üstünde bulunan NET, SERT, DAT kapılarını bloklayarak sinaptik aralıkta katekolamin geri emilimini engeller.

2) Nöronlardaki sodyum kanal blokajı yaparak lokal anestezik etkinlik oluşturur.

Kokain insanlarda, öfori, motor aktivitelerde artış, mental kapasitelerde artış, semptomimetik aktivite artışı ile taşikardi, vazokonstriksiyon, hipertansiyon, ısı artışı, iştah azalma, artan dozlarla delüzyon, hallüsinasyon, paranoya, tremor ve konvülziyon yapabilir. Lipofilik yapıda olduğundan plasentayı geçip fetüste beyin hasarları hatta ani bebek ölümüne kadar götürebilir. Kokain hidroklorit tuz formunda bulunur. İntravenöz ve burundan inhalasyonla kullanılabilir. Kronik burundan inhalasyon kullanımında norepinefrine (NE) bağlı vazokonstriksiyon özelliğine bağlı burun mukozası ve burun septumda atrofi, nekroz ve perforasyona yol açabilir. “Crack”, kokain hidroklorit tuzunun sodyum bikarbonat ile ısıtılmasıyla oluşur. Bu form suda çözünmez. Kokainin zayıf bazik özelliğini taşımaz. Normal kokain 190 C derecede evaporize olurken “Crack” 90 °C derecede evaporize olur. Bu sebeple inhale edilmesi daha kolaydır. Oral yoldan alındığında biyoyararlanımı %33 tür. Buruna

çekildiğinde (snorting) bu oran %25-60 arasında olup inhale edildiğinde ise oran %60-80 lere kadar yükselmektedir. Amfetamin benzeri etkinlik oluştururlar. Ancak bu etkinlikleri amfetamin kadar potent olmamakla beraber etkinliği daha kısa sürede başlar (30 dk). Kokainin eliminasyon yarı ömrü 60 dk. dır. Plazmada esteraz enzimleri ile yıkılırlar. İnaktif ve idrarda tespit edilen metabolitleri benzoilekgonin ile metilekgonindir. Kokain ve heroin injeksiyon karışımına “speedballing” denilir. Önce kokainin ekşite edici etkinliği başlarken daha sonra opiatların inhibe edici özelliği gözükür. Kokain metabolitleri kullanan kişi de hatta fetüsün saçında tespit edilebileceği gibi kan/idrarda da metabolitleri bulunur. Kokainin yan etkileri daha çok kardiyovasküler sistem üzerinedir. Kalpte aritmiye, kalp yetmezliğine miyokardiyal infarktüse ve aort disseksiyonuna yol açabilirler. Aynı zamanda beyinde iskemik hasar ile hemoraji oluştururlar. Fizyolojik bağımlılık oluşturmada da çok güçlü psikojenik bağımlılık yarattığından kokain yoksunluğunda bağılı çekilme belirtileri gözlenebilir. Sigara şeklinde inhale edenlerde bağımlılık oranı intravenöz yoldan kullananlara göre 3-4 kat daha fazladır (Karaalp, 2014).



Şekil 12 Kokainin Kimyasal Formülü

4.3.7. KHAT ve Sentetik Katinonlar

Katinonlar Afrika ve Arap yarımadasında (özellikle Yemen) “*Catha edulis*” bitkisinden elde edilen psikoaktif maddelerdir. Yaprakları ve kökleri çiğnenerek kullanılır. Aktif maddeleri katinon, katin ve norefedrindir. Sentetik analogları, mefedron, 3, 4 metil endoksi pirovaleron (MDPV) ve metilon yer alır. Genellikle banyo tuzları olarak kullanılırlar. Santral sistemini stimüle ederler. Son zamanlarda

alfa-PVP “flakka” isimli sentetik katinon oldukça popüler olmuştur. Katinon amfetamin benzeri maddedir. Katinonun amfetaminlerin %50 si kadar psikostimülan etkinliği vardır. Pre-sinaptik nöronlarda NE, 5-HT ve D₂ reseptörlerini inhibe ederek bu nörotransmitterlerin sinaptik aralıkta birikmesine yol açarlar. Prokonvülzan ajanlardır (Mutlu ve Aşıcıoğlu, 2018).

KHAT çiğnendikten 30 dk sonrasında etkinliği başlar. Plazmada 90-120. dk. larda pik yapar. Öforizan etkileri vardır. İdrarda 24 saate kadar bulunabilirler. Eliminasyon yarı ömürleri 260 dk. dır. GC-MS ile 80 saate kadar saptanmaları mümkündür. Mefedron saç örneklerinde de saptanmıştır.

İlaç olarak kullanılan tek katinon “Bupropion”dur. Unisiklik antidepresan olarak bulunmuş olup günümüzde sigara bıraktırma tedavisinde kullanılmaktadır. Katinonlar bağımlılık yaparlar. Tedavisinde ergot türevi dopamin-2 reseptör agonisti olan “bromokriptin” kullanılabilir (Mutlu ve Aşıcıoğlu, 2018).

KHAT ler kardiovasküler sistemde ateroskleroz ile dilate kardiomiopatiye sebep olabilir. Kan basıncını ve kalp atım hızını artırırlar (Gidener, 2014).

4.3.8. Opioidler

Haşhaş ya da opium “*Papaver somniferum*” bitkisidir. Dünyada en sık Türkiye de, ikinci sıklıkla Afganistan da yetişen bitkidir. Kapsülü çizilirse beyaz bir özütü akacaktır. Kurutulduğunda kahverengi bir renk alacaktır. Bu sakız kıvamındaki madde içinde %10 oranında bazmorfin, daha az oranda kodein, tebain, noskapin (narkotin), papaverin gibi alkaloidler bulunmaktadır (Gygi ve ark., 1996). Opiatlar, bitkisel kökenli formlarıdır. Opioidler ise opium, opiat ve sentetik formları tanımlayan genel adıdır. Opioidler, G_i protein reseptörleri ile kenetlidir. Endojen ve egzojen formları bulunmaktadır. Mü, kappa ve sigma isimli kendi reseptörleri bulunur (Tablo 5). Adenilat siklaz enzimini inhibe ederler. Bu reseptörlerin kısmen farklı işlevleri bulunur. Örneğin, beyindeki ödül merkezlerinden biri olan Ventral Tegmental Area (VTA) da Mü reseptörleri GABA nöronlarını inhibe ederken, Kappa reseptörleri VTA daki dopamin nöronlarını inhibe ederler (Şekil 13).

Farmakokinetik açıdan bakıldığında, morfinin etkisi parenteral yoldan kullanıldığında 20 dk. da başlar, 4-6 saat etki devam eder. Morfin aktif metaboliti morfin-6-

glukuronite dönüşerek etkisini gerçekleştirir. Çoğunlukla renal yoldan atılır. Morfin-3-glukuronit isimli inaktif metaboliti de bulunmaktadır.

Heroin (eroïn, diamorfin, 3, 6 diasetilmorfin) 1899 da Bayer firması tarafından grip ilacı olarak üretilmiştir. Karaciğerde hidroliz ile morfin, 6-O-Asetilmorfin ve 3-O-Asetilmorfine dönüşür. En sık kullanım yolu buruna çekme (snorting) yöntemidir. Tek doz kullanımında bile fiziksel bağımlılık potansiyeli yüksektir. İntravenöz kullanıldığında “rush” denilen hızlı etkiye sebep olur. 1-2 dk. boyunca oldukça yüksek öforizan etkisi olur. Bunu “abdominal orgasm” olarak tanımlayan kitaplar da bulunmaktadır. Kronik eroïn kullanıcılarında, iğneyi tekrar kullanma veya paylaşma durumları söz konusu olabilir. Bunun sonucunda HBV, HCV ve HIV gibi virüs enfeksiyon insidanslarında artma, damar tıkanıklıkları, enjeksiyon yerinde abseleşme görülebilmektedir. Eroïnün yarı ömrü 15-30 dk olup karaciğerde 6-asetil morfine (6-AM) ya da 6-monoasetil morfine (6-MAM) dönüşür. 6-MAM morfine dönüşerek glukuronidasyonla vücuttan uzaklaştırılır. Kandan ve idrarda eroïn kullanımı sonrası 24 saat boyunca 6-MAM veya 6-AM tespit edilir. Afyon kullanılması durumunda kanda/idrarda noskapin (narkotin) tespit edilir. Meperidin (petidin) kullanımı sonrası norpetidin metaboliti tespit edilir. Morfin kullanımında ise daha geniş zaman aralığı olarak 72 saate kadar metabolitleri saptanabilir (Kadıoğlu Duman, 2014).

Tablo 5 Opioid Reseptörleri ve Etkileri (Rang ve ark., 2016)

Reseptör	Etkileri	Major Opioid	Endojen
μ	Supraspinal ve spinal analjezi Solunumun baskılanması Gis peristaltizminde yavaşlama Sedasyon-miyozis-öfori Büyüme hormonu ve prolaktin salgılamada artış SSS de Ach ve dopamin salgılamada azalma	Endorfinler	
κ	Supraspinal ve spinal analjezi Sedasyon ve disfori Psikomimetik etki GİS peristaltizminde yavaşlama	Dinorfinler	
δ	Supraspinal ve spinal analjezi KVS nin santral kontrolü Büyüme hormonu salgılamada artış SSS de dopamin salgılamada azalma	Enkefalinler	

Opioidlerin etkileri (Rang ve ark., 2016)

Analjezi: Morfin ve diğer opioidler akut ağrılarda ve kanser ağrılarında oldukça etkin iken kronik nöropatik ağrılarda daha az etkilidir.

Hiperaleji: Opioidler ağrı eşiğini düşürerek hiperalejiye hatta alodiniye sebep olabilirler. Bunda, mü reseptör desensitizasyonu, NMDA reseptör aktivasyonu, BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) salınım artışı sorumludur. Mikroglialarda BDNF salınımına bağlı P2X₄ reseptör up-regülasyon olmaktadır. Bu da ağrı hassasiyetini artırır. Opioid indükte hiperaleji tedavisinde NMDA blokörü Ketamin işe yaramaktadır. Fakat en iyi olarak seçenek hem kendisi opioid olduğu için analjezik özelliği olan hem de NMDA blokörü özelliği olduğu için Metadon tercih edilebilir.

Öfori: Mü reseptörler öforiye sebep olurken, kappa reseptörleri disforiye neden olmaktadır. Heroin çok yüksek oran öforiye sebep olur. Bu etkiye “abdominal orgazm” denilmektedir.

Respiratuvar depresyon: Beyin sapında bazı kemoreseptörler bulunur. Hipoksi durumunda özellikli parsiyel CO₂ basıncı artışında bu merkez uyarılır ve ventilasyon sayısı artar (takipne). Opioid kullanımında bu kemoreseptörlerde duyarsızlık gelişir. Bir diğer etkisi, medulla oblongatada (bulbus) bulunan ventral columnda solunum hareketleri merkezi olarak çalışan “pre-Bötzing kompleks”nde mü reseptörleri sıklıkla bulunur. Mü reseptörleri bu merkeze etki göstererek solunum hareketlerini azaltır. Herşeye rağmen opioidlerin solunumu deprese edici etkisi barbitüratlarla karşılaştırılamayacak oranda azdır.

Anti-tusif etki: Öksürüğü baskılamak demektir. Opioidlerin analjezik ya da solunum deprese etkileriyle korele değil bağımsız bir özelliktir. Yapısındaki fenolik hidroksil grubu sorumludur. Kodein, folkodein, dekstrometorfan ve levorfanol gibi Opioidler öksürüğü baskırlar. Levorfanol opioid reseptörler oldukça az affinite göstermesine karşın anti-tusif etkinliği vardır. Bu sebeple nalokson ile antagonize edilmez. Dekstrometorfanın da ekstra nöroprotektif ve nöropatik ağrılara karşı analjezik etkinliği de bulunmaktadır.

Bulantı-Kusma: Morfin verilen hastaların %40 ında emezis oluşur. Medullada bulunan kemoreseptör triger zonlardan biri olan “area postrema”ya etki ederek bu

etkileri ortaya çıkar. Apomorfin, isminde morfin geçmesine karşın opioid reseptörlere değil dopamin reseptörlere antagonistik etki yaratır. Morfinden daha emetiktir.

Miyozis: Pupiller konstrüktif etkidir. Bu etkinlik opioidler sistemik verildiğinde III. kranial sinirin çekirdeği olan nucleus oculomotori accessoriusa (Edingar-Westphal) etki eder. III. kranial sinirin parasempatometik etkinliği vardır. Birçok ilacın intoksikasyonunda pupiller dilate görünümündedir. Oysa opiat veya opioid intoksikasyonunda göz bebekleri miyotik görünümündedir. Bu görünüme “pin-point pupil” adı verilmektedir. Bu duruma yol açan diğer faktörler, organofosfat zehirlenmesi ile ponsta meydana gelen kanamalardır. Meperidin (petidin) ikincil olarak parsiyel anti-muskarinik özelliği bulunduğundan bu ilaç intoksikasyonun da pupiller normal, midriyatik veya miyotik görünümde olabilir.

Gastrointestinal sistem (GİS): Opioidler bağırsaklardaki miyenterik ya da Auerbach pleksusunu baskılar. Bu sebeple bağırsak motilitesi azalır. Bunun sonucu olarak konstipasyon görülür. Bu sebeple kan-beyin bariyerini geçmeyen periferik opioid agonist ilaçlar diyare tedavisinde kullanılır. Bir diğer etkisi, oddi sfinkteri (papilla duodeni majör) kontraktilesinde ve biliyer yol kasılmasını artırmadır. Bu etki sonucunda biliyer kolik ve safra taşları oluşur. Klinik olarak serum amilaz, lipaz enzim seviyelerini yüksek görebiliriz.

Diğer etkiler: Histamin salınımı (liberizasyonu) yaparak lokal etkiyle ürtiker, sistemik etkiyle bronkokonstrüksiyon ya da hipotansiyon görülebilir. Meperidin ve fentanil türevleri opioidlerde histamin salınımı beklenmemektedir. Bradikardi görülebilir. Meperidin hariç tüm Opioidler uterin kontraktileti artırır. Bu sebeple son trimesterdaki gebelerde uterusu nötr etkisi bulunduğu için uzamış travay ağrılarında bu gruptan sadece meperidin (petidin) kullanılabilir. Çünkü meperidin uterin kontraktileti engellemez.

En çok kötüye kullanılan Opioidler, morfin, heroin (diasetil morfin ya da diamorfin), kodein, oksikodon, meperidindir (petidin), hidromorfon, okismorfondur. Bu ilaçlar dışında, sufentanil, remifentanil, alfentanil, morfin, meperidin, propoksifen, dekstrometorfan, kodein, tramadol, tapentadol, nalorfin, nalbufin, buprenorfin, butorfanol, pentazosin, levometadil gibi maddeler bulunmaktadır. Fiziksel bağımlılık yaparlar. Dolayısıyla eksikliğinde çekilme etkileri mevcuttur. Bu etkiler, disfori,

bulantı-kusma, kas ağrısı, lakrimasyon, rinore, midriyazis, piloereksiyon, terleme, diyare, esneme ve ateştir.

Opioid bağımlılık tedavisi zordur. Genellikle yerine koyma ya da antagonizma terapisine başvurulur. Yerine koyma tedavisinde, daha az potent olan kodein ya da Türkiye de sıklıkla kullanılan nalokson+buprenorfin (Suboxone) kullanılır. Antagonizma da ise nalokson, naltrekson ve nalmefen kullanılmaktadır. Naltrekson ve nalmefen özellikle alkol bağımlılık tedavisinde kullanılan opioid antagonist ilaçlardır. Opioidlerin konvülzan, konstipasyon, miyozis ve antagonist etkilerine tolerans gelişmezken bradikardik etkisine orta düzeyde tolerans gelişmektedir.

4.3.9. Fensiklidin, Ketamin ve Gama Hidroksi Bütirat

Fensiklidin (PCP): NMDA reseptörlerinin yarışmasız inhibitörüdür. Lipofilitesi yüksektir. Sokaktaki adı “angel dust”tır. Disasosiyatif anestezi yapar. Hipertansiyon, bellekte bozulmalar ve hallüsinasyon yapar. Hipertansiyon yapar. İntoksikasyonunda nistagmus ve rabdomiyoliz görülebilir. Sıçanlarda deneysel şizofreni tablosu oluşturulmak için kullanılır.

Ketamin: fensiklidin türevidir, potensi daha düşüktür. Lipofilitesi yüksektir. Tıpta iv anestezik olarak kullanılır. Bağımlılık riski yüksektir. Disasosiyatif anestezi yapar. NMDA reseptörlerinin yarışmasız inhibitörüdür. Aynı zamanda serotonin reuptakeini inhibe eder. 5-10 dk içinde etkinliği başlar, eliminasyon yarı ömrü 2-4 saattir.

Etkisi fensiklidine benzer ancak potensi daha düşüktür. Anestezik ve analjezik özelliği vardır. Özellikle pediatrik acil cerrahi girişimlerde kullanılır. Norketamin daha az aktif olan metabolitidir. İntrakraniyal basıncı arttırdığından stroke riskini artırır. Bu sebeple serebrovasküler patolojilerde kullanılmazlar. Yan etkileri, abdominal kramp, ülseratif sistit, karaciğer hasarı ve mental disfonksiyondur.

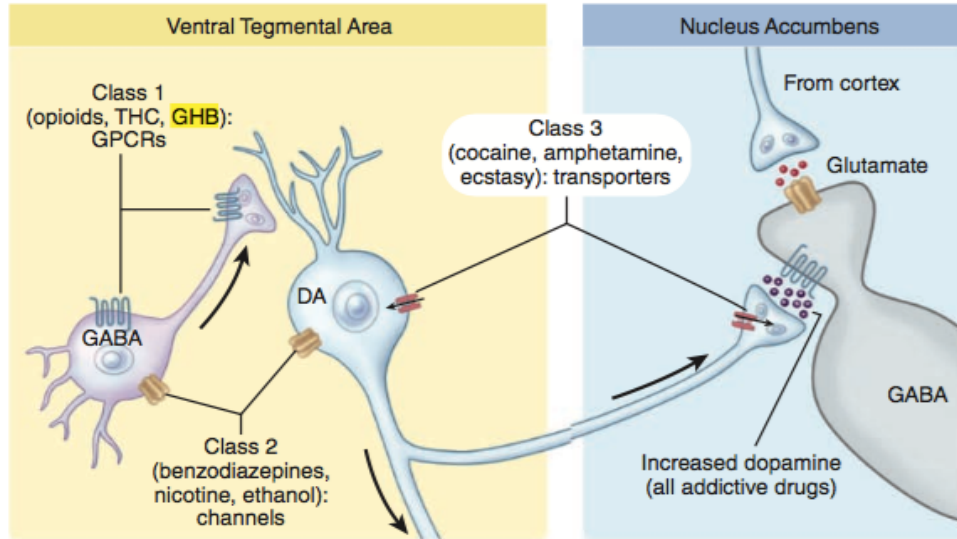
Ketamin ve fensiklidin, tablet, likit, sigara şeklinde inhale, kristal, İntravenöz, burundan çekilme yöntemleri vardır. Sokak adı “special K”dir. Metabolitleri idrarda akut kullanımda 7 güne, kronik kullanımda 21-28 güne kadar saptanabilir.

Gamma-hidroksibütirat (GHB): “sodyum oksibat” tuz formu, GABA-A agonizma + GABA-B zayıf agonist, DA nöronlarına disinhibisyon (DA nöronlarında hiperpolarizasyonu ile), Gi/o protein kenetli reseptörle çalışma, GABA oluşurken endojen oluşmakta, narkolepsi tedavisinde kullanılabilme (katapleksi epizotlarını ve

gün içinde uyuklamayı azalttığı için), alkolizm tedavisi ve büyüme hormonu (GH) salınımını arttırdığı için vücut geliştiriciler doping olarak kullanılmaktadır (Goulle ve ark., 2003).

Club druglar, ecstasy, amfetaminler ve GHB den oluşan bir grup ilaçtır. Etkileri: öfori, sosyal aktivitelerde artış, amnezi, sedasyon, komadır. Club drug, liquid ecstasy ve 3 date rape drugdan biri (diğerleri flunitrazepam, kloralhidrat) olarak kabul edilir.

GHB kokusuzdur, içeceklerde hızlıca çözünür, vücutta hızlıca absorbe olur, 10-20 mg/kg alımında 20-30 dk içerisinde plazmada maksimum konsantrasyonuna ulaşır. Eliminasyon yarı ömrü 30 dk. dır. VTA yı inhibe ettiği için anti-craving özelliği taşır (Lüscher, 2018).



Şekil 13 Beyindeki Bazı Ödül Merkezlerinin ve İlaçların Buraya Olan Etkileri (Lüscher, 2018).

4.3.10. Halusinojenler (Rang ve ark., 2016)

Hallusinojenik, psikotomimetik ya da “psychedelic” ilaçlar olarak adlandırılırlar. Grup içinde, LSD (Liserjik asit dietilamid), meskalin, psilosibin, salvinorin A, DMT (Dimetil triptamin), alfa-MT (metil triptamin), DPT (dipropil triptamin), DOM (2, 5–dimetoksi-4-metilamfetamin) bulunur.

