

# Yasadışı Madde Analizlerinde Preanalitik Evre

## *Preanalytical Phase in Illegal Substance Analysis*

**Saliha Aksun<sup>\*1</sup> Başak Bağcı<sup>2</sup> Leyla Demir<sup>1</sup> Oğuz Karalar<sup>1</sup>  
Murat Aksun<sup>3</sup>**

- <sup>1</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İZMİR, Türkiye
- <sup>2</sup> İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İZMİR, Türkiye
- <sup>3</sup> İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İZMİR, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 21 Kasım 2022

**Kabul Tarihi:** 18 Aralık 2022

### ÖZET

Uyuşturucu ve uyarıcı madde çalışmalarında, analiz evresinin güvenliği ve doğruluğu yanında, preanalitik evrenin de laboratuvar uzmanı tarafından kontrol altında tutulması oldukça önemlidir. Bu süreçte, analizi isteyen klinik birim ile iş birliği içinde olmak ve uygun şartları, iş akışlarını birlikte planlamak en uygun yöntem olacaktır. Preanalitik evre; uygun numunenin belirlenmesi, test panelinin doğru olarak yapılandırılması, bilgi işlem sistemi ile ilgili düzenlemeler, numunelerin kimliklendirilmesi, gözetim altında örnek alınabilmesi için gerekli fiziksel düzenlemelerin kontrolü, olası hile yöntemlerinin önlenmesi için tedbir alınmasının sağlanması, hasta onamının alınması, numunenin güvenli transferi, örnek teslim alma ve kayıt sürecinin yapılandırılması, analiz öncesinde örneklerin güvenli saklanması süreçlerinin tamamını içermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Madde bağımlılığı, ilaç kötüye kullanımı, eşik limit değerler

### ABSTRACT

In drug and stimulant studies it is very important to keep the preanalytical phase controlled by the laboratory specialist. In this process, it would be most appropriate to cooperate with the clinical unit requesting the analysis and to plan the appropriate conditions and workflows together. The preanalytical phase includes; determining the appropriate sample, configuring the test panel correctly, regulating the data processing system, identification of samples, control of the physical arrangements for taking samples under surveillance, taking precautions to prevent adulteration, obtaining patient consent, creating procedures to safe transfer and admission of samples, safe storage, defining sample suitability before analysis.

**Key words:** Substance addiction, drug abuse, threshold limit values

Saliha Aksun : <https://orcid.org/0000-0002-7991-1645>  
Başak Bağcı : <https://orcid.org/0000-0001-6947-6240>  
Leyla Demir : <https://orcid.org/0000-0001-9174-8935>  
Oğuz Karalar : <https://orcid.org/0000-0002-9190-6064>  
Murat Aksun : <https://orcid.org/0000-0002-8308-3045>

**Yazışma adresi:** Saliha Aksun  
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İZMİR,  
Türkiye  
E-mail: [salihaaksun@yahoo.com](mailto:salihaaksun@yahoo.com)

## GİRİŞ

### Uyuşturucu Uyarıcı Madde Analiz İsteği Yapan Birimler, Türkiye'deki Güncel Durum Nedir?

Uyuşturucu madde terimi; yasadışı veya kötüye kullanımı olan, uzun süreli kullanımı ile bağımlılığa yol açabilen, farklı yollarla alınması mümkün, duyu durum ve davranış değişikliğine yol açabilecek çeşitli kimyasal maddeleri kapsamaktadır (1).

### Eşik Değer Kavramı ve Önemi Nedir?

Özellikle adli olarak izlenen hastalar için yapılan analizlerde, biyolojik örneğin birim hacminde bulunacak madde miktarına göre, madde kullanımının pozitif ya da negatif oluşunun değerlendirilmesi, idarelerce belirlenmiş eşik değerlerin üzerinde ya da altında sonuç alınmasına göre yapılmaktadır. Ülkemizde "İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları"nı bildiren genelge ile tanımlanmıştır (2). İdari ve/veya adli nedenle izlenen hastalarda, uyuşturucu madde analizinin gerçek pozitif ya da gerçek negatif raporlanması, bu sonuca göre kişinin bir ceza alması ya da, ilgili kurumlar tarafından izleme programına girebilmesi açısından önemlidir. Sonucun yanlış pozitif olarak verilmemesi ile madde kullanımı nedeniyle kişinin haksız olarak suçlanması ve ceza alması önlenir. Aynı zamanda uyuşturucu ile toplumsal olarak gerçek bir mücadele için, yanlış negatif bir sonucun da raporlanmaması, kişinin kendisinin ve yakın çevresinin sağlığı ve huzuru, diğer taraftan suç işleme ihtimali nedeni ile sosyal çevrenin korunabilmesi için önemlidir. Çünkü arınma ve maddeden kurtulmak için eğitim alma programına girebilme şansı, gerçekten var olan maddenin kanıtının laboratuvarlar tarafından ortaya konulması ile mümkün olmaktadır. Bu durumda preanalitik aşamanın bileşenlerinden biri test isteminin nedenine ve ihtiyaca göre doğru eşik değerlerin belirlenmesidir.

### Uyuşturucu Madde Analizleri Hangi Birimler Tarafından İstenmektedir

Hastane klinik laboratuvarlarında yapılan uyuşturucu ve uyarıcı madde analizleri, acil servis birimlerinden ve yoğun bakımlardan, psikiyatri kliniklerinin alkol madde bağımlılığı tedavi merkezi (AMATEM) birimlerinden, idari kurumların yetkilendirdiği denetimli serbestlik polikliniklerinden ve adli süreçte yer alan kişiler için savcılık tarafından yapılan istemler üzerine çalışılmaktadır. Bunun dışında işyeri madde analizleri de özel ve resmi iş yerlerinde çalışan işçiler için yapılabilmektedir. Bazı ülkelerde, bu test programları, özellikle profesyonel güvenlik güçlerinin sağlıklı ve etkili çalışmalarının sağlanması, ulaştırma ve taşıma ile ilgili işlerde görevli kişilerin güvenli sürüşlerinin kontrol edilebilmesi, ağır ve tehlikeli makinelerle çalışanların iş kazalarının önlenmesi, sporcuların doping kontrolünün yapılabilmesi, şiddetin azaltılabilmesi, rehabilitasyonun sağlanabilmesi için kullanılmaktadır (1-8). Uluslararası yayımlara göre, genellikle madde analizlerinin istemlerinin yapıldığı hasta topluluklarının iki ana alt kısımda sınıflandırıldığı görülmektedir. Tıbbi nedenle yapılan madde analizleri ve iş yeri madde analizleri (6). Tıbbi madde analizleri genellikle, acil servislere madde etkisinde bulunduğu düşünülen klinik semptomlarla başvuranlardan ya da direkt olarak madde yüksek doz bulguları ile getirilen hastalardan ve yoğun bakım hastalarından istenmektedir. İşyeri madde analizi olarak adlandırılan tetkiklerle ise federal işyerlerinde ya da zorunlu olmasa da özel işyerlerinde çalışanlar için istenilen madde tarama analizlerinden söz edilmektedir. Bu nedenle u kaynaklarda genellikle bu iki grup hastanın idrar ya da diğer numune türleri için analiz örneklerinin nasıl elde edileceğinden, gözetimin tıbbi nedenle analiz için numune verme sırasında zorunlu olmamakla birlikte işyeri çalışanları için yapılan taramalarda zorunlu olduğundan söz edilmektedir. Literatürde işyeri madde analizleri ve tıbbi amaçlı madde analizleri için ayrı eşik değerler tanımlanmaktadır (6,7). Adli ve diğer idari standartları sağlayabilmek üzere, idrar madde testleri yönetiminde çeşitli rehberler kullanılarak

yapılması gerekli uygulamalar tanımlanmıştır. Bunlardan en iyi bilinenler Amerikada, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) (6) ve Military Personnel Drug Abuse Testing Program (MPDATP) (8), Avustralya ve Yeni Zelanda'da AS/NZS 4308 standardı (3,9) ve spor uygulamaları için World Antidoping Agency (WADA) gibi kaynaklardır (5). Ülkemizde ise resmi ya da özel işyerleri madde taramaları için genel bir zorunluluk ve mevzuat henüz mevcut değildir. Dolayısı ile literatürde bulunandan farklı olarak, daha çok ulusal mevcut işleyiş konu alan anlatımlarımızda, bugün için işyeri madde analizleri olarak tanımlamalar kullanılmaması uygundur. Ülkemizde madde analizlerinin en çok istendiği toplumsal grup denetimli serbestlik müdürlüğünden sevkle gelen, uyuşturucu kullanıcısı olduğundan şüphe edilen kişiler için yapılan analizlerdir ve bu hastalar denetimli serbestlik hasta grubu olarak tanımlanmaktadır. Bu gruptaki kişiler kolluk kuvvetlerinin çeşitli madde kullanırken gördüğü ya da üzerinde madde ile yakalanan kişilerdir (10). Uyuşturucu ve uyarıcı madde analizleri ile ilgili preanalitik evre konuları idari ve adli olarak kullanıcıları araştırılan, adalet bakanlığı tarafından takibi yapılan kişiler için oluşturulmuş genelgeler, kurallar ve hataları kapsayacaktır.

