

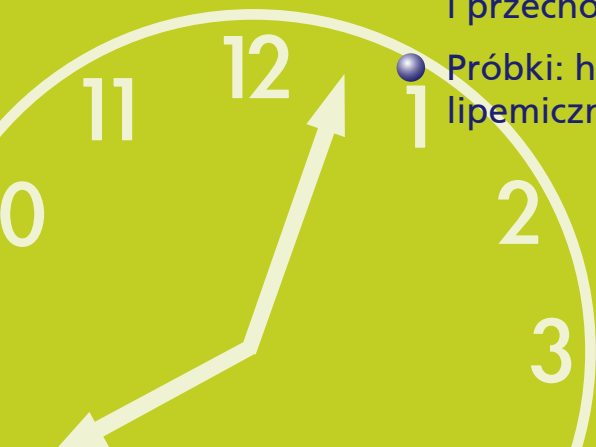
Jakość próbek diagnostycznych

w oparciu o zalecenia Grupy Roboczej ds. Procedur Przedanalitycznych Niemieckiego Towarzystwa Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej



Helping all people
live healthy lives

- Osocze, surowica czy krew pełna?
- Wybór antykoagulantu
- Optymalna objętość próbki
- Stabilność próbek w czasie transportu i przechowywania
- Próbki: hemolityczna, lipemiczna i ikteryiczna



© Niemieckie Towarzystwo Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej



*Tłumaczenie na język polski powstało we współpracy
z Polskim Towarzystwem Diagnostyki Laboratoryjnej*

Jakość próbek diagnostycznych

w oparciu o zalecenia Grupy Roboczej ds. Procedur Przedanalitycznych Niemieckiego Towarzystwa Chemii Klinicznej i Medycyny Laboratoryjnej

*W.G. Guder, F. da Fonseca-Wollheim, W. Heil, Y. Schmitt,
G. Töpfer, H. Wisser, B. Zawta(†)*

Przy współpracy z:

Członkowie korespondencyjni i przedstawiciele przemysłu:

- G. Banfi, Mediolan, Włochy
G.M.Fiedler, Berno, Szwajcaria
C.G. Fraser, Dundee, Szkocja
R. Fried, Zurych, Szwajcaria
P. Hagemann, Zurych, Szwajcaria
H. Hallander, Solna, Szwecja
N. Hamasaki, Fukuoka, Japonia
J. Henny, Vandoeuvre-lès – Nancy, Francja
P. Hyltoft Petersen, Odense, Dania
A. Kallner, Sztokholm, Szwecja
E.A. Leppänen, Helsinki, Finlandia
G. Lippi, Parma, Włochy
S. Narayanan, Nowy Jork
M. Neumaier, Mannheim
M.A. Peça Amaral Gomes, Lizbona, Portugalia
R.Probst, Olching koło Monachium
Carmen Ricos, Barcelona, Hiszpania
L. Risch, Liebefeld, Szwajcaria
Michelle.Rossier, Epalinges, Szwajcaria
L. Risch, Liebefeld, Szwajcaria
D.Young, Filadelfia, USA
K.-H. Pick, Abbott GmbH, Wiesbaden
Delkenheim
Antje Piening, Beckmann Coulter,
Nyon, Szwajcaria
R. Hinzmann, Beckman Coulter,
Krefeld
S. Church, K. Schlüter, BD (Becton
Dickinson), Oxford, GB , Heidelberg
Elke Rauhut, Dia Sorin, Dietzenbach
M. Buchberger, C.A.Greiner, Krems-
münster
J. Kukuk, Rolf Greiner Biochemica,
Limburg
Daniela Klahr, Hettich Zentrifugen,
Tuttlingen
D. Kolpe, Kabe Labortechnik GmbH,
Nümbrecht-Elsenroth
H. Gross, Kendro Laboratory Products
GmbH, Hanau
H. Kitta, Klinika GmbH, Usingen
G. Gunzer, Beckmann-Coulter, Olym-
pus Monachium
O. Sonntag, Ortho Clinical Diagnos-
tics, Neckargemünd
Carmen Alt, Recipe Chemicals and
Instruments, Monachium
NN., Roche Diagnostics, Mannheim
Christa Seipelt, Sarstedt, Nümbrecht
M. Lammers, Patricia Mikulcik, Siemens
Healthcare Diagnostics, Eschborn
NN, Terumo Europe N.V., Leuven,
Belgia
G. Hoffmann, Trillium GmbH, Grafrath

Spis treści

1. Wprowadzenie	5
2. Osocze, surowica czy krew pełna? Jakiego użyć antykoagulantu?	8
2.1 Definicje	8
2.2 Osocze czy surowica?	9
2.3 Zalecenia	10
3. Optymalna objętość próbki	13
3.1 Definicja	13
3.2 Zalecenia	13
3.3 Techniki służące redukcji ilości krwi potrzebnej do badania	14
3.4 Dokumentacja	14
4. Stabilność analitu w matrycy próbki	16
4.1 Definicja stabilności	16
4.2 Czas, jako istotny czynnik wpływający na jakość próbki w fazie przedanalizacyjnej	16
5. Próbka hemolityczna, lipemiczna i ikteryczna	18
5.1 Definicja interferencji o znaczeniu klinicznym	18
5.2 Zalecenia ogólne	18
5.3 Próbka hemolityczna i wpływ terapeutycznych dawek pochodnych hemoglobiny	19
5.4 Próbka lipemiczna	23
5.5 Próbka ikteryczna	26
6. Materiały biologiczne i stabilność analizów	30
6.1 Krew	30
6.2 Mocz	72
6.3 Płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR)	76
7. Bibliografia	78

1. Wprowadzenie

Podstawę wiarygodności badań medycyny laboratoryjnej stanowi możliwość przeniesienia wielkości mierzonej w postaci niezmienionej z badanego płynu ustrojowego *in vivo* do procesu analitycznego. Nie zawsze jest to możliwe, szczególnie w przypadku, kiedy analizujemy komórki czy składniki pozakomórkowe krwi. Przerwanie ciągłości naczynia krwionośnego, czyli pobranie krwi, powoduje aktywację trombocytów i czynników krzepnięcia. W przypadku stosowania probówek bez antykoagulantów procesy te postępują dalej. Powstająca przy tym surowica była przez długi czas preferowanym materiałem badawczym do oznaczania pozakomórkowego stężenia analitów we krwi. Dzisiaj, jak wykazuje wiele badań, preferowanym materiałem biologicznym jest osocze, gdyż badane w nim analizy lepiej odzwierciedlają patologię występującą u pacjenta.

Dzięki dodaniu antykoagulantu do probówek można w znacznym stopniu zapobiec warunkowanym przez procesy krzepnięcia zmianom niektórych mierzonych parametrów. Rodzaje i stężenia poszczególnych antykoagulantów stosowanych do krwi żyłnej zostały zdefiniowane w Międzynarodowych Standardach (117) z 1996 roku. Są one podstawą dla przygotowania standardów dotyczących próbek osocza do badań laboratoryjnych na całym świecie.

Celem niniejszych zaleceń jest zestawienie wyników opisanych w literaturze i pozyskanych przez członków Grupy Roboczej oraz przedstawicieli przemysłu i członków korespondencyjnych. Mają one stanowić podstawę możliwości zastosowania różnych typów próbek w procedurach diagnostycznych. Części niniejszego zestawienia były publikowane po raz pierwszy w latach 1995-2000 (94-97), a w tej formie, jako oddzielna pozycja, jest wydawane od 2003 r. Aktualne 6 wydanie, to całkowicie nowe opracowanie, które będzie podstawą wersji angielskiej (98).

Do chwili obecnej nasza praca znalazła poparcie i potwierdzenie w wielu opublikowanych w ostatnich latach artykułach poglądowych. Po stwierdzeniu przez Boniniego *et al.* (25), na podstawie dostępnych źródeł, że procedury przedanalizacyjne są odpowiedzialne za 50-75% błędów laboratoryjnych, znaczenie fazy przedanalizacyjnej istotnie wzrosło, nie tylko w publikacjach, ale także w codziennej praktyce. Fiedler i Thiery (67, 252) wykazali, że błędy przedanalizacyjne mogą w istotnym stopniu wpływać na interpretację wyników, a nawet ją fałszować. Znaczenie procedur przedanalizacyjnych w badaniach układu krzepnięcia (20,174), diagnostyce z zastosowaniem markerów nowotworowych (4), markerów sercowych (17) oraz terapeutycznym monitorowaniu leków (244), podkreśla istotność tej fazy procesu analitycznego oraz włączenie jej w programy kontroli jakości. Najnowsze doświadczenia z procedurami akredytacyjnymi pokazują, jak bardzo wytyczne normy ISO EN, DIN 15189 Laboratoria Medyczne: Szczególne wymagania dotyczące jakości i kompetencji (118) – potwierdzają te aktualne informacje. Wytyczne zawierają wymagania i rekomendacje dotyczące jakości w fazie przedanalizacyjnej.

W punkcie 5.4 Procedury przedanalizacyjne czytamy:

5.4.1 Druk skierowania na badania powinien zawierać informacje wystarczające do tego, by zidentyfikować pacjenta i uprawnionego zleceniodawcę, jak również wymagane dane kliniczne. Należy uwzględnić obowiązujące wymagania krajowe, regionalne i lokalne.

Zaleca się, aby druk skierowania na badania lub jego elektroniczny odpowiednik zawierał przynajmniej poniższe informacje:

- jednoznaczną identyfikację pacjenta,
- nazwisko lub inny jednoznaczny identyfikator lekarza albo innej osoby prawnie upoważnionej do zlecenia badań lub korzystania z informacji medycznych, łącznie z przeznaczeniem wyniku; zaleca się, aby adres lekarza klinicysty wystawiającego skierowanie, jeśli jest inny niż adres laboratorium, był uwzględniony jako część informacji zawartych na druku skierowania,
- rodzaj próbki pierwotnej i określenie anatomicznego miejsca pobrania/pochodzenia, jeżeli jest to niezbędne,
- zlecone badania,
- do celów interpretacji wyników badań zaleca się, aby informacje kliniczne dotyczące pacjenta zawierały, co najmniej jego płeć i datę urodzenia,
- datę i czas pobrania próbki pierwotnej,
- datę i czas przyjęcia próbki do laboratorium.

5.4.2 Szczególne instrukcje dotyczące właściwego pobrania próbek oraz postępowania z próbkami pierwotnymi powinny być udokumentowane i wdrożone przez kierownictwo laboratorium (patrz 4.2.4). Instrukcje te powinny być dostępne dla osób odpowiedzialnych za pobieranie próbek pierwotnych oraz przedstawione w Podręczniku pobierania próbek pierwotnych.

5.4.3 Podręcznik pobierania próbek pierwotnych powinien zawierać:

a) kopie lub odnośniki do:

- wykazu dostępnych badań wykonywanych w laboratorium,
- formularzy zgody pacjenta, jeśli ma to zastosowanie,
- informacji i instrukcji przeznaczonych dla pacjentów, dotyczących przygotowania się pacjenta przed pobraniem próbek pierwotnych oraz
- informacji dla użytkowników usług laboratoryjnych, dotyczących wskazań medycznych oraz właściwego wyboru dostępnych procedur;

b) procedury dotyczące:

- przygotowania pacjenta (np. instrukcje dla opiekunów i osób pobierających krew),
- sposobu identyfikowania próbek pierwotnych,
- pobierania próbek pierwotnych (np. nakłucia żyły, nakłucia skóry w celu pobrania krwi, moczu i innych płynów z jam ciała) wraz z opisem próbówek, pojemników na próbki pierwotne i wszelkich potrzebnych dodatków;

c) instrukcje dotyczące:

- wypełnienia druku skierowania na badania lub jego elektronicznego odpowiednika, rodzaju i objętości próbki pierwotnej, która zostanie pobrana,
- specjalnych wymagań dotyczących czasu pobrania próbek, jeżeli jest to wymagane,
- wszelkich szczególnych czynności w postępowaniu z próbką niezbędnych w okresie pomiędzy pobraniem a przyjęciem próbki do laboratorium (np. wymagania dotyczące transportu, chłodzenia, ogrzewania, natychmiastowego dostarczenia itp.),
- oznakowania próbek pierwotnych,
- informacji klinicznych (np. przebieg farmakoterapii), jednoznacznej identyfikacji pacjenta, od którego pobrano próbkę pierwotną, zapisów pozwalających na identyfikację osoby pobierającej próbkę, bezpiecznego usuwania materiałów stosowanych do pobierania próbek;

d) instrukcje dotyczące:

- przechowywania badanych próbek,
- ograniczeń czasowych dla zlecenia dodatkowych badań,
- dodatkowych badań,
- powtórnego badania z powodu błędów analitycznych lub dalszych badań tej samej próbki pierwotnej.

Następnie wytyczne normy podają konkretne instrukcje odnoszące się do transportu i przechowywania próbek pierwotnych:

5.4.14 Próbki powinny być przechowywane przez określony czas w warunkach zapewniających ich stabilność, umożliwiających wykonanie ponownego badania po wydaniu wyników lub wykonanie badań dodatkowych.

Procedury te stanowią część programu zapewniania i zarządzania jakością i coraz częściej są uwzględniane przy akredytacji i certyfikacji laboratoriów medycznych. Zostały one uwzględnione również w nowej wersji Wytycznych Federalnej Izby Lekarskiej z 2008 r. (niem. Bundesärztekammer) w zakresie zabezpieczenia jakości ilościowych medycznych badań laboratoryjnych (204).

Autorzy mają nadzieję, iż opracowywanymi przez lata zaleceniami i informacjami przyczynili się do poprawy jakości medycznych badań laboratoryjnych, a tym samym do poprawy opieki nad pacjentami.

2. Osocze, surowica czy krew pełna? Jakiego użyć antykoagulantu?

2.1 Definicje

Krew pełna

Próbka krwi pobrana z żyły, tętnicy lub naczyń włosowatych, wykazująca stężenia i właściwości składników komórkowych i pozakomórkowych krwi odpowiadające w możliwie jak największym stopniu stanowi *in vivo*. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu antykoagulantów, które stabilizują składniki krwi przez określony czas.

Osocze

Praktycznie bezkomórkowy supernatant krwi powstały po odwirowaniu krwi uprzednio pobranej do probówki z antykoagulantem.

Surowica

Płynna część krwi zawierająca nierozcieńczone pozakomórkowe składniki, powstała po zakończeniu procesu krzepnięcia.

Antykoagulanty

Antykoagulanty są to substancje, których celem jest utrzymanie – poprzez zahamowanie procesów krzepnięcia – krwi przeznaczonej do oznaczenia wielkości mierzonej w możliwie niezmiennym stanie aż do momentu wykonania analizy. Antykoagulacja osiągana jest poprzez związanie jonów wapnia (EDTA, cytrynian) lub zahamowanie działania antytrombiny (heparynian, hirudyna). Aby zahamować wykrzepianie krew bezpośrednio po pobraniu powinna zostać wymieszana w probówce ze stałym lub rozpuszczonym antykoagulantem przy zastosowaniu następujących stężeń:

EDTA

Sole kwasu etylenodiaminotetraoctowego. Stosuje się sole dwupotasowe (K_2), trójpotasowe (K_3) oraz dwusodowe (Na_2) (13, 87, 117). Stężenie: 1,2 do 2,0 mg/ml krwi (4,1 do 6,8 mmol/l krwi), w odniesieniu do bezwodnego EDTA. ICSH zaleca stosowanie K_2 -EDTA do badań hematologicznych (115).

Cytrynian

Cytrynian trójsodowy z 0,100 do 0,136 mol/l kwasu cytrynowego. Buforowany cytrynian o pH od 5,5 do 5,6: 84 mmol/l cytrynianu trójsodowego plus 21 mmol/l kwasu cytrynowego. Do celów standaryzacji zalecano 0,109 mol/l (3,2%) (38,117). WHO i CLSI zalecają stężenie 0,109 mol/l (3,2%), ponieważ zaobserwowano różnice pomiędzy cytrynianem 3,2% i 3,8% w przypadku pomiaru INR. (1, 38, 281).

Do badania układu krzepnięcia sporządza się mieszaninę z 1 części objętościowej cytrynianu i 9 części objętościowych krwi (38, 117).

Do oznaczenia odczynu Biernackiego miesza się 1 część objętościową cytrynianu z 4 częściami objętościowymi krwi (117).

Heparyniany

W celu otrzymania osocza heparynowego zaleca się zastosowanie od 12 do 30 jednostek międzynarodowych soli sodowej, litowej lub amonowej tzw. heparyny niefrakcjonowanej o masie cząsteczkowej od 3 do 30 kD na ml krwi (117).

Do celów oznaczenia wapnia zjonizowanego zaleca się użycie heparyny miareczkowanej wapniem o stężeniu 40-60 IU/ml krwi (sucha heparynizacja) oraz 8-12 IU/ml krwi (mokra heparynizacja). Podobne zalecenia obowiązują w odniesieniu do pomiaru zjonizowanego magnezu (21).

Hirudyna

Antytrombina wyekstrahowana z pijawek lub przygotowana z zastosowaniem inżynierii genetycznej. Hirudyna wiąże trombinę w stosunku 1:1 tworząc kompleks hirudyny i trombiny. Jest stosowana w stężeniu 10 mg/l (58). Przeprowadzono testy kliniczne, które miały ocenić czy hirudyna może zastąpić inne antykoagulanty jako uniwersalny antykoagulant (169).

Kody barwne probówek zawierających antykoagulanty nie zostały dotychczas ujednolicone:

EDTA = fioletowy lub czerwony

cytrynian 9+1 = jasnoniebieski lub zielony,

cytrynian 4+1 = czarny lub fioletowy,

heparyniany = zielony lub pomarańczowy,

bez dodatków (dla surowicy) = czerwony lub biały.

Dodatkowo stosuje się jeszcze inne kolory dla probówek zawierających inne dodatki (np. szary dla inhibitorów glikolizy), żele separujące, dla probówek do oznaczania pierwiastków śladowych lub innych mieszanin dodatków, np. CTAD (cytrynian, teofilina, adenozyne, dwupirydamol). Należy zwracać uwagę na kody barwne probówek w zależności od producenta.

2.2 Osocze czy surowica?

Zalety stosowania osocza

Jako powody preferowania osocza w stosunku do surowicy w medycynie laboratoryjnej i diagnostyce wymienia się:

Oszczędność czasu: w porównaniu z surowicą w przypadku, której proces krzepnięcia kończy się po 30 minutach, wirowanie próbek osocza można rozpocząć bezpośrednio po pobraniu próbki.

Większa wydajność: z takiej samej ilości krwi można uzyskać od 10 do 20% więcej osocza niż surowicy.

Uniknięcie zmian warunkowanych procesami krzepnięcia: niezależnie od uwarunkowanych procesem krzepnięcia zmian w składzie krwi (zob. poniżej) uzyskanie osocza pozwala uniknąć w odwirowanych probówkach pierwotnych i wtórnych, pewnych nieprawidłowości związanych z wykrzepianiem w czasie wykonywania analizy (np. zatkanie igły w systemie analitycznym).

Uniknięcie zmian warunkowanych procesami krzepnięcia: proces krzepnięcia powoduje zmiany stężeń wielu metabolitów w płynie zewnątrzkomórkowym, wykra-

czające poza maksymalne dopuszczalne odchylenia pomiaru (99, 271). Przyczyną tego są następujące mechanizmy:

- a. wzrost stężenia składników trombocytów w surowicy w stosunku do osocza (np. potas, fosforany, magnez, aminotransferaza asparaginianowa, dehydrogenaza mleczanowa, serotonina, swoista enolaza neuronowa, cynk), uwolnienie amoniaku (NH_3) z fibrynogenu pod wpływem czynnika XIII,
- b. spadek stężenia wielkości mierzonych w surowicy w wyniku procesu krzepnięcia (białko całkowite, trombocyty, glukoza),
- c. aktywacja lizy erytrocytów i leukocytów w krwi nieskoagulowanej (wolna hemoglobina, cytokiny, receptory).

Wobec powyższego oznaczenie niektórych wartości, odpowiadające stanowi *in vivo*, jest możliwe jedynie w osoczu (np. swoista enolaza neuronowa, serotonina, amoniak).

Wady osocza w porównaniu z surowicą

Dodanie antykoagulantu może zaburzyć niektóre procesy analityczne oraz spowodować zmianę stężenia mierzonych analitów:

- a. zanieczyszczenie kationami: NH_4^+ , Li^+ , Na^+ , K^+
- b. błąd pomiaru w wyniku związania metali z EDTA i cytrynianem (np. hamowanie aktywności fosfatazy zasadowej w wyniku związania z cynkiem, hamowanie aktywności metaloproteinaz, hamowanie aktywacji komórkowej zależnej od stężenia metali w przypadku testów czynnościowych, związanie wapnia (zjonizowanego) z heparyną (24).
- c. nieprawidłowości w heterogenicznych testach immunologicznych, spowodowane przez fibrynogen (271).
- d. hamowanie reakcji metabolicznych lub katalitycznych przez heparynę: np. polimeraza Taq w przypadku PCR (181).
- e. zaburzenie dystrybucji jonów pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową (np. Cl^- , NH_4^+) przez EDTA, cytrynian (99).
- f. elektroforezę surowicy można wykonać wyłącznie po wstępnym przygotowaniu materiału.

2.3 Zalecenia

W tabeli 6.1 przedstawione są rodzaje materiału biologicznego (rodzaje próbek) zalecanych dla danego badania. Tabela zawiera również informacje dotyczące przydatności innych rodzajów próbek dla pomiaru danego parametru tą samą metodą, bez ryzyka przekroczenia dopuszczalnego odchylenia pomiaru (204) określonego przez zmienność biologiczną (205). Maksymalne odchylenie dla metod nieposiadających zdefiniowanej wartości odchylenia wynosi 10% (58).

Pobranie próbki i czas transportu

W celu uniknięcia zanieczyszczenia podczas napełniania większej liczby próbek zaleca się przestrzeganie następującej kolejności (99), zmodyfikowanej w 2007 r. dla próbek plastikowych (40):

1. posiew krwi
2. koagulologia (cytrynian 1+9)
- 2a. opad (cytrynian 1+4)

3. probówka do surowicy bez dodatków (należy unikać użycia jako pierwszej probówki do surowicy, gdy oznaczane są elektrolity (154))
- 3a. probówka do surowicy z żelem i aktywatorem wykrzepiania
4. osocze (heparynian)
- 4a. osocze (heparynian z żelem)
5. hematologia (EDTA)
6. probówka z dodatkowymi stabilizatorami (np. inhibitorem glikolizy)
7. pierwiastki śladowe i inne probówki specjalne.

Aby uniknąć błędnych rezultatów, ilość dodawanego antykoagulantu powinna być zawsze zgodna z zaleceniami.

Odpowiednie wymieszanie krwi z antykoagulantem gwarantuje kilkukrotne odwrócenie probówki bezpośrednio po napełnieniu (3-4 razy w przypadku cytrynianu, 5-6 razy w przypadku surowicy, 8-10 razy w przypadku opadu, probówek z heparynianem i innych) bez jej potrząsania, aby uniknąć spienienia. W celu uzyskania surowicy, próbki krwi pacjentów, którym nie podano wcześniej leków przeciwzakrzepowych, należy pozostawić na co najmniej 30 min. w temperaturze pokojowej. Czas ten można skrócić poprzez aktywację krzepnięcia. Czas przechowywania w temperaturze pokojowej nie powinien przekroczyć czasu podanego w tabeli (zobacz 6.1).

Wirowanie

Dzięki osiągniętej w wirówce wielokrotności przyspieszenia ziemskiego (względne przyspieszenie odśrodkowe, rcf) w krótkim czasie można oddzielić stałe składniki krwi od surowicy/osocza. Rcf oraz obroty na minutę (*rotations per minut, rpm*) można wyliczyć z promienia wirnika *r* (odcinek pomiędzy osią wirnika a dnem probówki w mm) za pomocą wbudowanych już w wiele wirówek kalkulatorów lub na podstawie następującego wzoru:

$$rcf = 1,118 \times r \text{ (rpm/1000)}^2$$

Zaleca się wirowanie probówek z pobraną krwią w 90-stopniowych wirnikach horyzontalnych, ponieważ tylko tutaj powierzchnia osadu tworzy kąt prosty ze ścianką probówki. To pozwala zminimalizować ryzyko kontaktu między igłą urządzenia analitycznego a powierzchnią warstwy komórek lub żelu w trakcie pobierania próbki do badań. Po zakończeniu wykrzepiania próbka powinna być wirowana, przez co najmniej 10 minut z prędkością, co najmniej 1500 g.

