



Pre-analyse - Monsters met een missie, de pre-analytische fase als onzichtbare held

WANNEER HET STAAL STOORT: Hemolyse, icterus en lipemie als interferenties

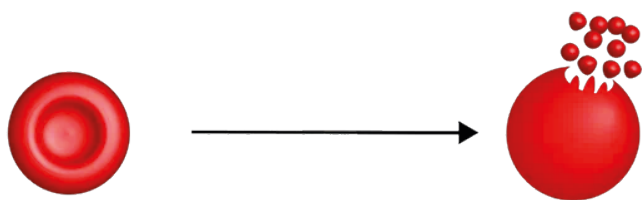
De kwaliteit van laboratoriumresultaten begint niet bij de analyse, maar bij het staal. De **pre-analytische fase** – van aanvraag tot analyse – is verantwoordelijk voor **meer dan 2/3 van de fouten** in de laboratoriumgeneeskunde. De top drie meest voorkomende oorzaken zijn **hemolyse (45%)**, ondervulling (17%) en bloedstolselvorming (8%).

Dit nieuwsbericht maakt deel uit van een reeks nieuwsberichten over de pre-analytische fase waarin telkens een specifiek aspect wordt belicht. In dit eerste bericht focussen we op interferenties, met name hemolyse, icterus en lipemie. We bespreken hun impact op analyseresultaten, hoe ze te herkennen en te voorkomen, en hoe het laboratorium hiermee omgaat.

Hemolyse

Hemolyse wordt gedefinieerd als het **vrijkomen van intracellulaire bestanddelen** uit erythrocyten in het plasma of serum. Hoewel hemolyse ook in vivo kan optreden (pathologisch), betreft het in de dagelijkse praktijk meestal een *in vitro* fenomeen (artefact) en de meest frequente pre-analytische fout.

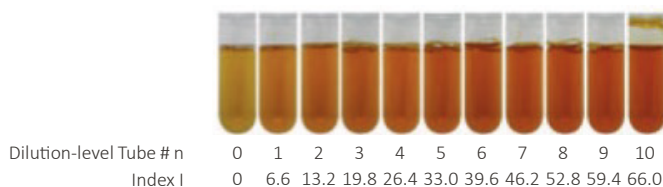
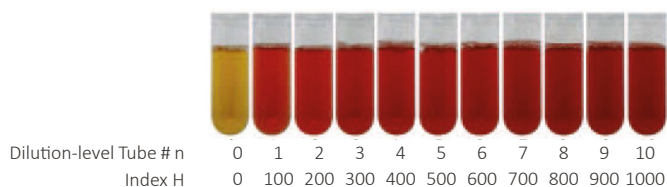
De impact van hemolyse op laboratoriumresultaten is veelzijdig. De celinhoud die vrijkomt ten gevolge van hemolyse zal in eerste instantie een verhoging geven van **kalium** en **LDH**. Bij meer uitgesproken hemolyse stijgen ook **GOT, CK**, de **α -2- en β -fractie** van de eiwit elektroforese en dalen natrium en bilirubine. Bij massieve hemolyse kunnen er helemaal geen betrouwbare resultaten afgeleverd worden.



Hemolyse ontstaat o.a. bij blootstelling van de monsters aan extreem hoge of lage temperaturen. Bij gebruik van naalden met een te kleine diameter, bij geforceerd uitpersen van bloed uit een spuit, bij te strak aangebrachte tourniquet, bij hevig schudden van de met bloed gevulde tubes en bij moeilijke bloedafnames kan er ook hemolyse optreden.

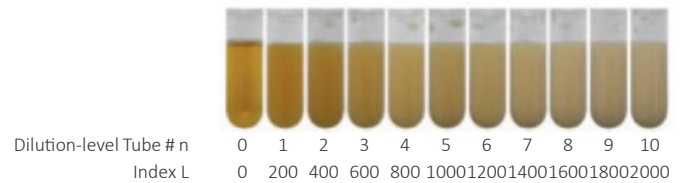
Icterus

Icterische stalen worden gekenmerkt door een verhoogde **bilirubineconcentratie** (>2 mg/dL) en vertonen een **gele verkleuring**. Bilirubine interfereert voornamelijk via spectrale mechanismen, maar heeft doorgaans weinig invloed op de testresultaten. Bij zeer hoge waarden (>10 mg/dL), kunnen cholesterol, triglyceriden, totaal eiwit en creatinine foutief verlaagd zijn.



Lipemie

Lipemie verwijst naar een verhoogde **lipiden**concentratie, wat resulteert in een **troebel of melkachtig** serum. Dit kan zich voordoen na een vetrijke maaltijd of een verstoring in het lipidenmetabolisme. De troebelheid verstoort spectrofotometrische metingen, waardoor resultaten – vooral bij uitgesproken lipemie – onbetrouwbaar kunnen zijn.



HIL serum indices, semi-kwantitatieve detectie van interferenties

De HIL-index (hemolyse, icterus, lipemie) wordt **op elk serumstaal gemeten** via spectrofotometrie. Deze metingen waarbij gebruik wordt gemaakt van de specifieke absorptiekenmerken van hemoglobine, bilirubine en lipiden, laten een objectieve beoordeling toe van interferenties. Deze aanpak biedt belangrijke voordelen ten opzichte van visuele beoordeling. Op basis van drempelwaarden wordt bepaald of resultaten betrouwbaar zijn; bij klinisch relevante interferentie wordt dit **vermeld in het rapport met een commentaar**.



