

Adli Toksikoloji: Temel Kavramlar ve Prensipler

Editörler
Selda MERCAN
Zeynep TÜRKMEN



iuc-universitypress.org

IUC
UNIVERSITY
PRESS

Adli Toksikoloji: Temel Kavramlar ve Prensipler

Bu kitap, Cumhuriyetimizin kuruluşunun 100. yılı anısına
“*Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap*” projesi kapsamında
İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa tarafından yayımlanmıştır.

Editörler
Selda Mercan
Zeynep Türkmen

Ekim 2023



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA

IUC
UNIVERSITY
PRESS

Adli Toksikoloji: Temel Kavramlar ve Prensipler

Editör: Selda Mercan 

Kurum: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: mercans@iuc.edu.tr

Editör: Zeynep Türkmen 

Kurum: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: zeynep.turkmen@iuc.edu.tr

Yayıncı

IUC
UNIVERSITY
PRESS

Adres: Üniversite Mahallesi, 34320 İstanbul/Türkiye

E-posta: iucpress@iuc.edu.tr

E-ISBN: 978-605-7880-23-9

DOI: 10.5152/6400

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Yayınevi Seri No: 02

Yayıncılık Hizmetleri





© 2023. Telif hakkı yazarlara aittir. Bu kitaptaki bölümler açık erişimli olup Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası Lisansı altında dağıtılmaktadır. Bu lisans kullanıcılara, bölümleri herhangi bir amaç için indirme, çoğaltma ve yayımlanan bölümler üzerinde çalışma imkânı sunar. Böylece yayınlarımızın en geniş şekilde yayılmasını ve daha geniş bir etkiye sahip olmasını sağlar.

Sorumluluk Reddi

Kitapta yayımlanan metinlerin/bölümlerin ifadeleri veya görüşleri yazar(lar)ın ve editör(ler)in görüşlerini yansıtır. İÜC Yayınevi ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa yazıların içeriğinden sorumlu değildir. Yayımlanan kitaplardaki çalışmaların doğru ve iyi araştırılmış olması ve metinlerde ifade edilen görüşlerin tutarlılığı yazar ve editörlerin sorumluluğundadır. İÜC Yayınevi ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, yazarlara çalışmalarını bilimsel toplulukla paylaşmak için bir platform sağlamaktadır.

Atıf için: Mercan S., Türkmen Z. [Ed.]. (2023). *Adli toksikoloji: Temel kavramlar ve prensipler*. İstanbul: İÜC Yayınevi.

YAZARLAR

Işıl Bavunoğlu 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İstanbul, Türkiye

Merve Kuloğlu Genç 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Murat Yayla 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Münevver Açikkol 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Selda Mercan 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Simge Zengin 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı,

Sümeyye Zülal Şimşek 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tuğba Tekin Bülbül 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Zeynep Arslan 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Zeynep Türkmen 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İÇİNDEKİLER

REKTÖRÜN ÖN SÖZÜ VI

ÖN SÖZ VII

GİRİŞ..... VIII

BÖLÜM 1: ADLİ TOKSİKOLOJİNİN TANIMI VE TARİHSEL GELİŞİMİ

Münevver Açikkol

Giriş.....	1
1. Tarihçe	2
2. Adli Toksikolojide Yer Alan Disiplinler	3
2.1. Postmortem Adli Toksikoloji.....	3
2.2. İnsan Performans/Davranış Toksikolojisi (Human Performance Toxicology)	4
2.3. Adli Amaçlı Madde İncelemeleri - Forensic Drug Testing	6
2.4. Doping Kontrolü	7

BÖLÜM 2: TOKSİKOLOJİDE TEMEL KAVRAMLAR

Selda Mercan, Simge Zengin

1. Toksikokinetik ve Toksikodinamik Kavramları ...	9
2. Doz-Yanıt İlişkisi	10
2.1. Kademeli Doz-Yanıt İlişkisi	11
2.2. Kuvantal Doz-Yanıt İlişkisi.....	11
3. Toksik Maddenin Vücuttaki Akıbeti	12
3.1. Absorpsiyon	12
3.2. Dağılım.....	15
3.3. Metabolizasyon	17
3.4. Eliminasyon	17
4. Hedef Organ Toksikolojisi	19
4.1. MSS Toksisitesi.....	19
4.2. Hepatoksosite	19
4.3. Nefrotoksosite	19
4.4. Pulmoner Toksisite.....	19
4.5. Hematoksosite.....	19
4.6. Diğer Organ ve Doku Toksisiteleri.....	19

BÖLÜM 3: ZEHİRLENMELERE ADLİ VE KLİNİK YAKLAŞIM

Işıl Bavunoğlu

Giriş.....	22
1. Tarihçe ve Epidemiyoloji	22
2. Zehirlenme Tanısı.....	23
3. Acil Tedavi Prensipleri	26

BÖLÜM 4: TOKSİK MADDELERİN SINIFLANDIRILMASI

Merve Kuloğlu Genç, Tuğba Tekin Bülbül, Sümeyye Zülal Şimşek, Zeynep Arslan, Simge Zengin, Zeynep Türkmen

Giriş.....	33
1. Yasa Dışı Maddeler	33
1.1. Esrar	34
1.2. Kokain	34
1.3. Amfetamin Tipi Stimülanlar	34
1.4. Opioidler	34
1.5. Liserjik Asit Dietilamid (LSD).....	35
1.6. Benzodiazepinler*.....	35
1.7. Gama-Hidroksibütrat Asit (GHB)	35
1.8. Fensiklidin (PCP)	35
1.9. Meskalin	35
2. Yeni Nesil Psikotrop Maddeler (NPS).....	36
2.1. Sentetik Kannabinoidler	36
2.2. Sentetik Katinonlar.....	37
2.3. Yasal Durum	37
3. Psikotrop İlaç Etken Maddeler	38
3.1. Antipsikotikler.....	38
3.2. Duygu Durum Düzenleyiciler	38
3.3. Antidepresanlar	38
3.4. Anksiyolitik ve Hipnotik İlaçlar	39
3.5. Anestezikler.....	39
3.6. Uyarıcılar	39
4. Uçucu Organik Bileşikler	39
4.1. Uçucu Organik Maddelerin Sınıflandırılması	40
4.2. Uçucu Organik Maddelerin Kullanım Şekilleri.....	40

4.3. Uçucu Organik Maddelerin Toksik Etkileri	40
4.4. Uçucu Organik Maddelerin Toksikokinetiği	41
4.5. Alkolün Adli Bilimlerdeki Önemi.....	41
5. Diğer Toksik Maddeler.....	43
5.1. Bitkisel Zehirler.....	43
5.2. Pestisitler.....	46
5.3. Ağır Metaller.....	49

BÖLÜM 5: ADLİ TOKSİKOLOJİDE KULLANILAN DELİLLER VE NUMUNE HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ

Simge Zengin, Merve Kuloğlu Genç, Zeynep Türkmen, Selda Mercan

Giriş.....	59
1. Adli Toksikolojide Kullanılan Deliller	59
1.1. Fiziksel Deliller.....	60
1.2. Biyolojik Deliller	60
2. Numune Hazırlama	65
2.1. Toksikolojik Analiz Öncesi Numune Hazırlamanın Önemi	65
2.2. Çekitleme Öncesi İşlemler	65
2.3. Çekitleme Yöntemleri.....	66

BÖLÜM 6: ADLİ TOKSİKOLOJİDE ANALİZ YÖNTEMLERİ

Tuğba Tekin Bülbül, Zeynep Türkmen

Giriş.....	75
1. Kromatografik Yöntemler	76
1.1. Kromatografik Yöntemlerin Sınıflandırılması	76
2. Spektroskopik Yöntemler	80

2.1. Spektroskopik Yöntemlerin Sınıflandırılması	81
3. Birleştirilmiş Yöntemler.....	84
4. Alternatif Yöntemler	85

BÖLÜM 7: ADLİ TOKSİKOLOJİ LABORATUVARI VE YÖNTEM GEÇERLİLİĞİ

Tuğba Tekin Bülbül, Murat Yayla, Selda Mercan

Giriş.....	90
1. Laboratuvar Güvenliği.....	90
2. Analitik Yöntemlerin Validasyon ve Verifikasyon Çalışması	93
2.1. Yöntem Validasyon Ögeleri	93

BÖLÜM 8: ADLİ TOKSİKOLOJİDE YASAL UYGULAMALAR VE RAPORLAMA

Münevver Açıklol

Giriş.....	98
1. Adli Toksikolojide Yasal Uygulamalar	98
2. Adli Toksikolojide Rapor Hazırlama	106

BÖLÜM 9: ADLİ TOKSİKOLOJİDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

Sümeyye Zülal Şimşek , Merve Kuloğlu Genç, Selda Mercan

Giriş.....	110
1. Adli Toksikoloji ve Genetik Bilimi	110
2. Kurumuş Kan Lekesinden Toksikolojik Analiz	112
3. Adli Toksikolojide Nanoteknolojik Uygulamalar	113
4. Atık Su Tabanlı Epidemiyolojik Çalışmalar	114

REKTÖRÜN ÖN SÖZÜ

Türk milletinin bağımsızlık mücadelesi, 29 Ekim 1923'te Cumhuriyetin ilanı ile taçlanmıştır. Dünya tarihine altın harflerle kazınan büyük bir mücadele sonucu elde edilen şanlı zafer, Türk milletinin hür ve bağımsız yaşama kararlılığı ile çıktığı yolda; inanç, cesaret, güven ve sınırsız fedakârlıkla gösterdiği eşsiz kahramanlıkların eseridir. Egemenliğin kayıtsız şartsız millete teslim edildiği Türkiye Cumhuriyeti, Millî Mücadele'mizin önderi Gazi Mustafa Kemal Atatürk'ün milletimize en büyük armağanıdır.

Cumhuriyetin kazanımlarını koruma ve milletimizin muasır medeniyetler seviyesine ulaşma hedefinde, eğitim ve bilim her zaman en büyük rehberdir. Bu hedeflerin gerçekleştirilmesinde ise en büyük sorumluluk kuşkusuz üniversitelere düşmektedir.

Ülkemizin köklü ve öncü üniversiteleri arasında yer alan İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa; bilimsel yaklaşımı benimseyen, bilgi üreten ve uygulamalarıyla toplumun gelişmesine katkıda bulunmayı ilke edinen bir araştırma üniversitesidir. Cumhuriyet değerlerine bağlı bir yükseköğretim kurumu olarak Cumhuriyetimizin 100. yılına ithafen akademisyenlerimizin iş birliğiyle "*Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap*" projesini hayata geçiriyoruz. Proje kapsamında, akademisyenlerimizin kendi uzmanlık alanlarıyla ilgili kaleme aldıkları ve İÜC Yayınevi tarafından basılan kitaplar, açık erişimle tüm toplumun faydasına sunulmaktadır. Sağlıktan mühendisliğe, sosyal bilimlerden eğitime kadar pek çok alanda hazırlanan 100 kitap; eğitim-öğretim materyali, ders kitabı olarak kullanılabilen gibi araştırma geliştirme kapsamında yararlanılacak kaynak olarak da kullanılacak nitelikteki kitaplardan oluşmaktadır.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa olarak köklü geçmişimizden aldığımız güçle Cumhuriyetimizi nice yüzyıllara taşımak için var gücümüzle çalışmaya ve üretmeye devam ediyor, 100. yılını kutladığımız Cumhuriyetin kurulmasında emeği geçen tüm kahramanlara adadığımız "*Cumhuriyetin 100. Yılına 100 Kitap*" projemizi; tüm akademisyenlerin, öğrencilerin ve araştırmacıların kullanımına sunuyoruz.

Prof. Dr. Nuri Aydın
Rektör
29 Ekim 2023

ÖN SÖZ

İnsanlık tarihi kadar eski olan zehirlenme olgularının, adı koyulmayan toksikolojik araştırmalara temel oluşturan gözlemlerle farkına varılmaya başladığı düşünöldüğünde; toksikoloji biliminin de geçmişi oldukça eskiye dayanmaktadır. Pek çok bilim dalının işbirliği ile gelişen bu alan, kimya, eczacılık, tıp, biyoloji ve mühendislik araştırmalarının katkıları ile gelişmiştir ve bu sayede doğal, yarı sentetik ve sentetik etken maddelerin tespiti için yöntemler geliştirilerek adalete hizmet noktasında vazgeçilmez hale gelmiştir. Adli toksikolojik araştırmalar, adalete intikal etmiş ve ölümlle sonuçlanan vakaların aydınlatılmasının yanı sıra akut ve kronik zehirlenme, yasadışı madde kullanımı/üretimi, doping kontrolü, işyeri madde kullanım testleri, tüketici davaları, çevreye karşı işlenen suçların aydınlatılması, veterinerlik vb. bir çok konuda gerek adalete gerekse bilimsel araştırmalara ve tedavilere yön verir konumdadır. Bu alanın da tıpkı diğer disiplinlerde olduğu gibi kendine özgü teknik ve etik kuralları vardır ki; bir adli toksikoloğun bu kuralları bilmeden ve tecrübe etmeden hizmet vermesi mümkün değildir. Adli bilimlerin önemli bileşenlerinden biri olan toksikolojik araştırmalar, güçlü bir laboratuvar altyapısına ihtiyaç duyduğu kadar, bu altyapıyı işletecek bilgi ve tecrübeye sahip araştırmacılara da ihtiyaç duyar. Teknolojinin getirilerini içselleştirerek uygulayabilmek, bir adli vakanın laboratuvar süreçlerini bilime ve hukuka uygun şekilde yürütebilmek ve elde edilen sonuçları etik ve bilimsel bir perspektiften değerlendirerek doğru ve güvenilir şekilde rapor edebilmek için belirleyici olan, alanın ünlü toksikoloğu Arnold J. Lehman'ın da dediği gibi "Siz de her biri on yıl süren iki kolay dersin sonunda birer toksikolog olabilirsiniz", adli toksikoloji eğitiminin süresi ve niteliğidir. Son yıllarda adli bilimlerin geniş kitlelere yayılması ile adli toksikoloji alanında yetişen uzman sayısı da artmakta olduğundan, eğitim kalitesi ile eğitim veren kurumların akademik ve teknik altyapısı arasındaki ilişkinin iyi kurulduğu eğitim programlarına ve materyallerine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu ihtiyacı karşılamaya yönelik olan bu kitap, adli toksikolojinin temelini oluşturan konulara değinen, hukuki ve analitik yönleri ile toksikolojiyi ele alan, ilacı, zehiri ve zehirlenmeyi etken maddeler odağında inceleyen bir kaynak kitap olma niteliğindedir ve temel bilimler eğitimi almış bilim insanlarının adli toksikoloji alanında uzmanlaşması için ihtiyaç duyacağı bilimsel bir kaynak olma özelliği taşımaktadır. Cumhuriyetimizin 100. yılına özel olarak hazırlanan bu içeriğin, adli bilimler alanında hizmet vermek üzere eğitim alan tüm öğrenci ve araştırmacılara faydalı olarak ölkemizi daha iyi yarınlara taşıması ve adaletin tecellisine katkıda bulunması temennisiyle, tüm bölüm yazarlarına teşekkür ederiz.

Doç. Dr. Selda MERCAN
Doç. Dr. Zeynep TÜRKMEN

GİRİŞ

Adli bilimler, adalete hizmet eden ve çok disiplinli bir işbirliğinden doğan inceleme ve raporlamaların yapıldığı, bünyesinde eğitim-öğretim, araştırma-geliştirme ve hizmet faaliyetlerinin tümünü barındıran bir şemsiye alanıdır. Ölümle sonuçlanan ya da sonuçlanmasın madde etkisi altında meydana geldiğinden şüphelenilen herhangi bir olgu, intihar, cinayet, hırsızlık, gasp, cinsel saldırı, yasadışı madde kullanımı, ele geçen madde, ilaç intoksikasyonları, kronik zehirlenmeler, trafik kazaları, işyeri madde testleri vb. birçok konuda adli bilimlerin vazgeçilmez bir parçası olan adli toksikoloji biliminden yararlanır. Bu alanda hizmet verenler için hazırlanan bu temel adli toksikoloji eğitimi kitabı kapsadığı konular itibari ile temel prensipleri ve kavramları içermenin yanı sıra uygulama ve raporlama süreçlerine de kesitsel olarak değinmiştir. Lisansüstü eğitim programlarında eğitim alan adli toksikolog adaylarının faydalanacağı bu kitapta; adli toksikolojinin tanımı ve tarihsel gelişimi, temel kavramlar, zehirlenmelere klinik yaklaşım, toksik maddelerin sınıflandırılması, delil türleri, örnek hazırlama ve analiz yöntemleri, adli toksikoloji laboratuvarı, yasal uygulamalar, raporlama ve son olarak alandaki yenilikçi yaklaşımlara değinilmiştir. Alanında uzman birçok yazarın yer aldığı bu kitap, ülkemizde sınırlı sayıdaki adli toksikoloji eğitim kitaplarına bir yenisini olarak eklenmiştir ve alanda öne çıkan bir içerikle okurlara sunulmuştur.

BÖLÜM 1

ADLI TOKSİKOLOJİNİN TANIMI VE TARİHSEL GELİŞİMİ

Münevver AÇIKKOL

Adli Toksikolojinin Tanımı ve Tarihsel Gelişimi

Definition and Historical Development of Forensic Toxicology

BÖLÜM HAKKINDA

İlk insanların çevrelerinde bulunan bitkisel ve hayvansal kaynaklardan güvenli yiyeceğe ulaşma çabaları, tartışmasız en eski bilimsel disiplinlerden biri olan toksikolojinin temellerini atmıştır. Adli toksikolojinin tarihi ise toksik maddelerin tıbbi amaçlarla olduğu kadar intihar ve suikast için kullanıldığı eski uygarlıklara kadar uzanmaktadır. Bu dönemlerde hayatta kalmak üzerine kullanılan pek çok doğal kaynaklı bileşen, yıllar içerisinde gelişen teknoloji ve bilimin etkisiyle yerini pek çok sentetik maddeye bırakmıştır. Adli toksikoloji disiplini toksik maddeler değiştikçe gelişmeye devam etmiş, beraberinde tıp, kimya, eczacılık gibi pek çok bransa da katkılar sunmuştur. Günümüz teknolojisinin sağladığı kaynaklar ile analitik kimya tekniklerini harmanlayarak farklı orijindeki vakalarda adalet hizmet etmeyi sürdürmektedir. Ayrıca modern toksikoloji, toplumların gelişmesi ve bilinçlenmesiyle etkileşerek farklılaşmış ve kişilerin çalışma ortamındaki sağlığı, trafik güvenliği, çevresel suçlar, halk sağlığı gibi konularla da iç içe geçmiştir. Kriminal amaçlı kullanılan kimyasal ve biyolojik ajanlar gelişmeye devam ettikçe, adli toksikolojinin de evrimleşmeye muhtaç olduğu açıktır. Ancak modern adli toksikolojiyi anlamak, adli toksikoloji tarihini ve gelişimini özümsemekten geçmektedir. Bu nedenle, kitabın ilk bölümünde adli toksikolojinin tanımı, sınıflandırması ve tarihsel gelişiminden kapsamlı olarak bahsedilmiştir.

Anahtar kelimeler: Adli toksikoloji, zehirlenme, zehir, doz, analitik kimya

ABOUT the CHAPTER

The efforts of early humans to reach safe food from plant and animal sources in their environment laid the foundations of toxicology, unarguably one of the oldest scientific disciplines. The history of forensic toxicology, on the other hand, goes back to ancient civilizations where toxic substances were used for medical purposes as well as for suicide and assassination. Many naturally derived components used for survival in these periods have been replaced by synthetic substances with the effect of developing technology and science over the years. The discipline of forensic toxicology continued to develop as toxic substances changed, and contributed to many branches such as medicine, chemistry and pharmacy. It continues to serve justice in cases of different origins by blending analytical chemistry techniques with the resources provided by today's technology. In addition, modern toxicology has become differentiated by interacting with the development and awareness of societies and is intertwined with issues such as work place testing, traffic safety, environmental crimes, and public health. As chemical and biological agents used for criminal purposes continue to evolve, it is clear that forensic toxicology needs to evolve as well. However, understanding modern forensic toxicology requires assimilation of the history and development of forensic toxicology. Therefore, in the first chapter of this book, the definition, classification and historical development of forensic toxicology are broadly discussed.

Keywords: Forensic toxicology, intoxication, poison, dose, analytical chemistry

Giriş

Adli toksikoloji, 'sessiz katillerin-zehirlerin' arkasındaki gerçekleri ortaya çıkarır.

Adli toksikoloji, en genel şekilde 'zehir bilimi' olarak tanımlanan, toksikoloji biliminin olduğu gibi adli bilimlerin de önemli bölümlerinden biridir. Canlılar üzerinde öngörülemeyen, beklenmeyen veya istenmeyen etkiler yaratan, geçici veya kalıcı zarar meydana getiren, hayati tehlikeye varan etkilere neden olabilen maddelere 'zehir' denir. Toksikoloji, herhangi bir "zehir"e maruz kalınması durumunda, zehirin tanımlanması, zehirlenme mekanizmasının araştırılması ve aydınlatılması, meydana gelebilecek etkilerin ve zararın öngörülerek önlenmesi gibi çalışmaların yürütüldüğü bir bilim dalıdır. Adli toksikoloji, toksikoloji biliminden yararlanarak, adalet hizmet amacıyla, zehir etkisi gösteren tüm maddelerin, kasıtlı veya kasıtsız zehirlenme olgularının incelendiği; bu olguların etken maddelerinin, neden-sonuç ilişkilerinin değerlendirilerek yorumlandığı çok disiplinli bir bilim alanıdır (Cooper & Negrusz, 2013).



CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.



Münevver Açıklol

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ackolm@gmail.com

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Açıklol, M. (2023). Adli toksikolojinin tanımı ve tarihsel gelişimi. S. Mercan & Z. Türkmen (Ed), *Adli toksikoloji: temel kavramlar ve prensipler içinde* (s. 1-7). İstanbul: İÜC Yayınevi.

Adli toksikolojik araştırmalarda özellikle analitik kimya, farmakoloji/toksikoloji, klinik kimyadan yararlanılır ve elde edilen toksikolojik bulguların yardımıyla olguların yorumu yapılır. Adli toksikologlar, uzmanlaşmış biyolog, kimyacı, eczacı, doktor, veteriner gibi meslek mensuplarından oluşur ve uygulamada, olay ile ilgili kanıtları ve semptomları değerlendirerek, madde konsantrasyonu veya doz/yanıt ilişkileri sonucu, görülen zarar veya ölüm ile ilgili nedensellik bağını kurarlar (Saferstein, 2001; Somanathan & Mathur, 2017).

Bilimin her alanında olduğu gibi, adli toksikolojinin başarısı da araştırma ve uygulamanın bir arada yürütülmesi ile mümkündür. Başarı için adli tabip, patolog, toksikolog-kimyacı, toksikolog-eczacı, toksikolog-biyolog, hekim ve adli hemşire arasında disiplinler arası sıkı bir işbirliği gerekmektedir.

Bu bölüm, günlük yaşamla bütünleşmiş bilim alanlarından olan adli toksikolojinin öz şekilde bilgilendirilmesi amacıyla yazılmıştır.

Tarihçe

Toksikoloji ile adli toksikolojinin tarihsel gelişimi doğal olarak örtüşmektedir. Zehirlenme olguları açısından, *geçmişte*, yeme, içme, korunma ve savunma gibi içgüdüsel ihtiyaçları gidermek amacıyla kullanılan bitkisel, hayvansal ve mineral kökenli doğal kaynaklı bileşiklerin neden olduğu olgular; *günümüzde* ise doğal kaynaklı bileşiklerin yanında, sentetik ve yarı sentetik üretimli binlerce bileşiğin neden olduğu zehirlenme olguları gözlenmektedir. Kronolojik olarak değerlendirildiğinde:

Eski Çağ Dönemi (İlk Çağ/Antik Çağ)

Toksikoloji ve dolayısıyla adli toksikoloji tarihi, MÖ 5000 yıl öncesine dayanmaktadır. MÖ 1500'lü döneme ait Arkeolojik kaynaklarda, bazı yerlilerin *Strophanthus* türleri tohum ekstrelerini ok zehri olarak kullandıklarına ait bilgiler ile Baldıran otu, *Belladonna* zehirleri, *Hyoscyamus-Banotu* zehirleri, kurşun, bakır, antimon vb. gibi zehirler yer almaktadır (Wenning, 2000).

Sümerler, Med İmparatorluğu, Asurlular, Persler, Mısırlılar, Hintliler ve Çinlilerin antik dönemi ile Antik Helenistik ve Roma döneminde ilaç ve zehirlere ait gelişmeler yok denecek kadar azdır. Bu dönemde bilimsel teori ve deneyler yerine mitoloji, dinsel inançlar, ritüeller, folklorik gelenekler, şamanizm, felsefe öncelik kazanmıştır.

Eski çağda zehir ile intihar olaylarına da rastlanmaktadır. Örneğin, Kleopatra'nın (MÖ 69-30) yılan zehiri ile intiharı, Atina'lı politikacı ve nutuk yazarı Demosthenes'in (MÖ 384-322) kaleminde sakladığı zehir ile intiharı söylenebilir. Eski Yunanlılar döneminde zehirler yanında, zehirlenmelerde antidot tedavisi konusu da araştırılmaya başlanmıştır. Hippocrates, (MÖ 460-377) hastalıklar ve tedavileri yanında zehirleri de tıp alanına dahil etmiştir. Baldıran otu resmi devlet zehri olmuş ve Socrates (MÖ 469-399) baldıran otu ile ölüm cezasına çarptırılmıştır. Pontus kralı Mithridates (MÖ 135-63), her türlü 'Venom' (böcek ve yılan zehirleri) ve zehirli maddeye karşı kullanılan ve 'Mithridates antidotu' (36 çeşit zehir içerdii kayıtlıdır) olarak adlandırılan karışımı, mahkûmlar üzerinde deneme çalışmaları yaparak hazırlamıştır. MS 1. yüzyılda yaşamış olan Pedanius Dioscorides, günümüzün modern farmakopelerine öncülük eden 'De materia medica - İlaçlar bilgisi' adlı eserinde, 500 kadar tıbbi bitki yanında bitkisel, hayvansal ve mineral kaynaklı zehirleri de tanımlamış ve tedavi edici özelliklerini anlatmış-

tır. Eczacılığın babası olarak tanımlanan Bergamalı Galen (Claude Galenus), MS 129-216 yıllarında yaşamış tıp doktoru, bilim insanı ve filozoftur. Galen'in deneysel tıpla ilgili önemli bir eserinin tek nüshası Süleymaniye Kütüphanesinde bulunmaktadır.

Eski çağda ilaç, alkali, şurup gibi isimler ilk kez Araplar tarafından kullanılmıştır. Zehirlerin savaş ajanı olarak kullanılması, bu dönemde Spartalıların Atinalılarla savaşı sırasında (MÖ 428), zift ve kükürtle doyurulmuş odunların şehir surlarında yakılması ile gerçekleştirilmiştir.

Birinci Dünya Savaşı, kimyasal ve biyolojik savaşların başlangıcı olmuştur. Modern kimyasal savaşın doğum günü olarak tanımlanan bu savaşta klor, fosgen ve hardal gazı kullanılmıştır (Satoh & Inayat-Hussain, 2012; Watson, 2020).

Ortaçağ Dönemi (Karanlık Çağ)

'Zehirlenme' bu çağda sanat olarak algılanmış ve 'zehirleyici aileler' görevlendirilmiştir. 'Borgia Ailesi' İspanyol asıllı olup İtalya'da yaşamışlardır. Bu dönemlerde kurbanın asaleti ve zehirin cinsine bağlı olarak zehirlenme fiyatının belirlendiği anlatılmaktadır.

Erken ortaçağ döneminde tıbbi çalışmalar, keşiş ve rahibeler tarafından yürütülmüş, tıbbi formüller ve bitkiler üzerinde çalışılmıştır. Türk bilgini İbn-i Sina (980-1037; eski çağ sonu, orta çağ başı) 'Kitap al Kanun Fit Tıbb' isimli kitabında ilaçlar, zehirler ve antidotlarına ait bilgilerle birlikte arsenik oksit bileşiğinden söz etmiştir. Bartolomeo da Varignana, 1302 yılında, Bologna'da bir zehirlenme olgusunu aydınlatmak için ilk otopsiyi yapmış ve böylece Adli Tıp ve Toksikoloji birlikteliğinde ilk adım atılmıştır. Paolo Zachia ve Ambroise Paré, 1562 yılında Fransa'da ilk adli otopsiyi uygulayarak, otopsi bulgularının adli toksikolojideki yararından çok önemli bir adım atmışlardır (Satoh & Inayat-Hussain, 2012; Watson, 2020).

Rönesans Dönemi (Aydınlanma Çağı)

Ortaçağ'da yaşanan zehirlenme olayları bu çağda da devam etmiş, ancak aileler yerine 'kadın zehirleyiciler' kullanılmıştır. Cathrine de Medici bunların en ünlüsüdür.

Rönesans dönemi bilginlerinden Paracelsus (1493-1541) bilim ve felsefeye önem vermiştir. Bitkiler ve hayvanlardaki kimyasal maddeleri incelemiş ve bu maddelerin toksik etkilerini araştırmıştır. Çalışmalarıyla maddelerin biyolojik etkilerinin, bu maddelerin tedavi eden miktarı ile toksik ve öldürücü miktarlarının deneysel olarak araştırılması gereğini ortaya koymuştur. Maddelerin zehir etkilerinin, miktarlarına bağlı olarak değiştiğini kanıtlamıştır. Günümüzden 500 yıl önce yaşamış olan Paracelsus, geçerliliğini günümüzde de koruyan 'Bütün maddeler zehirdir, onu zehir yapan dozudur' kavramını ileri sürmüştür.

Ambroise Paré ilk kez 1575 yılında karbonmonoksit zehirlenmesine ait bir raporu mahkemeye sunmuştur ve farklı zehirlenmelere ait mahkeme raporlarını kitap olarak yayınlamıştır. 1600'lü yıllarda, adli tıbbın kurucularından olan Paul Zacchias 'Adli Tıbbi Problemler' adlı bir kitap yazmıştır (Satoh & Inayat-Hussain, 2012; Watson, 2020).

Modern Toksikoloji Dönemi

19. yy'dan itibaren gelişmeye başlayan bilim ve teknoloji, her alan-da olduğu gibi toksikoloji alanında da katkı sağlamıştır. Kriminal

ve endüstriyel zehirler ve bu zehirlerle meydana gelen zehirlenmeler tanımlanmaya başlanmıştır. Zehirlenme olgularında ve endüstriyel maruziyetlerde, organlarda meydana gelen değişimlerin toksik maddeler ile ilişkisinin kurulması, zehirlenmeye neden olan toksik maddelerin kimyasal yöntemlerle tanımlanması, teknolojik gelişmelerle birlikte başlamıştır ve ivme kazanmıştır.

Modern toksikolojinin kurucusu ve toksikolojinin babası olarak tanınan M.J. Bonaventura Orfila (1787-1853), tıp, kimya ve fizyoloji alanlarında eğitim almış ve çalışmalarda bulunmuş bir araştırmacıdır. Zehirleri kimyasal, biyolojik ve toksik özellikleri ile ilişkilendiren ilk kişidir ve kimya ile adli tıbbın birbirinin tamamlayıcısı olduğunu ifade etmiştir. Orfila, ayrıca kimyasal analizin yasal kanıt olarak kullanılabilceğini belirterek birçok analiz yöntemi geliştirmiş ve o yıllarda analitik toksikoloji ve adli toksikolojinin temelini atmıştır (Watson, 2020).

Bu dönemde zehirlerin tanımı için kullanılan birçok analitik yöntem geliştirilmiş ve arsenik için Marsch deneyi (1834), cıva ve arsenik için Reinsch deneyi (1841), alkaloidlerin biyolojik materyalden çekitlenmesi ve ayrılması için Stass-Otto yöntemleri (1850-1851) gibi nitel araştırma yöntemleri kullanılmaya başlanarak modern toksikolojinin temelleri atılmıştır. 1844'te, Alman kimyacılar C. R. Fresenius (1818-1897) ve L. H. von Babo (1818-1899) mineral zehirlerin sistematik tarama yöntemini geliştirmişlerdir. Alman eczacı F.W. A. Sertürner (1783-1841), tıbbi ve zehirli bitkilerden alkaloid bileşiklerini izole eden kişidir. İlk kez afyondan morfin elde etmiş ve bu maddenin deney hayvanları üzerinde sedatif etki meydana getirmesi sebebiyle mitolojideki uyku tanrısının adından da esinlenerek bu maddeye morfin adını vermiştir. Böylece Sertürner, toksikoloji alanında yeni bir çıkış açmıştır.

19. yüzyılda Johann Georg Draggendorff, Eduard Marquis ve Karl Friedrich Mandelin, maddelerin mikroskopik özellikleri ve kimyasal renk testleri ile ilgili başarılı çalışmalar yapmışlardır. İsimleri ile anılan Draggendorff, Marquis ve Mandelin testleri, sistematik toksikolojik analizlerde halen kullanılmaktadır (Okorochoa, 2017; Watson, 2020). 1920'lerden itibaren moleküler farmakoloji, moleküler biyoloji, nöro transmitterler, biyotransformasyon gibi alanlarla birlikte analiz yöntemlerinin gelişme dönemi başlamıştır. İlk zehir merkezi 1949 yılında Kopenhag, Budapeşte ve Hollanda'da kurulmuş, bu merkezlerde zehir bilgilendirme ve tedavileri konuları desteklenmiştir (Trestrail, 2001).

1960'lı yıllardan itibaren çekitleme yöntemlerinin, spektrometrik ve kromatografik yöntemlerin gelişmesiyle birlikte, toksikolojide etken madde analizlerinin başarısı ve doğruluğu da artmış, mikrogram (μg) düzeylerinde analizler gerçekleştirilmiştir. Günümüzde ise etken madde miktarları çok daha düşük düzeylerde tayin edilebilmektedir (Mercan vd., 2019). Süregelen gelişmeler kriminal zehirlenmelerin saptanmasında pek çok katkı sağlamıştır. Kriminal zehirlenme olaylarının, politik nedenlerden dolayı, ilk olarak Ortaçağ ve Rönesans döneminde başladığı bildirilmektedir. İngiltere, Fransa ve Belçika'da tutulan kayıtlar bu konudaki belgelere örnektir (Watson, 2020). İntihar amaçlı zehirlenmelerden bu dönemlerde de söz edilmektedir. Bu olgularda kullanılan maddelerle ilgili olarak en başta arsenik olmak üzere, opiatlar, striknin ve cıva ile fosfor, bakır tuzları, sülfürik asit, kantarid, akonitin gibi maddelerin de olduğu belirtilmektedir. İlerleyen zamanlarda bazı ev temizlik malzemeleri, fare zehirleri, insektisid etkili maddelerin

de gruba dâhil olduğu ifade edilmektedir. Antik çağdan Rönesans dönemine kadar, zehirlerin bilimsel kanıtlarla ispat edilebilmesi imkânsızdı. Zehir etkili maddelerin satış kısıtlamasının olmaması, analiz yöntemlerinin ve yasal düzenlemelerin yetersizliği nedeniyle, zehirlenme olaylarının sayısı günümüze göre çok daha fazla idi. Zehirlenme olguları çoğunlukla aileler ve sağlık alanında çalışanlar tarafından gerçekleştirilmekteydi. Kanıtı dayalı inceleme yapılamadığından dolayı bu olaylar kolaylıkla ispatlanamıyordu. Adli bilimlerdeki gelişmelerle birlikte, özellikle 'CSI-effect; Crime Scene Investigation effect' ile yani olay yeri incelemelerinin kurallar dâhilinde yürütülmesi ve delil teslim zinciri uygulaması sonucu, kriminal zehirlenme olgularında zaman içerisinde azalma gözlenmiştir (Okorochoa, 2017).

G.E. Male tarafından 1818 yılında yayınlanan 'Elements of Juridical or Forensic Medicine' adlı kitapta zehirlere oldukça geniş yer verildiği gözlenmiştir. B. Madea, tarafından 2014 yılında yayınlanan 'Handbook of Forensic Medicine' ve günümüze kadar yayınlanan pek çok kitapta adli tıp ve toksikoloji birlikte yer almıştır (Watson, 2020; Jones, 2008). Ülkemizde ise, M. Akif Aykut tarafından 1920'de Osmanlıca yazılan ve 1937'de Latin alfabesiyle tekrar basılmış olan *Kimyevi Toksikoloji* isimli kitap ile Fazlı Faik Yeğül tarafından yazılmış ve 1945'te ikinci basımı yapılmış *Toksikoloji (1931)* isimli kitap ilk örneklerdir. *Adli Açından Toksik Maddeler ve Tedavileri* (Celal Tahsin Boran, 1943), *Toksikoloji* Remziye Hisar, (1945), *Analitik Toksikoloji* Hayri Sözen, (1950) ise diğer önemli örneklerdendir (Tekiner vd., 2014).

Bütün bu deneysel ve yazınsal gelişmeler adli bilimler alanının önemini, gerekliliğini ve çok disiplinli yapısının kabulünü sağlamıştır (Hamnett & Dror, 2020). Doğal olmayan ani ölümlerdeki kanıtların usulüne uygun toplanması, maddelerin toksik etkilerinin moleküler düzeydeki mekanizmalarının aydınlatılmasındaki büyük gelişmeler, ilaç ve kimyasal maddelerin kan, idrar ve birçok biyolojik materyalden analizleri (nanogram ve pikogram düzeyinde), kan düzeyi ile doz-yanıt ilişkisinin hassas ve yüksek doğrulukta belirlenebilmesi, suçlu ve mağdurların adaleti bulmasında en büyük etkenlerdir (Eisenga, 2001; Hamnett & Dror, 2020).

Adli Toksikolojide Yer Alan Disiplinler

Adli toksikolojinin alanı içinde dört ana disiplin yer almaktadır:

- Postmortem Toksikoloji
- İnsan Performans/Davranış Toksikolojisi (Human Performance Toxicology)
- Adli Amaçlı Madde İncelemeleri - Forensic Drug Testing (madde-ilac, bitkisel ve hayvansal zehirler, metalik zehirler, vb.)
- Doping Kontrolü

Postmortem Adli Toksikoloji

Zehirlenme şüphesi olan olgular, cinayet amaçlı zehirlenmeyi düşündüren olgular, alkol ve bağımlılık yapıcı madde ile zehirlenmeler, kasıtlı-kasıtsız yangınlarla meydana gelen zehirlenmeler, motorlu taşıt kazalarında meydana gelen ölümler ve bazı doğal ölümler, vefat eden kişiye otopsi yapılmasını gerektirmektedir. Postmortem toksikoloji, bu otopsilere elde edilen biyolojik materyallerin incelenmesi yolu ile ölümlerin nedenini ve şeklini ortaya koymada aracılık etmektedir. Otopsi kaynaklı doku (cilt-deri, kemik, kas), iç organlar ve biyolojik sıvılar, tam kan (femoral

ven kanı tercih edilir), çürümüş cesetlerden alınan (abdominal boşluktan alınan çürümüş sıvısı) numuneler, idrar veya mesane yıkama sıvısı, mide içeriği (tamamı), kusmuk, safra, göz içi sıvısı (vitreus humor), serebrospinal sıvı (beyin omurilik sıvısı-BOS), saç, tırnak, dişler, cilt ve cilt sürüntüleri, mekonyum, entomolojik numuneler (larva, pupa veya erişkin böcekler) otopsi materyallerini oluşturur. Olay yerinde beklemiş, saklanmış ve dolayısıyla bozulmuş cesetlerde, BOS, göz içi sıvısı, safra vb. biyolojik numune türleri, korunaklı numuneler olması nedeniyle olayın çözümünde önem taşımaktadır. Postmortem toksikoloji, bu biyolojik materyallerde kimyasal maddeleri, ilaç etken maddelerini, toksik maddelerin nicel ve nitel olarak saptanmasını sağlar. Analiz verilerinin daha güvenilir değerlendirilebilmesi için, maddelerin kan konsantrasyonu ile idrar, safra ve karaciğer değerleri karşılaştırılarak yorumlanmalıdır. Bozulmamış postmortem olgularda kandaki madde miktarı için sorulan, 'elde edilen madde miktarı tedavi dozu mu, toksik doz mu, öldürücü doz mu?' şeklindeki üç soruya verilecek yanıt, olayın çözümü için kilit yanıtlardır. Elde edilen bulguların doğru ve güvenilir olması, ölümün bir veya daha fazla madde nedeniyle olup olmadığı, saptanan madde/maddelerin ölümle nedensellik bağı oluşturup oluşturmadığı sorularına verilen yanıtların da doğruluğunu ve güvenirliliğini sağlar. Bunun için, incelemelerin tüm aşamalarında alanında uzmanlaşmış kişilerin olması, doğru otopsi, doğru numune ve doğru analiz yöntemi seçimi ve numunelerin özelliklerine göre uygun saklanması sayesinde gerçek yanıt verilebilir ve adalet yerini bulur (Jones, 2008; Yadav & Tiwari, 2017).

Mezar Açma (Feth-i kabir)

Postmortem toksikoloji ile ilgili konulardan biri mezar açılarak, olgu için yeniden inceleme yapılmasıdır. Ölüm sonrası otopsi yapılmamış olan olgularda, gerektiğinde veya itiraz durumlarında yakınların talebi ve savcılık kararı ile belli prosedürlerle mezar açılması uygulanabilir. Mezar açmalarda, defin sonrası geçen zaman, elde edilecek sonuçları etkileyebilir. Bazı maddeler, özellikle metalik zehirler, barbitürat türevleri, striknin vb. uzun zaman diliminde de kalan saç, kemik ve tırnakta saptanabilir. Analiz edilecek numuneler belirli özelliklere uygun olarak alınmalıdır. Cesetten vücut ve organ parçaları, deri, bütünlüğünü korumuş dişler (çene kemiği, protez, dolgulu dişler), saçlar (tümü), el ve ayak tırnakları, omurga parçası ve kaval kemiği alınmalıdır. Toprak numunelerinin alınmasında, ceset üzerindeki topraktan 1 kg kadar, cesedin hemen altındaki topraktan 5 kg kadar, 50-80 cm altındaki topraktan 5 kg kadar, cesedin tüm etrafından 30-50 cm uzaklıkta, cesedin bulunduğu derinlikteki topraktan yaklaşık birer kg alınması önerilmektedir. Kontrol numunesi olarak, cesedin etrafından, mezarın bulunduğu yere bağlı olarak, 2 m uzaklıktaki 0.5-1 m derinlikten birer kg kadar, kör toprak numunesi için mezardan 10-20 m mesafeden, mezarlığın içindeki bir bölgeden 0.5-1 m derinlikten 1 kg kadar toprak alınması önerilmektedir. Alınan bu numuneler de sistematik toksikolojik analiz yöntemleri ile incelenmelidir (Özen, 1971).

İnsan Performans/Davranış Toksikolojisi (Human Performance Toxicology)

"Madde: Drug" terimi, yasal veya yasadışı olarak kullanılan, medikal, toksik veya amacı dışında kullanılan tüm maddelere verilen ortak bir isimdir. Günümüzde küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelen maddenin kötüye kullanımı sonucunda, doğrudan madde etkisi ile kişilerde bağımlılık, intoksikasyon veya ölüm meydana

gelebilmektedir. Madde kullanıcıları maddeyi çeşitli yollarla temin etmekte olup; kendisi dışında, arkadaşı veya sokak satıcısı aracılığı ile, tedavi amacıyla bu maddelerden birini kullanan aile bireyleri veya yakınları yardımıyla, yasalara uygun reçeteli şekilde, sokaktan veya internet yolu ile sağlamaktadır. Merak, macera, eğlence veya heyecan amacıyla tüketilmekte olan bu maddeler, kullanıcıların birçok adli olgunun suçlusu veya mağduru olmasına neden olabilir. Psikoaktif maddenin sağlanması, tüketilmesi ve biyolojik süreçlerin tümü, insan davranışlarını doğrudan veya dolaylı olarak etkiler. Bu nedenle madde etkisi altında olan bireylerin, intihar, cinayet, hırsızlık, gasp, cinsel saldırı, iş ve trafik kazaları gibi kendi yaşamlarına veya başkasına zarar veren davranışlarda bulunmaları söz konusudur.

Madde etkisi altındaki bireylerin, buldukları ortamlarda sergilediği davranış biçimini ve değişikliğini inceleyen bilim dalı "insan performans/davranış toksikolojisi"dir ve yasal ve/yasasız madde kullanımının nedenlerini sonuçlarını adli bilimler çerçevesinde irdeler. Bu aşamada adli toksikologlar, madde kullanıcılarının kan, idrar, ağız içi sıvısı, saç gibi biyolojik numunelerden alkol ve madde analizleri yaparak, alkol ve madde kullanımının zamanını, miktarını ve oluşturduğu etki ve zararı tayin eder. Elde edilen bulguları ve bunlara ait yorumları mahkemede kanıt olarak sunmak suretiyle tanıklık ederler. Olgular, maddenin veya maddelerin yarattığı davranış değişikliği ve doz-yanıt ilişkisi arasındaki ilişki yönünden değerlendirilir. Alkol/madde etkisi altında araç kullanımı, hasarlı veya ölümlü trafik kazaları, cinayet, hırsızlık, gasp, cinsel saldırı, madde etkisi altındaki mağdura cinsel saldırı, uçak kazaları, motorlu araçlar ve deniz araçları ile ilgili kazalar için davranışsal toksikoloji sebep gösterilmektedir (Açıkkol, 2021; Jones, 2008; Mercan & Açıkkol, 2014; Yadav & Tiwari, 2017).

Madde istismarında kullanılan maddeler, doğrudan merkezi sinir sistemini (MSS) etkiler ve doğal, sentetik ve yarı sentetik olmak üzere üç grup olarak sınıflandırılır. Esrar, opiyatlar ve kokain en yaygın kullanımı olan doğal maddelerdir. Kullanımı tüm zamanlarda yüksek olan eroin, morfinden üretilen yarı sentetik maddelerden biridir. Esrar, kokain, amfetamin tipi uyarıcılar, fensiklidin, ketamin, gama hidroksi bütirat (GHB), sentetik kannabinoidler, sentetik katinonlar, benzodiazepinler, alkol, uçucu maddeler, opiyatlar, bazı reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçlar, yeni nesil psikoaktif maddeler (new psychoactive substances, NPS) doğrudan MSS'yi etkileyen, yaygın olarak kullanılan ve adli olgulara neden olan psikoaktif maddelerin en bilinen örnekleridir. Sentetik veya tasarım madde olarak da tanımlanan maddeler ve bunların sentezinde kullanılan prekürsörler kolayca ulaşılabilen, merdiven altı olarak tanımlanabilen basit laboratuvar ortamında üretilebilen ve diğer yasadışı maddelere göre oldukça düşük maliyetli, kolay ulaşılabılır maddeler olmalarından dolayı çok tercih edilen bileşiklerdir. Sentetik olarak üretilen tasarım maddelerin çözeltileri, bitkisel bir materyale püskürtülüp kurutulduktan sonra internet yolu ile kullanıcılara kolaylıkla sunulmakta, içerdikleri pestisit ve diğer zararlı maddeler nedeniyle de ayrıca tehlike yaratmaktadır. Bazı reçeteli ve reçetesiz satılan ilaçların yasa dışı veya yanlış kullanımı ülkemizde ve dünyada toplum sağlığını tehdit eder boyuta ulaşmıştır. Reçeteli/kontrollü reçeteli ilaçlar; diazepam, alprazolam, klonazepam gibi benzodiazepinleri de kapsayan trankilizanlar, hipnotikler, oksikodon, hidromorfon, fentanil gibi opioidlerin yer aldığı analjezikler/ağrı kesiciler, antidepresanlar, stimülanlar (örn. efedrin, metilfenidat), difenhidramin, klorfeniramin, prometazin gibi antihistaminikler, klozapin,

risperidon ve olanzapin benzeri antipsikotikler, gabapentin ve pregabalin gibi pek çok maddeyi kapsamaktadır. Kötüye kullanılan bu maddelerin, kullanıcıların beceri edinme, öğrenme, çalışma hayatı gibi günlük aktiviteleri üzerindeki olumsuz etkileri, okulda, trafikte, iş yerinde ve tüm yaşamında sosyal ve ekonomik olarak kötü sonuçlar doğurmaktadır. İnsan performansını etkileyen maddelerin kullanımı ile mücadelede öncelikli hedef alanları, işyeri ve madde kullanımı, trafikte madde kullanımı, okullarda madde kullanımı ve infaz kurumlarında madde kullanımı olarak belirlenmiştir (Açıkkol, 2019; Açıkkol, 2021; Mercan & Açıkkol, 2014; Mercan, 2015; Yadav & Tiwari, 2017).

İş Yerinde Madde Kullanımı (Workplace Drug Testing)

Dünyada pek çok ülkede iş yerlerinde çalışanların, yasal düzenlemeler çerçevesinde, alkol-madde kullanıp kullanmadığı ile ilgili kontrol testleri yapılmaktadır. Tartışmalı olan bu konunun amacının, güvenli iş ortamlarında, minimum kaza riskiyle, yüksek performansla ve en az devamsızlık gösteren kişilerle çalışılması olduğu vurgulanmaktadır. İş yeri madde testleri ve uygulanması, çok disiplinli alanlardandır. Analizleri yapanlar başta olmak üzere numune toplayanları, iş hekimlerini, insan kaynaklarını, risk analizcilerini, madde kullanım bozukluğu alanında çalışan uzmanları, hukukçuları, politikacıları, eğitimcileri kapsayan bir süreçtir. İşyeri madde testleri öncelikli olarak, havacılık, kamyon taşımacılığı, toplu taşımacılık, demiryolu ve boru hattı (petrol, gaz) çalışanları, taşımacılık endüstrisi çalışanları, güvenlik kurumları çalışanları arasında rastgele (random), makul şüphe, kaza sonrası, işe alım veya işe geri dönüş durumlarında madde kullanımını izlemek amacıyla uygulanmaktadır.

İşyeri madde testleri uygulanan ülkelerde, gerek iş yerlerinin, gerekse çalışanların haklarının korunması için ülkelerin iç işlerindeki yasal düzenlemelerin yanında, Avrupa'da "Avrupa İşyeri Madde Analizleri Kurumu" (The European Workplace Drug Testing Society, EWDTs) ve Amerika'da "Madde Bağımlılığı ve Akıl Sağlığı Hizmetleri Dairesi" (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA) tarafından hazırlanan rehberlere uyumlu çalışmalar da yapılmaktadır (Bush, 2008; Tsanaclis vd., 2012).

Okullarda Madde Kullanımı

Dünyadaki örneklerde madde kullanımı ve bağımlılığını engellemek adına bazı okullarda öğrencilerin okula alınma ve devam aşamasında, rastgele yapılan madde analizlerinde saç numunesi kullanıldığı bildirilmektedir. Ülkemizde bu konuda yasal bir uygulama yoktur.

Trafikte Madde Kullanımı

Tüm dünyada önde gelen ekonomik ve toplumsal problemlerden bir trafik kazalarıdır. sürüş halinde iken kesintisiz karar vermek ve karmaşık bir eylemi gerçekleştirmek gerekmektedir ve bu durumda alkol, yasadışı madde veya psikoaktif bir ilaç etken maddesinin etkisi altında olmak kişinin sürüş performansını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Mercan vd., 2015).

Dünyada ve ülkemizde madde etkisi altında araç kullanımı ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve elde edilen sonuçlara göre ilgili kanun ve yönetmeliklerde güncellemeler yapılmaktadır. Sürüş yeteneğini etkileyen reçeteli/reçetesiz ilaç etken maddelerinin de otoyol kenarı testlerinde aranacak maddeler arasına dahil edilmesi, bu tür ilaçların ambalajlarının üzerine uyarı sembollerinin eklenmesi

gibi önlemler alınmasına yönelik farkındalık çalışmaları sürmektedir. Yalnızca kara taşıtı kullanımlarında değil, hava deniz ve raylı tüm taşıt kullanımları, iş makineleri, mesleki aygıt/cihaz kullanımları vb. kullanımlarında da bu maddelerin kullanımına dikkat edilmektedir. Dünya genelinde, trafikte yasa dışı madde ve alkol kullanımının yanı sıra, reçeteli ve reçetesiz ilaçların kullanımını belirlemek, denetlemek ve önleme çalışmaları yapmak üzere kurulmuş belli başlı kuruluşlar bulunmaktadır. Bu kuruluşlar, genellikle ortak faaliyetler ve uluslararası projeler yürüterek, ağırlıklı olarak Avrupa Birliği üye devletleri ile entegrasyon sağlamayı amaçlamaktadır. Bu kuruluşların en önemlilerinden biri, Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction-EMCDDA)'dir. EMCDDA, Avrupa'daki bağımlılık problemlerine çözüm üretmek ve somut verilerle bağımlılık konusuna yön vermek üzere, bilimsel mükemmelliği sağlayarak, doğru ve karşılaştırılabilir bilgiye ulaşmak ve bunu tüm dünyaya duyurmak amacıyla kurulmuştur. Sürüş performansını etkileyen ilaçlar ile ilgili EMCDDA'nın belirlediği en önemli çıkarımlar şunlardır:

i/ Benzodiazepinler genellikle sürüş performansını bozmaktadır. Özellikle uzun yarılanma ömrü olanlar ve kısa süreli etkisi olan türevlerinin ağır yan etkileri bulunmaktadır. *ii/* Her iki grupta da istisnalar olsa da, birinci kuşak antihistaminiklerin sedatif etkisi genellikle ikinci kuşak antihistaminiklere göre daha fazladır. *iii/* Her ne kadar ikinci kuşak Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSRI) sürekli bir tutarlılık göstermese de, trisiklik antidepressanlar, yeni nesil antidepressanlara nazaran daha ağır etkilere sahiptir. *iv/* Her bir terapötik sınıfta, sürüş performansını hiç etkilemeyen veya çok düşük düzeyde etkileyen bazı etken maddeler de vardır.

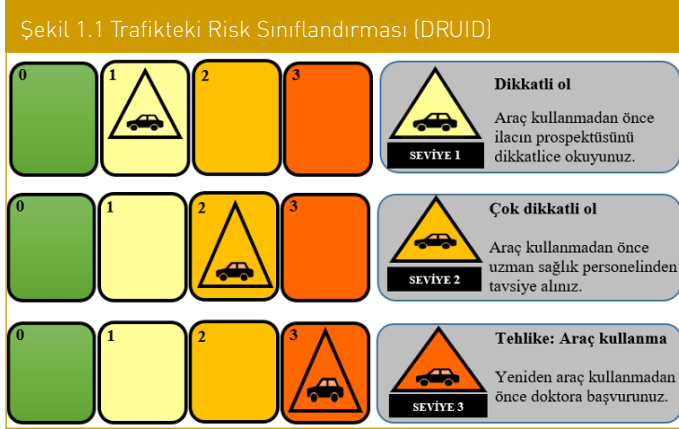
Bu çıkarımlara bağlı olarak, ilacı reçete eden hekim ve temin eden eczacının, 2. ve 3. kategoriye giren etken maddelerin alternatiflerini araç kullanacak kişiye bildirmesi gerektiği vurgulanmaktadır.

Uluslararası Alkol, Uyuşturucu ve Trafik Güvenliği Konseyi (International Council on Alcohol, Drugs and Traffic Safety-ICADTS) her çeşit araç sürücüsü için alkol ve madde kullanımına bağlı olarak meydana gelen mortalite ve morbiditeyi azaltmayı amaçlayan bağımsız bir kuruluştur. Uyuşturucu, Alkol ve İlaç Etkisi Altında Araç Kullanımı (Driving Under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines-DRUID) projesi ise, 18 Avrupa ülkesinden 36 enstitünün katılımı ile 2006-2011 yılları arasında yürütülmüş entegre bir projedir. Bu projede, alkol-madde etkisi altında trafikte araç kullanımında, ilaç etken maddelerinin sürüş performansındaki etkisine göre, ilaçları 4 kategoriye ayıran bir sınıflandırma ve etiketleme sistemi geliştirilmiştir. Söz konusu dört kategori:

- (0) hiçbir etkisi olmayan ya da göz ardı edilebilen etkileri olan grup
- (1) minör etkileri olan grup
- (2) orta derecede etkileri olan grup
- (3) sürüşe önemli derecede etkisi olan ilaçlar grubu

olarak belirtilmiştir (Şekil 1.1) (Schulze vd., 2012).

1. 2. ve 3. kategoride meydana gelen etkileri somutlaştırmak adına, bu kategorilerde yer alacak ilaçların kandaki konsantrasyonları ile kan-alkol konsantrasyonlarının (BAC) meydana getirdiği bilişsel ve fizyolojik etkiler karşılaştırılmıştır. Dünya ülkelerinin çoğunda yasal sınır olan 0.5 g/L (0.5 promil) kandaki alkol konsantrasyonu baz alınmıştır.



Kategori 1 BAC < 0.5 g/L (<0.05%)..... Minör etki

Kategori 2 BAC 0.5-0.8 g/L (0.05-0.08%).....Orta derecede etki

Kategori 3 BAC > 0.8 g/L (>0.08%)Tehlikeli etki

değerlendirilmesi ile, bu gruplarda yer alan ilaçların, belirtilen kan-alkol değerlerinde meydana gelen etkilere eşdeğer etkiler oluşturduğu kabul edilmiştir. Bireysel farklılıklar, ilacın kullanım dozu ve süresi, hastanın yaşı, cinsiyeti, genetik farklılığı gibi birçok faktörün de dikkate alınması gerektiği ve bu etkenlerin ilaçlar için yasal sınır belirleme sorununu daha da karmaşık hale getirdiği belirtilmektedir. Bu nedenle bir çok ülkede sürüş güvenliği açısından, kişinin madde etkisi altında olup olmadığını belirleyen; nörolojik (algı, denge, refleks, dikkat, psikomotor ve nöromotor koordinasyon vb), oftalmolojik (nistagmus, görme kabiliyeti) ve genel durumun tespitine yönelik ayrıntılı muayenesinin yapılarak tıbbi verilerinin dikkate alınması önerilmektedir. Batı ülkelerindeki uygulamada eğitimli polisler görev almakta, konu eğitimini alan polisler sertifikaya verilmekte, belirli aralıklarla eğitim tekrarlanmakta ve sertifikaları yenilenmektedir (Mercan vd., 2015).

Yol kenarı testleri olarak; Standart Test Serisi ve Yol Kenarı Madde Tarama Testleri (Roadside Drug Testing, On-Site Drug Testing) uygulanmaktadır.

Standart Test Serisi-Standardize Test Bataryası. 90'lı yıllarda trafikte madde kullanımının kontrolü ve saptanması amacıyla dünyada fiziksel bulguların gözlenmesi ve dikkat ölçümü testleri yapılarak uygulamada yerini almıştır. Fiziksel bulguların gözlenmesinde, gözlerde meydana gelen şiddetli kızarıklık, gözbebeğinin düzensiz reaksiyonunun ve/veya büyüklüğünün incelenmesi, bulanık görme belirtileri ile birlikte, vücudun farklı bölgelerinde gözlenen titremeler dikkate alınır. Dikkat ölçümü testleri Romberg denge testi, tek ayak üzerinde durma, ileri ve geri yürüme ve parmak ile buruna dokunma incelemelerinden oluşmaktadır.

Standardize test bataryası sonuçlarından her iki grup için de en az bir pozitif bulgu elde edilmişse, bireyin madde etkisi altında olduğu kabul edilmektedir. 2000 yılı itibarı ile trafikte madde kullanıldığının belirlenmesinde yeni standardize kontrol listesi tanımlanmıştır. Kontrol listesinde, gözler, yüz, davranış, zihin açıklığı durumu, konuşma, yürüyüş ve diğer belirtilerin incelenmesi yer almaktadır. Ayrıntılı olarak; *göz kontrolünde*: kanlanma, bulanık görme, göz bebeği büyüklüğü, göz ıslaklığı; *yüz incelemesinde*:

dudak kuruluğu, sürekli burun çekme, diş gıcırdatma; *davranış kontrolünde*: sınırlı-ajite davranış, zihin bulanıklığı, sinirlilik; *zihinsel durum kontrolünde*: öfori veya değişken ruh hali; *konuşma irdelenmesinde*: kelime tekrarları, uzun konuşurma, kekemelik kontrolü; *yürüyüşte*: dengesizlik, hızlı veya yavaş refleksler, kol ve bacaklarda titreme gibi durumlar kontrol edilir. Bu farklı gruplardan en az ikisinde, üç belirti gözlemlendiğinde, kişinin madde, alkol veya bazı reçeteli ilaçları tek ve/veya çoklu olarak kullanmış olduğu kabul edilmektedir (Mercan vd., 2015).

Yol Kenarı Madde Tarama Testleri. Başlangıçta yalnızca yasa dışı maddelerin idrar, tükürük ve terden analizleri için üretilmiş olan antijen-antikor reaksiyonu esasına dayanan aygıtlar, günümüzde kısmen de olsa, tedavide kullanılan bazı ilaç maddelerinin analizi için de uygulanır hale getirilmiştir. Amfetamin tipi uyarıcılar, kanabinoidler, kokain, opiatlar (morfin, kodein, eroin), fensiklidin, bazı benzodiazepinler ve barbituratlar, bazı trisiklik antidepresanlar, metadon ve fentanil bu sistemlerle analizi yapılan maddelere verilebilecek örneklerdir (Mercan vd., 2015).

Ülkemizde Trafikte Madde Kullanımı

Gerek uyuşturucu madde gerekse reçeteli ve reçetesiz ilaç etkisi altında araç kullanımı kontrolü, henüz trafikte alkol denetimi kadar yaygın ve sistematik bir şekilde yapılamamaktadır. Konu ile ilgili yasal düzenlemelere 8. bölümde değinilmiştir.

Hapishanede Madde Kullanımı

Genelde olduğu gibi, hapishanede madde kullanımı da uluslararası problemlerden biridir. Amerika Birleşik Devletleri, İngiltere, Avustralya gibi ülkelerde, mahkûmlarda madde kullanım kontrolü için, numune seçimi, numune alma periyotları, analiz yöntemleri açısından standardize edilmiş izleme programları uygulanmaktadır (Kinlock vd., 2013).

Adli Amaçlı Madde İncelemeleri - Forensic Drug Testing

Madde etkisi altındaki bireylerin, mağdur veya suçlu olarak dahil olduğu suçların işlendiği olay yerinde, olay ile ilgili birçok kanıt mevcuttur ve bu kanıtlar, suçun aydınlatılmasında yararlanılan en önemli unsurlardır (LeBeau & Mozayani, 2001). Olayın mağduruna veya suçlusuna ait idrar, kan, saç, tükürük, kusmuk, sperm, vaginal sıvı, tırnak gibi biyolojik delillerin yanı sıra, toz veya sıvı madde, tablet, kapsül, damla, şurup gibi reçeteli-reçetesiz formülasyonlar, bitkisel materyaller, artık içeren kaplar, yiyecek veya içecek kalıntıları ve kapları, bardak, kutu, kaşık, spatula, yasadışı maddeler için sentez ve üretim bilgilerine ait notlar (maddenin idantifikasyonu için önemli ipucu) vb kanıtların olay yerinde bulunması mümkündür. Yasal veya yasadışı maddeler ve metabolitleri, ilaçlar ve metabolitleri, alkol ve biyolojik belirteçleri, bitkisel ve hayvansal zehirler, pestisidler, metalik zehirler, sentetik maddeler, vb. olay yerinde karşımıza çıkan delillerin içerisinde tespit edilebilecek maddelere örneklerdir. Olay yeri incelemesinin, numunelerin toplanmasının ve analiz sürecinin kurallara ve delil teslim zincirine uygun şekilde yapılması, doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmenin ilk ve en önemli ön koşuludur. Numune toplanması sırasında, numune alımından rapor hazırlanma aşamasına kadar tüm süreç kayıtlı, belgeli olmalı ve yasal süreç tamamlanıncaya dek ve sonrasında da gizlilik kuralları çerçevesinde korunmalıdır (De Martinis vd., 2007; LeBeau & Mozayani, 2001; Leonhart, 2011; Mercan & Açıkcol, 2014).

Doping Kontrolü

Doping maddeleri olarak bilinen uyarıcılar, diüretikler (furosemid), peptid hormonlar (eritropoietin, büyüme hormonu) beta blokerler, anabolizan maddeler vb. ve kan dopingi, sporda performansı arttırmak amacıyla yasadışı olarak kullanılmaktadır. Söz konusu bu maddelerin, haksız kazanıma ve beklenen etkilerinin dışında olumsuz ve toksik etkilere de neden olduğu için kullanımları yasaktır. Doping olayı, uluslararası ve ulusal spor birlikleri ve kuruluşları tarafından istenmediğinden ve yasaklandığından, müsabaka öncesi alınan numunelerin analizi, elde edilen pozitif bulguların incelenmesi ve yorumlanması da adli toksikolojinin konuları arasında yer almıştır. Söz konusu maddeler arasında yer alan kafein, günlük hayatta da tüketimi olan bir maddedir ancak, doping analizinde kafein miktarının idrarda 12 µg/mL üzerinde olması, doping açısından testin pozitif sayılmasına neden olmaktadır (Açıkkol, 2019).

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that she has no competing interest.

Kaynaklar

- Açıkkol, M. (2019). Adli toksikoloji/madde kötüye kullanımı. In E. Kalfoğlu, A. Ş. Köprülü & N. Hamzaoğlu (Eds.), *Adli hemşirelik*. Akademisyen Kitabevi.
- Açıkkol, M. (2021). Davranış/insan performans toksikolojisi. G. Aktay (Ed.), *Adli eczacılık*. Akademisyen Kitabevi.
- Bush, D. M. (2008). The US mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs: Current status and future considerations. *Forensic Science International*, 174(2-3), 111-119. [Crossref]
- Cooper, G., & Negrusz, A. (Eds.). (2013). *Clarke's analytical forensic toxicology*. Pharmaceutical Press.
- De Martinis, B. S., Barnes, A. J., Scheidweiler, K. B., & Huestis, M. A. (2007). Development and validation of a disk solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry method for MDMA, MDA, HMMA, HMA, MDEA, methamphetamine and amphetamine in sweat. *Journal of Chromatography B*, 852(1-2), 450-458. [Crossref]
- Eisenga, B. H. (2001). Pharmacokinetic principles. L. Ling, R. F. Clark, T. Erickson, & J. H. Trestrail III (Eds.), *Toxicology secrets* (pp.18-22). Hanley Belfus.
- Hamnett, H. J., & Dror, I. E. (2020). The effect of contextual information on decision-making in forensic toxicology. *Forensic Science International: Synergy*, 2, 339-348. [Crossref]
- Jones, G. R. (2008). Postmortem toxicology. In A. Negrusz & G. Cooper (Eds.), *Clarke's analytical forensic toxicology* (pp.197-217). Pharmaceutical Press.

- Kinlock, T. W., Gordon, M. S., Schwartz, R. P., & O'Grady, K. E. (2013). Individual patient and program factors related to prison and community treatment completion in prison-initiated methadone maintenance treatment. *Journal of Offender Rehabilitation*, 52(8), 509-528. [Crossref]
- LeBeau, M. A., & Mozayani, A. (Eds.). (2001). *Drug-facilitated sexual assault: a forensic handbook*. Academic Press.
- Leonhart, M.M. (2011). *Drugs of abuse* (A DEA Resource Guide). U.S. Department of Justice Drug Enforcement Administration. https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-04/Drugs%20of%20Abuse%202020-Web%20Version-508%20compliant-4-24-20_0.pdf
- Mercan, S., & Açıkkol, M. (2014). Madde kullanımının kolaylaştırdığı suçlar: maddeler ve etkileri; deliller ve analizleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences*, 11(2), 78-96.
- Mercan, S. (2015). Yeni nesil psikoaktif maddelerin tanımı, sınıflandırması, temin yöntemleri ve etkileri. *Türk Toksikoloji Derneği Bülteni*, (40), 15-20.
- Mercan, S., Türkmen, Z., & Açıkkol, M. (2015). Sürüş güvenliğini olumsuz etkileyen reçeteli ve reçetesiz ilaçlar: etkileri ve güvenlik tedbirleri. *Türkiye Klinikleri Forensic Medicine-Special Topics*, 1(3), 21-8.
- Mercan, S., Kuloglu, M., Tekin, T., Turkmen, Z., Dogru, A. O., Safran, A. N., Açıkkol, M., & Asicioglu, F. (2019). Wastewater-based monitoring of illicit drug consumption in Istanbul: Preliminary results from two districts. *Science of the Total Environment*, 656, 231-238. [Crossref]
- Okorocho, O. (2015, April 14). *A short history of forensic toxicology*. Toxicology. <https://www.okorieokorocho.com/poisons-and-forensic-toxicology/>
- Saferstein, R. (2001). *Criminalistics: An introduction to forensic science*. Prentice Hall.
- Satoh, T., & Inayat-Hussain, S. H. (2012). Environmental toxicology and human health. *Encyclopedia of Life Support Systems*, 1, 1-42.
- Schulze, H., Schumacher, M., Urmeew, R., Alvarez, J., Bernhoft, I. M., de Gier, H. G., Hagenzieker, M., Houwing, S., Knoche, A., & Pilgerstorfer, M. (2012). *Driving under the influence of drugs, alcohol and medicines in Europe-findings from the DRUID Project*. European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction. https://www.emcdda.europa.eu/publications/thematic-papers/druid_en
- Somanathan, A., & Mathur, K. (2017). Evolution of forensic toxicology. *Toxicology International*, 24(2), 133-139. [Crossref]
- Tekiner, H., Boşgelmez, İ. İ., Güvendik, G., Eken, A., Endirlik, B. Ü., & Döten, E. (2014, Mayıs 25-28). *Türkiye'de 1920'den günümüze kadar basılmış olan toksikoloji ders kitaplarının içerik ve terminoloji bakımından incelenmesi*. XI. Türk Eczacılık Tarihi Toplantısı, Kayseri, Türkiye. Trestrail III, J. H. (2001). History of toxicology. In L. Ling, R. F. Clark & T. Erickson (Eds.), *Toxicology secrets* (pp.1-5). Hanley Belfus.
- Tsanaclis, L. M., Wicks, J. F., & Chasin, A. A. (2012). Workplace drug testing, different matrices different objectives. *Drug Testing and Analysis*, 4(2), 83-88. [Crossref]
- Özen, C. (1971). Adi otopsiler. In C. Özen (Ed.), *Adli tıp ve toksikoloji*. İstanbul Üniversitesi Yayınları.
- Yadav, M., & Tiwari, A. (2017). Forensic toxicology and its relevance with criminal justice delivery system in India. *Forensic Research & Criminalology International Journal*, 4(4), 122-128. [Crossref]
- Watson, K. D. (2020). Poisoning crimes and forensic toxicology since the 18th century. *Academic Forensic Pathology*, 10(1), 35-46. [Crossref]
- Wennig, R. (2000). Forensic toxicology. *Encyclopedia of Life Support Systems*, pp 1-46.

BÖLÜM 2

TOKSİKOLOJİDE

TEMEL KAVRAMLAR

Selda MERCAN
Simge ZENGİN

Toksikolojide Temel Kavramlar

Basic Concepts in Toxicology

BÖLÜM HAKKINDA

Ksenobiyotiklerin insan vücudunu ya da vücudun ksenobiyotikleri ne kadar süre, ne düzeyde, nasıl ve niçin etkilediği arasındaki ilişki toksikokinetik ve toksikodinamik terimleri ile açıklanabilir. Toksikokinetik, bir ksenobiyotiğin absorpsiyonundan eliminasyonuna kadar olan süreçlerin matematiksel modeller kullanılarak nicel olarak ifade edilmesidir ve genellikle vücudun ksenobiyotikle nasıl başa çıktığı ile ilişkilidir. Toksikodinamik ise, ksenobiyotiklerin biyokimyasal ve fizyolojik etkilerinin incelenmesi ve ksenobiyotiğe maruz kalımdan sonra maddenin vücuda ne yaptığı ile ilgilidir. Toksik maddelerin absorpsiyonunun, metabolizasyonunun, hedef doku ve organ üzerindeki etkilerinin bilinmesi toksikolojik araştırmaların temelini oluşturmaktadır. Kitabın bu bölümünde, bir zehirlenme vakasında aranacak maddenin, seçilecek biyolojik örneğin, zehirlenme mekanizmasının belirlenmesinde büyük önem taşıyan, toksikolojinin temel kavramları ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Toksikite, toksikokinetik, toksikodinamik, doz-yanıt, biyotransformasyon

ABOUT the CHAPTER

The relationship between how long, at what level, how and why xenobiotics affect the human body or how the body affects xenobiotics can be described by the terms toxicokinetics and toxicodynamics. Toxicokinetics is the quantitative expression of the processes from absorption to elimination of a xenobiotic using mathematical models and is usually associated with how the body deals with the xenobiotic. Toxicodynamics is the study of the biochemical and physiological effects of xenobiotics and what the substance does to the body after exposure to the xenobiotic. Knowing the absorption, metabolization and effects of toxic substances on target tissues and organs is the basis of toxicological research. In this chapter of the book, the basic concepts of toxicology, which are of great importance in determining the substance to be searched for in a poisoning case, the biological sample to be selected and the mechanism of poisoning, are discussed.

Keywords: Toxicity, toxicokinetics, toxicodynamics, dose-respons, biotransformation

Giriş

Canlı bir organizma yaşamsal faaliyetini devam ettirebilmek için dış ortamla etkileşim halinde ve bu da organizmaya giren yabancı maddenin zehir etkisini araştırmayı gerektirmektedir. Bu nedende zehir kavramının canlılığın doğuşuyla birlikte ortaya çıkmış bir kavram olduğu düşünülmektedir. Bir ksenobiyotiğin canlı organizmayı etkilemesi için gerekli ilk kural maruziyettir ve maruziyetin şekli, miktarı, ksenobiyotiğin fiziksel ve kimyasal özellikleri gibi birçok parametre irdelenmelidir. Ksenobiyotiğin canlı organizma üzerindeki etkisinin ve organizmanın maddeyi uzaklaştırma yöntemlerinin anlaşılmasında rol oynayan tüm kavramlar, toksik mekanizmaların anlaşılmasını, zehirlenmelerin aydınlatılmasını ve böylece adli toksikolojik araştırmaların adalete hizmet etmesini sağlamada kilit rol oynamaktadır. Tüm maddelerin zehir etkisi gösterebileceği ve esas olanın maruz kalınan doz olduğu prensibinin canlı organizmada doku, organ ve sistem düzeyindeki etkilerinin bilinmesi; bir ksenobiyotiğin organizmadan atılma yolunun ve şeklinin aydınlatılması da adli toksikolojik değerlendirmelerin esaslarındadır. Kitabın bu bölümünde toksikoloji bilimini anlamak ve uygulamak için gerekli olan temel kavramlara ve bu kavramlar ışığında açıklanan toksik mekanizmalara yer verilmiştir.

Toksikokinetik ve Toksikodinamik Kavramları

Toksikokinetik

Vücut ile çevre arasında ara yüz olan epitelyal bariyerler; iç organlarımız ile dokuları ayıran hücresel bariyerleri kullanarak besin maddelerin alınmasını (absorpsiyon, emilim), atık maddelerin atılmasını (eliminasyon), çeşitli maddelerin giriş-çıkışını sağlar. Bu fizyolojik



Selda Mercan 

Simge Zengin 

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: mercans@iuc.edu.tr
simge.zengin@ogr.iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Mercan, S. & Zengin, S., (2023). Toksikolojide temel kavramlar. S. Mercan & Z. Türkmen (Ed), *Adli toksikoloji: temel kavramlar ve prensipler* içinde (s. 9-20). İstanbul: İÜC Yayınevi.



CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

lojik bariyerlerden toksik maddeler de geçmekte olup bu yollarla vücuda nüfuz edebilmektedirler. Toksik maddelere maruziyetin ölçüsü ile yan etkilerinin derecesi; vücudun emilim hızı ve oranı, hassas doku ve organlara dağılımı ve biyolojik hedef bölgelerle toksik maddenin spesifik etkileşimlerine bağlıdır. Canlı organizmalar, toksik maddelere maruziyete adapte olabilmek ve toksik maddelerin organlarda ve dokularda birikmesini engellemek için taşıma ve eliminasyon mekanizmaları geliştirmişlerdir (van der Merwe vd., 2012).

Toksikokinetik vücudun kimyasal madde ile nasıl başa çıkacağı ile ilgilidir (EU Science Hub). Bir kimyasalın vücuda alımı ve uzaklaştırılmasının matematiksel ifadesidir (Johanson, 2010). Yunanca'da *toxikos*: toksik, *kinesis*: hareket anlamında olup, toksikokinetik, toksik maddenin vücuttaki hareketi ve akıbeti olarak adlandırılır. Bu terim, organizmadaki toksik maddenin absorpsiyon, dağılım ve eliminasyon süreci ile aralarındaki ilişkinin zamana karşı kantitatif değerlendirilmesi olarak tanımlanır (Vural, 2005). Toksikokinetik, farmakokinetik ile yakından ilişkili olup, aynı disiplin içerisinde yer almaktadır. Tek farkları içerdikleri madde (toksik madde, farmasötik madde) sınıfıdır. Tipik farmasötik bir maddeye maruziyetten farklı olarak, toksik madde maruziyeti kontrol edilemez, çok sayıda, bilinmeyen veya çok yüksek dozda maddeden kaynaklanmış olabilir. Ayrıca, toksikokinetikte toksik etkiler (lezyon ve anormal fizyolojik fonksiyon değişimleri) üzerinde çalışılırken, farmakokinetikte tedavi edici etkiler üzerinde çalışılır (Barile, 2003). Toksikokinetik araştırmalar, ksenobiyotığın insan/hayvan üzerinde oluşturacağı riskin belirlenmesi ve tedavi planının yapılması için önemlidir (Spoo, 2004).

Toksikodinamik

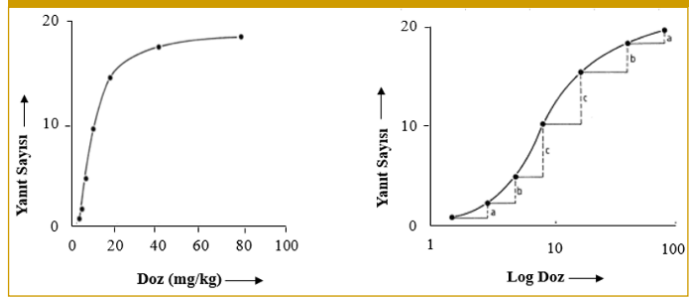
Vücuda alınan toksik maddenin biyokimyasal ve fizyolojik etkileri ile ilgili çalışmaları kapsar (Gupta, 2018). Bu etkiler, toksik madde ile canlıda etkili olduğu dozda hedef doku/organ arasındaki etkileşim sonucu oluşur (EU Science Hub). Toksik maddenin hedef doku/organda oluşturduğu yanıt olarak bilinir (Duffus & Worth, 2006).

Doz-Yanıt İlişkisi

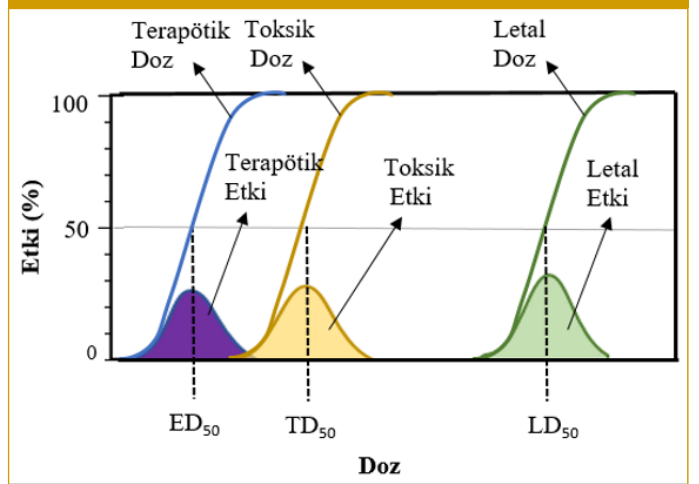
Doz, vücuda giren maddenin miktarı olup, genellikle vücut ağırlığının her kilogramı için kimyasalın gram veya miligramı olarak belirlenir ve genellikle mg/kg cinsinden ifade edilir. Doz çevresel koşullara, toksik maddenin özelliklerine, maruziyet sıklığına, maruziyet süresine ve maruziyet yoluna bağlıdır (Hafeez vd., 2019; Tsatsakis vd., 2018). Toksik yanıt, biyolojik sistemde istenmeyen etkiler oluşturabilen, biyolojik sisteme zarar veren hatta ölümüne neden olan yanıtlardır. Her kimyasalın belirli dozlarda bu etkileri oluşturabilme potansiyeli vardır. Paracelsus'a göre "tüm maddeler zehirdir, zehirle dozu ayıran yalnızca dozdur" (Klaassen, 2013). Doz-yanıt ilişkisinin belirlenmesinin temel amacı kimyasal ajana maruziyetle yan etkiler arasındaki ilişkinin kurulmasını sağlamaktır. Böylelikle güvenilir ilaç-doza ayarlanmasında ve halk sağlığının korunmasında önemli rol oynar (Nordberg & Fowler, 2019). Doz-yanıt ilişki grafikleri genellikle sigmoid (S şeklinde) eğriden oluşurlar (Şekil 2.1) (Dekant & Vamvakas, 2005; Rhombert vd., 2018).

Etkin doz (terapötik), %50 (ED₅₀), deney hayvanlarının %50'sinde yanıt oluşturan doz, toksik doz, %50 (TD₅₀), deney hayvanlarının

Şekil 2.1. Doz-Yanıt İlişkisinin Lineer ve Logaritmik Gösterimi



Şekil 2.2. Doza Bağlı Görülen Etkiler



%50'sine zarar veren (toksik etki) doz, letal doz, %50 (LD₅₀) ise, deney hayvanlarının %50'sini öldüren dozdur (Eaton & Gilbert, 2008; Golan vd., 2011). Şekil 2.2'de ED₅₀, TD₅₀ ve LD₅₀ gösterimine yer verilmiştir.

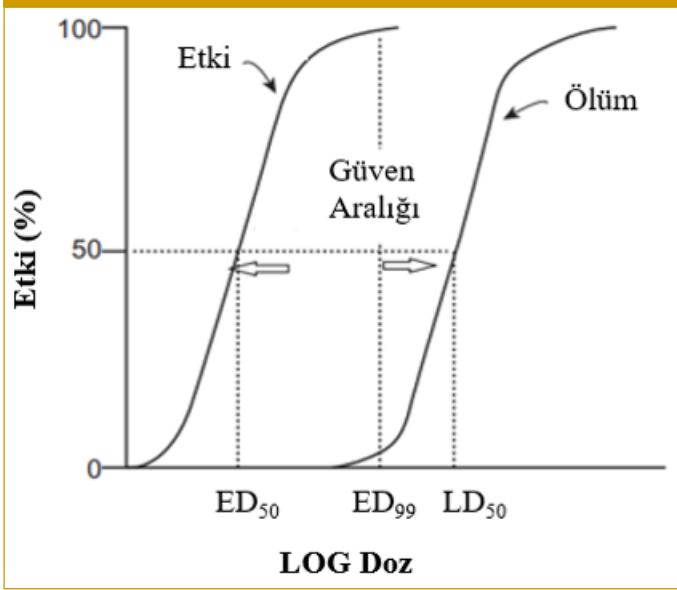
Toksik dozun; yan etkinin görülmediği ve maksimum cevap alındığı dozuna ise yan etki gözlemlenmemiş seviye (NOAEL) denir (Nordberg vd., 2007). Tedavi edici (terapötik) indeks (TI), tedavi etmeye başlayan ve istenilen etkiler oluşturan en düşük doz ile toksik etki arasında kalan aralık olarak adlandırılır. TI değerinin geniş aralık olması, ilacın istenilen etkileri gösterecek dozu ile toksik dozu arasında büyük fark olduğu anlamına gelmektedir ki bu da tedavide kullanılan madde için istenen bir durumdur (Simonsen vd., 2006). Bir ilacın TI değeri ne kadar yüksekse o kadar güvenilirdir (Örneğin penisilin). TI değeri düşük olan ilaçlara "terapötik indeksi dar ilaç" denir. Bu tip ilaçların istenilen etkiyi gösterme dozları ile toksik dozları birbirine çok yakındır. TI değerinin bilinmesi, güvenli ilaç-doza ayarlanması için çok önemlidir (Tindall vd., 2013). TI değeri, aşağıdaki eşitlikle hesaplanır (Eaton & Gilbert, 2008):

$$TI = TD_{50}/ED_{50} \text{ ya da } TI = LD_{50}/ED_{50}$$

Güven aralığı (Şekil 2.3), TD₁/ED₉₉ veya LD₁/ED₉₉ oranı olup, bu eşitliklerin birbirine uzaklığı ile güven aralığı arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır (Timbrell, 2008).

Bir ilacın farmakodinamiğinin kantitatif değeri, ilacın konsantrasyonu ile organizmanın ilaca verdiği yanıt arasındaki ilişkiyle belirlenebilir. Bir ilaca verilen yanıt, ilacın bağlandığı reseptör

Şekil 2.3. Doz-Yanıt İlişkisinde Güven Aralığının Gösterimi



konsantrasyonuyla doğru orantılıdır ve aşağıdaki bağıntı ile ifade edilir:

$$\frac{\text{Yanıt}}{\text{Maksimum Yanıt}} = \frac{[DR]}{[R_0]} = \frac{[D]}{[D]+K_d}$$

D: Serbest ilaç konsantrasyonu

DR: İlaç-reseptör kompleksinin konsantrasyonu

K_d : İlaç-reseptör ayrışma sabiti

R_0 : Reseptör konsantrasyonu

Temelde 2 tip doz-yanıt ilişkisi bulunmaktadır. Bunlar; kademeli ve kuvantal doz-yanıt ilişkileridir (Moffett vd., 2022).

Kademeli Doz-Yanıt İlişkisi

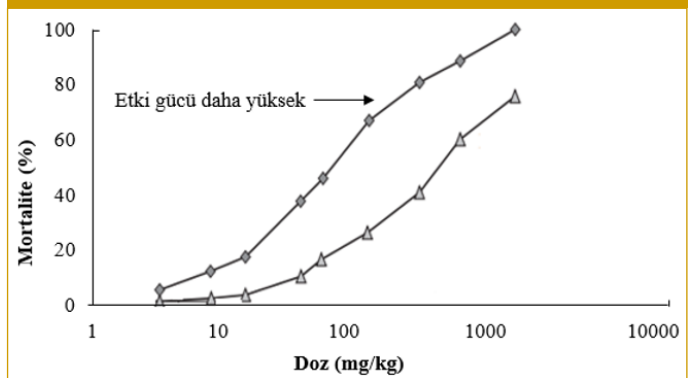
Kademeli doz-yanıt ilişkisinde ilaç konsantrasyonu arttırıldıkça yanıt da artar. Bunun en güzel örneği etanol alımıdır. Etanolün vücuttaki konsantrasyonu arttıkça yanıtı da artmaktadır (Gard, 2000).

Kademeli doz-yanıt ilişkisinde, farmakolojik ya da toksikolojik etkinin bilinen ilaç ya da toksik madde sonucu oluştuğu varsayılır. Toksik maddenin yanıt oluşturabilmesi için etkileştiği moleküler bölge veya reseptör bölgesi vardır. Oluşan yanıt derecesinin moleküler bölgeye ya da reseptör bölgesine bağlanmış ilaç veya toksik maddenin konsantrasyonuyla ilgili olduğu düşünülür ve vücuda alınan miktar hakkında bilgi verir (Hafeez vd., 2019). İlaç veya toksik ajanın konsantrasyonunun arttırılmasıyla veya azaltılmasıyla yanıtta da doğru orantılı şekilde sırasıyla artma ve azalma meydana gelir (Campbell, & Cohall, 2017). Genellikle logaritmaya dönüştürülmüş grafik kullanılır. Bunun nedenleri ise bir grafikte geniş doz aralığını göstermesi, matematiksel ve görsel olarak aynı veya farklı ajanların farklı yanıtlarını karşılaştırmada kolaylık sağlaması ve logaritmik doz gösterimleri verileri daha lineer gösterdiğinden kullanımının daha yaygın olmasıdır (Barile, 2007; Gupta, 2018).

Şekil 2.4. Kuvantal Doz-Yanıt Eğrisi



Şekil 2.5. Etki Gücü Karşılaştırma Grafiği



Kuvantal Doz-Yanıt İlişkisi

Kuvantal-doza yanıt ilişkisi, büyük bir popülasyonun her bir bireyi üzerinde belirlenmiş bir yanıtın saptanması için dozlara gereksinim olduğu durumda kullanışlıdır. Kuvantal doz-yanıt ilişkisinde ya hep ya hiç kuralı vardır. Bu tip doz-yanıt ilişkisinde ilacın/toksik maddenin dozu arttırıldıkça ya yanıt oluşur ya oluşmaz. Yanıt ya etkilidir ya da ölüm meydana gelir. Ölüm ve uyku bu tip doz-yanıt ilişkisine örnek verilebilir. Toksikolojide genellikle LD_{50} değerlerinin hesaplanmasında kullanılmaktadır. Şekil 2.4'te gösterilen kuvantal log doz-yanıt eğrisi sigmoid karakterdedir (Golan vd., 2011).

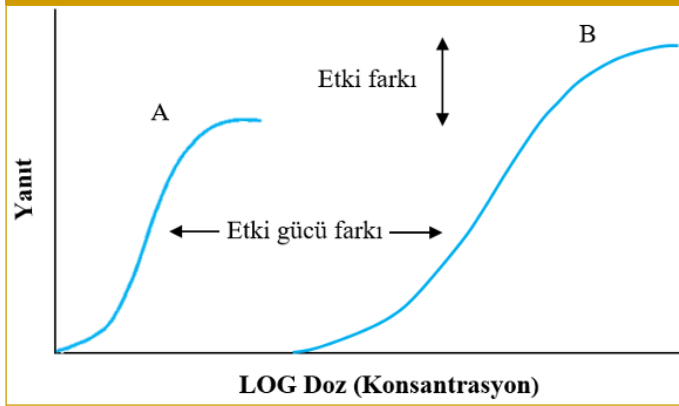
Doz-Yanıt Eğrisinin Değişkenleri

Doz-yanıt eğrisinin 4 karakteristik değişkeni vardır. Bunlar; etki, etki gücü (potens), eğim ve biyolojik varyasyondur.

Etki, ilaç/toksik madde tarafından üretilmiş cevap veya azami etki olarak adlandırılır. Etki gücü, spesifik etkiyi oluşturabilmesi için gerekli ilaç/toksik madde dozudur. Etki gücü hem affiniteye hem de etkiye bağlıdır (Gupta, 2018). Şekil 2.5'te etki gücü farklı olan iki farklı maddenin grafiği yer almaktadır.

Şekil 2.5'te görülen iki ilaç/toksik maddenin etki gücü karşılaştırmasında; 1. eğri ve 2. eğri aynı dozda uygulanmalarına rağmen,

Şekil 2.6. Etki ve Etki Gücü Karşılaştırma Grafiği



farklı etki güçleri oluşmuştur. Etki ve etki gücü arasındaki fark Şekil 2.6'daki grafik ile gösterilmiştir. A maddesinin B maddesine göre etki gücü daha fazla, B maddesinin de A maddesine göre etkisi fazladır (Gupta, 2018).

Bir doz-yanıt ilişki eğrisinin eğimi, reseptör/hedef bölge ve ajan arasındaki ilişkiyi verir. Biyolojik varyasyon ise, aynı dozda aynı popülasyona verilen ilacın yanıtında bireye özgü farklılık görülmesidir (Gupta, 2018) ki bunu etkileyen pekçok bireysel ve genetik farklılıklar bulunmaktadır.

Toksik Maddenin Vücuttaki Akıbeti

Absorpsiyon

Absorpsiyon, toksik maddelerin dış çevreden hücresel bariyerleri geçerek belli zaman diliminde vücuda alınması sürecidir. Toksik maddelerin vücuda alım şekilleri temel olarak oral, dermal, inhalasyon ve enjeksiyon şeklindedir. Farklı maruziyet yolları farklı absorpsiyon etkilerine neden olmaktadır (Spoo, 2004). Oral yolla vücuda alınan toksik madde; bukkal, mide, bağırsak ve rektuma etki eder ve kan yoluyla akciğerlere, oradan da diğer dokulara taşınır. Dermal yolla absorbe edilen ksenobiyotik (organizmanın normal metabolizması için gerekli olmayan yabancı madde), deri membranını geçerek önce kana sonra akciğer ve diğer dokulara ulaşır. İnhalasyon yolu, maddenin direkt akciğere ve kan yoluyla diğer dokulara taşınmasına sebebiyet verir. Enjeksiyon ise intravenöz (IV), intramüsküler (IM) ve subkutan yollarla gerçekleştirilmekte, direkt kana karışarak akciğer ve diğer dokulara madde taşınmasına yol açmaktadır (Fichtl, 1999). Gastrointestinal, solunum ve deri sistemleri epitelyaller ile donatılmış olup, bu bariyerler birbirine sıkı bağlı hücreler içerdiğinden ve lipid membrandan oluştuğundan yabancı maddelerin girişini sınırlarlar. Canlı epitelyal bariyerlerden oluşan hücre zarları, taşıyıcı proteinler aracılığıyla ya aktif yolla ksenobiyotiği uzaklaştırır ya da spesifik substratların bariyerden geçişini kolaylaştırır. Bu nedenle intoksikasyonun başlangıcı, zamanı ve yoğunluğu toksik etkilerinin lipid membranı direkt geçme kabiliyetine ve taşıyıcı proteinler ile etkileşimine bağlıdır. Dermal yolla absorpsiyonda diğer yollardan farklı olarak, dış epitelyal hücresel katmanlar (korneositler) cansızdır ve taşıyıcı protein içermezler (Golan vd., 2011).

Absorpsiyonu Etkileyen Faktörler

Kan akışı, yüzey alanı, çözünürlük, ilaç-ilaç etkileşimleri ve pH, absorpsiyonu etkileyen faktörlerdir. Kan akışı yüksek olan ince

bağırsak gibi yerlerde absorpsiyon fazla olmaktadır. Absorpsiyon yüzey alanı ile doğru orantılıdır. Bağırsakların yüzey alanı geniş olduğundan, çoğu ilacın absorpsiyonu burada gerçekleşir. İlacın hidrofilik/hidrofobik ortamda çözünürlüğü, onun hücre membranına nüfuz etme kabiliyetini gösterir. İlacın başka bir ilaç ile etkileşmesi, ilacın absorpsiyonunu inhibe edebilir ya da hızlandırabilir. İlaçların çoğu, zayıf asidik ya da zayıf baziktir. Gastrointestinal yol ile vücuda alımda pH, absorpsiyonu etkilemektedir. Mide ortamı asidik olduğundan, aspirin gibi zayıf asidik maddelerin absorpsiyonu burada hızlı bir şekilde gerçekleşir (Tindall vd., 2013).

Ksenobiyotiklerin epitelyal bariyerlerden geçişini etkileyen birkaç önemli faktör vardır. Bunlar; maddenin fizikokimyasal özelliği, maruziyet bölgesine ulaşan kan miktarı ve maruziyet bölgesindeki madde konsantrasyonudur (van der Merwe vd., 2012).

Toksik maddenin membranlardan geçişini etkileyen diğer faktörlerden en önemlileri iyonlaşma derecesi ve dağılım katsayısıdır. Ayrıca, molekül büyüklüğü ve şekli de absorpsiyonu etkilemektedir. Suda çözünürlüğü yüksek büyük moleküllerin membrandan geçişi çok düşüktür (Golan vd., 2011).

Ksenobiyotiğin hücre membranına nüfus edip etmeyeceği 3 faktöre bakarak anlaşılabilir. Bunlar;

- Ksenobiyotiğin zayıf asit ya da zayıf baz olup olmadığı
- Ksenobiyotiğin bulunacağı biyolojik matrisin pH değeri
- Ksenobiyotiğin pK_a değeri

Eğer maddenin pK_a değeri biliniyor ise Henderson-Hasselbalch denklemi uygulanabilir:

$$\text{Zayıf asitler için; } pK_a - pH = \log \frac{[\text{iyonize olmayan}]}{[\text{iyonize olan}]}$$

$$\text{Zayıf bazlar için; } pK_a - pH = \log \frac{[\text{iyonize olan}]}{[\text{iyonize olmayan}]}$$

Zayıf asitler bazik ortamda, zayıf bazlar da asidik ortamda kolayca iyonlaşabilir, iyonizasyon sonucu hareketleri kısıtlanır ve absorpsiyonları yavaşlar. İyonize olmayan ksenobiyotik maddeler hidrofobik özellik gösterdiğinden, lipid membrandan absorpsiyonu daha iyi olur. Mide gibi asidik ortama geçen asidik karakterdeki maddeler (fenobarbital, salisilat) non-iyonize olacağından, hızlı absorbe olacaklardır. İnce bağırsak gibi bazik ortamda ise bazik maddeler (amfetamin, striknin gibi) non-iyonize olacağından, hızlı absorbe olacaklardır. Örneğin, striknin ve nikotin gibi alkaloid yapısındaki bazik maddelerin, mide gibi asidik ortamda absorpsiyonları çok azdır ve toksik etki göstermezler. Salisilik asit, asetil salisilik asit gibi zayıf asidik maddelerin ise kuvvetli asidik ortamda %90 oranında non-iyonize olarak buldukları bilinmektedir. Çok toksik bir madde iyonize olduğu durumlarda, az bir kısmı iyonize olsa dahi, membranlardan geçerek yüksek toksisite gösterebilir. Pralidoksim, parakuat ve dikuat gibi maddeler gastrointestinal sistemden önemli ölçüde absorbe olurlar (Kerrigan & Goldberger, 2016; Poppenga, 2004; Maxwell, 2020; Vural, 2005). Benzodiazepinlerin absorpsiyonu etanol ve fenotiyazinlerin varlığında sinerjik etki göstererek artmaktadır (Pillay, 2013).

Dağılım (partisyon) katsayısı, bir maddenin organik çözücüdeki çözünürlüğünün sudaki çözünürlüğüne oranıdır. Toksik maddenin dağılım katsayısı ile absorpsiyon hızları arasında doğrusal

bir ilişki vardır. Genellikle suda orta derecede ve lipitte yüksek çözünürlük gösteren maddeler membranı geçerler. Deride bu durum lipitte çözünür maddenin membrana yerleşmesi şeklinde de görülebilir. Bu nedenle bir maddenin deri membranından geçebilmesi için dağılım katsayısının yaklaşık 1 olması gerekmektedir. Çözücü cinsine bağlı olarak aynı madde için birden fazla dağılım katsayısı söz konusu olabilir (Seabury & Stork 2014).

Absorpsiyon, biyoyararlanım (F) cinsinden ifade edilmektedir. Biyoyararlanım, canlı tarafından absorbe edilen toplam kimyasalın yüzdesi ya da miktarı olarak tanımlanır. Biyoyararlanım 0 (absorpsiyon yok) ile 1 (tamamı absorbe edilmiş) arasında bir değer alır. Tüm intravenöz uygulamalarda biyoyararlanım %100'dür (F=1). Çünkü canlı tarafından tüm madde vücuda alınmıştır. Diğer alım yollarında ise biyoyararlanım tahmini olarak matematiksel ifadeler kullanılarak hesaplanmaktadır. Çünkü diğer ekstrasvasküler uygulamalar ile alınan ksenobiyotik, çeşitli bariyerleri ve organları geçerken konsantrasyonunda azalmalar meydana gelmektedir (Seabury & Stork 2014). Biyoyararlanım, ksenobiyotiğin biyolojik bariyerleri geçme kabiliyetini gösterir. Her bir alım şeklinin kendine has karakteristikleri vardır. Tedavi amaçlı kullanılan ilaçların mutlaka biyoyararlanım testlerinin yapılması gerekir (Spoo, 2004). Absorpsiyonun hızının ve miktarının ölçüldüğü diğer parametreler ise absorpsiyon hız sabiti (k_{aj}), plazmada ölçülen maksimum ksenobiyotik konsantrasyonu (C_{maks}) ve maksimum ksenobiyotik konsantrasyonunun ölçüldüğü zamandır (T_{maks}) (Tardif & Brodeur, 2005).

Absorpsiyon Şekilleri

Temel absorpsiyon şekilleri; inhalasyon (pulmoner, solunum) yoluyla, gastrointestinal (oral) yolla, dermal (deri) yolla ve enjeksiyon (IV, IM, subkutan) yoluyla gerçekleşmektedir.

