

## YERLİ BİR ATTA DENEY SONU HUSULE GELEN HEROİNLE ZEHİRLENME OLAYI VE HEROİNİN TOKSİKOLOJİK YÖNDEN TESBİTİ

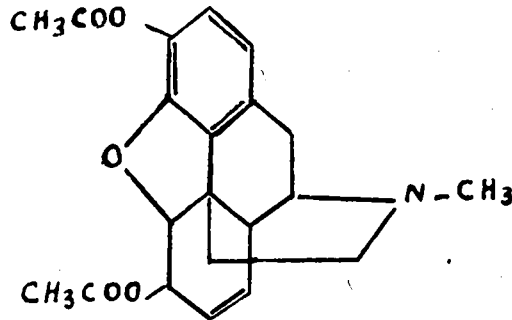
A. Nazım Özkazanç \*

### Giriş

Evcil hayvanlarımızda çeşitli etmenlerle zehirlenmeler husule gelir. Zehirlenme olaylarında beliren kliniksel belirtiler sağıtma (tedavi) ve tanı (teşhis) bakımından önemlidir. Bu belirtiler, laboratuvarlarda yapılacak toksikolojik analizlere ışık tutması yönünden de ayrıca bir değer taşımaktadırlar. Salyada heroinin mevcudiyetinin tespiti bakımından yaptığımız araştırma esnasında, 375 kilogram ağırlığında olan yerli al bir beygire derialtı olarak enjekte ettiğimiz 0.35 gram heroinden sonra - (0.35 gram 5 cc. damıtık suda eritildi)- husule gelen zehirlenme olayı bize bu yazıyı hazırlamak imkânını vermiş bulunuyor.

Heroinle zehirlenme pek ender rastlanan zehirlenmelerden birisidir. Bu bakımdan, bu olayda görülen zehirlenme belirtilerini ve ölümden sonra alınan marazi maddenin yapılan toksikolojik analizinde elde edilen sonuçları belirtmek faydalı olacaktır.

Heroin, morfinin anhidr asetik asit veya daha kolay asetil klorid ile asetilleştirilmesiyle hazırlanır. Morfinin her iki oksidril grupları esterleşir<sup>4</sup>. Açık formülü aşağıda gösterildiği gibidir.



\* A.Ü. Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü Doçenti.

Heroin beyaz, billuri, kokusuz, acı bir tozdur. 3 k. suda, 11 k. alkolde erir, eterde erimez. Mahlulü turnsol kâğıdını hafif kızartır (Kodeks) <sup>17</sup>. Heroine sinonim olarak heroin klorhidrat yahut diasetilmorfin klorhidratta denir.

Heroin, morfinden daha fazla analjezik, fakat 10 misli daha toksiktir <sup>14</sup>. Az miktarları ile mühim tesirler yapar. Analjezik tesiri morfinden 4-8 misli fazladır. Heroin kediye ve dimağına şırınga edilince kobayı çıldırtır. Heroinin zayıf dozları ne anüri ve nede konstipasyon tevlit etmez. Heroinin öksürüğü dindirme hassası kuvvetlidir, fakat tevlit ettiği zararların fazlalığı kullanılmasının doğru olamayacağına işaretir <sup>13</sup>.

Heroin atlarda tetanizasyona kadar giden bir uyarma tesirine maliktir. Heroin verilmiş atlarda şiddetli bir umumi uyarma müşahade edilir. Hayvanda titremelerle, endişeli bir görünüş vardır. Hayvan tepinir, sabit bakışlar, burun delikleri genişler, teneffüs çabuk ve gürültülüdür. Hayvanda hallusinasyon, baş dönmesi görmede bozukluklar olur. Kalp gürültülüdür, arteriyel basınç yükselir. Reflekslerde aşırı bir hassasiyet müşahade edilir <sup>2,18</sup>.

