

Adli Toksikolojik Analizlerde Gözardı Edilebilen Bir Aşama: Yorumlamadan Verilen Yanlış Sonuçlar

Rukiye Aslan*, Ezgi Emen ve Serap Annette Akgür*****

Öz: Adli toksikolojik olguların idrar örneklerinde opiyatların saptanması, suistimal edilen bir maddeden olabildiği gibi, yasal reçeteli ilaçlardan veya gıdalardan kaynaklanabilir. Bu nedenle, sonuçların yorumlanması analitik & adli toksikolojik analizden ayrılmaz bir parçasıdır. Bu çalışmada yorumlamanın önemini ortaya koymak amacıyla ağrı kesici kullanan ve opioid pozitif çıkan bir denetimli serbestlik olgusu sunulmuştur.

43 yaşında erkek Denetimli Serbestlik (DS) olgusu Bağımlılık Toksikolojisi Laboratuvarı'na başvurulmuştur. Türk Ceza Kanunu'na göre denetimli serbestlik alan kişiler 6 haftalık bir tedavi programından geçirilerek idrarda madde tarama testi ve klinik görüşmeye tabi tutulmaktadır. DS olgusu, düzenli olarak ağrı kesici (Apranax-Plus) kullandığını ifade etmiştir. Apranax plus içinde 550 mg naproksen sodyum ve 30 mg kodein fosfat bulunmaktadır. Nisan-Haziran 2018 tarihleri arasında emniyet & gözetim zinciri altında 6 farklı idrar örneği alınmıştır. İdrar örnekleri ilk olarak Klonlanmış Enzim Donör İmmünoassay (CEDIA) reaktifleri kullanılırken tarama analizine tabi tutulmuştur. Ardından pozitif çıkan sonuçlar Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS) ile doğrulanmıştır.

Ön tarama analizinde tüm idrar örneklerinde opiyat pozitif (eşik değeri: 300 ng/ml) saptanmıştır. Eroin metaboliti 6-asetilmorfin (6-AM) tespit edilmemiştir. GC-MS'te yapılan doğrulama aşamasında morfin yanında, kodein ve kişinin beyanına uygun olarak naproksen sodyum saptanmıştır. Ancak kişide saptanan opiyat pozitifliğinin, bu ilacın içinde yer alan kodein de mi yada ayrıca aldığı morfinden mi kaynaklandığı sorusu önemlidir. Özellikle 6-AM'nin tespit edilmediği durumlarda, bireyin kodein mi yoksa eroin mi kullandığını belirlemeye yardımcı olmak için toplam morfin/kodein oranı kullanılmaktadır. Kişinin analiz edilen her idrar örneğinde farklı Mor/Kod oranı elde edilmiştir.

Adli Toksikolojik analizlerde ilaç öyküsünün değerlendirilmesi, sonuçların doğru yorumlanması aşamasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Olgumuzun idrar örneklerinde yüksek düzeyde morfinin saptanması, morfine dönüşebilmesi nedeniyle kodeinden kaynaklanmış olabilir. Adli Toksikolojik analizlerin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi çelişkili sonuçların açıklığa kavuşturulmasına yardımcı olabilmektedir. Madde kullanımı ile yasal ve adli sistemler arasındaki ilişki, adli toksikologların analiz aşamalarındaki sorumluluğunu artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Adli Toksikolojik Analiz, Çapraz reaksiyon, Yorumlama, Kodein, Morfin, Polimorfizm.

* Dr., Kimyager, Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü Bağımlılık Toksikolojisi AD., rukiye.doger@gmail.com, rukiye.aslan@ege.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4012-3684

** MSc., Biyolog, Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü Bağımlılık Toksikolojisi AD., ezgi.bezci@gmail.com, ORCID: 0000-0002-4598-5080

*** Prof. Dr., Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü Bağımlılık Toksikolojisi AD., serap.akgur@gmail.com, serap.akgur@ege.edu.tr, ORCID: 0000-0001-9638-2311

An Ignorable Stage in Forensic Toxicological Analysis: Wrong Results without Interpretation

Rukiye Aslan, Ezgi Emen ve Serap Annette Akgür

Abstract: The presence of opiates in the urine sample of forensic toxicological cases can be caused by legal prescription drugs or drug of abuse use. Therefore, interpretation of results is an integral part of toxicological analysis. In this study, a probationer case who used painkiller and had an opioid positive result was presented in order to demonstrate the importance of interpretation.

