

DOI: 10.17986/blm.1663

Adli Tıp Bülteni 2024;29(1):1-8

Postmortem Toksikolojik Analizlerde Saptanan Eroin Metabolit ve Yan Ürünlerinin İncelenmesi

Review of Heroin Metabolites and Alkaloids Detected in Postmortem Toxicological Analysis

Abdülkadir İzci¹, Nebile Dağlıoğlu², Ayşe Kurtuluş Dereli¹, Kemalettin Acar¹¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye²Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü, Adli Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Toksikolojik analizlerde eroin başta olmak üzere uyuşturucu ya da uyarıcı ana etken maddelerin yanında çeşitli alkaloidler ve metabolitler tespit edilebilmektedir. Bu çalışmada amacımız, postmortem kan ve diğer biyolojik örneklerde saptanan eroin metabolitleri ve yan ürünlerinin adli tıp açısından önemini vurgulanması ve bu maddelerin yorumlanmasında karşılaşılan zorlukları ve çözümlerini literatür eşliğinde tartışmaktır.

Yöntem: Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi otopsi salonunda Ocak 2020-Nisan 2022 tarihleri arasındaki otopsiler sonrasında yapılan toksikolojik inceleme sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesiyle yapılmıştır. Olgular; cinsiyet, yaş, orijin, tespit edilen uyuşturucu uyarıcı maddeler ve çeşitlilikleri yönünden değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular benzer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Toplam 919 ölü muayene ve otopsi olgusunun 45'inin (%4,8) toksikolojik incelemelerinde uyuşturucu ya da uyarıcı madde tespit edilmiş olup, bu olguların 41'i erkek, 4'ü ise kadındı. En sık 26 olgu ile metamfetamin ve amfetamin etken maddeleri tespit edildi. On altı olguda opiyat türevleri tespit edilirken, 11 olguda 6-monoasetilmorfin (6-MAM), 10 olguda mekonin, 7 olguda noskapin tespit edildi. Morfin ve kodein tespit edilerek miktar analizi yapılan 8 olgunun tümünde morfin/kodein oranı 1'den büyüktü. Bu etken maddeler dışında n-etilamfetamin, norpetidin, petidin, norpsödoefedrin, tebain, asetilkodein, 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin, metadon, metildietanolamin, metilendioksiamfetamin, papaverin, efedrin/psödoefedrin ve kodein tespit edildi.

Sonuç: Antitüsif ilaçlarda bulunan kodeinin morfine metabolize olması, 6-MAM'nin yarı ömrünün kısa olmasından dolayı her zaman tespit edilmemesi gibi nedenlerle yasa dışı eroin tespitinde birtakım zorluklar görülebilir. Asetilkodein, noskapin, mekonin, papaverin ve tebain gibi alkaloid ve metabolitlerin tespiti yasa dışı eroin kullanımını düşündürür. Ayrıca Güneybatı Asya'da üretilen eroin bileşiminde papaverin, noskapin ve metabolitleri Güneydoğu Asya'dakine göre daha yüksek oranlarda bulunmaktadır. Tespit edilen bu alkaloid ve metabolitler, yasa dışı eroin kullanımının tespiti ve eroinin menşeinin belirlenmesinde faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Opiyat, toksikoloji, eroin metabolitleri

*Bu çalışmanın bir bölümü 3-6 Kasım 2022'de Aydın'da düzenlenen, 3. Uluslararası 19. Ulusal Adli Bilimler Kongresi'nde "Postmortem Toksikolojik Analizlerde Saptanan Uyuşturucu ya da Uyarıcı Ana Etken Maddeleri ile Birlikte Tespit Edilen Yan Ürünlerin İncelenmesi" başlığı ile sözel bildiri olarak sunulmuştur.



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Abdülkadir İzci, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye
E-posta: aizci@pau.edu.tr
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7831-1592

Geliş tarihi/Received: 27.04.2023
Kabul tarihi/Accepted: 18.10.2023

ABSTRACT

Objective: In toxicological analyses, a variety of alkaloids and metabolites can be detected in addition to the main drugs or stimulants. The aim of this study is to discuss the diversity, frequency and characteristics of heroin metabolites and alkaloids in postmortem toxicological analyses in the light of the literature.

