

**Saliha Aksun, Candeğer Avşar**

İzmir Katip Çelebi University, İzmir-Turkey
salihaaksun@yahoo.com; candeğeravsar@gmail.com

DOI	http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2019.14.1.1B0063	
ORCID ID	0000-0002-7991-1645	0000-0002-7170-2419
CORRESPONDING AUTHOR	Saliha Aksun	

MADDE BAĞIMLILIĞI ANALİZLERİ VE İDRAR BÜTÜNLÜĞÜNÜN ÖNEMİ**ÖZ**

Hastanelerin alkol ve madde bağımlılığı tedavi birimlerinden tetkik istemi yapılan madde bağımlılığı testleri için genellikle idrar örneği kullanılır. Bu testler için idrarda eşik düzeyler tanımlanmıştır. Eşik değer üzerinde olan sonuçlar pozitif olarak yorumlanır. Hastalar tarafından, pozitif test sonucunu önlemek üzere bazı idrar örnekleri su ile seyreltilerek ya da test öncesi bol su içilerek yanıltılmaya çalışılmaktadır. Çamaşır suyu, limon, sirke, sabun gibi idrara karıştırılan bozucu maddeler ile idrar bütünlüğü ve aranılan analitin kimyasal yapısını bozmak istenebilmektedir. Bu durumu engellemek üzere idrar örnekleri özel tuvaletlerde gözetim altında alınır. Laboratuvar, tüm idrar örneklerinde kreatinin (kreatinin>20mg/dl olmalıdır), pH, nitrit, dansite ölçerek idrar bütünlüğünü değerlendirmelidir. Laboratuvarımızda çalışılan uyuşturucu madde testleri geriye dönük olarak değerlendirilmiş, safsızlık saptanan idrarlarda, bulunan ve bulunması beklenen uyuşturucu madde pozitif test oranları karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak SPSS 16 programı ile ki kare testi yapılmıştır. Amfetamin, ekstazi, opiat ve esrar testleri için, kreatinin düzeyi düşük idrar örneklerinde bulunan pozitif sonuç oranı, beklenen pozitiflik oranına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p<0.001).

Anahtar Kelimeler: Madde Bağımlılığı, İdrar Bütünlüğü, Kreatinin, Preanalitik Evre

ANALYSIS OF SUBSTANCE ABUSE AND THE IMPORTANCE OF URINARY INTEGRITY**ABSTRACT**

Urine samples are usually used for substance dependence tests, which are requested from the alcohol and drug treatment units of hospitals. Urinary threshold levels were defined for these tests. The results over the threshold value are interpreted as positive. Patients may try to mislead the laboratory diluting the urine specimen with water or drinking plenty of water before the test to prevent the positive test result. Adulterant substances such as bleach, lemon, vinegar and soap can be added to urine to disrupt urine integrity and the chemical structure of the analyte. In order to prevent this situation, urine samples are taken under supervision in private toilets. The laboratory should evaluate urine integrity by measuring creatinine (creatinine should be >20mg/dl), pH, nitrite, and density in all urine specimens. Drug tests and urine samples assessed in our laboratory were retrospectively evaluated. In the presence of impurities in the urine, found and expected drug positivity ratio was compared. Chi-square test was performed statistically by SPSS 16 program. For amphetamines, ecstasy, opiate and cannabis tests, the rate of positive results found in urine samples with low creatinine, were found to be significantly lower than expected positive rate (p<0.001).

Keywords: Substance Abuse, Urinary Integrity, Creatinine, Preanalytical Stage

How to Cite:

Aksun, A. ve Avşar, C., (2019). Madde Bağımlılığı Analizleri ve İdrar Bütünlüğünün Önemi, **Medical Sciences (NWSAMS)**, 14(1):22-32, DOI: 10.12739/NWSA.2019.14.1.1B0063.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Uyuşturucu madde terimi; yasadışı veya kötüye kullanımı olan, uzun süreli kullanımı ile bağımlılığa yol açabilen, farklı yollarla alınabilen, duygu durum ve davranış değişikliğine yol açabilecek çeşitli kimyasal maddeleri kapsamaktadır [1]. Madde kullanımı ve suç arasındaki ilişki pek çok çalışma ile ortaya konulmuştur [2 ve 3]. Uyuşturucu madde analizleri için adli, idari, ya da sağaltım amaçları ile farklı nedenlerle tetkik isteği yapılmaktadır.

