

Analiz Öncesi Değişkenlerin Test Sonuçlarına Etkisi

Hale ARAL

ÖZET

Laboratuvar verileri rutin olarak sayısal olup, testlerin belirsizliği konusunda yorumu içermez. Referans aralıklarının belirlenmesi ve biyolojik değişkenliğin değerlendirilmesi belli düzeyde işlemlerle geliştirilmelidir, bu uygulamalar zaman alıcı ve pahalı olup her laboratuvarında uygulanması kolay olmayabilir. Bu derlememizde preanalitik değişkenlerin laboratuvar sonuçlarına etkisi gözden geçirildi.

Anahtar Kelimeler: Laboratuvar yönetimi, İnterferans, Lipemi, Laboratuvar tıbbı.

SUMMARY

Influence of Preanalytical Variables on Test Results

Abstract: Laboratory data are routinely expressed numerically without comments on their uncertainty. The estimation of reference limits, and the evaluation of biological variability need to be improved at the level of procedures, which are currently too long and too expensive and not feasible easily for all laboratories. In this study influence of preanalytical variables on laboratory results were reviewed.

Key Words: Laboratory management, Interference, Lipemi, Laboratory medicine.

GİRİŞ

Bir test parametresi birçok amaçla kullanılabilir; grup taraması, hastalık tanısının konulması ya da belirli zaman aralıklarıyla takip edilmesi, prognoz belirlenmesi gibi. Fizyolojik, patolojik, homeostatik değişimler bir yana, hastalığın gerilemesi veya ilerlemesi, tanının doğruluğu, tedavinin yeterliliği veya bu konudaki yanılgılar bu değişimlerle açıklanır (1). Elde ettiğimiz laboratuvar verileri bir çok değişkenden etkilenmektedir, hatta karşı karşıya kaldığımız bu değişkenlerden bazısının farkına varamıyor ya da kontrol altına alamıyor olabiliriz.

Hastalardan alınan tokluk kanlarında yaşanan analitik interferanslar ve buna bağlı reddedilen numuneler nedeniyle zaman, iş gücü ve sarf malzemesi kaybıyla oluşan maliyet artışı gözlenmekte ve sonuçların güvenilirliği zayıflamaktadır. Bu yazıyı hazırlamakla; klinik-laboratuvar iş birliği kapsamında daha verimli, daha doğru uygulamalara yönelik bilgi ve birikimlerimizi aktarmayı amaçladık.

Bazı önemli kavramların açılımı yapılarak konunun daha iyi anlaşılması amaçlanmaktadır:

REFERANS ARALIĞI, Hastanın hastalık durumuna ilişkin doğru bilginin elde edilmesi ya da sağlık düzeyinin belirlenmesi için referans verilerle karşılaştırma yapılır. Referans bireylerde gözlem ve ölçümlerde elde edilen değerler bir dağılım oluşturacaktır ve bu dağılım istatistiksel olarak incelenir. Test sonucu olarak verilen değerlerin, referans aralığı

içinde veya dışında olması o testin sağlıklı veya hasta toplumları birbirinden ne kadar ayırt edebildiğine bağlıdır. Sayısal verilerde gözlenen artma ya da azalma, referans aralığının içinde bile kalsa, anlamlı olup, erken ya da geç dönem bir hastalığın belirtisi olabilir. Her hastalığı olan kişinin değerinin normal aralığın dışında olması gerekmediği gibi, hasta olmayan her şahsın değerinin de normal sınırlar içinde olması gerekmez (1-3). Bir testin belli bir birey için normal değerinin ne olduğu o test o kişiye daha önce uygulanmamışsa bilinemez. "Bireyin kendi normali" sağlıklı döneminde elde edilmiş değer olup, hayatı boyunca alınan örneklerin test sonuçları da bir dağılım oluşturacaktır (buna preanalitik faktörlerin de etki etmesiyle dağılım sağa, sola kayabilir). Schütz, bir çalışmada bu problemi değişik bir açıdan da olsa oldukça iyi ifade etmektedir; "hasta kişiyi ayırt etmek sağlıklı bireyi bulmaktan daha kolaydır" (4).

