

T.C.  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ



**ENDOJEN GHB SEVİYESİNİN BİREYLERDEN ALINAN SAÇ  
ÖRNEKLERİNDE BELİRLENMESİ**

**Proje No: TYL-2024-3236**

Tez Projesi, Yüksek Lisans

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**

Doç. Dr. Halide Nihal AÇIKGÖZ  
Adli Bilimler Enstitüsü/ Adli Biyoloji

Araştırmacılar  
Prof. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU  
Adli Bilimler Enstitüsü/ Adli Kimya ve Toksikoloji

Şareza BUCUKA  
Adli Bilimler Enstitüsü/ Adli Biyoloji

Şubat 2025

ANKARA



## TEŞEKKÜR

Gama-hidroksibütirik asit (GHB) memelilerde merkezi sinir sisteminde (MSS) ve dokularda bulunan endojen bir moleküldür GHB maddesini adli analizlerde önemli kılan nokta vücutta doğal olarak üretilen bir madde olmakla birlikte, harici alımlarda kötüye kullanımı olan bir madde olmasıdır. Çalışmamızda, endojen seviyeler ve eksojen maruziyetten kaynaklanan seviyeler arasında ayırım yapılmasına yardımcı olması amacıyla Türk popülasyonundaki endojen GHB seviyeleri saç örneklerinde belirlenmiştir.

Bu çalışmanın gerçekleşmesinde emeği olan kıymetli danışman hocalarım Doç. Dr. Halide Nihal AÇIKGÖZ ve Prof. Dr. Nebile DAĞLIOĞLU'na teşekkür ederim.

Tez çalışmasının gerçekleşmesine maddi olarak katkı sağlayan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine ve TÜBİTAK'a teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

Teşekkür	İİİ
İçindekiler	İV
Şekiller	v
Çizelgeler	vi
Özet	vii
Abstract	vii
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>6</b>
2.1. Gereçler	6
Kullanılan Araç ve Gereçler	6
Kullanılan Kimyasal Malzemeler	6
2.2. Yöntem	7
2.2.1. Örneklem Seçimi ve Örneklerin Toplanması	8
2.3. Cihaz ve Yöntem Optimizasyonu	9
2.4. Kalibrasyon Modeli ve Tespit Sınırı (limit of detection/ LOD) ve Tayin Sınırı (limit of quantification/LOQ)	10
2.5. Gerçek Örneklerin Hazırlanması	11
2.6. İstatiksel Analiz	11
<b>3. BULGULAR</b>	<b>12</b>
3.1. Kromatogramlar	12
3.2. Kalibrasyon Modeli ve Tespit Sınırı (Limit of Detection/LOD) ve Tayin Sınırı (Limit of Quantification/LOQ)	13
3.3. Türk Popülasyonunda Endojen GHB Konsantrasyonları	14
3.3.1. Cinsiyetlere Göre Konsantrasyonlar	14
3.3.2. Yaş Gruplarına Göre Konsantrasyonlar	16
3.3.3. Sigara Kullanımına Göre Konsantrasyonlar	16
3.3. Tüm Grupların Genel Değerlendirmesi	17
<b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>18</b>
<b>KAYNAKÇA</b>	<b>23</b>
<b>EKLER</b>	<b>29</b>
Ek-1. Etik Kurul Onayı	29
Ek.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	30

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Yöntemin Temel Aşamaları	7
Şekil 3.1. Total Kromatogram	12
Şekil 3.2. GHB Kromatogramı (2 ng/mg)	12
Şekil 3.3. İnternal Standart (GHB-d6) Kromatogramı (2 ng/mg)	13
Şekil 3.4. GHB Maddesine Ait Kalibrasyon Grafiği	13
Şekil 3.5. Cinsiyete Göre GHB (ng/mg) Konsantrasyonları	14
Şekil 3.6. Yaş Gruplarına Göre GHB Konsantrasyon Dağılımı	16

## ÇİZELGELER

<b>Çizelge 2.2.</b> GHB ve GHB-d6'nın Mrm Çiftleri	9
<b>Çizelge 3.1.</b> Yaş, Cinsiyet Ve Sigara Kullanımına Göre GHB Konsantrasyonları (ng/mg)	17
<b>Çizelge 4.</b> Endojen GHB Seviyelerini Saç Örneklerinde Belirleyen Araştırmalar	18

## ÖZET

### Endojen GHB seviyesinin Türk Popülasyonunda Bireylerden Alınan Saç Örneklerinde Belirlenmesi

Gama- hidroksibütirat veya gama-hidroksibütirik asit (GHB) memelilerde merkezi sinir sisteminde (MSS) ve dokularda bulunan endojen bir moleküldür. Gama-hidroksibütirat (GHB) yapısal olarak nörotransmitter gama-aminobütirik asit (GABA) ile ilişkilidir ve insan beyinde GABA'nın bir metaboliti olarak bulunmaktadır. Endojen GHB konsantrasyonları saç, kan, idrar gibi örneklerde tespit edilebilmektedir. Bu konsantrasyonlar cinsiyete, yaşa, popülasyona göre değişebilmektedir. GHB maddesini adli analizlerde önemli kılan nokta vücutta doğal olarak üretilen bir madde olmakla birlikte, harici alımlarda kötüye kullanımı olan bir madde olmasıdır. GHB'nin endojen varlığı yani her insanda bulunması, kullanıcı olmayan kişilerden alınan örneklerde dahi pozitif sonuç verebilmesi analitik sonucun yorumlanmasını zorlaştırır. Adli olaylarda saç, kan, idrar gibi örneklerde yapılan analizlerde vücuda dışarıdan alınan (eksojen) miktar ile kişinin vücudunda var olan (endojen) miktarın ayrımını yapmak önemlidir.

Yüksek lisans tez projemizde Türk popülasyonunda 18 yaş üstü sağlıklı ve herhangi bir madde kullanıcısı olmayan 73 bireyden toplanan saç örnekleri, endojen GHB seviyesinin belirlenmesi amacıyla sıvı kromatografi- tandem kütle spektrometresi (LC-MS/MS) ile analiz edilmiştir. Tez çalışmamız Türk popülasyonunda endojen GHB seviyelerini araştıran ilk çalışma özelliğini taşımaktadır. Analiz sonucunda endojen GHB konsantrasyonları 0.965-5.434 ng/mg (ortalama  $1.857 \pm 0.860$ ) aralığında bulunmuştur. Elde edilen endojen GHB seviyelerinin, yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Kadın ve erkek bireylerin endojen GHB seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sigara kullanan bireyler ve kullanmayan bireyler arasında da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yaş grupları arasında yapılan analizlerde, 18-29 yaş grubu ile 30-50 yaş grubu ve 50 yaş üstü bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ).

**Anahtar Sözcükler:** Adli Toksikolojik Analiz, Endojen GHB, LC-MS/MS, Saç Örnekleri

## ABSTRACT

### **Determination of Endogenous GHB Levels in Hair Samples from Individuals in the Turkish Population**

Gamma-hydroxybutyrate or gamma-hydroxybutyric acid (GHB) is an endogenous molecule found in the central nervous system (CNS) and tissues of mammals. Structurally related to the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), GHB is present in the human brain as a metabolite of GABA. Endogenous GHB concentrations can be detected in biological samples such as hair, blood, and urine, and these concentrations may vary depending on factors such as sex, age, and population. The forensic significance of GHB lies in its dual nature: it is a naturally produced substance in the body and also a drug with a potential for abuse. The endogenous presence of GHB in all individuals complicates the interpretation of analytical results, as even samples from non-users may yield positive results. In forensic cases, distinguishing between exogenous GHB intake and endogenous levels in samples such as hair, blood, and urine is critical.

In this master's thesis project, hair samples collected from 73 healthy individuals over the age of 18 with no history of substance use within the Turkish population. These samples were analyzed using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) to determine endogenous GHB levels. This thesis represents the first study investigating endogenous GHB levels in the Turkish population. The analysis revealed that endogenous GHB concentrations ranged between 0.965 and 5.434 ng/mg, with a mean value of  $1.857 \pm 0.860$  ng/mg. The association between endogenous GHB levels and factors such as age, sex, and smoking status was statistically evaluated. No significant differences were observed in endogenous GHB levels between male and female participants or between smokers and non-smokers. However, statistically significant differences were detected among age groups, specifically between individuals aged 18–29, 30–50, and over 50 ( $p < 0.05$ ).

**Keywords:** Endogenous GHB, Forensic Toxicological Analysis, Hair Samples, LC-MS/MS



# 1.GİRİŞ

Gama-hidroksibütirat (GHB), merkezi sinir sisteminde (MSS) endojen olarak üretilen kısa zincirli bir yağ asididir ve inhibitör nörotransmitter Gama-aminobütirik asidin (GABA) bir öncüsü ve metaboliti olarak işlev görür (F. Busardò vd., 2015). GHB ilk olarak 1874 yılında Alexander Saytzeff tarafından sentezlenmiştir (Saytzeff, 1874). 1960'lı yıllara gelindiğinde vücutta üretilen endojen bir bileşik olduğu keşfedilmiştir (Bessman & Fishbein, 1963). Yirminci yüzyılın ortalarında Prof. Henri Laborit ve ekibi tarafından anestezi ve sedatif özellikleri nedeniyle anestezi araştırmalarında kullanılmıştır (Laborit, 1964). Ancak 1980'li yıllara gelindiğinde GHB kötüye kullanımı ile dikkat çekmeye başlamıştır. "Sıvı ekstazi" veya "sıvı x" sokak isimleri ile satılan GHB, özellikle eğlence ortamlarında ve özel etkinliklerde bir parti ilacı olarak popülerlik kazanmıştır. GHB, alkolle birlikte tüketilerek yaygın kullanıma ulaşmış ve bu eğilim, ABD'den Avrupa'ya hızla yayılmıştır (Andresen vd., 2011). GHB, genellikle küçük plastik şişelerde şeffaf ve tatsız bir sıvı formda bulunmaktadır. Düşük dozlarda alımı, hafif düzeyde öfori, anksiyetenin azalması, sosyal etkileşimde artış ve cinsel dürtüde yükselme gibi etkiler göstermektedir (Brown vd., 2011). Ancak, yüksek dozlarda tüketimi, kullanıcının derin bir uyku haline girmesine neden olmaktadır (Nicholson & Balster, 2001).

