



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**ACİL SERVİSE BAŞVURAN ÇOCUK VE ERGEN HASTALARIN İDRAR ve
KAN ÖRNEKLERİNDE BAĞIMLILIK YAPICI MADDELERİN
ARAŞTIRILMASI**

Mukaddes GÜRLER

DİSİPLİNLER ARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Danışman

Prof. Dr. Ashhan AVCI

2017- ANKARA

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN ÇOCUK VE ERGEN HASTALARIN İDRAR ve KAN
ÖRNEKLERİNDE BAĞIMLILIK YAPICI MADDELERİN ARAŞTIRILMASI**

Mukaddes GÜRLER

DİSİPLİNLER ARASI ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Aslıhan AVCI

2017- ANKARA

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “*Acil Servise Başvuran Çocuk ve Ergen Hastaların İdrar ve Kan Örneklerinde Bağımlılık Yapıcı Maddelerin Araştırılması*” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/ hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/ araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümle ve yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Mukaddes GÜRLER

..../.../2017

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Disiplinlerarası Adli Bilimler Anabilim Dalında Mukaddes GÜRLER tarafından hazırlanan
“Acil Servise Başvuran Çocuk ve Ergen Hastaların İdrar ve Kan Örneklerinde Bağımlılık
Yapıcı Maddelerin Araştırılması” aşağıdaki jüri tarafından
DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: ... / ... / 2017

İmza	İmza	İmza
Unvanı Adı ve Soyadı	Unvanı Adı ve Soyadı	Unvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi	Üniversitesi	Üniversitesi
Jüri Başkanı		
İmza	İmza	İmza
Unvanı Adı ve Soyadı	Unvanı Adı ve Soyadı	Unvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi	Üniversitesi	Üniversitesi
Raportör	Üye	
İmza	İmza	İmza
Unvanı Adı ve Soyadı	Unvanı Adı ve Soyadı	Unvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi	Üniversitesi	Üniversitesi
Üye	Üye	

Bu tez, yukarıdaki jüri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile kabul edilmiş ve tarih ve sayılı Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

İmza
Unvanı Adı ve Soyadı



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	ii
KABUL ve ONAY	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ÖNSÖZ	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
ÇİZELGELER	xii
1. GİRİŞ	1
1.1.Genel Bilgiler	1
1.2.Uyuşturucu-uyarı maddelerin metabolizması	9
1.2.1. Amfetaminler	9
1.2.2. Kokain	12
1.2.3. Esrar	13
1.2.4. Opiatlar	14
1.2.5. Sentetik kannabinoidler	16
1.2.6. Sentetik katinonlar	16
1.3. Uyuşturucu-uyarıcı madde analizleri	17
2. GEREÇ ve YÖNTEM	21
2.1. Hasta numunelerinin toplanması	21
2.2. Uyuşturucu-uyarıcı madde analiz metodlarının kurulması	22
2.2.1. Sentetik Kannabinoid Analiz Metodu	22
2.2.1.1. Standart referans madde ve kimyasallar	22
2.2.1.2. Enstrümental koşullar	23
2.2.1.3. Kalibratör ve kontrol çözeltilerinin hazırlanması	24
2.2.2. Sentetik katinon analiz metodu	24
2.2.2.1. Standart referans madde ve kimyasallar	24
2.2.2.2. Enstrümental koşullar	25
2.2.2.3. Kalibratör ve kontrol çözeltilerinin hazırlanması	25
2.2.3. Genel uyuşturucu-uyarıcı madde analiz metodu	26

2.2.3.1. Standart referans madde ve kimyasallar	26
2.2.3.2. Enstrümental koşullar	27
2.2.3.3. Kalibratör ve kontrol çözeltilerinin hazırlanması	27
2.3. Metod validasyon çalışmaları	28
2.3.1. Ölçüm aralığı ve doğrusalılık	28
2.3.2. Tayin sınırı (LOD ve LOQ)	29
2.3.3. Doğruluk	29
2.3.4. Kesinlik	30
2.3.5. Seçicilik	30
2.3.6. Sürüklenme (carryover)	31
2.4. Hasta numunelerinin hazırlanması ve LC-MS/MS’de okutulması	31
2.5. İstatistiksel analiz	32
3. BULGULAR	33
3.1. Sentetik kannabinoid metodunun validasyon sonuçları	33
3.2. Sentetik katinon metodunun validasyon sonuçları	44
3.3. Genel uyuşturucu uyarıcı madde metodunun validasyon sonuçları	51
3.4. Hasta anket sonuçlarının değerlendirilmesi	70
3.5. Hasta numunelerinin analiz sonuçlarının değerlendirilmesi	74
4. TARTIŞMA	81
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	92
ÖZET	95
SUMMARY	98
KAYNAKLAR	100
EKLER	106
EK 1: Etik kurul raporu	106
EK 2: Çalışma izni	109
EK 3: Çalışma izni	110
ÖZGEÇMİŞ	111

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, çocuk acil servisine başvuran ve yapılan muayene sonucunda uyuşturucu-uyarıcı madde etkisinden şüphelenilen çocuk ve ergen hastalardan toplanan kan ve idrar örneklerinde sentetik kannabinoidler ve katinonlar dahil, amfetaminler, opiatlar, kokain ve esrar gibi uyuşturucu-uyarıcı madde ve metabolitleri, sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) yöntemi kullanılarak, metod kurma ve validasyon çalışmalarının ardından analiz edildi. Hastaların demografik, tıbbi (hastalık, ilaç, madde öyküsü vs.) ve sosyal (eğitim, ebeveynleri, yaşadığı yer gibi) yaşamı ile ilgili bilgileri de kaydedildi. Bu çalışma, ülkemizde uyuşturucu-uyarıcı madde kullanımı nedeniyle çocuk acile başvuran hastaların biyolojik örneklerinin analizleri üzerinden prospektif olarak somut veriler elde edilmeye yönelik yapılmış ilk pilot çalışmadır ve uyuşturucu ile mücadele kapsamında çocuk ve ergenler tarafından hangi uyuşturucuların sıklıkla kullanıldığını ve acil sağlık sorunlarına yol açtığını gösteren önemli veriler sunmaktadır.

Bu çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve raporlanması gibi tüm aşamalarında sabırla desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyesi ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Adli Bilimler AD eski başkanı sayın danışmanım Prof. Dr. Aslıhan AVCI'ya sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Bu projenin yürütülmesi ve tüm doktora eğitimim sırasında, bana her türlü kolaylık ve desteği gösteren başta Disiplinlerarası Adli Bilimler A.D. Başkanı Sayın Prof. Dr. Sinan SÜZEN olmak üzere tüm akademik ve idari personele teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmada kullanılan hasta örneklerinin toplanması ve hasta genel bilgilerinin ve onaylarının alınması aşamasında yoğun iş yüklerine rağmen Ankara Hematoloji Onkoloji Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi acil hekimi Uzman Dr. Funda KURT ve çocuk nörolojisi hekimi Uzman Dr. Ümmü AYDOĞMUŞ'a teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hasta numunlerinin ve evraklarının Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp AD, Adli Toksikoloji Laboratuvarına transferinde, muhafazasında ve laboratuvar çalışmalarında destek veren, Adli Tıp AD araştırma görevlisi Dr. Aykut LALE'ye, laboratuvar çalışmalarının tüm aşamalarında aktif olarak rol alan ve yoğun mesai harcayan Kimyager Pınar YILMAZCAN'a, Kimyager Ebru Özcan DOĞAN'a ve Biyolog Şahin KARKIN'a ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp AD'nın tüm personeline her türlü yardım ve desteklerinden dolayı sayın AD başkanı Prof. Dr. Ali Rıza TÜMER nezdinde sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmamda olduğu gibi tüm kariyerim boyunca, hayatıma girdikleri günden bu yana manevi desteklerini her daim yanımda hissettiğim, bana sonsuz güven veren, sabırlı, anlayışlı ve sevgi dolu canım kızlarım, Hande ve Zehra'ya; ayrıca yine hayatım boyunca beni karşılıksız seven ve güvenen, maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen biricik anneme, babama, sevgili kardeşlerime ve tüm aile bireylerine en içten sevgi, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmama THD-2016-9803 proje kodu ile bütçe desteği sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER ve KISALTMALAR

6-MAM	6-monoasetil morfin
a-PVP	Alfa-prolidinopentiyofenon
BEG	Benzoilekgonin
CB	Cannabinoid reseptör
CEDIA	Klonlanmış enzim donör immünoasseyi
COMT	Katekol-O-metil transferaz
CYP	Sitokrom-P
EMCDDA	Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
EME	Ekgonin metil ester
EMIT	Enzim çoğaltılmış immünoassay tekniği
ESI	Elektrosprey iyonizasyon
ESPAD	Avrupa Okul Anketi Projesi
EWS	Erken Uyarı Sistemi
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
IS	İnternal standart
İTK	İnce tabaka kromatografisi
LC-MS/MS	Sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi
LOD	Saptama sınırı (kalitatif)
LOQ	Miktar belirleme sınırı
MDA	3,4-Metilendioksiamfetamin
MDMA	3,4-Metilendioksimetilamfetamin
MDPV	Metilendioksiprovaleron
MRM	Çoklu tepkimeler izlemi
RSD	Rölatif standart sapma
RT	Alıkonma zamanı
SOFT	Adli Toksikologlar Derneği
SWGTOX	Adli Toksikoloji Bilimsel Çalışma Grubu
TCK	Türk Ceza Kanunu

SİMGELER ve KISALTMALAR

THC	Δ -9-tetrahidrokannabinol
THC-COOH	11-nor-9-karboksil- Δ -9-tetrahidrokannabinol
TUBİM	Türkiye Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
UGT	Üridin difosfat-glukronil transferaz
UNODC	Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi
δ	delta, opiat reseptörü
κ	kappa, opiat reseptörü
μ	mü, opiat reseptörü
σ	sigma, opiat reseptörü

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Doğal esrar bitkisinde bulunan THC (a) ve bir sentetik kannabinoid olan JWH-018 (b)	4
Şekil 1.2. Kokain	4
Şekil 1.3. Amfetaminler	6
Şekil 1.4. Katinon ve sentetik katinonlar	6
Şekil 1.5. Opiatlar	7
Şekil 1.6. Amfetamininin d- (a) ve l- (b) izomeri	10
Şekil 1.7. Amfetaminin metabolizması	10
Şekil 1.8. Metamfetamin metabolizması	11
Şekil 1.9. MDMA ve MDA metabolizması (MDA: metilendioksiamfetamin, MDMA:metilendioksimetamfetamin,HHMA:3,4-dihidroksimetamfetamin, HMMA:3-methoxy-4-hydroxymethamphetamine,HHA:3,4-dihidroksiamfetamin, HMA: 3-metoksi-4-hidroksiamfetamin)	11
Şekil 1.10. Kokain metabolizması	13
Şekil 1.11. Esrar metabolizması	14
Şekil 1.12. Opiatların metabolizması	15
Şekil 1.13. LC-MS/MS (a) ve MS/MS ünitesi (b), örnek kromatogram ve MS spektrumu (c)	19
Şekil 3.1. Sentetik kannabinoidlerin total iyon kromatogramı	34
Şekil 3.2. Sentetik kannabinoidlerin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri	35
Şekil 3.3. Sentetik katinonların total iyon kromatogramı	45
Şekil 3.4. Sentetik katinonların MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri	46
Şekil 3.5. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin total iyon kromatogramı	51
Şekil 3.6. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri	53
Şekil 3.7. Hastaların eğitim durumu	72
Şekil 3.8. Hastaların kimlerle/nerede yaşadığı	72
Şekil 3.9. Hastaların madde kullanım hikayesi	73
Şekil 3.10. Hastaların idrar ve kan örneklerinde tespit edilen maddeler	78
Şekil 3.11. Numunelerinde uyuşturucu-uyarıcı madde saptanan hastaların cinsiyetleri	78

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Sentetik kannabinoid metodunun LC zaman akış programı	23
Çizelge 2.2. Sentetik katinon metodunun LC zaman akış programı	25
Çizelge 2.3. Genel uyuşturucu-uyarıcı madde metodunun LC akış programı	27
Çizelge 3.1. Sentetik kannabinoidlerin MRM koşulları	33
Çizelge 3.2. Sentetik kannabinodlerin geri kazanım (recovery), LOD, LOQ ve doğrusallık (r^2), değerleri	38
Çizelge 3.3. Sentetik kannabinod metodunun 1. Seviye (25 ng/mL) için günüçi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) değerleri	39
Çizelge 3.4. Sentetik kannabinod metodunun 2. Seviye (75 ng/mL) için günüçi ve günler arası doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) değerleri	39
Çizelge 3.5. Sentetik kannabinod metodunun 3. Seviye (200 ng/mL) için günüçi ve günler arası doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) değerleri	40
Çizelge 3.6. Sentetik kannabinod metodunun 1. Seviye (25 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri	41
Çizelge 3.7. Sentetik kannabinod metodunun 2. Seviye (75 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri	41
Çizelge 3.8. Sentetik kannabinod metodunun 3. Seviye (200 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri	42
Çizelge 3.9. Sentetik kannabinod metodunun 1. Seviye (25 ng/mL) için tekrar üretilebilirlik sonuçları	43
Çizelge 3.10. Sentetik kannabinod metodunun 2. Seviye (75 ng/mL) için tekrar üretilebilirlik sonuçları	43
Çizelge 3.11. Sentetik kannabinoid metodunun 3. Seviye (200ng/mL) için tekrar üretilebilirlik sonuçları	44
Çizelge 3.12. Sentetik katinonların MRM koşulları	45
Çizelge 3.13. Sentetik katinonların geri kazanım (recovery), LOD, LOQ ve doğrusallık (r^2) değerleri	47
Çizelge 3.14. Sentetik katinonların 1.seviye (25 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları	47
Çizelge 3.15. Sentetik katinonların 2.seviye (75 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları	48

ÇİZELGELER

Çizelge 3.16. Sentetik katinonların 3.seviye (200 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları	48
Çizelge 3.17. Sentetik katinonların 1.seviye (25 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları	48
Çizelge 3.18. Sentetik katinonların 2.seviye (75 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları	49
Çizelge 3.19. Sentetik katinonların 3.seviye (200 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları	49
Çizelge 3.20. Sentetik katinonların 1.seviye (25 ng/mL) deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri	49
Çizelge 3.21. Sentetik katinonların 2.seviye (75 ng/mL) deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri	50
Çizelge 3.22. Sentetik katinonların 3.seviye (200 ng/mL) deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri	50
Çizelge 3.23. Genel uyuşturucu-uyarıcı madde analitlerinin MRM koşulları	52
Çizelge 3.24. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin LOD, LOQ, geri kazanım (recovery) ve doğrusallık (r^2) değerleri	59
Çizelge 3.25. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin 1. Seviye (25 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları	60
Çizelge 3.26. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin 2. Seviye (75 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları	61
Çizelge 3.27. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin 3. Seviye (200 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları	62
Çizelge 3.28. Genel uyuşturucu-uyarıcı metodunun 1. Seviye (25 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri	63
Çizelge 3.29. Genel uyuşturucu-uyarıcı metodunun 2. Seviye (75 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri	64
Çizelge 3.30. Genel uyuşturucu-uyarıcı metodunun 3. Seviye (200 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri	65
Çizelge 3.31. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin 1. Seviye (25 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları	66

ÇİZELGELER

Çizelge 3.32. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin 2. Seviye (75 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları	67
Çizelge 3.33. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin 3. Seviye (200 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları	68
Çizelge 3.34. Sentetik kannabinoidlerin metod validasyon sonuçları (Bias ve RSD sınırları)	69
Çizelge 3.35. Sentetik katinonların metod validasyon sonuçları (Bias ve RSD sınırları)	69
Çizelge 3.36. Genel uyuşturucu-uyarıcıların metod validasyon sonuçları (Bias ve RSD sınırları)	69
Çizelge 3.37. Hastaların sosyodemografik özellikleri, madde kullanım öyküleri ve acile başvurma nedenleri	70
Çizelge 3.38. Hastalardan alınan bilgilere göre kullanılan maddeler ve vücuda giriş yolları	73
Çizelge 3.39. Hasta numunelerinde tespit edilen sentetik kannabinoidler	74
Çizelge 3.40. Hasta numunelerinde tespit edilen sentetik katinonlar	75
Çizelge 3.41. Hasta numunelerinde tespit edilen genel uyuşturucu-uyarıcı maddeler	76
Çizelge 3.42. Her hasta için analiz sonucunda tespit edilen uyuşturucu-uyarıcı maddeler	79

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

İnsanın, doğal olarak vücudunun hiç de ihtiyacı olmadığı halde herhangi zararlı bir maddenin, vücuduna girmesini sağlayarak, bu maddeyi vücuduna alıştırmayı, devamında da bu maddeyi bırakamamasına bağımlılık denir. Madde kullanımı, bireyin kendini köleleştirdiği bir durumdur; çünkü bağımlılık bir süre sonra bireyin özerkliğini ve özgüllüğünü ortadan kaldıran bir süreç halini alır. Böylelikle toplum her planda bu duruma gelmiş bireyin katkılarından, gücünden, emeğinden daha da önemlisi varlık olarak bireyin kendinden yoksun kalır. Bu sorun; toplum, aile, birey üçgeninde hayatı ve kurumları etkileyen çok ciddi bir sağlık sorunudur ve ülkemiz de dahil tüm dünyada artarak büyümektedir. Önemli bir sağlık sorunu olması yanında, uyuşturucu kullanımı; bireyleri kural tanımama, kendine ve çevreye zarar verme gibi davranışlara itmekte ve suça neden olmaktadır. Ayrıca şiddet davranışının önde gelen kaynaklarından birisi de uyuşturucu madde kullanımıdır (Altuner ve ark., 2009).

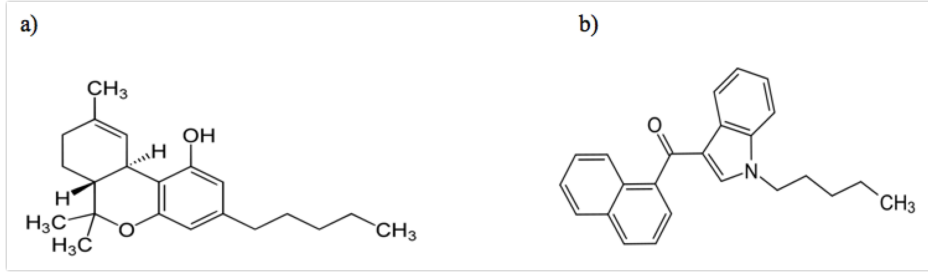
Türkiye Uyuşturucu Raporu'na (TUBİM, 2014) göre TUBİM tarafından 2011 yılında Genel Nüfusta Madde Kullanım Araştırması yapılmış. Bu çalışmanın sonucunda madde kullanım sıklığının %2,7 ve yaş aralığının 15-24 olduğu tespit edilmiş. Genç Nüfusta Madde Kullanım Yaygınlığı Araştırmasında ise kullanım sıklığı %1,5 ve yaş ortalaması 13 bulunmuş. 2012 yılında 162 olan doğrudan madde bağımlılığına bağlı ölüm sayısı, 2013 yılında %43,2 artış göstererek 232'ye yükselmiş. Ölüm vakalarının en çok 25-29 yaş grubunda olduğu tespit edilmiş. İllere göre en yüksek ölüm oranı sırasıyla İstanbul (%50), Antalya (%11), Adana (%7), Ankara (%6) ve İzmir (%5) olarak belirlenmiş. Bu verilere göre madde kullanımı, çocuklukta başlayan, erişkin dönemde ölümlere yol açan önemli bir toplumsal ve sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Türkiye, madde kullanım oranı ve madde bağlantılı sağlık sorunları açısından, diğer ülkelere oranla daha iyi durumda olmasına rağmen, madde bağlantılı sorunlar giderek artmaktadır. Ülkemizde en yaygın kullanılan uyuşturucu-uyarıcı maddeler sırasıyla esrar ve sentetik kannabinoidler, amfetamin türevleri (ekstazi gibi), opiat türevleri (eroin, morfin, kodein gibi) ve kokain olarak sınıflandırılmaktadır (TUBİM, 2014)

Türkiye'nin de içinde bulunduğu, Avrupa Uyuşturucu Raporu (2015) verilerine göre; yetişkin nüfusun dörtte biri, yani yaklaşık 80 milyon kişinin, hayatlarının bir döneminde yasadışı uyuşturucu kullandığı tahmin edilmektedir. Çoğu vakada, esrar (kenevir) kullananlar (73,6 milyon) ve daha düşük oranlarda yaşam boyu kokain (14,1 milyon), amfetamin (11,4 milyon) ve ekstazi (10,6 milyon) kullanımı bildirilmektedir. Yaşam boyu kullanım düzeyleri ülkeden ülkeye oldukça çeşitlilik göstermektedir. Danimarka, Fransa ve Birleşik Krallık'ta her üç yetişkinden biri; Bulgaristan, Yunanistan, Kıbrıs, Macaristan, Portekiz, Romanya ve Türkiye'de ise 10 yetişkinden birinin uyuşturucu kullandığı tahmin edilmektedir. En son verilere göre, 2011'den itibaren 15-16 yaş öğrencilerinin yaygınlık düzeyi ülkeden ülkeye çok fazla çeşitlilik göstermesine rağmen dörtte birinin yasadışı uyuşturucu madde kullandığı tahmin edilmektedir. Esrar kullanımına dair öğrenciler oldukça yoğun kullanım biçimleri bildirmişler, bunların %2'si, son bir ayda, 10 kat daha fazla uyuşturucu kullanımı rapor etmişlerdir. Genellikle, öğrencilerin %7'si yaşam boyu kullanım için birden fazla yasadışı madde bildirmektedirler. ESPAD (the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs), 35 ülkeyi içeren, yaş ortalaması 15,8 olan 96043 öğrenci üzerinde yapılan anket çalışmasında alkol ve tütün kullanımının (sırasıyla %80 ve %46) öğrenciler arasında esrardan daha fazla olduğunu ve esrar kullananların (%16) aynı zamanda alkol (%96) ve tütün (%91) de kullandıklarını bildirmiştir (EMCDDA, 2016a). ESPAD, bu çalışmayı 1995 yılından bu yana düzenli olarak yapmaktadır ve Türkiye, ESPAD'ın 1995 çalışmasına İstanbul verileri ile katılmış, 2003 çalışmasına ise 6 ilin verileri ile katılmıştır.

Bağımlılık deyince ilk akla gelen alkol, sigara ve psikoaktif maddeleri kapsayan madde bağımlılığıdır. Psikoaktif maddeler (opiat, amfetamin, kokain, esrar, barbitürat, benzodiazepin ve sentetikler vd.) merkezi sinir sistemini etkileyerek algı, duygu durum, düşünce, davranış ve motor işlevlerde uyarı veya baskılama ortaya çıkarır. Yasal ve yasadışı olan tüm maddeleri kapsar. Doğal veya laboratuvarında üretilmiş (sentetik) olabilir. Esrar, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de en fazla kullanılan ve yakalanan madde olmaya devam ederken özellikle sentetik olan türlerinin kullanımı son yıllarda çok hızlı artmıştır. Bunun en önemli nedeni; fiyatının ucuz ve yasak kapsamına girmeyen birçok türevinin hızla üretiliyor olmasıdır.

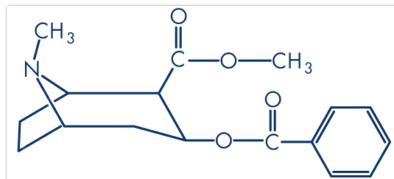
Esrar, genellikle sigara şeklinde içilen ve tütünle karıştırılan bir madde olup kullanma biçimleri rastgele, deneyimlemek amacıyla olandan düzenli ve bağımlı olan çeşidine kadar bir yelpazede çeşitlilik gösterir. Bütün yaş gruplarında sıklıkla kullanılan yasadışı uyuşturucudur. Tahminlere göre 16,6 milyon Avrupalı genç (15-34), son bir yılda esrar kullanmıştır. Bu sayının 9,6 milyonu (%16,4) 15-24 yaşları arasındadır (EMCDDA, 2016b). Alkol ve Diğer Uyuşturucular ile ilgili Avrupa Okul Anketi Projesinin (ESPAD) raporunda esrarın, 15-16 yaşındaki okul öğrencileri arasında en sık kullanılan madde olduğu belirtilmektedir. Esrar tüketiminden sonra özellikle de yüksek dozlarda kullanıldığında akut tehlikeler meydana gelebilir (Orsini ve ark., 2016). Yüksek kullanım oranlarının olduğu ülkelerde esrara bağlı tehlikeler büyüyen bir problem olmaktadır. Esrarla ilişkili tehlikeler, en yaygın olarak genç yetişkin erkeklerde görülmektedir. Kaygı verici bu gelişmelere ek olarak, sentetik kanabinoidlerin ortaya çıkması daha da büyük bir sorundur (Samaan ve ark., 2016). Bu maddeler oldukça etkilidir ancak kimyasal olarak esrarla aynı değildir (Şekil 1.1), sadece aynı reseptörler üzerinden (tam agonist) etki eder ve daha potent bir etki oluşturur ve bu nedenle farklı ve potansiyel olarak daha ciddi sağlık sorunlarına neden olabilmektedirler (Tait ve ark., 2016). Kullanıcıların çoğu bir tür panik atak (ölüm tribi) içine girdiğinden hastaneye başvuramamakta ve genellikle ölümle karşı karşıya kalmaktadırlar (Vatandaş 2015). Bu maddelerin kullanımının akut tehlikesine dair endişe git gide artmaktadır.



Şekil 1.1. Doğal esrar bitkisinde bulunan THC (a) ve bir sentetik kannabinoid olan JWH-018 (b)

Avrupa Uyuşturucu raporuna göre, yasadışı olarak kullanılan uyarıcılar arasında; kokain, amfetamin ve ekstazi en yaygınları iken, piperazinler (BZP, benzilpiperazin) ve sentetik katinonlar (mefedron ve MDPV) daha az bilinen maddelerdir. Kokain daha çok güney ve batı Avrupa’da, amfetamin orta ve kuzey Avrupa ülkelerinde ve ekstazi (düşük kullanım yaygınlığı olsa da) güney ve doğudaki Avrupa ülkelerinde daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

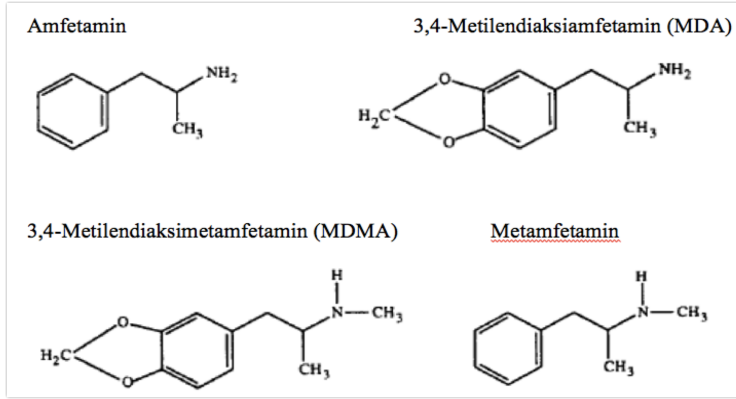
Kokain (Şekil 1.2), toz halinde burundan veya koklanarak, bazen de damardan enjeksiyonla da alınabilir, crack kokain ise tütsü olarak kullanılmaktadır. Düzenli kokain kullanımı sonucunda kardiyovasküler, nörolojik ve mental sağlık problemleri yanında kaza yapma ve bağımlılık risklerinde de artış olduğu saptanmıştır (Girczys-Poledniok ve ark., 2016; Richards ve ark., 2016). Kokain enjeksiyonu ve crack kokain kullanımı bulaşıcı hastalıklara yakalanma riskinin de içinde bulunduğu yüksek sağlık risklerine neden olmaktadır (Swepson ve ark., 2016). Avrupa’da 2011 ve 2013 yılları arasında, 12 ülkenin 11’inde yapılan anketlerde kokain kullanım yaygınlığının azaldığı rapor edilmiştir. 2014 yılında kokain bağımlılığı tedavisine giren 5500 danışan, birincil taş (crack) kokain kullanıcısıdır, bunun yarısından fazlasını (3000), Birleşik Krallık, geri kalanın çoğunu İspanya, Fransa ve Hollanda oluşturmaktadır (EMCDDA, 2016b).



Şekil 1.2. Kokain

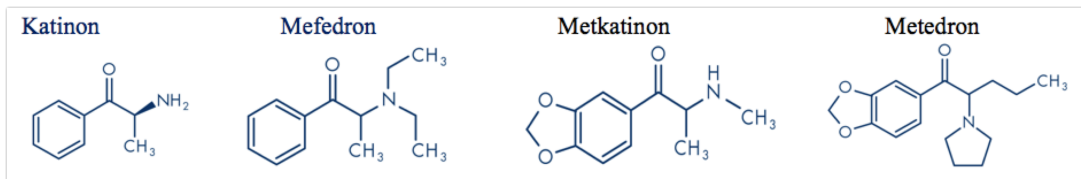
Amfetaminlerden (Şekil 1.3), amfetamin ve metamfetamin oral olarak veya burundan çekilerek alınabilmektedir, ilaveten sorunlu uyuşturucu kullanıcıları arasında daha yaygın olarak enjeksiyonla da kullanım olmaktadır. Son yıllarda Avrupa’da metamfetamin tütülenerek de kullanıldığı rapor edilmiştir (2015 Avrupa Uyuşturucu raporu). Amfetamin kullanımının yan etkileri arasında kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik ve mental sağlık problemleri yer almaktadır, diğer uyuşturucularla birlikte enjeksiyonla kullanıldığında ise bulaşıcı hastalık riskini artırdığı saptanmıştır (Frank ve ark., 2016; Paratz ve ark., 2016; Sanchez-Ramos, 2015; Spiller ve ark., 2013). Diğer uyanarlarda olduğu gibi amfetamin ilişkili ölümlerde, amfetaminin belirlenmesi zordur (Drummer, 2004). Ancak uyuşturucu raporuna göre, kullanımı yaygın olan ülkelerde, yıllık olarak düşük miktarda tespit edilmiştir. 2011 yılında 12 ülkede yapılan anketin 11’inde amfetamin kullanımının azaldığı saptanmıştır (EMCDDA, 2015a). Dünya Uyuşturucu Raporuna (UNODC, 2016) göre amfetamin tipi uyarıcıların kullanımı toplumsal ve bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte metamfetamin, Güneydoğu Asya ülkelerinde bir artış göstermiştir. En son ulusal yaygınlık oranlarına göre %0,1 ila %0,9 amfetamin kullanımı olduğu tahmin edilmektedir ve bu oran Hollanda’daki genç yetişkinler için %2,9’dur (EMCDDA, 2015a).

Ekstazi, genellikle sentetik MDMA’yı (3,4-metilendioksimetamfetamin) ifade etmektedir. Çoğunlukla tablet olarak bulunur, fakat kristal ve toz halleri de bulunmaktadır. Genellikle yutulur veya içilir. Bu ilacın kullanımı ile ilgili sorunlar akut hipertermi ve mental sağlık problemleridir (Albertson ve ark., 2016). Ekstaziye bağlı ölümler rapor edilmiştir fakat nadirdir (Shelton ve Rosini, 2015). Ekstazi kullanımı; yakın zamana kadar genel popülasyonda düşük ve değişmeyen eğilimler sergilemekle beraber, son yıllarda ülkelerde bulunan takip kaynaklarına göre, artan kullanım raporları dahil, yeni gelişmelere işaret edilmektedir (EMCDDA, 2016b). 2015 yılında birden çok şehrin atık su numunelerinde yapılan analizlerde en yüksek MDMA düzeyinin Belçika ve Hollanda’da olduğu görülmüştür (EMCDDA, 2016c).



Şekil 1.3. Amfetaminler

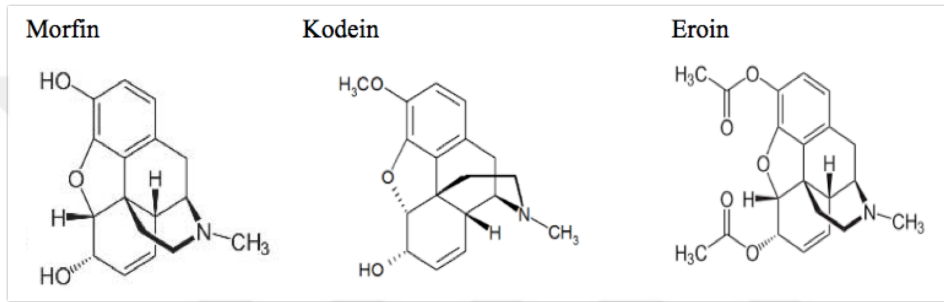
Sentetik katinonlar (Şekil 1.4), Afrika ve Arap Yarımadası'nda yetiştirilen ve geleneksel olarak kullanılan kat (Catha Edulis) bitkisinin doğal aktif bileşeni olan katinon benzeri maddelerdir. “Banyo tuzu” adı altında bitkisel ve zararsız maddeler gibi pazarlanmalarına rağmen banyo tuzları ile hiçbir ilgisi olmayıp, kimyasal yapıları (amfetaminin beta-ke-ton analoğu) ve farmakolojik etkileri bakımından amfetamin ve MDMA'ya benzerler (Karila ve ark., 2015; Musshoff ve ark., 2012). Avrupa Uyuşturucu Raporuna göre, mefedron, MDPV, pentedron gibi sentetik katinonların enjeksiyonu ilgi çekmeye devam etmektedir ve opiat kullanıcıları, madde tedavisi gören kullanıcılar, mahkumlar ve başka erkeklerle ilişkisi olan erkekler gibi farklı gruplar arasında yaygındır; Macaristan, Romanya ve İngiltere'de sentetik katinon kullanımına bağlı tedavi gereksinimi artmıştır (EMCDDA, 2015a).



Şekil 1.4. Katinon ve sentetik katinonlar

Madde kullanımına bağlı hastalık ve ölümlerin çok büyük bir kısmından opiatların (Şekil 1.5) yasadışı kullanımı sorumludur. Avrupa'da kullanılan başlıca opiat, eroin ve ya içilerek ya enjekte edilerek ya da buruna çekilerek kullanılır. Buprenorfin, metadan ve fentanil gibi diğer sentetik opiatların bir kısmı da yasa dışı

pazarda bulunmaktadır. Opiat kullanımı şehirlerde marjinal popülasyonlar arasında en fazladır. Başta eroin olmak üzere opiat kullananlar, Avrupa’da 2012’de özel bir tedavi gören tüm madde kullanıcılarının (180000 kullanıcı) %46’sını oluşturuyor (EMCDDA, 2015a). Ancak yine 2012 verilerine göre yeni eroin kullanıcılarının sayısı Avrupa’da düşmektedir. 2008 ile 2014 yılları arasında yapılan tahminlere göre yüksek riskli opiat kullanımının 11 ülke arasından İspanya ve Türkiye’de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülürken, diğer ülkelerde sabit bir yaygınlık görülmektedir (EMCDDA, 2016b).