### **Preanalitik Sürecin Kapsamı**

Uyuşturucu ve uyarıcı madde taramalarında preanalitik evre ile ilgili konular, uygun numunenin seçimini, test panelinin doğru olarak istenmesini, numunelerin doğru bir şekilde kimliklendirilmesini, örnek alma sürecinde yapılması gerekli gözetimi ve tüm bu aşamalar için bireyin onamının alınması gerekliliğini, alınan numunenin laboratuvara güvenli bir şekilde transferini, gözetim altında numune alırken ve sonrasında laboratuvar analiz süreci öncesinde, bireylerin başvurucaıkları olası hile yöntemlerini tanımlayabilmeyi içeren bütüncül bir süreçtir.

### **Denetimli Serbestlik Prosedürü**

Madde ilişkili suçlardan adli işlem gören ve madde kullanım bozukluğu olan hastaların topluma kazandırılmalarını sağlamak üzere

yeni bir yaklaşımı ortaya koyan 'Tedavi ve Denetimli Serbestlik Tedbiri' uygulamaları ülkemizde 2006 yılı itibariyle faaliyete geçmiş ve ilerleyen yıllarda madde bağımlılığı tanı ve tedavisine olumlu bir katkı sağlamıştır (10). Denetimli serbestlik; suç işleyen kişinin toplum içinde denetim ve takibinin yapılarak, iyileştirilmesi ve topluma kazandırılması için ihtiyaç duyduğu her türlü hizmet, program ve kaynakların sağlandığı alternatif bir ceza sistemidir. Bu nedenle Mahkeme/Cumhuriyet Savcısı kişinin öncelikle tedavi edilmesini ve tekrar uyuşturucu veya uyarıcı madde kullanmaktan korunmasını sağlamak amacıyla kişi hakkında 'Tedavi ve Denetimli Serbestlik Tedbiri' verebilir (10). Bu hizmet, her ilde belirlenen kamu kurum ve kuruluşları bünyesinde yer alan yataklı sağlık tesislerinde verilir. İl Sağlık Müdürlüğü tarafından denetimli serbestlik kapsamında verilecek tedavi hizmeti ihtiyacı değerlendirilir ve tedavi hizmetini verecek sağlık tesisi belirlenir, bu sağlık kurumu personel, poliklinik, çok amaçlı grup terapi alanı, numune alma odası ve laboratuvar alt yapısı bakımından incelenir. Şartları taşıyan sağlık tesis denetimli serbestlik tedavi hizmeti vermesi için görevlendirilir. Bakanlığımızın "Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği" ile "Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Genelge" (2)'si doğrultusunda, yeni ve yaygın kullanılan uyuşturucu ve uyarıcı maddeleri de saptayabilecek uygun laboratuvar alt yapısı kurulur ve numune alma odası oluşturulur.

Güvenlik güçleri tarafından yapılan aramalarda, kullanıcı olma olasılığı olan kişiler, denetimli serbestlik müdürlüğüne sevk edilmekte, sonrasında, bu kurum tarafından evrakları düzenlenerek, en geç 5 gün içinde, ilk aşama denetimli serbestlik polikliniği bulunan kurumlarda klinik değerlendirme ve takip sürecine girmektedir. Burada görevli hekimler, 2 hafta aralıklarla kişiye üç ayrı randevu vererek ve her seferinde idrar örneğinde uyuşturucu madde analizi isteyerek izlemlerini yapmaktadırlar. İlk gelişinden sonraki idrar muayenelerinin hiçbirinde,

madde analizi eşik değer üzerinde pozitif bulunmazsa bu kişilerin raporları olumlu olarak yazılır, ancak özellikle ikinci örnekten sonra madde pozitifliği durumunda izlem süreci uzatılır ve ikinci kez, yine iki hafta aralıklarla idrar analizi isteminin de yapılacağı altı oturumluk görüşme randevusu verilir (2,10). Aynı dönemde, kişiler altı oturumluk bağımlılık programı kapsamında psikoeğitsel çalışmalara katılırlar. Bu alışmalar, uzman hekim, pratisyen hekim, psikolog/sosyal çalışmacı veya hemşire/sağlık memuru tarafından yürütülen bireysel ya da grup çalışmalarıdır. Altı oturumluk bağımlılık programı sonunda, psikiyatrik değerlendirme, muayene, klinik görüşmeler ile idrar, kan, tükürük, ter, kıl gibi vücuttan alınan biyolojik numunelerdeki uyuşturucu/uyarıcı madde testleri birlikte değerlendirilerek, programa düzenli devam eden ve programının başlamasından itibaren biyolojik numune madde testlerinin en az ve özellikle son üç tanesi negatif tespit edilen, yapılan klinik muayene ve değerlendirmelerde de tedavi sürecine uyum gösterdiği düşünülen hasta hakkında, hekim tarafından Ek-4a (genelge eki, ek 4) uyumlu olduğunu bildirir tıbbi kanaat raporu düzenlenir. Altı kontrolü içeren bu ikinci randevu paketinde özellikle son üç tanesinin tamamının idrar madde analizinin negatif olmaması durumunda, süreçteki kişiler, abalaları, uyum durumları ve niyetleri göz önüne alınarak ileri denetimli serbestlik polikliniği uygulamalarına alınabilirler ya da bu hakkı elde edemeyebilirler. Program süresince, tedavi önerilerine uymasına rağmen bağımlılık bulgu ve belirtileri gösteren hasta hakkında Ek-4C bağımlılık merkezine sevkinin sağlanması uygun olduğunu bildirir tıbbi kanaat raporu düzenlenebilir. İleri denetimli serbestlik polikliniği uygulamalarında da kişiler yine altı ayrı randevu verilerek izlenir ve gerekli görülürse hekim tarafından maddeden arınma ve tedavi olma çabasına ilaçla destek verilir. Bu aşamalarda idrar madde analizi pozitif olmayanlar, bir başka deyişle olumlu rapor alanlar denetimli serbestlik poliklinik uygulamalarını tamamlamış olurlar.

Denetimli serbestlik genelgesi ve uygulamalarında da görüldüğü üzere, kişinin madde bağımlısı olarak tanımlanması ve dolayısı ile bu programlardan yararlanarak psikolojik ve fiziksel olarak iyi olması, topluma kazandırılma şansını yakalaması için madde kullanımının laboratuvar kanıtına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu durumda uyuşturucu ve uyarıcı madde analizi yapan laboratuvarların, kullanılmış maddeyi en doğru miktarda tespit etmek, söz konusu il ve ilçelerde kullanılma ihtimali olan maddeleri göz önünde bulundurarak madde tarama panelini genişletmek, kişilerin tedavi şanslarını ellerinden almamak üzere yanlış negatif, diğer taraftan haksız yere suçlamalara sebep olmamak için yanlış pozitif sonuçların oluşmasını önlemek gibi sorumlulukları bulunmaktadır. Denetimli serbestlik polikliniğinde takip edilen olgular için genelgenin EK-3 belgesinde denetim sürecinde bulunan kişilerin takip programından çıkarılmalarına neden olacak ihlal maddeleri ve her bir madde için ihlal puanı yer almaktadır. 50 ve üzeri ihlal puanları alanların takibi sonlandırılmakta ve uyumsuz olduklarına ilişkin kanaat raporu yazılmaktadır. İhlaller ile ilgili bu maddeler kişilerin tedavi ve izlem programlarına uyumlu olmalarını sağlamak üzere kendilerine sürecin başında anlatılmaktadır. İhlal maddeleri arasında; uygun olmayan numune vermek 50 ihlal puanı ve numuneyi tarif edilen şekilde vermemek de 50 ihlal puanı alınması ile sonuçlanabilmektedir (10). Laboratuvarların preanalitik aşamada uygun olmayan ya da uygun şekilde verilmeyen numuneyi idrar bütünlük testleri ile tespit edebilmesi, yukarıda sözü edilen ihlal durumlarını saptayacak kanıta dayalı verileri oluşturmaktadır. Bir başka deyişle analiz öncesi aşamada uygun verilmemiş bir numuneyi tespit edebilen bir laboratuvarın varlığı idrar saflığını bozma çabasını caydırıcı olacaktır. Bağımlılık şüphesi olan kişilerde, yanlış negatif ya da pozitif sonuçların ortaya çıkmasında sadece analitik dönemde değil, tüm laboratuvar testlerinde olduğu gibi analiz öncesi dönemde yapılan hatalar da büyük rol oynamaktadır. Uyuşturucu/uyarıcı madde testlerinin hekim tarafından istenmesinden numunenin laboratuvara ulaşması ve kabul edilmesine kadar olan

süreç prepreanalitik evre, numune laboratuvar tarafından kabul edildikten sonra analiz aşamasına kadar olan, numuneyi uygun koşullarda saklama, bekletme, bütünlük testleri ile örneği değerlendirme evresi ise preanalitik evre olarak adlandırılabilir.

Yasadışı madde tayininde prepreanalitik süreçte tetkiklerin doğru istenmesi, numunenin güvenli bir şekilde elde edilebilmesi ve laboratuvara transferi, buna bağlı olarak sağlığı bozulmamış bir örnekte analiz yapılabilmesi laboratuvar uzmanlarının da sürece dahil olmalarını, tetkik istemi yapan birimlerle sürekli iş birliğini gerektirmektedir. Analiz öncesi evrenin doğru bir şekilde yönetilebilmesi için gerekli olan şartların, bu evrede örneğin takip ve eldesinin nasıl olması gerektiğinin ve hata kaynaklarının irdelenmesi önemlidir (11).