Güçlü sedatif ve amnezi etkileri nedeniyle GHB, uyuşturucuyla kolaylaştırılmış cinsel saldırı vakalarında kullanım yaygınlığı ile dikkat çekmektedir (Abramowitz, 2004; Elian, 2000; Kintz vd., 2003; Negrusz & Gaensslen, 2003; Stillwell, 2002). Bu tür vakalar, mağdurun gönüllü ya da zorla ilaç kullanımına maruz kalmasıyla ortaya çıkmaktadır (ElSohly, 2001). GHB, bireyin ilacı aldıktan sonraki 10-15 dakika içinde derin bilinçsizliğe geçmesine neden olmaktadır (Galloway vd., 2000). GHB kullanımı sırasında oluşan hafıza kaybı, mağdurun yaşananları hatırlayamamasına yol açarak saldırganın olayı gizlemesine yardımcı olmaktadır. GHB'nin bu tür vakalarda suçlular tarafından tercih edilmesinin nedenleri sadece bunlarla sınırlı değildir. Yapısal olarak GHB'nin renksiz, kokusuz ve hafif sabunsu tadı olması ve bu tadın kolaylıkla maske

edilebilmesi, kolayca içeceklere eklenebilir olması da tercih edilmesine neden olmaktadır (Steuer vd., 2021)

GHB'nin eğlence amaçlı kötüye kullanımı ve uyuşturucu ile kolaylaştırılmış suçlarda kullanım yaygınlığı, farklı ülkelerde çeşitli yasal düzenlemeler ve kısıtlamaların hayata geçirilmesine neden olmuştur (Carter vd., 2009). ABD Gıda ve İlaç Dairesi, GHB'yi Kontrollü Maddeler Listesi'nin I. Kategorisine Mart 2000'de eklemiştir (Andresen vd., 2011). Mart 2001'de GHB, Birleşmiş Milletler (BM) 1971 Psikotrop Maddeler Sözleşmesi'nin IV. Kategorisine eklenmiş ve bu durum, tüm Avrupa Birliğine (AB) üye ülkeleri GHB'yi psikotrop maddelerle ilgili mevzuatları çerçevesinde kontrol altına alma yükümlülüğü altına sokmuştur (Busardo & Jones, 2015). Türkiye 1971 BM Psikotrop Maddeler Sözleşmesi'ne taraf olan ülkelerden biridir (Sarigüzel, 2020). Bu bağlamda GHB Türkiye'de kontrol altına alınarak yasadışı üretimi, dağıtımı ve ticareti yasaklanan maddeler arasındadır (Kleiman & Hawdon, 2011). Bunların yanında GHB'nin sodyum tuzu olan sodyum oksibat, Avrupa İlaç Ajansı tarafından izlenen kontrollü bir maddedir (Tay vd., 2022).

Gamma-hidroksibutirik asit (GHB) kullanımının yaygınlığı ile ilgili veriler sınırlıdır. Kullanım oranı farklı popülasyonlar ve bölgeler arasında değişiklik göstermektedir. Avrupa genelinde özellikle Hollanda, Norveç, İspanya ve Birleşik Krallık'ta daha yüksek seviyelerde kullanım bildirilmiştir (Kennedy vd., 2021; Kunst & Gebhardt, 2018; Ugarte vd., 2023). 2022 yılında yayımlanan Avrupa uyuşturucu raporunda 18 Avrupa ülkesi, 60 kilograma ve 16,000 litreye karşılık gelen GHB (gama-hidroksibütirat) veya prekürsörü (öncülü) GBL (gama-bütirolakton) için 2000 adet ele geçirme vakası bildirilmiştir (EMCDDA, 2022). Ayrıca GHB'nin, 2020 yılında Euro-DEN Plus hastaneleri tarafından bildirilen beşinci en yaygın uyuşturucu olduğu belirtilmiştir (Dufayet vd., 2023). Türkiye'de GHB "Ci(G)" olarak adlandırılmaktadır (Ozer vd., 2017). Ülkemizde GHB maddesinin kötüye kullanımı ile ilgili yeterince araştırma ve veri bulunmamaktadır. 2001 yılında anket yolu yapılan uluslararası bir araştırma da Türkiye'deki Adana, Ankara, Diyarbakır, İstanbul, İzmir ve Samsun illerinde yaşayan 15-17 yaş arası 6149 öğrencinin yüzde 1'i GHB kullandığını belirtmiş, bunların yüzde 4'ü GHB maddesini arkadaşlarıyla kullandığını söylemiştir (Hibell vd., 2004).

GHB, insan beyininde, kanda, idrarda ve periferik dokularda doğal olarak bulunan bir hidroksi karboksilik asittir (Roth & Giarman, 1970). Hem GABA'nın metabolik bir ürünü hem de öncül maddesi olarak işlev görmektedir (Maitre, 1997). GHB, esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinde bir depresan olarak etki gösterir ve dozaja bağlı olarak sedasyondan anesteziye kadar değişen etkiler üretmektedir. Düşük dozlarda öfori ve rahatlama sağlarken, yüksek dozlarda ciddi sedasyon, solunum depresyonu ve komaya yol açabilmektedir (Morse vd., 2012). GHB'nin performans ve davranış üzerindeki etkileri, alımdan 15-30 dakika sonra başlamaktadır ve doza bağlı olarak 1 ila 6 saat arasında sürebilmektedir. GHB'nin doz-etki eğrisi oldukça dik bir yapıya sahiptir, bu da küçük doz artışlarının davranışsal etkilerde ve toksisite seviyelerinde orantısız artışlara yol açtığı anlamına gelmektedir (Busardo & Jones, 2015). Eğlence amaçlı kullanımda, genellikle 1-2 gramlık GHB dozları öfori ve iyilik hali hisleri oluşturmak için yeterli olmaktadır. Ancak, daha yüksek dozlarda tüketim bireylerde uyku haline neden olmakta ve kandaki GHB konsantrasyonu 100 mg/L'nin üzerine çıktığında konuşma ve motor koordinasyonda belirgin bozulmalar ortaya çıkmaktadır (Nicholson & Balster, 2001). Bu etkiler büyük ölçüde, GHB'nin beyindeki spesifik reseptörlerle, özellikle GABA<sub>B</sub> reseptörü ile etkileşiminden kaynaklanmaktadır (Kaupmann vd., 2003).

GHB zehirlenmesi, alınan dozun büyüklüğüne ve eş zamanlı kullanılan diğer maddelere bağlı olarak değişkenlik gösteren bir dizi klinik semptomla kendini belli etmektedir. En yaygın belirtiler arasında belirgin sedasyon, solunum depresyonu, bradikardi (kalp hızında yavaşlama), hipotansiyon (düşük kan basıncı) ve hipotermi (vücut sıcaklığında düşüş) bulunmaktadır (Gunja vd., 2008). GHB'nin diğer MSS depresanlarıyla, özellikle etanol ile alınması, toksisiteyi önemli ölçüde artıran bir etkileşim yaratmaktadır (Heier vd., 2022). Etanol, GHB'nin farmakokinetik ve farmakodinamik profilini değiştirerek plazma konsantrasyonlarının daha uzun süre yüksek kalmasına ve solunum depresyonu riskinin ciddi oranda artmasına neden olmaktadır (Rodriguez-Cruz & Morris, 2021). Araştırmalar, GHB ve etanolün birlikte alınmasının, her iki maddenin tek başına alındığında ölümcül olmayan dozlarda dahi

ölümcül etkilere yol açabileceğini göstermektedir (Hockenhuil vd., 2017; Liakoni vd., 2016).

Endojen gama-hidroksibütirik asit düzeylerinin araştırılması hem doğal bir metabolit hem de kötüye kullanılan bir madde olması nedeniyle, adli toksikoloji alanında önemli bir odak noktası haline gelmiştir. İnsanlarda GHB'nin endojen konsantrasyonları genellikle düşük düzeylerde seyredir. Çeşitli çalışmalarda bu seviyelerin, kullanılan metodolojiye ve incelenen popülasyona bağlı olarak idrarda 0,3-10 mg/L, kanda 0,5-2,3 mg/L, saçta 0.1-12 ng/mg aralığında olduğu rapor edilmiştir (Capote ve ark., 2015; Paul ve ark., 2006; Busardò ve Jones, 2018). Bu bulgular, özellikle adli toksikolojide, endojen ve eksojen GHB kaynaklarını ayırt edebilmek için uygun eşik değerlerin belirlenmesinin kritik önem taşıdığını göstermektedir (Busardò ve Jones, 2018; Steuer ve ark., 2023). Endojen GHB düzeyleri, diyet, metabolik aktivite, yaş ve diğer dışsal faktörler gibi çeşitli değişkenlerden etkilenebilmektedir. Örneğin, etanol tüketiminin karaciğer ve beyinde GHB düzeylerini artırdığı, bu durumun farmakokinetik bir etkileşimle GHB'nin etkilerini artırabileceği gösterilmiştir (Thai ve ark., 2006). Bunun yanı sıra, yaşın endojen GHB seviyeleri üzerindeki etkisi çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. LeBeau ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırma, yaş ile idrardaki GHB konsantrasyonları arasında ters bir ilişki bulunduğunu belirtmiştir (LeBeau ve ark., 2006). Benzer şekilde cinsiyetlere göre endojen seviyelerin farklılık gösterdiğini belirten çalışmalar bulunmaktadır (Shi vd., 2016; Vaiano vd., 2016).

Bu çalışmadaki temel amacımız Türk popülasyonunda 18 yaş üstü kadın ve erkek bireylerden toplanan saç örneklerinde endojen GHB seviyesinin belirlenmesiydi. Endojen seviyenin Türk popülasyonu için belirlenmesi, yasa dışı madde olarak da kullanılan GHB için maruziyetinden kaynaklanan seviyeler ile endojen seviyeler arasında ayırım yapılmasına katkı sağlayacaktır. İkincil amaç cinsiyet ve yaş değişkenlerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olup olmadığının tespit edilmesiydi. Daha önce İtalya ve Çin'de yapılan çalışmalarda kadın ve erkek bireylerin endojen GHB seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık tespit etmiştir. Her iki çalışmada da erkeklerde bulunan seviye kadınlarda tespit edilen seviyeden daha yüksek bulunmuştur (Shi vd., 2016; Vaiano vd., 2016). Bu çalışma ile ülkemizde de kadın-erkek bireylerin saç örneklerindeki endojen GHB seviyeleri arasında fark olup

olmadığı istatistiksel olarak analiz edilmiştir. İtalya’da yapılan çalışmada katılımcılar yaş gruplarına göre sınıflandırılmış ve yapılan analizlerde kadın ve erkek 30 yaş altı bireylerin GHB seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Vaiano vd., 2016). Araştırmada İtalya’daki araştırma referans alınarak (Vaiano vd., 2016) gönüllülerin yaşlarına göre de 3 gruba ayrılmıştır: 18-29, 30-50 ve 50 yaş üstü. Bu sayede yaş değişkenine göre anlamlı bir farklılık olup olmadığını değerlendirilmiştir. Bunların yanında gönüllü bireylerin sigara kullanımının konsantrasyonlara anlamlı bir etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Araştırmamızda endojen GHB seviyelerini belirlemek için saç örneklerinin kullanılmasının nedeni, saç örneklerinin GHB analizinde diğer biyolojik numunelerden daha avantajlı olmasıdır. Çünkü GHB’nin kısa yarılanma ömrü kan ve idrar gibi diğer numunelerde tespit edilmesini zorlaştırmaktadır. Saçta ise akut maruziyetinde dahi tespit edilebileceğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır (Bertol vd., 2015; Kintz, 2016). Özellikle cinsel saldırı vakalarında maruziyet genelde bir kereliktir ve olayın adli mercilere taşınması, olaydan hemen sonra olmamaktadır. Mağdurun GHB maddesi etkisinde olup olmadığı, kan ve idrar örneklerinde olaydan 12 saat sonrasında tespit edilemezken (Brennan & Hout, 2014), saç numunelerin de günler ya da aylar sonra tespit edilebilmektedir (F. P. Busardò vd., 2016). Kronik GHB kullanımında kişinin kullanım süresi saç örneklerinin segmental analizi ile tahmin edilebilmektedir. Hem kronik hem de akut maruziyetin saç örneklerinde belirlenebilmesi nedeniyle, araştırmamızda endojen GHB seviyelerini belirlemek için saç örnekleri üzerinde çalışılmıştır. Amacımız endojen GHB seviyelerinin Türk popülasyonunda belirlenmesi ve bu doğrultuda yapılacak toksikolojik analizlerde sonuçların doğru yorumlanmasına katkıda bulunmaktır. Araştırmamız Türkiye’de endojen GHB seviyelerinin araştırıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereçler

#### Kullanılan Araç ve Gereçler

- Sıvı Kromatografisi ardışık kütle spektrometresi (Shimadzu 8050 LC-MS/MS cihazı)
- C18 , 2.7 $\mu$ m, 2.1 x 100 mm kolon (HALO)
- Pipet (Transferpette)
- Pipet Uçları (Tarsons)
- Epondorf tüp
- Vial ve vial kapağı
- Cam İnsert
- Amber şişe (100 cc)
- Vorteks (VELP SCIENTIFICA)
- Santrifüj (NUVE NF1200R)
- Ultrasonik Banyo (HY Teknoloji)
- Hassas Terazi (RADWAG)

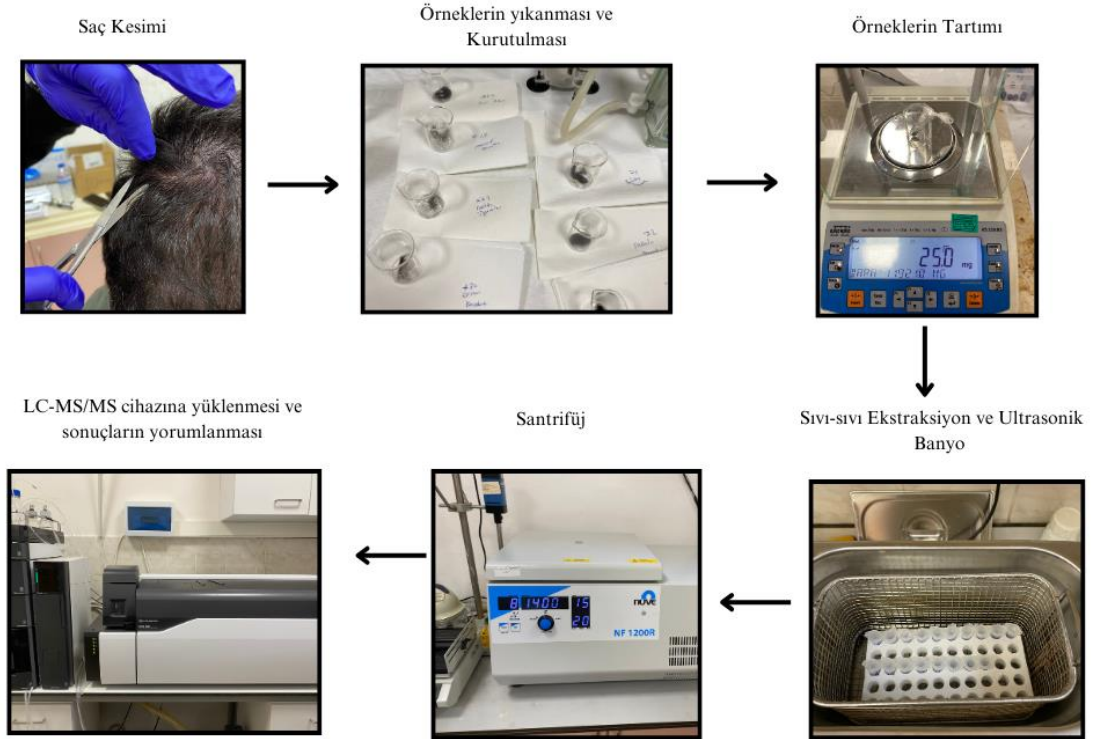
#### Kullanılan Kimyasal Malzemeler

- Metanol (Merck/LC grade)
- Ultra Saf su (Merck/ LC grade)
- Diklorometan (Merck/ LC grade)
- GHB (Lipomed)
- GHB-d6 (internal standart/Chiron/ 1000  $\mu$ g salt/mL in methanol, 1 mL)
- Amonyum Asetat (Merck/LC grade)
- Asetonitril (Merck/LC grade)

## 2.2. Yöntem

Yöntemimizin temel aşamaları;

- Saç örneklerin toplanması
- Toplanan örneklerin yıkanması
- Bir gün oda sıcaklığında kurutulması,
- Kurutulan örneklerin küçük parçalara kesilmesi (1mm)
- Analiz için 25 mg tartılması
- Sıvı sıvı ekstraksiyon
- Ultrasonik banyo
- Santrifüj
- Örneklerin viallere aktarılması
- LC-MS/MS cihazında analiz edilmesi
- Sonuçların istatistiksel olarak yorumlanması şeklindedir.



Şekil 2.1. Yöntemin Temel Aşamaları

### 2.2.1. Örneklem Seçimi ve Örneklerin Toplanması

Araştırma kapsamında çalışmaya 18 yaş üstü sağlıklı ve madde kullanım geçmişi olmayan 73 birey dahil edilmiştir. Katılımcılar araştırmacının çevresinden başlanarak kartopu örneklem modeli ile seçilmiştir. Örneklem büyüklüğü çalışmaya başlamadan önce %80 güç ve 0.05’lik bir hata payı verilip R 3.0.1 (GNU Free Software) açık kaynak programı kullanılarak hesaplanmıştır.

Araştırma kapsamında yapılacak anket formunda kullanıcılardan;

- Cinsiyetleri,
- Yaş grupları (18-29, 30-50, 50 yaş üstü),
- Sigara kullanıcısı olup olmadıkları,
- Düzenli olarak kullandıkları bir ilacın olup olmadığı,
- Varsa hangi ilaç/ilaçları kullandığı,
- Saçlarında boya/açıcı işlem olup olmadığı bilgileri alınmıştır.

Araştırma kapsamının dışında olan bireyler ise şu şekildedir;

- Xyrem® ilacını kullanan bireylerden örnek alınmamıştır.
- Anksiyete tedavisi gören ve bu yüzden benzodiazepinler grubundan ilaç kullanan bireyler dahil edilmemiştir.
- Antidepresan tedavisi gören bireyler dahil edilmemiştir.
- Epilepsi hastaları, bipolar bozukluk gibi hastalıklara sahip, düzenli ilaç kullanan hastalar dahil edilmemiştir.
- Madde ve/veya alkol bağımlılığı olan bireyler araştırmaya dahil edilmemiştir.

Saç örneklerini toplama süreci “Society of Hair Testing (SoHT)” kılavuzunda önerilen şekilde gerçekleştirilmiştir (Liakoni ve ark., 2016; Hockenhull ve ark., 2017). Saç örneği yaklaşık bir kurşun kalem kalınlığında, posterior verteks bölgesinden kafa



derisine mümkün olduğunca yakın olarak dekontamine edilmiş bir makas yardımı ile kesilmiştir. Alınan saç örneği uç kısmı belirlenerek alüminyum folyo içerisine konulup, analize kadar zarf içerisinde ve oda sıcaklığında muhafaza edilmiştir. Etik kurul onay kararımız ekler bölümüne eklenmiştir.

### 2.3. Cihaz ve Yöntem Optimizasyonu

GHB için cihaz optimizasyonu ESI iyonizasyon metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Cihaza maddenin taratılmasından sonra pik sinyalleri negatif modda görüldüğünden, yöntem boyunca negatif iyon modu kullanılmıştır. Fırın sıcaklığı 40 derecedir. C18, 2.7 $\mu$ m, 2.1 x 100 mm kolon (HALO) kullanılmıştır. Örnekler cihaza 10  $\mu$ L enjekte edilmiştir. Her örnek için cihazdaki analiz süresi 5.5 dakika olarak belirlenmiştir. Gradient elüsyon aşamasında mobil faz A olarak 1.25 mM Amonyum asetat ve mobil faz B olarak likit kromatografi saflığında asetonitril seçilmiştir.

Analitik metodun optimizasyonunda 10  $\mu$ g/mL konsantrasyonlarda referans standartlar kullanılmıştır. Öncül, yavru iyonlar ve kütle spektroskopisindeki çarpışma enerjileri optimize edildikten sonra seçilen analitler için (-ESI) MRM çiftleri belirlenmiştir. MRM çiftleri Çizelge 2.2.' de belirtilmiştir.

**Çizelge 2.2.** GHB ve GHB-d6'nın MRM Çiftleri

	Öncül iyon (precursor m/z)	Yavru iyon (product m/z)
GHB	103.40	57.10
	103.40	85.00
GHB-d6	109.10	61.20
	109.10	90.20

Yöntem validasyonu, SWGTOX kılavuzu takip edilerek gerçekleştirilmiştir (SWGTOX, 2013). Validasyon sırasında, kör (blank) numuneler kullanılmıştır. Kör

numuneler, saç örneklerinin bir hafta boyunca metanol içinde bekletilerek endojen GHB'nin uzaklaştırılması yoluyla hazırlanmıştır. Bu işlem, analiz sırasında dışsal kontaminasyon ve endojen kaynaklı etkilerin en aza indirilmesini sağlamak ve ölçüm sonuçlarının güvenilirliğini artırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Kalite kontrol (QC) örnekleri ve kalibrasyon noktaları hazırlanırken kör numunelerin içerisine GHB ve internal standart (GHB-d6) belirlenen konsantrasyonlarda eklenmiştir. Üç farklı ekstraksiyon metodu denenmiş ve GHB için en iyi geri kazanımı sağlayan metot tercih edilmiştir. Üç farklı konsantrasyonda (Düşük:0.25 ng/mg, orta: 0.8 ng/mg, yüksek:3.50 ng/mg) kalite kontrol numuneleri ve standart çözeltiler hazırlanarak, kesinlik, doğruluk, matriks etkisi, taşınma, geri kazanım parametreleri belirlenmiştir. GHB için ana stok metanolde 100 µg/mL konsantrasyonunda, çalışma solüsyonları ise metanol içerisinde 10000 ng/mL ve 1000 ng/mL konsantrasyonlarında hazırlanmıştır.