Methods: This study was conducted by retrospectively examining the toxicological examination results after autopsies between January 2020 and April 2022 by Pamukkale University. The cases; were evaluated in terms of sex, age, origin, drug-stimulant substances detected and their diversity. The results were compared with those of similar studies. Detected and their diversity. The findings were compared with the results of similar studies.

Results: Drugs or stimulants were found in the toxicological examinations of 45 (4.8%) of 919 deceased examination and autopsy cases. Fourty-one of these cases were male and 4 were female. Methamphetamine and amphetamine-like substances were most commonly found in 26 cases. Opiate derivatives were found in 16 cases, 6-monoacetylmorphine (6-MAM) in 11 cases, meconine in 10 cases and noscapine in 7 cases. Morphine and codeine were detected and the morphine/codeine ratio was greater than 1 in all 8 cases for which quantitative analysis was performed. In addition to these substances, n-ethylamphetamine, norpseudoephedrine, thebaine, acetylcodeine, 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine, methadone, methyl diethanolamine, 3,4-methylenedioxyamphetamine, papaverine, ephedrine/pseudoephedrine and codeine were detected.

Conclusion: There may be some difficulties in detecting illegal heroin due to reasons such as codeine found in antitussive drugs being metabolized to morphine and 6-MAM not always being detected due to its short half-life. Detection of alkaloids and metabolites such as acetylcodeine, noscapine, meconin, papaverine and thebaine suggests illicit heroin use. In addition, papaverine, noscapine and their metabolites are found in higher amounts in the composition of heroin produced in Southwest Asia than in Southeast Asia. These detected alkaloids and metabolites may be useful in detecting illegal heroin use and determining the origin of heroin.

Keywords: Toxicology, opiate, heroin metabolites

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre uyuşturucu ya da uyarıcı maddeler "bireylerin farklı şekillerde kullandıkları, vücutlarında değişik tepkimelere ve izleyen kullanımlarda bağımlılığa yol açan belirli bir sınıflandırmaya giren maddeler ve insan hayatında çoğu zaman düzeltilemez hasarlar bırakan, ölümlere yol açan maddeler" olarak tanımlanmaktadır (1). Bu maddelerin kullanımı özellikle son dönemlerde artarak devam etmektedir. 2018 yılı itibariyle uyuşturucu madde kullanıcı sayısının 269 milyon kişi olduğu tahmin edilmekle birlikte 2030 yılında bu sayının Afrika'da %40 artacağı öngörülmektedir. Ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde 2019 yılında 50.000 kişinin yüksek doz opiyat kullanımı sonucu öldüğü düşünülmektedir. Bu sayı 2010 yılındaki verilerin 2 katından fazladır (2).

Opiyatlar, doğal olarak haşhaş bitkisinde (*Papaver somniferum*) bulunan ve türetilen alkaloid bileşiklerdir. Opiyatların en önemli temsilcileri morfin, kodein ve eroindir. Eroin, morfinin diasetilasyonu yoluyla elde edilir ve yüksek lipofilitesi nedeniyle kan-beyin bariyerinden kolaylıkla geçerek santral sinir sistemini morfinden çok daha güçlü bir şekilde etkiler. Ayrıca eroin en yüksek bağımlılık, tolerans ve yoksunluk puanına sahiptir (3).

Eroin kullanan bireylerin otopsi esnasında alınan örneklerde yapılan toksikolojik analizlerde morfin ve 6-monoasetilmorfin'e (6-MAM) ek olarak mekonin, asetil kodein, papaverin, noskapin ve bunların metabolitleri gibi birçok farklı maddeler tespit edilebilmektedir. Bu maddeler kullanılan eroinin özellikleri,

üretim yöntemleri, saflıkları, üretim yerleri ve dağılım yolları hakkında fikir verebilmektedir (4,5).

