

**BAZI UYUŞTURUCU MADDE VE TÜREVLERİNİN
ANALİTİK VE KEMOMETRİK
YÖNTEMLERLE TAYİNİ**

Furkan AKGÜL



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI UYUŞTURUCU MADDE VE TÜREVLERİNİN
ANALİTİK VE KEMOMETRİK YÖNTEMLERLE TAYİNİ**

Furkan AKGÜL
0000-0002-4767-5385

Prof. Dr. Saliha ŞAHİN
(Danışman)

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

BURSA – 2022
Her Hakkı Saklıdır

TEZ ONAYI

Furkan AKGÜL tarafından hazırlanan “BAZI UYUŞTURUCU MADDE VE TÜREVLERİNİN ANALİTİK VE KEMOMETRİK YÖNTEMLERLE TAYİNİ” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Bursa Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Saliha ŞAHİN

Başkan	:	Prof. Dr. Saliha ŞAHİN 0000-0003-2887-5688 Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı	İmza
Üye	:	Prof. Dr. Hüseyin ALTUNDAĞ 0000-0002-3675-4133 Sakarya Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı	İmza
Üye	:	Doç. Dr. Önder AYBASTIER 0000-0002-0380-1992 Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Anabilim Dalı	İmza

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hüseyin Aksel EREN
Enstitü Müdürü
.././.....

B.U.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

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

Furkan AKGÜL

TEZ YAYINLANMA FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezin/raporun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma izni Bursa Uludağ Üniversitesi'ne aittir. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet hakları ile tezin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları tarafımıza ait olacaktır. Tezde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederiz.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında, yönerge tarafından belirtilen kısıtlamalar olmadığı takdirde tezin YÖK Ulusal Tez Merkezi / B.U.Ü. Kütüphanesi Açık Erişim Sistemi ve üye olunan diğer veri tabanlarının (Proquest veri tabanı gibi) erişimine açılması uygundur.

Danışman Adı-Soyadı
Tarih

Öğrencinin Adı-Soyadı
Tarih

İmza

Bu bölüme kişinin kendi el yazısı ile okudum
anladım yazmalı ve imzalanmalıdır.

İmza

Bu bölüme kişinin kendi el yazısı ile okudum
anladım yazmalı ve imzalanmalıdır.

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BAZI UYUŞTURUCU MADDE VE TÜREVLERİNİN ANALİTİK VE KEMOMETRİK YÖNTEMLERLE TAYİNİ

Furkan AKGÜL

Bursa Uludağ Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Saliha ŞAHİN

Kantitatif tayinlerde, üst üste çakışan spektrumların ya da kromatogram piklerinin bulunması durumunda çok değişkenli kalibrasyon teknikleri ile karışım içindeki bileşenlerin miktarı tahmin edilebilmektedir. Tez çalışması kapsamında çok değişkenli kalibrasyon tekniklerinden PCR ve PLS yöntemlerine göre amfetamin, metamfetamin, MDMA, kokain ve eroin içeren beş farklı derişim seviyesindeki standart çözeltiler hazırlanmıştır. Hazırlanan kalibrasyon ve validasyon setlerinde bulunan 25 adet çözeltilerin GC-FID ile analizi yapıldıktan sonra, kromatogram verileri alınmıştır. PLS ve PCR algoritmalarında karışım içinde bulunan maddelerin kantitatif tayini için optimum bileşen sayısı değeri hesaplandı. Elde edilen kromatografik veriler, ön işlem teknikleri ile analize hazırlandıktan sonra PLS ve PCR analizleri ile her bir çözeltide bulunan uyuşturucu miktarları bulunmuştur. Her bir uyuşturucu için ortalama kare kök hata değeri hesaplanmıştır. Tahmini konsantrasyonlar için % hata değerlerine bakıldığında kalibrasyon seti için PLS hata değeri PCR hata değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Daha sonra gerçek numunelerde bulunan uyuşturucu madde miktarları kemometrik yöntemle analiz edilmiştir. Bulunan sonuçlar kromatografik sonuçlarla uyumlu bulunmuştur. Birden fazla etken madde içermekte olan numunelerin analizi gerçekleştirilirken analitik sorunların çözümü sırasında doğru, kesin, güvenilir ve hızlı sonuçlar alınan kemometrik yöntemlerden faydalanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Uyuşturucu maddeler, kemometri, gaz kromatografisi, amfetamin, metamfetamin, 3,4-metilendioksimetamfetamin, kokain, eroin, kriminal.

2022, xiii + 64 sayfa.

ABSTRACT

MSc Thesis

DETERMINATION OF SOME DRUGS AND THEIR DERIVATIVES BY ANALYTICAL AND CHEMOMETRIC METHODS

Furkan AKGÜL

Bursa Uludağ University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Saliha ŞAHİN

In quantitative determinations, in case of overlapping spectra or chromatogram peaks, the amount of components in the mixture can be estimated by multivariate calibration techniques. Within the scope of the thesis study, standard solutions containing amphetamine, methamphetamine, MDMA, cocaine and heroin at five different concentration levels were prepared according to PCR and PLS methods, which are multivariate calibration techniques. After the analysis of 25 solutions in the prepared calibration and validation sets with GC-FID, the chromatogram data were taken. The number of latent variable was calculated for the quantitative determination of the substances in the mixture in PLS and PCR algorithms. After the chromatographic data obtained were prepared for analysis with preprocessing techniques, the amounts of drugs in each solution were found by PLS and PCR analysis. The root mean square error of values were calculated for each drug. Considering the % error values for the estimated concentrations, the PLS error values for the calibration set were found to be lower than the PCR error values. Then, the amount of narcotic substances in real samples were analyzed by chemometric method. The results found were consistent with the chromatographic results. While analyzing samples containing more than one active substance, accurate, precise, reliable and fast results should be obtained from chemometric methods while solving analytical problems.

Key words: Drugs, chemometry, gas chromatography, amphetamine, methamphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, cocaine, heroin, criminal.
2022, xiii + 64 pages.

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Çalışmamız, Bursa Bölge Kriminal Polis Laboratuvarı Kimyasal İnceleme Şube Müdürlüğü çatısı altında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız esnasında kullanılan referans maddeler sarf olarak kayıt altına alınmıştır. Deneysel çalışmalar sırasında kullanılan bulgulardan hazırlanan çözeltiler, uzman ve asistan olarak görevli personel eşliğinde tanzim edilmiştir. Deneylerden arta kalan maddelerin prosedürlere uygun şekilde imhası yapılmıştır.

Yüksek lisans tez çalışmamda başından sonuna kadar kıymetli vakitlerini ayırarak yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. Saliha ŞAHİN'e,

Yüksek lisans eğitimime kaldığım yerden devam edebilmem için olanak tanıyan eski Laboratuvar Müdürümüz Sayın Recep GÜNDÜZ'e,

Deneysel çalışmalarımızı laboratuvarımızda gerçekleştirmemize izin veren Laboratuvar Müdürümüz Sayın Ebru KOÇ'a,

Tez çalışmam sırasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Bursa Bölge Kriminal Polis Laboratuvarı Kimyasal İnceleme Şube Müdürlüğü personeline,

Maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyerek hep yanı başımda olan canım annem Nazmiye AKGÜL'e, canım babam Faik AKGÜL'e ve canım kardeşim Funda AKGÜL'e

TEŞEKKÜR EDERİM.

Furkan AKGÜL

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

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. UYUŞTURUCU MADDELER	4
2.1. Uyuşturucu Maddelerin Tanımı	4
2.2. Uyuşturucu Maddelerin Sınıflandırılması.....	4
2.2.1. Uyuşturucu Maddelerin Elde Ediliş Şekillerine Göre.....	4
2.2.3. Uyuşturucu Maddelerin Fiziksel ve Psikolojik Bağımlılık Türlerine Göre	6
2.3. Uyuşturucu Maddelerin Çeşitleri ve Etkileri	6
2.3.1. Merkezi Sinir Sistemini Yavaşlatan Uyuşturucu Maddeler.....	7
2.3.2. Merkezi Sinir Sistemini Uyarımlar Uyuşturucular (Stimülantlar)	10
2.3.3. Duyuların Bozulmasına Sebep Olan Uyuşturucu Maddeler	12
2.4. Uyuşturucu Maddelerin Bağımlılık Tipleri ve Etkileri.....	14
2.4.1. Fiziksel Bağımlılık	15
2.4.2. Psikolojik Bağımlılık	15
2.5. Psikoaktif Madde Bağımlılığının Oluşum Nedenleri.....	16
2.5.1. Kişilik Etkenleri	16
2.5.2. Çevresel Etkenler	16
2.5.3. İyatrojenik Nedenler	16
2.6. Uyuşturucu Madde Bağımlılarında Gözlemlenen Özellikler.....	17
2.7. Kromatografik Yöntemler	17
2.7.1. İnce Tabaka Kromatografisi (TLC)	18
2.7.2. Sıvı Kromatografisi (LC)	20
2.7.3. Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (LC-MS)	20
2.7.4. Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS).....	22
2.7.5. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC).....	22
2.7.6. Gaz Kromatografisi (GC).....	25
2.7.7. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS)	28
2.7.8. Gaz Kromatografisi – Alev İyon Dedektörü (GC – FID)	30
2.8. Kemometrik Yöntemler	31
2.8.1. Çok Değişkenli Kalibrasyon Algoritmaları	32
2.8.2 Kalibrasyon (Derişim) Setinin Tasarımı	33
2.8.3. Çapraz Validasyon İşlemi (Cross-validation Procedure).....	33
2.8.4. Kemometrik Yöntemlerin Uygulama Alanları.....	33
2.8.5. Çoklu Bileşen Analizi (Multicomponent Analysis).....	34
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	35
3.1. Materyal	35
3.1.1. Çalışmada kullanılan referans uyuşturucu maddeler	35
3.1.2. Çalışmada kullanılan örnek uyuşturucu maddeler	35
3.1.3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler	37
3.1.4. Çalışmada kullanılan aletler	37
3.2. Yöntem.....	37

3.2.1. Standart çözeltilerin hazırlanması	37
3.2.2. Çok değişkenli kalibrasyon yöntemlerinin uygulaması	38
3.2.3. Kromatografik Yöntemler	48
4. BULGULAR	51
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	57
KAYNAKLAR	58
ÖZGEÇMİŞ.....	64

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Simgeler	Açıklama
%	Yüzde
°C	Santigrat
dk	Dakika
sn	Saniye
mg	Miligram
µg	Mikrogram
mL	Mililitre
µL	Mikrolitre
ppm	Parts per million (milyonda bir)
ppb	Parts per billion (milyarda bir)
m	Metre
cm	Santimetre
kPa	Kilopaskal

Kısaltmalar	Açıklama
ATS	Amfetamin tipi uyarıcılar
HPLC	Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi
ICS	Uluslararası kemometri derneği
GC	Gaz kromatografisi
GC-FID	Gaz kromatografisi – alev iyonizasyon dedektörü
GC-MS	Gaz kromatografisi-kütle spektrometresi
LC	Sıvı kromatografisi
LC-MS	Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi
LC-MS/MS	Sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi
LSD	Liserjik asit dietilamid
MLR	Çok değişkenli lineer kalibrasyon
MS	Kütle spektrometresi
PCP	Fensiklidin
PCR	Temel bileşen regresyon analizi
PLS	Kısmi en küçük kareler regresyon analizi
TLC	İnce tabaka kromatografisi
THC	Tetrahidrokannabinol
THCA	Tetrahidrokannabinolik asit
CNB	Kannabinol
CBD	Kannabidiol
MDA	3,4-Metilendioksiamfetamin
MDMA	3,4-metindioksimetamfetamin
MSTFA	N-Metil-N-trimetilsilil-trifloroasetamid

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Haşhaş bitkisi (Bender, 1966).....	8
Şekil 2.2. Eroin bağ yapısı (Bender, 1966)	8
Şekil 2.3. Morfin bağ yapısı (Bender, 1966).....	9
Şekil 2.4. Kokain bağ yapısı (Bender, 1966)	10
Şekil 2.5. Amfetamin bağ yapısı (Bender, 1966).....	11
Şekil 2.6. Metamfetamin bağ yapısı (Bender, 1966)	11
Şekil 2.7. Esrar (Bender, 1966).....	12
Şekil 2.8. Marihuana (Bender, 1966).....	13
Şekil 2.9. Meskalin (Bender, 1966)	13
Şekil 2.10. Kütle spektrometrelerinin genel şeması (Kaplan, 2017).....	21
Şekil 2.11. HPLC cihazının temel bileşenleri (Kaplan, 2017).....	23
Şekil 2.12. Bağlı kalibrasyon eğrisi (Aslın, 1995).....	27
Şekil 2.13. GC-MS cihazı (Choi ve diğerleri, 2013).....	29
Şekil 2.14. Kemometrinin ilişkili olduğu disiplinler (Akpolat, 2004).....	32
Şekil 3.1. Dairesel üretici	39
Şekil 3.2. GC-FID ve hidrojen jeneratörü.....	49
Şekil 4.1. Kalibrasyon dizaynı için seçilen optimum PCR ve PLS bileşen sayısı.....	52

ÇİZELGELER DİZİNİ

Sayfa

Çizelge 2.1. Bazı maddelerin bağımlılık oluşturma güçleri (Gökçe, 2001).....	15
Çizelge 2.2. Kromatografik yöntemlerin sınıflandırılması (Çiftçi, 2007)	18
Çizelge 2.3. Afyon ve alkaloidlerinin TLC analizi Rf *100 değerleri	19
Çizelge 2.5. ATS'lerin TLC analizinde çözücü sistemlerine bağlı Rf değerleri	20
Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan standart maddeler	35
Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan uyuşturucu maddelerin formu ve uyuşturucu içeriği	36
Çizelge 3.3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler	37
Çizelge 3.4. Çalışmada kullanılan cihazlar	37
Çizelge 3.5. Kalibrasyon dizayn tablosu.....	40
Çizelge 3.6. Kalibrasyon seti dizaynı.....	41
Çizelge 3.7. Kalibrasyon seti dizaynı için gerçek konsantrasyon değerleri (mg/L)	43
Çizelge 3.8. Validasyon set A dizaynı	44
Çizelge 3.9. Validasyon set A dizaynı gerçek konsantrasyon değerleri (mg/L).....	45
Çizelge 3.10. Validasyon set B dizaynı	46
Çizelge 3.11. Validasyon set B dizaynı gerçek konsantrasyon değerleri (mg/L)	47
Çizelge 3.12. SPL 1 hattı yöntem değerleri	48
Çizelge 3.13. Kolon kısmı yöntem değerleri	48
Çizelge 3.14. Kolon sıcaklık programı	48
Çizelge 3.15. MS kısmı yöntem değerleri.....	49
Çizelge 3.16. Fırın sıcaklık programı.....	50
Çizelge 4.1. PCR ve PLS ile hesaplanan ortalama karekök hata değerleri.....	53
Çizelge 4.2. Gerçek uyuşturucu madde derişimleri	54
Çizelge 4.3. Gerçek örnekler için ortalama karekök hata değerleri.....	55

1. GİRİŞ

Uyuşturucu maddelerin kullanımı, tarihte milattan önceki yıllarda başlayıp günümüze kadar devam etmektedir. Bilimsel ve teknik gelişimlerle birlikte tedavi alanında kullanılmaya başlanan bağımlılık yapıcı kimyasal maddelerin insan vücudunda oluşturduğu olumsuz etkilerin ortaya çıkması sonucunda bu tür maddelerin yasadışı kabul edilmesini sağlamıştır (Demirel ve diğerleri, 2015).

Dünyada yaşanan küreselleşme durumu, gelişmeler ve teknolojik ilerlemeyle kapsamlı bir değişim dönemi oluşmaktadır. Ortaya çıkan sanal alan ile fikirlerin, hizmetlerin ve ürünlerin yayılması kolaylaşarak coğrafi sınırların aşılma sorunu da ortadan kalkmıştır. Değişen modern dünya ile yaşanan gelişmelerle birlikte, uyuşturucu maddelerin temin edilmesi ve kullanılması yaygın ve kolay hale gelmiştir (Köknel, 1998).

İnsanların bazı alışkanlıkları çeşitli nesne ve olaylara karşı bağımlılık geliştirmelerine sebep olabilmektedir. Özellikle sigara, alkol, uyuşturucu ve uyarıcı maddelere karşı alışkanlık ise kısa sürede kötü ve zararlı sonuçlara yol açmaktadır (Köknel, 1998). Son yıllarda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde toplumu tehdit eden en büyük nedenlerden biri bağımlılığa neden olan madde kullanımı olmuştur. Sigara ve alkol en fazla kullanılan bağımlılık yapıcı madde türleridir. Yapılan araştırmalar, sigara ve alkol kullanmaya başlama yaşının dünyada ve ülkemizde giderek düştüğünü göstermektedir (Demirel ve diğerleri, 2015).

Dünya genelinde, madde bağımlılığı öncelikle genç yaşta olan insanlar olmak üzere herkesi etkileyebilen ruhsal, biyolojik ve sosyal boyutları da olan bir toplum sorunu haline gelmiştir. Bu sorun son zamanlarda kamuoyunun dikkatini çekmiş ve medyada sıkça haber yapılmış; özellikle uyuşturucu, uçucu, uyarıcı ve hatta yatıştırıcı kullanımı ve bağımlılığı 18 yaş altı gençlerimiz arasında da yaygınlaşmaya başlamıştır. Hızlıca yayılan madde kullanım vakalarının boyutları ve etkileri toplumda tedirginlik oluşturmaktadır (Özmen ve Kubanç, 2013).

