



Laboratuvar süreçlerine intravasküler kontrast maddelerin preanalitik etkisi

Koza Murat



Giriş

- Günümüzde hastaların teşhis ve tedavisinde radyolojik görüntüleme ve laboratuvar testleri sıklıkla birlikte kullanılmakta
- Kontrast maddeler, bazı laboratuvar test analiz süreçlerini etkileyerek interferansa neden olma potansiyeline sahip
- Bu durum hastaların testlerinin hatalı yorumlanması/hatalı tedavi ve takiplere neden olabilmekte
- Bu nedenle tüm hekimlerin kontrast madde kullanımının sonuçlarını takip etmesi oldukça önemli

Kontrast Maddeler ve özellikleri

- **Kontrast Madde:** Tıbbi görüntüleme sırasında organların veya dokuların kontrastını artırmak için kullanılan bileşikler
- Organik iyot yapılı kontrast maddeler (örneğin, iohexol, iodixanol ve ioversol), X-ışını tabanlı görüntüleme yöntemlerinde en yaygın kullanılan kontrast madde
- Gadolinyum bazlı kontrast maddeler sıklıkla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılmakta

Kontrast Maddeler ve özellikleri-1

- **İyotlu Kontrast Maddeler (İKM)**
- Genellikle intravenöz yoldan kullanılmakta olup, intraarteriyel, intratekal ve intraabdominal yoldan da kullanımları mevcut
- En sık kullanımı, bilgisayarlı tomografi için intravenöz kontrast uygulaması
- Tüm İKM'ler, 3 iyotlu benzoik asit tuzlarıdır.

Kontrast Maddeler ve özellikleri-2

- İKM'ler 3 iyotlu benzoik asit halkasının bir veya iki tane olması ve karboksil grubu içermesine göre 4 grupta sınıflandırılırlar:
 - İyonik monomer (Hiperosmolar maddeler)
 - İyonik dimer (Düşük ozmolariteli maddeler)
 - Noniyonik monomer (Düşük ozmolariteli maddeler)
 - ***Noniyonik dimer (izoozmolar maddeler;kullanımı en kolay-güvenli maddeler)***

Kontrast Maddeler ve özellikleri-3

- **Gadolinium Bazlı Kontrast Madde (GBKM)'ler**
- Manyetik Rezonans (MR) görüntülemesinde kullanılırlar.
- Gadolinium iyonik formda (Gd^{+3}), eşlenmemiş 7 elektronu olan ve bu nedenle paramanyetik özelliklere sahip nadir bir element
- Serbest Gd^{+3} iyonları düşük çözünürlüğe sahip ve oldukça toksik
 - Splenik dejenerasyon, karaciğer nekrozu, voltaj kapılı kalsiyum kanallarının blokajı
- Gd^{+3} iyonlarının polibazik organik maddelerle şelatlanması Gd^{+3} toksisitesini azaltırken, suda çözünürlüğünü artırmakta

Kontrast Maddeler ve özellikleri-4

- GBKM'ler, lineer veya makrosiklik olma yapılarına ve iyonik-noniyonik olma özelliklerine göre sınıflandırılmakta
 - **Lineer ve noniyonik GBKM'ler**
 - Gadodiamid ve gadoversetamid
 - En az stabil olanlardır.
 - **İyonik / non-iyonik, makrosiklik GBKM'ler**
 - Gadoteridol, gadobutrol ve gadotere meglumin
 - **Tüm GBKM'lerin en stabil olanıdır**
 - **İyonik ve lineer olanlar**
 - Gadopentetat dimeglumin, gadobenat dimeglumin, gadoksetat disodyum ve gadofosveset trisodyum
 - Ara kararlılıktadırlar

MALPRACTICE

Analytical interference of intravascular contrast agents with clinical laboratory tests: a joint guideline by the ESUR Contrast Media Safety Committee and the Preanalytical Phase Working Group of the EFLM Science Committee



Aart J. van der Molen¹ , Johannes G. Krabbe² , Ilona A. Dekkers¹ , Remy W. F. Geenen³ , Marie-France Bellin⁴ , Michele Bertolotto⁵ , Torkel B. Brismar⁶ , Janne Cadamuro⁷ , Jean-Michel Correas⁸ , Gertraud Heinz-Peer⁹ , Michel R. Langlois¹⁰ , Andreas H. Mahnken¹¹ , Tomris Ozben¹² , Carlo C. Quattrocchi¹³ , Alexander Radbruch¹⁴ , Peter Reimer¹⁵ , Giles Roditi¹⁶ , Laura Romanini¹⁷ , Carmen Sebastià¹⁸ , Ana-Maria Simundic¹⁹ , Fulvio Stacul²⁰  and Olivier Clement^{21*} 

