



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İKİ BİN YİRMİ BİR YILINDA GAZİANTEP ADLİ
TOKSİKOLOJİ LABORATUVARI'NA GÖNDERİLEN
NARKOTİK OLGULARDA YENİ PSİKOAKTİF
MADDELERİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Uğur ŞAŞTIM

ADLİ TIP ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Murat AKBABA

Eylül-2021

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İKİ BİN YİRMİ BİR YILINDA GAZİANTEP ADLİ
TOKSİKOLOJİ LABORATUVARI'NA GÖNDERİLEN
NARKOTİK OLGULARDA YENİ PSİKOAKTİF
MADDELERİN ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Uğur ŞAŞTIM

ADLİ TIP ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Murat AKBABA**

Eylül -2021

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından
(Proje numarası: TF.UT.21.16) desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ADLİ TIP ANABİLİM DALI

İKİ BİN YİRMİ BİR YILINDA GAZİANTEP ADLİ TOKSİKOLOJİ
LABORATUVARI'NA GÖNDERİLEN NARKOTİK OLGULARDA YENİ
PSİKOAKTİF MADDELERİN ANALİZİ

Dr. Mustafa Uğur ŞAŞTIM

.../.../.....

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Can DEMİREL

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof.Dr. Aysun BARANSEL ISIR

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza)

Dr. Öğr. Üyesi Murat AKBABA

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.

2.

3.

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca değerli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici, her zaman yardımcı ve destek olan Prof. Dr. Aysun BARANSEL ISIR ve Dr. Öğr. Üyesi Murat AKBABA'ya,

Tez dönemim boyunca yaptığı olumlu katkı ve destekleriyle yardımcı olan, danışman hocam olmasından mutluluk duyduğum Dr. Öğr. Üyesi Murat AKBABA'ya, tez sürecimde bana destek olan Adli Tıp Anabilim Dalı'ndaki çalışma arkadaşlarıma, Adli Toksikoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Beni bugünlere getiren ve desteklerini esirgemeyen değerli anne ve babama, tez hazırlama sürecinde bana destek olan sevgili kardeşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mustafa Uğur ŞAŞTIM

Gaziantep – 2021

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	V
IV. ABSTRACT	VI
V. KISALTMALAR	VII
VI. TABLO LİSTESİ	IX
VII. ŞEKİL LİSTESİ	X
VIII. EK LİSTESİ	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bağımlılık ve Tarihi	3
2.1.1. Uyuşturucu Madde Bağımlılığı	3
2.2. Uluslararası Organizasyonlar	6
2.2.1. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC)	6
2.2.2. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA)	6
2.3. Erken Uyarı Mekanizmaları	6
2.4. Epidemiyoloji ve Kullanım Trendleri	7
2.5. 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu Açısından Uyuşturucu Kullanımı	9
2.6. NPS'ler	10
2.6.1. NPS'lerin Yaygınlaşması	11
2.6.2. NPS'lerin Sınıflandırılması	12
2.6.2.1. Sentetik Kannabinoidler	12
2.6.2.1.1. 5F-EMB-PICA	13
2.6.2.1.2. MDMB-4-en PINACA	14
2.6.2.2. Fenetilaminler	15
2.6.2.2.1. 3-Floroamfetamin	16

2.6.2.2.2. 2-Metilamfetamin	17
2.6.2.3. Sentetik Katinonlar	18
2.6.2.4. Aminoindanlar	19
2.6.2.5. Fensiklidin Tipi Maddeler	20
2.6.2.6. Piperazinler	21
2.6.2.7. Triptaminler	22
2.6.2.8. Bitki Bazlı Maddeler	23
2.6.2.9. Diğer Maddeler	24
2.6.2.9.1. İsoitonitazen	26
2.6.2.9.2. Flualprazolam	27
2.6.3. Darknet ve Kripto Paralar	28
2.7. Analiz Yöntemleri	29
2.7.1. Tarama Metodları	30
2.7.2. Doğrulama Metodları	31
2.7.2.1. Kromatografi ve Kütle Spektrometrisi	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Deneysel Çalışmada Kullanılan Alet ve Gereçler	33
3.2. Deneysel Çalışmalarda Kullanılan Kimyasal Maddeler, Çözücüler ve Çözeltiler	34
3.2.1. Kimyasal maddeler ve çözücüler	34
3.2.2. Çözeltiler	34
3.3. Kalibrasyon için kan ve idrar örneklerinin hazırlanması	35
3.4. LC/MS/MS Sistemi Çalışma Şartları	36
3.4.1. Likit Sistem Özellikleri	36
3.4.2. MS Sistem Özellikleri	36
3.5. Doğrusallık ve Kalibrasyon	36
3.6. Katılımcıların Seçilimi	37
3.7. İstatistiksel Yöntem	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	47

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER	73



III. ÖZET

İKİ BİN YİRMİ BİR YILINDA GAZİANTEP ADLİ TOKSİKOLOJİ LABORATUVARI'NA GÖNDERİLEN NARKOTİK OLGULARDA YENİ PSİKOAKTİF MADDELERİN ANALİZİ

Dr. Mustafa Uğur ŞAŞTIM
Uzmanlık Tezi, Adli Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Murat AKBABA
Eylül 2021, 72 Sayfa

Yeni Psikoaktif maddeler (NPS) Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi tarafından “saf halde veya preparat formunda suistimal edilen, Uyuşturucu İlaçlara ait Sözleşme (1961) veya Psikotrop Maddeler Sözleşmesi (1971) tarafından kontrol edilmeyen, fakat halk sağlığı açısından tehdit oluşturan maddeler” olarak tanımlanmıştır. “Yeni” terimi maddenin yeni sentezlenmiş olması gerekliliğini değil, yıllar önce sentezlenmiş olsa da, maddenin piyasaya yakın zamanda sürülmüş olmasını ifade eder. NPS olarak sınıflandırılan çok sayıda madde olması, bu maddelerin uyuşturucu piyasasına giriş ve çıkışının hızlı olması, kullanıcıların maddelerin içeriği konusunda yanlış bilgi sahibi olması veya maddenin içeriği konusunda hiç bilgisinin olmaması, değişken ve sıklıkla bilinmeyen potense sahip olmaları gibi etkileri ve riskleri göz önüne alındığında büyük bir tehlike arz etmektedirler. Çalışmamızda uyuşturucu/uyarıcı madde tetkiki için savcılık veya mahkemelerce kolluk kuvvetleri aracılığıyla Gaziantep Üniversitesi Adli Toksikoloji laboratuvarımıza gönderilen 250 katılımcının idrar ve kan örneklerinden sıvı kromatografi ardışık kütle spektrometrisi (LC/MS/MS) cihazında yapılacak kantitatif analizle NPS olarak kabul edilen 5F-EMB PICA, MDMA-4-en PINACA, İsonitazen, 3-Floroamfetamin, 2-Metilamfetamin, Flualprazolam maddelerinin 2021 yılında toplam 3 aylık süredeki kullanım sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu analiz dışında kullanıcılara uyuşturucu kullanım alışkanlıklarıyla ilgili sorular içeren bir anket uygulanmıştır. Çalışmaya katılan gönüllülerin % 94’ünün erkek, yaş ortalamasının $28,2 \pm 6,37$, madde kullanımına başlama yaşlarının ortalamasının $19,51 \pm 7,25$, yıl bazında madde kullanım sürelerinin $6,34 \pm 5,77$ olduğu tespit edilmiştir. 250 gönüllünün % 18,4’ünde MDMA-4-en PINACA maddesi tespit edilmiş, çalışma kapsamındaki diğer NPS grubu maddelere rastlanmamıştır. Tüm idrar örneklerinin % 18, kan örneklerinin % 12,4’ünde MDMA-4-en PINACA tespit edilmiştir. Literatürde hakkında fazla bilgi bulunmayan MDMA-4-en PINACA maddesinin kısa bir zaman diliminde de olsa bölgemizdeki kullanım sıklığını belirlemesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu maddenin, toksikolojik inceleme yapan laboratuvarların sistematiklerine eklenmesi gerektiğine inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Uyuşturucu madde, yeni psikoaktif madde, LC/MS/MS

IV. ABSTRACT

ANALYSIS OF NEW PSYCHOACTIVE SUBSTANCES IN NARCOTIC CASES SENT TO GAZIANTEP FORENSIC TOXICOLOGY LABORATORY IN TWO THOUSAND TWENTY ONE

Dr. Mustafa Uğur ŞAŞTIM
Master Thesis, Department of Forensic Medicine
Thesis Supervisor: Assist. Prof. Murat AKBABA
September 2021, 72 Pages

New Psychoactive substances (NPS) are defined by the United Nations Office on Drugs and Crime as “substances that are abused in pure form or in preparation, not controlled by the Convention on Narcotic Drugs (1961) or the Convention on Psychotropic Substances (1971), but posing a threat to public health”. . The term “new” does not mean that the substance must have been newly synthesized, but rather that the substance has been put on the market recently, even though it was synthesized many years ago. Considering the large number of substances classified as NPS, the rapid entry and exit of these substances into the drug market, the users' misinformation about the substance's content or no knowledge of the substance's content, and the varying and often unknown potency of the substance, it is a big deal. they are dangerous. In our study, the 5F-EMB PICA, which was accepted as NPS by the quantitative analysis to be performed on the liquid chromatography sequential mass spectrometry (LC/MS/MS) device, from the urine and blood samples of 250 participants sent to our Gaziantep University Forensic Toxicology laboratory by the prosecutor's office or the courts for drug/stimulant investigation. It was aimed to determine the frequency of use of MDMB-4-en PINACA, Isotonitazen, 3-Fluoroamphetamine, 2-Methylamphetamine, Flualprazolam in 2021 for a total of 3 months. Apart from this analysis, a questionnaire including questions about drug use habits was applied to the users. It was determined that 94% of the volunteers participating in the study were male, the average age was 28.2 ± 6.37 , the average age of starting substance use was 19.51 ± 7.25 , and the duration of substance use was 6.34 ± 5.77 on a yearly basis. MDMB-4-en PINACA substance was detected in 18.4% of 250 volunteers, and other NPS group substances within the scope of the study were not found. MDMB-4-en PINACA was detected in 18% of all urine samples and 12.4% of blood samples. We think that MDMB-4-en PINACA substance, about which there is not much information in the literature, is important in terms of determining the frequency of use in our region, even in a short period of time. We believe that this substance should be added to the systematics of laboratories carrying out toxicological examinations.

Key Words: Drugs, new psychoactive substances, LC/MS/MS

V. KISALTMALAR

UNODC	: Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi
EMCDDA	: Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi
MDMA	: methylenedioxymethamphetamine
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
APA	: Amerikan Psikiyatri Birliği
ICD	: Uluslararası Hastalık Sınıflaması
DSM	: Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı
BM	: Birleşmiş Milletler
AB	: Avrupa Birliği
EU EWS	: European Nation Early Warning System
EWA	: Early Warning Advisory
TIAFT	: Uluslararası Adli Toksikoloji Derneği'nin
TCK	: Türk Ceza Kanunu'nun
Δ9-THC	: Δ9-tetrahidrokannabinol
BN	: kannabinol
CBD	: kannabidiol
CBG	: vekannabigerol
CP 55,940	: Sikloheksilfenol'la
P2P	: fenil-2-propanon
NBOMe	: N-metoksibenzil-fenetilaminler
MDA	: 3,4-metilendioksiamfetamin
MDPV	: 3,4-metilendioksipirovaleron
PPP	: α-pyrrolidinopropiophenonon
MDAI	: 5,6-metilendioksi-2-aminoindan
MDMAI	: 5,6-metilendioksi-N-metil-2-aminoindan
MMAI	: 5-metoksi-6-metil-2-aminoindan
5-IAI	: 5-iyodo-2-aminoindan
PCP	: fensiklidinin
MK-801	: dizosilipin
NMDAR	: N-methyl-D-aspartat reseptörü
mCPP	: 3-klorofenil piperazin
BZP	: benzilpiperazin
TFMPP	: triflorometilfenilpiperazin
DMT	: N,N-dimetil-triptamin
5-MeO-DIPT	: 5-metoksi-N,N-diisopropiltriptamin
NSO	: yeni sentetik opioidler
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri'nde
TOR	: The Onion Router
FBI	: Federal Bureau of Investigation
STA	: sistemik toksikolojik analiz
LC/MS/MS	: sıvı kromatografi ardışık kütle spektrometrisi

TLC	: ince tabaka kromatografi
GC	: gaz kromatografi
GC/MS	: gaz kromatografi kütle spektrometrisi
LC/MS	: sıvı kromatografi kütle spektrometrisini
HPLC	: yüksek performanslı sıvı kromatografi
APCI	: atmosferik basınçlı kimyasal iyonizasyon
ESI	: elektrosprey iyonizasyon
ACN	: Asetonitril
EtAc	: Etil Asetat
CE	: parçalanma enerjisi
PCE	: etisiklidin
PCPr	: fensiklamin
PCİP	: N-isopropil-1-fensikloheksamin
PCHOEA	: 2-[(1-fenilsikloheksil)amino]etan-1-ol
PCMEA	: N-(2-metoksietil)-1-fenilsikloheksanamin
PCEEA	: N-(1-fenilsikloheksil)-2-etoksietanamin
PCMPA	: N-(3-metoksipropil)-1-fenilsikloheksan-1-amin
TCP	: tenosiklidin
TCPy	: 1-[1-(tiophen-2-yl)sikloheksil]pirolidin
4-Me-PCP	: 1-[1-(4-metilfenil)sikloheksil]piperidin
BnCP	: 1-(1-benzilsikloheksil)piperidin
4'-Me-PCP	: 1-(4-metil-1-fenilsikloheksil)piperidin
PCMo	: morfolin
PCPy	: rolisiklidin
4-MeO-PCP	: metoksidin
AMATEM	: Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi
5-hidroksitriptamin, 5-HT	: serotonin
Novel Psychoactive Substances-NPS	: yeni psikoaktif maddeler

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Madde ile ilişkili bozukluklar ve bağımlılık bozuklukları (DSM-V).	4
Tablo 2. Madde ile ilişkili bozukluklar DSM-V tanı kriterleri.	5
Tablo 3. Avrupa Birliğindeki Uyuşturucu Kullanımına Dair Tahminler (EMCDDA).	8
Tablo 4. Gönüllülerin yaş, madde kullanımına başlama yaşı ve yıl bazında madde kullanım sürelerinin ortalama ve medyan değerleri.	38
Tablo 5. Kan ve idrar örneklerinde MDMA-4-en PINACA tespit edilme sayısı ve yüzdeleri.	39
Tablo 6. Cinsiyetlere göre NPS kullanımının dağılımı.	40
Tablo 7. NPS kullanan ve kullanmayan grupların yaş ortalama ve medyan değerleri.	40
Tablo 8. Eğitim düzeyleri ile NPS kullanımı arasındaki ilişki.	41
Tablo 9. Suç öyküsü ile NPS kullanımı arasındaki ilişki.	41
Tablo 10. NPS kullanımı, iv madde kullanımı ve enjektör paylaşımı arasındaki ilişki.	42
Tablo 11. NPS kullanımı ile aile ve sosyal çevrede madde kullanımı arasındaki ilişki.	42
Tablo 12. Madde kullanımına başlama yaşına ve NPS kullanımına göre ortalama ve medyan değerler.	43
Tablo 13. Madde kullanım süresi ve NPS kullanımına göre ortalama ve medyan değerler.	43
Tablo 14. Madde kullanımı için tedavi görüp görmediklerinin ve NPS kullanımı ile ilişkisi.	43
Tablo 15. Madde kullanmadıkları en uzun süre ve NPS kullanımı ilişkisi.	44
Tablo 16. Gönüllülerin kullandıklarını ifade ettikleri maddeler ve NPS kullanımı ilişkisi.	45

VII. ŞEKİL LİSTESİ**Sayfa No**

Şekil 1. Tedavi gören hastaların tedavi gördükleri madde gruplarına göre dağılımı.	8
Şekil 2. 5F-EMB-PICA'nın kimyasal yapısı.	14
Şekil 3. MDMA-4-en-PINACA'nın kimyasal yapısı.	15
Şekil 4. 3-Floroamfetamin'in kimyasal yapısı.	17
Şekil 5. 2-Metilamfetamin'in kimyasal yapısı.	18
Şekil 6. İsonitazen'in kimyasal yapısı.	26
Şekil 7. Flualprazolam'ın kimyasal yapısı.	28
Şekil 8. Gönüllülerin cinsiyete göre dağılımı.	38
Şekil 9. Gönüllülerin LC/MS/MS analizine göre NPS kullanım durumları.	39
Şekil 10. NPS kullanıcılarında tespit edilen diğer madde ve metabolitler.	46

VIII. EK LİSTESİ

EK-1. Etik Kurulu’ndan 30/12/2020 tarih ve 2020/419 karar numaralı onayı.

EK-2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK-3: Madde Kullanımı Olan Şahısların Sosyodemografik Özelliklerinin ve Kullanım Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psikoaktif ve narkotik maddeler, uyuşturucu, uyarıcı ve bağımlılık yaratan özelliklerinden dolayı bireylerin sağlığına ve topluma zarar verici etkilere sahiptir. Zararın niteliği ve derecesi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında maddenin kendi özellikleri, uygulanma şekli, kullanıcının özellikleri ve kullanımın olduğu sosyal şartlar sayılabilir (1).

Uyuşturucu kullanımı, insan sağlığına olan olumsuz etkilerinin yanında toplumun güvenliği için de bir tehdit unsuru taşımaktadır. Uyuşturucu kullanımıyla suç olarak sayılan davranış ve eylemler arasında net bir ilişki bulunmaktadır (2-5). Bu kişilerin tedavi ve rehabilitasyonu ile birlikte uyuşturucu ile mücadele kapsamındaki ülkelerin yaptığı harcamalar küresel ekonomi üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır.

Dünyada uyuşturucu kullanımı hem kullanıcı hem de kullanıcıların dünya nüfusuna oranı göz önüne alındığında bir artış gözlenmektedir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) verilerine göre 2009 yılında 15-64 yaş arası popülasyonda yaklaşık 210 milyon kullanıcı dünya nüfusunun %4,8'ini oluşturmaktayken, 2018 yılında bu rakam 269 milyon kullanıcıya ulaşmış ve dünya nüfusunun % 5,8'ini temsil etmeye başlamıştır. Geçtiğimiz 20 yıl göz önüne alındığında gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere nazaran kullanıcı sayısında daha hızlı bir yükseliş görülmektedir (6).

Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA)'nin 2020 Avrupa Uyuşturucu Raporu incelendiğinde; Avrupa Birliği'nde yaklaşık 96 milyon kişinin diğer bir deyişle yetişkin nüfusunun % 29'unun (15-64 yaş aralığı) yaşamlarının bir noktasında yasa dışı uyuşturucuları denediği tahmin edilmektedir. Uyuşturucu kullanımı deneyiminin kadınlara nazaran (38.3 milyon) erkeklerde (57.8 milyon) daha sık olduğu raporlanmıştır. En sık denenen uyuşturucu olaraksa esrar dikkati çekmektedir. Esrarı sırasıyla kokain, 3,4-metilenedioksimetamfetamin (MDMA) ve amfetamin grubu izlemektedir (7).

Esrar, kokain, MDMA, amfetamin grubu ve eroin dışında yeni psikoaktif maddeler (Novel Psychoactive Substances-NPS) olarak adlandırılan bir grup ortaya çıkmıştır. NPS'ler UNODC tarafından "saf halde veya preparat formunda suistimal

edilen, Uyuşturucu İlaçlara ait Sözleşme (1961) veya Psikotrop Maddeler Sözleşmesi (1971) tarafından kontrol edilmeyen, fakat halk sağlığı açısından tehdit oluşturan maddeler” olarak tanımlamıştır (8). “Yeni” terimi maddenin yeni sentezlenmiş olması gerekliliğini değil, yıllar önce sentezlenmiş olsa da, maddenin piyasaya yakın zamanda sürülmüş olmasını ifade eder.

Ülkemiz bulunduğu coğrafi konumu itibariyle Asya ve Avrupa arasında bir transfer noktasıdır. Gaziantep ili ise İpek Yolu üzerinde oluşu ve güneyinde yıllardır iç savaşın devam ettiği bir ülke bulunması sebebiyle uyuşturucu ticareti ve kullanımı açısından önemli bir kavşak noktası haline gelmiştir.

Çalışmamızda uyuşturucu/uyarıcı madde tetkiki için savcılık veya mahkemelerce kolluk kuvvetleri aracılığıyla Gaziantep Üniversitesi Adli Toksikoloji laboratuvarımıza gönderilen 250 katılımcının idrar ve kan örneklerinden sıvı kromatografi ardışık kütle spektrometrisi (LC/MS/MS) cihazında yapılacak kantitatif analizle NPS olarak kabul edilen 5F-EMB PICA, MDMB-4-en PINACA, İsonitazen, 3-Floroamfetamin, 2-Metilamfetamin, Flualprazolam maddelerinin 2021 yılında toplam 3 aylık süredeki kullanım sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu analiz dışında kullanıcılara sosyokültürel özelliklerini ve uyuşturucu kullanım alışkanlıklarıyla ilgili sorular içeren bir anket uygulanmıştır.

Bu çalışma kapsamında elde edilecek bulguların kullanım trendlerini gösterecek olmasının yanında postmortem analizler ve intoksikasyonların yönetimi hususunda da faydalı olacağı görüşündeyiz. Ayrıca bu maddelerin rutin tetkiklerde yer alıp almaması hususunda da kıymetli bilgiler sunması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bağımlılık ve Tarihi

Bağımlılık terimi, Roma mahkemelerinde kullanılan “bir kişiyi diğerine bağlamak” anlamına gelen *addicere* kelimesinden köken almaktadır. Bu terim daha sonralarında “bir eyleme bağlamak veya adamak” anlamına gelecek şekilde kullanılmıştır.

Modern bağımlılık kavramı 18. yüzyılın sonu ve 19. yüzyılın başlarında gelişmeye başlamış olup, temel olarak madde kullanımı konusunda kontrolü kaybetme özelliğini içermiştir (9). 19. yüzyılda, literatürde bağımlılık kompulsif şekilde alkol veya opiyat kullanımını işaret etse de çoğunlukla diğer terimler kullanılmıştır. Narkotik madde bağımlılığı, 20. yüzyılın erken dönemlerinde kullanılmaya başlanmış olup çoğunlukla morfin veya eroin kullanımını işaret etmektedir (10).

Günümüzde bağımlılığın birçok tanımı mevcut olsa da çoğunun ortak olarak; zararlı sonuçlar doğurduğu, bağımlılığa yönelik kompulsif davranışlar, tolerans ve yoksunluk gibi komponentler içerdiğini söylemek yanlış olmayacaktır.

2.1.1. Uyuşturucu Madde Bağımlılığı

Uyuşturucu madde bağımlılığı tanısında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Amerikan Psikiyatri Birliği’nce (APA) yayınlanmış olan Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD) ve Mental Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) sıklıkla kullanılan sınıflandırma ve tanı rehberleridir.

Güncel hali 2013 yılında yayınlanmış DSM-V olup DSM-IV’te yer alan “madde kötüye kullanımı” ve “madde bağımlılığı” kavramları birleştirilerek “madde kullanım bozukluğu” olarak düzenlenmiştir (11). Bu kavramların birleştirilmesinde iki tanının ayrımında güçlükler yaşanması ve kafa karışıklıklarına yol açması etkili olmuştur.

DSM-V’de “madde ile ilişkili bozukluklar ve bağımlılık bozuklukları” başlığı altında 10 adet madde ve madde ile ilişkili olmayan bozukluklar belirlenmiştir (Tablo 1). Tablo 2’de bu maddelerle ilişkili bozuklukların tanı kriterleri gösterilmiştir (12).

Tablo 1. Madde ile ilişkili bozukluklar ve bağımlılık bozuklukları (DSM-V).

1- Madde ile ilişkili bozukluklar	
* Madde kullanım bozuklukları	
	Alkolle ilişkili bozukluklar
	Kafeinle ilişkili bozukluklar
	Kenevirle (kannabis) ilişkili bozukluklar
	Varsandiranla (hallüsinojenle) ilişkili bozukluklar
	Uçucuyla (inhalanla) ilişkili bozukluklar
	Opiyatla ilişkili bozukluklar
	Dinginleştirici, uyutucu ya da kaygı gidericiyle (sedatif, hipnotik ya da anksiyolitikle) ilişkili bozukluklar
	Uyarıcıyla ilişkili bozukluklar
	Tütünle ilişkili bozukluklar
	Diğer (ya da bilinmeyen) bir maddeyle ilişkili bozukluklar
* Maddenin yol açtığı bozukluklar	
	Madde esrikliği (entoksikasyonu)
	Madde yoksunluğu
	Maddenin/ilacın yol açtığı ruhsal bozukluklar
2- Madde ile ilişkili olmayan bozukluklar	
	Kumar oynama bozukluğu

Tablo 2. Madde ile ilişkili bozukluklar DSM-V tanı kriterleri.

1. Çoğu kez, istendiğinden daha büyük ölçüde ya da daha uzun süreli olarak madde alınır. 2. Maddeyi kullanmayı bırakmak ya da denetim altında tutmak için sürekli bir istek ya da bir sonuç vermeyen çabalar vardır. 3. Maddeyi elde etmek, kullanmak veya yarattığı etkilerden kurtulmak için gerekli etkinliklere çok zaman ayrılır. 4. Maddeyi kullanmaya içinin gitmesi veya maddeyi kullanmak için çok büyük bir istek duyma ya da kendini zorlanmış hissetme. 5. İşte, okulda veya evdeki konumunun gereği olan başlıca sorumluluklarını yerine getirememeye ile sonuçlanan, yineleyici madde kullanımı. 6. Maddenin etkilerinin neden olduğu veya alevlendirdiği, sürekli veya yineleyici toplumsal ya da kişilerarası sorunlar olmasına rağmen madde kullanımını sürdürme. 7. Madde kullanımından ötürü önemli birtakım toplumsal, işle ilgili etkinliklerin veya eğlenme-dinlenme etkinliklerinin bırakılması veya azaltılması. 8. Yineleyici bir şekilde, tehlikeli olabilecek durumlarda maddeyi kullanma. 9. Büyük bir olasılıkla maddenin neden olduğu veya alevlendirdiği, sürekli veya yineleyici bedensel veya ruhsal bir sorunu olduğu bilgisine karşın madde kullanımı sürdürülür. 10. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, dayanıklılık (tolerans) gelişmiş olması: a. Eksikliği veya istenen etkiyi sağlamak için belirgin olarak artan ölçülerde maddeyi kullanma gereksinimi. b. Aynı ölçüde madde kullanımının sürdürülmesine rağmen belirgin olarak daha az etki sağlanması. 11. Aşağıdakilerden biriyle tanımlandığı üzere, yoksunluk gelişmiş olması: a. Maddeye özgü yoksunluk sendromu (ilgili maddenin yoksunluğu için A ve B tanı ölçütlerine bakın). b. Yoksunluk belirtilerinden kurtulmak veya kaçınmak için madde (veya yakından ilişkili bir madde) alınır.