W celu uzyskania osocza pozbawionego elementów morfotycznych należy wirować krew pobraną na antykoagulant (cytrynian, EDTA lub heparyna) przez co najmniej 10 min. z prędkością 2000 do 3000 g (99).

Podczas pozyskiwania surowicy i osocza temperatura nie powinna z reguły być niższa niż 15°C ani wyższa niż 24°C.

Przechowywanie

Nieodwirowane próbki mogą być przechowywane w temperaturze pokojowej przez czas podany w zaleceniach dotyczących stabilności (zob. tabela 6.1). Badania analityczne w surowicy lub osoczu, po odwirowaniu w probówkach, które nie zawierają żeli separujących lub czynników filtrujących, należy wykonać

w czasie podanym w zaleceniach dla pełnej krwi (82). W przypadku konieczności schłodzenia lub zamrożenia próbek surowicy lub osocza ze względu na dłuższe przechowywanie lub niestabilność wielkości mierzonych, należy wcześniej odseparować elementy morfotyczne krwi. Należy unikać zamrażania próbek krwi pełnej zarówno przed jak i po wirowaniu, nawet w przypadku stosowania polimerowych żeli separujących.

Testowanie nowych metod analitycznych

Przed zastosowaniem nowych odczynników albo metody należy sprawdzić przydatność procedury, porównując wyniki co najmniej 20 próbek krwi z prawidłowymi i 20 z patologicznymi wartościami mierzonego parametru. Kryteria biologicznej i klinicznej interpretacji (przedziały wartości referencyjnych, wartości graniczne podejmowania decyzji klinicznej) mogą wymagać zmiany, jeżeli średnia wartość różnicy pomiędzy analizowanymi próbkami przekracza maksymalne, dopuszczalne odchylenie (204) (alternatywnie: więcej niż 10%).

3. Wybór optymalnej objętości próbki

Dzięki postępowi technicznemu w diagnostyce laboratoryjnej w ciągu ostatnich 20 lat znacząco zmniejszyła się objętość próbek niezbędnych do wykonania oznaczenia. Rozwój ten nie zawsze znajduje swoje odzwierciedlenie przy pobieraniu próbek do probówek, co w konsekwencji często prowadzi do pobierania niepotrzebnych ilości materiału. Jak wynika z badań przeprowadzonych przez Dale et al. (46) w czasie hospitalizacji na oddziale internistycznym wykonuje się średnio 42 badania, do których wykorzystuje się 208 ml krwi, a na oddziałach intensywnej opieki medycznej 125 badań z użyciem 550 ml krwi. Potwierdza to wyniki wcześniejszych badań, zgodnie z którymi u połowy pacjentów wymagających transfuzji, ponad 180 ml krwi zostało pobrane do celów badań laboratoryjnych (235). Podczas gdy problem „niedokrwistości jatrogennej” spowodowanej pobraniem krwi jest czymś oczywistym w pediatrii (52), wydaje się być niedoceniany w wielu dyscyplinach medycyny ratunkowej osób dorosłych. Ryzyko i obciążenia związane z transfuzją krwi powinny być wspierane przez działania prowadzące do zmniejszenia ilości krwi wykorzystywanej do badań. Aby ograniczyć objętość pobieranej krwi do badań przygotowano następujące zalecenia (95):

3.1 Definicja

Niezbędną do wykonania badania laboratoryjnego ilość krwi (Vol b) określa się na podstawie:

1. objętości próbki analitycznej (Vol a),
2. objętości martwej w urządzeniu analitycznym (Ta), wyrażonej w ml osocza/surowicy,
3. objętości martwej pojemnika pierwotnego (Tp), wyrażonej w ml krwi,
4. objętości martwej w pojemniku wtórnym (Ts), wyrażonej w ml osocza/surowicy,
5. ilości próbki dla potrzeb badań powtórnych lub dodatkowych (R),
6. uzysk osocza/surowicy (odpowiednio do hematokrytu).

Przy uwzględnieniu tych czynników i założeniu uzysku osocza/surowicy na poziomie 50% ilości krwi niezbędnej do badania można obliczyć na podstawie następującego wzoru:

$$\text{Vol b} = 2 \times (R \times (\text{Vol a} + \text{Ta}) + \text{Ts}) + \text{Tp}$$

3.2 Zalecenia

Zakładając, że hematokryt wynosi 0,50, a zabezpieczenie dla celu powtórzenia badania lub wykonania badań dodatkowych może być równe podwójnej objętości próbki analitycznej, za wystarczającą w większości przypadków ilość osocza lub surowicy uznaje się 4-krotną objętość próbki analitycznej. Przy zastosowaniu nowoczesnych urządzeń analitycznych do przeprowadzenia analiz zaleca się podane poniżej standardowe ilości krwi. Podana objętość powinna w 95% przypadków wystarczyć do wykonania zleconych badań danego materiału.

- Chemia kliniczna: 4-5 ml (w przypadku stosowania osocza z heparyną: 3-4 ml)
- Hematologia: 2-3 ml krwi z EDTA
- Badania koagulologiczne: 2-3 ml krwi z cytrynianem
- Oznaczenia immunchemiczne, białka itp.: 1 ml krwi pełnej na 3-4 testy immunochemiczne
- Opad krwi: 2-3 ml krwi
- Gazometria: krew tętniczkowa 50 μ l, krew tętnicza i żylna w strzykawce 1 ml krwi z heparyną

Zaleca się poinformowanie jednostki pobierającej materiał od jakiej ilości badań konieczna jest druga próbówka. Druk skierowania powinien zawierać jednoznaczny informację na temat wymaganej objętości próbki. Należy dążyć do ujednolicenia rozmiarów probówek przeznaczonych do pobierania różnych objętości materiału (np. 4 - 5 ml). Wysokość probówki powinna być równa co najmniej 4-krotności jej średnicy. Wymagania te spełnia np. probówka standardowa o wymiarach 13 x 75 mm (średnica x wysokość).

3.3 Środki służące redukcji ilości krwi potrzebnej do badania

- Wprowadzenie badania próbek pierwotnych
- Unikanie probówek wtórnych i rozdziału materiału
- Używanie probówek o mniejszej średnicy
- Używanie analizatorów wymagających niewielkiej objętość próbki analitycznej
- Przechowywanie próbki w probówce pierwotnej, np. dzięki zastosowaniu separatorów w przypadku surowicy i osocza
- Używanie osocza zamiast surowicy

3.4 Dokumentacja

1. Opis każdej metody powinien zawierać informacje na temat objętości próbki analitycznej potrzebnej do badania.
2. W książce laboratorium i/lub księdze jakości powinny być odnotowane objętości i ich wykorzystanie.
3. Zasady postępowania laboratorium w przypadku niedostatecznej ilości próbki należy opisać w instrukcji dotyczącej zarządzania jakością.

Należy oczekiwać, że w przypadku konsekwentnego stosowania zaleceń oraz optymalnej organizacji i współpracy z jednostkami przesyłającymi próbki uda się znacznie zredukować aktualnie wykorzystywane objętości próbek. Publikacja Wisera et al (280) jako pierwsza wspomina o rzeczywistych stratach krwi używanej do badań laboratoryjnych na 8 oddziałach medycznych. Wyniki uzyskane poprzez zsumowanie objętości krwi pobieranej w czasie hospitalizacji przedstawiono w poniższej tabeli:

Oddział medyczny	Liczba pacjentów	Łączna utrata krwi (ml)	Utrata krwi w ciągu doby (ml)	Liczba pobrań	Liczba analiz laboratoryjnych	Utrata krwi podczas leczenia w ramach intensywnej terapii (ml)
Chirurgia jamy brzusznej	473	23 (150)	4 (11)	6 (44)	11 (66)	63
Ginekologia/położnictwo	337/180	16 (56)	3 (10)	4 (16)	5 (20)	
Chirurgia sercowo-naczyniowa	175	201 (615)	66 (178)	66 (178)	84 (219)	144
Choroby wewnętrzne	65					29
Gastroenterologia	325	23 (107)	4 (10)	6 (32)	16 (56)	
Nefrologia	221	29 (150)	4 (12)	8 (41)	21 (70)	
Onkologia	416	15 (104)	3 (10)	4 (27)	15 (50)	
Kardiologia	527	10 (78)	5 (9)	4 (20)	12 (40)	

Tabela 1. Utrata krwi podczas pojedynczej hospitalizacji w wyniku przeprowadzanych badań laboratoryjnych w 8 oddziałach klinicznych. Dane przedstawiają medianę oraz każdorazowo w nawiasach górny 95 percentyl. (za 280).

Zastosowano objętości probówek zgodnie z zaleceniami. Krew wykorzystano do następujących procedur diagnostycznych w ramach medycznej diagnostyki laboratoryjnej (mediana łącznej utraty krwi w %): hematologia 26%, koagulologia 17%, chemia kliniczna 45%, inne testy < 11%. Autorzy podają, że jedynie u 5% pacjentów stwierdzono ubytek krwi > 196 ml, co stanowi wynik znacznie niższy niż publikowane w literaturze. W celu dalszego zmniejszenia utraty krwi zalecają stosowanie osocza zamiast surowicy oraz cotygodniowe przekazywanie jednostce zlecającej informacji, jaka objętość krwi została przesłana do laboratorium w przypadku każdego pacjenta (280).

4. Stabilność wielkości mierzonej w matrycy próbki

Celem badań z zakresu chemii klinicznej jest pomiar, istotnej ze względów diagnostycznych, wartości mierzonej obecnej w płynie ustrojowym w momencie pobrania próbki, przy założeniu analizy *in vitro*. Wymaga to, aby skład pobranych w tym celu próbek nie uległ zmianie w fazie przedanalizacyjnej (pobranie, transport, przechowywanie, przygotowanie próbki).

4.1 Definicja stabilności

Przez pojęcie stabilności należy rozumieć zdolność próbki do zachowania, w zakresie ustalonych granic, początkowej wartości wielkości mierzonej podczas przechowywania w określonym czasie oraz w zdefiniowanych warunkach (119).

Miarę niestabilności można wyrazić jako bezwzględną różnicę, jako iloraz lub jako odchylenie procentowe.

Przykład:

Podczas transportu krwi pełnej, trwającego od 3 do 4 godzin w temperaturze pokojowej stężenie wapnia wzrasta z 4,2 mmol/l do 4,6 mmol/l.

Różnica bezwzględna:	0,4 mmol/l
Iloraz: 4,6/4,2	= 1,095
Odchylenie:	+ 9,5%

Maksymalną dopuszczalną niestabilność definiuje się, jako odchylenie odpowiadające maksymalnemu dopuszczalnemu względnemu odchyleniu pomiaru pojedynczej wartości analitycznej, stanowi ono generalnie 1/12 biologicznego przedziału referencyjnego (204). Na stabilność w fazie przedanalizacyjnej wpływ mają temperatura, czynniki mechaniczne oraz czas. Ponieważ obok innych czynników, czas wywiera istotny wpływ na zmiany, trwałość rozumiana jest jako maksymalny dopuszczalny czas przechowywania w zdefiniowanych warunkach (zob. tabela 6.1).

Maksymalny dopuszczalny czas przechowywania definiuje się, jako czas w którym wymagana stabilność zostanie zachowana w przypadku 95% próbek. Jest to wymaganie minimalne, ponieważ w warunkach patologicznych stabilność analitu w próbce może być znacznie skrócona (zob. przykłady w tabeli 6.1).

Czas przechowywania podaje się w odpowiednich jednostkach (dni, godziny, minuty). Wyróżnia się przy tym przechowywanie próbki pierwotnej (krew, mocz, płyn mózgowo-rdzeniowy) oraz przechowywanie próbki analitycznej (np. osocze, surowica, osad, rozmaz krwi). Przyjmuje się przy tym podane w poszczególnych pracach czasy dla:

1. przechowywania próbki pierwotnej w temperaturze pokojowej
2. przechowywania próbki analitycznej w temperaturze pokojowej (20 – 25°C), w lodówce (4 – 8°C) i w stanie zamrożonym (-20°C).

4.2 Zalecenia dotyczące zapewnienia jakości w fazie przedanalizycznej w odniesieniu do czasu

Czas transportu

Należy zarejestrować czas transportu każdej badanej w laboratorium próbki. Jest on wynikiem różnicy pomiędzy czasem pobrania próbki (godzina i minuty w zaokrągleniu co najmniej do kwadransa) i momentem zarejestrowania skierowania i/lub wpłynięcia próbki do laboratorium.

Czas trwania procedur przedanalizycznych w laboratorium

Czas trwania procedur przedanalizycznych w laboratorium jest wynikiem różnicy pomiędzy godziną wykonania analiz i momentem zarejestrowania próbki. Jeżeli rejestruje się czas po zakończeniu analiz, czas analiz podany w opisie metody należy odjąć.

Dokumentacja

W celu udokumentowania przedanalizycznego czasu transportu zaleca się podanie w wyniku czasu pobrania oraz czasu wpłynięcia próbki do laboratorium.

Postępowanie w przypadku przekroczenia maksymalnych dopuszczalnych czasów trwania procedur przedanalizycznych

W przypadku przekroczenia maksymalnego dopuszczalnego czasu przechowywania próbki należy złożyć możliwość istotnego medycznie zafałszowania wyniku. Do obowiązków kierownika laboratorium należy opatrzenie wyników uzyskanych z takich próbek odpowiednią adnotacją lub odmową wykonania badania. Odmowę wykonania badania zaleca się przede wszystkim w sytuacji, gdy z wyniku można by wyciągnąć niekorzystne dla pacjenta wnioski medyczne. Poniższy przykład pozwoli zobrazować ten problem:

W próbce krwi z EDTA po czterech godzinach przechowywania następuje wzrost poziomu monocytów od 4 do 10%. Wydanie takiego wyniku bez odpowiedniej adnotacji mogłoby spowodować nieprawidłową ocenę zakażenia wirusowego.

Komentarz: „W przypadku przechowywania próbki przez czas krótszy niż 2 godziny, przy stosowanej w naszym laboratorium metodzie, monocyty mogą wykazywać błędnie zawyżone wyniki. Kontrola w rozmazie wykazała prawidłowe wartości monocytów.”

Odmowa: Ze względu na przekroczenie maksymalnego dopuszczalnego czasu transportu wyniki dot. poziomu monocytów nie nadają się do interpretacji i dlatego nie zostają podane. W celu ustalenia właściwych wartości monocytów konieczne jest zagwarantowanie czasu transportu poniżej dwóch godzin.

5. Próbka hemolityczna, ikteryczna i lipemiczna.

Badania laboratoryjne mogą podlegać zaburzeniu przez składowe endogenne i egzogenne matrycy próbki. Niektóre z tych czynników zaburzających mogą zostać rozpoznane w fazie przedanalizycznej na podstawie zmian koloru, podczas gdy inne (np. leki) wyłącznie na podstawie konkretnych informacji i/lub ukierunkowanych analiz. Informacji na temat interferencji leków dostarczają szczegółowe kompendia (262, 288). Nieprawidłowości będące następstwem hemolizy, zmętnienia (lipemii) i obecności bilirubiny (żółtaczka) zostały opisane w systematycznych pracach Glicka et al (85, 86). Ze względu na dużą zależność od metody podlegają one szybkim zmianom z uwagi na dalsze udoskonalenia odczynników i systemów analitycznych.

W kwestii metodyki i danych statystycznych, pozwalających na rozpoznanie nieprawidłowości podczas kontroli badań z zakresu chemii klinicznej, odsyła się do publikacji Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) oraz innych (39, 74, 239). Niniejsze zalecenia koncentrują się na postępowaniu z próbkami w laboratorium medycznym, o ile nieprawidłowości można rozpoznać na podstawie widocznych zmian w fazie przedanalizycznej.

5.1 Definicja nieprawidłowości o istotnym znaczeniu klinicznym

Z nieprawidłowości o istotnym znaczeniu klinicznym mamy do czynienia wówczas, gdy spowodowana czynnikiem zaburzającym zmiana wyniku pomiaru jest równa lub większa od dopuszczalnego względnego odchylenia danej wartości (204). Wynosi ono zwykle 1/12 zakresu referencyjnego i zostaje wyrażone w procentowym odchyleniu od wyniku uzyskiwanego bez zaburzenia.

Ricos et al opracowali listę zmienności biologicznej wszystkich wielkości mierzonych, która może również służyć za podstawę definicji standardów medycznych (198). Autorzy dokonali wyliczenia pożądanego maksymalnego błędu biologicznego zróżnicowania wewnątrzosobniczego (CV_w) i międzyosobniczego (CV_b) dla 316 analizów (205).

Przykład:

Pomiar poziomu kreatyniny, której rzeczywista wartość wynosi 125 $\mu\text{mol/l}$ (1,41 mg/dl), wykazał w próbce ikterycznej wartość 90 $\mu\text{mol/l}$ (1,02 mg/dl). Dopuszczalne odchylenie względne wynosi 11,5%. Zmierzona wartość odbiega o 35 od 125 $\mu\text{mol/l}$, a więc o 28% od wartości prawidłowej. W tym przypadku mamy zatem do czynienia z nieprawidłowością o znaczeniu klinicznym.

5.2 Zalecenia ogólne

Dokumentacja nieprawidłowości

Opis metody: Każde laboratorium medyczne powinno rejestrować w księdze jakości przeprowadzone badania, w których wystąpiły nieprawidłowości, oraz zmiany zachodzące w próbce, które je spowodowały. Należy dla każdej metody zanotować wartość graniczną, po przekroczeniu której nie przeprowadza się już analizy. Dyrektywa IVD przewiduje deklarowanie stosownych wartości granicznych przez wytwórców odczynników diagnostycznych (62).

Rozpoznanie czynnika zaburzającego, postępowanie z próbką i skierowaniem

Każda przyjęta próbka musi zostać natychmiast lub (w przypadku próbek krwi) po odwirowaniu poddana badaniu wzrokowemu, a stwierdzone potencjalnie nieprawidłowe zabarwienie lub zmętnienie należy odnotować w dzienniku laboratoryjnym oraz w opisie wyniku. W przypadku niestwierdzenia czynników zaburzających próbkę można oznaczyć, jako „prawidłową”. Porównanie z innymi, dostarczonymi w tym samym czasie próbkami pochodzącymi od tego samego pacjenta pozwala zazwyczaj na odróżnienie zaburzenia występującego in vivo od nieprawidłowości in vitro (hemoliza lub zanieczyszczenie). W księdze jakości należy odnotować działania podjęte w celu rozpoznania czynnika zaburzającego, jak również postępowanie po takim rozpoznaniu.

Po sprawdzeniu zleconych badań wykonuje się te, w przypadku których nie stwierdzono nieprawidłowości, zgodnie z procedurą dla próbek prawidłowych. W przypadku podejrzenia istnienia nieprawidłowości, czynnik zaburzający zostaje w miarę możliwości wyeliminowany w drodze obróbki próbki lub zostaje wybrana metoda niewrażliwa na nieprawidłowość. Jeżeli wystąpienie nieprawidłowości o istotnym znaczeniu klinicznym jest prawdopodobne i niemożliwe do wyeliminowania poprzez obróbkę wstępną lub wybór odpowiedniej metody, należy zrezygnować z analizy. Próbkę taką należy przechowywać tak długo, jak próbki prawidłowe.

Opis wyniku

Wynik każdego badania należy opatrzyć informacją na temat „wyglądu” próbki. W przypadku stwierdzenia zmiany koloru lub zmętnienia, zmianę taką należy w każdym przypadku odnotować w wyniku: np. „hemolityczna”, „ikteryczna”, „mętna”, „opalizująca” lub „lipemiczna”.

Jeżeli mimo nieprawidłowego wyglądu możliwe było prawidłowe przeprowadzenie badania, opis wyniku wykonuje się w taki sposób, jak w przypadku próbki prawidłowej.

W przypadku nieprawidłowości i zastosowania skutecznej obróbki wstępnej dokonuje się odpowiedniej adnotacji – obok wyniku.

Jeżeli doszło do nieprawidłowości o istotnym znaczeniu klinicznym w zastosowaniu metody, a nieprawidłowość nie jest możliwa do wyeliminowania, zamiast opisu wyniku dokonuje się adnotacji: „wykonanie badania niemożliwe z powodu...”.

5.3 Próbka hemolityczna i wpływ dawek terapeutycznych pochodnych hemoglobiny

Definicja

Pojęciem hemolizy określa się uwolnienie do przestrzeni międzykomórkowej wewnątrzkomórkowych komponentów erytrocytów i innych komórek krwi (87). Może ona zachodzić in vivo (np. w przypadku zaburzeń podczas transfuzji lub w przebiegu malarii w wyniku rozpadu zarażonych erytrocytów), jak również we wszystkich fazach przedanalizy in vitro (pobieranie, transport i przechowywanie próbki).

Po odseparowaniu komórek krwi, hemolizę w surowicy lub osoczu poznaje się po czerwonym zabarwieniu. W szerszym znaczeniu próbka może być zanieczyszczona również w wyniku rozpadu innych komórek krwi (leukocytów, trombocytów). W przebiegu białaczki do zmian prowadzi wewnątrznaczyniowy rozpad komórek; rozpad trombocytów podczas wykrzepiania jest odpowiedzialny za wyższe stężenie składników wewnątrzkomórkowych w surowicy w porównaniu z osoczem (163).

Próbki sprawiające wrażenie hemolitycznych w przypadku terapeutycznego zastosowania pochodnych hemoglobiny jako preparatów krwiozastępczych

W ostatnim czasie rozwinięto szereg leczniczych pochodnych hemoglobiny (tak zwanych preparatów krwiozastępczych, HbOC = haemoglobin-based oxygen carriers), stanowiących nośniki tlenu, które mogą występować w stężeniach do 50g/l w osoczu leczonych tymi preparatami pacjentów (32,125,283). Substancje te powodują wyjątkowo intensywne czerwone zabarwienie osocza/surowicy.

Mechanizmy hemolizy

Hemoliza może zostać wywołana przez mechanizmy biochemiczne, immunologiczne, fizyczne i chemiczne (23, 92). W przypadku zaburzeń podczas transfuzji dochodzi do dopełniaczależnej hemolizy w wyniku działania przeciwciał przeciw antygenom podstawowej grupy krwi. Hemoliza fizyczna jest spowodowana przez zniszczenie erytrocytów w wyniku hipotonii (np. rozrzedzenie roztworem hipotonicznym), podciśnienia lub zwiększonego ciśnienia. Mogą ją spowodować także urazy mechaniczne podczas przepływu krwi przez nieodpowiednie materiały (np. cewniki, zastawki serca), wirowania w nieodpowiednich naczyniach i/lub wirnikach, jak również zamrażania krwi pełnej. Wreszcie detergenty (np. pozostałości po środkach czyszczących i dezynfekujących) oraz substancje zanieczyszczające mogą wywoływać hemolizę in vitro.

Rozpoznanie i kwantyfikacja zabarwienia hemoglobina surowicy lub osocza

Ocena wzrokowa

W przypadku, gdy pozakomórkowe stężenie hemoglobiny przekracza 300 mg/l (18,8 $\mu\text{mol/l}$), hemolizę można rozpoznać po czerwonym zabarwieniu surowicy lub osocza. Próbki z pochodnymi hemoglobiny w stężeniu terapeutycznym wykazują zawsze intensywnie czerwone zabarwienie.

Ocena spektrometryczna

Niektóre systemy analityczne umożliwiają ocenę stopnia hemolizy w drodze porównania absorpcji próbek przy dwóch różnych długościach fal (88). Spektrum absorpcyjne pochodnych hemoglobiny, stosowanych terapeutycznie jako preparaty krwiozastępcze, nie różni się znacząco od spektrum naturalnej hemoglobiny.

