

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

**NÖROLOJİ VE PSİKIYATRİ KLİNİKLERİNE İLK KEZ  
BAŞVURAN HENÜZ TANISI KONULMAMIŞ  
OLGULARDA PSİKOAKTİF MADDE KULLANIMININ  
ARAŞTIRILMASI**

**Onur KETRE**

**ADLİ BİLİMLER TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mete Korkut GÜLMEN**

**2. TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Dilek BATTAL**

**ADANA - 2021**

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

**NÖROLOJİ VE PSİKIYATRİ KLİNİKLERİNE İLK KEZ  
BAŞVURAN HENÜZ TANISI KONULMAMIŞ  
OLGULARDA PSİKOAKTİF MADDE KULLANIMININ  
ARAŞTIRILMASI**

**Onur KETRE**

**ADLİ BİLİMLER TEZLİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Mete Korkut GÜLMEN**

**2. TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Dilek BATTAL**

**ADANA - 2021**

## KABUL VE ONAY



## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tez danışmanlarım Sayın Prof. Dr. Mete Korkut GÜLMEN'e ve Sayın Doç. Dr. Dilek BATTAL'a,

Anabilim dalı hocam Sayın Prof. Dr. Behnan ALPER'e,

Laboratuvar çalışmalarında desteğini esirgemeyen Sayın Öğretim Görevlisi Dr. Pınar EFEOĞLU ve Araştırma Görevlisi İsmail Ethem GÖREN'e

Desteğini benden hiç esirgemeyen abim Umut KETRE'ye, her zaman yanımda duran ve desteklerini esirgemeyen annem Dilek KETRE ve babam Fahrettin KETRE'ye teşekkür ederim.

Saygılarımla

Onur KETRE

# İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY</b> .....	ii
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	iii
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	iv
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	vi
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	vii
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	viii
<b>ÖZET</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Bağımlılık Tanımı .....	3
2.1.1. Tolerans .....	3
2.1.2. Fiziksel Bağımlılık .....	3
2.1.3. Ruhsal bağımlılık .....	4
2.2. Doğal Uyuşturucular .....	4
2.2.1. Afyon ve Türevleri .....	4
2.2.2. Kokain .....	5
2.2.3. Esrar .....	5
2.2.4. Marihuana .....	8
2.2.5. Morfin .....	9
2.3. Sentetik Uyuşturucular .....	9
2.3.1. Eroin .....	9
2.3.2. LSD .....	10
2.3.3. Amfetamin .....	10
2.3.4. Metamfetamin .....	10
2.3.5. MDMA .....	11
2.3.6. Sentetik Kannabinoidler .....	11
2.4. Psikoaktif maddelerin analizlerinde kullanılabilecek biyolojik örnekler .....	13
2.4.1. İdrar .....	13

2.4.2. Kan ve tükürük .....	14
2.4.3. Saç .....	14
2.5. Psikoaktif Maddelerin Toksikolojik Analiz Yöntemleri.....	15
2.5.1. Örnek Hazırlama Yöntemleri .....	15
2.5.1.1. Katı-Faz Ekstraksiyonu .....	15
2.5.1.2. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonu.....	16
2.5.2. Analitik Yöntemler.....	16
2.5.2.1. Renk Testleri.....	16
2.5.2.2. İmmünojenik Analiz Yöntemler.....	16
2.5.2.3. Gaz Kromatografisi .....	17
2.5.2.4. Sıvı Kromatografisi .....	18
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM .....</b>	<b>19</b>
3.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Malzemeler.....	19
3.1.1. Kimyasal Malzemeler .....	19
3.1.2. Araç, Gereç ve Cihazlar .....	21
3.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması .....	21
3.2.1. Sentetik Kannabinoidler İçin İdrar Örneklerinin Hazırlanması ve Analizleri.....	22
3.2.2. Diğer Psikoaktif Maddeler İçin İdrar Örneklerinin Hazırlanması ve Analizleri.....	22
3.3. Cihaz Parametreleri .....	23
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>33</b>
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....</b>	<b>37</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>38</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>41</b>
EK 1: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onay belgesi .....	41
<b>ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>42</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b><u>Şekil No:</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 2.1.</b> Hint Keneviri (Cannabis sativa) bitkisi .....	8
<b>Şekil 2.2.</b> Piyasada bulunan sentetik kannabinoidlerden bazıları.....	13
<b>Şekil 3.1.</b> Shimadzu LCMS-8040 Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometrisi Cihazı .....	23
<b>Şekil 4.1.</b> Merkez laboratuvara gelen olgularda cinsiyet dağılımı .....	26
<b>Şekil 4.2.</b> Merkez laboratuvara gelen olgularda yaş dağılımı .....	27
<b>Şekil 4.3.</b> Merkez laboratuvara gelen olguların bölümlere göre dağılımı .....	27
<b>Şekil 4.4.</b> Merkez laboratuvara gelen olgularda madde kullanım oranı .....	28
<b>Şekil 4.5.</b> Randox Evidence Ön Tarama Sonucu Pozitif Saptanan Maddelerin Dağılımı .....	28
<b>Şekil 4.6.</b> Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle Spektrometrisi (LC-MS/MS) Pozitif Saptanan Maddelerin Dağılımı .....	29
<b>Şekil 4.7.</b> Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, merkez laboratuvarına yönlendirilen örnek 32'nin idrar örneklerinde bulunan MDA'nın Kromogramı .....	30
<b>Şekil 4.8.</b> Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, merkez laboratuvarına yönlendirilen örnek 32'nin idrar örneklerinde bulunan MDMA'nın kromogramı.....	31
<b>Şekil 4.9.</b> Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, merkez laboratuvarına yönlendirilen örnek 72'nin idrar örneklerinde bulunan MDA'nın kromogramı .....	31
<b>Şekil 4.10.</b> Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, merkez laboratuvarına yönlendirilen örnek 72'nin idrar örneklerinde bulunan MDA'nın kromogramı .....	32

## TABLolar DİZİNİ

<b><u>Tablo No:</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Tablo 3.1.</b> İdrar örneklerinde analizi yapılan psikoaktif maddelerin ve kullanılan standart maddelerin listesi .....	19
<b>Tablo 3.2.</b> Ekstraksiyon ve analizin diğer aşamalarında kullanılan kimyasallar.....	21
<b>Tablo 3.3.</b> LC-MS/MS analiz gradient programı .....	24
<b>Tablo 3.4.</b> Randox Evidence doğa 1 plus uyuşturucu parametreleri .....	25
<b>Tablo 4.1.</b> Merkez laboratuvara gelen olguların tekli-çoklu madde kullanımına göre dağılımı.....	29
<b>Tablo 4.2.</b> Merkez laboratuvara gelen olguların yasal-yasadışı madde kullanımına göre dağılımı.....	30

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>CB1</b>	: Kannabinoid Reseptör Tip 1
<b>CB2</b>	: Kannabinoid Reseptör Tip 2
<b>CBN</b>	: Kannabinol
<b>CBD</b>	: Kannabidiol
<b>CBG</b>	: Kannabigerol
<b>SC</b>	: Sentetik Kannabinoid
<b>HCL</b>	: Hidro Klorik Asit
<b>GC-MS</b>	: Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
<b>LC-MS/MS</b>	: Likit Kromatografi Tandem Kütle Spektrometresi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>TCK</b>	: Türk Ceza Kanunu
<b>CNS</b>	: Merkezi Sinir Sistemi
<b>SPE</b>	: Katı Faz Ekstraksiyonu
<b>LLE</b>	: Sıvı Faz Ekstaksiyonu
<b>BZE</b>	: Benzoilegonin
<b>TUBİM</b>	: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
<b>EMCDDA</b>	: Avrupa Madde ve Madde Bağımlılığı
<b>DEHB</b>	: Hiperaktivite Bozukluğu
<b>DBS</b>	: Kurumuş Kan örneği
<b>UNODC</b>	: Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	: Potasyum Karbonat
<b>THC</b>	: Tetrahidrokannabinol
<b>DOA</b>	: Kötüye Kullanılan İlaçlar
<b>TC</b>	: Türkiye Cumhuriyeti
<b>BM</b>	: Birleşmiş Milletler
<b>TNS</b>	: Tetrametilsilan
<b>FID</b>	: Alevli İyonizasyon Dedektörü
<b>EC</b>	: Elektron Yakalama Dedektörü
<b>NPD</b>	: Nitrojen Fosfor Dedektörü

## ÖZET

### Nöroloji ve Psikiyatri Kliniklerine İlk Kez Başvuran Henüz Tanı Konulmamış Olgularda Psikoaktif Madde Kullanımının Araştırılması

**Amaç:** Yasal ve/veya yasadışı psikoaktif maddelerin medikal olmayan amaçlarla kullanımını saptayabilmek için tedavi amaçlı hastanelere başvuran olgularda psikoaktif madde kullanımının değerlendirilmesi ve bu profilin ortaya konması açısından önem arz etmektedir. Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, yetişkin ve tanısı konulmamış olguların idrar örneklerinde yasal ve/veya yasadışı psikoaktif maddelerin ileri analitik yöntemlerle (sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi, LC-MS/MS) araştırılması amaçlanmaktadır. Olguların bazı temel demografik özellikleri ile psikoaktif madde kullanımları arasındaki ilişkinin saptanması hedeflenmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, Ağustos-Aralık 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, yetişkin ve tanısı konulmamış olguların merkez laboratuvarına yönlendirilen idrar örneklerinden alınmıştır. Merkez laboratuvarına gelen 91 örnek toplanmıştır. **Bulgular:** Merkez laboratuvarına gelen olguların %77'si erkek olduğu, yaş ortalamasının 32 olduğu, %61,5'ünün Nöroloji kliniğinden geldiği, pozitif çıkan maddeler arasında; çoklu madde kullanımının %58,3 olduğu, yasadışı madde kullanımının %16,7 olduğu ve en çok madde kullanımının %61,1 ile diğer yasal psikoaktif ilaçlar olduğu tespit edilmiştir.

**Tartışma ve Sonuç:** Kliniklere başvuran hastaların gerek tedavi amaçlı gerekse de adli açıdan suiistimal edilen ve ciddi toksik etkilere ve ölümlere sebep olan psikoaktif madde kullanımının tespit edilmesine ve madde tespitinde oluşabilecek yanlış sonuçlara karşı hassas yöntemler geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Psikoaktif madde, İdrar, Analiz, Adli toksikoloji, LC-MS/MS.

## ABSTRACT

### Investigation of Psychoactive Substance Use in Undiagnosed Patients Who Applied to Neurology and Psychiatry Clinics for the First Time

**Objective:** In order to evaluate the use of licit and/or illicit psychoactive substances for non-medical purposes, and it is important to the use of psychoactive substances and to reveal this profile. In this study, it is aimed to investigate licit and/or illicit psychoactive substances by advanced analytical methods (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS/MS) in urine samples of adult and undiagnosed patients who admitted to the neurology and psychiatry clinics of Çukurova University Hospital for the first time. It is aimed to determine the relationship between some basic demographic characteristics of the cases and their use of psychoactive substances.

**Materials and Methods:** In this study, urine samples were collected from adult and undiagnosed cases that admitted to Çukurova University Hospital Neurology and Psychiatry clinics for the first time between August-December 2020, and were referred to the central laboratory. 91 samples from the central laboratory were collected. **Results:** Among the positive substances, 77% of the cases coming to the central laboratory were male, the mean age was 32, 61.5% came from the neurology clinic; it was determined that the use of multiple substances was 58.3%, the use of illegal substances was 16.7%, and the most common substance use was other legal psychoactive drugs with 61.1%.

**Discussion and Conclusion:** It will contribute to the detection of the use of psychoactive substances that cause serious toxic effects and deaths, both for therapeutic purposes and forensic abuse, and to develop sensitive methods against false results that may occur in substance detection.

**Key words:** Psychoactive substance, Urine, Analysis, Forensic toxicology, LC-MS / MS.

# 1. GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nun tanımına göre normal sağlığın sürdürülmesi için gerekli olmayan, yaşayan bir organizma tarafından alındığında bu organizmanın bir veya daha fazla işlevini değiştiren herhangi bir maddeye psikoaktif madde denir. Psikoaktif maddelerin tümü merkezi sinir sistemini güçlü bir şekilde etkileyerek farklı etkilerle bazen basit bazen de karmaşık olarak düşünce, algı, duygu, davranış ve motor işlevlerde anormal uyarılma, baskılama ve/veya bozulmaya yol açarlar. Özellikle bağımlılık kazanıldığında maddeyi bulamama halinde bağımlılarda davranış bozuklukları ve toplum dışı hareketlerle kendileri ve çevreleri için zarara yol açarlar. Madde kullanım bozukluğu bireyde ve toplumda oldukça önemli psikolojik, ekonomik ve sosyolojik problemlere yol açmaktadır. Türk Ceza Kanunu'nun (TCK) 191. maddesinde uyuşturucu/uyarıcı madde kullanmanın yasak olduğu ve tedavi veya Denetimli Serbestlik tedbirine uyulmaması durumunda iki yıldan beş yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılmasının söz konusu olacağı hükmü yer almaktadır. Dolayısıyla uyuşturucu/uyarıcı maddelerin doğru ve kesin bir şekilde tespit edilmesi çok önemlidir.<sup>1</sup>

Uyuşturucu/uyarıcı maddelerin taranmasında immün yöntemler, doğrulanmasında kromatografi (GC-MS) ve kütle spektrometri (LC-MS/MS) yöntemi kullanılmaktadır. Söz konusu yöntemler, hızlı sonuç vermesinin yanında yeterli seçicilik ve duyarlılığa sahip olmayan bu metotlar, sistematik toksikolojik analizde metodoloji bakımından ön tarama testlerinin ardından yüksek seçicilik ve duyarlılığa sahip kromatografik yöntemler kullanılır. Klinikte genellikle sistematik toksikolojik analizin yalnızca bir aşaması olan ön-tarama testleri ile yürütülmektedir. Klinik toksikolojik analiz uygulamalarında bu eksiklikler bulunmakta ve valide yöntemlerle sonuçların doğrulanması gerekmektedir. Ön tarama testleri ile ilgili belirtilen dezavantajlar göz önünde bulundurulduğunda ileri kromatografik yöntemler (gaz kromatografi kütle spektrometresi (GC-MS), sıvı kromatografisi kütle spektrometresi (LC-MS/MS) v.b.) hızlı, güvenilir, yüksek seçiciliğe ve duyarlılığa sahip olduklarından klinik ve adli toksikoloji uygulamalarının tanımlama ve doğrulama aşamalarında altın standart olarak kullanılmaktadırlar.<sup>2,3</sup>

Türkiye genelinde psikoaktif madde yakalama vakalarında 2019 yılında 148.821, 2020 yılında ise; %7 artışla, 159.268 olaya müdahale edilmiştir. Bu olaylarda bir önceki yıla göre %5,3 artışla 231.652 şüpheli yakalanmıştır.

