

Maisto įtaka laboratorinių tyrimų rezultatams

Goda Jackutė¹, Gertrūda Gustaitytė¹, Rėda Matuzevičienė², Dovilė Karčiauskaitė²

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Faculty of Medicine, Vilnius University

²Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: goda.jackute@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Darbo tikslas. Remiantis naujausiais literatūros duomenimis išanalizuoti maisto įtaką kraujo tyrimų rezultatams, siekiant įvertinti tarptautinių organizacijų rekomendacijas dėl kraujo tyrimų atlikimo prieš valgį, po valgio ir išsiaiškinti, kurie kraujo tyrimai gali būti atliekami po valgio.

Metodika. Mokslinių straipsnių paieška atlikta *PubMed*, *Medline*, *ScienceDirect* duomenų bazėse, naudojant *MeSH* poskyrį. Analizei atrinktos publikacijos pagal šiuos kriterijus: publikacija anglų kalba, publikuota 2017–2023 metais,

klinikinis tyrimas atliktas su žmonėmis. Duomenys analizuoti aprašomosios analizės būdu.

Išvados. Danija buvo pirmoji šalis, pateikusi rekomendacijas dėl lipidų tyrimų atlikimo po valgio, jų dėka pradėti moksliniai tyrimai atskleidė maisto įtaką kraujo rodiklių pokyčiams arba paneigė badavimo būtinybę prieš kai kuriuos kraujo tyrimus. Tyrimų duomenimis, lipidų koncentracijos tyrimai gali būti atliekami po valgio, jų nauda ypač pastebima padidėjusią hipoglikemijos riziką turintiems pacientams. Maiste esantys mikroelementai reikšmingai lemia gliukozės koncentracijos plazmoje svyravimus, tačiau pokyčio reikšmė klinikinėje praktikoje nėra aiški. Nustatyta reikšminga maisto įtaka hematologiniams rodikliams, ADTL bei tokiems skydliaukės hormonams kaip TTH, T4, dėl to įprastai atliekant šiuos tyrimus patariama laikytis rekomendacijos nevalgyti bent 12 valandų prieš tyrimą. Svarbu pabrėžti, kad teisingam tyrimų rezultatų interpretavimui reikalingos gydytojų žinios apie galimus rodiklių pokyčius, siejamus su maistu, kadangi diagnostinės klaidos lemia ne tik pavėluotas ar klaidingas diagnozes, bet ir perteklinį paciento, personalo laiko ir finansų eikvojimą.

Reikšminiai žodžiai: laikotarpis po valgio, badavimas, kraujo mėginių ėmimas, diagnostinės klaidos.

ĮVADAS

Automatizuotas hematologinis tyrimas – dažniausiai užsakomas diagnostinis laboratorinis tyrimas [1]. Laboratoriniai tyrimai, pavyzdžiui, hematologiniai, krešėjimo sistemos, biocheminiai elektrolitų ir mikroelementų, angliavandenių, lipidų, baltymų apykaitos, fermentų, hormonų tyrimai padeda gydytojui nustatyti ar įtarti diagnozę, spręsti dėl paciento stebėsenos ir gydymo taktikos parinkimo [2]. Diagnostinių laboratorinių tyrimų mastas nuolat auga [3]. Lietuvos higienos instituto Sveikatos informacijos centro duomenimis, 2015–2021 metais laboratorinių tyrimų skaičius išaugo nuo 31,960 mln. iki 38,193 mln., t. y. 19,5 %, arba vidutiniškai 100 gyventojų tenka atlikti 1 360 laboratorinių tyrimų per metus [4]. Nustatyta, kad laboratorinės diagnostikos klaidinga informacija siekia apie 0,3 % ir yra mažesnė lyginant su ultragarsine (apie 0,8 %) ar radiologine diagnostika (apie 4 %) [5]. Didžioji dalis laboratorinės diagnostikos klaidų atsiranda dėl prastai kontroliuojamos prenatalinės tyrimų fazės [1, 6]. Laboratorinės diagnostinės klaidos lemia pavėluotas ir/ar klaidingas diagnozes, perteklinį išteklių eikvojimą diagnostikai, gydymui, paciento ir personalo laiko sąnaudas [4–6]. Svarbiu prenatalinio etapo aspektu tampa paciento pasiruošimas tyrimams [5]. 2019 metais Jungtinės Karalystės Klinikinės biochemijos

ir laboratorinės medicinos asociacijos (ACB-PA-SIG) atlikta pacientų apklausa nustatė netolygų informacijos pasiskirstymą tarp pacientų, kuris siejamas su skirtingomis gydytojų žiniomis dėl gydymo įstaigoje taikomų gairių laboratoriniams tyrimams atlikti [2]. Lipidų koncentracijos serume tyrimai atskleidė prieštaringą požiūrį į nevalgymo prieš laboratorinius tyrimus reikalingumą. Pastebėta, kad nėra reikšmingo lipidų koncentracijos serume skirtumo tarp tirtųjų, kurie prieš tyrimą buvo valgę ir nevalgę [7, 8]. Tyrimai, kurių bendra imtis siekia daugiau nei 300 000 pacientų, rodo, kad mokslinio paaiškinimo, kodėl lipidai yra tiriami nevalgčius, nėra, dažnai tai daroma iš įpročio [7]. Tyrėjų atlikti hematologiniai tyrimai taip pat išskiria rodiklius, kurių rezultatams maisto įtaka nenustatyta [8]. Dažniausiai laboratoriniai tyrimai yra atliekami rytą, kas lemia didelius pacientų srautus ligoninėse, nepatogumą pacientui prisiderinti prie tyrimo laiko, didesnę laboratorijų apkrovą ir mažesnį skaičių tiriamų pacientų per vieną parą [7, 9]. Vis dėlto kai kuriems kraujo rodikliams maistas neturi įtakos ir tyrimas gali būti atliktas po valgio, jo atlikimas ne tik ryto laiku galėtų tolygiau paskirstyti pacientų srautus laboratorijose ir būtų patogesnis pacientams [9], todėl įvairiais tyrimais gauti rezultatai kelia abejonių dėl badavimo reikšmės, paros ritmo įtakos ir ankstyvo kraujo mėginių atlikimo rytais būtinybės [7, 8].