Genel olarak “uyuşturucu” terimi, doğrudan merkezi sinir sistemini etkileyen, fiziksel ve psikolojik olarak bağımlılık yapan maddeler için kullanılır. Bu maddelerin üretimi ve

kullanımı diğer ÷lkelerde olduğu gibi ÷lkemizde de gñn geçtikçe artmaktadır. Bunların bir kısmı ise tıpta çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmakta ve bunlar kırmızı ve yeşil reçete ile eczanelerde satılmaktadır. Son yıllarda ekstazi kullanımı yeni bir eğilim olma adına çok artmış olup, basılı ve gñrsel basın ile çeşitli raporlarda konunun altı çizilmiş ve kamuoyunun dikkatini fazlasıyla çeken bir konu haline gelmiştir.

Uyuşturucu madde kullanımı, kullanıcının bedensel ve ruhsal sağlığı, ekonomik durumu, kariyer başarısı gibi bireysel boyutlarda yol açtığı sorunların yanı sıra, bireyin toplumdaki diğer bireylerle kurduğu ilişkiler ve ait olduğu sosyal evre itibariyle toplumsal bir meseledir. Bunun yanı sıra, meselenin toplumsallığı, uyuşturucu madde kullanımının yasadışı bir faaliyet olması itibariyle kriminal bir boyuta da sahiptir. ÷lkemizde denetimli serbestlik uygulamasının yñrñrlñđe konmasıyla beraber uyuşturucu madde kullanımı, ilk etapta cezai yaptırım gerektiren bir eylem olmaktan çıkmakla beraber kanunen yasaklanmış olması itibariyle halen bir suçtur.

Uyuşturucu madde kullanımının her geçen gñn daha fazla arttığı ÷lkemizde, her gñn bir başka sentetik uyuşturucu maddenin piyasa sñrñldñđu gerçeği gñz ardı edilememektedir. Özellikle son yıllarda halk arasında “met” diye bilinen metamfetamin ile esrara alternatif olarak satılan halk arasında “bonzai” diye bilinen sentetik kannabinoidlerin kullanımı tahmin edilenin çok üzerindedir. Bonzainin her geçen gñn farklı bir tñrñnñn piyasaya sñrñldñđu ÷lkemizde ilerleyen kısımlarda açıklayacağımız jenerik sınıflandırma sayesinde suç unsuru olarak el konulduğu andan itibaren 2313 sayılı yasa kapsamına alınması için polis laboratuvarlarında gerekli duyarlılık ve çalışmalar yapılmaktadır. Yeni bir uyuşturucunun varlığından řñphe edilirse taşra teşkilatı, merkez teşkilatına (Kriminal Daire Başkanlığına) durumu bildirir. Kriminal Daire Başkanlığı, yeni maddeyi TUBİM’e (Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) TUBİM’den sonra da yeni madde EMCDDA’ya (Avrupa Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi) bildirilir. Jenerik sınıflandırma şartları bulunan yeni madde bir veya iki ay gibi kısa bir sñre içerisinde yasadışı maddeler arasına alınmaktadır.

Çalışma kapsamında uyuşturucu maddelerin bağımlılık tipleri ve etkileri, fiziksel bağımlılık, psikolojik bağımlılık, psikoaktif madde bağımlılığının oluşum nedenleri ve uyuşturucu madde bağımlılarında gözlemlenen özellikler kapsamında değerlendirilmiştir. Çalışmayı oluşturan bölümlerden ilki uyuşturucu maddelerin tanımı, uyuşturucu maddelerin sınıflandırılması, uyuşturucu maddelerin elde edilme şekillerine göre, uyuşturucu maddelerin etkilerine göre, uyuşturucu maddelerin fiziksel ve psikolojik bağımlılık türlerine göre bilgilerden oluşmaktadır. Çalışmanın birinci bölümünde, uyuşturucu maddelerin çeşitleri ve etkileri, uyuşturucu maddeler, duyuların bozulmasına sebep olan uyuşturucu maddeler irdelenmiştir.

Çalışmanın ikinci bölümünde ise kromatografik yöntemler hakkında incelemeye yer verilmiştir. Çalışmanın bu bölümde ilk olarak, ince tabaka kromatografisi (TLC) detaylı olarak açıklanmıştır. Devamında ise, sıvı kromatografisi (LC), sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS), sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS), yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), Normal Faz Sıvı Kromatografisi, ters faz sıvı kromatografisi, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) kısımları hakkında incelemeler yapılmıştır. Gaz kromatografisi (GC), gaz kromatografisi (GC) cihazı, gaz kromatografisinde kullanılan kolonlar, dedektörler, iç standart ve gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) hakkında detaylı bilgiler verilmiştir.

Çalışmanın üçüncü bölümünde ise kemometrik yöntemler hakkında bilgilere yer verilerek, yöntem hakkında çok değişkenli kalibrasyon algoritmaları, kalibrasyon setinin tasarımı, çapraz validasyon işlemi, kemometrik kalibrasyon yöntemlerinin uygulamalar ile ilgili bilgiler açıklanmıştır. Çalışmanın dördüncü ve beşinci bölümünde, çalışmanın amacı ve önemi sunulmuştur. Daha sonra araştırma kapsamında elde edilen bulgular yorumlanarak çalışmanın genel değerlendirilmesi sunulmuş ve çalışma sonlandırılmıştır.

2. UYUŞTURUCU MADDELER

2.1. Uyuşturucu Maddelerin Tanımı

Uyuşturucu maddeler, canlı vücudunda yaşanan etkilerle, beyin fonksiyonlarına müdahale etmekten alıkoyan, beyni ve vücudu uyuşturma özelliğine sahip olan, narkotik kapsamına giren maddeler anlamına gelmektedir (Türk Dil Kurumu 2022; Geleri ve Bora, 2005). Başka bir tanım da uyuşturucu maddeler, kullanılan maddenin belirli dozda alınmasıyla birlikte merkezi sinir sisteminde oluşan etkilerin fiziksel ve beyin fonksiyonları üzerinde denge kaybı oluşturan, bağımlılık etkisi olan ve kullanımı durdurulduğu zaman ihtiyaç belirtileri ortaya çıkan doğal, yarı sentetik veya sentetik maddelerdir (Tutañ, 2009).

Uyuşturucu madde kullanımı vücutta ve beyinde ortaya çıkardığı olumsuz etkiler nedeniyle kanunlar tarafından kullanılması ve bulundurulması yasaklanmış olmasından dolayı psikotrop ve narkotik kelimeleriyle de tanımlanmaktadır (Westgard, 2016).

2.2. Uyuşturucu Maddelerin Sınıflandırılması

Uyuşturucu maddeleri özelliklerine göre çeşitli sınıflara ayırmak mümkündür (Bayer, 2003).

2.2.1. Uyuşturucu Maddelerin Elde Ediliş Şekillerine Göre

Doğal uyuşturucular: Doğal uyuşturucular genel olarak, doğada yetişen; esrar, hint keneviri bitkisinden ve meskalin (Meksika'nın güney bölgelerinde yetişen *Lophophora* isimli bir kaktüs) bitkisinden elde edilirler. Ayrıca, Meksika ve Amerika'da yetişen çeşitli mantarlardan elde edilen ve halüsinojen etkili farklı uyuşturucu maddeler de mevcuttur (Bayer, 2003).

Yarı sentetik maddeler: Doğal kaynaklara fiziksel işlemler uygulanması sonucu elde edilen maddelere uygulanan kimyasal işlemlerle oluşan maddeye yarı sentetik madde denir. Morfin maddesinin asetillenmesi sonucunda oluşan eroin yarı sentetik maddelere örnek olarak verilebilmektedir (Bayer, 2003).

Sentetik maddeler: Üretilirken kimyasal bilgi ve kimyevi madde gibi kavramlara ihtiyacı olan maddelere sentetik maddeler denir. Tıp alanında birçok hastalığın tedavisi için kullanılan ve temin edilmesi için kırmızı ve yeşil reçete ile satılan ilaçlarla birlikte yasa dışı yollardan üretilen birçok madde bu gruba dahil edilebilmektedir (Bayer, 2003).

2.2.2. Uyuşturucu Maddelerin Etkilerine Göre

Narkotikler: Narkotikler; afyon alkaloidleri, afyon türevleri ve bunların yarı sentetik ya da sentetik alt gruplarından oluşur (Gökçe, 2001). Narkotikler, ağrı kesici (analjezik) özelliği olan maddelerdir ve bunu merkezi sinir sistemi üzerinde uyuşturucu etki yaparak sağlarlar. Düzenli kullanımları şiddetli fiziksel bağımlılığa yol açar (Bayer, 2003).

Afyon alkaloidleri içerisinde en önemlisi morfindir. Uyuşturucu etkisi yüksek olan morfin, ağrıyı kısa sürede keser ve bu nedenle tıpta önemli bir analjeziktir. İkinci en önemli afyon alkaloidi ise kodeindir. Morfin kadar olmasa bile ağrı kesici özelliği vardır. Kodein, daha çok tıpta şiddetli öksürüklerin tedavisinde kullanılır (Gökçe, 2001). Afyon türevleri, bir afyon alkaloidinden doğrudan üretilen yarı sentetik maddelerdir. Bu grubun en önemli maddeleri eroin, hidromorfin, oksikodon, hidrokodondur. Hidromorfin, oksikodon ile hidrokodonun ağrı kesici ve uyuşturucu etkileri morfine göre çok daha yüksektir (Bora, 2001).

Yatıştırıcılar (Depresantlar): Yatıştırıcılar, bireyin merkezi sinir sistemini etkilemekte ve uyuşukluk hali oluşturmaktadır. Ayrıca heyecan giderici, sakinlik verici etkileri de vardır ve vücudu gevşeterek dinlenmeyi sağlamaktadır. Kendi aralarında sakinleştiriciler (sedatifler) ve uyutucular (hipnotikler) olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. Yatıştırıcılara örnek olarak barbitüratlar ve benzodiazepinler verilebilir. Tıpta sakinleştirici ve uyutucu özelliklerinden dolayı çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Çoğunlukla yeşil reçete ile satılmaktadırlar (Gökçe, 2001).

Hayal Gördürücüler (Halüsinojenler): Hint keneviri ürünlerinden olan kubar esrar, toz esrar, plaka esrar, LSD, PCP ve triptaminler gibi maddeleri kapsayan, kullanan kişide zaman ve yer kavramlarını zayıflatan, gerçek dünyadan uzaklaştırarak hayal

dünyasında yaşamasına neden olan, düşünme ve algılamada bozukluklara sebep olan maddelerdir (Bora, 2001).

Doping Hapları (Steroidler): Özellikle uzun mesafe koşucuları ve diğer sporcular tarafından kullanılmaktadır. Ayrıca tıpta göğüs kanseri tedavisinde ve kansızlıkta kullanılmaktadır. Bu gruba örnek maddeler arasında testosteron ve nandrolon verilebilir. Uzun süre kullanıldığında fiziksel ve psikolojik bağımlılık yapabilmektedirler (Gökçe, 2001).

Uyarıcılar: Uyarıcılar, kullanan kişiye zindelik verir ve uykuyu önler. Bu grubun en önemli maddeleri kokain ve amfetaminlerdir (Gökçe, 2001). Amfetaminler uyku önleyici etkileri yanında, iştah kesici olmaları nedeniyle zayıflama amacıyla da kullanılırlar. Amfetaminlerden en önemlileri amfetamin ve metamfetamindir. Amfetamin ve türevleri günümüzde farmakolojik olarak doktorlar tarafından çok gerekli olmadığı sürece verilmemektedir çünkü vücuda verdiği zararlar çok fazladır (Bora, 2001).

2.2.3. Uyuşturucu Maddelerin Fiziksel ve Psikolojik Bağımlılık Türlerine Göre

1970'den beri, yasal ve yasa dışı olarak üretilen bütün bu maddeler Kontrollü Madde Yasası merkezleri uzmanlarınca, insan vücudunda ortaya çıkan fiziksel ve psikolojik bağımlılık türlerine göre 5 ayrı şekilde gruplandırılmış ve kanunlarla kullanımları ya tamamen yasaklanmış ya da kontrol altına alınmıştır. Uyuşturucu maddelerin bağımlılık potansiyeli, tıpta kullanımı, vücuda verdiği zararlar gibi birçok özellik göz önüne alınarak listelenmiş, bu listelere sonradan müdahale edilmesi Türkiye'de Bakanlar Kurulu kararı ile yapılabilmektedir.

2.3. Uyuşturucu Maddelerin Çeşitleri ve Etkileri

Uyuşturucu Maddelerin etkileri incelenirken sinir sistemi üzerinde oluşturduğu etkilere göre 3 gruba ayrılmaktadır, bu etkiler aşağıda belirtilmiştir (Schiff, 2002).

- Merkezi sinir sistemini yavaşlatan uyuşturucu maddeler
- Merkezi sinir sistemini uyaran uyuşturucu maddeler

- Duyuların bozulmasına sebep olan uyuşturucu maddeler

2.3.1. Merkezi Sinir Sistemini Yavaşlatan Uyuşturucu Maddeler

Davranışsal bir depresyona neden olan çeşitli kimyasal yapılara sahip ilaç grubudur. Depresan ilaçların baskın eğilimi, nöronların uyarılabilirliğini engellemektir. Depresanlar yatıştırıcı olarak da bilinen ilaçlardır. Merkezi sinir sistemine (MSS) baskı edici olduklarından, kullanımları solunum hızını, kalp atış hızını azaltabilir, bilinç kaybına ve komaya hatta ölüme neden olabilmektedir. Depresanları yüksek dozda kullanmak veya sık sık kullanmak bağımlılığa sebep olmaktadır. Merkezi sinir sistemini yavaşlatan uyuşturucu maddeler, kendi arasında doğal uyuşturucu maddeler ve sentetik uyuşturucu maddeler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Bora, 2003).

Doğal uyuşturucular: Doğal uyaranlara sahip olan, afyon, eroin, kodein, morfin gibi maddelerdir. Anksiyolitikler; anksiyete (gelecekte kaygı duyma) tedavisinde kullanılan anksiyete önleyici ilaçlardır. Bu ilaçların kullanımı genellikle hafif semptomları tedavi için yüksek doz yazılmak sureti ile suiistimal edilmektedir. Genel olarak, anksiyolitikler en yaygın kullanılan psikotrop ilaçlardandır. Büyük çoğunluğu psikiyatrist olmayanlar (%20'den azı psikiyatristler tarafından yazılmıştır) tarafından yazılmıştır. Geçtiğimiz 30 yıl boyunca barbitüratlar daha az bağımlılık yapan ve daha az suiistimal potansiyeli olan benzodiazepinler ile değiştirilmiştir. Benzodiazepinler, anksiyolitik pazarının %90'ını oluşturmaktadır. Son zamanlarda buspar, benzodiazepinlerden daha az suiistimal ve bağımlılık potansiyeli olan etkili bir anksiyolitik olduğunu kanıtlamıştır.

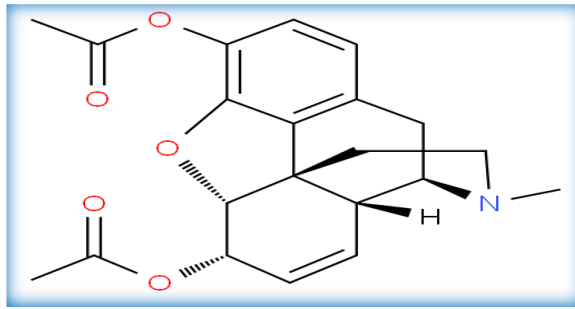
Afyon (Opium): Afyon maddesi genel olarak karmaşık bir kokteyl olarak görülmektedir ve en önemli kısmını alkaloidler meydana getirmektedir (Westgard, 2016). Ülkemizde haşhaş ekimine izin verilen iller Çorum, Amasya, Tokat, Konya, Isparta, Afyonkarahisar, Burdur, Eskişehir, Denizli, Uşak, Kütahya, Manisa ve Balıkesir'dir. Afyon oral yoldan alınabileceği gibi sigara ile de sarılarak içilebilmektedir. Kullanım şekline bakılmaksızın aynı etkiyi vermektedir.



Şekil 2.1. Haşhaş bitkisi (Bender, 1966)

Eroin: Eroin, bazı haşhaş bitki türlerinin tohum kabuğundan elde edilen doğal olarak oluşan bir madde olan morfinden işlenen yasadışı, yüksek derecede bağımlılık yapan bir ilaçtır. Saf eroin, ağırlıklı olarak Güney Amerika'dan ve daha az bir ölçüde Güneydoğu Asya'dan Amerika pazarlarına hâkim olan, tadı acı olan beyaz tozdur (Substance Abuse and Mental Health Services Administration 2012).

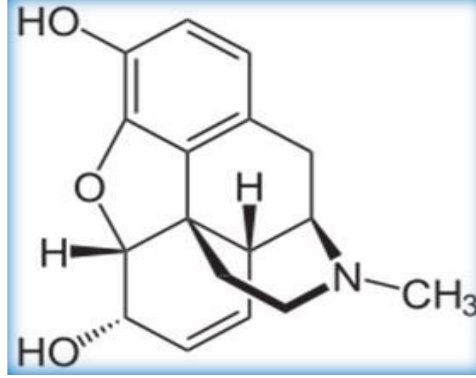
Avrupa uyuşturucu pazarına genellikle doğudan ulaştırılan eroinin geçiş güzergahında bulunan ülkemizde yüklü miktarlarda eroin yakalamaları olmaktadır. Bu yakalamalarla birlikte birçok kullanıcı ve uyuşturucu satıcısına yasal işlem yapılmaktadır. Yüksek derecede saf eroin yeni kullanıcılar için daha çekici olabilmektedir, nedeni ise enjeksiyon ilacı kullanımıyla ilgili damgalanmayı ortadan kaldırmaktadır. Saf olmayan eroin genellikle çözündürülür, seyreltilir ve damarlara, kaslara veya derinin altına enjekte edilir (Cicero ve diğerleri, 2012).



