

Bağımlılık Yapıcı İlaçlar ve Tayin Yöntemleri

Drugs of Abuse and Determination Methods

Aysun Yedekci

Ece Onur

Celal Bayar. Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Bağımlılık yapıcı ilaçların kötüye kullanımı dünya çapında artmakta ve ciddi sosyal problemlere yol açmaktadır. Biyolojik sıvılarda ilaçların kötüye kullanımını tespit edebilen analitik yöntemlerin gelişmesi, insan sağlığını tehdit eden risklerin tanımlanmasında ve onlardan korunmada son derece önem taşımaktadır. Alkol, amfetamin, kanaboidler, kokain, opiyatlar ve fensiklidin en sık kötüye kullanılan bağımlılık yapıcı ilaç analizleri arasında yer almaktadır. İdrar, kan, tükürük, ter ve saç gibi biyolojik örnekler bağımlılık yapıcı ilaç analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ölçümlerde en sık kromatografik ve immunolojik yöntemler kullanılmaktadır. Analiz yöntemlerinin sensitivite, spesifisite ve maliyetleri farklılıklar göstermektedir. Bu derlemede, bağımlılık yapıcı ilaçlar, analizlerinde kullanılan örnekler, analiz yöntemleri, analitik test sonuçlarının yorumlanmasındaki kısıtlamalar ve olasılıklar hakkında temel bilgiler aktarılmaya çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: İdrar, amfetamin, kokain

ABSTRACT

The abuse of addictive drugs has been increasing world-wide and causing serious social problems. The development and application of analytical methods of the abused drugs in biological specimens are very important for the prediction of and protection from the risk to human health. Drugs of abuse that are most commonly tested include alcohol, amphetamines, cannabinoids, cocaine, opiates, and phencyclidine. The biological specimens such as urine, blood and hair have been used for elucidation of the use of addictive drugs. Commonly employed testing methods include immunoassay and chromatography. Testing methods vary in their sensitivity, specificity, time, and cost. In this review, basic knowledge about drugs of abuse, kinds of specimen, methods for their analytical determination, possibilities and limitations of interpretation of the analytical result are discussed.

Key Words: Urine, amphetamines, cocaine

Giriş

Bağımlılık yapıcı ilaçların kötüye kullanımı dünya çapında artmakta ve ciddi sosyal problemlere yol açmaktadır (1). Bağımlılık yapan maddeler, Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre, "önüne geçilmez gereksinime yahut arzu, kullanıldığı miktar artırma eğilimi, ruhsal, fiziksel bağımlılık hali oluşturan"

maddelerdir (2). Bağımlılık yapan maddeler için kullanılan başka bir tanım ise, belirli dozda alındığı zaman, kişinin sinir sistemini etkileyen, akli, fiziki ve psikolojik dengesini bozan, fert ve toplum içinde ekonomik ve sosyal çöküntüye neden olan, alışkanlık ve bağımlılık yapan, kanunların kullanılmasını, bulundurulmasını ve satışını yasakladığı

narkotik ve psikotrop maddelerdir (3). Bu tanım çay, kahve, sigara ve alkolden yasalarla kısıtlanan uyuşturuculara kadar geniş bir alanı kapsamaktadır. Alkol, amfetamin, kanabioidler, kokain, opiyatlar ve fensiklidin kötüye kullanılan bağımlılık yapıcı ilaç analizleri arasında en sık yer alan örneklerdir (4). İlaçların tedavi amacı dışında veya o toplumun kültürel ve sosyal yapısına uymayan şekilde kullanılması "ilaç suistimali" olarak tanımlanır.

Sedatif ve hipnotik ilaçlar, tedavi dozlarıyla toksik dozları arasındaki aralığın çok dar olması nedeniyle sıklıkla akut zehirlenmelere yol açabilmektedir. Ölümler daha çok ilaç suistimali, intihar ya da kaza (çocuklarda) sonucu bu ilaçların aşırı dozda alınmasıyla meydana gelmektedir. Bu derlemede yaygın olarak suistimali yapılan bazı maddeler ve ölçüm yöntemlerine değinilecektir.