Şekil 1.5. Opiatlar

Madde enjekte eden kullanıcılar, madde kullanımlarına bağlı sağlık sorunu yaşayan en riskli gruptur. Bu problemler arasında kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar ve aşırı doz sayılabilir. Enjeksiyon genellikle opiat kullanımı ile ilişkilidir. Çok az ülkede olmasına rağmen, amfetamin enjeksiyonu önemli bir sorundur. Uyuşturucu enjeksiyonu, hepatit C, bazı ülkelerde HIV/AIDS gibi bulaşıcı hastalıkların kan yoluyla iletiminde önemli rol oynamaktadır (Suryaprasad ve ark., 2014; UNODC, 2016). En son veriler, Avrupa’da damar içi kullanıcıları arasındaki yeni HIV tanı sayısının uzun vadedeki düşüşünün devam ettiğini gösterirken (2005’de milyonda 5,6 iken 2014’de 2,4 olmuştur), Litvanya, Letonya, Estonya ve Romanya’da daha yüksek oranlar tespit edilmiştir (EMCDDA, 2016b).

Avrupa’daki gençler arasında uyuşturucu kullanımı hem doğrudan aşırı doz hem de dolaylı olarak uyuşturucu ile ilgili hastalıklar, kaza, şiddet ve intihar nedeniyle ölümlerin en önemli nedenlerindendir. Eroin ya da metabolitleri, genellikle alkol ve benzodiazepinler gibi diğer maddeler ile bildirilen ölümcül aşırı doz vakalarının

birçoğunda tespit edilmektedir (Espelt ve ark., 2015; Pavarin, 2015). Eroinin yanı sıra, diğer opiatlar da toksikolojik raporlarda sürekli olarak yer almaktadır. Gençler arasında uyuşturucuya bağlı ölümler oldukça endişe yaratmaya devam ederken bu konuyla ilgili ulusal ölüm oranları değişebilir ve madde kullanımı, özellikle enjeksiyon ile ve madde kullananların özelliklerinden etkilenebilir (EMCDDA, 2015a).

Aile, arkadaş çevresi, yaşanılan yer, sosyal ve iş hayatı, psikolojik veya kronik hastalıklar, travmatik süreçler yanında maddeye ulaşımın kolaylığı ve ucuzluğu da bağımlılıkta önemli etkenlerdir. Bu nedenle madde bağımlılığı ile mücadele; tüm toplumu ilgilendiren, bireyden sivil toplumlara ve resmî kurumlara kadar çok yönlü olarak, ele alınması gereken bir konudur. Bu sorunla baş etmenin yolu sorunun boyutunu tespit etmekle başlar. Bu amaçla ülkemizde özellikle son yıllarda artan çeşitli çalışmalar ve yaptırımlar düzenlenmektedir (Uyuşturucu ile mücadele eylem planları, kararlar, komisyonlar, narkotimler vs.). Ancak uyuşturucu kullanımının suç teşkil ediyor ve ihbar zorunluluğunun olması kullanan gençlerin/bireylerin belirlenmesini engellemekte ve kullanıcıların kendi istekleri ile tedaviye yönelmelerini kısıtlamaktadır (TCK, 2004). Dolayısıyla bu gençlerin bu tuzaklardan kurtarılması da zorlaşmaktadır.

Uyuşturucu ile mücadelenin temelini teşkil eden çocuk ve ergenlerdeki madde kullanım profilini, risklerini ve korunma prensiplerini ortaya koymak amacıyla ülkemizde birtakım sosyal toplum çalışmaları, psikoanalitik nitel ve çok az da olsa bazı yerel nicel çalışmalar yapılmıştır (AKTAŞ ve ark., 2006; Asan ve ark., 2015; Ögel, 2005; Toprak ve Gümüş, 2010; TUBİM, 2014; Turhan ve ark., 2011; UNODC, 2016). Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA) tarafından oluşturulan, ülkemizin de üye olduğu Avrupa Birliği (AB) Erken Uyarı sistemi (EWS) bünyesinde izlenen ve bildirilen madde gruplarına bakıldığında; yıllara göre artarak devam eden ve 2014 yılı itibariyle %60'nın yeni psikoaktif maddeler (sentetik kannabinoidler ve katinonlar), geri kalanların ise sırasıyla feniletilaminler,

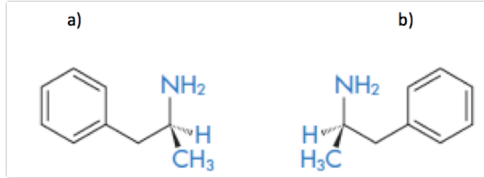
opiatlar, triptaminler, arilalkilaminler ve benzodiazepinler olduğu görülmektedir. Ülkemizde uyuşturucu madde kullanımını belirlemeye yönelik yapılan en kapsamlı araştırma 2011 yılında yapılmıştır. “Genel Nüfusta Madde Kullanım Yaygınlığı” adı altında yürütülen bu anket çalışmasına 25 ilde 15-64 yaş arasındaki 8.045 kişi katılmıştır. Anket sonuçlarına göre; herhangi bir maddenin en az bir kere deneme oranının %2,7; farklı maddeler düzeyinde değerlendirildiğinde ise bu oranın esrarda %0,7, ekstazide %0,1, eroinde %0,02, kokainde %0,03 ve diğer maddelerde %2 olduğu görülmüştür. Ayrıca uyuşturucu bağımlılık tedavisi için hastaneye başvuran ve yatarak tedavi gören hastaların kullandıkları madde profiline bakıldığında 2014 yılı verilerine göre bu maddelerin sırasıyla opiat (%70), sentetik kannabinoid (%15), esrar (%9), uçucu madde (%1.8), kokain (%1.3), ekstazi (%0.9) ve diğer maddeler olduğu ifade edilmiştir (TUBİM, 2014). Bu verilere somut kantitatif değerlerle destek olabilecek analitik laboratuvar çalışmalarına da ihtiyaç duyulduğu aşıkardır. Bu amaçla yasadışı madde kullanımına bağlı sağlık sorunları ile hastanelerin özellikle acil polikliniklerine başvuran çocuk ve ergen hastaların biyolojik örneklerinde uyuşturucu-uyarıcı testlerinin yapılması, hangi tür maddelerin bu sorunlara neden olduğu ve madde kullanım sıklığı konusunda daha somut ve doğru veriler elde etmemizi sağlayacaktır.

1.2. Uyuşturucu-uyarı maddelerinin metabolizması

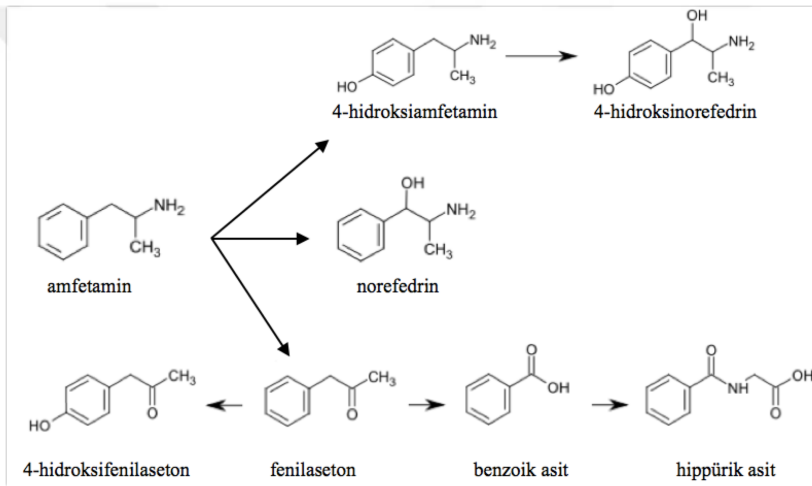
1.2.1.Amfetaminler

Amfetamin ve metamfetaminin (Şekil 1.6) yapısal ve stereoizomerleri vardır, d- ve l-formlarından oluşan rasemik karışımlar halinde bulunurlar. Bu izomerik yapıların farmakolojik aktiviteleri ve farmakokinetik karakterleri birbirinden farklıdır. d-izomeri, l-izomerinden çok daha güçlü bir uyarıcıdır. Amfetamin, deaminasyon, oksidasyon ve hidroksilasyon ile metabolize edilir. Deaminasyon ile inaktif metaboliti olan fenilaseton oluşur, benzoik asite okside edilir ve hippürik asit veya glukronid konjugatı şeklinde idrarla vücuttan atılır. Oksidasyonla norefedrin meydana gelir ve

hem norefedrin hem de amfetamin, hidroksilasyona uğrar. Hidroksiamfetamin ve hidroksinorefedrin aktif metabolitleridir. Amfetaminin atılımı idrarın pH değeri ile yakından ilişkilidir. Asidik idrarda atılım oranı artar (%74). İdrarda değişmeden atılan amfetamin miktarı %33 (d-izomer) ve %49 (l-izomer) oranlarındadır (Karch, 2006).

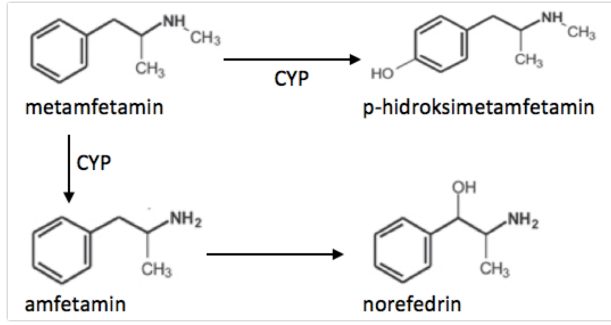


Şekil 1.6. Amfetaminin d- (a) ve l- (b) izomeri



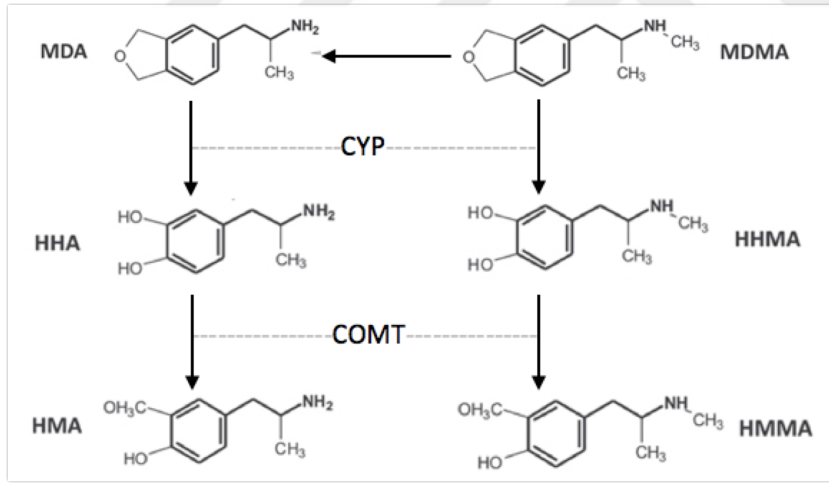
Şekil 1.7. Amfetaminin metabolizması

Metamfetamin de hidroksilasyon ve N-metilasyona uğrar, daha sonra da p-hidroksimetamfetamin ve amfetamine dönüşür. Amfetamin, metamfetaminin majör aktif metabolitidir. Metamfetamin, idrarda %43 oranında değişmeden %4-7 oranında ise amfetamin olarak bulunur ve asidik idrarda atılımı artar. Metamfetamin, genellikle sigara içinde tüketilir ve bu yolla majör ürünleri olan amfetamin, fenilaseton, dimetilamfetamin ve N-siyanometil metamfetamine dönüşür (Karch, 2006).



Şekil 1.8. Metamfetaminin metabolizması

3,4-Metilenedioksimetamfetamin (MDMA: Ekstazi), metamfetaminin halkasal bir türevidir. Geleneksel ve yaygın bir kullanımı vardır. MDMA, 3,4-metilendioksiamfetamine (MDA) metabolize olur ve %65 oranında değişmeden idrarla atılır. MDMA ve MDA, mono- ve di-hidroksi türevlerine dönüştürüldükten sonra konjuge edilerek vücuttan elimine olurlar (Baselt ve Cravey, 2011).



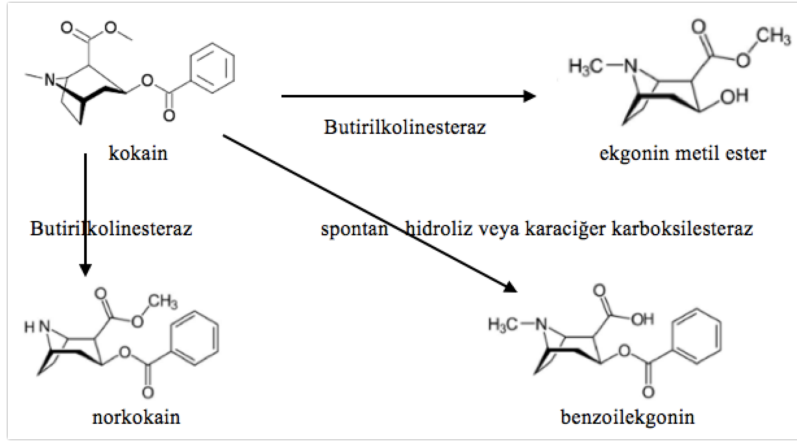
Şekil 1.9. MDMA ve MDA metabolizması (MDA: metilendioksiamfetamin, MDMA: metilendioksimetamfetamin, HHMA: 3,4-dihidroksimetamfetamin, HMMA: 3-metoksi-4-hidroksimetamfetamin, HHA: 3,4-dihidroksiamfetamin, HMA: 3-metoksi-4-hidroksiamfetamin)

Amfetaminlerin metabolizmasında, sitokrom P-450 sistemi ve flavin monooksijenazlar rol alır. Amfetamin/metamfetamin deaminasyonunda görev alan sitokrom P-450, CYP2C alt ailesinin izoformlarını oluşturur. CYP2C polimorfizimleri, bireyler arasındaki amfetamin ve metamfetamin etkisindeki farklılıkları açıklar. CYP2D, amfetaminlerin aromatik hidroksilasyonunu katalizler ve

polimorfizmi, MDMA'nin nörotoksitesinden sorumludur. CYP2D6, MDMA'nin demetilasyonunu katalizler. CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4 gibi sitokrom P450 formları da demetilasyonda görev alır (Yamada ve Oguri, 2005).

1.2.2. Kokain

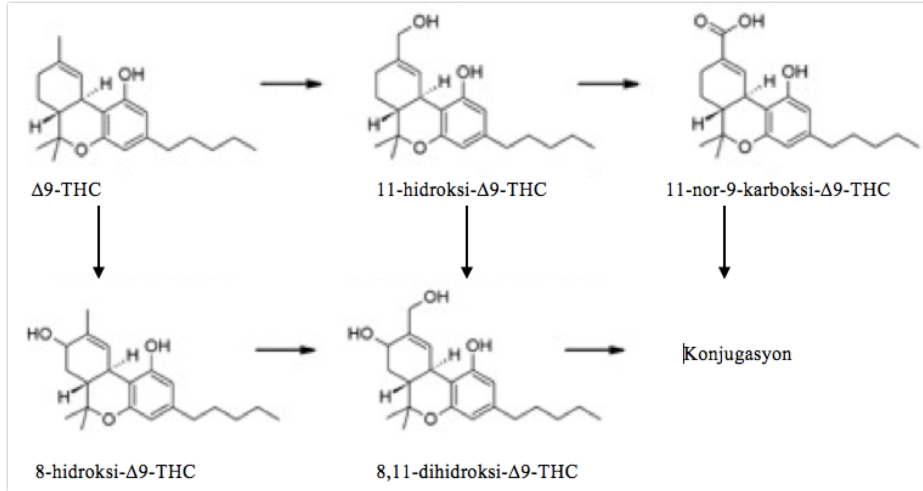
Kokainin ana metabolik yolu, ester bağlarının hidrolizidir (Karch, 2006). Plazma ve karaciğer kolinesterazının etkisiyle inaktif metaboliti olan ekgonin metil ester (EME) meydana gelir (Yamada ve ark., 2005). Diğer majör metaboliti olan benzoilekgonin (BEG) ise kendiliğinden oluşur. BEG'nin N-metilasyonu ile benzoilnorkonin, EME ve BEG'nin ileri metabolizması ile de ekgonin ortaya çıkar. Kokain ve BEG'nin ileri hidrolizi sonucu minör metabolitler (meta- ve para-hidroksi kokain ve BEG) oluşur. Kokainin aktif metaboliti olan norkokain, sitokrom P-450 sistemi aracılığı ile gerçekleşen N-metilasyon sonucu üretilir. Sonraki tepkimelerle N-hidroksikokain ve kokain nitroksit ortaya çıkar. Ayrıca, kokainin daha ileri metabolizması, kokain kullananlarda görülen hepatotoksiteden sorumlu olan yüksek derecede reaktif serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Kokainin alkol ile birlikte tüketilmesi sonucunda karaciğerde transesterifikasyonla kokoetilen meydana gelir. Kokainin sigara şeklinde içilmesi ise anhidroekgonin metil ester oluşumuna neden olur. İdrarda kokain, %1-9 oranında değişmeden, %35-54 oranında BEG ve %32-49 oranında EME olarak bulunur (Jatlow, 1988).



Şekil 1.10. Kokain metabolizması

1.2.3. Esrar

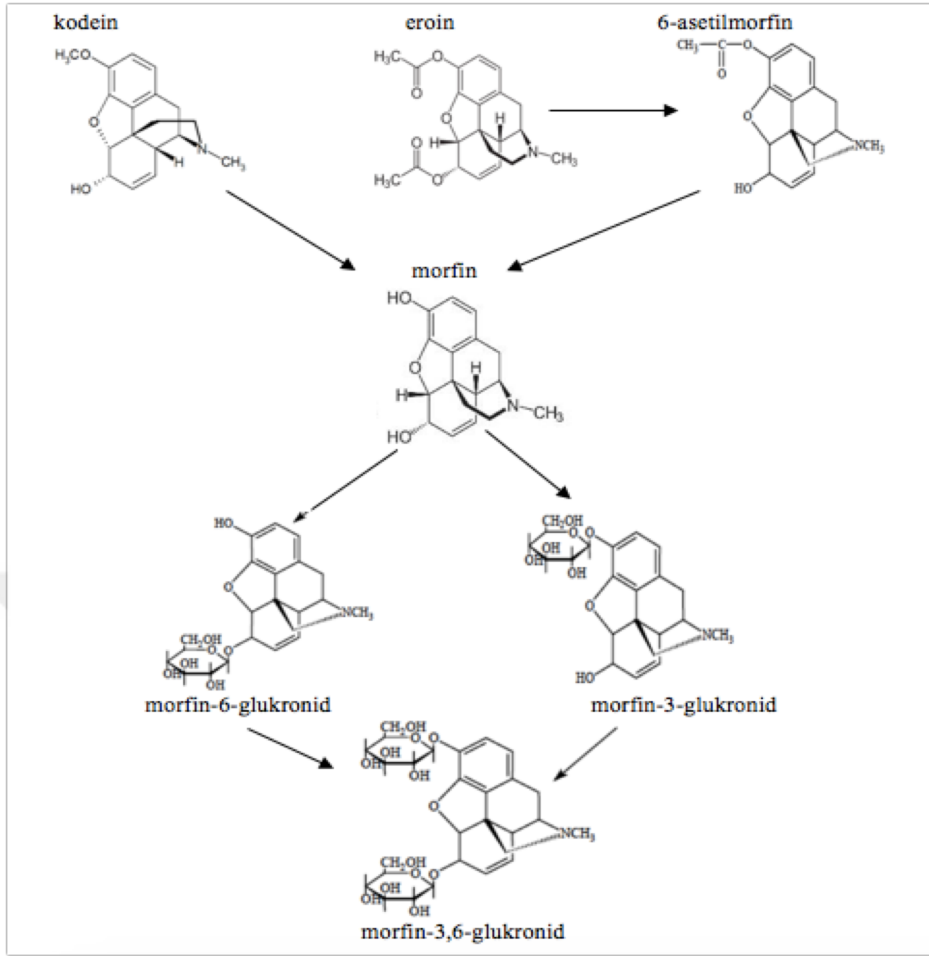
Esrar bitkisi, “Cannabis Sativa”dan çok sayıda elde edilen terpenoidler (cannabinoids) içerisinde en aktif olanı, delta-9-tetrahidrokannabinol (THC)’dür. THC, genellikle sigara şeklinde içilir ve hızla beyine ulaşır. Özellikle beyinde bulunan kannabinoid reseptörlere (CB1 ve CB2) bağlanarak psikoaktif etkisini gösterir. Atılımı, metabolitler üzerinden gerçekleşir, çok az oranda değişmemiş olarak idrarda bulunur. İdrar ve feçesde 20’den fazla metaboliti tanımlanmıştır. Metabolizması; alilik oksidasyon, epoksidasyon, alifatik oksidasyon, dekarboksilasyon ve konjugasyon tepkimelerini içerir. 11-OH-THC ve 8-beta-OH-THC aktif metabolitleridir ve THC’den daha potent etki gösterirler (Karch, 2006). CYP2C enzimlerinin rol aldığı 11-OH-THC’nin metabolizması sonucunda inaktif metabolit, 11-nor-9-karboksi-THC (THC-COOH) üretilir ve bu da çoğunlukla konjuge edilerek uzaklaştırılır (Yamada ve ark., 2005). THC’nin yaklaşık %70’i idrar (%30) ve feçes (%40) içinde atılır (Baselt ve Cravey, 2011). Metabolitlerin büyük bir kısmının feçesle atılıyor olması, enterohepatik dolaşıma girmesine ve bu nedenle de THC’nin plazma yarı ömrünün uzamasına yol açar.



Şekil 1.11. Esrar metabolizması

1.2.4. Opiatlar

Bu grupta doğal (morfin, kodein), sentetik ve semisentetik opiatlar (oksikodon, buprenorfin, metadon gibi) bulunur. Morfin ve diğer opiatlar vücudun birçok yerinde bulunan opiat reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler (ağrı kesici, depresan). Majör olarak μ , κ , σ , ve δ reseptörleri tanımlanmıştır. Oral biyoyararlanımı çok düşüktür ve genellikle subkutan veya intravenöz yoldan uygulanır. Morfin lipofiliktir ve dokulara yavaş nüfuz eder. Ana metabolik yolu, glukronik asitle ile konjugasyonudur (Karch, 2006). Bu konjugasyondan insan UDP-glukronil transferazının (UGT) majör bir izoformu olan, UGT2B7 sorumludur (Yamada ve ark., 2005). Karaciğerde meydana gelen bu tepkimeler sonucunda inaktif metabolit olan, morfin-3-glukronid ile morfinden iki kat daha potent olan, morfin-6-glukronid ortaya çıkar ve idrarla uzaklaştırılırlar. Alınan morfinin %10 kadarı feçesle atılır. Hem konjuge hem de konjuge olmayan morfin, enterohepatik dolaşıma katılır. Morfinin yaklaşık %87'si (%75'i morfin-3-glukronid, %10'u morfin halinde) 72 saat içinde idrarla atılır (Karch, 2006).



Şekil 1.12. Opiatların metabolizması

Eroin (3,6-diasetilmorfin), morfinden sentezlenir. İntramüsküler ve intravenöz yoldan, burundan çekilerek veya sigara ile oral yoldan tüketilebilir. Vücuda alındıktan sonra aktif metaboliti olan 6-asetilmorfine (6-MAM) dönüşür ve o da hızla morfine hidroliz olur. Eroinin, 3- ve 6-asetoksi gruplarına hidrolizi, karboksil esterazlarca (CES) katalizlenir, özellikle de CES2 daha aktif rol oynar (Yamada ve ark., 2005). İdrarda büyük oranda konjuge morfin olarak bulunur, kanda veya idrarda 6-MAM görülmesi eroin kullanıldığının kanıtıdır.

Kodein (metil morfin) morfinden sentezlenir. Bazı ilaçlar (ekspektoran ve analjezik) içinde bulunur ve genellikle oral yoldan alınır. CYP2D'nin rol aldığı metabolizması sonucunda %10 oranında morfine dönüşür, yaklaşık %84'ü konjuge

kodein, konjuge morfin ve norkodein şeklinde idrarla atılır (Karch, 2006; Yamada ve ark., 2005).

Kısmi opiat agonisti olan buprenorfin, tercihen intravenöz yoldan alınır, 14-N-dealkilasyon tepkimesiyle metabolize edilir, hem kendisi hem de metabolitinin (norbuprenorfin) konjugasyonu sonucunda vücuttan uzaklaştırılır (Karch, 2006).

1.2.5. Sentetik kannabinoidler

Sentetik kannabinoidler, kannabinoid reseptör agonistidirler. Sigara şeklinde, tütsü olarak, çay şeklinde veya oral olarak da alınabilirler. THC benzeri etki gösterirler (C1 ve C2 reseptörler) ancak THC'ye göre daha potenttirler (100 katı kadar). Çok kısa sürede beyine ulaşarak etki gösterirler. Oral yolla tüketildiklerinde, ilk geçiş metabolizmasına ve sindirim aktivitesine bağlı olarak etkilerinin görülmesi gecikebilir. Metabolizmaları sonucunda çok çeşitli yapıda ve sayıda metabolitleri oluşur. Temel olarak, karaciğerde sitokrom P450 oksidasyonundan sonra glukuronik asit konjugasyonu ve renal ekskresyona uğrarlar (Evren ve ark., 2013).

1.2.6. Sentetik katinonlar

Bu gruptaki maddeler, doğal katinon (kat bitkisinin aktif maddesi) türevleridirler amfetamin benzeri semptomimetik etki gösterirler (monoamin taşıyıcıların inhibisyonu). Genellikle oral veya burundan alınırlar ve organizmada çok çeşitli metabolitlerine dönüşürler. Hidroksilasyon, metilasyon (COMT), demetilasyon (CYP2C19), alkilasyon, asetilasyon ve konjugasyon tepkimeleri ile metabolize

edilirler. İdrarda, katin ve norefedrin metabolitleri halinde ve %7 oranında değişmeden atılırlar (Karch, 2006; Valente ve ark., 2014).

1.3. Uyuşturucu-uyarıcı madde analizleri

Uyuşturucu testlerinde en sık kullanılan antemortem biyolojik örnekler, kan ve idrar örnekleridir. Bunların yanında tükürük ve kıl örnekleri de kullanılabilir. Analitik olarak en yaygın kullanılan yöntemler ise immünokimyasal (CEDİA, EMİT gibi) ve kromatografik (İTK, HPLC, GC, GC-MS, LC-MS/MS) yöntemlerdir (Yedekci ve Onur, 2010). İmmünokimyasal ölçüm yöntemleri antijen-antikor etkileşimine dayanır. Bu yöntemlerle, bilinen bir antijen veya antikor olduğunda (ticari hazır kitler kullanılır) örnek içerisindeki özgül antijen veya antikor saptanarak kalitatif veya kantitatif sonuçlar verilebilir. Ancak, testler maddeye özgün olmayabilirler ve benzer maddeler ile interferans gösterebilirler. Örneğin; soğuk algınlığında kullanılan ilaçların içinde bulunan psödoefedrin, amfetamin ve metamfetamin için pozitif sonuca yol açabilir. Bu nedenle, bu yöntemle pozitif çıkan tarama testleri daha hassas olan diğer bir alternatif doğrulayıcı yöntem (kromatografi + kütle spektrometresi) ile mutlaka doğrulanmalıdır (Wohlfarth, ve ark., 2013a).

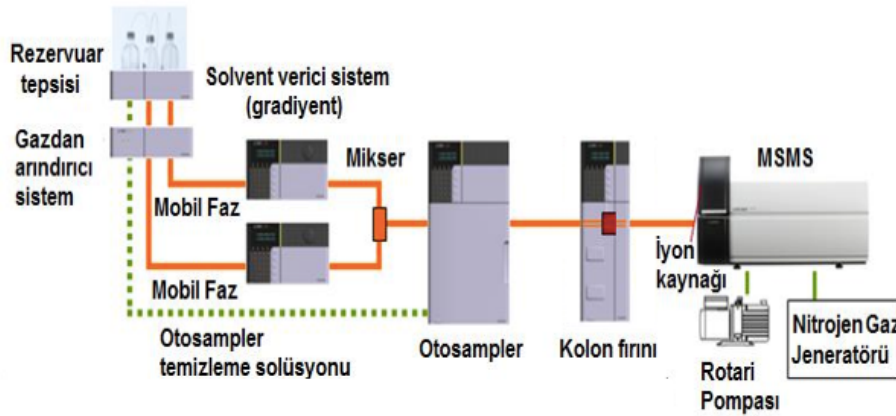
Ülkemizde uyuşturucu-uyarıcı madde analizleri, genellikle tarama yöntemleri ile yapılmakta olup, son yıllarda bu analizi yapan laboratuvarın sayılarında artış görülmektedir. Adli Tıp Kurumu laboratuvarlarında uyuşturucu-uyarıcı madde analizleri hem immünokimyasal hem ileri kromatografik yöntemler kullanılarak uzun zamandır yapılmaktadır. Ancak bu laboratuvarlar sadece savcılık ve mahkeme taleplerine hizmet vermektedir. Bunun dışında kalan talepleri karşılamak ve kuruma aşırı yüklenmenin doğurduğu, sonuçların gecikme problemini aşmak amacıyla alternatif laboratuvarların hem Sağlık Bakanlığı hem de üniversiteler bünyesinde kurulması bir ihtiyaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuyla ilgili Sağlık Bakanlığı tarafından 2014/22 ve 2015/14 sayılı genelgeler (Sağlık Bakanlığı, 2014, 2015)

yayımlanarak yeni düzenlemeler getirilmiştir. Bunlar; “Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların Çalışma Usul ve Esasları Hakkında”, ve “İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Doğrulama Laboratuvarlarının Çalışma Usul ve Esasları” hakkındaki genelgelerdir. Bu genelgelere göre; tarama analizi yapacak laboratuvarlar (AMATEM laboratuvarları gibi) madde testleri için her hastadan biri çalışılmak ve diğeri şahit numune olarak saklanmak üzere en az iki adet numune almaları; tarama analizinde “pozitif” sonuç elde edildiğinde şahit olarak saklanan numuneyi ilgili hekimin kararı ile “doğrulama” laboratuvarına göndermeleri ve oradan gelecek bilgiye göre nihai sonuç raporunu düzenlemeleri gerekmektedir.

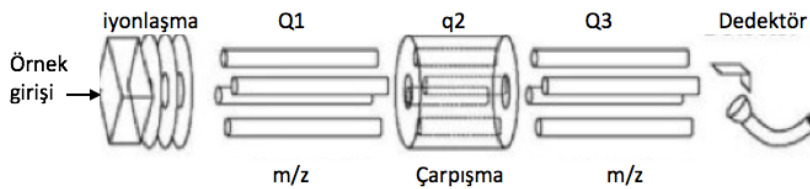
Kromatografik yöntemler, adli ve klinik toksikoloji analizlerinde tercih edilen özgül ve hassas analitik tekniklerdir. Bunların başında gaz ve sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS, GC-MS/MS, LC-MS ve LC-MS/MS) bulunur ve bir taşıyıcı gaz veya solventle analitik kolon içinde sürüklenerek maddenin gaz fazına geçirilme esasına dayanan yöntemlerdir. GC-MS için örneklerin ön hazırlık aşamasında ekstraksiyondan sonra türevlendirme işlemlerinin de uygulanması gerekirken LC-MS veya LC-MS/MS için bu aşamaya gerek yoktur, dolayısıyla LC-MS ön hazırlık süreci GC-MS'e göre genellikle daha kısadır. Ayrıca LC-MS ile daha polar, uçucu olmayan ve sıcaklıkla kararlılığını kaybeden bileşiklerin analizi mümkündür ve tüm ilaç ve madde analizlerinde tercih edilir (Lee ve Kerns, 1999). Kütle spektrometresi ile eşleştirilmiş olan LC-MS/MS (Şekil 1.13), analitlerin tanımını ve miktarsal tayinini yapabilen daha hassas bir tekniktir (Maurer, 2005). Kromatografide spesifik kolon yardımıyla fizikokimyasal özelliklerine göre ayrılan moleküller kütle dedektörü ile analiz edilmektedir. Birinci kuadrupol filtrede, m/z (kütle/yük) oranına göre ayrılan moleküller, collision gaz (çarpışma gazı) adı verilen yüksek saflıkta özel bir gaz ile parçalanmaya tabi tutulmaktadır. İkinci kuadrupol filtrede, parçalanma sonucu oluşan iyonların (daughter veya product ion) üzerinden tespit ve miktar tayini yapılmaktadır. Aynı m/z oranına sahip pek çok molekülün mevcut olmasına karşın aynı parçalanma iyonlarına sahip molekül sayısı doğada 1/10000 dır. Bu nedenle LC-MS/MS tekniği

neredeyse babalık testi kadar özgün bir test olmasının yanı sıra çok düşük konsantrasyonlarda maddenin miktar tayininin yapılabilmesini mümkün kılmaktadır. Ayrıca sonuçların doğrulanmasına da gerek duyulmamaktadır (Kirchherr ve Kühn-Velten, 2006). LC-MS/MS ile uyuşturucu madde analiz yöntemleri genellikle laboratuvar şartlarında manuel çalışmaların ve “in-house” metodların yoğun olarak uygulandığı yöntemlerdir (Feng, Wang, Dai, Harmon, & Bernert, 2007). Bu testlere ait ticari kitler ve ekstraksiyon oto-sampler üniteleri üretilmiş olsa da henüz yaygın olmayıp, klasik yöntemlere göre üstünlüğünü kanıtlamış değildir. Bu nedenle genellikle örnekler; saf standart maddeler ve gerekli sarf malzemeler (kimyasallar, laboratuvar gereçleri vs.) kullanılarak ekstrakte edilmekte, cihaz metod validasyonları yapıldıktan sonra analitik okutmaları gerçekleştirilmektedir. Bu durumda her laboratuvarın ilgili test analitlerine yönelik kendi metodunu valide ederek çalışması çok önemlidir (Peters ve Maurer, 2002).

a)

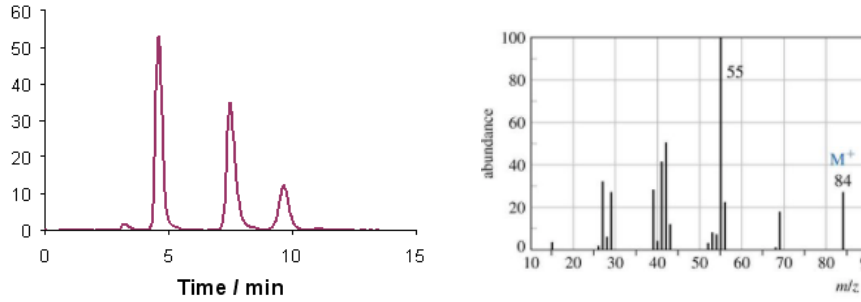


b)



Şekil 1.13. Şekil 1.13. LC-MS/MS (a) ve MS/MS ünitesi (b), örnek bir kromatogram ve MS spektrumu (c)

c)



Şekil 1.13. LC-MS/MS (a) ve MS/MS ünitesi (b), örnek bir kromatogram ve MS spektrumu (c) (devam)

Biz de bu proje kapsamında LC-MS/MS tekniğini kullanarak toplam 39 uyuşturucu-uyarıcı madde analitine yönelik valide edilmiş yöntemler oluşturmayı ve bu yöntemler ile acil servise başvuran/getirilen çocuk ve ergenlerin biyolojik örneklerinde uyuşturucu-uyarıcı madde analizlerini yapmayı, dolayısıyla ülkemizde bir ilk olacak ve uyuşturucu madde ile mücadele çalışmalarına katkı sağlayacak madde kullanım profili hakkında prospektif olarak somut veriler elde etmeyi amaçladık.

1. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Hasta numunelerinin toplanması

Bu çalışma için gerekli etik izin onayı, Sağlık Bakanlığı Ankara Hematoloji Onkoloji Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Ek 1). Aynı hastane idaresinden ve Hacettepe Üni. Hastaneleri Adli Toksikoloji Laboratuvarından çalışma izinleri alındı (Ek 2 ve 3).

Ankara Hematoloji Onkoloji Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran, özellikle bilinç kapalılığı, bilinç bulanıklığı, ajitasyon, taşikardi, hipertansiyon, hipotansiyon, bulantı, kusma gibi uyuşturucu-uyarıcı maddeye bağlı şüpheli zehirlenme belirtileri bulunan çocuk ve ergen hastalardan (n=25) idrar ve kan numuneleri, ilgili acil poliklinik hekimleri tarafından hastaların ve yakınlarının onamı alınarak toplandı. Aynı zamanda hastaların demografik ve sosyal durumları hakkında kendisi ve/veya yakınından bilgiler de alınmaya çalışıldı. Elde edilen idrar ve plazma numuneleri ikiye bölünerek -20°C'de buzdolabında analize kadar saklandı.

Bu araştırmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Acil polikliniklerine başvuran çocuk ve ergen hastalar
- 2) Uyuşturucu-uyarıcı madde kullanım şüphesi olan hastalar
- 3) İdrar ve/veya kan örneği alınabilen hastalar
- 4) Ebeveyn/kanuni temsilcisinin oluru ve bilgilendirilmiş gönüllü katılım/onam formuyla rızası alınarak çalışmaya katılmayı kabul eden çocuk ve ergen hastalar

Bu araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

- 1) Örnek alınamayan hastalar
- 2) Madde kullanım şüphesi olmayan hastalar

- 3) 9 yaşından küçük çocuklar
- 4) Onamı alınamayan hastalar

Belirlenen kriterlere uyan hastalardan ayrıca aşağıdaki bilgiler de toplanmaya çalışıldı:

- 1) Okul (eğitim) durumu
- 2) Kiminle ve nerede yaşadığı
- 3) Ebeveyn durumu
- 4) Madde kullanım hikayesi ve kullanıyor ise hangi maddeyi ne kadar süredir kullandığı
- 5) Bilinen başka bir hastalık durumu veya hikayesi
- 6) Herhangi bir sebeple ilaç kullanma hikayesi ve varsa ne tür bir ilaç kullandığı

2.2. Uyuşturucu-uyarıcı madde analiz metodlarının kurulması

2.2.1. Sentetik Kannabinoid Analiz Metodu

2.2.1.1. Standart referans madde ve kimyasallar

Metanol içinde hazırlanmış sertifikalı ve izotop işaretli saf standart maddeler (JWH-073, JWH-073-N-2-hidroksibutil, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-250, UR-144, UR-144-N-5-hidroksipentil, UR-144-N-pentanoik asit, AM-2201, JWH-018, JWH-018-N-5- hidroksipentil, JWH-018-N-5- pentanoik asit, RCS-4, XLR-11 ve JWH-018-d9) Lipomed'den (Swiss Health Care Company), yüksek saflıktaki asetonitril, metanol ve izopropil alkol, Merck (MERCK, Türkiye), amonyum format, etil asetat, diklormetan ve beta-glukronidaz (85000 U, helix pomatia), Sigma Aldrich (Missouri, USA) firmasından, deneylerde kullanılan ultra-saf su, Mes Mp Minipure

(MPMINIPURE,Turkey) su sisteminden temin edildi. Her bir saf standart maddenin methanol içinde stok çözeltileri (1000ng/mL) hazırlandı ve buzdolabında - 20°C de saklandı.

2.2.1.2. Enstrümental koşullar

Analizlerde; “Shimadzu Nexera XR LC-20AD XR” marka yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile kombine edilmiş “electrospray ionization” (ESI) ünitesi, Shim-pack FC-ODS (150x2mm) C-18 kolonu ve “Shimadzu 8030-Plus” tandem kütle spektrometresi (MS/MS) kullanıldı. Aköz mobil fazı (A) olarak saf suda 10 mM amonyum format ve organik mobil faz (B) olarak metanol kullanıldı, enjeksiyon hacmi 10 µL olarak belirlendi. Taşıyıcı gaz olarak nitrojen, çarpışma gazı olarak argon kullanıldı. Kolon fırın sıcaklığı 40°C, akış hızı 0.4 mL/dk, pompa basınç limiti 400, nebulize gaz akışı 1,5 L/dk, kurutucu gaz akışı 10 L/dk, olarak ayarlandı. Tüm analitlere pozitif iyonizasyon uygulandı ve “multiple reaction monitoring (MRM)” modunda saf standart maddeler kullanılarak her bir analit için ayrı ayrı optimizasyon yapıldı. En yüksek bağıl yoğunluk (intensite) gösteren iki veya üç adet yavru iyon seçildi, alıkonma zamanları (retention time, RT) ve çarpışma voltajları belirlendi. Elde edilen bu veriler, kalibrasyon ve validasyon çalışmalarında kullanılarak valide (geçerli) metodlar oluşturuldu. Sentetik kannabinoid metodu için LC fırın akış programı Çizelge 2.1.’deki gibi belirlendi.

Çizelge 2.1. Sentetik kannabinoid metodunun LC zaman akış programı

Time	Module	Command	Value
10,00	Pumps	Pump B Conc.	95
15,00	Pumps	Pump B Conc.	95
15,01	Pumps	Pump B Conc.	5
22,00	Controller	Stop	-

2.2.1.3. Kalibratör ve kontrol çözeltilerinin hazırlanması

Sağlıklı ve herhangi bir ilaç veya madde kullanmadığı bilinen gönüllü bireylerden idrar ve kan (plazma) numuneleri alındı, 1/1 (v/v) oranında asetonitril ile muamale edilerek tüm diğer madde gruplarının metodolojik çalışmalarında kullanılacak olan numune körü oluşturuldu. Saf standart maddeler kullanılarak farklı konsantrasyonlarda (5, 10, 25, 50, 75, 100, 150 ve 200ng/mL) kalibrasyon çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltiler, beş dakika 14000rpm’de santrifüj edildi. Her bir çözelti içine internal standart (IS) madde (JWH-018-d9, 100ng/mL konsantrasyonda olacak şekilde) ilave edilerek kalibratörler analize hazır hale getirildi. Kalibratör çözeltilerinden ayrı olarak üç seviyeli (düşük: 25, orta: 75 ve yüksek: 200ng/mL, IS ilaveli) pozitif kontrol numuneleri ve sadece IS eklenen numune köründen negatif kontrol numunesi hazırlandı.

2.2.2. Sentetik katinon analiz metodu

2.2.2.1. Standart referans madde ve kimyasallar

Methedron, a-PVP, Buphedron, Bupropion, Mephedron (4-metilmetcatinon), d,l-4-etilmetcatinon ve internal standart olarak Mephedron-D3 (4-metilmetcatinon) Lipomed’den (Swiss Health Care Company), yüksek saflıktaki asetonitril ve metanol, Merck (MERCK, Türkiye), amonyum format, Sigma Aldrich (Missouri, USA) firmasından temin edildi. Ultra saf su temini Mes Mp Minipure (MPMINIPURE, Türkiye) su sisteminden sağlandı. Her bir saf standart maddeden metanol ile stok çözeltiler hazırlandı (1000ng/mL) ve buzdolabında - 20°C de saklandı.

2.2.2.2. Enstrümental koşullar

Sentetik kannabinoidler için kullanılan enstrümental koşulların çoğu katinon analiz metodu için de kullanıldı. Farklı olarak pompa basınç limiti 650 bara ayarlandı. LC-MS/MS-ESI-MRM modunda her bir katinon maddesine ait optimizasyon çalışmaları yapılarak, ana ve yavru iyonlara ait RT ve çarpışma voltaj değerleri belirlendi. Toplam 12 dk süren analiz metodu oluşturuldu. Katinon amnalitleri için uygulanan metod akış programı Çizelge 2.2.'de belirtildi.

Çizelge 2.2. Sentetik katinon metodunun LC zaman akış programı

Time	Module	Command	Value
7,00	Pumps	Pump B Conc.	95
8,00	Pumps	Pump B Conc.	95
8,01	Pumps	Pump B Conc.	5
12,00	Controller	Stop	-

2.2.2.3. Kalibratör ve kontrol çözeltilerinin hazırlanması

Saf katinon standart maddeleri kullanılarak farklı konsantrasyonlarda (10, 25, 50, 75, 100, 150 ve 200 ng/mL) çözeltiler hazırlandı, 14000rpm'de 5 dk santrifüj edildi, üst fazdan viallere aktarıldı, her birine IS (Mephedron-D3, 100 ng/mL) eklendi ve analiz için cihaza yerleştirildi. Bu çözeltiler kullanılarak metodun kalibrasyonu yapıldı. Ayrıca sentetik kannabinoid metodunda olduğu gibi her analizde taze olarak kullanılmak üzere negatif kontrol yanında üç seviyeli pozitif kontrol numuneleri de hazırlandı.

2.2.3.1. Standart referans madde ve kimyasallar

- 1) Buprenorfin
- 2) Norbuprenorfin
- 3) Kodein-6-Beta-D-Glukuronid
- 4) Kodein
- 5) Dihidrokodein
- 6) Eroin
- 7) Morfin
- 8) Morfin-3-Beta-D-Glukuronid
- 9) Norkodein
- 10) 6-MAM (Monoasetil morfin)
- 11) BEG (Benzoilekgonin)
- 12) Delta-9-THC-COOH (11-nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahydrocannabinol)
- 13) Amfetamin
- 14) MBDB (N-metil-1,3-benzodioksil-butanamin)
- 15) MDA (3,4-Metilendioksiamfetamin)
- 16) MDEA (3,4-Metilendioksi-N-etilamfetamin)
- 17) MDMA (3,4-Metilendioksi-N-metilamfetamin)
- 18) Metamfetamin
- 19) Nalorfin (IS)
- 20) MDA-D5 (IS)
- 21) MDMA-D5 (IS)
- 22) MDEA-D5 (IS)
- 23) MBDB-D5 (IS)
- 24) Amfetamin-D5 (IS)
- 25) Metamfetamin-D5 (IS)
- 26) THC-COOH-D3 (IS)

Yukarıda belirtilen referans standart maddeler Lipomed'den (Swiss Health Care Company), yüksek saflıktaki asetoneitril ve metanol, Merck, amonyum format, Sigma Aldrich firmasından temin edildi. Ultra saf su, Mes Mp Minipure sisteminden sağlandı. Her bir saf standart maddeden methanol içinde stok çözeltiler hazırlandı (1000ng/mL) ve buzdolabında - 20°C de saklandı.

2.2.3.2. Enstrümental koşullar

Sentetik kannabinoid metodunda anlatılan enstrümental koşulların çoğu burada da uygulandı. Bu metotta farklı olarak pompa basınç limiti 600 bar, nebulize gaz akışı 3 L/dk ve kurutucu gaz akışı 15 L/dk olarak ayarlandı. THC analiti için hem pozitif hem negatif iyonizasyon uygulandı. Kromatografi akış programı aşağıdaki çizelgede belirtildi (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. Genel uyuşturucu-uyarıcı madde metodunun LC akış programı

Time	Module	Command	Value
7,00	Pumps	Pump B Conc.	95
10,00	Pumps	Pump B Conc.	95
10,01	Pumps	Pump B Conc.	5
15,00	Controller	Stop	-

2.2.3.3. Kalibratör ve kontrol çözeltilerinin hazırlanması

Bu yöntemde daha fazla sayıda analit bulunmasından dolayı, birden fazla IS kullanıldı. 10 ila 200 ng/mL arasında 7 seviyeli miks kalibratör çözeltileri ve üç seviyeli pozitif kontrol ile negatif kontrol numuneleri, daha önceki metodlarda anlatıldığı şekilde hazırlandı.

2.3. Metod validasyon çalışmaları

Optimizasyonları tamamlanan üç ayrı metodun (sentetik kannabinoidler, sentetik katinonlar ve genel uyuşturucular) içerdiği her bir analit için validasyon çalışmaları yapıldı. Bu çalışmalar kapsamında ölçüm aralığı ve doğrusallık (linearity), doğruluk (accuracy), kesinlik (imprecision), seçicilik (spesifite), en düşük tespit sınırı (LOD), en düşük miktar belirleme sınırı (LOQ), sürüklenme (carry over), tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik gibi uluslararası rehberlerde (SOFT, 2006; SWGTOX, 2013) tavsiye edilen, çeşitli makalelerde de (Al-Saffar ve Beck, 2013; Eichhorst ve ark., 2012a, 2012b; Kennedy ve ark., 2016; Wang ve Lechago, 2013) çalışılmış olan ve özellikle de doğrulama laboratuvarlarının çalışma usul ve esasları ile ilgili yayımlanan genelgede (Sağlık Bakanlığı, 2015) belirtilen metod validasyon parametreleri çalışıldı.

2.3.1. Ölçüm aralığı ve doğrusallık

Metodun, belli sınırlar içerisinde numunede aranan maddenin kimyasal konsantrasyonu ile orantılı test sonuçları oluşturabilme yeteneğidir. Metod kalibrasyon sınırları 5 ila 200 ng/mL arasında belirlendi. Yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanan kalibratör çözeltileri, MRM optimizasyonları yapılan metod koşullarında en az 5 tekrarlı okutmalarla analiz edildi ve ortalama değerleri hesaplanarak her bir analite ait 7 veya 8 noktalı kalibrasyon eğrileri çizildi. Regresyon katsayıları (r^2) 1'e yakın ($r^2 > 0,99$) olan eğriler doğrusal olarak kabul edildi.

2.3.2. Tayin sınırı (Limit of detection=LOD) ve kantitatif tayin sınırı (Limit of quantitation=LOQ)

LOD, numune içerisinde kalitatif tayin yapılabilen en düşük madde konsantrasyonudur. LOQ ise kantitatif tayin yapılabilen en düşük madde konsantrasyonudur. Bu tanımlar kromatografik yöntem için yapılacak olursa; “baseline” dan en az 3 kat daha büyük pik veren miktar, tayin limiti, 10 kat daha büyük pik veren miktar, kantitasyon limiti olarak tanımlanır. Bu değerleri her bir analit için ayrı ayrı belirlemek amacıyla en düşük kalibratöre yakın konsantrasyonda (10 ng/mL) standart madde katımları yapılarak ilgili analitlere ait metod koşullarında arda arda 10’ar kez okutuldu. Her bir analite ait ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Standart sapma değerinin üç katı ile ortalama değer toplanarak LOD, standart değer on katı ile ortalama değer toplanarak LOQ değerleri elde edildi.

2.3.3. Doğruluk

Metodun doğruluğu, bu metottan elde edilen test sonuçlarının doğru değerle olan uyumunun derecesidir ve bias ile ifade edilir. Bunun için üç farklı (düşük, orta ve yüksek) konsantrasyonda saf standart madde ve sabit miktarda IS içeren numuneler üç farklı kişi tarafından hazırlandı. Gün içi ve günler arası (4 gün ard arda ve bir hafta arayla) en az beş tekrarlı okutmalar yapılarak sonuçların ortalama değerleri hesaplandı. Cihazdan alınan cevap ile referansın saf çözücü içerisindeki cevabı karşılaştırıldı ve biasları hesaplandı. Biasın $\pm \%20$ ’den düşük olması halinde metod, doğru olarak kabul edildi. Metodun doğruluğunun saptanmasıyla ilgili önemli bir parametre olan geri kazanım (recovery=numune ortamından referans maddenin ekstre edilebilmesindeki yeterlilik) deneyleri de yapıldı. Numune hazırlama işlemi (ekstraksiyon) sırasında standart madde katımları yapılarak üç farklı konsantrasyonda numuneler hazırlandı ve cihazda en az üç tekrarlı olarak okutuldu. Analiz sonucunda elde edilen ortalama değerler ile ekleme yapılan miktarlar birbirine oranlanarak yüzde geri kazanım hesabı

yapıldı. Bulunan değerler %100'e yakın (%80-%120 arası) ise geri kazanım, iyi olarak kabul edildi.

Bias= [(Bulunan değer – eklenen referans değer) /eklenen referans değer] x 100

Geri kazanım= (Bulunan değer/ eklenen miktar) x 100

2.3.4. Kesinlik

Kesinlik, “elde edilen sonuçların tekrarlanabilirliği” olarak tanımlanabilir ve RSD (rölatif standart sapma) ile ifade edilir. Bunun için yine referans standart maddeler kullanılarak farklı konsantrasyonda (düşük, orta, yüksek konsantrasyon) farklı kişiler (3 ayrı personel) tarafından numuneler hazırlandı ve en az beş tekrarlı gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik (4 gün ard arda) ve tekrar üretilebilirlik (bir hafta arayla) analizleri yapıldı. Ortalama ve standart sapma değerleri bulunarak RSD ($SD/Ort \times 100$) değerleri hesaplandı. RSD, %20'nin altında ise metod tekrarlanabilir ve tekrar üretilebilir olarak kabul edildi.

2.5.5. Seçicilik

Seçicilik, ortamda analizi interfere edebilecek başka maddelerin varlığında veya bir matriks içinde, aranan maddenin doğru bir şekilde tayin edilebilmesidir. Bunun için önce IS eklenmiş kör numune, ardından içine yüksek konsantrasyonda hedef analitlerin eklendiği standart çözelti, en son da içine hem hedef hem de interfere olabilecek diğer analitlerin de eklendiği numune, cihazda yürütülerek her biri en az üç tekrarla okutuldu. Bu okutmalar neticesinde, hedef analitler ve IS'ın, kendilerine ait

spesifik RT noktalarında tayin edilmeleri, matriksten ve başka maddelerden kaynaklanan interferansa rastlanmaması durumunda metod, seçici olarak kabul edildi.

2.3.6. Sürüklenme

Sürüklenme, bir önceki analizin bir sonraki analizi kirletmesi veya analitin bir sonraki analiz değerlerini etkileyecek düzeyde taşınmasıdır. Bunun için en üst kalibrasyon değerine yakın yüksek konsantrasyonlarda (200 ve 250 ng/mL) IS maddeler ilave edilerek numuneler hazırlandı. Oluşturulan metod koşullarında en az üç tekrarlı okutmalar yapıldı. Ardından kör numune okutmaları yapıldı ve bu okutmalar sonucunda herhangi bir sinyalin görülmediği veya elde edilen sinyal şiddetinin, en düşük kalibratörün sinyal şiddetinden %10 daha az olduğu yüksek konsantrasyon değeri, metodun sürüklenme sınırı (sürüklenmenin olmadığı nokta) olarak kabul edildi.

2.4. Hasta numunelerinin hazırlanması ve LC-MS/MS’de okutulması

Oda ısısında çözünmesi sağlanan idrar ve kan (plazma) numuneleri bir dakika vortekslendikten sonra 100 µL alınarak 1/1 oranında asetronitril ile karıştırıldı. Tekrar vortekslendikten sonra beş dakika 14000 rpm’de santrifüj edildi ve elde edilen üst fazdan (200 µL) analiz için viallere aktarıldı. Üzerine 100 µL IS ve 700 µL saf su eklenerek analize verildi. İdrar numunelerine ayrıca enzimatik hidroliz uygulandı. Bunun için 1 ml idrar 0,5 mL beta-glukronidaz enzimi ile 55°C’de 1 saat inkübe edildi. Sodyum hidroksit ile pH, 6’ya ayarlandı ve 3’lü karışımdan (diklormetan/etilasetat/izopropil alkol 1:1:3) 2.5 mL ilave edilerek 1 dk karıştırıldı, 5 dk 3000 rpm’de santrifüj edildi. Oluşan üst faz azot altında kuruluğa kadar uçuruldu,

metanol/IS (9:1v/v) karışımı ile tekrar çözülerek analiz viallerine aktarıldı ve 10 µL enjeksiyon volümü ile cihazda okutuldu. Hasta numunelerinin LC-MS/MS analizleri sırasında numunelerin öncesi ve sonrasında hem kör hem de kontrol numuneleri en az iki tekrarlı olarak okutuldu. Numune öncesinde okutulan kontrol numune sonuçlarının beklenenin $\pm\%20$ sınırları içinde olması durumunda analize devam edildi. Aksi durumda metod ve cihaz parametreleri yeniden kontrol edilerek ve gerektiğinde kalibrasyonlar yenilenerek analizler tamamlandı.

2.5. İstatistiksel analiz

Exel istatistik programı kullanılarak, tüm analitlerin metod validasyon parametreleri ile ilgili ortalama, standart sapma, RSD ve bias hesaplamaları, LC-MS/MS software (Lab Solutions Version 5.80) programı kullanılarak metod kalibrasyon eğrilerinin regresyon katsayıları ve numune sonuç hesaplamaları yapıldı. LC-MS/MS kromatogramlarında analitlere ait elde edilen sinyal pik alan değerleri, internal standart maddelerin pik alan değerleri ile oranlanarak analit konsantrasyonları hesaplandı. RSD < %20 ve bias $\pm$ %20'den küçük ve kalibrasyon regresyon katsayılarının 1'e yakın olması (0,990-0,999 aralığında) hedeflendi.

3. BULGULAR

3.1. Sentetik kannabinoid metodunun validasyon sonuçları

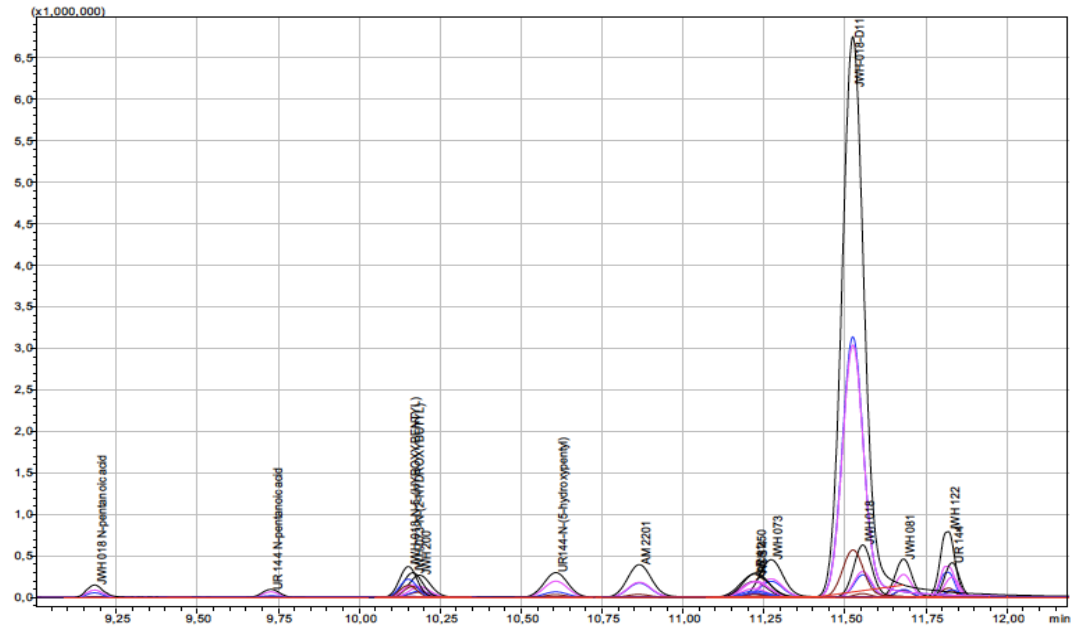
Sentetik kannabinoidlerin ana (Q1) ve yavru iyonlarına (Q3) ait MRM koşulları Çizelge 3.1’de, total iyon kromatogramı Şekil 3.1’de, analitlere ait kalibrasyon grafikleri Şekil 3.2’de ve metod validasyon parametrelerine ait diğer sonuçlar Çizelge 3.2 – 3.11’de belirtildi. Tekrarlanabilirlik çalışmalarına ait doğruluk ve kesinlik parametreleri için hesaplanan bias ve RSD değerleri kabul edilebilir analitik sınırlarda bulundu ($\text{bias} < \pm \%20$, $\text{RSD} < \%20$). Analitlere ait kalibrasyon eğrilerinin r^2 değerleri 1’ye yakın bulundu ve ölçüm aralığı içinde yüksek doğrusallık tespit edildi. LOD düzeyi 1’e yakın, LOQ düzeyleri 3,5’den küçük değerler olarak hesaplandı. Tüm maddeler aynı matriks içinde analiz edildiğinde herhangi bir interferansa rastlanmadı, her biri kendi RT noktalarında tayin edilebildi. Yüksek konsantrasyonlardaki (200 ve 250 ng/mL) numune okumalarının ardından verilen kör numunelerde herhangi bir sinyal alınmadı, dolayısıyla sürüklenme görülmedi.

Çizelge 3.1. Sentetik kannabinoidlerin MRM koşulları

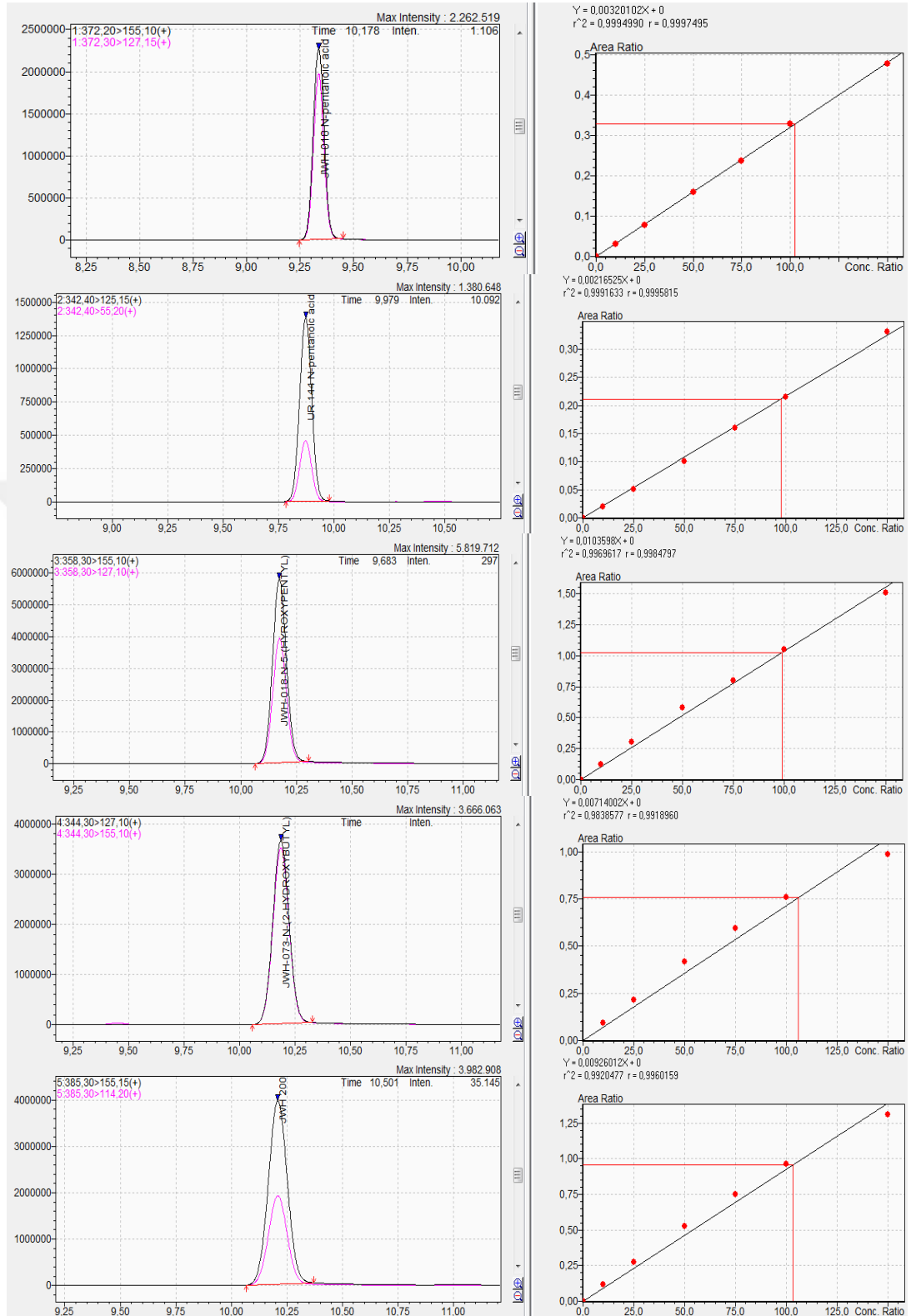
Analit	+/-	RT (dk)	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)	CE (V)
JWH-018-N- pentanoikasit	+	9,194	372,2	155,1 127,15 244,2	-25 -48
UR-144-N- pentanoikasit	+	9,739	342,4	125,15 55,2 57,2	-22 -45 -44
JWH-018-N-5-OH-pentil	+	10,157	358,3	230,2 155,1 127,1	-25 -22 -47
JWH-073-N- 2-OH-butil	+	10,171	344,3	155,1 144,1 127,1	-25 -36 -45
JWH-200	+	10,192	385,3	155,15 114,2 127,15	-24 -26 -48
UR-144-N-5-OH-pentil	+	10,612	328,3	125,2 55,2 57,15	-20 -41 -45

Çizelge 3.1. Sentetik kannabinoidlerin MRM koşulları (devamı)

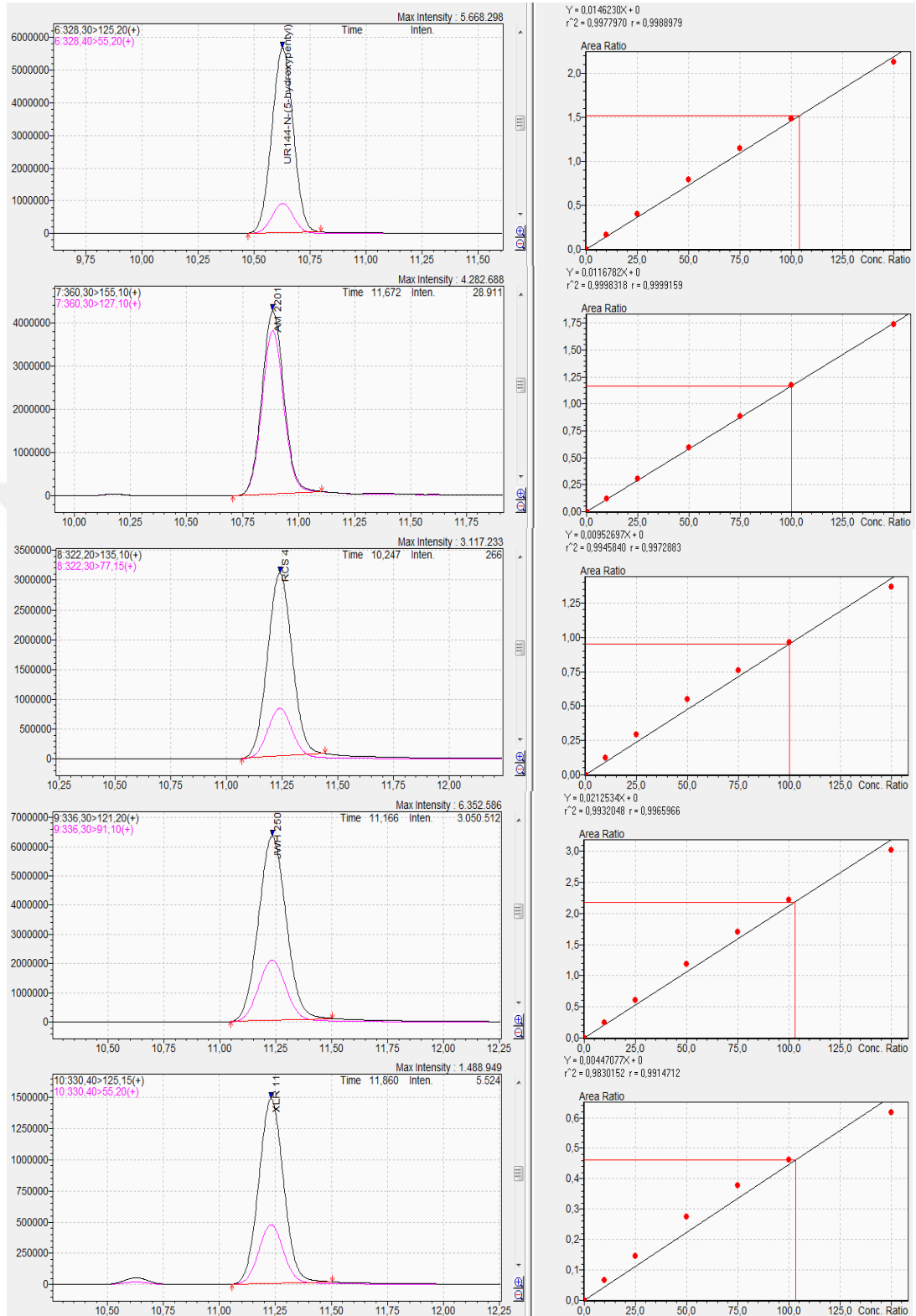
Analit	+/-	RT (dk)	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)	CE (V)
AM-2201	+	10,87	360,3	155,1 127,1 232,15	-26 -48 -24
RCS-4	+	11,23	322,2	135,1 77,15 107,1	-25 -55 -41
JWH-250	+	11,227	336,3	121,2 91,1 130,1	-21 -44 -40
XLR-11	+	11,224	330,4	125,15 55,2 232,15	-24 -41 -25
JWH-073	+	11,279	328,2	155,1 127,15 200,15	-24 -43 -23
JWH-018-D11	+	11,531	353,3	127,1 155,1 225,2	-46 -26 -25
JWH-018	+	11,561	342,3	155,1 127,1 214,2	-25 -48 -24
JWH-081	+	11,687	372,3	185,15 157,15 214,2	-26 -42 -25
UR-144	+	11,841	312,4	125,25 55,2 214,2	-23 -40 -24
JWH-122	+	11,826	356,4	169,15 141,1 214,2	-25 -43 -25
JWH-122	+	11,826	356,4	169,15 141,1 214,2	-25 -43 -25



