

Yasadışı ve Kötüye Kullanılan Madde Analizlerinin Kapsamı, Kalite ve Güvenlik Gereklilikleri



Tuncay KÜME¹, Çiğdem KARAKÜKCÜ², Aslı PINAR³, Hakan COŞKUNOL⁴

ÖZET

Bu derlemenin amacı; yasadışı ve kötüye kullanılan madde analizlerinin kapsamı ve gereklilikleri konusunda bilgilendirme yapmaktır.

Madde kullanımının belirlenmesinde madde analizlerinden yararlanılmaktadır. Madde analiz sonuçları adli veya idari hüküm verdirici kararlarda kullanılması nedeniyle, analiz öncesi, analiz ve analiz sonrası evrede belirli bazı kalite ve güvenlik gereklilikleri yerine getirilmelidir. Analiz öncesi evrede uygun numune tipinin seçimi, uygun test paneli istemi, saptama penceresinde numune verme, birey onamının alınması, kişinin kimliklendirilmesi, uygun numune verme alanı, gözetimle numune alımı, numunenin kimliklendirilmesi ile kontrolü ve numune güvenlik zinciri sağlanmalıdır. Analiz evresinde yetkilendirilmiş laboratuvarda analiz, numune bütünlük testleri, güvenilir yöntemle analiz, sıkı kalite güvencesi ile kontrol ve iki basamaklı analiz uygulanmalıdır. Analiz sonrası evrede ise, şahit numune saklama, itirazda şahit numunenin doğrulanması, sonuç güvenlik zinciri, uygun eşik konsantrasyon ve sonucun doğru yorumu yapılmalıdır.

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın son düzenlemesinde; madde analizlerinin iş akışı ve analiz süreçleri detaylı olarak açıklanmıştır. Ülkemizdeki son düzenlemelere göre hekimler, yasadışı ve kötüye kullanılan madde analizlerinin kalite ve güvenlik gerekliliklerini bilmek ve uygulamak zorundadırlar.

Anahtar Sözcükler: Madde kötüye kullanımı, klinik kimyasal testler, yönetim düzenlemesi

SUMMARY

The Scope, Quality and Safety Requirements of Drug Abuse Testing

The aim of this review is to inform about the scopes and requirements of drug abuse testing.

Drug abuse testing is one of the tools for determination of drug use. It must fulfill the quality and safety requirements in judgmental legal and administrative decisions. Drug abuse testing must fulfill some requirements like selection of the appropriate test matrix, appropriate screening test panel, sampling in detection window, patient consent, identification of the donor, appropriate collection site, sample collection with observation, identification and control of the sample, specimen custody chain in preanalytical phase; analysis in authorized laboratories, specimen validity tests, reliable testing methods, strict quality control, two-step analysis in analytical phase; storage of the split specimen, confirmation of the split specimen in the objection, result custody chain, appropriate cut-off concentration, the appropriate interpretation of the result in postanalytical phase.

The workflow and analytical processes of drug abuse testing are explained in last regulation of the Department of Medical Laboratory Services, Ministry of Health in Turkey. The clinical physicians have to know and apply the quality and safety requirements in drug abuse testing according to last regulations in Turkey.

Keywords: Substance abuse, clinical chemistry tests, government regulation

GİRİŞ

Madde kötüye kullanımı önemli bir toplum sağlığı ve güvenliği sorunu olduğundan madde ile mücadele, ülkelerin öncelikli hedefleri içinde yer almaktadır. Madde kullanımının belirlenmesini sağlayan madde analizleri de, madde ile mücadelenin önemli unsurlarından biridir (Gerson ve Subramaniam 1998, MacDonald ve Wells 1994, Wish ve Gropper 1990).

Ülkemizde 2005 yılında yapılan yasal düzenleme sonrası yürürlüğe giren denetimli serbestlik uygulaması, sağlık kuruluşlarında adli ve idari ihtiyaçlara yönelik kalite ve güvenlik gerekliliklerini karşılayan madde analizleri konusunda düzenleme yapma zorunluluğunu doğurmuştur (Denetimli

Serbestlik Hizmetleri Kanunu 2005). Ancak bu düzenlemeler 2011 yılında Sağlık Bakanlığı Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı'nın faaliyete geçmesinden sonra yapılmaya başlanmıştır (Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname 2011).

Sağlık Bakanlığı Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı, öncelikle Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği ile ülkemizdeki tıbbi laboratuvar hizmetlerinin kalite gerekliliklerini tanımlayarak, bu gereklilikler çerçevesinde ruhsatlandırma ve denetlemeler yapmaya başlamıştır. Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği'nin çalışma esasları başlığının altında yer alan 12. maddesinde "yasadışı ve kötüye kullanılan ilaç ve maddelerin analizini yapan tıbbi laboratuvarlar ile alkol ve madde

Geliş Tarihi: 19.02.2017 - **Kabul Tarihi:** 10.05.2017

¹Doç., Tıbbi Biyokimya AD., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak., İzmir. ²Doç., Biyokimya Laboratuvarı, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kayseri.

³Doç., Tıbbi Biyokimya AD., Hacettepe Üniv. Tıp Fak., Ankara. ⁴Prof., Psikiyatri AD., Ege Üniv. Tıp Fak., İzmir.

Dr. Tuncay Küme, e-posta: tuncay.kume@deu.edu.tr

doi: 10.5080/u22644

Madde Analizlerinin Kapsamı

bağımlılığı tedavi merkezlerindeki tıbbi laboratuvarların çalışma usul ve esasları Bakanlıkça belirlenir” hükmü yer almaktadır (Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği 2013). Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği ve Ulusal Uyuşturucu ile Mücadele Acil Eylem Planı’ndaki son görevleri çerçevesinde (Ulusal Uyuşturucu ile Mücadele Strateji Belgesi 2016); Sağlık Bakanlığı iki genelge yayınlayarak, madde analizlerindeki laboratuvar hizmetleriyle ilgili mevzuatı oluşturdu. İlk olarak, tarama analizi yapan Tıbbi Laboratuvarlar için genelge yayınlanmıştır (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 2014). Bu düzenlemeyle tıbbi laboratuvarlarda uygulanacak madde tarama analizleri ile ilgili kalite gereklilikleri tanımlanmıştır. Bu kalite gerekliliklerinin hem kuruluş ve yetkilendirme aşamasında (ruhsat verirken), hem de izlemde (denetimlerde) kontrol edileceği bildirilmiştir. Bu gereklilikler çerçevesinde 2014’den beri yıllık olarak Alkol ve Uyuşturucu Madde Bağımlıları Tedavi ve Araştırma Merkezi (AMATEM), Çocuk ve Ergen Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezi (ÇEMATEM) ve Denetimli Serbestlik Polikliniklerine hizmet veren tarama laboratuvarları denetlenmektedir. İkinci olarak da, doğrulama analizi yapacak tıbbi laboratuvarlar için genelge yayınlanmıştır (İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Doğrulama Laboratuvarlarının Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Genelge 2015). Bununla ilgili olarak; Sağlık Bakanlığı ulusal çapta kurulacak doğrulama laboratuvarlarının yetkilendirileceği illeri ve başvuru koşullarını ilan etti. Bu genelgede, Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği’ne göre ruhsatlı olan ve gerekli şartları sağlayan; Adana, Ankara, Antalya, Diyarbakır, Erzurum, İstanbul, İzmir, Kayseri ve Samsun olmak üzere dokuz ilde doğrulama laboratuvarlarının yetkilendirileceği bildirilmiştir. 2016 yılının ikinci yarısında Ankara’dan iki kuruma (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi) “Doğrulama Laboratuvarı Yetki Belgesi” verilmiştir. Diğer sekiz ilden başvuracak tıbbi laboratuvarlara da değerlendirme sonrası uygun bulunulursa ruhsat verilecektir. Sağlık Bakanlığı Aralık 2016’da tarama analizleri hakkında bir kılavuz yayınlayarak madde analizlerinin iş akışını ve analiz süreçlerini detaylı olarak tanımlanmıştır (İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları 2016).

Uygulama amacına yönelik etkili bir madde analizi; kapsamın ve gerekliliklerin iyi anlaşılması ile sağlanır. Bu amaçla ülkemizde çeşitli bilgi kaynakları oluşturulmaya çalışılmaktadır (Küme ve ark. 2009, Kara Uzun ve ark. 2015, Küme ve ark. 2016, Kara Uzun ve ark. 2016). Bu makalede, hekimlere yönelik olarak madde analizlerinin kapsamı ve gereklilikleri konusunda bilgilendirme yapılması amaçlanmıştır.