1. İLAÇLAR

1.1. Narkotik maddeler (opiyatlar)

Morfin, kodein, dihidrokodein ve hidrokodon gibi morfin türü ağrı kesici özellikteki doğal, yarı yapay ve yapay ilaçların tümüne narkotikler, narkotik analjezikler veya opiyatlar denir (5). Sedasyon, öfori, solunum depresyonu, ortostatik hipotansiyon, intestinal motilitede azalma, bulantı ve kusma yaparlar. Aşırı dozda alınmaları sonucunda koma, miyozis, solunum depresyonu, pulmoner ödem, kardiyopulmoner arrest ve ölüm izlenir (6).

Eroin

Eroin, morfinin asetilasyonundan oluşur. Eroin (diasetil morfin), başlangıç etkilerinin hızlı olmasından dolayı opiyat bağımlılarının en çok tercih ettikleri morfin formudur. Genel olarak IV ve SC olarak, daha nadir olarak sigara içer gibi ve nazal insuflasyon şeklinde kullanılır (5). Morfine göre 2-3 kat daha güçlüdür ve içerdiği iki asetil grubundan dolayı kan beyin bariyerini daha rahat geçer (7). Öldürücü dozu 60 mg olup yüksek derecede psikolojik ve fizyolojik bağımlılık yapar (8).

Eroinin kensidi aktif olan bir bileşik değildir. Hızlıca ($t^{1/2} < 6$ dakika) 6 asetil-morfine çevrilerek hidrolize olur ve morfine ($t^{1/2} < 40$ dakika) çevrilir. Eroin metabolizması sonucunda ortaya çıkan 6 asetil morfin ve morfir farmakolojik olarak aktif formlardır (5). Eroin, daha sonra hızlıca 6-MAM (6-mono asetil morfin)'a metabolize olur ve bu metabolitin yarılanma ömrü 30 dakika kadardır. İdrarda 6-MAM tesbiti eroin bağımlılığının teşhisinde önemlidir (9). Morfin, 3 (M3G) konumunda veya fenolik hidroksil grubunda glukuronat konjugasyonuna uğrayarak metabolize olur (5). İdrarda total morfinin %90'ı morfin 3 glukuronat, %10'u serbest morfindir.

Haşhaş tohumlarını içeren gıdaların tüketimi idrar ile anlamlı miktarlarda morfin ve kodein ekskresyonuna yol açabilir. Eroin metaboliti olan 6 asetil morfinin belirlenmesi haşhaş içeren gıdalarla beslenmeyi elimine eder. Ancak 6 asetil morfin çok hızlı atılıma uğrar. Onun için idrarda saptanması eroin kullanımından sonraki 25 saatlik süreye kısıtlıdır. Bu nedenle idrada 6 asetil morfinin yokluğu morfin ve eroinin kullanılmamış olduğunu kanıtlamaz (9).

1.2. Antidepresan ilaçlar

Barbitüratlar, tedavi şemalarında analjezik, anestezi ve kontraksiyonlara karşı etkilerinden dolayı oral olarak kullanılmaktadırlar. Uzun süreli sık kullanımları fiziksel bağımlılık yapabilir. Tıpta en çok kullanım alanına sahip ve bunun yanı sıra suistimal olasılığı bulunan barbitüratlar amobarbital, sekobarbital, fenobarbital, pentobarbital ve bütobarbital'dir. Benzodiazepinler, tedavide sedatif ve kas gevşetici olarak kullanılırlar.

1.3. Halusinojenler

Psikolojik bağımlılığa neden olan ve merkezi sinir sistemi üzerine etkili olan maddelerdir.

Kanabinoidler (marihuana-esrar)

Esrar, Hint kenevirinden (cannabis sativa) elde edilmektedir (10). Günümüzde en yaygın kötüye kullanılan yasa dışı maddedir (11).