LSD: Hoffman tarafından 1943 te izole edilmiştir. Aslında LSD “Claviceps purpura” mayasından türetilen ergot türevi bir bileşiktir. Serotonin reseptörlerinden 5-HT_{2a} aktivatörüdür. Aynı zamanda santral dopamin reseptörlerini de aktive ederler.

LSD yetişkin dozu 20-30 µg dır. Etkinliği 30 dk. da başlayıp 6-12 saat devam etmektedir. Eliminasyon yarı ömrü 2-5 saattir. Ana metaboliti 2-oxo-3-hidroksi-LSD dir. Bu madde idrar ve saçta tespit edilebilir. LSD damlalık yardımıyla mektup pullarına ya da küp şekere damlatılır, bu preparatlar dilin üstüne konarak psikoaktif madde emilerek sistemik dolaşıma katılır.

Psilosibin: aktif metaboliti psilosindir. Etkisi LSD ye benzemektedir. 5-HT_{2a} agonistidir. Psilocybe türü mantarda bulunur. Sokak ismi “magic mushroom”dur.

Meskalin: “peyote” olarak da bilinen Meksika kaktüsünden izole edilen psikotomimetik maddedir. Etkisi 5-HT_{2a} aktivasyonudur.

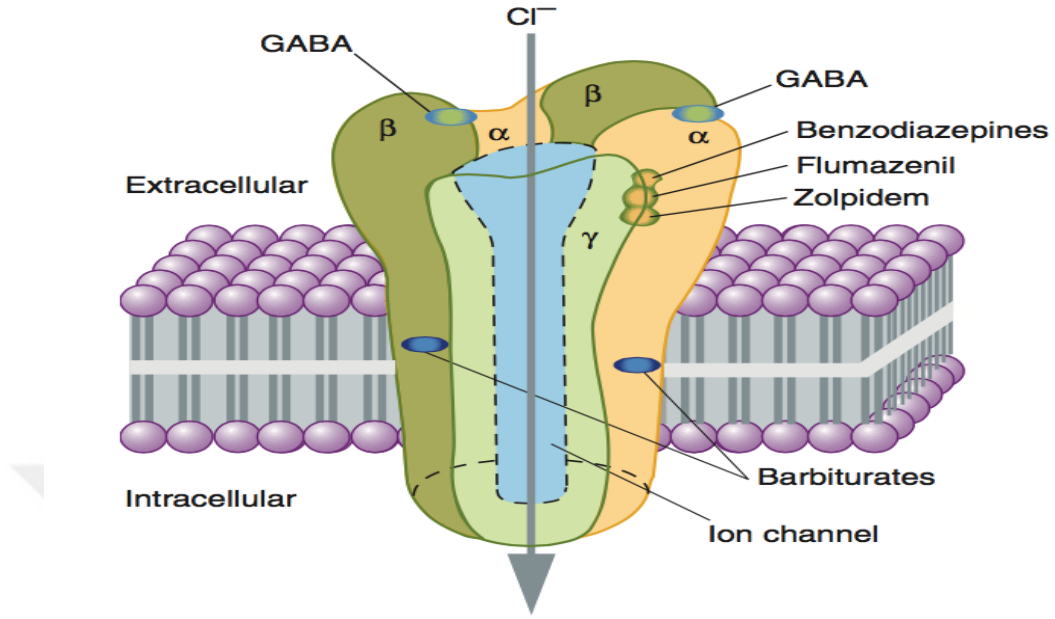
Salvinorin A: *Salvia divinorum* isimli nane türevi bitkide bulunur. Etki mekanizması opiat reseptörü olan “kappa” reseptörüne agonizmadır. “Herbal ecstasy” olarak da bilinmektedir.

Tüm bu maddeler algıda değişimler, hallüsinasyon, zaman-algıda değişimler, paranoid delüzyon ve anksiyete oluşturabilmektedir.

4.3.11. Benzodiazepinler

Benzodiazepinler (BNZ), GABA (Gama bütirik asit) nörotransmitteri kullanarak yine nöronlar üzerinde bulunan GABA-A reseptörlerine bağlanır. GABA-A reseptörlerindeki klor kanalının açılma frekansını arttırarak hücre içine klor girişini hızlandırır. Bu da hücre içinde negatif iyon birikmesine yol açarak nöronal inhibisyona yol açar.

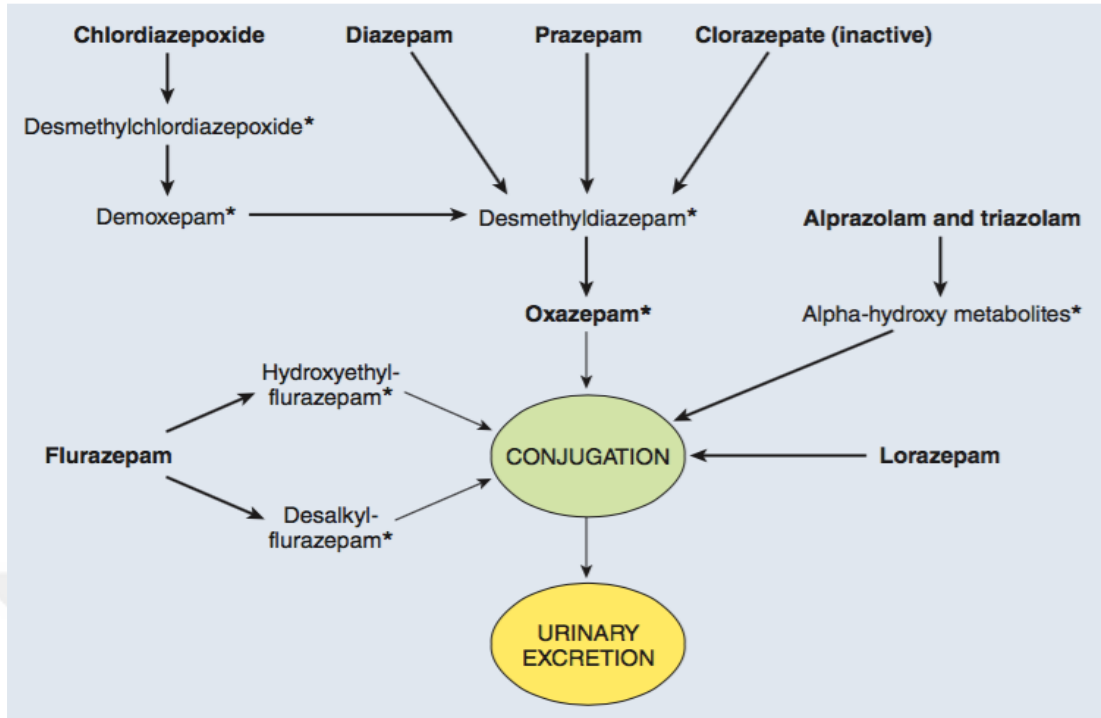
GABA genel inhibitör nörotransmitterdir (Şekil 14). GABA-A reseptörü ise pentamerik (5 subuniti bulunan) yapıdaki klor kanalıdır. Bu alt birimler, 2 adet alfa, 2 adet beta ve gama kısımlarıdır. Klasik benzodiazepinler, atipik benzodiazepinler ve flumazenil GABA reseptörünün alfa ile gama subunitlerinin arasına tutunurken, barbitüratlar, GABA reseptörlerinin alfa ve gama subunitlerine direkt olarak bağlanırlar (Trevor, 2018).



Şekil 14 GABA Reseptörünün Pentamerik Yapısı (Trevor, 2018)

Bilinen benzodiazepinler, alprazolam, klordiazepoksit, klorazepat, diazepam, halazepam, lorazepam, oksazepam, estazolam, kuazepam, triazolam, midazolam, temazepam, klonazepam, flurazepamdır (Tablo 6). Atipik benzodiazepinler ise parsiyel agonist olup “Z”ler olarak da isimlendirilir. Bunlar zolpidem, zaleplon, eszopiklonudur.

Flumazenil, benzodiazepin reseptörünün inverse (ters) agonisti olup antagonist özellik göstermektedir. Benzodiazepinlerin etkileri, sedasyon, hipnoz (uyku), anestezi, antikonvülzan etki, kas gevşemesi ve kardiyopulmoner depresyondur. En uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip benzodiazepin flurazepam iken en kısa yarı ömürlüler, midazolam ve triazolamdır. BNZ ler farmakokinetik olarak karaciğerde konjuge edilerek böbreklerden elimine edilirler (Şekil 15). Çoğu BNZ oksazepam dönüşerek idrar ile atılır. Oksazepam ve lorazepam karaciğer faz-I metabolizmasına uğramaz direkt olarak faz-2 reaksiyona katılırlar.



Şekil 15 Benzodiazepinlerin Konjugasyon Şeması (Trevor, 2018)

BNZ lerin solunum depresif etkisi ile anksiyolitik etkilerine karşı tolerans gelişmez. Uyku REM (rapid eye movement) ve NREM (Non-rapid eye movement) olarak ikiye ayrılır. NREM in de 4 safhası bulunur. Rüya ile ilişkili kısımlar REM ve NREM-4 safhalarıdır. Çoğu hipnotik ilaç NREM-2 safhasını uzatarak uykuyu uzatır ya da uykuya dalma süresini kısaltır. Bunu yaparken REM safhasını da kısaltırlar. Bazı ilaçlar REM ve NREM-4 safhasını diğer hipnotik ilaçlara göre daha az kısaltır. Bunlar kaliteli uyku ilaçlarıdır. Tam olarak atipik BNZ grubuna tekabül ederler. Bu sebeple zolpidem, zaleplom ve eszopiklon sıklıkla insomnia tedavisinde kullanılır. BNZ lerin diğer etkileri daha az görülür.

BNZ intoksikasyonu genellikle aşırı dozlarda ya da etanol, barbitürat gibi diğer hipnotik ilaçların birlikte kullanımında ortaya çıkar. BNZ toksisitesinde, uyuşkluk hali, motor becerilerde azalma, sürüş yeteneğinde, konuşmada, iş performansında azalmalar, anterograd amnezi, solunum ve dolaşım baskılanması görülür. Özellikle flunitrazepam anterograd amnezi yaptığından “date rape drug” olarak isimlendirilir. Seksüel suçlarda kurban tarafın plazmasında sıklıkla saptanır.

BNZ ler kronik pulmoner hastalığa yol açabilir. En korkulan etkisi solunumun durmasıdır. Bunun için klinisyenler “Flumazenil” kullanırlar. Etkinlik süresi kısa olup genellikle BNZ indükte solunum depresyonunu tersine çevirmek için acil servislerde hastalara verilir. Flumazenil sadece BNZ ve atipik BNZ toksikasyonlarında solunum depresyonunu geri çevirmek için kullanılır. BNZ lerin çoğu gebelik kategorisi “D ya da X” grubu ilaçlardır. Atipik BNZ ler ise grup C kategorisindedir.

Tablo 6 Bazı Benzodiazepinler ile Metabolitleri (Kalkan, 2014)

Benzodiazepinler	Metabolitleri
Diazepam	Nordiazepam
Klordiazepoksit	Oksazepam
Alprazolam	Alfa-hidroksialprazolam
Triazolam	Alfa-hidroksitriazolam
Klonazepam	7-aminoklonazepam
Flunitrazepam	7-aminoflunitrazepam
Flurazepam	Hidroksietil-flurazepam

4.3.12. Barbitüratlar

Barbitüratlar (BRB) hipnosedatif grubu ilaçlardır. Genel anestezi de kullanılırlar. Potensi yüksek uyku ilacı grubundandır. Farmakolojik olarak, hücre yüzeyindeki GABA reseptörleri, GABA nörotransmitteri kullanarak klor iyonlarının hücre içine girmesini ve hücre içinin negatif yüklenmesine ve genel inhibisyona yol açarlar. Bunu yaparken iyon kapısının açılma süresini artırırlar. Fenobarbital en uzun yarı ömürlü barbitürat iken methohexital en kısa yarı ömürlü olanıdır.

2. Dünya Savaşı nda savaş pilotlarına uyanıklığını arttırmak ve havada daha uzun uçuş sağlamak amacıyla amfetamin türevi maddeler verilmiştir. Bu pilotlar daha sonrasında uyuyabilmek adına barbitüratlar verilmiştir. Ancak barbitüratların oldukça yüksek bağımlılık potansiyelleri vardır. En önemli yan etkileri ise solunum sistemin baskılayarak respiratuar arreste yol açmalarıdır.

Metakualon, piyasa adıyla “Quaalude” hipnosedatif olarak çıkmıştır. Ancak sokakta “Lemmon 714” ismiyle 1960-1980 arasında sıklıkla kötüye kullanılan madde olmuştur. Metakualon atipik barbitürattır (Rang ve ark., 2016).

4.3.13. Antidepresanlar

Antidepresanlar kullanımı günümüz dünyasında oldukça artmakla birlikte, suicidal girişimlerde ve aşırı dozlarda zehirlenme vakalarının sıklığı artmaktadır.

Genel olarak 6 grubu ayrılmaktadırlar. Bunlar, Trisiklik antidepresanlar (TAD), selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), selektif serotonin-norepinefrin reuptake inhibitörleri (SSNRI), selektif norepinefrin reuptake inhibitörleri SNRI, atipik antidepresanlar ve monoamin oksidaz inhibitörleridir (MAO inhibitörleri). TAD lar, selektif olmayan antidepresanlardır. Selektivite kavramı, alfa adrenarjik 1, histaminerjik 1 ve muskarinik reseptörlere etki etmemesi anlamına gelmektedir. Bu sebeple TAD lar 5 HT, alfa 1, H₁ ve M reseptörlere etkinlik gösterirler. Bu reseptörlere etkinliği ilaçtan ilaca değişim göstermektedir. Bilinen TAD lar, amitriptilin, klomipramin, imipramin, trimipramin, nortriptilin, protriptilin, maprotilin, desipramin, doksepin, amoksapindir. Bu ilaçlar içerisinde en sık amitriptilin intoksikasyonu görülür. Amitriptilin, depresyon dışında, fibromiyalji, migren profilaksisi, anksiyete gibi geniş yelpazede endikasyonu bulunur. Klomipramin obsesif kompulsif bozuklukta, imipramin ise enürezis nokturna tedavisinde sıklıkla başvuru TAD lardandır.

SSRI lar, antidepresan ilaçlar içerisinde en çok reçete edilen gruptur. Bu grupta, paroksetin, essitalopram, sitalopram, fluoksetin, sertralin, fluvoksamin ve norsertralin yer almaktadır. Anksiyolitik etkinlikleri de mevcuttur.

SSNRI lar, sinaptik aralıkta hem serotonin hem de norepinefrin geri alımını inhibe etmektedirler. Duloksetin, venlafaksin, milnasipran en bilinenleridir. SNRI lar, sinaptik boşlukta sadece noradrenalin geri alımını bloklayarak. Grup içinde, atomoksetin, reboksetin, nomifensin, villosazın, oksaprotilin ve lofepramin bulunmaktadır. Bu grup ilaçlardan atomoksetin ve reboksetin çocukluk çağındaki dikkat eksikliği hareket bozukluğu tedavisinde kullanılır.

MAO-inhibitörleri, monoamin oksidaz enzimi katekolamin (serotonin, norepinefrin ve dopamin) yıkımından sorumludur. Bu enzimlerin inhibisyonu antidepresan etki çıkarmaktadır. MAO-A enzimi serotonin ve noradrenalin metabolize ederken, MAO-B enzimi ise dopamini parçalamaktadır. MAO-A inhibitörleri, maklobemid, brofaramin, pirlindol ve toloksatan olup MAO-B inhibitörleri, selejilin ve rasajilindir (DeBattista, 2018).

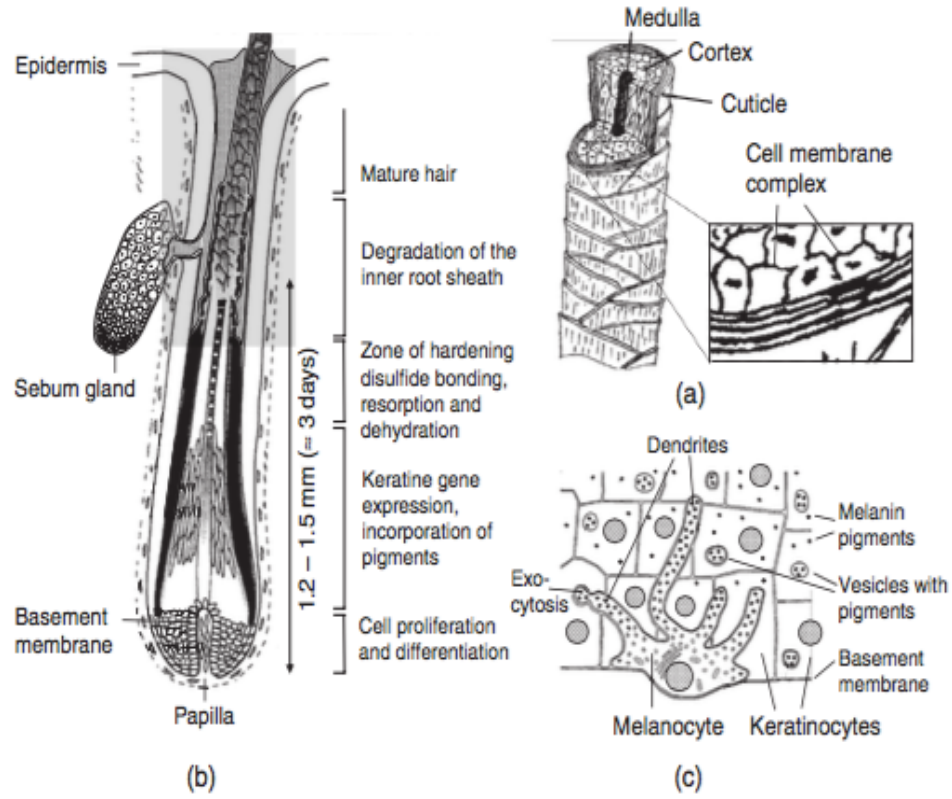
4.4. Adli Tıpta Analizlerde Kullanılan Biyolojik Örnekler:

4.4.1. Saç

Pragst ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada, saçın yapısı ve analizlerini detaylıca açıklamıştır. Saç yapısı gereği homojen değildir. Bir saç fiberi 3 kısımdan oluşmaktadır. Bunlar, kutikula, korteks ve medulladır. Saç folikülü derinin 5 mm altında yer almaktadır. Çevresinde zengin kapiller damar yatağı bulunur. Germinasyon merkezi keratinosit ve melanosit hücrelerinden oluşan matriks hücreleri ile çevrelenmiştir. Bu matriks hücreler vücutta en hızlı büyüme hızına sahip kısımlardan birisidir. Hücre membran kompleksi ise protein ve lipitlerden oluşmaktadır. Bu sebeple lipofilik maddeler hücre membran kompleksinde depolanırlar. Saç rengini veren melanin pigmentleri melanosit hücreleri tarafından sentezlenirler. Bunlar bazal tabakada yerleşmiş hücrelerdir (Pragst ve Balikova, 2006).

Herbir saç folikülünde pilor kaslar bulunur. Bu kaslar kıllara ereksiyon hareketini yaptırır. Buna piloereksiyon denir. Genellikle sempatik sistem aktivasyonu sonucunda oluşur. Aynı zamanda herbir saç fiberi zengin kapiller damar ağı, ter bezi ve sebum bezleri ile çevrelenmiştir (Şekil 16). İşte bu damarsal ağ, ter ve sebum mukuslarından saçta kötüye kullanılan maddeler ya da ilaçlar geçer. Bu da saçtan madde analizinin temelini oluşturur. Sebum yani yağ bezinden oluşan mukus bileşiminden saçta lipofilik (kuartener) yapıdaki ilaç/maddeler geçerken, ekrin ter bezlerinden hidrofilik (tersiyer) yapıdaki ilaç/maddeler geçmektedir (Pragst ve Balikova, 2006; Yurdun ve Kaslı Çeppioğlu, 2015).

Saç fiberleri daha önceden de belirtildiği gibi üç safhada gelişimini göstermektedir. Anagen (aktif büyüme), katagen (geçiş) ve telegen (dinlenme) evreleridir. Saçlı deride herbir saç tanesi ayda 0,6-1,4 cm uzamaktadır. Adli toksikolojide posterior vertekste saçlar örneklenir. Buradaki saç fiberleri ayda ortalama 1 cm uzamaktadır (Pragst ve Balikova, 2006).



Şekil 16 Saç Fiberinin Yapısı (Pragst ve Balikova, 2006)

Saç fiberlerindeki bu uzama ırka, cinsiyete, yaşa ve sağlık durumuna göre değişkenlik gösterirler. Herhangi bir zamanda elde edilen saç fiberlerinin %85 i anagen safhada bulunmaktadır. Kapiller damarlardan büyüyen saç folikülüne herhangi bir maddenin geçişi ortalama 3-10 günde olmaktadır. Yani saç fiberlerinden analiz bize en erken subakut periyottaki zehirlenmeler hakkında bilgiler verir. Pratikte saç analizi bize kronik zehirlenme hakkında bilgi verir. Akut intoksikasyonu için kan, idrar ya da burun sürüntüsü analizlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Daha öncesinde de belirtildiği gibi saç görece asidik yapıdadır bundan dolayı bazı yapıdaki maddeler saçta daha fazla sekestre olurlar. Bu sebeple asidik madde olan salisilik asit, valproik asit ve $\Delta 9$ -THC saçta daha düşük oranda saptanırlar. (Pragst ve Balikova, 2006; Blank ve Kidwell, 1995).

