Birjand University of Medical Sciences

Journal of Birjand University of Medical Sciences

Review Article

Retraining over the principles and mechanisms involved in the occurrence of false results from urine drug screening tests: Adulteration and strategies to defeat

Bamdad Riahi-Zanjani[1]*

ABSTRACT

Screening tests (UDSTs) for the diagnosis of psychoactive drugs can identify drug abuse, improve workplace safety, ensure community health, and play a critical role in therapeutic drug monitoring. Nonetheless, correct interpretation of the results of these tests requires a full awareness of the principles of testing methods, drug kinetics, and various leading causes of false results. Among the advantages of these screening tests (based on the immunoassay technique), we can refer to their high sensitivity in the detection of psychoactive substances, convenience, and cost-effectiveness. Therefore, these kinds of urine drug screening are recommended as the first line of detection in all reliable related guidelines. This method can reliably detect common drug abuse, such as opiates/opioids, amphetamine/methamphetamine, cocaine, cannabinoids, phencyclidine, barbiturates, and benzodiazepines, with high sensitivity. Although the immunoassay technique is sensitive to the presence of drugs/drug metabolites and has relatively good specificity, false negative and positive results may occur in some cases. Therefore, careful attention to proper sample collection methods and tests to determine the integrity nature of the urine sample can identify a wide range of abusers' attempts to produce false negative/positive test results. Finally, unexpected positive test results should be checked with confirmatory methods, such as gas chromatography/mass spectrometry.

Keywords: Drug abuse, False results, Immunoassay technique, Urine drug screening tests

Citation: Riahi-Zanjani B. [Retraining over the principles and mechanisms involved in the occurrence of false results from urine drug screening tests: Adulteration and strategies to defeat]. J Birjand Univ Med Sci. 2022; 29(3): 185-194. [Persian]

DOI https://www.doi.org/10.34785/bums024.2023.001

Received: August 20, 2022 **Accepted:** September 3, 2022

[1] Medical Toxicology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding author:** Medical Toxicology Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Tel: +989153599930 Fax: +985138002467 E-mail: riahib@mums.ac.ir

مقاله مروری

باز آموزی بر اصول و مکانیسم‌های دخیل در بروز نتایج کاذب حاصل از تست‌های غربالگری مواد روان‌گردان در نمونه ادرار؛ روش‌های تقلب و راهکارهای مقابله

بامداد ریاحی زنجانی[1]*

چکیده

تست‌های غربالگری تشخیص داروهای روان‌گردان در نمونه ادراری می‌تواند موارد سوء مصرف مواد را شناسایی کند، ایمنی محل کار را ارتقاء دهد، سلامت جامعه را تضمین کند و در مانیتورینگ دارو درمانی نقش بسیار مهمی را ایفا کند. البته برای تفسیر صحیح نتایج حاصل از این تست‌ها باید از اصول روش‌های آزمایش، کینتیک داروها و علل مختلف ایجاد نتایج کاذب آگاهی کامل داشت. از مزایای بهره‌گیری از تست‌های غربالگری مبتنی بر تکنیک ایمونواسی می‌توان به حساسیت بالای آن‌ها در تشخیص مواد روان‌گردان و نحوه انجام سریع و ساده آن‌ها و ارزان بودن هزینه آن‌ها اشاره کرد؛ به‌طوری که در تمام دستورالعمل‌های معتبر این حوزه استفاده از آن‌ها همیشه در خط اول برای غربالگری دارویی ادراری توصیه می‌شود. این روش به‌طور نسبتاً قابل اعتمادی و با حساسیت بالا داروهای سوء مصرف معمولی مانند مواد افیونی، آمفتامین/متامفتامین، کوکائین، کانابینوئیدها، فن‌سیکلیدین، باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها را شناسایی می‌کند. اگر چه تکنیک ایمونواسی به حضور داروها/متابولیت‌های دارو حساس است و ویژگی نسبتاً بالایی دارد، اما ممکن است در برخی موارد نتایج منفی و مثبت کاذب ایجاد شود. توجه دقیق به روش‌های جمع‌آوری صحیح نمونه و انجام تست‌های تعیین صحت ماهیت نمونه ادرار می‌تواند طیف وسیعی از تلاش‌های سوء مصرف‌کنندگان برای تولید نتایج آزمایش منفی/مثبت کاذب را شناسایی کند. در نهایت نتایج غیرمنتظره آزمایش مثبت باید با روش تأییدی مانند کروماتوگرافی گازی/ طیف سنجی جرمی بررسی شود.

واژه‌های کلیدی: تست‌های غربالگری ادراری، تکنیک ایمونواسی، سوء مصرف مواد مخدر، نتایج کاذب

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۱؛ ۲۹ (۳): ۱۸۵-۱۹۴.