Türkiye’de 2020 yılında gerçekleşen toplam 159.268 uyuşturucu olayının suç türlerine göre dağılımı incelendiğinde;

- 123.649 olayın (%77,64) kullanma amaçlı uyuşturucu madde satın almak/kabul etmek/ bulundurmak (TCK m.191),
- 30.341 olayın (%19,05) uyuşturucu madde imal ve ticareti (TCK m.188)
- 4.568 olayın (%2,87) 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanuna muhalefet.
- 528 olayın (%0,33) uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını kolaylaştırma/ özendirme (TCK m.190).
- 182 olayın (%0,11) ise 3298 sayılı Uyuşturucu Maddelerle İlgili Kanuna muhalefet kapsamında gerçekleştiği görülmektedir.<sup>4</sup>

Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, yetişkin ve tanısı konulmamış olguların merkez laboratuvarına yönlendirilen idrar örneklerinde yasal ve/veya yasadışı psikoaktif maddelerin ileri kromatografik yöntemlerle (sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi, LC-MS/MS) araştırılması amaçlanmaktadır. Olguların bazı temel demografik özellikleri ile psikoaktif madde kullanımları arasındaki ilişkinin saptanması hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Bağımlılık Tanımı

Bağımlılık; nesneye, kişiye, ya da bir varlığa duyulan önlenemez istek veya bir başka iradenin güdümü altına girme durumu olarak tanımlanabilir ve bireyin mental aktivitesi ile ilişkili patolojik bir davranışı yansıtır. Bağımlılık bireylerin ruhsal ve bedensel sağlığına ya da sosyal yaşamına zarar vermesine karşın, belirli bir takıntılı durumu yinelemeye yönelik engellenemeyen bir istek duymaları ve bunu sürdürmeleri halidir.

Madde bağımlılığı ise, madde kullanımının yol açtığı birçok soruna (tıbbi, ekonomik, sosyal, mesleki) rağmen kişinin kompulsif tarzda madde kullanmasına neden olan bilişsel, fizyolojik, davranışsal belirtilerin varlığıdır. Psikoaktif madde bağımlılığı başlıca üç özellikte tanımlanabilir: 1) Tolerans, 2) Fiziksel bağımlılık, 3) Ruhsal bağımlılık. Madde bağımlılığında bu üç özellik, ilacın cinsine göre az veya çok şiddette görülebilir.<sup>5</sup>

#### 2.1.1. Tolerans

“Bir kimyasal maddenin veya ilacın beklenen etkisine göre cevabın azalması” şeklinde tanımlanabilir. Bir kimyasal maddeye karşı tolerans kazanmış kişide, aynı etkinin görülmesi için dozun artırılması gerekir. Madde bağımlılığında tolerans önemli bir konudur. Kişi, kullandığı maddenin kendine sağladığı keyif verici özelliğini duyabilmesi için devamlı dozu artıracaktır, böylece normal kişide “ölümcül etki” gösteren miktarına karşılık gelen oranda ancak günlük gereksinimi karşılayabilecektir. Örneğin etil alkolün normal kişilerdeki ölümcül dozu olan 400-500 gram alkol, alkole karşı tolerans geliştirmiş bir ağır alkol kullanım bozukluğu olgusunda ancak arzu ettiği etkiyi karşılayabilir.<sup>5</sup>

#### 2.1.2. Fiziksel Bağımlılık

Çoğu kez tolerans ile ilgili olup “maddeye maruz kalma sonucu, özellikle sinir sisteminin normal fonksiyonları için, maddeye gereksinim duyulması olarak” tanımlanabilir. Bu nedenle bağımlılık yapan maddenin birden kesilmesi ile kişide yoksunluk belirtileri denilen ve her maddeye özgü farklı belirtilerle kendini gösteren

fizyopatolojik değişmeler görülür. Benzer etki mekanizmasına sahip olan maddelerde çapraz toleransda olduğu gibi, A maddesinin alınması ile oluşan fiziksel bağımlılık B maddesine karşı da oluştuğunda “çapraz bağımlılık” durumu ortaya çıkarabilir.<sup>5</sup>

### **2.1.3. Ruhsal bağımlılık**

Maddeye karşı zorunluluk duyma, alışkanlık ile ilgilidir. Kişi bağımlılık kazandığı maddeyi almadan yapamaz ve onu bulmak için yasal olmayan davranışlara bile teşebbüs eder. Maddelere karşı ruhsal bağımlılık tek başına görülebildiği gibi, fiziksel bağımlılık çoğunlukla ruhsal bağımlılıkla birlikte gelişir. Örneğin esrar kullanımında ruhsal bir bağımlılık olup, tolerans ve fiziksel bağımlılık da gelişmeyebilir; sigara içme, kahve içme alışkanlığında da ruhsal bağımlılık kuvvetlidir ancak bunların yoksunluğunda baş ağrısı, huzursuzluk, sinirlilik gibi bulguların olması nadir değildir.<sup>5,24</sup>

## **2.2. Doğal Uyuşturucular**

### **2.2.1. Afyon ve Türevleri**

Afyon haşhaş kapsüllerinin (koza) henüz yeşilken çizilmesiyle akan süte benzer özsuyunun toplanmasıyla elde edilen uyuşturucu maddedir. Havanın etkisi sonucunda sıvının rengi koyulaşıp kahverengiye dönüşür, kırılğan ve sert hale gelir. Elde edilen maddeye afyon veya afyon sakızı olarak adlandırılmaktadır. Afyonun keskin bir kokusu ve acı bir tadı vardır. Ayrıca, içerisinde morfin, kodein papaverin ve tebain gibi farklı maddeler de barındırdığından, uyuşturucu madde haricinde eczacılıkta alkoloitlerin yapımında kullanılmaktadır. Az zehirli olsa da alışkanlık yaptığı için uyuşturucu madde olarak da kullanılabilir.<sup>6,7</sup> Ham afyonda yetiştirme koşullarına bağlı olarak % 10 morfin, % 5 kodein, % 0,2 ile 10,6 arasında tebain, % < 0,1 ile 9,0 arasında papaverin ve % 1,4 ile 15,8 arasında noskapin alkaloidlerini içermektedir.

Amerika afyonları en düşük tebain ve en yüksek papaverin oranına, Pakistan afyonları en yüksek noskapin oranına, Taylan ve Myanmar afyonları ise en düşük papaverin oranına sahiptir.

Bu madde çiğnenerek, yutularak veya sigara ile sarılarak kullanılabilir. Kısa süreli keyif verir, ağrıları keser, zihinsel durgunluk sağlar. Ancak bu evrelerden

sonra baş ağrısı, mide bulantısı, halsizlik vb. gibi etkiler görülmeye başlar. Aşırı dozda alınması sonucu kişiyi koma haline sokabileceği gibi ölümüne de neden olabilmektedir.

Afyonun, Birleşmiş Milletler ve Türkiye Cumhuriyeti yasalarınca üretimi yasak olup, haşhaş üretimi devlet kontrolünce sağlanmaktadır.<sup>8</sup>

### **2.2.2. Kokain**

Kokain; koka ağacı (*Erythroxylum coca*) bitkisinin yapraklarından elde edilen, dünya genelinde sık kullanılan uyuşturucu maddedir. Koka ağacı Güney Amerika'da And Dağları'nda ılık iklim koşullarında yetişen 1-2 m boylarında olan bir bitkidir. Baz kokain (crack kokain) ve kokain hidroklorür tuzu (kokain) olarak üretilir ve beyaz renkte kristalize bir alkaloid olup toz halinde bulunmaktadır. Yapıca hafif bazik olup, baz formu suda çözünmez, ancak bazik özelliği nedeniyle hidroklorür, nitrat ve sülfat tuzları şeklinde bulunup, tuz formu suda çözünür. Koka yaprakları, tarihsel zamanlardan beri Güney Amerika'nın bazı yerli halkı tarafından uyarıcı olarak kullanılmıştır. En kolay alışılan uyuşturucu madde olan kokain en yaygın kullanım şekilleri; burun yoluyla, diş etti hattını ovarak sürülmesi, şırınga yöntemi olarak deri altından ya da sigara tütününe sarılar ağız yoluyla alınmasıdır. Kuru koka yaprakları %1'in üzerinde kokain içermekte olup, 600 kilogramlık koka bitkisinden 1 kilogram kokain maddesinin üretildiği belirtilmektedir. Kokain kullanılan doza bağlı olarak etkisi 7 dakika ile 1.5 saattir. Tahmini minimum öldürücü doz miktarı 1.2 g'dır.

Yasadışı olarak üretilen kokainlere lokal anestezipler, metamfetamin, mannitol ve yemek sodası gibi katkı maddeleri kullanıldığında kirli beyaz ya da pembemsi renkte bulunabilmektedirler. Tıpta ise kokain hidroklorür çözeltisi olarak göz, kulak, burun ve boğaz ameliyatlarında lokal anestezi olarak kullanılmaktadır. İştahta ve susuzlukta azalma, öföri, baş ağrısı, epileptik nöbetler, kan basıncında artış, kronik kullanımlarında ve yüksek dozlarda kullanımında ise hiperpireksi, kalp aritmileri veya ölümle karşılaşılabilir.<sup>9</sup>

### **2.2.3. Esrar**

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, esrar en yaygın olarak yetiştirilen, ticareti yapılan ve kötüye kullanılan yasa dışı uyuşturucu madde olup, tüketiminin yıllık kullanım oranı yaklaşık dünya popülasyonunun %2,5'idir. (147 milyon kişi). Tüm

zamanların en kapsamlı şekilde incelenen bitkisi olan kenevir, biyoaktif bileşenleri nedeniyle eğlence, tıbbi veya bilimsel amaçlar için kullanılmıştır. (Thomas and ElSohly 2015). Esrarla ilişkilendirilen biyolojik aktivitenin çoğu şimdiye kadar kannabinoidlerle ilişkilendirilmiştir. "Kannabinoidler" terimi, kenevir bitkisinde, bunların karboksilik asitlerinde, analoglarında ve transformasyon ürünlerinde bulunan tipik terpenofenolik C21 bileşikleri grubunu temsil eder. Kannabinoidler, çok çeşitli kimyasal sınıflara ait olan kannabinoid reseptörlerinin bitkisel, endojen, doğal ve sentetik ligandlarının bütünüdür. Üretim kaynaklarına göre kannabinoidler üç grupta sınıflandırılmaktadır. Endokannabinoidler, Fitokannabinoidler ve Sentetik Kannabinoidler'dir.<sup>10</sup>

Endokannabinoidler (veya endojen ligandların), çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rolleri olduğu belirtilmiştir. Esrar uygulamasının zihinsel durumlar üzerindeki etkisi nedeniyle, endokannabinoid sistemin merkezi sinir sistemi (CNS) üzerindeki etkisi incelenmiş olup, kannabinoid reseptörlerini aktive eden endojen lipidler olarak tanımlanan bu kannabinoid grubu, esrarın psikoaktif bileşenlerinin ürettiği etkiler ile davranış üzerinde olumsuz etkiler oluşturduğu belirtilmiştir. Keşfedilen ilk endojen agonistler olan N-Araşidonoiletanolamin (anandamid) ve 2-araşidonoilgliserol (2-AG), kenevir bitkisinde bulunanlar gibi doğal ve sentetik eksojen kannabinoidlere çok benzer fizyolojik özellikler sunan doymuş veya doymamış asit amidlerdir. (Nicolussi and Gertsch 2015; Shevyrin and Morzherin 2015). Bu doğal agonistler, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, amidler, esterler ve eterler içeren lipid bazlı moleküllerdir ve kannabinoid reseptörlerine ve kannabinoidlere bağlanan nöromodülatörler veya retrograd nörotransmitterler olarak işlev görürler.

Fitokannabinoidler, sadece kenevir bitkisinde önemli miktarda doğal olarak bulunduğu bilinmektedir. Kimyasal olarak karmaşık olan bu psikoaktif bitki, 120'den fazla kannabinoidin izole edilmiş olduğu 500'den fazla bileşen içerir. Delta9-tetrahidrokanabinol (D9-THC), kannabinol (CBN), kannabidiol (CBD) ve kannabigerol (CBG) en bol bulunan fitokannabinoidlerdir. Fitokannabinoidlerin potansiyel terapötik ve klinik uygulamaları, metabolitleri insan sağlığı üzerinde güçlü biyoaktiviteler gösterdiğinden farmasötik ve tıbbi alanlarda büyük beğeni toplamıştır. D9-THC'nin keşfinden bu yana, ilaç endüstrisi, doğal kannabinoidlerin biyolojik aktivitesini koruyan, ancak psikoaktif yan etkilerden yoksun bileşikler oluşturmak amacıyla sentetik

analogların geliştirilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu yeni moleküller, sadece yapısal olarak bilinen fitokanabinoidlere benzer bileşikler değil, aynı zamanda farklı kimyasal yapıya sahip bileşikler de içermektedir. Bu insan yapımı beyin fonksiyonuna etki eden kimyasallara sentetik kannabinoidler (SC'ler) denir.

Esrar, Orta Asya'nın Himalaya bölgesinde ortaya çıkmış ve oradan Hindistan, Küçük Asya, Kuzey Afrika ve Afrika kıtasının geri kalanına yayıldığına inanılan *Cannabis sativa* L. Yani Hint kenevir bitkisinden elde edilmiştir. M.Ö. 2700 yıllarında, Çin imparatoru Shen Nung zamanında hazırlanan, ilk farmakoloji kitabı olarak kabul edilen kırk çitlik eserde 265 şifalı bitkiye ilişkin bilgi verilmiş, Hint kenevirinin de etkileri, özellikleri anlatılmış, Hint keneviri, biriberi, gut romatizma, sıtma zayıflama gibi bedensel ve duyu düşünce bozukluğu gibi ruhsal hastalıklar için ilaç olarak önerilmiştir. 19. yılın başlarında Napolyon'un generalleri esrarı batı uygarlığına getirmiş ve esrar 1942'ye kadar Amerika Birleşik Devletleri Farmakopesi'ne dahil edilmiştir.

