

---

# Stabiliteit van analieten in bloed na afname

Bachelorscriptie Evelien Dijkstra – S2644738. Afdeling: Laboratoriumgeneeskunde.

Begeleiding: Joyce Doorn en Janneke Dijck-Brouwer. Datum: 29-11-2019

---

## SAMENVATTING

**Introductie:** Er is gekeken naar de kennis over de stabiliteit van parameters die in bloed bepaald kunnen worden zodat later onderzoek gedaan kan worden naar de stabiliteit van onbekende parameters. **Methode:** Voor dit literatuuronderzoek zijn drie artikelen gebruikt. In deze onderzoeken wordt de stabiliteit van parameters onderzocht. Er is bloed afgenomen van zowel gezonde mensen als klinische patiënten. Het bloed is bewaard onder verschillende condities waarbij tijd tot centrifugeren, temperatuur en anticoagulans verschillenden. **Resultaten:** Uit de onderzoeken is gebleken dat fosfaat, MCV, ACTH en insuline niet stabiel zijn. Daarnaast zijn ferritine, foliumzuur, kalium, magnesium, C-peptide – nuchter, IgG en alfa-1-antitrypsine twijfelachtig. **Conclusie:** Uit dit literatuuronderzoek is gebleken dat de stabiliteit van verschillende analieten onderzocht moet worden. Van Algemene Hematologie en Chemie met SST-gel: alfa-1-foetoproteïne en Beta-HCG. Van Algemene Hematologie en Chemie met anticoagulans lithium-heparine: ferritine, foliumzuur, kalium, magnesium, bilirubine-direct, cholinesterase, CK-MB-activiteit, CK-MB-massa, D-Dimeren, galzouten, NT-pro-BNP, osmolaliteit en troponine T. Van Algemene Hematologie en Chemie met anticoagulans EDTA: leukocyten, trombocyten, machine diff, granulocyten, basofielen, ery. parameters, reticulocyten parameters, MPV, PDW, IPF, neturo absoluut, eo absoluut en BSE. Van Laboratorium Bijzondere Chemie; Endocrinologische bepalingen in plasma: 21-desoxycortisol, 17-hydroxyprogesteron, androsteendion, dihydrotestosteron, DHEA, catecholaminen, 11-desoxy cortisol, 11-desoxy corticosteron, corticosteron, metanefrinen, serotonine/indolprofiel in plaatjesrijk plasma en vrij testosteron. Van Laboratorium Bijzondere Chemie; Porfyrieonderzoek, Farmacogenetica en Farmacokinetiek, MDL-bepalingen, Vitaminestatus en Overige bepalingen: protoforfyryne, koper, zink, APO-E, azathiopurine metaboliëten, L-Dopa, TPMT-fenotypering en genotypering, methylmalonzuur, vitamine A, B1, B2, B6, C, E en K1 en ACE-fenotypering. En van Laboratorium Bijzondere Chemie; Endocrinologie en Botmerkers: C-peptide – nuchter, IgG, Alfa-1 antitrypsine, aldosteron glucuronide, AMH, inhibine B, renine, stoorfactor TSH/FT4, 1,25-dihydroxy vitamine D, copeptine, lipo-proteïne-a, homocysteïne, botspecifiek AF, CTX en P1NP.

## Introductie

In het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) vindt veel bloed-analyse plaats. Mensen vanuit, voornamelijk, de drie noordelijke provincies komen naar het UMCG voor een behandeling. Hiervoor laten ze doorgaans bloed laten afnemen wat wordt gebruikt voor analyse. Als iemand alleen voor een klein bloedonderzoek ver moet reizen, is dat niet heel patiëntvriendelijk. Labonovum® heeft een thuis-bloedafnamesysteem ontwikkeld, HemCol, zodat patiënten thuis met een vingerprikje bij zichzelf bloed kunnen afnemen. Dit bloed wordt opgevangen in een buisje, waar een onbekende vloeistof in zit die ervoor zou moeten zorgen dat de meeste parameters in bloed 3 – 5 dagen stabiel blijven. Het buisje kan vervolgens per post naar het laboratorium worden gestuurd, waar het geanalyseerd kan worden. Nog niet van alle parameters is bekend of deze bepaald kunnen worden in materiaal dat thuis is afgenomen met dit thuis-bloedafnamesysteem. In het UMCG kunnen verschillende bepalingen uit bloed worden gedaan. Dit kunnen Algemene Hematologie en Chemie bepalingen zijn, Laboratorium Bijzondere Chemie bepalingen en Laboratorium Bindingsanalyse

bepalingen zijn. De bepalingen die volgens de fabrikant van het HemCol systeem gedaan kunnen worden zijn te vinden in

Tabel 1 (1).

HemCol Lithium Heparine				HemCol EDTA
ALAT	CRP	IgM	Totaal eiwit	HbA1C
HemCol Lithium Heparine				HemCol EDTA
ALAT	CRP	IgM	Totaal eiwit	HbA1C
Albumine	CRP (tot 30 mg/L)	Izer	Transferrine	Hemoglobine
Alkalische fosfatase	Ferritine	Kreatinine	Triglyceriden	Hematocriet
Alkalische fosfatase		Kreatinine	Triglyceriden	Hematocriet
Allergie inhalatie	ESH	LDL-cholesterol	TSH	MCV
Allergie voedsel	Gamma-GT	LH	Ureum	Erythrocyten
Amylase	HbA1C	Magnesium	Vitamine B12	Trombocyten
Allergie voedsel	Gamma-GT	LH	Ureum	Erythrocyten
Amylase	HbA1C	Oestradiol	Vitamine B12	Trombocyten
Anti-CCP	HDL-cholesterol	Oestradiol		Leukocyten
Cholesterol	IgA	Reumafactor		Lymfocyten
ASAT	IgE	Reumafactor		Neutrofiële granulocyten
Cholesterol	IgE	Reumafactor		Neutrofiële granulocyten
CMV IgG	IgG	Testosteron		Monocyten

Tabel 1: HemCol bepalingen die uitgevoerd kunnen worden volgens Labonovum®

Bloed kan op verschillende manieren afgenomen worden. Dit kan veneus (ader), arterieel (slagader) of capillair (haarvat). Volbloed, dat bestaat uit plasma met vele opgeloste stoffen en verschillende bloedcellen, wordt afgenomen van de patiënt en gaat stollen. Als bloed stolt komen er stoffen vrij uit de trombocyten. Om te zorgen dat bloed niet stolt en dus secretie van stoffen uit de trombocyten tegen te gaan, kunnen verschillende anticoagulantia worden toegevoegd. Twee voorbeelden van anticoagulantia zijn ethyleen-diamino-tetra-azijnzuur (EDTA) en heparine. Plasma wordt vaak gebruikt voor onderzoek aangezien plasma voedingsstoffen, hormonen, eiwitten en afvalstoffen van cellen bevat. Voordat plasma voor analyse gebruikt kan worden, moet het eerst gescheiden worden van de bloedcellen. Plasma wordt verkregen door het bloed te centrifugeren. De cellen bevinden zich hierna onderin en het supernatant is het plasma. Naast plasma kan er ook onderzoek uitgevoerd worden in serum. Serum wordt verzameld door bloed te laten stollen en met behulp van centrifugeren de bloedkoek te verwijderen. Het verschil tussen plasma en serum is dat in plasma wél fibrinogeen of andere bloedstollingsfactoren aanwezig zijn en in serum niet (2). Naast bloedstolling heeft stofwisseling van de cellen ook invloed op bepalingen in bloed. Cellen gebruiken glucose en zuurstof, wat nog aanwezig is op moment van afname, waarbij fosfaat wordt gevormd. Hierdoor daalt de concentratie glucose in het bloed, wat zorgt voor een onbetrouwbare uitslag.

