

ARK™ HS Benzodiazepine II Assay

ARK HS Benzodiazepine II Testine ilişkin bu ARK Diagnostics, Inc. ambalaj prospektüsü kullanımdan önce okunmalıdır. Ambalaj prospektüsündeki talimatlar uygun bir şekilde izlenmelidir. Test, idrarda benzodiazepinlerin saptanması için basit ve hızlı bir analitik tarama prosedürü sağlar. Bu prospektüsteki talimatlardan herhangi bir sapma olması durumunda test sonuçlarının güvenilirliği garanti edilemez.

Müşteri Hizmetleri



**ARK Diagnostics, Inc.**

48089 Fremont Blvd
Fremont, CA 94538 ABD
Tel: 1-877-869-2320
Faks: 1-510-270-6298
customersupport@ark-tdm.com
www.ark-tdm.com



Emergo Europe
Prinsessegracht 20
2514 AP Lahey
Hollanda

Kullanılan Simgelerin Açıklaması

	Parti kodu	 YYYY-MM-DD	Son kullanma/Geçerlilik tarihi
	Katalog Numarası		Üretici
	Yetkili Temsilci		CE İşareti
	Kullanma Talimatlarına Başvurun	 	Reaktif 1 / Reaktif 2
	Sıcaklık sınırlaması		İn Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz
Rx Only	Yalnızca Reçeteli Kullanım İçindir		

© 2021, ARK Diagnostics, Inc.

Reaktif Kiti  5073-0001-00

Reaktif Kiti  5073-0001-01

Reaktif Kiti  5073-0001-02

1 Adı

ARK™ HS Benzodiazepine II Testi

2 Kullanım Amacı

ARK HS Benzodiazepin II Testi, insan idrarında bulunan benzodiazepinlerin 100 ng/mL ile 200 ng/mL'lik cutoff konsantrasyonlarında kalitatif ve/veya yarı kantitatif olarak belirlenmesi için tasarlanmış bir immünolojik testtir. Testin, otomatik klinik kimya analizörlerine sahip laboratuvarlarda kullanılması amaçlanmıştır. Bu *in vitro* tanı amaçlı cihaz yalnızca reçeteyle kullanım içindir.

Yarı kantitatif modun (1) amacı laboratuvarların Gaz Kromatografisi/Kütle Spektrometresi (GC/MS) veya Sıvı Kromatografisi/tandem Kütle Spektrometrisi (LC-MS/MS) gibi bir doğrulama yöntemiyle onay için numunenin uygun bir dilüsyonunu belirlemek ya da (2) laboratuvarların kalite kontrol prosedürlerini oluşturmasını sağlamaktır.

ARK HS Benzodiazepin II Testi, yalnızca bir ön analitik test sonucu sağlar. Doğrulanmış bir pozitif analitik sonuç elde etmek için daha kesin bir alternatif kimyasal yöntem kullanılmalıdır. Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometrisi (GC-MS) veya Sıvı Kromatografisi-tandem Kütle Spektrometrisi (LC-MS/MS) tercih edilen doğrulama yöntemleridir. Klinik değerlendirme ve profesyonel yargılama, özellikle pozitif bir ön test sonucu söz konusu olduğunda, her türlü ilaç testi sonucuyla yapılmalıdır.

3 Testin Özeti ve Açıklaması

Benzodiazepinler, sedatif-hipnotikler olarak bilinen geniş bir MSS depresan ilaç sınıfına aittir.¹ Anksiyolitikler, uyku ajanları, antikonvülsanlar, kas gevşeticiler olarak reçete edilirler ve ayrıca anestezi öncesi medikasyon için ve anesteziyi desteklemek, indüklemek ve sürdürmek amacıyla da yaygın olarak kullanılırlar.^{1,2,3}

Yaygın olarak reçete edilmeleriyle birlikte, benzodiazepinlerin kötüye kullanımı da söz konusudur.²⁻⁴ Kronik benzodiazepin kullanımı fiziksel bağımlılığa neden olabilir, yoksunluk durumu uykusuzluk, ajitasyon, sinirlilik, kas gerginliği ve daha ciddi vakalarda halüsinasyonlar, psikoz ve nöbetler gibi belirtilere yol açar.^{1,2}

ARK HS Benzodiazepin II Testi, bir glukuronidaz ön işlemine gerek kalmadan çok çeşitli benzodiazepin bileşiklerini ve metabolitlerini tespit etmek için tasarlanmıştır.

4 Prosedürün Esasları

ARK HS Benzodiazepin II Testi, insan idrarında benzodiazepinlerin analizi için kullanılan homojen bir enzim immünolojik test tekniğidir. Test, numunedeki benzodiazepinler ile rekombinant glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (rG6PDH) ile işaretlenmiş benzodiazepin arasındaki, antikor bağlama bölgelerine yönelik rekabete dayanır. Bunlardan sonuncusu antikora bağlanırken, enzim aktivitesi

azalır. Numunede benzodiazepinlerin varlığında enzim aktivitesi benzodiazepin konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili bir şekilde artar. Aktif enzim, glukoz-6-fosfat (G6P) varlığında nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD) NADH'ye dönüştürür, bu da spektrofotometriyle ölçülen bir absorbans değişikliğine neden olur. Endojen G6PDH etkileşimde bulunmaz, çünkü koenzim NAD yalnızca tahlilde kullanılan bakteriyel enzim ile işlev görür.

