



T.C

ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ

BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

Danışman

Dr. Öğretim Üyesi Sultan Mehtap Büyüker

ENSTRÜMENTAL ANALİZ TEKNİKLERİ İLE BİYOLOJİK SIVILAR DA
SENTETİK KANNABİNOİDLERİN ARAŞTIRILMASINDA KULLANILAN
YÖNTEMLERİN İNCELENMESİ

ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

ADLİ KİMYA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Rabia ÇAPAN

İSTANBUL, 2021

T.C
ÜSKÜDAR ÜNİVERSİTESİ
BAĞIMLILIK VE ADLİ BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

Danışman

Dr. Öğretim Üyesi Sultan Mehtap Büyüker

**ENSTRÜMENTAL ANALİZ TEKNİKLERİ İLE BİYOLOJİK SIVILAR DA
SENTETİK KANNABİNOİDLERİN ARAŞTIRILMASINDA KULLANILAN
YÖNTEMLERİN İNCELENMESİ**

ADLİ BİLİMLER ANABİLİM DALI

ADLİ KİMYA BİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Rabia ÇAPAN

İSTANBUL, 2021

YEMİN METNİ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “**Enstrümental Analiz Teknikleri ile Biyolojik Sıvılar da Sentetik Kannabinoidlerin Araştırılmasında Kullanılan Yöntemlerin İncelenmesi**” adlı çalışmanın, tarafımdan bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın yazıldığını, intihal yapmadığımı ve yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve bunu onurumla doğrularım.

Tarih

07/01/2021

Rabia ÇAPAN

TEŞEKKÜR

İyi bir kimyager olmakla başlayan bu yolculuğumu, çok iyi bir adli kimyager olarak devam ettirme hayallerimi bana sunan, üniversite eğitimi olarak kendisiyle benzer şekilde başladığım bu serüvende kendisi kadar başarılı olabilmeyi hedeflediğim Enstitü Müdürümüz,

Sayın Prof. Dr. Sevil ATASOY'a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca, benden güler yüzünü, alan bilgisini ve her türlü sıkıntıda desteğini ve yardımını esirgemeyen değerli ve pek kıymetli danışman hocam,

Sayın Dr. Öğretim Üyesi Sultan Mehtap BÜYÜKER'e,

Üsküdar Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü' nün değerli hocalarına ve tüm personeline,

Her konuda kendisine danıştığım ve bıkmadan, usanmadan sorularımı yanıtsız bırakmayan Enstitü Sekreterimiz ***Sayın Seher EREN'e***

Ders ve tez döneminde çalışmalarım boyunca manevi desteğiyle hep yanımda olan dönem arkadaşım ***Gökçe TOPYAY'a***

ve

Bu zamana kadar benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım ailemden, babam ***İbrahim AYDIN***, annem ***Emine AYDIN***, kardeşim ***Sinan AYDIN*** ve tez çalışmalarım süresince bana yol arkadaşı olan eşim ***Fatih ÇAPAN'a,***

En içten duygularıyla teşekkür ederim...

Rabia ÇAPAN

İÇİNDEKİLER

YEMİN METNİ.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini.....	vii
Şekiller Dizini.....	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1.Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Esrar	3
2.2.Sentetik Kannabinoidler	4
2.2.1.Sentetik Kannabinoidlerin Çeşitleri.....	5
2.2.2. Sentetik Kannabinodilerin Tarihçesi/Pazarlanması/ Sokak İsimleri.....	9
2.2.2.1. Tarihçe.....	9
2.2.2.2 Sentetik Kannabinoidlerin Kötüye Kullanımı.....	10
2.2.2.3 Pazarlanması	11
2.2.2.4 Sentetik Kannabinoidlerin Jenerik Sınıflandırılması.....	12
2.2.2.4.1. 3 Numaralı Pozisyonunda Alkil Grubu Bulunan İndol Türevi Sentetik Kannabinoidler.....	12
2.2.2.4.2. 3 Numaralı Pozisyonunda Keton Grubu Bulunan İndol Türevi ((1-H-indol-3-il) Metanon Analogları) Sentetik Kannabinoidler	13
2.2.2.4.2. 3 Numaralı Pozisyonunda Amid Grubu Bulunan İndol Türevi ((1-H-indol-3-karboksamit analogları) Sentetik Kannabinoidler	13
2.2.4.1.Sentetik Kannabinoidlere Bağlanan Sübstitüentler	28
2.2.4.1.1.İndol 3-Karbonil Türevleri.....	28
2.2.4.1.2.Pirol 3-karbonil Türevleri.....	29
2.2.4.1.3.İndazol 3-karbonil Türevi.....	29
2.2.4.1.4.İndol 3-Karbonilamit Türevleri.....	30
2.2.4.1.5.İndazol 3-Karbonilamit Türevleri	30
2.2.4.1.6.İndol 3-karbonilester Türevleri.....	31

2.2.4.1.7. İndazol 3-Karbonilester Türevleri	32
2.2.2.5. Takılan İsimler/Sokak İsimleri.....	32
2.2.2.6 Türkiye' de Görülen Sentetik Kannabinoidler.....	33
2.2.3. Sentetik Kannabinoidlerin Analizi	35
2.2.3.1. Sentetik Kannabinoidlerin Analizi İçin Kullanılan Biyolojik Materyaller.....	36
2.2.3.2. Biyolojik Sıvıların Analiz Öncesi Hazırlık Aşamaları	37
2.2.3.3. İdrar ile Yapılan Analizler	40
2.2.3.4. Kan Örnekleri ile Yapılan Analizler	43
2.2.3.5. Serum ile Yapılan Analizler	45
2.2.3.6. Saç ile Yapılan Analizler.....	45
2.2.3.7. Ağız İçi Sıvılarında Yapılan Analizler.....	48
2.2.4. Sentetik Kanabinoidlerin Enstrümantel Analizi.....	49
2.2.4.1. GS-MS/MS.....	50
2.2.4.2. LC-MS/MS.....	51
2.2.5. Sentetik Kannabinoidlerin Vücuttan Atılımı	55
3. Gereç ve Yöntem	57
4. Bulgular	58
4.1. GC-MS/MS ile Yapılan Çalışmalar	58
4.2. LC-MS/MS ile Yapılan Çalışmalar	59
5. Tartışma ve Sonuç.....	63
6. Kaynaklar	66
7. ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

Δ : Delta

β : Beta

AB: Avrupa Birliği

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

EWS: Early Warning System

EMCDDA: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

CB1: Kannabinoid reseptörü tip 1

CB2: Kannabinoid reseptörü tip 2

THC: Tetrahidrocannabinol

SK: Sentetik Kannabinoid

EI: Electron Ionization

GC: Gas chromatography

GC-MS: Gas chromatography–mass spectrometry

GC–MS-MS: Gas chromatography–tandem mass spectrometry

LC: Liquid chromatography

LC–MS: Liquid chromatography–mass spectrometry

LC–MS-MS: Liquid chromatography–tandem mass spectrometry

LOD: Limit of detection

LOQ: Limit of quantification

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

NMR: Nuclear Magnetic Resonance

TOFMS: Time-of-flight mass spectrometry

HRMS: High Resolution Mass Spectrometry

HU: Hebrew University

JWH: John W. Huffman

AM: Alexandros Makriyannis

TMS: Trimetilsililasyon

SSE: Sıvı- Sıvı Ekstraksiyon

KFE: Katı Faz Ekstraksiyon

TUBİM: Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi

ACN: Asetonitril

PCA: Perklorik asit

TCAA: Trikloroasetik asit

mL: Mililitre

ng: Nanogram

EDTA: Etilendiamintetraasetik asit

SIM: Seçilen İyon İzleme

MRM: Çoklu reaksiyon izleme

BSTFA: *N,O*-Bis(trimetilsilil)trifloroacetamid

Tablolar Dizini

Tablo I: Kannabinoidlerin moleküler yapısına göre sınıflandırılması

Tablo II: 03.02.2012- 08.03.2016 tarihleri arasında yayınlanmış Resmi Gazetelerdeki Kanun Hükmüne Dayalı Sentetik Kannabinoidler

Tablo III: İndole 3-Karbonil Türevleri

Tablo IV: İndol 3- Karbonil Türevleri (Alifatik grup eklentili)

Tablo V: Pirel 3- Karbonil türevleri

Tablo VI: İndazol 3-Karbonil Türevleri

Tablo VII: İndol 3-Karbonilamid Türevleri

Tablo VIII: İndazol 3-Karbonilamid Türevleri

Tablo IX: İndol 3-Karbonilamid Türevleri (Karbonil grubu eklentili)

Tablo X: İndazol 3- Karbonilamid Türevleri (Karbonil grubu eklentili)

Tablo XI: İndol 3-Karbonilester Türevleri

Tablo XII: İndazol 3-Karbonilester Türevleri

Tablo XIII: Ülkemizde bulunmuş olan sentetik kannabinoidler

Tablo XIV: Çalışması yapılmış sentetik kannabinoidlerin idrarda tespit edilmiş metabolitleri

Tablo XV: İdrar numunesinde analiz edilen sentetik kannabinoidler

Tablo XVI: İnsandan alınan kan örneklerinde tayini yapılan sentetik kannabinoidler

Tablo XVII: İnsandan alınan saç örneklerinde tayini yapılan sentetik kannabinoidler

Tablo XVIII: Tükürükte tayini yapılmış sentetik kannabinoidler

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

Tablo XIX: Kan örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (43)

Tablo XX: Serum örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (39)

Tablo XXI: Serum örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (76)

Tablo XXII: İdrar örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (63)

Tablo XXIII: İdrar örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (75)

Tablo XIV: Ağız içi sıvısı örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (47)

Tablo XV: Saç örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (79)



Şekiller Dizini

Şekil 1: Klasik Kannabinoidlerin Kimyasal Yapıları

Şekil 2: Klasik Olmayan Kannabinoidlerin Kimyasal Yapıları

Şekil 3: Aminoalkilindollerin Kimyasal Yapıları

Şekil 4: Eikosanoidlerin Kimyasal Yapıları

Şekil 5: Sentetik Kannabinoidlerin Analiz Aşamaları



ÇAPAN, Rabia

Yüksek Lisans

İstanbul, 2021

**Enstrümental Analiz Teknikleri ile Biyolojik Sıvılar da Sentetik Kannabinoidlerin
Araştırılmasında Kullanılan Yöntemlerin İncelenmesi**

ÖZET

Dünya genelinde artık çok büyük bir kitleye sahip olan uyuşturucu kullanıcıları ile buna bağlı olarak her geçen gün mortilite oranları artmaktadır. Uyuşturucular anlık bir keyif ve haz sonrasında artık bir bataklık haline gelmesiyle içinden çıkılamayan büyük bir girdabi beraberinde getirmektedir. Bu uyuşturucu maddelerden son yıllarda sıklıkla karışımıza çıkan ‘Sentetik Kannabinoidler’ (SK) yani ülkemizde ki söylemiyle ‘Bonzai’ artık bu pazarın büyük bir bölümünü oluşturmaktadır.

Esrarın ana bileşeni olan Tetrahidrokannabinolün etkileriyle benzer fakat çok daha etkili olan dünyada ‘tasarım ilaçlar’ olarak da geçen SK’lerin oldukça fazla çeşidi bulunmaktadır. SK’lerin kimyasal yapısının farklılaştırılıp piyasaya sürülmesiyle adli toksikoloji laboratuvarlarının rutin analiz metotlarının değişikliğine yol açmaktadır. Biyolojik sıvılarda, analizin doğru, hassas, duyarlı ve hızlı yapılabilmesi adli bilimler için büyük önem taşır. Kimya laboratuvarlarında birçok analiz yöntemi vardır. Hangi analiz metodunun seçileceği ise analite göre karar verilir. SK’ler yeni bileşenlere sahip oldukça sürekli yeni metotların geliştirilmesi gerektiği kaçınılmazdır. Enstrümental analiz yöntemlerinde SK’leri analiz etmek için referans maddelere ihtiyaç vardır. Bunlara standart madde denir. Bu standartların satın alınması veya sentezlenmesiyle analiz başlatılabilir. Fakat SK’ler için bu oldukça zordur. Değişen kimyasal bileşenler ile cihazın kütüphanesinde olmayan bir analit saptanması oldukça güçleşir. Bileşikler saptandıktan sonra kütle kromatogramlarıyla bir veri tabanı oluşturulur ve bununla birlikte örnek içindeki analit ile karşılaştırma yapılabilir. Adli toksikoloji laboratuvarlarında idrar, kan,

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

serum, plazma, tükürük ve saç örnekleri ile çalışılmaktadır. Örneklerin toplandıktan sonra saklama koşullarıyla birlikte tayin öncesi birtakım hazırlıklar mevcuttur. Bu hazırlıklar analizin doğruluğuyla doğrudan ilişkilidir.

Bu çalışmada SK'lerin taranmasında kullanılan enstrümental yöntemlerin karşılaştırılması yapılarak ve sonuç olarak en hassas yöntemin LC-MS/MS ile yapıldığı ve SK'lerin ana bileşenine ulaşmak için kan, ağız içi sıvısı ve saç numunelerinin kullanımının faydalı olabileceği, idrar örneklerinde metabolitlerinin saptandığı fakat yakın zamanda SK kullanımını saptayacak en önemli örnek olduğu açıktır.

Anahtar Kelimeler: *Biyolojik Sıvılar, Enstrümental Analiz, GC-MS, LC-MS, Sentetik Kannabinoid*

ÇAPAN, Rabia

Master Degree

Istanbul, 2021

**Investigation of Methods for Researching Synthetic Cannabinoids in Biological Liquids
with Instrumental Analysis Techniques**

ABSTRACT

With the drug users, who now have a very large mass in the world, the mortality rates are increasing day by day. Drugs bring along a great vortex that can no longer be removed as a swamp after a moment of pleasure and pleasure. 'Synthetic Cannabinoids', which are frequently used in our mixture in recent years, "Bonzai" now forms a large part of this market.

There are quite a lot of types of SCs, which are also referred to as "designer drugs" in the world, which are similar to the effects of Tetrahydrocannabinol, which is the main component of cannabis but much more effective. Differentiating the chemical structure of SCs and putting them on the market leads to a change in the routine analysis methods of forensic toxicology laboratories. In biological fluids, the ability to analyze accurately, precisely, sensitively and quickly is of great importance for forensic science. There are many analysis methods in chemistry laboratories. Which analysis method to choose is decided according to the analyte. As SKs have new components, it is inevitable that new methods must be developed continuously. Reference items are needed to analyze SCs in instrumental analysis methods. These are called standard items. Analysis can be initiated by purchasing or synthesizing these standards. But this is very difficult for SCs. With changing chemical components, it is very difficult to detect an analyte that is not in the instrument library. Once the compounds have been identified, a database with mass chromatograms is created and with this comparison the analyte in the sample can be made. Urine, blood, serum, plasma, saliva and hair samples are studied in forensic toxicology laboratories. There are some preparations before determination,

together with storage conditions after the samples are collected. These preparations are directly related to the accuracy of the analysis.

In this study, the comparison of instrumental methods used in the screening of SCs was made, and as a result, it was found that the most sensitive method was performed with LC-MS / MS and that the use of blood, oral fluid and hair samples to reach the main component of SCs could be useful, metabolites were detected in urine samples but It is clear that it is the most important sample to detect the use of SC recently.

Key words: *Biological Liquids, Instrumental Analysis, GC-MS, LC-MS, Synthetic Cannabinoid*



1.Giriş ve Amaç

Tüm dünyada ve ülkemizde de büyük problemlere yol açan keyif verici, sakinleştirici etkili uyuşturucuların kullanımı çok eskiye dayanmaktadır. Artık bitkisel kaynaklı olmaktan çıkmış, toksik etkisi çok yüksek, ülkemizde de mortalite oranlarını oldukça arttıran sentetik yeni uyuşturucular üretilmiştir. Ülkemizde üretimi bulunmasa da kimyasallarının üretilmiş hali yurt dışından (Amerika Birleşik Devletleri ve Çin) alınarak, boş otların üzerine emdirme suretiyle ‘bitkisel’ algısı yaratıp, ‘esrar kafası yapar’ şeklinde çok küçük yaşlarda bile kullanımı görülmüş olan Sentetik Kannabinoidler (SK) son dönemlerde kullanımı oldukça artmıştır. Esrarın insan üzerinde yarattığı etkilerden çok daha fazla etkiler oluşturan bu grup uyuşturucular, ucuz olmasıyla da kullanımı daha cazip hale gelmiştir. Dünyada SK’ler, maketlerde, benzin istasyonlarında satışı ve temini kolay olmasıyla birlikte ülkemizde de yasal kısıtlamaların olmaması, internet aracılığıyla bile kolay elde edilebilmesiyle artık globalleşen bir problem haline gelmiştir. “Yalnızca inceleme içindir”, “İnsan kullanımına uygun değildir”, “Tütsü”, “Havuz temizleyici” şeklinde paket üstünde ki yazılarla satışı gerçekleştirilmektedir (1). Bu SK’lerin Türkiye 'de genel olarak ‘Bonzai’, ‘Jamaika’ ve ‘Jamaican Gold’ (1) adıyla anılsa da bunlar birçok kimyasal bileşen bulunduran ve her geçen günle birlikte merdiven altı yollarla çok basit bir şekilde kimyasal yapılarında oynamalarla toksikolojik analizleri güçleştirilmekte, adeta bir hedef şaşırtma yapılmaktadır. Yapılan her çalışmayla yeni kimyasal analoglar bulunmakta ve ülkemizde de 18 Aralık 2015 tarihinde gerçekleştirilmiş olan 17.EWS (Early Warning System) Ulusal Çalışma Grubu Toplantısı’nda verilen hükümlerle ‘Jenerik Sınıflandırma’ adı altında yasal sınırlar koyulmaya başlanmıştır. Artık ana bileşen üzerine eklenen her yeni grupta anılan bu SK’lerin bir kanun çerçevesine olmasıyla hızla yayılmasına bir son verilmesi hedeflenmektedir (12).

SK’lerin satışının kolay olması ile birlikte aynı zamanda en büyük problemlerinden biri çok çeşitliliği ile tayini zorlaştırmaktır. Bu zorluğun ana nedeni; kullanıcıdan alınan biyolojik

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

materyallerde tespit edilebilirlik penceresinin çok dar olmasıdır. Kullanıcı etkisini görüyor olsa da idrarda, kanda, ağız içi sıvısında tespit edilemeyebilir. Kullanıcının kullanım sıklığı da bu noktada önemlidir. Sıklık arttıkça vücuttan atılım süresi uzar. Eski kullanımları belirleyebilmek için saç örnekleriyle de çalışmalar yapılmıştır ve başarıyla sonuçlanmıştır (41).

Bu tez çalışmasında; Dünyada ve Türkiye’de çalışması yapılmış SK’lerin analizlerinde kullanılan tüm enstrümental tekniklerin kıyaslanarak metabolitleri ve ana bileşenin tespit edilebilme penceresini karşılaştırıp ileride yapılacak çalışmalarda seçim kolaylığı sağlayarak insandan postmortem ve antemortem alınan biyolojik sıvılarda tespit edilebilmiş SK’lerin değerlendirilmesiyle, çalışılmış tekniklerin avantaj ve dezavantajlarının tartışılması amaçlanmıştır. Bununla birlikte SK kullanıcılarından analiz için alınacak numunenin hangi ortam koşullarında alımının daha avantajlı olacağını ve yanlış negatiflik ve yanlış pozitifliklere yol açmadan daha güvenilir çalışma sonuçları elde etmek için tüm çalışma prosedürleri bu tezde toplanmıştır.

2. Genel Bilgiler

2.1. Esrar

Esrar kaynağı olan *Cannabis sativa* L. (Cannabinaceae familyası) bitkisi, uzunca bir ottur ve yetiştiği bölgeye bağlı olarak boyu 4,57 metreye kadar ulaşabilir. Hemen hemen her toprakta büyüebilir. Bu bitki iki evciklidir; yani erkek üreme kısımları (stamenler) bir bitkide ve dişi kısımlar (pistiller) başka bir bitkide bulunur. Erkek bitkiler genellikle dişi bitkilerden daha uzun büyüdüğü görülmektedir. Esrarın öforik etkisinden sorumlu kimyasal maddeler, öncelikle dişi çiçekleri ve bitişik yaprakları kaplayan yapışkan bir reçinede bulunmaktadır (2).

Kenevirin yani esrarın, şu anda 104 kannabinoid şekliyle tanımlanmış ve 500' den fazla bileşen içeren psikoaktif bir ottur. Özellikle iki bileşenin birçok çalışmaları yapılmıştır ve tayin metodolojileri geliştirilmiştir. Δ 9-tetrahidrokanabinol (Δ 9-THC) ve kannabidiol (CBD) esrarın ana bileşenleri olarak bilinmektedir. Esrarın potansi öncelikle bir numunenin THC konsantrasyonuna göre değerlendirilir. Bu, kenevirin ana psikoaktif bileşenidir. Akut veya düzenli esrar kullanımından sonraki olumsuz etkiler, üründeki THC konsantrasyonları ile doğrudan ilişkilendirilir (3).