### **Uyuşturucu ve Uyarıcı Madde Analizleri İçin Örnek Seçiminde Dikkat Edilmesi Gerekli Konular**

Örneğin alınmasının kolay olması, interferanslara yol açmayacak örnek seçimi ya da interferansların varlığının saptanabilmesi, örnek matriksinin testlere etkisinin bilinmesi, alınacak örnekte hem maddenin kendisinin hem de metabolitlerinin tespit edilebilecek olması, madde kullanımı sonrası numunede saptama süresinin biliniyor olması, numunenin otomatik olarak yapılacak olan analizlere uygun olması konularına dikkat edilerek örnek seçimi belirlenmektedir. Uyuşturucu ve uyarıcı madde analizleri için özellikle hastane klinik laboratuvarlarında genelge ile belirtildiği üzere kullanılan örnek idrardır (2). Adli tıp kurumlarında, idrar dışında, saç ve kan örneği de kullanılabilir. Bunların dışında, özellikle trafikte yapılan denetimler sırasında tükürük (ağız sıvısı) örneğinde de madde analizi yapılabilmektedir (2).

### **Saç Örneğinde Uyuşturucu ve Uyarıcı Madde Analizi**

Saç örneğinde analiz; bir ön işlem prosedürünü gerektirdiğinden madde analizi için rutin klinik laboratuvarlarda kullanılmaktadır ancak adli tıp kurumu tarafından

yapılan idari ve toksikolojik analizlerde kullanılabilir. Saç analizi ile madde tayininin avantajı, birkaç ay önceden kullanılmış olan maddenin uzun süre saptanabilir olmasıdır. Bununla birlikte, numune olarak saç kullanımı durumunda da örneğin elde edilmesinde dikkat edilecek hususlar vardır. Saç, ense bölgesinden kökü ile en az 300 mg olacak kadar alınmalıdır. Saçın her bir santimetresi madde kullanımının geçmiş bir aylık dönemini yansıtır (12). Saç analizi ile yapılan uygulamalarda bu hususun göz önünde bulundurulması ve ihtiyaç olan bilginin hangi dönemi kapsadığının belirlenmiş olması gereklidir. Aksi halde kökü ile alınmış bir saçta yapılan analizde bulunan pozitif maddenin yakın zamanda kullanılmış ya da aylar öncesinde kullanılmış olması bilgisi net olarak elde edilemeyebilir. Bu türlü bir dönem bilgisi için saçın kısımlar halinde bölünerek incelenmesi gerekli olabilir. Diğer taraftan birkaç gün önce kullanılmış maddenin henüz saç kökünde bile saptanamayabileceği akılda tutulmalıdır. Saç analizi öncesi analize giren saç örneği tartılmalı, bulunan maddeler saçın mg ağırlığı başına piko gram madde miktarı olarak sonuç verilmelidir. Saç örneği kullanılarak yapılmış olan, haberli işyeri madde taramalarında, kişilerin saçlarını kökünden kazıtarak, örnek vermemek için hileye başvurdukları ile ilgili deneyimlerimiz bulunmaktadır. Bunun dışında, saçta madde analizinin negatif çıkmasını sağlayacak, saç köklerine tesirli ticari şampuanlar bulunabilmektedir. Ayrıca çeşitli çalışmalarda, saç renginin koyu ya da açık olmasının da, bazı analitlerin doğru olarak saptanmasını etkileyebildiği bildirilmiştir. Koyu renkli saç örneğinde kodein analizinin hatalı sonuç verebileceği bildirilmiştir (13).

### **Kan Örneğinde Madde Analizi**

Kan örneği ile madde analizini değerlendirmede, maddenin kanda çok kısa bir süre bulunabilmesi ve bu nedenle kanda analiti saptama süresinin dar olduğunun bilinmesi önemlidir. Ayrıca numunenin elde edilebilmesi için bir invaziv girişim gerekmesi dezavantaj olabilmektedir.

## Ağız Sıvısı Örneğinde Madde Analizi

Uyuşturucu ve uyarıcı maddelerden bazıları parenteral yolla bazıları ise oral yoldan alınarak kullanılmaktadır. Özellikle eroin ve kokain intravasküler, inhalasyon ya da sigara yolu ile alınması durumunda ilk geçiş etkisi olmadan kanda yüksek konsantrasyonlara ulaşırlar. Oral yolla kullanım ise genellikle opiyat ve metadonun tedavi amacı ile kullanımı ya da kötüye kullanımında görülebilmektedir.

Absorbsiyonu sonrası maddeler, biyolojik aktivitesi olmayan ya da farklı derecelerde aktivite ve toksisite gösteren metabolitlerine dönüşürler. İlaç metabolizmasındaki Faz 1 reaksiyonlar, hidroliz, oksidasyon veya ilacın redüksiyonunu içerir. Eroin ve kokain hızlıca Bütiril kolinesteraz ya da karaciğer karboksilesteraz (hCE1, hCE2) enzimleri ile hidroliz olurlar. Metadon, kodein ve bazı benzodiyazepinler, hepatik mikrozomal P450 (CYP) enzim sistemi ile hidrolize olurlar. CYP enzim sisteminde, nomenklotürde belirtilen çeşitli bireysel varyasyonlara bağlı olarak bu enzimlerin kullanılan ilaçlarla ya da uyuşturucu/uyarıcı maddelerle baskılanabildiği ya da indüklendiği bilinmektedir. Farmakogenomik bilim dalının ilgi alanındaki bu varyasyonlar, kullanılan maddelerin idrar ya da ağız sıvısındaki bulunma süreleri ve miktarları ile ilgili standartları yorumlamak için önemlidir. Faz1 reaksiyonlardaki hidrosillenme sonrası faz 2reaksiyonlarla moleküle glukuronid, asetat ya da sülfatların eklenmesi ile daha polar bileşikler oluşur. Oluşan son ürünler, böbrekler ve biliyer sistemle atılmaktadırlar. Sonuç olarak madde metabolitleri üriner sitemde toplanmakta ve kullanım sonrası birkaç gün boyunca tayin edilebilmektedir (14). Oral yolla, inhalasyon yolu ile ya da intravasküler olarak alınan ilaçlar kanda belirdikten hemen sonra plazmadan pasif difüzyonla ağız sıvısına geçmektedir. Bir çalışmada, kodeinin kandaki maksimum konsantrasyonlarına ulaştıktan 30 dakika sonra ağız sıvısında ölçülebildiği, yarılanma ömrünün plazma ile uyumlu bir şekilde 2,2 saat olduğu gösterilmiştir (14). Aynı çalışmada ağız sıvısındaki ölçülebilen madde

düzeyinin plazmaya göre yaklaşık 4 kat fazla olduğu belirtilmiştir. Yayımda da belirtildiği üzere ağız sıvısında bulunan madde konsantrasyonu maddenin lipofilitesine, proteinlere bağlanma oranına, ağız sıvısının PH değerine de bağlıdır. Bütün bunlar tükürükte madde ölçümü sonrası değerlendirmelerin yapılması sırasında akılda tutulmalıdır. Maddenin proteinlere bağlanması ve ağız sıvısına bu nedenle geçemiyor oluşu bu örnekte madde analizinin doğruluğunu etkileyebilir. Ağız sıvısı madde analizlerinin değerlendirilmesi sırasında, inhalasyon yolu ile alınan kokain gibi ilaçların ağızda bir miktar bulaşa neden olduğu ve bu yolla alım sonrası ağız sıvısındaki madde miktarının plazmaya göre çok daha yüksek olabileceği de akılda tutulmalıdır. Ağız sıvısı karışımı, mukozal salgıları ve bezlerin transüda tarzı örneklerini, gingiva sıvılarını, ağızda bulunan beslenme artıklarını, bazı flora bakterilerini, hücre debrislerini içerebilmektedir. Bir çalışmada, oral sıvının bezlere ait transudaları içermesi ve bu transudada düşük konsantrasyonda da olsa plazma proteinlerinin bulunmasının, bu proteinlere bağlanan uyuşturucu/uyarıcı maddelerin de bu şekilde bir parça daha ölçülebilir olmasını sağlayacağı yönünde olumlu görüş bildirilmiştir (14,15). Ancak ağız sıvısı örneklerinde maddenin, plazmadaki miktarına paralel olarak kısa bir süre kalıyor olması, idrarda yapılan madde analizine göre daha kısa süre önceki bir kullanımı göstermesi, ağız sıvısının ağızda bulunan çeşitli maddelerden etkileniyor olması nedeni ile klinik laboratuvarlarda kullanımı henüz yaygın değildir.

