

Yasadışı ve Kötüye Kullanılan Madde Analizinde İdrar Bütünlük Testlerinin İncelenmesi

Evaluation of Urine Integrity Tests in Illegal and Abused Substance Analysis

Gökhan Çakırca 

Mehmet Akif Bozdayı 

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Şanlıurfa, Türkiye

Received / Başvuru Tarihi: 22 Nisan 2024

Accepted / Kabul Tarihi: 25 Ağustos 2024

ÖZET

Amaç: Yasadışı ve kötüye kullanılan madde analizi öncesi yapılan idrar bütünlük testlerinin değerlendirilmesi ve kısıtlılıklarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 1 Ocak 2023 ile 15 Haziran 2023 tarihleri arasında Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesine bağlı AMATEM laboratuvarında 5495 kişiye ait 8858 idrar numunesinde çalışılan madde analizi (amfetamin, ekstazi, benzodiazepin, esrar, kokain, opiat, eroin ve sentetik kanabinoid-3) ve idrar bütünlük testlerinin (kreatinin, dansite, pH ve nitrit) sonuçları incelendi.

Bulgular: İdrar kreatinin değeri 4.52-20 mg/dL arasında olan 116 dilüsyonlu idrar numunesinin 40'ında (%34.5) madde pozitifliği saptandı. İdrar kreatinin değeri 200-400 mg/dL arasında ve 400 mg/dL üzerinde olan numune sayısı sırasıyla 2915 ve 141 idi ve bunların madde pozitifliği oranı ise sırasıyla %46.1 ve %59.6 idi. İdrar dansitesi 1.001-1.003 arasında olan 32 idrar örneği saptanmış olup, bunların 7'sinde (%21.9) madde pozitifliği bulundu. İdrar dansitesi 1.035 üzerinde olan 345 idrar örneğinin 223'ünde (%64.6) madde pozitifliği tespit edildi.

Sonuç: Bu sonuçlar, dilüe idrar örneklerinde pozitif madde analizi sonuçları görülebileceğinden, idrar örneklerinin dilüe olsa bile çalışılması gerektiğini göstermiştir. Ayrıca bulgularımız, ulusal kılavuzumuzda yapısı değiştirilmiş idrar örnekleri için tanımlanan kreatinin ve dansite kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Dansite, Kreatinin, Madde analizi, Nitrit, pH

Yazışma adresi: Gökhan Çakırca

Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Şanlıurfa, Türkiye
e-posta: cakirca.gokhan@gmail.com

Etik onay: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Etik Kurulu, 02.10.2023 tarihi ve HRÜ/23.18.05 sayılı kurul kararı

ABSTRACT

Aim: To evaluate urine integrity tests performed before illegal and abused substance analysis and to reveal their limitations.

Materials and Methods: This retrospective study was conducted between January 1, 2023 and June 15, 2023, in the AMATEM laboratory affiliated with Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital. The results of substance analysis (amphetamine, ecstasy, benzodiazepine, cannabis, cocaine, opiate, heroin and synthetic cannabinoid-3) and urine integrity tests (creatinine, specific gravity, pH and nitrite) on 8858 urine samples belonging to 5495 people were examined.

Results: There were 116 diluted urine samples with urine creatinine values between 4.52-20 mg/dL, and 40 (34.5%) of them were positive for the substance. The number of samples with urine creatinine values between 200-400 mg/dL and above 400 mg/dL were 2915 and 141, respectively, and their substance positivity rates were 46.1% and 59.6%, respectively. There were 32 urine samples with urine specific gravity between 1.001-1.003 and 7 (21.9%) of them were positive for the substance. Substance positivity was detected in 223 (64.6%) of 345 urine samples with a urine specific gravity above 1.035.

Conclusion: These results showed that urine samples should be studied even if they are diluted, as diluted urine samples may have positive substance analysis results. Our findings also support that the creatinine and specific gravity criteria defined for adulterated urine samples in our national guide to be re-evaluated.