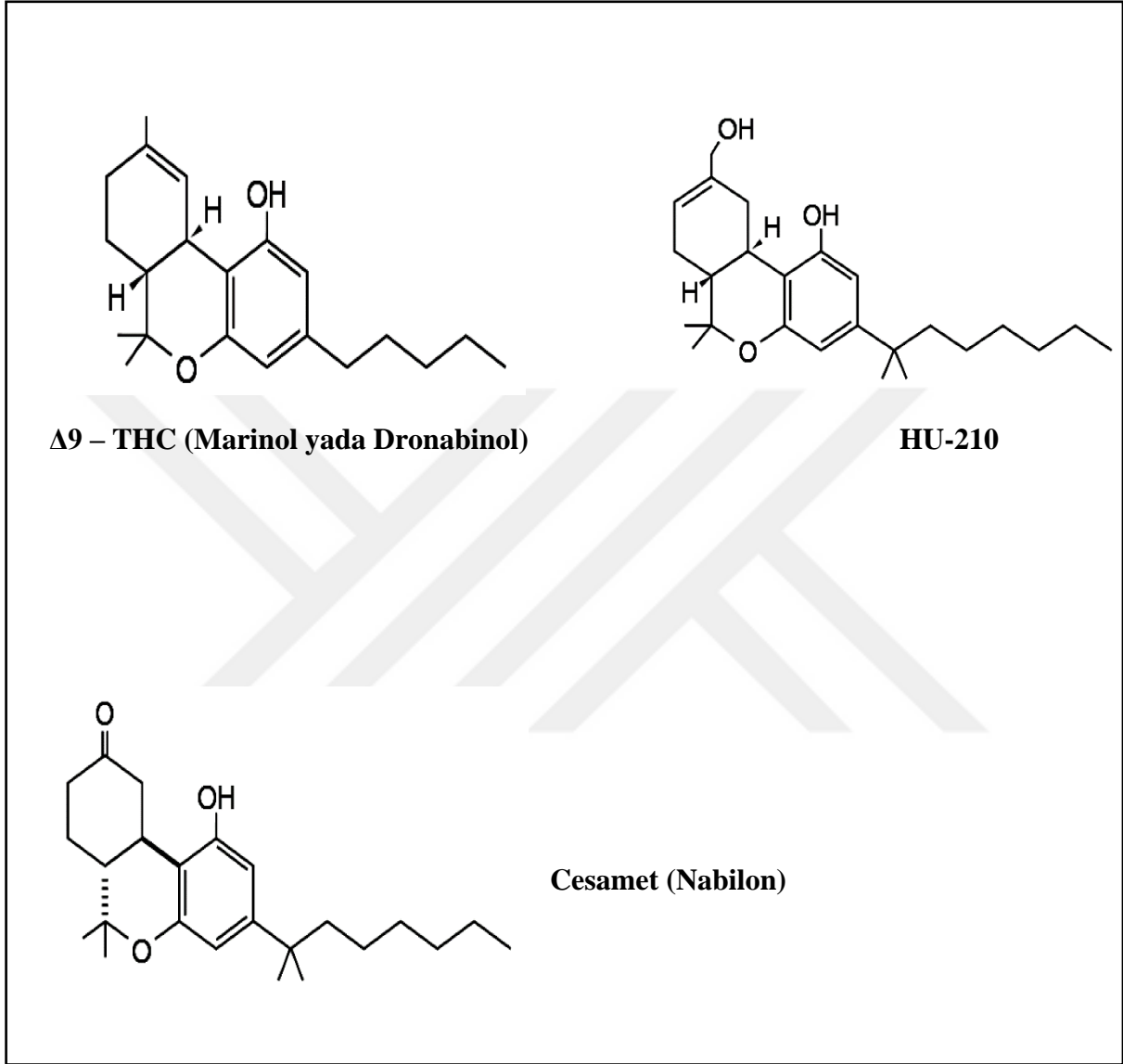
Yasadışı uyuşturucu pazarında çeşitli esrar ilaçları mevcuttur. Bunlar doğrudan esrar, bitkisel kenevir (yapraklar ve çiçekler) ve yağları şeklinde hazırlanmış preparatlarıdır. El konulan esrar preparatlarının paralel zamanlı izlenmesi, uzmanların şu anda kullanılan ürünlerin vücuttaki etkisini ölçmesine olanak sağlamıştır. Değişiklikler daha sonra kullanıcılardaki olumsuz sağlık sonuçlarının yaygınlığı ile karşılaştırılıp yeni çalışmalara fırsatlar doğuracaktır. Bazı çalışmalarda, esrar potensindeki ve psikoaktif bileşenin (Δ -9 THC), CBD'ye (Kannabidiol) oranındaki bir artışın, esrar kullanımıyla ilişkili zararlı etkilerdeki artışın arkasındaki neden olabileceğinden söz edilmektedir (3).

2.2.Sentetik Kannabinoidler

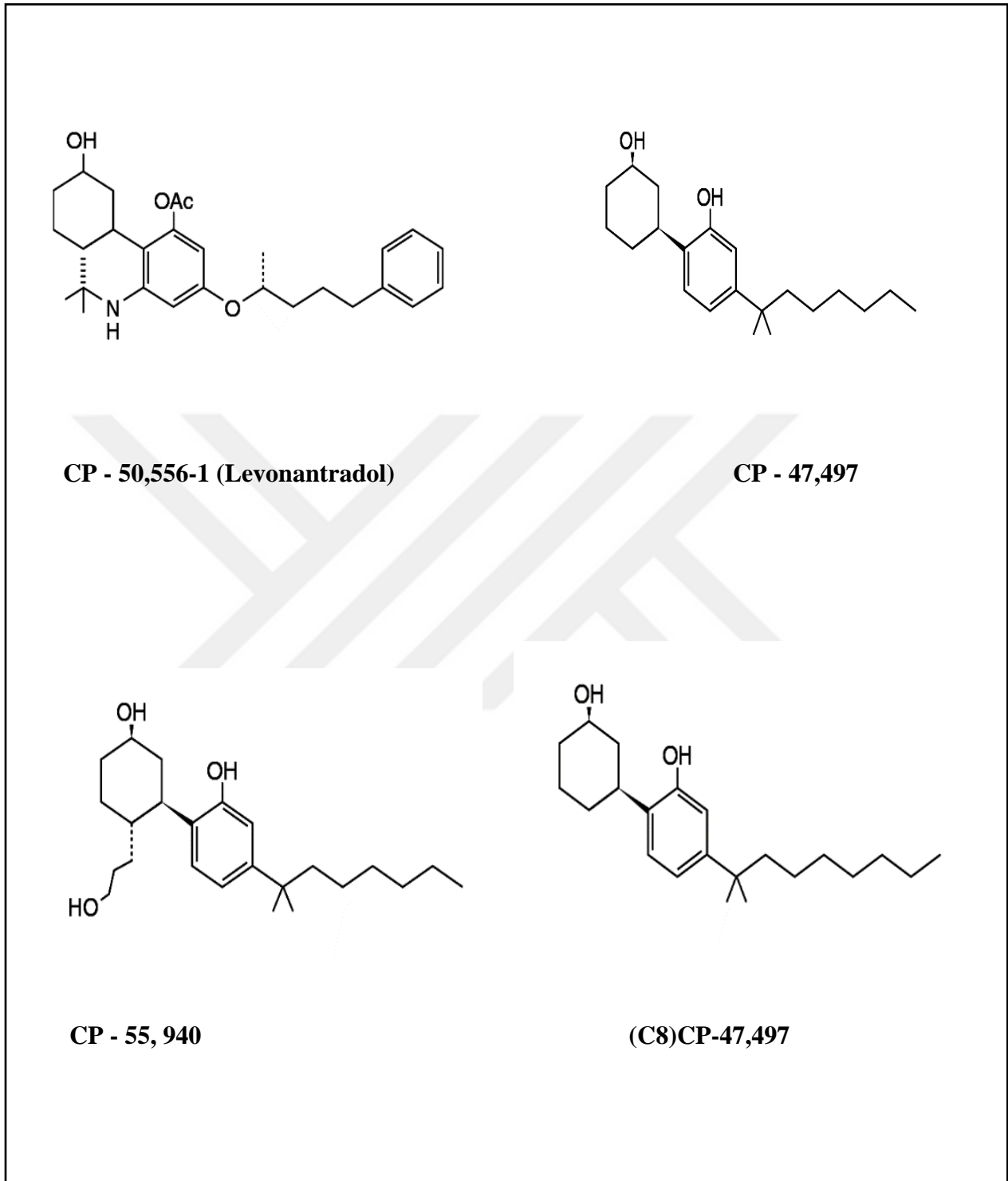
SK'ler, tüketildiklerinde esrarın etkilerine yakın etkiler gösteren psikoaktif kimyasal yapılardır. İlk üretildiği yıllarda tedavi amacına hizmet edilmesi için THC ile aynı reseptörlere bağlanarak süreci takip etmek yolunda olsalar da kimyasal yapılarına eklenen yeni gruplarla yepyeni bileşikler ve ana bileşenden daha etkili kimyasalların pazarı oluşmaya başlanmıştır (4). Δ^9 -THC, psikolojik aktivitelerini beyindeki kannabinoid reseptörleri (CB1 ve CB2) ile etkileşime girerek gösterir. Kannabinoid reseptörlerinin keşfedilmesinin bir sonucu olarak, birkaç araştırmacı, bu reseptörleri modüle eden çeşitli kimyasal bileşiklerin sentezine girişmiştir (7). Etkisinin büyüklüğünü yapılan çalışmalar gösteriyor ki kannabinoid CB1 reseptörüne bağlanma afinitesini 4-5 kat arttırıp ve anksiyete, paranoya, taşikardi, sinirli olma hali, halüsinasyon, uyuşma, nöbetler, yüksek tansiyon, uyuşukluk ve konuşma bozukluğu gibi birçok toksisite semptomu kaydedilmiştir (5). SK'ler, 2008 yılının sonlarında ABD pazarına girmişlerdir. Bitkisel ürünlerle karıştırılarak internette, benzin istasyonlarında ve tütün dükkanlarında "insan tüketimi için değil" yazan etiketlerle pek çok marka adı altında tütsü veya pot pourri olarak satılmıştır (Spice, Spice gold, Aroma, K2, Spike 99, vb.). Bu ürünler etkisinin daha yüksek olması sebebiyle daha çok kullanımı artmıştır (5).

2.2.1.Sentetik Kannabinoidlerin Çeşitleri

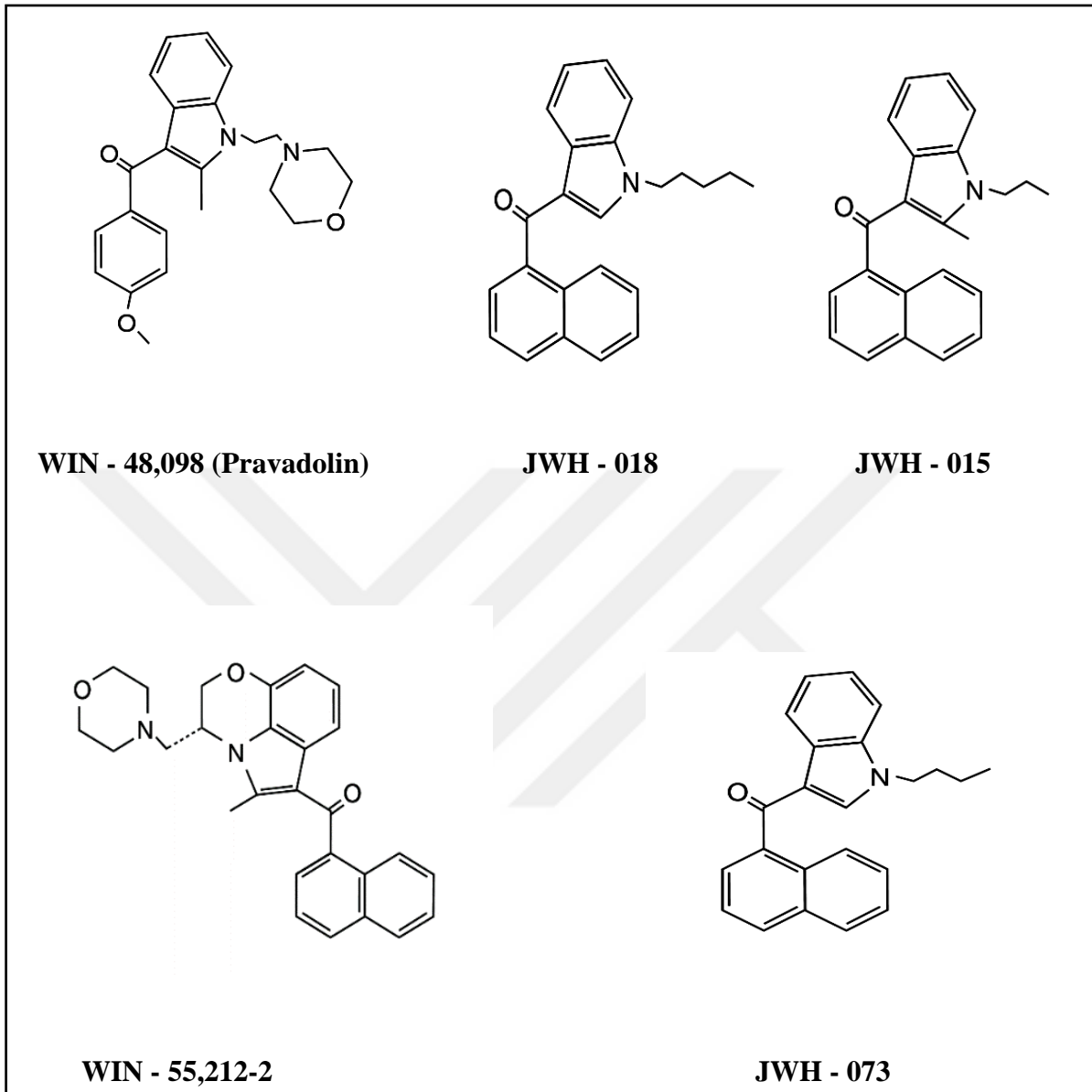
Kannabinoidlerin ligandlarına göre sınıflandırılması aşağıdaki gibi yapılmıştır (8).



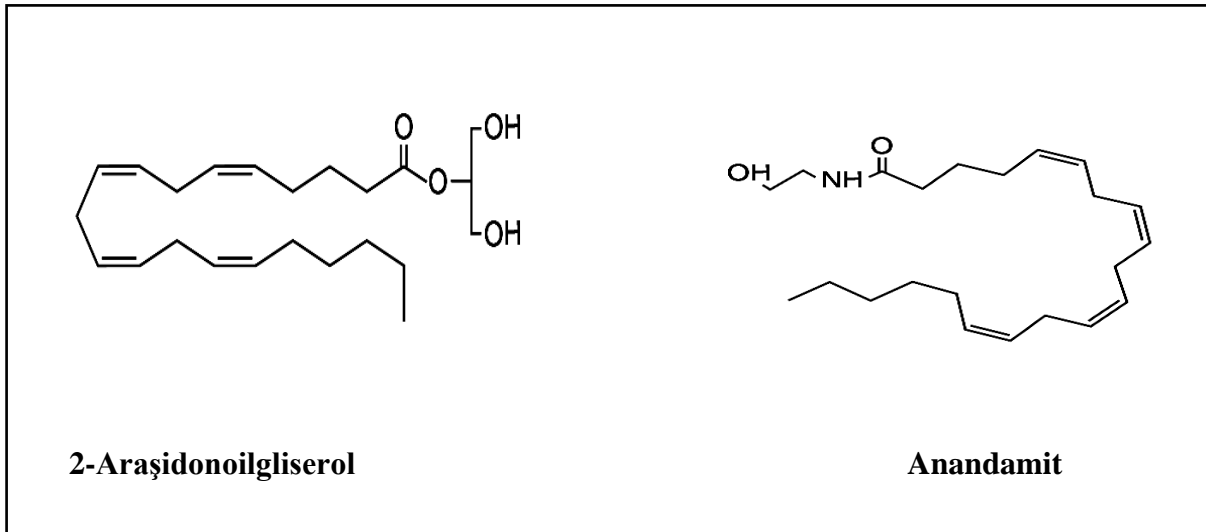
Şekil 1: Klasik Kannabinoidlerin Kimyasal Yapıları



Şekil 2: Klasik Olmayan Kannabinoidlerin Kimyasal Yapıları



Şekil 3: Aminoalkilindollerin Kimyasal Yapıları



Şekil 4: Eikosanoitlerin Kimyasal Yapıları

Tablo I: Kannabinoidlerin moleküler yapısına göre sınıflandırılması (9,10)

Tetrahidrokannabinol benzeri sentetik kannabinoidler (klasik kannabinoidler)	AM411, AM-906, HU-210, O-1184
Klasik olmayan kannabinoidler	Sikloheksilfenoller veya 3-arilsikloheksanoller (ör. CP55,244, CP-55,940, CP-47,497)
Klasik ve klasik olmayan kannabinoidlerde birleştirilmiş (melezleşmiş/hibrit) hali	AM-4030
Aminoalkilindoller-1	Naftolindoller (ör. JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-122, JWH-200, JWH-210, JWH-398)
Aminoalkilindoller-2	Fenilasetilindoller (ör. JWH-250, JWH-251)
Aminoalkilindoller-3	Benzolindoller (ör. pravadolın, AM-694, RSC-4)
Aminoalkilindoller-4	Naftilmetilindoller (ör. JWH-184)
Aminoalkilindoller-5	Siklopropolindoller (ör. UR-144, XLR-11)

Aminoalkilindoller-6	Adamantolindoller (ör. AB-001, AM-1248)
Aminoalkilindoller-7	İndol karboksamidler (ör. APICA, STS-135)
Eikosanoidler	Anandamit türü endokannabinoidler ve bunların sentetik yan türevleri (örneğin; Metanandamit)
Diğerleri	Diaryl pirazoller (selektif CB1 antagonisti Rimonabant), naftoilpiroller (JWH-307), naftilmetilindenler veya naftalen-1-il-(4-pentiloksinaftalen-1-il) metanon (CRA13), indazol karboksamid (APINICA)

2.2.2. Sentetik Kannabinoidlerin Tarihçesi/Pazarlanması/ Sokak İsimleri

2.2.2.1. Tarihçe

SK'lerin ilk tayini 1941 senesinde Amerika'lı organik kimya alanında çalışan Roger Adams ile birlikte araştırmacılar esrarın (kannabis) ana bileşenine benzer moleküller sentezlenmiştir (9). 1970'lerde ise bir ilaç firması sikloheksilfenoller grubunda olan Δ^9 -THC türevlerini sentezlendiği görülmüştür (CP 47, 497) (9,14). Daha sonra 1988 yılında Dr. Raphael Mechoulam'ın Kudüs'teki Hebrew Üniversitesi (HU) laboratuvarında oluşturuldu, HU-210 yapısal olarak THC'ye benzer bir dibenzopiran ve oldukça güçlü bir CB1 ve CB2 agonistidir (13). 1990'lar da ise WIN55,212 gibi aminoalkilindoller, potansiyel olarak daha güvenli (psikotropik olmayan) farmakoterapiler olarak araştırılmıştır (13). John W. Huffman (JWH), klasik dibenzopirandan farklı kimyasal yapılara sahip, ancak hayvanlarda kanabimimetik etkiler ortaya çıkaran en kapsamlı SK serisini oluşturmuştur (14).HU-210 ilk olarak 2009 senesinde ABD gümrüğünde ele geçirilen "Spice Gold" adlı SK paketinin içeriğinde tespit

edilmiştir (9). Bu maddenin THC'den 100-800 kat daha etkili olduğu söylenmiştir (9). John W. Huffman (JWH), klasik dibenzopirandan farklı kimyasal yapılara sahip, ancak hayvanlarda kanabimimetik etkiler ortaya çıkaran en kapsamlı SK serisini bulmuştur (13). Son yirmi yılda geliştirilen diğer SK, AM serisi (Alexandros Makriyannis) ve indazol-karboksamid türevleridir (14).

2.2.2.2 Sentetik Kannabinoidlerin Kötüye Kullanımı

2004 yılından bu yana, "Spice" gibi bitkisel karışımlar İsviçre, Avusturya, Almanya ve diğer Avrupa ülkelerinde esas olarak İnternet mağazalarında satılmaktadır (13). SK'lerin kötüye kullanımının ilk olarak tespiti ise Aralık 2008'de Avrupa Birliği'nin (AB) erken uyarı sistemindeki Alman bilim adamları tarafından yapılmış olup ve "Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (EMCDDA, 2009) aracılığıyla rapor edilmiştir" (12). O zamanlar, aminoalkilindol JWH018, endokannabinoid oleamid ve sikloheksilfenoller CP-47,497 ve aktif C8 homologu (aynı zamanda kannabisikloheksanol olarak da bilinir), bazı K2 ürünlerinde bulunan birincil psikoaktif ajanlar olarak öne çıkarılmıştır (13). Bu homologlar Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) ile belirlenmiştir. JWH-018'in Aralık 2008'de tanımlanmasından sonra, 2009'da Erken Uyarı Sistemi (EWS) aracılığıyla dokuz yeni SK rapor edilmiştir. (69). Bu ürünler aldatıcı bir şekilde tamamen doğal, bitkisel tütsüleri olarak, internet perakendecilerinden ve Avrupa'daki "kafeterya" dan satın alınmaya başladıkları 2004 gibi erken bir tarihte pazarlandığı bulunmuştur. (70). Bu bulgular Almanya'nın Ocak 2009'da JWH-018 ve CP47,497'yi yasaklamasına neden olmuştur. Bu bitkisel karışımların 2009 yılı boyunca izlenmesi, bu yasağın uygulanmasından kısa bir süre sonra, daha az bitkisel preparatın JWH-018 ve CP-47,497 içerdiği de raporlarda kayıtlandırılmıştır. Yasağı aşmak için aleni bir şekilde, üreticiler yasadışı maddeleri JWH-073 ve JWH-250 gibi yeni kontrolsüz SK'lerin yanı sıra kannabinoid olmayan maddeler O-desmetiltramadol, kafein ve nikotin ile değiştirmeye başlamışlardır. Ocak'tan Mayıs 2009'a kadar çevrimiçi olarak satın alınan K2

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

ürünlerinin, daha önce rapor edilmemiş en az dört JWH-xxx serisi SK içerdiği tespit edilmiştir. Japonya'da Haziran 2008 ile Haziran 2009 arasında satın alınan K2 ürünlerinde CP-47,497, oleamid, JWH-018 ve JWH-073 ile birlikte kannabisikloheksanol tespit edilmiştir. 2008'in sonlarında ve 2009'un başlarında, ABD Gümrük ve Sınır Devriyesi, Schedule I kannabinoid HU-210 ile bağlanan çok sayıda bitkisel tütsü sevkiyatına el koymuşlardır. Bu, ABD'de SK içeren ürünlerle ilgili doğrulanmış ilk rapordur. 2009 yılına gelindiğinde, SK içeren bitkisel ürünler pazarının dünyanın büyük bir kısmına dağılmış olduğu ortaya çıkmıştır. JWH-018'e benzer şekilde, rapor edilen yeni bileşiklerin üçü (JWH 073, JWH-298 ve JWH-200) naftoilindol ailesi üyeleri olduğu belirlenmiştir ve geri kalan bileşikler farklı kimyasal gruplara ait olduğu belirlenmiştir. Bunlar; fenilasetilindoller (JWH-250), sikloheksilfenoller (CP-47,497 ve üç homologue) ve dibenzopiranlardır (HU-210). Dibenzopiranlar yapısal olarak THC ile yakından ilişkili sentetik bir bileşik olduğundan "klasik kannabinoid" olarak da anılır (23).