Aanbevelingen voor de preventie van interferenties

- **Correcte bloedafname.** Hemolyse kan optreden bij gebruik van naalden met een te kleine diameter, bij geforceerd uitpersen van bloed uit een spuit, bij te strak aangebrachte tourniquet, bij hevig schudden van de met bloed gevulde tubes, bij moeilijke bloedafnames.
- Tijdstip van de bloedafname. Plan een nuchtere bloedafname om lipemie te voorkomen.
- Bewaring van bloedtubes op **kamertemperatuur**, niet in de koelkast, niet in direct zonlicht of nabij een warmtebron.
- Scheiding van serum en rode bloedcellen bij kritische stalen via **centrifugatie** of **decantatie** kort nadat het stollingsproces in de serumtube beëindigd is.

Het rapport vermeldt, indien relevant, de graad van hemolyse, lipemie en icterie, samen met een gerichte commentaar bij de analyse.

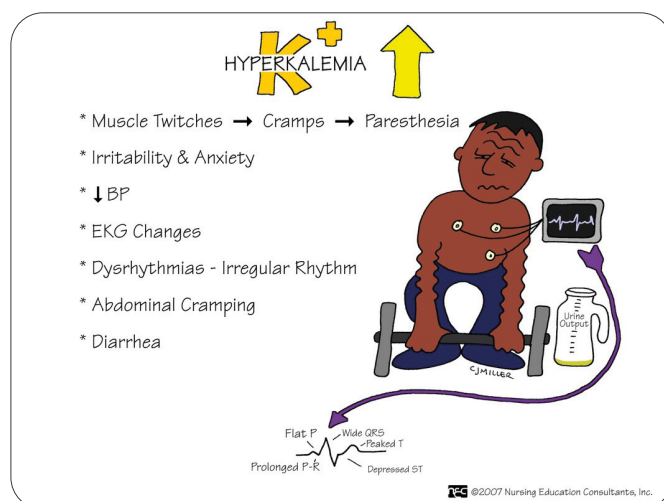
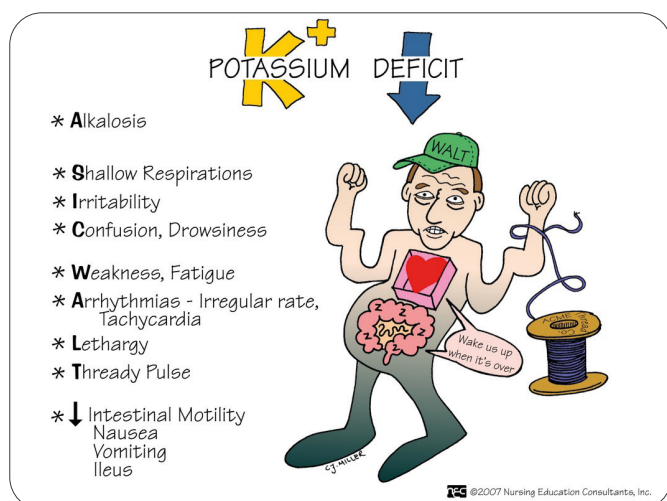


Pre-analyse - Monsters met een missie, de pre-analytische fase als onzichtbare held

KALIUM ONDER DE LOEP, PSEUDOHYPERKALIËMIE ONTMASKERD

Kalium is het belangrijkste intracellulaire kation en essentieel voor neuromusculaire prikkelgeleiding en cardiale functie. Kleine afwijkingen in de serumkaliumconcentratie kunnen belangrijke klinische consequenties hebben, waardoor een correcte interpretatie essentieel is. Tegelijkertijd is kalium bijzonder gevoelig voor pre-analytische invloeden.

Dit nieuwsbericht kadert in een reeks over pre-analytische aspecten en bespreekt de fysiologie van kalium, de klinische relevantie van hyper- en hypokaliëmie, met bijzondere aandacht voor pseudohyperkaliëmie en pre-analytische valkuilen.



Fysiologie en referentiewaarden van kalium

Kalium is het belangrijkste intracellulaire kation. Ongeveer 98% bevindt zich intracellulair en slechts een klein deel circuleert extracellulair. Deze gradiënt wordt in stand gehouden door de Na^+/K^+ -ATPase pomp. De normale serumkaliumconcentratie ligt tussen **3,5 en 5,10 mmol/L**. Door deze nauwe marge kunnen kleine afwijkingen al klinisch relevant zijn.

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie ($>5,1$ mmol/L) presenteert zich vaak met specifieke klachten zoals **mentale verwarring, (spier) zwakte, paresthesiën (tintelingen), verlamming en hartritmestoornissen**. De ernst hangt af van de omvang en snelheid van de stijging. Symptomen en/of EKG-afwijkingen zijn bijna altijd aanwezig bij concentraties **$>6,5$ mmol/L**. Cardiale gevolgen van hyperkaliëmie zijn onder meer bradycardie en geleidingsstoornissen die op het EKG zichtbaar zijn. Langdurige, ernstige hyperkaliëmie (**$>7,0$ mmol/L**) kan leiden tot perifere vasculaire collaps en hartstilstand. Concentraties **$>10,0$ mmol/L** zijn in de meeste gevallen fataal, hoewel sterfgevallen ook bij lagere waarden kunnen voorkomen.

De oorzaken zijn uiteenlopend en omvatten **pseudohyperkaliëmie**, verhoogde vrijzetting van **intracellulair kalium** (zoals bij ischemie, hematologische maligniteiten, intensieve fysieke inspanning, onregelde diabetes mellitus, acidose en weefselschade) en **verminderde renale excretie** (bij nierlijden) of onder invloed van **medicatie** (zoals ACE-inhibitoren, NSAID's of kaliumsparende diuretica).

Pseudohyperkaliëmie, een frequente valkuil

Pseudohyperkaliëmie verwijst naar een verhoogde gemeten kaliumwaarde zonder dat er sprake is van een werkelijke hyperkaliëmie *in vivo*. Kalium is bovendien één van de analyten die het meest gevoelig is voor pre-analytische invloeden, waardoor een correcte staalafname en verwerking essentieel zijn voor een betrouwbare interpretatie.

