

Pred laboratorijsko analizo

Vpliv bioloških dejavnikov na rezultate krvnih preiskav

Avtor:

dr. Alenka Trampuš Bakija, univ. dipl. biol., spec. med. biokem., ZVD Zavod za varstvo pri delu

Laboratorijske preiskave krvi so v mnogih primerih pomemben del klinične obravnave preiskovancev. Pravilen rezultat prispeva k hitremu in učinkovitemu postavljanju diagnoze, prognoze, zdravljenju in drugi obravnavi ob bolezni. Netočen rezultat lahko pripelje do nepotrebnega dodatnega testiranja, neustreznega zdravljenja, dodatnega stresa pri bolniku in ne nazadnje visokih stroškov obravnave. Boljši vpogled v predanalitične dejavnike, ki izvirajo iz preiskovanja in hkrati vplivajo na biokemične analize krvi ter njihov nadzor, omogoča pravilno interpretacijo testov in z njimi povezane prave odločitve.

VPLIV BIOLOŠKIH DEJAVNIKOV

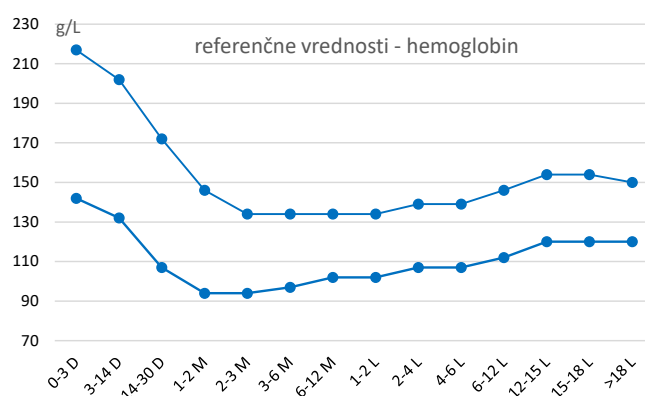
Na nekatere biološke spremenljivke, ki vplivajo na rezultate testov, je nemogoče vplivati. Ti faktorji so spol, rasa, starost preiskovanca, biološki ritmi in fiziološke spremembe med nosečnostjo. Lahko jih delno kontroliramo tako, da npr. izberemo ustrezen čas odvzema vzorca, ali pa jih upoštevamo le kot dejstvo za izbiro ustreznega referenčnega intervala za interpretacijo.

Starost

Od rojstva do pozne starosti se v telesu zgodijo kompleksne fiziološke spremembe. Nekatere so le prehodne, druge pa ostajajo tekom življenja stalne. Razumevanje teh sprememb je pomembno zato, da patološke laboratorijske rezultate razlikujemo od tistih, ki so prisotni zaradi starosti preiskovanca. Za večino biokemičnih parametrov, na žalost pa ne za vse, obstajajo **referenčni intervali**, ki so starostno specifični, zato jih je priporočljivo upoštevati.

V obdobju po rojstvu se poveča število eritrocitov in hemoglobina, ki pa nato pri dojenčkih pade in do 18 leta postopno doseže vrednost kot pri odraslih (Graf 1). Dva do štirikratne razlike pri vrednostih serumske alkalne fosfataze (pomembna pri izgradnji kosti) opazimo med puberteto in nato pri ženskah v menopavzi. Pri odraslih se s starostjo višajo serumske koncentracije holesterola, LDL-holesterola in trigliceridov. Starostno odvisne referenčne intervale moramo upoštevati pri vrednotenju spolnih hormonov (puberteta, menopavza) pri ženskah in moških, ščitničnih hormonov in prostate specifičnega antigena (PSA). Pri sta-

rejši populaciji (>65 let) je pri interpretaciji izvidov potrebno upoštevati tako naravne fiziološke spremembe kot tudi kronične zdravstvene težave, dieto, način življenja in morebiten vpliv zdravil. Starostniki imajo višji serumski kreatinin in sečnino, znižajo pa se jim zaloge železa, vitamina B12 in koncentracija albumina.



Graf 1: Prikaz spodnje in zgornje orientacijske referenčne vrednosti za koncentracijo hemoglobina v krvi v odvisnosti od starosti (starost: D – dan; M – mesec; L – leto)

Rasa

Kar pri nekaj biokemičnih parametrih v serumu so opazne razlike glede na raso preiskovancev. Afriško-ameriška rasa ima višjo koncentracijo proteinov, kreatin kinaze (CK), vitamina B12, lipoproteina LP(a) ter nižjo koncentracijo albuminov, levkocitov in hemoglobina kot kavkazijska populacija. Genetsko okoljski dejavniki lahko tako pomembno vplivajo na koncentracijo posameznih snovi v krvi.