- Alkol ve Madde bağımlılığı tedavi merkezi (AMATEM) hizmeti veren kurumlarda bu kurumlara tedavi isteği ile gelen kişiler için,
- Maddeye bağlı intoksikasyon ve diğer klinik durumların tanısını koymak için,
- Yasaklı maddeyi kullanması nedeni ile denetimli serbestlik sürecinde izlenen kişilerde bağımlılıkla mücadele ve yasal zorunluluklara uymayan suçlunun tespiti amacı ile,
- Bazı işyerlerinde çalışanların tetkikleri ya da iş başvuruları sırasında,
- Kronik ağrının tedavisinde bağımlılık izlemi amacı ile,
- Madde kullanımının oluşturduğu sağlık problemi ile acil servislere başvuran hastalarda acil sağlık problemlerini değerlendirmek amacı ile tetkik istenmesi, uyuşturucu madde tetkiki yapılma nedenlerinden birkaçıdır [4 ve 7].

Hastanelerde, madde analizleri biyokimya laboratuvarlarında çeşitli laboratuvar yöntemleri ile yapılmaktadır. Uyuşturucu madde kapsamında dünyada pek çok sayıda ve çeşitlilikte madde kullanılmakla birlikte her laboratuvar bu maddelerin tamamının analizi mümkün olamayabilmektedir. Analiz için kullanılan yöntemin türüne göre maddenin hasta örneğinde tanımlanabilme duyarlılığı değişebilmektedir. Bu yöntemler arasında, immunkimyasal analiz yöntemlerinde [5 ve 8], hangi analit için analiz yapılacaksa, herbiri için ayrı ayrı ona özgün reaktifler kullanılır. Rutin uygulamalarda bu yöntem genellikle uyuşturucu madde taraması olarak kullanılır [6, 9 ve 10]. Ancak immunkimyasal yöntemler ile bazı durumlarda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir ve özgüllük derecesi düşük testlerdir [11]. Uyuşturucu madde analizlerinde kullanılan yöntemlerden bir diğeri, biyolojik örnekteki maddenin kromatografik yöntemle ayırılması ve sonra kütlelerinin ölçümünün yapılmasıdır. Bu yöntemler ile yapılan testler ise daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Bu yöntemde aranılan analit tek tek ölçülüp kütlelerinin ölçümü yapıp, kantitatif bir sonuç verilebilmektedir [8]. Hastane laboratuvarlarında kullanılan bir başka yöntem; uyuşturucu maddenin kart testler ile analiz edilmesidir [10]. Tüm bu yöntemlerin birbirlerine göre avantajları ve dezavantajları vardır. Testin çalışma yöntemi ile ilgili olan ve analizin yapıldığı bu evre analiz evresi olarak adlandırılır. Laboratuvar hatalarının %30-35 lik bir bölümü bu aşama ile ilgilidir [10]. İlacın tayini ve izlenebilmesi için rutin biyokimya laboratuvarlarında en sık kullanılan biyolojik materyal, kan ve idrar gibi biyolojik sıvılardır. Madde analizleri bunun dışında tükürük, saç örneği gibi örneklerde de çalışılabilir. Kan örneği, elde edilmesi invaziv girişim gerektirdiğinden ve kanda analitin daha kısa süre saptanabilir olmasından ötürü daha az kullanılmaktadır. İdrar örneği ise, kolay elde edilebilmesi, analitin saptanabilme süresinin daha uzun olması ve örnek miktarının daha fazla alınabilmesi avantajları ile uyuşturucu madde analizleri için öncelikli ve daha yaygın olarak kullanılmaktadır [7, 10 ve 12]. Özellikle idari olarak, denetimli serbestlik kurumunca izlenen hastalar için yapılan analizlerde, aranılan her bir çeşit uyuşturucu madde için belirli eşik değerler tanımlanmıştır. Çalışılan biyolojik örneğin birim hacminde

bulunacak miktarına göre pozitif ya da negatif oluşunun değerlendirmesi, idarelerce belirlenmiş ve kullanılan eşik değerlerin üzerinde ya da altında sonuç alınmasına göre yapılmaktadır. Özellikle denetimli serbestlik kurumunca izlenen hastalarda uyuşturucu madde varlığının yanlış pozitif ya da yanlış negatif olarak hatalı sonuçlanması, buna göre bir ceza verilecek olması ya da tedavi ve maddeden kurtulma için eğitim alma programına girebilmek ve izlenebilmek açısından önemlidir.

Uyuşturucu madde analizlerinde analitin idrarda doğru olarak saptanabilmesi için idrar bütünlüğünün bozulmamış olması gereklidir. Su ile karıştırılmış idrar örneklerinde çalışmak, aranan analitin seyreltilmiş olan idrarda, gerçek değerinden yanlış olarak daha düşük bir miktarda çıkmasına sebep olacaktır. Ek olarak sabun, deterjan, limon, sirke gibi bir kimyasal madde karıştırılarak bütünlüğü bozulan idrar örneğinde, aranan analitin kimyasal yapısı bozulabilir ve gerçekte var olan madde yanlış olarak saptanamayabilir [12]. Analize girecek olan numunenin özelliklerinin korunarak hastadan alınabilmesi ve laboratuvara ulaştırılması, laboratuvar da analize başlanmasına kadar olan tüm bu süreç preanalitik evre olarak adlandırılmaktadır ve hata kaynaklarının %60-65'lik bölümü bu evreye aittir. Madde bağımlılığı ile ilgili analizlerde de idrar bütünlüğünün analiz öncesinde bozulması ya da seyreltilmesi ve bu örnekte test yapılması ile hatalı sonuç raporlanması preanalitik evreye ait bir hatadır.

