

Artikelen

Onderzoek naar referentiewaarden van laboratoriumonderzoek in een algemeen ziekenhuis: resultaten en bevindingen

G. STEEN¹, L.Th. VLASVELD², C.C. POOT¹, A.J. van der SLOT-VERHOEVEN¹ en A. CASTEL¹

Het doel van ons onderzoek was het vaststellen van referentiewaarden voor een aantal nieuwe bepalingen en het evalueren van de tot nu toe gehanteerde referentiewaarden voor een groot aantal reeds langer uitgevoerde bepalingen. Van 275 vrijwillige deelnemers aan het onderzoek werden bloedmonsters verkregen. Deze deelnemers bestonden uit medewerkers uit het ziekenhuis, uit poliklinische huisartspatiënten en uit bewoners van twee verzorgingshuizen in de regio. Er werden 67 verschillende bepalingen verricht en de resultaten werden met behulp van computersoftware verwerkt. Hierbij is ook een uitbijterprocedure toegepast. De meeste resulterende referentiewaarden verschilden significant van de huidige referentiewaarden. Een groot aantal referentiewaarden is daarom aangepast. Voor alle referentiewaarden is nu een meer solide basis beschikbaar. Wij bevelen aan om voor zoveel mogelijk bepalingen de referentiewaarden te bepalen in het eigen laboratorium. Alle verkregen resultaten zijn beschikbaar op de website van Ziekenhuis Bronovo (www.bronovo.nl).

De interpretatie van een laboratoriumuitslag wordt door 10% afwijkende referentiewaarden (RW) in gelijke mate beïnvloed als door een 10% afwijkende kalibratie. In klinisch-chemische laboratoria wordt echter veel meer aandacht besteed aan het tweede aspect dan aan het eerste. In veel klinisch-chemische laboratoria worden RW gehanteerd afkomstig uit de klinisch-chemische handboeken zoals Tietz (1), of uit bijsluiters van de leveranciers van instrumenten en reagentia. De herkomst van deze RW is vaak moeilijk te achterhalen en het is voor een aantal bepalingen de vraag of de RW representatief zijn voor de populatie in het verzorgingsgebied van het laboratorium. Het in vele bijsluiters opgenomen advies om de RW vast te stellen in het eigen laboratorium wordt vaak niet of slechts ten dele opgevolgd, waarschijnlijk omdat het niet eenvoudig is om dit op een verantwoorde manier te doen.

Klinisch Chemisch en Hematologisch Laboratorium¹ en Afdeling Inwendige Geneeskunde², Ziekenhuis Bronovo, Den Haag

Correspondentieadres: drs. G. Steen, KCHL, Ziekenhuis Bronovo, Bronovolaan 5, 2597AX Den Haag.
E-mail: gsteen@bronovo.nl

Indien de RW wel in het eigen laboratorium worden vastgesteld, betreft het vaak onderzoek bij een beperkt aantal hiervoor gevraagde personen, meestal medewerkers van het laboratorium. Een andere praktische benadering is het toepassen van een statistische procedure op de uitslagen van een groot aantal, bij voorkeur poliklinische, patiënten (2). Als gevolg van de ingebruikname van een nieuw instrument voor stollingsbepalingen ontstond de behoefte om de RW voor deze bepalingen in het eigen laboratorium vast te stellen. Om de gehanteerde RW voor een aantal andere frequent in ons laboratorium uitgevoerde bepalingen te toetsen, werd besloten een grootschalig onderzoek op te zetten om de RW van 67 bepalingen vast te stellen. Het betrof diverse klinisch-chemische bepalingen, hemocytometrie, stollingsparameters en een aantal resultaten waaraan een berekening ten grondslag ligt, zoals de creatinineklaring volgens Cockcroft, de cholesterol/HDL-cholesterolratio en het ijzerverzadigingspercentage. De verkregen resultaten zijn gebaseerd op meer dan 18.000 uitslagen.

De meeste bloedmonsters werden afgenomen bij medewerkers van het ziekenhuis en bij poliklinische patiënten van huisartsen. Om ook RW vast te kunnen stellen voor oudere personen, werd medewerking gevraagd aan bewoners van twee verzorgingshuizen. Er is gekozen om het onderzoek niet-geanonimiseerd uit te voeren, omdat veel deelnemers alleen wilden meewerken indien men inzage kon krijgen in de eigen resultaten. De consequenties van de door ons gekozen procedure worden elders besproken (3).

Materialen en methoden

Deelnemers

Bloedmonsters zijn verkregen van minimaal 20 mannen en minimaal 20 vrouwen in de volgende leeftijdsklassen: 21 t/m 30 jaar, 31 t/m 40 jaar, 41 t/m 50 jaar, 51 t/m 60 jaar, 61 t/m 70 jaar en ouder dan 70 jaar. In totaal hebben 160 medewerkers van het ziekenhuis (58%), 41 'gezonde' bewoners van verzorgingshuizen (15%) en 74 poliklinische patiënten van huisartsen (27%) aan het onderzoek meegewerkt.

Alle 275 deelnemers hebben een formulier aangeboden gekregen waarin hun medewerking werd gevraagd. Hierin werden de volgende uitsluitcriteria vermeld: zwangerschap, het gebruik van orale anti-

conceptie, diabetes mellitus, het gebruik van vitamine- en ijzerpreparaten en orale anticoagulantia. Alle deelnemers hebben het toestemmingsformulier ingevuld en ondertekend ('informed consent'). Voorafgaand aan de bloedafname werd geïnformeerd of de patiënt wel of niet nuchter was in verband met de bepalingen glucose, triglyceriden en insuline. Dit was alleen het geval bij afnames tussen 8 en circa 10 uur 's ochtends.

Afgenomen patiëntmateriaal

Bij alle personen is in zittende houding veneus bloed afgenomen in glazen buizen (Vacutainer, Becton Dickinson): 1 citraatbuis (9NC 0,105 M), 2 EDTA-buizen (K_3 -EDTA 7,5%), 1 lithiumheparinebuis (LH 119 IU) en 1 stolbuis (SST met gel). De monsters voor hemocytometrie, stolling, algemene klinische chemie en een aantal routinematig geanalyseerde bepalingen op de Immulite 2500 werden direct geanalyseerd. De Li-heparine-bloedmonsters voor de vitamines B1 en B6 werden onmiddellijk ingevroren bij $-40\text{ }^\circ\text{C}$ voor latere batchgewijze analyse. De bloedmonsters voor homocysteïne, NT-proBNP, insuline, androsteendion en SHBG werden direct afgedraaid. Het EDTA-plasma voor homocysteïne, het Li-heparineplasma voor NT-proBNP en de serummonsters voor insuline, androsteendion en SHBG werden direct ingevroren bij $-40\text{ }^\circ\text{C}$ voor latere batchgewijze analyse.

