



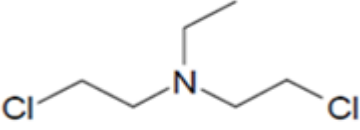
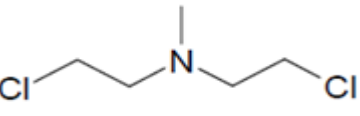
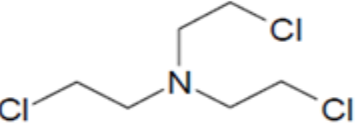
Vaka Çalışması: GC-MS/MS ile Plazma Proteininde Trietanolamin Tayini

MUHARREM CENK
T.C. Sağlık Bakanlığı
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Kimyasal Savaş Ajanları Tanı ve Doğrulama Laboratuvarı

II. Uluslararası KBRN Kongresi
27-29 Kasım 2019, Ankara



NİTROJEN MUSTARD

Nitrogen Mustards	Structure	Code	CWC List
Bis(2-chloroethyl)ethylamine		HN1	1.A.6
Bis(2-chloroethyl)methylamine		HN2	
Tris(2-chloroethyl)amine		HN3	

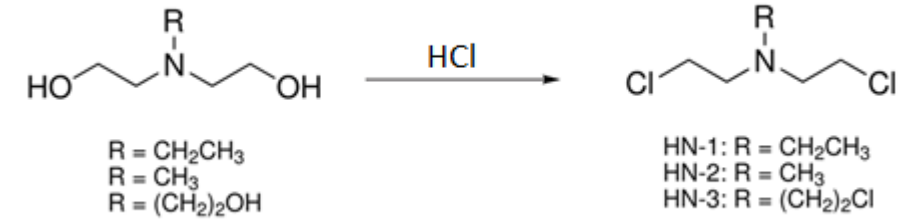
- CWC listesi: 1.A.06
- Güçlü *yakıcı blister ajan*.
- HN2 kemoterapide de kullanılır
- HN1 ve HN3 CWA dışında kullanımı yok



NİTROJEN MUSTARD

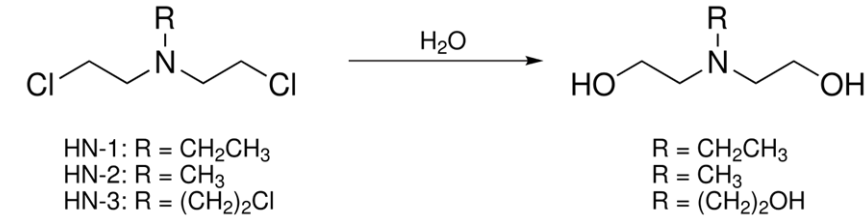
SENTEZ

- EDEA, MDEA ve TEA'nın HCl asit ile reaksiyonundan sentezlenir.



BOZUNMA

- HN1, HN2, HN3 belirli çevresel koşullarda hızlıca bozunarak hidroliz ürünleri olan EDEA, MDEA ve TEA'e dönüşür.



- EDEA, MDEA ve TEA, CWC Liste 3'te yer alır.