Esrar kullanımı madde bağımlılığına, yoksunluğa ve çekilme sendromuna yol açmaktadır (12). Esrarın aktif maddeleri yağlarda çözünerek vücudun yağ dokusunda depolandıklarından, bu maddeler ara sıra kullananda 1 ile 3 gün arasında, kronik içici de ise son dozdan bir hafta veya daha fazla süre idrarda tespit edilebilecek seviyede bulunabilir. Ancak, pasif içici (esrar dumanı altında kalan ve içmeyen şahıslar) kişilerin idrarında da saptanabilir.

Marihuana, Hint keneviri denilen bitkinin yapraklarının kurutulması ile elde edilir. İçerisinde %6-10 oranında THC (tetrahidrokanabiol) bulunmaktadır (11). Sigara şeklinde besinlerle karıştırılarak veya çay gibi demlenerek kullanır (5).

Temel psikoaktif kanabinoid, 9-tetrahidrokanabinoldür (THC). THC'nin temel psikoaktif etkileri olan öfori, gevşeme ve iyilik hissi, marihuanayı çektikten sonra dakikalar içinde ortaya çıkar, 15-30 dakikada maksimum etkisini gösterir ve etkisi 2-4 saat devam edebilir. Bu doruk durumu ile birlikte kısa dönemli hafıza kaybı, zihinsel performansta düşme gözlenir.

Çoğu inaktif olan çok sayıda bileşiğe metabolize olur. Pirmetaboliti 11-OH-THC'dür. % 65'i feçes, %20'si idrarla atılmaktadır. THC'nin terminal eliminasyon yarı ömrü rastgele kullanımda 1 gün, kronik kullanımda 3-5 gündür. Bir çok farklı metabolit oluşturduğu ve plazmada düşük seviyede bulunduğu için plazmada tesbiti zordur.

Kanabinoidler analjezik ve antiemetik etkilere sahiptirler. Kronik kullanımda tolerans, ılımlı derecede fiziksel bağımlılık gelişir (12).

Kokain

Koka bitkisinin yapraklarından ekstrakte edilen doğal kaynaklı en güçlü stimülandır (13,14). Sokak ismi çatlak veya vuruştur (5). Kokainin etanol ile birlikte kullanıldığında ortaya çıkan metabolitleri biyolojik sıvılarda ve dokularda tespit edilebilir, dolayısıyla kokain kullanımını ve vücuda giriş yolunu gösterir (15).

Kokain, artmış uyanıklık ve öfori yaratan güçlü bir santral sinir sistemi uyarıcısıdır. Amfetamine benzeyen etkisi daha kısa sürelidir. Kokainin psikomotor-stimülan etkileri, doza ve veriliş yoluna bağlı olup IV veriliş veya tütürmek, kokain düzeyinin en hızlı biçimde artmasına yol açar (5).

Kokain, karaciğer esterazları (CYP3A5) ile temel üriner metaboliti olan ekgonin metil ester (EME) ve temel kan metaboliti olan benzoil ekgonin (BE) ve norkokain (NCO), norbenzoilekgonin (NBE), M-hidroksibenzoilekgonin (HBE) ekgonine dönüştürüldükten sonra, renal atılıma uğrar (7). BE büyük oranda kokainin in vivo kimyasal hidrolizi sonucu oluşurken, EME enzimatik hidrolizi sonucu oluşur. Kokain sigara halinde içildiğinde piroliz ürünü olarak yalnızca anhidroekgonin metil ester (AEME) oluşur.

Anhidroekgonin metil ester ve metaboliti anhidroekgonin kokain kullanımının göstergesidir.