5 Reaktifler

REF	Ürün Tanımı	Miktar/Hacim
5073-0001-00	ARK HS Benzodiazepin II Testi Reaktif [R1] – Antikor/Substrat Benzodiazepinlere karşı monoklonal tavşan antikorları, glukoz-6-fosfat, nikotinamid adenin dinükleotit, siğir serum albümini, sodyum azid ve stabilizatörler	1 X 28 mL
	Reaktif [R2] – Enzim Rekombinant glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (rG6PDH) ile işaretlenmiş benzodiazepin türevi, siğir serum albümini, tampon, sodyum azid ve stabilizatörler	1 X 14 mL

REF	Ürün Tanımı	Miktar/Hacim
5073-0001-01	ARK HS Benzodiazepin II Testi Reaktif [R1] – Antikor/Substrat Benzodiazepinlere karşı monoklonal tavşan antikorları, glukoz-6-fosfat, nikotinamid adenin dinükleotit, siğir serum albümini, sodyum azid ve stabilizatörler	1 X 115 mL
	Reaktif [R2] – Enzim Rekombinant glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (rG6PDH) ile işaretlenmiş benzodiazepin türevi, siğir serum albümini, tampon, sodyum azid ve stabilizatörler	1 X 58 mL

REF	Ürün Tanımı	Miktar/Hacim
5073-0001-02	ARK HS Benzodiazepin II Testi Reaktif [R1] – Antikor/Substrat Benzodiazepinlere karşı monoklonal tavşan antikorları, glukoz-6-fosfat, nikotinamid adenin dinükleotit, siğir serum albümini, sodyum azid ve stabilizatörler	1 X 500 mL
	Reaktif [R2] – Enzim Rekombinant glukoz-6-fosfat dehidrojenaz (rG6PDH) ile işaretlenmiş benzodiazepin türevi, siğir serum albümini, tampon, sodyum azid ve stabilizatörler	1 X 250 mL

Reaktif Kullanımı ve Saklama

ARK HS Benzodiazepin II Testinin reaktifleri kullanıma hazır sıvılar şeklinde sağlanır ve doğrudan buzdolabından kullanılabilir. Reaktifler kullanılmadığında 2–8°C'de (36–46°F), dik konumda ve vidalı kapakları sıkıca kapatılmış olarak saklanmalıdır. Talimatlara uygun şekilde muhafaza edildiğinde, reaktifler etikette yazılı son kullanma tarihine kadar stabildir. Reaktifleri dondurmamın. Uzun süre 32°C'nin (90°F) üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmaktan kaçının. Reaktiflerin hatalı şekilde saklanması test performansını etkileyebilir.

ARK HS Benzodiazepin II ürünleri $\leq 0,09$ sodyum azid içerir. Patlayıcı metal azidlerin potansiyel birikimini azaltmak için önlem olarak, aletler dâhil etkilenen tesisat su ile yeterince yıkanmalıdır.

6 Uyarılar ve Önlemler

- *In Vitro* Tanı Amaçlı Kullanım İçindir. Yalnızca reçeteli kullanım içindir. *Dikkat: Federal Yasalar bu cihazın yalnızca lisanslı bir pratisyen hekim tarafından veya onun talimatıyla satılabileceğini belirlemiştir.*
- Reaktifler **R1** ve **R2** eşleşen bir set olarak sağlanır ve farklı lot numaralarına sahip reaktifler arasında değişim yapılmamalıdır.
- Son kullanma tarihi geçmiş reaktifleri kullanmayın.
- Reaktifler $\leq 0,09$ sodyum azid içerir.

7 Numunelerin Alınması ve Analiz için Hazırlanması

- İnsan idrarı gereklidir. Potansiyel enfeksiyöz materyal olarak işlem yapın.
- Standart numune alma kaplarını ve prosedürlerini kullanarak idrarı toplayın. Taşıma süreci de dâhil olmak üzere, idrar numunesinin toplandığı andan test edildiği ana kadar kimyasal ve fiziksel bütünlüğünün korunmasına özen gösterilmelidir. Taze idrar numuneleri kullanılması tavsiye edilir.
- İdrar numunesini topladıktan sonra hemen kapağını kapatın, buzdolabında 2-8°C'de (36-46°F) saklayın ve toplandıktan sonra 7 gün içinde test edin. Eğer test 7 gün içinde gerçekleştirilemezse, idrar numunesini -20°C'de dondurarak saklayın.^{5,6}
- Numunenin bütünlüğünü korumak için köpürmesine meydan vermeyin ve tekrarlı dondurma ve çözdürmelerden kaçının.
- Dondurulmuş numuneler analizden önce çözülmeli ve iyice karıştırılmalıdır.
- Testten önce yüksek ölçüde bulanık olan veya görünür partikül madde içeren numuneleri santrifüjleyin.
- Numune üzerindeki kabarcıklar veya köpük, az numune sevkine ve hatalı düşük sonuçlara neden olabilir.
- Numunenin bozulduğundan şüpheleniliyorsa test için başka bir numune alın. İdrar numunelerinin bozulması test sonuçlarını etkileyebilir.