De meest voorkomende oorzaak van pseudohyperkaliëmie is **hemolyse**: bij beschadiging van erythrocyten komt intracellulair kalium vrij in serum of plasma, wat leidt tot een kunstmatige stijging van de gemeten waarde. Gezien de intracellulaire kaliumconcentratie aanzienlijk hoger is dan de extracellulaire, kan zelfs beperkte hemolyse reeds een significante impact hebben. Hemolyse kan ontstaan door een suboptimale afnametechniek (zoals langdurige veneuze stuwung, gebruik van een te dunne naald of traumatische punctie), maar ook door externe factoren zoals extreme temperaturen tijdens bewaring of transport. Mechanische belasting (bv. tijdens transport) kan eveneens hemolyse veroorzaken. **Afkoeling** van het staal remt bovendien de Na^+/K^+ -ATPase pomp, wat resulteert in een stijging van het extracellulaire kalium; daarom mogen bloedstalen niet in de koelkast bewaard worden. Ook vertraagde staalverwerking speelt een rol, aangezien bloed na afname metabolisch actief blijft en cellen kalium kunnen vrijstellen indien **serum of plasma niet tijdig wordt gescheiden**. Daarnaast kunnen zeer hoge trombocyten- of leukocytenaantallen bijdragen tot vals verhoogde kaliumwaarden (maar kunnen ook een hypokaliëmie veroorzaken).

Het is essentieel om een onderscheid te maken tussen echte hyperkaliëmie en pseudohyperkaliëmie, neem steeds het klinisch beeld, het EKG en de pre-analytische context in rekening. Bij twijfel is herhaling van de bepaling met een correct afgenomen en snel verwerkt staal aangewezen. Verhoogde kaliumwaarden ten gevolge van pre-analytische factoren kunnen in belangrijke mate vermeden worden door een snelle en correcte verwerking

van het staal, waarbij **serum en rode bloedcellen tijdig van elkaar worden gescheiden** via **centrifugatie** of **decantatie** kort na het beëindigen van het stollingsproces in de serumtube.

Hypokaliëmie

Hypokaliëmie wordt gedefinieerd als een serumkalium $<3,5$ mmol/L en kan zich uiten met spierzwakte, vermoeidheid, constipatie en hartritmestoornissen; in ernstige gevallen kunnen levensbedreigende aritmieën optreden, vooral bij patiënten met onderliggende hartziekten. De etiologie is heterogeen en omvat artefacten, verminderde inname en verhoogd verlies, voornamelijk gastro-intestinaal (braken, diarree) en renaal (diuretica, endocriene stoornissen). Daarnaast kunnen ook bepaalde geneesmiddelen en aandoeningen, zoals hyperthyreoidie, magnesiumdepletie en slecht gecontroleerde diabetes, bijdragen.

Referentiewaarden

Kalium op serum	3,50 – 5,10 mmol/L
Kalium op heparine plasma	3,40 – 4,50 mmol/L

Hypokaliëmie

- 3,0-3,5 mmol/L: milde hypoK, vaak geen klachten
- $<3,0$ mmol/L: neuromusculaire symptomen, algemeen zwaktegevoel, vermoeidheid, constipatie
- 2,0–2,5 mmol/L: tachycardie, Δ EKG, hartstilstand, spiernecrose mogelijk
- $<2,0$ mmol/L: ernstige hypoK, hyporeflexie, VKF, paralyse (begint perifeer → aantasting ademhalingspijpen)

Hyperkaliëmie

- $>6,5$ mmol/L: symptomen of EKG afwijkingen
- $>7,0$ mmol/L: VKF, perifere vasculaire collaps & hartstilstand
- >10 mmol/L: fataal

Conclusie en praktische aanbevelingen

Kalium is een essentieel elektrolyt met een smalle fysiologische marge en belangrijke klinische implicaties. Zowel hyperkaliëmie als hypokaliëmie kunnen ernstige gevolgen hebben, vooral op cardiaal vlak. Tegelijkertijd is kalium bijzonder gevoelig voor pre-analytische invloeden, met pseudohyperkaliëmie als frequent probleem. Een correcte interpretatie vereist niet alleen kennis van de pathofysiologie, maar ook aandacht voor de omstandigheden van de staalafname.

Hieruit vloeien volgende **pre-analytische aanbevelingen** voort:

- **Correcte bloedafname.**
 - Gebruik de correcte afnamevolgorde (SCHEF), gebruik het juiste materiaal (geen spuit, geen te fijne naald), prik vlot, laat de patiënt geen vuist maken tijdens de afname, minimale stuwung en span de tourniquet niet te strak en/of te lang aan.
 - Kies het moment van de bloedafname, kalium vertoont een circadiaans ritme met maximale waarde rond de middag (15%).
- **Vermijd hemolyse.** Schud niet met de tubes en vermijd een traumatische punctie.
- Bewaring van bloedtubes op **kamertemperatuur**, niet in de koelkast, niet in direct zonlicht of nabij een warmtebron.
- Scheiding van serum en rode bloedcellen bij kritische stalen via **centrifugatie** of **decantatie** kort nadat het stollingsproces in de serumtube beëindigd is.



Pre-analyse - Monsters met een missie, de pre-analytische fase als onzichtbare held

BEWARING VOOR TRANSPORT: DE REIS VAN HET STAAL BEPAALT HET RESULTAAT

De kwaliteit van laboratoriumresultaten begint niet bij de analyse, maar bij het staal. De **pre-analytische fase** – van aanvraag tot analyse – is verantwoordelijk voor **meer dan 2/3 van de fouten** in de laboratoriumgeneeskunde. Dit nieuwsbericht maakt deel uit van een reeks nieuwsberichten over de pre-analytische fase waarin telkens een specifiek aspect wordt belicht. We lichten toe hoe factoren zoals tijd, temperatuur en bewaring invloed hebben.