2.2.2.3 Pazarlanması

Kannabisin ilk çıkışı sıtma ve romatizmayı tedavi etme amacıdır (11). Sonralarda keyif verici özelliğinin anlaşılması ve etkilerinin arttırılmak istenmesi sebebiyle ana bileşen (çekirdek) THC üzerine yeni organik moleküller ekleyerek analizi zor, karmaşık ve reseptörlere tutunma affinitesiyle çok farklı yeni bileşenler oluşturulmuştur. Oluşturulan bu kimyasalları tek başına kullanmanın yanında dünya da ve ülkemizde görülen 'Bonzai', 'Spice' adı altında herhangi aktardan alınan bir ot üzerine kimyasalların spreyle emdirilerek bir harman halinde pazarlanması yapılmıştır. SK'lerin ana maddesinin Çin'de 1 kg'ı 30 bin dolara satılarak illegal yollardan getirilip 1 kg hammaddeden 1000 kg kadar SK üretimi yapılmakta ve aynı zamanda uyuşturucu tüccarları daha çok SK üretebilmek için, paket içerisine fare zehiri, florosan tozu gibi pek çok kimyasal maddeyi SK üretiminde kullandıkları görülmüştür (71). Ülkemize yurt dışından SK'lerin yasaklı madde olarak girerken farklı kodlarda girmesi kontrol noktalarında ki geçişi kolaylaştırmıştır. Bu sebeple 'jenerik sınıflandırma' yöntemiyle geçiş noktalarında

kontrol altında tutulması hedeflenmektedir. Jenerik sınıflandırmada eklenen yeni fonksiyonel gruplar belirlenerek sokak ismiyle değil değişiklik gösteren gruplarla anılarak sistematik bir planlama üzerinde durulmuştur (12).

2.2.2.4 Sentetik Kannabinoidlerin Jenerik Sınıflandırılması

2.2.2.4.1. 3 Numaralı Pozisyonunda Alkil Grubu Bulunan İndol Türevi Sentetik

Kannabinoidler

3- Metil -1 H-indol yapısındaki madde ile bu maddenin indol halkasının 1 no'lu konumunda bulunan N atomuna bağlı gruplar R₁ 2 no'lu konumuna eklenen atom veya kümeler R₂ ve 3 no'lu konumunda bulunan metile bağlı kümeler R₃ eklentisi yapılarak oluşturulan ana iskelet üzerinde aynı anda veya ayrı ayrı olmak üzere;

- R₁: heterosiklik kümeler, arilalkil, alkil, alkenil ve alkinil bileşikleri ve bu bileşiklerin hidroksi, halojen, siyanosikloalkil kümesi ve heterosiklik bileşiklerle süstitüe edilmiş türevleri;
- R₂: H, -CH₃ veya -C₂H₅ bağlanması;
- R₃: alkil, sikloalkilaril, arilalkilheteroaril bileşikler ve bu bileşiklerin alkilalkoksi, halojen, dialkilamino, hidroksi, hidroksialkil, siyano, azit, nitro , ester ve amid kümelerine bağlı türevleri;
- Halkanın 2 numaralı konumunda ki C atomunun N atomu ile süstitüe sonucu ortaya çıkan bütün bileşikler.
- Halkanın 7 numaralı konumunda ki C atomunun N atomu ile süstitüe sonucu ortaya çıkan bütün bileşikler.

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

2.2.2.4.2. 3 Numaralı Pozisyonunda Keton Grubu Bulunan İndol Türevi ((1-H-indol-3-il)

Metanon Analogları) Sentetik Kannabinoidler

1H -İndol-3- karbaldehit bünyesinde ki madde ile bu maddenin indol halkasının 1 no'lu konumunda bulunan N atomuna bağlı gruplar R₁, 2 no'lu konumuna bağlı atom veya kümeler R₂ ve 3 no'lu konumunda bulunan karbonil grubuna bağlı gruplar R₃ eklentisi yapılarak oluşturulan ana iskelet üzerinde aynı anda veya ayrı ayrı olmak üzere;

- R₁: heterosiklik gruplar, arilalkilalkil, alkenil ve alkinil bileşikleri ve bu bileşiklerin hidroksihalojen, siyano, sikloalkil küme ve heterosiklik bileşiklerle süstitüe edilmiş olan analogları;

- R₂: H, -CH₃ veya -C₂H₅ bağlanması;

- R₃: alkil, sikloalkilaril, arilalkil, heteroaril bileşikler ve bu bileşiklerin alkilalkoksi, halojen, dialkilamino, hidroksi, hidroksialkil, siyano, azit, nitro , ester ve amit kümelerinin bağlı olduğu analogları;

- Halkanın 2 no'lu konumunda ki C atomunun N atomu ile süstitüe sonucu ortaya çıkan bütün kimyasal formlar.

- Halkanın 7 no'lu konumunda ki C atomunun N atomu ile süstitüe sonucu ortaya çıkan bütün kimyasal formlar.

2.2.2.4.2. 3 Numaralı Pozisyonunda Amid Grubu Bulunan İndol Türevi ((1-H-indol-3-

karboksamit analogları) Sentetik Kannabinoidler

1H-İndol-3-karboksilik asit yapısındaki madde ile bu maddenin indol halkasının 1 no'lu konumunda bulunan N atomuna bağlı gruplar R₁, 2 no'lu konumuna bağlı atom veya kümeler R₂ ve 3 numaralı pozisyonunda bulunan karboksil yapısına bağlı yapılar R₃ eklentisi yapılarak oluşturulan ana iskelet üzerinde aynı anda veya ayrı ayrı olmak üzere;

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

•R₁: heterosiklik gruplar, arilalkil, alkil, alkenil ve alkinil bileşikleri ve bileşiklerin hidroksi, halojen, siyano, sikloalkil grupve heterosiklik bileşiklerle süstitüe edilmiş türevleri;

•R₂: H, -CH₃ veya -C₂H₅ bağlanması;

•R₃: alkil, sikloalkilaril, arilalkil, heteroaril bileşikler ve bu yapıların alkil,alkoksi, halojen, dialkilamino, hidroksi, hidroksialkil, siyano, azit, nitro, ester ve amit kümelerine bağlı analogları;

• Halkanın 2 no'lu konumunda ki C atomunun N atomu ile süstitüe edilmesi sonucu ortaya çıkan bütün kimyasal formlar.

• Halkanın 7 no'lu konumunda ki C atomunun N atomu ile süstitüe edilmesi sonucu ortaya çıkan bütün kimyasal formlar.

1H-indol-3-karboksamit yapısındaki madde ile bu maddenin indol halkasının 1 no'lu konumunda bulunan N atomuna bağlı gruplar R₁, 2 no'lu konumuna bağlı atom ve/veya kümeler R₂ ve 3 no'lu konumunda bulunan karboksamit grubuna bağlı kümeler R₃ eklentisi yapılarak oluşturulan ana iskelet üzerinde aynı anda veya ayrı ayrı olmak üzere;

•R₁: heterosiklik gruplar, arilalkil, alkil, alkenil ve alkinil bileşikleri ve bu bileşiklerin hidroksi, halojen, siyano, sikloalkil grupve heterosiklik bileşiklerle süstitüe edilmiş türevleri;

•R₂: H, -CH₃ veya -C₂H₅ bağlanması;

•R₃: alkil, sikloalkilaril, arilalkil, heteroaril bileşikler ve bu bileşiklerin alkil, alkoksi, halojen, dialkilamino, hidroksi, hidroksialkil, siyano, azit, nitro, ester ve amit kümelerine bağlı analogları;

• Halkanın 2 no'lu konumundaki C atomunun N atomuyla süstitüe sonucu ortaya çıkan bütün kimyasal formlar.

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

• Halkanın 7 no'lu konumundaki C atomunun N atomuyla süstitüe sonucu ortaya çıkan bütün kimyasal formlar.

2008-2016 tarihlerinde sentezlenen uyuşturucu maddeler ile savaş için toplantılarını sistemli olarak tahakkuk eden EWS (Early Warning System) Ulusal Çalışma Grubu tarafından takip edilen 383 yeni uyuşturucu madde “2313 sayılı Kanun kapsamına alınmış, bu maddelerden 142 tanesinin SK olduğu görülmüştür” (12).

TUBİM 2020 raporuna göre yukarıda verilmiş olan 142 sentetik kannabinoidle birlikte 2313 sayılı Kanun kapsamında toplamda artık 264 SK bulunmaktadır.

Tablo II: 03.02.2012- 08.03.2016 tarihleri arasında yayınlanmış Resmi Gazetelerdeki Kanun Hükmüne Dayalı Sentetik Kannabinoidler

	İsmi	Kimyasal Yapısı
1	JWH - 018 AM - 678	(1-pentil-1 H-indol-3-il)-1-naftalenil-metanon
2	CP 47,497 (C7) CP 47,497	Rel -5-(1,1-dimetilheptil)-2-[(1R, 3S)-3 hidroksisikloheksil]- fenol
3	JWH - 073	(1 - bütül - 1 H - indol - 3 - il)-1-naftalenil - metanon
4	HU - 210	3-(1,1- dimetilheptil)- 6aR ,7 ,10 ,10 aR-tetrahidro – 1 -hidroksi 6,6 - dimetil- 6H -dibenzo[b,d]piran-9-metanol
5	JWH - 200	[1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il]-nafthalenilmetanon

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

6	JWH - 250	1 -(1 -pentil-1 H-indol-3-il)-2-(2-metoksifenil) - etanon
7	JWH - 398	(4 - kloronaftalen- 1- il) (1-pentilindolin-3 - il)- metanon
8	JWH - 081	(4-metoksi-1-naftalenil)(1-pentil-1 H-indol-3-il)- metanon
9	JWH - 073 metil türevi	(1-bütül-1 H-indol-3-il) (4-metilnaftalen-1-il)metanon
10	JWH - 015	(2-metil-1-propil-1 H-indol-3-il)-1-naftalenil- metanon
11	JWH - 122	(4-methyl-1 -naftalenil)(1 -pentil-1 H-indol-3-il)- metanon
12	JWH - 203	2 -(2-klorofenil) - 1- (1-pentil-1H-indol-3-il) etanon
13	JWH - 019	(1-heksil-1 H-indol-3-il)-1-naftalenil-metanon
14	JWH - 210	(4-etil-1-naftalenil) (1-pentil-1 H-indol-3-il)-metanon
15	AM - 2201	1[(5-floropentil) -1H-indol-3-il] - (naftalen-1-il) metanon
16	RCS - 4	2 - (4-metoksifenil) - 1 - (1-pentil-indol-3 il) metanon
17	JWH - 201	2- (4-metoksi fenil) - 1- (1-pentil-1H-indol-3-il)- etanon
18	JWH - 018 N - (5 - kloropentil) türevi	(1-(5-Kloropentil)-1 H-indol-3-il)(naftalen-1-il) metanon

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

19	3-(4-hidroksimetilbenzoil)-1-pentilindol	(4-hidroksimetilfenil)-(1-pentil-1H-indol-3-il)metanon
20	AM - 1220 Azepan İzomeri	(1-((1-metilazepan-3-il)metil)-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanon
21	AM - 1220	[1-((1-metil-2-piperidinil)metil)-1H-indol-3-il]-1-naftalenil-metanon
22	AM - 2232	3-(1-naftalenilkarbonil)-1H-indol-1-pentanenitril
23	AM - 2233	(2-iyodofenil)[1-((1-metil-2-piperidinil)metil)-1H-indol-3-il]-metanon
24	AM - 694 kloro türevi	1-((5-kloropentil)-1H-indol-3-il)-(2-iyodofenil)metanon
25	AM - 694	[1-((5-floropentil)-1H-indol-3-il)-(2-iyodofenil)-metanon
26	CP 47,497 (C ₂ -C ₈ homologları)	(2-[(1R,3S)-3-hidroksisikloheksil]-5-(2-metiloktan-2-il)fenol) (C ₂ -C ₈ homologları)
27	CRA - 13, SAB - 378	Naftalen-1-il-(4-pentiloksinaftalen-1-il)metanon
28	JWH - 007	1-pentil-2-metil-3-(1-naftoil)indol
29	JWH - 018 adamantoil türevi	(1s-3s)-adamantan-1-il-(1-pentil-1H-indol-3-il)metanon
30	JWH - 302	2-(3-metoksifenil)-1-(1-pentilindol-3-il)etanon

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

31	JWH - 122 pentenil türevi	(4-metilnaftalen-1-il)(1-(pent-4-en-1-il)-1 H-indol-3-il) metanon
32	JWH - 022	1-naftalenil[1-(4-penten-1-il)-1 H-indol-3-il]-metanon
33	JWH - 182	(1 -pentil-1 H-indol-3-il)(4-propil-1-naftalenil)-metanon
34	JWH - 250 1-(2- metilen - N methyl-piperidil) türevi	1-(2-metilen-N-methylpiperidil)-3-(2-metoksifenilasetil) indol (Cannabipiperidietanon)
35	JWH - 250 1-(2-metilen-Nmetil-piperidil) türevi	1-(2-metilen-N-metilpiperidil)-3-(2- metoksi fenilasetil) indole (Cannabipiperidietanon)
36	JWH - 307	(5-(2-florofenil)-1-pentilpirol-3-il)-naphthalen-1-ilmetanon)
37	JWH - 387	(4-bromo-1-naftalenil)(1-pentil-1 H-indol-3-il)-metanon)
38	MAM - 2201	(1-(5-floropentil)-1H-indol-3-il)(4-metil-1-naftalenil)-metanon)
39	a. Metanandamit (R ₁), b. Metanandamit (R ₂)	a. AM356 (5Z ,8Z ,11 Z,14 Z)-N -[(1R)-2-hidroksi-1-metiletil]jiosa5,8,11,14-tetraenamit b.(5Z,8Z,11Z,14Z)-N-[(1R)-2-hidroksi-1-metiletil]jiosa5,8,11,14-tetraenamit

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

40	Org 27569	(5-Kloro-3-etil-1H-indol-2-karboksilik asit [2-(4-piperidin-il-fenil)-etil]-amit)
41	Org 27759	(3-Etil-5-floro-1H-indol-2-karboksilik asit [2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]-amit)
42	Org 29647	(5-Kloro-3-etil-1H-indol-2-karboksilik asit (1-benzil-pirolidin-3-il)-amit, 2-enedioik asit tuzu)
43	RCS-4 orto izomeri	2-metoksifenil(1-pentil-1 H-indol-3-il)metanon
44	RCS -4(C4)	4-Metoksifenil-(1-bütül-1H-indol-3-il)metanon
45	UR - 144	(1-pentilindol-3-il)-(2,2,3,3-tetrametilsiklopropil)metanon)
46	WIN - 48,098; Pravadolin	(4-metoksifenil)-[2-metil-1-(2-morfolin-4-iletül) indol3-il] metanon)
47	AB-PINACA	N-[(1S)-1-(aminokarbonil)-2-metilpropil]-1-pentil-1Hindazol-3-karboksamit
48	5F-PB-22	1-(5-floropentil)-1H-indol-3-karboksilik asit 8-kinolinil ester
49	A – 796 , 260	1-(2-morfolin-4-il-etül)-1H-indol-3-il)-(2,2,3,3-tetrametilsiklopropil)metanon
50	XLR-11 (5FUR-144)	(1-(5-floropentil)-1H-indol-3-il) (2,2,3,3-tetrametilsiklopropil) metanon)

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

51	ADBICA	N-(1-Amino-3,3-dimetil-1-oksobütan-2-il)-1-pentil-1H indol- 3-karboksamit
52	JWH-018 kinolin karboksamit (QUPIC, PB-22)	1-pentil-1H-indol-3-karboksilik asit 8-kinolinil ester
53	5F – AKB 48	N-((3-s ,5-s ,7-s)-adamantan-1-il)-1- (5-floropentil)-1 H-indazol- 3 -karboksamit)
54	AB-FUBINACA	N-[(1S)-1-(aminokarbonil)-2-metilpropil]-1-[(4-florofenil)metil]-1 H-indazol-3-karboksamit
55	STS-135	N -(adamantan -1-il)-1-(5-floropentil)-1H-indol-3-karboksamit
56	AB-005	[1-[(1-metil-2-piperidinil)metil]-1 H-indol-3-il] (2, 2, 3, 3- tetrametilsiklopropil)- metanon
57	AB-005 azepan izomeri	(1-(1-metilazepan-2-il)-1 H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilsiklopropil)metanon
58	AM-1248	1-[(N-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(adamant-1-ol)indol
59	QUCHIC; BB-22	1-(sikloheksilmetil)-1H-indol-3-karboksilik asit 8-kinolinil ester
60	WIN 55,212-2	(R)- [2,3-Dihidro-5-metil-3- (4-morfolinilmethyl) pirol[1,2,3-de]-1,4-benzoksazin-6-il]- 1-naftalenilmetanon
61	A-834,735	[1-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-1 H-indol-3-il](2, 2, 3, 3- tetrametilsiklopropil)-metanon

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

62	EAM-2201	(4-etil-1-naftalenil)[1-(5-floropentil)-1H-indol-3-il]-metanon
63	JWH-147	(1-heksil-5-fenil-1H-pirol-3-il)-1-naftalenil-metanon
64	JWH-098	(4-metoksi-1-naftalenil) (2 - metil - 1-pentil-1H-indol-3-il)- metanon
65	JWH-030	1-naftalenil (1-pentil-1H-pirol-3-il)-metanon
66	JWH-145	1-naftalenil (1-pentil-5-fenil-1H-pirol-3-il)-metanon
67	JWH-368	[5-(3-florofenil)-1-pentil-1H-pirol-3-il]-1-naftalenilmetanon
68	A-836,339	[N(Z)]-N-[3-(2-metoksi etil)-4,5-dimetil-2(3H)-tiazoliliden]-2,2,3,3-tetrametil-siklopropan karboksamit
69	CP 47,497-C ₉ -homolog	cis-5-(1,1-dimetilnonil)-2-(3-hidroksisikloheksil)-fenol
70	CP 55,940	5-(1,1-dimetilheptil)-2-[(1R,2R,5R)-5-hidroksi-2-(3-hidroksipropil)siklo]-fenol
71	URB-754	6-metil-2-[(4-metilfenil)amino]-1-benzoksazin-4-on
72	Levonantradol	[(6S,6aR,9R,10aR)-9-hidroksi-6-metil-3-[(2R)-5-fenilpentan-2-il]oksi-5,6,6a,7,8,9,10,10a-oktahidrofenantridin-1-il]asetat
73	JTE - 907	N-(benzo[1,3]dioksol-5-il-metil)-7-metoksi-2-okso-8-pentiloksi-1,2-dihidrokinolin-3-karboksamit

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

74	APINACA; AKB48	1-pentil-N-trisiklo [3.3.1.13,7] dec-1-il-1H-indazol-3-karboksamit
75	5F-AB-PINACA	N-[(1S)-1-(aminokarbonil)-2-metilpropil]-1-(5-floro)pentil-1H-indazol-3-karboksamit
76	AM - 2201	benzimidazol analog 1 - (5-floropentil) - 1 H -benzo(d)imidazol-2-il)(naftalen-1 - il) metanon
77	UR-144 N-(5-c-kloropentil) türevi	(1-(5-kloropentil)-1H-indol-3-il) (2, 2 ,3 , 3-tetrametilsiklopropl) metanon
78	SDB-006	N - benzil-1-pentil - 1H-indol -3 -karboksamit
79	JWH-071	(1 - etil- 1 H - indol - 3 - il)-1- naftalenil-metanon
80	APICA	1-pentil-N-trisiklo [3,3,1,13,7] dek-1-il-1H-indol-3-karboksamit
81	A-796,260 izomeri	(E)-1-(1- (2-Morfolino-1-il)etil) indol-3-il)-3,4,4-trimetilpent-2-en-1-on)
82	AM-1248 Azepan izomeri	(adamantan-1-il)[1-(1-metilazepan-3-il)-1H-indol-3-il] metanon
83	AM-2201 indazolkarboksamit analog	N- 1-naftalenil-1 -(5 -floropentil)-1H-indazol-3-karboksamit
84	JWH-018 indazol analog	1 -napftalenil(1 -pentil-1 H-indazol-3-il)-metanon
85	AM-694 metil yerine iyodin	1-(5-floropentil)-3 -(2 -metilbenzoil) indol
86	5F-PB-22 indazol analog	kinolin-8-il 1-(5-floropentil)-1H-indazol-3-karboksilat