- Ocak 1990'dan Mayıs 2022'ye kadar PubMed ve Embase veritabanlarında yer alan klinik olarak onaylanmış iyot ve gadolinyum bazlı kontrast maddeler ile yapılan 29 çalışma dahil edilmiş
- Haziran 2022'de Paris'te (Fransa) Avrupa Ürogenital Radyoloji Derneği (ESUR) Kontrast Madde Güvenliği Komitesi (CMSC) üyelerinin bir toplantısında revize edilmiş biçimde kabul edildi ve daha sonra EFLM Preanalitik Evre Çalışma Grubu tarafından onaylanmış

İyot bazlı kontrast madde (İKM) ile yapılan interferans çalışmaları

- **Troponin-I testi ile yapılan çalışmalar:**
- **İopromid** ile koroner anjiyografi yapılan 45 hastada Opus Magnum cTnI immünoassay sistemi (Behring Diagnostics) ile ölçülen TnI düzeylerinin yapıldığı çalışma;
 - İşlemden önce alınan tüm örneklerde TnI sonucu klinik karar düzeyinden (0.5 ng/mL) düşük
 - İşlemden 5 dakika sonra toplanan 38 örnekte bu değer üzerinde
 - İşlemin bitiminden 1 saat sonra TnI değerinin testin klinik karar düzey değerinden düşük
- İopromide ile koroner anjiyografi yapılan 25 hastadan alınan örneklerde Opus Magnum ve ACCESS AccuTnI (Beckman Coulter) cihazlarında TnI sonuçlar karşılaştırılması
 - Opus Magnum cTnI ile elde edilen değerler, işlemden 5 ve 30 dakika sonra 21 hastada testin klinik karar düzeyinin üzerinde
 - Access AccuTnI'ninkiler ise klinik karar düzeyi değerinden düşük

İyot bazlı kontrast madde (İKM) ile yapılan interferans çalışmaları

- Serum örneklerine 12 farklı iyotlu kontrast madde eklenerek, Opus Magnum ve ACCESS AccuTnI (Beckman Coulter) cihazlarında TnI analizi;
 - Opus Magnum cTnI ile ölçülen TnI sonuçlarının hepsinde pozitif yönde bir interferans
 - İnterferansın büyüklüğü kontrast madde konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili
 - Access AccuTnI ile ölçülen TnI sonuçları yalnızca bir kontrast madde de (yani haşhaş tohumu yağı iyotlu etil esteri) TnI değeri yüksek

İyot bazlı kontrast madde (İKM) ile yapılan interferans çalışmaları

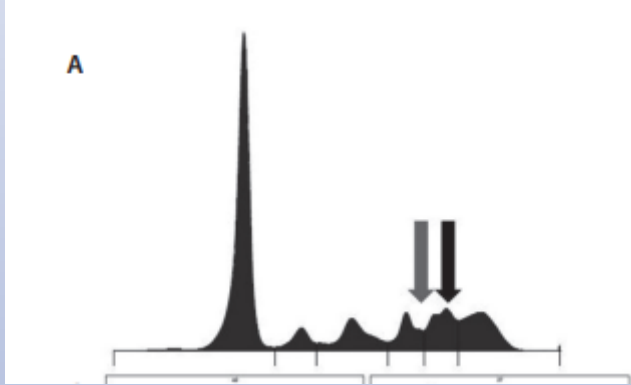
- İohexol'ün endokrin immünoassay testleri üzerindeki etkileşimi ile ilgili olarak yapılan çalışma;
 - Folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinize edici hormon (LH), plazma renin aktivitesi (PRA) ve tiroid uyarıcı hormon (TSH) ölçümlerinde farklı üreticilerde pozitif veya negatif yönde interferans
 - Gözlemlenen bu etki, kontrast maddede tanımlanamayan bir antijenik bölgenin varlığının immünoassay test ölçümünde antikorlarla çapraz reaksiyona girmesi ve/veya iohexol'ün yüksek osmolar yapısından kaynaklanabilmekte