Key Words: Specific gravity, Creatinine, Drug abuse testing, Nitrite, pH

GİRİŞ

Tıbbi laboratuvarlarda madde analizleri tıbbi, adli ve sosyal amaçlı yapılmaktadır. Madde kullanımının belirlenmesinde en çok tercih edilen örnek türü idrar olup, gerekli görülmesi halinde kan, saç, tırnak, ağız sıvısı, ter, mekonyum, amniyotik sıvı gibi örnekler de kullanılabilir (1). Madde analizi sonuçları tıbbi uygulamaların yanı sıra iş akdinin askıya alınması/sonlandırılması, cezai suçlamalar, para cezaları ve hapis cezası gibi adli ve idari kararların alınmasında da oldukça önemli bir rol oynamaktadır (2). Bu nedenle madde kullanıcıları idrar örneklerine su katarak, idrar vermeden önce aşırı miktarda su tüketerek veya idrar numunesine potasyum nitrit, piridinyum klorokromat, glutaraldehit, konsantre limon suyu, göz damlası, çamaşır suyu, sofraya tuzu, el sabunu ve sirke gibi katkı maddeleri ekleyerek yanlış negatif madde analizi sonuçları elde etmeye çalışmaktadırlar (3). Madde kullanıcılarının numunede hile yapıp yapmadığını belirlemek için madde analizi öncesinde kreatinin, dansite, pH ve nitritten oluşan idrar bütünlük testleri yapılmaktadır (4).

2016 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan madde analizi ile ilgili kılavuza göre; idrar kreatinin değerinin 4.52-20

mg/dL arasında ve idrar dansitesinin 1.003 altında olması "dilüsyonlu numune"; idrar kreatinin değerinin >200 mg/dL, idrar pH'sının <3 veya >11, idrar dansitesinin >1.035, nitrit düzeylerinin >500 mg/L olması "yapısı değiştirilmiş idrar numunesi" olarak kabul edilmektedir (5). Ancak kreatinin konsantrasyonu; cinsiyet, egzersiz, kas kütlesi, diyet, sıvı tüketimi, ilaç kullanımı, böbrek hastalıkları veya böbrek fonksiyon kaybına neden olan çeşitli klinik durumlar gibi birçok faktörden etkilenebildiğinden (6-8), kreatinin için kılavuzlarda belirtilen değerler tartışma konusu olmuştur (9). Ülkemizde madde analizi ile ilgili yapılan toplantılarda, ulusal kılavuzumuzda analize uygun idrar örnekleri için tanımlanan kriterler arasında yer alan 200 mg/dL kreatinin üst değerinin revize edilmesi veya kaldırılması gerektiği vurgulanmıştır (4). Bu bağlamda, çalışmamızda yasadışı ve kötüye kullanılan madde analizi öncesinde yapılan idrar bütünlük testlerinin değerlendirilmesi ve kısıtlılıklarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışmada, 1 Ocak 2023 tarihinden 15 Haziran 2023 tarihine kadar Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesindeki AMATEM

laboratuvarında 5495 kişiye ait 8858 idrar numunesinde çalışılan madde analizi (amfetamin, ekstazi, benzodiazepin, esrar, kokain, opiat, eroin ve sentetik kanabinoid-3) ve idrar bütünlük testleri (kreatinin, dansite, pH ve nitrit) sonuçları laboratuvar bilgi sisteminden çıkartıldı. Ulusal kılavuzumuzdaki idrar bütünlük testleri için değerlendirme kriterleri baz alınarak, kreatinin ve dansite düzeylerine göre madde analizi sonuçları incelendi. İdrar sıcaklığı numune alındıktan sonraki 4 dakika içinde ölçüldü ve sıcaklığı 33-37 °C arasında olmayan örnekler reddedildi.

Tüm idrar numuneleri DRI reaktifleri (Microgenics, Fremont, CA, USA) kullanılarak amfetamin, ekstazi, esrar, kokain ve opiat testleri, CEDIA reaktifleri (Microgenics, Fremont, CA, USA) kullanılarak benzodiazepin ve eroin testleri ve ARK AB-PINACA test reaktifleri (ARK Diagnostics Inc., Fremont, CA, USA) kullanılarak sentetik kanabinoid-3 testi immün assay yöntem ile Beckman Coulter AU 480 (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) analizöründe tarandı. İdrar kreatinin düzeyi DRI reaktifleri (Microgenics, Fremont, CA, USA) kullanılarak Jaffe yöntemiyle tam otomatik Beckman Coulter AU 480 (Beckman Coulter Inc., Brea, USA) analizöründe ölçüldü. Dansite refraktometri yöntemi ile pH ve nitrit ise reflektans fotometri yöntemiyle Meditape UC-9A test stripleri (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) kullanılarak Sysmex UC-3500 (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) idrar cihazında belirlendi.