8 Prosedür

Sağlanan Materyaller

ARK HS Benzodiazepine II Testi – **REF** 5073-0001-00, 5073-0001-01 veya 5073-0001-02

Gerekli Materyaller – Ayrı Olarak Sağlanır

ARK HS Benzodiazepine II Kalibratör (Set) – **REF** 5073-0002-00

ARK HS Benzodiazepine II Kalibratör A (Negatif) – **REF** 5073-0002-01

ARK HS Benzodiazepine II Kalibratör B (100 ng/mL Cutoff) – **REF** 5073-0002-02

ARK HS Benzodiazepine II Kalibratör C (200 ng/mL Cutoff) – REF 5073-0002-03
ARK HS Benzodiazepine II Kontrol (75 / 125 ng/mL) – REF 5073-0003-00
ARK HS Benzodiazepine II Kontrol (150 / 250 ng/mL) – REF 5073-0003-01

Cihazlar

Reaktifler R1 ve R2'nin kullanımdan önce analizöre özel reaktif kaplarına aktarılması gerekebilir. R1 ile R2 arasında çapraz kontaminasyona meydan vermeyin. Günlük bakım için cihaza özel operatör kılavuzuna bakın. ARK HS Benzodiazepin II Testini programlamak için analizöre özel uygulama sayfasına bakın veya Müşteri Desteği ile iletişime geçin.

Test Dizisi

Testi çalıştırmak veya kalibre etmek için cihaza özel operatör kılavuzuna bakın.

Kalitatif Sonuçlar

Negatif ve pozitif numuneleri ayırt etmek için Cutoff Kalibratörü olarak 100 ng/mL'lik Kalibratör B'yi veya 200 ng/mL'lik Kalibratör C'yi kullanın. Sırasıyla Negatif ve Pozitif olarak, ARK HS Benzodiazepin II Düşük (75 ng/mL) ve Yüksek (125 ng/mL) Kontrollerini Cutoff Kalibratörü B ile ya da ARK HS Benzodiazepin II Düşük (150 ng/mL) ve Yüksek (250 ng/mL) Kontrollerini Cutoff Kalibratörü C ile çalıştırın. Geçerli Cutoff Kalibratörü için yanıt değerinden küçük olan test sonuçlarını Negatif olarak raporlayın. Geçerli Cutoff Kalibratörü için yanıt değerine eşit veya daha büyük olan test sonuçlarını Pozitif olarak raporlayın.

Yarı Kantitatif Sonuçlar

5 noktalı bir kalibrasyon prosedürü gerçekleştirin; kalibratörleri iki kez test edin. ARK HS Benzodiazepin II Düşük ve Yüksek kalite kontrolleriyle kalibrasyon eğrisini cutoff değeriniz için, belirlenmiş laboratuvar kalite güvence planına göre doğrulayın. Numune sonuçları en yüksek ARK HS Benzodiazepin II kalibratör seviyesinin (3000 ng/mL) üzerinde olan numuneler, ARK HS Benzodiazepin II Kalibratör A (Negatif idrar) içinde seyreltilebilir ve tekrar test edilebilir.

Ne Zaman Yeniden Kalibre Etmeli

- Her zaman yeni lot numaralı reaktifler kullanıldığında
- Kalite kontrol sonuçları işaret ettiğinde
- Standart laboratuvar protokolleri gerektirdiğinde
- Destekleyici veriler bazında, saklanan bir kalibrasyon eğrisi en az 15 güne kadar etkili olmuştur.

Kalite Kontrolü (KK) ve Kalibrasyon

Laboratuvarlar ARK HS Benzodiazepin II Testi için KK prosedürleri belirlemelidir. Tüm kalite kontrol gereklilikleri ve testler yerel, ulusal ve/veya federal düzenlemelere veya akreditasyon gerekliliklerine uygun olarak gerçekleştirilmelidir.

Her laboratuvar her yeni kontrol lotu için kendi aralığını oluşturmalıdır. Kontrol sonuçları, laboratuvar prosedürleri ve yönergeleri tarafından belirlenen yerleşik

aralıklar içinde olmalıdır. ARK HS Benzodiazepin II Kontrol, ARK HS Benzodiazepin II Testinin kalite kontrolünde kullanılmak üzere tasarlanmıştır.

Kalitatif Modda geçerli Cutoff Kalibratörüne (100 ng/mL veya 200 ng/mL) göre Düşük Kontrol Negatif, Yüksek Kontrol ise Pozitif olmalıdır.

9 Sonuçlar ve Beklenen Değerler

Doğrulanmış bir pozitif sonuç elde etmek için, LC-MS/MS veya GC-MS gibi daha kesin bir doğrulayıcı yöntem kullanılmalıdır.

Kalitatif Analiz – Negatif Sonuçlar

ARK HS Benzodiazepine II Kalibratör B veya ARK HS Benzodiazepine II Kalibratör C'nin Cutoff yanıt değerinden daha düşük bir yanıt değeri veren bir numune negatif olarak yorumlanır; ya numune benzodiazepin içermemektedir ya da benzodiazepinler bu testin uygulanabilir cutoff seviyesinin altındaki bir konsantrasyonda bulunmaktadır.

Kalitatif Analiz – Pozitif Sonuçlar

ARK HS Benzodiazepine II Kalibratör B veya ARK HS Benzodiazepine II Kalibratör C'ye eşit veya daha büyük bir yanıt değeri veren bir numune pozitif olarak yorumlanır ve benzodiazepinlerin varlığını gösterir.

Yarı Kantitatif Analiz

Bu testle gerçek Benzodiazepin konsantrasyonu tespit edilemez. Pozitif numuneler için yarı kantitatif sonuçlar, laboratuvarın doğrulayıcı yöntem için uygun bir numune dilüsyonu belirlemesini sağlar. Yarı kantitatif sonuçlar ayrıca laboratuvarın kalite kontrol prosedürleri oluşturmasına ve tekrarlanabilirliği değerlendirmesine olanak tanır. Numune sonuçları en yüksek ARK HS Benzodiazepin II kalibratör seviyesinin (3000 ng/mL) üzerinde olan numuneler, ARK HS Benzodiazepin II Kalibratör A (Negatif idrar) içinde seyreltilebilir ve tekrar test edilebilir.