Kişiye madde kullanım bozukluğu tanısı konulabilmesi için on iki aylık bir süre diliminde, Tablo 2'deki kriterlerden en az ikisi ile kendini gösteren, klinik açıdan kişide belirgin bir sıkıntıya veya işlevselliğinde düşmeye yol açan esriklik yapan (entoksikan) bir madde kullanımı olması gerekmektedir. Tanı kriterlerinden iki-üç belirtinin olması durumunda hafif, dört-beş belirtinin olması durumunda orta, altı veya daha fazla belirtinin olması durumunda ağır derecede madde kullanım bozukluğu olduğundan söz edilir (12).

2.2. Uluslararası Organizasyonlar

2.2.1. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC)

1997 yılında Birleşmiş Milletler (BM) bünyesinde kurulmuş olan UNODC, dünyayı uyuşturucu kullanımının tehlikeleri hakkında bilgilendirmek ve uyuşturucu üretimi, kaçakçılığı ve uyuşturucuyla ilişkili suçlara karşı uluslararası kamuoyunun güçlü adımlar atmasını sağlamak amacıyla hareket etmektedir (13). Yayınladıkları raporlarla uyuşturucu kullanıcıları hakkındaki istatistiki veriler, uyuşturucu kullanımının değişen trendleri, ülkelere ele geçirilen maddeler ve miktarları gibi bir çok hususta elde ettikleri bilgileri paylaşmaktadır.

2.2.2. Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA)

1993 yılında Avrupa Birliği (AB) bünyesinde kurulan, uyuşturucu ve uyuşturucu bağımlılığı ve bunların sonuçları ile ilgili Avrupa düzeyinde olgusal, objektif, güvenilir ve karşılaştırılabilir bilgiler sunan bir organizasyondur. Üye ülkelerden toplanan bilgiler ışığında değişen trendler, çoklu madde kullanımı, legal ve illegal psikoaktif maddeler, yeni tehdit oluşturan maddeler hakkında erken uyarılar içeren raporlar düzenlemektedir (14).

2.3. Erken Uyarı Mekanizmaları

EMCDDA ve Europol ortaklığıyla European Nation Early Warning System (EU EWS), yeni psikoaktif maddelerin tanımlanması, değerlendirilmesi ve bu maddelerin yarattığı sağlık ve sosyal açıdan oluşturduğu tehditin değerlendirilmesi ile ilgilenmektedir. AB ülkeleri dışında Norveç ve Türkiye'de bu sisteme dahil olarak hareket etmektedir. Yeni psikoaktif maddelerin tanımlanması noktasında adli ve toksikoloji laboratuvarları görev almaktadır. Kolluk kuvvetlerince ele geçirilen

maddeler, intoksikasyon veya postmortem elde edilen biyolojik örnekler, internetten yasa dışı olarak satılan maddeler üzerinde analizler yürütülmektedir. Tanımlanan yeni psikoaktif maddeler takip edilip, bu süreçte elde edilen verileri içeren raporlar yayınlamaktadır (15).

Küresel bağlamda 2013 yılında UNODC bünyesinde kurulan Early Warning Advisory (EWA), NPS trendlerinin takibi, Uluslararası Adli Toksikoloji Derneği'nin (TIAFT) işbirliğiyle toksikasyonlar ve ölümleri içeren vaka verilerinin toplanması, NPS'lerin neden olduğu sağlık sorunlarına ve alınabilecek önlemlere dair bilgilerin üye ülkelerle paylaşılması, kalıcı ve yaygın NPS'lerin tespit edilmesi ve uluslararası kontrolünün sağlanması noktasında bu maddelere öncelik verilmesi hususlarında görev alan bir diğer organizasyondur (16).

2.4. Epidemiyoloji ve Kullanım Trendleri

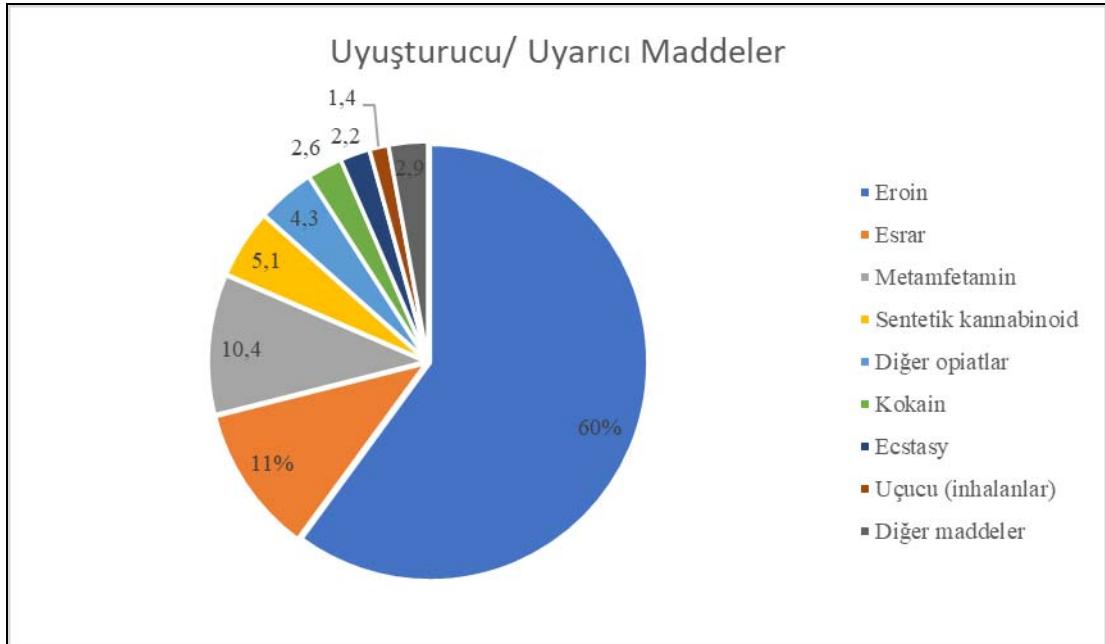
UNODC raporları incelendiğinde; önceki yıllardaki uyuşturucu madde kullanıcı sayısı yaklaşık 210 milyon iken, bu rakam kısmen de küresel popülasyondaki artışın da etkisiyle 2009-2018 yılları arasında 269 milyona yükselmiştir. Uyuşturucu kullanım prevalansı yetişkin popülasyonda 2009'da % 4,8 olup 2018 yılında bu oran % 5,4'e yükselmiştir. Kannabis açık arayla en çok kullanılan uyuşturucu madde olup 15-64 yaş arası grupta 2018 yılında 192 milyon kullanıcıyla küresel popülasyonun % 3,9'una denk gelmektedir. Buna karşın 2018 yılında 58 milyon kişinin opioid kullandığı tahmin edilmektedir. Medikal amaçla olmayan opioid kullanımı bir halk sağlığı sorununa neden olmuştur. Batı, merkez ve Kuzey Afrika'da tramadol, Kuzey Amerika'da fentanil kullanımı yaygın olarak görülmüştür. Uyarıcılara bakıldığında ise; 2018 yılında yaklaşık 19 milyon kişinin kokain kullandığı tespit edilmiş olup ve bu rakamlarda Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'daki popülerliğinin etkili olduğu düşünülmektedir. Aynı yıl yaklaşık 27 milyon insanın amfetamin kullandığı, Güneydoğu Asya'da en çok amfetamin tipi uyarıcılar arasında metamfetaminin yer aldığı görülmektedir (6).

EMCDDA'nın 2020 Avrupa Uyuşturucu Raporu'nda Avrupa Birliğindeki uyuşturucu kullanımına dair tahminler Tablo 3'de sunulmuştur. 2018 yılında yüksek riskli opioid kullanıcı sayısı 1.3 milyon iken 660.000 kullanıcı tedavi görmüştür. Avrupa Birliği ülkeleri tedavi talebi açısından incelendiğinde opioidler %34 gibi bir oranla öne çıkmaktadır. Aşırı dozdan ölümlerde ise %82 gibi bir oranla opioidler birinci sırada yer almaktadır (17).

Ülkemiz istatistikleri incelendiğinde; 2019 yılında tedavi merkezlerine ayaktan tedavi amacıyla yapılan başvuru sayısı 270.006 olup bu başvuruların 89.669'u denetimli serbestlik kapsamındaki başvurulardır. Yatarak tedavi görenlerin 2019 yılındaki sayısı ise 12.945'tir. 2019 yılında tedavi başvurusunda bulunanların % 38,5'i ilk kez tedavi aldığını, % 60,4'ü ise daha önce de tedavi gördüğünü ifade etmiştir. 2019 yılında ilk kez tedavi başvurusunda bulunanların sayısı önceki yıla nazaran azalırken daha önce de tedavi başvurusunda bulunanların sayısında artış gözlenmiştir. Tedavi gören hastaların madde gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir (18).

Tablo 3. Avrupa Birliğindeki Uyuşturucu Kullanımına Dair Tahminler (EMCDDA).

Uyuşturucu madde	Yetişkinler(15-64)		Genç yetişkinler (15-34)	Son bir yıldaki kullanıma ait ulusal tahminler	
	Son 1 yıldaki kullanım-milyon(%)	Ömür boyu kullanım-milyon(%)	Son 1 yıldaki kullanım-milyon(%)	En düşük (%)	En yüksek (%)
Esrar	25,2 (7,6)	90,2 (27,2)	18 (15)	3,5	21,8
Kokain	4,3 (1,3)	17,9 (5,4)	2,9 (2,4)	0,2	5,3
MDMA	2,7 (0,8)	13,6 (4,1)	2,3 (1,9)	0,2	6,9
Amfetaminler	2,0 (0,6)	12,3 (3,7)	1,4 (1,2)	0	3,0



Şekil 1. Tedavi gören hastaların tedavi gördükleri madde gruplarına göre dağılımı.

2.5. 5237 Sayılı Türk Ceza Kanunu Açısından Uyuşturucu Kullanımı

26/09/2004 tarihinde kabul edilip 12/10/2004'te 25611 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan ve 01/06/2005'te yürürlüğe giren 5237 sayılı Türk Ceza Kanunu'nun (TCK) üçüncü bölümünde "Kamunun sağlığına karşı suçlar" başlığı altında uyuşturucu ve uyarıcı maddelerle ilgili suçlar ve bu suçları işleyenler için uygulanacak önlem ve cezai müeyyideler belirlenmiştir.

TCK'nın 188. maddesi uyuşturucu veya uyarıcı madde imal ve ticaretini, 190. maddesi uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını kolaylaştırmayı, 191. maddesi ise kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın almak, kabul etmek veya bulundurmak veya uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmayı ele almaktadır.

TCK'nın 191. maddesinde;

1. Kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın alan, kabul eden veya bulunduran ya da uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanan kişi, iki yıldan beş yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

2. Bu suçtan dolayı başlatılan soruşturmada şüpheli hakkında 4/12/2004 tarihli ve 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanununun 171. maddesindeki şartlar aranmaksızın, beş yıl süreyle kamu davasının açılmasının ertelenmesine karar verilir. Cumhuriyet savcısı, bu durumda şüpheliyi, erteleme süresi zarfında kendisine yüklenen yükümlülüklerle uygun davranmadığı veya yasakları ihlal ettiği takdirde kendisi bakımından ortaya çıkabilecek sonuçlar konusunda uyarır.

3. Erteleme süresi zarfında şüpheli hakkında asgari bir yıl süreyle denetimli serbestlik tedbiri uygulanır. Bu süre Cumhuriyet savcısının kararı ile üçer aylık sürelerle en fazla bir yıl daha uzatılabilir. Hakkında denetimli serbestlik tedbiri verilen kişi, gerek görülmesi hâlinde denetimli serbestlik süresi içinde tedaviye tabi tutulabilir.

4. Kişinin, erteleme süresi zarfında;

a) Kendisine yüklenen yükümlülüklerle veya uygulanan tedavinin gereklerine uygun davranmamakta ısrar etmesi,

b) Tekrar kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın alması, kabul etmesi veya bulundurması,

c) Uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanması,

hâlinde, hakkında kamu davası açılır.

5. Erteleme süresi zarfında kişinin kullanmak için tekrar uyuşturucu veya uyarıcı madde satın alması, kabul etmesi veya bulundurması ya da uyuşturucu veya uyarıcı

madde kullanması, dördüncü fıkra uyarınca ihlal nedeni sayılır ve ayrı bir soruşturma ve kovuşturma konusu yapılmaz.

6. Dördüncü fıkra göre kamu davasının açılmasından sonra, birinci fıkra tanımlanan suçun tekrar işlendiği iddiasıyla açılan soruşturmalarda ikinci fıkra uyarınca kamu davasının açılmasının ertelenmesi kararı verilemez.

7.Şüpheli erteleme süresi zarfında dördüncü fıkra belirtilen yükümlülöklere aykırı davranmadığı ve yasakları ihlal etmediği takdirde, hakkında kovuşturmaya yer olmadığı kararı verilir.

8. Bu Kanunun;

a) 188. maddesinde tanımlanan uyuşturucu veya uyarıcı madde imal ve ticareti,

b) 190. maddesinde tanımlanan uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını kolaylaştırma,

suçundan dolayı yapılan kovuşturma evresinde, suçun münhasıran bu madde kapsamına girdiğinin anlaşılması hâlinde, sanık hakkında bu madde hükümleri çerçevesinde hükmün açıklanmasının geri bırakılması kararı verilir.

9. Bu maddede aksine düzenleme bulunmayan hâllerde, Ceza Muhakemesi Kanununun kamu davasının açılmasının ertelenmesine ilişkin 171. maddesi veya hükmün açıklanmasının geri bırakılmasına ilişkin 231. maddesi hükümleri uygulanır.

10. Birinci fıkradaki fiillerin; okul, yurt, hastane, kışla veya ibadethane gibi tedavi, eğitim, askerî ve sosyal amaçla toplu bulunulan bina ve tesisler ile bunların varsa çevre duvarı, tel örgü veya benzeri engel veya işaretlerle belirlenen sınırlarına iki yüz metreden yakın mesafe içindeki umumi veya umuma açık yerlerde işlenmesi hâlinde verilecek ceza yarı oranında artırılır.

2.6. NPS'ler

Saf halde veya preparat formunda suistimal edilen, Uyuşturucu İlaçlara ait Sözleşme (1961) veya Psikotrop Maddeler Sözleşmesi (1971) tarafından kontrol edilmeyen, fakat halk sağlığı açısından tehdit oluşturan maddeler olarak tanımlamıştır (8). “Yeni” terimi maddenin yeni sentezlenmiş olması gerekliliğini değil, yıllar önce sentezlenmiş olsa da, maddenin piyasaya yakın zamanda sürölmüş olmasını ifade eder. Bu maddelerin birçoğı esrar, eroin, benzodiazepin, kokain, amfetamin, MDMA'nın yasal alternatifleri olarak pazarlanmaktadır.

NPS'lerin ortaya çıkması uyuşturucu ilişkili zararları azaltmak için yapılan izleme, takip, kontrol gibi geleneksel yaklaşımlar açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır (19). NPS olarak sınıflandırılan çok sayıda madde olması, bu maddelerin uyuşturucu piyasasına giriş ve çıkışının hızlı olması, kullanıcıların maddelerin içeriği konusunda yanlış bilgi sahibi olması veya maddenin içeriği konusunda hiç bilgisinin olmaması, değişken ve sıklıkla bilinmeyen potense sahip olmaları gibi etkileri ve riskleri göz önüne alındığında büyük bir tehlike arz etmektedirler.

EMCDDA verilerine göre 2019 yılında 53 yeni NPS tespit edilmiş olup izlenen madde sayısı 790'a ulaşmıştır (20).

2.6.1. NPS'lerin Yaygınlaşması

Erken örneklerden biri 2000'li yılların başından ortasına kadar olan sürede piperazin (benzilpiperazin) ve triflorofenilmetilpiperazin (TFMPP) içeren parti uyuşturucularının Yeni Zellanda'da ve 2004 yılında Avrupa'nın bazı kesimlerinde tespit edilmesidir (21-24). Bu maddeler kimyasal tedarik şirketleri tarafından üretilmeleri, perakende satış noktaları ve internet aracılığıyla satılmaları bakımından yerleşik uyuşturuculardan daha farklıdır (25). Benzer zamanlarda Avrupa ve diğer bölgelerde, katinonlar ve sentetik kannabinoidler internet ve dükkanlarda kontrole tabi maddelerin yasal alternatifleri olarak satılmaya başlanmıştır. Bu maddeler, tipik olarak kontrol mekanizmalarının zayıf olduğu gelişmekte olan ülkelerde üretilip, pazara sunulacağı yerlerde veya yakınlarında paketlenerek son halini almaktadır (26). Paketlerde farklı isimler altında genel olarak bitkisel tütsü, banyo tuzu, araştırma kimyasalı gibi etiketler yer alırken, sık olarak insan tüketimi için uygun olmadığı ibaresi yer almaktadır (27).

Üretimin yasa dışı küçük laboratuvarlardan çoğunluğu Çin'de bulunan kimya ve farmakoloji şirketlerine yönelmesi, üretim miktarlarında artışa neden olmakla birlikte daha geniş çeşitlilikte NPS'nin piyasaya girmesine neden olmuştur. Küreselleşme ve yeni teknolojiler, üretim ve satışın endüstriyel ölçeklere ulaşmasına neden olmuştur. Bu faktörler dirençli ve son derece dinamik bir NPS pazarı oluşturmuş ve bu pazarı yok etmeyi güçleştirmiştir (20).

Bu hızlı artış, analiz ve yasal düzenlemeler noktasında daha fazla soruna neden olmuştur. Ana maddenin ve metabolitlerinin referans standartlarının eksikliği klinik ve adli laboratuvarların hem NPS'leri tanımlaması ve hem de ölçülebilen miktarının

belirlenmesinde büyük güçlükler yol açmıştır. Referans standartların üretimi için geleneksel metodlarla gereken zaman 6 ile 24 ay arasında değiştiğinden hızla evrilen NPS trendleri sebebiyle artık bu geleneksel yöntemler NPS'ler ile mücadele de yeterli olmamakta dolayısı ile uygun yeterliliklere sahip yeni teknikler gerekmektedir (28).

2.6.2. NPS'lerin Sınıflandırılması

Farklı kuruluş ve organizasyonlar NPS'lerin farmakolojik etkilerine, kökenlerine veya yasal durumlarına göre farklı sınıflandırmalar yapılmaktadır. UNODC'nin sınıflaması incelendiğinde; maddelerin sentetik kannabinoidler, fenetilaminler, sentetik kationonlar, aminoindanlar, fensiklidin tipi maddeler, piperazinler, triptaminler, bitki bazlı maddeler ve diğer maddeler başlıkları altında sınıflandırıldığı görülmektedir (29).

2.6.2.1. Sentetik Kannabinoidler

Kannabinoid terimi, kenevir bitkisinde bulunan tipik terpenofenolik C21 bileşikler grubunu, bunların karboksilik asitlerini, analoglarını ve transformasyon ürünlerini ifade etmektedir. Üretim kaynakları göz önüne alındığında endokannabinoidler, fitokannabinoidler ve sentetik kannabinoidlere ayrıldığı görülmektedir (30).

Vücudumuzda üretilen endokannabinoidler, santral sinir sisteminde bulunup nörotransmitter salınımını düzenleyen CB1 veya bağışıklık sisteminde ağırlıklı bulunan ve sitokin salınımını düzenlemede etkili CB2 reseptörlerine bağlanan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, amidler, esterler ve eterleri içeren lipid moleküllerinden oluşur. En iyi tanımlanmış endokannabinoidlerden ikisi, ruh halimizi, iştahımızı, ağrı hissimizi, inflamasyon yanıtını ve hafızamızı etkileyen N-araşidoniletanolamin ve 2-araşidonoilgliseroldür (31-33).

Fitokannabinoidlerin yalnızca kenevir bitkisinde doğal olarak bulunduğu bilinmektedir. Kimyasal olarak kompleks olan bu psikoaktif bitkide 500'den fazla bileşen mevcut olup 120'den fazla kannabinoid izole edilmiştir (34). Δ^9 -tetrahidrokannabinol (Δ^9 -THC), kannabinol (CBN), kannabidiol (CBD) ve kannabigerol (CBG) kenevirde bulunan başlıca fitokannabinoidlerdir.

Δ^9 -THC'nin keşfinden bu yana ilaç endüstrisi doğal kannabinoidlerin biyolojik aktivitesini koruyan ancak psikoaktif etkileri olmayan sentetik analogların geliştirilmesi için çok sayıda çalışma yapmıştır. Yapılan bu çalışmalarda moleküller, sadece bilinen fitokannabinoidlere yapısal olarak benzer bileşikler değil, aynı zamanda farklı kimyasal

yapıya sahip bileşikler de içermektedir. Bu bileşikler sentetik kannabinoidler olarak adlandırılmaktadır (35).

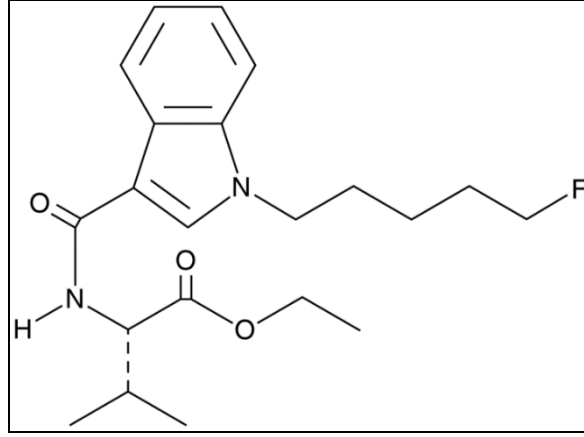
Sentetik kannabinoidler, araştırmacıların ilk olarak endokannabinoid sistemini keşfettikleri ve kanser ağrıları için yeni tedaviler geliştirmeye çalıştıkları 1970'li yıllarda ortaya çıkmıştır (36,37). Selektif sentetik kannabinoid reseptör agonistlerine yönelik çalışmalar 1974 yılında Pfizer tarafından Sikloheksilfenol'la (CP 55,940) başlayıp 1988 yılında Hebrew Üniversitesi'nde HU-210 isimli maddenin senteziyle devam etmiştir (38). Güney Carolina'daki Clemson Üniversitesi'nden Profesör John W. Huffman ve araştırma ekibi, Δ^9 -THC'nin bazı özellikleriyle yeni kannabinoidlerin sentezi üzerine çalışmış, Huffman'ın araştırmaları özellikle santral sinir sistemindeki CB1 ve periferel CB2 reseptörlerine bağlanan yeni farmasötik analjezikler olarak uygulanabilecek küçük molekülleri sentezlemeye odaklanmıştır. JWH-018, sentezlenen yüzlerce analjezik ilaç adayından sadece birisi olmuştur (39, 40).

20 yıl boyunca 450'den fazla sentetik kannabinoid bileşiği sentezlenmiş ve bunların çoğu, sentezinden sorumlu kişi/kurumun baş harfleriyle isimlendirilmiştir. Bunlara örnek olarak John W. Huffman'ın "JWH" bileşikler, Alexandros Makriyannis'in ürettiği AM-2201, Hebrew Üniversitesi'nde üretilmiş HU-210 ve Charles Pfizer tarafından üretilmiş CP 47,497 bileşikler verilebilir (37). Bu bileşikler keşfedildikçe elde edilen bilgiler bilimsel makale ve patentler sayesinde bilim dünyasının dışındaki bireyler tarafında da tanınır ve içerikleri bilinir hale gelmiştir. Bu süreç çok sayıda yasadışı laboratuvarın bu araştırmalar sonucunda üretilen maddeleri esrarın alternatifi olarak uyuşturucu pazarına sürmesine neden olmuştur. 2000'li yılların başında sentetik kannabinoidler uyuşturucu pazarında ortaya çıkmaya başlamış, 2008 yılında ise Almanya ve Avusturya'daki araştırmacılar bitkisel ürün adı altında pazarlanmakta olan bir üründe JWH-018'i tespit etmişlerdir (17). O günden bugüne uyuşturucu pazarında bu grup maddeler hızlı bir şekilde artış göstermiştir. EU EWS tarafından 2008-2018 yılları arasında uyuşturucu pazarında kullanılan 190, UNODC tarafından 280 sentetik kannabinoid tespit edilmiştir (17, 41).

2.6.2.1.1. 5F-EMB-PICA

5F-EMB-PICA (EMB-2201), etil 2-[[1-(5-fluoropentil)indole-3-carbonil]amino]-3-metil-butanoat, 5F-MDMB-PICA ve 5F-MMB-PICA ile benzer yapıya sahip sentetik bir kannabinoiddir. 2019 yılında WHO tarafından 1971 tarihli Psikotropik Maddeler Sözleşmesinin II. Çizelgesi'ne eklenmiştir (42).

Bu maddenin yakın zamanda tespit edilmesi sebebiyle hakkında henüz fazla çalışma bulunmamaktadır. 5F-EMB-PICA'nın kimyasal yapısı (Şekil 2).

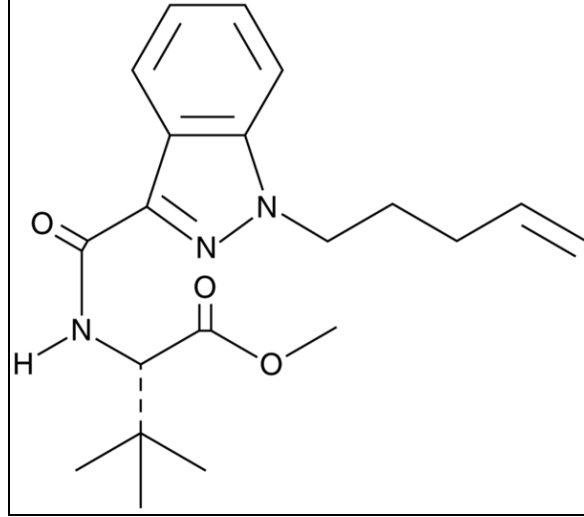


Şekil 2. 5F-EMB-PICA'nın kimyasal yapısı (43).