Saç örnekleri dış ortamdan etkilenmektedir. Örneğin, saç boyaları, şampuan, vax, saç spreyleri ve ultraviyole ışıklar analizleri etkilemektedir. Kannabinoidler güneş ışığından etkeilenmektedir. Bir çalışmada serum düzeyinde 11 vakanın toksikolojik

analizde, tüm örneklerde Δ^9 -THC saptanmış olup gün ışığından dolayı saçta sadece üçü pozitif korelasyon vermiştir. Segmenter saç analizi en sık başvuru olan yöntemdir. Bu yöntem alınan maddenin alım tarihi bulanabilmektedir. Bir çalışmaya göre, 45 cm lik saç için şu şekilde segmenter kesim örnekleri önerilir, 4x0,5; 3x1, 2x2, 2x3, 2x5, 2x10 ar cm lik kesimler şeklindedir (Pragst ve Balikova, 2006).

Saç dekontaminasyonunu iki sebepten önemlidir. Birincisi saçta kalan rezidü wax, saç spreyi, şampuan, ter, sebun ve tozları saçları uzaklaştırmak için, ikincisi eksternal kontaminasyonla saçta adhere olan ilaçları uzaklaştırmak içindir. Bu sayede sistematik dolaşım ya da mukuslarla saçta geçen madde analizi tayinini sağlar. Bu da bize yalancı pozitiflikleri elimine etmemizi sağlar (Pragst ve Balikova, 2006; Kintz, 2012).

Saç örnekleri hazırlandıktan sonra enzimatik işleme geçilir. Saç proteinleri hidrolizi için pronaz ve proteinaz K kullanılır. Bu sayede saç disülfid bağlarından arındırılır. Örnek olarak, 10-30 mg saç örneği, 100 mg kadar proteinaz K, 200 mg dithiotreitol ile 60 ml lik pH sı 8 olan buffer çözeltisinde hidrolize edilebilir. Bundan sonrasında ekstrakt GC-MS/MS e enjekte edilerek analizi yapılır (Pragst ve Balikova, 2006).

Mesleki kurşun maruziyeti açısından 209 kişinin saç örnekleri incelenmiş olup saç örneklerinde ortalama 641 $\mu\text{g}/\text{gram}$, kan örneklerinde ortalama 341 $\mu\text{g}/\text{litre}$ değerleri bulunmuştur. Klinik korelasyon gözlenmiş olup sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Yurdun ve Karşlı Çeppioğlu, 2015).

4.4.2. Burun sürüntüsü

Bağımlılık yapan maddelerin akut kullanımının biyoizlenmesinde en önemli materyaldir.

4.4.3. Tırnak

Ortalama olarak günde 0,1-0,15 mm kadar uzarlar. Bu nedenle tıpkı saç örnekleri gibi kronik maruziyetin takibinde kullanılırlar. Analiz için 0,5 gram tırnak alımı yeterlidir. Özellikle tırnak örnekleri arsenik ve selenyum analizleri için önerilmektedir. Ayak tırnakları, el tırnaklarına kıyasla daha yavaş uzadığı için kronik intoksikasyonlarda izlem açısından değerlidir. Ayak tırnakları civa analizinde, el tırnakları arsenik ve kurşun analizlerinde değerli örneklerdir. Arsenik intoksikasyonunda el tırnaklarında

“Mees çizgileri” denen diskoloratif lezyonlar görülebilmektedir (Yurdun ve Karşı Çeppioğlu, 2015; Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.4. Kemik

Özellikle kronik kurşun zehirlenmelerinde ön plana çıkmaktadır. Kemikte biriken kurşun elementleri laktasyon sırasında, kana geçer ve son olarak anne sütü ile ekstre edilir. Kurşun özellikle kemikte uzun yıllar sekestre olarak kalabilmektedir (Yurdun ve Karşı Çeppioğlu, 2015; Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.5. Mekonyum

Yenidoğanın ilk gaytasıdır. Normalde metalloidleri içermez. Ancak gebelik yaşı ile mekonyum kurşun düzeyi kıyaslandığında prematür doğan bebeklerin kurşun-kadmiyum oranlarının yüksek olduğu ve buna bağlı erken ölümlerin görüldüğü bildirilmiştir (Yurdun ve Karşı Çeppioğlu, 2015; Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.6. Diş

Süt dişlerindeki kurşun seviyesi ile maruziyet tespit edilebilmektedir (Yurdun ve Karşı Çeppioğlu, 2015; Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.7. Anne sütü

Arsenik, kurşun, kadmiyum gibi metaller anne sütü ile bebeğe geçebilmektedirler (Yurdun ve Karşı Çeppioğlu, 2015; Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.8. Plasenta

İntrauterin metalloid maruziyetinin takibi için değerlidir. Plasenta örneklerinde en sensitive metal olan kurşundur (Yurdun ve Karşı Çeppioğlu, 2015; Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.9. İdrar

İdrar örnekleri, kan örnekleri ile birlikte toksikolojik analiz açısından en önemli örneklerden birisidir. Akut intoksikasyon vakalarının değerlendirilmesi için önemli bir yer tutmaktadır. Sporcularda doping kontrolü için rutin başvuru analizi spesimenidir. Özellikle kokain, metabolitleri metilekgonin, benzoilekgonin saptanmasından değerlidir. Kokainin minör metaboliti hidroksibenzoilekgonin, diğer metaboliti norkokain saptanabilir. Aynı zamanda etanol ile kokainin birlikte kullanımında ortaya çıkan kokaetilen, kokain sigarası şeklinde kullanıcıları için anhidroekgonin saptanabilmektedir. LC-MS/MS, GC-MS/MS, SPE gibi analiz yöntemleriyle idrar örnekleri çalışılmaktadır. Hemen hemen tüm maddeler saptanabilir (Tablo 7). İdrar örnekleri için, dünyadaki birçok bilim insanının katkısıyla birlikte kan ile birlikte maddelerin terapötik, toksik ve letal dozları belirlenmiştir. Ürün analizleri adli toksikolojik analizin vazgeçilmez bir parçasıdır.

İdrarın pH sı ilaçların atılmasında önemli rol oynar. Örneğin zayıf asidik yapıdaki barbitüratlar ile Δ^9 -THC alkali idrarda, zayıf baz yapısındaki amfetamin ile kokain gibi maddeler asidik pH lardaki idrarla daha fazla atılırlar. Bu olaya farmakolojide iyon tuzağı mekanizması adı verilmektedir (Yurdun ve Karşı Çeppioğlu, 2015; Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

Tablo 7 Bazı Madde ve Metabolitlerinin İdrarda Tespit Süreleri (Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015)

Madde	Tespit Edilebilecek Süre
Amfetamin	2-3 gün
Metamfetamin	48 sa
MDMA	30-48 sa
Kokain	6-8 sa
Benzoilekgonin	2-3 gün
Kannabis (Δ^9 -THC)	3 gün
Fensiklidin	8 gün
Metadon	7-9 gün
Kodein/Morfin	24 sa
6-AM	2-4 sa
Buprenorfin	48-56 sa

4.4.10. Kan

Kan örnekleri toksikolojik analiz için en önemli örnektir. Hemen hemen tüm maddelerin plazma düzeyi tanımlanmış olup gerek akut intoksikasyonda gerekse kronik intoksikasyonda en önemli belirteçtir (Tablo 8), (Saito ve ark., 2011).

Tablo 8 Bazı Maddelerin Kandaki Yarılanma Süreleri (Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015)

Madde	Yarılanma Ömrü
Eroin	2 dk
Morfin	3 sa
Kodein	3 sa
6-AM	20 dk
Buprenorfin	8 sa
Diazepam	48 sa
LSD	3 sa
Metadon	36 sa
Amfetamin	12 sa
Kokain	1 sa
Benzoilekgonin	7,5 sa
MDMA	6 sa
Kannabis (Δ^9 -THC)	20 sa

4.4.11. Nefes

Morfin, fentanil, norfentanil, naloksan, kokain, hidroksibutirolakton ve nikotin gibi narkotikler nefesten saptanabilir. Bu analiz için genellikle GC-MS cihazı tercih edilmektedir. Solunum havasında, amfetamin, metamfetamin, Δ^9 -THC, metilfenidat, 6-AM, buprenorfin, kokain, benzoilekgonin, diazepam ve tramadolün de saptanabildiği bildirilmiştir. (Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.12. Umbilikal Kord

Umbilikal kord fetal maruziyeti anlamak için mekonyumun alternatif örneğidir. Metadon, kokain, opiat gibi maddeler LC-MS cihazında tespit edilebilir. Metadon ve metaboliti etilidin dimetil difenil pirolidinin (EDDP) de umbilikal korddan analizi yapılabilir (Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.13. Adipoz (Yağ) Doku

Adipoz (yağ) dokuda lipofilitesi yüksek ilaç/maddeler birikir. Pratik olarak kronik maruziyeti gösterir. Diğer kronik maruziyeti gösteren örnekler, saç, tırnak, kemik dokudur. Adipoz dokuya iyi geçen maddeler, Δ^9 -THC, anestezi maddeler (BNZ, BRB), pestisitlerdir (herbisit, rodentisid gibi). En büyük dezavantajı GC-MS, SPE gibi cihazlarda adipoz dokunun kolonları tıka olmasıdır. Bundan dolayı toksikolojik analizlerde vücut sıvıları kadar sıklıkla rutinde kullanılmamaktadır (Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.14. Saliva (Tükürük)

Oral sıvı, saliva ya da tükürük örnekleri, idrar analizlerinde manüplasyonu önlemek ya da yalancı negatifliği azaltmak amacıyla korelasyon testlerinde başvuru örneklemelerdir. Bu analiz oldukça kolay ve non-invazivdir. Kannabis (marijuana) metaboliti THC-COOH analizlerinde oldukça değerlidir. Oral sıvı örnekleri SPE kolonlardan ekstrakte edildikten sonra LC-MS/MS de analizleri yapılır. Saliva örnekleri özellikle Dünya Anti-doping Kurulu (WADA) tarafından ürün analizlerin korelasyonu açısından sıklıkla kullanılmaktadır. Zira bazı sporcular, idrarını salin sıvısıyla seyreltmekte, başka birinin idrarını kullanmakta ya da doping maddesi kullanmadığı zamandan sakladığı idrar örneklerini kullanıp analizleri manüple etmeye çalıştıklarından, tükürük örneklerinin korelasyonu, analizlerin güvenilirliği açısından önem kazanmaktadır (Saito ve ark., 2011).

4.4.15. Ter

Ter sıvısını toplamak kolay ve non-invazivdir. İdrar örneklerinin analizlerine göre daha uzun bir periyot hakkında toksikologlara bilgi vermektedir. Kodein, eroin ve metabolitleri 6-AM, 6-MAM, nikotin metaboliti kotinin, buprenorfin ve metadon gibi ilaçlar saptanabilmektedir. Bir çalışmada opioid bağımlısı gebe kadınların buprenorfin

ile yapılan idame terapisini izlemek için kullanıldığı yazmaktadır (Saito ve ark., 2011; Kaya Akyüzlü ve Kayaaltı, 2015).

4.4.16. Beyin Dokusu

Beyin lipidden zengin bir organdır. Aynı zamanda kan-beyin bariyerini geçen yüksek lipofilitedeki ilaçların etki ettiği end-organdır. Postmortem vakalarda ölüm zamanı (postmortem interval) ve ölümün oluş şekli hakkında adli tıp doktorlarına bilgi vermektedir. Beyin dokusundan kokain ve metabolitlerinin analizleri SPE ile GC-MS/MS cihazları ile yapılabilmektedir. Bir başka çalışmada ise beyin dokusunun LC-MS/MS cihazı ile kokain, benzoilekgonin, metilekgonin, kotinin, 6-AM, trans-3-hidroksikotinin, kodein ve nikotin saptanabildiğinden bahsetmektedir. (Saito ve ark., 2011).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Yöntemde Kullanılan Cihazlar ve Kimyasal Maddeler

LC-MS/MS	Agilent 6460 Jetstream (AJS) Triple Quadrupole (Yazılım: Mass Hunter, Versiyon B.07.00)
HPLC	Agilent 1290 UPLC
HPLC kolonu	Agilent Poroshell 120 EC-C18 (4,6x150 mm, 2,7 µm)
Guard filtre	Agilent P/N:5023-0271
Titreşimli Karıştırıcı	220 V, 2500 d/dk., 40 W.
Otomatik pipetler	0.5-5 mL, 100-1000 µL Eppendorf
Örnek hazırlama tüpleri	10 mL lik cam tüpler, 15 mL lik santrifüj tüpleri
Membran filtreler	PTFE, Pore size; 0,22 µm, Diameter; 25 mm
LC şişeleri	PTFE 1,8 mL lik contalı cam şişeler
SPE cihazı	UCT
SPE Kartuşları Oasis HLB 60 mg/3 mL	Waters
Ultra saf su	Millipore (18.2 M)
Amonyum asetat	Merck (101116)
Metanol HPLC grade	Merck (106007)
HCl	Merck (100317)
NaOH	Merck (106462)

0,1 M HCl Çözeltisinin Hazırlanması: 8,35 mL %37 lik HCl çözeltisi 1 L ye tamamlanır.

1,0 M NaOH Çözeltisinin Hazırlanması: 40 g NaOH 1 L suda çözülür.

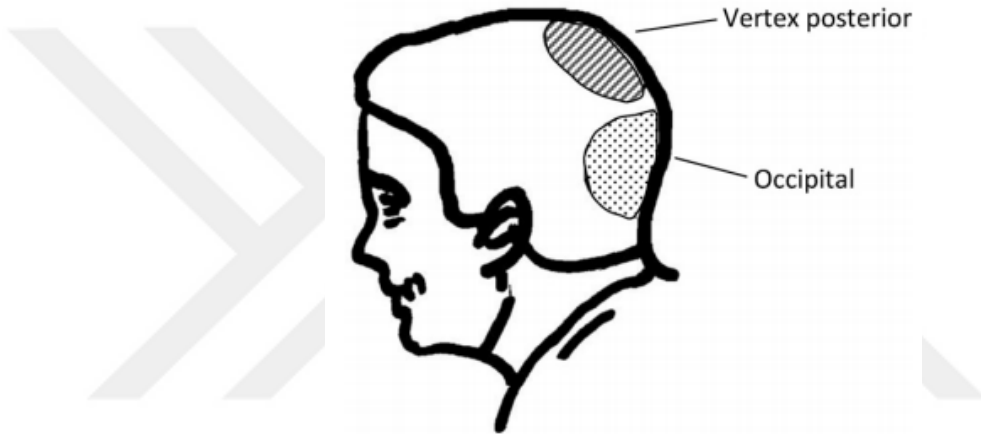
2,0 mM amonyum asetat çözeltisi: 0,385 g amonyum asetat 2,5 L suda çözülür.

Ultrasonik banyoda 10 dk bekletilir.

5.2. Örneklerin Alınması

Saç örnekleri postmortem vakalardan saçlı deri (skalp) vertex posterior (ense) bölgesinden makasla köke en yakın şekilde kesildi (Şekil 17). Saçların uzunlukları vakaların saç uzunlukları kadardı. Yaklaşık 0,5 g kadar toplanan saç örnekleri temiz petri kaplarına konarak oda sıcaklığında saklandı.

Postmortem burun sürüntü örnekleri, steril svaplar ile her iki burun delikleri içindeki mukozalarla temas edecek şekilde, hafifçe rotasyon hareketi ile alınıp kendi kaplarına kondu.



Şekil 17 Saç Örneklerinin Alındığı Vertex Posterior Bölgesi (LeBeau ve ark., 2011)

5.2.1. Saç Örneklerin Ekstraksiyonu

Saç ılık su ve aseton ile yıkandı ve kurutuldu. Makasla çok ince kesilerek küçük parçalar haline getirildi. Kesilmiş saçlardan asit ve alkali ekstraksiyon için ayrı ayrı 25 mg tartıldı.

5.2.2. Hidroliz

Tetrahidrokannabinol karboksilik asit (THC-COOH) maddesi metabolizmada glukuronidi şeklinde bulunur. Bu nedenle hidroliz yapılarak LC-MS/MS sonuçlarına etkisinin giderilmesi amacıyla analiz işlemi öncesi hidroliz işlemi yapıldı.

Asit Hidroliz: Küçük parçalar haline getirilmiş 25 mg saç örneğine 2 mL 0,1 M HCl çözeltisi ilave edildi. 45 °C deki su banyosunda bir gece (18 saat) bekletildi. HCl fazı alındı.

Alkali Hidroliz: Küçük parçalar haline getirilmiş 25 mg saç örneğine 2 mL 1,0 M NaOH ilave edildi. 90 °C deki su banyosunda 2 saat bekletildi ve 4000 rpm de 10 dk santrifüj yapıldı.

Asit ve alkali hidroliz sonucu üst fazlar ayrılıp nötralize edildi (NaOH veya HCl ile pH 6,0-7,0) ve birleştirildi.

5.2.3. Katı Faz Ekstraksiyonu (SPE)

Saç örneklerinin asit ve alkali hidroliz çözeltilerinden ekstraksiyon yapıldı. SPE kolonun koşullandırılması: 2x2 mL etil asetat, 2x2 mL metanol ve 2x2 mL su ile yapıldı. Örnekler SPE kolona yüklendi. 2x2 mL %5 metanol ile yıkama işlemi sonrası kartuşlar 5000 rpm de 20 dk santrifüjde kurutuldu. Δ9-THC in elüsyonu 2x0,5 mL metanol ve daha sonra 2x0,5 mL etil asetat ile yapıldı. Tüm elüatlar cam bir tüpte birleştirildi ve evaporatörde 40 °C de azot akımı altında çözücüsü kuruluğa kadar uçuruldu. Tamamen kurutulan ekstrakt 1,0 mL metanol ile çözüldü ve filtre edilerek cam örnek şişesine alınarak LC-MS/MS sistemine enjeksiyonları yapıldı.

5.2.4. Burun sürüntülerinin Alınması ve SPE Kolondan Ekstaksiyonu

Alınan sürüntünün tamamı 2,0 mL ultra saf suda çözülerek katı faz ekstaksiyonu yapıldı.

5.3. LC-MS/MS ile Çalışma Koşulları

LC Sistemi: Agilent 1290 UPLC

LC Kolonu: Agilent Poroshell 120 EC-C18 (4.6x150 mm, 2.7 µm)

Mobile Faz A: 2,0 mM amonyum asetat

Mobile Faz B: Metanol

Enjeksiyon modu: Injection with needlewash

Hız: 200 µl/dk

Enjeksiyon hacmi: 10 µl

Akış Hızı: 600 µl/ dk

Kolon Sıcaklığı: 40 °C

Gradient Program

Zaman (dk)	Akış Hızı (mL/dk)	%A	%B
0.0	0.6	90	10
0.3	0.6	90	10
3.0	0.6	20	80
7.0	0.6	5	95
11.0	0.6	5	95
11.1	0.6	90	10

MS Parametreleri:

Kütle Sistemi: Agilent 6460 Triple Quadrupole

İyonizasyon Modu: Agilent JetStream (AJS), (pozitif (+) iyon mode).

Ion Source: AJS ESI

Mode: Dynamic MRM

Gas Flow: 10 L/dk

Gaz Temp.: 300 °C

Sheath Gaz akış: 10 L/dk

Sheath Gaz Temp.: 400 °C

ESI Nebulizer Gaz: 40 psi

MS1 Heater: 100 °C

MS2 Heater: 100 °C

Turbo 1 Speed: %100

5.4. Çalışmanın Kısıtlılıkları

Postmortem saç ve burun sürüntü örneklerinde bağımlılık yapan maddelerin analizleri Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Kimya İhtisas Dairesi tarafından yapılmıştır. Analizlerde saç örnekleri segmenter analiz yapılmaksızın bütün olarak hidrolize edilmektedir, böylece tüm saç shaftı değerlendirilmeye alınmaktadır. Saç örnekleri kronik maruziyeti

göstermek amaçlı yapılmaktadır. Bu sebeple kişinin madde yi hangi tarihte kullanmaya başladığı bilgisine ulaşılır. Bunun için segmenter analiz yapılmaktadır. Kimya İhtisas Dairesi tüm ülkenin antemortem ve postmortem analizlerini sağladığı için iş yoğunluğu açısından sorumluluğu fazla bir laboratuvardır. Segmenter saç analizleri diğer tetkik analizlerine göre daha uzun bir süreci kapsadığından bu analizler yapılamamış olup çalışmamızın bir amacı da segmenter saç analizlerinin neden hayati öneme sahip olduğunu ortaya koymaktır.

Burun sürüntü örneklerinde bağımlılık yapan maddelerin analiz sonuçları kalitatifdir.