Bu testin sonuçları, özellikle ön sonuçların pozitif olduğu durumlarda, her zaman hastanın tıbbi geçmişi, klinik tablosu ve diğer bulgularla birlikte yorumlanmalıdır.

10 Sınırlamalar

- Test yalnızca insan idrarıyla kullanılmak için tasarlanmıştır.
- ARK HS Benzodiazepine II Test reaktifleri, kalibratörleri ve kontrolleri birlikte kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Alternatif ürünlerle performans garanti edilemez.
- ARK HS Benzodiazepine II Testi kullanılarak elde edilen bir pozitif sonuç yalnızca Benzodiazepinlerin varlığını gösterir ve mutlaka fizyolojik ve psikolojik etkilerin kapsamı ile ilişkili olması gerekmez.
- Sonuçlar yorumlanırken, idrar konsantrasyonlarının sıvı alımına ve diğer biyolojik değişkenlere bağlı olarak büyük ölçüde değişebileceği hesaba katılmalıdır.
- Özgünlük çalışmasında test edilen maddeler dışındaki maddelerin testle etkileşimde bulunması ve yanlış sonuçlara neden olması mümkündür.

11 Spesifik Performans Özellikleri

Aşağıdaki performans özellikleri, ARK HS Benzodiazepine II Testi kullanılarak Beckman Coulter AU680® otomatik klinik kimya analizöründen alınmıştır.

Kesinlik

İlaçsız, negatif insan idrarına Etizolam eklendi (100 ng/mL cutoff değeri için 0,0 ila 200,0 ng/mL ve 200 ng/mL cutoff değeri için 0,0 ila 400,0 ng/mL). Her seviye 20 gün boyunca günde iki kez dörder defa test edildi (N=160) ve kalitatif ve yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Sonuçlar aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Kalitatif Kesinlik – 100 ng/mL Cutoff

İnsan idrarı (ng/mL)	Göreceli Cutoff %'si Değeri	Sonuç Sayısı	Kalitatif Kesinlik Sonuçları
0,0	-100	160	160 Negatif
25,0	-75	160	160 Negatif
50,0	-50	160	160 Negatif
75,0	-25	160	160 Negatif
100,0	Cutoff	160	104 Negatif; 56 Pozitif
125,0	+25	160	160 Pozitif
150,0	+50	160	160 Pozitif
175,0	+75	160	160 Pozitif
200,0	+100	160	160 Pozitif

Yarı Kantitatif Kesinlik – 100 ng/mL Cutoff

İnsan idrarı (ng/mL)	Göreceli Cutoff %'si Değeri	Sonuç Sayısı	Ortalama (ng/mL)	Yarı kantitatif Kesinlik Sonuçları
0,0	-100	160	1,1	160 Negatif
25,0	-75	160	23,2	160 Negatif
50,0	-50	160	50,5	160 Negatif
75,0	-25	160	74,0	160 Negatif
100,0	Cutoff	160	98,6	93 Negatif; 67 Pozitif
125,0	+25	160	123,3	160 Pozitif
150,0	+50	160	145,2	160 Pozitif
175,0	+75	160	170,5	160 Pozitif
200,0	+100	160	187,6	160 Pozitif

Kalitatif Kesinlik – 200 ng/mL Cutoff

İnsan idrarı (ng/mL)	Göreceli Cutoff %'si Değeri	Sonuç Sayısı	Kalitatif Kesinlik Sonuçları
0,0	-100	160	160 Negatif
50,0	-75	160	160 Negatif
100,0	-50	160	160 Negatif
150,0	-25	160	160 Negatif
200,0	Cutoff	160	142 Negatif; 18 Pozitif
250,0	+25	160	160 Pozitif
300,0	+50	160	160 Pozitif
350,0	+75	160	160 Pozitif
400,0	+100	160	160 Pozitif

Yarı Kantitatif Kesinlik – 200 ng/mL Cutoff

İnsan idrarı (ng/mL)	Göreceli Cutoff %'si Değeri	Sonuç Sayısı	Ortalama (ng/mL)	Yarı kantitatif Kesinlik Sonuçları
0,0	-100	160	1,1	160 Negatif
50,0	-75	160	50,5	160 Negatif
100,0	-50	160	98,6	160 Negatif
150,0	-25	160	145,2	160 Negatif
200,0	Cutoff	160	187,6	147 Negatif; 13 Pozitif
250,0	+25	160	240,3	160 Pozitif
300,0	+50	160	293,2	160 Pozitif
350,0	+75	160	342,8	160 Pozitif
400,0	+100	160	391,1	160 Pozitif

Analitik Geri Kazanım

Test aralığındaki geri kazanım yarı kantitatif mod kullanılarak belirlenmiştir. İlaçsız, negatif insan idrarına Etizolam eklendi (3750,0 ng/mL) dilüsyonlar orantılı olarak ilaçsız insan idrarıyla gerçekleştirildi. Etizolam konsantrasyonları 25,0 ila 3000,0 ng/mL aralığındaydı. Her seviyede, beklenen konsantrasyona karşı ortalama konsantrasyon (N=6) baz alınarak geri kazanım yüzdesi hesaplandı. Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Teorik Konsantrasyon (ng/mL)	Ortalama Konsantrasyon (ng/mL)	Geri Kazanım (%)
25,0	23,8	95,1
50,0	54,8	109,5
100,0	99,6	99,6
250,0	242,2	96,9
500,0	481,4	96,3
1000,0	951,9	95,2
1500,0	1422,4	94,8
2000,0	1929,9	96,5
2500,0	2333,7	93,3
3000,0	3107,7	103,6

Analitik Özgünlük

Test edilen tüm bileşikler ilaçsız, negatif insan idrarına eklenmiş ve hem kalitatif hem de yarı kantitatif modda ARK HS Benzodiazepine II Testi ile test edilmiştir.