A 43-year-old male probationer was admitted to Addiction Toxicology Laboratory. According to Turkish Penalty Code, individuals who have received probation undergo a 6-week treatment program and are subjected to a urine drug screening test and a clinical interview. Probationer stated that he used pain killer (Apranax-Plus) regularly. Apranax-Plus contains 550 mg naproxen sodium and 30 mg codeine phosphate. 6 different urine samples were obtained from probationer under the chain of custody between April-June 2018. Urine samples were first screened for drugs of abuse using Cloned Enzyme Donor Immunoassay (CEDIA) reagents. Then, opiates results confirmed with Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS).

The analysis results were all found to be positive for opiates (cut off: 300 ng/ml) at the screening analysis. Heroin metabolite 6-acetyl morphine (6-AM) was not detected in all urine samples at the screening analysis. GC-MS results showed positivity for morphine, codeine and naproxen sodium. The total morphine/codeine (Mor/Cod) ratio is used to help predict whether an individual is using codeine or heroin, especially where 6-AM is not detected. Different Mor/Cod ratios were detected in each urine sample.

The assessments of medication history play a crucial role for the correct interpretation of the results. In this case, detection of high levels of morphine in urine samples may be caused by codeine, because of it can convert into morphine. A deeper understanding of toxicology testing can help clarify conflicting results. The relationship between drug use and the legal and judicial systems increases the responsibility of specialists in these toxicological stages.

Keywords: Forensic Toxicological Analysis, Cross-reaction, Interpretation, Codeine, Morphine, Polymorphism.

Giriş

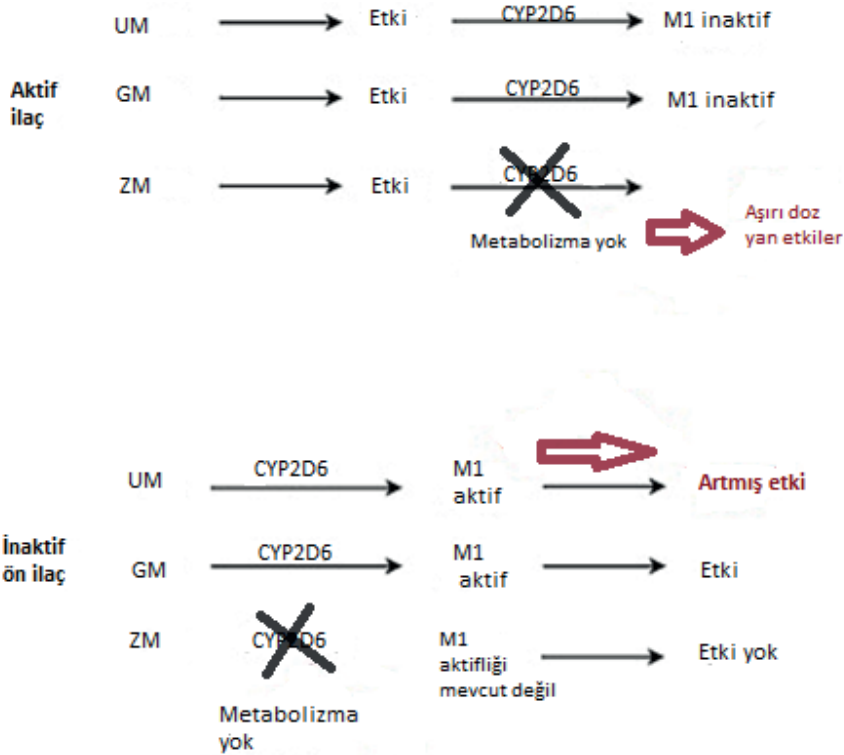
Günümüzde madde kullanımı & bağımlılığı ve buna bağılı sorunlar gittikçe artmaktadır. Madde kullanan olguların biyolojik materyallerinde yapılan adli toksikolojik analiz; yasadışı maddelerin analitik yöntemlerle araştırılmasına ve sonucun somut bir delil olarak kullanmasına olanak sağlamaktadır. Olguların değerlendirilmesi ve doğru bir şekilde yorumlanabilmesi için toksikolojik analiz aşamalarının her bir basamağının sistematik bir şekilde ilerlemesi gereklidir. Adli toksikolojik analiz aşamaları; biyolojik örneklerin uygun yöntemlerle alınması, saklanması, laboratuvara gönderilmesi, analiz amaçlı hazırlanması için gerekli koşulların sağlanması, analizlerde kullanılan cihazlar-yöntemler, bu yöntemlerin validasyonu ve laboratuvarların standardizasyonu ile birlikte sonuçların yorumlanmasından oluşmaktadır (Battal, 2013; Gürler, 2018). Adli toksikolojide bir olgunun doğru ve güvenilir bir şekilde aydınlatılması bu aşamaların bir bütün şeklinde yürütülmesine bağlıdır.