دریافت: ۱۴۰۱/۰۵/۲۹ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۲

[1] مرکز تحقیقات سم‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

***نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات سم‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

آدرس: مشهد- دانشگاه علوم پزشکی مشهد- مرکز تحقیقات سم‌شناسی پزشکی

تلفن: ۰۹۱۵۳۵۹۹۹۳۰ نمابر: ۰۵۱۳۸۰۰۲۴۴۶۷ پست الکترونیکی: riahib@mums.ac.ir

مقدمه

سوء مصرف مواد مخدر به‌عنوان یکی از مشکلات اساسی در جامعه امروزی محسوب می‌شود و سلامت فرد و جامعه را به مخاطره می‌اندازد. از این رو، تشخیص اعتیاد به مواد غیر قانونی در افراد، یکی از مراحل مهمی است که می‌تواند نقش بسزایی در تضمین سلامت جامعه داشته باشد. این تضمین می‌تواند در سطوح مختلفی از قبیل کار در محیط‌های شغلی حساس، امر ازدواج، سیستم نظام وظیفه، شرکت در مسابقات ورزشی، امور حقوقی-کیفری، مانیتورینگ دارو درمانی و کمک در امر تشخیص مسمومیت‌های حاد و مزمن بالینی مطرح شود. با توجه به موارد مذکور، سوء استفاده کنندگان همواره سعی می‌کنند که مصرف خود را پنهان کنند (۲، ۱). تست‌های ادراری غربالگری دارویی (UDSTs[1]) به‌عنوان آزمایشات خط اول، در دسترس‌ترین آزمایشات کیفی برای شناسایی سوء مصرف کنندگان محسوب می‌شود. از آنجایی که مصرف‌کنندگان داروهای غیرمجاز همواره سعی در تقلّب و دست‌کاری نمونه‌های ادرار جهت تأییدیه آزمایش مواد مخدر خود دارند، اعمال برخی راهکارها می‌تواند منجر به کشف تقلّب در آن‌ها شود. از انواع مواد روان‌گردانی که به‌طور گسترده مورد سوء استفاده قرار می‌گیرند، می‌توان به مشتقات طبیعی و صناعی شیره تریاک، آمفتامینی‌ها، کوکائین، کانابینوئیدها، باربیتورات‌ها، فن‌سیکلیدین و بنزودیازپین ها اشاره کرد. همچنین برخی از داروها مانند کتامین و گاما هیدروکسی بوتیریک اسید نیز به طور گسترده در پارتی‌های شبانه و یا روزانه استفاده می‌شوند (۲). تست‌های UDSTs معمولاً برای شناسایی داروهای رایج سوء مصرف در نمونه‌های ادرار استفاده می‌شوند. اگر چه می توان از خون، مو، عرق یا بزاق استفاده کرد، اما بیشتر آزمایشات بر روی نمونه‌های ادرار انجام می شود. سهولت جمع‌آوری، حجم‌های بالاتر، عدم تداخل پروتئین و چربی، غلظت‌های بالاتر دارو/متابولیت دارو و مدت زمان تشخیص طولانی‌تر (کافی) دلایل اصلی استفاده از نمونه ادرار در تشخیص دارو هستند (۳). البته لازم به ذکر است که در صورت لزوم می‌توان از تمامی موارد گفته شده به نوبه خود استفاده کرد و از آن‌ها بهره جست. از آنجایی که برخی از پیامدهای شخصی، شغلی و قانونی همراه با آزمایش مواد مخدر می‌باشد، تکنسین‌هایی که UDSTs را انجام می‌دهند باید بتوانند به درستی نتایج غربالگری را تفسیر کنند و به آن تفسیر پاسخ مناسب دهند. از این رو، جهت تفسیر صحیح یک تست UDSTs لازم است روش‌ها و تکنیک‌های مختلف آزمایشات، حساسیت و ویژگی آن‌ها، زمان پنجره تشخیصی داروها، کینتیک داروها و دلایل مختلف رایج نتایج کاذب آزمایش به‌خوبی درک شود.

تست های غربالگری

تست‌های UDSTs عموماً با استفاده از روش و تکنیک ایمونواسی انجام می‌شوند. این آزمایشات طوری هدف‌گذاری شده‌اند که بتوانند نمونه‌های ادراری منفی را از نمونه‌هایی که به احتمال نسبتاً زیادی مثبت هستند جدا کنند. کیت‌های این تست‌ها شامل آنتی‌بادی های اختصاصی علیه داروهای رایج سوء مصرف و متابولیت‌های آن‌ها هستند و می‌توانند ویژگی‌های ساختاری فضایی خاص دارو را تحت عنوان آنتی‌ژن شناساییکرده، تشخیص داده و سپس متصل شوند. تست‌های مبتنی بر تکنیک ایمونواسی به دلیل سهولت در انجام و کارایی بالا و هزینه پایین، پرکاربردترین UDSTs هستند. از انواع مختلف روش‌های رایج مبتنی بر تکنیک ایمونواسی می‌توان به روش‌های ELISA[2]، EIA[3]، EMIT[4]، FPIA[5]، RIA[6] و Immunochromatography اشاره کرد که فقط آشکارسازهای آن‌ها با هم تفاوت می‌کند (۴). در میان این روش‌ها، روش کیفی ایمونوکروماتوگرافی، با توجه به اینکه در هر مکانی به‌راحتی و به سرعت و با قابلیت تکرارپذیری بالا قابل انجام است و حساسیت/ ویژگی نسبتاً بالایی نیز دارد کاربردش از اهمیت زیادی برخوردار است (۵). مواد و یا داروهایی که به‌طور گسترده توسط روش‌های ایمونواسی به خصوص ایمونوکروماتوگرافی شناسایی می‌شوند شامل آمفتامینی‌ها، متابولیت‌های کانابینوئیدی، متابولیت‌های کوکائینی، متابولیت‌های مشتقات طبیعی و صناعی