Şekil 2.2. Eroin bağ yapısı (Bender, 1966)

Morfin: Afyon bitkisinden üretilen, özellikle afyon bitkisinin kapsülünün özü çıkartılarak elde edilen morfin çok değerli bir ağrı kesicidir. İlacın yüksek dozlarının

psikiyatrik etkilere, mide bulantısına, kusmaya, öksürüğün depresyonuna, kabızlığa ve solunumun yavaşlamasına yol açabileceğini belirtmiştir.



Şekil 2.3. Morfin bağ yapısı (Bender, 1966)

Kodein: Kodein, haşhaş kozası içinde veyahut afyon içeriğinde bulunmaktadır. Beyaz, kokusuz, tadı acı olan bu madde, tıp alanında ağrı kesici ve öksürük giderici olarak kullanılmaktadır. Kodein kullanımında, bağımlılık yapması için, çok uzun süre istikrarlı bir şekilde ve yüksek dozajda kullanılması gerektiği için eroin veya diğer uyuşturucular kadar etkili bir madde değildir.

Sentetik uyuşturucular: Sentetik uyuşturucu maddeler genel olarak, doğal uyuşturucu maddelerin farklı kimyasal yöntemler sonucunda oluşan yapay uyuşturucu maddeleri kapsamaktadır. Merkezi sinir sistemini yavaşlatan sentetik uyuşturucu maddeler barbitüratlar ve trankilizanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır.

Barbitüratlar: Barbitüratlar, anksiyolitikler, hipnotikler ve antikonvülsanlar olarak etkilidir, ancak fiziksel ve psikolojik bağımlılık potansiyelleri de vardır. Bağımlılık ve aşırı doz riskinin önemli derecede düşük olması ve aşırı dozda barbitürat için panzehir bulunmaması nedeniyle rutin tıbbi uygulamalarda, özellikle kaygı ve uykusuzluk tedavisinde büyük oranda benzodiazepinler kullanılmıştır.

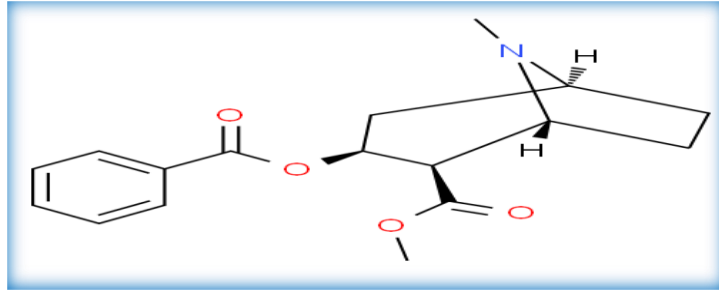
Trankilizanlar; Trankilizanlar, genel olarak akli ve fiziki uyanıklığı arttıran maddelerdir, bu nedenle sakinleştirici olarak kullanılmaktadırlar (Koçak, 2011).

2.3.2. Merkezi Sinir Sistemini Uyarıanlar Uyuşturucular (Stimülanlar)

Merkezi sinir sistemini uyarıan uyuşturucular genel olarak incelendiği zaman, tabii uyarıanlar, sentetik uyarıanlar ve halisünojenler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

Tabii uyarıanlar: Tabii uyarıan uyuşturucu maddelere örnek olarak; kokain, crack ve koka yaprağı gibi uyarıan maddeler verilebilmektedir.

Kokain: Kokain, yaygın olarak kötüye kullanılan sempatomimetik özelliklere sahip bir psikostimulan ilaçtır. Merkezi sinir sisteminde kokain, ilacın birçok etkisine aracılık eden monoaminerjik sistemlerle etkileşime girer. Kokain ayrıca, glutamat seviyelerini ve eksitotoksik hücre hasarına aracılık edebilen glutamat reseptörlerinin ifadesini de etkilemektedir (Noyan, 2005).



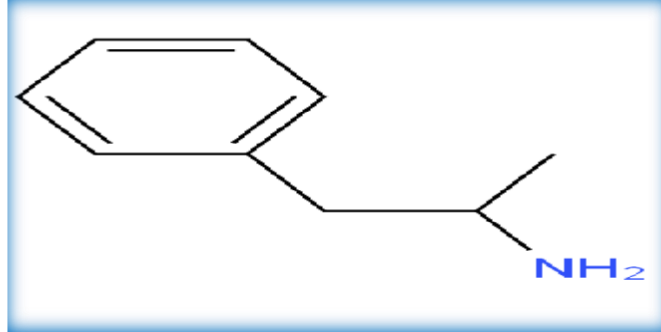
Şekil 2.4. Kokain bağ yapısı (Bender, 1966)

Crack (taş-Roch): Bir karışımdan oluşan maddedir. Kokainin en güçlü ve tehlikeli olan türü olun crack fiyat olarak pahalı olduğundan her uyuşturucu bağımlısı tarafından kullanılan bir uyuşturucu türü değildir.

Sentetik Uyarıanlar: Sentetik uyarıan uyuşturucu maddelere örnek olarak, amfetamin, metamfetamin, ekstazi gibi uyarıan maddeler verilebilmektedir.

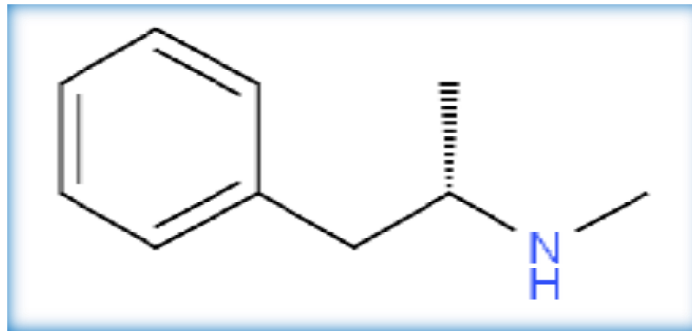
Amfetaminler: Amfetamin, sentetik uyarıcı maddedir ve serbest bazı spesifik bir kimyasal anlamına gelir. Amfetaminlerin yapısında vücudumuzun salgıladığı adrenalin hormonu ile benzerlik taşıyan sentetik aminler vardır. Bu madde, tarihte ilk olarak, burun tıkanıklığı ve depresyonu gibi durumları tedavi etmek için kullanılmıştır. Birçok

ülkede reçeteli bir ilaçtır ve izinsiz olarak amfetamin bulundurma ve dağıtımı, rekreasyonel kullanımla ilgili önemli sağlık riskleri nedeniyle sıkıca kontrol edilir.



Şekil 2.5. Amfetamin bağ yapısı (Bender, 1966)

Metamfetamin: Metamfetamin ilk olarak Japonya’da 1893 yılında Nagayoshi Nagai isimli kimyager tarafından efedrin maddesinden elde edilmiştir. 1919’da efedrin ile kırmızı fosfor ve iyot kullanılarak kristalize edilmiştir.



Şekil 2.6. Metamfetamin bağ yapısı (Bender, 1966)

Ekstazi: 1990’lı yıllardan sonra bilinirliği artan ve yasa dışı olsada dünya genelinde üretimi ve kullanımı en popüler olan uyuşturucu maddelerden biridir (Bora, 2003). Tablet yapısında ve kullanımı ağız yolu ile gerçekleştirilir, ağızdan alındığında 30-45 dk sonra uyuşturucunun etkisi başlar ve 3-6 saat sürmektedir (Freye, 2009).

Captagon: Fenetilin, yukarıda sözü edilen ilaçların her ikisine de ön ilaç olarak davranan bir amfetamin ve teofilin bir kod ilacıdır. İlaç, Captagon, Biocapton ve Fitton markaları altında bir psikostimulan olarak kullanılmak üzere pazarlanmıştır (Kristen ve diğerleri, 1968).

2.3.3. Duyuların Bozulmasına Sebep Olan Uyuşturucu Maddeler

Duyuların bozulmasına sebep olan uyuşturucu maddeler tabii ve sentetik olarak ikiye ayrılmaktadır.

Tabii uyuşturucular: Tabii uyuşturucular esrar, marihuana ve meskalin adında üç maddeden oluşmaktadır.

Esrar: Esrar, diğer isimler arasında *Cannabis* olarak da bilinir, tıbbi veya eğence amaçlı kullanılan kenevir bitkisinden elde edilen psikoaktif bir ilaçtır. Esrarın ana psikoaktif kısmı tetrahidrokannabinoldür (THC). Esrarın, algıda genel bir değişiklik, yüksek bir ruh hali ve iştah artışı gibi zihinsel ve fiziksel etkileri vardır. Sebep-sonuç tartışılsa da, esrar kullanımı ile psikoz riski arasında güçlü bir ilişki vardır (Crippa ve diğerleri, 2009).



Şekil 2.7. Esrar (Bender, 1966)

Marihuana: Marihuana, *Cannabis sativa* veya *Cannabis indica* bitkisinden elde edilen kurutulmuş yaprakları, çiçekleri, sapları ve tohumları ifade eder. Bitki, zihin değiştiren kimyasal THC'yi ve diğer benzer bileşikleri içerir. Kenevir bitkisinden ekstraktlar da yapılabilir.



Şekil 2.8. Marihuana (Bender, 1966)

Meskalin: Meskalin, LSD ve psilosibin ile kıyaslanabilen halüsinojenik etkileri ile bilinen fenetilamin sınıfının doğal olarak oluşan bir psychedelic alkaloiddir.



Şekil 2.9. Meskalin (Bender, 1966)

Sentetik uyuşturucular: Duyuların bozulmasına sebep olan sentetik uyuşturucu maddeler LSD ve uçuculardır.

LSD (Liserjik asit dietilamid): Asit olarak da bilinen liserjik asit dietilamid (LSD) bir halüsinojenik ilaçtır. Etkiler tipik olarak, değiştirilmiş düşünceleri, duyguları ve kişinin çevresine dair farkındalığı içermektedir. Birçok kullanıcı olmayan şeyleri görür veya duyar. Çoğunlukla eğlence amaçlı bir ilaç olarak ve ruhsal nedenlerden dolayı kullanılmaktadır (Halpern ve diğerleri, 2018).

İnhalantlar (Uçucular): Sarhoş olabilmek için burun veya ağız yoluyla konsantre edilip solunan çok çeşitli ev ve endüstriyel kimyasallarıdır. Bu kimyasallar genellikle uçucu buharlar veya basınçlı gazlardan oluşmaktadır.

Sentetik Kannabinoidler: Halk arasında “bonzai” adıyla bilinen kannabis türünün sentetik olarak üretilen bir uyuşturucu türüdür. Şuan yasadışı olan pek çok uyuşturucu ve uyarıcı madde gibi ilk başta özellikle ağrı kesici özelliği sebebiyle sağlık alanında kullanılmaya başlandı. Hint keneviri bitkisinin etken maddesi olan delta-9-tetrahidrokannabinol (THC) etken maddesinden daha etkili olduğu keşfedildiğinde insanoğlunun suiistimaline uğrayarak kötü amaçlarla kullanılmaya başlanmıştır. Genellikle bitki formunda bulunur. Ancak buradaki bitkinin kendisi değil bitki üzerine spreylenen bir solvent içerisinde çözülmüş olan etken madde uyuşturucu özelliğine sahiptir. Bonzailer çeşit çeşit olup son yıllarda en çok el koyulan bonzai adı altında tabir edilen etken maddeler; 5F-MDMB-PICA, AM-2201, JWH-018, 5Cl-ADB-A, ADB-BUTINACA, ADB-HEXINACA, ADB-PHETINACA ve 4F-MDMB-BUTICA’dır. Bu maddelerin tamamı organik bileşik olup son zamanda bitkilerde rastlanan aşağıdaki üç madde arasında büyük benzerlik bulunmaktadır. Bu benzerliğin ve aralarındaki ufak farklılıkların sebebi uyuşturucu imal ve ticareti yapan suçluların yasaya girmemiş olan madde sentezlemek ve ceza almamaktır. Bunun önüne geçmek için uyuşturucuyla mücadele örgütleri erken müdahale edebilmek adına bir sistem geliştirdiler. Bileşik içerisindeki asıl yapı üzerinde gerçekleştirilebilecek değişiklikler tayin edilir bağlanabilecek yan grupların neler olabileceği belirlenmektedir. Yeni bir etken maddenin yasa kapsamına alınması “jenerik sınıflandırma” adı altında bu şekilde gerçekleştirilmektedir. (Selimoğlu, 2022)

2.4. Uyuşturucu Maddelerin Bağımlılık Tipleri ve Etkileri

Uyuşturucu maddelerin bağımlılığı, kullanılan maddenin yapısına, vücuda alınış şekline, dozuna, sıklığına, bireyin metabolizmasına bağlı olarak çeşitli şekillerde ve şiddette ortaya çıkar (Bayer, 2003). Çizelge 2.1’de bazı maddelerin aralıklarla kullanılmaları halinde meydana getirebilecekleri psikolojik ve fiziksel bağımlılık güçleri hakkında bilgi verilmektedir (Gökçe, 2001).

Çizelge 2.1. Bazı maddelerin bağımlılık oluşturma güçleri (Gökçe, 2001)

Grup	Adı	Psikolojik Bağımlılık	Fiziksel Bağımlılık
Narkotikler	Morfin	Yüksek	Evet
	Eroin	Yüksek	Evet
	Metadon	Yüksek	Evet
	Kodein	Düşük	Evet
Yatıştırıcılar (Depresantlar)	Kısa etkili barbitüratlar	Yüksek	Evet
	Uzun etkili barbitüratlar	Düşük	Evet
	Metakualon	Yüksek	Evet
	Mepromat	Orta	Evet
	Diazepam	Orta	Evet
	Alkol	Yüksek	Evet
Uyarıcılar (Stimulantlar)	Amfetaminler	Yüksek	---
	Kokain	Yüksek	Yok
	Kafein	Düşük	Yok
	Nikotin	Yüksek	Yok
Hayal Gördürücüler (Halüsinojenler)	Esrar	Düşük	Yok
	LSD	Düşük	Yok
	PCP	Yüksek	Yok

2.4.1. Fiziksel Bağımlılık

İlacın tekrar ve yoğun kullanımının dünyayı tozpembe görmek için birincil dürtü olduğu yerlerde, bazı ilaçlar, yeterli doz ve yeterli sıklıkta alınsa bile devamlı kullanımı teşvik eden psikolojik değişimleri yaratma yeteneği vardır. Kullanıcı böylesi bir ilaçtan yoksun kaldığında şiddetli fiziksel istekler başlar. Yokluk sendromu veya ilaç yokluğunu giderme arzusu sonuçta fiziksel bağımlılığa neden olur. Fiziksel bağımlılık, sadece kullanıcı ilaç alımını düzenli aralıklarla yaparsa olur yani dozlar arasındaki süre, ilaç etkisi hiçbir zaman tamamen bitmeyecek şekilde olmalıdır. Bu süre aşıldığında bağımlı, madde yokluğu düşüncesi, titreme, kusma, mide krampı, çarpınma, uykusuzluk, şiddetli ağrı, hayal görme... vb gibi semptomlara maruz kalır (Bayer, 2003).

2.4.2. Psikolojik Bağımlılık

Kullanıcı bu maddelere aynı zamanda psikolojik olarak da bağımlıdır. Bu maddeleri kullandığı zaman aldığı keyifle kişi gerçekte olan bütün bağlarını koparabilir ve

uyuşturucunun etkisiyle saatlerce hayatı tozpembe görebilir. Toplumda farklı olmak, toplumsal tüm baskılardan kurtulmak ve sorunlarını unutmak gibi birçok sebeplerden dolayı kişi bu maddelere psikolojik olarak bağlanır ve uyuşturucu bulamadığı zaman kendini huzursuz, keyifsiz, sınırlı ve mutsuz hisseder (Gökçe, 2001).

2.5. Psikoaktif Madde Bağımlılığının Oluşum Nedenleri

Psikoaktif maddelerden en yaygın olanları alkol ve sigara, daha az yaygın olanlar arasında ise esrar, afyon ve türevleri, kokain, benzodiazepinler, amfetamin gibi uyarıcı maddeler olması nedeniyle madde bağımlılığı dünyanın birçok ülkesinde önemli toplumsal, ekonomik ve sağlık sorunlarını meydana getirmektedir. (Bora, 2001).

2.5.1. Kişilik Etkenleri

Psikoaktif maddeler arasında bulunan alkol, sigara, esrar, afyon, kokain ve amfetamin gibi maddeleri kullanan kişilere özgü bir kişilik özelliği saptanmamasına rağmen bu maddeleri kullanan bireylerin birçoğunda güvensizlik, bağımlılık, kişisel bunalım, panik, depresyon ve aşırı kaygı durumlarının sık yaşanması, yasaları ve kuralları çiğneme eğilimi gibi özellikler bulunmaktadır (Bora, 2001).

2.5.2. Çevresel Etkenler

Psikoaktif madde bağımlılığının çevresel etkenleri kapsamında, arkadaş ortamlarının ve maddenin kolay elde edilebildiği bir ortamın, madde kullanımının prestij, güç ve üstünlük sağladığı ortamların rolü çok fazladır (Bora, 2001).

2.5.3. İyatrojenik Nedenler

Afyon maddesi numunelerini ve benzodiazepin maddelerini kullanan kişiye sık ve kolay verilmesi bağımlılığa yol açabilmektedir. Ülkemizde görülen benzodiazepin bağımlılığının çoğu iyatrojeniktir (Bora, 2001).