6. BULGULAR

35 postmortem vakadan prospektif olarak saç ve burun sürüntü örnekleri alınmış olup analizleri yapılmıştır (Tablo 9, 10).

Tablo 9 Burun Sürüntüsü ile Saç Örneklerinde Analiz Sonucu Tespit Edilen Maddeler/İlaçlar

	Burun Sürüntüsü Analiz Sonuçları	Saç Örnekleri Analiz Sonuçları
1	Metformin, Levetirasetam, MDMA, MDA, Lidokain, $\Delta 9$ -THC, 5F-ADB	MDMA
2	Levetirasetam, Metoklopramid, Lidokain, Thiopental	MDMA, MDA, Haloperidol, Tramadol
3	$\Delta 9$ -THC	MDMA
4	-	Venlafaksin, Ketiapin, Alprazolam, Hidroksizin
5	-	Tramadol
6	5F-ADB	MDMA, Paroksetin
7	-	MDMA, MDA, Tramadol, MDEA
8	$\Delta 9$ -THC, MDMA, MDA, Kokain, Benzoilekgonin	MDMA, 5F-ADB Metaboliti
9	5F-ADB	-
10	$\Delta 9$ -THC, MDMA, MDA	MDMA, MDA, MDEA
11	-	Ketiapin, Haloperidol, Hidroksizin
12	Kokain, Metilekgonin, Benzoilekgonin, 5F-ADB, ADB-Fubinaca	MDMA, 5F-ADB Metaboliti
13	$\Delta 9$ -THC, 5F-ADB	5F-ADB Metaboliti
14	MDMA, MDA, Ketamin	MDMA, MDA, Ketamin, MDEA

15	Amfetamin, Metamfetamin	Tramadol, MDMA, Amfetamin, Alprazolam
16	Alprazolam	Alprazolam, Paroksetin
17	Morfin, Kodein, Diazepam, Nordiazepam	Hidroksizin, Ketiapin, MDMA
18	5F-ADB	MDMA, 5F-ADB Metaboliti
19	Parasetamol, Atropin, Feniramin, Metoprolol, Midazolam, Morfin, Kodein, Ranitidin, Lidokain, Salbutamol	Morfin, Kodein, MDMA, MDA, Ketamin, Ketiapin, Midazolam, Diklofenak
20	-	Metoprolol, Ketiapin, Feniramin, Paroksetin
21	Morfin, Kodein, Lidokain, Ranitidin, Parasetamol, Naproksen	MDMA, MDA, Papaverin, Difenhidramin
22	Metilekgonin, Benzoilekgonin, Pantoprazol, Parasetamol, Siprofloksasin, ADB-FUBINACA	-
23	Morfin, Parasetamol, Lidokain, Ranitidin	-
24	Levetirasetam	-
25	Salbutamol, Parasetamol, Atropin, Ketamin, Lidokain, Klorfeniramin	Diklofenak
26	Psödoefedrin/Efedrin	Midazolam, Amitriptilin, Nortriptilin, Protriptilin
27	5F-MDMB PICA, FUB AMB, 5F-ADB, Δ9-THC	MDMA, 5F-ADB Metaboliti

35 post mortem vakanın 27 sinde (%77,2) bağımlılık yapan madde/ilaç bulunurken, 8 inin (%22,8) hem saç hem de burun sürüntüsü analizlerinde herhangi bir madde saptanmamıştır (Tablo 11, 12). 5 vakadanın burun sürüntüsünde herhangi bir madde saptanmamışken saç analizleri pozitif bulunmuştur. Bir diğer 4 vakada ise tam tersi durum gözlenmiş olup saç analizlerinde herhangi bir madde saptanmamış buna karşılık burun sürüntü örneklerinin analizleri pozitif olarak saptanmıştır. Burun sürüntüsü

örneklerinin 7 sinde 5F-ADB tespit edilirken, saç örneklerinin 5 inde 5F-ADB metaboliti tespit edilmiştir. 5F-MDMB PICA bir burun sürüntüsü örneğinde, ADB-FUBINACA iki burun sürüntüsü örneğinde, FUB AMB ise bir burun sürüntüsünde tespit edilmiştir. Hem burun sürüntüsü hem de saç örneklerinde SK olarak sırasıyla sadece 5F-ADB ve 5F-ADB metabolitleri saptanmıştır.

Burun sürüntülerinin 13 ünde ve saç örneklerinin ise 12 sinde herhangi bir bağımlılık yapan madde/ilaç bulunamamıştır.

MDMA (ecstasy) içeren 4 vaka ve 5F-ADB (SK) içeren 4 vakadaki örnekler arasında korelatif bir analiz elde edilmiştir. Kokain ve Δ 9-THC için hiçbir vakada korelasyon saptanmamıştır. Hatta saç örneklerinde Δ 9-THC tespit edilememiştir. Alprazolam, kodein için sadece birer vakada korelasyon saptanmıştır.

Tablo 10 Vakaların Cinsiyetlere Göre Dağılımı

Cinsiyet	Vaka Sayısı (n)
Erkek	34 (%97)
Kadın	1 (%3)

Vakaların median yaş ortalaması 38,1 olup en küçük 17 yaş, en büyük ise 70 yaşında oldukları tespit edilmiştir.

Tablo 11 Burun Sürüntüsü ve Saç Örneklerinde Saptanan Madde/İlaçların Farmakolojik Gruplara Göre Dağılımı

Madde/Grup	Burun Sürüntüsü (n)	Saç (n)
Amfetaminler	5	15
Δ 9-THC	6	-
Sentetik Kannabinoidler	7	6
Kokain	4	-
Opioidler	4	5
BNZ/BRB	2	4
Çoklu İlaçlar	9	11

Tablo 12 Burun Sürüntüsü ve Saç Örneklerinde Saptanan İlaçların Farmakolojik Olarak Gruplandırılması ve Dağılımı

İlaç Tipi/Grubu	Burun Sürüntüsü (n)	Saç (n)
Non-Steroid Anti-İnflamatuarlar	4	2
Metabolizma İlaçları	6	-
Antipsikotikler	1	6
Antidepresanlar	-	5
Antihistaminikler	2	5
Kardiovasküler Sistem İlaçları	7	1
Diğer Santral Sinir Sistemi İlaçları	5	3

Toksikolojik analizlerde saptanan SK lar; 5F-ADB, 5F-MDMB PICA, FUB AMB, ADB-FUBINACA dır. Bu maddeler genel bilgiler bölümünde detaylıca özellikleriyle açıklanmıştır.

Kimya İhtisas Dairesi'nin Sentetik Uyuşturucu Listesinde, JWH-O18, JWH-019, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-201, JWH-203, JWH-210, JWH-250, JWH-398, AM-2201, MAM 2201, RCS-4, RCS-8, UR-144, XLR-11, AKB-48, 5F AKB-48, PB-22, 5F PB-22, AB PINACA, AB FUBINACA, AB CHMINACA, HU-210, CP 47-497, WIN 55-212-2 Mesilat, CP 55-940, 5F AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADB-FUBINACA, AMB FUBINACA, MAB CHMINACA, 5F-ADB, Cumyl-4CN-BINACA, 5F MDMB PICA, 5F AMB, BB-22, FU-AEB, FUB-AKB48, MDMB FUBINACA, MMB CHMICA, MMB CHMINACA, NM-2201, THJ-2201 bulunmaktadır. Tüm örneklerde bu kapsamda SK analizi yapılmıştır.

Adli tıpta postmortem vakalar Morg İhtisas Dairesi'ne ulaştığında genellikle çok az bilgi olmaktadır. Adli Tıp uzman doktoru tarafından hızlıca postmortem değerlendirmede, postmortem vakalar yaş bakımından genç ise tatuajı (dövme) varsa ve Non-suicidal self injuryleri (NSSI) mevcutsa madde bağımlı ölüm olabileceği ihtimalini düşünüp toksikolojik analizde bağımlılık yapan madde analiz protokolü uygulanmaktadır. Bu sebeple tatuajlar değerlendirilme kapsamına alınmıştır. Tatuajı olan 10 vakadan 7 sinde madde bağlantılı ölüm sebebi verilmiştir. NSSI, yani kendine yüzeyel cildi kesiler yapan vaka sayısı 2 olup her iki vaka da madde bağlantılı ölüm

sebebi verilmiştir. Tatuajı ile NSSI birlikteliği olan üç vaka tespit edilmiş olup sadece iki vakanın raporunda madde bağlantılı ölüm sebebi verilmiştir.

Tablo 13 Postmortem Vakaların Vücut Kitle İndeksi ve Vaka Sayısına Göre Dağılımı

Vücut Kitle İndeksi (VKİ)	Vaka Sayısı (n)
18-25 (Normal)	22
25-30 (Kilolu)	9
>30 (Obezite)	4

Vücut kitle indeksi (VKİ) obezite değerlendirmesi için dünyada sıklıkla başvurulacak parametrelerden biridir. Kısaca vücut ağırlığının (kg cinsinden), boyun karesine (metre cinsinden) bölünmesi ile hesaplanabilir. Vakaların çoğunun, n: 22 (%62,8) sinin normal VKİ kapsamında olduğu görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 14 Toksikolojik Analiz Sonuçları ile Madde Bağlantılı Ölüm Sebepleri Arasındaki İlişkinin Dağılımı

	Madde Bağlantılı Ölüm Pozitif Olan Vaka Sayısı	Madde Bağlantılı Ölüm Negatif Olan Vaka Sayısı
Toksikolojik analizi pozitif olan vakalar	15	5
Toksikolojik analizi negatif olan vakalar	1	12

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı'nda Morg İhtisas Dairesi dışında Adli Tıp 1. İhtisas Kurulu da ölüm sebebi raporlarını yazmaktadır. 1. İhtisas Kurulu otopsi yapılsın/yapılmasın mahkemelerce ya da savcılıklarca gönderilen postmortem vakaların dosyalarını incelemekte ve bu dosyalara kesin ölüm sebebini içeren rapor yazmaktadır. Kurul değerlendirmesini yaparken, tüm otopsi fotoğrafları ile ölü muayenesinde çekilen fotoğrafları, olay yeri inceleme raporunu, şüpheli/tanık ifade tutanaklarını, kişinin tüm tıbbi geçmişini (hastane kayıtları, epikrizleri, radyolojik grafileri, EKG leri, medulla sisteminde reçete edilen ilaçları vb.) ve bazen otopsi sırasında doku ile organlardan alınan histopatolojik blok/preparatların mikroskop altında yeniden değerlendirilmesine başvurur. Tüm veriler ortak olarak değerlendirilir

ve kesin ölüm sebebi raporu yazılmaktadır. Yukarıdaki tabloda bazı noktaların açıklanmasında yararı olacağı kanısındayız. Bir vakada toksikolojik analiz negatif olmasına rağmen madde bağlantılı ölüm sebebi verilmiştir (Tablo 14). Bu durum özellikler SK maruziyetinde görülmektedir. Ortalama her 6 ayda kimyacılar tarafından yeni bir tür SK üretildiği için yeni piyasaya sürülen SK ların laboratuvar cihazlarının kütüphanesinde olması beklenmemektedir. Ancak dünyadaki diğer adli toksikologların yayınlarında ya da diğer kimyacıların makalelerinde yeni bir SK tanımlanmış ise kütüphaneye işlenmektedir. Bu tür vakalarda toksikolojik analiz negatif iken madde bağlantılı ölüm sebebi raporu hazırlanırken cesedin bulunuş şekli, akciğer total ağırlıklarına, kişilerin ifade tutanaklarına, ölen kişinin hastane kayıtlarına ve olay yerinde madde veya düzeneğinin bulunup bulunmamasına göre karar verilmektedir. 5 vakada ise toksikolojik analiz pozitif iken madde bağlantılı ölüm sebebi verilmemiştir. Bu durum kişinin trafik kazası, kalp krizi, beyin kanaması ya da suda boğulma gibi majör sebeplerle öldüğü şeklinde açıklanabilir. Muhtemelen vakaların burun sürüntüsünde ya da saçında tespit edilen maddelerin ölüme katkısı olsa bile raporu yazılır iken ölüm nedenini intoksikasyonu şeklinde açıklanamamaktadır. Örneğin MDMA kullanımı kap krizi ya da kanamayı arttırabilir ancak kişi trafik kazasına bağlı genel beden travması sonucu ölmüş ise bu vakalara madde pozitif ölüm sebebi yazılamamaktadır. Ancak bazı durumlarda “kanında yüksek doz (hangi madde ise) tespit edilen kişinin ölümünün kazaya bağlı” şeklinde ölüm sebepleri yazılabilmektedir. Bu sayede hakimlere ya da savcılara olayın oluşunda kullanılan yasaklı maddelerin de etkisinin olduğu hatırlatılmaktadır. Bu durumlar adli süreçteki tazminat, miras, eşya hukuku gibi değerlendirmelerde önemli yol gösterici parametreler olabilmektedir.

Tablo 15 Total Akciğer Ağırlığı/Vücut Ağırlığı Oranlarının Vaka Sayısına Göre Dağılımları

Total Akciğer Ağırlığı/Vücut Ağırlığı	Vaka Sayısı (n)
0-10	-
10-20	14
20-30	21

Total akciğer ağırlığı her iki akciğerin gram cinsinden değeridir. Bu değer in vücut toplam ağırlığının (gram cinsinden) bölümünün 1000 ile çarpımı sonucu bir kat sayı elde edilir. Bu oranlar 0-10 arasında ise normal kabul edilir. 10-20 arasında ise artmış akciğer ağırlığı kabul edilir (Tablo 15). Sebepleri, akciğer enfeksiyonu (pnömoni-konsolidasyon artışı), sol kalp yetmezliğine sekonder pulmoner ödem, $\Delta 9$ -THC ve SK gibi madde maruziyeti gibi sebepler düşünülür. 20-30 arasında ise ciddi anlamda akciğer ağırlıkları artmış demektir. Otopsi sırasında makroskopik olarak da fark edilir. Sebepleri, suda boğulma, akciğer enfeksiyonu (pnömoni-konsolidasyon artışı), sol kalp yetmezliğine bağlı gelişen pulmoner ödem ve özellikle opiat/opioidler gibi madde kullanımı düşünülür. Suda boğulmalarda ve kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödeminde alveolün içinde sıvı birikirken madde kullanımında damar permabilitesi artacağından sıvı artışı intersitisyumda olmaktadır. Adli tıpta madde kullanımına sekonder akciğer intersitisyel ödeme ile buna bağlı akciğer ağırlıklarında artma, akciğerlerin makroskopik olarak şiş-gergin görünümüne “narkotik akciğer” görünümünü denmektedir. Hiçbir vakanın normal referans aralığında olmadığı, vakaların 2/5 nin “Total Akciğer Ağırlığı/Vücut Ağırlığı” oranı 10-20 arasında olup vakaların çoğunluğunun (3/5 i) “Total Akciğer Ağırlığı/Vücut Ağırlığı” oranı 20-30 arasında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16 Total Akciğer Ağırlığı/Vücut Ağırlığı Oranlarının Madde Bağlantılı Ölüm Sebepleri Arasındaki İlişkinin Vaka Sayısına Göre Dağılımı

Total Akciğer Ağırlığı/Vücut Ağırlığı	Madde Bağlantılı Ölüm Pozitif Olan Vaka Sayısı	Madde Bağlantılı Ölüm Negatif Olan Vaka Sayısı
10-20	8	6
20-30	10	11

Narkotik akciğer görünümündeki akciğerlerin yaklaşık yarısında madde bağlantılı ölüm sebebi verilmiştir. Diğer ölüm sebepleri ise yukarıda da belirtildiği üzere suda boğulma, kalp yetmezliğine bağlı akciğer ödemi ve benzer sebepler olduğu tespit edilmiştir. “Total Akciğer Ağırlığı/Vücut Ağırlığı oranı” adli tıp doktoruna postmortem vakanın değerlendirmesi açısından oldukça değerli bir parametredir.

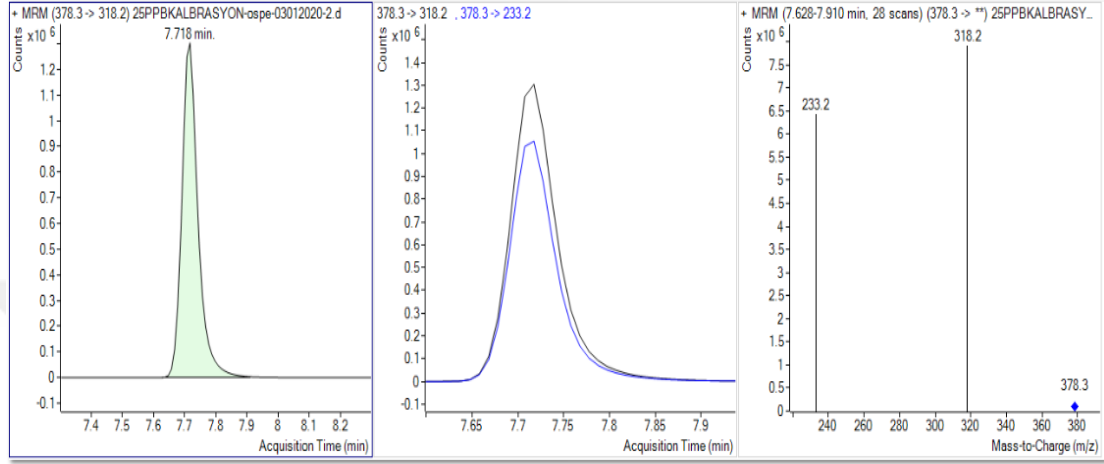
Tablo 17 Bağımlılık Yapan Maddeler Dışındaki Ölüm Sebeplerinin Vaka Sayısına Göre Dağılımı

Bağımlılık Yapan Maddeler Dışındaki Ölüm Sebepleri	Vaka Sayısı (n)
Kalp-Damar Hastalığı	6
Metanol İntoksikasyonu	3
Serebrovasküler Hastalık	1
Epileptik Ölüm	1
Suda Boğulma	1

Metanol/etanol adli toksikolojik analizlerde alkol kapsamında sınıflandırılıp bağımlılık yapan maddeler kapsamında değerlendirilmektedir. Metanol zehirlenmesi genellikle kaza sonucu meydana gelmektedir. Yukarıda görüldüğü üzere üç vakada metanol zehirlenmesi sonucu ölüm sebebi verilmiştir. Epilepsiye bağlı ölüm sebebi ise dışlama tanısı ile olmaktadır. Adli tıpta epilepsi hikayesi olan kişilerin dosyalarına Sudden Undefined Death of Epileptic Patient (SUDEP) sendromu sonucu ölüm sebebi raporlarda yazılmaktadır. Bir vakamız da buna örnek teşkil etmektedir. Kullandığı maddeler epilepsi atağını tetiklemiş ve buna bağlı asfiksi sonucu ölmüş olabilir. Bu hususlar raporlarımızda detaylıca adli makamlara açıklanmıştır (Tablo 17).

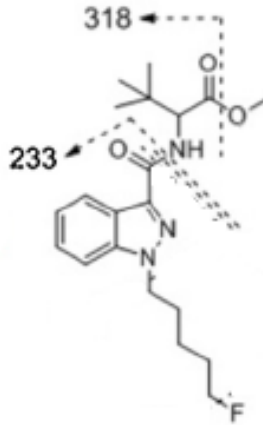
6.1. Çalışmamızda Burun Sürüntüsü ve Saç Örneklerinde Bulunan Sentetik Kannabinoidlerin LC-MS/MS Analiz Sonuçları

Saç ve burun sürüntü örneklerinin ekstraksiyonları sonrası LC-MS/MS analiz sonuçları için gerekli product iyonlarla tanımlamaları yapılmıştır (Şekil 18-29).