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

87	MAM-2201 kloropentil türevi	[1-(5-kloropentil)-1H-indol-3-il](4-metil-1-naftalenil)- metanon
88	FDU-PB-22	1-naftil 1-[(4-florofenil)metil]indol-3-karboksilat
89	5F-ADBICA	N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oksobütan-2-il)-1-(5-floropentil)- 1 H-indol- 3 -karboksamit
90	JWH 018 N-(5-bromopentil) türevi	[1-(5-bromopentil)-1H- indol-3-il](naftalen-1-il) metanon
91	ADB-PINACA	N- (1 – amino – 3 ,3-dimetil-1-oksobütan-2-il)-1-pentil-1 H- indazol-3-karboksamit
92	AM-679	1-pentil-3-(2-iyodobenzoil)indole
93	AM-2201 indazol analog	[1 -(5-floropentil)-1H-indazol-3-il] (naftalen-1-il) metanon
94	JWH-370	[5-(2-metilfenil)-1-pentil-1H-pirol-3-il]-1-naftalenilmetanon
95	PB-22 indazol analog	kinolin-8-il 1-pentil-1H-indazol-3-karboksilat
96	UR -144 (-2H)	[1-(4-penten-1-il)-1H-indol-3-il] (2,2,3,3-tetrametilsiklopropil) metanon
97	UR-144 heptil türevi	(1-heptil-1H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilsiklopropil)- metanon
98	FUB-144, FUB-UR-144	(1-(4-florobenzil)-1 H-indol-3-il)(2,2,3,3-tetrametilsiklopropil) metanon

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

99	FUB-PB-22	Kinolin-8-il-1 -(4-florobenzil)-1H-indol-3-karboksilat
100	NM-2201	naftalen-1 -il 1 -(5-floropentil)-1 H-indol-3-karboksilat
101	JWH - 122 pentenil 2-metilindol türevi	(4-metilnaftalen-1-il)(2-metil 1-(pent-4-en-1-il)-1H-indol-3- il)metanon
102	M5FPIC, Sirius	Metil-1-(5-floropentil)-1H-indol-3-karboksilat
103	AB-CHMINACA	N- [(1S)-1-(aminokarbonil)-2-metilpropil]-1-(sikloheksil-metil) - 1 H - indazol -3-karboksamit
104	5-Floropentilindol	1 -(5-floropentil)-1 H-indol
105	ADB-FUBINACA	N - (1-amino - 3 ,3-dimetil -1 - oksobütan-2-il)-1-(4-(florobenzil)-1 H-İndazol-3-Karboksamit
106	-	5-N-(2-metoksietil)-N-(1- metiletil)-2-(1-pentil1H-indol-3-il)-4-tiazol- metanamin
107	-	Metil 1-pentil-1H- indole -3- Karboksilat
108	AM-6527	5-floropentil türevi 1-(5-floropentil)-N-(naftalen-2-il)-1H-indol-3- karboksamit
109	JWH - 031	(1-heksil-1H-pirol-3-il)-1-naftalenil-metanon
110	5-fluoro PB-22	N-(2- floropentil) izomeri kinolin-8- il 1-(2-floropentil)-1-H-indol-3-karboksilat

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

111	AB-FUBINACA	2-florobenzil izomer N-[(1S)-1-(aminokarbonil)-2-metilpropil]-1-[(2- florofenil) methyl]-1 H-indazol-3-karboksamit
112	4-HTMPIPO	4-hidroksi-3,3,4-trimetil-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)-1-pentanon
113	5F-AMB	Metil 2- ({[1- (5 - floropentil)-1H-indazol-3-il]karbonil} amino)-3-metillbütanoat
114	5F-AMBICA,5F-AB-144	N-(1-amino-3-metil-1-oksobütan-2-il)-1-(5-floropentil)-1Hindol-3- karboksamit
115	5F-SDB-(006)	N- benzil-1 - (5-floropentil)-1H-indoll-3-karboksamit
116	NNE1 MN24 AM-6527NNIE, NNEI	1-pentil – N - (naftalen-1-il)-1H-indoll-3 karboksamit
117	AM – (694)	etil süstitüe edilmiş iyodin 1-(5-floropentil)-3-(2- etilbenzoil)indol
118	EG-018	naftalen-1-il(9-pentil-9H-karbazol-3-il)metanon
119	-	6-N,N-dietil-2-(1-pentil-1H-indol-3-il)-4-tiazol- metanamin
120	JWH-307 bromlu analog	(5-(2-bromofenil)-1-pentil-1H-pirol-3-1)(naftalen-1-il) metanon
121	JWH-412 5-floropentil türevi	(4-floronaftalen-1-il)[1-(5-floropentil)-1H-indol-3-il] metanon
122	Mepirapim	(4-metilpiperazin-1-il)-(1-pentilindol-3-il)metanon
123	URB-597	[3-(3-karbomilfenil)fenil] N-sikloheksilkarbamet

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

124	MN-18	N-1-naftalanil-1-pentil-1 H-indazol-3-karboksamit
125	PX-1 ve (5F)- APP - PICA	(S)-N-(1-amino-1-okso-3-fenilpropan-2-il)-1-(5-floropentil)-1Hindol-3-karboksamit
126	APP-Chminaca	N-[(1S)-2-amino-2-okso-1-(fenilmetil)etil]-1-(sikloheksilmetil)- 1H-indazol-3-karboksamit
127	APP-FUBINACA	N-(1-amino-3-fenil-1-oksopropan-2-il)-1-[(4-florofenil)metil]- 1H-indazol-3-karboksamit
128	M-(CHMIC)	Metil-1(sikloheksilmetil)-1H-indol-3karboksilat
129	MDMB-CHMCZCA; EGMB-CHMINACA	Metil-2-(9-(sikloheksilmetil)-9H-karbazol-3-karboksamido)-3,3-dimetillbüanoat
130	SDB-(005)	Naftalen-1il-1pentil-1H-indazol-3-karboksilat
131	ADB - CHMINACA; MABCHMINACA	N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oksobütan-2-il)-1-(sikloheksilmetil)-1Hindazole-3-karboksamit
132	AB-PINACA	N-(2-floropentil) izomeri N-(1-amino-3-metil-1-okso bütan-2-il)-1-(2-floropentil)-1Hindazol-3-karboksamit
133	ADAMANTIL-THPINACA	N-adamantil-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1-H-indazol-3- karboksamit
134	N-kumil-(5-floropentil)-7-azaindol-3-karboksamit ; SGT263; Cumy-5FPAICA	[1- (5 - Floropentil)-1H - indazol-3- il](1 - naftil)metanon
135	THJ-2201	[1-(5-Floropentil)-1H-indazol-3-il](1-naftil)metanon

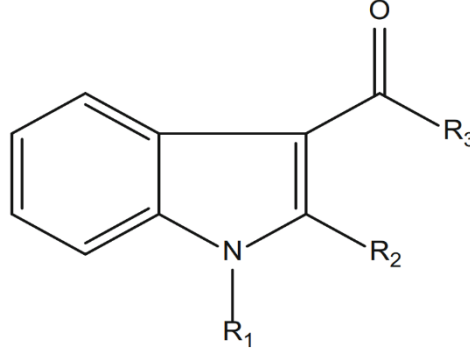
Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

136	5F – AMB - PICA;MMB2201; I- AMB	metil (1-(5-floropentil)-1H-indol-3-karbonil)-L-valinat
137	5-F- metil- AMB5-floro- MAMB	Metil-[2-(1-(5-floropentil)-1H-indazol-3-karboksamido)-3,3-dimetilbütanoat]
138	FUB – AMB-AMB-FUBINACA	2 - (1 - (4-florobenzil)-1H-indazol-3-karboksamido)-3- metilbütanoat; metil (1- (4- Metil florobenzil)-1H-indazole- 3-karbonil)-1- valinat
139	MDMBCHMICA5FMDMBPINACA	(metil-2 -(1-(sikloheksilmetil)-1 H-indol - 3- ilkarbonilamino)-3,3-dimetilbütanoat)
140	AMB-CHMICA	Metil - 2- {[1 -(sikloheksilmetil) - 1H-indol-3-yl] formamido}-3-metilbütanoat
141	5F-ADB-PINACA	N-(1-amino-3,3-dimetil-1-oksobütan-2-il)-1-(5-floropentil)-1Hindazol-3-karboksamit

2.2.4.1.Sentetik Kannabinoidlere Bağlanan Sübstitüentler

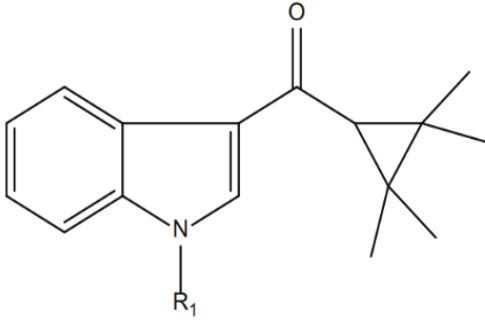
Aşağıda SK'lerin ana bileşen üzerinde eklenen radikal gruplarla oluşturulmuş türevleri verilmiştir (29).

2.2.4.1.1.İndol 3-Karbonil Türevleri



Tablo III: İndol 3-Karbonil Türevleri

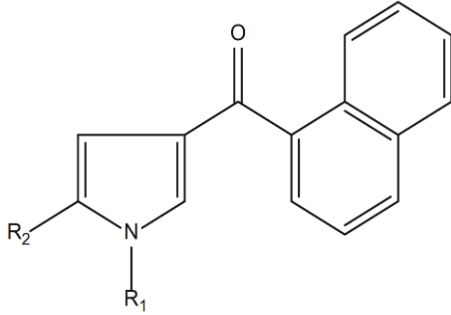
Kodu	R ₁	R ₂	R ₃
JWH - 015	n-Propil	metil	1-Naftil
JWH - 018	n-Pentil	H	1-Naftil
AM - 1229	(1-Metil-2-piperidinil)metil	H	1-Naftil
JWH - 200	2-(4Morfolinil)etil	H	1-Naftil
JWH - 203	n-Pentil	H	2-Kloro-benzil
JWH - 250	n-Pentil	H	2-Metoksi-benzil
JWH - 251	n-Pentil	H	2-Metoksi-benzil
RCS - 4	n-Pentil	H	4-Metoksi-benzil
AB - 001	n-Pentil	H	Adamantil
AM - 1248	(1-Metil-2-piperidinil)metil	H	Adamantil
AM - 679	n-Pentil	H	2-İyodo-fenil
AM - 694	5-floro-n-pentil	H	2-İyodo-fenil
AM - 2233	(1-Metil-2-piperidinil)metil	H	2-İyodo-fenil
AM - 1241	1-Metil-2-piperidinil)metil	H	2-İyodo-5-nitro-fenil
İsimsiz	5-Floro-n-pentil	H	3-Piridinoil



Tablo IV: İndol 3- Karbonil Türevleri (Alifatik grup eklentili)

Kodu	R ₁
A- 834735	(Tetrahidro-2H-piran-4-il)metil
XLR - 11	5-Floro-n-Pentil
XLR - 12	4,4,4-Trifloro-bütül
AB - 005	(1-Metil-2-piperidinil)metil
UR - 144	n- pentil
A-796260	2-(+-Morfolinil)etil

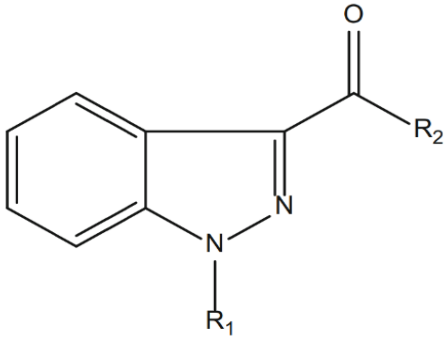
2.2.4.1.2. Pirol 3-karbonil Türevleri



Tablo V: Pirol 3- Karbonil türevleri

Kodu	R ₁	R ₂
JWH-030	n-Pentil	H
JWH- 307	n-Pentil	2-floro-n-pentil

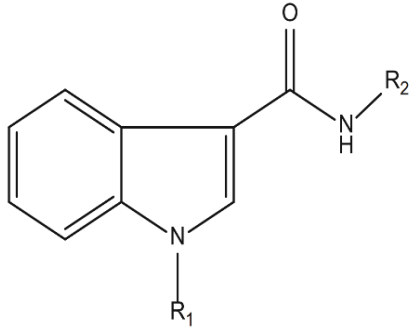
2.2.4.1.3. İndazol 3-karbonil Türevi



Tablo VI: İndazol 3-Karbonil Türevi

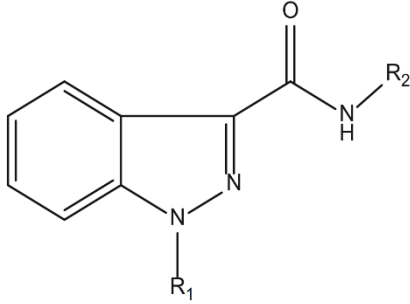
Kodu	R ₁	R ₂
THJ-2201	5-Floro-n-pentil	1-naftil

2.2.4.1.4.İndol 3-Karbonilamid Türevleri

**Tablo VII:** İndol 3-Karbonilamid Türevleri

Kodu	R ₁	R ₂
APICA	n-Pentil	Adamantil
5FAPICA	5-Floro-n-Pentil	Adamantil
NNEI(MN-24)	n-Pentil	1-Naftil
5FNNEI(MN-24)	5-Floro-n-Pentil	1-Naftil

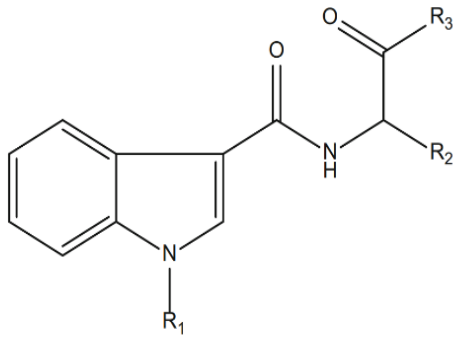
2.2.4.1.5.İndazol 3-Karbonilamid Türevleri

**Tablo VIII:** İndazol 3-Karbonilamid Türevleri

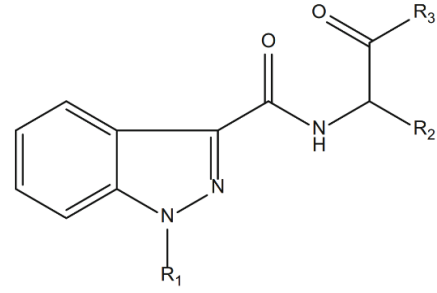
Kodu	R ₁	R ₂
APINACA	n-Pentil	Adamantil
5FAPINACA	5-Floro-n-Pentil	Adamantil
MN18	n-Pentil	1-Naftil
5FMN18	5-Floro-n-Pentil	1-Naftil

Tablo IX: İndol 3-Karbonilamid Türevleri

(Karbonil grubu eklentili)



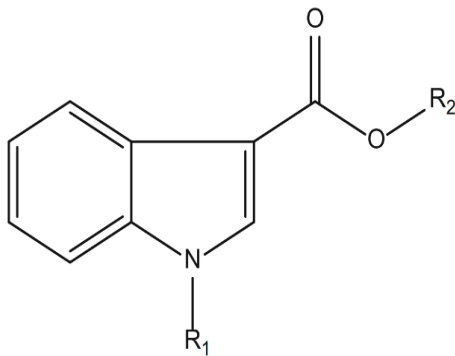
Kodu	R ₁	R ₂	R ₃
ADICA	n-Pentil	t-bütül	NH ₂
PXI	5-Floro-n-Pentil	Benzil	NH ₂



Tablo X: İndazol 3- Karbonilamid Türevleri
(Karbonil grubu eklentili)

Kodu	R ₁	R ₂	R ₃
AB-PINACA	n-Pentil	i-Propil	NH ₂
5FABPINACA	5-Floro-n-Pentil	i-Propil	NH ₂
ADBPINACA	n-pentil	t-Propil	NH ₂
ABFUBINACA	4-Floro-benzil	i-Propil	NH ₂
ADBFUBINACA	4-Floro-benzil	t-Propil	NH ₂
ABCHMINACA	Sikloheksilmetil	i-Propil	NH ₂
AMB	n-Pentil	i-Propil	Metoksi
5F-AMB	5-Floro-n-pentil	i-Propil	Metoksi

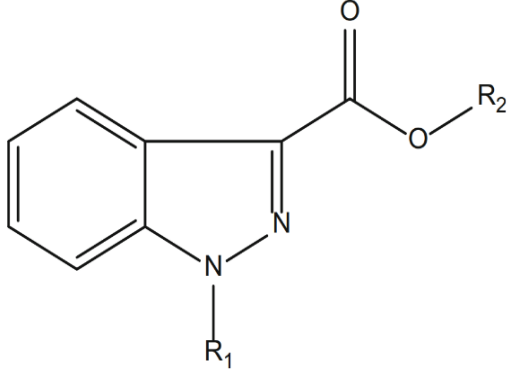
2.2.4.1.6.İndol 3-karbonilester Türevleri



Tablo XI: İndol 3-Karbonilester Türevleri

Kodu	R ₁	R ₂
NM-2201	5-Floro-n-Pentil	1-Naftil
FDU-PB-22	4-Floro-n-Benzil	1-Naftil
QUPIC(PB-22)	n-Pentil	8-Kinolinil
5FPB22	5-Floro-n-Pentil	8-Kinolinil
QUCHIC(BB22)	Siklometilheksil	8-Kinolinil
FUBPB22	4-Floro-n-Benzil	8-Kinolinil

2.2.4.1.7. İndazol 3-Karbonilester Türevleri



Tablo XII: İndazol 3-Karbonilester Türevleri

Kodu	R ₁	R ₂
5FSDB005	5-Floro-n-Pentil	1-Naftil
5FNPB22	5-Floro-n-Pentil	8-Kinolinil

2.2.2.5. Takılan İsimler/Sokak İsimleri

SK'ler isimlerini sentezini yapan kişiden, ilaç firmalarının isimlerinden, müzik gruplarından oluşturmuşlardır (12).

“Sentezleyen kişi/kurum isimleri; JWH: John W. Huffman ; AM: Alexandros Makriyannis ; HU: Hebrew University

Website isimleri; RCS-4 (SR-19, BTM-4); RCS-8 (SR-18, BTM-8)

İlaç firma isimleri; A: Abbott Laboratories ; WIN: Sterling Winthrop

Müzik grupları isimleri; 2NE1; AKB48 ; STS135; XLR-11; BB-22

Kimyasal isimleri; QUPIC (PB-22) ; AB-FUBINACA ; AB-PINACA” şeklinde ifade edilmiştir (12).

“K2, Spice99, Happy Shaman Herbs (Pink Tiger/Humboldt Gold/Brain Freeze), Meditation (Strawberry/Mango/ Blueberry), Spice 99 (Bad 2 the Bone (cinnamon)), Mr. Nice Guy (Herbal Smoke Blend), Solowholesale (Cloud 49 (ultra strong, Irish Cre`me)), Hot Hawaiian (Exotic Herbal Blend), Tranquility (Herbal Incens Kush), Deviltracks (Newprot

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

(mint)), Flawless (Strawberry), Black Magic Smoke (Herbal incense), Purple Flake (N/A), Southern Spice (Herbal incense (mango)), Berry Twist (N/A), Destiny Exotic (Herbal Blend), Southern Spice (Blue Dream (melon)), Purple Puff (Kush)” isimleri görülmektedir (13). Ayrıca “Spice, Spice Silver, Spice Gold, Spice Diamond, Spice Arctic Synergy, Spice Tropical Synergy, Spice Egypt, K2, Mojo, Aroma, Dream, Chill X, Chaos, Sence, Smoke, Skunk, Silent, Black, Genie, Algerian Blend, Yucatan Fire, Tai, Fun, Sensation, SpicyXXX, Bonsai-18, Banana Cream Nuke, Wicked X, Natures, Organic, Zen, Spice Gold, Silver, Scene, Ex-ses, Spark, Blaze, Highdi’s Almdröhner, Earth Impact, Gorillaz, Genie, Galaxy Gold, Space Truckin, Solar Flare, Moon Rocks, Blue Lotus, Scope, Dream” gibi isimlerle karşılaşmış ve genellikle JWH-018 ile birlikte bir çok analog kullanılarak yepyeni çeşitler elde edilip benzin istasyonlarında belli bir yaş sınırlaması olmaksızın satışı yapılmıştır (18).