Madde kullanımının belirlenmesi: Madde terimi, çoğunlukla psikoaktif etkilerine bağlı kötüye kullanım veya bağımlılık gibi kullanım bozukluklarına sebep olan moleküller için kullanılır. Madde kullanımı; deliryum, demans, intoksikasyon, yoksunluk, biyogüvenlik riski, fetal anomali gibi biyolojik; duygudurum bozukluğu, anksiyete bozukluğu, uyku bozukluğu, psikotik bozukluk, uyum bozukluğu gibi ruhsal ve kaza riski, suça eğilim, ekonomik kayıp gibi sosyal problemlere sebep olur (The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition 2013). Ciddi bir toplum sağlığı ve güvenliği sorunu olması nedeni ile tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de üretimi, satışı ve kullanımı yasal olarak sınırlandırılmış veya yasaklanmıştır (Türk Ceza Kanunu 2004). Bu açıdan madde kullanımının belirlenmesi temel olarak adli amaçlarla gereklidir.

Madde kullanımının belirlenmesinde çeşitli araçlar kullanılır (Normand ve ark. 1994). Bunlar: (1) *Kullanıcı özellikleri*: Kullananın kişisel özellikleri (yaş, giyim tarzı, yaşam biçimi, arkadaş çevresi, aile özellikleri, dinlediği müzik, ilişki biçimi, konuşma ve kelime seçimi gibi) ile kronik intoksikasyon belirtileri, özgüllüğü ve duyarlılığı düşük kullanım belirtileridir. Bu nedenle erken dönem madde kullanımını, ergenlik veya stres ile benzerlikler göstermesi sebebi ile ayırmak zordur. (2) *Kullanım bulguları*: Akut intoksikasyon ve yoksunluk belirtileri ise özgüllüğü ve duyarlılığı daha yüksek kullanım belirtileridir. Madde kullanım bulguları sahada uygulanan ve kişinin madde etkisinde olduğunu belirlemede kullanılan çeşitli testlerdir. Bu testlerin uygulayana göre farklılık göstermesi sebebiyle standardizasyon problemleri vardır. Yürüme ve dönme testi, horizontal bakış nistagmus testi, tek ayak üstünde durma testi gibi testler daha standardize olmasına rağmen; el çırpma testi, parmak sayma testi, parmak burun testi gibi testler standardize değildir. (3) *Tanı Ölçekleri*: Madde kullanım özelliklerini belirleyen ve sınıflandıran Bağımlılık Şiddeti Belirleme Testi (ASI) gibi testlerin yanı sıra sadece belirli maddelere yönelik testler (Michigan Alkolizm Tarama Testi vb.) madde kullanımı olan kişilerde tarama, tanının konması, tedavinin yönlendirilmesi ve takibi amacıyla kullanılmaktadır. (4) *Laboratuvar analizleri*: Madde kullanımının belirlenmesinde en önemli araçlardan biridir. Laboratuvar testleri; maddeye ait molekülün varlığını tanımlayabilmesi nedeniyle, özellikle kritik adli ve idari kararın verilme sürecinde nesnel bir kanıt olarak kullanılabilir tek araçtır.

Madde kullanımını belirlemede çeşitli hedefleri vardır. Bunlar: (1) *Son kullanımı belirleme*: Madde kullanımı şüpheli bireye veya kullanımı riskli topluma uygulanır. Kullanımın suç olduğu yerlerde yasaları uygulayarak suç araştırmak veya kusurluları caydırarak kullanımı önlemek hedeflenir. (2) *Kronik kullanıcıyı belirleme*: Madde kullanım bozukluğu olan bireyi saptayarak tedaviye yönlendirme hedeflenir. (3) *Bireyi izleme ve caydırma*: Bireyin madde kötüye kullanım eğilimi ve sıklığı izlenir. Ayrıca madde kötüye

kullanımının engellenmesi hedeflenmektedir. (4) *Toplumun izleme ve caydırma*: Toplumda madde kullanım eğilimi ve sıklığı izlenir. Ulusal ve bölgesel madde kullanım profilleri saptanır. Toplumsal olarak madde kullanımının onaylanmaması ile madde kötüye kullanımının engellenmesi hedeflenmektedir (Wish ve Gropper 1990, Report of the Task Force on Youth Drug Abuse 2008).

Madde kullanımının belirlenmesi; tıbbi, adli veya idari uygulamalarda karar vermede yönlendiricidir (Medication-Assisted Treatment for Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs 2005). Tıbbi açıdan kullanımın kanıtlanması tanı ve tedavi açısından hayati önem taşımaktadır. Adli açıdan kullanımın kanıtlanması birey hak ve özgürlüklerini etkileyebilmektedir. İdari uygulamalarda (iş yeri çalışanları, öğrenciler, spor karşılaşmaları gibi) ise kullanımın kanıtlanması bireyin iş ve sosyal durumunu etkileyebilecektir. Adli veya idari uygulamalarda kanıt olarak kullanılabilmesi için madde analizlerinde belirli bazı kalite ve güvenlik gerekliliklerinin yerine getirilmesi gerekmektedir.

Madde analizlerinin uygulanması: Madde analizleri; hastalıkla, suçla veya madde ile mücadele amacıyla madde kullanımını belirlemek için uygulanırlar. Madde kullanım bozukluğu ile daha etkili mücadele edebilmek için madde mücadele programları oluşturulur. Resmi veya özel; tıbbi, adli veya idari amaçlı; trafikte veya ehliyet/ticari çalışma yetkisi alırken sürücülere, okullarda ergenlere, müsabakada sporculara, işyerinde çalışanlara, denetimli serbestlikte suçlulara yönelik olmak üzere çeşitli programlar uygulanabilir. Başarılı bir madde mücadele programının beş temel bileşeni vardır: (1) Program politikasının oluşturulması, (2) Uygulayacak kişilerin yetiştirilmesi, (3) Uygulanacak kişilerin bilinçlendirilmesi, (4) Madde analizleri, (5) Bağımlılık danışma ve tedavi olanakları. (Walsh 2008, Wish ve Gropper 1990). Madde analizleri, karar verdirici olması nedeniyle madde mücadele programlarının en kritik basamağıdır. Bu nedenle aşağıda detayları ile bahsedilen kalite ve güvenlik unsurları ile desteklenmelidir.

Değişik alanlarda madde analizi üç amaçla uygulanır. Bunlar: (1) *Tıbbi*: Tanı ve tedavi için hastalıkla mücadelede kullanılır. Bu alana “klinik toksikoloji” denir. Uyuşturucu koması tanısı (acil servis, anestezi yoğun bakım servisi vb.), bağımlılık tedavisinin takibi (AMATEM, ÇEMATEM gibi merkezler, psikiyatri, çocuk psikiyatrisi servisi vb.) veya ağrı tedavisinin takibi (nöroloji, onkoloji, anestezi servisi vb.) gibi alanlarda uygulanırlar. (2) *Adli*: Kanıt elde etmek veya suçluyu tespit etmek için suçla mücadele etmede kullanılırlar. Bu alana “adli toksikoloji” denir. Denetimli serbestlik (Denetimli Serbestlik Yasası’na göre), motorlu araç sürücüsü (Trafik Kanunu’na göre) ve çocuk istismarı, cinsel saldırı, silahlı saldırı (Türk Ceza Kanunu’na göre) gibi alanlarda uygulanırlar. (3) *Sosyal*: Kullanıcı veya bağımlılığı erken saptamak ve tedaviye yönlendirmek için bağımlılıkla mücadele etmek amacıyla kullanılırlar. İşyerinde çalışan taraması, müsabakada sporcu taraması veya okulda ergen taraması gibi amaçlarla uygulanırlar. Bu

alana «işyeri veya davranış toksikolojisi» denir. (DuPont ve Shea 2013, Lum ve Mushlin 2004).

Genel kapsamda, madde üretimi, satışı ve kullanımı yasalara aykırıdır. Ayrıca, madde kullanım şüphesi olan vakaların adli sürece dönme potansiyeli her zaman bulunmaktadır. Örneğin, gebelikte fetüse zarar verme, yaralı veya ölümlü kazaya sebebiyet verme, maddi veya manevi tazminat davasına konu olabilen işyeri kazası gibi durumlar söz konusu olabilmektedir. Bu nedenlerle, hangi amaçla istenmiş olursa olsun madde analizlerinin uygulamalarında adli süreçle karşılaşmak her zaman ihtimal dahilindedir. Birey mağduriyeti açısından geriye dönük kanıt elde edilemeyeceği ve çalışan mağduriyeti açısından geriye yönelik adli sorumluluktan kurtulunamayacağı için madde analizlerinin tümüne adli işlem yapılması önerilen bir karardır (TDM8-A: Urine drug testing in the clinical laboratory Approved guideline 1999). Ülkemizde çoğu sağlık kuruluşunda Adli Tıp Kurumu’na gönderilecek numuneler için ilgili yönetmelik çerçevesinde işlemler genellikle titizlikle yapılmaktadır (Adli Tıp Kurumları Yönetmeliği 2004). Tıbbi laboratuvara gönderilecek madde analizi numuneleri için de artık Sağlık Bakanlığı mevzuatı çerçevesinde sağlık kuruluşlarında numune işlemleri titizlikle uygulanmak zorunda kalınacaktır (İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları 2016).