Spol

Posledica hormonskih razlik med spoloma je razlika v mnogih hematoloških in biokemičnih parametrih. Odrasle ženske imajo nižje koncentracije trigliceridov, CK, gama-glutamilttransferaze (GGT), bilirubina, alanin aminotransferaze (ALT), aspartat aminotransferaze (AST), kreatinina, sečnine, sečne kisline, hemoglobina, eritrocitov, alkalne fosfataze (različno v različnih starostih), LDL-holesterola, celokupnega holesterola in železa kot moški. Višje pa imajo vrednosti HDL-holesterola, bakra in retikulocitov. Razlike niso konstantne skozi vsa življenjska obdobja. Marsikatero po starosti 65 let izginejo.

Biološki ritmi

Koncentracije nekaterih laboratorijskih parametrov nihajo v različnih časovnih intervalih: znotraj dneva (cirkadiani ritmi), tedna, meseca (npr. menstruacija) ali leta (letni časi). Pri teh parametrih se je vedno potrebno vprašati, ali je rezultat iz odvzetega vzorca krvi primerljiv s tistim, ki bi bil narejen, če bi meritev opravili ob drugi uri, čez nekaj tednov ali nekaj mesecev. Izrazite **cirkadiane ritme** imajo nekateri hormoni: kortizol (zjutraj 50–100 % višji), testosteron (do 50 % razlike), prolaktin, aldosteron, renin, adenokortikotropni hormon (do 100 % razlike), malo manj nihajo ščitnični hormoni (15–20 % razlike). Tekom dneva se v krvi spreminja koncentracija elektrolitov, železa (do 70 %), eozinofilcev in tudi hemoglobina. Zaradi tega razloga je priporočeno, da se odvzem krvi naredi ob določeni uri.

Koncentracije spolnih hormonov pri ženskah (estrogen, progesteron, luteinizirajoči hormon (LH), folikerstimulirajoči hormon (FSH), aldosteron) vedno vrednotimo glede na fazo **menstrualnega cikla**, ko ugotavljamo stanja, kot so npr. odsotna menstruacija, zmanjšana plodnost ali premenopavza. Znano je, da se med ovulacijo zniža tudi nivo holesterola.

Parametre, ki nihajo **sezonsko**, je potrebno vrednotiti glede na letni čas. Koncentracije vitamina D v krvi so pozimi v geografskem pasu z letnimi časi nižje kot poleti, medtem ko je trijodotironin (T3) pozimi višji.

REFERENČNI INTERVAL

Referenčni interval za laboratorijski test je statistično območje rezultatov, ki ga dobimo s testiranjem „navidežno zdravih“ preiskovancev. Kriterij „navidežno zdrav“ ni predpisan in se lahko med študijami razlikuje. Referenčno območje običajno zajema dve standardni deviaciji od povprečne vrednosti ($\bar{x} \pm 2SD$), kar pomeni, da dobljeno območje velja za 95 % zdrave populacije. Statistično gledano bo 1 od 20 zdravih preiskovancev imel vrednosti izven referenčnega intervala. Zgornja in spodnja meja za parameter tako ne predstavljata meje „nenormalnega“, temveč točko, pri kateri je klinična pomembnost rezultata večja.

Nekatere referenčne vrednosti temeljijo na priporočilih strokovnih teles in so postavljene kot mejne vrednosti, ki optimizirajo obravnavo preiskovanca (primer takšnih so vrednosti za serumski holesterol, HbA1c, TSH v nosečnosti, D-dimer, PČ-INR).

Interpretacija rezultatov izven orientacijskih referenčnih intervalov je zato zelo odvisna od kliničnega ozadja preiskovanca in kliničnega vprašanja ob obravnavi. Referenčne vrednosti za posamezni parameter se med laboratoriji razlikujejo in tudi spreminjajo glede na nova znanja ali spremembo tehnologije merilne metode. Pri interpretaciji rezultatov je priporočeno upoštevati referenčne vrednosti laboratorija, ki je meritev izvedel.

Nosečnost

Pri interpretaciji laboratorijskih rezultatov med nosečnostjo je potrebno upoštevati čas trajanja nosečnosti. Fiziološke spremembe pri nosečnicah vplivajo na delovanje jeter in ledvic, hormonski status je zelo spremenjen. Spremenijo se koncentracije ščitničnih hormonov, amino kislin, elektrolitov, proteinov, trigliceridov, holesterola, faktorjev strjevanja krvi in nekaterih encimov, sedimentacija eritrocitov ter število belih krvnih celic.