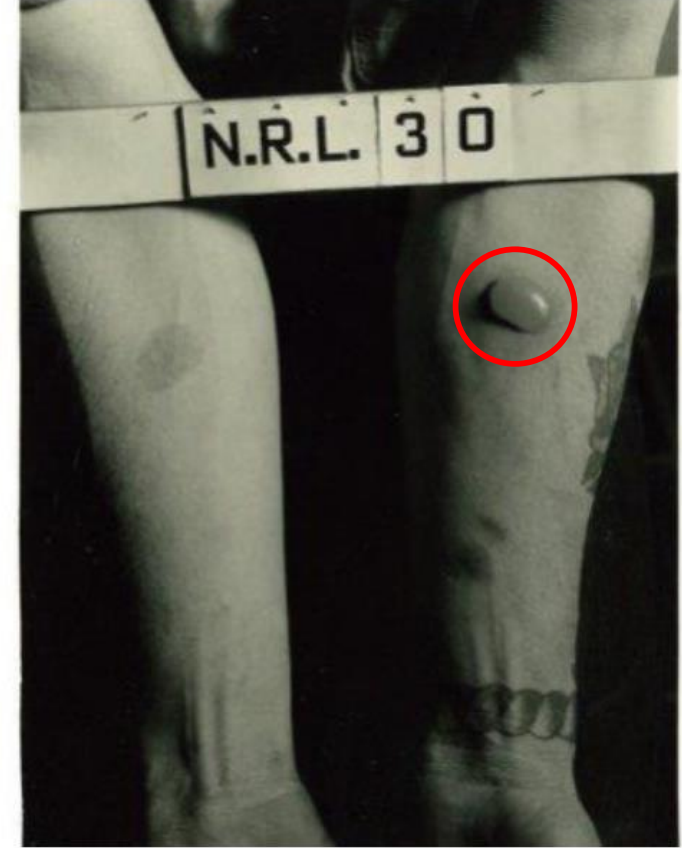
TOKSİK ETKİLERİ

HEDEF ORGAN

- Deri
- Gözler
- Sindirim Sistemi
- Solunum Sistemi

MARUZİYET BELİRTİLERİ

- Ciltte tahriş, kızarıklık, bül oluşumu
- Gözlerde tahriş, ağrı, şişme
- Karın ağrısı, bulantı, kusma
- Nefes almada zorluk



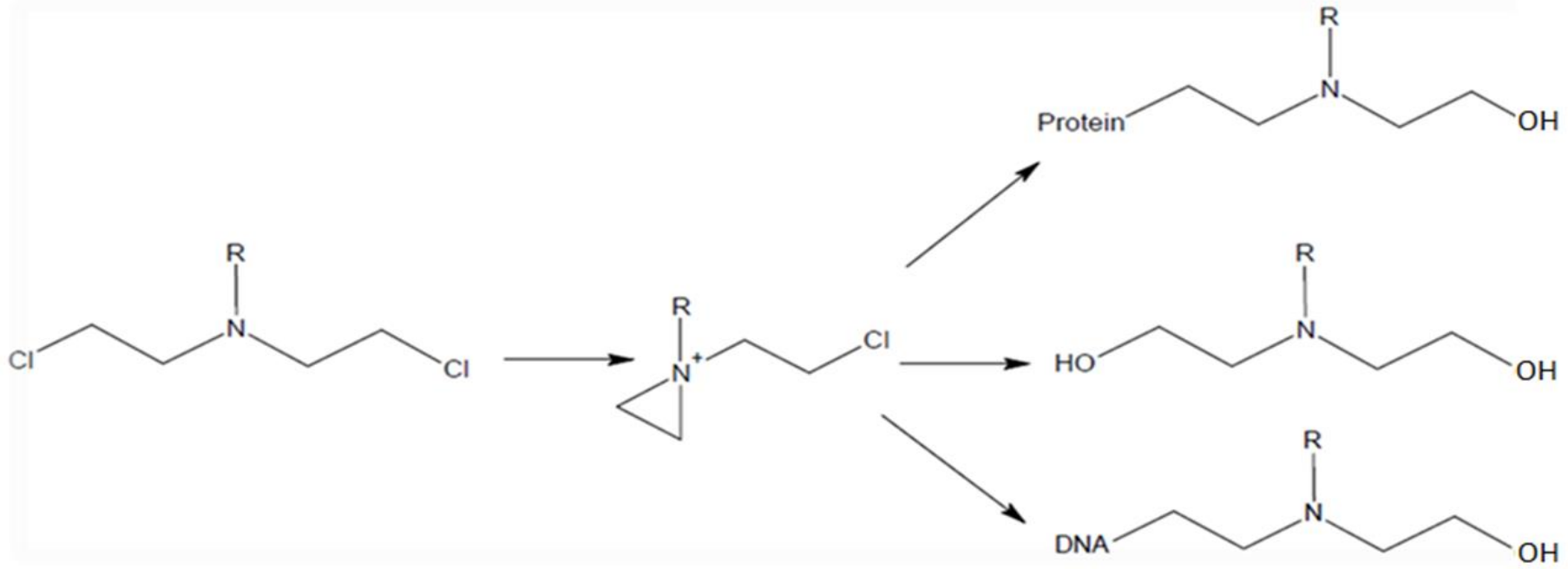
These photographs, taken at the Naval Research Laboratory in Washington, D.C., show the forearms of several test subjects after they were exposed to nitrogen mustard and lewisite agents during World War II experiments conducted at the lab.