Tüm laboratuvarların, kalite spesifikasyonlarını oluşturması, referans değişim değerlerini ve delta check değerlerini belirlemesi ve kullanılabilir referans değerlerini oluşturması önerilir (1,5). Laboratuvar akreditasyon organizasyonları ve (bizim dışımızda) bazı ülkelerde resmi izin makamlarına göre, her laboratuvarın her metod için kendi referans aralığını belirlemesi ve oturtması gerekir. Bunun için uygun kişinin seçilme kriterlerinin, örnek toplama ve analiz koşullarının, metod seçiminin belirlenmesi ve referans aralığının doğrulanması (validation of reference intervals) gereklidir.

BİYOLOJİK DEĞİŞKENLİK (VARYASYON), yaşam süresi boyunca ritmik değişimler ve analit ölçümlerinin bir

homeostatik değer etrafındaki rastlantısal değişimleri biyolojik varyasyonu oluşturur (bireysel biyolojik varyasyon, bireyler-arası biyolojik varyasyon).

Tüm biyolojik sistemlerin homeostatik kontrol altında değişimi yaşadığı düşüncesiyle geliştirilen biyolojik varyasyon modellerinden biri "homeostatik model"dir (6). Ayrıntılı olarak baktığımızda birçok analitte gözlediğimiz küçük değişimlerin, klinik anlamı olmayacaktır. Bir homeostatik değer etrafında farklı ölçümlerin elde edilişi, random varyasyon (rastlantısal, öngörülemeyen) olarak bilinir; aynı bireyde gözlendiğinde bireysel (within-subject / intra-individual) biyolojik varyasyon (CVw, CVi) olarak tanımlanır. Bu ölçümler, referans aralığının küçük bir kısmında salınım gösterir, bunların belirlediği homeostatik değer referans aralığının alt veya üst sınırlarına yakın olabileceği gibi, referans aralığında ortalama değere de denk gelebilir, bu bireyin cinsiyet ve kas kitlesine göre değişir. Birden fazla bireyle yaptığımız çalışmada farklı ölçümlerin belirlediği homeostatik değerler arasındaki farklılık, bireylerarası (between-subject / inter-individual) biyolojik varyasyon (CVb, CVg) olarak bilinir. Biyolojik varyasyonla ilgili veriler üretilmesi, zaman ayrılması ve belirli analitik ve istatistiksel deneyim gerektiren bir durumdur. Her laboratuvarın kendisinin biyolojik varyasyon verileri elde etmesinin gereği yoktur. Preanalitik faktörler kontrol altına alındığında ve analitik varyasyon en aza indirgenebildiğinde, bireysel biyolojik varyasyon (CVw) ve bireyler arası biyolojik varyasyon (CVb) verilerini saptayabilme olanağı oluşacaktır.

PREANALİTİK EVRE, klinisyenin hangi testleri isteyeceğini düşündüğü an başlar ve hasta numunesinin analizin gerçekleşeceği cihaza girdiği an biter. Laboratuvarın doğru ve etkin kullanımı için her şeyden önce hastanın kliniğine uygun test seçiminin yapılması gerekmektedir. Test istem formunun tam ve doğru olarak doldurulmasından, hastanın hazırlanması, örnek alınmasının yeri ve şekli, numunenin tanımlanması/kaydı, ulaştırılması, santrifügasyonu, saklanması ve analizine kadarki tüm işlemlerde olası değişkenlerin sonuçları hakkında yeterli bilgiye sahip olunmalıdır (Tablo-1). Preanalitik fazın önemine gerek literatürde gerek ECCLS ve NCCLS gibi bilimsel organizasyonlar tarafından dikkat çekilmiştir (7). Test istemi yaparken hastanın özgeçmişine yönelik bilgi edinilmesi ve bu bilgilerin hasta sonuç raporunda belirtilmesi gerekebilir. Sadece acil hasta örneklerinin alınmasında, tanı ve tedavinin aciliyeti nedeniyle, belli preanalitik faktörler açısından titizlik gösterilmesi zaman kaybı olmayacak

biçimde ayarlanmalıdır. Preanalitik değişkenler için, kabul edilebilir referans değerleriyle kıyaslanabilecek değişim yüzdesine yönelik kılavuz yoktur (8).

