

Madde Bağımlılığının Tanı ve İzleminde Klinik Laboratuvarın Önemi

Sembol Yıldırım

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

ÖZET

Bağımlılık yapıcı maddeleri test etmenin amacı legal veya illegal maddeleri tespit etmektir. Bu amaçla, idrarda madde testleri genellikle immünolojik yöntemlerle tarama testlerine tabi tutulduktan sonra pozitif olduğundan şüphelenilen maddeler gaz kromatografi/kütle spektrometresi (GC/MS) veya sıvı kromatografi/kütle/kütle spektrometresi (LC/MS/MS) gibi yöntemlerle doğrulanmaktadır. Madde testleri için en çok idrar numunesi kullanılmakla beraber kan, tükürük, saç gibi biyolojik örnekler de test edilmektedirler. Laboratuvarlarda yapılan testlerin güvenilirliği ve yorumlarının geçerliliği gerçeğe ulaşmada son derece önemlidir. Madde bağımlılığına yönelik kurulan laboratuvar hizmetlerinin uluslararası kalite sistemi içerisinde yer alabilmesi için organizasyonel bir plana ve yapıya sahip olması gerekir.

Anahtar kelimeler: madde bağımlılığı, klinik laboratuvar

Madde bağımlılığı olgularında, kişinin gerçekten madde kullanıcısı olup olmadığı ve tedaviyi gerektirir ölçüde madde kullanımı tespit edilip edilmediği konularının aydınlatılması için laboratuvar desteği gerekmektedir. Laboratuvarlarda yapılan testlerin güvenilirliği ve yorumlarının geçerliliği de gerçeğe ulaşmada son derece önemlidir.

Yeni analitik yöntemlerin de hızla gelişmesine paralel olarak özellikle 1990'lerden itibaren bazı uluslararası organizasyonlar tarafından adli toksikoloji alanına ilişkin pek çok kılavuz ve standart yayımlanmıştır [(Adli Toksikologlar Birliği (TIAFT) ve Amerikan Adli Bilimler Akademisi (AAFS), Madde bağımlılığı ve akıl sağlığı servisi (SAMHSA), Birleşmiş Milletler Narkotik İlaçlar Birimi (UN-ODCCP)'nin kılavuzları ve Adli amaçlı alkol analizlerinde Alman kitapçığı (GTFCh) gibi] ⁽¹⁾.

Madde bağımlılığına yönelik kurulan laboratuvar

SUMMARY

The importance of Clinical Laboratory in Diagnosis and Monitoring of Substance Abuse

The aim of testing addictive substances is to determine the legal or illegal substances. For this purpose, after the urine test substance usually subjected to screening by immunological methods substances which are suspicious to be positive are being confirmed by methods like gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) or liquid chromatography/mass/mass spectrometry (LC/MS/MS). Although mostly urine samples are used for material tests, biological samples like saliva, hair, blood are also used. Reliability of tests and validity of reviews are extremely important. Laboratory services for drug addiction must have a plan and organizational structure in order to take part in international quality system.

Key words: substance abuse, clinical laboratory

hizmetlerinin uluslararası kalite sistemi içerisinde yer alabilmesi için organizasyonel bir plana ve yapıya sahip olması gerekir. Bu plan ve yapı; laboratuvarın fiziki durumunu, amacını, tüm çalışanların görev ve sorumluluklarını, enstrümantal cihazları, kullanılan kimyasalların hazırlanmasından etiketlenip saklanmasına kadarki aşamaları, yöntem validasyonunu, kalite planı ve risk değerlendirmesini ve ayrıca laboratuvar güvenliğini içermektedir ⁽²⁾. Cihazların kalibrasyonu, uygulanan testin yeterliliği ve laboratuvarın genel gereksinimleri EN ISO/15189 standartlarına uygun olmalıdır. Madde bağımlılığı yapılacak bir laboratuvarda uygulanacak genel kurallar şu şekilde özetlenebilir ⁽³⁾:

1-Personel: Madde bağımlılığı testlerinin yapılacağı laboratuvar, yönetsel, eğitimsel, kurumsal ve profesyonel sorumlulukları için uygun eğitim almış, mevzuat bilen ve deneyim sahibi olan bir kişi tarafından idare edilmeli, çalışacak diğer personellerde yeterli deneyime sahip olma koşulu aranmalıdır.

Alındığı Tarih: 27.11.2014

Kabul Tarihi: 23.12.2014

Yazışma adresi: Dr. Sembol Yıldırım, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul e-posta:

2-Laboratuvar Rehberi: Uygulanan her analitik yöntemin teorisi ve prensibini, reaktif, kalibratör ve kontrollerin hazırlanması ile ilgili talimatları, güvenliği sağlamadaki gereklilikleri, kalitatif veya kantitatif sonuçların kabul veya reddedilmesindeki validasyon kriterlerini içermelidir.