Kokain ve etanolün birlikte kullanımı sonucu biyolojik olarak aktif olan kokaetilen (CE) molekülü ve aktif olmayan norkokaetilen ve ekgonin etil ester (EEE) metabolitleri oluşur. Kokain ve etanol, CE'nin uzun süreli psikoaktif etkileri dolayısıyla beraber kullanılır. Kokaetilen kokaine göre daha toksiktir ve yüksek dozda ortaya çıkabilecek ölüm riskini artırır (15). Kokaetilen nöronal dopamin geri alımını inhibe eder. CYP3A5 inhibitörleri kokain seviyesini ve etkilerini artırır (7).

LSD (Lizerjik Asit Dietilamid)

Psikozun şiddetlenmesine yol açan halusinojenik etkili bir ilaçtır. Toz, jelatin kapsül, tablet veya LSD ile kaplanmış şeker küpleri, filtre kağıtları veya posta pulları şeklinde formları vardır (5).

LSD, gastrointestinal sistemden hızla emilerek, 40-60 dakikada içinde etki gösterir. Etkiler 2-4 saatte maksimuma çıkar ve alımdan 6-8 saat sonra azalır. Eliminasyon yarı ömrü 3 saattir. Serotonin agonisti gibi davranır.

nır. Temel psikolojik etkileri arasında renk, ses, uzaklık, şekil ile ilgili algı bozuklukları, kişilik bozuklukları, vücut imajının bozulması, depresyon, paranoya sayılabilir (5).

Fizyolojik etkileri semptomimetik etkilerine bağlıdır (midriasis, taşikardi, hipertermi). Daha yüksek dozlarda göz yaşarması, bulantı ve kusma (parasempatometik), kas kasılmaları, koordinasyon noksanlığı (nikotik etkiler) yapar. En sık rastlanan etki panik ataktır (5).

1.4. Uyanıcılar

Amfetamin

Yasal olarak kullanımı sınırlandırılmış santral sinir sistemi uyanıcısıdır (5). Uyanılabilirliği ve öforiyi artırarak fiziksel performansı yükselttiğinden günümüzde sıklıkla başvuru alan bir doping maddesidir. En sık rastlanan tipi Captagon ve Ecstasy adı altında satılan tablet formlarıdır (8, 16).

Obezite, narkolepsi ve dikkat eksikliğine bağlı hiperaktivite bozukluklarında tedavi kullanılmışlardır. Suistimal edilme potansiyelleri çok yüksektir (7).

Hepatik yolla metabolize edilirler. Alınan dozun %30'u değişikliğe uğramadan idrarla atılır. Değişikliğe uğramamış ilaç olarak da atılabilirler. Eliminasyon derecesi idrar pH'ına bağımlıdır (renal atılımı idrarın asidik olması artırır, alkali olması azaltır). Amfetamin veya metamfetamin alındıktan sonra 20 dakika içinde idrarda çıkmaya başlar.

2. Bağımlılık Yapıcı İlaç Ölçümlerinin Önemi

Bağımlılık yapan ilaçların ayırımı acil durumlar ve adli toksikoloji için, ölümlerin ve hastalıkların ayırımında kesin bilgi vermesi açısından önemlidir. Bu amaçla yapılacak testlere ait pozitif sonuçların sebep olacağı adli sorumluluklar göz önüne alındığında, seçilecek analitik yöntem ve örnek güvenliğinin son derece önemli olduğu unutulmamalıdır.

3. Bağımlılık Yapıcı İlaç Ölçümlerinde Kullanılan Örnekler

Bağımlılık yapıcı ilaç ölçümlerinde farklı örnek tipleri kullanılabilir. Örnek seçiminde ilacın atılım yol, biriktiği doku ve yarılanma ömrü gibi kriterler göz önünde bulundurulmalıdır. Ölçümlerinde en sık kullanılan örnekler şu şekilde sıralanabilir; kan (serum), idrar, mide içeriği, göz sıvısı, ter, tükürük / oral sıvı, solid organ (karaciğer, beyin, böbrek vb), saç (5).

İlaç kullanımının tespit edilmesinde idrar örneği kullanılması hasta için konfor ve anaizler için ise hız sağlamaktadır. İlaç kullanan kişinin kanının böbreklerden filtre edilmesi ve ilaçların idrarda yoğunlaşması nedeni ile idrar kullanışlı bir örnek olarak kabul edilmektedir (17).