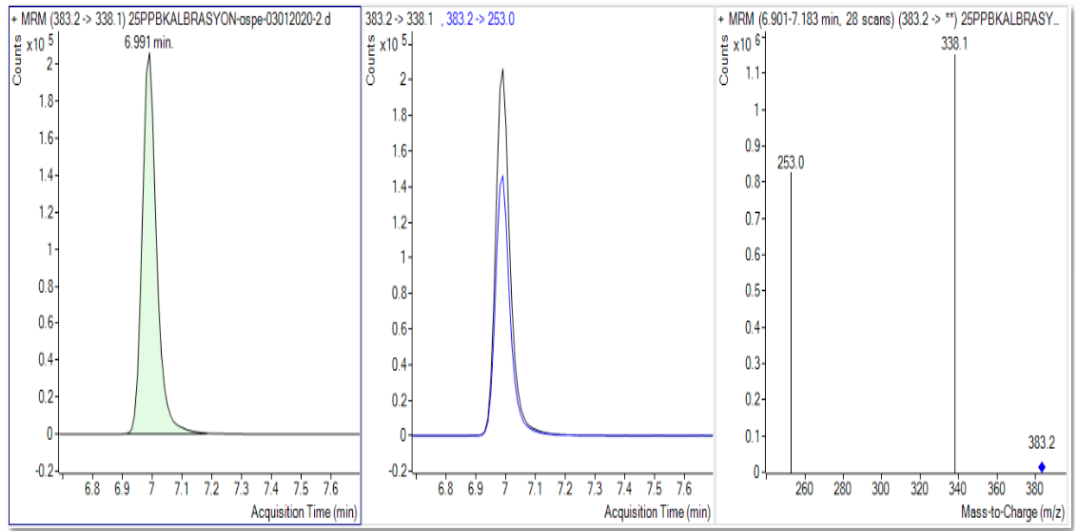


Şekil 18 5F-ADB m/z 378,3 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

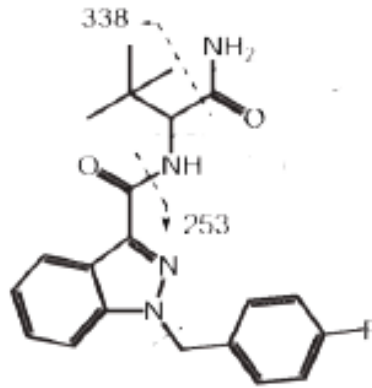
Product iyonlar m/z 378,3 $\rightarrow$ 318,2 ve m/z 378,3 $\rightarrow$ 233,2



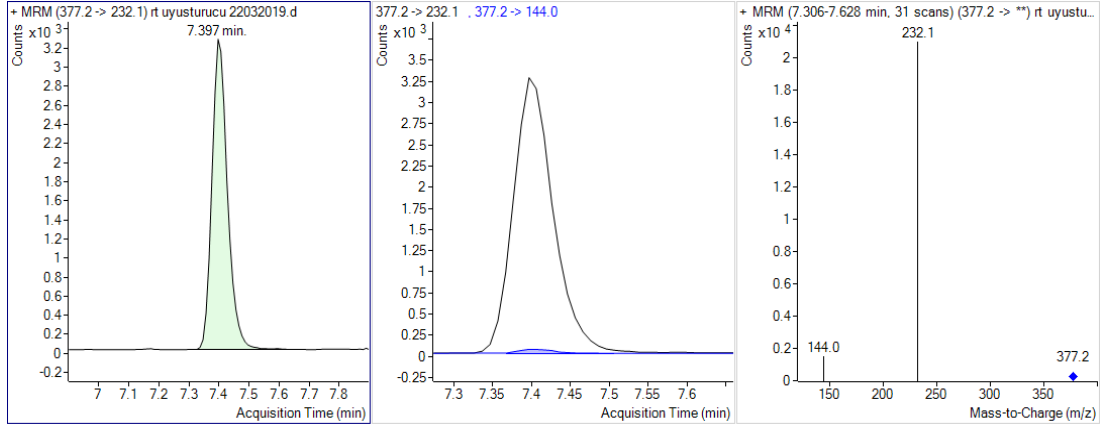
5F-ADB nin LC-MS/MS pik tanımlanması Yeter ve Erol Öztürk, 2019 ün çalışması ile benzerdir.



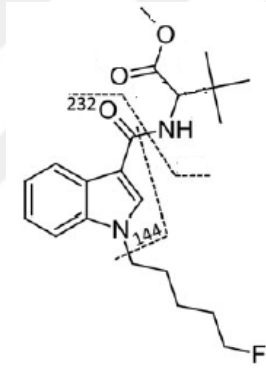
Şekil 19 ADB-FUBİNACA m/z 383,2 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu. Product iyonlar m/z 383,2→338,1 (383,2-karboksamid) ve m/z 383,2→253,0 (383,2-aminodimetilbutanamid)



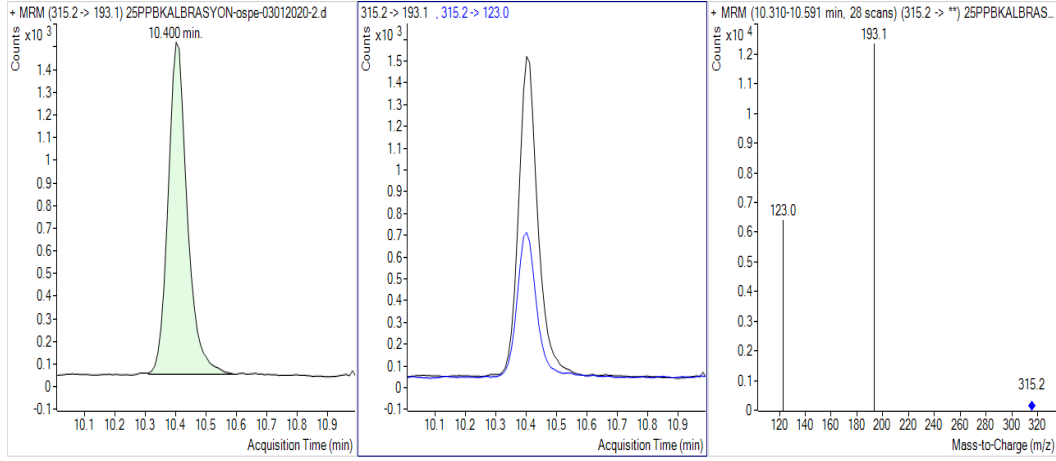
Product iyonlar Carlier ve ark., 2017; Lam ve ark., 2017'nin çalışmalarındaki product iyonlar ile benzerdir.



Şekil 20 5F-MDMB-PICA m/z 377,2 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu. Product iyonlar m/z 377,2 → 232,1 ve m/z 377,2 → 144,0

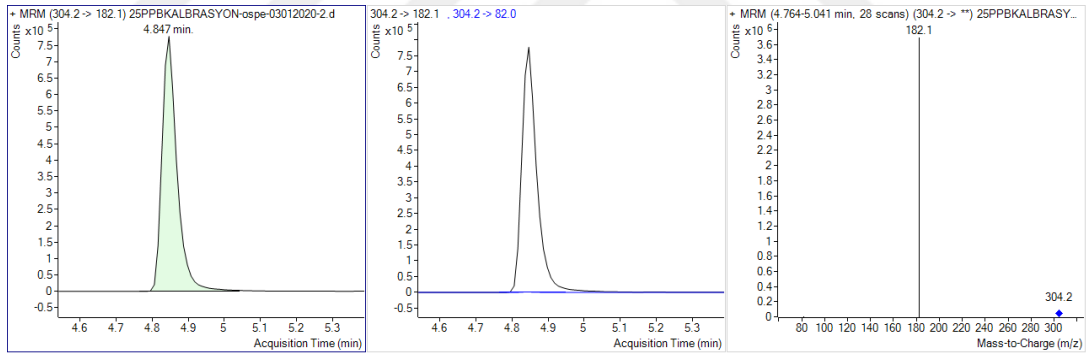


Product iyonlar Mogler ve ark., 2018 nın çalışmalarındaki product iyonlar ile benzerdir.



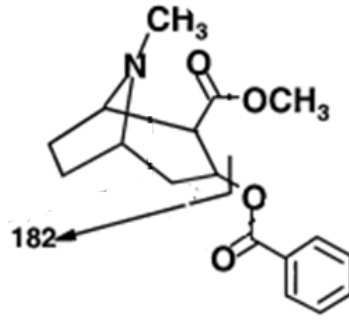
Şekil 21 Δ^9 -THC m/z 315,2 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Product iyonlar m/z 315,2 $\rightarrow$ 193.1 ve m/z 315,2 $\rightarrow$ 123,0.

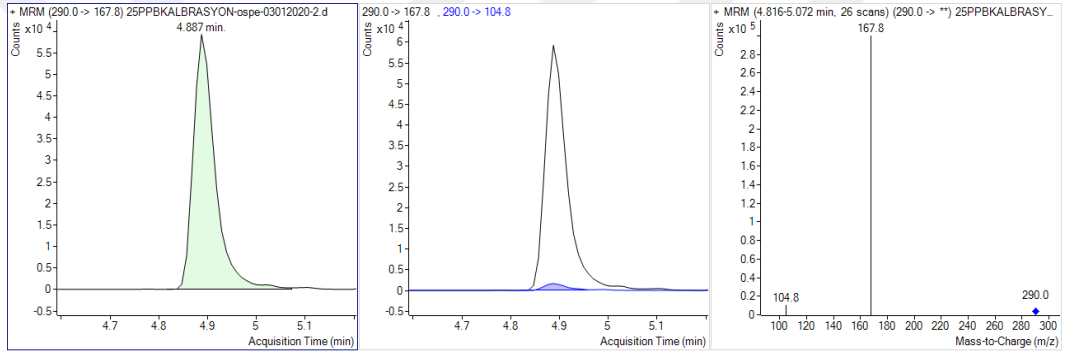


Şekil 22 Kokain m/z 304,2 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

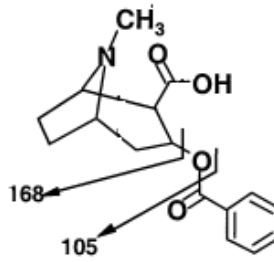
Product iyon m/z 304,2 $\rightarrow$ 182.1



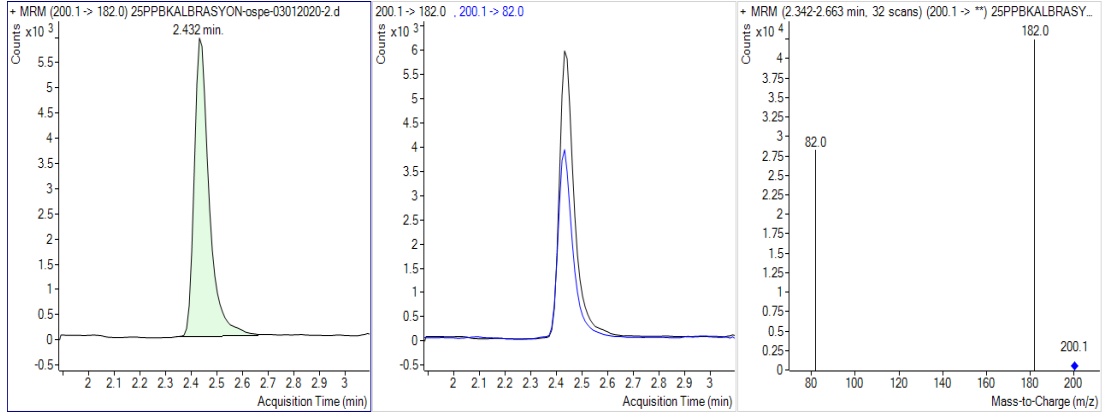
Product iyon Jeanville ve ark., 2000 nın çalışmalarındaki product iyon ile benzerdir.



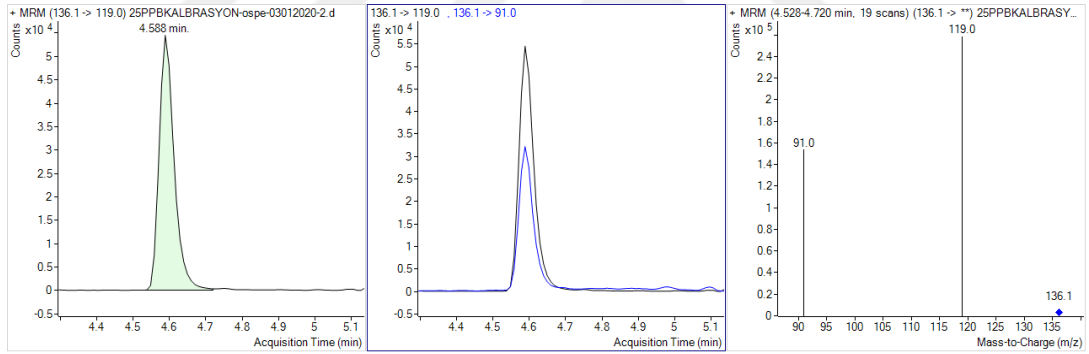
Şekil 23 Benzoilekgonin m/z 290,0 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu. Product iyonlar m/z 290,0→167.8 ve m/z 290,0→104,8.



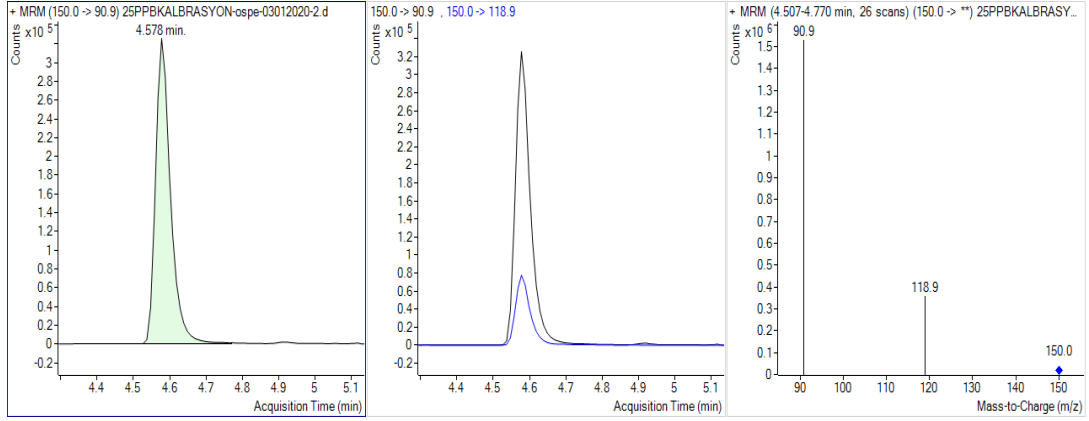
Product iyonlar Jeanville ve ark., 2000 nın çalışmalarındaki product iyonlar ile benzerdir.



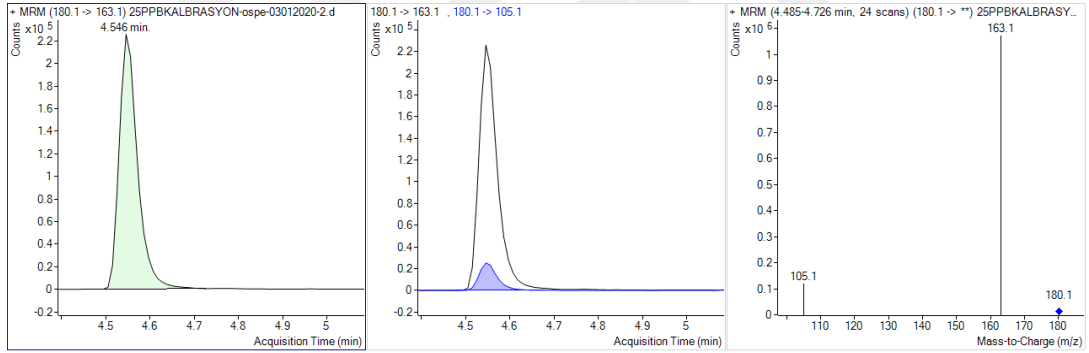
Şekil 24 Metilekgonin m/z 200,1 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu. Product iyonlar m/z 200,1→182,0 ve m/z 200,1→82,0



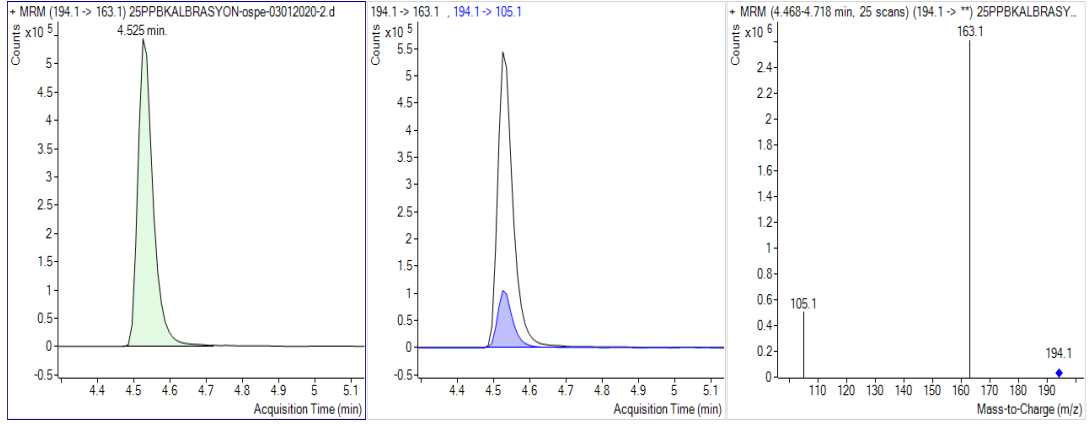
Şekil 25 Amfetamin m/z 136,1 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu. Product iyonlar m/z 136,1→119,0 ve m/z 136,1→91,0



Şekil 26 Metamfetamin m/z 150,0 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu. Product iyonlar m/z 150,0→118,9 ve m/z 150,0→90,9

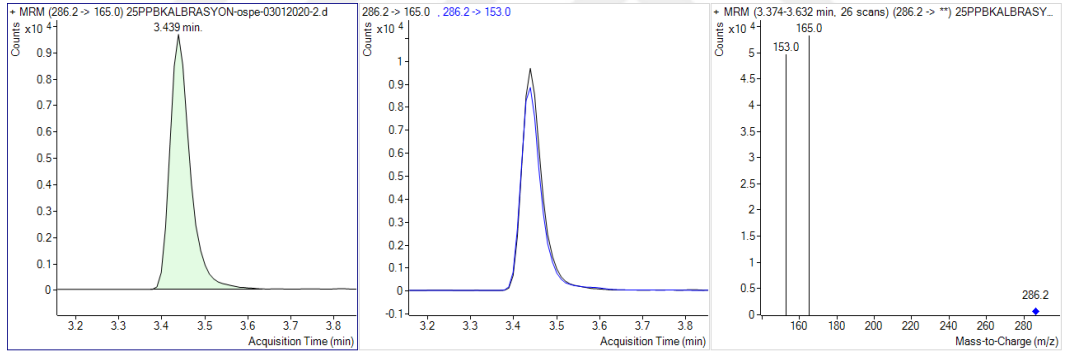


Şekil 27 MDA m/z 180,1 [M+H]⁺ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu. Product iyonlar m/z 180,1→163,1 ve m/z 180,1→105,1



Şekil 28 MDMA m/z 194,1 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Product iyonlar m/z 194,1 $\rightarrow$ 163.1 ve m/z 194,1 $\rightarrow$ 105,1



Şekil 29 Morfin m/z 286,2 $[M+H]^+$ olan ana iyonunun tandem kütle MS spektrumu.

Product iyonlar m/z 286,2 $\rightarrow$ 165.0 ve m/z 286,2 $\rightarrow$ 153,0

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Saç heterojen yapıya sahiptir ve protein (%70), su, lipid ve minerallerden oluşur. Saç tomurcuğu folikülün en iç kısmında bulunur ve sentezin olduğu kısımdır. Burası kılcal damarlarla temas olduğu yerdir. Bundan dolayı dolaşımdaki maddeler difüzyon yoluyla saç tomurcuğuna geçer. Her ay ortalama bir cm uzayarak distale doğru ilerler. Bu durum saçta adli toksikolojik analizin temelini oluşturur. Saçın büyüme evreleri, anagen, katagen ve telogen safhalarıdır. Anagen büyüme, katagen duraklama ve telogen ise dökülme evreleridir. Anagen safhası saçın asıl olarak aktif büyüme evresidir. Saçlı deride bu safha 2-6 yıl sürerken, ekstremit kılırları, kirpik ve kaş gibi kılarda 30-45 gün civarı sürmektedir. Scalptaki saç büyüme hızı pubik ve aksiller kılırlara göre daha fazladır. Ortalama olarak günde 0,3 mm, ayda ise bir cm olarak kabul edilir. Katagen safhası bekleme (transizyonel) safhasıdır. Bu evrede hücre bölünmesi durmuş olup saç shaftı keratinizasyonu tamamlanmıştır. Katagen safhası ortalama 2-3 hafta kadar devam etmektedir. Telogen safhası ise dinlenme ya da pasif safha olarak değerlendirilir. Bu evrede saçın büyümesi durmuştur. Saç kayıpları, dökülmeleri olmaktadır. Saçlı deri için 10 hafta, vücudun diğer kısımları içinse 2-6 yıl kadar devam etmektedir. Sağlıklı bir saçlı deride saçların %80-90 ı anagen safhada, %2 si katagen safhada iken %10-18 i ise telogen safhada bulunmaktadır (Kintz ve ark., 2006; Boumba ve ark., 2006; Boumba ve ark., 2017).

Saçların büyüme oranları vücudun bölgelerine göre çeşitlilik gösterir. Dış ortamdan daha az etkilenen ve büyüme oranının en stabil olduğu alan saç, deri vertex posteriorudur ve genellikle örnekleme bu alandan yapılır. Saçlar alınırken mümkün olduğunca köke yakın kesilir. Böylece segmenter çalışmalarda maddenin alım zamanı, daha doğrusu intervalı saptanabilir. Saçta madde birikiminin temel mekanizması basit difüzyondur. Saç tomurcuğunun çevresindeki kılcal damar ağından maddeler (bağımlılık yapan maddeler, ilaçlar, metaller vb.) bu mekanizma ile saç hücrelerine geçer ve saç büyüdükçe ilerlemeye devam eder. İkincil mekanizma kontaminasyon ya da eksternal kontaminasyon yolu ile dir. Kozmetik ürünler, kannabis gibi inhalasyon yolu ile içilen diğer bağımlılık yapan maddeler örnek verilebilir. Aynı zamanda postmortem vakalarda otopsi sırasında kan ya da diğer sıvılar saçta öngörülmeven nedenlerle bulaşabilir. Eğer analiz sırasında saçın yıkama işlemi düzgün yapılamaz ise

bu durum eksternal kontaminasyon olarak kabul edilir. Bir diğerk mekanizma ise ter ve sebumdan saç tellerine geğıştir. Amfetaminler, kokain, fensiklidin, alkol gibi maddeler terde, kana göre daha yüksek düzeyde bulunurlar.