KAS SAKOMA ĮVAIRIŲ ŠALIŲ LABORATORINIŲ TYRIMŲ ATLIKIMO GAIRĖSE

2009 metais Danijos klininės biochemijos draugija (angl. *Danish Society of Clinical Biochemistry*) pirmoji oficialiai paskelbė rekomendaciją, kurioje teigiama, kad kardiovaskulinės rizikos prognozei nustatyti lipidų tyrimus galima atlikti valgiusiems pacientams, nors anksčiau galiojusioje rekomendacijoje buvo nurodomas 8–14 valandų badavimo laikas iki kraujo mėginio ėmimo [9]. 2010 metais Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) išleido kraujo paėmimo gaires, kuriose aprašoma geriausia flebotomijos praktika, nurodomi kokybės ir kontrolės kriterijai, mėginio paėmimo tvarka [10]. Kroatija PSO gaires pritaikė nacionaliniu lygmeniu. Kroatijoje flebotomijos procedūra standartizuota pagal PSO kraujo paėmimo gaires ir Klinikinės laboratorijos standartų instituto (angl. CLSI) išleistas rekomendacijas (CLSI H3-A6) dėl diagnostinio kraujo mėginio surinkimo. Nacionalinėse Kroatijos flebotomijos gairėse aprašomas tinkamas paciento pasiruošimas procedūrai, atsižvelgiant į paskirtus laboratorinius tyrimus. Gairių klausimyne nurodoma, kad maisto vartojimas prieš tyrimus gali lemti pastarųjų pokyčius, pavyzdžiui: baltymų gausus maistas lemia klaidingą homocisteino koncentracijos padidėjimą, gėrimų, turinčių cukraus, vartojimas prieš tyrimus lemia klaidingus gliukozės koncentracijos pokyčius. Nurodoma, kad esant netinkamam paciento pasiruošimui rekomenduojama tyrimą atidėti, o neišvengiamais atvejais vertinant tyrimo rezultatus turi būti atsižvelgta į galimą maisto, gėrimų sukeltą pokytį [11].

2018 metais Europos klininės chemijos ir laboratorinės medicinos federacija (angl. EFLM) ir Lotynų Amerikos klininės biochemijos konfederacija (angl. COLOBACIOCLI) išleido rekomendacijas dėl kraujo mėginio paėmimo standartizavimo Europoje ir Lotynų Amerikoje. Prieš paimant kraujo mėginį sveikatos priežiūros specialistui būtina įsitikinti dėl paciento tinkamo pasiruošimo laboratoriniam tyrimui (1 B lygio rekomendacija, pagrįsta vidutinio lygio įrodymais) [12]. Dauguma hematologinių, krešėjimo ir biocheminių tyrimų atliekama tik nevalgius prieš tyrimą [13]. Nevalgymo periodas turi trukti ne trumpiau kaip 12 valandų nuo paskutinio valgio, galimas vandens vartojimas, tačiau nerekomenduojama gerti gėrimų, sudėtyje turinčių kofeino, ar kramtyti kramtomąją gumą, taip pat rekomenduojama susilaikyti nuo alkoholio vartojimo ir rūkymo. Maiste ir gėrimuose esančios medžiagos turi įtakos laboratorinių tyrimų rezultatams [12, 13]. Išimtimi laikomi skubios pagalbos atvejai, kai tyrimų rezultatų vertinimas po valgio turi būti kritiškas dėl galimo maisto poveikio klinikiškiams rodikliams [12].

MAISTO ĮTAKA TYRIMO REZULTATAMS

Lipidų apykaitos pokyčiai

2020 metais Lenkijos laboratorinės diagnostikos draugijos (PSLD) ir Lenkijos lipidų asociacijos (PoLA) išleistose

gairėse dėl lipidų laboratorinės diagnostikos taip pat rekomenduojama tokius įprastinius lipidų tyrimus kaip mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-C), bendrojo cholesterolio atlikti po valgio. Atvejais, kai po valgio nustatyta trigliceridų koncentracija yra $>4,5$ mmol/l, tyrimą reikia kartoti nevalgius, kadangi trigliceridų (TG) koncentracijos kitimui įtakos turi ir aplinkos veiksniai, įskaitant mitybą, alkoholio vartojimą [14]. Lipidų tyrimus atlikti po valgio rekomenduoja ir Europos aterosklerozės draugija, Danijos klininės chemijos draugija ir Amerikos širdies asociacija [15]. Trigliceridų koncentracijos matavimas, lyginant badavusių asmenų kraujo mėginius su nebadavusių, reikšmingo skirtumo neparodė [9]. Danijos *Herlev* universitetinės ligoninės Kopenhagoje atlikto tyrimo duomenimis, išmatavus 5 538 asmenų trigliceridų koncentraciją serume nevalgius ir po valgio, reikšmingo skirtumo nenustatyta. Trigliceridų koncentracijos mediana tarp valgusiųjų – 1,41 mmol/l, tarp nevalgusiųjų – 1,37 mmol/l (1 lentelė). Lyginant prieš tyrimą nevalgusiųjų TG koncentraciją su valgusiųjų, kai lipidų tyrimo rezultatas buvo $\leq 4,0$ mmol/l, ji buvo 0,01–0,05 mmol/l mažesnė. Nevalgusiųjų, kurių lipidų koncentracija buvo $>4,0$ mmol/l, lyginant su valgusiais tiriamaisiais, rasta 0,27 mmol/l didesnė TG koncentracija. Trigliceridų koncentracija asmenų, sergančių cukriniu diabetu, ir sveikų asmenų mėginiuose buvo panaši. Vadinasi, maistas turi minimalų poveikį plazmos lipidų koncentracijai ir reikšmingų skirtumų nepastebima [9].

