

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

**ALKOL ETKİSİ ALTINDA ARAÇ KULLANIMINDAN DOLAYI
EHLİYETİ ALINAN SÜRÜCÜLERİN SAÇ ÖRNEKLERİNDE
ETANOL BELİRTEÇLERİNİN (ETİL GLUKURONİT (EtG), ETİL
SÜLFAT (EtS)) BELİRLENMESİ**

Fehiman EFEOĞLU

ADLİ BİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI
Doç.Dr. Nebile DAĞLIOĞLU

ADANA – 2020

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

**ALKOL ETKİSİ ALTINDA ARAÇ KULLANIMINDAN DOLAYI
EHLİYETİ ALINAN SÜRÜCÜLERİN SAÇ ÖRNEKLERİNDE
ETANOL BELİRTEÇLERİNİN (ETİL GLUKURONİT (EtG), ETİL
SÜLFAT (EtS)) BELİRLENMESİ**

Fehiman EFEOĞLU

ADLİ BİLİMLER
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMANI
Doç.Dr. Nebile DAĞLIOĞLU

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından TYL-2018-10657
Nolu proje ile desteklenmiştir.

ADANA – 2020

KABUL VE ONAY

Adli Bilimler Anabilim Dalı

Tezli Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan

“Alkol Etkisi Altında Araç Kullanımından Dolayı Ehliyeti Alınan Sürücülerin Saç Örneklerinde Etanol Belirteçlerinin (Etil Glukuronit (ETG), Etil Sülfat (ETS)) Belirlenmesi”
adlı çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 12 / 02 / 2020

TEZ SINAV JÜRİSİ

Doç. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU
Çukurova Üniversitesi
Başkan

Prof. Dr. Karsu BÜYÜKAFŞAR
Mersin Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. M. Ata SEÇİLMİŞ
Çukurova Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 12 / 02 / 2020 tarih ve
edilmiştir.

4 / 2

sayılı kararı ile kabul

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

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI
ETİK BEYANI

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

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 12/02/2020

Fehiman EFEOĞLU

Kayıtlı olunan Program : Adli Bilimler
Tezin Konusu : Alkol Etkisi Altında Araç Kullanımından Dolayı Ehliyeti Alınan Sürücülerin Saç Örneklerinde Etanol Belirteçlerinin (Etil Glukuronit (EtG), Etil Sülfat (EtS)) Belirlenmesi
Tezin Türü : Yüksek Lisans : ☒ Doktora: ☐

Danışmanın Adı-Soyadı : Doç. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU

Danışmanın İletişim Bilgileri

Telefon : 0322 338 34 29

E-Posta : nebiled@hotmail.com

Öğrencinin İletişim Bilgileri

Telefon : 0542 742 98 98

E-Posta : fhmnefe@hotmail.com

Adresi : Gürselpaşa Mah. 75492 Sok. Prestige Residence B Blok
Kat:11 Daire:22 Seyhan/ADANA

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans ders ve tez döneminde bilgi ve deneyimi ile bana destek olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU'na,

Tez çalışmamın deneysel aşamasında laboravuarda bana rehberlik eden Dr. Öğr. Gör. Pınar EFEOĞLU ÖZŞEKER'e ve Arş. Gör. İsmail Ethem GÖREN'e, yardımlarını benden esirgemeyen arkadaşım Fadime EROL'e,

Yüksek Lisans süresince bana emeği geçen Ç.Ü Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri ve İdari Personeline,

Eğitimimin her aşamasında maddi ve manevi destek sağlayan, beni büyük bir ilgi ve sevgiyle bugünlere getiren sevgili annem Gülay EFEOĞLU ve sevgili babam Yusuf EFEOĞLU'na, sevgili kardeşlerim Cihan EFEOĞLU ve Nihan EFEOĞLU'na,

TYL-2018-10657 nolu proje Yüksek Lisans Tez Araştırma Fonuyla tezin gerçekleştirilmesine maddi katkı sağlayan Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine,

Teşekkür ederim.

Kimyager Fehiman EFEOĞLU

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
ETİK BEYANI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	viii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tarihçe	4
2.2. Etil Alkol Tanımı ve Genel Özellikleri	5
2.2.1. Alkollü İçecekler	7
2.2.2. Etil Alkolün Absorbsiyonu, Dağılımı ve Eliminasyonu.....	8
2.2.3. Etil Alkol Metabolizması.....	9
2.2.4. Alkol Metabolizmasının Oksidatif Yolakları	10
2.2.5. Alkol Metabolizmasının Non-Oksidatif Yolakları	12
2.2.6. Etanol Biyobelirteçleri.....	12
2.2.6.1. İndirekt Biyobelirteçler	13
2.2.6.2. Direkt Biyobelirteçler.....	17
2.2.7. Alkol Metabolizmasını Etkileyen Faktörler	19
2.2.8. Alkol İntoksikasyonu.....	20
2.2.9. Alkolün Etkileri	20
2.3. Alkol Düzeyi Tespiti	22
2.3.1. Canlılarda Alkol Düzeyi Tespiti	22

2.3.1.1. Solunum Havasında Alkol Tespiti.....	22
2.3.1.2. Kan ve Diğer Vücut Sıvılarında Alkol Tespiti	23
2.3.2. Postmortem Alkol Düzeyi Tespiti	24
2.4. Saçta EtG	24
2.5. Saç Analizleri	25
2.5.1. Saçın Yapısı.....	26
2.5.2. Kılın Büyümesi.....	27
2.5.3. Saç Toplama ve Saklama İşlemi.....	28
2.6. Yasal Düzenlemeler.....	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	32
4. BULGULAR.....	36
4.1. Seçimlilik.....	37
4.2. Doğrusallık.....	38
4.3. Geri Kazanım.....	39
4.4. Belirtme Alt Sınırı (LOD) ve Tayin Alt Sınırı (LOQ).....	39
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER.....	59
ÖZGEÇMİŞ	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Türkiye İstatistik Kurumu Karayolu Trafik Kaza İstatistikleri	1
Şekil 2. Çeşitli İçecekler Ve Adları	8
Şekil 3. Etil Alkolün Oksidasyon Basamağı.....	10
Şekil 4. İnsan Vücudunda Bulunan Farklı Transferrin İzofomlarının Gösterimi.....	13
Şekil 5. Aspartat Veya Alanin Ve Aspartat Aminotransferaz (Üst) Veya Alanin Aminotransferaz (Alt) Tarafından Katalize Edilen A-Ketoglutarat Arasındaki Tipik Reaksiyon.	16
Şekil 6. Etil Glukuronit'in Kimyasal Yapısı	18
Şekil 7. Etil Sülfat'ın Kimyasal Yapısı	18
Şekil 8. Yağ Asiti Etil Esteri'nin Kimyasal Yapısı	18
Şekil 9. Alkolmetre	22
Şekil 10. Saçın Yapısı.....	26
Şekil 11. Kılın Yapısı.....	27
Şekil 12. Saç Büyüme Döngüsü	28
Şekil 13. Vertex Bölgesinden Saç Örneklerinin Toplanması	29
Şekil 14. Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) Cihazı.....	33
Şekil 15. Etil Sülfat Kromatogramı	37
Şekil 16. Etil Glukuronit Kromatogramı	38
Şekil 17. Etil Glukuronitn Kalibrasyon Eğrisi.....	38
Şekil 18. Etil Sülfatın Kalibrasyon Eğrisi.....	39

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Çeşitli İçeceklerin Alkol Oranları.....	7
Çizelge 2. WHO Tarafından Tanımlanan İçki Alışkanlıkları.....	8
Çizelge 3. Farklı Kan Alkol Konsantrasyonlarının Fizyolojik Etkileri	21
Çizelge 4. Alkol Kullanım Süresi	36
Çizelge 5. Alkol Kullanım Sıklığı	37
Çizelge 6. EtG Alkol Konsantrasyonu.....	37

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADH	Alkol dehidrogenaz
ALDH	Aldehit dehidrogenaz
ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
CDT	Karbohidratı eksik transferrin
EtG	Etil Glukuronit
EtS	Etil Sülfat
FAEE	Yağ Asidi Etil Esteri
GGT	Gama Glutamil Transferaz
LC-MS/MS	Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektrometresi
LOD	Belirlenebilirlik Sınırı
LOQ	Miktar Olarak Belirlenebilirlik Sınırı
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
SoHT	Society of Hair Testing
WHO	World Health Organization
ABV	Kandaki Alkol Hacmi
mL	Mililitre
BAC	Kandaki Alkol Konsantrasyonu

ÖZET

Alkol Etkisi Altında Araç Kullanımından Dolayı Ehliyeti Alınan Sürücülerin Saç Örneklerinde Etanol Belirteçlerinin (Etil Glukuronit (EtG), Etil Sülfat (EtS)) Belirlenmesi

Ülkemizde alkol kullanımı nedeniyle yasal işlemlere tabi tutulan olgu sayısı azımsanamayacak ölçüde yüksektir. Özellikle trafiğe çıkan sürücülerde alkol nedeniyle ehliyeti iptal olmuş ve ehliyetini geri almak için başvuran kişilerin alkol kullanmadıklarının ilgili kurumlarca yapılan analiz sonuçlarıyla gösterilmesi zorunludur. Bu bağlamda uygulanan yaklaşımlar psikoteknik değerlendirme ve kan alkol düzeyi ölçümüdür. Ancak bu değerlendirmeler yalnızca akut yani yeni alkol alımına ait bilgi verirken uzun döneme yönelik kronik kullanımı gösterememektedir. Bu nedenle ülkemizde ehliyet geri alınması sürecinde kişilerin alkol kullanıp kullanmadıklarının belirlenmesi için kişilerin saç örneklerinde alkol minör metabolitlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Benzer olarak alkol kullanım bozukluğu olan kişilerin tanı ve tedavisinde ve alkol ile ilgili medikolegal durumlarla karşılaşan kişilerin durumlarının takibinde alkol biyomarkırlarının bilinmesi ve bu kişilerin bu bilgilerle birlikte değerlendirilmesi büyük bir önem arz etmektedir.

Adli Bilimlerde etanol alımının tespiti önemli bir konudur. Trafik kazaları başta olmak üzere, cinsel suçlar, intihar ve cinayet gibi adli olaylarda etanol alımının gösterilmesi büyük önem taşımaktadır. Ancak etanol alındıktan kısa bir süre sonra kan ve diğer vücut sıvılarındaki konsantrasyonu tespit edilemeyecek düzeye inmektedir. Bu durum Adli Bilimlerde sorunlara neden olmaktadır. Tüm bu nedenlerden etanol alımının tespit edilmesinde sadece vücut sıvılarında etanol tespit etmek yetersiz kalmaktadır. Bu yüzden etanol tespitinin yanı sıra etanol metabolitlerine de bakmak gerekmektedir. Kronik ve yoğun etil alkol alımının gösterilmesinde indirekt metabolitlerin (ALT, AST, GGT, MCV, CDT) tespit edilmesi esasına dayanan yöntemin bazı sınırlamaları vardır. Bu yöntem yeterince duyarlı ve özgül değildir. Etil alkol biyobelirteçleri -etil glukuronit, etil sülfat ve Yağ Asiti Etil Esterleri- ise duyarlılıkları ve özgüllükleri yüksek olduğundan son yıllarda alkol alımının tespitinde kullanılması yaygınlaşmıştır. Bunların içinden ise Etil Glukuronit (EtG) ve Etil Sülfat (EtS) kararlılıkları ve özgüllüklerinin yanı sıra sınırlamalarının az oluşu nedeniyle daha çok tercih edilmektedir.

Avrupa birliği ülkelerinin birçoğunda trafikte saçta etil glukuronid ve etil sülfat analizleri zorunlu ve geçerli olarak kabul edilmiş ve eşik değerleri yasal düzenlemeler kapsamına alınmıştır. Bu yasal düzenlemelerin ülkemizde de uyarlanması ve uygulanması için yapacağımız bu çalışma önemli bir hizmet sağlayacaktır.

Bu çalışma ile alkol etkisi altında araç kullanımından dolayı ehliyeti alınan kişilerin saç örneklerinde etanolün minör metabolitlerinden Etil Glukuronit (EtG), Etil Sülfat (EtS) tespit edilecektir. Bu kişilerin ehliyeti geri alma sürecinde alkol kullanmaya devam etmelerinin önüne geçilmesi amaçlanmıştır. Saçtaki Etil Glukuronit (EtG), Etil Sülfat (EtS) konsantrasyonlarına bakılarak kronik alkol kullanıcısı olup olmadıkları tespit edilebilecektir.

Anahtar Sözcükler: Etil Alkol, Etil Glukuronit, Etil Sülfat, Saç, Sürücü Belgesi



ABSTRACT

Determination of Ethanol Markers (Ethyl Glucuronide (EtG), Ethyl Sulfate (EtS)) in Hair Specimens of Drivers Taken Driving License Under the Effect of Alcohol

The number of cases subject to legal procedures due to alcohol use in our country is considerably high. Particularly in drivers who are trafficked, the driver's license is canceled due to alcohol and it is obligatory to show the results of the analysis done by the relevant institutions that the persons who apply to get their driver's license do not use alcohol. Approaches applied in this context are psycho-technical evaluation and measurement of blood alcohol level. However, these assessments do not show chronic (long-term) use only when acute information is given. For this reason, the analysis of these minor metabolites in the process of withdrawal of licenses in our country is not done on the hair, so these analyzes can not serve for the purpose of full implementation. Knowing alcohol biomarkers is helpful for diagnose and rehabilitation for the people who have alcohol using problems and also for the observation of people who has medicolegal issues because of the alcohol usage.

Identification of the drinking ethyl alcohol is an important issue in forensic sciences. Also, demonstrating the use of alcohol in forensic cases like traffic accidents, sex crimes, suicides and assassinations is crucial. But after a while drinking ethyl alcohol, the concentration of ethyl alcohol decreases until indeterminable levels in blood and other body fluids. This causes various problems in forensic sciences so identification of using ethyl alcohol just in body fluids is not an adequate method. Thus, ethanol metabolites should be analyzed together with ethanol determining methods. Indirect metabolite determiner method (ALT, AST, GGT, MCV, CDT) has some limits for showing the chronic and intense using of alcohol. This is not an specific and sensitive method. In recent years, Ethyl alcohol minor metabolites -Ethyl glucuronide, ethyl sulfate, fatty acid ethyl esters- have been used to determine using of alcohol because of their sensitivity and specificity. However, Ethyl glucuronide, ethyl sulfate have commonly used compared to other metabolites since they are more sensitive and specific and also have less limits.

In most European Union countries, trafficking in ethyl glucuronide and ethyl sulfate analyzes has been considered mandatory and valid, and threshold values have been included in the legal regulations. This work we will do for the adaptation and implementation of these legal regulations in our country will

provide an important service.

Thanks to this study Ethyl Glucuronide (EtG), Ethyl Sulfate (EtS), which is one of the minor metabolites of ethanol, will be detected in the hair samples of the people whose driving license has been taken due to the use of vehicles under alcohol weft. It is aimed to prevent these people from continuing to use alcohol during the withdrawal of the license. By looking at the Ethyl Glucuronide (EtG) and Ethyl Sulfate (EtS) concentrations in the hair, it can be determined whether they are chronic alcohol users.

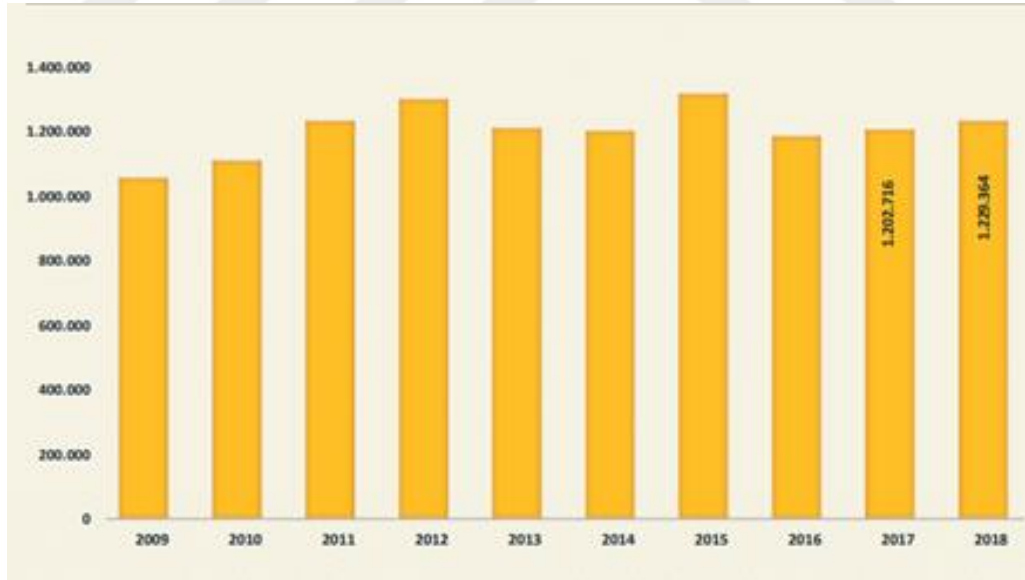
Key Words: Ethyl Alcohol, Ethyl Glucuronide, Ethyl Sulfate, Hair, Driver's Licence



1. GİRİŞ

Alkol etkisi altında araç kullanmanın trafik kazalarına davetiye çıkardığı yadsınamaz bir gerçektir¹. Trafik kazalarının yanısıra aşırı alkol kullanımı, iş kazaları, saldırgan davranış tutumu, aile içi şiddet, akut zehirlenme gibi adli vakalara neden olabilmektedir².

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre, 2012 yılına kadar trafik kazalarında her yıl bir artış görülürken, 2013 ve 2014 yıllarında azalma yaşanmıştır. 2015 yılında yeniden artmıştır. Ancak, bundan sonra yeniden azalma eğilimine geçmiş ve 2015 yılında toplam trafik kazası sayısı 1.313.359 iken 2018 yılında % 6,39 azalarak 1.229.364 olarak gerçekleşmiştir³.



Şekil 1. Türkiye İstatistik Kurumu Karayolu Trafik Kaza İstatistikleri

Buna rağmen birçok ülkede alkol sosyal hayatın bir parçası olarak sayılmakta ve bireyin kanındaki alkol düzeyi belli bir miktarı aşmadığı sürece trafikte seyrine izin

verilmektedir. Son zamanlarda Macaristan, Ermenistan ve Çek Cumhuriyeti gibi bazı ülkelerde trafikteki sürücüye alkol kullanımı açısından sıfır tolerans gösterilmektedir^{4,5}. Araç kullanımında izin verilen maksimum kan alkol düzeyi ülkeden ülkeye değişmekte olup, bu düzey 20 mg/dL ile 100 mg/dL arasındadır^{6,7}.

Ülkemizde bu düzey Karayolları Trafik Yönetmeliği'nin 97. maddesinde düzenlenmiş olup, taksi, dolmuş otomobil, minibüs, otobüs, kamyon, çekici gibi araçlarla kamu hizmeti, yük ve yolcu taşınması yapan sürücüler ile resmi araç sürücülerini hariç olmak üzere 0,50 promil (50 mg/dL) dir⁸.

Etil alkol, suda çözünbilme ve sıvı olma özelliği sayesinde kan ve idrar gibi vücut sıvılarında tespit edilebilmektedir. Vücutta absorpsiyon hızının yüksek olması ve metabolizma hızının kişiden kişiye değişiklik göstermesi nedeniyle sadece kanda etil alkol varlığının gösterilmesinin yanı sıra, solunum havası, vitröz humor, tükürük, çeşitli doku ve sıvılarda etil alkol analizi yapılabilir. Kronik ve yoğun etil alkol kullanımının gösterilmesinde indirekt biyobelirteçlerin (ALT, AST, GGT, MCV, CDT) tespit edilmesi esasına dayanan yöntemin bazı sınırlamaları vardır. Bu yöntem yeterince duyarlı ve özgül değildir. Etil alkol direkt biyobelirteçleri; etil glukuronit (EtG), etil sülfat (EtS) yağ asiti etil esterleri (FAEE) ise duyarlılıkları ve özgüllükleri yüksek olduğundan son yıllarda alkol alımının tespitinde kullanılması yaygınlaşmıştır. Bunların içinden Etil Glukuronit (EtG) ve Etil Sülfat (EtS) ise kararlılıkları ve özgüllüklerinin yanı sıra kişinin kronik alkol tüketimi hakkında bilgi vermesi ve kan, idrar, saç gibi biyolojik örneklerde tespit edilebilmesi gibi kısıtlamalarının az oluşu nedeniyle daha çok tercih edilmektedir.