Morfinin 3,6-diasetil formu olan eroinin yarılanma ömrü 5 dakikadan kısadır ve kanda hızla 6-MAM'ya dönüşür. 6-MAM ise 3 ila 52 dakika arasında değişen tahmini plazma yarı ömrüne sahiptir ve morfine dönüşerek metabolize olur. 6-MAM, eroin kötüye kullanımının tespitinde en spesifik biyobelirteç olsa da kanda kısa süren bir tespit penceresine sahiptir. Postmortem kanda 6-MAM tespit edilmesi kişinin ölümden önceki 1-2 saatte eroin kullandığını göstermektedir. Bunun yanı sıra idrar ile az miktarda atılan 6-MAM 12 saate kadar idrarda tespit edilebilir (3,6). Bununla birlikte 6-MAM tespit edilemeyen eroin kullanımı olgularında, kodein içeren ağrı kesici ve antitusif ilaç kullanımı, haşhaş içeren yiyecek tüketimi, farmasötik eroin kullanımı gibi durumlar ile benzer toksikolojik sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle tespit edilebilecek diğer metabolit ve alkaloidler postmortem toksikoloji sonuçlarının doğru yorumlanmasında önem arz etmektedir (7). Kodein içeren ağrı kesici ve antitusif ilaç kullanımı ile eroin kullanımı ayırımında morfin/kodein oranının faydalı olabileceği vurgulanmış ve morfin/kodein oranının >1 olmasının büyük oranda eroin kullanımını düşündürdüğü bildirilmiştir (4,8).

Haşhaş bitkisinde bulunan kodein, noskapin, papaverin ve tebain gibi alkaloidler ile eroinin sentezi sırasında asetilasyon reaksiyonları sonucu asetilkodein gibi asetillenmiş alkaloid türevleri, yasa dışı eroin kullanımı sonrası kişilerin biyolojik örneklerinde tespit edilebilmektedir. Bu alkaloid ve

metabolitlerinin tespiti eroin kullanımı düşündürülen bulgular olabileceği gibi, haşhaş bitkisi içeren yiyecek tüketimi gibi durumlarda da toksikoloji sonuçlarının yorumlanmasında zorluklara yol açabilecektir.

Eroinin profilinin çıkarılmasında numunenin fiziksel özellikleri, tespit edilen morfinin karbon ve nitrojen izotopik analizleri, alkaloidlerin ve yan ürünlerin belirlenmesi gibi çeşitli yaklaşımlar bulunmaktadır (9). Güneydoğu Asya'dan gelen eroin genellikle saf beyaz veya hafif kirli beyaz renkte ve toz halindedir, suda yüksek oranda çözünür ve asidiktir. Güney Batı Asya eroini tipik olarak suda çözünürlüğü zayıf, ancak ısı kararlılığı iyi olan kahverengi bir tozdur. Toz formun yanı sıra, eroinin öncelikle Meksika'da üretilen katı formu da mevcuttur (6). Eroinin üretildiği bölge ve üretim yöntemine göre içerdiği morfin, kodein, noskapin, papaverin ve tebain gibi metabolit ve alkaloidlerin miktarları değişim gösterebilmektedir (4,6,10). Thompson ve ark.'nın (10) yaptığı bir çalışmada Meksika, Güneydoğu ve Güneybatı Asya için morfin değerleri %10 ila %13 arasında değişmekteyken, Güney Amerika numunelerinde tespit edilen morfin değerleri, ortalama %17,2'lik bir değerle daha yüksek bulunmuştur. Tebain'in, Amerika numunelerine (%1'den az) kıyasla Asya numunelerinde daha yüksek seviyelerde (%4'ten fazla) olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, Güneydoğu Asya numunelerinde %0,1 papaverin elde edilmiş ve Güneydoğu Asya'dan gelen afyonun ayırt edici özelliği olduğu bilinen düşük papaverin düzeyi de bu çalışmada gözlemlenmiştir (10). Bu yöntemler dışında nükleer manyetik rezonans, inorganik elementlerin endüktif eşleşmiş plazma kütle spektrometre analizi, ¹³C izotop oranı tespiti gibi birçok yöntem ile bu konu hakkında çalışmalar mevcuttur (11-13).