İdrar taramasında kullanılan cut-off değerleri amfetamin için 500 ng/mL, ekstazi için 500 ng/mL, benzodiazepin için 300 ng/mL, esrar için 50 ng/mL, kokain için 150 ng/mL, opiat için 2000 ng/mL, eroin için 10 ng/mL ve sentetik kanabinoid-3 için 5 ng/mL idi.

Bu çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komisyonu tarafından HRÜ/23.18.05 protokol numarasıyla onaylandı.

Çalışmamızdaki tüm veriler Microsoft Excel 2019 programı (Microsoft, Redmond, WA,

USA) kullanılarak analiz edildi ve sonuçlar n (%) olarak verildi.

SONUÇLAR

Ulusal ve SAMHSA kılavuzlarında belirtilen idrar bütünlük testlerine yönelik değerlendirme kriterleri Tablo 1'de özetlendi.

AMATEM laboratuvarımıza analiz için gönderilen 8858 idrar örneklerinin kreatinin düzeyine göre madde pozitifliği oranları Tablo 2'de gösterildi. İdrar kreatinin değeri 200-400 mg/dL arasında ve 400 mg/dL üzerinde olan numune sayısı sırasıyla 2915 ve 141 idi ve bunların madde pozitiflikleri sırasıyla 1345 (%46.1) ve 84 (%59.6) olarak bulundu. Ek olarak, kreatinin değeri 4.52-20 mg/dL arasında olan 116 dilüsyonlu idrar numunesi vardı ve bunların 40'ında (%34.5) madde pozitifliği vardı. İdrar kreatinin değeri 4.52 mg/dL'nin altında olan 4 numunenin ise madde analizi sonucu negatif idi.

İdrar dansitesi 1.001-1.003 arasında olan 32 numune vardı ve bunların 7'sinde (%21.9) madde pozitifliği vardı. Diğer yandan, idrar dansitesi 1.035 üzerinde olan 345 numune vardı ve bunların 223'ünde (%64.6) madde pozitifliğinin olduğu saptandı (Tablo 3).

Tüm idrar örneklerinin pH değerleri 5-9 arasında ve ortalama± standart sapması 5.8±0.7 idi. Laboratuvarımızda pH ve nitrit uygunsuzluğundan dolayı örnek reddi yoktu.

Çalışmamızda dansitesi 1.035, kreatinin düzeyi 400 mg/dL'nin üzerinde olan ve laboratuvar bilgi sisteminde birden fazla madde analizi sonucu bulunan 38 kişi vardı. 38 kişinin de yasadışı ve kötüye kullanılan madde analizi sonucu pozitif ve bu kişilerin farklı tarihlerde yapılmış madde analizi sonuçlarına bakıldığında 37 kişide madde pozitifliğinin 1 kişide ise madde negatifliğinin olduğu görüldü. Madde pozitifliği olan 37 kişiden 24'ünün kreatinin değeri 20-200 mg/dL arasında iken, 13'ünün kreatinin değeri 200 mg/dL'nin üzerindeydi.

Tablo 1. İdrar bütünlük testleri için değerlendirme kriterleri
Table 1. Evaluation criteria for urine integrity tests

	Numune idrar değil	Dilüsyonlu idrar numunesi	Yapısı değiştirilmiş idrar numunesi	Geçersiz numune
Ulusal kılavuz (5)	Kreatinin <4.52 mg/dL	Kreatinin 4.52-20 mg/dL	Kreatinin >200 mg/dL	
	Dansite <1.001	Dansite 1.001-1.003	Dansite > 1.035 Ph<3 veya > 11 Nitrit pozitif (≥500 mg/L)	-
SAMHSA (8)	Kreatinin <2 mg/dL ve Dansite<1.001 veya ≥1.020	A) 5 < Kreatinin <20 ve 1.002 ≤ Dansite <1.003 B) 2 ≤ Kreatinin <20 ve 1.001 < Dansite <1.003	pH< 4 veya ≥ 11 veya Nitrit >500 mcg/mL veya Bir adulterantın-bozucu maddenin (Glutaraldehit, halojen vb.) saptanması	3 ≥ pH<4.5 veya 9 ≥ pH<11 veya 200 ≥ Nitrit>500 mcg/mL veya Bir adulterantın-bozucu maddenin (Glutaraldehit, halojen vb.) saptanması veya
				Kreatinin ve Dansite uyumsuzluğu A) Kreatinin <2 mg/dL ve 1.001 < Dansite < 1.020 B) Kreatinin ≥2 mg/dL ve Dansite ≤1.001

SAMHSA: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.