Daarnaast verandert de kaliumconcentratie in het bloed na afname. De kaliumconcentratie in de cel wordt geregeld door de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase pomp, deze werkt optimaal bij 37°C. Na bloedafname is deze temperatuur een stuk lager en is de pomp daardoor minder actief. Dit heeft als gevolg dat er minder kalium de cel in wordt gepompt en dus dat kaliumconcentratie die gemeten wordt in het plasma, hoger zal zijn. Verder speelt de stabiliteit van stoffen in bloed een belangrijke factor, dit is afhankelijk van de tijd en de temperatuur vanaf afname tot de analyse (3).

Voor het thuis-bloedafnamesysteem wordt capillair bloed afgenomen. Een capillair is een kleine, eencellige bloedvatwand zonder spierweefsel, in tegenstelling tot de venen en de arteriën. Capillair bloed bevat net als venen en arteriën bloedgassen, rode bloedcellen, witte bloedcellen, bloedplaatjes en metabolieten zoals glucose, lactaat, ureum en creatinine, en metaalionen, bijvoorbeeld lood. Tussen capillair, veneus en arterieel bloed zitten concentratieverschillen. Zo is er een 5-10 mg/dl verschil in glucose, is de pCO<sub>2</sub> in capillair bloed lager dan in veneus en arterieel bloed en de pO<sub>2</sub> hoger dan in veneus bloed, maar lager dan in arterieel bloed (4).

Waar rekening mee gehouden moet worden bij capillaire bloedafname is dat door het vingerprikje weefselvloeistof vrijkomt. Daarom moet de eerste druppel bij capillaire bloedafname niet verzameld worden in het buisje (5). In het onderzoek van Tang et al. zijn verschillende capillaire bloedafnamesystemen getest waaruit blijkt dat er accuraat getest kan worden met capillair-afgenomen bloed, maar dat er altijd rekening gehouden moet worden met het feit dat het geen veneus bloed is.

*Het doel van dit literatuuronderzoek is om te achterhalen van welke parameters al bekend is dat ze stabiel blijven of niet, deze hoeven niet onderzocht te worden, en van welke parameters dit nog niet bekend is en dus wel onderzocht moeten worden.*

## Methoden

Voor dit literatuuronderzoek zijn verschillende artikelen gebruikt. De artikelen bevatten informatie over de analieten die worden gebruikt voor algemene bepalingen en voor bijzondere bepalingen.

Bij het onderzoek van Oddo et al. is bloed van 50 schijnbaar gezonde donoren verzameld die gebruikt zijn om 81 analieten te onderzoeken, zie Tabel 2. Van meerdere biochemische, hematologische stollings- en hormonale analieten zijn de gemiddelde waarden onder verschillende condities vergeleken. Voor de biochemische analieten in volbloed is gebruik gemaakt van glazen en lithium-heparine buisjes. Voor biochemische analieten in serum en plasma is er ook nog gebruik gemaakt van 'serum separation tubes' (SST) buisjes. Voor de hematologische - en stollingsanalieten is gebruik gemaakt van K3 EDTA- en citraat-theofilline-adenosine-dipyridamol-(CTAD)-buisjes. Voor de hormonale analieten in volbloed is gebruik gemaakt van glazen en K3 EDTA-buisjes. Voor hormonale analieten in serum en plasma is er ook nog gebruik gemaakt van SST-buisjes (6).

Tabel 2: Onderzoek Oddo et al.: onderzochte analieten

Biochemistry				Hematology and coagulation		Hormonology	
Modular® PP (Roche Diagnostics)	BNProspec® (Siemens)	RxDimension® (Siemens)	G5® (Tosoh)	Advia 120® (Siemens)	STAR® (Stago)	Cobas® 6000 e601 (Roche Diagnostics)	Liaison® (Diasorin)
Alanine aminotransferase (ALT), albumin (AL), alkaline phosphatase (ALP), amylase (AM), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin (TB), bicarbonate (BIC), calcium (Ca), chloride (Cl), total cholesterol (TC), creatinine (CREA), creatine kinase (CK), fructosamin (FRU), $\gamma$ -glutamyltransferase (GGT), glucose (GLU), iron (Ir), lactate (LAC), lactate dehydrogenase (LD), lipase (LIP), magnesium (Mg), phospholipids (PLIP), inorganic phosphorus (P), potassium (K), total protein (TP), sodium (Na), triglyceride (TG), urea (BUN), uric acid (UA), cholesterol component in HDL (HDL) and LDL	Apolipoprotein A1 (ApoA1), Apolipoprotein B (ApoB), haptoglobine (HAP), $\alpha$ 2 macroglobulin (AMG), transferrin (TF), soluble transferrin receptor (STFR)	Myoglobin (MG), C-Reactive Protein (CRP)	HbA1c	Red blood cells counts (RBC), hemoglobin concentration (HG), hematocrit (HT), mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), mean corpuscular hemoglobin (MCH), white blood cell counts (WBC), neutrophil (N:C), eosinophil (E:C), monocyte (M:C), lymphocyte (L:C) counts, platelet counts (P:C)	Fibrinogen (FG), Prothrombin Time (PT), Factors II, X, V, Activated partial Thromboplastin Time (APTT), Anti Thrombin III (AT)	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol (COR), C-peptide (C P), C-telopeptide (CTELO), Insulin (INS), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), osteocalcin (OST), parathyroid hormone (PTH), progesteron (PROG), folate (FOL), vitamin B12 (vB12), DHEA sulfate (DHEAS), prolactin (PROL), testosterone (TEST), TSH, free T3 (FT3), free T4 (FT4), SHBG	Vitamin D (vit D), growth hormone (Gh), insulin -like growth factor (IGF-1).

De duur van het verzamelen van bloed was kort (maximaal 5 minuten) om verschillen tussen het eerste en laatste buisje te voorkomen. Van elk bloedmonster is een gemiddelde beginwaarde (T<sub>0</sub>) per analiet bepaald. Vervolgens is voor elk analiet bij 4 en 25 °C na 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 48 en/of 72 uur de gemiddelde waarde (T<sub>x</sub>) en vervolgens het verschil ten opzichte van de beginwaarde bepaald aan de hand van de volgende formules (6):

$$\text{Gemiddelde verschil } \%: \frac{(T_x - T_0)}{T_0} * 100$$

$$\text{Total Change Limit} = \sqrt{(2.77 CVa)^2 + (0.5 CVb)^2}$$

Hierbij is CVa de analytische onnauwkeurigheid en CVb de intra-individuele verschillen.

Bij het onderzoek van Ellis et al. is 80 ml bloed verzameld van gezonde vrijwilligers. Er zijn gegevens van 8-11 vrijwilligers gebruikt per analiet, met een totaal van 17 hormonen: adrenocorticotropisch hormoon (ACTH), aldosteron,  $\alpha$ -subunits van gonadotrofine (ASU vrij en ASU totaal), arginine vasopressine (antidiuretisch hormoon) (AVP), C-peptide, follikel stimulerend hormoon (FSH), groei hormoon (GH), glucagon, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), IGF binding proteïn 3 (IGFBP3), insuline, leptine, luteïniserend hormoon (LH), oestradiol (E2), prolactine, parath-hormoon (PTH) en vasoactief intestinale polypeptide (VIP) (7).