Laboratuvar analizleri tanı, tedavi veya izlem bulgusu olarak tıbbi kararda kullanılacaksa; ayırıcı tanı için yeterli analitik özgüllükte (sadece aranana ölçekbilme yeteneği), erken tanı için yeterli analitik duyarlılıkta (konsantrasyon değişikliğine ölçüm sinyalinin hassas yanıt verebilme yeteneği) veya seri ölçümle izlem için yeterli analitik keskinlikte (tekrarlanan ölçümlerde birbirine yakın değerler üretebilme yeteneği) olması istenir. Tarama testlerinin erken tanı için özellikle yüksek analitik duyarlılıkta olması beklenir. Suç kanıtı olarak adli kararda veya performans, davranış kanıtı olarak idari kararda kullanılacaksa hüküm verdiricilik için özellikle yüksek analitik özgüllükte olması istenir ve bunun için tarama testlerinin performansı yeterli değildir. Madde analiz sonucuna göre ceza alınacağı (adli sonuçlar), iş ve meslek yaşamının etkilenebileceği (mali sonuçlar), aile ve/veya arkadaş ilişkilerinin etkilenebileceği (sosyal sonuçlar) için molekülün kesin, tereddütsüz, savunulabilir şekilde doğrulama testleri ile tanımlanması gereklidir. Bu sebeple günümüz koşullarında iki basamaklı analiz stratejisi kullanılır. Birinci basamakta tarama testleri ve pozitif çıkan numuneler için ikinci basamakta doğrulama testleri uygulanır.

Madde Analizlerinin Gereklilikleri

Madde analizleri adli ve idari kararlarda hüküm verdirici olarak kullanılacaksa, belirli bazı kalite ve güvenlik gerekliliklerini karşılamalıdır. Bu gereklilikler Tablo 1’de özetlenmiştir ve aşağıda sırayla açıklanmıştır:

TABLO 1. Madde Analizlerinin Kalite ve Güvenlik Gereklilikleri.

Analiz öncesi evrede
Uygun numune tipinin seçimi
Uygun tarama test paneli istemi
Saptama penceresinde numune verme
Birey onamının alınması
Kişinin kimliklendirilmesi
Uygun numune verme alanı
Gözetimle numune alımı
Güvenilir malzeme ve cihaz kullanımı
Numunenin kimliklendirilmesi ve kontrolü
Numune güvenlik zinciri
Analiz evresinde
Yetkilendirilmiş laboratuvarında analiz
Numune bütünlük testleri
Güvenilir yöntemle analiz
Sıkı kalite güvencesi ve kontrol
İki basamaklı analiz
Analiz sonrası evrede
Şahit numune saklama
İtirazda şahit numunenin doğrulanması
Uygun sonuç raporu
Sonuç güvenlik zinciri
Uygun eşik konsantrasyonu
Sonucun doğru yorumu

Uygun numune tipinin seçimi: Madde kullanımının belirlenmesinde sıklıkla tercih edilen ve özellikle işyeri taramaları için kullanılan standart numune tipi idrardır. Toksik maddelerin idrarla atılımı sebebiyle yüksek konsantrasyonlarda madde ve/veya metabolitleri idrarda tanımlanabilmektedir. İdrarda madde saptama penceresinin orta uzunlukta olması, girişimsel olmayan numune alımı, kolay ve yeterli miktarda elde edilebilmesi, hasta başı testlere uygunluk gibi avantajlar nedeniyle madde analizlerinde idrar numunesi en sık tercih edilen numune tipidir (Wong ve Tse 2005).

Madde kullanımının belirlenmesinde idrar numunesi dışında; sıklıkla kan, saç, tırnak, ağız sıvısı gibi numuneler, daha nadiren ter, mekonyum, amniyotik sıvı, anne sütü, doku örnekleri gibi alternatif numuneler kullanılabilir. Uygulamadaki ihtiyaçlara göre avantaj ve dezavantajları değerlendirilerek alternatif numune tipleri kullanılabilir. Örneğin; alınan madde dozunu, etkiyi gösterebilmesi ve atılımın izlenebilmesi sebebiyle intoksikasyonlarda kan, uzun saptama penceresi avantajı ile saç ve tırnak, hasta başı veya olay yeri kullanım pratikliği nedeni ile ağız içi sıvısı ve intrauterin maruz kalma göstergesi olarak mekonyum numuneleri tercih edilebilmektedir (Caplan ve Goldberger 2001, Barbarajean ve ark. 2012).

Madde kullanımının belirlenmesinde alternatif numunelerin kullanımında dikkat edilmesi gereken bazı konular vardır: Bunlardan ilki analiz uygulanabilirliğidir. Günümüzde önemi artsa da maliyeti ve zorlukları sebebiyle rutin olarak alternatif numunelerin analizini yapan laboratuvar sayısı oldukça azdır (Gallardo ve Queiroz 2008). Ülkemizde Adli Tıp Kurumu ihtiyaç halinde saç, kıl, tırnak gibi alternatif numune tiplerinin analizini uygulamaktadır; fakat adli makamların

talebi dışında numune kabul etmemektedir. İkinci konu ise toplam laboratuvar sürecindeki farklılıklardır (Caplan ve Goldberger 2001). Saptama süreleri numune tipine göre değişiklik gösterebilmektedir. Her numune tipine özel numune alma prosedürü uygulanmalıdır; örneğin kan standart venöz yolla, saç ense bölgesinden dibe yakın kesilerek, ağız içi sıvısı özel numune toplama aparatları aracılığıyla belirlenen miktarlarda uygun kaplara alınmalıdır. Kullanılacak kit analiz edilecek numune tipine göre üretilmiş olmalıdır. Kullanmadan önce o numune tipi için geçerli kılınmış veya onaylanmış olmalıdır. Analiz edilecek numune tipine benzer matrikste kalite kontrol ve kalibratör materyali kullanılmalıdır. Numune tipine özel eşik konsantrasyona göre sonuç değerlendirilmelidir.

İntoksikasyonlarda uygulanan madde analizlerinde kullanılan numune tipi önemlidir. İdrar numunesinde saptanan madde konsantrasyonu, alınan madde dozu ve etkisi ile ilişkili değildir ve detoksifikasyonun izlenebilmesi gibi tıbbi amaçlarla idrar numunesinin kullanımı yararlı değildir; bu ilişkinin daha fazla olduğu kan ve ağız içi sıvı numune tiplerinin kullanımı tıbbi amaçlı madde analizlerinde daha yararlıdır (Hammett-Stabler ve ark. 2002).

Uygun tarama test paneli istemi: Hekim hastadan veya bireyden kontrol veya izlem amaçlı tek maddeye yönelik test istemi yapabilir. Fakat madde kullanımının belirlenmesinde, çok değişik maddelerin kullanılması ve bir kişinin birden fazla maddeyi aynı anda kullanılabilmesi sebepleriyle bir maddeye yönelik test uygun değildir. Kullanımdaki yüzlerce maddeyi aynı anda taramak için teknoloji yetersiz kalmaktadır. Ayrıca, bu durum ekonomik olarak da yük getirmektedir. Bu nedenlerle, olası tüm maddelerin analizi günümüz koşullarında mümkün değildir. Genel olarak uygulamada, madde kullanımını belirlemek için ülkede en sık kullanılan maddeleri içeren minimum test paneli oluşturulur. Bu test paneli sağlık otoritesi tarafından belirlenir ve uygulanması zorunludur. Ayrıca kurum kendi ihtiyaçlarını karşılayacak ve bölgesel kullanım profilini kapsayacak şekilde ilave maddelere ait testleri de ekleyerek genişletilmiş test paneli de oluşturabilir. İhtiyaçlar değiştiğinden testlerin belirli aralıklarla (ideali yılda bir) güncellenmesi önerilmektedir (DuPont ve Shea 2013). Hekimler kurumlarındaki tarama test paneline yeni test eklenmesi için laboratuvarlardan talepte bulunabilirler.

Madde test parametreleri uygulama amacından doğan ihtiyaçlara göre belirlenir. Tıbbi ihtiyaçlar için bilimsel kılavuzlar ve tıbbi literatür, adli ihtiyaçlar için adli düzenlemeler ve sosyal ihtiyaçlar için de idari düzenlemeler kaynak olarak kullanılır. Örneğin; Amerika'da yayınlanan "Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi" kılavuzunda acil servisten zehirlenme şüphesiyle yapılan test istemleri için kokain, opiyatlar, barbitüratlar, amfetaminler, propoksifen, fensiklidin, trisiklik antidepressanları içeren bir test paneli önerilmektedir (Wu ve ark. 2003). Bu tür test paneli uygulamaları o tıbbi durum için hekime hızla tanı kararı verdirerek, hastaya erken müdahale olanağı sağlaması açısından yararlıdır. Adli ve sosyal amaçlara yönelik ihtiyaçlar için, yasal

(ülkeye göre değişir) ve idari (kuruma göre değişir) düzenlemeler değişik test panellerinin uygulanmasını isteyebilirler.