Bepalingen

Uitgevoerde bepalingen:

- APTT, PTT en fibrinogeen (STA-rack Evolution, Roche Diagnostics, Mannheim, Duitsland).
- Hemocytometrische bepalingen (LH750, Beckman Coulter Brea, CA, USA), inclusief reticulocyten en instrumentele differentiatie van leukocyten, zowel als percentage als absoluut.
- Algemene klinisch-chemische bepalingen (Synchron LX-20, Beckman Coulter) inclusief hemolyse-index (0-10), icterusindex (1-20) en lipemie-index (0-10) (4).
- Speciale klinisch-chemische bepalingen (Immulite 2500, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, CA, USA).
- Vitamine B1 (thiaminedifosfaat), vitamine B6 (pyridoxaal-5-fosfaat) en homocysteïne (HPLC, Chromsystems GmbH, München, Duitsland).

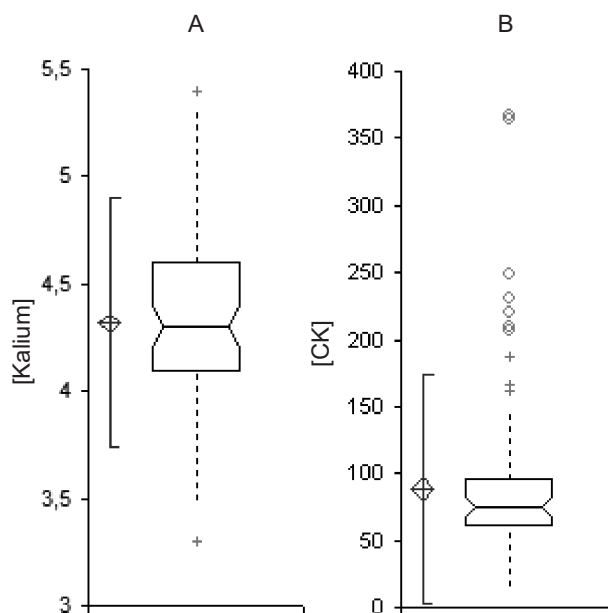
Resultaten waaraan een berekening ten grondslag ligt:

- Het ijzerverzadigingspercentage (%) is berekend als $4 \times \text{ijzer } (\mu\text{mol/l}) / \text{transferrine } (\text{g/l})$.
- De cholesterol/HDL-cholesterolratio (5).
- LDL-cholesterol (mmol/l) m.b.v. de Friedewald-formule: $\text{LDL-Chol} = \text{Chol} - \text{HDL-Chol} - \text{Trig} \times 0,46$. Deze formule kon bij 7 deelnemers met een triglyceridenconcentratie hoger dan 4,5 mmol/l niet worden toegepast (6).
- De creatinineklaring volgens Cockcroft en Gault (ml/min/1,73 m^2): (i.g.v. vrouw: $0,85 \times$) $1,23 \times (140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht} / \text{serumcreatinine}$ (7).
- De 'free androgen index' (FAI, %): $\text{testosteron } (\text{nmol/l}) \times 100\% / \text{SHBG } (\text{nmol/l})$.

Alle instrumenten zijn op de gebruikelijke wijze gekalibreerd. De kwaliteitscontrole werd in de betreffende periode op de gebruikelijke wijze uitgevoerd en heeft geen afwijkingen opgeleverd. Alle bepalingen zijn uitgevoerd conform de instructies van de producenten van de gebruikte analysers, reagentia en kalibratoren. Hun adviezen omtrent afnamecondities en afnamebuizen zijn opgevolgd.

Verwijdering van een aantal resultaten

Enkele personen, die na bloedafname aan de dokters-assistente meldden dat ze toch vitaminepreparaten of ijzer hadden gebruikt, zijn wel geïnccludeerd maar de uitslagen van de gerelateerde bepalingen, zoals vitaminebepalingen (vitamine B1, B6, B12, foliumzuur en homocysteïne), ijzerbepalingen (ijzer, transferrine, ijzerverzadiging en ferritine) en hemocytometrie zijn verwijderd. Bij vier deelnemers met een glucose boven de arbitraire concentratie van 10 mmol/l zijn de uitslagen van glucose, natrium en insuline verwijderd. Bij een deelnemer met een Hb van 5,9 mmol/l zijn de uitslagen van Hb, Ht, erythrocyten en de hematologische indices verwijderd. Bij elf deelnemers met een leukocytenconcentratie boven een arbitraire grens van 11,0 /nl zijn de uitslagen van de leukocyten en de differentiatie verwijderd. Een aantal uitslagen is verwijderd op basis van informatie van de patiënt. Bij een persoon die eerder bekend was met een hyperthyreoidie, zijn de uitslagen van FT4 en TSH verwijderd. Bij een andere deelnemer, die vertelde recent vitamine-B12-injecties te hebben gehad, zijn de uitslagen van vitamine B12, Hb, Ht, erythrocyten en de hematologische indices verwijderd. Een LD-uitslag is verwijderd op basis van een hemolyse-index van 2 en twee urinezuuruitslagen zijn verwijderd op basis van een lipemie-index van 2 (4).



Figuur 1. De 'Box-and-Whisker plots' voor kalium met als uitbijters de waarden 3,3 en 5,4 mmol/l en voor CK bij vrouwen met 12 hoge uitbijters. De plots tonen het gemiddelde, het 95%-RW-gebied en eventuele uitbijters. Een + staat voor een 'near outlier' en een o voor een 'far outlier'.

Gebruik van Glims, Excel en Analyse-it

Alle resultaten zijn vanuit het laboratoriuminformatie-systeem Glims (MIPS, Gent, België) geëxporteerd naar Excel (Microsoft). Het Excel add-in-programma 'Analyse-it' (Analyse-it software, Ltd., www.analyse-it.com) werd gebruikt voor het eenmalig verwijderen van uitbijters en het berekenen van de RW. Hierbij dient men zich te realiseren dat bijvoorbeeld het verwijderen van hoge uitslagen, gekenmerkt als uitbijter, niet alleen leidt tot een lagere bovengrens van de RW, maar ook tot een hogere ondergrens. Het aantal uitslagen dat als uitbijter werd gekenmerkt varieerde sterk per bepaling. Bij enkele bepalingen met een normale verdeling werden zeer weinig uitslagen als uitbijter gekenmerkt, zoals slechts twee bij kalium (figuur 1). Van alle enzymen is bij CK het hoogste aantal resultaten, twaalf, als uitbijter gekenmerkt (figuur 1). Dit is mogelijk het gevolg van fysieke inspanning, zoals fietsen direct voorafgaand aan de bloedafname (8).