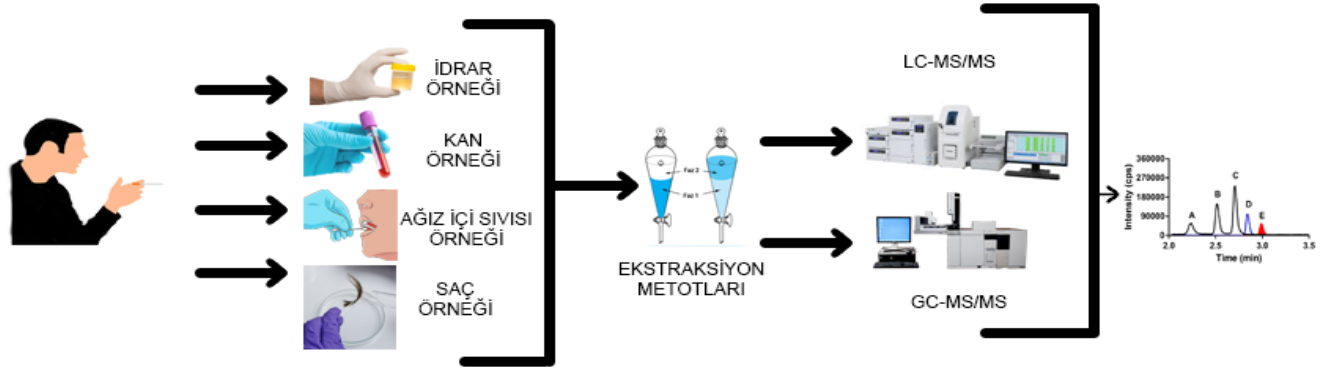
2.2.2.6 Türkiye’ de Görülen Sentetik Kannabinoidler

Ülkemizde SK’lerin takma ismi olarak daha çok Bonzai ve Jamaika ile sokak diline yerleşmiştir (17). Türkiye’ de üretimine rastlanılmamıştır ve yurt dışından getirilen JWH-018’ nin ilk yakalanışı Mayıs 2010’da gerçekleşmiş (16). Ersin Göl ve İsmet Çok’un yaptığı araştırmada narkotik vakalarda %8’i SK içerdiği ve bu ürünlerde 28 farklı SK bileşiği belirlenmiştir. Yapılan analizler boyunca toplam 1200 bitkisel bileşik (klasik esrar hariç) rapor edilmiş ve bunlardan 1179’u (%98,3) SK içermektedir. Analiz edilen bitkisel bileşiklerin toplam ağırlığı ise 11786.47 g ve bu 3496.14 g’dan (%29,7) SK’lerin tespit edildiği söyleniyor (18). SK içeren 1179 numunenin analizinde, JWH-018 1172 numunede (%99,4) ve JWH-081 ile birlikte 777 numunede (%65,9) JWH-018 bulunmuştur (18). JWH-018 birçok karışımın içinde tespit edilebilmiş ve artık tüm ülkelerde kontrol altına alınabilmiştir.

Tablo XIII: Ülkemizde bulunmuş olan sentetik kannabinoidler (16,17)

1	5-F-AB-PINACA	14	MAM - 2201	27	bazı fenetilamin grubu maddeler (2C B, 2C-P)
2	5-F-AKB-48	15	NM - 2201	28	RCS - 4
3	5-F-NNEI	16	PB - 22	29	JWH - 251
4	5-F-PB-22	17	HU - 210	30	JWH - 398
5	AB-CHMINACA	18	THJ - 2201	31	JWH - 081
6	AB-FUBINACA	19	UR - 144	32	JWH - 073 metil türevi
7	AB-PINACA	20	XLR - 11	33	JWH - 015
8	ADB-CHMINACA	21	CP 47, 497	34	JWH- 203
9	ADB FUBINACA	22	JWH - 073	35	JWH - 122
10	AKB - 48	23	JWH - 031	36	JWH - 210
11	AM - 2201	24	JWH - 019	37	JWH - 250
12	EAM - 2201	25	JWH - 201	38	JWH - 307
13	JWH - 018	26	JWH - 022	39	JWH - 200

2.2.3. Sentetik Kannabinoidlerin Analizi



Şekil 5: Sentetik Kannabinoidlerin Analiz Aşamaları

Birçok SK'nin analizi zor ve karmaşıktır. Bunun sebebi sürekli yapıya yeni analoglar katarak yapının değiştirilmesiyle analizi yapılacak olan bileşiğin referansının halihazırda olmamasıdır. Yapının değişmesiyle kütüphane verilerinin eksikliği ve bir de tüm SK'lerin tayinini yapabilecek tek bir metodun olmayışı (19) bu durumu bir hayli zorlaştırırken satışı ve pazarlamasını yapan tarafın işini kolaylaştırıp hedefleri doğrultusunda ilerlemektedirler. Kullanıcıların vücutlarına aldıkları maddenin bileşenlerini öğrenebilmek için SK'lerin olası metabolitlerini tanımlamak büyük önem arz eder (20). Yapılan çalışmalarda aynı markanın içinde aktif molekülün üzerinde değiştirilmiş yapılarla yeni kimyasallar bulunmaktadır (4). SK'ler için ilaçlarda kullanılan tek bir metotla bir immünoassay yöntemiyle tayin edilemeyeceği açıktır (4). Her yeni değişiklik ile birlikte ülkelerdeki kontrol altına alınan

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

SK'lerin listeleri yeniliğini yitirmesi büyük karmaşalara sebep doğurmaktadır (21). Bir paket içerisinde birden çok bileşeni bulunan SK'lerin analizine başlanmadan önce homojenizasyon işlemi gereklidir. Yapılan çalışmalarda bu otun homojen hale getirilirken kullanılan yöntemlerin çoğunun verimsiz olduğu tespit edilmiştir (19). Havan ile ezme, bitki değirmeni, elektrikli değirmen ve hatta miller bile istenilen sonucu vermemiştir. En etkili yöntemin ince bir toz haline gelene kadar 500 mg'lık numuneyi zımpara kağıdı ile ezmektir (19). Bu hafif otların öğütmesiyle birlikte ekstarksiyon metoduda oldukça önemlidir. Bitki numunelerinin hazırlanmasının genel metodu, bileşiklerin etanol metanol, kloroform, diklorometan, heksan / etil asetat veya asit / baz ekstraksiyonu gibi organik çözücülerle ekstraksiyonuna dayanır (20). Ancak, yapılan bir çalışmada metanol ve etanol ile ekstraksiyon ile özütler analiz ederken, SK'lerin bozunma piklerini gözlemlenmiştir (22). Yapılan çalışma da ki tüm bileşikler için genel olarak birbirine benzeyen ana metabolitler gözlemlenmiştir fakat metabolitlerin parçalanmasıyla farklı davranışlar gözlenmiştir buda her bileşen için çalışmaların artırılması gerektiğini göstermektedir (49).

2.2.3.1. Sentetik Kannabinoidlerin Analizi İçin Kullanılan Biyolojik Materyaller

- İdrar (20, 26, 44, 48, 49, 57, 58, 59, 60, 64, 66, 67)
- Serum (39, 40, 54, 76)
- Tam Kan (30, 34, 35, 37, 38, 43, 56, 62)
- Saç Teli (31, 41)
- Ağız içi sıvısı (42, 47, 54)

2.2.3.2. *Biyolojik Sıvıların Analiz Öncesi Hazırlık Aşamaları*

Analitik kimya laboratuvarlarında analiz edilecek örneğin ilk aşamasında bir ön işlemler dizini vardır bu tayini en doğru şekilde yapılabilmesi açısından önemlidir. Bu analiz öncesi hazırlıkla birlikte numunede analitlere girişim yapılabileceği düşünülen kirleticiler önlenir. Aynı zamanda örneğin daha derişik hale getirilip tespit edilebilme limitini (LOD) düşürüp, yüksek duyarlılıkta çalışmalar yapılabilme olanağı sağlar (27). SK'lerin ana metabolitleri genellikle büyük ölçüde glukuronide edilir ve bu nedenle idrar numuneleri durumunda hidroliz genellikle gerekli görülür. Bu sınıfa ait bileşikler farklılık gösterse de son çalışmalar glukuronidasyona, metabolizmalarındaki ana faz II reaksiyonu olarak güçlü bir şekilde işaret etmektedir (57). İdrar örneklerini analiz ederken genellikle bir hidroliz aşamasından geçirilmesi gerekir (27). β -glukuronidaz, genellikle çeşitli kaynaklardan elde edilen, hidroliz için en çok kullanılan enzimdir; kimyasal hidrolizden daha naziktir ve bu nedenle dekonjugasyon reaksiyonu için en çok uygulanan prosedürdür (58).

Protein içeren analiz örneklerinde (kan, serum) proteinler analitlerin tespitini engeller. Çözünen maddenin çözünürlüğünü azaltmak ve proteini çöktmek için numuneye organik bir çözücü eklenir ve daha sonra numuneden santrifüj veya filtrasyon yoluyla çıkarılabilir. Protein çöktme, hızlı ve basit bir ekstraksiyon tekniğidir; ancak, matris müdahalelerinin çoğunu ortadan kaldırmaz (61). SK'lerin analizinde protein çöktmesi (PPT) için en yaygın olarak kullanılan çözücüler ise şunlardır (27, 58):

- Asetonitril (ACN)
- Perklorik asit (PCA)
- Trikloroasetik asit (TCAA)

Yine numunelerin analizi öncesinde çok sık başvurulan yöntemlerden biri ise Sıvı-Sıvı Ekstraksiyonudur (39). Kullanılacak numune her ne olursa olsun SSE yöntemi kullanılabilir (6,

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

26, 30, 31, 49, 57, 59, 60, 68). SK'lerin ekstraksiyonunda, bu yöntem yüksek hidrofobisitetleri (su geçirmezlik) özelliğinden çokça tercih edilmektedir (61). En çok kullanılan SSE yöntemi ise heksan: etilasetat veya klorobütan: izopropanol gibi çözücü karışımları ile farklı oranlarda ekstraksiyonu içerir (27). Yine bir çalışmada da tert-bütül metil eter, kloroform ve dietil eter gibi homojen karışmayan bir organik çözücünün eklenmesiyle çalışması yapılacak bileşikler numune tabakasından organik tabakaya aktarılarak örnek hazırlanması gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde iki faz, karışım çalkalanarak karıştırılır ve daha sonra organik fazın ayrılmasına izin verilerek yeterli süre beklenilir (61). Aynı zamanda, SSE, protein çöktürme ile karşılaştırıldığında çok daha verimli bir numune temizleme ve ön işlem prosedürü olarak kabul edilir ve numuneden proteinlerin çıkarılmasına da izin verir (27).

Son zamanlarda SK'lerin ekstraksiyonu için Katı Faz Ekstraksiyonu çeşitli örneklerde çalışılmıştır (61, 62, 63, 64, 66, 68). Analiz için en çok kullanılan KFE polimerik kuvvetli katyonik değişim özelliğine sahiptir. KFE'nin endojen bileşikleri verimli bir şekilde uzaklaştıracak tek ekstraksiyon türü olduğu kabul edilir. Fakat matris etkilerine neden olabilen elüsyon gibi teknik sorunlara da neden olabileceği belirtilmiştir (27). SSE ve KFE' de fazla miktarda kullanılan çözücülerden dolayı son zamanlarda daha mikro ölçekli çalışmayı hedeflemişlerdir. Bu yeni trend ekstraksiyon yöntemi ise Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, Safe (QuEChERS)'dir (65). Bu çalışma da 'daha yeşil' sloganıyla çalışmalar minyatürleştirilmiştir. Kurumuş kan lekelerinin analizinde QuEChERS'in kullanımı açıklanmıştır. Mikro ölçekli KFE yaklaşımı en iyi ve en avantajlı yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Sebebi ise buharlaştırma veya yeniden yapılandırma adımları gerektirmez ve daha düşük miktarlarda çözücü ve numune kullanıldığından, kısa analiz süreleri, azaltılmış matris etkileri ve daha az miktarda endojen matris bileşenleri enjekte edilerek yapılmasıdır (27). Yapılan bir çalışmada ise KFE ve SSE ile numune hazırlamayla ekstraktlarda neredeyse aynı miktarlarda matris bileşikleri ile sonuçlandı (48).

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

- Otopsi sırasında kan örnekleri alındığında ise koruyucu olarak sodyum florür ve EDTA içeren 60 mL polipropilen şişelerde veya 10 mL polipropilen tüplerde toplanmış ve rutin toksikolojik analizi yapılması için laboratuvarın sıcaklığında bekletilmiştir (37).
- Bir başka prosedür de ise 100 µl kalp kanı, 400 µL asetonitril ve 10 µL 1 g / mL döteryum etiketli dahili standartlar 30 saniye boyunca vortekslenmiştir. Protein 30 dakika 40 ° C'de çöktüldü ve 5 dakika santrifüjlendi. Süpernatant toplandı, 60 ° C'de bir N₂ gazının akışı altında kurutulmuş ve LC-MS / MS analizinden önce 100 µl dimetil sülfoksit (DMSO) içinde yeniden oluşturulmuştur (73).
- Kalibrasyon amacıyla bekletilmiş boş kan örnekleri (% 1 sodyum florür potasyum oksalat içerir) ve doğrulama deneyleri yerel bir kan bankasından alınmıştır. Tüm kan örnekleri analizden önce -20°C'de saklanmıştır (43).
- Kan örneklerinde SK'lerin varlığını araştırmak için, sadece 100 mL kan kullanılarak (LC – MS-MS) yöntemi geliştirilmiştir. 0.2 mL trizma tamponu ilave edildikten sonra kan, 1.500 rpm'de bir çalkalayıcıda 5 dakika boyunca % 10 izopropanol içeren 1 mL 1-klorobütan ile SSE kullanılarak ekstrakte edilmiş ve 12,000 rpm'de 1 dakika santrifüjlemeden sonra, ayrılan çözücü tabakası bir otomatik numune alma şişesine aktarılmış ve N₂ altında kuruyana kadar buharlaştırılmıştır. Kalıntı metanol içinde yeniden oluşturulup bu sayede 25 SK tayin edilmesi için LC-MS/MS sistemine enjeksiyon yapılmıştır (43).
- İdrar örneklerinde ki örnek hazırlama prosedürlerinden; Uçucu olmayan konjuge bileşiklerde 3 ml idrara, 30 ml β-glukuronidaz ve 0,6 mg metiltestosteron içeren 1 ml fosfat tamponu (0.8 M, pH 6.5) ilave edilmiş, 57 ° C'de 60 dakika inkübasyondan ve karbonat tamponununun (3 M, pH:10) eklenmesinden sonra, numuneler Na₂SO₄ varlığında 5 ml dietil eter ile ekstrakte edilmiştir. İdrar içermeyen fraksiyon analiz

edileceği zaman ise, enzimin eklenmesi ve inkübasyon aşamaları ihmal edimiştir (β -glukuronidaz içermeyen fosfat tamponu kullanılmış). Organik tabakanın 70°C'de katı hal ısıtıcısında buharlaştırılmasının ardından, kalıntı 60 mL metanol içinde yeniden oluşturularak numunelerin LC-MS/MS cihazına enjeksiyonu yapılmıştır (44).

- Yine yapılan bir çalışmada idrar örneklerinin hazırlanmasında SSE ve KFE birlikte kullanılmıştır (48).

2.2.3.3. İdrar ile Yapılan Analizler

İdrarda SK kullanımının taranması için en güncel yaygın uygulamalardan biri, sıvı kromatografi tandem kütle spektrometresidir (LC-MS/MS) (26). SK analizi için ilk kullanılacak örnekler, kan / serum ve idrardır (43,44). İdrarda analiz yöntemlerinin geliştirilmesiyle ilgili sorunlardan biri, SK'nin neredeyse tamamının metabolitleri olarak atılması ve ana bileşiğin saptanmasını engellemesidir (48). Tayini yapılacak kimyasalın standardı satın alınmadan veya sentezlenmeden miktar tayini yapmak mümkün değildir. Bu sebepten birkaç maddenin idrarda ki metabolitleri aynı olabileceğinden, gerçek maddenin tanımlanmasını zorlaştırdığı görülmüştür (42). Ama metabolitler biliniyorsa ve satın alınmışsa, idrardaki konsantrasyonlar daha yüksek olduğundan ve aynı zamanda tayin edilebilme süreleri daha uzun olacağından bir idrar yöntemi daha avantajlı sayılabilir (42). İdrarda çalışılmış SK'lerde yapılan araştırmalarda elde yeni SK'lerden UR-144 ve AM-2201'in metabolizması incelendiği görülmektedir. Genel olarak, in vitro ve in vivo verilerden görünen ise sonuçlar kendi içinde tutarlı, bu da yeni bileşiklerin mevcut analitik yöntemlere uygulanması gerektiğinde insan karaciğer mikrozomları ile simüle edilmiş metabolik reaksiyonların önemini ve çalışmayla bu alana büyük katkılar sağlanabileceğini göstermektedir (44). Bu çalışmanın en büyük önemi, kannabimimetiklerin insanlarda idrar metabolitleri ilk kez rapor edilmiş olmasıdır (44). Her iki bileşikte, esas olarak hidroksilasyonu ve ardından glukuronik asit ile konjugasyonu içeren

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

yoğun metabolizmadan geçtiği bulunmuştur. Monohidroksi metabolitlerinin, nispeten yüksek bollukları ve uygulama sonrası idrar örneklerinde tespit kolaylığı nedeniyle doping kontrolü veya toksikolojik analiz için en değerli oldukları da gösterilmiştir (44).

İdrarda SK'lerin ana bileşenleri görülmemesi ve genellikle metabolitleri saptanması bir dezavantajdır. İnsan idrarında bir monohidroksile olmuş metabolit JWH-073 tespit edilmiştir. JWH-018 için, insan ve sıçan idrarındaki ana gözlemlenebilir bileşenler, sırasıyla monohidroksile metabolitler ve monohidroksilasyon metabolitleri ile dealkillenmiş olanlardır (48).

Tablo XIV: Çalışması yapılmış sentetik kannabinoidlerin idrarda tespit edilmiş metabolitleri (45)

Sentetik Kannabinoidlerin İdrarda ki Metabolitleri	
1	JWH-073 (N - bütanoik asit)
2	JWH-018 (N - 5 - OH - pentil)
3	JHW-073 (N - 4 - OH bütül)
4	JWH-018 (N - pentanoik asit)
5	JWH-398 (N - OH-pentil)
6	JWH-250 (5-OH-indol)
7	JWH-122 (N -5 - OH -pentil)
8	JWH-250 (N - pentanoik asit)
9	JWH-019 (OH - indol)
10	RCS-4 (N – OH - pentil)
11	JWH 200 (5 - hidroksiindol)

Tablo XV: İdrar numunesinde analiz edilen sentetik kannabinoidler

İdrarda Çalışılan Sentetik Kannabinoidler					
1	AM - 1220	19	JWH-073 (7-OH-indol)	37	JWH - 073 (2-metil homoloğu)
2	AM - 1220 azepan izomeri	20	JWH-018 (6-OH-indol)	38	JWH - 073 (3-metil homoloğu)
3	WIN - 48,098	21	JWH - 018 (5- OH-indol)	39	JWH - 018
4	JWH - 200	22	AM - 2201	40	JWH - 018(4-OH-indol)
5	RCS - 4 (5-COOH-pentil)	23	RCS-4 orto izomeri	41	JWH - 081
6	RCS - 4 (5-OH-pentil)	24	JWH - 018 (7-OH-indol)	42	JWH - 007
7	JWH - 200 (4-OH-indol)	25	JWH - 015	43	CP - 47,497
8	JWH - 073 (4-bütanoik asit)	26	JWH - 201	44	JWH - 412
9	JWH - 073 (4-OH-bütil)	27	JWH - 302	45	JWH - 122
10	JWH - 073 (3-OH-bütil)	28	CP-55,940	46	JWH - 019
11	JWH - 018 (5-pentanoik asit)	29	MAM - 2201 (JWH-122-F-pentil izomeri)	47	RCS - 8
12	JWH - 018 (5-OH-pentil)	30	RCS - 4	48	JWH - 018 (1-metil-hekzil)

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

13	JWH - 018 (4-OH-pentil)	31	JWH - 073	49	CP-47,497-C8
14	JWH - 073 (6-OH-indole)	32	JWH - 250	50	JWH - 210
15	JWH - 073 (5-OH-indol)	33	JWH - 073-(4-OH-indol)	51	JWH - 398
16	JWH - 122 (5-OH-pentil)	34	JWH - 251	52	HU - 210
17	AM - 694	35	JWH - 203	53	JWH - 147
18	WIN - 55,212-2	36	JWH - 018 (6-metoksi-indol)		

2.2.3.4. Kan Örnekleri ile Yapılan Analizler

Tablo XVI: İnsandan alınan kan örneklerinde tayini yapılan sentetik kannabinoidler (35,43)

Kan Örneklerinde Tayini Yapılan Sentetik Kannabinoidler					
1	JWH - 018	12	RCS - 8	24	RCS - 4
2	JWH - 073	13	HU-210	25	RCS-4 3-metoksi
3	JWH - 081	15	WIN (48-98)	26	JWH - 007
4	JWH - 122	16	AM - 1241	27	CP47,497
5	JWH - 200	17	AM - 69	28	JWH-019
6	JWH - 250	18	WIN- 55212-2	29	CP47,497 (C ₈ homoloğu)
7	AM - 2201	19	RCS-4 C ₄ homolog	30	JWH - 398
8	RCS - 4	20	RCS-4-metoksi	31	JWH - 210
9	WIN 55,212	21	JWH - 030	32	HU - 210
10	JWH - 015	22	JWH - 302	33	RCS-4-C ₄
11	JWH - 020	23	JWH - 251	34	AM-694

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

Dünya da SK'lerin tayini ilk kez 2008 yılında K2 ürünlerinin içerik tanımlanmasıyla başlamıştır. Yapılan bir çalışmada bitkisel tütsü ürünleri olan " Spice Gold ", " Yukatan Fire " ve 'JWH-018'i tanımlamak için HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) ve GC-MS (gaz kromatografi- kütle spektrometrisi) kullanılmıştır (23). Bu çalışmanın ikinci raporunda "Spice Silver", "Spice Gold" un etanolik çıkarımları, "Spice Diamond", "Smoke", "Sence", "Skunk" ve "Yucatan Ateşi" GC-MS tarafından analiz edilmiştir ve yasadışı ilaç veya bilinen farmasötik ajan içermediği, ancak JWH-018, CP-47,497 ve kannabisikloheksanol içerdiği bulunmuştur (24). Çalışmanın iki yazarı, Spice Diamond içerek kendi kendine deneyler yapmışlar ve ardından immünolojik yöntemlerle Δ^9 -9 THC varlığını test etmek için idrar ve kan toplamışlardır. Bu testin sonucunda ise Δ^9 -THC tespit edilmemiştir. Buradan çıkarılacak en önemli sonuç ise, kannabisikloheksanol ve JWH-018'in (Spice Diamond'da bulunan SK'ler) testte kullanılan Δ^9 -THC antikoru ile çapraz reaktif olmadığını göstermesidir. Bu çalışmada, SK'lerin varlığı açısından kan numunelerini analiz etmek için C18 katı faz ekstraksiyonu, trimetilsilylasyon (TMS) ve GC-EI/MS ile gerçekleştirilmiştir. Bu analiz kullanılarak sadece kannabisikloheksanol tespit edilmiştir. Çalışmacılar, Spice Diamond içmenin etkilerinin, esas olarak algı ve ruh halindeki değişiklikler, orta derecede bilişsel bozukluk, kserostomi, nabız hızında artış ve kızamık konjunktiva K2'nin kullanımıyla görülen etkilerin benzerliğini ortaya koymuştur. Bu etkiler ise vücuda alımdan 10 dakika sonra başladığı, yaklaşık altı saat kadar sürdüğü, bazılarında ise etkiler ertesi günde hissedildiği görülmüştür. Çalışmanın devamında, başka bir grup proaktif olarak 3 ila 7 karbon uzunluğunda alkil zincirleri ile JWH-018'in hem naftoil hem de naftil analogları için gerçek referansları proaktif olarak sentezlenip analitik olarak karakterize edilmiştir. Bu grup, JWH-018, JWH-073 ve JWH-175 dahil olmak üzere 10 farklı aminoalkilindol için ^1H ve ^{13}C NMR spektral verilerini ve GC-MS verilerini bildirmişlerdir. Bu standartları kullanarak, 10 tane SK'nin tümü 11 farklı bitkisel tütsü markasında (her gram tütsü için mg SK) tanımlanmış, bazıları ise ilk Alman yasakları

uygulanmadan önce satın alınmıştır. Bahsedilen bu çalışma K2 ürünlerinde yasaklanan JWH-018 in yerini almış olan JWH-073' e ait ilk çalışma olma niteliğindedir (26). Kan numunelerinin analize hazırlık süreci de kullanılacak enstrümental analizin tekniğine göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalarda kan örnekleri alındıktan hemen sonra kan hücrelerine ayrılıp analiz vaktine kadar -20°C ye kadar muhafaza edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (30).