VPLIV INDIVIDUALNIH DEJAVNIKOV

Prehrana

Hrana in pijača sta ena od glavnih dejavnikov, ki vplivata na številne parametre v klinični biokemiji. Pomembna sta **režim prehranjevanja** (npr. stradanje, omejevanje kalorij, dehidracija) in **vrsta zaužite hrane** (npr. izločanje posameznih skupin živil, ki vsebujejo maščobe, beljakovine, gluten, minerale). Poznavanje načina prehrane je lahko ključno za postavitev diagnoze ali razumevanje vzroka bolezni. Prvi primer so bolniki s sumom na celiakijo, pri katerih gluten ne sme biti izključen iz prehrane, če želimo zanesljive rezultate seroloških testov. Drugi primer je slabokrvnost zaradi pomanjkanja vitamina B12 (najdemo ga v mesu, mlečnih izdelkih, jajcih) ali železa pri osebah, ki uživajo vegansko prehrano.

Ena večjih dilem v laboratorijski medicini je, v kolikšni meri standardni obrok vpliva na rezultate analiz. Graf 2 prikazuje spremembo nekaterih krvnih parametrov dve uri po obroku. Odvzem krvi **na tešče** je načeloma nepotreben pri tistih parametrih, ki se po obroku spremenijo za manj kot 5 %, saj so te razlike klinično nepomembne. Takšna poenostavitev vpliva hrane pa ne sme biti splošna, saj je v obzir potrebno vključiti vrsto zaužite hrane, čas med obrokom in odvzemom, fizično aktivnost posameznika, morebitno kajenje, uživanje alkohola in še druge dejavnike. Največji vpliv prehrane je opisan pri določanju trigliceridov. Novejše študije so pokazale, da za presejalni pregled lipidnega profila ni potreben odvzem vzorca na tešče. V primeru povišanega celokupnega holesterola (>6 mmol/L oz. >5 mmol/L ob družinski anamnezi bolezni srca in ožilja) je potrebna ponovna določitev razširjenega lipidnega statusa na tešče. Večje število hilomikronov v krvi (največji lipoproteini, ki vsebujejo >80 % trigliceridov) povzroči motnost serumskega vzorca (t. i. **lipemija vzorca**), kar pa lahko moti nekatere laboratorijske analize do te mere, da se jih ne da izvesti.



Velike spremembe v krvni sliki povzroči **stradanje**, daljše od 4 tednov. Znižajo se koncentracije holesterola, trigliceridov, sečnine, GGT, ščitničnih hormonov T3 in T4, dvignejo pa kreatinin, sečna kislina in AST. Mehanizmi, ki pojasnjujejo te spremembe, vključujejo spremembo reabsorpcije snovi, črevesne in jetrne presnove metabolitov ter spremembe regulacije presnove. Zato je za boljšo interpretacijo rezultatov priporočeno, da kadar so odvzemi izvedeni na tešče, čas po zadnjem obroku ni daljši od 12 ur, telesna aktivnost pa je v tem času zmanjšana. To velja predvsem pri določanju serumske glukoze, trigliceridov (kadar so vrednosti nepričakovano visoke) in kreatinina.

Dehidracija povzroči elektrolitsko neravnovesje v telesu in vpliva na presnovo kreatinina, sečnine, albumina, lipidov in hematoloških parametrov.

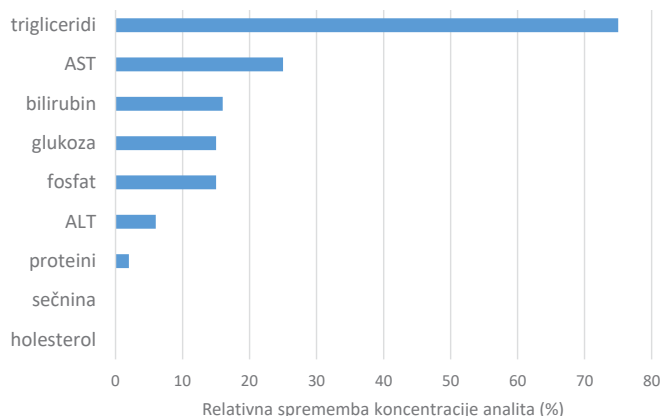
PRIPOROČILA ZA ODVZEM NA TEŠČE

V kolikor je mogoče, je priporočeno odvzeti kri med 7. in 9. uro zjutraj.