Bij een symmetrische verdeling van de resultaten zijn de RW parametrisch berekend, op basis van het gemiddelde $\pm 2x$ standaarddeviatie. Bij een deel van de bepalingen zijn, indien de vorm van het frequentie-histogram afweek van een Gaussische verdeling, de RW op non-parametrische wijze tot stand gekomen na verwijdering van de laagste en hoogste 2,5% van de uitslagen (9). Met behulp van Excel is bij elke bepaling onderzocht of er sprake was van geslachts- en/of leeftijdsafhankelijkheid. Indien dit niet het geval was werd bij elke bepaling een frequentiehistogram vervaardigd.

Om te beoordelen of de resulterende RW significant verschilden van de huidige RW zijn zowel de ondergrenzen als de bovengrenzen met elkaar vergeleken. Indien de huidige ondergrens buiten het door Analyse-it berekende 95% confidentie-interval van de resulterende ondergrens lag, is geconcludeerd dat de RW significant verschillend zijn. Dezelfde aanpak is gehanteerd met betrekking tot de huidige bovengrenzen.

Beschikbaarheid van de resultaten

Voor elk van de 67 bepalingen is een Excel-document samengesteld met de volgende tabbladen. 1. Alle

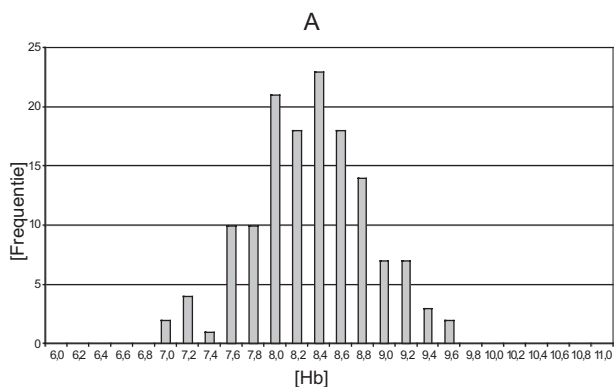
uitslagen met frequentie-intervallen. 2. Box-and-Whisker plot met uitbijters. 3. Box-and-Whisker-plot na verwijderen van uitbijters. 4. Frequentiehistogram. 5. Uitslagen per geslacht en per leeftijdsdecade (tabel en grafiek). 6. RW parametrisch berekend en 7. RW non-parametrisch berekend. Indien er een geslacht- en/of leeftijdsafhankelijkheid bestond, werden de resultaten per groep geanalyseerd. Deze documenten zijn beschikbaar op de website van Ziekenhuis Bronovo: www.bronovo.nl; kies 'Ziekenhuis Bronovo', 'Verwijzers', 'Publicaties', 'Onderzoek naar klinisch-chemische referentiewaarden'.

Resultaten

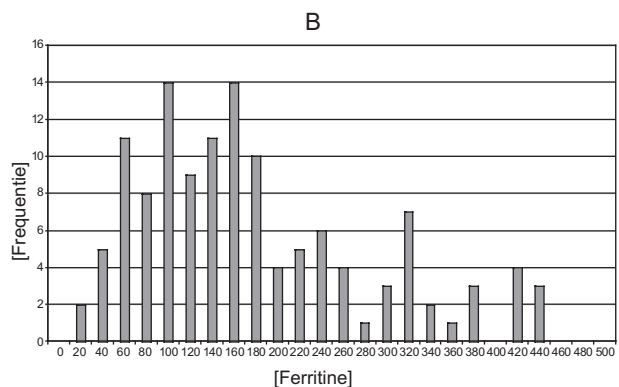
In totaal namen 275 volwassen deelnemers aan deze studie deel. In 'Materialen en Methoden' is beschreven dat na het verwijderen van een aantal evident pathologische uitslagen en het toepassen van de uitbijter-procedure de RW zijn berekend.

Tabel 1 toont voor alle onderzochte bepalingen de resultaten. Onder 'Aantal resultaten' staat per bepaling het aantal deelnemers vermeld op basis waarvan de RW zijn berekend. Het verschil tussen 275 en dit aantal betreft dus het aantal verwijderde uitslagen. Bij bepalingen waarvan de RW parametrisch berekend zijn staat een 'P' en bij de bepalingen waarbij dit op non-parametrische wijze is gedaan een 'N'. Bij hemoglobine bij vrouwen bijvoorbeeld zijn de RW parametrisch berekend (figuur 2A) en bij ferritine bij mannen bijvoorbeeld zijn de RW non-parametrisch berekend (figuur 2B).

Bij het onderzoek naar de RW van 67 bepalingen zijn er als gevolg van leeftijds- en/of geslachtsafhankelijkheid 91 RW bepaald. Op basis van de aanpak beschreven onder 'Materialen en Methoden' blijken hiervan 58 significant verschillend (in tabel 1 aangegeven met een 'S') en 20 niet-significant verschillend ('N'). In 13 gevallen kon Analyse-it geen confidentie-interval uitrekenen en kon er dus geen uitspraak worden gedaan over de significantie van het verschil ('-'). In een aantal gevallen waarbij alleen de klinisch niet-interessante grens significant verschilde, zoals de ondergrens voor urinezuur bij vrouwen en voor ASAT, zijn de RW beoordeeld als niet-significant verschillend.



Figuur 2A. Het frequentiehistogram van de Hb-uitslagen (mmol/l) bij vrouwen (n=140) toont een normale verdeling, zodat de referentiewaarden op parametrische wijze berekend zijn.



Figuur 2B. Het frequentiehistogram van de ferritine-uitslagen (µg/l) bij mannen (n=127) toont een niet-normale verdeling, zodat de referentiewaarden op non-parametrische wijze berekend zijn.