De tijd die verstrijkt tussen de afname van een staal en de uiteindelijke analyse vormt een belangrijke determinant van de analytische betrouwbaarheid. Na afname blijven bloedcellen immers **metabool actief**, waardoor biochemische processen verder doorlopen. Dit heeft directe gevolgen voor de concentratie van verschillende analyten. Een goed gekend voorbeeld is glucose. Wanneer een bloedstaal niet tijdig wordt verwerkt, blijven erythrocyten en leukocyten glucose verbruiken via glycolyse, wat resulteert in een **progressieve daling van de glucoseconcentratie**. Zonder het gebruik van glycolyseremmers (aanwezig in een fluoride tube) kan dit leiden tot een significante onderschatting van de werkelijke glycemie van de patiënt.

Daartegenover staat kalium, waarvan de concentratie net kan toenemen bij vertraagde verwerking. De concentratie van kalium en fosfor ligt in de rode bloedcellen merklijk hoger dan in het serum. Hierdoor diffundeert er passief kalium uit de rode bloedcellen naar het serum. Een Na^+/K^+ -ATPase pomp zorgt

ervoor dat het kalium actief terug in de cel getransporteerd wordt. Deze pomp vereist de nodige energie die gehaald wordt uit de metabolisatie van glucose. **Afkoeling** van het staal heeft tot gevolg dat deze pomp stilgelegd wordt, waardoor het **kalium in het serum snel zal stijgen**. Dit fenomeen doet zich des te heviger voor naarmate de temperatuur daalt en de tijd tussen bloedafname en analyse oploopt. Het vinden van verhoogde kaliumspiegels tijdens de winterperiode en meer bepaald tijdens perioden van vorst, is dus mogelijk klinisch niet relevant. Bloedstalen dienen op kamertemperatuur bewaard te worden vóór staalophaling. Stijging van de kaliumconcentratie kan worden beperkt door het serum kort na voltooiing van het stollingsproces tijdig te scheiden van de rode bloedcellen, bijvoorbeeld via **centrifugatie** of **decantatie**.

Het wegstromen van **fosfor** uit de rode bloedcellen wordt uitgelokt door hoge temperaturen (bv. warmtebron, direct zonlicht, ...). Sterk verhoogde fosforconcentraties tijdens de warme zomerperiode vooral bij niet-verse stalen zijn een 'gewone' bevinding die met voorzichtigheid geïnterpreteerd moet worden.



Take Home Message

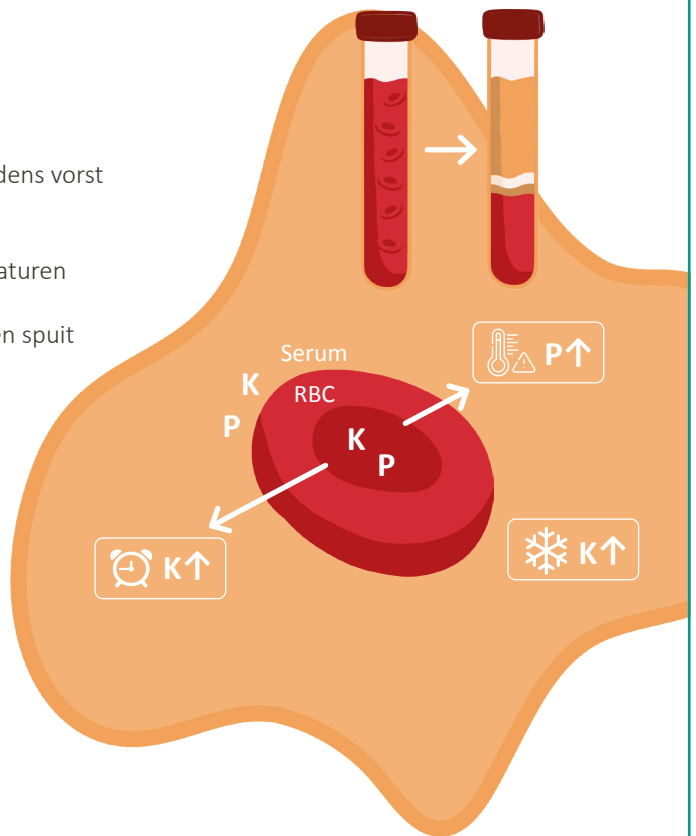
Monstertransport

Tijd & temperatuur tussen afname en analyse

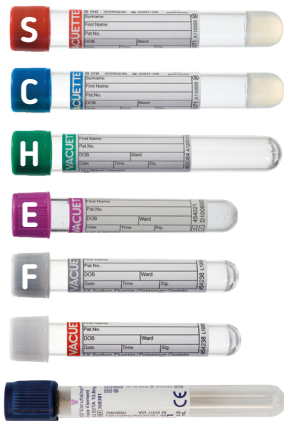
- Verhoogde kaliumspiegels
 - ❄️ Tijdens de winterperiode & meer bepaald tijdens vorst
 - 🕒 Tijd tussen bloedafname & analyse oploopt
 - Hemolyse
 - Blootstelling aan hoge of lage temperaturen
 - Moeilijke bloedafname
 - Geforceerd uitpersen van bloed uit een spuit
 - Hevig schudden
- Verhoogde fosfor
 - 🌡️ Tijdens de warme zomerperiode & vooral bij niet-verse stalen

Bewaring stalen tot staalophaling

- Bloedstalen bewaren op kamertemperatuur (15-25°C)
- Wissers, urine en feces stalen bewaren in de koelkast (2-8°C)



Kamertemperatuur (15-25°C)



Koelkast (2-8°C)





Pre-analyse - Monsters met een missie, de pre-analytische fase als onzichtbare held

HALFVOL IS NIET GOED GENOEG: HET BELANG VAN CORRECTE CITRAATVULLING

De kwaliteit van laboratoriumresultaten begint niet bij de analyse, maar bij het staal. De **pre-analytische fase** – van aanvraag tot analyse – is verantwoordelijk voor **meer dan 2/3 van de fouten** in de laboratoriumgeneeskunde. De top drie meest voorkomende oorzaken zijn hemolyse (45%), **ondervulling (17%)** en bloedstolselvorming (8%).