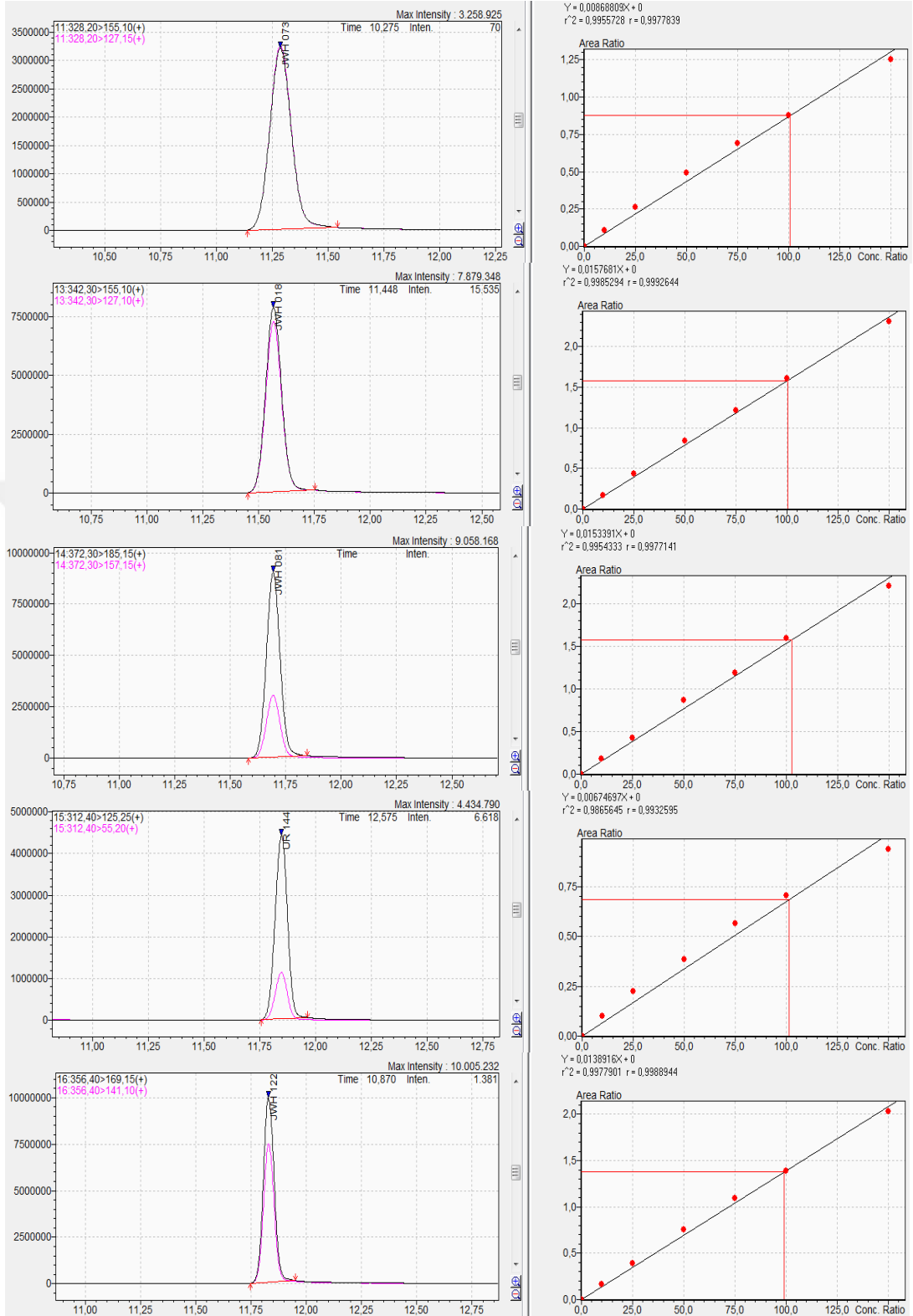
Şekil 3.1. Sentetik kannabinoidlerin total iyon kromatogramı



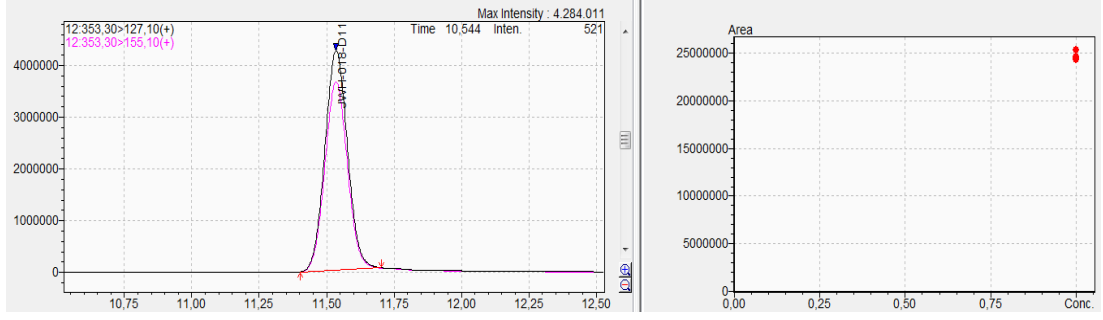
Şekil 3.2. Sentetik kannabinoidlerin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri



Şekil 3.2. Sentetik kannabinoidlerin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri (devam)



Şekil 3.2. Sentetik kannabinoidlerin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri (devam)



Şekil 3.2. Sentetik kannabinoidlerin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri (devam)

Çizelge 3.2. Sentetik kannabinoidlerin geri kazanım (recovery), LOD, LOQ ve doğrusallık (r^2), değerleri

Analit	Recovery (%)	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)	r^2 (10-200 ng/mL)
JWH-073	99,28	0,86	2,86	0,9999
JWH-073-N-2-OH-butil	98,93	0,9	2,99	0,9990
JWH-081	102,2	0,8	2,66	0,9997
JWH-122	101,4	0,66	2,19	0,9991
JWH-200	101,2	1,03	3,44	0,9994
JWH-250	102,7	1,03	3,45	0,9993
UR-144	101,2	0,7	2,32	0,9991
UR-144-N-pentanoikasit	100,9	0,7	2,33	0,9994
UR-144-N-5- OH-pentil	100,2	1,06	3,53	0,9974
AM-2201	102,3	0,71	2,36	0,9974
JWH-018	101,2	0,9	2,98	0,9997
JWH-018-N-5-OH-pentil	100,3	1,07	3,56	0,9994
JWH-018-N-pentanoikasit	98,02	0,87	2,89	0,9985
RCS-4	100,2	0,9	2,99	0,9989
XLR-11	101,8	0,82	2,74	0,9991

Çizelge 3.3. Sentetik kannabinod metodunun 1. Seviye (25 ng/mL) için günüçi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) değerleri

Analit	1.gün		2.gün		3. gün		4.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
JWH-073	0,79	1,66	1,37	1,36	-0,57	1,50	-1,06	2,22
JWH-073-N-2- OH-butil	1,50	2,39	0,57	2,69	-0,94	2,13	-0,95	2,45
JWH-081	1,75	2,06	0,33	1,63	0,02	2,11	0,73	1,86
JWH-122	-0,06	2,42	0,30	2,03	-0,29	2,29	-0,87	1,92
JWH-200	-0,25	2,16	-0,29	2,37	-0,41	2,66	-0,21	2,51
JWH-250	-0,33	2,79	0,66	1,55	-1,16	2,10	-0,74	1,74
UR-144	1,37	2,17	1,74	1,81	1,29	1,86	2,07	0,63
UR-144-N-pentanoikasit	2,08	1,45	-1,06	2,29	0,25	2,62	-1,06	2,17
UR-144-N-5-OH-pentyl	0,20	2,81	0,22	1,40	-0,49	2,07	-1,26	1,69
AM-2201	3,13	2,76	-0,69	1,64	-0,67	1,73	-0,58	1,75
JWH-018	2,18	1,99	0,08	2,84	-1,61	2,10	-0,08	2,67
JWH-018-N-5-OH-pentil	2,84	3,24	0,38	2,07	-0,74	2,18	-0,9	1,99
JWH-018-N-pentanoikasit	0,97	2,50	-2,02	8,59	-0,58	3,27	-0,13	1,94
RCS-4	0,13	2,75	-0,08	1,86	1,19	2,98	-1,38	2,27
XLR-11	1,40	2,13	0,22	2,38	-0,27	1,83	-1,28	1,97

Çizelge 3.4. Sentetik kannabinod metodunun 2. Seviye (75 ng/mL) için günüçi ve günler arası doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) değerleri

Analyte	1.gün		2.gün		3. gün		4.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
JWH-073	0,38	1,01	0,12	1,36	0,06	4,34	2,44	2,04
JWH-073-N-2- OH-butil	-0,08	0,70	0,41	1,9	-0,68	3,01	1,51	2,22
JWH-081	-0,47	0,6	0,39	1,10	0,17	2,74	-0,32	2,97
JWH-122	0,10	0,74	1,01	2,47	-0,77	1,30	0,24	2,39
JWH-200	-0,11	0,87	1,03	1,47	0,40	1,56	0,95	2,85
JWH-250	0,21	1,20	1,04	0,91	-0,98	2,71	1,02	2,40
UR-144	0,16	0,45	1,19	1,83	-1,12	2,57	-0,13	2,50
UR-144-N-pentanoikasit	0,19	0,54	-0,34	0,51	0,50	3,05	0,08	1,33
UR-144-N-5-OH-pentyl	0,12	0,52	3,32	1,03	0,17	1,8	0,33	1,18
AM-2201	0,19	1,19	2,64	0,51	-0,01	4,06	1,94	2,36
JWH-018	0,42	1,09	0,58	1,07	0,98	3,16	2,25	2,12
JWH-018-N-5-OH-pentil	0,10	0,71	0,35	1,67	-0,96	3,19	0,59	1,69
JWH-018-N-pentanoikasit	0,48	0,99	-0,47	1,26	-1,73	1,25	-0,33	0,95
RCS-4	-0,16	0,77	-0,71	1,50	0,33	2,49	-0,87	2,22
XLR-11	0,75	1,05	0,08	1,55	-1,09	3,67	0,66	2,64

Çizelge 3.5. Sentetik kannabinod metodunun 3. Seviye (200 ng/mL) için günüçi ve günler arası doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) değerleri

Analit	1. gün		2. gün		3. gün		4. gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
JWH-073	-0,44	0,82	0,75	1,25	0,19	2,22	1,15	0,97
JWH-073-N-2- OH-butil	-0,40	0,72	0,89	1,58	-0,8	2,43	1,47	2,28
JWH-081	1,12	2,20	-0,26	1,23	0,35	1,10	-0,26	3,49
JWH-122	2,45	2,41	-0,54	0,91	0,04	2,18	-1,50	2,96
JWH-200	0,80	1,62	0,10	0,71	-0,18	1,75	2,84	2,00
JWH-250	0,25	1,45	0,07	0,73	0,39	2,00	0,94	1,94
UR-144	1,46	3,27	0,78	2,23	0,93	1,44	-0,07	1,36
UR-144-N-pentanoikasit	0,44	1,13	0,75	1,10	0,47	2,17	-0,53	1,23
UR-144-N-5-OH-pentyl	0,08	1,05	2,58	1,05	1,09	1,04	1,19	0,86
AM-2201	0,73	1,38	1,63	1,22	1,06	2,00	1,68	1,04
JWH-018	-0,37	2,12	1,01	0,95	0,44	2,37	0,78	2,96
JWH-018-N-5-OH-pentil	0,62	1,27	0,39	1,48	-0,63	2,42	0,07	1,83
JWH-018-N-pentanoikasit	0,21	1,07	1,19	0,93	0,86	0,56	0,82	1,07
RCS-4	0,06	0,65	2,43	1,23	1,14	1,64	1,96	1,64
XLR-11	1,64	0,77	1,20	1,88	-0,70	1,15	0,40	1,95

Sentetik kannabinoid metod validasyon çalışmaları (doğruluk ve kesinlik) üç farklı laboratuvar personeli tarafından üç farklı seviye için ayrı ayrı uygulandı ve elde edilen sonuçlar aşağıdaki çizelgelerde özetlendi (Çizelge 3.6 – 3.8). Bu sonuçlara göre bias ve RSD değerleri her üç kişi ve her üç seviye için kabul edilebilir düzeydedir.

Çizelge 3.6. Sentetik kannabinod metodunun 1. Seviye (25 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri

Analyt	1.kişi		2.kişi		3.kişi	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
JWH-073	0,79	1,66	-0,98	2,29	1,01	2,01
JWH-073-N-2- OH-butyl	1,50	2,39	-0,67	2,14	2,40	1,69
JWH-081	1,75	2,06	-0,56	1,99	0,76	2,72
JWH-122	-0,06	2,42	0,39	1,29	0,94	0,99
JWH-200	-0,25	2,16	0,24	1,70	1,85	1,85
JWH-250	-0,33	2,79	0,33	1,83	-0,03	1,5
UR-144	1,37	2,17	-0,46	3,10	0,01	2,07
UR-144-N-pentanoikasit	2,08	1,45	1,03	4,21	-0,19	1,77
UR-144-N-5-OH-pentyl	0,20	2,81	1,42	1,55	2,77	0,91
AM-2201	3,13	2,76	0,43	2,18	1,52	2,48
JWH-018	2,18	1,99	-1,55	2,47	0,76	2,72
JWH-018-N-5-OH-pentil	2,84	3,24	1,33	3,43	0,77	2,96
JWH-018-N-pentanoikasit	0,97	2,5	1,49	1,46	2,14	1,49
RCS-4	0,13	2,75	0,54	2,62	0,12	1,57
XLR-11	1,40	2,13	0,14	1,81	0,23	3,22

Çizelge 3.7. Sentetik kannabinod metodunun 2. Seviye (75 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri

Analit	1.kişi		2.kişi		3.kişi	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
JWH-073	0,38	1,01	0,55	1,61	0,58	1,06
JWH-073-N-2- OH-butyl	-0,08	0,70	0,19	0,84	0,24	0,71
JWH-081	-0,47	0,6	-0,24	0,82	0,12	0,89
JWH-122	0,10	0,74	0,07	0,79	0,25	0,70
JWH-200	-0,11	0,87	-0,15	0,56	0,64	0,63
JWH-250	0,21	1,20	-0,20	1,02	0,68	1,26
UR-144	0,16	0,45	0,32	0,63	-0,47	0,52
UR-144-N-pentanoikasit	0,19	0,54	0,48	0,64	0,11	0,84
UR-144-N-5-OH-pentyl	-0,12	0,52	0,15	0,71	0,39	0,42
AM-2201	0,19	1,19	-0,13	0,70	0,82	1,52
JWH-018	0,42	1,09	0,37	0,74	-0,08	1,04
JWH-018-N-5-OH-pentil	-0,10	0,71	0,14	0,71	0,2	0,91
JWH-018-N-pentanoikasit	0,48	0,99	0,43	0,82	0,14	1,01
RCS-4	-0,16	0,77	-0,65	0,44	-0,04	0,80
XLR-11	0,75	1,05	0,04	0,66	0,27	1,40

Çizelge 3.8. Sentetik kannabinod metodunun 3. Seviye (200 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri

Analit	1.kişi		2.kişi		3.kişi	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
JWH-073	0,75	1,25	0,70	0,91	1,30	0,79
JWH-073-N-2- OH-butil	0,89	1,58	1,93	0,62	2,23	1,41
JWH-081	-0,26	1,23	0,63	2,03	1,39	1,67
JWH-122	-0,54	0,91	1,68	1,45	-0,40	2,41
JWH-200	0,10	0,71	0,68	1,24	0,88	1,70
JWH-250	0,07	0,73	0,77	1,86	0,86	1,18
UR-144	0,78	2,23	0,96	2,09	1,49	2,16
UR-144-N-pentanoikasit	0,75	1,10	0,91	0,69	0,90	0,66
UR-144-N-5-OH-pentyl	2,58	1,05	2,58	1,07	4,37	1,82
AM-2201	1,63	1,22	0,63	1,15	1,77	1,42
JWH-018	1,01	0,95	0,72	2,02	0,45	1,51
JWH-018-N-5-OH-pentil	0,39	1,48	0,53	1,17	3,47	1,53
JWH-018-N-pentanoikasit	1,19	0,93	1,27	1,17	1,38	1,57
RCS-4	2,43	1,23	1,9	1,06	1,92	1,31
XLR-11	1,20	1,88	2,10	1,39	0,61	1,47

Metodun kesinliğini yansıtan tekrar üretilebilirlik sonuçları, yine üç farklı konsantrasyon düzeyinde ve bir hafta ara ile yapılan analizlerle elde edildi (Çizelgeler 3.9-3.11). Hesaplanan bias ve RSD değerleri kabul edilebilir analitik sınırlarda bulundu.

Çizelge 3.9. Sentetik kannabinod metodunun 1. Seviye (25 ng/mL) için tekrar üretilebilirlik sonuçları

Analit	1.gün		7.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
JWH-073	0,41	2,45	0,79	1,66
JWH-073-N-2- OH-butyl	0,18	2,88	1,50	2,39
JWH-081	0,70	1,90	1,75	2,06
JWH-122	-2,77	1,08	-0,06	2,42
JWH-200	1,24	1,09	-0,25	2,16
JWH-250	0,70	1,66	-0,33	2,79
UR-144	0,52	1,97	1,37	2,17
UR-144-N-pentanoikasit	1,70	2,18	0,20	2,81
UR-144-N-5-OH-pentyl	-0,02	2,28	2,08	1,45
AM-2201	0,38	2,02	3,13	2,76
JWH-018	0,16	2,49	2,18	1,99
JWH-018-N-5-OH-pentil	-1,65	1,61	2,84	3,24
JWH-018-N-pentanoikasit	6,36	3,62	0,97	2,50
RCS-4	0,65	2,14	0,13	2,75
XLR-11	-0,10	2,28	1,40	2,13

Çizelge 3.10. Sentetik kannabinod metodunun 2. Seviye (75 ng/mL) için tekrar üretilebilirlik sonuçları

Analit	1.gün		7.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
JWH-073	-0,28	3,15	0,59	4,06
JWH-073-N-2-OH-butyl	3,31	2,99	-0,75	1,87
JWH-081	-0,90	2,49	0,62	2,18
JWH-122	2,53	2,89	-0,97	3,02
JWH-200	1,94	2,27	-1,26	2,87
JWH-250	1,76	1,95	-1,33	2,23
UR-144	0,71	4,75	0,34	2,59
UR-144-N-pentanoicacid	1,56	3,15	1,11	2,14
UR-144-N-5-OH-pentyl	0,71	2,21	-0,66	2,77
AM-2201	-0,11	1,83	-0,07	2,6
JWH-018	1,20	3,92	0,64	2,85
JWH-018-N-5-OH-pentyl	1,51	2,89	-0,49	3,87
JWH-018-N-pentanoicacid	-0,49	1,80	-0,12	3,34
RCS-4	0,42	2,92	-0,74	2,93
XLR-11	-0,26	2,52	0,30	3,44

Çizelge 3.11. Sentetik kannabinoid metodunun 3. Seviye (200ng/mL) için tekrar üretilebilirlik sonuçları

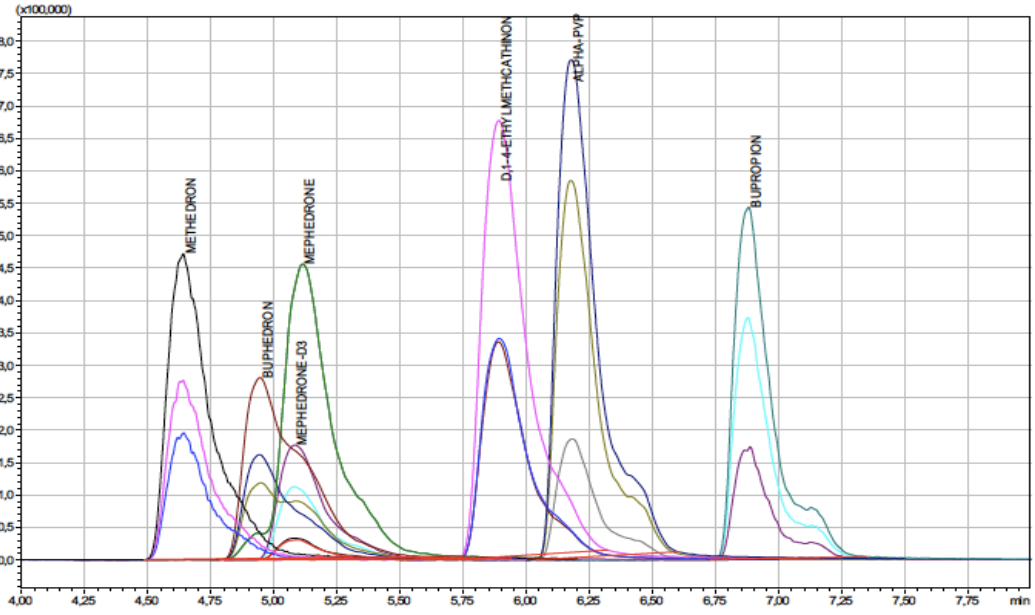
Analit	1.gün		7.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
JWH-073	2,33	2,00	-0,44	0,82
JWH-073-N-2-OH-butyl	0,68	2,04	-0,40	0,72
JWH-081	-0,01	1,92	1,12	2,2
JWH-122	-0,28	2,09	2,45	2,42
JWH-200	-0,56	2,05	0,8	1,62
JWH-250	1,55	1,02	0,25	1,45
UR-144	0,15	2,69	1,46	3,27
UR-144-N-pentanoicacid	0,77	1,63	0,44	1,13
UR-144-N-5-OH-pentyl	0,22	1,37	0,08	1,05
AM-2201	-0,63	2,41	0,73	1,38
JWH-018	1,68	2,44	-0,37	2,12
JWH-018-N-5-OH-pentyl	1,00	2,11	0,62	1,27
JWH-018-N-pentanoicacid	0,22	1,79	0,21	1,07
RCS-4	-0,09	0,92	0,06	0,65
XLR-11	2,25	2,11	1,64	0,77

3.2. Sentetik katinon metodunun validasyon sonuçları

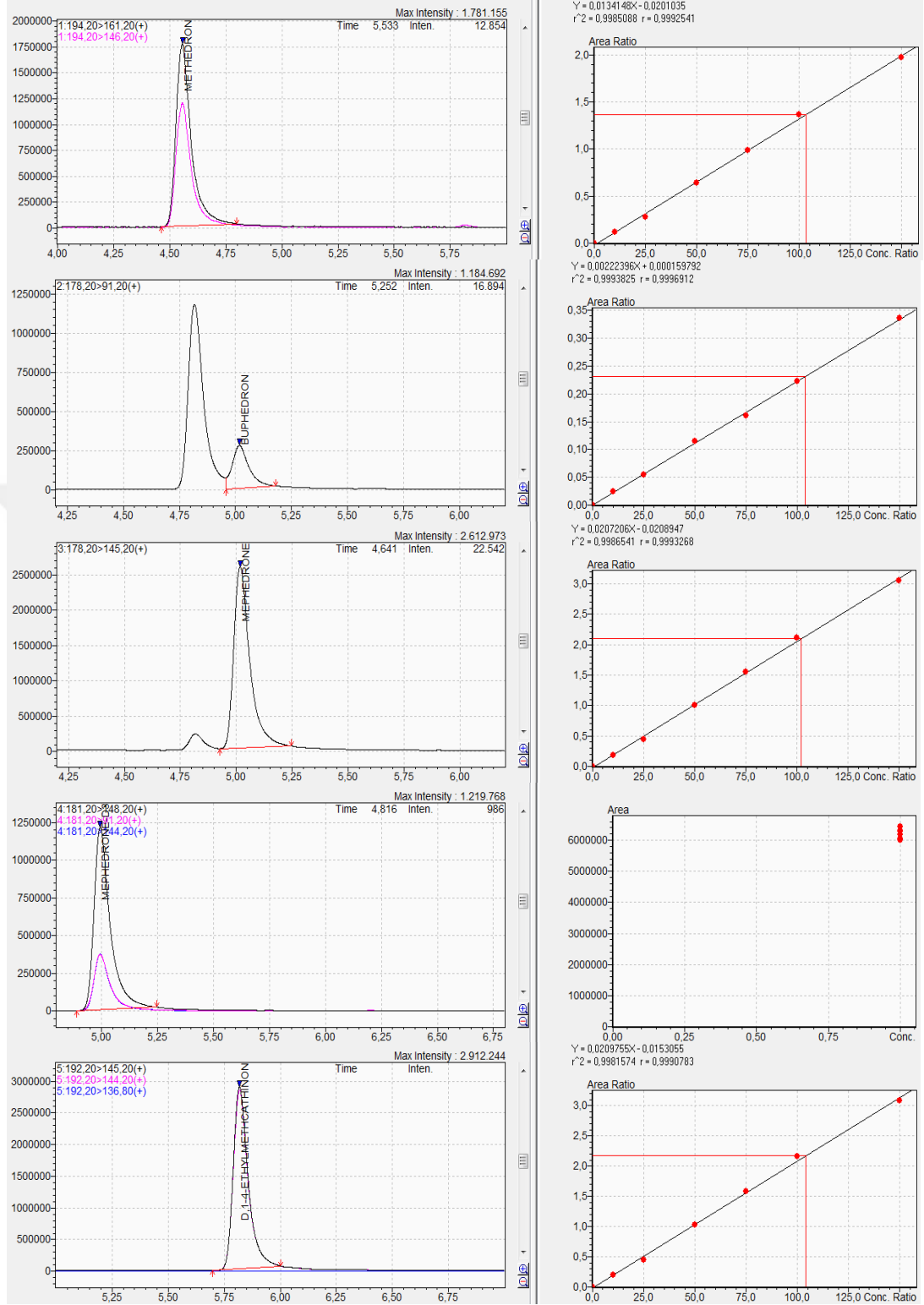
Sentetik katinon analitleri için belirlenen ana (Q1) ve yavru iyonlara (Q3) ait MRM koşulları Çizelge 3.12’de, total iyon kromatogramı Şekil 3.3’de, kalibrasyon grafikleri Şekil 3.4’de ve metod validasyon sonuçları Çizelge 3.12 ve 3.13’de özetlendi. Metodun doğruluk ve kesinlik parametreleri için hesaplanan bias ve RSD değerleri kabul edilebilir analitik sınırlarda bulundu (bias < $\pm$ %20, RSD < %20). Analitlere ait kalibrasyon eğrilerinin r^2 değerleri 1’ya yakın bulundu ve metodun ölçüm aralığında yüksek doğrusallık tespit edildi. LOD düzeyi 1’e yakın, LOQ düzeyleri 5.9’dan küçük değerler olarak hesaplandı. Tüm maddeler aynı matris içinde analiz edildiğinde herhangi bir interferansa rastlanmadı, her biri kendi RT noktalarında tayin edilebildi. Yüksek konsantrasyonlardaki (200 ve 250 ng/mL) numune okumalarının ardından verilen kör numunelerde herhangi bir sinyal görülmedi.

Çizelge 3.12. Sentetik katinonların MRM koşulları

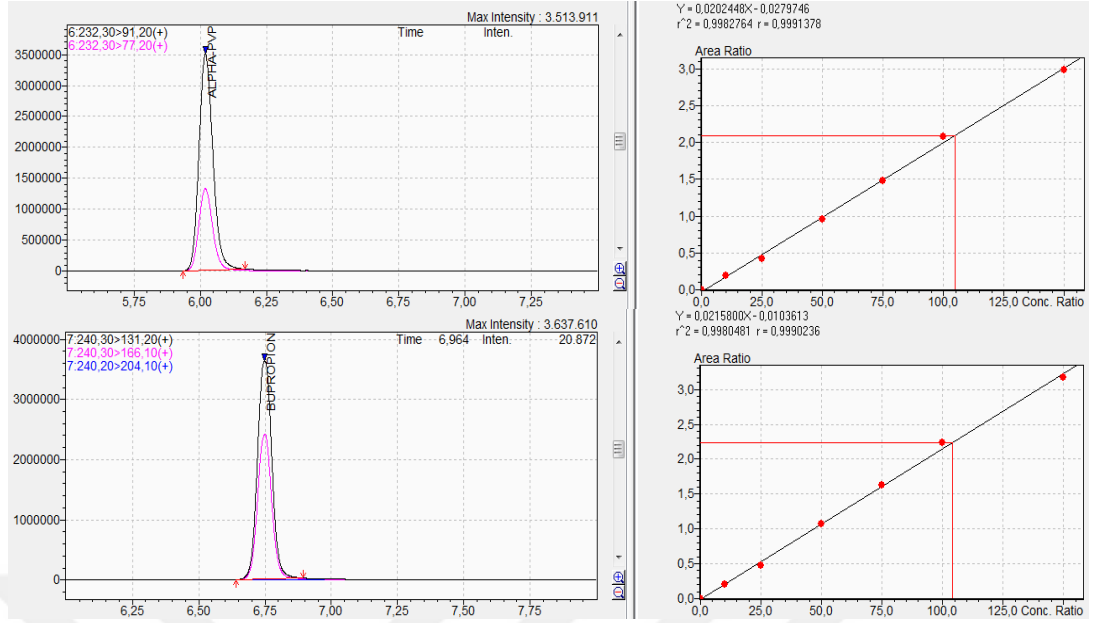
Analit	Mode (+/-)	RT (min)	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)	CE (V)
Metedron	+	4,636	194,20	161,20 146,20	-18,0 -28,0
A-PVP	+	6,180	232,30	91,20 77,20	-16,0 -29,0
Bufedron	+	4,943	178,20	91,20 77,20 184,00	-15,0 -30,0 -15,0
Bupropion	+	6,876	240,30	166,10 131,20 204,10	-30,0 -23,0 -18,0
Mefedron	+	5,117	178,20	145,20	-26,0
Mefedron-D3	+	5,084	181,20	148,20 91,20 144,20	-27,0 -16,0 -26,0
d,l-4-EMC	+	5,891	192,20	145,20 144,20 136,80	-26,0 -25,0 -15,0



Şekil 3.3. Sentetik katinonların total iyon kromatogramı



Şekil 3.4. Sentetik katinonların MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri



Şekil 3.4. Sentetik katinonların MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri (devam)

Çizelge 3.13. Sentetik katinonların geri kazanım (recovery), LOD, LOQ ve doğrusalılık (r^2) değerleri

Analit	Recovery (%)	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)	r^2 (10-200 ng/mL)
Metedron	94,41	0,72	2,41	0,9972
Bufedron	85,5	0,48	1,61	0,9971
Mefedron	100,1	0,8	2,68	0,997
L,4-EMC	95,89	0,97	3,24	0,9966
A-PVP	96,51	0,7	2,35	0,9963
Bupropion	96,96	1,8	5,98	0,9962

Çizelge 3.14. Sentetik katinonların 1.seviye (25 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları

Analit	1.gün		2.gün		3.gün		4.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Metedron	-4,93	1,94	-6,43	1,10	0,81	1,25	-8,15	4,25
Bufedron	-2,99	1,73	-6,83	2,45	-5,80	1,07	-10,92	5,34
Mefedron	-3,50	1,22	-5,70	1,65	-8,43	1,50	-9,03	2,99
1,4-EMC	-1,35	1,63	-2,62	2,22	-10,94	1,30	2,40	4,43
A-PVP	-3,03	1,99	-1,30	1,80	11,90	0,99	5,12	3,8
Bupropion	-7,54	1,87	10,23	3,03	-2,02	3,63	13,03	8,15

Çizelge 3.15. Sentetik katinonların 2.seviye (75 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları

Analit	1.gün		2.gün		3.gün		4.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Metedron	-14,45	0,6	-15,91	8,23	-13,6	1,3	2,4	1,65
Bufedron	-13,74	1,84	-14,65	2,4	-18,51	1,35	0,62	2,22
Mefedron	-14,6	1,34	-15,82	0,8	-19,01	1,86	0,61	4,8
1,4-EMC	-12,6	1,4	-12,4	0,94	-23,8	0,75	2,43	3,1
A-PVP	-13,3	1,73	5,6	1,42	6,61	1,07	2,01	1,9
Bupropion	-15,8	1,7	11,9	1,7	-14,99	1,23	0,3	3,7

Çizelge 3.16. Sentetik katinonların 3.seviye (200 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları

Analit	1.gün		2.gün		3.gün		4.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Metedron	-3,62	1,4	-14,9	0,5	14,32	1,5	2,32	2,56
Bufedron	-4,7	1,6	-18,61	2,2	18,3	1,97	-1,9	1,7
Mefedron	-4,9	1,7	-19,24	2,3	19,1	0,9	-0,15	1,83
1,4-EMC	-2,42	1,5	-19,15	1,01	13,32	0,9	-0,3	2,2
A-PVP	0,74	1,3	-4,62	0,92	19,3	1,51	1,7	1,4
Bupropion	15,6	2,84	-9,74	2,9	2,2	6,25	0,6	1,73

Çizelge 3.17. Sentetik katinonların 1.seviye (25 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları

Analit	1.gün		7.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Metedron	-4,8	3,24	0,23	3,3
Bufedron	-6,84	5,7	-12,31	2,04
Mefedron	-10,1	2,8	10,92	2,9
1,4-EMC	0,7	2,5	-0,25	2,44
A-PVP	3,21	1,5	8,11	2,53
Bupropion	1,33	1	19,33	1,35

Çizelge 3.18. Sentetik katinonların 2.seviye (75 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları

Analit	1.gün		7.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Metedron	-0,96	0,75	-0,04	1,5
Bufedron	-2,5	1,03	-3,3	2,14
Mefedron	-0,9	0,9	5,9	1,8
1,4-EMC	-0,2	1,32	-0,03	0,8
A-PVP	-1,8	1,2	0,9	2,42
Bupropion	-0,6	2,1	16,42	4,61

Çizelge 3.19. Sentetik katinonların 3.seviye (200 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları

Analit	1.gün		7.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Metedron	-2,6	1,9	0,7	1,2
Bufedron	-1,5	1,32	-2,34	0,85
Mefedron	-0,99	1,9	7,7	1,24
1,4-EMC	0,3	0,91	0,31	0,4
A-PVP	-0,14	0,61	-0,5	0,8
Bupropion	0,8	1,3	14,2	2,62

Tüm katinonlar için tekrar üretilebilirlik bias ve RSD değerleri kabul edilebilir analitik sınırlarda bulunurken, düşük konsantrasyonda elde edilen tekrar üretilebilirlik bias değerleri orta ve yüksek konsantrasyonlara göre daha yüksek bulundu.