Adli toksikolojik analizlerde kullanılacak analitik yöntemin seçimi büyük önem taşımaktadır. Genellikle önce aranan maddenin immünolojik yöntemlerle (ELISA, EMIT v.b.) genel tarama analizleri yapılır. Tarama testleri hızlı sonuç verir, uygulaması kolaydır ancak özgülüğü zayıftır (Perrigo ve Joynt, 2013). İmmunoassay yöntemlerde girişimlere yol açabilen ve yanlış sonuçlar verebilen çapraz reaksiyon önemli bir sorundur. Yapısal olarak ilgili ve/veya ilgisiz bileşiklerle gelişebilecek çapraz reaksiyonlar nedeniyle, immünolojik testlerde etkileşimler gözlenir. “Yanlış pozitif” ve “yanlış negatif” sonuçların oluşmasına böylelikle de hastanın sonuçlarının yanlış yorumlanmasına ve hekim tarafından yanlış tedavi uygulanmasına neden olabilmektedir (Aslan ve Akgür, 2021; Döğer, Yayayürük, Koç, Aydemir ve Akgür, 2016) Toxicology and Pharmaceutical Sciences Toxicology Laboratory due to marijuana abuse. He had been using 600 mg/day Efavirenz to overcome his disease. As the routine application in the laboratory, the urine specimens of the probationer were first screened for drugs of abuse using CEDIA reagents. The analysis results were all found to be positive. Subsequently, the urine specimens were also analyzed for their THC content with another urine screening immunoassay kit using DRI (Diagnostic Reagent Inc.. Bu nedenle adli toksikolojik analizlerde prensip olarak ilgili örneğin ikinci ve daha ileri bir analitik yöntemle doğrulanması gerekmektedir (Wyman, 2012). Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GC-MS), Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (LC-MS) gibi kromatografik yöntemlerle yapılan doğrulama testleri immunoassay yöntemlere kıyasla daha geç sonuç verse de duyarlılığı ve seçiciliğı yüksektir (Ertaş, Döğer, Aydoğdu ve Ertaş, 2018) ve yanlış pozitif-yanlış negatif sonuçların önüne geçmektedir.

Kişinin kullandığı ilaç geçmişinin ve numune bütünlüğünün değerlendirilmesi de sonuçların doğru yorumlanması için çok önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü ilaç metabolitleri de yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Bunun

yanı sıra polimorfizm de yorumlamada sıklıkla göz ardı edilen ve üzerinde durulması gereken noktalardandır. 2003 yılında, İnsan Genom Projesi ile beraber farmakogenomik biliminin, bireyin bir ilaca karşı olumsuz reaksiyonunun genetik nedenlerinin belirlenmesinin temeli atılmıştır (Ross ve diğerleri, 2010). Sitokrom P450 (CYP 450) enzimlerinin genetik polimorfizmi nedeniyle, populasyonlar aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (Ingelman-Sundberg, Sim, Gomez ve Rodriguez-Antona, 2007):

- i. Belirli bir P450'yi kodlayan ikiden fazla aktif gene sahip ultra hızlı metabolizörler (UM);
- ii. İki fonksiyonel gen taşıyan geniş metabolizörler (GM);
- iii. Kusurlu veya silinmiş genler nedeniyle fonksiyonel enzimlerden yoksun zayıf metabolizörler (ZM).



Şekil 1.CYP 450enzimlerinin genetik polimorfizmi, (Kaynak: Ingelman-Sundberg ve diğerleri, 2007)

Bu çalışmada konuyu açıklayan ağrı kesici kullanımında opiyat pozitif çıkan bir denetimli serbestlik (DS) olgusu ile adli toksikolojik analiz aşamalarının bir bütün olduğu ve yorumlamanın önemi ortaya konulmuştur.