Ülkemizde, mevcut durumda, sadece birkaç şehirde trafik denetimleri sırasında kullanımının olduğu bilinmektedir. Ancak bu konuda da biyokimya uzmanlarının bilgi ve görüşü alınmadan uygulama yapıldığı ve özellikle ağız sıvısında maddeler için özel eşik değerler belirlenmediğinden çıkmaza girmiş problemler ile karşılaşılabilir. Bu durumu şu şekilde bir örnekle açıklamak mümkündür; trafik denetimleri sırasında tükürükte madde analizi yapılarak ehliyeti beş yıl süre ile alınan ve para cezası alan bir kişi, laboratuvarımıza bu durumdan nasıl

kurtulabileceği sorusu ile başvurmuştur. Yapılan incelemede, kişinin olay günü tükürük analizi sonrası, adli makamlar tarafından sevki ile hastanemiz acil biriminde bulunan adli tıp polikliniğine yapılan kayıt ve test istemi sonrası idrar örneği vermiş olduğu ve CEDIA veya DRI marka kitler ile immunokimyasal yöntemle, otomatik analizörde (İndiko Plus) idrarda amfetamin, ekstazi, opiat, kokain, esrar, benzodiyazepinler, sentetik kannabinoid K2,1 ve K2,3 taranmış olduğu ve sadece 180 ng/ml benzodiyazepin saptandığı ve belgelendiği anlaşılmıştır. Bu durumda, kişinin bizim sonucumuzdan önce, aynı gün trafik uygulaması sırasında tükürük analizi ile spot olarak almış olduğu ceza ile ilgili olarak yapabileceği tek başvuru yolu savcılık makamına itiraz gibi görünmektedir. Resmi bir talep olmadan, aynı kişinin mevcut örneği laboratuvarımızda bulunan LC-MSMS (QTrap, Sciex) ile çalışılmış, eşik değer üzerinde hiçbir analiz saptanmamıştır. Trafikte yapılan taramada hangi yöntem, hangi cihaz kullanılmıştı, eşik değeri olarak hangi değerler kullanılmaktaydı? Kullanılan cihazların kalibrasyonu yapıyor muydu, hangi mevzuatlar ve kılavuzlar kullanılıyordu? İlgili jandarma komutanı ile yaptığımız görüşmemizde kendileri de bu konular ile ilgili yardıma ve bilgilendirmeye ihtiyaçları olduğunu belirtmişlerdir.

Bunların dışında, bazı ülkelerde, ağız sıvısı örneğinde kişinin kendisinin madde analizini yapabilmesi için ticari olarak satılan ürünler bulunduğu, kişinin kendi yaptığı testin pozitif olarak sonuçlanması durumunda idari olarak bu testler yapılmadan önce pozitif analiz sonucunu önlemek üzere ağız içini yıkamak için geliştirilmiş ticari ürünler bulunduğu bildirilmiştir (13). Bu durumda, suçun doğru tespiti ve cezanın haksız olarak uygulanmaması için preanalitik evrede tüm bu bileşenlerin incelenmesi, tanımlanması, geçerli ve standart yazılı uygulamalar halinde, bir akış şeması şeklinde belirlenmesi gerekli görünmektedir. Laboratuvar uzmanlarının da desteği ve motivasyonu ile, kullanılacak örnek türüne göre emniyet müdürlüğünün, adli mercilerin ve diğer karar vericilerin görüşleri alınarak, disiplinler arası ortak çalışmalar,

ihtiyaç haritalarını belirleyen çalıştaylar yapılmalıdır. Ulusal kılavuzlar oluşturulmalıdır.

Bu kılavuzların oluşturulabilmesi için, tükürük örneği ve idrar düzeylerinin ne ölçüde paralel seyrettiğini tanımlayan çalışmalara ve bu konuda yapılmış daha önceki çalışmalarını derleyerek bir görüş birliğinde bulunmaya ihtiyaç görülmektedir.

### **İdrar Örneğinde Madde Analizi**

İdrar örneği ise, kolay elde edilebilmesi, kana göre analitin saptanabilme süresinin daha uzun olması ve örnek miktarının fazla alınabilmesi avantajları ile uyuşturucu madde analizleri için öncelikli olarak tercih edilmekte ve klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (16-18). Yazımızın bundan sonraki bölümlerinde, preanalitik evrenin kontrolü aşamalarında ana numune türü olarak idrar konu olacaktır.

### **Test İstemi Ve Numune Alma Süreci**

Hastanelerde madde tayini için alınacak örneğin alınma süreçleri istemin sebebine göre değişebilmektedir. Hekim tarafından görülen ve madde analizi istenilen kişi için adının, numune alınma tarihinin, analizi isteyen doktorun, numune türünün yazdığı test istek evrakı düzenlenir, örnek verecek olan kişinin yazılı onamı alınır. Analiz istek belgesinde, numuneyi teslim edecek ve teslim alacak personelin imzalaması için bir bölüm bulunmalıdır. Ayrıca idrar numunesi verildikten hemen sonra örneğin alındığı birimde idrar sıcaklığı ölçülmeli ve istek belgesi üzerine kaydı yapılmalıdır (2). Poliklinikte muayene ve görüşme yapıp, analizler hastane bilgi sistemi üzerinden istendikten sonra görevli tarafından kimlik kontrolü yapılarak, hasta bilgileri ile barkotlanmış idrar bardağı şahsa verilir. Örnek alınma aşamasında, bir sağlık memuru ve bir güvenlik görevlisi olmak üzere iki kişi, örnek verilen tuvaletin kapısından bakmak sureti ile numune verecek kişiye eşlik eder (2). Uyuşturucu ve uyarıcı madde analizleri için idrar numunesinin verildiği tuvalet ortamı özel olarak tasarlanmış olmalıdır. Bu tuvaletin özellikleri ve gerekçeleri şu şekilde

sıralanabilir. İdrar örneğini su ile seyrelterek sonuçların bozulması madde kullananlar arasında en sık başvurulan yanıltma yöntemlerinden biridir. Bu nedenle tuvalette lavabodan su akmamalıdır, klozetin içindeki suyun idrar kabına karıştırılması halinde tespit edebilmek üzere mümkünse rezervuarın içine renkli boya maddesi katılabilir. Kişinin idrar verme sırasında idrar numunesine beraberinde getirdiği ve sakladığı su ya da başka bir bozucu maddeyi eklemesi ya da idrar örneğini başka örnekle değiştirmesini önlemek, bu işlemi yaparsa hareketlerinden tespit edebilmek amacı ile klozetin tam üzerinde, duvarda bir eğik bir ayna düzeneği bulunur. Bu ayna düzeneği sayesinde gözlemci olarak kapı girişinde bekleyen sağlık memuru ve/veya güvenlik görevlisi, idrar verme sırasında kişinin arkası dönük bile olsa el ve kol hareketlerini izleyebilmiş olur. İdrarın bütünlüğünü bozmanın bir başka yolu, idrar içerisindeki analitlere bozucu etki yapabilen bazı kimyasal maddeleri idrara eklemektir. Bu nedenle bu türlü bozucu etki yapabilecek olan çamaşır suyu, tuzruhu, deterjan, sabun gibi alkali veya asit özellikli maddeler örnek verilen tuvalette bulunmamalıdır. Ek olarak sirke, limon gibi maddelerin, ya da internet ortamında satışa sunulmuş olan adulteran (bozucu) maddelerin kişinin giysilerinin altında saklanmış olma ihtimali için, idrar verme sırasında kişinin hareketleri takip edilmelidir. Prepreanalitik evrede bundan sonraki aşamada, idrar örneği verildikten sonra, tuvalette yakın bir mekânda numunenin ısı ölçülür. Bozucu madde eklenmemiş, su karıştırılmamış, yeni yapılmış taze idrar örneğinin ısı derecesinin 34-37 ° C derece arasında olması gereklidir. Bu ısı derecesi, numune teslim belgesine kaydedilir.

Numune alındıktan sonra güvenli bir şekilde laboratuvara ulaştırılması gereklidir. Numune, alındığı ortamdaki görevliler tarafından kilit düzeneği olan bir taşıma çantası içine yerleştirilir, çanta kilitletlenir, teslim için gerekli olan evraklar eklenir, kilit anahtarı numune alma bölümünün sorumlusu olan kişide kalır ve evrakları ile bir taşıma personeli ile laboratuvara gönderilir. Taşımayı yapan

personelde çantanın kilit anahtarı bulunmamalıdır. Laboratuvara ulaşan kilitli çanta laboratuvarında numune teslim alma sorumlusu olarak belirlenen laboratuvar görevlisinin sorumluluğunda bulunan yedek anahtar ile açılır ve örnekler tek tek isim kontrolü ve düzenlenmiş yazılı belgeleri ile eşleştirilerek teslim alınır. Teslim eden ve teslim alan kişiler tarafından belgeler imzalanır. Teslim alma saati yazılır. Laboratuvar defterine isim ve saat bilgisi ile numuneler kaydedilir. İdrar örneği alındığında sıcaklığı uygun olmayan örnekler teslim alınmaz, yeniden alınması istenir.