Direct na afname is een nulmeting gedaan, de overige buisjes zijn bewaard bij 4 °C dan wel 24 °C en gecentrifugeerd na respectievelijk 0.5, 6 of 24 uur. Vervolgens is er gekeken naar de 'rate of change' ten opzichte van de waarde van de nulmeting van de hormonen. Hierbij is gebruik gemaakt van de volgende formule (7):

$$y = e^{kt}$$

Hierbij is  $y$  de begin-hormoon-concentratie,  $k$  de 'rate of change' en  $t$  de tijd

Bij het onderzoek van Hendriksen et al. zijn veneuze bloedmonsters van 106 klinische patiënten verzameld. De bloedmonsters zijn geanalyseerd op moment van afname en na opslag en transport van volbloed in lithium-heparine of serum buisjes voor 10 uur bij  $21 \pm 1$  °C. Voor de nulmeting zijn bloedmonsters bij kamertemperatuur binnen 30-90 minuten na afname gecentrifugeerd. De overige bloedmonsters zijn na 10 uur gecentrifugeerd. Binnen 3 uur na centrifugeren zijn de bloedmonsters geanalyseerd. In totaal zijn er 35 analieten onderzocht. De gemiddelde afwijking en variatiecoëfficiënt zijn berekend aan de hand van de volgende formules (8):

$$\text{Gemiddelde afwijking (\%)}: \frac{\sum \frac{100 * (X_{10} - X_0)}{X_0}}{N}$$

Hierbij is  $X_{10}$  de waarde na 10 uur,  $X_0$  de beginwaarde en  $N$  het totaal aantal paren.

$$\text{Variatiecoëfficiënt (\%)}: 100 * \frac{S}{\bar{X}}$$

Hierbij is  $\bar{x}$  het gemiddelde van alle waarden en  $S$ :

$$S = \sqrt{\frac{\sum (X_{10} - X_0)^2}{2N}}$$

Vervolgens is er een gepaarde t-test met  $p < 0.05$  uitgevoerd om te bepalen om de uitslagen significant zijn.

## Resultaten

In tabellen 3 t/m 8 zijn de resultaten van het onderzoek van Oddoze (6) te vinden. De tabellen laten alleen de analieten zien waarbij de TCL is overschreden. De biochemische analieten die stabiel bleven na 24 uur opslag bij 4 °C en 25 °C in zowel volbloed als in plasma in glas, lithium-heparine en SST-buisjes zijn: natrium, chloride, totaal eiwit, albumine, calcium, ureum, totaal bilirubine, urinezuur, creatinine, totaal cholesterol, triglyceride, fosfolipiden, HDL- en LDL-cholesterol, fructosamine, ijzer, ALP, ALT, AST, CK, amylase, GGT, CRP, lipase, ApoA1, ApoB, haptoglobine,  $\alpha$ 2-macroglobuline, transferrine, oplosbare transferrinereceptor en myoglobine. HbA1c is stabiel in volbloed dat bewaard is voor 24 uur bij 4 en 25 °C in een K3 EDTA-buisje.

Tabel 3: Resultaten onderzoek Oddoze et al.: stabiliteit van biochemische analieten in volbloed (6)

Analytes	To	Tubes	TCL	Mean difference%								Acceptable delays	
				T2h		T4h		T6h		T24h		4 °C	25 °C
				4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C		
K <sup>+</sup>	4.3 mmol/L	Glass tube Li heparin	±2.8%	+8.7 <sup>a</sup> +5.8 <sup>a</sup>	+2.4 +3.5 <sup>a</sup>	+18.3 <sup>a</sup> +13.8 <sup>a</sup>	+2.4 +4.3 <sup>a</sup>	+36.1 <sup>a</sup> NT	+3.8 <sup>a</sup> NT	+132.0 <sup>a</sup> NT	+18.7 <sup>a</sup> NT	<2 h <2 h	4 h <2 h
Bicarbonate	28.9 mmol/L	Glass tube Li heparin	±8.6%	-1.3 -0.2	+0.9 +0.1	-1.4 -0.6	+1.4 -1.0	-5.0 NT	-6.6 NT	-0.9 NT	-5.1 NT	24 h >4 h	24 h >4 h
Inorganic phosphorous	1.09 mmol/L	Glass tube Li heparin	±5.2%	+1.6 +1.3	0.0 -4.4	+1.9 +1.6	-2.1 -7.9 <sup>a</sup>	-0.5 NT	-3.8 NT	-2.2 NT	+20.1 <sup>a</sup> NT	24 h >4 h	6 h 2 h
Lactate	1.33 mmol/L	Fluoride	±17.8%	NT	NT	NT	NT	+10.6	+9.9	+16.2	+31.7 <sup>a</sup>	24 h	6 h
LD	158 UI/L	Glass tube	±6.4%	+5.1	+6.5 <sup>a</sup>	5.2	+6.8 <sup>a</sup>	+6.8 <sup>a</sup>	+11.3 <sup>a</sup>	+12.3 <sup>a</sup>	+14.0 <sup>a</sup>	4 h	<2 h
Glucose	4.73 mmol/L	Glass tube Li heparin Fluoride	±4.5%	-4.0 -4.3 NT	-9.5 <sup>a</sup> -10.0 <sup>a</sup> NT	-7.5 <sup>a</sup> -6.7 <sup>a</sup> NT	-17.0 <sup>a</sup> -15.8 <sup>a</sup> NT	-8.8 <sup>a</sup> NT	-19.7 <sup>a</sup> NT	-33.0 <sup>a</sup> NT	-62.8 <sup>a</sup> NT	2 h 2 h 24 h	<2 h <2 h 24 h
Magnesium	0.86 mmol/L	Glass tube Li heparin	±5.5%	-0.1 -0.3	+0.8 +0.1	-0.7 -0.7	+2.1 +0.5	+0.5 NT	+1.4 NT	+2.7 NT	+6.4 <sup>a</sup> NT	24 h >4	6 h >4 h

NT: non tested; To: initial value; TCL: Total Change Limit.

<sup>a</sup> Exceeds the TCL.

Tabel 4: Resultaten onderzoek Oddoze et al.: stabiliteit van biochemische analieten in serum of plasma (6)

Analytes	To	Tube	TCL	Mean difference%								Acceptable delays	
				T2h		T4h		T6h		T24h		4 °C	25 °C
				4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C		
K <sup>+</sup>	4.3 mmol/L	Glass tube SST Li heparin	±28%	+0.7 +1.1 +0.8	-0.6 +0.6 +1.2	+1.0 +1.3 +1.4	+1.5 NT -1.8	+2.8 +0.6 NT	-1.0 +1.3 NT	+20.6 <sup>a</sup> +0.9 NT	+0.1 +1.1 NT	6 h 24 h >4 h	24 h 24 h >4 h
Bicarbonate	28.9 mmol/L	Glass tube SST Li heparin	±8.6%	+2.6 +2.8 +1.0	+0.3 +0.6 -0.1	+1.7 +2.7 -0.5	+1.7 0.0 -0.8	0.0 -7.3 NT	-6.5 13.0 <sup>a</sup> NT	-7.5 -8.8 <sup>a</sup> NT	-2.0 -13.2 <sup>a</sup> NT	-5.5 6 h >4 h	24 h 4 h >4 h
Inorganic phosphorous	1.09 mmol/L	Glass tube SST Li heparin	±5.2%	+0.3 +0.8 +0.6	+1.9 +1.1 +0.5	+0.4 +0.5 +0.9	+0.4 +2.1 +0.7	+0.9 +0.1 NT	-18 -0.8 NT	0.0 -0.8 NT	-0.4 +2.6 NT	+7.0 <sup>a</sup> +3.8 NT	24 h 24 h >4 h
Lactate	1.33 mmol/L	Fluoride	±17.8%	NT	NT	NT	NT	+8.8	+3.1	+11.8	+6.8	24 h	24 h
LD	158 UI/L	Glass tube SST	±6.40%	NT NT	NT NT	NT NT	NT NT	-0.6 +3.8	+1.5 +5.8	+1.2 4.2	+4.1 +6.9 <sup>a</sup>	24 h 24 h	24 h 6 h
Glucose	4.73 mmol/L	Glass tube SST Li heparin Fluoride	±4.5%	-0.5 +1.2 -1.1	+1.7 +0.8 0.0	-0.6 +0.9 -1.9	0.0 +2.0 -2.8	-2.6 +0.9 NT	-6.6 <sup>a</sup> +1.7 NT	-11.9 <sup>a</sup> +1.1 NT	-17.7 <sup>a</sup> +0.6 NT	6 h 24 h >4 h	4 h 24 h >4 h
Magnesium	0.86 mmol/L	Glass tube SST Li heparin	±5.5%	-0.3 -0.8 -0.5	-0.7 -0.6 -0.6	-0.8 0.0 -0.5	-0.1 -1.0 +0.1	-0.1 -0.4 NT	+0.6 +1.1 NT	+0.5 +0.1 NT	+2.5 +1.4 NT	24 h 24 h >4 h	24 h 24 h 4 h

NT: no tested; To: initial value; TCL: Total Change Limit.