2.6. Uyuşturucu Madde Bağımlılarında Gözlemlenen Özellikler

Uyuşturucu madde bağımlılarında gözlemlenen özellikler aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir (Gökçe, 2001):

- Kollarda, el üstlerinde enjeksiyon sonucu mor veya siyah iğne izlerinin olması,
- Yeni iğne yerlerinin kabuk tutması,
- İğne giriş yerleri ve damarlar üzerinde su toplanması veya enfeksiyon,
- Uyuşuk, uykulu olma veya kendinden geçme hali,
- Kaşıntı varmış gibi vücudu kaşıma eğilimi, devamlı gözaltında tutulduğunda bağımlı olduğu ilacı alamamaktan dolayı yoksunluk belirtilerinin görülmesi,
- Gözbebeklerinin büyümesi veya küçülmesi, gözlerini boşluğa dikmesi,
- Ateşe tutmak için sapı arkaya bükülmüş çay kaşığı veya tel saplı metal şişe kapağı, enjektör vb. gibi uyuşturucu kullanımında kullanılan malzemelerin olması,
- Tekrar uyuşturucu kullanımı için ortalama 4–5 saatte bir kısa bir süre için ortadan kaybolma,
- Aşırı derecede sinirli olma hali,
- Enjektörde zamanı yaklaştıkça gözlerde sulanma, burunda akıntı, ağrı, kaşıntı ve esneme.

2.7. Kromatografik Yöntemler

Kromatografi kavramı genel olarak incelendiği zaman, bir karışımda bulunan bileşenlerin birbirinden ayrılmasını gerçekleştiren yöntemler olarak tanımlanmaktadır. Kromatografik yöntemlerde karışımdaki bileşenler gaz veya sıvı haldeki hareketli fazın akışı ile sabit faz boyunca taşınmaktadırlar (Çiftçi, 2007).

Çizelge 2.2’de görüldüğü gibi çözünenin hareketli ve sabit fazlardaki dağılıma dengesine bağlı olarak sıvı kromatografisi (LC) ve gaz kromatografisi (GC) türleri görülmektedir. Kromatografik ayırmalar, incelendiği zaman biri sabit diğeri ise hareketli olmak üzere 2 faz arasında gerçekleştirilmiştir.

Çizelge 2.2. Kromatografik yöntemlerin sınıflandırılması (Çiftçi, 2007)

Genel Sınıflandırma Türü	Yöntem Adı	Sabit Faz	Denge Türü
Sıvı kromatografisi (LC) (Hareketli faz: sıvı)	Sıvı-sıvı veya dağılma	Katı üzerine adsorplanmış sıvı	İki sıvıda dağılma
	Sıvı-katı veya adsorpsiyon	Katı	Adsorpsiyon
	İyon değiştirme	İyon değiştirici reçine	İyon değiştirme
Gaz kromatografisi (GC) (hareketli faz: gaz)	Gaz-sıvı	Katı üzerine adsorplanmış sıvı	Gaz ve sıvıda dağılma
	Gaz-katı	Katı	Adsorpsiyon

2.7.1. İnce Tabaka Kromatografisi (TLC)

TLC tekniği çabuk sonuç alınan, (nadiren 30 dakikayı geçer) miligram miktarlarda analit gerektiren, çeşitli sayıda maddeye cevap verebilen ve ucuz bir tekniktir. TLC plakaları silikajel ile 0,25mm kalınlığında kaplanmalıdır. Eğer istenirse floresans özellikli katkı maddesi eklenebilir. Ayrıca çeşitli ebatlarda ticari olarak satılan TLC plakaları da kullanılabilir. TLC tankları ve kapakları şeffaf cam olmalıdır. Kapaklar çözücü kaybını buharlaşmadan dolayı minimize edecek şekilde olmalıdır. Hareketli faz çözücüleri mümkün olduğunca pipet ve mezür yardımıyla tam olarak hazırlanmalıdır. Çözücüler maksimum üç kullanımdan sonra değiştirilmelidir (Coşar, 2011).

TLC yönteminin renk testlerine göre avantajı analizlerde Rf değerlerinden de faydalandığı için daha güvenilir sonuç verir. Ayrıca hassasiyeti düşük olmakla beraber kantitatif amaçlı kullanılabilir. TLC yöntemiyle kenevir (esrar) örnekleri kalitatif ve yarı kantitatif olarak analiz edilebilir. Petrol eteri ekstraksiyon için yeterlidir fakat kantitatif amaçlı analizde başka çözücüler kullanılmalıdır. Görüntüleme için Fast Blue B tuzu kullanılabilir. Görüntüleme öncesi plakalar bazik hale getirilmelidir (Zhang ve diğerleri, 2004).

Çizelge 2.3. Afyon ve alkaloidlerinin TLC analizi Rf *100 değerleri (United Nations, 1998)

Çözücü Sistemleri			
Bileşikler	A	B	C
Eroin	57	49	47
Morfin	19	20	37
Kodein	40	35	33
Papaverin	72	69	61
Noskapin	88	78	64
6-monoasetilmorfin	53	44	46
Asetilkodein	69	54	44

Çizelge 2.4. Esrar maddesinin TLC analizindeki Rf*100 değerleri (United Nations, 1998)

Çözücü Sistemleri			
Bileşik	D	E	F
CNB	33	26	47
Δ^9 -THC	37	38	49
CBD	42	42	47
THCA	6	--	36

Amfetamin tipi uyarıcıların (ATS), TLC analizinde analiz örneğinin tuz ya da baz halinde olması önemli değildir. Taşıyıcı faz nedeniyle ATS'ler baz formlarıyla taşınırlar (United Nations, 2006)

Parantez içerisindeki Rf değerleri metanolde 0,1 mol/L derişiminde hazırlanmış KOH çözeltisi emdirilmiş silika plakalar kullanılarak elde edilen değerlerdir. Rf değerleri TLC plakasının bileşimindeki ya da çözücü sistemin bileşimindeki küçük değişikliklerden etkilenebileceği için referans standart maddelerle karşılaştırılması gerekir (United Nations, 1998).

Çizelge 2.5. ATS'lerin TLC analizinde çözücü sistemlerine bağlı Rf değerleri (United Nations, 2006)

Çözücü Sistemleri			
Bileşikler	H	B	I
Amfetamin	0,48 (0,43)	0,37 (0,43)	(0,20)
Katinon	0,66	0,56	--
N-Etilamfetamin	0,47	0,37	(0,47)
Metamfetamin	0,35 (0,31)	0,22 (0,42)	(0,28)
MDA	0,36 (0,39)	0,33 (0,42)	(0,18)
MDMA	0,31 (0,33)	0,21 (0,39)	(0,24)
TMA	0,35	0,20	--
Efedrin	(0,30)	(0,25)	(0,05)
Kafein	(0,52)	(0,52)	(0,03)

2.7.2. Sıvı Kromatografisi (LC)

Sıvı kromatografisi (LC), bir çözeltideki türlerin karışımlarını ayırmak için kullanılır. Çözeltideki bu farklı türler daha sonra kütle spektrometrisi ve UV spektrofotometrisi dahil olmak üzere hassas tekniklerle tespit edilebilmektedir (Bayer ve diğerleri, 2010). Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve iyon kromatografisi (IC), kullanılan en yaygın sıvı kromatografisi (LC) metotlarıdır (Caruso ve diğerleri, 2000).

Sıvı kromatografisinde bileşenler, sabit ve hareketli faz arasındaki farklı dağılıma eğilimlerine göre birbirlerinden ayrılmaktadırlar (Tswett, 1903). Bu metotla ayırmaların çoğunda, analiz edilecek çözeltide bulunan iyonlar ve moleküller, sabit faz adını alan bir dolgu maddesi ile doldurulmuş belli uzunluktaki bir kolondan geçirilir ve hareketli faz ile kolonun bir ucundan öteki ucuna kadar sürüklenerek taşınmaktadır (Çiftçi, 2007).

2.7.3. Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (LC-MS)

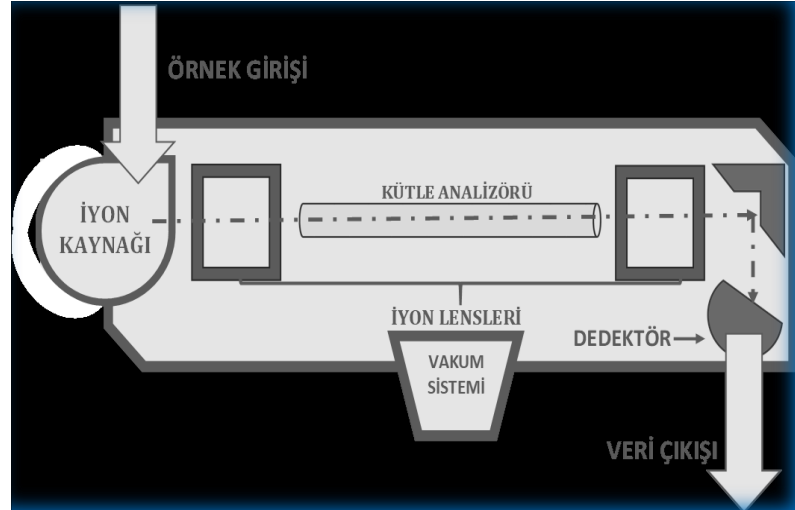
LC-MS, yüksek moleküler ağırlıklı bileşiklerin yanı sıra polar, uçucu olmayan ve termal kararlılığı düşük olan analitlerin türevlendirme olmaksızın belirlenmesini sağlar. Bununla birlikte, veteriner ilaçları için kullanılan karaciğer, böbrek, kas veya idrar gibi

karmaşık matrisler için, iyonizasyon süreçlerinde matris etkilerinden kaçınmak için uygun bir numune hazırlama gereklidir (Balizs ve Hewitt, 2003).

LC-MS öncelikle hayvan dokularında ve insan tüketimi için sütte sülfonamid kalıntılarının analizinde uygulanır. LC-MS teknolojisindeki bazı ilerlemelerden sonra daha iyi karar sınırlarına ulaşılır. Somon örneklerinde LC-UV ile 25 ila 1800 µg/kg arasında değişen seviyelerde sülfadimetoksin tespit edilmiştir. LC-MS/SIM'de (tek iyon izleme), somon ekstraktlarında 0,08 ila 80 µg/mL aralığında sülfadimetoksin için iyi doğrusalılık elde edilmiştir (Cajka ve Fiehn, 2015).

Kütle Spektroskopisi: Kütle spektrometre (MS) cihazları tek başına bir analitik cihaz olarak kullanılabilirler gibi, kromatografik cihazla birleşik olarak dedektör şeklinde de etkili olarak kullanılabilirler (Dettmer ve diğerleri, 2007).

Kütle Spektrometre Cihazlarının Genel Yapısı: Kütle spektrometreleri, iyon kaynağı, kütle analizörü, dedektör ve diğer cihaz bileşenlerinden oluşmaktadır. Şekil 2.10'da bir kütle spektrometre cihazının şematik gösterimi bulunmaktadır (Kaplan, 2017).



Şekil 2.10. Kütle spektrometrelerinin genel şeması (Kaplan, 2017)

İyon kaynağı, kütle spektrometre içerisinde moleküllerin iyonlaştırma işlemi ile yüklü hale getirilerek elektrik alanında hareket etmesini sağlamaktadır (Villas Bôas ve diğerleri, 2005). Kütle analizöründe iyon kaynağından gelen iyonlar, kuadropoller sayesinde

değişen elektromanyetik bir alana tabi tutularak m/z (kütle/yük) oranlarına göre ayrılırlar (El-Aneed ve diğerleri, 2009). Dedektör kütle analizöründen gelen iyonların çarptığı bölümdür, bu çarpışma sonucu oluşan iyonun uçuş zamanı ölçülmektedir (Çelebier, 2014). Kromatografik cihazlarda birleşik veya tek olarak, bir başka seçenek olarak otomatik enjeksiyon sistemleri bulundurabilmektedirler. MS cihazlarının yüksek vakum altında çalışmaları nedeniyle bağlı olarak vakum sistemleri kullanılmaktadır (Çelebier, 2014).

2.7.4. Sıvı Kromatografisi-Tandem Kütle Spektrometresi (LC-MS/MS)

Sıvı kromatografi-kütle spektrometresi/kütle spektrometresi (LC-MS/MS), sıvı kromatografisinin (HPLC) kütle spektrometrisinin (MS) kütle analizi yetenekleri ile fiziksel ayırma yeteneklerini birleştiren bir analitik kimya tekniğidir, aynı zamanda kütle dedektörünün yüksek özellikleri sayesinde farklı bir yöntem veya cihaz olarak anılmaktadır (İşlekel, 2011). Sıvı kromatografisi, karışımları çoklu bileşenlerle ayırırken, kütle spektrometresi, yüksek moleküler algılama duyarlılığı ile bireysel bileşenlerin yapısal kimliği için kolaylık sağlamaktadır (Biberoğlu, 2003).

LC ünitesinden ayrıştırılmış analitler iyonlaştırılarak MS/MS ünitesine gönderilirler. MS/MS ünitesinde iyonlar ilk kuadropolden kütle/yük (m/z) oranlarında ayrıştırılarak collision cell olarak bilinen girişim hücresine yönlendirilirler (İşlekel, 2011). LC-MS/MS, biyoteknoloji, çevre izleme, gıda işleme ve farmasotik, zirai ilaç ve kozmetik endüstrileri gibi çok çeşitli sektörlerde uygulanabilir (Aguilar, 2004).

LC-MS/MS spektrometresi, analitlerin kalitatif ve kantitatif olarak analiz edilmesine imkan vermektedirler. LC-MS/MS spektrometresi, çoklu analit tayiniyle birlikte numunede gözlemlenen eser miktardaki analitlerin tayini esnasında kullanılan metotların en hassasları içerisinde bulunmaktadır (Pathy ve diğerleri, 2013).

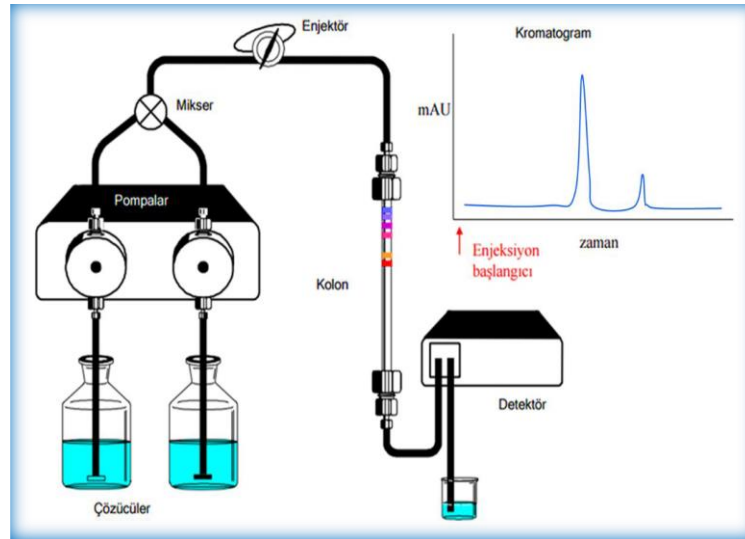
2.7.5. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde bulunan hareketli faz sıvıdır ve analit hareketli fazda çözünmektedir. Hareketli faz, kullanılan yöntemlerin çoğunda asidik veya bazik

karakterlidir, bu nedenle hareketli faz analitle uyuşmayabilmektedir. Suç bilimi analizlerinde ise çok farklı madde karışımları bir arada bulunduğundan HPLC yöntemi çok fazla kullanılamamaktadır (United Nations, 1998).

HPLC ile afyon ve türevlerinin analizinde farklı alkaloidleri analiz edebilmek için farklı mobil faz bileşimleri ile analiz tekrarlanır. Analizlerde foto-diyod serili dedektör kullanılarak daha doğrusal kalibrasyon eğrileri elde edilir. HPLC ile analizlerde afyon ve türevleri ile katkı maddelerinin % 0,1 düzeyindeki bileşenleri genellikle analiz edilebilmektedir (United Nations, 1998).

Kenevirin (esrar) HPLC ile analizde toplam THC analizi önemlidir. Analiz öncesinde GC'de olduğu gibi THCA dekarboksile edilir. Dedektör olarak foto-diyod array dedektör kullanılır. Kalitatif analizlerde alıkonma zamanı ile beraber kannabinoidlerin diyod serili dedektör spektrumunda eşleştirilmelidir (United Nations, 2009). ATS'lerin HPLC ile analizinde ters faz kromatografisi tercih edilir. Sabit faz olarak C8 veya C18 ve dedektör olarak foto-diyod serili dedektör kullanılmaktadır (Gault ve McClenaghan, 2009).



Şekil 2.11. HPLC cihazının temel bileşenleri (Kaplan, 2017)

Normal Faz Sıvı Kromatografisi: Normal faz sıvı kromatografisinde mobil faz apolar su içermeyen bir çözücüdür. Sabit faz, polar özellikte olup bir dolgu maddesi olan silika jelden oluşmaktadır (Caruso ve diğerleri, 2000).

Ters Faz Sıvı Kromatografisi: Ters faz kromatografinde, sabit faz apolar olan, silikajel-polimer ve üzerine bağlanmış C18, oktil veya fenil grupları, metil, etil ve –NH₂ gruplu dolgu maddelerinden oluşmaktadır (Merey, 2004). Ters faz kromatografisinde, mobil faz polar metanol, asetonitril, tetrahidrofuran gibi güçlü organik çözücülerin zayıf çözücü olan sulu veya tamponlanmış, pH ayarı yapılmış karışımlarından oluşmaktadır (Hymer ve diğerleri, 2000).

Yüksek polariteye sahip analit kolondan ilk çıkar. Benzer özelliklere sahip maddelerin birbiri içinde dağılma özelliği olduğu için yüksek polariteye sahip analit mobil fazda çok iyi çözünür ve kolondan ilk önce çıkar. Ayrıca yine aynı özellik sebebiyle polar analit apolar sabit fazla az etkileştiğinden dolayı kolonda kısa süre tutunabilir. Ters faz kromatografide yüksek polariteye sahip mobil fazda alıkonma zamanları uzun, polaritesi azaltılmış mobil fazda alıkonma zamanları kısadır (Merey, 2004).