Correcte vulling van de citraattube is essentieel om betrouwbare hemostase-resultaten te bekomen. Dit nieuwsbericht maakt deel uit van een reeks over pre-analytische aspecten en hier bespreken we het gebruik van de citraattube, de impact van ondervulling op stollingsparameters, en formuleren we praktische aanbevelingen voor de klinische praktijk.



Waarvoor wordt een citraattube gebruikt?

De citraattube (lichtblauwe dop) wordt gebruikt voor stollingsonderzoek. Het bevat natriumcitraat als anticoagulans, dat calcium bindt en zo de stollingscascade tijdelijk stilt. Dit maakt het mogelijk om in het laboratorium gecontroleerd de stolling opnieuw te activeren en stollingsparameters te meten. Het meetprincipe berust op een exacte verhouding tussen bloed en anticoagulans, een ratio van 9:1 (**9 delen bloed, 1 deel citraat**). Elke afwijking van deze verhouding kan rechtstreeks het meetresultaat beïnvloeden.

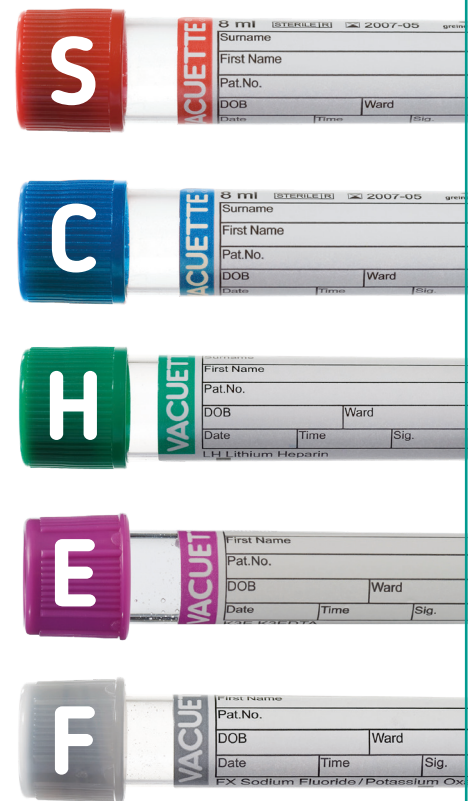
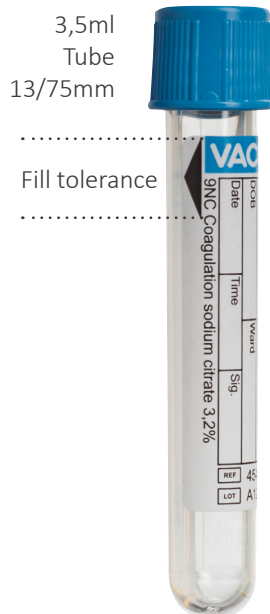


Invloed van een ondervulde citraattube op APTT, PT% en INR

Een **ondervulde citraattube** leidt tot een verstoorde citraat/bloed-ratio, waarbij relatief te veel citraat aanwezig is. Dit heeft een directe impact op de stollingsanalyse: de **APTT** wordt kunstmatig **verlengd**, de **PT% daalt** (door een verlengde protrombinetijd (sec.)) en de **INR stijgt** aangezien deze parameter afgeleid is van de PT ($INR = (PT_{\text{patient}} / PT_{\text{mean normal}})^{ISI}$). De onderliggende oorzaak is een overmaat aan citraat, dat extra calcium (Ca^{2+}) bindt. Bij de analyse wordt calcium toegevoegd om de stollingscascade opnieuw op te starten (recalcificatie), maar door de citraat overmaat wordt een deel van dit calcium onmiddellijk opnieuw gebonden. Aangezien calcium een essentiële cofactor is in verschillende stappen van de stollingscascade, kan deze cascade niet optimaal verlopen. Dit resulteert in een vertraagde vorming van fibrine, waardoor de stollingstijd kunstmatig verlengd wordt. De APTT is hierbij gevoeliger voor ondervulling dan de PT, omdat APTT meerdere calciumgevoelige stappen in de stollingscascade heeft. Bijgevolg kunnen geen betrouwbare resultaten bekomen worden bij een vulling van minder dan 80% en wordt er een commentaar aan het rapport toegevoegd.

Take Home Message – praktische aanbevelingen

- **Vul de citraattube volledig.**
 - Zorg ervoor dat de buis tot de zwarte pijl wordt gevuld (zie figuur).
 - Vult de citraattube niet goed? Controleer de vervaldatum.
- **Gebruik pediatrische/geriatrische citraattubes indien nodig**
 - Voor patiënten met beperkte bloedafnamecapaciteit (zoals kinderen of ouderen) kan een kleinere citraattube (met aangepast volume en anticoagulans) een oplossing bieden. Deze buizen zijn ontworpen om correcte verhouding te behouden bij kleinere volumes.
- **Houd rekening met het type aanvraag**
 - Bij uitgebreid stollingsonderzoek (bv. hemofilie of trombofilie bilan) kan één citraattube soms onvoldoende plasmavolume opleveren. In dat geval zijn **2 tot 3 citraattubes** nodig om alle testen betrouwbaar uit te voeren.
- **Correcte afnamevolgorde en techniek**
 - Volg steeds de juiste afnamevolgorde (SCHEF, Serum/Citraat/Heparine/EDTA/Fluoride) en vermijd langdurige stuwung of traumatische puncties.