Uyuşturucu madde analizlerini yapmadan önce laboratuvar da idrar örneğinin saflığı ve bütünlüğü ölçülür. Analiz için laboratuvara gelen idrar örneğinin saflığının tayini için, idrar kreatinin düzeyinin, idrar ısısının, idrar pH değerinin ölçülmesi önemlidir. Bir idrarda kreatinin değerinin 20mg/dl'den düşük olması idrarın seyreltilildiğini, kreatinin düzeyinin 5mg/dl den daha az olması ise bu örneğin gerçekte idrar olmadığını düşündürür. İdrar eğer son 4 dakika içinde toplanmışsa sıcaklığı 90 ile 100 F(32.2-37.7C) arasında olmalıdır, pH değeri 4.5-8 arasında olmalıdır [10, 13 ve 14]. pH değerinin bu aralık dışında olması idrara başka bir kimyasal maddenin eklendiğini düşündürür. Tüm bu testler ile analize girecek olan örneğin saf idrar oluşu ile ilgili kanıtlar elde edilmiş olur.

2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Bu çalışma ile amacımız, uyuşturucu madde tetkiklerinin rutin uygulamada neden ve ne şekilde yapılıyor olduğu konusunda farkındalık yaratmaktır. Madde analizlerinde idrar saflığının ve bütünlüğünün analiz sonucuna etki ediyor olduğuna dikkat çekmektir. Laboratuvarımıza gelen örneklerde madde pozitifliği oranları konusunda bilgi vermektir. Madde bağımlılığı laboratuvarında, rutin uygulamada, idrarlarda kreatinin değerlerine bakılmaktadır. Bu çalışmada, kreatinin sonucuna göre seyreltilmiş olarak laboratuvara geldiği belirlenen örneklerin ve bütünlüğü bozulmuş olsa bile bu örneklerde de pozitif madde bulma oranını bildirmek amaçlanmıştır. Amaç seyreltilmiş örneklerde, bulunan bu pozitiflik oranını ve madde bağımlılığı laboratuvarının genel pozitiflik oranını karşılaştırmaktır. Böylece madde bağımlılığı testi yapan laboratuvar çalışanlarına ve madde tetkiki isteyen birimlere idrarın korunarak ve gözetim altında alınmasının önemi vurgulanmak istenmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM (MATERIALS AND METHODS)

01.01.2016-01.11.2018 tarihleri arasında hastanemizin Psikiyatri kliniğine bağlı Amatem ve denetimli serbestlik birimlerinden istenilen ve Tıbbi Biyokimya laboratuvarında çalışılan toplam 21004 hastanın idrar örneğinin uyuşturucu madde sonucu laboratuvar bilgi sisteminden görüntülenmiştir.

Örneklerin herbirinde Emıt II plus kitleri kullanılarak Dimension EXL marka otomatik analizör ile immün kimyasal yöntemle (Siemens, Almanya) Amfetamin, Ekstazi, Opiat, Kokain, Esrar, Benzodiazepin, sentetik kannabinoid K2.1, K2.2 ve kreatinin analizi yapılmıştır. Tüm sonuçlar eşik değerlerine göre değerlendirilmiştir (Tablo 1). Herbir parametre için eşik değerin üzerinde sonuçlanan test sayısı saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1. İdrarda uyuşturucu madde analizlerinde kullanılan eşik değerler

(Table 1. Thresholds used in drug analysis in urine)

Uyuşturucu Madde Adı	Eşik Değer (ng/ml)
Amfetamin	500
Ekstazi	500
Opiat	2000
11-Nor-D9-THC-9-Karboksilik Asid (THC cooh, esrar)	50
Kokain	150
Benzodiazepin	300
Sentetik Kannabinoid, K2.1	20
Sentetik Kannabinoid, K2.2	10

Uyuşturucu madde çalışmalarında güncel uygulamada olduğu gibi, idrar bütünlüğünün kanıtı olarak kullanılan idrar kreatinin testinin kesme değeri 20ng/ml olarak alınmıştır. Kreatinini eşik değerin altında olan örnekler içinde uyuşturucu madde sonucu pozitif olanların oranı saptanmış ve bütünlüğü bozulmamış olması durumunda pozitif madde bulma beklentisi orantısal olarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak SPSS 16 programı kullanılmış ve ki kare testi yapılmıştır.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA (FINDINGS AND DISCUSSIONS)