Goris ve Fourmount <sup>6</sup> heroinin organizmada deasetilasyonla morfine döndüğünü ima ile bildirdiler. Wright <sup>22</sup> 1941 yılında invitro olarak serum ile heroinin deasetilasyonunu gösterdi. Halbuki Oberst <sup>11</sup> heroinin kullanılmasından sonra, idrarda morfinin mevcut olduğunu bildirdi Way ve arkadaşları <sup>20,21</sup> invivo heroinin başlıca karaciğerde çabuk deasetilasyona uğradığını, bu değişimde bidayette 3 veya 6 monoasetil morfine, daha sonra morfin şekline dönüştüğünü bildirdiler. Yine aynı yazarlara göre, heroin beyine 6 monoasetil şeklinde girer, sonra morfin haline döner, Bu araştırmacılar, heroin kullanılmasından sonra görülen farmakolojik tesirin başlıca amilinin 6 monoasetil morfin olduğu sonucuna varmışlardır.

Heroinin büyük bir miktarı idrar ve bir miktarı da salya ile atılır. <sup>9</sup> Doping maksadı için kullanıldığında salya yahut idrarın muayene edilmesi ile tespit olunur. <sup>9</sup>

Bir morfin derivesi olan heroinin hekimliğimizde sınırlı bir kullanıma sahası vardır. Heroinin evcil hayvanlar için bildirilen dozları birbirine uymamaktadır. Baars <sup>1</sup> yarış atlarında heroinin 0.25-0.6 gram, Cerbelaud ve Le Bars <sup>3</sup> 0.25 gram, Vettes <sup>18</sup> 0.05-0.35 gram olarak kullanıldığını bildirmektedirler. Neumann-Kleinpaul ve Rücher <sup>10</sup> doping muayenesinde, klinik belirtilerin değerleri bakımından yapmış oldukları deneylerinde, deney hayvanı olarak ayırmış oldukları yarış atlarında değişik kullanıma yolları ile değişik mik-

tarlarda-rektal olarak 0.3-0.5-0.6-0.7; per os olarak 0.4-0.5-0.6-0.7; derialtı olarakta 0.01-0.03 ve 0.07 gram-heroin vermişlerdir. Milks<sup>9</sup> alkaloit veya tuzunun dozu olarak, at için 0.032-0.12 ve köpek için 0.0026-0.005 gram miktarları bildirmektedir. Halbuki Öktel<sup>12</sup> heroinin köpeklerdeki tedavisel dozunu 0.01-0.06 gram olarak yazmaktadır.

Heroin 1898 yılında hekimliğe arzedildi ve başlangıçta alışma yapmıyan bir ilâç olarak tanındı ve hatta morfinle husule gelen alışmanın tedavisinde kullanıldı, keza teneffüs üzerine depresyon yapıcı etkisi olmadığı zannediliyordu<sup>4</sup>. Fakat bu görüş fazla sürmedi. Çünkü: 1906 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde ilk Gıda ve İlaçlar Kanunu neşredildi. Heroinin tehlikeleri üzerinde önemli ikazlar yapıldı<sup>4</sup>.

Heroin sosyal hayat yönünden çok tehlikeli bir maddedir. Heroin insanlarda kötü ve tehlikeli bir alışma (iptila) husule getirdiğinden Amerika'da artık offisininel bir ilâç değildir<sup>7</sup>. Amerika'ya ithali veya memleket dahilinde istihsalı kanunla yasak edilmiştir<sup>4,7,9</sup>. Dünya Sağlık Teşkilâtı her yerde yasak edilmesini arzulamaktadır<sup>4</sup>. Heroin, morfininki gibi sakin olmiyan bir toksikomani yaparki, bu toksikomani esnasında, şahsi cinayete sevkedeabilen fiziki eksitasyon hadiseleri görülebilir. Heroin "kırmızı" zehirdir<sup>14</sup>. İnsanlarda öldürücü doz 0.05 gramdır<sup>16</sup>.

Yukarıda belirtildiği gibi, heroinin hekimliğimizde kullanılması sınırlıdır. Köpeklerde narkotik olarak per os kullanılır ve iyi bir narkotiktir<sup>21</sup>. Bundan başka heroin dünyanın muhtelif memleketlerinde doping olarak yarış atlarında kullanılmış ve kullanılmaktadır<sup>1,3,7,9,10,12,14</sup>.