Madde analizlerinde ölçülen parametreler açısından iki farklı durum vardır. Bunlar: (1) *Maddenin ana molekül veya metabolit olarak ölçümü*: Maddeler vücuda dışarıdan alındıktan sonra; kimyasal yapısı değiştirilmeden ana molekül veya değiştirildikten sonra metabolit olarak vücuttan atılırlar. Metabolitler, yarı ömürlerinin ana molekülden daha uzun olması nedeniyle daha geniş saptama penceresine sahiptirler. Her madde, değişik numune tiplerinde ana molekül ve/veya metabolitlerini birbirine göre belirli oranda içeren spesifik analit paterni oluşturur. Örneğin idrar numunesi daha çok metabolitleri içerirken; kan ve ağız içi sıvı numuneleri daha çok ana molekülü içerirler. Ayrıca idrar numunesi maddelerin atılım yolu olduğu için göreceli daha geniş analit paternine ve daha yüksek analit konsantrasyonuna sahip olduğu için standart numune olarak kabul edilir. Madde analizlerinde; ayrı maddelerin metabolitlerinin aynı olmasına, madde metabolize edilmeden ana molekül olarak atılmasına veya pasif kullanımda olduğu gibi ana molekülle kontamine olmasına dikkat etmelidir. (2) *Maddenin tek veya grup olarak ölçümü*: Tarama testlerinde kullanılan immünokimyasal yöntemler yapıyı tanıdıkları için bir madde grubunu veya tek maddenin ana molekül ve metabolitlerini birlikte ölçerken, doğrulama testlerinde kullanılan kromatografik yöntemler molekülü ayırttıkları için her bir ana molekül veya metabolitleri ayrı olarak ölçerler (Report of the Task Force on Youth Drug Abuse 2008).

Saptama penceresinde numune verme: Saptama penceresi, maddenin ana molekül ve/veya metabolitlerinin numunede saptanabilme süresidir. Saptama penceresi, eşik konsantrasyon aşıldıktan sonra başlar (erken saptama noktası) ve altına inildikten sonra sonlanır (geç saptama noktası). Bu süre birçok faktörden etkilenebildiği için değişkenlik gösterebilmektedir. Bu değişkenlik de, testin negatif çıkmasına sebep olarak madde kullanımının belirlenmesi açısından zorluk oluşturabilir. Saptama penceresi maddenin tipine, maddenin farmakokinetiğine (madde ve konağa ait birçok faktörden etkilenir), test yöntemine, numune tipine ve eşik konsantrasyona bağlı değişir (Vandevenne ve ark. 2000, Verstraete 2004).

Madde analizlerinde idrar numunesi için idari eşik konsantrasyonlar, çalışanların hafta sonu madde kullanımı sonrası hafta içi yapılan analizlerde saptanabilecek şekilde (en az 2-4 gün) seçilmişlerdir. Saptama süresi hidrofilik maddeler (amfetaminler, opiyatlar, kokain gibi) için genellikle 2-4 gün olmasına rağmen, lipofilik maddeler (esrar gibi) için ise tek kullanımda 3-7 güne – hatta sürekli kullanımda 1 aya kadar uzar. Bu nedenle lipofilik maddeler için denetimli serbestlik veya bağımlılık tedavisine başladıktan 1 ay geçtikten sonra madde testi istenmelidir (Cary 2006).

Olay anı veya rasgele uygulamalarda madde kullanımının belirlenmesinde genellikle saptama penceresinde numune alınmasına bakılmaz. Ancak daha sonra çıkan sonucu değerlendirmek

için geriye yönelik saptama penceresi konusunda değerlendirme yapılabilir.

Birey onamının alınması: Numune alımı, bu analizlerde hukuki açıdan bir kanıt alma işlemi olarak düşünülmelidir. Numune alımı beden bütünlüğüne müdahale olduğu için bireyin rızası ve onamı olmadan yasal olarak yapılamaz (Ceza Muhakemesi Kanunu 2004). Bu nedenle madde analizleri de numune onamı alınmadan yapılmamalıdır. Ayrıca kültürümüzde çıplaklık utandıran bir davranış olduğundan, numune alımında bireyin mahremiyeti korunmalıdır; aksi durumda birey numune vermeyi haklı olarak reddedebilir ve bunu da ifade edemeyebilir. Bu durumda durumun iyi anlaşılacak koşulların düzeltilmesi gereklidir. Bazen de olası madde kullanımına bağlı pozitif sonuç çıkacağı için birey numune vermeyi kabul etmeyebilmektedir. Bu durumda numune vermesi üstelemez ve durumu bildirmek amacıyla hekimine ve denetimli serbestlik bürosuna rapor edilerek kayıt altına alınmalıdır (İpekcioglu 2014). Fakat adli makamların resmi talebiyle veya tıbbi olarak gereken durumlarda bireyden onam gerekmeden numune alımı yapılabilir (Warner ve ark. 2003). Çocuk veya ergenden onam almadan ebeveynler tarafından alınan numunelerin işleme alınması da uygun değildir. Bu tür davranışlar güven zedeleyici ve profesyonel yardım alınmasını engelleyicidir (Levy ve ark. 2014).

Kişinin kimliklendirilmesi: Kişinin kimliklendirilmesi fotoğraflı kimlik ile yapılmalıdır. Fotoğrafsız kimlik veya kimlik fotokopisi kabul edilmemelidir, fotoğraf kolay tanınmaya olanak vermelidir. Sahte olmasını engellemek açısından kimliğin kaplamalı ve soğuk damgalı olması istenmelidir. Kimlik kartında hile şüphesinde (kaplaması yırtılmış, fotoğraf değiştirilmiş, yazıları silinmiş gibi) yeni kimlik istenmelidir.

Uygun numune verme alanı: Numune verme alanı hem hileyi önlemeye hem de hijyenik boşaltım yapmaya yönelik şu özellikleri sağlamalıdır: (1) *Sakin tuvalet*: Tuvalet kalabalık ve karışıklığın olmadığı bir yerde olmalıdır (geçiş koridoru değil, çıkmaz koridor idealdir). (2) *Ayrılmış tuvalet*: Tuvalet sadece madde testi için kullanılmalıdır; buna olanak yoksa bu işlem sırasında genel kullanıma kapatılmalıdır (belirli saatlerde veya günlerde kullanıma kapatmak gibi). Cinsiyete özel tuvalet olması idealdir; ama bu olanak yoksa tek tuvalet sırayla kullanılabilir. Numune verme alanına yetkisiz erişim engellenmelidir; bu nedenle genel kullanımdaki tuvaletler madde testi için uygun değildir. (3) *Boşaltılmış tuvalet*: Tuvalet içindeki olası hile aracı olabilecek tüm malzemeler uzaklaştırılmalıdır (firça, havluluk, havlu, lavabo, çöp kutusu, kova, masa, sıcaklık ölçer, fazla numune kabı, etiket, kâğıt gibi); hatta ideali tamamen boş olmalıdır. Tuvalette numune verme dışında numune başvurusu, numune kabulü, sıcaklık ölçme, belge imzalatma gibi başka hiçbir işlem yapılmamalıdır. (4) *Susuz tuvalet*: Suyun tamamen iptal edildiği (el hijyeni için musluk ve koku – tuvalet hijyeni için sifon ihtiyaçları açısından kısıtlılıkları mevcut), bir vana ile suyun işlem sırasında kesildiği, mavi boyanın eklendiği (sadece sifona eklenebilmesi, mali yükü olması, her işlemden

sonra uygulanma zorluklar mevcut), rezervuar veya sifona ulaşımın engellendiği (mühürlenerek veya duvara gömülerek) uygulamalar yapılabilir. El hijyeni ıslak mendille sağlanabilir. (5) *Gözetilebilen tuvalet*: Tuvalette yeterli gözetim yapmayı sağlayan aydınlatma ve ayna düzeneği içeren olanaklar olmalıdır. Ayna düzeneği arkadan durulan yerden rahat görmeye olanak verecek şekilde uygun yerleşimli ve genişlikte olmalıdır. (6) *Hijyenik tuvalet*: Hijyen (el yıkama ve tuvalet temizleme olanakları) ve koku (yeterli havalandırma olanakları) problemleri yaşanmamalıdır. Ayrıca kişinin ilave dış giysilerini çıkarabileceği ve çanta, giysi gibi eşyalarını bırakabileceği güvenli ve hijyenik bir yer olanağı olması da önerilir.