Atlikti epidemiologiniai ir klininiai tyrimai rodo, kad naudinga trigliceridus matuoti po valgio siekiant prognozuoti kardiovaskulinių ligų riziką. Lipidai ir lipoproteinai į įprastą paros maisto normą reaguoja minimaliai: keturių retrospektyviųjų studijų duomenimis, vidutiniškai TG koncentracija padidėja 0,3 mmol/l, bendrojo cholesterolio, MTL, ne DTL sumažėja 0,2 mmol, DTL sumažėja 0,1 mmol [7, 9], maisto įtaka lipoproteinui (a), apo B koncentracijai nenustatyta [7]. Trigliceridų koncentracijos matavimas po valgio yra jautresnis tyrimo metodas, ypač svarbus ankstyvos ligos atveju, kadangi gali rodyti kraujo rodiklių pokyčius, kai atliekant tyrimą nevalgius TG koncentracija, didelio tankio lipoproteinų cholesterolio koncentracija patenka į normos ribas [15]. Chilomikronai ir labai mažo tankio lipoproteinai (LMTL), yra nepriklausomi kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniai, lemiantys lipemiją po valgio. Lipoproteinų (Lp) koncentracijos pokyčiai siejami su riebalų įsisavinimu žarnyne po suvartoto maisto, chilomikronų ir LMTL sekrecijos greičiu, intravaskuliniu trigliceridų klirensu ir lipoproteinų metabolizmu kepenyse. Asmenims, turintiems atsparumą insulinui, tai yra sergantiems metaboliniu sindromu ar 2 tipo diabetu, chilomikronų gamyba yra padidėjusi [16]. Metaboliniu sindromu sergantiems asmenims lipemija po valgio yra ankstyvas diabeto diagnostikos požymis. Diabetinės dislipidemijos atveju trigliceridų koncentracija kraujo plazmoje gali būti normali, todėl lipemija po valgio yra svarbus veiksnys sutrikimui diagnozuoti [17]. TG plazmoje svyravimai yra panašūs tiek badaujant, tiek nebadaujant, net ir tiems, kurie turi padidėjusią TG koncentraciją ar serga diabetu [7]. Badavimo atsisakymas

prieš kraujo tyrimus leistų asmenims, sergantiems cukriniu diabetu, išvengti padidėjusios hipoglikemijos rizikos ir palengvintų procedūros prieinamumą įvairesniu laiku, neliktų

būtinybės tyrimą atlikti iš ryto [9], dėl to yra atnaujinami laboratorinių tyrimų algoritmai, nereikalingantys prieš tyrimus nevalgyti [10–12].

1 lentelė. Lipidų tyrimų rezultatai prieš valgi ir po valgio
Table 1. Lipid tests results before and after a standard meal

Tyrimo autoriai	Kraujo rodiklis	Matavimo vienetai	Kraujo rodiklio mediana serume prieš valgi	Kraujo rodiklio mediana serume po valgio	Interpretacija
Amina Masood et al. [3]	Trigliceridai	mmol/l	1,37	1,41	Padidėjo 2,3 %
Wilson Bajaña et al. [10]	Trigliceridai	mmol/l	1,3	2,4	Padidėjo 84,6 %
Louis-Jacques Cartier et al. [20]	Trigliceridai	mmol/l	2,38	2,66	Padidėjo 11,8 %
Louis-Jacques Cartier et al. [20]	Cholesterolis	mmol/l	4,75	4,66	Sumažėjo 1,9 %
Louis-Jacques Cartier et al. [20]	DTL cholesterolis	mmol/l	1,15	1,14	Sumažėjo 0,9 %
Louis-Jacques Cartier et al. [20]	MTL cholesterolis	mmol/l	2,57	2,41	Sumažėjo 6,2 %

Angliavandenių apykaitos pokyčiai

Pastebėta, kad gliukozės koncentracija sparčiausiai kraujyje didėja dėl angliavandenių, nepriklausomai nuo kartu suvartotų baltymų kiekio, o riebalų vartojimas turi gliukozės koncentraciją mažinantį poveikį [19, 20]. Cukrinio diabeto diagnostikos rekomendacijose teigiama, kad tyrimui atlikti būtinas ≥ 8 valandų badavimas prieš gliukozės koncentracijos nevalgius tyrimą ir gliukozės tolerancijos mėginį (GTM) [21]. Lopez-Minguez ir bendraautorių atliktame tyrime nustatyta, kad vėlyvas valgymas tyrimo išvakarėse turi įtakos gliukozės metabolizmui ir yra siejamas su padidėjusia hiperglikemijos rizika, atsparumu insulinui [22]. Glikemijos atsakas po valgio priklauso nuo tokių veiksnių, kaip bendras suvartotas angliavandenių kiekis, angliavandenių ir krakmolo tipai, maisto pagaminimo būdas, maiste esančių mikroelementų kiekis [23]. Tyrimas su mikroelementais atskleidė, kad riešutuose, vėžiagyviuose ir grūdiniuose produktuose esantis varis lemia gliukozės koncentracijos pokyčius. Pastebėta koreliacija tarp padidėjusio kraujyje cirkuliuojančio vario kiekio ir mažesnės gliukozės koncentracijos kraujyje, tačiau nėra aiškaus mechanizmo, aiškinančio gliukozės ir vario sąveikos priežastis [24]. Mikroelementas manganas, esantis ankštinėse ir lapinėse daržovėse, taip pat turi poveikį gliukozės metabolizmui. Dalyvaudamas antioksidantų gamyboje manganas mažina oksidacinį stresą, kuris gali padidinti gliukozės koncentraciją kraujyje. Mangano koncentracijos pokyčiai yra siejami su padidėjusiu atsparumu insulinui ir sumažėjusia gliukozės tolerancija kraujyje [24]. Maiste esantys mikroelementai turi reikšmingą poveikį gliukozės apykaitai, tačiau kiek konkrečiai mikroelementai gali lemti reikšmingus gliukozės koncentracijos svyravimus plazmoje, kol kas nėra nustatyta [25]. Siekiant įvertinti cukrinio diabeto ir koronarinės širdies ligos riziką, pacientai gali būti tiriami naudojant metabolinio sindromo sunkumo įvertį (angl. *MetS severity score*), kurio vienas iš kriterijų yra gliukozės koncentracijos plazmoje nustatymas nevalgius. Vis dėlto, DeBoer ir bendraautorių duomenimis, įvertis yra toks pat tikslus matuojant gliukozės koncentraciją po valgio – nustatyta, kad diabeto rizika statistiškai reikšmingai nesiskiria tarp tirtųjų po valgio ir prieš valgi [25].