Ocena analityczno-chemiczna

Pomiar wolnej hemoglobiny w próbce (16, 144, 255) pozwala na ocenę stężeń poniżej poziomu widzialnego dla ludzkiego oka.

Hemoliza in vivo a hemoliza in vitro

Hemoliza in vivo

Wolna hemoglobina jest szybko wiązana in vivo przez haptoglobinę i eliminowana z krwiobiegu (np. w przebiegu niedokrwistości hemolitycznej).

Pomiar spadku stężenia haptoglobiny pozwala na stwierdzenie, iż miała miejsce hemoliza (wyjątek stanowią wrodzone niedobory haptoglobiny oraz noworodki (268)). Jak podają źródła, także pomiar hemopeksyny i/lub methemoglobiny/albuminy pozwala na rozpoznanie hemolizy in vivo (268). Podwyższenie poziomu bilirubiny pośredniej oraz retikulocytów (jako wykładników wzmożonej erythropo-ezy) świadczy o przebytej hemolizie. Inne efekty hemolizy in vivo, jak np. zmiana aktywności izoenzymu LDH, nie jest stosowana przy rozpoznaniu hemolizy ze względu na niską czułość i specyficzność diagnostyczną.

Hemoliza in vitro

Obok stężenia wolnej hemoglobiny w surowicy/osoczu w przypadku hemolizy całkowitej podwyższone są jednocześnie parametry wszystkich składników erytrocytów (279). Zalicza się tu potas, dehydrogenazę mleczanową oraz aminotransferazę asparaginianową (279). Natomiast stężenie haptoglobiny w hemolitycznym osoczu lub surowicy pozostaje niezmienione. Wybrane metody immunochemiczne pozwalają na różnicowanie kompleksów hemoglobina-haptoglobina od wolnej haptoglobiny (268).

Rozpoznawanie terapeutycznych pochodnych hemoglobiny

W przypadku stosowania pochodnych hemoglobiny stężenie hemoglobiny mieści się w zakresie od 10-50 g/l. Spektrum absorpcyjne dla tych preparatów jest w zasadzie nie do odróżnienia od spektrum naturalnej hemoglobiny (32,125, 283). Ponieważ jednak takie stężenia występują in vivo rzadko, sam ich poziom pozwala przyjąć zastosowanie terapeutycznych pochodnych hemoglobiny w tych przypadkach. Haptoglobiny nie można użyć do różnicowania, ponieważ tak jak w przypadku hemolizy in vitro bardzo powoli tworzy kompleksy z pochodnymi.

Mechanizmy powstawania nieprawidłowości analitycznych w wyniku hemolizy

W przypadku hemolizy in vivo i in vitro uzyskane wartości dla różnych parametrów mogą być zaniżone lub zawyżone w stosunku do prawidłowych próbek. Przyczynę tego stanowi cały szereg mechanizmów:

Wzrost stężenia wewnątrzkomórkowych składników w przestrzeni zewnątrzkomórkowej

Stężenie wszystkich mierzonych wielkości, które są uwalniane z komórek i których stężenie wewnątrzkomórkowe jest ponad 10-krotnie wyższe niż zewnątrzkomórkowe, wzrasta wyraźnie w osoczu/surowicy (np. potas, aminotransferaza asparaginianowa, dehydrogenaza mleczanowa). Także różnice pomiędzy osoczem i surowicą są uwarunkowane rozpadem komórek krwi (głównie trombocytów) jak: swoista enolaza neuronowa, potas, fosfataza kwaśna. W tych przypadkach hemoliza wywiera wpływ, zmieniając stężenie mierzonych analizów.

Nieprawidłowości metody analitycznej

Uwolnione z komórek składniki mogą w sposób bezpośredni lub pośredni prowadzić do uzyskania nieprawidłowych wartości pomiarowych danego parametru. Uwolniona z erytrocytów kinaza adenylanowa powoduje podwyższenie sygnału podczas oznaczania aktywności kinazy kreatynowej i CK-MB (248). Immunochemiczne oznaczanie CK-MB masy nie zostaje zaburzone przez kinazę adenylanową. Aktywność pseudoperoksydazy wolnej hemoglobiny jest odpowiedzialna za nieprawidłowości podczas oznaczania bilirubiny metodą Jendrossika-Groffa w wyniku hamowania tworzenia diazobarwnika (267). Uwolnione proteazy mogą hydrolizować czynniki krzepnięcia, a tym samym wykazywać fałszywie niską aktywność czynników krzepnięcia lub zwiększone wytwarzanie produktów rozkładu.

Nieprawidłowości pomiaru optycznego

Najczęstszym czynnikiem powodującym nieprawidłowości pomiaru optycznego jest kolor hemoglobiny, wynikający ze zwiększenia absorpcji przy danej długości fali czy też ze zmiany wartości tła. W zależności od metody może mieć miejsce wzrost lub spadek sygnału pomiarowego, uwarunkowany stężeniem hemoglobiny i analitu. Niemalże wszystkie wielkości mierzone w chemii klinicznej zostały zbadane pod kątem nieprawidłowości spowodowanych hemolizą (25, 88, 238). Także nieprawidłowości wywołane terapeutycznymi pochodnymi hemoglobiny są, poza nielicznymi wyjątkami, wywoływane interferencjami optycznymi (32, 125, 283).

Możliwości uniknięcia hemolizy i związanych z nią nieprawidłowości

Hemoliza w fazie przedanalizy jest prawie zawsze możliwa do uniknięcia, o ile poznana została jej przyczyna. Dlatego należy rejestrować każdą próbkę hemolityczną i zbadać ją, w celu identyfikacji przyczyny hemolizy.

Najczęstsze przyczyny stwierdzane w praktyce klinicznej, a więc błędy podczas pobierania próbek, da się wyeliminować lub zminimalizować poprzez standaryzację materiałów i procedur przedanalizy, przez szkolenia personelu: ogólne i indywidualne.

W przypadku stwierdzenia nieprawidłowości powstałej pod wpływem czynników hemolizujących należy pamiętać, że tylko próbki wolne od hemolizy pozwalają na uzyskanie wiarygodnych wartości. W przypadku stwierdzenia hemolizy, jej wpływ na pomiar stężenia niektórych analitów, może zostać zminimalizowany poprzez wybór metody, na którą nie ma ona wpływu, lub poprzez wcześniejszą obróbkę próbki. Opisywane procesy odbiałczania, filtracji na sitach molekularnych (71, 73) i inne są mało popularne ze względu na związane z nimi nakłady. Dlatego należy się raczej skłonić ku zmianie metodyki, np. wyborowi drugiej długości fali z odpowiednią procedurą pomiaru wartości tła. Procedura ta nie zawsze jest jednak możliwa do zastosowania np. gdy stosowane są terapeutyczne pochodne hemoglobiny (85). Do redukcji interferencyjnego efektu hemolizy stosuje się także procedurę ultrafiltracji - stosowana w nanotechnologii filmu wielowarstwowego (240).

Postępowanie z próbkami hemolitycznymi

Każde laboratorium medyczne powinno rejestrować procedury, na które ma wpływ hemoliza oraz zaznaczać, na jakie konkretnie parametry. Postępowanie

z próbkami hemolitycznymi powinno zostać opisane w księdze jakości. Należy przy tym odnotować stężenie hemoglobiny, od którego analizy nie są wykonywane.

Każda próbka hemolityczna podlega rejestracji, a informacja o hemolizie jest podawana jako wynik.

Jeżeli hemoliza dotyczy wszystkich próbek jednego pacjenta, należy założyć wystąpienie hemolizy *in vivo*, o której należy natychmiast poinformować jednostkę przesyłającą materiał do badania. W rozmowie należy ewentualnie wyjaśnić przyczyny hemolizy lub możliwą rolę syntetycznych pochodnych hemoglobiny.

Po oszacowaniu stopnia hemolizy należy przeprowadzić analizy, a w opisie badania uwzględnić stopień nieprawidłowości:

- w przypadku metody, na którą hemoliza nie ma wpływu o znaczeniu klinicznym: opis badania jak w przypadku prawidłowych próbek;
- w przypadku metody, na którą hemoliza ma wpływ, ale nieprawidłowości te zostały wyeliminowane podczas obróbki wstępnej: opis sporządzany po obróbce wstępnej;
- w przypadku metody, na którą hemoliza ma istotny klinicznie wpływ: za miast opisu wyniku należy wpisać: „wykonanie badania niemożliwe z powodu hemolizy”.

Nie zaleca się korekty arytmetycznej hemolizy w oparciu o stężenie hemoglobiny, ponieważ zmiany mogą być różne w zależności od mechanizmu.

5.4 Próbkę lipemiczna

Definicja

Pod pojęciem lipemii rozumiane jest widoczne zmętnienie próbki surowicy lub osocza, które zwykle obserwuje się w przypadku stężeń trójglicerydów > 300 mg/dl ($> 3,4$ mmol/l). Do jej stwierdzenia niezbędne jest użycie przezroczystego naczynia na próbkę. Stopień lipemii zależy od rodzaju lipidów.

Przyczyny lipemii

Najczęstszą przyczyną lipemii jest podwyższone stężenie trójglicerydów w osoczu. Może ono wynikać ze spożycia pokarmów, zaburzenia przemiany tłuszczów lub infuzji lipidów. Po resorpcji trójglicerydy są dostępne w osoczu przez 6 do 12 godzin w postaci chylomikronów oraz produktów ich rozkładu.

To, czy pacjent powinien się zgłosić na pobranie krwi „na czczo” czy nie, badali Heins i Heil (informacja własna). Pacjentom pobrano krew na czczo oraz 1, 2, 3 i 4 godziny po spożyciu „normalnego” oraz „amerykańskiego śniadania”. Wyniki pokazały, że już w przypadku spożycia „normalnego” śniadania następuje znaczne podwyższenie stężenia m.in. trójglicerydów. Zmętnienie próbki występuje przez wiele godzin, dlatego pacjent powinien zgłosić się na pobranie krwi na czczo, o ile planowane jest wykonanie badań, które mogą zostać zakłócone w wyniku lipemii. Przyczyny zmętnienia mogą być również inne: zaburzenia przemiany tłuszczów i hipertrójglicerydemia, roztwory infuzyjne, zimne aglutyny oraz monoklonalne γ -globuliny.

Rozpoznanie i ocena lipemii

Wizualne i fotometryczne metody dla próbek surowicy i osocza

Stężenie trójglicerydów w krwi pełnej powyżej 1000mg/dl (11.3 mmol/l) powoduje zmętnienie próbki, które jest rozpoznawane wizualnie. Lipemia w surowicy lub osoczu jest już obserwowana przy stężeniu trójglicerydów powyżej 300mg/dl (>3.4mmol/l). Pomiar absorpcji próbki surowicy lub osocza przy długości fal powyżej 600 nm (np. 660/700 nm) pozwala na ocenę stopnia zmętnienia (240).

Krew z EDTA

Lipemia ma również wpływ na parametry hematologiczne. Z powodu rozpraszania światła podczas oznaczania stężenia hemoglobiny uzyskuje się fałszywie zawyżony wynik. Rozpoznanie lipemii jest możliwe za pomocą analizy widmowej, o ile nie można dokonać porównania z odwirowaną próbką tego samego pacjenta, pobraną w tym samym czasie. Dopiero bardzo wysoka lipemia, stężenie trójglicerydów powyżej 1000 mg/dl (11,3 mmol/l), pozwala na rozpoznanie zmętnienia krwi pełnej gołym okiem.

Mechanizmy powstawania nieprawidłowości analitycznych w wyniku lipemii

Nieprawidłowości analizy spektrofotometrycznej

W wyniku rozpraszania światła i absorpcji lipemia może zaburzać pomiar fotometryczny. Uzyskany wynik – w zależności od uzyskanej wartości tła – może być zawyżony lub zaniżony. W przypadku wysokiego zmętnienia, pomiar może być niemożliwy do przeprowadzenia, na skutek osiągnięcia granicy liniowości metody (9).

Efekt wypierania objętości

Dodatkowa objętość wielkocząsteczkowych lipidów powoduje, że uzyskana wartość danego parametru, odnosząca się do całkowitej objętości próbki, ulega obniżeniu, ponieważ objętość zajmowana przez lipidy zostaje uwzględniona przy wyliczeniu stężenia. Prowadzi to np. do obniżenia wartości stężenia potasu w surowicach lipemicznych w przypadku fotometrii płomieniowej oraz pośredniego pomiaru za pomocą elektrod jonoselektywnych, jednak nie w przypadku pomiaru bezpośredniego (141). Ten sam mechanizm jest odpowiedzialny także za niehomogeniczność lipidów w surowicy/osoczu po wirowaniu: w wyniku flotacji tłuszczów w górnej warstwie stwierdza się niższe stężenia analitów rozpuszczonych w fazie wodnej niż w dolnej fazie próbki.

Interferencja w wyniku działania mechanizmów fizykochemicznych

Lipoproteiny mogą pochłaniać składniki liofilowe, uniemożliwiając potwierdzenie ich obecności w próbce (np. przeciwciała). Podobny jest mechanizm powstawania nieprawidłowości w wyniku działania lipoprotein w badaniach elektroforetycznych i chromatograficznych.

Unikanie i eliminacja nieprawidłowości

Aby nie dopuścić do zmętnienia próbki po doustnym spożyciu tłuszczów zaleca się rezygnację ze spożywania posiłków przez 8-12 godzin przed pobraniem krwi (100, 253). W przypadku infuzji lipidów w ramach odżywiania pozajelitowego zaleca się wykonanie pobrania 8 godzin po zakończeniu infuzji (99). Jeżeli powyższe zalecenia nie pozwalają na pobranie klarownej próbki, należy założyć, że przyczyna zmętnienia tkwi gdzie indziej.

W przeszłości zalecano stosowanie różnych metod w celu eliminacji lipidów z surowicy i osocza. Zalicza się do nich wirowanie z uzyskaniem przejrzystej próbki z podsączu, ekstrakcję lipidów za pomocą organicznych rozpuszczalników lub fluorochlorowęglowodorów (np. Frigen®), jak również wytrącanie lipidów bogatych w trójglicerydy za pomocą cyklodekstryny (227).

Wirowanie

Wirowanie z przyspieszeniem 1000 g jest skuteczne tylko w przypadku obecności chylomikronów. Drugie, co najmniej 10-minutowe wirowanie pozwala – powyżej względnego przyspieszenia odśrodkowego na poziomie 12 000 g – na oddzielenie lipidów z surowicy/osocza poprzez flotację. Przejrzystą fazę (podsącz) należy ostrożnie zebrać do celów analizy. W przypadku obecności LDL i innych postaci lipidów osocza istnieje natomiast konieczność zastosowania ultrawirowania. Zaleca się wirowanie przez co najmniej 30 min. (powyżej 40 000 g). Usunięcie mętnego osocza w przypadku krwi z EDTA w hematologii dokonuje się poprzez wirowanie i wymianę pozbawionego komórek nadsączu na taką samą objętość izotonicznego roztworu NaCl.

Glikol polietylenowy

Próbkę surowicy w stosunku 1+1 z 8% glikolem polietylenowym 6000 inkubuje się przez 30 minut w chłodziarce w temperaturze 4°C, a następnie wiruje przez 10 min. w temperaturze 4°C przy ok. 1000 g. Wynik uzyskiwany z przejrzystego nadsączu należy z powodu rozcieńczenia pomnożyć przez 2 (199, 215).

α-cyklodekstryna

Sharma et al. (227) zbadał wpływ α-cyklodekstryny (używanej do wytrącania lipidów) na elektrolity, substraty i aktywność enzymów w surowicy. Na 20 zbadanych: elektrolitów, substratów i aktywności enzymów α-cyklodekstryna nie miała żadnego wpływu.

200 g α-cyklodekstryny rozpuszcza się w 1l wody destylowanej i przechowuje w chłodziarce aż do wykorzystania. Przed zastosowaniem α-cyklodekstryny roztwór należy ogrzać do temperatury pokojowej. W celu eliminacji lipidów należy przenieść pipetką dwie części surowicy do jednej części roztworu α-cyklodekstryny; substancje dokładnie ze sobą wymieszać, a następnie wirować przez 1 min. przy 10.000 g. Przejrzysty nadsącz można wykorzystać do badania. Przy obliczaniu wyniku analiz należy uwzględnić rozcieńczenie.

Inne środki do eliminacji lipidów

Agnese et al. (3) zbadali przydatność czterech różnych metod eliminacji lipidów z próbek surowicy: Freon 113®, siarczan dekstranu 500 S, Aerosil 300 oraz mieszaniny butanol/eter diizopropylowy. Wszystkie przebadane substancje eliminujące lipidy w istotnym stopniu wpływały na mierzone analizy. Także metoda kulek magnetycznych nie jest tu w zasadzie przydatna (97).

Systemy rozjaśniania optycznego

W celu eliminacji zmętnień producenci dodają do swoich odczynników testowych takie detergenty jak: Triton X-100, kwas cholowy i dezoksycholowy, lipaza lub esteraza cholesterolowa. Stosowane stężenia tych substancji zależą od metody i nie mogą być zmieniane przez użytkowników.

Zalecenia

Widoczne zmętnienie próbki należy udokumentować i poinformować o nim jednostkę przesyłającą materiał do badania. W księdze jakości należy odnotować wielkości mierzone, w stosunku do których wystąpiły nieprawidłowości uwarunkowane lipemią. W celu stwierdzenia zmętnienia należy stosować przezroczyste pojemniki na próbki. Należy opisać działania podjęte w celu odłuszczenia oraz kryteria zastosowania takich działań.

Metodą z wyboru do eliminacji zmętnienia surowicy i osocza jest wirowanie w mikrowirówce przez 10 min. z przyspieszeniem 10 000 g.

Jeśli stosowane są dodatki (np. polietylenoglikol, α -cyklodekstryna) użytkownik powinien wcześniej sprawdzić, czy w przypadku stosowanej metody substancja odłuszcząca nie interferuje.

Próbki przesyłane w celu oznaczenia lipidów można poddać odłuszczeniu dopiero po wykonaniu pomiaru lipidów. Dotyczy to również leków rozpuszczalnych w tłuszczach.

Test w kierunku interferencji w wyniku lipemii

Badając wpływ lipemii na metody analityczne należy rozważyć wiele problemów. Wynika to m.in. z braku jednolitego standardu lipidów dla ludzi. Nie należy też zamrażać próbek zawierających wysokie stężenia lipidów.

Z tego względu dokonuje się symulacji lipemii z zastosowaniem roślinnych emulsji tłuszczowych, które są stosowane w odżywianiu pozajelitowym (5, 28, 41, 88, 147, 177, 209).

W tym celu miesza się surowicę z 10 lub 20 % emulsją.

Niektórzy autorzy porównywali wpływ fizjologicznej lipemii oraz lipemii wywołanej przez zastosowanie roślinnej emulsji tłuszczowej. Pomiedzy lipemią fizjologiczną a wywołaną sztucznie stwierdzono znaczące różnice, przede wszystkim jeśli chodzi o pomiar stężenia mocznika i potasu (41). Wynika z tego, iż nie można badać wpływu lipemii wyłącznie w oparciu o model z zastosowaniem nienaturalnych emulsji tłuszczowych i przenosić wyników takich badań na warunki biologiczne.

5.5 Próbka ikteryczna

Występowanie różnych rodzajów bilirubiny

Bilirubina występuje w osoczu w luźnym wiązaniu fizycznym lub trwałym wiązaniu kowalencyjnym z albuminą, jak również jako rozpuszczalny w wodzie koniugat w postaci mono- i diglukuronianów (12). Badania nad interferencją bilirubiny opierają się na próbach *in vitro* z zastosowaniem dodawanej do surowicy bilirubiny niesprężonej oraz rozpuszczalnej w wodzie ditaurobilirubiny (39). W pojedynczych przypadkach różne rodzaje bilirubiny wykazują jakościowo i ilościowo różne właściwości interferencyjne (88).

Jeżeli w osoczu występuje patologicznie podwyższone stężenie koniugatów bilirubiny to w moczu pojawia się bilirubina sprężona. W przypadku białkomoczu wydalana może być również bilirubina związana z albuminą.

Billirubina po krwotokach śródmózgowych pojawia się w płynie mózgowo-rdzeniowym w postaci niesprężonej i wywołuje widoczną gołym okiem ksantochromię. W przypadku zwiększonej przepuszczalności bariery krew-mózg do płynu mózgowo-rdzeniowego dostaje się bilirubina związana z albuminą.

Mechanizmy interferencji bilirubiny

Interferencja widmowa

Ze względu na wysoką absorpcję bilirubiny w zakresie od 340 do 500 nm, w przypadku metod spektrofotometrycznych stosujących ten zakres długości fal, może dojść do przekroczenia zakresu liniowości metody wskutek utrzymującej się wysokiej absorpcji tła (70, 209). W przypadku analizatorów koagulologicznych z turbidymetryczną metodą pomiaru podwyższone stężenia bilirubiny prowadzą do istotnych klinicznie zmian wartości pomiarowych antytrombiny już w przypadku wartości powyżej 25 $\mu\text{mol/l}$. Interferencja w przypadku wyższych stężeń bilirubiny będzie znacząca dla niektórych testów koagulologicznych (210).

Obniżenie absorpcji bilirubiny w wyniku utlenienia w zasadowych warunkach reakcji stanowi główną przyczynę interferencji bilirubiny w przypadku zmodyfikowanej metody Jaffego bez odbiałczania (70).

W silnie kwaśnym środowisku w przypadku bilirubiny występuje sprzężone w zakresie UV przesunięcie absorpcji, które prowadzi do wystąpienia nieprawidłowości podczas oznaczania stężenia fosforanów metodą z zastosowaniem fosfomolibdenianu (55, 88).

Interferencja chemiczna

Interferencja chemiczna stanowi również przyczynę nieprawidłowego oznaczania bilirubiny, występującego w przypadku stosowania metod oznaczania z zastosowaniem oksydazy/peroksydazy. Powstały w reakcji H_2O_2 może zostać zużyty przez bilirubinę proporcjonalnie do jej stężenia i tym samym prowadzić do uzyskania niższych wyników enzymatycznego oznaczania glukozy, cholesterolu, trójglicerydów, kwasu moczowego i kreatyniny (88, 241). Konkurowanie o wiązanie z albuminą prowadzi do tego, że bilirubina interferuje w przypadku metod oznaczania albuminy z zastosowaniem wiązania barwnika (153). Nie obserwuje się natomiast interferencji w przypadku metod wykorzystujących wiązanie barwnika do albuminy z ditaurobilirubiną (88).

Rozpoznawanie i rejestrowanie podwyższonych stężeń bilirubiny w próbkach

Wzrokowa ocena hiperbilirubinemii jest często niedostatecznie czuła i niespecyficzna, zwłaszcza przy jednoczesnym zabarwieniu innymi barwnikami (np. hemoglobina i jej pochodnymi). Ponadto w przypadku stosowania próbek pierwotnych naklejanie etykiet utrudnia ocenę wzrokową.

Pomiar absorpcji w zakresie ok. 450 i 575 nm przy odpowiednim rozcieńczeniu próbek pozwala na pewne rozpoznanie hiperbilirubinemii (240). W sytuacji, kiedy pacjent suplementuje się karotenem lub karotenoidami stężenie bilirubiny oznaczone metodą bezpośrednią będzie zawyżone (77). Aby w sposób ilościowy zmierzyć stężenie bilirubiny, jako czynnika interferującego, można zastosować standardowe metody analityczne chemii klinicznej. W przypadku wyjaśniania mechanizmu interferencji w ramach badań naukowych należy zmierzyć stężenie wszystkich frakcji bilirubiny (12).

Prewencja interferencji bilirubiny

Wybór metody

Ze względu na wysoką częstość występowania hiperbilirubinemii u pacjentów, zwłaszcza leczonych na oddziale intensywnej terapii, gastroenterologii, chirurgii lub pediatrii, ważnym kryterium wyboru metody pomiaru jest jej niewrażliwość na interferencję bilirubiny.

Skuteczną eliminację interferencji spektralnej bilirubiny zapewniają metody wykorzystujące obliczenia wartości tła (283). Lepsze wyniki uzyskuje się często w przypadku równoległego prowadzenia zestawienia składników tła próbki, niż w przypadku stopniowego dodawania odczynników w tylko jednej kuwecie (88). Metody z ustalaniem wartości tła są często elementem składowym stosowanych aktualnie metod pomiarowych w automatycznych systemach analitycznych, np. w kinetycznej metodzie Jaffego, służącej do oznaczania kreatyniny (220).

