

Madde Testlerinde “Doğru” Bilinen “Yanlış” Pozitif Sonuçlar: Amfetaminlere Özgü Bir Olgu

51. BÖLÜM

Rukiye DÖĞER
Serap Annette AKGÜR

GİRİŞ

Suistimal edilebilen yasadışı maddelerin kullanımının giderek yaygınlaşması, dünyada bu maddelerin saptanmasına yönelik çalışmaları artırmaktadır. Bu bağlamda madde kullanımının tespiti aşamasındaki madde testi uygulamaları sağlık hizmetlerinde, işyerinde ve adli durumlarda (örn. denetimli serbestlik sistemi) giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Madde kullanımı ile ilgili bireysel ve sosyal sorunları yasal önlemler almak suretiyle önleme çalışmaları giderek daha da fazla gerekli hale gelmiştir. Ülkemizde 2006 yılında yürürlüğe konan ve 2018 yılında revize edilen 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu’nun 109. maddesi kapsamında yasadışı madde kullanıcılarına Denetimli Serbestlik (DS) sistemi uygulanmaktadır. Bu uygulamada “uyuşturucu, uyarıcı veya uçuşucu maddeler ile alkol bağımlılığının tedavileri için ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından klinik bulgular yanında laboratuvar bulgularına göre değerlendirilmesi” ne ilişkin denetimli serbestlik tedbirlerinin uygulanacağı öngörülmektedir (1). Bu kapsamda ülkemizde madde kullanımını saptamak için yapılan madde testlerinde tercih edilen biyolojik materyal idrardır. İdrarda madde testinde, ön tarama amacıyla kullanım kolaylığı, hızlı geri dönüş süresi ve birden fazla madde sınıfını tarama kapasitesi nedeniyle immunoassay (IA) yöntemi

yaygın olarak tercih edilmektedir. IA yöntemi hedeflenen ana maddelerin veya metabolitlerin varlığını saptamak için antikorları kullanmaktadır. IA test yöntemleri arasında klonlanmış enzim donor immunoassay (CEDIA), enzimle çoğaltılmış immunoassay (EMIT), floresan polarizasyon immunoassay (FPIA), radyoimmunoassay (RIA) vb. bulunmaktadır. Ancak, IA ile yapılan madde taramalarında, yapısal olarak benzer bileşikler ile antikor çapraz reaksiyon verebilmektedir. Çapraz reaksiyon, yanlış pozitif sonuçların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (2,3). Bu durum testin yapısal olarak ilgili bir maddeyi tespit ettiği ve gerçek hedef maddeyi tespit edemediği halde pozitif bir sonuç rapor ettiği anlamına gelmektedir (4). Bu “yanlış” pozitif sonuçlar nedeniyle immunoassay yöntemi sınırlı duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.

Dünya genelinde esrardan sonra en çok kullanılan yasadışı madde olan amfetamin tipi stimulanlar (ATS) ülkemiz Sağlık Bakanlığı tarafından analiz edilmesi gerekli standart panelde bulunan 5 maddeden biridir (5). Amfetaminler ve metamfetaminlerin birçok formu terapötik kullanım amacıyla reçete ile temin edilebilmekte; ancak genellikle uyarıcı ve öforik etkileri nedeniyle suistimal edilebilmektedir. Kimyasal olarak ilişkili bileşiklerin yanlış pozitif sonuçlar üretmesi amfetamin testini yorumlanması zor testlerden biri haline getirmektedir. Amfetaminlere özgü olarak

da adli süreçte olan bireylerin hayatlarını etkileyebilen somut bir veri yani bir delil niteliğindedir. Yanlış pozitif sonuçları olan kişiler rehabilitasyon programlarına uygunluklarını kaybedebilir, uygun olmayan bir şekilde işten çıkarılabilir veya güven eksikliği nedeniyle sağlık personelinin önyargısına maruz kalabilir (17). Bu nedenle madde testlerinin geçerliliğinin ve güvenilirliğinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi, nihayetinde sosyal ve yasal sonuçları olacak kararlar almak için kritik öneme sahiptir.

Adli toksikolojide madde testlerinde örnek alma işleminden (preanalitik aşama), örneklerin analiz edilmesi (analitik aşama) ve sonuçların doğru bir şekilde yorumlanarak rapor edilmesine (post-analitik aşama) kadar olan süreç birbiriyle ayrılmaz bir bütündür. Bu süreç uluslararası standartlara göre hazırlanmış rehberlerde belirlenen kriterlere göre birbiriyle uyum içerisinde gerçekleştirilmelidir (14,18,19). Sunulan olgumuz, analitik aşamada yer alan tarama testlerinin çapraz reaksiyon sonucu “yanlış pozitiflik” vermesi nedeniyle sonucun daha ileri bir yöntemle doğrulanmasının önemini göstermektedir. Olgunun idrar örneğinde saptanan pseudoefedrin adli etkin madde aynı zamanda yasadışı madde yapımında kullanılabilen bir öncü (prekürsör) maddedir (8). Ayrıca suistimal edilebilen maddeler arasındadır. Sağlık Bakanlığı Beşeri Tıbbi Ürün Klinik Değerlendirme Komisyonunca 1 Haziran 2018 tarihi itibarıyla, 60 mg pseudoefedrin ve tuzlarını kombine olarak ihtiva eden ilaçların da “Normal Reçete İle Verilmesi Gereken İzlemeye Tabi İlaç” kapsamında değerlendirilmesi kararı alınmıştır. Bu tarihten önce gelen olgunun anemnezine bakıldığında, soğuk algınlığı ilacı kullandığı yönünde beyanı olduğu görülmüştür. Reçeteli olarak alınmayan, tezgâh üstü satılan bu maddeleri içeren soğuk algınlığı vb. ilaçlar olgu örneğinde de görüldüğü üzere yanlış pozitif sonuçlara sebep verebilmektedir. Bu durum da anemnezin önemini ve kullanılan ilaçların GC-MS gibi daha ileri yöntemlerle saptanmasının gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Örneğin; kullanılan antigribal ilaçtaki pseudoefedrin yanında analjezik, antipiretik olarak içerisinde mevcut

olan parasetamol ve ibuprofen gibi maddelerin varlığının da yorumlanması gerekmektedir.

