



KİMYASAL SAVAŞ AJANLARI VE METABOLİTLERİNİN BİYOLOJİK ÖRNEKLERDE ADLİ TOKSİKOLOJİK ANALİZİ

İsmail Ethem Gören, Nebile Dağlıoğlu, Pınar Efeoğlu, Mete Korkut Gülmen

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Alındı: 26.08.2013 / Kabul: 10.02.2014

Sorumlu Yazar: İsmail Ethem Gören

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı Balcalı-Adana 01330 Adana - Türkiye, e-posta: ismailethemgoren@gmail.com

ÖZET

Savaşlarda, terör saldırılarında ya da kargaşalarda, düşman kuvvetlerine zarar vermek, öldürmek, kapasite bozucu etki ile etkisiz hale getirmek ya da kontrol altına almak için kullanılan yüksek toksik etkiye sahip bir kimyasal maddeye, kimyasal savaş ajanı (KSA) denir. Savaşlarda zehirli kimyasalların kullanımı, M.Ö. 8. yüzyıla kadar uzanmasına rağmen, modern kimyasal silahlar, I. Dünya Savaşı'na kadar tam ölçekli kullanılmamıştır. I. Dünya Savaşından günümüze kadar KSA'nın birçok türü geliştirilmiş ve askeri amaçlarda kullanımı yaygınlaşmıştır. Toplu ölümlere yol açtığı için kitle imha silahı olarak nitelendirilmiştir. Bunlar uluslararası antlaşmalara rağmen günümüzde kullanılmaya devam etmektedir.

Adli toksikoloji, zehirlenme olgularında hukuka yardımcı olan adli bilimlerin bir dalıdır. Uygulamalarında adli olgulardan antemortem ve postmortem olarak alınan biyolojik örneklerde uygun analitik yöntemler kullanarak toksik madde saptamasına yönelik çalışır. Dolayısıyla kimyasal silah şüphesi bulunan adli olgular üzerinde yapılacak araştırmalar, adli toksikolojinin konusudur ve bu şüphelerin giderilmesi, uluslararası alanda önemli bir hukuki sorumluluktur. Biyolojik örneklerin analizi sonucunda, kimyasal savaş ajanlarına maruz kalınmış kalınmadığı kalitatif ve kantitatif olarak gösterilebilir. Savaşlarda ve terör saldırılarında, bu ajanların ve serbest metabolitlerinin, antemortem ve postmortem olarak analiz edilmesi, hukuk sisteminin kabul edebileceği değerli kanıtlar sağlar. Bu çalışmada, sinir ajanları ve yakıcı ajanlar gibi en

çok karşılaşılan kimyasal savaş ajanlarının, ileri teknolojik enstrümantal yöntemlerle biyolojik örneklerde analizleri, bu analizlerin avantajları ve sınırlamaları hakkında yapılan araştırmalar sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: kimyasal savaş ajanları, sinir ajanları, adli toksikoloji, analiz



FORENSIC TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF CHEMICAL WARFARE AGENTS AND THEIR METABOLITES IN BIOLOGICAL SAMPLES

İsmail Ethem Gören, Nebile Dağlıoğlu, Pınar Efeoğlu, Mete Korkut Gülmen

Department of Forensic Medicine, Medical Faculty, Cukurova University, Adana, Türkiye

Received: August 26, 2013 / Accepted: February 10, 2014

Correspondence to: İsmail Ethem Gören

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı Balcalı-Adana 01330 Adana - Türkiye, e-posta: ismailethemgoren@gmail.com

ABSTRACT

A highly toxic chemical intended to harm, kill, incapacitate or control adversaries in cases of warfare, terrorist attacks or riots is called a chemical warfare agent (CWA). Although the use of toxic chemical dates back to the BC in warfare, modern chemical weapons were not used at full scale until World War I. A variety of CWAs have been developed and deployed use from World War I until now. CWAs currently is being used despite of international agreements and defined as weapons of mass destruction due to holocausts.

Forensic toxicology is a discipline of forensic sciences for poisoning. In applications, it aim for determination of toxic substance in biological samples obtained forensic cases as post-mortem and antemortem using

the appropriate analytical methods. Accordingly, the investigations conducted on forensic cases suspected exposure of chemical weapons is point of forensic toxicology and this clear the air is important a legal responsibility in international justice. As a result of analysis of biological samples, whether there are exposure to CWAs are qualitatively and quantitatively shown. The detection of CWAs and free metabolites provides valuable evidence that the legal system may be considered for cases of warfare's and terrorist attacks. In this study, toxicological analysis methods of the most common CWAs, such as nerve agents and vesicants in biological samples and research on their advantages and limitations will be presented.