Wpływu chemicznej interferencji bilirubiny na wyniki pomiaru nie da się wyeliminować poprzez zastosowanie metody z ustalaniem wartości tła. W celu wyeliminowania interferencji bilirubiny w reakcjach enzymatycznych z wytworzeniem H_2O_2 skuteczne okazuje się w przypadku metod opartych na reakcji Trindera, np. w przypadku testu kreatyniny PAP, zastosowanie $K_4(Fe(CN)_6)$ (8, 215). Dodatkowo wybór składników sprzęgających się w reakcji Trindera, optymalne stężenie tych składników oraz zastosowanie mieszanki niejonowych substancji powierzchniowo czynnych pozwala zredukować zaburzający wpływ bilirubiny. Również w przypadku oznaczania fosforanów nieorganicznych z zastosowaniem spektrofotometrii UV metodą wykorzystującą fosforomolibdenian, wrażliwość na interferencje wywoływane przez bilirubinę wydaje się być w istotnym stopniu uzależniona od zestawienia odczynników, w tym substancji powierzchniowo czynnych i dodatków uszlachetniających (85).

Zastosowanie metod pomiarowych wrażliwych na bilirubinę

W przypadku zastosowania metody pomiarowej wrażliwej na działanie bilirubiny każdy pracownik laboratorium musi wiedzieć, do jakiej wartości stężenia bilirubiny możliwe jest prawidłowe wykonanie pomiaru (wartość graniczna zastosowania metody). Do ustalenia wartości granicznej dane producenta nie zawsze są wystarczające, ponieważ wartości graniczne zależą również np. od stanu technicznego systemu analitycznego. Do eksperymentalnego ustalenia wartości granicznej zastosowania metody należy przygotować roztwory podstawowe z 20 mg niesprężonej bilirubiny w 2 ml 0,1 mol/l NaOH oraz z 20 mg ditauobilirubiny w 2 ml wody destylowanej, unikając ekspozycji na światło. W celu uzyskania stężeń końcowych równych 340 $\mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl) należy dodać każdorazowo 0,1 ml roztworu podstawowego do 5 ml nieikterycznej surowicy zbiorczej. Różne stopnie stężenia bilirubiny można uzyskać poprzez zmieszanie nieikterycznej surowicy zbiorczej z powyższymi roztworami podstawowymi w różnych stosunkach. Powstałe w ten sposób roztwory testowe należy wykorzystać tego samego dnia (39).

Dla próbek o stężeniach bilirubiny wykraczających poza wartość graniczną zastosowania metody należy ustalić odpowiednie procedury alternatywne. Mogą one obejmować wstępną obróbkę próbki w celu wyeliminowania bilirubiny. Zalecano eliminację bilirubiny poprzez wstępną inkubację próbki z 4,4 kU/l oksydazy

bilirubiny przez 30 sek. w przypadku wrażliwych na bilirubinę enzymatycznych metod oznaczania stężenia kreatyniny w surowicy (8). Niewielka trwałość roztworów oksydazy bilirubiny ogranicza jednakże stosowanie tej metody w praktyce. Do eliminacji interferencji podczas oznaczania kreatyniny sprawdzita się w szerszym zakresie ultrafiltracja surowicy (73). Ze względu na związanie wszystkich rodzajów bilirubiny z białkiem, dostateczną ilość całkowicie pozbawionego bilirubiny ultrafiltratu udaje się uzyskać dzięki zastosowaniu nadającego się do wirowania ultrafiltru (cut-off \approx 20 kD) przez 15 min. przy przyspieszeniu 2000 g. Ponieważ ultrafiltraty nie zawierają białek, nie wystąpi efekt wypierania objętości przez białka z konsekwencją w postaci wyższych wartości pomiarowych w ultrafiltracie o ok. 4% (73). W przypadku niskocząsteczkowych jonizowanych analitów należy ponadto pamiętać, iż rozkład na membranie może być uzależniony od wartości pH (71).

Jeżeli wspomniane metody nie mogą zostać użyte do eliminacji bilirubiny, istnieje konieczność zastosowania alternatywnych metod analitycznych, np. metod immunologicznych z wysokim rozcieńczeniem końcowym próbek do oznaczania albuminy w surowicy, zastępujących metody wiązania barwnika.

6. Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

- ⊕ Zalecany materiał do badania
 - + Może być zastosowany bez wpływu na wynik analiz
 - (+) Może być zastosowany ale z ograniczeniami (patrz komentarze, w przypadku próbki osocza cytrynianowego wskazuje na potrzebę rozcieńczenia (143).
 - Nie rekomendowany
- Niższy (↘) lub zawyżony (↗) wynik w porównaniu do wyniku z materiału zalecanego. Puste pola oznaczają: brak danych w literaturze.
Greckie litery odnoszą się do informacji dostarczonych przez firmy diagnostyczne, numery w nawiasach do pozycji literaturowych.

6.1 Krew

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Acetaminofen								
Albumina glikowana								
Albumina kolorymetrycznie	+	+*	(+)↘+Ω	(+)				3 w
nefelometrycznie	+	+ε	+ε					3 w
Aldosteron	+	+	⊕					min
Aluminium	-	-	-	-				
Amfetamina	+	+	+					
Amikacyna	+	+	+β	(+)β				30 min-3 h
Aminotransferaza alaninowa (ALAT, ALT)	+	+	+	(+)				47 h
Aminotransferaza asparaginia-nowa (ASAT, AST)	+↗	⊕	+,-α,Ω↘	(+)				12-14 h
Amiodaron	+	+	+					4 h-25 d
Amitryptylina	+	+	+					17-40 h

Legenda

Stabilność i czasy półtrwania

min = minuta(y) h = godzina(y)
 d = dzień(dni) w = tydzień(tygodnie)
 m = miesiąc(ce) y = rok(lata)

Informacje firmowe

α: Ortho-Clinical Diagnostics; Vitros Systems
 β: Abbott; AxSYM, Architect,
 γ: Roche Diagnostics; Roche/Hitachi, Elecsys®, Modular
 γγ: Roche Diagnostics; Cobas INTEGRA®
 δ: Beckmann-Coulter; Synchron LX/CX, Immage/Array, Access
 ε: Siemens Healthcare Diagnostics; Dimension®, BN-Systems, Stratus CS
 Ω: Beckmann Coulter, Olympus-Analysers
 κ: Siemens Healthcare Diagnostics; Immulite
 λ: Bio-Rad
 μ: Siemens Healthcare Diagnostics; ADVIA Centaur /ACS 180
 σ: Siemens Healthcare Diagnostics, Enzygnost

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
					patrz Paracetamol	
					Patrz fruktozamina	
2-6 d 14 d (2-6°C)	4 m	5 m	2,5 m		*Bichromatyczny pomiar jest zalecany dla met. kolorymetrycznej (102).	27, 52, 76, 145, 222, 258, 271
6 d	3 m	1 w	4 h			
1 d↘	4 d	4 d	4 d	EDTA		289
7 d	1 y	2 w	1 w		Niezbędna specjalna probówka	218
						275
	2 w	7 d	2 h			274, 290
4 d↘	7 d	7 d	3 d↘			106, 140
7 d↘	3 m	7 d	4 d			106,140, 253 289, 290
< 4 h	1 w	1 w	1 d		HPLC	100, 244
			1 d		HPLC	275

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Amoniak (NH ₄ ⁺)	-↗	(+)↗	⊕	-	+			min
Amylaza (IFCC) - trzustkowa - całkowita	+ +	+ +	+ +	(+) (+)*				9-18 h 9-18 h
Amyloid A (SAA)	+	+ε						
Analiza DNA amplifikacja (PCR)	(+)	-*, +	+		-*	⊕	+	
Analiza RNA przez amplifikację (PCR)	(+)	-*	+		-*	⊕	+	
Androstendion	+							
Antygen karcinoembrionalny (CEA)	+	+	+α, β, γ, μ	+γ				2-4 d
Antygen raka płaskonabłonkowego (SCCA)	+	+						1,5-3 h
Antykoagulant tuczniowy	-	-	-	⊕				
Antystafylolizyna	+	+γ	+γ					
Antystreptodornaza B	+							
Antystreptokinaza	+							
Antystreptolizyna	+	+β, γ, δ -γγ	+β, γ, δ, -γγ					
Antytrombina - aktywność - immunochemiczna	- -	-	- +δ, ε	⊕ (+)δ, ε			+*	40-135 h
ApoE-genotypowanie						⊕		
Apolipoproteina E	+		+					
Apolipoproteina CIII		+	⊕	(+)	(+)			
Apolipoproteiny A I, A II, B	+↗	+	⊕	(+)				

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
15 min w EDTA↗	3 w	3 h	15 min	Seryna 5 mmol/l + boran 2 mmol/l (72)	Nie stosować heparyny amonowej. Zanieczyszczenie amoniakiem z potu	72
4 d↘ 4 d↘	1 y 1 y	1 m 1 m	7 d 7 d		*Możliwe obniżenie aktywności poprzez wiązanie jonów Ca i > 25° C.	106, 161, 271, 289, 290
	3 m ε	8 d ε	3 d ε			145
1 w					* Heparyna blokuje polimerazę Taq, zastosowanie enzymów restrykcyjnych LiCi 1.8 mol/l eliminuje ten błąd (122, 181).	37, 112, 122, 181, 270
2 h, 12 h (4°C) 4 d (EDTA) 1 m**	1 y	1 d	< 1 h	5 mmol/l izotiocyanian guanidyny **PAXgene™	*Heparyna blokuje polimerazę Taq, zastosowanie enzymów restrykcyjnych LiCi 1.8 mol/l eliminuje ten błąd (122,181)	111, 122, 195, 263
1 d↘	1 y	4 d	1 d			132
7 d	6 m	7 d	2 d		EDTA zmniejsza o 13% α	96, 179, 217, 237, 246, 269, 289
7 d	1 m	1 m	7 d	Zamknięte próbówki	*Wzrasta przez zanieczyszczenie (komórki skóry)	179, 217, 248
	6 m		4 h		Osocze bezpłytkowe.	43
	6 m	2 d	2 d			
	3 m	8 d				
	6 m	8 d	2 d			
8 h 2 d**	1 m 1 y	2 w 8 d	2 d		*Test przeprowadzony przez Pharmacia-Upjohn **Po odwirowaniu	105, 137, 256, 259
1 w (4-8 °C)	3 m	1 w			Stabilność: ApoE ₂ >ApoE ₄ >ApoE ₃	216, 229
1 d	3 m	8 d				216
	1 m	1 m	1 m			145, 189
36 h (4-8 °C)	3 m	8 d	1 d			44, 63 145, 189

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Aspergillus – potwierdzenie antygenów – detekcja przeciwciała	+ +							
Barbituratny	+	+						50-120h
Bartonella spp. przeciwciała	+							
Benzodiazepina	+	+						25-50 h
Białko C	-	-	-	⊕				6-8 h
Białko C reaktywne (CRP)	+	(+)* +α,γ,γγ, δ,ε,Ω	+α,γ,γγ, δ,ε,Ω	(+),+γ				2-4 h
Białko całkowite	+↘	⊕	+γ,γγ,δ,Ω	(+)				Złożony
Białko S	-	-	-	⊕				24-58 h
Białko S100	+							2-5 h
Białko wiążące retinol (RBP)	+	+						10 h
Bilirubina – związana – całkowita (także u noworodków)	+ +	+ +	+ +	(+) (+)				h 17 d
Biotyna					⊕			
Bordetella pertussis przeciwciała	+	+δ	+δ	+δ				
Borrelia burgdorferi przeciwciała (Choroba z Lyme)	+	+σ	+σ	+σ				
Brucella przeciwciała (Bruceloza)	+							
C peptyd	+	+	⊕					30 min
C-terminal crosslinks-CTX (β-Cross-Labs™)	+	+	⊕					

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
2 d	6 m	6 m	6 m		Patrz fenobarbital	36, 65, 264
<1 d		5 m↘	5 m↘		Patrz także diazepam, flunitrazepam, nitrazepam	65, 135, 155, 264
1 w	3 m	7 d	7 d		Unikać cykli zamrażania/ rozmrażania próby.	105, 162, 292
3 w (2-6 °C)	3 y	2 m	11 d		*niższe wyniki osobniczo zależne	145, 258, 289
1 d	1 y	4 w	6 d		Wyniki w osoczu wyższe z powodu obecności fibrynogenu (metoda biuretowa).	253, 289
4 h	1 m	4 h	8 h		Oddzielić osocze bezkomórkowe bezpośrednio po odwirowaniu	20, 105
		7 d	7 d			246
	3 m	1 w	4 h			50, 145, 222
nietrwala↘, ↗	6 m 6 m	7 d 7 d	2 d 1 d		Podczas przechowywania >8 h chronić od światła.	27, 106, 271, 289
				Głębokie mrożenie	Wrażliwa na promienie UV	100
					ELISA, Western blot	
6 h	2 m	5 d	5 h	EDTA	Fluorek, szczawian także możliwy (β).	64, 79, 178
8 h 7 d (Crosslabs)	3 m	7 d	8 h 2 d*	pH 8.0, *EDTA	Stabilność zależna od pH	157, 185

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
CA 125	+	+ α, γ, μ	+ α, γ, μ	(+) γ				5-6 d
CA 15-3,	+	+ α, γ, μ	+ $\alpha, \beta, \gamma, \mu$	(+) γ				5-7 d
CA 19-9	+	+	+ γ, μ	(+) γ				4-9 d
CA 72-4,	+	+ γ	+ γ	(+) γ				3-7 d
Campylobacter jejuni/fetus przeciwciała	+							
Candida albicans – przeciwciała – wykrywanie antygenu	+ +							
Ceruloplazmina	+	+	+,- $\gamma\gamma$					4 d
Chinidyna	+	+ $\beta, \gamma\gamma$	+ β	(+) β				6-9 h
Chlamydia przeciwciała (C. trachomatis, C. pneumoniae)	+		(+)					
Chloramfenikol	+	+ β	+	(+)				2-5 h
Chlorki	+	+	-	-	+			1 h
Cholesterol	+	+	+,- $\alpha, \gamma, \delta, \Omega$	(+)				
Cholesterol, HDL	+	+	+ $\beta, \lambda, \gamma, \delta, -\alpha$	-				
Cholesterol, LDL	+	+,- β, γ, Ω	+ $\beta, -\gamma, \Omega$	-				
Cholinesteraza, w tym liczba dibukainowa	+	+	+,- γ, Ω					10 d*
Clostridium tetani toksyna przeciwciała	+							
Corynebacterium diphtheriae toksyna przeciwciała	+							
Coxiella burnetii przeciwciała (gorączka Q)	+							

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
2 d↘	3 m	5 d	3 d			22, 217, 246
7 d	3 m	7 d	7 d			151, 217, 237, 246
7 d↘	3 m	30 d	7 d			217, 246
3 d↘	3 m	30 d	7 d			217, 246
					Butelka do posiewu krwi	
	1 y	2 w	8 d			254, 258, 271
	1-2 w	1 d				65, 274
		7 d	5 d		Reakcje DNA-PCR można wykonać po 3-4 d w temperaturze pokojowej	173
						274
1 d↘	y	4 w	7 d			29, 106
2-7 d↗	3 m	7 d	7 d			11, 27, 44, 63, 106
2 d↗	3 m	7 d	2 d		3% niższy cholesterol uzyskuje się z osocza EDTA wskutek osmotycznego efektu rozcieńczenia	11, 44, 63
1 d↘	3 m	7 d	1 d			11, 44, 63
7 d↘	1 y	7 d	7 d		*Wyższa u ciężko chorych pacjentów (76).	76, 106, 114, 246

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Cyklosporyna	-	-	-	-		+		10-27 h
Cynk (Zn)	-	+	-	-				
Cystatyna C	+	+	+					min
Cytokiny - IFN- α , IFN- γ , -1 α - IL-6 - IL-1 β , sIL-2R, sIL-6R	- - - - - - - - - -	+ + + + +	+					
Czas batroksobinowy	-	-	-	+				
Czas częściowej trombolastyny po aktywacji (aPTT)	-	-	-	+				
Czas protrombinowy (czas trombolastynowy, wskaźnik Quicka)	-	-	-	+				
Czas trombinowy	-	-	-	+				
Czynnik martwicy nowotworów (TNF)	-		+					
Czynnik von Willebrand			+					
Czynniki reumatoidalne podfrakcje IgA, IgG	+ +	(+) γ , + Ω	(+) γ , + Ω	(+) γ				
Czynniki krzepnięcia								
Czynnik II	-	-	-	+				41-72 h
Czynnik V	-	-	-	+				12-15 h
Czynnik VII	-	-	-	+				2-5 h
Czynnik VIII	-	-	-	+				8-12 h
Czynnik VIII R: Ag	-	-	-	+				6-12 h

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
13 d	3 m*	3 w*	3 w*	EDTA	*Przechowywana jako hemolizat	7, 66, 120, 274
30 min ↗	1 y	2 w	1 w		Specjalna probówka, unikać zanieczyszczenia z korków probówek.	218, 271, 289
	3 m	1 w	2 d		Bardziej stabilna w EDTA.	68, 145, 176
2 h (krew heparynizowana) 1 h (EDTA)		2 d 12 h ↘			Patrz także czynnik martwicy nowotworów (TNF)	14, 48, 54, 59, 69, 145
	1 m	4 h	4 h		Unikać zanieczyszczenia heparynianem ↗	105, 253, 289
1 d	1 m	2-8 h	2-8 h		Stabilność zmniejszona w osoczu pacjentów leczonych heparyną	1, 2, 38, 105, 134, 256, 292
4 h-1 w*	1 m	8 h-1 d*	4 h-1 d*		*Zależnie od odczynnika.	1, 2, 105, 198, 253, 256, 292
1-4 h ↗	1 m	1 h-2 d*	1-4 h*		*Stabilność zależna od odczynnika i heparyny.	38, 105, 256, 259
1 h				EDTA		54, 69
1 w						292
6 h	3 m	8 d	1 d			151, 289, 290
						38, 105, 256, 292
1 d	1 m		6 h			256, 292
4 h	1 m	2 d	6 h		Wirować w 4°C.	38, 105, 256, 292
1 d	1 m	nietrwale	6 h			256, 292
	2 w	4 h	3 h			38, 105, 256, 292
	6 m	7 d*	7 d*	*Azydek sodu	Możliwe 5 cykli mrożenie/ rozmrażanie.	261

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Czynnik VIII R: Co				⊕				6 h
Czynnik IX	-	-	-	⊕				18-30 h
Czynnik IX: Ag	-	-	-	⊕				
Czynnik X	-	-	-	⊕				20-42 h
Czynnik XI	-	-	-	⊕				3-4 d
Czynnik XII	-	-	-	⊕				50-70 h
Czynnik XIII	-	-	-	⊕				8-10 d
D-Dimery	(+)	+	-	⊕				6-8 h
Dehydrogenaza glutaminianu (GLDH)	+	+	+					18 h
Dehydrogenaza mleczanowa (LDH)	(+) \nearrow	⊕	(+)	(+)				10-54 h LDH 5 < LDH 1,2
Diazepam	+	+	+					25-50 h
Digitoksyna	+	+	+					6-8 d
Digoksyna	+	+	+	(+)β				1-2 d
Dopamina		+	+					3-5 min
Dopetniacz C3	+	+	+,-γγ	(+)				min
Dopetniacz C4	+	+	+	(+)				12 h-1 d
Dwuwęglan	+	+	-		⊕			min
Dyzopiramid	+	+	+	(+)				4-9 h
Echinococcus spp. przeciwciała	+							
Elastaza						+		
Elastaza trzustkowa	+		+	+				
Elektroforeza białek - Patrz także elektroforeza lipoprotein	⊕	(+)						

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
	6 m	2 w*	2 d	*Azydek sodu		261
1 d	1 m		6 h			256
1 d						292
1 d	1 m		6 h			256, 292
1 d		nietrwale	6 h			256, 292
4 h		nietrwale	6 h			256
	1 m		4 h			256, 292
8-24 h 1 w	6 m	4 d	8 h			20, 31, 256, 292
	4 w	7 d	7 d			253, 289
1 h ↗	6 w	4 d	7 d		LDH w surowicy zależy od liczby płytek krwi.	106, 167, 271, 289
		5 m	5 m			65, 155, 264
	6 m	3 m	2 w			65, 289
	6 m	3 m	2 w			65, 289
	1 m	2 d	1 d			253
1 d, 2 d (C _{3c}) (2-6 °C)	8 d	8 d	4 d		Zależy od przeciwciał podczas przechowywania C _{3c} ↗ C ₃ ↘	145, 258, 271, 289
1 d 2 d (2-6 °C)	3 m	8 d	2 d		Podczas przechowywania C ₄ ↘, C _{4c} ↗	145, 271, 289
nietrwale ↘ (30 min - 2 h w 4° C)	1 m	7 d	1 d*	Probówka musi być zamknięta	*1 h po otwarciu próbki, patrz także gazometria krwi	29, 140, 289
	5 m	2 w				65
					Patrz elastaza trzustkowa	
	6 m	2 w				
	3 w	3-7 d	1 d		Stosując osocze heparynowe należy zwrócić uwagę na fibrynogen, może zostać usunięty poprzez precipitację fibryny.	253, 257

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Elektroforeza lipoprotein	⊕	+*	+*	-				
Enolaza neurospecyficzna (NSE)	+↗	⊕	+					1 d
Entamoeba histolytica przeciwciała	+							
Enterovirus przeciwciała	+							
Erytropoetyna	+	+	+					4-11 h
Estradiol (E ₂)	+	(+)γ,μ, +α,β	(+)γ,μ, +α,β	(+)γ				
Estriol (E ₃)	+	+						
Etanol	+	⊕	+β,γ,γγ,δ	(+)β,δ		+		2-6 h
Etosuksymid	+	+	+					30-60 h
Fencyklidyna	+							
Fenobarbital	+	+	+	(+)β,γ,δ				2-6 d
Fenytoina wolna	+ +	+ -α -α,Ω +γγ	+β,γ,δ, -α,γγ,Ω	(+)β,γ +α				1-8 d
Ferrytyna	+	+,-,Ω	+β,ε,(+)* γ,-γγ,Ω	(+)γ,γγ				
Fibrynogen - met. immunochemiczna - met. Clauss	- -	+ -	- -	⊕ ⊕				4-5 d 4-5 d
Fibrynopeptyd A	-	-	-	⊕				3 min
Flunitrazepam	+							

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
		2-5 d			Przechowywać w -20° C w 15% sacharozie.	
2 h ↗	3 m 9 m (-80°C)	3 d	2 d	Heparyna	Zwiększona w trombocytozie Surowica > osocze.	35, 91, 197, 253
6-24 h	5 m		2 w		Transportować zamrożoną.	129, 253
1 d	1 y	3 d	1 d			51, 132, 289
	1 y	2 d	1 d			
2 w ↗ ↘ **	6 m	6 m	2 w	EDTA/Heparyna	*10 g/l NaF jest zalecanym stabilizatorem **Parowanie, stosować zamknięte próbki	83, 155, 171
	5 m	4 w				65
2 d	6 m	10 d	1 d			36, 65
2 d	5 m	1 m	2 d		Nietrwala w próbkach z żelem separującym (36), ale stabilna w próbkach SST II (30). Biologiczny okres półtrwania krótszy u dzieci.	30, 36, 65, 290
1 d	1-2 y	7 d	7 d		*Zależnie od metody	84, 252, 253, 289
1 w 1 w	1 m 1 m	7 d 1-7 d	7 d 1-7 d		Stabilność zależna od metody	2, 15, 105, 183, 256, 259, 292
		2 h				256
< 1 d*					* Chronić przed światłem	135