Skydliaukės hormonų pokyčiai

Amerikos ir Europos skydliaukės asociacijos išleistose gairėse skydliaukės hipofunkcijos diagnostikai rekomenduojamas tirotrinio hormono (TTH) matavimas kraujyje, tačiau nėra išskiriamas mėginio ėmimo laikas ir badavimo būseną. Pastebėta, kad TTH koncentracijai kraujyje plazmoje įtakos turi ne tik cirkadinis ritmas, bet ir suvartojamo maisto kiekis [26]. Nėra aiškaus mechanizmo, aiškinančio maisto įtaką TTH koncentracijai, tačiau manoma, kad po valgio padidėjusi somatostatino koncentracija slopina TTH sintezę ir sekreciją [9, 15, 29]. Skydliaukės hormonai dalyvauja medžiagų apykaitos greičio reguliacijoje, kepenų ir riebalinio audinio lipolizės, lipogenezės ir *de novo* gliukoneogenezės procesuose, todėl yra svarbūs apetito reguliaciniai veiksniai [28]. Skydliaukės hormonų pokytį lemia maisto produktų pasirinkimas. Pastebėta, kad Viduržemio jūros regiono mityboje dažnai vartojamas alyvuogių aliejus stimuliuoja skydliaukės veiklą, tačiau tikslus veikimo mechanizmas, lemiantis hormonų pokyčius, nėra aiškus [29]. Zupo ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenimis, asmenims, vartojantiems alyvuogių aliejų, būdinga mažesnė trijodtironino (LT3) ir tiroksino (LT4) koncentracija [29]. LT4 koncentraciją kraujyje didina tokie maisto produktai kaip balta skrudinta duona, dešra, makaronai, ryžiai, jūros gėrybės, dumbliai [31, 32]. Duona su grūdais mažina LT4 koncentraciją, tai siejama su šioje duonoje esančiu mažesniu angliavandenių kiekiu, kuris baltoje duonoje yra 5 kartus didesnis [30].

2021 metais Pekino universitetinės pirmosios ligoninės atliktame tyrime nustatytas reikšmingas ryšys tarp tirotrinio hormono koncentracijos kraujyje ir maisto suvartojimo prieš tyrimą. Ištyrus 150 tiriamųjų, atsitiktinių imčių būdu suskirstytų į tris grupes, tai yra prieš tyrimą badavusių, vartojusių 400 kilokalorijų, vartojusių 75 gramus gliukozės, pastebėta tirotrinio hormono pokyčių (2 lentelė). Asmenų, priskiriamų dietos grupei, TTH koncentracija per 2 valandas sumažėjo 32,4 %, prieš tyrimą gliukozę vartojusių asmenų TTH koncentracija sumažėjo 31,5 %. Badavusiųjų grupėje TTH koncentracija mediana sumažėjo tik 5,2 % [26]. Palyginus TTH koncentraciją tarp valgiusių,

nevalgusių ir ribotai kilokalorijų suvartojusių asmenų pastebėta, kad maisto vartojimas prieš tyrimą lemia TTH koncentracijos sumažėjimą kraujo plazmoje ir yra reikšmingas

subklinikinės hipotirozės diagnostikai, kuriai būdinga besimptomė eiga ir pokyčiai pastebimi tik kraujo plazmoje [26].

2 lentelė. TTH koncentracijos rezultatai skirtingose pacientų grupėse
Table 2. TTH variants in various groups

Kraujo rodiklis	Matavimo vienetai	Pacientų grupė	TTH koncentracija kraujyje	TTH koncentracija kraujyje po 2 val.	TTH koncentracijos pokytis procentais
TTH	mU/l	Pacientai, kuriems prieš tyrimą paskirta dieta	2,3	1,5	sumažėjo 32,4 %
TTH	mU/l	Pacientai, kurie prieš tyrimą vartojo gliukozės	2,2	1,4	sumažėjo 31,5 %
TTH	mU/l	Pacientai, kurie prieš tyrimą nevalgė	1,9	1,7	sumažėjo 5,2 %

Hematologinių ir krešėjimo rodiklių pokyčiai

COLABIOCLI taip pat nustatė ryšį tarp maisto vartojimo prieš tyrimus ir hematologinių, krešėjimo rodiklių pokyčių. Lyginant kraujo tyrimo rezultatus prieš valgį ir praėjus 4 val. po valgio pastebėtas statistiškai reikšmingas hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (Hb), hematokrito sumažėjimas (Hct), eritrocitų kiekio sumažėjimas (RBC), vidutinio eritrocitų tūrio sumažėjimas (MCV), leukocitų kiekio padidėjimas (WBC), neutrofilų kiekio (NEU) sumažėjimas, limfocitų kiekio (LYMP) padidėjimas, monocitų kiekio (MONO) padidėjimas, vidutinio trombocitų tūrio (MPV) sumažėjimas, aktyvuoto dalinio tromboplastino laiko (ADTL) pailgėjimas [31].