İnhalasyon (Pulmoner, Solunum) Yolu ile Absorpsiyon. Havada çözülmüş gaz, buhar, aerosol ve tanecik halde bulunan ksenobiyotiğin vücuda inhalasyon yolu ile alınmasıdır. İnhalasyon yolu ile absorpsiyonda pinositoz büyük önem taşımaktadır. Ksenobiyotik ilk olarak ağız ve burun boşluğundan girer ve absorpsiyonun bir kısmı, hatta bazı durumlarda metabolizasyonun da bir kısmı burada gerçekleşir. Daha sonra ksenobiyotik sırasıyla trake, bronş ve alveollere ulaşır. Alveoluslara giren ksenobiyotik, çok ince olan alveol duvarını geçer ve kana karışarak dağılıma uğrar. Ksenobiyotiğin kandaki çözünürlüğü fizikokimyasal özelliklerine, özellikle kan/gaz dağılım katsayısına bağlıdır. Çoğu zaman madde kanda dağılıma uğramaz, geri ekshale edilir (Spoo, 2004). İnhalasyon yolu ile alınan gaz formundaki toksik maddelere örnek olarak karbon monoksit (CO), nitrik oksit, klor, fosgen, sarin, tabun, buhar halindeki benzen, karbon tetra klorür (CCl_4) ve aerosol formunda bulunanlara ise egzoz dumanındaki kurşun, silika, asbestos örnek verilebilir (Dekant & Vamvakas, 2005). Başka bir örnek ise tetrahidrokannabinolün (THC) sigara yoluyla alınmasıdır ki bu durumda madde absorpsiyonu akciğerler tarafından en hızlı biçimde gerçekleşir (15 saniye) ve beyne ulaşır (Pillay, 2013). Akciğer yüzeyinin deri yüzeyine göre 50 kat daha geniş olması ve çok sayıda kapiler kan damarı içermesi inhalasyon yolu ile gerçekleşen zehirlenmelerin daha sık görülmesine neden olur.

Bir gazın kan içerisindeki konsantrasyonu, o gazın kandaki çözünürlüğüne bağlıdır yani, denge halindeki gazların kandaki konsantrasyonu/gaz fazındaki konsantrasyonuna (kan/gaz dağılım

katsayısı) bağlıdır. Toksik maddelerin gaz fazındaki konsantrasyonu solunan havadaki kısmi basıncı ile ölçülür. Kandaki çözünürlüğü yüksek olan maddelerin alveol/kan dengesine ulaşması için uzun süre gerekebilir. Örneğin kan/gaz katsayısı 15,00 olan kloroformun dengeye ulaşması için en az 1 saat gerekirken, kan/gaz katsayısı 0,14 olan etilen için bu süre 8-12 dakikadır.

Gastrointestinal (Oral) Yol ile Absorpsiyon. Gastrointestinal yol, çoğu ksenobiyotiğin vücuda alım şeklidir. Ancak bazı durumlarda inhalasyon ile maruz kalınan ksenobiyotik, minör maruziyet yolu olarak bilinen mukosilyer kaydırıcı yardımıyla da gastrointestinal sisteme ulaşmaktadır. İlaç ile intihar veya çocukların kaza ile çok sayıda ilaç alması genellikle bu yol ile gerçekleşir (Vural, 2005). Ksenobiyotiğin fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak maddenin absorpsiyonunda değişiklikler olabilir. Örneğin bazı ksenobiyotikler kolayca mideden absorbe olabildiklerken, bazı ksenobiyotikler ise mide asidinde kararlı değildirler ve asidik pH'de bozunmaya uğrayabilirler. Böylelikle, absorpsiyonun azalmasına neden olurlar (van der Merwe vd., 2012).

Mide tarafından absorbe edilen maddeler ince bağırsak mukozası ile ya direkt absorbe olur ya da enzimatik parçalanmaya uğrayarak kana geçerler. Kana geçen ksenobiyotikler portal ven vasıtası ile karaciğere ulaştırılırlar ve burada metabolizasyonları gerçekleşir. Büyük yapıdaki ksenobiyotikler degradasyona uğramaz ve absorbe edilemezler. Bu nedenle kalın bağırsağa gönderilerek orada bulunan bakteriler tarafından parçalanıp feçes yoluyla atılırlar (Spoo, 2004).

Gastrointestinal absorpsiyonu etkileyen faktörler; tanecik büyüklüğü, organik çözücünün cinsi, maddenin çözücü içinde yer alması, emülsiyon yapıcının özelliği, gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalar, pH, bağırsak motilitesi ve muhtevası, maddenin sıcaklığı, besinle alınıp alınmaması, gastrointestinal salgı durumu olarak sayılabilir. Alkol, nitrogliserin gibi maddeler bir süre ağızda bekletilirse, ağız mukozasında absorpsiyon başlar. Fenotiazin grubu bir ilaç olan diksrazinin, aç karnına alındığında daha az toksik olduğu, tok karnına alındığında ise %60 oranında daha toksik ürünlere bozunduğu görülmüştür. Tetrasiklinler, besindeki Ca^{+2} iyonları ile kompleks oluşturmalarında absorpsiyon zorlaşırken, kurşunun absorpsiyonu artar. Etilen glikolün düşük buhar basıncı nedeniyle inhalasyon yoluyla toksisitesi oldukça düşüktür, temel olarak gastrointestinal yol ile absorbe edilir (Pillay, 2013).

Dermal (Deri) Yol ile Absorpsiyon. Dermal yol ile maruziyet geçmişte önemsenmeyen/ihmal edilen bir maruziyet yoluken, günümüzde önemli maruziyet yollarından biri olduğu anlaşılmıştır. Dermal yolla absorpsiyon için 3 temel olayın olması gerekir. Bunlardan birincisi, deriye uygulanan ksenobiyotiğin çözücü içerisinde çözünür olması gerekir. İkincisi, epidermin kalın keratin katmana nüfus etmesi gerekir. Son olarak da ksenobiyotiğin epidermin hücreleri vasıtasıyla doğrudan kana geçmesi gerekir (Spoo, 2004). Dermal yolla absorpsiyon sıcak havalarda bazı pestisitlerin uygulanışı nedeniyle risk oluşturmaktadır. Sıcak havada suda çözünen pestisit uygulanmış ıslak bir yeşil alanda çalışan işçinin yeşil alanla temasıyla, suda çözülmüş pestisit terinin dermal yolla absorpsiyonuna maruz kalması söz konusu olabilir. Tarım işçilerinde dermal yolla alınan toksik insektisit olan paration zehirlenmeleri sıkça görülür. Bunun dışında organik fosfat yapısındaki insektisitler, siyanür, CCl_4 , sinir gazları, nikotin, striknin,

radioizotoplar, fenol ve türevleri dermal yolla absorbe olan diğer toksik maddelere örnektir. Toksik bir maddenin dermal yolla absorbe edilmesi; epiderm hücreleri, ter bezleri, yağ bezleri veya kıl folikülleri içine girmesi ile gerçekleşebilmektedir.

Toksik maddenin bu çok katlı, kalın tabakalı deriden absorbe olabilmesi için absorpsiyon yeteneğini azaltan stratum korneum ile epitel tabakası arasında bulunan ince tabakanın aşılması gerekir. Bu tabakanın herhangi bir durumda ortadan kalkması veya epidermin sıyrık, yanma, yara gibi durumlarda tahrip olması sonucu deriden ileri derecede absorpsiyon gerçekleşebilir. Deride ksenobiyotik geçirgenliğinin, en fazla baş, boyun ve koltuk altında, en az ise ayak ve topukta olduğu bilinmektedir. Dermal yolla absorpsiyon daha çok basit difüzyonla gerçekleşir.

Ksenobiyotiklerin dermal yolla alımına etki eden en önemli faktörler; pH, iyonizasyon derecesi, molekül büyüklüğü, lipid ve suda çözünürlüğü, yüzey alanı şeklinde sıralanabilir. Gazlar dermal membrandan kolayca geçerken, sıvılar gazlara göre daha zor geçerler. Büyük ve suda çözünen (lipitte çözünmeyen) katı ksenobiyotikler bu bariyeri aşamazlar. Organik çözücülerden metanol, etanol, hekzan, aseton ve kloroform cildin lipid ve proteolipidlerine zarar verir ve deri geçirgenliğini artırır. Maddenin deriden absorpsiyonu zamana bağlı olduğundan, bir maddenin dermal yolla absorpsiyon hızı bulunabilir.

Enjeksiyon (IV, IM, Subkutan) Yolu ile Absorpsiyon. IV (damar içi) ile vücuda alınan madde, absorpsiyona uğramadan direkt dolaşıma katılır. IV için tercih edilen bölgeler antekübital fossa ile birleşen kolun ön kısmındaki venlerdir. Biyoyararlanımın %100 olduğu bu absorpsiyon yolunda, hepatik ilk geçiş metabolizması çok az, bağırsak ilk geçiş metabolizması ise hiç gerçekleşmez. Enjeksiyon, metamfetamin, fentanil, benzodiazepin, barbitüratlar, kokain ve eroin gibi psikoaktif maddelerin vücuda alım şekillerinden biridir (Borojuerdi, 2015; King & McDermott, 2004; Moffat vd., 2004).

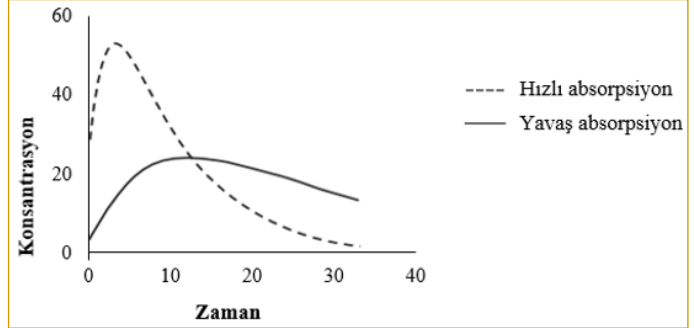
IM (kas içi), kan dolaşımının yüksek olduğu gluteus maksimus, deltoid, triseps, pektoral ve vastus lateralis gibi kas bölgelerine uygulanan maddenin absorpsiyonunu kapsamaktadır. IM'nin en büyük avantajı lipofilik yapıdaki maddelerin absorpsiyonunun daha hızlı olmasıdır (Borojuerdi, 2015; King & McDermott, 2004; Moffat vd., 2004).

Subkutan (deri altı), kapiler duvardan dolaşıma pasif taşıma ile insülin, heparin ve lokal anestezi gibi maddelerin alındığı absorpsiyon şeklidir. Subkutan absorpsiyonu maddenin fizikokimyasal özellikleri, lipofiliklik, enjekte edilen yer ve derinlik, iyonlaşma derecesi, enjekte edilen hacim ve uygulanan doz etkiler. Subkutan yöntem, IM'ye göre daha yavaş gerçekleşir. Psikoaktif maddeler genellikle IV yoluyla vücuda alınırken, bazı durumlarda isteyerek ya da yanlışlıkla subkutan veya intramuskuler olarak da vücuda alınabilmektedir (Borojuerdi, 2015; King & McDermott, 2004; Moffat vd., 2004).

Flip-Flop Kinetiği

Flip flop kinetiği bir maddenin absorpsiyonun eliminasyonundan daha yavaş olduğunda ortaya çıkan durumdur (Şekil 2.7). Bu genellikle ksenobiyotiğin alım şekli dermal olduğunda meydana gelmektedir (Tardif & Brodeur, 2005).

Şekil 2.7. Konsantrasyona Bağlı Absorpsiyon Hızlarının Zamana Karşı Değişimi



Ksenobiyotiklerin Hücre Membranlarından Geçiş

Ksenobiyotikler vücuda absorbe olurken hücre membranlarından taşınan maddelerin büyüklüğüne göre iki tür geçiş yaparlar (Timbrell, 2008): küçük moleküllerin geçişi pasif taşıma (difüzyon ve filtrasyon) ve aktif taşıma ile olurken, büyük moleküllerin geçişi endositoz ile gerçekleşmektedir.

Pasif Taşıma. Hücre membranından non-iyonize ve lipofilik karakterdeki ksenobiyotiğin geçerken enerji gerektirmediği taşıma tipidir. Fick's Kanunu'na göre bir maddenin difüzyon hızı membran boyunca oluşan konsantrasyon farkıyla doğru orantılıdır. Bu taşıma tipi saturasyona (doğunluk) bağlı olmayıp, membran boyunca var olan konsantrasyon farkına dayanmaktadır (Timbrell, 2008).

Basit Difüzyon. Çoğu ksenobiyotik biyolojik membranlardan bu yolla geçmektedir. Basit difüzyon maddenin lipofilikliğine ve molekül büyüklüğüne bağlıdır (Timbrell, 2008). Genellikle lipitte çözünür maddeler veya lipitte çözünmeyen ama küçük maddeler basit difüzyonla membranlardan geçer. Çoğu ksenobiyotik biyolojik matrislerde iyonize ya da non-iyonize halde bulunurlar. Non-iyonize moleküllerin lipitte çözünürlükleri iyonize olan moleküllere göre daha yüksektir (Vural, 2005).

Kolaylaştırılmış Difüzyon. Enerji gerekli olmayıp maddenin taşınması makromoleküler bir taşıyıcı yardımıyla gerçekleşir ve membranı geçtikten sonra bu yapılar birbirinden ayrılıp taşıyıcı yerine döner. 5-florourasilin primidin transport sistemi ile talyumun demir tarafından ve kurşunun da kalsiyum tarafından absorbe edilerek membranı geçmesi bu tür taşımalara örnektir (Vural, 2005).

Filtrasyon (Süzülme). Membran porlarını (gözenekleri) dolduran sulu faz içinde çözülmüş olan küçük maddeler bu gözeneklerden osmotik ve hidrostatik basınç etkisiyle geçerler (Vural, 2005). Membran porları organdan organa farklılık göstermektedir. Örneğin böbrek glomerülleri ve kapilerde por büyüklükleri 40Å civarında olup albüminden küçük 50000-60000 dalton arası maddeler bu membranı filtrasyonla geçebilirler (Timbrell, 2008).

Aktif Taşıma. Pasif taşıma ile geçememiş, lipid çözünürlüğü yüksek veya non-iyonize polar maddelerin ve büyük moleküllerin geçişinin sağlandığı taşımadır. Aktif taşıma, enerji gerektiren taşıma tipi olup taşınma konsantrasyon farkına karşı spesifik membran taşıyıcı sistemleri ile gerçekleşir ve yüksek substrat konsantrasyonlarında saturasyona ulaşılır. Örneğin toksik element olan kurşunun, kalsiyum taşıyıcı sistemler ile bağırsaktan emilmesi ve

toksik bir herbisit olan parakuatin akciğer tarafından absorpsiyonu aktif taşıma ile gerçekleşir (Timbrell, 2008).

Endositoz. Hücre membranından çıkan uzantılar yüksek molekül ağırlıklı katı maddeleri fagositoz ile sıvı maddeleri ise pinositoz ile membrandan geçirirler. Uranyum dioksit ve asbestos maddelerinin membrandan geçişi bu tip taşıma sistemine örnektir (Timbrell, 2008).

Absorpsiyon Hızı

Bir toksik maddenin absorpsiyon hızı, kimyasal özelliklerine ve Şekil 2.8'de gösterildiği gibi giriş yollarına göre farklılık gösterir. Örneğin dikloro difenil trikloroetan (DDT) oral yolla etkisini gösterirken, CO inhalasyon yolu ile göstermekte, hidrojen siyanür (HCN) ise hem oral hem de inhalasyon yolu ile etkisini göstermektedir. Aynı toksik maddenin farklı yollardan absorpsiyonu sonucu oluşan etki IV alımda en yüksekken, sırasıyla inhalasyon, intraperitoneal, subkutan, IM, intradermal, oral ve dermal yol ile alımlardaki etki giderek azalmaktadır. Toksik maddenin toksisitesi, alım şekline, maddenin fiziksel durumuna ve kullanma şekline göre farklılık gösterir. Örneğin DDT saf haldeyken dermal yolla hemen hemen hiç absorbe olmazken, uygun bir organik çözücü içerisinde yer aldığı anda bu maddenin dermal yolla absorpsiyonu artmaktadır. Havadaki çapları 5 µm'den büyük olan toksik taneciklerin inhalasyon yolu ile absorpsiyonları hemen hemen hiç gerçekleşmez (Duffus & Worth, 2006).

Dağılım

Dağılım, maddenin vücutta etki göstereceği hedef dokuya/organa ulaşma sürecidir. Bir maddenin dağılımı kimyasal yapısına göre farklılık gösterse de fizikokimyasal özelliklerine ve benzer kimyasal yapıdaki maddelere bakarak dağılımını tahmin etmek mümkündür. Bazı maddeler vücudun su bazlı matrislerinde kalırken, bazıları da adipoz (yağ) dokuya dağılırlar (Spoo, 2004). Ksenobiyotik absorbe olduğunda, tipik olarak dokular arası sıvıya geçer ve oradan da doku hücrelerine, kana veya lenfe nüfuz eder. Kan, kardiyovasküler sistem aracılığıyla tüm vücutta hızla dolaşan ve absorbe olmuş maddenin çeşitli organ ve dokulara dağılmasını sağlayan temel taşıma mekanizmadır. Maddenin vücut boyunca dağılılabilmesi için ilk olarak kapiller endotelyumdan geçmesi, daha sonra dokular arası sıvıya difüze olması ve son olarak da hedef organın hücrelerine nüfuz etmesi gerekir. Ksenobiyotiklerin

bazı dokulara girişi özel bariyerler (kan-beyin bariyeri, kan-plazenta bariyeri, kan-testis bariyeri vb.) tarafından sınırlandırılmıştır. Bu bariyerler sıkı bağlı hücre katmanlarından oluştuğundan toksik maddelerin hücrelerarası boşluklardan difüzyonla geçişini engeller. Korunmuş dokulara geçebilmek için toksik maddenin ilk olarak hücrenin lipid membranından direkt nüfuz ederek, aktif taşımayla veya transmembran taşıyıcı proteinleri ile kolaylaştırılmış difüzyonla geçmesi gerekmektedir.

Dağılımı Etkileyen Faktörler

Maddenin dağılım hızını ve oranını etkileyen faktörler molekül büyüklüğü, lipofilikliği, plazma veya doku proteinine bağlanması ve transmembran taşıyıcı proteini ile etkileşimi olarak sayılabilir (van der Merwe vd., 2012). Örneğin diazepam, oldukça lipofilik bir madde olup kan-beyin bariyerini hızla geçer ve merkezi sinir sistemine (MSS) etki eder. Bazen eşit olmayan dağılımlar da görülebilir. Bu duruma örnek olarak yüksek lipofilik karakterdeki maddelerin yağ dokuda birikmeleri (örn. pestisitler) ve kalsiyuma bağlanan maddelerin (örn. Kurşun) kemikte birikme eğilimi göstermeleri verilebilir. Bu durumda madde konsantrasyonu kan plazmasında düşük bulunur (Simonsen vd., 2006).

Ksenobiyotik absorbe olduktan sonra çeşitli vücut sıvılarına dağılır. Vücuttaki toplam su, vücudun toplam kütlelerinin %57'sini oluşturmaktadır. Plazma, dokular arası sıvı, hücre dışı sıvı ve hücre içi sıvı vücut ağırlığının sırasıyla %5, 17, 22 ve 35'ini oluşturmaktadır. Hücre dışı sıvı plazma, dokular arası sıvı ve lenften meydana gelmektedir. Hücre içi sıvı ise vücuttaki hücrelerin toplam sıvı miktarını ifade etmektedir. Ayrıca, vücutta serebrospinal, intraoküler, peritoneal, plevral, sinoviyal sıvı ve sindirim salgıları gibi transselüler sıvılar bulunmaktadır (Budny, 2011).

Biyolojik sıvıların hacmini bilmek, ksenobiyotik vücutta dağılımını kantitatif olarak ölçmede yararlı olmaktadır. Vücuttaki dağılım hacmi aşağıdaki formüllere göre hesaplanır:

$$V_d = \frac{A}{C_p} \quad \text{veya} \quad V_d = \frac{\text{Doz}}{\sum_{i=1}^n C_i}$$

V_d : Ksenobiyotik vücuttaki dağılım hacmi

A: Ksenobiyotik vücuttaki toplam miktarı

C_p : Ksenobiyotik plazmadaki konsantrasyonu

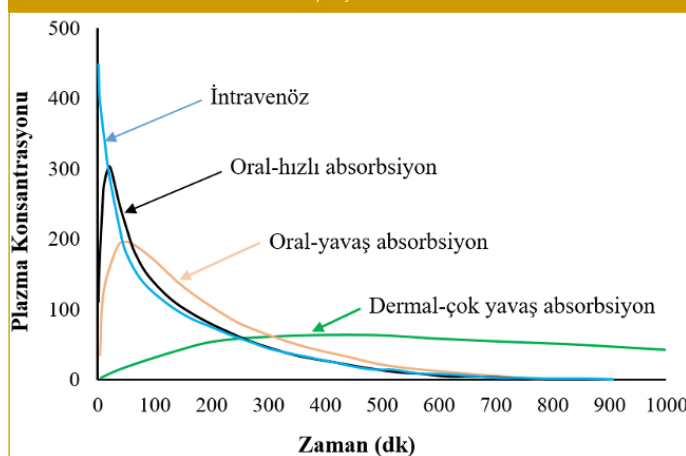
Doz: Ksenobiyotik vücuda alım dozu

n: y-ekseni ile kesişim nokta sayısı

C_i : y-ekseni ile kesişim noktası konsantrasyonu

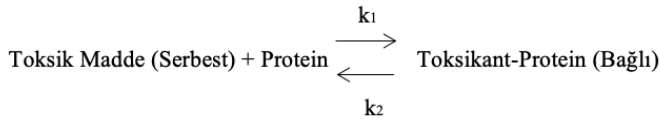
V_d değerinin bilinmesiyle vücuda giren ksenobiyotik miktarı hesaplanabilir. Eğer bir madde sadece plazmada dağılıyorsa, V_d değeri düşük ve plazma konsantrasyonu yüksektir. Tersi olarak ise, eğer bir madde tüm vücutta dağılıyorsa veya spesifik olarak bir bölgede birikiyorsa (yağ, kemik gibi) V_d değeri fazla, plazmadaki konsantrasyonu ise düşük olur (van der Merwe vd., 2012). V_d değeri düşük olan ksenobiyotiklerin plazmadan kapiller duvara geçişleri azdır. Tübokürar ve gentamisin gibi bazı polar ksenobiyotiklerin V_d değerleri normal değerlere göre biraz daha yüksek olup (0,2-0,4 L/kg), bu maddeler hücre dışı kompartmanlarda dağılım

Şekil 2.8. Alım Şeklinin Absorpsiyon Hızına Etkisi



gösterirler. V_d değeri yüksek olan maddelerin beyin, fetüs ve diğer transselüler kompartmanlara ulaşması daha kolay olur. Dağılım hacmi yüksek olan ksenobiyotiklerin periferal dokulara ulaşması daha kolaydır, ancak vücuttan uzaklaştırılmaları daha zordur. Tablo 2.1’de bazı ksenobiyotiklere ait dağılım hacimleri paylaşılmıştır (Fichtl, 1999). Kanda bulunan ilaçların ve toksik maddelerin uzaklaştırılmasını sağlayan hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve peritoneal diyaliz gibi yöntemler bulunmaktadır, ancak dokuya dağılmış etken madde için etkili bir yöntem bulunmamaktadır (Budny, 2011; Kerrigan & Goldberger, 2016; Klaassen, 2013).

Ksenobiyotiğin proteine bağlanması da dağılım mekanizmasında oldukça etkili bir faktördür. Dolaşım sistemi (lenf) ve kanda bulunan bileşenler (eritrositler) ksenobiyotiklerin hedef bölgeye taşınmasında önemli rol oynar. Plazma proteinleri ise toksik maddelerin taşınmasında önemli rol oynarlar. Toksik maddenin plazma proteinine bağlanması dağılımı etkilemektedir. Çünkü sadece serbest haldeki toksik maddeler hücre membranını geçebilir. Toksik maddenin proteine bağlanma reaksiyonu geri dönüşümlüdür (Budny, 2011).



k_1 ve k_2 sırasıyla birleşme ve ayrışma için spesifik hız sabitleridir. K_a birleşme sabiti olup k_1/k_2 eşit iken, K_d ayrışma sabiti olup, k_2/k_1 oranına eşittir. Bu sabitler ksenobiyotiklerin plazma proteinlere bağlanma ilgisini göstermede ve karşılaştırmada kullanılmaktadır (Budny, 2011). Ksenobiyotiklerin bağlanmasında görevli proteinler albumin, α_1 -asit glikoprotein, lipoproteinler ve globulinlerdir. Çoğu ksenobiyotik lipofilik karakterde olduğundan, α - ve β - lipoproteinlerine bağlanma eğilimindedirler. Başlıca 3 lipoprotein sınıfı bulunmaktadır; yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein, HDL), düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein, LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (very low density lipoprotein, VLDL) (Vural, 2005).

Tablo 2.1. Bazı Ksenobiyotiklerin Dağılım Hacimleri

Ksenobiyotikler	Vd (L/kg)
Amfetamin	3.5-5.6
Kokain	1.6-2.7
Diazepam	0.7-2.6
Fentanil	3.0-8.0
Eroin	25.0
Fluoksetin	20.0-42.0
Hidroksodon	3.3-4.7
Hidromorfon	2.9
Metadon	4.0-5.0
Metamfetamin	3.0-7.0
Olanzapin	10.0-20.0
PCP	5.3-7.5
Fenobarbital	0.5-0.6
Sekobarbital	1.6-1.9
Sertralin	20.0-50.0

Tablo 2.1. Bazı Ksenobiyotiklerin Dağılım Hacimleri (devamı)

Ksenobiyotikler	Vd (L/kg)
THC	4.0-14.0
Tramadol	2.6-2.9
Warfarin	0.2
Ampisillin	0.3
Teofilin	0.4
Fenitoin	0.6
Etanol	0.65
Parasetamol	1.0
Morfin	2.0-5.0
Oksikodon	1.8-3.7
Lidokain	3.0
Digoksin	7.0
İmipramin	15.0
Nortriptilin	18.0
Klorpromazin	20.0

Demir ve bakır metalleri, metal bağlayıcı globülinler olan sırasıyla transferrin ve seruloplazmin proteinlerine sıkı bir şekilde bağlanırlar. Albümin kandaki toplam plazma proteinlerinin %50’sini oluşturmaktadır ve çoğu ilaçlar, özellikle asidik ilaçlar albümine bağlanmaktadır. Örneğin fenobarbital, salisilatlar ve steroid olmayan anti inflamatuvar (NSAID) ilaçlar albümine bağlanan asidik ilaçlar olarak bilinirler. Ancak albümin üzerinde yer kalırsa bazik ilaçları da bağlayabilir. Bazik ilaçlar ise α_1 -asit glikoprotein ve β -globülin proteinlerine birincil olarak bağlanırlar (Budny, 2011). Doku proteinine bağlanan bazik ilaçlara örnek olarak ise trisiklik antidepresanlar ve antipsikotik ilaçlar verilebilir. Toksik maddelerin plazma proteinine bağlanması toksik etkilerini azaltmamakta, sadece hedef bölgeye gidişlerini yavaşlatmaktadır. Plazma proteinlerinin seçici bağlanma bölgeleri olmadığından, aynı fizikokimyasal özelliğe sahip toksik maddeler ile ilaçlar bu bölgelere bağlanmak için yarışır. Toksik madde proteine kovalent ya da non-kovalent bağ ile bağlanabilir (iyonik bağ, hidrojen bağ, van der Waals kuvvetleri ve hidrofobik etkileşimler) (Simonsen vd., 2006). Plazma proteinlerine bağlanma türden türe farklılık gösterse de, insanlarda genelde asidik ilaçların plazma proteinlerine bağlanma eğilimi yüksektir. Tablo 2.2’de bazı maddelerin bağlanma özelliklerinden bahsedilmiştir (Budny, 2011).

Tablo 2.2. Bazı İnsektisitlerin Plazma Proteinlerine Bağlanma Yüzdeleri

İnsektisitler	Plazma Proteinine Bağlanma (%)		
	Albümin	LDL	HDL
DDT	99.9	35.0	35.0
Dieldrin	99.9	12.0	50.0
Lindan	98.0	37.0	38.0
Paratyon	98.7	67.0	21.0
Diazinon	96.6	55.0	31.0
Karbaril	97.4	99.0	<1.0
Karbofuran	73.6	97.0	1.0
Aldikarb	30.0	94.0	2.0
Nikotin	25.0	94.0	2.0

Metabolizasyon

Ksenobiyotikler dağılıma uğradıktan sonra, lipofilik karakterdeki maddeler metabolize edilirler. Bazı maddeler basit hidrolizle metabolize olurken, bazı maddeler glutatyon gibi maddelerle konjugasyona uğrar, bazı maddeler ise hiç metabolize olmaz (Spoo, 2004). Karaciğer başta olmak üzere, deri, böbrek, gastrointestinal sistem, akciğer ve beyin de metabolizasyonda rol oynayan organlardır (Simonsen vd., 2006).

İlk Geçiş Metabolizması

Oral yolla alınan bir ilacın bir kısmı bağırsaktaki mikroorganizmalar tarafından metabolize edilebilirken, bir kısmı da bağırsak duvarında bulunan enzimler tarafından metabolize edilir. İlacın büyük bir kısmı da karaciğer tarafından metabolize edilir ve böylelikle ilaç sistemik dolaşıma girmeden kısmen elimine edilmiş olur. Bu gibi durumlarda ilaçtan biyoyararlanım düşük olur ve ilacın istenilen etkiyi verebilmesi için daha yüksek dozda alınması gerekir. Morfinin oral yolla verilen dozunun, intravenöz yolla verilen doza göre daha yüksek olmasının nedeni budur (Simonsen vd., 2006).

Biyotransformasyon

Biyotransformasyon vücudun anahtar savunma mekanizması olarak bilinmekte ve çoğunlukla sitokrom P450 (CYP450) enzimleri aracılığıyla kimyasal reaksiyonlar ile ksenobiyotiklerin metabolize edilmesini sağlamaktadır. Bu sınıftaki enzimlerden özellikle CYP2D6 ve CYP3A4 enzimleri, oral olarak alınan çoğu ksenobiyotiğin biyotransformasyonunda rol oynamaktadırlar (Klaassen, 2013). Ksenobiyotiklerin dönüştürülmesini sağlayan en önemli reaksiyonlar temelde Faz I ve Faz II reaksiyonları olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Faz I reaksiyonları oksidasyon (yükseltgenme), redüksiyon (indirgenme) ve hidroliz reaksiyonlarından oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar, hem apolar ve lipofilik ksenobiyotiklerin daha polar metabolitlerine dönüştürülmesine katkıda bulunur hem de Faz II enzimleriyle etkileşmesini sağlamak üzere hazırlık yapar (Evans, 2006). Konjugasyon basamağı olarak da bilinen Faz II reaksiyonlarında ise maddelere glukuronid, glutatyon, sülfat ve amino asit gibi suda çözünebilir konjuge yapıların eklenmesi sağlanır ve böylelikle lipofilik yapıdaki toksik maddelerin suda çözünürlüğü artırılarak atılımı kolaylaşır. Suda çözünür ve yeterince küçük toksik bazı maddeler ise direkt renal glomerulusa geçerek biyotransformasyona uğramadan idrar yoluyla atılır (Simonsen vd., 2006).

Biyotransformasyona uğramış toksik maddenin etkisi ana maddenin toksik etkisinden daha azdır (van der Merwe vd., 2012). Eğer biyotransformasyonla daha az toksik ürün elde edilmişse buna detoksifikasyon (zararsızlaştırma), biyotransformasyon sonucu ana maddeden daha toksik ürünler elde edilmişse buna intoksikasyon ya da biyoaktivasyon adı verilir (Stine & Brown, 2015). Biyotransformasyon reaksiyonlarına ve bu reaksiyonlardan sorumlu enzimlere Tablo 2.3'te yer verilmiştir (Klaassen, 2013).

Tablo 2.3. Biyotransformasyon Reaksiyonları

Reaksiyon	Enzim veya Spesifik Reaksiyon
Hidroliz	- Karboksilesteraz
	- Alkalın Fosfataz
	- Peptidaz
	- Epoksit Hidrolaz

Tablo 2.3. Biyotransformasyon Reaksiyonları (devamı)

Reaksiyon	Enzim veya Spesifik Reaksiyon
İndirgenme	- Azo- ve Nitro- indirgenme
	- Karbonil (aldo-keto) indirgenme
	- Disülfid indirgenme
	- Sülfoksit indirgenme
	- Kinon indirgenme
	- Dihidroprimidin dehidrogenaz
	- Dehidroksilasyon (sitokrom b5)
	- Dehidroksilasyon (aldehit oksidaz)
Yükseltgenme	- Alkol Dehidrogenaz
	- Aldehit Dehidrogenaz
	- Aldehit Oksidaz
	- Ksantin Oksidaz
	- Monoamin Oksidaz
	- Diamin Oksidaz
	- Peroksidaz
	- Flavin Monooksijenaz
	- CYP450
	Konjugasyon
- Sülfotransferaz	
- Glutatyon Transferaz	
- Amino Asit Transferaz	
- N-Asetiltransferaz	
- Metiltransferaz	

Asetaminofen, aflatoksin B₁, kodein, benzen, etilen glikol, metanol gibi ksenobiyotikler hepatik Faz I metabolizasyonu sonucu daha toksik metabolitlerine dönüşürler. Asetaminofen CYP2E1 enzimi ile daha toksik olan reaktif metabolite dönüşür. Bu reaktif ürün hepatoksisiteye neden olmakta ve glutatyon konjugasyonu ile detoksifikasyon gerçekleşmektedir (Klaassen, 2013). Asetonitril CYP450 enzim sistemi ile metabolizasyonu sonucu siyanür oluşmaktadır. Paratyonun kendinden daha fazla kolin esteraz inhibitör etkisi gösteren paraoksone oksidatif desülfarasyonu da bu tür oluşumlara örnektir (Dekant & Vamvakas, 2005). İyi bilinen bir prodrug olan kodein ise CYP2D6 enzimi ile metabolize olarak morfine dönüşür (Mercan, 2020). CCl₄, CYP450 monooksijenaz enzim sistemi ile triklorometil (CCl₃) ve triklorometilperoksi (CCl₃O₂) adı verilen ve karaciğer nekrozuna neden olan radikallere dönüşür (Vural, 2005; Klaassen, 2013).

Eliminasyon

Toksik maddenin etkilerinden kurtulmanın en önemli yolu maddeyi vücuttan uzaklaştırmaktır (van der Merwe vd., 2012). Toksik maddelerin vücuttan hızlıca uzaklaştırılması ile vücutta birikmesi ve zarar verici etkileri de engellenmektedir. Ksenobiyotiklerin ana eliminasyon yolları idrar (böbrek), gaita (gastrointestinal yol) ve nefestir (akciğer) (Spoo, 2004). Suda çözünen maddeler (örneğin anestezi gazları) akciğerlerde hücresel bariyerler ile reabsorbe olmazlar ve böylelikle daha kolay elimine edilirler (van der Merwe vd., 2012). Bunlar dışında ter, anne sütü, tükürük, serebrospinal sıvı, gözyaşı ve deri dökülmesi diğer eliminasyon yolları olarak bilinmektedir (Spoo, 2004). Suda

çözünen maddelerin eliminasyonu genellikle böbrek (idrar), deri (terleme) ve akciğer (verilen hava) tarafından gerçekleştirilirken, hem suda hem yağda çözünen maddelerin eliminasyonu karaciğerde metabolize edildikten sonra safra ile de gerçekleşmektedir (Simonsen vd., 2006).

Tablo 2.4. Bazı Ağır Metaller ve Şelatörleri

İnorganik Element	Şelatör
Arsenik (As)	- Mezo-2,3-dimerkaptosüksinik asit (DMSA)
	- 2,3-dimerkapto-1-propan süksinik asit (DMPS)
	- British Anti Lewisite (BAL)
	- D-penisillamin (PCN)
	- N-asetil-L-sistein (NAC)
Kobalt (Co)	- Etilendiamin-tetraasetik asit (EDTA)
Bakır (Cu)	- DMSA
	- DMPS
	- PCN
	- Trientin dihidroklorür
Demir (Fe)	- Deferoksamin
	- Deferipron
Kurşun (Pb)	- DMSA
	- EDTA
	- BAL
	- PCN
Cıva (Hg)	- DMPS
	- DMSA
	- BAL
	- PCN

Ksenobiyotik eliminasyonu tek yolla olabildiği gibi birçok yolla da olabilmektedir (Evans, 2006). Bazı ksenobiyotiklerin vücutta eliminasyonu yavaş olmakta ve bazı dokularda birikim (kemik, adipoz doku) göstermektedir. Poliklorinli bifenil, ağır metaller ve DDT gibi ksenobiyotiklerin vücuttan eliminasyonu yavaştır. Özellikle ağır metallerin eliminasyonunu hızlandırmak için bazı şelatörler kullanılmaktadır (Tablo 2.4) (Pillay, 2013).

Klirens

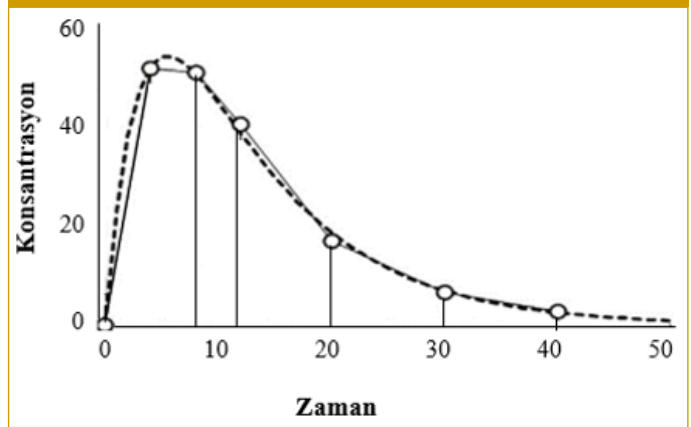
Klirens (CL), birim zamanda toksik maddeden temizlenmiş kan hacmidir. CL, vücuttan ksenobiyotiklerin ne kadar etkin bir şekilde temizlendiğinin ölçüsüdür ve genellikle mL/dk veya L/sa şeklinde ifade edilir. CL değeri ne kadar büyükse, o kadar hızlı ve etkili eliminasyon yapıldığını gösterir. Vücuttaki tüm organların klirensi toplanarak elde edilir. Eğer toplam absorbe edilen ksenobiyotik madde biliniyorsa, klirens aşağıdaki formülden yararlanılarak hesaplanabilir (Seabury & Stork 2014):

$$CL = \frac{DOZ_{iv}}{AUC_{0-\infty}}$$

DOZ_{iv} : İntravenöz olarak alınan ksenobiyotik miktarı

$AUC_{0-\infty}$: Zamana karşı plazma konsantrasyonu eğrisinin altında kalan alan

Şekil 2.9. AUC Grafiği



AUC, kan konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alandır ve sistemik dolaşım tarafından etkili şekilde geçmiş ksenobiyotik konsantrasyonunu verir. Alan sadece ksenobiyotik konsantrasyonu değil, ayrıca ksenobiyotik vücutta bulunma zamanı hakkında da bilgi verir (Tardif & Brodeur, 2005). Bu alan trapezoidallerin toplanması ile elde edilir (Şekil 2.9) (Johanson, 2010).

Her eliminasyon yolunun (hepatik biyotransformasyon, idrar, biliyer ve pulmoner) spesifik klirens değeri vardır. Spesifik klirens değeri organın ksenobiyotik elimine etme kabiliyetini verir (Tardif & Brodeur, 2005).

Ksenobiyotiklerin aşırı dozda alınması durumunda klirens mekanizması doyumluğa ulaşır. Bunun en güzel örneği etanol alımıdır. Alkol alımından bir süre sonra, etanol yavaş yavaş alkol dehidrogenaz enzimi aracılığı ile asetaldehite dönüşür. Daha sonra asetaldehit, asetaldehit dehidrogenaz enzimi ile hızlı bir şekilde asetata dönüştürülür. Asya popülasyonunda, asetaldehit dehidrogenaz aktivitesinin düşük olması nedeniyle vücutta asetaldehit birikmesi sonucu ortaya çıkan Flushing Sendromu'nun görülmesinin nedeni budur (Seabury & Stork 2014).

Yarılanma Ömrü

Ksenobiyotiklerin %50'sinin kan ya da plazmadan temizlenmesi için geçen zamandır. Bir ksenobiyotik plazmadaki yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) aşağıdaki denklem ile ifade edilir (van der Merwe vd., 2012):

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{CL}$$

V_d : Dağılım hacmi

CL: Klirens

Yağda çözünürlüğü yüksek olan maddeler vücuttan yavaş elimine olurlar. Örneğin, 2,3,7,8-tetraklorodibenzodioxin (TCDD) insan vücudundan 8 yılda atılır (Duffus & Worth, 2006). İnsektisit grubunda yer alan DDT, ve kurşun, kadmiyum, cıva gibi ağır metallerin $t_{1/2}$ değerleri yüksek, aspirin gibi bazı ilaçların ise $t_{1/2}$ değerleri düşüktür (Tardif & Brodeur, 2005).

Hedef Organ Toksikolojisi

MSS Toksikitesi

Bazı ağır metallerin hedef bölgesi MSS'dir. Ağır metallerin fizikokimyasal formu, toksisiteyi belirleyen önemli bir unsurdur. Metalik civa, hemoglobine bağlanarak haftalarca veya aylarca bu şekilde dolaşımında kalabilmektedir. Metalik civa buharı ve metalik civa, MSS'yi kolaylıkla geçip nörotoksik (ataksi, dizartri, işitme ve görmede azalma vb.) etkilerini gösterebilirken, inorganik civa miktarı yeterince yüksek olmadığı takdirde MSS'ye geçemez (Pillay, 2013). Aynı şekilde, organik kurşun bileşikler nörotoksik etkiliyken, inorganik kurşun birincil olarak –hem- sentezini inhibe eder. Ancak yüksek dozlarda ensefalopatiye neden olabilirler. Çocuklarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki kurşun maruziyeti, mental geriliğe neden olmaktadır. Diğer nörotoksik metaller; bakır, trietiltilin, altın, lityum, demir ve mangan olarak bilinmektedir (Lee vd., 2017). Etanol, hücrenin lipid membranını çözerek membranın sıvılaşmasına yol açar ve MSS üzerine bu şekilde baskılama etkisini gösterir. Etanolün nöropsikiyatrik etkileri arasında hafıza kaybı, deliryum ve halüsinasyon örnek gösterilebilir. Kannabislerin, alkol ile alımlarında psikomotor üzerine etkileri artmaktadır. Kokain ve amfetaminin motor aktivite üzerinde uyarıcı etkisi vardır. Fenitoin, motor kortekse etki eden bir antikonvülsanttır (Pillay, 2013).

Hepatoksisite

Karaciğer ve böbrekler toksik maddelerin hem metabolize edildiği hem de birikim gösterdiği iki organdır. Karaciğerde bulunan ligandin proteini organik asitleri bağlar ve bu organda birikimine yol açar (Johanson, 2010). Azo boyar maddeler ve steroidler buna örnektir. Parasetamol karaciğerde birikim göstererek karaciğer nekrozuna yol açar (Cohen, 1986). Alkol karaciğerin yağlanması, siroz ve karaciğer kanser riskini arttırmaktadır. Amanita mantarı zehirlenmesi sonucu karaciğer yetmezliği meydana gelmektedir (Pillay, 2013).

Nefrotoksisite

Böbrekte bulunan metallothionein proteinleri kadmiyum ve çinko gibi ksenobiyotikler bağlar (Johanson, 2010). Kadmiyum çinko ile yer değiştirir, bu nedenle çinko içeren enzimlerin aktivitelerini etkileyerek toksik etkilerini gösterirler (Pillay, 2013). Kadmiyumun hedef organı böbreklerdir ve böbreğin proksimal tübül hücrelerini etkilemektedir. İnorganik civa bileşikler, kurşun, krom ve platin ağır metallerinin de proksimal tüpü etkiledikleri bilinmektedir (Lee vd., 2017). Sefaloridin antibiyotiği böbrekler için toksik olarak bilinir (Cohen, 1986). Amatoksinlerin hedef organlarından biri böbreklerdir. Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, parasetamol, aminoglikozitler ve kronik kullanımda NSAİ ilaçlar nefrotoksisiteye neden olmaktadır (Pillay, 2013).

Pulmoner Toksikite

Amonyak, bor, klor, hidrojen florür akciğerde ödeme; kadmiyum oksit, ozon, fosgen, nitrik asit amfizeme; tolüen, 2,4-diizosiyanat alerjik reaksiyona; asbest, alüminyum oksit, silika fibrozise; arsenik, nikel, krom bileşikler ise kansere neden olmaktadır. Ayrıca, parakuat akciğerde birikim gösteren bir pestisitir (Vural, 2005). Alkol inhalasyonu pnömoni ve astım tetiklenmektedir (Pillay, 2013).

Hematoksisite

Trombositopeniye neden olan kimyasal maddelere örnek olarak salisilatlar, asetaminofen, benzen, diazepam, tolüen, fenobarbital

ve trinitrotoluen verilebilir. Agranülositozise neden olan kimyasal maddelere ampisilin, DDT, dinitrofenol, parasetamol, salisilatlar ve trinitrotoluen örnek olarak verilebilir. Pansitopeniye neden olduğu bilinen kimyasal maddelere örnek olarak ise benzen, arsenik, kloramfenikol, fenil butazon ve hidantoin türevleri verilebilir (Vural, 2005). Kurşun, aminolaevulinik asit dehidraz, aminolaevulinik asit sentaz, dekarboksilaz gibi –hem- sentezinde rol oynayan enzimlerin sülfidril gruplarına bağlanarak onları inhibe eder ve böylelikle anemiye neden olur. Demir, fibrinojenin fibrine dönüşümünü engeller ve hipotrombianemiye neden olur. Arsin gazı hemolize neden olurken benzenin hedef organı kemik iliğidir ve benzene maruziyet insanlarda lösemiye neden olmaktadır (Pillay, 2013).

Diğer Organ ve Doku Toksikite

Toksik maddelerin diğer organ ve dokularda birikimine örnek olarak kurşunun kemikte, karbonmonoksitin kanda, florürün kemik ve dişte, esrarın ve DDT pestisitinin yağ dokuda ve arseniğin deride birikmesi verilebilir (Vural, 2005). Ayrıca arsenik kemikteki fosfor ile yer değiştirerek yıllarca vücutta kalabilmektedir. Arseniğin diğer bir birikim gösterdiği doku saçtır. Arsenik, kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçemezken, kan-plasenta bariyerini kolaylıkla geçerek fetüsün ölümüne yol açabilmektedir. Kurşun kan-plasenta bariyerini geçerek hamile kişilerde düşük, erken doğum gibi sorunlara neden olmaktadır. Demirin gastrointestinal mukoza üzerinde korozif etkisi vardır. Talyum, sülfidril gruplarına ilgi göstererek toksik etkilerini göstermektedirler. Talyumun saçtaki keratinin sülfidril grubuna çapraz bağlanması sonucu kişide saçkıran oluşmakta, ayrıca tırnaklarda anormal büyümeler meydana getirmektedir. Ayrıca talyum, sodyum-potasyum ATPaz pompasındaki potasyum ile yer değiştirerek hücrel toksisiteye yol açmaktadır. Alkol, kalpte kardiyomyopati, ritim bozuklukları ve hipertansiyona neden olmaktadır. Ayrıca alkolün, teratojenite, pankreatit ve miyopatiye neden olduğu bilinmektedir. Kannabislerin kokain ile birlikte alımlarında kalp ritminde önemli ölçüde artış olduğu gözlemlenmiştir. Kokainin alkol ile birlikte kullanımı sonucu beyin üzerine etkisi daha da artmaktadır. Bu maddelerin beraber kullanımı sonucu kardiyotoksik etkili olan kokaetilen metaboliti oluşmaktadır (Pillay, 2013). Adriyamisin ilacının kalpte miyopatiye neden olduğu bilinmektedir. Antikolüvanların ise kemikte osteomalaziye neden olduğu bilinmektedir (Cohen, 1986). Streptozotosin ve alloksan ilacı pankreasın β-hücrelerinde toksik etkiler gösterirken, kanamisin ve klorokin ilaçları ise kulakta melanin proteinine bağlanarak toksik etkiler gösterirler. Gözde toksik etkiler gösteren ilaçlar ise klorokin, klorpromazin ve fenotiyazinler olarak sayılabilir (Dekant & Vamvakas, 2005).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Kaynaklar

- Barile, F. A. (2003). *Clinical toxicology: principles and mechanisms*. CRC Press.
- Barile, F. A. (2007). *Principles of toxicology testing*. CRC Press. [\[Crossref\]](#)
- Boroujerdi, M. (2015). *Pharmacokinetics and toxicokinetics*. CRC Press. [\[Crossref\]](#)
- Budny, J. A. (2011). Book review: A textbook of modern toxicology. *International Journal of Toxicology*, 30(5), 592-593. [\[Crossref\]](#)
- Campbell, J. E., & Cohall, D. (2017). Pharmacodynamics-A pharmacognosy perspective. In S. Badal, & R. Delgoda, (Eds.), *Pharmacognosy: Fundamentals, applications and strategies* (pp. 513-525). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Cohen, G. M. (Ed.). (1986). *Target organ toxicity*. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Dekant, W., & Vamvakas, S. (2005). *Ullmann's industrial toxicology: Toxicology in occupational and environmental settings*. Wiley. [\[Crossref\]](#)
- Duffus, J. H., & Worth, H. G. (Eds.). (2006). *Fundamental toxicology*. Royal Society of Chemistry. [\[Crossref\]](#)
- Eaton, D. L., & Gilbert, S. G. (2008). Principles of toxicology. In C. D. Klaassen (Ed.), *Casarett & Doull's toxicology: The basic science of poisons* (7th ed., pp.11-34). McGraw-Hill.
- Evans, T. J. (2006). Toxicokinetics and toxicodynamics. In M. E. Peterson (Ed.), *Small animal toxicology* (3rd ed., pp.13-19). Elsevier: Saunders. [\[Crossref\]](#)
- Fichtl, B. (1999). Principles of toxicokinetics. In H. Marquardt, S. G. Schäfer, R. McClellan, & F. Welsch, (Eds.), *Toxicology* (pp.43-82). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Gard, P.R. (2000). *Human pharmacology*. CRC Press. [\[Crossref\]](#)
- Golan, D. E., Tashjian, A. H., & Armstrong, E. J. (2011). *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Gupta, P.K. (2018). *Illustrated toxicology*. Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Hafeez, R., Nadeem, Z., & Iftikhar, S. (2019). Environmental toxicology: Fundamental and forensic. In S. Iftikhar (Ed.), *Trends of environmental forensics in Pakistan* (pp.1-21). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- EU Science Hub. (n.d.). *Toxicokinetics*. European Commission. Retrieved March 9, 2023 from <https://ec.europa.eu/jrc/en/eurl/ecvam/alternative-methods-toxicity-testing/validated-test-methods/toxicokinetics>
- Johanson, G. (2010). 1.09 Toxicokinetics and modeling. In C. A. McQueen (Ed.), *Comprehensive toxicology* (2nd ed., pp.153-177). Elsevier Science. [\[Crossref\]](#)
- Kerrigan, S., & Goldberger, B. A. (2016). Substance misuse: Alternative body fluids analysis. In J. Payne-James & R. W. Byard (Eds.), *Encyclopedia of forensic and legal medicine* (pp. 350-362). Elsevier. [\[Crossref\]](#)
- King, L. A., & McDermott, S. (2004), Drugs of abuse. In A. C. Moffat, M. D. Osselton, & B. Widdop (Eds.), *Clarke's analysis of drugs and poisons* (Vol. 1, pp.37-52). Pharmaceutical Press.
- Klaassen, C. D. (Ed.). (2013). *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons (Vol. 1)*. McGraw-Hill.
- Lee, B. M., Kacew, S., & Kim, H. S. (2017). *Lu's basic toxicology: Fundamentals, target organs, and risk assessment (Vol. 7)*. CRC Press.
- Maxwell, L. (2020). Absorption, distribution, and excretion in complex organisms. In C. N. Pope & Liu, J. Liu (Eds.), *An introduction to interdisciplinary toxicology* (pp.17-29). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Mercan, S. (2020). Forensic Perspective of CYP2D6 Polymorphism. In L. V. Berhardt (Ed.), *Advances in medicine and biology* (pp.55-74). Nova Science Publishers, Inc.
- Moffat, A. C., Osselton, M. D., & Widdop, B. (Eds.). (2004). *Clarke's analysis of drugs and poisons (Vol. 2)*. Pharmaceutical Press.
- Moffett, D. B., Mumtaz, M. M., Sullivan Jr, D. W., & Whittaker, M. H. (2022). General considerations of dose-effect and dose-response relationships. In G. F Nordberg & M. Costa (Eds.), *Handbook on the toxicology of metals* (pp.299-317). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Nordberg, G. F., & Fowler, B. A. (2019). Dose-effect and dose-response assessment. In G. F Nordberg & B. A. Fowler (Eds.), *Risk assessment for human metal exposures* (5th ed., pp.133-166). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Nordberg, G. F., Fowler, B. A., Nordberg, M., & Friberg, L. T. (2007). Introduction-General considerations and international perspectives. In G. F Nordberg, B. A. Fowler, M. Nordberg & L. T. Friberg (Eds.), *Handbook on the toxicology of metals* (3rd ed., pp.1-9). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Pillay, V. V. (2013). *Modern medical toxicology* (4th ed.). JAYPEE. [\[Crossref\]](#)
- Poppenga, R. (2004). Treatment. In K. H. Plumlee (Ed.), *Clinical veterinary toxicology* (pp.13-21). Mosby. [\[Crossref\]](#)
- Rhomberg, L.R., Lewandowski, T.A., Pizzurro, D.M., & Goodman, J.E. (2018). Risk assessment. In C. A. McQueen (Ed), *Comprehensive toxicology* (3rd ed., pp.473-488). Elsevier. [\[Crossref\]](#)
- Seabury, R. W., & Stork, C. M. (2014). Pharmacokinetic and toxicokinetic modeling. In P. Wexler (Ed.), *Encyclopedia of toxicology*, (3rd ed., pp.856-861). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Simonsen, T., Aarbakke, J., & Kay, I. (2006). *Illustrated pharmacology for nurses*. CRC Press. [\[Crossref\]](#)
- Spoor, W. (2004). Toxicokinetics. In K. H. Plumlee (Ed.), *Clinical veterinary toxicology* (pp.8-12). Mosby. [\[Crossref\]](#)
- Stine, K. E., & Brown, T. M. (2015). *Principles of toxicology* (3rd ed.). CRC Press. [\[Crossref\]](#)
- Tardif, R., & Brodeur, J. (2005). Pharmacokinetics/Toxicokinetics. In P. Wexler (Ed.), *Encyclopedia of toxicology*, (2nd ed., pp.383-390). Elsevier. [\[Crossref\]](#)
- Timbrell, J. A. (2008). *Principles of biochemical toxicology* (4th ed.) CRC press. [\[Crossref\]](#)
- Tindall, W. N., Sedrak, M., & Boltri, J. M. (2013). *Patient-centered pharmacology: learning system for the conscientious prescriber*. FA Davis.
- Tsatsakis, A. M., Vassilopoulou, L., Kovatsi, L., Tsitsimpikou, C., Karamanou, M., Leon, G., Liesivouri, J., Hayes, A. W. & Spandidos, D. A. (2018). The dose response principle from philosophy to modern toxicology: the impact of ancient philosophy and medicine in modern toxicology science. *Toxicology Reports*, 5, 1107-1113. [\[Crossref\]](#)
- van der Merwe, D., Gehring, R., & Buur, J. L. (2012). Toxicokinetics. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary toxicology* (pp.37-47). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Vural, N. (2005). Toksikoloji. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, 73(381), 504-520.

BÖLÜM 3

ZEHİRLENMELERE ADLİ VE

KLİNİK YAKLAŞIM

Işıl BAVUNOĞLU

Zehirlenmelere Adli ve Klinik Yaklaşım

Forensic and Clinical Approach to Poisonings

BÖLÜM HAKKINDA

Zehirlenme vakalarında, etken madde ve zehirlenmenin ciddiyetini belirlemek için kapsamlı bir klinik değerlendirme yapılmalıdır. Zehirlenmelerde acil tedavi hızlı stabilizasyon, emiliminin önlenmesi, toksinin eliminasyonu ve eğer varsa antidot uygulaması ve tüm bu süreç boyunca destek tedaviyi içermektedir. Anamnez, fizik muayene ve toksikolojik analizlerin doğru yapılması ve yorumlanması oldukça elzemdir. Klinikte zehirlenme olgularına yaklaşımdaki temel amaç zehrin türü ne olursa olsun, hastayı tedavi etmektir. Kitabın bu bölümünde, zehirlenme tanısının konulması için anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, toksikolojik tarama ve radyolojik incelemeler gibi yöntemlerin kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır. Zehirlenmeler her zaman hayati tehlike arz ettiği için zehirlenme olgularına yüksek doz bir maruziyet gibi yaklaşılmamalıdır. Acil zehirlenme vakaları hızlı ve etkin bir tedavi gerektirmektedir. Hekimler zehirlenme vakalarının adli öneme sahip olduğunu unutmamalıdır. Tedavi yöntemleri, hastanın semptomları, maruz kalınan madde, maruziyet yolu ve maruziyet süresi gibi faktörlere bağlı olarak belirlenmektedir. Bu bölümde, zehirlenme vakalarında destekleyici bakım, dekontaminasyon, eliminasyon ve antidot tedavisi gibi tedavi yöntemlerinin önemine dikkat çekilmektedir.

Anahtar kelimeler: Zehirlenme, toksidrom, dekontaminasyon, eliminasyon, antidot tedavi

ABOUT the CHAPTER

In intoxication cases, a thorough clinical evaluation should be performed to determine the causative agent and the severity of the intoxication. Emergency treatment in the intoxication includes rapid stabilization, prevention of absorption, elimination of the toxin and administration of antidote, if available, and supportive treatment throughout this process. It is essential that anamnesis, physical examination and toxicologic analysis are performed and interpreted correctly. The main goal in the clinical approach to intoxication cases is to treat the patient, regardless of the type of poison. In this part of the book, it is emphasized that methods such as anamnesis, physical examination, laboratory tests, toxicological screening and radiological examinations should be used to diagnose the intoxication. Since the intoxication is always life-threatening, poisoning cases should be approached as an overdose exposure. Emergency intoxication cases require rapid and effective treatment. Physicians should remember that these cases have forensic importance. Treatment methods are determined depending on factors such as the patient's symptoms, the substance exposed, the route of exposure and the duration of exposure. In this chapter, the importance of treatment methods such as supportive care, decontamination, elimination and antidote therapy in intoxication cases is emphasized.

Keywords: Poisoning, toxidrom, decontamination, elimination, antidote therapy


Giriş

Zehirlenmeler, acil servis başvurularının önemli nedenleri arasındadır. Hastalarda karşılaşılan klinik etkiler; alınan doz, maruz kalma süresinin uzunluğu ve öncesinde var olan sağlık problemleri gibi çok sayıda değişkene bağlıdır. Zehirlenme tanısı erken koyulur ve uygun destekleyici bakım ve tedavi hızla başlatılır ise, hastaların çoğunda sonuçlar iyi olacaktır. Kritik zehirlenmelerdeki ilk yaklaşımda, toksidromları (toksik sendromları) saptamaya yönelik kapsamlı değerlendirmeye, uygun stabilizasyona ve destekleyici bakıma odaklanılmalıdır. İleri uygulamalar ise uygun dekontaminasyon, antidot uygulaması, eliminasyonun sağlanması ve diğer farmasötik müdahalelerden oluşur. Bu bölüm, zehirlenme olgularının değerlendirilmesi ve uygun tedavi yönetimi için temel kavramları tanıtmak amacıyla yazılmıştır.

Tarihçe ve Epidemiyoloji

Zehir terimi literatürde ilk kez 13. yüzyılda 'ölümcül içeriği olan hava ve iksirleri' tanımlamak için kullanılmış olsa da, zehirler canlılığın başlaması ile eş zamanlı ortaya çıkmıştır. Toksik maddelere maruziyet yanında, avlanma ve savaşlarda hayvan zehirlerinin



İşıl Bavunoğlu 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İstanbul, Türkiye
E-posta: isil.bavunoglu@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıyla / Cite this chapter as: Bavunoğlu, İ. (2023). Zehirlenmelere adli ve klinik yaklaşım. S. Mercan & Z. Türkmen (Ed), *Adli toksikoloji: Temel kavramlar ve prensipler* içinde (s. 22-31). İstanbul: İÜC Yayınevi.



CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

ve zehirli bitkilerin kullanımı da ilk insanla başlamıştır. Öyle ki, Ebers papirüslerinde çeşitli zehirlere ve tedavilere yer verilmiştir (M.Ö. 1500). Zehirlerin Antik Yunan, Roma ve Mısır dönemlerindeki savaşların beraberinde infazlarda veya süikast ve cinayetlerde de kullanıldığı bilinmektedir. Ancak, 1952 yılında, Amerikan Pediatri Akademisi çocuk kazalarının %50'sinin zehirlenme kaynaklı olduğu açıklandıktan sonra konu ehemmiyet kazanmış ve modern toksikolojinin gelişimi de hızlanmıştır. Yine aynı dönemde, İskandinav'da barbitürat intoksikasyon olgularının yoğun bakım ünitelerine alınarak solunum ve dolaşım desteği sağlanması sonrası, mortalitenin %20'den %2'ye düştüğünün ortaya çıkması, zehirlenme olgularına müdahalede yeni bir çağ başlatmıştır (Donovan vd., 2005).

Tüm bu gelişmeler, toksikolojinin bilimsel bir çatıya kavuşmasını ve aşırı dozda ilaç alımı, akut ilaç kötüye kullanımı, kimyasal maruziyetler, mesleki ve çevresel toksinler, biyolojik ajanlar ve zehirlenmelerden kaynaklanan sağlık sorunlarının teşhisi, yönetimi ve önlenmesini amaçlayan bir uzmanlık alanı olarak klinik toksikolojinin gelişmesini sağlamıştır.

Ağız yoluyla alındığında ya da cilde uygulandığında emilen, inhalasyon veya enjeksiyon yoluyla alındığında organizmaya zarar verici toksik etkiler yaratan, yaşamı tehdit eden maddelere zehir, bu maddelere maruz kalınması nedeni ile canlı organizmanın zarar görmesine ise zehirlenme (intoksikasyon) denir. Yaşam alanlarımızda besinler, bitki ekstraktları, hayvan zehirleri, ilaçlar, kimyasal bileşikler, endüstriyel atıklar vb. sayısı gün geçtikçe artan dokuz milyonun üzerinde doğal, yarı sentetik ve sentetik madde bulunmaktadır ve zehirlenmelerin %95'inden fazlasına bu maddelerin 3000 kadarı sebep olmaktadır (Bottei & Seger, 2005). Zehirlenmeler ister bilinçli isterse kaza sonucu meydana gelsin, önemli tıbbi ve toplumsal bir problemdir. Akut zehirlenme olguları, acil polikliniklere yapılan başvuruların %0,7-5'ini, yoğun bakım yatışlarının ise %5-10'unu oluşturmaktadır. Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Derneği (American Association of Poison Control Centers, AAPCC) 2018 yılında 2 milyonu aşkın toksik madde maruziyeti ve buna bağlı 1492 ölüm meydana geldiğini bildirmiştir (Gummin vd., 2020). Zehirlenmeler, 35 yaşın altındaki erişkinlerde travmatik olmayan komaların en sık nedenini oluşturmakta ve yaralanma sonucu meydana gelen ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. Erişkinlerde zehirlenmeler %80 oranında istemli zehir alımı, %10-15 kaza ve %5 mesleki zehirlenmeleri içermektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada oral yolla olan zehirlenmelerin büyük çoğunluğunu ilaçların oluşturduğu belirlenmiştir, ve bunlar arasında %34 antidepresanlar, %33 analjezikler, %8 benzodiazepinler, %3 narkotikler ve %22 ise diğer ilaçlar bulunmaktadır (Bavunoğlu vd., 2004).

Zehirlenme Tanısı

Zehirlenme vakalarında hem etkeni hem de zehirlenmenin ciddiyetini belirlemek için kapsamlı bir değerlendirmenin yapılması şarttır. Hastanın tedavi sürecinde yaşamsal bulgularının yakın takibi son derece önemlidir. Erken dönemde, hastanın belirgin bir yakınma ya da bulgusunun olmamasının ölüme neden olabileceği bir zehirlenmeyi dışlamayacağı unutulmamalıdır.

Anamnez

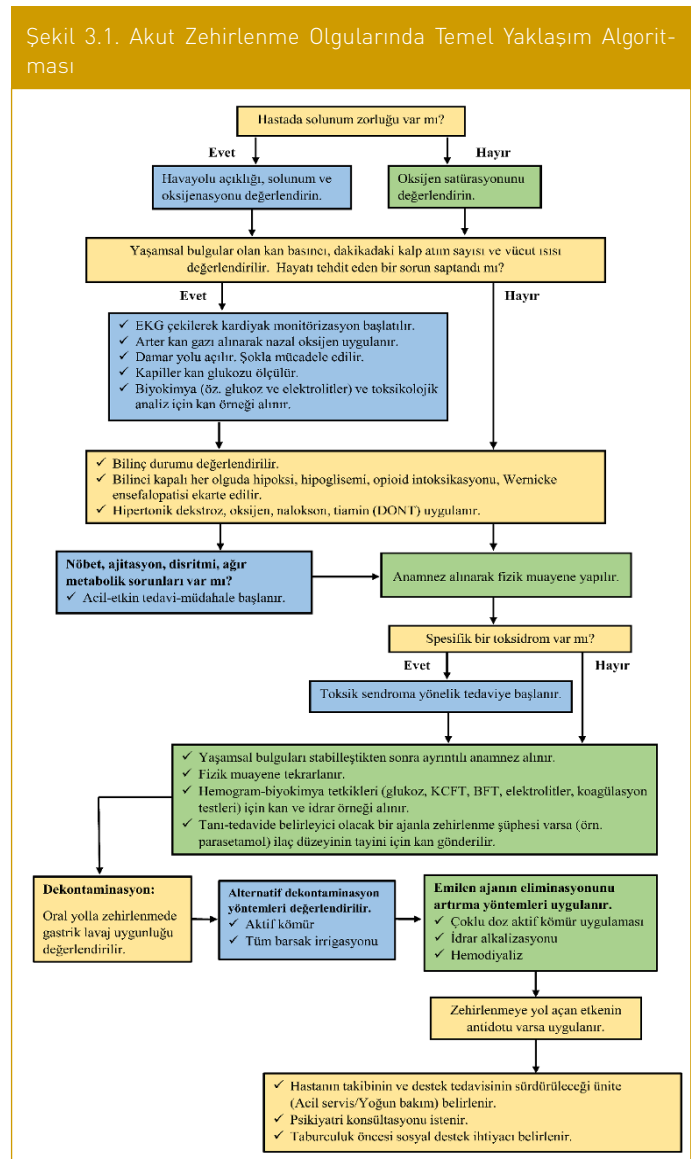
Hasta ve mevcut durumu hakkında bilgi edinmek üzere şuuru açık ise hastadan, kapalı ise yakınlarından veya hastayı ilk gören sağlık

ekibinden mümkün olduğunca detaylı bilgi alınmalıdır. Hastanın bulunduğu ortam, etrafta boş ilaç kutularının veya uyuşturucu kullanımını düşündürecek ekipmanın varlığı, hastanın üzerinde bir tıbbi uyarı bileziği veya kolyesi ve enjeksiyon izi olup olmadığı sorgulanmalı ve varsa hastaya yapılan müdahale öğrenilmelidir. Kasıtlı aşırı doz alımlarında reçetesiz ilaçlar, bitkisel ürünler ve geleneksel tedavi uygulamaları da sorgulanmalıdır. Bir intihar girişimi söz konusu olduğunda hastadan alınan anamnez genellikle yanıltıcı olacağından, fizik muayene ve laboratuvar verileri ile anamnez bir arada değerlendirilmelidir (Erickson vd., 2007; Monte vd., 2015; van Hoving vd., 2011).

Toksik madde maruziyeti şüphesinde anamnezde sorgulanması gereken unsurlar:

- Hastanın aldığı madde/maddeler (kimyasal içerik)
- Hastanın aldığı doz (miktar)
- Hastanın bu maddeleri alım yolu (oral, inhalasyon, iv. vb.)
- Alımın üzerinden geçen zaman (süre)
- Alım sonrası belirtilerin çıkış zamanı ve şiddeti (şiddet-zaman)

Şekil 3.1. Akut Zehirlenme Olgularında Temel Yaklaşım Algoritması



- Aynı anda zehirlenmiş olabilecek diğer kişiler
- Hastaneye gelene kadar yapılmış olan sağaltımlar
- Organik/psikiyatrik hastalık mevcudiyeti ve kullandığı ilaçlar
- Varsa geçmişte yaşanan zehirlenme ve nedeni

İlaç alımına bağlı akut zehirlenme şüphesi olan olgularda, aşırı doz alımı yanında alerjik veya idiosinkratik reaksiyon ya da ilaç-ilaç etkileşimi de ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı olgularda, tedavi dozunda alınan ilacın yan etkisi ile kasıtlı veya kazara yüksek doz alım sonucu gelişen bulguları ayırt etmek imkânsızdır. Bu nedenle, tüm hastalara yüksek doz maruziyeti varmış gibi yaklaşmak tercih edilen müdahale yöntemidir.

Akut zehirlenme olguları hem ilgili toksinin etkilerini ortadan kaldırmaya hem de hastayı hayatta tutmaya yönelik hızlı ve etkin bir tedavi yaklaşımı gerektirir. Ancak bu süreçte hekim zehirlenme olgularının adli olgular olduğunu unutmamalıdır. Hastaların kimlik bilgileri, muayene bulguları ve verilen anamnez bilgileri, tıbbi tedavinin ayrıntıları kayıt altına alınmalı ve adli rapor düzenlenmelidir. Bu hastaların tetkik ve tedavileri mümkünse yatırılarak yapılmalı ve durum, hastane polisi aracılığı ile adli makamlara bildirilmelidir. Tüm erişkin zehirlenme olguları olası intihar girişimi yönünden sorgulanmalı ve psikiyatri konsültasyonu yapılmadan taburcu edilmemelidir.

Fizik Muayene

Olası zehirlenme olgularında fizik muayene, yaşamsal bulguların değerlendirilmesi ile başlar. Havayolu açıklığı (A), solunum (B), dolaşım (C) (ABC) ve bilinç durumu mutlaka ve öncelikle değerlendirilmelidir (Şekil 3.1). Bilinç değişikliğinin tespit edilmesi ve/veya kardiyak problemi olmayan bir hastada ani ritim bozukluğu gelişmesi halinde zehirlenmeden şüphe edilmelidir (Erickson vd., 2007).

Semptom ve bulgular alınan ajana, alımın akut veya kronik oluşuna, hastanın kullanmakta olduğu başka ilaçların varlığına, sağlık durumuna ve eşlik eden travma, enfeksiyon gibi başka patolojilerin mevcudiyetine göre değişir. Ağız yolu (oral yol) ile meydana gelen zehirlenmelerde ilk olarak gastrointestinal (GI) irritasyona bağlı bulantı-kusma görülür. Hayati tehlike yaratan zehirlenme olgularında, alınan toksik maddenin etki mekanizmasına bağlı olarak, kardiyak disritmi, hipertermi, hiper veya hipotansiyon, şuur değişikliği, konvülsiyon ve koma görülebilir. Zehirlenme olgularında, fizik muayene bulguları ve bu bulgulara yol açabilecek bazı ajanlar Şekil 3.2'de gösterilmiştir (Buckley vd., 2002; Donovan vd., 2005; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007). Zehirlenmelere bağlı ölümlerin çoğu solunumun baskılanması ve gelişen hipoksiye bağlı olduğundan özellikle solunum sistemi muayenesi önem taşımaktadır (Bottei & Seger, 2005; van Hoving vd., 2011). Hastalar, fizik muayene bulgularına göre 5 temel toksidromdan birine kategorize edilebilirler. 'Toksidrom veya toksik sendrom' bilinmeyen bir maddeye maruziyet nedeni ile gelen bir hastanın tanısını koymada yardımcı olan fizik muayene bulguları topluluğudur. Yaşamsal bulgular, bilinç durumu, göz bebeği boyutu, cilt sıcaklığı ve nemi (kuru, kızamık, terli), bağırsak seslerinin artışı ya da yokluğu ve üriner retansiyona ait muayene bulguları araştırılır. Ancak her hastanın almış olduğu ajana spesifik toksidromla ilişkili tüm semptom ve bulguları göstermeyebileceği unutulmamalıdır. Başlıca toksidromlar ve saptanan bulgular ile buna yol açan ajanlar Şekil 3.3'te özetlenmiştir (Buckley vd., 2002; Erickson vd., 2007; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007).

Şekil 3.1. Akut Zehirlenme Olgularında Temel Yaklaşım Algoritması

Bulgu	Etken Madde
Nübet	- Karbon monoksit, Şiddetli anti-depresanlar, Metilamfetin, Fenotiazin, Gıyozimati tiori mantarlar, Etanol ve sedatif-hipnotik yokluğu. - Semptomimetikler, - İzoniazid, - Organofosfat, - Hipoglisemik ajanlar.
Ajıtasyon	- Antikolinerjikler, Fenoklidin, Salisilat, Sedatif-hipnotik yokluğu. - Semptomimetikler, - Hipoglisemik ajanlar, - Lityum, - Etanol.
Tremor	- Antipsikotikler, Ağır metaller(arsenik, çiy), Triksin, Ekstazy (MDMA). - Antikolinerjikler, - Lityum, - Semptomimetikler, - Etanol yokluğu.
Ataksi	- Benzodiazepin, Fenitoin, Etanol, Hipoglisemik ajanlar. - Karbamazepin, Karbon monoksit, - Lityum.
Hallüsinasyon	- Antikolinerjikler, Fenoklidin, Sentetik kanabinoidler, Fagos alkaloidleri, Sedatif-hipnotik yokluğu. - LSD, - Semptomimetikler, - Dopamin agonistleri, - Tiyamin, - Etanol.
Sığırık / tinitus	- Salisilat, Ağır metaller, Aminoglikozidler. - Kinnin, - Loop diüretikleri.
Balık görme / körlük	- Korozyv ajanlar (direkt etki), Koksain, Çiy. - Metahanel, - Kinnin, - Sülfamid.
Miyozis	- Kolinerjikler, Sedatif-hipnotikler, Fenotiazin. - Opioidler, - Fenoklidin, - Kloridin.
Midriyazis	- Antikolinerjikler, Hallüsinanlar. - Semptomimetikler, - Opioid yokluğu.
Nistagmus	- Karbon monoksit, Metanol, Barbitürat, Fenitoin, Fenoklidin, Monosomno oksidaz inhibitörleri (MAOI). - Etanol, - Lityum, - Karbamazepin, - Kinnin, - Organofosfat, - MAOI.
Diyare	- Kolinerjikler, Kataraktikler, Ağır metaller (arsenik, demir, lityum). - Kolajin, - Çiy yokluğu, - Ağır metaller (arsenik, demir, lityum).
Kabızlık	- Antikolinerjikler. - Morfin ve türevleri, - Kurşun.
Tertleme (diyforez)	- Kolinerjikler, Amfetamin, Hipoglisemik ajanlar, MDMA, Sedatif-hipnotik yokluğu, Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI). - Semptomimetikler, - Salisilat, - Sentetik kanabinoidler, - Opioid/etanol.
Salivasyon	- Kolinerjikler, Fenoklidin, Ağır metaller(arsenik, çiy). - Korozyv ajanlar, - Striknin.
İkter	- Parasetamol (yüksek dozu), Amfetiksin içeren mantarlar. - "Pirozolidin alkaloidleri", - Dinitrofenol, beta karoten.
Stanoz	- Methemoglobinemi, Gıda boyaları (FD&C). - Sülfhemoglobinemi, - Amiodaron.
Kırmızı cilt	- Antikolinerjikler, Dinitrofenol, Hidroksikobalamin, Yanıkomin. - Buik nit, - Çiyta mantarlar, - Monoosyum glutamat, - Scombroid**.
Dişteride renk değişikliği	- A hiperötiminoz, Ağır metaller (arsenik, kurşun, çiy). - Bizmut.
Rahdomiyozis	- Karbon monoksit, Santral hallüsinanlar, Antikolinerjikler, Triksolinon tiori mantarlar. - Semptomimetikler, - Opioidler, - Toksik alkoller.
Hipertermi	- Semptomimetikler, Lityum, MAOI, Santral hallüsinanlar (LSD, fenoklidin, MDMA). - Antikolinerjikler, - Sentetik kanabinoidler.
Hipotermi	- Opioidler, Antipsikotikler, Hipoglisemik ajanlar. - Sedatif-hipnotikler, - Semptomimetikler, - Karbon monoksit.
Tasişne	- Semptomimetikler, - Arınım ayvın açılı metabolik asidoza bağlı nöbetler: metanol, etilen glikol, tiori, letosazolol, lakik asidoz, paraldehid, metformin, demir, izoniazid, silyanin, pretezy inhibitörleri, salisilat, koksain, irtıtan gazlar (pulmoner ödeme bağı), - Antikolinerjikler, - Santral hallüsinanlar.
Bradigne	- Opioidler, Kolinerjikler, Striknin. - Sedatif-hipnotikler, - Anti-depresanlar, - Nisemomikler bükkerler.
Purpura	- Fare zehir (spiserwarfarin), Hepatit, Salisilat, Kinnin. - Engerek yılan zehiri, - Warfarin, - Klopidogrel, - Kortikosteroid.
Taşikardi	- Semptomimetikler, Fenoklidin, Antikolinerjikler, Oritmik-eksp venomu, Sedatif-hipnotik yokluğu, Etanr. - LSD, - MDMA, - MAOI, - Triksin, - Fenol, - Sentetik kanabinoidler.
Bradikardi	- Opioidler, Sedatif-hipnotikler, Diakobin. - Kolinerjikler, - Karbon monoksit, - Antiaritmikler.

*Pirozolidin alkaloidlerini içeren bitkiler insanlar tarafından doğrudan gıda olarak tüketilmemektedir. Ancak, bitki çayları, kimyon, kekik gibi bazı baharatlar, bal ve polen gibi çiçekli bitkilerden elde edilen arıcılık ürünleri insanlar için doğrudan risk oluşturan gıdalar arasındadır.

**Scombroid zehirlenmesi, yüksek dozda histamin içeren gıdaların (balık vb.) alınmasından kaynaklanan bir gıda zehirlenmesidir.

Fizik muayene bulguları ile anamnez verileri arasında tutarsızlıklar olması durumunda alınan ajanın yanlış adlandırılması (örn: asetaminofen yerine aspirin), alım ile muayene arasında kısa ya da uzun bir zaman aralığı olması veya hastanın düzenli olarak kullanmakta olduğu kardiyovasküler etkili ilaçların beklenen fizyolojik yanıtı maskeleymesi gibi etkiler akla gelmelidir.

Fizik muayene, özellikle mental durum ve yaşamsal bulgular açısından, zehirlenmenin seyrini ve daha fazla müdahale gerekmediğini belirlemek için sık sık (hastanın durumuna bağlı olarak genellikle saatte bir) tekrarlanmalıdır.

Laboratuvar Tetkikleri

Şekil 3.3. Sık Karşılaşılan Toksidromlar ve Buna Yol Açan Toksik Maddeler

Toksidrom	Bulgular	Toksik Maddeler
Opioid sendrom	- MSS depresyonu/Koma, - Solunum depresyonu/Apne, - Hipotansiyon, - GI motilitede azalma.	- Morfin ve türevleri, - Klonidin, - Deksedetomidin - İmidazololler, - Difenoksilat
Sedatif hipnotik sendrom	- MSS depresyonu/Sedasyon, - Değişken pupiller, - Solunum depresyonu (IV form), - Bradikardi.	- Barbitürat, - Klonidin, - Benzodiazepin, - Etanol,
Antikolinjirik sendrom	- Deliryum/Ajitasyon/Nöbet/Koma, - Midriyazis.	- Atropin, - Antihistaminikler, - Parkinson ilaçları, - Antispazmotikler (skopolamin), - Sıklık antidepressanlar.
Antimuskarinik sendrom	- Taşikardi/ Disritmi, - Üriner retansiyon, - Kuru-kırmızı cilt ve mukozalar, - Taşipne, - GI motilitede azalma, - Hipertermi.	- Bitkiler (<i>Datura stramonium</i>), - Mantarlar (<i>Amanita muscaria</i>)
Kolinjirik sendrom	- Miyozis, - Paralizi (solunum kasları), - Bronkorea, - Gözyaşı ve tükürük salgısında artış, - Üriner/fekal inkontinans, - MSS depresyonu/Nöbet/Koma.	- Organofosfat insektisitleri, - Karbamat pestisitleri, - Sınır gazları, - Pilocarpin, - Fizostigmin, - Alzheimer ilaçları - Muskarinik mantarlar (<i>Clitocybe rivulosa</i>)
Semptomatik sendrom	- Hipertansiyon, - Taşipne, - Hipertermi, - Kas tonusu artışı/Hiperrefleksi, - Deliryum / Ajitasyon / Nöbet.	- Amfetamin, - Kokain, - Kannabinoidler, - Katyonlar (banyo tuzu), - Fensiklidin, - Dekonjestanlar (Efedrin), - Teofilin,

Toksikolojik inceleme, zehirlenmeye yol açan etkenin belirlenmesi açısından değerli olmasına karşın, zehirlenme olgularında müdahale, esas olarak öykü ve fizik muayene bulgularına göre derhal yapılmaktadır. Hayatı tehdit eden zehirlenmelerde, hemodinamik instabiliteye genel olarak hipoglisemi, asit-baz ve elektrolit bozuklukları ile karaciğer ve böbrek bozukluğuna ait bulgular eşlik etmektedir. Acil servise komada gelen bir zehirlenme olgusunda, bir saatten fazla sürede çıkacak gelen bir biyokimya raporunu beklemek ciddi bir hatadır ve sonrasında, geliş kan şekeri 30-40 mg/dL olduğunu görmek ise nadir olmayan bir durumdur. Böyle bir olguda klinik bulgularla hipoglisemi komasından şüphelenilmemesi ve parmak ucu kan şekeri ölçümü yapıp hemen tedavi başlanmaması, tafisi imkânsız olabilecek kritik bir gecikmedir. Zehirlenme olgularında sıklıkla istenen tetkikler;

- Solunum ve dolaşımın uygunluğunu değerlendirmek ve asit-baz bozukluklarını araştırmak amacıyla arter kan gazı alınmalıdır. Kan gazı analizi, karbon monoksit zehirlenmesi ve

methemoglobineminin hızlı teşhisine de imkân sağlayacaktır. Ayrıca artmış anyon açıklı metabolik asidoz varlığı toksik alkol, salisilat vb. zehirlenmelerin ilk ipucu olabilir. Metabolik asidoz olmaksızın yüksek osmolal gap ise izopropil alkol zehirlenmesi şüphesine yol açmalıdır.

- Kapiller kan şekeri ölçümü ve venöz kan numunesi alınarak üre, kreatinin, serum elektrolitleri, transaminaz düzeyleri, koagülasyon testleri, laktat ve toksik alkol alımı şüphesi varsa serum osmolalitesi tayin edilmelidir. İdrar tahlili de yapılmalıdır.
- Doğurganlık çağındaki tüm kadınlarda gebelik testi istenmelidir.
- Toksik maddenin tayinine yönelik toksikoloji analizleri için kan ve idrar numunesi alınmalıdır (Donovan vd., 2005; Erickson vd., 2007; French, 2016; Nelson vd., 2011).

Toksikolojik Tarama Testleri

Kasıtsız alımda hasta asemptomatik olduğunda veya hastanın tıbbi öyküsü ile uyumlu klinik bulguların varlığında genelde toksikolojik tarama testlerine gerek duyulmaz. Ancak kasıtlı alıma bağlı zehirlenmelerde ve alınan ajanın bilinmediği durumlarda tarama testleri mutlaka istenmelidir. Örneğin parasetamol zehirlenmesinde kan düzeyi ile zehirlenmenin ağırlığı koreledir; üstelik spesifik tedavi mevcuttur ve erken dönemde uygulandığında son derece etkilidir (Sporer & Khayam-Bashi, 1996).

Acil değerlendirmelerde kan ve idrarda analizi önerilen ajanlar sayıca azdır ve Tablo 3.1'de belirtilmiştir.

Tablo 3.1. Etken Madde Tayinine Yönelik Düzey Tayini Önerilen Testler

Acil kalitatif idrar tarama tetkiki önerilen maddeler*	Acil kantitatif kan düzeyi tetkiki önerilen maddeler**
- Amfetamin	- Asetaminofen
- Barbitürat	- Demir
- Benzodiazepin	- Digoksin
- Kannabinoid (esrar)	- Etanol
- Kokain (benzoilekgonin)	- Etilen glikol
- Trisiklik antidepressan	- Fenobarbital
- Opiat	- Fenitoin
- Fensiklidin	- Karbamazepin
- Gamahidroksibütirat (GHB)	- Karboksihemoglobin
- Ketamin	- Kurşun
- Liserjik asit dietilamid (LSD)	- Methemoglobin
(French, 2016; Levine vd., 2011)	- Metanol
	- Lityum
	- Salisilat
	- Teofilin
	- Valproik asit
	(Fabbri vd., 2004; French, 2016; Levine vd., 2011; Sporer & Khayam-Bashi, 1996)

*İdrarda etken maddenin saptanma süresi değişkendir.

**Kan ilaç düzeylerinin 2 saat içinde belirlenmesi tedavi etkinliğini artırır.

İdrar testleri genelde uyuşturucu kullanımını saptamaya yönelik tarama testleridir. İmmunoassay tarama testleri genellikle bir

saat içinde hızlı sonuç verir. Ancak tarama testleri zehirlenmenin kesin olarak doğrulanmasını veya dışlanmasını sağlamaz. Bazen negatif sonuç, numune alındığında saptanma eşiğinin altındaki madde konsantrasyonuna bağlıdır ya da fentanil gibi bazı ilaçların alımında, koma gibi toksisite belirtilerine karşın opioidler için olan idrar tarama testinde ajan saptanamayabilir. Bunun aksine, bazı maddelerin çok yüksek konsantrasyonları yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Örnek olarak, difenhidramin alımı trisiklik antidepresan ilaçlar için yanlış pozitif sonuca neden olabilir (As-selin & Leslie, 1990). Bazı durumlarda ise akut toksisiteden sorumlu olmayan bir ilaç nedeniyle test pozitif olabilir. Örneğin, akut fentanil alımı nedeniyle komada olan bir hastanın günler önce aldığı kokain nedeniyle idrarında kokain pozitif, ama opioid negatif bulunabilir. Zehirlenmiş hastaların yönetiminde olası ajanın kanda kantitatif analizi, az sayıda etken için faydalıdır (bkz. Tablo 3.1). Toksik maddenin kan düzeyi, klinik durum ve zehirlenmenin zamanlaması ile birlikte yorumlandığında, belirli zehirlenmelerin tedavisinde faydalı olacaktır. Zehirlenmeye yol açan ajanın bilinmediği durumlarda kan, idrar, mide içeriği vb. vücut sıvılarında kapsamlı kalitatif toksikoloji analizleri yapılmakta ve genellikle sıvı ve/veya gaz kromatografisi-kütle spektrometresi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu analizler, tarama testlerine göre daha pahalı ve kullanımı kısıtlıdır. Ayrıca bu tetkiklerin sonuçları için saatler, hatta günler gerektiğinden akut zehirlenmelerin tedavisinde etkinliği sınırlıdır (Fabbri vd., 2004).

Elektrokardiyogram. Elektrokardiyografi (EKG) bulguları alınan ajana ait tanısal ve prognostik bilgi sağlayabilir. Semptomu olan, kardiyotoksik bir ajan almış ya da bilinmeyen bir maddeye maruziyet öyküsü olan her hasta, EKG çekilerek QRS genişlemesi, AV blok, iskemi, supraventriküler/ventriküler taşiaritmi bulgusu açısından değerlendirilmelidir (Holstege vd., 2006). Pek çok ajan sodyum kanal blokajı yaparak (trisiklik antidepresan, kokain vb.) QRS genişlemesine veya potasyum transportunu bloke ederek (antipsikotikler, sotalol vb.) QT uzamasına neden olur. Bu nedenle QRS ve QTc intervallerinin süresine özellikle dikkat edilmelidir. İlaç ilişkili elektrokardiyogram değişiklikleri Tablo 3.2'de belirtilmiştir.

Tablo 3.2. İlaç İlişkili Elektrokardiyogram Değişiklikleri

Supraventriküler taşikardi	Sempatomimetikler, antikolinerjikler, tiroksin, etanol/opioid yoksunluğu
Ventriküler taşikardi	Sempatomimetikler, trisiklik antidepresanlar, fenotiazin, digoksin, kloral hidrat
AV blok	Digoksin, kolinerjikler, opioidler, sedatif-hipnotikler, klonidin, kalsiyum kanal blokajları, beta blokajlar
QRS genişlemesi	Trisiklik antidepresanlar*, SSRI, antipsikotikler, antihistaminikler, organofosfatlar, antiaritmikler

*Bir trisiklik antidepresan zehirlenmesinde QRS genişlemesi varlığı, acil müdahaleyi gerektirir.

Radyolojik İnceleme

Radyolojik inceleme her zehirlenme olgusunda gerekli değildir. Ancak bazı durumlarda faydalı olabilir. PA akciğer grafisi çekilerek kardiyogenik olmayan pulmoner ödem (opioidler, barbitüratlar, or-

Şekil 3.4. Düz Grafide Saptanan Radyoopak Ajanlar

C	Klorlu hidrokarbonlar (kloral hidrat, karbon tetraklorür), kalsiyum tuzları, crack vial (kokainin sigara gibi içilebilir küçük parça formu)
H	Ağır metaller (demir, arsenik, kurşun, civa, talyum)
I	İyotlu bileşikler (tiroksin)
P	Psikotrop ajanlar (lityum, fenotiazin, siklik antidepresanlar), potasyum tuzları, uyuşturucu paketleri (kokain, eroin "body packers")
E	Enterik kaplı tabletler (aspirin vb)
S	Salisilat, sodyum tuzları, yavaş salımlı preparatlar

ganofosfatlar, salisilatlar veya yakıcı kimyasal maddelerin inhalasyonuna bağlı ve infiltrasyon (mide içeriğinin aspirasyonu, bazı iritan gazların inhalasyonuna bağlı) yönünden değerlendirilmelidir. Ayakta direkt karın grafisi ile midede enterik kaplı ya da radyoopak tabletler ile uyuşturucu paketlerinin varlığı ortaya konulabilir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007). Radyoopak toksinlerin anımsanmasını kolaylaştıran ve baş harflerinden oluşan 'CHIPES' kısaltması yaygın olarak kullanılmaktadır (Savitt vd., 1987). Düz grafide saptanan radyoopak ajanlar Şekil 3.4'te belirtilmiştir. Abdominal ultrason ise alınan ilaçları saptamak için güvenilir bir yöntem değildir (Taf-tachi vd., 2012).

Acil Tedavi Prensipleri

Klinik toksikolojide son 50 yılda edinilen deneyimler göstermiştir ki; bir zehirlenme olgusunda temel klinik yaklaşım 'zehri değil hastayı tedavi et' prensibidir. Hastaya uygulanacak tedavi alınan ajana, hastanın semptomlarına, öngörülen ciddiyete ve alımdan sonra geçen zamana göre belirlenir. Belirli bir toksidromu tanımlamak ve potansiyel zehirlenme etiyolojilerini daraltmak amaçlı fiziksel bulguların araştırılması, ilk tanısal değerlendirme ve stabilizasyonun ardından yapılmalıdır (Bottei & Seger, 2005; French, 2016). Zehirlenen hastaya müdahale sürecinde sağlık personeli, çapraz bulaşmaya karşın gerekli önlemleri de almalıdır.

Tedavi destekleyici bakım, dekontaminasyon, eliminasyon ve antidot tedavisini içerir. Letal dozda toksik madde maruziyetinde -eğer varsa- spesifik antidotunun uygulanması hayat kurtarıcıdır. Ancak klinisyen maruz kalınan olası maddenin içeriğine odaklanırken hastanın temel yaşam fonksiyonlarını değerlendirme ve müdahalede gecikme yaşamamalıdır. Akut zehirlenme olgularında organize, hızlı bir klinik yönetim planının uygulanması hastaların hayatta kalmaları açısından en önemli belirleyici faktör olacaktır. Bu süreçte tıbbi toksikologdan ve 114 Ulusal Zehir Danışma Merkezi'nden yardım alınabilir.

Zehirlenmelerde acil tedavi hızlı stabilizasyon, zehirin emiliminin önlenmesi, emilen toksinin eliminasyonu ve eğer varsa antidot uygulaması ve tüm bu süreç boyunca destek tedaviyi içerir (Bottei & Seger, 2005; French, 2016; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007). Şekil 3.1'de akut zehirlenmelere yaklaşım algoritması gösterilmiştir.

Destekleyici Bakım

İntoksikasyonlarda destekleyici bakım, tedavinin en önemli yönüdür ve pek çok hastanın tam iyileşmesini sağlamak için yeterlidir.

Zehirlenme nedeni ile başvuran bir hastada destekleyici bakım, genel olarak diğer kritik hastalarda yapılanlara benzer.

Tüm acil olgularda olduğu gibi zehirlenme şüphesi ile başvuran olgularda da değerlendirme ve müdahale eş zamanlıdır. İlk olarak yaşamsal fonksiyonlar değerlendirilir, damar yolu açılır, EKG ve kardiyak monitörizasyon, pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu ölçümü, kapiller glukoz tayini yapılır. Hastayı hayatta tutmaya yönelik müdahaleler ABC'yi içerir (Donovan vd., 2005; Erickson vd., 2007; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007). Dilin veya aspirasyon materyalinin havayolu obstrüksiyonuna yol açması engellenmeli, mekanik ventilasyon ihtiyacı değerlendirilmeli, hemodinamik instabilite ve disritmilere müdahale edilmelidir.

Havayolu Koruması

Hastaya pozisyon verilmeli, ağız içindeki ilaç, kusulan materyal, takma diş vs. temizlenmeli ve havayolu açıklığının idamesi için orofaringeal bir tüp yerleştirilmelidir. Siyanür, hidrojen sülfür, organofosfat ve koroziv madde alımı varlığında, ağızdan ağıza solunumdan kaçınılmalıdır. Bu hastalar maske ile ventile edilmeli ve yüksek konsantrasyonda oksijen verilmelidir (French, 2016; Nelson vd., 2011).

Derin koma, gag refleksinin deprese olduğu durumlar gibi yüksek aspirasyon riski taşıyan durumlar kolayca geri döndürülebilir değilse hava yolu güvenliğini sağlamak amacıyla trakeal entübasyon uygulanmalıdır. Ancak yalnızca gastrik dekontaminasyona bağlı aspirasyon riski nedeniyle entübasyon uygulanmaz. Entübasyon ve mekanik ventilasyon, şiddetli asit-baz bozuklukları veya akut solunum yetmezliği varlığında endikedir. Bazı antikolinergik veya sempatomimetik toksidromlarda fizyolojik stimulusun şiddetine bağlı hipertermi, rabdomiyoz gibi komplikasyonları önleme amacıyla da mekanik ventilasyon ve sedasyon uygulanabilir. Bunun aksine olarak, salisilat zehirlenmelerinde kesinlikle gerekli olmadıkça mekanik ventilasyondan kaçınılmalıdır (Stolbach vd., 2008).

Hemodinamik Instabilite ile Mücadele

Dolaşımın uygunluğu açısından kan basıncı, nabız sayısı, ritim ve dolgunluğu ile doku perfüzyonunun (üriner output, cilt bulguları, arteryel kan pH'sı) değerlendirilmesi önemlidir. Bu hastalar monitorize edilmeli, en az bir geniş lümenli (≥ 18 gauge) kateter ile periferik damar yolu açılmalı, eğer hasta hipotansif ise ikinci intravenöz (IV) kateter (tercihen santral) yerleştirilmelidir. Hipotansif hastada IV izotonik sıvı bolusları ile kan basıncı yükseltilemiyorsa vazopressörler gereklidir. Genel olarak, norepinefrin veya epinefrin gibi doğrudan etkili vazopressörler, dopamin gibi dolaylı etkili ajanlara göre tercih edilir. Hipotansiyon yönetiminde neden olan ajanın bilinmesi önemlidir. Örneğin, trisiklik antidepresan zehirlenmesinde, biyojenik aminlerin depleasyonu sonucu gelişen dirençli hipotansiyon, sıvı replasmanı ve idrar alkalinizasyonuna yanıtız olduğunda, mikst alfa agonist olan dopamine de yanıtızdır ve norepinefrin uygulamasını gerektirir (Boyle vd., 2009).

Ajite hastalarda hipertansiyon, benzodiazepinler gibi nonspesifik sedatiflerle tedavi edilir. Hipertansiyona bağlı uç organ hasarı varlığında kalsiyum kanal blokerleri, fentolamin, labetalol veya nitroprussid tercih edilir. Kokain gibi sempatomimetik ajanlarla zehirlenmelerde ise tek başına beta blokerlerin kullanımı önerilmez. Çünkü tek başına beta-adrenerjik blokaj, alfa-adrenerjik stimülasyona ve yoğun vazokonstriksiyona neden olabilir (Hollan-

der, 1995). Ancak asemptomatik, taşikardik olmayan bir hastada kokain veya amfetaminler için pozitif bir ilaç taraması sonucu, beta bloker kullanımı için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemelidir.

Antikolinergikler, kokain, kardiyak glikozidler, lityum gibi çok sayıda ilaç ve toksik madde sinüs taşikardisinden ventriküler taşiaritmilere kadar çeşitli ritim problemlerine ve kalp bloklarına yol açabilir. Bunun yanında, zehirlenme olgularında hipoksi, metabolik asidoz veya elektrolit imbalansı (hiper ya da hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi) nedeniyle de ritim düzensizlikleri ortaya çıkabilir. Bu nedenler öncelikle aranmalı ve mevcutsa düzeltilmelidir.

Ventrikül taşikardisi, trisiklik antidepresanlar gibi sodyum kanalı bloke edici özelliklere sahip bir ilaç zehirlenmesi nedeni ortaya çıktığında sodyum bikarbonat birinci basamak tedavidir. Tip IA (örn: prokainamid), IC ve III antiaritmik ajanlar önerilmez; kardiyak iletimi daha da bozabileceklerinden potansiyel olarak tehlikelidir. Torsades de pointes ve uzamış QT aralığı varlığında IV magnezyum sülfat, izoproterenol veya geçici pace-maker uygulanır. Taşiaritmi veya bradiaritmiye yol açan digoksin zehirlenmesinde, spesifik antijen bağlama (Fab) fragmanları (Digibind) ile tedavi edilir (Barnes & Hollands, 2010; French, 2016).

Hipotansiyonla ilişkili bradiaritmilere standart tedavi, atropin ve/veya geçici pace-makerdir. Bununla birlikte, kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker intoksikasyonu olan hastalarda, kalsiyum, glukagon, yüksek doz insülin vb. uygulamalar geçici pace-maker ihtiyacını ortadan kaldıracaktır (Boyle vd., 2009; French, 2016).

Bilinç Değişiklikleri ve Nöbet Tedavisi

Bu sırada hastanın bilinç durumu ve varsa bilinç değişiklikleri değerlendirilmelidir. Bilinç durumu değişiklikleri, bilincin kısmen ya da tamamen kaybolması hali olarak değerlendirilse de, ajitasyon, deliryum, psikoz vb. durumlarla da zehirlenme olgularında karşılaşılır. Bilinç durumu değişiklikleri gerek etkenin belirlenmesi gerekse etkene yönelik ileri tedavilerin seçiminde yol göstericidir.

Bilinci kapanan ya da nöbet geçiren hastalarda, solunum yollarını koruyucu refleksler ortadan kalktığından, gastrik içeriğin aspirasyonu riski her zaman vardır. Oluşan hipoksi ve hipoventilasyon, toksik maddenin etkileri ile birleştiğinde hipotansiyon, aritmi ve nöbet gelişimine de yol açabilir. Ayrıca, uzamış ya da tekrarlayan nöbetlerin de hipoksi, metabolik asidoz, hipertermi ve rabdomiyolize yol açabileceği unutulmamalıdır.

Acil hekimin bilinci kapalı her olguda hipoksi, hipoglisemi, opioid intoksikasyonu, Wernicke ensefalopatisini araştırmalıdır. Böylece dekstroze, oksijen, nalokson ve tiamin (DONT) ihtiyacını hızla değerlendirip uygulamak üzere her hasta için kişiselleştirilmiş bir yaklaşım sağlayabilir (Donovan vd., 2005). Son 30 yıldır, şuuru kapalı ve aşırı doz alım şüphesi olan erişkin bir hastada uygulanan standart yaklaşım; 3-4 dakika içinde IV 25 gram dekstroze, 100 mg tiamin (B1 vitamini), 2 mg nalokson ve %100 oksijen inhalasyonudur (Donovan vd., 2005; Erickson vd., 2007; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007). Şuuru kapalı zehirlenme olgularında standart bir yaklaşım geliştirilmesinin gerekçesi, farklı sağlık birimlerinde uygulanan farklı aşırı doz yönetimi tarzı ve buna bağlı olarak alınması gereken önlemlerden herhangi birinin ihmal edilmesinin yaratacağı hayati riskleri önlemektir (Erickson vd., 2007). Nöbetler genellikle benzodiazepinlerle,

yanıt alınamazsa barbitüratlarla tedavi edilir. Ancak fenitoin, zehirlenmeye bağlı nöbetlerin kontrolünde önerilmez. Bazı ajanların neden olduğu nöbetlerin sonlandırılmaları için ise spesifik antidotlar gereklidir. Örneğin, izoniazid toksisitesi için piridoksin, hipoglisemik ajanlar için glikoz uygulanır (Chen vd., 2016).