Naval Research Laboratory



TOKSİSİTE MEKANİZMASI

- HN toksisitesini aydınlatmak için yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.
- Ancak genel görüş, aziridinyum iyonu yoluyla DNA ve proteine bağlanarak toksik etki gösterdiği ve etanolaminlere hidroliz olarak idrar ile atıldığı yönündedir.





MARUZİYETİN TESPİTİ

ÇEVRESEL NUMUNELER

- Ajanın kendisi
- Hidroliz ürünleri

BİYOLOJİK NUMUNELER

- Hidroliz ürünleri
- DNA Konjugantları
- Protein Konjugantları

Hidroliz ürünleri:

- Kısa sürede vücuttan atılır.
- Evsel ve endüstriyel kullanımından dolayı maruziyete uğramamış insanlarda da görülür.



MARUZİYETİN TESPİTİ

Journal of Analytical Toxicology, Vol. 32, January/February 2008

An Overview of Biological Markers of Exposure to Chemical Warfare Agents

Robin M. Black*

Defence Science and Technology Laboratory, Porton Down, Salisbury, SP4 0JQ, United Kingdom

Table I. Metabolites as Biomarkers of CW Agents

Agent	Sample*	Biomarker	Comments
HN-1	urine	N-ethyldiethanolamine	Minor urinary metabolite in the rat. No background levels detected (> 1 ng/mL) in 120 human urine samples; no samples from human exposures. Has commercial uses.
HN-2	urine	N-methyldiethanolamine	As above. HN-2 still in limited use as an anticancer agent.
HN-3	urine	triethanolamine	Urinary metabolite in the rat. Detected in 47% of urine samples from 120 non-exposed subjects, sometimes at high levels. Widespread use in domestic and industrial products.