- Sabit faz olarak kullanılan dolgu maddelerinin tanecik boyutunun küçültülmesi sonucu hareketli faz ile etkileşen sabit faz yüzey alanı büyür ve böylece kolonun etkinliği artırılmış olur. Çok sıkı olarak doldurulmuş kolondan hareketli fazın belirli bir hızla geçebilmesi için basınç uygulanması gerekir.
- Cihazın performansında yalnız basınç değil, dar bir dağılım aralığında çok küçük partiküllerin kullanılması, uniform gözenek boyutu ve dağılımı, doğru, düşük hacimli örnek enjektörleri, duyarlı dedektörler ve iyi pompalama sistemi kullanımı gibi bir çok faktörler de etkilidir.

Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Kısımları: Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) kısımları; hareketli faz sistemi, pompa, enjektör sistemi, kolon, dedektör ve kaydedicilerden oluşmaktadır (Merey, 2004).

Hareketli Faz Sistemi: Cihazda, hareketli faz için ihtiyaç olan ön filtrasyon ekipmanlarının eklendiği, ayrıca kimyasal ve çözeltilerinde bulunduğu kısımdır.

Pompa; HPLC cihazında, kolondan gerekli akışı sağlamak için kullanılan parçadır.

Enjektör Sistemi; HPLC sistemine analitin numune kabından geçen numunenin aktarılmasını sağlayan bölümdür.

Kolon; HPLC cihazında kromatografik sistem ayrımının olduğu kısımdır.

Dedektör ve Kaydedici: En yaygın kullanılan görünür bölge dizi diyot dedektördür (Antoine ve diğerleri, 1999). Yüksek performans sıvı kromatografisi, bütün analitik ayırma metotları arasında en çok kullanılanıdır (Gündüz, 2002).

2.7.6. Gaz Kromatografisi (GC)

Gaz kromatografisinde numune buharlaştırılarak kromatografik kolonun girişine enjekte edilir (Orhun, 1968). Diğer kromatografik yöntemlerin aksine gaz faz analitin molekülleriyle etkileşme göstermemektedir. Çalışma zamanı genellikle 30 dk'dan azdır ve gaz akış hızı akış düzenleyicileri ile sağlanır (Tutanç, 2009). Gaz kromatografisinde, ayrılacak madde kolonun girişinde bulunan enjeksiyon bölümünden kolonun ön kısmına verilir (Aslın, 1995).

Gaz-sıvı kromatografisi ilk defa James ve Martin tarafından 1952 yılında uçucu yağ asitleri karışımlarının analizlerinde ve ayrılmasında kullanıldı. Gaz kromatografisi kimya alanında gazların ve uçucu maddelerin analizleri ve ayrılmasında uygun bir metot olarak yaygın bir şekilde kabul edilmiştir. Kromatografik yöntemlerde ayırma cihazının daha basit oluşu, çalışma kolaylığı ve dikkate değer şekilde az zamana ihtiyaç göstermesi bakımından üstünlükleri vardır (Orhun, 1968).

Kromatografinin esası, kimyasal ve fiziksel özelliklerindeki farklılıklardan yararlanarak bir karışımdaki bileşenlerin iki faz arasında dağıldığı fiziksel bir ayırma yöntemidir (Gökçe, 2001). Sabit faz, katı veya sıvı olarak bulunabilmektedir, eğer sıvı ise genellikle inert katı maddede tutulur. Sabit faz katı ve hareketli faz gaz ise gaz-katı kromatografisi, sabit faz sıvı, hareketli faz gaz ise gaz-sıvı kromatografisi olarak adlandırılmaktadır (Orhun, 1968). Gaz kromatografisi sistemi aşağıdaki kısımlardan oluşur (Aslın, 1995);

1. Taşıyıcı gaz bulunan tüp
2. Gaz akışını kontrol eden basınç ayarlayıcılar
3. Enjeksiyon kısmı
4. Kolon
5. Dedektör
6. Kaydedici
7. Enjektör, kolon ve dedektör için ısı kontrolü

Analiz edilecek maddelerden ayrı, belirli bir pik veren, tayini yapılacak maddelere yapısal olarak benzeyen, örnekteki bileşenlerle, kolon dolgu maddeleri ve taşıyıcı gaz ile reaksiyona girmeyen, miktar tayini yapılacak maddenin pikine yakın pik veren, analizi yapılacak örnekte bulunmayan, yüksek saflıkta, kolay temin edilebilen maddelere iç standart denir. İç standartların doğru seçimi, bu tekniğin başarıyla uygulanmasını sağlar (Aslın, 1995).

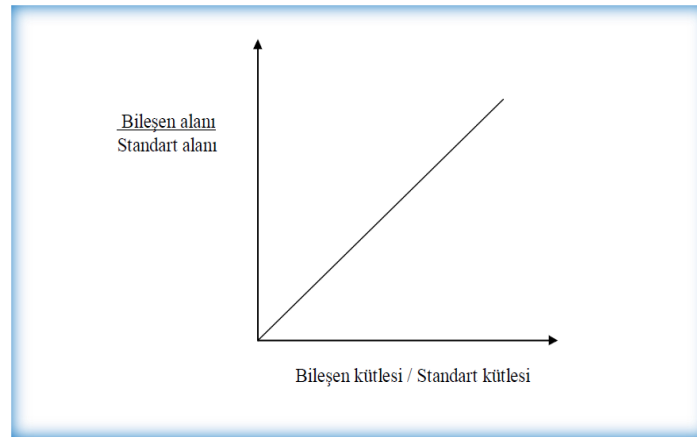
Taşıyıcı gaz kaynağı olarak yüksek basınçlı gaz içeren tüpler veya bu gazları üreten jeneratörler kullanılır. Sistemden sabit hızda gaz akışı, bir düzenleyici yardımıyla sağlanır. Bu sabit akış hızında bileşenler, karakteristik zaman değerleri olan alıkonma süresinde ayrılırlar. Hidrojen, azot, helyum yaygın olarak kullanılan taşıyıcı gazlardır. Taşıyıcı gaz, inert, ucuz ve kullanılan dedektöre uygun olmalıdır (Orhun, 1968).

Gaz kromatografisinde kullanılan kolonlar: Kromatografik yöntemde kolon cihazın en önemli kısmını oluşturmaktadır. Gaz kromatografisinin gaz analizlerine, buharlaşabilen sıvılara ve buharlaşabilen katılara geniş miktarda uygulanması nedeniyle, değişik tip numuneleri analiz etmek için değişik kolonlara ihtiyaç bulunmaktadır. Kapiler ve dolgulu olmak üzere iki tür kolon vardır (Orhun, 1968). Kapiler kolonlar kompleks karışımların ve izomerlerin ayırımında çok iyi sonuç vermektedirler ve yanlış depolama ve septum kaçaklarında, kolon yapısı bozulmamasını sağlarlar. Bu nedenle kullanılabilirliği artmaktadır, ayrıca camdan, paslanmaz çelikten, fused silikadan ve bakırdan yapılabilmektedir (Aslın, 1995).

Megabor kolonlarda doğrudan buharlaştırma ve sıcak kolona örnek verme sistemleriyle enjeksiyon yapılabilir, ayrıca dolgu kolonlara alternatif olarak piyasaya çıkartıldıkları için kolon yüzeyi destek katısı olarak kullanılır. (Orhun, 1968).

Dedektör: Kolondan taşıyıcı gazla birlikte çıkan maddelerin varlığını tespit ederek bu bilgiyi elektrik sinyaline çevirmesini sağlayan, ayrıca bu maddelerin miktarları hakkında bilgi veren cihazlar dedektör olarak adlandırılmaktadır (Aslın, 1995).

İç standart: Analiz sonuçlarındaki hataları azaltmak için iç standart eklenmesi ve miktar tayinlerinde iç standardın pik yüksekliği ve alanının kullanıldığı, bağıl kalibrasyon olarak da bilinen teknik oldukça yaygın kullanım alanına sahiptir. Pik ölçümündeki ayırma faktörlerinden dolayı meydana gelen değişikliklerin etkisi ve sisteme enjekte edilen numune farklılıklarından doğacak hatalar bu teknikle giderilir (Orhun, 1968). Bilinen konsantrasyonda, numune ve yapısal olarak numuneye benzeyen iç standart hazırlanarak kromatogramları alınır. Pik alanları ölçülerek pik alanı oranları, kütle oranlarına karşılık grafiğe geçirilir. Eğer kalibrasyon karışımı uygun şekilde hazırlanmış ise bu grafik merkezden geçen bir doğru olacaktır. Kütleli tam olarak bilinen standart ve yüzdesi bilinmeyen tartımlı maddenin kromatogramı alınır (Aslın, 1995).



Şekil 2.12. Bağıl kalibrasyon eğrisi (Aslın, 1995).

İç standardın seçimi pik alanı ve pik yüksekliği yönünden önemlidir, bu nedenle iç standardın aşağıda ki özelliklere sahip olması gerekmektedir (Aslın, 1995).

1. Analiz edilen maddelerden çok iyi ayrılabilen belirli bir pik vermeli,
2. Tayini yapılacak maddelere yapısal olarak benzemeli,
3. Miktersal tayini yapılacak maddenin pikine yakın çıkmalı,
4. Analizi yapılacak maddede bulunmamalı,
5. Örnekteki bileşenlerle, kolon dolgu maddeleriyle ve taşıyıcı gaz ile reaksiyona girmemeli,
6. Yüksek saflıkta olmalı, kolay temin edilebilmelidir.

İç standart tekniğinde, en önemli özellik iç standardın analiz edilecek maddelerden çok iyi ayrılarak boş bir alanda pik vermesidir. İç standart ile nicel tayini yapılacak maddenin yapısal olarak benzemesi iyi bir analiz sonucu elde etme açısından önemlidir. İç standart; çözünürlük, dedektör hassasiyeti ve kromatografik parametreler yönünden analizi yapılan bileşiklere benzemektedir (Aslın, 1995).

2.7.7. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS)

Gaz kromatografisi (GC), mobil faz olarak bilinen bir taşıyıcı gaz, genellikle helyum, azot veya hidrojen içerir. Sabit faz, inert bir katı destek üzerinde, sütun adı verilen bir cam veya metal kılcal boru içinde mikroskopik bir sıvı veya polimer tabakasıdır. Analiz edilen gaz halindeki numune, hareketli fazdaki her bir bileşeni sabit faza maruz bırakan, kolon içindeki sabit faz ile etkileşime girer (Zhang ve diğerleri, 2004).

GC-MS gaz kromatografisinde dedektör olarak kütle spektrofotometrisi kullanıldığı yöntemdir. GC-MS sistemlerinde GC kolonundan çıkan eluat kütle spektrometresinin iyonlaşma bölgesine verilir. Burada atom ve moleküller elektron bombardımanı veya kimyasal iyonlaştırıcılarla iyonlaştırılıp elektrik ve manyetik alanda analizöre sevk edilir. Bu sevk kütle/yük oranına göre olmaktadır ve bundan faydalanılarak spektrumlar elde edilir (United Nations, 1994).

GC-MS suç bilimi kimyasında en çok kullanılan yöntemlerden birisidir. Çok bileşenli analitlerde ön ayırmaya gerek kalmaksızın bileşikler hakkında IR'ye yakın spesifiklikte spektral veri sağlamaktadır. Kalitatif analizlerde standart madde kullanılması zorunlu

değildir. Analizlerde ticari olarak satılan kütle spektrumu kütüphanelerinden faydalanılabilir. Afyon ve türevlerinin GC-MS ile analizlerinde türevlendirme yapılabilir. Fakat eroin örnekleri genellikle türevlendirilmeden analiz edilmektedir.

GC-MS; Gaz kromatografinin sunmuş olduğu mükemmel ayırım ve kütle spektroskopisinin mükemmel tanımlama özellikleri nedeni ile adli kimya laboratuvarlarında en çok tercih edilen sistem olarak karşımıza çıkmaktadır. Adli Kimya Laboratuvarlarında uyuşturucu madde incelemelerinin öncelikli amacı, uyuşturucu şüphesi ile incelenmek üzere gönderilen maddelerin nitel ve nicel yönden tanımlanmasıdır. Yani uyuşturucu şüphesi bulunan maddenin içeriğinde yasal kısıtlılık altında olan herhangi bir maddenin olup olmadığı ve hangi nispette bulunduğunu ortaya çıkarmak hedeflenmektedir (Choi ve diğerleri, 2013).



Şekil 2.13. GC-MS cihazı (Choi ve diğerleri, 2013).

GC-MS sistemleri aşağıdaki bölümlerden oluşmaktadır (Glennon, 2013);

- Enjeksiyon bloğu
- Gaz kromatografisi ve
- Kütle spektrometresi bölümlerinden oluşur.

Kütle Spektrometrisi: Kütle spektrometrisi, bir numunenin katı, sıvı veya gaz halinde olabilen iyonlarının kütle/yük oranını ölçer (Durmuş, 2017).

Kolondan farklı zamanlarda ayrılan edilen molekülün her bir bileşeni, daha sonra iyonize edilen, bir elektromanyetik alana tabi tutulan ve bir detektöre saptırılan kütle spektrometresi tarafından yakalanır (Huges ve diğerleri, 1991).

GC-MS Uygulamaları: GC-MS, birçok bilimsel disiplini kapsayan geniş bir uygulama yelpazesine sahiptir. GC-MS, çevre bilimi konularında organik kirleticilerin seviyelerini ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Dinç, 2002).

2.7.8. Gaz Kromatografisi – Alev İyonizasyon Dedektörü (GC – FID)

Gaz-katı kromatografisi katı bir durgun faz üzerinde fiziksel adsorpsiyon sonucu analitlerin alıkonması esasına dayanır (Skoog ve diğerleri, 1998). Uyuşturucu maddelerin analizinde çoğunlukla alev iyonizasyon dedektörü (FID) kullanılır. Gaz kromatografisi afyon ve türevlerinin kalitatif ve kantitatif analizinde sıklıkla kullanılmaktadır (Tutanç, 2009).

Kenevir (esrar) örnekleri organik çözücülerle ekstrakte edilerek analiz edilir. GC ile analiz yapılmadan önce THCA dekarboksilasyon ile Δ^9 -THC' ye dönüştürülmelidir. Kokainin ve bileşenlerinin GC analizinde de MSTFA türevlendirici olarak kullanılabilir. Türevlendirme sayesinde şekerler kolaylıkla analiz edilebilir ve enjeksiyon bölmesinde koka alkaloidlerinin bozunması önlenir. Sadece kokainin analizi gerektiğinde türevlendirmeden de analiz yapılabilir. GC analizi ATS'lerin analizinde de başlıca kullanılan yöntemlerdendir. Türevlendirme yapılmadan analiz yapılabileceği gibi değişik türevlendirmeler yapılarak da analiz yapılabilir (United Nations, 2006).

Alev iyonizasyon dedektörü, çok geniş kullanım alanına sahip gaz kromatografi dedektörüdür. Alev iyonizasyon dedektörünün uygulaması kolaydır ve çok çok çeşitli organik bileşikleri başarı ile analiz edebilir (Orhun, 1968). Kolondan gelen taşıyıcı gaz, hava ve hidrojen karıştırılarak küçük bir jet ile yakılır. Jetin üzerinde elektrot toplayıcı vardır ve jet ile elektrot arasında yaklaşık 150 voltluk polarlayan gerilim uygulanır. Taşıyıcı gazdaki örnek kolondan ayrılınca alevde yakılarak iyonlaşır ve alevin üzerine yerleştirilen ve doğru akımla beslenen elektrot çiftinden iyonlaşan tanecik miktarıyla orantılı bir akım geçer. Bu akım sabit bir dirençten geçirilir, direncin iki ucu arasındaki

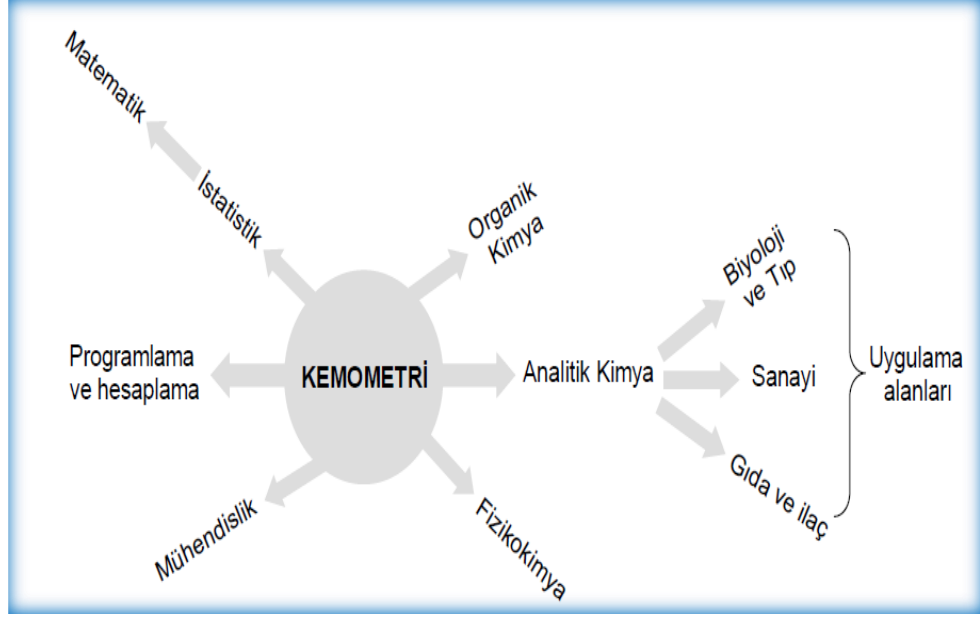
potansiyel düşmesi sabit dirençten geçen akım miktarı ile orantılıdır. Bu potansiyel düşmesi elektrometre ile yükseltip kaydediciye verilir (Aslın, 1995). AİD havaya, suya ve CS₂'ye karşı duyarlı olmadığından geniş bir kullanım alanına sahiptir. Dedektörün duyarlılığı ve kararlılığı uygun gaz hızlarını seçmekle olur. En uygun değerler taşıyıcı gaz için 30 mL/dakika hava için 300 mL/dakika'dır. Duyarlılığı organik bileşiğin yapısına bağlı olarak 10 ile 100 pg arasındadır (Aslın, 1995).