Saçta madde tanımlanmasında, saa rengini veren melanin miktarı ya da pigmentasyonu bir diğerk parametreyi oluşturur. Saçta iki tür melanin bulunmaktadır. Ömelanin koyu renk, feomelanin ise açık renk saçtan sorumludur. Melaninler anyonik molekülledir ve saçın pH sı 3-5 arasındadır. Saçların kana göre asidik yapıda olmasından dolayı katyonik molekülleri örn. bazık yapıdaki maddeler daha iyi bağlanır. Böylece katyonik (pozitif yüklü) maddeler anyonik maddelere göre saçta daha fazla bulunurlar diyebiliriz, örn. kokain ile amfetaminler bazık yapıdadır bu nedenle saa daha fazla tutunurken, Δ9-THC asidik yapıda olup saçta daha az tespit edilir. Bu nedenle kannabinoidlerin sa analizleri asidik yapılarından dolayı problemlidir. Kannabinoidler, Δ9-THC, kannabinol (CBN) ve kannabidioldür (CBD). Saçta Δ9-THC için ortalama değerk 0,02-0,39 ng/mg dır. Amfetaminlerin sıçanlarda madde alımının 5. dk sından itibaren saptanabildiğı bilinmektedir. MDMA nın sa analizi ortalama değerk 0,125 ng/mg dır. Saçta nikotin ve metaboliti kotinin de saptanabilmektedir. Sigara içen annenin yenidoğank bebeğinin saçında 2,4 ng/mg nikotin, 2,8 ng/mg kotinin saptanırken, sigara içmeyen (pasif içici) annelerin bebeklerinde 0,4 ng/mg nikotin, 0,26 ng/mg kotinin saptanmıştır. Kronik alkol kullanıcılarında sa analizi için yağ asidi etil esterleri ile etil glukronit biyogösterge olarak kullanılır. Benzodiazepin grubu ilaçlar için saçta, nordiazepam, oksazepam, flunitrazepam, 7-aminoflunitrazepam ve alprazolam saptanabilmektedir. Bu ilaçların çoğuk için saçta saptanan ortalama değerk 2 pg/mg ın altındadır. Antipsikotik ve antidepresan ilaçlar açısından, amitriptilin, doksepin, imipramin, triheksifenidil, klorpromazin, trifluoperazin, klozapin, haloperidol ve nor-metabolitleri saptanabilmektedir. Segmenter sa analizinde bu tip nootropik ajanlar 16 aya kadar tespit edilebilmektedir (Boumba ve ark., 2006).

Saçların renklerine göre madde ve ilaçların birikimi řu şekilde sıralanabilir: siyah>kahverengi>sarı>kırmızı şeklindekir. Kannabinoidler anyonik yapıdadırlar bu sebeple saçlara daha az bağlanacakları varsayılır (Mutlu ve Aşıcıoğluk, 2018).

İlaç ya da maddelerin lipofilitesi de saa geğışi etkilemektedir. Lipofilite ne kadar artarsa geğış de o oranla artmaktadır. Kokain metaboliti olan benzoilekgonine göre,

eroin metaboliti olan monoasetil morfin (6-MAM) ise kendi metaboliti olan morfine göre daha lipofiliktir. Yani kokainin kendisi ve 6-MAM kendi metabolitlerine göre saçta daha fazla bulunur. Çünkü bu maddeler karaciğerde faz-2 reaksiyonu ile hidrofilik özellik kazanmaktadır (Duydu, 1998).

Saç analizlerinin bazı avantajları bulunmaktadır. Saç fiberlerinin uzunluğuna bağlı olarak maddenin tespiti açısından daha geniş zaman aralığı hakkında bilgi vermektedir. Doz miktarını tam veremese de saç örnekleri uzun ömürlüdür. Bu durum adli toksikoloji açısından önemli bir avantaj olup geriye dönük analiz açısından yararlı olmaktadır. Saç örneklerinin invaziv bir yöntemle toplanmaması bir diğer önemli üstünlüğüdür. Sporcularda doping maddelerinin biyoizlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Adli toksikolojide postmortem incelemeler açısından önemli bir yere sahip olan saç analizlerinin de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Genellikle madde bağımlılarında kesin ölüm sebebi raporları yazılırken akut intoksikasyonlar ön plana çıkmaktadır. Saç analizleri bize daha çok kronik maruziyet açısından bilgi vermektedir. Bu nedenle burun sürüntüsü örnekleri akut zehirlenme olgularında ön plana çıkar. Saç örneklerinin alınmasında dezavantajlardan biri, vücudun çeşitli bölgelerindeki saç tellerinin farklı büyüme oranlarına sahip olmasıdır. Frontal saçlı deri, aksillar kıl ya da pubis kılının büyüme hızları farklılık gösterir. Saçlı deri verteks posteriorda saç büyüme hızı daha az değişkenliğe sahip olduğundan bu bölgeden örnekler toplanmalıdır. Zaman tayini açısından doğru analiz yapabilmek için deriye en yakın yerden kesilmeli, 100-200 mg/minimum 30 adet kadar saç örneği zarf, petri kabı ya da plastik torbaya konularak saklanmalıdır. Diğer dezavantajları ise saçların güneşe maruziyeti, melanin miktarı, şampuanlar ve saç boyası kullanma sıklığıdır. Bu etkenler sonuçları etkilemektedir. Saç analizleri eksternal kontaminasyona açık olduğundan analiz öncesi yıkama yapılmalıdır. Bunun için kullanılacak çözeltiler: a) metanol, etanol, aseton, b) sodyum dodesil sülfat çözeltisi, c) fosfat tamponlarıdır. Saç analizleri yapılırken önce dekontaminasyon prosedürleri uygulanır. Mümkünse dekontaminasyon prosedürlerinin çift tekrar yapılması önemlidir. Bu sayede yalancı pozitif sonuçlar daha aza indirgenebilir. Bu işlemi ekstraksiyon izler. Analizler için GC-MS/MS ve LC-MS/MS en duyarlı yöntemlerdir. Sporcularda doping analizleri için de saç analizleri önemli yer tutmaktadır. Sporcular doping amacıyla en sık anabolizan steroidleri yani testosteron türevlerini kötüye kullanmaktadırlar. Endojen

testosteron ile ekzojen testosteron ayırımı önemlidir. Eğer ester türevleri saptanmış ise bu durum anabolizan steroid kullanımına işaretir (Mutlu ve Aşıcioğlu, 2018).

Kintz ve ark. 2008 nın yaşlılardaki madde kullanımı hakkındaki çalışmalarında 6 vaka olgusuyla bize bazı veriler sunmaktadır. Bu vakalarda genellikle 100 adet saç teli verteks posteriordan skalpe en yakın yerden kesilmiş, kökü ve ucu belirtilmiştir, Kan ve idrar analizleri genellikle bizlere madde alımından 2 gün sonrasına kadar bilgi verebilir. Ancak saçlarda bu zaman aralığı ayları bulur. 1. Vakada, 51 yaşındaki birey soyguna uğrar ve hastaneye ataksi, uyuşukluk, sedasyon ve kas güçsüzlüğü ile başvurur. Segmenter saç analizi sonucu 4. cm de alprazolam (benzodiazepin) maddesi bulunur. Birey en az 4 aylık periyotta yüksek dozda alprazolam almıştır. 2. vakada ise 81 yaşındaki yaşlı kadının hemşiresi tarafından iş yükünü azaltmak adına difenhidramin ve doksilamin isimli antihistaminikler verildiği, segmenter saç analiziyle tespit edilmiştir. 3. vakada 71 yaşındaki erkek genç kadın tarafından soyulur. Kişinin kredi kartları ve değerli eşyalarının çalınmış olduğu görülür. Bir ay sonra bireyin saç örneği analizinde 91 pg/mg 7-aminoklonazepam saptanmış, böylece kadının tekrarlayan dozlarda klonazepam verdiği anlaşılmıştır. Çünkü tek seferlik klonazepam maruziyetindeki aralığın 2-12 pg/mg olduğu bilinmektedir. 4. Vakada, 64 yaşındaki erkek karısı tarafından evde ölü bulunmuş ve otopsisindeki bulgular non-spesifik olup toksikoloji raporunda ise 231 mg/dL etanol ile 7-aminoflunitrazepam (flunitrazepam metaboliti) saptanmıştır. Kişinin solunum depresyonuna bağlı öldüğü sonucuna varılmıştır. Sonrasında eşinin kocasının çorbasına flunitrazepam ilave ettiği, ayrıca bireyin öldüğü gün çok miktarda şarap ve çorba içtiği öğrenilmiştir. 5. vakada, 87 yaşında ailesi tarafından bakılan yaşlı bireyin saç örneği analizinde 6 cm lik kısmının tamamında nöroleptik etkili promazin saptanmıştır. 6. vakada ise tek başına yaşayan kanser hastası bireyin ağrıların giderilmesi için kendisine morfin reçete edilmiştir. Sonrasında yüklü miktarda parasının çalınması üzerine polise başvurur. Yapılan saç analizinde yaşlı bireyde morfin saptanmamasına karşılık oğlunun babasının morfin tabletlerini kullandığı ve morfin bağımlısı olduğu ortaya çıkar (Kintz ve ark., 2008).

Boumba ve ark., 2006 yılında yaptıkları çalışmada kötüye kullanılan maddelerin saçtaki analizi ve dozlarını içeren derleme çalışması oldukça yararlı veriler sağlamaktadır. Opiatlar için saç analizinde, morfinin saçtaki ortalama değeri 0,1-10

ng/mg düzeyindedir. Kokain için saçta benzoilekgonin ya da metilekgonin metabolitleri saptanabilirken, saç renklerine göre duyarlılıkları değişmektedir. Kokain için sırasıyla siyah>kahverengi>sarı pigmentli saç olmak üzere hassaslık saptanmıştır (Boumba ve ark., 2006).

Rollins ve ark. 1995 yılında yaptıkları çalışmada 10 haftaya kadar saçta kodeinin tespit edilebileceğini göstermişlerdir. 60-120 mg lık tek doz kodein alımında saçın proksimal 1. cm sinde kodein saptanabilmektedir (Rollins ve ark., 1996).

Saçta madde tayini Adli toksikolojide önemlidir. Borges ve ark., 2001 saçta amfetamin ve n-asetil amfetamin türevlerinin analizlerini yapmış, ayrıca kokain, fensiklidin, kodein, stanozolol ve nikotin siyah saçlarda daha büyük oranda tespit edilmiştir. Nötral ve asidik ilaçlar melanin pigmentine zayıf van der Waals bağlarıyla bağlanmaktadır. Bu bağ pigmente saçta, non-pigmente saçta oranla daha fazladır. Bunun yanı sıra asidik ilaç grubundan olan fenobarbital pigmente saçta daha az bağlanmaktadır (Borges ve ark., 2001).

Wang ve ark., 2018 nın sekiz yıllık periyodu kapsayan adli saç analizi hakkındaki çalışmalarında, 130 denekten saç örnekleri, suçtan bir ya da iki ay sonra saçlı deri verteks posteriordan deriye en yakın şekilde kesilerek toplanmıştır. Saçlar, kontaminasyonu önlemek amacıyla metanolle yıkanmıştır. Deneklerin %77 si kadın cinsiyetinden olup median yaş 30 olarak hesaplanmıştır. 24 adet saç örneğinde ilaç/madde ilişkili suç tespit edilmiştir. Saç örneklerinde, klonazepam, diazepam, nordazepam, temazepam, oksazepam, triazolam, zolpidem, zopiklon, difenhidramin, prometazin, morfin, kodein, oksikodon, tramodol, ketiyapin, fenobarbital, MDMA, kokain, MDA ve benzoilekgonin saptanmıştır. Saç örneklerinde gamahidroksibütirat (GHB) saptanmamıştır. Bu maddenin popülerliği artmakla birlikte analizlerinde problemler bulunmaktadır. Çalışmanın sonucunda benzodiazepin türü ilaçların siyah pigmente saçta, beyaz saçta göre daha fazla birikme eğiliminde olduğu ortaya çıkmıştır (Wang ve ark., 2018; Baumgartner ve ark., 2012).

Kintz in 2004 yılında postmortem saç örneklerindeki analizlerin önemini vurguladığı çalışmasında, ilaç/maddelerin saçta nasıl geçtiği hakkındaki mekanizmaları açıklamıştır. İlaç/maddeler dış çevreden kontaminasyon ile saçta adsorbe olabileceği gibi büyüyen saç folikülü etrafındaki kapiller damar ağından difüzyon ile de geçebilmektedir. Diğer etmenler ise aerosol spreylere, sigara dumanı (kontaminasyon)

ve seböz bez sekresyonlarıdır. Daha sonra bu mekanizmaları detaylandırarak, saç tellerine ilaçların kan, ter, sebum ve kontaminasyonla geçebileceğini vurgulamıştır. İlaç/maddeler saça bağlanırken, genellikle melanin pigmentlerine pasif difüzyonla geçer. Fakat bu tek mekanizma değildir. Sonuçta albino bireylerin saçlarında da ilaç/maddeler tespit edilebilmektedir. Saçta sistein amino asidi bulunur ve disülfid bağı ile ilaç/maddeleri protein fiberlerine stabilize eder. Saçta toksikolojik analiz bize retrospektif tarama yapmamız açısından olanak sağlar. Bu nedenlerle tarihte bazı vakalarda ölümünün üzerinden uzun süre geçmesine rağmen saç analiz sonucu pozitif saptanmaktadır. Viktorya dönemi şairlerinden John Keats in ölümünün üzerinden 167 yıl geçmesine rağmen saçında opiat pozitif bulunmuştur. Keats in kendisinde var olan tüberküloz hastalığına ait sekonder ağrılarını dindirmek için zamanın ünlü ilacı olan “laudanum” yani %10 opium içeren (%1 bazmorfine eşittir) karışımdan kullandığı düşünülmektedir. Bir diğer şaşırtıcı bilgi ise MÖ 2000-MS 1500 yılları arasına tarihlenen sekiz Peru ve Şili mumyalarının kafa saçlarında oldukça stabil olan kokain metaboliti benzoilekgonin saptanmıştır. Bunun sebebi tarih öncesi zamanda bile Peru, Şili gibi yerlerdeki kabilelerde “*Erythroxylon coca*” yapraklarının çiğnenerek kullanılmasıdır (Kintz, 2004).

Sürücü belgesi ve ehliyeti için toksikolojik saç analizi yararlı olmaktadır. İtalya da madde bağımlıları ehliyet almak istediklerinde, mahkeme tarafından 12 aylık periyodu kapsayacak şekilde proksimal 6 cm lik saçtan analiz yapılmasını, negatif saptanması durumunda sürücü olarak yola çıkabilmelerini öngörmektedir. İsveç mahkemesi de idrar analizinin yanında saç analizini de istemektedir. Saçta alkol (özellikle etanol) aranacağı zaman etil glukuronit ve yağ asidi etil esteri gibi spesifik biyogöstergelere bakılmaktadır. Eroin yani diasetilmorfin (diamorfin) çok güçlü fiziksel bağımlılık yapan opioid türevi bağımlılık yapan maddedir. Eroin bıraktırma tedavisi olarak daha az potent olan opioid “metadon” ile replasman tedavisine başvurulmaktadır. Replasman tedavisinde kişinin eroin alıp almadığını kontrol etmek amaçlı aylık segmenter saç analizleri yapılmaktadır. Metadon saçta hem metadon olarak hem de metaboliti olan “etiliden dimetil difenilpirolidin” (EDDP) olarak saptanmaktadır. Saç için EDDP/metadon oranı ortalama 0,2 olarak bulunmuştur. Eroin kullanıcıları içinse 6-asetilmorfin/morfin oranı >1,3 olarak bulunmuştur (Barosso ve ark., 2011). Aynı şekilde amfetaminler için de saçta tarama yapılmıştır. İdrarda MDMA, MDA saptanan

vakalarla aynı kişilerin saç analizleri arasında korelasyon olduğu bulunmuştur. MDMA'nın konsantrasyonunun methamfetamine göre daha düşük seviyede olduğu saptanmıştır. Kokain içinse düşük doz, yüksek doz ayrımını tanımlamışlardır. <2 ng/mg düzeyindeki grup düşük doz, >20 ng/mg düzeyindeki grup ise yüksek doz grup olarak tanımlanmıştır. Kokain ve metabolitleri (benzoilekgonin ve metilekgonin) tarama amaçlı saç örneklerinde saptanmıştır. Kokain kullanıcılarında benzoilekgonin/kokain oranı 0,05 den büyük saptanır. (Barosso ve ark., 2011; Borges ve ark., 2001). Bizim çalışmamızda da amfetamin ve türevleri, burun sürüntüsü ve saç örneklerinde birlikte tespit edilmiş olup korelasyon pozitifdir. Δ^9 -THC, kokain ve metabolitleri saçta birçok çalışmada tespit edilmişken bizim örneklerimizde sadece burun sürüntülerinde tespit edilmiştir.

İntrauterin maruziyet için yenidoğandan elde edilen saçlar ile analiz yapılabilmektedir. Bu sayede annenin gebelik sırasında aldığı maddelerin ne ölçüde bebeğe geçtiği hakkında bilgi sahibi olmaktayız. Neonatal toksikolojik analizi için genellikle bebeğin mekonyumu kullanılmaktadır. Mekonyum saçta göre daha duyarlı olmakla beraber, postnatal ilk 5 gün hakkında bilgi vermektedir. Oysaki saç analizi ile intrauterin üç ay öncesi hakkında bilgi sahibi olabilmekteyiz. Saç analizi ile annenin gebeliği sırasında, tütün, alkol, opiat, antidepresan ilaçlar örn. venlafaksin, sitalopram, essitalopram gibi kullanıp kullanmadığı saptanabilmektedir. Saç örnekleri ile doping taraması yapılması gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Sıklıkla tarama için sporcuların idrar örnekleri kullanılmakla birlikte yapılan analizlerin sadece kısa süre hakkında bilgi verdiği bilinmektedir. Bu sebeple aylarca öncesi hakkında bilgi veren saç analizleri oldukça değerlidir. Doping taramalarında sıklıkla testosteron türevleri saptanmaktadır. Anabolizan steroid olarak da bilinen hormonlardan bazıları, stanozolol, metandenon, metenolon ve nandrolondur. İnsan vücudu testosteron üretmektedir, ancak endojen-ekzojen ayrımı için saptanan bileşiğin yapısında ester molekülü olup olmadığına bakılmaktadır. Sentetik üretilen anabolizanlarda ester bağları bulunmaktadır. Saç analizi için altın standart GC-MS/MS cihazı olmakla birlikte, sıvı kromatografi/kütle spektrometri (LC-MS/MS) ve time of flight/mass spectrometry (TOF-MS) cihazları da sıklıkla kullanılmaktadır (Barosso ve ark., 2011).

Kintz'in postmortem vakalardan alınan saç örneklerinde ortaya çıkan eksternal kontaminasyon hakkında çalışması bulunmaktadır. Eksternal kontaminasyon yalancı

pozitif sonuç verdiğiinden kontaminasyonu minimuma indirmek adli toksikolojik analiz açısından hayati önem taşımaktadır. Eksternal kontaminasyon ter ya da çürüme sıvısı gibi vücut sıvılarıyla oluşabilmektedir. Bu sebeple analizden önce saç yıkama yapılması önerilmektedir. Bunun için, şampuan, cerrahi scrub solüsyonu, %0.1 sodyum dodesilsülfat, fosfat solüsyonları, aseton, dietil eter, metanol, etanol, diklorometan, hekzan ve pentan gibi organik solventler kullanılmaktadır. Sıklıkla bu yıkama işlemini iki kez önerilmektedir. Bu sayede kontaminasyon olasılığı minimuma inmektedir. Saç örnekleri fosfat solüsyonu ile üç kez yıkanırse ilaç konsantrasyonu 3,9 kat daha yüksek bulunabilir. Bu durum yalancı pozitifliğe neden olur. Kintz in sunduğu vakaların birinde 24 yaşında bireyin kanında MDMA 770 ng/ml saptanmış olup öyküsünde akut intoksikasyon vakası olduğu (tek doz kullanım) anlaşılmıştır. Ancak saç örneklerinde ise ortalama 0,90 ng/mg MDMA saptanmıştır. Buna karşılık kişinin madde/uyarıcı kullanım öyküsü bulunmamaktadır. Saç analizindeki MDMA düzeyi, amfetamin intoksikasyonu sırasında ortaya çıkan hipertermi ve buna sekonder gelişen ter ile saç kontamine ettiği düşünülmüştür. Bir diğer postmortem vakada, femoral kan analizinde 240 ng/mL serbest morfin saptanmıştır. Segmentar saç analizinde ise 0,56 ng/mg (0–2 cm), 0,57 ng/mg (2–4 cm) ve 0,49 ng/mg (4–6 cm) morfin bulunmuştur. Akut tek doz morfin zehirlenmesi olan bu vakada, tekrarlayan morfin kullanımı ya da klinisyen tarafından reçete edilmiş morfin etken maddesini içeren ilaç bulunmamaktadır. Bu durum daha sonrasında kişinin ölüm anındaki asfiksi durumunda ortaya çıkan ter ile saç morfin bulaştırdığı yönünde yorumlanmıştır (Kintz, 2012). Çalışmamızda kontaminasyonu önlemek için saç örnekleri ılık su ve aseton ile yıkanmış ve kurutulmuştur.

