

**BAZI UYUŞTURUCU VE UYARICILARIN CALLIPHORA VICINA
ROBINEAU-DESVOIDY, 1830 (DIPTERA: CALLIPHORIDAE) GELİŞİMİ VE
PMİ TAHMİNİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Bahriye AYZ

Yüksek Lisans Tezi

Biyoloji Anabilim Dalı

Zooloji Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ferhat ALTUNSOY

(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÇALIŞKAN)

Eskişehir

Eskişehir Teknik Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Aralık 2019

Bu tez çalışması BAP Komisyonu tarafından kabul edilen 1804F097 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Bahriye AYAZ'ın BAZI UYUŞTURUCU VE UYARICILARIN CALLIPHORA VICINA ROBINEAU-DESVOIDY, 1830 (DIPTERA: CALLIPHORIDAE) GELİŞİMİ VE PMI TAHMİNİ ÜZERİNE ETKİLERİ başlıklı tezi 30/12/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Eskişehir Teknik Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Biyoloji Anabilim dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

<u>Jüri Üyeleri</u>	<u>Unvan Adı Soyadı</u>	<u>İmza</u>
Üye (Tez Danışmanı)	: Prof. Dr. Ferhat ALTUNSOY	
Üye	: Doç. Dr. Davut Ümit ŞİRİN	
Üye	: Doç. Dr. Recep Sulhi ÖZKÜTÜK	

Prof. Dr. Murat TANIŞLI

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

BAZI UYUŞTURUCU VE UYARICILARIN CALLIPHORA VICINA ROBINEAU-DESVOIDY, 1830 (DIPTERA: CALLIPHORIDAE) GELİŞİMİ VE PMI TAHMİNİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Bahriye AYAZ

Biyoloji Anabilim Dalı

Zoooloji Bilim Dalı

Eskişehir Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Aralık 2019

Danışman: Prof. Dr. Ferhat ALTUNSOY

(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Hakan ÇALIŞKAN)

Şüpheli adli vakalarda postmortem intervalin (PMI) belirlenmesinde ceset üzerinde kolonize olan böceklerin süksesyonları ve gelişimleri kullanılmaktadır. İlaç kullanımına bağlı şüpheli ölümlerde, ceset içeriğindeki kimyasallar ceset üzerinden beslenen böceklere geçmekte ve gelişimlerinde değişikliklere dolayısıyla PMI tayinin de sapmalara neden olmaktadır. Bu tez çalışmasında dünya genelinde artan kullanım ve ölüm vakaları göz önünde bulundurularak seçilen ilaçların *Calliphora vicina* gelişim evrelerinde meydana getirdiği sapmalar araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan Amfetamin (Adderall) *C. vicina*'nın larval gelişimini kontrol grubuna göre 18-22 saat geciktirmiştir. Tramadol (Contramal) *C. vicina*'nın larval gelişim evrelerinde 24 saatlik bir gecikmeye neden olmuştur. Klonazepam (Rivotril) *C. vicina* larval gelişim evrelerini 12 saat hızlandırırken total gelişimi de uzatmıştır. Bu çalışmayla adli açıdan öneme sahip bir tür üzerinde etkileri ilk kez araştırılmış olan Süksinilkolin (Lysthenon) *C. vicina* gelişim evrelerinde sapmalara neden olmuş, larval gelişimi 22-24 saat geciktirirken pupada kalma süresini kontrol grubuna göre 5 saat uzatmıştır. Amfetamin, Süksinilkolin ve Klonazepamın *C. vicina* gelişim evreleri üzerine etkisi ilk kez bu çalışmayla araştırılmıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlarla, bu ilaçların *C. vicina* gelişim evrelerinde ve doğrudan PMI tahmininde meydana getirdiği değişiklikler tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Postmortem interval*, *Calliphora vicina*, *Amfetamin*, *Süksinilkolin*, *Clonazepam*.

ABSTRACT

EFFECTS OF SOME DRUGS AND STIMULANTS ON DEVELOPMENT OF CALLIPHORA VICINA ROBINEAU-DESVOIDY, 1830 (DIPTERA:CALLIPHORIDAE) AND DETERMINATION OF PMI

Bahriye AYZAZ

Department of Biology

Programme in Zoology

Eskişehir Technical University, Institute of Graduate Programs, December 2019

Supervisor: Prof. Dr. Ferhat ALTUNSOY

(Co-Supervisor: Asst. Prof. Dr. Hakan ÇALIŞKAN)

In suspicious deaths, insect development and successional data are used to estimate the postmortem interval (PMI). Drug related deaths may result in drug transmission to feeding insects and subsequent alteration on their development, thereby altering PMI. This study investigated the influence of drugs which has extensive use and increasing drug related deaths, on *Calliphora vicina*. Amphetamine (Adderall) exhibited a trend of prolonged both larval and pupal development. Adderall decelerated the larval development up to 18-22 hour. Tramadol (Contramal) cause 24 hour delaying of larval development of *C.vicina*. *C.vicina* larvae were reared on bovine lung treated with Clonazepam (Rivotril) exhibit acceleration on larval development up to 12 hour deceleration on pupal stages. Present study firstly investigate the effects of Listenon on the forensically important insect species, *C.vicina*, Succinylcholine (Lysthenon) cause prolongation up to 22-24 hour of larval development and decelerate the pupal stage up to 5 hour. The effects of Amphetamine, Süksinilkolin and Clonazepam on the *C.vicina* development are firstly investigated in present study. These preliminary findings suggest that these drugs may alter the duration of *C.vicina* developmental stages and consequently PMI estimations.

Keywords: *Postmortem Interval, Calliphora vicina, Amphetamine, Succinylcholine, Clonazepam,*

TEŞEKKÜR

Hem lisans hem yüksek lisans eğitimim süresince her daim engin bilgi birikimi ve görüşleriyle yolumu aydınlatan danışmanım Prof. Dr. Ferhat Altunsoy'a teşekkürü bir borç bilirim. Yüksek lisans çalışmalarım boyunca yardımları ve desteği için ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Hakan Çalışkan'a; yine gerek akademik gerek manevi desteklerinden dolayı Doç. Dr. R. Sulhi Özkütük'e; istatistiksel analizleri gerçekleştirmemde değerli yardımlarından dolayı Osmangazi Üniversitesi Dr. Öğr. Üyesi Özer Özaydın'a; her türlü teknik yardımları için Bilgi İşlem Uzmanı Koray Akkuş'a; bu süreçte yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli meslektaşlarım Nergis Karaduman ve Efecan Gürcan'a; bu süreçteki manevi destekleri ve dostlukları için Zehra Sülüsoğlu, Meryem Yiğiter, Rana Özcan ve Ceyhun Ayaz'a çok teşekkür ederim.

Ve tabii ki teşekkürlerin ve minnetlerin en büyüğü her zaman herşeyden değerli anne- babam; Rafet Ayaz ve Ayten Ayaz'a...

Bahriye AYZ

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Eskişehir Teknik Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Bahriye AYZ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
GÖRSELLER DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Postmortem Interval	5
1.2. Calliphoridae Familyasının Özellikleri	10
1.2.1. <i>Calliphora vicina</i> (Robineau-Desvoidy) (Diptera: Calliphoridae).....	12
2. ÇALIŞMA KAPSAMINDA KULLANILAN İLAÇLAR	15
2.1. Amfetamin (Adderall).....	16
2.2. Süksinilkolin (Suksametanyum klorür) (Lysthenon).....	18
2.3. Tramadol (Contramal).....	19
2.4. Klonazepam (Rivotril)	22
3. MATERYAL METOD	25
3.1. Arazi Çalışmaları	25
3.2. <i>Calliphora vicina</i> Ana Kültürünün Oluşturulması	25
3.3. Deneysel Çalışmalar	25
3.3.1. Amfetamin'in Larvalara Uygulanması.....	26
3.3.2. Süksinilkolin'in Larvalara Uygulanması.....	27

3.3.3. Tramadol'un Larvalara Uygulanması.....	27
3.3.4. Klonazepam'ın Larvalara Uygulanması.....	27
3.4. Larvaların Örneklenmesi	28
3.5. İstatistiksel Analizler	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Amfetamin (Adderall)'in <i>Calliphora vicina</i> Gelişim Evreleri Üzerine Etkileri.....	29
4.2. Süksinilkolin (Lysthenon)'in <i>Calliphora vicina</i> Gelişim Evreleri Üzerine Etkileri.....	31
4.3. Tramadol (Contramal)'un <i>Calliphora vicina</i> Gelişim Evreleri Üzerine Etkileri.....	33
4.4. Klonazepam (Rivotril)'ın <i>Calliphora vicina</i> Gelişim Evreleri Üzerine Etkileri.....	35
5. TARTIŞMA SONUÇ.....	38
KAYNAKÇA.....	43
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Amfetaminin <i>C.vicina</i> larval boylara etkisinin karşılaştırılması	30
Tablo 4.2. Süksinilkolinin <i>C.vicina</i> larval boy uzunluklarına etkisinin karşılaştırılması	32
Tablo 4.3. Tramadolun <i>C.vicina</i> larval uzunluklara etkisinin karşılaştırılması	34
Tablo 4.4. Klonazepamın <i>C.vicina</i> larval boz uzunluklarına etkisinin karşılaştırılması	36
Tablo 4.5. <i>C.vicina</i> larval ölüm oranlarının karşılaştırılması.....	36
Tablo 4.6. <i>C.vicina</i> Pupa ölüm oranlarının karşılaştırılması.....	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 4.1. Amfetaminin <i>C.vicina</i> larval ağırlıklarına etkisi.....	30
Şekil 4.2. Süksinilkolinin <i>C.vicina</i> larval ağırlıklara etkisinin karşılaştırılması	32
Şekil 4.3. Tramadolun <i>C.vicina</i> larval ağırlıklara etkisinin karşılaştırılması	34
Şekil 4.4. Klonazepamın <i>C.vicina</i> larval ağırlara etkisinin karşılaştırılması	35



GÖRSELLER DİZİNİ

Sayfa

Görsel 1.1. Calliphoridae yaşam döngüsü	11
Görsel 1.2. <i>Calliphora vicina</i> posterior spirakulum görünüşü (Byrd ve Castner,2000).....	12
Görsel 1.3. <i>Calliphora vicina</i> genel görünüş (Rivers ve Dahlem, 2014)	13



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

PMI	:	Postmortem Interval (Ölüm sonrası geçen zaman)
PMI _{min}	:	Minimum Postmortem Interval (Ölüm sonrası geçen minimum zaman)
PMI _{max}	:	Maksimum Postmortem Interval (Ölüm sonrası geçen maksimum zaman)
WHO	:	World Health Organisation) (Dünya Sağlık Örgütü)
DEHB	:	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
TİTCK	:	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
BDZ	:	Benzodiazepin
FDA	:	United States Food and Drug Administration (
ECDD	:	Expert Committee on Drug Dependence (WHO)

1. GİRİŞ

Adli entomoloji, medikokriminal araştırmaların çözümlenmesinde böceklerin ve arthropodların delil olarak kullanıldığı; taksonomi, fizyoloji, genetik, araknoloji, popülasyon dinamiği, ekoloji ve istatistik bilimlerini de içine alan multidisipliner bir bilim dalıdır. Lord ve Stevenson (1986), adli entomolojiyi; kentsel entomoloji, depolanmış ürün entomolojisi ve medikolegal entomoloji olarak 3 başlık altında değerlendirmiştir. Kentsel entomoloji; ev ve bahçelerde zararlı olan böcek ve arthropodlarla ilgili dava ile sivil kanunlar ve pestisitlerin kötüye kullanımıyla da alakalı vakalarla ilgilenen bir alandır (Catts ve Goff, 1992). Depolanmış ürün entomolojisi; besinlerin içinde veya üzerinde bulunup kirliliğe yol açan, genellikle ticari ürünleri istila eden ve kirlenmesine neden olan arthropodlar üzerinde araştırmalar yapılan bir daldır (Catts ve Goff, 1992; Hall, 2001). Medikolegal entomoloji ise, cinayet, intihar ve tecavüz gibi ağır suçların yanında, fiziksel bağımlılık ve kaçakçılık suçlarını da içeren alanlarda var olan entomolojik verilerin kanıt olarak kullanıldığı geniş bir bilimdir (Smith, 1986). Fakat medikolegal entomoloji günümüzde çoğunlukla şiddet içerikli suçların çözümlenmesinde arthropod varlığından yararlanılmasına dayandırıldığı için medikokriminal entomoloji olarak da anılmaktadır (Hall, 2001). Kasıtlı cinayet, böcek saldırısı, açıklanamayan ani ölümler ve meydana gelen kazaların nedenlerini sorgulamanın yanında, ölümden sonra geçen zamanı ve ölümün gerçekleştiği yeri tahmin etmeyi amaçlar (Hall, 1990). Ölümle sonuçlanan herhangi bir adli vakada adli bilimciler, cesetin kimliği, ölüm nedeni ve ölüm zamanı gibi olayı aydınlatacak olguları araştırır. Ölümle sonuçlanmış adli vakalarda çözümlenmesi gereken en önemli nokta; ölümün üzerinden geçen zaman ya da bir diğer adıyla (PMI) postmortem intervaldır. Ölümün ne zaman gerçekleştiğini tespit etmek için ölümü izleyen ilk günlerde ölümün geç belirtileri olarak adlandırılan; vücut sıcaklığında düşme (algor mortis), ölü morluğu (livor mortis) ve ölü sertliği (rigor mortis) ile fiziksel, biyokimyasal, moleküler, patolojik ve antropolojik teknikler kullanılmaktadır (Rivers ve Dahlem, 2014). Fakat ölümün geç belirtileri ve kullanılan teknikler cesette meydana gelen hüresel bozulmalar ile çürümelerden dolayı 72 saatten sonra kullanışsız hale gelmektedir (Amendt vd., 2004). Bundan sonraki evrede olayın üzerinden yıllar geçmiş olsa bile, ölüm zamanının belirlenmesinde entomolojik deliller güçlü veriler sağlamaktadır (Amendt vd., 2011). Ceset üzerinde ya da etrafında kolonize olan böceklerin dağılımı, biyolojisi ve davranışları bilindiği takdirde maktulün ne zaman, nerede ve nasıl öldüğu bilgilerine

ulaşmak mümkündür (Amendt vd., 2007). Adli araştırmalarda, entomolojik delillerin güvenilirliğinin ve vakaların çözümünde yaygın kullanımının en temel nedeni, bu araştırmalarda kullanılan böcek grupları üzerine yeterli referans verinin önceki çalışmalarından sağlanmış olmasıdır (Catts, 1992; Campobasso vd., 2001; Amendt vd., 2007). Kashyap ve Pilay (1989) çalışmalarında 16 ayrı adli vakada kullanılmış olan verilerin (Otopsi, entomolojik veriler ve ikinci dereceden deliller) güvenilirliğini istatistiksel olarak test etmiş ve özellikle 72 saatten sonra güvenilirliği en yüksek verinin entomolojik bulgular olduğunu rapor etmiştir. Olay yerindeki entomolojik delillerin değerlendirilmesi ve doğru yorumlanması, PMI yanında vakanın gerçekteleştiği mevsim, coğrafi konum ve koşulları, ölümden sonra cesedin taşıma ve saklanma durumu, toksik madde varlığı ve uyuşturucu madde kullanımı olup olmadığına dair sonuçlara ulaşılabilmektedir (Haskell vd., 1997). Ölümden sonra ceset, taze aşama, şişme aşaması, çürüme aşaması ve kuruma aşaması olmak üzere çürüme evrelerinden geçer. Çürümenin her bir evresi farklı böcek grupları tarafından tercih edilmektedir. Bazı böcekler doğrudan cesetle beslenmek ve yumurta bırakmak için cesete yönelirken bazıları da bu böceklerle beslenmek için ceset üzerinde bulunurlar (Anderson, 2010). Ancak son 20 yıllık süreçte cesetin tüm çürüme evrelerinde minimum ölüm zamanının belirlenmesinde böceklerin kolonizasyonundan ve gelişim evrelerinden yararlanılarak birçok adli vakanın çözüme ulaştırıldığı rapor edilmiştir (Byrd ve Castner, 2001).

Böcekler; yaklaşık 1.9 milyonluk tür sayısı ve yüksek adaptasyon yetenekleri ile dünyada hemen hemen her habitata uyum sağlayabilen, ekvatoradan kutuplara kadar yayılış gösteren türleri içeren bir gruptur (Stork, 2017). Böceklerin uyum sağladığı bu habitatlardan bir tanesi de omurgalı cesetleridir. Bu cesetler böcekler için kolayca metabolize edebilecekleri eşsiz bir besin kaynağı oluşturur (Anderson ve Cervenka, 2002). Böcekler cesetlerle beslenirken parçalanmasını ve toprağa karışmasını sağlayarak ekolojik dengeye katkı sağlarken, kolonize oldukları cesetlerde ölüm zamanının tahminini sağlayarak adli araştırmalarda da büyük önem teşkil ederler (Erzinclioglu, 1983; Catts ve Goff, 1992; Greenberg, 1991). Nekrofaj böcekler olarak adlandırılan bu grubu gerçek sinekler (Diptera), özellikle cesete ilk ulaşan Calliphoridae ve Sarcophagidae ile Silphidae (Coleoptera) ve Dermestidae (Coleoptera) oluşturur (Goff, 2010). Özellikle leş sinekleri olarak bilinen Calliphoridae üyeleri ceset üzerinde ilk kolonize olan türler olarak ölüm zamanının belirlenmesinde biyolojik saat olarak görev yaparlar (Erzinclioglu, 1983; Catts ve Goff, 1992). Leş sinekleri, çürüme aşaması

sırasında cesetten salınan kokular sayesinde çok uzun mesafelerden gelerek (Wall ve Warnes, 1994; Fisher vd., 1998; Anderson, 2001, Braack, 1981; Erzincinlioglu, 1996), mevsime göre değişmekle birlikte yazın 3-4 dakika, kışın 7 dakika gibi bir sürede 6 kilometreden cesede ulaşırlar (Amendt vd., 2004; Byrd ve Castner, 2001; Altunsoy vd., 2017). Cesete ulaşan leş sinekleri hemen yumurtlamak için en uygun alanları belirledikten sonra yumurtalarını bırakırlar ve biyolojik saat işlemeye başlar. Sinekler yumurtalarını ilk olarak ağız ve burun açıklıklarına, gözlere ya da genital açıklıklara bırakmaktadırlar. Bu doğal açıklıkların yanında silah, delici, kesici, ezici alet yarası yada dokunun zarar gördüğü travma bölgelerine de yumurta bırakabilmektedirler (Gennard, 2007; Byrd ve Castner, 2001). Ceset üzerine bırakılan yumurtalar açıldıktan sonra larvalar dokularla beslenmeye devam ederek gelişimlerini tamamlarlar. Ceset üzerinde gelişen larva, pupa ve ergin sineklerin gelişim evreleri belirlenerek PMI hesaplanır (Smith 1986; Amendt vd. 2004).

Böceklerin adli vakaların çözümlenmesinde uzun zamandır kullanılmakta olduğunu birçok araştırmacı rapor etmiştir (Benecke, 2001; Greenberg ve Kunich, 2002). Kronolojik olarak bakılacak olursa İncil, adli entomoloji için ilk kaynak kitap olma niteliğindedir. Tanrı veya elçisi böcek süksesyonu ve postmortem çürüme üzerine bilgiler vermektedir (Isaiah 14: 11) (Rivers ve Dahlem, 2014). Berenbaum'un (1995) belirttiğine göre İncil'de geçen dizelerde anlatılan nekrofaj kurtçuklar büyük olasılıkla leş sineklerini (Calliphoridae) temsil etmektedir. İncil'de değinilen ölümden sonra vücudu ayrıştırarak olan kurtlar ve sineklerden sonra kayıtlara geçmiş ilk entomolojik rapor 13. yüzyılda Çin'den bildirilmektedir. McKnight (1981) tarafından araştırmacı Sung Tz'nun kayıtlarından aktarılan olayda, bir çiftçi tarlada orakla yaralanarak ölü olarak bulunmuş ve ertesi gün toplanan çiftçilerin orakları incelendiğinde bir tanesinin üzerinde ve etrafında sineklerin var olması suçluya suçunu itiraf ettirmek zorunda bırakmıştır. 17. yüzyılda, İtalyan fizikçi ve doğa bilimci Francesco Redi, yaptığı deneylerle larvaların et üzerinde kendiliğinden var olmadıklarını erginlerin et üzerine gelerek yumurta bıraktıklarını gözlemleyerek rapor etmiştir (Ross vd., 1982). Redi yaptığı çalışmalarla 13.yüzyılda Çin'de tanımlanmış olan bazı sinek türlerinin cesete yönelimleri ve ceset üzerinde kolonize olmaları hakkındaki bilgileri yeniden yapılandırarak literatüre kazandırmıştır (Rivers ve Dahlem, 2014). 18.yüzyılın ortalarına gelindiğinde ikili isimlendirmenin babası olarak kabul edilen Carl Linnaeus, leş sineklerini gözlemlediği bir çalışmada 3 ergin sineğin larvalarının bir atı aslan kadar hızlı bir şekilde yok

edebileceğini belirterek sineklerin cesete yönelimleri ve dekompozisyona olan katkılarını bildirmiştir (Müller ve Linné, 1774, Benecke, 2001’de alıntılındığı üzere). Bu olay leş sineklerinin ceset üzerindeki üreme kapasitesi ve larvaların beslenme hızları hakkında açık bir referans olarak karşımıza çıkmaktadır. Sung Tz’un 13.yüzyılda rapor ettiği adli entomolojik rapordan sonra 19.yüzyıla kadar literatüre kazandırılmış direkt adli entomolojik rapor bulunmamaktadır. Ancak 19.yüzyılda meydana gelen birçok önemli olay modern adli entomolojinin temelini atmıştır. Benecke (2001) bildirdiğine göre, 1850 yılında Fransız fizikçi Bergeret, bulunan ceset üzerindeki entomolojik delilleri kullanarak minimum ölüm zamanını belirlemiş ve modern adli entomolojideki ilk vaka sunumunu yapmıştır. 1878 yılına gelindiğinde bulunan bir çocuk ceseti üzerinde kolonize olan böcekleri inceleyen Jean Pierre Mégnin, ceset üzerindeki türlerin süksesyonuna dair sayısız çalışma yapmış ve 1894 yılında J.P.Megnin, Kadavra Faunası (La Faune des Cadavres) kitabını yayımlamıştır (Haskell vd., 1997); Rivers ve Dahlem, 2014). Alman fizikçi Hermann Reinhard 1881 yılında gömülmüş cesetler üzerindeki nekrofaj türler üzerine yoğun çalışmalar yapmış ve adli entomoloji alanında ilk sistematik çalışmayı ortaya koymuştur. 1898 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Motter’in araştırma grubu mezardan çıkarılmış 150 bireyin üzerindeki böcek faunasını incelemiş ve Megnin’in çalışması daha detaylı olmasına rağmen Motter belki de faunal süksesyon alanında ilk çalışmayı kaydetmiştir (Motter, 1898). 20.yüzyıla gelindiğinde; 1922 yılında Meixner ve 1925 yılında Merkel cesetler üzerindeki böcek süksesyonu, cesetlerin çürüme hızları, çürüme hızına etki eden etmenler üzerinde çalışmalar yaparak, cinayet vakalarının çözümlenmesinde kullanılacak veriler sunmuştur (Meixner, 1922; Merkel, 1925). Schmitz (1928) mezardaki cesetlerde kolonize olan türleri, Schneider (1936) böceğin cesette neden olduğu değişiklikleri araştırmışlardır. Gennard’a (2007) göre; 1935 yılında İngiltere’de meydana gelen bir vakada, ölü olarak bulunan iki kadının cesetleri üzerinde tespit edilmiş *Calliphora vicina* ergin ve 3.instar larvaları kullanılarak cesetlerin taşındığı belirlenmiş ve yapılan bütün entomolojik analizler sonucunda katile ulaşılmıştır. Kamal (1958); Calliphoridae ve Sarcophagidae familyasına ait 13 türün gelişimi ve ekolojik özellikleri üzerine çalışmalar yapmış ve adli vakaların çözümlenmesinde kullanılacak verileri literatüre kazandırmıştır. Bu araştırmalar önemli referans veriler arasındadır ve hali hazırda adli vakalarda PMI tespiti yapılırken kullanılmaktadır (Rivers ve Dahlem, 2014). Bir bilim dalı olarak adli entomolojinin; öneminin kavrandıktan sonra hızla gelişmesiyle birlikte adli vakalarda entomolojik delillerin toplanması, kullanılması,

değerlendirilerek vakanın çözümlenmesi adına birçok yeni çalışma gerçekleştirilmiştir (Smith, 1986; Haskell ve Williams, 2008). Yapılan bu çalışmalar adli vakaların çözümlenmesinde kullanılan bütün diğer tekniklere alternatif, güçlü ve güvenilir veriler sağlamıştır. Bu çalışmalara ek olarak; adli araştırmacı ve polis memurlarının adli entomoloji alanında eğitilmesi için metinler hazırlanmış (Byrd ve Castner, 2010), adli entomoloji hakkında güncel araştırmalar derlenmiş (Amendt vd., 2010), bilim insanları ve halkın da bilgilendirilmesi için tanıtım niteliğinde kitaplar basılmıştır (Gennard, 2007). B. Greenberg, E.P. Catts, L.M. Goff, N.H. Haskell, P. Nuorteva, W. Lord, K. Kim, L. Meek, M. Leclercq, Z. Erzinçlioglu ve birçok araştırmacının yapmış olduğu çalışmalar adli entomolojinin gelişmesinde ve dünya genelinde güçlü ve geçerli yeni bir disiplin olmasında büyük katkılar sağlamıştır. Bu süreçte yapılan bu çalışmalar ışığında gelişen adli entomoloji, şüpheli ölüm olaylarında en önemli sorunu teşkil eden PMI'ı tespit ederek olayların çözümlenmesini sağlar.