İyot bazlı kontrast madde (İKM) ile yapılan interferans çalışmaları

- M protein test sürecine etkileri:
- M-protein analizi, monoklonal gamopatinin tanısında ve takibinde çok önemli
- İKM kapiller zon elektroforezi(CZE) ile idrar ve kanda monoklonal protein analizinin spektrofotometrik ölçümü üzerinde interferansa neden olabilmekte
 - M proteinlerdeki peptit bağlarındakine benzer bir dalga boyunda UV ışığı absorbe ederek M proteinlerinin varlığını taklit edebilmekte

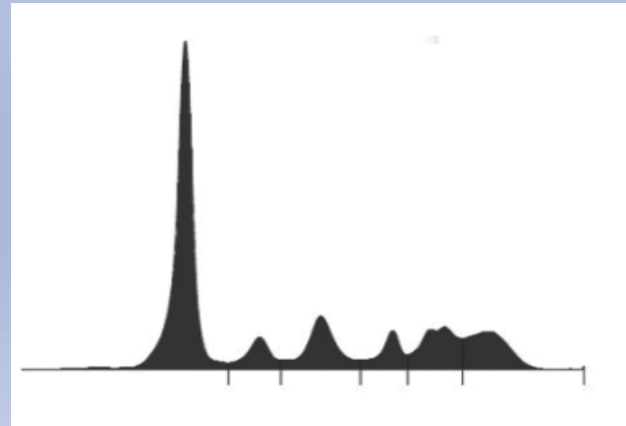
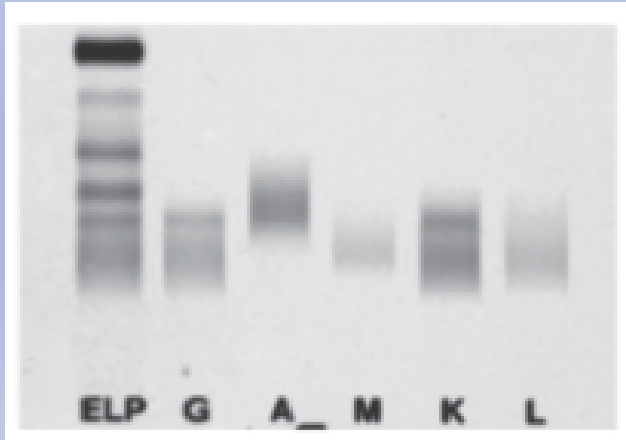
İyot bazlı kontrast madde (İKM) ile yapılan interferans çalışmaları

- İmeprol uygulanan bir işlem sonrasında CZE (CAPILLARYS 2 ,Sebia, Lisses, France) ile yapılan M-protein analizi sonuçları