Hastaneye yatan kişilere birçok ilaç verilir. Vücut sıvılarının kompozisyonlarından kaynaklanan etkiler, uzun süreli yüksek doz çoklu ilaç alımında, tek doz ilaç alınmasına göre daha yüksek oranda yansır. Bir çok ilaç laboratuvar analizlerini çeşitli basamaklarda etkiler. Hangi ilacın hangi analizi ne şekilde etkilediği konusunda halen çalışmalar devam etmektedir. İntramuskuler enjeksiyon, serumda birçok enzim düzeyini yükseltir ve günlerce yüksek kalmasına neden olur. Kan transfüzyonu sonrası serum total protein, demir, LDH, potasyum düzeylerinde oynamalar gözlenir (9).

- Açlık
- Gebelik
- Laktasyon
- Obezite
- Postür
- Hastanede yatış süresi
- Egzersiz
- Uzamış açlık
- Beslenme durumu
- Emosyonel durum
- Kafein/sigara/alkol/ilacı/oral kontraseptif kullanımı
- Turnike süresi
- İntravenöz sıvıyla kontaminasyon
- Yakın zamanda transfüzyon/ameliyat hikayesi
- Diğer diagnostik ve terapötik uygulamalar
- Mevcut hastalık sürecinin doğası ve süresi gibi faktörler

Tablo-1: Hastadan kaynaklanan analiz öncesi değişkenler

A. Hastanın Hazırlanması:

Hastaya açlık durumunda kan örneği alınacağı bildirilmelidir. Açlık, numunenin alımı ve laboratuvar iş-aκışının standardizasyonunu sağlamak için istenen bir durumdur. 'Açlık' terimi ile gıda, kahve, kola, çay, meyva suyu, kullanılan ilaçlar, alışkanlık yapıcı madde (örneğin, sigara) kullanımına bir süre ara vermek gibi bir grup koşul tanımlanmak istenir. Çalışılan testlerden azami yarar elde etmek için, bu koşulun tü-

müne uymak gerekir. Yiyeceklerin ve içeceklerin içerdikleri maddelerin miktarlarına bağlı olarak kan tablosu etkilenecektir. Diyet nedeniyle birçok analit için laboratuvar testlerinde oluşan değişikliklerin çoğu geçici ve kolay kontrol altına alınabilen değişikliklerdir. Yiyecek alımıyla emilim sonu, özellikle glukoz ve trigliserit gibi maddelerin konsantrasyonunda artış olacaktır. Yapılan referans aralığı çalışmaları referans bireylerin akşamki son yemekten en az 10-12 saat sonra sabahleyin açlık durumlarında alınmış kan örneklerinde gerçekleştirilmektedir; dolayısıyla hastaların açlık kanlarının alınması durumunda hasta sonuç raporlarında yazılı olan referans değerleri geçerlidir. Hastaların kan örneği vereceği zaman, "tokluk kan şekeri", "glukoz günün herhangi bir saatinde" testleri haricinde tüm testler için barkod almadan önce açlık durumunda olmaları konusunda ilgili hekimler ve diğer yardımcı sağlık çalışanları tarafından bilgilendirilmeleri / yönlendirilmeleri gerekmektedir.

Lipeminin sıklıkla hastalıktan kaynaklanan nedenleri; diyabetes mellitus, etanol kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, pankreatit, multiple myeloma, primer biliyer siroz, SLE, total paranteral beslenme ve bazı ilaçların kullanılmasıdır (10).

Lipemik örnekler üç mekanizma ile interferans oluştururlar (11);

- Ölçümde kullanılan ışığın dağılması (light scattering) veya bulanıklık,
- Vizkozitenin (su-olmayan fazın) artması,
- Polar, polar-olmayan kısımların ayrışması.