Kenevir bitkisi Antik çağlardan beri bilinen Esrarın ana psikoaktif bileşeni delta9-tetrahidrokanabinol (D9-THC), 1964'te izole edilmiştir. Esrar tıbbi olarak kullanımlarına; bronkodilatasyon etkisi ile astmada, antiemetik etkisi yönüyle antikanser ilaçların oluşturduğu bulantı/kusmada, iştah açıcı özelliğinden dolayı opioid, antiviral ilaçlar, aids ve ilişkili hastalıklarda ve terminal kanser olgularında, analjezik etkilerinden dolayı kanser ağrılarında fantom ağrılarda, göz içi basıncını düşürmesinden dolayı glokomda, kas zayıflığında azalma etki yönünden multiplskleroz, spinal kord hasarları örnek verilebilir. Dünyanın hemen her yerinde yetişmekte olup, esas olarak tekstil ve ip üretimi için faydalı bir lif kaynağı olarak bilinmektedir. Ancak kenevir bitkisi lif üreten alanların çoğunda ilaç olarak kullanılamamıştır. Coğrafi ve iklimsel faktörler, bitkideki farmakolojik olarak aktif materyalin içeriğini değiştirdiğinden sadece bazı bölgelerde bu bitki kullanılmıştır. Kenevir bitkisi ve özellikle reçinesi önemli ilaç etkilerine sahip olup, Hindistan'da tıbbi ve tıbbi olmayan yollarla kullanılmıştır. Rahat ve girişken bir ruh hali ve iştah açıcı etkilerinden dolayı aile kutlamalarında ve sosyal ve dini kutlamalarda kullanılmıştır.

19. yüzyılda esrarın Avrupa'ya girmesi, tıbbi ve tıbbi olmayan kullanımlar için farklı yollar izletmiştir. Fransa'da, psikoaktif etkilerin tıbbi olmayan uygulamasına odaklanırken, İngiltere'de amaç öncelikle tıbbi kullanımlardı. Napolyon'un 1798'de Mısır'ı işgali sırasında, orduya eşlik eden iki Fransız bilgin De Sacy ve Rouyer, bitkiyi

ve esrar içmenin etkilerini anlatarak daha fazla çalışma yapmak için Fransa'ya geri götürmek üzere materyalin örneklerini topladılar. 1830 yıllarında ünlü Fransız psikiyatrist Moreau de Tours, Kuzey Afrika seyahatleri sırasında ruh hali üzerindeki etkileri hakkında daha fazla gözlem yaptı. Daha sonra yüksek dozda esrarın zihinsel etkilerini ayrıntılı olarak açıkladı ve rüyalar, delilik ve uyuşturucu zehirlenmesinin benzer etkiler içerdiği hipotezini geliştirmiştir.

19. yüzyılın sonunda, esrarın tıbbi amaçlarla kullanımı artmış ve bu durum bilimsel makalelerle desteklenmiştir. Bu yüzden ilaç şirketleri kenevir özlerini tıbbi ilaç olarak pazarlamaya başlamıştır. Esrarı kokain ve eroin gibi diğer yasadışı uyuşturucularla birlikte gruplayan 1914 tarihli Harrison Yasasının kabulünden sonra, esrar türevli ürünlerin pazarlanması ve kullanımı önemli ölçüde azalmıştır. Esrardaki ticari ilginin azalması ilaç şirketleri tarafından uygulanan politik baskı ile daha etkili, daha güvenli ilaçların geliştirilmesine sebep olmuştur. Bu durum esrar ürünlerinin eğlencesel ve kötüye kullanımının artmasına sebep olurken 1937 tarihli Marihuana Vergi Kanunu'nun meclisten geçmesi ile esrar ve diğer esrar ürünlerinin kullanılması, bulundurulması ve dağıtılması yasaklanmıştır.<sup>11</sup>



Şekil 2.1. Hint Keneviri (Cannabis sativa) bitkisi

#### 2.2.4. Marihuana

Tetrahidrokannabinol (TCA) marihuananın temel aktif bileşenleri olup, esrarı oluşturan Hint keneviri bitkisinin üst kısmındaki çiçekleri ve bu çiçeklerin yapraklarından marihuana maddesi oluşturulmaktadır. Genel olarak içilerek bazen de oral yollarla kullanılmaktadır. Oral yoldan alındığında etkisi daha uzun sürer. Esrara göre daha aktif olan bu madde toz, sıvı ya da yağı şeklinde kullanılmaktadır. Sigara

olarak da kullanılan marihuana, daha çok etki vermesi istenilen kişiler tarafından tereyağına karıştırılarak ya da tatlılara karıştırılarak ağız yolundan da tüketilmekte olup böylece etkisinin süreci daha da uzatılmaktadır. Kullanıldığında ansiyete azalması, algı değişikliği, yürüyüş bozukluğu, öforü, huzursuzluk, uyku bozukluğu gibi etkiler görülebilmektedir.<sup>12</sup>

### **2.2.5. Morfin**

Afyon bitkisinin çeşitli işlemlerden geçmesi sonucunda oluşturulan morfin, en ucuz ve en güçlü narkotik analjezik olması nedeniyle en çok kullanılan uyuşturucu maddedir. Kristal toz görünümüne sahiptir. Çok kısa sürede bağımlılık yapma özelliğine sahip olup, ağız yoluyla, kas ya da damara enjeksiyon yoluyla, tozunu veya dumanın solunmasıyla ve tıp alanında güçlü ağrı kesici ilaçlarda kullanılmaktadır. Parenteral yollarla kullanımında analjezik etkisi 20 dakikada başlar ve ortalama 4-6 saat sürer. İntravenöz yoldan uygulandığında analjezik etkisi 1-2 dakikada başlar ve etkisi kısa sürer. Yoksunluk halinde ateş, kas ağrısı, bulantı-kusma, ısrarlı öksürük, halsizlik, kramp gibi etkiler göstermektedir. 24-72 saatte yoksunluk belirtileri zirve yapar ve bu durum 7-10 gün sürebilmektedir.<sup>8,12,27</sup>

## **2.3. Sentetik Uyuşturucular**

### **2.3.1. Eroin**

İlk olarak 1899 yılında Bayer fabrikasında sentezlenen eroin, saf olarak beyaz renklidir. Yasadışı olarak üretilen eroinler bej renginden kahverengiye dönüşen tenk ve tonlarda bulunabilmektedir. Eroin, ham maddesi morfin olmasına rağmen morfinden iki kat daha etkilidir. Ve bağımlılık yapma potansiyeli morfine oranla daha yüksektir. Suda ve yağlarda morfinden daha hızlı çözünür ve beyne daha fazla etki eder. Dokuda ve karaciğerde hidroliz ile 6-O-asetilmorfin, 3-O-asetmorfin ve morfine dönüşür.

Eroinin en sık kullanım yolu sigara tütününe karıştırılarak dumanının burna çekilmesi ve kaşık ile kaynatılıp, enjektör yoluyla damara verilmesi yöntemidir. Düzenli kullanıldığında bir ile iki hafta arasında bağımlılık oluşturabilmektedir. Bazı duyarlı kişilerde ilk bir iki kullanımda bile bağımlılık etkisi oluşturabilmektedir.<sup>13,14,27</sup>

### **2.3.2. LSD**

LSD, ilk kez 1936-1943 yılları arasında Albert Hofmann'nın migren tedavisinde kullanılmak üzere keşfedilmiştir. LSD ergot alkaloidlerinin sentetik şeklidir. Serotonin'in (5-hidroksitriptamin) fonksiyonunu inhibe ederek etkisini göstermekte olup, asid olarak bilinen bu maddeler, toz halinde veya toplu iğne başı büyüklüğünde bulunabilmektedir. LSD'nin etkisi yaklaşık olarak 30 dakikada ortaya çıkmakta olup, bu etki 6-36 saat kadar sürebilmektedir. LSD yaygın olarak kağıtlara emdirme yöntemi ile dil altına konulup veya ağız yoluyla alınabilmektedir. LSD, uzun süreli kullanımında kan basıncında hafif yükselme, şahsiyet kaybı, algılamalarda değişiklik, mutluluk hissi, görme ve işitme duyularında azalma görülebilmektedir. LSD almış hamile annelerin doğan bebeklerinde el ve bacaklarda malformasyonlara yol açan teratojenik ve mutajenik etkileri de vardır. Sentetik uyuşturucu maddelerin en etkililerinden biri olarak bilinen LSD'nin, bağımlılık oluşturma açısından oldukça hızlı olduğu bilinmektedir.<sup>9,12,15</sup>

### **2.3.3. Amfetamin**

Amfetaminler, tıpta dikkat eksikliği ve hiperaktivitesendromu, narkolepsi, kısa süreli olarak iştah baskılanması ve obezite gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Sigara gibi sarılarak, damara enjekte edilerek veya buharı çekilerek kullanımları vardır. Amfetaminler genel olarak katekolaminlerin salınımını artırarak özellikle de dopamin ve noradrenalin salınımını artırıp sempatik sinir sistemini uyarırlar. Bugün dünyada fentermin, amfetamin, metamfetamin, metilfenidat gibi çeşitli şekillerde ilaç olarak satılmaktadırlar. Beyaz veya kirli beyaz şeklinde kristalize toz veya tabletler halinde bulunabilmektedirler. Farmakolojik etkileri arasında öfori, insomnia anoreksi, kan basıncı artışı, lökomotor stimülasyon gibi etkileri vardır. Kullananlarda hiperaktivite, keyif verici, kendine güven ve performans artırıcı etkiler görülebilmekte olup zamanla bağımlılık yaratabilmektedir. Özellikle yoğun tempoda çalışan insanlarda ve sporcularda amfetamin kullanımı oldukça müsait olduğu görülebilmektedir.<sup>16,17</sup>

### **2.3.4. Metamfetamin**

Metamfetamin uyarıcı ve halisinasyon gibi merkezi sinir sistemini uyaran sentetik bir maddedir. Efedrin ya da psödoefedrin molekülü hidrojenize edilerek kolayca elde

edilebildiğinden yaygın olarak kötüye kullanılan maddeler arasında yer almaktadır. Metamfetamin kimyasal olarak amfetaminden daha güçlü etkiye sahip olup, daha büyük zarar verme potansiyeline sahiptir. Kullanım şekli olarak oral, inhalasyon, intravenöz ve sigara şeklinde sarılarak kullanılabilir. Tıbbi amaçlı kullanılan metamfetamin, depresyon, narkolepsi, dikkat eksikliği, obezite ve alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır. Kullanıldığında epilepsi, koreiform hareketler, baş ağrısı gibi nörolojik komplikasyonlar görülebilmektedir.<sup>16,17</sup>

### **2.3.5. MDMA**

MDMA (3,4-metilen dioksi metamfetamin) ya da ekstazi yapısal olarak metamfetamine benzeyen sentetik bir maddedir. Genellikle üzerinde resim veya logo basılı tabletler veya kapsül şeklinde satılmaktadır. Yasadışı üretiminden dolayı tabletlerde bulunan MDMA içeriği tam olarak bilinmemekle birlikte %10 ile %15 arasında MDMA içerdiği kalan kısmının ise kontaminantlar' oluşturmaktadır. Genellikle oral yoldan kullanılmakla birlikte tütüne sarılarak, damara enjekte ederek veya burna çekilerek kullanılabilir. Madeyi kullanan kişilerde taşikardi, hipertermi, iştah ve susuzlukta azalma, öfori gibi hastalıklar görülebilmektedir. Uzun süreli kullanımlarda ruhsal bozukluk, kalp atışı, kan basıncı ve vücut ısısında yükselme meydana gelebilmektedir. Tıp alanında narkolepsi tedavisinde, hiperaktivite bozukluğu tedavisinde kullanılabilir.<sup>16,17</sup>

### **2.3.6. Sentetik Kannabinoidler**

Yaygın olarak sentetik esrar olarak bilinen SC'ler, farklı markalar adı altında "bitkisel tütsüler" veya "bitkisel sigara karışımları" olarak satılmaktadır. Bu maddeler 2006'dan beri "Spice" veya "K2" gibi farklı marka adı altında birçok Avrupa ve ABD ülkelerinde satılmaya başlanmıştır. Maddelerin hazırlanması esnasında kimyasal katkı maddeleri, kurutulmuş bitkilerin üzerine püskürtülerek güvenli esrara alternatif doğal madde algısı oluşturulmuştur.<sup>18</sup>

SC'ler, 1970 yıllarında araştırmacıların endokannabinoid sistemi ilk kez keşfettikleri ve kanser ağrısı için yeni tedaviler geliştirmeye çalıştıkları sırada ortaya çıkmış olup, akademik laboratuvarlarda ve ilaç endüstrisi tarafından sentezlenmiştir. Antinöroaktif aktivitelere benzer özellikler gösteren selektif kanabinoid reseptör

agonistlerinin sentezi, 1974'te Pfizer'de sikloheksilfenol (CP 55,940) ve 1988'de İbrani Üniversitesi'nde Mechoulam'ın grubu tarafından HU-210 bileşiği sentezlenmeye başlanmıştır. (De Luca and Fattore 2018). John W. Huffman, Güney Carolina'daki Clemson Üniversitesi'nde Kimya Profesörleri ve araştırma ekibi ile birlikte Delta9-tetrahidrokanabinolün (D9-THC) bazı özelliklerine sahip yeni kannabinoidlerin sentezine başladılar. John W. Huffman araştırmasına, yeni farmasötik analjezikler olarak uygulanabilecek küçük molekülleri, özellikle kannabinoid beyin (CB1) ve periferik (CB2) reseptörlerine bağlanan molekülleri sentezlemeye başladılar. JWH-018 Huffman tarafından sentezlenen birkaç yüz analjezik ilaçlardan biridir. Arasında en sık kullanılan bileşikler olup, 2008' den 2018 yılları arasında yaklaşık 20 yıl boyunca 450'den fazla SC bileşiği sentezlenmiş olup, bu bileşiklerin çoğu sentezinden sorumlu kişinin veya kurumun baş harfleri ile adlandırılmaktadır. Örneğin, JWH bileşikleri John W. Huffman, AM-2201 bileşiği Alexandros Makriyannis, HU-220 bileşiği İbrani Üniversitesinde, CP 47.497 bileşiği Charles Pfizer ve EIN55,212-2 bileşiği Sterling-Winthrop tarafından sentezlenmiştir.<sup>19</sup>

Bilim adamlarının D9-THC'NİN sentetik varyantlarını geliştirmeye devam etmeleri, insan vücudundaki ve beyindeki fizyolojik kannabinoid kontrol sisteminin daha iyi anlaşılması sağlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen bilgiler, yayınlar veya patentler yoluyla kamuya açık hale getirilmesi, bu araştırmayı birçok yeraltı laboratuvarı gizli amaçlar için esrara alternatif olarak kullanılan yasadışı maddelerin üretimini gerçekleştirmek için kullanmaya başlamıştır.