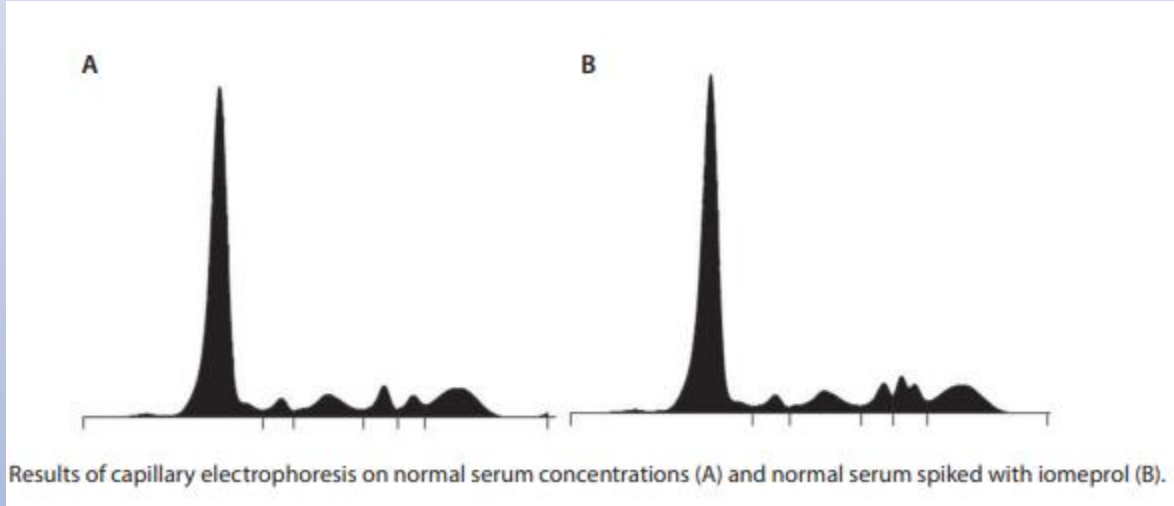


Parameter (unit)	Result	Reference interval
Creatinine (µmol/L)	33	40-66
Haemoglobin (g/L)	131	120-160
Mean cell volume (fL)	89	82-98
Calcium (mmol/L)	2.07	2.08-2.65
Albumin (g/L)	35	34-50
Total protein (g/L)	64	57-82
IgG (g/L)	13.0	6.1-13.0
IgA (g/L)	3.2	0.4-3.5
IgM (g/L)	1.2	0.5-3.0

IgG – immunoglobulin G. IgA – immunoglobulin A. IgM – immunoglobulin M.



İyot bazlı kontrast madde (İKM) ile yapılan interferans alışmaları



- Bu spesifik vakalar, İKM'lerin M-proteininin yanlış ölçümüne neden olabileceğini bu durumun hatalı teşhis ve/veya tedavi ile sonuçlanabileceğine dikkat çekmekte
- Eğer interferans düşünülüyorsa ileri tetkiklerle (immünfiksasyon, immunsübstraksiyon gibi) değerlendirilmesi önerilmekte

İyot bazlı kontrast madde (İKM) ile yapılan interferans çalışmaları

- İodixanol ve iomeprol 'un kolorimetrik ölçüm metotları üzerine etkileri ile ilişkili çalışma;
 - Kalsiyum ve demir test sonuçlarında(kolorimetrik metod) pozitif yönde interferans
 - Magnezyum, çinko (kolorimetrik) ile sodyum(potansiyometrik) test sonuçlarında negatif yönde interferans
- Literatürde İKM'lerin idrar test sonuçlarında da etkileşime neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcut
 - İdrarın özgül ağırlığının analizi sırasında kırılma indeksi kullanılmakta
 - İdrarda İKM'nin varlığı daha yüksek bir kırılma indeksine neden olarak hatalı ölçüme neden olabilmekte

İyot bazlı kontrast madde (İKM) ile yapılan interferans çalışmaları

- İKM varlığında, numune bütünlüğü ve kalitesi de etkilenebilmekte
- Kandaki İKM'nin varlığı nedeniyle kanın yoğunluğunda oluşan değişim, jel hücre seperatörünün özelliklerini değiştirebilmekte bunun sonucunda örnek alınması sırasında numune iğnelerini tıkayarak mekanik sorunlara neden olabilmekte

An Unusual Case of a Primary Blood Collection Tube with Floating Separator Gel

Massimo Daves,^{1*} Giuseppe Lippi,² Giovanni Cosio,¹ Alberto Raffagnini,¹ Evi Peer,¹
Andrea Dangella,¹ Rainer Oberhollenzer,³ and Roberto Cemin³

¹Clinical Biochemical Laboratory, San Maurizio Regional Hospital, Bolzano, Italy

²U.O. di Diagnostica Ematochimica, Dipartimento di Patologia e Medicina di Laboratorio, Azienda
Ospedaliero-Universitaria di Parma, Italy

³Department of Cardiology, San Maurizio Regional Hospital, Bolzano, Italy

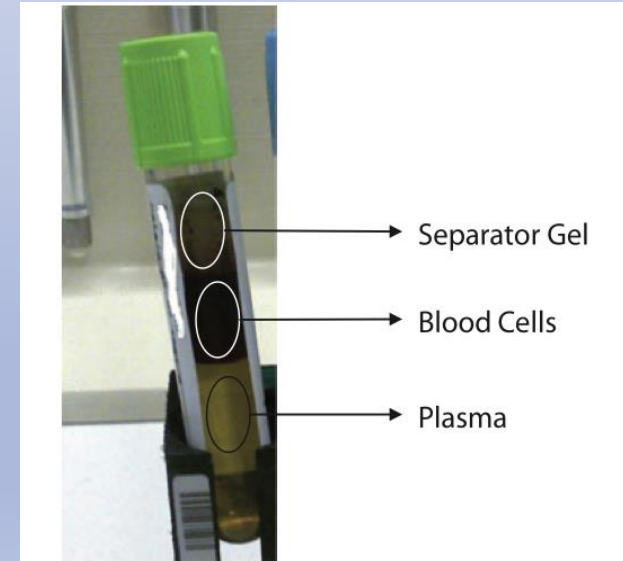


Fig. 1. Inappropriate positioning of the separator gel in a primary lithium heparin blood collection tube. The gel represents the upper layer in the tube, the blood cells lie in the middle, and the plasma at the bottom.