Dekontaminasyon

Toksik maruziyeti olan hastaların çoğunda, toksik maddenin emiliminin engellenmesine yönelik dekontaminasyon prosedürleriyle birlikte destekleyici bakım yeterlidir. Yaşamsal bulguları stabilleştirilen, havayolu güvenliği sağlanan hastada öncelikle zehirlenmenin ne şekilde olduğu tespit edilmelidir.

İnhalasyon yolu ile olan zehirlenmelerde hasta zehirlenme bölgesinden uzaklaştırılmalı ve maske ile oksijen verilmelidir. Topikal maruziyetlerde gözler derhal bol su veya izotonikle en az 15-20 dakika yıkanmalı ve eğer varsa kontakt lensler çıkarılmalıdır. Kontamine olmuş giysiler çıkartılmalı, usulüne uygun paketlenmeli (ikincil bulaş riski), takiben deri önce bol ılık su veya izotonikle, ardından da dilüe sabunla en az 30 dakika yıkanmalıdır (eksternal dekontaminasyon). Özellikle organofosfat, koroziv madde ve kimyasal savaş ajanlarına maruz kalındığı durumlarda eksternal dekontaminasyon son derece önemlidir (Nelson vd., 2011).

Ağız yolu ile toksik madde alımı söz konusu ise, çeşitli GI dekontaminasyon yöntemleri riskleri ve faydaları yönünden değerlendirilerek uygun yöntem uygulanır (Donovan vd., 2005). GI dekontaminasyonda uygulanan başlıca yöntemler kusturma, gastrik lavaj, aktif kömür ve katartikler ile tüm bağırsak irrigasyonudur. Prospektif randomize kontrollü çalışmalarda, mide boşaltımının klinik sonuçları iyileştirdiğine dair bir sonuç çıkmasa da 'zamanında müdahale edilmesi, zehirin emilimini büyük oranda engeller' görüşü henüz tam olarak terk edilmemiştir (Bottei & Seger, 2005).

Amerika Birleşik Devletleri'nde kusturma amaçlı ipeka şurubu uygulaması, etkinliği sınırlı ve riskleri fazla olması nedeni ile 2004 yılında terk edilmiştir (American Academy of Clinical Toxicology, & European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists, 2004). Benzer şekilde katartiklerle bağırsak tahliyesi de ciddi olumsuz etkileri nedeni ile artık uygulanmamaktadır. Oro/nazogastrik lavaj uygulamasının ise spesifik bazı ajanların yüksek doz alımı ile sınırlandırılması gerektiği, alınan toksik madde miktarı düşükse, hayatı tehdit eden bir madde değilse veya alımının üzerinden 1-2 saatten fazla süre geçtiyse ve hastada herhangi bir toksik bulgu mevcut değilse çok daha etkin bir yöntem olan aktif kömür kullanımını gerektireceğinden rutin olarak yapılmaması yönünde uzman görüşleri ağırlık kazanmıştır (Albertson vd., 2011; Olson, 2010). Kusturma ve/veya gastrik lavajın kontrendike olduğu durumlar ise;

- Kuvvetli asit veya alkali koroziv madde alımı
- Uçucu hidrokarbon (petrol ürünleri) alımı
- Santral stimulanlarla zehirlenme
- Şuur bulanıklığı veya koma
- Nöbet varlığı
- Altı aydan küçük bebekler
- Yaşlı, düşkün hastalar
- Pıhtılaşma bozukluğu
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Ağır kalp ve solunum yetmezliği
- Gebelik (son trimester)

şeklinde. Ayrıca büyük tabletlerin ve uyuşturucu madde paketlerinin orogastrik tüpten geçemeyeceği hatırlanmalıdır.

Mide içerisinde var olan toksik maddeyi absorbe etmek amacıyla aktif kömür kullanılır ve bağırsaklara da geçerek henüz emilimi gerçekleşmemiş toksik maddeler için de etkindir. Zehirlenmeden sonraki bir saat içerisinde verildiği durumda etkisi daha fazladır. Ancak aktif kömürün de kullanımı arttıkça kısıtlılıkları ve nadir de olsa yan etkileri tanımlanmıştır (Bottei & Seger, 2005; French, 2016). Ayrıca aktif kömürün verilmemesi gereken bazı durumlar vardır: alkoller, siyanür, potasyum, lityum, demir, kurşun zehirlenmelerinde, alkalen ve asidik non-absorban maddelerle olan zehirlenmelerde, düşük viskozitedeki karbon ve hidrokarbon intoksikasyonlarında.

Polietilen glikol elektrolit lavaj solüsyonu (PEG-ELS) ile tüm bağırsak irrigasyonu spesifik bazı ajanlarda mide lavajından daha etkili görülmesine karşın değeri kısıtlıdır (van Hoving vd., 2011). Ayrıca bezoarlar, saat pilleri vb. toksik nesnelere uzaklaştırılması için endoskopi, uyuşturucu paketlerinin çıkarılması için ise laparotomi, uygulanan diğer tedavi yaklaşımlarıdır (Bottei & Seger, 2005).

Eliminasyon

Toksik maddenin vücuttan atılımını hızlandırmaya yönelik başlıca yöntemler; forse diürez, idrarda iyon tuzağı oluşturma, hemodiyaliz, hemoperfüzyon, hemofiltrasyon, plazmaferez ve exchange transfüzyondur (Bottei & Seger, 2005; French, 2016; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007). Toksik maddenin farmakolojik ve toksikolojik özelliklerinin bilinmesi uygun yöntemin belirlenmesi açısından önemlidir. Emilmiş olan toksinlerin vücuttan uzaklaştırılmasına yönelik yöntemlere ait deneyimlerimiz arttıkça etkinlik ve kısıtlılıkları daha iyi anlaşılmış ve bazı yöntemler terk edilmiştir. Günümüzde furosemid ya da mannitol ile forse diürez sınırlı etkisi ve ciddi yan etkileri nedeniyle uygulanmamaktadır. Çoklu doz aktif kömür uygulaması enterohepatik sirkülasyona giren az sayıda toksinin aşırı doz alımında faydalıdır. İdrarda iyon tuzağı oluşturma yöntemi salisilat, fenobarbital gibi zayıf asitlerin yüksek doz alımında idrarın alkalileştirilmesidir (Proudfoot vd., 2004). Bu yöntem zayıf asitlerle zehirlenmelerde faydalı ve güvenli olup uygulanıyor iken amfetamin gibi zayıf bazların yüksek dozlarında idrarın asitleştirilmesi ciddi yan etkileri nedeni ile terk edilmiştir. Günümüzde hemodiyaliz, hemoperfüzyon gibi ekstrakorporeal yöntemlerin endikasyon ve etkinlikleri de daha iyi anlaşılmıştır. Salisilat, alkoller, karbamazepin, fenobarbital, valproik asit, teofilin ve lityum zehirlenmelerinde hemodiyaliz çok başarılı sonuçlar alınan bir yöntemdir. Ayrıca, toksik maddelerin oluşturduğu asit-baz ve elektrolit dengesizliği tedavisinde de etkilidir (Goldfarb, 2011).

Antidot Uygulaması

Alınan toksik maddeye etkili bir antidot varlığında, bu antidotun uygulanması morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltır. Ancak çoğu toksik ajan için bir antidot mevcut değildir ve bu nedenle hayatı tehdit eden şiddette zehirlenmelerin sadece küçük bir kısmında kullanılır (Gummin vd., 2020). Antidotlar farklı mekanizmalarla toksik ajanın etkilerini azaltır veya tersine çevirir. Toksik maddeyi doğrudan bağlayabilir ve nötralize edebilir, uç organ etkilerini antagonize edebilir veya daha toksik metabolitlere dönüşümü engelleyebilir. Antidot uygulamasında hem toksinin hem

de antidotun farmakokinetiği dikkate alınmalıdır. Eğer antidot, toksik maddeden daha hızlı elimine edilirse, özellikle de antidot, uç organ etkilerini antagonize ederek veya toksik metabolitlere dönüşümü inhibe ederek etki ediyorsa, toksisite tekrarlayabilir. Örneğin, nalokson opioid kaynaklı somnolans ve solunum depresyonunu tersine çevirir, ancak nalokson eliminasyon yarı ömrü 30-90 dakika olduğu için semptomlar vakaların yaklaşık üçte birinde tekrar eder. Bu nedenle, belirli durumlarda antidotların tekrar verilmesi gerekebilir (Watson vd., 1998).

İdeal bir antidot toksik maddenin etkilerini önler ve tersine çevirirken, bu etkileri toksik ajana spesifik olmalı, antidotun kendisi herhangi bir toksik etkiye sahip olmamalı, ucuz ve kolay ulaşılabilir olmalıdır. Sık karşılaşılan zehirlenme olgularında kullanılan antidotlar Tablo 3.3'te belirtilmiştir.

Alınan ajanın bilinmediği zehirlenmelerde, ampirik olarak uygulanan antidotlara verilen bir yanıt, şüpheli bir tanıyı doğrulamak için kullanılabilir de, bunların gelişigüzel kullanımı potansiyel olarak hasta morbiditesini artırabilir. Örneğin, aşırı doz benzodiazepin alımından şüphelenilen komadaki hastaya flumazenilin rutin uygulanması, özellikle prokonvülsan bir ilaç da almışsa nöbete neden olabilir ve bu nedenle önerilmez (Peninga vd., 2016).

Takip

İlk değerlendirme, tedavi ve kısa bir gözlem periyodunun ardından hastanın ileri takip ve tedavisi, saptanan ve öngörülen toksisite şiddetine bağlı olarak belirlenir. Sadece hafif toksisite bulguları saptanan ve öngörülen toksisite şiddeti düşük olan hastalar asemptomatik olana kadar acil serviste izlenebilir. Bu amaçla 4-6 saatlik bir gözlem süresi yeterlidir. Orta şiddette toksisitesi olan veya öykü-ilk laboratuvar verilerine göre riskli bulunan hastalar, sürekli izleme ve tedavi için bir ara bakım katına veya uygun bir gözlem ünitesine alınmalıdır. Hayati risk taşıyan, şiddetli toksisitesi olan hastalar ise yoğun bakım ünitesine yatırılmalıdır (Boyle vd., 2009; Gunawardana & Abeywana, 1997). Zehirlenme olgularında yoğun bakımda takibi gerektiren durumlar Tablo 3.4'te belirtilmiştir.

Solunum depresyonu, hipotansiyon, aritmi, koma ve nöbet yanında ileri yaş (> 61 yaş), anormal vücut ısısı ve intihar niyetinin olması ölüm riskinde artış ile ilişkilidir (Lee vd., 2008).

Erişkinlerin çoğunlukla kastılı zehirlenme olguları şeklinde görüldüğü dikkate alındığında, hasta özkıyım düşüncesi yönünden değerlendirilmeli, bu nedenle taburculuk öncesi mutlaka psikiyatri konsültasyonu yapılmalıdır, öte yandan sosyal desteği olmayan hastaların taburcu edilmesi de risk teşkil etmektedir.

Tablo 3.3. Sık Karşılaşılan Zehirlenmeler ve Kullanılan Antidotlar

Toksik Ajan	Spesifik Antidot
Parasetamol	N-asetilsistein
Benzodiazapin	Flumazenil
Beta bloker	Glukagon
Kalsiyum kanal blokleri	%10 kalsiyum glikonat
	Yüksek doz insülin
Kardiyak glikozidler	Digoksin immun Fab
Siyanür	Sodyum nitrit

Tablo 3.3. Sık Karşılaşılan Zehirlenmeler ve Kullanılan Antidotlar (devamı)

Toksik Ajan	Spesifik Antidot
	Sodyum tiyosülfat
	Hidroksikobalamin
Metanol, Etilen glikol	Fomepizol
Demir (Fe)	Deferoksamin
Kurşun (Pb)	Dimerkaptosüksinik asit (DMSA)
	Kalsiyum disodyum
	EDTA (etilendiamin tetraasetik asit)
	British anti-Lewisite (BAL, dimerkaprol)
Izoniazid	Piridoksin
Methemoglobinemi	Metilen mavisi
Karbon monoksit	%100 oksijen
Opioid	Nalokson
Organofosfat	Atropin
	Pratidoksim
Trisiklik antidepresan (TCA)	Sodyum Bikarbonat
Antikolinerjiler (TCA hariç)	Fizostigmin

Tablo 3.4. Zehirlenme Olgularında Yoğun Bakımda Takibi Gerektiren Durumlar

MSS depresyonu, koma
Kimyasal veya fiziksel kontrol gerektiren ajitasyon
Uzamış veya tekrarlayan nöbet
Solunum depresyonu (PCO ₂ > 45 mmHg), hipoksi, solunum yetmezliği (ARDS) ve/veya endotrakeal entübasyon
Hipotansiyon (SBP ≤ 80 mmHg)
2.-3. derece AV blok
Sinüs dışı kardiyak ritimler
İnvaziv hemodinamik monitörizasyon veya kardiyak pacing gerektiren durumlar
Ciddi asit-baz bozukluğu (pH ≤ 7.2 metabolik asidoz)
Yakın takip ve agresif tedavi gerektiren metabolik bozukluklar (örn: yüksek doz sülfanilüre veya insülin alımına bağlı semptomatik hipoglisemi)
Ciddi vücut ısısı değişiklikleri (örn: hipertermi >40°C)
-Gecikmiş veya hayati risk taşıyan zehirlenmeler
-GIS'te uyuşturucu paketleri, yavaş salınımlı preparatlar
-Kan düzeyi çok yüksek saptanan ve olumsuz sonuçları öngörülen droglar
GI eliminasyon için tüm bağırsak irrigasyonu gerektiren toksik maddeler
Eliminasyon için hemodiyaliz, hemoperfüzyon, hemofiltrasyon gerektiren toksik maddeler
Antidot uygulaması sonrası yakın takip gerektiren durumlar (örn: nalokson, Digibind, fizostigmin vb. uygulaması)
Toksik ajana bağlı iskemik göğüs ağrısı (örn: kokain, karbon monoksit)
Trisiklik antidepresan zehirlenmesi veya QRS > 120 msn veya QTc > 500 msn yol açan toksik maddeler (örn: karbomazepin, kokain)

Sonuç

Tüm zehirlenme olgularına hayati tehlike varmış gibi yaklaşılmalıdır. Anamnez ve fizik muayene, alınan maddenin ve toksisite düzeyinin belirlenmesinde son derece önemlidir. Zehirlenmelerde acil tedavi hızlı stabilizasyon, dekontaminasyon, eliminasyon ve eğer varsa antidot uygulamasını içerir. Spesifik bir antidotun yokluğunda, destek tedavi, gerek acil servis gerekse yoğun bakım ünitesindeki tedavinin esasını oluşturur. Destek tedavinin etkin olması halinde zehirlenmelere bağlı mortalite %1'in altındadır. Zehirlenme olgularında monitörizasyon ve yakın gözlem, hava yolunun korunması ve yeterli ventilasyonun sağlanması, hemodinamik stabilite ve sıvı-elektrolit dengesi, nöbet, hipertermi gibi diğer komplikasyonlara müdahale edilmesi hastayı hayatta tutacak ana önlemlerdir. Bu süreçte amaç, hastadan mümkün olan en fazla miktarda toksini uzaklaştırmak değil hastayı hayatta tutmak olmalıdır. Alınan maddenin yarılanma ömrü, miktarı, formülasyonu, semptom ve bulguların devamı gözlem süresini belirlemelidir. Acil müdahale sürecinde kan, idrar, mide içeriği gibi biyolojik numunelerin alınarak toksikolojik analiz için gönderilmesi hem medikal hem de adli yönden son derece önemlidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Kaynaklar

- Albertson, T. E., Owen, K. P., Sutter, M. E., & Chan, A. L. (2011). Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. *International Journal of Emergency Medicine*, 4, Article 65. [\[Crossref\]](#)
- American Academy of Clinical Toxicology, & European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. (2004). Position paper: Ipecac syrup. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42(2), 133-143. [\[Crossref\]](#)
- Asselin, W. M., & Leslie, J. M. (1990). Use of the EMITtoxic serum tricyclic antidepressant assay for the analysis of urine samples. *Journal of Analytical Toxicology*, 14(3), 168-171. [\[Crossref\]](#)
- Barnes, B. J., & Hollands, J. M. (2010). Drug-induced arrhythmias. *Critical Care Medicine*, 38, S188-S197. [\[Crossref\]](#)
- Bavunoğlu Tüfekçi, I., Çurgunlu, A., & Şirin, F. (2004). Characteristics of acute adult poisoning cases admitted to a university hospital in Istanbul. *Human & Experimental Toxicology*, 23(7), 347-351. [\[Crossref\]](#)
- Bottei, E. M., & Seger, D. L. (2005). Therapeutic approach to the critically poisoned patient. In J. Brent, K. L. Wallace, K. K. Burkhardt, S. D. Phillips, J. W. Donovan (Eds.), *Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient* (pp.29-41). Elsevier Mosby.
- Boyle, J. S., Bechtel, L. K., & Holstege, C. P. (2009). Management of the critically poisoned patient. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 17, Article 29. [\[Crossref\]](#)
- Buckley, N. A., Whyte, I. M., & Dawson, A. H. (2002). Diagnostic data in clinical toxicology-should we use a Bayesian approach?. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 40(3), 213-222. [\[Crossref\]](#)
- Chen, H. Y., Albertson, T. E., & Olson, K. R. (2016). Treatment of drug-induced seizures. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(3), 412-419. [\[Crossref\]](#)

- Donovan, J. W., Burkhardt, K., & Brent, J. (2005). The critically poisoned patient In J. Brent, K. L. Wallace, K. K. Burkhardt, S. D. Phillips, J. W. Donovan (Eds.), *Critical care toxicology: Diagnosis and management of the critically poisoned patient* (pp.3-27). Elsevier Mosby.
- Erickson, T. B., Thompson, T. M., & Lu, J. J. (2007). The approach to the patient with an unknown overdose. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 25(2), 249-281. [\[Crossref\]](#)
- Fabbri, A., Ruggeri, S., Marchesini, G., & Vandelli, A. (2004). A combined HPLC-immunoenzymatic comprehensive screening for suspected drug poisoning in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*, 21(3), 317-322. [\[Crossref\]](#)
- French L. K. (2016). General management of the poisoned patient. In R. K. Cydulka, M. T. Fitch, S. A. Joing, V. J. Wang, D. M. Cline, O. J. Ma (Eds.), *Tintinalli's emergency medicine manual* (pp.1125-1131). McGraw-Hill.
- Goldfarb D. S. (2011). Principles and techniques applied to enhance elimination. In R. S. Hoffman, M. A. Howland, N. A. Lewin, L. S. Nelson, & L. R. Goldfrank (Eds.), *Goldfrank's toxicologic emergencies* (pp.135-147). McGraw-Hill.
- Gummin, D. D., Mowry, J. B., Beuhler, M. C., Spyker, D. A., Brooks, D. E., Dibert, K. W., Rivers, L. J., Pham, N. P., & Ryan, M. L. (2020). 2019 Annual report of the American Association of poison control centers' National Poison Data System (NPDS): 37th annual report. *Clinical Toxicology*, 58(12), 1360-1541. [\[Crossref\]](#)
- Gunawardana, R. H., & Abeywarnna, C. (1997). Intensive care utilisation following attempted suicide through self-poisoning. *The Ceylon Medical Journal*, 42(1), 18-20.
- Hollander, J. E. (1995). The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *New England Journal of Medicine*, 333(19), 1267-1272. [\[Crossref\]](#)
- Holstege, C. P., Eldridge, D. L., & Rowden, A. K. (2006). ECG manifestations: the poisoned patient. *Emergency Medicine Clinics*, 24(1), 159-177. [\[Crossref\]](#)
- Lee, H. L., Lin, H. J., Yeh, S. T. Y., Chi, C. H., & Guo, H. R. (2008). Presentations of patients of poisoning and predictors of poisoning-related fatality: findings from a hospital-based prospective study. *BMC Public Health*, 8, Article 7. [\[Crossref\]](#)
- Levine, M., Brooks, D. E., Truitt, C. A., Wolk, B. J., Boyer, E. W., & Ruha, A. M. (2011). Toxicology in the ICU: Part 1: General overview and approach to treatment. *CHEST*, 140(3), 795-806. [\[Crossref\]](#)
- Monte, A. A., Heard, K. J., Hoppe, J. A., Vasilidou, V., & Gonzalez, F. J. (2015). The accuracy of self-reported drug ingestion histories in emergency department patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 55(1), 33-38. [\[Crossref\]](#)
- Nelson L. S., Lewin N. A., Howland M. A., Hoffman R. S., Goldfrank L. R. & Flomenbaum N. E. (2011). Principles of managing the acutely poisoned or overdosed patient. In R. S. Hoffman, M. A. Howland, N. A. Lewin, L. S. Nelson, L. R. Goldfrank (Eds.), *Goldfrank's toxicologic emergencies* (pp. 37-44). McGraw-Hill.
- Olson, K. R. (2010). Activated charcoal for acute poisoning: one toxicologist's journey. *Journal of Medical Toxicology*, 6(2), 190-198. [\[Crossref\]](#)
- Penninga, E. I., Graudal, N., Ladekarl, M. B., & Jürgens, G. (2016). Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication-a systematic review with meta-analyses of randomised trials. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 118(1), 37-44. [\[Crossref\]](#)
- Proudfoot, A. T., Krenzelok, E. P., & Vale, J. A. (2004). Position paper on urine alkalinization. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 42(1), 1-26. [\[Crossref\]](#)
- Savitt, D. L., Hawkins, H. H., & Roberts, J. R. (1987). The radiopacity of ingested medications. *Annals of Emergency Medicine*, 16(3), 331-339. [\[Crossref\]](#)
- Sporer, K. A., & Khayam-Bashi, H. (1996). Acetaminophen and salicylate serum levels in patients with suicidal ingestion or altered mental status. *The American Journal of Emergency Medicine*, 14(5), 443-446. [\[Crossref\]](#)

Stolbach, A. I., Hoffman, R. S., & Nelson, L. S. (2008). Mechanical ventilation was associated with acidemia in a case series of salicylate-poisoned patients. *Academic Emergency Medicine*, 15(9), 866-869. [\[Crossref\]](#)

Taftachi, F., Sanaei-Zadeh, H., Zamani, N., & Emamhadi, M. (2012). The role of ultrasound in the visualization of the ingested medications in acute poisoning-a literature review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16, 2175-2177.

T.C. Sağlık Bakanlığı. (2007). *Birinci basamağa yönelik zehirlenmeler tanı ve tedavi rehberi*. Ankara

van Hoving, D. J., Veale, D. J. H., & Müller, G. F. (2011). Clinical Review: Emergency management of acute poisoning. *African Journal of Emergency Medicine*, 1(2), 69-78. [\[Crossref\]](#)

Watson, W. A., Steele, M. T., Muelleman, R. L., & Rush, M. D. (1998). Opioid toxicity recurrence after an initial response to naloxone. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 36(1-2), 11-17. [\[Crossref\]](#)

BÖLÜM 4

TOKSİK MADDELERİN

SINIFLANDIRILMASI

Merve KULOĞLU GENÇ
Tuğba TEKİN BÜLBÜL
Sümeyye Zülal ŞİMŞEK
Zeynep ARSLAN
Simge ZENGİN
Zeynep TÜRKMEN

Toksik Maddelerin Sınıflandırılması

Classification of Toxic Substances

BÖLÜM HAKKINDA

Adli toksikolojinin temel çalışma alanı olan toksik maddeler, canlı vücudunda meydana getirdiği ve ölüme kadar uzanabilen yan etkiler ile adli vakalara sıkça konu olmaktadır. Bu maddeler geleneksel yasa dışı maddeler olabileceği gibi, yeni nesil psikoaktif maddeler, ilaç etken maddeleri, uçucu organik bileşikler, bitkisel zehirler, pestisitler ya da ağır metaller de olabilmektedirler. Toksik madde kaynaklı yaralanma ve ölüm olgularını, madde etkisi altında araç kullanma olgularını, madde ile kolaylaştırılmış suçları açığa çıkarmak için bu maddelerin sınıflandırılması, etki mekanizması, olası zararlarının iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu noktadan hareketle, kitabın bu bölümünde adli toksikolojiye konu olan toksik maddelerin sınıflandırılması, vücutta meydana getirdiği hasarlar ile kapsamlı bir şekilde ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Yasa dışı maddeler, yeni nesil psikoaktif maddeler, psikotrop ilaç etken maddeler, uçucu organik bileşikler, bitkisel zehirler

ABOUT the CHAPTER

Toxic substances, which are the main focus of forensic toxicology, are frequently the subject of forensic cases with their side effects that can extend to death in the living body. These substances may be illegal substances, new psychoactive substances, drug active medicines, volatile organic compounds, herbal poisons, pesticides or heavy metals. In order to reveal the cases of injury and death caused by toxic substances, the cases of driving under the influence of substances, and the crimes facilitated by drugs, it is necessary to comprehend the classification, mechanism of action and possible harm of these substances well. From this point of view, in this chapter of the book, the classification of toxic substances and the damage they cause in the body are discussed in detail.

Keywords: Illegal substances, new psychoactive substances, psychotropic pharmaceutical substances, volatile organic compounds, herbal poisons

Giriş

Toksikoloji tanım itibarıyla kimyasal maddelerin canlı organizmaya girdikten sonra oluşturduğu zararlı, toksik etkilerinin ve etkileşimlerin incelenmesini konu almaktadır. Benzer şekilde yasalarca adli olgu olarak değerlendirilen ve canlı organizmaya (bireyler, hayvanlar, çevre) zarar veren ya da yaralanmasına/ölümüne yol açan her türlü kimyasal madde adli toksikoloji branşının konusunu oluşturmaktadır. Bunun yanı sıra, suça konu olan bir kimyasalın yarar ve zarar oranını ortaya çıkarmak ve buna ait risk değerlendirmesini yapmak da toksikoloji bilim dalı ışığında mümkündür. Bütün bu bilgi birikimi, M.Ö. dönemlerden bu yana intihar, cinayet, kaza orijinli suç olgularında sıkça karşılaşılan toksinlerin tanımlanması ve sınıflandırılması; etkilerinin, oluşturduğu risklerin belirlenmesi ile mümkündür. Bu bölümde adli toksikoloji alanında ele alınan toksik maddelerin sınıflandırılmasına, etki mekanizmalarına, kullanım/maruziyet yollarına, metabolizasyon yollarına ve temel yapısına dair kapsamlı bilgiler sunulmuştur.

Yasa Dışı Maddeler

Yasa dışı maddeler, kullanıcı üzerindeki zararlı etkisi nedeniyle tedarik edilmesi, bulundurulması veya kullanılması yasa koyucular tarafından kısıtlanmış veya tamamen yasaklanmış maddelerdir. Yasa dışı madde veya ilaç olarak karşılaşılan bu maddelerin hepsinin bağımlılık yapıcı etkisi vardır, genel bir ifadeyle 'madde kullanımı' adı altında ele alınmaktadır. Psikoaktif veya psikotrop olarak da adlandırılan bu maddeler, kasıtlı veya kazara maruziyet sonrası merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde yarattığı etkilerle beyindeki mekanizmaların işlevlerini değiştiren, algı ve duyu durumunda değişiklikler yapan maddelerdir. Alımı sonucunda bilinç durumunda değişmelere sebep olan bu maddeler-



Merve Kuloğlu Genç ^{ID}
Tuğba Tekin Bülbül ^{ID}
Sümeyye Zülal Şimşek ^{ID}
Zeynep Arslan ^{ID}
Simge Zengin ^{ID}
Zeynep Türkmen ^{ID}

Istanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: merve.kuloglu@iuc.edu.tr
tugba.tekin@iuc.edu.tr
sumeyye.zulal@gmail.com
zeynepars.96@gmail.com
simge.zengin@ogriiuc.edu.tr
zeynep.turkmen@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Kuloğlu Genç, M., Tekin Bülbül, T., Şimşek, S. Z. Arslan, Z., Zengin, S., & Türkmen, Z. (2023). Toksik maddelerin sınıflandırılması. S. Mercan & Z. Türkmen (Ed), Adli toksikoloji: Temel kavramlar ve prensipler içinde (s. 33-57). İstanbul: İÜC Yayınevi.



CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

rin kullanım amacı çoğunlukla verdiği haz kaynaklıdır. Kullanıcı üzerindeki etkiler kullanılan maddenin kimyasal yapısına, vücutta alım yoluna, alınan doza, kişinin toleransına ve beyinde etki ettiği bölgeye göre değişiklik göstermektedir (Cooper & Negrusz, 2013). Adli toksikoloji alanında en sık karşılaşılan ve olgulara en çok konu olan yasa dışı maddelere ait temel bilgiler aşağıda açıklanmıştır.

Esrar

Kenevir bitkisinin (*Cannabis sativa*) reçine, çiçek ve yapraklarından elde edilen halüsinojenik bir psikoaktif maddedir. Esrardaki farmakolojik etkilerden sorumlu olan ana psikoaktif bileşik, Δ^9 -tetrahidrokanabinoldür (Δ^9 -THC). Esrardaki aktif bileşenlerle etkileşim, beyin, akciğer ve böbrekteki CB1 reseptörleri ile bağışıklık sistemindeki ve hematopoietik hücrelerdeki CB2 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. Δ^9 -THC'nin reseptöre bağlanması, adenilat siklazın inhibisyonu, kalsiyum kanal inhibisyonu ve potasyum kanal aktivasyonu ile sonuçlanır. Esrar kullanımının sakinleştirici, halüsinojenik, afrodizyak, uyutucu, öforik, analjezik ve yüksek duyuşal farkındalık gibi etkilere neden olduğu bilinmektedir. Kullanımı sonucu ortaya çıkan fizyolojik belirtilerin, alınan doza, maddenin vücuda alım yoluna, maddenin saflık durumuna, kullanım süresine ve bireysel faktörlere bağlı değiştiği görülmektedir. Esrar, dünya genelinde keyif verici etkisi nedeniyle kullanımı en yaygın olan psikoaktif maddedir. Kullanımı sonucu ortaya çıkan zehirlenmelerde, kullanıcının metabolizması, toleransı, aldığı doz ve çoklu madde kullanımı gibi bireysel farklılıkların önemli olduğu bilinmektedir (Lemos & Ingle, 2011; Matsuda vd., 1990; Munro vd., 1993).

Kokain

Kokain (benzoilmetilekgonin), keyif amaçlı kullanılan bir MSS uyarıcısıdır. Esas kökeni Şili, Peru ve Bolivya olan koka bitkisinin (*Erythroxylon coca*) yapraklarından elde edilir ve bu yapraklardan özütlenen doğal kaynaklı en güçlü stimülandır. Tarihte uzun yıllar lokal anestezi olarak kullanımı mevcuttur. Çok güçlü psikolojik ve fizyolojik bağımlılık yapıcı bir alkaloid olan kokainin, geçmiş yıllarda koka yaprakları çiğnenerek etkisi sağlanırken, günümüzde toz hali ve kristal formu (crack) kullanılmaya başlanmıştır. Sıklıkla nazal yoldan kullanıldığı için kan-beyin bariyerini hızla geçerek etkisini çok kısa sürede gösterir. Kokain, serotonin, dopamin ve norepinefrin nörotransmitterlerinin taşıyıcı proteinini inhibe ederek bu nörotransmitterlerin geri alımını inhibe eder. Sinaptik boşlukta biriken nörotransmitterlerin yeniden emilimi ve hücre içine geri alımı engellendiğinde ise haz ve kendini iyi hissetme hali artar. Dünya genelinde kullanımı oldukça yaygın olan kokain, uyarılma, cinsel arzusunun artışı, öfori, rahatlama gibi etkileri nedeni ile kullanıcıların yeniden kullanma isteği duyduğu bir maddedir (Biondich & Joslin, 2015; Cengiz vd., 2004).

Amfetamin Tipi Stimülanlar

Amfetamin tipi stimülanların (ATS) başlıcaları amfetamin (a-metilfenetilamin), metamfetamin (N-metil-a-metilfenetilamin) ve MDMA (3,4-metilendioksimetamfetamin) olup tüm bu maddeler sentetik olarak üretilmektedirler.

Amfetamin ve metamfetamin klinik olarak dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu ve obezite tedavilerinde kullanılan MSS uyarıcılarıdır ve MSS üzerindeki etkileri dolayısıyla kısa sürede bağımlılığa yol açarlar. ATS yasa dışı olarak en sık kullanılan uyarıcı

maddeler arasında yer almaktadırlar. Norepinefrin (noradrenalin), dopamin salınımına ve monoamin oksidazın (MAO) inhibisyonuna yol açarlar. Beyinde yarattığı bu etkiler ile kullanıcıda hipertansiyon, taşikardi, uyanıklık, motivasyon artışı, aritmi ve göz bebeklerinde büyümeye (midriyazis) sebep olur. Maddenin oral kullanımı sonrası 6 ila 24 saat arası süren güçlü bir öfori meydana gelir ve yaklaşık 20 günlük kullanım sonunda tolerans gelişir. Amfetamin ve metamfetamin sıvı formda üretilir, ancak sokak satışında toz, kristal veya tablet şeklinde bulunabilmektedirler. ATS, sıklıkla oral yoldan tüketilmelerine rağmen, burundan veya bazı durumlarda enjeksiyon yoluyla da kullanılabilirler. Metamfetamin boşaltım sonrasında büyük oranla bozunmadan atılırken %4 ila %9 kadarı da amfetamin olarak atılabilir. Bu nedenle, bu maddeler ileri kromatografik sistemlerle analiz edilmediği sürece birbirine karışabilirler. Yapı olarak birbirlerine çok yakın olan amfetamin ve metamfetamin izomerik formlara sahiptir. Ancak metamfetamin daha uzun yarılanma süresine ve daha güçlü etkiye sahip olması nedeniyle amfetamine kıyasla daha tehlikeli ve bağımlılık yapıcı etkisi daha güçlüdür. Ayrıca metamfetamine tolerans daha hızlı gelişmektedir. Metamfetaminin kronik kullanıcılarında diş çürükleri, diş eti çekilmeleri ve ağız içi yaralar görülmektedir (Cooper & Negrusz, 2013; Harada vd., 2018; Maisto vd., 2014).

MDMA, 'ekstazi' tabletlerinde en sık karşılaşılan maddedir. Tabletlerdeki MDMA içeriği değişmekle birlikte, genellikle tablet başına 30-100 mg aralığındadır. Tabletlerde karakteristik olan ve ilgi çekiciliği arttırmak amacıyla farklı logolar bulunur, ancak bu logo içeriği hakkında güven sağlamamaktadır. MDMA, beyindeki serotonin, dopamin ve norepinefrin salınımını artırır ve bu nörotransmitterlerin geri alımını inhibe eder. Bu etkisiyle kullanıcıda kokaine benzer şekilde öforiye, artan enerjiye, zindeliğe, rahatlığa ve bazı duylarda olumlu değişimlere neden olur. Tabletten içeriğinde bulunan safsızlıklara ve MDMA miktarına da bağlı olarak yaklaşık 30-40 dakika sonra etkisini göstermeye başlamakta, 3-4 saate kadar da etkisi devam etmektedir. Kullanıcılarda kısa vadede hipertansiyon, hipertermi ve dehidratasyon görülürken uzun vadede, MSS'de doğal serotonin üretiminin kalıcı olarak bozulmasından kaynaklı şiddetli depresyon görülmektedir (Cooper & Negrusz, 2013; Maisto vd., 2014). MDMA yaygın olarak eğlence amaçlı kullanıldığından 'club drug' olarak nitelendirilmektedir. Sık kullanılan sokak isimleri ise molly, X, mandy, XTC şeklinde literatürde yer almaktadır.

Opioidler

Opioidler, haşhaş bitkisinden (*Papaver somniferum*) elde edilen, narkotik analjezikler olarak da bilinen bir madde grubudur. Doğal opioidler (morfin, kodein, papaverin, tebain, narkotin), yarı sentetik opioidler (eroin, oksikodon) ve sentetik opioidler (metadon, fentanil, tilidin, petidin, tramadol) olarak sınıflandırılmaktadırlar. Bazıları günümüzde halen klinikteki güçlü ağrı kesici etkileri nedeniyle analjezik olarak kullanılmaktadır. Bağımlılık yapıcı etkisi oldukça güçlü olan bu madde grubunun tedavi sürecinde kötüye kullanımına rastlanabilmektedir. 'Madde kötüye kullanımı' altında incelenen bu duruma örnek olarak; terapötik etki için kullanılan morfinin amacından farklı olarak yarattığı etkiyi yaşamak için kullanılması verilebilir. Opioidler, MSS ve gastrointestinal sistemdeki opioid reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Opioidler sıklıkla intravenöz (damar içi) yolla vücuda alınırlar ve maddelerin vücutta alımı sırasında kullanılan enjektörlerin paylaşılması sonucu

bulaşıcı hastalıklar ortaya çıkabilmektedir. Bunun yanı sıra madde kullanımı kaynaklı, halüsinasyonlar, nöbetler, intihar ve ölüm gibi durumlar da oluşabilmektedir (Kılıç, 2017; Schuckit, 2016).

Opioidler içerisinde sokak satışı en fazla görülen madde eroindir (diasetilmorfin veya diamorfin). Yarı senterik bir opioid olan eroin, morfinin asetillenmesi ile elde edilir, kan beyin bariyerini çok hızlı geçer ve beyin, beyin sapı ile omurilikteki G proteinine bağlı opioid reseptörleri ile etkileşime geçerek etki gösterir. Beyinde ve sinir uçlarında bulunan doğal endorfin üretimini azaltır veya durdurur. Endorfin, beyindeki ağrı hissini azaltan maddedir. Dolayısıyla eroin alımının durdurulması, ağrıyı yoksunluk semptomlarına yol açtığından kullanıcıda bağımlılık çok hızlı gelişir. Kullanımı sonucu analjezi, öfori, anksiyetede azalma, kabızlık, solunum depresyonu ve göz bebeklerinde küçülme (miyozis) görülür. Tedavisi için rehabilitasyon merkezi ya da klinik destek şarttır ve çoğunlukla tedavide metadon ile yerine koyma tedavisi kullanılmaktadır (Cooper & Negrusz, 2013; Sporer, 1999).

Liserjik Asit Dietilamid (LSD)

LSD, çavdar mahmuzu (*Claviceps purpurea*) bitkisinden elde edilen doğal bir madde olan liserjik asidin yarı sentetik bir ürünüdür ve bilinen en güçlü halüsinojenik maddelerden birisidir. MSS'de serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT) ve dopamin agonisti olarak hareket ettiği düşünülmektedir. Oldukça küçük dozlarda dahi son derece etkili bir maddedir. Maddenin saf hali renksiz ve kokusuzdur. Bu özellikleri, yasa dışı yollarla satışını kolaylaştırmaktadır. Tablet, kapsül, kağıt, jelatin veya herhangi emici bir yüzey üzerine dökülerek/emdirilerek satışı gerçekleştirilir ve ağız veya dilaltı yoluyla vücuda alınır. Kullanımı sonucu renk, ses, zaman gibi duysal ve bilişsel algılarda değişiklikler, mutluluk, duyarsızlaşma ve mistik deneyimler gibi psikolojik etkiler ortaya çıkmaktadır. Ayrıca göz bebeklerinde büyüme (midriyazis), taşikardi, iştah kaybı, hipertansiyon, ağız kuruluğu, vücut ısısında artma, terleme gibi etkilere neden olabilmektedir. Vücuda alındıktan sonra, yaklaşık yarım saat içinde etkileri görülmeye başlar ve genellikle 6 ila 12 saat kadar ancak bazı durumlarda çok daha uzun saatler etkisi sürebilmektedir. Alınan doza, kullanıcının fiziksel ve duyu durumuna, maddeye karşı gelişen toleransa göre yaşanan etkiler değişkenlik gösterebilir. Maddenin diğer maddelere kıyasla daha az bağımlılık oluşturduğu düşünülmekte, risklerinin çoğunlukla psikolojik ve kısa süreli olduğu kabul edilmektedir. Uzun süreli etkilerin ise halihazırda var olan psikolojik sorunlardan kaynaklandığı görüşü hakimdir (Liechti, 2017; Lüscher & Ungless, 2006; Passie vd., 2008).

Benzodiazepinler¹

Günlük hayatta ve adli olgularda (sürüş güvenliği vb.) sıklıkla rastlanan benzodiazepinler (BZD) çoğunlukla diazepam, alprozolam, klonazepam, etizolam, flunitrazepam, nitrazepam, flurazepam ve temazepam içeren farmasötik maddelerdir. Adli toksikolojik incelemelerde yaygın olarak farklı özellikteki diğer yasa dışı maddelerle (özellikle opiyatlarla) veya alkolle birlikte kullanımına rastlanmaktadır. BZD, MSS'de yaygın olarak bulunan ve genel inhibitör olan gama-aminobütrik aside (GABA) bağlanarak etki gösterirler. GABA'nın etkisini artırarak kullanıcının hipnotik ve amnezik etkiler yaşamasını, rahatlamış ve gevşemiş hissetmesini sağlarlar.

Klinikte uykusuzluk, anksiyete, ajitasyon ve kaygı tedavisi için tercih edilseler dahi uzun süreli kullanımı nedeniyle olumsuz psikolojik ve fiziksel etkiler görülebilmektedir. MSS baskılayıcı olan bu maddeler genellikle cinsel suçlar, gasp, hırsızlık gibi adli vakalarda saldırgan tarafından kullanılmaktadırlar. Motor nöronları olumsuz etkilediğinden kurbanın saldırıya karşı direncini azaltmakta, olayı hatırlamamasına neden olmakta ve saldırgan için suçlu kolaylaştırmada tercih edilmektedir. Yüksek doz kullanımlarında bilinç kaybı, solunum depresyonu ve ölüm ortaya çıkabilmektedir (Cooper & Negrusz, 2013; Mercan & Açıklol, 2014; Wick, 2013).

Gama-Hidroksibütrik Asit (GHB)

GHB (gamma-hydroxybutyric acid), beyinde endojen olarak bulunan bir maddedir. Anestezik bir ilaç olarak geliştirilmiştir ancak günümüzde bu amaçla kullanılmamaktadır. Nadiren alkol bağımlılığı ve afyon bağımlılığı tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. GHB, beyinde GABA reseptörü ile etkileşime girerek etki gösterir. Bu etkisinden dolayı BZD'lere benzer şekilde cinsel saldırılarda kullanıldığı ve sokak adının 'tecavüz ilacı' olduğu bilinmektedir. Saf hali beyaz bir toz maddedir ancak yasa dışı GHB berrak bir sıvı olarak satılmaktadır. Kokusuz ve tatsız oluşu da başkasının yiyecek/içeceğine katılarak saldırıda kullanılmasını kolaylaştırmaktadır. Kullanımı sonrasında ortaya çıkan etkiler alkolün ürettiği etkilere benzetilmiştir. Kullanıcıda öfori, yatıştırıcı etkiler, hızlı bir uyku hali başlangıcı, bulantı, kusma, solunum depresyonu, bilinç kaybı ve kısa süreli hafıza kaybı ve koma görülebilmektedir. Düzenli kullanımın tolerans ve bağımlılık meydana getirdiği bilinmektedir. Vücutta endojen olarak da bulunabildiği ve hızlı metabolize olduğu için adli toksikolojik açıdan değerlendirilirken düşük konsantrasyonlara şüpheyle yaklaşılmalı ve mutlaka birden fazla yöntem ile doğrulanmalıdır. Yüksek GHB intoksikasyonunda solunum durması ve ölüm bildirilmiştir (Kam & Yoong, 1998; Mason & Kerns, 2002; Miotto vd., 2001).

Fensiklidin (PCP)

PCP (phencyclidine), sentetik arilsikloheksilamini temsil eden güçlü bir halüsinojenik maddedir. Geçmişte genel anestezik olarak kullanıldığı, ancak sonrasında çok uzun yarılanma ömrü ve anesteziden uyanan hastalarda ortaya çıkan deliryum, paranoya, halüsinasyon, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon ve öfori gibi yan etkileri nedeniyle yasaklandığı bilinmektedir. 1960'larda yasaklanmış, yerini günümüzde hala kullanılmakta olan ketamin almıştır. Vücuda alımı sonrasında MSS'de derin etkiler yaratmakta ve bilişsel işlevlerin bozulmasına sebep olmaktadır. Saf hali beyaz kristal toz şeklinde olup yasa dışı madde olarak satışının tablet, kapsül ve renkli toz şeklinde olduğu görülmektedir (Contreras vd., 1987; Cooper & Negrusz, 2013; Kyzar vd., 2012; Maisto vd., 2014).

Meskalin

Meskalin, insanoğlu tarafından kullanılan en eski halüsinojenlerden birisidir. Antik çağlardaki ayinlerde kullanıldığı tarihi kitaplara yansımıştır. Peyote kaktüslerinden elde edilen bir alkaloiddir. Etki mekanizması LSD'ye benzer şekilde G proteinine bağlı serotonerjik 5-HT reseptörüne bağlanmasıyla ve dopaminerjik aktivite göstermesiyle gerçekleşir. Vücuda alındıktan sonra halüsinasyon, öfori, endişe, kaygı, yüksek afrodisyak etki, duyarsızlaşma ve psikozlara neden olur (Cassels & Sáez-Briones, 2018; Kyzar vd., 2012).

¹ Flunitrazepam hariç, tedavi amaçlı kullanımı yasal olan bu madde grubu, bağımlılık yapıcı etkisinden dolayı kötüye kullanımı tüm dünyada yaygın olan bir grup olduğu için bu bölümde de ele alınmıştır.

Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler (NPS)

Psikoaktif etkilere sahip maddelerin insan sağlığına zararlı ve bağımlılık yapıcı etkileri fark edildikten sonra, yasalarca kontrol altına alınışı her zaman kontrole tabi olmayan alternatif madde arayışını tetiklemiştir. Bu kontrole tabi olmayan yeni alternatifler de ağırlıklı olarak laboratuvar ortamında, sentetik kökenli psikoaktif maddelerin üretilmesi şeklinde sonuçlanmıştır.

Yeni Nesil Psikoaktif Maddeler. (NPS, new psychoactive substances) genel olarak, 1961 yılı Birleşmiş Milletler Narkotik Uyuşturucular Tek Sözleşmesi veya 1971 yılı Birleşmiş Milletler Psikotropik Maddeler Sözleşmesi listelerinde yer almayan, ancak burada listelenen maddelere benzer halk sağlığı veya sosyal riskler oluşturabilecek maddeler olarak tanımlanmaktadır (UNODC, 2013b). Terim olarak "yeni nesil" şeklinde adlandırılmasına karşın, bu maddelerin çoğu 1970'lerin başında veya daha öncesinde sentezlenmiş ve patenti alınmış, ancak kimyasal yapıları son yıllarda bilinen yasa dışı maddelere benzer etkiler üretecek şekilde hafifçe değiştirilmiştir. Kimyasal yapılarındaki bu basit değişiklikler, bu maddeleri yasal çerçevedeki maddelerden farklılaştırmakta, bu durum da üretimini, satışını ve kullanımını kolaylaştırmaktadır (UNODC, 2013a). Bu maddelerden birçoğu piyasaya sürüldüğünde yasalar kapsamında olmadığı için, gösterdikleri etkilerin ve formlarının benzerlikleri nedeniyle esrar, eroin, BZD, MDMA, kokain, amfetaminler gibi geleneksel yasa dışı maddelerin yasal ikame-leri (legal highs) olarak pazarlanmıştır. NPS'lerin rutin testlerde tespit edilmesi ve tanımlanması analitik olarak zorlu olduğundan, bu maddeleri kullanan kişiler genellikle hapisanedeki mahkûmlar, denetimli serbestlik sürecindeki kişiler, sürücüler gibi düzenli olarak uyuşturucu testine tabi tutulanlar olarak gözlemlenmektedir. Bazı NPS'lerin geleneksel yasa dışı maddelerle karşılaştırıldığında nispeten düşük maliyetli oluşu ve yüksek kafa yapıcı etkileri nedeniyle genç nüfus arasında da tercih edildiği belirlenmiştir. (UNODC, 2013b, 2013a). Birleşmiş Milletler Uyuşturucu ve Suç Ofisi'nin (United Nations Office on Drugs and Crime, UNODC) raporuna göre, 2019-2020 yılları arasında gerçekleşen ve NPS'lerin de dâhil olduğu vakalardan %60'ı madde etkisi altında araç kullanma, %30'a yakını post-mortem, geri kalanı ise acil servis, cinsel saldırı gibi olguları kapsamaktadır (UNODC, 2020). Ayrıca, NPS gruplarından bazıları eroin ve diğer yasa dışı maddelerin adıyla satılmakta veya bunlarla karıştırılmakta ya da sahte ilaçlar yapmak için de kullanılabilir. Böylece yüksek miktarlarda madde kullanan kişiler ve maddeye tolerans geliştirmiş kullanıcı-

lar arasında dahi düşük dozlar bile ciddi ve ölümcül zehirlenmeye sebebiyet verebilmektedir.

Farklı kaynaklarda maddelerin etki mekanizmalarına, bağlandığı reseptörlere göre sınıflandırmalar yapılmakta ancak Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığını İzleme Merkezi (The European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, EMCDDA) NPS'leri kimyasal yapılarına göre 6 ana başlık altında toplamaktadır. Bunlar, fenetilaminler, triptaminler, piperazinler, sentetik katinonlar, sentetik kannabinoidler ve diğer olarak bilinen farklı türlerini kapsayan gruplar olarak sınıflandırılmaktadır (EMCDDA, 2013; UNODC, 2013a). Her madde grubunun etki mekanizması ve etkileri kimyasal yapılarına ve MSS'de etkilediği bölgelere göre değişiklikler göstermektedir. Örneğin, fenetilaminler, piperazinler ve katinonlar vücutta katekolaminleri serbest bırakır ve bunların geri alımını engellerken; sentetik kannabinoidler ise CB1 kannabinoid reseptör agonistleri olarak görev yaparlar. Triptaminler kısmi ya da tam serotonin reseptör agonistleri iken, fensiklidinin bazı türevleri ve ketamin de NMDA glutamat reseptör antagonistleridir.

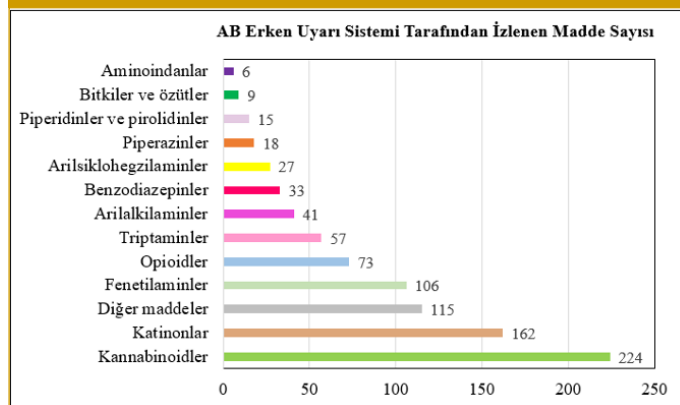
Bu maddelerin tarihsel olarak ilk ortaya çıkışlarına bakıldığında, sentetik katinonlar 2004 yılında Avrupa'da ilk defa tespit edilirken, sentetik kannabinoidler ise ilk olarak 2008 yılında görülmüştür (EMCDDA, 2016a). Türkiye'de ise 2009 yılından itibaren NPS'ler tespit edilmeye başlanmıştır. Günümüzde, dünya genelinde 113 ülke tarafından UNODC erken uyarı danışma kuruluna (EWA) raporlanan 1100 adet NPS bulunmaktadır (UNODC, 2021). Operasyonel ele geçirme sonuçlarına bakıldığında ise, Avrupa Birliği'ne üye ve aday 30 ülke içerisinde 2019 yılında toplamda 2.7 ton NPS ele geçirilmiştir (EMCDDA, 2021). Bunlardan Avrupa genelinde en yaygın olanları Şekil 4.1'de de görüleceği üzere sentetik kannabinoid ve katinon gruplarıdır. Ülkemizde ele geçen NPS dağılımlarına bakıldığında ise benzer şekilde sentetik kannabinoidler ilk sırada yer almakta, bu grubu sentetik katinonlar izlemektedir (EGM, 2021). En yaygın tüketilen iki NPS grubuna ait kimyasal özellikler, etki mekanizmaları, sokak isimleri, kullanım yolları ve toksik etkileri aşağıda detaylıca ele alınmıştır.

Sentetik Kannabinoidler

Bu grup altında kategorize edilen NPS'ler, sentetik kannabinoid reseptör agonistleri (SCRAs), esrardaki ana psikoaktif madde olan tetrahidrokanabinolün vücuttaki etkilerini taklit eden maddeler oldukları için bu şekilde adlandırılırlar. Başlangıçta bilim insanları tarafından vücudun endokannabinoid sistemini incelemek, hastalıklara dair ön görüler sağlamak ve yeni ilaçların geliştirilmesine yardımcı olmak için geliştirilmişlerdir. Bu nedenle sentetik kannabinoidler; beyindeki ve diğer organlardaki kannabinoid reseptörlerine THC ile aynı şekilde bağlanırlar. Ortak aromatik halkaları olsa da maddelere farklı fonksiyonel grupların eklenmesiyle çok çeşitli kimyasal yapılara sahip SCRAs üretilmektedir. Kimyasal yapılarına göre bazı sentetik kannabinoid çeşitleri şu şekildedir (UNODC, 2013b):

- Naftoilindoller (örneğin: JWH-018, JWH-073),
- Naftilmetilindoller (örneğin: JWH-185),
- Naftoilpiroller (örneğin: JWH-369),
- Naftilmetilindenler (örneğin: JWH-176),
- Fenilasetilindoller (örneğin: JWH-250),
- Benzoilindoller (örneğin: AM-694),
- Klasik olmayan kannabinoidler.

Şekil 4.1. 2019 Yılında Avrupa'da Ele Geçen NPS'lerin Dağılımı



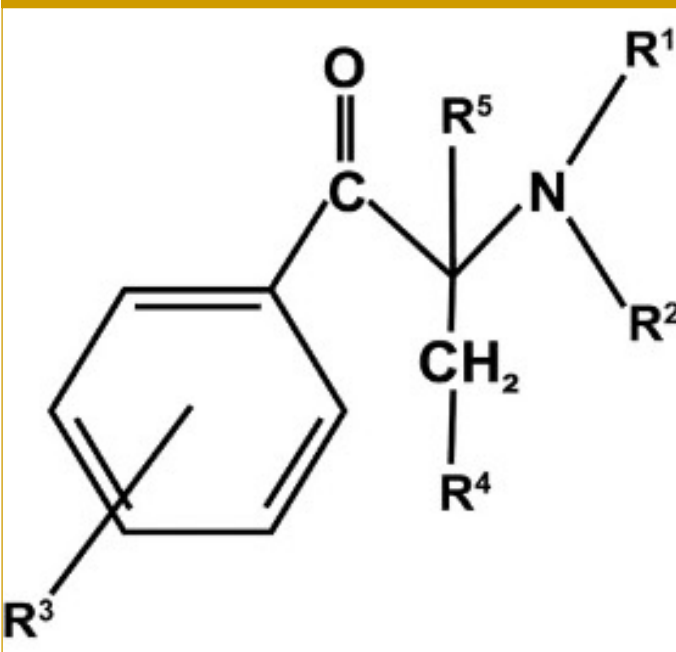
Farklı sokak isimleriyle çekici hale getirilmeye çalışılan (spice, bon-sai, K2, black mamba vb.) ürünler, küreselleşen dünyanın da etkisiyle İnternet üzerinden kolaylıkla ulaşılabilir bir hal almış ve temin edilmesi kolaylaşmıştır. Ürünlerin yetkililerce dikkat çekmemesi için ise üzerlerine 'insan tüketimi için değildir' gibi ibareler etiketlenerek satışı gerçekleştirilmektedir. Ham maddesi sıklıkla Çin'den getirilen sentetik kannabinoidleri satan kişiler, bu maddeleri bitkilerin üzerine spreyleyerek tüketilen ürünün doğal ve zararsız olduğu izlenimini vermeye gayret göstermektedirler (Banister & Connor, 2018). Bu maddeler de esrar benzeri şekilde sigara olarak sarılıp tüketilmektedir. Genel olarak, spreyleme öncesi tozları çözme işlemleri aseton veya metanol gibi çözücüler kullanılarak, çimento karıştırıcıları gibi ekipmanlar yardımıyla karıştırılarak ve kurutulup paketlenerek hazırlanmaktadır. Bu üretim süreci boyunca kullanılan kalitesiz ve toksik kimyasallar ile merdiven altı laboratuvarlarda hazırlanan standardizasyonsuz üretilen içerikler nedeniyle pek çok kullanıcıda ölüm veya ağır intoksikasyonlar meydana gelmektedir. Bu ölümlerin bir diğer nedeni de piyasada satılan sentetik kannabinoidlerin içerisinde sıklıkla birden fazla (bazen onlarca) sentetik kannabinoidin karışım halinde bulunmasıdır. Tek bir sentetik kannabinoidin bile toksikodinamik ve toksikokinetik süreçlerine dair çalışmalar kısıtlı iken, birden fazlasının birbiri ile etkileşimi ve yaratacağı olası sağlık sorunlarının tedavisi oldukça zorlu olmaktadır. Bu nedenle, klinik müdahale ve toksikolojik tespit açısından yasa dışı maddelerden daha ciddi tehlikeler oluşturmaktadır.

Sentetik Katinonlar

Kimyasal yapıları itibarıyla amfetamin tipi stimülanlara oldukça benzeyen, β -keto fenetilaminlerdir. Khat bitkisinin (*Catha edulis*) yapraklarındaki ana aktif bileşen olan katinon, sentetik katinonun geliştirildiği temel madde olarak düşünülebilir. Ancak sentetik olarak üretilen katinonlar doğal halinden daha güçlü ve dolayısıyla daha tehlikelidir (UNODC, 2013a; UNODC, 2020).

Bir katinon türevinin genel kimyasal yapısı Şekil 4.2'de verilmiş olup eklenecek fonksiyonel gruplara göre etki mekanizması fark-

Şekil 4.2. Sentetik Katinon Grubuna Ait Genel Kimyasal Yapı



lılaşabilmektedir. Örneğin, kullanımı sık görülen sentetik katinonlardan olan MDPV'deki (metilendioksipirovaleron) pirrolidin halkası ile üçüncül amino grubu daha lipofilik, yani daha güçlü bir molekül meydana gelmesine yol açabilir.

Sentetik katinonlar genellikle beyaz ya da kahverengi kristal benzeri toz şeklinde piyasada bulunurlar. Üreticiler, bu maddelerin satışını kolaylaştırmak ve güvenlik güçlerine yakalanmamak için piyasadaki sentetik katinon ürünlerine 'araştırma kimyasalı', 'banyo tuzu' gibi ibareler eklemektedir. Sokak adları (bath salt, m-cat, miaow, drone vb.) ve ambalajları kullanıcıları çekmek için diğer NPS gruplarında olduğu gibi ilgili çekici şekillerde ve figürlerde olmaktadır. Sentetik katinon türevleri kullanıcılar tarafından çoğunlukla oral yolla alınırken bazen de inhalasyon yoluyla kullanımın da tercih edildiği bildirilmektedir. Ayrıca suda çözünür olduklarından, bu maddeler de enjekte edilebilir. Kimyasal olarak kararsız halde oldukları için, serbest bazlar muhtemelen sigara içmek için uygun olmayacaktır (EMCDDA, 2013). Uyarıcı grubunda yer alan sentetik katinonlar ağırlıklı olarak kokain, amfetamin, ekstazi (MDMA) gibi geleneksel uyarıcıların etkilerini taklit ederek MSS'yi uyarır ve dopamin, norepinefrin ve/veya serotoninin etkilerini taklit eder (UNODC, 2013b). Aşırı kullanımlarda panik atak, deliryum, halüsinasyon ve paranoya görülebilmekte, dolayısıyla kullanıcılar antemortem ve postmortem intoksikasyon olguları dışında farklı suçlara da mağdur ya da fail olarak dahil olabilmektedir.

Yasal Durum

Bir maddenin yasa kapsamına alınması için geçen zamanın uzun olması bu maddelerin üretimini yapan kişiler için bir avantaja dönüşmekte, yasaklı maddelerin kimyasal yapılarında küçük değişiklikler yapılarak kanun kapsamına girmeyen başka bir psikoaktif madde piyasaya sürülmektedirler. Bu durum yasa koyucuların, klinisyenlerin ve adli toksikologların takip, tedavi ve tespit gibi işlemlerini zora sokmaktadır.

Kimi zaman hareketli hedefi vurmaya benzetilen bu takibin bir adım önüne geçmek için, erken uyarı sistemi (early warning system, EWS) adı verilen bir mekanizma geliştirilmiştir. Böylece yeni bir NPS herhangi bir ülkede tespit edildiğinde, kimyasal tayini ve toksisitesinin belirlenmesi gibi aşamalardan sonra eğer risk taşıdığı belirlenirse yasa dışı maddeler listesine dâhil edilerek üretim, satış ve kullanımı hem yerel hem de uluslararası düzeyde engellenmeye çalışılmaktadır. NPS'leri izlemeye ilişkin kullanılan Avrupa Birliği EWS, ülkelerin tedbir almasını gerektiren NPS'leri tanımlamasına, analiz yöntemleri geliştirmesine ve yasal yapılandırma için harekete geçilmesine fırsat veren öncül bir aşamadır (EMCDDA, 2016b). EWS çalışmaları sayesinde sadece ülkelerin ilgili birimleri bilgilendirilmeye kalmayıp, aynı zamanda potansiyel NPS'lerin henüz piyasaya sürülmeden yasa kapsamına alınarak yasadışı madde üreticilerinin bir adım önüne geçilmesi planlanmıştır. Tüm bu hedeflere ulaşmak üzere, aralarında ülkemizin de bulunduğu bir grup ülke, *Jenerik Madde Sınıflandırma Kanununu* yürürlüğe koymuş (bkz. Bölüm 8) ve bu kanun sayesinde NPS'leri tek tek açık adlarıyla değil, ana kimyasal yapıları üzerindeki değiştirilmesi olası yapılarını belirleyerek listelemiş, bu yapılarla bağlanabilecek potansiyel fonksiyonel grupları tespit ederek yasa kapsamına dâhil etmiştir. Bu sınıflandırma türü, EWS tarafından duyurulan güncellemeler ile düzenli olarak yenilenmekte, böylece yasal boşlukların önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Bunun bir

göstergesi olarak, ülkemizde 2006 yılında 2021 yılına kadar 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun (bkz. Bölüm 8) kapsamında yasaklanan madde sayısı 900'ü geçmiştir (EGM, 2021).

Tüm dünyada büyük bir halk sağlığı tehdidi olan NPS kullanımları hakkında kanıta dayalı ve güncel verilere ulaşmak için bilimsel çalışmaların yapılması, günümüzde adli bilimler ve halk sağlığı alanları başta olmak üzere pek çok alanda oldukça önem arz etmektedir. Gelecekte de devam edecek bu mücadelede avantaj kazanmak için;

- Yeni psikoaktif maddelerin kimyasal olarak tanımlanmasını ilişkin adli bilimler ve toksikoloji laboratuvar ağlarından elde edilen verilerle desteklenen erken uyarı ve risk değerlendirme sistemlerinin geliştirilmesi ve bu verilerin politika süreçlerine dâhil edilmesi,
- NPS'lerin neden olduğu akut toksisitelerin yönetimi için klinik kılavuzların geliştirilmesi gerekmektedir.

Psikotrop İlaç Etken Maddeler

Psikotrop maddeler temel olarak beyin ve merkezi sinir sistemi üzerinde fonksiyonları etkileyerek ruh hali, farkındalık, duyu ve davranışları düzenlemek amacıyla kullanılan maddelerdir. Psikotrop ilaçların ruh hali üzerine etkileri sonucu psikolojik veya fizyolojik bağımlılık oluşturma potansiyelleri nedeniyle bu maddeler yeşil ve kırmızı reçete ile satılarak kontrol altına alınmaktadır (Sağlık Bakanlığı, 2016; National Cancer Institution, 2017). Ayrıca uyarıcı etkilerinden dolayı bazı yasa dışı uyarıcı maddeler de (amfetamin vb.) ilaç etken maddeler olarak kullanılabilir ve bunların içerisinde bulunduğu ilaçların istismarının önlenmesi açısından da kırmızı ve yeşil reçete sisteminden yararlanılmaktadır. Günümüzde yasal olarak kullanılan psikotrop ilaçlar antipsikotikler, duygudurum dengeleyiciler, antidepresanlar, anksiyolitik ve hipnotik ilaçlar, anestezipler ve uyarıcılar olarak sınıflandırılmaktadır (Cowen, 1998). Farklı tedavi yollarına sahip olmaları nedeniyle bir psikiyatrik bozukluğun tedavisinde birden fazla ilaç grubuna başvurulabilmektedir. Örneğin bipolar bozukluğun tedavisinde antipsikotiklerin kullanımının yanı sıra duygudurum düzenleyici ilaçlar da kullanılmaktadır (Rakofsky & Rapaport, 2018).

Antipsikotikler

Psikoz, kişinin gerçeklikle bağlarının kopması sonucu düşünce yetisinin kaybedilmesi ile karakterize olan nörolojik hastalık olarak tanımlanmaktadır. Şizofreni, bipolar bozukluklar ve depresyonu içeren psikozların genel semptomları; delüzyonlar, halüsinasyonlar, düşünce bozuklukları ve motor davranış anomalileri olarak sıralanmaktadır. Bu semptomların temel mekanizması ise MSS üzerinde dopaminerjik sistemde meydana gelen değişikliklerdir (Schimpf vd., 2018). Psikozların tedavisinde kullanılan ilaçlar ise birinci ve ikinci nesil ilaçlar olarak sınıflandırılmaktadır. Tipik antipsikotikler olarak da adlandırılan birinci nesil antipsikotik ilaçlar dopamin reseptör antagonistidir. Tipik antipsikotikler fenotiazinler (klorpromazin, trifluoperazin, perfenazin, proklorperazin, asetofenazin, triflupromazin, mezoridazin), bütirofenon (haloperidol), tioksantenler (tiotiksen, klorproteksen), dibenzazepin (loksapin) ve dihidroindoldür (molindon) (Chokhawa & Stevens, 2022). İkinci nesil antipsikotikler ise serotonin-dopamin antagonistidir. Atipik antipsikotikler olarak adlandırılan bu ilaçlar ise risperidon,

olanzapin, ketiapin, ziprasidon, aripiprazol, paliperidon, asenapin, lusalidon, iloperidon, kariprazin, breksipiprazol ve klozapindir (Haddad & Correll, 2018). Birinci nesil antipsikotiklerin temel fonksiyonu D2-dopamin reseptörlerini bloke ederek beyindeki dopamin seviyesini azaltmaktır. Buna karşın atipik antipsikotikler ise serotonin (5-HT₂) reseptörlerine dopamine göre daha yüksek afiniteye sahiptir. Bunun yanı sıra psikoz hastalarında görülen düşük enerji, depresyon gibi negatif semptomlara karşı da etkili olacak mekanizmalara sahiptir (Nutt vd., 2012).

Duygu Durum Düzenleyiciler

Duygu durum bozuklukları, bireyin duygularını, enerjisini ve motivasyonunu aynı anda etkileyen psikiyatrik hastalıklardır. Major depresyon ve bipolar bozukluklar günümüzde tanımlanmış ve sıklıkla karşılaşılan ana duyu durum bozukluklarıdır (Rakofsky & Rapaport, 2018). İki uç durum arasındaki duygusal geçişlerle karakterize olan bipolar bozukluklar, genel olarak mani (yüksek ruh hali, aşırı motivasyon ve coşku hali) ve depresyon (hüzünlü ruh hali, azalan enerji ve tükenmişlik duygusu) ile karakterize olan ve tekrarlayan bir durumdur (Craddock & Sklar, 2013). Bu semptomların ortaya çıkmasına yol açan temel mekanizma ise beyindeki nörokimyasal değişikliklerdir. Bu hastalıkların yanı sıra epilepsi, migren gibi hastalıkların tedavisi de duyu durum düzenleyici ilaçlar kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Farklı mekanizmaları ile farklı sinyal yollarını etkileyen duyu durum düzenleyici ilaçlar, temel olarak lityum, karbamazepin ve valproik asit olarak sıralanabilmektedir (Gould vd., 2002).

Valproik asit, beyinde bulunan GABA nörotransmitteri üzerinde etki göstererek GABA seviyesini arttırmaktadır. Temel olarak bipolar hastalıkların tedavisinde kullanılmasının yanı sıra kronik ağrı, hareket bozuklukları, alkol ve madde kullanımı, kişilik bozuklukları, yeme bozukluğu ve demans gibi psikiyatrik durumlarda da kullanılmaktadır (Okay vd., 2002). Karbamazepin, beyinde bulunan sodyum kanalları üzerinde inhibitör etkisi yaparak antiepileptik olarak görev yapmaktadır. Böylece kısmi nöbetler (psikomotor fonksiyonlarda ve temporal lobda), kas kasılma nöbetleri gibi epilepsiye ait semptomlara karşı kullanılmaktadır (Maan vd., 2022). Lityum ise biyokimyasal mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın yaygın olarak kullanılan duyu durum düzenleyicilerdendir. Bipolar hastalıkların tedavisinde kullanılmasının yanı sıra depresyon tedavisinde de destekleyici olarak ve kişinin agresifliğini azaltarak kendine zarar verme eylemlerini azaltmak amacıyla tercih edilmektedir (Seifert & Schirmer, 2020).

Antidepresanlar

Antidepresan ilaçlar, temel olarak majör depresyon ve distimi tedavisinde kullanılmasının yanı sıra obsesif-kompulsif bozukluk, anksiyete bozuklukları ve yeme bozukluklarında da etkili olarak tercih edilmektedir. Bu ilaçlar etki mekanizmasına göre 3 başlık altında değerlendirilmektedir. İlk grup ilaçlar noradrenalin ve/veya serotonin geri alımını inhibe eden, trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin geri alım inhibitörleridir (SSRI). Bir diğer grup ise monoamin oksidaz (MAO) enzimini inhibe eden ilaçlardır. Üçüncü grup ise monoamin mekanizmasını etkileyen ilaçlardır (Nutt vd., 2012). Günümüzde sıklıkla kullanılan trisiklik antidepresanlar arasında amitriptilin, doksepin, trimipramin ve mirtazapin bulunmaktadır. SSRI ilaçlar ise fluoksetin, paroksetin, setralin ve sitalopramdır. Fenelzin, isokarboksazid, selegilin ve tranilsiproamin ilaçları ise MAO enzimi üzerine geri dönüşümlü veya dönüşüm-

süz olarak etki etmektedir. Üçüncü grup olan ve yeni nesil ilaçlar olarak adlandırılan grup ilaçlar reboksentin, trazodon, venlafaksin ve agomelatin olarak sıralanabilmektedir (Cowen, 1998; Krystal, 2010).

Anksiyolitik ve Hipnotik İlaçlar

Günümüzde yaygın olarak görülen anksiyete bozuklukları, komorbid olarak duygudurum bozuklukları ve madde kullanım riskini de beraberinde getirebileceğinden küresel çapta önem taşımaktadır. Anksiyete, somatik belirtilerin de eşlik ettiği, bireyin nedensiz şekilde kötü bir şey olacakmış hissine kapılarak kaygı, sıkıntı, endişe ve korku yaşaması durumu olarak tanımlanmaktadır. Bu belirtiler günlük hayatta sıklıkla karşılaşılabılır olduğundan ilk başta hastalık olarak dikkate alınmamasına karşın, semptomların sosyal hayatı olumsuz etkileyecek seviyeye gelmesi durumunda fark edilebilmektedir (Tamam & Demirkol, 2019). Anksiyete bozuklukları, DMS-5'e göre genellenmiş anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk, panik atak, post-travmatik stres bozukluğu ve sosyal fobi olarak 5 ana kategoride değerlendirilmektedir (National Institute of Mental Health, 2022). Anksiyete hastalıklarında psikoterapi ve ilaç tedavisi uygulanmaktadır. Bu amaçla kullanılan sedatif etkili temel ilaç grubu BZD'lerdir (Bandelow vd., 2022). 1960'lı yıllardan itibaren hızla yaygınlaşan BZD'ler yıllar içerisinde anksiyete bozukluklarının tedavisinde tercih edilmiştir. Bunun yanı sıra barbitüratlar, antihistaminikler ve bazı β -blokerler ile antiepileptik ilaçlar da anksiyete bozukluklarında kullanılmaktadır (Altamura vd., 2013).

Barbitüratlar, beyindeki klor kanallarını etkileyerek GABA fonksiyonlarını arttırmaktadır (Şekil 4.3). Fakat yüksek doz kullanımı ile bağımlılık yapıcı olma ve letal doza ulaşabilme nedeniyle terapötik olarak genellikle oldukça düşük dozlarda kullanılmaktadır. Fenobarbital ve barbeksaklon bu amaçla sıklıkla kullanılan ilaçlara örnektir (Skibiski & Abdijadid, 2022). Barbitüratların geçmişte yaygın olarak kullanılmasına karşın günümüzde kullanım alanları genellikle yatarak tedavi ile sınırlandırılmış ve bu ilaçların yerini anksiyolitik olarak BZD'ler almıştır.

BZD, benzodiazepin bağlanma bölgelerine bağlanarak GABA inhibitör uyarıları ile MSS üzerine etki etmektedir. Günümüzde yaygın

olarak kullanılan BZD'ler, plazma yarılanma ömrüne göre uzun (48 saatten fazla), orta (24-48 saat arası), kısa (24 saatten kısa) ve çok kısa (1-7 saat arası) etkili olarak değerlendirilmektedir (Altamura vd., 2013). Terapötik olarak düşük toksisite ve bağımlılık yapıcı özelliğe sahip ve yarılanma ömrü kısa olan BZD türleri sıklıkla tercih edilmektedir (Griffin vd., 2013). Antisiyolitik olarak kullanılan BZD ilaçları zolpidem, loprazolam, lormetazepam, nitrazepam, lorazepam, diazepam, oksazepam, alprazolam ve klonazepamdır (Nutt vd., 2012). Rutin olarak düşük dozajlarda ve bağımlılık yapıcı özelliği düşük olan ilaçların tedavide kullanılmasına karşın bağımlılık oluşabilmekte ve doz arttırımıyla letal doza ulaşabilmektedir. Bu nedenle yüksek etkiye sahip bazı BZD türleri (örn: diazepam, lorazepam, phenazepam) rutin tedavilerde tercih edilmemektedir (Bandelow vd., 2022). BZD'ler ayrıca acil servislerde konvülsiyon durumlarında da sıklıkla başvurulabilen maddelerdir.

Anestezikler

Etki alanına göre genel ve lokal anestezi olarak iki ana sınıfta değerlendirilen anestezi ilaçları, geri dönüşümlü olarak MSS fonksiyonlarını deprese ederek his kaybına yol açmaktadır (Altamura vd., 2013). Genel anestezi ilaçları, eter türevleri (dietil eter, viniler), halojen hidrokarbonlar (kloroform, izofluran), barbitüratlar (metoheksital, tiopental ve heksobarbital), opioid analjezikler (fentanil) ve diğer ajanlar (ketamin, propofol ve nitroz oksit) olarak sıralanabilmektedir (Kleemann, 2019). Bunlara ek olarak BZD'lerden bazıları da (diazepam, midazolam) sahip oldukları sedatif özellikleri nedeniyle anestezi olarak kullanılabilir (Zacny & Galinkin, 1999).

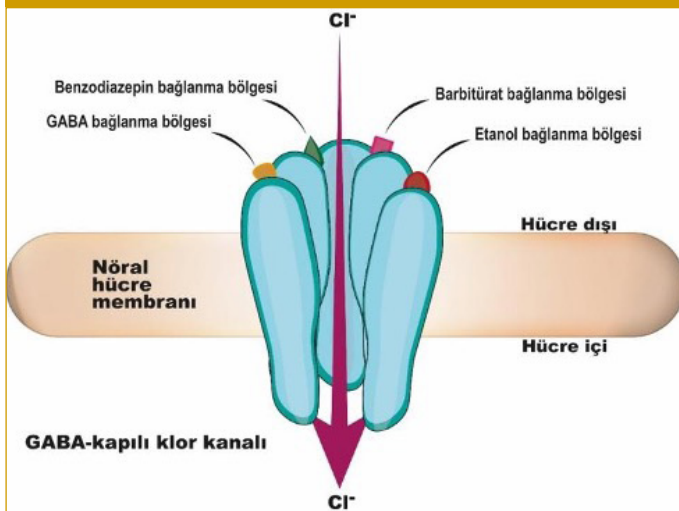
Uyarıcılar

Uyarıcılar, genel olarak MSS aktivitesini arttıran ilaç grubudur. Bu ilaçlar, performans ve dikkat artırma, tıbbi fayda ve eğlence amacı da dâhil olmak üzere pek çok yaygın amaç için kötüye kullanılmaktadır. Bu nedenle, uyarıcı ilaçlar suistimale oldukça açık ilaç grubu olarak değerlendirilmekte ve kullanımının kontrol altında tutulması gerekmektedir. Terapötik amaçla narkolepsi, astım, obezite, dikkat eksikliği, hiperaktivite bozukluğu ve sinüzit tedavisinde kullanılmaktadır (Farzam vd., 2022). Kontrollü olarak dünya genelinde reçete ile satılan yaygın uyarıcılar dekstroamfetatin (Dexedrine), dekstroamfetamin/amfetamin kombinasyon ürünü (Adderall) ve metilfenidattır (Ritalin, Concerta) (National Institute on Drug Abuse, 2018). Uyarıcı ilaçlar beyinde temel olarak dopamin ve norepinefrin aktivitesini arttırmaktadır. Fizyolojik olarak kan basıncı ve kalp hızı artışı, kan akışı azalması, kan şekeri artışı ile etkisini göstermektedir. Bununla birlikte kişide öfori oluşumunun yanı sıra yüksek doz ilaç kullanımı, tehlikeli seviyede artan vücut sıcaklığı, aritmi, kalp krizi ve nöbetle sonuçlanabilmektedir (Santosh & Taylor, 2000).

Uçucu Organik Bileşikler

Uçucu organik bileşikler, oda sıcaklığında yüksek buhar basıncına sahip, suda çözünürlükleri az olan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Çoğu uçucu organik bileşik, boya, ilaç, soğutucu gibi insan yapımı kimyasalların üretimi ya da kullanımı esnasında ortaya çıkmakta veya kullanılmaktadır. Bu bileşikler, petrol yakıtı, hidrolik sıvı, vernik, çözücü, boya inceltici, yazıcı, kozmetik ürünü, daksil, kalıcı kalem, tutkal, yapıştırıcı, fotoğraf solüsyonları, pestisit gibi kimyasalların ve ekipmanların bileşenini oluşturmaktadır.

Şekil 4.3. Nöronlardaki GABA-Kapılı Klor Kanalı Üzerinde Farklı Maddelere Ait Bağlanma Bölgeleri



Organik uçucular, iç mekânlarda, dış mekana kıyasla yaklaşık 2-5 kat daha fazla bulunmaktadır. Çoğu organik uçucu madde, kanser, doğum ve üremede ciddi sorunlara yol açtığından Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (United States Environmental Protection Agency, EPA) tarafından hava kirlenici veya kanserojen olarak sınıflandırılmıştır (EPA, 2012; Thurston, 2017).

Uçucu organik madde kullanımı son zamanlarda, özellikle Asya ve Pasifik bölgelerinde artış göstermiştir. Polonya'da eroin ve morfin kullanımından sonra en çok suistimal edilen madde grubudur. Uçucu organik maddelerin tercih edilmelerinin en büyük sebepleri olarak ucuz olması, hemen her sektörde kullanıldığı için kolay temin edilebilir olması, satışının yasal olması, taşınması sırasında kolay gizlenebilir olması ve etkisini hemen göstermesi sayılabilir (Wille & Lambert, 2004).

Uçucu Organik Bileşiklerin Sınıflandırılması

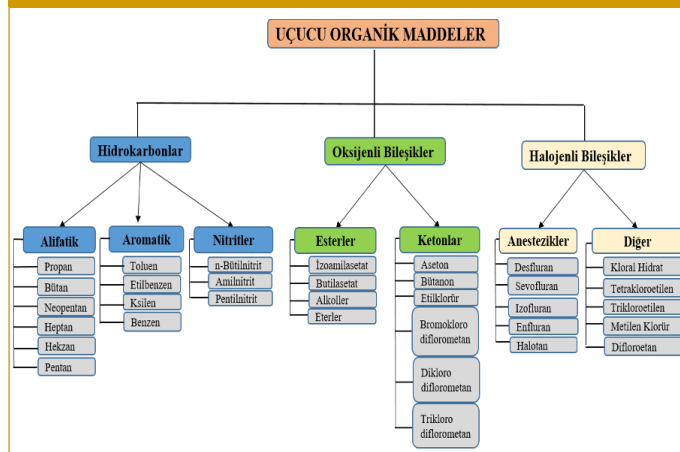
Uçucu organik maddeler kimyasal yapısına, farmakolojik ve davranışsal etkilerine göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma şekilleri arasında en çok kimyasal yapısına göre yapılan sınıflama tercih edilmektedir ve bu sınıflandırma Şekil 4.4'teki gibidir (Ash-ton, 1990; Flanagan vd., 1990).

Uçucu Organik Bileşiklerin Kullanım Şekilleri

Uçucu organik madde kullanımı daha çok erkeklerde ve 20 yaş altı genç gruplarda görülmekte ve en sık ölümler de bu yaş grubunda meydana gelmektedir. Ölümün, kullanıcı gençlerin çoğunda ilk kullanımlarında meydana geldiği ve genellikle dolaşım ve solunum durması nedeniyle ölüm gerçekleştiği bilinmekte, bu durum literatürde 'sudden sniffing death syndrome' olarak adlandırılmaktadır. Uçucu organik madde tüketimi daha çok evsiz, ekonomik olarak dezavantajlı ve etnik olarak azınlıkta olan kişilerde görülmektedir (Kurtzman vd., 2001).

Uçucu bileşiklerin, kap içerisinden (pet şişe vb.) ya da ısıtılmış tavadan maddenin inhalasyonu, plastik poşet içerisinden maddenin koklanması, bez parçasına dökülmüş uçucu maddenin burundan çekilmesi şeklinde pek çok kullanım şekli vardır. Doğrudan ağıza fişkırtma ya da içme gibi oral yolla alım şekilleri de mevcuttur ancak inhalasyon yoluyla alımda madde oral yola kıyasla çok daha hızlı bir şekilde kan-beyin bariyerini geçip etkisini gösterdiği için oral alım daha az tercih edilmektedir (EMCDDA, 2012).

Şekil 4.4. Uçucu Organik Bileşiklerin Kimyasal Yapısına Göre Sınıflandırılması



Uçucu Organik Bileşiklerin Toksik Etkileri

Hem yüksek uçuculuğa sahip olması hem de lipofilik karakterleri bu bileşiklerin toksik etkilerini arttırmaktadır. Akciğerlerin yüzey alanı geniş olduğundan, maruziyet sonrası bu bileşiklerin kandaki konsantrasyonları çok hızlı yükselmektedir. Ayrıca lipofilik olmaları lipid membranlarını hızlıca geçmelerini sağlamaktadır. Bu sayede uçucu organik bileşiklerin vücuda alımından sonra beyin, karaciğer, kalp ve böbreklere kolayca dağılım gerçekleşmektedir. Ani ölümlerde, bu maddelerin kas ve yağ dokularında yavaşça birikim gösterdikleri bilinmektedir. En çok toksisite görülen organlar/sistemler kalp, akciğer, böbrek, nörolojik sistem, karaciğer ve kemik iliğidir. Toksik etkileri maddenin cinsine, maddenin karbon sayısına, doymuş/doymamış yapısına, konfigürasyonuna (düz veya dallanmış zincirli), fonksiyonel gruba, maruziyet süresine, maruziyet miktarına ve maruziyet şekline bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Garland & Howard, 2012; Li vd., 2021).

Nörolojik Toksikite

Uçucu organik bileşiklere maruz kalınması durumunda en sık görülen fizyolojik etki, nörolojik sistem depresyonudur. Maddenin karbon sayısı, çift bağ sayısı, halojen yer değiştirmesi ve fonksiyonel grup sayıları arttıkça lipofilikliği artacağından, MSS'ye olan etkisi de artmaktadır. Kronik kullanıcılarda en çok beyin ve MSS etkilenmektedir. Anestezik sınıfına giren bu maddeler MSS için depresan etki göstermektedirler ve uzun süre kullanan kişilerde hareket, görme, işitme ve bilişsel aktiviteleri kontrol eden beyin bölgelerinde tahribat meydana geldiği görülmüştür (Lubman vd., 2008).

Kardiyovasküler Toksikite

Uçucu organik bileşiklerin kardiyovasküler sistemdeki en belirgin toksik etkisi kardiyak aritmiye bağlı kalp durmasıdır. Aerosol sprey formlarının ağıza sıkılmaları ile nervus vagus uyarılır ve bradikardiyak arreste bağlı ani ölüm meydana gelir. Miyokardiyal iskemi, koroner vazospazma bağlı olarak gelişen diğer bir uçucu madde toksisitesidir. Nitrit kullanımı vazodilatasyona neden olur, bu da ortostatik hipotansiyon ve bayılmaya sebebiyet verir (Wille & Lambert, 2004).

Pulmoner Toksikite

Vücuda alınan uçucu organik bileşiklerin oksijen ile yer değiştirmesi, intoksikasyon sırasında kusmuğun yutulması veya uçucu organik maddenin tüketildiği poşette kişinin boğulması ile asfiksi görülebilmektedir. Uçucu madde kullanıcılarında solunum durması, vagal sinirinin uyarılması ile ya da solunum depresyonu ile meydana gelebilmektedir. Pulmoner dokuya direkt etki ederek pulmoner dokuda anatomik ve fizyolojik anomalilere yol açarlar (Garland & Howard, 2012).

Nefrotoksisite, Hepatoksisite ve Kemik İliği Toksikitesi

Nefrotoksisite, uçucu organik maddenin kullanımı ya da metabolize edilmesi esnasında meydana gelmektedir. Karbon tetraklorür, kloroform, diklorometan, n-heksan, trikloroetilen ve halotan gibi maddelerin metabolizasyonu ile toksik metabolitler oluşur. Serbest radikaller, bu maddelerin metabolizasyonu ile ortaya çıkmış hepatosit membranını peroksidede ederek hepatoksisiteye yol açan maddelerdir. Kemik iliği baskılanması, özellikle benzen maruziyetine bağlı olarak ortaya çıkan durumdur ve hematolojik değişimlere yol açar. Alkil nitritler olarak da bilinen nitrit inhalantlarının suistimal edilmesi ile methemoglobinemi ortaya çıkmaktadır (Kurtzman vd., 2001).

Diğer Toksik Siteler

Periferik nöropati, peri-oral egzama, yanıklar ve gastrointestinal sistem problemleri uçucu organik madde maruziyetinde görülen diğer toksik etkilerdir. Ayrıca uçucu organik maddeler yeterli konsantrasyonda alındıklarında çözücü etkilerini göstererek doku ve membranları irrite eder bu nedenle benzen ve vinil klorür insanlar için kanserojen etki gösteren maddeler olarak bilinirler (National Institute on Drug Abuse, 2017).

Uçucu Organik Bileşiklerin Toksikokinetiği

Absorpsiyon

Uçucu organik bileşiklerin sistematik absorpsiyonu en fazla akciğer alveollerinde gerçekleşir, ancak üst solunum yolu ile de absorpsiyon meydana geldiği görülmüştür. Bu maddelere maruz kalındığı, kan/hava dağılım katsayısı ile anlaşılabilir. Kalp ritmindeki artış kalp akışını arttıracığından, pulmoner absorpsiyonu arttırmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki uçucu organik bileşikler gastrointestinal sistem ile de iyi absorbe olmaktadır ve oral yolla alımlarında dakikalar içerisinde kan konsantrasyonları en yüksek konsantrasyona ulaşmaktadır. Organik çözücüler derinin stratum korneum yüzeyine nüfus eder ve deri membranını pasif taşımayla geçerler. Dermal yolla absorpsiyon oranını etkileyen faktörler; maddenin konsantrasyonu, lipofilik oluşu, molekül ağırlığı, maruziyet yüzey alanı, maruziyet süresi, membran bütünlüğü ve stratum korneumun kalınlığı olarak sayılabilir (Hakim vd., 2012; Löff & Johanson, 1998).

Dağılım

Bu maddelerin büyük çoğunluğu gastrointestinal sistem ile portal dolaşıma katılır. Karaciğer ve akciğer tarafından ilk geçiş eliminasyonuna uğrar. Çok uçucu maddeler arteriyel kan dolaşımına girmeden etkili bir şekilde elimine edilirler. Karaciğer ilk geçiş eliminasyonunun etkili bir şekilde yapılması organik uçucu maddeye ve miktarına bağlıdır. Pulmoner ilk geçiş eliminasyonu ise madde konsantrasyonundan bağımsızdır. Organik uçucu maddeler arteriyel kan ile dağılırlar ve dağılımları kan akışına, kütesine ve kan-doku dağılım katsayısına bağlıdır. Uçucu maddeler beyinde hızla birikirler ve MSS'ye etki ederler. Bu maddeler ayrıca yağ dokuda da birikme eğilimi gösterirler. Organik uçucu maddelerin sistematik eliminasyonunun iki ana yolu vardır; ekshalasyon ve metabolizma. Ekshalasyon, pulmoner kan akış hızına, maddenin hava-kan dağılım katsayısına ve alveoler ventilasyon hızına bağlıdır. Yüksek lipofilik ve uçucu özellik gösteren organik uçucu maddelerinin hava-kan dağılım katsayısı yüksek olduğundan daha hızlı ekshale edilirler. Vücuttaki yağ oranı uçucu organik maddelerin dağılımını arttırmakta ve vücut organik uçucu madde yükünü arttırmaktadır (Bruckner vd., 2008).

Metabolizasyon ve Eliminasyon

Çoğu uçucu organik bileşikler suda çözünmez özelliktedir ve metabolizasyon ile suda çözünür türevlerine dönüştürülür. Böylelikle büyük bir kısmı idrar ya da safra yoluyla atılabilir hale gelir. Uçucu organik bileşiklerin metabolizasyonu aktif (biyoaktivasyon) ya da inaktif (detoksifikasyon) metabolitler oluşabilir. Örneğin, benzen metabolizasyon esnasında oksitlenerek (biyoaktivasyon) toksik kinon bileşikleri oluşur. Toluene ise metabolize edilerek inaktif hidroksil ve karboksil metabolitlerine dönüşür. Uçucu organik maddelerin biyotransformasyonu akciğer ve karaciğerde CYP450 enzim sınıfında yer alan Faz I ve Faz II enzimleri tarafından katalizlenmektedir (Anand vd., 2014). Toluene gibi apolar yapıdaki bileşiklerin alkol, benzil alkol gibi polar yapılara dönüştürülmesi, bu enzimler tarafından gerçekleştirilir. Karaciğer enzimlerinden olan aldehit dehidrogenaz, aldehitlerin asitlere ve aminlerin daha az uçucu N-oksidlere dönüştürülmesini sağlar (de Lacy Costello vd., 2014).

Uçucu organik maddelerin atılımını etkileyen faktörler temel olarak yaş, cinsiyet, farmakogenetik farklılıklar, CYP450 indükleyicileri ve inhibitörleri, fiziksel aktivite, hastalık, diyet, ilaç kullanımı, alkol alımı olarak sayılabilir. Yeni doğanların ve çocukların solunum hızları, kalp atım sayıları, yağ oranları daha fazla olduğundan ve plazma proteinine bağlanma düzeyleri düşük olduğundan erişkinlere göre uçucu organik maddelerin sistematik absorpsiyonu daha fazladır. Yeni doğan ve prematüre bebeklerde metabolik konjugasyon kapasiteleri gelişmediğinden toksik etkiler daha fazla görülmektedir. Ayrıca, kadınların ve erkeklerin uçucu organik maddelere verdikleri yanıt birbirinden farklıdır. Kadınların erkekler göre yağ oranı daha fazla olduğundan, yağ dokuda biriken bu maddelerin atımları erkeklere oranla daha az olmaktadır. (Löff & Johanson, 1998; Wille & Lambert, 2004).

Populasyonlar arası farmakogenetik farklılıkların, uçucu maddelerin metabolizasyonunda önemli etkileri olduğu da bilinmektedir. Örneğin, Kafkas ırkının CYP2E1 aktivitesi Uzak Doğu ırkına göre daha fazladır. Ayrıca, bazı bireylerin glutatyon-S-transferaz enzim aktivitesi düşük olduğundan, metilen klorür ve metabolitleri detoksifiye edilemez. Bu genotip oranı Meksikalılarda %10 iken, Çin ve Korelilerde %60-65'dir. Etanol, aseton, keton ve nikotin gibi maddeler CYP450 uyarıcıları olarak bilinmektedirler ve uçucu organik maddelerin farmakokinetik sürecini değiştirirler. Ayrıca detoksifikasyonda rol oynayan diğer enzimleri de uyararak, atımda da etki etmektedirler. CYP450 inhibitörleri, enzim aktivitesini azaltarak metabolizasyonda olumsuz etkilere neden olmaktadır. Bu maddelerden biri olan CCl_4 'ün CYP2E1 enzimini inhibe ederek, kendi metabolizasyonunu azalttığı görülmüştür. Bazı durumlarda da iki organik uçucu maddenin yarışmalı metabolizasyonu (örneğin; etil benzen ve m-ksilen, benzen ve toluen), biyotransformasyonun yavaşlamasına sebebiyet vermektedir. Uçucu organik maddelere yüksek dozda maruz kalınması doku onarımını inhibe etmekte ve organ yetmezliği meydana gelebilmektedir. Alkol alım miktarı ve süresi arttıkça toluen, trikloroetilen, stiren ve m-ksilen gibi uçucu maddelerin metabolizasyonu azalmaktadır. Ancak kronik alkol kullanıcılarında P450 enzimlerinin azaldığı görülmüştür. Öte yandan, ilaç alımı uçucu maddelerin pulmoner ya da periferik kan akış hızını etkiler ve metabolizasyonu inhibe eder ya da uyarır. Örneğin, asetaminofen kullanımı toluen konsantrasyonunu artırırken, asetilsalisilik asit ise m-ksilenin dönüşümünü inhibe etmektedir (Anand vd., 2014; Anand & Mehendale, 2005; Li vd., 2021).

Alkolün Adli Bilimlerdeki Önemi

Alkol

Alkoller uçucu organik bileşik grubunda yer alan hidroksil grubunun karbon atomuna (karbonil karbon) bağlanması ile oluşan bileşiklerdir. Karbonil karbonuna tek karbon bağlanması ile primer alkol, iki karbonun bağlanması ile sekonder alkol, üç karbon bağlanması ile ise tersiyer alkol oluşmaktadır. Primer alkollere örnek olarak metanol, etanol ve propanol, sekonder alkole örnek

olarak izopropil alkol ve tersiyer alkole örnek olarak ise tert-bütanol verilebilir (Wang vd., 2018).

Etanol

Etanol (etil alkol), alkollü içeceklerde bulunan bir alkol türüdür. Biralarda hacimce %4-8 etanol bulunurken, şaraplarda ise hacimce ortalama %10-14 etanole rastlanmaktadır. Alkolün dünya genelinde en çok tüketilen bağımlılık yapıcı madde olduğu düşünüldüğünde, madde kullanımının eşlik ettiği suçlarda en fazla karşılaşılan psikoaktif maddenin alkol olması şaşırtıcı değildir.

Etanolün, alınan miktara ve bireysel farklılıklara da bağlı olmak kaydıyla, oral yolla alımından ortalama 1 saat sonra %80-90'ı absorbe olurken, 2 saat sonrasında ise absorpsiyon tamamlanmaktadır. Etanol su bazlı dokulara hızlıca nüfus ederken, yağ dokularında dağılım göstermez. Proteinlere bağlanmayan etanol, karaciğerdeki alkol dehidrogenaz enzimleri ve CYP450 enzimleri ile metabolize edilir. Alkolün metabolizasyon hızı ve derecesi alınan alkolle birlikte artmaktadır. Alkol metabolizasyonu bireysel faktörlerden etkilenmekte olup kronik kullanıcının alkol metabolizasyon hızı akut kullanıcıdan daha hızlı gerçekleşmektedir. Çok yüksek konsantrasyonda alkol alımı, alkol metabolize eden enzimlerin doygunluğa ulaşmasına neden olmaktadır (Maudens vd., 2014).

Etanol, toksisitesini temel olarak MSS üzerine baskılayıcı etkisi ile gösterir. Kanda bulunması gereken yasal etanol konsantrasyonunu Türkiye ve İskoçya için 50 mg/dL iken, İngiltere, Kuzey İrlanda gibi ülkeler için 80 mg/dL'dir. Kan-alkol konsantrasyonu (BAC) 50 mg/dL'yi aştıkça, disinhibisyon, uyarılma ve öforik etkiler görülür. BAC 50-100 mg/dL'ye ulaştığında reaksiyonlarda yavaşlama, algıda ve motor davranışlarda azalma, konuşma bozuklukları ve dengesizlik görülmektedir. 100-200 mg/dL'ye ulaştığında bulanık görme, oryantasyon bozuklukları, ataksi, uyusukluk ve kusma görülür. BAC>200 mg/dL olduğunda ise, dengesizlik, koma, hipotansiyon, hipoglisemi, kardiyak aritmi, solunum depresyonu ve felç meydana gelmektedir. Ölümcül doz 6-10 mL/kg vücut ağırlığı olarak bilinir. BAC >250 mg/dL'ye ulaştığında ölümler meydana geldiği, ancak bazı kronik kullanıcılarda ise bu ölümcül konsantrasyonun 1500 mg/dL'ye kadar çıkabildiği görülmüştür (Gullberg, 2007; Jones, 2019).

Metanol

Metil alkol ya da odun alkolü olarak da bilinen metanol, ev temizlik ürünlerinde, ispirto, antifriz solüsyonlarında yer alan, ticari ürün olarak satılan ya da kaçak içki üretiminde etanol yerine kullanılan alkoldür (Wang vd., 2018). Son dönemlerde ülkemizde kaçak içki tüketimi nedeniyle görülen intoksikasyonlar ve ölümler sıklıkla adli toksikolojinin konusu olmuştur.

Metanol oral olarak alımından hemen sonra gastrointestinal sistem yoluyla 1-2 saatte absorbe olur ve karaciğerde metabolize edilir. Metanol varlığı osmolal aralığı artırır ve metanolün metabolizasyonu ile ortaya çıkan formaldehit asidoza neden olur. Metanol aslında toksik bir madde olmayıp metabolizasyonu ile ortaya çıkan metabolitleri toksik etkiye oluşturur. Metanol alımından kısa bir süre sonra toksik belirtiler görülür. Bunlar; bulantı, görmede bozukluk, MSS depresyonu, koma, solunum durması, hiperglisemi ve amilaz artışıdır (Wang vd., 2018). Etanol, alkol dehidrogenaz enzimi için rekabetçi bir substrattır. Dolayısıyla metanol

tüketildikten kısa bir süre sonra vücuda etanol alınırsa metanolün formaldehite parçalanması engellenir. Bu nedenle sahte içki kaynaklı metanol intoksikasyonlarında etanolün vücuda erken zaman diliminde alımı hayat kurtarabilmektedir.

Etilen Glikol

Etilen glikol (ethan 1,2-diol), sıklıkla antifriz olarak kullanılan renksiz bir sıvıdır (Waring, 2020). Günlük hayatta sık kullanılan ürünlerin içerisinde bulunduğu için etilen glikol binlerce insanın isteyerek ya da kazara zehirlenmesine neden olan bir maddedir. Etilen glikolün kendisi toksik değilken; glikolaldehit, glikolik asit, glioksilik ve oksalik asid metabolitleri toksik etkiye neden olmaktadır (Gummin vd., 2020).

Etilen glikol kazara ya da isteyerek oral yolla vücuda alındıktan 1-4 saat sonra gastrointestinal sistem tarafından absorbe edilir. Toksik etkileri etanolün toksik etkileri ile benzerlik gösterir. Karaciğer tarafından toksik metaboliti olan glikota metabolize edilen etilen glikol, asidik metabolitlerinin birikimine bağlı olarak metabolik asidoza, böbrek hasarına ve rabdomiyolize neden olur. 12-36 saat sonra görülen belirtiler ise pulmoner ödem, koma, böbrek yetmezliği ve çoklu organ yetmezliği şeklindedir. Etilen glikol için ölümcül dozu 1.5 mL/kg olarak bilinmektedir (Waring, 2020).

Dietilen Glikol

Soğutucu ajan olarak bilinen ve hidrolik sıvılarda bulunan bir alkol türüdür. Hafif tatlı bir tadı olan, renksiz, kokusuz bir sıvıdır (Wang vd., 2018).

Dietilen glikol ile zehirlenmeler nadir olup maruziyetleri isteyerek ya da kazara oral olarak alımlarında veya hasar görmüş deri yoluyla absorpsiyonu şeklinde meydana gelebilmektedir. Kan konsantrasyonu 30-120 dk içerisinde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Dietilen glikol, alkol dehidrogenaz enzimi ile toksik metabolitleri olan 2-hidroksietoksiasetaldehit, 2-hidroksietoksiasetat ve diglikolik asite dönüşür. Bu metabolitler ise metabolik asidoza, akut böbrek yetmezliğine ve nöropatiye neden olabilmektedir. Dietilen glikole maruziyette bulantı, kusma, nöropati, pankreatit, hipotansiyon, abdominal ağrı ve bilinç kaybına neden olmaktadır (Waring, 2020).