1.1. Postmortem Interval

PMI belirlenmesi, cinayet ve zamansız ölümleri içeren vakalarda tespit edilmesi gereken en önemli unsurlardan biridir. PMI belirlenmesi, var olan şüphelerin ortadan kaldırılmasında ve kurbanın kayıp olduğunu ya da son görüldüğü zamanı bildiren bireylerle arasındaki bağlantıyı kurarak gerçek suçlu ve kurbanın belirlenmesinde etkin bir rol oynar (Catts, 1990; Geberth, 1996). Ölümün doğal yollarla gerçekleşmesi halinde bile, miras ve sigorta konuları dolayısıyla ölüm zamanının belirlenmesi önem teşkil etmektedir (Henssge vd., 1995).

Ölüm sonrası vücutta meydana gelen değişiklikler birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkmakta ve PMI hesaplanması önemli ölçüde zor olabilmektedir (Bass, 1984). Ölümden sonra ilk 24-48 saat arasında dokuların patolojik analizi ve biyolojik sıvıların laboratuvar analizleri kesin bir tahmin yapılmasını sağlayabilir. Vücut sıcaklığında düşme (algor mortis), ölü morluğu (livor mortis), ölü sertliği (rigor mortis) ve kan koagülasyonu gibi testler PMI'nın belirlenmesinde daha öznel olma niteliğindedir (Estracanhollı vd., 2009). Başlangıçla ölümün tahmin edilebilir fiziksel ve kimyasal sonuçları, güvenilir veriler sağlarken ölüm üzerinden geçen zamanın artmasıyla birlikte bu indikatörler daha az kullanışlı hale gelebilmekte ve ekolojik verilerden elde edilen sonuçlar daha doğru veriler sunmaktadır (Catts, 1992; Byrd ve Castner, 2001). Yine bu fiziksel ve kimyasal analizlerin; cesedin parçalanması, saklanması ve yakılması durumlarında ölüm zamanı

tespiti yapılırken kullanılmaları daha da zor olabilmektedir. Açık alanlarda gerçekleşen ölüm vakaları veya öldürüldükten sonra açık alana bırakılan cesetlerin çevresel faktörlerden etkilenmesiyle de ölüm zamanı belirlenirken kullanılan adli tıp analizleri yetersiz kalmaktadır. Ölümden sonra geçen 72 saatlik süreçten sonra nekrofaj böcekler PMI belirlenmesinde önemli ve eşsiz bir oynarlar (Goff, 2010; Amendt vd., 2011). Çürümekte olan bir ceset, üzerindeki türlerin davranışını ve düzenini çarpıcı şekilde değiştirebilmektedir. Leşle beslenen birçok omurgalı ve omurgasız ceset üzerinde beslendiği gibi çürüme aşamasında ortaya çıkan son ürünler topraktaki fauna ve florayı da değiştirmektedir (Bornemissza, 1957). Ceset üzerinde bulunan böceklerin kolonizasyonu ve gelişim evrelerine bakılarak doğru bir PMI tahmini yapılabildiği gibi yapılan toksikolojik araştırmalar neticesinde de kimyasal, ilaç, madde ve zehir sebepli ölümlerde larva ve pupa içeriğinde biriken kimyasal tespit edilerek ölüm nedeni de belirlenebilmektedir.

Günümüzde entomolojik veriler kullanılarak PMI tahmini yapılırken ceset üzerine gelen böceklerin süksesyonu ve larval gelişim evrelerinden yararlanılmaktadır. Süksesyon modeli, ölümden sonra belirli arthropod türlerinin ceset üzerinde görülme zamanları ve evreleri hakkında bilgi verir (Byrd ve Castner, 2001). Süksesyondan elde edilen verilerle 52 güne kadar kesin doğrulukta PMI tahmini yapılmaktadır (Schoenly vd., 1996). Ceset üzerinde gelişen bir larvanın yaşı ile minimum postmortem interval (PMI_{min}), kişinin son görüldüğü zamandan cesetin bulunmasına kadar geçen zamanın tespit edilmesiyle de maksimum postmortem interval (PMI_{max}) belirlenmektedir.

Larval gelişim evrelerinden yararlanılarak PMI tahmini yapılırken ceset üzerinde bulunan larvaların yaşa bağlı büyüklüğünün ölçümü yaygın olarak kullanılmaktadır (Donovan vd., 2006). Larval büyüklük ölçümünde kullanılan parametreler uzunluk ölçümü, en ölçümü ve ağırlık ölçümü olarak çeşitlilik gösterse de larval uzunluk ölçümü çoğunlukla tercih edilmektedir (Richards, Rowlinson ve Hall, 2013; Rezende vd., 2014). Böceklerin süksesyonu ve larval gelişim evrelerinden yararlanılarak PMI tahmini yapılırken kullanılan bu ölçüm parametreleri; larval gelişim hızını değiştirecek herhangi biyotik ve abiyotik faktörler tarafından etkilenebilmektedir (Ames ve Turner, 2003; Clark vd., 2006; Williams, 2003; Hall ve Brandt, 2006; Mullany vd., 2014). Bu faktörlerin ve etkilerinin belirlenmesi adli vakalarda entomolojik kanıtların doğru değerlendirilmesi ve doğru PMI tahmini yapılması açısından büyük önem arz etmektedir. Örneğin, sıcaklık

böcek gelişimi ve metabolizması üzerinde en önemli etkiye sahip abiyotik faktördür (Adrewartha ve Birch, 1954; Chapman, 1982). Genellikle belirli aralıklarda sıcaklığın artması ile gelişim artmaktadır ancak sıcaklığın aşırı derecede artması böcekler için öldürücü olabilmektedir. Bazı türler mevsimsel etmenlere bağlı olarak diyapoz girerek gelişimlerini durdurmakta (Denlinger ve Zdzarek, 1994) ve belirli gelişim evrelerinde geçirdikleri zamanı oldukça arttırmaktadır. Birbiriyle yakın olan türler farklı diyapoz davranışları gösterebilmekte ve bu sebeple doğru PMI tespiti için böceklerin gelişim evreleri üzerinde kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ceset üzerinde beslenen sinek larvalarının gelişimleri ve metabolik faaliyetleri diğer gelişmemiş böcekler göre daha hızlı olabilmektedir (Hanski, 1976; Levot vd., 1979). Aynı bölgede yoğunlaşan larvalar 'kurtçuk kütleleri' 'maggot mass' etkisi oluşturarak ortam sıcaklığının çok üzerinde bir sıcaklık meydana getirebilir (Cianci ve Sheldon, 1990; Goodbrod ve Goff, 1990; Greenberg, 1991; Turner ve Howard, 1992). Kurtçuk kütlelerindeki en yaşlı larvanın gelişimi kütledeki sıcaklığın artmasından önce olabileceği göz önünde bulundurularak olay yeri ve ceset bozulmadan sıcaklık ile larval uzunluk ölçümlerinin dikkatlice kaydedilmesi gerekmektedir (Byrd ve Castner, 2001). Bazı ceset böcekleri çok farklı besin tipleriyle beslenme eğilimi göstermekte ve beslendikleri besin tipine göre farklı gelişim hızlarına sahip olmaktadır. Clark vd. (2006)'nın yaptığı çalışmada; inek ve domuzun kalp, akciğer ile karaciğeri üzerinde *Lucilia sericata* gelişimini incelemiş ve inek ile karşılaştırıldığında domuz dokuları üzerinde beslenen sinek larvalarının daha hızlı gelişim gösterdiği ve erginlerin daha büyük olduğu; yine domuz kalp ve akciğeri üzerinde beslenen sineklerin karaciğerdekilerle karşılaştırıldığında daha hızlı gelişim gösterdikleri tespit edilmiştir. *Lucilia sericata* et ile karşılaştırıldığında sebze üzerinde daha yavaş gelişim göstermektedir (Povolny ve Rozsypal, 1968). Bu da besin tipindeki değişikliklerin diğer türlerin gelişim hızlarını etkileyebileceğini göstermektedir. Ceset üzerinde kolonize olan türlerin doğru teşhis edilmesi, entomolojik delillerin analizinin doğru yapılmasında en önemli faktörlerden biridir (Byrd ve Castner, 2001). İlaç sebebi intihar ya da cinayet vakalarında ceset içeriğindeki kimyasalların böcekler üzerinde çeşitli etkileri vardır (Goff ve Lord, 1994). Kimyasalın türüne ve konsantrasyonuna bağlı olarak cesetle beslenen böceklerin gelişimleri hızlanmakta ya da yavaşlamaktadır.

Adli vakalarda ölüm zamanı belirlenirken, bu biyotik ve abiyotik etmenler tarafından meydana gelebilecek sapmaları minimuma indirebilmek amacıyla birçok çalışma rapor edilmiştir. Türler arası ve tür içi rekabet (Goodbrood ve Goff, 1990; Wells

ve Greenberg, 1992; Von Zuben vd., 2000), Sıcaklık (Hall ve Brandt, 2006; Nassu vd., 2014), mevsim (Hall ve Brandt, 2006; Verma ve Reject, 2013), cesetin ulaşılabilirliği (Mann vd.,1990), coğrafik farklılıklar (Hall ve Brandt, 2006; Wells ve Lamotte, 2010) ve ceset içeriğindeki kimyasal varlığı (Goff ve Lord, 1994; Goff vd., 1991; Hédouin vd., 2001; Altunsoy vd., 2014) türlerin ceset üzerindeki kolonizasyonu ile gelişim evrelerini etkilemekte ve doğru PMI tahmini yapılmasında sapmalara neden olmaktadır. Grassberger ve Reiter (2001); Ames ve Turner (2003); Donovan vd. (2006); Niederegger vd. (2010); Verma (2013) çeşitli Calliphorid türlerinin farklı sıcaklıklardaki gelişim evreleri üzerine çalışmalar yapmış ve bu çalışmalar sonucunda isomegalen ve isomorphen diyagramları gibi, Calliphoridlerin farklı sıcaklıklardaki gelişim verilerinin kaydedilip standartlaştırıldığı diyagramlar yayımlanmıştır. Ancak kimyasal maddelerin larval gelişim evreleri üzerine olan etkilerine dair yapılan çalışmaların standardize edildiği program ya da diyagramlar bulunmamaktadır. Bu sebeple farklı kimyasalların entomolojik kanıt olarak kullanılan türler üzerindeki etkileri önceden yapılan çalışmalarla belirlenmeli ve larval gelişime olan etkileri tespit edilerek PMI tayini yapılırken ortaya çıkabilecek sapmaların önüne geçilmesi sağlanmalıdır.

Böceklerden yararlanılarak PMI tespiti yapılırken, cesette kan, idrar ve doku gibi geleneksel toksikolojik analizlerin yetersiz olduğu veya uygun olmadığı durumlarda ceset üzerindeki bu böceklerin toksikolojik analizleri güçlü alternatif deliller sunmaktadır (Byrd ve Castner, 2001). Entomotoksikoloji, cesetle beslenen böceklerin toksikolojik analizleriyle kimyasal tespiti yapan ve bu kimyasalların böceklerin gelişim evrelerine etkisini araştıran adli entomolojinin bir dalıdır (Introna vd., 2001). Bazı medikal ilaç ve uyuşturucu sebepli ölümlerin artmasıyla birlikte adli vakalarda adli toksikolojinin önemi ve adli açıdan önemli sinek türlerinin kullanımı artmıştır (Introna vd., 2001). Uyuşturucu madde ve ilaçların adli açıdan önemli sinek türlerinin gelişim evreleri üzerine etkilerinin araştırıldığı birçok çalışma örneğine literatürde rastlamak mümkündür. Cesetteki morfin (Hédouin vd., 2001), eroin (Goff vd., 1991), opiatlar (Bourel vd., 2001), yatıştırıcılar (Tracqui vd., 2004), methadone (Behonick vd., 2003), metamfetamin (Goff vd., 1992) gibi maddelerin, cesetle beslenen sineklerin gelişim hızını etkilediği rapor edilmiştir. Bourel vd., (1996) morfinin farklı konsantrasyonlarının *C. vicina* 'nın gelişim evrelerini yavaşlattığını göstermiştir. Sadler vd. (1997) bazı barbitüratlar ve aneljeziklerin, thiopentone ve phenobarbitone'ların yüksek konsantrasyonlarının *C. vicina* larvaları üzerinde öldürücü etkiye sebep olduğunu; Zou vd. (2013) ketamin'in *Lucilia sericata* 'nın

(Meigen, 1826) larval gelişimini hızlandırdığını göstermiştir. Goff vd. (1991) bir diğer adli açıdan önemli sinek türü olan *Boettcherisca peregrina*'nın gelişim evrelerine eroinin etkisini araştırmış ve eroin içeriğine sahip dokularla beslenen larvaların boy uzunlukları artarken pupa evresine geçtiğinde kısaldığı, pupa ağırlığının arttığını rapor etmiştir. Altunsoy vd. (2014) Lorazepam'ın *Calliphora vicina* ve *Calliphora loewi* larvaları üzerindeki etkisini incelemiş ve düşük dozlarda Lorazepam larvalarda gelişimi ve ergin evreye geçişi hızlandırırken yüksek dozlarda larvalarda ve pupalarda bozulmalar meydana geldiğini ve ölüm oranlarını arttırdığını rapor etmiştir. Altunsoy (2010) yaptığı bir diğer çalışmada; Cd, Pb, Hg, Fe, Cu, Mn, Ni ve Zn gibi ağır metallerin larval gelişim üzerindeki etkilerini araştırmış ve ağır metal içeren besin üzerinde gelişen larvaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gelişim evrelerinin yavaşladığını ve daha geç pupaya girdiklerini, daha küçük pupa ile ergin oluşumu meydana getirdiğini ve ölüm oranlarının da daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Organofosfat grubu bir insektisit olan malathionun *Chrysomya megacephala*'nın (Fabricius) gelişimini kontrol grubuna göre yavaşlattığı ve ölüm oranının fazla olduğu rapor edilmiştir (Rashid vd., 2008). Yanwei vd. (2010) bildirdiğine göre malathionun yüksek konsantrasyonları *C. megacephala* larval gelişim evrelerini uzatmış, larva uzunluk ve pupa ağırlıkları arttırmıştır. Liu vd. (2009), malathionun farklı konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre *C. megacephala*'nın larval gelişim evrelerini yavaşlattığını, larvaların daha küçük ve uzunluklarının daha kısa olduğunu rapor etmiştir.

Günümüzde dünyada ve ülkemizde uyarıcı ve sakinleştirici ilaç kullanımı gelişen teknoloji, sosyal medya etkisi, popülerite ve özendirme etkisiyle doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu tür maddelere ulaşım ve kullanıcılar arasında yayılması daha kolay olmaktadır (Büyük vd., 2005). Bu maddelerin hızlı yayılması ve yaygın olarak kullanılması sonucu meydana gelebilecek ölüm vakalarında, entomolojik deliller kullanılarak ölüm zamanı tespiti yapılırken meydana gelebilecek sapmaların ve hataların önüne geçilebilmesi açısından bu maddelerin böcekler üzerindeki etkilerinin belirlenmesi de sıcaklık ve besin farkı üzerine yapılan çalışmalarda olduğu gibi son derece önem arz etmektedir. Yapılan literatür taramaları ve incelenen adli vakaların değerlendirilmesi sonucunda *Calliphora vicina*'nın larval ve pupal gelişimi üzerine etki edebilecek kimyasallar ile özellikle cinayet ve intihar vakalarında kullanılan maddelerin üzerine verilerin yetersizliği tespit edilmiştir. Bu tez çalışması kapsamında kullanılmış olan uyarıcı ve sakinleştirici ilaçların gerek tedavi amaçlı gerekse küresel dünyanın en önemli

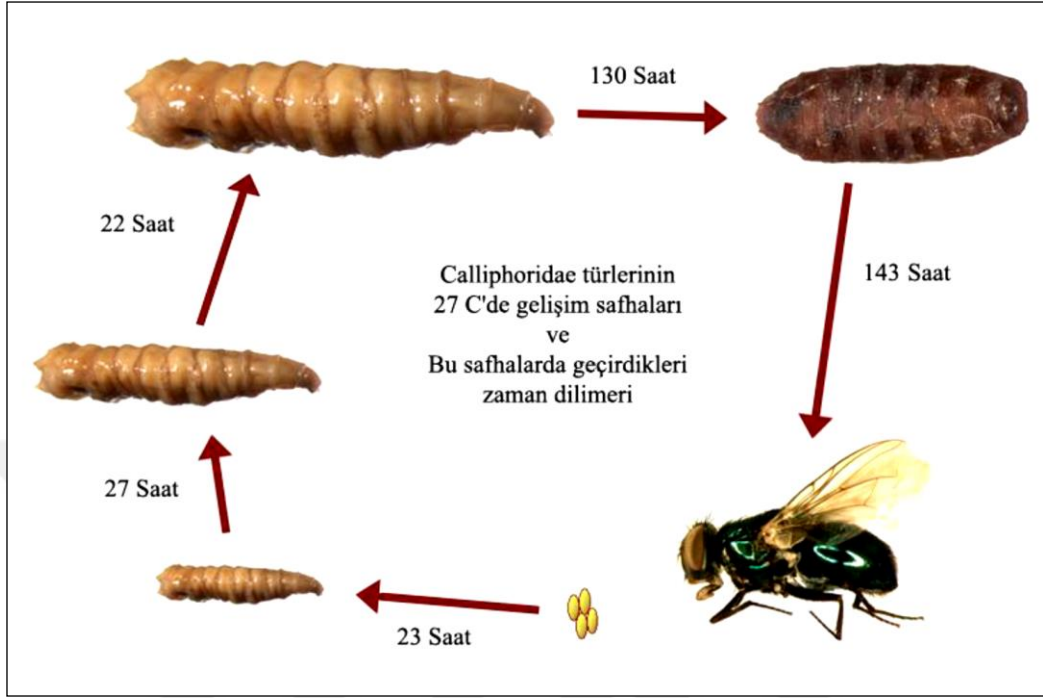
sorunlarından biri olan bağımlılık nedeniyle kullanım yaygınlığına ve bununla birlikte artan ölüm vakalarına bakıldığında durumun ne kadar kritik olduğu görülmektedir (WHO, 2018; World Drug Report, 2018). Daha önce yapılan çalışmalarda Calliphoridae familyasına ait türler tercih edilmiştir. Calliphoridae'nin ceset üzerinde ilk kolonize grup olmasından dolayı adli araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tez çalışmasında kimyasal madde sebepli şüpheli ölüm vakalarında PMI belirlenirken ortaya çıkacak sapmaların önüne geçilebilmesi amacıyla bazı uyuşturucu ve sakinleştirici ilaçların *C. vicina* gelişim evrelerine olan etkisi belirlenmiştir.

1.2. Calliphoridae Familyasının Özellikleri

Calliphoridae familyası 1000'den fazla tür içeren, dünya genelinde bulunan ve orta büyüklükteki sineklerden oluşur. Boyları genellikle 6-14 mm arasında değişir. Türlerin büyük çoğunluğu karakteristik olarak metalik yeşil, metalik mavi, metalik bronz ve metalik siyah renklidir. Bazı türlerde metalik rengin üzeri tozlanma benzeri yapıyla kaplıdır.

Genellikle Calliphoridler; adli vakalarda doğru post mortem interval tahmini yapılması, ölüm sebebi, ölümün meydana geldiği coğrafik ortam, cesedin konumu, ceset üzerindeki travmaların meydana gelme zamanı ve cesedin taşınıp taşınmadığı gibi birçok önemli soruya cevap oluşturacak kanıtlar sağlamaktadır. Calliphoridler ceset, dışkı ve atıklara bazen de açık yaralara beslenmek ve üremek için yönelirler. Bu özelliklerinden dolayı, adli vakalardaki önemlerine ek olarak organik materyalin dönüştürülmesini sağlayarak da ekolojik olarak da yararlı türleri içine alır. Calliphoridae türleri, ölümden sonraki çürüme aşamasında, organik materyalin parçalanması sonucu ortaya çıkan kokuşma ve gazları algılayan antenlere sahiptir (Ashworth ve Wall, 1994; Wall ve Warnes, 1994). Bu özelliklerinden dolayı Calliphoridler ceseti ilk bulan ve kolonize olan türler arasındadır. Mevsime göre değişmekle birlikte yazın 2-3 dakika, kışın 7 dakika gibi bir sürede cesede ulaşırlar (Amendt vd., 2004; Byrd ve Castner, 2001; Altunsoy vd., 2017). Calliphoridler yumurtalarını çoğunlukla ağız, burun gibi doğal vücut açıklıklarına bırakırlar. Bunun yanı sıra ceset üzerindeki yara açıklıkları da yumurta bırakımı için tercih ettikleri bölgeler arasındadır. Yine ceset üzerindeki travma bölgelerinde epidermin incilmesi ve kan damarlarının yoğunluğu yumurta bırakımı için uygun ortamları oluşturmaktadır. Dolayısıyla larvaların yoğun olarak yığıldığı bölgeler ölüm

öncesi veya ölüm sonrası ortaya çıkmış travmaların belirteci olarak yol gösterici olma niteliğindedir (Castner vd., 1995; Hall ve Doisy, 1993; Liu ve Greenberg, 1989).