Kullanılan maddenin türüne, dozuna, kullanılış şekline ve metabolik yoluna bağlı olarak, bu maddelerin kan ve idrardaki düzeyleri kullanıldıktan sonraki birkaç gün içinde mümkün olabilmektedir. Halbuki kullanılan maddelerin çoğu metabolize olduktan sonra metabolitleri halinde vücut kıllarına (saç, sakal, pubik kılları vb.) yerleşebilmekte ve kıl yapısında bozunmadan kalabilmektedir. Kılın kolay elde edilebilmesi, gerektiğinde yeniden temini, saklama ve nakil kolaylığı, noninvaziv bir yöntem olması ve kişinin madde kullanım geçmişi (günlerden aylara hatta yıllara kadar) ile ilgili bilgi vermesi kan ve idrar analizlerine göre üstünlük sağlamıştır⁹.

Gerek tıbbi uygulamalardaki önemi ve gerekse hukuki düzenlemeler nedeniyle, kişilerin alkol kullanıp kullanmadığı adli bilimlerde sıkça karşılaşılan sorunlardan

birisidir. Sa analizleri son yıllarda daha fazla ilgi çekmesiyle birlikte adli toksikolojide madde tespiti için kan ve idrardan sonra en önemli biyolojik matriks haline gelmiştir. Bunun en temel nedeni saçın kullanılan maddeleri uzun bir süre yapısında tutabilmesi ve bu analizleri sınırlayabilen temel faktörlerin sadece saçın boyu olduğu gerçeğidir. Bu sayede olgularda; haftalar, aylar hatta yıllara kadar kullanılan maddelerin saptanabilmesi mmkndr¹⁰.

Türk Ceza Kanunu'nda alkol etkisi altında araç kullanımı ve yaptırımları ile ilgili birçok düzenleme mevcuttur. Türkiye'de trafikte yasal kan alkol düzeyi 50 mg/dl yani 0.5 promil'dir. Bu değerin üzerinde alkol tespit edilen sürücüler; 2918 Sayılı Karayolları Trafik Kanunu'nun 48/5 maddesi gereğince para cezası ile cezalandırılır, aracı trafikten men edilir ve sürücü belgesi 6 ay süreyle Trafik Polisince geri alınır. Aynı sürücü bu suçu yeniden işlerse; yine Kanun'un ilgili maddesi gereğince para cezası ile cezalandırılır, aracı trafikten men edilir ve sürücü belgesi 2 yıl süreyle Trafik Polisi'nce geri alınır. Sürücü nc kez alkollü olarak araç kullanırken tespit edilirse, kanunun ilgili maddesinde belirtildiği şekilde para cezası ile cezalandırılır, aracı trafikten men edilir ve sürücü belgesi 5 yıl süreyle Trafik Polisi'nce geri alınır. Ayrıca 6 aydan az olmamak üzere hafif hapis cezası uygulanır. 5 yıl süreyle geri alınan sürücü belgesi sahipleri, 5. yılın sonunda, psiko-teknik değerlendirme ve psikiyatri muayenesi sonrasında durumu uygun olanlara belgeleri iade edilir¹¹.

Bu tez çalışmasının amacı alkol etkisi altında araç kullanarak trafik kurallarını ihlal eden ve bu nedenle sürücü belgeleri geri alınan ve bundan dolayı "Sürücü Davranışları Geliştirme Eğitimi Merkezinde" eğitime tabi tutulan sürücülerin eğitim sürecinde alınan sa örneklerinde güvenilir etanol belirteçleri olarak etil glukuronit ve etil sülfatın miktarsal analiziyle kronik alkol kullanıcısı olup olmadıklarını belirlemektir. Avrupa birliği ülkelerinin birçoğunda trafikte alkollü sürücülerden alınan sa örneklerinde etil glukuronit ve etil sülfat analizleri zorunlu ve geçerli olarak kabul edilmiş ve eşik değerleri yasal düzenlemeler kapsamına alınmıştır. Bu yasal düzenlemelerin ülkemizde de yapılması ve uygulanması için yapacağımız tez çalışması bilimsel bir kaynak olarak önemli bir hizmet sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Alkol kelimesi Arapça'da bir şeyin özü, aslı anlamındaki "el küül (al kihl, el kuhl)" sözcüğünden gelmektedir¹²⁻¹⁴. Dilimizde eskiden beri alkol karşılığı olarak kullanılan "ispirto" sözcüğü ise, Latince kökenli olup; ruh, soluk, yaşamın özü, yürekli, güçlü anlamlarını içeren "spiriitus"dan gelmiştir. Spiriitus sözcüğünden türetilen "spirit" batı dillerinde alkol dahil birçok anlamda kullanılır.

Alkollü içeceklerin kullanımına ilişkin ilk tarihsel kanıtlar M.Ö. 10.000 yılına kadar uzanmaktadır. Yapılan arkeolojik çalışmalarda taş devrine ait bira testilerinin bulunması bu durumun göstergesidir. Mısırlılar alkollü içecekleri (bira ve şarap) keyif için, dini ritüeller için medikal amaçla ve beslenme için kullanmışlardır. Çin'de alkol tüketim tarihi M.Ö. 5000'e kadar uzanmaktadır. O dönemde alkol başlıca pirinç, bal ve meyvelerden üretilmektedir. M.Ö. 1116 yılında bir Çin İmparatoru alkol kullanımında ölçülü olmanın bir anahtar olduğunu ve alkolün cennetten gelen bir ilaç olduğunu belirten bir ferman yayınladı. Antik Hindistan'da alkollü içecekler "Sura" adıyla anılıyor ve bütün tanrı ve tanrıçaların kralı olan Indra'nın gözde içeceği olduğu belirtiliyor. M.Ö. 3000-2000 yılları arasında alkollü içeceklerin kullanımına dair de çeşitli kanıtlar bulunmaktadır ve antik Ayurvedik tıbbında alkolün ölçülü kullanıldığında bir ilaç olduğu fakat aşırı kullanıldığında ise zehir olduğu belirtiliyor. Bira M.Ö. 2700'lerde Babillerde de kullanılmıştır. Antik Yunanistan'da M.Ö. 1700'lerde şarap yapımı yaygın görülmektedir. Hipokrat sarhoşluk derecesine gelinmemesi halinde şarabın çok sayıda medikal yönünün bulunduğunu belirtmiştir¹⁵.

Milattan önce Hamurabi kanunlarında alkol ticareti anlatılmıştır. Alkol kullanımı ilk çağlardan beri kimi zaman kabul görmüş, kimi zaman yasaklanmıştır. Bazı dinlerde kullanımı yasaklandığı halde, bazı dinlerde yasak getirilmemiş hatta dinsel törenlerde kullanılmıştır. Eski Yunanlılarda 'Dionysos' veya Romalılarda 'Bakkhos' içki tanrıları olarak bilinir ve adlarına düzenlenen törenlerde içki içilirmiş. Aynı çağlarda alkol kullanımını kanunlarla yasaklayan kültürler de vardır. Örneğin, Atina'da rahatlıkla

kullanılıp Dionysos adına şölenler düzenlenirken, Isparta'da Solon'un koymuş olduğu kanunlarla yasaklanmış, sarhoşlar sokakta teşhir edilmiş, alkollü iken suç işleyenler idam cezasına çarptırılmıştır. Bu tepkiler zaman zaman birçok toplumda görülmüştür¹⁶.

Alkol ve alkol kullanımının tarihi çok eski dönemlerine kadar dayanmaktadır. Anadolu, Mezopotamya, Mısır ve diğer Akdeniz bölgelerinde yaşamış ulusların alkol kullandıkları tarihsel kayıtlara geçmiştir. Eski Mısır, Yunan, Roma tarihçilerinin alkollü içkilerden söz ettikleri bildirilmektedir¹². Dünyanın varoluşunu anlatan insanlık tarihinin ortak Nuh efsanesinde; tufan sırasında Nuh'un gemisinde bulunan üzümün önce üzüm suyuna sonra şıraya ve şaraba dönüştüğü, tufandan sonra gemide bulunan insanların şarap içerek karaya ayak bastığı ve şarabı dünyaya yaydığı belirtilmiştir¹⁷.

Hipokrat'ın, suyla karıştırılmış şarabın baş ağrısına, sindirim bozukluklarına, siyatik ağrılarına ve daha pek çok hastalığa karşı kullanılmasını önerdiği, Plutark'ın, şarabı içkilerin en faydalısı, ilaçların en tatlısı ve yemeklerin en lezizi olarak tanımladığı, Julius Sezar'ın, sefere çıktığında askerlerinin bağırsak enfeksiyonundan korunmaları için her gün bir miktar şarap içmelerini emrettiği bildirilmiştir¹⁸.

1769 yılında, Fransa'da Nicolas-Joseph Cugnot buhar gücüyle çalışan aracın testi sırasında bir duvara çarpmış olup; yaşanan bu kaza, tarihteki ilk otomobil kazası olarak kabul edilmektedir¹⁹. 1897'de meydana gelen trafik kazasında, bir taksi şoförü olan George Smith, bir binaya çarparak aracına hasar vermiş ve bu tarihte alkol etkisinde araç kullanımı ile ilişkili ilk kaza olarak yer almıştır²⁰.

2.2. Etil Alkol Tanımı ve Genel Özellikleri

Alkol, kimyada fonksiyonel hidroksil grubu karbon atomuna bağlı olan organik bileşiklere verilen genel bir isimdir. Ancak alkol denildiğinde aklımıza genellikle sanayi alanında da çözücü olarak kullanılan etil alkol ve metil alkol gelmektedir. Birçok endüstriyel ürün üretimlerinde ana hammadde veya yardımcı hammadde olarak kullanılır²¹.

Doymuş hidrokarbonlardan türemiş alifatik mono alkollerin genel formülü $C_nH_{2n}OH$ şeklindedir. Alkoller kimyasal yapılarına göre alifatik ve aromatik olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar. Alkoller içerisinde etanol içmeye uygun olan tek alkoldür. Alkolün etil alkol, metil alkol, izopropil alkol gibi bilinen formları da

olmasına rağmen etil alkolün insanlar tarafından tüketiliyor olması ve en çok bilinen alkol türevi olması nedeniyle alkol ismiyle kullanılmaktadır.

Vücudun metabolize edebildiği tek alkol türü olan etil alkol (etanol); genellikle ne asit ne de baz özelliği gösteren nötr maddelerdir. Saf etil alkol renksiz, uçucu, yanıcıdır ve karakteristik kokulu bir sıvıdır. Etil alkol yanıcı bir madde olduğundan, aynı miktarda su ile karışık olduğunda bile soluk, mavimsi ve ıssız bir alevle yanar. % 10'luk etanol için alevlenme noktası 49 C° , % 20'lik için 36 C° ve % 30'luk için 29 C° iken; etanol oranı % 96'ya çıkarıldığında alevlenme noktası 17 C° 'ye kadar düşmektedir. Etanol, kimyasal formülü C₂H₅OH ya da C₂H₆O şeklinde yazılabilen, nötr özellikte bir bileşiktir. Molekül ağırlığı 46 g/mol, kaynama noktası 78,4 C°, erime noktası ise -114,5 C° değerinde ve yoğunluğu 0,789 g/cm³ 'tür (20 C° de)^{21,22}.

Etil alkol hububat alkolü, şarap ruhu ya da kolonya ruhu olarak da bilinmektedir. Alkollü içkiler alkol türü olarak sadece etanol içermektedir. İçecek olarak kullanılan etanol hiçbir zaman pür değildir. Alkollü içkilerdeki etanol konsantrasyonu, hacim olarak şarapların çoğunda %15, birada % 4-6, votka, rakı, viski, cin, likör gibi içkilerde % 40-55 oranında değişkenlik gösterir²³.

Etil alkolün elde edilmesinde fermantasyon ve distilasyon yolu olmak üzere iki yol kullanılmaktadır:

a) Fermantasyon Yolu

Glikozun maya tarafından karbondioksit ve etanole dönüştürülmesiyle oluşur, bu yüzden etanol glikoz içeren bütün maddelerde belli oranlarda bulunur. Yaş veya kuru meyve, bal ve tahılların (arpa, buğday vb.) içinde bulunan şekerlerle polisakkaritlerin maya mantarları tarafından fermante edilmesi ile elde edilir. Fermantasyon ortamında alkol konsantrasyonu %15-17'ye geldiğinde, maya mantarlarının metabolizması bu alkol konsantrasyonundan etkilendiği için, yani yüksek alkol düzeyi mantarları öldürdüğünden fermantasyon durur. Bundan dolayı bu yol ile yüksek konsantrasyonda etanol elde edilemez. Fermantasyon yoluyla elde edilen içkilere bira, şarap, likör örnek verilebilir.

Alkol şekerinin fermantasyon reaksiyonu kısaca;

C₆H₁₂O₆ (Glikoz) → 2 C₂H₅OH (Etanol) + 2 CO₂ + 2 ATP şeklinde gösterilebilir.

b) Damıtma (Distilasyon) Yolu

Fermantasyon sonucu elde edilen ve sudan daha düşük kaynama noktasına sahip olan etil alkolün uçurularak sudan ayrılması ve toplanması işlemine dayanır. Isıtılan sıvıdan kolayca buharlaşarak ayrılan etanol, ayrı bir yerde toplanır. Böylece yüksek miktarda etanol konsantrasyonuna sahip içkiler üretilebilir. Rakı, votka, cin, viski ve kanyak distilasyon yolu ile elde edilen içkilere örnek verilebilir²⁴.

Fermantasyon yoluyla elde edilen bira hacim olarak % 4-7, şarap %7-14, distilasyon yöntemi ile elde edilen viski, votka, cin, rom, rakı, brendi gibi içkiler ise % 35-40 oranında alkol içerir. Ancak ülkelere ve üretime bağlı olarak çok farklı oranda etil alkol içeren içki türleri vardır²⁵.

2.2.1. Alkollü İçecekler

Alkollü içeceklerin alkol içerikleri geniş bir aralıkta farklılık göstermektedir. Bu farklılıklarından dolayı bir standart içecek kavramı ortaya çıkmıştır. Bir standart içecek, 0,6 oz yani 14 gram alkol içeren içecek anlamına gelmektedir. Kan etil alkol düzeyi mg/dL ya da promil cinsinden belirtilir. Promil, kan etil alkol düzeyinin g/L cinsinden değeri olup, buna göre 1 promil = 100 mg/dL'dir.

Çizelge 1. Çeşitli İçeceklerin Alkol Oranları

İçecek Türü	Alkol Oranı (%)
Standart bira	4-7
Masa şarabı	7-14
Köpüklü şarap	8-14
Viski	40-75
Votka	40-50
Cin	40-49
Rom	40-80
Tekila	45-50
Brendi	40-44



Şekil 2. Çeşitli İçecekler ve Adları

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 2014 yılında, farklı içme alışkanlıkları Çizelge 2. deki gibi tanımlanmıştır.

Çizelge 2. WHO Tarafından Tanımlanan İçki Alışkanlıkları

İçme Şekli	WHO tanımı
İçkiden uzak durma	Prensip olarak ya da başka nedenlerden dolayı, alkollü içki içmekten kaçınmak. Alkolden uzak durmaya çalışanlar “abstainers” veya “teetotallers” olarak adlandırılır.
Orta(ılımlı) içici	Miktar olarak ılımlı olan ve soruna neden olmayan içmeyi ifade eder.
Sosyal içici	Alkollü içeceklerin sosyal ortamlara uygun kullanımı. İçme sorunu olmayan bir içme düzenini ifade etmek için kullanılır.
Ağır içici	Normal standartları aşan bir içme şekli yani, belirli bir günlük hacmi veya miktarı aşma olarak tanımlanır.
Aşırı içici	İlımlı içme standardını aştığı düşünülen bir içme şeklidir.
Tehlikeli içici	Kullanıcı için zararlı sonuç riskini artıran bir içme şekli. Sonuçlar fiziksel, zihinsel ve hatta sosyal olabilir.
Zararlı içici	Sağlığa zarar veren bir içme şekli. Zarar, fiziksel veya zihinsel olabilir.

2.2.2. Etil Alkolün Absorbsiyonu, Dağılımı ve Eliminasyonu

Etil alkolün vücuda alınımı genellikle oral yolla olmakla birlikte, intravenöz yöntemle de olabilmektedir. Dermal ve inhalasyon yoluyla alım nadirdir. Oral alımın sonrası alkol özafagustan hızlıca mideye geçer. Alkolün emilimi % 20 oranında mide, % 80 oranında ince bağırsak mukoza yüzeylerinden kana geçiş şeklinde olur. Alınan

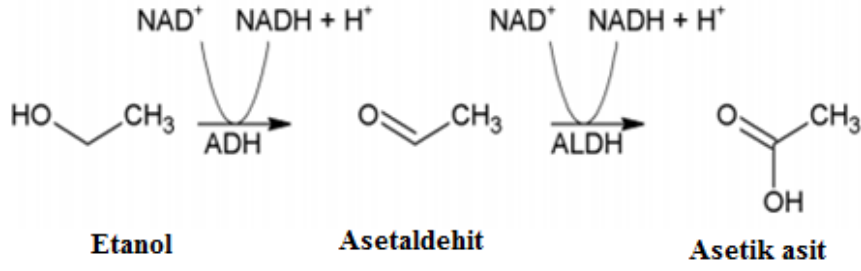
alkolün miktarı ve içim hızı, içecek içindeki alkol oranı (alkol oranı % 10-30 arasındaki içecekler en hızlı emilir), içecekten alınan diğer yiyeceklerin varlığı (yağlı besinler alkol emilimini yavaşlatır, mide boşken emilim en hızlı olur) ile kişiye ait faktörlere bağlı olarak farklılıklar gösterir. Kişiye ait faktörler içerisinde tolerans başta olmak üzere; cinsiyet, kilo, fiziksel yapı, gastrointestinal mukoza yüzey alanı, kanlanması ve hareketliliği; diabet, gastrektomi vb. durumlar, psikojenik faktörler sayılabilir²⁵.

2.2.3. Etil Alkol Metabolizması

Alkol tüketiminden sonra etanol mideden ve ince bağırsaktan (duodenum ve jejunum) emilir ve kan dolaşımına karışır. Absorpsiyon hızı; tüketilen miktar, içme hızı, içecek türü (bira, şarap, diğer alkoller) ve alkolün almadan önce veya alkol alırken yiyecek tüketimi gibi birçok faktörden etkilenir²⁶.

Etanol, su kanallarından pasif difüzyonla kolayca biyolojik zarlara nüfuz edebilen küçük boyutlu bir zayıf asittir. Etanol, su içeriği ile orantılı olarak tüm vücut sıvılarına ve dokularına dağılır. Kana geçen alkol, doku ve organlara içerdikleri su ve kan oranında dağılır. Bu nedenle az su içeren kemik ve yağ dokusunda alkol konsantrasyonu çok düşüktür. Alkol plazma proteinlerine bağlanmaz, yağ dokusunda toplanmaz. Bu yüzden vücutları erkeklere göre daha yüksek oranda yağ içeren kadınlardaki sanal dağılım hacmi erkeklere göre daha düşüktür. Kadınların sindirim sistemindeki alkolü metabolize eden alkol dehidrogenaz (ADH) enzim aktivitesi de erkeklere göre daha düşüktür. Bu farklılıklardan dolayı aynı miktarda alkol tüketen kadın ve erkekten, kadının kanındaki alkol miktarı daha yüksek olarak ölçülür²⁷.

Alınan bir dozun % 2-5'i idrar, nefes ve terde değişmeden atılır. Alınan etanol vücuttan oksidatif metabolizma (faz I) ve kısmen (<% 0.1) oksidatif olmayan metabolizma (faz II), yani konjugasyon reaksiyonları yoluyla uzaklaştırılır. Etanolün oksidatif metabolizması, alkol dehidrogenaz (ADH), katalaz ve sitokrom olmak üzere üç yoldan gerçekleşir. Alkol dehidrogenaz metabolizması ana reaksiyondur. Karaciğerdeki bir çift oksidasyon işlemi vasıtasıyla, etanolü asetaldehit aracılığıyla asetik aside dönüştürür.