Key words: chemical warfare agents, nerve agents, forensic toxicology, analysis

GİRİŞ

Savaşlarda, terör saldırılarında ya da kargaşalarda düşman kuvvetlerini öldürmek, ağır yaralamak, saf dışı bırakmak ve yaşamsal faaliyetleri sürdürmek için kullanılan besin kaynaklarını yok etmek amacı ile kullanılan, toksisitesi yüksek, dış etkenlere dayanıklı, aerosol, sıvı veya katı halde direkt toksik etki meydana getiren kimyasal maddelere, kimyasal savaş ajanları (KSA) denir. Bu ajanları kullanmak için gerekli cihaz, mühimmat ve bunların kullanımına yönelik özel olarak tasarlanmış her türlü teçhizat, kimyasal silah olarak tanımlanır.

Kimyasal savaş ajanları, etki mekanizmalarına ve toksisitelerine göre sınıflandırılmışlardır (Tablo 1) (1-3).

Savaşlarda zehirli kimyasal maddelerin kullanımı, M.Ö. 8. yüzyıla kadar uzanmakla birlikte, ilk modern kimyasal silahlar “kimyagerler savaşı” olarak adlandırılan I. Dünya Savaşı’nda kullanılmıştır. İlk modern kimyasal silah saldırısı, 1915’te Almanlar tarafından Belçika’nın Ypres kentine düzenlenmiş (klorin gazı) ve bu saldırıda yaklaşık 5000 İngiliz, Fransız ve Kanadalı asker hayatını kaybetmiştir (3). 1917’de İngilizlerin Filistin cephesinde, Türk askerlerine akciğer iritani olan bazı kimyasal silahlar ile saldırıda bulunduğu yönünde, savaş sonunda sunulan askeri raporlara dayandırılan güçlü

iddialar yer almaktadır (4). II. Dünya Savaşında, Almanların İtalya’nın Bari kentine sülfür mustard (hardal gazı) ile saldırısı sonucu 59 kişi hayatını kaybetmiştir. Vietnam Savaşı’nda, 230 ton herbisit (bitki öldürücü) ile 23,607 dönümlük tarım alanı yok edilmiştir. Kimyasal silahlar, İran-Irak Savaşı, Körfez Savaşı ve ardından patlak veren terör saldırılarında, toplu ölümlere yol açması nedeniyle kitle imha silahı olarak nitelendirilmiştir. Bunlar uluslararası anlaşmalara rağmen kullanılmaya devam etmektedir (1).

Günümüzde, çok yakın zamanda Suriye’de meydana gelen iç savaş başta olmak üzere orta doğudaki iç savaş, terör olayları ve kargaşalarda kimyasal silah kullanıldığı yönünde kuvvetli şüpheler mevcuttur (5). Bu şüphelerin giderilmesi için kapsamlı toksikolojik analizler ile sonuçların ortaya konulması, uluslararası çapta önemli bir hukuki sorumluluktur.

Adli toksikoloji, adli bilimlerin içerisinde yer alan, zehirlenme olgularında maruz kalma sebep olan kimyasal maddenin neden-etki arasındaki ilişkilerini saptayan ve bu olgularda hukuka yardımcı olan bilim dalıdır. Uygulamalarında, analitik metotlarla ileri enstrümantal cihazlar kullanarak klinik ya da adli olgulardan postmortem ve antemortem olarak alınan biyolojik örneklerde toksik maddelerin saptamasına yönelik çalışır (6). Dolayısıyla

kimyasal silahlar üzerinde yapılacak analitik araştırmalar, adli toksikolojinin konusudur ve bu alanda yapılacak analizler adli toksikologların sorumluluğunda olmalıdır.

Biyolojik örneklerin analizi sonucunda, kimyasal savaş ajanlarına maruz kalınıp kalınmadığı kalitatif ve kantitatif olarak gösterilebilir. Savaşlarda ve terör saldırılarında, bu ajanların, serbest metabolitlerinin ve kovalent bağlandığı makromoleküllerin antemortem ve postmortem olarak analiz edilmesi, hukuk sisteminin kabul edebileceği değerli kanıtlar sağlar (7). Bu çalışmada, sinir ajanları ve yakıcı ajanlar gibi en çok karşılaşılan kimyasal savaş ajanlarının ileri teknolojik enstrümantal yöntemlerle biyolojik örneklerde analizleri, bu analizlerin avantajları ve sınırlamaları hakkında yapılan araştırmalar sunulacaktır.