OLAY

Çobanbey/Suriye

- Balon gönderilmesi



Patlama

- Ağırılık bağlı balonun patlaması



Sızıntı

- Maruziyet



Numune

- Balon parçası ve temaslılardan alınan plazma örnekleri

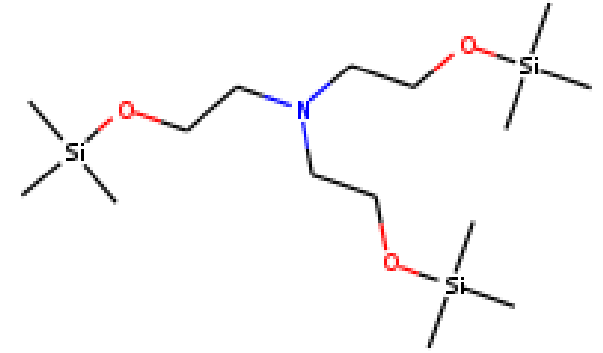


OLAY





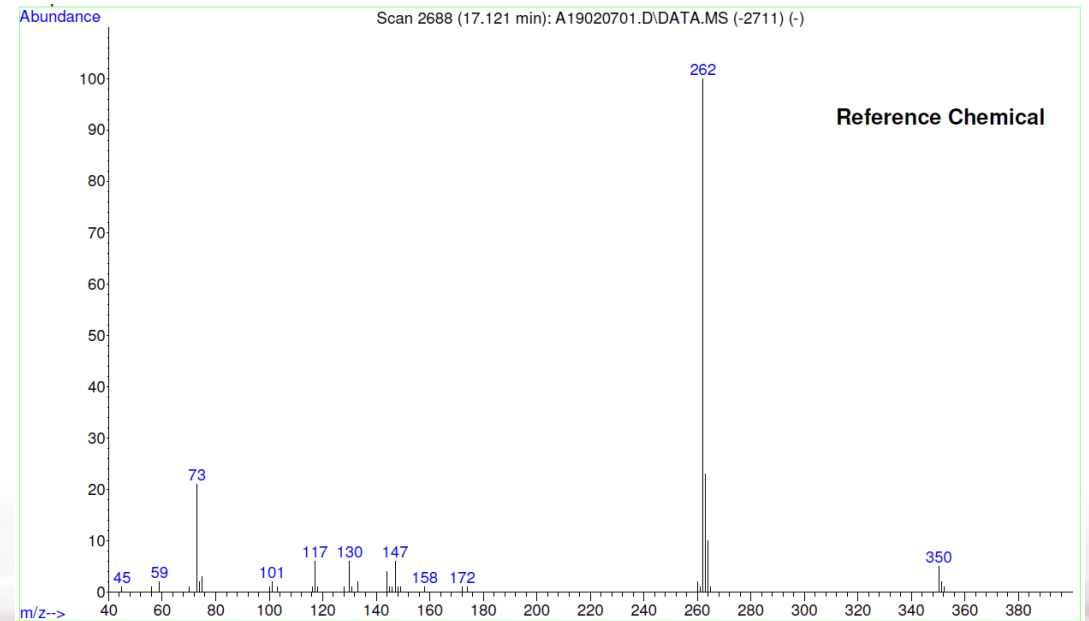
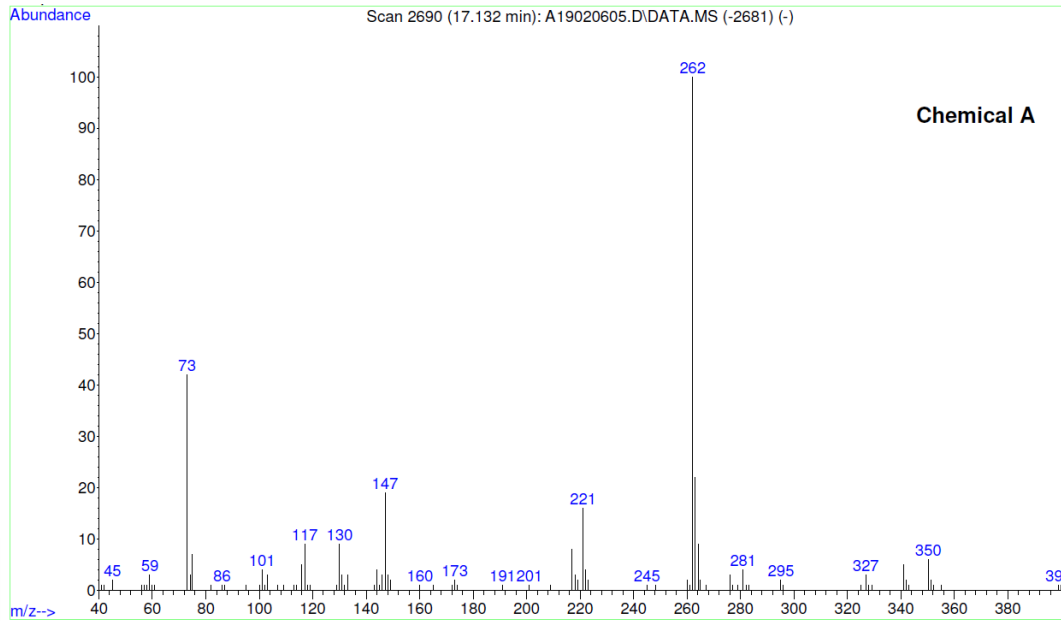
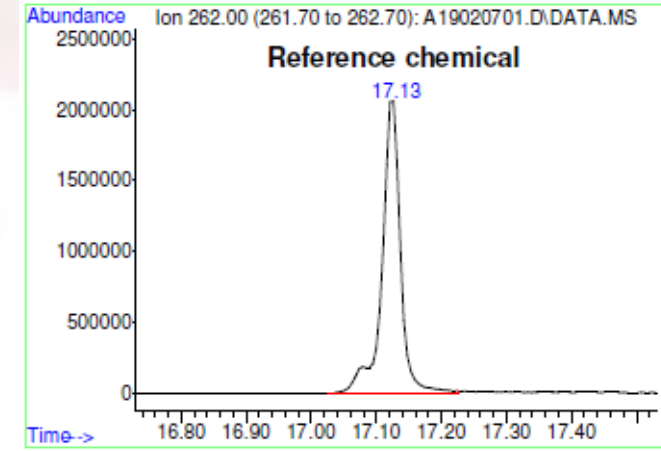
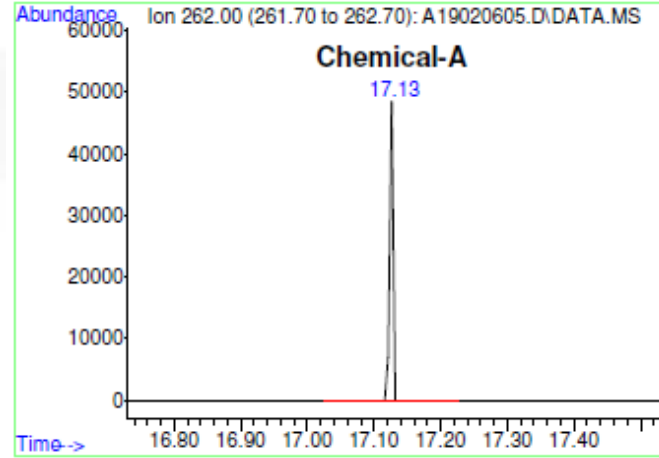
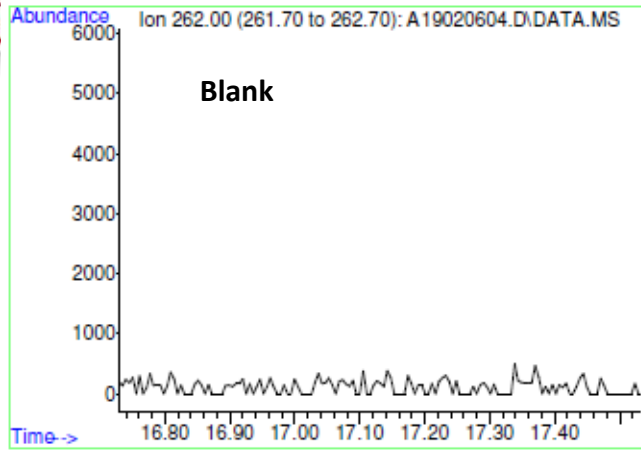
ÇEVRESEL ÖRNEKLERİN ANALİZİ