2.8. Kemometrik Yöntemler

Kemometri, matematiksel ve istatistiksel metotları kimyasal verilere uygulama işlemidir ve ilk olarak 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Uluslararası Kemometri Derneği' nin (ICS) tarafından yapılan tanımda ise; kimyasal ölçümlerle, matematiksel ve istatistiksel uygulama yöntemleri arasında ilişki kuran bir bilim dalı olarak kabul edilmektedir (Özdemir, 2011).

Kemometrik uygulamaların çoğu kompleks hesaplamalar içermektedir. Kemometri genel olarak incelendiği zaman, istatistik ve matematik ile birlikte bilgisayar kullanarak kimyasal verilerin işlenmesini kapsayan bir kimya disiplini olarak kabul görmektedir. Ayrıca, kimyasal analizler kapsamında verilerden gerçek bilginin ekstraksiyonunu ve istenmeyen bilgilerin açığa çıkarılmasına imkan sağlayan araçların en güçlüleri arasında yer almaktadır (Özdemir, 2011).

Kemometrinin temel uygulama alanlarından biri de analitik kimyadır. Kemometri kimyada özellikle analitik kimyada kompleks numunelerin analizinde hızlı, doğru, kesin ve güvenilir sonuçlara ulaşmak için esnek ve çok yönlü çözümler sunmaktadır (Dinç, 2002). Kemometrinin farklı disiplinler ile ilişkileri Şekil 2.14'te sunulmaktadır.



Şekil 2.14. Kemometrinin ilişkili olduğu disiplinler (Akpolat, 2004).

2.8.1. Çok Değişkenli Kalibrasyon Algoritmaları

Kromatografik yöntemler genel olarak incelendiği zaman yöntemlerden bazılarının yalnızca bir örneğe ait bileşenlerin analitik verilerini elde ettiği görülmektedir. Bu duruma göre, yöntemler esnasında her bir örnek için birden fazla değişkenin ölçülmesi için oluşan durumlarda çok değişkenli veri üretilmektedir (Miller ve Miller, 1993).

Temel Bileşen Analizi: Temel bileşen analizi, çok değişkenli verileri veya verilerin boyutunu azaltmak için kullanılan yöntemdir. Bu yöntem kapsamında, her bir temel bileşene dayalı veri setindeki varyans miktarını veren bir özvektör bulunmaktadır (Miller ve Miller, 1993).

Temel Bileşen Regresyon Yöntemi: Kemometrik kalibrasyon yöntemlerinden birisi olan temel bileşen regresyon yöntemi, derişim seti için ölçülen absorbands verilerinin dekompozisyonu ile birbirine dik doğrular elde edilmesi esasına dayanır. Temel bileşen regresyon yönteminde, konsantrasyon seti için ölçülen absorbands verileri için birbirine dik doğrular elde edilir ve bu doğrularla kalibrasyonun koordinat sistemini oluşturmaktadır (Dinç, 2002).

Kısmi En Küçük Kareler Yöntemi: Kısmi en küçük kareler kalibrasyon yöntemi, spektrofotometrik veya diğer analitik cihazlardan elde edilen ölçüm verileri sonucu oluşan lineer denklem sistemleri için Beer–Lambert yasasının uygulanması ile oluşmaktadır. Kemometrik kalibrasyonlardan en yaygın ve popüler olanı PLS yöntemidir, kalibrasyonun kurulması için kullanılan PLS algoritmalarına göre, ortogonalize edilmiş PLS algoritması ve ortogonalize olmayan PLS algoritması gibi şekilleri bulunmaktadır (Dinç, 2002).

2.8.2 Kalibrasyon (Derişim) Setinin Tasarımı

Kemometrik kalibrasyonlar için kalibrasyon setinde analizi yapılacak numunede bulunan maddelerin konsantrasyonlarını kapsayacak şekilde kalibrasyon setinin tasarımı yapılmaktadır. Kemometrik çalışmalarda kalibrasyon setinin rastgele hazırlanması yerine analiz edilecek maddelerin konsantrasyonlarına göre simetrik bir kalibrasyon setinin hazırlanması gerekmektedir. Çünkü bu durum kalibrasyon setinde, elde edilecek sonuçların doğruluğu ve hataların minimize edilmesi açısından önemlidir (Miller ve Miller, 1993).

2.8.3. Çapraz Validasyon İşlemi (Cross-validation Procedure)

Kemometrik kalibrasyonların validasyonu esnasında geçiş basamaklarında kalibrasyonun standart hatası ve tahmini standart hatası gibi parametreler kullanılmaktadır. PCR ve PLS kalibrasyonlarının kurulması esnasında faktör seçimi için kullanılan yöntem çapraz validasyon işlemidir, bu yöntem esnasında karaların geçiş hatalarının toplamının hesaplanması işlemi yapılmaktadır. (Dinç, 2002).

2.8.4. Kemometrik Yöntemlerin Uygulama Alanları

Kemometrik kalibrasyon yöntemleri, analitik kimya kapsamında miktar tayini çalışmalarına katkı sağlamak için, kütle spektrometresi ve HPLC (Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi) gibi analitik cihazlar sonucu oluşan analitik verileri kullanmaktadır. Analitik kimyanın prensip ve yöntemleri birçok farklı disiplin tarafından kullanılmaktadır, ayrıca alarda kemometrik yöntemlerin uygulamaları inorganik analiz,

organik analiz ve biyolojik numunelerin analizi şeklinde tanımlanabilmektedir (Dinç ve diğeri, 2001).

2.8.5. Çoklu Bileşen Analizi (Multicomponent Analysis)

Çoklu bileşen analizi kapsamında değışkenli kalibrasyonların absorban sinyallerine uygulanmasıyla analizlerden elde edilen sonuçların doğruluğunu saptamak için yöntem ve kullanılan analitik sinyallerle ilişkilendirmek gerekmektedir. Kemometrik kalibrasyon yöntemleri, Çoklu bileşen analizi için bütünleşik sıralı farmasötik preparatlarda bulunan aktif bileşiklerin miktar tayinlerine uygulamaktadır ve bu durumun avantajı dikkat çekmektedir (Yin ve diğeri, 2001).

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

Bu çalışmada beş farklı uyuşturucu madde standardından yararlanılarak 24 örnek karışım numune hazırlanarak kromatografik/kemometrik analizler yapılmıştır.

3.1.1. Çalışmada kullanılan referans uyuşturucu maddeler

Çalışmada kullanılan referans uyuşturucu maddeler Çizelge 3.1’de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Çalışmada kullanılan standart maddeler

Sertifika Adı	Molekül Formülü	Kodu
Heroin	$C_{21}H_{23}NO_5$	M-29-FB-100
Cocaine	$C_{17}H_{21}NO_4$	COC-156-FB-100
d’I-Amphetamine.HCl	$C_9H_{13}N \times HCl$	AMP-95-HC-100
d’I-Methamphetamine.HCl	$C_{10}H_{15}N \times HCl$	AMP-301-HC-100
d’I-MDMA.HCl	$C_{11}H_{15}NO_2 \times HCl$	MDM-94-HC-100

3.1.2. Çalışmada kullanılan örnek uyuşturucu maddeler

Amfetamin tabletler, çoğaltıcı veya katkı maddesi olarak asetaminofen ve kafein içermektedirler. Örnek amfetamin tabletlerin nadir de olsa çoğaltıcı ve katkı maddesi içermeyen türleriyle çalışıldı. Metamfetamin tipi uyuşturucular, çoğaltıcı olarak dimetilsülfon içermektedirler. Çalışmamızda kullanacağımız metamfetamin örneklerimizin dimetilsülfon içermemesine özen gösterildi. MDMA tabletler, genellikle çoğaltıcı ve katkı maddesi içermezler. Kokain içerikli uyuşturucular, fenasetin, benzokain, prokain, lidokain, karbonat ve laktoz gibi safsızlıklar ihtiva etmektedir. Eroin, imalat safsızlıkları olarak 6-monoasetilmorfin ve 3-monoasetilmorfin içermektedir. Ham madde safsızlıkları olarak tebain, papaverin, noskapin ve kodein içermektedir. Daha fazla kazanç sağlamak amacıyla eklenen asetaminofen, kafein, karbonat ve laktoz çoğaltıcı olarak katılmaktadır. Tez kapsamında laboratuvarımıza gelen 24 adet gerçek uyuşturucu numunesi (Çizelge 3.2) de tez kapsamında kullanıldı.

Çizelge 3.2. Çalışmada kullanılan uyuşturucu maddelerin formu ve uyuşturucu içeriği

No	Fiziksel Formu	Uyuşturucu içeriği
1	Mor renkli tablet	Amfetamin
2	Mavi renkli tablet	Amfetamin
3	Pembe renkli tablet	Amfetamin
4	Sarı renkli tablet	Amfetamin
5	Pembe renkli tablet	Amfetamin
6	Beyaz renkli kristal katı madde	Metamfetamin
7	Beyaz renkli kristal katı madde	Metamfetamin
8	Beyaz renkli kristal katı madde	Metamfetamin
9	Beyaz renkli kristal katı madde	Metamfetamin
10	Beyaz renkli kristal katı madde	Metamfetamin
11	Mavi renkli tablet	MDMA
12	Mor renkli tablet	MDMA
13	Yeşil renkli tablet	MDMA
14	Koyu mavi renkli tablet	MDMA
15	Gri renkli tablet	MDMA
16	Kahverengi renkli toz madde	Eroin
17	Kahverengi renkli toz madde	Eroin
18	Kahverengi renkli toz madde	Eroin
19	Kahverengi renkli toz madde	Eroin
20	Beyaz renkli katı madde	Kokain
21	Beyaz renkli katı madde	Kokain
22	Beyaz renkli toz madde	Kokain
23	Beyaz renkli toz madde	Kokain
24	Beyaz renkli toz madde	Kokain

3.1.3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler Çizelge 3.3'te verilmiştir.

Çizelge 3.3. Çalışmada kullanılan kimyasal maddeler

Madde	Firma	Ürün Kodu
Kloroform	MERCK	M102431.2500
Metanol	ISOLAB	947.046

3.1.4. Çalışmada kullanılan aletler

Çalışmada kullanılan cihazlar ve hangi amaçlarla kullanıldığı Çizelge 3.4'te belirtilmiştir.

Çizelge 3.4. Çalışmada kullanılan cihazlar

Alet	Marka	Amaç
Hassas Terazı	And Gr-200	Kütle ölçümü
Ultra Saf Su Cihazı	Millipore S.A.S Direct-Q 8 UV	Ultra saf su temini
Karıştırıcı	Scilogex MX-S Vortex Mixer	Çözeltilerin hazırlanması
Ultrasonik Banyo	Bandelin Sonorex Digiplus	Çözeltilerin hazırlanması
GC-MS	Shimadzu GC-2030 GCMS-QP2020 NX	Uyuşturucu maddelerin kalitatif analizi
GC-FID	Agilent 6890N Network GC System	Uyuşturucu maddelerin kantitatif analizi
Hidrojen Jeneratörü	Domnick Hunter 20H	Hidrojen gazı temini

3.2. Yöntem

3.2.1. Standart çözeltilerin hazırlanması

Amfetamin: Katı haldeki amfetamin-HCl standardından $10,0 \pm 0,1$ mg tartıldı. Belli bir hacimdeki kloroformda çözüldükten sonra balon jodede 50 mL'ye tamamlandı (200 mg/L).

Metamfetamin: Katı haldeki metamfetamin-HCl standardından $10,0 \pm 0,1$ miligram tartıldı. Belli bir hacimdeki kloroformda çözüldükten sonra balon jodede mL'ye tamamlandı (200 mg/L).

3,4-Metilendioksümetamfetamin: Katı haldeki 3,4-metilendioksümetamfetamin-HCl standardından $10,0 \pm 0,1$ miligram tartıldı. Belli bir hacimdeki kloroformda çözüldükten sonra balon jodede 50 mL'ye tamamlandı (200 mg/L).

Kokain: Katı haldeki kokain standardından $10,0 \pm 0,1$ miligram tartıldı. Belli bir hacimdeki kloroformda çözüldükten sonra balon jodede 50 mL'ye tamamlandı (200 mg/L).

Eroin: Katı haldeki eroin standardından $10,0 \pm 0,1$ miligram tartıldı. Belli bir hacimdeki kloroformda çözüldükten sonra balon jodede 50 mL'ye tamamlandı (200 mg/L).

Gerçek örnek numunelerin hazırlanması

Havanda toz haline getirilen yirmi dört farklı örnek numuneden (Çizelge 3.2) ayrı ayrı 1,0 - 1,5 miligram aralığında tartım alındı. Her bir örnek numune kloroform ile 20 mL'ye seyreltilti. Yirmi dört örnek numuneden mikropipet ile 500 μ L'lik hacimler alınarak yeniden kloroform ile 10 mL'ye seyreltilti.

3.2.2. Çok değişkenli kalibrasyon yöntemlerinin uygulaması

Çok değişkenli kalibrasyon yöntemleri için hazırlanan kalibrasyon ve validasyon setleri için $N=m \cdot L^p$ eşitliği kullanıldı. Bu eşitlikte;

N: setlerdeki karışım sayısı,

L: konsantrasyon seviyeleri sayısını,

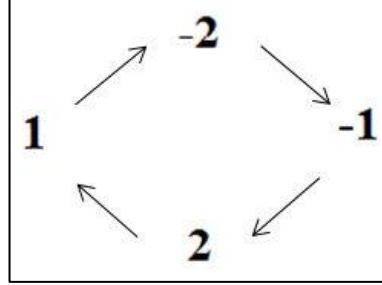
p: bir tam sayı (en küçük 2 olabilir),

m: bir tam sayı (en küçük 1 olabilir).

p ve m değişkenlerinde en küçük değerler kullanıldığında 5 farklı konsantrasyon seviyeli bir karışım için en az 25 deney yapılması gerekmektedir.

Kalibrasyon ve validasyon setlerinin tasarımı: Kalibrasyon ve validasyon setleri için 25 deney yapılması gereklidir. Konsantrasyonlar belirlendikten sonra (-2)'den (2)'ye kadar her birine farklı bir konsantrasyon gelecek şekilde kodlandı. Tekrarlayıcı seviye olarak orta değer olan sıfır düzey seçildi. Dairesel üretici olarak seçilebilecek iki

seçenek bulunuyordu.: $[-2 \rightarrow -1 \rightarrow 2 \rightarrow 1]$ ve $[-2 \rightarrow 1 \rightarrow 2 \rightarrow -1]$. Dairesel üretici olarak $[-2 \rightarrow -1 \rightarrow 2 \rightarrow 1]$ ortogonal dizayn seçildi.



Şekil 3.1. Dairesel üretici

Setler hazırlanırken sıfır düzey başlangıç olarak kabul edildi. 2, 8, 14 ve 20. deneylerde tekrarlayıcı seviye sıfır düzey kullanıldı. Örnek olarak kalibrasyon dizayn tablosunun oluşumu Çizelge 3.5’de verilmiştir. Bu tabloda fark vektörü $[0\ 2\ 3\ 1]$ şeklindedir. Tez kapsamında hazırlanan kalibrasyon setinde $[3120]$ fark vektörü kullanılmıştır. Kalibrasyon dizaynı 5 seviyeli olduğu için her bir uyuşturucu madde için 5 seviyeli konsantrasyon değerleri seçildi. Bu seçimler sonucunda kalibrasyon dizaynı oluşturuldu. Bu kalibrasyon dizaynının kolonlar arası korelasyon katsayısı sıfırdır. Çizelge 3.6’da kodlanmış değerlerden oluşan kalibrasyon dizaynı verilmiştir.

Çizelge 3.5. Kalibrasyon dizayn tablosu

		<i>Deney Faktör1 Faktör 2 Faktör 3 Faktör 4 Faktör 5 Faktör 6</i>					
		0	0	0	0	0	0
Tekrarlayıcı	→	0	-2	-2	2	-1	2
Blok 1	}	-2	-2	2	-1	2	0
		-2	2	-1	2	0	-1
		2	-1	2	0	-1	-1
		-1	2	0	-1	-1	1
		2	0	-1	-1	1	2
Tekrarlayıcı	→	0	-1	-1	1	2	1
Blok 2	}	-1	-1	1	2	1	0
		-1	1	2	1	0	2
		1	2	1	0	2	2
		2	1	0	2	2	-2
		1	0	2	2	-2	1
Tekrarlayıcı	→	0	2	2	-2	1	-2
Blok 3	}	2	2	-2	1	-2	0
		2	-2	1	-2	0	1
		-2	1	-2	0	1	1
		1	-2	0	1	1	-1
		-2	0	1	1	-1	-2
Tekrarlayıcı	→	0	1	1	-1	-2	-1
Blok 4	}	1	1	-1	-2	-1	0
		1	-1	-2	-1	0	-2
		-1	-2	-1	0	-2	-2
		-2	-1	0	-2	-2	2
		-1	0	-2	-2	2	-1

Çizelge 3.6. Kalibrasyon seti dizaynı

Deney	Kokain	Amfetamin	Metamfetamin	MDMA	Eroin
1	0	0	0	0	0
2	0	-2	1	-2	2
3	-2	1	-2	2	2
4	1	-2	2	2	0
5	-2	2	2	0	1
6	2	2	0	1	2
7	2	0	1	2	1
8	0	1	2	1	-1
9	1	2	1	-1	-1
10	2	1	-1	-1	0
11	1	-1	-1	0	2
12	-1	-1	0	2	-1
13	-1	0	2	-1	2
14	0	2	-1	2	-2
15	2	-1	2	-2	-2
16	-1	2	-2	-2	0
17	2	-2	-2	0	-1
18	-2	-2	0	-1	-2
19	-2	0	-1	-2	-1
20	0	-1	-2	-1	1
21	-1	-2	-1	1	1
22	-2	-1	1	1	0
23	-1	1	1	0	-2
24	1	1	0	-2	1
25	1	0	-2	1	-2

Çizelge 3.7’de ise gerçek konsantrasyon değerlerinden oluşan kalibrasyon dizaynı verilmiştir. Kalibrasyon dizaynı hazırlandıktan sonra validasyon setleri hazırlandı. Validasyon set A için kalibrasyon dizaynının 1. kolonunun kodlanmış değerleri alındı. Bu kodlanmış değerler diğer kolonlarda da aynı olacak şekilde validasyon set A için kodlanmış değerler tablosu oluşturuldu. Çizelge 3.8’de validasyon set A için kodlanmış değerler tablosu verilmiştir. Validasyon set A için kolonlar arası korelasyon katsayısı bir olmalıdır. Validasyon set A set için gerçek konsantrasyon değerleri de Çizelge 3.9’da verilmiştir.