3-Numune Toplama ve Etiketleme: Analiz için gereksinim duyulan örneklerin minimum miktarı belirlenmelidir. Toplanan örneğin miktarı tekrar gerekebilir düşüncesi ile yeterli miktarda olmalıdır. Olay yerinden laboratuvara gelen örnek için transfer ve koruma zinciri formu hazırlanmalı ve laboratuvar istem formuna eklenmelidir. Taşımada zarar, kontaminasyon ve bozunma olasılığını en aza indirmek için numune doğru bir şekilde saklanmalı ve taşınmalıdır.

4-Güvenlik ve Koruma Zinciri: Laboratuvara giriş sınırlandırılmış olmalıdır.

5-Analitik Prosedür: Laboratuvara gelen idrar örneğinin seyreltilip seyreltilmediğini ya da sahte olup olmadığını tanımlamak amacıyla idrar geçerlilik testi uygulanmaktadır. Bu testteki belirleyici parametreler kreatinin, pH ve spesifik yoğunluktur.

6-Araştırma (Ön izleme) Testleri: Ön izleme testleri; negatif örnekleri elimine etmek, pozitif örnekleri ise tanımlamak için kullanılan immunoassay test tekniğidir.

7-Doğrulamaya Testler: Bilimsel ve adli ilkenin genel bir maddesi olarak ilaçların ve diğer toksik maddelerin teşhisi farklı bir kimyasal ilkeye dayanan ikinci bir teknik tarafından doğrulanmış olmalıdır [Kütle spektrometresiyle eşleşmiş gaz kromatografi (GC/MS), Yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC), farklı cross reaktifleri ile ikinci bir immunoassay ve bir analiti kimliklendirme için seçilmiş iyon izleme modlu kütle spektrometri (GC/MS-SIM) yöntemleri].

8-Kalibrasyon ve Geçerlilik Metodu: Farklı materyallerde olabildiği kadar uygun matriksli kalibratör kullanılmalıdır. Bir laboratuvar; uyguladığı immunoassay testlerde kör veya negatif kalibratör ve bunların standart sapmasının cut-off değeri ile çakışmayacağı ispatlayabilmelidir. Kromatografik analizler için uygun internal standart kullanılmalıdır. Internal standart örnek içindeki analite olabildiği kadar benzer kimyasal ve fiziksel özellikte olmalıdır. Spesifite, kesinlik, doğruluk, tekrarlanabilirlik, doğrusalılık, tespit limiti ve geri kazanım uygulanan yöntemin validasyon parametreleridir. Analitin geri kazanımının % 100 olması gerekmez. Fakat ölçütü tutarlı (tüm konsantrasyonlar ölçülmeli), yinelenebilir (% 20'den daha yüksek) ve hassas olmalıdır^(4,5).

9-Kalite Güvenliği ve Kalite Kontrol: Laboratuvarı kullanan kişi, örnekler farklı bir metot veya teknikle başka bir laboratuvar tarafından analiz edildiğinde aynı sonucu alma beklentisi içindedir. Bu nedenle son 20 yıldır validasyon ve kalite kontrol çalışmaları önem kazanmıştır. Pek çok ülkede analizini yapan laboratuvarlarda uluslararası standardizasyon organizasyonuna (ISO) göre yeterlilik testlerini veya akreditasyonu uygulamaya koymuştur⁽⁶⁾. Kalite güvenliğinin adli bilimler disiplini içerisinde tek bir rolü varsayılır, o da yanlış tespit etmek ve uygun iyileştirici yöntemi başlatmaktır⁽⁷⁾.

10-Verilerin Gözden Geçirilmesi: Sonuçlar rapor edilmeden önce analitik veri laboratuvar uzmanı tarafından gözden geçirilmelidir. Minimum koşullarda bu inceleme; koruma zinciri belgelemesi, analitik verinin geçerliliği ve hesaplamaları (kromatografik pikin sinyal gürültü oranı) ve kalite kontrol verisini içermelidir.

11-Kayıtların Tutulması: Kayıtlar en az beş yıl muhafaza edilmelidir. Bunların içerisinde raporun bir kopyası, istek ve koruma formu, laboratuvar verisi, kalite kontrol ve uzmanlık test kayıtları olmalıdır. Aynı zamanda CD, DVD gibi ortama uygun aygıtlarla elektronik veri dosyaları arşivi yapılması da sağlanmalıdır.