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Foliary – w erytrocytach	+	+,-μ	+β,-μ	(+)β	+μ	+β,δ		min
Foliotropina (FSH)	+	+α,β,γ,μ	+α,β,γ,μ	(+)γ				min
Fosfataza zasadowa – całkowita – izoenzym kostny	+↗ +	⊕ +	- -	(+)(+)↘				3-7 d 9-18 h
Fosforan, nieorganiczny	(+) ↗	⊕	-α, γγ, Ω +μ	(+) μ, -α				min
Francisella tularensis- przeciwciała (tularemia)	+							
Fruktozamina	+	+	+					12 d
Galaktozo 1p-urydylotransferaza (sceening galaktozemi)						+*		
Gastryna	+	⊕*	+	(+)				
Gazometria (CO ₂ , O ₂ , pH)					⊕			min
Gentamycyna	+	+β,γ,γγ,δ	+β,γ,δ	(+)β				0,5-3 h (<30 r.ż.) 1,5-15 h (>30 r.ż.)
Globulina wiążąca tyroksynę (TBG)	+	+						
Glukagon	+	+	⊕					
Glukoza – krew żylna – krew włosniczkowa	-↘↘ -	-↘ -	-↘, +** -	-↘ -	(+)	⊕		min min
Gorączka wywołana przez muchę piaskową przeciwciała	+							

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
30 min ↘ 5 d (2-8 °C)	8 w	1 d	30 min	askorbinian 2g/l	Hemolizat, przygotowany w sposób 0.5 ml krwi + 4.5 ml kwasu askorbinowego(2 g/l). Heparyna sodowa interferuje w teście Axsym-Test (β).	142, 253, 289, 290,
7 d ↘	1 y	2 w	2 w			127, 289
4 d ↘ 4 d	2 m 1 m	7 d 7 d	7 d 7 d		EDTA wiąże kofaktorowe jony cynku.	100, 106, 271
1-16 h ↗ ↗ ↗	1 y	7 d	3 d		W surowicy zależy od płytek krwi (163).	27, 106, 163, 271, 289
12 h ↗	2 m	2 w	3 d			249, 253
					*U noworodków, kropla krwi pobierana na bibułę, analiza w erytrocytach	
2 h			1 w*	*z aprotyniną 2000 KIU/ml	Niezwłocznie zamrozić surowicę.	64, 253, 289
<15 min ↘ pO ₂ <30 min, pH, pCO ₂ <60 min w lodzie		2 h*		*Zamknięta probówka z heparyną	Używać szczelnie zamkniętych probówek lub kapilar	19, 29
4 h	4 w	4 w	4 h			65, 290
7 d	1 m	5 d	5 d			57, 254, 289
Nietrwący		1,5 d	30 h	Aprotynina 500-2000 KIU/ml	Stabilizować	178
10 min ↘, 2 h** 10 min ↘	1 d* 1 d*	7 d* 7 d*	2 d* 2 d*	Fluorek, monojodooc-tan, mannoza, odczyn kwaśny	*Stabilizować hemolizat i osocze, **probówki z EDTA, cytrynianem, fluorkiem (75).	57, 75, 81, 100, 253, 271, 289

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
3-Hydroksymaślan					⊕			
Hantavirus przeciwciała RNA amplifikacja	+				-	⊕	-	
Haptoglobina	+	+	+	(+)γ				3,5-4 d
HbeAg	+	+β	+β	(+)β				
HbsAg	+	+α,δ,σ	+α,δ,σ	(+)α,σ,Δδ				9 d
Helicobacter pylori przeciwciała	+	+σ	+σ	(+)σ				
Hematokryt					+	⊕		
Hemoglobina F (HbF)						⊕		2 m
Hemoglobina (krew pełna)						⊕		2 m
Hemoglobina (osocze)	(+)↗	⊕	⊕	(+)				
Hemoglobina A _{1c}						⊕		2 m
Heparyna (anty Xa)				⊕				
HLA DR typowanie						⊕		
HLA-ABC typowanie					⊕			
HLA-B27					+	⊕		
Homocysteina	+↗	+	⊕	(+)		⊕λ		
Hormon uwalniający kortykotropinę	+↘	+	⊕					
HTLV I - przeciwciała (białaczka T komórkowa) - (provirus) Amplifikacja DNA - amplifikacja RNA	+						⊕	
			+					

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
4 h			2 d		Odbiałczanie krwi pełnej	100
8 d 7 w (2-6 °C)	3 m	8 m	3 m			254, 258, 271, 290
		7 d			Można wykonać także z materiału pobranego do próbek: ACD-B-, CRDA-1-, CPD- i ze szczawianem Na (β).	
	1 y	2 w	7 d			
1 d 4 d (4-8 °C)		4 d*		*krew EDTA	K ₂ - lepsze niż K ₃ -EDTA	107
4 d		7 d*	4 d *		*krew EDTA	89, 107
					Hemoliza podczas wykrzepiania (97).	16, 97, 144
3 d (krew EDTA)	6 m*	7 d*	3 d*		*Hemolizat	249
			4 h			
					Krew z heparyną amonową	
1 d				Fosfocytynian dekstrozy (CPD)		
1 h ∇ 6 h (2-6 °C)	4 y	4 w	4 d	4g/l krwi	Próbka z EDTA/kwaśny cytrynian (0,5 mol/l). Przechowywać krew w -4 °C (277). Hemolizowana detergen-tem próbka krwi EDTA stabilna 2 d (194). Surowica>Osocze	6, 192, 194, 200, 208, 243, 277, 287
		2 d	11- 18 h			64
						111

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
IgA	+	+	+					6 d
IgD	⊕		↘					5 d
IgE swoiste IgE	⊕ +	+	+	(+)γ				2,5 d
IgG IgG podklasy	+	+	+	-				3 w
IgM	+	+	+γ,δ,ε,Ω ↘γγ					5 d
Immunoglobuliny (wolne) łańcuchy lekkie (κ, λ)								
Inhibitor C ₁ esterazy, aktywność, met.immuochemiczna	+		+	(+) ε + ε				
Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)	+	+	-	-				
Insulina	(+) ↘	+	+					5 min-6 h
Kadm	-		⊕	-				10-35 y
Kalcytonina	+	+	⊕					min-h
Karbamazepina	+	+α↗	+β,γ	(+)α↗, β,γ, Ω				10-25 h
Katecholaminy (epinefryna, norepinefryna)	-	⊕	(+)	-				3-5 min
Kinaza kreatynowa (CK)	+	+	+β,γ,δ, -Ω	(+)				18 h
Kinaza kreatynowa MB - aktywność enzymu - masa	+	+,- α +β,γ,δ,-μ	+γ,δ,-Ω +β,γ,δ,-μ	(+)δ (+)γ				12 h 12 h

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
8 d 1 m (2-6 °C)	8 m	8 m	8 m		EDTA i cytrynina↘	50, 145, 258, 271, 289
	6 m	7 d	7 d			
7 d	6 m	7 d	7 d			145
11 d 1 m (2-6 °C)	8 m	8 m	4 m			50, 145, 258, 271, 289
17 d 1 m (2-6 °C)	6 m	4 m	2 m			145, 258, 271, 289
					Patrz wolne łańcuchy lekkie (κ, λ) immunoglobulin	
	1 m 1 y	2 d 8 d	6 h		Stabilizacja osocza przez zamrożenie.	253
	1 y	7 d	1 d			164
15 min	6 m	6 d	1 d			64,79,151, 253, 289
1 d w próbce do pierwiastków śladowych					Specjalna próbka (może uwalniać się z czerwonego korka).	218, 289
4 h stabilizowana*	1 y	1 d	4 h	*Aprotynina 400 KIU/ml		100, 253
2 d	1 m	7 d	5 d		10% wyższe wyniki w osoczu (α), niestabilna w próbkach z żelam separującym, ale stabilna w SST II (30)	30, 36, 65
1 h jeśli nie ma stabilizatora	1 m 6 m stabilizowane	2 d	1 d	Glutation 1.2 g/l + EGTA (26)	Osocze EGTA oddzielić w ciągu 15 min i zamrozić w -20°C .	26, 99
7 d↘	1 m	1 m	4 h	Chronić przed światłem	CK-BB nie jest trwałe	106, 253, 271, 289
7 d↘ 7 d↘	1 y 4 w	7 d 7 d	2 d 2 d	Odczynnik SH		165

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki									
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania	
					Hep	EDTA	Cytr		
Kokaina Benzoiloeckgonina Ester metylowy ekgoniny	+	+	-						
Kortykotropina (ACTH)		+	⊕					min	
Kortyzol	+	+α,μ	+α,γ,μ					1 h	
Krążące immunokompleksy (CIC)	+								
Kreatynina	+	+	+	(+)				3 min	
Krętek błądy przeciwciała – amplifikacja DNA	+	+σ	+σ	+σ		⊕			
Kwas acetylosalicylowy	+	+β	+β	(+)β				15-30 min	
Kwas moczowy	+	+	+Δ	(+)				min	
Kwas walproinowy	+	+	+	(+)β				8-15 h	
Kwas tetrahydrocannabinolu (THC)	+	+						~45 h	
Kwasy tłuszczowe	+	(+)Δ*	(+)Δ					2 min	
Kwaśna fosfataza 5 oporna na winian (TRACP 5b)	+	+	+						
Legionella przeciwciała	+								
Leishmania spp przeciwciała (leiszmanioza narządowa)	+								
Leki przeciwdrgawkowe	+								
Lekkie łańcuchy immunoglobulin (κ,λ)	+	+γ,δ,ε	+γ,δ,ε					2-6 h	
Leptospira spp przeciwciała (Leptospiroza)	+								

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
<10 min 5 d 10 d	4 d	30 d 5 d 10 d	<30 min 5 d 10 d	Fluorek, pH 5	Kokaina in vitro przechodzi w metabolity	109, 155, 231
1-4 h ↘	6 w	3 h 1 d*	1 h 2 d*	Aprotynina 400-2000 KIU/ml Merkaptoetanol 2 µl/ml	Do przechowywania stosować plastikowe próbki, nie szklane *osocze EDTA	64, 178, 201, 253
7 d	3 m	7 d	7 d		11% mniej w EDTA (α)	50, 126, 289
4 h	1 y	8 h	4 h			43
2 d ↗	3 m	7 d	7 d			27, 106, 271, 289
						65
3-7d ↗	6 m	7 d	3 d			27, 271, 289, 290
2 d	3 m	7 d	2 d			36, 65
	6 m	6 m	2 m	Azydek sodowy	Niestabilne w plastikowych próbkach.	65, 155
30 min ↗*	2 d	12 h	30 min		*Heparyna aktywuje lipazę. Surowicę/osocze natychmiast zamrozić	271, 289
2 h	2 m		4 h			100
					Patrz karbamazepina, etosuksymid, fenobarbital, fenytoina, kwas walproinowy	
	6 m	1 m	7 d			50, 145, 234, 250, 251

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Leptyna	+	+	+					
Liczba erytrocytów					(+)	⊕	(+)	2 m
Liczba krwinek białych					+	⊕	+	6-7 h
Liczba płytek Objętość płytki					(+)↘	⊕ ⊕	(+)	9-10 d
Liczba retikulocytów Indeks dojrzałości					(+)	⊕ ⊕		12 h
Lidnokaina	+	+β,γγ	+β					1-3 h
Lipaza	+	+↘α,Ω	+Ω,-↘	-				7-14 h
Lipoproteina (a)	+	+γ,ε	+γ	-γ				
Listeria monocytogenes - przeciwciała - amplifikacja DNA	+					⊕		
Liń	+	+*,α	-,+α	-				8-24 h
Ludzka gonadotropina kosmówkowa (hCG) - całkowita - wolna	+	+	+β,γ	(+)α↗,γ				1-3 d 0,5-1,5 d
Luteina (LH)	+	+	+α,β,μ					
Magnez (Mg) - zjonizowany	+↗ -	+*** ⊕*	- -	-↘ -	⊕ ⊕*			
Malaria - trypanosoma gambiense - plasmodium przeciwciała - plasmodium spp.	+					(+) ⊕		

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
	2 y	2 m	3-6 d		Dopuszczalne 5 cykli zamrażania i rozmrażania.	64, 272
4 d 7 d (4-8 °C)						89, 107
7 d		1 d*			Patrz również różnicowanie krwinek białych, *krew EDTA	60, 89, 107, 159, 191
4 d*, 7 d (4-8 °C)*				*we krwi EDTA	Aminoglikozydy zapobiegają małopłytkowości rzekomej w próbkach z EDTA (214).	105, 107, 160, 214
3 d* 1 d*		1 d* 1 d*			*krew EDTA	33, 159, 206
		6 h			Żel separujący	133
	1 y	3 w	7 d		EDTA wiąże wapń (aktywator), 15% mniejsza aktywność przy zastosowaniu heparyny (α).	253, 254, 271
1 d (4-8 °C)	3 m	2 w	2 d			158, 189, 190, 227, 230
1 h	6 m	7 d	1 d		*Nie stosować heparyny litowej.	274
						96, 127
2 d 24 h (2-8 °C)	1 y 4 w	7 d 2 d	2 d			
7 d	1 y	5 d	3 d			51, 64, 127, 289
1 d	1 y 3 m	7 d 1 m	7 d 4 h	*Heparyna zbalansowana Mg (15-50 KIU/l) (21)	**Odwirować krew przed analizą (223), nie stosować próbek silikonowanych. ***Wyższe wartości uzyskiwane z próbek z żelem Terumo	21, 57, 106, 223, 276, 289
1 h					Badanie mikroskopowe krwi pełnej. Rozmaz krwi włósczkowej.	

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Małopłytkowość poheparynowa, test HIPA	+						+	
Markery powierzchniowe krwinek (immunocytochemia)					+	+		
Metadon	+	+						
Metotreksat	+							2-4 h
Miedź	+	+	-	-				
Mieloperoxydaza (MPO)	+↗	+↗	+					
Mikrofilaria					+	+		
Mioglobina	+	+	+	(+)γ				15 min
Mleczan	-↗	-↗	-↗	-	(+)			min
Mocznik	+	+	+					min
Monomery fibryny	-	-	-	⊕				<1 h
Morfina całkowita*	+	+						
Mycobacterium spp. amplifikacja DNA						⊕		
Mycoplasma pneumoniae przeciwciała	+							
N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP)	+	+	+					
Neisseria gonorrhoeae przeciwciała	+							
Netylmocyna	+							2-3 h
Nitrazepam	+	+β	+β	(+)β				

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
1 d		4 w			Wymagane osocze cytrynianowe I surowica	
CD4 1 d w krwi heparynowej					Patrz także: podtypy limfocytów	219
	6 m	3 d			Światło↘	65, 254
7 d	y	2 w	2 w		Aby uniknąć zanieczyszczenia stosować specjalne probówki.	271, 289
		7 d	8 h			228
					Skoncentrowana próbka	
1 h↘	3 m	1 w	2 d			18, 49 145, 165 286
<5 min, nietrwale↗↗	1 m*	3 d 2 w*	8 h 6 d*	Mannoza/fluorek, monojodoocian, odbiałczanie	Stosować probówki z inhibitorami glikolizy, jeśli próbka nie została natychmiast odbiałczona. *Odbiałczany we krwi pełnej.	10, 253, 271, 289
1 d↗	1 y	7 d	7 d		Nie stosować heparyny amonowej	106, 289, 290, 291
1 d	3 m	1 d	2 h			202, 256
21 d 6 m (4 °C)	6 m	6 m	3 m		Światło↘ *po hydrolizie	232
	1 y	2 d	1 d			100
1 d*	1 w	1 w			*Światło↘	155, 265

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Ocena funkcji płytek przy użyciu analizatora (PFA) (ε) Z zastosowaniem cytometrii przelywowej	-	-	-	-			⊕	9-10 d
	-	-	-				⊕	
Odczyn opadania krwinek (OB, ESR)							⊕	
Ołów	-	-	-	-	(+)	⊕	(+)	
Opiaty	+	+						
Oporność na aktywowane białko C (APC) - czynnościowy test przesiewowy - genotypowanie czynnika V Leiden	-	-	-	⊕				
	-	-				⊕	⊕	
Osmolalność	+	+						
Osteokalcyna	+*	+*	⊕*					min
Paracetamol	+	+	+	(+)				1-4 h
Parathormon (PTH)	+κ ↘	+γ,κ	⊕	(+)γ				3-4 min
Parvovirus B 19 - przeciwciała (rumień zakaźny) - amplifikacja DNA	+						⊕	
Peptyd natriuretyczny typu B (BNP) - NT-pro BNP	+	+μ	⊕				⊕	13,4-20 min
	+	+	+					2 h
Peptyd uwalniający gastrynę (GRP), pro GRP	+	+	+					2 min 1 d
Peptyd uwalniający gastrynę (proGRP)								
Pirogronian	-↘	-↘	-	-	+*			
Podtypy limfocytów					+	(+)		

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
4 h 2 h (7 d*)			1 h		*Zalecany specjalny stabilizator (211).	211, 219
2 h					1 objętość cytrynianu, 4 objętości krwi	253
			7 d		Specjalna probówka.	218
8 h	6 m	2 d	8 h		Patrz także morfina	275
30 min 1 w	6 m (-70°C)	3 h	3 h		Wirować przez 30 min	292
	3 m	1 d	3 h			253, 289
15 min	8 w (-30 °C)* 1 y**	2 d, 4 d**	8 h, 2 h**	*Aprotynina 2500 KIU/ml + EDTA (5mmol/l)	Możliwe trzykrotne zamrażanie/ rozmrażanie próbek. **N-MID- osteokalcyna oznaczana w osoczu EDTA	56, 146, 281
8 h	45 d	2 w	8 h			65, 274, 275, 290
6 h (2-3 d w krwi EDTA)	4 m	1 d	6 h	EDTA	15% niższe stężenie w surowicy w porównaniu do osocza EDTA.	151, 212
4-5 h 1 d	5d-8 m 1 y	1 d 5 d	4 h 3 d	EDTA		64, 124, 170, 175, 226, 233, 236
1 h surowica 3 h osocze	7 d	3-24 h	3-8 h*		*osocze 8 h, surowica 3 h.	246
7 d			7 d			246
< 1 min*					*Stabilne tylko w odbiałczonej krwi.	
1 d (7 d*)					*Zalecany stabilizator (Cyto-fix)	211

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki									
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania	
					Hep	EDTA	Cytr		
Polio virus 1, 2, 3 – przeciwciała	+								
Poliptyd trzustkowy	+	+	+						
Potas (K)	(+)↗	⊕	-	-	+			min	
Prealbumina									
Produkty degradacji fibryny fibrynogenu (FDP)	(+)*	-	-	(+)**					
Progesteron	+	+β,-α, μΔ	+β,μ,-α						
Proinsulina	+↘	+	⊕					15 min	
Prokainamid i N-acetylo- prokainamid (NAPA)	+	+β,γ	+β,γ	(+)β				3-5 h 6-10 h	
Prokalcytonina	+	+δ	+	(+)				20-26 h	
Prolaktyna	+	+β,δ,μ	+β,μ	-					
Propafenon	+	+							
Propoksyfen	+	+							
Prymidon	+	+	+	(+)				4-19 h	
Przeciwciała przeciwmitochondrialne (AMA)	+								
Przeciwciała antyendomyzjalne	⊕								
Przeciwciała antyfosfolipidowe	+								
Przeciwciała kardiolipinowe	+								
Przeciwciała paciorkowcowe – anty DNAza B – antyhialuronidaza – antystreptolizyna O – antystreptokinaza	+	+	+						
Przeciwciała przeciw adenowirusom	+		(+)						
Przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA)	+								

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
					Test neutralizacji	
		6 d	2 d			64
1-16 h↗↗	1 y	6 w	6 w		Stężenie zależy od płytek w surowicy > osocze (96, 163, 271), hemoliza↗.	27,57,99, 106, 163, 271, 289
					Patrz transtyrefina	
nieprzeważa↗↗	1 m	1 d	3 h	10 U trombiny i 150 KIU aptotyminy/ml krwi	*Specjalne próbki **Aprotyna bądź sojowy inhibitor trypsyny	178, 254, 256
7 d	1 y	4 d	1 d			51, 289
2 d*	6 m	1 h	7 min	EDTA	*w osoczu EDTA	79, 100, 193
	6 m	2 w				65, 254
1-2 d		4 d	4 h			168, 245
2 d	1 y	6 d	5 d			51, 64, 289
1 y	5 m	4 w				65
	1 m	7 d	1 d			43
	m-y	7 d	1 d			43
	1 m	2-3 d	1 d			43
	1 m	2-3 d	1 d			43
1 h	>1 m	3 d				100
					Test wiązania dopełniacza, ELISA IgG, IgM	
	1 m	7 d	1 d			43

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki									
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania	
					Hep	EDTA	Cytr		
Przeciwciała przeciw gronkowcom – antystafylolizyna O	+	+γ	+γ						
Przeciwciała przeciw receptorom TSH (TRAb)	+								
Przeciwciała przeciw wyspowa (1A-2A)	+		(+)*						
Przeciwciała przeciwjądrowe (ANA)	+								
Przeciwciała przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA)	+		+						
Przeciwciała przeciw płytkowe	+		+	+					
Przeciwciała tarczycowe Przeciwciała przeciw peroksydazie tarczycowej (TPO), Przeciwciała przeciw tyreoglobulinie (anti-Tg ^{ab})	+	+							
Przeciwciała w zapaleniu wątroby – anty-HAV – anty-HAV IgM – anty-HBs – anty-HBc – anty-HBe – anty-HCV – anty-Hepatitis D – anty-Hepatitis E	+	+β,δ,σ +α,σ +α,β,σ +α,β,δ,σ +β,σ +α,β,δ +β	+β,δ,σ +α,σ +β,σ +α,δ,σ +β,σ +α,β,δ +β	(+)β,δ,σ +α,σ +α,β,σ (+)α,β,δ,σ (+)β,σ +α,-β,δ (+)β				9 d	
Przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (anty CCP)	+								
Przedśionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) – prohormon (pro ANP)			+* +					8,8 min 1 h	
Renina	-	-	⊕	-					
Reovirus przeciwciała	+								
Rickettsia przeciwciała	+								
Rotavirus przeciwciała	+								

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
					*Patrz także przeciwciała przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GADA)	182, 196
	1 m	7 d	1 d			43
					Dodać 25 mmol/l CaCl do osocza EDTA, wirować 10 min przy 10000 g	182, 196
		2 d				100
	1 y 1 y 1 y 1 y 1 y 1 y	4 w 4 w 4 w 4 w 4 w 4 w	5 d 5 d 7 d 7 d 5 d 7 d		Nie dopuszczać do wielokrotnego zamrażania/rozmarzania próbki.	100
	1 y	7 d	1 d			43
nietrwały 6 h	4 w	3 d	6 h	*Aprotynina	Wirować w 4 °C.	180, 184, 263
niestabilna	1 y		1 h			254

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Rozpuszczalny fragment cytokeratyny 21-1 (CYFRA 21-1)	+	+ γ	+ γ	(+) γ				2-5 h
Rozpuszczalny receptor transferyny (sTfR)	+	+ $\gamma, \gamma\gamma, \epsilon$	- ϵ					
Różnicowanie leukocytów – Neutrofile pałeczkowate – Neutrofile segmentowane – Eozynofile – Bazofile – Monocyty – Limfocyty	-	-	-	-		⊕	+	2 h-3 y 6-7 h 1,5-3 y
Rtęć (Hg)					+	⊕		
Salicylany	+	+	+	(+)				24*-30 min
Selen (Se)	-	-	-	-		+*		
Siarczan dehydroepiandrosteronu (DHEA-S)	+	+ β, γ	+ β	(+) β				7-9 h
Sirilimus						⊕		
Somatotropina (STH), (hormon wzrostu)	+	+	⊕					20-50 min
Sód (Na)	+	+	-	-	+*			min
Swoisty antygen sterczowy (PSA) – wolny – całkowity	+ +	+ γ + $\gamma, \mu, -\alpha$	+ γ + $\gamma, \mu, -\kappa$	(+) γ				2 h 2-3 d
Tacrolimus	-	-	-	-	-	⊕		6-21 h
Teofilina	+	+	+	(+) α, β				3-12 h
Testosteron	+	+	+	(+) γ				
Tobramycyna	+	+ β, γ, δ	+ δ	(+) β				0,5-3 h (<30 r.ż.) 1,5-15 h (>30 r.ż.)