Görsel 1.1. *Calliphoridae* yaşam döngüsü

Calliphoridlerin yaşam döngüsü yumurta, üç larva, bir prepupa, bir pupa ve bir ergin evreden oluşur (Görsel 1.1). İlk iki larval evre ve üçüncü larval evrenin başlarında, larva leş ile beslenir. Daha sonra üçüncü dönem larva gezinme evresine girer (post-feeding). Bu evrede besin kaynağından uzaklaşır ve pupa için uygun bir yer arar; ancak bazı bireyler leş üzerinde de pupa için uygun bir yer bulabilirler. Larva, prepupa adı verilen hareketsiz, dinlenme evresine girer. Bu evrede larva boyu kısalır ve hareketi durdurur. Prepupal evreyi kütikulanın kuvvetlendiği, sertleştiği ve pupa formunun olduğu pupal evre takip eder. Calliphorid yumurtaları parlak beyaz renkli ve 0,90 mm-1,50 mm boyundadır. Genellikle 150-200 civarında yumurta bırakırlar. Hinton (1981) *C. vicina*'nın yaşam döngüsü boyunca 2000-3000 adet yumurta bırakabileceğini bildirmektedir. Yumurtalar açıldıktan kısa bir süre sonra larvalar cesetle beslenmeye başlarlar. 1. instar, 2. instar ve 3. instar olmak üzere üç larval evre mevcuttur. Larvanın vücudu 12 segmentten oluşmaktadır. Larvaların anterior uçları sivri, posterior uçları ise küt biçimde olup, bacaksız tiptedir. Larvanın küt olan posterior kısmının son segmentinde posterior spirakül adı verilen dairesel iki adet kahverengi yapı bulunmaktadır. Bu

spiraküllerin üzerindeki yarıkların sayısı larvanın hangi evrede olduğunu tespit etmede kullanılır. 1. instar larvada bir adet yarık, 2. instar evrede iki adet yarık ve 3. instar evrede üç adet yarık bulunmaktadır (Görsel 1.2). Larvaların boyutları larval evreler boyunca, besin kalitesi ve bolluğuna göre değişiklik göstermekle birlikte larval evreler boyunca artış gösterir (Gennard, 2007). 3. instar evresine geçen larva beslenmeyi bırakarak postfeeding evresine geçer ve pupa evresi için uygun yer bulmak üzere hareket etmeye başlar. Post-feeding dönemindeki larva bir süre sonra gittikçe hareketsizleşir, anterior ve posterior uçları yuvarlaklaşarak küt bir şekil alır ve metamorfoza hazırlanır.



Görsel 1.2. *Calliphora vicina* posterior spirakulum görünüşü (Byrd ve Castner, 2000)

Fıçı tipi pupa görülen leş sineklerinde pupa evresi diğer tüm evrelere göre daha uzun sürer. Pupalar koyu kahverengi renkli ve sert yapıdadır. Hareketsiz geçen pupa evresinin sonunda, ergin birey pupanın operkulum adı verilen kapak kısmını iterek çatlatır ve yaşam döngüsünü tamamlar (Gennard, 2007). Pupadan yeni çıkmış birey grimsi kahverengi renktedir fakat kısa bir süre sonra metalik rengini kazanmaktadır (Görsel 1.3). Calliphoridae üyeleri ceset üzerine ilk ulaşan türleri içermekle birlikte bu familyaya ait olan *Calliphora vicina* bir çok bölgede cesete ilk ulaşan tür olarak bilinmektedir (Altunsoy vd., 2017; Amendt ve Castner, 2001).

1.2.1. *Calliphora vicina* (Robineau-Desvoidy) (Diptera: Calliphoridae)

Calliphora vicina boyu 9-11 mm arasında değişen büyük leş sineği türlerindedir (Görsel 1.3). Ön torasik spiracle turuncu renktedir (Smith, 1986). Baş üstte siyah ve çenenin ön yarısı (bucca) kırmızımsı turuncudur. Yüzün alt bölgesi siyahtır. Alt

çenede çenenin rengine zıt siyah kıllar vardır. Siyah renkteki toraksın üstü parlak gri tüylenmelerle kaplıdır. Toraksın merkezinde bir çift güçlü kıl vardır. Bu kıllar acrostichal bristles olarak adlandırılır. Abdomen metalik mavi renkli ve genellikle abdominal tergitlerin posterior kenarları boyunca koyu mavi-siyah veya gümüş mozaiklenmeler vardır (Gennard, 2007). Kanat üzerindeki basicosta sarımsı renktedir fakat bazen sarımsı-kahverengi olarak kararma gösterebilir. Bucca'nın siyah renkte olduğu *Calliphora vomitoria* türüne oldukça benzemektedir ancak *C. vomitoria* türünde başın posterior kenarında kırmızı-turuncu renkte kıllar bulunur (Byrd ve Castner, 2010).



Görsel 1.3. *Calliphora vicina* genel görünüş (Rivers ve Dahlem, 2014)

Calliphora vicina nekrofaj bir sinek türü olup organik materyalin dekompozisyonunda görev alan önemli gruplar arasındadır. Bunun yanı sıra meydana gelen tüm ölüm olaylarında ve dahi ölümün can çekişme evresinde vücuttan salınan kimyasallar ve çürüme sonucu meydana gelen kokuşma ile ceset üzerinde ilk kolonize tür olarak adli açıdan da oldukça önemlidir. İlk kolonize tür olmasının yanında hemen hemen tüm dünyada yayılış göstermeleriyle de adli vakalarda delil olarak kullanımlarında güvenilirliği ve yaygınlığı literatürde oldukça açıktır (Bonacci vd.,2008; Benecke vd., 2004; Amendt vd., 2000).

Tüm bu özellikleri sebebiyle bu tez çalışmasında da *Calliphora vicina* üzerinde çalışılmıştır. İlk kolonizatörler olmaları nedeniyle tam kesinlikte bir ölüm zamanı belirlenmesinde kullanılabildikleri gibi ceset içeriğindeki her türlü madde yine bu sinekler vasıtasıyla tespit edilebilmektedir (Amendt vd., 2000; Sadler vd., 1997; Pien vd., 2004). Ancak zehirlenme vakaları, uyuşturucu kullanımı ve medikal ilaç sebebiyle ölümlerde ceset içeriğindeki bu maddeler üzerinde beslenen sinekler tarafından alınarak, böceklerin gelişimlerini ve morfolojilerini etkileyerek değişimlere neden olmaktadır. Böceklerin gelişimleri ve morfolojileri üzerindeki bu değişimler adli vakaların çözümlenmesinde hatalara ve sapmalara neden olmaktadır. Normal şartlarda belirli sıcaklıklardaki gelişim süresi bilinen bir türün ceset içeriğindeki kimyasal nedeniyle gelişim evrelerindeki kısalma veya uzama PMI tayini yapılırken yanlış hesaplama dolayısıyla adaleti yanıltıcı raporlar verilmesine neden olmaktadır. Bu tez çalışması kapsamında da belirlenmiş bazı uyarıcı ve uyuşturucu özellikli maddelerin; adli açıdan önemli *Calliphora vicina*'nın gelişimi ve morfolojisini nasıl etkilediği önceden tespit edilerek gerçek vakalarda meydana gelebilecek hataların önüne geçilmesi için model sağlanması amaçlanmaktadır.

2. ÇALIŞMA KAPSAMINDA KULLANILAN İLAÇLAR

Avrupa Birliği Uyuşturucu Ajansı'nın 2019 raporuna göre; madde kullanımı ve bağımlılığı bireyin ve toplumun refah düzeyinin düşmesine, madde ile ilintili suç ve kazalara, zehirlenme ve zehirlenmelere bağlı ölümlere yol açmaktadır. Avrupa Birliği'nde yaklaşık 96 milyon kişinin veya yetişkin nüfusunun %29'u (15-64 yaş aralığı) yaşamlarının bir noktasında yasa dışı uyuşturucuları denediği tahmin edilmektedir. Uyuşturucu kullanımı deneyimi kadınlara nazaran (38,3 milyon) erkekler (57,8 milyon) tarafından daha sık raporlanmıştır. En sık denenen uyuşturucu esrar ve türevleri olurken (55,4 milyon erkek ve 36,1 milyon kadın); kokain (12,4 milyon erkek ve 5,7 milyon kadın), MDMA (9,3 milyon erkek ve 4,6 milyon kadın) ve amfetaminler (8,3 milyon erkek ve 4,1 milyon kadın) kullanıma sahiptir. Ölümle sonuçlanmış adli vakalarda kurbanın dokularında uyuşturucu veya uyarıcı madde kirliliği olma olasılığı çok yüksektir. Eğer ceset üzerinden toplanan örneklerden bu durum göze alınmadan PMI tespit edilirse adli vakanın ciddi bir yanıyla sonuçlanmasına neden olacaktır. Bu nedenle larvaların yaş tayini yapılmadan önce böceklerin larval ve pupal gelişimini etkileyebilecek toksik madde ve ilaçların birikiminin ve gelişim evrelerine etkilerinin belirlenmesi büyük önem arz etmektedir.

Bu tez çalışması kapsamında da; kısa sürede bağımlılık yapmaları ve aşırı doz kullanımı ile intihar ya da cinayet vakalarında kullanılmış; opioid analjezik grubunda yer alan tramadol etken maddeli Contramal, sakinleştirici klonazepam etken maddeli Rivotril, merkezi sinir sistemi uyarıcısı amfetamin etken maddeli Adderall ve yanlış veya aşırı doz kullanımıyla ölümlere neden olan Süksinilkolin klorit etken maddeli anesteziik Lysthenon; bu tez çalışmasında kullanılmış ilaçlardır. İlaçların kolay erişilebilir ve yasal olmaları, Adderall gibi uyarıcı ilaçların özellikle lise, üniversite öğrencileri ile genç bireyler arasında odaklamayı arttırdığı ve başarıyı yükselttiği gerekçesiyle yaygın olarak kullanılmaları, hepsi aslında kontrollü ilaç kategorisinde olup sorumlu doktorun belirli sayı ve zaman aralıklarında reçete etmesine rağmen bu kadar yaygın kullanım ile zehirlenme ve ölüm vakalarında gördükleri için bu ilaçlar tercih edilmiştir. Yine bu ilaçlardan Klonazepam, Süksinilkolin ve Amfetaminin *C. vicina* gelişim evrelerine etkileri de ilk kez araştırılmıştır.

2.1. Amfetamin (Adderall)

Amfetaminler, beyinde merkezî sinir sistemini uyaran norepinefrin, dopamin ve serotoninin salınımını uyaran nörotransmitterlerdir. Amfetamin ve türevlerinin sinapslarda konsantrasyonlarının artmasıyla birlikte nöronlar tetiklenerek daha fazla uyarılırlar. Amfetaminler başta çocuklarda Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğunun (DEHB) olmak üzere narkolepsi, anksiyete gibi sinir sisitemi hastalıklarının yanında günümüzde obezite, depresyon ve kronik ağrı tedavilerinde de kullanılmaktadır (Heal vd., 2013; Ricca vd., 2009). DEHB sadece çocuklarda görülen bir hastalık olmadığı ve yetişkinlerde de görülme ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Nitekim yapılan araştırmalar DEHB' nun yetişkinlerde de görüldüğünü işaret etmektedir (Truter, 2009; Demirci vd., 2017). DEHB'nin dünya çapında okul çağındaki çocukların %5-10'unu etkilediği, bu çocukların %30-50'sinde DEHB tanısının erişkinlikte de sürdüğü bildirilmektedir (AAP, 2000; Biederman, 2005). Erişkin DEHB yaygınlığının ise %1-6 olduğu bulunmuş (Wender vd., 2001), son yıllarda yapılan iki meta analizde ise bu oran %2,5 (Simon vd., 2009), %5,2 (Polanczyk vd., 2008) ve %15 (Walker, 2011) olarak bildirilmiştir. Ülkemizde erişkin DEHB'nin yaygınlığını araştıran çalışmalarda ayaktan psikiyatri kliniklerindeki sıklığının %1,6 olduğu bulunmuş (Özdemiroğlu, 2011), üniversite öğrencilerinde yapılan araştırmalarda ise %2,6 ile %15,6 arasında olduğu bildirilmiştir (Taner, 2007; Doğan vd., 2008; Kılıçoğlu vd., 2009). Ayrıca erişkin DEHB tanısının akademik başarıda azalma, işsizlik, sık iş değiştirme, boşanma ve düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (Biederman vd., 2006; Spencer vd., 2007; Sobanski vd., 2008). Mevcut hastalığın çocuklarda ve yetişkinlerde görülmesi ilacın kullanım genişliği ve yaygınlığı hakkında bilgi vermektedir.

Merkezi sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanılan amfetaminler bağımlılık yapma potansiyeli ve hem merkezi hem de periferik seviyede toksisiteye sebep olma özelliklerine sahiptir (Carvalho vd., 2012). Obezite tedavisinde iştah kesici olarak kullanıldığı ve kilo kaybını sağladığı, ancak ilaç tedavisi kesildikten sonra uzun vadede tekrar kilo alımı gözlemlendiği için reçetesiz doktor kontrolü dışında kullanılarak bağımlılığa ve dolaşım ve solunum sistemi üzerinde ciddi yan etkilere sebep olduğu rapor edilmiştir (Ricca vd., 2009; Trifunovic ve Reilly, 2006; Jacobs, 2006). Ayrıca yüksek ateş, nöbet, anksiyete, ruh hastalıkları, şiddete ve intihara meyilli olma gibi ciddi yan etkilere sahiptir. Merkezi sinir sistemi uyarıcı ve kokain tarzı etkisiyle, dopamin ve noradrenalinin artışını tetikler ve kötüye kullanım potansiyeli ve bağımlılık riski yüksektir (Kramer, 1969;

Swanson ve Volkow, 2003; Hysek vd., 2014). Ciddi yan etkileri ve kötüye kullanım potansiyeli olmasından dolayı diğer birçok ülkede olduğu gibi Türkiye’de de 1985 yılında yayımlanan genelde doğrultusunda kırmızı reçete ile verilecek olan kontrollü ilaçlar kategorisindedir (Kontrola Tabi Uyuşturucu Madde Ve Müstahzarların Reçeteleri Hakkında Genelge, 1985; TİTCK,2019).

Amfetamin, medikal kullanımının yanında askeri personeller tarafından performansı arttırması için kullanılmaktadır (Caldwell vd., 2003). Amphetaminin 2. Dünya Savaşı sırasında askerlerin uzun süre uyanık kalmasını sağlamak için kullanıldığı ve bu süreçte oldukça fazla üretildiği ve savaş bittikten sonra kara borsada satılarak kötüye kullanım potansiyelinin baş gösterdiği bildirilmektedir (Heal vd., 2013). Bunun yanında uyarıcı, dikkati ve performansı arttırıcı özellikleri sebebiyle atletler, sporcular, üniversite öğrencileri, tır şoförleri tarafından da yaygın olarak kötüye kullanımı mevcuttur (Simola ve Carta, 2016). Lise ve üniversite öğrencileri arasında başarıyı arttırdığı gerekçesiyle kötüye kullanımı yaygındır (Hall vd.,2005; Dupont vd., 2008; Fitch, 2009; Desantis ve Hane, 2010). Küresel anlamda 34 milyon yasadışı amfetamin kullanıcısı olduğu tahmin edilmekte (United Nations Office on Drugs and Crime, 2015) ve WHO 2016 raporuna göre Türkiye’ de 117.686 yasadışı ilaç kullanıcısının olduğu rapor edilmektedir (Multisectoral Action on Drug Dependence in Turkey, 2016).

Psikostümülan madde ve ilaçların damar ya da kas yoluyla alınmaları ve gece saatlerinde kullanılmaları durumunda bağımlılık oluşturma riskleri artar (Saburlu 2010). Farquhar vd. (2002)’ın bildirdiğine göre özellikle damar yoluyla alındığında ölümlere neden olmaktadır. Amfetamin sebepli ölümlerin büyük çoğunluğunda amfetaminin diğer maddelerle etkileşimi sonucu meydana gelen zehirlenme görülürken (Kronstranda vd., 1998; Bystrowska vd., 2003) diğer taraftan da uyarıcı etkisiyle yüksekten atlama, aşırı hıza meyil, yayalara çarpma arzusu, intihar gibi ekstrem davranışlar sonucu da dolaylı olarak ölümlere neden olmaktadır (Kalant vd., 1975; Lora vd., 1997; Singletona vd., 2009; Åhmana vd., 2018). Yapılan araştırmalara göre amfetamin kullanıcılarının intihara yatkınlığının oldukça yüksek oranlarda olduğu görülmektedir (Wallace ve Squires, 2000; Marshall vd., 2011). Raikos vd. (2002); incelediği 7 ölüm vakasından elde ettiği toksikolojik veriler doğrultusunda ölüm nedenlerinin toksik amfetamin varlığı, amfetamin ve alkol kombinasyonu sonucu meydana gelen kalp yetmezliği ve kaza öncesi amfetamin alınımı olduğunu bildirmiştir.

Amfetaminin kullanım yaygınlığı ve ulaşılabilirliği ile amfetamin sebepli zehirlenme ve ölüm vakaları göz önüne alındığında, bu vakalarda PMI tayini yapılırken ceset içeriğindeki amfetaminin entomolojik deliller tarafından alınması sonucu gelişim evrelerinde sapmaya dolayısıyla yanlış PMI tespit edilmesine neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2. Süksinilkolin (Suksametanyum klorür) (Lysthenon)

Lysthenon; etken maddesi suksametonyum klorür veya süksinilkolin olarak da bilinen, çok kısa etkili depolarizan tipte bir kas gevşeticidir. Süksinilkolin 1949’ da kas gevşetici özelliklerinin keşfedilmesinden sonra ameliyat öncesi anestezi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Rogers vd., 1976). Birçok ülkede özellikle cerrahi müdahale öncesi ve sonrasında, kas gevşetici ilaç olarak kullanımının yanında vahşi hayvanların immobilizasyonunda da sıkça kullanılır. Bu kadar yaygın kullanımının yanında; bilinçsiz kullanımı ya da doz aşımı sonucu, ilerleyen süre içerisinde diyafram kasının da etkilenmesiyle solunum durmaktadır. Solunum zorluğuna ve ani kalp durmasına bağlı olarak ölüme sebep olmaktadır. Bilinçsiz kullanımı ve doz aşımına bağlı ölüm vakalarının yanında cinayet vakalarında da kullanıldığı görülmektedir (Maeda vd., 2000). Süksinilkolinin tüm bu etkilerine rağmen yaygın olarak tercih edilmesi bazı kısıtlamaların getirilmesi gerektiğini göstermiştir. 1993 yılında Birleşik Devletlerde FDA tarafından süksinilkolin üreticilerine ürün bilgilerinin bulunduğu sayfaları değiştirmeleri ve süksinilkolinin ergin ve çocuklarda rutin kullanımının uygun olmadığını belirtmeleri tavsiye edilmiştir (Robinson vd., 1996). Bu bildirinin gerekçesi de suksametonyum verilen çocuklarda görülen ani kalp durmasına bağlı ölümcül yakın ya da ölümcül örneklerin artması olmuştur (Katz vd., 1994). Robinson vd. (1996) süksinilkolin verilen 13 çocuktan ani kalp durması sonucu 11’inin kalp masajı ile hayatta kaldığını 2 tanesinin öldüğünü bildirmiştir. Hofmann ve Holzer (1953) yaptıkları çalışmalarda süksinilkolinin göz içi basıncı arttırdığını rapor etmişlerdir. Süksinilkolinin bu olumsuz etkilerine rağmen oldukça yaygın olarak dünya genelinde kullanılmaktadır. Süksinilkolin klorit, diğer nikotin içerikli bileşiklerin neden olduğu istenmeyen farmakolojik etkiler olmadan kas gevşetme ve paralize olma özelliklerinden dolayı daha çok tercih edilebilirdir (Buechner, 1974).

Bütün bu etkiler göz önüne alındığında Süksinilkolin; solunum sistemini baskılayarak kısa süreli kramp ve kasılmalara, doz aşımı sonucunda ölümlere neden

olmaktadır. Bu etkilere sahip olması nedeniyle de birçok adli vakada da göze çarpmaktadır. Bilinçsiz kullanımı ve seri cinayetlerde, doz aşımına bağlı ölüm vakalarının yanında cinayet vakalarında da kullanıldığı rapor edilmiştir. Maeda vd. (2000) gömülü halde buldukları 5 cesetin toksikolojik incelemeleri sonucu; ölümlerin 40 mg/ ampül doz Süksinilkolinin kas içi enjeksiyonu sebebi olduğunu tespit etmişlerdir. Johnstone vd. (2011)' un bildirdiğine göre; bir anestezi uzmanının karısı aniden ve beklenmedik şekilde ölmüştür. Yapılan ilk otopside ölüm nedeni tespit edilememiş fakat otopside tespit edilen yüksek konsantrasyondaki kolin Süksinilkolin göstergesidir (Pitts vd., 2000). Süksinilkolinin kas tabakasında hızlıca hidrolize olması nedeniyle birçok adli vaka yıllar sonra bile aydınlatılamamaktadır. Bu sebepten yapılan otopsilerin son derece dikkatli bir şekilde yapılması ve gerekli toksikolojik araştırmaların mutlaka yapılması gerektiği tavsiye edilmektedir (Maeda vd., 2000). Lysthenonun kimyasal yapısı ve metabolizması gereği diyafram kasının ve solunum sisteminin işlevlerini etkileyerek ani kalp durmasına sebep olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Yaygın bir anestezik olarak kullanılan Lysthenon sebebi ölümlerde, Lysthenonun ceset üzerinde beslenen böcekler üzerinde etkisi daha önce araştırılmış bir konu değildir. Bu çalışmayla Listenonun *C.vicina* gelişim evreleri üzerine etkisi ilk kez araştırılmış olup ortaya çıkan sonuçlar, Lysthenon sebebi ölümlerde doğru bir PMI tayini yapılması açısından referans veriler sağlamıştır.

2.3. Tramadol (Contramal)

Tramadol, yapısal olarak kodein ve morfine benzeyen merkezi sinir sistemi üzerinde etkili sentetik opioid bir analjeziktir. Opioid analjezikler, güçlü analjezik etkileri ile birlikte santral sinir sistemi üzerine oldukça güçlü depresif etkilere sahip bir ilaç grubu olup, ilaç bağımlılığı yapma potansiyeline sahiptirler (Katzung, 1992). Antipiretik ve antienflamatuar etkileri bulunmayan bu grubun analjezik etkilerinin tamamı santral sinir sistemi üzerine olan etkilerinin sonucudur (Mycek vd., 1998). Opioid analjeziklerin merkezi sinir sistemindeki etki mekanizması, buradaki opioid reseptörlere bağlanmasıyla meydana gelmektedir. Opioid analjezikler beyinde opioid reseptörlere mu, delta, sigma, epsilon ve kappa olmak üzere 5 farklı şekilde etki ederler ve her bir opioid farklı reseptörlere bağlanma affinitesi gösterir. (Şimşek, 1991). Opiatlar bu reseptörlere bağlanıp ağrı sinyallerini inhibe ederek rahatlama hissi verir ve vücuda dopamin salınımını tetikler. Hafif ve orta şiddetli ağrılarda yoğun olarak reçete edilmekte, doktor kontrolünde kullanıldığında diğer opioid analjeziklere göre daha güvenli olduğu bildirilmektedir (Yıldırım vd., 2002). Ancak tramadol de tıpkı diğer opioidler gibi

tolerans, bağımlılık ve kötüye kullanım riski taşımakla beraber yüksek doz alımına bağlı koma, taşikardi, depresyon, solunum yetmezliği, kalp yetmezliği ve ölümlere neden olmaktadır (Hassamal vd., 2018; Murray vd., 2019). Grattan vd. (2012), ağrı tedavisi için opioid analjezik kullanan hastalarda, depresif semptomlarda opioid kullanımına bağlı olarak iyileşme görülmesi nedeniyle, hastaların gerekenden daha fazla opioid kullanmaya meyilli olduklarını, bu durumun da opioid kötüye kullanımı ve bağımlılığı için risk oluşturabileceğini ileri sürmektedir. 1985 yılında yayımlanan Kontrola Tabi Uyuşturucu Madde Ve Müstahzarların Reçeteleri Hakkında Genelge ile uyuşturucu ve uyarıcı etken maddeli ilaçlar Sağlık Bakanlığı tarafından renkli reçeteli ilaçlar listesine alınmıştır. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun 2013 yılında yayınladığı genelgeye göre, tıbbi açıdan etkin kullanımı sağlanırken kötüye kullanımının engellenmesi için sadece hekim tarafından bakanlıkça belirtilen zaman ve miktarlarda temin edilebilecektir (Sağlık Bakanlığı, TİTCK, 2017).