TOKSİKOLOJİK ANALİZ

Adli toksikolojik araştırmalarda, örnek seçimi, örnek alma şekli, örneğin saklanması, laboratuvara gönderilmesi, analize hazırlanması ve analizinin yapılması belirli bir sistematik düzen içerisinde yapılır. Toksikolojik analizin ilk ve en önemli aşaması, olgu öyküsünün incelenmesi ve öyküye ait gerekli dökümanların analiz istem formu ile birlikte toksikoloji laboratuvarına gönderilmesidir (6). KSA analizinde de

Tablo 1: Kimyasal savaş ajanlarının etki mekanizmaları ve toksik değerleri

Ajanlar	Etki mekanizmaları	İsimleri	LCt50 (mg.dak/m3) (inhalasyon)
Sinir gazları	Asetilkolinesteraz (AChE) enzimini inaktif ederek sinir sistemi üzerinde toksik etki meydana getirirler.	Tabun (GA)	100-200
		Sarin (GB)	50-100
		Soman (GD)	50-100
		Siklosarin (GF)	50-100
		Metilfosfanotioikasıit (VX)	10-30
Yakıcı gazlar	Dokudan penetre olarak hücre içerisinde DNA’nın alkilenmesi ve serbest radikal salınımı ile hücre ölümüne neden olurlar.	Sülfür mustard (HD)	200
		Nitrojen mustard (HN)	100
		Levisit (L)	1200-1500
		Fosgen oksim (CX)	1500-2000
Akciğer iritanları	Solunum sistemi üzerinde toksik etki gösterirler.	Fosgen (CG)	3200
		Difosgen (DP)	
		Klorin (CL)	6000
		Klorpikrin (PS)	2000
Sistemik zehirler	Sitokrom oksidaz a3 enzimi ile kompleks oluşturan bu ajanlar, oksijenin hücresel kullanımını engelleyerek toksik etki meydana getirirler.	Hidrojen siyanit (HCN)	2500-5000
		Siyanojen klorit (CK)	11000
		Arsin	5000
Psikotropik ajanlar	Merkezi sinir sistemini stimule (uyararak) ve deprese ederek geçici davranış ve fiziksel kapasite bozukluklarına neden olurlar.	3-kuinuklidinil benzilat (BZ)	200000
		D-liserjik asit dietilamit (LSD)	*
Kargaşa kontrol ajanları	Savaş ajanı olduğu kadar polisiye amaçlı asayiş kontrol ajanı olarak kullanılmaktadır. Yoğun kullanımında toksik etkileri vardır.	1-Kloroasetofenon (CN)	7000-8000
		Dibenzoksazepin (CR)	*
		Klorobenzilden malononitril (CS)	35000-70000
		Biber Gazı (OC)	*
		Dihidrofenarsazin (Adamsit)	10000-50000
		Clark I (difenilarsin klorür)	
Herbisitler	Bitki örtüsünü yok ederek ya da tamamen sterilize ederek düşmanın dayanma gücünü yıkarlar.	Clark II (difenil arsin siyanür)	

bazı spesifik durumların doğru yorumlanması için mümkünse olgu öyküsü temin edilmelidir. HCN maruziyetinin değerlendirilmesi yapılırken sigara içenlerin doku ve vücut sıvılarında da bu bileşiğin metabolitinin (2-aminotiazolin-4-karboksilik asit) bulunduğu göz önüne alınması önemlidir. Aynı şekilde tabun (GA) ajanının hidrolizi ile meydana gelen metil fosfonik asit (MPA), doğada kontamine halde bulunan bazı organofosforlu pestisitlerin ve bir takım endüstriyel maddelerin hidroliz ürünüdür. Fosgen metabolizmasının oldukça karmaşık olmasından dolayı, fos-

gen maruziyetinin sebebi tam olarak tanımlanmamıştır. Bu gibi durumların önlenmesi için örneği alan kişinin ve analizi yapan toksikoloğun, kimyasal savaş ajanının bozunması, metabolizması, metabolitleri ve kontaminatlarının neler olabileceğini bilmesi gerekir. Kimyasal savaş ajanlarının vücutta çok hızlı metabolize olmaları sebebiyle, bu ajanların biyolojik örneklerdeki analizleri, metabolitleri ve hidroliz ürünleri üzerinden gerçekleştirilmektedir. Örneğin Vx gazı enzimatik veya non-enzimatik olarak insan vücudunda etil-

metil fosfonik asit (EMPA) ve kısmen metilfosfonik aside (MPA) hidrolize olurken, sarin sinir ajanı izopropil metil fosfonik aside hidrolize olmaktadır. Yine aynı şekilde kükürtlü mustardın (sülfür mustard HD) sistemik absorpsiyonundan sonra hızla tioglikol'e (2,2'-tiobis-etanol) hidrolize olduğu, tioglikol sülfoksit'in mustardın major idrar metaboliti olduğu, bundan başka içlerinde analizleri yapılan 1,1'-sülfonil bis (2-(metilsülfonil) etan), 1-metilsülfonil-2- (2- (metiltio) etilsülfonil) etan ve 1,1'-sülfonilbis (2-(metiltio) etan)'nın da yer aldığı 9 ayrı metaboliti-