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
7 d	6 m	1 m	7 d			217, 246
2-6 h	3 m	7 d	3 d		Zamrozić tylko raz	48, 145, 151, 253, 290
2 h-7 d* 2-12 h 3-12 h 12 h-6 d 2 h-2 d 2-12 h 3 h-7 d				Trwale w suchym rozmazie krwi.	K ₃ - lub K ₂ -EDTA: Trwałość zależna od temperatury i aparatury. *Rozmaz przygotować w czasie 3 h od pobrania. Nie przechowywać krwi EDTA w lodówce.	103, 107, 213, 242
					Specjalna próbówka	275
	6 m	2 w	7 d		*Wyższy przy toksycznym stężeniu	65, 274
2 d	1 y	2 w	1 w		*specjalne próbówki, zanieczyszczenie	218
2 d↘	y	2 w	1 d			51, 132, 253
1 d* (4-8 °C)	30 d	7 d	8 h	*Krew EDTA	LC-MS/MS	221
1 d	3 m	8 d	3 d	EDTA		51, 64, 289
4 d↘	1 y	2 w	2 w		* Używać heparyny stabilizowanej 140 mM Na 8-12 IU/ml krwi (29).	57, 106, 289
2 h-7 d 4-7 d	1 m↗ 3 m- 2 y	1 d 30 d	6 h 7 d		Dopuszcza się trzy cykle zamrażanie/rozmarżanie.	34, 121, 152, 187, 188, 203, 217, 225, 285
7 d	1 y	2 w	7 d		LC-MS/MS	7, 100, 274
	3 m	7 d	8 h			65, 264, 274
7 d 1 d u kobiet↗	1 y	7 d	1 d			51, 132, 271
	1 m	3 d	<2 h		Niższe wyniki w osoczu heparynowym.	65, 207, 274

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Toxoplasma gondii przeciwciała (IgA, IgG, IgM)	+	+β,σ	+β,σ	+β,σ				
Transaminaza glutaminianowopirogronianowa (GPT)								
Transaminaza glutaminianowo-szczawiooctanowa (GOT)								
Transferyna	+	+	+					7-10 d
Transferyna desialowana (CDT)	+	+	+	(+)				5-10 d
Transtyretyna (prealbumina)	+	+γ,ε	+γ					≈2 d
Triglicerydy	+	+	+,-α	(+)				3 h-3 d
Trijodotyronina (T ₃)	⊕	(+)β,γ,δ,μ	+μ					19 h
Troponina I	+	+β,δ,-α,μ	+δ,-α,μ			+		2-4 h
Troponina T	+	+γ	+γ					2-4 h
Trójiodotyronina wolna (fT ₃)	+	+	+	(+γ)				
Trójpierścieniowe antydepresanty	+	+β	+β	(+β)				
Tyreoglobulina	+							1 d
Tyreotropina (TSH)	+	+β,γ,μ, -α	+α,β,γ,μ	(+γ)				min
Tyrosyna wolna (fT ₄)	+	+	+	(+γ)				
Tyrosyna (T ₄)	⊕	+β,γ,γγ, -α,μ	+β,γ,γγ, -α,μ	(+γ)				6 m
Wankomycyna	+	+	+	(+β)				4-10 h

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
		8 d	8 d			
					Patrz aminotransferaza alaninowa	
					Patrz aminotransferaza asparagininowa	
11 d 3 w (2-6 °C)	6 m - 2 y	8 m	4 m			84, 145, 258, 271, 289
3 d	3 m	2 w	1 d		Zależnie od metody	224
	1 y	6 m	3 d			222
7 d ^{7*}	y	7 d	2 d		*Wzrost triglicerydów, spadek wolnego glicerolu, ale jedynie niewielki wzrost glicerolu całkowitego.	44, 106, 271, 289
	3 m	8 d	2 d		Różnica surowica-osocze w zależności od zastosowanej metody	271, 289
	4 w	3 d	2 d			17, 80, 104, 165, 189, 247
8 h	3 m	7 d	1 d			80, 165, 247, 253
	3 m	2 w	2 d			82, 271, 289
1 w	1 y				Patrz także amitryptylina	47, 275
2 d	1 m	3 d - 3 w	1 d		Możliwe trzykrotne zamrażanie/ rozmrażanie (45).	45, 253, 289
7 d	3 m	3 d	1 d		U noworodków kropla krwi pobrana na bibułę.	51, 271, 289
6 h	3 m	8 d	2 d			151, 289
7 d	1 m	7 d	5 d			51, 271, 289
	7 d	1 d	2 d			65, 269, 274, 290

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Wapń – całkowity – zjonizowany (wolny)	+ -	+ (+)	-↓ -↓	-↓ -↓	+ ⊕*			h min
Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)	↓	↓	⊕					
Wazopresyna (ADH)	↓	+	⊕					
Wirus Coxsackie przeciwciała	+							
Wirus Cytomegalii – wykrywanie antygenu (pp65) – amplifikacja DNA – CMV przeciwciała	+	+β,σ	+β,σ	(+)β,σ		⊕ ⊕		
Wirus Dengue przeciwciała	+							
Wirus ECHO przeciwciała	+							
Wirus Epstein barr – przeciwciała heterofilne (test Paul Bunnel) – anti-EBNA, -VCA, -EA	+ +	 +σ	(+) +σ	 +σ				
Wirus grypy ABC przeciwciała	+							
Wirus Herpes Simplex 1 or 2 przeciwciała	+	+σ	+σ	+σ				
Wirus HHV 6 przeciwciała (Wirus opryszczki ludzkiej 6)	+							
Wirus HI-1 i -2 przeciwciała	+	+α,β,σ	+β,δ,σ	(+)α,β,δ,σ				
Wirus HI-1 – (prowirus) Amplifikacja DNA – amplifikacja RNA			⊕			⊕		5-14 d
Wirus HIV ilość wirionów	-↓	-	⊕	(+)	+	⊕	+	5-14 d
Wirus JC polyoma – Przeciwciała (progressywna wieloogniskowa leukoencefalopatia, PML) – amplifikacja DNA (PML)	+					⊕		
Wirus kleszczowego zapalenia mózgu przeciwciała	+		(+)					

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
2 d ↘ 15 min ↗ 1 d *	8 m	3 w 2 h	7 d 3 d	*Użyć heparyny miareczkowanej wapniem (24)	Zależny od pH. **Stabilny w próbówce z żelem separującym przez 25 h i 72 h po odwirowaniu w zamkniętej próbówce (123).	108, 271, 289 24, 29, 123
	>6 d	6 d	1 d	EDTA + aprotynina		64, 178
		6 d	1 d	EDTA	Zamrozić osocze	64
					IgG, IgM, IgA; ELISA, Western Blot	
		4 w	5 d			
7 d ↘			7 d		Możliwe kilkakrotne zamrażanie i rozmrażanie próbki.	111, 112, 113
7 d		5 d γ	1-2 d			156
7 d						266

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Wirus limfocytowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (LCM) – przeciwciała – amplifikacja RNA	+					⊕		
Wirus Morbilli przeciwciała Amplifikacja DNA	+	+				⊕		
Wirus odry – przeciwciała – amplifikacja RNA	+					⊕		
Wirus różyczki – przeciwciała – amplifikacja RNA	+	+β,σ	+β,σ	(+)β,σ		⊕		
Wirus RSV przeciwciała (RSV)	+							
Wirus świnki przeciwciała	+	+σ	+σ	+σ				
Wirus Varicella Zoster – przeciwciała – amplifikacja DNA	+	+σ	+σ	+σ		⊕		
Wirus zapalenia wątroby typu B DNA	+		+					
Wirus zapalenia wątroby typu C – amplifikacja RNA	+		+					
Wirus zapalenia wątroby typu D – amplifikacja RNA	+		+					
Wirus zapalenia wątroby typu E – amplifikacja RNA	+		+					
Wirus HHV 6, 7, 8 – Amplifikacja DNA						⊕		
Witamina A (retinol)	+		⊕					11 h
Witamina E (tokoferol)	+		⊕					
Witamina B ₁ (tiamina)	+	+	+			⊕		
Witamina B ₁₂ (kobalamina)	+	+	⊕					
Witamina B ₂ (ryboflawina)		+	+			⊕		

Tabela: Rodzaje próbek i stabilność parametrów

Rodzaj próbki								
Parametr	Surowica	Osocze heparynowe	Osocze EDTA	Osocze cytrynianowe	Krew pełna			Biologiczny okres półtrwania
					Hep	EDTA	Cytr	
Witamina B ₆ (fosforan pirydoksalu)	(+)		⊕			⊕		
Witamina K (transfitylochinon)			+					
Witamina C (kwas askorbinowy)	+	+	+					
Witamina D 1.25-dihydroxy-witamina D (kalcitriol), 25-hydroxy-witamina D (kalcidiol)	+	+	+					
	+	+	+					
Yersinia enterocolitica przeciwciała	+							
Zimne aglutyniny								
Złoto	+							
Żelazo (Fe)	+	+	-∇	-∇				3 h
α ₁ -Antytrypsyna	+	+	+β, -γγ	(+)β, γ				
α ₁ -fetoproteina (AFP)	+	+	+	(+)				2-8 d
α ₁ -kwaśna glikoproteina (orozomukoid)	+	+γ,ε,Ω	+γ,ε,-γγ, Ω	(+)				
α ₂ -Makroglobulina	+	+γ,ε						
β ₂ -Mikroglobulina	+	+γ,ε,Ω	+γ,ε,Ω	(+)				40 min
γ-glutamylotransferaza (γ-GT)	+	+	(+)∇,+α, Ω	(+)∇,-γγ				3-4 d

Stabilność						
Stabilność we krwi w temperaturze pokojowej	Stabilność w surowicy/ osoczu			Stabilizator	Uwagi/ Komentarze	Literatura
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C			
1 d*	30 d*	3 d*	1 d*	EDTA, chronić przed światłem	Wrażliwa na światło, *w krwi EDTA, osoczu, surowicy	100, 116
nietrwała	3 m	nietrwała			Promienie UV ↘	100, 253
3 h (4 °C)	3 w*	3 h		60 g/l metafosforan, odbiałczona	*Tylko ze stabilizatorem	100
3 d	1 y	7 d	3 d		*Kalcidiol jest wrażliwy na światło	100, 253, 275a, 289
3 d	1 y	7 d	3 d			
					Przechowywać krew pełną w 37° C (tażnia wodna).	
2 h↗	y	3 w	7 d			271, 279, 289
11 d 7 w (2-6 °C)	3 m	5 m	3 m		EDTA i cytrynian↘	50, 145, 253, 254, 257, 289
7 d	3 m	7 d	3 d			22, 128, 289
11 d 4 w (2-8°C)	1 y	5 m	5 m			145, 258
						50
1 d	6 m	1 w	3 d			50, 145, 254
1 d↘	y	7 d	7 d			106, 140, 253, 289, 290

6.2 Mocz

Parametr	Stabilność w moczu		
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C
Albumina	6 m	1 m	7 d
Aluminium	1 y	7 d	3 d
Amfetamina	1 y		
Amylaza	> 3 w	> 10 d	2 d
Białko	1 m	7 d	1 d
Białko Bence Jonesa (łańcuchy lekkie immunoglobulin κ, λ)	6 m	1 m	7 d
C-peptyd		6 d	19 h
Cysteina	> 1 y*	3 m*	7 d*
Cytrynian	4 w*		1 d*
Dietyloamid kwasu D-lizergowego (LSD)	2 m	1 m	1 m
Etanol		30 d	
Fosforan nieorganiczny		6 m < pH 5	2 d w pH <5.0
Glukoza	2 d	2 h↘	2 h↘
Hydroksyprolina	5 d	5 d	5 d
Immunoglobulina G (IgG)	Niestabilna	1 m	7 d
Katecholaminy Norepinefryna Epinefryna Dopamina	Niestabilizowane 20 d Stabilizowane 1 y	4 d 1 y	4 d 3 w
Kodeina	1 y		
Kortyzol wolny	1 w	1 w	2 d
Kreatynina	6 m	6 d	2 d
Kwas 5 (δ)-Aminolewulinowy	1 m	4 d	1 d
Kwas 5-hydroksyindoloocetowy	2 d	2 d	2 h
Kwas moczowy	nietrwały		4 d
Kwas waniilinomigdałowy (VMA)	>1 y	>7 d	7 d przy pH 3-5
Lipokalina neutrofilowa połączona z żelatynazą (NGAL)		7 d	1 d
Magnez	1 y	3 d	3 d
Metabolity kokainy Benzoloeogonina	4 m	3 w	
Metanefryny			8 d
Miedź	1 y	7 d	3 d
Mioglobina	>12 d*	12 d*	12 d*

Stabilizator	Komentarze	Literatura
		110, 148, 250, 251
		218
		53
	Zanieczyszczenie ślino \rightarrow .	161
		42
		250, 251
		64
*Stabilizowane w HCl		108
*pH <1,7	*Niestabilny w próbce natywnej	108
1% HCl (v/v)		53, 155
		83, 155
1% tymol (v/v) 5ml/l, pH <5	Precypituje w zasadowym pH	42, 108
10 mmol/l Azydek	Bakterie zmniejszają stabilność	42, 253, 254
		253
		110, 148, 250, 251
Zakwasić pH < 2,5-5 (9 ml 20% HCl w 24 h moczu) lub EDTA (250 mg/l) i piroarsocyn sodu (250 mg/l)		26, 172, 278
		53
10 g/l kwas borowy		42, 126, 276
		42, 253
pH 6-7, stabilizowany 0,3% NaHCO ₃	Leki \rightarrow Światło \rightarrow .	253, 289
Zakwasić		253, 289
pH >8	Precypitacja przy pH <7	42, 108
pH <5		42, 253, 289
Zakwasić pH < 2		42, 108
pH 5, kwas askorbinowy		53, 109, 155
		278
		218
*pH >8.0	Nietrwała w kwaśnym pH	286

Parametr	Stabilność w moczu		
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C
Mocznik	4 w	7 d	2 d
Morfina	1 y		
N-Acetylo-β, D-glukozamina (β-NAG)	1 m	7 d	1 d
N-lopeptydy (NT _x)	4 w	5 d	
Osad moczu			
Akantocyty		1-8 h	1-2 h
Bakterie		2 d	1 d*
Kom. nabłonkowe		24 h↗	1-2 h↗***
Eryocyty			3 h
Leukocyty		1-4 h	1 h, 24 h*
Włóczki (szkliste i inne)		1-4 h	24 h**
			< 1 h↘***
			2 d
Osmolalność	> 3 m	7 d	3 h
pH		niestabilne↗	niestabilne↗
Pirydynolina	> 1 y	1 w	3 d
Pola testu paskowego			
Eryocyty		1-3 h	4-8 h
Leukocyty		1 d*	1 d↗
Azotyny		8 h	4 h
Białko			2 h**
Porfiryny	1 m*	7 d*	4 d*
Całkowite, Uroporfiryna, Heptakarboksyporfiryna, Heksakarboksyporfiryna, Pentakarboksyporfiryna, Koproporfiryna Trikarboksyporfiryna, Dikarboksyporfiryna			
Porfobilinogen	1 m*	7 d*	4 d*
Potas	1 y	2 m	45 d
Sód	1 y	45 d	45 d
Szczawiany	4 m (w pH 1.5)	nietrwałe↘	< 1 h
Transferyna	4 w	1 w	7 d
Wapń	> 3 w	4 d	2 d
Żelazo	> 1 y	7 d	3 d
α ₁ -Mikroglobulina	6 m	1 m	7 d
α ₂ -Makroglobulina		7 d	7 d

Stabilizator	Komentarze	Literatura
pH < 7		42
		53, 65, 155
		166
Osmolalność >300 mosmol/kg	*>300 mosmol/kg **pH <6,5 ***pH >7,5 Nie zamrażać	42, 136, 138
		42
	Wzrost w skutek wytwarzania jonu NH ₄	42
	Promienie UV↘↘	100, 273, 281
	*>300 mosmol/kg **Nietrwale w pH 7,5	42, 136, 138
*0,3% NaHCO ₃ , pH 6-7	Światło↘	100, 253
*pH 6-7 NaHCO ₃	Kwaśne pH↘, Światło↘	253, 289
		42
		42
pH <2, 1% HCl (v/v), tymol 5ml/l	Witamina C ↗	108
		148
Zakwasić, pH < 2	Krystalizacja w niskiej temperaturze	42
		42
		110, 148, 250, 251

6.3 Płyn mózgowo-rdzeniowy (PMR)

Parametr	Stabilność		
	-20 °C	4-8 °C	20-25 °C
Albumina	>1 y	2 m	1 d
Glukoza	>1 m	3 d	5 h ↘
IgA, IgG, IgM	nieprawie	7 d	1 d
Mleczan	m	1 h	30 min ↗
Leukocyty		3-5 h	1-2 h
Zasadowe białko mieliny (MBP)		2 w	2 d
Enolaza neurospecyficzna (NSE)	1 m, 6 m (-80°C)		
Białko całkowite	>1 y	6 d	1 d
Komórki nowotworowe		1-12 h	

Stabilizator	Komentarze	Literatura
Do 1 h: Nie ochładzać Do 3 h: Transport w lodzie Bez dodatków Bez utrwalaczy Przechowywanie długoterminowe: Zamrozić natychmiast w $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, w szklanej lub polipropylenowej szczelnie zamkniętej probówce	Glukoza, mleczan: Stabilność zależy od ilości komórek. IgG: Zamrażanie nie jest zalecane. Leukocyty: Przechowywać jako suchy rozmaz.	130, 131
		61
		197
		130, 131
	Przechowywać komórki jako suchy rozmaz.	

7 Bibliografia

1. Adcock D, Kressin D, Martar RA. Effects of 3.2 % vs. 3.8 % citrate concentration on routine coagulation testing. *Am J Clin Pathol* 1997; 107: 105-10.
2. Adcock D, Kressin D, Marlar RA. The effect of time and temperature variables on routine coagulation tests. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: 463-70.
3. Agnese ST, Spierito FW, Hannon WH. Evaluation of four reagents for delipidation of serum. *Clin Biochem* 1983; 16: 98-100.
4. Alber B, Mühlbayer D. Wichtige Einflussgrößen und Störfaktoren für die Beurteilung von Tumormarkerkonzentrationen. *Der Bay Int* 2004; 24: 136-40.
5. Altura BT, Shirey TL, Young CC, Dell'Orfano K, Hiti J, Welsh R, Yeh Q, Barbour RL, Altura B. Characterization of a new ion selective electrode for ionized magnesium in whole blood, plasma, serum, and aqueous samples. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; Suppl 217: 21-36.
6. Andersson A, Lindgren A, Hultberg B. Effect of thiol oxidation and thiol export from erythrocytes on determination of redox status of homocysteine and other thiols in plasma from healthy subjects and patients with cerebral infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 361-6.
7. Annesley TM, Hunter BC, Fidler DR, Giachero DA. Stability of tacrolimus (FK 506) and cyclosporin G in whole blood. *Therap Drug Monit* 1995; 17: 361-5.
8. Artiss JD, McEnroe RJ, Zak B. Bilirubin interference in a peroxidase-coupled procedure for creatinine eliminated by bilirubin oxidase. *Clin Chem* 1984; 30: 1389-92.
9. Artiss JD, Zak B. Problems with measurements caused by high concentrations of serum lipids. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1987; 25: 19-41.
10. Astles R, Williams CP, Sedor F. Stability of plasma lactate in vitro in the presence of antiglycolytic agents. *Clin Chem* 1994; 40: 1327-30.
11. Aufenanger J, Zawia B. Preanalytical aspects of lipoprotein measurement. *Clin Lab* 1999; 45: 535-46.
12. Balistreri WF, Shaw LM. Liver function. In: Tietz NW, ed. *Fundamentals of Clinical Chemistry*. Philadelphia: Saunders, 1987 3rd ed., 729-67.
13. Banfi G, Salvagno GL, Lippi G. The role of ethylene-diamine tetraacetic acid (EDTA) as in vitro anticoagulant for diagnostic purposes. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 565-76.
14. Banks RE. Measurement of cytokines in clinical samples using immunoassays: Problems and pitfalls. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000; 37: 131-82.
15. Bargnoux AS, Dupuy AM, Biron-Andréani C, Schved JF, Cristol JP. Immuno-nephelometric determination of fibrinogen on citrated or heparinized plasma: comparison with functional Claus method. *Clin Lab* 2005; 51: 285-8.
16. Bauer K. Determination of free haemoglobin in serum by automated assay using 4-aminophenazone and the Cobas Bio system. *Clin Chem Clin Biochem* 1981; 19: 971-6.
17. Baum H. Kardiale Troponine - Bedeutung der Präanalytik und Analytik für die Diagnostik von Herzmuskelschädigungen. *Der Bay Int* 2004; 24: 141-6.
18. Baum H, Bookslegers P, Steinbeck G, Neumeier D. A rapid assay for the quantification of myoglobin: evaluation and diagnostic relevance in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 853-8.
19. Beaulieu M, Lapointe Y, Vinet B. Stability of pO₂, pCO₂ and pH in fresh blood samples stored in a plastic syringe with low heparin in relation to various blood-gas and hematological parameters. *Clin Biochem* 1999; 32: 101-7.
20. Becker B, Denzler B, Kolde HJ, Ramirez I, Rombach B, Strauß J. Fehlermöglichkeiten bei Hämostasestests, Teil 1: Präanalytik, Reagenzien. *MTA* 1994; 9: 794-800.
21. Ben Rayana MC, Burnett RW, Covington, AK, Orazio PD, Fog Anderson N, Jacobs E, et al. IFCC guidelines for sampling, measuring and reporting ionized magnesium in plasma. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 21-6.
22. Bidart JM, Thuillier F, Augereau C, Chalas J, Daver A, Jacob N, et al. Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin Chem* 1999; 45: 1695-707.
23. Blank DW, Kroll MH, Ruddel ME, Elin RJ. Hemoglobin interference from in vivo hemolysis. *Clin Chem* 1985; 31: 1566-9.
24. Boink ABTJ, Buckley BM, Christiansen TF, Covington AK, Maas AHJ, Müller-Plathe O, et al. IFCC-Recommendations on sampling, transport and storage for the determination of concentration of ionized calcium in whole blood, plasma and serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1991; 29: 767-72.
25. Bonini PA, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002; 48: 691-8.
26. Boomsma F, Alberts G, van Eijk L, Man in't Feld, Schalekamp MADH. Optimal collection and storage conditions for catecholamine measurement in human plasma and urine. *Clin Chem* 1993; 39: 2503-8.
27. Boyanton BL, Blick K. Stability studies of twenty-four analytes in human plasma and serum. *Clin Chem* 2002; 48: 2242-7.
28. Brady J, O'Leary N. Interference due to lipaemia in routine photometric analysis - survey of an underrated problem. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 281-8.
29. Burnett RW, Covington AK, Fogh-Andersen N, Külpmann WR, Maas AHJ, Müller-Plathe O, et al. Approved IFCC recommendations on whole blood sampling, transport, and storage for simultaneous determination of pH, blood gases, and electrolytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 247-53.
30. Bush V, Blennerhasset J, Wells A, Dasgupta A. Stability of therapeutic drugs in serum collected in vacutainer serum separator tubes containing a new gel (SST II). *Ther Drug Monit* 2001; 23: 259-62.
31. Caliezi C, Reber G, Lämmle B, de Moerloose P, Wuillemin WA. Agreement of D-dimer results measured by a rapid ELISA (VIDAS) before and after storage during 24 h or transportation of the original whole blood samples. *Thromb Haemost* 2000; 83: 177-8.
32. Callas DD, Clark TL, Moreira PL, Lansden C, Gawryl MS, Kahn S, Bermes EW. In vitro effects of a novel haemoglobin-based oxygen carrier on routine chemistry, therapeutic drug, coagulation, hematology, and blood bank assays. *Clin Chem* 1997; 43: 1741-8.
33. Carilli I, Kraajenhagen R, Pradella R, D'Okotiro G, Herkner K, Ravan RM et al. In vitro stability of the reticulocyte count. *Clin Lab Haematol*. 1996; 18: 9-11.
34. Cartledge JJ, Thompson D, Verril H, Clarkson P, Eardley I.