Gereç ve Yöntem

Ege Üniversitesi Madde Bağımlılığı, Toksikoloji ve İlaç Bilimleri Enstitüsü Bağımlılık Toksikolojisi Laboratuvarı'nda rutin olarak kontrole tabi ve yasadışı maddelerin analizi yapılmaktadır. Laboratuvarımıza 5237 sayılı kanun kapsamında denetimli serbestlik (DS) olguları ve perifer servislerden gelen klinik olgular başvurmuştur. Analiz için başvuran olguların idrar örneklerinde yapılan analizler sonucu yorumlamanın önemini gösterecek adli olgu örnek olarak sunulmuştur. Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Karar no: 17-2.1/14).

Türk Ceza Kanunu'na göre denetimli serbestlik alan kişiler 6 haftalık bir tedavi programından geçirilerek idrarda madde tarama testine ve klinik görüşmeye tabi tutulmaktadır. Bağımlılık toksikolojisi Laboratuvarı'na başvuran olguların idrar örneğinde yapılacak adli toksikolojik analiz için örnek alınması deneyimli personel tarafından, gözetim altında yapılmaktadır. İdrar örneği verilirken bilgilendirilmiş onam formu doldurulmaktadır. Bu form içeriğinde kişilerin kullandığı ilaçlar, var olan kronik hastalıklar vb. kişisel bilgileri içermektedir. Laboratuvarımıza başvuran 43 yaşında erkek DS olgusu formda düzenli olarak ağrı kesici (Apranax-Plus) kullanımı olduğunu beyan etmiştir. Apranax-Plus, reçeteli bir nonsteroid anti-inflamatuar ilaçtır. İçeriğinde 550 mg naproksen sodyum ve 30 mg kodein bulunmaktadır. Laboratuvardaki rutin metodolojiye göre DS olgusundan Nisan-Haziran 2018 tarihleri arasında emniyet & gözetim zinciri altında 6 farklı idrar örneği alınmıştır. İdrar örneklerinin laboratuvara kabulü yapılmış ve analiz öncesinde idrar bütünlük testi (Intect 7) yapılmıştır. İdrar örnekleri ilk olarak enzimatik immunoassay yöntemiyle Klonlanmış Enzim Donör İmmünoassay (CE-DIA) reaktifleri kullanılarak ön tarama analizine tabi tutulmuştur. Ön taramada yer alan maddeler ve eşik (cut-off) değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Ön tarama testi ile idrar örneğinde analiz edilen maddeler ve eşik değerleri

Immunoassay Yöntemiyle Analiz Edilen Madde Adı	Eşik değer (Cut-off) (ng/ml)
Kannabinoid (Esrar, THC-COOH)	>50
Amfetamin	>1000
Ekstazi (MDMA)	>500
Opioid	>300
Kokain	>300
Sentetik Esrar-1 ^a	>10
Sentetik Esrar-2 ^b	>20
Benzodiazepin	>200
Buprenorfin	>5
6-asetilmorfin (6-AM)	>10