2.6.2.1.2. MDMB-4-en PINACA

MDMB-4-en-PINACA (MDMB-PENINACA veya MDMB-PINACA N1-pentyl-4-en isomer), metil 3,3-dimetil-2-(1-(pent-4-en-1-yl)-1H-indazol-3-carboxamido)butanoat, ilk olarak 2018 yılında EMCDDA EWS tarafından raporlanmıştır (44). 5F-MDMB-PINACA (5F-ADB) ile yapısal olarak benzerlik göstermektedir. Kiral bir merkezi yapıya sahiptir. İnsan karaciğer mikrozomları, hepatositler ve idrar örnekleri ile yapılan çalışmalarda en çok rastlanan M3 metaboliti olmuştur (45).

2019 yılının Nisan ve Ağustos ayları arasında 2150 idrar örneği ile yapılan bir çalışmada sentetik kannabinoid pozitifliği %22 (n= 473) olarak bulunmuştur. MDMB-4-en-PINACA'nın kullanımı ise %2,6 (n= 56) olarak tespit edilmiştir (46). MDMB-4-en-PINACA'nın kimyasal yapısı (Şekil 3).



Şekil 3. MDMB-4-en-PINACA'nın kimyasal yapısı (47).

2.6.2.2. Fenetilaminler

Fenetilaminler, amfetamin, katekolaminler, sentetik katinonlarla benzer kimyasal yapıyı paylaşan uyarıcı, entaktojenik ve halüsinojenik maddelerdir (48). Genel olarak serotonin reseptörleri üzerinden etkinliklerini sergilemelerinin yanında bazıları monoamin geri alımını inhibe eder (49). Sentezlenmelerinin kolaylığı ve gerçekleştirilebilecek halka modifikasyonlarının sayılamayacak kadar çok olması nedeniyle en geniş kategorilerden bir olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır (50). Bu kategorinin eski ve yaygın üyeleri arasındaki amfetamin, metamfetamin ve MDMA 1971 tarihli Psikotropik Maddeler Sözleşmesinde yer almaktadır.

Amfetamin ve metamfetamin, 19. yüzyılın sonlarında sentezlenmiş olup en eski sentetik uyuşturucular arasındadır. MDMA'nın patenti ise yaklaşık 100 yıl önce Merck tarafından alınmış ancak hiçbir zaman farmasötik bir ürün olarak piyasaya sürülmemiştir (51). 20. yüzyılın ortalarında temel fenetilamin çekirdeğinde çok sayıda yan zincir modifikasyonu yapılmış ve anorektik ilaçlar olarak piyasada yerini almıştır. Metoksifenamin, mebeverin, fenfluramin gibi örnekler farmasötik amaçlarla kullanılmış ancak yan etki profilleri sebebiyle zamanla terk edilmiştir (52). Fenetilaminlerin yükselişinde Alexander ve Ann Shulgin tarafından 1991 yılında yayınlanan "PIHKAL, A Chemical Love Story" adlı kitap önemli rol almıştır. PIHKAL, "Phenethylamines I Have Known and Loved" kelimelerinin akronimi olup bu kitapta çeşitli fenetilaminlerin sentez, üretim ve dozajları hakkında bilgilere yer verilmiştir (53,54).

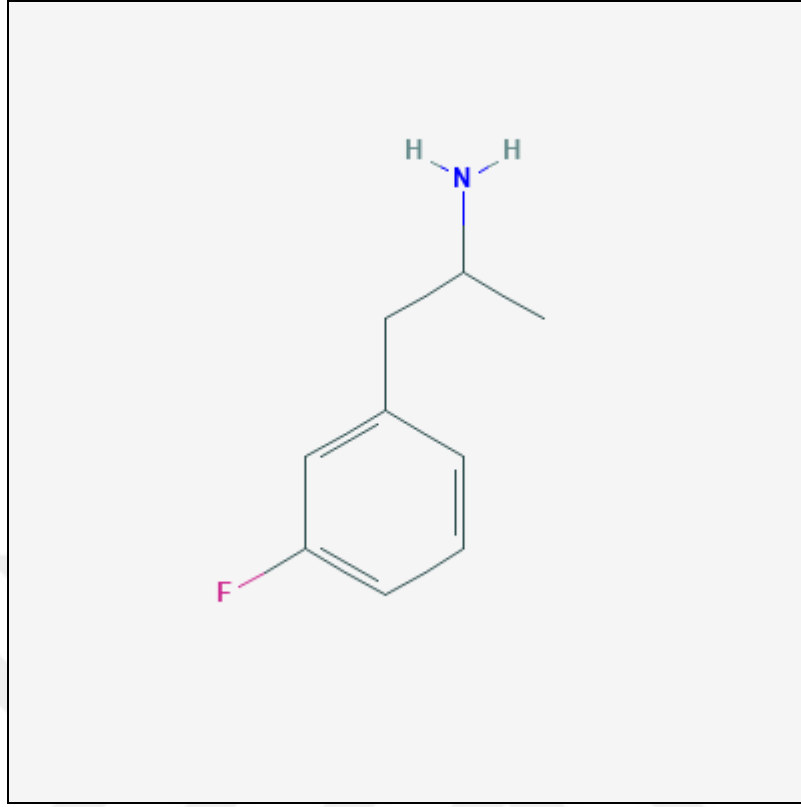
2005 yılından önce tespit edilen neredeyse tüm fenetilaminler PIHKAL'de tanımlanmıştır. Ancak son yıllarda birçok yeni bileşik ortaya çıkmıştır. Bu yeni bileşikler üç grupta incelemek mümkündür.

Muhtemelen öncül kimyasalların kontrollerinden kaçınmak veya fenil-2-propanon (P2P) gibi standart öncüllerin arzındaki azalma sebebiyle üretilen maddeler bu yeni bileşikler arasındadır. Bu grubun başlıca örneklerinden biri 4-floro-amfetamindir. İlk olarak 2008'in sonlarında Avrupa'da ortaya çıkmış olup 4-floro-P2P'den sentezlenmiştir. Bu gruptan bir diğer örnek ise 4-metilamfetamin olup 4-metil-P2P'den sentezlenmiştir. İkinci grup ise 2C-B-FLY gibi kaynaşmış halkası olan bileşiklerdir. Son grup ise N-metoksibenzil-fenetilaminler (NBOMe) olup nitrojen atomu benzil grubuyla yer değiştirmiş fenetilaminlerdir (54).

Genel olarak bakıldığında fenetilaminlerin, sıklıkla agonist etkileşimlerde bulundukları göze çarpmaktadır. Başta dopamin ilişkili reseptörler üzerinden etki etmektedirler. Ancak MDMA gibi fenetilaminler aynı zamanda serotonin reseptörlerine de bağlanarak etki göstermektedirler. MDMA ve 3,4-metilendioksiamfetamin (MDA) gibi maddeler dışındaki daha az yaygın olan maddelerin farmakodinamiği ve farmakokintekiği ile ilgili kısıtlı sistematik çalışmalar yapılmıştır. Mevcut bilgiler sıklıkla anekdot veya kullanıcıların tecrübelerini paylaştığı internet siteleriyle kısıtlıdır (52).

2.6.2.2.1. 3-Floroamfetamin

Floroamfetamin analogları (floroamfetaminler ve florometamfetaminler) fenetilamin grubu sentetik uyuşturuculardır. Bu maddelerin yapısı amfetamin ve metamfetamine benzerlik göstermektedir. Floroamfetamin analoglarının 2-floroamfetamin, 3-floroamfetamin, 4-floroamfetamin olmak üzere üç pozisyonel halka izomeri vardır. Bu izomerler içinde 4-floroamfetaminin esas olarak semptomimetik etkiler sergilediği bildirilmiştir (55). Adli amaçlar için, floro grubunun amfetamin veya metamfetamin üzerindeki halka konumunun açık bir şekilde tanımlanması önem arz etmektedir. Yasal kontroller genellikle üç izomerden bir veya ikisini içerecek şekilde uygulanmaktadır (56). 3-floroamfetamin (1-(3-Fluorophenyl)-2-propanamine), kimyasal yapısı Şekil 4'te görüldüğü üzere metil grubu içermeyen, yapısal olarak amfetamine benzeyen bir fenetilamindir. 3-floroamfetamin ve 3-florometamfetaminin 2009 yılında Belçika ve Finlandiya'da dolaşımda olduğu EMCDDA ve Europol tarafından raporlanmıştır (57).

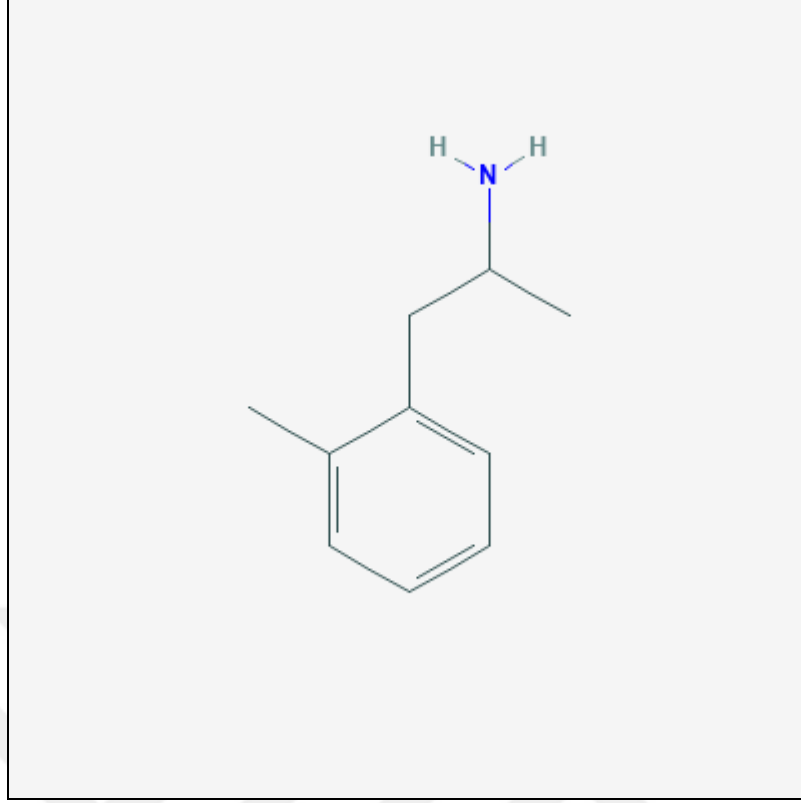


Şekil 4. 3-Floroamfetamin'in kimyasal yapısı (58).

2.6.2.2.2. 2-Metilamfetamin

Metilamfetaminler, dünya çapında yasadışı bir şekilde büyük miktarlarda üretilmektedir. 2015 yılında, dünya çapında yaklaşık 132 ton ele geçirilmiş olup, ele geçirilenlerin büyük kısmı Doğu ve Güneydoğu Asya'dayken bunu Kuzey Amerika izlemiştir (59).

Kimyasal yapısı Şekil 5'de görülen 2-metilamfetamin, 1-(2-metilfenil)propan-2-amin, 2017 yılında İsveç'te ele geçirilmiş ve bu bilgi EMCDDA tarafından EWS üye ülkeleriyle paylaşılmıştır (60).



Şekil 5. 2-Metilamfetamin'in kimyasal yapısı (61).

2.6.2.3. Sentetik Katinonlar

Sentetik katinonlar, kaht (*Catha edulis*) bitkisinde bulunan psikostimülan bir alkaloid olan katinonun yapısal analoglarıdır. Khat, psikoaktif özellikleri sebebiyle, Doğu Afrika ve Arap Yarımadası'nın kuzeydoğu kesiminde yüzyıllardır bilinmekte ve kullanılmaktadır. Tarihsel referanslara göre, khat yapraklarının öforik ve uyarıcı etkisi nedeniyle çiğnenmesi yüzyıllar öncesine dayanmakta olup günümüzde Somali, Yemen, Kenya ve Etiyopya gibi ülkelerde hala popülerliğini korumaktadır (62).

Sentetik katinonlar ilk kez 1920'li yıllarda potansiyel bir tıbbi ürün olarak sentezlenmiştir. Sentezlenen ilk sentetik katinon, metkatinon, 1928 yılında üretilmiş olup bunu bir yıl sonra üretilen mefedron takip etmiştir (63).

Tüm sentetik katinonların karakteristik özelliği yan zincirin β konumundaki keton grubunun bulunmasıdır. Sentetik katinonların kimyasal yapısının amfetamin ve metamfetamine benzer olması sebebiyle β -ketoamfetaminler olarak da adlandırılmaktadırlar. Tüm sentetik katinonlar, doğal katinonun temel yapısına dayanmaktadır (64).

Sentetik katinonların antidepresan ve anorektik ilaç olarak kullanılıp kullanılamayacağı üzerine çeşitli çalışmalar yürütülmüştür (65). N,N-dietil katinon analogu olan, aynı zamanda amfepramone olarak da bilinen dietilpropion, 1960'lı yılların başlarında Temmler-Werke şirketi tarafından anorektik bir ilaç olarak geliştirilmiştir (66). Bupropion, 1970'li yıllarda antidepresan olarak kullanımı üzerine araştırmalar yapılan bir N-tert-butil analogudur. Sonrasında Wellbutrin adı altında klinik kullanıma sunulmuştur (67). Aynı zamanda sigara bırakma tedavisinde de kullanım alanı olan bir sentetik katinondur.

Sentetik katinonlar, yasadışı piyasada sıklıkla beyaz toz, kristaller veya kapsüller halinde satılırken tablet formuna daha az rastlanmaktadır. Ağızdan veya burundan kullanımının sık olmasının yanında sudaki yüksek çözünürlüğü nedeniyle intravenöz ve intramusküler olarak kullanımı da yaygındır. Bazı vakalarda intravenöz kullanımı takiben venöz tromboz, emboli, lokal enfeksiyon ve abse geliştiği bildirilmiştir (68).

Uyuşturucu pazarında tespit edilen ilk sentetik katinonlar metkatinon ve 4-metilkatinondur (mefedron). Bunları 3,4-metilendioksimetkatinon (metilon), 3,4-metilendioksipirovaleron (MDPV), 4-metoksimetkatinon (methedron) ve α -pyrrolidinopropiophenenon (PPP) izlemiştir (64).

Sentetik katinonların insan vücudu üzerindeki etkileri konusunda detaylı bilgiler mevcut olmasa da yapısal, farmakolojik ve davranışsal etkilerinin amfetamin ve türevlerine benzer olduğu bilinmektedir (69). Katinonların amfetamin ve sentetik türevleri gibi noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi monoaminlerin seviyesini arttırmaktadır. Birçok sentetik katinon türevi sempatomimetik etkiler sergilemektedir. Psikoaktif etkilerinin süresi ve aralığı gibi özellikler işlevsel grubun yapısına bağlı olarak değişmektedir. Alkil zincirinin kısaltılması gibi bir durumda dopamin transport aktivitesi azalmaktadır (70).

2.6.2.4. Aminoindanlar

Aminoindanlar, fenetilamin iskeletinin varlığı ile karakterize bir grup sentetik bileşiktir. Bu maddeler aynı zamanda henilizoprilaminlerin indan analogları olarak da değerlendirilmektedir. Aminoindanlar, santral sinir sistemi üzerine stimülan etkileri bulunmasının yanı sıra analjezik ve bronkodilatör etkileri nedeniyle birçok çalışmanın odak noktasını oluşturmuştur (71,72).

Son yıllarda, 5,6-metilendioksi-2-aminoindan (MDAI), 5,6-metilendioksi-N-metil-2-aminoindan (MDMAI), 5-metoksi-6-metil-2-aminoindan (MMAI) ve 5-iyodo-

2-aminoindan (5-IAI) gibi bazı 2-aminoindan türevleri MDMA ve katinonların yasal alternatifleri adı altında uyuşturucu piyasasında pazarlanmaktadır (73).

Fare beyin korkital sinaptazomlarında yapılan çalışmalarda MDAI ve MMAI'nın güçlü ve kısmi selektif sereotonin salınımı ve reuptake'i üzerine etkileri olduğu gösterilmiştir (74-78). Aminoindanların etki yolları üzerine olan çalışmalar sadece hücre kültürü ve hayvan deneyleriyle kısıtlı olup bu konuda yapılmış insan çalışmaları mevcut değildir.

EMCDDA'nın raporuna göre aminoindan grubuna dahil 5-IAI'nin online mağazalarda uyuşturucuların yasal alternatifi olarak satılan en yaygın 10 maddeden biri olduğu ortaya konmuştur (79).

2.6.2.5. Fensiklidin Tipi Maddeler

1956 yılında fensiklidinin (PCP) keşfini takiben sonraki yıllarda birçok farklı analog üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu analoglar, yeni terapötik maddeler olarak kullanımı, insan ve hayvanlardaki biyolojik etkileri, in vitro ve in vivo çalışmalarla PCP'nin reseptörlerdeki bağlanma bölgelerini ve işlevlerini anlamaya yönelmiştir (80,81). PCP ve ketamin gibi maddeler aynı zamanda dissosiyatif anestezikler olarak da adlandırılmaktadır. Dissosiyatif maddelerin etkileri karmaşık ve doz bağımlıdır.

PCP, arkilohexilaminler, dizosilipin (MK-801) ve difenidin gibi birçok dissosiyatif bileşik N-metil-D-aspartat reseptörü (NMDAR) üzerinden yarışmasız antagonist olarak etkilerini sergilerler (82).

PCP ve türevlerinin kullanımı yeni bir fenomen olmayıp 1960'lar ve 1990'lar arasındaki dönemde etisiklidin (PCE), fensiklamin (PCPr), N-isopropil-1-fensikloheksamin (PCİP), 2-[(1-fenilsikloheksil)amino]etan-1-ol (PCHOEA), N-(2-metoksietil)-1-fenilsikloheksanamin (PCMEA), N-(1-fenilsikloheksil)-2-etoksietanamin (PCEEA), N-(3-metoksipropil)-1-fenilsikloheksan-1-amin (PCMPA), tenosiklidin (TCP), 1-[1-(tiophen-2-yl)sikloheksil]pirolidin (TCPy), 1-[1-(4-metilfenil)sikloheksil]piperidin (4-Me-PCP), 1-(1-benzilsikloheksil)piperidin (BnCP), 1-(4-metil-1-fenilsikloheksil)piperidin (4'-Me-PCP), morfolin (PCMo), rolisiklidin (PCPy) gibi yaklaşık 14 PCP analogunun uyuşturucu piyasasında yer aldığı bilinmektedir (83). Fensiklidin türevi maddelerin etkileri incelediğinde genel olarak bifazik doz yanıtı olduğu görülmektedir. Düşük dozlarda uyarıcı etkileri öne çıkarken yüksek dozlarda sedatif ve kataleptik etkiler sergilemektedir (82).

Bu grubun üyelerinden metoksidin (4-MeO-PCP) incelendiğinde, potansiyel klinik kullanımı üzerine sistemik araştırmalar 1960'lı yılların başlarına uzanmaktadır. Yasal olmayan laboratuarlardaki araştırmalar hakkındaki ilk işaretler 1999 yılında ortaya çıkmış, 2008 yılında internet üzerinden satılan ilk disosiyatif uyuşturucu olmuştur (83). İlk kez 2011 yılının başlarında EU-EWS tarafından tespit edilmiş ve EMCDDA tarafından raporlanmıştır (84).

4-MeO-PCP'yi 3-MeO-PCP, 3-MeO-PCPy, 3-HO-PCP, 3-MeO-PCE, 3-MeO-PCPr, 3-HO-PCE, 3-MeO-PCMo gibi örnekler takip etmiştir.

2.6.2.6. Piperazinler

Piperazin ailesi, çok sayıda fenetilamin bazlı bileşiğin ardından ilk kötüye kullanılan maddelerdendir (85). Piperazinin kendisi intestinal nematodların tedavisinde antihelminitik olarak kullanılmaktayken diğer piperazin bileşikleri hiçbir zaman böyle bir amaçla kullanılmamıştır (86). Bunun yanında 3-klorofenil piperazin (mCPP), trazodon ve nefazodon gibi antidepresanların üretiminde ara bir madde olarak kullanılmaktadır (87). Aynı zamanda mCPP, trazodonun önemli metabolitlerinden biri olup biyolojik örneklerde saptanması durumunda dikkatli değerlendirilmesi gereken bir nokta olarak öne çıkmaktadır (88).

Piperazinlerin kötüye kullanımı ilk olarak 1990'ların sonunda ABD ve İskandinavya'da bildirilmiş, 2000 yılından beri Yeni Zellanda, Avusturalya ve Avrupa genelinde de kötüye kullanımına dair bilgiler sunulmuştur (22,85,89).

Farmakolojisine dair yapılan çalışmalar kısıtlı sayıda piperazine yönelik olup, benzilpiperazin (BZP) ve triflorometilfenilpiperazin (TFMPP) gibi, genel olarak hayvanlarda yapılan çalışmalarda dopamin, serotonin ve noradrenalin salınımını uyardıkları ve geri alımını inhibe ettikleri görülmüştür. Aynı zamanda dopaminerjik ve serotonerjik etkilerinin daha baskın olduğu bilgisi de bu çalışmalarda paylaşılmıştır. Tüm bunların yanında BZP'nin MDMA, metamfetamin ve amfetamine göre daha az potent olduğu da görülmektedir (85).

36 erkek gönüllü ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada BZP/TFMPP'nin subjektif ve fizyolojik etkileri incelenmiştir. Katılımcılar, tek doz plasebo veya 100/30 mg BZP/TFMPP uygulamasından önce ve yaklaşık iki saat sonra teste tabi tutulmuşlardır. Çalışma, BZP/TFMPP'nin kan basıncı ve kalp atım sayısını arttırdığını, subjektif değerlendirme ölçeğinde ise deksamfetamin gibi disfori ve özgüven artışı gibi etkileri olduğunu ortaya koymuştur (90). 27 kadın gönüllünün

katılım sağladığı bir başka çalışmada, 200 mg BZP'nin kan basıncı ve kalp atım sayısını arttırdığı, uyarıcı etkilere neden olduğu, katılımcıların öfori, disfori sergilediği tespit edilmiştir (91).

İnsan karaciğer mikrozomlarıyla yapılan bir çalışmada ise BZP ve TFMPP'nin sitokrom P450 izoenzimlerinden olan CYP2D6, CYP1A2 ve CYP3A4 aracılığıyla metabolize olduğu ortaya konmuştur (92).

2.6.2.7. Triptaminler

Triptaminler, triptofan aminoasidinin dekarboksilasyonu ile sentezlenen bir grup monoamin alkaloid grubudur. Triptaminlere bitki, mantar, hayvan, mikroorganizmalar ve amfibilerde rastlanabilmektedir (93).

Triptaminler, iki karbon yan zinciriyle bir amino grubuna bağlı indol halka yapısına sahip bileşiklerdir (94).

Triptaminler insan yaşamında da önemli bir rol almaktadır. İnsan vücudundaki en önemli triptaminler arasında olan serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), doğal bir triptamin türevidir olup, santral sinir sistemi üzerinden uyku, biliş, hafıza gibi fonksiyonların düzenlenmesinde rol oynar (95). Doğal triptamin türevleri, psilosibin (4-fosforiloksi-N,N-dimetiltriptamin) ve psilosin (4-hidroksi-N,N-dimetiltriptan) içeren *Psilocybe cubensis* türüne ait, "magic mushroom" adıyla piyasada bilinen mantarlarda mevcuttur (94).

Doğal yaşamda göze çarpan başka bir halisünojenik olan bufotenin (5-hidroksi-N,N-dimetiltriptamin) psilosinin pozisyonel izomeridir. Bufotenin, *Bufo* cinsi kurbağaların deri ve salgı bezlerinde bulunmaktadır (96,97). Triptaminin çekirdek yapısının kimyasal modifikasyonları fiziksel ve zihinsel durumda değişikliklere neden olabilecek yeni bileşiklerin üretilmesine olanak sağlar. Bu bileşikler toksik etkiler sergileyebileceği gibi, sumatriptan, rizatriptan ve zolmitriptan gibi migren tedavisinde kullanılan nöroaktif maddelerin üretilmesine de olanak sağlamaktadır (94,98).

Triptaminler, 5HT_{2A-1A-2C} gibi serotonin reseptörleri ve bazı iyon kanalları üzerinden agonist etki göstermektedirler (99-101). Genel olarak bakıldığında triptaminler, uyarıcı ve entaktojenik özelliklerden ziyade halisünojenik özelliklere sahip gibi görünmektedir (98). Triptaminlerin etkileri yapılarıyla yakından ilişkili olup her bir triptaminin reseptör afinitesi farklı düzeylerde (94).

Triptaminler hakkındaki toksikolojik çalışmalar sınırlı olup, N,N-dimetil-triptamin (DMT) analogu olan ve sokak adı “foxy” veya “foxy methoxy” olan 5-metoksi-N,N-diisopropiltriptamin (5-MeO-DIPT) incelendiğinde DMT’ye göre 7 kat daha potent olduğu tespit edilmiştir (102).

Alatrash ve arkadaşlarının paylaştığı bir vaka raporunda; 5-MeO-DIPT kullanmış ve acil servise başvuran bir vakada hipertansiyon, taşikardi, takipne gözlenmiş olup yapılan tetkikler neticesinde rabdomiyoliz tanısı konduğu görülmüştür (103).

2.6.2.8. Bitki Bazlı Maddeler

Bu grup altında incelenen maddeler, diğer NPS’lerin öncülü olabilmekle birlikte tek başlarına bitkisel formda da uyuşturucu pazarında yer alabilmektedirler. Bu grup altında khat, kratom ve salvia divinorum yer almaktadır.

Psikostimülan etkileri için khat (*Catha edulis*) kullanımı, bitkinin taze genç yapraklarının ve ince dallarının çiğnenmesi şeklindedir (62). Geçtiğimiz yıllarda khat kullanımı, khat kullanımının yaygın olduğu Yemen, Kenya ve Endonezya gibi ülkelerden göç edenlerle diğer ülkelere de yayılım göstermiştir (104). 2016 yılında bitki bazlı NPS’lerden ele geçirilen miktarlar göz önüne alındığında khat’ın ikinci sırada yer alışı dünyada khat tüketiminin yaygın bir trend haline geldiğini göstermektedir (105). Tipik bir khat çiğneme seansının, yaklaşık 5 mg amfetamin kullanımına eşdeğer aktif bileşenin emilimiyle sonuçlandığı tahmin edilmektedir (106). Etkileri arasında öfori, hipertermi, taşikardi, takipne ve hipertansiyon sayılabilir (107).