#### **2.4. Kalibrasyon Modeli ve Tespit Sınırı (limit of detection/ LOD) ve Tayin Sınırı (limit of quantification/LOQ)**

GHB maddesi için kalibrasyon modelini oluşturmak amacıyla 0.1, 0,2, 0,5, 0,75, 1, 1,25, 2,5, 3,75, 5 konsantrasyonlarında örnekler hazırlanmıştır. Her birine internal standart olarak 5 µL GHB-d6 eklenmiştir. Her nokta 2 tekrarlı çalışılmıştır.

Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan stok çözeltilerden elde edilen sonuçlara göre en düşük LOD ve LOQ değerleri belirlenmiştir. Tespit ve miktar belirleme aşağıda verilen formülasyonlara göre yapılmıştır.

$$LOD = (3.3 \times \sigma) / m$$

- $\sigma$ : En düşük konsantrasyondaki sinyalin standart sapması
- m: Kalibrasyon eğrisinin eğimi

$$LOQ = (10 \times \sigma) / m$$

- $\sigma$ : En düşük konsantrasyondaki sinyalin standart sapması
- m: Kalibrasyon eğrisinin eğimi

## 2.5. Gerçek Örneklerin Hazırlanması

18 yaş üstü herhangi bir madde kullanıcısı olmayan sağlıklı bireylerden toplanmış 73 saç örneğinin 0-3 cm'lik kısmı; sırasıyla saf su, metanol ve diklorometan ile 5'er dakika bekletilerek yıkanmıştır. Yıkanan saç örnekleri bir gün boyunca filtre kağıdının içine konularak oda sıcaklığında kurutulmaya bırakılmıştır. Kuruyan saç örnekleri temiz bir makas ile 1 mm'lik uzunluklarda kesilmiştir. Kesilen saç örnekleri 25 mg tartılıp ependorf tüplerine konmuştur. 25 mg saç örneğinden endojen GHB'nin ayrılması amacıyla sıvı-sıvı ekstraksiyon yöntemi uygulanmıştır. 3 farklı metod denenerek hedef bileşiğin matristen etkili bir şekilde izole edilmesini sağlamak ve analitik doğruluğu artırmak için aşağıda verilen yöntem optimize edilmiştir.

25 mg saç örneği üzerine 400 µL saf su, 100 µL metanol çözücüleri eklenmiştir. Daha sonra 2 ng/mg konsantrasyonunda hazırlanan gerçek örneklere 10 mg/L GHB stok çözeltisinden 5 µL, 10 mg/L internal standart (GHB-d6) stok çözeltisinden 5 µL eklenmiştir. Örnekler 30 dakika boyunca ultrasonik banyoda bekletildikten sonra, 14000 rpm de 15 dakika santrifüj yapılmıştır. Santrifüj işlemi sonrasında, oluşan üst faz dikkatlice alınarak viallere aktarılmıştır. Ardından, her bir vialden 10 µL'lik bir örnek hacmi LC-MS/MS cihazına enjekte edilmiştir.

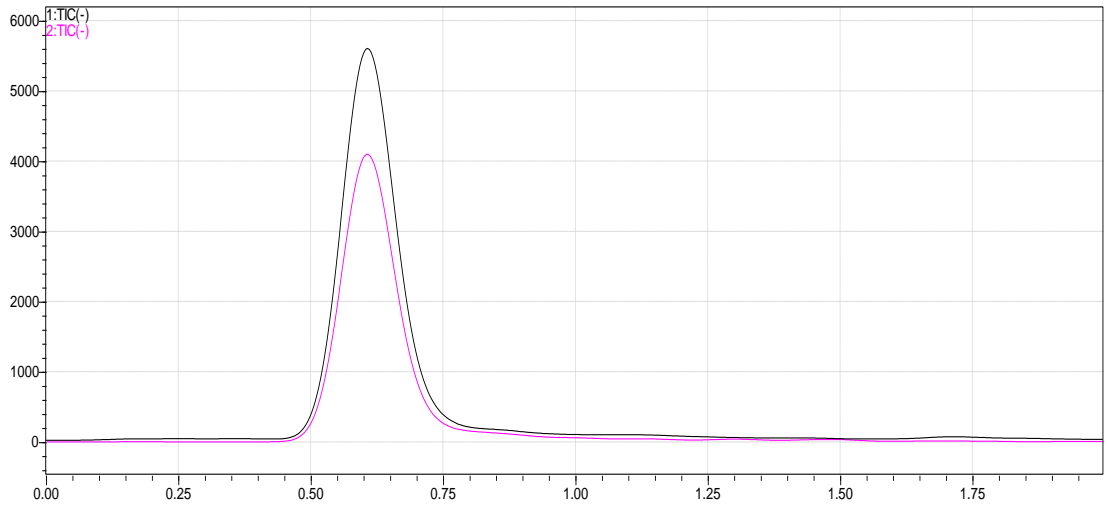
## 2.6. İstatiksel Analiz

Elde edilen analiz sonuçları, istatistiksel açıdan karşılaştırmalı bir değerlendirmeye tabi tutulmuştur. İstatistiksel analizler, SPSS sürüm 26 (SPSS V26) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analiz kapsamında, sonuçlar cinsiyet (kadın/erkek), yaş grupları (18-29, 30-50, 50 yaş üstü) ve sigara kullanımı (evet/hayır) gibi bağımsız değişkenler arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek amacıyla karşılaştırılmıştır. İkili gruplar arasındaki karşılaştırmalar, sürekli bağımlı değişkenin normal dağılıp dağılmadığına bağlı olarak iki bağımsız değişkenler arasındaki istatistiksel analiz için Mann-Whitney U Testi veya student t testi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla bağımsız değişkenlerin analizinde ise Kruskal Wallis veya One Way ANOVA testi uygulanmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

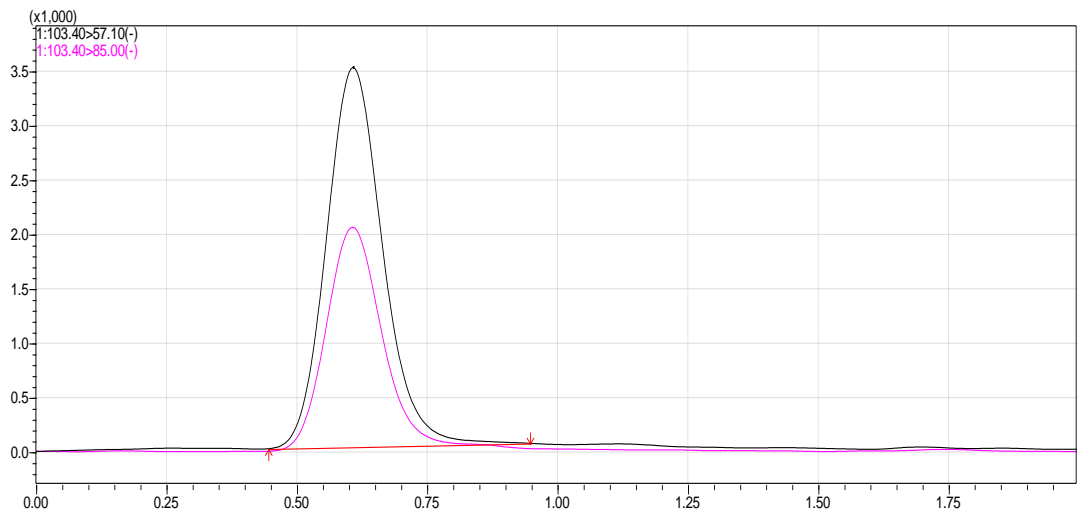
### 3. BULGULAR

#### 3.1. Kromatogramlar

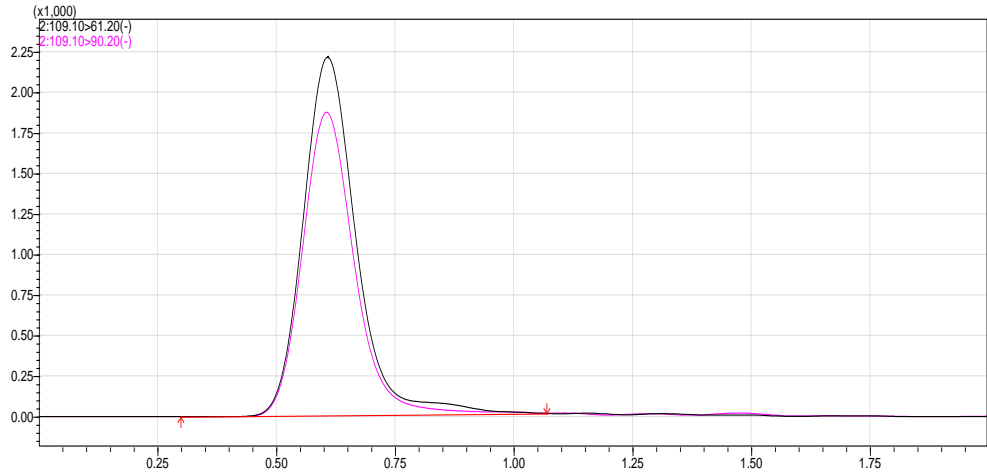
Kromatogramlarda GHB'nin ve internal standardın (GHB-d6) C18 , 2.7 $\mu$ m, 2.1 x 100 mm analitik kolon (HALO) üzerindeki retansiyonu başarılı bir şekilde gözlemlenmiştir. Alıkonma süresi (rt) her iki madde için de 0.62 dk olarak tespit edilmiştir.