Gözetimle numune alımı: Hile, madde analiz sonucunu yanıltmak amacıyla yapılan müdahalelerdir. Çeşitli numune tipleri ve laboratuvar düzeneklerinde çok çeşitli hileler yapılabilir. İdrar numunesi için sıklıkla beş şekilde hile yapılabilir: (1) *Kişiyi değiştirme*: Başka temiz kişinin örnek vermesi, (2) *Numuneyi değiştirme*: Kendisinin, başkasının, hayvanın temiz idrarı veya liyofilize ticari ürünlerin kullanımı, (3) *Numuneyi seyreltme*: Ağızdan aşırı sıvı alımı, ilaç atılımı veya eliminasyonunu artıran maddelerin alımı (Gold Seal©, Clean 'n Clear©, Test-Free©, Naturally Klean© gibi), diüretik alımı veya idrara dışarıdan sıvı ekleme, (4) *Numuneye madde ekleme*: In vivo testi etkileşim yapan madde alımı (aspirin, niasin, çinko sülfat, Puri-Blend©, TheStuff© gibi) veya idrara dışarıdan in vitro etkileşim yapan madde ekleme (sirke ve ağartıcı, sabun benzeri temizlik ürünleri gibi), (5) *Sonucu değiştirme*: Yetkili veya yetkisiz kişinin bilgi sistemine girerek sonucun değiştirilmesi şeklinde yapılabilir.

Hilenin en fazla görüldüğü basamak numune alımıdır. Gözetimsiz idrar numunesi alımı müdahaleye açıktır ve numune verme aşamasında kolayca hile yapılabilir. Bu nedenle gözetimle numune alınmalıdır. Üç şekilde idrar numunesi alınabilir: (1) *Gözetimsiz numune alımı*: Test istemi yapan hekimin kararına bağlı olarak (özellikle tıbbi amaçlı istemlerde) gözetim yapılmadan standart numune alımı işlemleri uygulanabilir. Bu durumda numune analiz sonucu adli veya idari amaçlarla kullanılamayacağı hasta veya yakınlarına bildirilir. Ayrıca gözetimsiz numune alımı hekim tarafından yazılı not olarak belirtilmelidir. (2) *Doğrudan gözetimle numune alımı*: Hastaya önden ve yüzü dönük şekilde doğrudan yapılan gözetimdir. Cinsel organdan numunenin idrar kabına doldurulduğu izlenir. Hastanın mahremiyeti önemsenmez, daha sert bir uygulamadır. Yüksek disiplin (asker, polis gibi) ve yüksek rekabet koşullarında (uluslararası müsabakalar, doping taraması gibi) uygulanabilmektedir. Uygun yapılırsa hile yapma olasılığı yoktur. (3) *Dolaylı gözetimle numune alımı*: Hastanın arkadan ve sırtı dönük şekilde, yandan aynalardan yararlanarak yapılan gözetimdir. Cinsel organlara bakmadan, numunenin vücuttan çıkarak numune kabına doldurulduğu izlenir. Hastanın mahremiyeti korunur, daha insancıl bir uygulamadır. Ancak bireyin şüpheli hareketleri izlenebilir, hile yapma olasılığı vardır, hileye karşı caydırıcıdır.

Alternatif numunelerle (kan, saç, ağız içi sıvı gibi) numune alımı genellikle özel teknikle sağlık profesyonellerince alındığı için ayrıca gözetim gerektirmez; ama tanık bulundurulabilir.

Gözetimle numune alımında; ilkesel olarak fiziksel saldırı, hırsızlık ve enfeksiyon riskine karşı önce kendini koruma tedbirleri alınmalı ve tanık olmalıdır. Bu nedenle gözetim görevlilerinin birbirinin tanığı ve koruyucusu olması açısından iki kişi olması idealdir. Bu koşullar sağlanamıyorsa en az bir kişi ile gözetim yapılmalıdır. Engelli kişiye yardım için iki kişi ile gözetim olanakları sağlanması uygun olur. Gözetim görevlisinin cinsiyeti hastayla uygun ve görevlendirme zamanlarından habersiz olmalıdır. Sabit gözetim görevlisi tehdit ve rüşvet tekliflerine maruz kalabileceği için uygun değildir. Gözetim görevlisi kurum çalışan havuzundan değişim sağlanarak yapılmalıdır. Gözetim görevlisinin kim olacağı hasta profiline ve kurumun olanaklarına bağlı olarak belirlenir. Saldırı ve hile açısından riskli hastalar için güvenlik görevlisi ve hatta kolluk görevlisi görevlendirilebilir. Güvenilir hasta profilinde ise çeşitli unvanlarda personelden yararlanılabilir.

Numune almada hileye sık başvuruluyor ise; habersiz numune alınması, birden fazla numune alınması (hangisinde analiz yapılacağı bilinmez) veya alternatif numune tiplerinin alınması hileye karşı önlem olarak uygulanabilecek stratejilerdir. Ayrıca şüphelenmede kullanılan şahit numuneden yeniden analiz ve tekrar numune alınması diğer önlemlerdir.

Numunenin kimliklendirmesi ve kontrolü: Numune kimliklendirmesi amacıyla kullanılan barkod etiketleri kolay çıkmalı ve sağlam olmalıdır. Hem idrar kabının kapağına hem de haznesine yapıştırılmalıdır. Etiket üzerinde gereken bilgiler bulunmalıdır. Kimlik ile etiketteki bilgiler eşleştirilmelidir. Numune kapağına müdahaleyi engellemek ve anlamak için mühür etiketi yapıştırılması idealdir.

Numune teslim edildikten sonra idrarın özellikleri (miktar, sıcaklık, görünüm gibi) uygunluk açısından kontrol edilmez. Analiz ve hile için numune kabul ve ret kriterleri belirlenmelidir. Bunlar bireye numune vermeden önce de bildirilmelidir.

Güvenilir malzeme ve cihaz kullanımı: Madde analizi uygulamalarında farklı bazı kritik malzeme ve cihazlar kullanılmaktadır. Bu malzeme ve cihazların seçim, satın alma, sipariş, kabul, kurulum, kullanım, saklama gibi süreçleri madde analizine etkileri sebebiyle iyi planlanmalıdır.

Madde analizlerinde kullanılacak her bir malzeme ve cihaz, istenen kalite ve güvenlik gerekliliklerini karşılayacak teknik özelliklere sahip olmalıdır.

Bunlardan bazıları: (1) *Numune kapları*: İdrar yaparken toplanabilmesi için geniş ağızlı olmalıdır. Analizi kontamine etmemesi için ideali steril ve kimyasal olarak inert materyalden yapılmış olmalıdır. Toplanan idrar miktarını ölçmek için hacim dereceli olmalıdır. Kurcalanmayı göstermesi için mühür etiketi içermelidir. Kapak açılmaya dayanıklı ve iki klikle kapanmalıdır. (2) *Taşıma çantaları*: Kan ve idrar taşıma için

bölmeleri olmalıdır. Darbelerden etkilenmesini engelleyecek ve ısı yalıtımı sağlayacak malzemeden üretilmiş olmalıdır (buz aküsü ile 24 saate kadar 8-15 C° arası soğuk zincir taşıması yapılabilir). Çantanın gövde ve üst kapağını kilitlenebilir (tek kullanımlık kilit olması ideal). Dezenfektanlar ile temizlenmeye uygun olmalıdır. Üzerinde “Numune Taşıma Çantası” yazmalıdır. (3) *Sıcaklık ölçüm cihazları*: Belirlenen teknik kriterlerde ölçüm yapılabilir. Kullanılan cihazlar kontaminasyon (daldırmaya bağlı), güvenlik (numune kabı açılmasına bağlı) ve hatalı ölçüm (uygun teknik kullanılmamasına bağlı) riskleri açısından değerlendirilmelidir. (4) *Numune bütünlük testi stripleri*: Belirlenen teknik kriterlerde ölçüm yapılabilir. Rutubetten etkilenmemesi için açık havadan korunmuş olmalıdır.

Numune güvenlik zinciri: Numunelerin kanıt olarak güvenliği ve geçerliliğini sağlayacak önlemlerin alınmasıdır. Tüm süreçler; yetkilendirilmiş kişilerle ve elden yapılmalı; yazılı ve imzalı şekilde kayıt altına alınmalıdır. Bunun için sürecin başından sonuna kadar tüm basamaklarını içerecek şekilde bir kayıt formu oluşturulmalıdır.

Numune transfer güvenliğinde numuneye müdahaleyi engellemek ve anlamak için; yakın transferde (numune alma birimi ve laboratuvar numune kabul birimi aynı yerde) yetkilendirilmiş personelle yapılmalı, mühürlü idrar kapları kullanılmalı ve laboratuvar içine yetkisiz giriş engellenmelidir. Uzak transferde (numune alma birimi ve laboratuvar numune kabul birimi farklı yerde) ayrıca kilitli taşıma çantaları kullanılmalıdır. Dış laboratuvara transferde ise (numune alma birimi ve laboratuvar numune kabul birimi farklı kurumlarda) ayrıca sızıntıya karşı numune kabı iç içe geçebilen iki plastik torbaya konmalıdır. Taşıma çantası dış darbeler ve çevre şartlarına karşı dayanıklı ve soğutucu özellikte olmalıdır.

Yetkilendirilmiş ve denetlenen laboratuvarlarda analiz: Madde analizleri, sağlık otoritesi tarafından kalite ve güvenlik gerekliliklerini yerine getirdiği belgelendirilmiş tıbbi laboratuvarlarda uygulanmalıdır.