İdrar, analiz için etkin bir örnek olmasına karşın örnek alımı sırasında örneğin güvenilirliği ile ilgili önemli sorunlar mevcuttur. En sık karşılaşılan, örnek veren kişi tarafından, ilaç saptanmasını engellemek amacıyla, idrar örneğini ilaç kullanmayan bir kişinin idrarı ile değiştirilmesi, ya da idrar örneğine madde karıştırılması gibi örneği değiştirici çeşitli taktikler kullanılmaktadır.

Örneğin, musluk ya da tuvalet suyu ile karışım sınırının (eşik sınırı) çok altına seyreltilmiş, tarama yöntemleri ile girişime yol açacak deterjanlar, sirke, tuz, renk ağartıcılar, glutraldehit, potasyum nitrit, piridinyum klorokromat, alkali veya asit eklenmiş örnekler açısından dikkatli olunmalıdır.

Bu sorunların önüne geçmek amacıyla, idrar toplanırken direkt izleme en etkin yoldur. Ancak, örnek bütünlüğü açısından gerekli olan en yüksek derecedeki güvenilirlik sağlanırken, durum kişinin özel yaşamı ve onuru açısından da değerlendirilmelidir. İdrara katkı yapılmasını önlemek için örneğin toplandığı alanda giysi veya diğer özel eşyalara kısıtlılıklar getirilebilir, tuvalet suyuna renklendirici madde eklenebilir veya sıcak su musluğu çalışmaz hale getirilebilir.

Bunlardan başka örneğin toplandığı zaman diliminde idrarın sıcaklığı kontrol edilmeli, özgül ağırlığı pH'sı ve kreatinin düzeyi ölçülmelidir. Bu değerler fizyolojik sınırlar dışında bulunursa, örneğe yapılmış olası bir katkıdan kuşkulunmak gerekir.

İdrar örnekleri, aynı örnek numarasını taşıyan kısımlara ayrılarak, kurcalanma olasılığı mümkün olmayan kaplarda toplanmalıdır. Rutin uygulamada önce primer örnek analiz edilir. İkincil örnek, ancak birincil örnek sonuçları ile ilgili itiraz söz konusu ise analiz edilir (4).

İdrar örnekleri çalışılırken, dilüsyon ve konsantrasyon durumlarına bağlı fizyolojik değişimlerden kaynaklanan mutlak ilaç düzeylerindeki dalgalanmaları gidermek için, ilaç konsantrasyonunun idrar kreatinin düzeyi ile normalizasyonu gereklidir (5).

4. Bağımlılık Yapıcı İlaç Ölçümlerinde Kullanılan Analitik Yöntemler

Bağımlılık yapıcı ilaç ölçümlerinde kullanılan yöntemler beş temel grupta incelenebilir (5).

- 1- Mikroskopik İnceleme
- 2- Kimyasal Renk Testleri
- 3- Kromatografik yöntemler
 - İTK (İnce Tabaka Kromatografisi)
 - HPLC (Yüksek performans sıvı kromatografisi)
 - GC (Gaz Kromatografisi)
 - GC/MS (Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi)
 - LC-MS/MS (Sıvı Kromatografisi/Kütle Spektrometresi)
- 4- İmmunolojik Ölçüm Yöntemleri
 - EMİT (Enzyme-Multiplied İmmunassay Technic)
 - FPIA (Fluorescence Polarization Immunoassay),
 - CEDIA (Cloned Enzyme Donör İmmunassay),
 - Abuscreen online (Cinetic Microparticle İmmunassay)
 - RIA (Radioimmunoassay)

5- Spektrofotometrik Yöntemleri

- UV-Vis (Ultraviole Visible Spektrofotometre)
- AAS (Atomik Absorpsiyon Spektrometresi)

Kromatografik yöntemler

Klinik laboratuvarında ilaç analizleri için, gaz kromatografi ve kütle spektrometrisi kolaylıkla eşleşebildiğinden (her ikisinde de analitin gaz fazında olmasını gerektirmektedir) günümüzde sıklıkla kullanılan analitik toksikoloji metodları arasında yer almaktadırlar (17). İlaç doğrulanmasında en yaygın kabul edilen yöntem ise gaz kromatografi / mass spektrometrisidir (7).

