

بررسی تداخلات دارویی به ویژه داروهای اعصاب و روان در نتایج آزمایش‌های تشخیص پزشکی

● فاطمه دولتی

کارشناس ارشد روانشناسی بالینی، دانشگاه
آزاد اسلامی واحد کاشان

ftmdoulati@gmail.com



● دکتر محمد علی دولتی

دکترای علوم آزمایشگاهی، PhD ژنتیک پزشکی،
دانشگاه علوم پزشکی کاشان

dr_dovlati@yahoo.com



● زینب اخوان

کارشناس ارشد روانشناسی بالینی، دانشگاه
آزاد اسلامی واحد کاشان

mahsaakhavan1398@gmail.com



● زهره سلیمانی جوینانی

کارشناس ارشد روانشناسی بالینی، دانشگاه
آزاد اسلامی واحد کاشان

solimanyzohreh7@gmail.com



منجر به تشخیص‌های نادرست و تصمیم‌گیری‌های درمانی نامناسب شود. برای به حداقل رساندن این خطرات، لازم است که پزشکان و متخصصان آزمایشگاه آگاهی کاملی از تداخلات دارویی داشته باشند و از راهکارهای مناسب برای شناسایی و مدیریت این تداخلات استفاده کنند در این میان با توجه به گستردگی بیماری‌های اعصاب و روان و مصرف زیاد داروهای روان پزشکی در این پژوهش بر آن شدیم تا اثرات بالینی و آزمایشگاهی این گونه داروها را بررسی نماییم.

کلمات کلیدی: تداخلات دارویی، آزمایش‌های پزشکی، داروهای اعصاب و روان

□ مقدمه

تداخلات دارویی در نتایج آزمایش‌های بالینی به عنوان

□ چکیده

تداخلات دارویی در نتایج آزمایش‌های پزشکی به عنوان یک عامل مهم اثر گذار می‌تواند منجر به عدم تشخیص صحیح و به دنبال آن درمان نامناسب شود. از آنجا که بسیاری از مراجعه‌کنندگان به مراکز پزشکی و آزمایشگاهی، بیمارانی هستند که قبل از مراجعه حداقل یک یا چند دوز از انواع داروهای رایج و در دسترس را مصرف کرده‌اند که این موضوع می‌تواند در بررسی‌های بالینی و همچنین بر روی نتایج آزمایش‌ها، تأثیر زیادی بگذارد. در ضمن در بسیاری از موارد به دلیل عدم تطابق نتایج آزمایش‌های بیمار، تکرار آزمایش و استفاده از سرم کنترل‌های غیر ضروری هزینه و وقت زیادی را از آزمایشگاه تلف می‌نماید بنابراین مصرف داروها و مکمل‌ها می‌تواند



یک عامل مداخله‌گر مهم، می‌تواند منجر به تشخیص ناصحیح و در نتیجه، درمان نامناسب شود (۱). با توجه به اینکه بسیاری از مراجعین به مراکز پزشکی و آزمایشگاهی، قبل از مراجعه حداقل یک یا چند دوز از داروهای رایج و در دسترس را مصرف کرده‌اند، این موضوع می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر بررسی‌های بالینی، به ویژه بر نتایج آزمایش‌ها داشته باشد (۲). از آنجا که بیماری‌های اعصاب و روان دارای شیوع بیشتری در سطح جامعه می‌باشند مصرف داروهای روان پزشکی نیز بیشتر می‌باشد؛ بنابراین، بررسی اثرات بالینی و آزمایشگاهی این داروها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۳).