Sentetik Kannabinoidler 'Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler' farklı sentetik kannabinoid tespit edilmiş olup AB Erken Uyarı Sistemi tarafından izlenen en büyük kategoriyi oluşturmaktadır. UNODC'nin raporuna göre 2016 yılında tespit edilen 739 NPS'nin %32'si SC'ydü. Ve bu rapora göre 2016 yılında en sık ele geçirilen NPS'ydü. Bazı ağır içicilerde huzursuzluk, yorgunluk ve uyku bozukluğu ile seyreden yoksunluk sendromu ortaya çıkabilir. Kronik ağrılarda apati, dürtü ve istek azalması ile giden motivasyon eksikliği sendromu da ortaya çıkabilmektedir.

Bu yeni nesil psikoaktif maddelerin izlenmesi veya kontrol altına alınması, yeni molekül sayısının fazlalığı, ortaya çıkma hızı ve kimyasal çeşitliliğinden dolayı oldukça zor olup, spesifik moleküller yerine bazı kimyasal yapıdan türetilen madde sınıflarının

tamamını kapsayan daha geniş bir düzenleme sağlanarak mevzuatlara daha geniş bir yaklaşım getirilmiştir.<sup>20</sup>



Şekil 2.2. Piyasada bulunan sentetik kannabinoidlerden bazıları

#### 2.4. Psikoaktif maddelerin analizlerinde kullanılacak biyolojik örnekler

Bağımlılık yapıcı maddeleri test etmenin amacı legal veya illegal maddeleri tespit etmektir. Bu testler çoğunlukla klinik amaçlı yapılsa da biyolojik örneklerde yapılan madde analizleri yasal olarak savunulabilir özellikte yapılmalıdır. Bu amaçla idrar testleri genellikle immünojenik yöntemlerle tarama testlerine tabi tutulduktan sonra pozitif olduğundan şüphelenilen maddeler gaz kromatografisi (GC/MS) veya sıvı kromatografi kütle/kütle spektrometrisi (LC/MS/MS) gibi kütle spektrometresiyle birleşik kromatografi yöntemleriyle çalışılmalı ve miktarsal (kantitatif) olarak teyit edilmelidir. Olası pozitifliğin illegal bir madde alımından mı yoksa tedavi amaçlı kullanılan bir ilaçtan mı kaynaklandığı sorularını cevaplamalıdır. Madde testleri için en çok idrar numunesi kullanılmakla beraber kan, tükürük, saç gibi biyolojik örnekler de test edilmektedirler. Ancak kişinin madde etkisi altında olduğundan şüpheleniliyorsa kan örneği alınmalıdır.<sup>21</sup>

##### 2.4.1. İdrar

Alınması kolay ve girişimsel bir uygulama olmaması nedeniyle tüm dünyada en çok tercih edilen örnek türüdür. Psikoaktif maddeler ve metabolitleri idrar örneğinde kolayca tespit edilebilmektedir. Ancak bir maddenin idrar tespit edilen düzeyi kişinin ne dozda madde aldığını tespit edilemez. Sadece kişinin pozitif test sonucu idrar vermeden önce yakın bir geçmişte madde kullandığını göstermektedir. Bununla birlikte örneği

veren kişiler idrar numunesine çamaşır suyu, sirke, sabun vb. gibi seyreltici maddeler ekleyerek test sonucuna etki edebilmesi gibi dezavantajları vardır. Bu yüzden idrar numunesi alınırken gözetim altında alınmalı ve laboratuvar ortamında idrarın keratin değerine, pH, nitrit ve densite değerleri ölçülerek idrar örneği değerlendirilmelidir.<sup>22</sup>

#### **2.4.2. Kan ve tükürük**

Kan örneği idrara göre müdahale olasılığı daha düşük olup, genel olarak analiz edilen maddelerin ve metabolitlerinin kantitatif (nicel) olarak belirlenmesinde kullanılmaktadır. Kan örneğinin en önemli üstünlüğü kişinin madde etkisi altında olup olmadığı ve madde kullanımından kısa bir süre sonra tespit edilebiliyor olmasıdır. Kullanılan maddenin dozu ile etki arasında ilişki bulunduğundan kişinin doz miktarı tespit edildiğinde, maddenin kişi üzerindeki etkisi de tespit edilebilmektedir. Alınan madde kandan hızlı bir şekilde atıldığından yakın bir zamanda madde kullanımını tespit etmek için kullanılmaktadır. Kan; plazma, serum ve tam kan şeklinde kullanılabilir. Kan örneği alınması sırasında HIV ile hepatit B ve hepatit C gibi hastalıkların bulaşma riski bulunmaktadır. Bu yüzden uzman personeller tarafından steril bir ortamda alınmalıdır.<sup>22</sup>

Tükürük (saliva) %99'u su diğer bileşenleri protein ve mineral tuzlarıdır. Ağız sıvısı pH'ı 6.8 civarlarında olup, kimi zaman plazma pH'ına yükselebilir. Salgılanan tükürük hacmi gece daha az olmakla birlikte günlük ortalama 1 litreye yaklaşır. Örnek toplaması kolay ve hızlıdır. Ayrıca idrara örneğinde yapılan seyreltme işleme yapılamamaktadır. Örnek hacminin analiz için yeterli olmaması ve bazı kullanıcılardan analiz için yeterli oranda tükürük örneği alınmaması gibi dezavantajları da vardır.<sup>22</sup>

#### **2.4.3. Saç**

Bağımlılık yapan maddelerin analizinde saç örneğinin en önemli avantajı, kan ve idrar örnekleri ile tespit edilemeyen daha uzun bir dönem madde teşhisi gerektiğinde tercih edilen örnek türüdür. Saç örneklerinin alınması için uzman bir personele ve steril bir ortama ihtiyaç duyulmaması örnek alımını kolaylaştırmaktadır. Verici tarafından bozulmaya uygun bir örnek değildir. Saç örneklerin yanı sıra göğüs, kalça, koltuk altı, kasık altı gibi farklı bölgelerden alınan biyolojik meteryallerle de madde tespiti yapılabilmektedir. Ancak çevresel birtakım maddeler saçta madde sonuçlarına etki

edebilmektedir. Saç örneğinde kokain, esrar, opiat, amfetamin ve ekstazi gibi maddeler tespit edilebilmektedir.<sup>22</sup>

## **2.5. Psikoaktif Maddelerin Toksikolojik Analiz Yöntemleri**

### **2.5.1. Örnek Hazırlama Yöntemleri**

#### **2.5.1.1. Katı-Faz Ekstraksiyonu**

Katı-faz ekstraksiyonu yöntemi (SPE); Sıvı sıvı ekstraksiyonuna kıyasla önemli avantajlara sahip olması nedeniyle 1970 yılında adli toksikologlar tarafından geliştirilen modern katı faz ekstraksiyon yöntemi bugün adli toksikoloji laboatuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrımın yüksek verimlikte kolay ve hızlı olması, faz ayrımının ve emülsiyonların analizi etkileyecek düzeyde problem çıkarmaması düşük organik solvent hacmi gereksinimi, pahalı cam malzeme ihtiyacının olmaması tek bir analizde birçok maddenin aynı anda analiz edilebilmesi ve birçok farklı ilacın tek bir kolonla ekstrakte edilebilmesi gibi önemli avantajlara sahiptir. SPE kullanımı tek dezavantajı postmortem örneklerinin katı faz ekstraksiyonunda sıklıkla katı maddelerin veya pıhtıların ortamdaki varlığı kolonu tıkayarak örnek akışının engellenmesidir. SPE'nin temel prensibi sıvı sıvı ekstraksiyonunda kullanılan organik solventin yerine ilaç analiti ile bağlanma yeteneğine sahip bir katı fazın yer almasının dışında sıvı sıvı ekstraksiyonuna benzerdir. Katı faz ekstraksiyon kolonu tek kullanımlık bir plastik tüptür ve şekli şırınga namlusuna benzemektedir. Çeşitli kimyasal özellikte silika bazlı katı fazlar bu tek kullanımlık plastik tüpün içerisine yerleştirilerek bir SPE kolonu üretilir. SPE'nin ilk aşaması, üretimsel kalıntıların uzaklaştırılması ve örnekte kullanılan sıvı faza ve alkol veya bir tampon çözeltiyle koşullandırılmasıdır. Daha sonra kullanılan sorbent tipine bağlı olarak pH'sı ayarlanan örneğin kolona yüklenmesi sağlanır. Bu aşamadan sonra örnekteki istenmeyen kalıntı ve kirliliklerin uzaklaştırılması amacıyla analit ile herhangi bir etkileşime girmeyen bir yıkama solventi kullanılır. Son aşamada analitlerin sorbentten alınarak uygun cam malzemeye transferi için seçilen uygun çözücü ile elüsyonu sağlanır.<sup>23</sup>

### **2.5.1.2. Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonu**

Sıvı-sıvı ekstraksiyonu (LLE); Çoğu sıvı sıvı ekstraksiyon metodunun dayandığı prensib uçucu olmayan analitlerin biyolojik örnekten sudan daha büyük çözünürlük ve yüksek partiyon katsayılarına sahip organik solvente geçişini sağlayarak ayırma yapmaktır. Ekstraksiyonun bu ilk aşamasının ardından analit suda çözünebilen tuzları içeren uygun pH ve daha küçük hacimdeki sulu solüsyonlara transfer edilir. Burada ki amaç, analiti konsantre edebilmektir. Gerekli olduğu durumlarda daha küçük hacim sağlamak amacıyla bu işlemler tekrarlanabilir. Sıvı sıvı ekstraksiyon verimi örneğin pH'sı, seçilen solventin karakteristikleri (çözünürlük, polarite, dielektrik sabiti), solvent hacmi ve solvent içerisindeki tuzların iyonik kuvvetine bağlı olarak yapılabilmektedir.<sup>23,25</sup>

### **2.5.2. Analitik Yöntemler**

#### **2.5.2.1. Renk Testleri**

Psikoaktif maddelerin tanımlanması amacıyla geliştirilen en erken metodlar ilaca özgü renk üreten renk testlerine dayanmaktadır. Bu testler ince tabaka kromatografi aparatları veya özel reaktifler kullanılarak organik maddelerin, idrar, kan ve dokularda saptanmasında kullanılmaktadır. Bu testlerin en önemli avantajları basit, hızlı ve herhangi bir cihaz kullanmadan veya örnek hazırlanmaksızın belirli örneklerle uygulanabilmesidir. Bunun ile birlikte en önemli dezavantajı özgüllük ve seçiciliğinin istenilen düzeyde olmaması ve 1 mikrogram kadar yüksek miktarda saptama limitine sahip olmasıdır.<sup>23</sup>

#### **2.5.2.2. İmmünojenik Analiz Yöntemler**

İnsüline karşı üretilen antibiyotikler ve insülinün saptanması amacıyla üretilen ilk immüne kimyasal cihaz 1959'da radyoimmünoasay (RIA)'dır. Metod daha sonra 1970 yılında morfinin saptanması amacıyla modifiye edilmiştir. Kısaca reaksiyon prensibi analizi istenilen ilaç ile antikor arasındaki radyoaktif bağlanma prensibine dayanır. Bunun ile birlikte görüntüleme aşamasında ve radyoaktif kirlilikler gibi problemlere sahiptir. Bu testler arasında EMIT, klonlanmış donör enzim immün ölçüm tekniği (CEDIA), FPIA, ve ELISA sayılabilir.

İmmünolojik yöntemler, kolay kullanımları ng/ml seviyelerinde deteksiyona imkân sağlamaları, hızlı ve çoklu örnek çalışılabilecek şekilde otomat sistemlere sahip olmaları sebebi ile adli ve klinik toksikoloji laboratuvarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Antikor üretimine dayalı bu metodların çapraz reaksiyon gibi dezavantajları bulunmaktadır. Çapraz reaksiyonlar genellikle benzer antijen yapıları ilaçlardan ve üreticinin geliştirdiği spesifik reaksiyon metodundan kaynaklanmaktadır. Bu metodlar yeterli duyarlılığa sahip olmasına rağmen bazı ilaç grupları için yeterli özgüllüğe sahip olmadığından yanlış pozitiflik veya negatiflik gibi yanıltıcı sonuçlara sebep olabilmektedir. Bu metodlarda en çok kullanılan biyolojik örnek idrar olmasına rağmen son yıllarda kan, vücut sıvıları ve dokularda ön tarama testlerine dahil edilmektedir. Bununla birlikte eğer metod yalnızca idrar kullanımına uygun tasarlanmışsa diğer örneklerin çalışılabilmesi için protein çöktürme veya ekstraksiyon işlemleri gerekebilir.<sup>23</sup>

### **2.5.2.3. Gaz Kromatografisi**

Gaz kromatografisi ince tabaka kromatografisi gibi nispeten daha yavaş metodların yerini alan ve adli toksikoloji laboratuvarlarında belkide en çok kullanılan ayırma yöntemidir. GC'nin durgun fazı genellikle analizi istenen ilaçlara belirli bir süre etkileşimine izin veren kolonlardan oluşmaktadır. Bu kolonlar analitin polaritesi ve molekül büyüklüğü olarak ayırım sağlamaktadır. Hareketli faz ise azot, helyum ve argon gibi analit ile reaksiyona girmeyecek kararlı gazlar arasından seçilmelidir. GC'de analiz yaparken ilaç, belirli koşullarda taşıyıcı gazların etkisi ile kolondan ayrılarak detektöre ulaşan uçucu bir gaz fazında olmalıdır. Eğer analit istenen koşullarda uçucu değilse yüksek sıcaklıklarda bozunmasını önlemek amacıyla TMS (tetrametilsilan) gibi türevlendiriciler kullanılmalıdır.