Tablo 2. İdrar örneklerinin kreatinin düzeyine göre madde pozitifliği oranları
Table 2. Substance positivity rates according to creatinine level of urine samples

	Kreatinin <4.52 mg/dL	Kreatinin 4.52-20 mg/dL	Kreatinin 20-200 mg/dL	Kreatinin 200-400 mg/dL	Kreatinin >400 mg/dL
Toplam kişi sayısı	4	92	3708	2333	134
Toplam numune sayısı	4	116	5682	2915	141
Madde pozitifliği olan numune sayısı ve yüzdesi	-	40 (%34.5)	2025 (%35.6)	1345 (%46.1)	84 (%59.6)

Tablo 3. Dansitesi 1.001-1.003 arasında ve 1.035 üzerinde olan idrar örneklerinde madde pozitifliği oranları
Table 3. Substance positivity rates in urine samples with specific gravity over 1.035 and between 1.001-1.003

	Dansite 1.001-1.003	Dansite > 1.035
Kreatinin düzeyi		
<4.52 mg/dL	3	-
4.52-20 mg/dL	27	-
20-200 mg/dL	2	68
200-400 mg/dL	-	214
>400 mg/dL	-	63
Toplam kişi sayısı	29	313
Toplam numune sayısı	32	345
Madde pozitifliği olan numune sayısı ve yüzdesi	7 (%21.9)	223 (%64.6)

TARTIŞMA

İdrar, yasadışı ve kötüye kullanılan maddelerin tespitinde sıklıkla tercih edilen biyolojik örnektir (1). Bununla birlikte, idrarın dilüe edilmesi pozitif tarama test sonucundan kaçınmanın basit bir yoludur (3). İdrarda kreatinin analizi dilüe numuneleri belirlemek için oldukça etkili bir yöntem olup (10), 20 mg/dL'nin altındaki kreatinin konsantrasyonu dilüe idrarın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (8). Diğer yandan, ileri yaş (6), kreatin eksikliği sendromları (11), kronik böbrek hastalığı (12,13), kas hastalıkları, psikojenik polidipsi, su intoksikasyonu, diabetes insipidus gibi pek çok durum (9,14) idrar kreatinin düzeyinin düşük olmasına neden olabilir. Öyle ki, Holden ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada idrar kreatinin değeri 20 mg/dL'nin altında olan numunelerde her zaman tağşiş yapıldığı anlamına gelmediği bildirilmiştir (9). Fraser ve Zamecnik, madde analizi yapılan idrar örneklerinden 7912'sinin (%6.8) dilüe olduğunu ve bu dilüe örneklerinde 2054'ünde (%26) madde pozitifliğinin olduğunu tespit etmişlerdir (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, taranan 38155 idrar örneğinin 1502'sinde kreatinin değerinin 20 mg/dL'nin altında olduğu belirtilmiştir. Bu dilüsyonlu numunelerin 28'inde kokain, 41'inde amfetamin, 63'ünde benzodiazepin, 123'ünde esrar, 18'inde ekstazi ve 16'sında opiat pozitifliğinin olduğu bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda ise 8858 idrar örneği arasından kreatinin değeri 20 mg/dL'den düşük olan 120 idrar numunesi vardı ve bunların 40'ında (%33.3) madde pozitifliği saptandı. Yapılan çalışmalarda kreatinin ile dansite arasında güçlü bir korelasyon olduğu vurgulanmıştır (16,17). Dansite, kreatinin dışında idrar dilüsyonunun değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir parametredir. Ulusal (5) ve SAMHSA (8) kılavuzlarına göre, dansitenin 1.001'den büyük ve 1.003'ten küçük olması dilüe idrarın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (Tablo 1). Ancak düşük dansite değerleri aşırı sıvı alımı, böbrek yetmezliği, glomerülonefrit, piyelonefrit veya diabetes insipidus gibi durum-