❑ اهمیت ارزیابی پیش آزمایشگاهی در تشخیص

امروزه، بررسی‌های آزمایشگاهی جزء جدایی‌ناپذیر فرآیند تشخیص پزشکی می‌باشد (۴). عوامل متعددی می‌توانند در نتایج آزمایش‌ها مداخله کنند و منجر به نتایج نامطلوب و عدم تشخیص صحیح شوند. این عوامل شامل ناشتا بودن، حالات بالینی مختلف (مانند تب)، مصرف داروها، بیماری‌های مزمن و بستری بودن بیمار و ... هستند (۵). یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد اختلال در نتایج آزمایش‌ها، مصرف داروها است که در بسیاری از موارد ممکن است نادیده گرفته شود (۶). عدم آگاهی از داروهای مصرفی بیمار می‌تواند منجر به ناهمخوانی نتایج آزمایش‌ها و تشخیص اشتباه شود. این عدم همخوانی می‌تواند هزینه‌های زیادی نیز برای آزمایشگاه به همراه داشته باشد، از جمله تکرار آزمایش‌ها و پروسه‌های کنترل کیفی غیر ضروری که بعضاً زمانبر نیز می‌باشند (۷). بنابراین دانستن وضعیت بیمار از نظر نوع و مقدار دارویی که مصرف می‌نماید می‌توان گام مهمی در تشخیص درست و صرفه جویی در وقت و هزینه آزمایشگاه باشد.

❑ مکانیسم‌های اثر داروها بر روی آزمایش‌ها

دانستن اثرات مداخله‌گر داروها، امکان تفسیر درست نتایج آزمایش‌ها را به همراه داشته و ضمن صرفه جویی در هزینه و وقت آزمایشگاه، می‌تواند با ارائه اطلاعات صحیح به پزشک، نقش موثری در تشخیص و درمان سریع‌تر بیمار

داشته باشد (۸). داروها با مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند در اندازه‌گیری آنالیت‌های سرمی خون بیماران تداخل ایجاد کنند (۹). در این بررسی سعی شده است اثرات داروهای مصرفی گردآوری و در جدول ضمیمه شماره یک در دسترس قرار گیرد. در این میان می‌توان به موارد ذیل اشاره کرد:

الف) تداخل مستقیم

در این حالت، دارو می‌تواند با تأثیر بر روش آزمایش یا بهمکنش با مواد مورد اندازه‌گیری، در نتایج آزمایش‌ها تداخل داشته باشد. به عنوان مثال، داروهایی مانند هالوپریدول، الازاپین و کلومی پرامین (جدول ۱ ضمیمه) می‌توانند منجر به عوارضی همچون افزایش غلظت قند خون ناشتا، تری گلیسیرید و کلسترول شوند، در حالی که سایر تست‌های کبدی بیمار نرمال خواهند بود (۱۰). این موضوع می‌تواند تست تحمل گلوکز را نیز در این بیماران دچار اختلال کند. بنابراین تفسیر نتایج این گونه آزمایش‌ها در بیماران مصرف کننده داروهای مذکور باید با احتیاط صورت گیرد.

ب) اثرات متابولیک داروها

دارو می‌تواند با مهار یا القای آنزیم‌های دخیل در متابولیسم، بر مسیرهای متابولیکی بدن تأثیر بگذارد. یافته‌های مربوط به مصرف دارو به ویژه داروهای اعصاب و روان نشان می‌دهد که تغییراتی را در سیستم متابولیک بدن ایجاد می‌کنند، از جمله دیابت، افزایش وزن، فشار خون بالا، یبوست، تغییرات قلبی-عروقی و تغییر فلور نرمال روده، که بیشترین موارد را شامل می‌شوند (۱۱). بدیهی است اشکالات سیستمی و اختلالات ارگانی مذکور می‌تواند منجر به تشدید وضعیت بالینی بیمار و بروز مشکلات عمده در تشخیص شود.

ج) تداخل در اتصال

داروهایی که به پروتئین‌های خون متصل می‌شوند، می‌توانند با تغییر در دسترس قرار گرفتن مکان‌های اتصال برای سایر آنالیت‌های اندازه‌گیری شده در آزمایش‌ها، بر نتایج آن‌ها تأثیر بگذارند. با پرسیدن ظرفیت اتصال پروتئین‌های حامل در خون، غلظت اکثر موادی که در خون توسط پروتئین‌ها حمل می‌شوند، مانند هورمون‌ها، یون‌های



متصل و دیگر آنالیت ها، به صورت آزاد در خون افزایش می یابد (۱۲).

