

# Utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza: potencijalna uloga magistra farmacije

---

Zović, Lorena

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:185784>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-23**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lorena Zović**

**UTJECAJ LIJEKOVA I DODATAKA PREHRANI NA REZULTATE  
LABORATORIJSKIH ANALIZA: POTENCIJALNA ULOGA MAGISTRA  
FARMACIJE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Leida Tandara**

**Split, listopad 2024.**

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 84. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 11. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 2. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Leida Tandara

**UTJECAJ LIJEKOVA I DODATAKA PREHRANI NA REZULTATE LABORATORIJSKIH  
ANALIZA: POTENCIJALNA ULOGA MAGISTRA FARMACIJE**

Lorena Zović, broj indeksa: 201830

**Sažetak**

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitati znanja, stavove i prakse farmaceuta vezane za utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih testova.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici uključeni u ovo istraživanje bili su magistri farmacije na području Republike Hrvatske. Provedeno je presječno istraživanje putem anonimnog online anketnog upitnika koji se sastojao od 22 pitanja zatvorenog tipa kojima su prikupljeni podaci o sociodemografskim karakteristikama ispitanika te znanju, stavovima i praksi magistara farmacije vezanoj za utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza.

**Rezultati:** U istraživanju su sudjelovala 144 farmaceuta. Primijećeno je da svi smatraju kako je potrebno da farmaceut ima znanje o utjecaju lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih testova, ali većina njih smatra kako nema dovoljno znanja o ovoj temi te da zastupljenost ove teme na studiju nije bila zadovoljavajuća. Pokazano je i to da ispitanici nisu svjesni koliko je velik broj poznatih interferencija i ne prepoznaju sve posljedice, a ni moguća rješenja za smanjenje utjecaja istih. Također je uočeno da većina smatra da pacijente treba upozoriti na mogući utjecaj te da dijeli odgovornost informiranja pacijenata s laboratorijskim stručnjacima i liječnicima, ali u praksi to rijetko rade. Nadalje, poznavanje baza podataka lijekova nije na zadovoljavajućoj razini, a njihova upotreba u praksi za informiranje o interferencijama lijek - test je skoro nepostojeća, iako većina ispitanika ima pozitivan stav prema njihovom korištenju. Ispitanici imaju pozitivan stav i prema kontinuiranoj edukaciji o interferencijama lijekova s laboratorijskim testovima te korištenju automatiziranih sustava koji na njih upozoravaju.

**Zaključak:** Postoje značajni nedostaci u znanju i nezadovoljstvo dosadašnjom naobrazbom farmaceuta o interferencijama lijekova/dodataka prehrani s laboratorijskim testovima. U praksi postoji zanemarivanje ovih interferencija pri informiranju pacijenata o lijekovima. Farmaceuti imaju pozitivan stav prema daljnjem educiranju u ovom području te korištenju automatiziranih sustava podrške kliničkom odlučivanju. Prisutna je potreba za poboljšanjem u obrazovanju i komunikacijskim praksama farmaceuta, interdisciplinarnim pristupom te integracijom digitalnih alata kako bi se interferencije prepoznale i spriječile posljedične kliničke pogreške.

**Ključne riječi:** lijek, dodatak prehrani, laboratorijska analiza, interferencija, farmaceut, anketa

**Rad sadrži:** 71 stranica, 24 slike, 6 tablica, 84 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. prof. dr. sc. Vedrana Čikeš Čulić - predsjednik
2. izv. prof. dr. sc. Daniela Šupe-Domić - član
3. doc. dr. sc. Leida Tandara – član, mentor

**Datum obrane:** 31. listopada 2024.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 84. as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 11. and Faculty Council of School of Medicine, session no. 2.

**Mentor:** Assist. Prof. Leida Tandara, PhD

### **THE IMPACT OF DRUGS AND DIETARY SUPPLEMENTS ON LABORATORY TEST RESULTS: THE POTENTIAL ROLE OF PHARMACIST**

Lorena Zović, index number: 201830

#### **Summary**

**Objectives:** The aim of this study was to examine the knowledge, attitudes, and practices of pharmacists regarding the impact of medications and dietary supplements on laboratory test results.

**Participants and Methods:** Participants included in this study are pharmacists in the Republic of Croatia. A cross-sectional study was conducted using an anonymous online survey consisting of 22 closed-ended questions that collected data on the sociodemographic characteristics of the participants and the knowledge, attitudes, and practices of pharmacists related to the impact of medications and dietary supplements on laboratory test results.

**Results:** The study included 144 pharmacists. It was observed that all participants believe it is necessary for pharmacists to have knowledge about the impact of medications and dietary supplements on laboratory test results; however, most feel they lack sufficient knowledge on this topic and that its coverage during their studies was inadequate. The study also showed that participants are unaware of the large number of known interferences and do not recognize all the consequences or possible solutions to reduce their impact. Additionally, while most believe patients should be warned about potential impacts and share the responsibility of informing patients with laboratory professionals and doctors, they rarely do so in practice. Furthermore, knowledge of drug databases is unsatisfactory, and their use in practice for informing about drug - test interferences is almost nonexistent, even though most participants have a positive attitude towards using them. Participants also have a positive attitude towards continuous education about drug-laboratory test interferences and the use of automated systems that alert them to these interferences.

**Conclusion:** There are significant gaps in knowledge and dissatisfaction with the current education of pharmacists regarding drug/dietary supplement interferences with laboratory tests. In practice, these interferences are often neglected when informing patients about medications. Pharmacists have a positive attitude toward further education in this area and the use of automated clinical decision support systems. There is a need for improvement in pharmacists' education and communication practices, for an interdisciplinary approach, and the integration of digital tools to identify interferences and prevent subsequent clinical errors.

**Key words:** drug, dietary supplement, laboratory test, interference, pharmacist, survey

**Thesis contains:** 71 pages, 24 figures, 6 tables and 84 references

**Original in:** Croatian

#### **Defense committee:**

1. Prof. Vedrana Čikeš Čulić, PhD - chair person
2. Assoc. Prof. Daniela Šupe-Domić, PhD - member
3. Assist. Prof. Leida Tandara, PhD - member, supervisor

**Defense date:** October 31<sup>st</sup> 2024.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## Sadržaj

1.	UVOD .....	1
1.1.	LABORATORIJSKE INTERFERENCIJE .....	2
1.1.1.	EGZOGENE INTERFERENCIJE UZROKOVANE LIJEKOVIMA/DODACIMA PREHRANI .....	2
1.1.1.1.	<i>IN VIVO</i> INTERFERENCIJE .....	3
1.1.1.2.	<i>IN VITRO</i> INTERFERENCIJE .....	4
1.1.1.3.	UČESTALOST INTERFERENCIJA .....	5
1.1.1.4.	KADA POSUMNJATI NA INTERFERENCIJU .....	6
1.1.1.5.	KAKO POSTUPITI KADA POSTOJI SUMNJA NA INTERFERENCIJU .....	6
1.1.1.6.	LITERATURA I BAZE PODATAKA .....	7
1.1.2.	UTJECAJ INTERFERENCIJA NA KLINIČKE ODLUKE .....	9
1.1.3.	BUDUĆNOST I POTENCIJALNA RJEŠENJA .....	9
1.2.	INTERFERENCIJE LIJEKOVA .....	11
1.2.1.	PRIMJER INTERFERENCIJA LIJEKOVA - INHIBITORI PROTONSKE PUMPE .....	14
1.2.1.1.	UTJECAJ INHIBITORA PROTONSKE PUMPE NA DIJAGNOSTIKU <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	17
1.3.1.1.1.	UREA IZDISAJNI TEST .....	17
1.3.1.1.2.	TEST NA ANTIGEN <i>HELICOBACTER PYLORI</i> U STOLICI .....	19
1.2.1.2.	UTJECAJ INHIBITORA PROTONSKE PUMPE NA ODREĐIVANJE KROMOGRANINA A .....	20
1.3.	INTERFERENCIJE DODATAKA PREHRANI .....	22
1.3.1.	PRIMJER INTERFERENCIJA DODATAKA PREHRANI - BIOTIN... ..	25
1.3.1.1.	UTJECAJ BIOTINA NA STREPTAVIDIN - BIOTIN IMUNOKEMIJSKE TESTOVE .....	29
2.	CILJ .....	36
3.	ISPITANICI I METODE .....	38
4.	REZULTATI .....	40
5.	RASPRAVA .....	50
6.	ZAKLJUČAK .....	55
7.	POPIS CITIRANE LITERATURE .....	57
8.	SAŽETAK .....	64
9.	SUMMARY .....	67
10.	ŽIVOTOPIS .....	70

*Zahvaljujem roditeljima, bratu, ostaloj obitelji, prijateljicama i Petru na bezuvjetnoj ljubavi i potpori. Hvala vam na razumijevanju i prihvaćanju svega što jesam. Hvala vam što vjerujete u mene čak i kada sama izgubim vjeru. Vi ste moj oslonac, sigurna luka i vjetar u leđa. Bez vas ovo ne bi bilo moguće.*

*Zahvaljujem mentorici na ukazanom povjerenju, izdvojenom vremenu, stručnom vodstvu i savjetima, a najviše od svega na razgovorima i razumijevanju kroz proces pisanja ovog rada.*

*Hvala kolegama koji su godine studiranja učinili lakšima i ljepšima.*

*Hvala dragom Bogu!*

## **1. UVOD**

## 1.1. LABORATORIJSKE INTERFERENCIJE

Postoje najmanje dvije uobičajene definicije pojma "interferencija" kada se primjenjuju na laboratorijsku analizu. Prva definicija glasi: "Analitička interferencija je sistematska greška mjerenja uzrokovana komponentom uzorka koja sama po sebi ne proizvodi signal u mjenom sustavu". Druga uobičajena definicija je: "Analitička interferencija je učinak tvari na bilo koji korak u određivanju koncentracije ili katalitičke aktivnosti analita". Druga definicija, za razliku od prve, uključuje nespecifičnost, tj. tvari koje nisu analit, a reagiraju s reagensima ili detekcijskim sustavom analitičke metode. Prva definicija se češće koristi u Europi, a druga češće u Sjedinjenim Američkim Državama. Martin H. Kroll i Ronald J. Elin u svom radu proširuju drugu definiciju te kažu da je interferencija učinak tvari prisutne u uzorku koji mijenja točnu vrijednost rezultata analita koji je obično izražen kao koncentracija ili aktivnost (1).

Interferencije se dijele na endogene i egzogene. Endogene potječu od tvari koje se prirodno nalaze u uzorku pacijenta. One uključuju hemolizu (hemoglobin i druge tvari), bilirubin, lipide, proteine, protutijela (autoprotutijela, heterofilna protutijela), prekomjernu koncentraciju analita i tvari koje unakrsno reagiraju (2).

Egzogenu interferenciju uzrokuju tvari koje se prirodno ne nalaze u pacijentovom uzorku, uključujući lijekove (osnovni lijek, metabolite i aditive), otrove, biljne proizvode, intravenske tekućine, molekule koje se koriste kao terapija (npr. protutijela). Također može proizaći iz komponenti epruveta za prikupljanje uzoraka, aditiva za uzorak kao što su konzervansi, procesa koji utječu na kvalitetu uzorka (npr. transport, skladištenje, centrifugiranje), ugrušaka i prijenosne kontaminacije (2).

### 1.1.1. EGZOGENE INTERFERENCIJE UZROKOVANE LIJEKOVIMA/DODACIMA PREHRANI

Mehanizmi utjecaja lijekova na laboratorijske testove mogu se klasificirati kao *in vivo* ili *in vitro*. Interferencije lijekova *in vivo* također se mogu nazvati fiziološkima i mogu se podijeliti na farmakološke ili toksikološke. Većina interferencija lijekova s laboratorijskim pretragama spada u *in vivo* interferencije. Nasuprot tome, *in vitro* interferencije lijekova su sinonim za analitičke ili metodološke interferencije (3).



### 1.1.1.1. *IN VIVO* INTERFERENCIJE

Interferencija *in vivo* je stvarna promjena u koncentraciji ili aktivnosti analita prije prikupljanja i analize uzoraka. Rezultati mjerenja su stvarni i točni i odražavaju promjenu mjerene tvari koja se dogodila u pacijenta. Stoga će interferencija *in vivo* uvijek promijeniti rezultat laboratorijskog testa, neovisno o metodologiji ispitivanja (3). Kod ovog tipa interferencije promjena laboratorijskog parametra pod utjecajem lijeka je najčešće očekivana, odnosno željena, pa ne dovodi do konfuzije u dijagnostici (npr. povišenje razine slobodnog tiroksina nakon liječenja levotiroksinom), ali može biti i neočekivana pa dovesti pogrešne, propuštene ili zakašnjele dijagnoze, što je definicija dijagnostičke pogreške. Primjer za neočekivanu interferenciju je povišena razina kromogranina A kod uzimanja inhibitora protonske pumpe. Kromogranin A je polipeptid iz skupine granina koji se specifično stvara u neuroendokrinim tkivima zbog čega se koristi kao tumorski biljeg u dijagnostici neuroendokrinih tumora, stoga ova interferencija može izazvati pogrešku u dijagnozi (4, 5). Još jedan primjer je trimetoprim koji, inhibicijom izlučivanja kreatinina, može dovesti do povišenja kreatinina u serumu neovisno o bilo kakvim promjenama glomerularne filtracije (GFR). Ovo lažno povišenje kreatinina utječe na procjenu glomerularne filtracije i može, u određenim slučajevima, dovesti do zaključka o oštećenoj funkciji bubrega (6).

Lijek može uzrokovati interferenciju *in vivo* na nekoliko načina. Izravnim proširenjem svojih farmakoloških učinaka lijek može dovesti do promjena u rezultatima nekih laboratorijskih pretraga. Na primjer, tiazidni i diuretici Henleove petlje obično uzrokuju povećanu bubrežnu eliminaciju kalija pa se u liječenih bolesnika mogu pojaviti smanjene razine kalija u serumu. U ovih bolesnika hipokalijemija je stvarna i točna. Slično tome,  $\beta$ -adrenergički antagonisti smanjuju izlučivanje renina i aldosterona, što može dovesti do povećanja razine kalija u serumu (3).

Drugi lijekovi stvaraju promjene u rezultatima laboratorijskih testova proizvodeći *in vivo* toksikološke učinke. Kako lijek oštećuje određeni organski sustav, abnormalni laboratorijski testovi mogu biti jedan od prvih znakova problema. Na primjer, izonijazid i rifampicin djeluju hepatotoksično pa povišena aktivnost jetrenih transaminaza signaliziraju oštećenje jetre. Slično, budući da produljeno uzimanje visokih doza aminoglikozidnih antibiotika može uzrokovati akutnu proksimalnu tubularnu nekrozu, serumski kreatinin postojano će rasti ako se uzimanje antibiotika ne prekine ili ako se doza antibiotika ne smanji. Što se tiče ciklofosfamidom

izazvane supresije koštane srži, neutropenija postaje vidljiva 10 do 14 dana nakon primjene doze (3).

#### 1.1.1.2. *IN VITRO* INTERFERENCIJE

Lijekovi prisutni u tjelesnoj tekućini ili tkivu pacijenta mogu izravno utjecati na rezultat testiranja tijekom *in vitro* analitičkog procesa te dovesti do lažno visokih ili lažno niskih rezultata. Ova vrsta interakcije lijek-laboratorijski test uvelike ovisi o metodologiji laboratorijskog ispitivanja, jer se reakcija može pojaviti u jednoj specifičnoj metodi ispitivanja, ali u nekoj drugoj ne (3).

Interakcije *in vitro* lijek-laboratorijski test su česte kod imunokemijskih metoda gdje se križne reakcije mogu pojaviti zbog metabolita lijekova ili lijekova koji su kemijski slični matičnom lijeku, ili zbog heterofilnih protutijela koja su slična endogenim protutijelima. Na primjer, razina digoksina u serumu se obično određuje uporabom imunokemijskih metoda. Međutim, ove se analize temelje na trodimenzionalnoj strukturi molekula digoksina pa mnogi drugi lijekovi sa strukturom sličnom digoksinu (npr. spironolakton, estrogenska nadomjesna terapija, kortizol, metaboliti digoksina) mogu u određenoj mjeri križno reagirati s testovima. To može dovesti do lažno povišene ili lažno snižene razine digoksina. Za određivanje stvarne razine digoksina u serumu puno je specifičnija i točnija druga metoda ispitivanja npr. visokotlačna tekućinska kromatografija (HPLC - engl. *high pressure liquid chromatography*) na koju ovi metaboliti ne utječu (3).

Drugi uobičajeni mehanizmi kojima lijekovi uzrokuju *in vitro* interferencije s laboratorijskim testovima uključuju sljedeće:

- Lijek mijenja boju uzorka tjelesne tekućine, što može ometati spektrofotometrijske ili fluorometrijske laboratorijske metode ispitivanja. Na primjer, fenazopiridin uzrokuje narančasto-crvenu boju urina koja se može zamijeniti za krv. Nitrofurantoin može uzrokovati smeđu boju urina koja može alarmirati pacijenta.
- Lijek mijenja pH uzorka (obično urina) tako da su reagens reakcije inhibirane ili pojačane. Na primjer, acetazolamid dovodi do alkalizacije pH mokraćne što uzrokuje lažno pozitivnu proteinuriju kod određivanja proteina u mokraći s pomoću test trakica.
- Lijek stvara kelate s upotrijebljenim aktivatorom enzima ili reagensom u *in vitro* laboratorijskoj analizi. Na primjer, velike doze biotina se mogu natjecati za biotin -

streptavidin kompleks koji je dio mnogih imunokemijskih testova. Također, daptomicin stupa u interakciju sa zečjim ili ljudskim tromboplastinom, koji je povezan s produljenjem protrombinskog vremena (PV) i međunarodnog normaliziranog omjera (INR – engl. *international normalised ratio*).

- Lijek apsorbira na istoj valnoj duljini kao i analit. Na primjer, metotreksat ometa korištenje analitičkih metoda koje koriste HPLC i apsorbanciju u rasponu od 340 do 410 nm.
- Lijek reagira s reagensom i formira kromofor (npr. cefoksitin ili cefalotin) u Jaffe metodi određivanja kreatinina (3).

### 1.1.1.3. UČESTALOST INTERFERENCIJA

Studije izvještavaju o velikoj učestalosti lijek-laboratorijski test interferencija kod hospitaliziranih pacijenata (do 43 % ovisno o bolničkom odjeljenju) (7). Prava učestalost interferencija lijekova s laboratorijskim testovima je nepoznata. To je zato što mnoge situacije vjerojatno ostaju nezamijećene. Međutim, kako broj laboratorijskih pretraga i lijekova konstantno raste, vjerojatno je da će broj slučajeva interferencija *in vivo* također rasti. Kao odraz toga, valja razmotriti broj interferencija o kojima je izvijestio D. S. Young, autor jedne od klasičnih literaturnih referenci o ovoj temi. U prvom izdanju članka „Učinci lijekova na kliničke laboratorijske testove“, objavljenog u časopisu *Clinical Chemistry* 1972. godine zabilježeno je 9 000 takvih interakcija. U drugom izdanju iste publikacije, koja je objavljena 1975. godine, zabilježeno je 16 000 takvih interakcija. 1997. godine, ovaj resurs, koji je pretvoren u online bazu podataka, uključivao je više od 135 000 interakcija, a 2014. 171 000 interakcija (3).

#### **1.1.1.4. KADA POSUMNJATI NA INTERFERENCIJU**

Kliničar bi trebao posumnjati na interferenciju lijeka i laboratorijskih testova kada se pojavi nedosljednost među povezanim rezultatima ispitivanja ili između rezultata pretraga i kliničke slike. Konkretno, kliničari bi trebali postati sumnjičavi kada se dogodi sljedeće:

- Rezultati ispitivanja ne koreliraju sa simptomima pacijenta ili povijesti bolesti.
- Rezultati različitih testova koji ispituju anatomiju istog organa ili funkciju organa, ili farmakološke učinke lijeka na organ su u međusobnom sukobu.
- Rezultati niza istih testova uvelike variraju tijekom kratkog perioda bez vidljivog razloga / rezultati serijskih testova nisu dosljedni (3).