Hastanemiz laboratuvarında uyuşturucu madde analizi yapılan toplam 21004 idrar örneğinin 873 tanesinde idrar kreatinin değeri 20mg/dl altında saptanmıştır. Tüm örneklerde pozitif sonuçlanan test sayıları ve oranları Tablo 2’de verilmiştir. Toplam 20131 örnekte 744 adet amfetamin testi için eşik değer üstünde bulunan değerler ile %3.69 oranında pozitif sonuç verilmiştir. 20131 örnek dışında 873 örnek, 20ng/ml’nin altında idrar kreatinin düzeyi nedeni ile sulandırılmış idrar örneği olarak kabul edilmekle birlikte bu örneklerde de dilüsyon olmasına karşın 7 adet pozitif sonuç görülmektedir. Bu 7 örneğin beş tanesinde amfetamin sonucu 1000 ng/ml üzerindedir. Madde kullanımının düzeyinin yüksek olması ya da madde kullanımı sonrası madde henüz idrardan elimine olmadan tetkik yapılmış olması nedeni ile seyreltilmiş olan idrara rağmen madde hala pozitif olarak bulunabilmiştir. Bu 873 örnekte genel pozitiflik oranı olan %3.69 üzerinden beklenen pozitiflik sayısı 32.21’ dir. Analizle saptanan pozitif örnek sayısı ise 7 dir. İdrar örneği seyreltilmiş olmasaydı beklenen pozitif örnek sayısı ile bu örneklerde analiz ile elde edilen pozitif sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardır ($p<0.001$). Bu örneklerde dilüsyon olmasaydı orantısal olarak beklenen değer olan yaklaşık 32 hastada idrarda pozitif sonuç verilebilecekti.

Tablo 2. Çalışılan uyuşturucu maddeler ve pozitiflik oranları
(Table 2. Studied drugs and positivity rates P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir)

Madde Adı	Test Sonucu Pozitif Örneksayısı/İncelenen İdrar Örneği Sayısı (Kreatinin Değeri >20mg/dl)	Bütünlüğü Bozulmuş İdrarlar İçinde Test Sonucu Pozitif Ölçülen Hasta Sayısı/İncelenen İdrar Örneği Sayısı (Kreatinin Değeri<20 mg/dl)	İstatistiksel Farklılık, p	Dilüe İdrar Örneklerinde, Beklenen Pozitiflik Sayısı	İstatistiksel Farklılık, p
	a	b	(a-b)	c	(b-c)
Amfetamin	744/20131 (%3.69)	7/873 (%0.8)	<0.001	32.21/873	<0.001
Ekstazi	675/20131 (%3.35)	10/873 (%1.14)	<0.001	29.24/873	0.003
Opiat	512/20131 (%2.54)	5/873 (%0.57)	<0.001	22.17/873	0.001
11-Nor-D9-THC-9-Karboksilik Asid (THC Cooh, Esrar)	3748/20131 (%18.61)	75/873 (%8.59)	<0.001	162.46/873	<0.001
KOKAİN	661/20131 (%3.28)	19/873 (%2.17)	0.078	28.63/873	0.237
BEenzodiazepin	1022/20131 (%5.07)	31/873 (%3.55)	0.047	44.26/873	0.156
Sentetik Kannabinoid Grup 2.1	23/20131 (%0.11)	0/873 (%0)	1	0.96/873	1
Sentetik Kannabinoid Grup 2.2	2/20131 (%0.009)	0/873 (%0)	1	0.07/873	1

Seyreltilmiş örneklerde bulunan ve beklenen pozitif sonuçlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Ekstazi ve opiat testleri için benzer durum söz konusudur. Amfetamin, ekstazi, kokain, opiat maddeleri idrar örneğinde yarılanma ömrü 3-4 gün arasındayken esrar için yarılanma ömrü 30 güne kadar uzamaktadır. Gerek yarılanma ömrünün uzun olması gerekse en fazla kullanılan madde olması nedeni ile 20131 idrar örneğinde %18.61 oranla en fazla pozitif bulunan madde esrardır. Esrar için de seyreltilmiş örneklerde bulunan ve beklenen pozitif sonuç sayısı (sırası ile 75 ve 162.46) istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıdır ($p<0.001$). Sentetik kannabinoidler (bonzai) ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılan maddelerdir. 700 den fazla çeşitte sentetik kannabinoid bulunmakla beraber mevcut ticari kitler bunların sadece birkaç türünü ölçebilir. Bu nedenle bizim örnek popülasyonumuzda da sentetik kannabinoid kullanımı çok düşük olarak bulunmuştur. Normal idrar örneklerinde de saptanma oranı %0.1'i geçmediğinden seyreltilmiş idrar ile arasında bir fark bulunmamıştır. Biyokimya uzmanı uyuşturucu madde analizlerinde laboratuvarda analizin kesinliği, doğruluğu gibi analiz performanslarının iyiliğinden sorumlu olduğu gibi, tetkiklerin preanalitik ve postanalitik evresinden de sorumludur. Özellikle uyuşturucu madde analizi gibi sonucu yasal süreçleri etkileyen analizlerde bu üç aşamanın da iyi kontrol edilmesi önemlidir.