[1] Urine Drug Screening Tests (UDSTs)

[2] Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)
[3] Enzyme Immunoassay (EIA)
[4] Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT)
[5] Fluorescence Polarization Immunoassay (FPIA)
[6] Radioimmunoassay (RIA)

شیره تریاک و فن‌سیکلیدین هستند. همچنین روش‌های ایمنی گسترده‌ای برای آزمایش داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای، باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها وجود دارد. با این حال، یکی از مشکلات عمده در مورد تشخیص دارو بر اساس تکنیک ایمنو اسی، نتایج منفی/مثبت کاذب آن‌ها می باشد (۱).

اصول و قواعد کلی در مورد آزمایشات غربالگری داروها و سموم

همان‌طور که ذکر گردید، در بسیاری از کشورها تست‌های UDSTs به‌طور کلی بر روی نمونه‌های ادرار و با بهره‌گیری از تکنیک ایمونواسی انجام می‌شود. از آنجایی که اساس روش ایمونواسی در تشخیص دارو مبتنی بر واکنش آنتی‌ژن و آنتی‌بادی است، یکی از مهم‌ترین دلایل تولید نتایج منفی و مثبت کاذب با عواملی مرتبط است که ممکن است در تشکیل کمپلکس آنتی ژن–آنتی بادی تداخل داشته باشد. به‌عنوان مثال، میزان قابل قبول pH محیط جهت تشکیل کمپلکس آنتی ژن–آنتی بادی در محدوده بین ۶/۵ تا ۷ می‌باشد. ثابت تعادل معادله واکنش آنتی ژن–آنتی بادی در محیط دارای pH=۴/۵ و یا pH=۹/۵ حدود یکصد برابر کمتر از موقعی می‌باشد که pH محیط در محدوده بین ۶/۵ تا ۷ قرار می گیرد (۶). در هر دو طرف حداکثر (pH بیشتر از ۹/۵ و یا کمتر از ۴/۵)، واکنش آنتی‌ژن–آنتی‌بادی به‌شدت مهار می‌شود. تغییرات زیاد pH باعث ایجاد تغییرات ساختاری مشخص در مولکول آنتی‌بادی می‌شود که احتمالاً مکمل بودن ساختار فضایی با آنتی‌ژن را از بین می‌برد (۸، ۷). بنابراین اگر به گونه‌ای pH محیط ادرار به بیشتر از ۹/۵ و یا کمتر از ۴/۵ برسد، ممکن است انجام تست به واکنش بین آنتی‌ژن (دارو/متابولیت دارو) و آنتی‌بادی منجر نشود و متعاقب آن نتیجه منفی کاذب ایجاد شود.

عامل مهم دیگری که می‌تواند بر واکنش آنتی‌ژن–آنتی‌بادی تأثیر بگذارد، قدرت یونی محیط ادرار است. قدرت یونی بیانگر میزان نرمالیته ذرات حل شده در محیط ادرار است و تغییرات میزان این پارامتر می‌تواند بر ساختار پروتئینی آنتی‌بادی‌ها تأثیر بگذارد. حال اگر این شاخص به شدت تغییر کند می‌تواند منجر به عدم اتصال بین آنتی‌ژن و آنتی‌بادی شود. به‌عنوان مثال افزودن مقدار کافی از نمک طعام مناسب به محیط ادرار ممکن است منجر به ایجاد یک نتیجه منفی کاذب در تست‌های غربالگری ادراری شود (۸، ۷).

از سوی دیگر، سازندگان کیت‌های UDSTs ملزم به تبعیت از دستورالعمل‌های معتبر و تعریف شده برای ساخت آن‌ها می‌باشند. به عنوان نمونه، در فرآیند تولید کیت‌ها، سطحی از داروی مورد نظر مشخص می‌شود که از آن به حد تشخیصی یاد می‌کنیم و آن سطحی از دارو/سم/متابولیت در سیستم است که اگر این دارو/سم/متابولیت در این غلظت و یا بالاتر در نمونه ادرارآشکار شود مثبت تلقی می‌شود و کمتر از این میزان به عنوان منفی در نظر گرفته می‌شود (۳). بنابراین هر اقدام و یا دست‌کاری که منجر با کاهش غلظت دارو/سم/متابولیت در نمونه ادرار شود می‌تواند سبب پیدایش یک نتجه منفی کاذب شود. جدول شماره ۱ فهرستی از این مقادیر به همراه زمان پنجره تشخیصی داروها را به نمایش می‌گذارد.