COLABIOCLI atlikto hematologinio ir krešėjimo tyrimo duomenimis, Hb, Hct, RBC ir MCV rodiklių pokyčius, tai yra sumažėjimą, lėmė hemodiliucija. Tiriamieji prieš tyrimą išgėrė apelsinų sulčių ir jogurto [31], todėl dėl skysčių kiekio padidėjimo kraujyje sumažėjo kraujo ląstelių skaičius [32]. Taip pat keliamas klausimas dėl kitų galimų su maistu susijusių veiksnių, galinčių turėti įtakos tyrimo rezultatams – studija su gyvūnais atskleidė, kad badaujant sumažėja sunaudojamo vandens kiekis, lemiantis organizmo dehidrataciją ir didėjančią Hb, Hct, RBC koncentraciją [31]. Unger ir bendraautorių tyrimas parodė, kad 300 ml vandens suvartojimas prieš tyrimą įtakos rezultatams neturi [31]. MCV pokytis kraujyje siejamas su druskos rūgštį sintetinančiomis skrandžio parietalinėmis ląstelėmis. Druskos rūgšties gamyboje susidaręs bikarbonatas, išskiriamas į veninę kraują, didina jo pH ir veninis kraujas tampa šarminesnis nei arterinis. MCV sumažėjimą lemia ir iš eritrocitų išsiskyręs vanduo su elektrolitais [31]. Kraujyje pastebima leukocitozė po valgio jau žinoma nuo 1932 metų [31]. Limfocitų koncentracijos padidėjimą kraujyje lemia citokino interleukino-6 išsiskyrimas po valgio, kuris stimuliuoja B limfocitus ir palaiko pusiausvyrą tarp reguliacinių ir efektorinių T limfocitų [33]. Jei kraujo ėminys paimamas po valgio, galima lipemija sunkina Hb matavimą ir lemia klaidingai didesnę Hb koncentraciją, hemoglobino koncentraciją eritrocite (MCH), vidutinę hemoglobino koncentraciją eritrocite (MCHC) [18, 36]. Tyrimo duomenimis, valgio sukelta lipemija lemia MPV, ADTL pokyčius. Vidutinio trombocitų tūrio sumažėjimas ir ADTL pailgėjimas sunkina tyrimo rezultatų interpretaciją ir

klaidingai gali būti siejamas su padidėjusia kraujagyslinių ligų rizika [31]. Pastebėta, kad šviesos transmisijos agregometrijai įtaką daro suvartoti riebalai. Dėl chilomikronų formavimosi plazmoje rekomenduojama prieš agregometrinius tyrimus nevalgyti bent 8 valandas (geriausiai 12 valandų), kad sunaudoti riebalai būtų metabolizuoti [35].

Kasos ir kepenų fermentų pokyčiai

Nors Bajaan ir bendraautorių atliktame tyrime kepenų fermentų reikšmingų pokyčių nenustatyta [8], tačiau tyrime, kuriame tirtos antsvorio turinčios, dietos besilaikančios moterys, pastebėtas reikšmingas ryšys tarp mažai kalorijų turinčios dietos ir kepenų fermentų aktyvumo kraujyje pokyčių. Migdolais papildyta dieta, gausi baltymų ir skaidulų, dėl maiste esančių antioksidantų mažina alanino aminotransferazės (ALT), gama glutamiltransferazės (GGT) aktyvumą kraujyje, o aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas nepakinta. Vaisių vartojimas taip pat neturėjo reikšmingos įtakos kepenų fermentų aktyvumui kraujyje. Vis dėlto, norint nustatyti daržovių ir vaisių poveikį ALT aktyvumui, reikalingi išsamesni klinikiniai tyrimai [36].

Boivin ir bendraautoriai nustatė, kad kasos fermentų aktyvumo kraujyje pokyčiams turi įtakos dietos tipas [37]. Bajaan ir kt. nustatė, kad laikantis Andų kalnų dietos statiškai didėja amilazės ir lipazės aktyvumas kraujyje [8], tačiau Lima-Oliveira ir kt. ryšio tarp amilazės aktyvumo pokyčių ir italų dietos nerado. Pastebėta, kad Andų dieta buvo susijusi su didesnėmis bendrojo baltymo ir albumino koncentracijomis, kurios siejamos su padidėjusia po valgio baltymų sintezės stimuliacija [8]. Panašų efektą albuminui nustatė ir Lima-Oliveira su bendraautoriais, tyrinėję italų dietą, tačiau bendrojo baltymo koncentracijos pokytis po valgio nebuvo statistiškai reikšmingas. Galima daryti prielaidą, kad rezultatų skirtumui įtakos turėjo Andų ir italų dietų skirtumas, kadangi Andų dieta pasižymi didesniu baltymų kiekiu [8].

Vitaminų poveikis ir tyrimai

Šiuo metu folio rūgšties tyrimas plazmoje yra atliekamas pacientui nevalgius [38]. Framinghamo širdies studijoje vertinti 885 pacientai, suskirstyti į dvi grupes: vartojantys folio rūgšties preparatus ir folio rūgšties turinčius maisto

produktus ir folio rūgšties papildomai nevartojančius. Šiame tyrime matuotas bendras pacientų folio rūgšties suvartojimas, folio rūgšties bei homocisteino koncentracija plazmoje. Tiems, kurie vartojo folio rūgšties papildus ar maistą, turintį folatų (pvz. pusryčių javinius, žalias lapines daržoves, apelsinų sultis) bent 2 kartus per savaitę, buvo išmatuota reikšmingai didesnė folio r. ir mažesnė homocisteino koncentracija [39]. Yra stiprus ryšys tarp plazmos bendrojo homocisteino ir kardiovaskulinės rizikos. Pastebėta, kad folatų turinčių maisto produktų – vaisių, daržovių bei pusryčių javinių dribsnių vartojimas atvirkščiai koreliuoja su bendrojo homocisteino koncentracija [40]. Taip pat nustatyta, kad skirtingo amžiaus ir lyčių pacientų folio rūgšties koncentracija priklauso nuo skirtingų folio turinčių maisto produktų. Moterys vartoja folio rūgšties papildus, vaisius ir daržoves, vyrai vartoja alų, duoną, kiaušinius, o vyresni nei 80 metų pacientai folio rūgšties daugiausia gauna iš pusryčių javinių, duonos, bulvių [39].