Bu çalışmada amacımız, postmortem toksikolojik analizlerde saptanan eroin metabolitleri ve alkaloidlerinin adli tıp açısından önemini vurgulanması ve tespit edilen bu maddelerin yorumlanmasında karşılaşılan zorlukları ve çözümlerini literatür eşliğinde tartışarak katkı sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.06.2022 tarih ve 217354 numaralı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlanmış olup, çalışma esnasında Helsinki Bildirgesi'nin kriterleri göz önünde bulundurulmuştur. Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı otopsi salonunda Ocak 2020-Nisan 2022 tarihleri arasında yapılan otopsilere ait raporların ve raporlar içerisinde yer alan toksikolojik inceleme sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir. Toksikoloji raporlarında örneklerin gaz kromatografi-kütle spektrometresi ve sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometresi yöntemleri ile analiz edildiğinin bildirildiği görülmüştür. Olgular; cinsiyet, yaş, orijin, tespit edilen uyuşturucu uyarıcı maddeler ve çeşitlilikleri

yönünden değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular benzer çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı otopsi salonunda Ocak 2020-Nisan 2022 tarihleri arasında yapılan toplam 919 ölü muayene ve otopsi olgusu yapılmıştır. Bu olguların 282'si 2020 yılında, 469'u 2021 yılında, kalan 168 olgu ise 2022 yılı nisan ayına kadar yapılmıştır. Olguların 45'inin (%4,8) toksikolojik incelemelerinde uyuşturucu ya da uyarıcı madde tespit edilmiş olup, bu olguların 41'i erkek, 4'ü ise kadındır. Yaş aralığı 20 ile 58 arasında değişmektedir. Yirmi bir olgunun ölüm sebebi uyuşturucu ya da uyarıcı madde intoksikasyonu olarak değerlendirilmiştir. Toksikolojik analizlerde tespit edilen uyuşturucu ya da uyarıcı maddeler içinde en sık 26 (%57,7) olgu ile metamfetamin ve amfetamin etken maddelerinin yer aldığı saptanmıştır. On altı (%35,5) olguda opiyat türevleri tespit edilirken, 11 olguda ise eroin metaboliti olan 6-MAM, 10 olguda mekonin, 7 olguda noskapin, 4 olguda asetilkodein tespit edildi. Opiyat tespit edilen 16 olgunun demografik bilgileri ile postmortem toksikolojik analiz sonuçları tablo olarak verilmiştir (Tablo 1). Morfin ve kodein tespit edilerek miktar analizi yapılan 10 olgunun tümünde morfin/kodein oranı 1'den büyüktü. Bu etken maddeler dışında n-etilamfetamin, norpsödoefedrin, tebain, asetilkodein, 2-etilidin-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidin, metadon, metildietanolamin, metilendioksiamfetamin, papaverin, efedrin/psödoefedrin ve kodein tespit edildi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Eroinin kötüye kullanımının tespitinde 6-MAM en spesifik biyobelirteç olsa da, hızla metabolize edildiğinden kısa bir yarı ömre sahiptir ve bu nedenle tespiti her zaman mümkün olmamaktadır (3). Çalışmamızda opiyat tespit edilen 16 olgunun 11'inde 6-MAM tespit edilmiştir. Yalnızca 2 olguda kanda ve idrarda birlikte 6-MAM tespit edilebilirken, 7 olguda sadece idrarda, diğer olgularda saç ve deride tespit edilmiştir. 6-MAM kanda hızla metabolize olarak morfine dönüşür, ancak idrar ile atılan 6-MAM daha uzun süre tespit edilebileceğinden dolayı, 6-MAM aranması için idrar örneği alınması tavsiye edilmektedir (14,15).

Toplam 11 olgumuzda, haşhaş bitkisi tarafından üretilen noskapin, papaverin ve noskapin metaboliti mekoninden en az biri tespit edilmiştir. McLachlan-Troup ve ark. (16) tarafından Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, morfin-pozitif numunelerin önemli bir kısmında, noskapin (ve metabolitleri olan mekonin, desmetilmekonin) ile papaverin ve metabolitleri belli oranlarda (mekonin %10, desmetilmekonin %26, papaverin ve metabolitleri %31-52) tespit edilmiştir.

