

# Yoğun Bakımda Sedasyon Amaçlı Kullanılan İlaçların Biyokimyasal Markerlara Olan İnterferans Etkisinin Deneysel Araştırılması

## Experimental Investigation of the Interference Effect of Drugs Used in Intensive Care for Sedation on Biochemical Markers

Evren Büyükfırat ©

Ataman Gönel ©

Mahmut Alp Karahan ©

Nuray Altay ©

Mehmet Kenan Erol ©

Başak Pehlivan ©

Ahmet Atlas ©

### Öz

**Amaç:** İlaç interferansı nedeniyle laboratuvar testlerinde yanlış sonuçlar alınabilmektedir. Bu çalışmanın amacı yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanılan ketamin, tiyopental, propofol, midazolam ve deksmedetomidinin immünassay ve spektrofotometrik yöntemlerle ölçülen rutin biyokimyasal testler üzerindeki interferans etkilerinin araştırılmasıdır.

**Yöntem:** 180 µL kontrol solüsyonu üzerine 20 µL 5 farklı ilaç solüsyonundan eklenip 5 saniye vortexle karıştırıldı. Karışımdan spektrofotometrik ve immünassay metotlarla biyokimyasal testler ölçüldü. Her ölçüm 5 farklı ilaç için ayrı yapıldı. Kontrol materyaline 20 µL distile su eklenerek 3 tekrarlı çalışma gerçekleştirildi. Ortalama değerleri alındı ve ortalama değer hedef değer olarak kabul edilerek % sapma ile sapma miktarları tespit edildi.

**Bulgular:** Tüm ilaçların uygulanmasından sonra, kreatin kinaz MB (CK-MB) testinde %13.51 ile %30.81 arasında negatif interferans, troponin I testinde propofol, tiyopental ve deksmedetomidinde %11.67 ile %68.33 arasında pozitif interferans meydana gelmiştir. N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid (NT-proBNP) testinde propofol, ketamin, midazolam ve deksmedetomidinde %16.42 ile %37.20 arasında pozitif interferans, tiyopental ile de %85.27 negatif interferans gelişmiştir. Serbest tiroidotironin (FT3), serbest tiroksin (FT4), tiroid stimulan hormon (TSH) testlerinde en yüksek interferans tiyopentalde görülürken, en düşük interferans deksmedetomidinde saptandı. C reaktif protein (CRP) testinde en yüksek negatif interferans tiyopentalde (%96.43) en düşük negatif interferans (%10.71) deksmedetomidinde saptandı. Spektrofotometrik testlerde ise interferans daha az oranda görülürken en sık sodyum ve klor testlerinde saptandı.

**Sonuç:** Sedasyon amacıyla kullanılan ilaçlar analitik fazda immünassay testlerde önemli oranda interferans oluşturmaktadır. Spektrofotometrik yöntemin kullanıldığı biyokimyasal markerlarda daha az oranda sapma tespit edilmiştir. Test sonuçlarındaki değişim hastalıkların dışında ilaç kullanımına bağlı hatalı ölçümün neticesi olabilir. Klinisyenler şüpheli test sonuçlarında ilaç kit interaksyonuna bağlı hatalı ölçüm ihtimalini değerlendirmelidir.

**Anahtar kelimeler:** İlaç interferansı, laboratuvar testleri, sedasyon, yoğun bakım ünitesi

### ABSTRACT

**Objective:** Due to drug interference, incorrect results can be obtained in laboratory tests. The aim of this study is to investigate the interference effects of ketamine, thiopental sodium, propofol, midazolam and dexmedetomidine used in intensive care for sedation on routine biochemical tests measured by immunoassay and spectrophotometric methods.

**Methods:** 20 µL from 5 different drug solutions was added to 180 µL control solution and mixed using vortex for 5 seconds. Biochemical tests were measured from the mixture using spectrophotometric and immunoassay methods. Each measurement was made separately for 5 different drugs and repeated for 3 times, and 20 µL of distilled water was used as the control material, and their average values were obtained. Average value was accepted as the target value, and deviation rates were determined with % bias.