Kratom (*Myragina speciosa*), Rubiaceae familyasına ait, Güneydoğu Asya’dan köken alan, dünyanın diğer bölgelerinde de görülen, psikoaktif özelliklerinden dolayı kullanılan bir diğer bitkidir (94). Alınan doza bağlı olmakla birlikte, psikostimülan ve opiat benzeri etkileri olduğu bildirilmiştir (108,109). Şimdiye dek, kratomda toplam konsantrasyonları % 0,5 ile % 1,5 arasında değişen 40’tan fazla alkaloid tespit edilmiştir (110,111)9. En yoğun aktif molekül mitragynine olup *myragina speciosa*’ya özgüdür (112). EMCDDA’nın 2008 ve 2011 yıllarında yaptığı internet anketlerine göre en çok tedarik edilen NPS’lerden biri olma özelliğini taşımaktadır (113).

Salvia divinorum, Meksika’daki Mazatec şamanları veya kuzeydoğu Oxaca’daki şifacılar tarafından dini ritüeller ve tedavi amacıyla yüzyıllardır kullanılan, psikoaktif özellikleri bulunan endemik bir bitkidir (114,115). Salvinorin A, ana aktif molekülü olup, Salvinorin B, C, D, E, F gibi bileşikler farmakolojik olarak inaktiftir (116,117).

2009 yılında *Salvia divinorum* BM üye devletleri tarafından en yaygın bitkisel bazlı NPS olarak tanımlanmış olup 2012 yılında khat ve kratomdan sonra üçüncü sıraya gerilemiştir (118). *Salvia* kullanımının yol açtığı en yaygın semptomlar arasında konfüzyon veya disoryantasyon, halüsinasyonlar, baş dönmesi, flushing ve taşikardi sayılmaktadır (119,120).

2.6.2.9. Diğer Maddeler

Bu kategoride diğer gruplara uymayan ve yapısal olarak çeşitlilik gösteren maddeler yer almaktadır. Bu grubun üyelerinin çeşitli farmakolojik etkileri bulunmakla birlikte en büyük önem teşkil edenlerin opioidler ve benzodiazepinler olduğu söylenebilir.

Bu gruptaki opioidler, yeni sentetik opioidler (NSO) olarak da adlandırılmaktadır. NSO'lar, bağımsız ürünler olarak pazarlanmasının yanında eroine adulteran olarak eklenmekte ve sahte opioid ilaçlar olarak da piyasada yer almaktadır (121). Yüksek potense sahip bu grubu, fentanil ve nonfentanil analogları olarak ikiye ayırmak mümkündür.

Fentanil, Dr. Paul Janssen ve Janssen Company Beers tarafından 1960 yılının Aralık ayında sentezlenmiştir. Fentanili daha sonra insanlarda farmakolojik olarak kullanımı için sufentanil, alfentanil ve remifentanil izlemiştir. Aynı zamanda vahşi hayvanlarda kullanımı için carfentanil ve thiofentanil de onay almıştır (122).

Fentanil, yaygın olarak anestezik, sedatif ve analjezik olarak kullanılan, morfine göre 100 kat, eroine göreyse 40 kat daha potent olan bir opioiddir. Bir fentanil enjeksiyonuyla meydana gelen aşırı doz riskinin eroine göre iki kat, diğer reçeteye tabi opioidlere göre sekiz kat daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (123). Fentanil analogları, genellikle fentanilin propiyonil zincirinin modifikasyonu veya değiştirilmesi (asetilfentanil, akrilfentnail, butirilfentnail, izobutirilfentnail, furanilfentanil, okfentail) veya etilfenil kısmının değiştirilmesi (izofentanil, β -hidroksitiofentanil) ile elde edilir (124).

Bir fentanil analogu olan carfentanil, ilk kez 1974 yılında sentezlenmiş olup ticari olarak satışı olan en potent opioiddir. Vahşi hayvanlar için kullanımı olan carfentailin morfinden 10000 kat, eroinden 4000 kat ve fentanilden 100 kat daha potent olduğu tahmin edilmektedir (125). Bu fentanil analogu, Ekim 2002'de Moskova Tiyatrosu'ndaki rehine krizini kontrol etmek üzere silah olarak kullanılmıştır. Herkesi

etkisiz hale getirmesinin yanında, birkaç saat boyunca naloksan bulunamaması sebebiyle rehinelerin % 15'inin ölümüne yol açmıştır (126).

2005-2014 yılları arasında ABD'de opioidler sebebiyle hastaneye yatış oranı %64 artış göstererek 100.000 nüfus başına 225'e yükselmiştir (127). Ölüm oranları ise 2016 yılında 2015 yılına göre %27 yükseliş göstermiş, opioid aşırı dozu sebebiyle 42.000'den fazla kişi ölmüştür (128). ABD'de ortaya çıkan bu opioid krizinde uyuşturucu maddelere ve sahte ilaçlara eklenen fentanil türevlerinin etkisi olmuştur. Diğer uyuşturucu maddelere fentanil eklenmesindeki temel neden üretim maliyetlerini aşağı çekmektir (129).

2010 yılından beri kimyasal yapısı fentanilden farklı AH-7921, MT-45 gibi nonfentanil analogları piyasada artış göstermeye başlamıştır (125). Morfine göre AH-7921 0.8 kat, MT-45 ise 3.5 kat daha potentir (130,131). Piyasadaki nonfentanil türevi sentetik opioid sayısı azımsanamayacak kadar fazla olup her geçen gün yeni analoglara ve izomerlere rastlanmaktadır.

Bu kategorinin bir diğer önemli üyesi benzodiazepinler olup Avrupa'daki uyuşturucu kaynaklı ölümlerin %28-45'ini oluşturmaktadır (132). Yasal olarak reçetelendirilen benzodiazepinlerin dışında, sahte reçeteler, yasadışı pazar ve internetten yapılan satışlar sentetik opioidlerde olduğu gibi benzodiazepinlerde de yükselen bir kullanım trendi olmasının nedenleri arasındadır (133).

EMCDDA tarafından Avrupa'da, fenazepam ve nimetazepam tespit edilen ilk benzodiazepinlerdendir (134). Fenazepam 1970'li yıllarda eski Sovyet Bloğunda anksiyete ve alkol bağımlılığında kullanılan reçeteye tabii bir ilaç olup (135), aradan geçen sürede dünyada artan sayıda vakada görülmüştür (136,137). Bu trendi diğer bir benzodiazepin türevi olan etizolam izlemiş, EMCDDA tarafından 2011 yılında tespit edilmiştir (84). Hiçbir ülkede reçetelendirilmeyen pirazolam ise bu hususta bir ilk olması açısından dikkate değerdir (138). 2011 ve 2016 yılları arasında UNODC'ye, çoğunluğu Avrupa ülkelerinden olmak üzere benzodiazepinlerle ilgili toplam 209 rapor ulaştırılmıştır (139). EMCDDA'nın izlediği 23 benzodiazepinin yarısından fazlası 2015 yılından sonra tespit edilmiş, bu grupta en sık bildirilen maddeler diklazepam, flubromazolam, fenazepam ve pirazolam olmuştur (140,141).

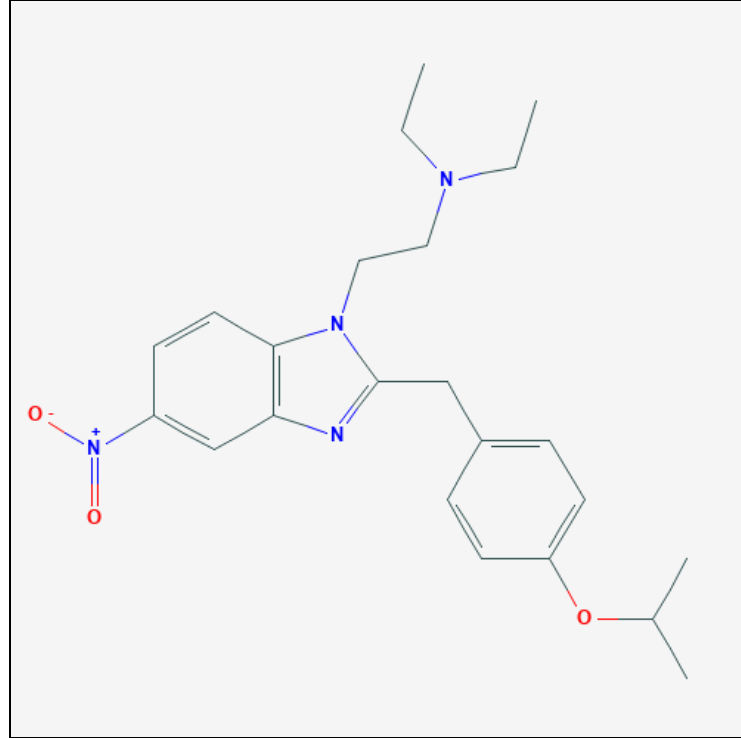
Bäckberg ve arkadaşlarının 2012-2016 yılları arasında İsveç'te akut intoksikasyonla acil servise başvuranların STRIDA programı aracılığıyla toplanan verileri üzerinden yaptığı çalışmada; 1913 idrar örneği analiz edilmiş ve bu idrar örneklerinin 217'sinde (%11,3) benzodiazepin grubu maddelere rastlanmıştır. Tetkik

edilen idrar örneklerinde saptanan benzodiazepin grubu maddelerin sıklığı 2012’de % 4, 2013’te % 8, 2014’te % 11, 2015’te % 19’a kadar yükseliş göstermiş ve 2016 yılında % 6’ya kadar gerilemiştir. Örneklerde 14 benzodiazepin grubu madde tespit edilmiş, en çok flubrazolam (n=92) görülmüştür (142).

2.6.2.9.1. İsonitazen

İsonitazen (N,N-diethyl-2-[2-[(4-isopropoxyphenyl)methyl]-5-nitro-benzimidazol-1-yl]ethanamine), benzimidazol grubu nonfentanil sentetik opioid reseptör agonistidir. 1957 yılında geliştirilmiş ancak ticari olarak piyasaya sunulmamıştır (143). μ reseptörlerinin aktivasyonunda güçlü bir rol aldığı ve yüksek potense sahip olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (144).

EMCDDA tarafından 26 Ağustos 2019’da resmi olarak NPS tanımlaması içerisinde yerini almıştır (145). ABD’de ise NPS Discovery tarafından ilk olarak Kasım 2019’da tespit edilmiştir (146). ABD’de eroinin fiyatının ortalama 152 gr/ \$ olduğu tahmin edilmektedir (147). Bu da isotonitazenin sentezini satılacak eroinin miktarını arttırmak için kullanımı uygun maliyetli bir strateji olarak öne çıkarmaktadır. İsonitazenin fentanile benzer potense sahip oluşu, göreceli olarak daha kolay gizlenmesi ve taşınması da uyuşturucu madde üreticileri için avantaj oluşturmaktadır (148). İsonitazen’in kimyasal yapısı (Şekil 6).



Şekil 6. İsonitazen’in kimyasal yapısı (149).

18 vakanın kan ve idrar örnekleriyle yapılan bir çalışmada isotonitazenin 4 metaboliti tanımlanmıştır. N-desalkil ve O-desalkil türleri dahil olmak üzere birincil üriner metabolitlerin dealkilasyonla oluştuğu ortaya konmuştur. Çalışmanın sunduğu verilere göre, N-desetil-isotonitazen (metabolit1) ve N-desetil-O-desalkil-isotonitazen (metabolit3) idrar örneklerinde isotonitazen alımını tespit etmek için en uygun biyobelirteçler olarak öne çıkmıştır. Bu metabolitler 6 idrar örneğinin beşinde tespit edilmiştir. Bir diğer metabolit 5-amino-isotonitazen (metabolit4) sadece iki idrar örneğinde tespit edilmiş, ancak 18 kan örneğinin 15'inde tespit edilmiştir (150).

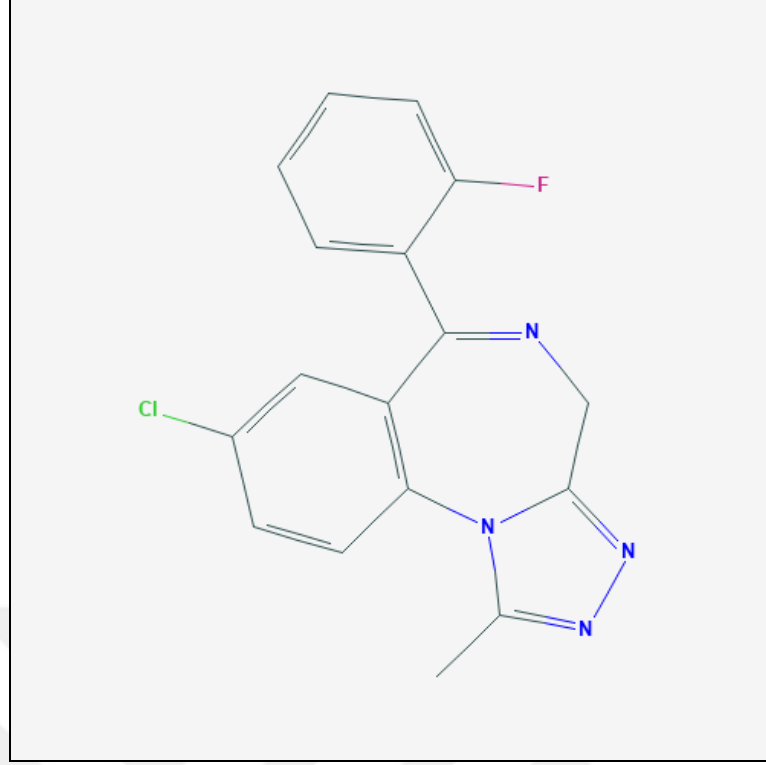
İsotonitazenin etkilerine bakıldığında, etonitazen, fentanil ve diğer opioilerle aynı etkileri sergilediği söylenebilir (145).

2.6.2.9.2.Flualprazolam

Ocak 2019'dan Nisan 2020'ye dek UNODC'ye bildirilen toksikoloji vakalarında 10 adet NPS benzodiazepin tespit edilmiş, yapılan vaka bildirimlerinin % 64'ünü flualprazolam, etizolam ve flubromazolam oluşturmuştur (41).

Flualprazolam, alprazolamın fenil halkasının orto pozisyonunda bir flor atomu içeren florlanmış bir triazolobenzodiazepindir (151). Alprazolam, triazolam, flubramazolam gibi benzodiazepinlerle benzer kimyasal yapıya sahiptir (152). Kimyasal yapısı göz önüne alındığında, flualprazolamın benzer kimyasal yapıya sahip alprazolam ve triazolam gibi hızlı absorbe olduğu ve plazma proteinlerine yüksek afinite gösterdiği düşünülmektedir (153). Farmakolojik özellikleri kapsamlı bir şekilde incelenmemiş olsa da, flualprazolamın GABAA reseptörleri üzerinde pozitif allosterik bir modülatör olarak etkisi olduğuna inanılmakla birlikte, tipik benzodiazepin çekirdeğine sahip olması sebebiyle de anksiyolitik, sedatif ve hipnotik etkiler sergilemektedir (154).

Fareler üzerinde benzodiazepinlerin potenslerini karşılaştırmak amacıyla yapılan bir çalışma; flualprazolamın triazolama benzer, alprazolamdan daha yüksek potense sahip olduğunu göstermiştir (155). Flualprazolam potensinin alprazolama göre yüksek oluşu florinasyonuna atfedilmiş olup, bu florinasyonun reseptöre bağlanma afinitesini de arttırdığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (156,157). Flualprazolam'ın kimyasal yapısı (Şekil 7).



Şekil 7. Flualprazolam'ın kimyasal yapısı (158).

Metabolitlerine yönelik yapılan çalışmalarda, özellikle idrar örneklerinde daha fazla bulunması sebebiyle N-glukuronid flualprazolam ve monohidroksile metabolitlerin glukuronidlerinin toksikolojik taramalar için kullanılabilirliği öne çıkmıştır (159).

Flualprazolamın sentezi 1976'da patentlenmiş ancak farmakolojik bir ajan olarak piyasaya hiçbir zaman sunulmamıştır (160). 2017 yılında Çin'deki bir soygun sırasında kurbanı bayıltmak için kullanılan ve sonrasında ele geçirilen iki şişede flualprazolam tespit edilmesi literatürdeki ilk raporlar arasında yer almaktadır (161). İlk raporlananlardan bugüne analiz edilen örneklerde flualprazolama rastlama sıklığı artışla devam etmektedir.

2.6.3. Darknet ve Kripto Paralar

Darknet, standart web tarayıcıları ile ulaşılamayan, şifrelenmiş şekilde devlet belgeleri, kişisel bankacılık kayıtları, uyuşturucu üretimi ile ilgili dökümanları içeren deep web'in bir parçasıdır (162). En eski modern online anonim pazarlar, sıklıkla darknet pazarlar veya kriptomarketler olarak da adlandırılan, 2010'un başlarında ortaya çıkmış ve kullanıcılara kimliklerini daha iyi gizleyebilmek için şifrelenmiş bir e-posta hizmetinden köken alan The Onion Router (TOR) anonim ağına taşınmıştır (163).

Darknet pazarların kötü şöhrete sahip ilk örneklerinden biri Silk Road olup, Ocak 2011’de açılmış ve Ocak 2013’de Federal Bureau of Investigation (FBI) tarafından kapatılmıştır (164). Kapatılmasını takiben Silk Road 2.0 ortaya çıkmış ve bunu yüzlercesi takip etmiştir.

Alıcı ve satıcıların darknete yönelmesini teşvik eden belki de en önemli avantaj kimliklerinin tespit edilememesi sayılabilir. Bu ticaretin finansal kısmına eğildiğimizde alıcı ve satıcılar arasındaki ödemelerin de anonim olarak yapılabilmesi belki de bu pazarların daha da gelişmesine yol açmıştır. Bunu sağlama noktasında kripto paralar devreye girmektedir.

Muhtemelen en çok bilinen örnek, 2008 yılında Satoshi Nakamoto adını kullanan bir kişi veya grup tarafından tanıtılan Bitcoin’dir. Bitcoin’in amacı, hükümetlere veya diğer politik ve finansal kurumlara güvenme ihtiyacını ortadan kaldırmak ve bunun yerine kriptografiye olan güveni temel almaktadır. Bitcoin, kurumların kontrolü ve müdahalesinden bağımsız olacak ve çevrimiçi bir topluluk tarafından kendi kendine yönetilecek şekilde tasarlanmıştır (165). Temelinde yatan blok zinciri teknolojisi merkeziyetsiz bir sistem sunup, işlemlere dair bilgiler dünyanın dört bir yanındaki Bitcoin yazılımını çalıştıran binlerce kişi ve şirket tarafından depolanır. Bir alıcının işlemi, Bitcoin satın aldığı noktaya kadar blokzincir analizi olarak bilinen bir süreçle izlenebilir. Ancak yapılan analizle sadece kişinin işlem yaptığı cüzdanın bilgisine ulaşılabilir (166). Bitcoin’in ortaya çıkışından bu yana piyasadaki mevcut kripto para sayısı on binlere ulaşmıştır.

Yeni psikoaktif maddelerin ticareti açısından, yüzey ağındaki varlıkları ile karşılaştırıldığında darknetteki uyuşturucu pazarı göreceli olarak küçük bir rol oynamaktadır (167,168). Her ne kadar darknetteki bu hacim az olsa da uyuşturucu ticareti açısından dikkate alınması gereken konular arasında yerini korumaktadır.

2.7. Analiz Yöntemleri

Analitik toksikolojinin hedefleri, çeşitli örnek türlerinde belirli madde ve metabolitlerinin tespiti, tanımlanması ve miktarının belirlenmesidir. Adli toksikologlar, numunelerin işlenmesi ve ilgili numunelerde seçilen analitlerin tespiti, tanımlanması ve gerektiğinde ölçülmesi için analitik yöntemlerin kullanımını yönlendirmede uygun analitik stratejiler geliştirmeli ve uygulamalıdır (169).

Adli toksikoloji alanını ilgilendiren analitlerin çok sayıda olması nedeniyle, adli toksikoloji laboratuvarında geliştirilen ve kullanılan analitik stratejiler, yalnızca yaygın

olarak karşılaşılan madde ve kimyasalların tespitini amaçlamanın yanında nadiren karşılaşılan maddeleri de karşılayacak şekilde tasarlanmalıdır (169).

Modern adli toksikoloji laboratuvarları sistemik toksikolojik analiz (STA) adı verilen bir yöntem izlemektedir. STA, toksikolojik önemi olan kimyasallara yönelik örnekleme, izolasyon, farklılaştırma, tespit etme ve tanımlama basamaklarını içerecek şekilde örneklerin sistematik ve kapsamlı bir şekilde analizi şeklinde tanımlanabilir (170,171).

Tipik bir STA, immünoassay, gaz kromatografi kütle spektrometrisi (GC/MS), sıvı kromatografi kütle spektrometrisini (LC/MS) dahil olmak üzere çeşitli prensiplere dayanan yöntemler dizisini içerir. STA, yaygın olarak kullanılan ve kötüye kullanılan ilaç veya maddeleri en verimli şekilde tespit etmek ve tanımlamak için tasarlanmıştır. STA yaklaşımı yaygın olup yüzlerce veya binlerce analiti düşük konsantrasyonlarda bile hızlıca tespit edilip tanımlanmasını sağlar (172-174).

Adli toksikoloji laboratuvarlarında en yaygın olarak kullanılan strateji ne tek başına STA, ne de tek başına kantitatif analiz olup bunların kombinasyonu şeklindedir (169). Kombine bir yaklaşımın tercih edilmesindeki amaç tek bir analitik yöntemle ortaya çıkabilecek yanlış pozitif ve negatif sonuçların önüne geçmektir.

Bu kombine yaklaşımın ilk basamağını birçok analit veya analit sınıfının tespitine imkan sağlayan, genellikle tarama testleri olarak da bilinen kalitatif analizler oluşturur. İkinci basamak ise tarama testlerinden spesifitesi daha yüksek ve farklı bir analitik prensibe dayanan doğrulama metodlarını içerir. Bu doğrulama metodları analitlerin tanımlanmasının yanında miktarlarının da belirlenmesine yarar (169).

2.7.1. Tarama Metodları

Hem adli hem de klinik amaçlarla kullanılabilen tarama testleri, yalnızca bir numunede bulunduğu şüphelenilenleri değil, aynı zamanda çok sayıda ilaç veya maddenin numunede varlığını veya yokluğunu belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu metodlar genellikle ng/ml aralığında düşük saptama limitlerine sahip olup uygulaması kolay ve nispeten ucuzdur (169).

Genellikle uygulanan tarama testleri, renk testleri, immünoassay, ince tabaka kromatografi (TLC), gaz kromatografi (GC), GC/MS ve LC/MS'i içermektedir. İmmünoassay teknikleri, analitler için genellikle düşük spesifiteye sahip belirli bir madde veya madde grubunu tespit edebilen yöntemlerdir (169).

Antemortem vakalarda, idrar, saç ve tükürük örnekleri tarama amaçlı alınırken bunlar arasında idrar en yaygın kullanımı olan örnektir. Postmortem kalitatif analizler için alınan numuneler daha geniş bir yelpazeye sahiptir. Hem antemortem hem de postmortem vakalarda kan örnekleri, kantitatif doğrulama testleri için en yaygın olarak kullanılan örnektir. Kan örneklerinin kullanılmasındaki avantaj ölçülen madde veya analit düzeylerinin fizyolojik ve toksikolojik etkilerini yorumlamada diğer numunelere göre daha geniş veritabanlarının olmasıdır (169).

2.7.2. Doğrulama Metodları

Tarama yöntemleriyle tespit edilen analitlerin doğrulama yöntemleri ile tanımlanması büyük önem taşımaktadır. Yöntemin özgüllüğünden bağımsız olarak, immünoassay veya GC/MS gibi tarama yöntemleriyle elde edilen pozitif sonuçlar birkaç istisna dışında ikinci veya doğrulayıcı bir metodla da değerlendirilmeyi gerektirir (169). Bilimsel ve adli ilkelere göre, ilaçların veya toksinlerin tespiti veya tanımlanması mümkün olduğunda farklı bir kimyasal prensibe sahip ikinci bir teknikle doğrulama gerektirmektedir (175).

Bu amaçla GC/MS yıllardır altın standart olarak anılmaktadır. Ancak son yıllarda LC/MS/MS doğrulayıcı yöntemler arasında daha fazla yer almaya başlamıştır. Uçucu olmayan, termal açıdan kararsız ve yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerin saptanması konusunda GC/MS'e göre sağladığı avantajlar bu yönelimin sebepleri arasında sayılabilir. Düzinelerce veya yüzlerce bileşiğin tek bir numunede birçok yöntemle mümkün olandan daha düşük saptama limitlerine sahip olması bir diğer avantajıdır (169).

2.7.2.1. Kromatografi ve Kütle Spektrometrisi

Kromatografinin doğuşu 1903 yılında Mikhail Semenovitch Tswett tarafından yayınlanan "About a New Category of Adsorption Phenomena and Their Application for Biochemical Analysis" isimli makaleye atfedilse de benzer metodolojiler konusunda daha önce de yapılmış çalışmalar mevcuttur. Tswett'in kolon yöntemi ve kağıt kromatografisi yerini TLC, GC, yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC), LC gibi modern toksikolojik metodlara bırakmıştır (169).

Hali hazırda kullanılmakta olan tüm kromatografik metodlar ilaç ve metabolitlerin iki faz arasında bölünmelerine bağlı olarak hareketlerini etkilemek üzere

tasarlanmış sabit bir fazdan ve/veya üzerinden geçen hareketli bir faza sokularak ayrıştırılmasını içerir. Ayrıştırıldıktan sonra bu bileşikler, kullanılan kromatografik metoda bağlı olarak farklı yollarla tespit edilir. Kromatografik metodların avantajları arasında, aynı farmakolojik sınıfa ait veya benzer kimyasal yapıya sahip maddelerin ayırt edilmesi ve kullanımlarının kolay ve hızlı oluşudur. Kromatografik yöntemlerin en büyük dezavantajı, bir karşılaştırma yöntemi olmasıdır. Elde edilen sonuçlar sabit fazdaki madde standartının alıkonma zamanı ile karşılaştırılarak yorumlanır (169).