Acil servise tedavi amacı ile gelen kişilerden istenilen madde analizleri için onam alınmayabilir ya da alınamayabilir. Burada da numune teslim tutanak ya da belgeleri düzenlenir. Acil servislerde, tuvalette alınan örnekler de gözlem altında alınmalıdır, hastalığı ve durumunun ciddiyeti nedeni ile tuvalete giderek örnek veremeyecek olan kişilerden de hasta yatağında sonda aracılığı ile ya da gözlem altında örnek alınmaktadır. Genel olarak, acil servislerde tıbbi nedenle uyuşturucu/uyarıcı madde analizi istenilen kişiler acil hasta pozisyonunda olduklarından ya da bedenlen ve ruhen o anda yeterli olmadıklarından ötürü idrar analiz örneğine bozucu madde eklenmesi ya da su eklenmesi riski azdır. Ancak işyeri madde analizleri, Amatem ve denetimli serbestlik uygulamalarının gözetim altında alınmayan idrar örneklerinin bozucu etkiye maruz kalma olasılıkları yüksektir.

### **Numune Safılığı Nasıl Bozulabilir**

Bağımlı olan kişilerin uyuşturucu/uyarıcı madde analizlerini yanıltmak üzere çeşitli uygulamalar yapabildikleri görülebilmektedir. Bunların arasında, yukarıda bahsettiğimiz gibi, kişinin idrarına su ya da bozucu madde eklemesi durumlarının dışında, gözlemlenemeyecek yanıltma yöntemleri de sıklıkla kullanılmaktadır. Numune vermeden önce bol su içerek ya da idrar söktürücüler kullanarak idrarın seyreltilmiş olarak elde edilmesine sebep olmak ilk sıralarda yer alabilir. Kişinin, kendi idrarı yerine madde içermeyen bir başka kişinin idrarını ya da



piyasada bulunan sentetik idrar örneklerini kullanması, maddenin atılmasını kolaylaştıran ya da maddeyi detoksifiye eden ilaçları almış olması, idrarın saflığını bozabilen temizlik maddelerini ya adulteran etki yapabilecek diğer sentetik kimyasal maddeleri idrarına eklemesi sonuçların yanıltılmasına yol açan diğer nedenlerdir.

Tayvan'da yapılmış işyeri taramaları ve mahkemelerce gönderilmiş örneklerin analizi ile ilgili yapılmış beş yıllık dönemi kapsayan bir çalışmada, numunelerin yaklaşık %89 gibi yüksek oranlarda dilüe edilmiş olduğu ya da değiştirilmiş idrar örnekleri ile karşılaşıldığı ile ilgili raporlar yazılmıştır. Bu çalışmanın verilerine göre işyeri taramaları ve adli olgularda neredeyse adulterasyon yapılmamış idrar örneği bulmanın zor olduğu bildirilmiştir (19). Bozucu etki yapabilen internet aracılığı ile tedarik edilebilen maddeler arasında, genel isimlendirmesi ve satılan preparat adı ile, glutaraldehit (UrinAid), peroksidaz ve peroksit (Stealth), Pyridinium chlorochromate (PCC, Urine Luck), potasyum nitrit ( $KNO_2$ , Klear), sodyumhipoklorid ( $NaOCl$ ), iodine ( $I_2$ ), Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) sayılabilir. Bunlardan başka, tiazid diüretikleri, aspirin, bitki çayı, goldenseal kökünün idrardaki madde özelliklerini bozucu ya da dilüe edici etkileri olduğu bildirilmiştir. Sodyum klorür, sirke, çamaşır suyu, sabun, şampuan, alkol, limon gibi çeşitli kimyasal maddelerin de idrarın saflığını bozmak üzere idrara dışarıdan eklenebildiği de bilinmektedir. Bu bozucu maddeler tarama ve konfirmasyon testlerini geçersiz kılar (13, 20, 21).

Hidrojen peroksidin bazı immunkimyasal yöntemlerde benzodiazepin sonuçlarında yanlış pozitifliğe yol açtığı gösterilmiştir (22,23). Birkaç immunkimyasal metotta metaqualon analizi üzerinde glutaraldehid maddesinin ve bazı el sabunlarının yanlış negatif sonuca sebep olacak şekilde etki ettiği gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada el sabununun, kannabis analizinde yanlış negatif sonuçlara yol açtığı gösterilmiştir. İzopropanol, etanol ve peroksidin metaqualon analizini geçersiz olarak sonuçlandırdığı belirtilmiştir (24). İdrara  $NaCl$  eklenmesi

durumunda idrar dansitesi 1035'e yükselebilir. Çamaşır suyu, sirke, sabun, deterjan gibi ev kimyasallarının kullanılması durumunda idrar pH değeri sınırların dışında beklenir. Glutaraldehidin farklı konsantrasyonlarda kullanılması ile yapılan çalışmalarda EMİT ya da CEDIA yöntemlerinde amfetamin, metadon, benzodiazepin, opiat, kokain analitlerinin ölçümünde hassasiyet kaybı olduğu bildirilmiştir (23,25) Bir başka çalışmada, C vitamini, benzalconium chlorid (visine göz damlası), goldenseal kökü, limon suyu, Clorox, metanol, sodyumklorür, bazı tuvalet temizleyicilerin, beyaz sirke ve bazı iyonik deterjanların benzoilekgonin, amfetaminler, opiatlar, fensiklidin, THC ve barbitüratlar üzerine etkisi değerlendirilmiş ve bu analizlerin bu maddelerden etkilendiği rapor edilmiştir. Saflık bozucu olarak araştırılan bu kimyasal maddelerin yanlış negatif uyumlu rucu/uyarıcı madde analiz sonucuna sebep olduğu özellikle THC metabolitinin çamaşır suyundan, benzoilekgonin metabolitinin de diğer alkali ajanlardan etkilendiği bildirilmiştir (26). Aynı çalışmada, Klear 8 potasyum nitrit ve Whizzies (sodyum nitrit) isimli ürünlerin idrara eklenmesi ile bazı madde analitlerinin yanlış negatif olarak sonuçlandığı, nitritin bu etkisinin idrarın farklı pH değerlerinde farklılık gösterebildiği raporlanmıştır (26). Bu interferansların sebepleri, aranılan analitin bozucu madde tarafından oksidasyonu ve bu nedenle ölçülememesi, negatif sonuç alınması ya da tuz özellikli maddelerin idrarın iyonik gücünü etkileyerek immün yöntemle yapılan madde analizlerinin sonucunu etkilemesi olabilir (27). Bozucu maddelerin eklenmesi ya da idrarın seyreltilmesi idrar numunelerinin safsızlığının oluşmasına sebep olan önemli bir sorundur. Kan, saç ve ağız sıvısı örneklerinde ise bu türlü bir bozucu etki yapılamamaktadır.

### **İdrar Bütünlüğünün Bozulduğunu Laboratuvarda Nasıl Anlayabiliriz?**

İdrardaki bozulmanın ortaya konulabilmesi için invitro olarak idrara bozucu ya da seyreltici madde eklenmesini numune alımı sırasında dikkatli bir gözetim ile engellemek mümkündür ancak numune veren kişilerin

evde *invivo* olarak bozucu ilaç ya da diğer bitkisel ajanları ya da sentetik bozucu maddeleri kullanımına engel olmak mümkün değildir. Bu tür bozucu maddelerin kullanımını tespit edebilmek amacı ile bazı laboratuvar analizleri geliştirilmiştir. Bu analizler genel olarak safsızlık oluşturacak hangi maddenin kullanıldığını kanıtlanamayabilir, ancak genel oksidan testleri ile bu tür bir maddenin kullanılmış olduğu ile ilgili bir bilgi edinilebilir. Kullanılmış olan uyuşturucu/uyarıcı maddenin ya da metabolitlerinin oksidan ajanlar ile inkübasyonu sonucu yasaklı madde kullanımını işaret eden bir oksidan belirtecin oluşuyor olmasının, yanıtılmış idrar numunelerini tanımak için umut verici bir durum oluşturabildiği bildirilmiştir (28). Bu durumda, idrar saflığının varlığını kanıtlayabilmek için madde analizi öncesi idrara bütünlük testlerinin yapılması uygun olacaktır. Bütünlük testleri kapsamında en az dört parametrenin incelenmesi gereklidir. İdrar kreatinin değerinin, PH, nitrit düzeyi ve idrar dansitesinin belirlenmesi bütünlüğün bozulması ya da bir başka deyişle safsızlığın tayininde kullanılacak parametrelerdir. İdrar kreatinin ölçümü spektrofotometrik olarak yapılabilir. PH, dansite ve nitrit düzeyi hazır kitlerle ya da idrar stribi ile ölçülebilir. Laboratuvarımızda güncel durumda bütünlük testi ölçümünde, kreatinin ölçümü için Jaffee yöntemi, PH, nitrit ve dansite ölçümü için hazır kitler ya da idrar stribi kullanılmaktadır. Ancak yine de elimizde bulunan sınırlı sayıda bütünlük testi ile saptayamayabileceğimiz bozucu maddeler de bulunmaktadır. Örneğin, peroksidad ve hidrojen peroksit içeren Stealth adlı maddenin varlığı PH, kreatinin, dansite ve sıcaklık ölçümü ile saptanamaya bilmektedir (29).