2.2.3.5. Serum ile Yapılan Analizler

Yapılan çalışmalarda LC-MS/MS aracılığıyla serum örneklerinde JWH-018'i saptamak için uygulanabileceği görülmüştür. Serum ile yapılan hem miktar tayinlerinde hem de kimliklendirme işlemlerinde pg / ml konsantrasyon seviyesine kadar güvenli test metotları mümkündür (40). “JWH-015, JWH-018, JWH-073, JWH-081, JWH-200, JWH-250, WIN 55,212-2 ve metanandamidin kantitasyonu ve JWH-019 ve JWH-020'nin” tespiti için bir LC – MS / MS yöntemi insan serumu üzerinde geliştirilmiş ve onaylanmıştır (30). Serum örneklerinin oda sıcaklığında ve işlenmiş örneklerin oda sıcaklığında depolanması sırasında bazı bileşikler için gözlemlenen konsantrasyonda bir azalma, örneklerin tercihen soğutulmuş veya dondurulmuş olarak gönderilmesi gerektiğini ve serum ekstratlarının ideal olarak ekstraksiyondan kısa bir süre sonra analiz edilmesi gerektiğini göstermiştir (30).

2.2.3.6. Saç ile Yapılan Analizler

Saç ilk olarak 1979'da toksikoloji alanında uyuşturucu testi için alternatif bir örnek olarak tanımlanmıştır (61). SK'lerin tayininde saç numuneleri ile çalışmanın en önemli avantajı, kan ve idrar numunelerinde tespit edilemeyecek kadar az miktarda ve daha uzak geçmişe ait yani kronik SK kullanımı ile ilgili veriler edinilebilmesidir (50). Hatta saç örnekleri idrar, kan, ağız içi sıvısı gibi bozunma reaksiyonu vermeyeceğinden dayanıklı yapıları sayesinde çok uzun zaman zarfı geçse bile analiz edilebilmektedir (otantik saç). Ayrıca, saç örneklerinin alınması,

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

kan ve idrar toplanması prosedürlerinin aksine sterilizasyonu yapılmış bir mekân ve bir sağlık çalışanına gerek duyulmadan örnek toplama aşamasını kolaylaştırmaktadır (51).

Tablo XVII: İnsandan alınan saç örneklerinde tayini yapılan sentetik kannabinoidler (41)

Saç Örneğinde Tayini Yapılan Sentetik Kannabinoidler					
1	A-834,735	25	JWH - 007	49	JWH - 412
2	AB-001	26	JWH - 015	50	JWH - 412-5F
3	AB-001-5F	27	JWH - 018	51	MAM - 2201
4	AB005	28	JWH - 200	52	MN-25 (UR12)
5	AB-FUBINACA	29	JWH - 387	53	NNEI (NNE1; MN-24; AM -6527)
6	AB-PINACA	30	JWH - 022	54	NNEI - 5F
7	ADB-FUBINACA	31	JWH - 030	55	PB-22 (QUPIC)
8	ADBICA	32	JWH - 073	56	PB-22-5F
9	ADBICA-5F	33	JWH - 080	57	RCS-4
10	ADB-PINACA	34	JWH - 081	58	RCS-4 orto izomeri,
11	EAM-2201	35	JWH - 122	59	RCS - 8
12	AKB48	36	JWH - 180	60	STS - 135 (5F-APICA)
13	AKB48-5F	37	JWH - 182	61	THJ
14	AM - 1220	38	JWH - 019	62	THJ - 5F
15	AM - 2201	39	JWH - 203	63	THJ - 018

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

16	AM-2201 indazol karboksamit analog	40	JWH - 210	64	THJ - 2201
17	AM - 2232	41	JWH - 213	65	UR - 144
18	AM - 2233	42	JWH - 250	66	UR - 144 izomeri
19	AM - 679	43	JWH - 251	67	WIN - 48,098
20	AM - 694	44	JWH - 307	68	WIN - 55,212-2
21	APICA	45	JWH - 368	69	XLR - 11
22	BB - 22 (QUCHIC)	46	JWH - 370	70	XLR - 11 izomeri
23	ADBPINACA-5F	47	JWH - 020	71	XLR - 12
24	FDU-PB -22	48	JWH - 398	72	JWH - 412

Yapılan bir çalışmada ise UHPLC-MS/MS yöntemiyle, saç örneklerinde SK'lerin metabolitleri şeklinde değil ana bileşenlerin tespiti ve miktar tayini için uygun olduğu kanıtlanmıştır (31).

2.2.3.7. Ağız İçi Sıvılarında Yapılan Analizler

Tablo XVIII: Tükürükte tayini yapılmış sentetik kannabinoidler (46, 47)

Ağız İçi Sıvısında Analizi Yapılan Sentetik Kannabinoidler					
1	JWH - 015	11	AB - 001	20	JWH - 210
2	JWH - 122	12	JWH - 200	21	AM - 1220
3	JWH - 387	13	JWH - 412	22	JWH - 019
4	JWH - 007	14	JWH - 018	23	JWH - 203
5	JWH - 081	15	MAM - 2201	24	AM - 694
6	JWH - 251	16	JWH - 398	25	RCS - 8
7	AM - 2233	17	RCS-4	26	WIN 48,098
8	Metanandamit	18	RCS-4 orto izomeri	27	AM - 2201
9	JWH - 073	19	JWH - 250	28	JWH - 020
10	WIN 55,212-2				

Ağız içi sıvılarda, tıpkı kan ve serumda olduğu gibi, ana bileşiklerin esas yapıları da bulunabilir (46). Kullanılan bu biyolojik sıvının, uyuşturucu kullanımını direk yansıtabilmesinden dolayı oldukça önemlidir (42). Ağız içi sıvısı alınırken en mühim noktalardan biri toplanma sürecidir. Örnek alınırken boş tükürük ile değiştirilmesi olasılığı büyük önem arz eder. Tükürüğün veya ağız içi sıvılarının örnek olarak kullanılması oldukça avantajlıdır. İnvazif bir giriş olmadan, herhangi bir tıbbi prosedür gerektirmeden toplanabilir ve hatta örneği toplayan kişinin bir sağlık çalışanı olmasına da gerek yoktur. Bu durumlar ağız içi sıvılarının toplanma kolaylığını beraberinde getirecektir. Aynı zamanda ağız içi sıvılarının toplanmasıyla, yatan hastalardan numune alım kolaylığı, işyerlerine personel alımı sırasında bir

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

uyuşturucu testi yapılmak istenir ise daha kolay bir şekilde örnek toplama ve ilaç taraması gibi birçok uygulama için rutin olarak kullanılan alternatif bir uyuşturucu testinin matrisi olarak gelişmiştir (54). Kannabisin ağız içi sıvısına atılımının çok düşük olduğu (yaklaşık 1.5 saatte elimine olduğu bulunmuştur) ve ağız içi sıvısındaki THC bulgularının esas olarak mukozadaki rezidüel (atılmayan) THC'ye bağlıdır (54). Bu durum aynı zamanda SK'ler için de geçerli olabilir, fakat SK'lerde birden fazla bağlanan gruplar çok değişkenlik gösterdiğinden tek bir yöntemle çalışmak yerine araştırmaların artırılması gereklidir. JWH-018 analoglarını içeren "Black Mamba" ve "Blueberry Posh" paketlerindeki SK'lerden kullanan iki gönüllüden Quantisal™ toplama cihazı ile toplanan ağız içi sıvılarına UHPLC – MS / MS yöntemiyle tayini yapılmıştır ve elde edilen sonuçlar da ise “AM 694, CP 47,497, HU - 210, JWH - 018, JWH - 019, JWH - 073, JWH - 122, JWH - 200 ve JWH - 250 ” analiz edilebilmiştir (55).

2.2.4. Sentetik Kanabinoidlerin Enstrümantel Analizi

- HPLC (41)
- LC-MS-MS (26, 39, 40, 44, 47,48, 49, 56)
 - i. TOF- MS (Uçuş zamanlı kütle spektroskopisi) (3)
 - ii. LC-QTOF (Quadrupol) MS (20, 28, 32, 33, 76)
 - iii. UHPLC-MS (31,34, 35, 37, 42)
- GC-MS/MS (44, 48, 67)
 - i. GC-MS (Katı faz mikro ekstraksiyon headspace gaz kromatografi) (13)

2.2.4.1. GS-MS/MS

Yeni ilaçlar, mevcut hedeflenen analitik yöntemlerle tespit edilemediğinden, SK'lerin sürekli ortaya çıkması, uyuşturucu testi yapan laboratuvarlar için bir zorluk teşkil etmektedir. Bu nedenle, adli tıp laboratuvarları, sentetik ilaçların bir sonraki dalgasına yanıt olarak sürekli olarak yeni yöntemler geliştirip onaylamakla yükümlüdür. Bu nedenle, insan biyolojik örneklerinde SK'lerin belirlenmesi için bir dizi analitik yöntem bilimsel dergilerde yayınlanmıştır. Yapılan çalışmalarda SK'lerin analizinde karşılaşılan enstrümental yöntemler kütle spektrometrik detektörlere bağlı gaz veya sıvı kromatografi yöntemleri açıklanmıştır (29). GC-MS, çoğu laboratuvarında biyolojik numunelerde kötüye kullanılan ilaçların tanımlanması ve miktarının belirlenmesi için yaygın olarak kullanılan bir ayırma tekniğidir (61). GC analizi için, ekstraktların enstrümental analizden önce türevlendirilmesi gerekir (27). Türevlendirme duyarlılığı ve özgüllüğü artırmak, pik şeklini iyileştirmek, polar bileşiklerin artışını azaltarak ve kromatografiyi desteklemek için buharlaşmayı ve iyonizasyonu artırmak için kullanılır. Ancak, bu adım daha fazla zaman ve toksik olabilen reaktiflerin kullanımını da beraberinde getirmektedir (61).

Türevlendirme için şu metotlar kullanılmıştır:

- trimetilsililasyon (24, 67, 68)
- metilasyon (67)
- asetilasyon (48, 68)
- trifloroasetilasyon (48, 68)

Trifloroasetilasyon JWH-018, JWH-073, JWH-250 ve bunların metabolitleri için düşük termal stabiliteye neden olabileceğinden, biraz daha düşük hassasiyette sonuçlara ulaşılmasına

rağmen asetilasyon tercih edilmiştir (48). Bu türevlendirmelerle ana metabolitler tespit edilebilmektedir.

Genel prosedürde, trifloroasetik anhidrit veya N,O-Bis(trimetilsilil)trifloroasetamit (BSTFA) kullanılan türevlendirme işlemi genellikle 15-20 dakika sürdüğü görülmüştür. Hekzan (C_6H_{14}) ve etil asetat ($CH_3COOCH_2CH_3$) ile SSE, analitleri konsantre etmek ve genellikle elektrosprey iyonizasyon (ESI) kullanılarak karşılaşılması gereken olası matris etkilerini azaltmak için uygun olduğu kanıtlanmıştır. Atmosferik basınçta kimyasal iyonizasyon, alternatif bir iyonizasyon tekniği olarak test edilmiş ancak analitler burada çok daha düşük tepkiler gösterdiği görülmüştür. Sikloheksilfenol tipi kannabimimetik bileşikler, örneğin; birinci nesil tütsü ürünlerinde veya CP-55,940'ta tespit edilen CP-47,497'nin C8-homologu, her iki iyonizasyon tekniğiyle de zayıf yanıt gösterdiği görülmüş ve bu nedenle GC – MS veya GC – MS / MS gibi diğer tekniklerle analiz edilerek doğrulanmalıdır (30).

2.2.4.2. LC-MS/MS

En yaygın uygulama, yüksek hassasiyetli testlere ve birkaç benzer SK metabolitleri arasında ayırım yapılmasına izin veren LC-MS/MS'dir. Bu tekniğin özelliklerinden biri, çok analitli yöntemler kullanıldığında toplam analiz süresi üzerinde etkileri olan matrisler için türevlendirmeye gerek olmadan çalışma yürütülür ve bu psikoaktif maddeler sınıfının belirlenmesi ile ilgili olarak genellikle birçok laboratuvarında kullanılan bir metottur. Bu yöntemin en büyük avantajı ise analizin daha yüksek hassasiyette çalışmalar ile sonuçlanması ve daha kısa sürede ayırma elde edilmesidir. Sisteme bağlanılan MS kısmında MS algılama tam tarama, ürün iyon tarama modu, seçilen iyon izleme (SIM) ve çoklu reaksiyon izleme (MRM) ile moleküllerin fragmanları hakkında bilgi edinilir. Ancak tam tarama modu hassasiyeti azalttığından ve bu düşük konsantrasyonlarda analitler için yanlış negatif sonuçlara neden olabileceği görülmüştür. Öncü iyon olarak protonlanmış moleküler iyon ($[M + H]^+$) kullanıldığında, ürün iyon modu yöntemi kullanılarak fragman iyonları gözlenir. Doğru

bileşiğin sağlanması ve iyi hassasiyetin sağlanması için kabul edilebilir bollukta iki ürün iyonu belirlenmelidir. SIM ve MRM modları hassasiyeti artırır, ancak bileşikler ve parçalanma modelleri hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir (61). Bu şekilde, SK'lerin tanımlanmasında ve miktarının belirlenmesinde LC-MS/ MS tabanlı prosedürlerin metabolitler için özel avantajlarla birlikte hakim olması adli toksikolojik laboratuvarlara büyük olanak sağlamaktadır. Fakat SK'lerin hidroksile olmuş olan metabolitleri benzer geçişlere sahip olabilir ve bu nedenle, daha uzun analiz sürelerine yol açacak olan çoklu reaksiyon izlemenin sağladığı seçicilikten yararlanmak yerine kromatografik olarak ayrılması gerekecektir. Bu durumda, asıl amaç bilinmeyen bileşikleri veya metabolitlerini tanımlamak ve / veya miktarını belirlemek olduğunda LC-MS / MS seçimi sınırlı veya hatta uygun olmayabilir. LC-MS / MS, yeni bileşik yapıları ve spektrumları kullanılabilir hale geldikçe yeni bileşik referans standartlar olarak veya potansiyel olarak dahil etmek adına esneklik sağlarken, immünoanalizler yeni analitler için antikörlerin geliştirilmesi için zaman gecikmesi ile sınırlıdır (28).

Sıvı kromatografi-uçuş zamanı-kütle spektrometresi (LC-TOF-MS) gibi yüksek rezolüsyonlu teknikler, yüksek hassasiyet, seçicilik ve doğru kütle ölçümleri sağladıkları için çok daha iyi bir seçim olarak kabul edilmektedir (49, 60, 66). Bununla birlikte, SK metabolitleri, çok az veya hatta hiç ana bileşik bulunmayan idrarda yoğunluklu olarak bulunur ve bu nedenle, tüketilen maddeleri tanımlamak için en uygun metaboliti belirlemek analizin sonuçlanması açısından oldukça önemlidir. İnsan hepatositleri ile yapılan in vitro çalışmalar bu konuda oldukça yardımcı olmuştur. Wohlfarth arkadaşları ile Gandhi ve arkadaşları çalışmalarında, yüksek rezolüsyonlu kütle spektrometresi (HRMS) kullanarak insan hepatositleri ile in vitro inkübasyonu takiben SK'lerin metabolitlerinin tanımlanması üzerinde oldukça çalışmalar gerçekleştirmiştir. Ayrıca Carlier ve arkadaşları insan hepatositleri, LC-HR-MS analizi ve veri madenciliği yazılımı kullanarak ilk kez BB-22 metabolit profilini karakterize etmiştir (27). UHPLC-HR-TOFMS tarama yöntemi, tek bir çalışmada idrar örneklerindeki tasarımı yapılan

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

SK'lerin, kötüye kullanılan tüm ilaçların ve adli bilimlere adına önemli diğer birçok kimyasal maddenin yüksek hassasiyetle tanımlanmasını sağlar (66). Gerçek vakalarla analizi geliştirilen bu çalışmanın çıktılarında yöntemin, karmaşık idrar örneklerinde düşük konsantrasyonlu ve birçok metaboliti olan SK'lerin saptanmasına ve tanımlanmasına olanak vermiştir. Veri tabanına kayıtlı olan niteleyici iyonların kullanımıyla birlikte elde edilen yüksek kütle doğruluğu ve kütle çözünümlüme gücü, hedef analiziyle karşılaştırılabilir bir tanımlama güvenilirliği sağladığı görülmüştür. Cihazın çalışması sonrası veri işleme ve raporlama için gereken süre bir dakikadan azdır ve bir analistin sonuçların olduğu raporu yorumlaması için gereken süre genellikle sadece birkaç dakikadır. Veritabanı kolaylıkla güncellenebilir ve geriye dönük veri analizinde analiz sırasında bilinmeyen yeni ilaçların ve metabolitlerin geçici olarak tanımlanması mümkün olabileceği söyleniyor. Mevcut sürekli değişen uyuşturucu durumunda, UHPLC-HR-TOF-MS tarama yöntemi, özel laboratuvarlarda kötüye kullanım ilaçlarının yerini almak için büyük bir potansiyele sahip olduğu görüşündeler (66). Bir başka çalışma da ise, 4,0 dakikalık tek bir çalışmada artı 3,5 dakikalık kolon yeniden dengeleme süresinde tüm hedef bileşiklerin hızlı bir şekilde belirlenmesine olanak sağlamıştır. Genel olarak, UHPLC-MS/MS'nin yapılan çalışmalarında, toksikolojik prosedürleri gerçekleştirmek için gereken analiz süresini büyük ölçüde azaltarak, kromatografik çözünürlük, doğruluk ve yüksek keskinlikte çıktılar ile laboratuvar için önemli bir katkı sağlamıştır. Bununla birlikte, bu yöntem de yapısı değişen SK'lerle analizin sürekli yapılabileceğini ve kütüphanenin de buna oranla güncellenebileceği görülmüştür (31).

SK'lerin her analogunun her yöntem ile çalışılması mümkün değildir. Tasarlanan yeni uyuşturucular için kendilerine has bir metot oluşturulmalıdır. LC-MS-MS, bir veya daha fazla azot atomu içeren SK'leri ölçmek için uygun bir teknikken HU ve CP-47 homologları GC-MS kullanılarak daha iyi analiz edileceği tespit edilmiştir. İyonizasyon moduna bağlı olarak, LC-MS-MS, CP-47 homologları için de yararlı olabilir (36). Bir başka çalışmada ise 104

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

psikotropik bileşiğin çoğu için, GC-PCI-MS / MS analizinden elde edilen MRM ürün iyonları, LC-ESI-MS / MS'nin SRM geçişlerinden elde edilen ürün iyonları ile eşleştiği görülmüştür, ancak bazen sırasıyla yoğunlukların değiştiği görülmüştür (38). İki sistemin eş güdümlü çalışılması ile analizin daha net sonuçlarla yorumlanabilir (38). LC-ESI-MS/MS, yüksek duyarlılığı ve seçiciliği nedeniyle birçok adli toksikoloji laboratuvarının tercih ettiği yöntem haline gelmiştir; ancak, bir tarama tekniği olarak LC-ESI-MS/MS'nin etkili kullanımı, kullanılan belirli cihaz için optimize edilmiş, oldukça gelişmiş ve kapsamlı bir veri tabanı gerektirir (38).

Cihaz kullanımının seçimi aynı zamanda toplanılan örneğin ne olduğu ile de yakından ilişkilidir. Farklı SK'ler için pozitif olan çok sayıda gerçek saç örneğine başarıyla uygulanmış çalışmalar da yapılan niteliksel veri değerlendirmesi, uyuşturucu pazarında zaman içinde SK'lerin yaygınlığı hakkında değerli bilgiler edinmeyi sağlamıştır. Gerçek vaka örneklerinin yarı kantitatif veri değerlendirmesi, değerlerin çoğu düşük pg/mg aralığında olmak üzere geniş bir konsantrasyon aralığı göstermiştir. Bu nedenle, saçtaki SK'ler için analitik yöntemler, özellikle ilaç yoksunluk testinde uygulandığında yüksek hassasiyet gerektirir. Bununla birlikte, saçta ölçülen SK konsantrasyonlarının bilgilendirici değeri sınırlıdır ve tüketimin sıklığı veya yoğunluğu ile ilgili analitik bulguların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. Yarı kantitatif saç konsantrasyonları, SK maruziyetinin yoğunluğunu tahmin etmek için yeterli kabul edilebilir (41).