### Materyal ve Metot

8 yaşında, yerli al bir beygir deneme hayvanı olarak kullanıldı. 5 cc. de 0.35 gram heroin ihtiva eden solusyonun derialtı verilmesinden 6 saat sonra ölen hayvanın otopsisinden temin edilen - (sağ ve sol böbreğin yarıları, akciğerden, dalaktan ve karaciğerin muhtelif bölgelerinden kesilerek alınan) - analiz materyali Stas-Otto metodu ile toksikolojik analize tabi tutuldu. Enjeksiyondan önce teneffüs 16, nabız adedi 42 olarak tespit edildikten sonra saat 15.15 de deney hayvanına yukarıda bildirilen ilâç solusyonu derialtı enjekte edildi. Enjeksiyondan ölüm anına kadar geçen 6 saatlik süre içerisinde, değişik zamanlarda şu klinik belirtiler tespit olundu.

Saat 15.20 (E.dan 5 dakika sonra):

Uyarma hali, sol ön bacakla tepinme.

Saat 15.27 (E. dan 12 dakika sonra):

Burun deliklerinin genişlemesi, hızlı teneffüs, kulakların dik ve hareketli oluşu, vücut adelelerinde titremeler, genel huzursuzluk.

Saat 15.40 (E. dan 25 dakika sonra):

Sallantılı yürüyüş, sabit bakışlar, hırıltılı teneffüs, ön ve arka bacaklarla tepinme, yerinde duramama.

Saat 15.50 (E. dan 35 dakika sonra):

Çok şiddetli sık ve hırıltılı teneffüs, nabız sayısı dakikada 80, teneffüs adedi 60.

Saat 15.55 (E. dan 40 dakika sonra):

Bütün vücudu saran ani titremeler, yere yıkılma. Yerden kaldırılınca dört bacakla tepinme ve tetanik kontraksiyonlar.

Saat 16.15 (E. dan 60 dakika sonra):

Boynun göğüsle birleştiği her iki kısımda ve sağrıda mevzii terleme.

Saat 16.45 (E. dan 90 dakika sonra):

Islıklı teneffüs, çok bariz genç huzursuluk, genel terleme, görmede bozukluk, baş dönmesi, başını yemliğe dayamış vaziyette nefes alış, kalp vurumları hızlı, şiddetli ve gürültülü. 75 gram kloral hidrat lavman tarzında verildi.

Saat 21.15 de enjeksiyondan 6 saat sonra hayvan öldü ve ertesi günü sabahı otopsi için Patolojik Anatomi Kürsüsüne gönderildi.

#### *Toksikolojik Muayene ve Sonuçları*

Otopside temin edilen-sağ ve sol böbreğin yarısı, akciğerden, dalaktan ve karaciğerin muhtelif bölgelerinden kesilerek alınan parçalar-analiz materyali et makinasında kıyıldıktan sonra iyice karıştırıldı ve bu homojen karışımdan 500 gramlık madde STAS-OTTO metodu ile toksikolojik muayeneye tabi tutuldu. Son alkol muamelesi ve alkolün uçurulmasından sonra, porselen kapsülde kalan kalıntı 50 cc. damıtık suda eritildi ve süzgeç kâğıdı ve huni yardımı ile bir ayırma hunisi içerisine süzüldü. Bu sulu asit eriyik aşığıdaki sıra içerisinde organik eriticiler ile çalkalandı.

1 - Yağlı maddelerin ortamdan ayırılması için 3 defa 50 cc. lik petrol eteri ile çalkalandı. İki ortam her defasında tamamiyle

birbirinden ayrıldıktan sonra, petrol eteri süzgeç kâğıdından süzülerek cam kapaklı bir şişe içerisine aktarıldı.

2 - Petrol eteri ile çalkalamadan sonra, ayırma hunisi içerisinde kalan asit reaksiyonlu sulu kalıntı bu defa 3 kere her defasında 50 cc. lik klororofmla çalkalandı. Kloroformlar madde birde olduğu gibi süzülerek cam kapaklı bir şişe içerisine aktarıldı.