Şekil 3. Etil Alkolün Oksidasyon Basamağı

ADH: alkol dehidrogenaz, ALDH: aldehit dehidrogenaz, NAD^+ : oksitlenmiş nikotinamid adenin dinükleotidi, NADH: indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotidi.

Kan alkol seviyesi, alınan alkolün miktarı, cinsi, alınma hızı, alkol konsantrasyonu, kişinin alkol metabolizmasını etkileyen ilaç ya da madde kullanma durumu, midenin boş veya dolu olması ve kişiye ait faktörlere bağlı olarak farklılıklar gösterir. Ağız yolundan alınan alkol mide bağırsak kanalından pasif difüzyonla hızlı bir şekilde ve tam olarak absorbe edilir. Aç karnına alındığında içilen miktarın yaklaşık % 20'si mideden, geri kalanı ise ince bağırsaklardan emilir. İnce bağırsaktaki emilim hızı mideye göre daha fazladır. Normal bir kimsede tek bir dozdan sonra maksimum kan konsantrasyonuna 40-50 dakikada erişir ve 60-90 dakikada emilim tamamlanır²⁸.

Alımından sonra hızla emilime uğrayan alkol, metabolizasyon sürecine girdiğinde kan alkol düzeyi azalmaya başlar. Kan alkol düzeyinin saatte ortalama %12-20 mg/dL azaldığı kabul edilmektedir²⁹.

2.2.4. Alkol Metabolizmasının Oksidatif Yolakları

İçilen alkolün %90-98'i primer olarak karaciğerde metabolize edilir, daha az olarak da diğer dokularda metabolize edilir. Diğer dokular içinde alkolü en fazla metabolize eden mide mukozasıdır. Alkol metabolizması başlıca majör ve farklı minör yolaklardan oluşmaktadır. Alkolün büyük kısmı karaciğer hücrelerinde sitozolde bulunan alkol dehidrogenaz (ADH) enzimiyle metabolize olur. ADH'nin etanolü toksik bir metabolit olan asetaldehite dönüştürür. Daha sonra hızlı bir şekilde asetaldehit, aldehit dehidrogenaz (ALDH) enzimi tarafından asetik asite dönüştürülür. ADH ve

ALDH'nin substratlarını ürünlere dönüştürme farklı kapasiteleri olan çeşitli izoenzimleri vardır. ALDH2 genellikle mitokondride bulunur ve başlıca asetaldehitin asetata metabolize edilmesini sağlar. Bununla birlikte ALDH1 karaciğer sitozolünde bulunur ve asetaldehitin asetata metabolize edilmesini sağlar. Her metabolik basamak NAD^+ gerektirir. Dolayısıyla 1 mol etanolün 1 mol asetik asite oksidasyonu 2 mol NAD^+ gerektirir. Bu durum karaciğerin NAD kapasitesini fazlasıyla aşar. Böylece karaciğer etanol metabolizması kan alkol düzeyi çok yüksek düzeye ulaşmadan foksiyonel olarak satüre olur ve sıfır derece kinetiğine uyar. Bu durum 2-10 mg/100 mL gibi oldukça düşük alkol konsantrasyon düzeylerinden itibaren başlar ve ilk kadeh alkol alımından sonra doyunluğa ulaşır.

Alkol metabolizmasının son ürünü olarak asetat, oksidasyon ile karbondioksit ve suya dönüştürülebilir. Asetat ayrıca periferik dokularda ve beyinde lipid ve kolesterol biyosentezinde ham madde olarak da kullanılan asetil koenzim A'ya da dönüştürülebilir. Kronik alkoliklerde beyin glukoz yerine etil asetatı enerji elde etmek amacıyla kullanabilir³⁰.

Alkolizm gibi yüksek alkol tüketildiği durumlarda aktivitesi indüklenen karaciğer sitokrom p450 enzimleri de metabolizmada rol oynar. Alkol metabolizmasında rol oynayan CYP2E1 dir ve mikrozomların düz endoplazmik retikulumlarında bulunur. Alkol metabolizması için önemli bir rolü olan diğer bir minör yolak ise karaciğer peroksizomlarında bulunan katalaz enzimlerini içermektedir. Katalazlar hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türlerini vücuttan uzaklaştırdığı göz önünde bulundurulduğunda antioksidan bir enzim sınıfı olarak düşünülebilir. Bununla birlikte katalazlar hidrojen peroksit varlığında etanolün asetaldehite oksidasyonunu da gerçekleştirirler³¹.

Alkol farmakodinamik ve farmakokinetik yollardan birçok ilaç ile etkileşim halindedir. Etanolün sürekli kullanılmasında CYP2E1 indüklenir ve alkolle birlikte kullanılan bazı ilaçların (asetaminofen, izoniazid, fenobarbital gibi) metabolizmasının artmasına neden olur³².

2.2.5. Alkol Metabolizmasının Non-Oksidatif Yolakları

Bu aşamada etanolün asetaldehite dönüşmesini sağlayan oksidatif aşamalar görülmez. Bu yolakların en önemli metabolitleri etanolün glukuronik asit ile konjugasyonu ile etil glukuronid, sülfat ile konjugasyonu ile etil sülfat oluşmasıdır. Bu metabolitleri belirteç olarak kullanılırlar. Ayrıca karaciğer ve pankreasta olmak üzere çoğu dokuda etanol ve yağ asidinin katalizi sonucu oluşan yağ asidi etil esterlerinin oluşumu da non-oksidatif alkol metabolizması ürünleridir. Bu esterler endoplazmik retikulumda sentezlenir ve plazma membranına taşınır. Oradan lipoproteinlere ve albümine bağlanarak hücreden uzaklaştırılırlar. Yağ asidi etil esterler kanda alkolden daha uzun süre bulunabilirler. Bu nedenle yağ asidi etil esterleri de alkol biyomarkırı olarak kullanılırlar³³. Ayrıca fosfolipaz D de etanolü fosfatidil etanole dönüştürür ve bu metabolit de alkol belirteci olarak kullanılır³⁴.

2.2.6. Etanol Biyobelirteçleri

Etanol biyobelirteçleri direkt ve indirekt biyobelirteçler olarak sınıflandırılırlar³⁵. Direkt biyobelirteçler doğrudan alkol alımı ve sonrasında metabolizma ürünleri olarak oluşurken, indirekt biyobelirteçler ise akut ve kronik alkol alımından sonra organ ve dokularda yanıt olarak oluşan enzim ve hücrelerdeki değişikliklerdir³⁶. Adli ve klinik toksikolojide, akut ve kronik etanol kullanımının gösterilmesi son derece önemlidir. Bunun için etanole özgü ve duyarlı biyobelirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Etanol kullanımının veya yoksunluğun takip edilmesi, iş yeri alkol testleri, ehliyeti iptal edilen sürücülerin yeniden ehliyet alma sürecinde takip edilmesi, velayet davaları, evlat edinme süreci gibi durumlarda etanol belirteçlerinden önemli derecede yararlanılmaktadır³⁷. Etanol alımını gösteren birçok biyobelirteç vardır ve bunlar farklı duyarlılık ve özgüllüklere sahiptirler. Bunlardan bazıları kronik bazıları da akut alkol tüketimini gösterebilir. Etanol biyobelirteçleri direkt ve indirekt olmak üzere ikiye ayrılır.

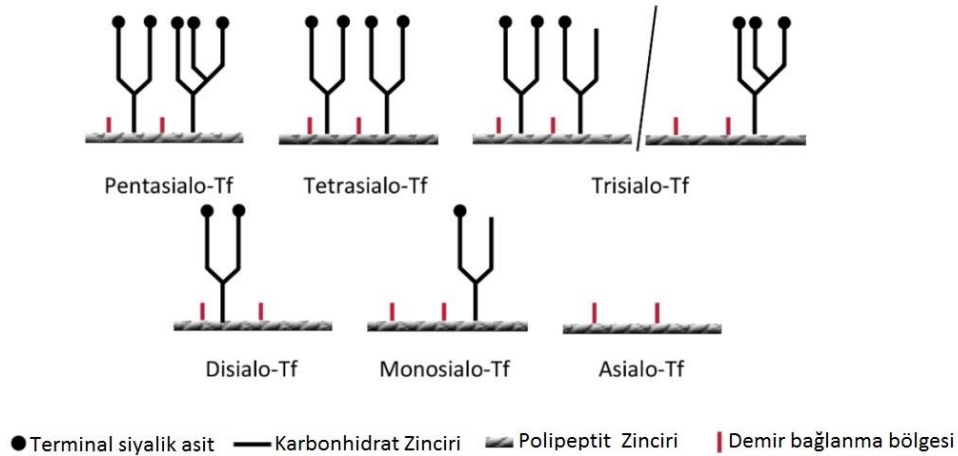
İndirekt biyobelirteçler; gama-glutamilttransferaz (GGT), karbonhidratlı transferrin (CDT), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve ortalama korpusküler hacim (MCV). Bu biyobelirteçler uzun süre alkol alımının dolaylı bir sonucudur ama doğrudan alkol alımıyla ilişkili değildir³⁵.

Direkt biyobelirteçler ise Etil Glukuronit (EtG), Etil Sülfat (EtS) , Fosfatidil Etanol (PEth) ve Yağ Asidi Etil Esteri (FAEE) dir^{38,39}.

2.2.6.1. İndirekt Biyobelirteçler

a) Karbonhidrat Transferrin Eksikliği (CDT)

Transferrin (Tf), karaciğerin sentezlediği ve salgıladığı, kan dolaşımından demiri taşıyan bir glikoprotein grubudur. Bunlar vücutta iki bağlanma yeri ve iki karbonhidrat zinciri olan bir polipeptit zincirinden oluşan farklı izoformlar altında bulunur. Bu polisakarit zincirleri, siyalik asit kalıntıları ile dallanır. Sağlıklı kişilerin kan serumundaki en önemli izoformların yüzdeleri, tetrasialo-Tf için % 64-80, pentasialo-Tf için % 12-18, trisialo-Tf için % 4.5-9 ve disialo-Tf için % 2.5' in altındadır. Asialo-Tf ve monosialo-Tf mevcut değildir veya sağlıklı kişilerde çok az miktarda (<% 1) bulunur⁴⁰.



Şekil 4. İnsan vücudunda bulunan farklı transferrin izoformlarının gösterimi

Alkol tüketimi, daha az karbonhidrat zinciri ve daha az sialik asit grubu olan, karbonhidratlı transferrin (CDT) adı verilen izoformların artmasına neden olur. Bu, Tf'nin bir düşük glikosilasyonu ile açıklanmıştır. Bu, Tf'nin (büyük olasılıkla etanol ve / veya asetaldehitin N-glikan zincir sentezi üzerindeki etkisinden dolayı) düşük karbonillenmesi veya karbonhidrat gruplarını uzaklaştıran sialidaz enziminin arttırılmış

bir aktivitesi (etanol veya asetaldehit tarafından indüklenen) ile açıklanmıştır^{41,42}. Farklı transferrin izoformlarını CDT olarak kabul eden farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bu, sonuçların yorumlanması için kullanılan cut-off değerlerinin yönteme bağlı olmasını içerir⁴⁰. Orijinal tanımında CDT, transferrin molekülünün karbonhidrat yan zincirinde sıfır (asialo-Tf)), bir (monosialo-Tf) veya iki (disialo-Tf) siyalik asit kalıntısı içeren transferrin glikoformlarının toplamını kapsamaktadır. Birçok çalışma, trisialo-Tf'nin alkol tüketimi ile ilişkili olmadığını göstermiştir^{43,44}. Sonraki araştırmalar disialo-Tf ve asialo-Tf'nin alkolle ilgili ana glikoformlar olduğunu kabul etmiştir^{45,46}.

2007 yılında CDT'deki Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC) çalışma grubu, monosialo-Tf'yi alkol tüketimine değil trisialo-Tf ile bağlantılı olduğu için bu tanımdan çıkarmayı önerdi. Alkolün kötüye kullanımının teşhisi olarak toplam CDT yerine asialo-Tf kullanılması önerilmiştir. CDT sonuçları genellikle toplam transferrin % 'si (% CDT) olarak ifade edilir^{47,48}. Asialo-Tf'nin sağlıklı kişilerin serumunda genellikle tespit edilmediği gözlenmektedir. Disialo-Tf normalde sağlıklı kişilerin serumunda tespit edilir, ancak yüksek alkol tüketiminden sonra konsantrasyon artar. CDT seviyesini yükseltmek için 1 ile 2 hafta boyunca 50 ile 80 g arasında bir günlük tüketim gereklidir. Bu şekilde kısa süreli yüksek alkol tüketimi tespit edilmez. Alkolik kişilerde, içmenin kesilmesinden 2 hafta sonrasına kadar anormal CDT seviyesi tespit edilir. Kandaki CDT'nin ortalama yarı ömrü yaklaşık 7 ile 10 gündür⁴¹. Alkolü bırakmakta olan alkolik kişilerin kanında CDT (asialo-Tf, disialo-Tf ve monosialo-Tf) değerleri % 6.6' ya kadar ölçülmüştür⁴⁹. Dolaylı belirteçler arasında % CDT, kronik alkol tüketimini (80 ve 95 arasında özgüllük) tespit etmek için en güvenilir işaretidir⁵⁰. Bununla birlikte, karaciğer hastalıkları yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. CDT duyarlılığı % 20 ile % 80 arasında bildirilmiştir^{51,52}.

b) Gama-Glutamiltranspeptidaz (GGT)

Gama-glutamiltranspeptidaz (gama-glutamiltransferaz, GGT), birçok dokunun (yani karaciğer, böbrekler, safra kanalı, pankreas, safra kesesi, dalak, kalp, beyin ve seminal veziküllerin) hücre yüzey zarında bulunan bir enzimdir. Glutamat oluşturmak için glutatyonun bir gammaglutamil kısmının amino asitlere, peptidlere veya suya aktarılmasıdır⁵³.

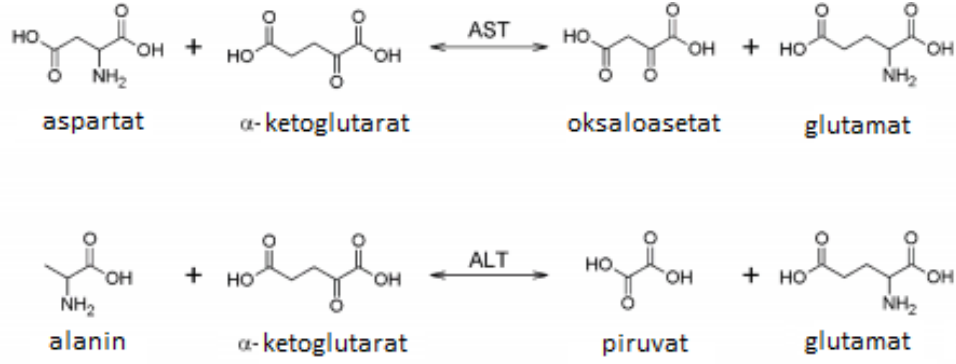
Bu reaksiyon hücre içi glutatyon (vücudun antioksidan) seviyelerinin düzenlenmesi yoluyla oksidatif strese (alkol metabolizmasından kaynaklanan) karşı korunmada yer alır^{54,55}. Birçok dokuda mevcut olmasına rağmen, sadece serumda GGT'nin karaciğerden izoformu tespit edilir⁵⁶.

Serumda ölçülen GGT aktivitesi, tek bir doz alkol tüketildikten sonra artmaz ve serumdaki GGT aktivitesini arttırmak için birkaç hafta boyunca günde 80 ile 200 g etanol tüketimi gerekir. 3 hafta boyunca günlük 60 g etanol alkol tüketiminden sonra % 15'lik bir artış, 5 haftalık yüksek alkol tüketiminden sonra % 50'ye varan artışlar gözlemlenmiştir^{52,55}.

Ağır içicilerin kanında ölçülen GGT ortalama aktivitesi 177 U / L idi (N = 133). GGT'nin yarı ömrü 14 ile 26 gündür^{41,57}. Normal GGT değerleri, alkol yoksunluğunun başlamasından sonraki 2 ile 5 hafta içinde tespit edilir^{26,52}. Alkolü bırakmakta olan alkolik hastaların kanında 945 U/L'ye kadar GGT aktivitesi ölçülmüştür⁵⁸. Karaciğerden onikiparmak bağırsağına safra akışını durduran bir karaciğer hasarı olan kolestaz, GGT sentezinde artışa neden olduğu için GGT, karaciğer hasarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır⁵⁹. Ayrıca, safra, kalp, pankreas veya böbrek hasarı, obezite, tip 2 diyabet, barbitüratlar, antikonvülzanlar ve alkol gibi ilaçların kullanımı nedeniyle GGT artabilir^{52,57,60,61}.

c) Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT)

Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT), karaciğer hasarını tespit etmek için karaciğer fonksiyon testlerinde (LFT) kullanılan iki transaminaz enzimidir. AST ve ALT, bir a-amino grubunun aspartat (AST) veya alanin (ALT) 'dan aketoglutarata geri dönüşümlü transferini oksaloasetat (AST) veya piruvat (ALT) ve glutamat oluşturmak için katalize eder. AST ağırlıklı olarak karaciğerde, aynı zamanda kalp, kas, böbrekler, beyin, pankreas, akciğer ve kırmızı ve beyaz kan hücrelerinde bulunur. ALT esas olarak hepatik dokuda bulunur.



Şekil 5. Aspartat veya alanin ve aspartat aminotransferaz (üst) veya alanin aminotransferaz (alt) tarafından katalize edilen α-ketoglutarat arasındaki tipik reaksiyon.

AST ve ALT aktivitesi serumda belirlenir. Bu enzimlerin yarılanma ömrü yaklaşık 13 (AST) ve 16 gündür (ALT) ve alkol tüketiminin kesilmesinden 2 ile 3 hafta sonra alkolik hastalarda normal değerlere ulaşılır^{41,55}. Alkol yoksunluğunda hastaların kanında AST için 422 U / L ve ALT için 225 U / L'ye kadar konsantrasyonlar ölçülmüştür⁴⁹. Hem AST hem de ALT seviyelerinin 30 yaşından küçüklerde ve muhtemelen yaşlılarda daha düşük olduğu ve obezite, karaciğer ve safra hastalıkları durumunda arttığı bildirilmiştir⁵⁵.

Bir çalışma anormal ALT aktivitesinin vakaların % 22'sinde obeziteye ve vakaların % 17 ile 20'sinde hepatit C'ye dayandığını göstermiştir. Ayrıca, yorucu egzersiz, kas bozuklukları ve birçok ilaç da AST seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir^{60,61}.

Buna rağmen, “ılımlı içicilerin” sadece % 4'ünde anormal ALT ve AST seviyeleri gözlenmiş olup, ağır içiciler ve referans bireyler arasında ayırım yapma özgüllüğü, ALT için % 87 ve AST için % 95 olarak hesaplanmıştır⁶².

d) Ortalama Korpüsküler Hacim (MCV)

Ortalama korpüsküler hacim (ortalama eritrosit hacmi) ortalama eritrosit (kırmızı kan hücreleri) hacmidir. Değer, hematokrit seviyesinden (kandaki toplam eritrosit hacminin (%)) eritrosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Sonuç femtolitre cinsinden (fL veya 10⁻¹⁵L) ifade edilir. Normal MCV aralığı 86 ile 98 fL arasındadır⁶³.

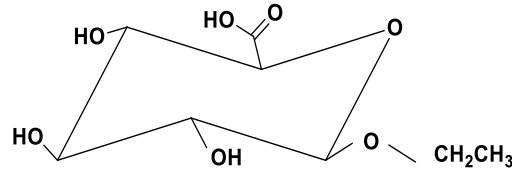
Alkol bağımlılığını tespit etmek için kullanılan cut-off değer 93 ile 96 fL arasındadır⁶⁰. Kronik ve aşırı alkol tüketim döneminin kırmızı kan hücrelerinin

(makrositoz) boyutunu arttırdığı bilinmektedir. Alkol yoksunluğu olan hastalar için 109 fL'ye kadar değerler ölçülmüştür⁵⁸. 120 günlük kırmızı kan hücrelerinin ömrü boyunca, MCV değerleri yoğun içmenin kesilmesinden sonra 3 ile 4 ay boyunca anormal kalır^{41,64}. MCV ayrıca folik asit veya B12 vitamini eksikliği, kanama, hematolojik hastalıklar, kemik iliği bozuklukları, karaciğer hastalıkları, hipotiroidizm, hiperglisemi ve sigaradan da etkilenir^{41,61}. MCV'nin 30 yaşından küçüklerde ve muhtemelen yaşlılarda yükselme olasılığı daha düşüktür⁵⁵.