Preiskovanec mora biti brez hrane 12 ur pred odvzemom krvi. V tem času lahko zaužije normalne količine vode ali nesladkane pijače. Alkohol se je potrebno izogniti 24 ur pred odvzemom krvi.

Zjutraj na dan odvzema se je priporočljivo izogniti kajenju in pitju pijač, ki vsebujejo kofein (kava, čaj, energetske pijače).

Ustreznost prehranskega režima preveri laboratorijsko osebje pred odvzemom, ki je zadolženo tudi za podajanje ustreznih navodil naročnikom preiskav in preiskovancem pred odvzemom.



Graf 2: Sprememba koncentracije parametrov v serumu 2 uri po obroku (povzeto po viru 5)



Telesna vadba v znatni meri vpliva na laboratorijske rezultate.

Vadba

Telesna vadba v znatni meri vpliva na laboratorijske rezultate, vendar je velikost spremembe odvisna od zdravstvenega stanja preiskovanca, temperature zraka ter vnosa hrane in tekočine. Spremembe se razlikujejo tudi glede na tip telesne vadbe: bodisi gre za kratkotrajno, visoko intenzivno vadbo (fitnes, anaerobni tekaški ali kolesarski trening) ali daljšo aerobno vadbo z nižjo intenzivnostjo (plavanje, kolesarjenje, tek). Poraba celične telesne energije (ATP) pri obeh tipih vadbe poteka različno, zato je razlike v biokemičnih parametrih pričakovati. Precejšnjo vlogo ima tudi količina telesne mišične mase.

Spremembe po vadbi so lahko kratkotrajne ali pa izzvenijo šele po nekaj tednih. V Tabeli 1 navajamo samo nekaj sprememb, ki so pogostejše.

Analit	Sprememba v krvi po vadbi
encim kreatin kinaza (CK)	Višje vrednosti zaznamo nekaj dni do teden po intenzivni ali dolgotrajni aktivnosti (do 4-kratni dvig po maratonu), odvisno tudi od telesne pripravljenosti.
kreatinin, sečnina	Dvig koncentracije izrazito odvisen od mišične mase in pripravljenosti.
hormoni	Dvig koncentracije TSH, T4 in padec koncentracije T3 po visoko intenzivni vadbi.
hematokrit, levkociti, trombociti	Dvig števila krvnih celic zaradi spremembe stopnje hidracije; sočasno s spremembami elektrolitov (padec natrija do 8 %).
jetrni encimi (AST, ALT), laktat dehidrogenaza (LDH), mioglobin	Dvig po redni intenzivni vadbi za moč (dvigovanje uteži); ostanejo višji do 7 dni.
železo	Nizka koncentracija pri vztrajnostnih športnikih zaradi povečane porabe železa.
aktiviran parcialni tromboplastinski čas (APTC), fibrinogen	Nižji po vadbi.
protrombinski čas (PT), D-dimer	Višji po vadbi.

Tabela 1: Spremembe koncentracij laboratorijskih parametrov v krvi po telesni vadbi (povzeto po viru 3)

Kajenje

Kajenje ima na laboratorijske preiskave akutne in kronične učinke. Če pokadimo v eni uri 1–5 cigaret, se dvigne serum-ska koncentracija maščobnih kislin, adrenalina, glicerola, kortizola in aldosterona. Spremembe pri kronični kadilcih so zmerne: imajo višje število levkocitov, lipoproteinov, hematokrita in nekaterih tumorskih označevalcev (CEA), težkih kovin (kadmij, baker), vitaminov ter hormonov v krvi (ACE, prolaktin). Mehanizmi, ki pojasnjujejo delovanja snovi iz tobaka, še niso povsem pojasnjeni, poleg tega pa so odvisni še od spola, starosti, količine cigaret in načina kajenja.

Alkohol

Vpliv alkohola je odvisen od zaužite količine in trajanja uživanja. Kratkotrajni učinki (2–4 ure po zaužitju) povzročijo padec koncentracije glukoze, sočasno pa tudi večje nastajanje sečne kisline zaradi zaviranja glukoneogeneze v jetrih. Prisotna je blaga metabola acidoza, poviša se aldosteron.

Kronično uživanje alkohola se odrazi kot:

- » povišani jetrni encimi (AST, ALT in GGT);
- » povišani trigliceridi, kortizol;
- » povišana sečna kislina in feritin ob maščobnih spremembah v jetrih;
- » povišana CK zaradi alkoholne miopatije srca;
- » hematološke nepravilnosti – anemija, nizko število trombocitov, višji MCV;
- » pomanjkanje vitaminov in mineralov zaradi slabe prehrane in absorpcije snovi v črevesju.