جدول ۱- سطوح تشخیصی تست‌های UDSTs به همراه زمان تقریبی پنجره تشخیصی داروها در نمونه ادرار

دسته دارویی رایج	سطح تشخیص تست UDSTs (نانوگرم بر میلی‌لیتر)	زمان پنجره تشخیصی (روز)
اپیوئیدی‌ها	۳۰۰ و ۲۰۰۰	۳-۴
کوکائین/متابولیت	۳۰۰	۳-۴
آمفتامین/متامفتامینی‌ها	۱۰۰۰	۲
باربیتورات ها	۳۰۰	تا ۲۱
بنزودیازپین‌ها	۳۰۰	۳-۳۰
متابولیت ماری جوانا	۵۰ و ۱۰۰	۳-۳۰
فن‌سیکلیدین	۲۵	۸

نتایج مثبت کاذب

اگر چه تکنیک‌های ایمونواسی نسبت به حضور دارو/متابولیت/سم بسیار حساس هستند، ولی اختصاصیت این روش‌ها برای تشخیص دقیق داروی هدف ممکن است تحت تأثیر عوامل مختلفی قرار گیرد؛ به‌طوری که نتیجه مثبت صد در صد قابل اعتمادی را رقم نزنند (۳). اختصاصیت، مهم‌ترین ویژگی آنتی‌بادی استفاده شده در روش ایمونواسی در تشخیص داروها می‌باشد که توسط ماهیت مکمل ساختار فضایی بین دارو/متابولیت/سم و ناحیه بیش از حد متغیر مولکول‌های آنتی‌بادی تعیین می‌شود. هر چه تمایل به اتصال بین نواحی مذکور آنتی‌بادی و دارو (به‌عنوان آنتی‌ژن) قوی‌تر باشد، آنتی‌بادی مورد نظر اختصاصیت بیشتری را در تشخیص دارو خواهد داشت. به‌طور کلی پارامتر ویژگی در مورد آنتی‌بادی‌ها صد در صد نمی‌باشد. در نتیجه، افراد و/ یا بیمارانی که به نوعی از عوامل و/ یا داروهایی استفاده می‌کنند که از نظر ساختار فضایی مشابه داروی هدف تست باشند، در تست‌های مبتنی بر واکنش آنتی‌ژن–آنتی‌بادی ممکن است نتیجه آزمایش مثبت کاذب دریافت کنند که به‌نوبه خود باید به این مساله توجه ویژه شود (۱۱–۹). به عنوان مثال، داروی سلژیلین که در درمان آلزایمر استفاده می‌شود به ال–آمفتامین و ال–متامفتامین، ایزومرهای بدون خاصیت تحریک سیستم عصبی مرکزی متابولیزه می‌شود. بنابراین، اگر نمونه ادرار بیمار مصرف کننده سلژیلین از نظر آمفتامین مورد آزمایش قرار گیرد می‌تواند منجر به نتیجه مثبت از نظر مشتقات آمفتامینی شود (۹). به علاوه، داروهایی وجود دارد که از نظر ساختمانی و ساختار فضایی با داروی هدف مورد نظر کیت مشابه هستند که اگر توسط افراد مصرف شوند می‌تواند منجر به نتایج مثبت کاذب شود. به‌عنوان مثال می توان به داروهای ضد احتقان مانند افدرین، پسودوافدرین و فنیل آفرین و غیره اشاره کرد که قادرند تست‌های مشتقات آمفتامینی را به صورت کاذب مثبت کنند.

در مطالعات گزارش شده است که بسیاری از مواد با روش‌های ایمونواسی واکنش متقابل دارند و باعث نتایج مثبت کاذب می‌شوند. بیشتر آن‌ها فقط در گزارش‌های موردی مستند شده‌اند. جدول ۲ مواد گزارش شده برای ایجاد نتایج مثبت کاذب با استفاده از ایمونواسی را نشان می‌دهد. این فهرست ممکن است شامل همه مواد بالقوه نباشد. همان‌طوری که گفته شد فراوانی نتایج مثبت کاذب به‌ویژگی ایمونواسی مورد استفاده و داروی تحت تشخیص بستگی دارد. مشخص شده است که نتایج ایمونواسی برای متابولیت‌های ماری‌جوانا و کوکائین با موارد مثبت کاذب بسیار کمی همراه است در حالی که این نتایج برای آمفتامین‌ها و اپیوئیدها آمار بالاتری را نشان می‌دهد (۱ و ۱۱–۹). به‌هر حال نتایج مثبت به‌دست‌آمده از آزمایش ایمونواسی باید با کروماتوگرافی گازی/طیف‌سنجی جرمی یا کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا بررسی شوند (۱).

جدول ۲- عوامل و داروهایی که ممکن است احتمالاً در تست‌های UDSTs سبب بروز نتیجه مثبت کاذب شوند.