Table 1 Clinical and/or analytical significant biomarker interference of specific ICM**Iodine-based contrast media**

Analyte	Method/technique	Name ICM	Observed Interference (bias)*	Reference
Albumin	Colorimetric assay	Iodixanol	↑	[2]
Aldosterone	Radioimmunoassay with ¹²⁵ I-tracer	Iohexol	↓	[8]
Bicarbonate	Enzymatic assay	Iomeprol, iodixanol	↓	[2]
Calcium	Colorimetric assay	Iomeprol, iodixanol	↑	[2]
Chloride	Ion selective electrode	Iohexol	↓	[16]
Cortisol	Immunoassay with spectrophotometric detection	Iohexol	↑	[8]
C-peptide	Immunoassay with spectrophotometric detection	Iohexol	↓	[8]
Erythrocytes in urine	Fluorescence flow cytometry	Iomeprol	↑	[10]
Follicle Stimulating Hormone	Immunoassay with spectrophotometric detection	Iohexol	↓	[8]
Insulin	Immunoassay with spectrophotometric detection	Iohexol	↓	[8]
Iron	Colorimetric assay	Iodixanol	↑	[2]
LDH	Enzymatic assay	Iodixanol	↓	[2]
Leukocytes in urine	Fluorescence flow cytometry	Iomeprol	↑	[10]
Luteinizing Hormone	Immunoassay with spectrophotometric detection	Iohexol	↓	[8]
Magnesium	Colorimetric assay	Iomeprol	↓	[2]
M-proteins	CZE-UV	Iomeprol, iohexol, sodium/meglumine amidotrizoate, ioversol, iopromide, iobitridol, iopamidol, sodium ioxitalamate	↑, ↓	[6, 17]
Potassium	Potentiometric assay	Iodixanol, Iomeprol	↑	[2]
Renin activity	Radioimmunoassay with ¹²⁵ I-tracer	Iohexol	↓	[8]
Sodium	Potentiometric assay, Ion selective electrode	Iomeprol, iodixanol, Iohexol	↓	[2, 16]
Specific gravity in urine	Refractometry	Iomeprol, Iohexol, Iodixanol	↑	[9, 10]
Thyroid Stimulating Hormone	Immunoassay with spectrophotometric detection	Iohexol	↓	[8]
Troponin I	Immuno-enzymatic assay	11 ICMs, among them Iopromide, Ioversol, Iohexol	↑	[7]
Zinc	Colorimetric assay	Iodixanol	↓	[2]

* ↓ Negative interference (underestimation), ↑ positive interference (overestimation)

N.B. interference may be manufacturer/analyser specific. For detailed information see references

Gadolinium bazlı kontrast madde (GBKM) ile yapılan interferans çalışmaları

- En sık interferansa neden olanlar Gadodiamid ve Gadoversetamid
- En sık gözlemlenen interferans kolorimetrik yöntem ile serum kalsiyum ölçümü
 - Lineer moleküler konfigürasyonuna sahip GBKM'ler
 - Bu interferans diğer serum kalsiyum ölçüm yöntemlerinde örn. Ca-spesifik elektrot, atomik absorpsiyon veya kütle spektrometresinde gözlenmemiş

Gadolinium bazlı kontrast madde (GBKM) ile yapılan interferans çalışmaları

- İn vitro bir çalışmada, dört GBKM'nin çoklu analitler ve çoklu analizörler üzerindeki analitik etkileşimi araştırılmış
 - Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim (ACE), kalsiyum, demir, total demir bağlama kapasitesi (TIBC), magnezyum ve çinko test sonuçlarında kullanılan GBKM'ye bağlı olarak pozitif ve negatif yönde bir interferans
 - Gd^{3+} ilgilenilen analitle etkileşime girerek (örneğin trans-metallasyon) veya kolorimetrik yöntemlerde kromofor ile bağlanarak analitik süreci etkileyebildiği düşünülmekte
- Gadoksetat disodyum, gadoterat meglumin ve gadobutrol ile yapılan bir çalışma
 - Demir ve çinko test sonuçlarında negatif yönlü interferans