<sup>a</sup> Exceeds the TCL.

Tabel 5: Resultaten onderzoek Oddoze et al.: stabiliteit van hematologische en stollingsanalieten in volbloed (6)

Analytes	To	Tube	TCL	Mean difference%				Acceptable delays	
				T 6 h		T 24 h		4 °C	25 °C
				4 °C	25 °C	4 °C	25 °C		
MCV	85.2 fL	K3 EDTA	±1.7%	+0.4	+1.2	+0.8	+4.9 <sup>a</sup>	24 h	6 h
MCH	21.1 mmol/L Er	K3 EDTA	±2.8%	-0.5	-1.3	-1.0	-4.8 <sup>a</sup>	24 h	6 h
APTT	32 s	CTAD	±5.3%	+3.9	+3.6	+10.0 <sup>a</sup>	+5.4 <sup>a</sup>	6 h	6 h

To: initial value; TCL: Total Change Limit; Er: erythrocytes.

<sup>a</sup> Exceeds the TCL.

Tabel 6: Resultaten onderzoek Oddoze et al.: stabiliteit van hematologische en stollingsanalieten in plasma (6)

Analytes	To	Tube	TCL	Mean difference%				Acceptable delays	
				T 6 h		T 24 h		4 °C	25 °C
				4 °C	25 °C	4 °C	25 °C		
APTT	32 s	CTAD	±5.3%	+4.5	+3.5	+10.1 <sup>a</sup>	+8.5 <sup>a</sup>	6 h	6 h

To: initial value; TCL: Total Change Limit; Er: erythrocytes.

<sup>a</sup> Exceeds the TCL.

Tabel 7: Resultaten onderzoek Oddoze et al.: stabiliteit van hormonale analieten in volbloed (6)

Analytes	To	Tubes	TCL	Mean difference%								Acceptable delays	
				T 6 h		T 24 h		T 48 h		T 72 h		4 °C	25 °C
				4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C		
FSH	12.7 UI/L	Glass tube K3 EDTA	±9.8%	+1.1 +0.4	+2.0 +0.9	+1.8 +1.2	+3.6 +3.4	+2.7 +2.1	+6.1 +8.1	+3.9 +3.4	+8.2 +10.5 <sup>a</sup>	72 h 48 h	72 h 48 h
Estradiol	168.4 ng/mL	Glass tube K3 EDTA	±13.9%	-2.2 +4.4	+2.8 +4.7	+0.2 +4.8	+3.8 +7.6	+9.6 +2.6	+9.3 +3.9	+7.2 +5.5	+10.6 +1.5	72 h 72 h	72 h 72 h
Prolactin	236 mUI/L	Glass tube K3 EDTA	±6.6%	-0.8 -1.6	+0.3 +0.1	+0.1 -0.8	+0.1 +2.5	-0.2 +1.2	+2.0 +7.7 <sup>a</sup>	-0.1 +3.2	+4.1 +10.6 <sup>a</sup>	72 h 24 h	72 h 24 h
Folate	14.1 nmol/L	Glass tube	±22.4%	+7.7	+2.4	+6.2	-4.7	+2.8	-15.1	+4.3	-27.4 <sup>a</sup>	72 h	48 h
Insulin	10.6 mUI/L	Glass tube K3 EDTA	±14.4%	-3.7 -8.9	+0.1 -6.4	-9.3 -8.1	-22.1 <sup>a</sup> -5.5	-10.2 -5.5	NT -7.6	-11.4 -8.2	NT -11.2	72 h 72 h	6 h 72 h
C-peptide	0.73 nmol/L	Glass tube K3 EDTA	±9.5%	-0.6 -1.0	-2.0 -1.9	-2.1 -1.5	-18.4 <sup>a</sup> -6.5	-1.6 -0.3	-23.7 <sup>a</sup>	-3.9 -2.0	NT -41.3 <sup>a</sup>	72 h 24 h	6 h 24 h
PTH	5.85 pmol/L	Glass tube K3 EDTA	±16.0%	+0.5 +0.8	-7.7 +2.9	-1.1 +1.4	-29.0 <sup>a</sup> +1.7	-5.8 +0.9	-3.2	-6.6 -0.2	NT -7.8	72 h 72 h	6 h 72 h
Osteocalcin	27.0 ng/mL	Glass tube K3 EDTA	±8.9%	-5.3 -5.7	-9.7 <sup>a</sup> -8.1	-6.1 -8.4	-30 <sup>a</sup> -19 <sup>a</sup>	-9.9 <sup>a</sup> -7.8	NT -29 <sup>a</sup>	-14.6 <sup>a</sup> -10.9 <sup>a</sup>	NT -38 <sup>a</sup>	24 h 48 h	<6 h 6 h
C-telopeptide	0.41 ng/mL	Glass tube K3 EDTA	±8.4%	-7.8 -4.5	-11.0 <sup>a</sup> -2.4	-14.8 <sup>a</sup> -6.8	-41 <sup>a</sup> -5.8	-15.8 <sup>a</sup> -3.0	NT -1.1	-23.2 <sup>a</sup> -0.6	NT -4.4	6 h 72 h	<6 h 72 h

  

Analyte	To	Tube	TCL	Mean difference%					Acceptable delays						
				T 4 h		T 8 h		T 12 h	T 16 h	T 24 h	4 °C	25 °C			
				4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C						
ACTH	4.72 pmol/L	K3 EDTA	±7.5%	-1.6	-6.7	-4.2	-10.4 <sup>a</sup>	-6.6	13.3 <sup>a</sup>	-3.5	-142 <sup>a</sup>	-4.8	-23.7 <sup>a</sup>	24 h	4 h

NT: Not tested; To: initial value; TCL: Total Change Limit.  
<sup>a</sup> Exceeds the TCL.

Tabel 8: Resultaten onderzoek Oddoze et al.: stabiliteit van hormonale analieten in serum of plasma (6)