Banister ve ark. SK lerle ilgili yaptığı çalışmada birçok yeni molekül hakkında bizlere bilgi vermektedir. Bu moleküller, 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB (5F-MDMB PINACA), AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA ve analoglarıdır. Bu moleküller vücutta CB₁ & CB₂ reseptörlerine bağlanarak etkinlik gösterirler. İntoksikasyonlarında, bradikardi ve hipotermi gözlenmektedir. Bu bulgular farelerde CB₁ reseptör inverse agonisti olan “rimonabant” ile kısmen önlenbildiği görülmüştür. Aynı zaman da AMB-FUBINACA nın rabdomiyoliz yaptığı hakkında bazı yayınlar vardır. SK ler arasında en zayıf potens özelliği olan AMB-FUBINACA, Δ9-THC ye göre en az 4 kat daha potenttir. Şu an için bilinen en potent SK, 5F MDMB-

PICA olup $\Delta 9$ -THC ye göre 380 kat daha potenttir. Bizim çalışmamızda da bir postmortem burun sürüntüsü örneğimizde 5F-MDMB PICA tespit edilmiştir (Banister ve ark., 2016).

Musshoff ve ark. nın 2006 yılında idrar ve saç analizlerini karşılaştırdığı çalışması bulunmaktadır. İdrar analizi yasal metadon idame terapisinin kontrolü açısından en çok başvurulanan yöntemdir. Fakat idrar analizlerinin bazı dezavantajları bulunmaktadır. İdrar örnekleri toplandıktan sonra hemen çalışılmalı ya da derin dondurucuda saklanmalıdır. Çünkü çok hızlı bir şekilde bakteriler tarafından kontamine olabilmektedir. Ayrıca idrar örneği toplanırken bireyden gözlemlenmelidir, çünkü bireyler, başka birisinin idrarını analiz için verebilmektedir. İdrar örneklerinin analizleri sıklıkla immüno-assay yöntemiyle yapılmakta olup çoğu zaman kromatografik konfirmasyonu yapılmamaktadır. Saç analizleri ise idrar analizine kıyasla bazı avantajlara sahiptir. Örneklerin toplama aşaması idrara kıyasla daha etik ve daha az invazivdir. Saç analizi uzun dönemde bile değerlendirilebilir. Örnekler saçlı deriden köke en yakın yerden kesilir, kök belirtilir, alüminyum folyoda saklanır. İstenildiği zaman analizleri yapılabilir. İdrar analizi bize madde alımından önceki iki-üç gün hakkında bilgi verirken saç analizleri aylar hatta yıllar öncesi hakkında bilgi verir. Saç analizleri daha geniş bir pencereden bakmamızı sağlar. Saçta, morfin, 6-asetil morfin (6-AM), kodein, dihidrokodein, kokain, benzoilekgonin, $\Delta 9$ -THC, MDMA, metadon, etilen dimetil difenilpirolidin (EDDP), metilendioksietilamfetamin (MDEA), metilendioksifenil butanamin (BDB), N-metil-1-(3, 4-metilendio ksifenil)-2-butanamin (MBDB) head space-solid faz mikroekstraksiyon (HS-SPME) yöntemi ile saptanabilir. Çalışmalarında psikiyatri kliniğinden 39 erkek, 12 kadın denek katılmış olup yaşları 20-53 arasında değişmektedir. Deneklerden ortalama 12,9 cm lik saç örnekleri toplanmıştır. Çalışmada vakaların pubik kılları ile saç kılları değerlendirilmiştir. Pubik kıllar ortalama 3 cm uzunluğundadır. Opiatlar için idrar analizi sonucu %70, saç analizlerinde ise %80 oranında pozitiflik, kokain için idrar analizi sonucu %28, saç analizleri %55 oranında pozitiflik, kannabinoidler için ise idrar analizinde %45, saç analizlerinde ise %32 oranında pozitiflik saptanmıştır (Musshoff ve ark., 2006).

Lendoiro ve ark. nın maternal saç analizi hakkında çalışmalarına 209 gebe kadın katılmış olup maternal saçlarda 35 çeşit ilaç bulunmuştur. Annelerin normal kan-idrar

analizine göre %4,3 ünde bağımlılık yapan maddeler (kokain %1,4; Δ9-THC %2,9; opiat %1), %3,3 ünde ilaç (%1,9 metadon, %1,9 benzodiazepin, %0,5 antidepresanlar) tespit edilmiştir. Maternal saç analizlerinde ise %12,4 kokain, %3,8 Δ9-THC, %1 opiat, %1 ketamin ve %22,5 ilaç (metadon %3,3; benzodiazepin %11, antidepresan %9,1; zopiklon %1 ve fentanil %1,4) saptanmıştır. Neonatal yoksunluk sendromu yenidoğanların %8,1 inde saptanmış olup bu çocukların annelerinde çoğunlukla metadon pozitif analiz edildiği bulunmuştur. Gebelik sırasında sigara içen annelerin bebeklerinde intrauterin gelişme geriliği saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Lendoiro ve ark., 2013).

Drowning Index (DI), suda boğulma vakalarının kardiyak kökenli ölümleri, asfiktik ölümler ile ilaç intoksikasyonu ölümlerinin ayrımı için kullanılabilecek bir parametredir. Formülü: gram cinsinden olmak kaydıyla “Total akciğer ağırlıkları+Plevral efüzyon ağırlıkları/Dalak ağırlığı” şeklindedir. Postmortem vakalarda ölüm sebebi: suda boğulma, intoksikasyon, kardiyak kökenler ya da asfiktik ölümlerde akciğer ağırlıkları artmakta bazen plevral efüzyon görülmektedir. Bu hadiselerde orijin tayini adli tıp açısından oldukça önemlidir. Bazen orijin tayini her türlü veriye rağmen zor olabilmektedir. Bu gibi durumlar için suda boğulma vakalarını diğer ölüm sebeplerinden ayırt etme amaçlı DI belirtecinden yararlanılır. Kardiyak kökenli durumlar genellikle sol kalp yetmezliğine bağlı pulmoner ödemdir. Alveol içinde sol kalp boşluğundaki kanın akciğerde göllenmesi ile oluşur. Histopatolojik olarak alveoller içinde hemosiderin yüklü makrofajlar (kalp hatası hücreleri) gözlenmektedir. Genellikle alt ve üst solunum yollarında pembe renkli heterojen vasıfta köpükler makroskopik olarak otopsi sırasında gözlenebilir. Sol kalp yetmezliği dışında, mitral kapak yetmezliği gibi kalp patolojilerinde de gözlenebilmektedir. Asfiktik ölümlerde de akciğerlerde konjesyon olmakta ve ödem gözlenmektedir. Otopsilerde makroskopik olarak şiş-gergin görünüm, palpasyonda, matitesinde yani kıvamında sertleşme olarak belirtilir. Akciğer yüzeylerinde Tardieu ve Paltof lekeleri adı verilen peteşiyal kanamalar ya da ekmotik alanlar gözlenmektedir. Suda boğulmada ise tatlı su ya da tuzlu suda değişmek üzere, akciğerlerde intraalveoler sıvı artışı, üst/alt solunum yollarında beyaz renkli homojen vasıfta köpükler gözlenir. Bu köpükler tuzlu su ile intraalveolar sürfaktan sıvısının karışması sonucu oluşur. Tuzlu suda boğulma vakalarında ağızda da köpük gözlenir ve bu manzaraya “mantar

köpüğü” görünümü adı verilir. İlaç ya da madde intoksikasyonlarında ise mekanizma intraalveolar sıvı artışından ziyade interstisyum yani akciğer parankiminde sıvı birikimi (ödem) gözlenmektedir. Solunum yollarında genellikle gri/beyaz renkli heterojen vasıfta köpükçükler gözlenir. Zehirlenme vakalarında pulmoner ödemin interstisyumda birikmesinin sebebi, ilaç/maddeye bağlı kapiller damarlardaki permabilite artışı ile sıvının 3. boşluklara doğru birikmesi olarak açıklanmıştır. Köpüklerin homojen ya da heterojen vasıfta olması boyutlarının aynı ya da farklı olmasına göre değerlendirilir. Aynı büyüklükte çok sayıda köpük görünüyorsa homojen vasıf, irili ufaklı köpükçükler gözleniyor ise heterojen vasıfta olarak otopsi raporlarına kaydedilmektedir. Tüm bu mekanizmalar sebebi ile akciğerlerde konjesyon olur ve ağırlıkları artar. Ortalama olarak sağ akciğer (3 loblu) 450 g, sol akciğer (2 loblu) 400 g olarak kabul edilir. Bu tür vakalarda ağırlıkları 1000 gramı geçebilmektedir. Akciğerlerdeki konjesyon ile pulmoner damarlardaki artmış hidrostatik basıçtan dolayı plevral boşluklara sıvı kaçıışı da gözlenebilmekte bu duruma plevral efüzyon adı verilmektedir. Suda boğulma vakalarında kişi nefesini tutmakta, belli bir süre asfiksi oluşmaktadır. Vücut kompensasyon mekanizması olarak dalakta göllen kanın bir miktarını sistemik dolaşıma vermektedir. Bu durum parasempatik sinir sistemi aktivasyonuna (vagal stimülasyon) bağlı bradikardi, sempatik sistem alfa adranerjik aktivasyona bağlı dalak kapsülü kontraksiyonu olmaktadır. Dalak kontraksiyonu sonrası dalak içindeki kan sistemik kan dolaşımına katılmaktadır. Bu sebeple dalağın boyutu %10-%29 oranında küçülmekte ağırlığı azalmaktadır. Dalak ağırlığı, splenomegali gibi bir durum yoksa ortalama 140 g kabul edilebilir. Suda boğulma durumlarında dalak ağırlığı azalabilmektedir. Opioid intoksikasyonlarında ise suda boğulma vakalarından farklı olarak dalak ağırlığı artmaktadır. Çalışmaların ortak sonucu olarak DI cut off değeri 14,1 saptanmıştır. Yani $DI > 14,1$ ise suda boğulma açısından anlamlı kabul edilmektedir. Ellis ve ark. çalışmasında opioid intoksikasyonu için DI 5,6; multi ilaç intoksikasyonu için ortalama DI 6,2 olarak hesaplanmıştır. Aynı zaman da total akciğer ağırlıkları ile plevral efüzyon miktarlarının postmortem interval hesaplanması için kullanılabileceğinden de bahsedilmektedir. Çürüme otopsilerde ortalama olarak >36 saat sonrasında makroskopik olarak gözlenebilmektedir. Çürüme ilerledikçe akciğer ağırlıklarında azalma, plevral efüzyon miktarında ise artma olacaktır. Muhtemelen

çürüme ilerledikçe akciğerlerdeki sıvı miktarı bakteriyal aktivasyona bağlı plevral boşluğa çıkmakta ve zamanla oluşan çürüme sıvısının da bu boşlukta birikmesine bağlı olarak plevral efüzyon miktarında artış gözlenmektedir. Çalışmaların ortak sonucu ise bu verinin postmortem interval açısından ölümden sonraki ilk 2 hafta için kullanılabileceği yönündedir. Yani akciğer ağırlıklarındaki azalma miktarı ile plevral efüzyon sıvı miktarındaki artış postmortem 36 saat ile ölüm sonrasındaki ilk 2 haftaya kadar bizlere bilgi vermektedir. Bizim çalışmamızda da “Total akciğer ağırlıkları (g)/Vücut ağırlığı (g)x1000” formülünden elde ettiğimiz ortalama 0-30 arasındaki katsayıları kullanılmıştır. Tıpkı $DI > 14,1$ parametresinin suda boğulma orijinli vakaların tespiti için kullanılabildiği gibi, bizim kullandığımız formülden elde ettiğimiz > 10 üzerindeki katsayıların ilaç/madde intoksikasyonunu belirlemede önemli bir belirteç olarak kullanabileceğimizi düşünmekteyiz (Ellis ve ark., 2019; Nishitani ve ark., 2006; Sugimura ve ark., 2010; Tse ve ark., 2018).

Lyness in 2009 yılında kokainle yaptığı çalışmada Kuzey İrlanda daki kullanımı hakkında bilgi vermektedir. 1 Ocak 1999-31 Aralık 2007 arasında 18 kokain kullanımına bağlı ölüm olgusu bildirilmiştir. 2008 sonbaharında 403 milyon pound değerinde kokain güvenlik güçleri tarafından ele geçirilmiştir. Peru yerlileri tarafından “*Erythroxylon coca*” yaprakları çiğnenerek dayanıklılıklarını arttırmak istemişlerdir. Bu bitki kokain içermektedir. Kokain öfori yapar ve moodu yükseltir. Kuzey İrlanda da 15-64 yaş arasındaki popülasyonun %28 i hayatında en az bir kez illegal madde kullanmıştır. Bunlar arasında en sık sırayla, kannabis, poppers, ecstasy sonra da kokain yer almaktadır. Poppers, homoseksüel erkek toplumda anüste relaksasyon sağlamak için kullanılan amilnitrit içermektedir. Zamanla bu içeriğin içine morfin ve diğer uyarıcı maddeler de adulteran olarak eklenmiştir. 18 vakanın otopsisinde yapılan dış muayenede, vakaların %11 inde konjonktival peteşiyal tarzda kanamalar, %33 oranında fasiyal konjesyon, %28 inde iğne pikür izleri gibi non-spesifik bulgular saptanmıştır. Otopside iç muayene sırasında elde edilen bulgular: %44 vakada serebral şişkinlik, vakaların %17 sinde dilde ısırık izleri, %50 vakada ise kalp ağırlığında artma, %11 vakada koroner arter lümenlerini orta düzeyde tıkayıcı vasıfta aterom plaklarla dolu olduğu, %11 inde ise koroner arter lümenlerini ileri düzeyde tıkayıcı vasıfta aterom plaklarla dolu olduğu ve vakaların %28 inde histopatolojik incelemede miyokardiyal fibrozis saptanmıştır. Vakaların beyin ağırlığı ortalaması 1524 gramdır

(ortalama 1340-1870 g). Dildeki ısırık izleri, kasılmalar sırasında olabileceği gibi ani gelişen kardiyopulmoner arrest sırasında da oluşmuş olabileceği bildirilmiştir. Kalp ağırlığı ortalama 383 gramdır (ortalama 225-496 g). Kalp ağırlığında artma otopsi sonrası ölüm sebebi vermede oldukça önemlidir. Kalp kabaca insan ağırlığının %0,5 i ağırlığı kadardır. Ancak 400 gramın üstünde miyokardiyal hipertrofi görülür. Bu hadise hipertansiyon ve kalp yetmezliği bulgularındandır. Adli tıbbi incelemelerde kalp ağırlığı >500 gram ise kardiyovasküler sistem hastalıkları açısından oldukça anlamlı olarak değerlendirilmektedir. Vakaların %44 ünde alkol saptanmıştır (ortalama 61,6 mg/dL). Vakaların %78 inde kokain direkt olarak bulunmuş olup %94 ünün postmortem toksikolojik analizinde kokainin metaboliti olan benzoilekgonin saptanmıştır. Vakaların %28 inde amfetamin, %22 sinde opiat birlikteliği saptanmıştır. Burun sürüntü vakaların %39 undan alınmış olup tamamında kokain saptanmıştır. Kokain kullanımı ile ilişkili hastalıklar şöyledir, kardiyovasküler sistem: miyokardiyal infarktüs, aritmi, ateroskleroz, trombüs, koroner arter spazmı, miyokardiyal hipertrofi, miyokardiyal fibrozis, aort diseksiyonu; merkezi sinir sistemi için: serebral infarktüs, subaraknoid kanama, intrakraniyal hemoraji, nöbet geçirme, delirium tablosu; solunum sistemi için: burun septum perforasyonu, bronşiolitis obliterans, pulmoner ödem, pulmoner hipertansiyon; gastrointestinal sistem için: iskemik kolit; renal sistem için: rabdomiyolize sekonder akut tübüler nekroz, infarktüs, trombüs ve aterosklerozdur. Eksite delirium tablosu; hipertermi, delirium, ajitasyon, solunum arresti ve ani ölüm ile karakterizedir. Bir diğer önemli bulgu burun septum perforasyonudur. Bu tablo romatolojik vaskülit olan Wegener hastalığında da görülebileceği gibi kokainin burun yoluyla kullanımında da sıklıkla gözlenebilmektedir. Kokain katekolamin deşarjı sağlamaktadır. Bu nörohormonlardan biri de noradrenalinidir. Noradrenalinin vazokonstriktif etkinliğinden dolayı burun kılcıl damarlarında büzüşmeye sebep olur. Bu durum burun septumun beslenmesini bozarak öncelikle iskemiye sonrasında ise nekroza ve septum perforasyonuna sebep olacaktır. Son olarak kokainin baz formu “Crack” kullanımında kokain metaboliti olan anhidroekgoninin metil esteri saptanır. Kokainin yarı ömrü 0,7-1,5 saat olup metaboliti benzoilekgoninin eliminasyon yarı ömrünün 4,5 saat olduğu belirtilmiştir. Benzoilekgonin kanda 48 saate kadar saptanabilmektedir (Lyness, 2009; Stephens ve

ark., 2004; Pape. Drugs-a review. <http://www.pape-assoc.com/pdfs/DrugsReview.pdf>).

Magdalene ve ark. yeni ketamin analogları hakkındaki makalelerinde; 2-oxo-N-etil-1-fensikloheksilamin/deskloro-N-etil-ketamin (2-oxo-PCE), metoksetamin, 3-metoksi fensiklidin, 3-metoksi-etisiklidin, fensiklidin (PCP) ve ketaminin arilsikloheksilamin türevi yeni psikoaktif ilaçlar olduğundan bahsetmektedir. Bu maddeler farmakodinamik açıdan NMDA reseptör blökerleridir. Ketamin benzeri dissosiyatif anestezi ve semptomimetik etkiler yapmaktadır. 2 aylık süreç içerisinde Hong Kong da 56 kişide 2-oxo-PCE intoksikasyonu görülmüştür. Vakaların median yaşı 35 olup %69 u erkektir. 2-oxo-PCE zehirlenmesinde klinik tablo bilinç bulanıklığı, hipertansiyon, anormal davranışlar, taşikardi, ajitasyon, hipertermi, rabdomiyolizdir. 2-oxo-PCE, ketaminin deskloro-N-etil derivativesidir. Bu madde 1962 yılında kısa etkili fensiklidin benzeri anestezik madde olarak ortaya çıkmış ancak ketaminin bulunmasıyla kullanımı kaldırılmıştır. 2-oxo-PCE ketamine göre 5 kat, metoksetamine göre 3 kat daha potentir (Tang ve ark., 2018).

Yurdun ve Karşı Çeppioğlu nun insan biyolojik örneklerinde toksik metallerin içeriği hakkındaki derlemeleri bizlere biyoizlemede kullanılan insan örnek materyalleri, ağır metallerin dokulardaki dağılımları ve diğer sistemler üzerindeki etkileri hakkında bilgi verir. İdrar örnekleri akut metal intoksikasyonu hakkında bilgi vermektedir. 24 saatlik idrar toplama zorluğu ve idrarın kolay kontaminasyonu sebebiyle örnekler spot alınabilmektedir. İdrar polietilen kaplarda, triton X-100 gibi koruyucularla birlikte, -20 °C de yaklaşık üç aya kadar saklanabilmektedir. Kan günümüzde ağır metal analizi için en sık başvurulmuş örnekleme materyalidir. Kanın bileşik yapısından dolayı, ağır metaller şekilli elemanlara, proteinlere. vb. bağlanabilirler (örneğin kurşunun eritrositlere affinitesi). Saç örneklerinde metalloidler keratinin sülfür atomlarına affinite gösterirler. Ağır metaller saç örneklerinde, kan-idrar örneklerine kıyasla 10 kata kadar daha fazla bulunabilmektedir. Saç örnekleri kronik arsenik ile cıva zehirlenmelerinde ideal bir örnektir (Yurdun ve Kaslı Çeppioğlu, 2015).

Sonuç olarak adli toksikolojide, akut intoksikasyonun belirlenmesinde burun sürüntüleri oldukça önemli iken saç analizleri ise kronik maruziyeti değerlendirme açısından bir o kadar değerlidir. Saç analizleri segmenter yapıldığında bizlere madde

alımından ortalama 12 ay öncesine kadar bilgi verebilmektedir. Bu iki örnekten gelen parametreler beraberce değerlendirilip ona göre yorum yapılması daha doğrudur.