Pre-analyse - Monsters met een missie, de pre-analytische fase als onzichtbare held

WANNEER TROMBOCYTEN IN VITRO VERDWIJNEN: HERKENNING VAN PSEUDOTROMBOPENIE

De kwaliteit van laboratoriumresultaten begint niet bij de analyse, maar bij het staal. De **pre-analytische fase** – van aanvraag tot analyse – is verantwoordelijk voor **meer dan 2/3 van de fouten** in de laboratoriumgeneeskunde.

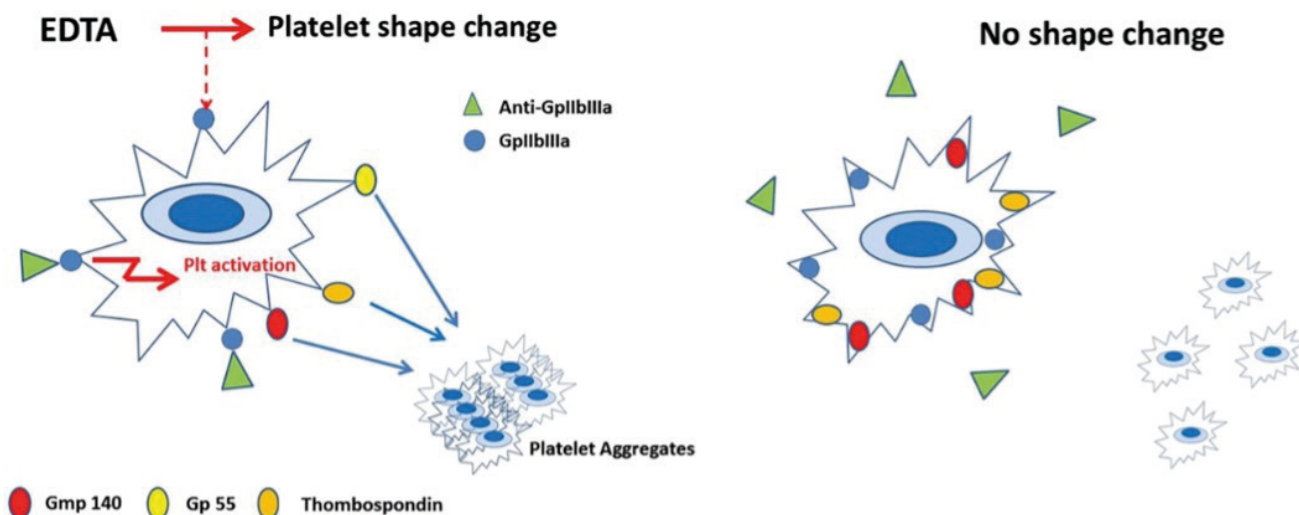
Dit nieuwsbericht kadert in een reeks over pre-analytische aspecten en focust op pseudotrombopenie (PTCP), een vaak miskend laboratoriumartefact dat kan leiden tot foutieve diagnose en onnodige doorverwijzing.

EDTA-geïnduceerde pseudotrombopenie

Het meest gekende en frequentste type is **EDTA-geïnduceerde pseudotrombopenie**. EDTA cheleert calcium en induceert structurele veranderingen van het GPIIb/IIIa-complex op het trombocytenmembraan. Hierdoor komen neo-epitopen vrij die door natuurlijke, niet-pathogene IgG-, IgM- of IgA-

auto-antilichamen worden herkend. Het gevolg is **in vitro plaatjesaggregatie**, vaak reeds vanaf het moment van bloedafname. Belangrijk is dat deze aggregatie **uitsluitend in vitro** optreedt, de patiënt heeft dus geen bloedingsneiging en functioneel zijn de plaatjes normaal.

Mechanisme van EDTA-geïnduceerde pseudotrombopenie



De aggregatie is tijd- en temperatuurafhankelijk: hoe langer het staal in EDTA staat, hoe groter de kans op aggregatie. Sommige auto-antilichamen klonteren beter bij kamertemperatuur, andere bij 37°C.

De gerapporteerde prevalentie varieert naargelang de populatie: **0,03–0,27%** in de algemene populatie, in

gehospitaliseerde patiënten ligt de prevalentie hoger.

Bij vermoeden van PTCP wordt doorgaans een controle van de trombocyten op een **citraattube (blauwe tube)** aangeraden. Hoewel PTCP ook kan voorkomen in citraat- en heparinetubes, ligt de prevalentie bij deze anticoagulantia veel lager.

Plaatjessatellitisme

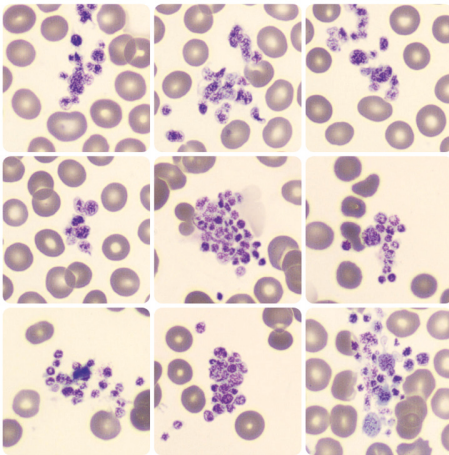
Naast aggregatie kan ook plaatjessatellitisme optreden. Hierbij rangschikken bloedplaatjes zich in rozetvorm rond neutrofielen (of zeldzamer rond monocytën of basofielen). Dit fenomeen komt vrijwel uitsluitend voor in **EDTA**-bloed en is **zeer zeldzaam**, ongeveer 1 op 12.000 tot 30.000 bloedafnames, en is daarmee nog minder frequent dan EDTA-PTCP.