**Table 4b**  
 Stability of hormonal analytes on serum or plasma.

Analytes	To	Tubes	TCL	Mean difference%								Acceptable delays	
				T 6 h		T 24 h		T 48 h		T 72 h		4 °C	25 °C
				4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C	4 °C	25 °C		
FSH	12.7 UI/L	Glass tube SST K3 EDTA	±9.8%	+1.1 +0.8 -0.1	+1.0 +2.3 +0.6	+3.0 +4.0 +1.8	+3.5 +6.4 +2.1	+1.5 +2.6 +1.8	+2.8 +4.2 +1.9	+2.9 +3.7 +2.3	+4.5 +5.7 +2.9	72 h 72 h 72 h	72 h 72 h 72 h
Estradiol	168.4 ng/mL	Glass tube SST K3 EDTA	±13.9%	-3.2 -1.3 +2.3	+0.8 -3.1 +3.8	+2.0 +8.5 +5.7	+2.5 NT +5.2	+8.7 -1.0 +5.0	+8.5 +4.2 +2.6	+8.3 -1.3 +0.4	-0.6 -15.0 <sup>a</sup> +1.0	72 h 48 h 72 h	72 h 72 h 72 h
Prolactin	236 mUI/L	Glass tube SST K3 EDTA	±6.6%	-1.7 -1.5 -1.3	-1.4 -0.9 -1.2	-0.5 +0.1 0.0	-0.6 -1.6 +0.4	-1.1 -0.4 +0.1	-1.7 -2.0 +0.05	-1.0 -0.5 +0.1	-2.2 -2.6 -0.03	72 h 72 h 72 h	72 h 72 h 72 h
Folate	14.1 nmol/L	Glass tube SST	±22.3%	+3.8 -3.2	+0.2 -5.5	+6.1 +1.3	+2.9 -2.5	-3.5 -4.5	-9.2 -12.8	-0.5 -3.4	-11.1 -30.4 <sup>a</sup>	72 h 48 h	72 h 48 h
Insulin	10.6 mUI/L	Glass tube SST K3 EDTA	±14.3%	-0.5 -2.5 -0.2	-7.7 -5.8 -4.8	-4.4 -4.2 -2.0	-19.0 <sup>a</sup> -25.7 <sup>a</sup> -8.3	-5.2 -0.2 -1.9	-37.5 <sup>a</sup> -21.4 <sup>a</sup> -12.7	-8.8 -1.8 -2.8	-48.8 <sup>a</sup> -32.2 <sup>a</sup> -18.3 <sup>a</sup>	72 h 6 h 48 h	6 h 6 h 48 h
C-Peptide	0.73 nmol/L	Glass tube SST K3 EDTA	±9.4%	-0.7 -0.6 -0.2	-1.7 -0.4 -1.4	-1.8 -0.6 +0.8	-6.5 -1.7 -5.3	-1.2 +0.2 +0.1	-12.0 <sup>a</sup> -7.1 -12.5 <sup>a</sup>	-2.7 -0.6 -1.0	-21.9 <sup>a</sup> -13.3 <sup>a</sup> -29.7 <sup>a</sup>	72 h 48 h 24 h	72 h 48 h 24 h
PTH	5.85 pmol/L	Glass tube SST K3 EDTA	±16%	+3.4 -1.6 +2.6	-3.7 -5.6 +9.1	-1.7 -6.6 +2.3	-20.9 <sup>a</sup> -26.0 <sup>a</sup> +6.8	+0.3 -2.3 -2.8	NT -34 <sup>a</sup> -2.8	-3.4 -3.9 -3.0	NT -44 <sup>a</sup> -14.1	72 h 6 h 72 h	6 h 6 h 72 h
Osteocalcin	27.0 ng/mL	Glass tube SST K3 EDTA	±8.9%	-2.4 -3.3 -2.8	-13 <sup>a</sup> -10.6 <sup>a</sup> -7.8	-8.4 -10.6 <sup>a</sup> -7.0	-28 <sup>a</sup> -20 <sup>a</sup> -16 <sup>a</sup>	-7.6 -6.8 -1.7	NT -29 <sup>a</sup> -23 <sup>a</sup>	-14.3 <sup>a</sup> -12.8 <sup>a</sup> -5.4	NT -32 <sup>a</sup> -30 <sup>a</sup>	48 h 6 h 72 h	<6 h <6 h 6 h
C-Telopeptide	0.41 ng/mL	Glass tube SST K3 EDTA	±8.4%	-8.1 -7.4 -3.5	-10.6 <sup>a</sup> -10.3 <sup>a</sup> -4.5	-13.9 <sup>a</sup> -14.2 <sup>a</sup> -5.5	-25 <sup>a</sup> -21 <sup>a</sup> -6.0	-15.3 <sup>a</sup> -12.3 <sup>a</sup> -2.4	NT -31 <sup>a</sup> -5.4	-20.4 <sup>a</sup> -16.3 <sup>a</sup> -1.3	NT -38 <sup>a</sup> -6.3	6 h 6 h 72 h	<6 h <6 h 72 h

NT: Not tested; To: initial value; TCL: Total Change Limit.  
<sup>a</sup> Exceeds the TCL.

Voor hematologische analieten geldt dat alle analieten stabiel bleven als ze gedurende 24 uur bewaard werden bij 4 en 25 °C in een K3 EDTA-buisje, behalve het MCV en MCH. Deze analieten lieten respectievelijk een stijging en een daling zien na 6 uur bij 25 °C. Voor de stollingsfactoren geldt dat alleen APTT in een CTAD-buisje niet stabiel was in volbloed en plasma.

Voor de stabiliteit van hormonen gold dat dertien van de twintig stabiel waren na 72 uur opslag in volbloed en serum en plasma bij 4 en 25 °C in glas, SST en K3 EDTA-buisjes. Dit waren: cortisol, IGF1, GH, vitamine D, TSH, FT4, FT3, LH, progesteron, testosteron, DHEA-sulfaat, vitamine B12 en SHBG.

Tabel 9: Resultaten onderzoek Ellis et al.: verandering van hormoon concentratie in plasma (7)

Hormone	Number of subjects	Range of hormone concentrations	Significance of change at 4°C	Duration (hr) at 4°C	Significance of change at 24°C	Duration (hr) at 24°C
ACTH	10	1.6–10 pmol/L	P < 0.001 (loss)	18.6	P < 0.001 (loss)	17.5
Aldosterone	10	100–794 pmol/L	NS		NS	
ASU total	10	0.3–3.6 µg/L	NS		NS	
ASU free	10	0.4–14.8 µg/L	NS		NS	
AVP	11	0.7–2.4 pmol/L	NS		P < 0.001 (gain)	2.6
C-Peptide	10	271–1220 pmol/L	NS		NS	
E2	11	15–530 pmol/L	NS		NS	
FSH	10	2.2–108 IU/L	NS		NS	
Glucagon	10	42–118 ng/L	NS		NS	
GH	9	0.5–9.6 µg/L	NS		NS	
IGF-1	10	90–248 µg/L	NS		NS	
IGF-BP3	10	2.32–5.77 mg/L	NS		NS	
Insulin IMX	10	17–148 pmol/L	NS		NS	
Insulin Elecsys	8	35–450 pmol/L	P < 0.05 (loss)	16.9	P < 0.05 (loss)	16.8
Leptin	10	3.4–81 µg/L	NS		NS	
LH	10	2.2–44.6 IU/L	NS		NS	
PTH	10	1.4–5.9 pmol/L	NS		NS	
Prolactin	10	127–1550 mIU/L	NS		NS	
VIP	10	4–14 pmol/L	NS		P < 0.05 (gain)	18.6

Significance refers to a difference from zero in the mean rate of change in hormone concentration.

Duration is the time that elapsed until the median concentration, interpolated using equation (1), reached  $\pm 10\%$  of the baseline value.

In

Tabel 9 zijn de resultaten van het onderzoek van Ellis et al. te vinden. Van de 17 onderzochte hormonen bleken vier niet stabiel te blijven tot het moment van centrifugeren. Dit waren ACTH, insuline, AVP en VIP. De overige analieten bleven 24 uur na afname stabiel. Voor ACTH en insuline werd er een daling in concentratie waargenomen. Voor AVP en VIP steeg de concentratie.

Tabel 10 toont de waarden van de nulmetingen van het onderzoek van Hendriksen et al. (8). In



Tabel 11 staan de resultaten van de variatiecoëfficiënt, de gemiddelde afwijking en de gepaarde t-test. Dertien analieten bleven gedurende 10 uur stabiel, aangezien er geen statistisch significant verschil werd gezien. Dit waren albumine, antitrypsine, alkaline fosfatase, bilirubine, totale koolstofdioxide, creatinine, FT3, GGT, haptoglobine, IgG, LD, prostaat specifiek antigen en ureum. Voor sommige analieten leek het effect groot, maar was de kwantitatieve waarde klein. Dit was het geval voor ALAT, amylase, calcium, cholesterol, CK, CRP, FT4, ferritine, IgA, IgM, kalium, natrium, orosomucoïde, triglycerides, transferrine en urinezuur. Een groter effect is waargenomen bij vitamine B12, ijzer, foliumzuur, HDL-cholesterol en TSH. De enige analiet die de grenswaarde overgeschreden heeft was fosfaat.