Tablo 2: Kimyasal savaş ajanlarının biyolojik materyallerdeki metabolitleri

Ajan	Örnek*	Biyomarker	Yorum
Sülfür mustard	İdrar, Kan	Tioglikol, tioglikol sülfoksit	TDG ve TDGO, ratların idrar örneklerinde saptanan metabolitlerdir. TDG genelde -2 ng/ml ve TDGO 10 ng/ml miktarın altında bulunur. Mustard zehirlenmelerinde çok yüksek miktarda saptanmıştır.
	İdrar	-liase metabolitleri (iki)	Ratlardan alınan örneklerde saptanan major metabolitlerdir. Analiz edildiğinde, tüm örneklerde saptanmıştır. bis sülfoksit, örnek hazırlama boyunca kısmen monosülfoksit'in oksidasyonu ile dönüşebilir.
	İdrar	1,1' sülfonilbis [2-S-(N-asetilsisteinil)etan]	Ratların idrar örneklerinde saptanan major metabolittir. İnsanlarda salgı üretimi olduğu için minor metabolittir.
HN-1	İdrar	N-etildietanolamin	Ratlarda minör idrar metabolitidir.
HN-2	İdrar	N-metildietanolamin	HN-2 antikanser ajanı olarak sınırlandırılmış şekilde kullanılmıştır.
HN-3	İdrar	Trietanolamin	Üstteki gibi, idrar örneğinin %47'si en yüksek miktarda saptandı. Endüstri üretimlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.
Levisit 1	İdrar	Klorovinilarsonous asit (CVAA)	Guinea domuzlarının idrar örneğinde saptanan metabolittir. İnsan örneği çalışılmamıştır.

Sarin	İdrar, Kan	İzopropil metilfosfonik asit (IMPA), Metilfosfonik asit (MPA)	IMPA sarinin hayvanlardaki ana metabolitidir. Tokyo ve Matsumoto saldırılarında insanlardan alınan örneklerde saptanmıştır.
Soman	İdrar, Kan	Pinakolil MPA	İnsanlar üzerinde çalışma yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarında saptanmıştır.
Siklosarin	İdrar, Kan	Sikloheksil MPA	İnsanlar üzerinde çalışma yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarında saptanmıştır.
VX	İdrar, Kan	Etil MPA	Hayvanlardaki metabolittir. MeSCH ₂ CH ₂ N(iPr) ₂ ile birlikte saptandığında VX ajanının konfirmatörüdür.
	Kan	MeSCH ₂ CH ₂ N(iPr) ₂	Etil MPA ile saptandığında VX ajanının konfirmatörüdür.
Tabun	İdrar	Me ₂ N-P(O)(OEt)OH, HOP(O)(OEt)CN	Analizler için stabil metabolit değildir.
	İdrar	EtO-P(O)(OH) ₂	Her zaman bulunabilir. Bazı endüstriyel ürünler ve pestisitlerin ana metabolitidir.
BZ	İdrar	Benzilik asit, 3-kuinoklidinol	Hayvan çalışmalarında rapor edilmemekle birlikte metabolit olarak varsayılmaktadır.
Fosgen	İdrar		İdrarda tanımlanamamıştır.
HCN	İdrar	2-aminotiazolin-4-karboksilik asit	Hayvan çalışmalarında saptanan metabolittir. 40/40 oranında insanlar üzerinde yapılan çalışmada, kaynağının tütün ve bazı yiyecekler olduğu belirtilmiştir.

nin bulunduğu belirtilmektedir (Tablo 2) (7).

Yapılan analitik çalışmalar daha çok hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bundan başka, insanda analizleri, İran-Irak savaşında ve Japonya-Tokyo'da meydana gelen kimyasal terör saldırısı sonrasında alınan kan, idrar ve doku örneklerinde, ajanın kendisi veya metabolitinin retrospektif analizleri şeklinde gerçekleştirilmiştir (6,7).