Tablo 1. Opiyat tespit edilen 16 olgunun postmortem toksikolojik analizlerindeki diğer etken maddeler, metabolitler ve alkaloidler ile birlikte kandaki miktar analizleri ve örneklem yerlerinin dağılımı

	Yaş	Cinsiyet	Etken madde, metabolit ve alkaloidler	Miktar analizi (kanda) [ng/mL]	Örnek yeri
Olgu 1	49	Erkek	Morfin	-	İç organ-mide içeriği-idrar
			Mekonin	-	İç organ-mide içeriği
			Kodein	-	Mide içeriği
			Tebain	-	İç organ-mide içeriği
Olgu 2	24	Erkek	Amfetamin	-	Saç
			Metamfetamin	-	Saç
			Morfin	-	Saç
			Kodein	-	Saç
			Eroin	-	Saç
			6-MAM	-	Saç
			Mekonin	-	Saç
			Fentanil	16	Kan-saç
			Noskapin	-	Saç
Papaverin	-	Saç			
Olgu 3	31	Erkek	Morfin	250	Kan-idrar
			Kodein	26	Kan-idrar
			Mekonin	23	Kan-idrar
			6-MAM	3	Kan-idrar
			Noskapin	75	Kan-idrar
			Papaverin	30	Kan-idrar
			Efedrin/psödoefedrin	23	Kan-idrar
Olgu 4	36	Erkek	Morfin	-	İdrar
			Kodein	-	İdrar
Olgu 5	23	Erkek	Morfin	205	Kan-idrar
			Kodein	7	Kan-idrar
			6-MAM	-	Kan-idrar
			Mekonin	4	Kan-idrar
			Noskapin	-	İdrar
Olgu 6	33	Erkek	Amfetamin	27	Kan-idrar
			Metamfetamin	736	Kan-idrar
			Morfin	1	Kan-idrar
			Kodein	1	Kan-idrar
			Mekonin	-	İdrar
			6-MAM	-	İdrar
			Noskapin	-	İdrar
			Papaverin	-	İdrar
Olgu 7	34	Erkek	Metamfetamin	570	Kan-idrar
			Amfetamin	78	Kan-idrar
			Morfin	18	Kan-idrar
			Kodein	4	Kan-idrar

Tablo 1. devamı

	Yaş	Cinsiyet	Etken madde, metabolit ve alkaloidler	Miktar analizi (kanda) [ng/mL]	Örnek yeri
Olgu 8	24	Erkek	Metadon	235	Kan-İdrar
			EDDP	21	Kan-İdrar
			Morfin	40	Kan-İdrar
			Mekonin	13	Kan-İdrar
			Kodein	11	Kan-İdrar
			Papaverin	1	Kan
			Asetilkodein	-	İdrar
			6-MAM	-	İdrar
Olgu 9	33	Erkek	Mekonin	-	Kan-İdrar
			Kodein	-	Kan-İdrar
			Morfin	-	Kan-İdrar
			Metamfetamin	-	Kan-İdrar
			Amfetamin	-	Kan-İdrar
			Asetilkodein	-	İdrar
			6-MAM	-	İdrar
Olgu 10	26	Erkek	Morfin	206	Kan
			Kodein	35	Kan
			Mekonin	-	İdrar
			Morfin	-	İdrar
			Kodein	-	İdrar
			6-MAM	-	İdrar
Olgu 11	40	Erkek	Morfin	8	Kan
			Morfin	-	İdrar
Olgu 12	26	Kadın	Morfin	540	Kan
			Kodein	52	Kan
			Noskapin	23	Kan
			Morfin	-	İdrar
			Kodein	-	İdrar
			Asetilkodein	-	İdrar
			6-MAM	-	İdrar
Olgu 13	21	Erkek	Metamfetamin	84	Kan
			Morfin	3	Kan
			Metamfetamin	-	İdrar
			Morfin	-	İdrar
			Kodein	-	İdrar
			Amfetamin	-	İdrar
Olgu 14	30	Erkek	Morfin	53	Kan
			Kodein	22	Kan
			Noskapin	-	Kan
			6-MAM	-	Deri
			Morfin	-	İdrar
			Kodein	-	İdrar
			Noskapin	-	İdrar

Tablo 1. devamı

	Yaş	Cinsiyet	Etken madde, metabolit ve alkaloidler	Miktar analizi (kanda) [ng/mL]	Örnek yeri
Olgu 15	23	Erkek	Mekonin	-	Kan
			Morfin	144	Kan
			Kodein	11	Kan
			Noskapin	8	Kan
			Morfin	-	İdrar
			Kodein	-	İdrar
			6-MAM	-	İdrar
Olgu 16	23	Erkek	Morfin	62	Kan
			Kodein	4	Kan
			Mekonin	17	Kan
			Morfin	-	İdrar
			Kodein	-	İdrar
			Mekonin	-	İdrar
			6-MAM	-	İdrar
			Asetilkodein	-	Deri