- The stability of free and bound prostate-specific antigen. *Brit J Urol* 1999; 84: 810-4.
35. Checkonin VP, Zhirkov YA, Belyaeva A, Ryabakhin IA, Gurina OI, Dimitriyeva TB. Serum time course of two brain specific proteins, alpha (1) brain globulin and neuronspecific enolase, in tickborn encephalitis and Lyme disease. *Clin Chim Acta* 2002; 320: 117-25.
36. Chetty M. The stability of anticonvulsant drugs in whole blood. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 491-4.
37. Chiu RWK, Poon LL, Lan TK, Leung TN, Poon PM et al. Quantitative analysis of fetal and total DNA quantitation in material plasma. *Clin Chem* 2001; 47: 1607-13.
38. CLSI, Document H21-A5. Collection, transport and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays. Approved standard, 5th ed. Wayne, PA, 2007.
39. CLSI, Document EP7-P. Interference testing in clinical chemistry; proposed guideline. Wayne, PA, 1986.
40. CLSI, Document H3-A6. Procedures for the collection of diagnostic blood specimens by venipuncture. Approved standard, 6th ed. Wayne, PA, 2007.
41. Cobbaert C, Tricarica A. Different effects of IntralipidTM and triacylglycerol rich lipoproteins on Kodak Ektachem serum cholesterol determination. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 107-9.
42. Colombo JP (ed.). *Klinisch-chemische Urindiagnostik*. Rotkreuz: Labolife, 1994.
43. Conrad K. Autoimmunerkrankungen. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg) *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*. 2. Aufl München: Elsevier Urban und Fischer 2009.
44. Cooper RG, Sampson EJ, Smith SJ. Preanalytical, including biological variation in lipid and apolipoprotein measurements. *Curr Opin Lipidol* 1992; 3: 365-71.
45. Court JJ, Clark PM, Holder G, Sheppard MC. Collection and storage conditions of serum for the analysis of thyroglobulin. *Proc ACB National Meeting. Ann Clin Biochem* 2002, Suppl: 36-7.
46. Dale JC, Pruef SK. Phlebotomy - a minimalist approach. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 249-55.
47. Dasgupta A, Yared MA, Wells A. Time-dependent absorption of therapeutic drugs by the gel of Greiner Vacuette blood collection tube. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 427-31.
48. De Jongh R, Vranken J, Vundelinckx, Bosmans E, Maes M, Heylen R. The effects of anticoagulation and processing on assays of IL-6, sIL-6R, sIL-2R and soluble transferrin receptor. *Cytokine* 1997; 9: 696-701.
49. Delanghe JR, Chapelle JP, Vanderschueren SC. Quantitative nephelometric assay for determining myoglobin evaluated. *Clin Chem* 1990; 36: 1675-8.
50. Develler M, Blanchaert N, Komárek A, Bossuyt X. Can heparin plasma be used instead of serum for nephelometric analysis of serum proteins. *Clin Chem*. 2006; 52: 1609-10.
51. Diver MJ, Hughes JG, Hutton JL, West CR, Hipkin LJ. The long-term stability in whole blood of 14 commonly-requested hormone analytes. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 561-5.
52. Dörner K, Böhler H. *Labor diagnostische Strategien in der Pädiatrie*. Darmstadt: GIT, 1996.
53. Dugan S, Bogema S, Schwartz RW, Lappas NT. Stability of drugs of abuse in urine samples stored at -20 °C. *J Anal Toxicol* 1994; 18: 391-6.
54. Dugué B, Leppänen E, Gräsbeck R. Preanalytical factors and the management of cytokines in human subjects. *Int J Clin Lab Res* 1996; 26: 99-105.
55. Duncanson GO, Worth HJG. Pseudohypophosphataemia as a result of bilirubin interference. *Ann Clin Biochem* 1990; 27: 263-7.
56. Durham BH, Robinson J, Fraser WD. Differences in the stability of intact osteocalcin in serum, lithium heparin plasma and EDTA plasma. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 422-3.
57. Einer G, Zawta B. *Präanalytik-Fibel*. Leipzig, Heidelberg: Barth, 1991, 2nd ed.
58. Engstadt CS, Guttenberg TJ, Osterer B. Modulation of blood cell activation by four commonly used anticoagulants. *Thromb Hemost* 1997; 77: 690-6.
59. Ernst DJ, Szamosi DI. Specimen collection standards complete major revisions. *Med Lab Observ* 2005; 37: 26-9.
60. Erwa W, Bauer FR, Etschwaiger R, Steiner V, Scott CS, Sedlmayr P. Analysis of aged samples with the Abbott CD 400 hematology analyzer. *Eur J Lab Med* 1998; 6: 4-15.
61. Erickson JA, Ashwood EA. Evaluation of a myelin basic protein (MBP) assay and the identification of highly elevated MBP in demyelinating disorders. *Clin Chem*. 2003; 43: A108 (abstract).
62. European IVD Directive for in vitro diagnostics. *Arbeitsblatt der Europäischen Gemeinschaften L331/1 vom 7.12.1998*.
63. Evans K, Mitcheson J, Laker MF. Effect of storage at 4 °C and -20 °C on lipid, lipoprotein, and apoprotein concentrations. *Clin Chem* 1995; 41: 392-6.
64. Evans MJ, Livesey JH, Ellis MJ, Yandle TG. Effect of anticoagulants and storage temperatures on stability of plasma and serum hormones. *Clin Biochem* 2000; 34: 107-12.
65. Evans WE, Oellerich M, Holf DW. *Drug monitoring, Leitfaden für die klinische Praxis*, 2nd ed. Wiesbaden: Abbott Diagnostics Division, 1994.
66. Faynor SM, Rosbinson R. Suitability of plastic collection tubes for cyclosporin measurements. *Clin Chem* 1998; 44: 2220-1.
67. Fiedler GM, Thiery J. Der "fehlerhafte" Laborbefund: 1: Fehlerquellen der prä- und postanalytischen Phase. *Internist* 2004; 45: 315-32.
68. Finney H, Newman DJ, Gruber W, Merle P, Price CP. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle-enhanced immunonephelometry of the Behring nephelometer systems (BNA, BNII). *Clin Chem* 1997; 43: 1016-22.
69. Flower L, Ahuja RH, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Effects of sample handling on the stability interleukine 6, tumor necrosis factor alpha and leptin. *Cytokine* 2000; 12: 1712-6.
70. Fonseca-Wollheim F da. Ringstudie zur Bilirubininterferenz bei der Bestimmung von Serum-Kreatinin. *Laboratoriumsmedizin* 1988; 12: 317-20.
71. Fonseca-Wollheim F da. Ultrafiltrate analysis confirms the specificity of the selected method for plasma ammonia determination. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 15 9.
72. Fonseca-Wollheim F da. Deamidation of glutamine by increased plasma α -glutamyltransferase is a source of rapid ammonia formation in blood and plasma specimens. *Clin Chem* 1990; 36: 1479-82.
73. Fonseca-Wollheim F da, Heinze KG, Lomsky K, Schreiner H. Serum ultrafiltration for the elimination of endogenous interfering substances in creatinine determination. *J Clin Chem Clin Biochem* 1988; 26: 523-5.

74. Fuentes-Arderiu X, Fraser CG. Analytical goals for interference. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 393-5.
75. Gambino R, Piscitelli J, Ackattupathil TA, Theriault JL, Andrin RD, Sanfilippo ML, Etienne M. Acidification of blood is superior to sodium fluoride alone as an inhibitor of glycolysis. *Clin Chem* 2009; 55: 1019-21.
76. Gamsjäger T, Brenner L, Sitzwohl C, Weinstall C. Half-lives of albumin and cholinesterase in critically ill patients. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1140-2.
77. Garb S. *Clinical guide to undesirable drug interactions and interferences*. New York: Springer, 1971.
78. Gaze DC, Crompton L, Collison PO. Sample stability of ischaemia modified albumin (IMATM) as assessed by the albumin cobalt binding (ACB®) test. *Clin Chem* 2003; 49: A40 (abstract).
79. Gerbitz KD. Pankreatische B-Zellenpeptide: Kinetik und Konzentration von Proinsulin, Insulin und C-Peptid in Plasma und Urin. Probleme der Meßmethoden, klinische Aussage und Literaturübersicht. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18: 313-26.
80. Gerhardt W, Nordin G, Herbert AK, Burzell BL, Isaksson A, Gustavsson E, et al. Troponin T and I assays show decreased concentrations in heparin plasma compared with serum: lower recoveries in early than in late phases of myocardial injury. *Clin Chem* 2000; 46: 817-21.
81. Giampetro O, Navalesi R, Buzzigoli G, Boni C, Benzi L. Decrease in plasma glucose concentration during storage at -20 °C. *Clin Chem* 1980; 25: 1710-2.
82. Giavarina D, Fortunato A, Barzon E, Church S, Bérubé J, Green S, Soffati G. Evaluation of BD vacutainer® PSTTM II tubes for a wide range of immunoassays. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 237-41.
83. Gibitz HJ, Schütz H. Bestimmung von Ethanol im Blut. Mitt XX der Senatskommission für klinisch-toxikologische Analytik. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1993.
84. Gislefoss RE, Grimsrud TK, Morkrid L. Stability of selected serum proteins after long term storage in the Janus Serum Bank. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 596 – 603.
85. Glick MR, Pieper J, Ryder KW. Interference-reduced methodologies for Boehringer Mannheim/Hitachi analyzers: validation using recombinant haemoglobin „blood substitute“ product. *Clin Chem* 1998; 44, Suppl. A 140.
86. Glick MR, Ryder KW, Glick SJ. *Interferographs*. Evaluation. 2nd ed Indianapolis: Sciences Inc., 1991.
87. Goosens W, van Duppen V, Verwilghen RL. K2- or K3-EDTA: the anticoagulant of choice in routine haematology? *Clin Lab Haemat* 1991; 13: 291-5.
88. Grafmeyer D, Bondon M, Manchon M, Levillain P. The influence of bilirubin, haemolysis and turbidity on 20 analytical tests performed on automatic analysers. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 31-52.
89. Grassell M, Platen U, Zawta B. Erfahrungen mit Venenblut in der ambulanten hämatologischen Routinediagnostik. *Dtsch Ges Wesen* 1972; 27: 1844-7.
90. Gravina P, Cioffi M, Masini S, Valentini A, Marcucilli F, Croce N, et al. Impact of storage conditions on genetic analysis of viral load determination in clinical specimens. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 280-2.
91. Gross J, Ungethüm U, Moller R, Priem F, Heldt J, Ziebig R, et al. Preanalytical factors influencing the measurement of NSE levels in blood. *J Lab Med* 1995; 18: 286-9.
92. Guder WG. Haemolysis as an influence and interference factor in clinical chemistry. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24: 125-6.
93. Guder WG (administrator) www.diagnosticsample.com
94. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, Müller-Plathe O, Töpfer G, Wisser H, et al. Stabilität der Meßgrößen in der Probenmatrix. *Klin Chem Mitt* 1995; 26: 205-24.
95. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, Müller-Plathe O, Töpfer G, Wisser H, et al. Wahl des optimalen Probenvolumens. *Klin Chem Mitt* 1996; 27: 106-7.
96. Guder WG, Ehret W, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, Müller-Plathe O, Töpfer G, et al. Serum, plasma or whole blood? Which anticoagulants to use? *Lab Med* 1998; 22: 297-312
97. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, Schmitt Y, Töpfer G, Wisser H, et al. The haemolytic, icteric and lipemic sample. Recommendations regarding their recognition and prevention of clinically relevant interferences. *J Lab Med* 2000; 24: 357-64.
98. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, Schmitt Y, Töpfer G, Wisser H, et al. Die Qualität diagnostischer Proben. *BD-Diagnostics*, Heidelberg 2009.
99. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. *Diagnostic Samples: From the Patient to the Laboratory*, 4th ed. Weinheim: Wiley-Blackwell, 2009.
100. Guder WG, Nolte H. *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*, 2nd ed. München: Elsevier Urban und Fischer 2009.
101. Hagemann P. *Qualität im Arztlabor. Optimierung der Präanalytik*. Heidelberg: Springer, 1994.
102. Hallbach J, Hoffmann GE, Guder WG. Overestimation of albumin in heparinized plasma. *Clin Chem* 1991; 37: 566-8.
103. Hauswaldt C, Schröder U. Differentialblutbilder im EDTA-Blut. Fehlermöglichkeiten und Grenzen. *Dt Med Wschr* 1973; 98:2391-7.
104. Heeschen C, Goldmann BU, Langenbrink L, Matschuk G, Hamm CW. Evaluation of a rapid whole blood ELISA for quantification of troponin I in patients with acute chest pain. *Clin Chem* 1999; 45: 1789-96.
105. Heil W, Grunewald R, Amend M, Heins M. Influence of time and temperature on coagulation analytes in stored plasma. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 459-62.
106. Heins M, Heil W, Withold W. Storage of serum or whole blood samples? Effect of time and temperature on 22 serum analytes. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 231-8.
107. Heins M, Schossow B, Greiner L, Heil W. Influence of storage time and temperature on haematological measurands using a Sysmex NE 8000 analyser. *J Lab Med* 2000; 24: 236-42.
108. Hesse A, Claßen A, Röhle G. *Labordiagnostik bei Urolithiasis*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1989.
109. Hippenstiehl MJ, Gerson B. Optimization of storage conditions for cocaine and benzoylecgonine in urine: a review. *J Anal Toxicol* 1994; 18: 104-9.
110. Hofmann W, Guder WG. Präanalytische und analytische Faktoren bei der Bestimmung von IgG, Albumin, α 1-Mikroglobulin und Retinol-bindendem Protein im Urin mit dem Behring Nephelometer System (BNS). *J Lab Med* 1989; 13: 470-8.
111. Holodniy, M. Effects of collection, processing, and storage on RNA detection and quantification. In: Kochanowski B, Reichl U (eds.). *Quantitative PCR-Protocols*. Totowa (USA): Humana Pr, 1999.
112. Holodniy M, Kim S, Katzenstein D, Konrad M, Groves EW, Merigan TC. Inhibition of human immunodeficiency virus gene

amplification by heparin. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 676-9.

113. Holodny M, Rainer L, Herman S, Yen-Lieberman B. Stability of plasma immunodeficiency virus load in vacutainer PPT plasma preparation tubes during overnight shipment. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 323-6.

114. Huizenga JR, van der Belt K, Gips CH. The effect of storage at different temperatures on cholinesterase activity in human serum. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23: 283-5.

115. International council for standardization in haematology. Recommendations of the ICSH for ethylenediamine tetraacetic acid anticoagulation of blood for blood cell counting and syring. Expert panel on cytometry *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 371-2.

116. Ishii H, Sarai K, Sanemori H, Kawasaki T. Analysis of thiamine and its phosphate esters by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1979; 97: 191.

117. ISO/EN/DIN 6710. Single-use containers for human venous blood specimen collection. Geneva/Bruelxelles/Berlin, 2007.

118. ISO/EN/DIN 15189. Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence Geneva/Bruelxelles/Berlin, 2007.

119. ISO GUIDE 30. Terms and definitions used in connection with reference materials, 2nd ed. Geneva 1992.

120. Johnston A, Cullen G, Holt DW. Quality assurance for cyclosporin assays in body fluids. *Ann Acad Med Singapore* 1991; 20: 3-8.

121. Jung K, Klinggraef P von, Brux B, Sinha P, Schnor L, Loening SA. Preanalytical determinations of total and free prostate-specific antigen and their ratio: blood collection and storage conditions. *Clin Chem* 1998; 44: 685-8.

122. Jung R, Lübcke C, Wogener C, Neumaier M. Reversal of rt-PCR inhibition observed in heparinized clinical specimens. *Biotechniques* 1998; 23: 24-8.

123. Kallner A. Preanalytical procedures in the measurement of ionized calcium in serum and plasma. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 53-8.

124. Kampa JS, Keffer P. Evaluation of the B-type natriuretic peptide (BNP) and pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in congestive heart failure (CHF) patients. *Clin Chem* 2003; 49: A 32 (abstract).

125. Kazmierczak SC, Catrou PG, Best AE, Sullivan SW, Briley KP. Multiple regression analysis of interference effects from a haemoglobin-based-oxygen carrier solution. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 453-64.

126. Keiichi M, Suday A, Kawasaki J. Effect of urine pH, storage time and temperature on stability of catecholamines, cortisol, and creatinine. *Clin Chem* 1998; 44: 1759-62.

127. Keller H. Klinisch-chemische Labordiagnostik für die Praxis, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme, 1991.

128. Keller RH, Lymans S. -Fetoprotein: biological and clinical potential. In Rhodes BA (ed.). *Tumor Imaging*. New York: Masson Publ 1982: 41-52.

129. Kendall RG, Chapman C, Hartley AE, Norfolk DR. Storage and preparation of samples for erythropoietin radioimmunoassay. *Clin Lab Haematol* 1991; 13: 189-96.

130. Kleine TO, Baerlocher K, Niederer V, Keller H, Reuther F, Tritschler W, et al. Diagnostische Bedeutung der Lactatbestimmung im Liquor bei Meningitis. *Dt Med Wschr* 1979; 104: 553-7.

131. Kleine TO, Hackler R, Lehmitz R, Meyer-Riemecker H. Liquordiagnostik: klinisch-chemische Kenngrößen: Eine kritische Bilanz. *Klin Chem Mitt* 1994; 25: 199-214.

132. Kley HK, Rick W. Einfluß von Lagerung und Temperatur auf die Analyse von Steroiden in Plasma und Blut. *J Clin Chem Clin Biochem* 1984; 22: 371-8.

133. Koch TR, Platoff G. Suitability of collection tubes with separation gels for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 277-80.

134. Köhler M, Dati F, Kolde HJ. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)-Standortbestimmung - Standardisierung der Methode, Interpretation der Befunde und Grenzen der Anwendbarkeit. *J Lab Med* 1995; 19: 162-6.

135. Koenig I, Skopp G, Aderjan J, Koenig S. Stabilität von Benzodiazepinen in Blut und Plasma bei Licht- und Wärmeexposition. *Klin Paediatr* 1999; 211: 122, Abstr, Nr. V8.

136. Koivula T, Groenroos P, Gövert J, Icen A, Irtala K, Penttilä I, et al. Basic urinalysis and urine culture: Finnish recommendations from the Working Group on clean midstream specimens. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50 (suppl. 200): 26-33.

137. Korte W, Riesen WF. Comparability of serum and plasma concentrations of haemostasis. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 627-30.

138. Kouri T, Fogazzi G, Gant V, Hallander H, Hofmann W, Guder WG. European urinalysis guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 2000; 60 (suppl 231): 1-96.

139. Kramer KA, O'Brien JF, McConnel JP. Oxidized LDL: Evaluation of an ELISA method for potential use as a marker of cardiovascular risk. *Clin Chem* 2003; 49: A168 (abstract).

140. Kreutzer HJH, Paanakker MPWM. Stability of routine chemistry parameters in lithium heparin gel tubes. *Proc 11th Eur Congr Clin Chem, Tampere* 1995, abstr. 357.

141. Külpmann WR. Determination of electrolytes in serum and serum water. *Wiener Klin Wschr* 1992; suppl: 34-8.

142. Kuhl L, Tamm A. On the stability of vitamin B12, folic acid and ferritin in serum. *Quality of Preanalytical Phase in Europe*. Leuven: Terumo, 2001.

143. Lammers M. Dilution of citrated plasma. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 369.

144. Lammers M, Gressner AM. Immunonephelometric quantification of free haemoglobin. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 363-7.

145. Lammers M, Rausch S. Suitability of plasma specimen for immunonephelometric protein assays. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: S114.

146. Lang M, Seibel MJ, Zipf A, Ziegler R. Einfluß eines neuen Proteolysehemmers auf die Haltbarkeit von Osteocalcin im Serum. *Klin Lab* 1996; 42: 5-10.

147. Leary NO, Pembroke A, Duggan PF. Measuring albumin and calcium in serum in a dual test with the Hitachi 704. *Clin Chem* 1992; 38: 1342-5.

148. Ledue TB, Collins MF, Craig WY, Ritchie RF. Effect of storage time, temperature and preservative on IgG, transferrin, albumin and alpha-1-microglobulin levels in urine. *Clin Chem* 2000; 46, Suppl.: A 48 (abstract).

149. Lee JS, Carlton E, Ossolinska-Plewnia J, Lu J. Invasive trophoblast antigen (ITA) testing: sample collection and handling. *Clin Chem* 2003; 49:A127 (abstract).

150. Lefevre GF. Analytical performance of the ACB test for ischemia on the Konelab20. *Clin Chem* 2003; 49: A33 (ab-

- stract).
151. Leino A, Koivula MK. Stability of chemical and immunochemical analyses in uncentrifuged plasma samples. *Ann Clin Biochem* 2009; 46: 159-61.
152. Leinonen J, Stenman UH. Reduced stability of prostate-specific antigen after long-term storage of serum at -20°C . *Tumour Biol* 2000; 21: 46-53.
153. Leonard PJ, Persaud J, Motwani R. The estimation of plasma albumin by BCG dye binding on the Technicon SMA 12/60. *Clin Chim Acta* 1971; 35: 409.
154. Leppänen E, Gräsbeck R. The effect of the order of filling tubes after venipuncture on serum potassium, total protein, and aspartate and alanine aminotransferase. *Scand J Clin Lab Invest* 1986; 46: 189-91.
155. Levine B, Smith ML. Stability of drugs of abuse in biological specimens. *Forensic Sci Rev* 1990; 2: 148-56.
156. Lew J, Reichelderfer P, Fowler M, Bremer J, Carrol R, Casols S, et al. Determination of levels of human immunodeficiency virus Type 1 RNA in plasma: reassessment of parameters affecting assay outcome. *J Clin Microbiol* 1998; 38: 1471-9.
157. Lippi G, Brocco G, Salvagno GL, Montagnana M, Guidi GC, Schmidt Gayk H. Influence of sample matrix on the stability of B-CTX at room temperature for 24 and 48 hours. *Clin Lab* 2007; 53:455-9.
158. Lippi G, Giampolo L, Giancresce G. Effect of anticoagulants on lipoprotein(a) measurements with four commercial assays. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 251-5.
159. Lippi G, Salvagno GL, Solero GP, Franchini M, Guidi GC. Stability of blood cell counts, hematological parameters and reticulocyte indexes on the ADVIA 120 hematological analyzer. *J Lab Clin Med* 2005; 166: 333-40.
160. Lippi U, Schinella M, Nicoli M, Modena N, Lippi G. EDTA induced platelet aggregation can be avoided by a new anticoagulant also suitable for automated blood count. *Haematologia* 1990; 75: 38-41.
161. Lorentz K. Approved Recommendation on IFCC methods for the measurements of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC method for α -amylase (1,4- α -D-glucan-4-glucanohydrolase, EC 3.2.1.1). *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 185-203.
162. Luddington R, Peters J, Baker P, Baglin R. The effect of delayed analysis or freeze-thawing on the measurement of natural anticoagulants, resistance to activated protein C and markers of activation of the haemostatic system. *Thromb Res* 1997; 87: 577-81.
163. Lutomski DM, Bower RH. The effect of thrombocytosis on serum potassium and phosphorus concentration. *Am J Med Sci* 1994; 307: 255-8.
164. Maguire GA, Price CP. A continuous monitoring spectrophotometric assay for the measurement of angiotensin-converting enzyme in human serum. *Ann Clin Biochem* 1985; 22: 204.
165. Mair J, Puschendorf B. Aktuelle Aspekte der Labordiagnostik des akuten Myokardinfarktes. *J Lab Med* 1995; 19: 304-18.
166. Matteucci E, Giampetro O. To store urinary enzymes: How and how long? *Kidney Int* 1994; Suppl 47: 58-9.
167. McKenzie D, Henderson A. Electrophoresis of lactate dehydrogenase isoenzymes. *Clin Chem* 1983; 29: 189-95.
168. Meisner M, Tschakowsky K, Schnabel S, Schmidt BJ, Kataliivic A, Schüttler J. Procalcitonin - influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asseration of blood samples on procalcitonin concentrations. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 597-601.
169. Menssen HD, Melber K, Brandt N, Thiel E. The use of hirudin as universal anticoagulant in haematology, clinical chemistry and blood grouping. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 1267-77.
170. Merve D, Henley R, Lane G, Field R, Frenneaux M, Dunstan F, McDowell I. Effect of different sample types and stability after blood collection of N-terminal proB type natriuretic peptide as measured with the Roche Elecsys system. *Clin Chem* 2004; 50: 779-80.
171. Meyer T, Monge PK, Sakshaug J. Storage of blood samples containing alcohol. *Acta Pharmacol Toxicol* 1979; 45: 282-6.
172. Morello R, Boos KS, Seidel D. Standardized preanalytics of urinary marker molecules and on line SPE-LC-ECD analysis of catecholamines in urine and plasma. 2nd Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC) 2004, Kyoto, Japan.
173. Morrè SA, Van Valkengoed IGM, De Jong A, Boeke AJP, Van Eijk JTM, Meijer CJLM, et al. Mailed, home-obtained urine specimen: a reliable screening approach for detecting asymptomatic Chlamydia trachomatis infections. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 976-80.
174. Mößmer G. Präanalytik von hämosteologischen Laboruntersuchungen. *Der Bay Int* 2004; 24: 124-132.
175. Müller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M. Long term stability of endogeneous B type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal pro BNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 942-4.
176. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routine measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 859-65.
177. Nanji AA, Poon R, Hineberg I. Lipaemic interference: Effects of lipaemic serum and Intralipid. *J Clin Pathol* 1998; 41: 1026-7.
178. Narayanan S. Protection of peptidic substrates by protease inhibitors. *Biochim Clin* 1987; 11: 954-6.
179. Narayanan S. Quality control in tumor marker analysis: preanalytical issues. *J Clin Ligand Assay* 1998; 21: 11-7.
180. Narayanan S. The preanalytical phase. An important component of laboratory medicine. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 429-52.
181. Neumaier M, Braun A, Wagener C. Fundamentals of quality assessment of molecular amplification methods in clinical diagnostics. *Clin Chem* 1998; 44: 12-26.
182. Nilson E, Ekholm B, ReesSmith B, Torn C, Hillburan M. Calcium addition to EDTA-Plasma eliminates falsely positive results in the RSR GADA by ELISA. *Clin Chim Acta* 2008; 388: 130-4.
183. Nilsson L, Hedner U, Nilsson M, Robertson B. Shelf-life of bank blood and stored plasma with special reference to coagulation factors. *Transfusion* 1983; 23: 377-81.
184. Numata Y, Doki K, Furukawa Akikuoka S, Asada H, Fukonaga T, et al. Immunoradiometry assay for the N-terminal fragment of proatrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* 1998; 44: 1008-13.
185. Okabe R, Nakatsuka K, Imada M, Miki T, Naka H, Nasaki H, et al. Clinical evaluation of the Elecsys β -crosslabs serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem* 2001; 47: 1410-4.
186. Ono T, Kitaguchi K, Takehara M, Shiba M, Hayami K. Serum constituents analysis: effect of duration and temperature of storage of clotted blood. *Clin Chem* 1981; 27: 35-8.