#### **1.1.1.5. KAKO POSTUPITI KADA POSTOJI SUMNJA NA INTERFERENCIJU**

Kada se sumnja da lijek ometa laboratorijske testove, kliničar bi trebao prikupiti odgovarajuće dokaze za potvrdu interakcije poduzimanjem sljedećih koraka:

- Utvrđivanje vremenskog odnosa između laboratorijskog testa i uzimanja određenog lijeka te dokazivanje da je uzorak uzet nakon početka uzimanja lijeka ili nakon promjene doze lijeka.
- Isključivanje drugih lijekova kao uzroka promjene rezultata laboratorijskog testa.
- Isključivanje istodobnih bolesti kao uzroka promjene rezultata laboratorijskog testa.
- Ako je moguće, prekid uzimanja lijeka i ponavljanje testa da se vidi hoće li prestanak uzimanja rezultirati ispravkom abnormalnog rezultata laboratorijskog testa.
- Odabir druge laboratorijske pretrage koja će procijeniti funkciju istog organa, ali je malo vjerojatno da na nju utječe lijek (kliničar može usporediti nove rezultate s izvornim rezultatima laboratorijskog testa i provjeriti postoji li sličnost ili razlika).
- Pronalaženje dokaza u medicinskoj literaturi koja opisuje interferenciju na koju se sumnja.
- Kontaktiranje voditelja laboratorija koji imaju pristup kompjuteriziranim popisima interferencija i mogu pomoći u tumačenju nenormalnih rezultata laboratorijskih pretraga (3).

### 1.1.1.6. LITERATURA I BAZE PODATAKA

Sustavno pretraživanje medicinske literature bitno je za pružanje odgovarajućih dokaza za potvrdu interakcije lijek-laboratorijski test. Ova pretraga će osigurati da se napravi potpuni i sveobuhvatni pregled nužan za točnu procjenu. Prilikom pretraživanja literature, preporučuje se korištenje metode koju su izvorno opisali Watanabe i sur., a zatim modificirao C. F. Kirkwood. Koristeći ovu tehniku, kliničar bi tražio tercijarnu, sekundarnu, a potom i primarnu literaturu. Iako postoje male varijacije u vrstama publikacija uključenih u svaku od ovih kategorija, slijedi kratak opis svake kategorije literature:

- Tercijarna literatura uključuje referentne tekstove, monografske baze podataka i pregledne članke koji pružaju odgovarajući temeljni sadržaj i pozadinski materijal bitan za razumijevanje osnovnih pojmova i povijesnih podataka relevantnih za temu.
- Sekundarna literatura je ulaz u primarnu literaturu, a uključuje usluge indeksiranja i sažetaka (npr. PubMed).
- Primarna literatura uključuje prikaze slučajeva, eksperimentalne studije i druge vrste članaka koji nisu pregledni u časopisima o toj temi. Oni predstavljaju najnoviju literaturu na temu.

Sustavnim pregledom literature ovim redoslijedom, kliničar može biti siguran da je identificirao i analizirao svu relevantnu literaturu, što je ključno u razvijanju odgovarajućih zaključaka za ovu vrstu situacija (3).

Neke od baza podataka u kojima se mogu pronaći podaci o interferencijama lijekova s laboratorijskim testovima su navedene u Tablici 1. Za svaki lijek uključen u bazu, informacije su dostupne u obliku monografije lijeka, a sve informacije o interferencijama lijekova i laboratorijskih testova uključene su u monografiju. Informacije nisu uvijek posebno navedene kao interferencije lijekova s laboratorijskim testovima nego mogu biti uključene u odjeljak o nuspojavama, upozorenjima ili praćenju. Također, za neke lijekove uključena su pitanja i odgovori o lijekovima. Kliničari mogu pristupiti relevantnim informacijama pretragom prema nazivu lijeka ili laboratorijskog testa. Često je interferenciji lijek-laboratorijski test dodijeljena ocjena ozbiljnosti (npr. velika ili mala interferencija) kako bi se naznačila klinička važnost, a dostupne su i reference na primarnu literaturu kako bi čitatelj mogao saznati više. Ove online baze podataka razlikuju se po cjelovitosti sadržaja i jednostavnosti korištenja (3).

**Tablica 1.** Baze podataka s podacima o utjecaju lijekova na rezultate laboratorijskih testova i pridružene web adrese (3, 4)

<b>Baza podataka</b>	<b>Web adresa</b>
American Hospital Formulary Service Drug Information	<a href="http://www.ahfsdruginformation.com/">http://www.ahfsdruginformation.com/</a>
DailyMed	<a href="https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/">https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/</a>
DynaMed Plus	<a href="http://www.dynamed.com/">http://www.dynamed.com/</a>
Facts and Comparisons	<a href="http://www.factsandcomparisons.com/">http://www.factsandcomparisons.com/</a>
Lexicomp	<a href="http://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp">http://www.wolterskluwer.com/en/solutions/lexicomp</a>
Micromedex Solutions	<a href="http://www.micromedex.com/">http://www.micromedex.com/</a>
Prescribers' Digital Reference	<a href="http://www.pdr.net/">http://www.pdr.net/</a>
AACC Effects on Clinical Laboratory Tests	<a href="https://clinfo.wiley.com/aaccweb/aacc/">https://clinfo.wiley.com/aaccweb/aacc/</a>
First DataBank MedKnowledge Database	<a href="https://www.fdbhealth.com/solutions/">https://www.fdbhealth.com/solutions/</a>
Exeter Clinical Laboratory	<a href="https://www.exeterlaboratory.com/">https://www.exeterlaboratory.com/</a>
Drug effects in clinical chemistry	<a href="https://www.tryding.se/">https://www.tryding.se/</a>
Multirec	<a href="https://www.multirec.fi/products/mr-dle/">https://www.multirec.fi/products/mr-dle/</a>

### 1.1.2. UTJECAJ INTERFERENCIJA NA KLINIČKE ODLUKE

Laboratorijsko ispitivanje bitan je dio kliničkog donošenja odluka koji utječe na 60 - 70 % medicinskih odluka na svim razinama zdravstvene zaštite. Rezultati laboratorijskih testova imaju ključnu ulogu u postavljanju adekvatne dijagnoze. Pogrešni rezultati testova kao posljedica interakcije lijek - test mogu dovesti u zabludu zdravstvene stručnjake i potencijalno uzrokovati štetu pacijentima. Ta šteta može se očitovati u vidu propuštene ili netočne dijagnoze, netočnog prognostičkog predviđanja, netočne procjene odgovora na liječenje, netočne procjene pacijentovog korištenja lijekova i pridržavanja terapije ili dodatnih troškova radi nepotrebnih dodatnih pretraga ili neadekvatne terapije. Dok potencijalni rizik može biti minimalan u nekim slučajevima i možda dovesti samo do provođenja dodatnog testiranja, postoji šansa da neke interferencije dovedu do izgubljene prilike za liječenje ili do liječenja neprikladnom terapijom. Ovo naglašava važnost poznavanja i kontinuirane edukacije o mogućim interakcijama za liječnike, farmaceute i laboratorijske stručnjake. Medicinske djelatnike treba podučiti da je bitno dobiti podatke o lijekovima koje pacijent koristi kao i o vremenu uzimanja lijeka od strane pacijenta unutar 10 dana prije prikupljanja biološkog materijala za točno provođenje i interpretaciju laboratorijskih pretraga (4, 8).

### 1.1.3. BUDUĆNOST I POTENCIJALNA RJEŠENJA

Brojni su zahtjevi za razvoj metoda od strane proizvođača instrumenata i reagensa, vladinih regulatornih tijela i pojedinačnih laboratorija kako bi se izbjegao rizik od interferencija lijekova u laboratorijskom testiranju (8). Što se tiče interferencije *in vitro*, moguće je da će se broj interferencija lijekova u laboratorijskom testiranju smanjiti tijekom vremena zbog novih, specifičnijih laboratorijskih metoda ispitivanja koje minimiziraju križne reakcije s metabolitima lijeka ili utjecaj lijeka na reagense i laboratorijske reakcije (3). Osim toga, proizvođači najčešće korištene laboratorijske opreme sustavno proučavaju učinke lijekova na metode ispitivanja. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA – engl. *Food and Drug Administration*) je dala preporuke za testiranje interferencija tijekom razvoja uređaja/instrumenata i novih metoda ispitivanja od strane proizvođača koje se uvelike temelje na ciljanim analitima, vrsti testa i tvarima koje se analiziraju (krv, urin itd.). Nalazi takvog testiranja uključeni su u korisnički priručnik ili upute za uporabu instrumenata/reagensa. To može pružiti korisne informacije

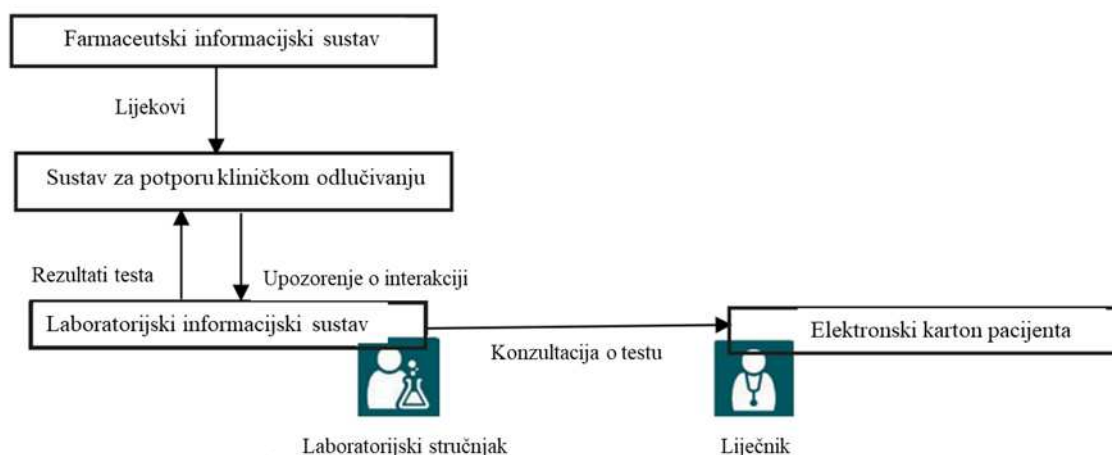
laboratorijskom osoblju, ali često ne odražavaju stvarne uvjete u laboratoriju. Može postojati različit spektar smetnji zbog razlika u radu instrumenta u laboratoriju (npr. utjecaj temperature i vlažnosti), razlika u populaciji pacijenata (npr. različita etnička pripadnost, osnovna bolest, vrijeme prikupljanja uzoraka) itd. U idealnom slučaju, ispitivanje interferencija trebaju obaviti i dobavljač instrumenta/reagensa i krajnji korisnik (8).

Velik broj lijekova koji se izdaju i raznolikost testova kao i velik broj dosad prijavljenih interferencija, može otežati praćenje i uzimanje u obzir svih mogućih interferencija vezanih uz lijekove čak i iskusnom laboratorijskom osoblju (8). Navedeno je nekoliko baza podataka koje su korisne za zdravstvene djelatnike kada posumnjaju na moguću lijek-laboratorijski test interakciju, ali njihov nedostatak je taj da liječnici moraju prije aktivno posumnjati na interakciju prije nego provjere bazu podataka. Ovaj nedostatak je eliminiran uvođenjem sustava za potporu kliničkom odlučivanju. Oni rade na principu algoritama, a da bi se izgradili algoritmi bitno je imati relevantne informacije o interferencijama. Budući da su informacije iz literature često polovične, a nekad i kontradiktorne (utjecaj lijeka na test može rezultirati i povišenjem i sniženjem mjerenih vrijednosti), koriste se podaci iz baza podataka koje daju pregled interferencija i vezanu literaturu. Međutim, i kod njih postoje neka važna ograničenja. U nekim bazama nedostaje klinička važnost interakcija ili je literatura navedena, ali nije sažeta. Također, neke baze ne sadrže informacije o stupnju, trajanju i učestalosti učinka ili faktora rizika (kao što su dob ili spol), a često i citirana literatura nije aktualna. Idealno bi baze podataka trebale sadržavati sažetak i zaključak dostupne literature te biti kontinuirano ažurirane (6).

Postoji nekoliko istraživanja koja govore o značajnoj koristi automatiziranog sustava za podršku kliničkom odlučivanju za zdravstvene stručnjake koji interpretiraju rezultate laboratorijskih analiza. U tim studijama liječnici su 30 - 100 % upozorenja na interakciju lijek - test označili kao korisne, a neka od njih dovela su do promjena u liječenju pacijenata (7, 9–12).

Unatoč tome što je korist sustava podrške kliničkom odlučivanju već pokazana u prošlosti, ovi alati još uvijek nisu u širokoj primjeni. Za njihovu implementaciju, ključna je pristupačna baza podataka. Nadalje, u sustavu za podršku odlučivanju, trenutni lijekovi i laboratorijske pretrage moraju biti jedinstveno registrirani i šifrirani u digitalnom kartonu bolesnika i mora se ostvariti razmjena podataka između sustava. Primjer strukture razmjene podataka prikazana je na Slici 1. Ispravna veza između podataka o pacijentu (kartona pacijenta) različitih zdravstvenih djelatnika (tj. liječnika i ljekarnika) je uvjet za potpuni pregled mogućih interakcija (6).





**Slika 1.** Uvjeti potrebni za automatizirani sustav potpore kliničkom odlučivanju koji bi davao automatske obavijesti o interferencijama lijek-test (6)

## 1.2. INTERFERENCIJE LIJEKOVA

Yao i sur. istražili su prisutnost interferencija s testovima u uputama svih FDA odobrenih lijekova koji sadrže jednu djelatnu tvar. U potragu su bile uključene samo analitičke interakcije. Ukupno 134 od 1368 uputa (9,8%) sadržavalo je upozorenje na interakciju s najmanje jednim laboratorijskim testom. Trideset i jedna uputa naznačila je da je lijek ne ometa laboratorijske pretrage, a četiri su naznačile da nema informacija o interferencijama s laboratorijskim testovima. Sve ostale upute nisu sadržavale informacije o tom tipu interferencija, što ukazuje da za većinu lijekova nedostaju istraživanja o istima (8).

Prema ovom preglednom članku, najčešći mehanizmi interferencija uključuju inhibiranje enzima (bilo kod pacijenta ili enzima koji se koristi za analizu), indukciju fluorescencije ili obojenje uzorka uzrokovano lijekom, povećanje zamućenosti uzorka, kemijske križne reakcije ili kompetitivno vezanje (na enzim, protutijelo i sl.). Većina lijekova ometa laboratorijske testove ometajući testove koji se koriste za kemijsku analizu urina (8).

Isto tako, prema ovom članku, distribucija utjecaja lijekova na rezultate laboratorijskih testova po kliničkoj važnosti postavlja antibakterijska sredstva, posebno cefalosporine, kao najčešće prijavljene lijekove koji utječu na laboratorijske testove. Cefalosporini najčešće interferiraju s testovima za ketone, izazivaju lažno pozitivne rezultate za glukozu u urinu i lažno pozitivan Coombsov test. Neki antibiotici utječu na procjenu vremena zgrušavanja, npr. telavancin i daptomicin dovode do lažno produženog/povišenog PV/INR. Između ostalih FDA

odobrenih lijekova koji ometaju laboratorijske rezultate, drugi po učestalosti izazivanja interakcija su psihotropni lijekovi, kao npr. antidepresivi, antidiskinezici i antipsihotici. Kod ovih pacijenata najčešće nalazimo lažno pozitivne rezultate na ketonska tijela i lažno negativne na glukozu u urinu, kao i lažno pozitivan/povišen test za fenilketonuriju i rezultat testa za trudnoću. Na utvrđivanje je li pacijent pozitivan na lijekove poput fenciklidina, amfetamina ili benzodiazepina može utjecati liječenje drugim psihotropnim lijekovima. Druge klinički važne interferencije uključuju one izazvane kontrastnim sredstvima (određivanja proteina, bilirubina, kreatinina, željeza, kalcija, cinka, magnezija, selena, faktora koagulacije itd.), inhibitorima protonske pumpe (više serumske koncentracije kromogranina A) i paracetamola sa sustavom za kontinuirano praćenje glukoze (CGM - engl. *continuous glucose monitor*), što rezultira pogrešno visokim očitajima (8). Ovi i neki od ostalih utjecaja nalaze se u Tablici 2.

**Tablica 2.** Potencijalni utjecaj odabranih lijekova na rezultate laboratorijskih analiza (4, 13)

Lijek	Test	Promjena rezultata
Amiodaron, kotrimoksazol, daptomicin, eritromicin, omeprazol, propranolol, NSAID	PV <sup>a</sup> i INR <sup>b</sup>	Povišenje
Visoke doze glukokortikoida, dopamin/dobutamin, oktreotid	TSH <sup>c</sup>	Sniženje
Imipenem, cilastatin	Galaktomanan	Lažno pozitivan
IV vitamin C	Glukoza u krvi-glukometar	Povišenje
Ciprofloksacin, kinin, klorokin	Proteini u urinu	Povišenje
Soli pralidoksima	Glukoza	Povišenje
Cefalosporin	Glukoza i ketoni u urinu, Coombsov test	Lažno pozitivan
Cefalotin, cefazolin, cefpirom	Kreatinin	Povišenje
Ceftriakson	Ukupni bilirubin	Povišenje
Ciprofloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, gatifloksacin	Glukoza	Povišenje/sniženje
Fluoksetin	Trigliceridi	Povišenje
Izofluran, sevofluran	Ukupni bilirubin	Povišenje
Ritonavir, lopinavir, atazanavir, darunavir	Trigliceridi	Povišenje
Simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin	Glukoza	Povišenje
Varfarin	Mokraćna kiselina	Povišenje
Psihotropne droge	Test za trudnoću, test na droge	Lažno pozitivan
Kontrastna sredstva	ACE <sup>d</sup> , proteini u krvi, kalcij, kreatinin, TIBC <sup>e</sup> , cink, magnezij, selen	/
Inhibitori protonske pumpe (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol, esomeprazol)	UBT <sup>f</sup> , SAT <sup>g</sup>	Lažno negativan Lažno pozitivan (UBT-dugotrajna upotreba)
Spirolakton	Digoksin	Povišenje
Labetalol, ranitidin	Amfetamini	Lažno pozitivan
Rifampicin	Opioidi	Lažno pozitivan
Lizinopril, albuterol, atenolol	Uređaji za kontinuirano praćenje glukoze	Povišenje

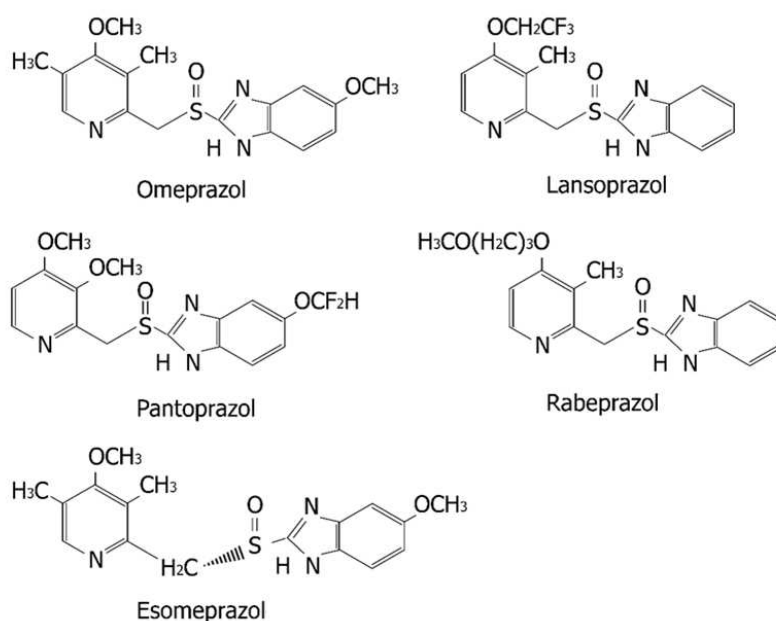
<sup>a</sup> protrombinsko vrijeme, <sup>b</sup> internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalised ratio*), <sup>c</sup> tireostimulirajući hormon, <sup>d</sup> angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *angiotensin-converting enzyme*), <sup>e</sup> ukupna sposobnost vezivanja željeza (engl. *total iron-binding capacity*), <sup>f</sup> urea izdisajni test (engl. *urea breath test*), <sup>g</sup> određivanje antigena *H. pylori* u stolici (engl. *stool antigen test*)

### 1.2.1. PRIMJER INTERFERENCIJA LIJEKOVA - INHIBITORI PROTONSKE PUMPE

Inhibitore protonске pumpe (IPP-e) izdvajamo kao predstavnike lijekova koji imaju utjecaj na rezultate laboratorijskih analiza jer spadaju u jedne od najčešće korištenih lijekova za suzbijanje kiseline za koje se procjenjuje da ih koristi skoro četvrtina odraslih ljudi (14). S obzirom na neracionalnu upotrebu te na rastuću zabrinutost oko štetnih utjecaja dugotrajne upotrebe IPP-a, bitno je upozoriti i na utjecaj kronične upotrebe IPP-a na rezultate laboratorijskih analiza (14 - 19).