Şekil 3.1. Total Kromatogram



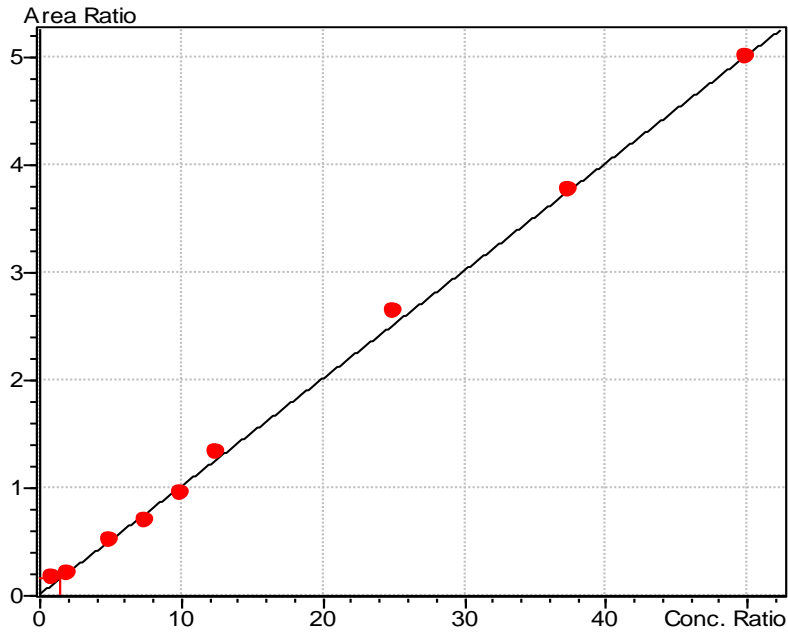
Şekil 3.2. GHB kromatogramı (2 ng/mg)



Şekil 3.3. İnternal Standart (GHB-d6) kromatogramı (2 ng/mg)

### 3.2. Kalibrasyon Modeli ve Tespit Sınırı (Limit of Detection/LOD) ve Tayin Sınırı (Limit of Quantification/LOQ)

GHB maddesi için kalibrasyon modelini oluşturmak amacıyla 0.1, 0.2, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 2.5, 3.75, 5 konsantrasyonlarında 9 kalibrasyon noktası belirlenmiştir. Her bir konsantrasyon için 2 tekrarlı örnekler hazırlanıp LC-MS/MS cihazında analiz edilmiştir. Pik sinyalleri belirlendikten sonra korelasyon katsayısı ( $r^2$ ) değeri 0.998 olan kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur.



Şekil 3.4. GHB maddesine ait kalibrasyon grafiği

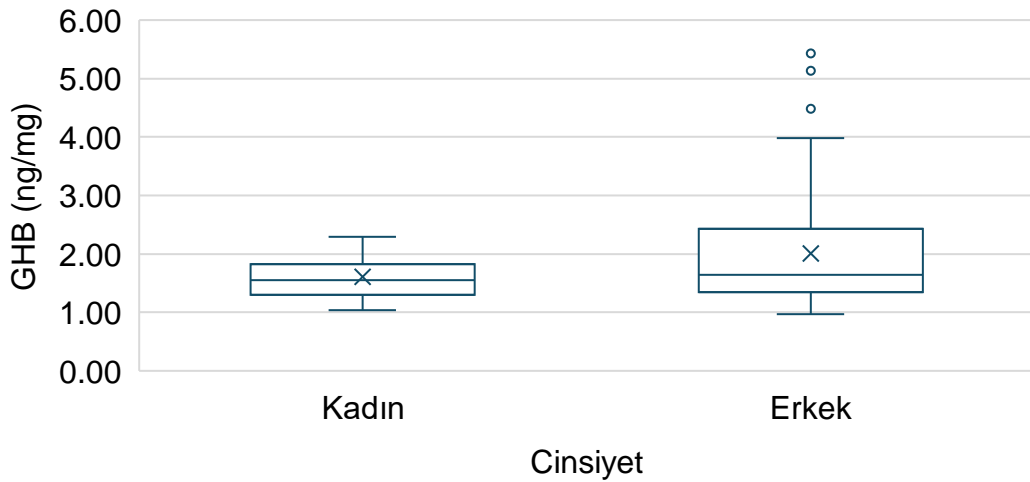
Analitik yöntemin hassasiyetini ve doğruluğunu değerlendirmek amacıyla, 9 farklı konsantrasyondan oluşan kalibrasyon grafiği kullanılarak Tespit Sınırı (LOD) ve Tayin Sınırı (LOQ) değerleri hesaplanmıştır. Çalışma sonucunda, yöntem için LOD ve LOQ değerleri sırasıyla 0.02 ng/mg ve 0.07 ng/mg olarak belirlenmiştir.

### 3.3. Türk Popülasyonunda Endojen GHB Konsantrasyonları

Çalışmamızda 46 erkek 27 kadın olmak üzere toplam 73 kişinin saçlarında endojen GHB seviyeleri belirlenmiştir. Türk popülasyonunda endojen GHB seviyeleri 0.965-5.434 ng/mg (ortalama  $1.857 \pm 0.860$ ) aralığında bulunmuştur.

#### 3.3.1. Cinsiyetlere Göre Konsantrasyonlar

Çalışmamızda, endojen GHB seviyelerinin cinsiyete bağlı olarak anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği istatistiksel açıdan incelenmiştir. Bu amaçla, verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle SPSS V26 programında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Analiz sonucunda, p değeri 0.05'ten büyük olarak hesaplanmıştır. Bu durum, Türk popülasyonunda kadın (n= 27) ve erkek (n=46) bireyler arasında saç örneklerinde belirlenen endojen GHB seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığını göstermektedir. Şekil 3.5'te cinsiyete göre konsantrasyonlar (ng/mg) görülmektedir.



Şekil 3.5. Cinsiyete göre GHB (ng/mg) konsantrasyonları

Cinsiyetler arasındaki farklılık yaş grupları bazında incelenirken Independent Samples t-testi kullanılmıştır. 18-29 yaş grubunda kadın ve erkek arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte 30-50 yaş grubunda ve 50 yaş üstü grubunda cinsiyetler arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ).

### 3.3.2. Yaş Gruplarına Göre Konsantrasyonlar

Yaş gruplarını genel olarak kıyaslarken Kruskal- Wallis H testi kullanılmıştır. Yaş grupları 18-29 ( $n=33$ ), 30-50 ( $n=30$ ) ve 50 yaş üstü ( $n=10$ ) şeklindedir.

- 18-29 ile 30-50 yaş grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0.05$ ).
- 18-29 yaş grubu ile 50 yaş üstü grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0.05$ )
- 30-50 yaş grubu ile 50 yaş üstü grupları arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır.
- 18-29 yaş grubunda diğer iki yaş grubuna göre daha düşük endojen GHB seviyeleri belirlenmiştir.

Yaş gruplarına göre konsantrasyonların cinsiyetler bazında karşılaştırılmasında Independent Samples t-testi kullanılmıştır.

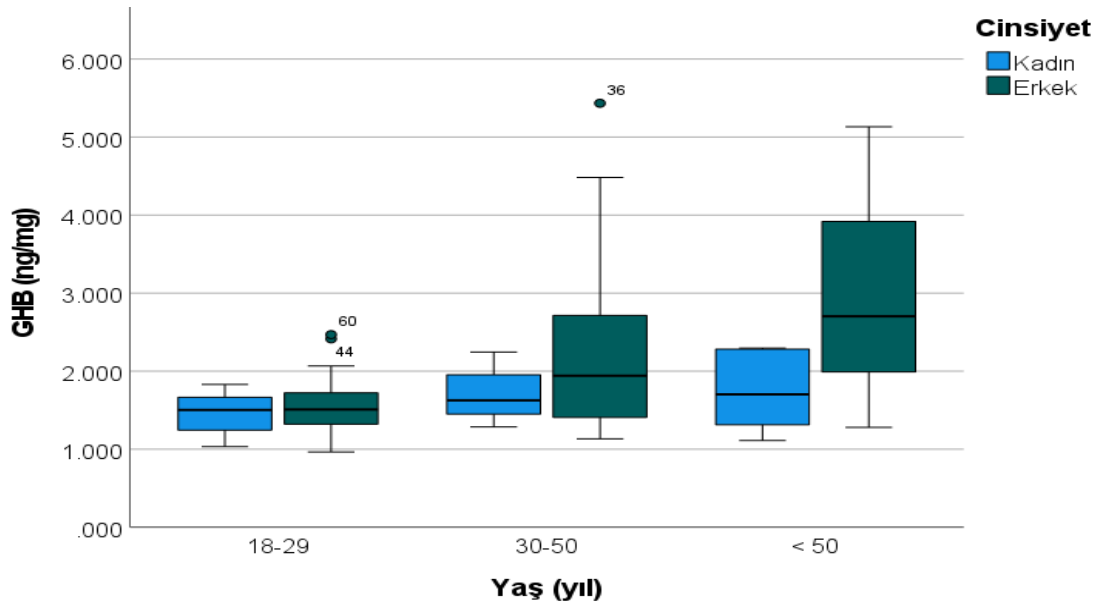
Kadınlarda;

- 18 – 29 ile 30-50 grupları arasında  $p$  değeri=0.499 tespit edildiğinden anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.
- 30-50 ile 50 yaş üstü gruplar arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p=0.060$ ).

18-29 ile 50 yaş üstü grupları arasında ise anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p=0.005$ ). 50 yaş üstü kadınlarda endojen GHB seviyeleri 18-29 yaş grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir.

Erkeklerde;

- Erkeklerde tüm yaş grupları arasında endojen GHB seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmaktadır ( $p < 0.001$ ).
- En yüksek endojen GHB konsantrasyonları 50 yaş üstü grubunda bulunmaktadır.
- 18-29 yaş grubunda diğer iki yaş grubuna kıyasla daha düşük GHB seviyeleri tespit edilmiştir.



Şekil 3.6. Yaş gruplarına göre GHB konsantrasyon dağılımı

### 3.3.3. Sigara Kullanımına Göre Konsantrasyonlar

Sigara kullanımının endojen GHB seviyelerine etkisinin olup olmadığı Mann-Whitney U testi kullanılarak hesaplanmıştır. Sigara kullanımının etkisine bakıldığında sigara kullanan ( $n=32$ ) ve sigara kullanmayan ( $n=41$ ) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).



Toplam 27 kadın örneğinde sigara kullanan (n=8) ve sigara kullanmayan (n=19) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Benzer şekilde sigara kullanıcısı olan (n=24) ve kullanmayan erkekler (n=22) arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Sigara kullanımı yaş gruplarına göre kıyaslandığında ise hiçbir yaş grubu arasında kullanıcı olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

### 3.3. Tüm Grupların Genel Değerlendirmesi

Türk popülasyonunda endojen GHB seviyeleri kadınlarda 0.965-2.469 ng/mg aralığında (ortalama 1.605±0.377), erkeklerde ise 0.965-5.434 ng/mg aralığında (ortalama 2.006±1.021) tespit edilmiştir. Yaş gruplarına bakıldığında; 18-29 yaş grubunda 0.965-2.469 ng/mg aralığında (ortalama 1.532±0.350), 30-50 yaş grubunda 1.134-5.434 ng/mg aralığında (ortalama 2.120±1.022), 50 yaş üstü grubunda ise 1.112-5.134 ng/mg aralığında (ortalama 2.143±1.188) tespit edilmiştir. Sigara kullanan grupta endojen GHB seviyeleri 0.965-5.434 ng/mg (ortalama 1.986±1.023), sigara kullanmayan grupta ise 1.091-4.483 ng/mg aralığında (ortalama 1.756±0.705) belirlenmiştir.