TMS derivative of TEA

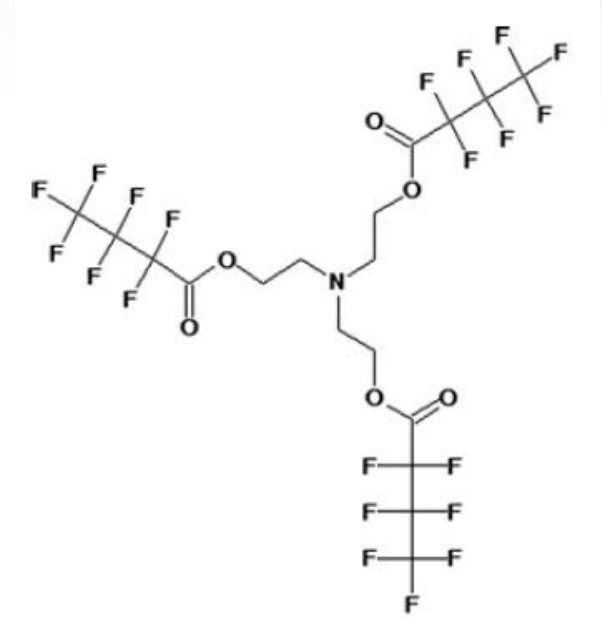
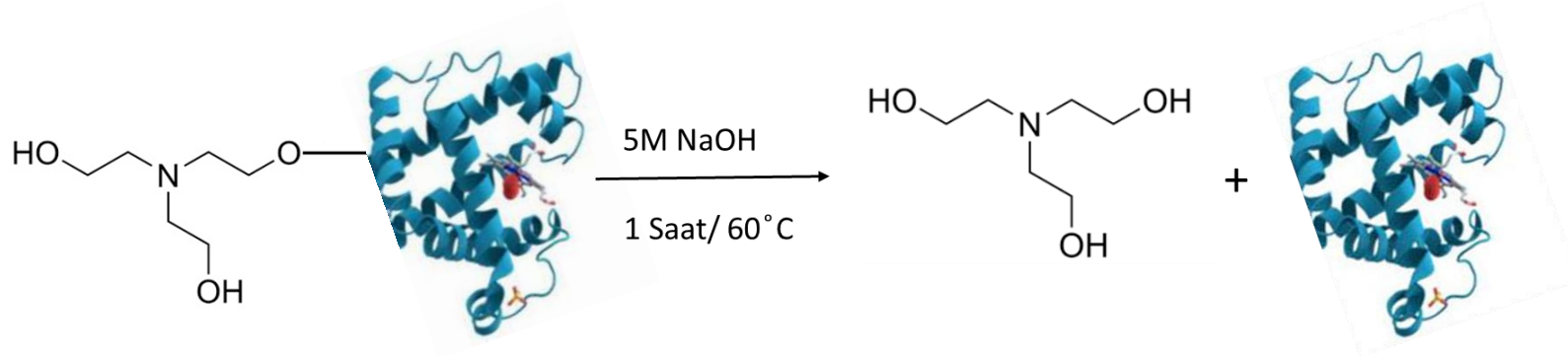