187. Oremek GM, Seiffert UB. Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from the prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem* 1996; 42: 691-5.
188. Ossendorf M, Fichtner J, Schroeder S, Thueroff JW, Prellwitz W. In vitro Stabilität des freien prostataspezifischen Antigens (PSA) in Serum- und Vollblutproben. *Anticancer Res* 1997; 17: 4199, No 6C, Abstr. No 58.
189. Pai JK, Curhan GC, Cannuscio CC, Rifai N, Ridker PM, Rimm RB. Stability of novel plasma markers associated with cardiovascular disease: processing within 36 hours of specimen collection. *Clin Chem* 2002; 48: 1781-84.
190. Panteghini M, Pagoni F. Pre-analytical, analytical and biological sources of variation of lipoprotein (a). *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 23-8.
191. Pararo C, Tagini E, Meda R, Scott CS, Novaro O. Improved stability of leucocytes in aged samples: investigation of an alternative anticoagulant strategy in hematology for use with the Abbott Cell-Dyn CD 3500 hematology analyzer. *Eur J Lab Med* 1998; 6: 16-23.
192. Pfund A, Wendland G, Geisen C, Hoepf HW. Reliability of homocysteine measurement. *Herz/Kreislauf* 1999; 33: 381-5.
193. Pfützer A, Pfützer AH, Kann PH, Stute R, Löbig M, Yang JM, Mistry J, Forst T. Clinical and laboratory evaluation of a new specific ELISA for intact proinsulin. *Clin Lab* 2005; 51: 243-9.
194. Probst R, Brandl R, Blümke M, Neumeier D. Stabilization of homocysteine concentration in whole blood. *Clin Chem* 1998; 44: 1567-9.
195. Rainen L, Oelmueller U, Jurgensen S, Wyrich R, Ballas C, Schram J, Herchma C et al. Stabilization of mRNA expression in whole blood samples. *Clin Chem* 2002; 48: 1883-90.
196. Rahmati K, Lernmark A, Becker C, Foltyn-Zadura A, Larsson K, Ivarson S-A, Törn C. A comparison of serum and EDTA-plasma in the measurement of glutamic acid decarboxylase autoantibodies (GADA) and autoantibodies to islet Antigen 2 (IA-2A) using the RSR radioimmunoassay (RIA) and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits. *Clin Chem* 2008; 54: 227-35.
197. Ramont L, Thoannes H, Volondat A, Chastang F, Milef M-C, Marquart F-X. Effects of hemolysis and storage conditions on neuron-specific enolase (NSE) in cerebrospinal fluid and serum, in patients in clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1215-7.
198. Rao LV, Okorodudu AO, Petersen JR, Elghetany MT. Stability of prothrombin time and activated partial prothrombin time tests under different storage conditions. *Clin Chim Acta* 2000; 300: 13-21.
199. Rasbold K, Rendell MS, Goljan E. Simple removal of lipids from serum. *Clin Chem* 1985; 31: 782.
200. Rasmussen K, Møller J, Lyngbak M, Holm Pedersen AM, Dybkaer L. Age- and gender-specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clin Chem* 1996; 42: 630-6.
201. Reisch N, Mauracher B, Bidlingmaier M, Reinke M. ACTH stability dependent on different preanalytical procedures. *Exp. Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: S 76-7.
202. Reiter W, Göhring P, Stieber P, Pahl H, Kempfer B, Banauch D. The influence of blood taking, storage conditions and interfering factors on a new fibrin monomer test. *J Lab Med* 1996; 20: 112-6.
203. Richardson TD, Wojno KJ, Liang LW, Giachero DA, England BG, Henricks WH, et al. Half-life determination of serum free prostate-specific antigen following radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1996; 48: 40-4
204. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer Laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dt Ärztebl* 2008; 105: C301-15.
205. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 491-500.
206. Robinson N, Mangin P, Sangi M. Time and temperature dependent changes in red blood cell analytes used for testing recombinant erythropoietin abuse in sports. *Clin Lab* 2004; 50: 317-23.
207. Rodríguez-Mendizabal M, Lucena MI, Cabello MR, Blanco E, Lopez-Rodríguez B, Sanchez de la Cuesta F. Variations in blood levels of aminoglycosides related to in vitro anticoagulant usage. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 88-91.
208. Rosello M, Campos F, Berlanga E, Gavarro A, Acosta A, Torra M. Plasma citrate. An alternative sample for total homocysteine determination. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: S444 (abstract).
209. Roß RS, Eller T, Volbracht L, Paar D. Interferenzen durch Lipämie, Hämolyse und Hyperbilirubinämie am DAX 48-Analysator und ihre klinische Relevanz. *Lab Med* 1994; 18: 233-9.
210. Roß RS, Paar D. Analytisch und klinisch relevante Interferenzen in der Gerinnungsanalytik am Beispiel des MDA 180. *J Lab Med* 1998; 22: 90-4.
211. Rothe G. „Immunphänotypisierung von Leukozyten und Lymphomen“ und „Thrombozytenfunktion (durchflusszytometrisch)“ in Guder WG, Nolte J. *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*. 2. Auflage, München: Elsevier, Urban und Fischer, 2009
212. Russell D, Henley R. The stability of parathyroid hormones in blood and serum samples at 4 °C and at room temperature. *Ann Clin Biochem* 1995; 32: 216-7.
213. Sachse C, Baudach A, Tille D, Avenarius HJ, Heller S, Ruby C, et al. Multicentre evaluation of the Cobas Argos blood cell counter. *J Lab Med* 1994; 18: 441-9.
214. Sakurai S, Shiojima I, Tanigawa T, Nakahara K. Aminoglycosides prevent and dissociate the aggregation of platelets in patients with EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *Br J Haem* 1997; 99: 817-23.
215. Sanders GTB. Sample quality. *Klin Chem Mitt* 1992; 23: 11-8.
216. Schiele F, Vincent-Viry M, Herbeth B, Visvikis A, Siest G. Effect of short- or long-term storage on human serum and recombinant apolipoprotein E concentration. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 525-8.
217. Schmitt UM, Stieber P, Pahl H, Reinmiedl J, Fateh-Moghadam A. Stabilität tumorassoziierter Antigene in Vollblut und Serum. *J Lab Med* 2000; 24: 475.
218. Schmitt Y. Influence of preanalytical factors on the atomic absorption spectrometry determination of trace elements in biological samples. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1987; 1: 107-14.
219. Schmitz G, Rothe G, Ruf A, Barlage S, Tschöpe D, Clemenson KJ et al. European working group on clinical cell analysis: Consensus protocol for the flow cytometric characterization of platelet function. *Thrombos Hemostas* 1998; 79: 885-96.
220. Schoenmakers CHH, Kuller L, Lindemans J, Blijenberg BG. Automated enzymatic methods for creatinine measurement

- with special attention to bilirubin interference. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993; 31: 861-8.
221. Scholer A, von Rickenbach R, Faffa G, Vetter B. Evaluation of a microparticle enzyme immunoassay for the measurement of sirolimus in whole blood (Abbot IMX Sirolimus). *Clin Lab* 2006; 52: 325-34.
222. Schreiber W, Rausch S, Lammers M. Choice of specimen for immunonephelometric protein assays. *Clin Chim Acta* 2005; 355 suppl. 407 (abstract).
223. Schwinger R, Antoni DH, Guder WG. Simultaneous determination of magnesium and potassium in lymphocytes, erythrocytes and thrombocytes. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1987; 1: 88-98.
224. Seitz G, Stickel F, Fiehn W, Werte E, Simanowski UA, Seitz HK. Kohlenhydrat-defizientes Transferrin. Ein neuer, hochspezifischer Marker für chronischen Alkoholkonsum. *Dt Med Wschr* 1995; 120: 391-5.
225. Semjonow A. PSA - unverzichtbar in der Urologie. *Diagnostica Dialog* 1994, 3: 3-4.
226. Serio F, Ruggieri V, Varraso L, DeSario R, Mastrorilli A, Pansini N. Analytical evaluation of the Dade Behring Dimension RXL N-terminal proBNP (NT-proBNP) method and comparison with the Roche Elecsys 2010. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1263-73.
227. Sharma A, Anderson K, Baker JW. Flocculation of serum lipoproteins with cyclodextrin: Application to assay of hyperlipidemic serum. *Clin Chem* 1990; 36: 529-32.
228. Shih J, Datwyler SA, Hsu SC, Matias MS, Pacenti DP, Lueders C et al. Effect of collection tube type and preanalytical handling on myeloperoxidase concentrations. *Clin Chem* 2008; 54: 1076-9.
229. Siest G, Bertrand P, Quin B, Herbeth B, Serot JM, Masana L, et al. Apolipoprotein E polymorphism and serum concentration in Alzheimer's disease in nine European centres: the ApoEurope study. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 721-30.
230. Simó JM, Camps J, Vilella E, Gómez F, Paul A, Joven J. Instability of lipoprotein(a) in plasma stored at -70 °C: Effects of concentration, apolipoprotein(a) genotype, and donor cardiovascular disease. *Clin Chem* 2001; 47: 1673-8.
231. Skopp G, Klingmann A, Pötsch L, Mattern. In vitro stability of cocaine in whole blood and plasma including ecgonine as a target analyte. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 174-81.
232. Skopp G, Pötsch L, Klingmann A, Mattern R. Stability of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide in fresh blood and plasma and post mortem blood samples. *J Anal Toxicol* 2001; 25: 2-7.
233. Smith AC, Wu AH. Analytical performance evaluation of the Bayer Advia Centaur BNP immunoassay. *Clin Chem* 2003; 49: A71 (abstract).
234. Smith LJ, Long J, Matters DJ, Carr-Smith HD, Bradwell AR. Sample storage and stability for free light chain assays. *Clin Chem* 2003; 49: A05 (abstract).
235. Smoller BA, Kruskall, MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults: pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med* 1986; 314: 1233-5.
236. Sokoll LJ, Baum H, Collison PO, Gurr E, Haass M, Luthe H et al. Multicenter analytical performance evaluation of the elecsys proBNP method. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 965-72.
237. Sölétormos G, Schiöler V, Nielsen D, Skovsgaard T, Dombrowsky P. Interpretation of results for tumor markers on the basis of analytical imprecision and biological variation. *Clin Chem* 1993; 39: 2077-83.
238. Sonntag O. Haemolysis as an interference factor in clinical chemistry. *J Clin Chem Clin Biochem* 1986; 24: 127-39.
239. Sonntag O, Römer M, Haeckel R. Interferences. In Haeckel R (ed.) *Evaluation Methods in Laboratory Medicine*. Weinheim VCH 1993: 101-16.
240. Sonntag O, Glick MR. Serum-Index und Interferogramm – Ein neuer Weg zur Prüfung und Darstellung von Interferenzen durch Serumchromogene. *Laboratoriumsmedizin* 1989; 13: 77-82.
241. Spain MA, Wu AHB. Bilirubin interference with determination of uric acid, cholesterol, and triglycerides in commercial peroxidase-coupled assays. *Clin Chem* 1986; 32: 518-21.
242. Spence N. Differential leucocyte analysis of samples up to 48h old: improved results with citrate pyridoxalphosphate anticoagulant. *Br J Biochem Sci* 1993; 20: 645-63.
243. Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Di-erkes J, et al. Consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thromboembolic diseases-guidelines and recommendations. www.dach-liga-homocystein.org
244. Steimer W. Besondere Bedeutung der Präanalytik und Interpretation bei der Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen. *Der Bay Int* 2004; 24: 147-57.
245. Steinbach G, Rau B, Debard A-L, Javarez J-F, Bienvenu J, Ponzio A et al. Multicenter evaluation of a new immunoassay for procalcitonin measurement on the Kryptor®-system. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 440-9.
246. Stieber P. „Malignes Wachstum“ in Guder WG, Nolte J (Hrsg.) *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*. 2. Aufl. München: Elsevier, Urban und Fischer, 2009.
247. Stiegler H, Fischer Y, Vazquez-Jimenez JF, Graf J, Filzmaier K, Fausten B, et al. Lower cardiac troponin T and I results in heparin-plasma than serum. *Clin Chem* 2000; 46: 1338-44.
248. Szasz G, Gerhardt W, Gruber W, Bernt E. Creatinekinase in serum: 2. Interference of adenylate kinase with the assay. *Clin Chem* 1976; 22: 1806-11.
249. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level. *Diabetes Care* 1995; 18: 440-7.
250. Tencer J, Thyssel H, Andersson K, Grubb A. Stability of albumin, protein HC, immunoglobulin G, κ -, λ -chain immunoreactivity, orosomuroid and 1-antitrypsin in urine stored at various conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 199-206.
251. Tencer J, Thyssel H, Andersson K, Grubb a. Long-term stability of albumin, protein HC, immunoglobulin G, kappa- and lambda-chain immunoreactivity, orosomuroid and alpha-1-antitrypsin in urine stored at -20 °C. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 67-72.
252. Thiery J, Fiedler GM. Der "fehlerhafte" Befund. 2: Häufige Ursachen von Fehlinterpretationen labormedizinischer Befunde. *Internist* 2004; 45: 437-54.
253. Thomas L (ed.). *Clinical Laboratory Diagnosis*. Frankfurt: TH-Books, 1998; Labor und Diagnose, 7th ed. Frankfurt TH-Books, 2008.
254. Tietz NW. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1995.
255. Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: Saunders 1986, 1534-6.

256. Töpfer G, Funke U, Schulze M, Lutze G, Ziemer S, Siegert G. Determination of coagulation parameters in citrated venous blood. catheter blood, and capillary blood: preanalytical problems. *J Lab Med* 2000; 24: 514-20.
257. Töpfer G, Hammer T, Seifert A. Einfluß der Lagerungsbedingungen und der Lagerzeit auf die Ergebnisse der CAF-Elektrophorese mit Laktatpuffer. *Zentralbl Pharm* 1983; 122: 1045-51.
258. Töpfer G, Hornig F, Sauer K, Zawta B. Untersuchungen zur Stabilität von 11 Serumproteinen bei Bestimmung mit Immunturbidimetrie. *J Lab Med* 2000; 24: 118-25.
259. Töpfer G, Lindhoff-Last E, Bauersachs R, Funke U, Schulze M, Friedel G et al. Die Beeinflussung von Gerinnungsfaktoren durch rekombinantes Hirudin. *J Lab Med* 2000; 24: 407-13.
260. Töpfer G, Lutze G, Sauer K, Friedel G, Hornig F, Kühnert T, et al. Einfluß der Citratkonzentration in Blutentnahmeröhrchen auf hämostaseologische Meßgrößen. *J Lab Med* 2000; 24: 162-8.
261. Töpfer G, Lutze G, Schmidt LH, Friedel G, Seifert A, Novy EM, et al. Haltbarkeit des Ristocetin-Cofaktors und des Faktor VIII-assoziierten Antigens in Abhängigkeit von den Lagerungsbedingungen. *Z Med Lab Diagn* 1983; 24: 463-8.
262. Tryding N, Tufvesson C, Sonntag O. Drug effects in clinical chemistry, 7th ed. Stockholm: Apoteksbolaget AB, 1996.
263. Tsui NBY, Enders KONG, Lo YMD. Stability of endogeneous and added RNA in blood specimen, serum and plasma. *Clin Chem* 2002; 48: 1647-53.
264. Tsuji T, Masuda H, Imagawa K, Harakawa M, Shibata K, Kono M, et al. Stability of human natriuretic peptide in blood samples. *Clin Chim Acta* 1994; 225: 171-7.
265. Uges DRA (ed.). Orientierende Angaben zu therapeutischen und toxischen Konzentrationen von Arzneimitteln und Giften in Blut, Serum oder Urin. DFG Mitt XV der Senatskommission für klinisch-toxikologische Analytik. Weinheim: VCH Verlagsgesellschaft, 1990.
266. Vandamme AM, Van Laethem K, Schmit JC, van Wijngaerden E, Reynders M, Debyser Z, et al. Long-term stability of human immunodeficiency virus, viral load and infectivity in whole blood. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 445-52.
267. Van der Woerd-de Lange JA, Guder WG, Schleicher E, Paetzke I, Schleihoff M et al. Studies on the interference by haemoglobin in the determination of bilirubin. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 437-43.
268. Van Lente F, Marchand A, Galen RS. Evaluation of a nephelometric assay for haptoglobin and its clinical usefulness. *Clin Chem* 1979; 25: 2007-10.
269. Verheest J, Van den Broecke E, Van Meerbeeck J, De Backer W, Blockx P, Vermeire P. Calculation of half-life of carcinoembryonic antigen after lung tumor resection. A case report. *Eur Respir J* 1991; 4: 374-6
270. Visvikis S, Schlenck, Maurice M. DNA extraction and stability for epidemiological studies. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 551-5.
271. Voit R. Plasma-Serum-Unterschiede und Lagerungsstabilität klinisch-chemischer Meßgrößen bei Verwendung von Plasmafrennröhrchen. Dissertation München: Ludwig-Maximilians-Universität, 1993.
272. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 244-52.
273. Walne AJ, James IT, Perret D. The stability of pyridinium crosslinks in urine and serum. *Clin Chim Acta* 1995; 240: 95-7.
274. Warner A, Annesley T. Guidelines for therapeutic drug monitoring services. *Natl Acad Clin Biochem*, 1999.
275. Weidemann G, Degel F, Hepfner HJ. Der Vergiftungsvordacht. In Guder WG, Nolte J (eds). *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*, 2. Auflage. München: Elsevier Urban und Fischer 2009.
- 275a. Wielders JPM, Wijnberg FA. Preanalytical stability of 25 (OH)-Vitamin D3 in human blood or serum at room temperature: solid as a rock. *Clin Chem* 2009; 55: 1584-5.
276. Wilding P, Zilva JA, Wilde CE. Transport of specimens for clinical chemistry analysis. *Ann Clin Biochem* 1977; 14: 301-6.
277. Willems HPJ, Bos GMJ, Gerrits WBJ, Heijer M, Vloet S, Blom HJ. Acidic citrate stabilizes blood samples for assay of total homocysteine. *Clin Chem* 1998; 44: 342-4.
278. Willemsen JJ, Ross HA, Lenders JWM, Sweep FCG. Stability of urinary fractionated metanephrines and catecholamines during collection, shipment and storage of samples. *Clin Chem* 2007; 53: 268-72.
279. Wisser H. Einflußgrößen und Störgrößen. In: Greiling H, Gressner A. (eds.) *Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie*, 3rd ed. Stuttgart, New York: Schattauer, 1995; 50-71.
280. Wisser D, van Ackern K, Knoll E, Wisser H, Bertsch T. Blood loss from laboratory tests. *Clin Chem* 2003; 49: 1651-55.
281. Withold W. Monitoring of bone turnover. Biological, preanalytical and technical criteria in the assessment of biochemical markers. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 785-99.
282. Witt I, Beeser H, Müller-Berghaus G. Minimalanforderungen zur Gewinnung von Citratplasma für hämostaseologische Analysen. *J Lab Med* 1995; 19: 245-7.
283. Wolhuis A, Peek D, Scholten R, Moreira P, Gawryl M, Clark T, Westerhuis L. Effect of the haemoglobin-based oxygen carrier HBOC-201 on laboratory instrumentation: Cobas Integra, Chiron blood gas analyzer 840, SysmexTM SE-9000 and BCT. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 71-6.
284. Woodrum D, French C, Shamel LB. Stability of free prostatespecific antigen in serum samples under a variety of sample collection and storage conditions. *Urology* 1996; 48 (suppl): 33-9.
285. Woodrum D, York L. Two-year stability of free and total PSA in frozen serum samples. *Urology* 1998; 52: 247-51.
286. Wu AHB, Laios I, Green S, Gornet TG, Wong SS, Parnley L, et al. Immunoassays for serum and urine myoglobin: myoglobin clearance assessed as a risk factor for acute renal failure. *Clin Chem* 1994; 40: 796-802.
287. Wu LL, Wu J, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR, et al. Plasma homocyst(e)ine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40: 552-61.
288. Young DS. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 5th ed. Washington: AACC Press, 2000.
289. Young DS. Effects of preanalytical variables on clinical laboratory tests, 3rd ed. Washington: AACC Press, 2007.
290. Zawta B, Weisheit R. Serum or plasma - pros and cons. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41, Suppl: 363 (abstract).
291. Zhang DJ, Elswick RK, Miller WG, Baily JL. Effect of serum-clot contact time on clinical chemistry laboratory results. *Clin Chem* 1998; 44: 1325-33.
292. Zürcher M, Sulzer I, Barizzi G, Lämmle B, Alberio L. Stability of coagulation assays performed in plasma from citrated whole blood transported at ambient temperature. *Thromb Haemost* 2008; 99: 416-26.

specimencare.com

Centrum Informacji z zakresu wiedzy przedanalizycznej
przygotowane we współpracy z BD



BD Diagnostics
Preanalytical Systems

Becton Dickinson Polska
Sp. z o.o.

ul. Królowej Marysieńki 90
02-954 Warszawa

tel.: 22 652 75 88

cee_pas@europe.bd.com

www.bd.com/europe

BD, logo BD i pozostałe znaki towarowe są
własnością Becton Dickinson and Company.

© 2013 BD

Inne użyte znaki towarowe są własnością
poszczególnych firm.