**Results:** After application of all drugs, negative interference occurred at a rate of 13.51% to 30.81% in creatine kinase MB (CK-MB) test; positive interference at a rate of 11.67% to 68.33% in troponin I test in propofol, thiopental and dexmedetomidine. In N-terminal pro Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) test, positive interference developed between 16.42-37.20% in propofol, ketamine, midazolam and dexmedetomidine, and negative interference with thiopental at a rate of 85.27%. The highest interference was observed with thiopental in free thyroiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH) tests, while the lowest interference was found with dexmedetomidine. In C-reactive protein (CRP) test, the highest negative interference (96.43%) was detected in thiopental, while the lowest negative interference (10.71%) with dexmedetomidine. Interference was less common in spectrophotometric tests, while it was most frequently detected in sodium and chlorine tests.

**Conclusion:** In the analytical phase of the drugs used for sedation, a significant interference occurred in immunoassay tests. Less deviation was detected in spectrophotometric method performed with biochemical markers. Change in test results may be the result of erroneous measurement due to drug use other than diseases. Clinicians should evaluate the possibility of incorrect measurement due to drug-kit interaction in questionable test results.

**Keywords:** Drug interference, laboratory tests, sedation, intensive care unit

Received/Geliş: 11 August 2020

Accepted/Kabul: 17 September 2020

Publication date: 27 October 2020

Cite as: Büyükfırat E, Gönel A, Karahan MA ve ark. Yoğun bakımda sedasyon amaçlı kullanılan ilaçların biyokimyasal markerlara olan interferans etkisinin deneysel araştırılması. JARSS 2020;28(4):293-8.

Evren Büyükfırat

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı,

Şanlıurfa - Türkiye

✉ evrenbf@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6396-0426

M.A. Karahan 0000-0002-7210-9481

N. Altay 0000-0002-7111-7893

M.K. Erol 0000-0003-1493-8828

B. Pehlivan 0000-0001-6985-343X

A. Atlas 0000-0001-5999-0510

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Anabilim Dalı,

Şanlıurfa, Türkiye

A. Gönel 0000-0001-7200-1537

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Biyokimya Anabilim Dalı,

Şanlıurfa, Türkiye



## GİRİŞ

Kritik hastaları fiziksel ve psikolojik uyarılardan korumak, girişimsel işlemlerin neden olduğu ağrı ve anksiyeteyi azaltmak ve klinik sonuçları iyileştirmek için yoğun bakım ünitelerinde sedasyon sıklıkla uygulanmaktadır <sup>(1,2)</sup>. Yoğun bakım hastalarında çoklu ilaç kullanımı nedeniyle ilaç-ilaç etkileşimi ile çok sık karşılaşılmaktadır. İlaç etkileşimi; bir ilacın etkisinin başka bir ilaç tarafından değişmesi olarak tanımlanmakta ve hastaların klinik sonuçlarını etkileyebilmektedir <sup>(3)</sup>. İlaç-ilaç etkileşimi klinisyenlerin öngörebildiği ve farkında olduğu bir durum olup, bu konuda birçok çalışma bulunmaktadır <sup>(4)</sup>. Dolaylı olarak hastaların kliniklerini etkileyebilecek bir diğer durum ise interferanstır. İnterferans, bir madde veya işlemin bir test sonucuna etki ederek yanlış sonuç alınması olarak tanımlanabilir. Bu da uygun olmayan ileri testlere, yanlış tanımlara ve hasta için potansiyel olumsuz sonuçlara neden olabilecek tedavilere yol açabilir. İlaç interferansı, bir ilacın metabolitlerine veya katkı maddelerine bağlı olarak gelişebilir <sup>(5)</sup>. Genellikle bu tür ölçüm hataları vaka sunumları şeklinde bildirilmiştir ve hangi ilacın hangi testi etkilediğine dair bir rehber bulunmamaktadır. Bu bilgi boşluğu bir ilacın terapötik kullanımında ortaya çıkacak hatalı test ölçümlerine ve buna bağlı malpraktise bile neden olabilir. Bu muhtemel hataların meydana gelmeden gösterilmesi ve yayınlanması klinisyenlere yol gösterici olacaktır. Çalışmamızda yoğun bakımda sedasyon amacıyla en sık kullanılan propofol, deksmedetomidin, midazolam, ketamin ve tiyopentalin spektrofotometrik ve immünassay ölçüm yöntemlerinin kullanıldığı biyokimyasal testler üzerindeki interferans potansiyellerini deneysel olarak araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada *cardiac markers plus* ve sistem kontrol materyalleri (Biorad, US, Irvine, CA, Lot:23662) kullanıldı. İnterferans çalışması için intravenöz formda ketamin (500 mg/10 mL, flakon ketalar; Pfizer, İstanbul, Türkiye), tiyopental sodyum (pental sodyum, 0.5 g, flakon; İ.E. Ulagay, İstanbul, Türkiye), propofol (propofol, %1, 200 mg/20 mL, ampul; Fresenius Kabi, İstanbul, Türkiye), midazolam (zolamid, 5 mg/5 mL, ampul; VEM, Ankara, Türkiye), deksmedetomidin (precedex, 200 µg/2 mL, flakon; Meditera, İzmir, Türkiye) ilaçları kullanıldı.