Tabel 10: Resultaten onderzoek Hendriksen et al.: gemiddelde waarde bij nulmeting van biochemische en immunologische routine testen in volbloed (8)

Short name	Analyte	Unit	IUPAC (NPU) <sup>†</sup>	n	Baseline values Median (range)	Local reference intervals (adults)
ALAT	Alanine aminotransferase	U/L	19651	56	18 (6–173)	10–70
ALB	Albumin	g/L	19673	56	37 (17–46)	34–48
AMYL	Amylase	U/L	19653	56	23 (5–218)	10–65
ATRYP	Antitrypsin	g/L	19692	34	1.83 (0.57–3.43)	0.97–1.68
B12*	Cobalamin	pmol/L	01700	49	406 (137–1476)	200–600
BASP	Alkaline phosphatase	U/L	19655	55	62 (33–503)	35–105
BILI	Bilirubin	µmol/L	01370	56	9 (4–87)	5–25
CA	Calcium	mmol/L	01443	56	2.33 (1.87–2.64)	2.20–2.55
CHOL	Cholesterol	mmol/L	01566	56	4.4 (2.0–7.2)	< 5.0 <sup>‡</sup>
CK	Creatine kinase	U/L	19656	55	74 (7–551)	50–270
CO2	Total carbon dioxide	mmol/L	01472	56	29 (16–41)	23–32
CREA	Creatinine	µmol/L	18016	56	69 (31–215)	45–105
CRP	c-Reactive protein	mg/L	19748	56	6.7 (0.2–217.5)	< 8.0
F-T3*	Free triiodothyronine	pmol/L	03625	50	3.7 (1.7–6.4)	3.9–6.8
F-T4*	Free thyroxine	pmol/L	03579	50	18.3 (11.7–33.1)	12.0–21.0
Fe	Iron	µmol/L	02508	55	12 (3–29)	9–34
FER*	Ferritin	µg/L	19763	50	309 (35–3716)	15–355
FOL*	Folate	nmol/L	02070	48	12 (2–39)	> 9
GGT	γ-glutamyl transferase	U/L	19657	55	32 (11–442)	10–115
HAPT	Haptoglobin	g/L	19788	54	1.35 (0.20–4.33)	0.35–2.05
HDL-C	HDL-cholesterol	mmol/L	01567	56	1.2 (0.2–2.1)	> 1.0 <sup>‡</sup>
IgA	Immunoglobulin A	g/L	19795	56	1.94 (0.86–5.21)	0.80–4.90
IgG	Immunoglobulin G	g/L	19814	56	9.9 (3.8–21.3)	6.1–15.7
IgM	Immunoglobulin M	g/L	19825	55	0.82 (0.13–2.27)	0.39–2.30
K	Potassium	mmol/L	03230	56	3.8 (3.1–4.8)	3.5–4.6
LD	Lactate dehydrogenase	U/L	19658	56	173 (95–609)	105–255
Na	Sodium	mmol/L	03429	56	139 (127–145)	137–145
OROS	Orosomucoid	g/L	19873	54	0.84 (0.28–2.45)	0.45–1.17
P	Phosphate	mmol/L	03096	56	1.02 (0.51–1.60)	0.71–1.53
PSA*	Prostate specific antigen	µg/L	08669	31	0.8 (0.1–11.6)	< 0.3
TGLY	Triglycerides	mmol/L	04094	56	1.1 (0.4–6.2)	< 2.0 <sup>‡</sup>
TRANS	Transferrin	µmol/L	03607	55	27 (9–47)	24–41
TSH*	Thyroid stimulating hormone	mIU/L	03577	50	1.29 (0.020–8.72)	0.300–4.50
URATE	Uric acid	mmol/L	03688	56	0.25 (0.12–0.73)	0.15–0.48
UREA	Urea	mmol/L	01459	56	5.4 (2.6–25.7)	2.6–8.1

\*Analysis performed on Advia Centaur XP using whole blood in serum tubes. For the other analytes analysis was performed on Architect c8000 using whole blood in lithium-heparin tubes. <sup>†</sup>IUPAC, International Union of Pure and Applied Chemistry; NPU, Nomenclature for Properties and Units. The NPU terminology is in national use in Denmark, for communication and recording of clinical laboratory information. <http://www.ssi.dk/EnglishNPU>. <sup>‡</sup>Decision limit.

Tabel 11: Resultaten onderzoek Hendriksen et al.: variatiecoëfficiënt, bias en gepaarde t-test waarde van biochemische en immunologische routine testen in volbloed (8)

Table II. Imprecision (CV) and bias for 35 analytes. Results obtained after storage of whole blood at 21°C was compared to baseline results.

Analyte	CV (%)		Bias (%)		Paired t-test p value <sup>††</sup>
	CV <sup>‡</sup>	Analytical <sup>‡</sup> /goal <sup>‡</sup>	Mean deviation (95% CI) <sup>  </sup>	Goal <sup>‡</sup>	
ALAT	2.4	2.7/9.0	-1.7 (-2.9;-0.4)	12.0**	0.0034
ALB	1.5	0.9/3.2**	0.2 (0;0.5)	2.2**	0.067
AMYL	1.1	2.4/5.9	-0.8 (-1.2;-0.3)	8.0	<0.0001
ATRYP	2.9	0.9/4.5	-0.7 (-1.5;0.1)	6.5	0.12
B12*	6.4	6.4/7.5	-3.2 (-5.6;-0.8)	17.7	0.015
BASP	1.2	2.2/4.8	0.2 (-0.3;0.7)	6.4	0.31
BILI	2.1	3.2/6.4**	1.0 (0.2;1.9)	10.0**	0.11
CA	1.1	1.0/2.5**	1.0 (0.7;1.3)	2.0**	<0.0001
CHOL	1.3	0.5/3.0**	0.6 (0.2;1.1)	4.0	0.0085
CK	1.4	0.8/5.7	-0.7 (-1.3;-0.1)	11.5	0.0023
CO2	3.4	5.0/6.0**	1.2 (0.0;2.4)	5.0**	0.16
CREA	1.1	1.3/2.7**	-0.1 (-0.6;0.3)	3.8**	0.50
CRP	1.8	1.8/5.0**	2.6 (-0.5;5.7)	5.0**	0.046
F-T3*	2.4	2.2/7.5**	0.8 (-0.3;1.8)	7.2	0.28
F-T4*	4.6	4.6/7.5**	2.1 (0.3;3.9)	3.6**	0.039
Fe	3.7	1.6/6.7**	6.8 (5.8;8.2)	8.8	<0.0001
FER*	7.0	4.3/7.1	-1.1 (-2.7;0.5)	5.2	0.039
FOL*	20.5	6.6/12.0	-13.7 (-19.1;-8.3)	19.2	0.0007
GGT	2.6	1.6/3.5	-0.8 (-2.1;0.6)	5.4	0.62
HAPT	1.7	1.4/5.1	0.1 (-0.4;0.6)	10.4	0.72
HDL-C	2.9	1.8/3.6	4.6 (3.7;5.4)	5.2	<0.0001
IgA	2.1	1.3/2.7	1.9 (1.4;2.3)	9.1	<0.0001
IgG	1.0	0.9/2.3	0.2 (-0.2;0.5)	4.3	0.75
IgM	1.5	2.5/4.5**	1.7 (0.9;2.5)	11.9	0.0001
K	2.9	0.8/2.4	1.2 (0.1;2.2)	1.8	0.040
LD	4.5	3.1/5.0**	1.0 (-1.3;3.1)	4.3	0.55
Na	0.4	0.7/1.0**	0.3 (0.1;0.4)	0.6**	0.0003
OROS	1.5	0.9/5.7	0.8 (0.1;1.5)	6.8	0.017
P	9.0	1.8/4.3	-11.2 (-12.4;-10.0)	3.2	<0.0001
PSA*	3.4	3.4/9.1	-0.4 (-2.0;1.2)	18.7	0.083
TGLY	2.0	1.0/5.3**	-0.9 (-1.7;-0.1)	5.4**	0.018
TRANS	1.5	0.9/2.3	1.8 (1.4;2.2)	2.6**	<0.0001
TSH*	9.2	4.9/9.7	6.0 (3.4;8.7)	7.8	0.0040
URATE	1.6	1.3/4.3**	1.5 (0.9;2.1)	4.8**	<0.0001
UREA	1.0	1.9/6.2	-0.2 (-0.6;0.2)	5.5	0.072

\*Analysis performed on Advia Centaur XP using whole blood in serum tubes. For the other analytes analysis was performed on Architect c8000 using whole blood in lithium-heparin tubes. <sup>‡</sup>CV calculation based on measurements at baseline and after 10 h of storage. <sup>‡</sup>Annual (2011) average CV of laboratory routine quality control samples. <sup>‡</sup>CV goals used in evaluating analytical variation in laboratory routine quality control. Goals were generally based on biological variation from <http://westgard.com/biodatabase1.htm> and calculated as described by Fraser et al. [18]. \*\*denotes goals where empirically based modifications to the three stated levels of performance were used. <sup>||</sup>Mean deviation % between baseline and 10-h values and 95% confidence interval (shown as confidence limits). <sup>‡</sup>Bias goals used in evaluating systematic differences in laboratory routine quality control. See <sup>‡</sup>CV goals for further details. <sup>††</sup>p-values for testing baseline values against values obtained after 10 h of storage of whole blood.