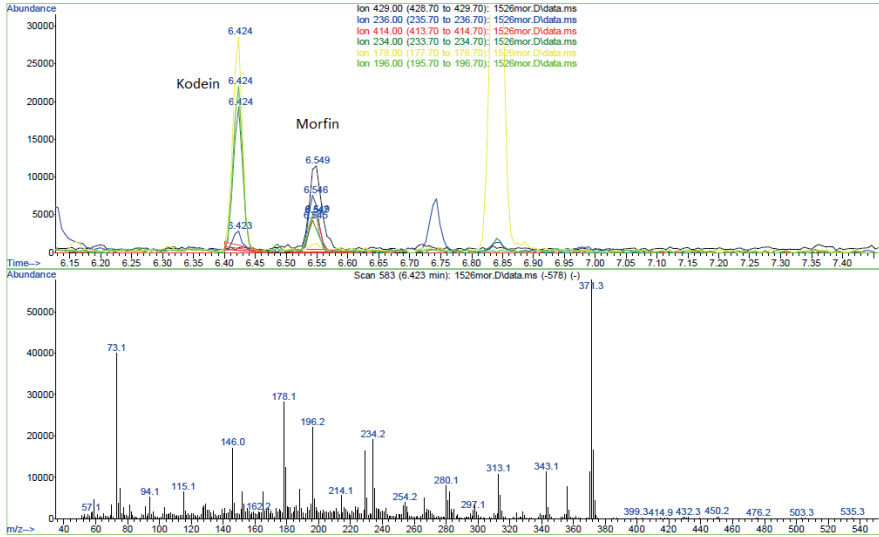
^aJWH-018, JWH-073, AM-2201, ^bUR-144

Pozitif çıkan maddeler adli toksikolojinin temel prensibi olan ileri ikinci bir yöntemle kromatografik olarak doğrulanmıştır. Doğrulama analizine örnekleri hazır hale getirebilmek için sıvı-sıvı ekstraksiyon yapılmıştır. Laboratuvar-içi yöntemle cihaza verilmeye hazır hale getirilen idrar örnekleri gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC-MS) ile kantitatif olarak analiz edilmiştir.

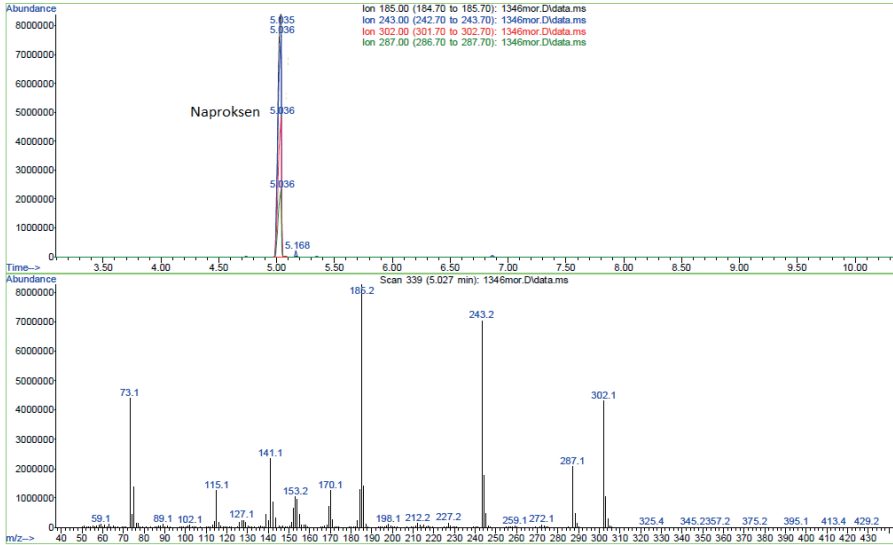
Bulgular

Ön tarama öncesinde olguya ait idrar örneklerinde yapılan idrar bütünlük testine göre örnek bütünlüğü tam olarak değerlendirilmiştir. Olguya ait tüm idrar örneklerinde immunoassay ile yapılan ön tarama sonucunda opiyat pozitif çıkmıştır (>eşik değer: 300 ng/ml). Tarama analizinde tüm idrar örneklerinde opiyat pozitifliği verebilecek eroin kullanımına işaret eden belirteç olan 6-AM saptanmamıştır.

GC-MS ile yapılan doğrulama analizi sonucunda tüm idrar örneklerinde morfin, kodein ve naproksen sodyum saptanmıştır (Şekil 2 ve 3).



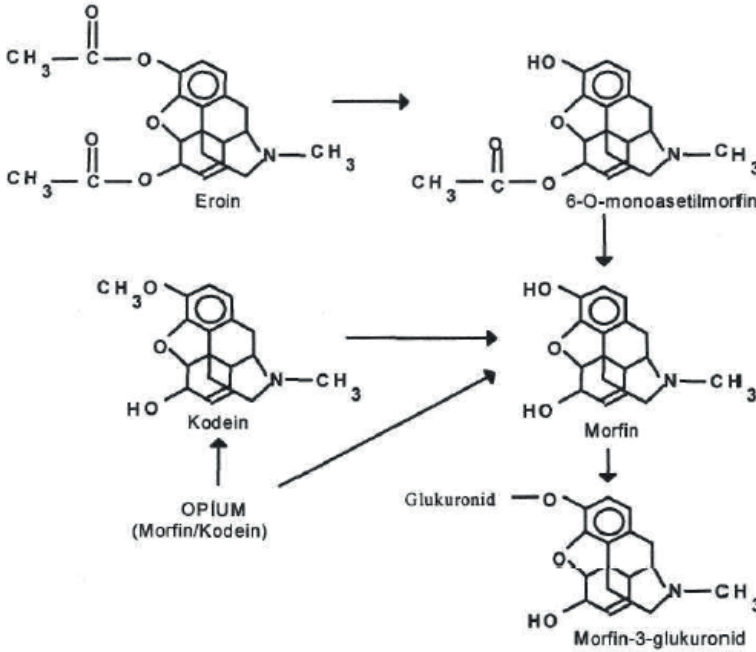
Şekil 2. İdrar örneklerinde saptanan kodein ve morfine ait kromatogram ve spektrum