Toksikolojik analiz basamakları; olgunun öyküsü göz önüne alınarak analize uygun örnek seçimi, örneğin alınması, korunması ve laboratuvara

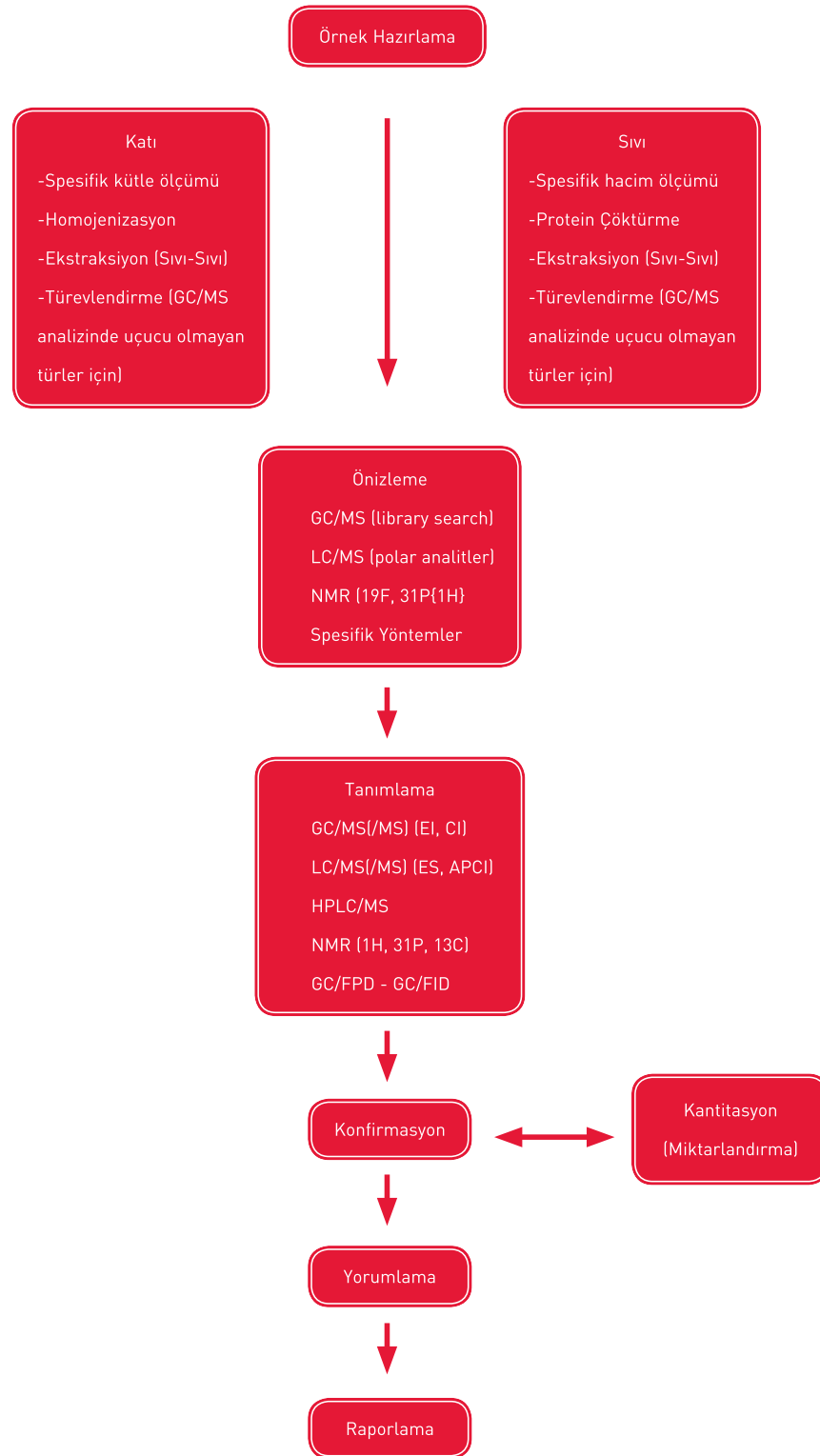
gönderilmesi, analiz işlemi, analitik bulguların değerlendirilmesi ve raporlama olarak sıralanabilir (Şekil 1) (6,9,10).