GC'den ayrılan analitin saptanması amacıyla çeşitli dedektör tipleri analitin karakteristiğine bağlı olarak seçilmelidir. Etenol ve diğer uçucular için alevli iyonizasyon dedektörleri (FID), halojenler ya da siyano ve niro gruplarını barındıran bileşikler gibi, elektroflik maddelerin analizi için elektron yakalama dedektörleri (EC), nitrojen ve fosfor içeren ilaç ve pestisitler için nitrojen fosfor dedektörleri (NPD), çok çeşitli kimyasal ve farmakolojik özellikte ilaç ve toksik maddelerin analizi için kütle spektrometrisi kullanılmaktadır.<sup>23</sup>

#### 2.5.2.4. Sıvı Kromatografisi

Sıvı kromatografisi kısa analiz süresi yüksek duyarlılık ve seçicilik yüksek sıcaklıklarda bozulabilen ve uçucu olmayan ilaçların analizinin yanı sıra türevlendiriciye ihtiyaç duymadan farklı polaritedeki bileşiklerin analizine imkân tanımak gibi gaz kromatografisi üzerinde birçok avantajı bulunmaktadır. Ayrıca hareketli fazlar iyon değiştirme, normal veya ters fazlardan oluşturulabilmektedir. GC-MS son yirmi yıldan fazladır adli toksikolojinin laboratuvarında analitlerin tanımlanması için altın standar olarak kabul edilmesine rağmen teknolojik gelişmeler sonucunda birçok laboratuvarlar bu amaçlar için yukarıda anılan avantajlar sebebi ile analitik metodolar LC-MS/MS cihazlarını tercih etmektedirler. Geneleksi LC cihazlarında kullanılan floresans, UV ve elektro kimyasal dedektörler, bu gelişmelere paralel olarak çoklu analit analizine imkân veren kütle spektrometresine yerini bırakmıştır.

LC-MS/MS cihazlarının belkide en önemli sınırlayıcısı matriks etki olarak isimlendirilen bir fenomendir. Biyolojik örneğin yapısı itibariyle içerisinde bulunan protein, yağ asitleri ve fosfolipitler analitlerin iyonizasyonu sırasında çeşitli girişimlere neden olabilmektedir. Bu yüzden örnek hazırlama aşaması LC-MS/MS analizlerinde doğru sonuçlar vermek açısından büyük önem taşımaktadır. Bunun yanında matriks etkisini oluşturacak diğer faktör de MS'e bağlı atomik basınç kimyasal iyonizasyonu veya elektrosprey iyonizasyon gibi iyonlaşma prosedüründeki farklılıklardır.<sup>23,26,34</sup>

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

T.C. ÇUKUROVA Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 5 Temmuz 2019 tarihli ve 32 Sayılı Toplantısında, bu çalışmanın etik açıdan uygun olduğuna dair karar verilmiştir. (EK-1)

#### 3.1. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Malzemeler

##### 3.1.1. Kimyasal Malzemeler

**Tablo 3.1.** İdrar örneklerinde analizi yapılan psikoaktif maddelerin ve kullanılan standart maddelerin listesi.

AB-CHIMINICA_M3A	AB-CHIMINACA
5F-ADBICA	AB-FUBINACA-2A
(S)-AB-FUBINACA	AB-PINACA Pentanoic acid
5F-NPB-22	AB-CHIMINICA_M1A
AKB-48-N-5-OH-Pentyl	AB-FUBINACA_2B
AB-PINACA N-4-hydroxypentyl	JWH-018
AB-PINACA_N-(5-hydroxypentyl)	ADB-FUBINACA
JWH-073 OH	JWH-018 OH
AKB-48-N (4-fluorobenzyl)	AM-2201
AM-2201-6-OH-indol	AM-2201-4-OH-Pentyl
JWH-122	AKB-48-N-PA
JWH-018-N-pentanoic acid	JWH-019
JWH-073	JWH-081-N-5-OH-PENTYL
JWH-122-N-5-OH	JWH-073-N-Butanoic acid
JWH-081	JWH-081-4-OH-NAPHTYL
JWH-210-5-OH-Pentyl	JWH-210-5-OH-indol
JWH-073-N-(4-Hydroxybutyl)	JWH-122-4-OHP
JWH-203-N-P-A	JWH-200
JWH-201	JWH-203
JWH-210-N-P-A	JWH-210
RCS-8	JWH-210-N-4OH
XLR-11-6OH-indol	XLR-11-N-4-OHP
XLR-11-N-4-OHP	JWH-250
JWH-250-4-OH-Pentyl	JWH-250-5-OHP
JWH-398-N-5-OH-Pentyl	JWH-398-NPA
WIN-55212-2	RCS-4-5-OH-Pentyl
RCS-4-N-5-Carboxypentylv	UR-144-N-5-OH-Pentyl
UR-144	RCS-4
UR-144-NPA	Me-Ecgonine
(-) efedrin	Famotidin
Fentanil	Nifedipin
Ornidazol	Propafenol

Tramadol	Teobramin
Propranolol	Loperamid
Amlolidin	Norclomipramine
Pantoprazol	Nitrazepam
Bromazepam	Klonazepam
Lorazepam	Alprazolam
Oksazepam	Diazepam
Midazolam	Medazepam
Prilokain	Ketamin
Nordazepam	Paroksetin
Metadon	Fluoksetin
Risperidon	Desipramin
Fluvoksamin	Dekstrometorfan
Sertralin	Tiyoridazin
Klorpromazin	Eroin
Sulfadiazin	6-MAM
Gabapentin	Metformin
Buprenorfin	Etodolak
Difenhidramin	Yohimbin
Dihidroergotmin	Diklofenak
İbuprofen	Benzoilekgonin
Morfin	Atropin
Flukonazol	Okskarbazepin
Fenitoin	Karbamazepin
Moklobemid	Propifenazon
Kodein	Klordiazepoksit
Flunitrazepam	Meskalin
Nortriptilin	Sildenafil
Psödoefedrin	Ketiapin
Lidokain	Mirtazapin
Klozapin	Mianserin
Diltiazem	Olanzapin
Flurazepam	Hidroksizin
Kokain	Opipramol
Metoklopramid	MDEA
Metamfetamin	Amfetamin
Verapamil	Feniramin
Haloperidol	Doksepin
Klorfenamin	Venlafaksin
Pentoksifilin	Sitalopram
Essitalopram	MDA
MDMA	Amitriptilin
Doksilamin	İmipramin
Klomipramin	Biperiden
Naproksen	Fenobarbital
Thiopental	Pentobarbital
Propofol	Venlafaksin
Valproik Asit	Teofilin
JWH-073-d7 internal standart	Diazepam-d5 internal standart

**Tablo 3.2.** Ekstraksiyon ve analiz için kullanılan kimyasallar.

Amonyum format (Sigma Aldrich)	Metanol (Merck)
Ultra saf su (Merck)	Klorobütan (Sigma Aldrich)
2 M K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> tamponu	Aseton (Merck)
Amonyak (Merck)	Etil Asetat (Merck)

### 3.1.2. Araç, Gereç ve Cihazlar

- Likit Kromatografisi Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS: Shimadzu CBM-20A Lite UPLC, AB SCIEX API 4000 QTrap MS/MS)
- Radox Evidence
- Santrifüj (5500 devir/dak.-Hettich Universal 30F)
- Ultrasonikatör (Bandelin Sonorex)
- Detox tubes A sıvı-sıvı ekstraksiyon tüpü
- Vorteks (Velp Scientifica)
- Hassas Terazî (Mettler Toledo)
- Örnek Yoğunlaştırıcı (MD 200 Sample Concentrator)
- Tüpler (vacutainer BD, 10 ml'lik düz cam tüp)
- Vial (Agilent)
- Vial kapağı
- Cam insert
- Mikropipet (Axygen, Eppendorf)
- Balon joje

### 3.2. Örneklerin Toplanması ve Hazırlanması

Çukurova Üniversitesi merkez laboratuvarına Ağustos-Aralık 2020 tarihleri arasında Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine gelen hastaların idrar örnekleri koruyucusuz steril idrar kaplarına alınarak analize kadar derin dondurucuda -20 °C saklandı. İdrar örneklerinin seçimi, kimlik bilgileri ve olgu öyküsü dikkate alınmaksızın Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine gelen 18-64 yaş arası olgulardan alınan klinik amaçlı analizlerde çalışılmış örnekler arasından randomize olarak gerçekleştirildi. Alınan idrar örnekleri kapların üzerine hasta bilgileri olmayacak şekilde toplandı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Toksikoloji Laboratuvarında psikoaktif maddeler

için analiz edildi. Örnekler senetik kannabinoidler ve diğer psikoaktif maddelerin analizi için her numune 2 farklı kaplara alındı. Alınan idrar örnekleri önce ön tarama cihazı Radox Evidence'ye verildi. Daha sonra Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometrisi (LC-MS/MS) cihazına verildi.

### **3.2.1. Sentetik Kannabinoidler İçin İdrar Örneklerinin Hazırlanması ve Analizleri**

- -20 °C de saklanan örnekler analiz için çözdürüldü.
- İdrar örneklerinden 1'er ml alınarak cam tüplere aktarıldı.
- 200 µl 2M potasyum karbonat (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) tamponu, 2 ml klorobütan ve JWH-073-d7 (1 ng/ml, IS) eklendi. 1 dk boyunca vortekslendi.
- Vortekslenen örnekler 3500 rpm'de 10 dk boyunca santrifüj edildi.
- Organik faz 1000'lik pipet ile başka bir cam tüpe aktarıldı.
- Kalan idrar örnekleri üzerine tekrar 1 ml klorobütan eklenerek 1 dk vortekslendi ve 3500 rpm'de santrifüj edildi.
- Organik faz 1000'lik pipet ile bir önceki tüpe aktarıldı. Oda sıcaklığında nitrojen gazı altında elüent uçuruldu ve 100 µl metanolde yeniden çözdürülerek cam insert'e konulup analiz için LC-MS/MS cihazına verildi.

### **3.2.2. Diğer Psikoaktif Maddeler İçin İdrar Örneklerinin Hazırlanması ve Analizleri**

- -20 °C de saklanan örnekler analiz için çözdürüldü.
- İdrar örneklerinden 1'er ml alınarak cam tüplere aktarıldı.
- 10 µL Diazepam-d5 (1 ng/ml IS) eklendi.
- 2,5 ml saf su eklendi. 1 dk. boyunca vortekslenip 10 dk boyunca ve 3500 rpm'de santrifüj edildi.
- Organik faz 1000'lik pipet ile başka bir cam tüpe aktarıldı.
- Katı-sıvı faz ekstraksiyonu için ekstraksiyon kartuşları sırasıyla 2 ml metanol ve 2 ml saf su eklenerek kolonlar şartlandı.
- Organik fazı alınan idrar örnekleri kartuşa aktarıldı.
- %5 metanol ile kartuşların yıkaması yapıldıktan sonra, kartuş basınç altında 10-15 dk kurutuldu.

- 2 ml aseton: metenol karışımı (70:30) karışımı ve 2 ml amonyak: etilesetat (98:2) çözeltisi eklendi.
- Oda sıcaklığında nitrojen gazı altında elüent uçuruldu ve 100 µl metenolde yeniden çözdürülerek cam insert'e konulup analiz için LC-MS/MS cihazına verildi.

### 3.3. Cihaz Parametreleri

Psikoaktif maddelerin analizleri için hazırlanan örnekler Randox Evidence analizörü ve Shimadzu marka 8040 LC-MS/MS cihazları kullanıldı.



Şekil 3.1. Shimadzu LCMS-8040 Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometrisi Cihazı

#### LC-MS/MS cihazının çalışma koşulları;

- Kolon Restek Allure PFPP 5 µm 50x2.1 mm
- İyon Kaynağı Elektro sprey ionization /ESI)
- Gaz akışı 0.4 ml/dk
- Fırın Sıcaklığı 40 °C
- DL Sıcaklığı 250 °C
- HEAT Block Sıcaklığı 400 °C
- Dedektör Voltajı 1.88 Kv
- İnterface Voltajı 4.5 Kv
- Nebulizing Gaz 3L/dk
- Gradient Program Binary Gradient
- Enjeksiyon Hacmi 20 µl
- Analiz Süresi 20 dk

- Mobil Faz 1 litre ultra saf su içerisinde 10 mM Amonyum Format
- Mobil faz B Metanol
- İğne Yıkama Su/metanol (50/50 vv)

**Tablo 3.3.** LC-MS/MS analiz gradient programı

Zaman (dakika)		
0.01	Total Flow	0.5
0.01	Pumb B Conc.	10
10	Total Flow	1
10	Pump B Conc.	90
15	Total flow	1
15	Pump B Conc.	90
15	Total Flow	0.5
15	Pump B Conc.	10
17.4	Total Flow	0,5
17.4	Pumb B Conc.	10
17.50	Controller Stop	

### **RANDOX EVIDENCE cihazının çalışma koşulları;**

Randox Evidence analizörü, klinik uygulamalarda protein Biochip Array teknolojisini kullanan immünoanalizördür. Randox Evidence analizörü ile tek bir örneğin veya çoklu örneklerin analizlerinin aynı anda tespit edilebildiği tam otomatik bir cihazdır. Her bir biyoçip'in boyutları 9x9 mm olup, bu biyoçipler üzerinde tanımlanan bölgelerde ilaca özgü antikorlar bulunmaktadır. Tek bir kasetinde 9 farklı biyoçip yerleştirilmiş olup kötüye kullanılan ilaçların (DOA) konsantrasyonlarını elde etmek için kemilüminesans teknolojisi kullanılmaktadır. Dijital görüntüleme teknolojisi kullanılarak, biyoçip üzerinde bulunan her bir antikor bölgesindeki ışık sinyalleri algılanılarak kalibrasyon eğrisinden elde edilenlerle karşılaştırılır. Tablo 3.4. de gösterilen benzodiazapin, metadon, barbituratlar methamfetamin, opiat, fensiklidini, THC, MDMA, trisiklik antidepresan, bubrenorfin ve benzoilekgonin gibi kötüye kullanılan ilaçları (DOA) içerir.<sup>27</sup>