İzopropanol

İzopropil alkol, propan-2-ol olarak da bilinen şeffaf, renksiz ve aseton benzeri kokusu olan bir alkoldür. El temizleme ürünlerinde %70 oranında bulunur. Endüstriyel çözücü olarak kullanılmakta, dolayısıyla bu alanda çalışan kişiler tarafından bilerek ya da bilmeden maruz kalınabilmektedir (Ng vd., 2018).

İzopropanolün metanol ve etilen glikolden farklı olarak, metaboliti değil ana maddenin kendisi toksik etkiye neden olur. İzopropanol genç veya çocuklar için kazara, yetişkinler için ise bilinçli olarak alınmasıyla zehirlenmelere sebep olmaktadır. Gastrointestinal sistem tarafından hızlıca absorbe edilir ve 30 dakika içerisinde etkileri oluşmaya başlar. Bilinç kaybı gastrit, pankreatit, hipotansiyon, solunum depresyonu görülür. Metabolizasyonu ile asetona dönüşür ve böbrek yoluyla vücuttan atılır (Wang vd., 2018).

Alkolün Toksikokinetiği

Absorpsiyon. Alkol gastrointestinal sistem tarafından absorbe edilir. Absorpsiyon hızını pek çok faktör etkilemektedir. Bunlar; midede gıda bulunuşu ve miktarı, alınan etanol miktarı, kan akışı,

gastrointestinal motilite, vücut sıcaklığı, menstrual döngü ve alınan alkollü içki türü, cinsiyet ve yaş olarak sıralanabilir. Alkolün hidrofilik yapıda oluşu ve düşük molekül ağırlığına sahip olması nedeniyle mideden kana pasif difüzyonla yavaş bir şekilde absorbe olmaktadır. Geri kalan kısmı ise ince bağırsaklar tarafından hızlı bir şekilde absorbe edilir. Midede absorpsiyonun ince bağırsağa göre daha yavaş olmasının nedeni yüzey alanının daha küçük olmasından kaynaklanmaktadır. Midede gıda bulunması, alkolün mideden absorpsiyonunu geciktirmektedir (Perry vd., 2017).

Dağılım. Etanol suda çözünür özellikle bir maddedir. Bu nedenle kişinin toplam vücut sıvısı ve yağ oranı alkol dağılım hacmi (V_d) hakkında bilgi vermektedir. Kadınların yağ oranı erkeklerin yağ oranından fazla olduğundan, kadınlarda alkolün V_d değeri daha düşük olur. Widmark tarafından etanolün V_d değeri kadınlar için 0.6 L/kg, erkekler için ise 0.7 L/kg şeklinde belirlenmiştir. Böylelikle sağlıklı kişilerde kan alkol konsantrasyonu bu değerlerden yola çıkılarak hesaplanabilmektedir. Etanolün dağılım hacmi boy, kilo ve cinsiyete göre değişmektedir. Postmortem örneklerde alkol analizinin dokularda yapıldığı durumlarda, doku alkol konsantrasyonunun dönüştürülebileceği standardize bir BAC değeri bulunmamaktadır (Maudens vd., 2014; Perry vd., 2017).

BAC, alkol alımı ile orantılı olarak doğrusal bir biçimde artar. Vücuttaki su oranının %80 olduğu düşünülerek, suyun kandaki fraksiyonu 0.8 g/mL olarak belirlenmiştir. Widmark ve Watson, BAC belirlenmesine yönelik çeşitli eşitsizlikler ortaya koymuşlardır. Watson eşitliğinde, Widmark'tan farklı olarak toplam vücut su miktarı (TBW) da dikkate alınmıştır (Gullberg, 2007; Perry vd., 2017).

- Widmark denklemine göre;
 $BAC \text{ (}\%g) = (0.8 \text{ g/mL} \times A \times \%100) / (W \times 1000 \times r)$
A: alınan alkol miktarı (mL)
W: Vücut ağırlığı (kg)
r: Widmark faktörü (kadınlarda: 0.6 L/kg, erkeklerde: 0.7 L/kg)
- Watson denklemine göre;
 $BAC \text{ (}\%g) = (0.8 \times A / TBW) / 10$
 $TBW_{ERKEK} = 2.45 - 0.095 \times [\text{yaş (yıl)}] + 0.11 [\text{boy (cm)}] + 0.34 [\text{kilo (kg)}]$
 $TBW_{KADIN} = 0.11 [\text{boy (cm)}] + 0.247 [\text{kilo (kg)}] - 2.10$

Örneğin 32 yaşındaki 195 cm boyunda, 100 kg olan erkek bireyin 1 bira (14 g alkol, 29.57 mL alkol) içtiği bilinmektedir. Widmark eşitliğine göre BAC %0.0203 iken, Watson eşitliğine göre bu değer %0.0259 bulunmaktadır.

Metabolizasyon. Vücuda alınan etanolün %95-98'i metabolize edilir. İlk olarak karaciğerde CYP2E1 ve alkol dehidrogenaz enzimi ile asetaldehite, daha sonra aldehit dehidrogenaz ile asetik aside ve son olarak da asetik asit, su ve karbondioksite hidrolize olur. Gastrik ilk geçiş metabolizması birçok faktöre bağlı olarak gerçekleşir. Cinsiyet, yaş, gastrik morfoloji, helicobakter pylori varlığı, midenin dolu olup olmaması ve aspirin gibi ilaçların alkolle birlikte alımı, ilk geçiş etkisini etkileyen temel faktörlerdir. Metabolizasyonun büyük bir kısmı (%90) karaciğerde, %5-10 kadarı gastrik mukozada meydana gelir. Normal şartlar altında, sağlıklı bireylerde etanol metabolizasyon hızı 150 mg/kg/sa'dır (Paton, 2005). Etanolün bir kısmı (%0.2), oksidatif olmayan etil glukuronit ve etil sülfat metabolitlerine dönüşür (Jones, 2019).

Eliminasyon. Oral yolla absorbe edilen etanol (%3-5) akciğer (verilen hava), böbrek (idrara) ve deri (ter) ile vücuttan değişmeden atılır. Alkol eliminasyonunu pek çok faktör etkilemektedir. Bunlar; yaş, cinsiyet, ırk, ilaç kullanımı, besin, egzersiz, biyolojik ritim ve kronik alkol kullanımı olarak sayılabilir (Paton, 2005).

- Widmark eşitliğine göre etanol eliminasyonunun hesaplanması;
 $C \text{ (}\%g) = (E / BW \times r) - AD$
E: tüketilen etanol miktarı (g)
BW: vücut ağırlığı (kg)
r: Kadınlarda 0.6, erkeklerde 0.7
AD: absorpsiyon kaybı %10

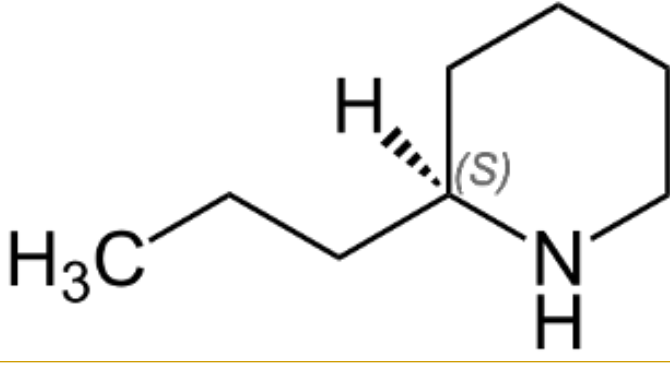
Diğer Toksik Maddeler

Bitkisel Zehirler

İnsanoğlu dünyada var olduğundan beri doğadaki bitki ve besin yollu şifa arayışı içinde oldukları görülmekte ve bu günümüzde de devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) verilerine göre, dünya nüfusunun yaklaşık %75-80'inin bitkisel ilaçları kullandığı tahmin edilmektedir. Bu durum gelişmiş ülkelerde daha az yan etkiye sahip doğal ilaç arama şeklinde ilerlerken, diğer ülkelerde yüksek fiyatlı terapötik ilaçlara kolay erişim sağlanamaması ve/veya sağlık hizmetlerine kolayca ulaşamamaktan kaynaklanmaktadır (WHO, 2004). Bitkisel ürünler; bitkinin ana materyalinden çekitleme, fraksiyonlandırma, saflaştırma, konsantre etme ve diğer fiziksel/biyolojik işlemler şeklinde bitkinin bütününe veya bir kısmına yönelik işlemler yolu ile elde edilen ürünlerdir. Özellikle ülkemiz tüm iklim türlerinin görüldüğü bir coğrafyada oluşundan dolayı, oldukça farklı bitki türlerine ve dolayısıyla bitkisel ürünlere de sahiptir.

Paraselsus'un meşhur zehir tanımı bitkiler için de geçerlidir ve her bitkinin tedavi etkisi olduğu kadar zararlı etkilerinin de olabileceği görülmüştür (Alissa, 2014). Ancak bazı bitkiler, doz-zehir ilişkisinin hafif kalacağı şiddette etkili zehir bileşenleri içermektedir. Yüksek toksik etkiye sahip bu bitkisel zehirlerin, antik çağda savaş ve avlanma gibi durumlar için ok uçlarına sürülerek kullanıldıkları bildirilmektedir (Garland & Barr, 1998). Dolayısıyla, bugün bile bu bitkilerle ilgili çalışmalar adli toksikolojinin önemli konularından sayılmaktadır. Özellikle merak sonucu bitkinin bir kısmının tadına bakmaları ya da zararsız olduğu düşüncesi ile bitkiyi yemeleri çocuklarda günümüzde de sık sık karşılaşılan zehirlenme tablolarının görülmesine yol açmaktadır (Lampe, 1974). Örneğin, Sokrats'ın de ölümüne sebep olan ve tüm bölümleri zehir ihtiva eden bir bitki olan baldıran otu (*conium maculatum*) da maydanozgiller (*Apiaceae*) ailesinden olan, ömrü 2-3 yıl olan bir bitkidir ve içeriğinde 'conium' olarak bilinen toksik bir bileşik içermektedir (Şekil 4.5). Bu bileşik nikotinik alkaloid olarak nikotinik reseptörler üzerindeki etkisi ile hipotansiyon, bradikardi ve solunum depresyonuna yol açar. Beyer ve arkadaşları tarafından sunulan bir olguda, baldıran otu nedeniyle 3 kişinin ölümüyle sonuçlanan olayda kan ve idrardan γ -coniceine'in tespiti için önce bütilklorid ile sıvı-sıvı çekitleme yapıldığı daha sonra gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile analiz yapıldığı bildirilmektedir (Beyer vd., 2009). Bu tür zehirlenmelerin tedavisinde dekontaminasyon önemlidir. Aktif kömür in-vitro olarak toksini adsorbe eder ve zehirlenmenin tüm etkilerini en aza indirmeyi sağlar (bkz. Bölüm 3).

Şekil 4.5. Conium Olarak Bilinen Bileşiğin Yapısal Gösterimi

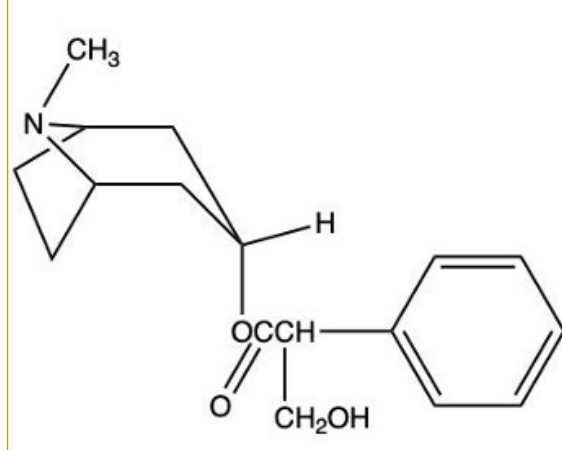


Birçok bitki toksik olmalarına karşın kontrollü kullanımla bazı hastalıkların tedavisinde yararlı olabilmektedir. Bunlara verilebilecek en iyi örnekler; yüksük otu (*digitalis*), afyon (haşhaş), güzel avrat otu (*atropa belladonna*), veratrum alkaloidleri, vinca alkaloidleri ve ipekadır. Önemli toksik madde içeren bu bitkilerin doğal ya da yarı sentetik türevleri günümüzde tedavide hala kullanılmaktadırlar. Ancak bitkilerin günümüzde kontrollü kullanımından dolayı zaman zaman kazalara neden olduğu da görülmektedir. Örneğin, *aconitum napellus*, ağrı kesici ve iltihap giderici etkileri sebebiyle Asya ülkeleri başta olmak üzere, tüm dünyada geleneksel tıp alanında kullanılmaktadır. Yabani bitki olarak oldukça zehirlidir ve köklerindeki farklı alkaloid içeriğini azaltmak için işlem gördükten sonra kullanılmaktadır. Kaynatma işlemi ile, *Aconitum napelles* alkaloidleri daha az zehirli türevlerine parçalanabilir (Artal, 2015). Aconitin zehirlenmeleri, tamamlayıcı tıp uygulamalarında uygun şekilde hazırlanmayan bitkinin oral yolla alımı, intihar ya da cinayet teşebbüsleri ile hala gerçekleşmektedir (Rahnama-Moghadam vd., 2015). Diğer taraftan aynı cinsten olan *Aconitum septentrionale*, zararsız şekilde Eskimolar tarafından sebze olarak tüketilmiştir. Bazı bitkiler aynı cinsten olmalarına rağmen yaşadıkları habitat gereği içerikleri farklılaştıkları için toksik etkileri de farklılık gösterebilmektedir. Önceleri dünyanın en zehirli bitkisi olduğu düşünülen aconitin bitkisi, dünyanın değilse de Avrupa'nın en zehirlisidir. Aconitinin az bir miktarı bile zehirleyici olabildiğinden tanımlanması da zordur ve duyarlı bir tayı ve tespit yöntemi gerektirmektedir. (Van Landeghem vd., 2007; Froberg vd., 2007).

Bir bitkisel zehirlenme olgusunda oldukça hassas kromatografik yöntemlerden faydalanılacağı gibi, immünoassay yöntemin de etkin dozun kesin şekilde belirlenmesi ve klinisyene yardımcı olması açısından oldukça önemlidir (Bavunoglu vd., 2016; Bavunoğlu vd., 2018; Turkmen vd., 2013). Bitkinin benzer etkiye sahip bir grup bileşiği kapsayabileceği ve bunların konsantrasyonunun, her bitkiye özgü olan aktif ana maddesinden çok daha fazla olduğu kesinlikle akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, hızlı bir şekilde hastanın kurtarılmasına yardımcı olmak için mümkünse immünojenik test yöntemleri de tercih edilmelidir (Pietsch vd., 2005). Ancak zehirlenme tablosu karşısında en önemli noktanın hasta anamnezinin düzgün alınması olduğu da unutulmamalıdır.

Bitkisel zehirlenmeler, genellikle bitkilerin yenilebilir kısımları ile meydana gelmektedir. Özellikle akdiken (*rhamni cathartica*), yılan bıçağı (*dracunculus vulgaris*), güzel avrat otu (*atropa belladonna*), hanımeli (*lonicera japonica*), yaban yasemini (*solanum dulcam-*

Şekil 4.6. Atropinin Kimyasal Yapısı



ra), taflan (*prunus laurocerasus*), ardıç (*juniperus sp.*), ökse otu (*viscum album*), çoban püskülü (*ilex aquifolium*) porsuk ağacı (*taxus bacata*), sarmaşık (*parthenocissus sp.*), it üzümü (*solanum, nigrum*) vb. bitkiler özellikle çocuklar için cezbedici olan meyvelerinde bulunan aktif toksik kısımlarıyla zehirlenmelere neden olmaktadır (Lawrence, 1997).

Günlük gıda olarak da kullanılan bazı sebzelerin de zehirli etkileri olabilir. Buna en iyi örnek patatestir. Patates, hasadı sırasında toprak üstünde ışığa maruz kalan bölgelerinde yeşil kısımlar oluşur. Bunların orta şiddette sindirim bozukluklarına neden olduğu bilinir. Ancak meyve, sebze ve bitkilerdeki bu toksik bileşiklerin de kurutulma sırasında inaktif hale geldiği de görülmüştür. Hasat sonrası depolama problemi nedeniyle özellikle ışığa maruz kalıp yeşillenmiş ve sürgün vermiş patateslerde bir saponin türevi olan solaninin derişiminin artması durumunda tehlikeli doza çıkabilmektedir. Solanin hücrelerdeki iyon kanallarını bloke ederek sinir sistemi üzerinde etkili bir bileşiktir. Londra'da 1978 yaşanan ve 78 öğrencinin zehirlenmesi ile sonuçlanan olay saponin zehirlenmesinde iz bırakmıştır. Öğrencilerin patates yedikten sonra başlıca ishal, kusma v.b. şikâyetleri üzerine yapılan incelemeler patateslerin yanlış depolamadan kaynaklı yüksek miktarda solanin içerdiğini göstermiştir (McMillan & Thompson, 1979).

Atropa belladonna bitkisi, İtalyanca'da güzel kadın anlamına gelir. 16. yy'da kadınlar, göz bebeklerini büyüterek daha dikkat çeken bir bakışa sahip olmak için bu bitkinin meyvelerinin suyunu gözlerine damlatmışlardır. Zehirli olmasından dolayı Roma imparatorlarının öldürülmesi gibi tarihte birçok suikastın aracı olan bu bitki kaza, intihar, cinayet gibi birçok ölüme de sebep olmuştur. Zehir etkisini gösteren ana madde atropindir (Şekil 4.6) ve bu madde halüsinojenik etkisinden dolayı büyücülükte de kullanılmıştır. Bu etkisinden dolayı yerel olarak yetiştiği yerlerde kötüye kullanımı da mevcuttur (Güm & Aytac, 2019; Lackovic, 2017; Lee, 2007). *Atropa belladonna*, Patlıcangiller (*Solanaceae*) ailesinden çok yıllık otsu ve çok zehirli bir bitkidir. Ülkemizde özellikle Karadeniz bölgesinde, Kırklareli, Bolu, Balıkesir, Adana ve Hatay illerinde yabani olarak yetişmektedir. Özellikle Karadeniz bölgesinde halk arasında dilber otu, it üzümü, ayı çileği, kurt böğürtleni, yidin, siyah üzüm, şeytan vişnesi, yabani tütün gibi isimleri vardır (Güm & Aytac, 2019; Kwakye vd., 2018). Bitki oldukça zehirlidir, kuru yaprağın bir gramı veya meyve olarak 10 adet kolaylıkla zehirlenmeye yol

açabilir. Tedavinin yokluğunda çocuklarda 2-5 adet, yetişkinlerde 10-20 adet meyve ölümcül olabilir.

Zehirli bitkilerde bulunan toksik maddeler insan ve hayvanlarda iç organlarda meydana getirdikleri lezyonlar sonucu metabolizmayı bozarak ya da cildi veya mukozayı tahriş ederek çeşitli şiddette zehirlenme tablolarının görünmesine neden olmaktadır.

Hücre ölümü sonucu gelişen zehirlenme tablosuna bir örnek olan Hint yağı bitkisi (*ricinus communis*, castor yağı bitkisi, keneotu), çok eski zamanlardan beri Akdeniz ve doğu antik kültürlerinin farmakopelerindeki geleneksel tıp alanında bilinmektedir. Şu anda da dünya çapında tedavide kullanılmaktadır. Bu bitkinin esasen antiinflamatuvar, antihelmintik (bağırsak parazitleri için kullanılan ilaç grubu), antibakteriyel, laksatif, düşük önleyici olarak, ayrıca ülser ve yaralanmaların tedavisinde de kullanımı mevcuttur. Risin, *ricinus communis* bitkisinin çekirdeklerinden doğal olarak elde edilen glikoprotein yapısında güçlü bir sitotoksindir. İnsan vücudunda hücre içine girip ribozomu inaktive ederek hücrenin protein üretmesini engellediği ve böylece hücrelerin ölümüne sebep olduğu bilinmektedir. Bu durum tüm vücutta etki gösterir ve sonucu ölüme kadar gidebilir. Tarihte minik risin peletleri ile işlenmiş cinayetlere en önemli örnek Bulgaristan'daki komünist rejimi eleştiren muhalif bir yazar olan Georgi Markov'un ölümüdür (Atasoy, 2006). Markov ülkesini terk edip Londra'ya yerleşmiş olsa da suikasta kurban gitmekten kurtulamamıştır. 7 Eylül 1978'de Waterloo Köprüsü'ndeki durakta otobüs beklerken sağ bacağının arkasına aldığı bir darbe ile zehirlenmiş ve ölmüştür. Otopsi bulguları sonrası deneyimli Tıp Bilimleri Bölümü Başkanı Dr. Frank Beswick, Markov'un kan zehirlenmesine neden olanın keneotu tohumları olduğunu varsayarak hayvan deneyleri ile zehirlenme tablosunu karşılaştırmak istemiştir. Bulguların örtüşmesi üzerine ölümün nedeni daha da netlik kazanmıştır. Markov'un Londra'da öldüğünü öğrenen başka bir komünizm karşıtı yazar Vladimir Kostov, Scotland Yard'a başvuru yaparak kendisinin de benzer bulgulara sahip olduğunu ve kendisini muayene eden doktorun, 'arı sokması' dediğinden bahseder. Ertesi sabah aniden ateşlendiğini ve şikâyetlerinin 3-4 gün sonra kaybolduğunu ifade eder. Bunun üzerine yapılan incelemeler sonucu Kostov'un da sırtından tıpatıp aynı özellikte bir bilye çıkartılmış, böylelikle bilyenin içindeki risin bulunabilmiştir. Markov'u ölüme götüren ancak Kostov'u öldürmeyen peletlerin içeriği aynı olsa da Kostov' isabet eden bilyenin yağlı bir bölgeye saplanmış olduğundan deliklerin tıkanması sonucu risin bilyeden çıkamamıştır (Atasoy, 2006).

Bu nedenle bir tedavinin parçası veya gıda olarak kullanılmalarda bitkinin tanımlanması önemlidir. Bitkilerin toksik içerikleri bazen birkaç tane iken, bazen karmaşık kompleks yapılu birçok toksik madde şeklinde olabilmektedir. Her ne kadar toksik unsurların çoğu organik bileşikler olsa da bazı bitkiler mineral özellikli bileşikler bünyelerinde toksik dozlarda akümüle edebilme özelliğine sahiptir. Bu nedenle hayvan beslenmesinde önemli olan bu özellikteki bitki türlerine örnek olarak halep otu, sorgum, sudanotu melezi, sirken ve horozibiği verilebilir. Bunlar yüksek düzeyde nitrat içerdiklerinden hayvanların ölümüne sebep verebilmektedir (Sulak & Aydın, 2005).

Alkaloid ve glikozid içeren bitkiler ilaç olarak kullanılmaktadır. Bitkiyi veya onun bir parçasını zehirli yapan 20'den fazla kimya-

sal bileşen grubu (alkaloidler, glikozidler, saponinler, reçineler ve mineral bileşikler) vardır. Kimyasal bileşenlerine göre, bitkisel zehirler genel olarak dört ana grupta sınıflandırılır: Alkaloidler, glikozitler, toksik proteinler ve reçineler (Gupta & Sharma, 2017). Bunlardan, adli toksikolojide en sık karşılaşılan alkaloid ve glikozitlere aşağıda değinilmiştir.

Alkaloidler, moleküler yapılarında azot bulunan bazik karakterli bitkisel bileşiklerdendir. Genellikle katı ve renksiz olan bu maddeler baz halde iken suda çözünmedikleri için asitlendirilerek oluşturulan tuzları suda çözünür hale gelir. Alkaloidler öncelikle bitkilerde bulunur ve özellikle çiçekli bitkilerin türlerinde yaygındır. Genel olarak, belirli bir tür sadece birkaç çeşit alkaloid içerir, ancak haşhaş (*papaver somniferum*) ve ergot mantarı (*claviceps*) gibi türlerin her biri yaklaşık 30 farklı alkaloid türevi içerebilir. Özellikle alkaloidler açısından zengin olan ailelere örnek olarak, *Papaveraceae* (tüm bitkileri), *Ranunculaceae* (dügün çiçeği), *Solanaceae* (it üzümü) ve *Amaryllidaceae* (nergis zambağı) sayılabilir. Alkaloidler farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Örneğin Opium alkaloidleri, MSS ve otonom sinir sistemi üzerine etkili iken *Solanaceae* alkaloidleri antikolinergik, Ergot alkaloidleri ise adrenerjik etkilidir (Aksoy, 2017).

Glikozidler (Heterositler), hidroliz reaksiyonu ile bir veya daha fazla şeker ile şeker olmayan bir bileşen olan aglikon veren biyolojik bileşiklerdir. Aglikona bağlı şekerler pentozlar, heksozlar, metilpentozlar, çok dallı şekerler olabildiği gibi bazı durumlarda deoksi- veya dideoksi-şeker türleri de bulunmaktadır. Zincir uzunluğu, glikozid başına 1 ila 5 şeker kalıntısı arasında değişir. Glikoz ve aglikoz arasındaki bağın karakterine göre iki türü vardır; bunlar O-glikozidler (oksijen atomu ile eterik bağlı) ve S-glikozidler (kükürt atomu ile eterik bağlı) olmak üzere iki gruba ayrılırlar (Aksoy, 2017).

O-glikozidler kendi içerisinde siyanogenetik ve steroidik glikozidler olarak iki sınıfa ayrılır. Siyanogenetik glikozid aglikonları, çoğunlukla nitril köklü bir alkol türevidir. Burada şeker molekülleri enzimatik hidroliz sonucu, siyanhidrik aside (HCN), ketona ya da aromatik bir aldehide dönüşür. Bir hidroliz ürünü olan siyanhidrik asit, toksisiteden esas sorumludur. Farklı pek çok bitkiye ait çoğu yem veya yabani bitki türlerinde de bulunan siyanogenetik glikozitler özellikle toynaklı otçul veya gezinen memelilerde hücre solunum üzerinden etki ederek sıklıkla ölümlü sonuçlanan zehirlenme tablosuna neden olurlar. Steroidik glikozidler, güncel tıpta kalp yetmezliğine karşı düşük dozlarda kardiyotonik olarak kullanılan kalp glikozidleri olarak da adlandırılırlar. Glikozid zengini bitkilerden yüksük otu türleri (*D. cariensis*, *D. davisiana*, *D. ferruginea*, *D. grandiflora*, *D. lanata*, *D. trojana*, *D. viridiflora*) ve ada soğanı (*Urginea maritima*) ile birlikte glikozid kaynağı olarak kullanılmayan, ancak toksik unsur olarak kalp üzerine etkili glikozid içeren inci çiçeği (*Convallaria majalis*), adonis türleri (*A. aestivalis*, *A. flammea*), zakkum (*Nerium oleander*) ve kimi helleborus türleri (Bohça otu, *H. orientalis*, *H. vesicarius*) de Anadolu'da ve Trakya'da yaygın olarak yetişmektedir (Aksoy, 2017).

Genellikle uçucu bileşikler olan S-glikozidler (glusinolatlar), besinsel etkileri olan büyük bir sekonder bileşiklerdir ve *Brassicaceae* (turpgiller) ailesine ait bitkilerin yaprak, gövde, kök ve özellikle tohumlarında bulunurlar. Yuttuktan sonra, glukozinolatlar, gastrointestinal mukoza yoluyla bozulmamış formlarında kısmen emilebilirler. Bununla birlikte, en büyük fraksiyon bağırsak lüme-

ninde metabolize edilir. Turpgiller işlenmeden tüketildiğinde, bu bitkilerde bulunan mirosinaz enzimi, gastrointestinal sistemin proksimal kısmındaki glukozinolatları hidrolize ederek izotiyosiyanatlar, nitriller, oksazolidin-2-tiyonlar ve indol-3-karbinoller gibi çeşitli metabolitlere dönüştürür. Glusinolatların hidroliz ürünü olan izotiyosiyanatların, gastro-intestinal, respiratuvar ve renal bölgelerde lezyonlara ve guatrojenik (proguatrin) etkileriyle tiroid bozukluğuna neden olduğu bilinmektedir. Bu etkiler nedeniyle de S-glikozid içeren bitkilerle gelişen zehirlenme tabloları farklılık gösterebilir. Akut zehirlenmelerde izotiyosiyanatların irritan etkisi, sindirim, solunum ve atılım boyunca lezyonlara ve nefritle karakterize olmuştur (örn. hardal, turp) (Aksoy, 2017).

Bir glikozid türevi olan saponinler (saponositler), sulu çözeltilerle karıştırıldığında kalıcı köpüksü bir yapıdadır ve lipofilik triterpen türevi ya da fazlaca hidrofil içeren glikozidler olarak sınıflandırılırlar. Steroidal veya oleanan tipli triterpenik yapıda olmak üzere iki türü bulunur. Yılan, kertenkele, timsah, kaplumbağa gibi soğukkanlı hayvanlar için çok toksiktirler ve mekanizması eritrositlerin hemolizi şeklinde olur. Bu zamana kadar 500'ün üzerinde bitki türünden saponin izole edilmiştir. Kaba yonca (*Medicago sativa*), karamuk (*Agrostemma githago*), sabun otu (*Saponaria officinalis*), gazel boynuzu (*Lotus corniculatus*), tıfıl (*Trifolium repens*, *Trifolium fragiferum*), at kestanesi (*Aesculus hippocastanum*), bohçaotu (*Helleborus orientalis*), yılan yastığı (*Arum maculatum*) yüksek saponin konsantrasyonuna sahip bitkilerdendir. Tadındaki acılık tüketimlerini sınırlandırmaktadır. Tanen ve kolesterole bağlanarak saponinleri etkisiz hale getirebilirler. Toksisitenin esas nedeni bir hidroliz ürünü olan sapogendir. Bu nedenle, bu hidroliz mekanizmasını kuvvetlendiren sindirim kanalı mikroflorasına sahip yapılarda toksisite yüksek seyredir (Aksoy, 2017).

Pestisitler

Ülkemiz çeşitlilik ve miktarsal olarak önemli tarımsal ürünlere sahip bir coğrafyadır. Özellikle taze meyve, sebze ve kurutulmuş bazı ürünlerden önemli gelirler elde edilmektedir. Günümüzde, tarımsal ürünlerde sıklıkla sorun olan hastalık, zararlı ve yabancı otlar gibi olumsuz etkilerinden korunabilmek dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de pestisit ürünlerinden yararlanılmaktadır. Gerek iç pazarda gerekse dış pazarda tarımsal ürünlerimiz için bilinçli ve denetimli pestisit kullanımı özellikle gıdalarda kalıntı sorununun önüne geçebilmek için son derece önemlidir.

Mevzuatta kullanımına izin verilen veya geçmişte yasaklanmış pestisitlerle beraber 600'den fazla pestisit olduğu bildirilmektedir. Analizleri gerçekleştiren laboratuvarlardaki pestisit türlerinin fazlalığının gıda analizlerinde önemi büyüktür. Çünkü bir analizde ne kadar farklı çeşit pestisit kalıntısı araştırılıyorsa gıda olarak sofralara gelen ürünlerdeki toksik durum hakkında o kadar net bilgi elde edilebilir (Semen vd., 2016).

Pestisitler, sadece tarım ürünlerinin değil aynı zamanda hayvansal gıdaların da üretimi, depolanması ve taşınması esnasında herhangi bir zararlı canlıyı (zararlı ot dahil) kontrol etmek veya bundan kaynaklı zararları önlemek/en aza indirmek üzere üretilmiş madde veya madde karışımlarıdır (Klaassen, 2007; Özay & Arslantaş, 2016). Pestisitler, tarımsal zararlılara ve ürünlerdeki hastalıklara karşı geniş bir yelpazede geliştirilmiş ürünlerdir. Aynı zamanda hayvansal üretimin bir parçası ve halk sağlığı amaçlı

olarak karasinek, sivrisinek gibi birçok iç ve dış parazite karşı da kullanılmaktadır (Vural, 2000).

Pestisitler sulu konsantreler, emülsiyon ve süspansiyonlar şeklinde toz ve granül olarak en yaygın kullanılan formülasyona sahiptir. Amaçlanan zehirli özelliği göstermesi için bir pestisidin, güvenilir olması, biyolojik olarak aktif olması, spesifik olarak hedef canlıya etki etmesi, çevre için kabul edilebilir olması, bulunduğu ortamdaki kalıcılığının çok az olması gerekmektedir (Klaassen, 2007).

Pestisitler tarımda ve hayvancılıkta kullanılan zehirli kimyasal maddeler olduğu halde, her zaman mücadele edilen hedef zararlının organizmasına spesifik olarak üretilmemektedir. Bu durumda tarımsal faaliyetler ile sofralara ulaşan gıdalardaki pestisit kalıntılarının insana geçişinde istenmeyen toksikasyonlara sebep olabilmektedir. Ayrıca son dönemde yapılan büyük çaplı araştırmalarda, söz konusu bu pestisit kalıntılarının insanlar kadar arılar, kuşlar ve su canlıları gibi diğer canlı organizmalar için de bir tehdit oluşturduğu ile ilgili sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu çalışmalar ile insan yaşamının da doğal hayatın devamlılığına bağlı olması nedeni ile ikisinin birbirinden ayırt edilmesi gerektiğine vurgu yapılmaktadır. Dolayısıyla, tüm pestisitlerin kullanıma sunulmadan önce hedef organizma üzerindeki etkinliği ile birlikte insan ve çevre sağlığı yönünden de test edilmelidir.

Pestisitlerin pek çok kaynaktan farklı sınıflamaları görülse de yaygın olarak hedef canlı grubuna göre 7 ana sınıf altında ele alınmaktadır (Vural, 2000):

- İnsektisit: Böcek ve haşerelere karşı kullanılan ilaçlardır.
- Fungusit: Funguslara (Mantar) karşı kullanılan ilaçlardır.
- Herbisit: Yabancı otlara karşı kullanılan ilaçlardır.
- Mollusit: Yumuşakçalara karşı kullanılan ilaçlardır.
- Rodentisit: Kemirgenlere karşı kullanılan ilaçlardır.
- Nematisit: Nematotlara karşı kullanılan ilaçlardır.
- Akarisit: Akarlara karşı kullanılan ilaçlardır.

Kimyasal formüllerine göre ise 5 grup altında incelemek mümkündür (Vural, 2000):

- Klorlanmış hidrokarbonlar: Doğada oldukça dayanıklı olmasından dolayı çevre kirliliği açısından son derece önemlidir ve sıklıkla kullanılır. Örneğin; dikloro difenil trikloroetan (DDT), insan ve hayvanların yağ dokusunda birikmekte ve yaşam üzerinde önemli olumsuz etkiler yapabilmektedir.
- Klorlanmış fenoksi asitler: Herbisit özellikte olan bu pestisitler yabancı otlarla mücadelede kullanılırlar.
- Organofosfatlar: Alkol, eter ve aromatik hidrokarbonlarda iyi çözünürler. Organofosfatlar deriden kolayca nüfus edebilmektedir. Evlerde ve sebze bahçelerindeki haşerelere karşı sıklıkla kullanılmaktadır. Klorlu insektisitlere karşı direnç kazanan bazı böceklere etkili olmasıyla bilinir. Doğal çevre koşullarında klorlu bileşiklere göre daha kısa sürede yıkıma uğraması, canlı organizmada birikim yapmaması, dolayısıyla kronik zehirlenmeye neden olmaması, bu gruptaki bileşiklerin avantajlı hale getirmektedir. Ancak, Organik fosfor içeren pestisitlerin insanlarda organik klorlu bileşiklere kıyasla daha hızlı akut toksik etki göstermesi önemli bir dezavantajdır. Vücuda alım sonrasında hızlı müdahale edilmez ise enzimleri dönüşümsüz bir şekilde etkisiz hale getirirler.

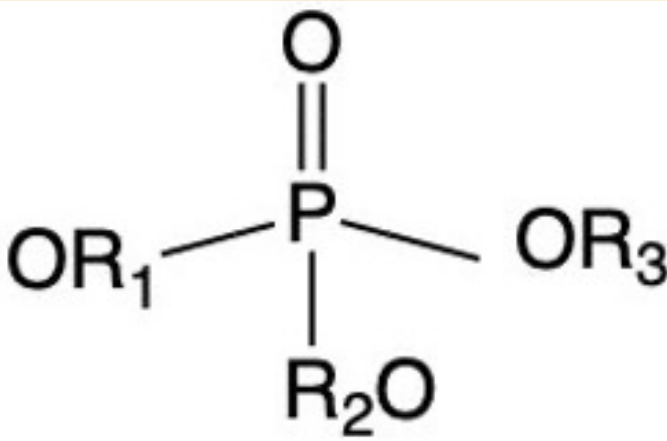
Organik fosfatlı bileşikler, sıklıkla tarlada, evlerde, bahçelerde ve veteriner ürünleri olarak kullanılmaktadır. Çoğu fosforik asidin amid veya tiyol türevidir (Şekil 4.7) MSS uyarısını arttırırken, kronik maruziyeti karaciğerde tahribata yol açmaktadır (Acikkol vd., 2012).

Organofosfatlı pestisitler, fosforik asit ve fosfotik asit türevleridir. Bileşiklerin toksikokinetik ve toksikodinamik özelliklerini yan zincirleri belirler (Şekil 4.8). İki yüzden fazla organofosfatlı pestisit türevi bulunmaktadır. Grubun en çok bilinen üyelerine malathion, diazinon, diklorvos, paration örnek verilebilir.

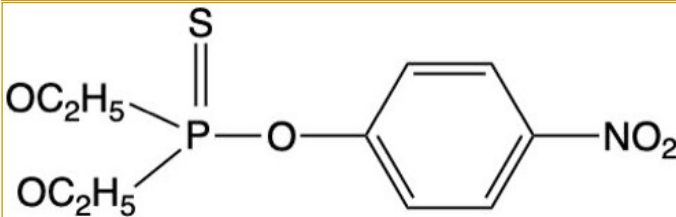
Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri, sıklıkla yoğun bakım tedavisi gerektiren zehirlenme türleridir. Bu bileşiğe maruziyet tarımsal faaliyet gösteren kişilerde ve çocuklarda daha fazladır. Kolay ulaşılabilir olması nedeniyle özellikle kırsal alanda intihar amaçlı olarak da sık başvurulan bileşiklerdir ve intihar amaçlı girişimlerin yaklaşık %30'u ölümlü sonuçlanmaktadır. Bu nedenle de özellikle gelişmekte olan ülkelerde en sık zehirlenme nedenlerinden birisidir.

- Karbamatlar: Dayanıklılık açısından organofosfatlara benzeyen bir gruptur. Organofosfat grubundan farklı olarak enzime etkileri dönüşümlü olabilmektedir. İntoksikasyon etkilerini MSS'deki kolinerjik sinapslarda nörotransmitterlerin birikmesine yol açarak gerçekleştirir. Aldikarb ve tiram bunlardan bazılarıdır.
- Piretroidler: Tarımsal faaliyetlerde, evlerde, gıda işleme sanayisinde kullanılmaktadır. Ayrıca insanda bulunan bitleri kontrol altına almak için tıbbi amaçlı kullanımı da vardır. En önemli dezavantajı düşük konsantrasyonlardaki maruziyette bile çok yüksek toksisite göstermeleridir. Sipermetrin, permetrin en sık kullanılan piretroid türü pestisitlerdendir (Klaassen, 2007).

Şekil 4.7. Organofosfatlı Pestisitlerin Genel Kimyasal Yapısı



Şekil 4.8. Parationun Kimyasal Yapısı



Pestisitler kullanım alanları nedeniyle insanların sıkça temas ettiği, insan yaşamını kolaylaştırmak için üretilen toksik kimyasallardır. Günlük hayatta sık kullanıldığı için özensiz davranışla da pestisitlerle temasta mutlaka koruyucu kıyafet (maske, eldiven, gözlük vb.) kullanılmalı, besinlerle yakın yerde muhafaza edilmemelidir. Pestisitler tarım amaçlı olarak hemen her yerde satıldığı ve kolay temin edilebilir olduğu için, acil kliniklerde ve otopsiyerde sıklıkla kasıtlı/kasıtsız zehirlenme olguları görüldüğü bildirilmektedir. En sık karşılaşılan pestisit kaynaklı zehirlenme türleri ise; evde/işyerinde/uygulama esnasında meydana gelen kazalar, gıdalarla kontaminasyon ve tarımda veya gıda endüstrisinde aerosol olarak kullanımı sırasında ve hayvan bakımı sırasında meydana gelen zehirlenmeler, intihar ve cinayet amaçlı kasıtlı kullanımlardır. Bu zehirlenme olgularında, maruziyet yollarının sıklıkla oral, dermal ve solunum yolu ile olduğu görülmektedir (Klaassen, 2007).

Farmakokinetik

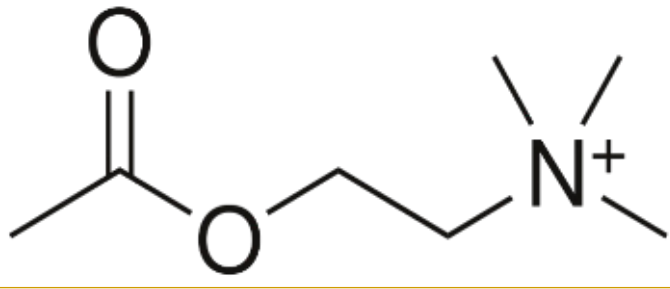
Pestisitlerin genellikle akut toksik etkileri vardır. Maruziyetin türüne göre emilimi gerçekleşen bir pestisit etken maddesinin, yaklaşık 6 saat içinde kanda maksimum konsantrasyona ulaştığı bilinmektedir. Daha sonra karaciğerde metabolize olarak terleme, idrar ve dışkı yoluyla atılır. Bir pestisidin, vücuttan atılma hızı yükseldikçe, güvenli kullanımı da artacaktır. Aksi takdirde vücuttan atılması yavaş olacağından, dokularda birikimi ve toksik etkisi artacaktır. Özellikle yağ dokularda depolanma potansiyeli olan maddelerin 48 güne kadar serumda belirlenmesi mümkün olabilmektedir (Klaassen, 2007).

Vücuda alınan pestisitler, etken maddelerine ve hazırlanış biçimlerine göre ya uygulandıkları bölgede kalıcı olur ya da kan yolu ile tüm vücuda dağılırlar. Bir pestisite maruz kalma miktarı ve süresi arttıkça zehirlenmenin boyutu da artmaktadır. Dermal yoldan emilim, oral maruziyete göre daha yavaş gerçekleşmektedir. Bazı pestisit türevlerinin kan hücreleri üzerindeki mekanizmaları nedeniyle uzun süre kanda kalıcı olduğu bilinmektedir. Özellikle organofosfatlı pestisitlerin, kırmızı kan hücrelerinin membran yapısını değiştirmek yolu ile işlevini bozduğu, bazılarının özellikle boyutlarının ve yüzey şekillerinin bozulmasına ve böylece antioksidan enzimlerinin aktivitelerinin değişmesine neden olduğu bildirilmektedir. Bazıları da kan yoluyla diğer organlara/dokulara (örn: beyin, böbrek ve yağ) yayılabilmektedir. Pestisitlerin etki mekanizması asetilkolinesteraz (AChE) enzimini inhibe etme şeklinde gerçekleşmektedir. Bu durumda solunum kontrol merkezlerinin baskılanması ile canlıda ölüm gerçekleşebilmektedir.

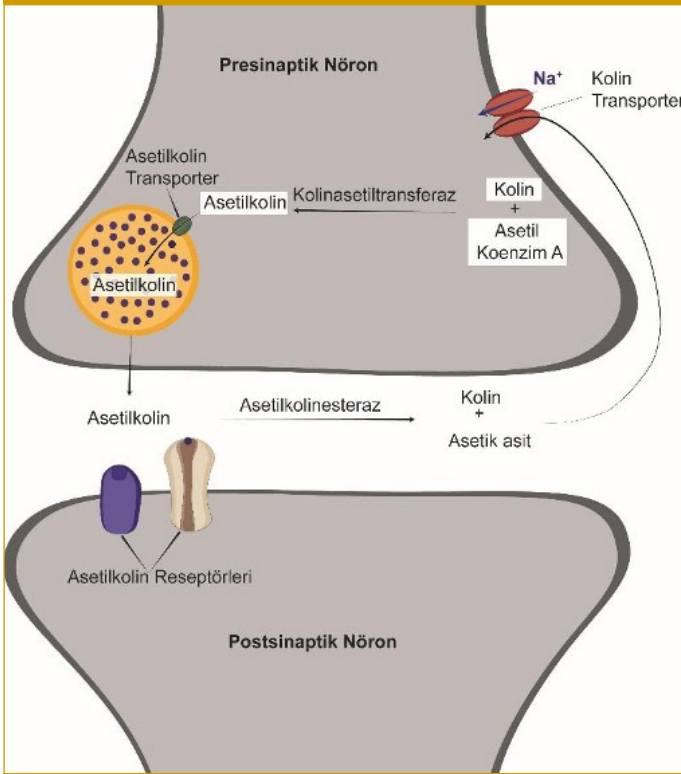
AChE, dokularda serbest veya fosfolipidlerle birleşik halde bulunan, asetilkolini (ACh) hidrolizleyen, maddeye spesifik olmayan bir enzim türüdür (Klaassen, 2007) (Şekil 4.9). ACh, otonom ve somatik sinir sistemindeki ana nörotransmitter olup, AChE enzimi tarafından yıkılır (Vural, 2000).

İnsan vücudundaki sinirsel ağlar, beyin ve diğer organlar arasında bir çeşit köprü görevindedir. Beyin organlara gönderdiği komutu, bu sinirler boyunca iletir. Sinir hücreleri arasındaki boşlukta (sinaps), sinirsel iletinin sağlanması için ACh bulunmaktadır ve sinyal geldiğinde burada çeşitli kimyasal mekanizmalar gerçekleşmektedir. Salgılanan ACh, biyoelektriksel akım oluşturarak sinir ve kas lifleri üzerindeki sinirsel iletişimi sağlar.

Şekil 4.9. Asetilkolinin Kimyasal Yapısı



Şekil 4.10. Asetilkolin Salımının Şematik Gösterimi



Sinir hücresinde, presinaptik uçtan nörotransmitterler salınır ve postsinaptik uçtaki reseptörüne bağlanarak mesaj iletilir. İletim gerçekleştikten sonra sinaptik boşlukta nörotransmitter maddelerin, enzimler tarafından parçalandığı ve nöron tarafından tekrar hücre içine alındığı görülür. Yeni bir mesaj gelmesi için bu ACh kimyasalının ortamdan temizlenmesi gerekir. Bu durum 40 ms içinde gerçekleşir (Şekil 4.10). AChE'nin iki şekli vardır. Bunlardan gerçek AChE sinir uçlarında ve eritrositlerde bulunurken, psödokolinesteraz (PChE) serumu ise karaciğer, kalp, pankreas ve beyinde bulunur. Bu işi AChE ve PChE gerçekleştirir. Sinirler arasında sinyallerin düzgün iletilmesi için bu iki enzim gereklidir. Aynı zamanda pestisit zehirlenmelerinde en sık karşılaşılanlarından olan organik fosforlu bileşiklerin varlığını ortaya koymak için eritrositlerde gerçek AChE ya da plazmada PChE düzeyine bakılır (Akdeniz, 2019; Çelik, 2018). PChE seviyesine bakmak şüpheli organofosfatlı pestisit zehirlenmelerini doğrulayan en değerli araştırma iken, eritrosit kolines-teraz (RBC-ChE) ise klinik etkilerin ciddiyetini değerlendirmede oldukça duyarlıdır. Sonuçta ACh'nin birikimi kolinerjik bulguların ağırlıkta olduğu bir toksisite tablosu oluşturmaktadır.

AChE enziminin inhibe edilmesi ile kas sinir kavşağında ACh birikir. Sürekli depolamaya bağlı olarak kolinerjik sisteme ait belirti ve bulgular (kolinerjik sendrom) ortaya çıkar (Kılıç, 2015). Kolinerjik sendromda görülen önemli belirtiler şu şekilde sayılabilir: Miyozis (gözbebeği küçülmesi), fasikülasyonlar (seğirme, istemsiz kas kasılması), terleme, kusma, diyare, salivasyon (tükürük artışı), lakrimasyon (gözyaşı artışı), üriner inkontinans (idrar kaçırma) (Klaassen, 2007).

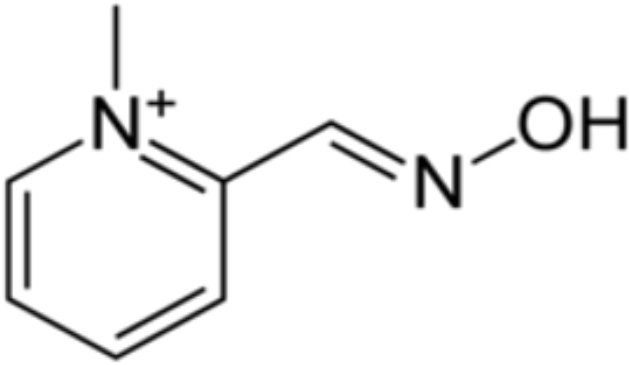
Kronik pestisit maruziyeti tarım işçilerinde genetik hasarla birlikte karaciğer, böbrek ve kaslarda yıkımın olduğu görülmüştür. Genel olarak pestisitlerin canlılar üzerindeki etkisinin gebeliğin ilk 8 haftasından itibaren başladığı bildirilmektedir. Ülkemizde çok ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda, anne sütünde belirli miktarda pestisit bulunduğu görülmektedir (Çok vd., 1997; Çok vd., 1999). Turgut ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda ise kalıcı türde organik klorlu pestisitler tespit edilmiş ve çok uzaklardan bile taşınım bulunduğu belirlenmiştir (Turgut vd., 2011; Turgut vd., 2017).

Tedavi

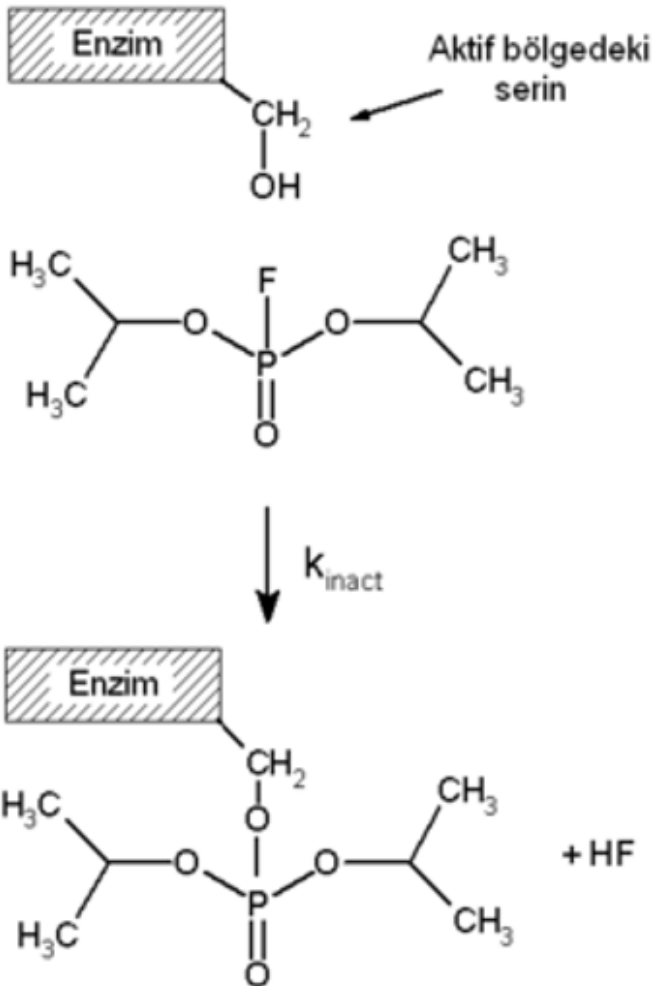
Organik fosforlu insektisitlerle meydana gelen zehirlenme olgularında hayatta kalma şansı, AChE'nin inhibisyon derecesine bağlıdır (Turgut vd., 2017). Kolinerjik sendromun tedavisinde antidotal tedavi için atropin veya pralidoksim (2-protopam klorür, 2-PAM) ön plana çıkmaktadır. Ayrıca, solunum yolunun korunmasına ve sekresyonların temizlenmesine de dikkat edilmelidir (Kılıç, 2015). Atropin tedavisi kontrollü yapılmalı, uygulandıktan 3-4 dk içinde etkisini gösterdiği ve 12-16 dk içinde de maksimum etkiye ulaştığı bilinmektedir. Düşük dozlarda uygulamaya başlayıp aralıklı olarak kandan atropin tayini yapılması yolu ile enzim baskılanması tamamen ortadan kalkıncaya dek atropine devam edilmelidir. Bu durum, dokular tarafından oluşturulan salgıda azalmaya, kalp hızının 100/dk üzerine çıkmasına, göz bebeklerinin orta büyüklüğe ulaşması ve bağırsak sesleri bazı göstergelerdir. Pestisit zehirlenmesine bağlı ölüm olguları oldukça yüksektir ve genellikle gecikmiş veya uygunsuz tedavinin sonucudur. En önemli uygunsuz tedaviye örnek olarak, atropin yanlış kullanımı da verilebilir. Literatürde klorlu hidrokarbon insektisit ile zehirlenen bir kişiye, tıpkı bir organofosfatlı pestisit zehirlenmesiymiş gibi atropin uygulanması ve maalesef enzim aktivitesi veya atropin kontrolü yapılmadığı için ölümlü sonuçlanan çok sayıda olgu sunumu bulunmaktadır (Yeşilleyen, 2011).

Diğer bir antidot 2-PAM (Şekil 4.11) bir oksim türevi olup kolines-teraz (ChE) enzimini inhibe eden pestisit ile birleşerek ajan ve enzim arasındaki bağı koparma işlemi görmektedir. Bu durumda enzimin yeniden aktif olabilmesi ya vücutta tekrar üretilmesi ya da antidotal tedavide (oksim grubu paralidoksim, obidoksim, anti-muskarinik, atropin, skopolamine) kullanılan ajanlarla yerine koyulan enzimin yeniden etkin hale getirilmesi gerekir. Ancak, üzerinden 24-48 saat geçmiş bir organofosfat zehirlenmesinde fosforile olmuş enzim (eskimiş) kolay kolay yeniden etkin olamaz. Dolayısıyla, 2-PAM antidotal tedavisine ne kadar erken başlanırsa hayatta kalma şansı o kadar yüksek olur. Diğer taraftan, karbamat grubu insektisitlerle zehirlenmelerde inhibe olmuş AChE (karbamile AChE) 2-PAM antidotu ile etkin hale gelmediği için tedavide yeri yoktur. Çünkü enzimi yeniden aktif hale getirmediği gibi dejenerer eder. Bu nedenle, herhangi bir antidot uygulamadan önce zehirlenmeye yol açan kesin olarak bilinmesi/belirlenmesi gerekir.

Şekil 4.11. Paralidoksimin Kimyasal Yapısı



Şekil 4.12. Enzim Eskimesi (Fosforilasyon) Mekanizması Gösterimi



Enzim eskimesi fosforile olmuş enzimden bir atkil grubunun kopması olarak tanımlanan durumdur (Şekil 4.12). Eskime bir kez meydana gelince, ChE'nin enzimatik aktivitesi kalıcı olarak dejenere olur ve yeni enzimin üretilmesi 1 hafta kadar sürebilir. Dolayısıyla enzim eskimesi gerçekleşmeden antidotu uygulamak gerekmektedir.

Maksimum Kalıntı Limiti (Maximum Residue Limits - MRL) ve Yasal Mevzuat

Pestisitlerin insan ve hayvan yiyeceği olarak kullanılan ürünler üzerindeki tolere edilebilir kalıntı miktarına maksimum kalıntı limiti (MRL) veya tolerans adı verilir. MRL değeri, gıdalarla birlikte alınabilecek pestisit kalıntılarının ve onların türev ürünlerinin sağlık açısından herhangi bir risk içerip içermediğinin izlenmesi için kullanılır. Bu nedenle, limit aşımı pestisit kalıntıları içeren gıdalar insan ve hayvanlar için risk teşkil eder (Klaassen, 2007).

Söz konusu bu MRL değerleri her ülkede listeler halinde duyurulur. Ülkemizde ilk tolerans listesi 1990 yılında "Türk Gıda Kodeksi Yönetmeliği" içinde verilmiştir. Bu liste 29.07.2008 tarihli Resmî Gazetede 26951 sayı numaralı "Gıda Maddelerinde Bulunmasına İzin Verilen Pestisitlerin Maksimum Kalıntı Limitleri Tebliği" ile AB'ne uyum çerçevesinde güncellenmiştir. Ülkemizde tüketicilerin pestisit kalıntıları maruziyetinin önlenmesi için gıda denetimleri gerçekleştirilmektedir. Gıdaların bu amaçla analizi, Tarım ve Köy İşleri Bakanlığının ilgili laboratuvarlarında gerçekleştirilmekte ve uygun bulunanlara ruhsat verilmektedir (Resmî Gazete, 1999).

Bir ürün üzerinde bulunan pestisit kalıntı miktarı özellikle GC-MS veya LC-MS/MS cihazları ile kolaylıkla saptanabilmektedir. Ülkemizde gıdalardaki pestisit kalıntı analizleri, sıklıkla amaca hizmet eden özel laboratuvarlar başta olmak üzere İl Gıda Kontrol Laboratuvarlarında, Hıfzıssıhha Enstitülerinde, Zirai Mücadele Araştırma Enstitülerinde, TÜBİTAK Gebze Araştırma Enstitüsü'nde, bazı üniversitelerin ilgili laboratuvarlarında yapılabilmektedir (Demirdöğen, 2010).

Ağır Metaller

Metallerin çoğu insan ve hayvan organizmaları için esansiyeldir. Bunlardan özellikle kalsiyum, potasyum, sodyum, magnezyum metalleri ile kükürt, klorür, silisyum ve fosfor ametalleri yetişkin bir insanda akümüle edilen miktarları değişkenlik gösterse de yaşam fonksiyonlarımız için çok fazla öneme sahiptir. Örneğin kalsiyum için gerekli olan miktar 1 g iken silisyum için 18 g olabilmektedir. Ayrıca insan vücudunda miktarları %0.02'den az olan ve çeşitli fonksiyonlar için gerekli 50'den fazla eser element daha bulunmaktadır. Bunların en önemlileri; vanadyum, krom, mangan, demir, kobalt, bakır, molibden ve çinko elementleridir. Her ne kadar günümüze kadar en sık karşılaşılan zehirlenme olguları olsalarda (örn: kadmiyum, arsenik, civa, kurşun, berilyum) birçoğu biyolojik yaşam için önemlidir (Khayatzaadeh & Abbasi, 2010; Singh vd., 2011).

Organizma için esansiyel olsun veya olmasın bu metallere maruziyet başta gıdalar olmak üzere su ve hava yolu ile olmaktadır. Zamanla vücutta "metal yükü" oluşmakta, yağlı dokuyu sevdiikleri ve zor atıldıkları için de ileri yaşlarda birikerek vücuttaki konsantrasyonları giderek daha problemlili hale gelmektedir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar ile en az 30 çeşit inorganik elementin insanlarda toksik etki yaptığı öngörülmektedir (Engwa vd., 2019; Sardar vd., 2013).

Ağır metaller ile çevrede hemen her yerde karşılaşılabilir ve bu metallere maruz kalan canlıların dokularında kolaylıkla birikebilirler, bu da besin zincirinde daha yüksek trofik seviyelerdeki canlı organizmalarda, cansız ortamdaki mevcut konsantrasyondan daha yüksek bir konsantrasyonda birikmesine neden olur.

Özellikle insanların tükettiği bitkilere veya suya karışarak bazı organlarda birikebilir. Bunun sonucunda kronik veya akut etkiler görülebilir. Ağır metallerin başlıca bulaşma yolları; toprak, hava, su, tarımsal faaliyetler (tarım ilacı, gübre), gıda üretimi, metal ekipmanlar, ambalaj materyali (konserve, plastik) olarak sayılabilir (Sardar vd., 2013). Gıda ve içme suları ile de birçok metal organizmaya girmektedir. Bu metaller zaman zaman gıdanın doğal bir bileşeni olabildiği gibi bazen de kontaminasyona bağlı kirlilik olarak bulunabilmektedir. Bu duruma metal içeren pestisit kalıntıları, çevre kirlenmesi sonucu metallerin biyoakümüülasyonla besin zincirine geçmesi, metalden yapılmış veya metal bileşikleri içeren besin kaplarında yapılan pişirme işlemleri ile metallerin besinlere geçmesi başlıca örnekler olarak verilebilir. Kontaminasyon yolu ile kirliliğin başlıca nedenleri hava, su ve toprak, doğal kaynaklar ve teknolojik nedenler olarak sayılabilir. Ayrıca denizler ve okyanuslar da insan aktivitesi sonucu metallerle kirlenmektedirler (Caussy vd., 2003).

Söz konusu bu metallerin vücut için gerekli olanlarında görülen eksiklikler kadar, fazla miktarlarda maruz kalındığında da vücut homeostazını bozarak zararlı etki yaptıkları bilinmektedir. Vücut için gerekli olmayan metallerde ise, maruziyetin boyutuna göre vücuttaki birikim daha da zararlı olmaktadır.

Metaller biyolojik parçalanmaya dayanıklı kimyasallardandır. Ayrıca birçokları çevrede lipofilik özellik kazanarak (metilasyonla) akuatik bitki ve hayvanlarda birikim potansiyeline sahiptir ve böylece besin zincirinin en ucunda olan insana kadar ulaşmaktadır. Bu nedenle, bazı popülasyonlarda sıklıkla toplu ağır metal zehirlenmelerine rastlanmaktadır. Japonya'da 1956 yılında Minamata bölgesinde metil cıva ile kontamine olan balıkların yenmesi ile görülen ve %35 olguda ölümcül seyreden zehirlenme olayı bunun en iyi örneğidir (Baby vd., 2011; Caussy vd., 2003).

Metal Toksikitesi ve Etkilenen Organlar

Her metalin özelliğine göre farklı toksik etkileri bulunmaktadır. Metallerin tümünün birden fazla organ ve sistem üzerinde tutulma gösterdiği, metabolizasyonlarının spesifik bir enzim sistemi veya bir biyokimyasal yol ile gerçekleşmediği bildirilmiştir. Söz konusu toksik etki yerleri hayati faaliyetlerin olduğu enzimlerin bulunduğu hücre membranları ve organellerdir. Örnek olarak cıva ve arsenik, sülfidril grubu içeren birçok enzimi inhibe etmektedir. Hedef veya kritik organlar, spesifik elementler için en duyarlı etki yeri olarak kullanılmaktadır. Özetle, kadmiyuma en duyarlı organ böbrekler olsa da karaciğer ve akciğerlerde de etki görülebilmektedir (Goyer, 1995; Jaishankar vd., 2014).

Metallerin enzim inhibisyonu yolu ile toksik etki gösterirken, hücre için gerekli aminoasitlerde bulunan sülfidril, histidil veya karboksil gruplarına bağlanarak ve ana yapı ile etkileşerek enzimatik veya yapısal fonksiyonları değiştirdikleri gözlenir. Örneğin cıva ve kurşun, sodyum-potasyum adenozin trifosfat (Na⁺-K⁺ ATP'az) enzimini inhibe ederler. Esansiyel elementlerin yerini alarak toksik etki gösterdiklerinde ise, bazı metaller, metabolik olarak benzedikleri elementlerin yerine geçer ve bu şekilde etkisini gösterir. Bu duruma en güzel örnek kurşun verilebilir. Kurşunun MSS üzerinde etkide bulunması, özellikle kalsiyuma benzer metabolizması ile, hem metabolizmasını etkileyerek, burada demir ve çinkonun yerini alması ile açıklanabilir. Bazı toksik metallerin ise hücre içi akümüülasyonuna rağmen proteinlerle birleşerek, beklenen

hasarı yapmadıkları gözlenir. Metallerin bu şekilde proteinlerle kompleks yapılar oluşturması koruyucu bir mekanizma (detoksifikasyon) olarak adlandırılmaktadır. Örneğin kadmiyum, cıva, baki ve diğer bazı metaller sülfidril grubu içeren proteinlerle, kurşun, bizmut, cıva, selenat ve demir ise hemosiderin ile kompleks oluşturarak bu grubun en iyi örneklerini temsil etmektedir. Ayrıca bu komplekslerin biyolojik yönden bir aktivitesi olmadığı için, metallerin toksik ve biyolojik etki göstermeleri, organizmadaki biyokimyasal ve kimyasal formlara bağlıdır. Metallerin reaksiyon sırasında elektron verme kabiliyeti ve bileşik yapısı, toksisitesini önemli derecede etkiler. Örneğin, Cr⁺⁶ bileşiğinin Cr⁺³'den daha toksik olması ya da organik metal komplekslerinin (alkil kurşun ve alkil cıva bileşikleri gibi), anorganik komplekslerine göre (kurşun asetat, cıva-2-klorür gibi) daha toksik olmaları bu duruma en iyi örneklerdir.

Diyette olma hali, spesifik başka bir maddeye veya farklı bir metale maruziyet, söz konusu metalin toksisitesini değiştirebilir. Çocuklar ve yaşlılar, yetişkinlere göre metal toksisitesinden daha fazla etkilenirler. C vitamini, kurşun ve kadmiyum metallerinin emilimini dolayısıyla toksisiteyi azaltır. Metal toksisitesinde rol oynayan başlıca mekanizmalar şu şekilde özetlenebilir (Wu vd., 2016):

- Protein, aminoasit ve enzime bağlanma (tiyol, amino, histidil, karboksil, imidazol grupları ile reaksiyon)
- Esansiyel elementler ile yer değiştirme (Örn: kurşun; demir ve çinko ile yarışmacı şekilde hem metabolizmasını bozar)
- Serbest radikal oluşumu
- Kanserojen, teratojenik, mutajenik, alerjik etki (Örn: metil cıva, arsenik, nikel, krom, kadmiyum, kurşun, berilyum)
- Oksidasyon (Örn: As⁺³, As⁺⁵'ten daha toksik olması, metalik cıvanın Hg⁺²'ye oksidasyonu)

Mutajenik ve Kanserojen Etkili Metaller

Son dönemde bazı metallerin olası kanserojen özellikleri ile ilgili bir dizi çalışma yapılmıştır. Diğer taraftan epidemiyolojik araştırmalarla da bu bulgular desteklenmektedir. Vücut için gerekli olmayan ağır metaller; karaciğer, beyin, kemik iliği ve böbrek gibi yaşamsal organlara geri dönülemez hasarlar verir. Şu ana kadar yapılan çalışmalardan elde edilen verileri aşağıdaki şekilde özetlemek mümkündür (Kazantzis & Lilly, 1979):

- Kurşun kemik iliği için oldukça toksik ve bir organın çalışmasını tümüyle durdurabilecek potansiyele sahiptir.
- Alüminyum, Alzheimer hastalığı ile oldukça sıkı bir ilişki içerisinde.
- Kadmiyum böbrek kanseri ve kısırılık ile ilişkilidir.
- Kozmetiklerin çoğunda bulunan eser miktarda ağır metal, uzun süreli kullanımda dolaşıma katılarak, birikim yolu ile ciddi toksik etki gösterir.
- Alüminyum içeren koku gidericilerin, sinir sistemine ve bağışıklık sistemine olumsuz etkileri bulunmaktadır.

Meyve suyu ya da diğer gazlı içeceklerin ambalajlanmasında kullanılan alüminyuma yoğun maruziyet hafife alınmayacak kadar risklidir. En geç keşfedilen ve o dönemde en zor elde edilen (kolaylıkla maden cevherinden ayrılmaz) metallerden biri olan alüminyumun 19. yy sonlarında altından daha değerli olduğu ve hatta 3. Napolyon'un en seçkin konuklarına Alüminyum çatal-bıçak, daha

önemsizlere altın olanları kullanmasını emrettiği görülmektedir (Harari, 2011).

Günümüzde, amalgam dolgular, boya, ahşap koruyucu ürünler ve eskimiş su şebekeleri nedeniyle musluk suyundaki kurşun vb. elementler, işlenmiş gıdalardaki bazı kalıntılar nedeniyle her an ağır metallerle iç içe yaşadığımız görülmektedir. Diğer kimyasallar gibi ağır metaller de karaciğerde detoksifiye edilmektedirler. Vücuda yüksek miktarda alındıklarında her defasında tekrar dolaşıma katılarak karaciğerin etkinliğini yitirmesine neden olmaktadır.

Kitabın bu bölümünde adli toksikolojide zehirlenme tablosu ile en sık karşılaşılan birkaç inorganik elemente yer verilmiştir.

Cıva (Hg)

Cıva, atom numarası 80 olan, oda sıcaklığında sıvı halde bulunan ve organizmada doğal olarak bulunmayan toksik bir metaldir (Arslan vd., 2018). Element sembolü Hg olan Cıva, günümüz teknolojisinde özellikle plastik üretimi, çeşitli ölçü ve kontrol cihazları (barometre, termometre), elektrik ve çimento endüstrisi, madencilik, selüloz üretimi, boya ve kâğıt sanayi ve diş tedavilerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Yaygın kullanımı sonucu çevresel kirlenme ile birlikte insanların maruziyetleri de değişkenlik göstermektedir. Özellikle deniz ürünlerinin sık tüketilmesi (metil cıva) veya amalgam dolgular gibi farklı maruziyet yolları ile vücuda alınan cıva, insan sağlığını ciddi şekilde etkilemektedir (Özbolet & Tuli, 2016).

Doğada sıklıkla elemental olarak bulunan cıva, inorganik tuzları ve organik bileşikler halinde de bulunur ve her bir formun toksik etki mekanizması, kimyasal formülüne bağlı olarak değişim göstermektedir (Cöp vd., 2014; Özbolet & Tuli, 2016). Metalik cıva, ortalama oda sıcaklığında katı halde bulunmayan tek metaldir. Standart oda sıcaklığında ve ortalama bir basınç altında kolayca buharlaşır ve sıcaklık arttıkça buhar basıncı da artar (her 10 °C artışta cıvanın buhar basıncı iki katına çıkar). Cıva buharı kokusuz ve çok ciddi toksiktir, tek atomlu yapıda olup yağda çözünür, bu nedenle organizmada %80 oranında birikimi söz konusudur (Cöp vd., 2014). Metalik cıvanın, insanda maruziyet sonrası hızlı şekilde kana karıştığı ve tüm dokulara kolayca ulaşarak akümülyasyon yerinin beyin olduğu bilinmektedir. Metalik cıva buharı solunum yolu ile hızla emilerek MSS'de etki gösterir ve asabiyet, unutkanlık, yorgunluk, görme bozuklukları, el, kol, bacak ve baş bölgelerinde titremeler şeklinde belirtilerinin gelişmesine neden olabilir. Yoğunluk arttıkça böbrek yetmezliği, periferik nöropati ve karaciğer işlev bozukluğu gözlenebilir. Cıvaya çıplak elle dokunmak ciddi zehirlenmeye yol açabilir (Özbolet & Tuli, 2016). Oral maruziyetlerde nadiren toksik etki gösterir, çünkü gastrointestinal sistem yoluyla maruziyette yaklaşık %0.01'lik kısmı emilebilir (Cöp vd., 2014). Daha yüksek dozlarda, MMS, cilt, solunum sistemi ve kardiyovasküler sistemde fonksiyon bozuklukları gözlenir. Cıvanın letal dozu (LD₅₀) kilogram başına 10-60 mg olarak belirlenmiştir (Özbolet & Tuli, 2016).

Cıva, klor, sülfür ve oksijen gibi elementlerle birleştiğinde cıva tuzları olarak adlandırılan inorganik cıva bileşiklerine dönüşmektedir (Özbolet & Tuli, 2016). İnorganik cıva doğada merkürük (HgCl₂ - divalen) ve merküröz (Hg₂Cl₂ - monovalen) cıva olmak üzere iki çeşit tuz şeklinde bulunur ve özellikle sanayide kullanılmaktadır

(Akcan & Dursun, 2008). Bu tuzların en çok bilineni merkürük cıva olup suda çözünürlüğü daha yüksek olduğu için daha toksiktir. Ayrıca son derece aşındırıcı olup ölümcül gastrointestinal sistem yıkımına neden olabilir. İnorganik cıva bileşikler genellikle epitel hücreler, kan hücreleri ve plazma proteinleri ile birleşerek organlarda, salgı bezlerinde ve MSS'de birikim yapabilir. Yağda çözünürlüğü düşük olduğundan inorganik cıva tuzları plasenta veya kan-beyin bariyerini kolayca geçemezler böylelikle nörolojik hasara yol açabilirler. Cıva klorürün akut maruziyette oral yoldan letal dozu yaklaşık 1-4 gramdır (Özbolet & Tuli, 2016).

Cıvanın en toksik formu; metil, etil, fenil cıva gibi bileşiklerden oluşan organik cıva bileşikleridir (Arslan vd., 2018). Üç organik formun, emilim ve atılım değerleri, fiziksel ve kimyasal özellikleri yanı sıra dokulardaki dağılım ve birikim şekilleri farklıdır. Doğada en yaygın bulunan metil cıva, mikroorganizmalar tarafından ve doğal süreçlerde değişime uğrayarak meydana gelen bir organik cıva bileşiktir ve deniz canlılarında yoğun olduğu için tüketilmesi yolu ile de insana geçer (biyomagnifikasyon) (Arslan vd., 2018). Doğada en çok bulunan organik cıva bileşiği metil cıva, biyolojik dönüşümlerin yanı sıra, cıvanın metillenmesi sonucunda elde edilen ve yağda depolanma özelliğine sahip bir nörotoksin olarak hücre membranlarından geçerek canlı dokularda birikim yapar. Yağda çözünürlük düşüktür ancak proteince güçlü sülfidril (-SH) bağları ile bağlanarak biyolojik dokularda akümüle olur ve toksik etki meydana gelir. Ayrıca metil cıva bir teratojen olarak, plasentayı kolayca geçebilir ve anne sütünde etki gösterir (Özbolet & Tuli, 2016). Gastrointestinal yoldan hızla emilen ve vücutta hızla yayılan organik cıva bileşikler, serebral korteks, beyin, periferik duyu sinirlerinin membranlarında ve böbrekte birikime uğrar. Geçmişte dezenfektan maddelerde organik cıva bileşikler kullanılmakta iken, duyuusal yetersizliğe neden olduğu için günümüzde organik cıva bileşikler yerine daha az toksik etkiye sahip maddeler kullanılmaktadır (Özbolet & Tuli, 2016). Örneğin, thimerosal de bir etil cıva bileşenidir ve 1930'lardan beri aşı, göz damlası, kontak lens solüsyonlarında kullanılmaktadır (Arslan vd., 2018). Organik cıvanın öldürücü miktarı, kilogram başına 10-60 mg olarak belirlenmiştir; kronik olarak günde 10 µg/kg doza maruz kalınması, sinir ve üreme sistemleri üzerine toksik etkili olmaktadır. Cıva maruziyetinin fetüste ve çocuklarda meydana getirdiği olumsuz etkiler yukarıda bahsi geçen anomalilerin daha ötesindedir. Yaygın gelişimsel bozukluk, otizm spektrum bozukluğu ve öğrenme güçlüğü gibi nörobiyolojik ve metabolik sorunlara ve katısal materyalin hasarına da yol açmaktadır (Akcan & Dursun, 2008).

Cıva toksisitesi üç türlü gerçekleşir:

1. Cıva, sülfidril grupları üzerinden proteinin tersiyer yapısında değişikliğe ve aktivitesinde azalmaya neden olur. Cıva böbrekler yolu ile atıldığı için en fazla toksik etki böbreklerde görülür.
2. Tersiyer yapı farklılaşınca immünglobulinleri üreten B lenfositlerinin artışına neden olurlar.
3. Alkil cıva türleri ise yağda çözünme özelliğinde olduğundan, yağca zengin dokularda proteince bağlanır (Arslan vd., 2018).

Cıva maruziyetinin kesin tanısı, idrar ve kan düzeylerinde geçerliliği kanıtlanmış ölçüm yöntemleri ile yapılmaktadır (Özbolet & Tuli, 2016). Kanda ve idrarda bulunan cıva miktarı, toksisite de-

recesini gösterir. Kan düzeyi daha çok gösterir. Normal tam kan cıva konsantrasyonu 10 µg/L'den düşük olup akut maruziyette kan düzeyi önemlidir. Diş hekimi v.b. mesleki maruziyet nedeniyle bireylerde kanda 15 µg/L'ye varan konsantrasyonlar belirlenebilir. Normalde günlük idrar cıva düzeyi 15 µg/L'den düşük iken tam kan cıva düzeyi 50 µg/L'den yüksek olgular ciddi maruziyeti göstermektedir. Saç örneğinden uzun süreli maruziyeti göstermede yararlanılmakta olup, gramında 1 µg'dan fazla cıva yüksek maruziyeti göstergesidir. Dimerkaprol (BAL), dimerkaptosüksinik asit (DMSA) veya penisilamin gibi ilaçlar yolu ile cıvanın idrardaki atılımını hızlandırmak amaçlanır. BAL'ın, hayvan çalışmaları ile sadece inorganik cıva zehirlenmelerinde kullanılması gerektiği, elemental veya organik cıva zehirlenmelerine ters etki yaptığı belirlenmiştir. BAL kullanımı idrar atılımı ile izlenerek ayarlanır (Arslan vd., 2018).

Çeşitli endüstriyel faaliyetler neticesinde oluşan cıva buharı hava kirliliğine, atıkların deniz ve göllere verilmesi ise su kirliliğine neden olur. Bu durum deniz canlılarında cıva düzeyini arttırmaktadır. Balıkların bağırsak içeriğinde ve dış derilerinde anorganik cıvanın metil cıvaya dönüştüğünü gösterir kanıtlar vardır.

Kurşun (Pb)

Kurşun her ne kadar yer kabuğunda az miktarda bulunsa da, maden cevherinden kolaylıkla ayrılabilir. Dolayısıyla diğer inorganik bulaşanlar ile benzer şekilde, her yerde görülür. Metalik kurşunun özellikle inorganik iyonları ve tuzları birçok farklı besinde doğal olarak bulunabilmektedir (Ibels & Pollock, 1986). Kurşunun, en önemli kontaminasyon kaynağı, bir organik bileşiği olan ve benzene oktan derecesini artırmak için katılan tetra etil kurşundur. Her bir motorlu taşıta yılda 1 kg kurşun ilave edildiği düşünülürse, çevreye verdiği zarar ortadadır. Trafik yoğunluğu olan karayollarında her iki tarafa egzoz gazındaki kurşun yayılmakta olduğu toprak ve bu toprakta yetişen bitkilerin içerik analizleri ile belirlenmiş ve kurşun konsantrasyonunun giderek arttığı belirlenmiştir. Yoğun araç geçişi olan otoyolda uzaklığa ve toprak derinliğine göre kurşun konsantrasyonlarındaki farklılık araştırılmış, yoldan uzaklaştıkça ve toprak derinliğine inildikçe kurşun miktarında azalma görülmüştür (Nriagu, 1990). Bu nedenle, dünya genelinde 90'lı yıllardan beri kurşunsuz benzin kullanımına geçilmiştir.

Kurşunun önemli maruziyet kaynaklarından biri de sudur ve kaynağa göre içindeki kurşun miktarı değişiklik göstermektedir (Tong vd., 2000). Öte yandan, kurşun içerikli boru ve tankların su dağıtımında kullanılması, suyun yumuşak ve asidik özelliği olduğu durumlarda, suda kurşun miktarının artmasına neden olmaktadır. Asit özellikli maddeler, borulardaki kurşunu aşındırmakta ve böylece sudaki konsantrasyonunu artırmaktadır. Kurşun su borularının kullanılması ile söz konusu bölgelerdeki içme suyunda günlük kurşun maruziyetini artırmaktadır. Seramik kaplardaki sırlar, diğer önemli bir kurşun bulaşanıdır. Bu tür kaplarda saklanan asidik karakterli besinler kurşun tuzlarının açığa çıkma riskini arttırmaktadır. Konserve kutularının lehimlenmesi, etini tüketmek amaçlı avlamada kullanılan saçmalar, kurşunlu kristal bardak, şişe ve kaplar, gazete kağıdına sarılan besinler de önemli kontaminasyon kaynakları arasında yer almaktadır. Kurşunun endüstriyel olarak işlendiği akü, boya ve matbaa gibi fabrikalarda çalışan işçiler sıklıkla zehirlenme tablolarına neden olmaktadır. Toprak yoluyla da kurşun maruziyeti meydana gelmektedir, beslenmenin kalsiyum, demir, magnezyum ve fosfordan yeterli olma-

sının kurşuna bağlı zehirlenme etkisini azalttığı bildirilmiştir.

Kurşunun çocuklarda yetişkinlere göre daha kolay emildiği bilinmektedir. Kurşunun %95'i kemik dokusu, %2'si kan, %3'ü ise yumuşak dokularda bulunur. Kurşun zehirlenmesinin klinik belirtilerinden en önemlisi hem-demir sentezindeki bazı enzim sistemleri ile etkileşime girmesidir. Dolayısıyla özellikle kan hücreleri ve sinir sistemi üzerinde etkilidir. Kurşun solunum yolundan emilimi kolay (%50-80), ancak gastrointestinal yoldan emilimi düşük (%8-10) bir elementtir. Ancak çocuklarda gastrointestinal emilimin %40-50 olduğu belirlenmiştir, dolayısıyla çocuklarda intoksikasyon daha sık görülmektedir. Organik kurşun bileşiklerinin özellikle lezyonlu deriden emilimi yoğun olmaktadır. Ciddi bir kurşun maruziyetinde demir, çinko, bakır ve kalsiyum düzeylerinin hızlı bir şekilde düştüğü görülmektedir. Kurşunun, %65'i idrar yoluyla atılır ve atılım oldukça yavaştır. Yumuşak dokularda yaşlılarda %10, gençlerde %30 birikme eğilimi göstermektedir. Kurşun öncelikle eritrositlere gevşek olarak bağlanır; kemik tutulumu oldukça yüksektir. Kalsiyuma benzerliğinden dolayı kalsiyumca zengin dokulara dağılarak güç çözünen tersiyer fosfatlar halinde bağlanarak depolanır. Dolayısıyla kalsiyum dengesini değiştiren tüm etkenler kandaki kurşun düzeyini değiştirebilir. Depolanmış kurşun tekrar mobilize olabilir, yıllar sonra dahi zehirlenmeye yol açabilir (Örn: metabolik asidoz, iyodür, paratiroid hormon, CaNa₂ EDTA alımı vb.). Kemik dokularında yapılan radyolojik incelemede kurşun, tipik çizgiler şeklinde görülebilmektedir. Burada çizgi genişliği yüklenen kurşun miktarı ile orantılıdır. Kurşunun tamamen eliminasyonu için son maruziyetten sonra, hiç maruz kalmadan, en az 2 yıl geçmesi gereklidir ve genellikle kurşun depolarından dolayı kan ve idrardaki konsantrasyon nispeten sabittir. En önemli gösterge kan-kurşun düzeyi analizleridir (Hanna-Attisha vd., 2018). Kurşun elementinin vücuttaki varlığı ister düşük doz ister yüksek doz olsun bazı sistemsel bozukluklara neden olmaktadır. Bunlar; hiperaktivite, böbrek hasarı, iritabilite, nörolojik bozukluklar, hafıza zayıflığı, kafa içi basınç artışı, öğrenme güçlüğü ve ölümdür (Zhang vd., 2022).

Etki mekanizması genellikle proteince bağlanarak, enzimleri etkisizleştirmek şeklinde gerçekleşmektedir. Hücre hasarı ile birlikte sinirsel iletiyi bozar, hücrenin elektron dengesini bozar. Proksimal tübülde protein kompleksi yapar, kurşun nefropatisi oluşur (Brewster & Perazella, 2004). Eritrositler üzerindeki etkisi ise Na⁺/K⁺ pompasının bozulması ile, eritrositlerde su-elektrolit alışverişini bozar, dolayısıyla eritrositlerin su ve potasyum kaybetmesine neden olur. Eritrosit membranının yapısını bozarak yaşam sürelerini kısaltır. En önemli teşhis yolu kanda ve idrarda kurşun düzeyinin belirlenmesidir. Bununla birlikte, kan ve idrarda δ-ALA tayini, serbest eritrosit porfirinleri tayinidir. İdrarda kopro-porfirin III tayini ile birlikte mümkünse dokularda (saç, diş ve kemikler) kurşun tayini yapılmalıdır. Nörolojik testlerin kontrol edilmesi de bir zehirlenme tablosunu anlamada oldukça önemlidir (motor sinir iletim hızı). Daha ileri safhalarda için nefrit tablosunun gözlemlenmesi de gerekmektedir (Graziano, 1994).

Arsenik (As)

Arsenik, iyi bilinen zehirli bir elementtir ve insanlar için kanserojen olarak sınıflandırılmaktadır. Doğada yaygın olarak bulunan arsenik gıdalarda da düşük düzeylerde bulunan bir elementtir. Epidemiyolojik araştırmalar, arseniğin insanlarda akciğer, karaciğer, mesane ve cilt kanseri riskini artırdığını ve dünyada milyon-

larca insanın arsenikle kirlenmiş içme suyundan muzdarip olduğunu göstermiştir (Özbolet & Tuli, 2016; Yüksel vd., 2015). Ayrıca arsenik maruziyeti madencilik ve diğer endüstriyel işlemlerden de kaynaklanabilmektedir. Metal ile ametal arasında bir özellikte, organik ve inorganik formlara sahip arsenik, yer kabuğunda da en çok bulunan elementlerden biridir. Cıva ve kurşunun aksine arseniğin inorganik formları insanlar için daha tehlikelidir. Arseniğin toksik derecesi, kimyasal forma, derişimine ve türe bağılı olarak değişirken arsenit (As^{+3}) ve arsenat (As^{+5}) gibi inorganik formları hayvansal organizmalar için oldukça toksik ve kanserojen etkiye sahiptir. Arsenik, doğal süreçler ve antropojenik etkiler sonucu biyolojik sistemlerde metilasyon süreci ile ya da organik bileşiklerle kompleks oluşturarak organoarsenikler haline dönüştürülebilen doğal bir detoksifikasyon mekanizmasına sahiptir. Tarihsel olarak, inorganik arseniğin monometillenmiş ve dimetillenmiş türlerine enzimatik dönüşümü, inorganik arseniğin detoksifikasyonu için ana mekanizma olarak kabul edilmiştir (Özbolet & Tuli, 2016; Yüksel vd., 2015).

Arsenik toksisitesi, milyonlarca insanı etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Arsenik elementi, birçok geleneksel ilaçta kirletici olarak bulunur. Absorpsiyon, ağırlıklı olarak ince bağırsakta meydana gelir, ancak cilt teması ve solunum ile de absorpsiyon oluşmaktadır. Arsenik, toksisitesini, özellikle hücresel enerji yolları, DNA sentezi ve onarımı ile ilgili olmak üzere, 200'e kadar enzimi inaktive ederek gösterir. Akut arsenik zehirlenmesi, başlangıçta bulantı, kusma, karın ağrısı ve şiddetli ishal bulgusu ile ortaya çıkmaktadır.

Arsenik maruziyetinde en önemli kaynak içme suyudur. Ekosistemde organik arsenik, balık ve diğer deniz ürünlerinde oldukça yüksek miktarlarda bulunmuştur. Bitkilerdeki arsenik miktarı ise, toprağın içeriği, su kirliliği, hava kirliliği ve gübre kullanımına bağılı olarak değişmektedir. Arseniğin özellikle As^{+5} değerlikli bileşikleri toprakta sıklıkla bulunur. Besinlerdeki arsenik miktarı, toprak yolu ile yüksek düzeylere ulaşabilir. Özellikle deniz ürünlerinde belirlenen miktarı tolerans sınırının (2.6 mg/L) üstüne çıkabilmektedir. Örneğin, morina balığının karaciğer yağında 1.8-4.4 mg/L, yengeçte 4.78 mg/L, planktonlarda 11.2-49.4 mg/L arsenik saptanmıştır. Arsenikli pestisitlerin tarımda kullanılmaya başlamasından sonra, uygulama sırasında veya meyve ve sebzelerdeki kalıntılar nedeniyle arsenik zehirlenmeleri görülmüştür. Kalsiyum arsenat veya arsenitler toprağa sıkıca bağlanır ve yavaş yavaş su ve bitkilere geçer. Tütünde, arsenik miktarının 13 mg/L'ye kadar çıkabildiği gösterilmiştir. Besin kaplarından geçen arsenikle de zehirlenme olabilir. Besinlerde As_2O_3 için maksimum limit değer 3.5 mg/L'dir (Ravichandran, 2011).

Epidemiyolojik çalışmalar, inorganik arsenik bileşiklerinin solunum yoluyla alınmasının akciğer kanserine neden olduğu, diyet yoluyla alınmasının ise deri, karaciğer, böbrek ve mesane kanserlerine yol açtığı göstermiştir. Arsenaminler kemiklerde, tüm arsenik bileşikleri ise saç ve tırnaklarda birikir. Arsenik maruziyetinden 6 hafta sonra tırnaklarda Mees' çizgileri oluşmaktadır. Tırnaklarda görülen bu beyaz bandın tırnak dibine olan uzaklığı ölçülerek maruziyet zamanı da tayin edilebilir.

Arseniğin vücuttaki başlıca atılım yolu böbreklerdir ve arsenik kanda globuline bağlanır. Organizmada böbrek, karaciğer, kalp, beyin gibi bütün yumuşak dokulara dağılır. Özellikle protein yapıları keratince zengin dokulara (saç, tırnak, deri) birikme yapar. Orga-

nizmada tiyol (-SH) grubu ihtiva eden enzimleri bloke ederek toksik etkisini gösterir. Ağız yoluyla alınan arsenik protoplazma zehri olarak etkilidir. Yaklaşık 1 mg As_2O_3 , duyarlı kişilerde ciddi semptomlara sebep olabilirken, letal doz 20 mg olarak belirlenmiştir. Saç ve kılda toplanan arseniğin idrarla vücuttan uzaklaştırılması zordur (Ravichandran, 2011).

Kadmium (Cd)

Kadmium atom numarası 48, atomik kütle numarası 112, erime noktası 321, kaynama noktası 765 °C olan bir ağır metaldir. Sekiz izotopu bulunur: Kadmium 106, 108, 110, 111, 112, 113, 114 ve 116. Bağılı bolluğu yüksek olan izotopları 112 ve 114'tür. Genellikle, organik aminler, sülfür kompleksleri, klor kompleksleri ve şelat formunda bulunur. İyon hali ise çözülebilir tuzlar, karbonatlar, fosfatlar ve ferrosiyadin bileşikleri şeklindedir (Rafati-Rahimzadeh vd., 2017). Kadmium, endüstride sıklıkla kullanılan, eski nikel-kadmium bataryalarında, boya ürünlerinde, polivinil plastiklerde bulunur. İlk kez Freiberg tarafından 19. yy'da endüstri çalışanlarındaki kadmium oksit tozu maruziyeti, oluşan amfizem ve üredede protein yüksekliği ile tespit edilmiştir. Bu sebeple ilk olarak böbrek toksisitesiyle ilişkilendirilmiştir (Johri vd., 2010).

Kadmium, çevrede insan üretimlerinin bir sonucu olarak bulunur. Fosil yakıtların atıklarıyla ve çöplerin yanmasıyla doğal kaynaklara bulaşıp vücuda alınabilir. Sıklıkla kabuklu deniz ürünlerinde ve bazı hayvanların böbreklerinde birikim yaptığı bilinmektedir. Bunun yanı sıra, sigara tüketimi de kadmium maruziyetinde önemli bir artışa neden olmaktadır. Kan örneğinde yapılan analizlerde sigara içenlerdeki kadmium miktarı içmeyenlere göre yaklaşık beş kat daha fazladır (Rafati-Rahimzadeh vd., 2017). İnsanlarda günlük kadmium maruziyetinin 1/3'ü hayvansal kaynaklardan, 2/3'si ise bitkisel kaynaklardan geçmektedir. Kadmium, bitkisel gıdalara sulama suyu ile kontamine olmaktadır. Hatta bazı mantarlarda yoğun kadmium birikimi saptanmıştır. Kadmium bulaşının diğer önemli iki kaynağı, kadmium içeren gıda makineleri ve ekipmanları ile çinko ile galvanizlenmiş ekipmanlardır. Bu ürünlerin kullanılması sonucunda kronik veya akut etkiler görülebilir. Çoğunlukla böbrek, akciğerler ve karaciğerde birikerek etkisini gösterir. Memelilerde psikolojik etkileri görülürken, böbrek yetmezliği, başışıklığı baskılama ve çeşitli kanser türlerine sebep olduğuna dair çalışmalar yapılmıştır. Akut kadmium zehirlenmesi ise, gastrointestinal sistemi, karaciğeri ve böbrekleri etkileyerek akciğer lezyonlarına sebep olabilir. Aynı zamanda Parkinson benzeri nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiş çalışmalar da bulunmaktadır (Chang vd., 2012; Clemens vd., 2013; Johri vd., 2010).

Geçtiğimiz yüzyılda çok sayıda kadmium zehirlenmesi vakası dünyanın birçok yerinde görülmüştür. Buna kadmiumun diğer ağır metaller arasında suda çözünme özelliği en yüksek olan element olması ve bu nedenle doğada yayılma hızının yüksek olması neden olarak gösterilebilmektedir. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra Japonya'da kirlilik seviyesinin artmasından dolayı pirinci kontamine eden kadmium İtai-İtai adı verilen kronik zehirlenmeye sebep olmuştur. 1910 ile 2007 yılları arasında bu bölgede 400 kronik hasta bildirilmiştir. Daha sonra 16 Avrupa ülkesinde yapılan çalışmalarla tolere edilebilir kadmium miktarı ölçülerek, ülkeler arası kıyaslama yapılmıştır. Polonya halkının en yüksek, Danimarka'nın ise en düşük kadmium seviyesine sahip olduğu görülmüştür (Johri vd., 2010).

İnsan vücudundaki kadmiyum seviyesi yaşlandıkça artış gösterirken, yeni doğmuş bebeklerde kadmiyuma rastlanmamıştır. Kardiyovasküler sistem ve iskelet sistemi üzerine toksik etkili olan kadmiyum, yavaş şekilde ve geri dönüşümsüz karaciğer ve böbrek hasarı, kemik erimesi ve buna bağlı hastalıklar da yapar. Kronik maruziyette, büyümede gerilik ve üremede farklı bozukluklar görülür. Kansızlık, dişlerin dökülmesi ve koku duyusunun yitirilmesi de önemli etkilerindedir. Kadmiyumla DNA arasında direkt ilişki kovalent bağlanmayı gerektirirken, indirekt ilişki DNA'da oksidatif hasar, hücreler içinde hücrel oksidanlarda artma, böylelikle serbest radikallerde de artış şeklinde ortaya çıkmaktadır. İndirekt ilişkinin, aynı zamanda DNA onarım mekanizması, DNA-protein ve DNA-amino asit çapraz bağı formasyonu aracılığı ile olduğu ileri sürülmektedir.