Biyolojik Örnek Seçimi ve Analize Hazırlanması

Adli toksikolojik analizlerde kimyasal savaş ajanına uygun örnek seçimi, KSA'nın toksikolojik analizinin en önemli basamaklarından biridir. Biyolojik örnekler, antemortem kan, idrar, tükürük, kıl gibi materyaller veya ölen kişilerden iç organ parçaları veya vücut sıvıları olabilir. Kimyasal savaş

ajanları, vücutta kısa ömürlüdürler. Bu yüzden maruziyet hakkında oldukça sınırlı bilgi verirler. Kan ve idrar, kimyasal savaş ajanı analizlerinde en sık kullanılan biyolojik materyallerdir. Kan örneği alınması, invazif bir yöntemdir ve sağlık personeli gerektirir. Postmortem olgularda kan örneği, ideal olarak femoral veya jugular venlerden alınmalıdır (1,6).

Postmortem örneklerin analizi, bozunma ve çürüme nedeniyle daha zordur. İran-Irak savaşında sülfür mustard gazına maruz kalan bir İran askerinden alınan örneklerin postmortem analizinde en yüksek konsantrasyonlar



Şekil 1: Adli toksikolojik analizlerde genel metodoloji

beyin, böbrek ve cilt altı doku örneklerinde bulunmuştur (8). Kimyasal savaş ajanlarından düşük molekül ağırlığına sahip olanların yarılanma ömürleri kısa olduğu ve protein ve DNA gibi biyolojik makro moleküllere bağlandığı için postmortem kan örneğinde tespiti daha zordur. Bu yüzden idrar örneğinin çalışılması diğer materyallere göre oldukça avantajlıdır. Postmortem idrar örneği alınırken dikkat edilecek en önemli husus, alınabilen tüm idrar miktarının alınmasıdır (6,7,10).

Antemortem idrar örneği alınması, invazif olmayan bir yöntemdir ve kandan daha yüksek konsantrasyonda kimyasal savaş ajanı bulundurur. Organofosforlu sinir ajanları, yakıcı ajanlar ve fosgen nükleofillerle reaksiyon veren elektrophil yapıdadırlar. Kimyasal reaktiviteleri sebebiyle su ve glutatyon gibi nükleofillerle reaksiyona girip serbest metabolit formlarında proteinlere katılırlar. Bir kısmı DNA'nın -PO₄ ve -NH gruplarına bağlanır. Absorbe edilen dozun ana fraksiyonları, yani DNA ve proteinlere katılmadan kalanlar, vücutta ya metabolize olurlar ya da hidrolize ve elimine edilerek çok küçük bir kısmı dışkıda olmak üzere ağırlıklı olarak idrarda birikirler. Bu yüzden antemortem ve postmortem analizlerde en çok idrar örnekleri çalışılmıştır (7).

Toksikolojik analiz için örnekler, temiz ve ağız kapaklı kaplara alınmalı, üzeri etiketlen-

rek kime ait olduğu (isim, yaş, cinsiyet), örneğin cinsi, alındığı tarih ve saat yazılmalıdır. Eğer paralel çalışma yapılacaksa alınacak örnek, uygun daha az hacimli kısımlara ayrılarak saklanmalıdır. Analiz için alınan örneklerin laboratuvara gönderilmesi sırasında değiştirilmemesi ve dış etkenler ile bozulmasını önlemek için gerekli önlemler alınmalıdır. Kan ve idrar örnekleri için uygun koruyucu (%0,5-2 (w/v) sodyum florit) ve antikoagülan (EDTA, sodyum sitrat, oksalat, heparin) kullanılmalıdır. Postmortem örneklerin alımından hemen sonra analizi yapılmalı veya birkaç gün içinde analiz yapılacaksa +4°C de; daha uzun sürelerde bekletilecekse 20°C de saklanmalıdır (6,11).

Laboratuvara gönderilen örneğin analizine başlanmadan önce, şüphelenilen ajanın kimyasal ve fiziksel özelliklerinin, biyotransformasyonunun ve metabolitlerinin göz önünde bulundurulması gerekir. Analiz için, öncelikle biyolojik materyalin fiziksel yapısına göre homojenizasyon, protein çöktürme işlemi, ajanın biyolojik örnekten ayrılması için izolasyon işlemi (ekstraksiyon v.b.) ve kullanılacak yöntemle ilgili olarak türevlendirilmesi gerekmektedir. Ekstraksiyon için toksikolojik analizlerde genelde SPE (Solid phase extraction-katı faz ekstraksiyon) kullanılmaktadır. Türevlendirme işlemi ise gaz kromatografisi cihazı analizlerinde gereklidir (6,12,13).