Bianca Oliveri ve arkadaşları, Bleach, Drano, nitrit, Vinegar gibi bazı bozucu maddelerin THC, Kokain, Amfetamin, Alfa PVP üzerine etkilerini test etmişlerdir. Çalışmalarında, bozucu maddelerin saptanabilmesi için AC6 ve IN7 test kitlerini kullanmışlardır. İncelenen bozucu maddelerin tespiti için rutin uygulamada kullanılanların yanında ek bütünlük testlerinin yapılması gerektiğini, ancak AC6 ve IN7 ile de göz damlası ya da sodyum tuzu

gibi spesifik bozucu maddelerin saptanamayabileceğini belirtmişlerdir (30). Rutin kullanılan yöntemler dışında tanımlanmış olan bu türlü saflığı araştıran testlerin zaman alıcı, yüksek maliyetli ve sübjektif olduğuna da değinmişlerdir. Başka bir makalede spektrofotometre, iyon kromatografi, kapiller elektroforez yöntemleri ile bozucu madde analizinin daha ileri yöntemlerle yapılabilir olduğu ancak maliyet etkin olmadığı ve zaman alıcı olduğuna dikkat çekilmiştir (20).

### **Bütünlük Testlerinin Yorumlanması**

Normal bir idrarın kreatinin değeri 20-400 mg/dl arasında (13), idrar sıcaklığı 32-38 C arasında olmalıdır. Dansitesi 1005-1030 (2,13) arasında olmalı, pH 4,5-8,0 (2) ya da bir başka kaynakta belirtildiği üzere 4,0-10,0 (13) aralığında olmalıdır. Nitrit 500,0 µg/ml'nin altında olmalıdır (13). Kreatinin 20 mg/dl den düşük ise ve yoğunluğu 1003 'ün altında ise numune seyreltilmiş numune olarak kabul edilmelidir (2,13). Bunun dışında saflığı bozulmuş idrar numunelerinde kreatinin 5,0 mg/dl altındadır. pH değeri 3'ün altında ya da 11'in üzerinde ise idrar saflığı bozulmuş olarak kabul edilmelidir. Bu parametrelerden en az biri sınırların dışında ise, idrar örneğinin saflığının bozulduğunu söylemek için yeterli olabilir (13). Böbrekler 4,5-8,0 değerleri dışında bir idrar PH değeri üretemeyeceği için bu değerlerin dışındaki sonuçlar idrarın kimyasal maddelerle karıştırılmış olması bakımından oldukça yüksek derecede şüpheli olabilir. PH genellikle potansiyometre prensibi ile çalışan bir elektrod ya da hidrojen iyon konsantrasyonunun indikatörde oluşturduğu renk değişimi metodu ile ölçülmektedir. PH ölçümü kimyasal adulterasyonun tanımlanmasında yardımcı olabilecek bir bütünlük testidir (31).

### **İdrar Kreatinin Alt ve Üst Sınırları ile İlgili Yorumlama Nasıl Yapılabilir?**

Uyuşturucu madde çalışmalarında, idrar bütünlüğünün tespiti için kreatinin mutlaka bakılmalıdır. Ancak kreatinin değerlerine göre yapılacak yorum üzerinde biraz tartışmak gerekli olabilir. 2016 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan

genelgeye göre (2), idrar bütünlüğünün korunduğunun ispatı için kreatinin değeri 20-200 mg/dl olması gerektiği bilgisi yer almaktadır (2).Yakın zamanda Sağlık Bakanlığı ve ülkemizde uyuşturucu madde analizi yapan uzmanlardan oluşan bir grubun toplantıları ile genelgede yer alan kreatinin için üst sınır olan 200 mg/dl'nin düzeltilmesi gerekliliği ile ilgili olarak görüş birliğine varılmıştır. Bu durumda üst sınırın kaç olarak kabul edilmesi gerektiği konusu tartışılmadır. Bir üst sınır olacak mıdır?

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında son iki yılda yapılan uyuşturucu/uyarıcı madde analizlerinde, 8316 denetimli serbestlik hastasını kreatinin değeri ortalaması 164,8 (0-984,73) mg/dl olarak saptanmıştır. Bu örneklerin 2775'inde (%33,36) 200,0 mg/dl üzerinde, 349'unda (%4,19) 400,0 mg/dl'nin üzerinde kreatinin değeri bulunmuştur. Amatem ve acil servise başvuru yapan 8294 olguda da benzer şekilde idrar kreatinin ortalaması 170,92 (0-979,89) arasında bulunmuştur. Bu hastaların 2759'unda (%33,26) 200,0 mg/dl'nin, 355 (%4,28) olguda 400,0 mg/dl'nin üzerindedir. Kendi istemi dışında madde kullanıcısı olduğu araştırılan denetimli serbestlik olguları madde kullanıcısı oldukları anlaşılmasın düşüncesi ile idrarda dilüsyon yapma yoluna gidebilirler böylece dilüe idrarda madde tayini sonrası bulunan analit, eşik değerler altında kalabilir, ama kendi isteği ile tedaviye gelen ve maddeden arınmak ve tedaviye girmek isteyen amatem hastalarından ya da acil servise tıbbi nedenle başvuranlarda bu hile aynı oranda beklenmez. Bizim laboratuvarımızın sonuçları değerlendirildiğinde, Amatem ve denetimli serbestlik hastalarının idrar örneklerinde benzer oranda vakada kreatinin yüksek değerleri bulunmaktadır. Uyuşturucu madde analizi dışında, başka kliniklerin ön tanıları ile izlenen ve sağlıklı poliklinik hastası olarak takip ve tedavide olan, idrar kreatinin ölçümü yapılmış 40.422 vakanın kreatinin ortalama değeri 114,98 (0-706,00), 400 mg/dl üzerinde olan olgu sayısı 236 (%0,58) olarak bulunmuştur. Bu oran madde analizi nedeni idrar örneği veren 400 mg/dl'den fazla kreatinin saptanan hastaların

yüzdesinden daha düşüktür. Bu veriye göre madde bağımlısı hastaların idrar kreatininini yükseltmek amacı ile bir adulteran madde kullanımı ya da başka bir davranışta bulunuyor olabilir mi sorusu sorulabilir.

### İdrar Kreatininini Yükseltilebilir Mi?

Kreatinin kaslarda kreatin ve kreatin fosfattan olmaktadır. Kreatinin ve kreatinin anhidrid vücut tarafından yeniden kullanılmayan bir son üründür. Kas kütlesi ile bağlantılı bir parametredir, kas kütlesi değişmedikçe günden güne atılım miktarları değişmez. Renal glomerüllerde serbestçe filtre edilir ve geri emilmez, az miktarda da renal tubuler ekskresyona uğrar. Böbrek fonksiyonları bozulmadıkça göreceli olarak kreatinin atılımı sabittir, kas kütlesine bağımlı bir parametre olduğundan yaş ve cinsiyetle atılan kreatinin ortalamaları gençlerde yaşlılara göre, erkeklerde kadınlara göre daha fazla olmaktadır. Nefroloji uzmanları günlük ortalama kreatinin atılımını 24 saatlik idrarda kişinin kilogramı başına 15-20 mg, ortalama 600-2000 mg/gün olarak beklediklerini bildirmektedir. 24 saatlik idrar referans volümü ve kreatinin referans aralıklarına göre hesaplandığında bu oran kadınlarda 37,0-300,0 mg/dl erkeklerde 44,0-250,0 mg/dl olarak beklenmektedir (31).

İdrarda uyuşturucu/uyarıcı madde analit düzeyini seyreltmek için bol su içerek örnek vermeye gelmek ve kreatinin düşüklüğü nedeni ile idrar bütünlüğünün bozulduğunun tanınmaması için idrar kreatinin değerini yükseltmeye çalışmak madde kullanıcılarının bir hile yöntemi olabilir mi? Bu sorunun cevabını verebilmek için; idrarda yüksek konsantrasyonda kreatinin atılımına sebep olabilecek ya da, kreatinin gibi Jafee reaksiyonuna girerek yanlış olarak yüksek kreatinin oluşumuna sebep olabilecek, hile için kullanılacak maddeler araştırılmalıdır. Hangi maddelerin idrar kreatinin düzeyinde testinde yanlış pozitif değerler üretebileceğini saptamak üzere yapılan, Vincent ve arkadaşlarının bir çalışmasında (32) bazı ev hayvanlarının idrarlarında kreatinin analizi yapılmış, insan idrar kreatinin değerlerine benzer değerler çıkmıştır. Gönüllü insanlara kre-

atinin oral takviyesi yapılarak idrarlarında kreatinin çıkışının artışı saatlik idrar örnekleri alınarak gözlenmiştir, oral kreatinin alınmasının idrar kreatinin konsantrasyonunu etkilemediği gösterilmiştir. İdrara direkt olarak invitro kreatinin eklenmiş ve idrar kreatinin düzeyi ölçülmüştür, invitro kreatinin eklenmesinin idrar kreatinin düzeylerini değiştirmedeği tespit edilmiştir. İdrara benzer fiziksel görünümde olan meyve sularında kreatinin testi yapılmış ve meyve suyu ve margarinanın kreatinin analizini 60,0-80,0 mg/dl olarak sonuçlandırdığı bildirilmiştir (32). Pekçok laboratuvarında kreatinin ölçümleri çoğunlukla Jafee yöntemi ile yapılmaktadır. Bu yöntemde kitin içinde bulunan Pikrik asit ve alkali ortamı sağlayan NaOH varlığında, alkalın pikrat maddesi numunede bulunan kreatinin ile reaksiyona girer ve kırmızı-sarı bir renk oluşturur. Numunede bulunan kreatinin miktarı ve oluşan renk yoğunluğu doğru orantılıdır. Meyve suyu gibi çeşitli renkli içeceklerin Jafee testi ile bir renk reaksiyon oluşturabileceği düşüncesi ile meyve suyu ile analiz yapıldığı bildirilmiştir (32). Ancak görülmektedir ki, bu tür hile yöntemleri kullanılsa da kreatinin düzeyi normal standart kreatinin ortalamalarının üzerine çıkmamaktadır.