Aşağıdaki yapısal olarak ilişkili bileşiklerin çapraz reaktivitesi, bu bileşiklerin ilaçsız, negatif insan idrarına eklenmesi ve yaklaşık 100 ng/mL ve 200 ng/mL Etizolam cutoff değerine denk bir pozitif sonuç verebilecek minimum konsantrasyonun belirlenmesiyle tespit edilmiştir. Bu konsantrasyonlar aşağıdaki formüle göre çapraz reaktivite yüzdesini belirlemek için kullanılmıştır:

Çapraz reaktivite %'si = (Cutoff konsantrasyonu / pozitif sonuç veren en düşük çapraz reaktif konsantrasyonu) X 100

Pozitif sonuç vermeyen bileşiklerde, test edilen en yüksek konsantrasyon çapraz reaktivite yüzdesini hesaplamak için kullanılmıştır.

Yapısal Açıdan İlişkili Bileşikler

Bileşik	Konsantrasyon 100 Cutoff (ng/mL) Değerine Yaklaşık Denk	100 Cutoff Değerinde Çapraz Reaktivite (%)	Konsantrasyon 200 Cutoff (ng/mL) Değerine Yaklaşık Denk	200 Cutoff Değerinde Çapraz Reaktivite (%)
α-OH-alprazolam	55	181,8	100	200,0
α-OH-midazolam	11	909,1	16	1250,0
α-OH-Triazolam	20	500,0	35	571,4
2-OH-etilflurazepam	70	142,9	125	160,0
3-OH-flubromazepam	19	526,3	27	740,7
3-OH-fenazepam	15	666,7	22	909,1
4-OH-alprazolam	110	90,9	190	105,3
7-aminoklonazepam	40	250,0	75	266,7
7-aminoflunitrazepam	150	66,7	270	74,1
7-aminonimetazepam	600	16,7	1200	16,7
7-aminonitrazepam	400	25,0	800	25,0
alprazolam	80	125,0	130	153,8
Bromazepam	140	71,4	270	74,1
Klordiazepoksit	55	181,8	100	200,0
Klobazam	180	55,6	400	50,0
Klonazepam	100	100,0	180	111,1
Delorazepam	10	1000,0	15	1333,3
Demokseepam	100	100,0	180	111,1
Dezalkilflurazepam	15	666,7	25	800,0
Klonazolam	350	28,6	800	25,0
Klorazepat	45	222,2	70	285,7
Deskloroetizolam	450	22,2	900	22,2
Diazepam	65	153,8	100	200,0
Diklazepam	15	666,7	25	800,0
Estazolam	60	166,7	85	235,3
Flualprazolam	28	357,1	45	444,4
Flubromazepam	25	400,0	38	526,3
Flubromazolam	40	250,0	68	294,1
Flunitrazepam	450	22,2	850	23,5
Flurazepam	350	28,6	650	30,8
Halazepam	2.500	4,0	5000	4,0
Ketazolam	2.200	4,5	4000	5,0
Loprazolam	130	76,9	260	76,9
Lorazepam	12	833,3	16,5	1212,1
Lorazepam glukuronid	13	769,2	20	1000,0
Lormetazepam	17	588,2	23	869,6

Bileşik	Konsantrasyon 100 Cutoff (ng/mL) Değerine Yaklaşık Denk	100 Cutoff Değerinde Çapraz Reaktivite (%)	Konsantrasyon 200 Cutoff (ng/mL) Değerine Yaklaşık Denk	200 Cutoff Değerinde Çapraz Reaktivite (%)
Meklonazepam	36	277,8	57	350,9
Medazepam	250	40,0	500	40,0
Midazolam	16	625,0	25	800,0
N-Desmetilklobazam	160	62,5	320	62,5
N-desmetilflunitrazepam	150	66,7	300	66,7
Nimetazepam	1.350	7,4	3000	6,7
Nitrazepam	500	20,0	950	21,1
Norklorodiazepoksit	75	133,3	120	166,7
Nordiazepam	43	232,6	57	350,9
Oksazepam	38	263,2	55	363,6
Oksazepam Glukuronid	20	500,0	30	666,7
Fenazepam	15	666,7	20	1000,0
Prazepam	1.700	5,9	3400	5,9
Pirazolam	350	28,6	700	28,6
Temazepam	85	117,6	130	153,8
Temazepam glukuronid	35	285,7	70	285,7
Tetrazepam	600	16,7	1200	16,7
Triazolam	27	370,4	45	444,4

Etkileşim

Yapısal Açıdan İlişkili Olmayan Bileşikler

Aşağıdaki yapısal açıdan ilişkisiz bileşiklerin yüksek konsantrasyonları ilaçsız idrarın içine eklendi ve yarı kantitatif analiz modunda test edildi. 100 ng/mL ve 200 ng/mL etizolama karşılık gelen konsantrasyonlar belirlendi ve aşağıdaki tabloda gösterildi. Pozitif bir yanıt üretemeyen bileşikler, test edilen en yüksek konsantrasyondan (>) daha büyük olarak gösterilmiştir. Bu bileşikler yüksek kontrol konsantrasyonunda etizolam (100 ng/mL cutoff için 125 ng/mL veya 200 ng/mL cutoff için 250 ng/mL) içeren idrara eklendiğinde, hiçbiri negatif bir sonuç üretmedi.