ANALİZ

Kimyasal savaş ajanlarının analizinde kullanılmak üzere geliştirilen ışın-madde etkileşimi prensibine ve renk testlerine dayanan cihazların yanlış pozitif sonuç verebilmesi, yeterli seçicilik ve duyarlılığa sahip olmaması nedeniyle konfirmasyon (doğrulama) için kapsamlı laboratuvar analizlerine ihtiyaç vardır. Analize uygun analitik yöntem seçimi, seçicilik, duyarlılık, tekrarlanabilirlik, hızlı sonuç verme ve verimlilik gibi çok sayıda faktöre bağlıdır. Hızlı ve pozitif sonuç vermesi için seçilen cihaz, gerekliliklerin tümünü yerine getirebilmelidir. Son yıllarda üzerinde en çok durulan sinir ajanları, yakıcı ajanlar ve daha düşük ilgiye sahip kapasite bozucu ajanların analizinin doğru takibinin yapılabilmesi için farklı yaklaşımlar geliştirilmiştir (1,12,14).

Analize hazır hale getirilen materyallere ön izleme ve kalitatif analizler ile birlikte konfirmasyon işlemleri yapılır. Önizleme ve tanımlama işlemlerinde GC (gaz kromatografisi), LC (likit kromatografisi), NMR (nükleer manyetik rezonans spektroskopisi) ve UV-Vis (ultra violet-visible) spektroskopisi yöntemleri kullanılır (15). Ayrıca protein, DNA gibi makromoleküllere bağlanan ajanlar ve yüksek toksik etkiye sahip protein yapısında olan ricin (inhalasyon letal dozu: 22µg/kg), gibi biyokimyasal toksinlerin analizinde immu-

nolojik (ELISA) yöntemler kullanılmaktadır (16,17). Bu uygulamalara ek olarak GC, LC gibi tekniklere benzer CE (kapiler elektroforez) ya da IMS (iyon hareketliliği spektroskopisi) teknikleri de kullanılabilir. GC ile tanımlama işlemi yapılırken termal stabiliteye sahip sinir ajanlarının yapısında fosfor bulundurmaları sebebiyle FPD (flame photometric detection-alev fotometrik deteksiyon) ve NPD (nitrojen-fosfor deteksiyon) detektörleri tercih edilmelidir. NDP detektör, sülfür mustard'ın analizinde de kullanılabilir. AED (atomic emission detection-atomik emisyon deteksiyon) detektör, KSA ve bu ajanlara ilişkin bileşiklerin deteksiyonunda kullanılan en etkili detektördür. FID detektör ise en çok kullanılan detektör olmasına ve en geniş konsantrasyon aralığında deteksiyon yapmaya imkan vermesine rağmen, fosgen ve hidrojen siyanit gibi ajanların analizinde yeterli duyarlılığa sahip değildir. GC ile analiz yaparken hafif polar silika kapiller DB-5 (%5 fenilmetil polisiloksan) ve orta derecede polar kapiller DB-1701 (%14 siyanopropilfenil metil polisiloksan) kolonları aynı anda kullanmak, hem KSA'nın hem de yıkım ürünlerinin ayrıştırılmasında yeterli olacaktır (15). KSA'nın biyomedikal örneklerde confirmasyon ve kantitasyon (miktarlandırma) işleminde GC/MS/MS ve LC/MS/MS gibi spesifik ve ppb (1/10⁹) seviyesinden daha düşük miktarlara kadar hassas ve seçici

kromatografik yöntemler tercih edilmektedir (7,18). Klinik uygulamalarda ise sinir ajanları ve organofosfatlı pestisitlerin confirmasyonu için plazma kolinesteraz, eritrosit asetilkolin esteraz veya idrar kolinesteraz düzeylerinin ölçülmesi yaygın kullanılan bir yöntemdir (19,20).

Analiz işleminden sonra elde edilen tüm veriler, adli toksikologlar tarafından yorumlanıp revize edilmelidir. Bu revizyon, kapsamlı bir biçimde analitik prosesin tüm yönlerini içermelidir. Sonuçların kritiği yapıldıktan sonra hazırlanan rapor, laboratuvar direktörü tarafından imzalanıp ilgili birimlere iletilir (6).