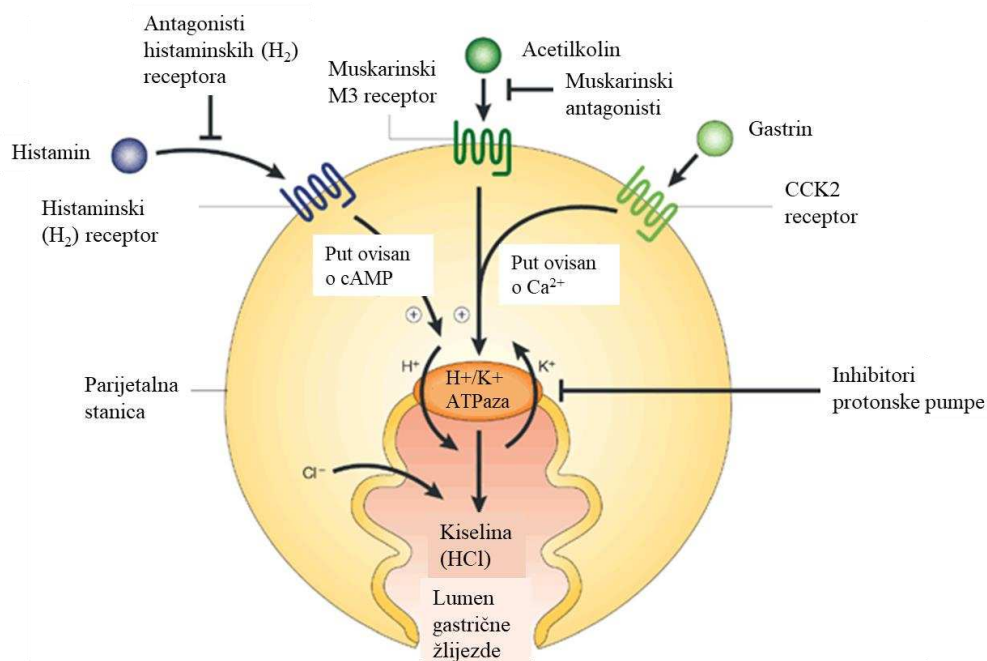
IPP-i se koriste za liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB-a), peptičkog ulkusa (želučanog i duodenalnog), dispepsije, Zollinger-Ellisonovog sindroma, infekcija *Helicobacter pylori* (u kombinaciji s antibioticima) te prevenciju i liječenje ulkusa uzrokovanih nesteroidnim protuupalnim lijekovima (14, 20, 21). Također postoji raširena "off label" upotreba za profilaksu gastritisa povezanog s kortikosteroidima, antikoagulantima i kemoterapijom (14).

Od 2015. godine šest IPP-a ima odobrenje FDA, a to su: omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, dekslansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (20). Neke od njihovih struktura prikazane su na Slici 2. U Hrvatskoj su za kliničku upotrebu dostupni svi navedeni osim dekslansoprazola (21).



Slika 2. Kemijske strukture inhibitora protonске pumpe (22)

Ovi lijekovi djeluju tako da smanjuju lučenje kiseline u želucu. Imaju visoku bioraspoloživost, podliježu prvom prolasku kroz jetru, svi osim tenatoprazola se brzo metaboliziraju u jetri s pomoću CYP enzima (uglavnom s pomoću CYP2C19 i 3A4), a eliminacija bubrezima je zanemariva (20, 21, 23). Nakon što se apsorbiraju, cirkulacijom dolaze do aktiviranih želučanih parijetalnih stanica gdje se koncentriraju unutar kiselih sekretornih kanalića. Parijetalne stanice sadrže enzim  $H^+/K^+$ -ATP-azu koji služi kao završni korak izlučivanja kiseline u želudac. IPP-i blokiraju taj enzim (Slika 3.). Oni su prolijekovi koji se u sekretornim kanalićima aktiviraju tek nakon podvrgavanja cijepanju kataliziranom kiselinom pri čemu nastaje aktivna sulfenska kiselina i/ili sulfonamid koji se zatim kovalentno vežu za cisteinske ostatke na  $H^+/K^+$ -ATP-azi (20, 24). Na ovaj način IPP-i uzrokuju snažno suzbijanje proizvodnje želučane kiseline koje traje i nakon njihovog nestanka iz plazme. Budući da je inhibicija ireverzibilna, nastavak aktivnosti  $H^+/K^+$ -ATP-aze zahtijeva *de novo* stvaranje same pumpe (21).



**Slika 3.** Mehanizam inhibicije protonske pumpe (25)

IPP-i se smatraju izrazito sigurnim lijekovima. Nuspojave poput proljeva, glavobolje i bolova u trbuhu javljaju se kod 1-5 % pacijenata, iako je učestalost tih nuspojava samo blago veća u usporedbi s placebo. Iako nema dokaza o teratogenosti ovih lijekova u životinjskim modelima, sigurnost njihove primjene tijekom trudnoće još nije potpuno utvrđena (21). Neke od pojava koje se također vežu za IPP-e i njihovu produženu uporabu su hipomagnezijemija, nedostatak B12, željeza i kalcija, povećan rizik nastanka crijevnih bakterijskih infekcija, izvanbolničke pneumonije i fraktura kostiju, povišena razina gastrina, hiperplastični polipi fundusa želuca, povratna sekrecija želučane kiseline, intersticijski nefritis, srčane bolesti, demencija. Međutim, većina tih asocijacija temelji na dokazima niske razine, a ne na jasnoj uzročnosti (20, 21, 24). Kontraindikacije za IPP uključuju preosjetljivost na tu skupinu lijekova te teške bolesti jetre budući da se metaboliziraju putem sustava citokroma P450 u jetri (uglavnom CYP2C19 i CYP3A4) (20).

Iako je potencijal razvoja interakcija IPP-a s drugim lijekovima prilično visok, do sada nije zabilježen značajan broj klinički značajnih interakcija vezanih uz ovu skupinu lijekova (26, 27). Lijekovi koji imaju značajne interakcije s IPP-ima su: metotreksat, mesalazin, kapecitabin, bisfosfonati, doksiciklin, mikoferolat-mofetil, varfarin, klopidogrel, cefuroksim, azolni antimikotici, preparati željeza, lijekovi za HIV, inhibitori protein kinaze (21).

Radi njihove korisnosti, sigurnosnog profila, učinkovitosti i podnošljivosti, globalna uporaba ovih lijekova je značajna. Omeprazol je 2020. godine je bio rangiran kao drugi najviše izdani artikl u Engleskoj, s gotovo 35 milijuna izdanih recepata i godišnjim troškom od 82 milijuna britanskih funta. U SAD-u, omeprazol je bio osmi najčešće propisivan lijek u 2019. s više od 52 milijuna recepata. U razdoblju 2016. – 2017. SAD je potrošio 19,99 milijardi dolara na IPP-e (14). U Hrvatskoj su IPP-i (ATK skupina A02BC) imali izrazit godišnji rast potrošnje od 12,2 % izražen u DDD/TSD (definirana dnevna doza/1000 stanovnika/dan) u razdoblju od 2018. do 2022 godine. Pantoprazol i esomeprazol u 2022. godini zauzimali su treće i dvadeseto mjesto u sveukupnoj potrošnji lijekova izraženoj u DDD/TSD, a potrošnja pantoprazola od 2018. do 2022. godine u DDD/TSD povećala se za 55 % (28).

Unatoč kliničkim smjernicama koje preporučuju korištenje najniže moguće doze najkraći mogući period vremena (obično 4-8 tjedana), sustavni pregledi pokazuju da su IPP-i propisivani u višim dozama i za duža razdoblja (čak i preko tri godine) (14, 29).

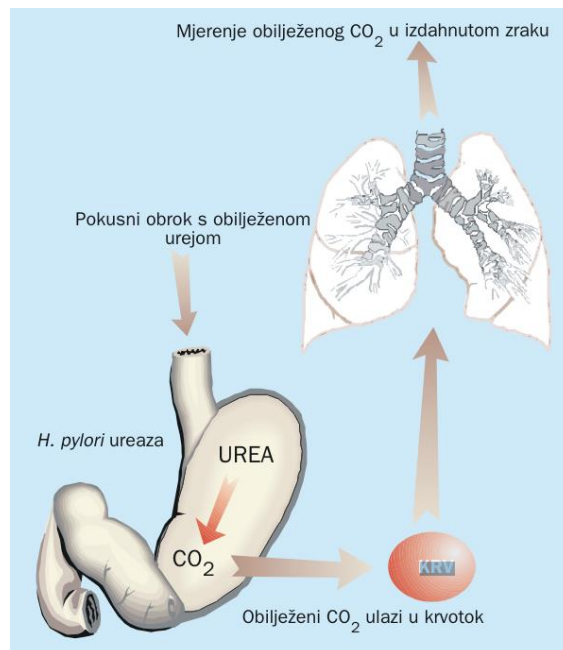
### **1.2.1.1. UTJECAJ INHIBITORA PROTONSKE PUMPE NA DIJAGNOSTIKU *HELICOBACTER PYLORI***

Gruba globalna prevalencija *H. pylori* iznosi oko 43,9 % u odraslih od 2015. do 2022. godine i čak 35,1 % u djece i adolescenata od 2015. do 2022. godine (30). *H. pylori* uzrokuje progresivno oštećenje želučane sluznice i igra ulogu uzročnika u brojnim važnim bolestima, uključujući: duodenalni i želučani ulkus, želučani adenokarcinom i limfom limfoidnog tkiva povezanog sa želučanom sluznicom. Procjenjuje se da pacijenti pozitivni na *H. pylori* imaju 10-20 % veći rizik od razvoja ulkusne bolesti, a 1-2 % ima rizik od razvoja raka želuca (31). Sve ovo ukazuje na važnost pravovremene dijagnostike i eradikacije *H. pylori*.

Različite dijagnostičke tehnike koriste se za otkrivanje infekcija *H. pylori*, uključujući i invazivne i neinvazivne metode (31). Među neinvazivnim dijagnostičkim testovima, određivanje antigena *H. pylori* u stolici (SAT - engl. *stool antigen test*) i urea izdisajni test (UBT - engl. *urea breath test*) imaju veću točnost od seroloških testova. Primjena IPP-a može kod ovih testova uzrokovati lažno negativne rezultate (32). Ovaj utjecaj ima kliničku važnost u vidu optimalne izvedbe testa budući da su mnogim pacijentima upućenima na dijagnozu *H. pylori* IPP-i već propisani zbog njihovih dispeptičkih simptoma (33). Također, terapija za infekciju *H. pylori* se sastoji od više antibiotika te IPP-a ili drugih sredstva za suzbijanje želučane kiseline (34).

#### **1.3.1.1.1. UREA IZDISAJNI TEST**

UBT otkriva prisutnost želučane ureaze. Nakon gutanja uree označene ugljikom ( $^{13}\text{C}$  ili  $^{14}\text{C}$ ), ureaza koju proizvodi *H. pylori* u želucu metabolizira ureu u amonijak i ugljični dioksid. Izotop ugljika se zatim izdahne kao obilježeni ugljikov dioksid i može se izravno mjeriti (35). Ovaj proces je prikazan na Slici 4.



Slika 4. Princip rada <sup>13</sup>C UBT testa (36)

UBT ima dobru točnost nakon kratkotrajnog liječenja niskim dozama IPP-a, dok veća doza ili produljena primjena dramatično smanjuje njegovu osjetljivost (33). Zabilježeno je da se lažno negativni rezultati UBT-a pojavljuju u čak 40 % osoba koje uzimaju IPP-e (37). Radi ove interferencije, preporučuje se prekid primjene IPP-a najmanje 3 dana, a najbolje 2 tjedna prije UBT testiranja (32, 37). IPP-i imaju izravan antibakterijski učinak na *H. pylori* te se smatra da je smanjenje gustoće *H. pylori* u želucu njihovo primarno djelovanje, a osim toga zabilježeno je da inhibiraju aktivnost ureaze *H. pylori* (37).

Iako mehanizam njihovog utjecaja na UBT ostaje nejasan, razvijeno je nekoliko hipoteza koje se međusobno ne isključuju kako bi objasnile ovaj fenomen. Jedna od njih je povezana s učinkom IPP-a na želučani pH, čime se stvara okruženje neprivlačno za *H. pylori* i tako neizravno smanjuje opterećenje bakterijama. Alternativno, pH se može dovoljno povisiti da se zatvori pretpostavljeni kanal uree i tako smanji pristup uree ureazi *H. pylori* (37). Osim učinka na pH, poznati izravni anti-*H. pylori* antimikrobni učinak IPP-a može rezultirati izravnim smanjenjem bakterijskog opterećenja ispod kritičnog praga hidrolize uree potrebnog za pozitivan test.

Pretpostavlja se da bi zakiseljavanje želuca zajedničkom primjenom limunske kiseline i uree poništilo bilo kakav pH učinak IPP-a i eventualno spriječilo lažno negativne rezultate UBT. Drugo (ne međusobno isključivo) objašnjenje za smanjenje udjela lažno negativnih UBT-ova odnosi se na sposobnost limunske kiseline da pojača aktivnost ureaze *H. pylori*, vjerojatno

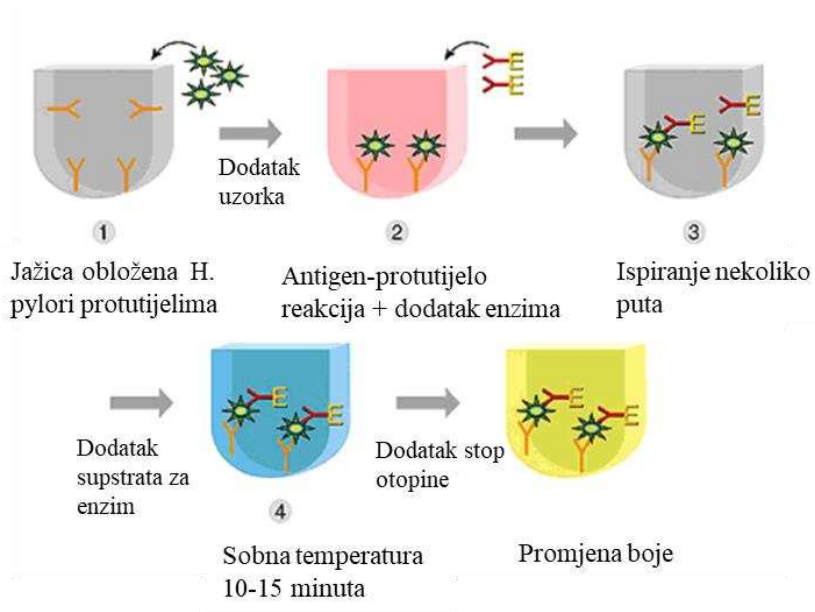


putem pojačane dostave uree do ureaze. Međutim, rezultati studije iz 2003. pokazuju da zakiseljavanje ne pridonosi smanjenju broja lažno negativnih rezultata te sugeriraju da možda nije moguće konstruirati UBT koji može prevladati značajno smanjenje *H. pylori* koji se javlja kod nekih pacijenata koji koriste IPP (37).

### 1.3.1.1.2. TEST NA ANTIGEN *HELICOBACTER PYLORI* U STOLICI

SAT-ovi su neinvazivni dijagnostički testovi za *H. pylori* koji identificiraju antigene *H. pylori* u stolici s pomoću reakcija antigen-protutijelo (32, 38). Razvijeni su nakon UBT-a. Postoje dvije vrste SAT-ova za dijagnozu infekcije *H. pylori*, jedna je enzimski imunokemijski test (EIA - engl. *enzyme immunoassay*, a druga imunokromatografski (ICA - engl. *immunochromatography assay*) (32).

Rani SAT-ovi koristili su enzimski imunokemijski test temeljen na poliklonskim protutijelima. Iako su davali pouzdane rezultate u dijagnozi infekcije *H. pylori*, ponekad su primijećeni kontroverzni rezultati u procjeni eradikacije zbog lažno pozitivnih rezultata (32). Princip takvog testa prikazan je na Slici 5.



Slika 5. Princip enzimskog SAT-a (39)

Poslije su razvijeni SAT-ovi koji se temelje na monoklonskim protutijelima i pokazalo se da su točniji od onih koji koriste poliklonska protutijela. Meta-analiza je pokazala da je specifičnost SAT-ova na temelju monoklonskih protutijela 0,97 (95% CI: 0,96-0,98). I europske i japanske smjernice pokazuju da su SAT-ovi koji koriste monoklonska protutijela korisni za primarnu dijagnozu kao i za procjenu eradikacijske terapije (32).

Mehanizam po kojem IPP-i mogu utjecati na točnost određivanja *H. pylori* antigena u stolici (HpSA - engl. *H. pylori stool antigen*) manje je jasan nego mehanizam vezan za UBT. Smanjenje broja živih bakterija *H. pylori* i razgradnja antigena neživih bakterija duž gastrointestinalnog trakta mogu predstavljati moguće objašnjenje. Tu hipotezu podupire studija koja je istraživala učinak suzbijanja kiseline i spojeva bizmuta na učinak HpSA testa gdje je lanzoprazol 15 mg tri puta dnevno smanjio osjetljivost HpSA testa na 85 % i 75 %, 1 i 2 tjedna nakon početka liječenja. Zanimljivo je primijetiti da je lanzoprazol imao veći učinak na točnost određivanja HpSA nego bizmut, dok ranitidin, vjerojatno zbog njegovog slabijeg antisekretornog učinka i nedostatka antibakterijskog djelovanja, nije imao učinak na HpSA. To bi poduprlo hipotezu da IPP utječe na točnost određivanja HpSA i zbog povećanja želučanog pH i zbog suzbijanja kolonizacije *H. pylori* (40).

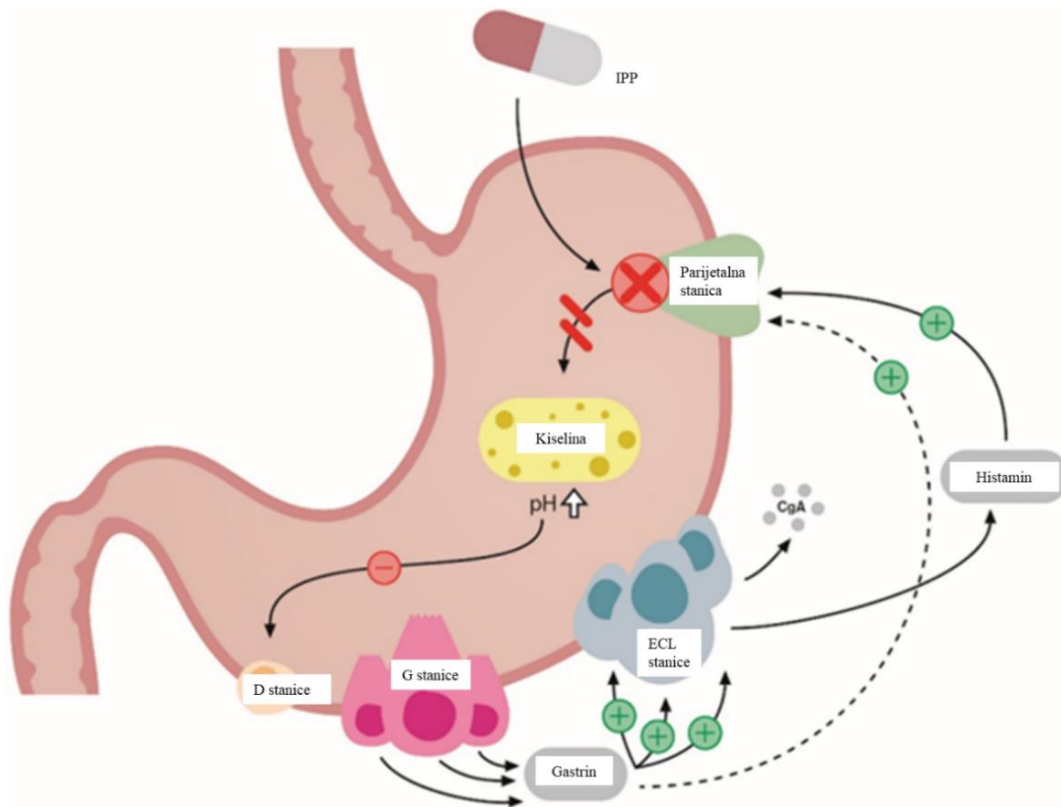
Kratkotrajna upotreba IPP-a ima značajan utjecaj ovisan o dozi na određivanje HpSA te se osjetljivost testa smanjuje s trajanjem upotrebe IPP-a (33). Međutim, ovaj se utjecaj odnosi na SAT-ove koji koriste poliklonska protutijela dok je za one koji koriste monoklonska protutijela dokazano da IPP-i ne utječu značajno na rezultate testa, odnosno na osjetljivost i specifičnost (pri čemu je za većinu testova veći problem osjetljivost nego specifičnost). U pacijenata koji koriste IPP-e  $\geq 4$  tjedna, SAT je pokazao stabilnije rezultate od UBT-a. Svejedno, preporučuje se oprez u pacijenata koji koriste IPP-e te korištenje drugog dijagnostičkog testa ako je SAT negativan (38, 41, 42).