دسته دارویی رایج	داروهای تداخل‌کننده محتمل
اپیوئیدی‌ها	دکسترومتورفان، دیفن‌هیدرامین، کینین، فلوروکینولون‌ها، ریفامپین
کوکائین/متابولیت	بی‌حس کننده‌های موضعی حاوی کوکائین
آمفتامین/متامفتامینی‌ها	پسودوافدرین، فنیل افرین، فنترمین، فنیل پروپانول آمین، آمانتادین، کلروپرمازین، دزیپرامین، لا بتالول، بوپروپیون، پرومتازین، ترازودون، متیل فنیدیت، رانیتیدین، فلوکسیتین
باربیتورات‌ها	ناپروکسن، ایبوپروفن
بنزودیازپین‌ها	سرترالین، اکساپروزین
متابولیت ماری جوانا	داروهای NSAIDs، درونابینول، امپرازول، پنتوپرازول، لانسوپرازول
فن‌سیکلیدین	دکسترومتورفان، دیفن هیدرامین، کتامین، ایبوپروفن، ونلافاکسین، تیوریدازین، مپریدین، ایمی پرامین

از جمله مواردی که بایستی در مورد آن دقت نظر داشت مسأله تدخین‌کنندگان دود در مجاورت با سیگاری‌ها (Passive Smokers) هستند. این گروه افرادی هستند که مستقیماً مواد را استعمال نمی‌کنند؛ ولی به هر حال از آنجایی که در معرض استنشاق ریوی حاصل از تدخین مواد مخدر توسط افراد معتاد قرار می‌گیرند این احتمال وجود دارد که در نتیجه این دسته از افراد هم مثبت کاذب شود. البته لازم به ذکر است که محددوه حد تشخیصی کیت مورد نظر این مسأله را تا حدودی مرتفع کرده است ولی احتمال نتیجه مثبت کاذب را همواره بایستی مد نظر قرار داد و در تفسیر نتایج، آن را لحاظ کرد. مسأله دیگر مصرف دانه‌های خشخاش و غذاهای حاوی شاهدانه می‌باشد که می‌تواند سبب بروز نتیجه مثبت گردد. بنابراین در این خصوص نیز تفاسیر لازم را در تصمیم‌گیری بایستی لحاظ نمود (۱۱-۹).

نتایج منفی کاذب/ تحریف نمونه و راهکارهای مقابله

نتایج منفی کاذب مواقعی رخ می‌دهد که داروی هدف تست در ادرار وجود دارد ولی مثبت نمی‌شود و می‌تواند متعاقب سطوح پایین دارو/متابولیت در ادرار، دستکاری، و در موقعیت‌های دیگر رخ دهد. مدت زمان سپری شده پس از مصرف دارو، مقدار مصرف، دفعات مصرف، مصرف مایعات، سطح چربی بدن و عوامل متابولیک می‌توانند بر غلظت دارو در ادرار تأثیر گذاشته و شرایطی را به وجود آورند که سطح داروی هدف در نمونه ادرار زیر حد تشخیصی کیت ایمونواسی قرار گیرد و در نهایت به یک نتیجه منفی کاذب برسیم (۱). همچنین روش‌های زیادی برای دست‌کاری نمونه ادرار توسط افراد مورد آزمایش وجود دارد. از جمله می‌توان به افزودن مواد شوینده و محصولات خانگی به ادرار در حین جمع‌آوری نمونه، رقیق کردن ادرار از طریق نوشیدن آب زیاد، افزودن مستقیم آب به نمونه، مصرف موادی که در آزمایش اختلال ایجاد می‌کنند و جایگزینی نمونه ادرار پاک به‌جای نمونه اصلی اشاره کرد (۱۳و ۱۲، ۳، ۱). بسیاری از سوءمصرف کنندگان مواد مخدر سعی می‌کنند با اضافه کردن محصولات خانگی مانند نمک طعام، سرکه، سفیدکننده و پاک‌کننده چاه فاضلاب به نمونه‌های ادرار، آزمایشات دارویی را برای گذر کردن از آزمایشات غربالگری دارویی دستکاری کنند. از آنجایی که تغییرات در مقیاس بالا در pH محیط و قدرت یونی بر واکنش بین آنتی‌ژن ها و آنتی‌بادی‌ها مخرب است، بسیاری از مواد خانگی با این مکانیسم باعث ایجاد نتایج منفی کاذب می‌شوند. جدول ۳ مواردی را فهرست می‌کند که ممکن است باعث بروز نتایج منفی کاذب در آزمایشات UDSTs شوند. برای پی بردن به وجود این موارد تقلب در نمونه‌های ادرار می‌توان استراتژی‌های مختلفی را به کار برد. برخی از موارد به دلیل تغییراتی که در ظاهر، وزن مخصوص یا pH ادرار ایجاد می‌کنند قابل ردیابی هستند. نوارهای تشخیص تقلب تست‌های ساده‌ای هستند که می‌توانند سطوح اسیدیته و قدرت یونی ادرار را تشخیص دهند (۲۳-۱۲). ساده‌ترین روش برای مصرف‌کنندگان مواد مخدر برای گذر کردن در آزمایشات مواد مخدر جایگزینی نمونه ادرار با یک نمونه عاری از مواد مخدر است. ادرار عاری از مواد روان‌گردان به‌طور مخفیانه در ظرف جمع‌آوری ادرار ریخته می‌شود تا تست‌های UDSTs روی آن انجام شود (۱۲). یک ابزار مصنوعی متصل به یک مخزن ادرار سالم با دمای کنترل شده را می‌توان به صورت آنلاین خریداری کرد. حتی بیماران ممکن است سعی کنند با تخلیه ادرار قبل از انجام آزمایش و سپس وارد کردن مقداری ادرار عاری از مواد مخدر به مثانه با استفاده از کاتتر، از تشخیص قطعی فرار کنند (۲۳). مشاهده دقیق محل جمع‌آوری نمونه در حین تخلیه ادرار می‌تواند از انجام خیلی از این روش‌ها جلوگیری کرده و سوءاستفاده استفاده‌کنندگان را از جایگزینی نمونه ادرار ناامید کند. برخی از نوارهای تست‌های تشخیص تقلب دارای باندهای مربوط به تعیین دما هستند که می‌تواند دمای نمونه را نشان دهد. رقیق‌کردن مستقیم نمونه‌های ادرار یا نوشیدن مقادیر زیادی آب (با یا بدون استفاده از داروهای ادرارآور) از روش‌های آسان دیگری است که مصرف‌کنندگان مواد مخدر جهت تقلب در آزمایش‌های غربالگری دارویی انجام می‌دهند. این روش که رقیق‌کردن نامیده می‌شود به امید کاهش سطح داروها به‌طوری که از سطوح تشخیصی کیت‌ها عبور کند استفاده می‌شود و ممکن است وقوع یک نتیجه منفی کاذب را افزایش دهد (۱۲و ۱۳). معمولاً اگر نمونه ادرار از نظر ظاهری بسیار شفاف باشد یا دمای ادرار کمتر از