SONUÇ

KSA ve metabolitlerinin biyolojik örneklerde adli toksikolojik analizleri, uluslararası alanda hukuksal kanıtlar sunma kapasitesine sahiptir. KSA ile zehirlenme şüphesinin çok düşük olduğu veya zehirlenme semptomların çok açık olmadığı olgularda yapılan analizler, bize maruziyet hakkında bilgi vermektedir. Birçok sinir ajanı ve yakıcı ajanların metabolitleri hayvansal çalışma ve birkaç insan olgusundan alınan kan ve idrar örneklerinde yapılan analizlerle tanımlanmış ve doğrulanmıştır. Biyolojik örneklerde yapılan analizler hastaya yaklaşım, destek ve tedavi içinde önemlidir. Kolinesteraz analizi hariç, rutin klinik analizlerde kullanılan

yöntemler, bu kimyasal ajanların varlığı konusunda yeterli bilgi vermez. Matriks bileşenlerinden analiti ayırmak için yüksek duyarlılıkta, hassas GC ve LC kromatografik ayırma teknikleri kullanılmalıdır. Konunun politik ve adli boyutu da göz önünde bulundurulduğunda, KSA'larının biyolojik örneklerde doğru ve hassas analitik yöntemler kullanılarak belirlenmesi ve ortaya atılan KSA kullanım iddialarının kanıtlanması/giderilmesi uluslararası boyutta önemli hukuki bir sorumluluktur.

KAYNAKLAR

1. Tuorinsky SD. Medical Aspect of Chemical Warfare. Washington, DC: Office of The Surgeon General at TMM Publications, 2008.
2. Gupta RC. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents. 1 st ed. London: Academic Press, 2009.
3. Romano JA, Lukey BJ, Salem H. Chemical Warfare Agents: Chemistry, Pharmacology, Toxicology, and Therapeutics. Boca Raton, FL: CRC Taylor & Francis, 2007.
4. Sheffy Y. The chemical dimension of the Gallipoli Campaign: introducing chemical warfare to The Middle East. War in History 2005;12(3):278-317.
5. Langlois J. 'Chemical Deaths' confirmed in Syria, says Medecins Sans Frontieres. Available at: <http://www.globalpost.com/dispatch/news/regions/middle-east/syria/130824/chemical-deaths-confirmed-syria-says-medecins-sans-frontieres> Erişim tarihi: 25 Ağustos 2013.
6. Levine B. Principles of Forensic Toxicology. 2nd ed. Washington: AACCPress, 2003:3-44.
7. Black RM. An overview of biological markers of exposure to chemical warfare agents. J Anal Toxicol 2008;32(1):2-9.
8. Benschop HP, Vander Schans GP, Noort D, Fidder A, Mars-Groendijk RH, de Jong LPA. Verification of exposure to sulfur mustard in two casualties of the Iran-Iraq conflict. J Anal Toxicol 1997;21(4):249-51.
9. Vural N. Toksikoloji. 2. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi yayınları, 2000.
10. Society of Forensic Toxicologists/ American Academy of Forensic Sciences. Forensic Toxicology Laboratory Guidelines. Available at: <http://www.soft-tox.org> Erişim tarihi: 09 Ağustos 2013.
11. Dinis-Oliveira RJ, Carvalho F, Duarte JA, Remiao F, Marques A, Santos A, Magalhaes T. Collection of biological samples in forensic toxicology. Toxicol Mech Methods 2012;20(7):363-414.
12. Kroening KK, Easter RN, Richardson DD, Willison SA, Caruso JA. Analysis of Chemical Warfare Degradation Products. United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd, 2011:59-90.
13. Pragney D, Saradhi UVR. Sample-preparation techniques for the analysis of chemical-warfare agents and related degradation products. TrAC Trends in Analytical Chemistry 2012;37:73-82.
14. Ostin A. Review of Analytical Methods for the Analysis of Agents Relateds to Dumped Chemical Weapons for the CHEMSEA protect. Sweden: European CBRNE Center, 2012.
15. Mesilaakso M. Chemical Weapons Convention Chemical Analysis: Sample Collection, Preparation and Analytical Methods. England: John Wiley & Sons Ltd, 2005.
16. Men J, Lang L, Wang C, Wu J, Zhao Y, Jia PY, Wei W, Wang Y. Detection of residual toxin in tissues of ricin-poisoned mice by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay and immunoprecipitation. Anal Biochem 2010;401(2):201-16.
17. Tsuge K, Seto Y. Mass spectrometric identification of chemical warfare agent adducts with biological macromolecule for verification of their exposure. J Health Sci 2009;55(6):879-86.
18. Dangi RS, Jeevaratnam K, Sugendran K, Malhotra RC, Raghuveeran CD. Solid-phase extraction and reversed-phase high-performance liquid chromatographic determination of sulphur mustard in blood. J Chromatogr B Biomed Appl 1994;661(2):341-5.
19. Ellman GL, Courtney KD, Anders V Jr., Feather-stone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem Pharmacol 1961;7:88-95.
20. Worek F, Mast U, Kiderlen D, Diepold C, Eyer P. Improved determination of acetylcholinesterase activity in human whole blood. Clin Chem Acta 1999;288(1-2):73-90.