Kontrollü ilaç kategorisinde olmasına rağmen, tedavi amaçlı kullanımının yanında kötüye kullanımı ve suistimali sonucu bağımlılık yapması sebebiyle aşırı doza bağlı zehirlenme ve intihar sonucu ölümlere neden olmaktadır. Özellikle sağlık çalışanları arasında kolay elde edebilmeleri nedeniyle ilaç kötüye kullanımı yaygındır. Genel olarak doktorlar, sigara ve yasal olmayan maddeleri (esrar, kokain, eroin vb.), kendi yaş gruplarına oranla daha az; alkol, benzodiyazepinler ve reçete ile satılan opiyat türevi ağrı kesicileri, daha fazla kullanma eğilimindedirler. Benzodiyazepin ve reçeteli opiyat kullanan doktorların çoğu, bu ilaçları, reçete yazma hakkını elde ettikleri, asistanlık döneminde kullanmışlardır (Akvardar vd., 2002). Sağlık çalışanı olmaları nedeni ile maddeye ulaşmaları kolay olmakta, bu anlamda kriminal eylemlere girişmemekte ve çalıştıkları kliniklerde ciddi sorun kaynağı olmadıkları sürece de fark edilememektedirler (Wallot., 1982; Camdan ve Bell, 1998; Türkcan ve Çakmak, 1998). Opioidlerin yanlış ve kötüye kullanımlarının 1990'lerden beri gittikçe artan oranlarda olduğu dikkat çekmektedir (Walhs ve Babalonis, 2017).

WHO 2014 yılında yayımladığı Tramadol raporuna göre (36th ECDD), tramadolu kötüye kullanan bireylerin öncesinde başka bir ilaç ya da uyuşturucu madde kullandığı ve özellikle bazı Ortadoğu ülkelerinde kötüye kullanımın yoğun bir artış gösterdiği rapor edilmektedir. Nazarzadeh vd. (2014) yapmış olduğu çalışmada İran'da genç bireyler arasında tramadol kötüye kullanımının artış gösterdiğini, tramadol kullananların diğer

maddeleri kullanmaya daha meyilli olduklarını yine tam tersi başka madde kullananların tramadol kullanmaya meyilli olduklarını, diğer maddelerle karşılaştırıldığında tramadolu reçeteli olarak alabildikleri için daha güvenli olduğunu düşündüklerini rapor etmektedir. Mısır'da 2011 yılında yapılmış bir çalışmayla, hastaneye tramadol sebepli zehirlenme sonucu başvurmuş, çoğunluğu genç bireylerin oluşturduğu 640 hastanın %50,8'inin tramadolu kötüye kullandığı, %17'sinin intihar amaçlı kullandığı ve %32,2'sinin kaza sonucu zehirlendiği tespit edilmiştir (Fawzi, 2011). Chikeziea ve Ebuenyi (2019), Nijeryada yaptığı çalışmada, 18-25 yaşlarında tramadol kullanımına bağlı beş vakayı incelemiş, kişilerin tramadolu tedavi amaçlı almadıklarını ve rahatlama hissi verdiği için kullandıklarını rapor etmiştir. Tramadol Ortadoğu ülkelerinde kontrollü ilaç kategorisinde olmadığı ve reçetesiz alınabildiği için yüksek kötüye kullanım oranına sahiptir. Bozkurt vd. (2015), tramadolün kontrollü ilaç kategorisinde olmadığı ülkelere gelen, ilaca bağlı zehirlenme ve nöbet geçirme yakınması ile acil servise başvuran hastalarda tramadol kullanımının mutlaka akılda tutulması gerektiğini bildirmiştir. Tramadolun Amerika ve Avrupa ülkelerinde kontrollü ilaç kategorisinde olmasına rağmen yine de kötüye kullanımı mevcuttur (Cicero vd., 2005; Tjaderborn vd., 2007; McDiarmid vd., 2005).

Yetişkinlerde opioid analjeziklere bağlı akut zehirlenmeler aşırı doz, intihar ya da bağımlılık sonucu ortaya çıkmaktadır (Kringholm vd., 1994). Genellikle tedavi amaçlı başlanan kullanımlarda hastanın kendi kendine dozu arttırmasıyla bağımlılık gelişmekte ve aşırı doza bağlı ölümcül zehirlenmeler meydana gelmektedir (Pothiwala ve Ponampalam, 2011; Bozkurt vd., 2015; Soyka vd., 2004). Yüksek doz Tramadol kullanımı ölümcül solunum yetmezliğine neden olmaktadır (Sachdeva ve Jolly, 1997; Stamer vd., 2008; Wang vd., 2009). Literatürde karşılaşılan vakalarda tramadolun tek başına kullanımıyla karşılaştırıldığında diğer ilaç ve alkolle kombinasyonları sonucu meydana gelen zehirlenmeler çok daha yaygındır (Clarot vd., 2003; Mannocchi vd., 2013; Michaud vd., 1999; Tjaderborn vd., 2007). Tramadolün BDZ grubu ilaç olan Alprazolam ile birlikte kullanımında bilinç bozukluğu ve akut böbrek yetmezliğine sebep olduğunu bildirilmiştir (Subaşı, 2014). Tramadol, intihar vakalarında diğer opioidler kadar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu intihar girişimleri erken müdahale ile kurtarılabildiği gibi (Soyka vd., 2004), ölümlü sonuçlanan vakalar da vardır (Lusthof ve Zweipfenning, 1998; Barbera vd., 2013; Mannocchi vd., 2013). Ölümlü sonuçlanan bu vakalarda, ceset içeriğindeki tramadolun entomolojik kanıtların gelişim evrelerinde meydana getirdiği

değişiklikler PMI tahmini yapılırken sapmalar meydana getirebilmektedir. Bu sapmaların önüne geçilebilmesi açısından önceden yapılan referans çalışmalar önem taşımaktadır. Bu çalışma ile tramadolun *C.vicina* gelişim evrelerine olan etkileri dolayısıyla gerçek vakalarda meydana gelebilecek sapmalar belirlenmiştir.

2.4. Klonazepam (Rivotril)

Benzodiazepinler anksiyete ve onunla ilişkili bozukluklarda 1960 yılından beri kullanılan ilaçlardır. Benzodiazepinler (BDZ); kaygı giderici, hipnotik, yatıştırıcı, antiepileptik ve kas gevşetici özellikleri sebebiyle en çok reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır. Tüm BDZ ağız yoluyla alındıklarında hızlı emilirler ve 1 saat içinde etkisini gösterirler. Ancak yüksek dozlarda uzun süreli ve tedavi dışı kullanımda bağımlılık yapan, kötüye kullanıma müsait olan ilaçlardır (Battal, 1991). Benzodiazepinlerle tedavinin başlangıcında en sık karşılaşılan yan etki sedasyon, uyuşukluk ve uykuya eğilim gibi belirtilerdir ve bu yan etkilere zaman içinde hızla tolerans gelişebilmektedir (Smith 1992; Rickels ve Schweizer, 1998). Benzodiazepinlerin tedaviyi kısıtlayan en önemli yan etkileri kronik kullanıldıklarında doza ve kullanım süresine bağlı kişiye göre değişen süre ve şiddette fiziksel bağımlılık oluşturmaları ve kesilmeleri halinde yoksunluk sendromuna neden olmalarıdır (Smith, 1992). BDZ'ler yanlışlıkla veya kasıtlı olarak alınarak zehirlenmelere yol açarlar (Karcıoğlu, 2009). Merkezi sinir sistemi uyarıcıları ve BDZ gibi merkezi sinir sistemi yatıştırıcıları, opioidlerin reçetesiz ve kötüye kullanımı tüm dünyada toplum sağlığını kötü etkileyen bir durum haline gelmiştir (McCabe vd., 2009; Manchikanti, 2006; Manchikanti, 2008). Plasencia vd. (2012); BDZ doz aşımına bağlı ritim bozukluklarına neden olduğunu bildirmiştir. Yine BDZ'lerin opioid analjeziklerle beraber kullanılması durumunda, artan bağımlılık oranıyla beraber ölümlere yol açtığı rapor edilmiştir (Park vd., 2015). BDZ vücutta emilim hızlarına göre; kısa etkili (yarılanma ömrü 12 saatten az), orta etkili (yarılanma ömrü 12-24 saat arasında) ve uzun etkili (yarılanma ömrü 24 saatten fazla) olmak üzere üç gruba ayrılmaktadırlar. Bunlardan midazolam ve triazolam gibi kısa etkili ile alprazolam, lorazepam ve temazepam gibi orta etkili BDZ'ler yüksek oranda bağımlılık oluşturma riski taşımaktadırlar (Mandrioli vd., 2008; Weich vd., 2014).

BDZ grubunda yer alan klonazepam antiepileptik, merkezi sinir sistemi inhibitörü olan GABA reseptörü aktivitesini arttıran, panik atak, anksiyete ve epilepsi nöbetlerinde kullanılan bir ilaç türevidir (Browne, 1978; Drugbank, 2019). Klonazepam oral yolla

alındıktan kısa bir süre sonra tamamiyle absorbe edilir. Psikiyatrik rahatsızlıklarda kullanılan klonazepamın yetişkinlerde uyku hali ve çocuklarda uyku haline ek olarak davranış bozuklukları meydana getirmesi tartışma konusudur (Graae vd., 1994). Klonazepam ağrı tedavisinde de etkili olmasına rağmen, ağrı kesici olarak kullanılması konusunda dikkatli olunması gerektiği tavsiye edilmektedir (Boell ve Rubin, 1991). Bunun nedeni klonazepamla karşılaştırıldığında daha etkili ajanların olması ve klonazepamın depresyon, kendi kendini zehirlenme, bilişsel bozukluklar ve bağımlılık gibi güçlü yan etkilerinin bulunmasıdır (Reddy ve Patt, 1994). Alprazolam gibi BDZ'ler alkol, narkotik analjezikler ve ya aynı grup anksiyete ilaçlarıyla birlikte alındığında toksisitede büyük artış meydana getirmekte ve ölümlere neden olmaktadır (Milner vd., 1998; Jones ve Holmgren, 2013; Wolf vd. 2005). Amerika, Fransa gibi ülkelerin yanında Türkiye' de de kontrollü ilaçlar listesindedir. Klonazepamın yanlış ya da kötüye kullanımı; derin depresyon, epilepsi nöbetleri ve uyku bozukluklarının yanında fiziksel veya fizyolojik bağımlılık, intihara meyilli olma durumlarına yol açar (Manchikanti vd., 2008). Birçok ülkede Klonazepamın kötüye kullanımının arttığı bildirilmektedir (Trudeau, 1994; Manchikanti vd., 2002; Sein Anand vd., 2005; Frauger vd., 2009; Mowla vd., 2007; Steentoft ve Linnet, 2009; Longo ve Johnson, 2000). Efeoğlu vd. (2013), klonazepam, alprazolam, flunitrazepam, oxazepam gibi benzodiazepinlerin, ketamin, barbitüratlar, antidepresanlar, kokain ve amfetamin gibi stimülanların cinsel saldırılarda yaygın olarak kullanıldığını rapor etmiştir. 2011 yılında Fransa' da yapılan bir çalışmaya göre BDZ arasında klonazepam %23' lük bir oranla flunitrazepamdan sonra kaçak olarak elde edilip kötüye kullanımının yaygın olduğu rapor edilmiştir (Frauger vd., 2011). Klonazepam gibi BDZler reçete edilmeden önce ilaç kötüye kullanımının önüne geçebilmek amacıyla, hastanın geçmişinde alkol veya ilaç bağımlılığı olup olmadığının göz önünde bulundurulması gerektiği tavsiye edilmektedir (Bramness ve Kornor, 2007; Horyniak vd., 2012). Welch vd. (1977), 4 yaşındaki bir çocuğun annesinin anksiyete tedavisi için kullanmakta olduğu klonazepamı aldığı ve hastanede geçen ilk 24 saat içinde 7 defa periyodik komaya girdiği bildirilmiştir. Dorevitch (1991), 20 yıldır kronik şizofreni hastası olan 41 yaşındaki bir kadının klonazepam tedavisine başlanmasından sonra manik hareketler sergilediğini rapor ederek, klinik uygulamalarda klonazepam kullanılırken bazı hastalarda manik davranışlara yol açabilme potansiyeli olduğunun göz önünde bulundurulması gerektiğini bildirmiştir. Kacırova vd. (2016) 40 yaşındaki bir adamın 20 yıldır klonazepam kullandığını, dozu kendi kendine arttırdığını ve zamanla bağımlılık

geliştirdiğini rapor etmiştir. 24 yaşındaki bir kadın hiçbir sağlık problemi olmamasına rağmen günlük 180mg mega doz klonazepam kullanarak bağımlı hale gelmiştir (Mowla vd., 2007). İntihara meyilli olma, mutsuzluk, ümitsizlik ve uykusuzluk problemleri olan 29 yaşındaki bir kadın yüksek doz klonazepam almış halde bulunmuştur (Patil vd., 2015). Burrows vd. (2003) 38 yaşında ölü olarak bulunan bir kadının toksikolojik incelemelerinde yüksek konsantrasyonda klonazepam ve oksikodon tespit etmiştir. Fleming vd. 2009; ölü olarak bulunan bir adamın toksikolojik incelemelerinde zolpidem, klonazepam ve alkol tespit edildiğini, BDZ'lerin alkolle kombinasyonlarının ölümcül olabileceğini bildirmiştir. Klonazepam sebepli ölümlerde, klonazepamın kasıtlı ya da yanlışlıkla, bağımlılığa ve ölümlere neden olması, ölüm zamanının belirlenmesinde meydana gelebilecek sapmaların tespit edilmesi açısından önem arz etmektedir. Klonazepamın *C. vicina* gelişim evrelerine olan etkisi doğru PMI tayini yapılması açısından belirlenmesi gereken bir konudur. Yapılan literatür taramalarında Klonazepamın *C.vicina* gelişim evreleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasıyla Klonazepamın *C.vicina* gelişim evrelerine etkisi ilk kez araştırılmıştır.

Adli vakalarda PMI'in doğru bir şekilde belirlenmesi yargı açısından önem arz etmektedir. Ceset üzerinde beslenen böceklerin gelişim evreleri ve süksesyonlarından yararlanılarak PMI tayini yapılabilmektedir. Böcekler, ölüme neden olan kimyasalları vücutlarında biriktirerek hem ölüm zamanının hem de toksikolojik analizlerle ölüm sebebinin belirlenmesinde kullanılabilir. Ancak bazı kimyasalların bu böceklerin gelişim evrelerini hızlandırıcı ya da yavaşlatıcı etkisinden dolayı ölüm zamanı belirlemede sapmalar ortaya çıkmaktadır. Bu sapmaların önüne geçilmesi yapılacak olan referans çalışmalar ile mümkündür.

3. MATERYAL METOD

3.1. Arazi Çalışmaları

Çalışma kapsamında kullanılan *Calliphora vicina* erginleri Eskişehir Anadolu Üniversitesi Yunusemre Kampüsü Japon Bahçesinde 10 metre aralıklarla kurulmuş tuzaklara yerleştirilmiş sığır akciğeri üzerinden canlı olarak toplanmıştır. Toplanan örnekler 40 cm x 40 cm boyutlarında böcek kafeslerine alınıp canlı olarak Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Zooloji Araştırma laboratuvarına bağlı vivaryuma getirilmiş ve teşhisleri Greenberg ve Kunich ergin tür tayin anahtarlarına göre Olympus BX51 stereo mikroskop ile yapılmıştır (Greenberg ve Kunich, 2002). Teşhisleri yapılan *C.vicina* erginleri sıcaklık, nem ve fotoperiyodik olarak kontrollü vivaryumda çoğaltılmak üzere 60cm x 60cm x 90cm'lik sinek kafeslerinde kültüre alınmıştır.

3.2. *Calliphora vicina* Ana Kültürünün Oluşturulması

Teşhisleri yapılan *C. vicina* erginleri, 25°C sıcaklık, % 65-70 nem ve 10:14 saat (aydınlık:karanlık) fotoperiyotlu kontrollü vivaryumda 60 cm x 60 cm x 90 cm'lik tel kafeslerde kültüre alınmıştır. Kafeslere ergin bireylerin yumurtlama dışındaki günlük metabolik faaliyetlerinin devamlılığını sağlayabilmeleri amacıyla haftalık olarak sukroz ve su koyulmuştur. Ergin dişilerin ovaryum gelişimlerini tamamlayıp yumurtlamaları için kafeslere günlük olarak taze sığır akciğeri yerleştirilmiştir. Clark vd. (2006) tarafından rapor edildiği üzere; yapısal olarak daha uygun olması ve karaciğer ile karşılaştırıldığında toksin içermemesi nedeniyle Calliphoridae üyelerinin larval gelişimi sığır akciğerinde daha hızlı ve ölüm oranını da daha düşüktür. Bu sebeple bu çalışmada da besin olarak sığır akciğeri kullanılmıştır. Küçük parçalar haline getirilmiş sığır akciğeri petripler içinde kafeslere konulmuş ve sinekler yumurtladıktan sonra alınmıştır. Larvaların beslenmesine yetecek kadar (en az 1g akciğer/1 larva olacak şekilde) besin içeren petripler, içinde toprak olan daha geniş kapların içine alınmıştır. Larval gelişim evrelerini tamamlayıp postfeeding evresine geçen larvalar ciğerden uzaklaşarak toprakta pupa evresine girmişlerdir. 10-12 günlük pupa evresinin ardından ergin olarak çıkan sinekler yine su ve sukroz bulunan yeni kafeslerde muhafaza edilerek aynı yöntemlerle kültürün devamlılığı sağlanmıştır.

3.3. Deneysel Çalışmalar

Deneysel çalışmalarda kullanılacak olan larvaların temini için kafeslere petripler içinde homojenizatörde parçalanmış sığır akciğeri bırakılmıştır. Erginlerin yumurtlamasınının

ardından alınan petriker erginlerle aynı kontrollü laboratuvar ortamında ayrı bir kafese koyularak yumurtaların açılana kadar saat başı kontrol edilmiştir. Yumurtalar açıldıktan hemen sonra alınmış 1. instar larvalar kontrol ve deney gruplarına ayrılmışlardır. Larvalar; Tramadol (Contramal), Amfetamin (Adderall), Klonazepam (Rivotril) Süksinilkolin (Lysthenon) ile homojenize edilmiş sığır akciğerinde yetiştirilmiştir. Çalışma için gerekli olan ilaçlar Eskişehir İl Sağlık Müdürlüğünden temin edilmiştir. Her bir ilaç için konsantrasyonlar literatürden elde edilmiş LD50 değerleri üzerinden hesaplanmıştır. Konsantrasyonlar LD50 değeri, LD50/2, LD50/4 ve LD50x2 olacak şekilde belirlenmiştir. Belirlenmiş tüm ilaç konsantrasyonları 250g sığır akciğeri içinde homojenizatör yardımıyla homojenize edilmiştir. İlaçların *C.vicina* gelişim evreleri üzerindeki etkisini karşılaştırmak amacıyla her bir ilaç için yapılan çalışmalar esnasında ilaç eklenmemiş kontrol grubu da yer almaktadır. Her deney grupları ve kontrol grupları için 150 adet yumurtadan yeni çıkmış 1. instar larva kullanılmıştır.

Bütün deney grupları için kullanılan 250g ciğer 20X20X10 ölçülerinde plastik kaplara koyulmuştur. Ana kültürden alınan yumurtalar açıldıktan hemen sonra 150 adet 1. instar larva her bir konsantrasyon için ayrı ayrı ayarlanmış bu kaplara aktarılmıştır. Bu kaplar zeminde 5 cm kadar toprak içeren üzeri gazlı bez ile kapatılmış daha büyük bir kaba alınmıştır. Büyük kap ergin kültürle aynı şekilde, 25°C, %65-70 nem ve 10:14 fotoperiyotlu büyüme kabinde muhafaza edilmiştir. Her bir deney 3 kez tekrar edilmiştir. Sonuçta deneyler için toplamda 9.000 adet larva kullanılmıştır.

3.3.1. Amfetamin'in Larvalara Uygulanması

Amfetamin türevi olan Adderall, çalışmada kullanılan diğer ilaçlar gibi LD50, LD50'nin çeyreği, LD50'nin yarısı ve LD50'nin iki katı konsantrasyonlarda larvalara verilmiştir. 30 mg'lık tabletler halinde bulunan Adderall porselen krozede toz haline getirildikten sonra her bir konsantrasyon için hassas terazide tartımı yapılmıştır. Amfetaminin ratlarda oral LD50 değeri 38mg/kg'dır (Lewis, 2004). Kontrol grubu için; 250 g dana ciğeri 10ml distile su ile homojenize edilerek 150 adet 1. instar larva eklenmiştir. 1. grup için; 250 g dana ciğeri, 9,5 mg Adderall ile homojenize edilerek 150 adet 1. instar larva eklenmiştir. 2. grup için; 250 g dana ciğeri, 4,75 mg Adderall ile homojenize edilerek 150 adet 1. instar larva eklenmiştir. 3. grup için; 250 g dana ciğeri, 2,37 mg Adderall ile homojenize edilerek 150 adet 1. instar larva eklenmiştir. 4. grup için;

250 g dana ciğeri, 19 mg Adderall ile homojenize edilerek 150 adet 1. instar larva eklenmiştir.

3.3.2. Süksinilkolin'in Larvalara Uygulanması

Çalışmada sığır ciğeriyle homojenize edilmiş 4 farklı konsantrasyonda Lysthenon %2 ampul kullanılmıştır. Her bir ampul 100 mg süksinilkolin ve 5 ml enjeksiyonluk su içermektedir. Süksinilkolin'in farelerde oral LD50 değeri 125mg/kg olarak rapor edilmiştir (Lewis, 1996). Bu LD50 değeri baz alınarak deney konsantrasyonları hesaplanmıştır. 1.grup için; 250 g dana ciğeri 50 mg (2,5 ml) suksametyumklorür ve 7,5ml distile su ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. 2.grup için; 250 g dana ciğeri, 100 mg (5 ml) suksametyumklorür ve 5ml distile su ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. 3.grup için; 250 g dana ciğeri, 150 mg (7,5 ml) suksametyumklorür ve 2,5ml distile su ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. 4.grup için; 250 g dana ciğeri, 200 mg (2 ml) suksametyumklorür ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. İlaç etkisi için yapılacak karşılaştırmalar için hiçbir şekilde ilaç-etken madde eklenmemiş sadece yardımcı madde olarak kullanılan enjeksiyonluk su için distile su eklenmiş kontrol grubu bulunmaktadır. 250 g dana ciğeri 10ml distile su ile homojenize edilmiş ve 150 adet 1. instar larva eklenmiştir.

3.3.3. Tramadol'un Larvalara Uygulanması

Tramadol etken maddeli Contramal, larvalara dört farklı doz hâlinde verilmiştir. Tramadolün ratlarda LD50 228 mg/kg değeri (Lewis, 2004) baz alınarak dozlar hazırlanmıştır. Kontrol grubu için; 250 g dana ciğeri 10ml distile su ile homojenize edilerek 150 adet 1. instar larva eklenmiştir. 1.grup için; 250 g dana ciğeri, 57 mg Contramal ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. 2.grup için; 250 g dana ciğeri, 28,5 mg Contramal ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. 3.grup için; 250 g dana ciğeri, 14,25 mg Contramal ile homojenize edilerek 150 adet 1. instar larva eklenmiştir. 4.grup için; 250 g dana ciğeri, 114 mg Contramal ile homojenize edilerek 150 adet 1. instar larva eklenmiştir.