Madde analiz sürecinde, belirli kalite ve güvenlik gerekliliklerinin karşılanması, kalite yönetim sistemi çerçevesinde ele alınabilir. Fakat bu maliyetli, ve gönüllülüğe dayalı bir süreçtir. Ayrıca ruhsatlandırmanın yerini tutamaz. Fakat ruhsat almak için gereklilikleri sağlamada kolaylaştırıcıdır. Bu amaçla tıbbi laboratuvarlar için uluslararası kabul görmüş ISO 15189 (Tıbbi Laboratuvarlar Kalite ve Yeterlilik için özel şartlar Standardı) akreditasyonu idealdir. ISO 9001 (Kalite Yönetim Sistemleri için Gereklilikler) belgelendirmesi veya ISO 17025 (deney ve kalibrasyon laboratuvarlarının yeterliliği için genel şartlar standardı) akreditasyonu kalite yönetim sistemi oluşturulması açısından da yararlıdır (ISO 15189:2007: Medical laboratories – particular requirements for quality and competence 2007, ISO 17025:2005: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories 2005).

Numune bütünlük testleri: Madde varlığının belirlenmesini önlemek için madde kullanıcılarının arayış içinde oldukları hileleri saptamak amacıyla uygulanırlar. İdrar bütünlüğü kaybolmuşsa, idrar madde analizi için kabul edilmez ve reddedilir.

Numune teslim edildikten sonra idrarın bileşimi (kreatinin, pH, dansite, nitrit, oksidan madde gibi) uygunluk açısından analiz edilmelidir (Cook ve ark. 2000). Hile için numune kabul ve ret kriterleri belirlenmelidir. Numunede hile yapıldığı düşünülüyorsa “seyreltilmiş, bütünlüğü bozulmuştur, numune idrar değildir” şeklinde açıklamalar analiz raporunda belirtilmelidir. Numune kontrol ve bütünlük testlerinin bazılarının kriterlerin dışında çıkması her zaman numune reddini gerektirmeyebilir; numune bütünlük testlerinin birlikte değerlendirilmesi uygundur (Phan ve ark. 2012).

Güvenilir yöntemle analiz: Günümüzde tarama testleri immünokimyasal analiz yöntemleriyle, doğrulama testleri kromatografik analiz yöntemleriyle uygulanır. Tarama amaçlı üç analiz yöntemi kullanılabilir: (1) *Hasta başı testler*: İmmünokimyasal yöntem (immünokromatografi) dayanır (Melanson 2009). Kliniklerde tıbbi amaçla kullanıma uygundur (acil servis ve yoğun bakımlarda kullanılabilir). Analitik performanslarının değişken olması, gerçek anlamda kalite kontrol uygulanamaması, sonuç değerlendirilmesinde problem olabilmesi ve eşik konsantrasyonlarının farklı olması sebepleriyle, Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından hasta başı analiz test sonuçlarının adli veya idari amaçlı kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir. (2) *İmmünokimyasal laboratuvar testleri*: İmmünokimyasal yöntemler, “enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT)”, “cloned enzyme donor immunoassay (CEDIA)”, “fluorescence polarization immunoassay (FPIA)” ve “kinetic interaction of microparticles in solution (KIMS)” gibi tekniklere dayanır. Duyarlılığının yüksek olması, küçük numune hacmi gerektirmesi, otomatize cihazlarda hızlı sonuçlanması gibi avantajlar sunar. Testin performansı antikorun özelliklerine bağlıdır. Bu durum benzer yapıdaki maddelere çapraz reaksiyon görülmesine ve yalancı pozitifliğe sebep olur (özgüllüğü düşüktür) (Melanson 2012). (3) *Kromatografik laboratuvar testleri*: “Gas Chromatography – Mass Spectrometry (GC-MS)” ve “Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)” uygulamaları cihaz yatırım maliyetleri, uygulama zorlukları ve pratik olmamaları nedenleri ile henüz tarama amaçlı yaygın olarak kullanılmamaktadır. Yalancı pozitif ve negatif sonuçlar daha düşük oranlarda olduğundan tercih edilebilirler (Zhang ve ark. 2016).

Çapraz reaksiyon; kullanılmakta olan analiz yönteminin test edilen madde ile kimyasal olarak benzeri arasında ayırım yapamamasıdır. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde çok önemli bir konudur. Madde grubuna spesifik immünokimyasal yöntemlerde benzer yapıdaki madde ve metabolitlerinin ölçümü sağlanır. Bu ölçüm, kullanılan antikorun spesifik madde varyantlarına karşı çapraz reaksiyonuna bağlıdır. Buna bağlı grupta bazı maddeleri ölçüp, bazıları ölçülemeyebileceği için kullanılan

analiz yönteminin performansı bilinmelidir. Fakat antikorun madde dışındaki moleküllere çapraz reaksiyon vermesi yalancı pozitifliğe sebep olan bir problemdir. Bu nedenle ölçüm yöntemine özgü potansiyel çapraz reaksiyonlar da bilinmeli ve varsa sebebini belirlemek için hastaya kullandığı ilaç veya bitkisel ürün olup olmadığı sorulmalıdır (Smith ve Bluth 2016).

Sıkı kalite güvencesi ve kontrol: Madde test sonuçlarının kanıt niteliği taşıması nedeniyle daha sıkı ele alınmalıdır. Standardize, onay almış ve çalışılan numuneye uygun yöntemler kullanılmalıdır. Numune çalışmaya başlamadan önce laboratuvar koşullarında geçerli kılınmalı veya onaylanmalıdır.

Madde analiz amacına göre kalite kontrol gereklilikleri belirlenir. Analiz öncesi en az iki seviye günlük iç kalite kontrol numunesi çalışması gereklidir. (TDM8-A: Urine drug testing in the clinical laboratory Approved guideline 1999). Kör numune (kimliği çalışandan saklanan numune) çalışmasında kalite kontrol numunesi, hasta numunesi gibi barkodlanıp çalışılarak analiz öncesi, analiz ve analiz sonrası evrelerin kalitesi de izlenebilir. Ayrıca madde analizleri dış kalite kontrol programı ile de izlenmelidir.

İki basamaklı analiz: Madde analizleri tarama ve doğrulama analizi şeklinde basamaklı uygulanır. Sırayla önce birinci basamak olan tarama testleri uygulanır ve sonuç raporlanır. Sonuçlar değerlendirildikten sonra itiraz durumunda yalancı negatiflik veya pozitiflik açısından daha sonra ikinci basamakta doğrulama testleri uygulanır. Doğrulama test sonucu raporlanır. Tarama testleri, immünokimyasal yöntemlere dayanır, kalitatif veya semikantitatif ve maddenin ve/veya metabolitlerinin varlığını saptar (Melanson 2012). Doğrulama testleri ise kromatografik yöntemlere (GC-MS veya LC-MSMS) dayanır. Doğrulama testleri kantitatif olup madde varlığını doğrular ve/veya miktarını ölçerler (Yuan ve ark. 2015).

Madde analizleri açısından tarama ve doğrulama analizleri birbirini tamamlayan bir bütünün parçası olarak düşünülmelidir. İki sistem ortak ve birbiriyle uyumlu çalıştırılarak madde kullanımı suçlamalarına karşı güçlü bir koruma sağlamalıdır. Tarama analizlerinin hızlı ve ucuz olması yanında doğru şekilde tüm negatifleri dışlayarak pozitifleri ortaya çıkaran bir niteliği olmalıdır (duyarlılığı yüksek olmalı). Doğrulama analizlerinin yavaş ve pahalı olması yanında tarama testleriyle belirlenen pozitifleri teyit edilmelidir (özgüllüğü yüksek olmalı). Bahsedilen özellikler analiz yöntemi olarak kullanılan teknolojilere bağlıdır. Günümüz teknolojisinde tarama analizlerinde hedeflerin tümü kabaca saptanmaya çalışılırken, doğrulama analizlerinde sadece bir veya iki tane hedef net olarak saptanmaya çalışılmaktadır.

Şahit numune saklama: Şahit numune, gözetimli olarak tarama amacıyla alınan ve güvenlik zinciri kurallarına uygun olarak laboratuvara teslim edilen, gerektiğinde doğrulama yöntemi ile tekrar analiz yapılmak üzere uygun koşullarda saklanan numunedir. İdrar örnekleri için farklı kaplara alınmış veya aynı kaptan ayrılmış numuneler kullanılabilir. Birey

mağduriyetini önleme amacı ile, özellikle pozitif numuneler saklanmalıdır ve gerektiğinde yalancı pozitiflik açısından doğrulanmalıdır. Koşullar uygunsuzsa bazı merkezlerde, yalancı negatiflik ve kimlik tayini amacıyla negatif numuneler de saklanabilmektedirler.