Tabel 1. Overzicht van de huidige en de resulterende referentiewaarden

	Bepaling	Eenheid	Huidige referentiewaarden	Aantal resultaten	P/N	Resulterende referentiewaarden	S/N/-
	<i>Stolling</i>						
1	APTT	sec	<= 35	263	P	25 – 32	S
2	Fibrinogeen	g/l	2,0 – 4,0	257	P	2,0 – 4,7	S
3	PTT	sec	< 11,2	265	P	12,2 – 14,6	S
	<i>Differentiatie relatief</i>						
4	Basofielen	%	0 – 2	252	P	0,1 – 0,8	S
5	Eosinofielen	%	1 – 4	249	N	0,4 – 5,2	S
6	Granulocyten	%	45 – 70	257	N	44 – 76	S
7	Lymfocyten	%	20 – 40	259	P	16 – 45	S
8	Monocyten	%	2 – 10	253	P	4,2 – 11,8	S
	<i>Differentiatie absoluut</i>						
9	Basofielen	/nl	0,0 – 0,2	259	P	≤ 0,06	S
10	Eosinofielen	/nl	0,0 – 0,5	252	N	≤ 0,40	S
11	Granulocyten	/nl	1,5 – 7,0	254	N	2,1 – 6,4	S
12	Lymfocyten	/nl	1,0 – 4,0	251	P	0,9 – 3,0	S
13	Monocyten	/nl	0,2 – 0,8	256	P	0,24 – 0,85	N
	<i>Hemocytometrie</i>						
14	Erythrocyten man	/pl	4,5 – 6,5	124	P	4,2 – 5,5	S
	Erythrocyten vrouw	/pl	3,9 – 5,6	137	P	3,9 – 5,0	S
15	Hemoglobine man	mmol/l	8,4 – 10,9	123	P	8,1 – 10,3	S
	Hemoglobine vrouw	mmol/l	7,4 – 10,2	140	P	7,2 – 9,3	S
16	Hematocriet man	l/l	0,40 – 0,54	123	P	0,40 – 0,49	S
	Hematocriet vrouw	l/l	0,36 – 0,47	137	P	0,35 – 0,45	S
17	Leukocyten	/nl	4,0 – 10,0	261	P	3,9 – 9,8	N
18	MCH	fmol	1,62 – 2,07	252	P	1,74 – 2,05	S
19	MCHC	mmol/l	19,9 – 22,4	264	P	19,9 – 21,3	S
20	MCV	fl	80 – 100	262	P	84 – 99	S
21	MPV	fl	8,0 – 10,0	258	P	6,4 – 9,4	S
22	RDW	%	11,5 – 14,5	266	P	12,0 – 14,7	N
23	Reticulocyten	‰	5 – 20	264	N	3,3 – 18,8	S
24	Trombocyten	/nl	150 – 400	264	P	161 – 351	S
	<i>Klinische chemie</i>						
25	Alkalische fosfatase	U/l	40 – 120	264	N	42 – 120	N
26	ALAT	U/l	5 – 45	254	N	11 – 49	N
27	Albumine	g/l	35 – 50	266	P	36 – 47	S
28	Amylase	U/l	50 – 220	266	N	52 – 222	N
29	ASAT	U/l	5 – 40	265	N	10 – 42	N
30	Bilirubine totaal	µmol/l	3,0 – 15,0	258	N	4,5 – 18,5	N
31	Calcium	mmol/l	2,15 – 2,55	264	P	2,24 – 2,60	S
32	Chloride	mmol/l	98 – 107	267	P	100 – 109	S
33	Cholesterol	mmol/l	4,0 – 7,0	268	P	3,4 – 7,3	S
34	Chol/HDL-chol man		Geen	127	N	2,7 – 7,3	-
	Chol/HDL-chol vrouw		Geen	139	N	2,1 – 6,0	-
35	CK man	U/l	25 – 200	115	P	20 – 206	N
	CK vrouw	U/l	25 – 170	129	P	27 – 125	S
36	Creatinine man	µmol/l	70 – 120	121	P	73 – 115	N
	Creatinine vrouw	µmol/l	50 – 100	137	P	56 – 94	N
37	Fosfaat	mmol/l	0,87 – 1,45	265	P	0,86 – 1,52	N
38	γ-GT man	U/l	5 – 50	116	N	13 – 60	S
	γ-GT vrouw	U/l	5 – 35	131	N	8 – 36	N
39	Glucose nuchter	mmol/l	3,9 – 5,8	35	P	4,1 – 6,8	-
40	HDL-chol. man	mmol/l	0,90 – 2,50	125	P	0,63 – 1,72	S
	HDL-chol. vrouw	mmol/l	1,10 – 2,50	140	P	0,83 – 2,23	S
41	Kalium (serum)	mmol/l	3,3 – 5,0	267	P	3,6 – 5,0	S
42	LD	U/l	200 – 450	263	P	226 – 425	S
43	LDL-cholesterol	mmol/l	2,0 – 5,0	262	P	1,6 – 5,1	N
44	Magnesium	mmol/l	0,70 – 1,15	260	P	0,77 – 0,99	S
45	Natrium	mmol/l	135 – 145	260	P	135,8 – 143,5	S
46	Totaal eiwit (serum)	g/l	60 – 80	268	P	64 – 80	S
47	Transferrine	g/l	1,9 – 3,6	245	P	1,8 – 3,1	S
48	Triglyceriden nuchter	mmol/l	0,5 – 2,2	42	N	0,2 – 2,3	-
49	Ureum	mmol/l	2,5 – 7,0	257	P	3,6 – 8,3	S

Tabel 1. Vervolg

	Bepaling	Eenheid	Huidige referentiewaarden	Aantal resultaten	P/N	Resulterende referentiewaarden	S/N/-
50	Urinezuur man	mmol/l	0,20 – 0,42	123	P	0,23 – 0,44	N
	Urinezuur vrouw	mmol/l	0,10 – 0,35	132	P	0,16 – 0,36	N
51	IJzer man	µmol/l	10 – 30	116	P	7 – 28	N
	IJzer vrouw	µmol/l	8 – 28	131	P	4 – 27	S
52	IJzerverzadiging man	%	20 – 50	114	P	12 – 43	S
	IJzerverzadiging vrouw	%	15 – 45	128	P	6 – 43	S
<i>Spec. klinische chemie</i>							
53	Androsteendion man	nmol/l	2,1 – 10,8	122	P	2,6 – 10,4	N
	Androsteendion vrouw	nmol/l	1,0 – 11,5	130	P	1,8 – 8,9	S
54	Ferritine man	µg/l	30 – 300	127	N	26 – 420	-
	Ferritine vrouw < 50 jr	µg/l	10 – 100	65	N	4 – 91	-
	Ferritine vrouw ≥ 50 jr	µg/l	20 – 200	69	N	12 – 232	-
55	Foliumzuur	nmol/l	6,0 – 39,0	236	N	6,8 – 28,3	S
56	Vitamine B12	pmol/l	130 – 700	236	N	110 – 444	S
57	FT4	pmol/l	10,3 – 24,5	263	P	12,8 – 21,7	S
58	Insuline nuchter	pmol/l	< 210	38	P	≤ 158	S
59	NT-proBNP < 75 jr	ng/l	< 110 ??				-
	NT-proBNP ≥ 75 jr	ng/l	< 589 ??				-
60	PSA man < 40 jr	µg/l	≤ 2,4	40	N	≤ 1,4	S
	PSA man < 50 jr	µg/l	≤ 2,9	22	N	≤ 1,5	S
	PSA man < 60 jr	µg/l	≤ 3,4	22	N	≤ 2,4	S
	PSA man < 70 jr	µg/l	≤ 4,4	13	N	≤ 2,8	S
	PSA man ≥ 70 jr	µg/l	≤ 6,4	17	N	≤ 4,9	S
61	SHBG man	nmol/l	13 – 71	122	P	9 – 52	S
	SHBG vrouw (niet zwanger)	nmol/l	18 – 114	134	P	11 – 92	S
62	Testosteron man 20-50 jr	nmol/l	9,4 – 60,0	64	P	9,2 – 23,6	S
	Testosteron man > 50 jr	nmol/l	7,4 – 26,2	58	P	6,9 – 21,7	N
	Testosteron vrouw	nmol/l	0,2 – 2,9	139	P	0,35 – 2,60	N
63	FAI man	%	14,8 – 95	115	N	25 – 100	-
	FAI vrouw	%	0,8 – 10	125	N	0,8 – 7,0	-
64	TSH	mU/l	0,4 – 4,0	260	N	0,3 – 3,4	S
<i>HPLC</i>							
65	Homocysteïne man	µmol/l	0 – 16	120	N	8 – 25	-
	Homocysteïne vrouw	µmol/l	0 – 14	133	N	7 – 23	-
66	Vitamine B1	nmol/l	60 – 120	247	P	78 – 143	S
67	Vitamine B6	nmol/l	35 – 110	246	N	51 – 183	S