#### **1.2.1.2. UTJECAJ INHIBITORA PROTONSKE PUMPE NA ODREĐIVANJE KROMOGRANINA A**

Kromogranin A (CgA - engl. *chromogranin A*) je član graninske obitelji proteina i polipeptida koji se mogu naći u sekretornim granulama endokrinog, neuroendokrinog, perifernog i središnjeg živčanog tkiva. Zbog velike prisutnosti CgA u neuroendokrinim stanicama, koristi se u kliničkoj praksi kao biomarker neuroendokrinih tumora (NET) (43). Kod

određivanja CgA u plazmi zabilježena je osjetljivost od 75,3 % i specifičnost od 84,2 %, što CgA čini korisnim cirkulirajućim tumorskim markerom za NET (44). U smjernicama Europskog društva neuroendokrinih tumora mjerenje CgA se preporučuje tijekom praćenja bolesnika kojima je dijagnosticiran NET budući da su koncentracije u plazmi povezane s tumorom i povećanje koncentracije CgA u plazmi može biti prediktor progresije bolesti (45).

Međutim, metabolizam CgA može se promijeniti velikim brojem endogenih i egzogenih spojeva, uključujući lijekove poput IPP-a (43). Naime, zbog produljene supresije želučane kiseline, dolazi do lučenja gastrina koji uzrokuje proliferaciju stanica nalik na enterokromafine stanice (ECL - engl. *enterochromaffin-like cells*). Ove su stanice glavni izvor ekspresije želučanog CgA te pod utjecajem gastrina pokazuju pojačanu transkripciju gena CgA što rezultira povećanom sintezom CgA (20, 44). Cijeli je proces prikazan na Slici 6.



**Slika 6.** Proces povećanja koncentracije CgA utjecajem IPP-a (46)

Čak i kratkotrajno liječenje IPP-om (5-7 dana) rezultira povećanjem koncentracije CgA u serumu (44, 47). Utjecaj IPP-a na CgA može rezultirati ekstremno visokim razinama CgA (10 puta više od normalne razine) (43). Kronična upotreba IPP-a je povezana sa značajno

povišenom razinom CgA i gastrina, ali je dovoljan 5-dnevni prekid liječenja da bi se njihove razine značajno smanjile (47, 48). Kod skupine pacijenata s NET-om, u jednoj od studija, povišena razina CgA značajno je smanjena ili čak vraćena u normalu nakon prekida uzimanja IPP-a. Slično smanjenje je primijećeno nakon zamjene IPP-a s antagonistima H2 receptora (49). Studije su otkrile da povišena razina CgA kao posljedica korištenja IPP-a kod ljudi koji nemaju NET može dovesti do povećanja broja testiranja za isključenje NET-a kao što su ponovljena mjerenja CgA, PET snimanja i upućivanja u centar za tercijarnu skrb. Sve to može dovesti do povećanih zdravstvenih troškova te može naštetiti pacijentima (50).

Uzimanje IPP-a treba prekinuti najmanje dva tjedna prije prikupljanja uzorka krvi. Pacijentima s izrazito povišenim vrijednostima CgA potrebno je dulje razdoblje (više od dva tjedna) nakon prekida uzimanja IPP-a kako bi se dosegle normalne razine. Prekomjerne razine su zabilježene kod pacijenata s hipertenzijom ili bubrežnom insuficijencijom što produljuje vrijeme do normalizacije CgA nakon prestanka uzimanja IPP-a (43). Alternativa ukidanju IPP-a može biti njihova zamjena antagonistima H2 receptora, što se pokazalo da smanjuje CgA za oko 77 % (44).

### **1.3. INTERFERENCIJE DODATAKA PREHRANI**

U literaturi postoje brojni dokazi koji potvrđuju učinak mnogih bezreceptnih (OTC - engl. *over the counter*) lijekova i dodataka prehrani (sokovi, razni biljni pripravci) na rezultate laboratorijskih pretraga. Ti se učinci ostvaruju putem izravnih (npr. konzumacija minerala) i neizravnih (npr. indukcija ili inhibicija raznih enzima) mehanizama i mogu biti podijeljeni na akutne (npr. povećanje koncentracije glukoze nakon konzumiranja kave) i kronične (npr. povećanje jetrenih enzima kao posljedica konzumiranja alkohola). Mnogi OTC lijekovi i dodaci prehrani su široko korišteni od strane pacijenata (npr. ekstrakti ginka za demenciju i gubitak pamćenja, sikavica za poboljšanu funkciju jetre, češnjak za aterosklerozu i smanjenje lipida, biljni lijekovi koji nadopunjuju konvencionalnu terapiju, itd.), zdravih odraslih osoba (vitamini, minerali, proteini, nesteroidni protuupalni lijekovi, itd.), pa čak i djece (51).

Mnogi spojevi (cimet, crvena riža, brusnica, gorka naranča, kajenski papar, brokula, grejpfrut itd.) za koje je poznato da utječu na rezultate laboratorijskih pretraga danas su široko dostupni kao OTC lijekovi i dodatci prehrani. Mogući učinci kreću se od blagih do ozbiljnih. Na primjer, uzimanje cimeta 12 sati prije vađenja krvi ili čak istodobno s uzorkovanjem krvi

uzrokuje značajno smanjenje glukoze u krvi i poboljšava osjetljivost na inzulin. Pilule za mršavljenje koje sadrže kajenski papar, goroku naranču i amfetamin dokazano dovode do ozljede miokarda popraćene povećanjem koncentracije troponina i kreatin kinaze-MB kroz aktivaciju sustava simpatikusa. Konzumacija crvene riže i ekstrakta zelenog čaja povezani su s abnormalnostima jetrenih enzima. Također je poznato da crvena riža inhibira 3-hidroksi-3-metil-glutaril koenzim A reduktazu, enzim uključen u sintezu kolesterola te tako dovodi do smanjenja koncentracije kolesterola. Prijavljeno je da brusnica povećava aktivnost paraoksonaze, snižava prostata specifični antigen i regulira ekspresiju gena koji reagiraju na androgene. Sok od grejpa i klementine može dovesti do povećanja koncentracije takrolimusa u bolesnika s transplantiranim bubregom zbog indukcije nekoliko prijenosnika lijekova i enzima koji metaboliziraju lijek. Poznato je da ginkgo biloba i sikavica modificiraju aktivnost mikrosomalnih enzima te tim mehanizmom utječu na metabolizam mnogih lijekova. Brokula je snažan induktor enzima, vrlo učinkovit u zaštiti jetre od raznih ksenobiotika kroz indukciju enzima detoksikacije, sintezu glutaciona čime se smanjuje razina oksidativnog stresa (51). Još neke od poznatih interferencija OTC lijekova i dodataka prehrani prikazani su u Tablici 3.

**Tablica 3.** Utjecaj odabranih dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza (4, 13)

<b>Dodatak prehrani</b>	<b>Test</b>	<b>Promjena rezultata</b>
Biotin	Slobodni T3 <sup>a</sup> , slobodni T4 <sup>b</sup> , testosteron, estradiol, kortizol, IgE <sup>c</sup>	Povišenje
	TSH <sup>d</sup> , FSH <sup>e</sup> , LH <sup>f</sup> , inzulin, vitamin B12, folat, vitamin D, PSA <sup>g</sup> , CEA <sup>h</sup> , HCG <sup>i</sup> , PTH <sup>j</sup> , tireoglobulin, feritin, DHEA-S <sup>k</sup> , Hepatitis A IgM <sup>l</sup> , HBsAg <sup>m</sup> , HBsAb <sup>n</sup> , HBcAb <sup>o</sup> , HCVAb <sup>p</sup>	Povišenje
	Troponin	Sniženje
Vitamin C	Ukupni kolesterol, trigliceridi, mokraćna kiselina, ukupni bilirubin	Sniženje
	Kreatinin	Povišenje
Paracetamol, crveno vino	CGM <sup>q</sup>	Povišenje
<b>Biljni dodaci</b>		
Chan su, lu-shen-wan , dan shen, ginseng, biljni dodaci za „čišćenje“	Digoksin	Povišenje
Kava-kava	AST <sup>r</sup> ,ALT <sup>s</sup> , bilirubin	Povišenje
Gospina trava	Teofilin, digoksin	Sniženje
Kofein	Metanefrini	Povišenje
<b>Ostalo</b>		
Nikotin	Masne kiseline, aldosteron, kortizol, tumorski markeri, ACE <sup>t</sup>	Povišenje

<sup>a</sup>trijodtironin, <sup>b</sup>tiroksin, <sup>c</sup>imunoglobulin E, <sup>d</sup>tireostimulirajući hormon, <sup>e</sup>folikulostimulirajući hormon, <sup>f</sup>luteinizirajući hormon, <sup>g</sup>prostata specifični antigen, <sup>h</sup>karcinoembrionski antigen, <sup>i</sup>humani korionski gonadotropin, <sup>j</sup>paratiroidni hormon, <sup>k</sup>dehidroepiandrosteron sulfat, <sup>l</sup>imunoglobulin M, <sup>m</sup>hepatitis B površinski antigen, <sup>n</sup>protutijela na površinski antigen hepatitisa B, <sup>o</sup>protutijela na antigen stanične jezgre hepatitisa B, <sup>p</sup>protutijela na virus hepatitisa C, <sup>q</sup>sustav za kontinuirano praćenje glukoze, <sup>r</sup>aspartat aminotransferaza, <sup>s</sup>alanin aminotransferaza, <sup>t</sup>angiotenzin konvertirajući enzim

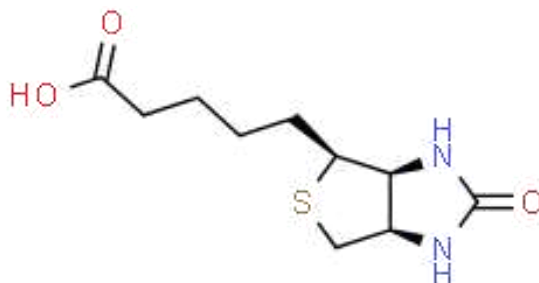
O popularnosti OTC lijekova govori podaci da su 2006. OTC lijekovi u Njemačkoj predstavljali tržište s godišnjom prodajom od preko 5,4 milijarde eura, a godišnji izdatak u SAD-u na više od 85 000 različitih kombinacija vitamina, minerala, biljaka, aminokiselina, probiotika i ostalih sastojaka dodataka prehrani porastao je na gotovo 32 milijarde dolara (52, 53). U serijskoj presječnoj studiji između 1999. i 2012. godine na 37 958 odraslih osoba u SAD-u, 52 % ispitanika je prijavilo korištenje barem jednog dodatka prehrani u razdoblju 1999.-2000. godine, a stanje se nije promijenilo ni 2011.-2012. (54).

Nažalost, unatoč njihovoj čestoj upotrebi, korisnici najčešće ne znaju dovoljno o utjecaju tih lijekova. Istraživanje u Australiji pokazalo je da ljekarnici često ne uspijevaju pružiti dovoljno informacija OTC korisnicima. Štoviše, u istoj studiji potrošači nisu čitali OTC naljepnice ili upute, osobito ako su s njima već bili upoznati (54). Nadalje, izraelskim istraživanjem na djeci od 0 do 18 godina pokazano je da je uporaba komplementarne i alternativne medicine vrlo često nedokumentirana u medicinskoj dokumentaciji i zanemarena od strane medicinskog osoblja, iako je uobičajena među hospitaliziranim pedijatrijskim pacijentima (55). Istraživanje u 18 europskih zemalja otkrilo je da je među 3600 pacijenata, 68 % redovito uzimalo barem jedan OTC lijek ili dodatak prehrani od kojih su najčešći bili vitamini (38 %), minerali (34 %), sok od brusnice (20 %), acetilsalicilna kiselina (17 %) i omega masne kiseline (17 %). U ovoj velikoj skupini pacijenata (N = 2429) koji su uzimali barem jedan OTC lijek ili dodatak prehrani, 49 % nije podijelilo ovu informaciju sa svojim liječnikom. Što je još gore, od onih koji su smatrali da je važno obavijestiti svog odgovornog liječnika o konzumaciji OTC lijekova i dodataka prehrani, čak 30 % nije vjerovalo da je potrebno podijeliti ove podatke s laboratorijskim osobljem. Ova studija naglašava važnost edukacije kako pacijenata tako i zdravstvenih radnika kao jedno od mogućih rješenja problema (51).

### **1.3.1. PRIMJER INTERFERENCIJA DODATAKA PREHRANI - BIOTIN**

Biotin je uzet kao predstavnik dodataka prehrani koji utječu na rezultate laboratorijskih testova zato što se sve više radova objavljuje u vezi interferencija biotina u imunokemijskim testovima te su prijavljeni slučajevi pogrešne dijagnoze i nepotrebnog liječenja (56).

Biotin je vitamin topiv u vodi koji pripada vitaminima B kompleksa poznat i kao vitamin B7, vitamin H i koenzim R (57). Kemijska struktura biotina (heksahidro-2-okso-1H tieno (3,4-D) imidazol-4-valerijanska kiselina) prikazana je na Slici 7.



**Slika 7.** Kemijska struktura biotina (58)

Sisavci (uključujući ljude) ne mogu sintetizirati biotin i ovise o biotinu kojeg proizvode biljke i mikrobi (57). Smatra se da ga sintetizira mikroflora debelog crijeva što potkrepljuje činjenica da u ljudi fekalno izlučivanje biotina premašuje vanjski unos (59, 60). Namirnice koje sadrže najviše biotina uključuju iznutrice (jetricu), meso (svinjetinu), žumanjke, ribu, sjemenke, cjelovite žitarice, orašaste plodove i lisnato povrće (61, 62).

U ljudskom organizmu biotin ima važnu ulogu u procesima karboksilacije i dekarboksilacije gdje služi kao kofaktor za pet enzima karboksilaza (propionil-CoA karboksilaza, piruvat karboksilaza, 3-metil-krotonil-CoA karboksilaza, acetil-CoA karboksilaza 1 i acetil-CoA karboksilaza 2) koje kataliziraju ugradnju bikarbonata kao karboksilne skupine u supstrat i tako sudjeluju u sintezi masnih kiselina, katabolizmu aminokiselina, glukoneogenezi i Krebsovom ciklusu (57, 60, 61, 63). Također igra ključnu ulogu u modifikacijama histona, regulaciji gena (modificiranjem aktivnosti transkripcijskih faktora) i staničnoj signalizaciji te je kritični nutrijent za trudnice zbog svoje važne uloge u rastu embrija (61, 64).

U zdravih odraslih osoba koncentracija biotina je 133-329 pmol/L u serumu i 18-127 nmol u 24-satnom urinu (61). Potreba čovjeka za biotinom nije poznata te su preporuke za adekvatan unos (AI - engl. *adequate intake*) temeljene na prosječnom unosu biotina u navodno zdravoj populaciji (65). AI za biotin nalaze se u Tablici 4.



**Tablica 4.** AI biotina (61)

<b>Dob</b>	<b>Muškarac</b>	<b>Žena</b>	<b>Trudnoća</b>	<b>Dojenje</b>
Rođenje-6 mjeseci	5 µg/d	5 µg/d		
7-12 mjeseci	6 µg/d	6 µg/d		
1-3 godine	8 µg/d	8 µg/d		
4-8 godina	12 µg/d	12 µg/d		
9-13 godina	20 µg/d	20 µg/d		
14-18 godina	25 µg/d	25 µg/d	30 µg/d	35 µg/d
19+ godina	30 µg/d	30 µg/d	30 µg/d	35 µg/d

Nedostatak biotina je rijedak, a javlja se kod rijetkih metaboličkih poremećaja kao što su deficijencija biotinidaze (1/60089 živorođenih), deficijencija holokarboksilaza sintetaze, deficijencija biotinskog transporta i fenilketonurija te kod ozbiljno pothranjene djece (56, 64). Također se javlja kod osoba koje konzumiraju velike količine sirovih jaja zbog prisustva avidina u bjelanjku koji sprječava apsorpciju biotina u crijevima, u osoba na dugotrajnoj terapiji antikonvulzivima ili sulfonamidima i u osoba koje su dugo na parenteralnoj prehrani. Suboptimalne razine biotina prijavljene su tijekom trudnoće, kod alkoholičara, među pacijentima s upalnom bolesti crijeva i u bolesnika sa seboreičnim dermatitisom i Leinerovom bolešću (60, 66).

Normalan dnevni unos u zapadnim zemljama kreće se od 35 do 70 µg dnevno, što su količine iznad dnevnih preporučenih 5 do 35 µg (56). Ozbiljan nedostatak biotina u zdravih osoba koje se hrane normalnom mješovitom prehranom nikada nije prijavljen (61). Unatoč tome, unos dodatnog biotina je relativno čest. Rezultati studije o trendovima u korištenju dodataka prehrani među odraslim osobama u SAD-u od 1999. do 2012. pokazuju da je približno 30 % ispitanika uzimalo dodatke prehrani koji sadrže biotin u svakom od 7 ciklusa ispitivanja (67). Objavljeno je da je prodaja dodataka prehrani s biotinom u SAD-u između srpnja 2016. i srpnja 2017. iznosila 49,6 milijuna jedinica s dozama u rasponu od ≤2500 µg do 10 000 µg (68). Prekomjerna konzumacija biotina je potaknuta tvrdnjama da biotin pomaže rastu zdrave i snažne kose, kože i noktiju. Iako biotin poboljšava strukturu keratina koji je njihov osnovni protein, nedostaje znanstvenih dokaza koji bi potvrdili ove tvrdnje (64).

U današnje vrijeme dostupni su suplementi raznih veličina i oblika s koncentracijama od 50 µg u multivitaminskim preparatima do 20 mg u preparatima koji direktno ciljaju na rast i kvalitetu kose i noktiju (56). Na to koliko je velik broj dodataka prehrani koji sadrže biotin ukazuje činjenica da se trenutno na američkom tržištu nalazi njih preko 9000 prema bazi

podataka Američkog nacionalnog instituta zdravlja (69). Ovi preparati ne podliježu provjeri kakvoće jer su registrirani kao kozmetički proizvodi koji se prodaju bez recepta. Ne postoje adekvatne provjere stvarnih doza u multivitaminskim proizvodima te sve veći broj proizvoda sadrži megadoze biotina (čak 10 000 puta veće od preporučene dnevne doze) (70).

Korištenje megadoza biotina (do 300 mg dnevno, 10 000 puta AI) jedino je opravdano kod pacijenata sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom kod kojih su klinički simptomi i kvaliteta života dokazano poboljšani korištenjem biotina kao komplementarne terapije (70). U slučaju nedostatka enzima biotinidaze i propionske acidemije koristi se doza od 5-10 mg/dan, za bazalne bolesti ganglija doze između 100 i 300 mg/dan, a za deficijenciju holokarboksilaza sintetaze 30-40 mg/dan (71, 72).