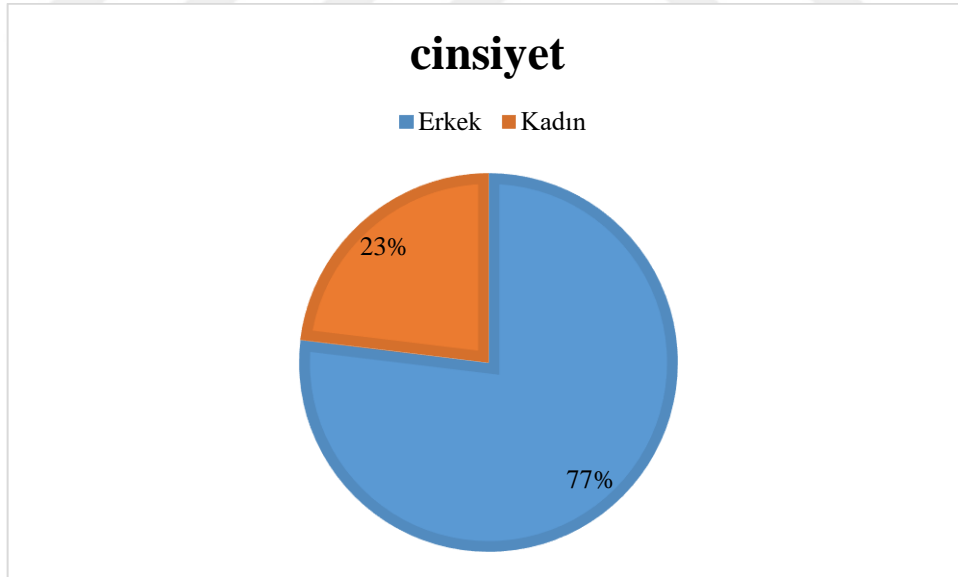
**Tablo 3.4.** Radox Evidence doğa 1 plus uyuşturucu parametreleri

<b>Uyuşturucu sınıfı</b>	<b>Cut-off (ng/ml)</b>	<b>Kalibrasyon aralığı (ng/ml)</b>	<b>Korelasyon katsayısı</b>
Benzodiazapin 1	10	0-100	0.998
Benzodiazapin 2	10	0-160	0.997
Metadon	10	0-100	0.995
Barbituratlar	50	0-320	0.997
Methamfetamin	60	0-988	0.992
Opiat	25	0-300	0.993
Fensiklidin	5	0-84	0.994
THC	15	0-200	0.997
MDMA	50	0-1000	0.999
Trisiklik Antidepresan	60	0-420	0.997
Amfetamin	50	0-364	0.992
Bubrenorfin	5	0.52	0.997
Benzoilekgonin	10	0-200	0,998

## 4. BULGULAR

Bu çalışma için 160 psikoaktif madde ve metabolitleri EMCDDA ve Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) tarafından bildirilen toksikolojik, adli ve analitik çalışmalarda sıklıkla tespit edilmeleri doğrultusunda seçilmiştir. Bu çalışmada, Ağustos-Aralık 2020 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, yetişkin ve tanısı konulmamış olguların merkez laboratuvarına yönlendirilen idrar örneklerinden alınmıştır. Merkez Laboratuvarına gelen 91 örnek toplanmıştır. Bu örnekler psikoaktif maddeler için sıvı-sıvı ekstraksiyon yoluyla idrardan ekstrakte edilmiştir. Tanımlama, önce Randox Evidence ön tarama cihazına verilip, daha sonra sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) cihazı ile yapılmıştır.

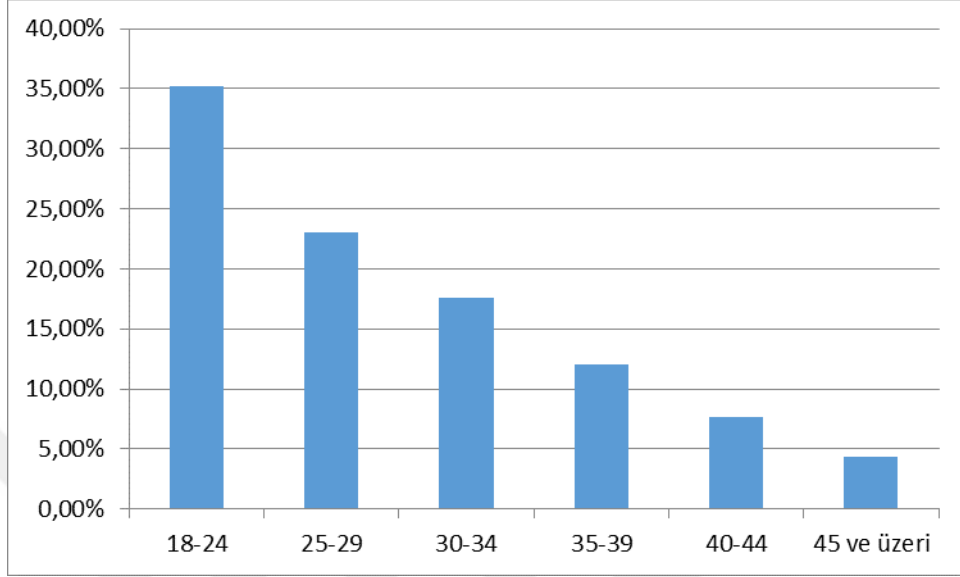
5 aylık dönemde Çukurova Üniversitesi Nöroloji ve Psikiyatri Kliniklerinden Merkez laboratuvarına gelen olgularda cinsiyet dağılımına bakıldığında %77'si (70 olgu) erkek, %23'ü (21 olgu) kadın olduğu görülmüştür. (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Merkez laboratuvarına gelen olgularda cinsiyet dağılımı

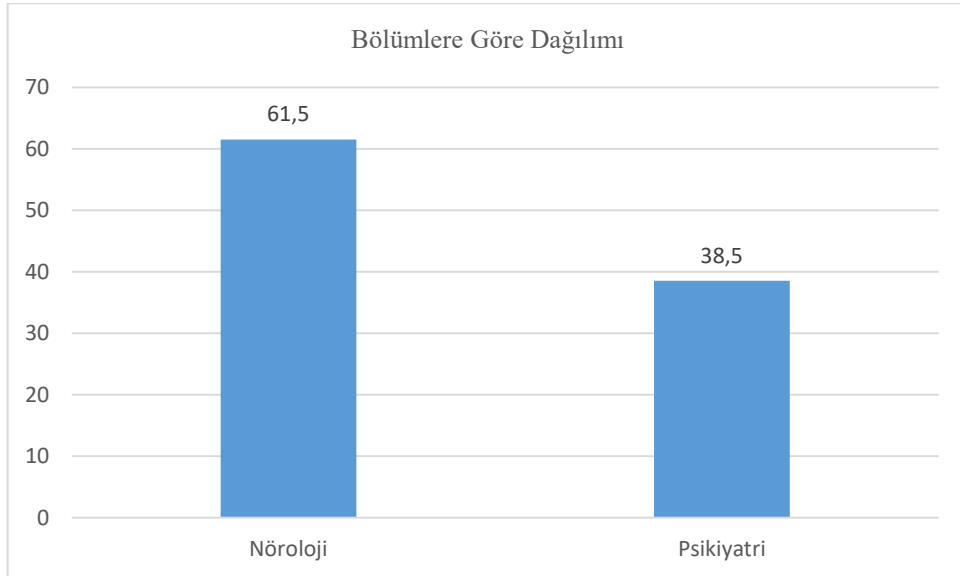
5 aylık dönemde Çukurova Üniversitesi Nöroloji ve Psikiyatri Kliniklerinden Merkez laboratuvarına gelen olgularda yaş dağılımını Şekil 4.2'de incelediğimizde en yüksek dağılımının 18-24 yaş arasında olduğu, genel olarak bakıldığında %75.8'i 18-34

yaş aralığında olduğu, en az görülen yaş grubunun ise % 4,4 ile 45 yaş ve üzeri olduğu görülmüştür.



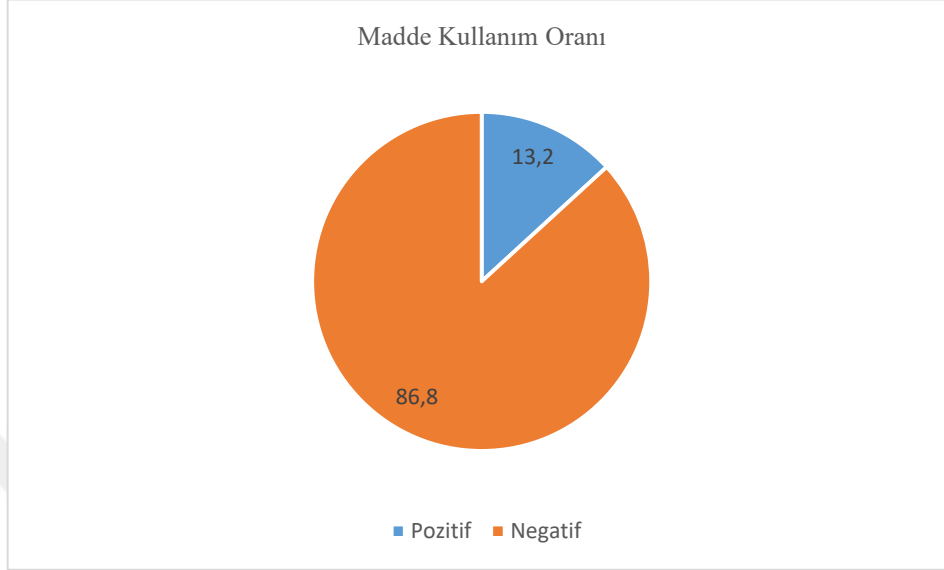
Şekil 4.2. Merkez laboratuvara gelen olgularda yaş dağılımı

Olguların bölümlere göre dağılımını şekil 4.3’de incelediğimizde %61,5’i Nöroloji kliniğinden, %38,5’i Psikiyatri kliniğinden olduğu görülmüştür. Şekil 4.3.



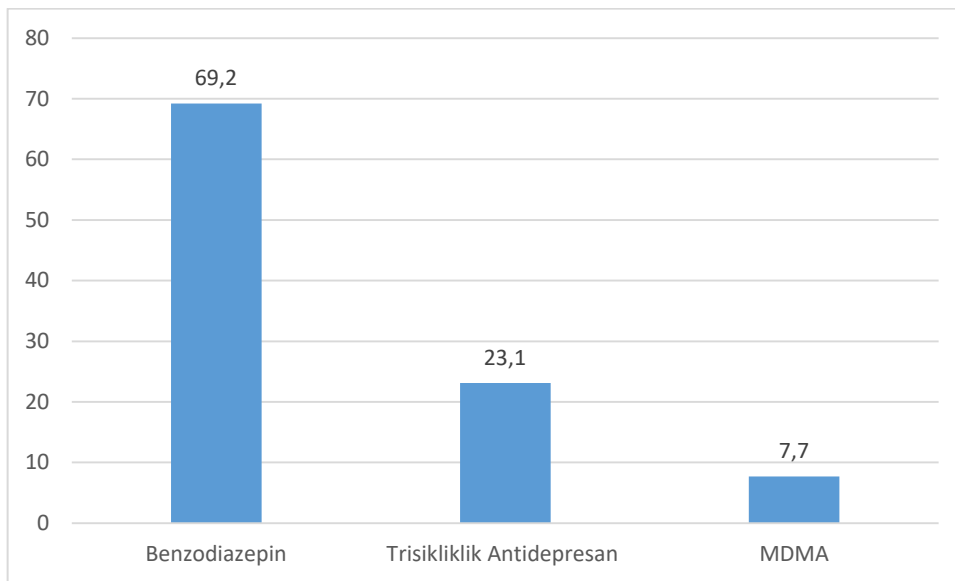
Şekil 4.3. Merkez laboratuvara gelen olguların bölümlere göre dağılımı

Olguların madde kullanımına göre dağılımını Şekil 4.4’de incelediğimizde 12 olgu %13,2’si pozitif, 79 olgu %86,8’i negatif olduğu görülmüştür. Şekil 4.3.



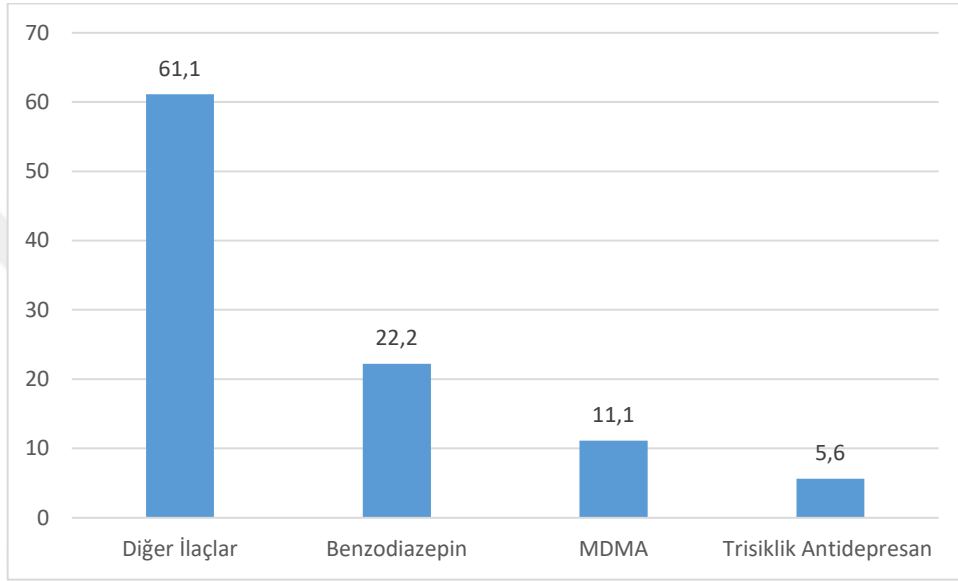
Şekil 4.4. Merkez laboratuvara gelen olgularda madde kullanım oranı

Merkez Laboratuvara gönderilen olgularda Randox Evidence ön tarama sonucuna göre pozitif saptanan maddelerin dağılımı şekil 4.5’ de gösterilmiştir. 18 olgu (% 69,23) ile benzodiazepin, 6 olgu (% 23,08) ile pozitiflik ile Trisikliklik Antidepresan ve 2 olgu %7,69 MDMA görülmüştür.



Şekil 4.5. Randox Evidence Ön Tarama Sonucu Pozitif Saptanan Maddelerin Dağılımı

Merkez laboratuvara gönderilen olgularda Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) sonucuna göre pozitif saptanan maddelerin dağılımı Şekil 4.6' da incelediğimizde en yüksek dağılım 11 olgu (%61,1) ile diğer psikoaktif ilaçlar, ikinci sık görülen maddeler 4 olgu (%22,2) ile benzodiazepin ilaçlar olup, ardından 2 olgu ile (%11,1) MDMA ve 1 olgu ile (%5,6) ile Trisiklik Antidepresan görülmüştür. Taranan 160 psikoaktif maddenin 18 tanesi görülmüştür.