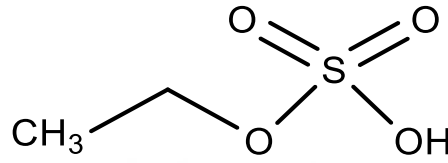
2.2.6.2. Direkt Biyobelirteçler

GGT, MCV, CDT, β -hekzoaminidaz gibi alkol biyobelirteçleri dolaylı alkol biyobelirteçleridir. Bunun aksine alkol metabolizmasının minör metabolitleri olan EtG ve EtS doğrudan alkol biyobelirteçleridir. EtG ve EtS etanolün Faz II reaksiyonları oluşan minör metabolitlerdir toplam alkol eliminasyonunun % 0,1'i kadar bir kısmı gösterirler. Etil glukuronid oluşumu, UDP-glukuronoziltransferaz enzimiyle katalizlenen reaksiyon sonucu gerçekleşirken, etil sülfat sülfotransferaz enzim katalizi sonucu oluşur. EtG ve EtS' nin varlığı alkol sistemde bulunmadığı zamanlarda bile kişilerin alkol kullandıklarının bir göstergesi olarak kabul edilir. Görece olarak 7 g kadar az bir miktarda bile alkol kullanılması halinde EtG idrarda 6 saate kadar gözlemlenebilmektedir. Daha yüksek dozlarda alkol alındığında EtG'nin belirlenme süresi daha da uzamaktadır. Alkol bağımlılarında kişiler alkol almasalar dahi EtG ve EtS idrarda 2-5 gün arasında tespit edilebilir.

Son yıllarda EtG ve EtS'nin saçta analizine yönelik yapılan çalışmalar artmaktadır. Genellikle saç dibine mümkün olduğu kadar yakın olan, verteks bölgesinden bir makas ile yaklaşık 3 cm kadar kesilerek alınan saç örnekleri analiz için kullanılır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki saç renginin, cinsiyetin, yaşın, vücut kitle endeksinin, sigara kullanımının ve saçta kullanılan kozmetik maddelerin(ağartıcılar hariç) saç etil glukuronid düzeyleri üzerinde etkisi yoktur.



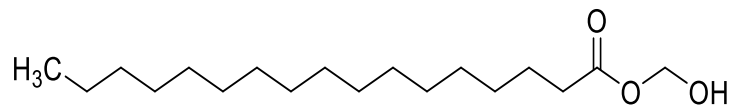
Şekil 6. Etil Glukuronit'in Kimyasal Yapısı



Şekil 7. Etil Sülfat'ın Kimyasal Yapısı

Yağ asiti etil esterleri (FAEE) alkol alımından sonra insan vücudunun hemen hemen tüm dokularında etanolün trigliserit, lipoprotein ve fosfolipitlerle reaksiyona girmesiyle oluşan etanol minör metabolitlerindendir. Yağ asiti etil esterleri, toksik oldukları için alkol kaynaklı organ hasarına neden oldukları bilinmektedir³⁵.

Toksik nonoksidatif etanol metaboliti olan FAEE endojen yağ asitlerinin ve fatty acyl-CoA'nın etanol ile tepkimesinin temelinde yağ asiti etil esterleri sentaz ve açıl transferaz tarafından katalizlenir. Kimyasal yapılarından dolayı FAEE'ler albümin ve lipoproteinlere bağlanmak isterler. Etanol alımından sonraki 24 saate kadar kanda saptanabilen FAEE ayrıca saç, mekonyum, kurutulmuş kan lekesinde de saptanabilmektedir. İnsan vücudunda 15 farklı FAEE tespit edilmiş olmasına rağmen özellikle dört FAEE etanol biyobelirteci olarak kullanılmaktadır. Bunlar etil miristat (14: 0), etil palmitat (16: 0), etil stearat (18: 0) ve etil oleat (18: 1) dır⁶⁵.



Şekil 8. Yağ Asiti Etil Esteri'nin Kimyasal Yapısı

2.2.7. Alkol Metabolizmasını Etkileyen Faktörler

- Alkolü yemekle/boş mideyle almak: Alkol boş mideye alındığı zaman kan alkol düzeyi daha yüksek derişime çıkar. Yemek karaciğerde kan akışını artırır. Besinlerin içerisinde bulunan sükroz, NADH'nin NAD'ye dönüşümünü hızlandıran substratları sağladığı için alkol metabolizmasını arttırır. Çünkü alkol dehidrogenaz enzimi kofaktör olarak NAD kullanır.
- Alkolün hangi hızda tüketildiği: Alkolü yavaş tüketilmesi kan alkol düzeyinin daha düşük seviyelerde kalmasını sağlar. Alkol hızlı olarak içilirse daha yüksek bir kan alkol düzeyi görülür, çünkü alkol metabolizması kana alkol girişi olduğu sürece tekrar tekrar başlatılır.
- Vücut ağırlığı: Kan alkol düzeyi vücut ağırlığı ile ters orantılı olarak değişir. Bununla birlikte vücuttaki su içerikleri her kişide farklı olduğu için aynı kiloya sahip olan kadın ve erkeklerle yapılan çalışmalar sonucu, kadınlarda kan alkol düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür.
- Cinsiyet: Aynı vücut ağırlığına sahip bireyler aynı miktarlarda alkol tükettiklerinde kadınlarda daha yüksek kan alkol seviyeleri görülmektedir. Bu hem vücutlarındaki yağ oranlarından hem de bağırsaktaki alkol dehidrogenaz enziminin sağladığı ilk geçiş metabolizma hızından kaynaklanır.
- Yaş: Yaşın ilerlemesiyle alkol dehidrogenaz aktivitesi düşüş gösterir. Yaşlı kişilerde alkol daha yavaş metabolize edilir. 65 yaşından büyük kişilerin günde 1 standart içkiden fazla tüketmemeleri önerilmektedir.
- Etnik Köken: Alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz enzimlerini kodlayan genlerdeki polimorfizim alkol metabolizması üzerinde belirgin etkiye sahiptir. Örneğin Doğu Asyalı'larda ALDH2'nin bilgisinin kodlandığı alleldeki defekt yüzünden bu kişiler asetaldehiti yeterli miktarda metabolize edemezler. Bunun sonucu olarak asetaldehit miktarı kanda artar ve istenmeyen sonuçlara sebep olur. Bundan dolayı bu polimorfizmin içme alışkanlıklarına ve alkolizme karşı koruyucu bir etkisi bulunmaktadır.
- Alkol kullanım geçmişi: Etanolün CYP2E1 ile asetaldehite dönüşümü ılımlı alkol tüketenler için kronik alkol kullanıcılarına göre minör bir yoldur. Bu yola kronik alkol kullanımı sonucu aktif hale gelir. Bunun sonucu olarak

kronik alkol kullanıcıları ılımlı alkol tüketenlere kıyasla alkolü daha hızlı şekilde metabolize ederler⁶⁶.

2.2.8. Alkol İntoksikasyonu

Etil alkol ile zehirlenme durumu daha çok alkollü içki tüketiminden kaynaklanır. Oral yolla fatal doz 250-500 g arasında değişmektedir. Ancak fatal ve akut toksik doz; alınan içkinin cinsi, genetik, biyolojik, çevresel ve bireysel faktörlere göre değişkenlik göstermektedir. Alkolle beraber ya da önceden alınan bazı ilaçlar (antihistaminik, barbitürat, trankilizan gibi) alkolün toksik etkisini artırır⁶⁷⁻⁶⁹.

Etanolün kronik olarak yoğun miktarda kullanılması hafıza kayıpları, uyku bozuklukları, kasılmalar, psikozlar gibi nörolojik rahatsızlıklara sebep olabilir. Kronik içicilerde en önemli ölüm sebebi (kazalar hariç) karaciğer hasarıdır. Karaciğer vücudun detoksifikasyon merkezidir. Alkol kullanımı ile akut yağlı karaciğerden, nekroz ve siroza kadar çeşitli hasarlar meydana gelebilir⁷⁰.

2.2.9. Alkolün Etkileri

Etil alkol merkezi sinir sistemine önemli ölçüde etki eder. Alkol alımından sonra görülen rahatlama ya da uyarılmaya neden olan stimulan bir madde olmasının yanısıra; merkezi sinir sisteminde inhibitör sinirleri inhibe eder. Dolayısıyla, merkezi sinir sistemi depresanı olarak etki eder⁷¹.

Alkol santral sinir sisteminde ise doza bağımlı davranış değişiklikleri oluşturur. Düşük kan alkol seviyelerinde (10-50 mg/dL) sosyal yetilerde artma, konuşkanlıkta artma, daha dışa açık kişilik, orta derecede öfori, duygudurum, özgüven ve girişkenlikte artış oluşturur. Kan alkol seviyesi 80-100 mg/dL seviyelerine ulaştığında öfori ile birlikte duygu durumunda dalgalanmalar, duygusal patlamalar ile inhibisyonun kalkması gözlemlenir. 80 mg/dL kan alkol seviyesinde, yargı ve motor fonksiyonda belirgin bozulmalar oluşturur. Kan alkol seviyesi 150-200 mg/dL seviyelerine ulaştığında belirgin ataksi ve motor kontrol bozukluğu, konuşmada bozulma, sendeleme, kaslarda koordinasyon bozukluğu, reaksiyon zamanında yavaşlama, ağrı duyusunda azalmayla beraber hafızada bozulmalar meydana gelebilir. Kişi bu kan

konsantrasyonunda blackout olarak isimlendirilen, intoksikasyon sırasında yaptıklarını hatırlayamama durumunu yaşayabilir. Kan alkol seviyesi 300 mg/dL ye ulaştığında, bazı hastalarda bilinç hala korunabilirken çoğu vakada stupor oluşumu, dış uyaranlara yanıtta azalma ve iyice bozulmuş motor fonksiyonu ve kusma ile karakterize anesteziik seviyelere ulaştığı bildirilmiştir. Alkolün 400-500 mg/dL seviyeleri letal doz 50 (LD₅₀) olarak bildirilmiştir.

Çizelge 3. Farklı Kan Alkol Konsantrasyonlarının Fizyolojik Etkileri^{72,73}

Kan Alkol Düzeyi (mg/dL)	Belirtiler
< 30	Araç kullanma gibi karmaşık becerilerde zorlanma
30-50	Düşünme ve motor becerilerde hafif bozulma Konuşkanlık Rahatlama ve genel olarak pozitif mod Sosyal etkileşimlerde artış
50-100	Duygudurum değişikliği (neşeli ya da mutsuz) Fazla konuşma, gülme Yoğunlaşma ve muhakeme gücünde bozulma Seksüel disinhibisyon
100-150	Yürüme bozukluğu Konuşmada bozukluk Öfori fakat bilişsel fonksiyonlarda ve dikkatte azalma Motorlu araç kullanırken zorluk çekme
150-200	Sarhoşluk hali Ataksi Mide bulantısı Duygudurum bozukluğu Sürüş yeteneğinin kaybı Bilişsel fonksiyonlarda azalma ve görüş kaybı
200-300	Kusma, idrar tutamama, alkol zehirlenme belirtileri Olası koma
300-350	Uyku hali Amnezi Stupor / koma Solunum depresyonu Hipotermi
>350	Solunum merkezi depresyonuna bağlı ölüm tehlikesi

2.3. Alkol Düzeyi Tespiti

2.3.1. Canlılarda Alkol Düzeyi Tespiti

Canlılarda saptanan alkol; toksikasyon trafik suçları, kriminal suçlar gibi birçok adli olaya konu olabilirken, postmortem alkol, daha çok kişinin antemortem alkollü olup olmadığı sorularına zemin hazırlar. Alkol ve metabolitleri kan ve idrar gibi vücut sıvılarına ve solunum havasına bakılarak tespit edilir.

2.3.1.1. Solunum Havasında Alkol Tespiti

Alkol kan dolaşımı yoluyla akciğerlere geldiğinde bir kısmı akciğerin hava torbacıklarının zarlarından (alveol) geçerek havaya karışır. Alveol havası içindeki alkol yoğunluğu, kandaki alkol yoğunluğuyla orantılıdır ve alkolmetre ile ölçülen alkol miktarı, alveol havasındaki bu havaya karışmış olan alkoldür. Alkolün solunum havasına geçişi tıpkı karbondioksitin kandan alveollere geçişine benzer. Nefes alkolünün kan alkolüne oranı bazı kaynaklara göre 2100:1 bazı kaynaklara göre de 2300:1 olarak saptanmıştır yani 2100–2300 mililitre alveol havası, 1 mililitre kan ile aynı alkol oranını taşımaktadır. Şu anda uluslararası kabul gören oran 1:2300 oranıdır⁷⁴.

Kullanım kolaylığı, invaziv bir yöntem olmaması ve hızlı sonuç vermesi alkolmetrenin avantajlarındandır. Özellikle trafik denetlemelerinde ve diğer adli olaylarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. Sonuç promil cinsinden ifade edilmektedir. Alkolmetreye üflemeden önce akciğerdeki ölü boşlukların havası dışarı atılmalıdır. Alkolün solunum havasında alkol alındıktan 15. dakikadan sonra daha doğru sonuç verdiği belirtilmektedir⁷⁵.



Şekil 9. Alkolmetre

Alkolmetre kullanan kişinin deneyimli olması ve cihazı en ince ayrıntısına kadar bilmesi gerekir. Genellikle bu konuda eğitim almış kolluk kuvvetleri tarafından kullanılabilir. Çünkü bu cihazlar belirli zamanlarda kalibrasyon ihtiyacı gösterirler ve aksi halde yanlış ölçüm gibi sıkıntılı durumlara sebep olabilirler. Alkolmetrenin portatif olmasından kaynaklanan bazı kullanım kolaylıkları olmasının yanı sıra; sürüşü etkileyen alkol haricinde bir madde varsa o maddenin bulunamaması, aynı sonucun daha sonra tekrar edilemez olması, gaz spektrometresine göre daha az spesifik olması, alkolmetrenin nemden, kirden, sigara dumanından etkilenebilmesi gibi bir takım dezavantajlarının olduğu bilinmektedir⁷⁶.

2.3.1.2. Kan ve Diğer Vücut Sıvılarında Alkol Tespiti

Solunum havası dışında, kan ya da diğer vücut sıvılarında alkol düzeyi ölçümüne; alkolmetre bulunmadığı durumlarda, bilinç kaybı, koma gibi zorunlu durumlarda ya da solunum alkol düzeyine itiraz edilmesi durumunda veya bilimsel araştırmalarda başvurulmaktadır. Kandan yapılan alkol analizleri en güvenilir yöntemlerdir. Alkol tayininde en iyi yöntem venöz kan analizidir. Antemortem kan numunesi ön kol toplardamarlarından alınmalı ve deri yüzeyi alkol gibi organik çözücülerle temizlenmemelidir. Alınan numuneler +4 C°'de saklanmalıdır.

Etanol polar bir moleküldür ve suda çözünmektedir. Bu fiziksel özelliğinden dolayı etanol tam kan, plazma, tükürük, vitröz hümeör, ter, idrar gibi vücut sıvılarında ölçülebilmektedir. Etanol konsantrasyonu ölçümü kanın sıvı kısmında daha doğru sonuç vereceği için plazma tercih edilir. İdrar, ter ve plazmadaki eş zamanlı ölçülen etanol konsantrasyonları birbirine yakındır. Tam kan, serum ve idrarda Enzimatik Assay, Gaz kromatografisi, Gaz kromatografisi- kütle spektrometresi yöntemleri kullanılarak alkol seviyesi belirlenebilir. Etil alkolün diğer alkol ve aldehitlerden ayırımı head space gaz kromatografisi ile çok daha iyi yapılabilmektedir. Etanolün doğrudan vücut sıvılarında ölçümü, özellikle son alkol tüketiminin gösterilmesi ve bazı avantajlarından dolayı sıklıkla tercih edilir^{77,78}.

2.3.2. Postmortem Alkol Düzeyi Tespiti

Postmortem alkol analizinde kan, idrar, göz içi sıvısı başta olmak üzere diğer dokular ya da vücut sıvıları çalışılabilmektedir. Ölümden sonra mikroorganizmalar tarafından başlatılan glikoz fermantasyonu vücutta alkol üretimine neden olur. Postmortem alkolün ölüm öncesi mi, yoksa sonradan mı oluştuğunu söylemek zor bir süreci gerektirir. Ölüm sonrasında vücut bütünlüğünün korunup korunmaması, ölümün ardından kanın alınmasına kadar geçen süre, cesedin bekleme sırasındaki ortam ısısı, kanın alındığı tüpün özelliği, tüpün analize kadar saklandığı ısı, kanla birlikte idrarda ve ya vitröz humorda etanol analiz edilme durumu ya da analiz yöntemi gibi birçok faktöre göre yorum gerektirir^{68,79}.

Posmortem vakalarda en uygun örnek vitröz hümör adıyla bilinen göz içi sıvısıdır. Vitröz hümör, skleradan göziçine girilerek, vakumlu şırınga kullanılarak alınabilir. Buzdolabında +4 C° de alkol analizine kadar bekletilir.

2.4. Saçta EtG

Saçtaki EtG'nin belirlenmesi ile ilgili literatürde birçok çalışma bulunmaktadır^{50,80-82}.

EtG'nin saça geçme mekanizması henüz tam olarak açıklanmamıştır, ancak asidik ve aşırı hidrofilik özelliklerinden dolayı, bunun esas olarak kandan difüzyon ve terden birikme ile oluştuğu görülmektedir. Saçtaki EtG miktarının ölçülmesi, kronik alkol tüketimini izlemek ve kronik aşırı alkol tüketiminden şüphelenilen durumlarda yoksunluk (veya yokluk) oluşturmak için kullanılır.

Üç aylık bir alkol yoksunluğunda ilk 3 cm proksimal saç segmentinde EtG konsantrasyonu 4.5 pg/ mg'a kadar değişmektedir.

Üç ay boyunca haftada 100 g düzenli bir etanol tüketiminden sonra EtG konsantrasyonu, 2.0 ile 9.8 pg/mg saç (medyan = 5.6 pg/mg, N = 10) arasındadır. 3 ay boyunca haftada 150 g etanolün normal bir etanol tüketimi 7.7 ile 38.9 pg/mg arasında bir EtG konsantrasyonuna neden olmaktadır. (medyan 11.3 pg / mg, N = 10)⁸³.

Alkol bırakma çalışmalarında hastaların saçlarında, saçta 528 pg/mg kadar konsantrasyonlarda EtG tespit edilmiştir⁴⁹.

Saçtaki EtG konsantrasyonu (saçta 261 pg / mg kadar ölçülmüş) ile alkol tüketimi (kendi kendine raporlama anketleri ve tıbbi kayıtlar kullanılarak) arasında anlamlı bir ilişki olduğu, bazı çalışmalarda hiç bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir^{37,58,84,85}.

SoHT, kronik/aşırı alkol tüketiminin tespiti için saçta EtG kullanımıyla ilgili kılavuzlar yayınlamıştır. Aşırı/kronik alkol tüketimi için 0-3 cm ile 0-6 cm proksimal segmentinde ölçülen saçta 30 pg/mg EtG değerinde bir kesme (cut-off) değeri önerilmiştir. Saç derisine yakın proksimal bölgeden 0-3 ila 0-6 cm segmentinde alınan saçta EtG konsantrasyonu ≥ 7 pg / mg (ancak 30 pg / mg'nin altında) ise hafif ılımlı içici ve <7 pg / mg'lık bir EtG konsantrasyonu ise yoksunluk yani alkol kullanılmadığını göstermektedir⁸⁶.

Ekstraksiyon deneyleri, matris toz haline getirildiğinde EtG'yi saçtan çıkarmak için gereken zamanın azaldığını ve toz haline getirilmiş saç örneklerinde saptanan konsantrasyonun kesilen saç örneklerinden daha yüksek olduğunu göstermektedir⁸⁷⁻⁸⁹.