6-MAM: 6-monoasetilmorfin

Peterson ve ark. (17) tarafından yapılan bir diğer çalışmada morfin pozitif olguların %96'sında papaverin ve metabolitleri tespit edilirken, mekonin %26'sında, desmetilmekonin %59'unda tespit edilmiştir. Haşhaş bitkisi içeren yiyeceklerin tüketimi sonrasında da kişinin biyolojik örneklerinde noskapin, papaverin gibi alkaloidlerin tespit edilmesi mümkündür (15). Ayrıca kodein içeren ağrı kesici ve antitusif ilaç kullanımı sonrasında da kodeinin morfine dönüşümü ile kanda morfin tespit edilecektir. Bu durum kısa yarı ömre sahip 6-MAM'nin tespit edilemediği eroin kullanımı ile benzer toksikolojik sonuçlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, 6-MAM tespit edilemediğinde kandaki yüksek morfin/kodein oranı, eroin kullanımının bir belirtici olarak önerilmiştir. Bu durumda morfin/kodein oranının >1 olması büyük oranda eroin kullanımına işaret etmektedir (4,8). Çalışmamızda kanda morfin ve kodein tespit edilerek miktar analizi yapılan 10 olgunun tamamında morfin/kodein oranı >1 olarak saptanmıştır. Bu olguların 8'inde idrarda 6-MAM tespit edilebilmişken 2 olguda 6-MAM tespit edilememiştir. 6-MAM tespit edilmeyen bu 2 olguda morfin/kodein oranının >1 olmasından faydalanarak eroin kullanımı düşünülmüştür.

İngiltere, İsviçre, Almanya gibi birçok ülkede tedavi amaçlı farmasötik eroin kullanılmaktadır (16). Eroin tespitinde kullanılan 6-MAM'nin hem farmasötik eroinde, hem de yasa dışı eroin kullanımında tespit edilebilir olması, bizleri yasa dışı eroin kullanımının tespitinde farklı yöntemlere başvurmaya sevk etmektedir. Staub ve ark. (18) tarafından yapılan bir çalışmada yasa dışı eroin kullanımı ile farmasötik eroin kullanımı karşılaştırılmış ve kullanıcılardan alınan örneklerde

sırasıyla %94,4 ve %84,1 oranlarında 6-MAM tespit edilmiştir. Yasa dışı eroin kullanıcılarından alınan örneklerin %85,9'unda asetilkodein saptanmış, ancak farmasötik eroin kullanan hastalardan alınan örneklerin hiçbirinde saptanmamıştır. Bu sonuçlar, yasa dışı eroin üretimi sırasında yan ürün olarak ortaya çıkan asetilkodeinin yasa dışı eroin kullanımının iyi bir biyolojik belirtici olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlara rağmen, asetilkodeinin kısa idrar saptama penceresi (<8 saat) eroin kullanımının rutin bir belirtici olarak kullanılma potansiyelini ciddi şekilde sınırlamaktadır (15,18). Çalışmamızda ise yalnızca 4 olguda (%8,8) asetilkodein tespit edilebilmiştir.

Eroin üretim yönteminden kaynaklanan farklılıklar nedeniyle eroin bileşiminde çeşitli opiyat alkaloidleri ve metabolitleri bulunabilmektedir. Genellikle Güneydoğu Asya'da kullanılan kireç bazlı üretim ile Güneybatı Asya'da kullanılan amonyak yöntemi karşılaştırıldığında, iki yöntemle de benzer miktarda morfin ve kodein elde edilmektedir. Ancak amonyak yöntemi ile üretilen eroin bileşiminde papaverin, noskapin ve metabolitleri kireç yöntemine göre daha yüksek oranlarda bulunmaktadır. Bu nedenle, yasa dışı eroinin kimyasal profili, eroinin menşeinin belirlenmesinde faydalı olabilir (4,19). Çalışmamızda 6-MAM tespit edilen 11 olgunun 10'unda noskapin, mekonin ya da papaverin'in en az biri tespit edilmiştir ve bu durum eroin kaynağının Güneybatı Asya olabileceğini düşündürmektedir. Afganistan'dan başlayarak İran ve Türkiye üzerinden Avrupa'ya ulaşan Dünyanın en büyük eroin kaçakçılığı rotasında bulunuyor olmamız bu bulguları desteklemektedir (20). Ancak daha kesin menşe ülke tespiti için ele geçirilen numunenin fiziksel özellikleri, tespit edilen morfinin karbon ve nitrojen izotopik

analizleri ve değerlendirmelerin yapılması gerekmektedir (4,6,10-13).