İtirazda şahit numunenin doğrulanması: Negatif tarama test sonucu için genellikle doğrulama analizine ihtiyaç duyulmaz. Ancak klinik ile uyumsuz sonuçlar alınması durumunda hekim ve laboratuvar iletişime geçmelidir. Olası durumlar sorgulanmalıdır. Gerekirse yeni numune alınarak analizler tekrarlanmalı veya doğrulama analizi istenmelidir. Negatif numuneler laboratuvarlarda test sonucunu hekim değerlendirinceye kadar saklandığından, doğrulama yapılabilmesi için klinik ile laboratuvar iletişiminin hızlı ve akıcı olması gerekir. Pozitif tarama test sonucu gerekli durumlarda doğrulama analizine gönderilir. Pozitif numunelere ait şahit numuneler uzun süre saklanır ve bu süre içinde başvurulursa doğrulama analizine gönderilir.

Tarama sonucu pozitif çıkan numuneler için uygulamada iki yaklaşım mevcuttur: (1) Pozitif her numuneye doğrulama analizi yapılması: Bu durumda yeniden test istemi gerekmeden pozitif çıkan her numune doğrulama laboratuvarına gönderilir. Fakat bu yaklaşımın gereksiz iş yükü, sonuçlanma süresinin gecikmesi ve mali yükü sebepleriyle uygulamada kısıtlılıkları vardır. Ayrıca hekimine doğrudan kullandığını söyleyen veya kabul eden hastalar olması ve test sonucunun her zaman adli veya idari bir kararda hüküm verdirici olarak kullanılmayacak olabilmesi de söz konusudur. (2) Pozitif sonuca itirazda doğrulama analizi yapılması: Bu durumda hastanın kliniğiyle uyumsuzluk durumunda hekimi tarafından veya mağdur olduğunu bildirdiğinde uygun bulunursa adli makamlar tarafından doğrulama test istemi yapılır. Bu yaklaşımın mali olarak %95 tasarruf sağladığı bildirilmiştir (Lum 2002). Fakat yaklaşım ne olursa olsun, pozitif sonuçlara doğrulama testi olanağı sağlanmalıdır. Olumsuz tıbbi, adli, mali veya sosyal sonuçlara karşı; sırasıyla bireylerin sağlık, özgürlük, insanca yaşam veya eşitlik hakkı ulusal düzeyde Anayasa ve uluslararası düzeyde sözleşmelerle düzenlenmiştir (Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi 1954, Türkiye Cumhuriyeti Anayasası 1982). Bu nedenle Devlet, yasal/idari düzenlemeler yaparak ve uygulamaları denetleyerek bireylerin mağdur olmasını engellemelidir.

Sonuç güvenlik zinciri: Sonuç güvenlik zinciri istenilen anda kesintisiz şekilde bilgiye erişebilirlik, gizlilik ve kurtarılabirlik sağlanacak şekilde yönetilmelidir. Verilen laboratuvar hizmeti için gereken bilgiye erişim olmalı, bilgi sisteminde yetki ve sorumluluklar (bilgiye erişim, bilgi girişi, bilgi değiştirme, bilgi yayımı gibi) tanımlanmalı, kişisel şifreler paylaşılmamalı, bilgi sisteminde donanımsal ve yazılımsal önlemler alınmalıdır. Yetkili kişinin sonucu değiştirmesi ve dışarıdan sisteme yetkisiz girilerek sonucun değiştirilmesine yönelik bilgi sistemi güvenliği tedbirleri alınmalıdır. Ayrıca madde analiz sonuçları sözlü veya yazılı şekilde verilmemelidir. Sadece istem yapan hekim veya kurumun çalışma koşullarına göre o hastayı

görecek hekim grubunun erişimine açık olmalıdır. Sonucu değiştirmeye kısıtlı sayıda kişi yetkili olmalıdır.

Uygun eşik konsantrasyon: Test sonucunun negatif veya pozitif ayrımının yapıldığı madde konsantrasyonudur. Yalancı negatiflik ve pozitiflikleri etkileyeceği için madde analizleri açısından en kritik konudur. Kullanım amacına göre değişik eşik konsantrasyonlar kullanılabilir, bu nedenle hekimler test sonucunun yanında yer alan eşik konsantrasyona dikkat etmelidirler.

Eşik konsantrasyonlar üç şekilde belirlenir: (1) *Analitik eşik konsantrasyon:* Bir maddenin ana molekülü veya metabolitinin analiz yöntemi ile saptanabildiği seviyedir (analitik duyarlılık seviyesi). (2) *Tanısal eşik konsantrasyon:* Receiver operating characteristic (ROC) eğrisi gibi araçlar kullanarak optimal duyarlılık ve özgüllüğe göre belirlenir. Tarama analizleri için yüksek duyarlılıkta (yalancı negatiflik en düşük), doğrulama analizleri için yüksek özgüllükte (yalancı pozitiflik en düşük) olacak şekilde eşik konsantrasyonlar belirlenir. (3) *İdari eşik konsantrasyon:* Genellikle maddenin analiz yöntemiyle saptanabildiği seviyenin yeterince üstünde, ama madde analizlerinde adli veya idari kararlar açısından istenmeden maddeye maruz kalma (beslenme, pasif kullanım gibi) sebebiyle oluşan yalancı pozitiflik sayısını en azda tutacak ve madde kullanımının makul bir süre içinde belirlenmesine yetecek düşüklükte bir seviyedir. İdari eşik konsantrasyonlar, tıbbi amaçlı kullanımlar için genellikle uygun olmazlar. Bu eşik konsantrasyonlar yalancı negatif test sonuçlarına sebep olarak tanı ve tedavi açısından problemlere sebep olabilirler.

Tıbbi amaçlı madde analizleri için analitik veya tanısal eşik konsantrasyon; adli ve idari amaçlı analizler için ise idari eşik konsantrasyonların kullanılması önerilir. İdari eşik konsantrasyonlar devlet mevzuatında yasal bir zorunluluk veya mesleki kurumların ve/veya derneklerin kılavuzlarında bir tavsiye şeklinde yer almaktadır (Clinical Drug Testing in Primary Care 2012). Uygulamada tıbbi laboratuvarlar farklı istem amaçları (tıbbi, adli veya idari amaç için) ve gerekliliklere göre (tarama veya doğrulama testleri gibi) aynı test için birden fazla eşik konsantrasyonu kullanabilirler. Fakat her seçilen eşik konsantrasyon için test yönteminin performansı geçerli kılınmalıdır.

Ülkemizde idari eşik konsantrasyon, Trafik Kanunu'nda alkol düzeyi için belirlenmişken, madde düzeyleri için henüz belirlenmemiştir (Karayolları Trafik Kanunu 1983). Günlük uygulamada Türkiye'de değişik laboratuvarlardan elde edilen madde test sonuçları farklı eşik konsantrasyonlarla değerlendirilmektedir. Mevzuat değişiklikleri ülke içi standardizasyonu da sağlayacaktır (İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları 2016).

Test sonucunun doğru yorumu: Test sonucunu yorumlamak; test isteminin amacı, kullanılan ölçüm yönteminin

sınırlamaları, madde ve metabolitlerden hangilerinin saptanıp hangilerinin saptanmadığı, muhtemel çapraz reaksiyon veren bileşikler, seçilen numune tipinin sınırlamaları gibi konular göz önünde bulundurulmalıdır.

Çıkan negatif veya pozitif test sonucunun yorumu şu şekilde yapılmalıdır: (1) *Negatif sonucun yorumu:* Test sonucunun eşik konsantrasyonun altında olması anlamındadır. Negatif sonuç gerçek veya yalancı olabilir: Gerçek negatiflik; numunede gerçekte mevcut olmayan bir maddenin analitik yöntemle tespit edilmeme durumudur (madde yok ve test negatif). Bu olması istenen sonuçtur. Yalancı negatiflik ise; numunede mevcut olan bir maddenin analitik yöntemle tespit edilememe durumudur (madde var ve test negatif). Buna numunenin karışması, madde konsantrasyonunun düşük olması, madde alım sıklığının az olması, idrar numunesinde hile yapılması, doğru maddenin aranmaması, yöntemin yeterince duyarlı olmaması, saptama penceresi dışında bir zamanda numune alınması gibi olası durumlara sebep olabilir.

Negatifliğe sebep olan iki önemli sorun; saptama penceresi ve hiledir. Güvenlik gereklilikleri hileyi caydırıcı ve engellemeye yönelik olduğu için tamamen sıfırlayamaz. Klinik korelasyon ve numune bütünlük testleri hileyi saptamada kullanılacak yegane araçlardır. Saptama penceresi birçok faktörden etkilediği için bireysel değişkenliklere bağlı olarak negatifliğe sebep olur. Kronik kullanımı saptamak için habersiz tekrar ve/veya alternatif tipte numunelerin alınması uygulanabilecek yollardır.

Ülkemizde son yıllarda sık kullanılan sentetik kannabinoidler (sokak ismi ile Bonzai) tarama analizlerinde yalancı negatifliğe sebep olan yeni nesil maddeler arasındadır (Sentetik Kannabinoidler 2016). Doğrulama analiz yöntemleriyle ancak saptanabilen bu maddeler uluslararası alanda da madde ile mücadeleyi zorlaştırmaktadırlar.