İmmünolojik testlerin kromatografik testlere kıyasla daha kısıtlı olan duyarlılığı ve özgüllüğü göz önüne alındığında, klinisyenler özellikle DS gibi adli veya yasal süreç kapsamında olan olgularda daha kesin doğrulama (GC-MS gibi) sonuçlarını mutlaka değerlendirmelilerdir (20). Preanalitik aşamada da belirtildiği gibi ilgili laboratuvar personeline reçeteli, reçetesiz ve bitkisel ilaçlar da dahil olmak üzere kişilerin kullandığı ilaçların ayrıntılı geçmişinin alınması, yanlış pozitif sonuçların değerlendirilmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Ancak bilinmelidir ki; örnek alma işlemi her zaman adli toksikoloji laboratuvarlarında, rehberlere uygun bir şekilde yürütülmektedir. Bu gibi durumlarda örnek alınma aşamasında kurumlarda ilgili kişilerle olan iletişimin önemi ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, sunulan olgumuz ile yorumlanmamış laboratuvar sonuçların doğrudan adli mercilerce kullanılmasının hatalı olabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. <http://www.ceza-bb.adalet.gov.tr/mevzuat/5271.html>.
2. Marin, S. J. *et al.* One hundred false-positive amphetamine specimens characterized by liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. *J. Anal. Toxicol.* **40**, 37–42 (2016).
3. Döğer, R., Yayayürük, A. E., Koç, P. Ü., Aydemir, N. & Akgür, S. A. False positivity for marijuana in immunoassay analysis due to Efavirenz use. A case report. *Rom. J. Leg. Med.* **24**, 135–136 (2016).
4. Curtin, L. B. & Cawley, M. J. Immunoassay cross-reactivity of phenylephrine and methamphetamine. *Pharmacotherapy* **32**, 98–102 (2012).
5. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Dairesi Başkanlığı. *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).
6. Saitman, A., Park, H. D. & Fitzgerald, R. L. False-positive interferences of common urine drug screen immunoassays: A review. *J. Anal. Toxicol.* **38**, 387–396 (2014).
7. Stout, P. R., Klette, K. L. & Horn, C. K. Evaluation of Ephedrine, Pseudoephedrine and Phenylpropanolamine Concentrations in Human Urine Samples and a Comparison of the Specificity of DRI® Amphetamines and Abuscreen® Online (KIMS) Amphetamines Screening Immunoassays. *J. Forensic Sci.* **49**, 1–5 (2004).

8. Cody, J. T. Precursor medications as a source of methamphetamine and/or amphetamine positive drug testing results. *J. Occup. Environ. Med.* **44**, 435–450 (2002).
9. Weintraub, D. & Linder, M. W. Amphetamine positive toxicology screen secondary to bupropion. *Depress. Anxiety* **12**, 53–54 (2000).
10. Moeller, K. E., Lee, K. C. & Kissack, J. C. Urine drug screening: Practical guide for clinicians. *Mayo Clin. Proc.* **83**, 66–76 (2008).
11. Boyd, J. M. & Sadrzadeh, S. M. H. Limitations of immunoassays for screening of drugs of abuse in urine. in *Accurate Results in the Clinical Laboratory* 233–242 (Elsevier, 2019). doi:10.1016/b978-0-12-813776-5.00014-5.
12. DePriest, A. Z., Knight, J. L., Doering, P. L. & Black, D. L. Pseudoephedrine and false-positive immunoassay urine drug tests for amphetamine. *Pharmacotherapy* **33**, e88–e89 (2013).
13. Casey, E. R., Scott, M. G., Tang, S. & Mullins, M. E. Frequency of False Positive Amphetamine Screens due to Bupropion Using the Syva Emit II Immunoassay. *J. Med. Toxicol.* **7**, 105–108 (2011).
14. SOFT / AAFS. *FORENSIC TOXICOLOGY LABORATORY GUIDELINES*. (2006).
15. Broussard, L. Interpretation of amphetamines screening and confirmation testing. in *Handbook of Drug Monitoring Methods: Therapeutics and Drugs of Abuse* 379–393 (Humana Press, 2008). doi:10.1007/978-1-59745-031-7_20.
16. Ertaş, H., Döğler, R., Aydoğdu, M. & Ertaş, F. N. Doğrulama Aşamasında Kullanılan Kromatografik Yöntemler. in *Temel Adli Toksikoloji* (eds. Akgür, S. A. & Dağlıoğlu, N.) 235–261 (Akademisyen Kitabevi, 2018).
17. Rengarajan, A. & Mullins, M. E. How often do false-positive phencyclidine urine screens occur with use of common medications? *Clin. Toxicol.* **51**, 493–496 (2013).
18. Adli Toksikoloji Derneği Rehber Komisyonu. Adli Toksikoloji Rehberi. in *Temel Adli Toksikoloji* (eds. Akgür, S. A. & Dağlıoğlu, N.) 1–21 (Akademisyen Kitabevi, 2018).
19. EWDTS - The European Workplace Drug Testing Society.
20. Algren, D. A. & Christian, M. R. Buyer Beware: Pitfalls in Toxicology Laboratory Testing. *Sci. Med.* **112**, 206–210 (2015).