GC/MS'in yerini LC/MS almaya başlasa da LC/MS'in de kısıtlı olduğu yönler vardır. Bunlardan en önemlisi matriks etkisi olarak bilinen fenomendir (176-178). Matriks etkisi “numunede analiz için istenmeyen analitlerin veya diğer karışan maddelerin varlığına bağlı olarak direk veya indirek değişiklik veya interferansı” olarak tanımlanmıştır (179). Bu fenomen, analitin iyonizasyonu sırasında, analitin iyonizasyonun yoğunluğunun artış veya azalışı, iyon supresyonu veya iyon artışından kaynaklanır. Önceki tanımda matriks etkisi sorunun sadece numune matriksinden kaynaklandığı ima edildiğinden dolayı yanıltıcı olup matriks etkisi analitle birleşen herhangi bir maddeden de kaynaklanabilmektedir (178). Matriks etkisinin derecesi uygulanan iyonizasyon prosedüründen, atmosferik basınçlı kimyasal iyonizasyon (APCI) veya elektrosprey iyonizasyon (ESI), türler arası ve tür içi farklılıklardan, analitin bulunduğu spesifik numune tipi, numune ekstraksiyon yönteminden etkilenebilir. Matriks etkisi, LC/MS tarafından ölçülen konsantrasyonun numunedeki konsantrasyondan daha düşük veya daha yüksek çıkmasına neden olup sonuçların yorumlanmasında hatalara neden olabileceğinden dolayı önemlidir (169).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışması, Gaziantep Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Toksikoloji Laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuştur. 30/12/2020 tarih ve 2020/419 karar numarası ile onay almıştır. Çalışma projesi, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından TF.UT.21.16 proje koduyla desteklenmiştir.

3.1. Deneysel Çalışmada Kullanılan Alet ve Gereçler

Kütle (MS/MS) Sistemi: Shimadzu Triple Quadropole MS 8045

Likit (LC) Sistem: Nexera XR LC-20 AD

Analitik Kolon: Restek Raptor Biphenyl (2.1×100 mm, 2.7 µ)

Yazılım: Lab Solutions

Azot Jeneratörü: Peak Scientific Genius 1051

Hassas Terazisi: Shimadzu AP 225 WD

Mikro Pipetler: Eppendorf

Vorteks: Lab Companion VM-96T

Santrifüj: Centurion Scientific Pro- Research K2015R

Ultra Saf Su Cihazı: Milli Q Direct 8

Solid Faz Ekstraksiyon Manifoldu: UCT Positive Pressure Manifold

Azot Evaporatörü: Teknosem Tab-40WEL

Ultrasonik Banyo: Lab Companion Ultrasonic Cleaner UCS-10

SPE Kartuşu: OASIS HLB 3cc (60 mg)

İdrar ekstraksiyon tüpleri: DTI De-tox Tube A

Karıştırıcı: IKA Loopster digital

Mikrofiltre

Cam ve plastik deney tüpleri

Vial, vial kapağı

Pipet ucu

3.2. Deneysel Çalışmada Kullanılan Kimyasal Maddeler, Çözücüler ve Çözeltiler

3.2.1. Kimyasal maddeler ve çözücüler

Metanol: Merck

Asetonitril (ACN): İsolab

Etil Asetat (EtAc): İsolab

Aseton: İsolab

Amonyum Asetat: İsolab

Formik Asit: İsolab

İnternal standart: Diazepam d5

3-Floroamfetamin standartı: Chiron

2-Metilamfetamin standartı: Chiron

Flualprazolam standartı:Chiron

3.2.2. Çözeltiler

3-Floroamfetamin, 2-Metilamfetamin, Flualprazolam standart maddeleri metanolle 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100ng/mL konsantrasyonlarda olacak şekilde çözeltiler hazırlanmış ve içerisinde 5F-EMB PICA, MDMB-4-en PINACA, İstotonitazen standartları bulunan Gaziantep Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalı Adli Toksikoloji Laboratuvarı'nın mevcut metodolojisindeki standart karışımıyla 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100ng/mL konsantrasyonlarda olacak şekilde birleştirilmiştir.

Ekstraksiyonda kullanılan çözeltiler:

% 5'lik metanol çözeltisi: Yüksek saflıkta metanolden 5 ml alınarak LC/MS analizine uygun saflıkta saf su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır.

%70'lik Aseton çözeltisi: LC/MS analizine uygun saflıktaki 70 mL aseton, 30 mL metanol son hacmi 100 mL olacak şekilde hazırlanmıştır.

%2'lik amonyak çözeltisi: LC/MS analizine uygun saflıktaki 2mL amonyak, 98 mL etil asetat son hacmi 100 mL olacak şekilde hazırlanmıştır.

Çözeltiler örneklerin çalışıldığı gün taze olarak hazırlanmıştır.

Mobil Fazlar:

Mobil Faz A: 2mM amonyum asetat, % 98-100 saflıkta formik asitten 1 mL ve saf sudan 1 Lt alınarak hazırlanmıştır.

Mobil Faz B: 1 Lt metanol ve 1 mL formik asitten alınarak hazırlanmıştır.

Mobil Faz C: 1 Lt metanol ve 0,5 Lt saf su alınarak hazırlanmıştır.

Mobil fazlar her analizden önce taze hazırlanmış, 10 dk ultrasonik banyoda bekletilerek degaze edilmiş ve kullanılmıştır.

3.3. Kalibrasyon için kan ve idrar örneklerinin hazırlanması

Kalibrasyon için kullanılan biyolojik örnekler uyuşturucu madde kullanım şüphesi olmayan gönüllü bir laboratuvar çalışanından alınmıştır. Kalibrasyon için alınan uyuşturucu madde içermediği bilinen katım yapılacak kandan 1mL alınıp içerisine 20 µL internal standart ve 2.5 mL saf su eklenmiştir. Cam tüpte kapakları kapatılarak vortekslenmesinin ardından 3500 rpm’de 10 dakika santrifüj edilmiştir. 2mL metanol ve 2mL saf su ile şartlandırılan Oasis HLB kartuşlara örneklerin üst fazı aktarılmıştır. Sonrasında kartuşlardan 2 mL %5’lik metanol geçirilmiş ve vakum altında 10 dakika kurutulmuştur. Kartuşların altına cam tüpler yerleştirilip sırasıyla 2 mL % 70’lik aseton, 2 mL % 2’lik amonyak çözeltileri eklenmiştir. Elde edilen elüent azot evaporatörüne tamamen kurumaya bırakılmıştır. Sonrasında cam tüplere 1mL metanol eklenip vortekslenmiştir. Son olarak metanol karışımı mikro filtre takılı enjektörlerle viallere aktarılmıştır.

İdrar numunelerinin ekstraksiyonu için idrar ekstraksiyon tüpüne 5 mL idrar alınıp üzerine 20 µL internal standart eklenmiştir. 10 dakika boyunca karıştırıcıda bırakılmasından sonra üst fazın tamamı tüplere alınarak azot evaporatörüne tamamen kurumaya bırakılmıştır. Sonrasında cam tüplere 1 mL metanol eklenerek vortekslenmiştir. Metanol karışımı mikro filtre takılı enjektörlerle viallere aktarılmıştır.

Kalibratörlere 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ng/mL konsantrasyonlarda olacak şekilde referans standart eklenmiştir ve LC/MS/MS cihazında çalışılmıştır.

3.4. LC/MS/MS Sistemi Çalışma Şartları

3.4.1. Likit Sistem Özellikleri

Akış hızı: 0.6 mL/dk

Basınç üst limiti: 660 bar

Enjeksiyon hacmi: 10 µL

Analiz süresi: 18 dk

Kolon fırını sıcaklığı: 40 °C

3.4.2. MS Sistem Özellikleri

Gaz: Azot

İyon kaynağı: ESI

Kurutucu gaz sıcaklığı: 300 °C

Kurutucu gaz akışı: 10 L/dk

Nebulize gaz akışı: 3 L/dk

Dessolvasyon sıcaklığı: 526 °C

Isıtıcı gaz akışı: 10 L/dk

Tarama modu: Dinamik MRM (Çoklu Reaksiyon Görüntüleme)

3.5. Doğrusallık ve Kalibrasyon

Metodun kantitatif olarak doğru sonuç verdiği konsantrasyon aralığının belirlenmesi amacıyla doğrusal aralık belirlenmiştir.

Doğrusallık çalışması için analiti ve kullanılan iç standartı içermediği bilinen kan ve idrar örneklerine standart çözeltilerden 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 ng/mL konsantrasyonları sağlanacak şekilde ilave edilerek örnekler hazırlanıp çalışılmıştır. Her bir konsantrasyon için birbirinden bağımsız 9 kan ve idrar örneği hazırlanmış ve ekstraksiyonu yapılmıştır. Konsantrasyonlar ile konsantrasyonlara karşılık gelen analit pik alanı ve IS pik alanı ilişkisi kullanılarak doğrusal bir grafik çizilmiş ve kalibrasyon eğrisine ait “linear regresyon formülü” ve “korelasyon katsayısı” yazılım tarafından otomatik olarak verilmiştir.

Validasyon rehberine göre ($r^2 \geq 0,99$) metodun çalışılan linear aralık için doğrusal olduğunu göstermektedir.

3.6. Katılımcıların Seçilimi

Uyuşturucu/uyarıcı madde tetkiki için kolluk kuvvetleri tarafından Adli Toksikoloji laboratuvarımıza getirilen 260 gönüllüden aydınlatılmış onamları dahilinde idrar ve kan örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler LC/MS/MS cihazında kantitatif olarak değerlendirilmiş ve analiz edilen örneklerde sistematığımızdaki uyuşturucu/uyarıcı maddeler saptanmayan 10 kişi çalışma dışında bırakılmıştır. Gönüllülere ekte sunulan uyuşturucu/uyarıcı madde kullanım alışkanlıkları ve sosyodemografik özelliklerini içerir anket uygulanmıştır.

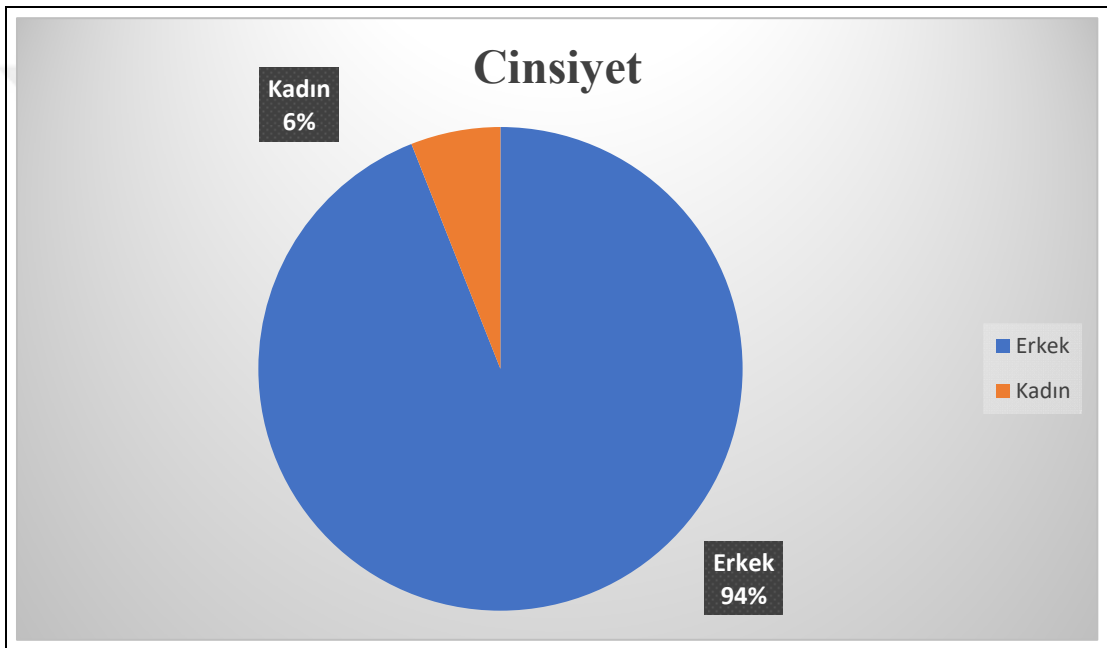
3.7. İstatistiksel Yöntem

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ile test edilmiştir. Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyon paket programı kullanılmıştır. $P<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen 250 gönüllünün 235'i erkek (% 94), 15'i kadın (% 6) olup yaş ortalaması $28,2 \pm 6,37$ olarak tespit edilmiştir (Şekil 8). Gönüllülerin madde kullanımına başlama yaşları ortalama $19,51 \pm 7,25$, yıl bazında madde kullanım sürelerinin ortalaması ise $6,34 \pm 5,77$ olarak tespit edilmiştir (Tablo 4).



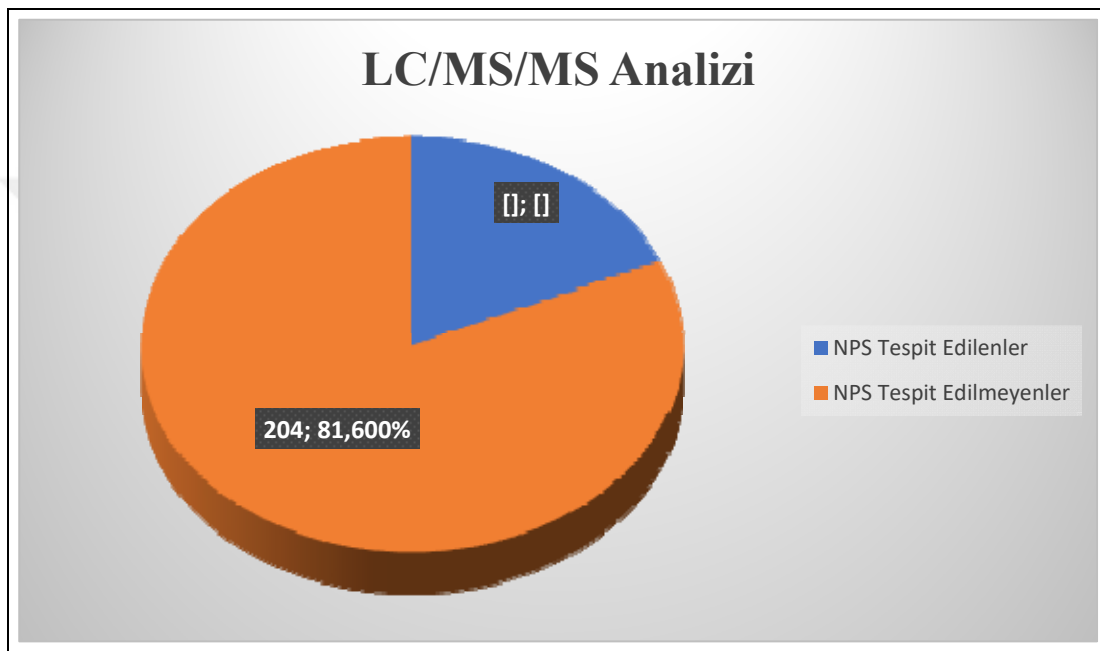
Şekil 8. Gönüllülerin cinsiyete göre dağılımı.

Tablo 4. Gönüllülerin yaş, madde kullanımına başlama yaşı ve yıl bazında madde kullanım sürelerinin ortalama ve medyan değerleri.

	n	Ort±SS	Medyan (Min-Max)
Yaş	250	28,2 ± 6,37	27 (16-56)
Madde kullanımına başlama yaşı	250	19,51 ± 7,25	19 (0-47)
Madde kullanım süresi/yıl	250	6,34 ± 5,77	4 (0-30)

($p>0,05$).

Çalışmamız kapsamında gönüllülerden alınan kan ve idrar örneklerinin LC/MS/MS cihazında kantitatif analizi neticesinde; 3-Floroamfetamin, 2-Metilamfetamin, Flualprazolam, 5F-EMB PICA, MDMA-4-en PINACA, İsonitazen maddelerinden sadece MDMA-4-en PINACA maddesi tespit edilmiş, diğer maddelere rastlanmamıştır (Şekil 9). 250 gönüllünün 46'sında (%18,4) MDMA-4-en PINACA maddesi tespit edilmiştir. 250 gönüllünün kan ve idrar örneklerinde MDMA-4-en PINACA tespit edilme sayı ve yüzdeleri Tablo 5'de sunulmuştur.



Şekil 9. Gönüllülerin LC/MS/MS analizine göre NPS kullanım durumları.

Tablo 5. Kan ve idrar örneklerinde MDMA-4-en PINACA tespit edilme sayısı ve yüzdeleri.

	MDMA-4-en PINACA	n	%
Kan Örnekleri	Var	31	12,4
	Yok	219	87,6
İdrar Örnekleri	Var	45	18,0
	Yok	205	82,0

(p>0,05).

Örneklerinde MDMA-4-en PINACA tespit edilen ve tespit edilmeyen gönüllülerin cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde; MDMA-4-en PINACA tespit edilen 46 gönüllünün 45'inin erkek (% 97,8), 1'inin kadın (% 2,2) olduğu, MDMA-4-en PINACA tespit edilmeyen gönüllülerin ise 190'ının erkek(% 93,1), 14'ünün kadın (%)

6,9)olduğu görülmektedir. Ki-kare testi ile p değeri 0,178 olarak tespit edilmiş olup erkekler ve kadınlar arasında MDMB-4-en PINACA kullanımı ile ilgili anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyetlere göre NPS kullanımının dağılımı.

		NPS	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
Cinsiyet	Erkek	45 (97,8)	190 (93,1)
	Kadın	1 (2,2)	14 (6,9)

NPS: Yeni Psikoaktif maddeler, (p>0,05).

Örneklerinde NPS tespit edilen ve edilmeyen grupların yaş dağılımları incelendiğinde; NPS tespit edilen grubun yaş ortalamasının $28,26 \pm 5,71$, NPS tespit edilmeyen grubun yaş ortalamasının ise $28,18 \pm 6,53$ olduğu tespit edilmiştir. Mann Whitney U testi ile p değeri 0,521 olarak tespit edilmiş olup NPS kullanan ve kullanmayan gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7. NPS kullanan ve kullanmayan grupların yaş ortalama ve medyan değerleri.

	NPS			
	Var		Yok	
	Ort $\pm$ SS	Medyan (%25-%75)	Ort $\pm$ SS	Medyan (%25-%75)
Yaş	$28,26 \pm 5,71$	27,5 (25 -31)	$28,18 \pm 6,53$	27 (24 -31)

NPS: Yeni Psikoaktif maddeler, (p>0,05).

İki grubun eğitim durumları ile NPS kullanımları arasındaki ilişki incelendiğinde; 46 NPS kullanıcısı gönüllünün 2'sinin okur-yazar olmadığı (% 4,3), 23'ünün ilkokul (% 50), 16'sının ortaokul (% 34,8), 3'ünün lise(% 6,5), 2'sinin yükseköğrenim (% 4,3)düzeyinde eğitimi olduğu, örneklerinde NPS tespit edilmeyen 204 gönüllünün 5'inin okur-yazar olmadığı (% 2,5), 90'ının ortaokul (% 44,1), 71'inin ilkokul (% 34,8), 30'unun lise (% 14,7), 8'inin yükseköğrenim (% 3,9)düzeyinde eğitime sahip olduğu tespit edilmiştir. Ki-kare testine göre p değeri 0,241 olarak tespit edilmiş olup eğitim düzeyleri ile NPS kullanımı arasında bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Eğitim düzeyleri ile NPS kullanımı arasındaki ilişki.

		NPS	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
Eğitim Düzeyi	İlkokul	23 (50)	71 (34,8)
	Ortaokul	16 (34,8)	90 (44,1)
	Lise	3 (6,5)	30 (14,7)
	Yükseköğrenim	2 (4,3)	8 (3,9)
	Okur yazar değil	2 (4,3)	5 (2,5)

NPS: Yeni Psikoaktif maddeler, ($p>0,05$).

NPS kullanımı ve suç öyküsü arasındaki ilişki incelendiğinde; NPS kullananların 25'inin (%54,3), örneklerinde NPS tespit edilmeyenlerin ise 118'inin (%57,8) suç öyküsü olduğu saptanmıştır. Ki-kare testi ile p değeri 0,665 olarak tespit edilmiş olup suç öyküsü ile NPS kullanımı arasında bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9. Suç öyküsü ile NPS kullanımı arasındaki ilişki.

		NPS	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
Suç Öyküsü	Var	25 (54,3)	118 (57,8)
	Yok	21 (45,7)	86 (42,2)

NPS: Yeni Psikoaktif maddeler, ($p>0,05$).

İntravenöz (iv) madde kullanımı ve enjektör paylaşımı açısından iki grup incelendiğinde; NPS kullanıcılarının 1'inin (% 2,2), örneklerinde NPS tespit edilmeyen gönüllülerin ise 11'inin (% 5,4) iv madde kullandığı, NPS kullanıcılarının 1'inin (% 2,2), örneklerinde NPS tespit edilmeyen gönüllülerin ise 8'inin (% 3,9) başkalarıyla enjektör paylaştığı tespit edilmiştir. Ki-kare testine göre NPS kullanımıyla iv madde kullanımı arasındaki ilişkiye dair p değerinin 0,314, NPS kullanımıyla enjektör paylaşımı arasındaki ilişkiye dair p değerinin 0,542 olduğu, NPS kullanımıyla iv madde kullanımı ve enjektör paylaşımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. NPS kullanımı, iv madde kullanımı ve enjektör paylaşımı arasındaki ilişki.

		NPS	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
İv Madde Kullanımı^a	Var	1 (2,2)	11 (5,4)
	Yok	45 (97,8)	193 (94,6)
Enjektör Paylaşımı^b	Var	1 (2,2)	8 (3,9)
	Yok	45 (97,8)	196 (96,1)

(p değerleri: a=0,314, b=0,542). NPS: Yeni Psikoaktif maddeler, (p>0,05).

Aile ve sosyal çevrede madde kullanımı olup olmadığının NPS kullanımı ile ilişkisi incelendiğinde; NPS kullanıcılarının 9'unun ailesinde (% 19,6), 44'ünün sosyal çevresinde (% 95,7), örneklerinde NPS tespit edilmeyen gönüllülerin 34'ünün ailesinde (% 16,7), 183'ünün sosyal çevresinde (% 89,7) madde kullanımı olduğu tespit edilmiştir. Ki-kare testine göre NPS kullanımı ile ailede madde kullanımı arasındaki ilişkiye dair p değerinin 0,638, sosyal çevrede madde kullanımı arasındaki ilişkiye dair p değerinin 0,172 olduğu, NPS kullanımı ile aile ve sosyal çevrede madde kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. NPS kullanımı ile aile ve sosyal çevrede madde kullanımı arasındaki ilişki.

		NPS	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
Aile^a	Var	9 (19,6)	34 (16,7)
	Yok	37 (80,4)	170 (83,3)
Sosyal Çevre^b	Var	44 (95,7)	183 (89,7)
	Yok	2 (4,3)	21 (10,3)

(p değerleri: a=0,638, b=0,172). NPS: Yeni Psikoaktif maddeler, (p>0,05).

Madde kullanımına başlama yaşı ile NPS kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde; NPS kullanıcılarının madde kullanımına başlama yaşlarının ortalamasının $18,15 \pm 5,74$, örneklerinde NPS tespit edilmeyen gönüllülerin madde kullanımına başlama yaşlarının ortalamasının ise $19,82 \pm 7,53$ olduğu tespit edilmiştir. Mann Whitney U testine göre p değerinin 0,115 olduğu ve madde kullanımına başlama yaşı ile NPS kullanımı arasındaki anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Madde kullanımına başlama yaşına ve NPS kullanımına göre ortalama ve medyan değerler.

	NPS			
	Var		Yok	
	Ort $\pm$ SS	Medyan (%25-%75)	Ort $\pm$ SS	Medyan (%25-%75)
Madde kullanımına başlama yaşı	18,15 $\pm$ 5,74	18 (14-22)	19,82 $\pm$ 7,53	20 (15-24)

NPS: Yeni Psikoaktif maddeler, ($p>0,05$).

Yıl bazında madde kullanım süresinin NPS kullanımı ile ilişkisi incelendiğinde; NPS kullanıcılarının ortalama 7,59 $\pm$ 6,07, örneklerinde NPS tespit edilmeyen gönüllülerin ise 6,06 $\pm$ 5,68 yıldır madde kullandığı tespit edilmiştir. Mann Whitney U testine göre p değeri 0,035 olarak tespit edilmiş olup NPS kullanımı ile madde kullanım süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Madde kullanım süresi ve NPS kullanımına göre ortalama ve medyan değerler.

	NPS			
	Var		Yok	
	Ort $\pm$ SS	Medyan (%25-%75)	Ort $\pm$ SS	Medyan (%25-%75)
Madde kullanım süresi/yıl	7,59 $\pm$ 6,07	5,5 (3-11)	6,06 $\pm$ 5,68	4 (2-9)

NPS: Yeni Psikoaktif maddeler.

Gönüllülerin madde kullanımı için tedavi görüp görmediklerinin NPS kullanımı ile ilişkisi incelendiğinde; NPS kullanıcılarının 26'sının (% 56,5), örneklerinde NPS tespit edilmeyen gönüllülerin 47'sinin daha önce madde bırakma tedavisi gördüğü (% 23) tespit edilmiştir. Ki-kare testine göre p değeri 0,001 olarak tespit edilmiş, NPS kullanımı ile madde bırakma tedavisigörme parametresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Madde kullanımı için tedavi görüp görmediklerinin ve NPS kullanımı ile ilişkisi.

		NPS	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
Tedavi	Tedavi görmüş	26 (56,5)	47 (23)
	Tedavi görmemiş	20 (43,5)	157 (77)

NPS: Yeni Psikoaktif maddeler.

Gönüllülerin madde kullanmadıkları en uzun süreler incelendiğinde; NPS kullanıcılarının 27'sinin (% 58,7) 1 yıl ve altı, 1'inin (% 2,2) 5-8 yıl madde kullanmadığı, örneklerinde NPS tespit edilmeyenlerin ise 95'inin (% 46,6) 2-4 yıl, 1'inin (% 0,5) 9 yıl madde kullanmadığı tespit edilmiştir. Ki-kare testine göre p değeri 0,032 olarak tespit edilmiş olup, NPS kullanan ve kullanmayanlar arasında madde kullanmadıkları en uzun süre bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 15).

Tablo 15. Madde kullanmadıkları en uzun süre ve NPS kullanımı ilişkisi.