P: parametrisch, N: non-parametrisch. S: significant, N: niet-significant, -: significantie niet vast te stellen

Bij de hematologische parameters leukocyten en differentiatie van leukocyten en de biochemische parameters natrium, kalium, chloride, calcium, fosfaat, totaal eiwit, albumine, creatinine, ureum, urinezuur, bilirubine, amylase, ASAT, ALAT, alkalische fosfatase, γ-GT en LD, wijken de nieuwe RW niet sterk af van de oude (alhoewel er in circa de helft van de gevallen wel een significant verschil is). Er zijn echter ook enkele opvallende verschillen gevonden, die hebben geleid tot aanpassing van de RW. Dit was, zoals verwacht, het geval bij de stollingsbepalingen APTT, PTT en fibrinogeen, wegens de ingebruikname van een nieuw instrument met nieuwe reagentia. Ook bij de hematometrische bepalingen zijn een aantal wijzigingen doorgevoerd (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet en MCV), waarvan de neerwaartse bijstelling van de RW voor hemoglobine, zowel voor mannen als voor vrouwen, het meeste opvalt. De mediane Hb-concentratie is bij mannen 1,0 mmol/l hoger dan bij vrouwen. Dit geldt met name in de vruchtbare leeftijd tussen 21 en 50 jaar waarbij het mediane Hb bij vrouwen 1,1 mmol/l lager is dan bij mannen (tabel 2). Voor zowel

ijzer als de ijzerverzadiging wordt op grond van onze resultaten geen onderscheid meer gemaakt tussen de RW voor mannen en vrouwen.

Ten slotte werden ook de RW voor testosteron, de vitamines B1, B6 en B12, foliumzuur en FT4 enigszins bijgesteld. In de zes leeftijdcohorten met elk minstens twintig mannen en twintig vrouwen (tabel 3) is er slechts een geringe daling zichtbaar in de mediane serumtestosteronconcentratie bij mannen (van 17,3 nmol/l tussen 21 en 30 jaar tot gemiddeld 14,4 nmol/l tussen 51 en 70 jaar en daarboven), terwijl bij vrouwen de serumtestosteronconcentratie in de loop van het leven constant blijft met een concentratie rond 1,5 nmol/l.

Ten opzichte van de huidige gehanteerde RW (6-39 nmol/l) werden in deze studie (tabel 4) duidelijk lagere RW voor foliumzuur gevonden. In het huidige onderzoek is de gevonden bovengrens van de RW voor homocysteïne duidelijk hoger dan in de meeste Nederlandse laboratoria wordt gehanteerd, waarbij de bovengrenzen van foliumzuur en vitamine B12 evident lager uitvallen.

Tabel 2. Mediane concentraties van negen hematologische parameters per geslacht en per leeftijdsdecade

Bepaling Leeftijd (n)	Hb mmol/l	Ery's /pl	MCV fmol	RDW %	MCHC mmol/l	Reti's ‰	Ferritine µg/l	IJzer µmol/l	Tf g/l
Mannen									
21 – 30 (20)	9,4	5,0	89	12,9	20,7	11	142	20	2,6
31 – 40 (21)	9,2	5,0	90	13,2	20,7	13	125	18	2,5
41 – 50 (23)	9,3	5,0	91	13,1	20,5	13	103	17	2,5
51 – 60 (24)	9,3	4,9	92	12,9	20,8	9	242	18	2,5
61 – 70 (18)	9,2	4,6	93	13,4	20,4	9	165	17	2,5
> 70 jaar (17)	8,9	4,6	93	14,2	20,4	8	116	14	2,2
Vrouwen									
21 – 30 (24)	8,1	4,3	90	12,8	20,6	7	34	16	2,5
31 – 40 (22)	8,3	4,4	90	13,2	20,7	10	32	15	2,5
41 – 50 (24)	8,0	4,2	93	13,2	20,9	10	31	14	2,5
51 – 60 (29)	8,3	4,4	94	13,3	20,6	12	52	17	2,5
61 – 70 (22)	8,5	4,5	93	13,3	20,5	11	104	17	2,4
> 70 jaar (22)	8,1	4,4	90	14,0	20,2	9	107	13	2,3

Tabel 3. Mediane concentraties van testosteron, androsteendion en SHBG per geslacht en per leeftijdsdecade

Leeftijd (n)	Testosteron nmol/l	Androsteendion nmol/l	SHBG nmol/l
Mannen			
21 – 30 (20)	17,3	7,1	26
31 – 40 (21)	15,9	7,2	26
41 – 50 (23)	15,9	8,2	30
51 – 60 (24)	14,2	6,0	27
61 – 70 (17)	14,6	7,8	35
>70 jaar (20)	14,2	5,0	43
Vrouwen			
21 – 30 (24)	1,6	6,9	44
31 – 40 (21)	1,7	6,0	56
41 – 50 (24)	1,5	5,3	54
51 – 60 (27)	1,5	4,8	51
61 – 70 (22)	1,4	5,0	44
>70 jaar (24)	1,1	4,6	61

Tabel 4. Mediane concentraties van foliumzuur, vitamine B12, vitamine B6 en homocysteïne per geslacht en per leeftijdsdecade

Leeftijd (n)	Folium- zuur nmol/l	Vitamine B12 pmol/l	Vitamine B6 nmol/l	Homo- cysteïne µmol/l
Mannen				
21 – 30 (19)	14,3	206	138	12
31 – 40 (21)	14,9	257	112	12
41 – 50 (22)	12,6	188	111	14
51 – 60 (19)	13,0	213	98	13
61 – 70 (15)	14,0	254	105	15
> 70 jaar (18)	9,6	246	79	16
Vrouwen				
21 – 30 (22)	16,8	259	113	11
31 – 40 (21)	16,6	209	101	11
41 – 50 (22)	14,6	212	99	12
51 – 60 (25)	15,5	254	100	12
61 – 70 (17)	15,6	281	85	14
> 70 jaar (18)	13,2	164	84	17