**Ölçüm Cihazları:** Abbott Architect C16000 (USA), AFIAS-6 *analyzer system* (Boditech Med Inc, Korea), ADVIA Centaur XP (*Siemens Medical Solutions Diagnostics*) *auto analyzer*, kalibre edilerek ölçümler yapılmıştır.

**Örnek Hazırlama:** 180 mikrolitre (µL) kontrol solüsyonu santrifüj tüpüne alındı. Kontrol solüsyonu üzerine 20 µL ilaç solüsyonundan eklenip 5 saniye vorteksle karıştırıldı. Kreatin kinaz MB (CK-MB), troponin-I, N-terminal pro Brain Natriuretic Peptid (NT-proBNP), serbest tiroidotironin (FT3), serbest tiroksin (FT4), tiroid stimulan hormon (TSH), feritinin, folat, D-dimer, C reaktif protein (CRP), üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), total bilirübin (T BİL), direkt bilirübin (D BİL), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), sodyum (Na), potasyum (K), klor (Cl) testleri kontrol materyalinden otoanalizörlerde okutuldu. Her ölçüm 3 kere tekrarlandı ve ortalama değerleri alındı. Bu ölçüm 5 farklı ilaç için ayrı ayrı yapıldı. Kontrol materyaline 20 µL distile su eklenerek 3 tekrarlı çalışma gerçekleştirildi ve ortalama değer hedef değer olarak kabul edildi. Çalışmada insan veya hayvan kaynaklı herhangi bir kan veya doku örneği kullanılmadığı için etik kurul onayı alınmadı.

## İstatistik Yöntemler

Sapma değerleri (hedef değerden sapma miktarının yüzde ifadesi) *Microsoft Office 365 Excel Programı* ile hesaplanmıştır. % sapma =  $((V2-V1) / V1) \times 100$  formülü kullanılmıştır (V2: ilaç maruziyetinde test sonucu, V1: distile su maruziyetinde test sonucu). Negatif sapma yanlış negatifliği, pozitif sapma yanlış pozitifliği göstermektedir. Yüzde değer hedef değerden sapma oranını göstermektedir. Yüzde değer büyüklüğü sapmanın ve interferansın şiddetini belirtmektedir.

## BULGULAR

Beş farklı ilaç ile yapılan interferans çalışmasında hedef değerden sapma miktarları hesaplandı. %10 ve altındaki interferans oranları normal olarak kabul edildi. CK-MB testinde %13.51 ile %30.81 arasında negatif interferans, troponin I testinde propofol, tiyopental ve deksmedetomidinde %11.67 ile %68.33 arasında pozitif interferans gelişti. Nt-proBNP testinde propofol, ketamin, midazolam ve deksmedeto-