**Çizelge 3.1.** Yaş, Cinsiyet ve Sigara kullanımına göre GHB konsantrasyonları (ng/mg)

		Ortalama (mean)	Aralık (Range)
Yaş	18-29	1.532±0.350	(0.965-2.469)
	30-50	2.120±1.022	(1.134-5.434)
	<50	2.143±1.188	(1.112-5.134)
Cinsiyet	Kadın	1.605±0.377	(1.034-2.297)
	Erkek	2.006±1.021	(0.965-5.434)
Sigara kullanımı	Evet	1.986±1.023	(0.965-5.434)
	Hayır	1.756±0.705	(1.091-4.483)

#### 4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Saç örneklerinde endojen GHB seviyelerini belirlemek için ‘cut-off’ eşik değeri araştıran farklı ülkelerde araştırmalar mevcuttur (Kintz vd., 2003; Shi vd., 2016; Thomas vd., 2020; Vaiano vd., 2016). Örneğin; Fransa’da 2003 yılında yayımlanan bir araştırmada toplam 24 kişiden toplanan saç örneklerinin ilk 3 cm’inde 0,5 ila 12,0 ng/mg aralığında endojen GHB tespit edilmiştir (Kintz vd., 2003). Vaiano ve ark. (2016) İtalya’da 150 kişiden alınan saç örneklerinde endojen GHB seviyesini 0.27-2.84 ng/mg aralığında tespit etmiştir, aynı çalışmada cinsiyet ve yaş değişkenine göre anlamlı farklılıklar görülmüştür. Çin popülasyonunda 66 kişiden alınan saç örnekleriyle yapılan bir başka çalışmada, endojen GHB seviyeleri 0.28–4.91 ng/mg aralığında tespit edilmiştir ve bu çalışma da kadın ve erkek bireylerin endojen seviyelerinde anlamlı farklılık bulmuştur (Shi vd., 2016). Thomas ve ark. (2020) tarafından Amerika’da 214 kişi üzerinde yapılan bir araştırmada ise seviye 0,4–5,47 ng/mg aralığında tespit edilmiştir. Bazı araştırmalar endojen GHB seviyelerinin yaş, cinsiyet ve popülasyona göre aralığın değişebildiğini göstermiştir (Haller vd., 2006; Shi vd., 2016; Vaiano vd., 2016). Örneğin, Haller ve ark. (2006) yaptıkları çalışmada, endojen GHB seviyelerini Kafkas ırkında diğer etnik kökenli gruplara göre daha düşük bulduklarını belirtmiştir.

**Çizelge 4.** Endojen GHB Seviyelerini Saç Örneklerinde Belirleyen Araştırmalar

Yıl	Ülke	Araştırmacılar	Analiz Metodu	Örnek sayısı	Bulunan Seviyeler (ng/mg)
2003	Fransa	Kintz ve ark.	GC-MS/MS	24	0.5-12.0
2015	İtalya	Bertol ve ark.	HPLC-MS/MS	30	0.58 -5.09
2016	Çin	Shi ve ark.	GC-MS/MS	66	0.28–4.91
2016	İtalya	Vaiano ve ark.	GC-MS/MS	150	0.27-2.84
2019	Almanya	Martz ve ark.	LC-MS/MS	88	0.619-1.388
2020	ABD	Thomas ve ark.	LC-MS/MS	214	0.4–5.47

Araştırmamız sonucunda Türk popülasyonundaki (n=73) saç örneklerinde, endojen GHB seviyeleri 0.965-5.434 ng/mg (ortalama  $1.857 \pm 0.860$ ) aralığında bulunmuştur. Literatürde yapılan diğer araştırmalarda endojen GHB seviyeleri 0,1 ile 12 ng/mg arasında bir dağılım göstermiştir ve sonucumuz diğer araştırmalarla uyumludur. Bu bakımdan araştırmamızdan elde edilen sonuçlar literatürdeki diğer araştırmalar ile uyumludur.

Araştırmamızda endojen seviyelerin belirlenmesinin ardından yapılan istatistiksel analizlerde, kadın ve erkek bireyler arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında; Kintz ve ark. (2003) çalışmalarında (n=24) kadın ve erkek bireyler arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bertol ve ark. (2015) çalışmalarında (n=30) benzer şekilde cinsiyetler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Saç segmentlerinde endojen GHB seviyelerini belirleyen bir diğer çalışmada da (n=88) cinsiyetler arasında farklılık bulunamamıştır (Martz vd., 2019). Çalışmamız bu araştırmaların sonucu ile uyumludur ancak Çin popülasyonunda (n=66) Shi ve ark. (2016) yaptığı çalışmada erkek bireylerin endojen GHB seviyelerini kadın bireylerden anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde İtalyan popülasyonunda (n=150) Vaiano ve ark. (2016) yaptığı çalışmada da erkek bireylerin endojen GHB seviyeleri kadın bireylerden daha yüksek bulunmuştur. Thomas ve ark. (2020) Amerika'da yapılan araştırmada (n=214) erkeklerin GHB seviyelerinin kadınlardan daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamız bu anlamda literatürdeki bu üç çalışmanın sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. Araştırmamızda kadın (n=27) ve erkek (n=46) bireylerin sayısının eşit olmaması, istatistiksel analiz sonuçlarını etkileyebilecek önemli bir faktör olarak değerlendirilebilir. Kadın ve erkek bireylerin eşit ya da benzer sayılarda yer aldığı bir örnekleme yapılacak analizlerin, daha güvenilir ve dengeli sonuçlar sağlayacağını düşünmekteyiz.

Araştırmamızda yaş grupları arasında istatistiksel farklar incelendiğinde, 18-29 yaş grubu (n=33) ile hem 30-50 yaş grubu (n=30) hem de 50 yaş üstü grubu (n=10) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ( $p= 0.009$ ,  $p= 0.031$ , sırasıyla p değerleri). 18-29 yaş grubunda ortalama olarak daha düşük endojen GHB

seviyeleri belirlenmiştir. Vaiano ve ark. (2016) çalışmasında yaş gruplarını benzer şekilde gruplandırmıştır ve 30 yaş altı grupta en yüksek GHB seviyelerini tespit etmişlerdir. Çalışmamızın bulguları bu açıdan da uyum göstermemektedir. Araştırmamızda yaş gruplarını cinsiyetler bazında değerlendirdiğimizde, erkeklerde tüm yaş grupları arasında endojen GHB seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. 50 yaş üstü erkek grubunun endojen GHB seviyelerinin ortalaması diğer iki gruba göre daha yüksektir. Erkek bireylerde yaş grubu arttıkça endojen GHB seviyelerinin artmış olması dikkat çekici bir bulgudur ve literatürde benzer bir sonuca rastlanmamıştır. Kadınlarda yaş grupları kendi aralarında incelendiğinde ise, yalnızca 18-29 yaş grubu ile 50 yaş üstü grubundaki seviyeler arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Erkeklerin sonuçlarına benzer şekilde 50 yaş üstü grubundaki endojen GHB seviyelerinin ortalaması daha yüksektir. Vaiano ve ark. (2016) yaş gruplarını cinsiyet bazında değerlendirdiğinde ise, erkek bireylerde 30 yaş altı grubunda ortalama olarak en yüksek endojen seviyelerin tespit edildiğini belirtmişlerdir. Kadınlarda ise tüm yaş gruplarında yakın aralıklarda endojen GHB seviyeleri tespit edildiğinden anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Çalışmamızın sonuçları farklılık göstermektedir. Ancak çalışmamızda 50 yaş üstü (n=10) grubunda diğer gruplara kıyasla daha az kişi bulunmaktadır. Bu bağlamda sonuçların değerlendirilmesinde dikkatli olunması gerektiğini ve daha anlamlı sonuçlar için yaş gruplarının eşit dağıldığı bir çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirtmekteyiz. Bunların yanında yaş grupları arasında farklılık bulmayan çalışmalar da bulunmaktadır. Bertol ve ark. (2015) yaptıkları çalışmada yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır. Benzer şekilde Martz ve ark. (2019) da yaş grupları arasında anlamlı bir farklılığın bulunmadığını belirtmişlerdir. Araştırmamızın sonuçları bu çalışmalarla da uyum göstermemektedir. Yapılan araştırmalar ve çalışmamız, yaş faktörünün endojen GHB seviyeleri üzerindeki etkisinin tartışmalı olduğunu ve bu alanda daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Araştırmamız kapsamında, bireylerin sigara kullanıp kullanmamasının endojen GHB seviyelerinde bir etkisi olup olmadığı istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Çalışmamızda sigara kullanan kişiler (n=32) ve kullanmayan (n=41) bireylerin endojen GHB seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Literatürde sigaranın etkisini

araştıran bir çalışma bulunmaktadır (Moriya vd., 2006). Çalışmada idrar örneklerindeki (n=20) endojen GHB seviyeleri araştırmış ve sigara içen bireylerin seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Moriya ve ark. (2006), nikotinin merkezi sinir sistemi (MSS) üzerindeki uyarıcı etkilerinin endojen GHB oluşumunda artışa neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ancak, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular bu hipotezle uyum göstermemektedir. Bu durum, sigara kullanımının GHB biyosentezi üzerindeki etkilerinin daha karmaşık mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Konuya ilişkin daha geniş katılımcı gruplarını kapsayan yürütülecek ileri araştırmalar, endojen GHB üretimini etkileyen faktörlerin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Yüksek lisans tez çalışmamızda, Türk popülasyonunda sağlıklı ve herhangi bir madde kullanım geçmişi olmayan 73 bireyden alınan saç örnekleri analiz edilmiş ve endojen GHB seviyelerinin aralığı belirlenmiş ve araştırmamız proje öneri aşamasında hedeflenen amacına ulaşmıştır.