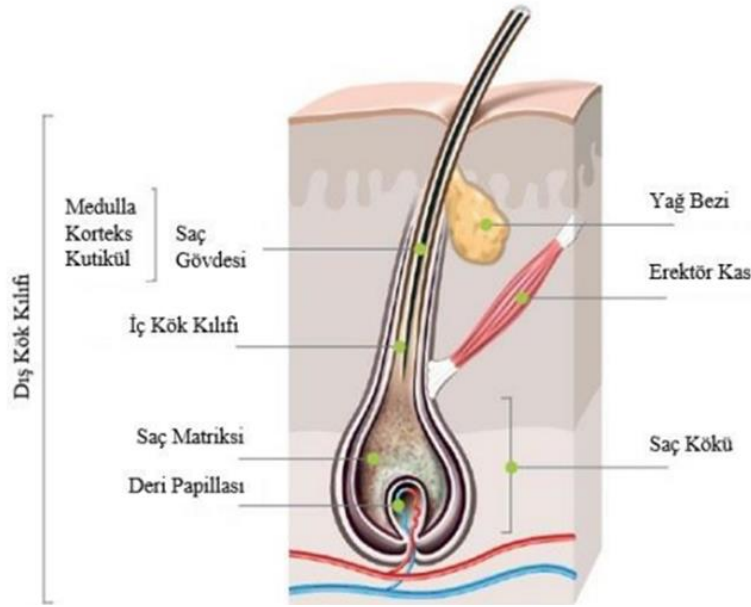
Saç melanin içeriği, EtG'nin konsantrasyonunu etkilemediği bilinmektedir⁹⁰. Saçların beyazlaması, perma, düzleştirilmesi ve boyanmasının saçtaki EtG konsantrasyonunu azalttığı bilinmektedir, ancak diğer kozmetik saç işlemlerinin (etanol, saç spreyi, jel, wax, yağ veya gres içeren kozmetiklerin kullanımı) etkisinin olmadığı bildirilmiştir^{86,91-93}. Fakat EtG içeren bir saç bakım ürününün kullanımı nedeniyle bir saç örneğinde EtG'nin tespit edildiği bir vaka raporu vardır (alkollü bitki özü)⁹⁴.

2.5. Saç Analizleri

Saç, adli analizlerde alkol metabolitleri ve yasadışı maddelerde kullanılan önemli materyallerden birisidir. Kıl ise kronik ve geçmiş tüketimin geriye dönük araştırmasını mümkün kılan daha uzun dedeksiyon penceresine sahip olmasından dolayı toksikolojik analizler için kullanılan kan ve idrar gibi diğer biyolojik materyallerden öne çıkmaktadır. Örnek toplama işlemi noninvazivdir. Kıl, sert ve dayanıklı yapısından dolayı spesifik ön hazırlıklar olmadan kolayca taşınabilir ve saklanabilir^{95,96}.

2.5.1. Saçın Yapısı

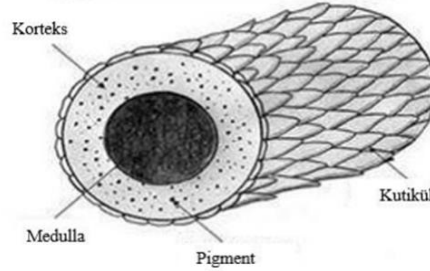
Saçın yapısının büyük bir kısmı (%65-95) keratinden oluşmaktadır. %15-35 arasındaki kısmı sudan ve geriye kalan kısım ise yağ ve minerallerden oluşmaktadır. Keratin sıralı dizilen aminoasitlerin birleşmesiyle oluşmuş ve saça kimyasal olarak dayanıklılık ve güç sağlayan bir moleküldür. Saçın mineral içeriği % 0.25 ile % 0.95 arasında değişkenlik göstermektedir. Epidermis derinin en dış tabakasıdır ve saç telleri bu tabakadan uzarlar. Yetişkin bir insanda 1 milyonu başta bulunmak üzere toplam 5 milyon kıl folikülü bulunmaktadır. Yağ bezleriyle birleşmiş folikül saçın içinde büyüdüğü yapıdır ve derinin 3–5 mm altında epidermal epitel dokuda yer alır⁹⁷.



Şekil 10. Saçın Yapısı

Kıl kökü, saçın büyümeye başladığı bölümüdür ve çevresinde salgı bezleri bulunur. Kıl gövdesi ise kütikül, korteks ve medulla olarak adlandırılan üç ortak merkezli yapıyla birlikte hücre membran kompleksine yapışmış keratinize olmuş ölü hücrelerden meydana gelir. Kütikül, saç gövdesinin en dış kısmı olup, ince ve yarısaydam bir yapıya sahiptir. Keratinleşmiş yassı hücrelerden oluşur ve saç korteksini korur. Korteks, keratin liflerden oluşan saçın orta tabakasıdır. Saç teline esneklik,

sağlamlık ve renk verir. Medulla saçın en iç tabakasını oluşturur ve papillayı çevreleyen matriks hücrelerinden gerçekleşir¹⁰.



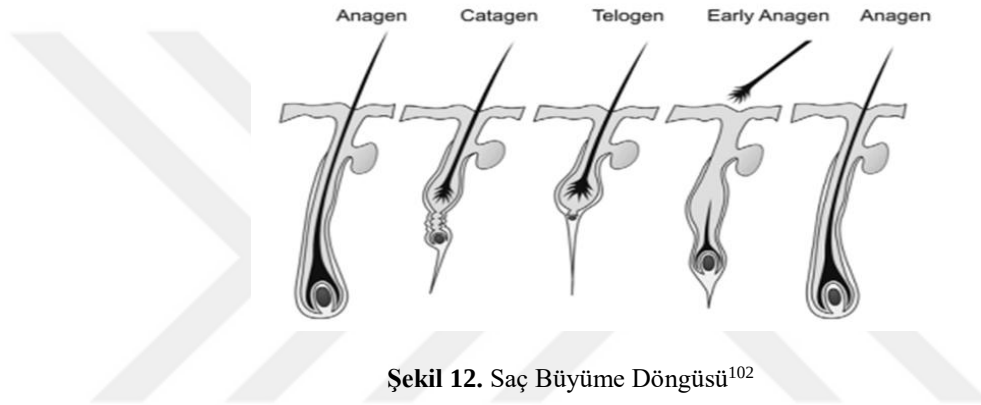
Şekil 11. Kılın Yapısı

2.5.2. Kılın Büyümesi

Alternatif bir matris olarak saç, vücuttan atıldıktan sonra ilaçların tüketimi / alımı hakkında uzun vadeli bilgi sağlamak için özellikle yararlıdır⁹⁸. Kısaca, geçmiş tüketimin geriye dönük olarak araştırılması mümkündür, çünkü bileşikler saçta geçmektedir. Bu, derinin çevresindeki dokularla kıl gövdesi oluşumu sırasında kan kılcıl damarlarından büyük hücrelere pasif difüzyonla ve tamamlanmış kıl uzunluğu boyunca ter ve sebumdan difüzyonla mümkündür. Saçın melanin içeriği ve bileşiğin kimyasal özellikleri (lipofiliklik ve bazlık) birleşme sürecini etkileyen ana faktörlerdir. Saçın, örneğin toz, duman, kirli eller, ter veya sebum gibi dış etkenlerden dolayı kirlenmesi mümkündür ve özellikle metabolit olmayan bileşiklerle çalışırken dikkate alınmalıdır. Aynı şekilde, ilaçlar ve metabolitler saçtan, ayrıştırma (örneğin ağartma, UV radyasyonu) veya ekstraksiyon (örneğin şampuanlama ve saç kozmetik tedavileri) ile çıkarılabilir. Saç, aktif bir büyüme (anagen) dönemi (4-6 ay) ile başlayan, ardından birkaç haftalık bir geçiş periyodu (katagen) ile takip eden, dinlenme aşaması (telojen) ile son bulan 3 evreli bir döngüde uzar.

Anagen kılın aktif olarak büyüme aşamasıdır. Folikülün bazal membranında yer alan hücreler hızlı bir şekilde bölünür. Kıl hücreleri foliküler kanal içerisinden yukarıya doğru yeni kılı iter. Kutikül, korteks ve medulla hücreleri farklılaşır ve keratinleşme başlar. Catagen faz anagen fazı takiben gerçekleşen kısa geçiş evresidir. Bu faz boyunca

hücre bölünmesi durur ve kıl gövdesi tamamıyla keratinize olur. Bu geçiş döneminden sonra kıl folikülü talogen olarak adlandırılan bir dinlenme dönemine girer ve büyüme tamamen durdurulur. Kılın büyüme safhası 4-8 yıl, geçiş ve dinlenme aşamaları ise sırasıyla, birkaç hafta ve 4-6 aydır. Anagen ve telogen safhalarındaki oran yani kılın uzama hızı ırka, cinsiyete, yaşa ve kişinin sağlık durumuna bağlı olarak değişir. Tüm kılların farklı hızlarda uzaması kıl analizlerinde kılın nereden alındığı ve sonuçların yorumlanması konusunda önemli kriterler oluşturur⁹⁹⁻¹⁰¹.



Şekil 12. Saç Büyüme Döngüsü¹⁰²

Saç derisinden saçın uzama oranı ayda 0.6 ile 1.4 cm arasında tahmin edilmektedir. Saç Testleri Derneği (SoHT) kılavuzuna göre saçlarda ilaçlar için yapılan analizlerde, ayda ortalama 1 cm saçın uzadığı tahmin edilmektedir¹⁰³.

2.5.3. Saçı Toplama ve Saklama İşlemi

Tercih edilen örnek alma bölgesi, kafa derisinin tepe arka kısmıdır. Çünkü bu bölge daha az telojen kıl ve nispeten homojen bir büyüme oranı içerir. Tipik olarak, 3-4 mm çapında bir saç teli kafa derisine mümkün olduğunca yakın tutturulmuş bir ip ile sabitlenir ve kıllar cilt yüzeyine yakın kesilir. Numunenin proksimal ucu (kesilen uç) işaretlenir. Saç kılları mevcut değilse, SoHT diğer vücut kıllarının toplanabileceğini, ancak yorumlama sırasında saç kıllarının farklı fizyolojilerinin göz önünde

bulundurulması gerektiğini belirtir⁸⁶. İnsanlarda en kolay örneklenebilen vücut kılı saçtır. Ayrıca sakal, koltuk altı ve pubik kılları da kullanılabilir.

Toplanan kıl için en basit saklama koşulu alüminyum folyo içerisinde sarılmış kılı uygun şekilde etiketlenmiş kâğıt zarfta muhafaza etmektir. Kontaminasyona sebep vermesinden dolayı plastik poşette saklamadan kaçınılmalıdır. Plastik madde kıldan lipofilik maddeleri ekstrakte eder¹⁰⁴.



Şekil 13. Vertex bölgesinden saç örneklerinin toplanması

2.6. Yasal Düzenlemeler

Alkol etkisi altında araç kullanma suçu ülkemizde Karayolları Trafik Kanunu, Karayolları Trafik Yönetmeliği ve Türk Ceza Kanunu'nda düzenlenmiştir.

Uyuşturucu veya uyarıcı maddeleri almış olan sürücüler ile alkollü olan sürücülerin karayolunda araç sürmeleri yasaktır. Uyuşturucu veya uyarıcı maddelerin kullanılıp kullanılmadığı ya da alkolün kandaki miktarını tespit amacıyla, kollukça teknik cihazlar kullanılır. Kişinin yaralanmalı veya ölümlü ya da kollukça müdahil olunan maddi hasarlı trafik kazasına karışması hâlinde, ikinci fıkrada belirtilen muayeneye tabi tutulması zorunludur. Teknik cihaz ile yapılan ölçüme itiraz eden veya bu cihaz ile ölçüm yapılmasına müsaade etmeyen bu sürücüler, en yakın adli tıp kurumuna veya adli tabipliğe veya Sağlık Bakanlığına bağlı sağlık kuruluşlarına götürülerek uyuşturucu veya uyarıcı madde ya da alkol tespitinde kullanılmak üzere vücutlarından kan, tükürük veya idrar gibi örnekler alınır. Bu işlem bakımından 4/12/2004 tarihli ve 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanununun 75 inci maddesi hükümleri, beşinci fıkrası hariç olmak üzere uygulanır. Trafik kazası sonucunda kişinin

ölmesi veya teknik cihaza üfleyemeyecek kadar yaralanmış olması hâlinde, üçüncü fıkra hükümlerine göre bu kişilerden kan, tükürük veya idrar gibi örnekler alınır.

Yapılan tespit sonucunda, 0.50 promilin üzerinde alkollü olarak araç kullandığı tespit edilen sürücüler hakkında, fiili bir suç oluştursa bile, idari para cezası verilir ve sürücü belgesi altı ay süreyle geri alınır. Hususi otomobil dışındaki araçları alkollü olarak kullanan sürücüler bakımından promil alt sınırı 0.21 olarak uygulanır. Alkollü olarak araç kullanma nedeniyle sürücü belgesi geri alınan kişiye, son ihlalin gerçekleştiği tarihten itibaren geriye doğru beş yıl içinde; ikinci defasında idari para cezası verilir ve sürücü belgeleri iki yıl süreyle, üç veya üçten fazlasında ise, idari para cezası verilir ve sürücü belgeleri her seferinde beşer yıl süreyle geri alınır. Sürücü belgelerinin herhangi bir nedenle geçici olarak geri alınmış olması hâlinde belirtilen süreler, geçici alma süresinin bitiminde başlar.

Yapılan tespit sonucunda, 1.00 promilin üzerinde alkollü olduğu tespit edilen sürücüler hakkında ayrıca Türk Ceza Kanununun 179 uncu maddesinin üçüncü fıkrası hükümleri uygulanır. Hususi otomobil sürücüleri bakımından 0.50 promilin, diğer araç sürücüleri bakımından 0.20 promilin üzerinde alkollü olan sürücülerin trafik kazasına sebebiyet vermesi hâlinde, ayrıca Türk Ceza Kanununun ilgili hükümleri uygulanır.

Alkollü olarak araç kullanması nedeniyle son ihlalin gerçekleştiği tarihten itibaren geriye doğru beş yıl içinde sürücü belgeleri ikinci defa geri alınan sürücüler Sağlık Bakanlığınca, usul ve esasları İçişleri, Millî Eğitim ve Sağlık bakanlıklarınca çıkarılacak yönetmelikte gösterilen sürücü davranışlarını geliştirme eğitimine; üç veya üçten fazla geri alınan sürücüler ise psiko-teknik değerlendirmeye ve psikiyatri uzmanının muayenesine tabi tutulurlar.

Sürücü Davranışlarını Geliştirme Yönetmeliği

Sağlık Bakanlığı, Resmi Gazete Tarihi:14/09/2004 Sayısı:25583

Madde 1 - Bu Yönetmeliğin amacı, 2918 sayılı Karayolları Trafik Kanununun 48 inci maddesine göre ikinci defa geçici olarak sürücü belgeleri alınan sürücülere sürücü davranışlarını geliştirme eğitimi verilmesi, bu eğitimi verecek birimlerin açılması ve faaliyetleri ile ilgili usul ve esasları belirlemektir.

Madde 6 – Sürücü Davranışlarını Geliştirme Eğitimi; psikiyatri uzmanları, pratisyen hekimler, psikologlar ve trafik eğitimcileri verir. Eğitimci psikiyatri

uzmanları, pratisyen hekimler ve psikologlar, Bakanlıkça eğitime tabi tutulur ve kendilerine sertifika verilir.

Ülkemizde İl Sağlık Müdürlükleri bünyesinde 30 ilde kurulan “Sürücü Davranışları Geliştirme Eğitimi Merkezlerinde” alkollü olarak araç kullanarak trafik kurallarını ihlal eden ve bu nedenle sürücü belgeleri geri alınan sürücülere alkol, alkolün zararları ve sürücü davranışları üzerindeki etkileri ile ilgili eğitim verilmektedir. Sürücü Davranışları Geliştirme Eğitimi (SÜDGE)’nin amacı alkolün vücuttaki etkisi ile alkollü araç kullanmanın risklerini öğrenmek ve farkına varmak, alkollü iken araç kullanmama konusunda tutum ve davranış değişikliği kazandırmaktır¹⁰⁵.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada alkol etkisi altında araç kullanımından dolayı ehliyeti alınarak SÜDGE eğitimine katılan, gönüllü 21 kişiden saç örnekleri alındı. Örnekler alınmadan önce kişiler bilgilendirildi ve anket uygulaması yapıldı.* Onlardan aydınlatılmış onam formu doldurmaları istendi.** Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı.

Deneylerde Kullanılan Malzemeler

Kimyasallar

- EtG standartı (Medichem)
- EtG-d5 standartı (Medichem)
- EtS standartı (Medichem)
- EtS-d5 standartı (Medichem)
- Metanol (Merck)
- Asetonitril (Merck)
- Formik asit (Merck)
- Su (Merck)

Denemede kullanılan tüm kimyasal malzemeler LC veya daha yüksek düzeyde saflıktadır.

Araç, Gereç ve Cihazlar

- Mikropipet
- Filtreli pipet ucu
- 10 ml'lik cam tüp

**Ek-1'de verilmiştir.

*Ek-2'de verilmiştir.

- Vial
- Balon joje
- Deiyonize su
- Enjektör filtresi (PTFE 13mm 0,22µm)
- Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektrometresi (Shimadzu LC-MS/MS 8040)
- Kolon (Restek-Raptor EtG/EtS)
- Santrifüj
- Vorteks
- Azotlu uçurucu
- Azot gazı
- Hassas terazi
- Ultrasonikasyon

Enstrümantasyon

Bu tez çalışmasında, NexeraXR SIL-20AC oto-sampler ve NexeraXR LC-20AD sıvı kromatograf ile donatılmış olan, SHIMADZU LCMS-8040 sıvı kromatografi kütle spektrometresi cihazı kullanılmıştır.



Şekil 14. Sıvı Kromatografisi Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) Cihazı

Sıvı Sistem Özellikleri

Akış Hızı: 0,4 mL/dk

Analiz Süresi: 5 dk

Enjeksiyon hacmi: 20 µl

Kolon: Restek-LC Raptor Kolon

Fırın sıcaklığı: 40 °C

Pompa A: LC-20ADXR (Shimadzu)

Pompa B: LC-20ADXR (Shimadzu)

Mobil Faz A: % 0.1 Formik asit (Suda)

Mobil Faz B: % 0.1 Formik asit (Asetonitrilde)

MS/MS Sistem Özellikleri

İyon Kaynağı: ESI

DL Sıcaklığı: 250 °C

Heat Block Temp: 400 °C

Dedektör Voltajı: 1,82 kV

PG Vaccum: 8,9e+0,01

IG Vaccum: 1,5e-0,03

CID Gas: 230 kPa

Conversion Dynode Voltajı: 6kV

Tarama Modu: Çoklu Reaksiyon İzleme (MRM)

Örneklerin Hazırlanması

Alkol etkisi altında araç kullanımından dolayı ehliyetleri alınan ve “Adana Sürücü Davranışları Geliştirme Eğitimi Merkezinde” eğitime tabi tutulan sürücülerin başın verteks bölgesinden makas ile alınan saç örnekleri dış ortamdan gelen kontaminasyonların uzaklaştırılması amacıyla iki defa saf su ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurutulmaya bırakıldı. Kuruyan saç örnekleri makas ile 1 mm’den küçük olacak parçalara kadar kesildi. Kesilen saç örnekleri 50 mg olacak şekilde tüpler içerisine tartıldı. 9 noktalı ve her noktası 3 tekrarlı bir kalibrasyon eğrisi oluşturulmak istenen kör saç örneklerine son derişimleri 7 pg/mg- 10 pg/mg, 15 pg/mg- 20 pg/mg- 30 pg/mg- 50 pg/mg- 100 pg/mg- 200pg/mg -300 pg/mg olacak şekilde EtG iç standartları

eklendi. Aynı tüplere 1 ppm EtG-EtS-d₅ mix iç standart çözeltisinden 50 µl eklendi ve tüplerin son hacmi 1 ml olacak şekilde saf su ile dolduruldu. Örnekler 2 saat içerisinde buz konulmuş sonikasyonda tutuldu. Sonikasyon sonrası örnekler 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası örnekler 0.22 µm PTFE naylon filtreden geçirildi ve azot gazı altında 40 °C de kuruluğa kadar uçuruldu. Tüplerdeki çözgenin uçurulmasından sonra cam tüplerin içerisine 50 µl metanol eklenerek örnekler çözündürüldü ve vialler içerisine insert kullanılarak alındı, kromatografik ölçümlere uygun hale getirildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 21 kişiye anket uygulandı. Cihaz ve anketten elde edilen datalar SPSS 22 İstatistik programıyla analiz edildi. Anket verileri sonucu katılımcıların 19'u (% 90,5) erkek, 2'si (%9,5) kadın idi. Yaş ortalaması $39,9 \pm 10,2$ dir. Minimum yaş 24, maksimum yaş 63 idi. Saç rengine göre dağılıma baktığımızda 1 kişi (%4,8) beyaz, 13 kişi (%61,9) siyah, 3 kişi (%14,3) siyah-beyaz, 3 kişi (%14,3) kumral, 1 kişi (%4,8) sarı renkte idi. Sadece 1 kişinin (% 4,8) saç boyalı ve 1 kişinin (%4,8) de saçında kozmetik uygulama vardı. Hiçbir katılımcıda karaciğer problemi yoktu. Çalışmaya alınan 2 kişide (%9,5) ek bir hastalık mevcuttu. Katılımcılardan 6 kişi (%28,6) herhangi bir ilaç kullanmakta iken, 15 kişi (%71,4) herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Alkol bağımlılık tedavisi alan bir katılımcı yoktu. EtS ortalaması $23,7 \pm 26,3$ iken EtG ortalaması $15,5 \pm 23,6$ olarak ölçüldü. EtS ile EtG değerleri arasında orta düzeyde, anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,05$).