Çizelge 3.20. Sentetik katinonların 1.seviye (25 ng/mL) deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri

Analit	1.kişi		2.kişi		3.kişi	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Metedron	-6,71	1,2	-6,43	1,09	-6,52	2,25
Bufedron	-8,01	1,34	-6,83	2,45	-7,36	1,3
Mefedron	-6,46	0,76	-5,66	1,65	-6,8	2,22
1,4-EMC	-2,81	0,63	-2,62	2,22	-2,13	1,3
A-PVP	-1,6	0,68	-1,3	1,77	-1,33	2,1
Bupropion	10,23	3,03	18,18	3,75	13,22	2,5

Çizelge 3.21. Sentetik katinonların 2.seviye (75 ng/mL) deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri

Analit	1.kişi		2.kişi		3.kişi	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias(%)	RSD(%)
Metedron	-14,45	0,6	-14,95	1,22	-14,83	0,9
Bufedron	-13,74	1,83	-13,1	1,06	-13,92	1,2
Mefedron	-14,6	1,34	-14,3	1,16	-15,64	1,3
1,4-EMC	-12,6	1,4	-12,25	0,51	-13,41	1,5
A-PVP	-13,3	1,73	-12,03	1,23	-13,6	0,97
Bupropion	-15,8	1,7	-14,64	3,1	-12,3	2,6

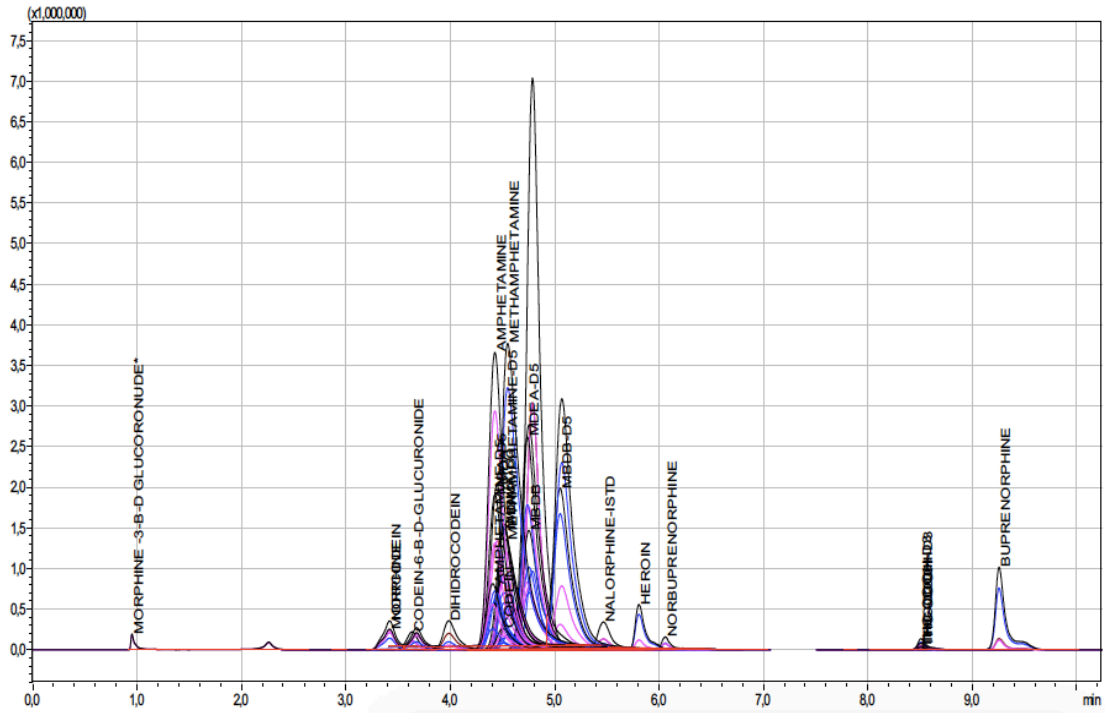
Çizelge 3.22. Sentetik katinonların 3.seviye (200 ng/mL) deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri

Analit	1.kişi		2.kişi		3.kişi	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Metedron	-15,5	1,4	-16,8	1,12	-14,9	0,5
Bufedron	-18,3	0,45	-19,3	1,99	-18,61	2,18
Mefedron	-18,3	0,81	-19,14	1,3	-19,24	2,3
1,4-EMC	-19,6	0,96	-19,12	1,02	-19,15	1,01
A-PVP	-1,22	0,72	-5,77	0,8	-4,62	0,92
Bupropion	-1,45	3,15	-7,25	1,95	-9,74	2,9

Katinon analizleri, uygulayan kişilere göre değerlendirildiğinde her üç seviyede maddelere göre değişmekle birlikte yüksek bias değerlerine rastlanmaktadır. Özellikle 3. seviyede elde edilen bias sonuçları normalin üst sınırına daha yakındır. Ancak RSD değerleri tüm seviyelerde düşük ve metodun tekrarlanabilirliğinin iyi olduğunu göstermektedir.

3.3. Genel uyuşturucu-uyarıcı madde metodunun validasyon sonuçları

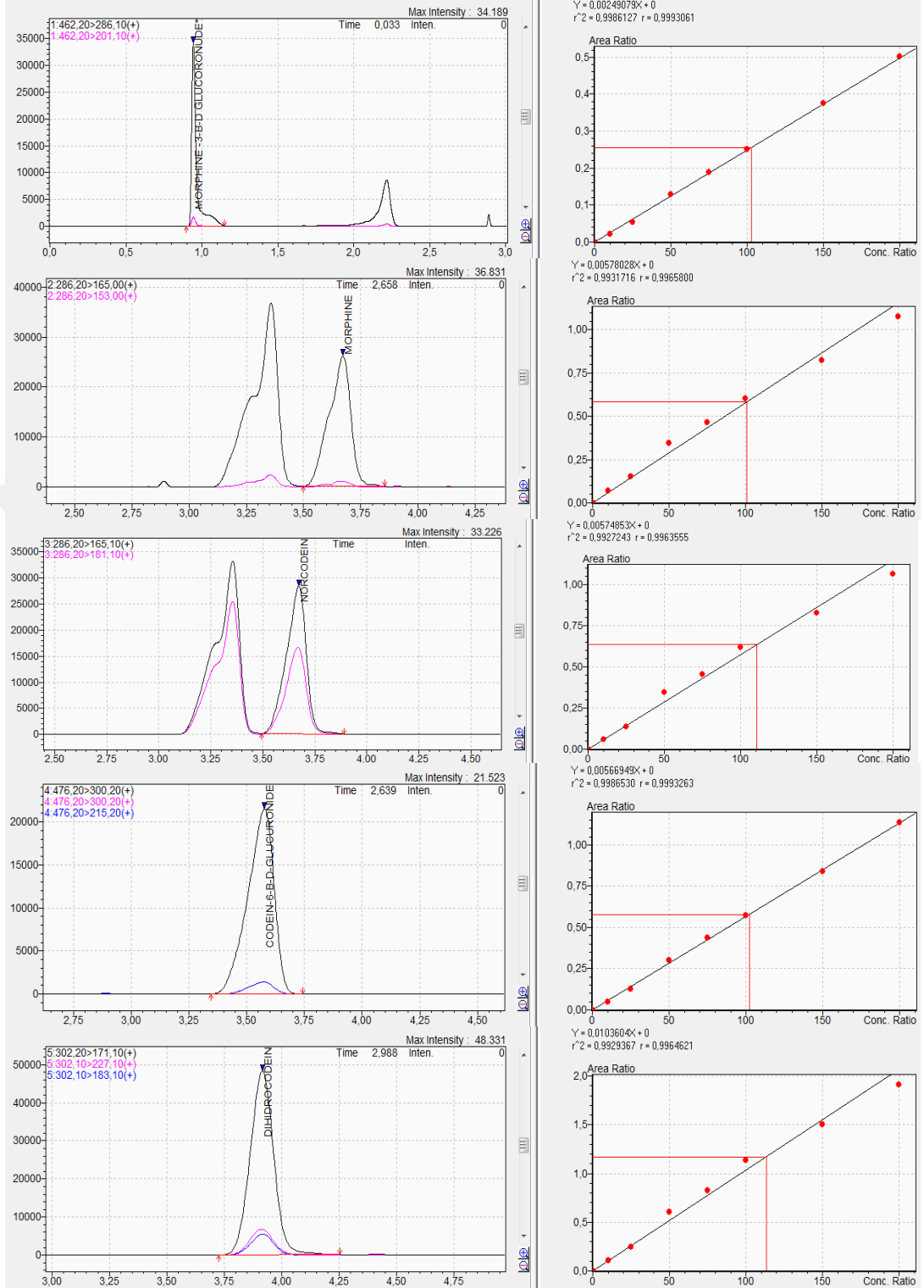
Genel uyuşturucu-uyarıcı madde analitleri için belirlenen ana ve yavru iyonlara ait MRM koşulları Çizelge 3.23’de, total iyon kromatogramı Şekil 3.5’de, her bir analite ait MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri Şekil 3.6’da görülmektedir. Metod validasyon parametrelerine ait sonuçlar ise Çizelge 3.24 – 3.33’de özetlendi. Validasyon deneylerinde hesaplanan bias ve RSD değerleri kabul edilebilir analitik sınırlarda bulundu ($\text{bias} < \pm \%15$, $\text{RSD} < \%15$), sürüklenme (250 ng/mL’ye kadar) ve interferansa rastlanmadı.



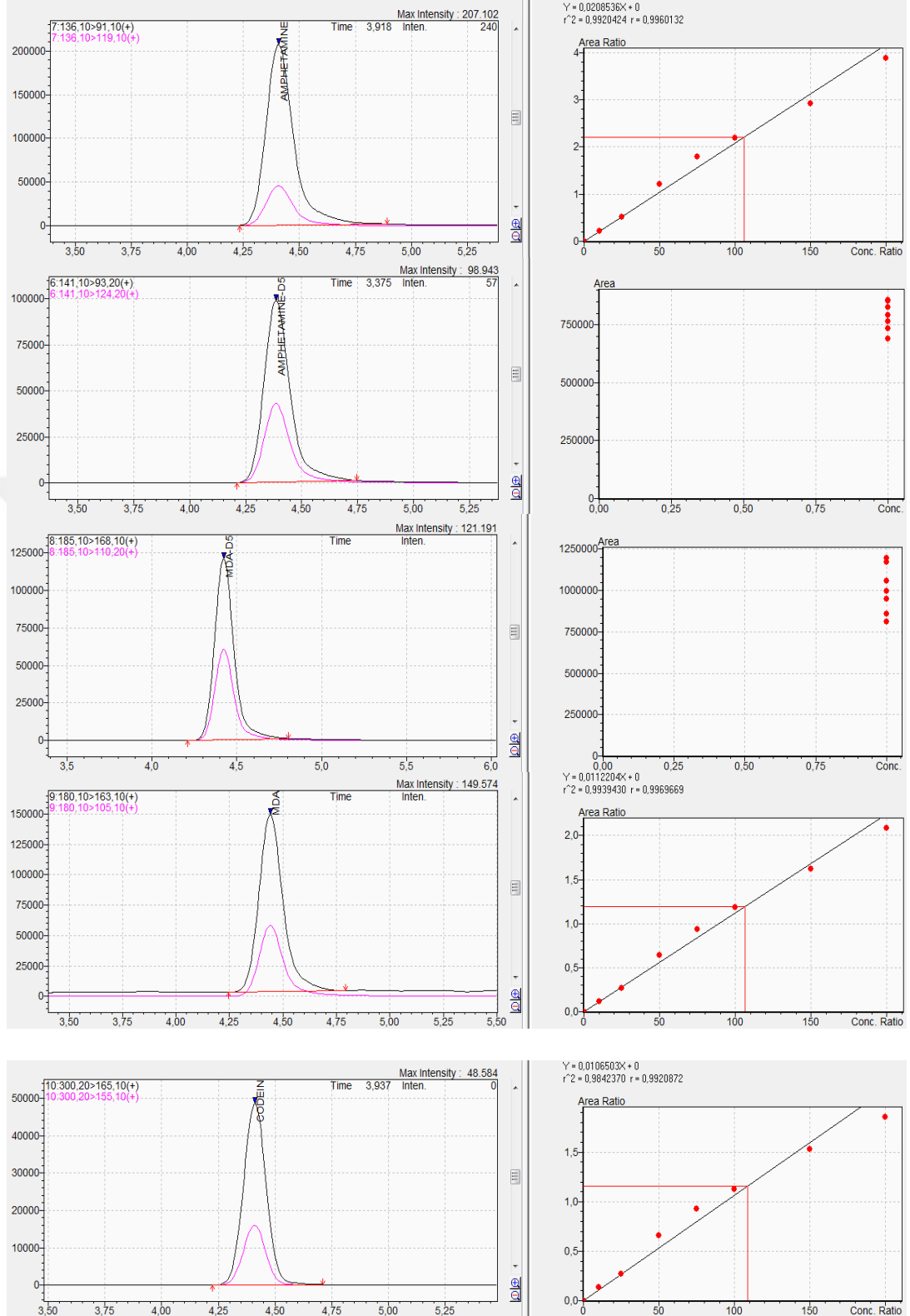
Şekil 3.5. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin total iyon kromatogramı

Çizelge 3.23. Genel uyuşturucu-uyarıcı madde analitlerinin MRM koşulları

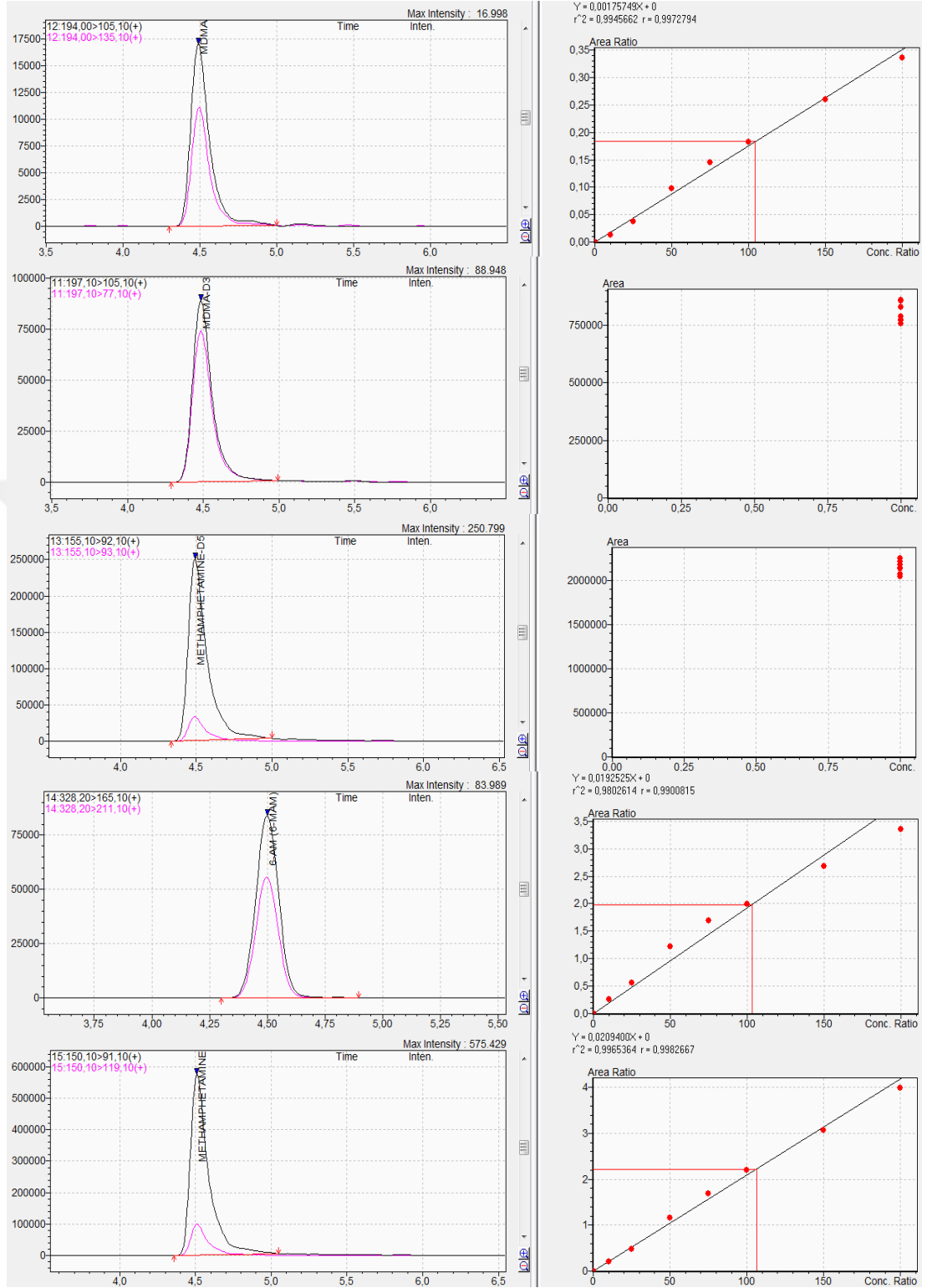
Analit	+/-	RT (dk)	Q1 (m/z)	Q3 (m/z)	CE (V)
Buprenorfin	+	9.258	468.40	55.10 84.20 396.20	-49.0 -54.0 -41.0
Kodein-6-Beta-D- Glukronid	+	3.582	476.20	215.20 300.20	-44.0 -32.0
Kodein	+	4.411	300.20	155.10 165.10	-39.0 -44.0
Amfetamin	+	4.408	136.10	91.10 119.10	-19.0 -14.0
MBDB	+	5.051	208.10	77.10 135.10	-44.0 -20.0
MDA	+	4.442	180.10	105.10 163.10	-22.0 -12.0
MDEA	+	4.741	208.0	105.10 163.10	-26.0 -13.0
MDMA	+	4.498	194.0	105.10 135.10	-25.0 -20.0
Metamfetamin	+	4.511	150.10	91.10 119.10	-20.0 -15.0
Dihidrokodein	+	3.918	302.10	171.10 183.10 227.10	-44.0 -36.0 -29.0
Eroin	+	5.749	370.20	44.20 58.20	-40.0 -32.0
Morfin	+	3.672	286.20	165.0 153.0	-42.0 -19.0
Morfin-3-Beta-D-Glukronid	+	0.944	462.20	286.10 201.10	-33.0 -48.0
Norbuprenorfin	+	6.067	414.30	83.20 101.20	-52.0 -42.0
Norkodein	+	3.674	286.20	165.10 181.10	-45.0 -35.0
6-MAM	+	4.500	328.20	165.10 211.10	-43.0 -27.0
BEG	+	4.793	290.0	105.10 168.10	-30.0 -20.0
Delta-9-THC-COOH	+	8.539	345.30	193.30 299.20	-28.0 -20.0
Delta-9-THC-COOH	-	8.539	343.20 343.40	191.20 245.50 299.30	+32.0 +29.0 +20.0



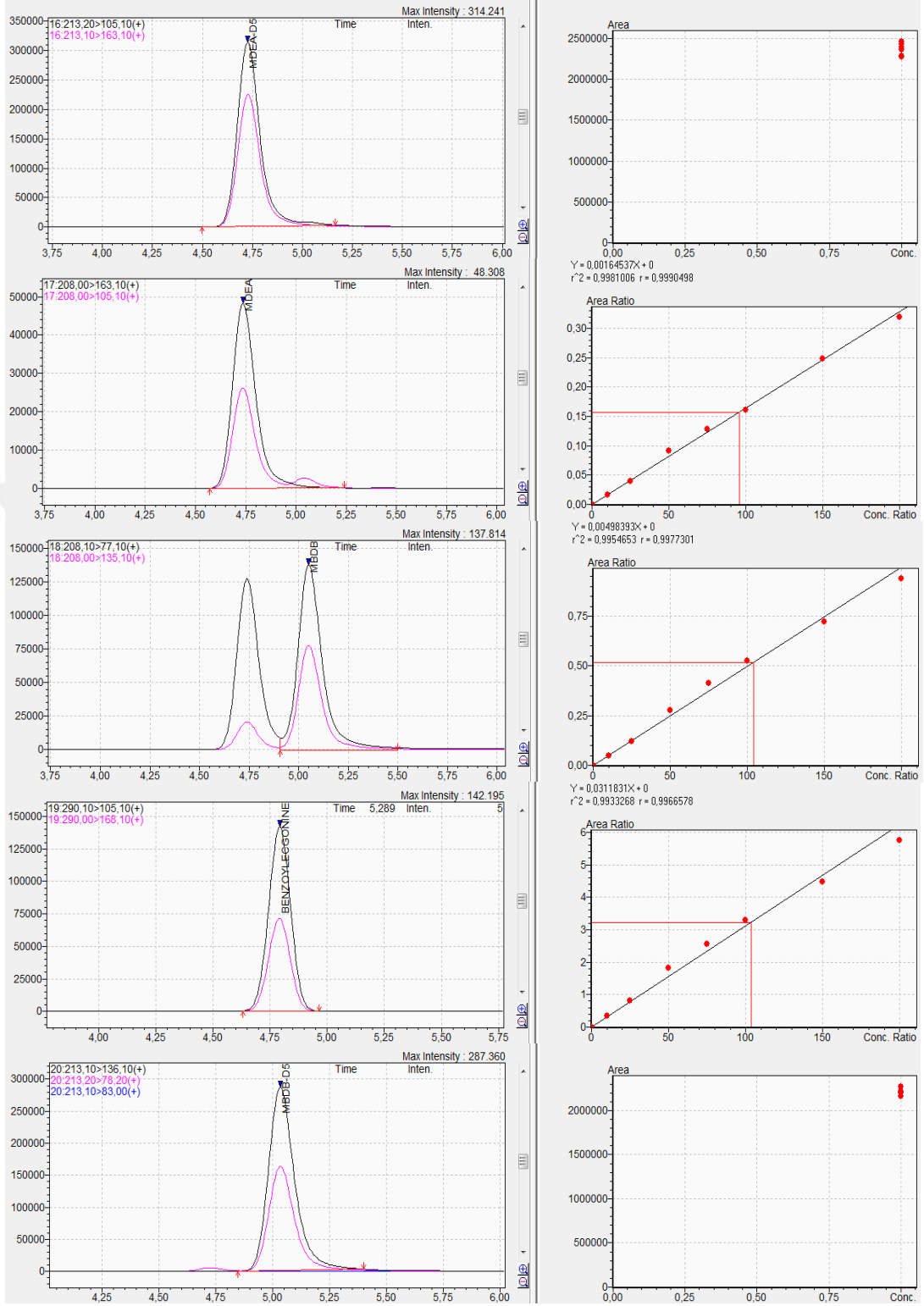
Şekil 3.6. Genel uyuşturucu-uyarıcılar analitlerinin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri



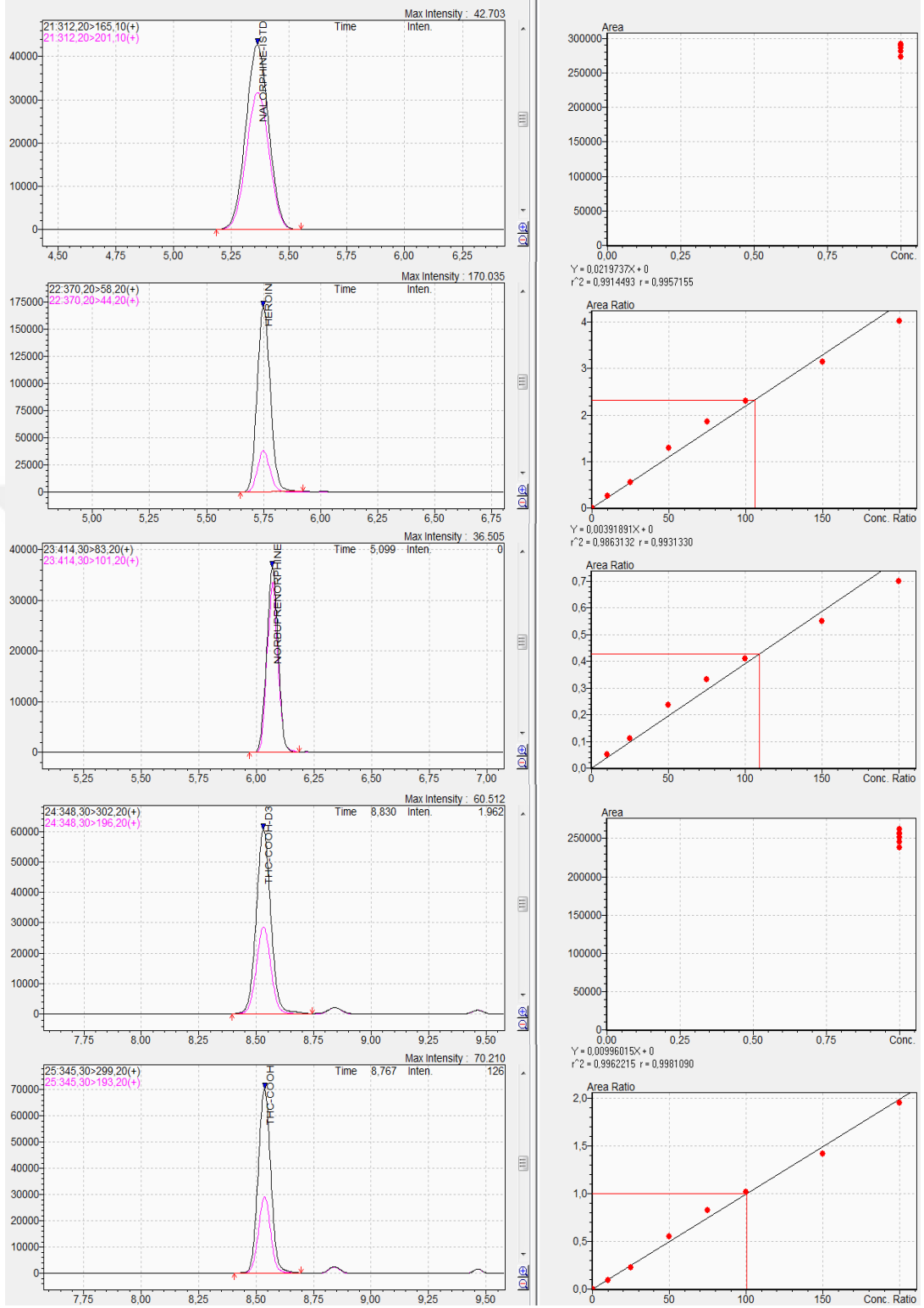
Şekil 3.6. Genel uyuşturucu-uyarıncıları analitlerinin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri (devam)



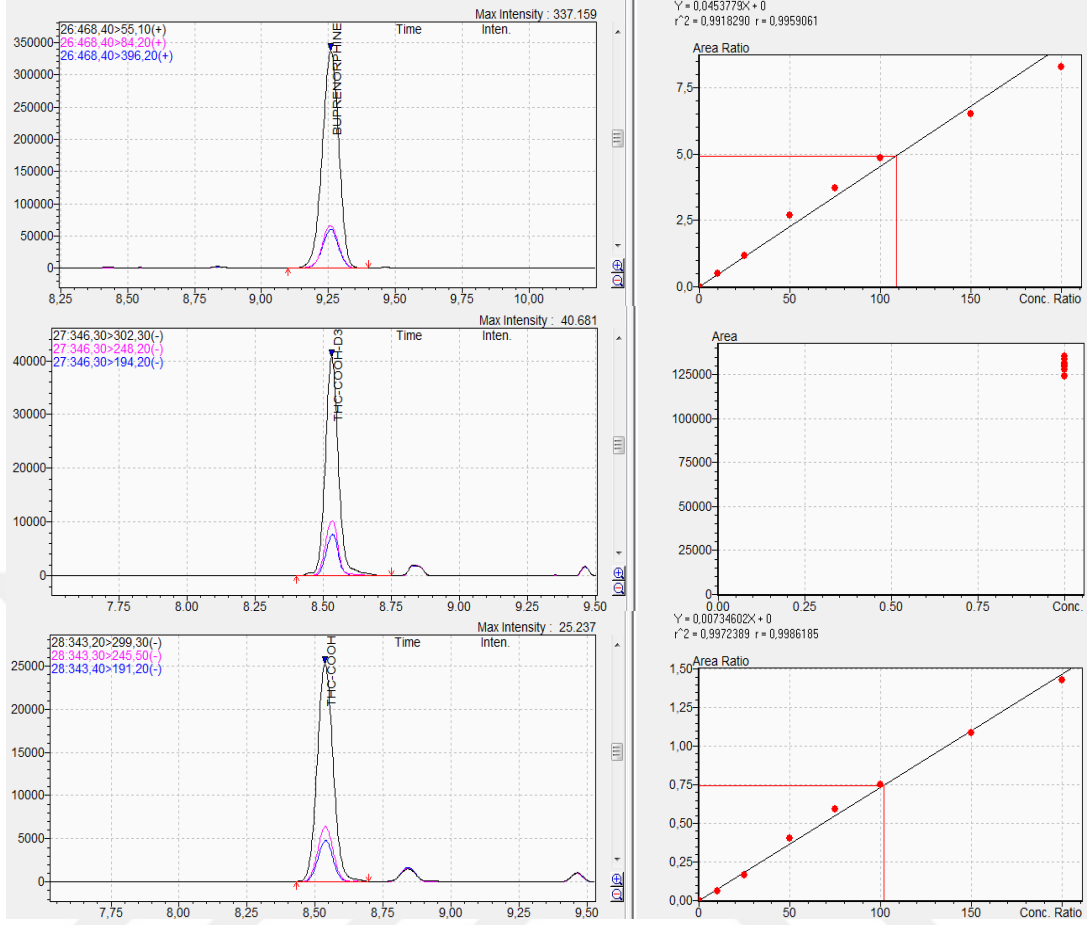
Şekil 3.6. Genel uyuşturucu-uyarıcılar analitlerinin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri (devam)



Şekil 3.6. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri (devam)



Şekil 3.6. Genel uyuşturucu-uyarıcılar analitlerinin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri (devam)



Şekil 3.6. Genel uyuşturucu-uyarıcılar analitlerinin MRM kromatogramları ve kalibrasyon grafikleri (devam)

Çizelge 3.24. Genel uyuşturucu-uyarıcılar analitlerinin LOD, LOQ, geri kazanım (recovery) ve doğrusallık (r^2) değerleri

Analit	LOD (ng/mL)	LOQ (ng/mL)	Recovery (%)	r^2 (10-200 ng/mL)
Morfin-3-B-D-Glukronid	0,55	1,83	99,6	0,9986
Morfin	0,62	2,07	98	0,9932
Norcodeine	0,93	3,11	99,2	0,9927
Kodein-6-B-D-Glukronid	1,11	3,71	102,4	0,9987
Dihidrokodein	0,69	2,32	101,9	0,9929
Amfetamin	0,61	2,03	101,2	0,992
MDA	0,85	2,85	99,2	0,9939
Kodein	0,64	2,13	98,4	0,9842
MDMA	0,71	2,37	100,8	0,9946
6-MAM	0,81	2,69	101,6	0,9802
Metamfetamin	0,57	1,89	100,1	0,9965
MDEA	0,72	2,4	102	0,9981
MBDB	0,41	1,36	101,3	0,9955
Benzoilekgonin	0,59	1,97	98,8	0,9933
Eroin	0,66	2,21	101,5	0,9914
Norbuprenorfin	0,82	2,72	100,8	0,9863
THC-COOH (+)	0,9	2,99	99,6	0,9962
Buprenorfin	0,77	2,57	100,7	0,9918
THC-COOH (-)	0,57	1,89	100,6	0,9972

Çizelge 3.25. Genel uyuşturucu-uyarıcılar analitlerinin 1. Seviye (25 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları

Analit	1.gün		2.gün		3.gün		4.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Morfin-3-B-D-Glukronid	-0,2	2,31	1,01	2,78	0,09	2,17	1,02	1,69
Morfin	-1,65	2,37	0,51	1,45	-1,54	0,85	-0,97	1,37
Norcodeine	-0,66	1,91	0,57	1,99	-0,34	2,55	-1,69	1,64
Kodein-6-B-D-Glukronid	2,38	1,06	1,07	2,53	-0,59	2,65	-1,03	2,67
Dihidrokodein	1,94	1,32	-1,47	2,21	0,11	1,99	0,51	1,74
Amfetamin	1,19	1,53	1,88	1,54	-0,48	2,92	-0,95	1,99
MDA	-0,74	2,38	-0,66	2,64	0,85	1,59	0,59	2,63
Kodein	-1,29	1,48	-0,56	2,47	2,07	1,39	-1,04	1,99
MDMA	0,99	2,12	-1,73	1,57	-1,04	1,81	2,06	2,45
6-MAM	1,74	1,6	-1,35	1,76	1,22	1,94	-0,13	2,69
Metamfetamin	0,01	2,36	-0,19	2,25	-0,45	2,09	-0,54	2,45
MDEA	2,01	1,56	-3,29	0,59	-0,26	1,28	2,19	1,45
MBDB	1,31	1,02	-1,27	1,61	-0,47	1,55	-1,49	2,89
Benzoilekgonin	-1,18	1,56	0,37	1,00	-0,55	1,81	0,22	3,02
Eroin	1,5	1,64	-0,37	2,48	1,07	2,22	-1,02	2,96
Norbuprenorfin	0,1	2,02	-0,54	1,79	0,59	2,49	0,59	2,49
THC-COOH (+)	0,09	2,99	0,67	1,91	-0,72	1,9	-0,72	1,9
Buprenorfin	0,77	3,06	1,00	1,18	1,31	1,37	1,31	1,37
THC-COOH (-)	0,62	2,09	-0,62	2,67	0,16	2,45	0,16	2,45

Çizelge 3.26. Genel uyuşturucu-uyarıcılar analitlerinin 2. Seviye (75 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları

Analit	1.gün		2.gün		3.gün		4.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Morfin-3-B-D-Glukronid	-2,26	1,18	-0,25	1,25	1,24	3,24	1,91	2,98
Morfin	1,28	2,38	-1,03	2,84	-0,46	2,89	1,95	1,89
Norcodeine	0,25	3,68	-1,27	0,97	0,59	2,04	1,25	2,03
Kodein-6-B-D-Glukronid	0,68	1,05	0,5	1,91	1,87	2,79	2,92	1,95
Dihidrokodein	0,58	1,74	-0,64	2,37	-0,27	2,41	1,86	1,34
Amfetamin	-0,24	1,3	1,24	0,72	0,74	2,27	0,04	2,42
MDA	0,42	2,02	-2,19	0,77	1,14	4,05	-0,01	1,99
Kodein	-0,04	1,07	1,21	1,91	0,33	3,62	0,95	2,17
MDMA	1,09	1,56	3,00	0,99	-0,82	4,4	0,46	1,05
6-MAM	-0,3	1,34	-0,45	1,84	-0,38	3,15	0,99	3,2
Metamfetamin	-0,29	1,26	-1,19	2,11	1,33	2,93	0,86	2,82
MDEA	0,14	1,57	-0,26	0,94	-0,32	2,52	1,09	0,81
MBDB	1,2	1,97	2,82	1,14	-0,55	2,64	-1,53	1,57
Benzoilekgonin	-0,07	1,72	0,11	2,05	-1,57	3,42	-0,89	2,53
Eroin	1,25	1,46	2,95	0,99	-0,7	2,43	-0,07	1,52
Norbuprenorfin	1,79	1,25	0,54	2,94	1,79	1,25	1,94	1,92
THC-COOH (+)	0,2	2,04	-1,23	2,09	0,2	2,04	-0,64	1,81
Buprenorfin	-0,31	2,23	-0,71	2,34	-0,31	2,23	0,59	1,34
THC-COOH (-)	0,27	2,23	-0,59	2,48	0,27	2,23	-0,26	2,59

Çizelge 3.27. Genel uyuşturucu-uyarıcılar analitlerinin 3. Seviye (200 ng/mL) gün içi ve günler arası ortalama doğruluk (bias) ve kesinlik (RSD) sonuçları