Tiriant biotiną, vandenyje tirpų vitaminą B7, pastebima jo tvirta, stabili, nekovalentinė sąveika su streptavidinu [41]. Atliekant imunocheminius tyrimus, kuriuose naudojama streptavidino ir biotino sąveika, didelė biotino koncentracija plazmoje gali lemti klaidingus laboratorinių tyrimų rezultatus. Jie gali būti klaidingai neigiami ar teigiami, priklausomai nuo biotino dozės, tyrimo metodo bei jautrumo biotinui [41]. Biotino gausu tokiuose maisto produktuose kaip kiaušinio trynys, sojos pupelės, kepenys, inkstuose, mielėse, riešutuose ir sausuose pusryčiuose, taip pat populiarėja ir biotino papildai [41]. Biotino sąveika ypač pavojinga pacientams, kuriems reikalinga skubi kardiologinė pagalba ir nežinantiems apie suvartojamo biotino kiekį [41]. Siekiant sumažinti klaidingų rezultatų tikimybę, rekomenduojama biotino nevartoti bent tris dienas prieš imunocheminius tyrimus ir įspėti laboratoriją, jeigu pacientas jį vartoja [42].

DISKUSIJA

Informacija apie badavimo būtinybę prieš laboratorinius tyrimus yra skirtinga, o tai sunkina flebotomijos standartizavimą įvairiose šalyse. Šiuo metu daugumos šalių rekomendacijose tebėra išlikęs reikalavimas visus kraujo tyrimus atlikti nevalgius 8–12 valandų iki tyrimo [7]. Dažniausiai dėl nevalgymo prieš tyrimus reikalavimo paciento ėminiai imami ir laboratoriniai tyrimai atliekami rytą, kas lemia didelius pacientų srautus ligoninėse, nepatogumą pacientui prisiderinti prie mėginio paėmimo laiko, laboratorijų apkrovą ir mažesnį skaičių tiriamų pacientų per vieną parą [7, 9]. Jeigu maistas neturi įtakos ir tyrimas gali būti atliktas pavalgius, jo atlikimas ne tik rytą galėtų palengvinti laboratorijos darbą ir būtų patogesnis pacientui [9].

Siekiant užtikrinti, kad tyrimų rezultatai būtų tinkamai interpretuojami, svarbu informuoti pacientą apie galimą maisto ir papildų vartojimo įtaką nepriklausomai nuo to, ar tyrimas atliekamas prieš valgį ar po jo [43]. EFLM preanalizinės fazės darbo grupė (WG-PRE) ir Lotynų Amerikos preanalizinės fazės darbo grupė (WG-PRE-LATAM) paskelbė veninio kraujo ėmimo tyrimams rekomendacijas, už kurias balsavo ir Lietuva. Po paciento identifikacijos jo badavimo ar nebadavimo statuso patikrinimas yra pirmas žingsnis, turintis IB lygio

įrodymus [12]. 2019 metais Jungtinės Karalystės klinikinės biochemijos ir laboratorinės medicinos asociacijos (ACB-PASIG) atlikta pacientų apklausa parodė, kad daugiau nei pusė apklaustųjų (103 iš 235) prieš kraujo tyrimą negavo iš gydytojo jokios informacijos apie tinkamą pasiruošimą tyrimui. Dalis respondentų (92 iš 235) buvo informuoti, kad mitybos apribojimai prieš tyrimus nėra taikomi, likusi dalis asmenų (22 iš 235) žinojo, kad reikia vengti tam tikrų produktų, gėrimų ir vaistų [2]. Kaip vieną iš sprendimų autoriai siūlo pateikti pacientams reikiamą informaciją raštu, taip pat iškelti efektyvesnės šeimos gydytojo ir laboratorijos komunikacijos svarbą [2]. DeBoer ir bendraautoriai, ištyrę metabolinio sindromo ryšį su KŠL ir CD, nustatė, kad pacientų, turinčių KŠL ir CD rizikos veiksnių, diagnostiką atitolina būtent badavimo būsenos prieš tyrimus reikalavimas ir su tuo susiję papildomi vizitai, kurie pablogina sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumą [25]. Salvagno ir kt. duomenimis, vidutiniškai 5,5 % visų mėginių, pasiekiančių laboratoriją, nėra tinkami dėl įvairiausių priežasčių [44]. Skačiuojama, kad preanalizinės fazės klaidos kainuoja 0,23–1,2 % bendro ligoninės biudžeto [45]. Nustatyta, kad preanalizinės klaidos Europoje vienam kritinės būklės stacionaro ligoniui kainuoja 177,98 Eur, stacionare gydymui dėl kitų priežasčių – 245,37 Eur, ambulatoriniam ligoniui – 107,62 Eur [45].

Pastebėta, kad yra ir kitokių veiksnių, kurie gali turėti įtakos tyrimo rezultatui: tai sveikatos priežiūros medicinos specialistų kompetencija, paciento padėtis imant ėminį, naudojama įranga ir gydymo įstaigos taikomi algoritmai [31]. Svarbus ir paros laikas – Portugalijoje atliktas tyrimas parodė, kad tokių rodiklių kaip bendrojo bilirubino, BNP, mioglobino, kortizolio, TTH c-galinio telopeptido, prolaktino, AKTH, šlapimo rūgšties kiekio sumažėjimui ir leukocitų, neutrofilų kiekio padidėjimui didesnę įtaką turi tyrimo laikas nei maistas [43].

Visgi yra situacijų, kurioms neįmanoma pasiruošti iš anksto – pavyzdžiui, neatidėliotinos situacijos arba nenutrūkstama parenterinė mityba [31]. Tokiu atveju, norint teisingai interpretuoti tyrimų rezultatus, ypač svarbu žinoti, ar tyrimas atliktas pacientui po valgio [31]. Tam galėtų padėti papildomas įrašas paciento sveikatos istorijoje [12].