Şekil 3. İdrar örneklerinde saptanan naproksene ait kromatogram ve spektrum

Kodein; 6-AM yani eroin kullanımında pozitif saptanan numunelerde sıklıkla tespit edilebilmektedir. Bu durum çoklu madde kullanımından veya eroi-

nin kendisinin kodeinle kontaminasyonundan kaynaklanabilmektedir. Özellikle 6-AM'nin tespit edilmediği durumlarda, bireyin kodein mi yoksa eroin mi kullandığını tahmin etmeye yardımcı olmak için toplam morfin/kodein oranı (Mor/Kod) kullanılmaktadır. Kodein, polimorfik enzim olan CYP2D6 tarafından morfine metabolize edilmektedir (Şekil 4). Zayıf metabolizörler son derece düşük plazma derişimlerine ve morfin ve morfin glukuronidlerin idrar geri kazanım oranlarına ve kodeinin çok az analjezik etkinliğine sahiptir. Buna karşılık, bir CYP2D6 gen duplikasyonu taşıyan ultra hızlı metabolizörler, yüksek CYP2D6 aktivitesine sahiptir (Kirchheiner ve diğerleri, 2006) ve zayıf metabolizması olan kişilere göre 45 kata kadar daha yüksek kodein metabolit derişimleri geliştirdikleri rapor edilmiştir (Yue, Alm, Svensson ve Säwe, 1997).

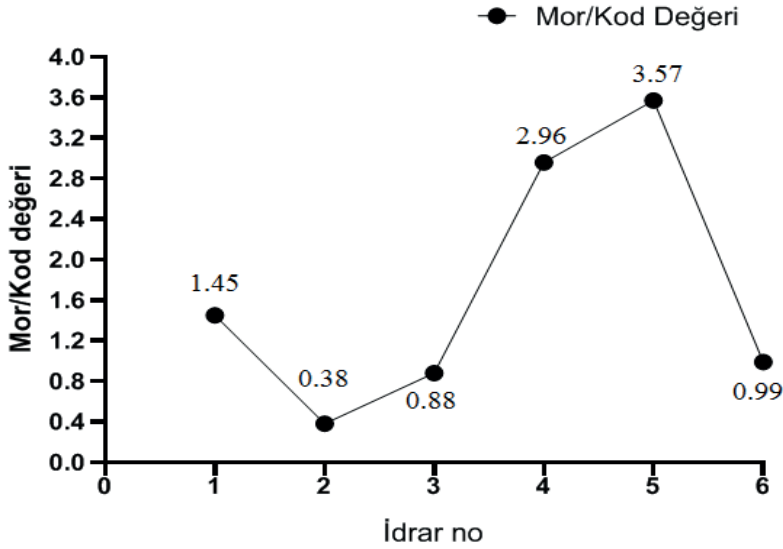


Şekil 4. Opiyatların metabolizması (Kaynak: United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), 1993)

Mevcut adli uygulamada Mor/Kod değeri <1 ise, tek başına kodein alımının göstergesi olarak kabul edilirken, oranın >1 olmasının eroin kullanımını gösterdiği kabul edilmektedir (Kronstrand ve Jones, 2001). Bununla birlikte, kodeinden gelen morfin, polimorfik sitokrom P450 enzimi CYP2D6 yoluyla üretildiğinden, CYP2D6 geninin bir kopyalanmasının neden olduğu ultra hızlı metabolizmanın plazmadaki daha yüksek morfin düzeylerinden sorumlu olabileceği argümanı kul-

lanılabılır. Bu nedenle Mor/Kod >1 değeri UM'lerde bulunabilmekte ve bu kişiler yanlışlıkla eroin kullanıcısı olmakla suçlanabilmektedir (He, Brockmöller, Schmidt, Roots ve Kirchheiner, 2008).