		NPS	
		Var	Yok
		n (%)	n (%)
Madde Kullanmadığı En Uzun Süre	Ara vermemiş	5 (10,9)	61 (29,9)
	1 yıl ve altı	27 (58,7)	95 (46,6)
	2-4 yıl	10 (21,7)	42 (20,6)
	5-8 yıl	1 (2,2)	3 (1,5)
	9 yıl	0 (0)	1 (0,5)
	10 yıl ve üzeri	3 (6,5)	2 (1)

NPS: Yeni Psikoaktif maddeler.

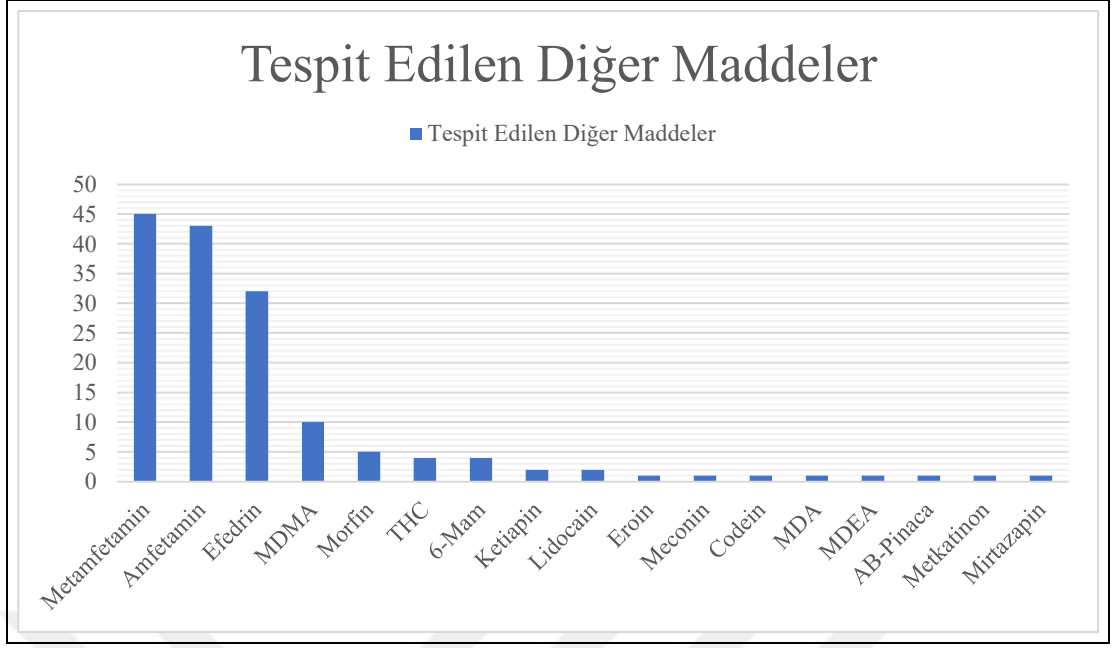
46 NPS kullanıcılarının 36'sı sırayla sentetik kannabinoid ve metamfetamin türevleri, 34'ü esrar, 18'i MDMA, 10'u uçucu/inhalan, 8'i eroin, 7'si sırayla kokain ve ilaç kullandığını, 1'i ise madde kullanmadığını ifade etmiştir. Örneklerinde NPS tespit edilmeyen 204 gönüllüye hangi maddeleri kullandıkları sorulmuş, 165'i metamfetamin türevleri, 119'u esrar, 66'sı sentetik kannabinoid, 60'ı MDMA, 39'u eroin, 25'i uçucu/inhalan, 22'si kokain, 21'i ilaç kullandığını, 11'i ise madde kullanmadığını ifade etmiştir. Ki-kare testine göre sentetik kannabinoid kullandığını ifade eden gönüllüler arasında NPS kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Diğer maddeleri kullandığını ifade eden gönüllüler arasında NPS kullanımı açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup p değerleri Tablo 16'da görülmektedir.

Tablo 16. Gönüllülerin kullandıklarını ifade ettikleri maddeler ve NPS kullanımı ilişkisi.

		NPS		p
		Var	Yok	
		n (%)	n (%)	
Esrar	Var	34 (73,9)	119 (58,3)	0,050
	Yok	12 (26,1)	85 (41,7)	
MDMA	Var	18 (39,1)	60 (29,4)	0,199
	Yok	28 (60,9)	144 (70,6)	
Sentetik Kannabinoid	Var	36 (78,3)	66 (32,4)	0,001*
	Yok	10 (21,7)	138 (67,6)	
Metamfetamin türevleri	Var	36 (78,3)	165 (80,9)	0,686
	Yok	10 (21,7)	39 (19,1)	
Eroin	Var	8 (17,4)	39 (19,1)	0,787
	Yok	38 (82,6)	165 (80,9)	
Kokain	Var	7 (15,2)	22 (10,8)	0,396
	Yok	39 (84,8)	182 (89,2)	
Uçucu	Var	10 (21,7)	25 (12,3)	0,094
	Yok	36 (78,3)	179 (87,7)	
İlaç	Var	7 (15,2)	21 (10,3)	0,339
	Yok	39 (84,8)	183 (89,7)	
Kullanmıyor	Var	1 (2,2)	11 (5,4)	0,314
	Yok	45 (97,8)	193 (94,6)	

NPS: Yeni Psikoaktif maddeler.

NPS tespit edilen gönüllülerin örneklerinde ek olarak tespit edilen madde ve metabolitler incelendiğinde; 45'inde metamfetamin (% 97,8), 43'ünde amfetamin (% 93,5), 32'sinde efedrin (% 69,6), 10'unda MDMA (% 21,7), 5'inde morfin (% 10,9), 4'ünde sırasıyla THC (% 8,7) ve 6-monoasetil morfin (6-mam) (% 8,7), 2'sinde sırasıyla ketiapin (% 4,3) ve lidocain (% 4,3), 1'inde sırasıyla eroin (% 2,2), meconin (% 2,2), codein (% 2,2), MDA (% 2,2), MDEA (% 2,2), AB-Pinaca (% 2,2), metkatinon (% 2,2) ve mirtazapin (% 2,2) kullandıkları saptanmıştır (Şekil 10).



Şekil 10. NPS kullanıcılarında tespit edilen diğer madde ve metabolitler.

5. TARTIŞMA

Psikoaktif ve narkotik maddeler, uyuşturucu, uyarıcı ve bağımlılık yaratan özelliklerinden dolayı bireylerin sağlığına ve topluma zarar verici etkilere sahiptir. Zararın niteliği ve derecesi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar arasında maddenin kendi özellikleri, uygulanma şekli, kullanıcının özellikleri ve kullanımın olduğu sosyal şartlar sayılabilir (1).

Uyuşturucu kullanımı, insan sağlığına olan olumsuz etkilerinin yanında toplumun güvenliği için de bir tehdit unsuru taşımaktadır. Uyuşturucu kullanımıyla suç olarak sayılan davranış ve eylemler arasında net bir ilişki bulunmaktadır (2-5). Bu kişilerin tedavi ve rehabilitasyonu ile birlikte uyuşturucu ile mücadele kapsamındaki ülkelerin yaptığı harcamalar küresel ekonomi üzerinde büyük bir yük oluşturmaktadır.

Dünyada uyuşturucu kullanımı hem kullanıcı hem de kullanıcıların dünya nüfusuna oranı göz önüne alındığında bir artış gözlenmektedir. Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi (UNODC) verilerine göre 2009 yılında 15-64 yaş arası popülasyonda yaklaşık 210 milyon kullanıcı dünya nüfusunun %4,8'ini oluşturmaktayken, 2018 yılında bu rakam 269 milyon kullanıcıya ulaşmış ve dünya nüfusunun %5,8'ini temsil etmeye başlamıştır. Geçtiğimiz 20 yıl göz önüne alındığında gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere nazaran kullanıcı sayısında daha hızlı bir yükseliş görülmektedir (6).

Esrar, kokain, MDMA, amfetamin grubu ve eroin dışındaki yeni psikoaktif maddelerin bir araya getirildiği ve Novel Psychoactive Substances (NPS) olarak adlandırılan bir grup ortaya çıkmıştır. NPS'ler UNODC tarafından "saf halde veya preparat formunda suistimal edilen, Uyuşturucu İlaçlara ait Sözleşme (1961) veya Psikotrop Maddeler Sözleşmesi (1971) tarafından kontrol edilmeyen, fakat halk sağlığı açısından tehdit oluşturan maddeler" olarak tanımlamıştır (8). "Yeni" terimi maddenin yeni sentezlenmiş olması gerekliliğini değil, yıllar önce sentezlenmiş olsa da, maddenin piyasaya yakın zamanda sürülmüş olmasını ifade eder.

NPS'lerin ortaya çıkması uyuşturucu ilişkili zararları azaltmak için yapılan izleme, takip, kontrol gibi geleneksel yaklaşımlar açısından önemli bir sorun oluşturmaktadır (19).

NPS olarak sınıflandırılan çok sayıda madde olması, bu maddelerin uyuşturucu piyasasına giriş ve çıkışının hızlı olması, kullanıcıların maddelerin içeriği konusunda yanlış bilgi sahibi olması veya maddenin içeriği konusunda hiç bilgisinin olmaması, değişken ve sıklıkla bilinmeyen potense sahip olmaları gibi etkileri ve riskleri göz önüne alındığında büyük bir tehlike arz etmektedirler.

EMCDDA verilerine göre 2019 yılında 53 yeni NPS tespit edilmiş olup izlenen madde sayısı 790'a ulaşmıştır (20).

Bu maddeler kimyasal tedarik şirketleri tarafından üretilmeleri, perakende satış noktaları ve internet aracılığıyla satılmaları bakımından yerleşik uyuşturuculardan daha farklıdır (25). Bu maddeler, tipik olarak kontrol mekanizmalarının zayıf olduğu gelişmekte olan ülkelerde üretilip, pazara sunulacağı yerlerde veya yakınlarında paketlenerek son halini almaktadır (26).

Uyuşturucu kullanım deneyiminin kadınlara nazaran (38,3 milyon) erkeklerde (57,8 milyon) daha sık olduğu raporlanmıştır (7). 19 Avrupa ülkesinde, toplam 27 hastanede Avrupa Uyuşturucu Madde İlişkili Aciller Ağı'nın (EURO-DEN Plus) sunduğu uyuşturucu madde ilişkili akut toksisite verilerine göre; 2018 yılında 9.134 vaka kaydedilmiş ve bu vakaların %77'sinin erkek olduğu tespit edilmiştir (7). Bu veriler her ne kadar Avrupa'daki tabloyu tümüyle yansıtmasa da kullanıcıların durumu hakkında bir öngörü sunması açısından önemlidir. Avrupa'daki aşırı doza bağlı mortalite oranları incelendiğinde ise; 2018 yılında 15-64 yaş arası nüfusta 1 milyon kişide yaklaşık 22,3 ölüm gerçekleştiği, cinsiyet bazlı rakamlarda ise 1 milyon nüfusta erkeklerin 35,1 ile kadınların (milyonda 9,5) dört katı olduğu görülmektedir (7). 2020 yılı Narkolog Projesi analiz raporu kapsamında yayınlanan veriler incelendiğinde; 2018 yılı ikinci yarısında 5.198, 2019 yılı ikinci yarısında 8.473 kişi ile yapılan anket çalışmasına göre hayatının herhangi bir döneminde uyuşturucu deneyenlerin sırasıyla %95,4 ve %95,6'sının erkek olduğu görülmektedir (180). Çalışmamıza katılan 250 gönüllünün 235'i erkek (%94), 15'i kadın (%6) olup Narkolog Projesi analiz raporundaki verilerle paralellik göstermektedir.

2020 yılı Türkiye Uyuşturucu Raporu'na göre tedavi görenlerin yaş dağılımları incelendiğinde; en yoğun aralığın %30,4 ile 25-29 yaş aralığı olduğu görülmektedir (18). 2019 yılı madde bağlantılı ölümlerin yaş ortalaması ise 30,9 olarak ölçülmüştür (18). Kıyıkısan'ın uyuşturucu madde kullandığı iddiası olan gönüllülerle yaptığı çalışmada gönüllülerin %45,8 ile 18 - 29 yaş arasında olduğu paylaşılmıştır (181).

Çalışmamıza katılan gönüllülerin yaş ortalaması $28,2 \pm 6,37$, medyanı ise 27 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler bu noktada 2020 yılı Türkiye Uyuşturucu Raporu'ndaki tedavi gören bireylerin yaş ortalaması ve Kıyıkısan'ın çalışması ile benzerlik göstermekte olup 2019 yılı madde bağlantılı ölümlerin ortalamasının altında kalmaktadır.

Türkiye Uyuşturucu Raporu'na göre tedavi gören bireylerin ilk kullanım yaşlarına göre dağılımı incelendiğinde; %37,4 ile 15 – 19 yaş aralığı öne çıkarken, bunu %28,6 ile 20 – 24 yaş aralığı izlemektedir. Yaş ortalamalarının yıllara göre değişimine bakıldığında ise; 2017 yılında 21,1, 2018 yılında 21,17, 2019 yılında 21,63 olduğu görülmektedir (18). Narkolog projesi kapsamında elde edilen veriler incelendiğinde; 2018 yılında çalışmaya katılanların % 71,87'sinin, 2019 yılında çalışmaya katılanların %71,3'ünün 15 – 24 yaş arasında uyuşturucu kullanmaya başladığı görülmektedir. Bu proje kapsamında 2018 yılında çalışmaya katılanların yaş ortalamasının 20,3, 2019 yılında çalışmaya katılanların yaş ortalamasının 20,8, medyanlarının ise sırayla 19 ve 20 olduğu tespit edilmiştir (180). Çalışmamızda madde kullanımına başlama yaşı ortalaması $19,51 \pm 7,25$, medyanı ise 19 olarak tespit edilmiştir. 2020 yılı Türkiye Uyuşturucu Raporu ve Narkolog Projesi kapsamındaki madde kullanımına başlama yaşı elde ettiğimiz verileri destekler niteliktedir. Elde edilen bu veri katılımcıların ifadelerine dayansa da madde kullanımına başlama yaşı uyuşturucu madde bağımlılığı ile mücadelede lise ve üniversite dönemlerinin ne kadar önemli olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Liselerde ve üniversitelerde öğrencilere verilecek olan eğitimlerin uyuşturucu madde ile mücadelede önemli bir mihenk taşı olacağı görüşündeyiz. Bölgeler arasındaki ekonomik, sosyal ve kültürel farklılıklar bu veriyi etkileyecek önemli faktörlerdendir. Bu kapsamda farklı bölgeleri içerecek şekilde çok merkezli çalışmalar yürütülmesi uyuşturucu madde ile bölgesel mücadelenin önünü açacak dolayısı ile kullanım oranlarını ciddi boyutta azaltacaktır.

İnternet üzerinden NPS kullanıcılarına yönelik yapılan 613 katılımcılı bir anket çalışmasında; katılımcıların 512'sinin erkek, 101'inin kadın, yaş ortalamasının $27,6 \pm 9,5$ olduğu göze çarpmaktadır (182). Çalışmamızda NPS kullanan gönüllülerin cinsiyet dağılımı ve yaş ortalaması incelendiğinde; kullanıcıların %97,8'inin erkek, %2,2'sinin kadın, yaş ortalamasının $28,26 \pm 5,71$ olduğu görülmektedir. NPS tespit edilmeyen grubun yaş ortalaması ise $28,18 \pm 6,53$ olarak tespit edilmiştir. Yaş ortalaması literatürdeki bazı yayınlarla yakınlık gösterse de NPS tespit edilen ve edilmeyen gruplar

arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p= 0,521$). Bunun yanında NPS kullanımı ile cinsiyet arasındaki ilişki incelenmiş ancak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p= 0,178$).

2020 yılı Türkiye Uyuşturucu Raporu'nun uyuşturucu madde kullanıcılarının eğitim düzeyi verileri incelendiğinde; 2018 yılının ve 2019 yılının 2. yarılarında eğitim düzeylerinin sırasıyla %35,2 ve %33,4 ortaokul ve dengi okullardan, %24,6 27,6 oranlarla ilkokuldan mezun olduğu belirtilmiştir (18). Çelik'in yapmış olduğu araştırmaya göre; yakalanarak hakkında işlem yapılan şahısların 2000 yılında %55'inin, 2001 yılında %57'sinin, 2002 yılında %57,1'inin, 2003 yılında %54'ünün, 2004 yılında %49,2'sinin ilkokul mezunu olduğu, elde edilen veriler sonucunda madde kullanıcısı olan şahısların eğitim düzeylerinin çok düşük olduğu gözlenmiştir (183). Çalışmamız kapsamındaki katılımcılardan NPS tespit edilenlerin % 50'sinin ilkokul, %34,8'inin ise ortaokul düzeyinde eğitim almış olduğu görülmektedir. Türkiye Uyuşturucu Raporu'ndan farklı olarak NPS kullanıcılarının ilkokul düzeyindeki eğitim diliminde yoğunlaştığı görülse de NPS kullanan ve kullanmayan gruplar arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p= 0,241$). Toplumun eğitim seviyesinin artırılması, uyuşturucu madde bağımlılığı ile mücadelede atılacak önemli adımlardan biridir. Bunun yanında okullarda uyuşturucu maddeyi görmezden gelmekten zararlarının anlatılması ve bunun eğitim sisteminin tüm basamaklarına yayılacak şekilde eğitim müfredatına eklenmesi gerekmektedir. Ayrıca NPS kullanımının ilkokul düzeyindeki eğitim diliminde yoğunlaştığı verisi uyuşturucu madde ile mücadelenin eğitim kurumları ile sınırlı tutulmaması gerektiğinin bir kanıtı olarak karşımızda durmaktadır. İlkokul seviyesinde eğitim sisteminden ayrılan bireylerin eğitimi, mahalli idareler ile temas kurularak yerelde yürütülmelidir.

Uyuşturucu bağımlılığı önemli bir halk sağlığı sorunu teşkil etmesinin yanında suçla arasında güçlü bir bağ bulunmaktadır. Maddeye erişim amacıyla veya madde etkisi altında dürtü kontrolünün bozulması ile bağımlılar sıklıkla suç işlemektedir. 274 uyuşturucu bağımlısı ile Brezilya'da yapılan bir çalışmada katılımcıların %46,7'sinin hırsızlık, %15,7'sinin uyuşturucu kaçakçılığı, %10,9'unun ise cinayet suçu işlediği, %29,2'sinin cezaevi kayıtları olduğu bildirilmiştir (184). Alkol ve Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi (AMATEM) desteği ile ülkemizde yapılan bir çalışmada madde bağımlılarının %34'ünün suç öyküsü olduğu belirlenmiştir (185). 216 gönüllü ile yapılan bir çalışmada ise katılımcıların %53,7'sinin cezaevinde yatmış bir yakını olduğu ve bu katılımcıların %30,8'inin kendisinin cezaevinde yatmış olduğu görülmüştür (181).

Çalışmamız kapsamında 46 NPS kullancısının 21'inin (%54,3) suç öyküsü olduğu, örneklerinde NPS tespit edilmeyen kullanıcıların ise 118'inin (%57,8) suç öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Suç ve madde kullanımı arasında olan ilişki birçok faktörle ilintili olup, bölgesel farklılıklarında bunda etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak NPS kullanan grup ile diğer uyuşturucuları kullananlar arasında suç öyküsü açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Uyuşturucu madde bağımlılığı ile ilintili suçları önlemek için, AMATEM'de meslek edindirme kurslarının verilmesi, uyuşturucu kullanmayı bırakmış bireylerin bu meslek edindirme kursları kapsamında istihdam edilmesinin teşvik edilmesi, bağımlılar için destek programları düzenlenmesi ve rehabilitasyonları kapsamına alınması gerekmektedir.

Uyuşturucu madde kullanımına bağlı ortaya çıkan bir çok sağlık sorunu olup psikiyatrik komorbiditeler, HIV, Hepatit B ve C, hepatit ilişkili karaciğer kanseri, siroz, aşırı doz gibi durumlar bunlar arasında sayılabilir. HIV, Hepatit B ve C ilişkili olarak ortaya çıkan sağlık sorunları IV madde kullanımı ve enjektör paylaşımı ile ilintilidir. Dünyada yaklaşık 11,3 milyon insanın IV madde kullandığı tahmin edilmektedir (186). IV madde kullanan 2551 kişinin yapılan tarama testlerinde; 999'unun (%39,2) Hepatit C, 115'inin (%4,5) Hepatit B, 30'unun (%1,2) HIV pozitif olduğu görülmüştür (18). Çalışmamıza katılan gönüllülerden NPS kullanan grupta sadece 1 kişinin (%2,2) IV madde kullandığı ve başka kişilerle enjektör paylaştığı, NPS kullanmayan grupta ise; 11 kişinin (%5,4) IV madde kullandığı, 8 kişinin (%3,9) başkalarıyla enjektör paylaşımında bulunduğu tespit edilmiştir. NPS kullanımıyla bu parametreler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Ancak madde kullananlar arasında enjektör paylaşımı hala ciddi bir bulaşıcı hastalık sorunu olarak yer almaktadır. Eğitimlerde sadece uyuşturucu madde kullanmanın zararlarından değil, kullanım teknikleri dolayısı ile meydana gelen sekonder zararlar da vurgulanmalıdır.

Uyuşturucu kullanan bireyler yaşadıkları sağlık sorunlarının yanında bulundukları çevre ve ailelerini de olumsuz yönde etkilemektedir. Narkolog Projesi analiz raporu incelendiğinde; katılımcıların uyuşturucuya başlama nedenleri arasında %35,3'ünün merak, %18,5'inin arkadaş ısrarı ile başladıkları belirtilmiştir (180). Yapılan başka bir çalışmada gönüllülerin madde kullanımına başlama sebepleri sorgulanmış ve %46,4 ile en büyük oranda arkadaş etkisi ön plana çıkmıştır (181). Çelik'in çalışmasında madde kullanan bireylerin ilk kez maddeye başlarken; ailesi, arkadaşları ve daha önceden tanıdığı kimselerden maddeyi temin ettiği ortaya konmuştur (183). Çalışmamıza katılan gönüllülere aile ve sosyal çevrelerinde madde

kullanımı olup olmadığı sorulmuş, NPS kullanan grubun %73,9'unun sadece sosyal çevresinde, %15,2'sinin hem aile hem de sosyal çevresinde, %4,34'ünün sadece aile üyelerinde uyuşturucu madde kullanan kişiler olduğu, %6,5'inin aile veya sosyal çevresinde madde kullanan kişiler olmadığı tespit edilmiştir. NPS kullanımıyla aile ve sosyal çevrede madde kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış olsa da gönüllülerin Tablo 11'de görüldüğü üzere çok büyük kısmının sosyal çevresinde madde kullanımı olduğu görülmektedir. Çalışmamız bu yönüyle literatürdeki diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Uyuşturucu madde kullanan birey tespit edildiğinde aile ve sosyal çevrede madde kullanan bireyler belirlenmeli ve bu bireylerin madde kullanımının zararları ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Tedavi ve önlemler sadece bireyi değil, bireyin ailesi ve sosyal çevresini de kapsayacak nitelikte olmalıdır.

Çalışmamız kapsamında 3-Floroamfetamin, 2-Metilamfetamin, Flualprazolam, 5F-EMB PICA, MDMB-4-en PINACA, İstotonitazen adlı NPS olarak değerlendirilmiş maddeler 250 gönüllünün idrar ve kan örneklerinde LC/MS/MS ile kantitatif olarak analiz edilmiş olup 46'sında sadece MDMB-4-en PINACA (%18,4) adlı sentetik kannabinoid grubu NPS tespit edilmiştir. Analiz edilen idrar ve kan örneklerinde çalışma kapsamındaki diğer NPS'lere rastlanmamıştır. 2009 – 2019 yılları arasında UNDOC'ye raporlanan NPS'lerin gruplara göre dağılımı incelendiğinde; %36'sının stimülan, %31'inin sentetik kannabinoid, %15'inin klasik halisünojenler, %8'inin opioid olduğu görülmüştür (187). 2020 yılında NPS tespit edilen toksikoloji vakalarının maddelere göre dağılımı incelendiğinde ise %67,8'inin sedatif/ hipnotikler, %8,7'sinin sentetik kannabinoidler, %7,8'inin bitki bazlı maddeler, %7,3'ünün sentetik opioidler, %4,5'inin stimülanlar, %3,8'inin dissosiyatiflerden oluştuğu görülmektedir (188).

İskoçya'da cezaevlerinde ele geçirilen uyuşturucu maddeler üzerinde 5F-MDMB-PICA, 5F-MDMB-PINACA, 4F-MDMB-BINACA, AMB-FUBINACA, MDMB-4-en PINACA ve AMB-CHMICA maddeleri aranmış; 108 örnekte sentetik kannabinoid grubu uyuşturucu madde tespit edilmiş ve bu tespit edilen bu uyuşturucuların 19'unun MDMB-4-en PINACA (%15) içerdiği tespit edilmiştir (189). 2019 yılında uyuşturucu kullanım şüphelisi kişilerden elde edilen 2.150 numune ile yapılan bir çalışmada ise 22 numunede MDMB-4-en PINACA ve/veya metabolitleri tespit edilmiştir (46). 2020 yılı Türkiye Uyuşturucu Raporu incelendiğinde; 2019 yılında ülkemizdeki NPS olayları ve kriminal analiz raporlarında en çok karşılaşılan NPS'lerin sentetik kannabinoid grubu olduğu tespit edilmiştir. Bu sentetik

kannabinoidlerin 5F-MDMB-PICA, 4F-MDMB-BINACA, 5CI-ADB (5CI-MDMB PINACA), 5F-ADB (5F-MDMB-PINACA) ve MDMB-4-en-PINACA olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde ele geçirilen sentetik kannabinoid miktarlarına bakıldığında ise; 2017 yılında 958, 2018 yılında 1.248, 2019 yılında 723 kilogram madde yakalandığı görülmektedir (18). Çalışmamız kapsamında MDMB-4-en PINACA, literatürdeki bu örneklerden %18,4 gibi daha büyük bir yüzde ile tespit edilmiştir. Bu farklılık, çalışmaların yapıldığı ülke ve bölgelerden kaynaklanabileceği gibi zaman içinde MDMB-4-en PINACA'nın NPS'ler içerisinde kullanım açısından daha popüler hale geldiğinin bir göstergesi olabilir. Bu maddenin ucuz ve kolay taşınabilir olması da kullanımdaki artışın bir nedeni olarak sayılabilir. Bu önemli artış özellikle NPS ile mücadelede MDMB-4-en PINACA'ya karşı özel bir hassasiyet gösterilmesi gerektiği sonucunu doğurmaktadır. Bu sonuç MDMB-4-en PINACA ile yapılacak çalışmaların sayı ve kapsamının arttırılması, dünyadaki transfer sürecinin dikkatlice izlenmesi ve yurda sokulmasının önlenmesi konularında daha ciddi önlemler alınmasını gerektirmektedir.