Tablo I. Hastaların demografik ve laboratuvar verileri

Test	Hedef değer	Ketamin	Sapma %/durum	Tiyopental	Sapma %/durum	Propofol	Sapma %/durum	Midazolam	Sapma %/durum	Deksmedetomidin	Sapma %/durum	
İmmunassay	CK-MB	1.85	1.41	-23.78 ↓	1.48	-20.00 ↓	1.33	-28.11 ↓	2.42	30.81 ↓	1.6	-13.51 ↓
	Troponin-I	0.18	0.191	6.11 ↑	0.264	46.67 ↑	0.303	68.33 ↑	0.194	7.78 ↑	0.159	-11.67 ↑
	NT-proBNP	122.74	152.35	24.12 ↑	18.08	-85.27 ↓	168.4	37.20 ↑	142.9	16.42 ↑	151.24	23.22 ↑
	FT3	2.77	1.75	-36.82 ↓	8.15	194.22 ↑	3.41	23.10 ↑	2.42	-12.64 ↓	2.91	5.05 ↑
	FT4	1.11	1.4	26.13 ↑	1.99	79.28 ↑	1.93	73.87 ↑	1.12	0.90 ↑	1.15	3.60 ↑
	TSH	2.13	2.21	3.76 ↑	1.13	-46.95 ↓	2.33	9.39 ↑	2.14	0.47 ↑	2.05	-3.76 ↓
	Ferittin	43.4	45.2	4.15 ↑	39.1	-9.91 ↓	45.7	5.30 ↑	44.9	3.46 ↑	48.7	12.21 ↑
	Folat	14.62	14.24	-2.60 ↓	14.05	-3.90 ↓	14.28	-2.33 ↓	13.67	-6.50 ↓	14.58	-0.27 ↓
	D-Dimer	257	299	16.34 ↑	277	7.78 ↑	261	1.56 ↑	269	4.67 ↑	251	-2.33 ↓
	CRP	0.56	0.44	-21.4 ↓	0.02	-96.43 ↓	0.24	-57.14 ↓	0.61	8.93 ↑	0.62	10.71 ↑
Spektrofotometrik	Üre	24.79	24.37	-1.69 ↓	25.25	1.86 ↑	24.81	0.08 ↑	24.8	0.04 ↑	24.84	0.20 ↑
	Krea	0.64	0.55	-14.06 ↓	0.66	3.13 ↑	0.65	1.56 ↑	0.65	1.56 ↑	0.64	0.00 ↔
	ALT	68	68	0.00 ↔	60	-11.76 ↓	62	-8.82 ↓	66	-2.94 ↓	65	-4.41 ↓
	AST	130	131	0.77 ↑	125	-3.85 ↓	130	0.00 ↔	132	1.54 ↑	131	0.77 ↑
	GGT	27	28	3.70 ↑	27	0.00 ↔	27	0.00 ↔	27	0.00 ↔	26	-3.70 ↓
	ALP	95	94	-1.05 ↓	93	-2.11 ↓	93	-2.11 ↓	94	-1.05 ↓	95	0.00 ↔
	T Bil	0.47	0.5	6.38 ↑	0.43	-8.51 ↓	0.48	2.13 ↑	0.47	0.00 ↔	0.48	2.13 ↑
	D Bil	0.2	0.21	5.00 ↑	0.19	-5.00 ↓	0.2	0.00 ↔	0.21	5.00 ↑	0.21	5.00 ↑
	Ca	8.3	8.4	1.20 ↑	8.7	4.82 ↑	8.4	1.20 ↑	8.3	0.00 ↔	8.2	-1.20 ↓
	Mg	1.76	1.77	0.57 ↑	1.62	-7.95 ↓	1.69	-3.98 ↓	1.69	-3.98 ↓	1.66	-5.68 ↓
	Na	129	129	0.00 ↔	176	36.43 ↑	132	2.33 ↑	147	13.95 ↑	145	12.40 ↑
	K	4.1	4.1	0.00 ↔	4	-2.44 ↓	4.1	0.00 ↔	4	-2.44 ↓	3.9	-4.88 ↓
	Cl	94	112	19.15 ↑	150	59.57 ↑	95	1.06 ↑	110	17.02 ↑	108	14.89 ↑