Her ne kadar çalışmamızda yer alan olgu sayısının azlığı (opiyat tespit edilen 16 olgu) bir kısıtlılık gibi görünmekle birlikte, olgu sayısını artırmak için daha önceki yıllara ait olgular tarafımızca incelendiğinde; postmortem toksikolojik analiz raporlarında eroin metabolit ve yan ürünlerinin kantitatif sonuçlarına detaylıca yer verilmediği görülmüş ve bu nedenle olgu sayısı artırılmamıştır. Esasen yazımızda vurgulamaya çalıştığımız temel nokta da narkotik maddelerin tespit edildiği tüm olgularda, elde edilen madde ile ilişkili bulunan diğer tüm yan ürünlerin de tespit edilmeye çalışılması ve bu ürünlerin kantitatif olarak rapora dahil edilmesinin önemidir.

SONUÇ

Son yıllarda uyuşturucu uyarıcı madde kullanımının hızla yaygınlaşması, kullanılan maddelerin orijini, saflıkları ve kimyasal özelliklerinin değişkenlik göstermesi ve toksikolojik analiz yöntemlerindeki gelişmeler postmortem incelemeler sonucunda birçok farklı madde ile karşılaşılmasına ve yorumlanmasında zorluklara neden olabilmektedir. Özellikle eroin kullanımı sonrasında tespit edilen alkaloid ve metabolitlerin doğru yorumlanması önem taşımaktadır. Tespit edilen morfin, kodein, noskapin, mekonin, asetilkodein, 6-MAM gibi alkaloid ve metabolitlerin tümünün eş zamanlı olarak değerlendirilmesi eroin kullanımının doğru tespitinde faydalı olacaktır. Adli toksikoloji laboratuvarları narkotik maddelerin tespit edildiği tüm olgularda, elde edilen madde ile ilişkili bulunan diğer tüm yan ürünleri de tespit etmeye çalışmalı ve elde ettiği tüm ürünleri kantitatif olarak raporuna dahil etmelidir. Bu durum kişinin kullandığı ürünün menşeinin ortaya konmasında ve -bazı ülkeler için- kullanılan maddenin legal ya da illegal olup olmadığının anlaşılmasında stratejik öneme sahiptir.