IŠVADOS

Pastebėta reikšminga maisto įtaka hematologiniams rodikliams, ADTL bei skydliaukės hormonams, tokiems kaip TTH, LT4, dėl to įprastai prieš atliekant šiuos tyrimus reikėtų laikytis rekomendacijos nevalgyti bent 12 valandų. Gliukozės koncentracijos rezultatai priklauso nuo maiste esančių mikroelementų, dėl to tyrimai gali būti atliekami ir po valgio, ir prieš valgį. Mokslinėje literatūroje pateikta prieštaringa informacija dėl kepenų fermentų pokyčių pavalgius. Lipidų koncentracijos tyrimai gali būti atliekami pavalgius ir būtų naudingi pacientams, turintiems hipoglikemijos riziką. Prieš užsakydami tyrimą gydytojai turi žinoti apie galimas rodiklio variacijas, kad teisingai interpretuotų rezultatus, nes diagnostinės klaidos lemia ne tik pavėluotas ar klaidingas pacientų diagnozes, bet ir perteklinį paciento, personalo laiko ir finansų eikvojimą.

Gauta: 2023 02 28

Priimta spaudai: 2023 05 03

Summary

NON FASTING VERSUS FASTING EFFECT ON LABORATORY TESTING

**Goda Jackutė, Gertrūda Gustaitytė,
Rėda Matuzevičienė, Dovilė Karčiauskaitė**

Objective. This literature review analyzes the latest findings of postprandial response and laboratory testing interactions. Multiple guidelines and clinical studies were evaluated to determine which routine laboratory tests need fasting period.

Methods. Publications were searched using *PubMed*, *Medline*, *ScienceDirect* databases with *MESH* vocabulary. All studies had to match such criteria: had to be in

English, been written in 2017–2023 period and involving human studies.

Results. The first country to question fasting before laboratory tests was Denmark, whose findings revealed that lipid panel could be done after eating and is especially relevant to those patients at risk with hypoglycemia. Even though food containing microelements have a significant effect on glucose fluctuation in plasma, its clinical significance is not clear. There is significant interaction of food and hematology tests: activated partial thromboplastin time, thyroid hormones as thyroxine and thyroid stimulating hormone, these tests need to be performed after 12 hours of fasting period. It is essential to know about food and laboratory testing interplay to properly evaluate specific markers and prevent mistakes in patient's diagnostics and treatment, costing both money and time.

Keywords: postprandial period, fasting, blood specimen collection, diagnostic errors.

LITERATŪRA

- Kościelniak BK, Charchut A, Wójcik M, Sztelfko K, Tomasik PJ. Impact of Fasting on Complete Blood Count Assayed in Capillary Blood Samples. *Lab Med* 2017; 48: 357–61. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmx044>.
- Hepburn S, Jankute M, Cornes M, Rios NR, Stretton A, Costelloe S. Survey of patient perception of pre-analytical requirements for blood testing in the UK and RoI. *Ann Clin Biochem* 2021; 58: 132–40. <https://doi.org/10.1177/0004563220982325>.
- Masood A, Karim MY. The Clinical Approach on Receipt of an Unexpected Laboratory Test Result. *Int J Gen Med* 2020; 13: 969–76. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S269299>.
- Lietuvos sveikatos statistika / Health Statistics of Lithuania – Higienos institutas n.d. <https://hi.lt/lt/lietuvos-sveikatos-statistika-health-statistics-of-lithuania.html> [žiūrėta 2023-02-03].
- Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, Simundic A-M. PREDICT: a checklist for preventing preanalytical diagnostic errors in clinical trials. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2020; 58: 518–26. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1089>.
- Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, Simundic A-M. Blood sample quality. *Diagnosis (Berl)* 2019; 6: 25–31. <https://doi.org/10.1515/dx-2018-0018>.
- Nordestgaard BG. A Test in Context: Lipid Profile, Fasting Versus Nonfasting. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1637–46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.006>.
- Bajaña W, Aranda E, Arredondo ME, Brennan-Bourdon LM, Campelo MD, Espinoza E, et al. Impact of an Andean breakfast on biochemistry and immunochemistry laboratory tests: an evaluation on behalf COLABIOCLI WG-PRE-LATAM. *Biochem Med (Zagreb)* 2019; 29: 020702. <https://doi.org/10.11613/BM.2019.020702>.
- Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology* 2019; 51: 131–41. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.09.062>.
- Blood-sampling systems. World Health Organization; 2010.
- Nikolac N, Supak-Smolčić V, Simundić A-M, Celap I; Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: national recommendations for venous blood sampling. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23: 242–54. <https://doi.org/10.11613/bm.2013.031>.
- Simundic A-M, Bölenius K, Cadamuro J, Church S, Cornes MP, van Dongen-Lases EC, et al. Joint EFLM-COLABIOCLI Recommendation for venous blood sampling: v 1.1, June 2018. *Clin Chem Lab Med (CCLM)* 2018; 56: 2015–38. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0602>.
- Kadić D, Avdagić-Ismić A, Hasić S, Bošnjak F. Fasting state requirements for blood sampling: a survey of patients in Cantonal Hospital Zenica, Bosnia and Herzegovina. *Med Glas (Zenica)* 2021; 18: 352–6. <https://doi.org/10.17392/1347-21>.
- 2020 Guidelines of the Polish Society of Laboratory Diagnostics (PSLD) and the Polish Lipid Association (PoLA) on laboratory diagnostics of lipid metabolism disorders – PMC n. d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7069434/#cit0005> [žiūrėta 2023-01-31].
- Keirns BH, Sciarillo CM, Koemel NA, Emerson SR. Fasting, non-fasting and postprandial triglycerides for screening cardiometabolic risk. *Journal of Nutritional Science* 2021; 10. <https://doi.org/10.1017/jns.2021.73>.
- Bozzetto L, Della Pepa G, Vetrani C, Rivellese AA. Dietary Impact on Postprandial Lipemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020; 11: 337. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00337>.
- Dias CB, Moughan PJ, Wood LG, Singh H, Garg ML. Postprandial lipemia: factoring in lipemic response for ranking foods for their healthiness. *Lipids Health Dis* 2017; 16: 178. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0568-5>.
- Cartier L-J, Collins C, Lagacé M, Douville P. Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large