CK-MB: Kreatin Kinaz MB, NT-proBNP: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptid, FT3: serbest tiroidotironin, FT4: serbest tiroksin, TSH: tiroid stimulan hormon, CRP: C reaktif protein, Krea: Kreatinin, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, T Bil: Total Bilirubin, D Bil: Direkt Bilirubin, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, K: Potasyum, Cl: Klor

minde %16.42 ile %37.20 pozitif interferans, tiyopental ile %85.27 ile negatif interferans belirlendi. Tiroid fonksiyon testlerinde en yüksek interferans tiyopentalde görülürken (FT3; %194.22, FT4; %79.28 ve TSH; %46.95) en düşük deksmedetominde saptandı. CRP testinde en yüksek interferans %96.43 ile tiyopentalde, en düşük ise midazolamda saptandı. Spektrofotometrik yöntemlerle ölçülen testlerde interferans daha az oranda görülürken en sık Na, Cl testlerinde saptandı. Kreatinin testinde ketamin ile %14.06, ALT testinde %11.76 ile tiyopentalin negatif interferans meydana getirdiği görüldü. Na ve Cl testlerinde en yüksek tiyopentalde (Na %36.43, Cl %59.7) interferans saptandı (Tablo I).

## TARTIŞMA

Klinik laboratuvarlarda troponin I, mass CK-MB, BNP, D-dimer testleri immünassay tekniklerle ölçülür. İmmünassay tekniklerin en önemli dezavantajı, dedektör antikorların analit dışındaki endojen veya egzogen moleküllerle etkileşerek yanlış yüksek veya yanlış düşük sonuçlar elde edilebilmesidir. İnterferansa neden olan birçok faktör (heterofil antikorlar, romatoid faktör, bitkisel ilaçlar, kontrast maddeler, ilaçlar, ilaç metabolitleri, hemoliz, lipemi, pıhtı vs.) olarak bildirilmiştir. Spektrofotometrik yöntemde

ise immünassay yönteminden farklı olarak belli dalga boyundaki renk değişimlerine göre konsantrasyon tayini yapılmaktadır. Dedektör antikor kullanılmadığı için spektrofotometrik yöntemde interferans daha az saptanmaktadır. Ölçüm belirsizliği, farklı nedenlerden (kit, kalibrasyon kayması ve tekrarlanabilirlik) kaynaklanabilir (6-10). Etkilenen laboratuvar parametrelerinin fizyolojik bir durumdan mı yoksa ölçüm hatasından mı kaynaklandığını tespit etmenin zorluktan dolayı interferans çalışmalarının invitro ortamda kontrol solüsyonlarıyla karşılaştırılarak yapılması tercih edilir. Bu konuda bizim de referans olarak aldığımız, farklı ilaçların laboratuvar testlerine olan interferans etkilerinin araştırıldığı invitro çalışmalar bulunmaktadır (11-13). Bu tip invitro interferans çalışmalarında kullanılan ilaç miktarları yüksek olarak kabul edilebilir. Fakat belirlenen doz, ilaç uygulaması sonrası tetkik için alınan numune içeriğinde tahmini olarak beklenen dozdur. Çok daha düşük oranlarda da doz bağımlı olarak interferans gerçekleşmeyebilir. Yoğun bakımda takip edilen ve anestezi altındaki hastalarda ise sürekli sedasyon ve polifarmasi nedeniyle intravenöz ilaç infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında hastadan kan numunesi alınabilmektedir. Bu şekilde alınıp laboratuvara gönderilen kan numunelerinde yüksek dozda ilaç bulunması, hatalı test sonuçlarına ve tanı ve tedavide yanlış protokollerin

izlenmesine sebep olacaktır. Dikkat edilmesi gereken konulardan biri de yüksek ilaç konsantrasyonuna rağmen bazı testlerin göz ardı edilebilir düzeyde az etkilenmesidir. İnterferans ihtimali araştırılan testlerde minimal veya hiç etkileşimin olmaması da klinisyene hangi testlerde interferans riskinin bulunmadığı konusunda yol gösterici olacaktır. Testlerin farklı oranlarda etkilenmesi kullanılan yöntemin ve laboratuvardaki kit teknolojisinin farklılığından kaynaklanmaktadır.