3 - Ayırma hunisi içerisindeki asit reaksiyonlu sıvı, sodyum bikarbonat katılarak kalevi yapıldıktan sonra, 3 kere her defasında 50 cc. lik eterle çalkalandı. İki ortam her defasında tamamıyla birbirinden ayrıldıktan sonra, eterler süzgeç kâğıdından süzülerek cam kapaklı bir şişe içerisine aktarıldı.

4 - Ayırma hunisi içerisinde kalan kalevi sıvı, hidroklorik asit katılması ile önce asit ve amonyak katılarak kalevi reaksiyona çevrildikten sonra, her defasında 50 cc. lik sıcak kloroform ile 3 kere çalkalandı. Yukarıdaki maddelerde olduğu gibi, kloroformlar yine bir cam kapaklı şişe içerisinde biriktirildi.

Organik eritken çalkalama mahsulleri (Bir, iki, üç ve dört numaralı) 5 santimetre kutrundaki saat camları içine konuldu. Elektrikle çalışır otomatik, hararet derecesi ayarlanabilen su hamamında 50°C de, üzerinden uygun mesafeye konmuş fön aleti ile sıcak hava akımı sevkedilmek suretiyle uçuruldu. Saat camlarındaki kalıntılar aşağıda gösterilen şekillerde muayenelere tabi tutuldu.

1 - Petrol Eteri Ekstraktı Kalıntısı.

a - Presipitasyon durumu

Saat camındaki kalıntı 1:500 oranındaki hidroklorik asidin 0.5 cc. miktarı ile eritildi. Camcılık enstitüsünde yaptırılan şari cam (kılcal) borular yardımı ile isimleri bildirilen genel alkoloit miyarları ile temas sonucu husule gelen presipitsyon incelendi. Asitli eriyikten şari cam borulara küçük miktarlarda çekildi. Lam üzerine damlatılan miyarlarla şüpheli maddeyi havi şari boru temas ettirildi.

b - Özel Miyarlarla Renk Reaksiyonları

Saat camları üzerindeki kalıntılar üzerine, özel renk reaksiyonları için Goldmann reaksiyonu, Fröhde ve Marquis miyarları, Zernick reaksiyonu deneyleri yapıldı.

c - Kristal Verme Muayenesi

Saat camındaki kalıntı 1: 500 hidrolorik asidin 0.5 cc. sinde eritildi. Ortası çukur lamın kenarı vazelinlendi, lamel üzerine eritilen

şüpheli maddeden bir damla kondu. Kristalizasyon için kullanılan miyarın bir damlası ilâve edildi. Vazelinlenmiş çukur lam ters çevrilerek lamel üzerine kapatıldı ve mikroskopta hemen, 15 dakika, 30 dakika, bir saat sonra ve 24 cü saatta muayene edildi. Kontrol için, yalnız miyardan müteşekkil damlalar aynı şekilde lam ve lamel arasına konuldu ve aynı sürelerde muayene edildi. Neticede petrol eteri ekstraktında heroinin mevcut olmadığı anlaşıldı.

## 2 - Asit Kloroform Ekstraktı Kalıntısı.

### a - Presipitasyon durumu

Petrol eteri ekstraktında olduğu gibi, aynı genel alkaloit miyarları ile presipitasyon durumu incelendi. Neticede. Saat camındaki kalıntının % 5 potasyum permanganat, Dragendorff ( A ve B) reaktifleri % 5 asit tannik, % 5 sodyum molibdat, % 5 asit kromik, % 5 asit fosfomolibdik, % 5 asit fosfotungstik, % 3 asit pikrik, Mayer (Tanred) reaktifi, Wagner (A ve B) reaktifler<sup>5,15</sup> Marme reaktifi, % 5 altın ve % 5 platin klorür ve Zinc-klorid-iodid mahlulleri ile presipitasyon husule geldiği görüldü.