Ülkemizdeki yasal düzenlemeler

Ülkemizde madde bağımlılığına yönelik laboratuvar hizmetleri, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Daire Başkanlığı'nın, 09.10.2013 tarih ve 28790 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği'ne istinaden yayınladığı 2014/22 nolu ekli genelgeye uygun olarak verilmektedir. Söz konusu yönetmeliğin "*Tıbbi laboratuvarların çalışma esasları başlıklı 12. maddesinde yazılı "yasadışı ve kötüye kullanılan ilaç ve maddelerin analizini yapan tıbbi laboratuvarlar ile alkol ve madde bağımlılığı tedavi merkezlerindeki tıbbi laboratuvarların çalışma usul ve esasları Bakanlıkça belirlenir."* hükmü gereğince; yasadışı ve kötüye kullanılan ilaç ve maddelerin analizini yapan tıbbi laboratuvarlar ile alkol ve madde bağımlılığı tedavi merkezlerindeki tıbbi laboratuvarların Çalışma Usul ve Esasları belirlenmiş ve T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Daire Başkanlığı'nın, 07.07.2014'de yayımlanan 2014/22 nolu genelgesi

ile ilgili kurumlara bildirilmiştir. Madde bağımlılığı testlerinin yapılacağı tıbbi laboratuvarlarda analiz öncesi, analitik dönem ve analiz sonrası dönemde uygulanacak kuralları içeren bu genelgeye aşağıda yer verilmiştir:

“Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların Çalışma Usul ve Esasları” genelgesi

i. TANIMLAR

1.1. Şahit Numune: Tarama testi pozitif çıkan idrar numunelerinden gerektiğinde yine analiz yapılmak üzere saklanan numunedir.

1.2. Numune Kabul Birimi: Numunelerin laboratuvar tarafından kabul edilip kayıt altında tutulduğu birimdir.

1.3. Gözetim Görevlisi: Kurumda görev yapan personel arasından seçilen, numune vermek için gelen kişiye eşlik eden ve numunenin uygun koşullarda alınmasını takip etmek ve sağlamakla görevli kişidir. Numune alımı sırasında en az bir gözetim görevlisi bulunması zorunludur.

2. LABORATUVARIN ÇALIŞMA USUL ve ESASLARI

2.1. Analiz Öncesi (Pre analitik) Süreç

2.1.1. Hekim veya resmi kurumlar tarafından tetkik istenir. Kişi, numune kabı almak üzere ilgili birime başvurur.

2.1.2. Gözetim görevlisi gözetiminde kimlik kontrolü yapılır.

2.1.3. İdrar numunesi verme süreci ile ilgili bilgiler anlaşılır bir şekilde kişiye belirtilir ve/veya broşür ile bilgi verilir.

2.1.4. Kişiye belirlenen koşullarda numune vermeyi kabul ettiğine dair Ek-2 Denetimli Serbestlik Kapsamında Gözetim Altında Numune Toplama Formu imzalatılır. Yasal olarak gerektiği koşullarda yasal vasisi tarafından imzalanır.

2.1.5. Numune kabının güvenliğini sağlamak üzere gerekli kayıt ve uyarılar yapıldıktan sonra kişi idrar kabını teslim alır.

2.2. İdrar numunesi verirken dikkat edilmesi gereken hususlar

2.2.1. Numune alma odası/tuvalet idrar numunesinin değiştirilme veya içine yabancı madde eklenmesini önleyecek fiziki ve güvenlik koşullarını sağlamak

üzere; kişinin idrar verme alanında su, sabun, diğer temizlik veya kimyasal maddelere ulaşmasını engelleyecek tedbirler alınır. Gözetim görevlisinin gözetimini kolaylaştıracak şekilde ayna vb. düzenekler yerleştirilmiş olmalıdır.

2.2.2. Gözetim görevlisine hangi tarihte görevli olacağı konusunda önceden bilgi verilmez bilgilendirme günlük olarak yapılır. Kişi numune verme sırasında gözetim görevlisi ile beraber numune alma odasına/tuvalete gider ve gözetim görevlisi eşliğinde numunesini verir. Gözetim görevlisi numune verme sırasında kişinin idrar numunesine müdahale edip etmediğini gözler; müdahale vukuu veya şüphesini numune kabul birimine bildirir.

2.2.3. Laboratuvar sorumlusunun belirlediği eğitilmiş görevli tarafından idrar alımını takiben azami 4 dk. içinde idrar sıcaklık ölçümü yapılır ve kayıt altına alınır.

2.2.4. İdrar numuneleri gözetim görevlisi gözetiminde kişi tarafından numune kabul birimine teslim edilir.

2.2.5. Kurum içerisinde gözetim görevlisi haricindeki personel tarafından yapılacak numune taşıma işlemleri (servis/acil gibi) kilitli çanta/ kap/kutu ile yapılır. Kilitli çanta/kap/kutuların anahtarları numuneleri taşıyan personelde bulunmaz.

2.3. Analiz (Analitik) Süreci

2.3.1. Tıbbi laboratuvara yetkisiz kişilerin girişini engelleyecek şekilde düzenleme yapılır.

2.3.2. Laboratuvarın biyogüvenlik düzeyi TS EN 12128 standardında belirtilen en az “fiziksel korunma düzeyi 2” şartlarına uygun olmalıdır.