Çizelge 4. Alkol Kullanım Süresi

Kaç Yıldır Alkol Kullanıyorsunuz?	Sayı (Kişi)	Yüzde (%)
1-5 Yıl	4	19,0
6-10 Yıl	8	38,1
10 Yıldan fazla	9	42,9
Toplam	21	100,0

Çizelge 5. Alkol Kullanım Sıklığı

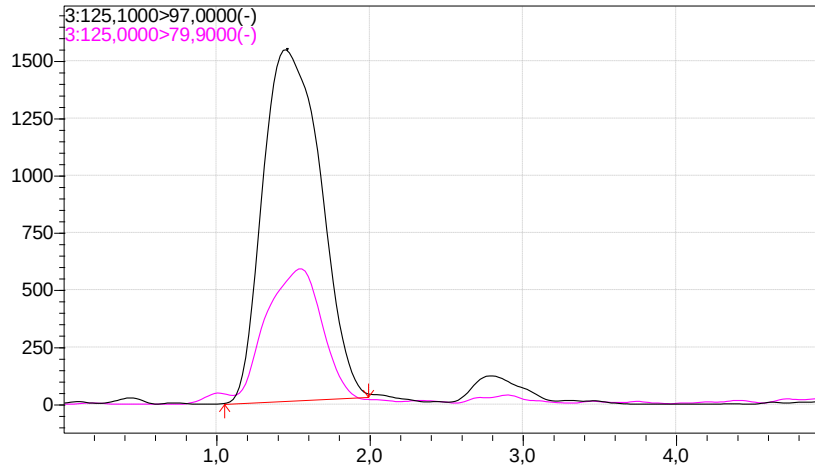
Alkol Kullanım Sıklığı	Sayı (Kişi)	Yüzde (%)
Ayda bir veya daha az	5	23,8
Haftada bir veya daha az	8	38,1
Haftada 2-4 kez	7	33,3
Haftada 5 kez veya daha fazla	1	4,8
Toplam	21	100,0

Çizelge 6. EtG Alkol Konsantrasyonu

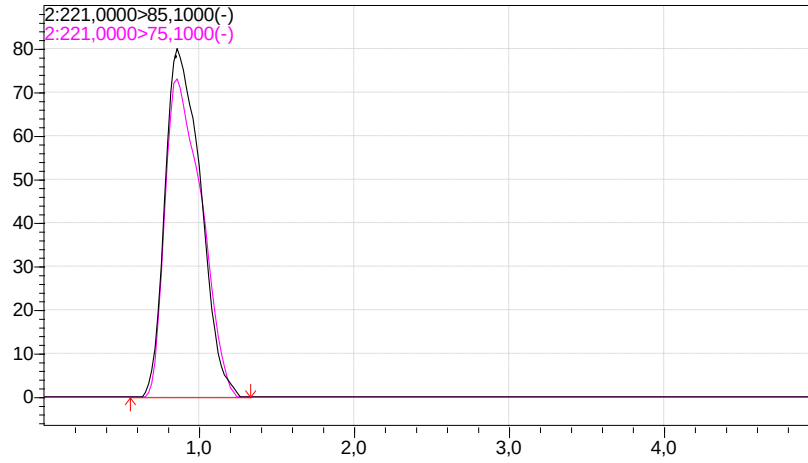
Konsantrasyon (pg/mg)	Sayı (Kişi)	Yüzde (%)
≤ 7	14	66,7
7-30	1	4,8
>30	6	28,6

4.1. Seçimlilik

Yapılan bu çalışma SÜDGE'ye katılan 21 kişiden alınan saç örneklerinde alkol metaboliti olan etil glukuronidin (EtG) ve etil sülfatın (EtS) konsantrasyonlarının belirlenmesine yöneliktir. Boş saça yapılan etil glukuronid ve etil sülfat ekimi sonrasında elde edilen piklerde yöntemin seçici ve seçimli olduğu görülmektedir.



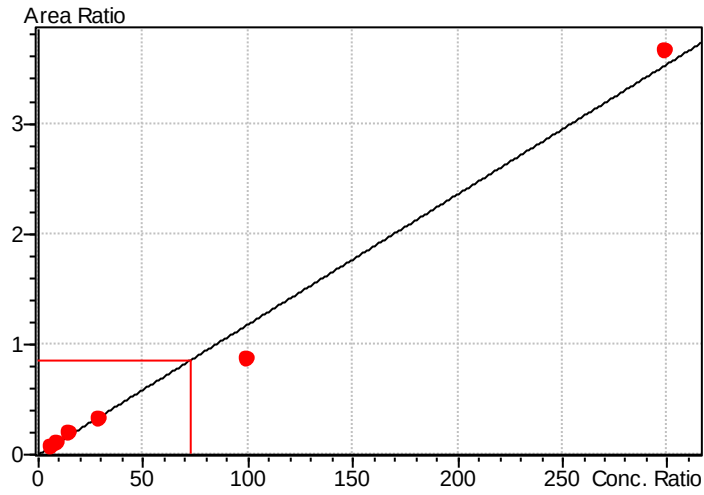
Şekil 15. Etil Sülfat Kromatogramı



Şekil 16. Etil Glukuronit Kromatogramı

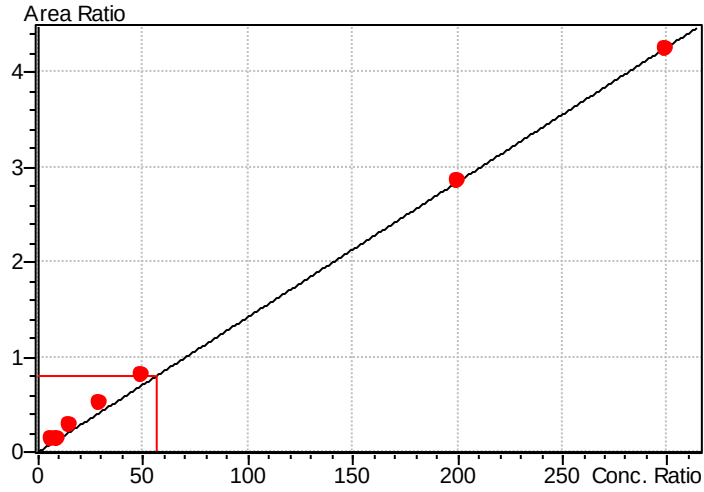
4.2. Doğrusallık

50 mg tartılan saçın üzerine 7, 10, 15, 20, 30, 50, 100, 200, 300 pg/mg derişimde olacak şekilde EtG standartları ve son derişimi 50 pg/mg olacak şekilde EtG-d5 iç standartı ekimi yapılarak 9 farklı derişimde çalışıldı. Bu derişimlere denk gelen standart alanı/iç standart alanı hesaplanarak kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.



Şekil 17. Etil Glukuronitn Kalibrasyon Eğrisi

$$r^2 > 0.990 \text{ EtG}$$



Şekil 18. Etil Sülfatın Kalibrasyon Eğrisi

$r^2 > 0.999$ EtS

4.3. Geri Kazanım

Saç örneklerinde 50 ve 200 pg/mg konsantrasyonlarında tespit edilen ekstraksiyon geri kazanım değerleri EtS için % 84-87 arasında ve EtG için %100'ün üzerinde bulunmuştur. Bu sonuçlar Etg ve EtS nin inkübasyon ve ekstraksiyon aşamalarında stabil olduğunu göstermektedir.

4.4. Belirtme Alt Sınırı (LOD) ve Tayin Alt Sınırı (LOQ)

EtG için miktarlandırma limiti (LOQ) 5 pg/mg, dedeksiyon limiti (LOD) 2,5 pg/mg olarak bulunmuştur. EtS için miktarlandırma limiti (LOQ) 8,5 pg/mg, dedeksiyon limiti (LOD) 2,8 pg/mg olarak bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Türkiye genelinde trafik kazasına bağlı ölümlerde, ölenlerin yaklaşık %76'sı erkekler iken, kadınların oranı %24 civarındadır¹⁰⁶.

Çalışmamıza katılan 21 kişinin cinsiyet dağılımına baktığımızda 19'u (% 90,5) erkek, 2'si (%9,5) kadındır. Bir çalışmada alkol etkisi altında araç kullanımının erkekler arasında daha yaygın olduğu, alkollü iken erkeklerin daha fazla araç kullandıkları değerlendirilmiştir¹⁰⁷.

Alkol kötüye kullanımı uluslararası boyutlarda önemli ölçüde mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) hastalıkların sebepleri arasında ilk 5'in içinde alkolün kötüye kullanımı yer almaktadır. Bu alkol kullanıcılarının tedavi edilmedikleri takdirde %16'sının alkolizme yakalandıkları gösterilmiştir¹⁰⁸.

Madde etkisi altında araç kullanımı durumunda Türkiye, Bulgaristan, Romanya, Fransa, Portekiz, Hırvatistan, Slovenya, Estonya ve Litvanya gibi ülkelerde sürücülere sıfır tolerans uygulanmaktadır. İngiltere, İrlanda, İspanya, İtalya, Avusturya, Macaristan ve Hollanda gibi ülkelerde ise sürücü fonksiyonunun kullanılan maddeden ne kadar etkilendiğine göre sürücüler değerlendirilmektedir. Almanya ve Finlandiya gibi diğer bazı ülkelerde ise bu iki yaklaşım (sıfır tolerans ve sürüşün maddeden etkilenme durumu) beraber kullanılmaktadır¹⁰⁹. Bu çalışma ile ülkemizde de sıfır tolerans uygulaması yapılarak alkol etkisi altında araç kullanmanın önüne geçilebilecektir.

Sürücülere kan alkol düzeyine ilişkin trafikte getirilen kısıtlama birçok ülkede alkol etkisi altında araç kullanımını engellemeye yönelik belirlenen en etkili yollardan birisidir^{110,111}. Dünya genelindeki sürücülere alkole yönelik getirilen kısıtlamalara ilişkin bir değerlendirme yapıldığında ise: kan alkol düzeyi limitinin Avrupa, Asya, Avustralya ve Güney Amerika kıtasında birçok ülkede 0.50 promilin altında olduğu, Kuzey Amerika ve Afrika kıtasının bazı ülkelerinde 0.50 promilin üzerinde olduğu,

Afrika ve Asya kıtasının bazı ülkelerinde ise kan alkol düzeyi limitine ilişkin herhangi bir yasal sınırın kullanılmadığı görülmektedir¹¹².

Saçtaki etanolün doğrudan belirlenmesi, uçuculuğu ve dış kaynaklardan potansiyel emilimi nedeniyle mümkün değildir. Bunun yerine, minör etanol biyobelirteçleri etil glukuronid (EtG) ve / veya yağ asidi etil esterleri (FAEE) saçta doğrudan alkol tüketiminin belirteçleri olarak ölçülebilir. FAEE'ler şu şekilde tanımlanır: etil miristat, etil palmitat, etil oleat ve etil stearat. Yorumlama için etil palmitat konsantrasyonu kullanılmalıdır. Doğrulama için etil miristat, etil oleat ve etil stearat ölçülebilir. Alkolden uzak durmak, önceden belirlenmiş bir süre boyunca alkollü içeceklerin veya diğer alkol içeren ürünlerin alınmaması anlamına gelir. Uzun süreli alkol tüketimini tanımlamak için belirteçlerin ölçülmesi genellikle alkol yoksunluğu iddialarını desteklemek için kullanılır. Kronik aşırı alkol tüketimi, birkaç ay boyunca günde ortalama 60 g veya daha fazla saf etanol tüketimine karşılık gelir. Saç toplama bölgesi tespit edilen belirteçlerin konsantrasyonunda önemli bir rol oynar. Saç derisinin tepe bölgesinden alınan saçlar tercih edilir. Saçın mevcut olmadığı durumlarda, vücut kılları toplanabilir. Yorumlama sırasında vücut kıllarının farklı fizyolojisi dikkate alınmalıdır. Saçtaki EtG ve FAEE konsantrasyonu kozmetik tedavilerden ve termal saç düzleştirme araçlarından etkilenebilir. Kozmetik saç tedavisinin türü örnekleme sırasında belgelenmeli ve yorum sırasında dikkate alınmalıdır. Saçın ağartılması, perma ve cansızlaşması daha düşük EtG konsantrasyonlarına veya yanlış negatif sonuçlara yol açabilir; ayrıca FAEE'lerin konsantrasyonlarını da etkileyebilir. EtG'nin saç spreyi, jel, wax, yağ, gres veya etanol içeren saç bakım ürünlerinden etkilenmediği görülmektedir. Saçların beyazlaması, perma, düzleştirilmesi ve boyanmasının saçtaki EtG konsantrasyonunu azalttığı bilinmektedir, ancak diğer kozmetik saç işlemlerinin (etanol, saç spreyi, jel, wax, yağ veya gres içeren kozmetiklerin kullanımı) etkisinin olmadığı bildirilmiştir^{86,91-93}. Çalışmamızda saçta boya ve kozmetik uygulama varlığına baktığımızda sadece 1 kişide uygulama olduğu görülmektedir. Bu kişinin saçında EtG konsantrasyonu 45,253 pg/mg olarak ölçülmüştür.

6 cm'ye kadar olan proksimal kafa derisi saçlarındaki ≥ 7 pg / mg EtG konsantrasyonu, tekrarlanan alkol tüketimini kuvvetle gösterir. 6 cm'ye kadar proksimal kafa derisi kıllarında > 30 pg / mg EtG konsantrasyonu, kronik aşırı alkol tüketimini

güçlü bir şekilde düşündürür. Segmentasyon (ölçeklendirme) ise bize ek bilgi sağlayabilir¹¹³.

Çalışmamıza katılan 21 kişiden 6'sının (% 28,6) saç örneklerindeki EtG konsantrasyonları >30 pg/mg' ın üzerinde olup, bu da bize bu kişilerin aşırı kronik alkol kullanıcısı olduğunu düşündürmektedir. Çalışmaya katılanlardan 14 kişinin saçındaki EtG konsantrasyonu ise Saç Analizleri Derneği'nin raporuna göre belirlenen cut-off değerinin 7 pg/mg'ın altındadır. (Çizelge 6.) En düşük EtG konsantrasyonu 0 pg/mg olup, en yüksek değer 62,147 pg/mg' dır. 1 kişinin ise orta (ılımlı) sosyal alkol kullanıcısı olduğu söylenebilir. Çalışmaya katılan 3 kişinin saçları uzun olduğu için segmental yani 0-3 cm ve 3-6 cm aralıklarında EtG ve EtS konsantrasyonlarına bakılmıştır. Bu 3 kişinin EtS ve EtG değer ortalamalarının birinci ve ikinci değerlerini incelediğimizde aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır (sırasıyla $p=0,109$, $p=0,285$). EtS konsantrasyonları incelendiğinde 5 kişide EtS değeri negatif bulunurken, 16 kişide EtS konsantrasyonu 8,927 pg/mg ve 95,098 pg/mg arasında olduğu görülmüştür.

Çalışmamızın ilk basamağı olan EtG ve EtS'nin saçta tespiti için uygun ekstraksiyon yönteminin belirlenmesidir. Bunun için çeşitli ekstraksiyon yöntemler denenerek, farklı geri kazanımlar belirlenmiş ve en yüksek geri kazanımlar sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi ile sağlanmıştır.

Çalışma öncesinde saç numunesinin analiz için hazırlanması için bir çok literatür bilgileri göz önünde bulundurulmuştur^{86,114}.

Bu kaynaklarda analiz için kullanılan saç miktarıda değişkenlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda toplanan saç numunesi miktarı az olduğu için 50 mg saç kullanımı tercih edildi. Saç örnekleri 50 mg olacak şekilde cam tüplerde tartıldı. Üzerlerine iç standart çözeltisi olarak EtG-EtS- d5 eklendi. Örneklerin son hacimleri 1 ml olacak şekilde saf su eklendi. Örnekler, ilk denemede 2 saat ultrasonikasyonda bekletildi. Örneklerin kromatogramlarında pikler görülemedi. Bunun için EtG ve EtS'nin sıcaklıkta bozunduğu düşünülerek içerisine buz konulmuş sonikasyonda 2 saat tutuldu ve sonikasyon sonunda santrifüj edildi. Santrifüj sonrası örneklerin üst fazlarının bazı safsızlıklıklar içerdiği görüldü. Bu safsızlıkların kromatogramda analitik gürültü yaratmaması için, alınan faz PTFE filtreden geçirildi. Filtreden geçirilen örnekler 40 °C 'de azot gazı altında kuruluğa kadar uçuruldu. Kurutulan örnekler 50 µl metanolde

özölerek kromatografi cihazına verildi. Analizler sonucunda tüm saç örneklerinde EtG konsantrasyonu yüksek duyarlılıkta ve hassasiyette alkol kullanımının bir belirleyicisi olarak belirlenebilmiştir.

Cihazda yapılan ölçümler sonucunda EtG için 6 noktalı, EtS için ise 7 noktalı bir kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. Eğrilerin r ve r^2 değerleri 0,99'dan büyük olarak bulundu.

Kan alkol düzeyinin 0.50 promil ve üzerinde olması, bireylerin kognitif fonksiyonlarını olumsuz etkilemekte ve bu düzeyin üzerindeki her artış bilişsel, motor ve algısal fonksiyonlarda ciddi bozulmalara yol açmaktadır^{115,116}.

Sürücülerde 0.50 ve 0.80 promil arası kan alkol düzeyinde kaza riski artmakta, sürüşte önemli olan bölünmüş dikkate ilişkin performans, sürüş sırasında 0.20 promil - 0,80 promil arası kan alkol seviyelerinden etkilenmektedir¹¹⁷.

Etanol, İsveç'te en yaygın kullanılan psikoaktif maddedir ve ölümle sonuçlanan trafik kazalarında sürücülerin kanında en çok rastlanılan maddedir¹¹⁸.

Son zamanlarda yapılan bir çalışmaya göre cinsel saldırı kurbanlarının yarısından fazlasının etanol (alkol) kullandığı saptanmıştır¹¹⁹.

Sürücü ehliyetinin yeniden düzenlenmesi, başvuru sahibinden kanda veya diğer sıvılarda veya dokularda alkol belirteçlerinin ölçümlelerini içerir. Yaygın bir yöntem, serumdaki biyobelirteç karbonhidrat eksik transferrin (CDT) belirlenmesidir. Bir kişi aşırı miktarda etanol içerse, CDT oranı artar¹²⁰.

İsveç de dahil olmak üzere bazı ülkelerde, iptal edilen ehliyetin geri kazanmak için alkolden tamamen uzak durmak gerekli değildir, ancak Almanya gibi diğer ülkelerde; ehliyet geri alma sürecinde alkolden tamamen uzak durmak gerekmektedir¹²¹.

Hafif veya orta dereceli etanol alımı, CDT'yi veya hatta diğer alkol işaretlerini yükseltemez. Saçta ölçülen etil glukuronidin (EtG) daha iyi kontrol sağlayabileceği ve diğer alkol belirteçlerinden daha hassas olabileceği öne sürülmüştür^{82,122}.