Birinci mekanizma, serumda süspansiyon halinde bulunan büyük lipoprotein molekülleri bulanıklığa neden olur. Lipemi ışığın geçirgenliğine dayalı tüm yöntemlerde interferansa neden olabilir. Fotometrik ölçümlerde kullanılan reaktiflere ve dalga-boylarına, lipoproteinlerin büyüklüklerine bağlı olarak gelen ışığın dağılmasına yol açarak, yalancı yüksek veya düşük sonuçlara neden olur (10). Pıhtılaşma süresinin optik sistemlerle ölçüldüğü yöntemlere de etkisi gözlenmiştir (12).

Hemoliz ve sarılığın, çalışma yöntemleri üzerindeki interferans etkisi araştırılırken hemoglobin ve bilirubin ilave edilerek benzer numunelerin hazırlanması mümkün olduğu halde, lipemik örneklerin oluşturulması için uygun materyal bulunmamaktadır. Bu amaçla kullanılan Intralipid ilave edilmiş numunelerin, lipemik numunelere tam benzemediği gösterilmiştir. Lipemik hasta numunelerinde testin çalışma yöntemi-ne özel interferans görülmesi, reaktiflerde bulunan makromoleküllerin karmaşık yapısına veya kitlerde bulunan deterjana

(lipit parçacıkları üzerinde sürfaktan etkisi yapan) bağlanmıştır (13).

Serumda bulunan parçacıkların çapı (örneğin, 100 nm), dalga-boyunun (400 nm) dörtte birini geçtiğinde sapma başlar. VLDL ve şilomikronlar bulanıklığa neden olur. VLDL üç sınıf büyüklükte gözlenir: küçük (27-35 nm), orta (35-60 nm) ve büyük (60-200 nm). Sadece orta ve büyük olanlar ışığın dağılmasına yol açar. İnsülin direnci ve diyabet varlığında VLDL artışıyla birlikte lipemi gözlenebilir. Şilomikronlar heterojen grup oluştururlar; molekül büyüklükleri 70-1000 nm arasında değişir. Intralipid içeriğinde ise parçacıkların büyüklüğü 200-600 nm arasında değişir (10).

Lipemik örneklerle karşılaşıldığında çoğu laboratuvar da trigliserit düzeyi ölçülerek analiz sonucunun güvenilir olup olmayacağına karar verilir. Bu davranışın nedeni, üreticinin kit prospektüsündeki verilerdir. Ancak trigliserit konsantrasyonu ile bulanıklık arasındaki ilişkinin değişken olabileceği ve değişkenliğin derecesi hakkında yorum yapılamayacağı; bulanıklığın objektif olarak ölçümünde lipemi indeksinin kullanılabilmesi ve oluşan interferansın değerlendirilmesi gerektiği bildirilmektedir (11).

Ultrasontrifügasyon sonrası total kolesterol ve HDL-kolesterol sonuçlarında düşüş gözlenmesiyle lipeminin interferans etkisi gösterilmiştir (14). Bulanıklığın, tüm 'kolesterol oksidaz' eldesinde kullanılan kaynaklar nedeniyle, belirgin derecede lipeminin reaksiyon küvetindeki karışımın yüzeyinde konkav yüzey oluşturması ve kullanılan optik sistemdeki ışık yolunun yönüne (vertikal) bağlı olarak interferansa yol açabileceği anlaşılmıştır (15).

İkinci mekanizma, plazma su fraksiyonunu değiştiren hipertrigliseridemide serum vizkozitesi artar, bu durumda indirekt ISE yönteminde "elektrolit düzeylerini eksik ölçme" (electrolyte exclusion effect, volume displacement effect), sorunu olmaktadır (16). Direkt ISE yöntemle ölçümler bu durumdan etkilenmezken, indirek yöntemler bu etkiye hassastır (17).

Üçüncü mekanizma, analite özgü olup rutin biyokimya analizörlerinde sıklıkla karşılaşılan bir durum değildir.