## Discussie

Uit het onderzoek van Oddoze et al. is gebleken dat als het contact van plasma en serum met de cellen verlengd was, er intracellulaire lekkage plaatsvond van de volgende stoffen: kalium, fosfaat, magnesium en lactaat-dehydrogenase (LDH). Verder was te zien dat er glycolyse plaatsvond in de cellen, waarbij glucose werd verbruikt en lactaat geproduceerd werd. Daarnaast waren er ook nog een aantal temperatuur-afhankelijke waarnemingen: kalium was meer stabiel bij 25 °C, terwijl fosfor, magnesium, glucose en insuline juist bij 4 °C meer stabiel waren. Dit gold ook voor de hematologische parameters gemiddelde corpusculair volume en gemiddelde corpusculair hemoglobine. Als laatste werd gezien dat voor de analyse van hormonen, de EDTA-buisjes zeer geschikt waren aangezien EDTA een beschermende factor heeft tegen proteolyse van peptiden. Voor alle hormonen, behalve ACTH (24 uur) en osteocalcine (48 uur) gold dat het bij 4 °C tot 72 uur stabiel bleef (6).

Als er werd gekeken naar de geaccepteerde waarden van de World Health Organisation (WHO) bleek dit consistent te zijn voor de volgende analieten: LDH, LH, FSH, prolactine, PTH, TSH, cortisol, DHEA-S, testosteron en vitamine D. Een verbetering ten opzichte van de WHO is waargenomen bij bicarbonaat. Dit was 24 uur stabiel in een glazen buisje bij 25 °C ten opzichte van 30 minuten volgens de WHO. Verder zijn de volgende analieten stabiel in een K3 EDTA-buisje bij 25 °C: insuline voor 72 uur in plaats van 15 minuten, C-peptide voor 24 uur in plaats van 6 uur en osteocalcine voor 6 uur in plaats van 15 minuten (6).

Uit het onderzoek van Ellis et al. werd een verschil van meer dan 10 procent beschouwd als een significant verschil. Bij 13 van de 17 hormonen werd na 24 uur bij 4 en 24 °C geen significant verschil waargenomen. Bij de overige 4 hormonen wel. Na 2.6 uur bij 24 °C werd een concentratieverhoging groter dan 10 procent waargenomen voor AVP. Bij 4 °C was er geen significant verschil. Voor insuline was dit een concentratieverlaging bij 4 °C na 16.9 uur en bij 24 °C na 16.8 uur. Voor ACTH was dit een concentratieverlaging bij 4 °C na 18.6 uur en bij 24 °C na 17.5 uur. Na 18.6 uur bij 24 °C werd een concentratieverlaging groter dan 10 procent waargenomen voor VIP. Er was geen significant verschil voor VIP te zien bij 4 °C (7).

Net als bij het onderzoek van Oddoze, werd ook hier waargenomen dat K3 EDTA-buisjes een beschermende factor heeft tegen proteolyse van peptiden. Wat wel ter discussie staat is dat bij patiënten hogere hormoon concentraties kunnen worden gezien dan doorgaans bij gezonde personen. Dit zou effect gehad kunnen hebben op het vermogen om een significant verschil aan te tonen. Om dit tegen te gaan zijn personen geselecteerd wiens leeftijd, geslacht en gewicht zou zorgen voor een verhoogde concentratie gonadotropine, prolactine, oestradiol en leptine (7).

Uit het onderzoek van Hendriksen et al. bleek dat bij sommige analieten een statistisch significant verschil werd gezien, onafhankelijk van de concentratie van het analiet. Alleen bij fosfaat, is de grens daadwerkelijk overschreden. Voor ijzer, HDL-cholesterol, TSH en urinezuur zijn concentratie-afhankelijke, statistisch significante verschillen waargenomen. Een verhoogde concentratie Fe werd veroorzaakt door het lekken uit rode bloedcellen, voor HDL-cholesterol, TSH en urinezuur is geen verklaring gevonden voor het significante concentratieverschil (8).

Wat verder uit deze studie is gebleken, is dat volbloed getransporteerd kan worden voor 90 minuten. Daarnaast werd er minder variatie waargenomen in kaliumconcentraties in een lithium-heparine buisje. Slechts 1 van de 56 monsters liet een verschil van meer dan 10 procent zien (8).

In tabellen 12 t/m 17 staan per soort bloedanalyse de bepalingen weergegeven die in het UMCG onderzocht kunnen worden. De tabellen zijn ingedeeld in of er wel of geen onderzoek nodig is. Voor 'Geen onderzoek nodig' is het onderverdeeld in stabiele en instabiele analieten. Voor 'Wel onderzoek nodig' is het onderverdeeld in twijfel en nog niet getest. Twijfel betekent dat de resultaten van de verschillende onderzoeken voor eenzelfde analiet niet overeenkwamen en dat er daarom nader onderzoek vereist is.

Tabel 12: Analieten Algemene Hematologie en Chemie (Bloed) met SST-gel

Geen onderzoek nodig		Wel onderzoek nodig	
Stabiel		Nog niet getest	
LH		Alfa-1-foetoproteïne	
Oestradiol		Beta-HCG	

Tabel 13: Analieten Algemene Hematologie en Chemie (Bloed) met anticoagulans lithium-heparine

Geen onderzoek nodig		Wel onderzoek nodig		
Stabiel		Instabiel	Twijfel	Nog niet getest
ALAT	HDL-cholesterol	Fosfaat	Ferritine	Bilirubine-Direct
Albumine	Kreatinine		Foliumzuur	Cholinesterase
Alk. Fosfatase	LDH		Kalium	CK-MB-activiteit
Amylase	LDL-cholesterol		Magnesium	CK-MB-massa
ASAT	Lipase			D-Dimeren
Bilirubine-Totaal	Myoglobine			Galzouten
Calcium	Natrium			NT-pro-BNP
Chloride	Totaal eiwit			Osmolaliteit
Cholesterol	Transferrine			Troponine T
CK	Triglyceride			
Cortisol	TSH			
CRP	Ureum			
FT3	Urinezuur			
FT4	Vitamine B12			
GGT	Ijzer			
Haptoglobine				

Tabel 14: Analieten Algemene Hematologie en Chemie (Bloed) met anticoagulans EDTA

Geen onderzoek nodig		Wel onderzoek nodig	
Stabiel	Instabiel	Nog niet getest	
Hb	MCV	Leukocyten	Reticulocyten parameters
Ht		Trombocyten	MPV, PDW, IPF
Lymfocyten		Machine diff	Neutro absoluut
Monocyten		Granulocyten	Eo absoluut
Eosinofielen		Basofielen	BSE
HbA1c		Ery. parameters	

Tabel 15: Analieten Laboratorium Bijzondere Chemie: Endocrinologische bepalingen in plasma