- Türk popülasyonunda endojen seviyeler 0.965-5.434 ng/mg (ortalama  $1.857 \pm 0.860$ ) aralığında bulunmuştur. Yapılan diğer araştırmalar, endojen GHB seviyelerinin 0,1 ile 12 ng/mg arasında bir dağılım gösterdiğini ortaya koymuştur (Thomas vd., 2020). Çalışmamızın bulguları bu aralıkla uyumlu olup, literatürdeki verileri desteklemektedir.
- Ayrıca çalışmamızda endojen seviyelerin yaş cinsiyet ve sigara kullanımına bağlı olarak değişkenlik gösterip göstermediği istatistiksel olarak incelenmiştir;
- Yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda, kadın ve erkek bireylerin endojen seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0.219$ ). Yaş gruplarında ise 30-50 yaş grubu ile 50 yaş üstü grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p=0.813$ ); 18-29 yaş grubu ile 30-50 yaş grubu ve 50 yaş üstü grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p=0.09$ ,  $p=0.031$ , sırasıyla p değerleri).
- Sigara kullanımına bakıldığında ise, kullanıcı olan grup ile kullanıcı olmayan grubun endojen seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p<0.05$ )

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, araştırmamız belirli bir popülasyon ve sınırlı bir örneklem büyüklüğü ile gerçekleştirilmiştir. Bu durum, elde edilen sonuçların genelleştirilmesini sınırlamakta ve daha geniş, demografik açıdan çeşitlilik içeren örneklerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir., Yaş, cinsiyet ve sigara kullanımı gibi gruplar arasındaki örneklem sayılarının eşit olmaması, istatistiksel analiz sonuçlarını etkileme potansiyeline sahip başka bir kısıtlılıktır. Araştırmamız, yalnızca saç numunelerinde endojen GHB seviyelerine odaklanmış olup, kan ve idrar gibi diğer biyolojik numuneler incelenmemiştir. Bu durum GHB seviyelerinin kapsamlı bir analizinin yapılmasını engellemektedir. Ayrıca, GHB seviyelerini etkileyebilecek diyet, yaşam tarzı, genetik farklılıklar ve çevresel faktörler gibi bireysel ve çevresel değişkenler detaylı bir şekilde incelenmemiştir. Çalışma, referans değerlerin oluşturulmasında önemli bir başlangıç niteliğinde olsa da daha geniş bir örneklem büyüklüğü üzerinde ve idrar, kan gibi biyolojik numunelerde gerçekleştirilecek daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Elde ettiğimiz veriler, GHB'nin saçta doğal olarak mevcut olan düzeylerinin tanımlanmasına ve adli toksikolojik analizlerde kesim değerinin oluşturulmasına yardımcı olacak olmasıyla katkı sağlayacaktır. Çalışmamız, Türk popülasyonunda endojen GHB seviyelerinin araştırıldığı ilk çalışması olması nedeniyle literatüre önemli bir katkı sunacaktır. Araştırmamız, hem adli toksikoloji alanındaki bilgi birikimine hem de ilerleyen çalışmalara referans değeri sağlayacak niteliktedir. Daha geniş bir popülasyon üzerinde gerçekleştirilecek çalışmalar, endojen gama-hidroksibutirat (GHB) seviyelerinin yanı sıra bu seviyeleri etkileyen faktörlerin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Ayrıca, saçın yanı sıra kan ve idrar gibi diğer biyolojik numunelerde Türk popülasyonu üzerinde yapılacak araştırmalar, endojen GHB seviyelerinin daha kapsamlı bir şekilde belirlenmesine olanak tanıyacaktır.

## KAYNAKÇA

- Abramowitz, M. Z. (2004). GHB and date rape. *British Journal of Psychiatry*, 185(2), 176-177. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.2.176>
- Andresen, H., Aydin, B. E., Mueller, A., & Iwersen-Bergmann, S. (2011). An overview of gamma-hydroxybutyric acid: Pharmacodynamics, pharmacokinetics, toxic effects, addiction, analytical methods, and interpretation of results. *Drug Testing and Analysis*, 3(9), 560-568. <https://doi.org/10.1002/dta.254>
- Bertol, E., Mari, F., Vaiano, F., Romano, G., Zaami, S., Baglio, G., & Busardò, F. P. (2015). Determination of GHB in human hair by HPLC-MS/MS: Development and validation of a method and application to a study group and three possible single exposure cases. *Drug testing and analysis*, 7(5), 376-384.
- Bessman, S. P., & Fishbein, W. N. (1963). Gamma-hydroxybutyrate, a normal brain metabolite. *Nature*, 200(4912), 1207-1208.
- Brennan, R., & Hout, M. C. V. (2014). Gamma-Hydroxybutyrate (GHB): A Scoping Review of Pharmacology, Toxicology, Motives for Use, and User Groups. *Journal of Psychoactive Drugs*. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.2014.921746>
- Brown, P. C., Alfonso, J., & Dunn, M. E. (2011). Gamma Hydroxybutyrate Use: Exploring the Influence of Outcome Expectancies Through Memory Modeling: Gamma Hydroxybutyrate Expectancies. *The American Journal on Addictions*, no-no. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2010.00113.x>
- Busardo, F., & Jones, A. (2015). GHB Pharmacology and Toxicology: Acute Intoxication, Concentrations in Blood and Urine in Forensic Cases and Treatment of the Withdrawal Syndrome. *Current Neuropharmacology*, 13(1), 47-70. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210215423>
- Busardò, F., Kyriakou, C., Napoletano, S., Marinelli, E., & Zaami, S. (2015). Clinical applications of sodium oxybate (GHB): From narcolepsy to alcohol withdrawal syndrome. *European review for medical and pharmacological sciences*, 19, 4654-4663.

- Busardò, F. P., Vaiano, F., Mannocchi, G., Bertol, E., Zaami, S., & Marinelli, E. (2016). Twelve months monitoring of hair GHB decay following a single dose administration in a case of facilitated sexual assault. *Drug testing and analysis*, 9(6), 953-956.
- Carter, L. P., Pardi, D., Gorsline, J., & Griffiths, R. R. (2009). Illicit gamma-hydroxybutyrate (GHB) and pharmaceutical sodium oxybate (Xyrem®): Differences in characteristics and misuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 104(1), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.04.012>
- Cooper, G. A. A., Kronstrand, R., & Kintz, P. (2012). Society of Hair Testing guidelines for drug testing in hair. *Forensic Science International*, 218(1), 20-24. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2011.10.024>
- Dufayet, L., Bargel, S., Bonnet, A., Boukerma, A. K., Chevallier, C., Evrard, M., Guillotin, S., Loeuillet, E., Paradis, C., Pouget, A. M., Reynoard, J., & Vaucel, J.-A. (2023). Gamma-hydroxybutyrate (GHB), 1,4-butanediol (1,4BD), and gamma-butyrolactone (GBL) intoxication: A state-of-the-art review. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 142, 105435. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2023.105435>
- Elian, A. A. (2000). A novel method for GHB detection in urine and its application in drug-facilitated sexual assaults. *Forensic Science International*, 109(3), 183-187. [https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(99\)00221-2](https://doi.org/10.1016/S0379-0738(99)00221-2)
- ElSohly, M. A. (2001). Drug-facilitated sexual assault. *Southern Medical Journal*, 94(6), 655-656.
- EMCDDA. (2022). *European drug report 2022: Trends and developments*. Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/75644>
- Galloway, G. P., Frederick-Osborne, S. L., Seymour, R., Contini, S. E., & Smith, D. E. (2000). Abuse and therapeutic potential of gamma-hydroxybutyric acid. *Alcohol*, 20(3), 263-269. [https://doi.org/10.1016/S0741-8329\(99\)00090-7](https://doi.org/10.1016/S0741-8329(99)00090-7)
- Gunja, N., Doyle, E., Carpenter, K., Chan, O. T., Gilmore, S., Browne, G., & Graudins, A. (2008).  $\gamma$ -Hydroxybutyrate poisoning from toy beads. *Medical Journal of Australia*, 188(1). <https://www.mja.com.au/journal/2008/188/1/g-hydroxybutyrate-poisoning-toy-beads>



- Haller, C., Thai, D., Jacob Iii, P., & Dyer, J. E. (2006). GHB urine concentrations after single-dose administration in humans. *Journal of analytical toxicology*, 30(6), 360-364.
- Heier, E.-C., Eyer, F., Rabe, C., Geith, S., Dargan, P. I., Wood, D. M., Heyerdahl, F., Dines, A. M., Giraudon, I., Erik Hovda, K., Yates, C., Vallersnes, O. M., Miró, Ò., Liechti, M. E., Zellner, T., & Group, on behalf of the E.-D. R. (2022). Clinical effect of ethanol co-use in patients with acute drug toxicity involving the use of central nervous system depressant recreational drugs. *European Journal of Emergency Medicine*, 29(4), 291. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000932>
- Hockenull, J., Murphy, K. G., & Paterson, S. (2017). An observed rise in  $\gamma$ -hydroxybutyrate-associated deaths in London: Evidence to suggest a possible link with concomitant rise in chemsex. *Forensic Science International*, 270, 93-97. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2016.11.039>
- Kaupmann, K., Cryan, J. F., Wellendorph, P., Mombereau, C., Sansig, G., Klebs, K., Schmutz, M., Froestl, W., Van Der Putten, H., Mosbacher, J., Bräuner-Osborne, H., Waldmeier, P., & Bettler, B. (2003). Specific  $\gamma$ -hydroxybutyrate-binding sites but loss of pharmacological effects of  $\gamma$ -hydroxybutyrate in GABAB(1)-deficient mice. *European Journal of Neuroscience*, 18(10), 2722-2730. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03013.x>
- Kennedy, R., Murira, J., Foster, K., Heinsbroek, E., Keane, F., Pal, N., Chalmers, L., & Sinka, K. (2021). Sexualized drug use and specialist service experience among MSM attending urban and rural sexual health clinics in England and Scotland. *International Journal of STD & AIDS*, 32(14), 1338-1346. <https://doi.org/10.1177/09564624211041456>
- Kintz, P. (2016). A novel approach to document single exposure to GHB: Hair analysis after sweat contamination. *Journal of analytical toxicology*, 40(7), 563-564.
- Kintz, P., Cirimele, V., Jamey, C., & Ludes, B. (2003). Testing for GHB in hair by GC/MS/MS after a single exposure. Application to document sexual assault. *Journal of Forensic Science*, 48(1), 1-6.
- Kleiman, M. A., & Hawdon, J. E. (2011). Convention on Psychotropic Substances, 1971. İçinde *Encyclopedia of Drug Policy* (ss. 170-171). SAGE Publications,