In deze studie vinden wij een sterke daling van de creatinineklaring volgens Cockcroft met de leeftijd (figuur 3). Tussen de decades 21-30 jaar en ouder dan 70 jaar vindt zowel bij mannen als vrouwen een afname van de klaring plaats van circa 50 %. Omdat in deze studie in alle zes leeftijdsklassen minimaal 20 mannen en 20 vrouwen waren vertegenwoordigd, is er voor alle bepalingen inzicht verkregen in de leeftijds- en geslachtsafhankelijkheid. Deze afhankelijkheid bestaat met name bij cholesterol, ferritine, Hb, klaring volgens Cockcroft en PSA (tabel 5). In onze regio (Leiden, Den Haag, Zoetermeer) zijn voor een groot aantal algemeen klinisch-chemische bepalingen de RW geharmoniseerd (8). De uitkomsten van dit onderzoek vormden een goede ondersteuning van de gekozen RW en leverden in geen enkel geval de noodzaak tot herziening van de geharmoniseerde RW op.

Vanwege de enorme spreiding in de gevonden concentraties NT-proBNP konden met de gebruikte statistische programma's geen RW konden worden berekend. In de literatuur (10, 11) wordt ook aanbevolen om afkapgrenzen te hanteren, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen acute en chronische hartinsufficiëntie. Voor chronisch hartfalen bijvoorbeeld worden de afkapgrenzen 15 pmol/l (\leq 75 jaar) en 53 pmol/l ($>$ 75 jaar) aanbevolen. Bij de bepalingen magnesium, FT4 en TSH valt op dat de breedte van het in onze populatie gevonden RW-interval kleiner is dan veelal wordt gehanteerd.

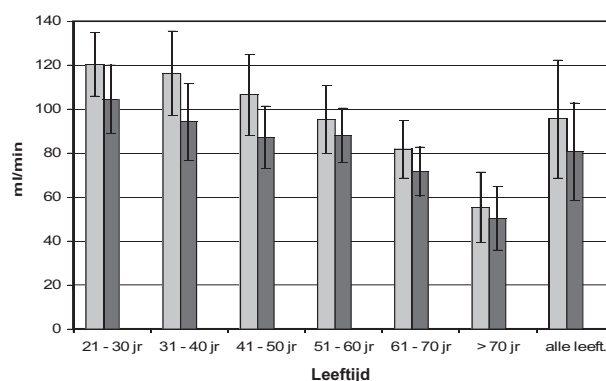
Van de 275 deelnemers waren 45 personen nuchter bij de bloedafname. De invloed hiervan op glucose, insuline en de lipidenbepalingen is onderzocht met behulp van de Mann-Whitney-test. De p-waarden in tabel 6 tonen dat de invloed van nuchter zijn alleen een significante invloed heeft op insuline en HDL-cholesterol ($p < 0,05$). Het mediane verschil tussen triglyceriden nuchter (0,99 mmol/l) en niet-nuchter (1,30 mmol/l) is net niet significant.

Discussie

Het behoeft geen betoog dat een juiste interpretatie van de uitslagen van laboratoriumonderzoek van groot belang is bij het stellen van een diagnose of het volgen van een ingestelde therapie. Bij deze interpretatie

spelen meerdere factoren een rol, zoals leeftijd en geslacht van de patiënt, lengte en gewicht, de klachten, de eventuele afwijkingen bij lichamelijk onderzoek, de ingezette behandeling en een eventuele zwangerschap. Daarnaast zijn ook de gebruikte analysemethode en de preanalytische variabelen, zoals de wijze waarop en de omstandigheden waaronder het onderzoeksmateriaal verkregen is, bepalend voor het verkregen resultaat. Bovendien wordt de diagnostische waarde van een laboratoriumuitslag bepaald door de sensitiviteit en de specificiteit van de bepaling en de a-priorikans op het bestaan van een bepaalde aandoening. Onverlet deze factoren, zal de behandelend arts de uitslagen van laboratoriumonderzoek beoordelen ten opzichte van de door het laboratorium opgegeven RW. Om een laboratoriumuitslag te kunnen hanteren als betrouwbaar diagnosticum is het dus essentieel te kunnen beschikken over de juiste RW.

RW worden veelal gedefinieerd als de grenzen, waarbinnen 95% van de analyseresultaten vallen, verkregen bij onderzoek van de geselecteerde, gezonde bevolkingsgroep, meestal (jonge) volwassenen. Dat wil zeggen, dat 2,5% van de gezonde personen (1 op 40) een lagere, en 2,5% van de personen (ook 1 op 40) een hogere uitslag heeft, zonder dat dit duidt op een afwijking. De vraag doet zich dus voor hoe gezond de door ons onderzochte populatie was. Aan het onderzoek hebben zowel medewerkers van het zieken-



Figuur 3. De uitslagen van de creatinineklaring volgens Cockcroft en Gault (gemiddelde in ml/min \pm 1SD) per geslacht en per leeftijdsdecade.

huis en bewoners van verzorgingshuizen als een aantal poliklinische patiënten van huisartsen meegewerkt. Het vaststellen en moeten verwijderen van een aantal evident pathologische uitslagen, dan wel 'uitbijters', maakt duidelijk dat 'gezond' in dit perspectief een relatief begrip is (3). Niet uitgesloten kan worden, dat sommige vrijwillige deelnemers aan het onderzoek bevestiging resp. uitsluiting hebben gezocht van een bij henzelf veronderstelde afwijking of aandoening. Anderzijds kan men stellen, dat de onderzochte, (nog) niet manifest zieke populatie juist representatief is voor de adherentie van het laboratorium.