LC-MS/MS genellikle biyolojik sıvılarda ilaçların tespit etmede yüksek sensitivite ve spesiviteye sahiptir. Çünkü GC/MS de gerekli olan analitlerin derivasyon işlemi, bu yöntemde gerekli değildir. Bu bağlamda toksik reaktif kullanımından kaçınılabilmesi ve zamandan tasarruf edilebilmesi bakımından GC/MS den daha üstündür (18).

İmmunolojik Ölçüm Yöntemleri

Bu yöntemler, antijen-antikor etkileşmesine dayanmaktadır. Bu yöntemlerle, bilinen bir antijen olduğunda örnek içerisinde özgül antikör veya bilinen bir antikör olduğunda örnek içerisinde özgül antijen saptanıp kalitatif veya kantitatif sonuçlar verilebilir (7). İlaç düzeyleri tespitinde tarama amaçlı olarak bu yöntemler kullanılır. Ancak, testler ilaca özgün olmayabilirler ve benzer ilaçlar pozitif sonuca yol açabilir. Örneğin soğuk algınlığı ilaçlarında bulunan mevcut psödoefedrin, amfetamin ve metamfetamin hatalı pozitif sonuç verebilir. Bu nedenle, pozitif tarama testleri daha kesin olan diğer bir alternatif kesin doğrulayıcı test ile mutlaka doğrulanmalıdır.

Amfetamin analizi

Töropatik konsantrasyonu 20-100 ng/ml, toksik konsantrasyonu 200 ng/ml'dir (16,19,20). Serum, plazma, idrar, tükürük ve saç örnek olarak kullanılabilir.

İlk olarak uygulanan immunolojik ölçüm yöntemine dayanan tarama testidir. İmmunassay yöntemi amfetamin analoglarını (MDMA, MDA, MDEA) ayırt edemez, anorektik ilaçlar ve diğer stimülanlar kullanıldığı zaman yanlış pozitif sonuç verebilir (11). Doğrulama için GC/MS kullanılır (19).

İmmunassay ile amfetamin ve metamfetamin için pozitif sonuç vermiş bir idrar örneği, GC/MS ile doğrulamada efedrin, psödoefedrin, norpsödoefedrin, propokasmin gibi alfa hidroksiaminlerden kaynaklanabilecek, olası girişim kaynaklarını gidermek için periyodat ile muamele edilir. Bu idrar alkalen pH'da organik çözügen ile muamele edilerek özütlenir ve izole edilen organik tabaka aminleri türevleştirmek için 4 hidroksi hekzaflobütiril klorür ile reaksiyona sokulur. Türevleştirme ajanının fazlasını yok etmek için etanol eklenmesinin ardından çözügen buharlaştırılarak uzaklaştırılır ve kalıntı etil asetatla çözülerek selektif iyon izleme deteksiyonu ile GC/MS ile analiz edilir (7,8).

Kanabinoid analizi

Başlangıçta THC-COOH/THC metabolitlerini saptayan tarama testi kullanılır (4). Olası ilaç pozitifliğini doğrulamak için, GC/MS'den yararlanır. THC'nin doku depolarından salınımının yavaş olmasından dolayı, marihuana dumanı çekenlerde nadiren son kullanımdan sonra idrar testleri 2-5 gün süre ile pozitif çıkabilir, bazılarında 10 gün kadar pozitiflik devam edebilir.