EtG, etanolün metabolizmasıyla doğrudan ilişkili bir alkol belirtecidir. EtG, UDP-glukuronosil transferazlar tarafından aktive edilmiş glukuronik asit ile etanolün konjüge edilmesiyle oluşur, ancak alınan dozun sadece çok küçük bir kısmını (<% 0.1) oluşturur^{123,124}.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, saçlarda EtG testinin alkol kullanımının bir belirteci olarak kullanılmasını desteklemektedir^{121,125-127}.

2010 yılında, Saç Testleri Derneği (SoHT) saçtaki alkol belirteçleri üzerine bir fikir birliği yayınladı ve sosyal içici ile aşırı alkol tüketenler arasındaki farkı belirlemek için bir eşik seviyesi önerdi. Aşırı alkol tüketiminden kasıt, genel olarak günde 60 g'dan fazla etanol alınması olarak kabul edilir^{81,128,129}.

Bu bağlamda, SoHT, proksimal bölgedeki saçtan alınan 3 cm'lik bir kısımda ölçülen 30 pg/mg EtG eşiğini önermiştir. Diğer araştırma grupları o zamandan beri, sosyal içici ile alkol kullanmayanlar arasında ayrımı yapmak için 7 pg / mg'lık kılların daha düşük eşiğini önermiştir^{82,121}.

Son yıllarda saçta etil glukuronidin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda önemli bir artış olduğu görülmektedir. Analiz için genellikle bir makas yardımı ile kafa derisine mümkün olduğu kadar yakın şekilde alınan 3 cm'lik proksimal saç örnekleri kullanılmaktadır. Pirro ve arkadaşlarının yaptığı geniş kapsamlı bir araştırma (n=44) sonucunda uzun süreden beri alkol kullanmadığını beyan eden kişilerin % 95'inin saç örneklerinde EtG değerlerinin 1,0 pg/mg'dan daha düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmadaki kişilerin %30'unun EtG değerleri ise yüksek hassasiyetli sıvı kromatografisi tandem kütle spektrometresinin (LC-MS/MS) tayin alt sınır değeri olan 0,5 pg/mg değerinin altında olduğu gözlenmiştir¹³⁰. Bizim çalışmamızda da çalışmaya katılan 21 kişiden 6'sının (% 28,6) saç örneklerindeki EtG konsantrasyonları >30 pg/mg cut-off değerinin üzerinde olup, bu kişilerin aşırı kronik alkol kullanıcısı olduğunu söyleyebiliriz.

Bireyler tarafından alınan etanolün miktarını standartlaştırmak için, tüketilen içeceklerle (tür ve miktar) ilgili yayınlar, genellikle standart içecek / birime atıfta bulunur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standart bir içeceği, içeceğin türüne bakılmaksızın yaklaşık olarak aynı miktarda etanol içeren spesifik bir alkollü içeceğin hacmi (örneğin, bir bardak şarap veya bir kutu bira) olarak tanımlamıştır¹³¹.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan bir rapora göre, 2016 yılında alkolün zararlı kullanımı sonucu 3 milyondan fazla kişi hayatını kaybetti. Bu, 20 ölümden 1 tanesini temsil ediyor. Bu ölümlerin dörtte üçünden fazlası erkekler arasındaydı. Genel olarak, alkolün zararlı kullanımı, küresel hastalık yükünün % 5'inden daha fazlasına neden olmaktadır¹³².

Literatürde, günlük değişken etanol miktarları (bazen standart içecek sayısı olarak ifade edilir) alkol kullanıcılarını içme düzenlerine göre sınıflandırmak için kullanılır.

Kısaca, “abstainers” veya “teetotallers” genellikle birkaç ay boyunca tamamen alkol alımından yoksun olanlar olarak tanımlanır^{80,133}.

Tamamen yoksun olmayan, ancak nadiren ve düşük dozlarda alkol içen (örneğin bir doğumgünü partisinde bir kadeh dolusu şampanya) bir kişi “düşük ılımlı içici” olarak tanımlanır⁸⁰.

“Sosyal içiciler” için de (< günde 60 g etanol), “düşük riskli içiciler” (haftada 1-21 birim alkol veya günde < 30 (kadınlar için <20) g etanol , “artan riskli içenler” (haftada 22-50 ünite) veya “yüksek riskli içiciler” (kadınlar için günde 20-60 g etanol ve erkekler için günde 30-60 g etanol) olarak tanımlanır. “Ağır içiciler” (≥ günde 50 g etanol veya ≥ günde 60 g etanol) veya “yüksek riskli içiciler” (≥ haftada 50 birim) “daha ayrıntılı olarak; riskli içiciler ”(günde 60-120 g etanol) veya“ aşırı içiciler ”(günde > 120 g etanol)^{81,133,134}. Bizim çalışmamızda EtG konsantrasyonuna göre 21 katılımcıdan 6 kişinin kronik alkol kullandığını ve ağır içici olduğunu, 15 kişinin ise sosyal içici veya hiç alkol kullanmadığı kanısına varılabilir.(çizelge 6)

Dünya Sağlık Örgütü, “düşük riskli bir içiciyi”, haftada 5 günden az, günde 20 g'dan az alkol tüketen kişi olarak tanımlamıştır¹³⁵.

Kronik alkol kullanımında kan, idrar ve saçta EtG'nin yüksek konsantrasyonlarda tespiti mümkündür¹³⁶. Ölümünün üzerinden 27 yıl geçmiş olmasına rağmen bir cesetten alınan saç ve diğer vücut kıllarında EtG' ye rastlanılmıştır^{84,137}.

Alkol ve madde etkisi altında araç kullanımına ilişkin getirilen sınırlamalara ve yasal düzenlemelere rağmen sürücülerde bozulmuş sürüşün devam ettiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Alkolden uzak durma dönemini izlemek için Alman sürücü belgesi yeniden tahsis etme kılavuzlarına göre, altı rastgele idrar veya dört saç örneğinde EtG'nin miktarının belirlenmesi gerekmektedir. Almanya Yol Güvenlik Kurulu (German Road Safety Council (DVR)) alkollü araç kullanmaktan dolayı ehliyetini kaybeden araç kullanıcılarının ehliyetlerini tekrar alabilmeleri için bu testleri onlara zorunlu kılmıştır. Kişiler ehliyetlerinin tekrar geri kazanabilmek için bir sene boyunca alkolden uzak durmak zorundadırlar¹²¹.

Bu tez çalışmasında, alkol etkisi altında araç kullanımından dolayı sürücü belgelerine el konulan ve bu nedenle “Sürücü Davranışları Geliştirme Eğitimi Merkezinde” eğitime tabi tutulan sürücülerin eğitim sürecinde alınan saç örneklerinde

etanol belirteçlerinin (etil glukuronit ve etil sülfat) miktarsal olarak analiz edilmesiyle kronik alkol kullanıcısı olup olmadıklarının tespiti amaçlanmıştır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Ülkemizde önemli bir sorun olan trafik kazalarının büyük bir kısmını alkol etkisi altında araç kullanımı oluşturmaktadır.
- Şu anki ve geçmişe dönük alkol kullanımını tespit ederken kan ve idrar analizlerinin yanı sıra saç analizleri de yapılmalıdır. EtG ve EtS varlığına, hem akut hem de kronik alkol kullanımı için bakılabilir.
- Trafiğe çıkan sürücülerde, alkol nedeniyle ehliyeti iptal olan ve ehliyetini geri almak için başvuran kişilerin ilgili kurumlarca yapılan analiz sonuçlarıyla gösterilmesi zorunludur. Bu bağlamda uygulanan yaklaşımlar, psikoteknik değerlendirme ve kan alkol düzeyi olarak sıralanmaktadır. Bu değerlendirmeler yalnızca akut kullanımı göstermekte olup, kronik kötüye kullanımı gösterememektedir.
- Bu nedenle ülkemizde ehliyetin geri alınması sürecinde saçta alkol minör metabolitlerinin (EtG ve EtS) varlığına bakılması bu kişilerin bize kronik alkol tüketip tüketmediklerini gösterebilecektir. Bu alkol metabolitleri içerisinde en fazla üzerinde durulan EtG olsa da, gerek bizim çalışmamızda ve gerekse de önceki çalışmalarda vurgulandığı üzere EtS, düşük doz etanol alımından sonra bile saptanabilmesi, daha uzun süre tespit edilebilirliğini koruması ve yalancı pozitif ya da negatif sonuçlar açısından güvenilir olması, EtG'ye göre daha stabil olması gibi özellikleri olması sebebiyle üstünlükleri vardır.
- Böylece saçta EtG ve EtS analizi ile alkolün kötüye kullanımı kişilerde saptanabilecek ve bu kişilerin ehliyetlerini tekrar almalarının önüne geçilebilecektir. Bu sayede bu kişilerin trafikten uzak tutularak, alkol etkisi altında araç kullanımından dolayı meydana gelen trafik kazalarının önüne geçilebilecektir.
- Saç Analizleri Derneği'nin (SoHT) raporuna göre 6 cm'ye kadar proksimal kafa derisi kıllarında $> 30 \text{ pg / mg}$ EtG konsantrasyonu, kronik aşırı alkol tüketimini güçlü bir şekilde düşündürür. Çalışmamıza katılan 21 kişiden 6'sının (% 28,6) saç örneklerindeki EtG konsantrasyonları $>30 \text{ pg/mg}$ cut-off

değerinin üzerinde olup, bu kişilerin aşırı kronik alkol kullanıcısı olduğunu söyleyebiliriz.

- Bu çalışmanın yapılması sırasında kazanılan bilgi ve deneyimlerin daha sonra makro düzeydeki projelerde kullanılması mümkün olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. **Zador, P. L., Krawchuk, S. A. & Voas, R. B.** Alcohol-related relative risk of driver fatalities and driver involvement in fatal crashes in relation to driver age and gender: an update using 1996 data. *J. Stud. Alcohol* 61, 387–395 (2000).
2. **Martin Wurst, F. & Metzger, J.** The Ethanol Conjugate Ethyl Glucuronide Is a Useful Marker of Recent Alcohol Consumption. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 26, 1114–1119 (2002).
3. No Title. <https://www.turkiye.gov.tr/turkiye-istatistik-kurumu-baskanligi-tuik>.
4. **Bernhoft, I. M. & Behrendorff, I.** Effect of lowering the alcohol limit in Denmark. *Accid. Anal. Prev.* 35, 515–525 (2003).
5. **Jones, A. . & Andersson, L.** Comparison of ethanol concentrations in venous blood and end-expired breath during a controlled drinking study. *Forensic Sci. Int.* 132, 18–25 (2003).
6. **Fung, W. ., Chan, K. ., Mok, V. K. ., Lee, C. . & Choi, V. M. .** The statistical variability of blood alcohol concentration measurements in drink–driving cases. *Forensic Sci. Int.* 110, 207–214 (2000).
7. **McKnight, A. J., Langston, E. A., McKnight, A. S. & Lange, J. E.** Sobriety tests for low blood alcohol concentrations. *Accid. Anal. Prev.* 34, 305–311 (2002).
8. No Title. www.mevzuat.adalet.gov.tr/html/20611.htm.
9. **Garsiade D, G. B.** Drug testing in hair. in *Drug testing in hair* 151–177 (CRC Press, 1996).
10. **Jurado, C.** Forensic Applications of Hair Analysis. in *Hair Analysis in Clinical and Forensic Toxicology* 241–273 (Elsevier, 2015). doi:10.1016/B978-0-12-801700-5.00009-1.
11. No Title. <http://www.trafik.gov.tr/Sayfalar/AlkolluAracKul.aspx>.
12. **Ceylan, M. Emin; Göka, E.** *Araştırma ve Klinik Uygulamada Biyolojik Psikiyatri; 2. Cilt; Alkol Kullanım Bozuklukları, Yaşlılık Psikiyatrisi, Demans.* (Nobel Tıp Kitabevleri, 1998).
13. *Büyük Larousse Sözlük ve Ansiklopedisi 1.Cilt.* (Milliyet Yayınları, 1986).
14. **Emiroğlu, K.** *Gündelik Hayatımızın Tarihi.* (Dost Kitabevi, 2001).

15. **Dasgupta, A.** Alcohol. in *Alcohol and its Biomarkers* 1–36 (Elsevier, **2015**). doi:10.1016/B978-0-12-800339-8.00001-8.
16. **Güleç C. Köroğlu E.** *Psikiyatri Temel Kitabı*. (Hekimler Yayın Birliği, **1997**).
17. **Köknel, Ö.** *Bağımlılık-Alkol ve Madde Bağımlılığı*. (Altın Kitaplar Yayınevi, **1998**).
18. Özel Ek: Şarap Keyfi. *Maison Française Sayı :2* 6–21 (**2000**).
19. **Goi Y, Kondo Y, Nishumura I, Mimura T, Yamamoto K, C. Y.** Towards Enhanced Safety – Technology Innovation and Future Efforts. *Mitsubishi Mot. Tech. Rev.* 14, 6–15 (**2002**).
20. **Cubas de Paula F, Pechansky F, Machado V.** A brief history of the relationship between alcohol and traffic in Brazil. [http://www.cpad.org.br/site2/phocadownload/ii a brief history of the relationship between alcohol and trafic in brazil.pdf](http://www.cpad.org.br/site2/phocadownload/ii_a_brief_history_of_the_relationship_between_alcohol_and_trafic_in_brazil.pdf).
21. **N, V.** *Toksikoloji*. (Ankara Üniversitesi Basımevi, **1984**).
22. **G, H.** Alkol Kullanımının Kişilik ve Zeka Üzerine Etkisi ve Alkoliklerin İşledikleri Suçlar. (**1994**).
23. **M., A.** *Adli Tıp*. (Nobel Tıp Kitabevleri, **1993**).
24. **Koç S.** Alkol ve Uyuşturucu Madde Kullanımı ile İlgili Adli Tıp Sorunları. in *Adli Tıp Kitabı, Cilt 3* (ed. Soysal Z, Ç. C.) 1349–1354 (İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, **1999**).
25. **Turan, N. et al.** Alkol, Uyuşturucu, Uyarıcı ve Benzeri Madde Entoksikasyonların Adli Tıbbi Özellikleri. (**2009**).
26. **S.B. Karch.** *Drug abuse handbook*. (CRC Press, **1998**).
27. **Bendtsen, P., Hultberg, J., Carlsson, M. & Jones, A. W.** Monitoring ethanol exposure in a clinical setting by analysis of blood, breath, saliva, and urine. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 23, 1446–51 (**1999**).
28. **Dubowski, K. M.** Absorption, distribution and elimination of alcohol: highway safety aspects. *J. Stud. Alcohol, Suppl.* 98–108 (**1985**) doi:10.15288/jsas.1985.s10.98.
29. **Wurst, F. M., Kempter, C., Metzger, J., Seidl, S. & Alt, A.** Ethyl glucuronide. *Alcohol* 20, 111–116 (**2000**).
30. **Zakhari, S.** Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res. Health* 29, 245–54 (**2006**).
31. **Pisa, P., Loots Du, T. & Nienaber, C.** Alcohol metabolism and health hazards associated with alcohol abuse in a South African context: a review. *South African J. Clin. Nutr.* 23, 4–10 (**2010**).

32. **İlter T, T. F.** Alkol Metabolizması. *Güncel Gastroenteroloji* 58–62 (2005).
33. **Cederbaum, A. I.** Alcohol Metabolism. *Clin. Liver Dis.* 16, 667–685 (2012).
34. **Kobayashi, M. & Kanfer, J. N.** Phosphatidylethanol Formation via Transphosphatidylolation by Rat Brain Synaptosomal Phospholipase D. *J. Neurochem.* 48, 1597–1603 (1987).
35. **Dasgupta, A.** Direct Alcohol Biomarkers Ethyl Glucuronide, Ethyl Sulfate, Fatty Acid Ethyl Esters, and Phosphatidylethanol. in *Alcohol and its Biomarkers* 181–220 (Elsevier, 2015). doi:10.1016/B978-0-12-800339-8.00008-0.
36. **Andresen-Streichert, H., Müller, A., Glahn, A., Skopp, G. & Sterneck, M.** Alcohol biomarkers in clinical and forensic contexts. *Dtsch. Aerzteblatt Online* (2018) doi:10.3238/arztebl.2018.0309.
37. **Politi, L., Morini, L., Leone, F. & Poletti, A.** Ethyl glucuronide in hair: is it a reliable marker of chronic high levels of alcohol consumption? *Addiction* 101, 1408–1412 (2006).
38. **Piano, M. R., Mazzucco, A., Kang, M. & Phillips, S. A.** Binge Drinking Episodes in Young Adults: How Should We Measure Them in a Research Setting? *J. Stud. Alcohol Drugs* 78, 502–511 (2017).
39. **Bianchi, V., Raspagni, A. & Arfini, C.** Emerging Biomarkers of Alcohol Consumption: Clinical and Forensic Applications. *Open Toxicol. J.* 6, 27–33 (2013).
40. **Arndt, T.** Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin. Chem.* 47, 13–27 (2001).
41. **Niemelä, O.** Biomarkers in alcoholism. *Clin. Chim. Acta* 377, 39–49 (2007).
42. **Thomas Maenhout.** Biochemical evaluation of chronic alcohol abuse within the framework of driver's license regranting. (2013).
43. **Schöniger-Hekele, M., Ramskogler, K., Hartl, D., Lesch, O. M. & Müller, C.** Exclusion of trisialo-transferrin from carbohydrate-deficient transferrin measurement: advantage in patients with chronic liver disease? *Wiener Medizinische Wochenschrift* 156, 216–222 (2006).
44. **Dibbelt, L.** Does trisialo-transferrin provide valuable information for the laboratory diagnosis of chronically increased alcohol consumption by determination of carbohydrate-deficient transferrin? *Clin. Chem.* 46, 1203–5 (2000).
45. **Helander, A., Husa, A. & Jeppsson, J.-O.** Improved HPLC Method for Carbohydrate-deficient Transferrin in Serum. *Clin. Chem.* 49, 1881–1890 (2003).
46. **Jeppsson, I. F. of C. et al.** Toward standardization of carbohydrate-deficient transferrin (CDT) measurements: I. Analyte definition and proposal of a candidate reference method. *Clin. Chem. Lab. Med.* 45, (2007).

47. **Schellenberg, F. & Wielders, J. P. M.** Evaluation of capillary electrophoresis assay for CDT on SEBIA's Capillarys System: Intra and inter laboratory precision, reference interval and cut-off. *Clin. Chim. Acta* 411, 1888–1893 (2010).
48. **Oberrauch, W., Bergman, A.-C. & Helander, A.** HPLC and mass spectrometric characterization of a candidate reference material for the alcohol biomarker carbohydrate-deficient transferrin (CDT). *Clin. Chim. Acta* 395, 142–145 (2008).
49. **Høiseth, G., Morini, L., Polettini, A., Christophersen, A. & Mørland, J.** Ethyl Glucuronide in Hair Compared With Traditional Alcohol Biomarkers-A Pilot Study of Heavy Drinkers Referred to an Alcohol Detoxification Unit. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 33, 812–816 (2009).
50. **Crunelle, C. L. et al.** Hair ethyl glucuronide levels as a marker for alcohol use and abuse: A review of the current state of the art. *Drug Alcohol Depend.* 134, 1–11 (2014).
51. **Delanghe, J. R. & De Buyzere, M. L.** Carbohydrate deficient transferrin and forensic medicine. *Clin. Chim. Acta* 406, 1–7 (2009).
52. **Winkler, M. et al.** Comparison of direct and indirect alcohol markers with PEth in blood and urine in alcohol dependent inpatients during detoxication. *Int. J. Legal Med.* 127, 761–768 (2013).
53. **Goldberg, D. M.** Structural, functional, and clinical aspects of gamma-glutamyltransferase. *CRC Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 12, 1–58 (1980).
54. **van Beek, J. H. D. A. et al.** The association of alcohol intake with gamma-glutamyl transferase (GGT) levels: Evidence for correlated genetic effects. *Drug Alcohol Depend.* 134, 99–105 (2014).
55. **Conigrave, K. M., Davies, P., Haber, P. & Whitfield, J. B.** Traditional markers of excessive alcohol use. *Addiction* 98 Suppl 2, 31–43 (2003).
56. **Cabarcos, P., Álvarez, I., Tabernero, M. J. & Bermejo, A. M.** Determination of direct alcohol markers: a review. *Anal. Bioanal. Chem.* 407, 4907–4925 (2015).
57. **Sharpe, P. C.** Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann. Clin. Biochem.* 38, 652–664 (2001).
58. **Appenzeller, B. M. R., Agirman, R., Neuberg, P., Yegles, M. & Wennig, R.** Segmental determination of ethyl glucuronide in hair: A pilot study. *Forensic Sci. Int.* 173, 87–92 (2007).
59. **Ramaiah, S. K.** A toxicologist guide to the diagnostic interpretation of hepatic biochemical parameters. *Food Chem. Toxicol.* 45, 1551–1557 (2007).
60. **Tavakoli, H. R., Hull, M. & Michael Okasinski, L.** Review of current clinical biomarkers for the detection of alcohol dependence. *Innov. Clin. Neurosci.* 8, 26–33 (2011).
61. **Maenhout, T. M., Poll, A., Vermassen, T., De Buyzere, M. L. & Delanghe, J. R.** Usefulness of indirect alcohol biomarkers for predicting recidivism of drunk-driving among previously convicted drunk-driving offenders: results from the Recidivism Of Alcohol-impaired Driving (ROAD) study.