Bileşik	Yaklaşık olarak 100 ng/mL Cutoff'a denk bileşik konsantrasyonu (ng/mL)	Yaklaşık olarak 200 ng/mL Cutoff'a denk bileşik konsantrasyonu (ng/mL)
4-Hidroksi Diklofenak	>100.000	>100.000
6-Asetilkodein	>100.000	>100.000
6-Asetilmorfin	>100.000	>100.000
Asetaminofen	>100.000	>100.000
Asetilsalisilik Asit	>500.000	>500.000
Amitriptilin	>100.000	>100.000
Amlodipin	>100.000	>100.000
Amobarbital	>100.000	>100.000
S-(+) Amfetamin	>100.000	>100.000
Aripiprazol	>100.000	>100.000
Benzoilekgonin	>100.000	>100.000
Bisoprolol	>100.000	>100.000
4-Bromo-2,5-dimetoksifenetilamin	>100.000	>100.000
Buprenorfin	>100.000	>100.000
Bupropiyon	>100.000	>100.000
Buspiron	>100.000	>100.000
Butabarbital	>100.000	>100.000
Kafein	>500,000	>500,000
Kannabidiol	>100.000	>100.000
Kannabinol	>100.000	>100.000
Karbamazepin	>100.000	>100.000
Karisoprodol	>100.000	>100.000
Klorpromazin	>100.000	>100.000
Klorprotiksene	>100.000	>100.000
Cis-Tramadol	>100.000	>100.000
Klomipramine	>100.000	>100.000
Sitalopram	>100.000	>100.000
Kokain	>100.000	>100.000
Kodein	>100.000	>100.000
Kotinin	>100.000	>100.000
Siklobenzaprin	>100.000	>100.000
Delta-9-THC	>100.000	>100.000
Desipramin	>100.000	>100.000
Dekstrometorfan	>100.000	>100.000
Diklofenak	10.000	20.000
Dihidrokodein	>100.000	>100.000

Bileşik	Yaklaşık olarak 100 ng/mL Cutoff'a denk bileşik konsantrasyonu (ng/mL)	Yaklaşık olarak 200 ng/mL Cutoff'a denk bileşik konsantrasyonu (ng/mL)
Difenhidramin	>100.000	>100.000
Doksepin	>100.000	>100.000
Ekgonin	>100.000	>100.000
Ekgonin metilester	>100.000	>100.000
EDDP	>100.000	>100.000
1R, 2S(-)-Efedrin	>100.000	>100.000
1S, 2R(+)-Efedrin	>100.000	>100.000
Essitalopram	>100.000	>100.000
Etil β -D-glukuronid	>100.000	>100.000
Etilmorfin	>100.000	>100.000
Fenfluramin	>100.000	>100.000
Fentanil	>100.000	>100.000
Fluoksetin	>100.000	>100.000
Fluvoksamin	>100.000	>100.000
Gabapentin	>100.000	>100.000
Eroin	>100.000	>100.000
Heksobarbital	>100.000	>100.000
Hidrokodeon	>100.000	>100.000
Hidromorfon	>100.000	>100.000
11-hidroksi-delta-9-THC	>100.000	>100.000
İbuprofen	>100.000	>100.000
Imipramin	>100.000	>100.000
İndometasin	>100.000	>100.000
Ketamin	>100.000	>100.000
Lamotrigin	>100.000	>100.000
Levorfanol Tartrat	>100.000	>100.000
Lidokain	>100.000	>100.000
Loperamid	>100.000	>100.000
LSD	>100.000	>100.000
Maprotilin	>100.000	>100.000
MDA	>100.000	>100.000
MDEA	>100.000	>100.000
MDMA	>100.000	>100.000
Meperidin	>100.000	>100.000
Meprobamat	>100.000	>100.000
Metamizol	>100.000	>100.000
Metformin	>100.000	>100.000
Metadon	>100.000	>100.000

Bileşik	Yaklaşık olarak 100 ng/mL Cutoff'a denk bileşik konsantrasyonu (ng/mL)	Yaklaşık olarak 200 ng/mL Cutoff'a denk bileşik konsantrasyonu (ng/mL)
S(+)-metamfetamin	>100.000	>100.000
Metakalon	>100.000	>100.000
Metilfenidat	>100.000	>100.000
Metoklopramid	>100.000	>100.000
Metoprolol	>100.000	>100.000
Mirtazapin	>100.000	>100.000
Morfin	>100.000	>100.000
Morfin-3-beta-glukuronid	>100.000	>100.000
Morfin-6-beta-glukuronid	>100.000	>100.000
Nalorfin	>100.000	>100.000
Nalokson	>100.000	>100.000
Naltrekson	>100.000	>100.000
Naproksen	>100.000	>100.000
Nefopam	>100.000	>100.000
N-desmetiltapentadol	>100.000	>100.000
Norbuprenorfin	>100.000	>100.000
Norkodein	>100.000	>100.000
Normorfin	>100.000	>100.000
Norpropoksifen	>100.000	>100.000
Norpsödoefedrin	>100.000	>100.000
Nortriptilin	>100.000	>100.000
Olanzapin	>100.000	>100.000
Omeprazol	>100.000	>100.000
Opipramol	>100.000	>100.000
Oksaprozin	13.000	25.000
Oksikodon	>100.000	>100.000
Oksimorfon	>100.000	>100.000
Paraksantin	>100.000	>100.000
Paroksetin	>100.000	>100.000
PCP	>100.000	>100.000
Pentazosin	>100.000	>100.000
Pentobarbital	>100.000	>100.000
Fenobarbital	>100.000	>100.000
Fentermin	>100.000	>100.000
Fenilefrin	>100.000	>100.000
Fenilpropanolamin	>100.000	>100.000
Fenitoin	>100.000	>100.000
PMA	>100.000	>100.000