Laboratuvar testlerinde belli oranlarda gerçekleşen sapma miktarının %10'un altında olması beklenir. %10 ve üzerindeki sapmalar klinisyenlerin hastanın durumunu yanlış değerlendirmesine ve uygun olmayan tedavileri tercih etmesine neden olabilir. Firmaların kullandığı farklı immünoassay tekniklere göre her test pozitif veya negatif interferansa maruz kalabilir.

Yoğun bakım hastalarında ağrı, deliryum ve ajitasyonu önlemek için sedasyon protokolleri oluşturulmaktadır. Sedasyon ajanlarının seçimi, bazı ajanların güçlü kardiyovasküler etkileri göz önüne alındığında, özellikle kritik hastalarda hasta sonuçlarını etkileyebileceğinden önemlidir <sup>(14,15)</sup>. Çalışmamızda yoğun bakım ünitelerinde en sık kullanılan sedatif ilaçların biyokimyasal testler üzerindeki interferans etkileri araştırılmıştır.

Akut Koroner Sendrom (AKS) hastalarının takibinde troponin I, CK, mass CK-MB takibi yapılmaktadır <sup>(16)</sup>. Tekrarlayan göğüs ağrılarında bu parametreler, reinfarktüs oluşumunun en önemli göstergesidir <sup>(17)</sup>. Bu nedenle bu parametrelerin hatasız olarak ölçümü önem kazanmaktadır. AKS düşünülen hastanın rutin tedavisinde bu ilaç kullanımı ile ortaya çıkabilen hedef değerden sapma miktarları da göz önünde bulundurulmalıdır. NT-proBNP testi dispnesi olan hastalarda akut kalp yetmezliğinin ayırıcı tanısında ve kısa dönem prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır <sup>(18)</sup>. D-dimer, fibrinolitik sırasında üretilen bir fibrin yıkım ürünüdür ve aktif pıhtı oluşumu ve yıkımında seviyeleri yükselir. Klinik uygulamada, D-dimer düzeyleri derin ven trombozu ve pulmoner emboli hastalarını tanımlamak için kullanılan tanı algoritmalarına dahil edilir <sup>(19)</sup>.

Sedatiflerin olası kardiyovasküler etkileri bilinmesine

rağmen interferans nedeniyle kritik hastalardaki kardiyovasküler patolojiler atlanabilir veya gereksiz tedaviler yapılabilir. Çalışmamızda incelediğimiz ilaçlarının hepsinin kardiyak markerlar üzerine interferansa neden olduğunu saptadık. Ketamin, tiyopental, propofol, midazolam ve deksmedetomidin ile CK-MB değerinde negatif interferans yaparken, tiyopental ve propofol ile troponin I değerinde pozitif interferans saptandı. D-dimer değerinde ise ketaminin pozitif interferans yaptığı saptandı.

Bir diğer etki de, FT3, FT4 ve TSH değerlerindeki interferans idi. Özellikle tiyopental FT3 testini %194.22, FT4 testini %79.28 pozitif interfere ederken, TSH testini ise %46.95 negatif interfere ettiğini saptadık. Tiroid fonksiyon testlerindeki interferans deksmedetomidin hariç diğer sedatiflerde de tespit edildi. Bu nedenle klinik ile uyumsuz tiroid fonksiyon testlerinde, özellikle tiyopental kullanımında interferansın akılda tutulması gerektiğini düşünüyoruz.

C reaktif protein testi enfeksiyöz veya non-enfeksiyöz enflamatuvar bozukluklar dahil olmak üzere birçok nedenden dolayı oluşan akut ve kronik inflamasyon tanı ve takibinde kullanılmaktadır <sup>(20)</sup>. Çalışmamızda ketamin, tiyopental ve propofolün CRP testini negatif, deksmedetomidinin ise pozitif interfere ettiğini saptadık. Özellikle yoğun bakım hastalarındaki başta enfeksiyon gibi birçok enflamatuvar durumun takibinde önemli bir parametre olan CRP testindeki interferansın gözardı edilmesi mortalite ve morbiditeyi etkileyebilecek sonuçlara neden olabilir.