د) واکنش متقابل

برخی داروها یا متابولیت ها می توانند با واکنشگرهای مورد آزمایش، واکنش متقابل داشته باشند. این امر می تواند به نتایج مثبت یا منفی کاذب منجر شود. مواد مداخله گر دارویی در محیط انجام واکنش، چنانچه بتوانند واکنش را به جلو ببرند، موجب افزایش کاذب نتایج می شوند. برعکس، اگر مواد مداخله گر مانع از پیشرفت واکنش شوند و اثر مهاری بر آن داشته باشند، موجب کاهش کاذب و منفی شدن نتایج آزمایش می شوند (۱۳). برای مثال، مصرف مکمل های حاوی بیوتین (ویتامین B7) می تواند با برخی از روش های ایمنونواسی تداخل کند و منجر به نتایج کاذب شود (۱۴).

ه) اثرات سیستماتیک دارو در فاز توکسیک

در مواردی که غلظت دارو بیشتر از حد قابل تحمل بدن شود، با اشباع کردن ظرفیت عملکردی ارگان های حیاتی بدن (مانند کبد و کلیه)، می تواند بر روی بسیاری از مواد قابل اندازه گیری در سرم و خون اثر بگذارد. علاوه بر این، افزایش سطح دارو در حد توکسیک، منجر به خطای گسترده در نتایج آزمایش ها خواهد شد (۱۵).

راهکارهای کاهش اثرات تداخل دارویی

برای به حداقل رساندن اثرات تداخل دارویی در آزمایش های بالینی، می توان از راهکارهای زیر استفاده کرد:

۱. گرفتن شرح حال دقیق دارویی: پرسش دقیق از بیماران در مورد تمام داروهای مصرفی، مکمل ها و داروهای گیاهی.
۲. انتخاب روش های آزمایش مناسب: استفاده از روش های آزمایشگاهی که حداقل تداخل را با داروها دارند.
۳. تفسیر نتایج با در نظر گرفتن داروهای مصرفی: تفسیر نتایج آزمایش ها با در نظر گرفتن داروهای مصرفی بیمار و در صورت لزوم، مشورت با پزشک معالج.

۴. استفاده از نرم افزارهای هشدار دهنده تداخلات دارویی: استفاده از سیستم های پشتیبانی تصمیم گیری بالینی (CDSS) برای شناسایی تداخلات دارویی احتمالی و ارائه هشدارهای مناسب به پزشکان و آزمایشگاه ها (۱۶).

۵. آموزش کارکنان آزمایشگاه: آموزش کارکنان آزمایشگاه در مورد تداخلات دارویی، نحوه شناسایی و مدیریت آن ها (۱۷).

۶. توسعه روش های آزمایشگاهی جدید: توسعه روش های آزمایشگاهی جدید که کمتر تحت تأثیر تداخلات دارویی قرار می گیرند (۱۸).

بحث و نتیجه گیری

به طور کلی، شرایط بیمار قبل از انجام آزمایش، به شدت بر روی نتایج آزمایش ها تأثیر گذار بوده و تفسیر آن ها را تحت الشعاع قرار خواهد داد. یکی از این شرایط، مصرف داروهایی است که بیمار قبل از مراجعه به آزمایشگاه داشته است. دانستن نوع داروی مصرفی در بیمار و اثراتی که این دارو بر روی نتایج آزمایش دارد، می تواند به تفسیر صحیح آزمایش منجر شود (۱۹). این موضوع، از طرفی می تواند منجر به کاهش هزینه های انجام آزمایش و نیز جلوگیری از تکرار بی رویه آزمایش ها گردد و همچنین پزشک را برای تشخیص صحیح و درمان بیماری راهنمایی نماید.

داروهای اعصاب و روان از جمله داروهای در دسترس هستند که به طور وسیع مصرف می شوند و اثرات وسیعی بر آنالیت های قابل اندازه گیری خون و سرم می گذارند و بدین جهت از اهمیت ویژه ای برخوردار هستند. به طور خلاصه، مصرف داروها و مکمل ها می تواند منجر به تشخیص های نادرست و تصمیم گیری های درمانی نامناسب شود. برای به حداقل رساندن این خطرات، لازم است که پزشکان و متخصصان آزمایشگاه آگاهی کاملی از تداخلات دارویی داشته باشند و از راهکارهای مناسب برای شناسایی و مدیریت این تداخلات استفاده کنند.