Iako se smatra da nije toksičan te da čak ni u velikim količinama neće uzrokovati nuspojave, postoji medicinski problem povezan s interferencijom visoke koncentracije biotina s velikim brojem laboratorijskih testova. Specifično biotin može interferirati sa bilo kojim imunokemijskim testom koji se temelji na vezi biotin - streptavidin (70). Dodatak biotina iznad preporučenih unosa može uzrokovati klinički značajne lažno visoke ili lažno niske rezultate, ovisno o testu. Ovi netočni rezultati mogu dovesti do pogrešne dijagnoze ili neprikladnog liječenja pacijenta (61). Čak i male promjene u laboratorijskim rezultatima mogu imati ozbiljne posljedice, dovodeći do pogrešnih dijagnoza teških zaraznih bolesti poput virusa humane imunodeficijencije ili hepatitisa C, ili do neprepoznavanja recidiva tumora. Pacijenti sa simptomima infarkta miokarda mogu biti u opasnosti ako biotin ometa analizu srčanih markera. Slično, osobe koje primaju terapiju za hipotireozu ili hipertireozu mogu dobiti neadekvatan tretman zbog netočnih rezultata testova (70).

Interferencije biotina su relativno nov pojam te su prvi put opisane 1995. godine s naglim porastom broja publikacija 2017. godine (73). 2017. FDA je izdala upozorenje u vezi interferencija biotina s laboratorijskim testovima te ga obnovila 2019. godine. Upozorenje sadrži preporuke za pacijente, zdravstvene radnike, laboratorijske stručnjake, ali i proizvođače laboratorijskih testova koje je pozvala da istraže ovu interferenciju i odrede minimalnu koncentraciju biotina koja može uzrokovati klinički značajnu interferenciju u njihovim testovima. FDA je posebno zabrinuta zbog interferencije biotina koja uzrokuje lažno niske rezultate za troponin, klinički važan biomarker za pomoć u dijagnozi srčanog udara, što može dovesti do krive dijagnoze i potencijalno ozbiljnih kliničkih implikacija, a u jednom prijavljenom slučaju dovela je do smrti koja je povezana s lažno niskim koncentracijama troponina (74).

Interferencija biotina s imunokemijskim testovima ovisi o nekoliko čimbenika: dizajnu testa, dozi koju koristi pacijent, koncentraciji biotina u uzorku, a prije svega vremenu od zadnje doze do prikupljanja biološkog materijala za laboratorijsko ispitivanje. Serumska razina biotina progutanog iz hrane je 0,12–0,36 nmol/L (0,0288–0,0864 µg/L) i ne ometa testove (75). Konzumacija uravnotežene prehrane, uzimanje multivitamina ili niske doze biotinskih dodataka ne utječu na imunokemijske testove zasnovane na biotin - streptavidin tehnologiji. Međutim, dnevna doza od 5 mg biotina može utjecati na neke testove koji koriste biotin, dok doze (100-300 mg/dan) koje se koriste za liječenje simptoma multiple skleroze ili drugih bolesti mogu značajno utjecati na gotovo sve imunokemijske testove koji se temelje na biotinu (76).

U riziku od interferencije biotina s laboratorijskim testovima nalaze se ljudi koji ga uzimaju u velikoj količini kroz dodatke prehrani, ali i ljudi čija bolest zahtijeva uzimanje biotina kao lijeka. To su pacijenti s kongenitalnim metaboličkim bolestima: nedostatak biotinidaze, nedostatak tiaminskog transportera - 2, nedostatak holokarboksilaze sintetaze. Također su u riziku novorođenčad i dojenčad, kojima se daju visoke doze biotina osobito ako se sumnja na metaboličku bolest te odrasle osobe koje boluju od multiple skleroze (SM) i drugih demijelinizacijskih bolesti (75).

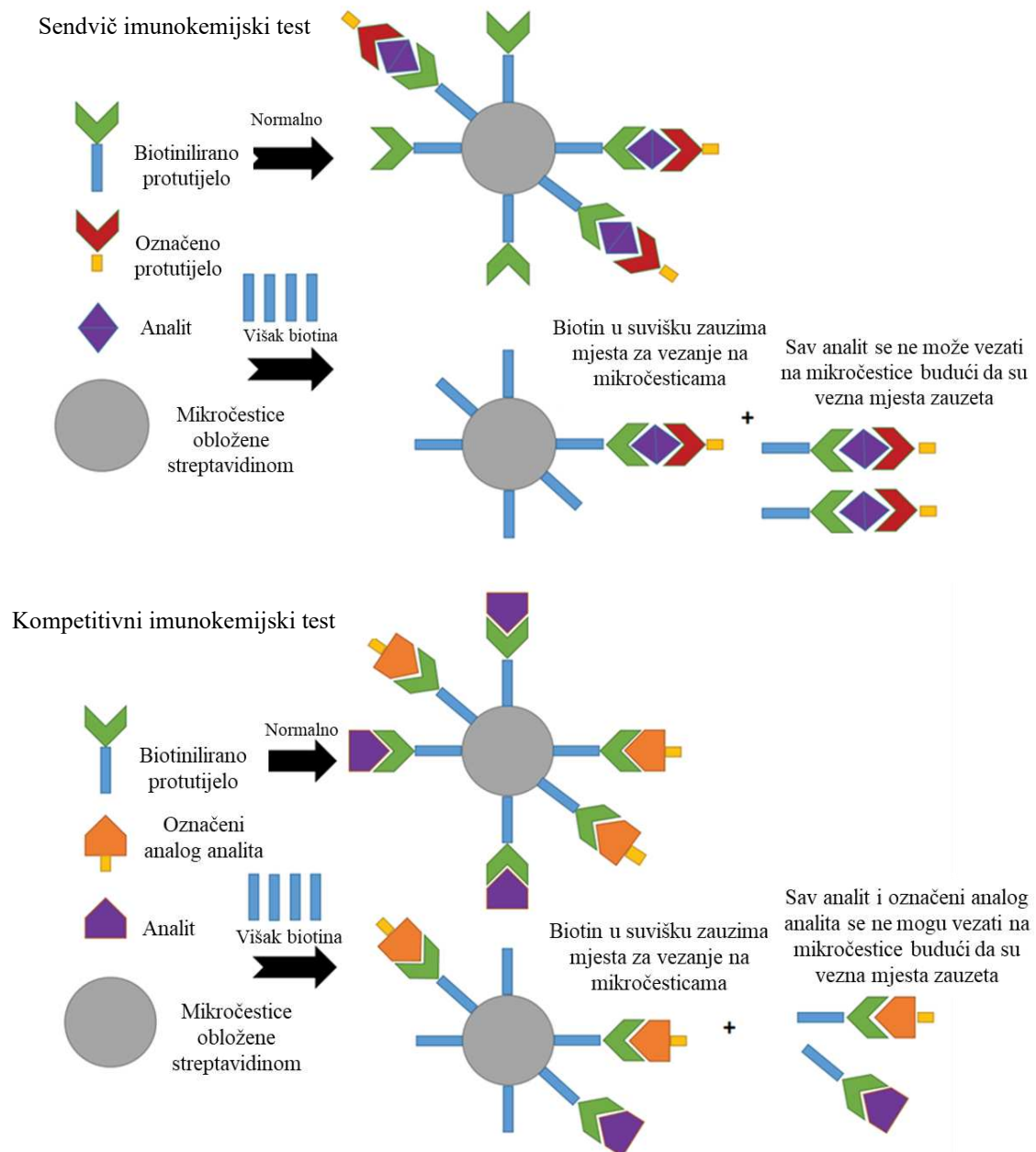
### **1.3.1.1. UTJECAJ BIOTINA NA STREPTAVIDIN - BIOTIN IMUNOKEMIJSKE TESTOVE**

Imunokemijski testovi su uglavnom rašireni laboratorijski testovi koji se najčešće koriste za određivanje hormona, tumorskih biljega te ostalih biokemijskih biljega. Ova vrsta testa postala je nezamjenjiva u modernoj medicini, uglavnom zbog svojih svojstava kao što su osjetljivost, preciznost, specifičnost, mogućnosti izravnog određivanja razine odabranog parametra u serumu, plazmi, ili drugom biološkom materijalu i relativno kratkog vremena čekanja na rezultat. Imunokemijski testovi koriste visoko specifična protutijela za kvantificiranje specifičnih molekula od interesa (56,75). Temelje se na specifičnoj reakciji između epitopa (3-8 aminokiselina) na površini antigena i odgovarajućeg veznog mjesta u molekuli protutijela (75). Detekcija, lokalizacija i kvantifikacija antigena i protutijela imunokemijskim tehnikama zahtijeva korištenje konjugata enzim-protein. Ovi su konjugati pripremljeni kovalentnim i nekovalentnim spajanjem enzimskog biljega i protutijela. Jedan od

takvih konjugata s nekovalentnom vezom je biotin - streptavidin (77). Biotin ireverzibilno veže streptavidin konstantom disocijacije reda veličine  $\approx 10^{-14}$  M, što je možda jedna od najjačih nekovalentnih interakcija poznatih u prirodi. Vezanje je vrlo brzo, a na kompleks biotin - streptavidin ne utječu promjene pH, temperature, organska otapala i druga sredstva za denaturaciju (72).

SA/B imunokemijski testovi su osjetljivi na prisutnost visokih doza biotina u uzorku. Naime, egzogeni biotin u uzorku natječe se s biotiniziranim molekulama za vezna mjesta na molekulama s vezanim streptavidinom (63). Postoje dvije glavne vrste metoda koje se koriste u rutinskim imunokemijskim ispitivanjima – nekompetitivna i kompetitivna. U nekompetitivnoj (sendvič) metodi dva protutijela (jedno označeno, a drugo biotinizirano) vežu se na različite epitope analita. Taj kompleks (biotinizirano protutijelo – analit - označeno protutijelo) se veže na čvrstu fazu obloženu streptavidinom. Intenzitet signala isprane čvrste faze proporcionalan je koncentraciji analita. Egzogeni biotin ometa vezivanje kompleksa na čvrstu fazu, smanjuje intenzitet signala i uzrokuje lažno nizak rezultat (Slika 8.) (56, 63, 75).

U kompetitivnoj metodi analit iz uzorka natječe se s označenim analogom analita za vezivanje na biotinizirano protutijelo. Kompleks antigen (analit ili označeni analog analita) - biotinizirano protutijelo veže se na čvrstu fazu obloženu streptavidinom. Intenzitet signala isprane čvrste faze obrnuto je proporcionalan koncentraciji analita jer se mjeri signal označenog analoga analita. Egzogeni biotin ometa vezivanje kompleksa antigen - biotinizirano protutijelo na čvrstu fazu, smanjuje intenzitet signala i uzrokuje lažno povišen rezultat (Slika 8.) (56, 63, 75).

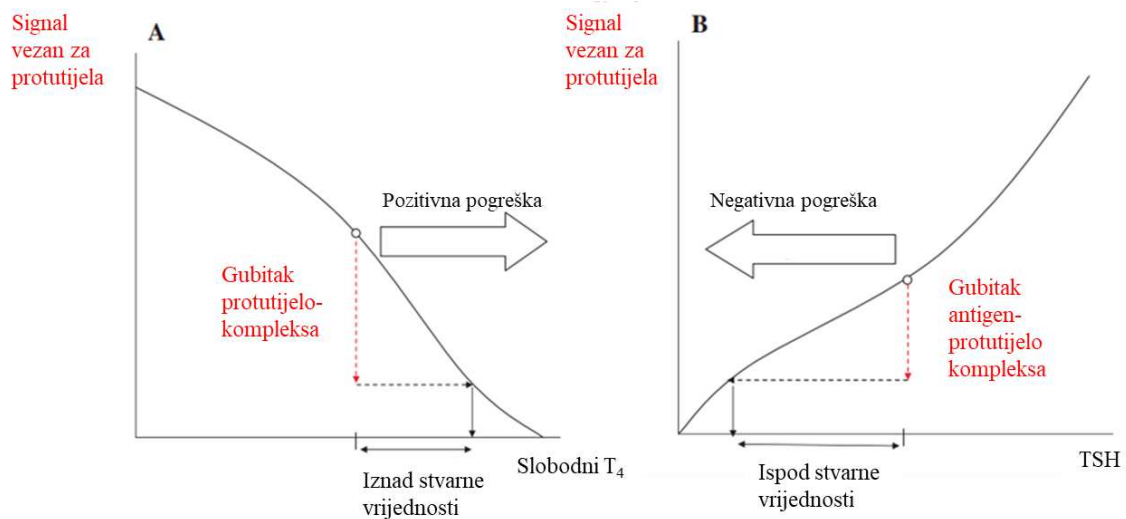


**Slika 8.** Kompetitivni i nekompetitivni imunokemijski test i utjecaj egzogenog biotina (56)

Nekompetitivni testovi služe za određivanje velikih molekula hormona: tireostimulirajući hormon (TSH), luteinizirajući hormon (LH), folikulostimulirajući hormon (FSH), ljudski korionski gonadotropin, paratireoidni hormon, faktor rasta sličan inzulinu 1, inzulin, tireoglobulin i C-peptid. U ovoj vrsti testa koji osjetljiv na visoke doze biotina (i sadrži SA/B sustav) dobivamo lažno negativne (niske) rezultate testiranih hormona (75).

Kompetitivni testovi služe za određivanje koncentracije/titra malih molekula hormona: tiroksin ( $T_4$ ), trijodtironin ( $T_3$ ), vitamin  $D_3$ , steroidni hormoni (npr. androstendion, aldosteron, 17-OH-progesteron); i protutijela: autoprotutijela na receptor tireostimulirajućeg hormona, protutijela protiv peroksidaze štitnjače i protutijela na tireoglobulin. U ovoj vrsti testa uočavamo lažno pozitivne (visoke) rezultate testiranih hormona i protutijela (75).

Kombinacija ove 2 vrste biotinske interferencije može stvoriti savršeni lažni biokemijski dokaz Gravesove tireotoksikoze s jako povećanim slobodnim  $T_3$  i  $T_4$ , pozitivnim protutijelima na TSH receptor i suprimirani TSH. Mehanizam interferencije prikazan je na Slici 9. Slični scenariji interferencije biotina mogu se zamisliti za ekstremno visoke koncentracije steroidnih hormona s potisnutim LH ili FSH, što bi upućivalo na tumore (70).



**Slika 9.** Mehanizam interferencije biotina koji stvara lažnu sliku Gravesove tireotoksikoze. A) kompetitivna metoda kod određivanja  $T_4$  i lažno povišen rezultat B) nekompetitivna metoda kod određivanja TSH te lažno snižen rezultat (78)

Dosadašnji objavljeni prikazi slučajeva vezani za interferencije biotina uglavnom prikazuju pozitivne i negativne učinke na rezultate testova funkcije štitnjače, ovisno o tome je li korištena kompetitivna ili sendvič metoda. Međutim, interferencija je također anegdotalno opisana za testove estradiola, testosterona, progesterona, dehidroepiandrostendion-sulfata, vitamina B12, prostata specifičnog antigena, luteinizirajućeg hormona i folikulostimulirajućeg hormona (63). U Tablici 5. nalazi se popis testova na koje mogu utjecati visoke doze biotina.

**Tablica 5.** Potencijalne interferencije biotina s imunokemijskim testovima (64, 79)

TEST	POTENCIJALAN UTJECAJ BIOTINA
<b>Štitnjača</b>	
Slobodni i ukupni T4 <sup>a</sup> , slobodni i ukupni T3 <sup>b</sup> , protutijelo protiv tireoidne peroksidaze, protutijela na tireoglobulin	Povišenje
Tireostimulirajući hormon	Sniženje
<b>Hormoni</b>	
Paratiroidni hormon, folikulostimulirajući hormon, luteinizirajući hormon, adrenokortikotropni hormon, prolaktin, hormon rasta, inzulin, C-peptid, inzulinu sličan faktor rasta tip 1, anti-Mullerov hormon	Sniženje
Kortizol, estradiol, testosteron, progesteron, dehidroepiandrosteron sulfat	Povišenje
<b>Tumorski markeri</b>	
Alfa fetoprotein, karcinomski antigen 125, karcinoembrijski antigen, karbohidratni antigen 19-9, humani korionski gonadotropin, prostata specifični antigen, slobodni i ukupni	Sniženje
<b>Srčani Markeri</b>	
Troponin T, NT-proBNP <sup>c</sup>	Sniženje
<b>Hrana</b>	
Feritin, vitamin D	Sniženje
Vitamin B12, folat	Povišenje
<b>Serološka dijagnostika zaraznih bolesti</b>	
HIV <sup>d</sup> antigen/protutijelo kombinacija, protutijela na virus hepatitisa C, hepatitis A ukupna protutijela, hepatitis A protutijela (IgM) <sup>e</sup> , hepatitis B površinski antigen, protutijela na površinski antigen hepatitisa B, hepatitis B antigen, protutijela na antigen jezgre hepatitisa B (IgM), protutijela na sifilis	Sniženje
Protutijela na površinski antigen hepatitisa B, hepatitis A ukupna protutijela	Povišenje
<b>Trudnoća</b>	
Kvalitativni test za trudnoću, humani korionski gonadotropin	Sniženje

TEST	POTENCIJALAN UTJECAJ BIOTINA
<b>Lijekovi</b>	
Digoksin	Povišenje
<b>Ostali proteini</b>	
Imunoglobulin E, mioglobin, globulin koji veže spolne hormone	Sniženje

<sup>a</sup> tiroksin, <sup>b</sup>trijodtironin, <sup>c</sup> N-terminalni pro-brain natriuretički peptid - engl. *N-terminal pro b-type natriuretic peptide*, <sup>d</sup> virus humane imunodeficijencije - engl. human immunodeficiency virus, <sup>e</sup> imunoglobulin M

Šest od sedam trenutno najčešće korištenih imunokemijskih analizatora koristi metode koje se temelje na SA/B, a to su Beckman Coulter Access/DXI, Siemens Centaur, Roche Elecsys, Immulite 2000, Ortho Clinical Diagnostics Vitros i Siemens Dimension. Od ukupno 353 dostupna testa na ovim analizatorima, njih 165 (47 %) može biti osjetljivo na interferenciju biotina (75). Gotovo svi komercijalni imunokemijski testovi koje su razvili Roche, Beijing UniDiag Technology i Diasorin temelje se na vezi biotin - streptavidin (72).

Neki proizvođači spominju biotin kao jedan od ometajućih čimbenika u uputama reagensa. Ovisno o proizvođaču i vrsti korištenog testa, granična razina biotina iznad koje je moguća interferencija je između 2,4 i 1968 µg/L (između 10 i 820 nmol/L) u navedenim analizatorima. Za većinu testova ta je granična vrijednost < 51 µg/L. Nažalost, takva vrsta podataka nije dostupna za sve testove. Proizvođači također ne navode na koje se doze vitamina koje pacijent koristi te koncentracije odnose (75).

Ne postoji konkretno rješenje za zaobilazanje interferencije biotina bez dodatnih troškova i tehničkih poteškoća, iako su se pokušale primijeniti različite strategije. One uključuju oblik imunokemijskih testova s biotiniziranim antitijelima koji su prethodno vezani za streptavidin, uklanjanje biotina iz uzorka, obradu uzorka i korištenje drugih testova koji se ne temelje na biotin - streptavidin vezi. Proizvođači testova koji su osjetljivi na prisutnost biotina neprestano unaprjeđuju metode pa su nove generacija ovih testova značajno manje osjetljive na prisutnost biotina. Najjednostavnije i najučinkovitije rješenje bila bi suradnja pacijenata. Pacijenti bi trebali prestati s uzimanjem nadomjestaka biotina najmanje 48 sati prije uzorkovanja krvi, u skladu sa smjernicama koje su izdale mnoge zdravstvene ustanove. Međutim, u pacijenata na terapiji visokim dozama biotina, razdoblje klirensa može biti do 73 sata ili čak i dulje, što potkrepljuju nalazi kod pacijenata s multiplom sklerozom koji uzimaju vrlo visoke doze biotina (300 mg/dan). Klirens je također dulji u bolesnika s lošom funkcijom bubrega i visokim dozama unosa biotina, tako da utjecaj biotina može trajati nekoliko dana ili



tjedana na testove funkcije štitnjače ili mjeseci u drugim slučajevima. Kod pacijenata koji dugotrajno konzumiraju biotin potrebno je pričekati 12 tjedana prije ispitivanja svih hormona osim TSH (72).



## **Ciljevi:**

- Ispitati svijest i razinu znanja farmaceuta o učincima lijekova i dodataka prehrani na laboratorijske testove, uključujući poznavanje nekih specifičnih interferencija (npr. biotin, inhibitori protonske pumpe).
- Utvrditi zastupljenost ove teme na studiju farmacije te zainteresiranost farmaceuta za daljnju edukaciju.
- Istražiti stavove farmaceuta o odgovornosti educiranja pacijenata o potencijalnim interferencijama lijekova i dodataka prehrani s laboratorijskim testovima.
- Utvrditi postojeću praksu vezanu za interferencije u svakodnevnoj praksi farmaceuta.
- Istražiti stav farmaceuta prema potencijalnim rješenjima za smanjenje utjecaja interferencija.