3.3.4. Klonazepam'ın Larvalara Uygulanması

Çalışmada kullanılan Rivotril (2 mg: Klonazepam) 4 farklı konsantrasyonda hazırlanarak deney grupları oluşturulmuştur. 2 mg'lık tabletler halinde bulunan Rivotril porselen krozede toz haline getirildikten sonra her bir konsantrasyon için hassas terazide

tartımı yapılmıştır Klonazeopam'ın farelerde oral LD50 değeri, 2 g/kg'dır (Lewis, 2004). LD50 değeri üzerinden hesaplanarak deney grupları ve ilaç içermeyen kontrol grubu ayarlanmıştır. Kontrol grubu için; 250 g dana ciğeri 10ml distile su ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. 1.grup için; 250 g dana ciğeri, 10 ml su içinde çözdürülen 0,125 g Rivotril ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. 2.grup için; 250 g dana ciğeri, 10 ml su içinde çözdürülen 0,25 g Rivotril ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. 3.grup için; 250 g dana ciğeri, 10 ml su içinde çözdürülen 0,5 g Rivotril ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir. 4.grup için; 250 g dana ciğeri, 10 ml su içinde çözdürülen 1 g Rivotril ile homojenize edilerek 150 adet 1. İnstar larva eklenmiştir.

3.4. Larvaların Örneklenmesi

Deney grupları oluşturulduktan sonra ilk 24 saat içinde 6 saatte bir, sonraki günlerde pupa evresine kadar 12 saatte bir kontrol edilmiştir. Örnekleme her grup için rastgele seçilen 10 adet larvanın tartıldıktan sonra öldürülmesi şeklinde yapılmıştır. Seçilen larvalar sıcak suda öldürüldükten sonra karşılaştırmaların yapılması için %76 etanol içine alınarak saklanmıştır. %76 etanol içinde saklanan larvalar Canon D6 fotoğraf makinesine bağlı görüntüleme sistemiyle fotoğraflanmış ve larval gelişim evrelerinin değişimini belirleyebilmek için, Leica 12,5 stereo mikroskop ve Olympos binoküler ışık mikroskopuyla larvaların posterior solunum sifonlarının uzunluğu, genişliği ve sayısı sayılmış ve hangi instar evresinde oldukları belirlenmiştir. Boy ölçümleri Adobe Photoshop CS2 Version.9 programı kullanılarak ölçüldükten sonra veriler boy/zaman grafiğinde değerlendirilmiş ve kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Tartımı yapılan larvalarda ağırlık/zaman grafikleri oluşturularak kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Örneklerin pupaya girmesinden sonra her grup için 5 adet pupa diseksiyonu yapılarak kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır. Pupa evresine geçiş, pupa evresi süresi ve ergin çıkışı zamanları kaydedilerek kontrol gruplarıyla karşılaştırılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analizler

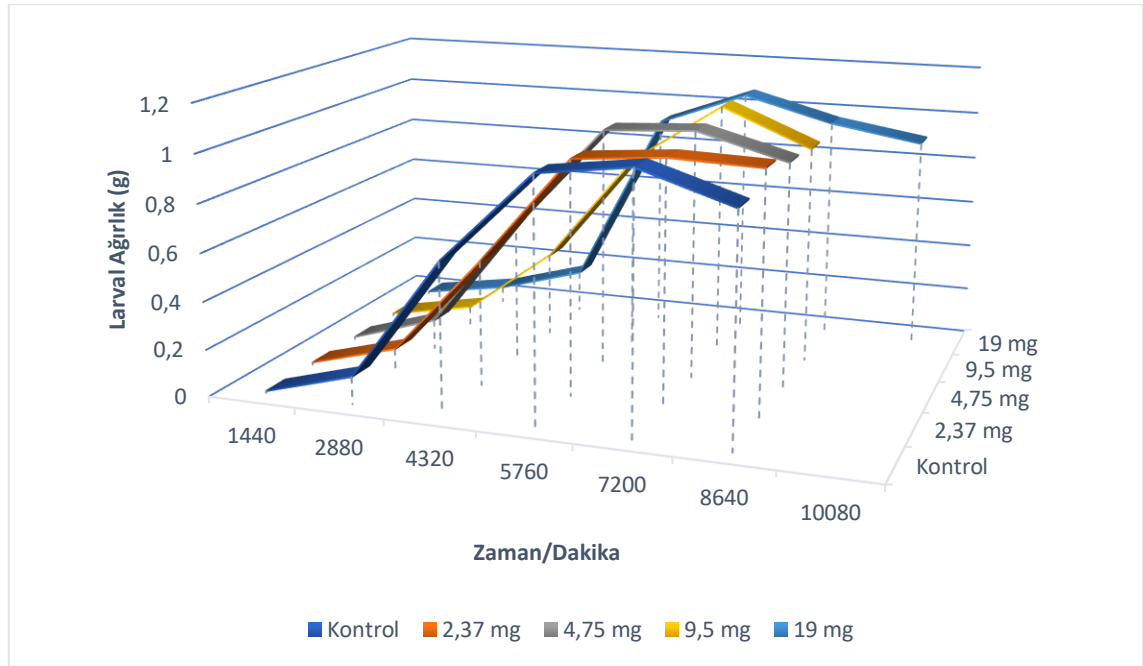
Elde edilen sonuçların istatistiksel olarak yorumlanması aşamasında; farklı ilaç konsantrasyonlarının larvalar üzerindeki etkisinin karşılaştırılabilmesi amacıyla ANOVA (One-Way Analyses of Variance) testi, deney grupları arasındaki ağırlık farklılıkları, yapılan ağırlık ölçümleri Duncan's multiple test, kontrol ve deney grupları arasında ki ergin ve larva ölümleri arasındaki muhtemel farklılıklar Ki-Kare testi ile sınanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Amfetamin (Adderall)'in *Calliphora vicina* Gelişim Evreleri Üzerine Etkileri

Amfetamin içeren bütün deney grupları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında elde edilen en önemli sonuç; amfetaminin en yüksek konsantrasyonu olan 19 mg, larvaların gelişim evrelerini kontrol grubuna göre yavaşlatmıştır. Kontrol grubunda yumurtadan pupa evresine kadar geçen süre 144 saat olarak kaydedilirken bu süre 19 mg'da gelişen larvalar için 162 saat olarak kaydedilmiştir. 19 mg deney grubu, kontrol grubuna göre 18-22 saat daha geç pupa evresine girmiştir (Şekil 4.1). Posterior spirakulumlarının sayısı ve rengi incelenen larvalara bakıldığında gelişimi yavaşlatıcı etkisine paralel olarak 19 mg'lık konsantrasyondaki larvalar kontrol grubuna göre daha geç 2. instar ve 3. instar evrelere girmiştir. Amfetamin larval gelişimi uzatırken total gelişimi de kontrol grubuna göre uzatmıştır. Pupa evresinde kalma süreleri karşılaştırıldığında 9,5 mg ve 19 mg gelişen larvalarının pupada kalma sürelerinin eşit olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda 281 saat olarak kaydedilen pupa süresi 19 mg için 297 saat olarak tespit edilmiştir. Pupa diseksiyonu sırasında pupada kalma sürelerinin daha uzun olmasına istinaden 19 mg'daki larvaların kanat taslakları ve göz oluşumu da kontrol grubuna göre daha geç meydana gelmiştir. İlk 24 saatlik evrede kontrol, 2,37 mg ve 4,75 mg'lık konsantrasyonlarda gelişen larvaların ağırlıkları diğer 9,5 mg ve 19 mg'lık konsantrasyonlarda gelişen larvaların ağırlıklarıyla karşılaştırıldığında hızlı ve eşit bir artış göstermiştir. 48 saatten sonraki evrede en yüksek konsantrasyon olan 19 mg ile 9,5 mg'da gelişen larvaların ağırlıkları diğer gruplara göre yavaş bir artış göstermiştir. 96 saate kadar diğer gruplara

göre larval büyüklükleri ve ağırlıkları yavaş artış gösteren 19 mg 96 saatten sonra diğer gruplara göre artış göstermeye başlamıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Amfetaminin *C.vicina* larval ağırlıklarına etkisi

Larval uzunluk ölçümleri istatistiksel olarak analiz edilmiş ve 24, 72, 96 ve 120 saat kontrol ve 19 mg konsantrasyon arasında boy uzunluklarındaki artış ve azalışa bağlı istatistiki olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Amfetaminin *C.vicina* larval boylara etkisinin karşılaştırılması

	Kontrol	2,37 mg	4,75 mg	9,5 mg	19 mg	α value: 0,10
24 H	,345180 ^a	,371744 ^{a,b}	,360863 ^a	,372840 ^{a,b}	,407963 ^b	0,06
48 H	,900510 ^{a,b}	,894010 ^{a,b}	,966090 ^b	,879120 ^{a,b}	,770860 ^a	0,13
72 H	1,538530 ^{c,d}	1,486440 ^c	1,604060 ^d	1,401780 ^b	1,138290 ^a	0,00
96 H	1,691930 ^{a,b}	1,698750 ^{a,b}	1,760140 ^b	1,648050 ^a	1,738330 ^b	0,07
120 H	1,688020 ^a	1,703500 ^a	1,750190 ^a	1,842540 ^b	1,830160 ^b	0,001

Aynı harflerle gösterilmiş değerler arasında ANOVA Duncan Multiple Test' e göre istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur. ($p > 0,10$).

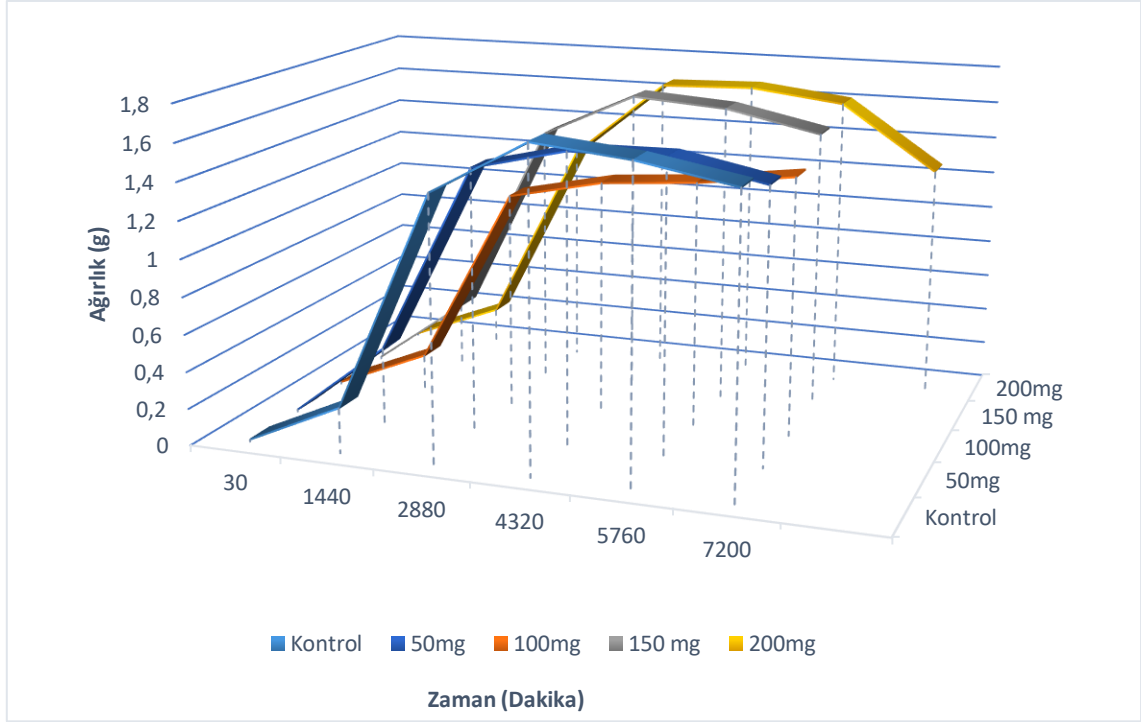
Amfetamine maruz kalmış larva ve pupalardaki ölüm oranları kontrol grubuyla istatistiki analizlerle karşılaştırılmıştır. Kontrol ve 2,37 mg'da %3,3 olarak tespit edilen larval ölüm oranı, 19 mg'da gelişen deney grubunda %13 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.5) Deneyler sonucunda açılmayan pupa sayıları kaydedilmiş ve istatistiki olarak

sınanarak, pupa ölüm oranları kontrol grubunda %0,6 ve Adderall'in en yüksek konsantrasyonu olan 19 mg'da %5,1 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.6).

4.2. Süksinilkolin (Lysthenon)'in *Calliphora vicina* Gelişim Evreleri Üzerine Etkileri

Yapılan deneyler sonucunda Süksinilkolinin *C.vicina* larval gelişim evrelerinde yavaşlatıcı etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. 200 mg'lık konsantrasyon larval gelişimi kontrol grubuna göre 22-24 saat geciktirmiştir. Kontrol grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha erken pupa evresine girmiştir (Şekil 4.2). Kontrol grubu yumurtadan pupa evresine kadar 144 saat geçirirken bu sürenin 200 mg'da gelişen larvalar için 168 saat olduğu tespit edilmiştir. Larvaların posterior spirakulumları incelenmiş ve kontrol grubunun en yüksek konsantrasyon olan 200 mg'da gelişen larvalara kıyasla daha erken 2.instar, 3.instar ve postfeeding evresine girdiği gözlemlenmiştir. Yapılan kontrollerde toplam gelişim süreleri değerlendirildiğinde 200 mg total gelişimi kontrol grubuna göre geciktirmiştir. 200 mg/ml'de pupada kalma süresi kontrol grubuna göre 5 saat daha fazla olarak gözlenmiştir. Kontrol grubunda pupada kalma süresi 290 saat olarak belirlenirken bu süre 200 mg'lık deney grubunda 295 olarak kaydedilmiştir.

Süksinilkolinin larval gelişimlere etkilerinin gözlemlenmesi amacıyla ilk 12 saatte yapılan kontrollerde, larvaların morfolojileri incelenmiş ve ilk 24 saatte 50 mg, 100 mg ve 150 mg konsantrasyonlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında larvaların vücut ölçülerinin genel olarak orantısız olduğu tespit edilmiştir. 24-48 saat aralığında Listenonun 100 mg ile 200 ml değerlerinde gelişen larvaların ağırlıkları diğer gruplara oranla daha küçük olduğu görülmüştür (Şekil. 4.2).



Şekil 4.2. Süksinilkolinin *C.vicina* larval ağırlıklara etkisinin karşılaştırılması

İstatistiki açıdan analiz edilen larval boy ölçümleri sonucu 24 saatte 200 mg konsantrasyon ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı farklılıklar kaydedilmiştir. 96 saatte yine kontrol ve 50 mg ile 150 mg'da gelişen larvaların uzunlukları arasında istatistiki açıdan anlamlı farklılıklar vardır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Süksinilkolinin *C.vicina* larval boy uzunluklarına etkisinin karşılaştırılması

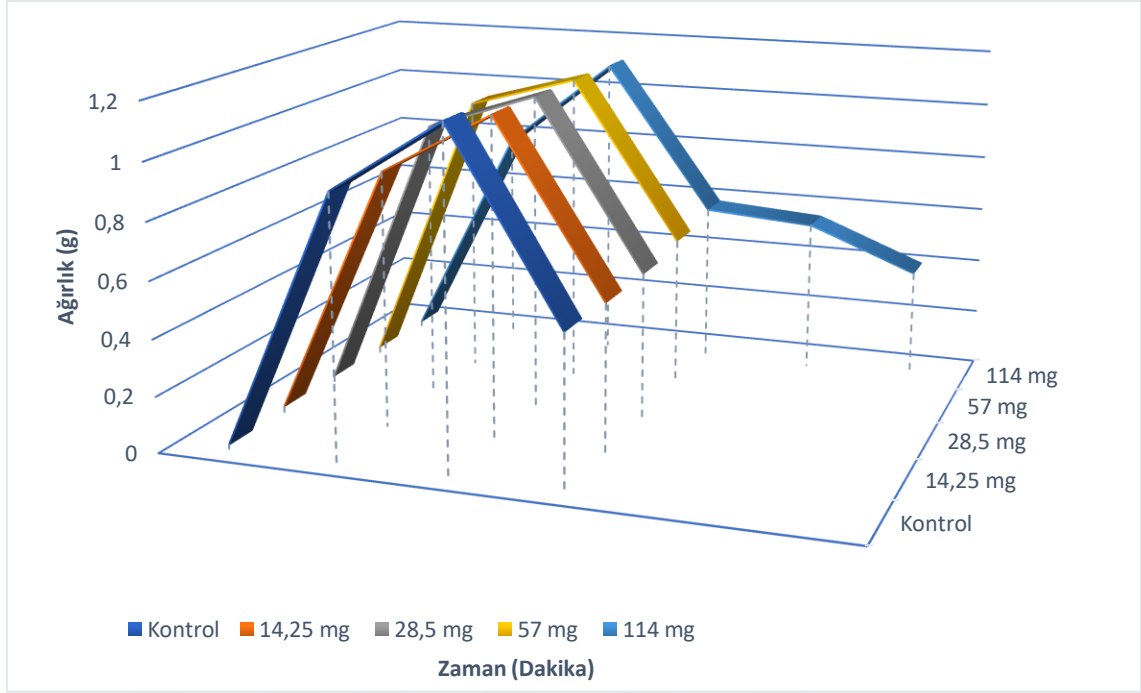
	Kontrol	50 mg	100 mg	150 mg	200 m	α :value: 0,10
24 H	1,460510 ^b	1,445490 ^b	1,423290 ^b	1,393120 ^{a,b}	1,407963 ^a	0,04
48 H	1,552280 ^a	1,490480 ^a	1,552470 ^a	1,441610 ^a	1,480800 ^a	0,28
72 H	1,492920 ^a	1,465190 ^a	1,471490 ^a	1,521630 ^a	1,522820 ^a	0,70
96 H	1,496320 ^a	1,587050 ^b	1,546470 ^{a,b}	1,580510 ^b	1,494480 ^a	0,095
120 H	1,457925 ^a	1,502040 ^a	1,507433 ^a	1,489540 ^a	1,503590 ^a	0,92

Aynı harflerle gösterilmiş değerler arasında ANOVA Duncan Multiple Test'e göre istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur. ($p > 0,10$).

Larval ölüm oranları kontrol grubunda %0,8 iken en yüksek konsantrasyon olan 200 mg'da %2,4 ve 100 mg ile 150 mg'da %1,2 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.5). Açılmayan pupa adedi kontrol grubunda 1, 200 mg'da 7 adet olarak kaydedilmiş ve yapılan istatistiki analiz ile pupal ölüm kontrolde %0,6 ve 200 mg'da %4,5 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.6)

4.3. Tramadol (Contramal)'un *Calliphora vicina* Gelişim Evreleri Üzerine Etkileri

Çalışma kapsamında kullanılan Tramadolun, *C.vicina* gelişim evreleri ve morfolojisi üzerinde etkilere sahip olduğu tespit edilmiştir. Tramadol *C.vicina*'nın larval gelişimini yavaşlatmıştır. 114 mg'da gelişen larvaların kontrol grubuna kıyasla 18-20 saat daha geç pupa evresine girdiği gözlenmiştir (Şekil 4.3). Her bir gruptaki larvaların posterior spirakulumların renkleri ile şekilleri incelenmiş ve Tramadol içeren deney gruplarında gelişimin kontrol grubuna göre daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. 12 ve 24 saat içinde yapılan posterior spirakulum kontrollerinde larval gelişimde bir fark görülmemiştir. Ancak 48 saatten sonraki evrelerde incelenen spirakulumlar göstermiştir ki 114 mg Tramadol kontrol grubuna göre 2.instar ve 3.instar evrelerine geçişi yavaşlatmaktadır. Yumurtadan pupa ebresine kadar geçen süre kontrol grubunda 150 saat iken 114 mg'da bu süre 170 saat kadardır. Larval gelişimi yavaşlatan Tramadolun total gelişim için gereken süreyi de uzattığı görülmüştür. Pupada kalma sürelerine bakıldığında ise kontrol grubunun pupada kalma süresinin 288 saat, 114 mg'lık grubun ise 301 saat olduğu tespit edilmiştir. Tramadolun larval ağırlık ve boyutlarına olan etkisi değerlendirilmiş ve ilk 24 saat içinde kontrol, 14,25 mg, 28,5 mg ve 57 mg'lık konsantrasyonlardaki larval ağırlıklar eşit ölçüde artış gösterirken, en yüksek konsantrasyon olan 114 mg'da gelişen larvaların ağırlık artışının yavaş ve larva boyutlarının küçük olduğu tespit edilmiştir. 114 mg/ml'deki larvaların ağırlıklarının 48-96 saat arasında artış gösterdiği görülmüştür (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Tramadolun *C.vicina* larval ağırlıklara etkisinin karşılaştırılması

Farklı konsantrasyonlardaki larval boy ölçümleri istatistiki olarak analiz edilmiştir. 24 ve 48 saatte 14, 25 mg ve 57 mg konsantrasyon ile 114 mg'lık konsantrasyonda gelişen larvaların boy uzunluklarında istatistiki açıdan anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. 72 saatte 114 mg ile kontrol, 28,5 ve 14,25 mg tramadolde gelişmiş larvaların boy uzunluklarında istatistiksel anlamlı farklılıklar mevcuttur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Tramadolun *C.vicina* larval uzunluklara etkisinin karşılaştırılması

	Kontrol	14,25 mg	28,5 mg	57 mg	114 mg	α value: 0,10
24 H	,393037 ^{a,b}	,445000 ^b	,394357 ^{a,b}	,445678 ^b	,368700 ^a	0,028
48 H	,932500 ^{a,b}	,983250 ^b	,952600 ^{a,b}	,979430 ^b	,864200 ^b	0,297
72 H	1,489780 ^b	1,653720 ^c	1,604060 ^c	1,566500 ^{b,c}	1,367220 ^a	0,000
96 H	1,727480 ^a	1,753850 ^a	1,719560 ^a	1,718330 ^a	1,715950 ^a	0,756
120H	-	-	-	-	-	-

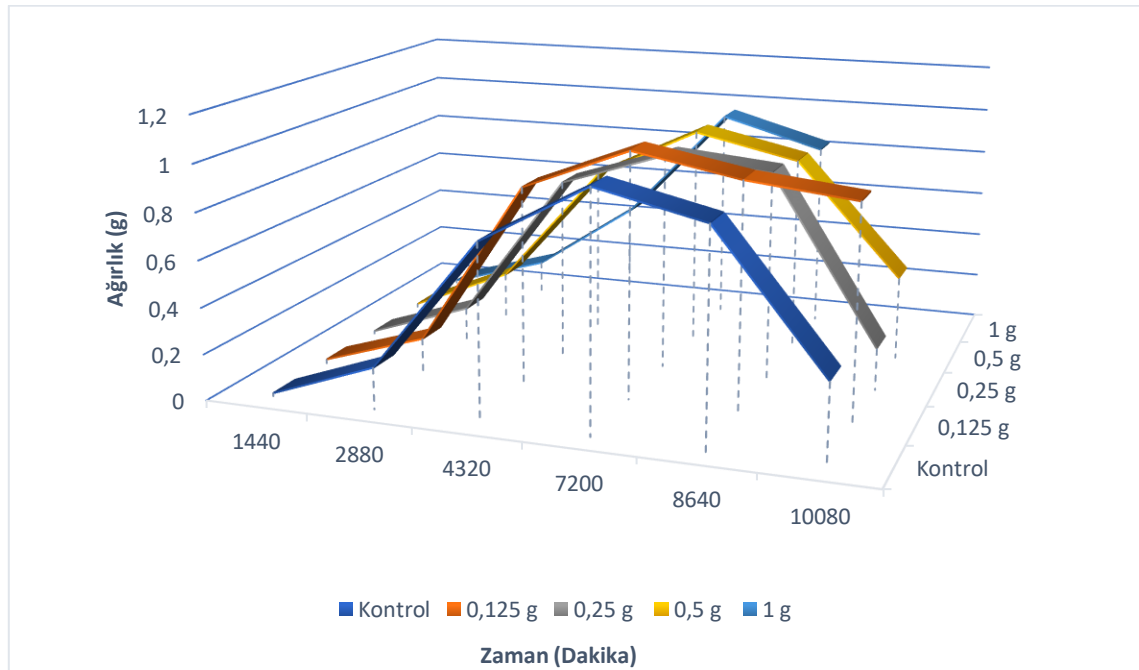
Aynı harflerle gösterilmiş değerler arasında ANOVA Duncan Multiple Test'e göre istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur. ($p > 0,10$). - Örnekler postfeeding evresinde

Yapılan deneyler sonucunda tramadolun farklı konsantrasyonları ve kontrol grubundaki larval ve pupa ölüm oranları tespit edilmiştir. Larval ölüm oranının kontrol grubunda %1,2 iken 114 mg' da %14,6 olduğu bulunmuştur. 14,25 mg'da ölüm oranı %2,4, 28,5 mg'da %4,1 ve 57 mg'da %2,4 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.5). Pupa ölüm oranları için açılmayan pupa sayıları kaydedilmiş ve istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunda %4,5, 14,25 mg'da %7,7, 28,5 mg'da %6,4, 57 mg'da %8,3 ve 114 mg'da %6,4 olarak kaydedilmiştir (Tablo 4.6).