Kern Country Regional Crime Laboratory (KCRCL) de incelenen vakalardaki ortalama kreatinin konsantrasyonu erkek ve kadınlarda sırası ile 180,0 ve 140,0 mg/dl olarak bildirilmiştir. Kabul edilebilir kreatinin konsantrasyonu başka çalışmalar tarafından da desteklenmiştir. Dünya sağlık örgütü (WHO) 3,0-300,0 mg/dl arasındaki kreatinin sonuçlarını değerli kabul ettiklerini belirtmişlerdir. 200 mg/dl kreatinin üst sınırına göre numune iptalinin yapılması konusunda bir kesinlik yer almamaktadır (32).

Klinik referans aralıklarının validasyonunu yapabilmek üzere, medikal ya da ilaç kötüye kullanımı nedeni ile izlenen olguların literatürdeki idrar kreatinin miktarlarının derlendiği bir çalışmada, erkek hastalarda, olimpik atletlerde ve bazı ilaç kullanıcılarında 532,0 mg/dl ye kadar idrar kreatinin değerleri görülmüştür (3). Yüksek idrar kreatinin değerleri için nefroloji ve anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanları da durumu açıklaya-

bilecek bir hastalık ya da ek bir madde kullanımı tanımlanamamaktadırlar. Çoğu erkek ve genç olan bu olgularda idrar kreatinin değerlerinin 500,0 mg/dl'yi geçen, hatta nadir olgularda 900,0 mg/dl' ye ulaşan değerleri kas kütesinin fazla olması ile açıklanabilir. Bu sorunun cevabını vermek üzere, sağlıklı erkek ve bayan erişkinlerde, sabah ilk idrar örneğinde kreatinin düzeyi analizleri yapılması ve bir kontrol grubu verisi oluşturulması uygun olabilir.

### **İdrar Kreatinin Ölçümünde Alt Limit Nereye Kadar Kabul Edilebilir? 20 Mg/Dl Kreatinin Değerinin Altında Olan Örnekleri Kabul Etmek Doğru mu?**

Laboratuvarımızda, üç yıl içinde 20,0 mg/dl ve altında idrar kreatinin sonucu verilen 131 denetimli serbestlik hastasının 52'sinde (52/131), 20,0 mg/dl'nin altında kreatinin düzeyine rağmen, yine de eşik değer üzerinde madde pozitifliği saptanmıştır. Kromatografik (LC-MSMS, QTRAP SCIEX) yöntemle madde analizinin yapıldığı bu olgularda immunkimyasal yöntemlerle yapılan madde taramaları için tanımlanmış eşik konsantrasyonlar (2) yerine, cihazın kantitasyon yapabileceği en alt sınırların üzerindeki (LOQ) değerlerde var olan maddeler pozitif kabul edilirse bu sayı 61'e (61/131) çıkmaktadır. Görüldüğü gibi, bazı olgularda madde konsantrasyonu o kadar yoğun olabilir ki, düşük kreatinin düzeyleri ile işaret edilen yüksek seyreltme oranlarına karşın yine de madde pozitifliği devam edebilmektedir. Yine laboratuvarımızda yapılan analizleri retrospektif olarak incelediğimizde, 2016 yılından itibaren taranan 38155 idrar örneğinin 1502 tanesinde idrar kreatinin değeri 20,0 mg ve altında bulunmuştur. Bu düşük kreatininli örneklerin 28'inde kokain 150,0 mg/dl'nin, 41'inde amfetamin 500,0 ng/ml'nin, 63'ünde benzodiazepinler 300,0 ng/ml'nin, 123'ünde THC 50,0 ng/ml'nin, 18 olguda ekstazi 500,0 ng/ml'nin, 16'sında opiat grubu 2000,0 ng/ml'nin üzerinde sonuçlanmıştır. Bu bulgular, dilüsyona rağmen hala madde miktarının eşik değer üzerinde pozitif bulunuşu nedeni ile idrar kreatinin değeri 20,0 mg/dl nin altında olsa dahi örneğin çalışılmasının uygun olacağını düşündürür.

Ek olarak, kreatinin düzeyi 4,0 mg/dl 'nin altında olan 27 örnekte de eşik değer üzerinde esrar, kokain, amfetamin, benzodiazepin bulunmuştur.

Laboratuvarımızda rutin uygulamamızda, 4,0-20,0 ng/ml düzeyinde kreatinin içeren idrar örnekleri de direkt olarak madde analizine alınır, uyuşturucu/uyarıcı madde sonucunda herhangi bir madde eşik değer üzerinde bulunmamışsa; idrar örneğinin kreatinin değerinin düşüklüğüne dikkat çekilerek idrarın seyreltilmiş olabileceği ve yeni bir idrar numunesi ile tetkik yapmanın gerekliliği yönünde yorum yazılarak analiz sonucu verilir. Eğer 4,0-20,0 mg/dl değerler arasında kreatinine rağmen pozitif bir sonuç bulunmuşsa bu durumda sonuç ile verilen laboratuvar yorumunda, "idrar örneğinde elde edilen kreatinin değerine göre idrarın seyreltilmiş olabileceği düşünülmektedir, buna rağmen idrarda madde saptanmıştır, seyreltilmemiş bir idrar örneğinde bu değerlerin daha da yüksek çıkması beklenmektedir" yorumu yazılarak sonuç verilmektedir. Ülkemizde madde analizi yapan bazı klinik laboratuvarlar, genelgeyeye göre belirtilen safsızlığı bozulmamış idrarın kreatinin değeri 20,0 mg/dl'nin üzerinde olması gerektiğinden, numunede önce kreatinin ölçtüklerini ve bu değerlerin altında kreatinin varlığında numuneyi hiç çalışmadıklarını belirtmektedirler. Bizim laboratuvarımızda ise, 4,0-20,0 mg/dl kreatinin düzeylerine rağmen pozitif madde analizi sonuçları görüldüğünden, uyuşturucu ve uyarıcı madde analizi bu örneklere de yapılmakta ve yukarıda belirtilen yorumla birlikte raporlanmaktadır (33). Genelgemizde bildirildiği üzere (2) 4,0 mg/dl altında kreatinin içeren örnekler ise hiç analize alınmaz ya da analiz sonucu rapor olarak verilmez, tetkik isteyen hekime ileri derecede seyreltilmiş idrar örneği olması sebebi ile yeni bir örneğin istenmesi gerektiği bilgisi verilir. Ancak bazı laboratuvarlar kreatinin ve madde analizini aynı cihazla aynı çalışma siklusunda yapıyor olduklarından kreatinin sonucu ile madde analiz sonucu da çalışılmış olmaktadır. Bir diğer taraftan nadir de olsa, 4,0 mg/dl altında kreatinin değerlerinde bile idrarda madde tayini pozitif olabildiğinden

örnekleri çalışmak ve negatif madde sonucu varsa sonucu sadece örnek tekrarı olarak yorumlamak, eşik değer üzerinde pozitif madde analizi sonucu varlığında da hekime bu yönde bilgi vermek yerinde olabilir. KCRCL idrar toksikolojik madde analizlerinde kreatinin alt referans değerini 19,5 mg/dl olarak tanımlamıştır. Kreatinin 19,5 mg/dl altındaki değerlerde idrarı şüpheli olarak tanımlanmış 3,0 mg/dl altındaki kreatinin değerlerinde ise örneğin idrar olarak kabul edilmemesinin, gerektiğini belirtmiştir (32). Üriner kreatinin için normal random idrarda alt sınır 18,0 mg/dl olsa da teorik limitin 1,7 mg/dl olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda literatürde 1,0-4,0 mg/dl arası kreatinin düzeylerinin en düşük değer sayılabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada 1,0 mg/dl'lik değerlerin fizyolojik olarak imkânsız olduğu için şüpheli bulunduğu ama yine de ilaç kullanıcıları arasında bu değerlerin de görülebildiği bildirilmiştir (31).

Tüm bu konularda yapılan çalışmalar ve sonuçları ele alındığında, idari, adli ya da işyeri tarama analizi nedeni ile madde kullanımının araştırıldığı vakalarda, titizlikle yapılan bir gözetim prosedürü ile idrar örneğini almak en kolay, en ucuz ve etkin yöntem olarak görülebilir (21). Buna ek olarak analiz öncesi laboratuvarında yapılan kreatinin, dansite, nitrit ve PH bakısını yapmak ve doğru yorumlamak analiz öncesi idrar bütünlüğünün saptanması konusunda yardımcı olacaktır. Bu konuda makine öğrenmesi programlarının kullanılması ile ilgili öneriler sunan makaleler yayımlanmaya başlamıştır (21).