حد طبیعی باشد (در صورت افزودن آب به‌صورت مستقیم در نمونه ادرار)، می‌توان آن را تشخیص داد. سطح کراتینین و وزن مخصوص بهترین آزمایشاتی است که باید برای تشخیص احتمال رقیق‌شدن ادرار بررسی شود. بنابراین، نمونه‌های بیش از حد رقیق شده با استفاده از این استراتژی‌ها مشخص می‌شوند. کیت‌های سم‌زدایی تجاری وجود دارند که ادعا می‌شوند که می‌توانند ادرار را عاری از مواد غیر قانونی بکنند و به تغییر نتایج آزمایش منجر می شوند. به عنوان مثال مواد تجاری همچون "پراکسید/پراکسیداز" (Stealth)، "کرومات/پیریدینیوم کلروکرومات" (Urine Luck) و "نیتریت سدیم" (Urine Clear) نمونه‌هایی از عوامل سم‌زدایی هستند که با مکانیسم‌هایی از قبیل اکسیدکنندگی قادرند ساختار داروهای سوء مصرف را تخریب کنند به‌طوری که آنتی‌بادی‌های مورد استفاده در کیت‌ها قادر به تشخیص داروها نباشند (۲۷-۲۴). این مواد با استفاده از تست‌های نواری تشخیص تقلب که می‌توانند مواد اکسید کننده قوی را در نمونه ادرار شناسایی کنند، قابل ردیابی است.

جدول ۳- عواملی که ممکن است احتمالاً در تست‌های UDSTs سبب بروز نتیجه منفی کاذب شوند.

استفاده از داروی سوء مصرف به دفعات کم و در بازه‌های بلند مدت
نزدیک شدن به زمان اتمام پنجره تشخیصی داروی سوء مصرف
استعمال زود هنگام داروی سوء مصرف
میزان استعمال داروی سوء مصرف به میزان کم
عدم استفاده از تست UDSTs مناسب جهت تشخیص داروی هدف
دست‌کاری نمونه
• رقیق کردن ادرار از طریق مصرف داروهای مدر/ نوشیدن آب فراوان/ اضافه کردن مستقیم آب به ظرف جمع‌آوری نمونه ادرار
• جایگزینی ادرار با یک نمونه ادرار نرمال
• اضافه کردن وایتکس به نمونه ادرار
• اضافه کردن صابون و مواد شوینده به نمونه ادرار
• اضافه کردن سرکه/جوش شیرین به نمونه ادرار
• اضافه کردن آمونیاک به نمونه ادرار
• اضافه کردن آبلیمو به نمونه ادرار
• اضافه کردن شوینده‌های خشکشویی به نمونه ادرار
• اضافه کردن نمک طعام به نمونه ادرار
• اضافه کردن قطره چشمی حاوی تتراهیدروزولین به نمونه ادرار
• اضافه کردن مواد شیمیایی متفرقه دیگر مانند: گلوتارآلدهید، نیتریت سدیم، کرومات/پیریدینیوم کلروکرومات، پراکسید/پراکسیداز

آزمایشات روتین و سنتی تعیین صحت نمونه شامل تعیین pH ادرار، کراتینین، وزن مخصوص و دما برای تشخیص وجود مواد تقلبی که اخیراً معرفی شده اند، کافی نیست. با این حال، تشخیص این مواد تقلبی توسط تست‌های نواری تشخیص تقلب امکان‌پذیر است (۲۷-۲۴و ۱). برخی از یافته‌های آزمایشگاهی پیشنهاد کننده امر تقلب مانند رقیق‌سازی، جایگزینی نمونه‌های ادرار و تحریف نمونه در جدول ۴ نشان داده شده است و همچنین به بعضی از راهکارهای مقابله با تقلب در آن اشاره شده است.