Uyuşturucu madde kullanımına başlama yaşı bağımlılıkla mücadelede önemli bir parametre olarak öne çıkmaktadır. Yaşanan şehir, bölgenin sosyoekonomik durumu uyuşturucu madde kullanımına başlama yaşı üzerinde önemli faktörler olarak etki etmektedir. 2020 yılı Türkiye Uyuşturucu Raporu verilerine göre 2018 yılında uyuşturucu madde kullanımına başlama yaşı ortalaması 20,3, 2019 yılında 20,8 olarak ölçülmüştür (18). Özbostan'ın çalışmasında madde kullanımına başlama yaşı ortalaması $21,89 \pm 6,52$ olarak ölçülmüştür (190). Çalışmamızda ise madde kullanımına başlama yaşı NPS kullanan grupta $18,15 \pm 5,74$, NPS kullanmayan grupta ise $19,82 \pm 7,53$ olarak tespit edilmiştir. NPS kullanımıyla madde kullanımına başlama yaşı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamız kapsamındaki uyuşturucu kullanımına başlama yaşı 2020 yılı Türkiye Uyuşturucu Raporu'ndaki 2018 ve 2019 yılı verilerine göre daha düşük bir ortalama ile tespit edilmiştir. Uyuşturucu madde kullanımına başlama yaşının giderek düşmesi ülkemizin bu konuda çok ciddi bir sorunla karşı karşıya olduğunun bir göstergesidir. Bu sonuca kullanılan uyuşturucu madde çeşitliliğinin arttığı da eklendiğinde uyuşturucu madde ile mücadele eğitimlerinin hem okullarda hem de yerelde ivedilikle başlatılmasının gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın yapıldığı Gaziantep ilinin, güneyinde yıllardır devam eden bir iç savaşın mevcut olması ve İpek Yolu gibi uyuşturucu transferi için hala kullanılan bir rotanın

üzerinde olması da bu sonucun ortaya çıkmasının bölgesel nedenlerinden birisi olarak sayılabilir. Bu nedenle özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesinde uyuşturucu madde ile mücadeleye özel önem verilmeli, kolluk kuvvetlerinin ticareti önlemeye yönelik faaliyetleri ile eğitim faaliyetlerini koordineli olarak yürütecek birimlerin oluşturulması gerekmektedir.

Özbostan'ın çalışmasında kullanılan madde ve kullanım süresi incelenmiş, eroin kullananların 4,51, esrar kullananların 8,45, çoklu madde kullananların madde kullanım süresinin ortalaması 5,21 yıl olarak tespit edilmiştir (190). Çalışmamızda madde kullanım süresi ortalamaları NPS kullananlarda $7,59 \pm 6,07$, kullanmayan grupta ise $6,06 \pm 5,68$ yıl olarak tespit edilmiştir. NPS kullanımı ile madde kullanım süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu veri daha uzun süredir madde kullananların NPS kullanma eğiliminin daha fazla olduğu şeklinde yorumlanabilir. NPS tespit edilen gruptaki ortalama Özbostan'ın çalışmasındaki esrar kullananların madde kullanım süresi ortalaması ile benzer sonuçlar vermiştir. Bu maddelerin ucuz ve ulaşımının kolay oluşu, satışının giderek yaygınlaşması, uyuşturucu madde kullananların zamanla farklı arayışlara girme isteği veya ekonomik durumlarının kötüleşmesi nedeniyle daha ucuz ve daha potent madde arayışına girmeleri bu yola başvurmalarının nedeni olarak gösterilebilir.

Küresel istatistikler incelendiğinde; her yıl uyuşturucu madde kullanım bozukluğu olan sekiz kişiden sadece biri madde bırakma tedavisi görmektedir (186). Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre alkol ve nikotin kullanım bozuklukları dışlandığında, 2019 yılında tedavi merkezlerine yapılan ayaktan tedavi başvuru sayısı 270.006 olarak tespit edilmiştir. Bu başvuruların 89.669'u denetimli serbestlik kapsamında olan kişilerdir. Yataklı tedavi merkezlerine yapılan başvuru sayısı ise 17.079 olarak tespit edilmiş olup mükerrer başvurular çıkarıldığında 12.495 tekil kişinin başvuru yaptığı görülmektedir. Başvuruların %38,5'i ilk kez tedavi gördüğünü, %60,4'ü ise daha önce de tedavi gördüğünü ifade etmiştir (18). Özbostan'ın çalışmasında katılımcıların bağımlılık tedavisi alma durumları incelenmiş, %50,3'ünün hiç tedavi almadığı, %20,3'ünün daha önce tedavi aldığı, %3,8'inin halen tedavi aldığı belirlenmiştir (190). Çalışmamız kapsamında NPS kullanıcılarının %56,5'inin, NPS kullanmayanların ise %23'ünün daha önce madde bırakma tedavisi gördüğü tespit edilmiştir. NPS kullanan ve kullanmayan gruplar ile kişilerin madde bırakma tedavisi görmesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu verilerden yola çıkarak NPS kullanıcılarının tedavi ve destek arama davranışlarının NPS kullanmayanlara göre daha

güçlü olduğu söylenebilir. NPS kullananlardaki bu tedavi arayışı daha uzun süre madde kullanımlarının oluşu, hayatlarına yansıyan olumsuz etkilerden kurtulma çabasından kaynaklanabilir. Bu durum NPS kullanan bireylerin tedavi olma isteklerinin diğer maddeleri kullanan bireylere göre daha fazla olacağı anlamına da gelmektedir. Dolayısı ile uyuşturucu madde tedavi merkezlerinde NPS kullanan bireylerin tespiti ve ciddi rehabilitasyonları sonrasında verilecek sosyal destekler sayesinde özellikle bu grupta tekrar uyuşturucu madde kullanım oranlarında ciddi bir düşüş sağlanabilecektir.

NPS kullanan ve kullanmayan gruplar arasında madde kullanmadıkları en uzun süre bakımından çalışmamızda anlamlı farklılık tespit edilmiştir. NPS kullanan gönüllülerin %58,7'sinin 1 yıl veya daha kısa süre diliminde uyuşturucu madde kullanmadığı, bu veri dilimini % 21,7 ile 2 – 4 yıllık süre diliminin izlediği, %10,9'unun madde kullanımına hiç ara vermediği tespit edilmiştir. NPS kullanmayanlarda ise %46,6'sının 1 yıl veya daha kısa süre diliminde uyuşturucu madde kullanmadığı, bu grubu %29,9 ile madde kullanımına hiç ara vermeyenlerin, %20,6 ile 2 – 4 yıllık süre diliminde madde kullanmayanların izlediği tespit edilmiştir. Ancak bu bilgi gönüllülerin ifadelerine dayandığından yüksek bir doğruluk ifade etmeyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. NPS kullananların daha kısa sürelerle madde kullanmaya ara vermeleri bağımlılıklarının daha güçlü olduğunun bir göstergesi olarak yorumlanabilir. Aynı zamanda tedavi arayışlarının güçlü oluşunda da bu parametre etkili olabilir. NPS kullanıcılarının tedavi başarısını öngörme konusunda madde kullanmadıkları en uzun süreyi içerecek geniş zamana yayılacak izlem çalışmaları yapılarak daha net bilgiler edinilebilir.

Sağlık Bakanlığı'nın 2019 yılında tedavi gören hastaların madde türlerine göre dağılımı incelendiğinde; ilk sırada % 60 ile eroin gelmekte iken, bunu %11 ile esrar, %10,4 ile metamfetamin, %5,1 ile sentetik kannabinoid, %4,3 ile diğer opiyatlar, %2,9 ile diğer maddeler, %2,6 ile kokain, %2,2 ile ecstasy, %1,4 ile uçucu maddeler izlemektedir (18). Kıyıkın'ın çalışmasında gönüllülerin %62,34'ünün esrar, %15,78'inin ecstasy, %10,52'sinin eroin, %5,66'sının kokain, %1,61'inin metamfetamin, %1,21'inin sırayla amfetamin, captagon ve diğer maddeleri, % 0,4'ünün LSD kullandığı tespit edilmiştir (181). Çalışmamızda gönüllülere kullandıkları maddeler sorulmuş, NPS tespit edilen gönüllülerin; % 22,92'si sırayla sentetik kannabinoid ve metamfetamin türevi, % 21,16'sı esrar, % 11,'sı MDMA, % 6,36'sı uçucu, % 5,09'u eroin, % 4,45'i sırasıyla kokain ve ilaç kullandığını ifade etmiştir. Örneklerinde MDMB-4-en PINACA tespit edilenler sentetik kannabinoid kullandığını

daha sık ifade etmiş olup adı geçen bu maddenin sentetik kannabinoid olması bu durumu açıklamaktadır. Çalışmamıza katılan gönüllülerin sentetik kannabinoid, metamfetamin türevi, esrar, uçucu, kokain kullanım oranlarının Sağlık Bakanlığı'nın 2019 yılı verilerinden daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Bu fark uyuşturucu madde kullanıcılarının kullanım trendlerinin 2019 yılından bugüne değişim gösterdiğini işaret etmektedir.

MDMB-4-en PINACA tespit edilen 46 gönüllünün örneklerinde LC/MS/MS ile yapılan kantitatif analiz neticesinde; 45'inde metamfetamin (%97,8), 43'ünde amfetamin (%93,5), 32'sinde efedrin (%69,6), 10'unda MDMA (%21,7), 5'inde morfin (%10,9), 4'ünde sırasıyla THC (%8,7) ve 6-monoasetil morfin (6-MAM) (%8,7), 2'sinde sırasıyla ketiabin (%4,3) ve lidocain (%4,3), 1'inde sırasıyla eroin (%2,2), meconin (%2,2), codein (%2,2), MDA (%2,2), MDEA (%2,2), AB-Pinaca (%2,2), metkatinon (%2,2) ve mirtazapin (%2,2) tespit edilmiştir. MDMB-4-en PINACA gibi NPS'ler adulteran olarak başka uyuşturucuların miktarını arttırmak ve satıcıların karını arttırmak amacıyla kullanılabilir. Her ne kadar bu madde adulteran olarak kullanılıyor olsa da elde ettiğimiz veriler çoklu madde kullanımına da işaret etmektedir. Yukardaki verilerle birlikte değerlendirildiğinde bu sonuç uyuşturucu madde bırakma tedavisinin erken evrede başlanmasının önemini göstermektedir. Madde kullanım süresi arttıkça bağımlıların çoklu madde kullanma eğilimlerinde artış devreye girmekte ve bu da tedavideki başarı oranını düşürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlı olduğu yönleri bakıldığında; postmortem incelemeleri ve akut toksikasyon verilerini içermemesi, tek merkezli oluşu, tek il ile sınırlandırılması, 3 aylık bir zaman diliminde yapılması ve gönüllü sayısının 250 kişi ile sınırlı kalması, kısıtlı sayıda NPS ile gerçekleştirilmesi sayılabilir. NPS'lerin çoğunun yüksek potense sahip oluşu ve kullanım trendlerinin çok hızlı değişime uğraması NPS'lerin en az diğer uyuşturucular kadar büyük bir tehlike arz etmesine yol açan sebepler arasında sayılabilir. Kolluk kuvvetlerince ele geçirilen maddelerin analizi ile birlikte NPS'lerin uyuşturucu madde kullanıcıları arasındaki kullanım sıklığının belirlenmesi uyuşturucu ile mücadelede önemli bir rol oynamaktadır. NPS kullanan bağımlıların kullanım alışkanlıkları ve sosyodemografik bilgilerinin incelenmesi, bu maddeler için risk gruplarının belirlenmesi ve bağımlılığın önlenmesinde büyük rol alacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Uyuşturucu kullanımı, ülkeleri sosyal, ekonomik ve sağlık alanlarında etkileyen önemli bir sorundur. NPS'ler ise kullanıcılar arasındaki trendinin hızlı değişimi ve çoğunun potensinin yüksek oluşu nedeniyle daha büyük bir tehlike içermektedir. NPS'lerin kullanıcılar arasındaki trendinin takibi bu noktada büyük bir önem arz etmektedir.

Örneklerinde MDMB-4-en PINACA maddesine rastlanan gönüllülerin %50'sinin ilkokul, % 34,8'inin ortaokul mezunu olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamız kapsamındaki gönüllülerin madde kullanımına başlama yaşları incelendiğinde; MDMB-4-en PINACA kullananların ortalaması $18,15 \pm 5,74$ iken, kullanmayan grubun ise ortalamasının $19,82 \pm 7,53$ olduğu tespit edilmiştir. Sosyoekonomik durum ve uyuşturucu kullanım yoğunluğunun bölgeler arasında farklılık göstermesi sebebiyle bu yaş ortalamaları değişkenlik gösterebilmektedir. Toplumun eğitim düzeyinin yükseltilmesi ve bireylerin uyuşturucu madde kullanımının zararları konusunda bilinçlendirilmesi uyuşturucu ile mücadelede çok önemli bir yer tutmaktadır. Bu sebeple uyuşturucu madde kullanımının zararları konusunda okullarda eğitimler verilmesi, bu eğitimlerin ilkokul, lise ve üniversite kademelerine yayılması gerekmektedir. Bu eğitimler sadece okullarla sınırlı kalmayıp Sağlık Bakanlığı ve üniversiteler ile birlikte oluşturulacak bir birimle tüm toplum uyuşturucu madde kullanımının zararları hakkında bilinçlendirilmelidir.

Örneklerinde MDMB-4-en PINACA maddesine rastlananan gönüllülerin % 54,3'ünün, örneklerinde çalışma kapsamındaki NPS'lere rastlanmayan gönüllülerin ise % 57,8'inin suç öyküsü olduğu saptanmıştır. Toplumun refahı ve güvenliği açısından da uyuşturucu ile yürütülen mücadelenin önemi literatürdeki bir çok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da öne çıkmaktadır. Ceza evlerinde uyuşturucu madde bağımlılığının zararları konusunda eğitimler planlanması, bağımlıların tedavilerinin özenle yapılması gerekmektedir. Bu düzenlemelerin yanında bireylerin sosyal hayata kazandırılması ve meslek edinmelerine yönelik programlar da düzenlenmelidir.

MDMB-4-en PINACA kullanan gönüllülerin % 19,6'sının aile üyelerinde, % 95,7'sinin sosyal çevresinde, örneklerinde çalışmamız kapsamındaki NPS'lere

rastlanmayan gönüllülerin ise % 16,7'sinin aile üyelerinde, % 89,7'sinin sosyal çevresinde madde kullanımı olduğu tespit edilmiştir. İki grup arasında anlamlı bir farklılık olmasa da genele bakıldığında sosyal çevresinde madde kullanan bireylerin varlığı madde kullanımı için bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Uyuşturucu madde kullanan birey tespit edildiğinde aile ve sosyal çevrede madde kullanan bireyler belirlenmeli ve bu bireylerin madde kullanımının zararları ve tedavi hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir. Tedavi ve önlemler sadece bireyi değil, bireyin ailesi ve sosyal çevresini de kapsayacak nitelikte olmalıdır.

MDMB-4-en PINACA kullanıcılarının % 56,5'i, kullanmayan grubun ise % 23'ü daha önce madde bırakma tedavisi gördüğünü ifade etmiştir. NPS kullanıcılarının tedavi görme eğilimlerinin daha yüksek olduğu çalışmamız kapsamında tespit edilmiş olsa da gönüllülerden elde edilen bilgiler resmi kayıtlarla doğrulanmamıştır.

MDMB-4-en PINACA kullanan gönüllülerin bu madde dışında; % 97,8'inin metamfetamin, % 93,5'inin amfetamin, % 69,6'sında efedrin, % 21,7'sinin MDMA, % 10,9'unun morfin, % 8,7'sinde THC ve 6-MAM kullandığı tespit edilmiştir. MDMB-4-en PINACA gibi NPS'ler adulteran olarak başka uyuşturucuların miktarını arttırmak ve satıcıların karını arttırmak amacıyla kullanılabilir. Her ne kadar bu madde adulteran olarak kullanılıyor olsa da elde ettiğimiz veriler çoklu madde kullanımına da işaret etmektedir. Tüm verilerle birlikte değerlendirildiğinde uyuşturucu madde bırakma tedavisinin erken evrede başlanmasının önemini göstermektedir. Madde kullanım süresi arttıkça bağımlıların çoklu madde kullanma eğilimlerinde artış devreye girmekte ve bu da tedavideki başarı oranının düşürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlı olduğu yönleri bakıldığında; postmortem incelemeleri ve akut toksikasyon verilerini içermemesi, tek merkezli oluşu, tek il ile sınırlandırılması, 3 aylık bir zaman diliminde yapılması ve gönüllü sayısının 250 kişi ile sınırlı kalması, kısıtlı sayıda NPS ile gerçekleştirilmesi, gönüllülerin ankete verdikleri cevapların resmi kayıtlarla doğrulanamaması sayılabilir. Ancak literatürde hakkında fazla bilgi bulunmayan MDMB-4-en PINACA maddesinin kısa bir zaman diliminde de olsa bölgemizdeki kullanım sıklığını belirlemesi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Bu maddenin, toksikolojik inceleme yapan laboratuvarların sistematiğine eklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Bunun yanında NPS'lerin güncel trendlerinin takibi postmortem incelemeler, adli toksikolojik analizler, toksikasyonların ve madde bırakma tedavilerinin yönetimi

açısından önemli olacağı kanaatindeyiz. Sadece ilgili uzmanlık alanları ve kamu kuruluşlarıyla paylaşılacak şekilde oluşturulacak ulusal bir veritabanı, kullanım trendlerinin takibi, bölgesel kullanım farklılıklarının belirlenmesi, kullanıcı profillerinin iredelenmesi ve uyuşturucu ile mücadele açısından oldukça faydalı bir adım olacaktır. Bu veri tabanının oluşturulmasında kolluk kuvvetlerinin narkotik laboratuvarları, hastaneler, Adli Tıp Kurumu, üniversitelere bağlı laboratuvarların koordinasyon içinde çalışması ve hareket etmesi gerekmektedir. Trendlerin takibi sayesinde, koordinasyon ile maddelerin ülkeye girişinin tespitinin erken safhada mümkün olabilecek ve önlemler zamanında alınabilecektir. Bu veritabanının oluşturulması ile elde edilen trend verisi sayesinde ortaya çıkan yeni maddeler için dinamik tedavi modellerinin geliştirilmesi de sağlanacaktır. Ayrıca bu veri tabanı ve koordinasyon sayesinde ülkedeki tüm laboratuvarlar trendlerden haberdar olabilecek, ilgili referans standartlar temin edilerek bu maddelerin tespitinin ülkenin her tarafında yapılabilecektir. Bu veritabanının oluşturulması tüm bunların yanında yapılacak bilimsel çalışmalar için de büyük miktarda veri sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1.WHO. “WHO's Role, Mandate and Activities to Counter The World Drug Problem: A Public Health Perspective”.
- 2.D’Amico E, Miles J, Stern S, Meredith L. Brief motivational interviewing for teens at risk of substance use consequences: A randomized pilot study in a primary care clinic. Journal of substance abuse treatment.53-61.
- 3.Farrell AD, Danish SJ, Howard CW. Relationship between drug use and other problem behaviors in urban adolescents. Journal of consulting clinical psychology. 1992;705.
- 4.White HR. The drug use-delinquency connection in adolescence. 1990.
- 5.White HR, Loeber R, STOUTHAMER–LOEBER M, Farrington DP. Developmental associations between substance use and violence. Development psychopathology1999;785-803.
- 6.UNODC. United Nations : World Drug Report 2020. New York : United Nations2020.
- 7.EMCDDA. European Drug Report 2020: Trends and Developments. 2020.
- 8.UNODC. What are NPS? . <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS>.
- 9.Levine HGJosa. The discovery of addiction. Changing conceptions of habitual drunkenness in America. Journal of studies on alcohol. 1978;143-174.
- 10.Charles E. Terry MD, and Mildred Pellens for the committee on Drug Addictions in collaboration with the Bureau of Hygiene. The opium problem. . 1928;1257-1259.
- 11.Hasin DS, O’Brien CP, Auriacombe M, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. American Journal of Psychiatry. 2013;834-851.
- 12.American Psychiatric Association A, Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Vol 10: Washington, DC: American psychiatric association; 2013.
- 13.UNODC. Secretary-General’s Bulletin. In. New York : United Nations.
- 14.EMCDDA. EMCDDA mission <https://www.emcdda.europa.eu/about/mission>.

- 15.EMCDDA. The EU Early Warning System on new psychoactive substances (NPS). https://www.emcdda.europa.eu/publications/topic-overviews/eu-early-warning-system_en#section2.
- 16.UNODC. UNODC EWA. United Nations: UN Toolkit on Synthetic Drugs. [//syntheticdrugs.unodc.org/syntheticdrugs/en/earlywarning/ewa/index.html](https://syntheticdrugs.unodc.org/syntheticdrugs/en/earlywarning/ewa/index.html).
- 17.EMCDDA. European Drug Report 2020: Key Issues. 2020.
- 18.TUBİM. Türkiye Uyuşturucu Raporu. 2020.
- 19.Sumnall HR, Evans-Brown M, McVeigh J. Social, policy, and public health perspectives on new psychoactive substances. *Drug testing analysis*. 2011;515-523.
- 20.EMCDDA. New Psychoactive Substances: Global Markets, Global Threats and the COVID 19 Pandemic : An Update from the EU Early Warning System. . 2020.
- 21.Nicholson T. Prevalence of use, epidemiology and toxicity of ‘herbal party pills’ among those presenting to the emergency department. *J Emergency Medicine Australasia*. 2006;180-184.
- 22.Gee P, Richardson S, Woltersdorf W, Moore G. Toxic effects of BZP-based herbal party pills in humans: a prospective study in Christchurch, New Zealand. *J The New Zealand Medical Journal*. 2005.
- 23.Wilkins C, Girling M, Sweetser P. The prevalence of use, dependency and harms of legal ‘party pills’ containing benzylpiperazine (BZP) and trifluorophenylmethylpiperazine (TFMPP) in New Zealand. *Journal of Substance Use*. 2007;213-224.
- 24.EMCDDA. Report on the Risk Assessment of BZP in the Framework of the Council Decision on New Psychoactive Substances. 2009.
- 25.King L, Kicman A. A brief history of ‘new psychoactive substances’. *Drug Test Anal*. 2011.
- 26.Griffiths P, Sedefov R, Gallegos A, Lopez D. How globalization and market innovation challenge how we think about and respond to drug use: ‘Spice’ a case study. In: *Wiley Online Library*; 2010.
- 27.Egan KL, Erausquin JT, Milroy JJ, Wyrick DL. Synthetic cannabinoid use and descriptive norms among collegiate student-athletes. *Journal of psychoactive drugs*. 2016;166-172.
- 28.Archer RP, Treble R, Williams K. Reference materials for new psychoactive substances. *Drug testing analysis* 2011;505-514.

- 29.UNODC. NPS Substance Groups.
<https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/GroupsDashboard?testType=NPS>.
- 30.Chakravarti B, Ravi J, Ganju RK. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications. *J Oncotarget*. 2014;5852.
- 31.Pertwee RG. Targeting the endocannabinoid system with cannabinoid. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2012.
- 32.Maroon J, Bost J. Review of the neurological benefits of phytocannabinoids. *Surgical neurology international*. 2018;9.
- 33.Elsebai MF, Tejesvi MV, Pirttilä AM. Endophytes as a novel source of bioactive new structures. In: *Advances in Endophytic Research*. Springer; 2014:191-202.
- 34.Devane W. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science*. 1994;264:1274-1277.
- 35.Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors. *Biochemical pharmacology*. 1995;83-90.
- 36.Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2017;309.
- 37.Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *International journal of medical sciences*. 2018;1286.
- 38.De Luca MA, Fattore L. Therapeutic use of synthetic cannabinoids: still an open issue? *Clinical therapeutics*. 2018;1457-1466.
- 39.Wiley JL, Marusich JA, Huffman JW, Balster RL, Thomas BF. Hijacking of basic research: the case of synthetic cannabinoids. *Methods Report*. 2011;2011.
- 40.Nagarkatti P, Pandey R, Rieder SA, Hegde VL, Nagarkatti M. Cannabinoids as novel anti-inflammatory drugs. *Future medicinal chemistry*. 2009;1333-1349.
- 41.UNODC. Current NPS Threats. New York : United Nations.
- 42.NMS Labs. 5F-EMB-PICA NMS Labs Report.
- 43.Chemical C. 5-fluoro EMB-PICA. In.
- 44.EMCDDA. Initial report MDMB-4en-PINACA.
- 45.WHO. Critical Review Report: MDMB-4en-PINACA.
- 46.Erol Ozturk Y, Yeter O. In vitro phase I metabolism of the recently emerged synthetic MDMB-4en-PINACA and its detection in human urine samples. *Journal of analytical toxicology*. 2020;976-984.
- 47.Chemical C. MDMB-4en-PINACA. In.

- 48.Nelson ME, Bryant SM, Aks SE. Emerging drugs of abuse. *Emergency Medicine Clinics*. 2014;1-28.
- 49.Antia U, Lee H, Kydd R, Tingle M, Russell B. Pharmacokinetics of 'party pill' drug N-benzylpiperazine (BZP) in healthy human participants. *Forensic science international*. 2009;63-67.
- 50.Nichols DE, Fantegrossi WE. Emerging designer drugs. In: *The effects of drug abuse on the human nervous system*. Elsevier; 2014:575-596.
- 51.Freudenmann RW, Öxler F, Bernschneider-Reif S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction*. 2006;1241-1245.
- 52.King L. New phenethylamines in Europe. *J Drug Testing Analysis*. 2014;808-818.
- 53.Alexander Theodore Shulgin AS. *PIHKAL: a chemical love story*. Transform Press Berkeley, CA; 1995.
- 54.Benzenhöfer U, Passie T. Rediscovering MDMA (ecstasy): the role of the American chemist Alexander T. Shulgin. *Addiction*. 2010;1355-1361.
- 55.Wee S, Anderson KG, Baumann MH, Rothman RB, Blough BE, Woolverton WL. Relationship between the serotonergic activity and reinforcing effects of a series of amphetamine analogs. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*. 2005;848-854.
- 56.Nakazono Y, Tsujikawa K, Kuwayama K, et al. Differentiation of regioisomeric fluoroamphetamine analogs by gas chromatography–mass spectrometry and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicology*. 2013;241-250.
- 57.EMCDDA E. Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA. 2009.
- 58.Pubchem. 3-Fluoroamphetamine. In.
- 59.UNODC. World Drug Report 2017. New York : United Nations.
- 60.EMCDDA E. EMCDDA–Europol 2017 Annual Report on the Implementation of Council Decision 2005/387/JHA: In Accordance with Article 10 of Council Decision 2005/387/JHA on the Information Exchange, Risk Assessment and Control of New Psychoactive Substances.
- 61.Pubchem. 2-Methylamphetamine. In.
- 62.Ageely HM. Health and socio-economic hazards associated with khat consumption. *Journal of family community medicine*. 2008;3.