THC-COOH için pozitif idrar testi geçmişteki marihuana kullanımını yansıtır (yeni alınan/birkaç haftaya kadar olan) ve hasarla ilişkili değildir. İlacın kullanımının bırakıldığını izlemek için THC-COOH düzeyi mg kreatinin olarak rapor edilmelidir, çünkü dalgalanma gösterebilir. Daha önceki değere göre %50 üzerinde bulunması yeniden kullanma işaretidir. Normal koşullarda, pasif inhalasyon idrar THC-COOH düzeyinin 12 ng/ml'dan daha fazla çıkmasına yol açmaz (13).

Kokain analizi

Kokain su istimalinin, sağlık ve yasal sonuçlar üzerine etkisi nedeniyle biyolojik analiz-

lerde madde kullanımının ve suistimalinin saptanması giderek daha fazla önem kazanmaktadır (15). Serum, plazma, idrar, tükürük ve saçtan analiz edilebilir. Töropatik konsantrasyonu 100-500 ng/ml, yarılanma ömrü 0,5-1,5 saattir (7).

Benzoil ekgonini belirlemek için ticari kitler mevcuttur. Bu ölçümlerle normal olarak kokain kullanımının ardından 300 ng/ml kesim düzeyinde 1-3 gün süre ile benzoil ekgonin ekskresyonu saptanabilir. Kronik kullanımda dokularda depolanmasına bağlı olarak 10-22 güne uzayabilir. Kromatografik yöntemlerle ise son kullanımdan sonra 8-12 saat süre ile belirlenebilir (5).

Biyolojik örneklerin GC/MS'de analiz edilmesinden önce uygun bir ekstraksiyon yöntemi ile izole edilmesi gerekmektedir. Katı faz ekstraksiyon yöntemi, az miktarda (0.5-1 ml) örnek gerektiren, ekstraksiyon basamakları kolay ve kısa süreli olan, kantitatif çalışmalarda tekrarlanılabilirliğin yüksek olduğu ve birden fazla ekstraksiyonun aynı anda yapılabildiği bir yöntemdir. Sıvı-sıvı ekstraksiyon işleminde ise pH ayarlaması sırasında zorluklar oluşmakta ve fazlar ayrılırken kayıplar meydana gelmektedir (15).

LSD analizi

Serum, plazma ve idrardan çalışılır. Töropatik konsantrasyonu 0,5 - 5 ng/ml, toksik konsantrasyonu >1 ng/ml, yarılanma ömrü 3.5-5 saattir (8). İdrarda immunolojik ölçümle (RIA, CEDİ, EMIT) saptanır. 0.5 ng/ml'lik kesim değerinde LSD tipik olarak kullanımdan sonra 25-120 saat süre ile belirlenebilmektedir. GC/MS ile doğrulama yapılır (6).

Eroin analizi

Serum, plazma, idrar, tükürük ve saçtan analiz edilebilir. Töropatik konsantrasyonu ve toksik konsantrasyonu saptanamamıştır. Yarılanma ömrü 2-6 dakika (eroïn için), 6-25 dakika (6-AM için) olarak belirlenmiştir (7). İmmunolojik ölçümler rutinde kullanılan ve pratik bir yaklaşımdır.

İdrar örnekleri morfin kullanımının ardından 1-3 gün süre ile (+) sonuç verir. GC/MS ile

doğrulamada, idrar örnekleri asit veya glukuronidaz ile hidrolizin ardından bir faz absorbanı ile özütlenirler. Özütleme kolonu yıkandıktan sonra opiatlar bir çözügen ile elue edilirler, ardından eluat buharlaştırılır. Opiatların TMS türevlerinin oluşturulması için kalıntı MSTFA (N-metil-N-trimetilsililtilfiorasetamid) ile reaksiyona sokulur, daha sonra bu türevler internal standart olarak dötoryum ile işaretlenmiş morfin ve kodeinin kullanıldığı selektif iyon izlemlerle GC/MS ile analize edilirler (5).