در نهایت، یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده نتیجه منفی کاذب به علت استفاده آزمایشگر از تست‌های UDSTs نامناسب با داروی هدف می‌باشد. از این رو نتایج آزمایش سوء مصرف‌کنندگان معتاد به داروهایی که ساختار مولکولی و فضایی آن‌ها مشابه ساختار داروی هدف (داروی هدف تحت تشخیص کیت ایمونواسی) نیستند، ممکن است منفی شود. آن‌ها ممکن است از مواد روان‌گردان از دسته دیگر سوءاستفاده کرده باشند. به‌عنوان مثال، آزمایشات UDSTs برای تشخیص اعتیاد افراد معتاد به مشتقات طبیعی شیره

تریاک مرفین و داروهایی را که به مورفین متابولیزه می‌شوند، مانند کدئین و هروئین، را شناسایی می‌کند. در نتیجه در این آزمایش خاص سایر مواد افیونی (اپیوئیدها) مانند فنتانیل، اکسی‌کدون، متادون، مپریدین، دیفنوکسیلات و ترامادول شناسایی نخواهند شد و برای تشخیص نیاز به یک پانل ایمونواسی پیشرفته هست (۳۱-۲۸). نهایتا، استفاده از آزمایش UDSTs مناسب برای داروهای هدف می‌تواند از نتایج منفی کاذب جلوگیری کند.

جدول ۴- موارد مطرح‌کننده بحث تقلب در نمونه ادرار

عمومی
دمای نمونه ادرار موقع جمع‌آوری بیشتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد و یا کمتر از ۳۳ درجه سانتی‌گراد باشد.
ظاهر غیر طبیعی مانند کدر/تیره و تاریک بودن ادرار.
تحریف نمونه (اضافه کردن مواد)
سطح نیتریت ادرار به بیش از ۵۰۰ میلی گرم بر دسی‌لیتر برسد.
pH ادرار به بیش از ۱۱ و یا کمتر از ۳ برسد.
رقیق کردن
میزان کراتینین ادرار ما بین سطوح ۲ و ۲۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر قرار گیرد.
وزن مخصوص ادرار ما بین سطوح ۱۰۰۱ و ۱۰۰۳ گرم بر سانتی‌متر مکعب قرار گیرد.
جایگزینی
میزان کراتینین ادرار به کمتر از سطح ۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر برسد.
میزان وزن مخصوص ادرار به کمتر از سطح ۱۰۰۱ و یا به بیشتر از ۱۰۳۵ برسد.

نتیجه‌گیری

در پایان، برای کاهش نتایج تست مثبت کاذب و منفی کاذب، توصیه می‌شود که اولاً با انجام تکنیک‌های جمع‌آوری مناسب و آزمایش‌های تعیین صحت نمونه ادراری، خطر دست‌کاری/منفی کاذب را کاهش داد و ثانیاً برای تشخیص داروهای رایج مورد سوء مصرف، از جمله نارکوتیک‌ها، آمفتامین/متامفتامین، کوکائین، کانابینوئیدها، بنزودیازپین‌ها و غیره، می توان از یک پانل گسترده از آزمایشات UDSTs جهت تشخیص داروهای سوء مصرف فوق بهره جست. در نهایت، برای کاهش نتایج مثبت کاذب، داده‌های به‌دست‌آمده از آزمایش UDSTs مبتنی بر تکنیک ایمونواسی باید با کروماتوگرافی گازی/طیف‌سنجی جرمی یا کروماتوگرافی مایع با کارکرد بالا بررسی شوند.

منابع:

1- Olivieri B, Marić M, Bridge C. Determining the effects of adulterants on drug detection via enzyme-linked immunosorbent assay and adulterant tests strips. Drug Test Anal. 2018; 10(9): 1383-93. DOI: 10.1002/dta.2404.

2- 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. DOI: 10.1309/FQY06F8XKTQPM149.

3- Moeller KE, Lee KC, Kissack JC. Urine drug screening: practical guide for clinicians. Mayo Clin Proc. 2008; 83(1): 66-76. DOI: 10.4065/83.1.66.

4- Phan HM, Yoshizuka K, Murry DJ, Perry PJ. Drug testing in the workplace. Pharmacotherapy. 2012; 32(7): 649-56. DOI: 10.1002/j.1875-9114.2011.01089.x.

5- Levy S, Sherritt L, Vaughan BL, Germak M, Knight JR. Results of random drug testing in an adolescent substance abuse program. Pediatrics. 2007; 119(4): 843-8. DOI: 10.1542/peds.2006-2278.

6- Reverberi R, Reverberi L. Factors affecting the antigen-antibody reaction**.** Blood Transfus. 2007; 5(4): 227-40. DOI: 10.2450/2007.0047-07.

7- Riahi-Zanjani B, Balali-Mood M, Mousavi SR, Karimi G, Sadeghi M, Shirmast E,et al. Serum cytokine profiles of Khorasan veterans 23 years after sulfur mustard exposure. Cytokine. 2014; 70:(2) 161-4. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.07.248

8- Howard PL. Principles of antibody elution. Transfusion. 1981; 21(5): 477–82. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1981.21582040807.x

9- Vincent EC, Zebelman A, Goodwin C. What common substances can cause false positives on urine drug screens for drugs of abuse? J Fam Pract. 2006; 55(10): 893-4. URL: http://hdl.handle.net/10355/3543

10- Brahm NC, Yeager LL, Fox MD, Farmer KC, Palmer TA. Commonly prescribed medications and potential falsepositive urine drug screens. Am J Health-Syst Pharm. 2010; 67(16): 1344-50. DOI: 10.2146/ajhp090477.