Analit	1. gün		2. gün		3. gün		4. gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Morfin-3-B-D-Glukronid	-0,32	0,62	-0,11	2,02	1,18	1,63	-0,69	1,55
Morfin	0,21	0,97	0,23	2,63	1,19	1,79	1,29	1,34
Norcodeine	0,19	1,05	2,02	2,39	1,2	1,74	0,95	2,69
Kodein-6-B-D-Glukronid	0,11	1,03	1,07	1,27	-0,47	2,37	0,94	3,19
Dihidrokodein	0,22	0,66	2,88	1,55	-0,01	2,35	0,91	2,12
Amfetamin	0,28	0,73	-0,03	1,02	-0,26	1,27	-0,63	1,57
MDA	-0,43	0,72	1,76	1,37	-0,19	2,37	1,19	1,94
Kodein	0,33	1,21	0,06	1,57	0,9	1,97	-0,36	1,31
MDMA	-0,06	0,89	1,51	1,13	1,13	1,29	1,83	1,83
6-MAM	0,45	1,12	1,44	1,51	-0,63	2,04	0,42	2,78
Metamfetamin	0,24	1,47	1,5	2,37	1,07	2,45	0,04	2,29
MDEA	-0,04	1,07	1,42	2,27	1,24	1,04	-0,65	0,94
MBDB	0,65	0,63	0,05	1,31	0,79	1,4	1,33	0,79
Benzoilekgonin	0,03	1,11	0,63	1,96	0,54	2,39	-0,22	1,4
Eroin	0,89	0,74	0,65	1,47	1,31	1,86	1,56	1,06
Norbuprenorfin	0,44	1,26	1,63	1,08	0,07	0,6	0,07	0,6
THC-COOH (+)	-0,55	0,89	0,03	1,52	-0,19	0,4	-0,19	0,4
Buprenorfin	-0,28	0,94	0,84	2,17	4,38	2,57	4,38	2,57
THC-COOH (-)	-0,06	1,11	0,3	1,42	0,86	1,67	0,86	1,67

Çizelge 3.28. Genel uyuşturucu-uyarıcı metodunun 1. Seviye (25 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri

Analit	1. kişi		2.kişi		3.kişi	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Morfin-3-B-D-Glukronid	-0,2	2,31	-0,4	2,23	-0,44	2,77
Morfin	-1,65	2,37	1,62	1,23	-2,21	1,67
Norcodeine	-0,66	1,91	-0,54	2,71	-1,17	1,94
Kodein-6-B-D-Glukronid	2,38	1,06	2,08	2,29	0,56	2,21
Dihidrokodein	1,94	1,32	1,44	1,82	-0,42	1,69
Amfetamin	1,19	1,53	-0,74	1,39	-0,6	1,36
MDA	-0,74	2,38	1,64	1,66	-0,89	2,78
Kodein	-1,29	1,48	0,99	1,64	0,07	2,2
MDMA	0,99	2,12	-0,22	3,02	0,25	1,45
6-MAM	1,74	1,6	1,91	1,59	1,51	1,43
Metamfetamin	0,01	2,36	1	2,07	-1,08	2,65
MDEA	2,01	1,56	1,8	1,35	1,37	1,58
MBDB	1,31	1,02	-1,18	1,13	-0,18	1,12
Benzoilekgonin	-1,18	1,56	-0,33	2,22	1,18	2,34
Eroin	1,5	1,64	-1,11	1,94	1,58	0,95
Norbuprenorfin	0,1	2,02	-0,67	2,92	-1,16	2,09
THC-COOH (+)	-0,09	2,99	1,72	2,2	0,07	2,38
Buprenorfin	0,77	3,06	0,78	1,97	1,45	2,61
THC-COOH (-)	0,62	2,09	0,84	2,96	-0,38	2,59

Çizelge 3.29. Genel uyuşturucu-uyarıcı metodunun 2. Seviye (75 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri

Analit	1. kişi		2.kişi		3.kişi	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Morfîn-3-B-D-Glukronid	-2,26	1,18	-0,01	3,65	0,57	3,24
Morfîn	1,28	2,38	0,16	1,55	-1,86	2,19
Norcodeine	0,25	3,68	-0,24	1,29	-1,19	3,76
Kodein-6-B-D-Glukronid	0,68	1,05	0,91	1,89	-0,02	1,19
Dihidrokodein	0,58	1,74	1,54	1,07	1,13	1,76
Amfetamin	-0,24	1,3	0,66	1,49	0,05	0,9
MDA	-0,42	2,02	0,21	2,26	1,53	1,63
Kodein	0,04	1,07	-1,04	0,82	1,11	1,33
MDMA	1,09	1,56	-1,07	1,14	-0,32	1,84
6-MAM	-0,3	1,34	0,39	2,2	0,67	1,93
Metamfetamin	-0,29	1,26	-0,52	1,28	0,33	1,61
MDEA	0,14	1,57	0,81	1,68	0,04	1,32
MBDB	1,2	1,97	-0,05	1,59	2,77	1,61
Benzoilekgonin	-0,07	1,72	1,21	2,16	0,76	2,92
Eroin	1,25	1,46	0,69	1,55	2,84	1,03
Norbuprenorfin	1,79	1,25	1,94	1,92	1,33	2,25
THC-COOH (+)	0,2	2,04	-0,64	1,81	0,37	2,3
Buprenorfin	-0,31	2,23	0,59	1,34	1,48	1,74
THC-COOH (-)	0,27	2,23	-0,26	2,59	1,81	0,7

Çizelge 3.30. Genel uyuşturucu-uyarıcı metodunun 3. Seviye (200 ng/mL) için deneyi uygulayan kişilere göre doğruluk ve kesinlik değerleri

Analit	1. kişi		2.kişi		3.kişi	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Morfin-3-B-D-Glukronid	-0,32	0,62	0,02	1,11	0,7	1,04
Morfin	0,21	0,97	0,3	1,21	0,8	0,41
Norcodeine	0,19	1,05	0,68	0,99	1,07	1,01
Kodein-6-B-D-Glukronid	0,11	1,03	-0,14	1,37	0,66	1,27
Dihidrokodein	0,22	0,66	0,8	1,62	0,43	1,26
Amfetamin	0,28	0,73	0,51	0,76	0,01	2,01
MDA	-0,43	0,72	-0,34	1,19	0,1	0,82
Kodein	0,33	1,21	0,93	0,71	0,05	1,28
MDMA	-0,06	0,89	-0,01	0,66	0,89	1,07
6-MAM	0,45	1,12	0,67	0,91	0,12	1,13
Metamfetamin	0,24	1,47	-0,73	0,67	0,53	0,55
MDEA	-0,04	1,07	-0,62	1,06	0,39	0,79
MBDB	0,65	0,63	-0,29	0,55	0,48	1,47
Benzoilekgonin	0,03	1,11	-0,38	1,03	0,78	0,49
Eroin	0,89	0,74	0,61	1,23	0,58	0,93
Norbuprenorfin	0,44	1,26	-1,39	3,14	0,41	0,35
THC-COOH (+)	-0,55	0,89	0,08	1,2	0,86	0,67
Buprenorfin	-0,28	0,94	0,43	0,55	0,73	1,12
THC-COOH (-)	-0,06	1,11	1,11	1,28	0,06	1,05

Çizelge 3.31. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin 1. Seviye (25 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları

Analit	1.gün		7.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias(%)	RSD (%)
Morfin-3-B-D-Glukronid	0,35	2,4	0,79	1,66
Morfin	-1,4	1,63	1,5	2,39
Norcodeine	0,17	3,07	1,75	2,06
Kodein-6-B-D-Glukronid	-1,9	1,96	-0,06	2,42
Dihidrokodein	-0,75	2,33	-0,25	2,16
Amfetamin	1,24	1,63	-0,33	2,79
MDA	-1,3	1,81	1,37	2,17
Kodein	-2,7	0,67	0,2	2,81
MDMA	-1,96	1,58	3,13	2,76
6-MAM	-0,44	1,39	2,18	1,99
Metamfetamin	0,88	1,79	2,84	3,24
MDEA	-1,66	4,58	0,97	2,5
MBDB	-0,63	2,92	0,13	2,75
Benzoilekgonin	-1,2	1,82	1,4	2,13
Eroin	0,54	1,57	2,08	1,45
Norbuprenorfin	0,59	2,49	0,59	2,49
THC-COOH (+)	-0,72	1,9	-0,72	1,9
Buprenorfin	1,31	1,37	1,31	1,37
THC-COOH (-)	0,16	2,45	0,16	2,45

Çizelge 3.32. Genel uyuşturucu-uyarıcılar analitlerinin 2. Seviye (75 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları

Analit	1.gün		7.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias (%)	RSD (%)
Morfin-3-B-D-Glukronid	-0,43	3,14	1,43	2,6
Morfin	-2,47	2,33	-1,61	3,33
Norcodeine	-0,93	2,3	0,67	3,48
Kodein-6-B-D-Glukronid	0,39	1,17	-0,9	2,89
Dihidrokodein	2,35	1,18	-0,78	3,19
Amfetamin	0,34	1,87	1,04	2,63
MDA	0,7	2,12	-0,57	2,53
Kodein	0,62	1,77	2,49	2,54
MDMA	0,15	1,51	-0,09	4,21
6-MAM	-0,05	1,9	-1,8	2,91
Metamfetamin	-1,42	1,04	-1,41	2,25
MDEA	0,53	1,82	2,38	2,03
MBDB	0,56	1,28	0,16	2,32
Benzoilekgonin	1,96	1,07	1,37	1,48
Eroin	2,06	2,18	-1,44	1,67
Norbuprenorfin	0,48	1,96	0,87	2,31
THC-COOH (+)	0,63	2,53	-0,87	2,1
Buprenorfin	0,05	2,02	-0,89	2,12
THC-COOH (-)	1,6	2,48	-0,26	2,43

Çizelge 3.33. Genel uyuşturucu-uyarıcıları analitlerinin 3. Seviye (200 ng/mL) tekrar üretilebilirlik sonuçları

Analit	1.gün		7.gün	
	Bias (%)	RSD (%)	Bias(%)	RSD (%)
Morfin-3-B-D-Glukronid	0,31	1,38	-0,44	0,82
Morfin	-0,21	1,72	-0,4	0,72
Norcodeine	0,48	2,93	1,12	2,2
Kodein-6-B-D-Glukronid	0,57	0,71	2,45	2,42
Dihidrokodein	0,36	0,71	0,8	1,62
Amfetamin	0,71	1,12	0,25	1,45
MDA	-0,25	1,39	1,46	3,27
Kodein	0,21	1,12	0,44	1,13
MDMA	0,25	1,14	0,73	1,38
6-MAM	-0,7	0,82	-0,37	2,12
Metamfetamin	0,03	0,88	0,62	1,27
MDEA	-0,03	1,19	0,21	1,07
MBDB	3,79	1,14	0,06	0,65
Benzoilekgonin	0,55	1,25	1,64	0,77
Eroin	0,19	0,95	0,08	1,05
Norbuprenorfin	-0,69	1,48	0,21	1,07
THC-COOH (+)	0,64	1,1	0,06	0,65
Buprenorfin	0,08	1,33	1,64	0,77
THC-COOH (-)	-0,45	0,94	0,08	1,05

Elde edilen validasyon bulguları toplu olarak değerlendirildiğinde, tüm uyuşturucu-uyarıcı madde analitlerinin metot validasyon çalışmalarında kabul edilebilir analitik sınırlarda doğru, tekrarlanabilir ve tekrar üretilebilir veriler elde edildi. Bu veriler Çizelge 3.34 – 3.36’da tekrar toplu olarak özetlenmiştir. Her bir analitin bias ve RSD hesaplamaları 5 tekrarlı okutmaların neticesinde elde edilen ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak yapıldı.

Çizelge 3.34. Sentetik kannabinoidlerin metod validasyon sonuçları (Bias ve RSD sınırları, n=5)

		25 ng/mL		75 ng/mL		200 ng/mL	
		Bias(%)	RSD(%)	Bias(%)	RSD(%)	Bias(%)	RSD(%)
Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik	1.gün	-0,33 - 3,13	1,45 - 3,24	-0,47 - 0,75	0,45 - 1,19	-0,44 - 2,45	0,65 - 3,27
	2.gün	-2,02 - 1,74	1,4 - 8,59	-0,71 - 3,32	0,5 - 2,47	-0,54 - 2,58	0,71 - 2,23
	3.gün	-1,61 - 1,29	1,5 - 3,27	-1,73 - 0,98	1,25 - 4,34	-0,70 - 1,14	1,04 - 2,43
	4.gün	-1,38 - 2,07	0,63 - 2,27	-0,87 - 2,44	0,95 - 2,97	-1,50 - 2,84	0,86 - 3,49
Tekrar üretilebilirlik	1.gün	-2,77 - 6,36	1,08 - 3,62	-0,90 - 3,31	1,8 - 4,75	-0,63 - 2,33	0,92 - 2,69
	7.gün	-0,33 - 3,13	1,45 - 3,24	-1,33 - 1,11	1,87 - 4,06	-0,44 - 2,45	0,72 - 3,27
Analizi yapan kişilere göre tekrarlanabilirlik	1.kişi	-0,33 - 3,13	1,45 - 3,24	-0,47 - 0,75	0,52 - 1,2	-0,54 - 2,58	0,71 - 2,23
	2.kişi	-1,55 - 1,49	1,29 - 4,21	-0,65 - 0,55	0,44 - 1,61	0,53 - 2,58	0,62 - 2,09
	3.kişi	-0,19 - 2,77	0,99 - 3,22	-0,47 - 0,82	0,42 - 1,52	-0,40 - 4,37	0,66 - 2,41

Çizelge 3.35. Sentetik katinonların metod validasyon sonuçları (Bias ve RSD sınırları, n=5)

		25 ng/mL		75 ng/mL		200 ng/mL	
		Bias	RSD	Bias	RSD	Bias	RSD
Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik	1.gün	-7,54 - -1,35	1,22 - 1,99	-15,8 - -12,06	0,6 - 1,84	-4,9 - 15,6	1,3 - 2,84
	2.gün	-6,83 - 10,23	1,1 - 3,03	-15,9 - 5,6	0,8 - 8,23	-19,15 - -4,62	0,5 - 2,9
	3.gün	-10,94 - 11,9	0,99 - 3,03	-19,02 - 6,61	0,75 - 1,86	2,2 - 19,3	0,9 - 6,65
	4.gün	-10,92 - 13,03	2,99 - 8,15	0,3 - 2,43	1,65 - 4,8	-0,3 - 2,32	1,4 - 2,56
Tekrar üretilebilirlik	1.gün	-10,1 - 3,21	1,00 - 5,7	-25 - -0,2	0,75 - 2,1	-2,6 - 0,8	0,61 - 1,9
	7.gün	-12,31 - 19,33	1,35 - 3,3	-3,3 - 16,42	0,8 - 4,61	-2,34 - 14,2	0,4 - 2,62
Analizi yapan kişilere göre tekrarlanabilirlik	1.kişi	-8,01 - 10,23	0,63 - 3,03	-15,8 - -12,6	0,6 - 1,83	-19,6 - -1,22	0,45 - 3,15
	2.kişi	-6,83 - 18,18	1,09 - 3,75	-14,95 - -12,03	0,51 - 3,1	-19,12 - -5,77	0,8 - 1,99
	3.kişi	-7,36 - 13,22	1,3 - 2,5	-15,64 - -12,3	0,9 - 2,6	-19,15 - -4,62	0,5 - 2,9

Çizelge 3.36. Genel uyuşturucu-uyarıcılarının metod validasyon sonuçları (Bias ve RSD sınırları, n=5)

		25 ng/mL		75 ng/mL		200 ng/mL	
		Bias	RSD	Bias	RSD	Bias	RSD
Gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik	1.gün	-1,65 - 2,38	1,02 - 3,06	-2,26 - 1,79	1,05 - 3,68	-0,55 - 0,89	0,62 - 1,47
	2.gün	-3,29 - 1,88	0,59 - 2,78	-2,19 - 3,00	0,72 - 2,84	-0,11 - 2,88	1,02 - 2,63
	3.gün	-1,54 - 2,07	0,85 - 2,92	-1,57 - 1,87	1,25 - 4,4	-0,63 - 4,38	0,4 - 2,39
	4.gün	-1,69 - 2,19	1,37 - 3,02	-1,53 - 2,92	0,81 - 3,2	-0,69 - 4,38	0,4 - 3,19
Tekrar üretilebilirlik	1.gün	-2,7 - 1,31	0,67 - 4,58	-2,47 - 2,35	1,04 - 3,14	-0,69 - 3,79	0,71 - 2,93
	7.gün	-0,72 - 3,13	1,37 - 3,24	1,61 - 2,69	2,03 - 4,21	-0,44 - 2,45	0,65 - 2,42
Analizi yapan kişilere göre tekrarlanabilirlik	1.kişi	-1,65 - 2,38	1,02 - 3,06	-2,26 - 1,79	1,05 - 3,68	-0,55 - 0,89	0,62 - 1,47
	2.kişi	-1,18 - 2,08	1,13 - 3,02	-1,07 - 1,94	0,82 - 3,65	-1,39 - 1,11	0,55 - 3,14
	3.kişi	-2,21 - 1,58	0,95 - 2,78	-1,86 - 2,84	0,7 - 3,76	0,01 - 1,07	0,35 - 2,01

3.4. Hasta anket sonuçlarının değerlendirilmesi

Bu proje kapsamında, yaklaşık bir yıl süre ile (2015- 2016) çocuk acil servisine başvuran ve yapılan ilk muayene ve gözlem sonucunda uyuşturucu-uyarıcı madde kullanımı şüphesi oluşan, 9 yaşından büyük, toplam 25 hastaya, sosyodemografik bilgileri, madde kullanımı ve tıbbi özgeçmişleri hakkında mini anketler uygulandı. Çalışmada, hedeflenen hastaların, acil servis hastaları olmaları ve kendileri veya yakınlarının içinde bulunduğu durumun müşkülâtı nedeniyle, anket soruları mümkün olduğunca kısa tutuldu, gönüllü ve istekli olmayan ve ağır durumda olan hastalara anket uygulanamadı. Çalışmaya katılan çocuk hastaların 7'si kız (%28), 18'i erkek (%72) ve yaş ortalamaları 15,9 (10-17) idi. Hastaların, sosyodemografik özellikleri ile acile başvurmalarına neden olan şikayet ve bulguları aşağıdaki tabloda özetlendi (Çizelge 3.37).

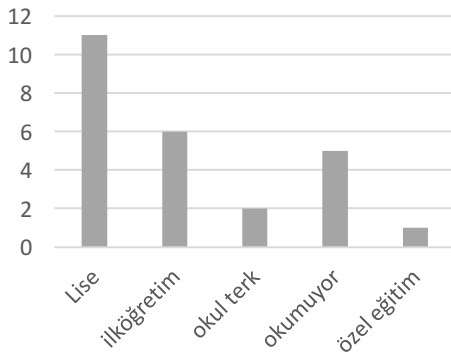
Çizelge 3.37. Hastaların sosyodemografik özellikleri, madde kullanım öyküleri ve acile başvurma nedenleri

Cinsiyet / Yaş	Eğitim durumu	Kim(ler)le yaşıyor	Ebeveyn durumu	Madde kullanım öyküsü/ süresi	Hastalık öyküsü	İlaç kullanım öyküsü	Acile başvurma nedeni
1-K/17	Lise 4	Aile	Birlikte	Bali	Yok	Yok	Bali kullanma
2-K/17	Okumuyor	Baba	Boşanmış	Eroin / 3yıl	Yok	Yok	Titreme
3-E/10	Okumuyor	Aile	Birlikte	Yok	Yok	Yok	Bulantı
4-E/11	Orta 2	Babanne	Ayrı Yaşıyor	Bali / bilinmiyor	Yok	Bilinmiyor	Bali çekme
5-E/17	Lise	Aile	Birlikte	Alkol / 2yıl	Yok	Yok	Alkol (kaçak) kullanımı
6-E/17	Okumuyor	Sokak	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Epilepsi (Takipsiz)	Tegretol, Depakin, Nörintin	Bilinç bulanıklığı
7-E/15	Terk	Anne	Baba ölmüş	Bilinmiyor	Yok	Yok	Mide bulantısı
8-E / 17	Orta terk	Aile	Birlikte	Ekstazi / 1yıl	Yok	Yok	Kalbinde sıkışma
9-K / 13	Orta 2	Aile	Birlikte	Var / Bilinmiyor	Yok	Yok	Distoni
10-E/15	Terk	Diğer	Boşanmış	Bonzai, Esrar / bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bir otu sigara sarıp içmiş, bilinç kapalı
11-E/15	Lise	Aile	Birlikte	Yok	Yok	Yok	Akut psikoz

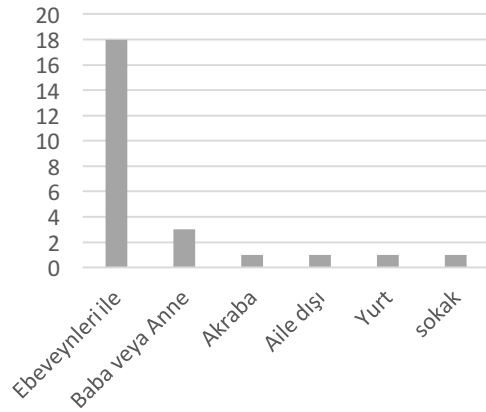
Çizelge 3.37. Hastaların sosyodemografik özellikleri, madde kullanım öyküleri ve acile başvurma nedenleri (devam)

Hasta-Cinsiyet / Yaş	Eğitim durumu	Kim(ler)le yaşıyor	Ebeveyn durumu	Madde kullanım öyküsü/ süresi	Hastalık öyküsü	İlaç kullanım öyküsü	Acile başvurma nedeni
12-E/15	İlkokul terk	Aile	Birlikte	Ekstazi / 1-2 hafta7	Akut Hepatit	Yok	Sarılık, mide bulantısı, kusma
13-K/16	Özel eğitim	Aile	Birlikte	Yok	Epilepsi	Sodyum valproat	Mental retarde, hareket bozukluğu, yüksek dozda akineton içmiş
14-E/16	Lise 3	Aile	Birlikte	Yok	Yok	Yok	Büfeden aldığı sigarayı içmiş, hayal görme
15-E/16	Lise (meslek)	Aile	Birlikte	Alkol / bilinmiyor	Bilinmiyor	3 yıl bir ilaç (?) kullanmış	Yüksek dozda alkol alımı
16-K/17	Lise	Aile	Boşanmak üzereler	Yok	Yok	Yok	Karın ağrısı, mide bulantısı
17-E/16	Lise terk	Aile	Birlikte	Bilinmiyor	Yok	Yok	Göğüs ağrısı, ellerde uyuşma
18-E/15	Orta terk	Aile	Birlikte	Taş (kokain?) / 2 ay	Yok	Yok	Hareket bozukluğu
19-E/17	Okumuyor	Aile	Birlikte	Ekstazi / bilinmiyor	Yok	Yok	Ekstazi kullanımı
20-E /16	Lise terk	Aile	Birlikte	Yok	Yok	Yok	Bulanti, kusma
21-E/17	İlköğretim	Aile	Birlikte	Ot (sigara şeklinde) / bilinmiyor	Yok	Yok	Nefes darlığı, yutma zorluğu
22-K/16	Lise terk	Yurt	Ayrı yaşıyor	Ekstazi, Esrar, Taş (kokain) / 1 ay	Yok	Yok	Bağırma, tuhaf konuşma
23-K/16	Lise terk	Aile	Boşanmış	Çakmak gazı, Eroin 1 yıl	Yok	Yok	? Bilinç bulanıklığı
24-E/17	Lise	Aile	Birlikte	Sarılmış sigara /bilinmiyor	Yok	Yok	Sersemlik, kendini bilmeme
25-E/16	Okumuyor	Aile	Birlikte	Bonzai / 3 gün önce	Yok	Yok	Saldırganlık

Hastaların eğitim durumları incelendiğinde, 11'inin (%44) lise ve 6'sının (%24) ilköğretim düzeyinde veya bu düzeylerden terk durumunda oldukları, 2'sinin (%8) bilinmeyen herhangi bir seviyeden okulu terk ettiği, 5'inin (%20) öğrenim görmediği, bir kişinin ise özel eğitim aldığı anlaşılmaktadır (Şekil 3.7). Kiminle yaşadıklarına bakıldığında, 19'unun (%76) ailesiyle birlikte, 2'sinin baba veya anne ile, bir kişinin babaanne ile, bir kişinin yurttan ve bir kişinin ise ailesi dışında başka kişi(lerle) yaşadığı tespit edilmiştir (Şekil 3.8). Buna göre, ebeveynleri ile birlikte yaşamayanların oranı %24'dir (n=6). Ebeveynlerinin durumlarına bakıldığında, 17'sinin (%68) birlikte, 2'sinin (%8) ayrı yaşadığı, 3'ünün (%12) boşanmış, 2'sinin (%8) boşanmak üzere olduğu, bir ailede ise babanın ölmüş olduğu görülmektedir. Hastalardan edinilen bilgilere göre, iki hastada epilepsi ve ona yönelik ilaç kullanımı, bir hastada akut hepatit hikayesi bulunmakta, bir hastanın ise bir sağlık sorunu nedeniyle 3 yıl boyunca ilaç kullandığı anlaşılmaktadır.



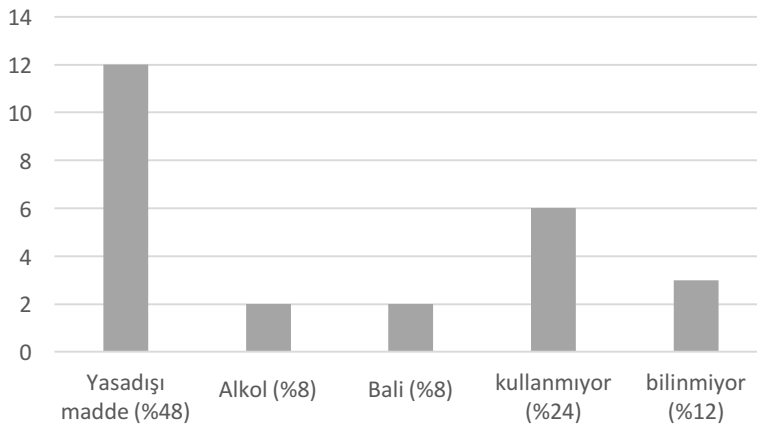
Şekil 3.7. Hastaların eğitim durumu



Şekil 3.8. Hastaların kimlerle/nerede yaşadığı

Hastaların uyuşturucu-uyarıcı madde kullanım hikayesine bakıldığında (anket bilgilerine göre), 11'inin (%44) yasadışı madde kullandığı, 6'sının (%24) kullanmadığı, bir kişinin madde kullandığı fakat ne olduğu bilinmediği, 2 kişinin alkol, 2 kişinin bali aldığı anlaşılrken, 3 kişinin madde kullanıp kullanmadığı hakkında bir bilgi alınamamıştır (Şekil 3.9). Hastaların kullandıkları maddeler ve kullanım yolu ile ilgili edinilen bilgiler çizelge 3.35 'de özetlenmiştir. Genel olarak bakıldığında; hastaların 16'sı (%64) herhangi bir veya daha fazla madde kullanmaktadır. En yaygın

kullanılan madde ekstazi (%25) ve esrar (%25) iken, kokain, eroin, bonzai, alkol ve bali eşit oranlarda (%12,5) olmak üzere daha sonra gelmektedir. Üç kişinin birden fazla madde kullandığı ve bunların, ekstazi ile esrar, bonzai ile esrar ve çakmak gazı ile eroin maddelerinin olduğu görülmektedir. Maddelerin kişiler tarafından kullanım sürelerine bakıldığında, 1-2 haftadan 3 yıla kadar süren bir zaman aralığından söz edilmektedir.



Şekil 3.9. Hastaların madde kullanım hikayesi

Çizelge 3.38. Hastalardan alınan bilgilere göre kullanılan maddeler ve vücuda giriş yolları

Madde	Kişi sayısı	Giriş yolu
Ekstazi	4	Oral
Esrar ve ot	4	Solunum yolu, sigara
Taş (kokain?)	2	Solunum yolu
Alkol	2	Oral
Bali	2	Solunum yolu
Bonzai	2	Oral
Eroin	2	Damardan ve burundan

Elde edilen sonuçlar, madde kullanım profili yanında bu maddelerin yol açtığı acil sağlık sorunlarını da ortaya koymaktadır. Hastalar, acil servise bilinç bozukluğu veya kapalılığı, karın ağrısı, bulantı, kusma, titreme, distoni (istemsiz kasılma, seyirme gibi nörolojik hareket bozukluğu), kalp sıkışması, nefes darlığı, yutma zorluğu, bağırma ve tuhaf konuşma gibi şikayet ve bulgularla gelmişlerdir.

3.5. Hasta numunelerinin analiz sonuçlarının değerlendirilmesi

Bu proje kapsamında, yaklaşık bir yıl süre ile (2015-2016) çocuk acil servisine başvuran ve yapılan ilk muayene ve gözlem sonucunda uyuşturucu-uyarıcı madde kullanımı şüphesi olan toplam 25 hastadan alınan kan ve idrar numunelerinde uyuşturucu-uyarıcı madde analizleri yapıldı. Toplam üç grup halinde yapılan analiz sonuçları Çizelge 3.39 – 3.41’de özetlendi.

Yapılan sentetik kannabinoid analizlerinde beş hastanın idrarında ve bir hastanın kanında metodun LOD seviyelerine (0,07 – 1,07) yakın, ancak LOQ değerlerinin (2,19 – 3,59) altında olan sonuçlar elde edildi. İdrarda, JWH-081, JWH-200, JWH-018-N-OH-pentil, AM-2201 ve RCS-4, kanda, UR-144-N-5-OH-pentil maddelerine ait düşük sinyaller görüldü.

Çizelge 3.39. Hasta numunelerinde tespit edilen sentetik kannabinoidler

Analit	LOQ (ng/mL)	İdrar		Kan	
		N	ng/mL	N	ng/mL
JWH-073	2,86	-	-	-	-
JWH-073-N-2-OH-butil	2,99	-	-	-	-
JWH-081	2,66	1	0,43	-	-
JWH-122	2,19	-	-	-	-
JWH-200	3,44	1	0,12	-	-
JWH-250	3,45	-	-	-	-
UR-144	2,32	-	-	-	-
UR-144-N-pentanoikasıit	2,33	-	-	-	-
UR-144-N-5-OH-pentil	3,53	-	-	1	1,33
AM-2201	2,36	1	0,15	-	-
JWH-018	2,98	-	-	-	-
JWH-018-N-5-OH-pentil	3,56	1	0,08	-	-
JWH-018-N-pentanoikasıit	2,89	-	-	-	-
RCS-4	2,99	1	0,21	-	-
XLR-11	2,74	-	-	-	-

Çizelge 3.40. Hasta numunelerinde tespit edilen sentetik katinonlar

Analit	LOQ (ng/mL)	İdrar		Kan	
		N	ng/mL	N	ng/mL
Mefedron	2,68	-		-	
Metedron	2,41	2	33,2 21,9	1	17,71
A-PVP	2,35	3	4,31 56,9 4,49	1	9,15
4-EMC	3,24	-		-	-
Bufedron	1,61	2	0,25 0,35	-	-
Bupropion	5,98	1	1,34	-	-

Sentetik katinon analizlerinde 25 hastadan 6 hastanın idrar ve/veya kanlarında metodun LOQ değerlerinin üstünde sentetik katinon (3 a-PVP ve 3 metedron) düzeylerine rastlandı, üç hastanın idrarında ise LOQ değerlerinin altında sinyaller (bufedron ve bupropion) alındı. Hastaların ikisinin idrarında, birinin kanında metedron saptanırken, ikisinin idrarında a-PVP ve birinin hem idrar hem kanında a-PVP tespit edildi.

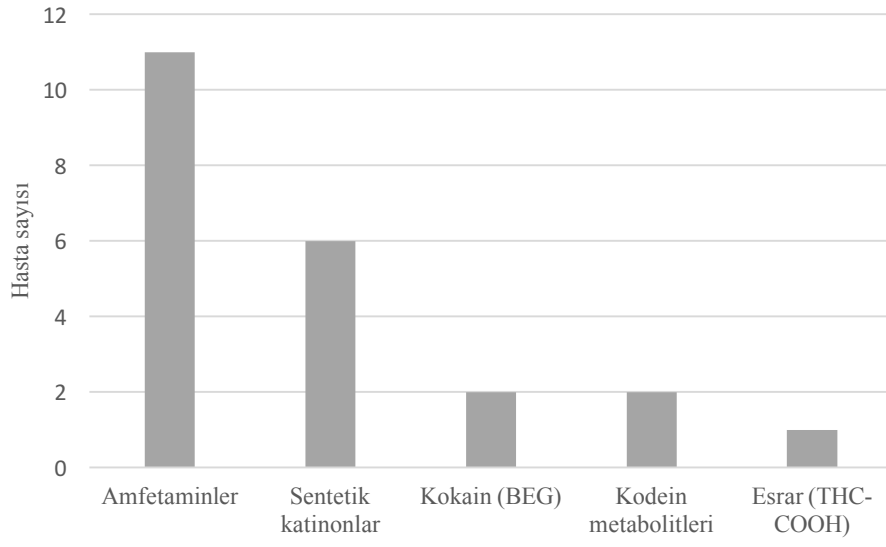
Çizelge 3.41. Hasta numunelerinde tespit edilen genel uyuşturucu-uyarıcı maddeler

Analit	LOQ (ng/mL)	İdrar		Kan	
		N	ng/mL	N	ng/mL
Buprenorfin	2,57	-	-	2	0,5 0,7
Kodein-6-Beta-D-Glukronid	3,71	2	281,2 88,6	-	-
Kodein	2,13	-	-	-	-
Amfetamin	2,03	4	4,86 3,45 13818 21602,8	3	2,4 0,4 36
MBDB	1,36	1	68	-	0,047
MDA	2,85	2	1302,7 315,2	3	8,9 9,1 8,7
MDEA	2,4	2	2,37 2,57	-	-
MDMA	2,37	2	61570,1 11391,8	2	259,56 889,0
Metamfetamin	1,89	1	4,2	-	-
Dihidrokodein	2,32	-	-	-	-
Eroin	2,21	-	-	-	-
Morfin	2,07	-	-	-	-
Morfin-3-Beta-D-Glukronid	1,83	-	-	-	-
Norbuprenorfin	2,72	1	7,1	1	13,2
Norkodein	3,11	1	20,4	-	-
6-MAM	2,69	-	-	-	-
BEG	1,97	3	18,6 386,69 1,13	2	12,45 26,4
Delta-9-THC-COOH (+)	2,99	1	2,21	4	6,09 0,84 1,97 1,51
Delta-9-THC-COOH (-)	1,89	-	-	2	0,6 1,2

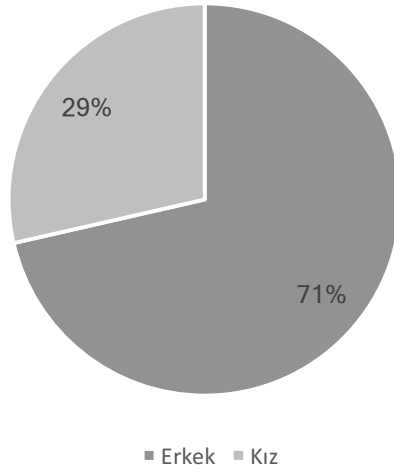
Genel uyuşturucu-uyarıcı madde analiz sonuçlarına bakıldığında, en yüksek pozitif değerlerin ekstazi ve diğer amfetamin türevlerinde (amfetamin, metamfetamin, MDA ve MDEA), daha sonra da kokain metaboliti olan BEG’de olduğu görüldü (n=11). Hastaların bazılarında esrar veya ot kullanma hikayesine rağmen bir hasta dışında esrar ve metabolitine ait pozitif değerlere (>LOQ) rastlanmadı. Ayrıca kodein varlığını yansıtan kodein metabolitlerine (kodein-6-Beta-d-glukronid ve norkodein) ait pozitif değerler de bulundu (n=2).