lardan kaynaklanabilir (8). Çalışmamızda, idrar dansitesi 1.001-1.003 arasında olan 32 numunenin 7'sinde (%21.9) madde pozitifliği bulundu. Bu sonuçlar, dilüe idrar örneklerinde pozitif madde analizi sonuçları görülebileceğinden, dilüe örneklerin çalışılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Ulusal kılavuzumuza göre idrar kreatinin değeri 200 mg/dL, dansite değeri ise 1.035 üzerinde olan örnekler yapısı değiştirilmiş idrar numunesi olarak kabul edilmektedir (5). Aksun ve arkadaşları, denetimli serbestlik kapsamındaki 8316 kişinin idrar numunelerinin 2775'inde (%33.4) kreatinin düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde, 349'unda (%4.2) ise kreatinin düzeyinin 400 mg/dL'nin üzerinde olduğunu saptamışlardır. Ayrıca, AMATEM ve acil servise madde analizi için başvuran 8294 kişinin idrar numunelerinin 2759'unda (%33.3) kreatinin düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde, 355'inde (%4.3) ise kreatinin düzeyinin 400 mg/dL'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir (4). Bizim çalışmamızda ise, 8858 idrar örneğinin 2915'inde kreatinin düzeyi 200-400 mg/dL arasında idi ve bunların %46.1'inde madde pozitifliği saptandı. İdrar kreatinin düzeyi 400 mg/dL üzerinde olan numune sayısı 141 olup, bunların %59.6'sında madde pozitifliği tespit edildi. İdrar dansitesi 1.035 üzerinde olan numune sayısı ise 345 idi ve bunların %64.6'sında madde pozitifliği vardı. Ayrıca çalışmamızda, idrar dansitesi 1.035, kreatinin düzeyi 400 mg/dL'nin üzerinde olan ve madde tarama testi pozitif saptanan 38 kişinin farklı zamanlarda yapılmış madde tarama test sonuçları incelendi. Bu kişilerin 37'sinde farklı zamanlarda da madde analizi test sonuçlarının pozitif saptandığı belirlendi. Yüksek dansite değerlerine dehidrasyon, ishal, aşırı terleme, kalp yetmezliği, renal arter stenozu, glikozüri, proteinüri, stres, travma ve bazı ilaçlara bağlı olarak anti-diüretik hormon salgısının artması neden olabilir (8,18). Yorucu egzersiz, esansiyel hipertansiyon, diyabet, yüksek kas kütlesi ve yüksek kırmızı et tüketimi gibi faktörlerde idrar kreatinin düzeyinde artışa neden olabilir (6,19). Ayrıca, uluslararası kılavuz-

larda yapısı değiştirilmiş idrar örneklerinde kreatinin ve dansite için tanımlanmış bir kriter bulunmamaktadır (8,20). Bahsedilen nedenler ve çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, ulusal kılavuzumuzda yapısı değiştirilmiş idrar örnekleri için tanımlanan kreatinin ve dansite kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

İnsan idrarının pH'ı 4 ile 10 arasında değişir, ancak çamaşır suyu, asit, sabun, deterjan ve sirke gibi ev kimyasallarının kullanımı idrar pH'ını fizyolojik aralığın dışında bir değere taşıyabilir (3). Bu nedenle idrar pH'ı kimyasal taşıyışın değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir testtir (3,14). Ulusal (5) ve SAMHSA (8) kılavuzlarında, pH'ı 3'ün altında veya 11'in üzerinde olan idrar numunelerinin reddedilmesi gerektiği bildirilmiştir. İdrar saflığının bozulduğunu gösteren bir diğer parametre ise nitrittir. Nitrit insan vücudunda üretilen ve idrarda düşük konsantrasyonlarda bulunan oksitleyici bir maddedir (8). İdrar yolu enfeksiyonu veya patolojik durumu olan kişilerde idrar nitritinin 100-150 mg/L'ye kadar yüksek olabildiği rapor edilmiştir.

Nitritle adulterasyon yapılmış idrar numunelerindeki nitrit konsantrasyonlarının ise 1910 ila 12,200 µg/mL arasında olduğu bildirilmiştir (21). Kılavuzlar nitrit konsantrasyonu 500 mg/L ve üzerinde olan idrar örneklerinde madde analizinin yapılmamasını bildirmektedirler (5,8). Yapılan bir çalışmada, madde analizi için laboratuvara gönderilen 21004 idrar örneğinin 1'inde pH uygunsuzluğu, 16'sında ise nitrit pozitifliği bulunmuştur (22). Çalışmamızda ise hiçbir örnek pH ve nitrit uygunsuzluğu nedeniyle reddedilmiştir.