Yumuşak bir metal olan kadmiyum proteinlerin tercihen sülfidril gruplarına ve DNA'nın baz çiftlerine bağlanır. Kadmiyumun hücrel toksisitesi, Kadmiyum DNA üzerinde sülfidril ihtiva eden proteinlerin aktivitesini azaltır ve reaktif oksijen çeşitlerinin artışına neden olur. İndirekt yoldan antioksidan düzeyinde azalma ve hücre içi sıvısında hidrojen peroksit artışı görülmektedir. Hidrojen peroksit artışı yağların bozunmasını tetiklemektedir. Kadmiyumun dokularda lipid peroksidasyonunu arttırdığı ancak serbest radikal üretmediği görülmüştür. Lipid peroksidasyonu, hücre zarı fosfolipidlerinin doymamış yağ asitlerinde meydana gelen tepkimelerdir. Olayda oluşan toksik aldehytler; proteinler ve protein yapısında olmayan yapılarla etkileşmekte ve hücre zarına yönelik olumsuz etkiler meydana getirmektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Kaynaklar

- Acikkol, M., Semen, S., Turkmen, Z., & Mercan, S. (2012). Determination of α -cypermethrin from soil by using HPTLC. *Journal of Planar Chromatography - Modern TLC*, 25(1), 48-53. [Crossref]
- Akcan, A. B., & Dursun, O. (2008). Civa zehirlenmeleri. *Güncel Pediatri*, 6(3), 72-75.
- Akdeniz, Ö. (2019). *Asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimleri üzerinde bazı pestisitlerin etkilerinin incelenmesi* [Unpublished master's thesis]. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi.
- Aksoy A. (2017). Bitki kaynaklı doğal toksik bileşikler ve gıda zehirlenmeleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Food Hygiene and Technology-Special Topics*, 3(3), 181-187.
- Alissa, E. M. (2014). Medicinal herbs and therapeutic drugs interactions. *Therapeutic Drug Monitoring*, 36(4), 413-422. [Crossref]
- Altamura, A. C., Moliterno, D., Paletta, S., Maffini, M., Mauri, M. C., & Bareggi, S. (2013). Understanding the pharmacokinetics of anxiolytic drugs. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(4), 423-440. [Crossref]
- Anand, S. S., & Mehendale, H. M. (2005). Volatile organic compounds (VOC). P.Wexler (Ed.), *Encyclopedia of toxicology* (2nd ed., pp.450-456). Elsevier. [Crossref]

- Anand, S. S., Philip, B. K., & Mehendale, H. M. (2014). Volatile organic compounds. In P.Wexler (Ed.), *Encyclopedia of toxicology* (3rd ed., pp.967-970). Elsevier. [Crossref]
- Arslan, S., Yenilmez, K., & Özkan, C. (2018). Civa zehirlenmesi ve tedavisi. A. Kaya (Ed.), *İnorganik madde ve bitkisel zehirlenmeler ve tedavileri*. Türkiye Klinikleri.
- Artal, F. J. C. (2015). Chapter 23 - Adverse neurological effects caused by the ingestion of plants, seeds, and fruits. In R. R. Watson, & V. R. Preedy (Eds.), *Bioactive nutraceuticals and dietary supplements in neurological and brain disease* (pp.215-219). Elsevier. [Crossref]
- Ashton, C. H. (1990). *Solvent abuse*. British Medical Journal, 300(6718), 135-136. [Crossref]
- Atasoy, S. (2006, February, 5). *Neredeyse kusursuz bir cinayet*. Hürriyet. <https://www.hurriyet.com.tr/neredeyse-kusursuz-bir-cinayet-3886947>
- Baby, J., Raj, J. S., Biby, E. T., Sankarganesh, P., Jeevitha, M. V., Ajisha, S. U., & Rajan, S. S. (2010). Toxic effect of heavy metals on aquatic environment. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 4(4), 939-952. [Crossref]
- Bandelow, B., Michaelis, S., & Wedekind, D. (2022). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 19(2), 93-106. [Crossref]
- Banister, S. D., & Connor, M. (2018). The chemistry and pharmacology of synthetic cannabinoid receptor agonist new psychoactive substances: Evolution. In H. H. Maurer, & S. D. Brandt (Eds.), *New psychoactive substances: Pharmacology, clinical, forensic and analytical toxicology* (pp.191-226). Springer Cham. [Crossref]
- Bavunoglu, I., Balta, M., & Turkmen, Z. (2016). Oleander poisoning as an example of self-medication attempt. *Balkan Medical Journal*, 33(5), 559-562. [Crossref]
- Bavunoğlu, I., Türkmen, Z., Serin, I., Kuloğlu, M., Tekin, T., Mercan, S., & Açikkol, M. (2018). The negative effects of inula viscosa l. use on a cancer treatment. *Acta Scientific Medical Sciences*, 2(8), 19-24.
- Beyer, J., Drummer, O. H., & Maurer, H. H. (2009). Analysis of toxic alkaloids in body samples. *Forensic Science International*, 185(1-3), 1-9. [Crossref]
- Biondich, A. S., & Joslin, J. D. (2015). Coca: High altitude remedy of the ancient incas. *Wilderness & Environmental Medicine*, 26(4), 567-571. [Crossref]
- Brewster, U. C., & Perazella, M. A. (2004). A review of chronic lead intoxication: An unrecognized cause of chronic kidney disease. *The American Journal of the Medical Sciences*, 327(6), 341-347. [Crossref]
- Bruckner, J. V., Anand, S. S., & Warren, D. A. (2008). Toxic effects of solvents and vapors. In C. D. Klaassen (Ed.), *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poison* (7th ed., pp. 981-1051). McGraw-Hill.
- Cassels, B. K., & Sáez-Briones, P. (2018). Dark classics in chemical neuroscience: Mescaline. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2448-2458. [Crossref]
- Caussy, D., Gochfeld, M., Gurzau, E., Neagu, C., & Ruedel, H. (2003). Lessons from case studies of metals: investigating exposure, bioavailability, and risk. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 56(1), 45-51. [Crossref]
- Cengiz, G., Çeçen, Ş. Ş., & Söylemezoğlu, T. (2004). GC/MS yöntemi ile idrarda kokain tayini: determination of cocaine in urine by gc/ms method. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 33(3), 139-149. [Crossref]
- Chang, Y., Wen, J., Cai, J., Xiao-Ying, W., Yang, L., & Guo, Y. D. (2012). An investigation and pathological analysis of two fatal cases of cadmium poisoning. *Forensic Science International*, 220(1-3), e5-e8. [Crossref]
- Chokhawala, K., & Stevens, L. (2022). *Antipsychotic medications*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/#_NBK519503_pubdet_
- Clemens, S., Aarts, M. G., Thomine, S., & Verbruggen, N. (2013). Plant science: the key to preventing slow cadmium poisoning. *Trends in Plant Science*, 18(2), 92-99. [Crossref]

- Contreras, P.C., Monahan, J. B., Lanthorn, T. H., Pullan, L. M., DiMaggio, D. A., Handelman, G. E., Gray, N. M., & O'Donohue, T. L. (1987). Phencyclidine. *Molecular Neurobiology*, 1(3), 191-211. [Crossref]
- Cooper, G., & Negrusz, A. (Eds.). (2013). *Clarke's analytical forensic toxicology*. Pharmaceutical Press.
- Cowen, P. J. (1998). Psychopharmacology. In A. S. Bellack, & M. Hersen (Eds.), *Comprehensive clinical psychology* (pp.135-161). Pergamon. [Crossref]
- Cöp, E., Cengel Kültür, S. E., & Bakar, E. E. (2014). Metallic mercury poisoning and neuropsychological effects: A case report. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 25(1), 60-64.
- Craddock, N., & Sklar, P. (2013). Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 381(9878), 1654-1662. [Crossref]
- Çelik, S. (2018). *Adana ili Ceyhan ilçesi tarım çalışanlarında pestisit kalıntısı ve asetilkolinesteraz enzim aktivitesinin araştırılması* [Unpublished master's thesis]. Çukurova Üniversitesi.
- Çok, I., Bilgili, A., Özdemir, M., Özbek, H., Bilgili, N., & Burgaz, S. (1997). Organochlorine pesticide residues in human breast milk from agricultural regions of Turkey, 1995-1996. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 59, 577-582. [Crossref]
- Çok, I., Karakaya, A. E., Afkham, B. L., & Burgaz, S. (1999). Organochlorine pesticide contaminants in human milk samples collected in Tebriz (Iran). *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 63(4), 444-450. [Crossref]
- de Lacy Costello, B., Amann, A., Al-Kateb, H., Flynn, C., Filipiak, W., Khalid, T., Osborne, D., & Ratcliffe, N. M. (2014). A review of the volatiles from the healthy human body. *Journal of Breath Research*, 8(1), 014001. [Crossref]
- National Cancer Institution. (n.d.). *Psychotropic substance*. NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/psychotropic-substance>
- Demirdöğen, B. (2010). Organofosfatlı pestisit zehirlenmeleri ve serum paraoksonaz 1 PON1 enziminin organofosfat metabolizmasındaki rolü. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 67(2), 97-112.
- EGM. (2021). *Türkiye uyuşturucu raporu: Eğilimler ve gelişmeler*. Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlıları İzleme Merkezi. <http://narkotik.pol.tr/kurumlar/narkotik.pol.tr/TUBIM/2021-Turkiye-Uyusturucu-Raporu.pdf>
- EMCDDA. (2012). *Volatile substances drug profile*. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/volatile_en
- EMCDDA. (2013). *European drug report 2013: Trends and developments*. Publications Office of the European Union. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2013_en
- EMCDDA. (2016a). *European drug report 2016: Trends and developments*. Publications Office of the European Union. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2016_en
- EMCDDA. (2016b). *New psychoactive substances in Europe: Legislation and prosecution - current challenges and solutions*. Publications Office of the European Union. https://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/eurojust/nps-legislation-and-prosecution_en
- EMCDDA. (2021). *European drug report 2021: Trends and developments*. Publications Office of the European Union. https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2021_en
- Engwa, G. A., Ferdinand, P. U., Nwalo, F. N., & Unachukwu, M. N. (2019). Mechanism and health effects of heavy metal toxicity in humans. In O. Karciglu, & B. Arslan (Eds.), *Poisoning in the modern world - New tricks for an old dog?* (pp.70-90). IntechOpen. [Crossref]
- EPA. (2012). *Technical overview volatile organic compounds*. United States Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/technical-overview-volatile-organic-compounds>
- Farzam, K., Faizy, R. M., & Saadabadi, A. (2022). *Stimulants*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969718>
- Flanagan, R. J., Ruprah, M., Meredith, T. J., & Ramsey, J. D. (1990). An introduction to the clinical toxicology of volatile substances. *Drug Safety*, 5(5), 359-383. [Crossref]
- Froberg, B., Ibrahim, D., & Furbee, R. B. (2007). Plant poisoning. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 25(2), 375-433. [Crossref]
- Garland, E. L., & Howard, M. O. (2012). Volatile substance misuse. *CNS Drugs*, 26(11), 927-935. [Crossref]
- Garland, T., & Barr, A. (Eds.). (1998). *Toxic plants and other natural toxicants*. CABI Publishing.
- Gould, T. D., Chen, G., & Manji, H. K. (2002). Mood stabilizer psychopharmacology. *Clinical Neuroscience Research*, 2(3-4), 193-212. [Crossref]
- Goyer, R. A. (1995). Nutrition and metal toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(3), 646S-650S. [Crossref]
- Graziano, J. H. (1994). Validity of lead exposure markers in diagnosis and surveillance. *Clinical Chemistry*, 40(7), 1387-1390. [Crossref]
- Griffin, C. E., Kaye, A. M., Bueno, F. R., & Kaye, A. D. (2013). Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. *Ochsner Journal*, 13(2), 214-223.
- Gullberg, R. G. (2007). Estimating the uncertainty associated with Widmark's equation as commonly applied in forensic toxicology. *Forensic Science International*, 172(1), 33-39. [Crossref]
- Gupta, V. K., & Sharma, B. (2017). Forensic applications of Indian traditional toxic plants and their constituents. *Forensic Research & Criminology International Journal*, 4(1), 27-32. [Crossref]
- Güm, M., & Aytac, S. (2019). General features of deadly nightshade (*Atropa belladonna* L.). *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 2(2), 50-57. [Crossref]
- Gummin, D. D., Mowry, J. B., Beuhler, M. C., Spyker, D. A., Brooks, D. E., Dibert, K. W., Rivers, L. J., Pham, N. P. T., & Ryan, M. L. (2020). 2019 annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 37th annual report. *Clinical Toxicology*, 58(12), 1360-1541. [Crossref]
- Haddad, P. M., & Correll, C. U. (2018). The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia: A review of recent meta-analyses. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(11), 303-318. [Crossref]
- Hakim, M., Broza, Y. Y., Barash, O., Peled, N., Phillips, M., Amann, A., & Haick, H. (2012). Volatile organic compounds of lung cancer and possible biochemical pathways. *Chemical Reviews*, 112(11), 5949-5966. [Crossref]
- Hanna-Attisha, M., Lanphear, B., & Landrigan, P. (2018). Lead poisoning in the 21st century: The silent epidemic continues. *American Journal of Public Health*, 108(11), 1430. [Crossref]
- Harada, T., Tsutomi, H., Mori, R., & Wilson, D. B. (2018). Cognitive-behavioural treatment for amphetamine-type stimulants (ATS)-use disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 12(12), Article CD011315. [Crossref]
- Harari, Y. N. (2011). *Hayvanlardan tanrılara sapiens: İnsan türünün kısa bir tarihi* [E. Genç, Trans.]. Kolektif Kitap Yayınevi.
- Ibels, L. S., & Pollock, C. A. (1986). Lead intoxication. *Medical Toxicology*, 1(6), 387-410. [Crossref]
- Jaishankar, M., Tseten, T., Anbalagan, N., Mathew, B. B., & Beeregowda, K. N. (2014). Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdisciplinary Toxicology*, 7(2), 60-72. [Crossref]
- Johri, N., Jacquillet, G., & Unwin, R. (2010). Heavy metal poisoning: The effects of cadmium on the kidney. *BioMetals*, 23(5), 783-792. [Crossref]
- Jones, A. W. (2019). Alcohol, its absorption, distribution, metabolism, and excretion in the body and pharmacokinetic calculations. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Forensic Science*, 1(5), Article e1340. [Crossref]
- Kam, P. C. A., & Yoong, F. F. Y. (1998). Gamma-hydroxybutyric acid: an emerging recreational drug. *Anaesthesia*, 53(12), 1195-1198. [Crossref]
- Kazantzis, G., & Lilly, L. (1979). Mutagenic and carcinogenic effects of metals. *Handbook on the Toxicology of Metals*, 2, 319-390.
- Khayatzaheh, J., & Abbasi, E. (2010, April 26-28). *The effects of heavy metals on aquatic animals* [Conference presentation]. The 1st International Applied Geological Congress, Department of Geology, Islamic Azad University-Mashad Branch, Iran. [https://conference.khuis.ac.ir/\[BH2\]](https://conference.khuis.ac.ir/[BH2])
- Kılıç, H. (2015, Mayıs 29-31). Toksidromlar. 18. Acil Tıp Sempozyumu [Conference presentation] Klinik Toksikoloji. Kahramanmaraş. <https://file>

atuder.org.tr/_atuder.org/fileUpload/h6HCZqbSyZW7.pdf [BH3]

Kılıç, F.S. (2017). Opioidler, ağrı, opioidlerin suistimali ve yanlış kullanımı. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 39(3), 125-129. [Crossref]

Sağlık Bakanlığı (2017). *Kırmızı ve yeşil reçeteler hakkında genelge*. <https://titck.gov.tr/storage/legislation/Genelge%202017-1.pdf> [BH4]

Klaassen, C. D. (Ed.). (2007). *Casarett and Doull's toxicology: The basic science of poisons* (9th ed.). McGraw-Hill.

Kleemann, A. (2019). Anesthetics. In Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Wiley; p.1-11. [Crossref]

Sağlık Bakanlığı (2016). *Kontrolde tabi ilaçlara ait reçeteler hakkında genelge*. 14 Mart 2016, Sayı 2164347. <https://titck.gov.tr/storage/legislation/FHRx5CMJ.pdf>

Krystal, A. D. (2010). Antidepressant and antipsychotic drugs. *Sleep Medicine Clinics*, 5(4), 571-589. [Crossref]

Kurtzman, T. L., Otsuka, K. N., & Wahl, R. A. (2001). Inhalant abuse by adolescents. *The Journal of Adolescent Health*, 28(3), 170-180. [Crossref]

Kwakyé, G. F., Jiménez, J., Jiménez, J. A., & Aschner, M. (2018). Atropa belladonna neurotoxicity: Implications to neurological disorders. *Food and Chemical Toxicology*, 116(Part B), 346-353. [Crossref]

Kyza, E. J., Collins, C., Gaikwad, S., Green, J., Roth, A., Monnig, L., El-Ounsi, M., Davis, A., Freeman, A., Capezio, N., Stewart, A. M., & Kalueff, A. V. (2012). Effects of hallucinogenic agents mescaline and phencyclidine on zebrafish behavior and physiology. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 37(1), 194-202. [Crossref]

Lackovic, Z. (2017). "Bunanje": XX Century abuse of Atropa belladonna halucinogenic berries in continental Croatia. *Psychiatria Danubina*, 29(3), 379-382.

Lampe, K. F. (1974). Systemic plant poisoning in children. *Pediatrics*, 54(3), 347-351. [Crossref]

Lawrence, R. A. (1997). Poisonous plants: When they are a threat to children. *Pediatrics in Review*, 18(5), 162-168. [Crossref]

Lee, M. R. (2007). Solanaceae IV: Atropa belladonna, deadly nightshade. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 37(1), 77-84.

Lemos, N. P., & Ingle, E. A. (2011). Cannabinoids in postmortem toxicology. *Journal of Analytical Toxicology*, 35(7), 394-401. [Crossref]

Li, A. J., Pal, V. K., & Kannan, K. (2021). A review of environmental occurrence, toxicity, biotransformation and biomonitoring of volatile organic compounds. *Environmental Chemistry and Ecotoxicology*, 3, 91-116. [Crossref]

Liechti, M. E. (2017). Modern clinical research on LSD. *Neuropsychopharmacology*, 42, 2114-2127. [Crossref]

Löf, A., & Johanson, G. (1998). Toxicokinetics of organic solvents: A review of modifying factors. *Critical Reviews in Toxicology*, 28(6), 571-650. [Crossref]

Lubman, D. I., Yücel, M., & Lawrence, A. J. (2008). Inhalant abuse among adolescents: neurobiological considerations. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), 316-326. [Crossref]

Lüscher, C., & Ungless, M. A. (2006). The mechanistic classification of addictive drugs. *PLoS Medicine*, 3(11), 2005-2010. [Crossref]

Maan, J., Duong, T., & Saadabadi, A. (2022). *Carbamazepine*. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482455/#_NBK482455_pubdet_

Maisto, S., Galizio, M., & Connors, G. (2014). *Drug use and abuse*. Cengage Learning.

Mason, P.E., & Kerns II, W. P. (2002). Gamma hydroxybutyric acid (GHB) intoxication. *Academic Emergency Medicine*, 9(7), 730-739. [Crossref]

Matsuda, L. A., Lolait, S. J., Brownstein, M. J., Young, A. C., & Bonner, T. I. (1990). Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature*, 346(6284), 561-564. [Crossref]

Maudens, K. E., Patteet, L., van Nuijs, A. L., Van Broekhoven, C., Covaci, A., & Neels, H. (2014). The influence of the body mass index (BMI) on the volume of distribution of ethanol. *Forensic Science International*, 243, 74-78. [Crossref]

McMillan, M., & Thompson, J. C. (1979). An outbreak of suspected solanine poisoning in schoolboys: Examinations of criteria of solanine poisoning. *QJM: An International Journal of Medicine*, 48(2), 227-243. [Crossref]

Mercan, S., & Açıkkol, M. (2014). Madde kullanımının kolaylaştırdığı suçlar: maddeler ve etkileri; deliller ve analizleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences*, 11(2), 78-96.

Miotto, K., Darakjian, J., Basch, J., Murray, S., Zogg, J., & Rawson, R. (2001). Gamma-hydroxybutyric acid: patterns of use, effects and withdrawal. *The American Journal on Addictions*, 10(3), 232-241. [Crossref]

Munro, S., Thomas, K. L., & Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65. [Crossref]

National Institute on Drug Abuse. (2017). Common substances of abuse. <https://archives.nida.nih.gov/publications/diagnosis-treatment-drug-abuse-in-family-practice-american-family-physician-monograph/definitions/common-substances-abuse>

National Institute on Drug Abuse. (2018). *Prescription stimulants DrugFacts*. <https://nida.nih.gov/publications/drugfacts/prescription-stimulants>

National Institute of Mental Health. (2022, April). *Anxiety disorders*. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. <https://www.hhs.gov/answers/mental-health-and-substance-abuse/what-are-the-five-major-types-of-anxiety-disorders/index.html>

Ng, P.C. Y., Long, B. J., Davis, W. T., Sessions, D. J., & Koyfman, A. (2018). Toxic alcohol diagnosis and management: An emergency medicine review. *Internal and Emergency Medicine*, 13(3), 375-383. [Crossref]

Nriagu, J. O. (1990). The rise and fall of leaded gasoline. *Science of The Total Environment*, 92, 13-28. [Crossref]

Nutt, D., Davies, S., Wilson, S., & Bolea-Alamanac, B. (2012). Psychotropic drugs. In P.N. Bennett, M. J. Brown, & P.Sharma (Eds.), *Clinical pharmacology* (11th ed., pp.311-348). Elsevier. [Crossref]

Okay, İ. T., Kısa, C., & Dilbaz, N. (2002). Psikiyatrik bozukluklarda valproat kullanımı. *Klinik Psikiyatri*, 5, 33-41.

Özay, Ö., & Arslantaş, D. (2016). Pestisit maruziyeti ve nöropsikiyatrik etkileri. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 38(Özel Sayı 1), 42-48.

Özbolet, G., & Tuli, A. (2016). Ağır metal toksisitesinin insan sağlığına etkileri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 25(4), 502-521. [Crossref]

Passie, T., Halpern, J. H., Stichtenoth, D. O., Emrich, H. M., & Hintzen, A. (2008). The pharmacology of lysergic acid diethylamide: A review. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 14(4), 295-314. [Crossref]

Paton, A. (2005). Alcohol in the body. *BMJ*, 330(7482), 85-87. [Crossref]

Perry, P. J., Doroudgar, S., & Van Dyke, P. (2017). Ethanol forensic toxicology. *The Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 45(4), 429-438.

Pietsch, J., Oertel, R., Trautmann, S., Schulz, K., Kopp, B., & Dressler, J. (2005). A non-fatal oleander poisoning. *International Journal of Legal Medicine*, 119(4), 236-240. [Crossref]

Rafati-Rahimzadeh, M., Rafati-Rahimzadeh, M., Kazemi, S., & Moghadam, A. A. (2017). Cadmium toxicity and treatment: An update. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 8(3), 135-145. [Crossref]

Rahnama-Moghadam, S., Hillis, L. D., & Lange, R. A. (2015). Environmental toxins and the heart. In Ramachandran, M. (Ed.), *Heart and toxins* (pp.75-132). Elsevier. [Crossref]

Rakofsky, J., & Rapaport, M. (2018). Mood disorders. *Behavioral Neurology and Psychiatry*, 24(3), 804-827. [Crossref]

Ravichandran, S. (2011). Possible natural ways to eliminate toxic heavy metals. *International Journal of Chemtech Research*, 3(4), 1886-1890.

Resmî Gazete. (1999). *Zirai mücadelede kullanılan pestisit ve benzeri maddelerin ruhsatlandırılması hakkında yönetmelik*. 17 Şubat 1999, Sayı 23614. https://www.tarimorman.gov.tr/Belgeler/Mevzuat/Yonetmelikler/ziraimucadelede_kullanilan_pestisitvebenzeri_maddelerinruhsatlandirilmasi_hakkindayonetmelik1.pdf

Santosh, P. J., & Taylor, E. (2000). Stimulant drugs. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 9(1), 27-43. [Crossref]

- Sardar, K., Ali, S., Hameed, S., Afzal, S., Fatima, S., Shakoob, M. B., Bharwana, S. A., & Tauqeer, H. M. (2013). Heavy metals contamination and what are the impacts on living organisms. *Greener Journal of Environmental Management and Public Safety*, 2(4), 172-179. [Crossref]
- Schrimpf, L. A., Aggarwal, A., & Lauriello, J. (2018). Psychosis. *Behavioral Neurology and Psychiatry*, 24(3), 845-860. [Crossref]
- Schuckit, M. A. (2016). Treatment of opioid-use disorders. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 357-368. [Crossref]
- Seifert, R., & Schirmer, B. (2020). A simple mechanistic terminology of psychoactive drugs: A proposal. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(8), 1331-1339. [Crossref]
- Semen, S., Mercan, S., & Açıklol, M. (2016). A general overview of pesticides in soil: Requirement of sensitive and current residue analysis methods. In: H. Kars, & L. van den Eijkel (Eds.), *Soil in criminal and environmental forensics* (pp.163-180). Springer, Cham. [Crossref]
- Singh, R., Gautam, N., Mishra, A., & Gupta, R. (2011). Heavy metals and living systems: An overview. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(3), 246-253. [Crossref]
- Skibiski, J., & Abdijadid, S. (2022). *Barbiturates*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30969553>
- Sporer, K. A. (1999). Acute heroin overdose. *Annals of Internal Medicine*, 130(7), 584-590. [Crossref]
- Sulak, M., & Aydın, İ. (2005). Yem bitkilerinde nitrat birikmesi. *Anadolu Tarım Bilimleri Dergisi*, 20(2), 106-109.
- Tamam, L., & Demirkol, M. E. (2019). Anksiyete bozuklukları. In A. Çifçi, S. Tursun, A. Özkara, M. Kekilli, B. Demirel (Eds.), *Bütüncül tıp: Birinci basamakta ve aile hekimliğinde güncel tanı-tedavi* (pp.1641-1643). Nobel Tıp Kitabevleri.
- Thurston, G. D. (2017). Outdoor air pollution: Sources, atmospheric transport, and human health effects. Quah, S. R. (Ed.), *International encyclopedia of public health* (2nd ed., pp.367-377). Elsevier. [Crossref]
- Tong, S., von Schirnding, Y. E., & Prapamontol, T. (2000). Environmental lead exposure: A public health problem of global dimensions. *Bulletin of the World Health Organization*, 78(9), 1068-1077.
- Turgut, C., Mazmanci, M. A., Mazmanci, B., Yalçın, M., Kurt Karakus, P.B, Atatanir, L., Keski, M., Henkelmann, B., Pfister, G., & Schramm, K. W. (2017). Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) determined by pine needles and semipermeable membrane devices along an altitude profile in Taurus Mountains, Turkey. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(8), 7077-7087. [Crossref]
- Turgut, C., Ornek, H., & Cutright, T. J. (2011). Determination of pesticide residues in Turkey's table grapes: the effect of integrated pest management, organic farming, and conventional farming. *Environmental Monitoring and Assessment*, 173(1-4), 315-323. [Crossref]
- Turkmen, Z., Mercan, S., & Cengiz, S. (2013). An HPTLC method for the determination of oleandrin in Nerium plant extracts and its application to forensic toxicology. *Journal of Planar Chromatography - Modern TLC*, 26(3), 279-283. [Crossref]
- Van Landeghem, A. A., De Letter, E. A., Lambert, W. E., Van Peteghem, C. H., & Piette, M. H. (2007). Aconitine involvement in an unusual homicide case. *International Journal Of Legal Medicine*, 121(3), 214-219. [Crossref]
- Vural, N. (2000). *Toksikoloji laboratuvar kitabı*. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları.
- UNODC. (2013a). *Early warning advisory on new psychoactive substances*. <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.
- UNODC. (2013b). *The challenge of new psychoactive substances*. Global SMART Programme. https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_Report.pdf
- UNODC. (2020). *Current NPS threats (Vol III)*. UNODC Early Warning Advisory Toxicology Highlights. https://www.unodc.org/documents/scientific/Current_NPS_Threats_Vol.3.pdf
- UNODC. (2021). *Current NPS threats (Vol IV)*. UNODC Early Warning Advisory Toxicology Highlights. https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_threats-IV.pdf
- Wang, C., Samaha, D., Hiremath, S., Sikora, L., Sood, M. M., Kanji, S., & Clark, E. G. (2018). Outcomes after toxic alcohol poisoning: A systematic review protocol. *Systematic Reviews*, 7(1), Article 250. [Crossref]
- Waring, W. S. (2020). Alcohols and glycols poisoning. *Medicine*, 48(3), 185-188. [Crossref]
- WHO. (2004). *WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems*. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43034/9241592214_eng.pdf
- Wick, J. Y. (2013). The history of benzodiazepines. *The Consultant Pharmacist*, 28(9), 538-548. [Crossref]
- Wille, S. M., & Lambert, W. E. (2004). Volatile substance abuse-post-mortem diagnosis. *Forensic Science International*, 142(2-3), 135-156. [Crossref]
- Wu, X., Cobbina, S. J., Mao, G., Xu, H., Zhang, Z., & Yang, L. (2016). A review of toxicity and mechanisms of individual and mixtures of heavy metals in the environment. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(9), 8244-8259. [Crossref]
- Yeşiltekin, N. (2011). Tarım ilaçlarının mesleki intoksikasyonları. *TTB Mesleki Sağlık ve Güvenlik Dergisi*, 11(39), 14-26.
- Yüksel, B., Eroğlu, A., & Kayaaltı, Z. (2015). Arsenic toxicity and its analysis in biological samples. *Turkish Journal of Forensic Medicine*, 29(3), 179-186.
- Zacny, J. P., & Galinkin, J. L. (1999). Psychotropic drugs used in anesthesia practice. *Anesthesiology*, 90(1), 269-288. [Crossref]
- Zhang, H., Yan, J., Niu, J., Wang, H., & Li, X. (2022). Association between lead and cadmium co-exposure and systemic immune inflammation in residents living near a mining and smelting area in NW China. *Chemosphere*, 287(Part 3), Article 132190. [Crossref]

BÖLÜM 5

ADLİ TOKSİKOLOJİDE KULLANILAN DELİLLER VE NUMUNE HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ

Simge ZENGİN

Merve KULOĞLU GENÇ

Zeynep TÜRKMEN

Selda MERCAN

Adli Toksikolojide Kullanılan Deliller ve Numune Hazırlama Yöntemleri

Evidence and Sample Preparation Methods Used in Forensic Toxicology

BÖLÜM HAKKINDA

Adli toksikolojide intihar, cinayet ya da kaza yolu ile zehirlenme vakalarına sıklıkla rastlanır. Olayın orijininin aydınlatılmasında fiziksel (boş ilaç kutusu, enjektör, beyaz toz madde, içi sıvı ile dolu bardak vb.) ve biyolojik deliller (kan, idrar, tükürük, göz içi sıvısı, saç vb.) büyük önem taşır. Fiziksel deliller kişinin maruz kaldığı maddenin ne olabileceği hakkında bilgi vermekte iken, biyolojik deliller maddenin ne olduğunun yanı sıra ne kadar maruz kalındığı ve kişinin ölümüne sebep olup olmadığı hakkında bilgi verebilir. Olay yerinde elde edilen tüm maddeler toksikolojik analizden önce ön işleme tabi tutulur. Bu işlemler istenmeyen maddelerin uzaklaştırılması, daha yüksek hassasiyet, geri kazanım ve doğrulukla analizin yapılması, hedef maddenin daha yüksek verimle elde edilmesi için oldukça önemlidir. Kitabın bu bölümünde adli toksikolojide önem taşıyan delillere ve bu delillerin analizi öncesinde yürütülen hazırlık süreçlerine yer verilmektedir.

Anahtar kelimeler: Delil; biyolojik örnek; çekitleme; toksikolojik analiz; antemortem; postmortem

ABOUT the CHAPTER

In forensic toxicology, cases of suicide, homicide or accidental intoxication are frequently encountered. Physical (empty medicine box, syringe, white powder, glass filled with liquid etc.) and biological evidence (blood, urine, saliva, intraocular fluid, hair etc.) are of great importance in clarifying the origin of the incident. While physical evidence can provide information about what the substance to which the person was exposed might have been, biological evidence can provide information about what the substance was, how much exposure occurred and whether it caused the death of the person. All substances obtained at the crime scene are pre-treated before toxicological analysis. These processes are very important to remove unwanted substances, to perform the analysis with higher sensitivity, recovery and accuracy, and to obtain the target substance with higher efficiency. In this part of the book, the evidence of importance in forensic toxicology and the preparatory processes carried out before the analysis of this evidence are included.

Keywords: Evidence; biological sample; extraction; toxicological analysis; antemortem; postmortem

Giriş

Adli bir olguda toksikoloji analizi, zehirlenmenin nedenini ve maruziyetin boyutunu anlamak için yapılmaktadır. Zehirlenmeye sebep olan madde veya madde grupları canlı kişiden veya ölü bedenden elde edilen genellikle idrar, kan, tükürük, ter, gaita vb. biyolojik numunelerde aranır. Bu numuneler adli bilimlerde bir olayın aydınlatılmasında delil olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu matrislerde toksik maddenin ne sürede ve ne miktarda bulunabileceğinin yanısıra, olayın çözümüne katkı sağlar (Flanagan vd., 2005; Lappas & Lappas, 2021).

Kitabın bu bölümünde, adli toksikolojide kullanılan delilleri antemortem ve postmortem düzeyde ayrıntılı şekilde ele almak, delillerin toplanma yöntemlerine ve analiz öncesi çekitleme, clean-up ve hazırlık evrelerine değinmek amaçlanmıştır.

Adli Toksikolojide Kullanılan Deliller

Olay yeri inceleme uzmanları, patoloğların ve analistlerin gözü kulağı olarak adlandırılır. Zehirlenmeye bağlı ölümler; intihar, cinayet ya da kaza yolu ile gerçekleşebilmektedir. Bu amaçla olay yeri inceleme uzmanları tarafından olay yerinde toplanan fiziksel deliller ve adli tıp uzmanı tarafından otopsi sırasında elde edilen biyolojik deliller olayın aydınlatılmasında tek başına ya da bir arada büyük önem taşımaktadır.



CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.



Simge Zengin

Merve Kuloğlu Genç

Zeynep Türkmen

Selda Mercan

İstanbul Üniversitesi–Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: simge.zengin@ogr.iuc.edu.tr
merve.kuloglu@iuc.edu.tr
zeynep.turkmen@iuc.edu.tr
mercans@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Zengin, S., Kuloğlu Genç, M., Türkmen, Z. & Mercan, S., (2023). Adli toksikolojide kullanılan deliller ve numune hazırlama yöntemleri. S. Mercan & Z. Türkmen (Ed), Adli toksikoloji: *Temel kavramlar ve prensipler* içinde (s. 59-73). İstanbul: İÜC Yayınevi.

Fiziksel Deliller

Fiziksel deliller, yasalarca geçerli kabul edilmek koşulu ile, gerçekleşen suç hakkında bilgi sunan, olay yerinden, antemortem ya da postmortem bedenden elde edilen kanıt niteliği taşıyan fiziksel numuneler olarak tanımlanabilir. Fiziksel deliller, materyalin tipine, suç türüne, uygun analitik yöntemlere göre pek çok farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Biyolojik deliller kadar önemli olan fiziksel deliller dikkatle incelenmeli ve fotoğraflanmalı, olay yerindeki konumu ve bulunduğu esnadaki fiziksel özellikleri kayıt altına alınmalıdır.

Kokain, metamfetamin gibi psikoaktif maddelerin alımlarında kişide hipertermi ortaya çıkabileceğinden olay yerinde ıslak mendil, buz, su dolu küvet veya duş kullanılmış olması kişinin bu maddeleri kullanmış olabileceğine dair önemli bir göstere niteliği taşımaktadır. Ayrıca, diğer ilaç ve psikoaktif maddelerin alındığına dair çöp kutusunda veya tuvalet içinde ilaç/psikoaktif madde kutusu, bilinmeyen toz/ilaç paketleri, maktül etrafında tablet, toz veya sıvı formda etrafa saçılmış ilaçlar, boş kaplar, blisterler aranmalıdır. Şırınga, cam pipet, yanmış kibrit, çakmak, kaşık gibi nesnelere, esrar, eroin, kokain, metamfetamin, sentetik kannobinoidler gibi psikoaktif maddelerin kullanıldığına dair delil olabilmektedir. Ayrıca olay yerinde bulunabilecek zarf, kağıt, bardak, boş veya bilinmeyen sıvı ile dolu kaplar, kusmaya bağlı mide içeriği, tükürük ve gıda numunelerinin de toksikoloji incelemesi için kayıt altına alınması ve uygun saklama kaplarına alınarak sağlıklı koşullarda laboratuvara transfer edilmesi gerekmektedir. Olay yeri ev ise, evdeki reçete ve ecza dolabının varlığı/içeriği, ayrıca komodinun içi de araştırılması gerekenler arasındadır (Fish vd., 2013). Maktülün etrafında bulunan ev temizlik ürünleri veya boş kutular mutlaka incelenmelidir. Özellikle asidik lavoba açıcı, beyazlatıcı ve amonyaklı temizleyicilerin tek başına maruziyetlerinde zehirlenme meydana gelebilmektedir. Ayrıca, bu kimyasalların hepsine birden maruziyette toksik klorlu gazlar ortaya çıkmaktadır, bu da kişinin ölüm sebebi hakkında bilgi verebilir. Karbonmonoksit (CO) ile araç içinde intihar durumlarında maktülün bulunduğu aracın yakıt durumuna ve motor sıcaklığına mutlaka bakılmalıdır. Ev, işyeri, araç vb. kapalı ortamlarda meydana gelen ölümlerde varsa ortam kokusunun da not edilmesi, özellikle CO, siyanür, klorlu gazlar vb. kendine has kokusu olan toksik gazlar için önem arz etmektedir. Maktülün kişisel telefonu ve bilgisayarında yapılan internet sitelerindeki aramalar, kayıtlı veya silinmiş dosyalar, gönderilmiş e-postalar, sosyal medya hesaplarındaki mesajlar, arama kayıtları da yine kişinin ölüm nedeni hakkında bilgi verebilir. Maktül eğer intihar etmişse, intihar yöntemlerine dair aramalara rastlanabilir veya yakınlarına intihar mesajı göndermiş olabilir. Olay yerinde elde edilen bulguların yanısıra, maktülün ailesi, akrabası ve arkadaşları ile ilgili yapılan görüşmeler ve eski tıbbi kayıtlar da olayın aydınlatılmasında büyük önem arz etmektedir. Elde edilen tüm fiziksel delillere ait bilgi ve bulgu dosyada yerini almalı ve varsa aynı olaydan elde edilen biyolojik delillerin bulguları ile birlikte değerlendirilerek rapor edilmelidir (Rohrig, 2019).

Biyolojik Deliller

Bir suçun incelenmesinde kullanılan canlı/cansız bedene ait tüm kanıtlar biyolojik delil olarak adlandırılmaktadır. Kan, idrar, ter gibi vücut sıvıları, kıl, diş, tırnak gibi kalıntılar, dokular, organlar suça karışan kişilerin kimliklendirilmesinde ve suçun aydınlatılmasında yararlanan biyolojik delillerin başlıcalarındandır. Biyolojik deliller, kişilerin mağruz kaldığı ya da kullandığı madde veya

toksinlerin belirlenmesinden, mağdurun ya da suçlunun kimliklendirilmesine, şüphelilerin olay yerinde bulunup bulunmadığının tespitinden, velayet, babalık gibi hassas davalara kadar adli olayların hemen hepsinde anahtar rol oynamaktadır. Adli toksikolojide yararlanılan biyolojik deliller ise daha çok hastalıkların, madde istismarının ya da toksinlerin saptanmasına yönelik olduğu için, olguya bağlı olarak antemortem veya postmortem numuneler ile çalışmalar gerçekleştirilmektedir (Saito & Nakagami, 2020). Postmortem toksikolojik araştırmalarda dikkat edilmesi gereken bazı hususlar vardır; bunlar otoliz, çürüme ve postmortem redistribüsyondur (yeniden dağılım). Gerek ölüm sonrası oluşan enzimatik tahribat (otoliz), gerekse mikroorganizmaların sebebiyet verdiği çürüme durumunda ortaya çıkabilecek sorunların dikkatle ele alınması gerekmektedir. Postmortem yeniden dağılım aşağıda ayrıntılı şekilde açıklanacaktır.

Kan, Plazma ve Serum

Kan numunesi, içerisinde proteinler, çözünmüş yağlar, tuzlar ve asılı katı hücre parçacıkları bulunan karmaşık bir dokudur. Ana bileşeni eritrositlerdir ve santrifüj ile plazmadan ayrılabilir. Santrifüj ile eritrositlerin ve pıhtılaşma faktörlerinin serumdan kolayca ayrılabilmesi sağlanır. Bazı özel madde tayinleri hariç (örn. alkol, kurşun, cıva) tam kan doğrudan analiz için kullanılmaz genellikle plazma veya serum tercih edilmektedir.

Kan, bir ilacın/maddenin vücuda alındıktan kısa süre sonra varlığının belirlenmesinde ve miktarının bulunmasında önemli bir örnek türüdür. Bu nedenle kan numunesi adli toksikoloji açısından en önemli biyolojik delillerin tartışmasız başında gelmektedir. Hem antemortem hem de postmortem evrede toplanan ve diğer biyolojik numunelerle kıyaslandığında madde analizlerinde sıklıkla tercih edilen ve olguların çözümünde doğrudan katkı sağlayan bir biyolojik sıvıdır (Flanagan vd., 2005; Lippi vd., 2008). Kanın vücudun birçok bölgesinden toplanabiliyor olması, kanda bulunan maddelerin karşılaştırılması için veri tabanlarının yer alması ve numunenin analizi için birçok yöntemin oluşu bu sıvıyı diğer sıvılardan daha değerli kılmaktadır.

Adli toksikolojik veya klinik araştırmalarda antemortem bedenden kan numunesi alımı için sıklıkla vücudun sefalik veni tercih edilir. Eğer alkol analizi yapılacaksa, kan alınacak bölgeye alkollü antiseptik uygulanmamalıdır (Dinis-Oliveira vd., 2016). Postmortem bedenden alınacak kan numunelerinde ise bedenlin bulunduğu evre, aranan madde gibi parametrelere bağlı olarak farklı bölgeler tercih edilebilmektedir. Bunun nedeni, postmortem evrede toplanan kanda madde analizi yapıldığında, bazı madde konsantrasyonlarında farklılıklar gözlemlenmesidir. Bu durum, postmortem bedende kanın toplandığı bölgedeki mikroorganizmaların varlığının araştırılan madde konsantrasyonunu etkilemesi ile açıklanmaktadır. Postmortem redistribüsyon (yeniden dağılım) diye adlandırılan bu fenomen, ölümden sonra akciğer, karaciğer ve miyokard gibi madde konsantrasyonunun yoğun bulunduğu organlardan, konsantrasyonun az olduğu yöne doğru ilaçların yeniden dağılmasını ifade eder. Bu durum aranan madde/ilaç konsantrasyonlarında değişim meydana getirir. Dolayısıyla postmortem süreçte ya redistribüsyondan etkilenmeyecek izole bölgelerden numune alınmalı ya da bedenlin farklı bölgelerinden iki tür kan numunesinin alınarak, analiz sonuçlarının birbirini doğrulamasına ihtiyaç duyulmaktadır (Saito & Nakagami, 2020). Postmortem bedenden alınan kan ve plazma arasında dengesiz madde dağılımı

mı da, yine madde konsantrasyonunu etkileyen diğer bir unsurdur (Flanagan vd., 2005; Lappas & Lappas, 2016). Bazı durumlarda adli toksikoloji araştırmaları için periferik kan tercih edilebilir, ancak kalp kanına göre toplanması daha zor ve hacim olarak daha azdır. Postmortem evrede madde araştırmalarında sıklıkla venöz ya da arteriyel femoral kan toplanır. Çünkü femoral kan mide ve göğüs iç organlarından daha izole olduğundan postmortem yeniden dağılımdan daha az etkilenir, dolayısıyla ölüm anında vücutta bulunan gerçek madde konsantrasyonuna ulaşmak için daha doğru sonuç verir. Özetle postmortem süreçte kanın anatomik saflığı bozulmuş olabileceğinden, kalitatif analizler için kalp kanı (kalbin sağ atriumundan, alt ana toplardamardan veya uygun geniş bir damardan), kantitatif analizler için ise periferik kan (tercihen sağ ve sol femoral venlerden) alınmalıdır.

Adli toksikoloji analizleri için otopside alınacak kan numuneleri eğer alkol analizi için alınıyor ise EDTA ve sodyum florürlü tüplerde en az 4 mL olacak şekilde olmalıdır. Eğer ağır metal/eser element analizi yapılacak ise, herhangi bir metal içermeyen lavivert kapaklı kan tüplerinde en az 4 mL olacak şekilde alınmalıdır. Bilinmeyen madde taraması (sistemik toksikoloji analizi) / ilaç etken madde / yasa dışı madde analizi yapılacak ise 4 mL'lik EDTA'lı tüpte toplamda en az 12 mL olacak şekilde 3 adet kan numunesi alınmalıdır. Son olarak eğer karbonmonoksit analizi gerçekleştirilecek ise NaF içermeyen EDTA'lı tüpe konularak kan numunesi alınmalıdır.

İdrar

Çoğu ilaç ve metabolitin yüksek konsantrasyonda tespit edilebildiği, boşaltım ürünü olan bir biyolojik sıvıdır. Sistemik toksikolojik analizde, idrar oldukça geniş yer tutmaktadır. Kanla kıyaslandığında, biyotransformasyon ürünlerini içerdiği için idrarda çoğu maddenin tayin süresi daha uzundur. Maddelerin analizi genellikle direkt enjeksiyonla veya sıvı-sıvı / katı-faz çekitlemesi yöntemleriyle deriştirilerek ileri kromatografik yöntemler yardımıyla gerçekleştirilir. Bazı renk testleri ve immünolojik analiz yöntemleri ile idrar numunesi çoğunlukla ön işleme gerek kalmadan da hızlıca incelenebilir.

Çoğu psioaktif, terapötik maddeler ve metabolitlerinin idrarda kandan daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu tespit edilmiştir. Ayrıca idrar numunesi, kan ile kıyaslandığında, protein yönünden fakirdir. Bu nedenle organik çözelti ile doğrudan çekitlenebilir. İdrarda bulunan madde konsantrasyonlarını kan ile korele etmek zordur (Flanagan vd., 2005). Çünkü maddenin vücuttan atılım miktarı, pH değişikliği ve madde alımından sonra geçen zaman gibi faktörler idrar içerisinde bulunan maddelerin analiz sonuçlarını etkilemektedir (Connolly vd., 2015). Örneğin, amfetamin gibi zayıf derecede bazik maddeler, asidik idrarda daha iyi atılırken, barbitüratlar ve salisilatlar gibi zayıf asidik maddeler bazik idrarda daha iyi atılırlar. Bu nedenle adli tokiskolojik araştırmalarda iyon kaparı teriminin iyi anlaşılması ve değerlendirmelerde göz önünde bulundurulması gerekmektedir. İdrar numunesinin postmortem toksikolojik araştırmalarda bir dezavantajı vardır ki; o da, ölüme sebebiyet veren maddenin alınmasından hemen sonra ölümün meydana gelmesi durumunda etken madde veya metaboliti idrarla henüz atılmamış olabilir.

İdrar, antemortem olgularda toplanması kolay bir numune türüdür. Otopsi olgularında ise sistemik toksikolojik analizler için cansız

bedenden elde edilebilen idrarın tamamı alınmalıdır. Mesanenin boş olması durumunda ise mesane yıkama sıvısı toplanmalıdır. Aşırı madde kullanımına bağlı ölen kişilerin otopsisinde, idrar keselerinin dolu olduğu görülmektedir. Özellikle opioid ve fentanil gibi idrar atılımını zorlaştıran (idrar retansiyonu) psikoaktif maddelerin kullanımında görülen olgulardır (Rohrig, 2019). Otopsi sırasında alınan idrar numunesi kuru bir idrar kabına en az 10 mL olacak şekilde alınmalıdır. Koruyucu olarak florür kullanılabilir.

Tükürük

Tükürük (oral sıvı), tükürük bezleri tarafından salgılanan, bileşiminde amilaz enzimi, immunoglobulinler, elektrolitler, glukoz, üre, bakteri, lökosit, eritrosit, besin kalıntıları içeren biyolojik bir sıvıdır (Aps & Martens, 2005; Garg & Cooley, 2019). Tükürük numunesi idrar ile karşılaştırıldığında, bozulma daha az gerçekleştiğinden, daha avantajlı olsa da tükürük, ortam etkileşimine ve dış kontaminasyona daha açık olduğu için yanlış pozitif sonuç vermeye de daha açıktır. Örneğin, yoğun esrar içilen ortamda bulunan kişiden 1 saat içerisinde tükürük numunesi alındığında, kişi tüketmediği halde pasif içicilik nedeniyle analiz sonucu pozitif çıkabilmektedir (Verstraete, 2005). Tükürük, yakın zaman dilimde tüketilen madde kullanımı hakkında bilgi verir ve genellikle ana ksenobiyotik madde yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu avantajlarından dolayı antemortem adli toksikolojide, özellikle kalitatif analizlerde tükürük önemli bir biyolojik numunedir. Ancak, maddelerin tükürükte tespit edilebilme zamanları idrar ve saça göre daha kısadır. Ayrıca, bir kerede elde edilebilecek tükürük miktarı idrara göre daha azdır veya istenilen miktarı elde etmek daha uzun süre alabilmektedir (Negrusz & Cooper, 2013). Ağızda gıda veya hücre kalıntılarının oluşu da madde konsantrasyonunu etkileyebilmektedir (Cooper vd., 2005). Ayrıca, tükürük numunesinin pasif maruziyetle kolayca kontamine olabilmesi, literatürde tükürük numunesi ile çalışılan analitik yöntemlerin az oluşu, ağız kuruluğu sendromu durumunda elde edilmesinin güçleşmesi bu biyolojik sıvının önemli dezavantajlarını oluşturmaktadır (Garg & Cooley, 2019).

Tükürük numunesi kan ile karşılaştırıldığında ise numune alımı hakkında bilgisi olmayan kişiler tarafından dahi her koşulda gerçekleştirilebildiğinden tükürük numune alımı daha kolaydır. Ancak bu biyolojik numunenin dezavantajları da göz önüne alındığında, şayet kan ve tükürük numuneleri birlikte alınabiliyor ise sonuçlar birlikte değerlendirilmelidir. Tükürükte tespit edilen madde konsantrasyonunun kanda temsil edeceği eşdeğer konsantrasyon yönünden değerlendirilmesi gerekmektedir. Tükürük numunesinin kan ile korelasyonunu etkileyen bazı faktörler vardır. Bunlar; oral sıvının pH'sı, hacmi, alınan ilaç/toksik madde tipi ve proteine bağlanma kapasitesi olarak sayılabilir. Oral sıvı genellikle asidik pH'ya sahiptir ve bu nedenle asidik ilaçlar nötralize olarak kan dolaşımına geçerler. Bu nedenle asidik karakterdeki ilaç/toksik maddeler oral sıvıda bazik ilaç/toksik maddelere göre daha az konsantrasyonda bulunur (Garg & Cooley, 2019).

Yukarıda bahsi geçen bütün bilgiler değerlendirildiğinde, adli toksikolojide tükürük numunesi genellikle öncül testler için ya da doğrulama yöntemleriyle birlikte kullanılmaktadır. Tükürükte tespit edilebilen psikoaktif maddelere örnek olarak amfetaminler, benzodiazepinler, barbitüratlar, kokain, kannabinoidler, opiyatlar, fensiklidin verilebilir. Ayrıca bazı reçeteli ve reçetesiz ilaçlardan olan metadon, lityum, parasetamol, fenitoin ve gama hidrok-

sibütirik asit (GHB) de tükürük numunelerinde tespit edilmiştir. Antemortem numune alımına elverişli olan bu delile, eğer ki antemortem bedenden yasa dışı madde varlığı araştırılmak için başvurulacak ise içerisinde koruyucu bulunmayan özel tükürük toplama kabına konularak en az 1 mL numune alınmalıdır (Kaufman & Lamster, 2002).

Ter

Ter numunesi; toplanması kolay, invazif olmayan, toplanmasından sonra madde analizine günlerce hatta aylarca olanak sağlayan, antemortem bedenden alınabilecek biyolojik deliller sınıfında yer alan, toksikolojik analizler için alternatif bir biyolojik sıvıdır. Metadon metaboliti olan etilen-1,5-dimetil-3,3-dimetil-difenilpirolidin, nikotin metaboliti olan kotinin, morfin, kodein, amfetaminler, tetrahidrokannabinol (THC), kokain, barbitüratlar, benzodiazepinler, etanol, fenitoin ve 6-monoasetilmorfin (6-MAM) terde tespit edilmiş maddelere örnektir (Hazarika vd., 2009; Rowell vd., 2009; Garg, 2008). Tere madde taşınımının pasif difüzyonla gerçekleştiği varsayılmaktadır. Terin ortalama pH'si 5.8 olup, zayıf asidik olarak değerlendirilir. Egzersiz, ter pH'sini 6.4'e kadar arttırmakta, bu da difüzyonu etkileyerek terdeki madde konsantrasyonu değiştirmektedir. Terin pH'sini etkileyen diğer faktörler arasında; bazı ilaçların varlığı, sıcaklık, diyet ve su alımı sayılabilir. Ter testinde madde aranması idrara benzer yöntemlerle gerçekleştirilir ancak tespit edilebilen madde ve metabolitleri ile bunların konsantrasyonları idrara kıyasla daha düşüktür, bir diğer dezavantaj ise ter numunesinin yeterli miktarda toplanmasındaki zorluklardır. Ter numunesi özellikle trafik kontrollerinde yol kenarı madde tarama uygulamalarında tercih edilen numunelerden biridir (Garg, 2008).

Gastrik İçerik

Gastrik içerik, genel olarak mide içeriği, kusmuk, gastrik lavaj sıvılarını kapsar ve yakın geçmişteki madde/gıda kullanımı hakkında bilgi verir. Mide pH'si asidik karakterde olduğundan, bazik ilaçlar iyon kapalı nedeni ile midede birikirler, bu nedenle mide içeriğinin analizi pek çok psikoaktif madde ve ilacın tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca, vücut paketçisi (body packer) olarak bilinen, yasa dışı maddeleri vücut boşluklarında taşıyan kişilerin gastrik içeriklerinde de sıkça yüksek miktarlarda yasa dışı maddeye (özellikle eroin ve kokain) rastlanmaktadır (Lappas & Lappas, 2016).

Antemortem ve postmortem numune alımına elverişli olan bu biyolojik numune türü için toksikolojik analiz için 30 mL gastrik içerik yeterlidir ve koruyucusuz plastik kap içerisine konularak muhafaza edilmelidir. Antemortem zehirlenmelerde henüz aborbe edilmemiş tablet, kapsül vb. içerikler bulunabilir, acil kliniklerde mide yıkama işlemi gerçekleştirilebilir. Bu tür durumlarda tüm içerik toplanmalı ve analiz için ilgili laboratuvara transfer edilmelidir. Otopsi sırasında eğer gastrik içerik yok ise, mide duvarından 30 gram numune alınmalıdır. Varsa tüm mide içeriği toplanmalı, mide boşsa yıkama sıvısı alınmalıdır. Kapsül, tablet gibi makroskopik bulguların mutlaka mideden çıkarılıp kurutulması ve toksikolojik analize bu şekilde gönderilmesi gerekmektedir (Dinis-Oliveira vd., 2016). Otopsi sırasında karakteristik kokular mutlaka not edilmelidir. Midedeki koku, alınan toksik madde hakkında bilgi verebilir. Örneğin siyanür maruziyetinde acı badem, arsenik ve fosfin zehirlenmelerinde sarımsak, aseton/bütanon zehirlenmelerinde oje çıkarıcıların kokusu duyulabilmektedir (Flanagan vd., 2008). Siyanür ya da fosfit gazlarından şüphelenildiğinde, otopsi

teknisyenlerinin mutlaka koruyucu önlemler alması gerekmektedir (Dinis-Oliveira vd., 2016).

Saç

Saç yapısının büyük çoğunluğunu protein oluşturmakla birlikte içeriğinde su, lipid, pigment ve iz elementler bulunmaktadır. İleri derecede bozunma ve çürüme gibi ölüm sonrası görülen durumlara karşı oldukça dirençli olan ve hem antemortem hem de postmortem bedenden alınabilecek numuneler arasında sınıflandırılan bir biyolojik delildir (Barbosa vd., 2013). Saç, kıl köklerine yakın damarlardan dolaşım yoluyla taşınan maddelerin saçta aktarılması ile yakın zamandaki madde kullanımı hakkında değerli ancak kronik madde kullanımı hakkında önemli bir bilgi kaynağıdır. Analiz edilen saç numunesinin uzunluğuna bağlı olarak segmentasyon yoluyla haftalardan yıllara varan geniş zaman aralığında tespit imkanı sunmaktadır. Suistimal edilen maddelerin tespit edilmesi, zehirlenme olgularının aydınlatılması, sporcularda doping testi, mesleki maruziyet, kronik zehirlenme, trafik güvenliği, cinsel istismarı kolaylaştıran ilaçların geriye dönük tespiti gibi pek çok alanda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Saçlar kadmiyum, arsenik, kurşun, cıva gibi ağır metallerin birikim yeri olarak bilinmektedir. Ayrıca amfetamin, kokain, kannabinoid, fensiklidin gibi psikoaktif maddeler de saçta tespit edilmiştir (Vogliardi vd., 2015; Felli vd., 2005).

Saç numunesi, diğer vücut kıllarıyla karşılaştırıldığında daha az varyasyonların görüldüğü yer olduğundan sıklıkla tercih edilmektedir ancak eğer saç herhangi bir nedenle elde edilemiyor ya da saçta aşırı işlem uygulanmış ise (beyazlatıcı, perma vb.), koltuk altı, göğüs, kol veya pubik kılları saç yerine kullanılacak alternatif kıllardır (Cooper, 2015). Saçın uç bölgelerindeki madde konsantrasyonu, proksimal bölgedeki madde konsantrasyonundan daha fazladır. Saçta genellikle nötral ya da bazik lipofilik karakterdeki maddeler birikim gösterir. Asidik ve hidrofilik yapıdaki maddelerin saçta difüzyonu daha zor olmaktadır. Eğer saç ısı, ışık ve nemden korunarak muhafaza edilirse aranan maddeler yüzyıllarca stabil olarak saçta kalabilmektedir. Buna örnek olarak, 400 yaşından fazla olduğu düşünülen bir mumyanın saçından kokain metabolitinin tespit edilmesi verilebilir (Cartmell vd., 1991). Bu özelliği nedeni ile bütünlüğü bozulmuş, çürümüş cesetlerde tercih edilen bir numune türüdür. Antemortem toksikolojik analizlerde kan ve idrardan sonra en çok tercih edilen saç numunesi, geçmişteki madde kullanımı hakkında bilgi verme yeteneği sayesinde feth-i kabir işlemleri de dahil postmortem birçok olayda da araç olarak kullanılmaktadır.

Saç numunesinin alımı genellikle en az 1.5 cm boyunda yaklaşık 250-500 mg olacak şekilde kafatasının arka kısmında kalan kulak hizası ile ense arasındaki bölgeden (posterior verteks bölgesinden), kök ve uçlarını içerir şekilde alınarak gerçekleştirilmelidir. Toplanan saçlar sıkıca bir arada tutularak kuru bir kaba veya kağıt, zarf ya da alüminyum folyoya sarılmalı, kök ve uç kısımları işaretlenmeli ve analize kadar oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Tırnak

Tırnak numunesi, parmakların uçlarında yer alan ve sertleşmiş protein olan keratinden oluşan yapıdır. El tırnakları ayda yaklaşık 3,5 mm uzarken, ayak tırnakları ise ortalama 1,5 mm uzamaktadır. Uzama hızından yola çıkarak tespit edilebilen maddelerin kronik kullanımı hakkında fikir sahibi olunabilir (Caplan & Gold-

berger, 2001). Tırnağın uzama hızı, yaş, sıcaklık ve beslenme gibi durumlardan etkilenmektedir. Tırnağın dış görünüşünde meydana gelen değişiklikler, maruz kaldığı madde hakkında bilgi verebilir. Örneğin Mees çizgileri olarak adlandırılan tırnak üzerindeki beyaz çizgiler, talyum, arsenik ve karbonmonoksit maruziyeti sonucu görülmektedir. (Dinis-Oliveira vd., 2016; Flanagan vd., 2005). Tırnaktan ağır metallere arsenik, kurşun psikoaktif maddelerden ise metamfetamin, amfetamin, kannabis, opiyatlar, kokain, fensiklidin, benzodiazepin ve metadon tespit edilebilmektedir. Kronik maruziyetin/kullanımın sorgulandığı ve herhangi bir sebeple saç numunesine ulaşılamadığı durumlarda tırnak kullanışlı bir numunedir (Garside, 2008).

Tırnaktan yasa dışı madde analizi yapılacağı durumlarda en az 3-4 adet (50-100 mg) tırnak numunesi alınmalı ve mümkünse el ile ayak tırnakları karıştırılmamalıdır. Alınan tırnak numuneleri kuru plastik tüp ya da kap ile saklanmalı, ışıktan uzak tutulmalıdır. Hem antemortem hem postmortem toksikolojik araştırmalarda saç numunesine benzer doğası ve geçmişe dönük bilgi verme özelliği bakımından tercih edilse de kalitatif analizler için uygun bir numune türüdür.

Göz İçi Sıvısı (Vitreous Humor)

Göz içi sıvısı (GİS), postmortem bedenden alınabilen biyolojik deliller sınıfında yer alan, diğer biyolojik numuneler gibi bozunma ya da çürüme gibi postmortem evrede görülen durumlardan en son etkilenen değerli bir sıvıdır. Ayrıca, kafa travması, yanma gibi madde konsantrasyonunu olumsuz etkileyecek durumlara karşı dirençli ve sterildir. Analizi kolay olup idrar ve kanın bulunmadığı ya da analize elverişli olmadığı durumlarda, bu sıvılarda bulunan madde ve metabolitler büyük oranda GİS'te de bulunduğu için ilaç/madde kullanımı hakkında bilgi verebilir. Bu nedenle postmortem toksikoloji analizlerinde sıklıkla tercih edilir ve genellikle kalitatif analizlerde kullanılan bir numunedir (Zengin, 2021). Kokain, benzoilekgonin, morfin, kodein, 6-MAM, fensiklidin, GHB ve benzodiazepinler bu sıvıda tayin edilebilen maddeler olarak bilinirken, esrar metabolitleri yüksek lipofilik karakterinden dolayı GİS'te bulunmamaktadır (Bévalot vd., 2016).

GİS'te alkol analizi de adli toksikoloji açısından önemlidir. Özellikle, bedende ileri derecede çürüme gerçekleştiği durumlarda mikroorganizmalar tarafından alkol sentezlenir ve bu da kandaki alkol düzeyinin artmasına yol açar. Bu durum, alkolün hangi kaynaktan geldiğinin (eksojen/endojen) ayırt edilmesini zorlaştırır. Endojen/eksojen ayrımının yapılamadığı takdirde kandaki alkol tayini sırasında yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir ve bu durum da yanlış yorumlamalara neden olabilmektedir. GİS, anatomik olarak oldukça izole bir yerde bulunduğu için bu gibi durumlardan etkilenmez ve alkol düzeyinin daha doğru biçimde analiz edilmesine imkân sağlar. GİS'te alkol alımının sorgulandığı durumlarda, alkolün yanısıra etil sülfat ve etil glukuronit gibi metabolitlerinin de analizi yapılmaktadır (Baduroğlu & Durak, 2010; Kugelberg & Jones, 2007).

GİS adli tıp açısından, morfolojik olarak belirlenmesi güç olan diyabetes mellitus, ketoasidoz, alkolizm, elektrolit bozuklukları gibi hastalıkların tanısında kullanılmasının yanısıra, hiper/hiponatremiye bağlı ölümler ile ani çocuk ölümlerinin aydınlatılmasında ve ölüm zamanının belirlenmesinde de önemli rol oynar (Zengin, 2021). Ancak kan ile korelasyon gösterebilmesi için aralarında çe-

şitli algoritmalar kurulmalıdır. GİS'in hacim olarak az bulunması da bu numunenin diğer bir dezavantajını oluşturmaktadır (Lappas & Lappas, 2016).

Otopsi sırasında adli toksikolojik analizler için göz içi sıvısı alınacak ise her iki gözdeki sıvının tamamının sodyum florürlü tüpe alınarak uygun koşullarda saklanması gerekmektedir.

Serebrospinal Sıvı

Serebrospinal sıvı (beyin omurilik sıvısı, BOS), kafatası ile beyin arasında bulunan, beyni ve omuriliği koruyan, renksiz ve berrak özellikte korunaklı bir sıvıdır. Kan-beyin bariyerini geçen ksenobiyotikler bu sıvıda tespit edilebilir. Yeterli miktarda kan örneği olmadığı durumlarda veya diğer biyolojik numunelere ulaşılamadığında alternatif bir örnek türü olan BOS, antemortem ve postmortem madde konsantrasyonu hakkında bilgi vermektedir (Wachholz vd., 2021). BOS numunesi, MSS'ye etki eden ilaç ya da madde maruziyetlerinin tespitinde de oldukça değerli sonuçlar sağlamaktadır. Beyin ve omurga içerisindeki korunaklı ortam sayesinde özellikle postmortem süreçte diğer vücut sıvılarının olmadığı, ileri derecede çürümüş cesetlerde ya da travmatik ölümlerde tıpkı GİS gibi BOS analizlerinin önemi artmaktadır. İzole ve korunaklı bir ortamda bulunduğu için ölüm sonrası, diğer vücut sıvılarına nazaran daha az değişime ve bozunmaya uğrar, kontaminasyondan ve çürümelerden daha az etkilenir, postmortem yeniden dağılım sınırlıdır, dolayısıyla uzun süre korunaklı kalır ancak kanda bulunan maddelerin birçoğu kan-beyin bariyeri sayesinde BOS içine geçiş yapamamaktadır (Tekin Bulbul, 2021). İçeriği bakımından plazmaya çok benzerdir (osmolarite, pH ve su içeriği). Ancak bu sıvıda yüksek molekül ağırlıklı proteinler bulunmaz. Ksenobiyotik konsantrasyonu kana kıyasla daha fazladır. (Dinis-Oliveira vd., 2016). Yapılan araştırmalar, BOS analizlerinde tespit edilen bazı madde miktarlarının kanda bulunan konsantrasyonlarla anlamlı korelasyon verdiğini göstermiştir (Barbieri, 1992; Engelhart & Jenkins, 2007; Tominaga vd., 2015). BOS'ta tespit edilmiş maddelere örnek olarak amfetamin, metamfetamin, dihidrokodein, barbitüratlar, benzodiazepinler, antidepresanlar ve anestezipler verilebilir (Tominaga vd., 2015).

Vücuttan BOS örneğinin alımı, lomber ponksiyon olarak adlandırılan omurga kanalındaki subaraknoid boşluğa hipodermik bir iğne enjekte edilmesi ile gerçekleşir. Antemortem olgularda lokal anestezi altında numune alımı gerçekleştirilir. Postmortem örnek alımında iğne aspirasyonuna alternatif olarak, kafatası açıldıktan sonra ventriküllerden aspire edilmesi şeklinde de toplanabilir. Otopsi sırasında toplanabilen tüm BOS, koruyucu içermeyen plastik kaplara koyularak muhafaza edilmeli ve elde edilen bugluların kandaki madde konsantrasyonunu değerlendirme şeklinde yorumlanması önemlidir.

Sinoviyal Sıvı

Eklem sıvısı olarak da adlandırılan sinoviyal sıvı, tıpkı GİS ve BOS gibi oldukça korunaklı bir bölgede yer alan ve postmortem değişimlerden az etkilenen önemli bir biyolojik sıvıdır. GİS ya da BOS'a ulaşılamadığı durumlarda tercih edilen bir sıvıdır. GİS'den daha viskoz olduğundan analizi de daha zordur. Genellikle kalitatif analizlerde kullanılır (Dinis-Oliveira vd., 2016). Kan alkol düzeyini saptamada kullanılan önemli biyolojik sıvılardandır. Bu sıvıda bulunan maddelere örnek olarak morfin, salisilik asit, kafein, kodein, diazepam ve kafein verilebilir (DeKing vd., 2014). Otopsi sırasında

zarar görmemiş tüm eklem bölgelerinden ayrı ayrı alınarak koruyucu içeren plastik kaplarda toplanmalıdır.

Karaciğer

Postmortem evrede toplanan karaciğer dokusu, çoğu terapötik ilaçların ve narkotik maddelerin metabolizasyonunun gerçekleştiği önemli bir organdır. Bu nedenle, ilaç ve yasadışı maddelerin kendileri ve metabolitleri karaciğerde, kana göre daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Örneğin, trisiklik antidepressanlar karaciğerde tutulma gösterirler ve bu organda birikirler. Numune alımının yapılacağı karaciğer lobu büyük önem taşıdığından, numune alımı esnasında yapılan hata yanlış analiz sonuçlarına neden olabilir (Morley & Bolton, 2012). Karaciğer ile kan arasında kantitatif bir ilişki elde edilemediğinden, daha çok kalitatif araştırmalarda kullanılır. Ancak bu organ lipofilik karakterde ve protein konsantrasyonu bakımından zengin olduğundan toksikoloji analizlerinde girişim (interferans) yapabilmektedir (Dinis-Oliveira vd., 2016). Terapötik indeksi dar olan ilaç etken maddelerinin terapötik dozu ile toksik dozunu ayırt etmede önem taşımaktadır.

Otopsi sırasında 100 g karaciğer numunesi plastik ve koruyucu içermeyen kaba konularak toplanmalıdır. Karaciğerin sol lobunda gastrik sıvıdan veya ince bağırsaktan gelebilecek kontaminasyon riski olduğundan, karaciğer numunesi genellikle sağ lobun en dip kısımlarından toplanır.

Safra

Safra, kan ve idrarla kıyaslandığında, birçok maddenin daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu bir biyolojik numunedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri, safranin hem hidrofilik hem de hidrofobik aköz (sulu) matrisine sahip olmasıdır. Kan ile karşılaştırıldığında, özellikle opioid, kannabinoid ve benzodiazepinler safrada daha fazla miktarlarda tespit edilmektedir. Safra, putrifikasyona bağlı olarak kan ve idrarın analize elverişli olmadığı durumlarda aranan ilaç/maddelerin kalitatif analizi için kullanılabilir alternatif bir biyolojik numunedir. Ancak en önemli dezavantajı bu sıvıda yağ asitleri ve safra tuzları bulunduğu için, madde analizi diğer sıvılara nazaran daha karmaşıktır (Fabritius vd., 2012).

Otopsi sırasında safra suyunun tamamı karaciğerden önce alınmalıdır. Alınan numune en az 4 mL hacimde olmalı ve EDTA'lı veya sodyum florür içeren kaplarda muhafaza edilmeli, analiz edilinceye kadar -20°C'de muhafaza edilmelidir. Sadece kalitatif analizler için kullanılmakta olup, postmortem evrede karaciğer ve mideden difüzyon gerçekleşebileceğinden, madde konsantrasyonlarında değişiklikler olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Dinis-Oliveira vd., 2016).

Böbrek

Böbrekler, genellikle ağır metal ve etilen glikol analizleri için toplanan biyolojik numunelerdir. İdrarın olmadığı durumlarda büyük önem taşımaktadır ve kalitatif analizler için tercih edilen bir organdır (Dinis-Oliveira vd., 2016). Etilen glikol zehirlenmelerinde renal tübüllerin histopatolojik incelenmeleri sonucu kalsiyum okzalit kristalleri görülür (Rohrig, 2019). Otopsi sırasında plastik kaplara en az 100 g ağırlığında, hiçbir koruyucu sıvı eklenmeden alınmalı ve soğuk zincirle transfer edilmelidir.

Beyin

Beyin, kan-beyin bariyerini aşan lipofilik karakterdeki çoğu terapötik ve psikoaktif maddelerin birikim yeri olduğundan, post-

mortem toksikolojik araştırmalarda önemli bir yeri vardır. Beynin yağ dokudan oluşuyor olmasının toksikolojik olarak en büyük avantajı yağda birikim gösteren maddeler için depo görevi görmesidir. Örneğin, eroinin metaboliti olan 6-MAM'ın beyindeki yarılanma ömrü kandakinden daha uzundur, bu nedenle beyin içerisinden tespiti daha uzun süre mümkün olmaktadır. Özellikle postmortem bedende bozunma ve çürüme gerçekleştiği durumlarda diğer numunelerin yerini alabilecek değerli bir organdır. Ancak beyin dokusunun yapısı numune analizini zorlaştırdığından dezavantajlıdır. Ayrıca numune alımının beyin hangi bölgesinden yapıldığı da madde konsantrasyonunu etkileyen diğer bir etmendir. Örnek olarak psikoaktif madde kullandığı bilinen kişilerde beyin 15 farklı bölgesinden numune alımı yapıldığında, metamfetamin, kokain ve metabolitlerinin konsantrasyonlarının analiz edilen beyin bölgelerine göre değiştiği görülmüştür (Kalasinsky vd., 2000; Kalasinsky vd., 2001). Otopsi sırasında adli toksikolojik analizler için en az 100 g'lık parçalar halinde farklı bölgelerden alınarak koruyucu eklenmemiş cam kavanozlara ayrı ayrı konulmalıdır.

Akciğer

Akciğerler, kanın büyük ölçüde pompalandığı organdır. İyonize olmamış, lipofilik karakterdeki etken maddeler kolayca akciğere ulaşırlar. Fenotiyazinler, opioidler, antihistaminik ve trisiklik antidepressanlar akciğerde kana göre daha fazla konsantrasyonda bulunan maddelerdir (Lappas & Lappas, 2016). Akciğer, toluen, ksilen, bütan gibi uçucu madde inhalasyonu ile ilgili ölümlerinde da sıklıkla kullanılmaktadır. Verilen hava (ekshal), CO zehirlenmeleri, alkol analizi ve amfetamin, benzodiazepin, kokain, opioid gibi bazı psikoaktif maddelerin hem kantitatif hem de kalitatif tayininde kullanışlıdır (Beck, 2014).

Otopsi sırasında uçucu madde şüphesi ile akciğer numunesi alınması gerektiğinde, numune 2 g sağ, 2 g sol akciğerden alınıp cam kaplara konulmalı ve alüminyum septalı inert kapaklar ile ağız sıkıca kapatılarak muhafaza edilmelidir.

Adipoz Doku

Adli araştırmalarda ilk olarak tercih edilen doku olmasa da tercih edilen diğer dokuların bulunmadığı durumlarda toksikolojik analiz için numune alınmaktadır. Pestisitler, tiyopental, THC ve propofol gibi lipofilik maddelere bu dokuda rastlanabilmektedir. Adipoz dokunun vücudun hangi bölgesinden alındığının bir önemi yoktur. Sadece insülinin fazla alımına bağlı ölümlerde koldaki yağ dokuda insülin miktarının fazla bulunabildiği tespit edilmiştir (Colucci vd., 2013; Hikiji vd., 2010).

Kemik ve Kemik İliği

Kemik, toksikolojik araştırmalarda öncelikli toplanan numunelerden olmasa da ileri derecede çürüme, feth-i kabir gibi durumlarda diğer numuneler analize uygun olmadığı ya da diğer numuneler bulunamadığında tercih edilen dokudur. Kemik nereden alındığı, madde konsantrasyonu açısından önemlidir. Kemikte tespit edilmiş maddelere örnek olarak amitriptilin, benzodiazepinler, opioidler ve kurşun, kadmiyum gibi toksik elementler verilebilir (Watterson, 2006).

Kemik iliği, temel olarak hematopoetik hücrelerin üretilmesini sağlayan kırmızı kemik iliği ve yağ hücrelerinden meydana gelmiş sarı kemik iliğinden oluşmaktadır. Kemik iliğinin çeşidi aranan madde konsantrasyonunu etkilemektedir. Ayrıca kişinin yaşı, post-

mortem yeniden dağılım, postmortem degradesyon gibi durumlar da madde konsantrasyonunu değiştirebilmektedir. Kemik iliğinde, tespit edilmiş maddelere örnek olarak ise etanol ve amitriptilin verilebilir (Cartiser vd., 2011).

Diğer Alternatif Biyolojik Numuneler

Yukarıda bahsi geçen biyolojik örnekler dışında postmortem toksikolojik analizlerde önem arz eden diğer numune türleri; dalak, cilt altı dokusu, iskelet kası dokusu, nazal sürüntü ve böcek larvalarıdır. Dalak örneği özellikle eritrositlerde birikme eğilimi gösteren CO, siyanür, kurşun gibi maddelerin kalitatif tayininde aydınlatıcı olabilmektedir. Enjeksiyon yolu ile kullanılan etken maddelerin yoğun olarak bulunabileceği durumlar için görünür enjeksiyon izi olan bölgeden cilt altı dokusu ve iskelet kası numuneleri alınabilmektedir. Burundan inhale edilen kokain, metamfetamin gibi yasadışı maddelerin tespitinde nazal sürüntü de alternatif numuneler arasındadır. Entomotoksikoloji olarak adlandırılan ve toksikolojik araştırmalarda böcek biliminden yararlanan bu alanda, ceset üzerinde beslenen larvaların toplanarak analiz edilmesi, özellikle ölümün üzerinden zaman geçmesi durumunda olay hakkında kıymetli bilgiler verebilmektedir. Larvanın beslendiği doku ve organ bilgisi, larvanın toplandığı saat ve gelişim evresi entomotoksikolojik incelemelerde kayıt altına alınması gereken önemli bilgiler arasındadır.

Numune Hazırlama

Toksikolojik Analiz Öncesi Numune Hazırlamanın Önemi

Numune hazırlama basamağı, araştırılan maddenin içerisinde bulunduğu matristen etkin bir şekilde izole edilebilmesi için gereklidir (Saito & Nakagami, 2020). Plazma, serum, idrar gibi biyolojik numuneler, genellikle aranan madde dışında birçok bileşenin yer aldığı karışık bir matris yapısına sahiptir. Analitik işlemlerde kullanılan en güvenilir yöntemler, kromatografik yöntemlerdir. Adli toksikolojide, biyolojik numuneler genellikle su bazlıdır (idrar, serum, BOS, tükürük, ter vb.). Bu sistemlerde, su ve su içeren matrislerin doğrudan analizleri her zaman mümkün olmayabilmektedir. Bu nedenle numune hazırlama işlemi, adli toksikoloji laboratuvarında bulunan çeşitli kromatografik sistemler ile yapılacak analizler öncesinde dikkatli şekilde yapılması gereken önemli bir basamaktır. Biyolojik numunenin türüne göre numune hazırlamada uygulanan farklı yöntemler vardır (Snow, 2007).

Çekitleme (ekstraksiyon); çözeltilerden, katı karışımlardan istenilen bir maddeyi ayırmak ve analit içinde diğer çözünen, istenmeyen safsızlıkları karışımlardan uzaklaştırmak için yapılan bir işlemdir. Kelime anlamı, çekip çıkarma, çekip almaktır. Çekitleme, biyolojik numunedeki ksenobiyotiklerin kalitatif ve kantitatif analizinin ilk adımı olarak sayılmaktadır. Bu ön işlem sayesinde analiz edilmek istenen maddenin hem biyolojik numunedeki diğer safsızlıklardan ayrıştırılması (saflaştırma) hem de istenilen maddenin yoğunlaştırılması (konsantre etme, zenginleştirme) sağlanmaktadır. Çekitleme her ne kadar zaman alıcı ve yoğun çaba isteyen bir işlem gibi görünse de, istenilen maddenin başarılı bir şekilde analizi için oldukça önemli bir adımdır. Ayrıca yüksek performanslı analitik sistemlerin kirlenmesini engelleyerek uzun ömürlü kullanımı ile maliyet açısından fayda sağlarken, hem de analizlerin hassasiyetini arttırmaktadır.

Adli toksikolojiye konu olan toksinler, ilaçlar ve psikoaktif maddelerin kimyasal özellikleri birbirinden çok farklı olabildiğinden

ve aranan maddeler farklı matrisler içerisinde (biyolojik, fiziksel ya da çevresel deliller) olabileceğinden evrensel standardize edilmiş tek bir çekitleme yöntemi yoktur. Seçilecek çekitleme yöntemi, maddenin bulunduğu matrisin özelliklerine, araştırılan maddenin kimyasal yapısına ve kullanılacak analitik sistemin ihtiyaçlarına bağlı olarak seçilmelidir. Çekitleme yönteminin temel prensibinde çözünürlük, partitasyon / dissosiyasyon katsayısı ve adsorpsiyon mekanizması yatmaktadır (Negrusz & Cooper, 2013). Postmortem adli toksikolojide en sık karşılaşılan ve en zorlu senaryo olarak adlandırılan tablo ise biyolojik numunelerde var olan maddenin bilinmemesi ve bu nedenle kimyasal özelliklerinin tahmin edilememesidir. Böyle durumlarda seçici bir çekitleme yöntemi uygulanamayacağı için sistematik toksikolojik analiz uygulanır.

Çekitleme Öncesi İşlemler

Dekontaminasyon

Dekontaminasyon, saç gibi dış ortamlar etkileşim halinde olan biyolojik numunelerin sebum, ter, toz, kozmetik ürünler ve diğer kontaminasyona sebep olabilecek maddelerden arındırılması işlemini ifade etmektedir. Saçın analiz öncesi temizlenmesi, yanlış pozitifliklerin engellenmesi, istenmeyen kirliliklerin en aza indirilmesi ve analitin maskelenmesinin engellenmesi açısından büyük önem taşır. Ayrıca saçta analiz edilen maddenin saçta sistemik absorpsiyon sunucu mu geçtiği yoksa çevresel kontaminasyon kaynaklı mı olduğunun belirlenmesi açısından anahtar rol oynar. Böylelikle yanlış yorum ve değerlendirmelerin önüne geçilir (Lappas & Lappas, 2021). Dekontaminasyon işlemi için genellikle metanol, diklorometan, asetonitril gibi çözücüler, polisorbata 80, sodyum dodesil sülfat gibi surfaktantlar veya çeşitli tamponlar kullanılmaktadır. Çözücü olarak aseton veya asetonitril gibi protik çözücüler, metanol gibi aprotik çözücülere nazaran daha çok tercih edilmektedir (Cooper, 2015). Etkili saç dekontaminasyonu, yıkama adımlarının sayısı, saçta adsorbe olan maddenin cinsi ve yıkamada kullanılan maddelerle yakından ilgilidir (Lappas & Lappas, 2021).

Fiziksel Değişim (Homojenizasyon)

Fiziksel değişim işlemi, karaciğer, beyin, kas ve böbrek gibi biyolojik numunelerin analizini kolaylaştırmak ve çekitleme verimliliğini arttırmak için yapılmaktadır. Fiziksel değişim işlemi biyolojik numunelerin daha küçük parçalara ayrılmasını sağlamak yani sindirmeyi ya da daha genel adıyla homojenizasyon işlemini ifade eder. Böylelikle katı maddenin sıvı hale gelmesi sağlanarak hem daha homojen bir karışım elde edilir hem de istenen maddeye daha kolay bir şekilde ulaşılır. Homojenizasyonun türü biyolojik numuneye bağlıdır. Örneğin, beyin dokusu kasa göre daha yumuşak bir doku olduğundan homojenizasyonun sertçe yapılmaması gerekmektedir. Homojenizasyon işlemi esnasında homojenize edilecek numuneye göre değişen tampon, distile su, zayıf asidik veya zayıf bazik çözücülere ihtiyaç duyulur.

Homojenizasyon yerine spesifik olmayan subtilizin Carlsberg, tripsin, nötraz, papain gibi proteolitik enzimler veya güçlü asitler kullanılabilir. Saç, tırnak gibi keratinli dokuların daha küçük parçalara ayrılmaları ya da asidik veya enzimatik hidroliz ile küçültülüp yüzey alanlarının arttırılması gerekmektedir (Lappas & Lappas, 2021).

Proteinin Uzaklaştırılması

Proteinlerin biyolojik numuneden uzaklaştırılması, ısıyı arttırma, dondur-çözdür veya çöktürme şeklinde yapılmaktadır. Isıyı arttırma ve dondur-çözdür işlemi daha az tercih edilen, protein uzaklaştırılmasında pek etkili olmayan işlemlerdir. Protein çöktürmede daha sıklıkla kullanılan kimyasallar; sülfatlı ve amonyumlu tuzlar, aseton ve alkol gibi organik çözücüler, sodyum tungstat ve çinko hidroksit gibi reaktifler, perklorik asit ve trikloroasetik asit gibi asitler ile yapılmaktadır. Çöken proteinler filtrasyon ya da santrifüj ile uzaklaştırılmaktadır. Protein uzaklaştırma işlemi esnasında tayin edilmek istenen maddeler asidik veya bazik maddeler içerisinde stabilitelelerini kaybedebilirler. Örneğin, kokain alkali koşullarda çöker (tuzağa düşer) ve tungstat tuzları ile çözünmez hale gelir. Bu nedenle protein uzaklaştırma işleminin uygulanacak matris ve aranacak analite göre belirlenmesi madde kaybının olmaması bakımından önemlidir (Cheryan, 1998).

Yağın Uzaklaştırılması

Yağlar biyolojik numuneden uzaklaştırılmadıkları takdirde, emülsiyon oluşumu görülür. Bu emülsiyon oluşumları santrifüj ile geçmeyen, oldukça stabil oluşumlardır ve ancak organik çözücüler ile uzaklaştırılırlar. Biyolojik numunede emülsiyon oluşumunu engellemek için, oldukça apolar yapıda olan hekzan, izoheksan gibi çözücüler pH değiştirmeden çekitleme başlangıcında kullanılmaktadır (Flanagan vd., 2008).

Hidroliz

Çoğu maddenin metabolizasyonu karaciğer hepatositlerinde UDP-glukuronoziltransferaz enzimi ile glukuronik asit, sülfotransferazlar ile ise sülfat konjugasyonu yapılarak gerçekleştirilir. Böylelikle suda daha çözünür hale getirilip idrar ya da safra yoluyla hızlıca elimine edilmeleri sağlanır. Bazı laboratuvarlarda konjugasyona uğramamış madde konsantrasyonunu arttırmak için hidroliz işlemi de yapılmaktadır. Böylelikle konjuge olmamış madde konsantrasyonu 10-20 kat arttırılır. Hidroliz işleminin yapıldığı maddelere örnek olarak opiyatlar, benzodiazepinler ve kannabinoidler verilebilir. Hidroliz işlemi genellikle enzimatik, asidik veya bakteriyel hidroliz şeklinde yapılmaktadır. Enzimatik hidroliz, asit hidrolize göre daha çok tercih edilmektedir. Kyle'nin 2017 yılında yaptığı çalışmada hidroliz edilmemiş kodein maddesinin pik alanı 154181 iken hidroliz edilmiş kodein maddesinin pik alanı 23802378 (150 kat fazla) bulunmuştur (Kyle, 2017).

Türevlendirme

Türevlendirme işlemi analiz edilmek istenen maddenin kimyasal olarak değişime uğratılmasıdır. Bu işlem genellikle maddenin kromatografik analiz sırasındaki termal stabilitesini ve tanımlanmasını iyileştirmek ya da mümkün kılmak için yapılmaktadır. Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) sistemi için türevlendirme sililleme, alkilleme, asetilleme veya açilleme reaksiyonlarıyla yapılmakta ve nispeten uçucu olmayan bir bileşiği daha az polar ve daha uçucu hale getirip analiz edebilmeye olanak sağlamaktadır. Sililleme reaksiyonu için kullanılan reaktifler aktif hidrojen ile, açilleme grupları polar fonksiyonel gruplar ile, alkilleme reaksiyonu ise amin üzerindeki aktif hidrojenler ve asidik hidroksil grupları ile reaksiyona girerek gerçekleştirilmektedir. Örneğin, kannabinoidlerin GC-MS ile analizini yapabilmek için THC, 11-hidroksi-d9-tetrahidrokannabinol (THC-OH) ve 11-nor-d9-tetrahidrokannabinol-9 karboksilik asit (THC-COOH) gruplarının uçuculuğunu arttırmak

üzere sililleme, metilleme ve açilleme ile türevlendirme işlemleri yapılır. Ancak hangi madde gruplarına hangi türevlendirme ajanlarının uygulanacağını bilmesi de önemlidir. Örneğin, diazepam, nordiazepam, oksazepam ve temazepam maddeleri sıcaklıkla aynı yapıya sahip aminobenzofenonlara dönüşürler ve bu da orijinal maddenin tespitini zorlaştırır. Bu nedenle, benzodiazepinlerin tayinini hızlandıracak trimetilsilan ve dördüncül-butildimetilsilan veya propiyonil klorür spesifik pik elde edilmesini ve madde tayinini kolaylaştıran yapılardır. Türevlendirme aynı zamanda kuyruksuz, iyileştirilmiş kromatogramlar elde edilmesine de destek sağlar (Uddin vd., 2013).

Amfetaminin elektron iyonlaşma spektrumuna bakıldığında, 44 kütle/yük (m/z) ve 91 m/z olmak üzere iki iyon elde edilir. Metamfetaminin ise 58 m/z ve 91 m/z olmak üzere iki iyon ayrışmaktadır. Benzer semptomomimetik aminler ve uyarıcı maddeler birkaç farklı iyonun dışında benzer pikler verirler. Bu da özellikle madde konsantrasyonu az olduğu durumlarda sıklıkla karşılaşılan durumdur. Pentafloropropiyonik anhidrit gibi ajanlarla türevlendirme en az üç iyonun oluşmasını sağlar ve böylelikle, madde tanımlanması daha güvenli bir biçimde gerçekleştirilir (Dobos vd., 2012).

İç Standart Ekleme

İç standart (internal standart, IS) ekleme yöntemi, bir kimyasal analiz sırasında numuneye, kör numuneye (boş numune, blank) ve kalibrasyon standart çözeltilerine aynı miktarda IS eklenmesiyle analiz verimini her aşamada izlemeyi sağlayan bir yöntemdir. Analiz sırasında analitte meydana gelen artış veya azalma IS miktarına da yansıtıldığından, yöntem güvenilirliği için önemlidir. IS kullanımı, numune hazırlama sırasında analit kaybını düzeltmek, ilgili analit veya analitlerin bilinen miktarlarda matrisle eklenmesi ile matris etkilerinden kaynaklanan hataları düzeltmek için kullanılmaktadır.

Kararlı izotop işaretli IS'ler (ILIS), belirleme yöntemi olarak kütle spektrometresi (MS) kullanıldığı durumlarda tavsiye edilmektedir. Uygun bir alternatif bulunmadığı zaman bir ilaç etken maddesi IS olarak kullanılabilir ancak kesinlikle incelenen numunede yokluktan emin olunmalı ve hedef maddenin kimyasal yapısına mümkün olduğunca yakın bir madde seçilmelidir (Flanagan vd., 2008).

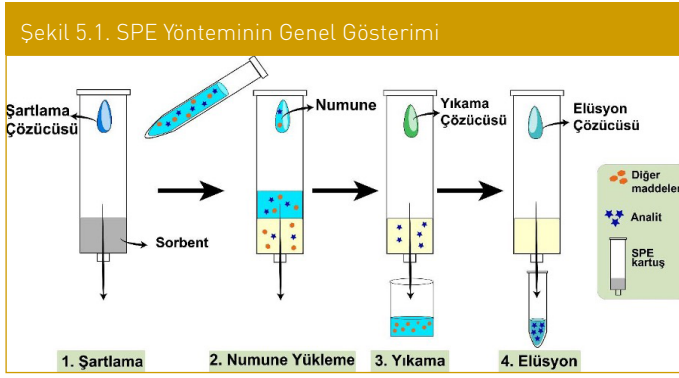
Çekitleme Yöntemleri

Olay yerinden toplanan fiziksel numunelerin veya postmortem/antemortem bedenlerden alınan biyolojik numunelerin karmaşık doğaları nedeniyle, aranan maddeyi matrisden uzaklaştırmak ve analitin çekitlemesini sağlamak, başarılı bir kromatografik analiz için her zaman önemlidir. Numune ön işleme, adli toksikolojide yoğun emek ve zaman harcanan bir basamaktır. Tipik olarak toplam analiz süresinin %80'ini alır ve analiz sonucuna doğrudan etkisi bulunmaktadır (Kataoka, & Saito, 2011).

Katı Faz Çekitleme Yöntemi

Katı faz çekitlemesi (solid phase extraction, SPE) ya da sorbent çekitlemesi olarak da bilinen yöntem; biyolojik numune içerisinde ayırmak istenen maddenin çekitlenmesini sağlayan, etkili bir numune hazırlama yöntemi olarak birçok laboratuvarında kullanılan ve kromatografik yöntemlerden önce uygulanan ön işlemdir. Bu çekitleme yöntemi, sorbent (adsorban) adı verilen çeşitli tutucu maddelerin, küçük, tek kullanımlık çekitleme kartuşlarına doldurulması ile tasarlanmış bir numune hazırlama düzeneğini ifade eder. Bu işlemin

Şekil 5.1. SPE Yönteminin Genel Gösterimi



temel prensibi, sıvı biyolojik numunede yer alan analitin katı faza (sorbente) adsorbe olması sağlamaktır. Katı faz kartuşları polipropilen maddesinden yapılmış, enjektör görünümü, 1-20 mL kadar değişik hacimlerde olabilen sistemlerdir. Sorbent, kartuş içerisinde yer alan, düzensiz olarak yayılmış poröz partiküllerden oluşan bir materyaldir. Silika jelden oluşan poröz partiküller, kromatografik sistemlerdeki durağan faz ile benzer özelliğe sahip olup sorbent içerisinde 100 mg/g kadar değişen miktarları vardır. Sorbenti sabitleştiren, por büyüklüğü 20 µm olan poröz frit membranları, sorbentin alt ve üst tarafında yer almaktadır. Sorbent kapasitesi sorbent ağırlığının %5-10'unu oluşturmaktadır. Sorbent çeşitli polaritelerde tasarlanmış silika temelli yapılarıdır. Normal faz (hidrofilik), ters faz (hidrofobik), iyonik (katyonik ve anyonik) ve kopolimer (en az iki sorbentten oluşan yapı) olmak üzere sınıflara ayrılmıştır (Lappas & Lappas, 2021). Analiz edilmek istenen kimyasal madde adsorbe olduğu katı fazdan elüsyonla alınır ve böylelikle istenmeyen diğer maddelerden ayrıştırılmış olur. SPE yöntemi, klinik ve adli toksikolojik araştırmalarda kan ve idrar gibi biyolojik numunelerden ilaç ve metabolit analizine imkân sağlar. Psikoaktif maddelerin hangi SPE yöntemiyle daha iyi çekilebileceği ile ilgili çok geniş çaplı araştırmalar yapılmış ve pek çok psikoaktif madde için belirlenmiştir. Günümüzde kan, idrar gibi klasik numunelerin dışına çıkılarak oral sıvı, anne sütü, saç ve atık sularda da SPE yöntemi ile madde analizi için çalışmalar yapılmaktadır (Ascioglu vd., 2021; Snow, 2007).

SPE, sıvı faz ile durağan faz arasında bileşiklerin yayılması prensibine dayanır. Sıvı fazda numune, durağan fazda ise adsorban madde yer alır. Bu yöntem 4 temel adımdan oluşur; şartlama, numune yükleme, yıkama ve elüsyon (Şekil 5.1).

İlk adım, durağan fazın numune yüklemeye önce SPE kolonunda (sorbentte) şartlanmasıdır. Kuru SPE kolonunun numunedeki analiz edilmek istenen maddeye bağlanma kapasitesi düşüktür ve uygun çözücüler veya tampon ile aktifleştirilmesi gerekmektedir. Organik çözücü fonksiyonel grupları çözer ve sorbentten organik kalıntıların uzaklaştırılmasını sağlar. Organik çözücü olarak genellikle su, metanol kullanılır. Şartlamada kullanılacak organik çözücü veya tamponun pH'sı, iyonik gücü ve polaritesi mutlaka dikkate alınmalıdır. Polar fazların (örneğin aminopropilsilokzan kaplı silika) apolar çözücüler (örneğin hekzan) ile yüzeyleri aktifleştirilir. Daha sonra içerisinde aranan madde/maddeler bulunan numune, SPE kolonundan belirli vakum altında ya da yer çekimine bırakılarak geçirilir. Genellikle numunenin kolondan 1-2 mL/dk akış hızında geçmesi idealdir. Kolon yıkanması genellikle 1-2 mL saf su veya farklı hacimlerdeki metanol (suda) ile gerçekleştirilir. Bu sayede, analize etki edebilecek istenmeyen safsızlıklar uzaklaştırılır. Elüsyondan önce mutlaka kartuşun vakum altında veya santrifüj ile kurutulması gerekmektedir.

dir. Ancak kurutma işlemi bazı hidrofobik karakterdeki maddelerin (benzodiazepin) elüsyonuna yol açabilir. Elüsyon adımı için seçilen çözücü olabildiğince az miktarda ve güçlü elüsyon özelliğine sahip olmalıdır. Benzer maddeleri elüe etmemeli, seçici olmalıdır. Elüent seçiminde en önemli noktalar polarite indeksi (P'), çözücü seçiciliği ve elüotropik güçtür (ϵ^0) (Musshoff, 2000).

Çekitleme işleminin başarılı bir şekilde yapılabilmesi için dikkat edilmesi gereken en önemli nokta çözeltinin pH'sidir. Genel olarak sıvı numunelerin pH'si fosfatlı salin tamponu ile seyreltilerek pH 6'ya getirilir. Böylelikle barbitüratlar gibi zayıf asidik maddeler, diazepam gibi zayıf bazik maddeler ve iyonize olmayan maddeler hidrofobik materyal ile çekitleme yapılarak elde edilebilir (Saito & Nakagami, 2020). Analiz edilmek istenen maddelerin, asit-baz özellikleri veya polariteleri birbirine yakın ise sıvı-sıvı çekitleme (liquid liquid extraction, LLE) maddelerin çekitlenmesi için uygun değildir, bu nedenle SPE kullanılmalıdır (Jones vd., 2022). SPE yönteminin LLE yöntemine göre pek çok avantajı vardır. Bu avantajlar arasında; çözücü tüketiminin az olması, ekonomik ve çevre dostu oluşu, uygulanma kolaylığı, emülsiyon oluşumunun yokluğu, toksik çözücülere maruziyetin azlığı, yüksek geri kazanımı, düşük matris etkisi, kontaminasyon riskinin daha az olması, daha yüksek hassasiyet ve spesifikliğe sahip olması bulunmaktadır (Jones vd., 2022; Saito & Nakagami, 2020; Snow, 2007).

Ters faz SPE, apolar sorbentli kartuş (C_8 ve C_{18}) sisteminden oluşmakta olup, elüsyon için apolar çözücü veya çözücü karışımına ihtiyaç duymaktadır. Hidrofobik karakterdeki maddeler Van der Waals veya dispersiyon kuvvetleri ile alıkonulmaktadır. Bu yöntem ile tuzların ve polar yapılu bileşenlerin uzaklaştırılması sağlanabilmektedir (Jones vd., 2022).

İyon-değiştirme SPE sisteminde ise, zıt yüklü madde ve sorbentin fonksiyonel grubu arasında elektrostatik etkileşim gerçekleşir ve bu sayede bir ayırım yapılır. Bazik analitler pKa değerinin 2 birim üstünde, asidik analitler ise pKa değerinin 2 birim altında kolonda tutunabilirler. Bazik maddeler için katyon değiştirme, asidik maddeler için ise anyon değiştirme SPE kullanılarak ayrılmaktadır (Jones vd., 2022). SPE sisteminde sıklıkla kullanılan bazı sorbent türleri Tablo 5.1'deki gibidir (Snow, 2007).

Tablo 5.1. Analitik Toksikolojide Yaygın Kullanılan Katı Faz Çekitleme (SPE) Sorbent Tipleri

Mekanizma	Sorbent Türü	Kullanımı
Ters Faz	C18	Çoğu psikoaktif madde ve metabolitlerin tayininde, peptidler, iz organik maddeler ve özellikle asidik karakterdeki madde tayininde kullanılır.
	C8	C18'e çok benzer ancak daha az hidrofobiktir. Çoğu ilaç ve metabolitin tayininde kullanılır.
	C2	Alıkonma zamanı C18 ve C8 sorbentlerinden daha kısa olup uygulama alanları ayrıdır.
	Polimerik	Çok yüksek pH ya da çok düşük pH'ye sahip maddelerin ayrıştırılmasında kullanılır. Silika sorbentler bu pH durumlarında degrade olur.

Tablo 5.1. Analitik Toksikolojide Yaygın Kullanılan Katı Faz Çekitleme (SPE) Sorbent Tipleri (devamı)

Mekanizma	Sorbent Türü	Kullanımı
Normal veya Ters Faz	Aminopropil	İyonize olabilen, zayıf iyon değiştirme fazında olan, fenol, petrol türevleri, sakkarit ve ilaçların tayininde kullanılır.
	Siyanopropil	Hidrofobikliği düşük, silika sorbentlerine alternatif, ilaç metabolit ve pestisit analizinde kullanılır.
	Diol	Antibiyotik, protein, peptit analizlerinde tercih edilir. Silikadan daha az asidiktir.
Normal Faz	Silika	Organik çözücülerden maddeleri çekitlemek için kullanılır.
	Alumina	Silika ile benzerdir. Asidik, bazik ve nötral madde analizinde kullanılır.
	Florisil	Pestisit, poliklorürlü bifenil bileşiklerinin tayininde kullanılır.

Sıvı-Sıvı Çekitleme Yöntemi

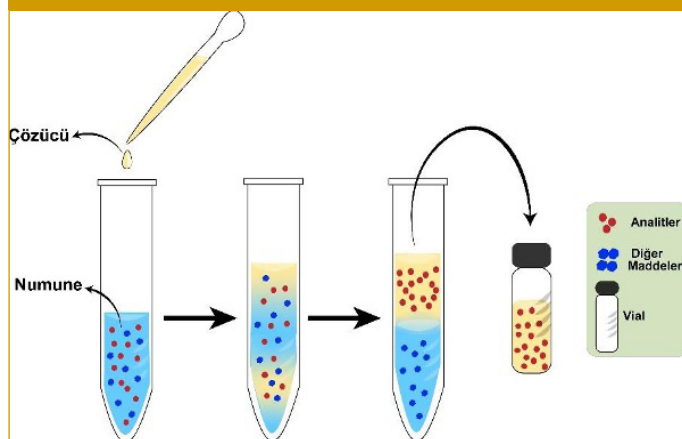
LLE, en eski ve en çok kullanılan çekitleme yöntemidir. LLE'nin temel prensibi analitin sıvı numune içerisinde organik çözücü içerisinde transfer edilerek çekitlemesinin sağlanmasıdır (Şekil 5.2). LLE; kan, serum, gastrik içerik, safra, karaciğer ve böbrek homejanatı gibi çoğu biyolojik numune için uygundur. LLE'nin en büyük dezavantajı yüksek hacimde çözücüye ihtiyaç duyması, çoklu çekitleme gerektirmesi ve çekitlemenin uzun zaman almasıdır. LLE'de kullanılan çekitleme çözücüsünün numune sıvısıyla karışmaması yani aynı çözünürlükte olmaması gerekmektedir. Çözünürlük farkı sayesinde faz oluşarak ayırım yapılabilir. Analiz edilmek istenen maddenin ise bu çözücüyle karışabilir olması ve dağılım katsayısının bu çözücüde yüksek olması gerekmektedir. Sıklıkla kullanılan çekitleme çözücülerine örnek; diklorometan, kloroform, 1-klorobütan (n-butil klorür), toluen, heksan ve etil asetatdır. Bazı protokollerde sodyum klorür tuzu kullanılıp 'salting out' olarak isimlendirilen işlem yapılarak, analitin sıvı numunedan organik çözücüye geçmesi sağlanır. Numune içerisinde aranan madde eğer bazik ise pK_a değerinin 2 birim üzerine, asidik ise pK_a değerinin 2 birim altına ayarlanarak çekitleme yapılır. Ortam pH'sinin değiştirilmesi ile özellikle fosfolipid ve kolesterol

gibi maddelerin uzaklaştırılması sağlanır. Çekitleme esnasında en çok dikkat edilmesi gereken nokta iki sıvı arasında karıştırma sonrası faz oluşumunun görülmesi ve bu fazların birbiri ile temas halinde olmasıdır. Sertçe karıştırma sonrası emülsiyon oluşumu görülür ancak bu emülsiyon santrifüj ile giderilebilir. Sudan daha az yoğun olan çekitleme çözücüsü pipetleme ile uzaklaştırılabilir. Analitin çekitlenebilmesi için 2 veya daha fazla çekitleme adımının yapılması gerekebilir (Kyle, 2017). LLE'de dikkat edilmesi gereken önemli hususlar aşağıda açıklanmıştır (Lappas & Lappas, 2021).

pH: Maddeleri bulunduğu ortamdan organik çözücüye almak için uygulanan en önemli işlemlerden biri de pH'yi değiştirmektir. pH değişimi ile madde non-iyonize, serbest ve yüksek dağılım katsayısına sahip hale gelir ve organik çözücüye geçer. Henderson-Hasselbach denkleminde göre, barbitüratlar, salisilik asit, difenilhidantoin gibi zayıf asitler, pK_a değerinin altında bir değere ayarlanarak iyonize olmayan serbest asit formuna getirilir ve organik çözücüye geçmeleri sağlanır. Opioid, amfetamin, benzodiazepinler, fenotiazinler, kokain ve nikotin gibi zayıf bazlar ise pK_a değerinden daha yüksek bir değere getirilerek, iyonize olmayan serbest baz formuna dönüştürülürler ve organik çözücüye geçmeleri sağlanır. Nötral yapıdaki digitoksin, meprobamat, diklorodifeniltrikloroetan (DDT) gibi maddeler ne iyonize olabilen asidik ya da bazik fonksiyonel gruba sahiptir ne de düşük ya da yüksek pK_a değerlerinde zayıf asidik ya da zayıf bazik özellikler gösterirler. Bu nedenle tüm pH değerlerinde iyonize olmayan durumdadırlar ve çekitlenebilirler. Morfin ve fenilefrin gibi amfoterik karakterdeki ilaçlar hem asidik hem de bazik fonksiyonel gruba sahiptir. Bu ilaçların en iyi çekitlenebildiği pH, asidik gruplarının önemli derecede deprotonat olmadığı, bazik gruplarının da önemli derecede protonlanmadığı değerdir. Çok zayıf asidik ya da bazik karakterdeki maddeler (diazepam gibi) çekitlenebilmek için derişik asit ya da baza ihtiyaç duyabilir (Lappas & Lappas, 2021). Adli toksikolojiye konu olabilen bazı maddelerin pK_a değerleri Tablo 5.2'de yer almaktadır (Lappas & Lappas, 2021).