Parenteral ilaç uygulaması sonrası organ fonksiyonlarının monitörizasyonunda diagnostik ve prognostik olarak önemli olan laboratuvar parametrelerinin ne zaman ve ne oranda interfere olacağını tahmin etmek zordur. Ksenobiyotikler immünassay metodun reaktiflerinde enzim işaretli immünglobulinler ile yarışarak veya immünkompleks oluşturarak serumda bulunan analitlerin hatalı düşük veya yüksek ölçülmesine neden olurlar. Ortamda bulunan ilaç moleküllerinin analit gibi davranarak sinyal oluşturması durumunda pozitif interferans, sinyal oluşumunun engellenerek yanlış düşük sonuç oluşması durumunda negatif interferans meydana gelir. Heterofil antikorların ve romatoid faktörün kardiyak testleri interfere ettiği bildirilmiştir <sup>(21-23)</sup>. Özellikle yoğun bakımlarda ve acil servislerdeki yoğun terapötik tedavinin

neden olduğu polifarmasi interferans riskini arttırabilir. Bu tür bir durum kişiye ve ilacın uygulandığı zamana göre farklılık gösterebilir. İnterferansın ortaya çıkardığı yanlış sonuç aynı numuneden tekrar ölçüm yapılırsa da aynı hatalı ölçüm gerçekleşeceği için preklinik laboratuvar uzmanı tarafından tespit edilemez. Ancak, hastalık ve test arasında uyumsuzluk varsa, klinisyen tarafından fark edilebilir <sup>(24)</sup>. İnterferansın tespit edilmesi zor olup, interferans nedeniyle test sonuçlarının hatalı olması, hastaların tedavi süreçlerini ve sağlık maliyetlerini olumsuz yönde etkileyebilmekte, hatta malpraktise de neden olabilmektedir.

Çalışmamızın limitasyonu sadece belli bir konsantrasyonda meydana gelen sapma miktarlarının *invitro* ortamda ölçülmüş olmasıdır. İnterferans potansiyelinin en yüksek olduğu durumlar, hastadan numune alınımının ilaç infüzyonu sırasında veya hemen sonrasında yapılmasıdır. *In vivo* ortamda elde edilecek veriler ve ilaç infüzyonu sonrası numune alım zamanlarındaki değişkenlik sapma yüzdelelerini değiştirebilir. Bu çalışmadaki verilerin desteklenmesi için *invivo* ortamda da yapılması faydalı olabilir. Ayrıca farklı ticari firmaların kullandığı immünassay yöntemin ve monoklonal deteksiyon antikorlarının farklılığına bağlı olarak, yanlış pozitiflik ve negatiflik değişkenlik gösterebilir <sup>(25)</sup>.

## SONUÇ

İnfüzyon yoluyla kullanılan sedatif ilaçlar immünassay metoduyla ölçülen testlerde ciddi interferans oluşturup hatalı sonuçlar alınmasına; bu da klinisyenlerin yanlış tanı ve tedavi kararı vermesine neden olabilir. Klinikle uyumsuz laboratuvar test sonuçları olan ve sedasyon uygulanan hastalarda mutlaka interferans akılda tutulmalıdır.

**Çıkar Çatışması:** Yok

**Finansal Destek:** Yok

**Conflict of Interest:** None

**Funding:** None

## KAYNAKLAR

1. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit.

Crit Care Med. 2013;41:263-306.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a167d7>