4.4. Klonazepam (Rivotril)'ın *Calliphora vicina* Gelişim Evreleri Üzerine Etkileri

C.vicina'nın Klonazepam varlığındaki larval gelişim hızları kontrol grubuna göre farklılık göstermiştir. Klonazepamın en yüksek konsantrasyonu larval gelişimi hızlandırmıştır. LD50'nin iki katı olan 1 g'da gelişen larvalar diğer konsantrasyonlar ve kontrol grubuna göre 12 saat daha erken pupa evresine girmiştir (Şekil 4.4). İlk 12 saatlik periyotta farklılık göstermeyen gelişim hızının 24 saatten sonraki süreçte 1 g'lık konsantrasyonda daha hızlı olduğu tespit edilmiştir. Larvaların yaş tayini için kullanılan posterior spirakulumlarının rengi ve sayısı incelenmiş olup 1 g'da 1.instardan 2.instara, 2.instar evreden 3.instar evreye geçiş diğer gruplara göre daha erken olmuştur. Yumurtadan pupaya kadar geçen süre kontrol grubunda 147 saat iken bu süre 1 g'lık deney grubunda 135 saat olarak tespit edilmiştir. Larval gelişimi hızlandırıcı etkiye sahip olan 1 g konsantrasyondaki Klonazepamın pupada kalma süresini ise arttırdığı görülmüştür. Pupada kalma süreleri karşılaştırıldığında; kontrol grubunun pupada kalma süresi 233 saat olarak kaydedilirken bu sürenin 1 g'da 258 saat olduğu tespit edilmiştir. Larval ağırlıklar değerlendirildiğinde ilk 24 saatte herhangi bir değişiklik göstermeyen larval ağırlıklarda 48 saatten sonra farklılıklar olduğu görülmektedir. 48-96 saatte 1 g konsantrasyon hariç diğer gruplardaki larval ağırlıkta artış görülmüştür (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Klonazepamın *C.vicina* larval ağırlara etkisinin karşılaştırılması

Yine en yüksek konsantrasyon olan 1 g'da gelişen larvaların ağırlıkları ve boyutları kontrol grubuna göre gözle görünür şekilde küçüktür. Uzunlukları istatistiki olarak değerlendirilen larvalarda 24 ve 72 saatlik ölçümlerde istatistiki olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Klonazepamın *C.vicina* larval boz uzunluklarına etkisinin karşılaştırılması

	Kontrol	0,125 g	0,25 g	0,50 g	1 g	α value: 0,10
24 H	1,460510 ^b	1,445490 ^b	1,423290 ^b	1,393120 ^{a,b}	1,341730 ^a	0,042
48 H	1,552280 ^a	1,490480 ^a	1,552470 ^a	1,441610 ^a	1,480800 ^a	0,280
72 H	1,496320 ^a	1,587050 ^b	1,546470 ^{a,b}	1,580510 ^b	1,494480 ^a	0,095
96 H	1,457925 ^a	1,502040 ^a	1,507433 ^a	1,489540 ^a	1,393590 ^a	0,357
120 H	1,411275 ^a	1,478620 ^a	1,361567 ^a	1,384811 ^a		0,475

Aynı harflerle gösterilmiş değerler arasında ANOVA Duncan Multiple Test' e göre istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktur. ($p > 0,10$). - Örnekler pupa evresinde

Larva ve pupa ölümleri değerlendirildiğinde, larval evredeki ölüm oranları kontrol grubunda %2, 0,125 g'da %5,7, 0,25 g'da %2,8, 0,5 g'da %13,8 ve 1 g'da %14,2 olarak tespit edilmiştir (Tablo 4.5). 0,5 g'daki pupa ölüm yüzdesi %11,5, 1 g'da %10,9, 0,25 g'da %4,5, 0,125 g'da %7,7 ve kontrol grubunda %1,9 istatistiki olarak belirlenmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.5. *C.vicina* larval ölüm oranlarının karşılaştırılması

		Konsantrasyon					Total	
		Kontrol	LD 50/4	LD 50/2	LD 50	LD 50x2		
İlaç	Adderall	Count	8	8	13	35	32	96
		% within İlaç	8,3%	8,3%	13,5%	36,5%	33,3%	100,0%
		% within Konsantrasyon	44,4%	24,2%	39,4%	44,9%	38,1%	39,0%
		% of Total	3,3%	3,3%	5,3%	14,2%	13,0%	39,0%
Listenon		Count	2	5	3	3	6	19
		% within İlaç	10,5%	26,3%	15,8%	15,8%	31,6%	100,0%
		% within Konsantrasyon	11,1%	15,2%	9,1%	3,8%	7,1%	7,7%
		% of Total	0,8%	2,0%	1,2%	1,2%	2,4%	7,7%
Rivotril		Count	5	14	7	34	35	95
		% within İlaç	5,3%	14,7%	7,4%	35,8%	36,8%	100,0%
		% within Konsantrasyon	27,8%	42,4%	21,2%	43,6%	41,7%	38,6%
		% of Total	2,0%	5,7%	2,8%	13,8%	14,2%	38,6%
Contramal		Count	3	6	10	6	11	36
		% within İlaç	8,3%	16,7%	27,8%	16,7%	30,6%	100,0%

	% within Konsantrasyon	16,7%	18,2%	30,3%	7,7%	13,1%	14,6%
	% of Total	1,2%	2,4%	4,1%	2,4%	4,5%	14,6%
Total	Count	18	33	33	78	84	246
	% within İlaç	7,3%	13,4%	13,4%	31,7%	34,1%	100,0%
	% within Konsantrasyon	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	7,3%	13,4%	13,4%	31,7%	34,1%	100,0%

Tablo 4.6. *C.vicina* Pupa ölüm oranlarının karşılaştırılması

		Konsantrasyon					Total
		Kontrol	LD 50/4	LD 50/2	LD 50	LD 50x2	
İlaç Adderall	Count	1	4	7	10	8	30
	% within İlaç	3,3%	13,3%	23,3%	33,3%	26,7%	100,0%
	% within Konsantrasyon	8,3%	12,5%	29,2%	21,7%	19,0%	19,2%
	% of Total	0,6%	2,6%	4,5%	6,4%	5,1%	19,2%
Listenon	Count	1	4	0	5	7	17
	% within İlaç	5,9%	23,5%	0,0%	29,4%	41,2%	100,0%
	% within Konsantrasyon	8,3%	12,5%	0,0%	10,9%	16,7%	10,9%
	% of Total	0,6%	2,6%	0,0%	3,2%	4,5%	10,9%
Rivotril	Count	3	12	7	18	17	57
	% within İlaç	5,3%	21,1%	12,3%	31,6%	29,8%	100,0%
	% within Konsantrasyon	25,0%	37,5%	29,2%	39,1%	40,5%	36,5%
	% of Total	1,9%	7,7%	4,5%	11,5%	10,9%	36,5%
Contramal	Count	7	12	10	13	10	52
	% within İlaç	13,5%	23,1%	19,2%	25,0%	19,2%	100,0%
	% within Konsantrasyon	58,3%	37,5%	41,7%	28,3%	23,8%	33,3%
	% of Total	4,5%	7,7%	6,4%	8,3%	6,4%	33,3%
Total	Count	12	32	24	46	42	156
	% within İlaç	7,7%	20,5%	15,4%	29,5%	26,9%	100,0%
	% within Konsantrasyon	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
	% of Total	7,7%	20,5%	15,4%	29,5%	26,9%	100,0%

5. TARTIŞMA SONUÇ

Günümüzde Türkiye de dahil olmak üzere dünya genelinde ekonomik sıkıntılar, ailevi problemler, özenti, öğrenci ve genç bireyler arasında başarıyı arttırma amaçlı ve sosyal medyanın yaygınlaşmasına da bağlı olarak uyuşturucu ve uyarıcı madde kullanımı ile ilaç suiistimaline bağlı ölümler yaygın olarak görülmektedir. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC) (2015)' e göre 15-64 yaşları arasındaki yirmi kişiden biri (~5.2%) yasadışı ilaç kullanmıştır. Bu kullanımlar genellikle tedavi amaçlı başlamakta daha sonra gelişen bağımlılık ile zehirlenme ve ölümlerle sonuçlanmaktadır. Bu vakalarda cesetlerin her zaman çürümenin ilk safhalarında olmaması toksikolojik analiz yapılması açısından zorluklar doğurmaktadır. İleri çürüme evreleri ile kuruma aşamasındaki cesetlerde uygun, analiz edilebilir dokuların olmaması entomolojik kanıtların toksikolojik analizlerde değerlendirilmesi için yeni alternatifler geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Son zamanlarda yapılmış birçok çalışmada hem ileri çürüme aşamasındaki cesetlerde hem de ceset üzerindeki böceklerde toksinlerin detaylı incelemesi ve tespitine yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Reçete edilen ve yasadışı kullanılan ilaçlar test edilen kimyasallar arasında ilk sırayı almıştır. Bu çalışma ile elde edilen sonuçlar ile cinayet veya kötüye kullanıma bağlı olarak adli vakalarda son yıllarda sıklıkla karşımıza çıkan Amfetamin, Tramadol, Klonazepam ve Süksinilkolin'in adli açıdan palearktık bölgede en önemli delil tür olan *C. vicina*'nın gelişim evreleri ve morfolojileri üzerine tüm referans veriler ilk kez literatüre sunulmuştur.

Çalışmada ilk olarak Türkiye ve dünya genelinde yaygın bir şekilde kullanılan ve bir çok adli vakada ölümlere neden olduğu rapor edilmiş amfetaminin *C. vicina*'nın gelişim evrelerindeki etkileri araştırılmış ve elde edilen veriler doğrultusunda Amfetaminin 19 mg konsantrasyonunda gelişen larvalar için pupa evresine kadar geçen süre 162 saat iken kontrol grubu için bu süre 144 saat kadardır. Amfetaminin 19 mg'lık konsantrasyonu larval gelişimi 18-22 saat geciktirmiştir. Gelişim için gerekli yumurtadan ergin oluşumuna kadar toplam süreler kıyaslandığında yine 19 mg'da gelişen larvalar için gereken süre kontrol grubuna göre daha fazladır. Dolayısıyla amfetaminin *C. vicina*'nın gelişim evrelerinde istatistiki açıdan önemli gecikmelere neden olduğu açıkça görülmektedir (α değerleri; 24 H: 0,06, 72 H: 0,00, 96 H: 0,07, 120 H: 0,001). Çalışma verilerine paralel raporlara literatürde rastlamak mümkündür. Merkezi sinir sistemi uyarıcılarının PMI tayini yaparken kullanılan böcekler üzerinde etkileri araştırılmış ve metamfetaminin *Calliphora stygia*'nın gelişim evrelerini hızlandırdığı, metamfetamin

verilen larvaların kontrol grubuna göre daha erken pupa evresine girdiği, ancak metamfetaminin pupada kalma süresini kontrol grubuna göre 78 saat geciktirdiği, larval gelişim sürelerini hızlandırırken total gelişim için gerekli süreyi arttırdığı rapor edilmiştir (Mullany vd., 2014). Rezende vd. (2014), yine bir merkezi sinir sistemi uyarıcısı olan metilfenidat hidrokloriti adli çalışmalarda bölgede sıklıkla delil olarak kullanılan üç farklı *Chrysomya* (Calliphoridae) türü üzerinde test etmiş ve metilfenidat hidrokloritin *C. albiceps*'in toplam gelişim süresini 24 saat, *C. putori*'nin toplam gelişim süresini 12 saat geciktirirken, *C. megacephala* gelişim evrelerinde herhangi bir değişime neden olmadığını rapor etmiştir. Bu çalışmada da görüldüğü üzere merkezi sinir sistemi uyarıcılarının bu çalışmada *C. vicina* türünde elde edilen sonuçlarla paralel olarak *C. albiceps* ve *C. putori*'nin gelişim süreleri ve evreleri üzerinde önemli etkiye sahiptir. Şüpheli ölüm vakalarında ölüm zamanı belirlenirken ceset üzerinde kolonize olan böcek larvalarının analiz edilmesi çok önemlidir. Amfetamin sebepli ölümlerde *C. vicina*, gelişim süreleri üzerinden PMI tayini yapılırken amfetaminin gelişim evrelerinde meydana getirdiği sapmalar üzerine sunulan bu referans veriler göz önünde bulundurulmalıdır. Diğer taraftan Amfetaminin tüm türlerde aynı etkiyi göstermediği açıkça görülmektedir dolayısıyla delil olarak kullanılacak tüm türlerin gelişim evreleri üzerine bu uyarıcı maddenin etkilerinin tespit edilmesi büyük önem arz etmektedir.

Yapılan literatür çalışmaları sonucunda, opioid analjezik kullanım oranının yüksekliği göz önünde bulundurularak seçilmiş olan tramadolun *C. vicina*'nın beslendiği dokunun içinde bulunması, *C. vicina*'nın yumurtadan ergine kadar geçen gelişim evrelerinde istatistiki açıdan önemli bir etkisinin olduğu (α değerleri; 24 H: 0,02, 72 H: 0,00) ve tüm evrelerde morfolojik deformasyonlara neden olduğu tespit edilmiştir. Bu farklılıkların ve morfolojik deformasyonların adli bir vakada doğru PMI tahmini yapılmasında sapmalara neden olabileceği açıkça görülmektedir. Bu çalışmada gerçekleştirilen deneyler sonucunda tramadolün en yüksek konsantrasyonuyla beslenen larvaların gelişim evrelerinin kontrol grubuna göre uzadığı tespit edilmiştir. 114 mg tramadol içeren diyetle beslenen larvalar kontrol grubuna göre 24 saat daha geç pupa evresine girmiş, yine tramadolun en yüksek konsantrasyonu için toplam gelişim süresi 37 saat uzamıştır. Diğer taraftan Lamia vd. (2011), 2200 mg/kg tramadol içeren besinle beslenen *Lucilia sericata*'nın larval gelişim sürelerinin kontrol grubuna kıyasla hızlandığını, yumurtadan ergin bireye kadar olan gelişim süresinin ise uzattığını rapor etmiştir. Görüldüğü üzere tramadol her iki türde de toplam gelişim süresinde üzerinde

sapmalara neden olmaktadır. Diğer taraftan ölüm oranlarına bakıldığında ilk 12 saatte kontrol grubunda ölü larva sayısı 1 iken en yüksek konsantrasyonda ölü larva adedi 5 olarak kaydedilmiştir. Toplam larval ölüm oranları kontrol grubunda %1,2, 14,25 mg konsantrasyonda %2,4, 28,5 mg konsantrasyonda %4,1, 57 mg konsantrasyonda %2,4 ve 114 mg konsantrasyonda %14,6 olarak tespit edilmiştir. Tahoun ve Abouzied (2017) *Sarcophaga argyrostoma* (Diptera: Sarcophagidae) üzerinde tramadolun etkisini araştırmışlar ve 1,62 mg/g tramadol içeren diyetle beslenen larvalarda ölüm oranını %36, 0,72 mg/g tramadolde %4 ve kontrol grubunda %2 olarak tespit etmişlerdir. Ölüm oranlarında elde edilen paralel sonuçlar bu maddenin toksikolojik analizi için adli böcek delillerinin etkin bir şekilde kullanılabilirliğine işaret etmektedir.

C. vicina'nın gelişim evrelerine etkileri ilk kez bu çalışmada araştırılmış olan bir diğer ilaç olan klonazepamın 1 g'lık konsantrasyonu; *C. vicina*'nın larval gelişimini diğer konsantrasyonlara ve kontrol grubuna göre hızlandırırken pupal gelişimi yavaşlatmıştır. Ergin çıkışı için gerekli olan zaman kontrol grubuna göre 35 saat, 0,125 g konsantrasyon grubuna göre 28 saat 0, 25 g konsantrasyon grubuna göre 22 saat ve 0,5 g konsantrasyon grubuna göre 8 saat daha fazladır. Klonazepam ile aynı BDZ grubu ilaçların etkilerinin araştırıldığı çalışmalardan; Altunsoy vd. (2014); Lorazepamın *Calliphora vicina* ve *Calliphora loewi*'nin gelişim evreleri ve PMI tahmini üzerindeki etkilerini araştırmış ve düşük dozlarda lorazepamın toplam gelişim sürelerini hızlandırdığını, ancak yüksek dozlarda gelişim süresinin uzadığını, larval ve pupal örneklerde morfolojik deformasyonların görüldüğünü ve ölüm oranlarının arttığını rapor etmiştir. Baia vd. (2016); *Chrysomya megacephala*'nın gelişim evreleri üzerinde flunitrazepam etkisini araştırmış ve larval gelişim evreleri üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını yalnızca pupa ve erginlerin ağırlıklarını etkilediğini bildirmiştir. Bhandari vd. (2015), adli açıdan önemli sinek grupları Calliphoridae ve Sarcophagidae üzerinde yapmış oldukları çalışmada, klonazepam ve diazepamın yüksek konsantrasyonlarında gelişen sineklerin larval gelişim evrelerini kontrol grubuna oranla daha kısa sürede tamamladıklarını bildirmiştir. Carvalho vd. (2001); lethal dozun iki katı diazepam verdikleri fare dokularından beslenen *Chrysomya albiceps* ve *Chrysomya putoria* larvalarının 18-54 saatte kontrol grubuna göre daha hızlı geliştiklerini, pupa evresi ve ergin çıkışı için gerekli zamanın kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Pien vd. (2004), nordiazepamın farklı konsantrasyonlarının *C. vicina* gelişim evrelerine bir etkisinin olmadığını ve postfeeding larva ile pupanın toksikolojik analizleri sonucu nordiazepam

ve metaboliti olan oxazepamı tespit etmişlerdir. Literatürlerde sunulan raporların çalışma sonuçları ile paralellik gösterdiği görülmektedir, dolayısıyla BDZ grubu ilaçlara bağlı adli vakalarda delil olarak kullanılacak böceklerde larval gelişimin referans verilere göre daha hızlı ancak pupal gelişimin daha yavaş olacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmada *C. vicina* gelişim evrelerine etkisinin araştırıldığı bir diğer ilaç olan anestezi özelliği süksinilkolinin *C. vicina* larval gelişim evrelerini geciktirici etkisinin olduğu tespit edilmiştir. 200 mg süksinilkolin içeren diyetle beslenen larvalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 22-24 saat, 50 mg deney grubuyla karşılaştırıldığında 14-15 saat 100 mg deney grubuyla karşılaştırıldığında 10 saat ve 150 mg deney grubuyla karşılaştırıldığında 6 saat daha geç pupaya girmişlerdir. 200 mg konsantrasyon için pupada kalma süresi ise kontrol grubuna ve 50 mg deney grubuna göre göre 5 saat daha fazla iken diğer deney grupları ile arasında fark tespit edilmemiştir. Yapılan bir başka çalışmada, listenon ile aynı anestezi ilaç kategorisinde olan ketaminin *Lucilia sericata*'nın (Diptera:Calliphoridae) larval gelişim süresini kısalttığı rapor edilmiştir (Zou vd., 2013). Yine aynı anestezi ilaç kategorisinde olan ve önceleri anestezi olarak kullanılan fensiklidinin *Parasarcophaga ruficornis*'in (Diptera: Sarcophagidae) gelişim evrelerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı rapor edilmiştir (Goff vd., 1994). Bu çalışmada anestezi olarak kullanılan, etken maddesi süksinilkolin olan Lysthenonun adli açıdan önemli bir tür üzerinde etkileri ilk defa test edilmiştir. Anestezi ilaç kategorisinde olan bu tip ilaçların içerdikleri etken maddeye ve bunlarla beslenen türlere bağlı olarak farklı etkiler gösterebileceği görülmektedir.

C. vicina'nın, ülkemizin de içinde bulunduğu palearktik bölgede ceset üzerinde ilk kolonize olan türlerden biri olması dolayısıyla adli vakalarda PMI'nin belirlenmesinde çok sık kullanıldığı görülmektedir. Bu çalışmada Türkiye'de kontrollü ilaç kategorisinde olmasına rağmen kullanımı yaygın olan, zehirlenme ve ölüm vakalarında kullanıldığı yapılan literatür çalışmaları ile tespit edilen bazı uyuşturucu ve uyarıcıların *C. vicina*'nın gelişim evrelerine etkisi bu çalışmayla ilk kez araştırılmıştır. Açık bir şekilde görülmektedir ki dokularda bu ilaçların birikimi larvaların büyüklüğü ve gelişimi üzerinde istatistiksel açıdan önemli etkilere sahiptir (Amfetamin Tablo 4.1.; Süksinilkolin Tablo 4.2.; Tramadol Tablo 4.3.; Klonazepam Tablo 4.4). Ayrıca bu etkinin ilaçların farklı konsantrasyon değerlerine bağlı olarak farklılık gösterdiği de tespit edilmiştir. Yapılan literatür incelemelerinde de görüldüğü üzere aynı ilacın farklı türlerin gelişim

evreleri üzerinde farklı etkilere sahip olduğu da gör÷lmektedir. Bu sebeple aynı ilaçların adli açıdan delil niteliği taşıyan diğer türlerde de yapılması adli çalışmalarda kullanılabilcek çok değerli referans verilerin sağlanması açısından büyük önem arz etmektedir. Diğer taraftan *Calliphora vicina* gibi adli araştırmalarda etkin rol oynayan türler üzerinde diğer uyuşturucu, uyarıcı veya toksik maddelerin gelişim süreleri ve dolayısıyla PMI tahmini üzerine etkilerinin araştırmaların ileriki çalışmalarda yürüt÷lmesi önerilmektedir.

Çalışma sonuçları ve literatür verilerinden açık bir şekilde gör÷lmektedir ki dokularda toksik madde veya ilaçların birikimi larval örneklerin büyüklüğü ve gelişim süreleri üzerinde önemli etkiye sahiptir. Diğer taraftan adli açıdan delil olabilecek böcek türlerinin gelişim sürelerinde de meydana gelebilecek farklılıkların bu tip maddelerin dokulardaki konsantrasyonuyla doğru orantılı olduğu gör÷lmektedir. Adli vakalarda kurbanın dokularında da herhangi bir madde birikimi olma olasılığı çok yüksektir. Eğer ceset üzerinden toplanan örneklerle bu durum göze alınmadan ölüm zamanı tespit edilirse adli vakanın ciddi bir yanlışla sonuçlanmasına neden olacaktır. Adli çalışmalarda yapılacak en küçük hata geri dönüşü olmayan sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle lavalarn ağırlığı ya da uzunluğundan yararlanılarak PMI tahmini yapılırken gelişimi ve ağırlık ile uzunluk ölçülerini etkileyecek faktörlerin ve etkilerinin ne olabileceği üzerine referans veriler göz önüne alınmalı veya deneysel olarak mutlaka tespit edilmelidir.