Hastanemizde madde testleri için laboratuvara Amatem servisi ve polikliniği, denetimli, serbestlik polikliniği ve acil servisten idrar örnekleri gelmektedir. Tüm birimlerde idrar örneğinin alınması aşamasında, hastanın idrar örneği verme aşamasını kontrol etmek için özel yerleştirilmiş ayna sistemi bulunan tuvaletler yer almaktadır. Bu tuvaletlerde idrara eklendiğinde idrarın dilüsyonuna neden olabilecek su ve idrara karıştırıldığında analitin bozulmasına sebep olabilecek sabun, deterjan, çamaşır suyu gibi maddeler bulunmaz. Hasta, bir güvenlik görevlisi ve bir hastane sağlık personeli gözetiminde örneği verir. Örnekler alındıktan sonra, analizin yapılacağı laboratuvara güvenli taşıma koşullarını sağlamak üzere kilitli bir çanta içinde taşınır ve laboratuvar çalışanı tarafından çanta kilidi açılarak imza karşılığında teslim alınır. Preanalitik evrenin kontrolü aşamasında alınan tüm önlemlere karşın yine de bazı idrar örneklerinin bozulmuş olarak analize girebileceği bilinmektedir. Bu nedenle analiz aşamasında idrar kreatinin değeri ölçülerek sonuca eklenir. İdrar kreatinin değeri 20 mg/dl altında ise idrarın seyreltildiği düşünülür. Bizim çalışmamızda da 34 ay içerisinde 21004 örneğin 873 tanesinde idrar kreatinin değeri 20mg/dl nin altında saptanmıştır. Bu numunelerin verilmesi sırasında idrar dışarıdan sıvı eklenerek seyreltilmiş olabileceği gibi randevulu olarak çalışılan denetimli serbestlik polikliniği hastalarının, idrarda pozitif madde yakalanmasını önlemek amacı ile analiz öncesinde bol sıvı almış olabilecekleri düşünülmektedir.

Biyokimya laboratuvarları tarafından çalışılan uyuşturucu madde analizlerinde sonuç raporlanırken dilüe idrar örneğinde çalışılmaması ya da çalışılrsa da sonuç verilmemesi yönüyle tartışılmaktadır. Kreatinin düzeyi düşük idrarlar analiz için baştan reddedilebileceği gibi çalışılarak klinisyenin yorumuna da sunulabilir. Laboratuvarımızda düşük kreatinin değeri olan idrarlar da madde analizine alınmaktadır. Çalışmamızdaki veri dağılımında tablo 2 de gördüğümüz üzere idrar dilüe olsa da azımsanmayacak kadar örnekte pozitif sonuçlar görülebilmektedir. 873 adet idrar, seyreltilmiş olmakla birlikte yine de 7 amfetamin, 10 ekstazi, 5 opiat, 75 THC, 19 kokain, 31 benzodiazepin sonucu pozitif eşik üzeri değerde sonuçlanmıştır. Bu durum kullanılan maddenin idrardaki yoğunluğuna bağlıdır. Bu örnekler ne kadar dilüe edilse de idrarda pozitif madde

halen saptanabilmiştir. Bu durumda seyreltilmiş örneklerde laboratuvarımızda olduğu gibi pozitif çıkan analiz sonucunun verilmesi, ancak seyreltilmiş örneklerin eşik altı değerlerde çıkan sonuçları için rapor sonucuna, idrar örneği seyreltilmiş olduğu için analizin negatif çıkmış olabileceği ve yeni bir örnek ile tekrarının uygun olduğu bilgisi eklenmeli ve klinisyene laboratuvar tarafından yardımcı olunmalıdır. Böylece zaman ve örnek kaybı önlenmiş olacaktır.