ETİK

Etik Kurul Onayı: Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.06.2022 tarih ve 217354 numaralı etik kurul onayı alınarak çalışmaya başlanmış olup Helsinki Bildirgesi'ne kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.İ., N.D., A.K.D., K.A., Dizayn: A.İ., A.K.D., K.A., Veri Toplama veya İşleme: A.İ., Analiz veya Yorumlama: A.İ., N.D., A.K.D., K.A., Literatür Arama: A.İ., Yazan: A.İ., K.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. WHO's role, mandate and activities to counter the world drug problem: A public health perspective [Internet]. The E-Book of Authorities. 2014 [cited 12 Apr 2023]. Available from: <https://bookofauthorities.info/documents/2014/whos-role-mandate-and-activities-to-counter-the-world-drug-problem-a-public-health-perspective/>
2. World drug report 2021, executive summary policy implications [Internet]. [cited 12 Apr 2023]. Available from: https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_1.pdf
3. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism and metabolomics of opiates: A long way of forensic implications to unravel. *J Forensic Leg Med.* 2019;61:128-140. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2018.12.005>
4. Morley SR, Forrest ARW, Galloway JH. Validation of Meconin as a Marker for Illicit Opiate Use. *J Anal Toxicol.* 2007;31(2):105-108. <https://doi.org/10.1093/jat/31.2.105>
5. Desage M, Guilluy R, Brazier JL, Chaudron H, Girard J, Cherpain H, et al. Gas chromatography with mass spectrometry or isotope-ratio mass spectrometry in studying the geographical origin of heroin. *Anal Chim Acta.* 1991;247(2):249-254. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(00\)83820-9](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(00)83820-9)
6. Maas A, Madea B, Hess C. Confirmation of recent heroin abuse: Accepting the challenge. *Drug Test Anal.* 2018;10(1):54-71. <https://doi.org/10.1002/dta.2244>
7. O'Donnell J, Gladden RM, Kariisa M, Mattson CL. Using death scene and toxicology evidence to define involvement of heroin, pharmaceutical morphine, illicitly manufactured fentanyl and pharmaceutical fentanyl in opioid overdose deaths, 38 states and the District of Columbia, January 2018–December 2019. *Addiction.* 2022;117(5):1483-1490. <https://doi.org/10.1111/add.15768>
8. Konstantinova SV, Normann PT, Arnestad M, Karinen R, Christophersen AS, Mørland J. Morphine to codeine concentration ratio in blood and urine as a marker of illicit heroin use in forensic autopsy samples. *Forensic Sci Int.* 2012;217(1-3):216-221. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.11.007>
9. Diekhans K, Lurie IS. The use of liquid phase separation techniques for heroin chemical profiling. *Forensic Chem.* 2022;31:100455. <https://doi.org/10.1016/j.forc.2022.100455>
10. Thompson RA, Morello DR, Panicker S, Toske SG, Li L. Carbon and nitrogen isotopic analysis of morphine from opium and heroin samples originating in the four major heroin producing regions. *Drug Test Anal.* 2022;14(3):505-513. <https://doi.org/10.1002/dta.3194>
11. Hays PA, Remaud GS, Jamin E, Martin YL. Geographic origin determination of heroin and cocaine using site-specific isotopic ratio deuterium NMR. *J Forensic Sci.* 2000;45(3):552-562. <https://doi.org/10.1520/JFS14728J>
12. Zhang D, Sun W, Yuan Z, Ju H, Shi X, Wang C. Origin Differentiation of a Heroin Sample and its Acetylating Agent with ¹³C Isotope Ratio Mass Spectrometry. *Eur J Mass Spectrom.* 2005;11(3):277-285. <https://doi.org/10.1255/ejms.747>
13. Liu C, Hua Z, Bai Y, Liu Y. Profiling and classification of illicit heroin by ICP-MS analysis of inorganic elements. *Forensic Sci Int.* 2014;239:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2014.02.002>
14. Jakšić V, Mirić D, Ilić A, Matejić S, Stević S, Vitošević Z. The importance of 6-MAM levels and morphine/codeine ratio in diagnosis of death among drug addicts. *Srp Arh Celok Lek.* 2019;147(9-10):607-611. <https://doi.org/10.2298/SARH181005003J>
15. Phillips SG, Allen KR. Acetylcodeine as a marker of illicit heroin abuse in oral fluid samples. *J Anal Toxicol.* 2006;30(6):370-374. <https://doi.org/10.1093/jat/30.6.370>
16. McLachlan-Troup N, Taylor GW, Trathen BC. Diamorphine treatment for opiate dependence: putative markers of concomitant heroin misuse. *Addict Biol.* 2001;6(3):223-231. <https://doi.org/10.1080/13556210120056553>

17. Paterson S, Lintzeris N, Mitchell TB, Cordero R, Nestor L, Strang J. Validation of techniques to detect illicit heroin use in patients prescribed pharmaceutical heroin for the management of opioid dependence. *Addict* Abingdon Engl. 2005;100(12):1832-1839. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01225.x>
18. Staub C, Marset M, Mino A, Mangin P. Detection of acetylcodeine in urine as an indicator of illicit heroin use: method validation and results of a pilot study. *Clin Chem*. 2001;47(2):301-307. <https://doi.org/10.1093/clinchem/47.2.301>
19. World drug report 2021, drug market trends: cannabis opioids [Internet]. [cited 12 Apr 2023]. Available from: https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_3.pdf
20. Afghan opiate trafficking southern route [Internet]. [cited 12 Nisan 2023]. Available from: https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/Studies/Afghan_opiate_trafficking_southern_route_web.pdf