Tablo 5.2. Bazı Maddelerin pKa Değerleri

Zayıf Asitler	pKa
Difenilhidantoin	8.3
Fenobarbital	7.3
Salisilik asit	3.4
Sekobartbital	8.3
Teofilin	8.7
Zayıf Bazlar	pKa
Amitriptilin	9.4
Amfetamin	9.9
Klorpromazin	9.3
Kodein	6.1
Kokain	5.6
Imipramin	9.5
Nötral	pKa
Glutetimid	9.2
Mepbromat	9.2
Amfoterik	pKa
Morfin	8.0 ve 9.6
Fenilefrin	8.9

Şekil 5.2. LLE Yönteminin Genel Gösterimi

Çözücü Seçimi. LLE sisteminde çözücü seçerken dikkat edilmesi gereken bazı özellikler vardır. Bunlar; polarite, yoğunluk, kaynama noktası, toksik özellik ve maliyettir. LLE sisteminde sıklıkla kullanılan çözücüler etil asetat, çeşitli alkoller, kloroform, eter ve diklorometandır. LLE, etkinliği çözücüye geçen maddenin dağılım katsayısına, dağılım katsayısı madde ve organik çözücünün polaritesine, polarite ise dielektrik sabiti ve suda çözünürlüğüyle doğrudan ilişkilidir (Nollet, 2004). Proton vericisi olan maddeler, protein kabul edici çözücüler içinde daha etkili bir biçimde çekitlenirler. Örneğin, proton vericisi olan salisilik asit, proton kabul edicisi olan etil asetat, 1-butanol gibi çözücülerde kloroforma göre daha iyi çekitlenmektedir. Organik çözücüye geçen maddenin konsantrasyonuna sahip organik çözücülerin kullanımı hem çekitleme süresini kısaltır hem de uçucu veya ısıya dayanıksız maddenin kaybı engellenmiş olur (Lappas & Lappas, 2021). Çekitleme için uygun organik çözücü veya organik çözücü karışımları kullanılmazsa, amfetamin gibi bazı yarı-uçucu bileşenlerin kolaylıkla kaybolmasına neden olunur (Stimpfl vd., 2011).

Çözücü Hacmi. Çözücü hacmi, verimli çekitleme için önemli ölçütlerden biridir. Çekitleme verimliliği düşük hacimde birden fazla çözücü kullanılarak ya da yüksek hacimde tek bir çözücü kullanılarak artırılabilir (Lappas & Lappas, 2021).

İyonik Güç. Sodyum klorür ve amonyum sülfat gibi tuzların eklenmesiyle iyonik güç artırılır (salting out). Bu sayede benzoilekonin gibi polar maddelerin numune içerisindeki çözünürlüğü düşürülerek organik çözücüye transferi kolaylaştırılır. Uçucu maddelerin buhar faza geçişi hızlandırılır. Asetonitril, alkol, aseton gibi organik çözücüler ve su gibi azeotropaların ayrılması sağlanır (Lappas & Lappas, 2021).

Katı Faz Mikro Çekitleme Yöntemi

Katı faz mikro çekitleme (solid phase micro extraction, SPME) yöntemi, çözücüye ihtiyaç duyulmadan, ilaç/psikoaktif maddelerin

silika ile kuşatılmış adsorban kısma (durağan faz) absorbe edilerek tayin edilmesini sağlayan ve GC ile uyumlu bir çekitleme yöntemidir. En çok kullanılan adsorban fazlar polidimetilsiloksan ve poliakrilat olduğu söylenebilir.

Bu yöntem, çubuk veya fiber ile çevrilmiş sorbent içerir. Sıvı veya gaz halindeki maddeler ısıtılarak fiber iğne tarafından soğurulması sağlanır (Şekil 5.3). Daha sonra bu fiber iğne, kromatografik sistemin ısıtılmış enjeksiyon portuna doğrudan enjekte edilerek soğurulan maddeler analiz edilmektedir. Böylelikle ısının etkisiyle maddeler desorbe olarak analitik kolona girer. Fiberler genellikle 1-2 cm uzunluğunda, silika ile kaplı polar ve apolar sorbentler içeren yapılardır. SPME sistemi sıklıkla uçucu maddelerin ve pestisitlerin çekitlemesinin ve analizinin gerçekleştirildiği sistemlerdir. Bu çekitleme yöntemi ile amfetamin, barbitürat, benzodiazepinler, anestezikler, kokainler, kannabinoidler için etkili çekitleme yöntemi geliştirilmiştir (Drummer, 1999). Biyolojik numunedeki belirli ilaç gruplarının tayininde de kullanılmaktadır (Kyle, 2017). Ayrıca yangın başlatıcı, hızlandırıcı veya yanıcı özelliğe sahip kimyasal madde kullanıldığından şüphelenilen yangın durumlarda, bu maddelerin tayin edilmesi için kullanılan ön işlemdir (Kuloğlu & Mercan, 2020).

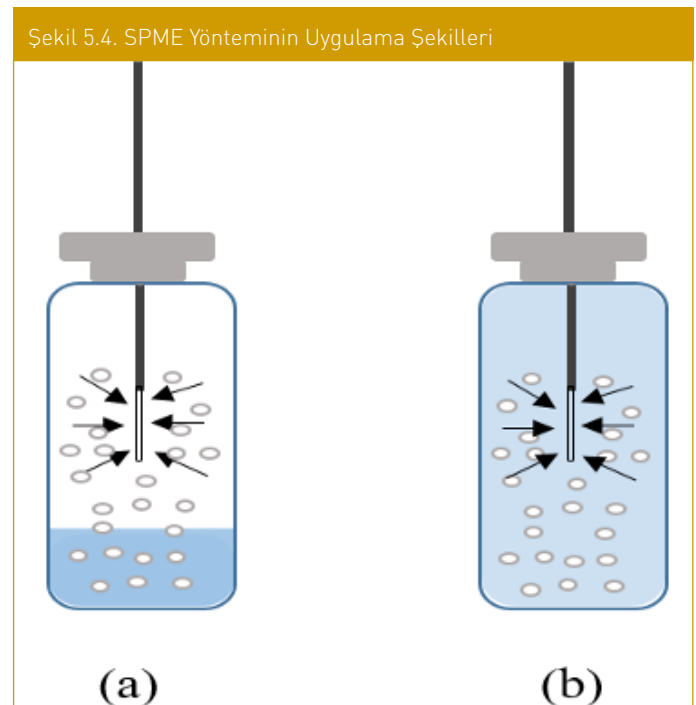
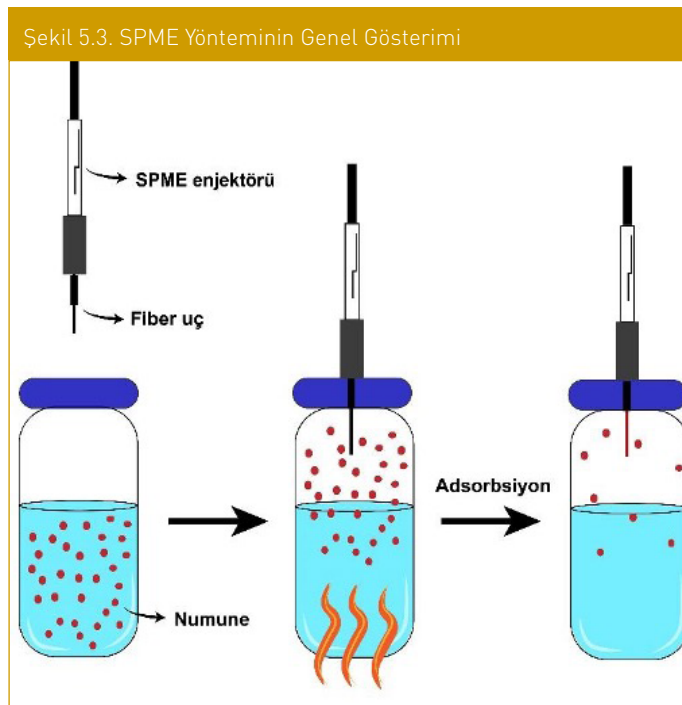
SPME, iki şekilde gerçekleştirilebilir. Şekil 5.4'te gösterildiği gibi kafa boşluklu çekitleme modu ve sıvı numuneler için kullanılan doğrudan batırma (Shahvar vd., 2021).

a) kafa boşluklu mod b) doğrudan batırma modu

Uygulanmasının kolay oluşu, çok düşük hacimlerdeki maddelerin çekitlenmesinde kullanılabilir olması, az çözücüye ihtiyaç duyulması ve daha az maliyetli olması nedeniyle diğer yöntemlere göre daha avantajlıdır (Lappas & Lappas, 2021).

Çok Yönlü Çekitleme Yöntemleri

Keratin yapılı numunelerden (saç, tırnak) ve kemikten madde çekitlenmesi temel çekitleme prosedürlerinden biraz farklıdır. Ke-



mikten madde analizi basit bir çekitleme olan kemiğin su veya metanole 24 saatliğine bırakılmasından, daha karmaşık olan sonikasyon, palverizasyon ve 3 günden daha fazla süren çekitleme adımlarına kadar değişik şekilde gerçekleştirilmektedir. Öte yandan, kurumuş kanda madde çekilmesi metanol, metanol/aseton, etil asetat, fosfat ve borat tamponları ile gerçekleştirilmektedir (Lappas & Lappas, 2021).

Destekli Sıvı Çekitleme Yöntemi

Destekli sıvı çekilmesi (supported liquid extraction, SLE), ayrıca katı SLE olarak da bilinmektedir ve oldukça etkili bir çekitleme sistemidir. SLE sistemi, LLE ile aynı prensipte çalışmakta olup tek farkı sentetik veya diatomik topraktan saflaştırılmış materyalden oluşan katı bir durağan fazın olmasıdır. Çekitleme işlemi numunenin kuru durağan faza yüklenmesi ile başlar. Numune ince tabaka üzerinde adsorbe olur ve kapiler etki ile dağılır. Daha sonra çözücü dökülür ve analitlerin numuneden göç etmeleri sağlanarak ayırım yapılır. SLE'nin LLE'ye göre avantajları; çözücü tüketiminin az olması, çalkalama, karıştırma, santrifüj gibi adımlara ihtiyaç duyulmaması, emülsiyon oluşturmaması ve daha verimli çekitleme ürünleri elde edilmesi olarak sayılabilir (Kyle, 2017).

SLE, üç temel adımdan oluşmaktadır; kolona yükleme, matrisin kolon tarafından adsorbe edilmesi ve istenilen maddelerin elüsyonu. SLE, LLE'ye göre daha temiz çekitlenme ürünlerinin elde edildiği ve kanda bulunan fosfolipid gibi kolona bağlanan ve kolondan elüe edilemeyen interferansların kolayca elüe edildiği sistemlerdir. Ancak bu çekitleme yönteminde yıkama adımının olmaması, SPE sistemindeki kadar temiz çekitlenme ürünleri elde edilemeyeşine sebebiyet veren bir dezavantajdır. Buna rağmen, bu sistem tıpkı SPE'de olduğu gibi otomasyona uygun, adli bilimlerde karşılaşılan çoğu biyolojik numune matrisleriyle uyumlu ve asidik, bazik, nötral maddelerin tayininin yapılabilirdiği sistemdir (Jones vd., 2022).

Dağıtıcı Sıvı-Sıvı Mikro Çekitleme Yöntemi

Dağıtıcı sıvı-sıvı mikro çekitleme (dispersive liquid-liquid micro-extraction, DLLME), LLE sisteminin küçük ölçekli halidir. LLE'ye göre daha az, mikrolitre hacminde, çözücü gerektiren, kısa çekitleme zamanlı sistemlerdir. Bu yöntem, kloroform ve diklorometan gibi yüksek yoğunlukta olan çekitleme çözücüsüne, ayrıca su ile numune içerisinde çözünebilir dağıtıcı-çözücü karışımına ihtiyaç duyar. Dağıtıcı çözücüsünün görevi, çekitleme çözücüsü ile numune arasındaki yüzey gerilimini düşürmektir. Bu sayede küçük boyutlu damlacıklar elde edilir. Dağıtıcı çözücülere örnek olarak aseton, asetonitril ve metanol verilebilir. Çekitleme çözücüsü ile dağıtıcı çözücülerinin hızlı enjeksiyonu bulutumsu görünümü emülsiyona yol açar. Emülsiyon oluşumu çekitleme çözücüsünün yüzey alanını artırır. Emülsiyon, santrifüj ile hızlıca temizlenir ve çekitleme çözücüsü vialin en altında kalarak analitten uzaklaştırılır. DLLME, analitin dağılım katsayısına (çekitleme çözücüsündeki analit konsantrasyonuna/numunedeki konsantrasyonuna oranına) bağlı olan çekitleme yöntemidir. Dağılım katsayısı 500'ün üzerinde olan analitlerin çekilmesi yüksek verimlilikle gerçekleşir. Bu çekitlemenin en büyük avantajı çekitleme süresinin kısa olması ve az çözücüye ihtiyaç duyulmasıdır (Rezaee vd., 2006; Rezaee vd., 2010).

QuEChERS Çekitleme Yöntemi

Bu yöntem, 2003 yılında geliştirilen, özellikle meyve ve sebzelerde bulunan çok sayıda pestisit farklı matrislerde tayin edilmesi-

ni sağlayan, kolay, etkili, ucuz ve güvenilir bir çekitleme yöntemi olarak ortaya çıkmıştır (Anastassiades vd., 2003). İlk geliştirilen versiyonunda bazı sınırlılıkları olan bu yöntem, zaman içerisinde geliştirilmiş ve çok daha fazla sayıda maddeyi tespit edebilir hale gelmiştir. Yapılan iyileştirmeler sayesinde daha stabil ve pH'ya bağlı olmak kaydı ile daha yüksek çekitleme verimi sağlamıştır (Lambropoulou & Albanis, 2007; Wilkowska & Biziuk, 2011).

QuEChERS yaklaşımı, ilk adımda tuzdan arındırma gibi tipik bir LLE gibi görünse de devamında DLLME gibi davranmaktadır. QuEChERS özellikle toprak, su, hayvan dokusu ve kanalizasyon çamuru gibi oldukça karmaşık matrisler için kullanılmaktadır. QuEChERS çekilmesi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography, HPLC) ile diyot array dedektörü (DAD) veya ultra performanslı sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (ultra high performance liquid chromatography-mass spectrometry, UPLC-MS) gibi çeşitli analiz yöntemleri için kullanışlı olduğunu ispatlamıştır. Özellikle son çalışmalar QuEChERS sayesinde mama içeriklerinde bazı toksik bileşenlerin miktar tayini için yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (high performance thin layer chromatography, HPTLC) - densitometrinin de oldukça tatmin edici analiz sonuçlarını verdiğini göstermiştir (Turkmen & Kurada, 2020).

Modifiye QuEChERS'in diğer avantajları ise; sıvı kromatografisi-ardışık kütle spektrometresi (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS) analizinden önce çekitlenme ürünü filtrasyonunun, alet ve kolon kirliliğinin önlenmesi için gerekli olduğu düşünülürken, membran filtrede adsorpsiyon nedeniyle analit kaybıyla yaygın olarak karşılaşılmaktadır. Bu durumda, QuEChERS yöntemi kullanılarak çekitleme yapıldığında analit kaybı konusunda endişe olmaksızın, analizden önce membran filtre kullanılmadığında bile herhangi bir sorun gözlenmemiştir. Ayrıca QuEChERS yönteminde kullanılan hemen hemen tüm ekipmanlar tek kullanımlık olduğundan, numunelerin potansiyel çapraz kontaminasyonu ile ilgili herhangi bir sorun olmaması yöntemin potansiyelini arttırmaktadır (Usui vd., 2012).

Adli otopsi sırasında alınan kan numuneleri birçok durumda çürüme, pıhtılaşma ve hemoliz olmaktadır. Bu nedenle, bu tip numunelerde ilaç etken maddesini özütlemek için geleneksel ön işlemlerden daha hassas yöntemlere ihtiyaç vardır. Öte yandan, modifiye QuEChERS yöntemi bu denatüre edilmiş numunelere kolaylıkla uygulanabilmektedir. Modifiye QuEChERS yöntemi ve LC-MS/MS analizi ile kombine edilmiş bir sistem ile adli toksikoloji analizlerinde az deneyimli bir analist dahi güvenilir verileri hızlı ve kolay bir şekilde elde edebilmektedir. Alanda yapılan yenilikçi yöntemler, bu basit çekitleme yönteminin gıda, zirai ve kimya alanında olduğu kadar adli toksikoloji alanında da yaygın olarak kullanılabileceğini kanıtlamıştır (Usui vd., 2012). Yöntemin bu her iki sürümü de günümüzde oldukça fazla sayıda laboratuvar çalışmasında kullanılmaktadır (Turkmen & Kurada, 2020; Usui vd., 2012; Pérez-Burgos vd., 2012).

Çok İşlevli Online Çekitleme Sistemleri

Manuel çekitleme işlemlerinin insan hatasına açık olmaları ve çok sayıda numune çalışılan laboratuvarlarda, zaman alıcı olmaları bazı durumlarda dezavantaj sayılabilmektedir ve işlemin tekrar edilebilirliğini önemli ölçüde etkilemektedir (Xie vd., 2011).

Online çekitleme yöntemleri kullanılarak doğrudan algılama sistemine sahip numune hazırlama yöntemlerinin, yukarıda belirtilen eksikliklerin büyük ölçüde üstesinden gelebilmek adına son dönemde popüler olduğu görülmektedir (Saha vd., 2013). Yaygın olarak kullanılan bu tür online çekitleme yöntemleri, SPE'ye ve türbülanslı akış kromatografisine dayanmaktadır (Liu vd., 2012). Günümüzde bu teknoloji sayesinde analit etkin şekilde matristen uzaklaştırılarak, analiz edilecek yöntemle bütünleştirilebilmektedir (Rudewicz, 2011). Bu otomasyonun avantajı, karmaşık ve yoğun içerikli numunelerdeki farklı türdeki analitleri saptamak için yüksek verimli numune hazırlama imkânı sunmasıdır. Benzer şekilde, online SPE-HPLC yöntemi de analizi zorlaştıran matris içeriğinden analitin eliminasyonunu sağlamaktadır (Wang vd., 2018; Zhang vd., 2012). Otomasyonlu online çekitleme sistemleri her ne kadar hızlı, iş gücünden ve bireysel hatalardan kısmen bağımsız olsa da, analite özgü modifikasyonları ve özel işlemleri uygulamak geleneksel sistemlerin daha fazla tercih edilmesine sebep olmaktadır.

Azot Altında Uçurma Yöntemi

Bu yöntemde amaç, aranan maddenin (analitin) yoğunlaştırılarak, organik çözücünden uzaklaştırılmasıdır. Bunun için, içinden azot gazı geçen bir sistem ünitesindeki dar kanallı borular ile opsiyonel olarak ısı blokları da devreye sokularak, çözelti yüzeyine belli bir akışta azot gazı uygulanır ve çözücünün havaya karışıp buharlaşması sağlanır. Böylece madde çözücünden ayrılmış olur. Dikkat edilmesi gereken en önemli husus, çözücü ihtiva eden tüp içine azot gazının salınmasını sağlayan her bir iğne ucunun, çözücüyle temas etmeden akış işlemini yapmasıdır. Aksi halde analiz yapılacak numuneler birbirlerine bulaşarak kontaminasyona ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Özellikle kantitatif analizlerde organik çözücü tam kuruluğa kadar uçurularak, kalıntı, analiz tekniğine uygun olan ve miktarı bilinen çözücü veya mobil faz ile sıvı faza alınır (Levine & Kerrigan, 1999).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Kaynaklar

- Anastassiades, M., Scherbaum, E., & Bertsch, D. (2003, May 20-24). *Validation of a simple and rapid multiresidue method (QuEChERS) and its implementation in routine pesticide analysis* [Conference presentation]. MGPR Symposium, Aix en Provence, France (Vol. 7). <http://www.ensa-aggadir.ac.ma/mgpr/#section-works>
- Aps, J. K., & Martens, L. C. (2005). The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic Science International*, 150(2-3), 119-131. [\[Crossref\]](#)
- Ascioglu, F., Kuloglu Genc, M., Tekin Bulbul, T., Yayla, M., Simsek, S. Z., Adioen, C., & Mercan, S. (2021). Investigation of temporal illicit drugs, alcohol and tobacco trends in Istanbul city: Wastewater analysis of 14 treatment plants. *Water Research*, 190, 116729. [\[Crossref\]](#)
- Baduroğlu, E., & Durak, D. (2010). Alkol ile ilgili adli tıp sorunları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 36(2), 65-71.

- Barbieri, E. J., Ferko, A. P., DiGregorio, G. J., & Ruch, E. K. (1992). The presence of cocaine and benzoylecgonine in rat cerebrospinal fluid after the intravenous administration of cocaine. *Life Sciences*, 51(22), 1739-1746. [\[Crossref\]](#)
- Barbosa, J., Faria, J., Carvalho, F., Pedro, M., Queirós, O., Moreira, R., & Dinis-Oliveira, R. J. (2013). Hair as an alternative matrix in bioanalysis. *Bioanalysis*, 5(8), 895-914. [\[Crossref\]](#)
- Beck, O. (2014). Exhaled breath for drugs of abuse testing-evaluation in criminal justice settings. *Science & Justice*, 54(1), 57-60. [\[Crossref\]](#)
- Bévalot, F., Cartiser, N., Bottinelli, C., Fanton, L., & Guitton, J. (2016). Vitreous humor analysis for the detection of xenobiotics in forensic toxicology: a review. *Forensic Toxicology*, 34, 12-40. [\[Crossref\]](#)
- Caplan, Y. H., & Goldberger, B. A. (2001). Alternative specimens for workplace drug testing. *Journal of Analytical Toxicology*, 25(5), 396-399. [\[Crossref\]](#)
- Cartiser, N., Bévalot, F., Fanton, L., Gaillard, Y., & Guitton, J. (2011). State-of-the-art of bone marrow analysis in forensic toxicology: A review. *International Journal of Legal Medicine*, 125, 181-198. [\[Crossref\]](#)
- Cartmell, L. W., Aufderhide, A., & Weems, C. (1991). Cocaine metabolites in pre-Columbian mummy hair. *The Journal of the Oklahoma State Medical Association*, 84(1), 11-12.
- Cheryan, M. (1998). *Ultrafiltration and microfiltration handbook*. CRC Press. [\[Crossref\]](#)
- Colucci, A. P., Gagliano-Candela, R., Aventaggiato, L., De Donno, A., Leonardi, S., Strisciullo, G., & Introna, F. (2013). Suicide by self-administration of a drug mixture (propofol, midazolam, and zolpidem) in an anesthesiologist: The first case report in Italy. *Journal of Forensic Sciences*, 58(3), 837-841. [\[Crossref\]](#)
- Connolly, A., Finkbeiner, W. E., Ursell, P. C., & Davis, R. L. (2015). *Autopsy pathology: A manual and atlas*. Elsevier Health Sciences.
- Cooper, G., Wilson, L., Reid, C., Baldwin, D., Hand, C., & Spiehter, V. (2005). Validation of the Cozart® microplate EIA for analysis of opiates in oral fluid. *Forensic Science International*, 154(2-3), 240-246. [\[Crossref\]](#)
- Cooper, G. A. A. (2015). Anatomy and physiology of hair, and principles for its collection. In P. Kintz, A. Salomone, M. Vincenti (Eds.). *Hair analysis in clinical and forensic toxicology* (pp.1-22). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- DeKing, J., Hargrove, V. M., & Molina, D. K. (2014). Synovial fluid: An alternative toxicologic specimen?. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 35(2), 154-156. [\[Crossref\]](#)
- Dinis-Oliveira, R. J., Vieira, D. N., & Magalhães, T. (2016). Guidelines for collection of biological samples for clinical and forensic toxicological analysis. *Forensic Sciences Research*, 1(1), 42-51. [\[Crossref\]](#)
- Dobos, A., Hidvégi, E., & Somogyi, G. P. (2012). Comparison of five derivatizing agents for the determination of amphetamine-type stimulants in Human urine by extractive acylation and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, 36(5), 340-344. [\[Crossref\]](#)
- Drummer, O. H. (1999). Chromatographic screening techniques in systematic toxicological analysis. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 733(1-2), 27-45. [\[Crossref\]](#)
- Engelhart, D. A., & Jenkins, A. J. (2007). Comparison of drug concentrations in postmortem cerebrospinal fluid and blood specimens. *Journal of Analytical Toxicology*, 31(9), 581-587. [\[Crossref\]](#)
- Fabritius, M., Staub, C., Mangin, P., & Giroud, C. (2012). Distribution of free and conjugated cannabinoids in human bile samples. *Forensic Science International*, 223(1-3), 114-118. [\[Crossref\]](#)
- Felli, M., Martello, S., Marsili, R., & Chiarotti, M. (2005). Disappearance of cocaine from human hair after abstinence. *Forensic Science International*, 154(2-3), 96-98. [\[Crossref\]](#)
- Fish, J. T., Miller, L. S., Wallace, E. W., & Braswell, M. C. (2013). *Crime scene investigation* (3rd ed.). Routledge. [\[Crossref\]](#)
- Flanagan, R. J., Connally, G., & Evans, J. M. (2005). Analytical toxicology: Guidelines for sample collection postmortem. *Toxicological Reviews*, 24(1), 63-71. [\[Crossref\]](#)
- Flanagan, R. J., Taylor, A. A., Watson, I. D., & Whelpton, R. (2008). *Fundamentals of analytical toxicology*. John Wiley & Sons, Ltd. [\[Crossref\]](#)

- Garg, U. (2008). Hair, oral fluid, sweat, and meconium testing for drugs of abuse: Advantages and pitfalls. In A. Dasgupta, (Ed.), *Handbook of drug monitoring methods: Therapeutics and drugs of abuse* (pp.337-364). Humana Press. [\[Crossref\]](#)
- Garg, U., & Cooley, C. (2019). Testing of drugs of abuse in oral fluid, sweat, hair, and nail: analytical, interpretative, and specimen adulteration issues. In A. Dasgupta (Ed.), *Critical issues in alcohol and drugs of abuse testing* (2nd ed., pp.405-427). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Garside, D. (2008). Drugs-of-abuse in nails. In A. J. Jenkins, & Y. H. Caplan (Eds.), *Drug testing in alternate biological specimens* (pp.43-65). Humana Press. [\[Crossref\]](#)
- Hazarika, P., Jickells, S. M., & Russell, D. A. (2009). Rapid detection of drug metabolites in latent fingerprints. *Analyst*, *134*(1), 93-96. [\[Crossref\]](#)
- Hikiji, W., Kudo, K., Usumoto, Y., Tsuji, A., & Ikeda, N. (2010). A simple and sensitive method for the determination of propofol in human solid tissues by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*, *34*(7), 389-393. [\[Crossref\]](#)
- Jones, S., McGowan, C., Boyle, S., Ke, Y., Chan, C. H. M., & Hwang, H. (2022). An overview of sample preparation in forensic toxicology. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Forensic Science*, *4*(2), Article e1436. [\[Crossref\]](#)
- Kalaszinsky, K. S., Bosy, T. Z., Schmunk, G. A., Ang, L., Adams, V., Gore, S. B., Smialek, J., Furukawa, Y., Guttman, M., & Kish, S. J. (2000). Regional distribution of cocaine in postmortem brain of chronic human cocaine users. *Journal of Forensic Sciences*, *45*(5), 1041-1048. [\[Crossref\]](#)
- Kalaszinsky, K. S., Bosy, T. Z., Schmunk, G. A., Reiber, G., Anthony, R. M., Furukawa, Y., Guttman, M., & Kish, S. J. (2001). Regional distribution of methamphetamine in autopsied brain of chronic human methamphetamine users. *Forensic Science International*, *116*(2-3), 163-169. [\[Crossref\]](#)
- Kataoka, H., & Saito, K. (2011). Recent advances in SPME techniques in biomedical analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *54*(5), 926-950. [\[Crossref\]](#)
- Kaufman, E., & Lamster, I. B. (2002). The diagnostic applications of saliva-a review. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, *13*(2), 197-212. [\[Crossref\]](#)
- Kugelberg, F. C., & Jones, A. W. (2007). Interpreting results of ethanol analysis in postmortem specimens: a review of the literature. *Forensic Science International*, *165*(1), 10-29. [\[Crossref\]](#)
- Kuloğlu, M., & Mercan, S. (2020). Bölüm 6-Kimyasal madde kaynaklı yangınlarda analiz yöntemleri. In F. Aşıcıoğlu, & S. Mercan. (Eds.), *Yangın ve patlamanın adli bilimler yönünden değerlendirilmesi* (pp.77-93). Nobel Tip Kitabevi.
- Kyle, P. B. (2017). Toxicology: GC-MS. In H. Nair, & W. Clarke (Eds.), *Mass spectrometry for the clinical laboratory* (pp.131-163). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Lambropoulou, D. A., & Albanis, T. A. (2007). Methods of sample preparation for determination of pesticide residues in food matrices by chromatography-mass spectrometry-based techniques: A review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, *389*(6), 1663-1683. [\[Crossref\]](#)
- Lappas, N. T., & Lappas, C. M. (2016). Analytical samples. In N. T. Lappas & C. M. Lappas (Eds.), *Forensic toxicology: Principles and concepts* (pp.113-142). Elsevier. [\[Crossref\]](#)
- Lappas, N. T., & Lappas, C. M. (Eds.) (2021). *Forensic toxicology: Principles and concepts* (2nd ed). Academic press. [\[Crossref\]](#)
- Levine, B., & Kerrigan, S. (Eds.). (1999). *Principles of forensic toxicology* (2nd ed.). American Association for Clinical Chemistry.
- Lippi, G., Blanckaert, N., Bonini, P., Green, S., Kitchen, S., Palicka, V., Anne J. Vassault, A. J., & Plebani, M. (2008). Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, *46*(6), 764-772. [\[Crossref\]](#)
- Liu, L., Liu, K. N., Wen, Y. B., Zhang, H. W., Lu, Y. X., & Yin, Z. (2012). Development of a fully automated on-line solid phase extraction and high-performance liquid chromatography with diode array detection method for the pharmacokinetic evaluation of bavachinin: a study on absolute bioavailability and dose proportionality. *Journal of Chromatography B*, *893-894*, 21-28. [\[Crossref\]](#)
- Morley, S. R., & Bolton, J. (2012). Variation in postmortem liver sampling: implications for postmortem toxicology interpretation. *Journal of Clinical Pathology*, *65*(12), 1136-1137. [\[Crossref\]](#)
- Musshoff, F. (2000). Drugs of abuse: Solid-phase extraction. In I. D. Wilson (Ed.), *Encyclopedia of separation science* (pp.2580-2588). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Negrusz, A., & Cooper, G. (Eds.). (2013). *Clarke's analytical forensic toxicology*. Pharmaceutical Press.
- Nollet, L. M. L. (Ed.). (2004). *Handbook of food analysis: Volume 2: Residues and other food component analysis*. CRC Press. [\[Crossref\]](#)
- Pérez-Burgos, R., Grzelak, E. M., Gokce, G., Saurina, J., Barbosa, J., & Barrón, D. (2012). Quenchers methodologies as an alternative to solid phase extraction (SPE) for the determination and characterization of residues of cephalosporins in beef muscle using LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B*, *899*, 57-65. [\[Crossref\]](#)
- Rezaee, M., Assadi, Y., Hosseini, M. R. M., Aghaee, E., Ahmadi, F., & Berijani, S. (2006). Determination of organic compounds in water using dispersive liquid-liquid microextraction. *Journal of Chromatography A*, *1116*, 1-9. [\[Crossref\]](#)
- Rezaee, M., Yamini, Y., & Faraji, M. (2010). Evolution of dispersive liquid-liquid microextraction method. *Journal of Chromatography A*, *1217*(16), 2342-2357. [\[Crossref\]](#)
- Rohrig, T. P. (2019). *Postmortem toxicology: Challenges and interpretive considerations*. Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Rowell, F., Hudson, K., & Seviour, J. (2009). Detection of drugs and their metabolites in dusted latent fingerprints by mass spectrometry. *Analyst*, *134*(4), 701-707. [\[Crossref\]](#)
- Rudewicz, P. J. (2011). Turbulent flow bioanalysis in drug metabolism and pharmacokinetics. *Bioanalysis*, *3*(14), 1663-1671. [\[Crossref\]](#)
- Saha, S., Chen, L. C., Mandal, M. K., & Hiraoka, K. (2013). Leidenfrost phenomenon-assisted thermal desorption (LPTD) and its application to open ion sources at atmospheric pressure mass spectrometry. *Journal of The American Society for Mass Spectrometry*, *24*(3), 341-347. [\[Crossref\]](#)
- Saito, Y., & Nakagami, K. (2020). Sample preparation for the analysis of drugs in biological fluids. In G. Hempel (Ed.), *Handbook of analytical separations* (pp.1-13). Elsevier Science. [\[Crossref\]](#)
- Shahvar, A., Naccarato, A., Saraji, M., Lucena, R., & Cárdenas, S. (2021). Solid-phase microextraction. In R. Lucena, & S. Cárdenas (Eds.), *Analytical sample preparation with nano-and other high-performance materials* (pp.33-77). Elsevier. [\[Crossref\]](#)
- Snow, N. H. (2007). Solid phase extraction of drugs and metabolites. I. D. Wilson, E. R. Adlard, M. Cooke, & C. F. Poole. (Eds.), *Encyclopedia of separation science* (pp.1-5). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Stimpfl, T., Muller, K., Gergov, M., LeBeau, M., Poletini, A., Sporkert, F., & Weinmann, W. (2011). Recommendations on sample preparation of biological specimens for systematic toxicological analysis. *TIAFT-Bulletin XLI*, (2), 30-34.
- Tekin Bulbul, T. (2021). *Yapay beyin omurilik sıvısında kokainin ve ana metaboliti benzoilekgoninin sıvı kromatografisi ardışık kütle spektrometresi yöntemiyle belirlenmesi* [Unpublished master's thesis]. İstanbul University-Cerrahpaşa.
- Tominaga, M., Michiue, T., Ishikawa, T., Inamori-Kawamoto, O., Oritani, S., & Maeda, H. (2015). Evaluation of postmortem drug concentrations in cerebrospinal fluid compared with blood and pericardial fluid. *Forensic Science International*, *254*, 118-125. [\[Crossref\]](#)
- Turkmen, Z., & Kurada, O. (2020). Rapid HPTLC determination of paltin in fruit-based baby food in Turkey. *JPC-Journal of Planar Chromatography-Modern TLC*, *33*, 209-217. [\[Crossref\]](#)
- Uddin, M. N., Samanidou, V. F., & Papadoyannis, I. N. (2013). Bi-o-sample preparation and gas chromatographic determination of benzo-diazepines-a review. *Journal of Chromatographic Science*, *51*(7), 587-98. [\[Crossref\]](#)
- Usui, K., Hayashizaki, Y., Hashiyada, M., & Funayama, M. (2012). Rapid drug extraction from human whole blood using a modified QuEChERS extraction method. *Legal Medicine*, *14*(6), 286-296. [\[Crossref\]](#)

Verstraete, A. G. (2005). Oral fluid testing for driving under the influence of drugs: History, recent progress and remaining challenges. *Forensic Science International*, 150(2-3), 143-150. [Crossref]

Vogliardi, S., Tucci, M., Stoccherò, G., Ferrara, S. D., & Favretto, D. (2015). Sample preparation methods for determination of drugs of abuse in hair samples: A review. *Analytica Chimica Acta*, 857, 1-27. [Crossref]

Wachholz, P., Skowronek, R., & Pawlas, N. (2021). Cerebrospinal fluid in forensic toxicology: Current status and future perspectives. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 82, Article 102231. [Crossref]

Wang, M., Liu, L., Yin, Z., & Lu, Y. (2018). Comparison of two online extraction systems and development of the online SPE-HPLC-DAD method to simultaneously determine ten β -amino alcohol drugs in plasma. *RSC Advances*, 8(11), 5816-5821. [Crossref]

Watterson, J. (2006). Challenges in forensic toxicology of skeletonised human remains. *Analyst*, 131(9), 961-965. [Crossref]

Wilkowska, A., & Biziuk, M. (2011). Determination of pesticide residues in food matrices using the QuEChERS methodology. *Food Chemistry*, 125(3), 803-812. [Crossref]

Xie, W., Chavez-Eng, C. M., Fang, W., Constanzer, M. L., Matuszewski, B. K., Mullett, W. M., & Pawliszyn, J. (2011). Quantitative liquid chromatographic and tandem mass spectrometric determination of vitamin D3 in human serum with derivatization: a comparison of in-tube LLE, 96-well plate LLE and in-tip SPME. *Journal of Chromatography B*, 879(17-18), 1457-1466. [Crossref]

Zengin, S. (2021). *Göz içi sıvısından kreatinin analizi için yöntem geliştirilmesi* [Unpublished doctoral dissertation]. İstanbul University-Cerrahpaşa.

Zhang, J., Lin, W., Li, X., Yu, N., Ling, X., Fu, G., Li, R., & Cui, J. (2012). Determination of 4-methylpiperaine-1-carbodithioc acid 3-cyano-3, 3-diphenylpropyl ester hydrochloride in rats' plasma by online-SPE-HPLC-DAD: Application to a pharmacokinetic study. *Journal of Separation Science*, 35(5-6), 721-725. [Crossref]

BÖLÜM 6

ADLİ TOKSİKOLOJİDE ANALİZ

YÖNTEMLERİ

Tuğba TEKİN BÜLBÜL
Zeynep TÜRKMEN

Adli Toksikolojide Analiz Yöntemleri

Analysis Methods in Forensic Toxicology

BÖLÜM HAKKINDA

Adli toksikoloji, toksik etki gösterebilecek katı, sıvı, gaz formundaki her türlü maddeyi tayin ederek zehirlenme ve ölüm vakalarını aydınlatmaya yardımcı olan, fiziksel ve biyolojik delillerden yararlanarak toksikolojik analiz sürecini yürüten bir bilim dalıdır. Adli toksikoloji analizleri için geçmişten günümüze spektrofotometrik, kromatografik, spektroskopik ve bazı ileri analitik sistemler gibi çok çeşitli analitik yöntemler kullanılmaktadır. Toksik maruziyetleri değerlendirmek için tek başına kromatografik veya spektroskopik yöntemlerin yeterli olmadığı durumlarda ise daha hassas analizler için birleştirilmiş analitik sistemlerin ve yöntemlerin kullanılması da söz konusudur. Tüm bu yöntemlerin temel prensipleri ve alandaki kullanımı bu bölümde ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Adli toksikoloji, toksikolojik analiz, kromatografi, spektroskopi, analitik yöntemler, yeni teknolojiler

ABOUT the CHAPTER

Forensic toxicology is a branch of science that helps to clarify the intoxication and death cases by determining all kinds of substances in solid, liquid, gaseous form that may have toxic effects, and carries out the toxicological analysis process by using physical and biological evidence. A wide variety of analytical methods such as spectrophotometric, chromatographic, spectroscopic and some advanced analytical systems have been used for forensic toxicology analysis from past to present. In cases where chromatographic or spectroscopic methods alone are not sufficient to assess toxic exposures, combined analytical systems and methods are also used for more sensitive analyses. The basic principles of all these methods and their use in the field are discussed in this chapter.

Keywords: Forensic toxicology, toxicological analysis, chromatography, spectroscopy, analytical methods, new technologies

Giriş

Adli bilimlerin bir alt dalı olan adli toksikoloji, adalete hizmet için yasadışı madde, ilaç veya toksik madde gibi zehir etkisi gösterebilecek maddeleri tayin eden, kasıtlı-kasıtsız zehirlenme ve ölüm vakalarını aydınlatmada rol oynayan, maruziyet yollarını ve etki mekanizmalarını araştıran, tespit edilen maddenin adli vakanın meydana gelmesindeki etkisini değerlendiren ve tedavi stratejilerine destek veren bir bilim dalıdır. Bu yaklaşımını hem hukuki deliller hem de bireysel numuneler üzerinde uygulayarak ceza yasalarının ve kamu düzenlemelerinin adil bir şekilde uygulanmasına yardımcı olur. Bu kapsamda, canlıda, ölüde ve olay yerinden elde edilen biyolojik ve fiziksel delilleri analiz ederek ceza hukuku, medeni hukuk, sigorta hukuku vb. ile ilgili olarak ortaya çıkan pürüzlerin araştırılması ve giderilmesi ile ilgilenir. Adli toksikolojide tüm bu analizler için çok çeşitli analitik yöntemler uygulanmaktadır (Houck & Siegel, 2009).



Bütünü temsil eden fiziksel veya biyolojik bir numunenin analitik yöntemlerle analizine başlamadan önce, yeteri kadar şahit numune ayrılması ve hem şahit numunenin hem analiz edilecek numunenin uygun saklama koşullarında saklanması gerekmektedir. Numuneler analitik yöntemlerle analiz edilmeden önce varsa numuneye ve aranan analite özgü ön işlemler uygulanabilmektedir. Bazı durumlarda ise birden fazla analitik yöntem kullanılarak doğrulama yapılabilirdiği gibi bazı durumlarda ise aynı numunede farklı analiz aranması da gerekebilmektedir (Erickson, 2013).

Bu bölümün amacı, adli toksikolojide sıkça kullanılan ve Şekil 6.1’de gösterildiği gibi sınıflandırılan kromatografik, spektroskopik ve bazı ileri analitik yöntemleri tanımlamaktır.



CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

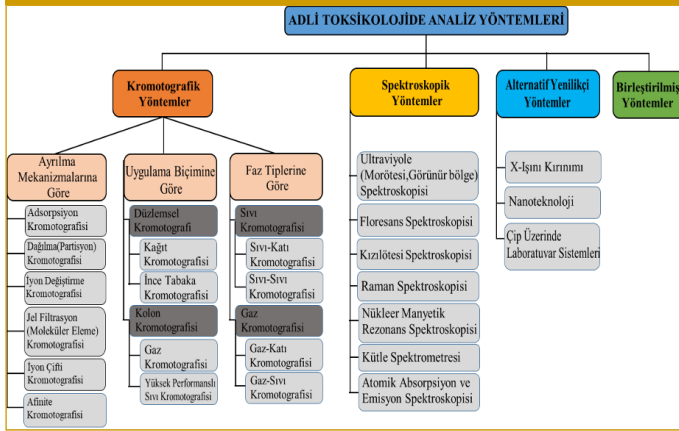


Tuğba Tekin Bülbül 
Zeynep Türkmen 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü,
Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul,
Türkiye
E-posta: tugba.tekin@iuc.edu.tr
zeynep.turkmen@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Tekin Bülbül, T. & Türkmen, Z. (2023). Adli toksikolojide analiz yöntemleri. S. Mercan & Z. Türkmen (Ed), Adli toksikoloji: *Temel kavramlar ve prensipleri* içinde (s. 75-88). İstanbul: İÜC Yayınevi.

Şekil 6.1. Adli Toksikolojide Kullanılan Analiz Yöntemleri



Kromatografik Yöntemler

Yunanca renk anlamına gelen "khramoma" ve yazmak anlamına gelen "graphe" sözcüklerinin birleşmesiyle oluşan kromatografi terimi "renk yazımı" anlamındadır. Yirminci yüzyılın başlarında Rus botanikçisi Mikhail Tswett'in bitki pigmentleri üzerinde yaptığı ayırma çalışması sonucunda bulunmuştur. Damıtma ya da benzeri ayırma yöntemlerinin yeterli olmadığı durumlarda maddeleri saf olarak ayırtırmayı mümkün kılan kromatografi, günümüzde uygun bir çözücü ortamına konulan karışımın içerdiği maddelerin fiziksel ve kimyasal özelliklerine göre çözünerek ayrıldığı ve saflaştırıldığı ayırma yöntemi olarak tanımlanmaktadır. Özellikle fiziksel ve kimyasal özellikleri birbirlerine çok benzeyen karışımların ayırımında kromatografi yöntemi oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Karışımların sıvı içerisindeki çözünürlüklerinden ya da katı yüzeylere tutunma farklılıklarından yararlanılarak ayırmasını sağlayan bir yöntemdir. Karışımlardaki çeşitli maddeleri birbirinden ayırarak tanımlayabildiğinden ve hedeflenen numune miktarını ölçebildiğinden, bilim dünyasının çalışmalarını kolaylaştırmaktadır. Aminoasit, lipid, barbitürat gibi maddelerin ayrıştırılması, biyolojik numunede alkol, toksik madde, doping tayini, vitaminlerin ve proteinlerin ayrılması ya da ayrıştırılan maddelerin saflıklarının kontrolü gibi sağlık, tarım, sanayi vb. alanların tümünde kullanılabilir. Karışımda bulunan çeşitli maddelerin hareketli faz ile birlikte sabit fazdan geçmesi ve bu geçiş esnasında maddelerin farklı hızda hareket etmesi bu yöntemin temel prensibidir. Tüm kromatografik yöntemlerde sabit faz ve hareketli faz olmak üzere iki faz bulunur. Karışımdaki ayrılması istenen maddeler hareketli faz yardımıyla sabit faz üzerinden sürüklenir. Maddelerin hareketli faz yardımıyla sürüklenirken sabit faz ile etkileşime girerek sabit faza farklı ölçülerde tutunmaya çalışması her bir maddenin sabit fazı farklı sürelerde terk etmesine neden olur. Böylece karışım içerisindeki maddeler birbirlerinden ayrılmış ve tanımlanmış olur. Maddelerin sisteme girmesi ile sabit fazı terk ederek ayrılması arasında geçen süreye alıkonma zamanı (retention time, RT) denir ve dakika cinsinden tanımlanan bu süre sabit analitik koşullar altında her kimyasal madde için parmak izi niteliğindedir.

Kromatografik yöntemlerde 3 temel unsur vardır:

Sabit faz: Hareketli faz içerisinde gelen numunenin etkileşime girerek alıkonulduğu, bir kolon içerisine veya düz bir yüzeye tut-

turulmuş fazdır. Sabit faz, hareketli fazla karışmayan bir sıvı da olabilir. Daima katı veya katı destek üzerine emdirilmiş bir sıvı tabakasından oluşan sabit faz, hareketsiz faz veya durgun faz olarak da adlandırılmaktadır.

Hareketli faz: Mobil faz ya da sürükleyici faz olarak da adlandırılan bu faz, karışımı sabit fazın üzerinden veya arasından geçirerek taşıyan bir yapıdadır. Bu faz daima sıvı veya gazdan oluşur. Ayrıştırma yönteminde hareketli faz seçiminde, kullanılacak sabit fazın ve analizi yapılacak numunenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine dikkat edilmelidir.

İki fazın karışımında yer alan maddeler ile etkileşimi: Moleküllerin birbirinden ayrılmasında ana basamak olan bu etkileşim, 'tutunma veya adsorpsiyon' ve 'çözünürlük' kavramları ile açıklanmaktadır. Sabit fazın fiziksel haline göre reaksiyon alan bu etkileşim türünde sabit fazın katı olması durumunda karışımdaki maddeler ile sabit faz arasında adsorpsiyon, sabit fazın sıvı olması halinde ise karışımdaki maddeler ile sabit faz arasında çözünme yani dağılıma etkileşimi gerçekleşmektedir (Coşkun, 2016; Emekdaş vd., 1990; Eser & Sepici Dinçel, 2018).

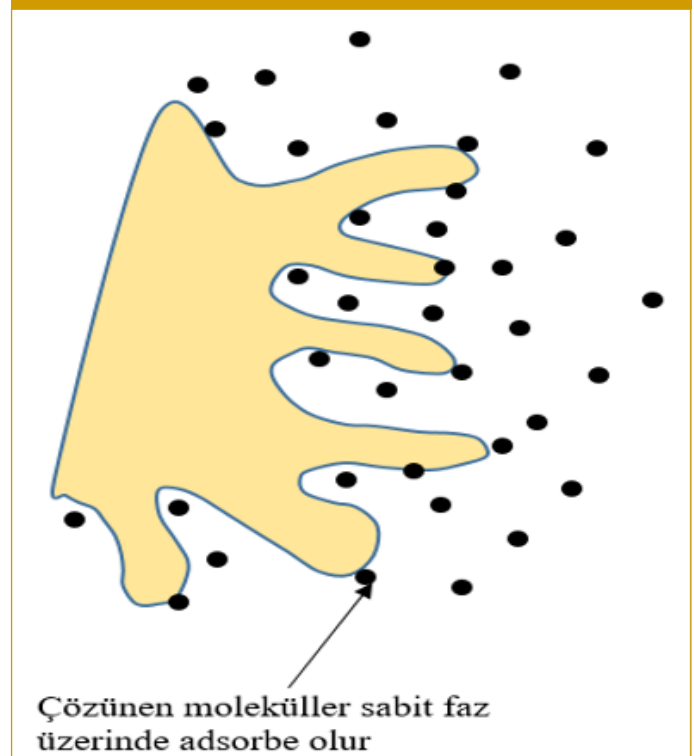
Kromatografik Yöntemlerin Sınıflandırılması

Kromatografik yöntemler temelde adsorpsiyon ve dağılıma mekanizması üzerinden gruplandırılabilir. Sınıflandırılabilir, uygulama biçimine ve faz tiplerine göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir.

Ayrılma Mekanizmalarına Göre Sınıflandırma

Adsorpsiyon Kromatografisi. Adsorpsiyon, bir karışım içerisinde bulunan sıvı veya gaz halindeki maddelerin çekim kuvvetleri yardımıyla katı üzerine tutunmasıdır. Adsorpsiyon kromatografisi ise, katı olan sabit faz ile sıvı veya gaz olan hareketli faz arasında ger-

Şekil 6.2. Adsorpsiyon Mekanizması



çekleşen etkileşim sonucu maddelerin ayrıştırılmasıdır. Hareketli faz yardımıyla taşınan karışımdaki maddelerin katı olan sabit faz yüzeyinde farklı derecelerde adsorbe olmaları sonucu meydana gelen bir ayırma işlemidir. Karışımdaki maddeler birbirlerinden katı yüzeye olan farklı derecedeki ilgilerinden dolayı ayrılırlar (Şekil 6.2). Sabit fazda adsorplanmayan karışım içerisindeki maddeler hiç gecikmeden hareketli faz ile taşınarak ayrışırken, katı faza adsorplanan maddeler ise yüzeyle etkileşimlerine bağlı olarak farklı alıkonma sürelerinde sabit fazı terk etmektedirler. Fazla adsorplanan madde yavaş sürüklenerek yavaş hareket eder, az adsorplanan madde ise hızlı sürüklenerek hızlı hareket eder. Ayırımı yapılacak bileşiklerin polaritesi ve kimyasal özellikleri sabit ve hareketli fazın seçiminde esastır ve genellikle polar maddeler için polar çözücüler apolar maddeler için apolar çözücüler hareketli faz olarak tercih edilmektedir. Sabit fazın ise; karışım içerisinde ayrılması istenilen maddeleri parçalamamasına, bu maddeler ile kimyasal reaksiyona girmemesine yani inert olmasına, maddeleri iyi derecede adsorbe etse dahi kolaylıkla geri verebilme özelliğine sahip olmasına dikkat edilir (Emekdaş vd., 1990; Kiselev & Yashin, 2013). Adsorpsiyon kromatografisi, faz tiplerine göre yapılan sınıflandırmada sıvı-katı ve gaz-katı kromatografisi şeklinde ikiye ayrılır.

Dağılım (Partisyon) Kromatografisi. Dağılım kromatografisi, karışımın sabit ve hareketli faz arasındaki çözünürlük farkı esasına dayanır. Maddelerin çözünürlükleri fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak birbirlerinden farklıdır. Dağılım kromatografisinde maddeler, gözenekli katı bir destek materyali üzerine kaplanan sıvı sabit faz ile sıvı veya gaz olan hareketli faz arasında ayrılır (Şekil 6.3). Çözünürlük farkından dolayı maddeler, sistemi önce veya sonra terk ederler. Sabit fazda çözünürlüğü yüksek olan karışım içerisindeki maddeler yüksek alıkonma zamanı ile sistemi geç terk ederken, çözünürlüğü düşük olan maddeler ise sistemi erken terk eder. Burada sabit faz ile hareketli faz birbirine karışmamalı, birbirini çözmemeli, yani polariteleri farklı olmalıdır. Eğer ki hareketli faz sabit fazdan daha polar ise bu sisteme ters faz kromatografi, hareketli faz sabit fazdan daha az polar ise bu sisteme normal faz kromatografi denilmektedir. Faz tiplerine göre sıvı-sıvı ve gaz-sıvı olarak sınıflandırılan dağılım mekanizmasında genellikle sabit faz hidrofilitik (suyu seven), hareketli faz ise hidrofobik (suyu sevmeyen) olmaktadır (Emekdaş vd., 1990).

İyon Değişirme Kromatografisi. İyon değişimi, katı sabit faz olan maddedeki değişebilen iyonlarla, hareketli faz olan sıvı çözelti içinde bulunan aynı yüklü iyonların bir dengeye göre yer değişti-

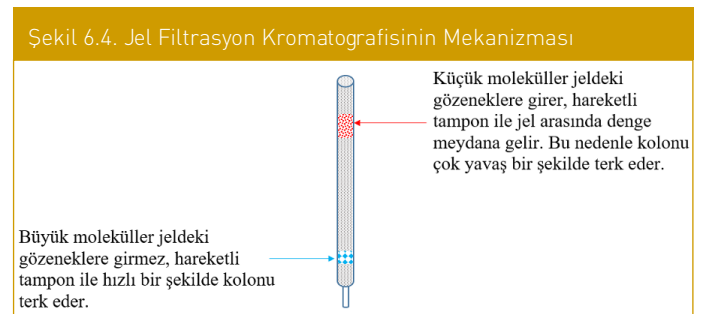
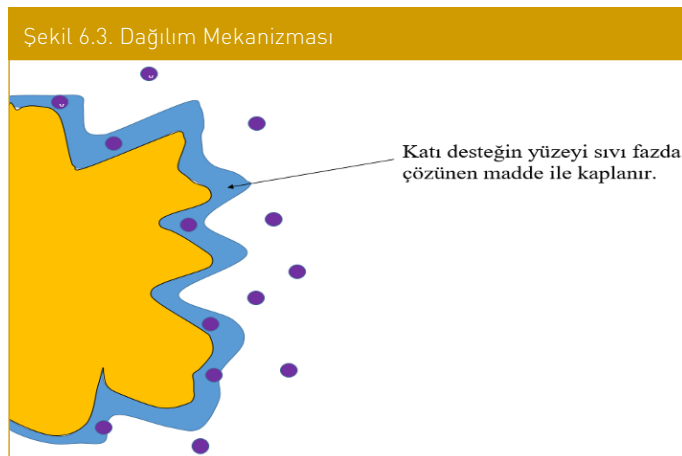
rilmesi esasına dayanan kromatografik yöntemdir. Negatif yüklü iyonla sahip sabit faz "katyon değiştirici", pozitif yüklü iyonla sahip olan ise "anyon değiştirici" olarak adlandırılır. Çözelti içerisinde bulunan iyonlar sabit fazdaki aynı yüklü iyonlarla yer değiştirerek kolona bağlanırlar. Kolona bağlanamayan, aynı yükte olmayan çözelti içerisindeki bileşikler kolondan erken ayrılırlar. Daha sonra kolona bağlı kalan aynı yükteki maddeleri toplamak için pH değeri farklı bir tampon çözelti kolondan geçirilir, bağlı moleküllerin yükü değiştirilerek elüsyonu sağlanır. İçme sularının, yağmur sularının ve atık suların temizlenmesinde veya yumuşatılmasında, gıda ve içecek analizlerinde bu kromatografik yöntemden yararlanılır (Emekdaş vd., 1990; Gerberding & Byers, 1998).

Jel Filtrasyon (Moleküler Eleme) Kromatografisi. Jel filtrasyonu, karışım içerisindeki maddelerin molekül büyüklük farkını esas alan bir kromatografi yöntemidir. Gözenekli jel baloncuklar, kolon içerisine doldurulur ve bu sistemin sabit fazı olarak kabul edilir. Hareketli faz olan sıvı çözelti karışımı bu jel içerisinde doldurulur. Karışımdaki küçük moleküller jel içerisindeki boşluklara girerek tutunur ve yavaş sürüklenirken, büyük moleküller jelden akarak geçer ve kolonu erken terk eder (Şekil 6.4). Her ne kadar yavaş ayırma yapması bir dezavantaj olsa da ayırma işlemi sırasında bozunması istenmeyen protein, enzim gibi biyolojik moleküllerin birbirinden ayrılması için oldukça avantajlıdır (Emekdaş vd., 1990; Determann, 2012; Porath, 1997).

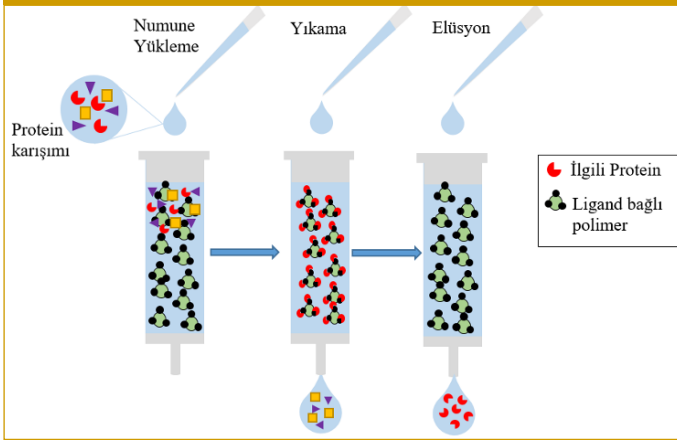
İyon Çifti Kromatografisi. İyon çifti kromatografisi, iyonlaşabilen asidik veya bazik maddelerin birbirinden ayrılmasında tercih edilen bir yöntemdir. Hareketli faza iyon çifti ilave edilir ve katı sabit faz tarafından bu iyon çifti adsorbe edilir. İyonize olmuş maddelerin bu iyon çiftleri ile iyonik etkileşime girerek birbirinden ayrımı esasına dayanır (Emekdaş vd., 1990).

Afinite Kromatografisi. Afinite kromatografisi, moleküllerin birbirine olan afinitesini esas alarak yapılan ayırma ve saflaştırma işlemidir. Enzimlerin, hormonların, antikorların, nükleik asitlerin ve proteinlerin saflaştırılmasında kullanılan bu yöntem, antijen-antikor, enzim-substrat, reseptör-ilac gibi spesifik ilişkilere dayanır (Wilchek & Chaiken, 2000).

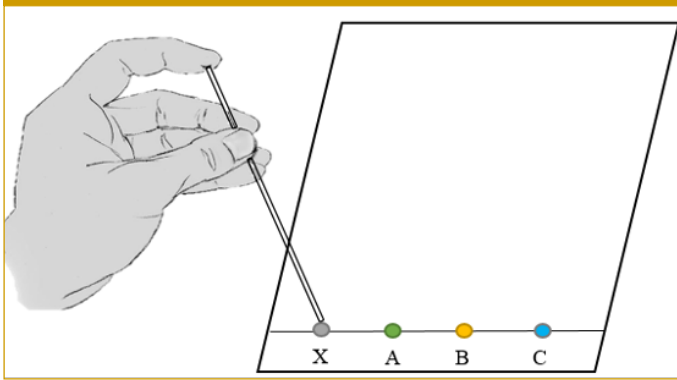
Afinite kromatografisi bir çeşit adsorpsiyon yöntemidir ve tek basamakta birden fazla ayırma yapılabilir. Seçiciliği fazla olan bu yöntemde, kolonun dolgu maddesine, ayırma yapılmak istenilen madde ile bağlanabilen ligand adında moleküller eklenir. Ligand ile bağlanan madde kolonda tutunurken istenmeyen serbest maddeler kolondan yıkama ile uzaklaştırılır. Sonrasında, ligand ile bağlanan madde, ortamın pH değeri değiştirilerek veya bir tuz çözeltisi eklenerek iyonik güç değişimi sonucu kolondan elüsyon ile toplanır (Şekil 6.5) (Cuatrecasas vd., 1968; Firer, 2001).



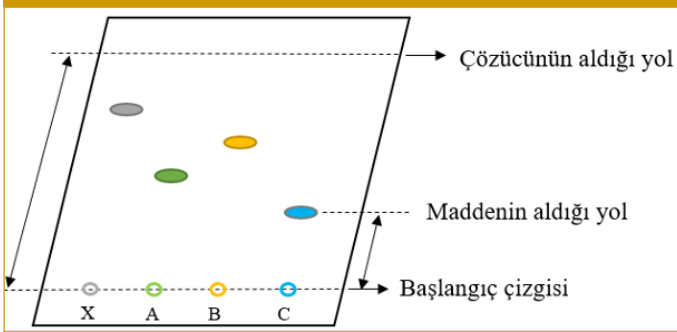
Şekil 6.5. Afinite Kromatografisinin Mekanizması



Şekil 6.6. Kâğıt Kromatografisi



Şekil 6.7. Rf Değerinin Hesaplanması



Uygulama Biçimine Göre Sınıflandırılması

Düzlemsel Kromatografi.

Kâğıt Kromatografisi. Kâğıt kromatografisinde sabit faz, yapısında doğal olarak bir miktar su içeren süzgeç kâğıdıdır. Faz tiplerine göre sıvı-sıvı olarak sınıflandırılan kâğıt kromatografisinin hareketli fazını tank içerisine yerleştirilen sıvı çözücü madde oluşturur. Uygulama kolaylığı nedeniyle yoğun rutin araştırmalarda çok tercih edilen bu düzlemsel yöntem, dağılıma mekanizması üzerinden ayırım yapar. Kâğıt üzerinde hareket eden hareketli faz ile sabit faz olan kâğıdın içerdiği su arasındaki dağılıma derecesine göre ayırım yapan bir nitel analiz türüdür. Analizi yapılacak madde sıvı ise olduğu gibi, katı ise uygun bir çözücü içerisinde çözündürülerek cam kapiler yardımıyla kâğıda emdirilir (Şekil 6.6). Daha sonra

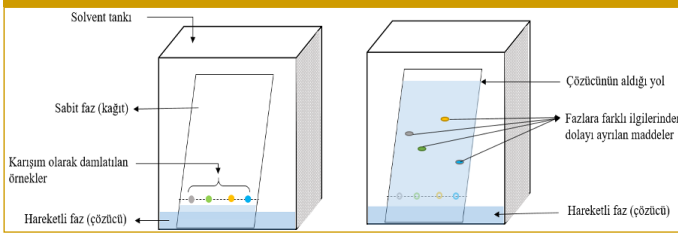
kâğıt, seçilen hareketli faz çözücüsüne daldırılır ve kâğıt üzerine eklenen karışım içerisindeki maddeler yürür. Bu yürüme işlemi, hareketli fazın karışımın kâğıda damlatıldığı noktaya gelerek karışımı çözmesiyle gerçekleşir. Kullanılan çözücü içerisinde kolay çözünen karışımındaki maddeler kâğıdın üzerinde hızla ilerler. Az çözünenler ise kâğıt üzerinde daha yavaş hareket eder ve kâğıt üzerinde çok yol alamazlar.

Böylece kâğıda emdirilen karışım içerisindeki bilinmeyen maddeler birbirlerinden ayrılır. Nadir de olsa daha ileri ayrımlar için ikinci çözücü kullanılabilir. İlerleme bittikten sonra kâğıt kurutulur. Renkli maddeler kolaylıkla gözlemlenirken renksiz maddeler için kâğıt üzerine belirteç püskürtülerek ultraviyole (mor ötesi, UV) ışık altında inceleme yapılır. Her maddenin hareketli faz yardımıyla kâğıt üzerinde ilerlemesi kendine özgüdür. Buna sürüklenme derecesi veya alıkonma faktörü denir ve Rf ile gösterilir (Şekil 6.7). Rf değeri, maddenin uygulama noktasından itibaren ilerlediği yolun, çözücünün orijinden itibaren aldığı yola bölünmesiyle elde edilir ve cm cinsinden ifade edilir. 0 ile 1 arasında olan Rf değeri, hızlı yürüyen maddeler için büyük, yavaş yürüyen maddeler için ise küçüktür. Karışımından ayrılan maddelerin Rf değerleri referans maddelerin Rf değerleri ile karşılaştırılarak bilinmeyen maddeler tespit edilir (Coşkun, 2016; Stoddard vd., 2007).

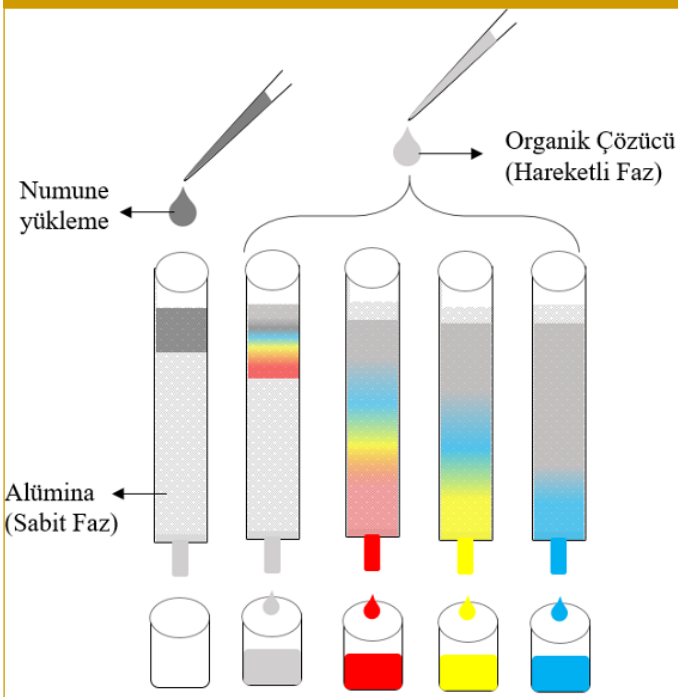
İnce Tabaka Kromatografisi. İnce tabaka kromatografisi (thin-layer chromatography, TLC), çalışma prensibi olarak kâğıt kromatografisine çok benzeyen bir sıvı-katı adsorpsiyon kromatografisidir. Burada farklı olarak sabit faz cam, metal veya plastik plakalar üstüne ince bir tabaka halinde ve homojen olarak yayılan silika jel, selüloz ve türevleri, nişasta, poliamid ve alüminyum oksit gibi organik ve inorganik katı maddelerden oluşmaktadır. Diğer düzlemsel kromatografi yönteminde olduğu gibi, burada da bilinmeyen karışım, sabit faz olan yüzeyi gözenekli plaka üzerine emdirilir. Daha sonra plaka, içerisinde çözücü bulunan tank içerisine, plakanın yalnızca çok az bir kısmı hareketli faza temas edecek şekilde daldırılır ve tankın kapağı kapatılır. Hareketli fazın sabit faz üzerinden ilerleyişi, kılcalık etkisiyle aşağıdan yukarı doğrudur ve bu şekilde beraberinde karışım içerisindeki maddeleri de sürükleyerek maddelerin birbirlerinden ayrılmasını sağlar (Şekil 6.8). Burada maddelerin ayrılma hızı katı fazın ve çözücünün polaritesine bağlıdır. Ayrılan maddelerin belirlenmesi, renkli değilse belirteç kullanılarak UV ışık altında incelenmesi, Rf değerlerinin belirlenmesi tıpkı kâğıt kromatografisinde olduğu gibi değerlendirilir. TLC, kâğıt kromatografisinden farklı olarak nitel analizin yanında nicel analize de elverişli bir yöntemdir. Nicel ölçüm yapmak için, birbirinden ayrılarak plaka üzerinde yürüyen maddelerin geldikleri son nokta işaretlenir ve sert bir cisim yardımıyla plakadan bu bölge kazınır. Uygun bir çözücü ile çözündürülüp sonrasında çözelti süzülür ve tayini yapılmak istenilen madde sabit fazdan ayrılmış olur. Kalan çözelti buharlaştırılarak çözücünün ayrılması, maddenin yalnız kalması sağlanır. Tartım yapılarak nicel ölçüm tamamlanır (Coşkun, 2016; Sherma & Fried, 2003).

Kolon Kromatografisi. Boyut, şekil, yük, bağlanma kapasitesi gibi farklı karakteristik özelliklere sahip moleküllerin birbirinden ayrılmasında, analiz edilmesinde ve saflaştırılmasında en çok tercih edilen yöntemdir. Bu yöntemde, ayırımı yapılacak karışım, uygun bir çözücü içerisinde çözülerek bir kolon içerisine homojen şekilde doldurulmuş katı sabit fazdan geçirilir. Çoğunlukla silika jel, alümina ve selüloz olan bu katı sabit faz, kolondan geçen çözücü

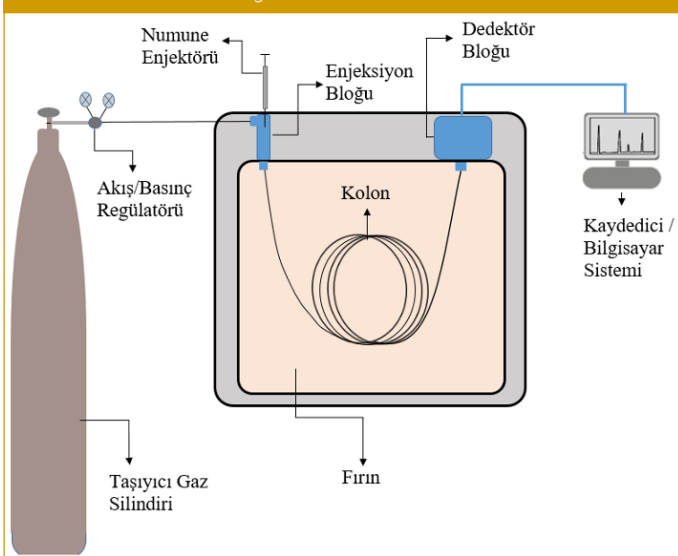
Şekil 6.8. İnce Tabaka Kromatografi Düzenliği



Şekil 6.9. Kolon Kromatografisi



Şekil 6.10. Gaz Kromatografi Sistemi



içerisindeki maddeleri adsorplar. Organik çözücü olan hareketli faz ise bu adsorplanan maddeleri sürüklemeye eğilimindedir. Diğer kromatografik yöntemlerde olduğu gibi, maddeler, bu zıtlıktan kaynaklı, farklı zamanlarda birbirlerinden ayrılır (Şekil 6.9). Kolon içi

dolgu maddesi tarafından adsorbe edilmeyenler önce, adsorbe edilenler ise daha sonra kolonu terkeder. Kolondan çıkış zamanlarına göre toplanan maddelerin içerisinde bulunduğu çözücü buharlaştırılarak maddeler saf halde elde edilir (Das & Dasgupta, 1998; Emekdaş vd., 1990). Daha önce bahsedilen iyon değişirme, jel filtrasyon ve afinite kromatografileri; sırasıyla yük, büyüklük ve bağlanma özelliklerine göre ayırım yapan birer kolon kromatografisi türleridir.

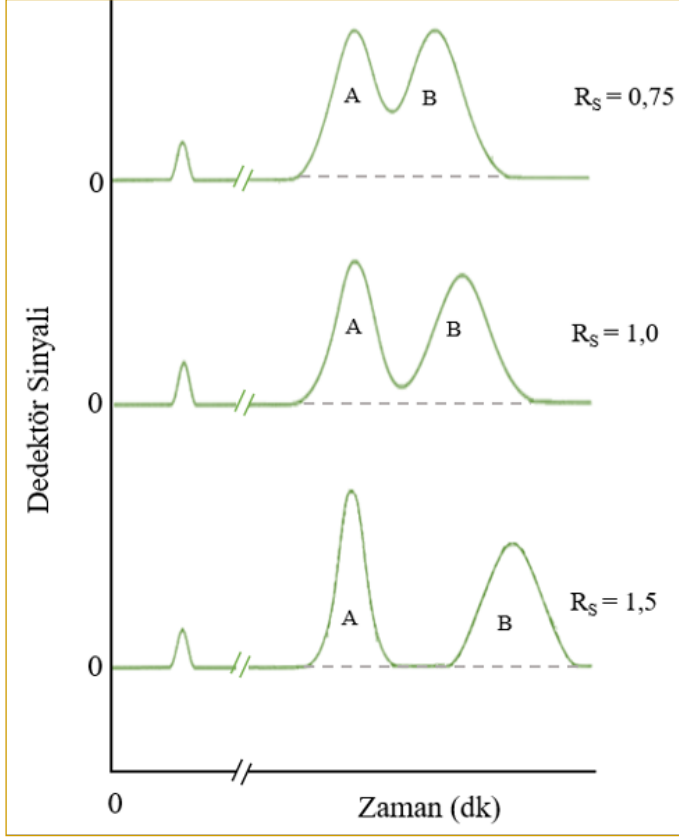
Gaz Kromatografisi. Gaz kromatografisi (gas chromatography, GC), gelişmiş otomatik sistemler yardımıyla gerçekleştirilen bir ayırma yöntemidir. Gaz halde bulunan veya kolayca buharlaşabilen maddeleri birbirlerinden ayırmak için kullanılan bu yöntem; gaz-katı kromatografisi (gas-solid chromatography, GSC) ve gaz-sıvı kromatografisi (gas-liquid chromatography, GLC) olmak üzere ikiye ayrılır. GC'de sabit faz; sistem içine yerleştirilen, yarıçapı küçük, boyu uzun bir kapiler kolondur. Ayırımın adsorpsiyona dayandığı gaz-katı kromatografisinde sabit fazdaki kolon içine yerleştirilmiş geniş yüzeyli katı dolgu maddeleri varken, ayırımın dağılıma dayandığı gaz-sıvı kromatografisinde geniş yüzeyli katı dolgu maddelerine emdirilmiş bir sıvı vardır. Hareketli faz ise, her iki sistemde de, azot, argon veya helyum gibi dolgu maddelerinin arasından kolaylıkla geçebilen inert bir gazdır. Günümüzde GSC pek kullanılmadığından GC deyince akla GLC gelmektedir. Bu nedenle bu sistemde kullanılan kolonlar kapiler kolon olarak adlandırılır. Kolonlar bakır, alüminyum, paslanmaz çelik, cam ya da teflon maddelerden üretilmiştir (Coşkun, 2016; Emekdaş vd., 1990; Kiselev & Yashin, 2013; McNair vd., 2019).

GC sisteminde numuneleri birbirlerinden ayırırken, ayrılması istenen karışım, bir enjektör yardımıyla enjeksiyon bloğundan sisteme verilir. Şekil 6.10'da gösterildiği şekilde sisteme giren karışım hemen buharlaşır ve inert bir gaz olan hareketli faz ile birlikte kolondan geçer. Karışım içerisinde bulunan maddeler bu iki faz arasında dağılır. Maddeler; kaynama noktası, molekül büyüklüğü, kolondaki sabit faz ile etkileşime bağlı olarak farklı hızlarda kolonu terk ederler. Kolondan çıkan her madde kolonun hemen sonunda bulunan, maddenin varlığını algılayan dedektöre girer ve buradan geçerek pik denilen simetrik eğriler halinde görüntülenir.

Burada dedektör, her çeşit bileşiğe karşı duyarlı olmalı, gaz akış hızı ve sıcaklıklarından etkilenmemelidir. Kolon ise yüksek ayırma gücüne sahip olmalıdır. Kromatografide bir kolonun iki veya daha fazla maddeyi birbirlerinden ayırabilme gücüne rezolüsyon denir ve R_s ile gösterilir (Şekil 6.11). Teorik olarak, piklerin alıkonma zamanları arasındaki farkın, ortalama pik genişliğine oranıdır. Rezolüsyon arttıkça analizin doğruluğu artar (Emekdaş vd., 1990; Kiselev & Yashin, 2013; McNair vd., 2019).

GC, küçük miktarlardaki maddelerin ayrılmasında basit, yüksek hassasiyetli, hızlı uygulanabilen, doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar veren bir yöntemdir. Alıkonma sürelerinin farklılıklarından yararlanılarak nitel analize, piklerin altlarında kalan alanların hesaplanması ve pik yüksekliğinin ölçülmesi ile nicel analize elverişlidir. İlaç ve gıda sanayi, toksikoloji, petrol endüstrisi, çevre ve ortam ölçümlerinde yaygın kullanılmaktadır. Bunun dışında patlayıcılar ve diğer yanıcı maddeler, yangın hızlandırıcıları bu yöntemle belirlenmektedir. Bu yöntemin dezavantajı ise kolonda göç etmeden önce numune buhar durumuna dönüştürülürken yanma ürünleri ortaya çıkabileceğinden termal olarak kararsız olan, gaz fazına

Şekil 6.11. Üç Farklı Ayırma Gücü (Rezolüsyon) İçin Kromatogram Görşeli

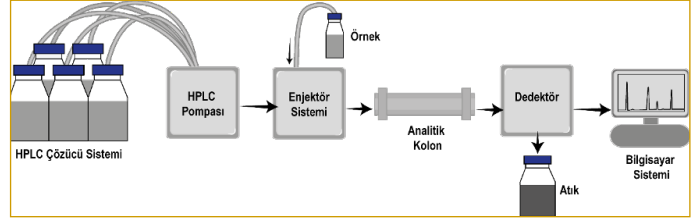


geçemeyen ve büyük molekül ağırlıklı olan bileşikler için uygun olmamasıdır (McNair vd., 2019; de Coning & Swinley, 2019).

Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi. Birçok ayırma yönteminin iyileştirilmiş ve hızlandırılmış hali olan yüksek performanslı sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography, HPLC), karışım içerisindeki maddelerin kısa sürede analizini ve saflaştırmasını sağlayabilen, işleyiş olarak GLC'ye benzeyen bir yöntemdir ve çok küçük miktarlarda bulunan maddeyi dahi tanımlamak ve ölçmek mümkündür. Uçucu olmayan maddelerde etkindir ve sabit faz genellikle küçük çaplı partikülden oluşan, GC'ye kıyasla daha kısa, silindirik bir kolondur. Kolonun içerisinde katı dolgu maddesi bulunmaktadır ve bu dolgu maddelerinin partikül boyutu ne kadar küçük olursa hareketli faz ile sabit faz birbirleri ile o kadar iyi etkileşir, böylelikle kolonun etkinliği artmış olur. En etkin kolonlar, en keskin pikleri oluşturan ve yayılmayı önleyerek daha iyi ayırım yapan, rezolüsyonu yüksek olan kolonlardır. Ayrıca kolon içinde bulunan dolgu maddesi çok çeşitli olacağından, yapılacak analize özgü kolon seçimi de çalışmanın etkinliğini artırmaktadır (Meyer, 2013; Regnier, 1983).

HPLC sistemine numune verilmeden önce aranan maddeye ve matrise uygun numune hazırlama yöntemi ile numune sıvı hale getirilerek sisteme enjekte edilir. Şekil 6.12'de gösterildiği gibi, numune mobil faz olarak adlandırılan hareketli sıvı faz eşliğinde bir pompa yardımıyla kolon içerisine itilir. Pompa, bu sıvı karışımının sistemde kolon ve dedektör boyunca sabit ve yüksek performansla akışını sağlar. Sistemde bu akış boyunca hareket için sisteme bir basınç uygulanır. Çünkü kolon içi dolgu maddeleri çok

Şekil 6.12. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi Sistemi



sıkıdır ve basınç uygulanmadığı takdirde ayırımı istenen maddenin belirli bir hızla geçmesi mümkün değildir. Aranan maddeler basıncın ve kolona tutunma farklılıklarının etkisiyle karışım içerisinde bulunan diğer maddelerden farklı hızlarla ayrılarak kolonu terkeder ve dedektöre farklı hızlarda ulaşır. Maddenin kolona tutunma veya adsorpsiyon süresi arttıkça alıkonulma süresi de artar. Dedektörde miktar tayini veya tanımlamayı sağlayan tanıma sağlanır ve dedektörden çıktığında analiz, kaydedici tarafından pik olarak görüntülenerek kromatogramı oluşturur. HPLC'de dedektör; kütle spektrometresi (mass spektrofotometri, MS), floresans, UV, kızılötesi (infrared, IR) ya da başka dedektörler olabilir. Analiz edilmek istenen karışımın özelliklerine uygun bir dedektör seçilir (Eser & Sepici Dinçel, 2018; Meyer, 2013; Regnier, 1983). Hassasiyeti ve duyarlılığı yüksek, hızlı analize elverişli HPLC; biyokimyasal analizler, gıda analizleri, çevre kirlenmelerinin analizleri, endüstriyel analizler, yasal ve yasa dışı psikoaktif madde analizleri, mürekkep analizleri, postmortem doku analizleri gibi birçok alanda kullanıma elverişlidir (Gault & McClenaghan, 2013; Meyer, 2013).

Faz Tiplerine Göre Kromatografik Sınıflandırma

Faz tiplerine göre kromatografi sınıflandırması gaz-katı, gaz-sıvı, sıvı-katı ve sıvı-sıvı olmak üzere dörde ayrılır. Ayrılma mekanizmalarına ve uygulama biçimlerine göre yapılan sınıflandırmaların, bu dört fazdan hangisine dâhil olduğu yukarıda detaylı açıklanmıştır. Faz tipi uygulamalarında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta çözücü seçimidir. Çözücü seçiminde "benzer benzeri çözer" ilkesi dikkate alınmalıdır. Yani polar madde polar ortamda, apolar madde apolar ortamda daha iyi çözünmektedir. Bu bazen saf bir çözücü olabildiği gibi karışım halinde bir çözücü de olabilmektedir.

Spektroskopik Yöntemler

Spektroskopik yöntemler, bir numunedeki atom, molekül veya iyonların, ışın ve parçacık gibi etkenler kullanılarak bir enerji düzeyinden diğerine geçişi sırasında soğurulan (absorbe edilen) veya yayılan (emisyonu uğrayan) elektromanyetik ışımının incelenmesi, ölçülmesi ve yorumlanmasıdır. En basit haliyle, bu yöntemde analiz yapmak için enerji ile numunenin etkileşimi incelenir.

Spektroskopik analiz yöntemlerinde faydalanılan elektromanyetik ışımaya, birbirine dik açılar ile yayılan elektrik ve manyetik bileşenlerden oluşan, uzayda çok hızla hareket edebilen bir enerji şeklidir. Elektromanyetik ışımada, girişim (interferens) ve kırınım (difraksiyon) özellikleri, ışımının dalga özelliği ile açıklanırken, soğurma ve yayılma ışımının tanecik özelliği (foton) ile açıklanır. Elektromanyetik ışımının numune ile etkileşimi sonrası ortaya çıkan ışımının kırılması, yansımaları, saçılması, polarizasyonu sayesinde, numune analizi spektroskopik yöntemler ile gerçekleştirilebilmektedir. Fizik, fotonik ve optik temelli olan bu yöntemler kimyasal analizlere bağlı değildir. Numune üzerine bir uyarıcı

elektromanyetik ışığa gönderilir ve elektron, nötron, proton, atom veya molekül gibi maddenin yapı taşlarının bu ışığa karşı tepkisi 'spektrum' kullanılarak incelenir. Atomlar elektromanyetik ışığı soğurarak temel enerji düzeyinden uyarılmış enerji düzeylerine geçer, daha sonra tekrar temel enerji düzeyine dönerken UV/görünür bölge sınırları içinde ışığa enerjisi yayarlar. Moleküller de uygun enerjideki ışınlarla etkileştiklerinde bu ışınları soğurarak uyarılmış hale geçerler ve fazla enerjileri yayarak kararsız halden kararlı hale geçer ki, bu olaya moleküler emisyon denir. Böylelikle atomik spektrumlar ve moleküler spektrumlar belirlenir.

Spektroskopik yöntemler, numunelere zarar vermeden ve niteliklerinin kaybolmasına neden olmadan analiz edilmesine imkân veren analitik yöntemlerdir. Numune zarar görmediğinden tekrar analize imkân verebildiğinden özellikle eser miktarlarda bulunan numunelerin analizinde avantaj sağlamaktadır. Bu yöntemlerin bir diğer avantajı ise diğer analitik yöntemlerde ihtiyaç duyulan ön işleme gerek olmaması ve dolayısıyla zaman ve maliyet açısından verimlilik sağlamasıdır (Hussain vd., 2020; Paixão vd., 2019).

Spektroskopik Yöntemlerin Sınıflandırılması

Günümüzde pek çok spektroskopik yöntem kullanılmaktadır. UV, floresans, IR, Raman, nükleer manyetik rezonans (nuclear magnetic resonance, NMR), kütle, atomik absorpsiyon ve emisyon spektroskopileri bunların başlıcaları olarak sayılabilmektedir.

Ultraviyole (Morötesi, Görünür bölge) Spektroskopisi

UV spektroskopisi, 190 ila 800 nm aralığında meydana gelen soğurmaları ölçen bir spektroskopik yöntemdir. Ayrıştırılan elektromanyetik ışığın numuneden geçtikten sonraki absorpsiyonunu veya geçirgenliğini inceler. Ayrıştırma işlemi filtreler aracılığı ile gerçekleştiriliyorsa bu ölçme işlemine fotometri, bu ölçümde kullanılan sistemlere de fotometre denir. Eğer elektromanyetik ışık, prizmalar aracılığı ile ayrıştırılıyorsa bu ölçme yöntemine spektrometri, bu ölçümde kullanılan aletlere de spektrofotometre denir.

Numunenin elektromanyetik ışığı soğurmasını inceleyen dizekter, absorpsiyon spektrofotometresi olarak adlandırılmaktadır. Bu sistemin ana bileşenleri ışık kaynağı ve ışığın şiddetini ölçmek için kullanılan detektördür. En yaygın kullanılan ışık kaynakları, tungsten flaman lambası, hidrojen ve döteryum elektriksel boşalım lambaları, ksenon ark lambası ve cıva buhar lambasıdır. Kullanılan dedektörler ise, fotovoltajik, fototüp ve fotoçoğaltıcı tüp olarak adlandırılmaktadır.

Spektrofotometre ile bir maddenin nicel analizi yapılacağı zaman, o maddenin dalga boyunun belirlenmesi gerekmektedir. Maddeye özgü dalga boyu belirlendikten sonra, başka girişim yapan ışın türleri olup olmadığı, Lambert Beer yasasına uygun olup olmadığı kontrol edilir ve bir molar çözeltinin çeşitli dalga boylarındaki absorpsiyon değerleri ölçülür. Daha sonra analizi yapılacak maddeyi içeren çeşitli konsantrasyonlara sahip bir dizi çözeltinin söz konusu dalga boylarındaki absorpsiyon değerleri ölçülür. Bu ölçümlerin grafiğe dönüştürülmesi ile bir kalibrasyon grafiği elde edilir. Böylece miktarı bilinmeyen bir maddenin absorpsiyon değerine kalibrasyon grafiğinde karşılık gelen konsantrasyon saptanmış olur. Yasa dışı maddeler, ilaç, toz veya sıvı maddeler, bir suç mahallinde karşılaşılan en yaygın adli toksikolojik numune türleri arasındadır ve en basit tanımlama yöntemi ise UV spektroskopisidir (Kaur vd.,

2020; Mesmer & Satzger, 1998; Sharma vd., 2019; Thanasoulas vd., 2002). Ayrıca farklı yüzeylerdeki parmak izlerinin görselleştirilmesi için farklı UV ışıkları da kullanılmıştır (Akiba vd., 2007).

Floresans Spektroskopisi

Bir atom veya molekülün sahip olduğu elektronları en düşük enerji seviyeli orbitallere yerleştirmesi, atom veya molekülün temel halini oluşturur. Bu elektronların yüksek bir enerji kaynağı tarafından uyarılması sonucu daha üst enerji seviyelerine yerleşmesi ise atom veya molekül için uyarılmış hali ifade eder. Ancak bu kararsızlık hali uzun sürmez ve kısa bir süre sahip olduğu fazla enerjisinin tümünü veya bir kısmını ışık şeklinde yayarak enerjisini kaybeder, sistemden bir ışık yayılmasına yol açar ve temel durumuna geri döner. İşte yayılan bu ışık her madde için karakteristiktir ve numunelerin analizi için oldukça kıymetlidir. Bu yayılma olayına lüminesans adı verilir. Uyarılma bir kimyasal tepkime sonucu gerçekleşiyorsa gözlenen lüminesans türüne kemilüminesans, elektrot tepkimesi kaynaklı ise elektrolüminesans, biyolojik bir sistemde gözleniyorsa biyolüminesans, fotonların atom veya molekül tarafından absorbe edilmesi sonucu ortaya çıkıyorsa fotolüminesans olarak adlandırılır. Uyarılmış bir singlet düzeyinden temel haldeki bir singlet düzeyine geçerken yayılan ışığa floresans, uyarılmış bir triplet düzeyinden temel haldeki bir singlet düzeyine geçerken yayılan ışığa ise fosforesans denir. Bu spektroskopik yöntem; kan, meni, tükürük, idrar ve diğer vücut sıvıları, sahte gıda ürünleri, ilaç, boya, petro-kimya türevleri, metal iyonları, biyolojik numunelerdeki bazı amino asitler gibi çok çeşitli numunelerin analizi için yaygın olarak kullanılan yöntemler arasındadır. Numunelerin bazıları bu yöntemle doğrudan analiz edilebilirken, bazıları için uygun ön işlemler gerekebilmektedir (Siegel, 1996).

Floresans spektroskopisi kullanılarak çok çeşitli numune üzerinde analiz yapıldığı bilinmektedir. Tükürük, olay yerinde bulunabilen ve floresans türevli amino bileşikler sayesinde floresans spektroskopisi ile analizi mümkün olan bir vücut sıvısıdır. Floresans spektroskopisi altında sıvı ya da kurumuş haldeki tükürük numunelerinin analizi için çeşitli prosedürler ele alınmıştır (Yuvaraj vd., 2014). Benzer şekilde kan numunesi de floresans spektroskopisi ile analiz edilebilen bir biyolojik numunedir. Varlığını doğrulamak floresans spektroskopisi kullanılarak analiz edilebilir. Spence ve Asmussen tarafından yapılan bir çalışmada, ayakkabı tabanından toplanan kanın analizi için UV ve floresans spektroskopisi kullanılmıştır. Kan numunesinin, spektrum geliştirme için başlangıçta lökokristal menekşe ile işlendiği görülmektedir (Spence & Asmussen, 2003). Floresans spektroskopisi, taze veya geç dönemde toplanan parmak izlerinin araştırılmasına da yardımcı olmuştur (Akiba vd., 2007). UV ve floresans spektroskopisi, sıklıkla şüpheli belgelerde kullanılan mürekkeplerin ve çizgi geçişlerinin farklı dalga boyları kullanılarak analiz edilmesinde de kullanılmaktadır (Vogt vd., 1997). Tüm bunlara ilaveten, genellikle kromatografik yöntemler kullanılarak incelenen petrol ürünleri, floresans özelliğe sahip kimyasallardır. Bu özelliğinin keşfedilmesi ile kromatografik sistemler ile birleştirilmiş floresans spektroskopisi kullanılarak aydınlatılmış adli olgulara da rastlanmaktadır (Lloyd, 1980).

Kızılötesi (İnfrared-IR) Spektroskopisi

IR spektroskopisi, 750 nm ile 1000 µm (1 mm) arasındaki dalga boylarını ölçen bir analitik yöntemdir ve bu nedentle çıplak gözle görünmez. 750 nm ile 2.5 µm arasında kalan bölge yakın IR,

2.5 µm ile 50 µm arasında kalan bölge orta IR, 50 µm ile 1000 µm arasındaki bölge ise uzak IR olarak adlandırılmaktadır. Bu ayırım; dalga boyuna, dalga sayısına ve frekansına göre yapılır ve analiz edilen numunenin bu bölgelerdeki davranışları, analiti tanımlamada kullanılır. Moleküler parmak izi olarak bilinen IR spektrumu, numunenin bu bölgeye karşılık gelen ışımaya etkileşimi sonucu, moleküllerin sallanma, bükülme, gerilme gibi titreşim frekanslarını hesaba katarak elde edilir. Moleküllerde titreşim frekanslarını gerçekleştirecek fotonlar, elektromanyetik ışımaya IR bölgesinde yer alırlar. Moleküllerin söz konusu etkileşimi sonucu, absorpsiyon bantlarında iki bölge tanımlanmaktadır: IR bölgesinin; 4000-1000 cm⁻¹ arasında kalan kısmı 'fonksiyonel grup bölgesi' ve $\lt; 1000 \text{ cm}^{-1}$ kısmı ise 'parmak izi bölgesi' olarak tanımlanmaktadır. IR spektroskopisi, IR ışık ile etkileşime giren maddeyi inceler ve aranan maddelerin IR spektrumları aynı koşullarda çekilen spektrumların kütüphanelerinde kayıtlı bulunan spektrumlarla karşılaştırılarak madde tanımlanır. Titreşim frekansı her bileşik için karakteristik bir spektrum vermekte ve böylece bileşikler kolaylıkla belirlenebilmektedir. Bu sayede maddenin moleküler yapısını ve madde miktarını da belirlemek mümkün olmaktadır.

IR spektroskopisinde ışık kaynağı olarak, elektrik akımı ile ısıtıldıklarında siyah ışımaya yapan ve yüksek sıcaklıklarda bozunmayan katılar kullanılır. Bu IR ışınlarının ölçülmesi ise foton dedektörleri veya ısı dedektörleri ile gerçekleştirilir. Genellikle fourier dönüşümlü IR (fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR) spektrometreler kullanılır. FT-IR spektrometrelerinde çoğunlukla, ışık kaynağı, sabit ayna, hareketli ayna ve dedektör olmak üzere dört kısımdan oluşan Michelson interferometresi yönteminden yararlanılır. Literatürde, FT-IR spektroskopisi kullanılarak yapısal tayinlerin yapıldığı sayısız çalışmaya rastlamak mümkündür (Chalmers vd., 2012; Ewing & Kazarian, 2017; Muro vd., 2015).

Adli bir olayda bulunan saç, kan, yağ, tükürük, meni gibi biyolojik numunelerin ve boya, patlayıcı, yangın başlatıcı, yapıştırıcı, ilaç, yasa dışı madde, şüpheli belge, ateşli silah kalıntısı gibi maddelerin içerikleri IR spektroskopisi ile belirlenebilir. IR spektroskopisinin en önemli avantajı analiz edilen numunenin tahribata uğramaması ve yapısının bozunmamasıdır. Numuneyi koruyarak analize olanak tanınması ve analiz için eser miktarda numuneye ihtiyaç duyması IR spektroskopisinde oldukça fayda sağlamaktadır (Asirdizer vd., 2019).

Raman Spektroskopisi

Raman spektroskopisi, moleküldeki bağların titreşim sırasında değişen bağ kutuplaşmasıyla numunedeki parçacıklara çarpan fotonun yön değiştirmesi (saçılma) ile çalışır. IR aktifliği olmayan moleküller, eğer kutuplaşma değişimi gerçekleştirebiliyorlarsa Raman aktif özellik gösterirler. Bundan dolayı bu iki spektroskopik yöntem birbirlerinin tamamlayıcısıdır. Raman spektroskopisi titreşim spektroskopisi yöntemidir ve numunenin kimyasal yapısı hakkında bilgi verir.

Raman saçılmasında radyasyon kaynağı tipik olarak tek bir dalga boyuna ve frekansa sahip bir lazerdir. Dolayısıyla bu saçılmada parçacıklarla etkileşen dalga boyunun, ışığı saçan moleküllerin titreşim enerji düzeylerine göre değiştiği bir durum söz konusudur. Kısaca ışımaya numuneye çarptığında, etrafındaki elektron bulutu ve çekirdekler, saçılan fotonun enerjisinin gelen fotonunkinden farklı

olması nedeniyle radyasyonu esnek olmayan bir şekilde saçar. Bu saçılma türü Raman saçılması olarak bilinir. Bu saçılmada stokes ve antistokes olmak üzere iki tür kayma vardır. Stokes kayması, elektronun daha düşük bir enerji seviyesinden daha yüksek bir enerji seviyesine geçmesi ile meydana gelirken, antistokes kayması, elektronun yüksek bir enerji seviyesinden daha düşük bir enerji seviyesine geçmesi ile meydana gelir. Bu durum, moleküler yapının özelliği olan frekans ve dalga boyunda bir fark meydana getirir (Fikiet vd., 2018; John & George, 2017).

Raman spektroskopisi, diğer tüm spektroskopik yöntemlerde olduğu gibi kullanım kolaylığı ve tahribatsız doğası nedeniyle tercih edilmektedir. Kan, tükürük, meni, parmak izi, yasa dışı maddeler, boyalar, pigmentler, patlayıcılar ve barut artığı gibi numunelerin analizi için yaygın olarak kullanılmaktadır (Das & Agrawal, 2011; Kuptsov, 1994). Ayrıca belgede sahtecilik olguları için de yerinde analiz kolaylığı sağlaması nedeniyle bu yöntem tercih edilmektedir (Braz vd., 2013).

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektroskopisi

Atom, temel olarak bir çekirdek ve onun etrafında bulunan, kendi etrafında dönme hareketi (spin) yapan elektron bulutundan oluşur. Atom çekirdekleri de bu harekete katılırlar. Atom çekirdeklerinde proton ve nötron sayıları çift sayılı ise çekirdeğin net spini yoktur. Her ikisinin de tek sayı olması durumunda çekirdek toplamı çift sayı olacağından, net spini tam sayıdır. Nötron veya protondan birinin tek sayılı olması durumunda ise net spini yarım değer almaktadır. Yüklü bir parçacığın kendi eksenini etrafında dönmesi bir elektrik akımı ve böylelikle bir manyetik alan oluşturur. Bir mıknatıs özelliği gösteren bu yüklü tanecik spin hareketi yaparken dışarıdan gelen bir manyetik alandan etkilenir. Bu alanda tutulan yüklü tanecik meydana getirdiği manyetik dipol, 'Larmor dönmesi' hareketi ile sonuçlanır. Söz konusu çekirdek bu hareketi sırasında radyo dalgası frekansında bir ışımaya etkileşirse ve bu frekans ile Larmor hareketinin frekansı eşit olursa madde rezonansa gelir ve bir enerji transferiyle ışık absorplanır. Bu rezonans hali belirli bir dalga boyunda ve frekansta meydana gelir ve bileşik için karakteristiktir. Manyetik alan içindeki bir çekirdeğin elektromanyetik ışımaya etkili bir şekilde soğurması için, numune içindeki bolluğu fazla ve büyük bir manyetik moment değerine sahip olmalıdır. Farklı kimyasal çevreye sahip çekirdeklerin, uygulanan radyo dalgası frekansı ile farklı manyetik alanlarda rezonansa girmesi olayına kimyasal kayma denir. Bu kayma değerlerinin birbirleri ile karşılaştırabilmek için su içermeyen çözeltilerde sıklıkla tetrametilsilan [TMS, Si(CH₃)₄] kullanılmaktadır. TMS'nin proton rezonansına ait pikin değeri sıfır kabul edili ve başlangıç sayılır, diğer piklerin kayma değerleri buna göre ifade edilir.

NMR özellikle organik moleküllerin yapı tayinlerinde, kimyasal özelliklerini tanımlamakta ve çok saf haldeki maddelerin nitel analizinde kullanılmaktadır. Bu teknik sayesinde, katı veya sıvı numunelerin yapısı, bağlanma özellikleri ve molekül formülü hakkında bilgi edinmek mümkündür. Bu özellikleri NMR'ı adli numunelerin analizinde oldukça kritik bir araç haline getirmektedir (Zapata vd., 2015; Pieters & Vlietinck, 1989; Silvestre vd., 2009; Wilson & Nicholson, 1988). Dezavantajı ise, miktar tayini yapmayı mümkün kılmasına rağmen yöntemin duyarlılığı yeterli değildir. Adli bilimlerde NMR, tipik olarak yasa dışı maddeleri, patlayıcıları, toksinleri ve kan, meni, tükürük gibi biyolojik sıvıları tanımlamak için kullanılmaktadır. Ayrıca ölüm sonrası değişikliklerin analizi

için de kullanıldığı bilinmektedir (Lee vd., 2019; Liu vd., 2010; Miri vd., 1991).

Kütle Spektrometresi

Kütle spektrometresi (mass spectrometry, MS), organik bazlı numuneleri gaz fazında buharlaştırarak, pozitif veya negatif iyon meydana getiren ve bu iyonları kütle/yük (m/z) oranlarına göre ayırmayı temel alan sistemlerdir. Numuneyle etkileşime girdikleri zaman iyonların dağılımını analiz ederek numune hakkında bilgi toplarlar. Bu iyonlara 'hedef iyonlar' veya 'moleküler iyon' adı verilir. Bu moleküler iyonlar, yüksek kararsızlıkları nedeniyle tekli veya çoklu yavru iyonlara ayrılırlar. Bir MS, numunelerin iyonlaştırılmasından sorumlu bir iyon kaynağı, iyonların m/z oranlarına göre ayrıldığı bir kütle analizörü ve ayrılan iyonları tanımlayan bir detektörden ibarettir. Bu yöntem, bir katı veya sıvı numunenin moleküler yapısı hakkında bilgi vermesinin yanında nitel ve nicel analiz yapabilmeyi de mümkün kılar. Elde edilen bir kütle spektromunda, x eksenindeki m/z oranı değerleri yer alırken y ekseninde ise başlı bolluk bilgisi görülmektedir. İyonların m/z oranlarına göre çizilmiş bu grafiğine kütle spektromu denir.

İyonlaştırma kaynakları son derece önemlidir ve bu sistem için geliştirilen kaynaklar, numunenin doğasına, yani katı veya sıvı numune olmalarına göre değişkenlik gösterir. En çok uygulanan iyonlaştırma yöntemi elektron iyonlaştırma (electron impact, EI) yöntemidir ve bu yöntemde bileşiğe, ısıtılan flamadan yayılan ve elektrik akımından geçerek hızlandırılan 50-80 eV'luk bir enerjiye sahip elektron demetiyle bombardıman gerçekleştirilir. Hızlandırma potansiyeli veya alan kuvveti değişikliği sonucu iyonlaştırma aşamasında üretilen iyonların, m/z oranlarına göre ayırımının sağlanması için kütle analizörleri kullanılmaktadır. Bu kütle analizörleri; manyetik, uçuş zamanlı, dört kutuplu ve iyon siklotron rezonanslı olmak üzere dört çeşittir. Bu analizörler, sabit veya değişken tutulan bir elektrik alanı ile bir manyetik alanın kombinasyonunu kullanarak çalışır. Analizörden geçen iyonlar detektör tarafından algılanır. Sıklıkla kullanılan detektörler, fotoçoğaltıcı tüpler, Faraday kafesleri ve sintilatörler'dir.