Geen onderzoek nodig		Wel onderzoek nodig	
Stabiel	Nog niet getest		
Aldosteron	21-desoxycortisol	11-desoxy cortisol	
Progesteron	17-hydroxyprogesteron	11-desoxy corticosteron	
Testosteron	Androsteendion	Corticosteron	
DHEA-S	Dihydrotestosteron	Metanefrinen	
Cortisol	DHEA	Serotonine/Indolprofiel in plaatjesrijk plasma	
	Catecholaminen	Vrij testosteron	

Tabel 16: Analieten Laboratorium Bijzondere Chemie: Porfyrieonderzoek, Farmacogenetica en Farmacokinetiek, MDL bepalingen, Vitaminestatus en Overige bepalingen

Geen onderzoek nodig		Wel onderzoek nodig	
Stabiel	Nog niet getest		
Vitamine D	Protoforfyryne	TPMT-fenotypering	
	Koper	TPMT-genotypering	
	Zink	Methylmalonzuur	
	APO-E	Vitamine A, B1, B2, B6, C, E en K1	
	Azathiopurine metabolieten	ACE-fenotypering	
	L-Dopa		

Tabel 17: Analieten Laboratorium Bijzondere Chemie: Endocrinologie en Botmarkers

Geen onderzoek nodig		Wel onderzoek nodig	
Stabiel	Instabiel	Twijfel	Nog niet getest
SHBG	ACTH	C-peptide - nuchter	Aldosteron glucuronide
TSH-R antistoffen	Insuline	IgG	AMH
Groeihormoon		Alfa-1 antitrypsine	Inhibine B
IGF-1			Renine
PTH-intact			Stoorfactor TSH/FT4
Apo-A1			1,25-dihydroxy vitamine D
Apo-B			Copeptine
Osteocalcine			Lipo-proteïne-a
			Homocysteïne
			Botspecifiek AF
			CTX
			P1NP

Als er wordt gekeken naar de methode van de onderzoeken zit hier verschil in. Hierdoor zou het kunnen dat een analiet in het ene onderzoek wel stabiel zou zijn en in het andere onderzoek niet. Om te beginnen is bij het onderzoek van Oddoze et al. en Ellis et al. is bloed afgenomen van gezonde mensen, terwijl voor het onderzoek van Hendriksen et al. bloed is afgenomen van klinische patiënten. Daarnaast is bij het onderzoek van Oddoze et al. en Ellis et al. gekozen om de tijd tussen afname en centrifugeren allemaal na 24 uur te onderzoeken, terwijl dit bij het onderzoek van Hendriksen et al. slechts 10 uur was. Als er wordt nagedacht over het in praktijk brengen van een thuisbloedafnamesysteem is 10 uur geen realistische tijd tussen afname en centrifugeren op het lab, aangezien er tijd nodig is om het buisje met via de post te versturen. Daarom zijn de uitslagen van het

onderzoek van Hendriksen et al., als deze niet bevestigd waren als stabiel door het onderzoek van Oddoze et al. of Ellis et al. als twijfel beschouwd en moeten deze wel onderzocht worden. Verder verschillen de temperaturen die tijdens deze 'wachttijd' zijn aangehouden. Bij Oddoze et al. was dit 4 °C en 25 °C. Bij Ellis et al. was dit 4 °C en 24 °C. Bij Hendriksen was dit  $21 \pm 1$  °C. Ook waren de aantallen waarmee gemeten is per onderzoek niet gelijk. Bij Oddoze et al. waren dit 10 bloedmonsters. Bij Ellis et al. waren dit 8 tot 11 bloedmonsters. Bij Hendriksen waren dit 31 tot 56 bloedmonsters. Als laatste is de statistiek die gebruikt is om de stabiliteit van de analieten te bepalen in elk onderzoek verschillend.

Bij Oddoze et al. werd een overschrijding van de TLC tussen de begin- en eindconcentratie gezien als instabiliteit van een analiet. Bij Ellis et al. werd gekeken naar de snelheidsverandering van een analiet, een verschil van 10 procent werd gezien als instabiel. Bij Hendriksen et al. werd, met behulp van een gepaarde t-test, vastgelegd of een analiet instabiel was als de gemiddelde afwijking en de variatiecoëfficiënt significant verschilden.

## **Conclusie**

Op basis van de resultaten uit de onderzoeken van Oddoze et al., Ellis et al. en Hendriksen et al. is gebleken dat de stabiliteit van verschillende analieten van zowel algemene als bijzondere bepalingen onderzocht moeten worden. Van Algemene Hematologie en Chemie met SST-gel: alfa-1-foetoproteïne en Beta-HCG. Van Algemene Hematologie en Chemie met anticoagulans lithium-heparine: ferritine, foliumzuur, kalium, magnesium, bilirubine-direct, cholinesterase, CK-MB-activiteit, CK-MB-massa, D-Dimeren, galzouten, NT-pro-BNP, osmolaliteit en troponine T. Van Algemene Hematologie en Chemie met anticoagulans EDTA: leukocyten, trombocyten, machine diff, granulocyten, basofielen, ery. parameters, reticulocyten parameters, MPV, PDW, IPF, neturo absoluut, eo absoluut en BSE. Van Laboratorium Bijzondere Chemie; Endocrinologische bepalingen in plasma: 21-desoxycortisol, 17-hydroxyprogesteron, androsteendion, dihydrotestosteron, DHEA, catecholaminen, 11-desoxy cortisol, 11-desoxy corticosteron, corticosteron, metanefrinen, serotonine/indolprofiel in plaatjesrijk plasma en vrij testosteron. Van Laboratorium Bijzondere Chemie; Porfyrieonderzoek, Farmacogenetica en Farmacokinetiek, MDL bepalingen, Vitaminestatus en Overige bepalingen: protoforfyryne, koper, zink, APO-E, azathiopurine metabolieten, L-Dopa, TPMT-fenotypering en genotypering, methylmalonzuur, vitamine A, B1, B2, B6, C, E en K1 en ACE-fenotypering. En van Laboratorium Bijzondere Chemie; Endocrinologie en Botmerkers: C-peptide – nuchter, IgG, Alfa-1 antitrypsine, aldosteron glucuronide, AMH, inhibine B, renine, stoorfactor TSH/FT4, 1,25-dihydroxy vitamine D, coepetine, lipo-proteïne-a, homocysteïne, botspecifiek AF, CTX en P1NP.

Bij vervolgonderzoek is het van belang dat de tijd tussen afname en centrifugeren realistisch is, aangezien dit in de praktijk via de post verstuurd zou worden. Daarnaast moet er rekening gehouden worden met de temperatuur na afname. Als het op de post gedaan wordt, zal buiten in een brievenbus verschillen van transport in een busje naar het laboratorium. Voor de statistiek moet er gezocht worden naar een methode die aansluit bij de richtlijnen die het UMCG normaal gesproken hanteert bij het interpreteren van uitslagen van bloedanalyse.

## Referenties

1. HemCol. *Labonovum*. [Online] <https://labonovum.nl/zorgprofessionals/>.
2. 2. Onderzoeksmateriaal, pp. 8 - 19.
3. Foutenbronnen bij laboratoriumonderzoek. 9.2.3 - 9.2.5, pp. 216 - 221.
4. *Capillary blood for point-of-care testing*. Tang. sl : Clinical Laboratory Sciences, 2017.
5. Colin Wilde, Dorothée Out, Sara Johnson, Douglas A. Granger. Collection of Blood by Skin Puncture. *The Immunoassay Handbook*. 4. 2013, 6.1 Sample Collection, Including Participant Preparation and Sample Handling.
6. *Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma*. Oddeze. sl : Elsevier, 2012.
7. *Hormone stability in human whole blood*. Ellis. sl : Elsevier, 2002.
8. *Stability of 35 biochemical and immunological routine tests after 10 hours storage and transport of human whole blood at 21 degrees Celsius*. Hendriksen. sl : Informa, 2014.