İnsan ve sıçan idrar örneklerinde on dört JWH-018 metabolit (hidroksile, karboksilatlı ve dealkillenmiş ürünler) tanımlanmıştır. İnsan idrarındaki minör (dealkillenmiş ve dihidroksile edilmiş) metabolitlerin saptanması için LC-MS/MS daha uygun olmuştur. İncelenen örneklerin hiçbiri ana bileşeni olan JWH - 018 veya JWH - 073 göstermemiştir. Bu nedenle, sentetik kannabimimetikler, JWH - 018 ve JWH - 073'ün kötüye kullanılması sadece bunların idrardaki metabolitlerinin GC-MS ve LC-MS/MS tarafından saptanmasıyla belirlenebileceği

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

görülmüştür (48). SK'lerin analizi için yapılacak çalışmalarda neredeyse tüm biyolojik sıvılar kullanılabilmiştir (42). Bu zamana kadar çalışılmış numuneler de en hassas analiz metodu LS-MS/MS cihazıyla oluşturulmuştur (42). Kurutulmuş hematik mikro numuneler, kurutulmuş kan lekeleri ve hacimsel absorptif mikro örnekleme birleşik metodolojisi ile on adet SK'nin tanımlanması ve kantifikasyonu için yaklaşık 10 µl hacim numunesi ve LC-MS/MS ile bir yöntem geliştirilip ve bu kromatografik analizi doğrulamışlardır (56). LC-MS/MS yöntemi, numune türevlendirmesi olmaması, daha yüksek hassasiyet ve daha kısa tutma süresi ile öne çıkmaktadır, bu da onu kannabinoidlerin saptanması için daha uygun hale getirir. Dikkat çekici bir şekilde, esrar alım süresine ilişkin tespit sonuçlarının yorumlanması, biyolojik numunelerin yoksunluğu ve hidrolizi sırasında kannabinoid metabolitlerinin uzun süreli atılımı gibi bazı etki eden faktörlerle karıştırılabilir (57).

Sentetik bir kannabimimetik indol olan JWH-018'in metabolitleri, uygulama sonrası idrarda tanımlanmıştır. Ana monohidroksile metabolitler, glukuronik asit ile konjugatlar olarak atılır ve GC-MS/MS veya LC-MS/MS ile güvenilir bir şekilde tespit edilebilir. Bununla birlikte, LC-MS/MS, minör metabolitler de analitik bulguyu destekleyebileceğinden tercih edilen bir tespit yöntemi gibi görünmektedir (59). Kullanılan en yaygın dedektör ise, tandem kütle spektrometresine bağlı sıvı kromatografisidir. TOF spektrometresi veya kütle analizörü Orbitrap gibi yüksek rezolüsyonlu teknikler, yüksek hassasiyet, seçicilik gibi çok sayıda avantaj sunar ve doğru kütle ölçümleri sağlar (27).

2.2.5. Sentetik Kannabinoidlerin Vücuttan Atılımı

SK'ler karaciğerde enzimleri tarafından emilimi süresince vücutta 1 güne kadar kalabilmektedir (52). SK solunum yoluyla alındıktan sonra, akciğerlerden hemen emilir ve kısa bir sürede organlara da yayılır ve etkisi genellikle dakikalar içinde kendini göstermeye başlar. Ağızdan vücuda alımı sonrasında ise kişinin yemek ve sıvı tüketimine, sindirim durumuna ve ilk geçiş metabolizmasına bağlı olarak etkilerinin görülmesi biraz zaman alabilir. Apolar çözücülerde

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

çözünebilen SK'ler vücutta yüksek dağılım kapasitesine sahiptir ve uzun süreli kullanım sonrasında vücutta yağ içeren dokularda depo edilirler. Etki süreleri değişebilmekle birlikte genellikle saatler sürer. JWH - 018'in tesirinin yaklaşık 1-2 saat, CP-47,497-C8'in tesiri ise 5-6 saat sürdüğü çalışmalarda doğrulanmıştır. JWH - 018'in bazı metabolitlerinin ise CB-1 reseptörlerine JWH-018 kadar bağlanabilme kapasitesinin olduğu vurgulanmaktadır. SK'lerin, Δ^9 - THC'e göre yarılanma ömürleri daha fazladır ve toksisitesi daha uzun sürer (53). Validasyonu yapılan bir çalışmada ve ABD'de yasal olarak sentetik bileşikleri satın almış olan iki kişiden alınan örneklerde tek bir sigara içme seansından sonra "Yaban Mersini Posh", tespit edilen en yüksek JWH-018 konsantrasyonu içtikten 20 dakika sonra 35 $\mu\text{g/L}$ olmuştur. JWH-018, tek bir alımdan 12 saat sonra hala tespit edilebilmiştir. Tek bir sigara içme seansından sonra "Kara Mamba", JWH - 018, 20 dakika sonra 5 $\mu\text{g/L}$ 'lik bir tepe konsantrasyonu ile tespit edilmiştir. Bu denekte, bileşik 12 saat sonra saptanamadığı gözlenmiştir (46). Serumdaki maksimum SK konsantrasyonlarına sigara içtikten sonra 10 dakikadan daha kısa sürede ulaştığı görülmüştür (40). Vücutta emilen ilaçlar sorunsuz bir şekilde metabolize olur ve konsantrasyonları hızla düşer. Ayrıca, kannabinoidlerin yüksek lipofilisiteleri nedeniyle yağ dokusunda biriktiğine dair bir raporlarda bulunmaktadır (29). Bu nedenle ilacın serumdan tespiti genellikle zordur. İnsan vücudunda emilen SK'ler, aromatik halkanın veya N-alkil yan zincirinin hidroksil veya karboksil türevlerine metabolize edildiği görülmüştür (73).

3.Gereç ve Yöntem

Bu tez çalışmasında biyolojik sıvılarda SK'lerin analizinde kullanılan enstrümental yöntemlerin araştırılıp karşılaştırılması için literatür tarama tekniği kullanılmıştır. Pubmed, EMCDDA'nın yayınları, İstanbul Narkotik Daire Başkanlığı'nın çıkardıkları ek kitapçıklardan derlenerek analiz yöntemlerine ait sonuçlar irdelenmiştir. Burada ki makalelerden elde edilen analiz çıktıları derlenmiştir. Tüm analiz çıktıları kıyaslanıp yorumlanmış şekliyle tez çalışmasında yerini almıştır. Kullanılan biyolojik sıvıların, kromatografi yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları kıyas edilip ortam koşullarına göre hangi örnek ile hangi metodu çalışmanın analizini doğruluğunu ve güvenilirliğini nasıl arttıracak karşılaştırılıp verilerle desteklenmiştir.

4.Bulgular

4.1. GC-MS/MS ile Yapılan Çalışmalar

Metabolitlerin parçalanması ile ana ilacın yapısının analoglarınıninkine benzer olduğundan, kandaki ana ilacı ve metabolitlerini tek başına GC-MS ile tanımlamak zordur. Aslında değişikliğe uğramamış olan SK'lerin kandaki konsantrasyonu çok düşüktür ve ticari olarak temin edilebilen metabolitlerin sayısı oldukça sınırlıdır. Düşük hassasiyet kandaki SK'lerin GC-MS ile belirlenmesinde büyük bir engeldir (29). Konsantrasyon, ilaç alımından sonraki örnekleme süresinden ve alım miktarından etkilenmesine rağmen, zehirlenme vakalarında bu ilaçların serumdaki konsantrasyonları 0.1–190 ng / ml aralığında bildirilmiştir (73).

“Ölümcül vakalarda, kandaki ilaç konsantrasyonları JWH - 018 için 0.1–199 ng / ml ve JWH -073 için 0.1–68.3 ng / ml'dir (37). AM - 2201 için 12 ng / ml (73), 5F - PB-22 için 1,1–1,5 ng / ml (34), ve MAM - 2201 için 12.4 ng / ml” şeklinde bulunur (75).

UR144 veya QUPIC gibi siklopropil veya ester analoglarının tanımlanması genellikle mümkün olmadığı görülmüştür sebebinin ise siklopropil analoglar ısıya karşı kararsız olması ve GC cihazının enjeksiyon bölümünde kolaylıkla bozunabildiği çalışmalarda görülmüştür. (29).

Bir başka çalışmada 3-[(adamantan-1-il)karbonil]-1-penilindol (AB-001) metabolitleri idrar örneğinde başarılı bir şekilde GC-MS/MS cihazında doğrulanmıştır (67).

AM-2201'in pozitif olduğu idrarlarda, her biri büyük ölçüde (%90'dan fazla) glukuronid olarak atılan iki izomer olarak bol miktarda monohidroksi ve dihidrodiol metabolitleri tanımlanmışlardır. Dihidroksi metabolitlerinin bolluğunun in vivo olarak düşük olduğuna dikkat edilmesi gerektiği görüşündeler. Ana SK miktarı, pik alanı ile karşılaştırıldığında metabolitlerinkinden en az 100 kat daha düşük olarak bulunmuştur (44).

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

JWH - 018' in N-dealkillenmiş formların içeriği, GC-MS ile rutin idrar analizlerinde yer alamayacak kadar düşük miktarda tespit edildiği görülmüştür (48).

SPME-HS-GC-MS yöntemi, JWH - 018, JWH - 073, JWH - 250, JWH - 081, JWH - 019, Pravadolın, AM - 694, AM - 2201, SK'lerin konumsal izomerlerin birçoğu arasında ayırım yapmak için yeterli çözünürlük sağladığı sonucuna varılmıştır (13) SPME analizinin doğasında bulunan numune hazırlamanın en aza indirilmesi, özellikle adli ve toksikolojik toplulukların ilgisini çeken bitkisel ürünlerin ve sentetik kannabinoidlerin analizine kolay ve hızlı erişim sağlar (13).

4.2. LC-MS/MS ile Yapılan Çalışmalar

Tablo XIX: Kan örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (43)

<p>WIN - 48.098, AM-1241, AM-694, WIN-55212-2, RCS-4 C-4 homolog, RCS-4 2-metoksi-homolog, JWH - 030, JWH - 015, JWH - 302, RCS - 4, RCS -4 3- metoksi-homolog, JWH - 250, JWH - 073, JWH - 251, JWH - 203, JWH - 018, JWH - 081, JWH - 007, CP 47,497, JWH - 019, RCS-8, CP 47,497 C-8 homolog, JWH - 398, JWH - 210, HU-210</p>	<p>Alınan örnek: Kan Ön Hazırlık: Evaporasyon</p>	<p>LOQ : 0.5 ve 5 ng/mL</p>
---	---	--

Tablo XX: Serum örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (39)

JWH - 018, JWH - 073, JWH - 081, JWH - 019, JWH - 122, JWH - 200, JWH - 210, JWH-250, JWH - 251, JWH - 203, JWH - 307, JWH - 015, AM - 1220, AM - 2201, AM - 694	Alınan Örnek: Kan (Serum) Ön Hazırlık: SSE	LOD: 0.02-0.4 ng/mL LOQ: 0.05 - 0.5 ng/ml
--	---	--

Tablo XXI: Serum örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (76)

JWH - 018, JWH - 073, JWH - 081, JWH - 122, JWH - 182, JWH - 200, JWH - 007, JWH-015, JWH - 019, JWH - 210, JWH - 250, JWH - 251, JWH - 020, JWH - 022, JWH - 203, JWH - 307, JWH - 370, JWH - 387, JWH - 398, JWH - 412, AM - 694, AM - 1220, AM - 1220 azepan izomeri, AM - 2201, APICA, AM - 1248, AM - 2232, AM - 2233, MAM - 2201, Metanandamit, AB-001, Kannabipiperidie- tanon, CRA-13, RCS-4, RCS-4-C4, RCS-4 orto izomer, RCS-8, STS-135, UR-144, UR-144 izomeri, XLR-11, XLR-11 izomeri, WIN48 098, WIN55 212-2, AKB48, 5F-AKB-48	Alınan Örnek: Kan (Serum) Ön Hazırlık: SSE	LOD: 0.1 - 0.5 ng/mL
---	---	--------------------------------

Tablo XXII: İdrar örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (63)

JWH - 018 ve metabolitleri ile (JWH - 018 N-5-OH-pentil, N-COOH, 2-, 4-,5-,6- ve -7-OH-indol) JWH-073 ve metabolitleri (JWH - 073 N-4-OH-bütül, N-COOH, 4-, 5-, 6- ve -7-OH-indol)	Alınan Örnek: İdrar Ön Hazırlık: SSE ve KFE	LOD : 1 ng/ml
--	--	-------------------------

Tablo XXIII: İdrar örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (75)

JWH - 018 N-COOH, -6-OH-indol, N-4- ve 5-OH-pentil, JWH-073 N-COOH, 6-OH-indol, N-3- ve 4-OH-bütül, JWH-250 N-COOH, N-4- ve 5-H-pentil, JWH - 122 N-4- ve 5-OH-pentil, JWH - 019 N-6 OH-pentil, JWH - 210 N-4- ve 5-OH-pentil, JWH - 081	Alınan Örnek: İdrar Ön Hazırlık: Hidroliz ve KFE	LOD : 0.1-1 ng/mL
--	---	-----------------------------

İdrar örneklerinde LC-MS-MS ve GC-MS ile UR-144'ün 16 metaboliti ve majör UR-144 piroliz ürününün 21 metaboliti tespit edildiği görülmektedir. Bunlar hidroksilasyon, karboksilasyon ve mono-hidroksilasyon ve N-dealkilasyon ile mono-hidroksilasyon ile birleştirilmiş N-pentil zinciri üzerinde bir karbonil grubu oluşumu ürünleri olarak görülmektedir. UR-144 piroliz ürününün metabolizması, alifatik çift bağın hidrasyonu ile sonuçlandığı ifade edilmiştir. Alifatik kısımlar üzerinde hidroksil grupları içeren bileşikler, en konsantrasyonu en yüksek metabolitler olarak ifade edilmiştir. UR-144'ün (LC-MS-MS) mono-hidroksile metabolitlerinin ve bileşiklerinin (GC-MS) mono-hidroksillenmiş / hidrasyon metabolitlerinin saptanmasının, UR-144 alımını oluşturmanın en etkili yöntemi olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (77).

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

Ağız İçi Sıvısı: JWH - 250 için oda sıcaklığında bir hafta süreyle tutulan oral sıvı örneklerinde başlangıç konsantrasyonunun %25'i oranında bir bozulma gözlemlenmişler, soğutulmuş örneklerde ise kayıp sadece %10 olduğu tespit edilmiştir bununla birlikte bir hafta boyunca oda sıcaklığında saklandığında JWH - 073 ve JWH - 018 için bir miktar bozulma gözlemlenildi, buzdolabında ise numuneler stabildi. HU-210, CP 47,497 ve C8 homolog, bir hafta boyunca her iki saklama koşulunda da %9 ila %14 kayıp gösterdiği ifade edilmiştir (61).

Tablo XIV: Ağız içi sıvısı örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (47)

JWH - 018, JWH - 073, JWH - 250, JWH - 200, JWH - 122, JWH - 019, JWH - 210, JWH-007, JWH - 015, JWH - 387, JWH - 398, JWH - 251, JWH - 307, JWH - 081, JWH - 203, JWH - 020, JWH - 412, AM - 694, AM - 1220, AM - 2233, AM - 2201, MAM - 2201, metanandamit, RCS-4, RCS-8, RCS-4 orto izomer, WIN-48,098, WIN 55,212-2	Alınan Örnek: Ağız içi sıvısı Ön Hazırlık: Protein Çökeltmesi	LOD: 0.015- 0.9 ng/mL, LOQ: 0.15 – 3,0 ng/mL
---	---	---

Tablo XV: Saç örneklerinden elde edilen analiz çıktıları (79)

JWH - 018, JWH - 073, JWH - 250, JWH - 122, JWH - 019, JWH - 200, JWH - 015, JWH - 020, JWH - 210, JWH - 081, JWH - 251, JWH - 307, JWH - 007, JWH - 398, JWH -203, HU- 210, AM-694, AM2201, AM-1220, RCS - 4, RCS-8, WIN55 212-2, WIN48 098	Alınan Örnek: Saç Ön Hazırlık: SSE	LOD: 0.2 – 1.3 ng/mL, LOQ: 0.7 – 4.3 ng/mL (HU-210 = 80 LOQ)
--	--	---

Saç analizi, segmental analiz yoluyla uzun vadeli SK kullanımının yorumunun yapılmasını sağlar, çünkü saç, diğer tüm örnek türleri ile karşılaştırıldığında daha geniş bir algılama penceresi sunar (61).

5.Tartışma ve Sonuç

SK'lerin analizi için birçok metodoloji geliştirilmiştir. Geliştirilen bu metodolojiler arasında en güvenilir, hassas ve hızlı olanı kullanmak adli toksikoloji laboratuvarlarında büyük önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasında SK'lerin analizi için kullanılacak örneklerden idrar, kan, serum, ağız içi sıvısı ve saç için bir irdeleme yapıldığında 2008 'den günümüze kadar en çok idrar örneğinin tercih edildiği görülmektedir. İdrar ile çalışmanın en büyük avantajının SK'nin yakın geçmişte kullanımının tespiti için elverişli bir biyolojik sıvı olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda SK'nin vücuttan atılım süresi düşünüldüğünde (eliminasyonu yaklaşık 1,5 saat kadar) ana bileşeni ile birlikte metabolitlerinin tespiti için iyi bir zaman zarfı olabileceği öngörülmektedir. İdrarın en çok tercih edilme sebepleri arasında SK'lerin her ne kadar ana bileşenden uzaklaşacak kadar metabolitleri şeklinde atılsa da biyolojik sıvılar içerisinde SK'lerin en fazla konsantrasyonuna saptandığı da gözlenmiştir. Analizler de idrar kullanımının doğurduğu en büyük problemlerden biride SK kullanıcısının tahlil öncesinde bunu maskelemek için yanlış negatiflik veren kimyasallardan kullanmasıdır. Bazı çalışmalarda aspirinin maskeleme etkisinin olduğu söyleniyor. Dünya da görülen örnekler de idrar numunesi istenilen kişinin, SK kullanıcısı olmayan kişinin idrarı ile değiştirdiği de görülmüştür. Hatta internet sitelerinde sentetik idrar şeklinde boş idrar örnekleri de satılmaktadır.

Analiz öncesi hazırlıklarda analizin doğruluğu açısından çok önemlidir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlarda idrar için kullanılan ekstraksiyon yöntemlerinden en çok SSE kullanıldığı ve idrarda bulunan proteinlerin bertaraf edilmesi için protein çöktürme ve

hidroliz bu aşamalarda yerini aldığına sıklıkla görülmüştür. KFE yönteminin kullanımı nispeten daha sınırlıdır.

Kan numuneleri yine adli toksikoloji laboratuvarında sıklıkla kullanılan biyolojik sıvılardandır. Kan, vücuttaki taşımadan görevli olan çok önemli bir biyolojik matristir. İçinde bulunan birçok hücreyle vücudumuza aldığımız her ürünün tespiti yapılabilmektedir. Çalışmalarda idrar gibi geniş bir tespit edilebilme penceresine olanak sağlayan bir bileşendir. Kanın en büyük avantajı idrar gibi SK'lerin metabolitleri değil ana bileşeni tespit edebilir ve kullanıcının hem yakın geçmişinin hem de kronik kullanımının olup olmadığı göstermektedir. Kan üzerinde çalışmalar yapan analistler tek dezavantajının invazif bir giriş ile ancak numunenin alabileceğinin olduğunu söylemişlerdir. Bakıldığında tükürük ve saç numuneleri gibi toplanması kolay olmayıp daha meşakkatli olduğu görülmektedir. Kan içerisinde bulunan proteinlerin analit üzerinde girişim yapmaması için protein çöktürme ve SSE metotları oldukça fazla kullanıldığı görülmüştür. Proteinlerin uzaklaştırılması kan ve serum örneklerinde atlanılmaması gereken bir prosedür olduğu çalışmalarca doğrulanmıştır.

Tükürük ya da ağız içi sıvısı toplama kolaylığından dolayı ergonomiktir. Yurt dışında yol kenarında sürücülere yapılan uyuşturucu testlerinde tükürükten rahatça saptama testleri yapılabilmektedir. Laboratuvar ölçekli tükürük tayinlerinde ise iş bu kadar kolay değildir. Bir ekstraksiyon metodu gerekir. Alınan tükürük numunelerinin saklama koşulları da içinde ki SK'nin bozunma reaksiyonu geçirmemesi adına dikkatli olunmalıdır. Yapılan çalışmalarda oda sıcaklığında bekletilen tükürüklerin daha yüksek oranda bozunduğu, soğukta çok daha az bozunduğu söylenebilir. Ekstraksiyonu yapılan numunenin de bekletilmesi sonucun kalitesini etkiler. Örnek olarak kullanılacak saçın bir başka avantajı, donör manipülasyonu için elverişli değildir. Bununla birlikte, saç testinin dezavantajları da vardır. Örneğin, özellikle çevresel kontaminasyon, SK kullanıcısının kullandığı saç bakım ürünleri, saç analizi üzerinde önemli etkilere sahip olabilir ve bu da yanlış pozitif sonuca yol açabilir.