KAYNAKÇA

- Åhmana, A., Jerkemanb, A., Blomé, M.A., Björkmanb, P., Håkanssona, A. (2018). Mortality and causes of death among people who inject amphetamine: A long-term follow-up cohort study from a needle exchange program in Sweden. *Drug and Alcohol Dependence*, 188, 274–280.
- Akvardar, Y., Türkan, A., Çakmak, D. (2002). Doktorlar arasında madde kötüye kullanımı bir sorun mu? *Türk Psikiyatri Dergisi*, 13: 238-244.
- Altunsoy, F., Akay, F. H., Önsoy, C. (2014). Preliminary Observations of the Effects of Lorazepam on the Development of *Calliphora vicina* and *Calliphora loewi* (Diptera: Calliphoridae) and PMI Estimation. *Bilim ve Teknoloji Dergisi C - Yaşam Bilimleri ve Biyoteknoloji*, Cilt: 3 Sayı: 2 Sayfa: 45 – 52.
- Altunsoy, F., Turan, Y., Fırat, S., Sert, O. (2017). Differences in succession of Coleoptera species attracted to pig carcasses in rural and urban habitats in Eskişehir Province, Turkey. *Türk. Entomol., Derg*, 41 (2): 177-195.
- Amendt, J., Campobasso, C. P., Gaudry, E., Reiter, C., leblanc, H. N., Hall, M. J. R. (2007). Best practice in forensic entomology—standards and guidelines. *Int J Legal Med.*, 121:90–104.
- Amendt, J., Krettek, R., Zehner, R. (2004). Forensic entomology. *Naturwissenschaften*, 91:51–65.
- Amendt, J., Kretteka, R., Niessb, C., Zehnerb, R., Bratzke, H. (2000). Forensic entomology in Germany. *Forensic Science International*, 113; 309–314.
- Amendt, J., Richards, C. S., Campobasso, C. P., Zehner, R., Hall, M. J. R. (2011). Forensic entomology: applications and limitations. *Forensic Science Medicine Pathology*, 7: 379- 392.
- American Academy of Pediatrics. (2000). Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, 105:1158-1170.
- Ames, C., & Turner, B. (2003). Low temperature episodes in development of blowflies: implications for postmortem interval estimation. *Medical and Veterinary Entomology*, 17(2), 178-186.
- Anderson, G. S. & Cervenka, V. J. (2002). Insects associated with the body: their use and analyses. In: Haglund, W.D., Sorg, M.H. (eds) *Advances in forensic taphonomy*:

- method, theory and archaeological perspectives*. CRC, Boca Raton, Fla., pp 173–200.
- Anderson, G. S. (2001). Succession on carrion and its relationship to determining time of death. In: Byrd, J.H., Castner, J.L. (eds) *Forensic entomology: the utility of arthropods in legal investigations*. CRC, Boca Raton, Fla., pp 143–175.
- Anderson, G. S. (2010). Factors That Influence Insect Succession on Carrion. In J. H. Byrd & J. L. Castner (Eds.), *Forensic entomology: the utility of arthropods in legal investigations* (2nd ed., pp. 201-242). Boca Raton: CRC Press.
- Arnaldos, M.I., Garcia, M.D., Romera, E., Pressa, J.J. and Luna, A. (2005) Estimation of postmortem interval in real cases based on experimentally obtained entomological evidence. *Forensic Science International*, 149, 57–65.
- Ashworth, J. R. & Wall, R. (1994). Responses of the sheep blowflies *Lucilia sericata* and *L. Cuprina* to odour and the development of semiochemical baits. *Med. Vet. Entomol.*, 8: 303-309.
- Baia, T. C., Campos, A., Wanderley, B. M. S., M., and Gama, R. A. (2016). The Effect of Flunitrazepam (Rohypnol) on the Development of *Chrysomya megacephala* (Fabricius, 1794) (Diptera: Calliphoridae) and its Implications for Forensic Entomology. *J Forensic Sci.*, July, Vol. 61, No.4.
- Barbera, N., Fisichella, M., Bosco, A., Indorato, F., Spadaro, G., Romano, G. (2013). A suicidal poisoning due to tramadol. A metabolic approach to death investigation. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 20, 555-558.
- Bass, W. M. (1984). Time interval since death. A difficult decision. eds. Rathbun, T. A., and J. E. Buikstra. In *Human identification: Case studies in forensic anthropology*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 136–147 (1984).
- Battal, S. (1991). Benzodiazepin Bağımlılığı. *Klinik Psikiyatri Bülteni*, 1:3.
- Behonick, G.S., Massello, W., Kuhlman, J. J., Saady, J. (2003). A tale of two drugs in Southwestern Virginia: oxycodone and methadone. *Proceedings American Academy of Forensic Sciences*, 20: 312-313, Chicago, IL., February 2003.
- Benecke, M. (2001). A brief history of forensic entomology. *Forensic Sci. Int.*, 120: 2-14.
- Benecke, M., Josephib, E., Zuehloff, R. (2004). Neglect of the elderly: forensic entomology cases and considerations. *Forensic Science International*, 146S (2004) S195–S199.

- Berenbaum, M. (1995). *Bugs in the System: Insects and their Impact on Human Affairs*. Helix Books, Berkeley, CA.
- Bhandari, D., Kaldhane, D., Wavhal, S. (2015). Forensic Significance Of The Effect Of Sedatives On The Life Cycle Of Calliphoridae And Sarcophagidae. *Journal of Science*, Vol 5 / Issue 1 / 9-12.
- Biederman, J. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry*, 57:1215-1220.
- Biederman, J., Faraone, S. V., Spencer, T. J., Mick, E., Monuteaux, M. C., Aleardi, M. (2006). Functional impairments in adults with self-reports of diagnosed ADHD: a controlled study of 1001 adults in the community. *J Clin Psychiatry*, 67:524-540.
- Boell, R. ve Rubin, J. (1991). Benzodiazepines-contraindicated in the patient with chronic pain. *S Afr Med J.*, Jul 6;80(1):59.
- Bonacci, T., Vercillo, V., Brandmayr, P., Fonti, A., Tersaruolo, C., Brandmayr, T. Z. (2008). A case of *Calliphora vicina* Robineau-Desvoidy, 1830 (Diptera, Calliphoridae) breeding in a human corpse in Calabria (southern Italy). *Legal Medicine*, 11(1):30-2.
- Bourel, B., Tournel, G., Hedouin, V., Deveaux, M., Goff, M. L., & Gosset, D. (2001). Morphine extraction in necrophagous insects remains for determining antemortem opiate intoxication. *Forensic Science International*, 120(1), 127-131.
- Bozkurt, S., Köse, A., Ayrik, C., Gökkıyas, D., Narci, H. (2015). Tramadol Kullanımına Bağlı Nöbet: Olgu Sunumu. *Cukurova Medical Journal*, 40(1):174-177.
- Braack, L. E. O. (1981). Visitation patterns of principal species of the insect complex at carcasses in the Kruger National Park. *Koedoe*, 24:33-49.
- Bramness, J. G. and Kornor, H. (2007). Benzodiazepine prescription for patients in opioid maintenance treatment in Norway. *Drug Alcohol Depend.*, 90: 203-209.
- Browne, T. R. (1978). Clonazepam. *N Engl J Med*, 1978; 299:812-816.
- Buechner, H. K. (1974). Dept. Of Zoology, State College of Washington, Pullman, Washington, personal communication.
- Burrows, D. L., Hagardorn, A. N., Harlan, G. C., Wallen, E. D., Ferslew, K. E. (2003). A fatal drug interaction between oxycodone and clonazepam. *J Forensic Sci.*, May;48(3):683-6.

- Bushby, S. K., Thomas, N., Priemela, P.A., Coultera, C. V., Radesa, T., Kieser, J.A. (2012). Determination of methylphenidate in Calliphoridae larvae by liquid–liquid extraction and liquid chromatography mass spectrometry – Forensic entomotoxicology using an in vivo rat brain model. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 70: 456–461.
- Byrd, J. H., Castner, J. L. (2001). *Forensic Entomology: The Utility of Arthropods in Legal Investigations*. CRC, Boca Raton, Florida, Sayfa: 43-81.
- Byrd, J. H., Castner, J. L. (2010). Insect of Forensic Importance. eds: Byrd, J. H., Castner, J. L. In: *Forensic Entomology: The Utility of Arthropods in Legal Investigations*, 2nd Edition, CRC Press, 39-126, 2010.
- Caldwell, J. A., Caldwell, J. L., & Darlington, K. K. (2003). Utility of dextroamphetamine for attenuating the impact of sleep deprivation in pilots. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 74, 1125–1134.
- Camdan, M., & Bell, J. (1998). Doctors detected self-administering opioids in New South Wales, 1985-1994: characteristics and outcomes. *Med J Aust.*, 1998; 169(8): 419-21.
- Campobasso, C. P., Di Vella, G., Introna, F. (2001). Factors affecting decomposition and Diptera colonization. *Forensic Sci Int.*, 120:18–27.
- Carvalho, L. M. L., Linhares, A. X., Trigo, J. R. (2001). Determination of drug levels and the effect of diazepam on the growth of necrophagous flies of forensic importance in southeastern Brazil. *Forensic Science International*, 120 (2001) 140-144.
- Carvalho, M., Carmo, H., Costa, V. M., Capela, J. P., Pontes, H., Remião, F., Bastos, M. L. (2012). Toxicity of amphetamines: an update. *Archives of Toxicology*, 86, 1167–1231.
- Castner, J. L., J. H. Byrd, and J. F. Butler. (1995). Forensic Insect Field Identification Cards. *Forensic Sciences Foundation*, Colorado Springs, CO.
- Catts, E. P. & Goff, M. L. (1992). Forensic entomology in criminal investigations. *Annu Rev Entomol.*, 37:253–272.
- Catts, E. P. (1992). Problems in estimating the post-mortem interval in death investigations. *J Agric Entomol.*, 9:245–55.
- Cicero, T. J., Inciardi, J. A., Adams, E. A., Geller, A., Edward C. Senay, E. C., Woody, G. E., and Muñoz, A. (2005). Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse

- monitoring system, 1994–2004. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 14, 851–859.
- Clark, K., Evans, L., Wall, R. (2006). Growth rates of the blow fly, *Lucilla sericata*, on different body tissues. *Forensic Science International*, 156, 145-149.
- Clarot F, Gouille JP, Vaz E, Proust B (2003). Fatal overdoses of tramadol: is benzodiazepine a risk factor of lethality? *Forensic Sci Int.*, 134(1): 57-61.
- Demirci, K., Baş, F. Y., Arslan, B., Salman, Z., Akpınar, A., Demirdaş, A. (2017). Demir Eksikliği Anemisi Olan Kadın Hastalarda Erişkin Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Belirtilerinin ve Tanısının Araştırılması. *Arch Neuropsychiatry*, 2017; 54: 72-7.
- Desantis, A. D. ve Hane, A. C. (2010). Adderall is Definitely Not a Drug: Justifications for the Illegal Use of ADHD Stimulants. *Substance Use & Misuse*, 45:31–46.
- Doğan, S., Öncü, B., Varol-Saraçoğlu, G., Küçüköncü, S. (2008). Üniversite öğrencilerinde dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirti sıklığı ve belirti düzeyi ile ilişkili gelişimsel, akademik ve psikolojik etmenler. *Türkiye Psikiyatri Dergisi*, 10:109-115.
- Donovan, S. E., Hall, M. J. R., Turner, B. D., & Moncrieff, C. B. (2006). Larval growth rates of the blowfly, *Calliphora vicina*, over a range of temperatures. *Medical and Veterinary Entomology*, 20(1), 106-114.
- Dorevitch, A. (1991). Maniaassociated With Clonazepam. *Dlep Ann Pharmacother* 1991;25:938-9.
- Drugbank 2019. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01068> Son erişim tarihi: 07.12.2019.
- DuPont, R. (2008). Characteristics and Motives of College Students Who Engage in Nonmedical Use of Methylphenidate. *17 Am. J. On Addictions*, May-June, 167.
- Efeoğlu, P., Dağlıoğlu, N., Hilal, A., Gülmen, M. K. (2013). Cinsel Saldırılarda Kullanılan İlaçlar: Özellikleri ve Toksikolojik İncelemeleri. *Archives Medical Review Journal*, 22(3):418-425.
- Erzinclioglu, Y. Z. (1983). The application of entomology to forensic medicine. *Med Sci Law*, 23:57–63.
- Erzinclioglu, Y. Z. (1996). *Blowflies*. Richmond Publishing, Slough, UK.
- Farquhar, S., Fawcett, P., Fountain, J. (2002). Illicit intravenous use of methylphenidate (Ritalin) tablets: a review of four cases. *Aust. Emerg. Nurs. J.*, 5, 25–29.

- Fawzi, M. M. (2011). Some medicolegal aspects concerning tramadol abuse: The new Middle East youth plague 2010. An Egyptian overview. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 1, 99–102.
- Fisher, P., Wall, R., Ashworth, J. R. (1998). Attraction of the sheep blowfly, *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) to carrion bait in the field. *Bull Entomol Res*, 88:611–616.
- Fitch, L. (2009). Study drugs' increase in popularity, use among students. *Lanethorn*, 43(32), January 5.
- Fleming, S., Frazee, C. C., Garg, U., Dudley, M., Knight, L., Young, T. (2009). Deadly Ingestion Involving Zolpidem, Clonazepam And Ethanol: A Case Report. *Society of Forensic Toxicologists, Inc.*, Volume 33, Issue 4, Page: 15-17.
- Frauger, E., Pauly, V., Pradel, V., Rouby, F., Arditti, J., Thirion, X., Mestre, M. L., Micallef, J. (2011). Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 25, 633–641.
- Frauger, E., Pauly, V., Thirion, X., Natali, F., Pradel, V., Reggio, P., Rouby, F., Coudert, H., Micallef, J. (2009). Estimation of clonazepam abuse liability: a new method using a reimbursed drug database. *Int Clin Psychopharmacol*, Nov;24(6):318-24.
- Gennard D. E. (2007). *Forensic Entomology: An Introduction*. John Wiley & Sons Ltd., Page: 73-80.
- Gennard, D. E. (2007). *Forensic Entomology: An Introduction*. John Wiley & Sons Ltd., Page: 1-3.
- Gião, J. Z., Reigada, C., Moretti, T. C., and Godoy, W. A. C. (2017). Effect of Psychoactive Drugs on Demographic Parameters of the Blow Fly *Chrysomya albiceps* (Wiedemann) (Diptera: Calliphoridae). *J Forensic Res*, 2017, 8:6.
- Goff, M. L. & Lord, W. D. (1994). Entomotoxicology: a new area for forensic investigation. *Am J For Med Pathol*, 15:51–57.
- Goff, M. L. (2010). Early Postmortem Changes and Stages of Decomposition. In: Amendt, J., Goff, M. L., Campobasso, C. P., Grassberger, M. (eds), *Current Concepts in Forensic Entomology*, Springer Science and Business Media B.V. 2010. Pg: 1-25.

- Goff, M. L., Brown, W. A., Hewadikaram, K. A., and Omori, A. I. (1991). Effect of Heroin in Decomposing Tissues on the Development Rate of *Boettcherisca peregrina* (Diptera, Sarcophagidae) and Implications of This Effect on Estimation of Postmortem Intervals Using Arthropod Development Patterns. *Journal of Forensic Sciences, JFSCA*, Vol. 36, No. 2, March, pp. 537-542.
- Goff, M. L., Brown, W. A., Omori, A. I. (1992). Preliminary Observations of the Effect of Methamphetamine in Decomposing Tissues on the Development Rate of *Parasarcophaga ruficornis* (Diptera: Sarcophagidae) and Implications of This Effect on the Estimations of Post Mortem Intervals. *J Forensic Sci.* 37: 867-872.
- Goff, M. L., M. L. Miller, J. D. Paulson, W. D. Lord, E. Richards, and A. I. Omori. (1997). Effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine in decomposing tissues on the development of *Parasarcophaga ruficornis* (Diptera: Sarcophagidae) and detection of the drug in postmortem blood, liver tissue, larvae and puparia. *Journal of Forensic Sciences*, 42:276–80.
- Goff, M.L. (2000). *A Fly for the Prosecution: How Insect Evidence Helps Solve Crimes*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Goff, M.L., Brown, W. A., Omori, A. I., LaPointe, D.A. (1994). Preliminary observations of the effects of phencyclidine in decomposing tissues on the development of *Parasarcophaga ruficornis* (Diptera: Sarcophagidae), *J. Forensic Sci.* 39, 123–128.
- Gokce, S., Onal, A., Yusufoglu, C. A. (2014). Thirteen -year-old boy attempted suicide after switching 27 to 36 mg of OROS methylphenidate. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 2014;24, (Spull 1): S355.
- Goodbrood, J. R. & Goff, M. L. (1990). Effects of larval population density on rates of development and interactions between two species of *Chrysomya* (Diptera: Calliphoridae) in the laboratory culture. *J Med Entomol*, 27:338–343.
- Graae, F., Milner, J., Rizzotto, L., Klein, R. G. (1994). Clonazepam in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Mar-Apr;33(3):372-6.
- Grassberger, M., & Reiter, C. (2001). Effect of temperature on *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) development with special reference to the isomegalen- and isomorphen-diagram. *Forensic Science International*, 120(1), 32-36.

- Grattan, A., Sullivan, M. D., Saunders, K. W., Campbell, C. I., Von Korff, M. R. (2012). Depression and prescription opioid misuse among chronic opioid therapy recipients with no history of substance abuse. *Ann Fam Med.*, 10:304-311.
- Greenberg, B. (1991). Flies as forensic indicators. *J Med Entomol.*, 28:565–577.
- Greenberg, B., and J. C. Kunich. (2002). *Entomology and the Law: Flies as Forensic Indicators*. Cambridge University Press, Cambridge. 306 sayfa.
- Hall, K.M., Irwin, M., Bowman, K., Frankenberger, W. & Jewett, D. (2005). Illicit Use of Prescribed Stimulant Medication Among College Students. *J. Am. Co. Health* 4, 16.
- Hall, M., & Brandt, A. (2006). Forensic entomology. *Science in School*, 2, 49-53.
- Hall, R. D. (1990). Medicocriminal Entomology. Catts, E. P. And N. H. Haskell, Eds., in *Entomology and Death: A Procedural Guide* , Joyce's Print Shop, Clemson, S.C.
- Hall, R. D. (2001). Introduction: Perceptions and Status of Forensic Entomology. Byrd and Castner (Eds). *Forensic Entomology: The Utility of Arthropods in Legal Investigations*. Boca Raton, CRC Press. 1-15.
- Hall, R. D. ve K. E. Doisy. (1993). Length of time after death: effect on attraction and oviposition or larviposition of midsummer blowflies (Diptera: Calliphoridae) and flesh flies (Diptera: Sarcophagidae) of medicolegal importance in Missouri. *Ann. Entomol. Soc. Am.*, 86:589–593.
- Haskell, N.H., Hall, R.D., Cervenka, V. J., Clark, M. A. (1997). On the body: insect's life stage presence and their postmortem artifacts. In W. D. Haglund and M. H. Sorg [eds.], *Forensic Taphonomy*. CRC Press, Boca Raton. Pp. 415-448.
- Hassamal, S., Miotto, K., Dale, W., Danovitch, I. (2018). Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med*, 131(11):1382.e1-1382.e6.
- Heal, D. J., Smith, S. L., Gosden, J., Nutt, D. J. (2013). Amphetamine, past and present—a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol*, Jun;27(6):479-96.
- Hédouin. V., Bourel, B., Bécart, A., Tournel, G., Deveaux, M. (2001). Determination of drug levels in larvae of *Protophormia terraenovae* and *Calliphora vicina* (Diptera: Calliphoridae) reared on rabbit carcasses containing morphine. *J. Forensic Sci.*, 46: 12-14.

- Henssge, C., B. Madea, B. Knight, L. Nokes, And T. Krompecher. (1995). *An estimation of the time since death in the early postmortem interval*. London, England: Arnold. (1995).
- Hinton, H. E. (1981). *The Biology of Insect Eggs*. Pergamon Press: Oxford.
- Hofmann, H., ve Holzer, H. (1953). Die wirkung von muskelrelaxtie auf den intraocularen druck. *Klin. Monatsbl. F. Augenh.*, 123 :1-16.
- Horyniak, D., Reddel, S., Quinn, B., et al. (2012). The use of alprazolam by people who inject drugs in Melbourne, Australia. *Drug Alcohol Rev*, 31: 585–590.
- Hysek, C. M., Simmler, L. D., Schillinger, N., Meyer, N., Schmid, Y., Donzelli, M., et al. (2014). Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone or in combination. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(3), 371-381.
- Introna, F., Campobasso, C. P., & Goff, M. L. (2001). Entomotoxicology. *Forensic Science International*, 120 (1), 42-47.
- Jacobs, W. (2006). Fatal Amphetamine-Associated Cardiotoxicity and Its Medicolegal Implications; Case report. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 27(2), June.
- Johnstone, R. E., Katz, R. L., Stanley, T. H. (2011). Homicides Using Muscle Relaxants, Opioids, and Anesthetic Drugs: anesthesiologist assistance in their investigation and prosecution. *Anesthesiology*. 2011 Mar;114(3):713-6.
- Jones, A. W. and Holmgren, A. (2013). Concentrations of alprazolam in blood from impaired drivers and forensic autopsies were not much different but showed a high prevalence of co ingested illicit drugs. *Journal of Psychopharmacology*, 27(3) 276– 281.
- Kacirova, I., Grundmann, M., Silhan, P., and Brozmanova, H. (2016). A Case Report of Clonazepam Dependence; Utilization of Therapeutic Drug Monitoring During Withdrawal Period. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar; 95(9): e2881.
- Kalant, H. ve Kalant, O.J. (1975). Death in amphetamine users: causes and rates. *Cma Journal*, 8, VOL. 112.
- Karcioğlu, Ö. (2009). Benzodiazepin Zehirlenmeleri. Editors: S. Satar. *Acilde Klinik Toksikoloji* içinde (pp.193-212), Edition: 1, Publisher: Nobel Tıp Kitabevleri.

- Kashyap, V.K. ve Pillay, V. V. (1989). Efficacy of entomological method in estimation of postmortem interval: A comparative analysis. *Forensic Science International*, 40: 245-250.
- Katz, L., Wright, C., Harter, J., Zung, M., Scally, D., Spyker, D. (1994). Revised label regarding use of succinylcholine in children and adolescents: II--Reply. *Anesthesiology*, 80: 243Wi.
- Katzung, B. G. (1992). Basic and Clinical Pharmacology. *Lange*, 420-437.
- Kılıçoğlu, A., Çalık, E., Kurt, İ., Karadağ, F., Çelik, N., Yeter, K., Değirmen, S., Öztürk, N. (2009). Üniversite öğrencilerinde kendilerinin bildirdikleri dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu belirtilerinin değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Derg*, 10:88-93.
- Kramer, J. C. (1969). Introduction to Amphetamine Abuse. *Journal of Psychoactive Drugs*, 2:(2), 8-13.
- Kringsholm, B., Kaa, E., Steentoft, A., Worn, K., Simonsen, K. W. (1994). Deaths among drug addicts in Denmark in 1987-1991. *Forensic Science Int*, 67(3):185-95.
- Kronstranda, R., Grundinb, R., Jonssona, J. (1998). Incidence of opiates, amphetamines, and cocaine in hair and blood in fatal cases of heroin overdose. *Forensic Science International*, 92, 29–38.
- Lamia, M.E., El-Moaty, Z. A., Makemer, H. M. (2011). Effects of Tramadol on the Development of *Lucilia sericata* (Diptera: Calliphoridae) and Detection of the drug Concentration in Postmortem Rabbit Tissues and Larvae. *Journal of Entomology*, 8 (4), 353-364.
- Lewis, R. J. (1996). *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 9th edition. Volumes 1-3. New York, NY: Van Nostrand Reinhold, sayfa: 851.
- Lewis, R. J. (2004). *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials*. 11. Edition, John Wiley & Sons, Inc., New Jersey, sayfa: 963.
- Lincoff, H. A., Ellis, C. H., Devoe, A. G., Debeer, E. J., Impastato, D. J., Berg, S., Orkin, L., ve Magda, M. (1993). The effect of succinylcholine on intra-ocular pressure. Newyork.
- Liu, D. & Greenberg, B. (1989). Immature stages of some flies of forensic importance. *Ann. Entomol. Soc. Am.*, 82:80–93.
- Longo, L.P. & Johnson, B. (2000). Addiction: Part I. Benzodiazepines – side effects, abuse risk and alternatives. *Am. Fam. Physician*, 61 2121–2128.