2.3.3. Laboratuvarında bulunan cihazların ve donanımların ait oldukları standartlara uygun düzenli bakım ve kalibrasyonları (test kalibrasyonu dâhil) yapılarak kayıt altına alınır.

2.3.4. Laboratuvarında rapor edilen testler için uygun bir iç kalite kontrol programı uygulanır ve kayıt altına alınır.

2.3.5. İç ve dış kalite kontrol sonuçları laboratuvarında en az beş yıl, cihaz test kalibrasyon sonuç kayıtları en az bir yıl süre ile korunur.

2.3.6. Numuneler numune kabul/red kriterlerine göre değerlendirilerek kayıt altına alınır.

2.3.7. Kabul edilen numunelere bütünlük testleri ve/veya uygunluk testleri ile tarama testleri yapılır.

2.3.8. Şahit numuneler uygun koşullarda en az 6 ay süre ile derin dondurucuda (-15 OC ve altı) saklanır.

2.4. Analiz Sonrası (Post analitik) Süreç

2.4.1. Sonuç rapor verme süreleri kurum tarafından

belirlenir. Laboratuvar belirlenen sürelerde test sonuçlarını teslim eder.

2.4.2. Sonuçlar tıbbi laboratuvar sorumlusu tarafından onaylanır.

2,4.3. Tetkik sonuçları yazılı veya sözlü olarak kişiye bildirilmez, yalnızca analizi isteyen kurum veya hekime rapor verilir. İlgili birim dışındaki diğer hekim ve personelin otomasyon sistemi üzerinde sonuçlara erişimi engellenmiş olmalıdır.

3. DOĞRULAMA LABORATUVARLARINA NUMUNE GÖNDERME ESASLARI

3.1. Klinisyenin gerek duyması veya adli makamlardan gelen doğrulama talebi üzerine doğrulama testi yapılır.

3.2. EK-1'deki form laboratuvar sorumlusu tarafından doldurtularak doğrulama laboratuvarına şahit numune ile birlikte gönderilir, formun bir örneği laboratuvarda saklanır. Transfer edilen şahit numuneler kişinin hiçbir kimlik bilgisini içermeyen, 12 basamaklı kodlama sistemiyle gönderilir: DD-DD-DD-DD-DDDD (ad ve soyadın ilk harfleri-annesinin kızlık soyadının ilk 2 harfi-doğum tarihi gün/ ay ve yıl).

3.3. Şahit numunenin güvenli/kilitli transfer kaplarına konularak uygun koşullarda transferi sağlanır. Bu kaplar, doğrulama laboratuvarının numune kabul edilmeden önce açılması hâlinde tespit edilebilen bir güvenlik önlemine sahip olmalıdır.

3.4. Adli Tıp Kurumuna gönderilecek numuneler, Adli Tıp Kurumu Delil Teslim Prosedürü'ne uygun gönderilmelidir.

3.5. Doğrulama laboratuvarına gelen numuneler, numune kabul/red kriterlerine göre değerlendirilerek

kayıt altına alınır. Eğer reddedilecek ise numuneyi gönderen kuruma gerekçeleri ile bildirilir.

3.6. Doğrulama testi için gönderilen şahit numuneler doğrulama laboratuvarında uygun koşullarda saklanmalıdır.

3.7. Laboratuvarlar 09.10.2013 tarih ve 28790 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği'nde belirtilen tüm hükümlerden sorumludur.

KAYNAKLAR

1. Penders J, Verstraete A. Laboratory guidelines and standards in clinical and forensic toxicology. *Accred Qual Assur* 2006;11:284-90. <http://dx.doi.org/10.1007/s00769-006-0131-y>
2. Berte LM. Laboratory quality management: a roadmap. *Clin Lab Med* 2007;27: 771-90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2007.07.008>
3. Daglıoğlu N, Efeoğlu P, Gulmen MK. Standardization in forensic toxicology laboratory. *J For Med* 2013;27(2):113-21.
4. SOFT/AAFS Forensic Laboratory Guidelines. Forensic Toxicology Laboratory Guidelines. 2006 Version.
5. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Guidance for testing of illicit drugs in seized materials and biological specimens: validation and verification of analytical methods. New York, 2009:5-38.
6. Wille SMR, Peters FT, Fazio VD, Samyn N. Practical aspects concerning validation and quality control for forensic and clinical bioanalytical quantitative methods. *Accred Qual Assur* 2011;16:279-92. <http://dx.doi.org/10.1007/s00769-011-0775-0>
7. Mozayani A, Noziglia C. The Forensic Laboratory Handbook Procedures and Practice. Second Edition, Humana Pres, 2011:335-55. <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-60761-872-0>