Bileşik	Yaklaşık olarak 100 ng/mL Cutoff'a denk bileşik konsantrasyonu (ng/mL)	Yaklaşık olarak 200 ng/mL Cutoff'a denk bileşik konsantrasyonu (ng/mL)
Prometazin	>100.000	>100.000
Propoksifen	>100.000	>100.000
Propranolol	>100.000	>100.000
Protipendil	>100.000	>100.000
Protriptilin	>100.000	>100.000
R,R(-)-Psödoefedrin	>100.000	>100.000
S,S(+)-Psödoefedrin	>100.000	>100.000
Ketiapin	>100.000	>100.000
Ramipril	>100.000	>100.000
Ranitidin	>100.000	>100.000
Ritalinik Asit	>100.000	>100.000
Salisilik Asit	>100.000	>100.000
Sekobarbital	>100.000	>100.000
Sertralin	>100.000	>100.000
Sufentanil Sitrat	>100.000	>100.000
11-Nor-9-karboksi THC	>100.000	>100.000
Teofilin	>100.000	>100.000
Tiyoridazin	>100.000	>100.000
Tianeptin	>100.000	>100.000
Triflorometilfenilpiperazin	>100.000	>100.000
Trazodon	>100.000	>100.000
Trimipramin	>100.000	>100.000
Valproik Asit	>100.000	>100.000
Venlafaksin	>100.000	>100.000
Vortiooksetin	>100.000	>100.000
Zaleplon	>100.000	>100.000
Zolpidem Tartrat	>100.000	>100.000
Zopiklon	>100.000	>100.000

Endojen Maddeler

Aşağıdaki endojen maddelerin yüksek konsantrasyonları, \pm %25 cutoff konsantrasyonlarında Etizolam eklenmiş idrara ilave edildi (100 ng/mL cutoff değeri için 75 ng/mL ve 125 ng/mL, 200 ng/mL cutoff değeri için 150 ng/mL ve 250 ng/mL). ARK HS Benzodiazepine II Testi ile test edildiğinde hem kalitatif hem de yarı kantitatif modlarda yalnızca borik asit ile etkileşim gözlemlendi.

Madde	Test Edilen Konsantrasyon	Eklenen Etizolam seviyesi	
		-25% Cutoff	+25% Cutoff
Aseton	1000 mg/dL	Negatif	Pozitif
Askorbik asit	1500 mg/dL	Negatif	Pozitif
Bilirubin	2 mg/dL	Negatif	Pozitif
Borik Asit	%1 ağırlık/hacim	Negatif	Negatif
Kreatinin	500 mg/dL	Negatif	Pozitif
Etanol	1000 mg/dL	Negatif	Pozitif
Galaktoz	10 mg/dL	Negatif	Pozitif
Gamma Globulin	500 mg/dL	Negatif	Pozitif
Glukoz	2000 mg/dL	Negatif	Pozitif
Hemoglobin	115 mg/dL	Negatif	Pozitif
İnsan Albümini	500 mg/dL	Negatif	Pozitif
Oksalik Asit	100 mg/dL	Negatif	Pozitif
Riboflavin	7,5 mg/dL	Negatif	Pozitif
Sodyum Azid	%1 ağırlık/hacim	Negatif	Pozitif
Sodyum Klorür	6000 mg/dL	Negatif	Pozitif
Sodyum Florür	%1 ağırlık/hacim	Negatif	Pozitif
Üre	6000 mg/dL	Negatif	Pozitif

Özgül Ağırlık ve pH

Özgül ağırlıkları 1,002 ila 1,030 arasında ve pH değerleri 3,0 ila 11,00 arasında değişen idrar numuneleri, cutoff konsantrasyonlarının \pm %25'inde (100 ng/mL cutoff için 75 ng/mL ve 125 ng/mL, 200 ng/mL cutoff için 150 ng/mL ve 250 ng/mL) iki etizolam seviyesinin varlığında test edildi. ARK HS Benzodiazepine II Testi ile test edildiğinde hem kalitatif hem de yarı kantitatif modlarda etkileşim gözlemlenmedi.