2. Sneyers B, Laterre PF, Perreault MM, Wouters D, Spinewine A. Current practices and barriers impairing physicians' and nurses' adherence to analgo-sedation recommendations in the intensive care unit--a national survey. Crit Care. 2014;18:655. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0655-1>
3. Moreira MB, Mesquita MGDR, Stipp MAC, Paes GO. Potential intravenous drug interactions in intensive care. Rev Esc Enferm USP. 2017;51:e03233. <https://doi.org/10.1590/s1980-220x2016034803233>
4. Kovačević M, Vezmar Kovačević S, Radovanović S, Stevanović P, Miljković B. Potential drug-drug interactions associated with clinical and laboratory findings at hospital admission. Int J Clin Pharm. 2020;42:150-7. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00951-y>
5. Dimeski G. Interference testing. Clin Biochem Rev. 2008;29Suppl 1:S43-S48.
6. Çelebiler A, Serin H, Güleç D, Karaca B. Klinik biyokimya laboratuvarında ölçüm belirsizliği: pratik uygulama. Türk Biyokimya Dergisi. 2011;36:362-6.
7. Arslan Ince FD, Arslan Şentürk B, Kap S, Akgöl E, Üstüner F. Klinik biyokimya laboratuvarında glukoz parametresi için ölçüm belirsizliği değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2007;5:1-5.
8. Fuentes-Arderiu X. Uncertainty of measurement in clinical laboratory sciences. Clinical Chemistry. 2000;46:1437-8. <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.9.1437>
9. White GH, Farrance I. AACB Uncertainty of Measurement Working Group. Uncertainty of measurement in quantitative medical testing: a laboratory implementation guide. Clin Biochem Rev. 2004;25:1-24.
10. Ayyıldız, SN. The importance of measuring the uncertainty of second-generation total testosterone analysis. Int J Med Biochem. 2018;1:34-9. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2017.29392>
11. Gönel A, Koyuncu I. False Immunosuppressant Measurement by LC-MS/MS Method Due to Radiopaque Agents. Comb Chem High Throughput Screen. 2019;22:129-34. <https://doi.org/10.2174/1386207322666190418125307>
12. Tascanov MB, Gönel A. How Do Contrast Agents Affect Cardiac Markers and Coagulation Tests? Experimental Study. Comb Chem High Throughput Screen. 2019;22:355-60. <https://doi.org/10.2174/1386207322666190603170438>
13. Gönel A, Tascanov MB, Bayraktar N, et al. In Vitro Demonstration of Drug-Reagent Interactions Among Commonly Used Parenteral Drugs in Cardiology [published online ahead of print, 2020 Feb 25]. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2020. <https://doi.org/10.2174/1871525718666200226115235>
14. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. N Engl J Med. 2014;370:444-54. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208705>
15. Schenone AL, Chen K, Andress K, Militello M, Cho L. Editor's Choice- Sedation in the coronary intensive care unit: An adapted algorithm for critically ill cardiovascular patient. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2019;8:167-75. <https://doi.org/10.1177/2048872617753797>
16. Antman EM. The Introduction and Clinical Use of

- Cardiac-Specific Troponin Assays. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103:31-3.  
<https://doi.org/10.1002/cpt.773>
17. Apple FS, Murakami MM. Cardiac troponin and creatine kinase MB monitoring during in-hospital myocardial reinfarction. *Clin Chem.* 2005;51:460-3.  
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.042887>
  18. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-7.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi631>
  19. Thachil J, Fitzmaurice DA, Toh CH. Appropriate use of D-dimer in hospital patients. *Am J Med.* 2010;123:17-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.011>
  20. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein. *J Biol Chem.* 2004;279:48487-90.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>
  21. White GH, Tideman PA. Heterophilic antibody interference with CARDIAC T quantitative rapid assay. *Clin Chem.* 2002;48:201-3.  
<https://doi.org/10.1093/clinchem/48.1.201>
  22. Wu AH, Smith A, Christenson RH, Murakami MM, Apple FS. Evaluation of a point-of-care assay for cardiac markers for patients suspected of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta.* 2004;346:211-9.  
<https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.03.036>
  23. Avouac J, Meune C, Chenevier-Gobeaux C, et al. Inflammation and disease activity are associated with high circulating cardiac markers in rheumatoid arthritis independently of traditional cardiovascular risk factors. *J Rheumatol.* 2014;41:248-55.  
<https://doi.org/10.3899/jrheum.130713>
  24. Ismail AA, Walker PL, Cawood ML, Barth JH. Interference in immunoassay is an underestimated problem. *Ann Clin Biochem.* 2002;39:366-73.  
<https://doi.org/10.1258/000456302760042128>
  25. García-González E, Aramendía M, Álvarez-Ballano D, Trincado P, Rello L. Serum sample containing endogenous antibodies interfering with multiple hormone immunoassays. Laboratory strategies to detect interference. *Pract Lab Med.* 2015;4:1-10.  
<https://doi.org/10.1016/j.plabm.2015.11.001>