(2) *Pozitif sonucun yorumu:* Test sonucunun eşik konsantrasyonun üstünde olması anlamındadır. Pozitif sonuç gerçek veya yalancı olabilir: Gerçek pozitiflik; numunede mevcut olan bir maddenin analitik yöntemle de tespit edilme durumudur (madde var ve test pozitif). Bu olması istenen sonuçtur. Yalancı pozitiflik ise; numunede gerçekte mevcut olmayan bir maddenin analitik yöntemle de tespit edilme durumudur (madde yok ve test pozitif). Buna geçmiş madde kullanım hikâyesi (kronik kullanıcı), pasif inhalasyon (esrar, kokain), çapraz reaksiyonlar (reçeteli veya reçetesiz ilaç, bitkisel ürün, gıda kullanımı), etkileşim yapanlar (yapısal olarak benzer veya benzer olmayan bileşiklerle) gibi olası durumlar sebep olabilir (Makkai 2000).

Pozitif tarama test sonucu, numune veren kişiyi kesin madde kullanıcısı olarak tanımlamaz. Sonuçların değerlendirilmesinde bireyin ayrıntılı bilgi içeren alternatif tıbbi değerlendirmesi gereklidir. Ayrıca olay sırasındaki fiziksel durum, mental durum veya davranışla ilgili olası bir karar veya hükmün varlığı da madde kullanımını destekler. Analiz immünokimyasal yöntemlerle yapılıyor ise her bir test grubu için beklenen majör çapraz reaksiyon yapan bileşikler hekim laboratuvara sormalıdır.

SONUÇ

Ülkemizdeki son düzenlemelere göre hekimler, madde analizlerinin kalite ve güvenlik gerekliliklerini bilmek ve uygulamak zorundadırlar. Bu çerçevede ilgili düzenlemeler ve teknik konular iyi anlaşılmalı, kliniklerde uygulanan madde analizlerinin hasta ve çalışanı mağdur etmeyecek ve bilimsel esaslara uygun bir işleyişe kavuşturulması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Adli Tıp Kurumları Yönetmeliği (2004). Ankara, Adalet Bakanlığı.
- Avrupa İnsan Hakları Sözleşmesi (1954). Ankara.
- Barbarajan M, Bissell MG, Kwong TC ve ark. (2012). *Clinical Toxicology Testing: A Guide for laboratory Professionals*, CAP Press.
- Caplan YH, Goldberger BA (2001) Alternative specimens for workplace drug testing. *J Anal Toxicol* 25: 396-9.
- Cary PL (2006) The marijuana detection window: determining the length of tie cannabis wil remai detectable inurie followig smokin. *Drug court practitioner fact sheet*. 4:1-16.
- Ceza Muhakemesi Kanunu (2004). Ankara.
- Clinical Drug Testing in Primary Care (2012). USA, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Cook JD, Caplan YH, LoDico CP ve ark. (2000) The characterization of human urine for specimen validity determination in workplace drug testing: a review. *J Anal Toxicol* 24:579-88.
- Denetimli Serbestlik Hizmetleri Kanunu (2005). Ankara.
- DuPont RL, Shea CL (2013) *Drug Testing: A White Paper of the American Society of Addiction Medicine (ASAM)*.
- Gallardo E, Queiroz JA (2008) The role of alternative specimens in toxicological analysis. *Biomed Chromatogr* 22:795-821.
- Gerson B, Subramaniam S (1998) Drug testing as part of the war on drugs. *Clin Lab Med* 18:781-803.
- Hammert-Stabler CA, Pesce AJ, Cannon DJ (2002) Urine drug screening in the medical setting. *Clin Chim Acta* 315:125-35.
- İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Doğrulama Laboratuvarlarının Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Genelge (2015). Ankara, Sağlık Bakanlığı.
- İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları (2016). Ankara, Sağlık Bakanlığı.
- İpekcioglu PA (2014) Vücuttan Örnek Alma İşleminin Hukuki Niteliği ve Anayasaya Uygunluğu. *MÜHF-HAD* 20:1157-75.
- ISO 15189:2007: Medical laboratories – particular requirements for quality and competence (2007). Geneva, Switzerland, International Organization for Standardization.
- ISO 17025:2005: General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (2005). Geneva, Switzerland, International Organization for Standardization.
- Kara Uzun N, Karakükcü Ç, Küme T (2015) Madde Bağımlılığı İzleminde Laboratuvar, Tıbbi Biyokimya Uzmanları için Bilgilendirme Kılavuzu. İzmir, Meta Basım.
- Kara Uzun N, Karakükcü Ç, Küme T ve ark. (2016) Madde Analizlerinde Laboratuvar, Tıbbi Biyokimya Uzmanları için Bilgilendirme Kılavuzu. İzmir, Meta Basım.
- Karayolları Trafik Kanunu (1983). Ankara.
- Küme T, Can İÖ, Şişman AR (2009) Klinik Laboratuvarlarda Adli Örnek İşlemleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 7:101-13.
- Küme T, Karakükcü Ç, Kara Uzun N ve ark. (2016) Tıbbi Laboratuvarlarda Madde Analizleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 14:58-71.
- Levy S, Siqueira LM, Ammerman SD ve ark. (2014) Testing for drugs of abuse in children and adolescents. *Pediatrics* 133: e1798-807.
- Lum G (2002) Utilization and cost effectiveness of standardized testing for screening and confirmation of drugs of abuse in urine. *Ann Clin Lab Sci* 32:387-92.
- Lum G, Mushlin B (2004) *Urine Drug Testing: Approaches to Screening and Confirmation Testing*. Lab Med. 35:368-73.
- MacDonald S, Wells S (1994) *The Impact and Effectiveness of Drug Testing Programs in the Workplace*. New York, Plenum Press.
- Makkai T (2000) *Drug Use Monitoring in Australia (DUMA): Drug Detection Testing*. No 25.
- Medication-Assisted Treatment for Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs (2005). USA, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Melanson SE (2009) Drug-of-abuse testing at the point of care. *Clin Lab Med* 29:503-9.
- Melanson SE (2012) The utility of immunoassays for urine drug testing. *Clin Lab Med* 32:429-47.
- Normand J, Lempert RO, O'Brien CP (1994) *Under the Influence? Drugs and the American Work Force*. Washington (DC), National Academies Press (US).
- Phan HM, Yoshizuka K, Murry DJ ve ark. (2012) Drug testing in the workplace. *Pharmacotherapy* 32:649-56.
- Report of the Task Force on Youth Drug Abuse (2008) Hong Kong, Government Logistics Department Hong Kong Special Administrative Region Government.
- Sağlık Bakanlığı ve Bağlı Kuruluşlarının Teşkilat ve Görevleri Hakkında Kanun Hükmünde Kararname (2011). Ankara.
- Sentetik Kannabinoidler (2016) Ankara, Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi.
- Smith MP, Bluth MH (2016) Common Interferences in Drug Testing. *Clin Lab Med* 36:663-71.
- TDM8-A: Urine drug testing in the clinical laboratory Approved guideline (1999). USA, Clinical and Laboratory Standards Institute.
- The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (2013). Washington (DC), USA, American Psychiatric Association.
- Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği (2013). Ankara, Sağlık Bakanlığı.
- Türk Ceza Kanunu (2004). Ankara.
- Türkiye Cumhuriyeti Anayasası (1982). Ankara.
- Ulusal Uyuşturucu ile Mücadele Strateji Belgesi (2016) Ankara, Uyuşturucu ile Mücadele Yüksek Kurulu.
- Vandevenne M, Vandenbussche H, Verstraete A (2000) Detection time of drugs of abuse in urine. *Acta Clin Belg* 55:323-33.
- Verstraete AG (2004) Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. *Ther Drug Monit* 26:200-5.
- Walsh JM (2008) New technology and new initiatives in U.S. workplace testing. *Forensic Sci Int* 174:120-4.
- Warner EA, Walker RM, Friedmann PD (2003) Should informed consent be required for laboratory testing for drugs of abuse in medical settings? *Am J Med* 115:54-8.
- Wish ED, Gropper BA (1990) *Drug Testing by the Criminal Justice System: Methods, Research, and Applications*. Crime and Justice 13:321-91.
- Wong RC, Tse HY (2005) *Drugs of Abuse Body Fluid Testing*. Totowa, NJ, Humana Press.
- Wu AH, McKay C, Broussard LA ve ark. (2003) National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. *Clin Chem* 49:357-79.
- Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların Çalışma Usul ve Esasları Hakkında Genelge (2014). Ankara, Sağlık Bakanlığı.
- Yuan C, Chen D, Wang S (2015) Drug confirmation by mass spectrometry: Identification criteria and complicating factors. *Clin Chim Acta* 438:119-25.
- Zhang YV, Wei B, Zhu Y ve ark. (2016) Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: An Emerging Technology in the Toxicology Laboratory. *Clin Lab Med* 36:635-61.