**Şekil 4.6.** Sıvı Kromatografi-Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS) Pozitif Saptanan Maddelerin Dağılımı

Merkez laboratuvara gelen olguların tekli-çoklu madde kullanımına göre dağılımına baktığımızda tekli madde kullanımı 5 olgu (%41,7) ve çoklu madde kullanımı 7 olgu (%58,3) olduğu görülmüştür. Tablo 4.1

**Tablo 4.1.** Merkez laboratuvara gelen olguların tekli-çoklu madde kullanımına göre dağılımı

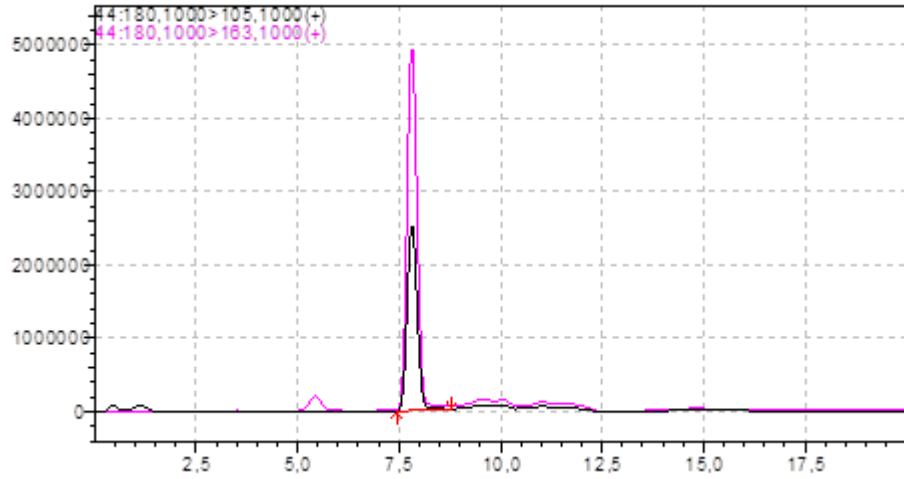
TEKLİ MADDE KULLANIMI	ÇOKLU MADDE KULLANIMI
5 OLGU %41,7	7 OLGU %58,3

Merkez laboratuvara gelen olgularda yasal-yasadışı madde kullanımına göre dağılımına baktığımızda yasal madde kullanımı 10 olgu (%83,3) ve yasadışı madde kullanımı 2 olgu %16,7 olduğu görülmüştür. Tablo 4.2.

**Tablo 4.2.** Merkez laboratuvara gelen olguların yasal-yasadışı madde kullanımına göre dağılımı

YASAL MADDE KULLANIMI	YASADIŞI MADDE KULLANIMI
10 OLGU %83,3	2 OLGU %16,7

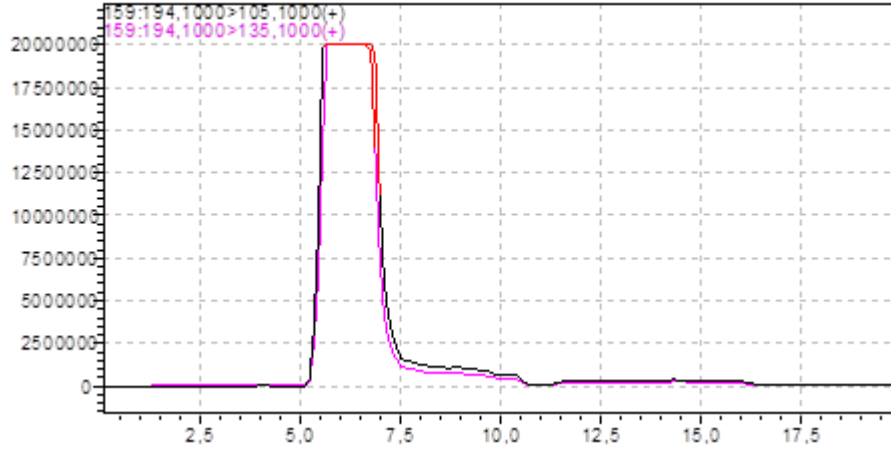
ABUDANCE



ZAMAN

**Şekil 4.7.** Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, merkez laboratuvarına yönlendirilen örnek 32'nin idrar örneklerinde bulunan MDA'nın Kromogramı

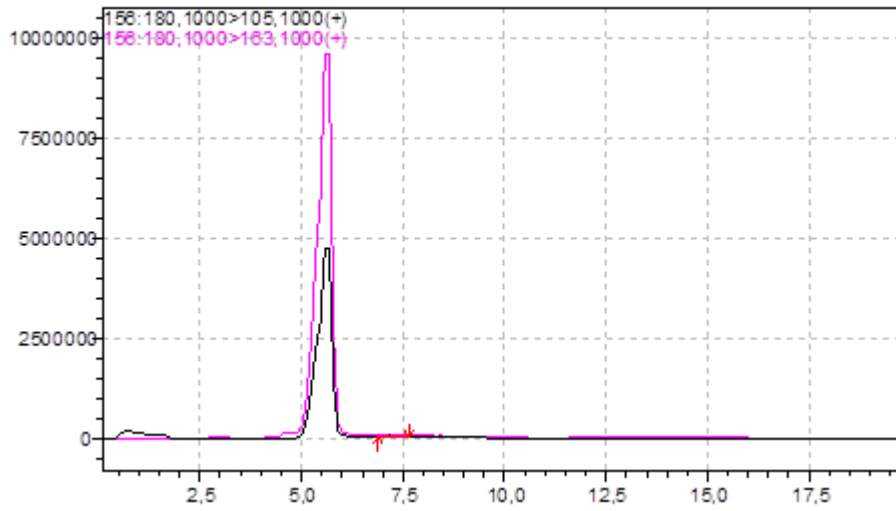
ABUDANCE



ZAMAN

Şekil 4.8. Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, merkez laboratuvarına yönlendirilen örnek 32'nin idrar örneklerinde bulunan MDMA'nın kromogramı

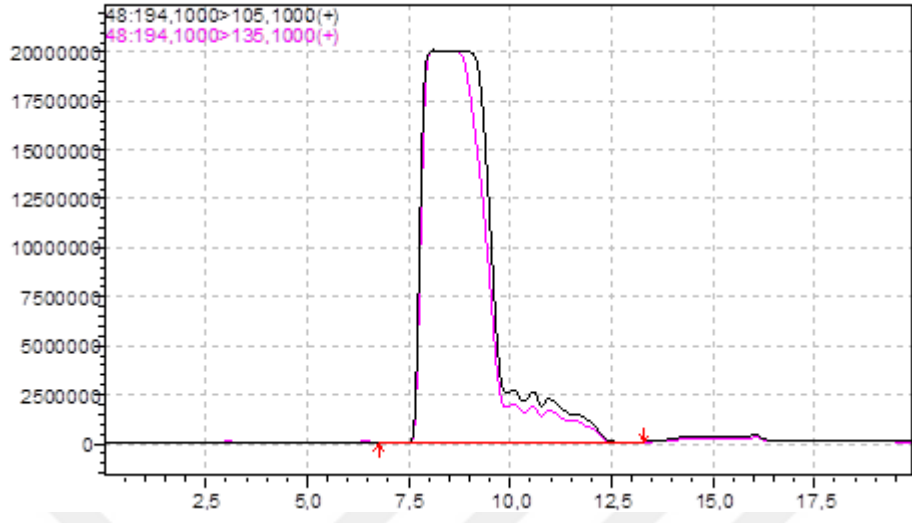
ABUDANCE



ZAMAN

Şekil 4.9. Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, merkez laboratuvarına yönlendirilen örnek 72'nin idrar örneklerinde bulunan MDA'nın kromogramı

ABUDANCE



ZAMAN

Şekil 4.10. Çukurova Üniversitesi Hastanesi Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerine ilk kez başvuran, merkez laboratuvarına yönlendirilen örnek 72'nin idrar örneklerinde bulunan MDA'nın kromogramı

## 5. TARTIŞMA

Psikoaktif madde kullanımı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de büyük sorunlar teşkil etmektedir. Yasal ve/veya yasal olmayan psikoaktif maddelerin kullanımı bireylerin yaşamlarında yıkıcı etkiler bırakırken, oluşan bağımlılık bireylerin ve toplum üzerinde olumsuz etkiler bırakabilmektedir. Psikoaktif maddeler bazen tek kullanımda dahil bağımlılık etkisi oluşturabildikleri için ciddi sağlık sorunlarına, suç oranlarının artışına ve toplumun sosyal yaşamına doğrudan etkilemektedir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık yüzde 5'inin, 2015'te en az bir kez madde kullandığını belirtmektedir. Daha da endişe verici olan ise, bu madde kullanıcılarının yaklaşık 29.5 milyonunun ya da başka bir ifadeyle küresel yetişkin nüfusun binde 6'sının madde kullanım bozukluklarından etkilenmesidir.<sup>28,29</sup>

Yasal ve/veya yasadışı psikoaktif maddelerin medikal olmayan amaçlarla kullanımını saptayabilmek için tedavi amaçlı hastanelere başvuran olgularda analiz edilmesi, psikoaktif madde kullanımının değerlendirilmesi ve bu profilin ortaya konması açısından önem arz etmektedir. Kliniğe başvuran hastaların, yasal ve/veya yasadışı psikoaktif maddelerin keyif verici amaçlarla kullanıldığının belirlenmesi hakkında literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Psikoaktif madde kullanımının tespit edilmesi adli araştırmaların konusu olmasının yanında tedavi için gelen klinikteki hastalarda psikoaktif maddelerin suistimal edilmesi mortalite ve morbidite nedeni olarak çok az bilinmektedir. Bu durum adli açıdan problemler oluşturmasının yanında bir halk sağlığı önceliğidir.<sup>30-31</sup>

Uyuşturucu madde analizleri farklı amaçlarla, farklı örnek türleri kullanılarak, farklı yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Rutin pratikte yaygın olarak kullanılan analizlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, özellikle bu maddelerin kullanımının yasadışı olması ve yanlış bir sonucun geri dönüşü olmayan mağduriyetlere yol açabileceği gerçeği unutulmadan titizlikle yapılmalıdır. Bu bağlamda uyuşturucu/uyarıcı madde analizinde kullanılan tarama ve doğrulama testlerinin performanslarının değerlendirilmesi ve mutlaka her testin kendi özelinde matriksten, yöntemden ve cihazdan ne şekilde etkilendiğinin araştırılması gerekmektedir. Psikoaktif madde testleri, madde kullanım bozukluğu olan bireylerin tedavisinin bir parçası ya da

bu kişilerin tanımlanmasının bir parçası olarak tanımlamak ve madde kullanımını önlemek için çok çeşitli durumlarda ve klinik ortamlarda uygulanması önerilmiştir. Şimdiye kadar klinik hastalarda randomize olarak psikoaktif madde testi yapıldığı birkaç çalışma mevcuttur. Bununla birlikte bu testlerin hatasız ve etkili bir biçimde uygulanabilmesi için birtakım prosedürler mevcuttur. Bu testlerin uygulanması aşamasında biyolojik örnek seçimi ve örneğe uygulanacak analitik yöntemin valide edilmesi doğru sonuçlara ulaşmak için uygulanması gereken prosedürlerin en önemli aşamalarıdır. Psikoaktif maddelerin suistimalinin belirlenmesi amacıyla madde kullanımının zaman içindeki değişen trendine göre seçici ve duyarlı yöntemler geliştirmek önemlidir. Son yıllarda LC-MS/MS (likit kromatografi tandem kütle spektrometresi) yöntemi, örnek hazırlama ve analiz aşamasındaki hızlı ve pratik uygulamaları nedeniyle tanımlama ve konfirmasyonda diğer kromatografik yöntemlere göre daha çok tercih edilmektedir.<sup>32,33</sup>

Söz konusu çalışma ile nöroloji ve psikiyatri kliniğine tedavi amaçlı başvuran yetişkin ve henüz tanısı konulmamış olgularda hızlı, güvenilir, yüksek seçiciliğe ve duyarlılığa sahip yöntemlerle yasal/yasa dışı psikoaktif madde kullanımının araştırılması gerekliliği ve kullanıcı profiline ortaya konulması amacı ile veri akışı sağlamaktır.

Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM)'nin 2019 yılı verilerini kullanarak hazırladığı raporunda yatarak tedavi görmekte olan uyuşturucu bağımlıları arasında 20-29 yaş grubu arasında yoğunlaştığı görülmüştür. 2018 yılında yatarak tedavi gören hastaların maddeyi ilk kullanım yaşı bakımından incelenmesinde, 15-24 yaş arasında kullanımın yoğunlaştığı görülmüştür.<sup>35</sup> UNODC tarafından 2003 yılında altı büyük ilimizde yapılan çalışmalarda toplanan veriler baz alındığında madde kullanıcılarının yaş ortalaması 27 olarak tespit edilmiş, kullanıcıların büyük bölümünü 15–24 yaş aralığında olduğu belirtilmiştir.<sup>36</sup> Saraçlı'nın Zonguldak Karaelmas Üniversitesinde yaptığı araştırmalarda, madde kullananların çoğunluğunu 16-20 yaş arası oluşturduğu görülmüştür.<sup>37</sup> Bizim çalışmamızda gelen olguların önemli bölümünün (%75,8) 18-34 yaş aralığında toplandığı ve gelen olguların yaş ortalamasına bakıldığında 32 olduğu belirlenmiştir. Çalışmamız katılımcıların yaş dağılımı açısından bakıldığında literatür ile paralellik göstermektedir.