### **Uygun Panellerin Oluşturulması ve Testlerin Kodlanması**

Madde analizi için preanalitik dönemde testlerin kodlamasının doğru olarak yapılabilmesi önemlidir. Genellikle ilk kez analiz yapılan, kullanıcı olma durumu klinikçe takipli olmayan bir hasta ya da idari/adli şüpheli kişi için laboratuvarında çalışılan tüm testlerin bir panel olarak kodlanması önerilmelidir. Kodlamayı yapan hekimin, panel yerine tek tek istek yapması duru-

munda, sıklıkla çoklu madde kullanımı olan bireylerin saptanamaması ile ilgili bir sonuç oluşabilir. Hizmet verdiğimiz çevrede kullanılan maddelerin farkında olmak ve mümkünse test paneline bu maddeleri eklemek, gereksinimi karşılayabilecek etkin laboratuvar hizmetini sunabilmek için mümkün olan geniş test çeşitliliğini sunabilmek eksik negatif sonuç vermemek için önemsenmelidir. Preanalitik dönemde ortaya çıkabilecek kodlama hataları ve veri girişinin düzenli sağlanabilmesi için hastane ve laboratuvar bilgi sistemlerinin işlerliğinin, madde ve bütünlük testlerinin doğru kodlandığının takibi gerekli olabilmektedir. Dahiliye ve yoğun bakım birimleri gibi psikiyatri ve acil servislere göre daha az madde tetkiki isteyen birimlerin de testlerin kodlanması, örneklerin alınması ve laboratuvara uygun koşullarda transferinin sağlanması konusunda detaylı olarak bilgilendirilmesi gerekmektedir.

Klinik laboratuvarlarda görev yapan biyokimya uzmanları, tüm laboratuvar test

parametreleri için olduğu gibi, uyuşturucu ve uyarıcı madde analizlerinin preanalitik aşamasının kontrolü konusunda da belirleyici rol almaktadır. Bu analizler, bazı hukuksal süreçlerle de ilişkili olabildiğinden preanalitik, analitik, postanalitik tüm aşamaların programlanması ve kayıt altında olması gereklidir. Toplam test süreci yönetiminde, madde analizleri için preanalitik aşama ile ilgili, tek tek tüm noktalardaki iş akışı, ilgili ve sorumlusunu belirterek, hastane kalite birimlerine yazılı ve kayıtlı evraklarla bildirilecek şekilde hazırlanmalıdır. Özellikle laboratuvar uzmanının, kuralların belirlenmesi ve düzenlenmesi, test isteyen ve laboratuvara numune gönderen birimlerdeki hekim ve diğer ilgili görevlilere iş akışı ve preanalitik sürecin anlatılması, preanalitik hata kaynaklarının tanımlanması ve sürecin doğru olarak gerçekleştiğinin periyodik denetimlerle kontrol edilmesi ile ilgili tüm basamakları aktif olarak yönetmesi önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Kara Uzun N., Karakükçü Ç., Küme T., Pınar A. Madde Analizlerinde Laboratuvar, Tıbbi Biyokimya Uzmanları İçin Bilgilendirme Klavuzu. Türk Klinik Biyokimya Derneği. İzmir:Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri; 2016.
2. İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları. Ankara, Sağlık Bakanlığı; 2016.
3. Nolan S. Drug-free workplace programmes: New Zealand Perspective, Forensic Sci. Int. 2008; 174: 125-132.
4. Bush DM. The U.S. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs: current status and future considerations, Forensic Sci. Int. 2008; 174:111-119.
5. Thevis M., Kohler M., Schanzer W. New drugs and methods of doping and manipulation, Drug Discov. Today 2008; 13:59-66.
6. Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Substance Abuse Prevention, Medical Review Officer Manual for Federal Agency Workplace Drug Testing Programs.
7. Toksikoloji ve Terapötik İlaç İzleminde Hatalı Sonuçların Değerlendirilmesi. Amitava Dasgupta. Çeviri editörü. Turan Turhan, Aslı Pınar, Tuncay Küme. Bölüm Çevirisi: Doğan Yücel. Palme Yayınevi, Ankara, 2018.
8. Department of Defense, Instruction 1010.01: Military Personnel Drug Abuse Testing Program (MPDATP), 2012.
9. Standards Australia/Standards New Zealand, AS/NZS 4308:2008-Procedures for specimen collection and the detection and quantification of drugs of abuse in urine, 2008.
10. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Hasta Hakları ve Tıbbi Sosyal Hizmetler Daire Başkanlığı, 14500235 sayılı, Denetimli Serbestlik Tedavi Hizmetleri Konulu Genelgesi. 05.03.2015
11. Aksun S. Tıbbi Biyokimya Laboratuvarlarında Uyuşturucu Madde Tarama Analizleri: Hangi Durumda Hangi Yöntem Seçilmeli. Yücel D. Editör. Güncel Biyokimya Çalışmaları II. 1. Baskı. Ankara. Akademisyen kitabevi. 2018; p.1-17
12. Gürler M. Biyolojik Materyaller ve Örnek Seçimi. Antemortem Biyolojik Materyaller. Akgür Anette S., Dağlıoğlu N. Editörler. Temel Adli Toksikoloji. 1. Baskı. Ankara. Akademisyen Kitabevi. 2018; p.185-199.
13. Dasgupta A. The Effects of Adulterants and Selected Ingested Compounds on Drugs-of-Abuse Testing in Urine. Am J Clin Pathol 2007; 128:491-503.
14. Allen Keith R. Screening for drugs of abuse: which matrix, oral fluid or urine? Ann Clin Biochem 2011; 48: 531-541. DOI: 10.1258/acb.2011.011116
15. Kim I., Barnes AJ., Oylar JM., Schepers R., Joseph RE., Cone EJ., Lafko D., Moolchan ET., Huestis MA. Plasma and oral fluid codeine pharmacokinetics and pharmacodynamics after oral codeine administration. Clin Chem 2002; 48:1486-96.

16. Tsanaclis, L, Wicks, J.F.C, and Chasin, A.A.M. Workplace Drug Testing, Different Matrices Different Objectives. *Drug Testing and Analysis* 2011; 4:83-88.
17. Saraç, Z.G., (2017). Uyuşturucu Madde Analizlerinde Ölçüm Belirsizliği. Yayımlanmamış uzmanlık tezi. İzmir:İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı.
18. Jones D.J., Atchison, JJ, Madera G., Metz, V.E., Comer, S.D. Need and utility of a Polyethylene Glycol Marker to Ensure Against Urine Falsification Among Heroin Users. *Drug Alcohol Depend* 2015; 153:201-206.
19. Lin SY, Lee HH, Lee JF, Chen BH. Urine specimen validity test for drug abuse testing in workplace and court settings. *J Food Drug Anal* 2018; 26:380-4.
20. Toksikoloji ve Terapötik ilaç izleminde hataların değerlendirilmesi. Dasgupta Amitava. Turan Turhan, Aslı Pınar, Tunçay Küme. Çeviri editörleri. Kötüye kullanılan madde analizlerinde karşılaşılan zorluklar. Palme yayınevi, Ankara, 2018.
21. Streun GL, Steuer AE, Ebert LC, Dobay A, Kraemer T. Interpretable machine learning model to detect chemically adulterated urine samples analyzed by high resolution mass spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2021; <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0010>
22. Warner A.interference of household chemicals in immunassay method for drugs of abuse. *Clin chem*. 1989; 35:648-651.
23. Wu AH., Forte E., Casella G., Sun K., ve ark. Cedia for screening drugs of Abuse in urine and effect of adulterants. *J Forensic Sci*. 1995; 40:614-618.
24. Uebal RA, wium CA. Toxicological screening for drugs of abuse in samples adulterated with household chemicals. *S Afr Med J* 2002; 92:547-549.
25. Wu A, Schmalz J, Bennett W. Identification of Urine adulterated urine specimens by fluorometric analysis. (letter) . *Clin chem* 1994; 40:845-846.
26. Schwarzhoff R, Cody JT. The Effects of adulterating agents on FPIA analysisof urine for drugs of abuse. *J Anal Toxicol* 1993; 17:14-17.
27. Stolk LM. Scheijen JL: urine adulteration with denture cleaning tablets. (letter) *J Anal Toxicol*. 1997; 21:403
28. Fu S. Adulterants in urine drug testing. *Advances in Clinical Chemistry*. 2016; doi.org/10.1016/bs.acc.2016.05.003
29. Valtier S, Cody JT. A procedure for the detection of Stealth adulterant in urine samples. *Clin Lab Sci* 2002; 15:111-115.
30. Bianca O., Maric M., Bridge C. Determining the effects of adulterants on drug detection via ELISA and adulterant tests strips. doi: 10.1002/dta.2404
31. Cook JD, Caplan YH, LoDico CP, Bush DM. The Characterization of Human Urine for Specimen Validity Determination in Workplace Drug Testing: A Review. *Journal of Analytical Toxicology*, 2000; 24:579-581.
32. Vincent VP. Beating the System: A Study of a Creatinine Assay and Its Efficacy in Authenticating Human Urine Specimens *Journal of Analytical Toxicology*. 2010;34: 39-44.
33. Aksun Saliha, Avşar Candeğer. Madde Bağımlılığı Analizleri ve İdrar Bütünlüğünün Önemi. *Medical Sciences (NWSAMS)* 2019;14(1):22-32.