Ovi ciljevi bi omogućili sveobuhvatno istraživanje trenutne situacije u zdravstvenoj praksi vezano uz ovu problematiku te identificirali potencijalne načine za poboljšanje znanja i prakse među zdravstvenim djelatnicima.

## **Hipoteze:**

- Magistri farmacije nisu dovoljno svjesni i nedovoljno poznaju utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza.
- Zastupljenost teme utjecaja lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza na studiju farmacije nije zadovoljavajuća.
- Farmaceuti rijetko koriste baze podataka za pregled informacija o interferencijama lijekova s laboratorijskim testovima.
- Farmaceuti rijetko upozoravaju pacijente na mogućnost utjecaja lijekova na rezultate laboratorijskih analiza.
- Farmaceuti imaju pozitivan stav prema educiranju u ovom području.
- Farmaceuti imaju pozitivan stav prema korištenju automatiziranih sustava podrške kliničkom odlučivanju.

### **3. ISPITANICI I METODE**

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su magistri farmacije na području Republike Hrvatske koji su pristali anonimno ispuniti online anketu.

Provedeno je presječno istraživanje putem anonimnog anketnog upitnika tijekom svibnja i lipnja 2024. godine. Istraživanje je dobilo dozvolu Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta u Splitu. Anketa je izrađena kao Google obrazac te je poveznica za istu poslana na e-mail adrese ljekarni na području Republike Hrvatske i podijeljena preko društvenih mreža. Sudjelovanje u istraživanju bilo je dobrovoljno, a ispitanici su u uvodnom djelu upitnika bili informirani da njegovim ispunjavanjem daju svoj pristanak za sudjelovanje u ovom istraživanju.

Anketa se sastoji od 22 pitanja zatvorenog tipa. Većina pitanja su pitanja s višestrukim izborom, a na jedno je pitanje bilo moguće ostaviti komentar ovisno o odgovoru na to pitanje. Prvi dio ankete se sastoji od 5 pitanja kojima su prikupljeni sociodemografski podaci ispitanika kao što su spol, dob, stupanj obrazovanja, mjesto studiranja te radni staž. Drugi dio se sastoji od pitanja koja su imala za cilj procijeniti znanje, stavove i praksu magistara farmacije u Hrvatskoj vezanu za utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza.

U svrhu obrade podataka korištena je deskriptivna statistika. Rezultati su prikazani brojevima (postotcima) te grafički. Program korišten za obradu rezultata i izradu grafičkih prikaza je Excel (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, SAD).

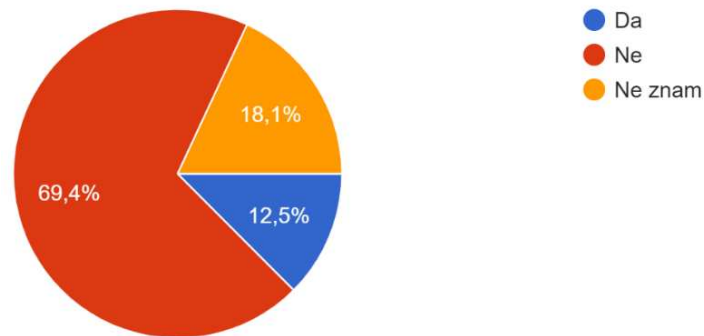
## **4. REZULTATI**

Anketu su ispunila ukupno 144 ispitanika. Sociodemografske karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 6. Većina njih (89,6 %) bila je ženskog spola. Uglavnom su bili mlađe životne dobi, s najvećim brojem odgovora (52,1 %) za raspon 20 – 30 godina te kraćeg radnog staža, s najvećim brojem odgovora (53,5 %) za raspon 0 – 5 godina. Najviše ispitanika (88,9 %) imalo je diplomski studij kao najvišu razinu obrazovanja, a najviše ih je studiralo u Zagrebu (55,6 %).

**Tablica 6.** Sociodemografske karakteristike ispitanika

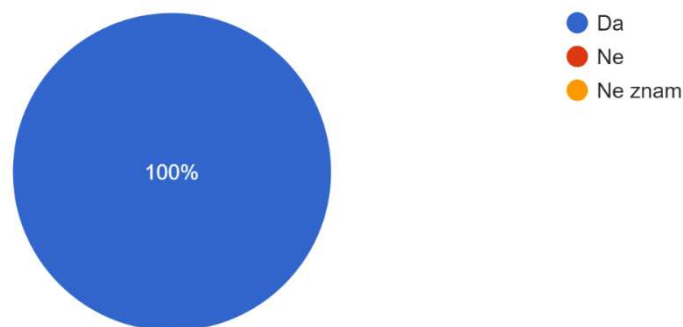
<b>Karakteristika</b>	<b>N (%)</b>
<b>Spol</b>	
Muško	15 (10,4 %)
Žensko	129 (89,6 %)
<b>Dobna skupina</b>	
20-30	75 (52,1 %)
31-40	41 (28,5 %)
41-50	21 (14,6 %)
51-60	5 (3,5 %)
60<	2 (1,4 %)
<b>Stupanj obrazovanja</b>	
Diplomski studij	128 (88,9 %)
Poslijediplomski specijalistički studij	13 (9 %)
Poslijediplomski doktorski studij	3 (2,1 %)
<b>Mjesto studiranja</b>	
Zagreb	80 (55,6 %)
Split	41 (28,5 %)
Izvan Republike Hrvatske	23 (16 %)
<b>Radni staž</b>	
0-5	77 (53,5 %)
6-10	25 (17,4 %)
11-20	31 (21,5 %)
21-30	7 (4,9 %)
31-40	3 (2,1 %)
>40	1 (0,7 %)

Slika 10. prikazuje odgovore ispitanika na pitanje znaju li dovoljno o utjecaju lijekova/dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza. Većina, njih 100 (69,4 %), je procijenilo da ne zna dovoljno, a 26 osoba (18,1 %) nije znalo procijeniti vlastito znanje o ovoj temi.



**Slika 10.** Znanje o interferencijama lijekova/dodataka prehrani s laboratorijskim analizama

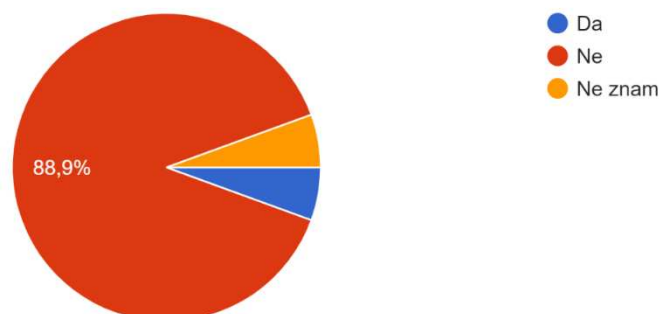
Slika 11. prikazuje mišljenje ispitanika o tome trebaju li farmaceuti poznavati najčešće i najopasnije utjecaje lijekova/dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza. Svi ispitanici su odabrali pozitivan odgovor.



**Slika 11.** Potreba za poznavanjem interferencija lijekova/dodataka prehrani s laboratorijskim analizama

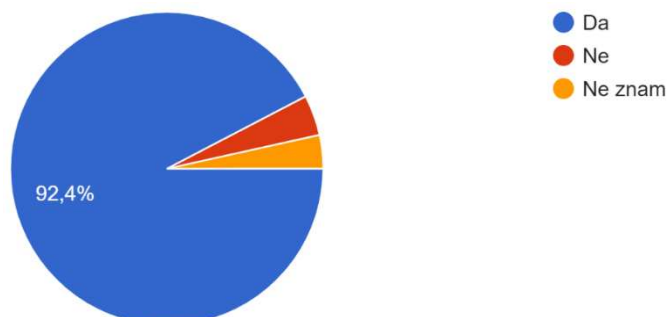


Na Slici 12. je prikazano mišljenje ispitanika o tome je li tema utjecaja bila dovoljno zastupljena tijekom njihovog školovanja. Velika većina (88,9 %) ih smatra da nije bila dovoljno zastupljena, 8 (5,6 %) ih smatra da je, dok isti postotak ne zna procijeniti.



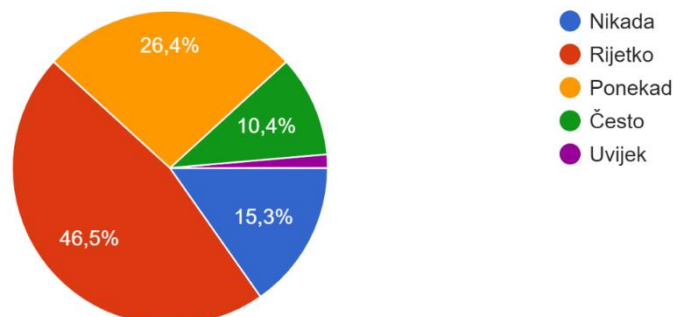
**Slika 12.** Zastupljenost teme interferencija lijekova/dodataka prehrani s laboratorijskim analizama

Na Slici 13. prikazani su odgovori ispitanika na pitanje je li važno upozoriti pacijente na mogući utjecaj lijeka/dodatka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza prilikom njegovog izdavanja. 133 (92,4 %) ispitanika se slaže da je važno, a 6 (4,2 %) tvrde nije važno.



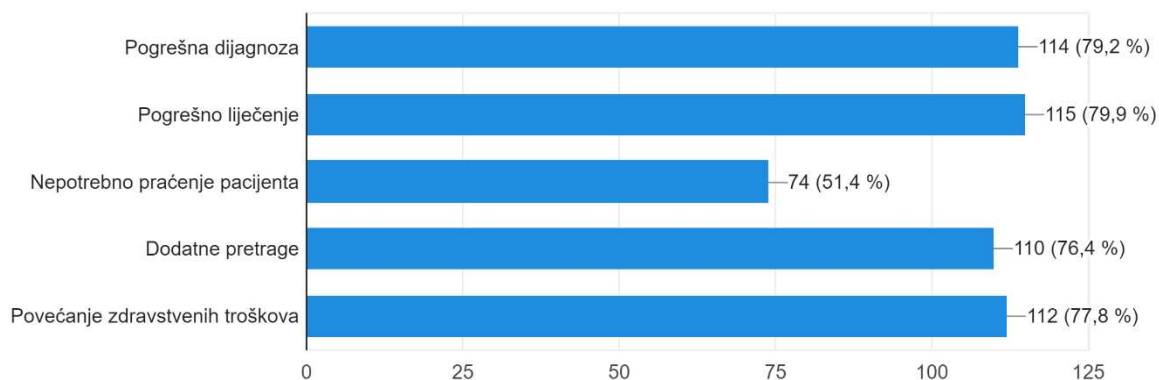
**Slika 13.** Važnost upozoravanja pacijenata na mogući utjecaj lijeka/dodatka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza prilikom njegovog izdavanja

Slika 14. prikazuje odgovore ispitanika na pitanje o tome koliko često upozoravaju pacijente na interferenciju lijek/dodatak prehrani - laboratorijski test gdje je najviše njih (46,5 %) odgovorilo da upozoravaju rijetko, a najmanje (1,4 %) da uvijek upozore.



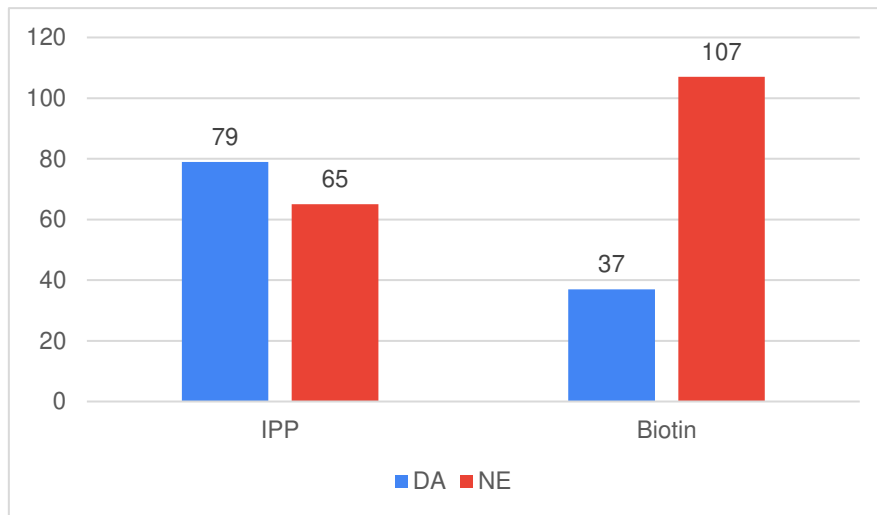
**Slika 14.** Učestalost upozoravanja pacijenata na mogući utjecaj lijeka/dodatka prehrani na rezultate laboratorijskih testova prilikom njegovog izdavanja

Na Slici 15. su prikazane moguće posljedice utjecaja lijekova/ dodataka prehrani na laboratorijske analize te postotak ispitanika koji smatra da pojedina od njih može biti posljedica utjecaja. Najviše ispitanika (79,2 %/79,9 %) prepoznalo je pogrešnu dijagnozu/pogrešno liječenje, a najmanje (51,4 %) nepotrebno praćenje pacijenta kao moguće posljedice.



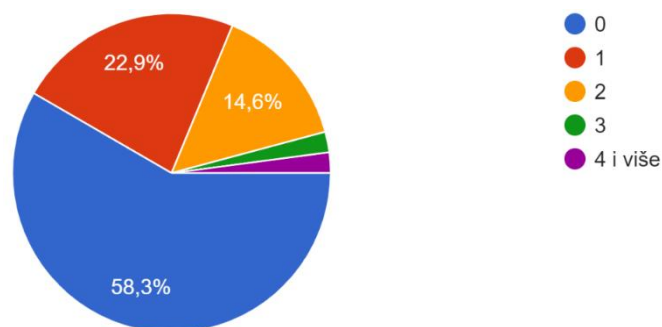
**Slika 15.** Moguće posljedice utjecaja lijekova/dodataka prehrani na laboratorijske analize

Slikom 16. prikazani su odgovori na pitanja poznaju li ispitanici utjecaj inhibitora protonske pumpe odnosno biotina na rezultate laboratorijskih analiza. Utvrđeno je veće poznavanje utjecaja inhibitora protonske pumpe nego biotina. 79 (54,9 %) ispitanika odgovorilo je da poznaje utjecaj inhibitora dok je samo 37 (25,7 %) odgovorilo da poznaje utjecaj biotina.



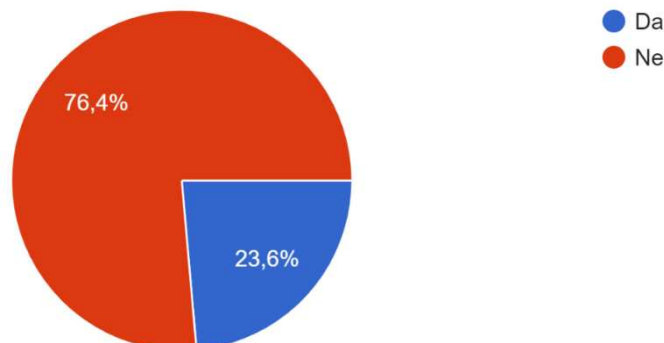
**Slika 16.** Poznavanje utjecaja inhibitora protonske pumpe odnosno biotina na rezultate laboratorijskih analiza

Slika 17. prikazuje odgovor na pitanje koliko baza podataka lijekova koje sadrže podatke o utjecaju lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza ispitanici poznaju. Više od polovine (58,3 %) ne poznaje niti jednu, a samo 2,1 % ih poznaje 3 te isto toliko 4 ili više baza.



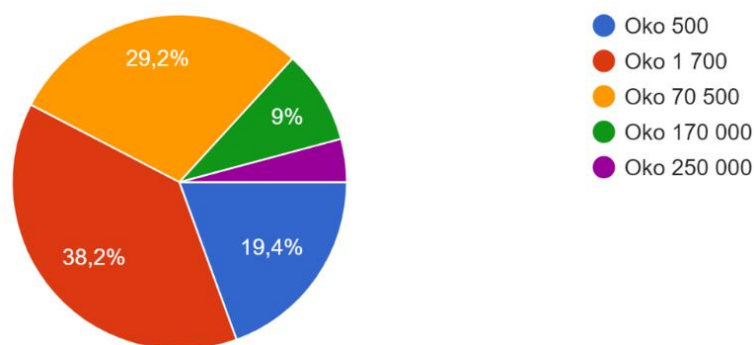
**Slika 17.** Poznavanje baza podataka s podacima o utjecaju lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza

Na Slici 18. su prikazani odgovori na pitanje jesu li se ispitanici u radnom vijeku ikada koristili bazom podataka za pronalazak informacija o utjecaju. Većina, njih 110 (76,4 %), odgovorila je da nije.



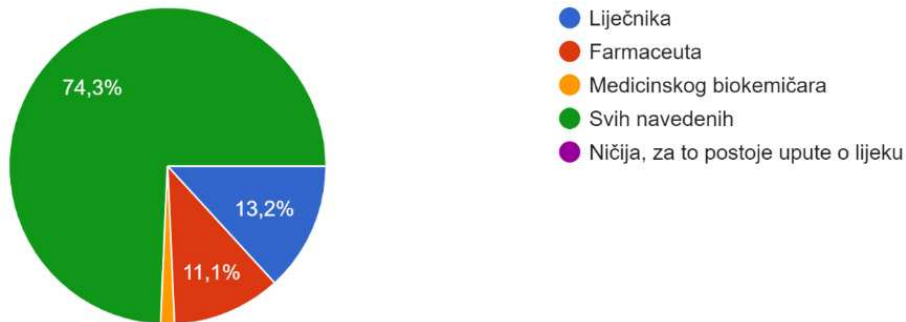
**Slika 18.** Praksa korištenja baza podataka

Odgovori na pitanje o tome koliko je interferencija lijekova i dodataka prehrani s laboratorijskim analizama zabilježeno u dostupnim bazama podataka prikazani su na Slici 19. Točan odgovor koji glasi oko 170 000 dalo je 9 % ispitanika. Najveći broj ispitanika (38,2 %) odgovorio je oko 1700, a najmanji (4,2 %) oko 250 000.



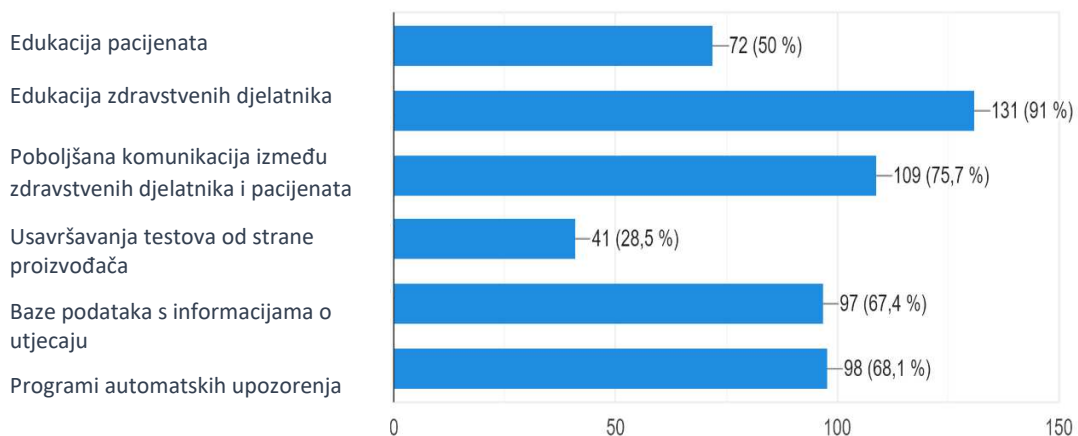
**Slika 19.** Broj interferencija lijekova i dodataka prehrani s laboratorijskim analizama

Slika 20. prikazuje odgovore ispitanika na pitanje čija je odgovornost educirati i upozoriti pacijente na mogućnost utjecaja lijekova/dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza. Većina (74,3 %) ih smatra da liječnici, farmaceuti i medicinski biokemičari dijele odgovornost, dok samo dvoje (1,4 %) ispitanika tvrdi da je to odgovornost isključivo medicinskog biokemičara.