Diğer taraftan normal ve dilüsyonlu örneklerde belli bir eşik değere göre bu değer altında kalan analitlerin hepsi sıfır ng/ml değildir. Bu araştırmanın veri grubunda bu oranlar verilmemiştir. Buradaki verilere göre pozitif sonuçlar sadece Tablo 1' de verilen eşik değerin üzerinde sonuçlanan testlerdir. Ancak bir kısım örnekte aradan geçen zaman içinde yarılanma ömrüne bağlı olarak idrarda miktarı azalmış maddeler vardır ve eşik değerin altındadır. Madde kullanımının sıklığı yorumlanırken bu hastaların da madde kullanımının olduğu, ancak idari eşik değerlerin altında kaldığı için pozitif olarak kabul edilmedikleri gerçeği gözardı edilmemelidir. Bu konuya bir örnek verilmek istenirse; amfetamin değeri 475 ng/ml olan bir hastanın sonucu, amfetamin için idari eşik değer 500 ng/ml olduğundan (Tablo 1) pozitiflik oranlarına dahil edilmemiştir. Özellikle idari amaçla yapılan test istemlerinin sonuçları raporlanırken de bu değerler eşik altı görülebilmektedir. Aynı durum çalışma veri setimizdeki pek çok idrarda ölçülen diğer maddeler için de geçerlidir. Özellikle seyreltilmiş idrar örneğinde, eşik değerin altında ancak eşik değere yakın sonuçlar için, idrarın seyreltilmemiş olduğu durumda maddenin idari eşik değerin üzerinde çıkabileceği gözönüne alınmalıdır. Ve zaman kaybetmeden yeni idrar örneği istenilerek analiz tekrarlanmalıdır. Thevis ve arkadaşları doping kontrolünü manipüle edebilmek için idrara madde eklenmesi yolunun geçmişte pekçok kereler denendiğini ve bu işlemin yaygın kullanılan analitik stratejilerle tayininin güç olduğunu vurgulamışlardır [15].

Çalışmalarında doping kontrolü yaptıkları olguların idrar örneklerinde idrarın kişiye ait olduğunu anlamak için DNA analizi ve saflığını değerlendirmek üzere pH ve dansite ölçümü yapmışlardır [15]. Hastanelerde yapılan günlük rutin idrar madde tayini analizlerinde DNA analizi yapmak mümkün olmamaktadır. İdrarın kişiye ait olduğunun preanalitik aşamada, idrar verilirken yapılan kontroller ve gözetim ile sağlanması daha pratik bir yaklaşımdır. İdrarı bozucu olarak eklenmiş olabilecek sirke, limon, çamaşır suyu gibi maddeler idrar pH değerini asidik yönde değiştirir [16 ve 17]. Sofra tuzu idrar yoğunluğunu arttırır. İdrarın saflığının anlaşılması amacı ile Thevis ve arkadaşlarının bildirdiğine benzer şekilde bizim laboratuvarımızda da idrar uygunluğunun değerlendirilmesi için her örnekte idrar kreatinin değeri, PH, dansite ve nitrit tayini yapılmaktadır [15]. 21004 örnekte bir hastada pH değeri 2 olarak bulunmuş ve örnek reddedilmiştir. Genel PH ortalaması 6 olarak bulunmuştur. İdrar dansitesi 1035 üzerinde ve 1005 altında örnek saptanmamıştır. 16 örnekte idrar nitrit düzeyi pozitif olarak saptanmış ve bu örnekler çalışılmış, 9 tanesinde idrarda uyuşturucu madde saptanmıştır. Nitrit pozitif olduğu halde idrarda madde saptanmayan örnekler için sonuç verilmiş ancak yeni bir idrar örneğinde test tekrarı önerilmiştir. İdrarda ilaç testlerinin bir başka kullanım alanı da Vadivelu ve arkadaşlarının derlemelerinde söz ettikleri ağrı tedavisi ve tedavinin yönetimi için idrar ilaç testlerinin yapılmasıdır [8]. Bizim veri grubumuz arasında ağrı tedavisi nedeni ile idrarda madde tayini isteği yapılan vaka yoktur. İdrarda yasaklı madde analizleri için alınan idrar örneğinin bütünlüğü dışında, bu testler için kullanılan idrar örneklerinin pozitif sonuçlananlarının daha sonraki süreçler için 6 ay saklanması gerekliliğidir. En az üç adet şahit numune, idrar

dondurularak saklanır. Gerektiğinde adli makamlara teslim edilen bu idrar örneklerinin de saklanma koşullarına dikkat edilmesi ve bütünlüğünün korunması önemlidir. Benzer şekilde testlerin çalışıldığı merkezlere farklı şehirlerden gönderilen idrar örneklerinin de transferi sırasında bozulma olmaması önemlidir. Uzak merkezlerden transfer edilen idrar örneklerinde analit kaybı olmaması için bozucu ortamlardan ve maddelerden uzak tutulması gereklidir. Pellegrini ve arkadaşları bir çalışmalarında oda sıcaklığında idrar örneğindeki morfin, metamfetamin, benzoylecgonin ve 11 nor-9-carboxy- Δ^9 -tetrahidrokannabinol (THC-COOH) analitlerinin 0.1.7.15.30. günlerde ölçerek ne kadar stabil kalabildiğini araştırmışlar ve sodyum sitrat veya sodyum askorbat ile saklamanın koruyucu etkisini araştırmışlardır [18].