Tabel 5. Overzicht van de verkregen RW bij bepalingen waarbij per geslacht een duidelijke leeftijdsafhankelijkheid is gevonden

	Leeftijd	Cholesterol	Ferritine	Hb	Klaring volgens Cockcroft	PSA
	jaar	mmol/l	μ g/l	mmol/l	ml/min	μ g/l
Mannen	< 30	2,9 - 6,1	15 - 179	8,4 - 10,3	91 - 150	\leq 1,0
	31 - 40	3,9 - 7,0	25 - 221	8,4 - 10,0	78 - 155	\leq 1,4
	41 - 50	3,6 - 6,7	38 - 188	8,4 - 10,4	70 - 143	\leq 1,5
	51 - 60	3,8 - 7,7	48 - 303	8,2 - 10,3	65 - 126	\leq 2,4
	61 - 70	4,1 - 6,6	34 - 233	7,7 - 10,6	56 - 108	\leq 2,8
	> 70	2,8 - 7,9	32 - 175	7,8 - 9,8	23 - 87	\leq 4,9
Vrouwen	< 30	3,3 - 5,4	8 - 90	7,2 - 8,9	73 - 136	-
	31 - 40	3,3 - 6,5	8 - 87	7,1 - 9,4	59 - 130	-
	41 - 50	4,0 - 7,3	10 - 51	7,2 - 9,0	59 - 116	-
	51 - 60	4,7 - 7,2	22 - 123	7,4 - 9,4	59 - 108	-
	61 - 70	3,9 - 8,2	23 - 191	7,7 - 9,5	50 - 94	-
	> 70	4,1 - 7,2	24 - 151	6,9 - 9,5	21 - 79	-

Tabel 6. Resultaten van de Mann-Whitney-test betreffende de invloed van nuchter zijn op glucose-, insuline- en lipidenbepalingen

Bepaling	Eenheid	Mediaan nuchter (n = 41)	Mediaan niet-nuchter (n = 219)	p-waarde
Glucose	mmol/l	5,4	5,4	0,740
Insuline	pmol/l	65	123	0,0001
Cholesterol	mmol/l	5,38	5,32	0,252
Triglyceriden	mmol/l	0,99	1,30	0,058
HDL-cholesterol	mmol/l	1,43	1,31	0,032
LDL-cholesterol	mmol/l	3,44	3,31	0,259
Chol/HDL-cholesterolratio	-	3,90	4,00	0,196

Bij het implementeren van de resultaten van ons onderzoek deed zich de vraag voor of en zo ja hoe de huidige RW dienden te worden aangepast. Veel van de tot nu toe gehanteerde RW zijn gebaseerd op klinisch-chemische handboeken (1) en op gegevens in bijsluiters van de gebruikte reagentia of apparatuur. Dit kan een goede verklaring vormen voor het grote aantal, veelal geringe, verschillen. Externe kwaliteitscontrole en regionale afstemming van RW zouden sterk afwijkende RW immers al in een eerder stadium aan het licht hebben gebracht.

Zoals verwacht leidden de ingebruikname van nieuwe apparatuur en andere reagentia tot bijstelling van de RW voor stollingsonderzoek. Bij de definitieve vaststelling van de nieuwe grenzen is hierbij gekozen voor afronding op 0,0 resp. 0,5 en niet op 0,1. Wij zijn ons bewust van het arbitraire karakter van deze keuze, die vooral door pragmatisme is ingegeven, waarbij de geringe afwijking van de werkelijk gevonden grenzen in het licht van bovenstaande discussie als niet-relevant werd beschouwd. Ook bij het vaststellen van de nieuwe RW voor de overige onderzochte parameters is deze handelwijze toegepast voor zover de waarden eindigen op 0,0, 0,5, 0 of 5.

De gevonden RW bevestigden de juistheid van een recent in ons laboratorium uitgevoerde Bhattacharya-analyse voor hemocytometrische bepalingen inclusief de leukocytdifferentiatie. De uitkomsten van 18 algemene klinisch-chemische bepalingen werden vergeleken met de bestaande RW, die zijn gebaseerd op een enkele jaren geleden doorgevoerde regionale harmonisatie. In alle gevallen werden de gehanteerde RW bevestigd en gaven de gevonden verschillen onvoldoende noodzaak tot bijstelling.

Daarnaast geldt dat de wijze van interpreteren van een laboratoriumuitslag niet eensluidend is. Voor een groot aantal bepalingen geldt dat de uitslag de arts helpt bij het oplossen van een differentiaaldiagnostisch klinisch probleem (een voorbeeld is het vaststellen van een hypercalciëmie bij iemand die suf en verward is). Bij een dergelijke bepaling is de spreiding van de concentratie binnen een gezonde populatie van belang. Anderzijds is bij een aantal bepalingen het belang gelegen in het uitsluiten (bijvoorbeeld een D-dimeeruitslag onder een bepaalde grenswaarde bij verdenking trombo-embolie) of juist het vaststellen van een bepaalde diagnose. Een belangrijk voorbeeld is de bepaling van de nuchtere en 2-uursbepaling postprandiaal van glucose voor het stellen van de diagnose diabetes mellitus volgens de WHO-criteria. Een ander voorbeeld is de cholesterolconcentratie als risico voor primaire en secundaire cardiovasculaire ziekte. Hierbij is de betrouwbaarheid, resp. de juistheid van de bepaling van groter belang dan het vaststellen van de RW.

Voor een aantal bepalingen wordt in de praktijk meer gebruik gemaakt van streefwaarden dan van RW. Een goed voorbeeld is homocysteïne. In ons onderzoek vonden we RW van 7-23 $\mu\text{mol/l}$, terwijl zowel het referentielaboratorium van Sanquin als het 'Diagnostisch kompas' RW lager dan 16,5 $\mu\text{mol/l}$ hanteren. Deze laatste waarde refereert meer aan een streefwaarde dan aan werkelijke RW. Bovendien hebben de door ons ge-

vonden RW voor homocysteïne ons nog eens duidelijk gemaakt dat een dergelijke uitslag door een groot aantal andere variabelen kan worden beïnvloed. Homocysteïneconcentraties worden sterk beïnvloed door zowel genetische factoren als door het dieet en de concentraties van de bij het homocysteïnemetabolisme betrokken vitamines. Hoewel de homocysteïneconcentratie in de groep met een lage foliumzuurconcentratie hoger is dan bij personen met een hogere foliumzuurconcentratie, is het de vraag of in onze studie de relatief lage foliumzuurconcentratie de enige oorzaak is voor de opvallend hoge homocysteïneconcentraties. Bekend is, dat de homocysteïneconcentratie stijgt met de leeftijd (zie tabel 4). Ook roken en het gebruik van grotere hoeveelheden alcohol en cafeïne verhogen de homocysteïneconcentratie, evenals het gebruik van sommige geneesmiddelen. Een verminderde nierfunctie leidt eveneens tot een hogere homocysteïneconcentratie. Ten slotte worden in niet-nuchtere bloedmonsters hogere homocysteïneconcentraties gevonden dan in nuchter afgenomen monsters.

Omdat in dit onderzoek gelijke aantallen mannen en vrouwen per leeftijdsdecade werden onderzocht, kon worden vastgesteld dat er voor de meeste biologische parameters geen belangrijke verschillen bestaan tussen mannen en vrouwen en dat de meeste RW leeftijdsafhankelijk zijn. Dit blijkt uit de voor alle 67 bepalingen verkregen grafieken waaruit een eventuele leeftijds- en geslachtsafhankelijkheid duidelijk naar voren komt (tabellen 2-5). Op grond van deze resultaten zijn de tot nu toe gehanteerde verschillende RW voor mannen en vrouwen bij de bepalingen van ijzer en de ijzerverzadiging afgeschaft. Leeftijdsafhankelijke RW worden in onze praktijk alleen gehanteerd bij ferritine, de klaring volgens Cockcroft en PSA.