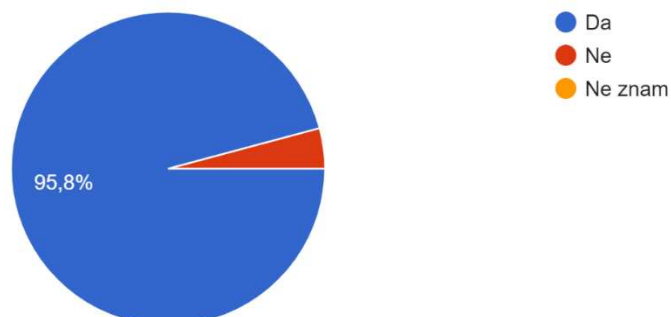
**Slika 20.** Odgovornost educiranja i upozoravanja pacijenata na mogućnost utjecaja lijekova/dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih testova

Na Slici 21. su prikazani načini na koje se može smanjiti utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza te broj (postotak) ispitanika koji smatra da bi pojedini način bio prikladan za rješavanja ovog problema. Najmanji broj odgovora (28,5 %) dobilo je usavršavanje testova od strane proizvođača, a najveći (91%) edukacija zdravstvenih djelatnika.



**Slika 21.** Načini na koje se može smanjiti utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza

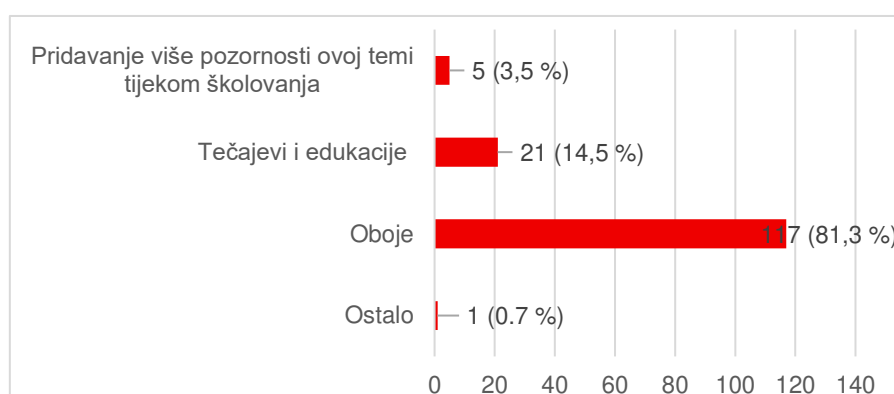
Slika 22. prikazuje odgovore ispitanika na pitanje je li bitno poboljšati znanje farmaceuta u području utjecaja lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza. Većina njih (95,8 %) smatra da je bitno, a neodlučnih nema.



**Slika 22.** Važnost poboljšanja znanja farmaceuta u području utjecaja lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza

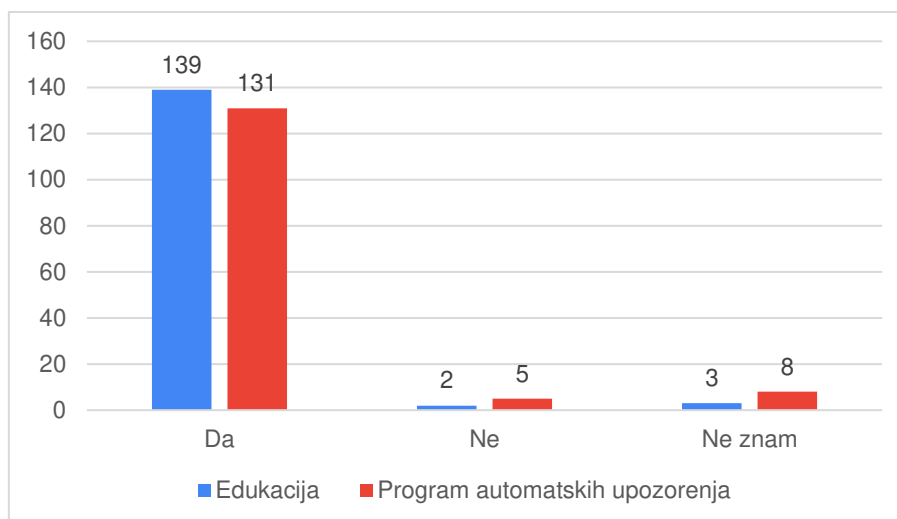
Slika 23. prikazuje odgovore ispitanika na pitanje kako bi poboljšali znanje farmaceuta/budućih farmaceuta u području utjecaja lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza. Većina ispitanika (81,3 %) smatra da bi se znanje poboljšalo pridavanjem više pozornosti ovoj temi tijekom školovanja te tečajevima i edukacijama za farmaceute.

Ispitanici koji su odgovorili „Ostalo“ zamoljeni su da napišu svoje ideje za načine poboljšanja znanja. Samo je jedna osoba napisala: „Dati farmaceutu uvide u uputnice za laboratorijsku dijagnostiku pacijenta.“



**Slika 23.** Načini poboljšanja znanja farmaceuta

Na Slici 24. su prikazani odgovori ispitanika na pitanja bi li bili zainteresirani za edukaciju iz područja utjecaja lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza te bi li koristili program koji šalje automatska upozorenja na utjecaj. Najviše njih je na oba pitanja odgovorilo potvrdno (139 za edukaciju i 131 za program automatskih upozorenja).



**Slika 24.** Interes za edukaciju iz područja utjecaja lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza te korištenje sustava koji šalje automatska upozorenja na utjecaj

## **5. RASPRAVA**



Laboratorijsko testiranje ključno je za donošenje ispravnih kliničkih odluka, a rezultati biokemijskih testova igraju ključnu ulogu u postavljanju točne dijagnoze (4). Međutim, netočni rezultati zbog interakcija lijekova i laboratorijskih testova mogu navesti liječnike na pogrešne zaključke i ozbiljno naštetiti pacijentima. To može rezultirati propuštenom ili netočnom dijagnozom, krivom procjenom odgovora na liječenje ili nepotrebnim dodatnim testiranjima i troškovima. Određene interferencije mogu dovesti do neprimjerenog liječenja ili nepropisivanja potrebne terapije, što može imati ozbiljne posljedice. Stoga je od presudne važnosti da liječnici, farmaceuti i laboratorijski stručnjaci budu upoznati s ovim interferencijama i stalno obnavljaju svoje znanje o njima (8).

Prethodna istraživanja podržavaju rezultate ove studije, pokazujući da studenti medicinskih usmjerenja često nemaju adekvatnu obuku na ovom području (1). Naše istraživanje također je otkrilo nezadovoljstvo farmaceuta vlastitom razinom znanja i zastupljenošću ove teme u farmaceutskim studijskim programima. Ovi rezultati sugeriraju da su interferencije lijekova i laboratorijskih testova nedovoljno zastupljene u postojećim kurikulumima farmacije i medicine te stručnim edukacijama. Složenost interakcija između lijekova i laboratorijskih testova, osobito suptilni mehanizmi kojima lijekovi mogu utjecati na rezultate laboratorijskih pretraga, često nisu dovoljno naglašeni u akademskim i stručnim obrazovnim programima. S obzirom na sve širu uporabu lijekova, kako na recept tako i bez recepta, osobito kod pacijenata s višestrukim komorbiditetima, postaje nužno ojačati edukaciju na ovom području.

Prethodne studije također ističu potrebu za kontinuiranim stručnim usavršavanjem u vezi s interferencijama. Kroll i Elin upozorili su na složenost ovih interferencija te naglasili važnost kontinuirane edukacije zdravstvenih djelatnika, osobito farmaceuta i laboratorijskog osoblja, u sprječavanju dijagnostičkih pogrešaka i pogrešnih interpretacija rezultata (1). Dimeski je predložio sustavno testiranje interferencija, uz naglasak na stalno profesionalno usavršavanje kliničkih kemičara i laboratorijskih tehničara kako bi pratili nove interferencije, metode testiranja i interakcije lijekova (2). Katanić i suradnici ukazali su na rastuću složenost interakcija između lijekova i laboratorijskih testova te su preporučili ciljane edukativne programe za zdravstvene djelatnike kako bi se povećala svijest i kompetencija u upravljanju ovim interferencijama, budući da nedostatak znanja može uzrokovati ozbiljne dijagnostičke pogreške (4).

Sudionici u našem istraživanju izrazili su pozitivan stav prema dodatnoj edukaciji i općenitom poboljšanju znanja u ovom području. Proširenje kurikuluma sadržajima vezanim uz interferencije lijekova i laboratorijskih testova te integracija učenja na stvarnim slučajevima

pomogli bi zdravstvenim djelatnicima u prepoznavanju mogućih interferencija i smanjenju dijagnostičkih pogrešaka. Poboljšana edukacija također bi unaprijedila sposobnost farmaceuta da prepoznaju rizične lijekove i upozore pacijente i liječnike na moguće interferencije. Stoga bi farmaceutima trebalo ponuditi dodatne programe edukacije, radionice i tečajeve kontinuirane edukacije o utjecaju lijekova na rezultate laboratorijskih testova kako bi se povećale kompetencije u ovom području.

Ova studija, osim što ističe nedovoljno znanje o interferencijama, ukazuje i na nedosljednu praksu farmaceuta u upozoravanju pacijenata na moguće interakcije lijekova s laboratorijskim testovima prilikom izdavanja lijekova. Iako većina ispitanika smatra da je važno pacijentima skrenuti pozornost na ove rizike, samo mali broj farmaceuta redovno razgovara s pacijentima o njima. Studija Šimundića i suradnika, provedena u 18 europskih zemalja, otkriva da mnogi pacijenti nisu svjesni učinaka OTC lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih testova i često ne informiraju zdravstvene djelatnike o njihovom korištenju. Rezultati ukazuju na nedostatak komunikacije između zdravstvenih djelatnika i pacijenata te naglašava potrebu za edukacijom ne samo stručnjaka nego i pacijenata (51). Farmaceuti, kao zdravstveni djelatnici koji izdaju lijekove, trebaju imati ključnu ulogu u informiranju pacijenata. Poboljšanjem komunikacijske prakse, uključujući jasna upozorenja i savjete o rasporedu uzimanja lijekova uoči testiranja, mogli bi značajno smanjiti rizik od kliničkih pogrešaka. Standardizirani protokoli za izdavanje lijekova koji potencijalno interferiraju s laboratorijskim testovima dodatno bi smanjili rizik.

Većina ispitanika smatra da odgovornost za edukaciju pacijenata o interferencijama lijekova s laboratorijskim testovima dijele svi zdravstveni stručnjaci, uključujući liječnike, farmaceute i medicinske biokemičare. Ranija istraživanja potvrdila su važnost interdisciplinarnе komunikacije u smanjenju kliničkih pogrešaka, uključujući one u laboratorijskoj medicini, te u poboljšanju kvalitete skrbi za pacijente (80 - 84). Ipak, potrebna su dodatna istraživanja koja bi detaljno ispitala ulogu farmaceuta i značaj suradnje među različitim stručnjacima upravo u prevenciji grešaka izazvanih interferencijama lijekova i laboratorijskih testova.

Rezultati ankete također su otkrili nizak stupanj poznavanja i korištenja digitalnih alata, poput baza podataka o lijekovima, za informacije o interferencijama u laboratorijskim testovima. Unatoč tome, većina ispitanika ima pozitivan stav prema uporabi baza podataka za pronalazak informacija o interferencijama i prema sustavima koji automatski upozoravaju na moguće interakcije. U mnogim istraživanjima pokazano je da su takvi sustavi korisni za

zdravstvene djelatnike (7, 12). U jednoj studiji liječnici su izvijestili da je 30 % automatskih upozorenja na interakcije bilo korisno te da su u 4 % slučajeva mijenjali svoju praksu zbog tih upozorenja (7). U drugoj studiji, svi liječnici smatrali su upozorenja korisnima, a 74 % njih izvijestilo je da su zbog upozorenja u nekim slučajevima odustali od dodatnih pretraga (12).

Unatoč dostupnosti baza podataka o lijekovima za farmaceute i kliničare, implementacija automatiziranih sustava koji mogu u stvarnom vremenu upozoriti na potencijalne interferencije i dalje je ograničena. Sustavi integrirani u elektroničke zdravstvene kartone mogli bi značajno smanjiti kliničke pogreške pružanjem trenutnih upozorenja kada se detektira interakcija između lijeka i laboratorijskog testa. Integracija ovih sustava u kliničku praksu postaje sve potrebija s obzirom na to da u dostupnim bazama postoji više od 170 000 potencijalnih interferencija, dok broj dostupnih laboratorijskih testova i lijekova neprestano raste.

Ova studija ima nekoliko ograničenja koja bi trebalo uzeti u obzir u budućim istraživanjima. Prvo, uzorak je bio relativno malen i geografski ograničen, a većinu sudionika činile su mlađe osobe, što smanjuje opću primjenjivost rezultata. Osim toga, mlađi su sudionici skloniji korištenju tehnologije i usvajanju novih znanja, što je moglo utjecati na odgovore u određenim pitanjima. Studiju također ograničava vremenski okvir u kojem su podaci prikupljeni, što otežava uvid u promjene stavova i mišljenja kroz dulje razdoblje. S obzirom na to da se stavovi mogu mijenjati, rezultati možda ne odražavaju dugoročna gledišta sudionika ili njihovu prilagodbu novim okolnostima. Formulacija anketnih pitanja također može utjecati na rezultate: zatvorena pitanja ograničavaju odgovore na unaprijed zadane opcije, što može umanjiti prikaz složenosti mišljenja i stavova sudionika te smanjiti uvid u razloge koji stoje iza njihovih stajališta. Buduća bi istraživanja stoga mogla uključiti otvorena pitanja kako bi omogućila dublji uvid u pristupe farmaceuta prema interferencijama lijekova i dodataka prehrani s laboratorijskim testovima, čime bi se dobio detaljniji prikaz njihovih praksi i znanja.

Za bolju generalizaciju rezultata bilo bi korisno istraživanje provesti na većem i raznolikijem uzorku farmaceuta iz različitih regija, kako bi se uočile razlike u obrazovanju, resursima i razini svijesti, te kako bi rezultati bili primjenjiviji na različite zdravstvene sustave. Također bi bilo vrijedno razmotriti longitudinalna istraživanja kako bi se pratio napredak znanja i prakse farmaceuta u vezi s interferencijama lijekova i laboratorijskih testova, osobito u svjetlu novih smjernica ili tehnologija. Budući da ovo istraživanje naglašava nedostatnu upotrebu baza podataka, buduća bi istraživanja mogla ispitati kako integracija ovakvih digitalnih alata utječe na svijest i upravljanje interakcijama lijekova i laboratorijskih testova.

U zaključku, ovo istraživanje ističe značajne nedostatke u obrazovanju i praksi farmaceuta u vezi s interferencijama lijekova s laboratorijskim testovima. Rezultati naglašavaju potrebu za kontinuiranom edukacijom, boljom komunikacijom, interdisciplinarnim pristupom i integracijom tehnologije kako bi se smanjili rizici povezani s ovim interferencijama. Prije svega, obrazovni programi u farmaciji trebali bi se proširiti kako bi uključili detaljniju edukaciju o interferencijama lijekova, osobito u kontekstu laboratorijske dijagnostike, a ova bi edukacija također trebala biti podržana kontinuiranim stručnim usavršavanjem.

Nadalje, farmaceute bi trebalo potaknuti na bolju komunikaciju s pacijentima, liječnicima i laboratorijskim stručnjacima. Farmaceuti bi trebali informirati pacijente o važnosti prijavljivanja svih lijekova koje uzimaju prije laboratorijskog testiranja, uključujući lijekove koji se uzimaju bez recepta, biljne pripravke i dodatke prehrani, jer svaki od njih može utjecati na rezultate. Farmaceuti bi također trebali savjetovati pacijente i zdravstvene radnike o najboljem vremenu za uzimanje lijekova u odnosu na laboratorijsko testiranje, čime bi se minimizirao rizik od pogrešnih rezultata. Na primjer, neki lijekovi mogu imati kratkotrajne ili dugotrajne učinke na određene biomarkere, pa farmaceuti mogu predložiti optimalno vrijeme za testiranje kako bi se izbjegle interferencije i dobili točni rezultati. Interdisciplinarna suradnja osigurala bi da laboratorijski stručnjaci i liječnici imaju potpune informacije o lijekovima koje pacijent koristi, što pomaže u boljem razumijevanju potencijalnih utjecaja lijekova na rezultate testova i omogućava ispravnu interpretaciju rezultata važnu za donošenje kliničkih odluka.

Još jedan od načina minimiziranja kliničkih grešaka bila bi integracija digitalnih alata koji automatski upozoravaju farmaceute i ostale zdravstvene radnike na potencijalne interferencije. Takvi su se alati već pokazali korisnima i mogli bi osigurati pravovremeno reagiranje na interferencije te tako dodatno smanjiti kliničke pogreške i unaprijediti sigurnost pacijenata. Zdravstvene ustanove trebale bi podržati razvoj i implementaciju takvih automatiziranih sustava.

Primjenom ovih rješenja, osigurala bi se veća točnost dijagnoza, smanjila potreba za dodatnim testiranjima i troškovima te pružila kvalitetnija skrb pacijentima. Potrebna su daljnja istraživanja u ovom području, posebno s ciljem procjene učinkovitosti digitalnih alata i dugoročnog učinka navedenih rješenja na kliničku praksu.

## **6. ZAKLJUČAK**

Rezultati ankete potvrđuju sve ranije postavljene hipoteze. Utvrđeno je da postoje značajni nedostaci u znanju farmaceuta o interferencijama lijekova s laboratorijskim testovima te nezadovoljstvo dosadašnjom naobrazbom na tu temu. Također je ustanovljeno da farmaceuti u praksi rijetko upozoravaju pacijente na mogućnost utjecaja lijeka na rezultate laboratorijskih testova te rijetko koriste dostupne baze podataka za pronalazak informacija o utjecaju. Unatoč svemu tome, potvrđen je pozitivan stav prema daljnjem educiranju u ovom području te korištenju automatiziranih sustava podrške kliničkom odlučivanju. Ova studija sugerira poboljšanja u obrazovanju i komunikacijskim praksama te interdisciplinarni pristup i integraciju digitalnih alata kako bi se osigurala bolja skrb o pacijentima i spriječile kliničke pogreške koje mogu nastati zbog neprepoznavanja interferencija lijekova/dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih testova.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Kroll MH, Elin RJ. Interference with clinical laboratory analyses. *Clin Chem.* 1994;40(11 Pt 1):1996–2005.
2. Dimeski G. Interference testing. *Clin Biochem Rev.* 2008;29 Suppl 1(Suppl 1):43–8.
3. Mary Lee. Primer on drug interferences with test results. U: Edwards CJ, Erstad BL, urednici. *Basic skills in interpreting laboratory data.* Sedmo izdanje. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2022. str. 43–51.
4. Katanić J, Stanimirov B, Sekeruš V, Đanić M, Pavlović N, Mikov M i sur. Drug interference with biochemical laboratory tests. *Biochem Medica.* 2023;33(2):020601.
5. Balveren JA van, Venne WPHGV van de, Erdem-Eraslan L, Graaf AJ de, Loot AE, Musson REA i sur. Diagnostic error as a result of drug-laboratory test interactions. *Diagnosis.* 2019;6(1):69–71.
6. Balveren JA van, Venne WPHGV van de, Erdem-Eraslan L, Graaf AJ de, Loot AE, Musson REA i sur. Impact of interactions between drugs and laboratory test results on diagnostic test interpretation – a systematic review. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 2018;56(12):2004–9.
7. Friedman RB, Young DS, Beatty ES. Automated monitoring of drug-test interactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;24(1):16–21.
8. Yao H, Rayburn ER, Shi Q, Gao L, Hu W, Li H. FDA-approved drugs that interfere with laboratory tests: A systematic search of US drug labels. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2017;54(1):1–17.
9. van Balveren JA, Verboeket-van de Venne WPHG, Doggen CJM, Cornelissen AS, Erdem-Eraslan L, de Graaf AJ i sur. Clinical usefulness of drug-laboratory test interaction alerts: a multicentre survey. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(7):1239–45.
10. Groves WE, Gajewski WH. Use of a clinical laboratory computer to warn of possible drug interference with test results. *Comput Programs Biomed.* 1978;8(3–4):275–82.
11. McNeely MDD. Computerized interpretation of laboratory tests: an overview of systems, basic principles and logic techniques. *Clin Biochem.* 1983;16(2):141–6.
12. Kailajärvi M, Takala T, Grönroos P, Tryding N, Viikari J, Irjala K i sur. Reminders of drug effects on laboratory test results. *Clin Chem.* 2000;46(9):1395–400.
13. Interference testing in clinical laboratory providers: recommendations. [Internet]. Bethesda, MD: American Society for Clinical Laboratory Science; 2020. [citirano 02.02.2024]. Dostupno na: [https://ascls.org/wpcontent/uploads/2012/11/Brochure\\_Interference\\_Providers\\_2020.pdf](https://ascls.org/wpcontent/uploads/2012/11/Brochure_Interference_Providers_2020.pdf)
14. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(9):1159–72.
15. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Clostridium difficile associated diarrhea can be associated with stomach acid drugs known as proton pump inhibitors (PPIs). FDA [Internet]. 2019 [citirano 21.02.2024.]; Dostupno na:



<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-clostridium-difficile-associated-diarrhea-can-be-associated-stomach>

16. Research C for DE and. FDA Drug Safety Communication: Possible increased risk of fractures of the hip, wrist, and spine with the use of proton pump inhibitors. FDA [Internet]. 2019 [citirano 21.02.2024.]; Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump>
17. Brusselsaers N, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance proton pump inhibition therapy and risk of oesophageal cancer. *Cancer Epidemiol.* 2018;53:172–7.
18. Jena AB, Sun E, Goldman DP. Confounding in the association of proton pump inhibitor use with risk of community-acquired pneumonia. *J Gen Intern Med.* 2013;28(2):223–30.
19. Seo SI, Park CH, You SC, Kim JY, Lee KJ, Kim J i sur. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: a population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. *Gut.* 2021;70(11):2066–75.
20. Ahmed A, Clarke JO. Proton Pump Inhibitors (PPI). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 10.03.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557385/>
21. Milić C. Potencijalne klinički značajne interakcije inhibitora protonске pumpe [Internet] [info:eu-repo/semantics/masterThesis]. University of Zagreb. Faculty of Pharmacy and Biochemistry; 2021 [citirano 10.03.2024.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:372477>
22. Zhou Q, Yan XF, Zhang ZM, Pan WS, Zeng S. Rational prescription of drugs within similar therapeutic or structural class for gastrointestinal disease treatment: drug metabolism and its related interactions. *World J Gastroenterol.* 2007;13(42):5618–28.
23. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Dec;10(6):528–34.
24. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver.* 2017;11(1):27–37.
25. Olbe L, Carlsson E, Lindberg P. A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(2):132–9.
26. Blume H, Donath F, Warnke A, Schug BS. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors. *Drug Saf.* 2006;29(9):769–84.
27. Gerson LB, Triadafilopoulos G. Proton pump inhibitors and their drug interactions: An evidence-based approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(5):611–6.
28. Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2018-2022 [Internet]. Zagreb: HALMED; [citirano 11.03.2024.]. Dostupno na: <https://halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2018-2022.pdf>

29. Hálfðánarson ÓÖ, Pottegård A, Björnsson ES, Lund SH, Ogmundsdóttir MH, Steingrímsson E i sur. Proton-pump inhibitors among adults: a nationwide drug-utilization study. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818777943.
30. Chen YC, Malfertheiner P, Yu HT, Kuo CL, Chang YY, Meng FT i sur. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection and Incidence of Gastric Cancer Between 1980 and 2022. *Gastroenterology*. 2024;166(4):605–19.
31. Al Ofairi BA, Saeed MK, Al-Qubaty M, Abdulkareem AhmedM, Al-Jahrani MA. Diagnostic value of IgG antibody and stool antigen tests for chronic *Helicobacter pylori* infections in Ibb Governorate, Yemen. *Sci Rep*. 2024;14(1):7536.
32. Shimoyama T. Stool antigen tests for the management of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2013;19(45):8188–91.
33. Manes G, Balzano A, Iaquinto G, Ricci C, Piccirillo MM, Giardullo N i sur. Accuracy of the stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection before treatment and in patients on omeprazole therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(1):73–9.
34. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone R. Management of *Helicobacter pylori* infection. *JGH Open*. 2023;7(1):3–15.
35. Leong RWL, Ka-leung Chan F. Duodenal Ulcer. U: *Encyclopedia of Gastroenterology* [Internet]. Elsevier; 2004 [citirano 11.05.2024.]. str. 645–52. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B0123868602001982>
36. Katičić M, Filipec T, Maričić V. Urea Breath Test. *Medicus* [Internet]. 2002 [citirano 08.05.2024.];11(2\_Psihofarmakologija):277-89. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/20029>
37. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS i sur. Studies Regarding The Mechanism of False Negative Urea Breath Tests With Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(5):1005–9.
38. Kodama M. Influence of proton pump inhibitor treatment on *Helicobacter pylori* stool antigen test. *World J Gastroenterol*. 2012;18(1):44.
39. tradeKorea, Global B2B Trade Website - Offer Global Business, Buyer Matching Services [Internet]. [citirano 12.05.2024.]. H. Pylori Ag ELISA | tradekorea. Dostupno na: <https://www.tradekorea.com/product/detail/P304935/H--Pylori-Ag-ELISA.html>
40. Bravo LE, Realpe LJ, Campo C, Mera R, Correa P. Effects of Acid Suppression and Bismuth Medications on The Performance of Diagnostic Tests for *Helicobacter Pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2380–3.
41. Asfeldt AM, Løchen ML, Straume B, Steigen SE, Florholmen J, Goll R i sur. Accuracy of a monoclonal antibody-based stool antigen test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39(11):1073–7.
42. Kajihara Y, Shimoyama T, Mizuki I. Evaluation of the effects of a proton pump inhibitor on *Helicobacter pylori* stool antigen testing. *Helicobacter*. 2023;28(3):e12961.

43. Alkhayat MJ, Davis K, Atkins SJ, Sheikh AA, Saif MW. Ten-Fold Elevation of Chromogranin A Level Unrelated to a Neuroendocrine Tumor: A Case Report of the Diagnostic Interference of Proton Pump Inhibitors. *Cureus*. 2023;15(10):e46862.
44. Mosli HH, Dennis A, Kocha W, Asher LJ, Van Uum SHM. Effect of Short-Term Proton Pump Inhibitor Treatment and Its Discontinuation on Chromogranin A in Healthy Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1731-5.
45. Baekdal J, Krogh J, Klose M, Holmager P, Langer SW, Oturai P i sur. Limited Diagnostic Utility of Chromogranin A Measurements in Workup of Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics*. 2020;10(11):881.
46. Helgadottir H, Bjornsson ES. Problems Associated with Deprescribing of Proton Pump Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5469.
47. Pregun I, Herszényi L, Juhász M, Miheller P, Hritz I, Patócs A i sur. Effect of Proton-Pump Inhibitor Therapy on Serum Chromogranin A Level. *Digestion*. 2011;84(1):22–8.
48. Raines D, Chester M, Diebold AE, Mamikunian P, Anthony CT, Mamikunian G i sur. A Prospective Evaluation of the Effect of Chronic Proton Pump Inhibitor Use on Plasma Biomarker Levels in Humans. *Pancreas*. 2012;41(4):508–11.
49. Korse CM, Muller M, Taal BG. Discontinuation of proton pump inhibitors during assessment of chromogranin A levels in patients with neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2011;105(8):1173–5.
50. Van Balveren JA, Erdem-Eraslan L, Verboeket-van De Venne WPHG, Doggen CJM, Hofland J, Oosterhuis WP i sur. Awareness of drug laboratory test interactions is important for prevention of unnecessary additional diagnostics: An example. *Clin Chim Acta*. 2022;530:99–103.
51. Simundic AM, Filipi P, Vrtaric A, Miler M, Nikolac Gabaj N, Kocsis A i sur. Patient's knowledge and awareness about the effect of the over-the-counter (OTC) drugs and dietary supplements on laboratory test results: a survey in 18 European countries. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2018 Dec 19;57(2):183–94.
52. Cohen PA. Hazards of hindsight--monitoring the safety of nutritional supplements. *N Engl J Med*. 2014;370(14):1277–80.
53. Du Y, Knopf H. Self-medication among children and adolescents in Germany: results of the National Health Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(4):599–608.
54. Tong V, Raynor DK, Aslani P. Receipt and use of spoken and written over-the-counter medicine information: insights into Australian and UK consumers' experiences. *Int J Pharm Pract*. 2018;26(2):129–37.
55. Oren-Amit A, Berkovitch M, Bahat H, Goldman M, Kozer E, Ziv-Baran T i sur. Complementary and alternative medicine among hospitalized pediatric patients. *Complement Ther Med*. 2017;31:49–52.

56. Moerman A, Delanghe JR. Sense and nonsense concerning biotin interference in laboratory tests. *Acta Clin Belg.* 2022;77(1):204–10.
57. Mock DM. Biotin: Physiology, Dietary Sources, and Requirements. U: *Encyclopedia of Human Nutrition* [Internet]. Elsevier; 2013 [citirano 25.03.2024.]. str. 182–90. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012375083900026X>
58. biotin | C10H16N2O3S [Internet]. [citirano 25.03.2025.]. Dostupno na: <https://www.chemspider.com/Chemical-Structure.149962.html?rid=1359e377-4d6c-400e-ae0e-dee3243807bd>
59. Casutt M, Koppe T, Schwarz M. Vitamins, 9. Biotin. U: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* [Internet]. 1st ed. Wiley; 2011 [citirano 26.03.2024.]. str. 309–20. Dostupno na: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14356007.o27\\_o12](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14356007.o27_o12)
60. Nohr D, Biesalski HK, Back EI. Vitamins | Biotin (Vitamin B7). U: *Encyclopedia of Dairy Sciences* [Internet]. Elsevier; 2011 [citirano 26.03.2024.]. str. 687–9. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123744074004866>
61. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Biotin: Fact Sheet for Health Professionals [Internet]. Bethesda (MD): NIH; 2023 [citirano 27.03.2024.]. Dostupno na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Biotin-HealthProfessional>
62. Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients.* 2016;8(2):68.
63. Samarasinghe S, Meah F, Singh V, Basit A, Emanuele N, Emanuele MA i sur. Biotin Interference with Routine Clinical Immunoassays: Understand the Causes and Mitigate the Risks. *Endocr Pract.* 2017;23(8):989–98.
64. Luong JHT, Male KB, Glennon JD. Biotin interference in immunoassays based on biotin-strept(avidin) chemistry: An emerging threat. *Biotechnol Adv.* 2019;37(5):634–41.
65. Zempleni J, Kuroishi T. Biotin. *Adv Nutr.* 2012;3(2):213–4.
66. Said HM. Biotin: Biochemical, Physiological and Clinical Aspects. U: Stanger O, editor. *Water Soluble Vitamins* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2012 [citirano 27.03.2024.]. str. 1–19. (Subcellular Biochemistry; vol. 56). Dostupno na: [https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-2199-9\\_1](https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-2199-9_1)
67. Kantor ED, Rehm CD, Du M, White E, Giovannucci EL. Trends in Dietary Supplement Use Among US Adults From 1999-2012. *JAMA.* 2016;316(14):1464.
68. Katzman BM, Lueke AJ, Donato LJ, Jaffe AS, Baumann NA. Prevalence of biotin supplement usage in outpatients and plasma biotin concentrations in patients presenting to the emergency department. *Clin Biochem.* 2018;60:11–6.
69. Dietary Supplement Label Database. Biotin [Internet]. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health; 2024 [citirano 27.03.2024.]. Dostupno na: <https://dslid.od.nih.gov/search/biotin/bWFya2V0X3N0YXR1czl1vb19tYXJrZXQvZW50cnlfZGF0ZT0yMDEwMjQvc29ydD1tYXRjaC9wYWdlX3NpemU9MjAv>

70. Chun KY. Biotin Interference in Diagnostic Tests. *Clin Chem*. 2017;63(2):619–20.
71. Ardabilgazar A, Afshariyamchlou S, Mir D, Sachmechi I. Effect of High-dose Biotin on Thyroid Function Tests: Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2018;10(6):e2845.
72. Luong JHT, Vashist SK. Chemistry of Biotin–Streptavidin and the Growing Concern of an Emerging Biotin Interference in Clinical Immunoassays. *ACS Omega*. 2020;5(1):10–8.
73. Waqas B, Lipner SR. Biotin interference in routine laboratory tests: A bibliometric analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(6):1834–8.
74. Health C for D and R. UPDATE: The FDA Warns that Biotin May Interfere with Lab Tests: FDA Safety Communication. FDA [Internet]. 2021 [citirano 29.03.2024.]; Dostupno na: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/update-fda-warns-biotin-may-interfere-lab-tests-fda-safety-communication>
75. Ostrowska M, Bartoszewicz Z, Bednarczuk T, Walczak K, Zgliczyński W, Glinicki P. The effect of biotin interference on the results of blood hormone assays. *Endokrynol Pol*. 2019;70(1):102–21.
76. Dasgupta A. Immunoassay design and biotin interference. *Adv Clin Chem*. 2022;109:165–83.
77. Waghay A, Milas M, Nyalakonda K, Siperstein AE. Falsely Low Parathyroid Hormone Secondary to Biotin Interference: A Case Series. *Endocr Pract*. 2013;19(3):451–5.
78. Piketty ML, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceño L, Souberbielle JC. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(6):780–8.
79. University of Iowa Health Care. Biotin interference in immunoassays [Internet]. Iowa City: University of Iowa Health Care; [citirano 16.04.2024.]. Dostupno na: [https://www.healthcare.uiowa.edu/path\\_handbook/Appendix/Chem/BiotinImmunoassayTables.pdf](https://www.healthcare.uiowa.edu/path_handbook/Appendix/Chem/BiotinImmunoassayTables.pdf)
80. Hedges AR, Johnson HJ, Kobulinsky LR, Estock JL, Eibling D, Seybert AL. Effects of Cross-Training on Medical Teams' Teamwork and Collaboration: Use of Simulation. *Pharmacy*. 2019;7(1):13.
81. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem*. 2010;47(2):101–10.
82. Sassoli M, Day G. Understanding pharmacist communication and medication errors: A systematic literature review. *Asia Pac J Health Manag*. 2020;12(1):47–61.
83. Pharmacy AC of C, Hume AL, Kirwin J, Bieber HL, Couchenour RL, Hall DL i sur. Improving Care Transitions: Current Practice and Future Opportunities for Pharmacists. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2012;32(11):e326–37.
84. Alghamdi AA. Quality Assurance in Healthcare: Collaboration between Pharmacy, Radiology, and Laboratory Services and medical administration. *Anal Metaphys*. 2024;23:189–97.

## **8. SAŽETAK**

**Naslov:** Utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza: potencijalna uloga magistra farmacije

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je ispitati znanja, stavove i prakse farmaceuta vezane za utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih testova.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici uključeni u ovo istraživanje bili su magistri farmacije na području Republike Hrvatske. Provedeno je presječno istraživanje putem anonimnog anketnog upitnika tijekom svibnja i lipnja 2024. godine. Anketa je izrađena kao Google obrazac te se sastoji od 22 pitanja zatvorenog tipa. Anketnim upitnikom su prikupljeni podaci o sociodemografskim karakteristikama ispitanika te znanju, stavovima i praksi magistara farmacije vezanoj za utjecaj lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih analiza.

**Rezultati:** U istraživanju su sudjelovale 144 osobe. Većina njih (89,6 %) bila je ženskog spola. Uglavnom su bili mlađe životne dobi, u rasponu 20 – 30 godina te kraćeg radnog staža, u rasponu 0 – 5 godina. Najviše ispitanika (88,9 %) imalo je diplomski studij kao najvišu razinu obrazovanja, a najviše ih je studiralo u Zagrebu (55,6 %). Primijećeno je da svi smatraju kako je potrebno da farmaceut ima znanje o utjecaju lijekova i dodataka prehrani na rezultate laboratorijskih testova, ali većina njih smatra kako nema dovoljno znanja o ovoj temi te da zastupljenost ove teme na studiju nije bila zadovoljavajuća. Pokazano je i to da ispitanici nisu svjesni koliko je velik broj poznatih interferencija i ne prepoznaju sve posljedice, a ni moguća rješenja za smanjenje utjecaja istih. Također je uočeno da većina smatra da pacijente treba upozoriti na mogući utjecaj te da dijeli odgovornost informiranja pacijenata s laboratorijskim stručnjacima i liječnicima, ali u praksi to rijetko rade. Poznavanje baza podataka lijekova također nije na zadovoljavajućoj razini, a njihova upotreba u praksi za informiranje o interferencijama lijek - test je skoro nepostojeća, iako većina ispitanika ima pozitivan stav prema njihovom korištenju. Pozitivan stav je uočen i prema kontinuiranoj edukaciji o interferencijama lijekova i laboratorijskih testova te korištenju automatiziranih sustava koji na njih upozoravaju.

**Zaključak:** Postoje značajni nedostaci u znanju i nezadovoljstvo dosadašnjom naobrazbom farmaceuta o interferencijama lijekova/dodataka prehrani s laboratorijskim testovima. U praksi postoji zanemarivanje ovih interferencija pri informiranju pacijenata o lijekovima. Farmaceuti imaju pozitivan stav prema daljnjem educiranju u ovom području te korištenju automatiziranih sustava podrške kliničkom odlučivanju. Prisutna je potreba za poboljšanjem u obrazovanju i

komunikacijskim praksama farmaceuta, interdisciplinarnim pristupom te integracijom digitalnih alata kako bi se interferencije prepoznale i spriječile posljedične kliničke pogreške.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** The impact of drugs and dietary supplements on laboratory test results: the potential role of pharmacist

**Objectives:** The aim of this research was to examine the knowledge, attitudes, and practices of pharmacists related to the impact of drugs and dietary supplements on laboratory test results.

**Participants and methods:** The participants in this study were pharmacists from the Republic of Croatia. A cross-sectional study was conducted through an anonymous survey in May and June 2024. The survey was created as a Google form and consisted of 22 closed-ended questions. The survey collected data on the sociodemographic characteristics of the participants, as well as their knowledge, attitudes, and practices related to the impact of drugs and dietary supplements on laboratory test results.

**Results:** A total of 144 individuals participated in the study. The majority (89.6%) were female. Most participants were younger, aged between 20 and 30 years, with shorter work experience ranging from 0 to 5 years. Most respondents (88.9%) completed a master's degree as their highest level of education, with the majority having studied in Zagreb (55.6%). It was observed that all participants believe it is essential for pharmacists to have knowledge of the impact of drugs and dietary supplements on laboratory test results, but most feel they lack sufficient knowledge on this topic and that it was not adequately covered during their studies. The study also revealed that participants are unaware of the large number of known interferences and do not fully recognize all the consequences or potential solutions for reducing these effects. Additionally, it was noted that most respondents believe patients should be informed about the potential impact and that they share the responsibility for patient education with laboratory professionals and doctors, although this is rarely practiced. The understanding of drug databases is also not at a satisfactory level, and their use in practice for informing about drug-test interferences is almost non-existent, despite most participants expressing a positive attitude toward their use. A positive attitude was also noted toward continuous education on drug and laboratory test interferences, as well as the use of automated systems that highlight these interferences.

**Conclusion:** There are significant gaps in knowledge and dissatisfaction with the current education of pharmacists regarding drug/dietary supplement interferences with laboratory tests. In practice, these interferences are often neglected when informing patients about medications. Pharmacists have a positive attitude toward further education in this area and the use of

automated clinical decision support systems. There is a need for improvement in pharmacists' education and communication practices, for an interdisciplinary approach, and the integration of digital tools to identify interferences and prevent subsequent clinical errors.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- **Ime i prezime:** Lorena Zović

**Obrazovanje:**

- **2006. – 2014.** Osnovna škola profesora Filipa Lukasa, Kaštel Stari
- **2014. – 2018.** Zdravstvena škola Split, farmaceutski tehničar
- **2018. – 2024.** Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, integrirani preddiplomski i diplomski studij farmacije
- **listopad 2023.** Erasmus + Blended intensive programme: Development of Phytopharmaceutical Products for Pharmacological, Cosmetic or Food Applications, Universidad San Jorge, Zaragoza, Španjolska

**Radno iskustvo:**

- **veljača 2023. - kolovoz 2023.** Stručno osposobljavanje u Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije, Ljekarna „Kaštel Stari“ te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

**Posebne vještine:**

- engleski jezik (C1)
- poznavanje rada na računalu (MS Office, Eskulap)
- vozačka dozvola B kategorije