Genel uyuşturucu-uyarıcı madde analiz sonuçları hasta sayısı ile karşılaştırıldığında 25 hastanın 13'ünün (%52) idrar ve/veya kanında madde tespit edildi. Bunların 11'inde (%84) ekstazi (n=3) dahil amfetamin türevleri (tek başına veya diğer maddelerle birlikte), 2'sinde (%15) kokainin metaboliti olan BEG (biri tek, biri amfetaminle birlikte) ve 2 hastada (%15) kodein metabolitleri olan norkodein ve kodein-beta-D-glukronid (biri amfetaminle birlikte) pozitif bulundu. Bir hastada esrar metaboliti olan THC-COOH, diğer maddelerle birlikte pozitif saptanırken, 4 hastada LOQ değerin altında olduğu görüldü (Şekil 3.10).

Yapılan tüm analiz sonuçlarında pozitif olarak değerlendirilen maddeler Çizelge 3.42'de görülmektedir. Hastalardan başvuru sırasında alınan öykülerindeki bilgilerle, daha sonra kendilerinden alınan numunelerde yapılan analiz sonuçları karşılaştırıldığında, genellikle birbiriyle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bazı hastalardan, madde kullandığı konusunda bilgi alınamamış, ancak analiz sonuçlarında pozitif maddelere rastlanmıştır. Bazı hastalarda ise ifade ettiklerinden farklı maddeler bulunmuştur. Örneğin, ekstazi öyküsü olan bir hastanın numunelerinde sentetik katinon (a-PVP) tespit edilmiştir. Toplamda 25 hastanın 14'ünün (%56) idrar ve/veya kanında uyuşturucu-uyarıcı maddeye rastlanmıştır. Hastaların bazılarında birden fazla maddenin kullanıldığı anlaşılmaktadır. Madde bulunan hastaların %71,4'ü (n=10) erkek, %28,5'u (n=4) kız çocuğı olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.11). Alkol ve baliye yönelik analizler, çalışmamızın hedefleri içerisinde olmadığından, bu maddelerin kanda ve idrarda analizleri yapılmamıştır.



Şekil 3.10. Hastaların idrar ve kan örneklerinde tespit edilen uyuşturucu-uyarıcı maddeler.



Şekil 3.11. Numunelerinde uyuşturucu-uyarıcı madde saptanan hastaların cinsiyetleri

Çizelge 3.42. Her hasta için analiz sonucunda tespit edilen uyuşturucu-uyarıcı maddeler

Hasta	Madde öyküsü	İdrarda bulunan madde	Miktar (ng/mL)	Kanda bulunan madde	Miktar (ng/mL)
1	Bali	ND		ND	
2	Eroin	Norkodein	20,4	ND	
		Kodein-beta-D-glukronid	281,2		
		Bufedron	0,35 (< LOQ)		
3	x	a-PVP	4,49	MDA	8,9
4	Bali	ND		ND	
5	Alkol	ND		ND	
6	x	ND		ND	
7	x	ND		THC-COOH	1,2 (< LOQ)
8	Ekstazi	a-PVP	56,9	a-PVP	9,15
				Buprenorfin	0,7 (< LOQ)
9	x	ND		ND	
10	Bonzai Esrar	a-PVP	4,31	ND	
		Bufedron	0,25 (< LOQ)		
11	x	ND		THC-COOH	1,51 (< LOQ)
12	Ekstazi	Amfetamin	4,86	THC-COOH	6,09
				Norbuprenorfin	13,2
				UR-144-N-OH-pentil	1,33 (< LOQ)
13	x	ND		ND	
14	x	ND		Amfetamin	2,4
				Buprenorfin	0,5 (< LOQ)
15	Alkol	ND		ND	
16	x	ND		THC-COOH	1,97 (< LOQ)
17	x	Amfetamin	3,45	ND	
		JWH-018-N-OH-pentil	0,08 (< LOQ)		
		JWH-200	0,12 (< LOQ)		
		AM-2201	0,15 (< LOQ)		
		RCS-4	0,21 (< LOQ)		
		JWH-081	0,43 (< LOQ)		
18	Taş	BEG	386,69	BEG	12,45
19	Ekstazi	MDA	1302,7	numune yok	
		MDMA	61570,1		
		MDEA	2,37 (< LOQ)		
		Metamfetamin	4,2		
		BEG	1,13 (< LOQ)		
		Metedron	33,2		
20	x	MDA	315,2	MDA	9,1
		MDMA	11391,8	MDMA	259,56
		MDEA	2,57	MBDB	0,047 (< LOQ)
		Metedron	21,92		
21	x	ND		ND	
22	Ekstazi Esrar Taş	numune yok		MDA	8,7
				MDMA	889
				MBDB	0,24 (< LOQ)
				BEG	26,4

Çizelge 3.42. Her hasta için analiz sonucunda tespit edilen uyuşturucu-uyarıcı maddeler (devam)

Hasta	Madde öyküsü	İdrarda bulunan madde	Miktar (ng/mL)	Kanda bulunan madde	Miktar (ng/mL)
				Metedron	17,71
23	Çakmak gazı, Eroin	ND		Amfetamin	36
24	Sarılmış sigara	Amfetamin	13818	ND	
		Kodein-beta-D-glukronid	88,6		
		THC-COOH	2,21 (< LOQ)		
25	Bonzai	Amfetamin	21602,8	ND	
		MBDB	68		

x: bilgi yok, ND:non detected (tespit edilmedi)

4. TARTIŞMA

Uyuşturucu-uyarıcı madde ile mücadele, ülkemizde olduğu kadar tüm dünyada da önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu mücadelenin etkin bir şekilde ve global düzeyde sürdürülmesi ve takip edilmesi tüm ülkelerin ortak bir politikası haline gelmiştir. Bu amaçla ulusal ve uluslararası düzeyde Erken Uyarı Sistemleri (EWS: Early Warning System) oluşturulmuştur. Türkiye, Avrupa Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi Erken Uyarı Sistemine (EMCDD-EWS), 2006 yılından bu yana üyedir. Her yıl farklı ülkelerden alınan ulusal uyuşturucu raporları baz alınarak Avrupa ve Dünya Uyuşturucu Raporları yayımlanmaktadır. Türkiye Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) koordinasyonunda çalışan EWS kapsamındaki kurumlar (toplam 20), ülkede yeni bir madde ile karşılaştıklarında bir rapor formu doldurarak TUBİM'e göndermektedir. Daha sonra bu maddelerle ilgili toplantılar yapılarak 2313 sayılı Uyuşturucu Maddenin Murakabesi Hakkında Kanun kapsamına alınıp alınmayacağı kararlaştırılmaktadır. Bu toplantılar neticesinde 2007-2014 yılları arasında toplam 340 (günümüz itibarıyla 450'nin üstünde olduğu tahmin edilmektedir) yeni psikoaktif madde, yasa kapsamına alınmıştır (TUBİM, 2014).

Ülkemizin uyuşturucu ile mücadele politikalarının ve bu kapsamdaki amaç ve hedeflerinin ortaya konduğu ilk Ulusal Uyuşturucu Politika ve Strateji Belgesi, 2006 yılında yürürlüğe girmiştir. Bu belgelerde belirlenen hedeflere ulaşmak amacıyla, yapılması gereken faaliyetlerin yer aldığı, üçer yıllık Eylem Planları (Ulusal Uyuşturucu ile Mücadele Stratejisi) hazırlanarak yürürlüğe konmuştur (Başbakanlık, 2015). En son 2015 yılında hazırlanan strateji hedefleri arasında uyuşturucu ile etkin mücadele yapılabilmesi için tanı ve laboratuvar hizmetlerinin de geliştirilmeleri yönünde kararlar alınmıştır. Bu süreçte bu tez çalışmasının yürütüldüğü laboratuvar, uyuşturucu-uyarıcı madde testlerinin doğrulamasını yapmak üzere Sağlık Bakanlığı tarafından “Doğrulama Yetki Belgesi” verilerek yetkilendirilmiştir.

Uyuşturucu madde analizlerinde kesin ve doğru sonuçların elde edilebilmesi, kullanılan metodun geçerliliğine ve cihazın hassasiyetine bağlıdır. Bu nedenle gerçek biyolojik örneklerde uyuşturucu-uyarıcı madde analizleri yapılmadan önce metodların validasyon çalışmaları yapılarak geçerliliği ispatlanmış olmalıdır. Bu proje kapsamında toplam 39 madde için valide edilmiş analitik metodlar oluşturulmuş ve toplam 25 çocuk acil hastasından alınan idrar ve kan örneklerinde (n=50) en az iki tekrarlı analizler yapılarak uyuşturucu-uyarıcı madde varlığı araştırılmıştır.

Triple kuadropol LC-MS/MS kullanarak yapılan bu çalışmada, sentetik kannabinoidlerin kalibrasyon eğrilerine ait regresyon katsayıları, diğer grup maddelerinde de olduğu gibi 0,997 ile 0,999 arasında (5-200 ng/mL arasındaki konsantrasyonlarda); düşük (25ng/mL), orta (75ng/mL) ve yüksek (200ng/mL) konsantrasyonlarda gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik ve tekrar üretilebilirlik çalışmalarına ait doğruluk ve kesinlik değerleri ile deneyi uygulayan kişilerin (n=3) tekrarlanabilirlik değerleri kabul edilebilir analitik sınırlarda ($\text{bias} < \pm \%20$, $\text{RSD} < \%20$) bulunmuştur. Metodun LOD düzeyi 0,66 ile 1,07 ng/mL arasında hesaplanmıştır. Knittel ve ark'ın (2016), QTRAP LC-MS/MS ile benzer validasyon parametrelerini çalışarak kurdukları kanda ve idrarda sentetik kannabinoid metodunun tayin limitleri bizim değerlerimize yakın değerler olarak (0,01-0,5 ng/mL arasında) belirlenmiştir. *Forensic Toxicology* dergisinde yayımlanan bir makalede (Jang, ve ark., 2015) 37 sentetik kannabinoid maddesi için yapılan metod validasyon çalışmalarında LOD 0,1-1,0 ng/mL, LOQ 0,25-1,0 ng/mL aralığında hesaplanmış, gün içi tekrarlanabilirlik değerleri düşük seviye için RSD: 1,4-12,1, bias: -6,1- 6,4, orta seviye için RSD: 4,9-10,3, bias: -4,1- 5,8 ve yüksek seviye için RSD: 3,7- 10,5, bias: -5,8- 5,9 olarak tespit edilmiş ve kabul edilebilir değerler olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada idrarda sentetik kannabinoid metabolitlerine ait geri kazanım hesaplamaları da yapılmış ve %84-110 arasında değerler elde edilmiştir. Bizim metodumuzun geri kazanım değerleri ise %98-102 arasında hesaplanmıştır.

Sentetik katinonlarla ilgili tekrarlanabilirlik çalışmalarımızın bias ve RSD değerlerine baktığımızda, tamamının kabul edilebilir düzeylerde olmasına rağmen, bazı bias değerlerinin sınıra yakın yüksek değerlerde olduğu görülmektedir. Bu durumun, analitlerin stabilitesindeki değişmelere bağlı olabileceği düşünülerek, hasta numunelerindeki katinon analizleri, her yürütme sırasında yeni kontrol ve kalibratörlerin okutulmasından sonra yapılmıştır. Bunun dışında, katinon analitlerine ait LOD düzeyleri 0,48-1,8 ng/mL, LOQ düzeyleri ise 1,61- 5,98 ng/mL arasında olmak üzere oldukça düşük seviyelerde hesaplanmıştır. *Journal of Analytical Toxicology*'de yayımlanan bir makalede sentetik katinonların analiz metodunun LOQ değeri 5ng/mL, gün içi ve günler arası kesinlik değerleri ise %1-9,2 arasında olduğu belirtilmiştir (Marinetti ve Antonides, 2013). Başka bir çalışmada katinon geri kazanım yüzdeleri ortalama olarak 82-102 arasında hesaplanmış (Ammann ve ark., 2012) olup bu değerler bizim çalışmamızda %85-100 arasında bulunmuştur.

Opiatlar, amfetaminler, esrar, kokain ve diğer uyuşturucu-uyarıcılarının birlikte incelendiği genel uyuşturucu-uyarıcı maddelere ait validasyon sonuçlarına baktığımızda tüm parametreler kabul edilebilir sınırlar içinde bulunmuştur. LOD; 0,41- 1,11ng/mL, LOQ; 1,36- 3,71 ng/mL, tekrarlanabilirlik bias ve RSD değerleri ise kabul edilebilir sınırların içinde tespit edilmiştir. *Journal of Toxicology*'de yayımlanan kapsamlı bir idrar matriksli opiat metod validasyon çalışmasında referans metod olarak LC-MS/MS yöntemi kullanılmış, metodun en düşük kalibratör konsantrasyonu (morfin, kodein için 10ng/mL, buprenorfin ve 6-MAM için 1ng/mL) LOD değeri olarak belirlenmiş, tekrarlanabilirlik çalışmalarının RSD değerleri %20'nin altında, geri kazanım oranları ise %96-103 arasında bulunmuştur (Yang ve Lynch 2016). Bizim çalışmamızda bu gruptaki analitlerin geri kazanım değerleri ise %98-102 arasında hesaplanmıştır.

Birçok makalede metod validasyon çalışmalarının, kesinlik, doğruluk, tekrarlanabilirlik, tekrar üretilebilirlik, özgüllük, hassasiyet ve sürüklenme gibi benzer parametreler üzerinde yapıldığı görülmektedir. Tüm bu parametrelerin kabul edilebilir

sınırlarda bulunması, metodun geçerliliğini ispatlamaktadır ve hasta örnekleri güvenilir bir şekilde çalışılarak raporlanabilmektedir. Bu temel validasyon parametreleri dışında dilüsyon ve stabilite deneylerini de içeren daha kapsamlı metod validasyon çalışmaları da yapılabilir. Bu tür kapsamlı bir çalışma için daha fazla süre ve bütçeye ihtiyaç duyulacağından projemiz içinde ayrı parametreler olarak değerlendirilmemiştir. Ancak bunu sistematik bir planlama ile yapmamış olsak da gün içinde LC-MS/MS oto-örnekleyicisinde (+4°C) bekleterek çok fazla tekrarlayan analizler yapıldığından aynı zamanda numunelerin bu süre zarfındaki stabilitelerini de değerlendirmiş sayılırız. Katinon metodu için stabilite çalışmalarının da yapıldığı bir makalede hem proses hem de dondurma-çözme işleminin etkilerine yönelik deneyler uygulanmış (Ammann ve ark., 2012). Düşük ve yüksek konsantrasyondaki analitlerin +4°C’de 24 saat stabil kalabildiği görülmüş. Kontrol örnekleri 8 kez dondurma ve çözme işlemine tabi tutulmuş. Her döngüde çözünen örnekler 3 saat oda ısısında bekletildikten sonra tekrar dondurulmuş ve tüm döngülerin sonunda elde edilen ortalama değer %90-110 oranında kabul edilebilir aralıkta bulunmuştur. Donma ve çözülmenin analiz sonucuna ciddi bir etkisinin olmadığı görülmüş. Sentetik kannabinoidler ile ilgili yapılan bir validasyon çalışmasında ise idrar örneğinin 10 kat dilüe edilmesinin etkisi araştırılmış ve sonuçlar kabul edilebilir aralıkta bulunmuştur (Jang ve ark., 2015). Başka bir sentetik kannabinoid metod validasyon çalışmasında analitlerin proses stabilitesinin +4°C’de en az 72 saat olduğu tespit edilmiştir (Wohlfarth ve ark., 2013b). Opioidlerle ilgili yapılmış bir validasyon çalışmasında özellikle 6-MAM’ın tam kanda +4°C’de 3-4 günden sonra stabilitesinin bozulduğu, eroin tayini için uygun bir numune olmadığı, serum veya plazmada daha uzun süre stabilitesini koruduğu ifade edilmektedir (Coles ve ark., 2007)

Bu proje, metod geliştirme ve validasyon çalışmaları yanında, aynı zamanda da bir klinik araştırma olarak planlanmıştır. Çalışmada toplam 39 analite ait LC-MS/MS analiz metodu geliştirilmiş ve valide edilmiştir. Söz konusu valide metodlar kullanılarak hasta numuneleri, negatif ve pozitif kontrol örnekleri ile birlikte okutularak değerlendirilmiştir.

Bu proje kapsamında acile başvuran çocuklardan uyuşturucu-uyarıcı madde kullanım şüphesi bulunanlar çalışmaya dahil edilmiş ve toplam 25 hastadan kan ve idrar numunesi toplanabilmiştir. Çalışmanın başlangıcında hedef hasta sayısı 50 olarak belirlenmiştir, çünkü çalışmaya dahil edilen hastaneler, Ankara'nın uyuşturucu trafiğinin yoğun olduğu bölgelerinde bulunmaktadır. Ancak bu hedef yakalanamamıştır. Bunun en önemli nedenlerinden biri, çalışmaya dahil olan hastanelerden bir tanesinin hiçbir numune toplayamamasıdır. Diğer nedenler arasında, uyuşturucuya bağlı sağlık sorunları olan çocukların hastane acil servisine ulaşmada sıkıntı yaşamaları, ulaşmadan hayatlarını yitirmeleri, hastaneye başvurmaya çekindikleri veya acil dışındaki polikliniklere başvurmaları gibi nedenler sayılabilir. Ayrıca, bazı hastaların çalışmaya gönüllü olarak katılmak istememeleri de hasta sayısındaki azlığın nedenlerinden biri olabilir.

Hastaların genel özelliklerine bakıldığında, acile başvurularına neden olan şikayetlerinin, bilinç bozukluğu veya kapalılığı, karın ağrısı, bulantı, kusma, titreme, nöro-psikiyatrik bozukluklar (distoni, tuhaf konuşma), kalp sıkışması, nefes darlığı ve yutma zorluğu olduğu görülmektedir. Bu tür şikayetlere uyuşturucu-uyarıcı madde kullanan bireylerde sık rastlanmaktadır. Sentetik kannabinoid kullanımına bağlı, tıpkı esrar kullananlarda da olduğu gibi fakat daha da şiddetli olarak, kalp çarpıntısı, bilinç bulanıklığı, aşırı endişe, paranoya, halüsinasyon, rahatsızlık, kalp ve böbrek hasarı, şiddetli arzu ve bırakıldığında çekilme sendromu (başağrısı, anksiyete, depresyon) görülmektedir (Castellanos ve Gralnik, 2016; NIDA, 2015; Volkow ve ark., 2014). Sentetik katinon kullananlarda paranoya, panik atak, ajitasyon, taşikardi, uyuşukluk ve yine bırakıldığında çekilme sendromu (depresyon, titreme, anksiyete, uyku problemi ve paranoya) yaşanmaktadır (Forrester, 2013). Opiat kullanan bireylerde en sık bulantı, kusma ve kabızlık olmak üzere, sedasyon, baş dönmesi, fiziksel bağımlılık, tolerans ve solunum depresyonu gibi yan etkilere rastlanmaktadır (Ricardo ve ark., 2008). En güçlü öforik etki eroine aittir ve bağımlılık yapma potansiyeli de en yüksek olan sentetik opiattır. Opiat kullanıcılarında maddenin kesilmesinden 8-10 saat sonra akut yoksunluk belirtileri başlar ve 26-30 saat kadar kronik yoksunluk dönemi devam eder. Kokain ve amfetamin güçlü uyarıcı etkileri olan maddelerdir. Taş (crack) kokain

kullanımı, özellikle gençler arasında daha yaygındır. Yan etkileri arasında, ciddi intrauterin etkileri ile nörolojik ve psikiyatrik problemler yanında pulmoner ve kardiyak bozukluklar da sayılabilir (Bingol ve ark.,1987; Smart, 1991). Hipertermi, hiponatremi ve nörolojik problemler, ekstazi kullanımına bağlı en sık karşılaşılan acil sorunlardır (Gowing ve ark., 2002). Amfetaminler ve kat bitkisinin alkaloidi olan katinon ile onun sentetik türevlerini içeren diğer maddeler de, santral sinir sisteminde presinaptik alanda katekolamin deşarjına bağlı olarak şiddetli uyarıcı etkiye yol açarlar. Midriazis, ağız kuruluğu, aritmi, hipertermi, idrar retansiyonu ve impotans gibi daha birçok yan etki, katinonun geleneksel olarak kullanıldığı durumlarda da görülmektedir (Dhaifalah ve Santavy, 2004). Amfetaminler sürekli ve sık kullanıldığında psikotik belirtilerin ön planda olduğu bir döneme girerek başlangıçtaki uyarıcı etkilerinin yerini libido azalması, seksüel bozukluk, paranoya, depresyon, uykusuzluk, iştah azlığı gibi belirtiler alır (Uzbay).

Yukarıda belirtilen şikayetlerle çocuk acil polikliniğine başvuran hastaların cinsiyetlerine ve yaş ortalamalarına bakıldığında %72'sinin erkek (n=18), %28'inin kız (n=7) çocuğu ve yaş ortalamalarının 16 olduğu görülmektedir. Yapılan madde analiz sonucunda %56'sında (n=14) madde varlığı tespit edilmiş, bunların da %71,4'ünün erkek (n=10), %24'ünün kız (n=4) çocuğu olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuca göre, uyuşturucu-uyarıcı maddelerin, erkek çocuklar tarafından daha sık kullanıldığı ve buna bağlı olarak da daha sık sağlık problemleri ile karşılaştıklarını söyleyebiliriz. Elde edilen bu verileri, doğrular nitelikte, TUBİM raporunda okul çocukları arasında madde kullanım yaygınlığının erkeklerde daha fazla olduğu ve madde kullanım yaşının 13 civarında olduğu belirtilmektedir (TUBİM, 2014). Başka bir makalede, Avustralya'daki bir hastane aciline, 12-19 yaş aralığında başvuran hastaların % 15'inin alkol ve madde probleminin olduğu, bu hastaların yaş ortanca değerinin 16 (16-19), erkek cinsiyet oranının ise %97 olduğu bildirilmektedir (Hulse ve Tait, 2001).

Acil sağlık sorunları ile acile başvuran çocuk ve ergen hastalarının kan ve idrar örneklerinde tespit edilen uyuşturucu-uyarıcı madde profiline bakıldığında (Çizelge 3.42), en sık amfetaminlerin, daha sonra katinon türevlerinin, daha az oranda da kokain, kodein ve esrarın saptandığını görmekteyiz. Oysa, madde kullanım tercihi ile ilgili veriler dikkate alındığında, çocuklarda uyarıcı sınıfta değerlendirilen amfetaminlerin, esrar/esrar türevleri (%84,1) ve uçuculardan (%32,9) sonra en sık tercih edilen madde (%22,7) olduğu bilinmektedir (TUBİM, 2014). Bu sonuç, en çok tercih edilen ve kullanılan esrar maddesinin daha düşük düzeyde acil sağlık problemlerine yol ağtığını veya bu tür hastaların acil polikliniklerine başvurmadığını göstermektedir. Uçucular da (toluen, ksilen vs.) genç çocuklar arasında ve özellikle de evsizler arasında yaygın kullanımı olan maddelerdir, ancak gerek bu çocukların acile başvuramamaları, gerek ölkemiz hastanelerinin acil laboratuvarlarında genellikle etanol dışında başka bir uçucunun analizinin rutin olarak yapılmaması gibi nedenlerle, bu maddelere ait acil hasta verilerine de rastlanmamaktadır.

Ölkemiz ve dünya verilerine göre, en sık kullanılan uyuşturucu-uyarıcı madde eroin ve sıklıkla da enjeksiyon yolu ile kullanılır (TUBİM, 2014; UNODC, 2016). Bu çalışmadaki hastalardan sadece ikisinde eroin kullanım öyküsü bulunmaktadır. Ancak her iki hastanın idrar ve kan örneklerinde ne eroin ne de eroin metaboliti olan 6-MAM'a rastlanmıştır. Buna karşın, bir hastada kodein metabolitleri, diğerinde amfetamin bulunmuştur. Eroin öyküsü olmasına rağmen analizlerde tespit edilmemiş olması, hastanın yakın zamanda (son 1-3 gün arası) eroin kullanmamış ve belki de bu nedenle yoksunluk belirtileri ortaya ıkımış, ya da kodein içeren ağrı kesicilerden ve metamfetamin veya amfetaminin *l*-izomerlerini içeren soğuk algınlığı ilaçlarından kullanmış olabileceğini düşündürmektedir. Tespit edilen amfetamin, aslında bu ilaçlarda bulunan amfetamin izomerlerden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, amfetamin pozitifliği durumunda, amfetamine veya metamfetamine metabolize olan ilaçları da sorgulamak gerekir. Bunlar; selegilin, amfetaminil, benzfetamin, klobenzoreks, dimetilamfetamin, etilamfetamin, famprofazon, fenkamin, feniletilin, fenproporeks, furfenorexks, mefenoreks ve prenilemindir. Bizim hastalarımızda bu tür ilaçların kullanıldığına dair bir bilgi bulunmamaktadır.

Hastaların eğitim seviyelerine bakıldığında, %44'ünün lisede veya lise terk durumunda, geri kalanların çoğunun da ilköğretim düzeyinde (%24) olduğu anlaşılmaktadır. Hastaların madde kullanım sürelerine bakıldığında, 1-2 hafta ile 3 yıl arasında değiştiğini görmekteyiz. Bu sonuca göre, TUBİM raporlarını da dikkate aldığımızda, madde kullanımına başlama yaşının ilk öğretim çağlarında olduğunu ve lise seviyesinde daha çok alışkanlık ve bağımlılık düzeyinde devam ettiğini söyleyebiliriz. Sosyal ilişkiyi devam ettirme, geçici mutluluk ve zindelik sağlama, bağımsızlık duygusunu kuvvetlendirme gibi etkilerinden dolayı uyuşturucu-uyarıcı maddeler özellikle gençler tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle aile desteğinden yoksun, aile içi huzursuzluğu, aile bireylerinde kayıp, okul ve arkadaş ilişkilerindeki başarısızlık gibi problemlerle karşı karşıya olan çocuk ve ergenlerin sorunları ile başa çıkabilmek veya merak ve eğlence nedeniyle girdikleri ortamlarda grubun normlarına uyum sağlamak amacıyla akranları tarafından madde ile tanıştırılmaları söz konusu olabiliyor. Bizim hasta profilimiz içinde de çoğunun ebeveynleri ile birlikte yaşadığı görülmekle beraber, boşanmak üzere ve boşanmış anne veya baba ile, babaanne ile, yurttan ve hatta sokakta yaşayan bir çocuğun da bulunduğu görülmektedir.

Gençler arasında madde kullanım yaygınlığının en sık nedenleri arasında; bu maddelerin geçici olarak keyif, ferahlık ve mutluluk vermesi, çevrenin ve geleneklerin baskısını kırma, onlardan bağımsız olduğunu gösterme isteği, bazı uyarıcı maddelerin üretkenlik verdiği, öğrenmeyi kolaylaştırdığı hakkındaki yanlış inanış ve uyuşturucu-uyarıcı maddelerin bazı toplumlarda kolaylıkla elde edilmesi gibi nedenleri sayabiliriz. Bizim çalışma grubumuz içinde yer alan çocukların çoğunun lisede eğitimlerine devam eden çocuklar olması, bunların kan veya idrarlarında amfetamin tipi maddelerin ağırlıklı olarak tespit edilmiş olması, bu çocukların bu maddeleri zinde kalmak, zihinlerini açmak, öğrenmeyi kolaylaştırmak gibi amaçlarla da kullanmış olabileceklerini düşündürmektedir.

Az sayıda olsa da bu araştırma kapsamında hastalarda sentetik katinonlara rastlanması, ülkemizde bu maddelerin kullanıldığını gösteren antemortem verilerin çok sınırlı olması nedeniyle, önemli bir bulgudur. Son yıllarda sentetik kannabinoidlerin özellikle gençler arasında yaygınlığının artması, bu maddelere yönelik tarama ve tanımlama testlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu panel içine henüz sentetik katinonlar rutin olarak dahil edilmemişlerdir. Tıpkı sentetik kannabinoidlerde olduğu gibi katinonların da her geçen gün kimyasal formülleri değiştirilerek yeni türleri piyasaya sürülmektedir ve yasal maddeler olarak, bitki, tütüsü ve banyo tuzu adı altında satışı yapılmaktadır. Üretildikleri hızla yasaklı madde kapsamına alınamayan bu sentetik maddeler aynı zamanda ucuz ve özellikle de internet aracılığı ile kolay elde edilebilir olmaları nedeniyle çocuk ve ergenlerin ilgi alanına girmektedir. Bir makalede, Teksas Zehir Merkezine 2010-2011 yıllarında sentetik katinon maruziyetine bağlı 20 yaş altı 51 hasta ihbarının yapıldığı, hastaların %60,8'inin erkek ve yaş ortalamalarının 17,5 (12-19 yaş aralığında) olduğu, maruziyet şeklinin %66,7 oranında inhalasyon yoluyla, maruziyet yerinin ise %58,8 oranında kendilerine ait veya başka bir ev ortamında olduğu ve hastaların %74'ünün genel sağlık durumunun ciddi olduğu rapor edilmiştir (Forrester, 2013). Avrupa EWS bünyesinde yıllık olarak rapor edilen madde grupları değerlendirildiğinde; 2014 yılında raporlanan maddelerin %60'nın yeni psikoaktif maddeler (sentetik kannabinoidler ve katinonlar) olduğu görülmektedir (EMCDDA, 2016b).

Sentetik kannabinoidler, ülkemizde "bonzai" adı ile ilk kez 2010 yılında görülmüş ve JWH-18 adlı madde olduğu belirlenmiştir. Ancak ilerleyen zaman içinde JWH-18'in bu grubun sadece bir üyesi olduğu bunun dışında 2011-2016 yılları arasında 2313 sayılı kanun kapsamına alınan 142 farklı sentetik kannabinoid maddesinin bulunduğu ve halen de bu sayının hızla arttığı anlaşılmıştır (UMDB, 2016). Aralık 2014 itibarıyla EWS'ye bildirilen psikoaktif madde sayısı 450 olmuştur (EMCDDA, 2015b). Sentetik kannabinoidlerin sağlığa olumsuz etkileri, bitkisel ürün adı altında, birçok farklı maddenin dengesiz ölçüde karışımından üretilmiş olmaları ve alınan dozların tahmin edilemeyecek boyutlarda toksik olmasından kaynaklanmaktadır (EMCDDA, 2015c). Ülkemizde bu maddeler daha çok gençler,

esrar kullanıcıları ve denetimli serbestlik yükümlüleri arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu maddelerin tercih edilmesindeki en önemli nedenlerden bir tanesi, madde testlerini geçmektir. Çünkü rutin madde tarama testleri ile tayin edilmeleri çok zordur. Bu maddelerin her birinin metabolik süreçleri de çok iyi bilinmemektedir; bu nedenle de ana madde (parent drug) ve metabolit olan maddelerin (product ion) tanımlanması ve kantitasyonu, başka ilaç ve maddelerle olan çapraz reaksiyonları gibi bazı bilgiler tam olarak çözülememiştir. Bunun için günümüzde sentetik kannabinoidlerin ve metabolitlerinin tanımlanmasında, LC-Q-TOF-MS gibi, ileri ayırma ve tanımlama tekniklerinin kullanımı tercih edilmektedir (Huppertz ve ark., 2017). Bizim araştırmamızda, acil servise getirilen çocuk hastaların iki tanesinde bonzai kullanım öyküsü bulunmasına rağmen alınan örneklerin birinde a-PVP (sentetik katinon), diğerinde amfetamin tespit edilmiştir. Sentetik katinonlar ve amfetaminler de sentetik kannabinoidler gibi sokakta “yasal kafa yapıcı maddeler” olarak pazarlanmaktadır. Bu maddelerin çoklu olarak veya bulunabilirliğine bağlı olarak farklı zamanlarda farklı madde ve dozlarda kullanılmış olmaları mümkündür.

Araştırmamızda uyarıcılar içinde en güçlü etkiyi gösteren kokain maddesinin metaboliti (BEG) ile ilgili de pozitif sonuçlar elde edilmiştir. Hastaların ifadelerinde de beyan edildiği üzere, kokainin en sık kullanılan türü, ülkemizde daha çok “taş” (crack) kokain olarak bilinen, kokain hidrokloridin (toz) sodyum bikarbonat ve su ile karıştırıldıktan sonra ısıtılması ve tekrar soğutulduktan sonra parçalanmasından elde edilen kristal çubuklar halindeki formudur. Bu haldeki kokainin ısıtılarak (yakılarak) inhale edilmesi sırasında çıkan kırılma sesi nedeniyle “crack kokain” tabiri kullanılmaktadır. Bağımlılık yapma potansiyeli çok yüksektir. Tek sefer kullanımda dahi bağımlılık gelişebilir. Toz kokain ise daha çok buruna çekilerek kullanılır. Kokainin alındıktan sonra etkisinin başlaması, crack kokainde daha hızlı (10 sn) olmakla beraber, 3-10 dk’yı bulur ve 30-60 dk’ya kadar devam edebilir (NIDA, 2016). Crack kokainin etkisi, kokaine oranla çok daha fazladır (≈ 10 kat) ve ölümcüldür (Rockville, 1999). Kokain, kandan 1-2 saat içinde hızla elimine edilebildiği için ancak bu süre içinde alınacak kan örneğinde kokain ana maddesi tespit edilebilir, daha geç görülen hastada kanda ve idrarda BEG gibi kokain metabolitlerinin aranması gerekir.

Bizim bu çalışmamızda da, taş kullanma öyküsü veren hastaların örneklerinde kokainden ziyade önemli miktarlarda BEG pozitifliklerine rastlanmıştır.