Yöntem Karşılaştırması

Bireysel olarak tanımlanamayan toplam yüz altmış üç (163) adet değiştirilmemiş, glukuronidaz ile işleme tabi tutulmamış klinik insan idrar numunesinde ARK HS Benzodiazepine II Testi ile yarı kantitatif modda iki cutoff değeri seviyesinde benzodiazepin analiz edildi ve sonuçlar LC-MS/MS ile karşılaştırıldı. LC-MS/MS doğrulama yöntemi, lisanslı bir referans laboratuvarı tarafından gerçekleştirildi. Yöntem kısaca, numunelerin glukuronidaz ile işlenmesini, iç standartların

eklenmesini ve LC-MS/MS için bir kolona enjekte edilmesini içeriyordu. Saptama pikleri ve bunların ng/mL cinsinden tayin limitleri (LoQ) şöyledir: 7-aminoklonazepam (5); alprazolam (1); hidroksialprazolam (1); lorazepam (10); diazepam (5); nordiazepam (5); oksazepam (5); temazepam (1); midazolam (1); hidroksimidazolam (1). Sonuçlar aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir, burada LC-MS/MS sonucu, tanımlanan tüm benzodiazepin piklerinin toplamını temsil eder.

Bu çalışmadaki tüm ARK pozitif numunelerde benzodiazepin konsantrasyonlarının en az 20 ng/mL olduğu LC-MS/MS ile doğrulanmıştır.

Yöntem Karşılaştırması – 100 ng/mL Cutoff

ARK Testi Sonucu	LC-MS/MS Sonucu (ng/mL)			
	Cutoff Değerinin %50'sinden daha Az (< 50 ng/mL)	Cutoff Değerinin %50'si ile Cutoff Değerinin Arasında (50 – 99,9 ng/mL)	Cutoff Değeri ile Cutoff Değerinin %50 üstü arasında (100 – 149,9 ng/mL)	Cutoff Değerinin %50 üstüne Eşit veya Üzerinde (≥ 150 ng/mL)
Negatif (< 100 ng/mL)	71	3	2	1*
Pozitif (≥ 100 ng/mL)	8**	9	9	60

Numune Kimliği	ARK Testi (ng/mL)	LC-MS/MS (ng/mL)	LC-MS/MS'te mevcut Benzodiazepinler
62*	96,3	216,9	Alprazolam; hidroksialprazolam
8**	118,2	39,1	7-aminoklonazepam
30**	661,8	26,4	Lorazepam
41**	183,8	23,9	Nordiazepam, oksazepam, temazepam
42**	466,3	27,1	Nordiazepam, oksazepam, temazepam
43**	520,1	23,5	Nordiazepam, oksazepam, temazepam
90**	> 3,000	46,0	Lorazepam
91**	192,3	28,4	Lorazepam
93**	340,6	29,6	Lorazepam

**7-aminoklonazepam, diazepam, lorazepam glukuronid, oksazepam glukuronid ve temazepam glukuronide karşı güçlü reaktivite, ARK HS Benzodiazepin II Testiyle elde edilen pozitif sonuçlara katkıda bulunmuştur.

Yöntem Karşılaştırması – 200 ng/mL Cutoff

ARK Testi Sonucu	LC-MS/MS Sonucu (ng/mL)			
	Cutoff Değerinin %50'sinden daha Az (<100 ng/mL)	Cutoff Değerinin %50'si ile Cutoff Değerinin Arasında (100 – 199,9 ng/mL)	Cutoff Değeri ile Cutoff Değerinin %50 üstü arasında (200 – 299,9 ng/mL)	Cutoff Değerinin %50 üstüne Eşit veya Üzerinde (≥ 300 ng/mL)
Negatif (< 200 ng/mL)	78	6	2	2 [†]
Pozitif (≥ 200 ng/mL)	13 ^{††}	11	11	40

Numune Kimliği	ARK Testi (ng/mL)	LC-MS/MS (ng/mL)	LC-MS/MS'te mevcut Benzodiazepinler
55 [†]	180,9	386,1	Alprazolam; hidroksialprazolam
61 [†]	176,6	543,4	Alprazolam; hidroksialprazolam
30 ^{††}	661,8	26,5	Lorazepam
35 ^{††}	1.620,1	90,3	Lorazepam
42 ^{††}	466,3	27,1	Diazepam, nordiazepam, oksazepam, temazepam
43 ^{††}	520,1	23,5	Nordiazepam, oksazepam, temazepam
47 ^{††}	1.291,9	66,3	Nordiazepam, oksazepam, temazepam
48 ^{††}	838,8	66,5	Nordiazepam, oksazepam, temazepam
72 ^{††}	1.117,9	75,4	Nordiazepam, oksazepam, temazepam
82 ^{††}	811,7	73,0	Nordiazepam, oksazepam, temazepam
90 ^{††}	> 3,000	46,0	Lorazepam
93 ^{††}	340,6	29,6	Lorazepam
94 ^{††}	1.124,9	60,6	Lorazepam
96 ^{††}	697,6	57,5	Lorazepam
97 ^{††}	815,2	68,0	Lorazepam

^{††}Diazepam, lorazepam glukuronid, oksazepam glukuronid ve temazepam glukuronid ile güçlü reaktivite, ARK HS Benzodiazepin II Testiyle elde edilen pozitif sonuçlara katkıda bulunmuştur.

12 Referanslar

1. Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. 5th ed. Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 1992.
2. Julien RM. A primer of drug action. 6th ed. New York, NY: W.H. Freeman & Co; 1992.
3. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York, NY: Pergamon Press, 1990.
4. Adams EH. Prevalence of prescription drug abuse: Data from the National Institute on Drug Abuse. NY State J Med 199; 91 (suppl 11): 32s-36s.
5. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
6. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.

13 Ticari Markalar

ARKTM, ARK Diagnostics, Inc. şirketinin bir ticari markasıdır.
Diğer marka veya ürün adları ilgili sahiplerinin ticari markalarıdır.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 ABD

Revizyon tarihi Kasım 2021
1600-1026-00 Rev 03