Sonuç

Bu derlemede, bağımlılık yapıcı ilaçlar, analizlerinde kullanılan örnekler, analiz yöntemleri, analitik test sonuçlarının yorumlanmasındaki kısıtlamalar ve olasılıklar hakkında temel bilgiler aktarılmaya çalışılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Wada M, Nakashima K. Analytical methods for addictive drugs of abuse. *Nippon Rinsho* 2010; 68 (8): 1527-30.
2. Şahin M. Madde Bağımlılığı Konusunda Türkiye'de Yapılmış Olan Lisansüstü Tezler Üzerine Bir Değerlendirme, Ankara; 2007.
3. Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Twentieth ed.: W.B. Saunders Company; 2001.
4. Vearrier D, Curtis JA, Greenberg MI. Biological testing for drugs of abuse. *EXS* 2010; 100: 489-517.
5. Burtis CA, Ashwood ER, Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed: Saunders Company; 1999.
6. Burtis CA, Ashwood ER. Klinik Kimyada Temel İlkeler Tietz Palme Yayıncılık; Ankara; 2005.
7. Alan HB. Clinical Guide To Laboratory Tests Tietz. Saunder Elsevier 2005.
8. lokman.cu.edu.tr/AdliTip/index_dosyalar/Page1827.htm
9. Meadway C, George S, Braithwaite R, A Rapid GC-MS Method for the Determination of Dihydrocodeine, Codeine, Norcodeine, Morphine, Normorphine and 6 MAM in Urine. *Forensic Science International* 2002; 127: 136-51.
10. www.mustafaaltinisik.org.uk/45-uzm-03.pdf
11. Alıcı T, Uzbay İT. Kannabinoidler: Ödüllendirici ve Bağımlılık Yapıcı Etkilerinin Nörobiyolojisi ve Nöropsikofarmakolojisi Üzerine Bir Gözden Geçirme. *Bağımlılık Dergisi* 2006; 7: 150-9.
12. Linszen D, Amelsvoort T. Esrar ve psikoz: seyir ve akla uygun biyolojik mekanizmalar hakkında bir güncelleme, *Current Opinion in Psychiatry* 2007; 3: 116-20.
13. Saito T, Mase H, Takeichi S, Inokuchi S. Rapid Simultaneous Determination of Ephedrines, Amphetamines, Cocaine, Cocaine Metabolites, and Opiates in Human Urine by GC-MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 53 2007; 53: 358-63.
14. Kaçakçılık ve organize suçlarla mücadele dairesi başkanlığı; yasadışı bağımlılık maddelerinde dünya Türkiye karşılaştırma istatistikleri, Tubim; Ankara 2009.
15. Cengiz G, Çeçen Ş, Söylemezoğlu T. GC/MS Yöntemi İle İdrarda kokain tayini. *Ankara Ecz Fak Dergisi* 2005; 33: 139-59.
16. Marais AAS, Laurens JB. Rapid GC-MS Confirmation of Amphetamines in Urine by Extractive Acylation. *Forensic Science International* 2009; 183: 78-86.
17. Maurer HH. Analytical toxicology. *EXS* 2010; 100: 317-37.
18. Berg T, Lundales E, Christophersen AS, Strand HS. Determination of opiates and cocaine in urine by high pH mobile phase reversed phase HPLC-MS/MS. *Journal of Chromatography* 2009; 877: 521-32.
19. Concheiro M, Santos Sadler Simoes SM, Quintela O, Castro A, Dias MJR, Cruz A, Ridavulla ML. Fast LC-MS/MS Method for Determination of Amphetamine, Methamphetamine, MDA, MDMA, MDEA, MBDB and PMA in Urine, *Forensic Science International* 2007; 171: 51-5.
20. Moller M, Gareri J, Koren G. A review of substance abuse monitoring in a social services context: a primer for child protection workers. *Can J Clin Pharmacol* 2010; 17 (1): 177-93.

Yazışma adresi:

Dr. Ece Onur
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Manisa
E-posta: ece.onur@bayar.edu.tr
GSM: 0 533 282 64 99