GC-(EI)MS KROMATOGRAMLARI VE SPEKTRUMLARI





BİYOLOJİK ÖRNEKLERİN ANALİZİ



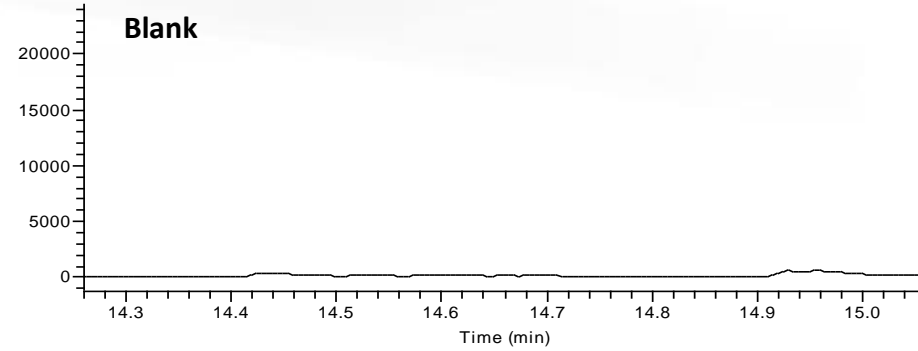


GC-(NCI)MS/MS KROMATOGRAMLARI

File: C:\Xcalibur\data\tea\B190214
Sample Code: Blank

Time: 02/14/19 06:30:38
Method: C:\Xcalibur\methods\TEA_HFBI_NCI_SRM.meth

RT: 14.26 - 15.06

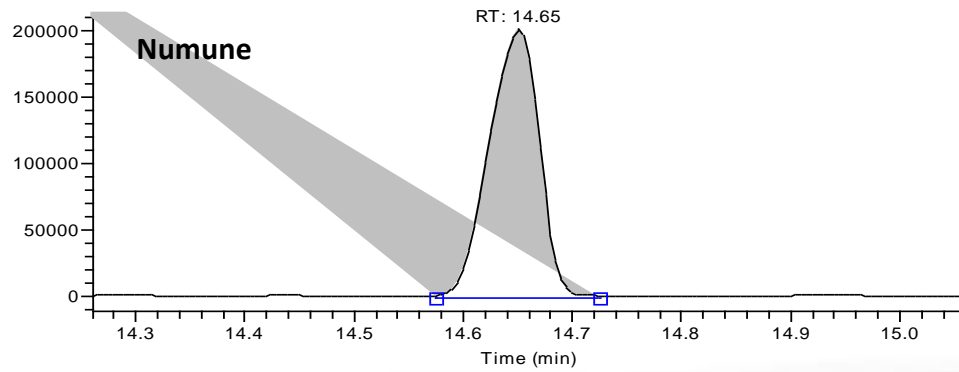


NL: 2.36E4
m/z= 128.10-169.11 F:
{0,2} - c CI SRM ms2
213.000@cid5.00
[169.095-169.105] MS
B19021403

File: C:\Xcalibur\data\tea\B19021404
Sample Code: 210_3_AM_HFBI_NCI

Time: 02/14/19 07:44:24
Method: C:\Xcalibur\methods\TEA_HFBI_NCI_SRM.meth

RT: 14.26 - 15.06 SM: 11G

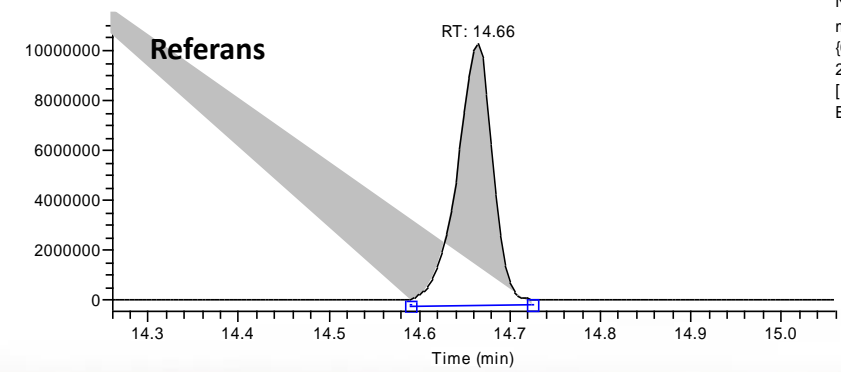


NL: 2.01E5
m/z= 128.10-169.11 F:
{0,2} - c CI SRM ms2
213.000@cid5.00
[169.095-169.105] MS
B19021404

File: C:\Xcalibur\data\tea\B190214
Sample Code: TEA_HFBI_NCI_ST

Time: 02/14/19 06:06:22
Method: C:\Xcalibur\methods\TEA_HFBI_NCI_SRM.meth

RT: 14.26 - 15.06 SM: 11G



NL: 1.03E7
m/z= 128.10-169.11 F:
{0,2} - c CI SRM ms2
213.000@cid5.00
[169.095-169.105] MS
B19021402



SONUÇ

- Plazma numunelerinde proteine bağlı TEA, proteinden ayrılarak serbest hale geçirilmiş ve HFBI ile türevlendirilerek GC-MS/MS(NCI) ile analiz edilmiştir.
- Maruziyete uğrayan kişide görülen semptomlar, çevresel örneklerde tespit edilen TEA'nın plazma örneklerinde de tespit edilmesi **HN3** maruziyeti ihtimalini güçlendirmiştir.
- Benzer yöntem, HD maruziyetinde TDG'nin plazma örneklerindeki analizinde de kullanılmıştır.
- İdrarda TEA analizi yanlış pozitif sonuçlara yol açarken, bu yöntemle yanlış pozitif sonuç ihtimali çok düşüktür.
- TEA'in idrarla atılımı maruziyetten kısa bir süre sonra sona erer. Proteine bağlı olan TEA'in tespitini daha uzun sürelerde yapmak mümkündür.



Teşekkürler...