جدول ضمیمه شماره یک (۳،۵،۷،۱۰،۱۲،۱۵،۱۶،۱۷،۱۸،۱۹)

نام دارو	تداخلات آزمایشگاهی دارو
آلپرازولام	احتمال افزایش سطح AST و ALT
آمی تریپتیلین	افزایش یا کاهش سطح گلوکز، افزایش شمارش ائوزینوفیل و مقادیر کارکرد کبدی، کاهش شمارش گرانولوسیت، پلاکت و WBC
بوپروپیون	ممکن است سطح گلوکز افزایش یابد
لیتیم کربنات	افزایش سطح گلوکز، منیزیم، PTH، کلسیم سرم، شمارش WBC و نوتروفیل کاهش پتاسیم، اسید اوریک، سدیم، کورتیزول و فسفر سرم، T4 و T3، ید متصل به پروتئین و کلیرانس کراتینین، جذب I افزایش و در نتایج آزمایش‌های تیروئید تداخل کند.
کلونازپام	افزایش تست‌های کارکرد کبدی و شمارش ائوزینوفیل، کاهش شمارش WBC و پلاکت
فلوکستین	کاهش سطح سدیم
هالوپریدول	افزایش مقادیر تست کارکرد کبدی، افزایش یا کاهش شمارش WBC، آنمی، لکوسیتوز، گرایش به سمت لنفومونوسیتوز، آگرانولوسیتوز (نادر)
ایمی پرامین	افزایش یا کاهش سطح گلوکز، افزایش مقادیر تست کارکرد کبدی، آگرانولوسیتوز، ائوزینوفیلی، ترومبوسیتوپنی
نورتریپتیلین	افزایش یا کاهش سطح گلوکز، افزایش شمارش ائوزینوفیل و مقادیر تست‌های کبدی، کاهش شمارش گرانولوسیت و پلاکت، آگرانولوسیتوز
کلوزاپین	کاهش WBC و گرانولوسیت، ائوزینوفیلی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی
تیوریدازین	افزایش سطوح آنزیم کبدی، کاهش شمارش گرانولوسیت و WBC، می‌تواند به دلیل تیره کردن رنگ ادرار در برخی از آزمایش‌های ادراری تداخل ایجاد کند، ممکن است نتایج مثبت کاذب برای تست بارداری با ادرار حاصل شود.
تیوتیکسین	افزایش سطوح آنزیم کبدی، کاهش شمارش گرانولوسیت و می‌تواند به دلیل تیره کردن رنگ ادرار در برخی از آزمایش‌های ادراری تداخل ایجاد کند. ممکن است نتایج مثبت کاذب برای تست بارداری با ادرار حاصل شود.
الانزاپین	افزایش سطوح سرمی گلوکز، AST، ALT، GGT، CK و پرولاکتین و کاهش شمارش ائوزینوفیل
ریسپریدون	افزایش سطح گلوکز و پرولاکتین، کاهش هموگلوبین و هماتوکریت
سیتالوپرام	امکان کاهش سدیم
سرتالین	افزایش سطح ALT، AST، کلسترول و تری گلیسیرید سرم، کاهش اسید اوریک
فنلزین	افزایش سطوح ALT و AST و شمارش WBC
ترانیل سیپرومن	افزایش سطوح ALT و AST و کتولامین‌های ادراری، کاهش سطح هموگلوبین و WBC و گرانولوسیت و پلاکت
ترازودون	افزایش ALT و AST، کاهش هموگلوبین، شمارش WBC و هماتوکریت
کلرودیازپوکساید	امکان افزایش مقادیر تست کارکرد کبدی، کاهش شمارش گرانولوسیت، امکان مثبت کردن تست بارداری به صورت کاذب
دiazepam	افزایش مقادیر تست کبدی، کاهش شمارش نوتروفیل
فلورازپام	افزایش سطوح ALT و AST، بیلی روبین توتال و مستقیم و آلکالین فسفاتاز، لکوپنی، گرانولوسیتوپنی
والپروات سدیم	افزایش سطوح ALT و AST، بیلی روبین و شمارش ائوزینوفیل و زمان خونریزی، کاهش شمارش پلاکت و WBC، نتایج مثبت کاذب کتون‌های ادراری و تغییر در نتایج آزمایش‌های تیروئیدی