B. Örnek Alımının Yeri ve Şekli:

Hasta numunesinde hemoliz oluşumuna yol açan nedenler iyi bilinmeli, mümkün olduğunca kan alırken bu konuda titiz olunmalıdır. Hemoliz sonucu, çalışılan örneğin hemoglobine kontaminasyonu durumunda, kolorimetrik reaksiyon izle-

nirken belirgin interferans görülür. Şiddetli hemoliz, eritrosit içinde plazmadan düşük oranda bulunan bileşiklere seyreltici bir etki yapar. Ayrıca eritrositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunan bileşikler de serum veya plazma düzeyini belirgin olarak değiştirir (LDH, potasyum, magnezyum, fosfat, gibi), ilaveten laboratuvarında kullanılan analitik sitemle ilgili enzim veya aktivatörlere etkisiyle interferansa neden olur (9).

Kan sayımı, sedimantasyon, Hemoglobin A1c, PT, APTT, fibrinojen, D-dimer gibi testler için kullanılan antikoagülan içeren tüplerin tam olarak alt-üst edilmesi gerekir. CLSI H21-A5 kılavuzu incelendiğinde (18); kullanılan antikoagülanın özellikleri, tüpün içindeki kan/antikoagülan oranı, antikoagülanlı tüpün karıştırılmasının önem taşıdığı görülür. Antikoagülanla örneğin tam olarak karıştığından emin olmak için antikoagülan içeren tüplerin 3 ila 6 kez tam olarak (yavaşça) alt-üst edilmesi gerektiği bildirilmektedir (şiddetli çalkalama hemolize ve/veya trombosit aktivasyonuna neden olabileceğinden hatalı sonuçlara yol açabilir). Laboratuvar dışındaki pre-analitik işlemlerin titizlikle takibi ve kan alan elemanların bu istenmeyen değişkenlik konusunda sürekli eğitimi önerilir.

Bir hemşirenin günde (yaklaşık 4-5 saat içerisinde) en az 60-70 hastadan kan örneği almak zorunda kaldığı merkezi kan alma ünitemizde retrospektif olarak yaptığımız bir çalışmada, laboratuvara gelen pıhtı nedeniyle reddedilen numune oranının azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca PT, APTT, fibrinojen ve D-dimer ölçümlerinde klinik uyumsuzluk şeklinde laboratuvarımıza geri dönüşler azalmıştır.

Damar yolu açık olan ekstremiteden kan örneği alınmamalıdır. Damar yoluyla (glukoz, ilaç, elektrolit vb. içeren) sıvı verilirken, aynı taraftan turnike ile alınan kan örneğinde sıvıyla kontaminasyon riski vardır. En sık görüleni, verilen sıvının içeriğinde var olan (örneğin, potasyum) maddelerin ölçümü sırasında kan örneği düzeylerinde keskin bir yüksekliğe gözlenmesidir (9).

C. Numunenin Doğru Tanımlanması / Kaydedilmesi:

Hasta numunesinin doğru tanımlanması amacıyla, hastanın yanından ayrılmadan önce tüpün etiketlenmesi karışıklıkların ortaya çıkmasını önler. Kan almayla ilgili talimatlarda belirtildiği gibi numune alındıktan sonra tüpe barkod yapıştırılması sırasında hastanın adı sorularak ve tanımlayıcı bileklik görülerek etiket bilgileri doğrulanmalıdır; bu konuda dikkatli davranılmalı gereken özen gösterilmelidir. Tüpe barkod yapıştırılmasının hastanın yanında değil de; önceden tüpler ha-

zırlanırken veya kanı alıp hastadan uzaklaştıktan, çalışma masasına geldikten sonra yapıştırılması numunelerin doğru tanımlanmasını riske atan en önemli hata kaynağıdır. Karışıklık olması durumunda yanlış tanı, yanlış tedavi ve yanlış kan transfüzyonu gibi hastanın hayatını tehdit eden sorunlarla karşılaşılabilir.