Sentetik Kannabinoidlerin Enstrümental Analizlerinin İncelenmesi

Enstrümental analiz metodu seçimi SK'lerin analizi için en kritik noktalardan biridir. Bu tez çalışmasında taranan tüm metotlara bakıldığında kullanımı yaygınlaşmış olan cihaz tipi LC-MS/MS olduğu görülmüştür. Bu cihaz tek başına yeterli değildir. Çalışmalarda HR-LC-MS/MS yönteminin SK tanınması için oldukça başarılı olduğu vurgulanmıştır. Bu metotlar SK'lerin metabolitlerinin tayininde oldukça düşük LOD'ler ile karşılaşmıştır. Bu cihazın bağlı olduğu kütle ölçümlü dedektörü ise SK'nin molekül ağırlığından yola çıkarak molekülü tanımayla birlikte standardın sentezlenmesi ve ticari olarak satın alınarak miktar tayini yapılması prensibine dayanır. GC-MS/MS cihazıyla oluşturulan SK analizi metotları LC-MS/MS ile oluşturulan metoda göre daha sınırlıdır. GC-MS/MS cihazında sadece uçucu veya uçucu hale getirebilen numunelerin çalışılması gerektiğinde bu durum yine rutin analizlere sınırlandırmalar getirmektedir. Aynı zamanda GC-MS/MS cihazına enjeksiyon yapılmadan önce numunelerin türevlendirmesi gerekir. Bu aşama gereksiz pikleri ve matris etkisini ortadan kaldırmak içindir. Türevlendirme bazı vakalarda hızlı tayin için oldukça büyük sorulara yol açabilir. Yapılan çalışmalardan edinilen en önemli sonuç ise analizin doğruluğu için çift numune (idrар-kan gibi) ve çift yöntem (GC-MS/MS- LC-MS/MS) ile çalışmanın sonuçlandırılması ve elde edilen kromotogramların birlikte daha etkili olacağıdır. SK'ler tüm ülkelerde büyük tehditler oluşturmakta olduğundan bu konuda ki analizlerde oldukça titizlikle çalışılmalı ve yeni yöntemlerin literatüre kazandırılması oldukça önem arz etmektedir.

6. Kaynaklar

1. Okan İbiloğlu A, Atlı A, Güneş M. Sentetik Kannabinoidler. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2017; 9(3):317-328.
2. Neumeyer JL, Shgoury RA. Chemistry and Pharmacology of Marijuana. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1971; 60 (10): 1433-1457.
3. Lafaye G, Karila L, Belecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 19(3):309-316
4. Musah RA, Domin MA, Walling MA, Shepard JRE. Rapid identification of synthetic cannabinoids in herbal samples via direct analysis in real time mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2012; 26; 1109–1114.
5. Seely KA, Brents LK, Radomska-Pandya A, Endres GW, Keyes GS, Moran JH ve ark. A Major Glucuronidated Metabolite of JWH-018 Is a Neutral Antagonist at CB1 Receptors, *Chemical Research in Toxicology* 2012 25(4): 825–827.
6. ElSohly MA, Gul, W, Wanas AS, Radwan MM Synthetic cannabinoids: Analysis and metabolites. *Life Sciences*, 2014; 97(1), 78–90.
7. ElSohly MA, Gul W, ElSohly KM, Murphy TP, Madgula VLM, Khan SI. Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Analysis of Urine Specimens for K2 (JWH-018) Metabolites. *Journal of Analytical Toxicology*, 2011; 35(7): 487–495.
8. Seely KA, Prather PL, James LP, Moran, JH. Marijuana-based Drugs: Innovative Therapeutics or Designer Drugs of Abuse?. *Molecular Interventions*, 2011; 11(1): 36–51.
9. Karadeniz H, Özer E, Aydoğdu Hİ, Askay M., Sentetik Kannabinoid: Sokak Dilinde "Bonzai" . *Karadeniz Chem. Sci. Tech.*, 2017; 01: 1-8.

10. Penn HJ, Langman LJ, Unold D, Shields J, Nichols JH. Detection of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Clinical Biochemistry*. 2011; 44(13): 1163–1165.
11. Evren C, Bozkurt M. Sentetik Kannabinoidler: Son Yılların Krizi. *The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* 2013; 26: 1-11.
12. SENTETİK KANNABİNOİDLER, Uyuşturucu ile Mücadele Daire Başkanlığı, Yayın No:770 EGM Yay. Katalog No:649 UMDB Yayın No: 1 (2016)
13. Cox AO, Daw RC, Mason M D, Grabenauer M, Pande PG, Davis, KH, Huffman, JW. Ve ark. Use of SPME-HS-GC-MS for the Analysis of Herbal Products Containing Synthetic Cannabinoids. *Journal of Analytical Toxicology*,2012 ;36(5): 293–302.
14. Castaneto MS, Gorelick DA, Desrosiers NA, Hartman RL, Pirard S, Huestis, MA. Synthetic cannabinoids: Epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implications. *Drug and Alcohol Dependence* 2014; 144: 12–41.
15. Seely KA, Lapoint J, Moran JH, Fattore L. Spice drugs are more than harmless herbal blends: A review of the pharmacology and toxicology of synthetic cannabinoids. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2012 ;39(2):234–243.
16. Göl E, Çök İ. Assessment of types of synthetic cannabinoids in narcotic cases assessed by the Council of Forensic Medicine between 2011–2015, Ankara, Turkey. *Forensic Science International*, 2017; 280:124–129.
17. Besli, G. E., Ikiz, M. A., Yildirim, S., & Saltik, S. Synthetic Cannabinoid Abuse in Adolescents: A Case Series. *The Journal of Emergency Medicine*, 2015; 49(5), 644–650.
18. Gurdal F, Asirdizer M, Aker RG, Korkut S, Gocer Y, Kucukbrahimoglu EE ve ark (2013). Review of detection frequency and type of synthetic cannabinoids in herbal

compounds analyzed by Istanbul Narcotic Department of the Council of Forensic Medicine, Turkey. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 2015; 20(6); 667–672.

19. Özşeker PE, Dip A, Dağlıoğlu N , Gülmen MK . Sentetik kannabinoidler: Yeni nesil esrar. *Türk Aile Hek Derg* 2017; 21 (1): 34-40
20. Znaleziiona J, Ginterová P, Petr J, Ondra P, Válka I, Ševčík J, ve ark. .Determination and identification of synthetic cannabinoids and their metabolites in different matrices by modern analytical techniques – a review. *Analytica Chimica Acta*, 2015; 874: 11–25.
21. Ibáñez M, Bijlsma L, van Nuijs, ALN, Sancho JV , Haro G., Covaci, A. ve ark. Quadrupole-time-of-flight mass spectrometry screening for synthetic cannabinoids in herbal blends. *Journal of Mass Spectrometry*, 2013; 48(6); 685–694.
22. Tsujikawa K, Yamamuro T, Kuwayama K, Kanamori T, Iwata YT, Inoue H .Thermal degradation of a new synthetic cannabinoid QUPIC during analysis by gas chromatography–mass spectrometry. *Forensic Toxicology*. 2013; 32(2); 201–207.
23. Brents LK, Prather, PL. The K2/Spice Phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. *Drug Metabolism Reviews*. 2013; 46(1): 72–85.
24. Steup C. (2008). Untersuchung des handelsproduktes “Spice” (Investigation of the commercial product “Spice”). Frankfurt, Germany: THC Pharm GmbH [Online] Available from: [http:// usualredant.de/downloads/analyse-thc-pharm-spice-jwh-018.pdf](http://usualredant.de/downloads/analyse-thc-pharm-spice-jwh-018.pdf) (son erişim tarihi: 05.01.2021)
25. Auwärter, V., Dresen, S., Weinmann, W., Müller, M., Pütz, M., & Ferreirós, N. “Spice” and other herbal blends: harmless incense or cannabinoid designer drugs? *Journal of Mass Spectrometry*. 2009; 44(5):832–837.

26. Arntson, A., Ofsa, B., Lancaster, D., Simon, J. R., McMullin, M., & Logan, B. Validation of a Novel Immunoassay for the Detection of Synthetic Cannabinoids and Metabolites in Urine Specimens. *Journal of Analytical Toxicology*, 2013; 37(5);284–290.
27. Rosado T, Gonçalves J, Luís Â, Malaca S , Soares S, Vieira DN, Gallardo, E. Synthetic cannabinoids in biological specimens: a review of current analytical methods and sample preparation techniques. *Bioanalysis*. 2018; 10(19); 1609–1623
28. Scheidweiler, K. B., Jarvis, M. J. Y., & Huestis, M. A. (2014). Nontargeted SWATH acquisition for identifying 47 synthetic cannabinoid metabolites in human urine by liquid chromatography-high-resolution tandem mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2014; 407(3); 883–897.
29. Namera, A., Kawamura, M., Nakamoto, A., Saito, T., & Nagao, M. (2015). Comprehensive review of the detection methods for synthetic cannabinoids and cathinones. *Forensic Toxicology*, 2015;33(2);175–194.
30. Dresen, S., Kneisel, S., Weinmann, W., Zimmermann, R., & Auwärter, V. (2011). Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the quantitation of synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type and methanandamide in serum and its application to forensic samples. *Journal of Mass Spectrometry*. 2011; 46(2): 163–171.
31. Salomone, A., Gerace, E., D’Urso, F., Di Corcia, D., & Vincenti, M. (2012). Simultaneous analysis of several synthetic cannabinoids, THC, CBD and CBN, in hair by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. Method validation and application to real samples. *Journal of Mass Spectrometry*, 2012; 47(5): 604–610.

- 32.** Kronstrand, R., Brinkhagen, L., Birath-Karlsson, C., Roman, M., & Josefsson, M. (2014). LC-QTOF-MS as a superior strategy to immunoassay for the comprehensive analysis of synthetic cannabinoids in urine. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2014; 406(15): 599–3609.
- 33.** Borg, D., Tverdovsky, A., & Stripp, R. (2016). A Fast and Comprehensive Analysis of 32 Synthetic Cannabinoids Using Agilent Triple Quadrupole LC–MS-MS. *Journal of Analytical Toxicology*. 2016; 41(1): 06–16.
- 34.** Behonick, G., Shanks, K. G., Firchau, D. J., Mathur, G., Lynch, C. F., Nashelsky, M., . Four Postmortem Case Reports with Quantitative Detection of the Synthetic Cannabinoid, 5F-PB-22. *Journal of Analytical Toxicology*, 2014 ;38(8) :559–562.
- 35.** Tuv, S. S., Krabseth, H., Karinen, R., Olsen, K. M., Øiestad, E. L., & Vindenes, V. (2014). Prevalence of synthetic cannabinoids in blood samples from Norwegian drivers suspected of impaired driving during a seven weeks period. *Accident Analysis & Prevention*, 2014; 62: 26–31.
- 36.** Kronstrand, R., Roman, M., Andersson, M., & Eklund, A. (2013). Toxicological Findings of Synthetic Cannabinoids in Recreational Users. *Journal of Analytical Toxicology*, 2013;37(8): 534–541.
- 37.** Shanks, K. G., Dahn, T., & Terrell, A. R. (2012). Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC-MS-MS in Postmortem Whole Blood Casework. *Journal of Analytical Toxicology*, 2012 ;36(3): 145–152.
- 38.** Waters, B., Ikematsu, N., Hara, K., Fujii, H., Tokuyasu, T., Takayama, M., ... Kubo, S. GC-PCI-MS/MS and LC-ESI-MS/MS databases for the detection of 104 psychotropic compounds (synthetic cannabinoids, synthetic cathinones, phenethylamine derivatives). *Legal Medicine*, 2016; 20: 1–7.

39. Dziadosz M, Weller JP, Klintschar M, & Teske J. Scheduled multiple reaction monitoring algorithm as a way to analyse new designer drugs combined with synthetic cannabinoids in human serum with liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*. 2013; 929: 84–89.
40. Teske, J., Weller, J.-P., Fieguth, A., Rothämel, T., Schulz, Y., & Tröger, H. D. (2010). Sensitive and rapid quantification of the cannabinoid receptor agonist naphthalen-1-yl-(1-pentylindol-3-yl)methanone (JWH-018) in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B*, 2010; 878(27); 2659–2663.
41. Franz, F., Jechle, H., Angerer, V., Pegoro, M., Auwärter, V., & Neukamm, M. A. (2018). Synthetic cannabinoids in hair – Pragmatic approach for method updates, compound prevalences and concentration ranges in authentic hair samples. *Analytica Chimica Acta*, 2018; 1006: 61–73.
42. Øiestad, E. L., Johansen, U., Christophersen, A. S., & Karinen, R. (2013). Screening of synthetic cannabinoids in preserved oral fluid by UPLC–MS/MS. *Bioanalysis*, 2013 5(18); 2257–2268.
43. Ammann, J., McLaren, J. M., Gerostamoulos, D., & Beyer, J. Detection and Quantification of New Designer Drugs in Human Blood: Part 1- Synthetic Cannabinoids. *Journal of Analytical Toxicology*, 2012; 36(6) :372–380.
44. Sobolevsky, T., Prasolov, I., & Rodchenkov, G. Detection of urinary metabolites of AM-2201 and UR-144, two novel synthetic cannabinoids. *Drug Testing and Analysis*, 2012; 4(10); 745–753.
45. De Jager, AD, Warner JV, Henman M, Ferguson, W, Hall A. LC–MS/MS method for the quantitation of metabolites of eight commonly-used synthetic cannabinoids in

- human urine – An Australian perspective. *Journal of Chromatography B* 2012; 897, 22–31.
- 46.** Coulter, C., Garnier, M., Moore, C. Synthetic Cannabinoids in Oral Fluid. *Journal of Analytical Toxicology* 2011; 35(7): 424–430.
- 47.** Kneisel S, Auwärter V, Kempf J. Analysis of 30 synthetic cannabinoids in oral fluid using liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis* 2012; 5(8): 657–669.
- 48.** Grigoryev A, Savchuk S, Melnik A, Moskaleva N, Dzhurko J., Ershov, M., ... Rozhanets V. Chromatography–mass spectrometry studies on the metabolism of synthetic cannabinoids JWH-018 and JWH-073, psychoactive components of smoking mixtures. *Journal of Chromatography B*, 2011; 879(15-16): 1126–1136.
- 49.** Hutter M, Broecker, S, Kneisel S, Auwärter V. Identification of the major urinary metabolites in man of seven synthetic cannabinoids of the aminoalkylindole type present as adulterants in “herbal mixtures” using LC-MS/MS techniques. *Journal of Mass Spectrometry*, 2012; 47(1); 54–65.
- 50.** Wolff K, Farrell M, Marsden J, Monteiro MG., Ali R, Welch S, ve ark. A review of biological indicators of illicit drug use, practical considerations and clinical usefulness. *Addiction*, 1999; 94(9): 1279–1298.
- 51.** Pragst F, Balikova MA. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clinica Chimica Acta*, 2006;370(1-2): 17–49.
- 52.** Every-Palmer S. Synthetic cannabinoid JWH-018 and psychosis: An explorative study. *Drug and Alcohol Dependence*, 2011; 117(2-3): 152–157.
- 53.** Pakış I, Polat O. Sentetik Kannabinoidler ACU Sağlık Bil Derg 2016(1):6-13

54. Kauert GF, Ramaekers JG, Schneider E, Moeller MR, Toennes, SW. Pharmacokinetic Properties of 9-Tetrahydrocannabinol in Serum and Oral Fluid. *Journal of Analytical Toxicology*, 2007;31(5): 288–293.
55. Strano-Rossi, S., Anzillotti, L., Castrignanò, E., Romolo, FS, Chiarotti M. Ultra high performance liquid chromatography–electrospray ionization–tandem mass spectrometry screening method for direct analysis of designer drugs, “spice” and stimulants in oral fluid. *Journal of Chromatography A*, 2012; 1258: 37–42.
56. Protti M, Rudge J, Sberna AE, Gerra, G., & Mercolini, L. (2017). Dried haematic microsamples and LC–MS/MS for the analysis of natural and synthetic cannabinoids. *Journal of Chromatography B*, 2017; 1044-1045: 77–86.
57. Dong X, Li L, Ye, Y, Zheng L, Jiang Y. Simultaneous determination of major phytocannabinoids, their main metabolites, and common synthetic cannabinoids in urine samples by LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B*, 2016; 1033-1034: 55–64.
58. Yanes EG , Lovett DP. High-throughput bioanalytical method for analysis of synthetic cannabinoid metabolites in urine using salting-out sample preparation and LC–MS/MS. *Journal of Chromatography B* 2012; 909:42–50.
59. Sobolevsky, T, Prasolov I, Rodchenkov G. Detection of JWH-018 metabolites in smoking mixture post-administration urine. *Forensic Science International*, 2010; 200(1-3): 141–147.
60. Kavanagh P, Grigoryev A, Krupina N. Detection of metabolites of two synthetic cannabimimetics, MDMB-FUBINACA and ADB-FUBINACA, in authentic human urine specimens by accurate mass LC–MS: a comparison of intersecting metabolic patterns. *Forensic Toxicology*, 2017; 35(2): 284–300.

61. Aldlgan AA, Torrance, HJ. Bioanalytical methods for the determination of synthetic cannabinoids and metabolites in biological specimens. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2016; 80: 444–457.
62. Guale F, Shahreza S, Walterscheid JP, Chen HH, Arndt C, Kelly AT ve ark. Validation of LC–TOF-MS Screening for Drugs, Metabolites, and Collateral Compounds in Forensic Toxicology Specimens. *Journal of Analytical Toxicology*, 2012; 37(1): 17–24.
63. Heltsley R, Shelby MK, Crouch DJ, Black DL, Robert TA, Marshall, L. ve ark.. Prevalence of Synthetic Cannabinoids in U.S. Athletes: Initial Findings. *Journal of Analytical Toxicology*, 2012;36(8): 588–593.
64. Jang M, Yang W, Shin I, Choi H, Chang H, Kim, E. Determination of AM-2201 metabolites in urine and comparison with JWH-018 abuse. *International Journal of Legal Medicine*, 2013;128(2): 285–294.
65. Bruzzoniti MC, Checchini L, De Carlo RM, Orlandini S, Rivoira L, Del Bubba, M. QuEChERS sample preparation for the determination of pesticides and other organic residues in environmental matrices: a critical review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2014; 406(17): 4089–4116.
66. Sundström M, Pelander A, Angerer V, Hutter M, Kneisel S, Ojanperä, I. A high-sensitivity ultra-high performance liquid chromatography/high-resolution time-of-flight mass spectrometry (UHPLC-HR-TOFMS) method for screening synthetic cannabinoids and other drugs of abuse in urine. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2013; 405(26):8463–8474.
67. Grigoryev A, Kavanagh P, Melnik, A. The detection of the urinary metabolites of 3-[(adamantan-1-yl)carbonyl]-1-pentylindole (AB-001), a novel cannabimimetic, by gas chromatography-mass spectrometry. *Drug Testing and Analysis*, 2011; 4(6): 519–524.

68. Grigoryev, A., Melnik, A., Savchuk, S., Simonov, A., & Rozhanets, V. (2011). Gas and liquid chromatography–mass spectrometry studies on the metabolism of the synthetic phenylacetylindole cannabimimetic JWH-250, the psychoactive component of smoking mixtures. *Journal of Chromatography B*, 2011; 879(25) 2519–2526.
69. EMCDDA 2009 [Spice-Thematic-paper-final-version.pdf \(europa.eu\)](#) (son erişim tarihi: 05.01.2021)
70. 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. *Addiction*, 2010; 105(6): 951–953.
71. [ÖLÜMCÜL ZEHİR BONZAI KULLANIMI VE BAĞIMLILIĞI | Psikiyatrist Dr. Ali GÖK \(aligok.com.tr\)](#) (son erişim tarihi 05.01.2021)
72. Kavanagh P, Grigoryev A, Melnik A, Simonov A. The Identification of the Urinary Metabolites of 3-(4-Methoxybenzoyl)-1-Pentylindole (RCS-4), a Novel Cannabimimetic, by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 2012; 36(5): 303–311.
73. Patton AL, Chimalakonda KC, Moran CL, McCain KR, Radomska-Pandya A, James LP ve ark. K2 Toxicity: Fatal Case of Psychiatric Complications Following AM2201 Exposure. *Journal of Forensic Sciences*, 2013;58(6): 1676–1680.
74. Hermanns-Clausen M, Kneisel S, Szabo B, Auwärter V. Acute toxicity due to the confirmed consumption of synthetic cannabinoids: clinical and laboratory findings. *Addiction*, 2012; 108(3): 534–544.
75. Saito T, Namera A, Miura N, Ohta S, Miyazaki S, Osawa M, Inokuchi S. A fatal case of MAM-2201 poisoning. *Forensic Toxicology*, 2013; 31(2): 333–337.
76. Huppertz LM, Kneisel S, Auwärter V, Kempf J. A comprehensive library-based, automated screening procedure for 46 synthetic cannabinoids in serum employing liquid

chromatography-quadrupole ion trap mass spectrometry with high-temperature electrospray ionization. *Journal of Mass Spectrometry* 2014; 49(2): 117–127.

- 77.** Grigoryev A, Kavanagh P, Melnik A, Savchuk S, Simonov A Gas and Liquid Chromatography-Mass Spectrometry Detection of the Urinary Metabolites of UR-144 and Its Major Pyrolysis Product. *Journal of Analytical Toxicology* 2013; 37: 265 –276
- 78.** Jang M, Shin I, Kim J, Yang, W. (2015). Simultaneous quantification of 37 synthetic cannabinoid metabolites in human urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Forensic Toxicology* 2015; 33(2): 221–234.
- 79.** Salomone A, Luciano C, Di Corcia D, Gerace E, Vincenti M. Hair analysis as a tool to evaluate the prevalence of synthetic cannabinoids in different populations of drug consumers. *Drug Testing and Analysis* 2013; 6(1-2): 126–134.