Bizim laboratuvarımızda da uzak merkezlerden gelen örnekler soğuk zincir ve güvenli taşıma kurallarına uyumlu olarak ulaştırılmaktadır. Doping kontrol analizleri de, analitik kimyanın ve aynı zamanda bioanalitik yöntemlerin kullanıldığı multidisipliner analizlerdir. Anabolik androjen steroidler, endojen üretilen hormonların analogu olan sentetik hormonlar, ksenobiyotik ajanlar bu laboratuvarlarda idrarda analiz edilir. Bu laboratuvarlarda bu maddelerin tayin edilmesine yönelik birincil hedefin yanında analiz yapılan idrarda oluşturulan değişikliğin, ek bir bozucu madde ile yapılması olası olan idrar manipülasyonunun anlaşılması hedeflenmektedir [15]. İdrar manipülasyonunun anlaşılması ve önlenmesi için, bazı çalışmalar yapılmıştır. Jones ve arkadaşları, 2015 yılında idrarın bozulmasına ve seyreltilmesini ya da farklı bir kişinin idrar örneğinin verilmesine karşı koruma sağlamak için idrarla atılan bir işaretleyicinin kullanılmasının pratik ve yararlı bir çözüm olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu amaçla bir polietilen glikol işaretleyicinin kullanımının yararını ölçmek amacı ile eroin kullanan gönüllü kişilere polietilen glikol kapsüller vermişler ve alandıktan yarım saat sonra idrarla atılan bu maddenin idrar konsantrasyonunu aranan madde ile birlikte ölçmüşlerdir. Eğer verilen polietilen glikol beklenen düzeyde atılıyorsa hastanın idrarını doğru ve yanıltmadan verdiğine ikna olunabileceğini bildirmişlerdir [12].

Henüz yaygın olarak kullanılmıyor olsa da gelecekteki yıllarda bu şekilde bir yöntemin geliştirilmesi ve günlük kullanıma girmesi gereklidir. Zira hastanın mutlaka idrar örneğini verirken yanıltmadığına emin olunması gerekir. Bu nedenle güncel uygulamada analiz öncesi hataya engel olabilmek için, hastanın idrar verirken ayna bulunan bir tuvalette güvenlik görevlisi ve sağlık çalışanı eşliğinde örnek vermesi beklenmektedir. Ancak bu yöntem hem pratik değildir, hem gözlemi yapan kişiye göre güvenliği görecelidir, hem de hastanın mahremiyetini engellediği için uygulanması zordur.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER (CONCLUSION AND RECOMMENDATIONS)

Uyğurucu madde analizlerinin yapılarak doğru bir şekilde sonuçlandırılması önemlidir. Madde kullanımı nedeni ile yakalanarak denetimli serbestlik müdürlüğü tarafından izlenen, hastanelerin denetimli serbestlik psikiyatri polikliniği tarafından madde kullanımının izlemi istenen olguların periyodik olarak bir program dahilinde idrar örneğinde madde analizleri tetkiki istenmektedir. Yapılan analizlerin sonucuna göre kişilere cezai işlem uygulanmakta ya da takipsizlik kararı verilmektedir. Bu noktada biyokimya laboratuvarının sorumluluğu büyüktür. İdrarda madde olmadığı halde yanlış pozitif olarak verilecek her sonuç kişinin haksız yere suçlanmasına sebep olabileceği gibi, madde kullanımı olan bir kişide kullanılan madde, içinde yaşanan toplumu etkileyebilecek suç işleme durumu ile ilişkili olabileceğinden madde kullanımının laboratuvar

tarafından tespit edilemeyerek yanlış negatif olarak sonuç verilmesi de istenmeyen sonuçlara yol açacaktır [2 ve 19]. Denetimli serbestlik sürecinde, biyokimya laboratuvarının verdiği sonuçta eşik üzeri değerde madde varlığı saptandığında hastalar öncelikle tedavi ve eğitim programlarına alınmakta ve eğitimle kişinin kurtulabilmesi sağlanmaya çalışılmaktadır. O halde biyokimya laboratuvarının sorumluluğu hem yanlış pozitif sonuç vermeyerek suçsuz yere ceza alınmasını önleme yönünde olmalı, hem de yanlış negatif sonuç vermeyerek gerçekte kullanıcı olan kişinin eğitim almasına engel olmamak olmalıdır. Bu durumda analizlerin kesin, hassas yöntemler ile yapılması gereklidir. Çapraz reaksiyon vermeyen, hassas ölçüm yapabilen analiz kitleri ve enstrümanlar kullanılmalıdır. Tüm bunların öncesinde ise kişinin verdiği idrar numunesinin sulandırılmaması, bütünlüğünün ve saflığının bozulmaması gereklidir. İyi gözetim altında idrar örneği alınmalı, kreatinin değeri düşük çıkan, dansitesi 1005-1035 değerlerinin dışında ölçülen, pH değeri beklenen aralığın dışında saptanmış örneklerde hemen yeni örnek istenmelidir.