11- Woelfel JA. Drug abuse urine tests: false-positive results. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. 2005; 21(3): 1-5. URL: https://scholarlycommons.pacific.edu/phs-facarticles/49

12- Lin SY, Lee HH, Lee JF, Chen BH. Urine specimen validity test for drug abuse testing in workplace and court settings. J Food Drug Anal. 2018; 26(1): 380–4. DOI: 10.1016/j.jfda.2017.01.001.

13- Riahi-Zanjani B. False positive and false negative results in urine drug screening tests: Tampering methods and specimen integrity tests. Pharmacologyonline. 2014; 1: 102-8. URL: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2014/vol1/PhOL_2014_1_A15_Riahi.pdf

14- Hussain S, Malik AH, Iyer PK. Highly precise detection, discrimination, and removal of anionic surfactants over the full pH range via cationic conjugated polymer: an efficient strategy to facilitate illicit-drug analysis. ACS Appl Mater Interfaces. 2015; 7(5): 3189-98. DOI: 10.1021/am507731t.

15- Timcheh-Hariri A, Balali-Mood M, Sadeghi M, Lari N, Riahi-Zanjani B. Comparison of ELISA and TLC Methods for the Morphine Detection in Urine of Drug Abusers. Iran J Toxicol. 2016; 10(3): 47-50. DOI: 10.29252/arakmu.10.3.47

16- Darwish IA. Immunoassay Methods and their Applications in Pharmaceutical Analysis: Basic Methodology and Recent Advances. Int J Biomed Sci. 2006; 2(3): 217-35. PMID: 23674985. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3614608/

17- Bush DM. The U.S. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs: Current status and future considerations. Forensic Sci Int. 2008; 174(2-3): 111-9. DOI: 10.1016/j.forsciint.2007.03.008.

18- Steuer AE, Kamber D, Kraemer T. Evaluation of endogenous urinary biomarkers for indirect detection of urine adulteration attempts by five different chemical adulterants in mass spectrometry methods. Drug Test Anal. 2019; 11(5): 638-648. DOI: 10.1002/dta.2539.

19- Vikingsson S, Krauss ST, Winecker RE, Flegel RR, Hayes ED. Update on Urine Adulterants and Synthetic Urine Samples to Subvert Urine Drug Testing. J Anal Toxicol. 2022; 46(7): 697-704. DOI: 10.1093/jat/bkac029.

20- Lin SY, Lee HH, Lee JF, Chen BH. Urine specimen validity test for drug abuse testing in workplace and court settings. J Food Drug Anal. 2018; 26(1): 380-384. DOI: 10.1016/j.jfda.2017.01.001.

21- Warner A. Schulberg M, Gerostamoulos D. Urinary drug screening. Aust Prescr. 2013; 36:62–4. DOI: 10.18773/austprescr.2013.051.

22- Kirsh KL, Christo PJ, Heit H, Steffel K, Passik SD. Specimen validity testing in urine drug monitoring of medications and illicit drugs: clinical implications. J Opioid Manag. 2015; 11(1): 53-9. DOI: 10.5055/jom.2015.0252.

23- Jaffee WB, Trucco E, Levy S, Weiss RD. Is this urine really negative? A systematic review of tampering methods in urine drug screening and testing. J Subst Abuse Treat. 2007; 33(1): 33-42. 10.1016/j.jsat.2006.11.008.

24- Ferslew KE, Nicolaides AN, Robert TA. Determination of chromate adulteration of human urine by automated colorimetric and capillary ion electrophoretic analyses. J Anal Toxicol. 2003; 27(1): 36-9. DOI: 10.1093/jat/27.1.36.

25- Valtier S, Cody JT. A Procedure for the Detection of Stealth™ Adulterant in Urine Samples. Clin Lab Sci. 2002; 15(2): 111-115.

26- Tsai JS, ElSohly MA, Tsai SF, Salamone SJ. Modulation of Oxidizing Agents Adulteration by Manipulation of Urinary pH Values. J Anal Toxicol. 2001; 25(5): 359–85. DOI: 10.1093/jat/25.5.359

27- Cody JT, Valtier S. Effects of Stealth Adulterant on Immunoassay testing for Drugs-of-Abuse. J Anal Toxicol. 2001; 25(6): 466-70. DOI: 10.1093/jat/25.6.466.

28- SAMHSA Guidelines, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Available from: URL: www.samhsa.gov/library/searchreal.aspx

29- Aydoğdu M, Akgür SA. Urine drug-testing tampering approaches: Turkish probationers. Med Sci Law. 2021; 61(1): 6-13. DOI: 10.1177/0025802420956453.

30- USDHHS. United States Department of Health and Human Services. Available from: URL: https://www.hhs.gov/

31. Manchikanti L, Atluri S, Trescot AM, Giordano J. Monitoring opioid adherence in chronic pain patients: tools, techniques, and utility. Pain Physician. 2008; 11(Suppl 2): S155–80.