Bu çalışma sırasında çocuk acile başvuran ve muayene sonucunda uyuşturucu-uyarıcı madde kullanım şüphesi oluşturan hastalardan kan ve idrar örnekleri toplanarak madde analizleri yapılmış ve yukarıda da tartışıldığı gibi, ekstazi, amfetamin, sentetik katinon, kokain ve kodein metabolitlerine rastlanmıştır. Ancak acile başvuran diğer hastaların madde etkisi veya yoksunluğu içinde olmadığını da kesin olarak söylemek doğru olmayabilir. Bazı hastaların muayene bulguları ve semptomları başka bir akut veya kronik hastalığa işaret etmiş olabileceğinden altta yatan bir madde kullanımından şüphe edilmemiş veya akla gelmemiş olabilir ve dolayısıyla da madde analizi için örnek alınmamış olabilir. Örneğin, kokain kullanıcılarında yaşanan göğüs ağrısı, genellikle kalp kaynaklı acil bir rahatsızlıkla (spazm, kriz gibi) karıştırılabildiği gibi, mediastenle ilgili bir patoloji olduğu da düşünülebilir. Sentetik kannabinoidlere bağlı gelişen akut böbrek rahatsızlıklarında da madde kaynaklı olduğu akla gelmeyebilir. Psikiyatrik ve nörolojik problemlerde ise doğrudan uzman konsültasyonu isteyerek, madde analizi için örnek almada geç kalınabilir veya atlanabilir. Klasik zehirlenme bulguları dışında nonspesifik bulguları olan hastalar, gözden kaçırılmış olabilir. Muayene eden hekimin ön tanı olarak yasadışı madde zehirlenmesini düşünmemiş olması nedeniyle de bazı hastalar bu çalışma kapsamına alınmamış olabilir. Tüm bu sayılan sebeplerden dolayı gerçekte madde kullanımına bağlı olabilecek bazı acil vakalar çalışmamız kapsamında değerlendirilmemiş olabileceğinden, toplam hasta sayısının aslında daha yüksek olabileceğini göz önünde bulundurmakta fayda vardır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadaki en önemli hedefimiz, çocuk acil servisine başvuran veya getirilen çocukların uyuşturucu-uyarıcı madde kullanıp kullanmadıklarını ve kullanmış olanların hangi maddeleri aldıklarını belirlemek ve dolayısıyla ulusal uyuşturucu ile mücadele eylemine somut veriler üzerinden katkı sağlamaktır. Bu amaçla, uyuşturucu-uyarıcı madde analizlerinde, en hassas teknik olarak kabul edilen LC-MS/MS tekniği kullanıldı. Önce madde test metodları ve validasyon çalışmaları tamamlandı. Üç ana metod başlığı altında toplam 39 madde ve bazı metabolitlerini içeren analitlere yönelik MRM modunda ana ve yavru iyonlarına ait RT ve iyonizasyon voltaj değerleri optimize edilerek metod kalibrasyonları ve validasyonları yapıldı. Bu metodların, başlıca doğrusalılık, kesinlik, doğruluk, seçicilik, geri kazanım, saptama ve sürüklenme sınırlarını içeren validasyon parametreleri, saf standart referans maddeler kullanılarak çalışıldı ve laboratuvar içi (in-house) valide metodlar oluşturuldu. Kurulan valide metodlar kullanılarak hasta numunelerinin analizleri yapıldı. Numuneler, sıvı-sıvı ekstraksiyon uygulandıktan sonra, LC-MS/MS’de okutuldu. Okutulan her örnek serisi için negatif ve pozitif kontrol numuneleri de hazırlanarak, seri öncesinde ve arkasında olmak üzere örneklerle aynı anda okutuldu ve sonuçlar kontrollerle karşılaştırılarak değerlendirildi.

Elde edilen laboratuvar sonuçlarına göre, yaş ortalamaları 16 olan 25 hastanın 14’ünde (%56) uyuşturucu-uyarıcı madde ve metabolitlerine rastlandı. Hastaların çoğunluğu (%72) erkekti, %44’ü lise seviyesinde eğitim gören veya lise terk durumunda, geriye kalanlar ise daha alt seviyede okuyan veya terk durumunda olan çocuklardı. Yine çoğunluğu ailesiyle birlikte yaşıyor olmasına rağmen %24 kadarı ailesiyle birlikte yaşamıyordu. Hastalardan toplanan örneklerde sırasıyla amfetaminler, sentetik katinon, kokain (BEG), kodein (kodein-6-glukronid) ve esrar (THC-COOH) maddeleri, tek başlarına veya diğerleri ile birlikte saptandı. İki hastada

eroin öyküsü olmasına rağmen, morfin ve eroin maddelerine ve metabolitlerine rastlanmadı. Bunun bazı sebepleri tartışma bölümünde de ifade edildiği gibi, bu hastalardan maddenin saptanabileceği aralıkta kan ve idrar örneği alınmamış olabilir; yoksunluk içinde ve aynı etkiyi yakalamak amacıyla kodein içeren ilaçlar almış olabilir. Çocuk yaş grubunda morfin ve eroin, diğer maddelere oranla daha az oranda tercih ediliyor, daha zor ulaşılabilir ve nispeten daha pahalıya temin ediliyor olabilir. Ucuz ve kolay ulaşılabilir olan sokak uyuşturucuları, özellikle de sentetik kanabinoidler/katinonlar ve amfetaminler (ekstazi) gençlerin ilgisini daha fazla çekiyor olabilir. Ayrıca, eroin bağımlılığı gençlerde genellikle tanıdıkları veya arkadaşları tarafından ikna edilmek veya farkında olmadan (bayılarak veya kandırarak) damarından bir kez eroin zerk edilmek suretiyle oluşabilmektedir. Çünkü, eroinin bir kez vücuda girmesi şiddetli bağımlılığın oluşması için yeterlidir ve eroin pazarlayıcıları için bu yöntem önemli bir para kaynağı olarak kullanılmaktadır.

Ne yazık ki, uyuşturucu-uyarıcı maddeler, ülkemizin geleceği olan çocuk ve gençlerimizi etkisi altına almaya çalışmaktadır. Amerika ve Avrupa ülkelerine oranla ülkemizdeki yaygınlığı düşük gibi görünse de, bu problem katlanarak devam etmektedir. Emniyet güçlerinin yakaladığı maddelerin cinsi ve sayısı da her geçen gün artmaktadır. Ülkemiz, uyuşturucu transferinin yapıldığı önemli bir kavşak ülkedir. Bu durum, bu maddelerin satışına da yansımaktadır. Avrupa EWS ile her yıl yeni uyuşturucu-uyarıcı maddelerin listesi belirlenmekte, Avrupa ve Dünya Uyuşturucu Raporlarında ise bu maddeler ile ilgili satış, kullanım, yaygınlık ve sağlık sorunları gibi bilgiler raporlanmaktadır. Bu problemle mücadele amacıyla ülkemizde yakın zamanda ulusal bazda eylem stratejileri planmış ve ilgili devlet otorite ve birimleri tarafından uygulamaya koyulmuştur. Bu mücadelede ilk yapılması gereken önemli unsurlardan biri, özellikle çocuk ve gençlerin sağlığını olumsuz etkileyen uyuşturucu-uyarıcı maddelerin ne olduğunu tespit etmektir. Bunun için ülke genelinde, özellikle çocuk acil servislerine başvuran hastaların tamamı başta olmak üzere, diğer çocuk ve adolesan kliniklerine başvuran şüpheli hastaların da biyolojik örnekleri alınarak (araştırma etik izni ve hastaların onayı alınarak) uyuşturucu-uyarıcı madde testlerinin yapılması yararlı olacaktır. Ayrıca, okul ve yurt gibi çocuk ve gençlerin yaşam ve

eğitim alanlarından atık su örnekleri toplanarak bu örneklerde madde analizleri yapılabilir. Böylece bölge bölge madde kullanım yaygınlığı hakkında bir fikir sahibi olunabilir ve elde edilen bu veriler emniyetin yakaladığı uyuyturucu-uyarıcı maddeler ile karşılaştırılarak, aralarında bir paralellik olup olmadığı belirlenebilir.

Sonuç olarak, kısıtlı bir bte ve imkanla gerçekleştirilmiş olan bu pilot çalışma ile uyuyturucuya karşı mücadelenin en önemli ayağını oluyturan genç popülasyonda özellikle acil sağlık sorunları ile birlikte görülen uyuyturucu uyarıcı madde kullanım profili hakkında bir ön bilgi edinilmiş ve uyuyturucu-uyarıcı maddelerin analizi için valide metodlar geliştirilmiştir. Çalışmanın ıktıları, başta ulusal olmak üzere uluslararası literatüre de önemli bir katkı sağlayacak ve daha kapsamlı çalışmaların yapılması için ilham kaynağı olacaktır. En önemlisi de ocuk ve gençleri uyuyturucuya karşı koruma amacıyla uygulanacak güvenlik ve sağlık politikalarına da yn verecektir.

ÖZET

Uyuşturucu-uyarıcı madde kullanımı ve madde bağlantılı sağlık sorunları açısından ülkemiz, diğer ülkelere nazaran daha iyi durumda olmasına rağmen, her geçen gün artarak devam eden madde kullanımı, çocuklukta başlayan, genç ve erişkin dönemde ciddi hastalıklara ve ölümlere yol açan önemli bir toplumsal ve sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sorun ile mücadele, aileden başlayarak, kişinin etkileşimde olduğu tüm çevrenin birlikte değerlendirilmesi, bilhassa çocuk ve genç popülasyona karşı sunulan uyuşturucu-uyarıcı maddelerin nitelik ve yaygınlığının tespiti, bu maddelerin türleri ve yol açtığı sağlık sorunlarına karşı farkındalığın artırılması, madde arz ve talebine karşı güvenlik, adli ve hukuki süreçlerin uygulanması gibi çok yönlü bir yaklaşımla yapılabilir. Ülkemizde genç ve çocuklarda acil sağlık problemlerine yol açan uyuşturucu-uyarıcı maddelerin neler olduğuna dair, biyolojik örnekler üzerinden elde edilmiş somut veriler yok denecek kadar azdır. Genel madde profilini ortaya koyan mevcut veriler ise genellikle AMATEM'lerin (idrar tarama verileri), emniyetin (yakalanan maddeler), veya Adli Tıp Kurumu'nun verilerini içermektedir. Bu nedenle, biz bu çalışma ile çocuk acil servisine başvuran, özellikle madde kullanım şüphesi olan hastaların kan ve idrar numunelerinde ileri bir kromatografik teknik olan sıvı kromatografisi- tandem kütle spektrometresi kullanarak kantitatif uyuşturucu-uyarıcı madde analizlerini yapmayı, bu yaş grubunda acil sağlık sorunlarına yol açabilen madde kullanım profili hakkında somut veriler elde etmeyi amaçladık.

Sağlık Bakanlığı, Ankara Hematoloji Onkoloji Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışma için etik onay alındıktan sonra hastanenin çocuk acil servisine başvuran hastalardan madde kullanım öyküsü olan ve muayene sonucunda madde kullanım şüphesi oluşan toplam 25 hastanın kan ve idrar numuneleri toplandı. Kan serumları ve idrar numuneleri (toplamda 5 örnek) analize kadar -20°C'de bekletildi. Hazırlık öncesi oda ısısında

çözünen numunelere sıvı-sıvı ekstraksiyon uygulandı. Analizler için LC-MS/MS tekniği kullanıldı. Elektrospray iyonizasyon ve MRM modunda çalışıldı. Sentetik kannabinoidler, sentetik katinonlar, opiatlar, amfetaminler, esrar, kokain gibi toplam 39 madde ve metabolitleri ile 10 internal standart maddeyi kapsayan analitlere yönelik analitik metodlar geliştirildi. Her bir analit için, doğruluk, tekrarlanabilirlik, geri kazanım, sürüklenme, tespit ve tayin limitleri gibi metod validasyon çalışmaları yapıldı. Geçerlilik çalışmaları, kabul edilebilir sınırlarda ($RSD > \%20$, $Bias < \pm \%20$, $r^2 > 0,991$, sürüklenme yok, interferans yok, seçici vs.) sonuçlanan metodlar ile hasta numunelerinin analizleri gerçekleştirildi.

Çalışmaya katılan hastaların 7'si kız (%28), 18'i erkek (%72) ve yaş ortalamaları 15,9 (10-17) olarak belirlendi. Hastaların 14'ünün (%56) idrar ve/veya kanında uyuşturucu-uyarıcı maddeye rastlandı. Bunların %71,4'ü (n=10) erkek, %28,5'i (n=4) kız çocuğu idi. Hastaların çoğunluğunun eğitim durumu lise seviyesinde veya liseden terk durumunda idi. Ailesi ile birlikte yaşayanların oranı daha fazla olmakla birlikte ayrılmış ebeveynleri olan, aralarında sokakta ve yurttta yaşayan çocuklar (2 kişi) da bulunmaktaydı. Hastaların kan ve idrar numunelerinde tespit edilen uyuşturucu-uyarıcı maddelerin sırasıyla, amfetaminler (en sık ekstazi), sentetik katinonlar (a-PVP ve metedron), kokain (BEG), kodein (kodein-3-glukronid) ve esrar (THC-COOH) olduğu görüldü. Sentetik kannabinoidler ile ilgili LOD seviyesinin altında değerler elde edildi. Numunelerde morfin, eroin ve metabolitlerine rastlanmadı.

Elde edilen bu sonuçlara göre, çocuk ve ergenlerde acil sağlık sorunlarına en sık yol açan maddelerin ekstazi, kokain ve katinonlar (yeni psikoaktif maddeler) olduğu görülmektedir. Genellikle, “yasal kafa yapıcı” ve “bitki ekstreleri” adı altında satılan sentetik uyuşturucu-uyarıcı maddelerin içeriği, dozu, etkileşimleri ve etkileri, kullananlar tarafından bilinmemekte ve hem ucuz hem de kolay ulaşılabilir olmasından dolayı kontrolsüz bir şekilde tüketilmektedir. Uyuşturucu-uyarıcı madde kullanımı ile ilgili toplumun genel eğilimini yansıtan geniş kapsamlı ve titiz bir şekilde

yapılan anket çalışmalarına her zaman ihtiyaç duyulmakla birlikte, özellikle akut sağlık sorunları ile bağlantılı maddeler ve madde kullanım yaygınlığı, ancak bu akut durumdaki hastaların biyolojik örneklerinin analizlerinden elde edilecek verilerle ortaya konulabilir. Bu nedenle yapılan bu çalışma, ocuk ve ergenlerde acil sağlık sorunlarına yol açan madde kullanım profili hakkında ulusal ve uluslararası literatüre önemli somut veriler sunması yanında ülkemizde uygulanan uyυřturucu-uyarıcı ile mücadele eyleminin de ynn belirleyecektir.



SUMMARY

Although our country is in a better position than other countries in terms of abused drug use and drug-related health problems, the ever-increasing use of drugs in childhood is a major social and health problem that causes serious illnesses and deaths in adolescents. Beside the application of security, judicial and legal processes, a multifaceted approach such as assessing the whole environment including the family, in which the person interacts, identifying the nature and extent of substances particularly presented to the child and the adolescent, increasing awareness of these substances and their health problems, is needed to overcome this problem. In our country, there are almost no or few concrete data on biological specimens about abused drugs related with urgent health problems in childhood. Current data that reveal the general substance profile, include the data from AMATEMs (urine screening data), police narcotic departments (captured substances), or the Forensic Medicine Institute. For this reason, to obtain concrete data on substance use profile, which could lead to immediate health problems, we aimed to conduct quantitative analyzes of abused drugs in blood and urine specimens of patients suspected of substance use who referred to the pediatric emergency department, by using an advanced chromatographic technique, liquid chromatography-tandem mass spectrometry, (LC-MS/MS) with a validated method.

The ethical approval for the study was obtained from The Ministry of Health, Ankara Hematology Oncology Children Health and Diseases Education and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee. Blood and urine samples were collected from 25 patients who had suspected substance use history, admitted to the pediatric emergency department. Blood serum and urine samples (totally 50 samples) were stored at -20 ° C until analysis. Liquid-liquid extraction was applied to the samples dissolved in room temperature before extraction. LC-MS/MS technique with electrospray ionization and MRM mode was applied for the analysis. Validated analytical methods have been developed covering a total of 39 substances and metabolites, including synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, opiates, amphetamines, cannabis, cocaine, and 10 internal standard substances. Method

validation studies such as accuracy, reproducibility, recovery, carry-over, qualitative and quantitative detection limits, were performed for each analyte. Patient samples were analyzed, if the method validation results were in acceptable ranges ($RSD > 20\%$, $Bias < \pm 20\%$, $r^2 > 0,991$, no carry-over, no interference, selective, etc.).

The mean age of patients was 15,9 (10-17) with seven girls (28%), and 18 boys (72%). In 14 (56%) of the patients, drugs were found in their urine and / or blood specimens, which of 71.4% ($n = 10$) were male and 28.5% ($n = 4$) were female. The educational status of the majority of the patients was at the high school level or abandoned. Although the most patients were living with their family, some had divorced parents and two children were living on the street and in a dormitory. The substances detected in the blood and urine samples of patients were amphetamines (most common ecstasy), synthetic cathinones (a-PVP and metedron), cocaine (BEG), codeine (codeine-3-glucuronide) and cannabis (THC-COOH) respectively. For synthetic cannabinoids, we obtained values below the LOD level. Morphine, heroin and their metabolites were not found in the samples.

According to our results, it is observed that the substances that cause most urgent health problems in children and adolescents are ecstasy, cocaine and cathinones (mainly referred as new psychoactive substances). Generally, the synthetic drugs are sold as “legal highs” or “plant extracts” and their ingredients, interactions and health effects are unknown and consumed uncontrollably by the users because they are both cheap and easily accessible. As well as a wide range of meticulous survey studies reflecting the general tendency of the population to use drugs have always been needed, the prevalence of substances and substance abuse, particularly associated with acute health problems, should only be presented from the analysis of biological samples of patients in acute condition. This study, therefore, provides important concrete data on national and international literature on the substance use profile leading to urgent health problems in children and gives a specific direction to the fight against drugs applied in our country.

KAYNAKLAR

- AKTAŞ EÖ, KOÇAK A., ENDER ŞN, YEMİŞCİGİL A, COŞKUNOL H, ERBAŞ K, AKBABA, M. (2006). Ege Bölgesinde ele geçirilen narkotik maddeler ve madde bağımlılarının incelenmesi. *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine*, **3**(1):13-24.
- AL-SAFFAR Y, STEPHANSON NN, BECK O (2013). Multicomponent LC–MS/MS screening method for detection of new psychoactive drugs, legal highs, in urine—Experience from the Swedish population. *Journal of Chromatography B*, **930**:112-120.
- ALBERTSON T, CHENOWETH J, COLBY D, SUTTER M (2016). The Changing Drug Culture: Emerging Drugs of Abuse and Legal Highs. *FP essentials*, **441**:18-24.
- ALTUNER D, ENGİN N, GÜRER C, AKYAY İ, AKGÜL A. (2009). Madde kullanımı ve suç ilişkisi: kesitsel bir araştırma. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, **7**(2): 87-94.
- AMMANN D, MCLAREN JM, GEROSTAMOULOS D, BEYER J (2012). Detection and quantification of new designer drugs in human blood: Part 2—Designer cathinones. *Journal of analytical toxicology*, **36** (6): 381-389.
- ASAN Ö, TIKIR B, OKAY İT, GÖKA E (2015). Bir AMATEM Birimine Başvuran Alkol Ve Madde Kullanım Bozukluğu Olan Hastaların Sosyodemografik Ve Klinik Özellikleri. *Bağımlılık Dergisi*, **16**:1-8.
- BASELT RC, CRAVEY RH (2011). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man* (Vol. **8**): Biomedical publications Seal Beach.
- BAŞBAKANLIK (2015). *Ulusal Uyuşturucu ile Mücadele Strateji Belgesi*. Retrieved from https://www.thsk.gov.tr/dosya/birimler/tutun_mucadele_db/dokumanlar/11032015/ulusal_uyusturucu_mucadele_belgesi.pdf.
- BİNGÖL N, FUCHS M, DÍAZ V, STONE RK, GROMİSCH DS (1987). Teratogenicity of cocaine in humans. *The Journal of pediatrics*, **110**(1):93-96.
- CASTELLANOS D, GRALNİK LM (2016). Synthetic cannabinoids 2015: An update for pediatricians in clinical practice. *World journal of clinical pediatrics*, **5**(1): 16.
- COLES R, KUSHNİR MM, NELSON GJ, MCMİLLİN GA, URRY FM (2007). Simultaneous determination of codeine, morphine, hydrocodone, hydromorphone, oxycodone, and 6-acetylmorphine in urine, serum, plasma, whole blood, and meconium by LC-MS-MS. *Journal of analytical toxicology*, **31**(1):1-14.
- DHAİFALAH I, SANTAVY J (2004). Khat habit and its health effect. A natural amphetamine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, **148**(1):11-15.

- DRUMMER OH (2004). Postmortem toxicology of drugs of abuse. *Forensic science international*, **142**(2):101-113.
- EICHHORST JC, ETTER ML, HALL PL, LEHOTAY DC (2012a). LC-MS/MS techniques for high-volume screening of drugs of abuse and target drug quantitation in urine/blood matrices. *LC-MS in Drug Analysis: Methods and Protocols*, 29-41.
- EICHHORST JC, ETTER ML, HALL PL, LEHOTAY DC (2012b). Opiate Screening and Quantitation in Urine/Blood Matrices Using LC-MS/MS Techniques. *LC-MS in Drug Analysis: Methods and Protocols*, 53-64.
- EMCDDA. (2015a). *European Drug Report: Trends and Developments*.
- EMCDDA. (2015b). *New Psychoactive Substances in Europe*.
- EMCDDA. (2015c). *Perspectives on Drugs - Synthetic Cannabinoids in Europe*.
- EMCDDA. (2016a). *ESPAD Report 2015* (ISBN 978-92-9168-919-4).
- EMCDDA. (2016b). *European Drug Report 2016: Trends and Developments*.
from: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2016>
- EMCDDA. (2016c). PERSPECTIVES ON DRUGS Wastewater analysis and drugs: a European multi-city study.
- ESPELT A, BARRIO G, ÁLAMO-JUNQUERA D, BRAVO MJ, SARASA-RENEDO A, VALLEJO F, . . . BRUGAL MT (2015). Lethality of opioid overdose in a community cohort of young heroin users. *European addiction research*, **21**(6): 300-306.
- EVREN C, BOZKURT M, YAVUZ KF, YAVUZ N, ULUSOY S, ALNIAK İ, MEMETOĞLU M (2013). Synthetic cannabinoids: Crisis of the decade. *Düşünen Adam: The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, **26**(1): 1-11.
- FENG J, WANG L, DAI I, HARMON T, BERNERT JT (2007). Simultaneous determination of multiple drugs of abuse and relevant metabolites in urine by LC-MS-MS. *Journal of analytical toxicology*, **31**(7): 359-368.
- FORRESTER MB (2013). Adolescent synthetic cathinone exposures reported to Texas poison centers. *Pediatric emergency care*, **29**(2): 151-155.
- FRANK MG, ADHIKARY S, SOBESKY JL, WEBER MD, WATKINS LR, MAIER SF (2016). The danger-associated molecular pattern HMGB1 mediates the neuroinflammatory effects of methamphetamine. *Brain, behavior, and immunity*, **51**: 99-108.
- GIŁRCZYS-POŁEDNIOK K, PUDLO R, JARZĄB M, SZYMLAK A (2016). Kokaina – charakterystyka i uzależnienie. *Med Pr*, **67**(4): 537-544.
- Gowing LR, HENRY-EDWARDS SM, Irvine RJ, Ali RL (2002). The health effects of ecstasy: a literature review. *Drug and alcohol review*, **21**(1): 53-63.

- HULSE GK, ROBERTSON SI, TAÏT RJ (2001). Adolescent emergency department presentations with alcohol-or other drug-related problems in Perth, Western Australia. *Addiction*, **96**(7): 1059-1067.
- HUPPERTZ LM, MOOSMANN B, FRANZ F, JOLY R, BROMBACH D, GÖTZ S, AUWÄRTER V (2017). Screening for synthetic cannabinoids in human urine samples by LC-QToF-MS using software assisted metabolite identification for method updating. *Toxicologie Analytique et Clinique*, **29**(2): S57.
- JANG M, SHIN I, KIM J, YANG W (2015). Simultaneous quantification of 37 synthetic cannabinoid metabolites in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicology*, **33**(2): 221-234.
- JATLOW P (1988). Cocaine: analysis, pharmacokinetics, and metabolic disposition. *The Yale journal of biology and medicine*, **61**(2): 105.
- KARCH SB (2006). *Drug Abuse Handbook*: CRC press.
- KARILA L, MEGARBANE B, COTTENCIN O, LEJOYEUX M (2015). Synthetic cathinones: a new public health problem. *Current neuropharmacology*, **13**(1): 12-20.
- KENNEDY J, SHANKS KG, VAN NATTA K, CONAWAY MCP, WISEMAN JM, LAUGHLIN B, KOZAK M (2016). Rapid screening and identification of novel psychoactive substances using PaperSpray interfaced to high resolution mass spectrometry. *Clinical Mass Spectrometry*, 1:3-10.
- KIRCHHERR H, KÜHN-VELTEN W (2006). Quantitative determination of forty-eight antidepressants and antipsychotics in human serum by HPLC tandem mass spectrometry: a multi-level, single-sample approach. *Journal of Chromatography B*, **843**(1): 100-113.
- KNITTEL JL, HOLLER JM, CHMIEL JD, VORCE SP, MAGLUILO J, LEVINE B., . . . BOSY TZ (2016). Analysis of parent synthetic cannabinoids in blood and urinary metabolites by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of analytical toxicology*, **40**(3): 173-186.
- LEE MS, KERNS EH (1999). LC/MS applications in drug development. *Mass Spectrometry Reviews*, **18**(3-4): 187-279.
- MARINETTI LJ, ANTONIDES HM (2013). Analysis of synthetic cathinones commonly found in bath salts in human performance and postmortem toxicology: method development, drug distribution and interpretation of results. *Journal of analytical toxicology*, **37**(3): 135-146.
- MAURER HH (2005). Multi-analyte procedures for screening for and quantification of drugs in blood, plasma, or serum by liquid chromatography-single stage or tandem mass spectrometry (LC-MS or LC-MS/MS) relevant to clinical and forensic toxicology. *Clinical biochemistry*, **38**(4), 310-318.
- MUSSHOFF F, HOTTMANN L, HESS C, MADEA B (2012). " Legal highs" from the German internet--" bath salt drugs" on the rise. *Archiv für Kriminologie*, **232**(3-4), 91-103.

NIDA. (2015). Drug Facts - Synthetic cannabinoids

NIDA. (2016). Drug Facts - Cocain

ORSİNİ J, BLAAK C, RAJAYER S, GURUNG V, TAM E, MORANTE J, . . . MALİK R (2016). Prolonged cardiac arrest complicating a massive ST-segment elevation myocardial infarction associated with marijuana consumption. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, **6**(4).

ÖGEL K (2005). Madde kullanım bozuklukları epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi Psikiyatri*, **1**(47), 61-64.

PARATZ ED, CUNNINGHAM NJ, MACISAAC AI (2016). The cardiac complications of methamphetamines. *Heart, Lung and Circulation*, **25**(4), 325-332.

Pavarin RM (2015). Mortality risk among heroin abusers: clients and non-clients of public treatment centers for drug addiction. *Substance use & misuse*, **50**(13), 1690-1696.

PETERS FT, MAURER HH (2002). Bioanalytical method validation and its implications for forensic and clinical toxicology—a review *Validation in chemical measurement* (Accred Qual Assur) **7**:441–449

RİCARDO BUENAVENTURA M, RAJİVE ADLAKA M, NALİNİ SEHGAL M (2008). Opioid complications and side effects. *Pain physician*, **11**:105-120.

RİCHARDS JR, GARBER D, LAURİN EG, ALBERTSON TE, DERLET RW, AMSTERDAM EA, . . . LANGE RA (2016). Treatment of cocaine cardiovascular toxicity: a systematic review. *Clinical toxicology*, **54**(5), 345-364.

ROCKVİLLE (1999). Chapter 5-Medical Aspects of Stimulant Use Disorders. *Treatment Improvement Protocol (TIP) Series*, No. **33**.

Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların Çalışma Usul ve Esasları (2014). Genelge 2014/22 C.F.R..

İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Doğrulama Laboratuvarlarının Çalışma Usul ve Esasları (2015). Genelge 2015/14 C.F.R.

SAMAAN J, FERRER GF, AKİNYEMİ B, JUNQUERA P, OMS J, DUMENİGO R (2016). Synthetic Cannabis Overdose and Withdrawal in a Young Adult: A Case Report, Commentary on Regulation, and Review of the Literature. *Case reports in psychiatry*, 7 pages.

SANCHEZ-RAMOS J (2015). Chapter Seven-Neurologic Complications of Psychomotor Stimulant Abuse. *International review of neurobiology*, **120**: 131-160.

SHELTON CP, ROSİNİ JM (2015). Multisystem Organ Failure and Death Resulting From Ingestion of "Molly"(3, 4-Methylenedioxymethamphetamine). *Journal of Emergency Nursing*, **41**(5), 447.

- SMART RG (1991). Crack cocaine use: a review of prevalence and adverse effects. *The American journal of drug and alcohol abuse*, **17**(1), 13-26.
- SOFT, A. (2006). Forensic toxicology laboratory guidelines. *SOFT and AAFS*, 1.
- SPİLLER HA, HAYS HL, ALEGUAS A (2013). Overdose of drugs for attention-deficit hyperactivity disorder: clinical presentation, mechanisms of toxicity, and management. *CNS drugs*, **27**(7), 531-543.
- SURYAPRASAD A, WHITE J, XU F, EICHLER B, HAMILTON J, PATEL A, . . . FISHER C (2014). Emerging epidemic of hepatitis C virus infections among young nonurban persons who inject drugs in the United States, 2006–2012. *Clin Infect Dis*, **59**: 1411–1419.
- SWEPSON C, RANJAN A, BALASUBRAMANIAM M, PANDHARE J, DASH C (2016). Cocaine Enhances HIV-1 Transcription in Macrophages by Inducing p38 MAPK Phosphorylation. *Frontiers in Microbiology*, 7.
- SWGTOX. (2013). Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) standard practices for method validation in forensic toxicology. *J. Anal. Toxicol*, **37**: 452–474.
- TAİT RJ, CALDİCOTT D, MOUNTAIN D, HİLL SL, LENTON S (2016). A systematic review of adverse events arising from the use of synthetic cannabinoids and their associated treatment. *Clinical toxicology*, **54**(1): 1-13.
- Kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın almak, kabul etmek veya bulundurmak ya da uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmak, TCK 191 C.F.R. (2004).
- TOPRAK S, DOĞRU AÖ, GÜMÜŞ B (2010). Türkiye’de uyuşturucu madde suçları ve sosyodemografik özellikleri. *Cumhuriyet Medical Journal*, **32**(1), 19-25.
- TUBİM. (2014). *EMCDDA 2014 ULUSAL RAPORU*.
- TURHAN E, INANDI T, ÖZER C, AKOĞLU S (2011). Üniversite öğrencilerinde madde kullanımı, siddet ve bazı psikolojik özellikler. *Turkish Journal of Public Health*, **9**(1), 33.
- UMDB. (2016). *Sentetik Kannabinoidler*. UMDB Yayın No: 1.
- UNODC. (2016). *World Drug Report*. Retrieved from New York
- UZBAY İT. BAĞIMLILIK YAPAN MADDELER VE ÖZELLİKLERİ. Meslek İçi sürekli Eğitim Dergisi.
- VALENTE MJ, DE PİNHO PG, DE LOURDES BASTOS M, CARVALHO, F, CARVALHO M (2014). Khat and synthetic cathinones: a review. *Archives of toxicology*, **88**(1), 15-45.
- VATANDAŞ, C. C., BURHANETTİN; MAHİTAPOĞLU, HANEFİ; YAMAN, VAHAP; KIRBAŞOĞLU, ZEKİ. (2015). Türkiyede gençlik ve yuyuşturucu madde sorunu. *SEKAM Yayınları*, 11.

- VOLKOW ND, BALER RD, COMPTON WM, WEISS SR (2014). Adverse health effects of marijuana use. *New England Journal of Medicine*, **370**(23), 2219-2227.
- WANG J, YANG Z, LECHAGO J (2013). Rapid and simultaneous determination of multiple classes of abused drugs and metabolites in human urine by a robust LC-MS/MS method—application to urine drug testing in pain clinics. *Biomedical Chromatography*, **27**(11), 1463-1480.
- WOHLFARTH A, SCHEIDWEILER KB, CHEN X, LIU, H-F, HUESTIS MA (2013a). Qualitative confirmation of 9 synthetic cannabinoids and 20 metabolites in human urine using LC–MS/MS and library search. *Analytical Chemistry*, **85**(7).
- WOHLFARTH A, SCHEIDWEILER KB, CHEN X, LIU H-F., HUESTIS MA (2013b). Qualitative confirmation of 9 synthetic cannabinoids and 20 metabolites in human urine using LC–MS/MS and library search. *Analytical chemistry*, **85**(7), 3730-3738.
- YAMADA H, ISHII Y, OGURI K (2005). Metabolism of drugs of abuse: its contribution to the toxicity and the inter-individual differences in drug sensitivity. *Journal of health science*, **51**(1), 1-7.
- YANG HS, WU AH, LYNCH KL (2016). Development and validation of a novel LC-MS/MS opioid confirmation assay: Evaluation of β -glucuronidase enzymes and sample cleanup methods. *Journal of analytical toxicology*, **40**(5), 323-329.
- Yedekci A, Onur E (2010). Bağımlılık Yapıcı İlaçlar ve Tayin Yöntemleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, **8**(3), 125-131.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel bilgiler

Adı: Mukaddes

Soyadı: GÜRLER

Uyruğu: TC

İletişim adresi: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Sıhhiye, Ankara.

Telefonu: 0312 305 1652 – 2004

E-posta: dr.mkdds@gurler.eu

II- Eğitimi

- 1- Tıpta uzmanlık (Tıbbi Biyokimya), 2003
- 2- Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi, 1994
- 3- Lise, Ankara, 1987
- 4- Ortaöğretim, Almanya, -1984

III- Ünvanları

- 1- Tıp Doktoru, 1994
- 2- Uzman Doktor, 2003
- 3- Doçent Doktor, 2011
- 4- Bilim Doktoru, 2017

IV- Mesleki deneyimi

- 1- Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi: Biyokimya Laboratuvarı Uzmanı ve Başhekim Yardımcılığı
- 2- Adli Tıp Kurumu, Ankara Grup Başkanlığı, Kimya İhtisas Dairesi: Toksikoloji Laboratuvarı
- 3- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya A.D.
- 4- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp A.D.- Adli Toksikoloji Laboratuvarı

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

- 1- Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği
- 2- Türk Biyokimya Derneği

- 3- Klinik Biyokimya Derneği
- 4- Klinik ve Adli Toksikoloji Derneği
- 5- Adli Toksikoloji Derneği
- 6- TIAFT (DC)

VI- Bilimsel ilgi alanları

- 1- Klinik biyokimya (oksidatif stres hasarı, antioksidanlar vs.)
- 2- Adli toksikoloji (uyuşturucu-uyarıcı maddeler, alkoller, pestisitler vs.)

VII- Bilimsel Etkinlikler

Son 3 yıl içindeki bazı uluslararası etkinlikler:

- 1- IFCC, 2014, İstanbul
- 2- Forensic Toxicology Congress, 2015, Ankara
- 3- Forensic Toxicology Congress, 2016, Ankara
- 4- İALM, 2016, Venedik, İtalya
- 5- TIAFT, 2016, Antalya

Son 3 yıl içindeki bazı ulusal etkinlikler:

- 1- KBUD-LAB EXPO, 2016, Trabzon
- 2- Ergen Sağlığı Kongresi, 2017, Eskişehir
- 3- ATUD-Adli Bilimler Kongresi, 2017, İzmir
- 4- Toksikoloji Günleri-Her Yönüyle Alkol, 2017, Ankara
- 5- Adli Tıp Çalıştayı, 2017, Ankara

VIII- Yayınlar

- Uluslararası yayınlar: 36, bildiriler: 17
- Ulusal yayınlar: 9, bildiriler: 14

IX- Diğer

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantı:

-Toksikoloji Günleri-Her Yönüyle Alkol, 2017, Ankara

Davetli konuşmacı: 12 (uluslararası: 2)

Katıldığı kongre/sempozyum/kurs vs.: Ulusal 25, uluslararası 10, kurs 6