افزایش سطوح ALT و AST، کاهش سطح بیکربنات و هموگلوبین	توپیرامات
افزایش سطوح ALT و AST و بیلیروبین، آلکالین فسفاتاز، LDH و BUN و اسید اوریک، کاهش سطح هموگلوبین و شمارش WBC و گرانولوسیت و پلاکت در طولانی مدت می‌تواند موجب افزایش کومبس شود، به طور کاذب آزمایش رنگ سنجی ادرار را افزایش دهد و موجب نتایج مثبت کاذب آزمایش گلوکز ادرار با روش احیای مس و نتایج منفی کاذب در روش گلوکز اکسیداز گردد. تداخل با آزمایش‌های Dipstick برای کتون‌ها، نوراپی نفرین و آزمایش Lowery پروتئین ادرار، اختلال در آزمایش کارکرد تیروئید (با پروتیرلین)، افزایش کاذب اسید اوریک ادرار و سرم، آنمی همولیتیک	کاربیدوپا-لوودوپا
کاهش سطح هموگلوبین، هماتوکریت، شمارش گرانولوسیت، پلاکت و WBC، افزایش مقادیر تست کارکرد کبدی و شمارش اتوزینوفیل، کاهش یا افزایش سطح سرمی خون، پاسخ مثبت کاذب تست ادراری حاملگی	پرفنازین
افزایش سطوح ALT و AST، آلکالین فسفاتاز و بیلی روبین، کاهش WBC و گرانولوسیت، می‌تواند به دلیل تیره کردن رنگ ادرار در برخی از آزمایش‌های ادراری تداخل ایجاد کند. ممکن است نتایج مثبت کاذب برای تست بارداری با ادرار حاصل شود.	تری فلتوپرازین
افزایش یا کاهش سطح گلوکز، افزایش مقادیر تست کبدی و اتوزینوفیل، کاهش شمارش نوتروفیل، آگرانولوسیتوز	دوکسپین
کاهش سطح هموگلوبین، شمارش WBC، گرانولوسیت و پلاکت، افزایش مقادیر تست‌های کبدی و شمارش اتوزینوفیل	فلوفنازین
به دلیل تیره شدن ادرار توسط متابولیت‌های دارو می‌تواند در برخی از آزمایش‌های ادراری تداخل ایجاد کند و نتایج مثبت کاذب در تست‌های ادراری در اندازه گیری HCG و نیز فنیل کتونوری شود.	
کاهش سطح بیلیروبین در نوزادان، مبتلایان به صرع و بیماران مبتلا به هایپر بیلیروبینمی غیر همولیتیک غیر کنژوگه مادرزادی	فنباربیتال
نتایج مثبت کاذب تست فنتولامین	
افزایش آلکالین فسفاتاز، GGT و گلوکز، کاهش هموگلوبین، هماتوکریت و شمارش گرانولوسیت، پلاکت، WBC و RBC	فنی توئین
آنمی مگالوبلاستیک، ماکروسیتوز	
امکان افزایش BUN، مقادیر آزمایش‌های کبدی، شمارش اتوزینوفیل، کاهش هموگلوبین، مقادیر کارکرد تیروئید، هماتوکریت، گرانولوسیت، WBC و پلاکت	کاربامازپین
تغییر در شمارش WBC، نتایج مثبت کاذب در اندازه گیری پروتئین ادراری توسط تست Dipstick	گاباپنتین
افزایش یا کاهش سطح گلوکز، افزایش مقادیر کارکرد کبدی، کاهش شمارش WBC، هایپرکلسمی	ماپروتیلین
افزایش ALT و AST و LDH و شمارش لنفوسیت	نالتروکسون
افزایش آلکالین فسفاتاز، BUN و LDH و ترانس آمیناز، کاهش شمارش گرانولوسیت	پروپرانولول
افزایش یا کاهش گلوکز، افزایش شمارش اتوزینوفیل و مقادیر کارکرد کبدی، کاهش شمارش گرانولوسیت، پلاکت و WBC	تری میپرامین
افزایش سطوح آمیلاز	متادون
افزایش یا کاهش سطح گلوکز، افزایش مقادیر آزمایش‌های کبدی، کاهش شمارش WBC	دسیپرامین
افزایش کاذب سطح ادراری ۱۷-هیدروکسی کورتیکواستروئید، منفی شدن تست آلرژیک پوستی	هیدروکسیزین
افزایش سطح منیزیم، کاهش سطح کلسیم	منیزیم سولفات
افزایش مقادیر تست کبدی، کاهش شمارش نوتروفیل	نیترازپام