Addiction 109, 71–78 (2014).

62. **HIETALA, J., KOIVISTO, H., ANTTILA, P. & NIEMELÄ, O.** COMPARISON OF THE COMBINED MARKER GGT–CDT AND THE CONVENTIONAL LABORATORY MARKERS OF ALCOHOL ABUSE IN HEAVY DRINKERS, MODERATE DRINKERS AND ABSTAINERS. *Alcohol Alcohol.* 41, 528–533 (2006).
63. **Dasgupta, A.** Mean Corpuscular Volume and Carbohydrate-Deficient Transferrin as Alcohol Biomarkers. in *Alcohol and its Biomarkers* 139–162 (Elsevier, 2015). doi:10.1016/B978-0-12-800339-8.00006-7.
64. **Maenhout, T. M., De Buyzere, M. L. & Delanghe, J. R.** Non-oxidative ethanol metabolites as a measure of alcohol intake. *Clin. Chim. Acta* 415, 322–329 (2013).
65. **Luginbühl, M., Schröck, A., König, S., Schürch, S. & Weinmann, W.** Determination of fatty acid ethyl esters in dried blood spots by LC–MS/MS as markers for ethanol intake: application in a drinking study. *Anal. Bioanal. Chem.* 408, 3503–3509 (2016).
66. **Dasgupta, A.** Genetic Aspects of Alcohol Metabolism and Drinking Behavior. in *Alcohol and its Biomarkers* 37–63 (Elsevier, 2015). doi:10.1016/B978-0-12-800339-8.00002-X.
67. **Vural N.** *Toksikoloji*. (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1996).
68. **Vural N.** *Toksikoloji Laboratuvar Kitabı*. (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, 2000).
69. **H., S.** Alkol Hassasiyeti ve Alkol Metabolizması Enzimlerinin Postmortem Araştırılması ve Adli Toksikoloji Açısından Önemi. (Ankara Üniversitesi, 2000).
70. **Lieber, C. S.** Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. *Clin. Chim. Acta* 257, 59–84 (1997).
71. **Murty, B. R.** The biochemistry of alcohol toxicity. *Resonance* 9, 41–47 (2004).
72. **Saukko, P. & Knight, B.** Knight’s Forensic Pathology, 3Ed. *Kn. Forensic Pathol. 3Ed* (2004) doi:10.1201/b13642.
73. **Vonghia, L. et al.** Acute alcohol intoxication. *Eur. J. Intern. Med.* 19, 561–567 (2008).
74. **Can M, Gürpınar S, İşler H, V. N.** Alkol Alan Kişilerin Kan Alkol Düzeyinin Solunum Havasındaki Alkol Düzeyi İle Karşılaştırılması Ve Karaciğer Enzimlerine Etkisinin Araştırılması. *Van Tıp Derg.* 15, 75–80 (2008).
75. **Gullberg, R. G.** Breath alcohol measurement variability associated with different instrumentation and protocols. *Forensic Sci. Int.* 131, 30–35 (2003).
76. **C., U.** Solunum Havasında Alkol Düzeyini Etkileyen Etmenler. (2009).

77. **Swift, R.** Direct measurement of alcohol and its metabolites. *Addiction* 98, 73–80 (2003).
78. **Dasgupta, A.** Measurement of Alcohol Levels in Body Fluids and Transdermal Alcohol Sensors. in *Alcohol and its Biomarkers* 65–90 (Elsevier, 2015). doi:10.1016/B978-0-12-800339-8.00003-1.
79. **Di Maio M, V. J.** Drug Abuse and Death, Forensic Pathology. in *Interpretative Toxicology* 439–487 (1993).
80. **Suesse, S. et al.** Practical experiences in application of hair fatty acid ethyl esters and ethyl glucuronide for detection of chronic alcohol abuse in forensic cases. *Forensic Sci. Int.* 218, 82–91 (2012).
81. **Pragst, F. et al.** Combined use of fatty acid ethyl esters and ethyl glucuronide in hair for diagnosis of alcohol abuse: Interpretation and advantages. *Forensic Sci. Int.* 196, 101–110 (2010).
82. **Pragst, F. & Yegles, M.** Determination of Fatty Acid Ethyl Esters (FAEE) and Ethyl Glucuronide (EtG) in Hair: A Promising Way for Retrospective Detection of Alcohol Abuse During Pregnancy? *Ther. Drug Monit.* 30, 255–263 (2008).
83. **L. Crunelle, C. et al.** Ethyl glucuronide concentrations in hair: a controlled alcohol-dosing study in healthy volunteers. *Anal. Bioanal. Chem.* 408, 2019–2025 (2016).
84. **Kerekes, I., Yegles, M., Grimm, U. & Wennig, R.** Ethyl Glucuronide Determination: Head Hair versus Non-Head Hair. *Alcohol Alcohol.* 44, 62–66 (2008).
85. **Janda, I., Weinmann, W., Kuehnle, T., Lahode, M., & Alt, A.** Determination of Ethyl Glucuronide in Human Hair by SPE And LC–MS–MS. *Forensic Sci. Int.* 128, 59–65 (2002).
86. **Kintz, P.** 2014 Consensus for the use of alcohol markers in hair for assessment of both abstinence and chronic excessive alcohol consumption. *Forensic Sci. Int.* 249, A1–A2 (2015).
87. **Albermann, M. E., Musshoff, F., Aengenheister, L. & Madea, B.** Investigations on the influence of different grinding procedures on measured ethyl glucuronide concentrations in hair determined with an optimized and validated LC-MS/MS method. *Anal. Bioanal. Chem.* 403, 769–776 (2012).
88. **Kronstrand, R., Brinkhagen, L. & Nyström, F. H.** Ethyl glucuronide in human hair after daily consumption of 16 or 32g of ethanol for 3 months. *Forensic Sci. Int.* 215, 51–55 (2012).
89. **Mönch, B., Becker, R. & Nehls, I.** Quantification of Ethyl Glucuronide in Hair: Effect of Milling on Extraction Efficiency. *Alcohol Alcohol.* 48, 558–563 (2013).
90. **Appenzeller, B. M. R., Schuman, M., Yegles, M. & Wennig, R.** Ethyl glucuronide concentration in hair is not influenced by pigmentation. *Alcohol Alcohol.* 42, 326–327 (2007).
91. **Ettlinger, J., Kirchen, L. & Yegles, M.** Influence of thermal hair straightening on ethyl glucuronide content in hair. *Drug Test. Anal.* 6, 74–77 (2014).

92. **Martins Ferreira, L., Binz, T. & Yegles, M.** The influence of ethanol containing cosmetics on ethyl glucuronide concentration in hair. *Forensic Sci. Int.* 218, 123–125 (2012).
93. **Morini, L., Zucchella, A., Polettini, A., Politi, L. & Groppi, A.** Effect of bleaching on ethyl glucuronide in hair: An in vitro experiment. *Forensic Sci. Int.* 198, 23–27 (2010).
94. **Sporkert, F., Kharbouche, H., Augsburg, M. P., Klemm, C. & Baumgartner, M. R.** Positive EtG findings in hair as a result of a cosmetic treatment. *Forensic Sci. Int.* 218, 97–100 (2012).
95. **B., L.** Principles of Forensic Toxicology. in 207–227 (ACC Press, 2003).
96. **Kintz, P., Villain, M. & Cirimele, V.** Hair Analysis for Drug Detection. *Ther. Drug Monit.* 28, 442–446 (2006).
97. **P., K.** Hair Analysis. in *Clarke's Anal Poisons* 323–33 (2011).
98. **Pragst, F. & Balikova, M. A.** State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clin. Chim. Acta* 370, 17–49 (2006).
99. **Selavka, C. M. & Rieders, F.** The determination of cocaine in hair: a review. *Forensic Sci. Int.* 70, 155–164 (1995).
100. **Sachs, H.** History of hair analysis. *Forensic Sci. Int.* 84, 7–16 (1997).
101. **Kintz, P.** Value of hair analysis in postmortem toxicology. *Forensic Sci. Int.* 142, 127–134 (2004).
102. **Schumann, G. & Klauke, R.** New IFCC reference procedures for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: preliminary upper reference limits obtained in hospitalized subjects. *Clin. Chim. Acta* 327, 69–79 (2003).
103. **Cooper, G. A. A., Kronstrand, R. & Kintz, P.** Society of Hair Testing guidelines for drug testing in hair. *Forensic Sci. Int.* 218, 20–24 (2012).
104. Society of Hair Testing. *Statement of the society of hair testing concerning the examination of drugs in human hair*. <https://www.sohr.org/statements/9-nicht-kategorisiert/87-statement-1997> (1997).
105. No Title. <https://www.saglik.gov.tr/TR,10466/surucu-davranislarini-gelistirme-egitimiyonnetmeli.html>.
106. No Title. http://www.tuik.gov.tr/VeriTabanlari.do?vt_id=28&ust_id=null.
107. **Tran NT, Bachani AM, Pham VC, Lunnen JC, Jo Y, P. J. et al.** Drinking and driving in Vietnam: public knowledge, attitudes, and practices. *Traffic Inj Prev* 13, 37–43 (2012).
108. **Foti, R. S. & Fisher, M. B.** Assessment of UDP-glucuronosyltransferase catalyzed formation of

- ethyl glucuronide in human liver microsomes and recombinant UGTs. *Forensic Sci. Int.* 153, 109–116 (2005).
109. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. *2009 Annual report on the state of the drugs problem in Europe*. <http://www.emcdda.europa.eu/alias.cfm//publications/annual-report/2009?> (2009).
 110. **Assum, T.** Reduction of the blood alcohol concentration limit in Norway—Effects on knowledge, behavior and accidents. *Accid. Anal. Prev.* 42, 1523–1530 (2010).
 111. **Wagenaar, A. C., Maldonado-Molina, M. M., Ma, L., Tobler, A. L. & Komro, K. A.** Effects of Legal BAC Limits on Fatal Crash Involvement: Analyses of 28 States from 1976 through 2002. *J. Safety Res.* 38, 493–499 (2007).
 112. **(PAHO), P. A. H. O.** *Report on Road Safety in the Region of the Americas*. (2015).
 113. No Title. [https://www.soht.org/images/pdf/Revision 2016_Alcoholmarkers.pdf](https://www.soht.org/images/pdf/Revision%2016_Alcoholmarkers.pdf).
 114. **Kummer, N. et al.** Quantification of EtG in hair, EtG and EtS in urine and PEth species in capillary dried blood spots to assess the alcohol consumption in driver's licence regranting cases. *Drug Alcohol Depend.* 165, 191–197 (2016).
 115. **Schweizer, T. A. et al.** Neuropsychological Profile of Acute Alcohol Intoxication during Ascending and Descending Blood Alcohol Concentrations. *Neuropsychopharmacology* 31, 1301–1309 (2006).
 116. **Dry, M. J., Burns, N. R., Nettelbeck, T., Farquharson, A. L. & White, J. M.** Dose-Related Effects of Alcohol on Cognitive Functioning. *PLoS One* 7, e50977 (2012).
 117. **Chamberlain, E.** The case for a 0.05% criminal law blood alcohol concentration limit for driving. *Inj. Prev.* 8, 1iii – 17 (2002).
 118. **Jones, A. W., Kugelberg, F. C., Holmgren, A. & Ahlner, J.** Five-year update on the occurrence of alcohol and other drugs in blood samples from drivers killed in road-traffic crashes in Sweden. *Forensic Sci. Int.* 186, 56–62 (2009).
 119. **Jones, A. W., Kugelberg, F. C., Holmgren, A. & Ahlner, J.** Occurrence of ethanol and other drugs in blood and urine specimens from female victims of alleged sexual assault. *Forensic Sci. Int.* 181, 40–46 (2008).
 120. **Bergstrom, J. P. & Helander, A.** Clinical Characteristics of Carbohydrate-Deficient Transferrin (%Disialotransferrin) Measured by HPLC: Sensitivity, Specificity, Gender Effects, and Relationship with other Alcohol Biomarkers. *Alcohol Alcohol.* 43, 436–441 (2008).
 121. **Albermann, M. E., Musshoff, F. & Madea, B.** A fully validated high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of ethyl glucuronide in hair for the proof of strict alcohol abstinence. *Anal. Bioanal. Chem.* 396, 2441–2447 (2010).

122. **Kharbouche, H. et al.** Development and validation of a gas chromatography–negative chemical ionization tandem mass spectrometry method for the determination of ethyl glucuronide in hair and its application to forensic toxicology. *J. Chromatogr. B* 877, 2337–2343 (2009).
123. **G. Skopp, G. Schmitt, L. Potsch, P. Dronner, R. Aderjan, R. M.** Ethyl glucuronide in human hair. *Alcohol Alcohol.* 35, 283–285 (2000).
124. **Sarkola, T.** URINARY ETHYL GLUCURONIDE AND 5-HYDROXYTRYPTOPHOL LEVELS DURING REPEATED ETHANOL INGESTION IN HEALTHY HUMAN SUBJECTS. *Alcohol Alcohol.* 38, 347–351 (2003).
125. **Yegles, M. et al.** Comparison of ethyl glucuronide and fatty acid ethyl ester concentrations in hair of alcoholics, social drinkers and teetotalers. *Forensic Sci. Int.* 145, 167–173 (2004).
126. **Liniger, B., Nguyen, A., Friedrich-Koch, A. & Yegles, M.** Abstinence Monitoring of Suspected Drinking Drivers: Ethyl Glucuronide in Hair Versus CDT. *Traffic Inj. Prev.* 11, 123–126 (2010).
127. **Agius, R. et al.** Validation of a headspace solid-phase microextraction–GC–MS/MS for the determination of ethyl glucuronide in hair according to forensic guidelines. *Forensic Sci. Int.* 196, 3–9 (2010).
128. **Kintz, P.** Consensus of the Society of Hair Testing on hair testing for chronic excessive alcohol consumption 2009. *Forensic Sci. Int.* 196, 2 (2010).
129. **Bjerre, B.** [B-PEth and other markers of excessive alcohol us. A comparative study in general practice]. *Lakartidningen* 106, 1099–100, 1102–3 (2009).
130. **Pirro, V., Di Corcia, D., Seganti, F., Salomone, A. & Vincenti, M.** Determination of ethyl glucuronide levels in hair for the assessment of alcohol abstinence. *Forensic Sci. Int.* 232, 229–236 (2013).
131. No Title. <http://www.who.int/iris/handle/10665/39461#sthash.U5PGv29S.dpuf>.
132. No Title. https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/.
133. **Lees, R. et al.** Comparison of Ethyl Glucuronide in Hair with Self-Reported Alcohol Consumption. *Alcohol Alcohol.* 47, 267–272 (2012).
134. **Kharbouche, H. et al.** Diagnostic performance of ethyl glucuronide in hair for the investigation of alcohol drinking behavior: a comparison with traditional biomarkers. *Int. J. Legal Med.* 126, 243–250 (2012).
135. No Title. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/67205>.
136. **Høiseth, G. et al.** A pharmacokinetic study of ethyl glucuronide in blood and urine: Applications to forensic toxicology. *Forensic Sci. Int.* 172, 119–124 (2007).

137. **Politi, L., Morini, L., Mari, F., Groppi, A. & Bertol, E.** Ethyl glucuronide and ethyl sulfate in autopsy samples 27 years after death. *Int. J. Legal Med.* 122, 507–509 (**2008**).



8. EKLER

EK 1. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Bu çalışmada Adana İl Sağlık Müdürlüğü Ruh Sağlığı Programları, Tütün ve Diğer Bağımlılık Yapıcı Maddeler Şubesi Sürücü Davranışları Geliştirme Eğitimi (SÜDGE) Merkezine başvuran 50 kişiden saç örnekleri alınacaktır.

Çalışmanın Adı:

(Alkol Etkisi Altında Araç Kullanımından Dolayı Ehliyeti Alınan Sürücülerin Saç Örneklerinde Etanol Belirteçlerinin (Etil Glukuronit (EtG), Etil Sülfat (EtS)) Belirlenmesi).

Bu çalışmanın amacı alkol etkisi altında araç kullanımından dolayı ehliyeti alınan kişilerin saç örneğinde etil alkolün minör metabolitlerini tespit etmektir. Bu amaçla sizden 300 mg saç örneği alınacak ve uygun ekstraksiyon yöntemleri ile analiz edilecektir.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

Katılımcı ile görüşen hekim

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

TARİH

AD-SOYADI

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Katılımcı ile görüşen uzman

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK 2. ANKET FORMU

Bu anket Adana İl Sağlık Müdürlüğü Ruh Sağlığı Programları, Tütün ve Diğer Bağımlılık Yapıcı Maddeler Şubesi Sürücü Davranışları Geliştirme Eğitimi Merkezine başvuran kişilere uygulanacaktır. Sonuçlar sadece bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacaktır.

1. Cinsiyetiniz: () Erkek () Kadın
2. Yaşınız:
3. Saç renginiz:
4. Saçınızda boya var mı: ()Evet () Hayır
5. Saçınıza herhangi bir kozmetik (bakım) ürünü uyguluyor musunuz?(Etanol içeren şampuanlar, saç boyası, saç losyonları, jöle)
6. Tedavi gördüğünüz bir hastalığınız var mı? ()Evet () Hayır
7. Kronik bir karaciğer probleminiz var mı? ()Evet () Hayır
8. Sürekli kullandığınız ilaç:
9. Kaç yıldır alkol kullanıyorsunuz?
()1 yıldan az
()1-5 yıl arası
()6-10 yıl arası
()10 yıldan fazla
10. Alkollü içecekleri ne sıklıkta kullanırsınız?
()Hiçbir zaman
()Ayda bir veya daha az
()Haftada bir veya daha az

☐Haftada 2-4 kez

☐Haftada 5 kez veya daha fazla

11. Alkol bağımlılığı tedavisi görüyor musunuz? ☐Evet ☐ Hayır

12. Halen Alkol Kullanma Durumu

☐Kullanan

☐Kullanmayan

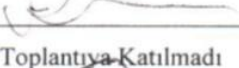
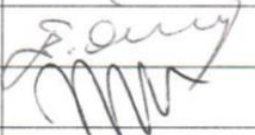
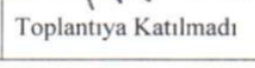


EK 3. KURUL KARARI

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

Toplantı Sayısı	Tarih
74	2 Şubat 2018

KARAR NO 21- Çukurova Üniversitesi Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü Adli Bilimler Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı'nda Doç. Dr. Nebile Dağlıoğlu yönetiminde Fehiman Efeoğlu tarafından yürütülmesi öngörülen, "Alkol Etkisi Altında Araç Kullanımından Dolayı Ehliyeti Alınan Sürücülerin Saç Örneklerinde Etanol Belirteçlerinin (Etil Glukuronit (EtG), Etil Sülfat (EtS)) Belirlenmesi" başlıklı yüksek lisans tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

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

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

ÖZGEÇMİŞ

Fehiman Efeoğlu, 1989 yılında ADANA’da doğdu. İlköğretimi Adana Seyhan Petrol Ofisi İlköğretim Okulu’nda, Liseyi Adana Hacı Ahmet Atıl Lisesi’nde tamamladı. 2009 yılında Çukurova Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya bölümüne girdi ve 2013 yılında mezun oldu. 2016 yılında Ç.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Adli Tıp Anabilim Dalı’nda tezli yüksek lisans programına başladı ve 2017 yılında yatay geçiş ile Ç.Ü Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü Adli Bilimler Anabilim Dalı’nda tezli yüksek lisans eğitimine devam etti.