Sonuç olarak, madde analizi için laboratuvara gelen idrar numunesi dilüe olsa bile çalışılmalı ve pozitif madde tarama test sonuçları rapor edilmelidir. Dilüe örnekler için daha düşük eşik değerlerinin kullanılması yanlış negatif test sonuçlarının sayısını azaltabilir (15). Ayrıca, çalışma verilerimiz ulusal kılavuzumuzda yapısı değiştirilmiş idrar örnekleri için tanımlanan kreatinin ve dansite kriterlerinin yeniden değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Küme T, Karakükçü Ç, Uzun NK, Pınar A. Tıbbi laboratuvarlarda madde analizleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2016;14(1):58-71.
2. Küme T, Karakükçü Ç, Pınar A, Coşkunol H. Yasadışı ve Kötüye Kullanılan Madde Analizlerinin Kapsamı, Kalite ve Güvenlik Gereklilikleri. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2017;28(3):198-207.
3. Dasgupta A. The effects of adulterants and selected ingested compounds on drugs-of-abuse testing in urine. *Am J Clin Pathol* 2007;128(3):491-503.
4. Aksun S, Bağcı B, Demir L, Karalar O, Aksun M. Yasadışı Madde Analizlerinde Preanalitik Evre. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2022; 20(3): 138-52
5. 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.
6. Barr DB, Wilder LC, Caudill SP, Gonzalez AJ, Needham LL, Pirkle JL. Urinary creatinine concentrations in the U.S. population: implications for urinary biologic monitoring measurements. *Environ Health Perspect* 2005;113(2):192-200.
7. Price JW. Dilution of urine drug tests: is it random?. *J Addict Med* 2013;7(6):405-9.
8. 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. Accessed March 1, 2024. <https://www.samhsa.gov/sites/default/files/mro-guidance-manual-2024.pdf>
9. Holden B, Guice EA. An investigation of normal urine with a creatinine concentration under the cutoff of 20 mg/dL for specimen validity testing in a toxicology laboratory. *J Forensic Sci* 2014;59(3):806-10.
10. Arndt T. Urine-creatinine concentration as a marker of urine dilution: reflections using a cohort of 45,000 samples. *Forensic Sci Int* 2009;186(1-3):48-51.
11. Sykut-Cegielska J, Gradowska W, Mercimek-Mahmutoglu S, Stöckler-Ipsiroglu S. Biochemical and clinical characteristics of creatine deficiency syndromes. *Acta Biochim Pol* 2004;51(4):875-82.
12. Polinder-Bos HA, Nacak H, Dekker FW, Bakker SJL, Gaillard CAJM, Gansevoort RT. Low Urinary Creatinine Excretion Is Associated With Self-Reported Frailty in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Rep* 2017;2(4):676-85.

13. Tynkevich E, Flamant M, Haymann JP, Metzger M, Thervet E, Boffa JJ, et al. Decrease in urinary creatinine excretion in early stage chronic kidney disease. *PloS One* 2014;9(11):e111949.
14. Cook JD, Caplan YH, LoDico CP, Bush DM. The characterization of human urine for specimen validity determination in workplace drug testing: a review. *J Anal Toxicol* 2000;24(7):579-88.
15. Fraser AD, Zamecnik J. Impact of lowering the screening and confirmation cutoff values for urine drug testing based on dilution indicators. *Ther Drug Monit* 2003;25(6):723-7.
16. Carrieri M, Trevisan A, Bartolucci GB. Adjustment to concentration-dilution of spot urine samples: correlation between specific gravity and creatinine. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74(1):63-7.
17. Xia Y, Wong LY, Bunker BC, Bernert JT. Comparison of creatinine and specific gravity for hydration corrections on measurement of the tobacco-specific nitrosamine 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanol (NNAL) in urine. *J Clin Lab Anal* 2014;28(5):353-63.
18. Mina A, Stathopoulos J, Sinanian T, McNeice L, Holmes D, Fletcher KL, et al. Comparison of different methods used in drugs of abuse for sample validity testing including pH methods, specific gravity methods, TECO™ Drug Adulteration Test Strip and oxidant assay. *Adv Lab Med* 2021;2(4):550-66.
19. Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1993;54(10):615-27.
20. European guidelines for workplace drug testing in urine. European Workplace Drug Testing Society. <http://www.ewdts.org/data/uploads/documents/2022-10-ewdts-guidelines-urine-final.pdf>. Accessed 1 March 2024.
21. Urry FM, Komaromy-Hiller G, Staley B, Crockett DK, Kushnir M, Nelson G, et al. Nitrite adulteration of workplace urine drug-testing specimens. I. Sources and associated concentrations of nitrite in urine and distinction between natural sources and adulteration. *J Anal Toxicol* 1998;22(2):89-95.
22. Aksun S, Aşar C. Madde Bağımlılığı Analizleri ve İdrar Bütünlüğünün Önemi. *Medical Sciences* 2019;14(1):22-32.