پرمیدون	کاهش سطح هموگلوبین، هماتوکریت و شمارش پلاکت، تغییر در نتایج آزمایش کارکرد کبدی، ائوزینوفیلی
ایزوکربوکسازید	افزایش سطوح AST، ALT و شمارش WBC
اتوسوکسیماید	افزایش سطح آنزیم‌های کبدی و شمارش ائوزینوفیل، کاهش شمارش WBC و گرانولوسیت، RBC و پلاکت، مثبت کردن کاذب تست کومبس، نتایج غیر طبیعی در آزمایش‌های کارکرد کلیه‌ها، آنمی آپلاستیک، آنمی
استازولامید	آنمی آپلاستیک، آنمی همولیتیک، لکوپنی، افزایش سطح اسید اوریک و جذبید در تیروئید، کاهش هموگلوبین، پتاسیم و شمارش WBC
کلروپرومازین	آگرانولوسیتوز، آنمی آپلاستیک، ائوزینوفیلی، آنمی همولیتیک، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی
کلیدینیوم-سی	آگرانولوسیتوز، لکوپنی
کلومیپرامین هیدروکلراید	آنمی پورپورا
دزی پرامین	آگرانولوسیتوز، تضعیف مغز استخوان، پنومونی ائوزینوفیلی
لوودوپا	لکوپنی، آنمی همولیتیک
اگزازپام	لکوپنی
رزپین	زمان سیلان طولانی، آنمی، ترومبوسیتوپنی

References:

- 1- Lippi, G., et al. "Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing." *Clinica Chimica Acta* 462 (2016): 168-173.
- 2- Simundic, A. M., et al. "Joint EFLM-COLABIOCLI recommendation for venous blood sampling." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 56.12 (2018): 2015-2038.
- 3- Haslemo, T., et al. "Drug interactions involving psychotropic drugs: focus on cytochrome P450 enzymes, transporters, and pharmacodynamic interactions." *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 13.12 (2017): 1287-1303.
- 4- Forsman, R. W. "Why is the laboratory an integral part of health care?" *Clinical Chemistry* 42.5 (1996): 713-716.
- 5- Tate, J. R., and G. L. Hoffman. "Clinical laboratory error: causes, consequences and control." *Clinical Biochemistry* 34.8 (2001): 573-584.
- 6- Stockley, I. H. *Stockley's drug interactions*. Pharmaceutical Press, 2016.
- 7- Plebani, M. "The detection and prevention of errors in laboratory medicine." *Annals of Clinical Biochemistry* 47.2 (2010): 101-110.
- 8- Ioannidis, J. P. "Why most published research findings are false." *PLoS Medicine* 2.8 (2005): e124.
- 9- Anderson, G. D. "Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants." *Clinical Pharmacokinetics* 35.1 (1998): 1-11.
- 10- Meyer, J. M. "Pharmacotherapy of psychosis: integrating basic neurobiology and clinical practice." *Clinical Neuroscience Research* 4.1 (2004): 1-14.
- 11- De Hert, M., et al. "Metabolic and cardiovascular adverse effects associated with second-generation antipsychotics." *Nature Reviews Drug Discovery* 10.2 (2011): 116-132.
- 12- Rowland, M., and T. N. Tozer. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
- 13- Young, D. S. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*. AACC press, 2018.
- 14- Piketty, M. L., et al. "High-dose biotin interference in streptavidin-biotin immunoassays is prevalent." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 55.6 (2017): 781-788.
- 15- Olson, K. R. *Poisoning & drug overdose*. McGraw-Hill Education, 2018.
- 16- Shah, K., et al. "Clinical decision support systems for drug interactions: a systematic review." *Journal of the American Medical Informatics Association* 23.6 (2016): 1191-1202.
- 17- Hawkins, R. C. "Laboratory staff training in the 21st century." *Clinical Biochemistry* 41.1-2 (2008): 1-9.
- 18- Bossuyt, X. Clinical laboratory medicine: analytical interference by drugs. *EJIFCC* 2021; 32(3):334-342
- 19- Bates, D. W., et al. "Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention." *JAMA* 274.1 (1995): 29-34.