TUBİM'in 2018 yılı verilerini kullanarak hazırladığı 2019 yılı raporunda yatarak tedaviye başvuranların %95,5'nin (10815) erkek, %4,5'inin (514) kadın olduğu görülmüştür.<sup>35</sup> Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç ile Mücadele Örgütü (UNODC) 2016 raporunda; genel olarak erkeklerin esrar, amfetamin ve kokain kullanımı kadınlara oranla üç kat daha fazla olduğu, kadınların ise opioid ve tıbbi amaçlı kullanılan sakınleştirici alımlarının erkeklerden daha fazla olduğu belirtilmektedir. Tüm ülkelerde uyuşturucuyla ilişkili suçlar göz önüne alındığında erkeklerin kadınlara oranla 9 kat daha fazla uyuşturucu suçu işlediği belirtilmiştir.<sup>41</sup> UNODC 2014 yılındaki dünya uyuşturucu raporunda, ülkeden ülkeye değişiklik göstermesi göz önünde bulundurularak erkeklerin madde kullanım oranının kadınların madde kullanım oranına göre dört kat daha yüksek bulunduğunu belirtmiştir.<sup>40</sup> Cinsiyet açısından bizim çalışmamıza baktığımızda; madde kullanım oranının % 77'si erkek, %23'ü kadın olarak bulunmuştur. Çalışmamızda madde kullandığı tespit edilenlerin cinsiyetleri oranla literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Bogstrand ve arkadaşlarının Norveç acil servisindeki yaralı hastalar arasında alkol ve diğer kötüye kullanılan maddelerin yaygınlığını belirlemek için yapmış olduğu çalışmada %27,5 oranında psikoaktif madde tespit etmiştir.<sup>38</sup>

Wei J. Chen ve arkadaşların yapmış olduğu çalışmada ise acil serviste yatan hastalarda uyuşturucu madde tespitinde ise %3 oranında psikoaktif madde pozitif bulmuştur.<sup>39</sup>

Kıyak'ın yaptığı çalışmada acile başvuran psikiyatrik acil durum olarak değerlendirilen hastalarda madde kullanım oranının %2,6 eksten tanısı konmuş hastalarda madde kullanım oranının %7 olarak belirtmektedir. Bizim çalışmamızda ise Nöroloji ve Psikiyatri kliniklerinden gelen toplam olgularda %13,2'i pozitif bulunmuştur.<sup>40</sup>

Benzodiazepinler immün analiz yöntemlerinde genellikle yanlış sonuçlar elde edilebilmektedir. Benzodiazepin analizinde immün yöntemler genel olarak oksazepam, nitrazepam, lormetazepam ve nordiazepamı hedefler. Ancak nordiazepama ve oksazepamla metabolize olmayan lorezepam, alprazolam, trizolam ve klonazepam gibi benzo grubu ilaçlar bu yöntemle tespit edilemiyebilir. Bu yüzden yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir. Bizim çalışmamızda 16 olguda immün yöntemle tespit edilen benzodiazepin grubu ilaç LC-MS/MS yöntemi ile negatif bulunmuş olup sadece 2

olguda doğru sonuç alınabilmiştir. Bunun nedeni LC-MS/MS cihazında tespit edilen levetirasetam, propofol, gabapentin, valproik Asit, teoflin, piperidon, prilokoin ve teobromin gibi ilaçların Randox Evidence immün cihazında analiz edilen maddeler olarak bulunmaması veya bu ilaçlarla çapraz reaktivite göstermesi nedeni ile yanlış pozitif sonuçlar elde edilmiş olabilir. Randox Evidence immün cihazında 5 farklı olguda trisiklik antidepressan pozitif çıkmasına rağmen LC-MS/MS doğrulama cihazında 2 olgu pozitif bulunmuştur. Bununda nedeni çapraz reaktivite göstermesi sonucu yanlış pozitif sonuç elde edilmiş olabilmektedir.

Sonuç olarak uyuşturucu/uyarıcı madde analizinde verilen pozitif ya da negatif sonucun kişinin tutuklanmasına kadar gidecek adli sürecin bir parçası olduğunun akıldan çıkarılmaması önemlidir. Rutin pratikte yaygın olarak kullanılan analizlerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, özellikle bu maddelerin kullanımının yasadışı olması ve yanlış bir sonucun geri dönüşü olmayan mağduriyetlere yol açabileceği gerçeği unutulmadan titizlikle yapılmalıdır. Bu bağlamda uyuşturucu/uyarıcı madde analizinde kullanılan tarama ve doğrulama testlerinin performanslarının değerlendirilmesi ve mutlaka her testin kendi özelinde matriksten, yöntemden ve cihazdan ne şekilde etkilendiğinin araştırılması gerekmektedir. Amacımız kliniklere başvuran hastaların gerek tedavi amaçlı gerekse de adli açıdan suiistimal edilen ve ciddi toksik etkilere ve ölümlere sebep olan psikoaktif madde kullanımı ile ilgi veri akışı sağlamak ve madde tespitinde oluşabilecek yanlış sonuçlara karşı hassas yöntemler geliştirilmesine katkıda bulunmaktır.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Bu çalışmada Nöroloji ve psikiyatri kliniğine tedavi amaçlı başvuran yetişkin ve henüz tanısı konulmamış kişisel bilgilerin yer almadığı 91 idrar örneğinde psikoaktif madde taranmıştır.
2. Psikoaktif maddeler önce Randox Evidence ön tarama yapıp daha sonra sıvı kromatoğrafi/tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) cihazı ile taranmıştır.
3. 91 idrar örneğinin %13,2'i pozitif, %86,8'si negatif bulunmuş, gelen olguların %77'si erkek, %23,ü kadın, önemli bölümünün (%75,8) 18-34 yaş aralığında toplandığı ve yaş ortalamasına bakıldığında 32 olduğu görülmüştür. %61,5'ü Nöroloji kliniğinden, %38,5'si Psikiyatri kliniğinden, yasal madde kullanımının 10 olgu (%83,3) ve yasadışı madde kullanımının 2 olgu %16,7 olduğu, tekli madde kullanımı 5 olgu (%41,7) ve çoklu madde kullanımı 7 olgu %58,3 olduğu görülmüştür.
4. Adli ve Klinik toksikoloji Laboratuvarlarındaki en önemli sorun sentetik kannabinoid ve metabolitlerinin sürekli değişen yapılarından dolayı biyolojik örneklerde standart analiz yöntemler ile tespit edilememesi ve diğer psikoaktif maddelerin ön tarama sonuçlarında yanlış pozitif veya negatif sonuçların verilebilmesidir.
5. Yanlış negatif sonuçlardan kaçınabilmek için adli toksikoloji laboratuvarının hassas yöntemler geliştirmeleri gerekmektedir.
6. Bu çalışmada Nöroloji ve Psikiyatri kliniğine tedavi amaçlı başvuran yetişkin ve henüz tanısı konulmamış hastaların idrar örnekleri üzerinde yapılmıştır. İnsan sağlığına ve ceza sistemine katkı sağlanması ve daha güvenilir veri akışı sağlanması için daha geniş ve hassas tarama yöntemleri geliştirilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- **Uzbay İ.T** Madde bağımlılığı: Tüm boyutlarıyla bağımlılık ve bağımlılık yapan maddeler. İstanbul, İstanbul Tıp Kitabevi **2015**,
- 2- **M.R. Moeller and T. Kraemer.** Drugs of abuse monitoring in urine for control of driving under the influence of drugs. *Ther. Drug Monitoring* **2002**; 24: 210–221.
- 3- **M. Concheiro, A. de Castro, O. Quintela, M. Lopez-Rivadulla, and A. Cruz.** Determination of drugs of abuse and their metabolites in human plasma by liquid chromatography–mass spectrometry: an application to 156 road fatalities. *J. Chromatogr. B* **2006**; 832: 81–89.
- 4- <http://narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/TUB%C4%B0M/2021-Turkiye-Uyusturucu-Raporu.pdf>
- 5- **Evren, C. (2012).** Bağımlılık Tedavisi. İstanbul: Yerküre.
- 6- **Langman LJ, Bjergum MW, Williamson CL, Crow FW.** Sensitive method for detection of cocaine and associated analytes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in urine. *Journal of analytical toxicology.* **2009**;33(8):447-55.
- 7- **Snozek CL, Bjergum MW, Langman LJ.** Cocaine and metabolites by LC-MS/MS. *Methods in molecular biology (Clifton, NJ).* **2012**;902:91-103.
- 8- **Karakuş O.,** Kriminalistik, Adalet yayınevi, Ankara, **2009.**
- 9- [http://tr.wikipedia.org/wiki/Koka\\_a%C4%9Fac%C4%B1](http://tr.wikipedia.org/wiki/Koka_a%C4%9Fac%C4%B1), Koka ağacı, 10 Haziran **2010.**
- 10- **Abbate V, Schwenk M, Presley BC, Uchiyama N. 2018.** The ongoing challenge of novel psychoactive drugs of abuse. Part I. Synthetic cannabinoids (IUPAC Technical Report). *Pure Appl Chem.* 90(8):1255–1282.
- 11- **Vera L. Alves, João L. Gonçalves, Joselin Aguiar, Helena M. Teixeira & José S. Câmara (2020):** The synthetic cannabinoids phenomenon: from structure to toxicological properties. A review, *Critical Reviews in Toxicology*, DOI: 10.1080/10408444.2020.1762539,
- 12- **Karahan C.** Uyuşturucu sonu ölüm olan tuzak, beyaz ölüm, İzmir: Ay Işığı Yayınları, **2009.**
- 13- **Kwong TC, Magnani B, Rosano TG, Shaw LM.** The clinical toxicology laboratory: Contemporary practice of poisoning evaluation: AACC Press; **2013.**
- 14- **Dasgupta A, Sepulveda JL.** Accurate results in the clinical laboratory: A guide to error detection and correction: Elsevier; **2019.**
- 15- **Ögel K.** Madde bağımlılarına yaklaşım ve tedavi, İstanbul: IQ Yayıncılık, **2002.**
- 16- **Leis HJ, Fauler G, Windischhofer W.** Enantioselective quantitative analysis of amphetamine in human plasma by liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry.* **2014**;406(18):4473-80.
- 17- **Hädener M, Bruni PS, Weinmann W, Frübis M, König S.** Accelerated quantification of amphetamine enantiomers in human urine using chiral liquid chromatography and on-line column-switching coupled with tandem mass spectrometry. *Analytical and bioanalytical chemistry.* **2017**;409(5):1291-300,

- 18- **EMCDDA**, Understanding the 'Spice' phenomenon **2009**.
- 19- **UNODC**, Synthetic cannabinoids in herbal products. **2011**.
- 20- **Abdulaziz A. Aldlgan, Hazel J.** Torrance Bioanalytical methods for the determination of synthetic cannabinoids and metabolites in biological specimens,
- 21- **Aldlgan AA, Torrance HJ.** Bioanalytical methods for the determination of synthetic cannabinoids and metabolites in biological specimens. *TrAC-Trends Anal Chem.* **2016**;80:444-57.
- 22- **Kaya-akyüzlü Dilek, kayaaltı Zeliha.** Kan, Saç, İdrar ve Solunum Havası Örneklerinin Bağımlılık Yapan Maddelerin Analizinde Kullanımı *Marmara Pharmaceutical Journal* 19: 232-237, 2015 DOI: 10.12991/mpj.**2015**;1900817
- 23- **Lappas NT and Lappas CM.** *Forensic Toxicology Principles and Concept* Academic Press USA; Sandiogo, 2016:143-181
- 24- Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®): **American Psychiatric Pub; 2013**.
- 25- **Shulamit L.** "Solid phase extraction (SPE)". [http://www.forumsci.co.il/HPLC/spe\\_abic.pdf](http://www.forumsci.co.il/HPLC/spe_abic.pdf) Erişim tarihi: 29.1.2005.
- 26- **Zief M.** Solid Phase Extraction for Sample Preparation. Phillipsburg: JT Baker, **2005**.
- 27- <https://www.randox.com/evidence-4/>
- 28- **Macherey-Nagel.** Sample Preparation, Solid Phase Extraction. In: Macherey-Nagel Catalogue **2004**: 184-241.
- 29- **BM**, Rapid Testing Methods of Drugs of Abuse, ST/NAR/13/REV.1, New York, **1994**.
- 30- **BM**, Recommended Methods for Testing Opium, Morphine and heroin, ST/NAR/29/Rev.1, New York, **1998**.
- 31- **Smith PC, Schmidt SM, AllensworthDavies D & Saitz R.** A single-question screening test for drug use in primary care. *Archives of Internal Medicine*, **2010**;170:1155-1160.
- 32- **Avci S, Sarikaya R, Kavak N, Özmen FN, Aydın M, Arslan ED, & Büyükcım F.** Socio-demographic and clinical profile of substance abuse patients admitted to an emergency department in Ankara, Turkey. *Acta Bio Medica Atenei Parmensis*, **2016**;87(3): 286-290.
- 33- **M.R. Moeller and T. Kraemer.** Drugs of abuse monitoring in urine for control of driving under the influence of drugs. *Ther. Drug Monitoring* **2002**; 24: 210–221.
- 34- **M. Concheiro, A. de Castro, O. Quintela, M. Lopez-Rivadulla, and A. Cruz.** Determination of drugs of abuse and their metabolites in human plasma by liquid chromatography–mass spectrometry: an application to 156 road fatalities. *J. Chromatogr. B* **2006**; 832: 81–89.
- 35- **TUBİM.** Türkiye Uyuşturucu Raporu, **2019**. Erişim Tarihi:16.08.2021.
- 36- **UNODC.** World Drug Report 2004. New York: United Nations, **2004**.
- 37- **Saraçlı Ö.** Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Öğrencilerinde Sigara, Alkol ve Madde Kullanımı ile İlişkili Bireysel Ve Psikososyal Faktörler. Uzmanlık Tezi Olarak Hazırlanmıştır. Zonguldak, **2007**.

- 38- **Stig Tore Bogstranda, Per Trygve Normann, Ingeborg Rossowd, Margrete Larsenc, Jørg Mørlandc, Øivind Ekeberg** Prevalence of alcohol and other substances of abuse among injured patients in a Norwegian emergency department, **2011**.
- 39- **Wei J. Chen, Cheng-Chung Fang, Ren-Shi Shyu d, Kuo-Chien Lin** Underreporting of illicit drug use by patients at emergency departments as revealed by two-tiered urinalysis, **2006**.
- 40- **UNODC**. United Nations Office on Drugs and Crime: World Drug Report, **2010**.
- 41- **UNODC**. World Drug Report 2014. New York: United Nations, **2014**.
- 42- **KIYAK R. KÖKSAL Ö.** Acil servise başvuran ve psikiyatrik acil durum olarak değerlendirilen hastaların epidemiyolojik incelenmesi.**2016**



## EKLER

### EK 1: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onay belgesi.

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

Toplantı Sayısı	Tarih
90	5 Temmuz 2019

KARAR NO 32- Çukurova Üniversitesi Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü Bağımlılık Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Mete Korkut Gülmen yönetiminde, Onur Ketre tarafından yürütülmesi öngörülen, "Nöroloji ve Psikiyatri Kliniklerine İlk Kez Başvuran Henüz Tanı Konulmamış Olgularda Psikoaktif Madde Kullanımının Araştırılması" başlıklı yüksek lisans tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

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

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