Barkodun tüpe düzgün yapıştırılmaması durumunda ise, analizörlerin okunmaması nedeniyle, teknisyen tekrar barkod yazdırmak durumunda kalmakta bu ise iş gücü ve zaman kaybına yol açmaktadır, dolayısıyla laboratuvar sonuçları gecikebilmektedir. Barkodun laboratuvarında tekrar basılmış olmasının diğer bir sakıncası, tetkik sonucunu elde etme süresinin geçeceğinden sapmasıdır; çünkü barkod yazdırma saati, 'numunenin alındığı zaman' olarak tanımlamaktayız.

D. Numunenin Ulaştırılması / Hazırlayıcı ön işlemler:

Laboratuvara numunenin ulaştırılmasında kullanılan pnömotik sistemin bağlantı yerlerinin biçimi, numunelerin transfer hızı ve laboratuvarında karşılanışta hız kesici mekanizmanın bulunmaması nedeniyle sarsıntıya bağlı oluşabilecek protein denaturasyonu ve trombosit aktivasyonunun, hastalarda koagülasyon test sonuçlarının yanıltıcı olmasına yol açabileceği bildirilmiştir (18). Ayrıca pnömotik sistemle gelen numunelerde gözle görülür hemoliz fark edilmediği halde laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesinde artış gözlenmiştir. Tüpleri darbelerden koruyucu mekanizmalar ve laboratuvar istasyonuna varışta hız kesici olarak tasarlanmış sistemlerin kullanımı LDH yüksekliğini önleyebilir. Tüpteki jelin de bu transport sırasında koruyucu olabileceği ileri sürülmektedir. Serum potasyum, demir, magnezyum ve ürat düzeyleri gibi parametreler de hemolizden etkilenebilir. Kullanıcının bunu fark etmesinin ve düzeltici faaliyette bulunmasının aylar alabileceği bildirilmiştir. Pnömotik sistemin kullanımının önerilmediği diğer parametreler BOS'ta hemoglobin düzeyi (olası kırmızı küre yıkımı nedeniyle), lösemili hastalarda potasyum düzeyi (olası beyaz küre yıkımı nedeniyle), kan gazları (olası PO₂ artışı veya PCO₂ azalması nedeniyle) çalışmalarıdır (19). Uyumsuz numunenin reddedilmesi konusunda eğitim verilmesi, doğru uygulamanın yerleştirilmesi ve numune reddiyle ilgili kayıtların incelenerek gerekli tedbirlerin alınması çok önemlidir (20).

Analiz için hücrelerden olabildiğince arınmış serum ya da plazma örneği tercih edilir. Ancak test için önerilene uygun hızda santrifüj kullanımı ve gerekirse durdururken frenleme

yapılmaması, santrifüj sırasında oluşan mekanik sarsıntıyı göz ardı etmemek gerekir. Dondurulup çözülen numunelerin karıştırılarak homojenizasyonu sağlanmalıdır (18).

Laboratuvar verimliliğinin değerlendirilmesinde test sonuçlarının hastaya doğrudan ya da dolaylı etkisinin, klinik verimliliğinin değerlendirilmesi zordur. Laboratuvar sonuçlarının optimal ve akılcı kullanılmaması nedeniyle, morbiditede artış, hasta kalış süresinin uzaması, alınan sağlık hizmetinin artan maliyeti ile karşılaşırız. Analiz öncesi evreyi oluşturan şartların iyileştirilmesi ve klinik-laboratuvar iletişiminin optimal düzeyde tutulması laboratuvarların yararlılığını, güvenilirliğini, etkinliğini arttırmada son derece önemlidir. (21,22).