Uyuşturucu maddelerin miktarları kemometrik olarak belirlenirken iki farklı validasyon seti kullanıldı. Validasyon set B hazırlanırken fark vektörü olarak kalibrasyon dizaynının fark vektörünün tersi alındı: $[0 \ 2 \ 1 \ 3]$, tekrarlayıcı seviye olarak da yine $-2 \rightarrow -1 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ seçildi. Buna göre hazırlanan validasyon set B için kodlanmış değerlerini içeren tablo Çizelge 3.10’da verilmiştir. Validasyon set B için kolonlar arası korelasyon katsayıları hesaplandığında sıfır olduğu görülür. Çizelge 3.11’de validasyon set B için gerçek konsantrasyon değerleri verilmiştir.

Çizelge 3.7. Kalibrasyon seti dizaynı için gerçek konsantrasyon değerleri (mg/L)

Deney	Kokain	Amfetamin	Metamfetamin	MDMA	Eroin
1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
2	1,5	0,5	2	0,5	2,5
3	0,5	2	0,5	2,5	2,5
4	2	0,5	2,5	2,5	1,5
5	0,5	2,5	2,5	1,5	2
6	2,5	2,5	1,5	2	2,5
7	2,5	1,5	2	2,5	2
8	1,5	2	2,5	2	1
9	2	2,5	2	1	1
10	2,5	2	1	1	1,5
11	2	1	1	1,5	2,5
12	1	1	1,5	2,5	1
13	1	1,5	2,5	1	2,5
14	1,5	2,5	1	2,5	0,5
15	2,5	1	2,5	0,5	0,5
16	1	2,5	0,5	0,5	1,5
17	2,5	0,5	0,5	1,5	1
18	0,5	0,5	1,5	1	0,5
19	0,5	1,5	1	0,5	1
20	1,5	1	0,5	1	2
21	1	0,5	1	2	2
22	0,5	1	2	2	1,5
23	1	2	2	1,5	0,5
24	2	2	1,5	0,5	2
25	2	1,5	0,5	2	0,5

Çizelge 3.8. Validasyon set A dizaynı

Deney	Kokain	Amfetamin	Metamfetamin	MDMA	Eroin
1	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0
3	-2	-2	-2	-2	-2
4	1	1	1	1	1
5	-2	-2	-2	-2	-2
6	2	2	2	2	2
7	2	2	2	2	2
8	0	0	0	0	0
9	1	1	1	1	1
10	2	2	2	2	2
11	1	1	1	1	1
12	-1	-1	-1	-1	-1
13	-1	-1	-1	-1	-1
14	0	0	0	0	0
15	2	2	2	2	2
16	-1	-1	-1	-1	-1
17	2	2	2	2	2
18	-2	-2	-2	-2	-2
19	-2	-2	-2	-2	-2
20	0	0	0	0	0
21	-1	-1	-1	-1	-1
22	-2	-2	-2	-2	-2
23	-1	-1	-1	-1	-1
24	1	1	1	1	1
25	1	1	1	1	1

Çizelge 3.9. Validasyon set A dizaynı gerçek konsantrasyon değerleri (mg/L)

Deney	Kokain	Amfetamin	Metamfetamin	MDMA	Eroin
1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
3	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
4	2	2	2	2	2
5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
6	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
7	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
8	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
9	2	2	2	2	2
10	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
11	2	2	2	2	2
12	1	1	1	1	1
13	1	1	1	1	1
14	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
15	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
16	1	1	1	1	1
17	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
18	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
19	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
20	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
21	1	1	1	1	1
22	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
23	1	1	1	1	1
24	2	2	2	2	2
25	2	2	2	2	2

Çizelge 3.10. Validasyon set B dizaynı

Deney	Kokain	Amfetamin	Metamfetamin	MDMA	Eroin
1	0	0	0	0	0
2	0	-2	-2	2	1
3	-2	-2	2	1	2
4	-2	2	1	2	0
5	2	1	2	0	1
6	1	2	0	1	1
7	2	0	1	1	-1
8	0	1	1	-1	2
9	1	1	-1	2	-1
10	1	-1	2	-1	0
11	-1	2	-1	0	2
12	2	-1	0	2	2
13	-1	0	2	2	-2
14	0	2	2	-2	-1
15	2	2	-2	-1	-2
16	2	-2	-1	-2	0
17	-2	-1	-2	0	-1
18	-1	-2	0	-1	-1
19	-2	0	-1	-1	1
20	0	-1	-1	1	-2
21	-1	-1	1	-2	1
22	-1	1	-2	1	0
23	1	-2	1	0	-2
24	-2	1	0	-2	-2
25	1	0	-2	-2	2

Çizelge 3.11. Validasyon set B dizaynı gerçek konsantrasyon değerleri (mg/L)

Deney	Kokain	Amfetamin	Metamfetamin	MDMA	Eroin
1	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
2	1,5	0,5	0,5	2,5	2
3	0,5	0,5	2,5	2	2,5
4	0,5	2,5	2	2,5	1,5
5	2,5	2	2,5	1,5	2
6	2	2,5	1,5	2	2
7	2,5	1,5	2	2	1
8	1,5	2	2	1	2,5
9	2	2	1	2,5	1
10	2	1	2,5	1	1,5
11	1	2,5	1	1,5	2,5
12	2,5	1	1,5	2,5	2,5
13	1	1,5	2,5	2,5	0,5
14	1,5	2,5	2,5	0,5	1
15	2,5	2,5	0,5	1	0,5
16	2,5	0,5	1	0,5	1,5
17	0,5	1	0,5	1,5	1
18	1	0,5	1,5	1	1
19	0,5	1,5	1	1	2
20	1,5	1	1	2	0,5
21	1	1	2	0,5	2
22	1	2	0,5	2	1,5
23	2	0,5	2	1,5	0,5
24	0,5	2	1,5	0,5	0,5
25	2	1,5	0,5	0,5	2,5

3.2.3. Kromatografik Yöntemler

GC-MS için kullanılan yöntem özellikleri

Laboratuvarımıza gelen bulgu niteliği taşıyan maddelerin delil niteliği kazanması için öncelikle nitel analizi yapılır. Bu aşamada kullandığımız cihaz GC-MS'dir. Cihazımıza tanımlanmış geniş kapsamlı kütüphanemiz sayesinde uyuşturucu maddelerin tespitini yapılmıştır. Çalışılacak her numunenin enjeksiyonundan önce beş kez, enjeksiyon gerçekleştirildikten sonra altı kez şırınga yıkama işlemi yapılması programlanmıştır. Yıkama çözeltisi olarak iyi bir çözücü olan metanol kullanılmıştır.

Çizelge 3.12. SPL 1 hattı yöntem değerleri

Sıcaklık	250,0 °C
Enjeksiyon modu	Split
Örnekleme süresi	1,0 dk
Tayışıcı gaz (mobil faz)	Helyum
Basınç	55,6 kPa
Toplam akış	17,0 mL/dk
Kolon akışı	1,0 mL/dk
Linear hız	36,4 cm/sn
Tahliye akışı	6,0 mL/dk
Bölünme oranı	10,0

Çizelge 3.13. Kolon kısmı yöntem değerleri

Sıcaklık	55,0 °C
Dengelenme süresi	3,0 dk
Kolon maksimum sıcaklığı	330,0 °C
Kolon uzunluğu	30,0 m
Film kalınlığı	0,25 µm
Kolon soğuma hızı	200,0 °C/dk

Çizelge 3.14. Kolon sıcaklık programı

Kademe	Oran (°C/dk)	Sıcaklık (°C)	Bekleme süresi (dk)
1	-	55	2.00
2	10.00	100	1.00
3	20.00	300	12.0

Çizelge 3.15. MS kısmı yöntem değerleri

İyon kaynağı sıcaklığı	220,0 °C
Arayüz sıcaklığı	280,0 °C
Çözücü engelleme süresi	3,5 dk
Dedektör voltajı	Ayar sonuçlarına göre
Başlama zamanı	4,00 dk
Bitiş zamanı	29,50 dk

GC-FID için kullanılan yöntem özellikleri

GC-MS ile nitel analiz sonrası uyuşturucu olduğu tespit edilen maddelerin GC-FID ile nicel analizi yapılır. Bunun için birincil veya ikincil referans maddeler kullanılmaktadır. Yöntem için enjektör, inlet, kolon, fırın ve dedektör olarak ayrı ayrı açıklanmıştır.



Şekil 3.2. GC-FID ve hidrojen jeneratörü

Enjeksiyon hacmi 1,0 µL'dir. Enjeksiyon öncesi iki ayrı yıkama çözeltilisinden ikişer kez, enjeksiyon sonrası bir yıkama çözeltilisinden altı kez yıkama yapılmaktadır.

İnlet (giriş) kısmında split veya splitless modda çalışılabilmektedir. Split mod ile splitless modun farkı, split modda enjekte edilen numunemizin yirmide biri oranında numune kolona gönderilmektedir. Splitless modda ise enjekte edilen numunemizin tamamı kolona gönderilir. Mobil faz olarak azot gazı kullanıldı. Sıcaklık olarak 285°C belirlendi. Basınç olarak 12,20 psi seçildi. Split akışı 33,6 mL/dk olarak ayarlandı.

Kolon, kapiler 30,0 m x 320 μ m x 0,25 μ m özelliğinde seçildi. Kolondan azot gazı akışı 1,7 mL/dk'dır. Basınç 12,20 psi'dir. Ortalama hız 36 cm/sn'dir.

Çizelge 3.16. Fırın sıcaklık programı

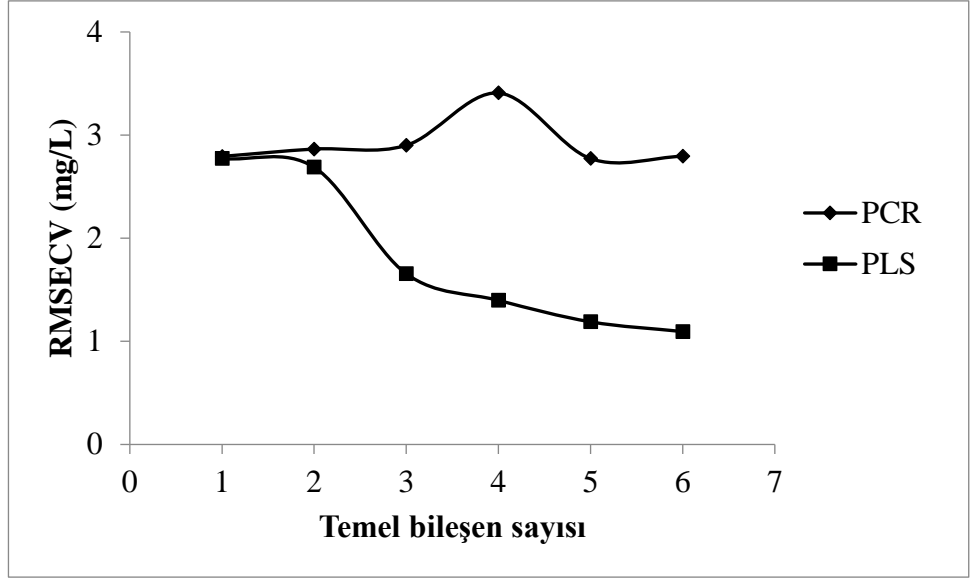
Kademe	Oran (°C/dk)	Sıcaklık (°C)	Bekleme süresi (dk)
1	-	180	1,00
2	10,00	280	10,0
3	-	280	5,0

Fırın sıcaklığı başlangıçta 180°C'dir, Çalışmamızda çıkacağı maksimum sıcaklık 280°C'dir.

Dedektör olarak çalışmamızda alev iyonizasyon dedektörü kullanıldı. Hidrojen ve kuru hava gazları kullanılarak organik bileşiklerin yanması sağlandı. Dedektör sıcaklığı 275°C olarak tercih edildi. Hidrojen ve kuru hava gazlarının akışı 35,0 mL/dk olarak ayarlandı.

4. BULGULAR

Tez kapsamında hazırladığımız kalibrasyon ve validasyon setleri GC-FID cihazı ile analiz edildi. Daha sonra yapılan analizlerin GC kromatogramları bilgisayardan alınıp kalibrasyon ve validasyon setleri (23999x25 boyutunda) için matrisler oluşturuldu. Elde edilen ham kromatogram verileri merkezileştirme ve standartlaştırma işlemi yapılarak PCR ve PLS analizi uygun hale getirilir. Merkezileştirme işleminde her bir kolonun ortalama değeri alınır ve her bir değer bu ortalama değerinden çıkartılır. Standartlaştırma işleminde ise her bir kolonun standart sapma değerleri bulunur ve merkezileştirilmiş matrisin her bir kolon değeri bu standart sapma değerine bölünür. Elde edilen kromatografik veriler, ön işlem teknikleri ile analize hazırlandıktan sonra çok değişkenli kalibrasyon tekniklerinden kısmi en küçük kareler regresyonu (PLS) ve temel bileşen regresyonu (PCR) analizleri ile her bir çözültide bulunan uyuşturucu madde derişimleri bulunmuştur. PCR ve PLS analizleri için MATLAB version 8.1.0.604 (R2013a) (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA) programı kullanılmıştır. PCR ve PLS algoritmalarında karışım içinde bulunan maddelerin kantitatif tayininde önemli bir faktör olan optimum bileşen sayısı değeri çapraz-validasyon (cross-validation) ile hesaplandı. Şekil 4.1’de kalibrasyon dizaynı için seçilen optimum bileşen sayısı değeri PCR için 5 ve PLS için 5 olarak seçilmiştir. Her bir uyuşturucu madde için ortalama karekök hata değerleri hesaplandı ve PCR ve PLS sonuçları karşılaştırıldı. Çizelge 4.1’de kalibrasyon ve validasyon setleri için PCR ve PLS ile hesaplanan ortalama karekök hata değerleri verilmiştir. Daha sonra laboratuvarımıza gelen farklı uyuşturucu madde içerisine 24 adet gerçek numune GC-MS ve GC-FID ile kalitatif ve kantitatif analiz edilmiştir. Gerçek numunelerin (Çizelge 4.2) GC-FID kromatogramları alınarak PCR ve PLS yöntemleri ile uyuşturucu madde miktarları tahmin edilerek gerçek ve tahmini derişim değerleri için ortalama karekök hata değerleri hesaplanmıştır (Çizelge 4.3).



Şekil 4.1. Kalibrasyon dizaynı için seçilen optimum PCR ve PLS bileşen sayısı

Çizelge 4.1. PCR ve PLS ile hesaplanan ortalama karekök hata değerleri

Uyuşturucu madde derişimleri için ortalama karekök hata (RMSE) değerleri (mg /L)						
		Kokain	Amfetamin	Metamfetamin	MDMA	Eroin
PCR	Kalibrasyon seti	0,4126	0,6642	0,4792	0,6562	0,5546
	Validasyon seti 1	0,3556	0,6335	0,5633	0,6513	0,5904
	Validasyon seti 2	0,6486	0,6333	0,5636	0,5985	0,4972
PLS	Kalibrasyon seti	0,1317	0,1088	0,2187	0,1085	0,2816
	Validasyon seti 1	0,4657	0,8294	0,6363	0,3267	0,7843
	Validasyon seti 2	0,7763	0,6698	0,8401	0,9314	0,9067

Çizelge 4.2. Gerçek uyuşturucu madde derişimleri

No	Uyuşturucu içeriği	% Uyuşturucu saflığı	Derişim (mg/L)
1	Amfetamin	26	0,72
2	Amfetamin	28	0,84
3	Amfetamin	34	1,02
4	Amfetamin	45	1,58
5	Amfetamin	45	1,58
6	Metamfetamin	73,6	2,21
7	Metamfetamin	74,5	2,05
8	Metamfetamin	75,2	2,82
9	Metamfetamin	75,2	2,44
10	Metamfetamin	83	2,49
11	MDMA	30	0,83
12	MDMA	30	0,98
13	MDMA	25	0,69
14	MDMA	25	0,75
15	MDMA	25	0,63
16	Eroin	72	2,52
17	Eroin	72	2,34
18	Eroin	72	1,98
19	Eroin	72	2,34
20	Kokain	50	1,50
21	Kokain	25	0,69
22	Kokain	25	0,88
23	Kokain	20	0,50
24	Kokain	20	0,65

Çizelge 4.3. Gerçek örnekler için ortalama karekök hata değerleri

Uyuşturucu madde derişimleri için ortalama karekök hata (RMSE) değerleri (mg /L)						
		Kokain	Amfetamin	Metamfetamin	MDMA	Eroin
PCR	Gerçek örnekler	0,6724	0,5862	0,5268	0,6595	0,6430
PLS	Gerçek örnekler	0,5252	0,4834	0,4872	0,5530	0,4226

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan kromatografik çalışmalarla bulunan sonuçlar kemometrik yöntemlerle de tahmin edilmiştir. Özellikle kantitatif tayinlerde, üst üste çakışan spektrumların ya da kromatogram piklerinin bulunması durumunda çok değişkenli kalibrasyon teknikleri ile karışım içindeki bileşenlerin miktarı tahmin edilebilmektedir. Yaptığımız bu çalışmada karışım halinde örnekte bulunan uyuşturucu madde bileşenlerini ayırma işlemi gerekmeden çok değişkenli kalibrasyon tekniklerinden kısmi en küçük kareler regresyonu (PLS) ve temel bileşen regresyonu (PCR) kullanılarak içeriğindeki uyuşturucu madde miktarları tahmin edilmiştir. Bunun için öncelikle çok değişkenli kalibrasyon tekniğine göre 5 tane standart uyuşturucu bileşiklerinden farklı konsantrasyonlarını içeren kalibrasyon ve validasyon setlerinde bulunan 25 adet çözeltinin GC-FID kromatogramları alınmıştır. PLS ve PCR algoritmalarında karışım içinde bulunan maddelerin kantitatif tayini için optimum bileşen sayısı değeri hesaplandı. Elde edilen kromatografik veriler, ön işlem teknikleri ile analize hazırlandıktan sonra PLS ve PCR analizleri ile her bir çözeltide bulunan uyuşturucu miktarları bulunmuştur. Her bir uyuşturucu için ortalama karekök hata değerleri hesaplanmıştır. Tahmini konsantrasyonlar için % hata değerlerine bakıldığında kalibrasyon seti için PLS hata değerleri PCR hata değerlerinden daha düşük bulunmuştur.