Een opvallende bevinding in ons onderzoek is dat het verschil in Hb-concentraties tussen mannen en vrouwen niet simpelweg is te verklaren door ijzeregebrek als gevolg van menstrueel bloedverlies. De oorzaak hiervoor lijkt te moeten worden gezocht in een achterblijvende erytropoïese bij vrouwen in deze periode, mogelijk als gevolg van een verminderde gevoeligheid voor endogeen erytropoïetine (Van der Slot-Verhoeven et al. in voorbereiding).

De gevonden sterke afname van de Cockcroft-klaring bij toenemende leeftijd, is bij artsen niet algemeen bekend. In de literatuur worden verschillende waarden voor de daling van de GFR per leeftijdsdecade gepresenteerd, variërend tussen 4 en 10 ml/min, met een gemiddelde van circa 6 ml/min (12-14). Deze informatie wordt in de praktijk echter niet vertaald naar concrete leeftijdsafhankelijke RW. In de meeste laboratoria is het nog geen algemeen gebruik om bij de rapportage van de creatinineklaring (conventioneel, Cockcroft, dan wel MDRD) leeftijdsafhankelijke RW te hanteren. De daling van de creatinineklaring met de leeftijd moet worden gezien als gevolg van de afname van het aantal nefronen en niet als teken van ziekte. In de literatuur wordt de aanbeveling gedaan om leeftijdsafhankelijke RW te hanteren (15).

Alle bovengenoemde overwegingen hebben een rol gespeeld bij het aanpassen van de in ons ziekenhuis gehanteerde RW. De RW voor de stollingsparameters

zijn naar aanleiding van de ingebruikname van een nieuwe bepalingmethode volgens de gevonden RW aangepast, met name voor het veilig kunnen verrichten van invasief onderzoek. Bij een groot aantal gebruikelijke bepalingen hebben we geen aanpassing toegepast wegens de relatief kleine verschillen met de huidig gehanteerde RW en het ontbreken van klinische relevantie. Voor een klein aantal bepalingen zoals glucose en de lipiden wordt verwezen naar de nationale en internationale diagnostische criteria (5). Voor een aantal bepalingen zoals vitamines en homocysteïne is de voorkeur gegeven aan de door de Gezondheidsraad geadviseerde streefwaarden (16). In veel gevallen verschillen de door ons gevonden RW van de door de betreffende firma in de bijsluiters aangegeven RW. Deze laatste zijn vaak gebaseerd op onderzoek bij een kleine, slecht gedefinieerde groep personen. Het dikwijls door de fabrikant gegeven advies om in het eigen laboratorium betrouwbare RW vast te stellen verdient derhalve opvolging. Enkele firma's hebben belangstelling getoond om bij hun productinformatie te verwijzen naar de resultaten van het huidige onderzoek. Samenvattend heeft ons onderzoek geleid tot relatief veel, maar in het algemeen geringe aanpassingen van de door ons gehanteerde RW. Wel is hiervoor nu een veel betere basis aanwezig.

Dankwoord

Wij danken alle personen die bloed hebben afgestaan en de medewerkers van het laboratorium die zich voor dit onderzoek bijzonder hebben ingespannen. Wij danken de firma's Siemens en Chromsystems voor hun bijdrage in de vorm van reagentia.

Literatuur

1. Wu AHB. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. 4th ed. Saunders-Elsevier 2006.
2. Naus AJM. De berekening van referentiewaarden in de klinische chemie uit analyseresultaten van een patiëntenpopulatie. Dissertatie 1982.
3. Vlasveld LTh, Castel A, Custers AJM, Steen G. Onderzoek naar referentiewaarden van laboratoriumonderzoek in een algemeen ziekenhuis: kanttekeningen en aanbevelingen. Ned Tijdschr Klin Chem Lab Geneesk 2009; 34: 44-48.
4. Steen G, Vermeer HJ, Naus AJM, Goevaerts B, Agricola PT, Schoenmakers CHH. Multi-center evaluation of the interference of hemoglobin, bilirubin and lipids on Synchron LX-20 assays. J Clin Chem Lab Med 2006; 44(4): 413-419.
5. Multidisciplinaire Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, april 2006.
6. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499.
7. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
8. Franck PFH, Steen G, Lombarts AJPF, Souverijn JHM, Wermeskerken RKA van. Multicenter harmonization of common enzyme results by fresh patient-pool sera. Clin Chem 1998; 44(3): 614-621.
9. Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. J Clin Chem Clin Biochem 1987; 25: 645-656.
10. Rule AD, Gussak HM, Pond GR, et al. Measured and estimated GFR in healthy potential kidney donors. Am J Kidney Dis 2004; 43(1): 112-119.
11. Verhage JC, Fesler P, Ribstein J, Cailar G du, Mimran A. Estimation of renal function in subjects with normal serum creatinine levels: influence of age and body mass index. Am J Kidney Dis 2005; 46(2): 233-241.
12. Rodríguez-Puyol D. The aging kidney. Kidney Int 1998; 54: 2247-2265.
13. Bilo HJG, Logtenberg SJJ, Dikkeschei LD, Kleefstra N, Wolffenbuttel BHR. Bepaling van de nierfunctie volgens de NHG-standaard 'Diabetes mellitus type 2': kans op overschatting van het aantal diabetespatiënten met nierfunctieproblemen. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151(18): 1024-1028.
14. Januzzi JL, Kimmenade R van, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients. The International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J 2006; 27: 330-337.
15. Svedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26: 1115-1140.
16. Gezondheidsraad. Voedingsnormen: vitamine B6, foliumzuur en vitamine B12: Den Haag: gezondheidsraad, 2003; publicatienr. 2003/04. ISBN-10: 90-5549-470-4.

Summary

Steen G, Vlasveld LTh, Poot CC, Slot-Verhoeven AJ van der, Castel A. Reference values of laboratory determinations in a general hospital: results and findings. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2009; 34: 35-43

The purpose of our study was to establish the reference values for a number of new tests and to evaluate the reference values for tests already in use. Blood samples were obtained from 275 volunteers. These volunteers consisted of hospital employees, outpatients and people living in regional homes for the elderly. Sixty-seven different tests were carried out and the results were analysed by means of computer software. An outlier procedure was also carried out. In most cases, the newly established reference values were found to differ significantly from the ones currently being used. Therefore, many reference values have now been adjusted in accordance with our research results. On the basis of our findings, we recommend that laboratories establish their own reference values for as many assays as possible. All obtained results are available on the website of the Bronovo Hospital (www.bronovo.nl).