- cohort of patients presenting at a community hospital. *Clinical Biochemistry* 2018; 52: 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.11.007>.
19. Discordance between postprandial plasma glucose measurement and continuous glucose monitoring. *Am Clin Nutr Oxford Academic* n.d. <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/116/4/1059/6626015?redirectedFrom=fulltext> [žiūrėta 2023-01-31].
 20. The Relationship between Glycemic Index and Health – PMC n. d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7071350/> [žiūrėta 2023-01-31].
 21. DeBoer MD, Filipp SL, Gurka MJ. Associations of a Metabolic Syndrome Severity Score with Coronary Heart Disease and Diabetes in Fasting vs. Non-fasting Individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30: 92–8. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.08.010>.
 22. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk – PMC n. d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893547/> [žiūrėta 2023-01-31].
 23. Papakonstantinou E, Oikonomou C, Nychas G, Dimitriadis GD. Effects of Diet, Lifestyle, Chrononutrition and Alternative Dietary Interventions on Postprandial Glycemia and Insulin Resistance. *Nutrients* 2022; 14: 823. <https://doi.org/10.3390/nu14040823>.
 24. Micronutrients impact the gut microbiota and blood glucose. *Endocrinol* 2021; 250(2) n. d. <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/250/2/JOE-21-0081.xml> [žiūrėta 2023-01-31].
 25. Associations of a Metabolic Syndrome Severity Score with Coronary Heart Disease and Diabetes in Fasting vs. Non-fasting Individuals – PMC n. d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393664/> [žiūrėta 2023-01-31].
 26. Dong A, Huang Y, Huang Y, Jia B. Effects of calorie intake and sampling time on thyroid stimulating hormone concentration. *BMC Endocr Disord* 2022; 22: 85. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01005-7>.
 27. Mahadevan S, Sadacharan D, Kannan S, Suryanarayanan A. Does Time of Sampling or Food Intake Alter Thyroid Function Test? *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21: 369–72. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_15_17.
 28. Food preferences and thyroid hormones in children and adolescents with obesity – PMC n. d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9354398/> [žiūrėta 2023-01-31].
 29. Environmental Factors Affecting Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Hormone Levels – PMC n. d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8234807/#B120-ijms-22-06521> [žiūrėta 2023-01-31].
 30. The effect of food groups and nutrients on thyroid hormone levels in healthy individuals – ScienceDirect n.d. https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900721002562?casa_token=C_SSMytd-J2AAAAAA:pWJNTuOWKrpTAWvwLLZxD3a1EqX-HqbKBXpZ0LQf_6Db-9lQeGVg7g2kzaAFDLP3bN-hKnPXmhEg [žiūrėta 2023-01-31].
 31. Arredondo ME, Aranda E, Astorga R, Brennan-Bourdon LM, Campelo MD, Flores S, et al. Breakfast can Affect Routine Hematology and Coagulation Laboratory Testing: An Evaluation on Behalf of COLABIOCLI WG-PRE-LATAM. *TH Open* 2019; 3: e367–76. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3401002>.
 32. Hemodilution – an overview | ScienceDirect Topics n. d. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hemodilution> [žiūrėta 2023-01-31].
 33. Interleukin-6 Family Cytokines – PMC n. d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5793756/> [žiūrėta 2023-01-31].
 34. Unreliable Automated Complete Blood Count Results: Causes, Recognition, and Resolution – PMC n. d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9057813/> [žiūrėta 2023-01-31].
 35. Magnette A, Chatelain M, Chatelain B, Ten Cate H, Mullier F. Pre-analytical issues in the haemostasis laboratory: guidance for the clinical laboratories. *Thromb J* 2016; 14: 49. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0123-z>.
 36. Mollahosseini M, Daneshzad E, Rahimi MH, Yekaninejad MS, Maghbooli Z, Mirzaei K. The Association between Fruit and Vegetable Intake and Liver Enzymes (Aspartate and Alanine Transaminases) in Tehran, Iran. *Ethiop J Health Sci* 2017; 27: 401–10.
 37. Boivin M, Lanspa SJ, Zinsmeister AR, Go VL, DiMaggio EP. Are diets associated with different rates of human interdigestive and postprandial pancreatic enzyme secretion? *Gastroenterology* 1990; 99: 1763–71. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(90\)90485-j](https://doi.org/10.1016/0016-5085(90)90485-j).
 38. Cahill E, McPartlin J, Gibney MJ. The effects of fasting and refeeding healthy volunteers on serum folate levels. *Int J Vitam Nutr Res* 1998; 68: 142–5.
 39. Tucker KL, Selhub J, Wilson PW, Rosenberg IH. Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 1996; 126: 3025–31. <https://doi.org/10.1093/jn/126.12.3025>.
 40. Pintó X, Vilaseca MA, Balcells S, Artuch R, Corbella E, Meco JF, et al. A folate-rich diet is as effective as folic acid from supplements in decreasing plasma homocysteine concentrations. *Int J Med Sci* 2005; 2: 58–63.
 41. Bowen R, Benavides R, Colón-Franco JM, Katzman BM, Muthukumar A, Sadrzadeh H, et al. Best practices in mitigating the risk of biotin interference with laboratory testing. *Clin Biochem* 2019; 74: 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2019.08.012>.
 42. TechTip: Biotin and IHC Detection – LT n. d. <https://www.thermofisher.com/tr/en/home/life-science/cell-analysis/cellular-imaging/ihc/techtip-biotin-and-ihc-detection.html> [žiūrėta 2023-02-07].
 43. Plumelle D, Lombard E, Nicolay A, Portugal H. Influence of diet and sample collection time on 77 laboratory tests on healthy adults. *Clin Biochem* 2014; 47: 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.11.002>.
 44. Salvagno GL, Lippi G, Bassi A, Poli G, Guidi GC. Prevalence and type of pre-analytical problems for inpatients samples in coagulation laboratory. *J Eval Clin Pract* 2008; 14: 351–3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2007.00875.x>.
 45. Green SF. The cost of poor blood specimen quality and errors in preanalytical processes. *Clin Biochem* 2013; 46: 1175–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.06.001>.