PLS ve PCR sonuçlarının geçerliliği iki validasyon seti (A ve B seti) hazırlanarak kontrol edilmiştir. Bilinen konsantrasyonlarda hazırlanan 25 adet uyuşturucu çözeltisinin dedektör sinyali değerleri kullanılarak PLS ve PCR kalibrasyon modeline uygulandı ve her iki validasyon set için gerçek değerden sapmayı gösteren hata değerleri hesaplanmıştır. Validasyon set A ve validasyon set B hata değerleri karşılaştırıldığında validasyon set A hatalarının daha az olduğu görülmüştür. Buna göre başarılı bir kemometrik tayin yapabilmek için korelasyon katsayısı 1 olan validasyon seti kullanılmalıdır. Ayrıca validasyon setleri için PLS hata değerleri PCR hata değerlerine göre daha düşüktür. Elde edilen sonuçlara göre; ticari olarak üretilen yasal olmayan gerçek uyuşturucu örneklerinde bulunan uyuşturucu maddelerin miktar tayinlerinin kemometrik yöntemlerle belirlenmesinde en uygun yöntem PLS yöntemidir.

Son zamanlarda yapılan literatür çalışmalarına bakıldığında uyuşturucu maddelerin kromatografik tayinleri yapılmaktadır. Bu çalışmada farklı uyuşturucu madde içeriğine sahip gerçek numunelerin çok sayıda deney yapmadan kemometrik yöntemlerle uyuşturucu madde miktarlarının tahmin edilebildiği ortaya konulmuştur. Kemometrik sonuçlar da bulunan kromatografik sonuçlarla karşılaştırılarak ortalama karekök hata değerleri hesaplanmıştır. Bulunan sonuçlar anlamlı ve uygulanabilir bulunmuştur. Ayrıca gerçek numuneler için yapılan kemometrik analiz sonuçları da kromatografik sonuçlarla uyumlu bulunmuş, en küçük hata değerleri ise PLS ile bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- Aguilar, M.I. (2004). *HPLC of Peptides and Proteins Methods and Protocols*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc.
- Akpolat, O. (2004). Biyoteknolojide Süreçlerin Modellenmesi, Simulasyonu ve Optimizasyonunda Temel MatLab Uygulamaları (Organizasyon: D. Kazan). Kurs Notları, Marmara Üniversitesi, Kimya Mühendisliği Bölümü.
- Antoine, F.R., Wei, C. I., Littell, R.C. ve Marshall, M.R. (1999). HPLC Method for Analysis of Free Amino Acids in Fish Using o-Phthaldialdehyde Precolumn Derivatization. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 47 (12), 5100-5107.
- Aslın, H. (1995). *Eroin Numunelerinin Gaz Kromatografi Yöntemi ile Tayini*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Balız, G. ve Hewitt, A. (2003). Determination of veterinary drug residues by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta*, Volume 492, Issues 1–2, 15, 105-131. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(03\)00890-0](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(03)00890-0)
- Bayer, E., Jennings, W.G., Majors, R.E., Kirkland, J.J., Unger, K.K., Engelhardt, H., et al. (2010). History and Developments in Chromatographic Column Technology and Validation to 2001. *Chromatography: A Science of Discovery*.199-267
- Bayer, M. (2003). *Olay Yeri İnceleme Kriminal Laboratuvar Analizleri*. Ankara: Songür Yayıncılık – Eğitim Hizmetleri Ticaret.
- Bender, G. A. (1966). Great Moments in Pharmacy: The Stories and Paintings in the Series, A History of Pharmacy in Pictures, Northwood Institute Press, Midland.
- Biberoğlu, G. (2003). Kütle Spektrometresi ve Tıp Alanında Kullanımı. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri*, 23: 491-498
- Bilgen, R. İ. (1998). *Uyuşturucu Maddelerin Arzı ile Mücadele*. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul.
- Bora, T. (2001). *Kromatografik ve Spektroskopik Yöntemlerle Yasadışı Eroinlerin Değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Diyarbakır.
- Bora, T. (2003). Çağın Korkulu Rüyası: Uyuşturucu Madde ve Uyuşturucu Madde Bağımlılığı. *Türkiye Polis Dergisi* 24-25.
- Boyer, R. (2009). *Biochemistry Laboratory: Modern Theory and Techniques*. San Francisco: Benjamin Cummings.
- Burke, J.P., Classen, D.C., Pestotnik, S. L., ve Evans, R. S. (2005). Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients. *Qual Saf Health Care* 2005;14:221–226. doi: 10.1136/qshc.2002.002972

Cajka, T. ve Fiehn, O. (2015). Toward merging untargeted and targeted methods in mass spectrometry-based metabolomics and lipidomics. *Analytical chemistry*.88(1): 524-45.

Caruso, J.A., Sutton, K.L. ve Ackley, K.L. (2000). Elemental speciation: new approaches for trace element analysis, 1st Edition. *Comprehensive Analytical Chemistry*, Vol. 33. Elsevier, Amsterdam, p. 581.

Choi H., Heo S. ve Choe S. (2013). Simultaneous analysis of synthetic cannabinoids in the materials seized during drug trafficking using GC-MS. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 405(12). 3937–3944.

Cicero, A. F. G., Gerocarni, B., Rosticci, M., ve Borghi, C. (2012). Blood Pressure and Metabolic Effect of a Combination of Lercanidipine with Different Antihypertensive Drugs in Clinical Practice. *Clinical and Experimental Hypertension*, 2012; 34(2): 113–117. doi: 10.3109/10641963.2011.601381

Coşar, A. (2011). *Uyuşturucu Madde Suçları, Madde Bağımlılığı Suç İlişkisi Ve Eroinin Analizi*. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon.

Crippa, J. A., Zuardi, A. W., Martín-Santos, R., Bhattacharyya, S., Atakan, Z., McGuire, P. ve Fusar-Poli, P. (2009). Cannabis and anxiety: a critical review of the evidence. *Human Psychopharmacology: Clinical & Experimental*. <https://doi.org/10.1002/hup.1048>

Çavuşoğlu F. (2009). *Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Madde Kullanımına Etki Eden Etmeler ve Aileden Aldıkları Sosyal Desteğin Etkisi*. Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun.

Çelebier M. (2014). Metabolomik Çalışmalarda Yazılım ve Veritabanı Desteği: LC-MS Verilerinin Değerlendirilmesinde XCMS Kullanımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*;23(2).

Çiftçi, H. (2007). *Çeşitli Biyolojik Ve Çevre Örneklerindeki Kobalt, Bakır, Nikel Ve Demir Gibi Eser Elementlerin Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi İle Tayini*. Doktora Tezi, Fırat Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Elazığ.

Demirel, A., Demirel, Ö.F. ve Uğur, M. (2015). Atipik Antipsikotiklere Bağlı Metabolik Sendrom. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry* 2015; 7(1):81-97. doi: 10.5455/cap.20140527123634

Dettmer K, Aronov P.A ve Hammock B.D. (2007). Mass spectrometry based metabolomics. *Mass spectrometry reviews.*;26(1): 51-78.

Diñç, E. (2002). Spectral Analysis of Benazepril Hydrochloride and Hydrochlorothiazide in Pharmaceutical Formulations by Three Chemometric Techniques. *Anal. Lett.* 35(6): 1021-1039.

Dinç, E., Baleanu, D. ve Onur, F. (2001). Spectrophotometric Multicomponent Analysis of a Mixture of Metamizol, Acetaminophen and Caffeine in Pharmaceutical Formulations by Two Chemometric Techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 26, 949-957.

Durmuş, H. (2017). *Aminoalkilindol Grubu İçeren Sentetik Uyuşturucu Maddelerin Tayininde Spektrofotometrik Ve Kromatografik Yöntemlerin Geliştirilmesi*. Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul.

El-Aneed, A., Cohen, A. ve Banoub, J. (2009). Mass spectrometry, review of the basics: electrospray, MALDI, and commonly used mass analyzers. *Applied Spectroscopy Reviews*.44(3): 210-30.

Freye, E. (2009). *Opioide in der Medizin* (7. Baskı). Almanya: Springer.

Gault V. A. ve McClenaghan, N. H. (2009). *Understanding Bioanalytical Chemistry. Principles and Applications*. Wiley- Blacwell, Fabulous Printers Pte. Ltd., Singapore.

Geleri, A. ve Bora, T. (2005). *Özel Güvenlik Temel Eğitim Kitabı-I*. Ankara: Sözkese Matbacılık.

Glennon, R.A. (2013). Hallucinogens, Stimulants, and Related Drugs of Abuse and Their Therapeutic Potential, Lemke TL, Williams DA. (eds.) Foye's Principles of Medicinal Chemistry, Seventh Edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia. 632-657. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00085

Gökçe, E. (2001). *Ekstazi Örneklerinin Bileşimlerinin İncelenmesi ve Kaynakları Ortak Olanların Belirlenmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Gözütok, T. T. (2014). Bir Bilimsel İhtilaf Örneği: LSD ve Mistik Tecrübe. Araştırma Makalesi. Ankara Üniversitesi, Dil ve Tarih Coğrafya Fakültesi, Felsefe Bölümü, Ankara. Mavi Atlas, 3/2014: 122-132. Doi: 10.18795/ma.07401

Gündüz, T. (2002). *İnstrümental Analiz*. Ankara: Gazi Kitapevi.

Halpern S. D., M.D., Ph.D., Michael O. Harhay, Ph.D., Kathryn Saulsgiver, Ph.D., Christine Brophy, Andrea B. Troxel, Sc.D., and Kevin G. Volpp, M.D. ve Ph.D. (2018). A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. *The new england journal of medicine*.

Huges, R. O., Bronner, W. E. ve Smith, M. L. (1991). Detection of amphetamine and metamphetamine in urine by gas chromatography/ mass spectrometry following derivatization with (-)-menthy chloroformate. *Journal of Analytical Toxicology*, 15: 250- 259.

Hymer, C., Brisbin, J.A., Sutton, K.L. ve Caruso, J.A. (2000). New approaches for elemental speciation using plasma mass spectrometry. *A. Lab* 32, 17–39.

Işık, H. (2015). İnanç ve maneviyatın rehberliğinde suç azalımının İngiltere ve Türkiye’de karşılıklı olarak değerlendirilmesi. Türkiye’de Denetimli Serbestlik 10. Yıl Uluslararası Yaklaşımlar Sempozyumu Bildirileri, <http://www.sempozyumds.com/bildiriler/bildiriler.htm>, Erişim: 12 Ocak 2016.

İşlekel, H. (2011). LC-Tandem MS-MRM Temel Araştırma ve Klinik Laboratuvarında Kullanım. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi. İzmir.

Kaplan, O. (2017). *Assit Ayırıcı Tanısında Assit Metabolom Tayini İçin Sıvı Kromatografisi Kütle Spektrometrisi Yöntemi Geliştirilmesi*. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Analitik Kimya Programı Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Koçak, N. (2011). Uyuşturucu madde politikası: yasalar, stratejiler ve ekonomik analizler. (2011 Türkiye Uyuşturucu Raporu). Ankara: TUBİM.

Köknel, Ö. (1998), Bağımlılık-Alkol ve Madde Bağımlılığı. İstanbul: Altın Kitaplar Yayınevi.

Kristen, G., Schaefer, A., ve Schlichtegroll, A. V. (1968). Fenetylline: Therapeutic use, misuse and/or abuse. *Drug and Alcohol Dependence* Volume 17, Issues 2–3, June 1986, Pages 259-271. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(86\)90012-8](https://doi.org/10.1016/0376-8716(86)90012-8)

Locicero, S., Esseiva, P., Hayoz, P., Dujourdy L., Besacier F. ve Margot P. (2008). Cocaineprofiling for strategic intelligence, a cross-border project between France and Switzerland Part II. Validation of the statistical methodology for the profiling of cocaine. *Forensic ScienceInternational* 177, 199–206.

Merey, G. (2004). Aletli Analiz Yöntemleri Analiz Çeşitleri Ve Temel Kavramlar. Ders Notu, Hitit Üniversitesi, Çorum.

Miller, J.N. ve Miller, J. (1993). *Statistics for Analytical Chemistry*. Hemel Hempstead, PrenticeHall.

Miller, N.S. ve Giannini, A. J. (2018). Drug Misuse in Alcoholics. *International Journal of the Addictions*. <https://doi.org/10.3109/10826089109058925>

Noyan, H. D. (2005). Uyuşturucu Madde Bilgileri. Özel Güvenlik Temel Eğitimi Kursiyer Yardımcı Ders Notları. İstanbul: Lebib Yalkın Yayınları, s.376

Orhun, F. (1968). *Gaz kromatografisi, taşıyıcı gazın akış hızının tesirleri üzerinde tecrübi araştırmalar ve metodun Türkiye'deki bazı tabii gazların hidrokarbon analizlerine tatbiki*. Maden Tetkik ve Arama Enstitüsü, Ankara.

Özmen, F. & Kubanç, Y. (2013). Liselerde madde bağımlılığı – mevcut durum ve önerilere ilişkin okul müdürleri ve öğretmenlerin bakış açıları. *Turkish Studies*

International Periodical for the Languages, Literature and History of Turkish or Turkic, 8(3), 357–382.

Pathy, K.S., Murthy, Y.L.N. ve Sunithasarma R. A. (2013). Basic Skills Training Guide – HPLC method development and validation – an overview. doi: 10.1016/j.pop.2010.11.004

Schiff Jr, P.L. (2002). Opium and its alkaloids. *American Journal of Pharmaceutical Education*, 66(2):186.

Selimoğlu, H.S. (2022). *Sentetik Kannabinoidlerin Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi Cihazı (GC-MS) İle Tayin Edilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bursa.

Shaller R. C. ve Jerpe J. H. (1972). Identification and Determination of Heroin in Illicit Seizures by Combined Gas Chromatography-Infrared Spectrophotometry. *Journal of Forensic Sciences*, 17, 668 – 673.

Skoog, D.A., Holler, F.J. ve Nieman, T.A. (1998). *Enstrümantal Analiz İlkeleri*. Ankara:Bilim Yayıncılık.

Tswett, M. (1903). Onovoï kategorii adsorbtsionnykh yavlenii io primenenii ikh k biokhimicheskomu analizu (On a new category of adsorption phenomena and their application to biochemical analysis). *Lecture at the March.*,8: 20-39.

Tutañç, L. (2009). *Gaz kromatografisi kütle spektrometresi (GC-MS) ile eroin, kokain ve amfetamin grubu maddelerin birlikte analizi için yöntem geliştirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, İstanbul.

Türk Dil Kurumu, (2022). Büyük Türkçe Sözlük, <http://tdkterim.gov.tr/bts/>.

United Nations, (1994). Rapid Testing Methods of Drugs of Abuse, ST/NAR/13/REV.1, New York.

United Nations, (1998). Recommended Methods for Testing Opium, Morphine and heroin, ST/NAR/29/Rev.1, New York.

United Nations, (2006). Recommended Methods for the Identification and Analysis of Amphetamin, Methamphetamin and Their Ring-Substituted Analogues in Seized Materials, New York, ST/NAR/34.

United Nations, (2009). Recommended Methods for the Identification and Analysis of Cannabis and Cannabis Products, ST/NAR/40, New York.

Villas Bôas S.G., Mas, S., Åkesson, M., Smedsgaard, J. ve Nielsen, J. (2005). Mass spectrometry in metabolome analysis. *Mass spectrometry reviews*.24(5): 613-46.

Westgard, J.O. (2016). Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; 54(2): 223-233.

Yener, A. (2006). *Küresel Uyuşturucu ve Uyarıcı Madde Kaçakçılığının Ulusal Güvenlik ve Terörizm Açısından Değerlendirilmesi*. Yüksek Lisans Tezi, Kara Harp Okulu, Savunma Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

Yin, C., Shen, Y., Liu, S., Yin, Q., Guo, W. ve Pan, Z. (2001). Simultaneous Quantitative UV Spectrophotometric Determination of Multicomponents of Amino Acids Using Linear Neural Network. *Computers and Chemistry* 25, 239 –243.

Zhang, D., Shi, X., Yuan, Z. ve Ju, H. (2004). Component Analysis of Illicit Heroin Samples with GC/MS and Its Application in Source Identification. *Journal of Forensic Sciences*, 49, 1, 1 – 6.