Gadolinium bazlı kontrast madde (GBKM) ile yapılan interferans çalışmaları

- Eser elementler ve ağır metaller analizinde Gd^{3+} iyonunun ICP-MS ölçüm teknikleri ile yapılan ölçümleride etkileyebilmekte
 - Özellikle ICP-MS ile selenyum analizi sırasında, benzer kütle-yük oranları nedeniyle ^{156}Gd 'nin varlığında interferans
 - Gd iyonları iyonizasyon işlemini etkileyerek ölçülen analitlerin (eser elementler ,ağır metaller ve kullanılan standart çözeltiler) iyonizasyonunu baskılayabilmekte

Gadolinium bazlı kontrast madde (GBKM) ile yapılan interferans çalışmaları

Table 2 Clinical and/or analytical significant biomarker interference of specific GBCA

Gadolinium-based contrast agents

Analyte	Method/technique	Name GBCA	Observed interference (bias)*	Reference
ACE	Colorimetric enzymatic reaction	Gadodiamide, gadoversetamide	↓	[24]
Calcium	Several colorimetric assays	Gadodiamide, gadoversetamide	↓	[23, 24]
Iron	Colorimetric assay	Gadodiamide, gadoversetamide, gadopentetate dimeglumine, gadoxetate disodium	↓,↑	[2, 24]
Magnesium		Gadodiamide, gadoversetamide	↓,↑	[24]
Selenium	ICP-MS	Not specified	↑	[26]
TIBC	Colorimetric assay	Gadodiamide, gadoversetamide	↑	[24]
Troponin I	Immuno-enzymatic assay	Gadopentetate dimeglumine	↑	[7]
Zinc	Colorimetric assay	Gadodiamide, gadoversetamide, gadopentetate dimeglumine, gadoteridol, gadoxetate disodium	↓	[2, 24]

↓ Negative interference (underestimation), ↑ positive interference (overestimation)

Interference may be manufacturer/analyser specific. For detailed information see references

Gadodiamide and gadoversetamide are currently not on the market in the EU

Kontrast Maddelerin atılımı

- Kontrast maddeler glomerüler filtrasyon yoluyla elimine edilmekte
 - Ek olarak, karaciğere özgü GBKM'ler , intravasküler dozun %50'sine kadar kısmi hepatik atılıma sahip
- Hem İKM hem de GBKM için plazmadaki yarılanma ömrü, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) normal olan hastalarda yaklaşık 2 saat
- İKM'lerin normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda eliminasyon yarılanma ömürleri 90- 120 dakika
 - Bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda bu süre haftalara uzayabilmekte
 - Ciddi bozulmuş böbrek fonksiyonları olan hastalarda, ioxanol için yarılanma ömrü 23 saat, iohexol için ise 27.2 saat olarak bulunmuş

Table 3 Recommendations of delay in blood or urine collection after administration of contrast media, based on kinetic and clearance information [28]

Kidney Function	Delay blood collection by:	Delay urine collection by:
eGFR > 60 mL/min/1.73 m ²	At least 4 h and optimally 12 h after administration of the contrast medium	At least 24 h after administration of the contrast medium
eGFR 30–60 mL/min/1.73 m ²	At least 16 h and optimally 48 h after administration of the contrast medium	At least 48 h after administration of the contrast medium
eGFR < 30 mL/min/1.73 m ²	At least 2.5 days (60 h) and optimally 7 days (168 h) after administration of the contrast medium	At least 7 days (168 h) after administration of the contrast medium

Sonuç

- Kontrast madde kullanımı artık tanısal görüntülemede yaygın hale gelmiştir ve bazı laboratuvar testlerini çeşitli derecelerde etkilediği literatürde yer alan çalışmalarda gösterilmiştir.
- ESUR, hastanın hatalı değerlendirilmesini önlemek için kan ve idrar testlerinin kontrast madde uygulanmasından önce yapılmasını önermekte
- Görüntüleme sonrası acil olmayan kan ve idrar testlerinin idrardaki kontrast madde konsantrasyonunun artık saptanmadığı zamana kadar ertelenmesi önerilmekte
- Acil durumlarda kan ve idrar analizi yapılabilir ancak hem klinisyenler ve hem de laboratuvar uzmanları kontrast maddenin potansiyel etkilerinin farkında olmalıdır.



Laboratuvar süreçlerine intravasküler kontrast maddelerin preanalitik etkisi