NOT (NOTICE)

Bu çalışmadaki verilerin istatistiksel analizinde verdiği destek için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Doç.Dr. Ferhan Elmalı'ya çok teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

1. Kara Uzun, N., Karakükçü, Ç., Küme, T. ve Pınar, A., (2016). Madde Analizlerinde Laboratuvar, Tıbbi Biyokimya Uzmanları İçin Bilgilendirme Klavuzu. Türk Klinik Biyokimya derneği. İzmir:Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri.
2. Altuner, D., Engin, N., Gürer, C., Akyay, İ. ve Arif, A., (2009). Madde Kullanımı Ve Suç İlişkisi: Kesitsel Bir Araştırma. Tıp Araştırmaları Dergisi, Cilt:7, Sayı:2, ss:87-94.
3. Watters, J.K., Reinerman, C., and Fagan, J., (1985). Causality, context, and Contingency Relationships between Drug Abuse And Delinquency. Contemporary Drug Problems, Cilt:12, ss:351-373.
4. Wish, E.D. and Gropper, B.A., (1990). Drug Testing by the Criminal Justice System: Methods, Research and Applications. Crime and Justice, Cilt:13, ss:321-91.
5. Küme, T., Karakükçü, Ç., Kara Uzun, N., and Pınar, A., (2016). Drug Abuse Testing in Clinical Laboratories. Türk Klinik Biyokimya Dergisi, Cilt:14, Sayı:1, ss:58-71.
6. Lum, G. and Mushlin, B., (2004). Urine Drug Testing: Approaches to Screening and Confirmation Testing. Lab Med, Cilt:35, Sayı:6, ss:368-73.
7. Tsanaclis, L., Wicks, J.F.C., and Chasin, A.A.M., (2011). Workplace Drug Testing, Different Matrices Different Objectives. Drug Testing and Analysis, Cilt:4, ss:83-88.
8. Vadivelu, N., Chen, I.L., Kodumudi, V., Ortigosa, E., and Gudin, M., (2010). The Implications of Urine Drug Testing in Pain Management. Current Drug Safety, Cilt:5, ss:267-270.
9. Heit, H. and Gourlay, D., (2004). Urine Drug Testing in Pain Medicine. J Pain Symptom Manage, Cilt:27, Sayı:3, ss:260-7.
10. Saraç, Z.G., (2017). Uyuşturucu Madde Analizlerinde Ölçüm Belirsizliği. Yayımlanmamış uzmanlık tezi. İzmir:İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.
11. Johnson-Davis, K.L., Thompson, C.D., Clark, C.J., McMillin G.A., and Lehman, C.M., (2012). Method Comparison of the Ortho Vitros Fusion 5,1 Chemistry Analyzer and the Roche COBAS Integra 400 for Urine Drug Screen Testing in the Emergency Department. Journal of Analytical Toxicology, Cilt:36, ss:345-348.

12. Jones D.J., Atchison, JJ. Madera G., Metz, V.E., and Comer, S.D., (2015). Need and utility of a Polyethylene Glycol Marker to Ensure Against Urine Falsification Among Heroin Users. *Drug Alcohol Depend*, Cilt:153, SS:201-206.
13. Heit, H., (2003). Addiction, Physical Dependence, and Tolerance: Precise Definitions to Help Clinicians Evaluate and Treat Chronic Pain Patients. *J Pain Palliat Care Pharmacother*, Cilt:17, Sayı:1, ss:15-29.
14. Cook, J., Caplan, Y., LoDico, C., and Bush, D., (2000). The characterization of Human Urine for Specimen Validity Determination in Workplace Drug Testing: a review. *J Anal Toxicol*, Cilt:24, Sayı:7, ss:579-88.
15. Thevis, M., Geyer, H., Ute, M., Gerd, S., Henke, J., Henke, L., and Schanzer, W., (2007). Detection of Manipulation in Doping Control Urine Sample Collection: A Multidisciplinary Approach to Determine Identical Urine Samples. *Anal Bioanal Chem*, Cilt:388, ss:1539-1543.
16. Mikkelsen, S.L. and Ash, O., (1988). Adulterants Causing False Negative in Illicit Drug Test. *Clin Chem*, cilt:34, ss:2333-6.
17. Warner, A., (1989). Interference of Household Chemicals in Immunoassay Methods for Drugs of Abuse. *Clin Chem*, Cilt:35, ss:648-51.
18. Pellegrini, M., Graziano, S., Mastrobattista, L., Minutillo, A., Busardo, F.P., and Scarsella, G., (2017). Stability of Drugs of Abuse in Urine Samples at Room Temperature by use of a Salts Mixture. *Curr Pharm Biotechnol*: Cilt:18, Sayı:10, ss:815-820.
19. Brookoff, D., Cook, C.S., Williams, C., and Mann, C.S., (1994). Testing Reckless Drivers For Cocaine and Marijuana. *The New England Journal of Medicine*, Cilt:331, sayı:8, ss:518-522.