Olgudan DS sürecinde alınan 6 idrar örneğinde de GC-MS ile yapılan doğrulamada Mor/Kod oranları farklı bulunmuştur. Şekil 5'te idrar örneklerine ait saptanan mor/kod oranları ayrı ayrı verilmiştir.



Şekil 5. İdrar örneklerine ait saptanan Mor/Kod değeri

Sonuç ve Öneriler

Madde kullanımının giderek yaygınlaştığı, farklı alanlarda önemli sorunlar açtığı dünyamızda, gündend güne sürekli yeni bileşiklerin de piyasaya sokulması bu maddelerin saptanarak adli kanıt olarak kullanılmasını daha da zorlaştırmaktadır. Kişinin kendisi dışında, çevresindekileri de etkilemesi, madde kullanımını gösteren adli & analitik toksikolojik yaklaşımlarla, maddenin somut bir delil olarak ortaya konması son derece önemlidir. Bu noktada adli toksikolojik analizler önemli bir objektif veri sunmaktadır.

Adli toksikolojik olguların idrar örneklerinde opiyatların saptanması, suistimal edilen bir maddeden olabildiği gibi, yasal reçeteli ilaçlardan veya gıdalardan kaynaklanabilir. DS veya klinik olguların idrar örneklerinde bulunan morfinin nereden kaynaklı olduğunu belirlemek bazen zor olabilmekte ve analiz sonuçlarının yorumlanması büyük önem kazanmaktadır. Hekimler hem adli bir karar hem de

klirik bir tedavi izlemi için pozitif test sonuçlarının reçeteli bir ilacın doğru kullanımıyla mı yoksa kötüye kullanımla mı ilgili olduğu verisine ihtiyaç duymaktadır. Çalışmamızda ağır kesici ilaç kullandığını beyan eden olgumuzun idrar örneğinde immunoassay yöntem ile yapılan ön taramada opiyat pozitif çıkmıştır. GC-MS'le yapılan doğrulama analizlerinde ise kişinin kullandığı analjezik ilaca ait etken maddesi kodein yanında naproksen sodyum ve morfin saptanmıştır. Kodein, geniş bir güvenlik ile dünyada en yaygın kullanılan opiyatlardan biridir. Bir ön ilaç olan kodeinin normal metabolizörleri için vücuttaki CYP2D6 sistemi, kodeini morfine dönüştürerek etkili analjezi sağlamaktadır. UM'lerde, standart bir kodein dozundan çok daha büyük miktarda morfin metabolize edilmekte ve potansiyel bir opioid doz aşımına yol açmaktadır (He ve diğerleri, 2008). Apranax plus içinde 550 mg naproksen sodyum ve 30 mg kodein fosfat bulunmaktadır, Olgumuz düzenli olarak bu ilacı kullandığını beyan etmiş ve yapılan analizlerinde kişinin beyanına uygun olarak tüm idrar örneklerinde naproksen sodyum saptanmıştır. Ancak kişide saptanan opiyat pozitifliğinin, bu ilacın içinde yer alan kodein de mi ya da ayrıca aldığı morfinden mi kaynaklandığı sorusu önemlidir. Olgumuzun idrar örneklerinde yüksek düzeyde morfinin saptanması, vücudumuzdaki kodein metabolizması sonucunda, morfine dönüşebilen kodeinden kaynaklanmış olabilir. Olgunun idrar örneklerinde tespit edilen Mor/Kod oranları birbirinden farklı çıkmıştır. 0.99 oranına göre olgu ultra hızlı metabolize edici olarak değerlendirilebilirken, 1.45, 2.96 ve 3.57'ye göre (>1 olan) kodeini morfin gibi etki elde edebilmek için kötüye kullandığı veya doğrudan morfin kullandığı kabul edilir. Diğer sonuçlara göre (0.88, 0.38) kodein almış olarak değerlendirilebilir. Olgumuzda net bir karara varmak için ileri genetik çalışmalar yapılmalıdır.