Het mechanisme wordt vermoedelijk immunologisch gemedieerd, met IgG-antilichamen gericht tegen GPIIb/IIIa op trombocyten en Fc-receptoren op neutrofielen, hoewel ook niet-immune adhesie via trombospodine is beschreven. De klinische impact is vergelijkbaar, aangezien het een **in vitro** fenomeen betreft **zonder kliniek**.

Laboratoriumdetectie

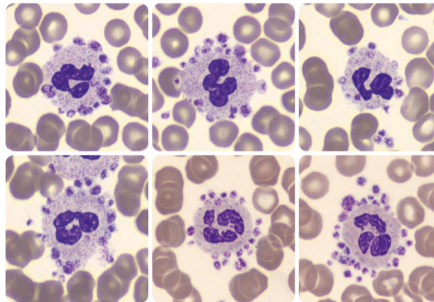
Bij trombocytopenie wordt standaard een controle op stolsel en microscopisch nazicht van een perifeer bloeduitstrijkje uitgevoerd, daar worden aggregaten of satellitisme snel zichtbaar. Indien aanwezig wordt dit op het rapport vermeld en kan er een controle bloedafname op een citraat-tube volgen.

Microscopie van plaatjesaggregatie

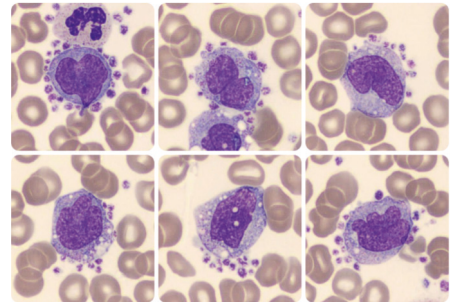


Microscopie van plaatjessatellitisme

Neutrofielen



Monocytën



Take Home Message

Pseudotrombocytopenie is een *in vitro* laboratoriumfenomeen met een prevalentie van ongeveer 0,1%, dat klinische gevolgen kan hebben wanneer het niet wordt herkend.

- Alertheid is aangewezen bij discrepantie tussen de laboratoriumwaarde en het klinisch beeld, aangezien PTCP een *in vitro* fenomeen is **zonder kliniek van trombocytopenie**. De onderliggende mechanismen variëren van EDTA-geïnduceerde aggregatie tot plaatjessatellitisme, met als gemeenschappelijk kenmerk dat er geen reële trombocytopenie aanwezig is.
- Bij PTCP geeft de bepaling van de trombocyten in **een citraatbuis (blauwe tube)** in de meeste gevallen een correctere weergave van de werkelijke trombocytenwaarde.



Pre-analyse - Monsters met een missie, de pre-analytische fase als onzichtbare held

CRUCIALE PATIËNTGERELATEERDE INVLOEDSFACTOREN ONTRAFELD

De kwaliteit van laboratoriumresultaten begint niet bij de analyse, maar bij het staal. De **pre-analytische fase** – van aanvraag tot analyse – is verantwoordelijk voor **meer dan 2/3 van de fouten** in de laboratoriumgeneeskunde.

Dit nieuwsbericht kadert in een reeks over pre-analytische aspecten en focust op patiëntgebonden pre-analytische invloedsfactoren die essentieel zijn voor de interpretatie van resultaten, met bijzondere aandacht voor etniciteit, circadiaans ritme, acute fase reacties, dieet en roken.



Etniciteit en genetische variatie

Etniciteit is een belangrijke, niet-beïnvloedbare determinant van laboratoriumwaarden. Verschillen tussen populaties hebben directe implicaties voor referentiewaarden en interpretatie. Zo worden bij personen van Afrikaanse afkomst gemiddeld hogere waarden gemeten voor creatinekinase (CK) en creatinine in vergelijking met personen van Europese afkomst. Dit heeft belangrijke implicaties voor de interpretatie van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR), aangezien de formules die routinematig in het laboratorium gebruikt worden gebaseerd zijn op een Kaukasische referentiepopulatie. Daarnaast liggen vitamine B12-concentraties gemiddeld ongeveer 1,35 keer hoger bij Afrikaanse populaties. Ook hematologische parameters verschillen: het totaal aantal leukocyten is doorgaans lager bij personen van Afrikaanse afkomst, terwijl het aantal granulocyten hoger ligt bij blanke populaties. Een belangrijk fenomeen in dit kader is de **Duffy-null associated neutrophil count (DANC)**, ook gekend als benigne etnische neutropenie (BEN). DANC wordt gekenmerkt door een constitutioneel lager absoluut aantal neutrofielen ($<1500/\mu\text{L}$), zonder verhoogd infectierisico en vereist geen verdere diagnostiek of verwijzing. Deze toestand komt frequent voor bij personen afkomstig uit Sub-Sahara Afrika, het Arabisch Schiereiland en bepaalde Mediterrane populaties. Ze is geassocieerd met het Duffy-null genotype (DARC/ACKR1 polymorfisme), waarbij erytrocyten het Duffy-antigeen niet tot expressie brengen en het **aantal neutrofielen ongeveer 40% lager** is.