MS'lerin, adli toksikolojide tek başına ya da diğer analitik yöntemlerle birlikte kullanılarak çeşitli kanıt türlerinin analizinde etkili olduğu ve doğrulama analizlerinde önemli bir rol aldığı bilinmektedir. Genellikle sıvı kromatografisi (liquid chromatography, LC), GC ve TLC gibi organik bileşiklerin analizine yönelik sistemlerle birleştirildiği gibi, İndüktif eşleşmiş plazma (inductively coupled plasma, ICP) ile de birleşerek inorganik analizde sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle yüksek güvenilirlik, doğruluk ve hassasiyete ihtiyaç duyan adli toksikoloji analizlerinde MS sistemlerinin yeri oldukça önemlidir. Ayrıca düşük konsantrasyonlardaki belirleme limitlerine ve yüksek analiz hızına sahip olması ve ölçme hassasiyeti, yöntemin tercih edilirliliğini daha da arttırmaktadır. İlaç, tekstil, gıda, petrol ürünleri gibi pek çok farklı endüstriyel alanda ve bunların araştırma alanlarında yaygın olarak faydalanılmaktadır. Adli toksikoloji laboratuvarlarında da bu yöntem, fiziksel ve biyolojik delillerde aranacak doğal/sentetik yapıdaki yasal ve yasa dışı psikoaktif maddeler, patlayıcılar, pestisitler ve diğer toksik maddeler, toksik elementler gibi sayısız maddenin analizi için kullanılmaktadır. Kan, idrar, saç, doku vb karışık doğadaki zor matrislerin toksikolojik analizlerindeki başarısı MS sistemlerini adli bilimlerde vazgeçilmez kılmaktadır. Ateşli silah atışı tespiti ve mürekkep karşılaştırma analizlerinde de bu yöntemden fay-

dalanılmaktadır. Ayrıca UV, IR, NMR gibi yöntemlerle elde edilen verilerin desteklenmesinde de tercih edilen bir doğrulama yöntemidir (De Hoffmann & Stroobant, 2007). Son yıllarda teknolojik gelişmeler ile birlikte MS sistemleri "ardışık MS" sistemlerine dönüşmüş (MS/MS) ve moleküler parmak izi düzeyinde kesinliğe ve ayırcılığa sahip olmuştur, bu sistemlerin yanı sıra yüksek çözünürlüklü MS (HR-MS) sistemleri sayesinde de yüksek çözünürlükte kütle ayırma hassasiyeti elde edilmekte ve yüksek kesinlikte ve doğrulukta kütle tayinleri mümkün olabilmektedir.

Atomik Absorpsiyon ve Emisyon Spektroskopisi

Atomik absorpsiyon spektroskopisi (atomic absorption spectrometry, AAS), ışığın gaz halindeki atomlar tarafından soğurulmasının ölçülmesi ilkesine dayanan atomik spektrum yöntemidir. Bu yöntem ile bir numunenin elementel içeriği belirlenebilir ve konsantrasyonu tayin edilebilir. Burada absorpsiyon ile birlikte atomlar temel enerji seviyelerinden, uyarılmış enerji seviyelerine geçerler ve soğurma miktarı temel haldeki atom sayısına bağlıdır. Bu tür spektrofotometreler, bir ışık kaynağı, çözeltinin buhar haline getirilerek atomize edildiği püskürtücü bir donanım, ilgili dalga boyunun diğer dalga boylarından ayrılan bir monokromatör ve ışığın şiddetini ölçen bir detektör içermektedir. Işık kaynakları genellikle oyuk katot lambaları veya elektrotsuz boşaltım lambalarından oluşur. Atomlaştırıcı hücre ise analizi yapılacak elementin temel halde buharının oluşturulduğu bölümdür. Bu bölüm, alevli ve grafit fırınlı olmak üzere iki türdür. Grafit fırınlı atomik absorpsiyon spektrofotometresinin, alevli türe göre duyarlılığı daha fazladır. Bu sistemdeki monokromatörün görevi, incelenen elementin rezonans hattını diğer hatlardan ayırmaktır. Işık sinyalinin elektrik sinyaline dönüştürülmesinde fotoçoğaltıcı tüp kullanılır ve dedektör alternatif akım sinyaline cevap verir. Bu spektroskopi türünde analiz sırasında çeşitli engellemeler ile karşılaşılır. Bunlar kimyasal, iyonlaşma, spektral ve zemin engellemesi şeklinde sayılabilir. AAS, özellikle fiziksel ve biyolojik delillerde eser miktardaki elementlerin nicel analizleri için yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir.

Atomik emisyon spektroskopisinde (atomic emission spectroscopy, AES), ışın numuneye çarptığında, elektronlar bir kısım ışımayı emer ve daha yüksek bir enerji seviyesine geçer. AAS'ye benzer şekilde bu yüksek enerjili durumdan temel durumlarına geri dönme eğilimi gösterirler. Bu da daha sonra bir dalga boyunda radyasyon emisyonuna yol açar. Bu emisyon, numunede bulunan elemente özgü olup, emisyon derecesi ise elementin miktarına bağlıdır. Yayılan ışıma miktarı konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu için kantitatif analizler için de oldukça uygundur. Analiz edilecek numunenin AES'de atomlaştırılması ve uyarılmasının yerini son yıllarda gaz halindeki iyon akımı yani plazma tekniği almıştır, ICP adı verilen bu yöntemde bahsi geçen plazma, yüksek saflıkta argon gazı ile elde edilir ve bu plazma alevi 10000°K'dir. AES sistemleri, sıvı hale getirilmiş numunenin yanı sıra katı numune analizine de elverişlidir. AES'de sadece katı formdaki numunelerin analizi için geliştirilen düzeneğe "lazer aşındırma" adı verilir. Bu düzeneğin çalışma prensibi, numune yüzeyinden seçilmiş bir alana lazer ışımalarının odaklanarak buharlaştırma işleminin gerçekleştirilmesi şeklindedir. Bu yöntem sayesinde, tablo, resim, belge, doku vb. bir delilin niteliği bozulmadan çok küçük bir bölümünde analiz yapılabilir. ICP sistemi birçok elementin eşzamanlı analizine imkan tanıyan avantajı sayesinde adli toksikolojik araştırmalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Yukarıda bahsi geçen yöntemler, adli bilimlerde esas olarak patlayıcıların, ateşli silah atış artıklarının, liflerin, yanıcı malzemelerin ve diğer mühimmatların analizinde, inorganik element analizini gerektiren kurşun, cıva, arsenik vb toksik elementlerle meydana gelen zehirlenmelerin aydınlatılmasında kullanılmakata olan hızlı ve hassas tekniklerdir ve günümüzde adli bilimlerde tercih edilmektedir (Cantle, 1982; Moore, 2012).

Birleştirilmiş Yöntemler

Sürekli olarak çeşitli kimyasallarla çevrili olduğumuzdan, bulunduğumuz çevreden bir toksik maruziyet meydana gelebilme olasılığı bulunmaktadır. Olası bir zehrin, nitel ve nicel toksik maruziyetlerini değerlendirmek için karmaşık analitik sistem ve yöntemlerin kullanılması gerekebilmektedir (Peters & Maurer, 2002).

Kromatografik yöntemler, karışım halindeki analitlerin birbirinde ayrılması için faydalı olsa da sadece alıkonma zamanına bakarak maddelerin tanımlamasını yapmakta yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle kromatografik yöntemler genellikle moleküler yapıyı aydınlatmak üzere diğer spektroskopik yöntemlerle eşleştirilmektedir. Adli toksikoloji laboratuvarlarında en çok GC, HPLC ve yüksek performanslı TLC (high performance thin layer chromatography, HPTLC) gibi kromatografik yöntemlerle MS, FT-IR ve NMR gibi spektroskopik yöntemlerin eşleştirilmesiyle gerçekleştirilen analizler tercih edilmekte, bu sayede düşük konsantrasyonlarda bulunan analitin doğru ve güvenilir analizi mümkün hale gelmektedir.

Adli toksikolojide, farklı matrislerdeki toksik maddelerin değerlendirilmesi için genel analitik yaklaşım şunları içerir; çekiştirme (özütleme), saflaştırma, nitel ve nicel analiz (Şekil 6.13). Toksikoloji laboratuvarları tarafından kullanılan modern analitik sistemlerin gelişimi, 1950'lerden itibaren hız kazanmıştır. Yirminci yüzyılın başlarında, hedef moleküllerin ayrılması için göç prensibine dayanan kromatografik yöntemler gelişmiş, LC ve GC sistemleri ise 20. yüzyılın ortalarından itibaren rutin analitik uygulamalarda işlerlik kazanmıştır. Aynı yıllarda, laboratuvarlar ayrıca modern MS'lerin de ilk sürümlerini kullanmaya başlamıştır. Son yirmi yılda MS, analitik kimyada ve özellikle biyolojik matrislerdeki moleküllerin analizinde en güçlü yöntemlerden biri haline gelmiştir (Peters & Maurer, 2002).

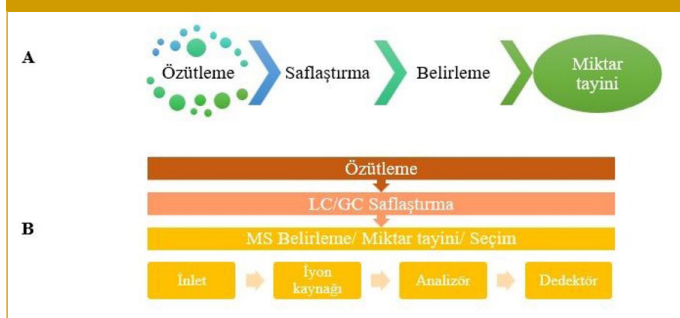
Adli toksikoloji laboratuvarlarında en sık karşılaşılan sistemler kromatografik yöntemlerle MS sistemlerinin birleştirilmiş halidir. MS sistemlerinin günümüze gelinceye kadar oldukça zengin bir geçmişi vardır. Günümüzde bu yöntemler, özellikle mahkemelerde en güvenilir yöntem olarak kabul görmekte olup analiz prosedürlerinde kıymetli bir doğrulama yöntemi olarak anılmaktadır. MS,

m/z (kütle/yük) oranlarına göre iyonlaşabilen kimyasal bileşikleri ayırt edebilen güçlü bir analitik yöntemdir. Yüksek hassasiyet, doğruluk, kesinlik ve dinamik aralık ile, klinik, adli ve çevresel toksikolojik değerlendirmelerde toksik maddelerin ve metabolitlerinin analitik tayinlerinde önemli bir yöntem olarak kullanılmaktadır. (Woźniak vd., 2020). MS ile GC'nin birleştirilmesi sonucu GC-MS sistemi ortaya çıkmış ve bu durum sistemin 'altın anahtar' olarak anılmasına neden olmuştur. Çünkü sistemde bulunan pek çok bileşiğe ait kütle spektrum kütüphanesine ek olarak referans standart madde ile belirleyici olan alıkonma zamanı eşleşmesine bir de kütle detektöründe belirlenen hedef ve parçalanma iyonlarının benzerlik yüzdeleri eklenmiştir. Dolayısıyla bu yöntem, her üç parametrenin işlenmesi ile molekülün tanımlanmasında oldukça etkili olmaktadır. GC-MS genellikle uçucu hale gelebilen ve ısıya dayanıklı bileşiklerin analizi için kullanılmaktadır. Bilinmeyen toksik maddelerin ve bunlara ait metabolitlerin taraması için laboratuvarlar arası kütüphaneleri kullanarak kimyasal bileşiklerin büyük çoğunluğunu tanımlama kapasitesine imkân vermektedir. GC-MS'nin tek sınırlılığı, bileşiklerin GC'de ayrılması için uçucu veya ısıya dayanıklı olması gerektiğidir (Sneddon vd. 2007).

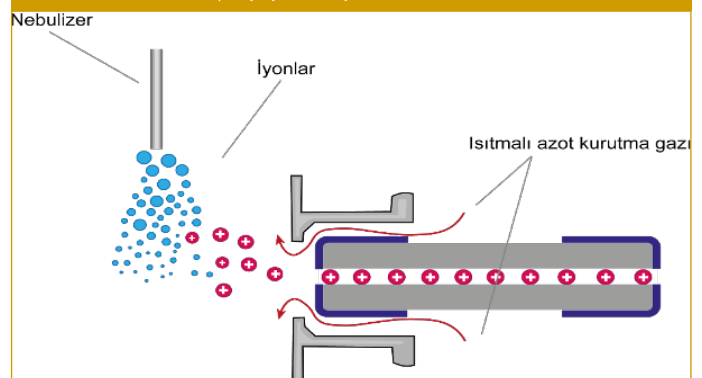
Benzer şekilde, MS ile LC'nin birleştirilmesi sonucu ortaya çıkan LC-MS sistemlerinde de kolon içinde kromatografik ayırımın gerçekleşmesi sonrası, bileşikler doğrudan MS tarafından yapısal analize tabi tutulmaktadır. LC-MS, uçucu olmayan ve ısıya dayanıksız bileşiklerin analizi için kullanılmaktadır ve numunelerdeki iyonları dedektöre göndermek için genellikle elektrosprey iyonizasyon tekniğini (electrospray ionization, ESI) (Şekil 6.14) kullanarak GC-MS'deki sınırlamaların üstesinden gelmektedir. Bu nedenle, LC-MS, toksik maddelerin ve metabolitlerinin analizi için yavaş yavaş GC-MS'nin yerini almaktadır. LC-MS'nin dezavantajları arasında yüksek maliyet ve bileşik tanımlama için laboratuvarlar arası spektrumların kullanılamaması sayılabilir (Grebe & Singh, 2011). Diğer taraftan, ardışık MS (MS/MS) (Şekil 6.15) ile eşlenmiş LC sonucu ortaya çıkan LC-MS/MS, üç adet dört kutuplu kütle analizör bölmesi aracılığıyla ayırma gücünü oldukça hassas ve seçici kütle analizi yeteneği ile birleştiren güçlü bir analitik yöntem olarak adli toksikoloji laboratuvarlarında oldukça kıymetli bir yere sahiptir (Casetta & Garofolo, 1994; Gokce Dogusan vd., 2021; Kuloglu vd., 2020; Mercan vd., 2015; Mercan vd., 2019).

ICP sistemleri de MS detektörleri ile eşleştirilebilmekte ve ICP-MS, her tür fiziksel ve biyolojik numunede iz ve toksik metallerin kantitatif analizi için kullanılmaktadır. Özellikle biyolojik örneklerde düşük konsantrasyonlarda bulunan inorganik elementlerin eş-

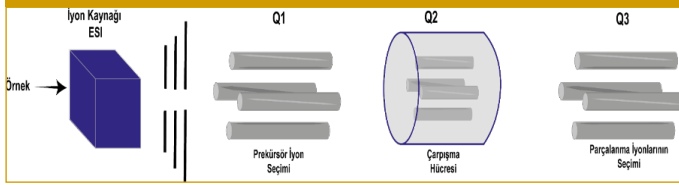
Şekil 6.13. Adli Toksikolojide Toksik Maddelerin Değerlendirilmesi İçin Genel Analitik Yaklaşım



Şekil 6.14. Elektrosprey İyonizasyon Sistemi



Şekil 6.15. MS/MS Sistemi



zamanlı tayinine olanak sağlaması sayesinde adli toksikoloji analizlerinde tercih sebebidir. ICP-MS'nin bir diğer önemli avantajı, karışan bileşiklerin çözülmesi için MS/MS ve yüksek çözünürlüklü MS (high resolution mass spectrometry, HR-MS) uygulamalarının kullanımıyla birlikte toksikoloji analizlerinde meydana gelmesi olası girişimleri önleme yeteneği ve yüksek ayırma kapasitesidir (Bogusz vd., 1999; Cimpoiu, 2011; Goullé vd., 2014).

Bunlara ilaveten, matris ayırt etmeksizin fiziksel ve biyolojik numuneyi analiz etmek için çok hızlı ve kullanışlı yöntemler olan TLC ve HPTLC sistemlerini de MS sistemleri ile birleştirmede şimdiye kadar çok daha fazla girişim bulunmaktadır. MS, TLC ve HPTLC ile ayrılan bileşiklerin saptanması ve tanımlanması için güçlü bir eşlenme sağlamaktadır. MS ile birleştirilmiş TLC veya HPTLC'nin özellikle adli bilimlerdeki uygulamalarının, araştırmacılar tarafından faydalı olduğu bildirilmiştir (Choudhary vd., 2020; Goyal vd., 2020; He vd., 2018; Mohammad & Moheman, 2011; Verma vd., 2018).

Alternatif Yöntemler

Adli toksikoloji laboratuvarlarında sıklıkla kullanıldığı bilinen kromatografik ve spektroskopik yöntemlere ilaveten, X-ışını kırınımı, nanoteknoloji ve çip üstü laboratuvar (lab-on-a-chip) sistemleri gibi adli bilimlerde henüz kullanılabilirliğin görüldüğü yenilikçi yöntemler de bulunmaktadır.

X-ışını Kırınımı

X-ışını kırınımı (X-ray diffraction, XRD), bir malzemenin kristalliğini analiz etmek için kullanılan bir yöntemdir. XRD'de, tercihen daha yüksek enerjili X-ışınları, bir malzemede düzenli şekilde olan atomlara çarptığında, elastik veya esnek olmayan şekilde iki tür saçılmaya maruz kalırlar. Elastik saçılmada saçılan ışınlar gelen elektronla aynı enerjiye sahipken, esnek olmayan saçılmada saçılan ışınların enerjisi gelen ışınların enerjisine eşit değildir. Bundan dolayı, numunenin kristal yapısına bağlı olarak yapıcı veya yıkıcı bir girişim görülür. Yapıcı girişim, radyasyon ve kristal düzlemler arasındaki açıyı, radyasyonun dalga boyunu ve kristal yüzeyler arasındaki mesafeyi hesaba katan Bragg yasasını dikkate alır. Bragg denklemi ile numunenin kristal özelliği hakkında bilgi elde etmek mümkündür. Tipik olarak bu yöntemde analiz, gelen ışın ve kristal düzlemler arasındaki açıyı sabitleyerek veya değiştirilerek gerçekleştirilir. Bakır, molibden veya demir gibi metaller, vakum koşulları altında yüksek voltajlı bir elektron ışınına maruz bırakılarak X-ışını kaynaklarını oluşturmak için yaygın olarak kullanılır.

Numuneler ya homojen bir toz halinde ya da bütün bir kristal halinde analiz edilebilir. Analiz edilecek numunenin tipine bağlı olarak, X-ışını kırınım yönteminin tipi de seçilebilir. Bu yöntemde detektör olarak genellikle sintilasyon, katı hal veya yük bağlantılı sistemler kullanılır. XRD, ilaçların, minerallerin ve diğer metallerin kristal yapısını analiz etmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca adli bilimlerde; boyaları, pigmentleri, kemikleri ve lifleri analiz

etmek için de oldukça yaygın kullanıldığı bilinmektedir (Bishnoi vd., 2017; Brügemann & Gerndt, 2004).

Nanoteknoloji

Nanobiyoteknoloji terimi, yaşam bilimleri analizinde nanoteknolojinin uygulanmasını ifade etmektedir. Bu disiplin, nanomalzemeler bilimidir, yani boyutları nanometre aralığında olan materyalleri hedef alır. Küçük boyutları nedeniyle, yüzey alanlarında önemli bir artışa katkıda bulunan, artan reaktivite ile birlikte gelişmiş optik, manyetik ve elektriksel özelliklere sahiptirler. Bu özelliklerinden dolayı nanomalzemeler çeşitli uygulamalarda sayısız kullanım alanı bulmuştur. Nanopartiküller, nanotüpler, nanokabuklar ve nanolifler gibi nanomalzemeler genellikle türlü uygulama alanlarında kullanılmakta ve işlevsellik kazanabilmektedir. Bu nanomalzemelerin yüzeyleri genellikle bir konuk molekül veya bir fonksiyonel grup dahil edilerek değiştirilmektedir. İşlevsellik kazandırma nedeniyle nanomalzemelerin içsel özellikleri daha da geliştirilir. Nanomalzemelerin sentezlenmesinde aşağıdan yukarıya veya yukarıdan aşağıya olmak üzere iki yaklaşım geçerlidir. Aşağıdan yukarıya yaklaşımda bir öncü tuz çözeltisi alınır ve bir katalizör veya indirgeyici ajan varlığında nanomalzemeler oluşturulur. Yukarıdan aşağıya yaklaşımda, dökme malzeme çeşitli mekanik ve kimyasal yöntemlerle nanomalzemelere öğütülür. Bu nanomalzemelerin karakterizasyonu spektroskopik, elektron ve prob mikroskopik yöntemler gibi çeşitli yöntemlerle yapılabilir.

Adli bilimde nanomalzemeler, patlayıcıların, ateşli silah kalıntılarının, toksinlerin ve pestisitlerin tespitine izin veren sensörlerin geliştirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Nano boyutları nedeniyle, parmak izinin kenarlarına kolayca bağlanabildikleri için gizli parmak izlerinin tespiti için de kullanılmıştır. Böylece artan kontrast ile parmak izleri için gelişmiş seçicilik gösterir ve hassasiyetin algılanmasına izin verir (Pandey vd., 2017; Rawtani vd., 2018; Tharmavaram vd., 2017).

Çip Üstü Laboratuvar (Lab-on-a-chip) Sistemleri

Çip üstü laboratuvar sistemleri, adli numunelerin analizi için oluşturulmuş sistemler arasındadır. Bu sistemler minyatür laboratuvarlardır ve mikro akışkan teknolojisi ile geliştirilmiştir. Bunlar temel olarak akışkan, elektronik ve optiğin bir karışımı şeklindedir. Aslında bütün bir laboratuvara ihtiyaç duyan bağımsız reaksiyonlar, bu sistemler sayesinde gerçekleştirilebilir. Gereken numune miktarı mikrolitreden nanolitreye kadar incecik küçüktür ve reaksiyon oldukça hızlıdır. Bu nedenle yerinde tespit kitleri bu sistemler sayesinde kolaylıkla geliştirilebilmektedir.

Çip üstü laboratuvar sistemi tipik olarak bir enjektör veya bir numune tutucudan oluşur ve herhangi bir biyolojik numunenin santrifüjlenmesi veya filtrasyonu yoluyla çıkarılacağı bir numune işleme bölümüne bağlanır. Bunu, reaktifleri karıştırmak için ana bileşen olarak görev yapan bir reaktif karıştırıcı takip eder. Bu işlemler sonrası, reaksiyonları analiz etmek ve nihai ürün oluşumunu izlemek için sensörlerin bağlı olduğu reaksiyon bölümüne gönderilir. Sistemde ayrıca kimyasal sinyalleri elektrik sinyallerine dönüştüren ve kaydedip bir çıktıya dönüştüren bir bölüm bulunmaktadır.

Bu sistemler çok az miktarda numune gerektirdiğinden ve yüksek özgüllükle numunelerin yerinde tespitine izin verdiğinden adli bilim alanı için kullanışlıdır. Bu sistemlerin en önemli avantajları, olay yeri incelemede çapraz kontaminasyon riskini azaltılması,

soğuk zinciri iyileştirilmesi, hızlı analiz süreleri ve suç mahallinde doğrudan analize elverişli olmalarıdır. Böylece ceza soruşturması için gereken süreyi önemli ölçüde azaltacağı da ön görülmektedir. Bazı alanlarda kullanımı araştırma aşamasında olsa da, sahada kullanım için yüksek bir potansiyele sahiptir. DNA incelemeleri, yasa dışı madde ve patlayıcı kalıntı analizleri için kullanılabilirler. Hatta, kırmızı renkli herhangi bir sıvı ile gerçek kan arasındaki farkı kolayca tespit etme potansiyelleri vardır (Bruijns vd., 2020).

Çip üstü laboratuvar sistemlerindeki son gelişmelerde, nano-ölçekli analizleri de kapsamı için fonksiyonel bölümlerin boyutlarının nanometre ölçeğine indirildiği görülmektedir. Ayrıca, nanotüpler, nanogözenekler ve nanoakışkanlar gibi nanoteknolojik araçların, yeni nesil çip üstü laboratuvar sistemlerine entegre edildiği görülmektedir. Çip üstü laboratuvar sistemleri ve nanoteknoloji (nanoçip) arasındaki etkileşim, yüksek hassasiyet ve performansa sahip biyoanalitik sistemler ortaya koyarak, nanobiyoteknoloji alanında faydalı yetenekler ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu ortaklık, özellikle yeni ilaç geliştirme, genetik gibi alanlardaki ve tek molekülle yapılan teşhislerdeki gelişmeleri yönlendirerek 'nano-diyagnostik' kavramının ortaya çıkmasına yol açmıştır (Craighead, 2010; Lim vd., 2010).

Sonuç

Adli bilimlerde numunelerin çeşitli yöntemlerle analizinde titizlik, hassasiyet ve doğruluk parametreleri, ceza soruşturmasının aydınlatılmasında önemli rol oynadığı için son derece önemlidir. Yalnızca ceza soruşturmaları için değil, aynı zamanda mahkeme dışında insan hayatını doğrudan ilgilendiren alanlarda da karşılaşılan bu ihtiyaca her geçen gün daha ileri yöntemlerle cevap verebilmek oldukça kıymetlidir. Geçmişten günümüze analitik yöntemlerin de gelişim göstermesi ile daha düşük ve hassas limitlere varan analiz kabiliyetlerine ulaşıldığı görülmüştür.

Bu bölümde, farklı yapıdaki adli numunelerin analizi için kimya disiplini altındaki çeşitli analitik yöntemler ana hatları ile tartışılmıştır. Numunelerin ön ve doğrulayıcı analizi için kullanılan UV, floresans, IR, Raman, NMR, MS, AAS ve AES spektroskopileri gibi spektroskopik yöntemler; HPLC, GC, TLC, HPTLC gibi kromatografik yöntemlerle birlikte kullanılarak tayin ve tespit edilebilirlik artırılmıştır. Bu yöntemler rutin çalışmalarda araştırmacının işini kolaylaştırırken, AR-GE çalışmalarında da bilim dünyasına büyük kolaylık sağlamaktadır. Bu tür geleneksel yöntemlerin yanı sıra, X-ışını kırınımı, nanoteknoloji ve çip üstü laboratuvar sistemlerinin kullanımı gibi yeni yeni ortaya çıkan analitik yöntemler de farklı karakterli adli numunelerin toksikolojik analizinde oldukça fazla potansiyele sahip olduklarını kanıtlamış ve saha uygulamalarının geliştirilmesinde önemli bir potansiyel yakalamışlardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Kaynaklar

- Akiba, N., Saitoh, N. & Kuroki, K. (2007). Fluorescence spectra and images of latent fingerprints excited with a tunable laser in the ultraviolet region. *Journal of Forensic Sciences*, 52(5), 1103-1106. [Crossref]
- Asirdizer, M., Hekimoglu, Y. & Gumus, O. (2019). Chapter 6-Usage of Infrared-based technologies in forensic sciences. In, B. S. K. Shetty, & J. R. Padubidri (Eds.), *Forensic analysis-from death to justice* (pp.97-117). InTechOpen. [Crossref]
- Bishnoi, A., Kumar, S. & Joshi, N. (2017). Wide-angle X-ray diffraction (WXR): Technique for characterization of nanomaterials and polymer nanocomposites. In S. Thomas, R. Thomas, A. K. Zachariah & R. K. Mishra *Microscopy methods in nanomaterials characterization* (pp.313-337). Elsevier. [Crossref]
- Bogusz, M. J., Krüger, K. D., Maier, R. D., Erkwow, R. & Tuchtenhagen, F. (1999). Monitoring of olanzapine in serum by liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 732(2), 257-269. [Crossref]
- Braz, A., López-López, M. & García-Ruiz, C. (2013). Raman spectroscopy for forensic analysis of inks in questioned documents. *Forensic Science International*, 232(1-3), 206-212. [Crossref]
- Bruijns, B., Tiggelaar, R. & Gardeniers, H. (2020). A microfluidic approach for biosensing DNA within forensics. *Applied Sciences*, 10(20), Article 7067. [Crossref]
- Brügemann, L. & Gerndt, E. K. (2004). Detectors for X-ray diffraction and scattering: A user's overview. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 531(1-2), 292-301. [Crossref]
- Cantle, J. E. (1982). *Atomic absorption spectrometry*. Elsevier.
- Casetta, B. & Garofolo, F. (1994). Characterization of explosives by liquid chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/tandem mass spectrometry using electrospray ionization and parent-ion scanning techniques. *Organic Mass Spectrometry*, 29(10), 517-525. [Crossref]
- Chalmers, J. M., Edwards, H. G. M., & Hargreaves, M. D. (Eds.). (2012). *Infrared and raman spectroscopy in forensic science*. John Wiley & Sons. [Crossref]
- Choudhary, P., Bansal, S. & Verma, K. L. (2020). HPTLC-MS method for the determination of benzodiazepines in urine samples. *JPC-Journal of Planar Chromatography-Modern TLC*, 33(5), 523-530. [Crossref]
- Cimpoi, C. (2011). HPTLC hyphenated with FTIR: Principles, instrumentation and qualitative analysis and quantitation. In Srivastava, M. M. (Eds.), *High-performance thin-layer chromatography (HPTLC)* (pp.385-394). Springer. [Crossref]
- Coşkun, O. (2016). Separation techniques: chromatography. *Northern Clinics of Istanbul*, 3(2), 156-160. [Crossref]
- Craighead, H. (2010). Future lab-on-a-chip technologies for interrogating individual molecules. In P. Rodgers (Ed.), *Nanoscience and technology: A collection of reviews from nature journals* (pp.330-336). Nature Publishing Group. [Crossref]
- Cuatrecasas, P., Wilchek, M. ve Anfinsen, C.B. (1968). Selective enzyme purification by affinity chromatography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 61(2), 636-643. [Crossref]
- Das, M. & Dasgupta, D. (1998). Pseudo-affinity column chromatography based rapid purification procedure for T7 RNA polymerase. *Preparative Biochemistry & Biotechnology*, 28(4), 339-348. [Crossref]
- Das, R. S. & Agrawal, Y. K. (2011). Raman spectroscopy: recent advancements, techniques and applications. *Vibrational Spectroscopy*, 57(2), 163-176. [Crossref]
- de Coning, P. & Swinley, J. (2019). *A practical guide to gas analysis by gas chromatography*. Elsevier. [Crossref]
- De Hoffmann, E. & Stroobant, V. (2007). *Mass spectrometry: Principles and applications*. John Wiley & Sons.
- Determann, H. (2012). *Gel chromatography gel filtration· gel permeation· molecular sieves: A laboratory handbook*. Springer science & Business media.

- Emekdaş, G., Güngör, S., Gün, H. ve KocabeYOğlu, Ö. (1990). Kromatografik yöntemler. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1, 108-118. [\[Crossref\]](#)
- Erickson, E. (2013). *Criminalistics laboratory manual: The basics of forensic investigation*. Routledge. [\[Crossref\]](#)
- Eser, B. ve Sepici Dinçel, A. (2018). Kromatografiye giriş, yüksek performanslı sıvı kromatografi kullanımında basit ipuçları. *Sağlık Hizmetleri ve Eğitimi Dergisi*, 2(2), 51-57. [\[Crossref\]](#)
- Ewing, A. V., & Kazarian, S. G. (2017). Infrared spectroscopy and spectroscopic imaging in forensic science. *Analyst*, 142, 257-272. [\[Crossref\]](#)
- Fikiet, M. A., Khandasammy, S. R., Mistek, E., Ahmed, Y., Halámková, L., Bueno, J. & Lednev, I. K. (2018). Surface enhanced Raman spectroscopy: A review of recent applications in forensic science. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 197, 255-260. [\[Crossref\]](#)
- Firer, M.A. (2001). Efficient elution of functional proteins in affinity chromatography. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*, 49(1-3), 433-442. [\[Crossref\]](#)
- Gault, V. A. & McClenaghan, N. H. (2013). *Understanding bioanalytical chemistry: Principles and applications*. John Wiley & Sons.
- Gerberding, S. J. & Byers, C. H. (1998). Preparative ion-exchange chromatography of proteins from dairy whey. *Journal of Chromatography A*, 808(1-2), 141-151. [\[Crossref\]](#)
- Gokce Dogusan, N., Mercan, S., Yeniocak, S., Turkmen, Z., Sogut, O., Koldas, M., Yayla, M., & Acikkol, M. (2021). An analytical approach to drug-facilitated traffic accident: Investigation of benzodiazepine and alcohol in biological samples. *Medicine Science*, 10(4), 1457-1463. [\[Crossref\]](#)
- Goullé, J. P., Sausseureau, E., Mahieu, L. & Guerbet, M. (2014). Current role of ICP-MS in clinical toxicology and forensic toxicology: a metallic profile. *Bioanalysis*, 6(17), 2245-2259. [\[Crossref\]](#)
- Goyal, K., Tomar, N., Singh, A. P., Sarin, R. K. & Shukla, S. K. (2020). Validation of an analytical method for the detection of ephedrine and its analogues in forensic samples using HPTLC-MS. *JPC- Journal of Planar Chromatography-Modern TLC*, 33(4), 397-404. [\[Crossref\]](#)
- Grebe, S. K. & Singh, R. J. (2011). LC-MS/MS in the clinical laboratory-where to from here?. *The Clinical Biochemist Reviews*, 32(1), 5-31.
- He, F., He, Y., Zheng, X., Wang, R., Lu, J., Dai, Z. & Ma, S. (2018). Screening of chemical dyes in traditional chinese medicine by HPTLC-MS. *Journal of AOAC International*, 101(3), 686-694. [\[Crossref\]](#)
- Houck, M. M. & Siegel, J. A. (2009). *Fundamentals of forensic science* (2nd ed.). Academic Press. [\[Crossref\]](#)
- Hussain, C. M., Rawtani, D., Pandey, G. & Tharmavaram, M. (2020). *Handbook of analytical techniques for forensic samples: current and emerging developments*. Elsevier. [\[Crossref\]](#)
- John, N. & George, S. (2017). Raman spectroscopy. In S. Thomas, R. Thomas, A. K. Zachariah, & R. Kumar (Eds.), *Spectroscopic methods for nanomaterials characterization* (pp.95-127). Elsevier. [\[Crossref\]](#)
- Kaur, S., Saini, V. & Datal, R. (2020). UV-Visible spectroscopic effect on haemoglobin & DNA degradation: A forensic approach. *Forensic Science International*, 307, Article 110078. [\[Crossref\]](#)
- Kiselev, A. V. & Yashin, Y. I. (2013). *Gas-adsorption chromatography*. Springer.
- Kuloglu, M., Tekin, T., Turkmen, Z., Demircan, Y. T. & Mercan, S. (2020). Determination of doxylamine from a tea sample: A claim of drug facilitated crime. *Journal of Chemical Metrology*, 14(1), 63-68. [\[Crossref\]](#)
- Kuptsov, A. H. (1994). Applications of Fourier transform Raman spectroscopy in forensic science. *Journal of Forensic Science*, 39(2), 305-318. [\[Crossref\]](#)
- Lee, J. H., Park, H. N., Kim, N. S., Park, S., Bogonda, G., Oh, K. & Kang, H. (2019). Application of screening methods for weight-loss compounds and identification of new impurities in counterfeit drugs. *Forensic Science International*, 303, Article 109932. [\[Crossref\]](#)
- Lim, Y. C., Kouzani, A. Z. & Duan, W. (2010). Lab-on-a-chip: A component view. *Microsystem Technologies*, 16(12), 1995-2015. [\[Crossref\]](#)
- Liu, J., Decatur, J., Proni, G., & Champeil, E. (2010). Identification and quantitation of 3, 4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA, ecstasy) in human urine by 1H NMR spectroscopy. Application to five cases of intoxication. *Forensic Science International*, 194(1-3), 103-107. [\[Crossref\]](#)
- Lloyd, J. B. F. (1980). Examination of petroleum products of high relative molecular mass for forensic purposes by synchronous fluorescence spectroscopy. Part I. Appraisal of experimental factors. *Analyst*, 105(1247), 97-109. [\[Crossref\]](#)
- McNair, H. M., Miller, J. M. & Snow, N. H. (2019). *Basic gas chromatography*. John Wiley & Sons. [\[Crossref\]](#)
- Mesmer, M. Z. & Satzger, R. D. (1998). Determination of gamma-hydroxybutyrate (GHB) and gamma-butyrolactone (GBL) by HPLC/UV-VIS spectrophotometry and HPLC/thermospray mass spectrometry. *Journal of Forensic Science*, 43(3), 489-492. [\[Crossref\]](#)
- Mercan, S., Ellez, S. Z., Türkmen, Z., Yayla, M. & Cengiz, S. (2015). Quantitative lead determination in coating paint on children's outwear by LA-ICP-MS: A practical calibration strategy for solid samples. *Talanta*, 132, 222-227. [\[Crossref\]](#)
- Mercan, S., Kuloglu, M., Tekin, T., Turkmen, Z., Dogru, A. O., Safran, A. N., Acikkol, M., & Asicioglu, F. (2019). Wastewater-based monitoring of illicit drug consumption in Istanbul: Preliminary results from two districts. *Science of the Total Environment*, 656, 231-238. [\[Crossref\]](#)
- Meyer, V. R. (2013). *Practical high-performance liquid chromatography*. John Wiley & Sons.
- Miri, A., Foucat, L., Renou, J. P., Rodet, L., Talmant, A., Monin, G., Kozak-Reiss, G., Gascard, J. P., & Berenger, G. (1991). Use of perfused isolated muscle, as studied by 31P NMR, to investigate metabolism and post-mortem changes. *Meat Science*, 30(4), 327-336. [\[Crossref\]](#)
- Mohammad, A. & Moheman, A. (2011). TLC/HPTLC in biomedical applications. In M. Srivastava (Ed.), *High-performance thin-layer chromatography (HPTLC)* (pp.151-178). Springer. [\[Crossref\]](#)
- Moore, G. L. (2012). *Introduction to inductively coupled plasma atomic emission spectrometry* (3rd ed.). Elsevier.
- Muro, C. K., Doty, K. C., Bueno, J., Halámková, L., & Lednev, I. K. (2015). Vibrational spectroscopy: Recent developments to revolutionize forensic science. *Analytical Chemistry*, 87(1), 306-327. [\[Crossref\]](#)
- Paixão, T. R., Coltro, W. K. & Salles, M. O. (Eds.). (2019). *Forensic analytical methods*. Royal Society of Chemistry. [\[Crossref\]](#)
- Pandey, G., Rawtani, D. & YK, A. (2017). Future aspects of halloysite nanotubes in forensic investigations. *Journal of Nanomedicine Research*, 6(2), Article 00153. [\[Crossref\]](#)
- Peters, F. T. & Maurer, H. H. (2002). Bioanalytical method validation and its implications for forensic and clinical toxicology-a review. In P. Bièvre, & H. Günzler (Eds.), *Validation in chemical measurement* (pp.1-9). Springer. [\[Crossref\]](#)
- Pieters, L. A. C. & Vlietinck, A. J. (1989). Applications of quantitative 1H- and 13C-NMR spectroscopy in drug analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 7(12), 1405-1417. [\[Crossref\]](#)
- Porath, J. (1997). From gel filtration to adsorptive size exclusion. *Journal of Protein Chemistry*, 16(5), 463-468. [\[Crossref\]](#)
- Rawtani, D., Khatri, N., Tyagi, S. & Pandey, G. (2018). Nanotechnology-based recent approaches for sensing and remediation of pesticides. *Journal of Environmental Management*, 206, 749-762. [\[Crossref\]](#)
- Regnier, F. E. (1983). High-performance liquid chromatography of biopolymers. *Science*, 222(4621), 245-252. [\[Crossref\]](#)
- Sharma, V., Kumar, R. & Kaur, P. (2019). Forensic examination of textile fibers using UV-Vis spectroscopy combined with multivariate analysis. *Journal of Applied Spectroscopy*, 86(1), 96-100. [\[Crossref\]](#)
- Sherma, J. & Fried, B. (Eds.). (2003). *Handbook of thin-layer chromatography* (3rd ed.). CRC Press. [\[Crossref\]](#)
- Siegel, J. A. (1996). Application of fluorescence spectroscopy to forensic science. *Forensic Science Review*, 8(1), 1-11.
- Silvestre, V., Mboula, V. M., Jouitteau, C., Akoka, S., Robins, R.J. & Remaud, G. S. (2009). Isotopic 13C NMR spectrometry to assess counterfeiting of active pharmaceutical ingredients: Site-specific 13C content

of aspirin and paracetamol. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 50(3), 336-341. [\[Crossref\]](#)

Spence, L. & Asmussen, G. (2003). Spectral enhancement of leucocrystal violet treated footwear impression evidence in blood. *Forensic Science International*, 132(2), 117-124. [\[Crossref\]](#)

Stoddard, J. M., Nguyen, L., Mata-Chavez, H. & Nguyen, K. (2007). TLC plates as a convenient platform for solvent-free reactions. *Chemical Communications*, (12), 1240-1241. [\[Crossref\]](#)

Thanasoulas, N. C., Piliouris, E. T., Kotti, M. S. E. & Evmiridis, N. P. (2002). Application of multivariate chemometrics in forensic soil discrimination based on the UV-Vis spectrum of the acid fraction of humus. *Forensic Science International*, 130(2-3), 73-82. [\[Crossref\]](#)

Tharmavaram, M., Rawtani, D. & Pandey, G. (2017). Fabrication routes for one-dimensional nanostructures via block copolymers. *Nano Convergence*, 4(1), Article 12. [\[Crossref\]](#)

Verma, K. L., Kumar, M. & Singh, A. P. (2018). HPTLC-MS as a Neoteric hyphenated technique for separation and forensic identification of drugs. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*, 8(1), 1-15. [\[Crossref\]](#)

Vogt, C., Vogt, J., Becker, A., & Rohde, E. (1997). Separation, comparison and identification of fountain pen inks by capillary electrophoresis

with UV-visible and fluorescence detection and by proton-induced X-ray emission. *Journal of Chromatography A*, 781(1-2), 391-405. [\[Crossref\]](#)

Wilchek, M. & Chaiken, I. (2000). An overview of affinity chromatography. In P. Bailon, G. K. Ehrlich, W. Fung, & W. Berthold (Eds.), *Affinity chromatography* (pp.1-6) [\[Crossref\]](#)

Wilson, I. D. & Nicholson, J. K. (1988). Solid phase extraction chromatography and NMR spectroscopy (SPEC-NMR) for the rapid identification of drug metabolites in urine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 6(2), 151-165. [\[Crossref\]](#)

Woźniak, M. K., Banaszkiewicz, L., Wiergowski, M., Tomczak, E., Kata, M., Szpiech, B., Namieśnik, J., & Biziuk, M. (2020). Development and validation of a GC-MS/MS method for the determination of 11 amphetamines and 34 synthetic cathinones in whole blood. *Forensic Toxicology*, 38, 42-58. [\[Crossref\]](#)

Yuvaraj, M., Udayakumar, K., Jayanth, V., Rao, A. P., Bharanidharan, G., Koteeswaran, D., Munusamy, B. D., Murali Krishna, C., & Ganesan, S. (2014). Fluorescence spectroscopic characterization of salivary metabolites of oral cancer patients. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 130, 153-160. [\[Crossref\]](#)

Zapata, F., de la Ossa, M. Á. F & García-Ruiz, C. (2015). Emerging spectrometric techniques for the forensic analysis of body fluids. *Trac Trends in Analytical Chemistry*, 64, 53-63. [\[Crossref\]](#)

BÖLÜM 7

ADLİ TOKSİKOLOJİ LABORATUVARI VE YÖNTEM GEÇERLİLİĞİ

Tuğba TEKİN BÜLBÜL
Murat YAYLA
Selda MERCAN

Adli Toksikoloji Laboratuvarı ve Yöntem Geçerliliği

Forensic Toxicology Laboratory and Method Validity

BÖLÜM HAKKINDA

Toksikoloji analizlerinin yürütüldüğü adli toksikoloji laboratuvarları, alanında kalifiye araştırmacılar yetiştirerek doğru, hızlı ve güvenilir analizler yapmayı hedefleyen birimlerdir. Analiz süresince ortaya çıkabilecek riskleri belirleyip en aza indirgeyerek laboratuvar çalışanlarının, kullanılan malzemelerin, analitik sistemlerin güvenliğini korumakla ve yapılan analizlerin doğruluğunu kanıtlamakla yükümlüdürler. Laboratuvarında yürütülen analizlerin verimli ilerlemesi amacıyla laboratuvar işleyişinin, analiz öncesi ön işlemlerin, kullanılan yöntemlerin ve analitik sistemlerin güvenliği ön planda tutulmalıdır. Güvenliği sağlanan tüm prosesin geçerliliği de kanıtlanmalı, ayrıca tüm çalışmalar sürdürülebilir olmalıdır. Analistlerin yetkinliği, laboratuvarın sağlam bir alt yapıya sahip olması, analitik sistemlerde kullanılan yöntemlerin geçerliliği sayesinde sağlanması gereken güvenilirlik yerine getirilebilir.

Anahtar kelimeler: Adli toksikoloji, adli toksikoloji laboratuvarı, laboratuvar güvenliği, validasyon, analitik yöntem

ABOUT the CHAPTER

Forensic toxicology laboratories, where toxicology analyzes are carried out, are units that aim to conduct accurate, fast and reliable analyzes by training qualified researchers in the field. They are obliged to protect the safety of laboratory staff, materials used, analytical systems and to prove the accuracy of the analyzes by identifying and minimizing the risks that may arise during the analysis. In order for the analyses carried out in the laboratory to proceed efficiently, the safety of laboratory operation, pre-analytical pretreatments, methods and analytical systems should be prioritized. The validity of the entire process must also be proven, and all work must be sustainable. The competence of the analysts, the robust infrastructure of the laboratory and the validity of the methods used in the analytical systems can fulfill the required reliability.

Keywords: Forensic toxicology, forensic toxicology laboratory, laboratory safety, validation, analytical method

Giriş

Adli toksikoloji laboratuvarları, tanı koyma ve tedavi etme süreçlerinde ilgili birimlere destek sağlamak, lisans ve lisansüstü öğrencilere eğitim vermek, Ar-Ge çalışmaları yaparak bilimsel araştırmalara katkı sağlamak gibi faaliyetlerin yürütüldüğü birimlerdir. Bir adli toksikoloji laboratuvarının en temel amacı doğru, hızlı ve güvenilir analizler yaparak toplum sağlığına hizmet etmek, çalıştırdığı kalifiye elemanlarla alanındaki yenilikleri takip ederek bilimsel çalışmalara katkı sağlamak ve bu alanda araştırmacı yetiştirerek eğitime öncülük etmektir. Bu kapsamda adli toksikoloji laboratuvarları, işleyişi sırasında ortaya çıkabilecek riskleri belirleyerek ortadan kaldırmak ya da en aza indirmek adına laboratuvar güvenliğini, yapılan analizlerin doğruluğunu ve güvenilirliğini oluşturmak adına da kullanılan yöntemlerin geçerliliğini sağlamakla yükümlüdür. Laboratuvarın amacı, yapılan analizlerin hızlı ve güvenilir şekilde raporlanması ve hem analistin hem laboratuvarın güvenliğinin sağlanmasıdır. Bu amaç, tüm laboratuvar çalışanlarının, sağlanması gereken bu azami yükümlülüklerle hakim olması, bunları uygulamada özenli olması ve sürdürülebilir olmasını kendisine ilke edinmesi ile başarılabilir. Bu bölüm, adli laboratuvarların güvenliği ve laboratuvarlarda kullanılan yöntemlerin geçerliliği hakkında temel bilgi ve gereklilikleri ortaya koymak amacıyla yazılmıştır.

Laboratuvar Güvenliği

Aktif çalışan bir laboratuvarında, en başta laboratuvar çalışanı olmak üzere laboratuvar ortamının ve dış çevrenin güvenliğinin sağlanması, oluşabilecek tehlikelerden kaynaklı risklerin en aza indirilmesi veya ortadan kaldırılması hedeflenir. Yapılan tüm çalışmalarda güvenliği ön planda tutarak ilgili laboratuvarın çalışmalarının verimli yürütülmesi



CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atif 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.



Tuğba Tekin Bülbül 
Murat Yayla 
Selda Mercan 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü,
Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul,
Türkiye

E-posta: :tuğba.tekin@iuc.edu.tr
murat.yayla@iuc.edu.tr
mercans@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Tekin Bülbül, T., Yayla, M., & Mercan, S.
[2023]. Adli toksikoloji laboratuvarı ve yöntem
geçerliliği. S. Mercan & Z. Türkmen (Ed), *Adli
toksikoloji: Temel kavramlar ve prensipler*
içinde (s. 90-96). İstanbul: İÜC Yayınevi.

amacıyla uyulması gereken kurallar ve alınması gereken önlemler belirlenmiş olmalıdır. Adli toksikoloji laboratuvarında laboratuvar güvenliği için en temel unsur, yapılan işe ve laboratuvardaki tüm sistemlere hakim olmaktır. Bu şekilde tehlikeler tanımlanabilir, öngörülebilir ve süreç yönetiminde önlemler alınarak kontrol edilebilir. Bu kapsamda resmi bir güvenlik programının ve uyulması gereken talimatların olması gerekmektedir. Bu dokümanlar, laboratuvarında oluşabilecek riskleri, bu risklere karşı alınacak önlemleri, tehlikeli ve uygun güvenlik alanlarını içermelidir. Olası bir tehlike durumunda, mücadele edecek tüm laboratuvar çalışanlarına konuyla ilgili belirli aralıklarla eğitim verilmelidir. Kişi çalışmaya başlamadan önce laboratuvardaki tehlikeli maddeleri, araç-gereçleri ve analitik sistemleri tanımalı, alınması gereken önlemleri bilmeli ve atık yönetimine hakim olmalıdır. Uyulması gereken kurallar, alınacak önlemler ve olası bir tehlikeli durumla karşılaşıldığında aranacak acil durum telefonları görünür bir şekilde asılı olmalıdır.

Kimyasal Maddeler ile Çalışma Koşulları

Laboratuvar çalışmalarında kullanılan kimyasal maddelerin tamamı insan sağlığına zararlı olduğundan, bu maddelerin tanınması ve çalışma koşullarının bilinmesi, bu kimyasal maddelerle çalışma halindeyken meydana gelebilecek olası maruziyetlerin ve kazaların önlenmesini sağlayacaktır. Kimyasallarla yapılacak tüm çalışmalar önceden planlanmalı ve çalışmalar çeker ocak içerisinde yürütülmelidir. Çeker ocakların etkin şekilde çalışır durumda olduğundan emin olunmalıdır. Çalışma sonucu oluşan kimyasal atıklar, evsel ve tıbbi atıklardan ayrı bir kimyasal atık kutusuna atılmalıdır. Yapılan tüm çalışmaların sonrasında çalışma ortamı personel tarafından uygun şekilde temizlenmeli ve temizlik malzemeleri de kimyasallarla aynı şekilde bertaraf edilmelidir. Tüm kimyasal maddelerin ve bunlara ait atıkların üzerinde etiket bulunmalı ve bu etiketlerin deforme olmamasına özen gösterilmeli, olması durumunda, etiketler yenilenmelidir. Kimyasal maddelerle çalışmaya başlamadan önce ilgili maddenin üzerindeki etiket dikkatlice okunmalı ve açılma tarihleri bu etiketlere eklenmelidir. Bir şişeden başka bir şişeye kimyasal taşınması durumunda yeni şişe mutlaka orijinal etiketin içerdiği tüm bilgileri içerir şekilde etiketlenmelidir. Şişeden alınan kimyasalın kullanım sonrası artması halinde tekrar şişeye konulmaması, uygun atık kabına dökülmesi gerekmektedir. Bazı kimyasal maddeler tek başlarına zararlı etki göstermezken, başka bir kimyasalla birleşmesi durumunda birbirleriyle reaksiyona girebildiklerinden ve reaksiyon sonucu yangın/patlama veya toksik etki gösterebildiklerinden, maddeler iyi tanınmalı ve gerekli ek bilgi ve uyarılar, üzerindeki etiketlere ilave edilerek personel bilgilendirilmelidir. Laboratuvarında bulunan bütün kimyasalların tehlikeli olduğu unutulmamalıdır. Kimyasal malzemelere ve bunların çalışma alanlarına kesinlikle eldivensiz dokunulmamalı, tadına bakılmamalı ve koklanmamalıdır. Kimyasal maddeler laboratuvar dışına çıkarılmamalı, laboratuvar veya depo içi taşıma sırasında hafif olsa dahi mutlaka iki elle ve tek tek taşınmalıdır (İstanbul Üniversitesi, 2017; Yıldız Teknik Üniversitesi, 2018).

Her laboratuvarın kentine ait havalandırma sistemi olan kilitli bir kimyasal deposu olmalı ve kimyasallar tehlike içeriklerine göre sınıflandırılarak duvara sabitlenmiş dolaplarda saklanmalıdır. Depolama esnasında üst üste istifleme yapılmamalı, asit çözeltileri ve büyük hacimli şişeler alt raflarda tutulmalı, güneş ışığı almayacak şekilde saklanmalıdır. Depolanan ve kullanılan tüm

kimyasalların takibini ve kaydını yapabilmek adına envanter listesi tutulmalıdır. Bu liste içerisinde kimyasalların adı, kimyasal formülü, CAS ve Lot numaraları, satın alınma ve son kullanma tarihleri, ambalaj şekli, miktarı, tehlike sınıfı, saklama koşulları yer almalıdır. Bu liste sayesinde kimyasalların tüketim hızları takip edilebilir, son kullanma tarihlerine göre yeni ve eski maddeler ayırt edilebilir, stok miktarındaki azalma belirlenebilir, gereğinden fazla kimyasal alımının önüne geçilebilir, kimyasallar tehlike sınıfına göre ayırt edilebilir ve buna özgü etiketleme ve tasnifleme yapılarak uygun şartlarda saklama alanı yaratılabilir (İstanbul Üniversitesi, 2017; Sağlık Bakanlığı, 2019).

Kimyasallarla yapılan laboratuvar çalışmaları sırasında olası bir tehlike durumunda, laboratuvar personeli ivedilikle ortamdaki uzaklaştırılmalı ve kimyasal maddeyi soluması engellenmelidir. Ortamın havalandırması çalışır halde olmalı, cam ve kapı açılarak ortama salınan kimyasal maddenin uzaklaştırılması sağlanmalıdır. Kimyasal maddenin kişinin gözüne veya vücudunda başka bir bölgeye temas etmesi durumunda ilk olarak kimyasalın döküldüğü bölgede varsa giysiler çıkarılmalı, sonrasında su/göz solüsyonları veya göz/boy duşları yardımıyla en az 15 dakika nazıkçe yıkama yapılmalıdır. Yıkama işlemi sırasında kimyasalın vücudun başka bir bölgesine gelmemesine özen gösterilmelidir. Kimyasalın temas ettiği alan yıkama sonrasında steril bir bezle kapatılmalıdır. Temas eden kimyasal maddenin özellikleri öğrenilerek sorumlulara haber verilmeli, gerekirse en yakın sağlık kuruluşuna başvurulmalıdır. Olası bir kimyasal maddenin yutulması durumunda ise kişi hareket ettirilmemeli, başı ve tüm vücudu sola çevrilerek yan yatırılmalı ve en kısa sürede ambulans çağrılarak sağlık kuruluşuna götürülmelidir (Dağdelen vd., 2020).

Biyolojik Numuneler ile Çalışma Koşulları

Biyolojik risk teşkil eden kan, idrar, saç, tükürük, mide içeriği, doku, organ, kemik, diş, tırnak, beyin omurilik sıvısı (BOS), anne sütü, göz içi sıvısı, atık su vb. numuneler uygun şekilde taşınmalı, saklanmalı ve analiz edilmelidir. Bu numunelerle yapılan çalışmalar sırasında numunelerin taşıdığı riskler tam olarak bilinmediğinden, tüm numunelerin bulaşıcı hastalık taşıdığı varsayılarak en üst düzeyde tedbirlerin alınmasına özen gösterilmelidir. Maruziyeti önlemek adına su geçirmez önlük ve eldivenler kullanılmalı, olası bir kontaminasyon durumunda ise koruyucu ekipmanlar yenisi ile değiştirilmelidir. Eldiven kullanılsa dahi her çalışma sonrasında eller sabunlu su ile yıkanmalıdır. Ellerde açık yara veya kesik olması durumunda, çalışma öncesi su geçirmez yara bantları ile kapatılmalı, sonrasında eldiven kullanılmalıdır. Enjektör gibi delici ve kesici aletlerle biyolojik numuneye temas gerektiği durumlarda çift kat eldiven kullanılmalıdır. Çalışma öncesi ve sonrasında bulaş olmaması adına laboratuvarın çalışma ortamı uygun kimyasallarla dezenfekte edilmelidir. Ortaya çıkan atıklar tıbbi atık olarak değerlendirilmeli ve ilgili yönetmeliğe göre bertarafı sağlanmalıdır (Dağdelen vd., 2020).

Elektriksel Riskler

Laboratuvarında kullanılan her türlü elektrikli sistemin/ekipmanın doğru topraklanması ve elektrik yalıtımlarının çift ya da takviyeli yapılması gerekmektedir. Hasarlı kabloların laboratuvarında kullanımına izin verilmemeli, kullanılan kablolar kanal içerisinden geçirilerek dağınıklığın önüne geçilmelidir. Analitik sistemlerin ve laboratuvar ekipmanlarının olası elektrik kesintisi ve akım dengesizliklerine karşı kesintisiz güç kaynağı (UPS) hattına bağlı olması

ve mümkünse uzatma kablosu kullanılmaması önemlidir. Elektrik kesintisi sırasında devreye girecek jeneratörün bakımlarının ve yakıt kontrollerinin düzenli yapılması, yapılan analizin güvenilirliği ve analitik sistemin uzun süreli kullanımı için oldukça önemlidir. Laboratuvarında bulunan elektrik düğmelerinin, ana şalterlerin ve yalıtkan sistemlerin önü açık tutulmalı, malzeme istifi yapılmamalıdır. Buzdolabı gibi elektrik motoru ile çalışan sistemlerin etrafında alan bırakılmalı ve yeterli havalandırma sağlanmalıdır. Elektrikle ilgili bir aksilik yaşanması durumunda, laboratuvar personeli asla müdahale etmemeli ve kurumun yetkilendirdiği uzman kişilere haber verilmelidir. Yetkili kişinin, elektrikle yapacağı herhangi bir çalışma esnasında, ellerinin kuru olduğundan ve yalıtkan paspas üzerinde tüm tedbirleri alarak çalıştığından emin olunmalıdır (Dağdelen vd., 2020; Sağlık Bakanlığı, 2019).

Elektrik kaynaklı olası bir kaza meydana geldiğinde, ilk olarak ana akımdan elektrik kesilmelidir. Kesintinin yapılamadığı durumlarda ise yalıtkan bir malzemenin üzerine basılarak lastik veya tahta gibi yalıtkan bir aletle kazazedeye müdahale edilmeli ve elektrikle olan bağı kesilmelidir. Müdahale eden kişinin kendisini elektrik akımına kaptırmayacak şekilde hareket etmesi ve kendini koruması çok önemlidir. Elektrik ile teması kesildikten sonra ivedilikle en yakın sağlık kuruluşuna götürülmelidir. Bu gibi durumlarda müdahale için zamanın önemi unutulmamalıdır (İstanbul Üniversitesi, 2017; Yıldız Teknik Üniversitesi, 2018).

Yangın Riski

Laboratuvarında bulunan yangın söndürücüler uygun yönlendirme işaretleri ile işaretlenmeli, kolay ulaşılabilir yerlerde olmalı, önlerine malzeme istiflenmemeli ve içerikleri laboratuvarında kullanılan malzemeleri söndürecek nitelikte olmalıdır. Bu ekipmanın durumu ve son kullanma tarihi belirli aralıklarla kontrol edilmeli ve gerektiğinde içerikleri yetkili firmalarca yenilenmelidir. Laboratuvar kapıları dışı açılır olmalı ve kapı önünde acil çıkışı engelleyecek malzeme olmamalıdır. Her laboratuvar çalışanın yangın söndürme ekipmanının nasıl kullanıldığını bilmesi gerekmektedir. En az bir personel ise yetkili firmalardan sertifikalı yangın eğitimi almış olmalı, belirli aralıklarla eğitimler güncellenmeli ve olası yangınlara karşı tatbikatlar yapılarak tüm laboratuvar personeli bilinçlendirilmelidir.

Laboratuvar ortamında bir yangın çıkması durumunda öncelik, çalışanları korumak ve yangının yayılmasını engellemektir. Bu nedenle bir yangında ilk olarak ortam tahliyesi başlatılmalı ve it-faiyeye haber verilmelidir. Öncelikle elektrik ve gaz hatları kapatılmalı, çevredeki yanıcı maddeler ortamdaki uzaklaştırılmalıdır. Yetkililer gelinceye kadar yangın tüpleri ve varsa hortumları ile yangına müdahale edilerek yayılmasının önüne geçilmelidir. Eğer ki yangın kişinin üzerine sıçramışsa, kişinin hava ile temasını kesmek için yangın battaniyesi veya yerde yuvarlanma yöntemleri ile yangın söndürülmeye çalışılmalıdır (Dağdelen vd., 2020; İstanbul Üniversitesi, 2017; Sağlık Bakanlığı, 2019).

Kişisel Koruyucu Donanım

Laboratuvar çalışmaları sırasında, çalışanların olası tehlikelerden korunması için yapılan işin niteliğine uygun kişisel koruyucu donanım (KKD) kullanılması gerekmektedir. Laboratuvarında çalışan personelin çalışma süresi boyunca diz boyunda, bedenine uygun, gerekiyorsa yanmaz kumaştan üretilmiş önlük giymesi ve önlüğün düğmelerini kapalı tutması zorunludur. Önlük üzerine hırka veya

ceket gibi başka giysiler giyilmemelidir. Çalışma ne olursa olsun analiz boyunca eldiven kullanılmalı ve çalışmanın niteliğine göre gerekirse özel veya çift kat eldivenle analiz yapılmalıdır. Uzun saçlar mutlaka toplanmalı, gerekli durumlarda bone kullanılmalı ve sallantılı küpe, bilezik gibi çalışma esnasında risk oluşturabilecek takılar kullanılmamalıdır. Palto, ceket, çanta gibi kişisel eşyalar laboratuvara getirilmemelidir. Cam kırılmalarına, kimyasal dökülmelerine ve biyolojik numune bulaşlarına karşın kapalı ayakkabı giyilmelidir. Yapılan çalışmanın niteliğine göre, yüzü korumak için gözlük/yüz siperliği ve maske takılması, kontak lens kullanılmamalıdır. Laboratuvarında kullanılan sistemlerin ve analizin durumu göz önüne alınarak gerekli diğer KKD'ler belirlenmeli ve çalışanlara özgü olacak şekilde sorumlular tarafından temin edilmelidir. Tüm KKD'lerin kullanma talimatları, teslimat öncesi bir eğitim ile personele verilmeli ve gerektiğinde bu eğitimler yenilenmelidir. Laboratuvarında kullanılan KKD'lerin tamamı laboratuvar dışına çıkarken çıkarılmalı, tek kullanımlık olmayan KKD'ler kişisel dolaplarda kilitli olarak saklanmalıdır (İstanbul Üniversitesi, 2017; Sağlık Bakanlığı, 2019).

Laboratuvar personeli dışında bir öğrenci veya ziyaretçinin laboratuvarı kullanması durumunda, kişiye mutlaka bir laboratuvar personeli eşlik etmeli, bu kişiler laboratuvarında yalnız bırakılmamalıdır. Çalışma öncesi bu kişiler laboratuvar güvenliği ve işleyişi konusunda bilgilendirilmeli ve çalışacakları alanda gerekli olan tüm KKD'leri kullanmaları sağlanmalıdır. Yetkisiz kişiler laboratuvara alınmamalı ve tüm ziyaretler yazılı formlarla kayıt altına alınmalıdır.

Atıklar

Laboratuvarında yapılan çalışma sonrasında oluşan atıklar, mümkün olduğunca geri kazanılmaya çalışılmalı, geri kazanım mümkün değilse, çalışmayı sürdüren personel tarafından ayrıştırılmalıdır. Farklı laboratuvarlarda oluşan atıklar birbirleriyle karıştırılmamalı ve kimyasal atıklar asla lavaboya dökülmemelidir. Evsel atıklar, tıbbi atıklar ve kimyasal atıklar etiketlenerek birbirlerinden ayrı şekilde depolanmalı ve yalnızca yetkili firma/kurumlar aracılığı ile bertaraf edilmelidir. Enjektör, bisturi, kesici-delici aletler, pipet uçları, kullanılmış eldivenler ve biyolojik numuneler tıbbi atık olarak kabul edilmektedir ve tıbbi atık etiketi olan delinmez plastik kutularda toplanmalıdır. Bu kutular tamamen doldurulmamalı, 2/3 oranında dolduktan sonra ağzı kapatılarak geçici depolama alanında muhafaza edilmelidir. Laboratuvarında kullanılan tüm katı ve sıvı kimyasal malzemeler kimyasal atık olarak kabul edilmektedir ve plastik varillerde kimyasal içeriklerine göre ayrı ayrı saklanmalıdır. Birbiri ile reaksiyona girebilecek kimyasal atıklar farklı varillerde saklanmalıdır. Kimyasal atıkların içerikleri mutlaka etiketle varil üzerine yapılandırılmalıdır. Tek kullanımlık eldivenler ve bunların dışında laboratuvarında el yıkama sonrası kullanılan peçete ya da kağıt gibi kimyasal ya da biyolojik maddeyle temas etmeyen her türlü madde, evsel atık olsa dahi laboratuvar alanında olduğundan kırmızı tıbbi atık poşetlerinde toplanmalı ve dolmuş sonrası ağzı bağlanarak geçici depolama alanında saklanmalıdır. Bunların dışında, kontamine olmamış plastik, metal, cam veya kağıt atıkları ise geri dönüştürülebilir olduğundan sert plastik kutu veya varillerde saklanmalı ve etiketlenmelidir. Tüm atıklar için, çalışmayı sürdüren personel tarafından laboratuvarın belirlediği atık takip formu doldurulmalı, etiket bilgileri doldurularak ağzı kapalı uygun kaplarda muhafaza edilmeli ve güvenli bir depolama alanında geçici olarak tutulup düzenli aralıklarla yetkili

firmalara teslim edilmelidir. Tüm bu işlemler sırasında atıkların içeriğine göre uygun KKD'lerin kullanılması gerekmektedir (Dağdelen vd., 2020; İstanbul Üniversitesi, 2017).

Cam Malzemeler

Laboratuvarda kullanılan tüm cam malzemelerin, analiz sırasında kontaminasyona sebep olmaması ve malzeme üzerindeki olası bir toksik maddenin çalışana zarar vermemesi için, kullanım öncesi ve sonrası temizlenmesi gerekmektedir. Cam malzeme temizliği sırasında tıpkı analiz sırasında olduğu gibi eldiven, gözlük, önlük ve gerekirse diğer KKD'ler kullanılmalıdır. Temizlik sırasında cam malzemenin kullanıldığı çözelti veya kimyasal maddenin içeriğine uygun temizleyici tercih edilmeli ve sonrasında birkaç kez ultra saf su ile durulanmalıdır. Uygun şekilde temizlendikten sonra kurutulmalı ve tekrar kapalı dolaplarda muhafaza edilmelidir (Sağlık Bakanlığı, 2019). Temizliği yapılan cam malzemelerin kullanımı sırasında keskin uçlarının olmamasına dikkat edilmeli varsa bek alevi ile kütleştirilmelidir. Kırık ya da çatlak olan malzemeler kullanılmamalıdır. Olası bir kırılma durumunu engellemek için oldukça dikkatli çalışılmalı, malzemelerin muhafaza edildiği laboratuvar yüzeylerinin eğri ya da partikül içerir olmamasına özen gösterilmelidir. Kırılmaya karşı aşırı kuvvet uygulanmamalı, olası bir kırılma durumunda ise kırılan malzeme dikkatle toplanıp cam atık kutusuna atılmalı ve geri dönüşüme teslim edilmelidir (İstanbul Üniversitesi, 2017).

Analitik Yöntemlerin Validasyon ve Verifikasyon Çalışması

Validasyon (geçerli kılma), bir yöntemin veya ölçüm prosedürünün belirlenen amaçlara uygunluğunu ve performansını bir takım değişkenlere göre test ederek yazılı olarak belirleme şeklinde tanımlanırken; verifikasyon (doğrulama) ise, geçerli kılınmış standart bir yöntemin kullanımına başlanmadan önce yöntemin kullanılacağı laboratuvar şartlarında uygun performans kriterleri ile çalışabilirliğinin ortaya konulması olarak tanımlanmaktadır (Magnusson & Örnemark, 2014). Validasyon çalışmaları sayesinde deneylerden elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak yorumlanır ve seçilen yöntemin özgül, hassas, kesin, doğru, tutarlı, geçerli ve güvenilir olduğu kanıtlanmış olur. Çalışma öncesinde, yöntemin uygulanacağı analitik sistemin performansının test edilerek uygunluğunun doğrulanması şarttır. Tüm bu çalışmalar, tek bir laboratuvarın kendi bünyesinde gerçekleştirilebileceği gibi pek çok laboratuvarın katıldığı laboratuvarlar arası çalışma ile de gerçekleştirilebilir. Yeterli duyarlılıkta ve uygun kesinliğe sahip sonuç üretebilmek adına, kullanılan analitik yöntemin;

- Uluslararası, bölgesel ya da ulusal kurumlar (ISO, EN, TSE, ASTM gibi) tarafından,
- Saygın bir kuruluş (FDA, EPA, APHA gibi) tarafından,
- İlgili bilimsel yayınlarda yayımlanmış olan yöntemler tarafından,
- Donanım üreticisi tarafınca önerilen rehberler tarafından belirlenmiş validasyon kriterlerinden birine uygun biçimde geçerli kılınması önem arz etmektedir.

Verifikasyon çalışmalarında, laboratuvarlar arası çalışmalarla performans kriterleri belirlenmiş olan bir yöntemin laboratuvar şartlarında teyit edilmesi gerekmektedir. Son kullanıcı olan laboratuvarın kendi analitik sisteminde ilgili yöntemin uygun pa-

rametrelerde çalışabilme yetkinliğini bazı deneysel çalışmalarla göstermesi gerekmektedir. Bu çalışmalar doğrulama olarak da bilinmektedir (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018a).

Bir laboratuvarında analitik bir sistemle validasyon veya verifikasyon çalışması yapılacağı zaman, öncelikle her bir parametre için validasyon/verifikasyon protokolü hazırlanmalıdır. Daha sonra yöntemin uygulama amacı, kapsamı, performans parametreleri ve kabul kriterleri belirlenmelidir. Sonrasında validasyon/verifikasyon aşamasında laboratuvarında kullanılacak olan sarf malzemeler ve standart referans malzemeler tespit edilmeli, validasyon/verifikasyon deneyleri tamamlanmalı, istatistiksel değerlendirmeler yapılmalı, kabul kriterleri değerlendirilmelidir. Son olarak validasyon/verifikasyon raporu hazırlanmalı ve onaylanmalıdır (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b; Yılmaz, 2013).

Validasyon çalışmaları;

- Yeni bir analiz yöntemi geliştirildiğinde,
- Mevcut yöntemde bir değişiklik (ekleme/çıkartma) yapıldığında,
- Mevcut yöntem başka bir laboratuvarında kullanılacağına,
- Mevcut yöntemi farklı bir analist uygulayacağına,
- Valide edilmiş bir yöntem farklı bir analitik sistemde kullanılacağına,
- İç ve dış kalite kontrol faaliyetleri sonrasında yöntemin performansında değişim meydana geldiği anlaşıldığında gerçekleştirilir.

Verifikasyon çalışmaları ise;

- Standart yöntem için revizyon gerektiğinde,
- Valide edilmiş bir yöntem ile farklı bir analist çalışma yapacağına,
- Valide edilmiş bir yöntem farklı bir analitik sistemde kullanılacağına,
- Yöntem için kullanılan ekipman veya analitik sistemde bir değişiklik yapıldığında,
- İç ve dış kalite kontrol faaliyetleri sonrasında yöntemin performansında değişim meydana geldiği anlaşıldığında gerçekleştirilir (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b; Magnusson & Örnemark, 2014).

Yöntem Validasyon Ögeleri

Yöntem geliştirmede kullanılan temel validasyon parametreleri; doğruluk, gerçeklik, kesinlik, tekrar edilebilirlik, tekrar üretilirlik, seçicilik, hassasiyet, çalışma aralığı, doğrusalılık, tespit limiti, tayin limiti, sağlamlık, stabilite ve matris etkisi olarak sayılmaktadır (Şekil 7.1).

Doğruluk (Accuracy)

Bir analitik yöntemde, elde edilen deney sonucu ile kabul edilen referans değer arasındaki yakınlık derecesi doğruluk olarak tanımlanmaktadır. Yöntemin doğruluğu niteleyici bir kavramdır, ramsal olarak ifade edilmez. Sistemik ve rastgele hata sonuçları değerlendirilir ve yöntemin doğruluğu belirlenir. Bir ölçüm yönteminin doğruluğunu tanımlamak için gerçeklik ve kesinlik olmak üzere iki bileşenden bahsedilir. Genel olarak, gerçekliği lokasyonun (yer), kesinliği ise dağılımın göstergesi olarak tanımlamak mümkündür ve toplam sistemik hata ile gerçeklik, standart sapma ile kesinlik ifade edilir (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı,

Şekil 7.1. Yöntem validasyon öğeleri şematik gösterimi



2018a; Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b; Magnusson & Örnemark, 2014; TÜRKAK, 2019; Yılmaz, 2013).

2.1.1.1. Gerçeklik (Trueness). Belli sayıda yapılan analizden elde edilen sonuçlarının ortalama değeri ile kabul edilen referans değer arasındaki yakınlık derecesine gerçeklik denir ve genellikle toplam sistematik hata (bias) türünden ifade edilir. Bu hesaplama için; sertifikalı referans değeri, referans metod değeri, yeterlilik testleri ve geri kazanım çalışmaları kullanılır (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b; TÜRKAK, 2015; TÜRKAK, 2019; Yılmaz, 2013).

Geri Kazanım (Recovery). Doğruluk parametresinin bir parçasını oluşturan gerçeklik kontrolü için yapılan geri kazanım çalışmalarında biri mutlaka tayin limiti/ölçüm limiti (LoQ) seviyesinde olmak üzere en az üç farklı konsantrasyonda en az 6 tekrarlı analiz yapılmalı ve geri kazanım değerlerinin %70-120 aralığında olması gerekmektedir (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018a; Magnusson & Örnemark, 2014). Aşağıda, seçilen çalışmaya göre değişen geri kazanım hesaplama formüllerine yer verilmiştir:

- Sertifikalı referans standart ile geri kazanım çalışması:

$$\%Geri\ Kazanım = \frac{C_{gözlenen}}{C_{ref}} \times 100$$

- $C_{gözlenen}$: referans standart ile yapılan analiz sonuçlarının ortalaması

C_{ref} : referans standartın sertifika değeri

- Kirletilmiş matris ile geri kazanım çalışması: Matris ortamına belirlenen miktarlarda analit eklenir (spike)

$$\%Geri\ Kazanım = \frac{C_{gözlenen} - C_{matris}}{C_{spike}} \times 100$$

$C_{gözlenen}$: kirletilmiş numunelerle yapılan analiz sonuçlarının ortalaması

C_{matris} : kirletilmemiş numunelerle yapılan analiz sonuçlarının ortalaması

C_{spike} : spike için kullanılan analit miktarı

2.1.1.2. Kesinlik (Precision). Uygulanacak metodun rutin kullanımı sırasında oluşabilecek tüm farklılıkları gözlemlemek için analiz tekrarı içeren çalışmalar yapılmalıdır. Analiz sonuçlarının tekrar çalışılması sonucu elde edilen bağımsız deney sonuçları arasındaki yakınlık derecesi, kesinliği ifade eder. Rastgele hataların göstergesi olan bu değer, hiçbir zaman sıfır olamaz. Bu sonuçlar arasındaki değişimi; analist, analitik sistem, kalibrasyon, ortam koşulları, analiz ölçümleri arasında geçen süre vb. parametreler etkilemektedir. Kesinlik çalışmaları yapılırken yöntemin kapsadığı matrisler ve ölçüm aralığı da göz önüne alınmalıdır. Kesinlik doğru değere değil, rastgele hataların dağılımına bağlıdır, standart sapma (S) ve yüzde bağıl standart sapma (%RSD) ile ifade edilir. İlgili formüller aşağıda gösterilmiştir. Ölçüm aralığında bulunan en az 3 farklı konsantrasyonda, 6 ila 15 arası analiz tekrarı yapılması tercih edilmektedir (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b; Magnusson & Örnemark, 2014; TÜRKAK, 2015; TÜRKAK, 2019; Yılmaz, 2013).

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (C_i - \bar{C})^2}{N-1}}$$

$$\%Bağıl\ standart\ sapma\ (\%RSD) = \frac{S}{\bar{C}} \times 100$$

S: standart sapma, \sum : toplam, C_i : yapılan i'inci ölçüm değeri,

\bar{C} : ölçümlerin ortalaması, N: ölçüm sayısı

Kesinlik parametresi, ölçümün tekrar edilebilirliği (repeatability) ve ölçümün tekrar üretilebilirliği (reproducibility) olmak üzere iki bileşenden oluşur.

Tekrar Edilebilirlik (Repeatability). Tekrar edilebilirlik, yöntemin; aynı laboratuvarında, aynı analitik sistemle, aynı analist tarafından, aynı gün içerisinde, aynı uygulama koşulları altında, aynı veya benzer matrislerde yapılan ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığını ifade eder. Seçilen her bir konsantrasyon seviyesi için (en az 3 farklı konsantrasyon için) 6 ila 15 arası tekrar yapılmalıdır. Tekrar edilebilirlik 'r' sembolü ile gösterilir ve ölçüm sonuçlarının standart sapması (Sr) ve yüzde bağıl standart sapması (%RSDr) hesaplanarak ifade edilir. Ölçülen değerlerin kendi içlerinde %RSDr değerleri hesaplanır; bu değerlerin ≤ 20 koşulunu sağlayıp sağlamadığı kontrol edilir (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b).

Tekrar Üretilirlik (Reproducibility). Tekrar üretilebilirlik, yöntemin farklı laboratuvarlarda, farklı analitik sistemlerde, farklı analistler tarafından, farklı malzemeler kullanarak, farklı günlerde, aynı veya benzer matrislerde yapılan ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığının ölçüsüdür. Seçilen her bir konsantrasyon seviyesi için (en az 3 farklı konsantrasyon için) 6 ila 15 arası tek-

rar yapılmalıdır. Tekrar üretilebilirlik 'R' ile gösterilir ve ölçüm sonuçlarının standart sapması (SR) ve yüzde bağıl standart sapması (%RSDR) hesaplanarak ifade edilir. Ölçülen değerlerin kendi içlerinde %RSDR değerleri hesaplanır, bu değerlerin \leq %20 koşulunu sağlayıp sağlamadığı kontrol edilir (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b).

Seçicilik (Selectivity)

Seçicilik, bir yöntemin, aranan analiti onunla benzer özellik gösteren diğer girişim kaynakları arasından belirleyebilme yeteneğidir. Seçicilikte dikkate alınması gereken husus, söz konusu analite kimyasal veya fiziksel olarak benzeyen başka bir maddenin matris içerisinde girişim yapıp yapmadığıdır. Seçici bir yöntem, analite özgüdür ve başka analitlerin de olduğu numuneden aranan analiti ayırt edebilir (Yılmaz, 2013). Seçicilik kontrolü için iki farklı yöntem izlenebilir. Bunlardan birincisi, kirlenmemiş (kör, blank) numuneler ile kirlenmiş numuneler birlikte analiz edilerek; ikincisi ise, aranan analitle girişim yapabileceği düşünülen maddeler ile kirlenmiş numuneler analiz edilerek girişim olup olmadığı değerlendirilir. Numunenin doğal yapısından kaynaklanan bileşenler en çok karşılaşılan girişimlerdir. Eğer girişim, analizi yapılan analit ile çakışıyorsa, numune hazırlama yönteminin iyileştirilmesi, farklı bir clean-up basamağının uygulanması ya da çalışmalara farklı bir analitik sistem kullanılarak devam edilmesi gerekebilir (Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2013; TÜRKAK, 2019; Yılmaz, 2013).

Hassasiyet (Sensitivity)

Hassasiyet, birim miktar için analitik sistemin verdiği yanıtın büyüklüğü olarak ifade edilir. Bir ölçüm sisteminin veya yöntemin hassasiyeti, o yöntem veya sistemle yapılacak analizin en düşük tayin sınırını belirler ve kalibrasyon grafiğinin eğiminden hesaplanabilir. Kalibrasyon grafiğinin eğimi sistemin hassasiyetini verir.

$$\text{Hassasiyet} = \frac{\text{Ölçüm sinyali}}{\text{Konsantrasyon}}$$

Doğrusallık (Lineerlik) ve Çalışma Aralığı (Range)

Doğrusallık, belirli konsantrasyon aralıklarında yapılan ölçüm sonuçlarının sinyal/konsantrasyon oranının bağıl olarak artması anlamına gelmektedir ve kalibrasyon eğrisi ile gösterilir. Eurachem rehberine göre kalibrasyon grafiği çizilebilmek için, bir tanesi blank (kör) numune olmak üzere en az 6 farklı konsantrasyon değerinin, her bir kalibrasyon noktası birbirinden bağımsız 3 tekrarlı olacak şekilde hazırlanarak analitik sistemde analizi yapılmalıdır. Belirlenen referans konsantrasyonlara karşı ilgili analitik sistemden elde edilen ölçüm sonuçları ile bir kalibrasyon grafiği çizilir. Elde edilen eğrinin öncelikle denklemi ($y=ax+b$) ve korelasyon katsayısı (r) belirlenir. Korelasyon katsayısının karesi (r^2) incelenmelidir, bu değer ± 1 'e yakınlığı kalibrasyon grafiğinin doğrusallığını ifade eder ve analitik sistemin analite duyarlılığına göre değişmekle birlikte, genellikle ≥ 0.99 sonucu kabul edilebilirdir. Yapılan analizlerde çalışma aralığının alt sınırı LoQ iken, üst sınırı değişken olup doğrusallığın bozulmaya başladığı konsantrasyon noktası veya doğrusal sonuçlar içerisinde olsa dahi çalışılacak numune içerisinde aranan analitin miktarına bağlı olarak belirlenebilir. Çalışma aralığı, kullanılacak yöntemin uygulama aralığıdır ve yöntemin doğrusal olduğu aralıkta olmalıdır (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018a; Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b; Magnusson & Örnemark, 2014; TÜRKAK, 2019; Yılmaz, 2013).

Tespit Limiti (Limit of Detection) ve Tayin Limiti (Limit of Quantitation)

Algılama limiti olarak da ifade edilebilen tespit limiti (LoD), laboratuvar koşullarında aranan analitin varlığını ortaya çıkarmanın mümkün olduğu en düşük konsantrasyondur. Başka bir ifade ile aranan analitin minimum düzeyde tespit edilebildiği, ancak hesaplanmanın yapılamadığı miktar olarak da ifade edilebilir. Bulunan sonuç kantitatif bulgular arasında değerlendirilmez, yalnızca kalitatif sonuçtur. Aranan analit miktarı kesin olarak belirlenemez ancak analitin varlığı tespit edilir. LoQ ise, kabul edilebilir kesinlik ve gerçeklikle ölçülen en düşük analit konsantrasyonunu ifade etmektedir. Kantitatif sonuç verilebilen en düşük değerdir ve doğrusallık sınırlarının en alt derişimi ya da daha da alt derişim değeridir.

LoD ve LoQ değerleri 3 farklı şekilde hesaplanabilir:

- Sinyal / Gürültü oranı ile:

Analizi yapılan numunede aranan analitin dedektör cevabının (sinyal) gürültü ile karşılaştırılması şeklinde sonuca gidilebilir. Bulunan sinyalin (signal, S) gürültü (noise, N) ile oranının en az 3 olduğu konsantrasyon LoD değeri, 10 olduğu konsantrasyon ise LoQ değeri olarak kabul edilir.

$$\text{LoD} = S/N / N$$

$$\text{LoQ} = S/N / N a$$

S: dedektör cevabı, sinyal

N: sinyale en yakın gürültü

- Blank numuneye analit ekleyerek:

Bu hesaplama yönteminde, blank numune içinde gürültüden ayırt edilebilen en düşük konsantrasyonun tekrarlı şekilde analiz edilmesinden elde edilen standart sapmanın 3 katının ve 10 katının katım yapılan konsantrasyona eklenmesi ile sırasıyla LoD ve LoQ değerleri belirlenir.

$$\text{LoD} = 3 \times S + C_{\text{blank}}$$

$$\text{LoQ} = 10 \times S + C_{\text{blank}}$$

S: standart sapma

C: ortalama konsantrasyon

- Kalibrasyon grafiği ile:

$$\text{LoD} = 3 \times S/b$$

$$\text{LoQ} = 10 \times S/b$$

S: kalibrasyon eğrisinin standart sapması

b: kalibrasyon eğrisinin eğimi

Tüm hesaplama yöntemleri kör (blank) örneğin ve en düşük konsantrasyonda katılmış numunenin en az 10 analiz tekrarı olacak şekilde çalışılmalı ve elde edilen LoD, LoQ değerleri mutlaka doğrulanmalıdır (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018a; Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b; Magnusson & Örnemark, 2014; TÜRKAK, 2019; Yılmaz, 2013).

Sağlamlık (Robustness/Ruggedness)

Sağlamlık çalışmaları, analitik yöntemde küçük fakat planlı değişiklikler yaparak laboratuvarından kaynaklanan bazı küçük sapmaların ve bunların analiz sonuçları üzerine etkisinin incelenmesidir. Belirgin etkiye sahip olabilecek değişikliklerin analiz sonuçları üzerine etkisi azaldıkça ve yöntem planlı değişikliklerden etkilenmeden kaldıkça yöntemin sağlamlığı artar. Bu da yöntemin normal kullanımı sırasındaki güvenilirliğinin bir göstergesidir. Numune içeriği ve miktarı, çekitleme süresi, üretim tarihi ve markası farklı kimyasallar, analiz sırasında kullanılan sarf malzemelerin durumu, kullanılan kimyasalların saflığı, kolon sıcaklığı, analist, pH, sıcaklık, basınç, iyonik güç, akış hızı, uçuculuk, çözelti ve numune saklama koşulları gibi faktörlerden birkaçı tek tek değiştirilerek yöntem üzerine etkisi araştırılır. Değişkenler tanımlandıktan sonra, her bir değişken üzerinde planlı değişiklikler uygulanarak, bu değişikliğin yöntem performansını nasıl etkilediği belirlenebilir. Değiştirildiğinde sonuçları önemli ölçüde etkileyen parametrelerin protokolde açık bir şekilde tanımlanması gerekmektedir. Böylece yöntemde en önemli etkiye sahip değişkenler tanımlanmış olur ve yöntem kullanılırken bu değişkenlerin dikkatlice kontrol altına alındığından emin olmak mümkün olabilir (Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018a; Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı, 2018b; TÜRKAK, 2019; Yılmaz, 2013).

Sonuç

Günümüzde dünyanın her yerinde, çalışma alanı farklı da olsa birçok ölçüm laboratuvarında analizler ve bilimsel araştırmalar yapılmakta, eğitim hizmetleri verilmektedir. Dünya genelinde toplumun her unsurunun laboratuvarlarda yürütülen analitik çalışmalarla etkileşim içinde olduğu gerçeği kaçınılmazdır. Laboratuvarların yapılan analizlerin güvenilirliğini sağlamanın yanında; öncelikle çalışan güvenliğini, sonrasında ortam ve dış çevre güvenliğini sağlaması gerekmektedir. Bu kapsamda kullanılan ürünlerin kalite kontrolünü, yapılan analizlerin hızlı ve doğru olmasını, verilen eğitimlerin niteliğini, yapılan bilimsel çalışmaların güncelliğini, çalışan analistlerin yetkinliğini sağlamak ve sürdürülebilirliğini gözetmek laboratuvar çalışanlarının, sorumlularının ve ilgili yöneticilerin yükümlülüklerindedir.

Laboratuvar içerisinde yapılan her türlü çalışma neticesinde üretilen raporların ciddi sorumluluklar ortaya çıkardığı unutulmamalıdır. Özellikle adli laboratuvarlarda yapılan analitik çalışma sonucu verilen raporlar, para cezası ve hapis cezası gibi yaptırımlara sebep olabilmektedir. Bu nedenle laboratuvarlarda yapılan analizlerin doğru bir şekilde yapılarak, sonucun güvenilir olduğunun gösterilebilmesi oldukça mühimdir.

Laboratuvarlardan analiz talep eden kişi ya da kurumlar ancak anlaşmazlık durumunda analiz sonuçlarını sorgular, aksi durumda raporların güvenilirliği çoğu zaman sorgulanmaz. Bu nedenle laboratuvarlarda yapılan analiz sonucu üretilen raporların, oluşabilecek anlaşmazlık durumlarında, laboratuvarın bağlı olduğu kurum/kuruluşun analiz talep eden tarafın güvenini sağlamaya yönelik açık bir sorumluluğu vardır. Bu sorumluluk da, analistlerin yetkinliği, laboratuvarın sağlam bir alt yapıya sahip olması, analitik sistemlerde kullanılan yöntemlerin doğruluğu sayesinde yerine getirilebilir. Adli toksikoloji laboratuvarının tüm bu parametreleri sağlayarak hata payını kabul edilebilir sınırlar içerisinde

düzenleyebilmesi, olası bir analitik aksaklığı önceden fark ederek çözmesini ve laboratuvar ekipmanına, analistlere, verilen analiz raporlarına, eğitimlerin güncelliğine güven duyulmasını sağlaması açısından son derece önem arz etmektedir. Bir adli toksikoloji laboratuvarının yukarıda sayılan tüm hususları yerine getirmesini, sistematik şekilde faaliyetlerini sürdürmesini sağlamak üzere bir kalite yönetim sistemine sahip olması ve deney/kalibrasyon laboratuvarları için geliştirilen bir standart olan ISO/17025 kapsamında akreditasyona sahip olması veya bu standarda uyumlu çalışma prensibi ile işletilmesi, verilen hizmeti sürdürülebilir, izlenebilir ve güvenilir kılmayı sağlayacak yollardan biridir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The authors declare that they have no competing interest.

Kaynaklar

Dağdelen, A. F., Pirinç, F.T., & Özdemir, S. (2020). *Laboratuvar güvenliği el kitabı*. Bursa Teknik Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi.

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. (2018a). *Pestisit analizleri için metot validasyonu ve ölçüm belirsizliği hesaplanması açıklamalı uygulama rehberi* (rev. 4). <https://gidalab.tarimorman.gov.tr/gidareferans/Menu/76/Pestisit>

Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı. (2018b). *Kimyasal ve fiziksel analizlerde metot validasyonu/verifikasyonu rehberi*. https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/DB_Gida_Kont/Kimyasal_Fiziksel_Val_Ver_Rehberi.pdf

İstanbul Üniversitesi. (2017). *Laboratuvar güvenlik rehberi*. <http://cdn.istanbul.edu.tr/statics/onkoloji.istanbul.edu.tr/wp-content/uploads/2017/10/OE-CHGS-PR-005-RB-001-Laboratuvar-G%C3%BCvenlik-Rehberi.pdf>

Magnusson, B. & Örnemark, U. (Eds.) (2014). *Eurachem guide: the fitness for purpose of analytical methods - a laboratory guide to method validation and related topics* (2nd ed.). Eurachem. <https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/mv>

Sağlık Bakanlığı. (2019). *Laboratuvar güvenliği el kitabı*. https://eskisehirisg.meb.gov.tr/meb_ays_dosyalar/2019_03/19135418_Laboratuvar_Guvenigi_EL_Kitabi.pdf

TÜRKAK. (2015). *Deney/analiz sonuçlarındaki ölçüm belirsizliği tahmini için Türkak prensipleri*. <https://secure.turkak.org.tr/docs/GuiedeLinenes/R20-02-01.pdf>

TÜRKAK. (2019). *Metodun geçerli kılınması ve doğrulanması için bilgilendirme kılavuzu*. https://secure.turkak.org.tr/TURKAKSITE/docs/bilgilendirme_kilavuzlari/METODUN_GE%C3%87ERL%C4%B0_KILINMASI_VE_DOGRULANMASI_ICIN_BILGILENDIRME_KILAVUZU_30122022.pdf

Yıldız Teknik Üniversitesi. (2018). *Laboratuvar güvenliği kitapçığı*. <https://kmm.yildiz.edu.tr/sites/kmm.yildiz.edu.tr/media/files/Kimya%20Muhendisligi%20Laboratuvar%20Güvenligi%20Kitapcik.pdf>

Yılmaz, A. (2013). *Kimyasal analizlerde metot validasyonu ve verifikasyonu*. TURKLAB Rehber 01. http://turklab.org/tr/TURKLAB_Rehber_01_Rev.2.pdf

BÖLÜM 8

ADLİ TOKSİKOLOJİDE YASAL UYGULAMALAR VE RAPORLAMA

Münevver AÇIKKOL

Adli Toksikolojide Yasal Uygulamalar ve Raporlama

Legal Applications and Reporting in Forensic Toxicology

BÖLÜM HAKKINDA

Adli toksikoloji, ceza hukuku, medeni hukuk ve sigorta hukuku bağlamında zehirlenme, yasa dışı madde kullanımı veya zehirlenmeye bağlı ölüm olgularının incelenmesini ve sorunların çözülmesini hedeflemektedir. Olgulara ait bilimsel kanıtları doğru şekilde incelemek, anlamak ve yorumlamak esastır. Bu kapsamda mahkeme kanıtlarını oluşturmak için, adli toksikologlar ile birlikte olay yeri inceleme ekibi ve adli tabip görev almaktadır. Bunun yanı sıra, zehirlenmelerin, madde etkisi altında işlenmiş veya merkezi sinir sisteminin etkilenmesi ile ortaya çıkmış suçların da adli toksikoloji kapsamında değerlendirilmesi gerekmektedir. Olay yeri ile başlayan süreç, delil teslim zinciri adımlarıyla adli toksikoloji laboratuvarına ulaşır ve raporlama sonucunda adalete hizmet süreci tamamlanmış olur. Adli toksikolojiye ilişkin yasal düzenlemeler farklı alanları kapsamaktadır. Bu mevzuatlara ilişkin veriler, ilaç veya diğer kimyasallar için risklerin değerlendirmesine ve böylece yasal düzenlemelere katkı sağlamaktadır. Bu nedenle güvenilir sonuçlar elde etmek için analistlerin alanda uzman olması ve raporlamada objektif ve şeffaf olması büyük önem taşımaktadır. Bu bölüm, adli toksikolojiyle ilgili yasal düzenlemeleri ve raporlama süreçlerini ele almaktadır.

Anahtar kelimeler: Adli toksikoloji, bilirkişi, hukuki uygulamalar, yasal düzenleme, adli rapor

ABOUT the CHAPTER

Forensic toxicology aims to investigate and solve the problems of poisoning, illicit substance use or death due to poisoning in the context of criminal law, civil law and insurance law. It is essential to correctly examine, understand and interpret the scientific evidence of the cases. In this context, forensic toxicologists, crime scene investigation team and forensic medical examiner are involved in creating court evidence. In addition, intoxications, crimes under the influence of substances or crimes that occur with the influence of the central nervous system should also be evaluated within the scope of forensic toxicology. The process that starts with the crime scene reaches the forensic toxicology laboratory through the steps of the evidence delivery chain and the process of serving justice is completed as a result of reporting. Legal regulations on forensic toxicology cover different areas. Data on these regulations contribute to the assessment of risks for drugs or other chemicals and thus to legal regulations. Therefore, in order to obtain reliable results, it is crucial that analysts are experts in the field and are objective and transparent in their reporting. This chapter discusses the legal regulations and reporting processes related to forensic toxicology.

Keywords: Forensic toxicology, forensic expert, legal practice, legal regulation, judicial report

Giriş

Adli bilimlerin her alanında olduğu gibi, uygulamaların en önemli bölümü, üretilen hizmetin, analiz, incelemenin ve tespitin yasal çerçevede rapor edilmesidir ve bu raporlama aşaması adli toksikoloğun ve bağlı olduğu kurum/kuruluşun sorumluluğundadır. Adalete hizmet etmek üzere hazırlanan bir raporun, amaca hizmet etmesi esastır ve güvenilir, tarafsız, anlaşılır ve talebe yanıt verir niteliğe sahip olması gerekmektedir. Kitabın bu bölümünde adli toksikoloji alanında yürütülen tüm hizmetlerin somut bir çıktısı olarak tanımlanabilecek "rapor"un hazırlanması, bu rapor hazırlanırken bağlı kalınması gereken yasal uygulamalar ve raporlamada önem arz eden hususlar ele alınacaktır ve bu bölüm kariyerinde, adli toksikoloji alanında analist ve/veya eksper olacak bireylerin yararlanabileceği bir kaynak olması amacıyla yazılmıştır.

Adli Toksikolojide Yasal Uygulamalar

Toplumsal ve sosyal alanlarda olduğu gibi adli toksikoloji alanında da ulusal ve uluslararası yasa, yönetmelik, genelge ve sözleşmeler mevcuttur. Adli toksikoloji, canlıda ve ölüde, olgu nedeninin ve olgu ile bağlantısı olan problemlerin ceza hukuku, medeni hukuk ve sigorta hukuku açısından araştırılması ve giderilmesi konusu ile ilgilidir. Adli toksiko-



Münevver Açıklol 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü, Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: ackolm@gmail.com

Bu bölümü alıntıyla / Cite this chapter as:
Açıklol, M., [2023]. Adli toksikolojide yasal uygulamalar ve raporlama. S. Mercan & Z. Türkmen (Ed), Adli toksikoloji: *Temel kavramlar ve prensipleri* içinde [s. 98-108]. İstanbul: İÜC Yayınevi.



CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

lojinin adalete doğru hizmet verebilmesi için ilgili düzenlemeler, birbiri ile uyumlu şekilde uygulanmalıdır. Olgulara ait bilimsel kanıtları doğru incelemek, doğru anlamak ve doğru yorumlamak esastır. Mahkeme kanıtlarını oluşturan bu aşamada, analist ve eksper sıfatı ile adli toksikologlar ve adli tabipler görev almaktadır. Bunun yanı sıra zehirlenme olaylarında, hekimlerce yapılan teşhis ve tedavinin doğru ve yeterli olup olmadığı ve tıbbi uygulama hatası olup olmadığı konuları da hukuki anlamda adli toksikoloji ile birlikte değerlendirilmesi gereken konulardandır.

Adli toksikoloji, zehirlenme olgularının yanında, madde etkisi altında işlenmiş suçlarla da ilgilidir. Birey, kendi iradesi ile ya da iradesi dışında, yasal veya yasa dışı madde etkisi altında kalabilir. Bu süreçte bir suçun mağduru veya şüphelisi durumuna düşebilir. Madde kullanımının kolaylaştırdığı suçlar, dünyada ve ülkemizde pek çok örneği olan konulardandır. Birçok şiddet, hırsızlık, gasp ve cinsel saldırı olayları, cinayet, dolandırıcılık, kaçakçılık vb. suçlar, merkezi sinir sistemini etkileyen maddeler yardımıyla gerçekleşebilmektedir (Açıkkol vd., 2011; Mercan & Açıkkol, 2014; Yadav & Tiwari, 2017).

Yasal düzenlemeler, adli toksikolojinin farklı alanlarını kapsar. Mevzuata ilişkin düzenleyici toksikoloji alanı, tanımlayıcı toksikolojiye (maddelerin kimyasal ve toksisite testleri ile ilgilenir, güvenilirlik/risk değerlendirmesi yapar) ve mekanistik toksikolojiye (maddelerin hücresel, biyokimyasal ve moleküler mekanizmalarını inceler) dayalı verileri kullanarak, ilaç veya diğer kimyasallar için risk değerlendirme sonuçlarına göre yasal düzenlemelere önemli katkılar sağlar (Michael, 2020).

Sonuçların güvenilirliği için olguların aydınlatılmasında kullanılan yöntemlerin ve uygulandıkları laboratuvarların kalite güvencesi olması gerektiği, analistlerin ve yorum yapanların alanlarında uzman olması gerekliliği, batı ülkelerinde zorunlu kılınmış, tüm bu koşullar yasa, yönetmelik ve prosedürlere göre belirlenmiştir. Ülkemizde de bu yaklaşıma uyulmaktadır. Laboratuvar analizlerine ait prosedürlerin çoğu ve karşılaşılan problemler "Adli Toksikologlar Derneği (Society of Forensic Toxicologist, SOFT)", "Uluslararası Adli Toksikologlar Derneği (The International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT))" ve "Toksikolojide Bilimsel Çalışma Grubu (The Scientific Working Group in Toxicology, SWG-TOX)" adlı kurumsal gruplar ile paylaşılmakta, kongrelerde bilimsel kararlar alınmaktadır. Bu kuruluşlar dışında, halk sağlığı ve çevre sağlığı konusunda toksikoloji ve farmakoloji ile ilgili mevzuat ve düzenlemeler ile ilgilenen uluslararası kuruluşlardan biri de "Uluslararası Düzenleyici Toksikoloji ve Farmakoloji Derneği (The International Society of Regulatory Toxicology & Pharmacology, IS RTP)" dir. Birleşmiş Milletler'e bağlı toplum sağlığıyla ilgili uluslararası çalışmalar yapan "Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ - World Health Organization, WHO)", dünya piyasasında satılan ilaç, medikal gereçler, kozmetik ve gıda katkı maddelerinden sorumlu olan "Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA)", çevresel zararlılardan, yani, insektisit, fungusit, rodentisit ve diğer kimyasallardan sorumlu olan "Çevre Koruma Ajansı (Environmental Protection Agency, EPA)", adli toksikoloji konusunda düzenlemelere katkı sağlayan diğer kurum ve kuruluşlardır (Michael, 2020).