### b - Özel Miyarlarla Renk Reaksiyonları

Renk teşekkülü için kimyasal muayeneler Goldmann<sup>5</sup> reaksiyonu, Fröhde<sup>18,19</sup> ve Marquis<sup>19</sup> miyarları ve Zernick<sup>5</sup> reaksiyonu tatbik edilerek yapıldı. Bu muayenelerle saat camlarındaki kalıntıda heroinin mevcudiyeti tespit edildi.

### c - Kristal Verme Muayenesi

Genel alkaloit miyarlarından % 5 sodyum karbonat, % 5 platin klorür, Wagner reaktifleri (A ve B) ve % 5 civa iki korür mahlulu ile yapılan kristaloskopik deneylerinde, 24 saat sonra heroin billurlarının teşekkül ettiği mikroskopla yapılan muayenede tespit edildi.

## 3 - Kalevi Eter Ekstraktı Kalıntısı

Bir ve iki nolu ekstrakt kalıntıları gibi kontrol edildi. Ne presipitasyon teşekkülü ne de renk reaksiyonları ve ne de kristal teşekkülleri husule geldi. Kalevi eter ekstraktın da heroinin mevcut olmadığı anlaşıldı.

## 4 - Sıcak Kloroform Ekstraktı Kalıntısı

Aynı şekilde muayeneye tabi tutuldu ve asit kloroform ekstraktı kalıntısında alınan sonuçlar alınarak heroinin mevcudiyeti tespit olundu.

## Tartışma ve Sonuç

Heroinle zehirlenme pek ender rastlanan bir zehirlenme olayıdır. Bir deney sonucu şekillenen bu zehirlenme olayında tespit ettiğimiz kliniksel bulguların, literatürlerde bildirilen bulgularla<sup>2,18</sup> aynı olduğu görülmüştür. Heroinin yarış sahalarında doping olarak kullanılması esnasında, yarış atlarında görülecek klinik belirtilerin değerlendirilmesinde bu tespit edilen bulguların görevlilere faydalı olacağı düşünülmektedir.

Organlardan heroinin tespiti yönünden yapılan toksikolojik analiz sonucunda kalevi eter ekstraktının heroini ihtiva etmediği deneyler sonunda tespit edilmiştir.

## Özet

- 1 - Heroinin hekimliğimizde sınırlı bir kullanılma sahası vardır.
- 2 - Organlardan heroinin tespiti için yapılan toksikolojik analiz sonucunda, kalevi eter ekstraktının yapılan presipitasyon, özel renk reaksiyonları, kristalokopi deneyleri ile heroini ihtiva etmediği anlaşılmıştır.
- 3 - Heroin, genel alkaloid miyarlarından % 5 sodyum karbonat, % 5 platin klorür, Wagner reaktifleri (A ve B) ve % 5 civa iki klorür ile yapılan muamelesinden 24 saat sonra tipik kristaller teşkil etmiştir.

## Summary

### An Experimental Poisoning with Heroin in a Horse and the Determination and Identification of Heroin from Toxicological Samples

- 1 - The administration of heroin is limited in veterinary medicine.
- 2 - The STAS-OTTO technic was used the determination and identification of heroin from internal organs such as, kidneys, lungs, spleen and liver. Toxicological samples was taken from an experimentally poisoned horse with heroin.
- 3 - The presence of heroin was not proved in alkaline ether extract by chemical color tests, precipitation reactions and crystallographic technic.

4 - The presence of heroin was proved in acid chloroforme and hot alkaline chloroforme extracts by chemical color tests, precipitation reactions and crystallographic technic.

5 - More characteristic crystalline precipitates were obtained after 24 hours with the following reagents when the test solution was treated with these reagents. 5 % aqueous solution of platinic chloride, sodum carbonate, mercuric chloride and Wagner reagents (A and B) was found very suitable for further microcopic study.