Circadiaans ritme en tijdstip van afname

Het circadiaans ritme – de biologische klok – veroorzaakt fluctuaties in tal van laboratoriumparameters gedurende de dag. Voorbeelden van circadiaanse variatie: **cortisol** piekt in de vroege ochtend en daalt gedurende de dag; **kalium** vertoont een piek rond 13u en een dalwaarde in de avond. Daarnaast bestaan er ook seizoensgebonden variaties (circannuaal ritme): **vitamine D** is hoger in de zomer door verhoogde UV-expositie; **cholesterol** is lager in de zomer. Het tijdstip van bloedafname is daarom cruciaal. Referentiewaarden zijn vaak gebaseerd op ochtendafnames (7–9 uur). Dit is echter praktisch niet altijd mogelijk. Controlemetingen gebeuren bij voorkeur op hetzelfde tijdstip om vergelijkbaarheid te garanderen.

Acute fase reactie

De acute fase reactie is een systemische respons op inflammatie, infectie of weefselschade, en beïnvloedt talrijke biochemische parameters.

- Positieve acute fase eiwitten (stijgen): c-reactief proteïne (CRP), bezinkingsnelheid (BSE), ceruloplasmine, koper, α_1 - & α_2 -globulines, ferritine, fibrinogeen, haptoglobine
- Negatieve acute fase eiwitten (dalen): (pre)albumine, ijzer, transferrine (en transferrinesaturatie (TSAT)), apolipoproteïnen, cholesterol, HDL-C, Lp(a)

Invloed van dieet en nuchtere status

Voeding is een belangrijke beïnvloedbare pre-analytische factor. Zowel de samenstelling van de maaltijd als het tijdsinterval sinds de laatste voedselinname spelen een belangrijke rol. Als algemene regel wordt aanbevolen dat **staalafname** gebeurt **na minstens 8 uur, en bij voorkeur 12 uur, nuchter zijn**, gecombineerd met beperkte fysieke activiteit (bij voorkeur in rust). Dit is in de praktijk niet altijd haalbaar.

Volgende analyses gebeuren best in nuchtere omstandigheden:

- Alkalische fosfatase
- Calcitonine
- Caroteen
- Cortisol
- C-peptide
- Fosfor
- Foliumzuur
- Gastrine
- Glucagon
- Glucose
- Homocysteïne
- Ijzer
- Ijzersaturatie
- Insuline
- Lipase
- Lipiden
- NT-proBNP
- PTH
- Transferrine
- Triglyceriden
- Ureum
- Urinezuur
- Vitamine A
- Vitamine B12
- Vitamine E
- Zink

Invloed van roken

Chronisch tabaksgebruik kan leiden tot een persisterende **leukocytose**, gekenmerkt door een stijging van het totaal aantal leukocyten, meestal rond 13 000/ μ L (**range: 9 800-20 900/ μ L**). Deze toename wordt voornamelijk gedragen door neutrofilie, maar gaat vaak ook gepaard met lymfocytose, monocytose en basofilie. Belangrijk is dat deze leukocytose **reversibel** is. De mediane tijd tot een daling van het aantal witte bloedcellen

na vermindering van het tabaksgebruik bedraagt **8 weken** (range: 2-49 weken). Roken is een belangrijke beïnvloedbare pre-analytische factor die een impact heeft op hematologische parameters. De rookstatus moet nagegaan worden om onnodige uitwerking te beperken en rookstop kan worden aangemoedigd.

Conclusie

De pre-analytische fase is een cruciale, maar vaak onderschatte determinant van laboratoriumkwaliteit. Naast de hierboven besproken patiëntgebonden factoren zijn er nog talrijke andere invloeden zoals leeftijd, geslacht, zwangerschap, lichaamshouding, stress, inspanning, ... die variaties kunnen veroorzaken. Een correcte interpretatie vereist daarom niet enkel kennis van pathologie maar ook inzicht in deze fysiologische en pre-analytische invloeden.



Pre-analyse - Monsters met een missie, de pre-analytische fase als onzichtbare held

REFERENTIES

- Medina Labogids
- Guder, W. G. (Ed.). (2015). Pre-examination procedures in laboratory diagnostics: preanalytical aspects and their impact on the quality of medical laboratory results. Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
- Rifai, N. (2017). Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics-E-Book. Elsevier Health Sciences.
- Bossuyt, X. (2016). Wegwijs in laboratoriumdiagnose. Leuven Acco.
- Schmidt, S. T., Ditting, T., Deutsch, B., Schutte, R., Friedrich, S., Kistner, I., Ott, C., Raff, U., Veelken, R., & Schmieder, R. E. (2015). Circadian rhythm and day to day variability of serum potassium concentration: a pilot study. *Journal of nephrology*, 28(2), 165–172. <https://doi.org/10.1007/s40620-014-0115-7>
- Schuff-Werner, P., Mansour J. & Gropp, A. (2020). Pseudo-thrombocytopenia (PTCP). A challenge in the daily laboratory routine?. *Journal of Laboratory Medicine*, 44(5), 295-304. <https://doi.org/10.1515/labmed-2020-0099>
- Lardinois, B., Favresse, J., Chatelain, B., Lippi, G., & Mullier, F. (2021). Pseudothrombocytopenia-A Review on Causes, Occurrence and Clinical Implications. *Journal of clinical medicine*, 10(4), 594. <https://doi.org/10.3390/jcm10040594>
- Milani, C., et al. (2009). Neutrophil Platelet Satellitism Revisited. *Blood*, 114(22), 4469. <https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.4469.4469>
- <https://www.cellwiki.net/nl/afwijkingen/trombocyten-aggregaten>
- <https://www.cellwiki.net/nl/afwijkingen/trombocyten-satellitisme>
- Smith, C. J., Kluck, L. A., Ruan, G. J., Ashrani, A. A., Marshall, A. L., Pruthi, R. K., Shah, M. V., Wolanskyj-Spinner, A., Gangat, N., Litzow, M. R., Hogan, W. J., Sridharan, M., & Go, R. S. (2021). Leukocytosis and Tobacco Use: An Observational Study of Asymptomatic Leukocytosis. *The American journal of medicine*, 134(1), e31–e35. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.06.014>