Yasalar ve yasal düzenlemelerle ilgili tanımlamaları hatırlamakta yarar olduğu düşünülerek bazı tanımlar aşağıda aktarılmıştır (Hukuk Sözlüğü, 2015).

ANAYASA, devletin temel yapısını, yönetim biçimini, temel organlarını, bunların birbiriyle ilişkilerini, kişilerin devlete karşı, devletin kişilere karşı olan hak ve görevlerini düzenleyen en üstün yasadır.

MEVZUAT (YASA), yasama organlarınca yazılı biçimde sürekli olarak uygulanmak üzere oluşturulan ve yürürlükte olan bütün yazılı hukuk kurallarıdır.

TÜZÜK, bir kanunun uygulanmasını göstermek veya emrettiği işlerin yapılmasını belirtmek üzere, Bakanlar Kurulu tarafından çıkarılan yazılı hukuk kurallarıdır.

YÖNETMELİK, Başkanlık, Bakanlıklar ve diğer kamu tüzel kişilerinin (belediyeler, üniversiteler gibi), tüzüklerin uygulanmasını sağlamak üzere çıkarttıkları hukuk kurallarıdır. Anayasa'ya, kanunlara ve tüzüklere aykırı olamazlar.

KARARNAME, Bakanlar Kurulu'nca verilmiş olan ve Cumhurbaşkanının da imzalamış olduğu kararlardır.

KANUN HÜKMÜNDE KARARNAME, Anayasa'da belirtilen esaslar dahilinde ve Türkiye Büyük Millet Meclisi'nce (TBMM) belirlenecek konularda hükümetin kanun gücünde kararname çıkarması ve kanun gücünde çıkardığı yazılı hukuk metinleridir.

GENELGE (TAMİM), bir konuyu çeşitli birimlere iletmek üzere yazılan yazılardır. Resmi işlerde üst makamların alt makamlara belli konularda bilgilendirmek ve onları yönlendirmek üzere gönderdikleri yazılardır.

ŞÜPHELİ, soruşturma evresinde, suç şüphesi altında bulunan kişidir.

SANIK, kovuşturmanın başlamasından itibaren hükmün kesinleşmesine kadar, suç şüphesi altında bulunan kişidir.

MÜDAFİ, şüpheli veya sanığın ceza muhakemesinde savunmasını yapan avukattır.

VEKİL, işlenmiş suçta katılan, suçtan zarar gören veya malen sorumlu olan kişiyi ceza muhakemesinde temsil eden avukattır.

BİLİRKİŞİ, bir uyuşmazlığın çözümünde uzmanlığından yararlanan, hâkime veya mahkemeye yardımcı olan, mesleki birikimiyle olayı bilimsel şekilde aydınlatan, bağımsız ve tarafsız kişiler olarak tanımlanabilir. Bilirkişi, uzmanlık, özel veya teknik bilgi gerektiren hallerde, oy ve görüşünü sözlü ya da yazılı olarak rapor halinde, talep eden makama sunar. Bilirkişilere uygulanacak hükümler, Ceza Muhakemeleri Usulü Kanunu (CMUK) İkinci Bölüm 62 ve 63 üncü maddelerde açıklanmış, bilirkişilere ve bilirkişiliğe dair usul ve esaslar ise 6754 no'lu kanun ile belirlenmiştir.

RESMİ BİLİRKİŞİ, ülkemizdeki bazı kurumlar bünyesinde görev yapan ve alanlarında yetkin olan kişilerin katılımı ile, talep edilen hususlarda resmi rapor düzenleme yetkisinde olan kişilerdir. Örneğin; T.C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Laboratuvarları ve İhtisas Kurulları, Adli Tıp Kurumu Grup Başkanlıkları ve Şube Müdürlükleri, T.C. İçişleri Bakanlığı Polis ve Jandarma Kriminal Laboratuvarları, üniversitelerin Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüleri, talep edilmesi halinde üniversitelerin konu ile ilgili fakülte veya enstitüleri, T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Laboratuvarları vb.

ADLİ OLGU, Ceza kanunda tanımlanmış suçları işleyen ya da işlenmiş olan suçlardan etkilenerek hastaneye başvuran kişiler, adli olgu olarak tanımlanmaktadır. Tüm adli olaylarda veya adli olgu olmasından şüphelenilen durumlarda bildirim yapılması gerekmektedir. Zehirlenme olguları mutlak adli olgulardır.

Adli olgularda adaletin sağlanmasında, birey, halk ve çevre sağlığı ile ilgili işlenen suçların aydınlatılmasında yararlanılan kanun, yönetmelik, sözleşme, genelge ve benzerlerine kısaca değinil gerekirse;

Türk Ceza Kanunu

5237 sayılı Türk Ceza Kanunu (TCK), 26.09.2004 tarihinde kabul edilmiş ve 12.10.2004 tarihli, 25611 sayılı Resmî Gazetede yayımlanarak yürürlüğe girmiştir. TCK'nin amacı, "Temel İlkeler ve Tanımlar" Bölümü, 1 inci maddede 'Madde 1-(1) Ceza Kanununun amacı; kişi hak ve özgürlüklerini, kamu düzen ve güvenliğini, hukuk devletini, kamu sağlığını ve çevreyi, toplum barışını korumak, suç işlenmesini önlemektir. Kanunda, bu amacın gerçekleştirilmesi için ceza sorumluluğunun temel esasları ile suçlar, ceza ve güvenlik tedbirlerinin türleri düzenlenmiştir" şeklinde belirtilmiştir (Resmî Gazete, 2004).

Zehirlenme olgularında, kişiden numune alma ve zaman zaman beden muayenesi gerekmektedir. Bununla ilgili olarak, şüpheli, sanık veya diğer kişilerin beden muayenesi ve vücudundan numune alınması, 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu'nun (CMK) 75, 76 ve 77 inci maddeleri ile 'Beden Muayenesi, Genetik İncelemeler ve Fizik Kimliğinin Tespiti Hakkında Yönetmelik' ile düzenlenmiştir (Doğan, 2019). Beden muayenesinde ve vücuttan numune almada temel amaç, soruşturma ve kovuşturma konusu olayla ilgili delil elde etmektir. CMK'nin 75 inci maddesinde de "bir suça ilişkin delil elde etmek" ibaresine yer verilerek, amacın delil elde etmek olduğu açıkça belirtilmiştir. Beden muayenesi ve vücuttan numune alınması bilimsel deliller kapsamında ele alınmalı, CMK'nin 289/i maddesi gereğince hukuka uygun yöntemler ile elde edilmeli ve nihayetinde, kovuşturma veya soruşturma konusu olayın aydınlatılması amacıyla kullanılmalıdır. Veri bankası oluşturmak veya bilimsel deney yapmak, toplumsal baskı veya bekâret kontrolü amacıyla yapılan beden muayenesi ve vücuttan numune alma işlemleri, CMK'nin 75. ve 76. maddeleri kapsamında değerlendirilemez. Beden muayenesi ve vücuttan numune alınması, koruma tedbiri özelliğine sahiptir. Diğer taraftan muayene ve numune almayı gerçekleştirecek hekim veya sağlık mensubu açısından ise, bu uygulama bilirkişi incelemesi niteliği de taşıyacaktır. İç beden muayenesi yapılabilmesine, Cumhuriyet Savcısı veya mağdurun istemiyle ya da re'sen hâkim veya mahkeme, gecikmesinde sakınca bulunan hâllerde ise Cumhuriyet Savcısı tarafından karar verilebilir. Cumhuriyet Savcısı'nın kararı, 24 saat içinde hâkim veya mahkeme onayına sunulur. Dış beden muayenesi ise Cumhuriyet Savcısı ile emrindeki adli kolluk görevlileri veya kovuşturma makamlarının talebiyle yapılır. İç ve dış beden muayenesi ancak tabip tarafından yapılır. Ancak yukarıda belirtildiği üzere, dış beden muayenesi sayılan, girişimsel olmayan tıbbî görüntüleme yöntemleri tabip gözetiminde sağlık mesleği mensubu diğer kişiler tarafından da yapılabilir (Doğan, 2019).

5237 sayılı TCK'de, adli toksikoloji kapsamındaki disiplinler ile ilgili olan trafik kazaları, cinsel istismar suçu, hırsızlık ve gasp suçu, intihara teşebbüs, cinayete teşebbüs, iş kazalarına neden olma, yasaklı madde imalatı ve ticareti, yasaklı madde kuryeliği

veya imalatında çalışma, hapis cezası sırasında cezaevinde madde kullanımı gibi suçlara da yer verilmiştir. Birey, bu suçlarda suçlu veya mağdur durumda olabilir (TCK, 2004).

Adli Tıp Kurumu Kanunu

2659 sayılı Adli Tıp Kurumu Kanunu, 14.04.1982 tarihinde kabul edilmiş ve 20.04.1982 tarihli, 17670 sayılı Resmî Gazetede yayımlanmıştır. Adli Tıp Kurumu Kanunu adli toksikolojide önemli yer tutan yasalardan biridir. Adli otopsi ve adli toksikoloji birbirini destekleyen ve tamamlayan iki alandır. Kurumun ve bağlı birimlerinin, olguları incelemeleri ile ve düzenledikleri raporlarla, adli olguların çözümü sağlanmaktadır. Madde 2-(Değişik: 19.02.2003-4810/2 md.) de Adli Tıp Kurumunun görevleri; "a) Mahkemeler, hâkimlikler ve savcılıklar ile kurumun uygun gördüğü alanlarda kamu kurum ve kuruluşları tarafından gönderilen adli tıpla ilgili konularda bilimsel ve teknik görüş bildirmek, b) Adli tıp uzmanlığı ve yan dal uzmanlığı eğitimini tıpta uzmanlık mevzuatına uygun olarak vermek, c) Adli tıp ve adli bilimler alanlarında çalışmalarını yürütmek üzere sempozyum, konferans ve benzeri etkinlikler düzenlemek, bunlara ilişkin eğitim programları uygulamak ve ilgili kurum, kuruluş ve kurulların hazırlayacakları adli tıpla ilgili eğitim programlarının yapılmasına ve yürütülmesine yardımcı olmak, d) Adli tıp hizmetlerinin görülmesi sırasında yapılması zorunlu sağlık hizmetlerini vermek" olarak açıklanmıştır. Adli Tıp Kurumu'nun yapısı, görevleri ve görev alanları ile ilgili ayrıntılı bilgiler de yasada yer almaktadır (Resmî Gazete, 1982a). Adli Tıp Kurumu Kanunu ve ilgili yönetmeliklerinin, zamanın gereğine göre güncellemeleri de yapılmaktadır.

Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun

6197 sayılı Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun, 18.12.1953 tarihinde kabul edilmiş ve 24.12.1953 tarihli, 8591 sayılı Resmî Gazetede yayımlanmıştır.

Madde 1-(Değişik: 17.05.2012-6308/1 md.) de "Eczacılık; hastalıkların teşhis ve tedavisi ile hastalıklardan korunmada kullanılan tabii ve sentetik kaynaklı ilaç hammaddelerinden değişik farmasötik tipte ilaçların hazırlanması ve hastaya sunulması; ilacın analizlerinin yapılması, farmakolojik etkisinin devamlılığı, emniyeti, etkinliği ve maliyeti bakımından gözetimi; ilaçla ilgili standardizasyon ve kalite güvenliğinin sağlanması ve ilaç kullanımına bağlı sorunlar hakkında hastaların bilgilendirilmesi ve çıkan sorunların bildirimini yapılmasına ilişkin faaliyetleri yürüten sağlık hizmetidir" şeklinde tanımlanmıştır. Bu tanımdan da anlaşılacağı üzere, bu yasa da, adli toksikoloji anlamında önemli yasalardan biridir. Eczacılık mesleği ve eczaneler ile ilgili ayrıntılı bilgilerin yer aldığı yasanın Üçüncü Bölümü "Eczacı ve kimyevi maddeler" hakkındadır.

Madde 21-Müesseselerde bulundurulmuş Türk kodeksine dahil ecza ve kimyevi maddeler Türk kodeksinde yazılı vasıf ve şartları haiz olacaktır.

Madde 24-(Değişik: 02.01.2014-6514/36 md.) Eczanelerden zehirli ve müessir maddeler ile ilaçların toptan satışı yapılamaz ve eczaneler ihalelere giremez. Eczaneler arası ilaç takası, toptan satış sayılmaz; ilaçların satışı, alındığı ecza deposuna veya mücbir sebep hâlinde diğer depolara iadesi, eczaneler arasındaki takası, miadı geçmiş ya da bozulmuş olanlarının imhası işlemlerinde ilaç takip sistemine bildirim yapılması zorunludur. İlaçların internet veya başkaca herhangi bir elektronik ortamda satışı yapılamaz.

Madde 28- [Değişik: 17/5/2012-6308/6 md.] İlgili bakanlıktan izin, ruhsat veya fiyat alınarak üretilen veya ithal edilen gıda takviyeleri, eczacılık ve ziraatta kullanılan ilaç, kimyevi madde ve diğer sağlık ürünleri, veteriner biyolojik ürünler hariç veteriner tıbbi ürünleri, kozmetik ürünler, kapsamı Sağlık Bakanlığı'nca belirlenen tıbbi malzemeler, anne sütü ve beslenme yetersizliğinde kullanılan çocuk mamaları ile erişkinlerin metabolizma bozukluklarında kullanılan tüm destekleyici ürünler ve Türk Eczacıları Birliği tarafından çıkarılan bilimsel yayınlar eczanelerde satılabilir.

Madde 43-(Değişik birinci fıkra: 23.01.2008-5728/171 md.) Zehirli veya kimyevi maddelerle tıbbi ecza ve müstahzarların müsaadesiz satılması yasaktır. Bunları müsaadesiz satan veya satmak üzere dükkanında bulunduranlar TCK'nin 193. maddesine göre cezalandırılır. Ancak eczanesi bulunmayan yerlere münhasır olmak üzere sağlık ve sosyal yardım vekaletince tespit ve ilan edilecek müstahzarlar bu hükümden müstesnadır (Resmî Gazete, 1953).

Bu yasada maddelerinin uygulanması ile ilaç etken maddelerinin ve ilgili kimyasal maddelerin kontrolü ile birlikte, halk sağlığı konusu da güvence altına alınmaktadır.

Türk Kodeksi Hakkında Kanun

17.03.1926 tarih ve 767 sayılı kanunda belirtildiği üzere, Türk Kodeksi, insan ve hayvan sağlığında kullanılan bitkiler ile bütün basit ve bileşik kimyevi maddelerin çeşitli özelliklerini tanımlar. Bütün ilaç üretimlerinin ve reçetelerin kodekse tamamen uygun olarak hazırlanması zorunluluğunu vurgular (Resmî Gazete, 1926).

İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu

1262 sayılı İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu, 14.05.1928 tarihinde kabul edilmiş ve 26.05.1928 tarih ve 898 sayılı Resmî Gazetede yayınlanmıştır. Tıbbi açıdan bakıldığında ilaç, *farmakopelerde (kodeks) ve formüllerde kayıtlı olan, hastalıkların teşhisi, tedavisi, profilaksisi (korunma), cerrahi girişimlerin kolaylaştırılması ve bazı fizyolojik olayların değiştirilmesi için kullanılan kimyasal maddedir*. WHO ise ilacı, *fizyolojik durumları ya da patolojik olayları olan kişinin yararı için değiştirmek, incelemek amacıyla kullanılan veya kullanılması öngörülen bir madde ya da ürün* olarak tanımlar. İlaç etken maddelerinin eczacılık teknolojisine uygun şekilde hazırlanıp, özel bir isim ile sunulan şekline de müstahzar denilmektedir. Yasanın adında yer alan ispençiyari kelimesi ise eczacılık anlamındadır. Yasanın 1 inci maddesinde bu tanımlamalar yapılmıştır.

Madde 1-Kodekste muharrer (yazılı) şekil ve formül haricinde ve fenni kaidelere muvafık (uygun), muayyen (belirli) ve sabit bir şekilde yapılacak, amilinin (üretenin) ismiyle veya hususi bir nam altında ticarete çıkarılan tababette (hekimlikte) müstamel (kullanılan) her nevi basit ve mürekkep (birleşik) devai (itaca ait) tertiplere ispençiyari ve tıbbi müstahzarlar ismi verilir. Tabip reçetesiyle verilmesi meşrut (şart) olanlar ancak reçete mukabilinde ve diğerleri reçetesiz olarak münhasıran eczanelerle ecza ticarethanelerinde kanunu mahsusuna tevfiikan (uygun olarak) satılır. (Son cümle mülga: 23.02.1994 - 3977/4 md.) (Resmî Gazete, 1928).

Söz konusu yasa ile sanayideki ve eczanelerdeki tıbbi ilaç üretimlerinin belli standardizasyonda ve kontrollü olarak yapılması sağlanmaktadır.

Umumi Hıfzıssıhha Kanunu

1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, 24.04.1930 tarihinde kabul edilmiş ve 06.05.1930 tarih ve 1489 sayılı Resmî Gazetede yayınlanmıştır. Hıfzıssıhha, "sağlıklı yaşamak için gereken önlemlerin bütünü" anlamına gelmektedir. Arapça hıfız (muhafaza etmek) ve sıhha (sağlık) sözcüklerinden oluşmaktadır. Toplum sağlığının korunması ve sürdürülebilirliği konusunda çok önemli katkısı olan bir yasadır.

Yasanın birinci bölümünde sağlık hizmetlerinden sorumlu olan devlet birimleri, sorumluluklar, hizmetler; ikinci bölümünde bu birimlerde görevli kişiler ve görevleri ayrıntılı şekilde açıklanmıştır. Diğer bölümlerde, Yüksek Sağlık Şurası, İl Özel İdareleri, Belediyeler, Hıfzıssıhha Kurulları, salgın hastalıklarla mücadelede görev alacak birimler (sınırlarda ve yurt içinde), çocuk ve gençlik sağlığı korunması ile ilgili hükümler, işçi sağlığı ile ilgili hükümler, gıda maddeleri ile ilgili hükümler, mezarlıklar ve defin işlemleri ile ilgili hükümler, cezalara ait hükümler ve genel hükümler hakkında açıklamalar mevcuttur.

Yasada sözü edilen ve önemli görevler üstlenmiş olan Hıfzıssıhha Kurulları, halk sağlığı, teşhis, tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri, halk sağlığını tehdit eden olağanüstü durumlarda yapılması gerekenler, toplum ve çevre sağlığını ilgilendiren her türlü analizler, çevre ve insan sağlığını etkileyen her türlü denetimlerin gerçekleştirilmesi, koruyucu hekimlik ve halk sağlığı konusunda halka yönelik toplantı, sempozyum, kampanya ve kurslar düzenlemek, halk sağlığı laboratuvarları açmak, çalışma alanları ile ilgili bilirkişilik hizmetlerine dair çalışma ve hizmeti sunmakla yükümlüdür (Resmî Gazete, 1930).

Gıda Maddeleri Tüzüğü

Tüzüğün tam adı "Gıda Maddelerinin ve Umumi Sağlığı İlgilendiren Eşya ve Levazımın Hususi Vasıflarını Gösteren Tüzük" şeklindedir. 24.04.1930 tarihli ve 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanununa dayanan tüzük, 18.10.1952 tarihli ve 8236 sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Birinci bölümde, genel hükümler kısmında uygulama ile ilgili açıklamalar yer almaktadır.

Madde 1-Bütün gıda maddelerinin ve umumun kullanmasına mahsus olup da sıhhi murakabeye tabi bulunan eşya ve levazımın haiz olacağı hususi vasıflar ve bunların ne gibi hallerde bozulmuş, taklit veya tağşiş edilmiş sayılacağı bu Tüzükte gösterilmiştir. Bunların işbu Tüzük hükümlerine göre teftiş ve murakabesi Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 181. ve müteakip maddeleri hükümleri dairesinde yapılır.

Madde 2-[Değişik: 16.05.1953 - 4/808 K.] İmal, ihzar veya taksim suretiyle muameleye tabi tutularak ambalajı içinde kapalı olarak satılan her türlü gıda maddelerinin ve umumi Hıfzıssıhha Kanununun 183 üncü maddesinde yazılı malzemenin ambalajları üzerinde; bu muameleyi yapanın isim ve adresi ve tanıtıcı işaretiyle içindeki maddenin cins ve nevi ve asgari net miktarı ile bu Nizamname hükümleri gerektiriyorsa yapılma tarihi kolayca okunacak şekilde matbu bir etiket bulunur. Ambalajı içinde veya ambalajsız açık olarak perakende satılan bu maddelerin üzerinde bu Nizamnamede aksine bir hüküm sevk edilmiş olmadıkça bunları yapanın isim ve adresiyle satılan maddenin mahiyetini açıkça bildiren bir etiket bulundurulur. Seyyar satıcıların sattıkları her türlü gıda maddeleri de bu hükme tabidir.

İkinci bölüm, "Süt ve Sütten Yapılan Gıda Maddeleri", üçüncü bölüm, "Süt Yağından Başka Yemeklik Diğer Hayvan Yağları ve Hayvani Margariner", dördüncü bölüm "Yemeklik Nebati Yağlar", beşinci bölüm "Etler, Kasaplık Hayvan Etleri, Kümes Hayvanları Etleri, Balık Etleri", devam eden diğer bölümlerde, "Konserveler", "Yumurta ve Yumurta Konserveleri", "Domates Salçaları - Domates Konservesi, Domates Suyu - Ketçap ve Sos", "Perhiz Yiyecekleri ve Çocuk Mamaları", "Hazır Sebze Çorbalıkları - Münhal Nebati Çorbalıklar - Terbiyeler", "Tahıl Unları - İrmik - Yemeklik Baklagil Unları ve Kuru Sebze Tozları - Nişasta", "Ekmek ve Benzerleri- Hamur Müstahzarları", "Mayalar, Hamur Kabartma Tozları", "Ballar", "Şeker, Meyve Şekeri Şurubu - Glikoz - Şekerle Yapılan Yenilecek ve İçecekler - Pektin - Jelatin - Hamur Tatlıları, Şekerli ve Şekersiz Börekler - Muhallebi ve Benzerleri, Aşure ve Benzerleri - Helvalar, Pekmez ve Bulama - Boza ve Benzerleri - Pastalar ve Benzerleri", "Sular ve Buzlar", "Alkolsüz İçkiler", "Meyve Suları, Şıra, Pestil, Üzüm Şırası ile Yapılan Cevizli Sucuk ve Benzerleri", "Kahveler", "Çay", "Kakaolar", "Çikolata", "Baharat", "Tuz", "Sirke ve Turşular", "Sabunlar", "Mumlar, Çamaşır Suları Diğer Temizlik Eşyası", "Giyilecek Eşyanın İmalinde Kullanılan Her Nevi Maddeler, Her Nevi Çamaşır İmaline Yarayan Örgüler ve Benzerleri ile Elbiselik Kumaşlar, Bu Mevaddın Boyanmasında Kullanılan Boyalar ve Bu Eşyanın Temizlenmesinde Kullanılacak Müstahzarlar", "Kozmetikler", "Kullanılacak Eşya-Perde, Halı, Mobilya, Yapay Çiçekler vb.", "Gıda Maddelerinin Ambalajına Mahsus Kağıt, Mukava ve Plastik Malzeme", "Yenilecek ve İçecek Maddelerin Konulduğu Kaplar", "Teftiş ve Murakabe", "İnsektisit, Rodentisit ve Mollusisitler" hakkında, olması ve olmaması gereken içerikler ile ilgili ayrıntılı bilgi yer almaktadır. Tüzüğe aykırı üretilmiş gıda maddeleri ile ilgili adli dosya sayısı azımsanmayacak kadar çoktur (Resmî Gazete, 1952).

Toplum sağlığının ve tüketici haklarının korunması, gıda güvenliğinin sağlanması, gıda zehirlenmelerinin önlenmesi açısından son derece önemli bir tüzüktür.

Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği

Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği, son değişikliği 25.06.2013 tarihli, 28693 sayılı Resmî Gazetede yayınlanmıştır. Yönetmelikte gıda katkı maddeleri, "*Besleyici değeri olsun veya olmasın, tek başına gıda olarak tüketilmeyen ve gıdanın karakteristik bileşeni olarak kullanılmayan, teknolojik bir amaç doğrultusunda üretim, muamele, işleme, hazırlama, ambalajlama, taşıma veya depolama aşamalarında gıdaya ilave edilmesi sonucu kendisinin ya da yan ürünlerinin, doğrudan ya da dolaylı olarak o gıdanın bileşeni olması beklenen maddelerdir*" şeklinde tanımlanmıştır. Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği, gıda ve içeceklerde katkı maddeleri olarak yer alan işlem yardımcıları, renklendiriciler, ürünlerin korunmasında kullanılan maddeler, gıdalara besin ögesi olarak ilave edilen maddeler, işlem yardımcıları, renklendiriciler, ürünlerin korunmasında kullanılan maddeler ve bunların doğru kullanımı ile ilgili ayrıntılar yanında, saflık kriterleri, içerik bilgilendirme zorunluluğu gibi, olması gereken hususları da kapsamaktadır. Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği, ürünlerin sağlığa zararının önlenmesi açısından önemlidir (Resmî Gazete, 2013).

Uyuşturucu-Uyarıcı Maddeler ile İlgili Yasal Düzenlemeler

Ülkemizde ve dünyada madde istismarı, üretimi, ticareti ile mücadele edilebilmesi ve toplum sağlığının korunması amacıyla, ülkelerin iç işlerinde ve uluslararası uygulamada yer alan birçok

yasa ve sözleşme mevcuttur. Ülkelerin Anayasalarında, Ceza Yasalarında ve konuya özel yasalarında, bu konu ile ilgili maddeler bulunmaktadır (Keerthi Rachcha, 2016).

Ülkemiz açısından bakıldığında;

Anayasamızın 58 inci maddesinde devletin uyuşturucu maddelerle ilgili görevi ortaya konmuştur. "*...Devlet, gençleri alkol düşkünlüğünden, uyuşturucu maddelerden, suçluluk, kumar ve benzeri kötü alışkanlıklardan ve cehaletten korumak için gerekli tedbirler alır*" ifadesi ile gençliğin korunması konusu vurgulanmıştır (Resmî Gazete, 1982b).

TCK'nin 34 üncü maddesinin birinci fıkrasında, "*Geçici bir nedenle ya da irade dışı alınan alkol veya uyuşturucu madde etkisiyle, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayamayan veya bu fiille ilgili olarak davranışlarını yönlendirme yeteneği önemli derecede azalmış olan kişiye ceza verilmeyeceği*" belirtilmiştir. İkinci fıkrasında ise, kişinin iradi olarak aldığı alkol veya uyuşturucu maddenin etkisiyle suç işlemesi halinde birinci fıkra hükmünün geçerli olmayacağı ve dolayısıyla kişinin cezai sorumluluğunun devam edeceği açıkça ortaya konmuştur.

TCK'nin 57 inci maddesinde, akıl hastalarına özgü güvenlik tedbirleri sıralanmış, anılan maddenin yedinci fıkrasında suç işleyen, alkol ya da uyuşturucu veya uyarıcı madde bağımlısı kişilerin, güvenlik tedbiri olarak, alkol ya da uyuşturucu veya uyarıcı madde bağımlılarına özgü sağlık kuruluşunda tedavi altına alınmasına karar verileceği; bu kişilerin tedavisinin, alkol ya da uyuşturucu veya uyarıcı madde bağımlılığından kurtulmalarına kadar devam edeceği, iyilik raporu ile hakim kararıyla serbest bırakılabilecekleri ifade edilmektedir.

Uyuşturucu veya uyarıcı madde imal ve ticareti, bu maddelerin kullanılmasını kolaylaştırmak veya bu tür maddeleri satın alma, kabul etme ya da bulundurma şeklindeki eylemler ise TCK 188, 190 ve 191 inci maddelerde açıklanmıştır.

Madde 188-(1) Uyuşturucu veya uyarıcı maddeleri ruhsatsız veya ruhsata aykırı olarak imal, ithal veya ihraç eden kişi, on yıldan az olmamak üzere hapis ve yirmi bin güne kadar adli para cezası ile cezalandırılır.

(2) Uyuşturucu veya uyarıcı madde ihracı fiilinin diğer ülke açısından ithal olarak nitelendirilmesi dolayısıyla bu ülkede yapılan yargılama sonucunda hükmolunan cezanın infaz edilen kısmı, Türkiye'de uyuşturucu veya uyarıcı madde ihracı dolayısıyla yapılacak yargılama sonucunda hükmolunan cezadan mahsup edilir.

(3) Uyuşturucu veya uyarıcı maddeleri ruhsatsız veya ruhsata aykırı olarak ülke içinde satan, satışa arz eden, başkalarına veren, sevk eden, nakleden, depolayan, satın alan, kabul eden, bulunduran kişi, beş yıldan on beş yıla kadar hapis ve yirmi bin güne kadar adli para cezası ile cezalandırılır (Ek cümle: 18.06.2014 - 6545/66 md.). Ancak, uyuşturucu veya uyarıcı madde verilen veya satılan kişinin çocuk olması halinde, veren veya satan kişiye verilecek hapis cezası on beş yıldan az olamaz.

(4) Uyuşturucu veya uyarıcı maddenin eroin, kokain, morfin veya baz morfin olması halinde, yukarıdaki fıkralara göre verilecek ceza yarı oranında artırılır.

(5) Yukarıdaki fıkralarda gösterilen suçların, suç işlemek için teşkil edilmiş bir örgütün faaliyeti çerçevesinde işlenmesi halinde, verilecek ceza yarı oranında artırılır.

(6) Üretimi resmi makamların iznine veya satışı yetkili tabip tarafından düzenlenen reçeteye bağlı olan ve uyuşturucu veya uyarıcı madde etkisi doğuran her türlü madde açısından da yukarıdaki fıkralar hükümleri uygulanır [Ek cümle: 29.06.2005-5377 S.K./22. mad]. Ancak, verilecek ceza yarısına kadar indirilebilir.

(7) Uyuşturucu veya uyarıcı etki doğurmamakla birlikte, uyuşturucu veya uyarıcı madde üretiminde kullanılan ve ithal veya imali resmi makamların iznine bağlı olan maddeyi ülkeye ithal eden, imal eden, satan, satın alan, sevk eden, nakleden, depolayan veya ihraç eden kişi, sekiz yıldan az olmamak üzere hapis ve bin günden yirmi bin güne kadar adli para cezası ile cezalandırılır.

(8) Bu maddede tanımlanan suçların tabip, dış tabibi, eczacı, kimyager, veteriner, sağlık memuru, laborant, ebe, hemşire, diş teknisyeni, hastabakıcı, sağlık hizmeti veren, kimyacılıkla veya ecza ticareti ile iştigal eden kişi tarafından işlenmesi halinde, verilecek ceza yarı oranında artırılır.

Madde 190-(1) Uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını kolaylaştırmak için;

- a) Özel yer, donanım veya malzeme sağlayan,
- b) Kullanıcıların yakalanmalarını zorlaştıracak önlemler alan,
- c) Kullanma yöntemleri konusunda başkalarına bilgi veren,

Kişi, beş yıldan on yıla kadar hapis ve bin günden on bin güne kadar adli para cezası ile cezalandırılır.

(2) Uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını alenen özendi- ren veya bu nitelikte yayın yapan kişi, beş yıldan on yıla kadar hapis ve bin günden on bin güne kadar adli para cezası ile cezalandırılır.

(3) Bu maddede tanımlanan suçların tabip, dış tabibi, eczacı, kimyager, veteriner, sağlık memuru, laborant, ebe, hemşire, diş teknisyeni, hastabakıcı, sağlık hizmeti veren, kimyacılıkla veya ecza ticareti ile iştigal eden kişi tarafından işlenmesi halinde, verilecek ceza yarı oranında artırılır.

Madde 191-(Değişik: 18.06.2014 - 6545/68 md.) (1) Kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın alan, kabul eden veya bulunduran ya da uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanan kişi, iki yıldan beş yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

(2) Bu suçtan dolayı başlatılan soruşturmada, şüpheli hakkında 04.12.2004 tarihli ve 5271 sayılı CMK'nin 171 inci maddesindeki şartlar aranmaksızın, beş yıl süreyle kamu davasının açılmasının ertelenmesine karar verilir. Cumhuriyet Savcısı, bu durumda şüpheliyi, erteleme süresi zarfında kendisine yüklenen yükümlülüklerle uygun davranmadığı veya yasakları ihlal ettiği takdirde kendisi bakımından ortaya çıkabilecek sonuçlar konusunda uyarır.

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

(4) Kişinin, erteleme süresi zarfında;

- a) Kendisine yüklenen yükümlülüklerle veya uygulanan tedavinin gereklerine uygun davranmamakta ısrar etmesi,
- b) Tekrar kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın alması, kabul etmesi veya bulundurması,
- c) Uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanması halinde, hakkında kamu davası açılır.

(5) Erteleme süresi zarfında kişinin kullanmak için tekrar uyuşturucu veya uyarıcı madde satın alması, kabul etmesi veya bulundurması ya da uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanması, dördüncü fıkra uyarınca ihlal nedeni sayılır ve ayrı bir soruşturma ve kovuşturma konusu yapılmaz.

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

(7) Şüpheli erteleme süresi zarfında dördüncü fıkrada belirtilen yükümlülüklerle aykırı davranmadığı ve yasakları ihlal etmediği takdirde, hakkında kovuşturmaya yer olmadığı kararı verilir.

(8) Bu Kanunun;

- a) 188 inci maddesinde tanımlanan uyuşturucu veya uyarıcı madde imal ve ticareti,
- b) 190 inci maddesinde tanımlanan uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanılmasını kolaylaştırma suçundan dolayı yapılan kovuşturma evresinde, suçun münhasıran bu madde kapsamına girdiğinin anlaşılması hâlinde, sanık hakkında bu madde hükümleri çerçevesinde hükmün açıklanmasının geri bırakılması kararı verilir.

(9) Bu maddede aksine düzenleme bulunmayan hallerde, CMK'nin kamu davasının açılmasının ertelenmesine ilişkin 171 inci maddesi veya hükmün açıklanmasının geri bırakılmasına ilişkin 231 inci maddesi hükümleri uygulanır.

(10) [Ek: 27.03.2015-6638/12 md.] Birinci fıkradaki fiillerin; okul, yurt, hastane, kışla veya ibadethane gibi tedavi, eğitim, askeri ve sosyal amaçla toplu bulunulan bina ve tesisler ile bunların varsa çevre duvarı, tel örgü veya benzeri engel veya işaretlerle belirlenen sınırlarına iki yüz metreden yakın mesafe içindeki umumi veya umuma açık yerlerde işlenmesi halinde verilecek ceza yarı oranında artırılır.

Madde 192-(1) Uyuşturucu veya uyarıcı madde imal ve ticareti suçlarına iştirak etmiş olan kişi, resmi makamlar tarafından haber alınmadan önce, diğer suç ortaklarını ve uyuşturucu veya uyarıcı maddelerin saklandığı veya imal edildiği yerleri merciine haber verirse, verilen bilginin suç ortaklarının yakalanmasını veya uyuşturucu veya uyarıcı maddenin ele geçirilmesini sağlaması halinde, hakkında cezaya hükmolünmez.

(2) Kullanmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın alan, kabul eden veya bulunduran kişi, resmi makamlar tarafından haber alınmadan önce, bu maddeyi kimden, nerede ve ne zaman temin ettiğini merciine haber vererek suçluların yakalanmalarını veya uyuşturucu veya uyarıcı maddenin ele geçirilmesini kolaylaştırır- sa, hakkında cezaya hükmolünmez.

(3) Bu suçlar haber alındıktan sonra gönüllü olarak, suçun meydana çıkmasına ve fail veya diğer suç ortaklarının yakalanmasına

hizmet ve yardım eden kişi hakkında verilecek ceza, yardımın niteliğine göre dörtte birden yarısına kadarı indirilir.

[4] Uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanan kişi, hakkında kullanılmak için uyuşturucu veya uyarıcı madde satın almak, kabul etmek veya bulundurmaktan dolayı soruşturma başlatılmadan önce resmi makamlara veya sağlık kuruluşlarına başvurarak tedavi ettirilmesini isterse, cezaya hükmolünmaz [Ek cümle: 24.11.2016-6763/16 md.]. Bu durumda kamu görevlileri ile sağlık mesleği mensuplarınının 279 ve 280 inci maddeler uyarınca suçu bildirme yükümlülüğü doğmaz [Resmî Gazete, 2004].

TCK'nin 179 uncu maddesi "Trafik Güvenliğini Tehlikeye Sokma" hakkındadır. 179 uncu maddenin üçüncü fıkrası madde etkisi altında araç kullanan kişilerle ilgilidir.

Madde 179-(1) Kara, deniz, hava veya demiryolu ulaşımının güven içinde akışını sağlamak için konulmuş her türlü işareti değiştirerek, kullanılamaz hale getirerek, konuldukları yerden kaldırarak, yanlış işaretler vererek, geçiş, varış, kalkış veya iniş yolları üzerine bir şey koyarak ya da teknik işletim sistemine müdahale ederek, başkalarının hayatı, sağlığı veya mal varlığı bakımından bir tehlikeye neden olan kişiye bir yıldan altı yıla kadar hapis cezası verilir.

[2] Kara, deniz, hava veya demiryolu ulaşım araçlarını kişilerin hayat, sağlık veya malvarlığı açısından tehlikeli olabilecek şekilde sevk ve idare eden kişi, iki yıla kadar hapis cezası ile cezalandırılır.

[3] Alkol veya uyuşturucu madde etkisiyle ya da başka bir nedenle emniyetli bir şekilde araç sevk ve idare edemeyecek hâlde olmasına rağmen araç kullanan kişi yukarıdaki fıkra hükmüne göre cezalandırılır [Resmî Gazete, 2004].

Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun

24.06.1933 tarihli, 2435 sayılı Resmî Gazetede yayınlanan 2313 sayılı bu kanun "Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun" adıyla 12.06.1933 tarihinde kabul edilmiştir. Bu kanun, merkezi sinir sistemi üzerine uyuşturucu veya uyarıcı etki yapan maddelerin [O dönemler için tıbbi afyon, morfin ve tuzları, koka yaprağı, ham kokain ve kokain ekgonin ve tropokokain ile tuzları, bunları içeren müstahzarlar (hazırlanmış ilaç), ökodal (Eugodal), dikodit (Dicodide) ve dilodit (Diloudide), asedikon (Acedicone)] üretiminin, ticaretinin ve kullanımının denetlenmesi, denetim usulleri, denetimi yapacak birimler, yasaya uymayanlara uygulanacak cezalar ile ilgili konuları kapsamaktadır. Kabul edildiği tarihten bugüne dek uygulamada her zaman yer almış ve zaman zaman güncellemeler ve ilaveler yapılmıştır. Örneğin, 23 üncü maddeye 2018 yılında ek yapılmıştır. Ayrıca, güncellenen uluslararası sözleşmelere dahil edilen maddeler, bu yasadaki listelere ilave edilmiştir. 2313 sayılı yasayı destekleyen ve tamamlayan yasalar da uygulamaya alınmıştır. Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun'un bütün maddeleri önemli ve gerekli olmakla birlikte, esas teşkil eden, öne çıkan maddeleri, 1, 2, 3, 4, 8, 11, 13, 15, 19, 20, 21, 22, 23 üncü maddeleridir. 1983 ve 2008 tarihinde yürürlükten kaldırılan maddeleri ise 27, 28 ve 29 uncu maddeleridir [Resmî Gazete, 1933].

Uyuşturucu Maddelerle İlgili Kanun

03.06.1986 tarihinde kabul edilen 3298 sayılı Uyuşturucu Maddelerle İlgili Kanun, 19.06.1986 tarihli, 19139 sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu yasa, "Afyon ve Uyuşturucu Maddelerle İlgili Genel Esaslar", "Haşhaş Ekilecek Yerlerin Tespi-

ti, İzin Belgesi Alma Zorunluğu", "Yönetmelik", "Cezai Hükümler", "Yürürlükten Kaldırılan Hükümler" bölümlerinden oluşmaktadır. 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkındaki Kanunu destekleyip tamamlayan bir kanundur [Resmî Gazete, 1986].

Kaçakçılıkla Mücadele Kanunu

5607 sayılı Kaçakçılıkla Mücadele Kanunu, 26479 sayılı, 31.03.2007 tarihli Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu kanunun amacının, kaçakçılık fiilleri ve yaptırımları ile kaçakçılığı önleme, izleme, araştırma usulü ve esaslarını belirlemek olduğu bildirilmektedir.

Yasanın üçüncü bölümü, "Usul Hükümleri" hakkındadır. *Madde 9-(1) Kaçak eşya, her türlü silâh, mühimmat, patlayıcı ve uyuşturucu maddelerin bulunduğundan şüphe edilen her türlü kap, ambalaj veya taşımaya yarayan diğer araçlar ile kişilerin üzerlerinde yapılacak arama ve el koymalar, 04.12.2004 tarihli ve 5271 sayılı CMK uyarınca yerine getirilir.* Bu bölümde, arama ve el koyma, kaçak eşya naklinde kullanılan taşıta el koyma, el konulan eşyanın muhafazası, müsadere, tasfiye konuları yer almaktadır [Resmî Gazete, 2007].

Karayolları Trafik Kanunu

Toplam 13 bölümden oluşan 2918 sayılı Karayolları Trafik Kanunu, 18195 sayılı, 18.10.1983 tarihli Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu Kanunun amacı, karayollarında can ve mal güvenliği yönünden trafik düzenini sağlamak ve trafik güvenliğini ilgilendiren tüm konularda alınacak önlemleri belirlemektir. TCK'nin 179/3 maddesinde yer alan "trafik güvenliğini tehlikeye sokma" suçu kapsamında ve 2918 sayılı Karayolları Trafik Kanunu'nun 48 inci maddesinde yer alan uyuşturucu ve keyif verici madde kullanan sürücülerde maddenin türünün; alkollü içki alanlarda ise, alkolün etki derecesi ve kandaki oranının tespit edilmesine ilişkin düzenlemeler, toplum açısından son derece önemlidir. Alkollü içki, uyuşturucu veya keyif verici maddelerin etkisi altında araç sürme yasağı 48 inci maddede ayrıntılı şekilde belirtilmiştir [Resmî Gazete, 1983].

İş Kanunu

4857 sayılı İş Kanunu, 22.05.2003 tarihinde kabul edilmiş, 10.06.2003 tarihinde, 25134 sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Bu Kanunun amacının, işverenler ile, bir iş sözleşmesine dayanarak çalıştırılan işçilerin, çalışma şartları ve çalışma ortamına ilişkin hak ve sorumluluklarını düzenlemek olduğu ifade edilmiştir. Kanunun 84 üncü maddesinde içki ve madde kullanımı ile ilgili yasak konusuna ait hükümler vardır.

İçki veya uyuşturucu madde kullanma yasağı: *Madde 84-İşyerine sarhoş veya uyuşturucu madde almış olarak gelmek ve işyerinde alkollü içki veya uyuşturucu madde kullanmak yasaktır.* İşveren; işyeri eklentilerinden sayılan kısımlarda, ne gibi hallerde, hangi zamanda ve hangi şartlarla alkollü içki içilebileceğini belirleme yetkisine sahiptir.

Alkollü içki kullanma yasağı;

- a) Alkollü içki yapılan işyerlerinde çalışan ve işin gereği olarak üretileni denetlemekle görevlendirilen,*
- b) Kapalı kaplarda veya açık olarak alkollü içki satılan veya içilen işyerlerinde işin gereği alkollü içki içmek zorunda olan,*

c) İşinin niteliği gereği müşterilerle birlikte alkollü içki içmek zoruunda olan, işçiler için uygulanmaz (Resmî Gazete, 2003).

Tek Sözleşmesi

Uyuşturucu-uyarıcı maddelerin kullanımı, üretimi, ticareti konuları geçmişte olduğu gibi günümüzde de toplum ve sağlık sorunu olarak devam etmektedir. Bu maddelerin kötüye kullanılmalarına karşı alınacak tedbirlerin etkin olabilmesi için, düzenli ve evrensel olmaları gerektiği göz önünde bulundurularak ve milletlerarası bir işbirliğini gerektirdiği düşünülerek, 30.03.1961 tarihinde New York şehrinde Birleşmiş Milletler yetkisinin kabul edildiği "Uyuşturucu maddelere dair 1961 Tek Sözleşmesi" imzalanmıştır. Söz konusu sözleşme, uyuşturucu maddelere ait mevcut sözleşmelerin büyük bir kısmının yerini alan, uyuşturucu maddelerin kullanılmasını tıbbi ve bilimsel amaçlarla sınırlayan ve bu ilkeleeri uygulayabilmek için devamlı bir milletlerarası işbirliği kuran, uyuşturucu madde bağımlılarının tedavisine ait konuları da kapsayan, herkes tarafından kabul gören bir milletlerarası sözleşme olmuştur. 1961 Tek Sözleşmesi'nde, afyon, morfin, kodein gibi doğal ürünlerin yanı sıra metadon, petidin gibi sentetik uyuşturucuların da yer aldığı 119 madde kontrol altına alınmıştır.

Uyuşturucu maddelere dair 1961 Tek Sözleşmesi öncesinde başlatılan mücadelelerle ilgili sözleşmeler de bulunmaktadır. Bu sözleşmeler şunlardır:

- 1909 yılında Çin'in Şangay kentinde 13 ülkenin dahil olduğu sözleşme
- 23 Ocak 1912'de Lahey'de imzalanan, Milletlerarası Afyon Sözleşmesi
- 27 Kasım 1931'de Bangkok'da imzalanan, Uzak Doğu'da içim afyonu tüketiminin kontrolü hakkında Anlaşma
- 11 Aralık 1946'da Lake Success'de imzalanan Protokol
- 19 Kasım 1948'de Paris'te imzalanan Protokol
- 23 Haziran 1953'te New York'da imzalanan, haşhaş ekiminin, afyon istihsalinin, milletlerarası ticaretinin, toptan ticaretinin ve kullanılmasının sınırlandırılması ve düzenlenmesi hakkındaki Protokol (Resmî Gazete, 1967a).

Uyuşturucu Maddelere Dair 1961 Tek Sözleşmesine Katılmamızın Uygun Bulunduğu Hakkında Kanun

Kabul tarihi 27.12.1966 olan 'Uyuşturucu Maddelere Dair 1961 Tek Sözleşmesine Katılmamızın Uygun Bulunduğu Hakkında Kanun' 05.01.1967 tarihli ve 12496 sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir. Kanunda, sözleşmenin içerdiği tüm maddeler ve sözleşmedeki maddelerin özelliklerine göre oluşturulmuş olan cetveller yer almıştır (Resmî Gazete, 1967b)

Psikotrop Maddeler Sözleşmesi

Toplumsal sağlık ana hedef olmak üzere, psikotrop maddelerin kötüye kullanımına karşı etkili tedbirlerin başarısının, koordinasyon ve evrensel işbirliği ile mümkün olduğu, bu maddelerin tıbbi ve bilimsel amaçlarla kullanımının da zorunlu olabileceği, maddelerle ilgili kaçakçılık sorunlarına engel olmak ve bunlarla savaşılabilmek için uluslararası bir sözleşmenin gerekli olduğu görüşüyle, Birleşmiş Milletlerin yetkileri kabul edilerek imzalanan bir sözleşmedir ve Uyuşturucu Maddelere Dair 1961 Tek Sözleşmesi'ne katkı niteliği taşır. Psikotrop Maddeler Sözleşmesi ile maddelerin kontrolünün kapsamı genişletilmiş, preparasyonların kontrolü ile ilgili özel hükümlerle, kullanımın tıbbi ve ilmi amaçlarla sınırlandırılması hedeflenmiştir. Halüsinojenler, uyutucular,

analjezikler gibi değişik madde gruplarını içeren 116 madde kontrol altına alınmıştır.

1. cetveldeki maddeler, uluslararası ticaret ile ilgili hükümler, psikotrop maddelerin kötüye kullanılmasına karşı alınacak tedbirler güncellenmiştir. Uluslararası organların sözleşme hükümlerini uygularken yaptıkları masrafların ödeneği konuları da sözleşmeye dahil edilmiştir.

27.10.1980 tarihli ve 2326 sayılı Kanunla onaylanması uygun bulunan ekli '1971 Psikotrop Maddeler Sözleşmesi' (Sözleşmenin 31 inci maddesinin ikinci fıkrasına karşı ileri sürülen «Bir anlaşmazlığın Uluslararası Adalet Divanına götürülmesi ancak tahkimname yoluyla mümkün olabilecektir» hususu için çekince belirtilerek) 7 Mart 1981 tarihinde onaylanarak, 17272 sayılı Resmî Gazetede yayınlanmıştır (Resmî Gazete, 1981).

Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığına Karşı Birleşmiş Milletler Sözleşmesi

Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığına Karşı Birleşmiş Milletler Sözleşmesi, Birleşmiş Milletler Konferansı Genel Kurulunun 19 Aralık 1988 tarihli 6. toplantısında kabul edilmiştir.

Bu sözleşmede, kaçakçılık ve kaçakçılık sorununun, özellikle uyuşturucu ve psikotrop maddeler konusunda mevcut uluslararası antlaşmalarda değinilmeyen yönleri de dahil olmak üzere, her yönünü bir bütün olarak değerlendiren kapsamlı, etkili ve uygulanabilir bir uluslararası sözleşme olması amacıyla imzalanmış olduğu vurgulanmıştır (Resmî Gazete, 1995).

Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığına Karşı 1988 Tarihli Birleşmiş Milletler Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun

22.11.1995 tarihinde kabul edilen 4136 sayılı 'Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığına Karşı 1988 Tarihli Birleşmiş Milletler Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulunduğuna Dair Kanun, 25.11.1995 tarihli, 22474 sayılı Resmî Gazetede yayınlanarak yürürlüğe girmiştir.

Söz konusu yasada ve sözleşme içeriğinde, suçlar ve yaptırımlar, müsadere, suçluların iadesi, adli yardımlaşma, davaların nakli, işbirliği ve mesleki eğitim biçimleri, transit ülkeler için uluslararası işbirliği ve yardım, kontrollü teslimat, uyuşturucu veya psikotrop maddelerin yasa dışı imalatında sıkça kullanılan maddeler, malzeme ve teçhizat, uyuşturucu madde içeren bitkilerin kaçak olarak yetiştirilmesinin önlenmesine ve uyuşturucu ve psikotrop maddelere olan yasa dışı talebin ortadan kaldırılmasına yönelik önlemler, ticari taşımacılar, ticari belgeler ve ihrac mallarının etiketlenmesi, deniz yoluyla kaçakçılık, posta hizmetlerinin kullanımı, bu sözleşmenin öngördüğü önlemlerden daha sıkı önlemler uygulanması, olası anlaşmazlıkların çözümü konuları yer almıştır.

Bu sözleşmede, daha önceki sözleşmelerde bulunan tablolara bazı maddeler (yasa dışı maddelerin üretiminde kullanılan öncü maddeler) ilave edilmiştir. Bu maddelerle birlikte, bu tablolardaki maddelerin tuzları da tablolara dahildir (Resmî Gazete, 1995).

Jenerik Sınıflandırma

Bağımlılık yapan, bazı yasa dışı veya kontrollü reçeteli ilaçların türevleri olan maddeler grubundaki maddelerin tümü, yani tasarım

ilaçlar, yasa dışı şekilde 'merdiven altı' veya 'mutfak' şeklinde tabir edilen yerlerde (Clandestine Laboratory) hijyenik ve bilimsel olmayan koşullarda üretildiğinden, içerik miktarları çok değişkendir. Değişken olan yalnız içerikleri olmamakta, kimyasal yapılarında basit değişimler yapılmakta, böylece yasaların cezai hükümlerinden kaçış sağlanmaktadır. Bu maddeler, üretim standardizasyonu olmadığından, bağımlılığın ve aşırı doz ölümlerinin en büyük nedeni haline gelmiştir. 'Tasarım ilaç' terimi, klandestin kökenli hemen tüm sentetik ilaçları ve yeni nesil psikoaktif madde (new psychoactive substances, NPS) olarak tanımlanan grubu da kapsamaktadır. Söz konusu maddeler, dünya için tehdit oluşturduğundan, bu maddelerle ulusal ve uluslararası mücadele sürdürülmektedir (Mercan, 2015). NPS'ler ile mücadele, çeşitli yasal düzenlemeler yapılarak, 'Erken Uyarı Sistemi' (Early Warning System, EWS) ile bu maddelerin izlenmesi, verilerin paylaşımı ve gerekli önleyici faaliyetlerin uygulaması yolu ile yapılmaktadır (EMCDDA, 2022). Ülkemizdeki ve bazı ülkelerdeki yasal uygulamalarda, madde isimleri ayrı ayrı yer almaktadır. Bu durum, ceza uygulamalarında kısıtlama oluşturduğundan, 'Jenerik Sınıflandırma Sistemi' ile NPS'ler ile mücadele daha etkin hale gelmiştir. Suistimal edildiği düşünülen ve yeni ortaya çıkan maddeler için bilgi paylaşımı sonunda, ülkemizde 03.01.2014 tarihli ve 2014/5818 sayılı Kararname ile NPS'ler kontrol altına alınmıştır. Bu kararname sonrasında da yeni nesil yasaklı maddelerin üretimleri maalesef, dünyada ve ülkemizde sürdürülmektedir. Sentetik uyuşturucular ile daha etkin mücadele edebilmek amacıyla başlatılan çalışmalar sonucunda, 2313 sayılı kanun kapsamına dahil edilen jenerik sınıflandırma sistemi ile; birçok sentetik uyuşturucu madde türevi, daha ülkemize gelmeden kanun kapsamına alınmaktadır. Jenerik sınıflandırma 06.02.2015 tarihinde yürürlüğe girmiş, 16.02.2016 tarih ve 2016/7238 sayılı Bakanlar Kurulu kararı (08.03.2016 tarih ve 29647 sayılı Resmî Gazete) ile revizyon yapılmıştır (Açikkol, 2021). Bu tür önlemlerle yeni nesil yasaklı maddelerin kontrolü ve cezai uygulamaları daha iyi şekilde sağlanabilmektedir.

Adli Toksikolojide Rapor Hazırlama

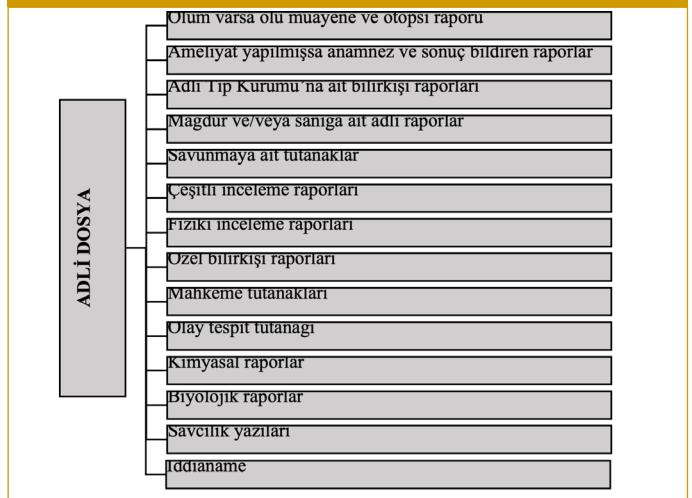
Adli toksikoloji, zehirlenme olaylarında, zehirlenmeye neden olan madde ile olayın meydana gelişi arasındaki illiyet bağıını (neden-sellik bağıını) sorgulayarak ve araştırarak olayın aydınlatılmasını sağlamaktadır. Olay yerlerinde olay ile ilgili olarak, mağdur veya suçluya ait biyolojik deliller yanında, madde, malzeme gibi birçok delile rastlamak mümkündür ve bu kanıtlar, suçun aydınlatılmasında yararlanan en önemli unsurlardır (LeBeau & Mozayani, 2001). Delil çeşidinin, toplanma şeklinin ve olay yeri bütünlüğünün korunması, delillerin analizi ve yorumlanması, dikkat ve deneyim gerektiren bir süreçtir. Adli toksikolojik incelemelerin hukuk yetkilileri ve yargı sürecinde görev alan bireyler tarafından da kolaylıkla anlaşılabilir hale getirilmesi gerekmektedir. Bu noktada etkin rapor hazırlamanın önemini vurgulamak gerekir.

Adli toksikolojik inceleme raporları, belli düzen ve prosedürlere uygun olarak düzenlenmelidir. Söz konusu rapordaki olması gereken bilgilere aşağıdaki örnek rapor formatında yer verilmiştir. Raporda bildirilen madde konsantrasyonu ile, doz/yanıt ilişkileri birçok faktöre bağlı olduğundan, olayın açıklığa kavuşması için yorum yapılması da gerekmektedir. Analistlerin elde ettiği bulgu ve sonuçların yorumlanması, konularında uzmanlaşmış kişilerce yapılmalıdır. Yorumlama için adli dosyanın bütünü ve özellikle ölüm olgusu olduğunda otopsi raporu da önem taşır. Adli dosya içeriğinde bulunması gereken belgeler Şekil 8.1'de verilmiştir.

ANALİZ RAPORU

Raporun tarih ve sayısı :.....
Numunenin tanımı :.....
Numunenin kime ait olduğu (İsim soyadı veya kod numarası):.....
Gönderen Kişi/Kurum:
Numuneyi teslim alan birim/Kişi:
İlgili Yazılar *istek yazıları ve notlar*
İlgili Birim..... *analizin yapılacağı laboratuvar*
Soru/Talep..... *gelen numunede toksikolojik analizler*
Yapılan Analiz *gelen numunede tarama/doğrulama analizi*
Analiz Yöntemleri :
Bulgular ve Sonuç:

Şekil 8.1. Adli Dosya İçeriğinde Bulunması Gereken Belgeler



Elde edilmiş tüm bulgu ve belgeler, zaman zaman yetersiz olabilir, çelişki içerebilir veya çelişki içerdiği iddia edilebilir. İtiraza neden olan bu tür durumlarda mahkemeler, bilirkişi heyet raporu talep edebilir. Bilirkişi heyet raporları, konu hakkında uzman olan üç veya beş üyenin adli dosyanın tümünü incelemesi sonucunda, oy birliği veya oy çokluğu ile düzenlenir. Oy çokluğu durumunda, sonuca katılmayan kişi/kişiler muhalefet şerhi yazmak zorundadır. Bilirkişi heyet raporları da adli toksikolojik inceleme raporlarında olduğu gibi, aşağıda belirtildiği şekilde belli bir düzen ve prosedüre uygun olarak düzenlenmelidir.

Bu raporlar giriş, gelişme ve sonuç bölümlerinden oluşmalıdır. Giriş bölümünde davacı ve davalıya ait belgeler özetlenmelidir. Gelişme bölümünde, dosyada mevcut tüm belge ve raporların incelenerek değerlendirilme bulgularının ayrıntılı yazılması gerekir. Raporun sonuç kısmında ise gerekçelendirilerek 'Kararın Yüce Mahkemeye ait olduğu' ifade edilir.

'Olay yeri-olgu incelemesi' ile başlayan süreç, 'delil teslim-emniyet gözetim zinciri' adımları sonunda ADALETE HİZMET olarak tamamlanmış olur.

T.C.

.....

Görevlendirmeyi yapan Mahkeme

BİLİRKİŞİ RAPORU

DOSYA NO :/.....
DAVACI :
DAVACI VEKİLİ :
DAVALI :
DAVALI VEKİLİ :
DAVA KONUSU :
DAVA TARİHİ :/...../.....
GÖREVLENDİRME
TARİHİ :/...../.....
VERİLEN SÜRE :GÜN
KEŞİF TARİHİ :/...../.....
RAPOR TARİHİ :/...../.....

Bilirkişi Adı Soyadı

Uzmanlık Alanı

Bilirkişi Sicil No

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Declaration of Interests: The author declares that she has no competing interest.

Kaynaklar

Açıklol, M., Mercan, S., & Ziyalar, N. (2011). A Forensic and social approach to drug-facilitated crimes. In Morina, A. D. (Ed.), *Crime rates, types and hot spots* (pp.1-42). Nova Science Publishers.

Açıklol, M. (2021). 13. Bölüm-Davranış/insan performans toksikolojisi. In Aktay, G. (Ed.), *Adli eczacılık*. (pp.89-98). Akademisyen Kitabevi

Doğan, R. (2019). Ceza muhakemesi hukukunda beden muayenesi ve vücuttan örnek alma. *Türkiye Barolar Birliği Dergisi* 142, 93-132.

EMCDDA (2022), *New psychoactive substances: 25 years of early warning and response in Europe. An update from the EU Early Warning System*. https://www.emcdda.europa.eu/publications/rapid-communication/update-eu-early-warning-system-2022_en

LeBeau, M. A., & Mozayani, A. (Eds.). (2001). *Drug-facilitated sexual assault: a forensic handbook*. Academic Press.

Mercan, S. (2015). Yeni nesil psikoaktif maddelerin tanımı, sınıflandırılması, temin yöntemleri ve etkileri. *Türk Toksikoloji Derneği Bülteni*, Sayı 40, 15-20.

Mercan, S., & Açıklol, M. (2014). Madde kullanımının kolaylaştırdığı suçlar: maddeler ve etkileri; deliller ve analizleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Forensic Medicine and Forensic Sciences*, 11(2), 78-96.

Michael, J. D. (2000). *Toxicologist's pocket handbook*. CRC Press.

Rachcha, V. K. (2016). Forensic toxicology: The science and law, research and reviews. *Journal of Pharmacology and Toxicological Studies*, 4(4), 93-99.

Resmî Gazete. (1926). *Türk Kodeksi Hakkında Kanun*. 17 Mart 1926, Sayı 324. https://www5.tbmm.gov.tr/tutanaklar/KANUNLAR_KARARLAR/kanuntbmmc004/kanuntbmmc004/kanuntbmmc00400767.pdf

Resmî Gazete. (1928). İspençiyari ve Tibbi Müstahzarlar Kanunu. 26 Mayıs 1928, Sayı 898. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/ispenci-yari-ve-tibbi-mustahzarlar-kanunu-27122018172715>

Resmî Gazete. (1930). *Umumi Hıfzısıhha Kanunu*. 6 Haziran 1930, Sayı 1489. <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.3.1593.pdf>

Resmî Gazete. (1933). *Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi Hakkında Kanun*. 24 Haziran 1933, Sayı 2435. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=2313&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=3>

Resmî Gazete. (1952). *Gıda Maddelerinin ve Umumi Sağlığı İlgilendiren Eşya ve Levazımın Hususi Vasıflarını Gösteren Tüzük*. 18 Ekim 1952, Sayı 8236. <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/8236.pdf>

Resmî Gazete. (1953). *Eczacılar ve Eczaneler Hakkında Kanun*. 24 Aralık 1953, Sayı 8591. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/eczacılar-ve-eczaneler-hakkında-kanun-27122018172716>

Resmî Gazete. (1967a). *1961 Tek Sözleşmesi*. 12 Mayıs 1967, Sayı 12596. <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/12596.pdf>

Resmî Gazete. (1967b). *Uyuşturucu Maddelere Dair 1961 Tek Sözleşmesine Katılmamızın Uygun Bulunduğu Hakkında Kanun*. 5 Ocak 1967, Sayı 12496. https://www5.tbmm.gov.tr/tutanaklar/KANUNLAR_KARARLAR/kanuntbmmc050/kanuntbmmc050/kanuntbmmc05000812.pdf

Resmî Gazete. (1981). *1971 tarihli Psikotrop Maddeler Sözleşmesi*. 7 Mart 1981, Sayı 17272. <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/1971-tarihli-psi-kotrop-maddeler-sozlesmesi-27122018172751>

Resmî Gazete. (1982a). *Adli Tıp Kurumu Kanunu*. 20 Nisan 1982, Sayı 17670. <https://rayp.adalet.gov.tr/resimler/495/dosya/adli-tip-kurumu-kanunu25-06-202009-14.pdf>

Resmî Gazete. (1982b). *T.C. Anayasası*. 9 Kasım 1982, Sayı 17863. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2709.pdf>

Resmî Gazete. (1983). *Karayolları Trafik Kanunu*. 18 Ekim 1983, Sayı 18195. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.2918.pdf>

Resmî Gazete. (1986). *Uyuşturucu Maddelerle İlgili Kanun*. 19 Haziran 1986, Sayı 19139. <https://www.resmigazete.gov.tr/arsiv/19139.pdf>

Resmî Gazete. (1995). *Uyuşturucu ve Psikotrop Maddelerin Kaçakçılığına Karşı 1988 Tarihli Birleşmiş Milletler Sözleşmesinin Onaylanmasının Uygun Bulduğuna Dair Kanun*. 25 Kasım 1995, Sayı 22474. https://www5.tbmm.gov.tr/tutanaklar/KANUNLAR_KARARLAR/kanuntbmmc078/kanuntbmmc078/kanuntbmmc07804136.pdf

Resmî Gazete. (2003). *İş Kanunu*. 10 Haziran 2003, Sayı 25134. <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.5.4857.pdf>

Resmî Gazete. (2004). *Türk Ceza Kanunu (TCK)*. 12 Ekim 2004, Sayı 25611. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2004/10/20041012.htm>

Resmî Gazete. (2007). *Kaçakçılıkla Mücadele Kanunu*. 31 Mart 2007, Sayı 26479. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2007/03/20070331-1.htm>

Resmî Gazete. (2013). *Türk Gıda Kodeksi Gıda Katkı Maddeleri Yönetmeliği*. 30 Haziran 2013, Sayı 28693. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/06/20130630.pdf>

T.C. Adalet Bakanlığı. (2015). *Hukuk sözlüğü*. <http://sozluk.adalet.gov.tr>

Yadav, M. & Tiwari, A. (2017). Forensic toxicology and its relevance with criminal justice delivery system in India. *Forensic Research & Criminology International Journal*, 4(4), 122-128. [\[Crossref\]](#)

BÖLÜM 9

ADLİ TOKSİKOLOJİDE YENİLİKÇİ YAKLAŞIMLAR

Sümeyye Zülal ŞİMŞEK
Merve KULOĞLU GENÇ
Selda MERCAN

Adli Toksikolojide Yenilikçi Yaklaşımlar

Innovative Approaches in Forensic Toxicology

BÖLÜM HAKKINDA

Gelişen teknoloji ve artan bilgi birikimi ile genetik ve nanoteknoloji gibi iki ana branşın adli toksikoloji çalışmalarında yer alması adli bilimlere yeni bir yaklaşım kazandırmıştır. Genetik bilimi ile bireyler arasında genetik varyasyonun tespit edilerek bireysel olarak sahip olunan farmakogenetik bilgiden yararlanılarak, madde doz aşımı ile bireysel metabolizmanın belirlenmesi özellikle zehirlenme olgularında öne çıkmaktadır. Olay yerinden elde edilen az miktarda örnek ile en fazla bilgiye ulaşılması hedeflenmektedir. Bu nedenle geleneksel yaklaşımların yanı sıra kurumuş kan lekesi analiziyle de farklı maddelerin az miktarda örnek ile analizine olanak sağlamaktadır. Bunun yanı sıra nanopartiküllerin de saha çalışmalarındaki on-spot testlerde hızlı ve güvenilir olması adli toksikolojide önemli bir yer almıştır. Atık su tabanlı epidemiyolojik çalışmalarda ise hem yasa dışı maddelerin hem de halk sağlığı açısından hastalıkların gözlemlenmesi küresel çapta yaygınlaşmaktadır.

Anahtar kelimeler: Farmakogenetik, epigenetik, kurumuş kan lekesi, nanoteknoloji, atık su epidemiyolojisi

ABOUT the CHAPTER

With the developing technology and increasing knowledge, the involvement of two main branches such as genetics and nanotechnology in forensic toxicology studies has brought a new approach to forensic sciences. Determination of individual metabolism with substance overdose by using the pharmacogenetic information individually by detecting genetic variation among individuals with genetics comes to the fore especially in cases of poisoning. It is aimed to reach the most information with a small amount of samples obtained from the crime scene. For this reason, in addition to traditional approaches, dried blood stain analysis allows the analysis of different substances with a small amount of sample. In addition, the rapid and reliable on-spot tests of nanoparticles in field studies have taken an important place in forensic toxicology. In wastewater-based epidemiological studies, observing both illegal substances and diseases in terms of public health is becoming widespread globally.

Keywords: Pharmacogenetics, epigenetics, dried blood spots, nanotechnology, wastewater-based epidemiology



Giriş

Toksikoloji, kökenleri antik çağlara kadar dayanan bir bilim dalıdır. Suç kavramı da insanlığın doğuşu kadar eski olduğu için, var olan toksikoloji bilgisinin adli amaçlı kullanımı da insanlığın doğuşuna dayanmaktadır. Bu nedenle günümüzde, geçmişte var olan bilgi ve sistemler temel alınarak, gelişen teknolojinin desteğiyle yeni yaklaşımlar geliştirilmektedir. Bu kitap bölümünde günümüzde adli toksikolojiye multidisipliner ve yeni bir bakış açısı kazandıracak olan genetik, farmakogenetik ve epigenetik bilimine, kurumuş kan lekesinden madde analizlerine, nanomateryallerin adli toksikoloji çalışmalarındaki kullanım alanlarına ve atık su tabanlı epidemiyolojik çalışmalara yer verilmiştir.

Adli Toksikoloji ve Genetik Bilimi

Kalıtılabilir bilginin nesiller boyu aktarılmasını sağlayan, çift zincirli bir molekül olan deoksiribonükleik asit (deoxyribonucleic acid, DNA) araştırmaları ile genetik biliminin temelleri oluşturulmuştur. 1950'li yıllarda Rosalind Franklin, ardından James Watson ve Francis Crick tarafından DNA'nın çift iplikli ve sarmal yapısı ortaya konulmuş, böylelikle yeni bir dönem başlamıştır (Klug, 1968; Presečki vd., 2000; Watson & Crick, 1953). Yıllar içerisinde gelişen teknoloji ve artan bilgi birikimiyle beraber, 2000'li yılların başında İnsan Genom Projesi'nin de tamamlanmasıyla birlikte genler hakkında daha fazla bilgi ortaya çıkmıştır. Elde edilen bulgular ışığında en güçlü delillerden biri olan DNA'nın, bireyin kimliklendirilmesi amacıyla kullanılmasının yanı sıra, bu genlerin ilaç metabolizasyonu üzerine etkilerinin belirlenmesi de önemli çalışma konuları arasında yerini almıştır.

Sümeyye Zülal Şimşek 
Merve Kuloğlu Genç 
Selda Mercan 

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Adli Tıp ve Adli Bilimler Enstitüsü,
Fen Bilimleri Ana Bilim Dalı, İstanbul,
Türkiye

E-posta: sumeyye.zulal@gmail.com
merve.kuloglu@iuc.edu.tr
mercans@iuc.edu.tr

Bu bölümü alıntıla / Cite this chapter as:
Şimşek, S. Z., Kuloğlu Genç, M., & Mercan, S. [2023]. Adli toksikolojide yenilikçi yaklaşımlar. S. Mercan & Z. Türkmen (Ed), Adli toksikoloji: Temel kavramlar ve prensipler içinde (s. 110-115). İstanbul: İÜC Yayınevi.



CC BY 4.0: Telif hakkı yazarlardadır. Bu kitabın içeriği Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası lisans altında lisanslanmıştır.

Genetik, biyolojinin bir dalı olarak organizmadaki genler, genetik varyasyon ve kalıtımı inceleyen bilim dalı olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda, genlerin fenotip üzerine etkisi ve genetik varyasyonun bireyler arasındaki farklılıkları oluşturma mekanizması hakkında yeni bilgiler elde edilmektedir. Bu bilgilerden yararlanılarak ortaya çıkan 'farmakogenetik', bireyin sahip olduğu genotip ile ilaç metabolizasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen bir bilim dalıdır. Farmakogenetik, M.Ö. 510 yılında Pitagoras tarafından ortaya konulmuştur. Pitagoras, baklagillerin farklı bireyler üzerinde ölümcül reaksiyonlara neden olan, kişiden kişiye göre değişen etkisini gözlemleyerek genetik varyasyonun metabolik sonucunu değerlendirmiştir (Şekil 9.1). Farmakogenetik alanında yapılan ilk bilimsel çalışma ise 1950 yılında gerçekleşmiş ve ilaç metabolizasyonu ile genetik varyasyonların ilişkisinin belirlenmesiyle bu alandaki çalışmalar hız kazanmıştır (Kupiec vd., 2006; Soni vd., 2020).

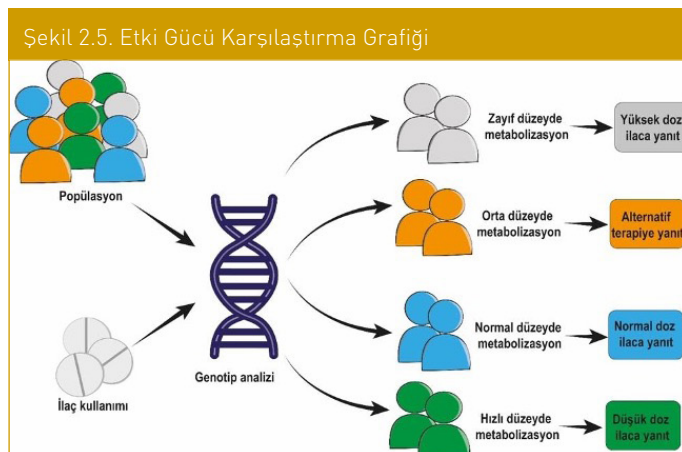
Günümüzde farmakogenetik, DNA ve ribonükleik asit (ribonucleic acid, RNA) moleküllerindeki bilginin ilaç yanıtı ve ilaç toksisitesiyle ilişkisini inceleyen, ilaç metabolize eden enzimlerin aktivitelerinin değişimine sebebiyet veren kalıtsal farklılıkları araştıran çalışmaları kapsamaktadır (Hein & Grant, 2017). 'Genom' olarak da adlandırılan kalıtsal bilgiye sahip olan DNA üzerindeki genler, gen ürünü olan proteinlerin üretimi için gerekli olan bilgiyi taşımaktadır. Bu proteinler işlevlerine göre farklılaşarak enzim, hormon, taşıyıcı protein, yapısal protein ve reseptör gibi çeşitli materyallere dönüşmektedir. Tüm bunlara ek olarak, genom üzerinde yaygın olarak bulunan tek nükleotid polimorfizmi gibi polimorfik sistemler hem bireyler hem de popülasyonlar arasında değişiklik göstermektedir. Farmakogenetik çalışmalarda ise ilaç yanıtını etkileyen polimorfik sistemler, enzimler (sitokrom P450 enzim ailesi-CYP), reseptörler ve glikoproteinler büyük önem taşımaktadır (Açıkkol & Mercan, 2011; Mercan, 2020; Peedicayil, 2015; van den Anker vd., 2018). Bireyler arasındaki bir ilacın doz ve plazma düzeyini etkileyen faktörler ise, ilacın vücuda alınımından sonraki geçen metabolik süreçte rol oynayan enzimler, taşıyıcı proteinler ve ilacın hedef reseptöründeki polimorfik değişikliklerdir. Polimorfizmin neden olduğu fenotipik değişiklikler, ilacın metabolize edilme hızında değişiklikler meydana getirmekte ve ilaç yanıtında ölüme kadar varabilen advers etkiler meydana gelebilmektedir.

Toksikoloji ve genetiğin bir diğer buluşma noktası olan epigenetik, ilk kez Waddington tarafından, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın meydana gelen kalıtsal değişiklikler, şeklinde tanımlanmıştır. Günümüzde bu tanıma ek olarak genlerin aktivitesini etkileyecek

sinyaller oluşturmak, devamlılığını sağlayabilmek için kromozomal bölgelerin yapısal adaptasyonunu sağlayan ve çevresel faktörlerin de etkisiyle hücre, doku ve organizmalar arasında genetik aktarımı sağlayan mekanizma olarak da bilinmektedir (Sessions vd., 2020). DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, kodlanmayan RNA molekülleri ve kromatinin yeniden modellenmesi olarak sınıflandırılan epigenetik mekanizmalarla, hastalıkların ortaya çıkmasında ve ilaç tedavisi sürecinde bireyler arasındaki farklılıkların oluşmasında karşılaşılmaktadır. Bu mekanizmalar dinamik bir yapıda sahiptirler, bireyin beslenme, egzersiz gibi yaşam alışkanlıklarının yanı sıra alkol, sigara ve psikoaktif madde kullanımlarıyla da etkileşerek, zamanla değişebilmektedirler. Meydana gelen bu değişim, kalıtsal olarak yeni nesillere aktarılabilmekte ve farmakogenetik sistemlerde olduğu gibi ilaç yanıtı ve doz gibi birçok etkiyi ortaya çıkarabilmektedir. Bu nedenle, adli toksikoloji alanında büyük bir önem taşıyan yasa dışı maddeler ve psikoaktif ilaçların, epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi de farmakoepigenetik çalışmalarla gerçekleştirilmektedir (Şekil 9.2) (Sessions vd., 2020).

Psikoaktif maddelerden olan ve yasa dışı kullanımı yaygın olarak görülen morfin, kokain, 3,4-metilendioksümetamfetamin (MDMA), fensiklidin ve esrar gibi maddelerin kronik kullanımı, epigenetik mekanizmalar üzerinde toksik etkiler oluşturabilmektedir. Bu maddeler özellikle merkezi sinir sistemini (MSS) etkilemesinin yanı sıra, diğer organ ve sistemler üzerinde de olumsuz etkilere neden olmaktadır (Cacabelos vd., 2019). Antidepresan ve antiemipletik ilaçların hamilelik dönemindeki kullanımı, nörogeleşimsel süreci olumsuz yönde etkilemektedir. Bu psikoaktif ilaçlar, gen regülasyonunda rol oynayan DNA metilasyonunu etkilemektedir. Bununla beraber, histon proteinlerinde asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon ve demetilasyon gibi biyokimyasal modifikasyonlar da oluşturabilmektedir (Kim vd., 2014).

Özetle, insanların sahip olduğu genetik modellerin, türlü ilaç ve toksik maddelerin metabolizasyonu sürecinde bireyler arası çeşitliliğe yol açarak, ilaca yanıt mekanizmasını etkilediği genetik çalışmalar ile tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, gelişen teknoloji ve bilgi birikimiyle var olan DNA bilgisinin anlatımını düzenleyen epigenetik mekanizmaların da ilaç ve maddelere yanıtı etkilediği belirlenmiştir. Sonuç olarak, genetik ve toksikoloji branşlarının ortak çalışmaları, adli toksikoloji, halk sağlığı ve epidemiyoloji alanlarına önemli katkılar sunmaktadır. Geçmişte uzak olmayan ancak toksikolojik araştırmalarla olan bağı henüz kurulmakta olan moleküler araştırmaların ileride toksikolojik araştırmaları da moleküler düzeye indirilmesi kaçınılmaz olacaktır.



Kurumuş Kan Lekesinden Toksikolojik Analiz

Adli toksikoloji analizlerinde biyolojik numune denilince akla sıklıkla idrar, kan, saç, doku vb. gelmektedir. Bu numuneler arasından kan ise, numune toplanma zamanına ve maddenin kullanımının üzerinden geçen süreye bağlı olarak pek çok adli toksikolojik analizde tercih edilmektedir. Ancak, tüm adli olgularda her zaman tam kana ulaşmak mümkün olmamaktadır. Özellikle invaziv uygulamaların yapılamayacağı ve olay yerinde toplanacak numune miktarının az olduğu ortamlarda, geleneksel yöntemlere alternatif yeni yöntemler geliştirilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Ayrıca, vaka tipine bağlı olarak olay yerlerinde sıklıkla çeşitli yüzeylere sıçramış kanlar, kanlı el-ayak-avuç içi izleri de bulunabilmekte, kısıtlı numune hacminin bulunduğu bu ortamlardan mümkün olabildiğince fazla miktarda numune toplamak suçun aydınlatılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu ihtiyaçlar doğrultusunda geliştirilmiş ve birçok avantaja sahip bir yöntem olan kurumuş kan lekesi analizi, düşük miktarda venöz kanın parmaktan, ayak parmağından veya topuktan, absorbe edici filtre kağıdına aktarılması ile gerçekleştirilmektedir (Niemic, 2021).

Kurumuş kan lekesi analizinin geçmişi 1900'li yılların başına dayanmaktadır. İlk kez 1913'te Ivar Bang tarafından keşfedilen yöntem, tavşanlarda glukoz konsantrasyonunun görüntülenmesi için kullanılmıştır. Yöntemin keşfedilmesinin ardından Guthrie ve Susi, 1963 yılında kurumuş kan lekesinden yararlanarak fenilketonüri hastalığının tanımlanmasında başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. 1970'li yıllara gelindiğinde, kurumuş kandan yapılan analizler, serolojik çalışmaların yanı sıra frengi hastalığını tespit etmek, kabakulak ve kızamık hastalıklarının antikor-

larını belirlemek için de kullanılmıştır. Yirmibirinci yüzyılın başlarında ise AIDS hastalığının tespit ve izlenmesinde rol oynamıştır (Niemic, 2021). Günümüzde yaygın olarak yeni doğanlardan topuk kanı alınarak yapılan analizler ile fenilketonüri, kistik fibrozis, primer hipertiroidi gibi genetik hastalıkların tanımlaması yapılmaktadır (Pitt, 2010).

Yöntem, alınan numunelerin optimum şartlarda saklanması koşulluyla maddelerin stabilitesinin uzun süre bozulmaması ve çekilme kolaylığı sağlaması gibi avantajlar nedeniyle adli bilimlerin alanına da yeni bir yaklaşım kazandırmıştır. Adli toksikolojide sıklıkla karşılaşılan, terapötik maddelerin istismarı, madde etkisiyle kolaylaştırılmış cinsel suçlar ve tasarım ilaçların kullanımına bağlı gelişen intoksikasyonlar gibi durumlarda, antemortem veya post-mortem analizlerde kurumuş kan lekesine başvurulabilmektedir (Chace & Lappas, 2014). Adli ve tıbbi olarak önem taşıyan maddeler olan benzodiazepinler (alprazolam, klonazepam, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordiazepam, okzazepam, fenazepam, temazepam), zolpidem, zopiklon, MDMA, 3,4-metilendioksiamfetamin (MDA), 3,4-metilen-dioksietilamfetamin (MDEA), amfetamin, metamfetamin, kokain, tetrahidrokannabinol (THC), opiyatlar (eroin, 6-monoasetilmorfin, morfin, kodein, hidromorfin, hidrokodon, oksikodon, noroksikodon) tramadol, metadon, bufrenorfin, fentanil, ketamin ve bu maddelerin metabolitleri ile γ -hidrobütirik asit (GHB) gibi maddeler kurumuş kan lekesinden analiz edilebilmektedir. Tablo 9.1'de kurumuş kan lekesinden analiz edilebilen hedef analitler ile analiz için kullanılan ileri kromatografik sistemler ve immünojenik testler yer almaktadır (Capiou vd., 2016; Stove vd., 2012).

Tablo 9.1. Kurumuş Kan Lekesi Yöntemi ile Analiz Edilebilen Maddeler

	Analit	Kullanılan Yöntem							
		LC-MS/MS	GC-MS	GC-HR/MS	GC-MS/MS	ELISA	RIA	ICP-MS	LA-ICP-MS
Suistimal edilen maddeler	Amfetamin	X	X						
	MDMA, MDA								
	Metamfetamin								
	Kokain ve metabolitleri								
	Benzodiazepinler								
	Zolpidem								
	GHB								
	Ketamin ve norketamin								
	Metadon ve metabolitleri								
	Fentanil ve metabolitleri								
	Tramadol								
	THC ve metabolitleri								
	Kotinin								
	Etilglukuronit-etilsülfat								
Fosfatidiletanol									
Çevresel kirleticiler	Benzen oksit	X	X	X	X				
	Organoklorin pestisitler								
	Perfluroalkil bileşenler								
	Perklorat								
	Bisfenol A								
	Kolinesteraz inhibitörleri								
Biyotoksinler	Domoik asit					X	X		
	Brevetoksinler								
	Sigmatoksin								
Eser elementler	As, Ba, Be, Bi, Ca, Cd, Co, Cr, Cs, Cu, Fe,							X	X
	Hg, K, Li, Mg, Mn, Mo, Na, Ni, P, Pb, Rb,								
	S, Sb, Se, Tl, V, Zn								

LC-MS/MS: Sıvı kromatografisi-ardışık kütle spektrometresi; GC-MS: Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi; GC-HR/MS: Gaz kromatografisi-yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi; GC-MS/MS: Gaz kromatografisi-ardışık kütle spektrometresi; ELISA: Enzime bağlı immünosorbent analizi; RIA: Radyoimmün testi; ICP-MS: İndüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi; LA-ICP-MS: Lazer aşındırma-indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi

Madde etkisi altındaki sürücülerde denetim için yaygın olarak kullanılan yöntem, oral sıvıların alınmasıdır. Buna ek olarak, bazı araştırmacılar ağızın çalkalanmış olma ihtimaline karşın, sonuçların güvenilirliğini karşılaştırmak için kan numunesinin de alınması gerektiğini belirtmektedir. Kurumuş kan lekesi yöntemi, hızlı numune alımı ve rutin kontroller sırasında tıbbi bilgi gerektirmeden herhangi bir polis memuru tarafından da uygulanabilir olması nedeniyle güvenilir bir yöntem olarak adli toksikolojide karşımıza çıkmaktadır (Niemic, 2021).

Kurumuş kan lekesi analizlerinin sahip olduğu avantajlardan ilki, çok düşük miktarda numuneye ihtiyaç duymasındır. Ayrıca, herhangi bir invaziv işleme veya numune alımı için bir profesyonele ihtiyaç duymadan gerçekleştirilebilmektedir. Düşük nem ve uygun oda sıcaklığında uzun süre stabil halde saklanabilen numunelerin kullanım açısından uygunluğu diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, düşük maliyetli ve hızlı numune toplama süreci ile ön plana çıkmaktadır (Min vd., 2019). Yöntemin avantajlarının yanı sıra sahip olduğu bazı kısıtlılıklar da bulunmaktadır. Bunlardan ilki, filtre kağıdına emdirilmiş bir numunenin kâğıttan geri kazanımı sırasında kullanılacak olan çözücünün her madde grubu için uygun olmaması, yöntemin analite özgü çözücü grubu gerektirmesidir. Filtre kağıdına emdirilmiş bir kuru kan numunesinin bir kez çözücü ile çekitlendikten sonra başka bir madde grubunun analizini gerçekleştirmek üzere başka bir çözücü ile çekitlemesi yapılamamaktadır. Bir diğer dezavantajı ise, bazı analitik sistemler birkaç damla kandan (yaklaşık 50 µL) analiz gerçekleştirebilirken, düşük hassasiyete sahip bazı sistemler ise analiz için daha fazla miktarda kan numunesine (yaklaşık 1 mL) ihtiyaç duymaktadır. Kuru kan numune hacimlerinin azlığı bu yöntemin analiz edilecek sisteme bağlı olarak aynı zamanda en büyük dezavantajları arasında yer almaktadır. Kurumuş kan lekesi analizlerinin adli bilimlerde yaygın hale gelmesi, sonuçların tekrar edilebilir ve tekrar üretilebilir olması için, numune toplama sırasında kullanılacak olan filtre kağıdının hangi boyutlarda ve hangi özelliklere sahip olması gerektiği belirlenerek bir standardizasyon gerçekleştirilmelidir. Bunun için yapılacak olan optimizasyon ve validasyon çalışmaları ile bu yöntem gelecekte adli toksikoloji çalışmalarında yaygın olarak kullanılacak bir yöntem olarak öne çıkma potansiyeli taşımaktadır (Bynum vd., 2016; Stove vd., 2012; Watterson, 2015).

Adli Toksikolojide Nanoteknolojik Uygulamalar

Nanoteknoloji, fizikten mühendisliğe, malzeme biliminden tıba kadar birçok bilim dalına hizmet vermektedir. Günümüz teknoloji çağında nanomateryaller, bilgisayar teknolojileri, tıp, farmakoloji ve temel bilimlerin (fizik, kimya, biyoloji) birer ürünü olarak günlük hayatımızın hemen her alanında sıklıkla yer almaktadır. Yeniden boyutlandırılabilir ve küçültülebilir olmaları nedeniyle özellikle adli bilimlerin alanındaki karmaşık ve zorlu analiz süreçlerini kolaylaştırma potansiyeline sahip nanopartiküller, geleneksel yöntemlere alternatif yaklaşımlar getirmektedir (Nadar vd., 2021).

Nanoteknoloji, 1-100 nm aralığındaki 'nano' ölçekte malzemelerle ilgilenerek var olan kitleden farklı fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip materyallerin üretildiği teknoloji olarak tanımlanmaktadır. Geliştirilen materyallerin toplum yararına kazandırılması önem arz etmektedir (Bhatt vd., 2020). Nanomateryaller temel olarak, 0-D, 1-D, 2-D ve 3-D olarak sınıflandırılmaktadır. Bu gruplandırma özellikleri elektronların hareket yönlerine göre

belirlenmekte olup; 0-D maddeler uzayda boyutsuz bir özellikte iken, 3-D maddeler ise xyz düzlemlerinde bulunmaktadır. Nanomateryaller, boyutlarına göre sınıflandırılmasının yanı sıra, kökenine (doğal ve sentetik nanomateryal), içerdiği materyale (karbon, fulleren, karbon nanotüp ve nanofiber kablolar), organik, inorganik, metal, metal oksit, seramik veya biyolojik oluşuna göre de sınıflandırılabilir (Bhatia, 2022).

Adli bilimlerde suç mahallinde bulunan delillerin tanımlanarak toplanması, soruşturma sürecinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Delillerin toplanma sürecinde delilin zarar görmemesi ve kontaminasyon riskinden kaçınmak için, adli uzmanların oldukça dikkatli olması gerekmektedir. Özellikle kan ve saç analizi, semen kimliklendirilmesi, ölüm saatinin ve ölüm nedeninin belirlenmesi gibi temas izlerinin tespiti, olayın çözülmesinde kilit rol oynamaktadır. Son derece önemli olan bu aşamada, süreci kolaylaştırmayı ve olası hataları en aza indirmeyi amaçlayan nanoteknolojinin kullanımı ise önem kazanmaktadır. Böylece, suç mahallinde bulunan delillerin tanımlanması, tespit edilmesi ve analizlerini kolaylaştıracak yöntemlerin ortaya çıkması sağlanmaktadır (Bhatia, 2022; Tambo & Ablateye, 2020). Adli amaçla nanomateryallerin kullanım alanları, DNA analizi, yasa dışı madde tespiti, ateşli silah atış artıkları tespiti, parmak izi kimliklendirmesi, belge inceleme ve patlayıcı madde kalıntılarının analizi olarak sıralanabilmektedir (Bhatt vd., 2020; Kesarwani vd., 2020; Mao vd., 2020a).

Adli toksikolojinin en sık karşılaştığı konulardan olan yasa dışı maddelerin kullanımı dünya çapında öne çıkan problemlerdedir. Kokain, esrar, eroin, amfetamin, metamfetamin, MDMA gibi maddelerin de aralarında bulunduğu yasa dışı madde kullanımı ve bu maddelerin etkisi altında işlenen suçlar nedeniyle madde kötüye kullanımının önlenmesi için hem yerel hem de küresel çapta çalışmalar sürdürülmektedir. Bu amaçla geliştirilen ve farklı numunelerden analiz yapmaya elverişli geleneksel sistemler bulunmaktadır (bkz. Bölüm 6). Bu analizler genellikle, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (high performance liquid chromatography, HPLC), gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS), sıvı kromatografisi-ardışık kütle spektrometresi (liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS), yüksek performanslı ince tabaka kromatografisi (high performance thin layer chromatography, HPTLC), fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (fourier transform infrared spectroscopy, FT-IR) ve Raman spektroskopisi gibi sistemler ile gerçekleştirilmektedir. Söz konusu sistemler yüksek maliyetli olmaları, laboratuvar altyapıları ve analiz öncesi işlem gerektirmeleri gibi bazı kısıtlılıklara sahip olmaları ile nanomateryallere karşı dezavantajlı olabilmektedirler (Tambo & Ablateye, 2020).

Adli toksikoloji alanında kullanılan nanomateryallerden ilki 'magnetik nanopartiküller (magnetic nanoparticles, MNP)' olarak adlandırılan biyosensörlerdir. İdrardan sentetik kannabinoidler veya kokain gibi maddelerin tanımlanmasına olanak sağlayan bu nanomateryaller, temel olarak antijen-antikor etkileşimi sağlayan yapay antikor yapısındaki MNP'lerin madde ile etkileşerek miktaral tespitini sağlamaktadır. Biyosensöre bağlanan maddeler analiz sırasında farklı elektriksel sinyaller vermekte, bu sinyallerin analizi ile biyolojik sıvılardan yasa dışı maddelerin tespiti yapılabilmektedir (Nadar vd., 2021). Alanda kullanılan bir diğer nanomateryal ise DNA aptamerlerine dayanan biyosensörlerdir.

- Bhatia, T. (2022). Novel nanomaterials in forensic investigations: A review. *Materials Today: Proceedings*, 50(Part 5), 1071-1079. [Crossref]
- Bhatt, P. V., Pandey, G., Tharmavaram, M., Rawtani, D., & Mustansar Hussain, C. (2020). Nanotechnology and taggant technology in forensic science. In D. Rawtani, & C. M. Hussain (Eds.), *Technology in forensic science: Sampling, analysis, data and regulations* (pp.279-301). Wiley. [Crossref]
- Bynum, N., Moore, K., & Grabenauer, M. (2016). *Dried blood spot analysis as an emerging technology for application in forensic toxicology*. National Institute of Justice. <https://www.ojp.gov/pdffiles1/nij/grants/250172.pdf>
- Cacabelos, R., Carril, J. C., Sanmartín, A., & Cacabelos, P. (2019). Pharmacoeigenetic processors: Epigenetic drugs, drug resistance, toxicogenetics, and nutriepigenetics. In R. Cacabelos (Ed.), *Pharmacoeigenetics* (pp.191-424). Academic Press. [Crossref]
- Capiau, S., Alffenaar, J. W., & Stove, C. P. (2016). Alternative sampling strategies for therapeutic drug monitoring. In W. Clarke, & A. Dasgupta (Eds.), *Clinical challenges in therapeutic drug monitoring: Special populations, physiological conditions, and pharmacogenomics* (pp.279-336). Elsevier Inc. [Crossref]
- Chace, D. H., & Lappas, N. T. (2014). The use of dried blood spots and stains in forensic science. In Wenkui Li, Mike S. Lee (Eds.), *Dried blood spots: Applications and techniques* (pp.140-150). John Wiley & Sons, Inc. [Crossref]
- Ejeian, F., Etedali, P., Mansouri-Tehrani, H. A., Soozanipour, A., Low, Z. X., Asadnia, M., Taheri-Kafrani, A., & Razmjou, A. (2018). Biosensors for wastewater monitoring: A review. *Biosensors and Bioelectronics*, 118, 66-79. [Crossref]
- EMCDDA. (2020). *Wastewater analysis and drugs - a European multi-city study (Perspectives on drugs)*. <https://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/waste-water-analysis>
- Hein, D. W., & Grant, D. M. (2017). Pharmacogenetics. A. Mariotti, & F. J. Dowd (Eds.). *Pharmacology and therapeutics for dentistry* (pp.63-69). Elsevier. [Crossref]
- Kankaanpää, A., Ariniemi, K., Heinonen, M., Kuoppasalmi, K., & Gunnar, T. (2016). Current trends in Finnish drug abuse: Wastewater based epidemiology combined with other national indicators. *Science of The Total Environment*, 568, 864-874. [Crossref]
- Kesarwani, S., Parihar, K., Sankhla, M. S., & Kumar, R. (2020). Nano-Forensic: New perspective and extensive applications in solving crimes. *Letters in Applied NanoBioScience*, 10(1), 1792-1798. [Crossref]
- Kim, I. W., Han, N., Burckart, G. J., & Oh, J. M. (2014). Epigenetic changes in gene expression for drug-metabolizing enzymes and transporters. *Pharmacotherapy*, 34(2), 140-150. [Crossref]
- Klug, A. (1968). Rosalind Franklin and the discovery of the structure of DNA. *Nature*, 219(5156), 808-810. [Crossref]
- Kuloglu Genc, M., Mercan, S., Yayla, M., Tekin Bulbul, T., Adiren, C., Simsek, S. Z., & Ascioglu, F. (2021). Monitoring geographical differences in illicit drugs, alcohol, and tobacco consumption via wastewater-based epidemiology: Six major cities in Turkey. *Science of The Total Environment*, 797, 149156. [Crossref]
- Kupiec, T. C., Raj, V., & Vu, N. (2006). Pharmacogenomics for the forensic toxicologist. *Journal of Analytical Toxicology*, 30(2), 65-72. [Crossref]
- Mao, K., Ma, J., Li, X., & Yang, Z. (2019). Rapid duplexed detection of illicit drugs in wastewater using gold nanoparticle conjugated aptamer sensors. *Science of the Total Environment*, 688, 771-779. [Crossref]
- Mao, K., Zhang, H., Pan, Y., Zhang, K., Cao, H., Li, X., & Yang, Z. (2020a). Nanomaterial-based aptamer sensors for analysis of illicit drugs and evaluation of drugs consumption for wastewater-based epidemiology. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 130, Article 115975. [Crossref]
- Mao, K., Zhang, K., Du, W., Ali, W., Feng, X., & Zhang, H. (2020b). The potential of wastewater-based epidemiology as surveillance and early warning of infectious disease outbreaks. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 17, 1-7. [Crossref]
- Mastroianni, N., López-García, E., Postigo, C., Barceló, D., & López de Alda, M. (2017). Five-year monitoring of 19 illicit and legal substances of abuse at the inlet of a wastewater treatment plant in Barcelona (NE Spain) and estimation of drug consumption patterns and trends. *Science of the Total Environment*, 609, 916-926. [Crossref]
- Mercan, S. (2020). Forensic perspective of CYP2D6 Polymorphism. In L. V Berhardt (Ed.), *Advances in medicine and biology* (pp. 55-74). Nova Science.
- Mercan, S., Kuloglu, M., & Ascioglu, F. (2019). Monitoring of illicit drug consumption via wastewater: Development, challenges, and future aspects. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 9, 64-72. [Crossref]
- Min, K. L., Ryu, J. Y., & Chang, M. J. (2019). Development and clinical applications of the dried blood spot method for therapeutic drug monitoring of anti-epileptic drugs. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 125(3), 215-236. [Crossref]
- Nadar, S. S., Kelkar, R. K., Pise, P. V., Patil, N. P., Patil, S. P., Chaudhary, N. S., Bhange, V. P., Tiwari, M. S., & Patil, P. D. (2021). The untapped potential of magnetic nanoparticles for forensic investigations: A comprehensive review. *Talanta*, 230, Article 122297. [Crossref]
- Niemiec, A. (2021). Dried blood spot in toxicology: Current knowledge. *Separations*, 8(9), Article 145. [Crossref]
- Peedicayil, J. (2015). Personalized pharmacoeigenomics. In T. Tolfebol (Ed.), *Personalized epigenetics* (pp.351-367). Elsevier Inc. [Crossref]
- Pitt, J. J. (2010). Newborn screening. *The Clinical Biochemist Reviews*, 31(2), 57-68. [Crossref]
- Presečki, Ž., Brkić, H., Primorac, D., & Drmić, I. (2000). Methods of preparing the tooth for DNA isolation. *Acta Stomatologica Croatica*, 34(1), 21-24.
- Sessions, Z., Sánchez-Cruz, N., Prieto-Martínez, F. D., Alves, V. M., Santos, H. P., Muratov, E., Tropsha, A., & Medina-Franco, J. L. (2020). Recent progress on cheminformatics approaches to epigenetic drug discovery. *Drug Discovery Today*, 25(12), 2268-2276. [Crossref]
- Soni, N., Soni, N., Maheshwari, R., Thakkar, S., Sharma, D., Tekade, R. K., Sreeharsha, N., & Tekade, M. (2020). Pharmacogenomics and pharmacoeigenomics: Impact on therapeutic strategies. In Tekade, (Ed.). *The future of pharmaceutical product development and research* (pp.413-446). Academic Press. [Crossref]
- Stove, C. P., Ingels, A. S. M. E., De Kesel, P. M. M., & Lambert, W. E. (2012). Dried blood spots in toxicology: From the cradle to the grave? *Critical Reviews in Toxicology*, 42(3), 230-243. [Crossref]
- Tambo, F., & Ablateye, D. N. O. (2020). A review on the role of emerging revolutionary nanotechnology in forensic investigations. *Journal of Applied and Natural Science*, 12(4), 582-591. [Crossref]
- van den Anker, J., Reed, M. D., Allegaert, K., & Kearns, G. L. (2018). Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(S10), S10-S25. [Crossref]
- Watson, J. D., & Crick, F. H. C. (1953). Molecular structure of nucleic acids: A Structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356), 737-738. [Crossref]
- Watterson, J. (2015). Analysis of dried blood spots in forensic toxicology. In C. Stove (Ed.), *New sampling strategies in toxicology and therapeutic drug monitoring* (pp.80-92). Future Medicine. [Crossref]