- Lora-Tamayo, C., Tena, T., Roriquuez, A. (1997). Amphetamine derivative related deaths. *Forensic Sci Int*, 85: 149-157.
- Lord, W. D., Stevenson, J. R. (1986). *Directory of Forensic Entomologist*. Defense Pest Management Information Analysis Center, Walter Reed Army Medical Center, Washington, D.C., 42 p.
- Lusthof K. J, ve Zweipfenning P. G. (1998). Suicide by tramadol overdose. *J Anal Toxicol.*, 22(3): 260.
- Maeda, H., Fujita, M. Q., Zhu, B. L., Ishidam, K., Oritani, S., Tsuchihashi, H., Nishikawa, M., Izumi, M., Matsumoto, F. (2000). Serial Homicide with Succinylcholine. *Med. Sci. Law*, Vol. 40, No.2.
- Manchikanti, K. N., Manchikanti, L., Damron, K. S. (2008). Increasing deaths from opioid analgesics in the United States: an evaluation in an interventional pain management practice. *J Opioid Manage.*, 4:271–283.
- Manchikanti, L. (2006). Prescription drug abuse: what is being done to address this new drug epidemic? Testimony before the Subcommittee on Criminal Justice. Drug Policy and Human Resources. *Pain Physician.*, 9 287–321.
- Manchikanti, L. (2008). Singh A. Therapeutic opioids: a ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician.*,11 S63–S88.
- Manchikanti, L., Brown, K.R., Singh, V. (2002). National All Schedules Prescription Electronic Reporting Act (NASPER): balancing substance abuse and medical necessity. *Pain Physician*, 5 294–319.
- Mandrioli, R., Mercolini, L., Raggi, M. A. (2008). Benzodiazepine metabolism: an analytical perspective. *Curr. Drug Metab.* 2008 Oct; 9(8): 827- 44.
- Mann, R. W., Bass, W. M., Meadows, L. (1990). Time since death and decomposition of the human body: variables and observations in case and experimental field studies. *J. Forensic Sci.*, 35 :103–111.
- Mannocchi G, Napoleoni F, Napoletano S, Pantano F, Santoni M, Tittarelli R, Arbarello P (2013). Fatal self administration of tramadol and propofol: a case report. *J Forensic Leg Med*, 20(6): 715-719.
- Marshall, B.D., Galea, S., Wood, E., Kerr, T. (2011). Injection methamphetamine use is associated with an increased risk of attempted suicide: a prospective cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 119, 134–137.

- Mccabe, S.E., Boyd, C.J., Teter, C.J. (2009). Subtypes of nonmedical prescription drug misuse. *Drug Alcohol Depend.*, 102 63–70.
- McDiarmid T, Mackler L, Schneider D. M. (2005). Clinical inquiries. What is the addiction risk associated with tramadol? *J Fam Pract.*, 54(1): 72-73.
- Meixner, K. (1922) Leichenzerstörung durch Fliegenmaden. *Zeitschrift für Medizinalbeamte*, 35: 407–413.
- Merkel, H. (1925). Die Bedeutung der Art der Totung für die Leichenzerstörung durch Madenfrass [in German]. *Deutsche Zeitschrift für die gesamte gerichtliche Medizin*, 5: 34–44.
- Mızrak, A., Koruk, S., Gül, R., Ganidağlı, S., Öner, Ü., Akin, A., Esmaoğlu, A. (2008). Multiple drug ingestion for suicidal purpose: Alprazolam, citalapram, risperidone, oxcarbazepine and alcohol. *Gaziantep Tıp Dergisi*, 14:50-52.
- Michaud, K., Augsburg, M., Romain, N., Giroud, C., Mangin, P. (1999). Case report: Fatal overdose of tramadol and alprazolam. *Forensic Science International*, 105 (1999) 185 –189.
- Milner, D. A., Hall, M., Davis, G. G., Brissie, R. M. And Robinson, C. A. (1998). Fatal Multiple Drug Intoxication Following Acute Sertraline Use. *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 22, October 1998.
- Motter, M.G. (1898). A contribution to the study of the fauna of the grave. A study of one hundred and fifty disinterments, with some additional experimental observations. *Journal of the New York Entomological Society*, 6: 201–233.
- Mowla, A., Firoozabadi, A., Borhani Haghghi, A., Sahraian, A. (2007). Megadose clonazepam dependence: a case report. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Oct;27(5):542-3.
- Mullany, C., Keller, P. A., Nugraha, A. S., Wallman, J. F. (2014). Effects of methamphetamine and its primary human metabolite, p-hydroxymethamphetamine, on the development of the Australian blowfly *Calliphora stygia*. *Forensic Sci. Int.*, 241: 102–111.
- Multisectoral action on drug dependence in Turkey, 2016. (Son erişim tarihi:01.12.2019). http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/307647/Multisectoral-action-on-drug-dependence-in-Turkey.pdf?ua=1.
- Murray, B. P., Carpenter, J. E., Dunkley, C. A., Moran, T. P., Alfaifi, M., Alsukaiti, W. S., Kazzi, Z. (2019). Seizures in tramadol overdoses reported in the toxic registry:

- predisposing factors and the role of naloxone. *Clin Toxicol (Phila)*, 57(8):692-696.
- Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, H. C. (1998). *Lippincott's Pharmacology*, Türkçe çev. Nobel Tıp Kitabevi, 1998: 133-143.
- Nazarzadeh, M., Bidel, Z., Carson, K. V. (2014). The association between tramadol hydrochloride misuse and other substances use in an adolescent population: Phase I of a prospective survey. *Addict Behav*, 39(1): 333-337.
- Niederegger, S., Pastuschek, J., & Mall, G. (2010). Preliminary studies of the influence of fluctuating temperatures on the development of various forensically relevant flies. *Forensic Science International*, 199(1-3), 72-78.
- O'Brien, C., ve Turner, B. (2004). Impact of paracetamol on *Calliphora vicina* larval development. *International Journal of Legal Medicine*, 118(4), 188-189.
- Özdemiroğlu, F. A., Yargıç, İ., Oflaz, S. (2011). Prevalence of ADHD in Adult Psychiatric Outpatient Clinic and Comorbid Psychiatric Disorders in ADHD. *Arch Neuropsychiatr*, 48:119-124.
- Park, T. W., Saitz R., Ganoczy, D., Ilgen, M. A., Bohnert, A. S. B. (2015). Benzodiazepine prescribing patterns and deaths from drug overdose among US veterans receiving opioid analgesics: case-cohort study. *BMJ*, 2015;350:h2698.
- Patil, N., Rao, K., Kunder, S. K., Avinash, A., Pathak, A., Soril, R. S., Poojar, B., Varghese, G. (2015). Acute Clonazepam Poisoning: Seeking Death Or Attention? *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(6) Page No. 1056.
- Pien, K., Laloup, M., Pipeleers-Marichal, M., Grootaert, P., De Boeck, G., Samyn, N., Boonen, T., Vits, K., Wood, M. (2004). Toxicological data and growth characteristics of single post-feeding larvae and puparia of *Calliphora vicina* (Diptera: Calliphoridae) obtained from a controlled nordiazepam study. *Int J Legal Med.*, 118 : 190–193.
- Pitts, N.I., Deftereos, D., Mitchell, G. (2000). Determination of succinylcholine in plasma by high-pressure liquid chromatography with electrochemical detection. *Br J Anaesth.*, 2000; 85:592-8.
- Plasencia, A. M. A., Ballentine, L. M., Mowry, J. B., Kao, L. W. (2012). Benzodiazepine-Associated Atrioventricular Block. *American Journal of Therapeutics*, 19, e48–e52.

- Polanczyk, G. & Jensen, P. (2008). Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17:245-260.
- Pothiawala, S, and Ponampalam, R. (2011). Tramadol Overdose: A Case Report. *Proceedings of Singapore Healthcare*, 20 (3), 219-223.
- Raikos, N., Tsoukali, H., Psaroulis, D., Vassiliadis, N., Tsoungas, M., Njau, S.N. (2002). Amphetamine derivative related deaths in northern Greece. *Forensic Science International*, 128, 31–34.
- Reddy, S, & Patt, R. B. (1994). The benzodiazepines as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manage*, 9(8): 510–4.
- Rezende, F., Alonso, M. A., Souza, C. M., Thyssen, P. J., Linhares, A. X. (2014). Developmental rates of immatures of three *Chrysomya* species (Diptera: Calliphoridae) under the effect of methylphenidate hydrochloride, phenobarbital, and methylphenidate hydrochloride associated with phenobarbital. *Parasitol Res*, (2014) 113:1897–1907.
- Ricca, V., Castellini, G., Mannucci, E., Monami, M., Ravaldi, C., Gorini Amedei, S., Lo Sauro, C., Rotella, C. M., Faravelli, C. (2009). Amphetamine derivatives and obesity. *Appetite*, Apr;52(2):405-9.
- Richards, C. S., Rowlinson, C. C., & Hall, M. J. R. (2013). Effects of storage temperature on the change in size of *Calliphora vicina* larvae during preservation in 80% ethanol. *International Journal of Legal Medicine*, 127(1), 231-241.
- Rickels, K, & Schweizer, E. (1998). The spectrum of generalized anxiety in clinical practice: The role of shortterm, intermittent treatment. *Br J Psychiatry*, 173(Suppl 34):4954.
- Rivers, D. B. Ve Dahlem, G. A. (2014). *The Science of Forensic Entomology*, U.K: John Wiley & Sons Ltd. Chapter 2.
- Rivers, D. B. ve Dahlem, G. A. 2014. *The Science of Forensic Entomology*, U.K: John Wiley & Sons Ltd. Chapter 1.
- Robinson, A. L. (1996). Routine suxamethonium in children. *Anaesthesia*, 51(9), 413-417.
- Rogers, L. L., Stowe, C. M., ve Erickson, A.W. (1976). Succinylcholine Chloride Immobilization of Black Bears. A Selection of Papers from the Third International Conference on Bear Research and Management, Binghamton, New

- York, USA, and Moscow, U.S.S.R., June 1974. IUCN Publications New Series no. 40, pp. 431-446.
- Ross, H.H., Ross, C.A. & Ross, J.R.P. (1982). *A Textbook of Entomology*, 4th edn. John Wiley & Sons Ltd., New York.
- Saburlu, E. E. (2010). *Metilfenidat'ın kötüye kullanımında idrar ve tükürükte belirlenmesi*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. İstanbul Üniversitesi Adli Tıp Enstitüsü Fen Bilimleri Anabilim Dalı.
- Sachdeva, D. K. and Jolly, B. T. (1997). Tramadol overdose requiring prolonged opioid antagonism. *Am J Emerg Med*, 15(2): 217-218.
- Sadler, D. W., Robertson, L., Brown, G., Fuke, C., Pounder, D. J. (1997). Barbiturates and Analgesics in *Calliphora vicina* Larvae. *J Forensic Sci*, 42(3):481-485.
- Sein Anand, J., Chodorowski, Z., Habrat, B., (2005). Recreational amitriptyline abuse. *Przegl Lek.*, 2005;62(6):397-8.
- Separham, A., Eghbal A. A., Tamizi, E., Jouyban, A. (2011). A quantitative structure – toxicity relationship of drugs on rat. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, Vol. 40 (1), 27-46.
- Simola, N. & Carta M. (2016). *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, Volume 2.
- Simon, V., Czobor, P., Balint, S., Mészáros, A., Bitter, I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 194:204-211.
- Singletona, J., Degenhardta, L., Hallb, W., Zabranskyc, T. (2009). Mortality among amphetamine users: A systematic review of cohort studies. *Drug and Alcohol Dependence*, 105, 1–8.
- Smith K. G. V. (1986). *A Manual of Forensic Entomology*. The Trustees of the British Museum (Natural History): London. Comstock. 205 pp.
- Smith, C. M. (1992). Antianxiety drugs. C. M. Smith, A. M. Reynard (Ed), *Textbook of Pharmacology*, Philadelphia, W.B. Saunders Company, s.271-297.
- Smith, K.E. ve Wall, R. (1997). The use of carrion as breeding sites by the blow fly *Lucilla sericata* and other Calliphoridae. *Medical and Veterinary Entomology*, 11, 38-44.
- Sobanski, E., Brüggemann, D., Alm, B., Kern, S., Philipsen, A., Schmalzried, H., Hesslinger, B., Waschkowski, H., Rietschel, M. (2008). Subtype differences in

- adults with attention- deficit/hyperactivity disorder (ADHD) with regard to ADHD-symptoms, psychiatric comorbidity and psychosocial adjustment. *Eur Psychiatry*, 23:142-149.
- Soyka, M., Backmund, M., Hasemann, S. (2004). Tramadol use and dependence in chronic noncancer pain patients. *Pharmacopsychiatry*, 37: 191-192.
- Spencer, T. J., Biederman, J., Mick, E. (2007). Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnosis, lifespan, comorbidities, and neurobiology. *J Pediatr Psychol.*, 32:631-642.
- Stamer, U. M., Stuber, F., Muders, T., Musshoff, F. (2008). Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg.*, 107(3): 926-929.
- Steentoft, A. & Linnet, K. (2009). Blood concentrations of clonazepam and 7-aminoclonazepam in forensic cases in Denmark for the period 2002-2007. *Forensic Sci Int.*, Jan 30;184(1-3):74-9.
- Stork, N. E. (2017). How Many Species of Insects and Other Terrestrial Arthropods Are There on Earth? *Annu. Rev. Entomol.*, 63:31–45.
- Subaşı, B. (2014). A Case of Altered Mental Status and Acute Renal Failure Due to Tramadol and Alprazolam Usage. *JAEMCR*, 2014; 5: 168-70.
- Swanson, J. & Volkow, J. (2003). Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 27 (2003) 615–621.
- Şabanoğlu, B., & Sert, O. (2010). Determination of Calliphoridae (Diptera) Fauna and Seasonal Distribution on Carrion in Ankara Province. *Journal of Forensic Science*, 55:4, 1003-1007, 2010.
- Şimşek, Ş.A., Opiat Reseptörleri. Psikofarmakolojide Yenilikler Sempozyumu 1991 İstanbul. Marmara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Kontrola Tabi Uyuşturucu Madde Ve Müstahzarların Reçeteleri Hakkında Genelge, Tarih: 29.5.1985 Sayı: 5768.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Kırmızı Reçeteye Tabi İlaçlar, 2019. https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/contentFile/K%C4%B1rm%C4%B1z%C4%B1%20Re%C3%A7eteye%20Tabi%20%C4%B0la%C3%A7lar%2005072019_ebcc7e92-6661-4983-870a-fe8983a9c2b7.pdf.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, Yeşil Reçeteye Tabi İlaçlar, 2019. <https://titck.gov.tr/storage/Archive/2019/contentFile/29112019%20SKRS>

%20Yes%CC%A7il%20Rec%CC%A7eteli%20I%CC%87lac%CC%A7lar%20Aktif%20SON%20-%20GU%CC%88NCEL_1e7e6495-f097-4b9e-9153-36b313277a49.pdf.

- Tahoun, I. F. ve Abouzied, E. M. (2017). The Effect Of The Tramadol Accumulated In Rat Liver On The Development Of The Immature Stages Of The Flesh Fly *Sarcophaga Argyrostroma* (Robineau-Desvoidy, 1830) (Diptera: Sarcophagidae). *J. Egypt. Soc. Parasitol., (JESP)*, 47(1), 55- 64.
- Taner, E., İlhan, M. N., Taner, Y., Bekar, E. E., Şenlik, Z. B. (2007). Tıp fakültesi altıncı sınıf öğrencilerinde DEHB yaygınlığı ve eğitim hayatı üzerine etkileri. *FÜ Sağlık Bil Derg.*, 21:59-62.
- Tjaderborn M, Jonsson AK, Hagg S, Ahlner J (2007). Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995-2005. *Forensic Sci Int.*, 173(2-3): 107-111.
- Tjaderborn, T., Jonsson., A. K., Hagg, S., Ahlner, J. (2007). Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995–2005. *Forensic Science International*, 173, 107–111.
- Tracqui, A., Keyser-Tracqui, C., Kintz, P., Ludes, B. (2004). Entomotoxicology for the forensic toxicologist: much a do about nothing? *Int J Legal Med.*, 118: 194-196.
- Trifunovic, R., & Reilly, S. (2006). Medial parabrachial nucleus neurons modulate d-fenfluramine-induced anorexia through 5HT2C receptors. *Brain Research*, 1067, 170–176.
- Trudeau, D. L. (1994). Clonazepam prescribing patterns and abuse by methadone patients in a medical center setting. *J Addict Dis.*, 1994;13(2):99-107.
- Truter, I. (2009). Prescribing of methylphenidate to children and adolescents in South Africa: A pharmacoepidemiological investigation. *SA Fam Pract.*, Vol 51 No 5.
- Türkcan, A., Çakmak, D. (1998). *Sağlık personellerinde meperidin kötüye kullanımı: Üç olgu*. Bahar Sempozyumları 2 Kitabı, Side/Antalya, s.50.
- United Nations Office on Drugs and Crime, 2015. World Drug Report 2015. (Son erişim tarihi: 01.12.2019). http://www.unodc.org/documents/wdr2015/World_Drug_Report_2015.pdf.
- Verma, K. (2013). Effects of codeine, sodium pentothal and different temperature factors on the growth rate development of *Chrysomya rufifacies* for the forensic entomotoxicological purposes. *Journal of Bioanalysis and Biomedicine*, 5(1), 006-012.

- Verma, K., & Reject, P. (2013). Assessment of post mortem interval, (PMI) from forensic entomotoxicological studies of larvae and flies. *Entomology, Ornithology and Herpetology: Current Research*, 2(104).
- Von Zuben, C. J., Stangenhuis, G., Godoy, W. A. C. (2000). Competição larval em *Chrysomya megacephala* (F.) (Diptera: Calliphoridae): efeitos de diferentes níveis de agregação larval sobre estimativas de peso, fecundidade e investimento reprodutivo. *Rev Bras Biol.*, 60:195–203.
- Walhs, S. L. & Babalonis, S. (2017). The abuse potential of prescription opioids in humans closing in on the first century of research. *Curr. Top Behav. Neurosci.*, 2017;34:33-58.
- Walker, S., Venter, A., van der Walt, A., & Esterhuysen, K. G. F. (2011). Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) symptomatology and psychiatric co-morbidity among adolescents diagnosed with ADHD in childhood. *South African Journal of Psychiatry*, 17(1), 24-28.
- Wall, R., & Warnes, M. L. (1994). Responses of the sheep blowfly *Lucilia sericata* to carrion odour and carbon dioxide. *Entomol Exp Appl.*, 73:239–246.
- Wallace, M.E., ve Squires, R. (2000). Fatal Massive Amphetamine Ingestion Associated with Hyperpyrexia. *JABFP*, July-August, Vol. 13 No.4.
- Wallot, H & Lambert, J. (1982). Drug addiction among Quebec physicians. *Can Med Assoc J.*, 126(8): 927-30.
- Wang SQ, Li CS, Song YG (2009). Multiply organ dysfunction syndrome due to tramadol intoxication alone. *Am J Emerg Med.*, 27(7): 903-907.
- Weich, S., Pearce, H. L., Croft, P., Singh, S., Crome, I., Bashford J., Frisher, M. (2014). Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*, 2014;348:g1996 (Published 19 March 2014).
- Welch, T. R., Rumack, B. H., Hammond, K. (1977). Clonazepam Overdose Resulting in Cyclic Coma. *Clinical toxicology*, 10:4, 433-436.
- Wells, J. D., & Lamotte, L. R. (2010). Estimating the postmortem interval. In J. H. Byrd & J. L. Castner (Eds.), *Forensic entomology: the utility of arthropods in legal investigations* (2nd ed., pp. 367-388). Boca Raton: CRC Press.

- Wells, J. D., Greenberg, B. (1992). Laboratory interaction between introduced *Chrysomya rufifacies* and native *Cochliomyia macellaria* (Diptera: Calliphoridae). *Env Entomol.*, 21:640-645.
- Wender P, Wolf L, Wassertein J. (2001). Adult attention deficit disorder: Brain mechanism and life outcomes. J. Wasserstein, L. Wolf, FF. Lefever editörler, *Adults with ADHD: An overview* içinde. New York: Academy of Science Annals; 2001; s. 1-16.
- Williams, K. A. (2003). *Spatial and temporal occurrence of forensically important South African blowflies (Diptera: Calliphoridae)*. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Rhodes University, South Africa.
- Wolf, B. C., Lavezzi, W. A., Sullivan, L. M., Middleberg, R. A. And Flannagan, L. M. (2005). Alprazolam-Related Deaths in Palm Beach County. *Am J Forensic Med Pathol.*, 2005;26: 24–27.
- World Health Organisation, Expert Committee on Drug Dependence, Tramadol Update Review Report (2014). Agenda item 6.1, Thirty-sixth Meeting Geneva, 16-20 June 2014.
- Yıldırım, G. B., Kocaman, B., Özyurt, Y., Sezen, Ö. K., Gezer, A., Arıkan, Z. (2002). Yüksek doz tramadol: Olgu sunumu. *Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 1:56-7.
- Zou, Y., Huang, M., Huang, R., Wu, X., You, Z., Lin, J., Huang, X., Qiu, X., Zhang, S. (2013). Effect of ketamine on the development of *Lucilia sericata* (Meigen) (Diptera: Calliphoridae) and preliminary pathological observation of larvae. *Forensic Science International*, 226 (2013) 273–281.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Bahriye AYZ

Yabancı Dil: İngilizce

Doğum Yeri ve Yılı: Denizli- 1992

E-posta: bahriyea@eskisehir.edu.tr

Eğitim Geçmişi

- Lisans: 2010- 2015, Anadolu Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir.
- Yüksek Lisans: 2017- 2019, Eskişehir Teknik Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Anabilim Dalı Zooloji Bilim Dalı, Eskişehir.

Bildiriler

Ayaz, B. ve Altunsoy, F. (2019). The effect of Ritalin (Methylphenidate Hydrochloride) on the development of *Calliphora vicina* (Calliphoridae: Diptera) and PMI estimation. 1st International Symposium On Biodiversity Research symposium, 02.05.2019 - 04.05.2019.

Ayaz, B. ve Altunsoy, F. (2017). Two New Species of Horse Flies (Diptera: Tabanidae) From Turkey. 3. ICZAT ve Ulusal Zooloji kongresi. 12.07.2017 - 15.07.2017.

Altunsoy, F., Afacan, M.Y., ve Ayaz, B. (2012). *Tabanus bromius* L 1758 Diptera Tabanidae un Populasyonlarının Geometrik Morfometrik Analizi. 21. Ulusal Biyoloji Kongresi. 03.09.2012 - 07.09.2012.