Hem DS gibi kişinin hayatını etkileyecek adli olgularda hem de tedaviyi şekillendirecek klinik olgularda adli toksikolojik analizler pre-analitik, analitik ve post-analitik aşamalar göz önünde bulundurularak sonuçlar bir bütün şeklinde adli toksikologlar tarafından uzmanlarca değerlendirilmelidir. Bu çalışma; yanlış sonuçları azaltmak için laboratuvarlarda deneyimli bir adli toksikolog tarafından analiz sonuçlarının dikkatli bir şekilde yorumlanmasına güçlü bir ihtiyaç olduğunu göstermiştir.

Kaynakça

- Aslan, R. ve Akgür, S. A. (2021). Madde Testlerinde “Doğru” Bilinen “Yanlış” Pozitif Sonuçlar:Amfetaminlere Özgü Bir Olgu. *Olgularla Adli Tıp ve Adli Bilimler* içinde, ss. 329–333.
- Battal, D. (2013). Determination of Biological Sample and Analytical Method in Forensic Toxicology Analysis. *Turkish Journal of Forensic Medicine*, 27(1), ss. 44–53. doi:10.5505/ADLITIP.2013.95914
- Döğer, R., Yayayürük, A. E., Koç, P. Ü., Aydemir, N. ve Akgür, S. A. (2016). False positivity for marijuana in immunoassay analysis due to Efavirenz use. A case report. *Romanian Journal of Legal Medicine*, 24(2), ss. 135–136, doi:10.4323/rjlm.2016.135
- Ertaş, H., Döğer, R., Aydoğdu, M. ve Ertaş, F. N. (2018). Doğrulama Aşamasında Kullanılan Kromatografik Yöntemler. S. A. Akgür ve N. Dağlıoğlu (Ed.), *Temel Adli Toksikoloji* içinde , Akademisyen Kitabev, ss. 235–261.
- Gürler, M. (2018). Biyolojik Materyaller ve Örnek Seçimi. S. A. Akgür ve Dağlıoğlu Nebile (Ed.), *Temel Adli Toksikoloji* içinde, s. 185.
- He, Y. J., Brockmöller, J., Schmidt, H., Roots, I. ve Kirchheiner, J. (2008). CYP2D6 ultrarapid metabolism and morphine/codeine ratios in blood: was it codeine or heroin? *Journal of analytical toxicology*, 32(2), ss. 178–182, doi:10.1093/JAT/32.2.178
- Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A. ve Rodriguez-Antona, C. (2007). Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacology and Therapeutics*, 116(3), ss. 496–526. doi:10.1016/j.pharmthera.2007.09.004
- Kirchheiner, J., Schmidt, H., Tzvetkov, M., Keulen, J. T., Lötsch, J., Roots, I. ve Brockmöller, J. (2006). Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *The Pharmacogenomics Journal*, 7(4), ss. 257–265, doi:10.1038/sj.tpj.6500406
- Kronstrand, R. ve Jones, A. W. (2001). Concentration ratios of codeine-to-morphine in plasma after a single oral dose (100 mg) of codeine phosphate. *Journal of analytical toxicology*, 25(6), ss. 486–487, doi:10.1093/JAT/25.6.486
- Perrigo, B. J. ve Joynt, B. P. (2013). Use of Elisa for the Detection of Common Drugs of Abuse in Forensic Whole Blood Samples. *Can. Soc. Forensic Sci. J.*, 28(4), ss. 261–269, doi:10.1080/00085030.1995.10757486
- Ross, C. J. D., Visscher, H., Sistonen, J., Brunham, L. R., Pussegoda, K., Loo, T. T., Michael R. Hayden. (2010). The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety: A Model for Safety Pharmacology. *Thyroid*, 20(7).
- United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). (1993). *Recommended methods for the detection and assay of heroin and cannabinoids in biological specimens*. New York. <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-detection-and-assay-of-heroin--cannabinoids--cocaine--amphetamine--methamphetamine.html> adresinden erişildi.
- Wyman, J. (2012). Principles and procedures in forensic toxicology. *Clinics in laboratory medicine*, 32(3), ss. 493–507, doi:10.1016/J.CLL.2012.06.005
- Yue, Q. Y., Alm, C., Svensson, J. O. ve Säwe, J. (1997). Quantification of the O- and N-demethylated and the glucuronidated metabolites of codeine relative to the debrisoquine metabolic ratio in urine in ultrarapid, rapid, and poor debrisoquine hydroxylators. *Therapeutic drug monitoring*, 19(5), ss. 539–542. doi:10.1097/00007691-199710000-00010