KAYNAKLAR

1. **Fraser CG.** Biological variation: From principles to practice, Washington, DC: AACC Press, 2001.
2. **Kaplan LA, Pesce AJ.** Interferences in chemical analysis. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Clinical Chemistry, 5th edition, Mosby, Missouri, 2010: 310-21.
3. **Young DS, Bermes EW.** Preanalytical variables and biological variation. Burtis CA, Ashwood ER. Bruns DE. Tietz textbook of clinical chemistry. 4th ed. Philadelphia: Saunders Comp, 2006: 449-73.
4. **Franzini C.** Updating biological variation databases and selecting reasonably correct published values, Scand J Clin Lab Invest 2000; 60: 733-6.
5. **Fuentes-Arderiu X, Miro-Balague J.** State of the art instead of biological variation to set requirements for precision, Clinical Chemistry 2000; 46: 1715-7.
6. **Widjaja A, Morris RJ, Levy JC, Frayn KN, Manley SE, Turner CR.** Within- and between-subject variation in commonly measured anthropometric and biochemical variables, Clinical Chemistry 1999; 45: 561-6.
7. **Moraglio D, Banfi G.** Preanalytical phase in coagulation testing: state of the art in the laboratories of the Piedmont region, Italy. Scand J Clin Lab Invest. 1996; 56:735-42.
8. **Van Geest-Daalderop JH, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, Hoekstra MM, van den Besselaar AM.** Pre-analytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. Clin Chem. 2005; 51: 561-8.
9. **Dufour DR.** Sources and control of preanalytical variation. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Clinical Chemistry, 3rd edition, Mosby, Missouri, 1996: 65-82.
10. **Kroll MH.** Evaluating interference caused by lipemia. Clin Chem 2004; 50: 1968-9.
11. **Twomey PJ, Don-Wauchope AC, McCullough.** Unreliability of triglyceride measurement to predict turbidity induced interference. J Clin Pathol 2003; 56: 861-2.
12. **Capel P, Chatelain B, Leclercq R, Lust A, Masure R, Arnout J.** Quality control in haemostasis, Acta Clinica Belgica. 1992; 47: 308-15.
13. **Bornhost JA, Roberts RF, Roberts WL.** Assay-specific differences in lipemic interference in native and Intralipid-supplemented samples. Clin Chem 2004; 50: 2197-201.
14. **Jabbar J, Siddiqui I, Raza SQ, Baig A.** To compare the total cholesterol before and after ultra-centrifugation in lipemic samples. JPMA 2005; 55: 239-42.
15. **Lolekka PH, Srisawasdi P, Jearanaikoon P, Wetprasit N, Sriwanthana B, Kroll MH.** Performance of four sources of cholesterol oxidase for serum cholesterol determination by the enzymatic endpoint method. Clinica Chimica Acta 2004; 339: 135-45.
16. **Scott MG, Heusel JW, LeGrys WA, Siggaard-Anderesen O.** Electrolytes and blood gases. In: Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1999: 1056-92.
17. **Miller WG, Korzun WJ.** Sodium and potassium-Methods infobase. In: Kaplan LA, Pesce AJ, Kazmierczak SC. Methods of analysis, urinalysis textbook & laboratory workbook/study guide to accompany Clinical chemistry: theory, analysis, correlation 4th ed.Elsevier Science, Inc., CD ROM 2002.
18. **Adcock DM, Hoefner DM, Kottke-Marchant K, Marlar RA, Szamosi DI, Warunek DJ.** Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Collection, transport, and processing of blood specimens for testing plasma-based coagulation assays and molecular hemostasis assays; approved guideline – Fifth Edition. 2008. CLSI document H21-A5. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, USA.
19. **Graham E.** An episode of increased hemolysis due to a defective pneumatic air tube delivery system. Clin Biochem 2009; 42: 1265-9.
20. **Moraglio D, Banfi G.** Preanalytical phase in coagulation testing: state of the art in the laboratories of the Piedmont region, Italy. Scand J Clin Lab Invest. 1996; 56: 735-42.
21. **Waise A, Plebani M.** Which surrogate marker can be used to assess the effectiveness of the laboratory and its contribution to clinical outcome? Ann Clin Biochem 2001; 38: 589-95.
22. **Plebani M.** Charting the course of medical laboratories in a changing environment, Clinica Chimica Acta 2002; 319: 87-100.