- Inc. <https://sk.sagepub.com/ency/edvol/embed/drugpolicy/chpt/convention-psychoactive-substances-1971>
- Kunst, L. E., & Gebhardt, W. A. (2018). Prevalence and Psychosocial Correlates of Party-Drug Use and Associated Problems among University Students in the Netherlands. *Substance Use & Misuse*, 53(12), 2077-2088. <https://doi.org/10.1080/10826084.2018.1455700>
- Laborit, H. (1964). Sodium 4-hydroxybutyrate. *International journal of neuropharmacology*, 3(4), 433-IN8.
- Liakoni, E., Walther, F., Nickel, C. H., & Liechti, M. E. (2016). Presentations to an urban emergency department in Switzerland due to acute  $\gamma$ -hydroxybutyrate toxicity. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 24(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0299-z>
- Madea, B., & Mußhoff, F. (2009). Knock-out drugs: Their prevalence, modes of action, and means of detection. *Deutsches Ärzteblatt International*, 106(20), 341.
- Maitre, M. (1997). THE  $\gamma$ -HYDROXYBUTYRATE SIGNALLING SYSTEM IN BRAIN: ORGANIZATION AND FUNCTIONAL IMPLICATIONS. *Progress in Neurobiology*, 51(3), 337-361. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(96\)00064-0](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(96)00064-0)
- Martz, W., Annika Nebel, Nebel, A., & Veit, F. (2019). Variation of intraindividual levels of endogenous GHB in segmented hair samples. *Forensic Science International*, 302, 109913-109913. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2019.109913>
- Moriya, F., Nishimura, H., Furumiya, J., & Hashimoto, Y. (2006). Effects of drinking and smoking on endogenous levels of urinary  $\gamma$ -hydroxybutyric acid, a preliminary study. *Legal Medicine*, 8(4), 231-234. <https://doi.org/10.1016/j.legalmed.2006.05.001>
- Morse, B. L., Vijay, N., & Morris, M. E. (2012).  $\gamma$ -Hydroxybutyrate (GHB)-Induced Respiratory Depression: Combined Receptor-Transporter Inhibition Therapy for Treatment in GHB Overdose. *Molecular Pharmacology*, 82(2), 226-235. <https://doi.org/10.1124/mol.112.078154>

- Negrusz, A., & Gaensslen, R. E. (2003). Analytical developments in toxicological investigation of drug-facilitated sexual assault. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 376(8), 1192-1197. <https://doi.org/10.1007/s00216-003-1896-z>
- Nicholson, K. L., & Balster, R. L. (2001). GHB: A new and novel drug of abuse. *Drug and Alcohol Dependence*, 63(1), 1-22. [https://doi.org/10.1016/S0376-8716\(00\)00191-5](https://doi.org/10.1016/S0376-8716(00)00191-5)
- Rodriguez-Cruz, V., & Morris, M. E. (2021).  $\gamma$ -Hydroxybutyric Acid–Ethanol Drug-Drug Interaction: Reversal of Toxicity with Monocarboxylate Transporter 1 Inhibitors. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 378(1), 42-50. <https://doi.org/10.1124/jpet.121.000566>
- Roth, R. H., & Giarman, N. J. (1970). Natural occurrence of gamma-hydroxybutyrate in mammalian brain. *Biochemical Pharmacology*, 19, 1087-1093. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(70\)90370-9](https://doi.org/10.1016/0006-2952(70)90370-9)
- Sarigüz el, M. (2020). KENEVİR'İN KÜRESEL UYUŞTURUCU KONTROL SİSTEMİNE YÖNELTİĞİ TEHDİT. *International Journal of Disciplines In Economics and Administrative Sciences Studies (IDEAStudies)*, 6(24), 1075-1094. <https://doi.org/10.26728/ideas.363>
- Shi, Y., Cui, X., Shen, M., & Xiang, P. (2016). Quantitative analysis of the endogenous GHB level in the hair of the Chinese population using GC/MS/MS. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 39, 10-15. <https://doi.org/10.1016/j.jflm.2016.01.002>
- Steuer, A. E., Raeber, J., Simbuerger, F., Dornbierer, D. A., Bosch, O. G., Quednow, B. B., Seifritz, E., & Kraemer, T. (2021). Towards Extending the Detection Window of Gamma-Hydroxybutyric Acid—An Untargeted Metabolomics Study in Serum and Urine Following Controlled Administration in Healthy Men. *Metabolites*, 11(3), 166. <https://doi.org/10.3390/metabo11030166>
- Stillwell, M. (2002). Drug-Facilitated Sexual Assault Involving Gamma-Hydroxybutyric Acid. *Journal of Forensic Sciences*, 47(5), 1-2. <https://doi.org/10.1520/JFS15523J>
- SWGTOX. (2013). Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) standard practices for method validation in forensic toxicology. *Journal of Analytical Toxicology*, 37(7), 452-474.

- Tay, E., Lo, W. K. W., & Murnion, B. (2022). Current Insights on the Impact of Gamma-Hydroxybutyrate (GHB) Abuse. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 13, 13-23. <https://doi.org/10.2147/SAR.S315720>
- Thomas, J. L., Strickland, E. C., Lloyd, E. W., Donnelly, C. C., Rankoth, A., Pieczonka, S. M., Colpoys, C., Michael A. Smith, Smith, M. J., Smith, M. A., LeBeau, M. A., Montgomery, M. A., Karas, R. P., Peters, E. M., & Miller, M. L. (2020). Endogenous GHB in Segmented Hair Part I: Inter-individual Variation for Group Comparisons. *Journal of Analytical Toxicology*, 44(7), 628-636. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa080>
- Ugarte, A., de la Mora, L., García, D., Martínez-Rebollar, M., de Lazzari, E., Torres, B., Inciarte, A., Ambrosioni, J., Chivite, I., Solbes, E., de Loredó, N., Del Carlo, G. F., González-Cordón, A., Blanco, J. L., Martínez, E., Mallolas, J., & Laguno, M. (2023). Evolution of Risk Behaviors, Sexually Transmitted Infections and PrEP Care Continuum in a Hospital-Based PrEP Program in Barcelona, Spain: A Descriptive Study of the First 2 Years' Experience. *Infectious Diseases and Therapy*, 12(2), 425-442. <https://doi.org/10.1007/s40121-022-00733-6>
- Vaiano, F., Serpelloni, G., Furlanetto, S., Palumbo, D., Mari, F., Fioravanti, A., & Bertol, E. (2016). Determination of endogenous concentration of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid (GHB) in hair through an ad hoc GC-MS analysis: A study on a wide population and influence of gender and age. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 118, 161-166. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.10.036>

## EKLER

### Ek-1. Etik Kurul Onayı

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU	
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
TELEFON	0312 595 82 27
FAKS	0312 310 63 70
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Başvuru No: 2023000409-1(2023/409) Endojen GHB seviyesinin Türk Popülasyonunda Bireylerden Alınan Saç Örneklerinde Belirlenmesi	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Halide Nihal AÇIKGÖZ	
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Adli Bilimler	
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No:107-458-23	Tarih: 27 Temmuz 2023
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hakan ERGÜN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kararı	Araştırma ile ilgili	İmza
Prof. Dr. Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>HFE</i>
Prof. Dr. İsmet ARDA	Tıp Tarihi ve Etik	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Polunç</i>
Prof. Dr. Hatice İLGIN RUHI	Tıbbi Genetik	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Myo</i>
Prof. Dr. Sevin AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>AYD</i>
Prof. Dr. Berna SAVAS	Tıbbi Patoloji	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Berna</i>
Prof. Dr. Yüksel ÖRÜN	Tıbbi Onkoloji	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Yüksel</i>
Prof. Dr. Cihangir AKYOL	Genel Cerrahi	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Cihangir</i>
Prof. Dr. Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Başak</i>
Doç. Dr. Emel OKULU	Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Emel</i>
Doç. Dr. Zehra Çiğir BÜYÜKATALAY YALDIZ	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Zehra</i>
Doç. Dr. Rıza YILMAZ	Nöroloji	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Rıza</i>
Doç. Dr. Serkan AKBULUT	Cerrahi Onkoloji	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Serkan</i>
Doç. Dr. Mine YILDIRIM	Çocuk Sağlık ve Hastalıkları	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Mine</i>
Dr. İrem KAR	Biyostatistik	A.O. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>İrem</i>

Funda BAYKAL KILIÇ  
A.U.T.F. İnsan Araştırmaları  
Etik Kurulu  
Aslı KILIÇ

## Ek.2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

**Araştırmanın adı:** Endojen GHB seviyesinin Türk Popülasyonunda Bireylerden Alınan Saç Örneklerinde Belirlenmesi

**Sorumlu Araştırmacı:** Şareza Bucuka

**Araştırmanın Yürütüleceği Yer:** Ankara Üniversitesi Adli Bilimler Enstitüsü

Sayın gönüllü,

Yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.

Araştırmamızın amacı, Ankara’da yaşayan kadın ve erkek bireylerin saç örneklerindeki GHB (gama-hidroksibütrik asit) seviyelerini incelemektir. GHB, vücutta doğal olarak bulunan bir bileşiktir ve bazı durumlarda dışarıdan alınarak kötüye kullanımı olan bir maddedir. Çalışmamızda madde ve/veya alkol bağımlılığı olmayan, sağlıklı bireylerden toplanan saç örneklerinde doğal GHB seviyeleri ölçülerek bir sınır değeri oluşturmak ve cinsiyet, yaş değişkenlerine göre anlamlı bir farklılık olup olmadığı tespit edilmek istenmektedir.

Bu amaçla bu çalışmaya sizin de gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyoruz. Bu çalışmaya sizin gibi 18 yaş üstü toplam 73 bireyin dahil edilmesi planlanmaktadır. Çalışmaya katılmayı kabul ederseniz size kısa bir anket uygulayacağız ve başımızın arka kısmından yaklaşık bir kurşun kalem kalınlığına denk saç örneğini saç derinize mümkün olduğu kadar yakın şekilde makasla keserek alacağız. Anketi doldurmanız yaklaşık 5 dakika sürecektir.

Bu araştırma toplam 12 ay sürmesi planlanmaktadır. Ayrıca, bu çalışmaya sizde dahil 73 erişkin birey katılacaktır.

Bu araştırmada yer almak tümüyle sizin isteğinize bağlıdır. Bu çalışma size ve bağlı olduğunuz Sosyal Güvenlik Kurumunuza herhangi mali bir yük getirmeyecektir. Size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır. Bu araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Ancak veriler bir kez anonimleştikten sonra araştırmadan çekilmeniz mümkün olmayacaktır. Araştırmadan çekilmeniz tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacak, araştırma yayımlandığında da varsa kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır.

Merak ettiğiniz bir şey olursa veya bir yan etkiden şüphelendiğinizde günün 24 saatinde - numaralı telefondan sorumlu araştırmacıyı arayabilir ve istediklerinizi sorabilirsiniz.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren toplam 1 sayfa metni okudum (ya da sözlü olarak dinledim). Eksik kaldığımı düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanıdı. Bu çalışmada bana ne olacağını, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi, imzaladığım bu formun bir kopyasının bana verileceğini biliyorum. Bu koşullar altında, araştırma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kullanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim.

Bu bilgiler ışığında elde edilen örneğimin;

- Başka bilimsel çalışmalarda kullanılmamasını
- Kimliğimin gizli tutularak bilimsel amaçlı diğer çalışmalarda da kullanılmasına izin veriyorum.

**Gönüllünün;**

**Araştırmacının;**

**Adı- soyadı:**

**Adı- soyadı:**

**Tarih:**

**Tarih:**

**İmza:**

**İmza:**