63. Prosser JM, Nelson LS. The toxicology of bath salts: a review of synthetic cathinones. *Journal of Medical Toxicology*. 2012;33-42.
64. EMCDDA. Synthetic cathinones drug profile
65. ACMD. ACMD report on the consideration of the cathinones.
66. Clark S, Inventor. Diethylpropion. 2007.
67. Dhillon S, Yang LPH, Curran MP. Bupropion. *Drugs*. 2008;653-689.
68. EMCDDA. Injection of synthetic cathinones (Perspectives on drugs). <https://www.emcdda.europa.eu/publications/pods/synthetic-cathinones-injection>.
69. Simmler L, Rickli A, Hoener M, Liechti M. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of a new series of designer cathinones. *Neuropharmacology*. 2014;152-160.
70. Chenot Cc, Robiette RI, Collin S. First evidence of the cysteine and glutathione conjugates of 3-sulfanylpentan-1-ol in hop (*Humulus lupulus* L.). *Journal of agricultural food chemistry*. 2019;4002-4010.
71. Witkin L, Heubner C, Galdi F, O'keefe E, Spitaletta P, Plummer A. Pharmacology of 2-amino-indane hydrochloride (Su-8629): a potent non-narcotic analgesic. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*. 1961;400-408.
72. LEVIN N, GRAHAM BE, Kolloff H. Physiologically active indanamines. *Journal of Organic Chemistry*. 1944;380-391.
73. Sainsbury P, Kicman A, Archer R, King L, Braithwaite R. Aminoindanes—the next wave of 'legal highs'? *Drug Test Anal* 2011;3.
74. Johnson MP, Conarty PF, Nichols DE. [3H] Monoamine releasing and uptake inhibition properties of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine and p-chloroamphetamine analogues. *European journal of pharmacology*. 1991;9-16.
75. Marona-Lewicka D, Rhee G-S, Sprague JE, Nichols DE. Reinforcing effects of certain serotonin-releasing amphetamine derivatives. *Pharmacology Biochemistry Behavior* 1996;99-105.
76. Johnson MP, Huang X, Nichols DE. Serotonin neurotoxicity in rats after combined treatment with a dopaminergic agent followed by a nonneurotoxic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) analogue. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1991;915-922.
77. Johnson MP, Frescas SP, Oberlender R, Nichols DE. Synthesis and pharmacological examination of 1-(3-methoxy-4-methylphenyl)-2-aminopropane and 5-methoxy-6-

methyl-2-aminoindan: similarities to 3, 4-(methylenedioxy) methamphetamine (MDMA). *Journal of medicinal chemistry*. 1991;1662-1668.

78.Monte AP, Marona-Lewicka D, Cozzi NV, Nichols DE. Synthesis and pharmacological examination of benzofuran, indan, and tetralin analogs of 3, 4-(methylenedioxy) amphetamine. *Journal of medicinal chemistry*. 1993;3700-3706.

79.EMCDDA. 2012 Annual report on the state of the drugs problem in Europe

80.Domino EF. PCP (phencyclidine), Historical and Current Perspectives. Npp Books; 1981.

81.Kamenka J, Geneste P. The biologically active conformation of PCP and its consequences: a hypothesis. Phencyclidine related arylcyclohexylamines: present future applications. Ann Arbor: NPP Books; 1983.

82.Lodge Da, Mercier M. Ketamine and phencyclidine: the good, the bad and the unexpected. *British journal of pharmacology*. 2015;4254-4276.

83.Morris H, Wallach J. From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs. *Drug testing analysis*2014;614-632.

84.EMCDDA E. 2011 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA.

85.de Boer D, Bosman IJ, Hidvégi E, et al. Piperazine-like compounds: a new group of designer drugs-of-abuse on the European market. *Forensic science international*. 2001;47-56.

86.King LA, Nutt D. Seizures in a night club. *The Lancet*. 2007;220.

87.Fong M, Garattini S, Caccia S. 1-m-Chlorophenylpiperazine is an active metabolite common to the psychotropic drugs trazodone, etoperidone and mepiprazole. *Journal of Pharmacy*. 1982;674-675.

88.Elliott S. Current awareness of piperazines: pharmacology and toxicology. *Drug testing analysis*. 2011;430-438.

89.Wikström M, Holmgren P, Ahlner J. A2 (N-benzylpiperazine) a new drug of abuse in Sweden. *Journal of analytical toxicology*. 2004;67-70.

90.Lin JC, Jan RK, Lee H, Jensen M-A, Kydd RR, Russell BR. Determining the subjective and physiological effects of BZP combined with TFMPP in human males. *Psychopharmacology*. 2011;761-768.

91.Lin JC, Bangs N, Lee H, Kydd RR, Russell BR. Determining the subjective and physiological effects of BZP on human females. *Psychopharmacology*. 2009;439-446.

92. Antia U, Tingle MD, Russell BR. Metabolic interactions with piperazine-based 'party pill' drugs. *Journal of Pharmacy Pharmacology*. 2009;877-882.
93. GOV U. Novel psychoactive substances report 2011.
94. Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, Saverio Romolo F. Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines. *Current neuropharmacology*. 2015;26-46.
95. Martins CP, Freeman S, Alder JF, Passie T, Brandt SD. Profiling psychoactive tryptamine-drug synthesis by focusing on detection using mass spectrometry. *Trends in Analytical Chemistry*. 2010;285-296.
96. Chilton WS, Bigwood J, Jensen RE. Psilocin, bufotenine and serotonin: historical and biosynthetic observations. *Journal of Psychedelic Drugs*. 1979;61-69.
97. Lyttle T, Goldstein D, Gartz J. Bufo toads and bufotenine: fact and fiction surrounding an alleged psychedelic. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1996;267-290.
98. Hill SL, Thomas SH. Clinical toxicology of newer recreational drugs (vol 49, pg 705, 2011). *CLINICAL TOXICOLOGY*. 2011;880-880.
99. Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig C. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochemical pharmacology*. 2008;17-33.
100. Nagai F, Nonaka R, Kamimura KSH. The effects of non-medically used psychoactive drugs on monoamine neurotransmission in rat brain. *European journal of pharmacology*. 2007;132-137.
101. Ray TS. Psychedelics and the human receptorome. *PloS one*. 2010;e9019.
102. Jacob P, Shulgin AT. Structure-activity relationships of classic hallucinogens and their analogs. *NIDA research monograph*. 1994;74-91.
103. Alatrash G, Majhail NS, Pile JC. Rhabdomyolysis after ingestion of "foxy," a hallucinogenic tryptamine derivative. Paper presented at: Mayo clinic proceedings 2006.
104. Patel NB. Khat (*Catha edulis* Forsk)—and now there are three. *Brain research bulletin*. 2019;92-96.
105. UNODC. World Drug Report. New York : United Nations 2018.
106. Ishraq D, Jiri S. Khat habit and its health effect. A natural amphetamine. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2005.
107. Kelly J. Cathinone derivatives: a review of their chemistry, pharmacology and toxicology. *Drug Test Anal*. 2011.
108. Babu KM, McCurdy CR, Boyer EW. Opioid receptors and legal highs: *Salvia divinorum* and Kratom. *Clinical toxicology*. 2008;146-152.

109. Vicknasingam B, Narayanan S, Beng GT, Mansor SM. The informal use of ketum (*Mitragyna speciosa*) for opioid withdrawal in the northern states of peninsular Malaysia and implications for drug substitution therapy. *International Journal of Drug Policy*. 2010;283-288.
110. E Adkins J, W Boyer E, R McCurdy C. *Mitragyna speciosa*, a psychoactive tree from Southeast Asia with opioid activity. *Current topics in medicinal chemistry*. 2011;1165-1175.
111. Warner ML, Kaufman NC, Grundmann O. The pharmacology and toxicology of kratom: from traditional herb to drug of abuse. *International journal of legal medicine*. 2016;127-138.
112. Raffa RB. Kratom and other mitragynines: the chemistry and pharmacology of opioids from a non-opium source. CRC Press; 2014.
113. EMCDDA. Kratom (*Mitragyna speciosa*) drug profile
114. Siebert DJ. *Salvia divinorum* and salvinorin A: new pharmacologic findings. *Journal of Ethnopharmacology*. 1994;53-56.
115. Valdés III LJ, Díaz J, Paul AG. Ethnopharmacology of *Salvia divinorum* (Epling and Jativa-M.). *Journal of ethnopharmacology*. 1983;287-312.
116. Bigham AK, Munro TA, Rizzacasa MA, Robins-Browne RM. Divinatorins A– C, New Neoclerodane Diterpenoids from the Controlled Sage *Salvia divinorum*. *Journal of natural products*. 2003;1242-1244.
117. Valdes III LJ, Butler WM, Hatfield GM, Paul AG, Koreeda M. Divinorin A, a psychotropic terpenoid, and divinorin B from the hallucinogenic Mexican mint, *Salvia divinorum*. *Journal of Organic Chemistry*. 1984;4716-4720.
118. Feng L-Y, Battulga A, Han E, Chung H, Li J-H. New psychoactive substances of natural origin: a brief review. *Journal of food drug analysis*. 2017;461-471.
119. Addy PH. Acute and post-acute behavioral and psychological effects of salvinorin A in humans. *Psychopharmacology*. 2012;195-204.
120. Lange JE, Daniel J, Homer K, Reed MB, Clapp JD. *Salvia divinorum*: effects and use among YouTube users. *Drug alcohol dependence*. 2010;138-140.
121. Huestis MA, Brandt SD, Rana S, Auwärter V, Baumann MH. Impact of novel psychoactive substances on clinical and forensic toxicology and global public health. *Clinical chemistry*. 2017;1564-1569.
122. Stanley TH. The fentanyl story. *The journal of pain*. 2014;1215-1226.

- 123.Fairbairn N, Coffin PO, Walley AY. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: challenges and innovations responding to a dynamic epidemic. *International Journal of Drug Policy*. 2017;172-179.
- 124.Watanabe S, Vikingsson S, Roman M, Green H, Kronstrand R, Wohlfarth A. In vitro and in vivo metabolite identification studies for the new synthetic opioids acetylfentanyl, acrylfentanyl, furanylfentanyl, and 4-fluoro-isobutyrylfentanyl. *The AAPS Journal*. 2017;1102-1122.
- 125.Zawilska JB. An expanding world of novel psychoactive substances: opioids. *Frontiers in psychiatry*. 2017;110.
- 126.Cole JB, Nelson LS. Controversies and carfentanil: we have much to learn about the present state of opioid poisoning. *The American journal of emergency medicine*. 2017;1743-1745.
- 127.Quality AfHRA. Opioid Hospital Use Map - HCUP Fast Stats. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/faststats/OpioidUseMap>.
- 128.Seth P, Scholl L, Rudd R, Bacon S. Increases and geographic variations in overdose deaths involving opioids, cocaine, and psychostimulants with abuse potential—United States, 2015–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018.
- 129.Frank RG, Pollack HA. Addressing the fentanyl threat to public health. *New England journal of medicine*. 2017;605-607.
- 130.EMCDDA. AH-7921: Report on the Risk Assessment of 3,4 Dichloro N {1 (Dimethylamino)Cyclohexylmethyl} Benzamide (AH 7921) in the Framework of the Council Decision on New Psychoactive Substances. 2014.
- 131.Fels H, Krueger J, Sachs H, et al. Two fatalities associated with synthetic opioids: AH-7921 and MT-45. *Forensic science international*. 2017;e30-e35.
- 132.EMCDDA. European Drug Report 2015: Trends and Developments
- 133.Huppertz LM, Bisel P, Westphal F, Franz F, Auwärter V, Moosmann B. Characterization of the four designer benzodiazepines clonazolam, deschloroetizolam, flubromazolam, and meclonazepam, and identification of their in vitro metabolites. *Forensic Toxicology*. 2015;388-395.
- 134.EMCDDA E. 2007 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA.
- 135.Zherdev V, Caccia S, Garattini S, Ekonomov A. Species differences in phenazepam kinetics and metabolism. *European journal of drug metabolism pharmacokinetics*. 1982;191-196.

- 136.McAuley A, Hecht G, Barnsdale L, et al. Mortality related to novel psychoactive substances in Scotland, 2012: an exploratory study. *International Journal of Drug Policy*. 2015;461-467.
- 137.Kriikku P, Wilhelm L, Rintatalo J, Hurme J, Kramer J, Ojanperä I. Phenazepam abuse in Finland: findings from apprehended drivers, post-mortem cases and police confiscations. *Forensic science international*. 2012;111-117.
- 138.EMCDDA E. 2012 Annual Report on the implementation of Council Decision 2005/387/JHA (New drugs in Europe, 2012)
- 139.UNODC. Global SMART Update. New York : United Nations2017.
- 140.EMCDDA. The misuse of benzodiazepines among high-risk opioid users in Europe (Perspectives on drugs)
- 141.EMCDDA. European Drug Report 2018: Trends and Developments.
- 142.Bäckberg M, Pettersson Bergstrand M, Beck O, Helander A. Occurrence and time course of NPS benzodiazepines in Sweden—results from intoxication cases in the STRIDA project. *Clinical Toxicology*. 2019;203-212.
- 143.Hunger A, Kebrle J, Rossi A, Hoffmann K. Synthese basisch substituierter, analgetisch wirksamer Benzimidazol-Derivate. *Experientia*. 1957;400-401.
- 144.Blanckaert P, Cannaert A, Van Uytfanghe K, et al. Report on a novel emerging class of highly potent benzimidazole NPS opioids: chemical and in vitro functional characterization of isotonitazene. *Drug Testing Analysis*. 2020;422-430.
- 145.EMCDDA. Isotonitazene : EMCDDA Initial Report on the New Psychoactive Substance. 2020.
- 146.Discovery N. Potent Synthetic Opioid - Isotonitazene - Recently Identified in the Midwestern United States. https://www.npsdiscovery.org/wp-content/uploads/2019/11/Public-Alert_Isotonitazene_NPS-Discovery_111919-1.pdf.
- 147.UNODC. Heroin and cocaine prices in Europe and USA https://dataunodc.un.org/drugs/heroin_and_cocaine_prices_in_eu_and_usa.
- 148.Zagorski CM, Myslinski JM, Hill LG. Isotonitazene as a contaminant of concern in the illegal opioid supply: A practical synthesis and cost perspective. *The International journal on drug policy*. 2020;102939.
- 149.Pubchem. Isotonitazene. In.
- 150.Krotulski AJ, Papsun DM, Kacinko SL, Logan BK. Isotonitazene quantitation and metabolite discovery in authentic forensic casework. *Journal of Analytical Toxicology*. 2020;521-530.

- 151.WHO. Flualprazolam.
- 152.Blumenberg A, Hughes A, Reckers A, Ellison R, Gerona R. Flualprazolam: report of an outbreak of a new psychoactive substance in adolescents. *Pediatrics*. 2020;146(1).
- 153.Garzone PD, Kroboth PD. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clinical pharmacokinetics*. 1989;337-364.
- 154.Sigel E, Ernst M. The benzodiazepine binding sites of GABAA receptors. *Trends in pharmacological sciences*. 2018;659-671.
- 155.Hester JB, Jr., Rudzik AD, Kamdar BV. 6-phenyl-4H-s-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepines which have central nervous system depressant activity. *Journal of medicinal chemistry*. 1971;1078-1081.
- 156.Papsun DM, Krotulski AJ, Homan J, Temporal KD, Logan BK. Flualprazolam blood concentrations in 197 forensic investigation cases. *Journal of Analytical Toxicology*. 2021;226-232.
- 157.Gillis EP, Eastman KJ, Hill MD, Donnelly DJ, Meanwell NA. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *Journal of medicinal chemistry*. 2015;8315-8359.
- 158.Pubchem. Flualprazolam. In.
- 159.Wagmann L, Manier SK, Bambauer TP, et al. Toxicokinetics and analytical toxicology of flualprazolam: metabolic fate, isozyme mapping, human plasma concentration and main urinary excretion products. *Journal of analytical toxicology*. 2020;549-558.
- 160.Hester Jr JB, Inventor; Google Patents, assignee. 6-Phenyl-4H-s-triazolo [4, 3-a][1, 4] benzodiazepines. 1976.
- 161.Qian Z, Liu C, Huang J, Deng Q, Hua Z. Identification of the designer benzodiazepine 8-chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4 H-[1, 2, 4] triazolo [4, 3-a][1, 4] benzodiazepine (flualprazolam) in an anesthesia robbery case. *Forensic Toxicology*. 2020;269-276.
- 162.EMCDDA. Drugs and the darknet. https://www.emcdda.europa.eu/topics/darknet-and-drugs_en.
- 163.Owen G, Savage N. Empirical analysis of Tor hidden services. *IET Information Security*. 2016;113-118.
- 164.Manhattan U. Attorney Announces Seizure of Additional \$28 Million Worth of Bitcoins Belonging to Ross William Ulbricht, Alleged Owner and Operator of—Silk Road. In: FBI; 1990.

- 165.Nakamoto S. Bitcoin: A Peer-to-Peer Electronic Cash System. <https://bitcoin.org/en/bitcoin-paper>.
- 166.Simonite T. Mapping the bitcoin economy could reveal users' identities. In: MIT Technology Review; 2013.
- 167.Dolliver DS, Kuhns JB. The presence of new psychoactive substances in a tor network marketplace environment. *Journal of psychoactive drugs*. 2016;321-329.
- 168.Van Buskirk J, Naicker S, Bruno R, Breen C, Roxburgh A. *Drugs and the Internet*. 2016.
- 169.Lappas NT, Lappas CM. *Forensic toxicology: Principles and concepts*. Academic press; 2015.
- 170.Drummer OH. Chromatographic screening techniques in systematic toxicological analysis. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences Applications*. 1999;27-45.
- 171.Stimpfl T, Muller K, Gergov M, et al. Recommendations on sample preparation of biological specimens for systematic toxicological analysis. *TIAFT-Bulletin*. 2007;1-11.
- 172.Drummer OH. Requirements for bioanalytical procedures in postmortem toxicology. *Analytical bioanalytical chemistry* 2007;1495-1503.
- 173.Drummer OH. Forensic toxicology. *Molecular, Clinical Environmental Toxicology*. 2010;579-603.
- 174.Maurer HH. Analytical toxicology. *Molecular, Clinical Environmental Toxicology*. 2010;317-338.
- 175.Toxicologists SoF. *Forensic Toxicology Laboratory Guideline*. 2006.
- 176.Trufelli H, Palma P, Famiglini G, Cappiello A. An overview of matrix effects in liquid chromatography–mass spectrometry. *Mass spectrometry reviews*. 2011;491-509.
- 177.Côté C, Bergeron A, Mess J-N, Furtado M, Garofolo F. Matrix effect elimination during LC–MS/MS bioanalytical method development. *Bioanalysis*. 2009;1243-1257.
- 178.Peters FT, Remane D. Aspects of matrix effects in applications of liquid chromatography–mass spectrometry to forensic and clinical toxicology—a review. *Analytical bioanalytical chemistry*. 2012;2155-2172.
- 179.Shah VP, Midha KK, Findlay JW, et al. Bioanalytical method validation—a revisit with a decade of progress. *Pharmaceutical research*. 2000;1551-1557.
- 180.Başkanlığı EGMNSMD. *Narkolog Projesi Analiz Raporu*. 2020.
- 181.KIYIKSAN FT. Uyuşturucu Madde Kullandığı İddiası İle Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı'na Gönderilen Olguların Değerlendirilmesi: Adli Tıp Anabilim Dalı, Çukurova Üniversitesi; 2019.

- 182.Soussan C, Andersson M, Kjellgren A. The diverse reasons for using Novel Psychoactive Substances-A qualitative study of the users' own perspectives. *International Journal of Drug Policy*. 2018;71-78.
- 183.Çelik M. Madde bağımlılığı ile mücadelede ortaöğretim öğretmenlerinin yeri ve önemi Elazığ İli örneği: Sosyal Bilimler Enstitüsü, Fırat Üniversitesi; 2006.
- 184.Guimarães RA, Mesquita NS, Lopes RS, et al. Prevalence and factors associated with criminal behavior among illicit drug users: a cross-sectional study. *Substance use misuse*. 2017;1393-1399.
- 185.Çakmak D, Kralı A, Akvandaz Y. Son beş yıl içinde AMATEM'e yatan bağımlıların özellikleri. In: İstanbul; 1996.
- 186.UNODC. World Drug Report 2020: Drug Use and Health Consequences. New York : United Nations2020.
- 187.UNODC. World Drug Report. Cross-Cutting Issues: Evolving Trends And New Challenges. New York: United Nations2020.
- 188.UNODC. Current NPS Threats. www.unodc.org/unodc/en/scientists/current-nps-threats.html.
- 189.Norman C, Walker G, McKirdy B, et al. Detection and quantitation of synthetic cannabinoid receptor agonists in infused papers from prisons in a constantly evolving illicit market. *Drug testing analysis*2020;538-554.
- 190.Özbostan M. 2017 Yılı İlk Altı Ayında Adli Tıp Anabilim Dalımız Bilirkişi Kurulunca ‘Uyutucu, Uyuşturucu, Uyarıcı Madde Aranması’ Konulu Rapor Düzenlenmiş Olguların Değerlendirilmesi: Adli Tıp Anabilim Dalı, Süleyman Demirel Üniversitesi; 2018.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı : 2021 Yılında Gaziantep Adli Toksikoloji Laboratuvarı'na Gönderilen Narkotik Olgularda Yeni Psikoaktif Maddelerin Analizi

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

5F-EMB PICA, MDMB-4-en PINACA, İstotonitazene, 3-Fluoroamphetamine, 2-Methylamphetamine, Flualprazolam maddelerinin Gaziantep ilindeki kullanım sıklığının ve kullanım alışkanlıklarının araştırılmasıdır.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Bu çalışmaya dahil edilebilmeniz için kolluk kuvvetleri tarafından ilgili adli merci tarafından uyuşturucu/uyarıcı madde taraması için Adli Toksikoloji laboratuvarımıza yönlendirilmiş olup kan ve idrar örnekleriniz üzerinde yapılacak tetkiklerle uyuşturucu madde kullandığının tespit edilmiş olması gerekmektedir.

NEREDE-NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Adli Toksikoloji laboratuvarımızda 30ml idrar ve dirsek iç bükümünüzden enjektör/kanülle 8ml kan örneğiniz alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak uygulanacak anket sorularına doğru yanıt vermek, eğer kullandığınız bir ilaç mevcutsa bunu beyan etmek sizin sorumluluklarınızdır. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 100'dür.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için gereken süre kan ve idrar örneklerinin alımını takiben 15 dakikadır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için tıbbi bir yarar sağlaması söz konusu olmayıp elde edilecek sonuçlar başka uyuşturucu kullanıcılarının rehabilitasyonu ve tedavisinde rol oynayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Sizden bu araştırmada enjektör/kanülle kan örnekleri alınacaktır. Bu uygulama ile ilgili gözlenebilecek istenmeyen etkiler arasında iğnenin damar dışına çıkması, iğne yeri etrafında kan toplanması(hematom), enfeksiyon(mikrop kapma) sonucu damar boyunca ağrı, kızarıklık, şişlik, damar içinde pıhtı gelişmesi, toplardamar tıkanıklığı, iğnenin atardamara girmesi, damar içine hava girmesi, hava tıkaçı oluşumu ve buna bağlı sakatlıklar sayılabilir.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı : 2021 Yılında Gaziantep Adli Toksikoloji Laboratuvarı'na Gönderilen Narkotik Olgularda Yeni Psikoaktif Maddelerin Analizi

Olası bir soruna karşı gerekli tedbirler tarafımızca alınacaktır.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma süresince birlikte kullanımının sakıncalı olduğu ilaç ve besinler yoktur.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan ankete doğru cevaplar vermemeniz, idrar örneklerinin bütünlüğünü bozacak girişimlerde (idrara dışarıdan madde ve su ekleme, başkasına ait idrar örneğini vermeye çalışmak) bulunmanız durumunda doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar sorumlu araştırmacı tarafından karşılanacaktır. Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktadır.

YENİ BULGULAR

Araştırma sürecinde yapılan uygulamaya yönelik sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için no.lu telefondan Arş. Gör. Dr. başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR ?

Çalışmayı destekleyen kurum Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'dir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı : 2021 Yılında Gaziantep Adli Toksikoloji Laboratuvarı'na Gönderilen Narkotik Olgularda Yeni Psikoaktif Maddelerin Analizi

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4(dört) sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL.		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Araştırmanın Adı : 2021 Yılında Gaziantep Adli Toksikoloji Laboratuvarı'na Gönderilen
Narkotik Olgularda Yeni Psikoaktif Maddelerin Analizi

AÇIKLAMALARI YAPAN ARAŞTIRICININ		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

Madde Kullanımı Olan Şahısların Sosyodemografik Özelliklerinin ve Kullanım Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet:

Eğitim Düzeyi

- 1) İlkokul 2) Ortaokul 3) Lise 4) Yüksek Öğrenim

Suç Öyküsü

- 1) Var 2)Yok

Kullanılan madde/maddeler

- 1) Esrar 2)Extacy 3) Sentetik kannabinoid 4) Kristal Methamphetamine
5) Eroin 6) Kokain 7) Uçucu(Bally, çakmak gazı vb.) 8) İlaç(BDZ,GBP vb.)

İntravenöz kullanımı olup olmadığı, varsa enjektör paylaşımı var mı

- 1) İntravenöz kullanım yok 2) İntravenöz kullanım var
Enjektör paylaşımı: a) var b) yok

Aile veya sosyal çevrede madde kullanım öyküsü

- 1) Var 2) Yok

Madde kullanımına başlama yaşı(.....)

Madde kullanım süresi(.....)

Daha önce madde kullanımı için tedavi görmüş mü

- 1) Evet 2) Hayır

En uzun madde bırakma süresi(.....)