Spremembo, ki jo povzročajo dolgotrajni učinki alkohola v jetrih, izkoriščamo tudi kot diagnostični parameter preverjanja zlorabe alkohola. Ugotavljamo prisotnost transferina z zmanjšano vsebnostjo ogljikovih hidratov (CDT), ki nastane zaradi vpliva alkohola na encimske procese v jetrih.

Zdravila

Jemanje različnih zdravil vpliva na različne laboratorijske rezultate, zato je pomembno, da preiskovanec na to opozori zdravnika ali laboratorijsko osebje. Vpliv zdravil je lahko neposreden (nadomestno hormonsko zdravljenje) ali posreden, kot posledica biološkega učinkovanja. Med slednje sodi vpliv nekaterih zdravil za srce (propranolol), nesteroidnih protivnetnih učinkovin (aspirin, ibuprofen, naproksen ...) ter zdravil za želodec (omeprazol) na čas strjevanja krvi pri bolnikih na antikoagulantni terapiji in vpliv inhibitorjev protonske črpalke na nivo vitamina B12. Zdravila, kot so diuretiki, vplivajo na koncentracijo natrija in kalija. Kadar preiskujemo bakterijske okužbe, pa se nekateri parametri bistveno spremenijo po začetku jemanja antibiotikov.

Vpliv nekaterih dejavnikov lahko s pravilnim načinom odvzema krvi bistveno zmanjšamo.

ZAKLJUČEK

Kadar je le mogoče, mora medicinski laboratorij za biokemične parametre zagotoviti referenčne vrednosti, ki veljajo za določeno starost in spol. Te vrednosti so del laboratorijskega izvida. Vseeno pa je potrebno imeti v mislih, da na rezultate lahko vplivajo prehrana, telesna aktivnost ali druge življenjske navade. Še posebna pozornost je potrebna pri otrocih, starejših osebah, nosečnicah in kronično bolnih. Pri interpretaciji so lahko v pomoč laboratorijski strokovnjaki, ki poznajo vpliv omenjenih predanalitskih dejavnikov. Vpliv nekaterih od njih lahko s pravilnim načinom odvzema krvi bistveno zmanjšamo. Navodila in informacije, povezane s testi, danes marsikateri laboratorij objavi že na spletnih straneh. ■

LITERATURA

1. Guder W, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Biological influences. V: Samples: from the patient to the laboratory. 3rd izd. Wiley-VCH; 2003. str. 6–14.
2. Factors that can affect laboratory investigations. Best Test. 2015.;2015(april):2–11.
3. Peck Palmer O. Effect of age, gender, diet, exercise and ethnicity on laboratory test results. V: Accurate results in the clinical laboratory: a guide to error detection and correction. London, Waltham, MA: Elsevier; 2013. str. 9–17.
4. Lima-Oliveira G, Salvagno GL, Lippi G, Gelati M, Montagnana M, Danese E, in dr. Influence of a regular, standardized meal on clinical chemistry analytes. Ann Lab Med. julij 2012.;32(4):250–6.
5. Cohn JS, McNamara JR, Cohn SD, Ordovas JM, Schaefer EJ. Postprandial plasma lipoprotein changes in human subjects of different ages. J Lipid Res. april 1988.;29(4):469–79.
6. Pasic MD, Colantonio DA, Chan MK, Venner AA, Brinc D, Adeli K. Influence of fasting and sample collection time on 38 biochemical markers in healthy children: a CALIPER substudy. Clin Biochem. oktober 2012.;45(15):1125–30.
7. Lippi G, Banfi G, Church S, Cornes M, De Carli G, Grankvist K, in dr. Preanalytical quality improvement. In pursuit of harmony, on behalf of European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working group for Preanalytical Phase (WG-PRE). Clin Chem Lab Med. februar 2015.;53(3):357–70.
8. Simundic AM, Cornes M, Grankvist K, Lippi G, Nybo M. Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Clin Chim Acta Int J Clin Chem. 15. maj 2014.;432:33–7.
9. Fras Z, Jug B, Cevc M, Medvešek M, e tal. Smernice za obravnavo dislipidemij - slovenski prevod in prilagoditev evropskih smernic = Guidelines for the management of dyslipidemias - Slovene translation and adaptation of the European guidelines. Slovenska kardiologija, nov. 2012; 9 (2): 4-52.