### Literatür

- 1 - **Baars, G.** (1926): *Das Dopen der Rennpferde vom Strafrechtlichen Standpunkt und die Beurteilung der Übelichen Nachweismethoden der Dopingalkaloide im Speichel der Pferde.* Deutsche Tierärztliche Wochenschrift, 34 (9), 147-153.
- 2 - **Barrier, M.G.** (1913): *Contre Le Doping.* Rec. de Medecine Vétérinaire, Alford, Juin, 425.
- 3 - **Cerbelaud, R., et LeBars, H.** (1953): *Nouveau Manual du Vétérinaire.* Paris, 1-2134.
- 4 - **Dipalma, J.R.** (1965): *Drill's Pharmacology in Medicine.* Third Edition. McGraw-Hill Book Company, I-XIII, 1-1488.
- 5 - **Douris, R.** (1951): *Toxicologie Moderne.* Paris, 1-464.
- 6 - **Goris, A., and Fourmount, J.** (1931): *Spontaneous alterations of heroin hydrochloride solutions.* Bull. sci. pharm., 38, 273-279. As quoted in. DIPALMA, J.R. (1965): *Drill's Pharmacology in Medicine.* Third Edition. McGraw-Hill Book Company.
- 7 - **Jones, M. L.** (1965): *Veterinary Pharmacology and Therapeutics.* Third Edition. Iowa State University Press, Ames, Iowa, U.S.A. I-XIV, 1-1037.
- 8 - **Lespagnol, A.** (1950): *Pharmacie Chimique avec les Préparations Industrielles des Médicaments.* Paris, 1-958.
- 9 - **Milks, H.J.** (1949): *Practical Veterinary Pharmacology, Materia Medica and Therapeutics.* Sixht Edition. Chicago, Alex Eger, Inc., Publisher, 1-729.
- 10 - **Neumann-Kleinpaul, K., und Rücher, W.** (1932): *Klinische Untersuchungen gedophen Pferde.* Archiv Für Wissenschaftliche und Praktische Tierheilkunde 64. Band, 226-234.



- 11 - **Oberst, F.W.** (1943): *Studies on fate of heroin.* J. Pharmacol. and Exper. Therap. 79, 266-270.
- 12 - **Öktel, N.** (1959): *Farmakoloji*, Fasikül 1, 2 ci Baskı, A.Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları: 114, Ders Kitabı: 52, Yeni Desen Matbaası, Ankara, 1-215.
- 13 - **Özkazanç, A.N.** (1956) *Türkiye'de Yarış Atlarında Doping Olarak Kullanılan başlıca alkaloidlerden heroin ve kokainin salyada aranması üzerine araştırmalar.* A.Ü. Veteriner Fakültesi Yayınları: 87, Çalışmalar: 47, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1-84.
- 14 - **Simonnet, H., et Brunaud, M.** (1951): *Thérapeutique Vétérinaire II. Thérapeutique Symptomatique.* Paris-Toulouse, 195-485.
- 15 - **Sözen, H.** (1950): *Analitik Toksikoloji*, İstanbul, 1-352.
- 16 - **Thienes, C.H., and Haley, T.J.** (1957): *Clinical Toxicology.* Third Edition, Reprinted July 1957, Lee and Febiger, 1-457.
- 17 - **Türk Kodeksi** (1950): 2 ci Tabı, I-XLIIV, 1-837.
- 18 - **Vettes, R.** (1927): *Le Doping.* These, Paris, E.H. Guitard
- 19 - **Yeğül, F.F.** (1945) : *Toksikoloji.* İkinci Bası., T.C. Tarım Bakanlığı Ankara Yüksek Ziraat Enstitüsü, Ders Kitabı: 28, A.Y.Z. Enstitüsü Basımevi, I-IV, 1-160.
- 20 - **Way, E.L., and Adler, T.K.** (1960): *The pharmacologic implications of the fate of morphine and its surrogates.* Pharmacol; Rev. 12, 383-446.
- 21 - **Way, E.L., Kemp, J.W., Young, J.M., and Grasetti, D.R.** (1960): *The pharmacologic effects of heroin in relationship to its rate of biotransformation.* J. Pharmacol. and Exper. Therap., 129,144-154.
- 22 - **Wright, C.I.** (1941): *The enzymatic deacetylation of heroin and related morphine derivatives by blood serum.* J. Pharmacol. and Exper. Therap., 71, 164-177.

Yazı "Dergi Yazı Kuruluna" 4.6.19966. günü gelmiştir.