Total akciğer ağırlıklarının vücut ağırlığına göre oranları bizlere postmortem zehirlenme vakası olup olmayacağı hakkında bilgi vermektedir. Ancak suda boğulma vakaları, kalp yetmezliği gibi durumlarında da akciğer ödemi oluşacağından, yalancı pozitif intoksikasyon vakası olarak değerlendirmelere yol açabileceği unutulmamalıdır. “Total akciğer ağırlığı/vücut ağırlığıx1000” formülüne göre 10-20 arası oranlarına sahip postmortem vakalarına zehirlenme vakası şüphesi uyanmalı, bu oranın 20-30 ve üzerinde olduğu durumlarda ise bağımlılık yapan maddelerin intoksikasyonu ve suda boğulma vakaları olabilecekleri kesinlikle göz ardı edilmemelidir (Molina ve DiMaio, 2012).

SK ların günümüz Türkiye sinin en önemli toksikolojik sorunudur. Ortalama her 6 ayda bir yeni SK üretildiği göz önüne alındığında; yeni maddelerin analitik cihazlar tarafından tespit edilip kütüphanelerine sunulması önem arz etmektedir. SK ların uyuşturucu piyasasında oldukça düşük rakamlarda alıcı bulmasından dolayı her yaş grubundan insan tarafından kötüye kullanılabilir. Bizim örneklerimizde de 17-70 gibi oldukça geniş bir aralıkta yaş dağılımı gözlenmiştir. Bu durum SK larla mücadelenin ne kadar zor ve önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Postmortem bağımlılık yapan madde/uyarıcı kullanımında tekli ilaç kullanımının nadir olduğu, sıklıkla çoklu madde kullanımının olduğu unutulmamalıdır. Kimi zaman bu maddeler kardiyopulmoner sistem üzerine sinerjistik depresan etki yaratmaktadır. Bu sebeple çoklu ilaç kullanımının ölüm oranlarını artırdığı bilinmektedir. Bizim olgularımızda da SK lar diğer SK lar ile birlikte ya da diğer bağımlılık yapan madde/ilaçlarla birlikte kullanılmış olduğu görülmüştür. Örneğin bir burun sürüntüsü örneğinde SK lar 5F-MDMB PICA, FUB AMB, 5F-ADB ve doğal kannabis (Δ^9 -THC) birarada kullanıldığı, ayrıca SK larla birlikte kokain, amfetamin ve türevleri bir arada kullanıldığı gözlenmiştir.

Dünya literatürüne bakıldığında postmortem burun sürüntüsü ile ilgili oldukça az çalışma bulunmaktadır. Oysa ki burun sürüntüsü kalitatif olarak akut intoksikasyon değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Analizlerinde hemen hemen tüm bağımlılık yapan maddeler ile ilaçlar saptanabilmektedir. Çalışmamızda akut maruziyet ile kronik maruziyeti karşılaştırmak ve vaka hakkında yorum yapmak adına

burun sürüntü ve saç örnekleri karşılaştırıldı. Bu iki örneğin birlikte değerlendirilmesi postmortem vakalara bütüncül bir şekilde yaklaşım sağlamaktadır. Bulgularımızda da belirttiğimiz üzere bazı vakalarda burun sürüntüsü pozitif saptanırken saç analizi negatif olabilmektedir. Bu vakaların tek doz kullanımı sonrası öldüklerinin kabulü gerekmektedir. Bazı vakalarda ise bağımlılık yapan maddeler/ilaçlar açısından korelasyon olduğu görülmüştür. Bu durum bize bahsi geçen maddenin tekrarlanan dozlarda kullanıldığı, bağımlılığın olduğunu ve kronik maruziyet sonrası kişilerin ölmüş olabileceği hakkında bilgi vermektedir.

Adli Tıp Kurumu'nda postmortem intoksikasyon vakalarından rutin olarak burun sürüntüsü, kapalı akciğer dokusu (solventlerin analizi açısından), yağ doku, mide içeriği, kan ve idrar örnekleri alınmakta olup saç örnekleri nadiren toplanmaktadır. Burun sürüntülerinin analizleri hızlı bir şekilde yapılmaktadır. Saç analizlerinde ise bu süreç daha uzundur. Adli Tıp Kurumu'nun iş yükünden dolayı segmenter saç analizleri sıklıkla tercih edilmemekle birlikte kronik maruziyeti değerlendirme açısından oldukça büyük bir eksikliktir. Çalışmamızda ilk kez burun sürüntü örnekleri ile saç örnekleri birlikte değerlendirilmiştir. Sonuçlarımız incelendiğinde kullanılan ilaç ya da maddelerin tek sefer veya rekürren kullanımının olup olmadığının değerlendirilmesi yapılabilir. Kronik maruziyeti sağlıklı bir şekilde değerlendirebilmek adına postmortem zehirlenme şüphesi olan vakalardan skalp posterior verteksten köke en yakın şekilde saç fiberlerinin kök ile uç kısımları belirtilecek şekilde, kağıt zarfa ya da petri kaplarına konularak alınmalıdır. Bu örnekler en az iki kez dekontaminasyonu minimuma indirmek için yıkanmalı ve segmenter analiz yapılmalıdır. Bulunan madde/ilaçların saç shaftının kaçınıcı santimetresinde tespit edildiği Adli Tıp Kurumu Kimya İhtisas Dairesi'nin raporlarında açık bir şekilde belirtilmesinde fayda bulunmaktadır. Bu sayede postmortem vakaların en az bir yıllık zaman dilimini kapsayan madde maruziyet intervali görülmüş olacaktır.

8. KAYNAKLAR

Adamowicz P, Meissner E, Maslanka M. Fatal intoxication with new synthetic cannabinoids AMB-FUBINACA and EMB-FUBINACA. Clin Toxicol (Phila). 2019;57(11):1103-8

Adams AJ, Banister SD, Irizarry L, Trecki J, Schwartz M, Gerona R. "Zombie" outbreak caused by the synthetic Cannabinoid AMB-FUBINACA in New York. *N Engl J Med*. 2017;376(3):235-42

Akgür SA. Sentetik Kannabinoidler. In: Akgür SA, Coşkunol H, eds. Bağımlılık Yapan Maddeler ve Toksikolojisi. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova-İzmir; 2014, p:97-104

Al-Matrouk A, Alqallaf M, AlShemmeri A, BoJbarah H. Identification of synthetic cannabinoids that were seized, consumed, or associated with deaths in Kuwait in 2018 using GC-MS and LC-MS-MS analysis. *Forensic Sci Int*. 2019;303:109960

Arıcı A. Kafein. In: Akgür SA, Coşkunol H, eds. Bağımlılık Yapan Maddeler ve Toksikolojisi. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova-İzmir; 2014, p:25-34

Aşıcıoğlu F, Mutlu E, Belce A. The Importance of ethyl glucuronide and ethyl sulphate analysis in forensic cases. *Türkiye Klinikleri J Foren Sci Leg Med*. 2019;16(1):64-9

Banister SD, Longworth M, Kevin R, Sachdev S, Santiago M, Stuart J, Mack JB, Glass M, McGregor IS, Connor M, Kassiou M. Pharmacology of valinate and tert-leucinate synthetic Cannabinoids 5F-AMBICA, 5F-AMB, 5F-ADB, AMB-FUBINACA, MDMB-FUBINACA, MDMB-CHMICA, and their analogues. *ACS Chem Neurosci*. 2016;7(9):1241-54

Banister SD, Moir M, Stuart J, Kevin RC, Wood KE, Longworth M, Wilkinson M, Beinat A, Buchanan S, Glass M, Connor M, McGregor M, Kassiou M. Pharmacology of indole and indazole synthetic Cannabinoid designer drugs AB-FUBINACA, ADB-FUBINACA, AB-PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA, and 5F-ADBICA. *ACS Chem Neurosci*. 2015;6(9):1546-59

Barroso M, Gallardo E, Vieira DN, López-Rivadulla M, Queiroz JA. Hair: a complementary source of bioanalytical information in forensic toxicology. *Bioanalysis*. 2011;3(1):67-79

Baumgartner MR, Guglielmello R, Fanger M, Kraemer T. Analysis of drugs of abuse in hair: evaluation of the immunochemical method VMA-T vs. LC-MS/MS or GC-MS. *Forensic Sci Int*. 2012;215(1-3):56-9

Blank DL, Kidwell DA. Decontamination procedures for drugs of abuse in hair: are they sufficient?. *Forensic Sci Int*. 1995;70(1-3):13-38

Borges CR, Wilkins DG, Rollins DE. Amphetamine and N-acetylamphetamine incorporation into hair: an investigation of the potential role of drug basicity in hair color bias. *J Anal Toxicol*. 2001;25(4):221-7

Boumba VA, Di Rago M, Peka M, Drummer OH, Gerostamoulos D. The analysis of 132 novel psychoactive substances in human hair using a single step extraction by tandem LC/MS. *Forensic Sci Int*. 2017;279:192-202

Boumba VA, Ziavrou KS, Vougiouklakis T. Hair as a biological indicator of drug use, drug abuse or chronic exposure to environmental toxicants. *Int J Toxicol*. 2006;25(3):143-63

Carrier J, Diao X, Wohlfarth A, Scheidweiler K, Huestis MA. In Vitro Metabolite Profiling of ADB-FUBINACA, A New Synthetic Cannabinoid. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(5):682-691

DeBattista C. Antidepressant Agents. In: Katzung BG ed. *Basic&Clinical Pharmacology*. 14th ed. USA. McGraw Hill Education; 2018, p: 396-408

Duydu Y. Simultaneous determination of morphine, codeine and 6-monoacetylmorphine in urine by GC/MS method. *Ankara Ecz. Fak. Derg*. 1998;27(2):101-13

Efeoglu Özşeker P, Dip A, Dağlıoğlu N, Gülmen MK. Synthetic cannabinoids: A new generation marihuana. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*. 2017;21(1):34-40

Ellis LT, Opsahl M, Duff DJ, Stacy CC. Application of the drowning index to opioid & multidrug intoxication deaths: A retrospective analysis. *Acad Forensic Pathol*. 2019 9(1-2): 44-50

Gidener S. Khat ve Sentetik Katinonlar. In: Akgür SA, Coşkunol H, eds. *Bağımlılık Yapan Maddeler ve Toksikolojisi*. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova-İzmir; 2014, p:125-134

Goullé JP, Chèze M, Pépin G. Determination of endogenous levels of GHB in human hair. Are there possibilities for the identification of GHB administration through hair analysis in cases of drug-facilitated sexual assault?. *J Anal Toxicol*. 2003;27(8):574-80

Gygi SP, Joseph RE Jr, Cone EJ, Wilkins DG, Rollins DE. Incorporation of codeine and metabolites into hair. Role of pigmentation. *Drug Metab Dispos*. 1996;24(4):495-501

Hasegawa K, Wurita A, Minakata K, Gonmori K, Yamagishi I, Nozawa H, Watanabe K, Suzuki O. Identification and quantitation of 5-fluoro-ADB, one of the most dangerous synthetic cannabinoids, in the stomach contents and solid tissues of a human cadaver and in some herbal products. *Forensic Toxicol* (2015) 33:112–121)

Hess C. Schoeder CT, Pillaiyar T, Madea B, Müller CE Pharmacological evaluation of synthetic cannabinoids identified as constituents of spice. *Forensic Toxicol*. 2016; 34: 329–343

Jeanville PM, Estapé ES, Needham SR, Cole MJ. Rapid confirmation/quantitation of cocaine and benzoylecgonine in urine utilizing high performance liquid

chromatography and tandem mass spectrometry. J Am Soc Mass Spectrom. 2000;11(3):257-63)

Kadioğlu Duman M. Opioidler. In: Akgür SA, Coşkunol H, eds. Bağımlılık Yapan Maddeler ve Toksikolojisi. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova-İzmir; 2014, p: 135-56

Kalkan Ş. Benzodiaepinler. In: Akgür SA, Coşkunol H, eds. Bağımlılık Yapan Maddeler ve Toksikolojisi. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova-İzmir; 2014, p: 171-78

Kaneko S. Motor vehicle collisions caused by the 'super-strength' synthetic cannabinoids, MAM-2201, 5F-PB-22, 5F-AB-PINACA, 5F-AMB and 5F-ADB in Japan experienced from 2012 to 2014. Forensic Toxicol. 2017;35(2):244-51

Kaplan YC, Demir Ö. Amfetamin ve Benzeri Maddeler. In: Akgür SA, Coşkunol H, eds. Bağımlılık Yapan Maddeler ve Toksikolojisi. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova-İzmir; 2014, p: 105-15

Karaalp A. Kokain. In: Akgür SA, Coşkunol H, eds. Bağımlılık Yapan Maddeler ve Toksikolojisi. Ege Üniversitesi Basımevi Bornova-İzmir; 2014, p: 117-24

Kaya-Akyüzlü D, Kayaaltı Z. Kan, Saç, İdrar Ve Nefes örneklerinin bağımlılık yapan maddelerin analizinde kullanımı. Marmara Pharm J. 2015;19: 232-237

Kintz P, Villain M, Cirimele V. Chemical abuse in the elderly: evidence from hair analysis. Ther Drug Monit. 2008;30(2):207-11

Kintz P, Villain M, Cirimele V. Hair analysis for drug detection. Ther Drug Monit. 2006;28(3):442-6

Kintz P. Segmental hair analysis can demonstrate external contamination in postmortem cases. Forensic Science International. 2012;215(1-3):73-6

Kintz P. Value of hair analysis in postmortem toxicology. *Forensic Sci Int.* 2004;142(2-3):127-34

Lam RPK, Tang MHY, Leung SC, Chong YK, Tsui MSH, Mak TWL. Supraventricular tachycardia and acute confusion following ingestion of e-cigarette fluid containing AB-FUBINACA and ADB-FUBINACA: a case report with quantitative analysis of serum drug concentrations. *Clin Toxicol (Phila).* 2017;55(7):662-7

LeBeau MA, Montgomery MA, Brewer JD. The role of variations in growth rate and sample collection on interpreting results of segmental analyses of hair. *Forensic Sci Int.* 2011;210(1-3):110-6

Lendoiro E, González-Colmenero E, Concheiro-Guisán A, de Castro A, Cruz A, López-Rivadulla M, Concheiro M. Maternal hair analysis for the detection of illicit drugs, medicines, and alcohol exposure during pregnancy. *Ther Drug Monit.* 2013;35(3):296-304

Lüscher C. Drug of Abuse. In: Katzung BG ed. *Basic&Clinical Pharmacology*. 14th ed. USA. McGraw Hill Education; 2018, p: 575-89

Lyness JR. Cocaine: recent trends in Northern Ireland. *Ulster Med J.* 2009;78(2):94-8
Mogler L, Franz F, Rentsch D, Angerer V, Weinfurter G, Longworth M, Banister SD, Kassiou M, Moosmann B, Auwärter V. Detection of the recently emerged synthetic cannabinoid 5F-MDMB-PICA in 'legal high' products and human urine samples. *Drug Test Anal.* 2018;10(1):196-205

Molina DK, DiMaio VJ. Normal organ weights in men: part II-the brain, lungs, liver, spleen, and kidneys. *Am J Forensic Med Pathol.* 2012;33(4):368-72

Musshoff F, Driever F, Lachenmeier K, Lachenmeier DW, Banger M, Madea B. Results of hair analyses for drugs of abuse and comparison with self-reports and urine tests. *Forensic Sci Int*. 2006;156(2-3):118-23

Mutlu E, Aşıcıoğlu F. A Synthetic Cathinone -Alpha- pyrrolidinovalerophenone: Flakka. *Turkiye Klinikleri J Foren Sci Leg Med*. 2018;15(2):93-104

Mutlu E, Aşıcıoğlu F. Incorporation of drug and substances in hair. *Turkiye Klinikleri J Foren Sci Leg Med* 2018;15(1):29-38

Nishitani Y, Fujii K, Okazaki S, Imabayashi K, Matsumoto H. Weight ratio of the lungs and pleural effusion to the spleen in the diagnosis of drowning. *Leg Med (Tokyo)*. 2006;8(1):22-7

Pacher P, Steffens S, Hasko G, Schindler TH, Kunos G. Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(3):151-66

Pragst F, Balikova MA. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clin Chim Acta*. 2006;370(1-2):17-49

Rang HP, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang&Dale Pharmacology. 8th ed. China: Elsevier Churchill Livingstone; 2016, p: 231-6

Rollins DE, Wilkins DG, Krueger GG. Codeine disposition in human hair after single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;50(5):391-7

Saito K, Saito R, Kikuchi Y, Iwasaki Y, Ito R, Nakazawa H. Analysis of Drugs of Abuse in Biological Specimens. *J Health Sci*. 2011;57(6):472-87

TUBİM 2016. Sentetik kannabinoidler. Uyuşturucu ile Mücadele Daire Başkanlığı. ISBN: 978-605-149-735-8. Bakanlık Gen. Yayın No:770. EGM Yay. Katalog No:649. UMDB Yayın No: 1. Ankara

Shanks KG, Clark W, Behonick G. Death Associated With the Use of the Synthetic Cannabinoid ADB-FUBINACA. *J Anal Toxicol.* 2016;40(3):236-9

Stephens BG, Jentzen JM, Karch S, Mash DC, Wetli CV. Criteria for the interpretation of cocaine levels in human biological samples and their relation to the cause of death. *Am J Forensic Med Pathol.* 2004;25(1):1-10

Sugimura T, Kashiwagi M, Matsusue A, Hara K, Kageura M, Kubo S. Application of the drowning index to actual drowning cases. *Leg Med (Tokyo).* 2010;12(2):68-72

Tang MHY, Chong YK, Chan CY, Ching CK, Lai CK, Li YK, Mak TWL. Cluster of acute poisonings associated with an emerging ketamine analogue, 2-oxo-PCE. *Forensic Sci Int.* 2018;290:238-43

Trevor AJ. The Alcohols. In: Katzung BG ed. *Basic&Clinical Pharmacology.* 14th ed. USA. McGraw Hill Education; 2018, p: 396-408

Truver MT, Watanabe S, Åstrand A, Vikingsson S, Green H, Swortwood MJ, Kronstrand R. 5F-MDMB-PICA metabolite identification and cannabinoid receptor activity. *Drug Test Anal.* 2019;1-9

Tse R, Garland J, Kesha K, Morrow P, Lam L, Elstub H, Cala A, Spark A, Palmiere C, Stables S. The potential diagnostic accuracy of autopsy lung weights, lung-heart ratio, and lung-body ratio in drowning deaths. *Am J Forensic Med Pathol.* 2018;39(3):223-8

Usui K, Fujita Y, Kamijo Y, Kokaji T, Funayama M. Identification of 5F-Fluoro ADB in human whole blood in four death cases. *J Anal Toxicol.* 2018; 42: e21-e25

Wang X, Johansen SS, Nielsen MKK, Linnet K. Hair analysis in toxicological investigation of drug-facilitated crimes in Denmark over a 8-year period. *Forensic Sci Int.* 2018;285:e1-e12

WHO, Critical Review Report: 5F-MDMB-PICA Expert Committee on Drug Dependence Forty-second Meeting 2019

WHO. 5F-ADB Critical Review Report Agenda Item 4.2. Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting Geneva, 2017

WHO. Critical Review Report: ADB-FUBINACA. Expert Committee on Drug Dependence Forty-first Meeting Geneva, 2018

WHO. Critical Review Report: FUB-AMB (MMB-FUBINACA, AMB-FUBINACA). Expert Committee on Drug Dependence Forty-first Meeting Geneva, 2018

Yeter O, Erol Öztürk Y. Detection and quantification of 5F-ADB and its methyl ester hydrolysis metabolite in fatal intoxication cases by liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Forensic Sci Int.* 2019;302:109866)

Yurdun T, Karşı Çeppioğlu S. Toxic Metals Content in Human Biological Samples. *Türkiye Klinikleri J Foren Med-Special Topics.* 2015;1(3):48-57

T.C.
ADALET BAKANLIğI
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı

Sayı : 21589509/ 2019/143
Konu : Bilimsel Çalışma

05/03/2019

Sayın, Dr. Erkin KIRKPINAR

“Postmortem Nazal Sürüntü ve Saç Örneklerinde Bağımlılık Yapan Maddelerin Tespiti ve Korelasyonları” isimli tez öneriniz, 05/03/2019 tarihli Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş ve kabul edilmiştir.

Bilginize rica ederim.



**10th INTERNATIONAL CONGRESS OF THE
TURKISH SOCIETY OF TOXICOLOGY**
October 16-19, 2019, Lykia World Hotel, Belek, Antalya-TURKEY

This is to certify that

Erkin Kırkpınar

has presented the oral presentation entitled

**"Analysis and correlation of addictive substances at postmortem nasal swabs and hair
samples"**

at the **10th International Congress of the Turkish Society of Toxicology** held
between the dates of 16-19 October 2019 in Antalya, Turkey

Prof. Dr. Nursen Başaran
President of the Turkish Society of Toxicology

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı		Soyadı	
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu		Tel	
E-mail			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans		

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1		
2		
3		

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*

Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEF L CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi