

Bachelorproef

Casusbespreking over 5 verschillende aandoeningen: hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hepatitis B, ferriprievе anemie en chronische lymfatische leukemie.

Medina Groot-Bijgaarden

Alfons Gossetlaan 50, 1702 Groot-Bijgaarden

An Roelandt, stagebegeleider (co-promotor)

Margo Olbrecht, klinisch bioloog (co-promotor)

Amy Van Droogenbroeck

Departement GDT

Bachelor Biomedische Laboratoriumtechnologie

Afstudeerrichting Medische Laboratoriumtechnologie

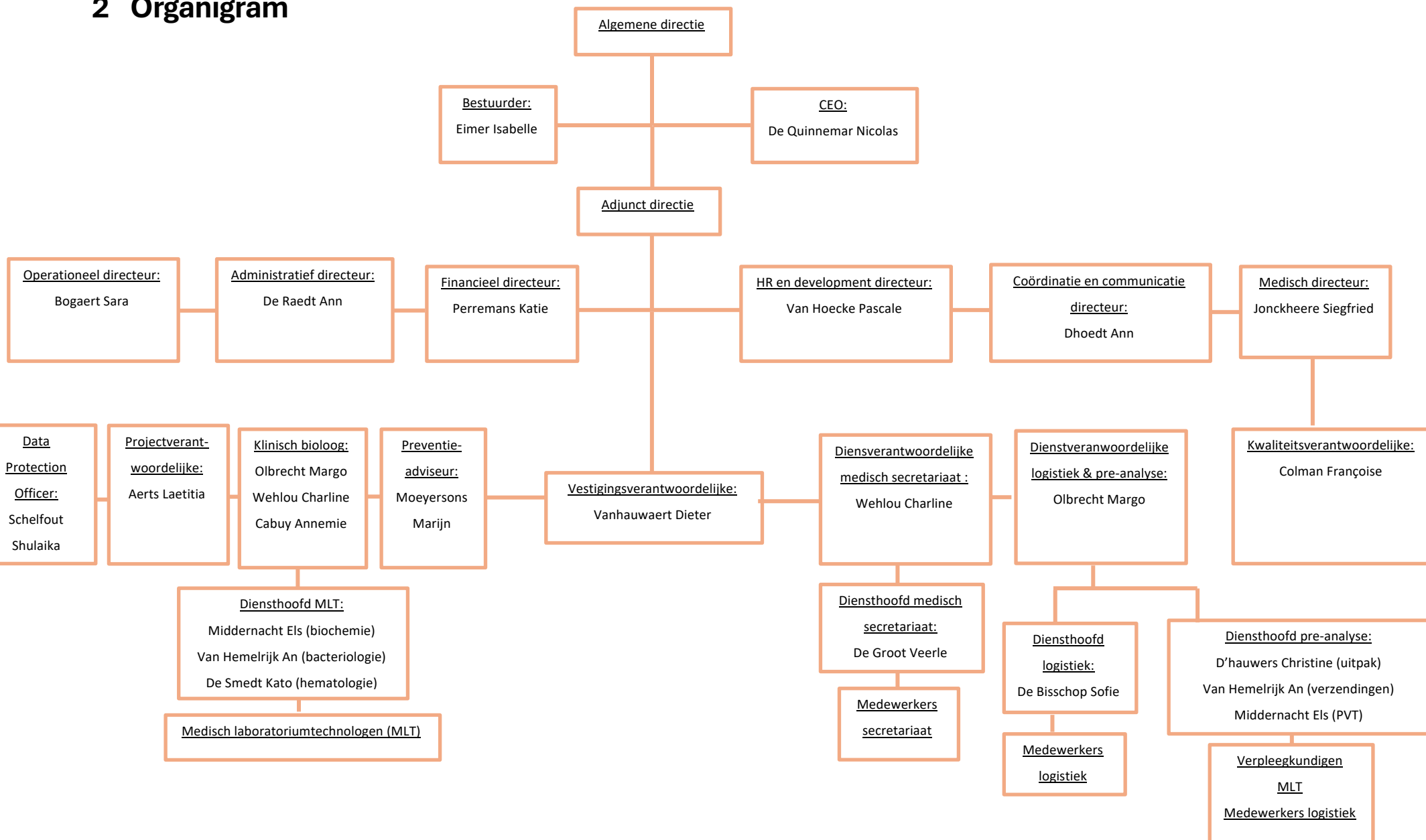
2024-2025

1 Voorwoord

Mijn naam is Amy Van Droogenbroeck, student biomedische laboratoriumtechnologie aan Erasmushogeschool Brussel. Momenteel zit ik in mijn 3^{de} bachelor met als afstudeerrichting medische laboratoriumtechnologie. Tijdens mijn bachelorproefstage (van 06/01/2025 tot en met 28/03/2025) bij Medina Groot-Bijgaarden kreeg ik de kans om ervaring op te doen op de diensten klinische chemie (biochemie en immunologie) en hematologie. In deze bachelorproef worden een aantal casussen besproken die relevant zijn binnen het vakgebied van de biomedische laboratoriumtechnologie.

Bij deze wil ik graag iedereen bedanken die me geholpen en gesteund heeft tijdens het schrijven van deze bachelorproef. Allereerst wil ik graag mijn promotor van Erasmushogeschool Brussel, mevrouw An Roelandt, bedanken voor de ondersteuning en de waardevolle feedback gedurende het schrijven van deze bachelorproef. Daarnaast wil ik mijn stagebegeleider van Medina Groot-Bijgaarden, Margo Olbrecht, bedanken voor de begeleiding en de hulp bij het beantwoorden van al mijn vragen. Ook ben ik de diensthoofden en laboranten van het laboratorium dankbaar voor het delen van hun kennis over het bedienen van de toestellen, wat me een waardevolle ervaring heeft opgeleverd. Tot slot wil ik ook mijn familie en vrienden bedanken voor hun steun en aanmoediging tijdens heel mijn studie.

2 Organigram



3 Inhoudsopgave

1	Voorwoord.....	2
2	Organigram.....	3
3	Inhoudsopgave	4
4	Lijst van afkortingen	6
5	Abstract	7
6	Inleiding	9
7	Toestellen: methoden en technieken	11
7.1	<i>Cobas e801</i>	11
7.2	<i>Cobas c702.....</i>	12
7.3	<i>Sysmex-XN series</i>	13
8	Casusbespreking.....	14
8.1	<i>Casus 1: Opsporing van hypothyroïdie op basis van serumwaarden</i>	14
8.1.1	Achtergrond en probleemstelling	14
8.1.2	Materiaal en methoden	14
8.1.3	Kwaliteitscontroles	15
8.1.4	Resultaten	15
8.1.5	Discussie.....	15
8.2	<i>Casus 2: Opsporing van hyperthyroïdie op basis van serumwaarden</i>	17
8.2.1	Achtergrond en probleemstelling	17
8.2.2	Materiaal en methoden	17
8.2.3	Kwaliteitscontroles	17
8.2.4	Resultaten	17
8.2.5	Discussie.....	18
8.3	<i>Casus 3: Serologische detectie van hepatitis B.....</i>	19
8.3.1	Achtergrond en probleemstelling	19
8.3.2	Materiaal en methoden	20

8.3.3	Kwaliteitscontroles	20
8.3.4	Resultaten	21
8.3.5	Discussie.....	22
8.4	<i>Casus 4: Hematologische detectie van chronische lymfatische leukemie via EDTA- volbloed</i>	23
8.4.1	Achtergrond en probleemstelling	23
8.4.2	Materiaal en methoden	24
8.4.3	Kwaliteitscontroles	25
8.4.4	Resultaten	25
8.4.5	Discussie.....	27
8.5	<i>Casus 5: Opsporing van ferripriev anemie aan de hand van hematologische en serologische parameters</i>	28
8.5.1	Achtergrond en probleemstelling	28
8.5.2	Materiaal en methoden	28
8.5.3	Kwaliteitscontroles	29
8.5.4	Resultaten	29
8.5.5	Discussie.....	29
9	Besluit	30
10	Referenties	32
11	Bijlagen	37

4 Lijst van afkortingen

ALP	Alkalisch fosfatase
ALT	Alanine-aminotransferase
Anti-HBc	Hepatitis B kerneiwitten antistoffen
Anti-HBs	Hepatitis B-oppervlakte antigen antistoffen
AST	Aspartaat-aminotransferase
CLL	Chronische lymfatische leukemie
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
ECLIA	Elektrochemiluminescentie-immunoassays
EDTA	Ethyleen-diamine-tetra-azijnzuur
EIA	Enzym-immunoassay
FSC	Forward scatter
FT3	Vrij Tri-joodthyronine
FT4	Vrij Thyroxine
GGT	Gamma-glutamyltransferase
Hb	Hemoglobine
HBsAg	Hepatitis B-oppervlakteantigen
HBV	Hepatitis B virus
Hct	Hematocriet
IRIA	Immuno-radiometrische assay
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume
MLT	Medisch laboratoriumtechnoloog
QC	Kwaliteitscontrole
RBC	Rode bloedcellen
RIA	Radio-immunoassay
RNA	Ribonucleïnezuur
SFL	Side fluorescence light
SLS	Sodium Lauryl Sulfaat
SSC	Side scatter
T3	Tri-joodthyronine
T4	Thyroxine
TPO	Thyroid peroxidase
TRH	Thyrotropin releasing hormone
TSH	Thyroid stimulerend hormoon
WBC	Witte bloedcellen

5 Abstract

Introductie:

Deze bachelorproef richt zich op vijf veelvoorkomende aandoeningen: hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hepatitis B, ijzergebreksanemie en chronische lymfatische leukemie (CLL). De pathofysiologie en diagnostiek van elke aandoening is verschillend. De medische laboratoriumdiagnostiek is essentieel om een diagnose vast te stellen, een behandeling op te starten of aan te passen en om het verloop van de ziekte op te volgen.

Doel:

Deze casusbespreking heeft als doel om beter te begrijpen hoe diverse laboratoriumdiagnostiek bijdraagt aan het stellen van diagnoses en het opvolgen van behandelingen. Door casussen te onderzoeken, wordt vastgesteld welke laboratoriumparameters afwijkend zijn, op welke manier ze verschillen per aandoening en wat hun klinische betekenis is.

Materiaal & methoden:

De laboratoriumtesten werden uitgevoerd op geavanceerde toestellen. De Cobas e801 (Roche) bepaalde laboratoriumparameters aan de hand van elektrochemiluminescente-immunoassays. Sommige parameters werden volgens het sandwich principe bepaald, terwijl andere parameters volgens het competitief principe werden bepaald. Daarnaast is er de Cobas c702 (Roche) die biologische parameters heeft gemeten aan de hand van fotometrie op twee manieren: turbidimetrisch of colorimetrisch enzymatisch. De hematologische aandoeningen werden voornamelijk bepaald door de Sysmex-XN. Deze automatische celteller heeft zowel erythrocytaire, trombocytaire als leukocytaire parameters gemeten. Bovendien maakte de Sysmex-SP bij een afwijkend resultaat steeds een bloedsruijkje. Deze bloedsruijkjes werden steeds geanalyseerd met de Cellavision DM.

Resultaten:

De resultaten van de casussen bevestigen de typische laboratoriumafwijkingen voor elke aandoening. Hypothyroïdie wordt gekenmerkt door een afname van FT4 en een toename van TSH, terwijl hyperthyroïdie wordt gekenmerkt door een verlaagde TSH en een toename van FT3 en FT4. De positieve uitslag voor HBsAg, anti-HBc en een verhoogd leverenzym ALT bevestigen de aanwezigheid van een hepatitis B infectie. CLL wordt gekarakteriseerd door een hoger aantal lymfocyten, abnormale morfologie en afwijkende scattergram. De lage waarden voor Hb, MCV, ferritine, ijzer en ijzersaturatie tonen aan dat het wel degelijk gaat om de aandoening ijzergebreksanemie.

Conclusie:

Deze bachelorproef laat zien dat laboratoriumdiagnostiek cruciaal is om diagnoses te stellen en om de voortgang van de bestudeerde aandoeningen op te volgen. Het toepassen van technologieën zoals de Cobas- en Sysmex-toestellen levert betrouwbare uitkomsten die essentieel zijn voor een nauwkeurige klinische beslissing. Het juist interpreteren van laboratoriumresultaten is cruciaal voor een doeltreffende behandeling van de patiënt.

Introduction

This Bachelor's thesis focuses on five common disorders: hypothyroidism, hyperthyroidism, hepatitis B, iron deficiency anemia and chronic lymphocytic leukemia (CLL). The pathophysiology and diagnostics of each condition are different. Medical laboratory diagnostics are essential for establishing a diagnosis, initiating or adjusting treatment and monitoring the course of the disease.

Purpose:

This case study aims to better understand how various laboratory diagnostics contribute to diagnosis and treatment follow-up. By examining cases, it will identify which laboratory parameters are abnormal, how they differ by condition and their clinical significance.

Material & methods:

Laboratory tests were performed on advanced equipment. The Cobas e801 (Roche) was used to determine laboratory parameters using electrochemiluminescent immunoassays. Some parameters were determined according to the sandwich principle, while others were determined according to the competitive principle. The Cobas c702 (Roche) measured biological parameters by photometry in two ways: turbidimetric or colorimetric enzymatic. Hematological conditions were mainly determined by the Sysmex-XN. This automatic cell counter measured erythrocyte, thrombocyte and leukocyte parameters. Moreover, the Sysmex-SP made blood smears in case of an abnormal result, which was later determined with the Cellavision DM.

Results:

Case results confirmed the typical laboratory abnormalities for each condition. Hypothyroidism is characterized by decreased FT4 and increased TSH, while hyperthyroidism is characterized by decreased TSH and increased FT3 and FT4. Positive results for HBsAg, anti-HBs and elevated liver enzyme ALT confirm the presence of a hepatitis B infection. CLL is characterized by a higher lymphocyte count, abnormal morphology and deviant scatter diagram. The low values for Hb, MCV, ferritin, iron and iron saturation show that the condition is indeed iron deficiency anemia.

Conclusion:

This bachelor's thesis shows that laboratory diagnostics are crucial for diagnosing and monitoring the progress of the studied conditions. Applying technologies such as the Cobas and Sysmex devices provides reliable outcomes that are essential for making accurate clinical decisions. Correct interpretation of laboratory results is crucial for effective patient treatment.

6 Inleiding

In een medisch laboratorium is routine-onderzoek van cruciaal belang om een correcte diagnose en behandeling van aandoeningen en ziekten te achterhalen. In deze bachelorproef worden vijf casussen over vijf verschillende aandoeningen besproken. De aandoeningen zijn: hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hepatitis B, ferriprive anemie en chronische lymfatische leukemie (CLL).

De schildklier-aandoeningen hypothyroïdie en hyperthyroïdie zijn frequent voorkomende endocriene aandoeningen en hebben een groot effect op het lichaam. De schildklierhormonen thyroxine (T4) en trijoodthyronine (T3) zijn noodzakelijk voor de groei, ontwikkeling en differentiatie van het lichaam (Bossuyt & Boeynaems, 2001). Schildklierhormonen beïnvloeden veel belangrijke metabole processen, dus het is van cruciaal belang dat de concentratie van deze hormonen zich tussen de normaalwaarden bevinden. Indien dit niet het geval is, kunnen er gevolgen ontstaan voor het cardiovasculair systeem, de gewrichten en andere systemische organen (Biondi & Cooper, 2008). Ze veroorzaken veel symptomen en systemische neveneffecten. Dit maakt een nauwkeurige diagnose en behandeling essentieel. Daarnaast is er een multidisciplinaire aanpak vereist om deze aandoeningen te behandelen. Bovendien spelen de laboratoriumonderzoeken zoals de bepalingen van thyroïd stimulerend hormoon (TSH), vrij trijoodthyronine (FT3) en vrij thyroxine (FT4) een belangrijke rol in zowel de diagnose als de behandeling van deze aandoeningen (Chaker et al., 2017) & (Brent, 2008).

Hepatitis B is een leveraandoening, die wordt veroorzaakt door het hepatitis B virus (HBV) (Rajoriya et al., 2017). De lever is een essentieel orgaan en speelt een grote rol bij veel belangrijke metabole processen in het menselijk lichaam (Racanelli & Rehmann, 2006). De infectieziekte hepatitis B komt wereldwijd veel voor en kan de oorzaak zijn van een leverontsteking, waarbij leverparenchym schade kan optreden. Het parenchym is het functionele weefsel van de lever dat voornamelijk uit hepatocyten (levercellen) bestaat. Indien deze infectieuze ziekte onbehandeld blijft, kan dit leverfibrose of levercirrose tot gevolg hebben op lange termijn. Preventie, vroege diagnose en behandeling is cruciaal (Stauffer et al., 2012). Diagnose van hepatitis B is gebaseerd op verschillende serologische parameters. Hierdoor is een casus over hepatitis B een zeer interessant laboratoriumonderwerp om te bespreken (Towell & Cowie, 2012). Hepatitis B is een belangrijk onderwerp binnen de volksgezondheid en infectieziektebestrijding, aangezien het kan voorkomen worden door vaccinatie (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, 2015).

CLL is een ziekte waarbij er een klonale proliferatie en accumulatie van de B-lymfocyten ontstaat. Deze klonale proliferatie kan zowel in het bloed, als in het beenmerg, lymfeklieren en de milt plaatsvinden. Het gevolg hiervan is een gestegen lymfocytose in het bloed, wat een belangrijke diagnostische parameter is van de aandoening (Rozman & Montserrat, 1995). Flowcytometrie en microscopie zijn technieken waarbij cellen worden geïdentificeerd en spelen een cruciale rol in de diagnose van CLL (Rawstron et al., 2018). De diversiteit aan technieken maakt CLL een interessant onderwerp om te bespreken. CLL verloopt meestal indolent, dit wil zeggen dat het lang kan duren voordat er symptomen optreden. Naarmate de ziekte vordert kunnen er symptomen zoals vermoeidheid, vergrote lymfadenopathieën en organomegalie van de milt en de lever waargenomen worden. Door een verzwakte immuniteit kan een CLL-patiënt meer vatbaar zijn voor infecties (UMC Utrecht, z.d.).

Anemie of bloedarmoede is een tekort aan rode bloedcellen (RBC) of hemoglobine (Hb) in het bloed (Boogaerts & Verhoef, 2019). Ferripriev anemie of ijzergebreksanemie is de meest voorkomende vorm van anemie en wordt veroorzaakt door een ijzertekort in het bloed, wat essentieel is voor productie van hemoglobine en vervolgens het transport van zuurstof naar de weefsels (Hoffmann et al., 2007). Bij anemie kunnen symptomen zoals vermoeidheid, kortademigheid, duizeligheid, cardiorespiratoire klachten, koude huid, ... etc voorkomen (Ludwig & Strasser, 2001). Om ferripriev anemie te diagnosticeren worden verschillende laboratoriumtesten uitgevoerd: volledige celtelling, immunoturbidimetrische assays, microscopie, ... etc (Cascio et al., 2017) & (Hoffmann et al., 2007). Dit maakt de casus interessant om te bespreken.

Deze casussen zijn gekozen omdat ze elk een unieke uitdaging vormen binnen het medisch laboratoriumonderzoek en een breed spectrum aan diagnostische methoden vereisen. De vijf verschillende casussen zullen inzichten weergeven over de medische praktijken die hierbij aan te pas komen. De bachelorproef zelf is als volgt opgebouwd: in een eerste paragraaf worden drie belangrijke toestellen en de bijbehorende meetmethoden behandeld. Daarna volgt het deel casusbespreking waarbij per casus achtereenvolgens ingegaan wordt op de klinische presentatie, de analysetechnieken en de diagnostiek. Tenslotte is er op het einde een conclusie waarbij de belangrijkste inzichten en aanbevelingen van de casussen zullen samengevat worden.

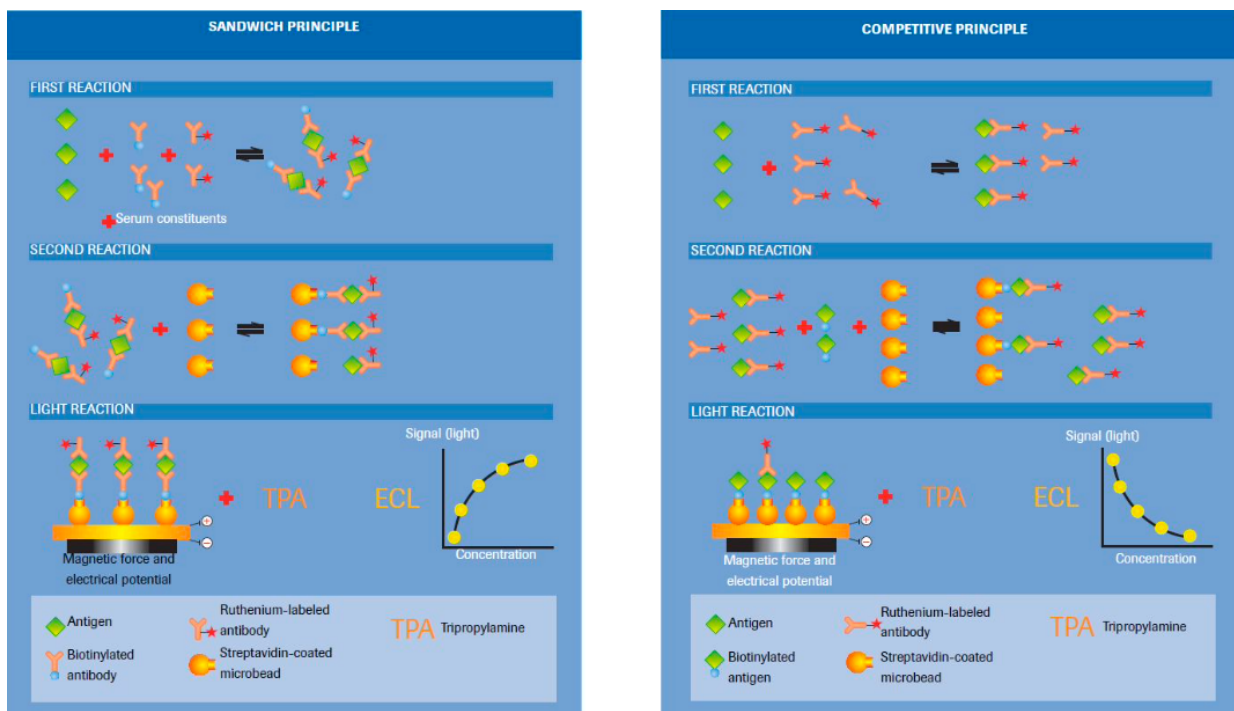
7 Toestellen: methoden en technieken

7.1 Cobas e801

De Cobas e801 van Roche wordt gebruikt om de concentratie te bepalen van specifieke biomoleculen in serumstalen. Deze waarden worden kwantitatief bepaald met behulp van elektrochemiluminescentie-immunoassays (ECLIA).

Elektrochemiluminescentie maakt gebruik van elektroden waarbij de te detecteren parameters reacties ondergaan waarbij elektronenoverdracht plaatsvindt. Hierdoor zullen elektronen zich in een aangeslagen toestand bevinden, waardoor ze licht kunnen uitstralen. Hierdoor kan de aanwezigheid van parameters bepaald worden aan de hand van emissie van licht (Richter, 2008).

Afhankelijk van de aard van de biomolecule wordt een passende immunoassay toegepast, waarna de concentratie vervolgens gemeten zal worden met behulp van elektrochemiluminescentie. De sandwich immunoassay wordt toegepast op grotere analyten. Bij deze immunoassay zal het doelwitmolecule zich aan twee antilichamen binden. Het primaire antilichaam zal vastgebonden zijn aan een drager, terwijl het secundaire antilichaam, gelabeld met een luminofoor, los circuleert in de vloeistof (Premnath & Zubair, 2023). Kleinere analyten zullen via een competitieve immunoassay bepaald worden. Hierbij zullen de doelwitmoleculen in het serumstaal in competitie treden met de luminescent gelabelde antigenanalogen om te binden aan specifieke antilichamen (Rizzo, 2022) (zie *Figuur 1*).



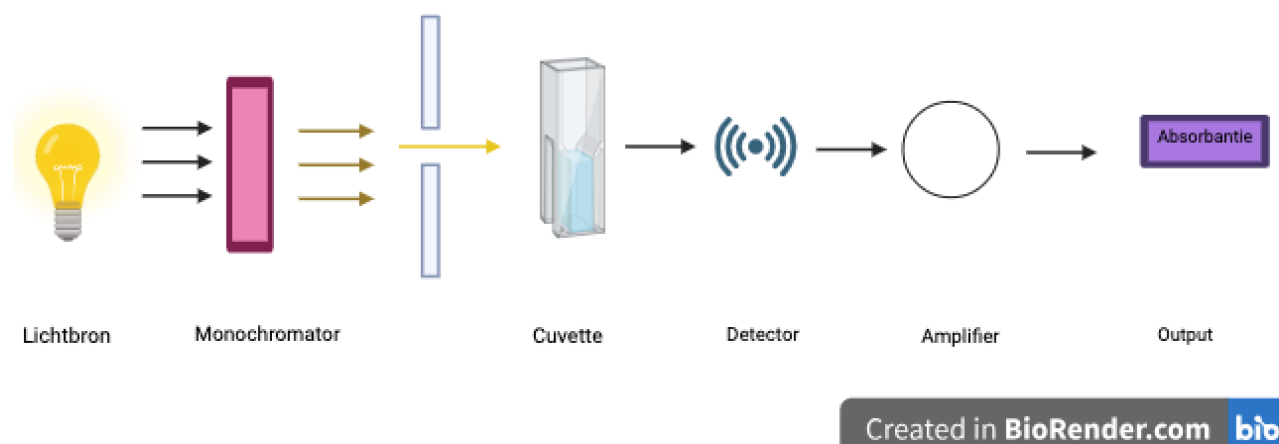
Figuur 1: Sandwich- en competitive immunoassay principe (uit Oosterlynck, persoonlijke communicatie, 10 december 2024).

Bij een sandwich immunoassay zal het primair antilichaam (biotine-gelabeld) en het secundaire antilichaam (ruthenium-gelabeld) binden aan het doelwitmolecule waardoor een sandwich ontstaat. De immuuncomplexen zullen door streptavidin-coated microbeads vastgehouden worden. Er zal een lichtreactie ontstaan, wanneer er een elektrisch potentiaal wordt gevormd. Het lichtsignaal is recht evenredig met de concentratie van het doelwitmolecule. Bij een competitieve immunoassay zal het doelwitmolecule concurreren met een biotine-gelabelde antigenaaloog om te binden aan antilichamen. De immuuncomplexen worden door streptavidin-coated microbeads vastgehouden. Door elektrische stroom zal er een chemische reactie ontstaan waarbij lichtproductie het gevolg is. Hoe meer doelwitmolecule aanwezig is in het staal, hoe minder licht er geproduceerd wordt, want de gelabelde antigenanalogen krijgen minder kans om te binden met antilichamen. Bijgevolg is de concentratie van de doelwitmolecule omgekeerd evenredig met het lichtsignaal (Oosterlynck, persoonlijke communicatie, 10 december 2024).

7.2 Cobas c702

De Cobas c702 maakt gebruik van fotometrie om de concentratiegehalten van specifieke biologische parameters te bepalen. Er zijn twee verschillende soorten technieken die hierbij kunnen gebruikt worden om parameterconcentraties te bepalen: de turbidimetrische methode en de colorimetrische enzymatische methode.

Fotometrie is een meetmethode waarbij er licht door het staal gaat, waardoor zowel lichtverstrooiing, lichtabsorptie als lichtemissie optreedt. De lichtabsorptie zal gemeten worden en staat in verband met de concentratiebepaling van de te bepalen analyten. De concentratie van een bepaalde gemeten parameter zal een recht evenredig verband vertonen met de hoeveelheid geabsorbeerde licht (Skoog et al., 2017) In *Figuur 2* staat het principe van fotometrie beschreven.



Figuur 2: Fotometrie principe (afbeelding gemaakt met BioRender):

Fotometrie is een techniek die gebruik maakt van monochromatisch licht, dit wil zeggen dat er maar één enkele golflengte geselecteerd wordt. Hiervoor zal het licht afkomstig van de lichtbron door een monochromator geleid worden. Daarna zal het licht passeren door de cuvette waar het deels zal geabsorbeerd worden door de aanwezige parameters in het staal. De mate van absorptie is afhankelijk van de concentratie van de te detecteren parameter. Hierna zal het licht de detector bereiken, waarbij licht zal omgezet worden in een elektrisch signaal. Dit elektrisch signaal zal dankzij een amplifier versterkt worden. Het versterkte signaal zal in de vorm van absorbantie weergegeven worden bij de output op de computer (Skoog et al., 2017).

De colorimetrische enzymatische methode is een techniek waarbij enzymen zullen gebruikt worden om een specifieke biochemische reactie op te wekken of te versnellen. Er zal een verandering van kleur optreden tijdens deze specifieke reactie. Deze kleurverandering zal gemeten worden met behulp van fotometrie. De intensiteit van de kleur heeft een recht evenredig verband met de concentratie van de te bepalen biologische parameter (Szasz, 1974).

Immunoturbidimetrie is een techniek waarbij de troebelheid van een staal wordt gemeten aan de hand van fotometrie. Deze troebelheid zal vaak worden veroorzaakt door het ontstaan van antigeen-antilichaamcomplexen (Lizana & Hellsing, 1974).

7.3 Sysmex-XN series

De Sysmex-XN is een automatische hematologische celteller die gebruik maakt van verschillende technieken zoals fluorescence flow cytometrie, impedantie en de Sodium-Lauryl-Sulfaat-(SLS)-methode om verschillende hematologische parameters in ethyleen-diamine-tetra-azijnzuur-(EDTA)-bloedstalen te kunnen analyseren.

Fluorescence flow cytometrie wordt toegepast om de verscheidene witte bloedcellen (WBC) te tellen en te differentiëren (Sysmex, z.d.). Bij deze techniek worden cellen door een smalle vloeistofstroom geleid en vervolgens bestraald met een laser. De volgende kenmerken van de cellen worden bepaald door fluorescentie en lichtverstrooiing: celgrootte (forward scatter (FSC)), integriteit/ granulariteit (SSC) en RNA- en DNA-inhoud (SFL) (Visser, z.d.). De verschillende WBC zullen elk individueel geëvalueerd worden en tot een bepaalde celpopulatie toegewezen (Sysmex, z.d.). De Mahalanobis-afstand is een essentiële statistische maat die toegepast wordt om te bepalen bij welke celpopulatie of cluster van cellen het celsignaal het dichtst bij ligt. Deze maat houdt rekening met de vorm, spreiding en oriëntatie van een bepaalde celpopulatie. De Mahalanobis-afstand is essentieel, omdat deze statistische maat betrouwbaarder is bij overlappende celpopulaties (Fišer et al., 2012).

Bloedplaatjes, RBC en hematocriet (Hct) worden bepaald met behulp van impedantie op basis van hydrodynamische focusering. Hydrodynamische focusering zorgt ervoor dat de cellen één voor één in een rechte lijn worden geleid tot voorbij de meetzone, door middel van een omringende vloeistof (sheath fluid) (Golden et al., 2011). De meetzone bestaat uit een resistentie, die zal onderbroken worden wanneer er een cel passeert. Deze onderbreking zorgt voor het ontstaan van een puls. De totale hoogte van de pulsen kan herleid worden naar de Hct-waarde (Visser, z.d.).

De erythrocytaire parameter Hb wordt bepaald aan de hand van de SLS-methode. Bij deze methode zal hemoglobine vrijkomen, wanneer de celmembraan van de RBC gelyseerd worden. Hemoglobine zal binden aan de hydrofobe groepen van SLS en globine. Dit heeft een structurele verandering tot gevolg. Wanneer zuurstof zal binden aan de haeme-groep, zal Fe^{2+} geoxideerd worden tot Fe^{3+} . Vervolgens zullen de hydrofiele groepen van SLS binden aan Fe^{3+} (Oshiro et al., 1982). Dit stabiele complex zal gemeten worden aan de hand van de absorptie bij een golflengte van 555 nm. De parameters mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC), mean corpuscular hemoglobin (MCH) en mean corpuscular volume (MCV) worden afgeleid uit de gemeten Hb en celtellingen (Visser, z.d.).

8 Casusbespreking

8.1 Casus 1: Opsporing van hypothyroïdie op basis van serumwaarden

8.1.1 Achtergrond en probleemstelling

De schildklierhormonen worden pas geproduceerd als er een signaal wordt vrijgegeven aan de schildklier. De hypothalamus secreteert thyrotropin releasing hormone (TRH) en zet de hypofyse aan tot secretie van TSH. Schildklierhormonen (T3 en T4) worden geproduceerd na signaal van TSH (Ortiga-Carvalho et al., 2016). Jodium is een essentieel element om de productie van het schildklierhormoon te verwezenlijken (Zimmermann, 2009). T3 en T4 kunnen zowel gebonden aan transporteiwitten als ongebonden circuleren in de bloedbaan, maar enkel de vrije fractie is biologisch actief. De binding van de hormonen aan transporteiwitten voorkomt een snelle afbraak (MedlinePlus, 2024).

Wanneer er een te lage concentratie van FT3 en FT4 aanwezig is in het bloed, is er sprake van hypothyroïdie of schildklierhormoontekort. Door het negatieve feedbackmechanisme zal de TSH-concentratie hoger liggen dan de normaalwaarden (Chaker et al., 2017). Een mogelijke oorzaak van hypothyroïdie is de ziekte van Hashimoto. De ziekte van Hashimoto is een auto-immuunziekte, waarbij de aanwezigheid van auto-antilichamen de werking van de schildklier inhiberen. Symptomen van deze ziekte zijn onder andere: verandering van het lichaamsgewicht, vermoeidheid, sneller koud hebben, zwakte en depressie (Chiovato et al., 2019). Thyroïditis of een schildklierontsteking kan ook een oorzaak zijn van hypothyroïdie. Meestal omvat deze ontsteking een korte toxische fase waarbij hyperthyroïdie (verhoogd FT3 & FT4, verlaagd TSH) voorkomt, waarna het gehalte aan schildklierhormoon terug daalt. Deze hypothyroïdie (verlaagd FT3 & FT4, verhoogd TSH) blijft permanent (Sweeney et al., 2014).

De schildklierfunctie wordt geëvalueerd op basis van een aantal routinetesten in het laboratorium. Hierbij worden zowel de hormonen in de circulatie als de activiteit van de schildklier gemeten (Bossuyt & Boeynaems, 2001). Radio-immunoassays (RIA) en immunoradiometrische assays (IRIA) waren vroeger de meest gebruikte methoden om de concentratie te bepalen van FT3, FT4 en TSH. Een RIA wordt uitgevoerd op basis van een competitieve immunoassay in tegenstelling tot de IRIA die volgens het sandwich principe wordt uitgevoerd. Deze technieken worden nu minder gebruikt, omdat ze gebruik maken van gevaarlijke radioactieve isotopen en hieraan veiligheidsrisico's verbonden zijn. Tegenwoordig is de meest gebruikte techniek de ECLIA om deze parameters te bepalen (Sánchez-Carbayo et al., 1999). Dit zijn technieken die gebruikmaken van niet-radioactieve signalen zoals fluorescentie en luminescentie (Bossuyt & Boeynaems, 2001). Het is niet altijd noodzakelijk om de concentratie van FT3 te bepalen, want FT4 zal in grotere hoeveelheden aanwezig zijn. FT4 is namelijk het prohormoon dat massaal door de schildklier zal geproduceerd worden. FT4 wordt in de weefsels omgezet tot het actieve hormoon FT3 (Guerra et al., 2013).

8.1.2 Materiaal en methoden

De parameters TSH, FT3 en FT4 worden bepaald met de Cobas e801 van Roche door middel van een ECLIA. Het TSH-gehalte in serumstalen zal via het sandwich-principe bepaald worden (Wu, 2006) & (Surks et al., 1990). Voor de parameters FT3 en FT4 zal een competitieve immunoassay toegepast worden (Ekins, 1990). Het gebruikte toestel en de meetprincipes staan hierboven beschreven onder de titel 'Cobas e801'.

8.1.3 Kwaliteitscontroles

Voor de Cobas e801 worden de Multichem IA Plus controles van de firma Technopath gebruikt ter controle van serumstalen voor de schildkliertesten. De controles worden in de diepvries bewaard (bij -20 °C op één lijn). Er bestaan 3 verschillende concentratielevels, level 1 (laag), level 2 (midden) en level 3 (hoog).

Alvorens de controles worden uitgevoerd, zal er eerst moeten gekeken worden naar welke parameters gekalibreerd moeten worden. Alle parameters die op de Cobas e801 worden bepaald hebben elk hun eigen kalibrator. Elke maandagochtend en woensdagavond zullen er steeds nieuwe controles uit de diepvries moeten genomen worden. Deze controles zullen gedurende 30 minuten moeten rollen. Ondertussen kunnen de kwaliteitscontroles (QC) aangeduid worden op het toestel. Na het rollen, moet er gecontroleerd worden op luchtbellen. Nadien worden de controles op het juiste controlerek geplaatst en vervolgens op het toestel geplaatst. Het gebruik van QC's op drie verschillende concentratieniveaus (laag, midden, hoog) is essentieel om te verifiëren of de Cobas e801 patiëntenstalen correct kan meten binnen het verwachte bereik. Hierdoor kan de juistheid en precisie over het heel het meetbereik van serumstalen gegarandeerd worden. Wanneer er zich een QC-overschrijding voordoet, zal er een rerun moeten worden uitgevoerd. Als er hierop weer een QC-overschrijding volgt, zal er moeten gekalibreerd worden (eventueel met een nieuwe kalibrator). Indien de QC-overschrijding blijft, wordt de klinische bioloog op de hoogte gesteld.



Figuur 3: De Multichem IA Plus controles van Technopath (Technopath Clinical Diagnostics, z.d.).

8.1.4 Resultaten

De bekomen resultaten van de schildkliertesten zijn weergegeven in *Tabel 1*. De TSH-waarde is sterk verhoogd en het schildklierhormoon FT4 heeft een verlaagd resultaat opgeleverd.

Tabel 1: De resultaten, de eenheden en de referentiewaarden van de schildklierparameters TSH & FT4.

	Resultaat (06/01/2025)	Eenheid	Referentiewaarden
TSH	++ 73,30	mU/L	0,27 – 4,20
FT4	-- 2,3	pmol/L	11,0 – 24,0

8.1.5 Discussie

Het hoog resultaat voor TSH samen met een verlaagde FT4 (zie *Tabel 1*) suggereren de aandoening hypothyroïdie. De hypothalamus-hypofysaire as reageert op de lage FT4 waarden door verhoogde TSH productie, wat typerend is voor hypothyroïdie (Chaker et al., 2017).

Om de onderliggende oorzaak van hypothyroïdie verder te onderzoeken, bijvoorbeeld de ziekte van Hashimoto of andere schildklier-aandoeningen, is het aangeraden om aanvullende testen uit te voeren. Het meten van schildklierantilichamen kan hierbij heel nuttig zijn om een definitieve diagnose te stellen (Vanderpump, 2011). Bovendien is herhaling van laboratoriumtesten noodzakelijk om er zeker van te zijn dat het niet over een tijdelijke afwijking gaat.

Hypothyroïdie heeft een belangrijke klinische impact op de patiënt vanwege de mogelijke symptomen zoals: vermoeidheid, gewichtstoename, koud hebben en zwakte (Chiovato et al., 2019). De behandeling bestaat meestal uit levothyroxine, de synthetische vorm van T4, als vervangend hormoon. Hierbij wordt de dosis steeds aangepast op basis van de TSH- en schildklierhormoonconcentraties in het bloed (Hueston, 2001). Langdurige en blijvende opvolging is essentieel, aangezien de behandeling van hypothyroïdie levenslang is (Quintero, 2021). Door verschillende externe factoren kunnen de hormoonspiegels veranderen (zoals bijvoorbeeld tijdens de zwangerschap, innemen van medicatie,... etc) (Wilson et al., 2021).

8.2 Casus 2: Opsporing van hyperthyroïdie op basis van serumwaarden

8.2.1 Achtergrond en probleemstelling

Bij hyperthyroïdie is er een te hoge concentratie van FT3 en FT4 in het bloed aanwezig. Bovendien zal de productie van TSH onderdrukt worden door het negatief feedback mechanisme (Biondi & Cooper, 2018).

Hyperthyroïdie kan veroorzaakt worden door de ziekte van Graves (ook wel de ziekte van Basedow genoemd). Bij deze auto-immuunziekte gaan auto-antistoffen binden aan de TSH-receptor, deze binding stimuleert de schildklier om meer schildklierhormoon te produceren (Bossuyt & Boeynaems, 2001). Uitpuilende ogen zijn een typisch symptoom naast andere symptomen zoals: gewichtsverlies, dyspneu, tremor, warmte-intolerantie, hyperactiviteit,... etc (Smith & Hegedüs, 2016).

Hyperthyroïdie kan ook veroorzaakt worden door toxische multinodulaire struma. Dit is een aandoening waarbij de schildklier vergroot is en meerdere knobbels bevat die teveel hormonen produceren. Dit komt voor bij mensen die lijden aan een langdurig jodiumtekort. Hierdoor ontstaan er knobbeltjes (nodules) in de schildklier, die autonoom actief kunnen worden en niet meer afhankelijk zijn van de TSH-regulatie. Wanneer er één enkele nodule is, dan is er sprake van een toxisch adenoma (Kravets, 2016).

Ook zoals bij hypothyroïdie zullen de parameters TSH, FT3 en FT4 moeten worden bepaald in het bloed, om een beeld te krijgen van de schildklierfunctie (Bossuyt & Boeynaems, 2001). Deze parameters worden het meest via ECLIA's bepaald (Sánchez-Carbayo et al., 1999). Daarnaast voert de andere vestiging Medina Dendermonde testen uit op schildklierantilichamen zoals TSH-receptor antistoffen en thyroïd peroxidase (TPO) antilichamen. Verhoogde gehalten aan TPO-antistoffen en TSH-receptor antistoffen hebben een verband met de ziekte van Graves. TSH-receptorantistoffen stimuleren de schildklier bij de ziekte van Graves, wat hyperthyroïdie tot gevolg heeft. TPO-antistoffen zijn minder specifiek, maar kunnen een auto-immunreactie aantonen tegen de schildklier (Li et al., 2020) & (Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie, z.d.).

8.2.2 Materiaal en methoden

De Cobas e801 van Roche wordt gebruikt om de parameters TSH, FT3 en FT4 te bepalen in serumstalen aan de hand van een ECLIA. Zoals al eerder aangehaald wordt de TSH-concentratie bepaald door een sandwich immunoassay, terwijl een competitieve assay gebruikt wordt voor de concentratie van FT3 en FT4 te bepalen (Wu, 2006) & (Surks et al., 1990) & (Ekins, 1990). De uitleg over het toestel en de meetprincipes staan beschreven onder de titel 'Cobas e801'.

8.2.3 Kwaliteitscontroles

De kwaliteitscontroles Multichem IA Plus (zie *Figuur 2*) die worden uitgevoerd voor de parameters TSH, FT3 en FT4 op de Cobas e 801 zijn reeds beschreven in casus 1.

8.2.4 Resultaten

De resultaten van TSH en de schildklierhormonen FT3 en FT4 staan in de onderstaande figuur weergegeven (zie *Tabel 2*). De concentratie van TSH heeft een sterk verlaagde waarde, terwijl de schildklierhormoonconcentraties (FT3 & FT4) verhoogd zijn.

Tabel 2: De resultaten, de eenheden en de referentiewaarden van de schildklierparameters TSH, FT4 en FT3.

	Resultaat (06/01/2025)	Eenheid	Referentiewaarden
TSH	-- < 0,01	mU/L	0,27 – 4,20
FT4	+ 24,5	pmol/L	11,0 – 24,0
FT3	+ 7,8	pmol/L	3,7 – 6,1

8.2.5 Discussie

De resultaten in *Tabel 2* wijzen op de aandoening hyperthyroïdie, de schildklierhormoonconcentraties van zowel FT4 als FT3 zijn verhoogd en TSH is sterk verlaagd (Biondi & Cooper, 2018).

Ook bij hyperthyroïdie is het raadzaam om aanvullende testen uit te voeren om na te gaan wat de specifieke oorzaak is. De ziekte van Graves is een auto-immuunziekte waarbij TSH-receptorantilichamen de schildklier stimuleren en is een veel voorkomende oorzaak van hyperthyroïdie (Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie, z.d.). Dit wordt bevestigd door het positieve resultaat voor TSH-receptorantilichamen op 6 januari en eerdere testen (zie *Figuur 14* in bijlagen). Daarnaast werd er een positief resultaat bekomen voor TPO-antistoffen op 20 december 2024. Deze resultaten bevestigen de diagnose van de ziekte van Graves (Li et al., 2020).

Klinische symptomen die bij hyperthyroïdie kunnen voorkomen zijn: gewichtsverlies, nervositeit verhoogde warmte-intolerantie, ... etc (Smith & Hegedüs, 2016). Wanneer hyperthyroïdie onbehandeld blijft kunnen ernstige gevolgen optreden zoals osteoporose, atriumfibrillatie, embolies, zwakte, tremor, neurologische problemen en in zeldzame gevallen een cardiovasculaire problemen of zelfs de dood.

Er zijn verschillende mogelijkheden om de ziekte van Graves te behandelen, namelijk toediening van radioactief jodium, antithyroïdmedicijnen of chirurgie (Ross et al., 2016). De schildklierfunctie moet regelmatig worden opgevolgd om de behandeling of dosering van geneesmiddelen te kunnen blijven afstemmen op de dynamische hormonale waarden bij de patiënt (Wilson et al., 2021).

8.3 Casus 3: Serologische detectie van hepatitis B

8.3.1 Achtergrond en probleemstelling

Het hepatitis B virus (HBV) is een circulair dubbelstrengs desoxyribonucleïnezuur (DNA) virus dat omhuld is door een envelop en behoort tot de Hepadnaviridae virussen familie (Rajoriya et al., 2017). De envelop bestaat uit een lipidelaag die verschillende hepatitis B oppervlakteantigenen (HBsAg) bevat. Deze envelop omgeeft het virale capside dat kerneiwitten bevat. Het virale genoom bevindt zich binnenin het capside (Mendenhall et al., 2023). Bovendien is er een intermediaire ribonucleïnezuur (RNA) fase in de levenscyclus van dit virus. Bijgevolg zal RNA dankzij reverse transcriptase terug omgezet worden in DNA. Dit is een heel uniek kenmerk dat het HBV onderscheidt van andere DNA-virussen, die geen reverse transcriptie gebruiken (Tsukuda & Watashi, 2020).

Een HBV-infectie heeft een hoge prevalentie met een voorkomen van ongeveer 30 % van de wereldbevolking. Bovendien kan een HBV-infectie tot leverkanker evolueren. De overdracht van HBV is door contact met besmet bloed/ sperma (Trépo et al., 2014).

Voor de diagnose van een hepatitis B infectie wordt onder andere gebruik gemaakt van serologische immunoassay testen. Hierbij wordt het HbsAg, de antilichamen hiertegen (anti-HBs) en antistoffen tegen de hepatitis B kerneiwitten (anti-HBc) opgespoord (Roche Diagnostics, z.d.). Er bestaan drie soorten partikels, namelijk Dane partikels (of bolvormige partikels), sferische partikels en filamenteuze partikels (Dane et al., 1970). Tegen alle drie kan een immuunrespons worden opgewekt (Lee & Ahn, 2011). Vroeger werden er vooral RIA's en enzym-immunoassays (EIA) uitgevoerd om de verschillende hepatitis B parameters op te sporen in patiëntensera (Wolters et al., 1976). Deze methodes worden nog steeds uitgevoerd, maar tegenwoordig bestaan er gevoeliger en specifiekere technieken zoals chemiluminescente immunoassays en elektroluminescente immunoassays. Bij een chemiluminescente immunoassay worden er magnetische microdeeltjes gebruikt die zullen binden aan de antigenen in het serum van de patiënt. Daarna vindt er een chemiluminescerende reactie plaats (Lee & Ahn, 2011). Bij een elektroluminescente immunoassays worden specifieke monoklonale antilichamen gebruikt die gericht zijn tegen een bepaald antigen. Er zal een antigen-antilichaambinding plaatsvinden volgens het sandwichprincipe. De kwantitatieve bepaling van de parameters vindt daarna plaats door middel van een elektroluminescente reactie (Roche Diagnostics, z.d.).

Naast de serologie van HBV kunnen de lever- en galwaarden inzicht geven in de mate van leverparenchym schade, de aanwezigheid van galstuwings en het onderscheid tussen een acuut en chronisch verloop. Acute hepatitis gaat vaak gepaard met een verhoogde alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaat-aminotransferase (AST) (Burke, 2002). AST en ALT zijn enzymen die een aminogroep (aspartaat & alanine) transporteren en ze zijn in grote mate aanwezig in het cytoplasma van de hepatocyten. ALT is meer leverspecifiek in vergelijking met AST, omdat AST ook nog aanwezig is in andere weefsels. In de lever wordt bilirubine omgezet tot een wateroplosbaar bilirubineglucuronide dat gemakkelijker door het lichaam zal uitgescheiden worden (Bossuyt & Boeynaems, 2001). Verhoogde GGT en ALP duiden op galstuwings (geblokkeerde galwegen) (Medicinfo, z.d.). ALP is een enzym dat zich in de levercellen bevindt en verantwoordelijk is voor de afbraak van fosfaatverbindingen in het lichaam. Ook GGT is een leverenzym die bijdraagt aan het neutraliseren van schadelijke stoffen in het lichaam (Bossuyt &

Boeynaems, 2001). Chronische hepatitis vertoont een HBsAg positiviteit die langer dan zes maanden aanwezig blijft (Hyams, 1995).

8.3.2 Materiaal en methoden

De Cobas e801 bepaald aan de hand van een ECLIA het gehalte aan HBsAg, anti-HBc en anti-HBs bepaald in serumstalen. De concentratiebepaling van anti-HBs en HBsAg gebeurt volgens het sandwich-principe, terwijl de concentratiebepaling van anti-HBc volgens het competitieve principe bepaald wordt (Caspari & Gerlich, 2007) & (Lee & Ahn, 2011) & (Pondé et al., 2010). De uitleg over het toestel en de meetprincipes staan beschreven onder de titel 'Cobas e801'.

Lever- en galwaarden worden beoordeeld om na te gaan of er al dan niet leverschade heeft opgetreden. Deze parameters worden via de Cobas c702 bepaald aan de hand van fotometrie. Alle parameters (Bilirubine direct/ totaal, ALP, ALT, AST, GGT en LDH) worden bepaald aan de hand van de colorimetrische enzymatische methode (Schuman et al., 2002); (Schumann et al., 2011); (Bergmeyer et al., 1985); (Szasz et al., 1974) & (European Committee for Clinical Laboratory Standards, 1989). De parameters bilirubine direct en totaal bilirubine worden beiden met de colorimetrische diazomethode gemeten. Bilirubine direct zal direct reageren met het diazoreagens, terwijl het totaal bilirubine een zuur medium vereist (Mallohy & Evelyn, 1937) & (Wahlefeld et al., 1972). De chemische reacties van alle parameters staan weergegeven in de bijlagen (zie *Figuur 19*). Het principe van de colorimetrische enzymatische methode staat beschreven bij de titel 'Cobas c 702'.

8.3.3 Kwaliteitscontroles

Elecsys Precicontrol HBsAg, Elecsys Precicontrol anti-HBs en Elecsys Precicontrol anti-HBc van de firma Roche worden gebruikt om de hepatitis B testen op serumstalen te controleren op de Cobas e801. De controles worden bewaard in de koelkast bij 4,5 °C. Er bestaan twee concentratielevels: level 1 (laag) en level 2 (hoog). Alvorens de procedure omtrent kwaliteitscontroles kan gestart worden, zal er eerst moeten gekalibreerd worden. Zowel HBsAg, anti-HBs als anti-HBc hebben elk hun eigen aparte kalibrator. Alvorens de controles gebruikt worden, zullen ze een aantal minuten moeten rollen. Ondertussen kunnen de QC's aangeduid worden op de computer van het toestel. Vervolgens wordt er gecontroleerd op aanwezigheid van luchtbellens. Daarna worden de controles in het juiste rek op het toestel geplaatst. Ook zoals bij de andere controles is het zeer belangrijk, dat het toestel steeds geverifieerd wordt op het juist en precies meten van de concentraties van parameters.



Figuur 4: Precicontrol HBsAg, Precicontrol Anti-HBs en Precicontrol Anti-HBc van Roche.

Verder worden er voor de Cobas c702 voor de serumanalyses (en de urineanalyses) controles uitgevoerd. Deze Multichem S Plus controles zijn van de firma Technopatch en moeten bewaard worden bij -20 °C in de diepvries. Er zijn drie levels van serumcontroles die getest worden: level 1 (laag), level 2 (midden) en level 3 (hoog). Deze controles worden vier keer per dag ingezet: 's ochtends, 's middags, 's namiddags en 's avonds. Nieuwe controles

worden uit de diepvries uitgehaald en moeten 30 minuten rollen alvorens gebruik. Op maandagochtend, dinsdagavond en donderdagavond worden steeds nieuwe controles uitgehaald. Ondertussen kunnen de kalibraties uitgevoerd worden en indien deze gelukt zijn, kunnen de QC's aangeduid worden op het toestel. Alvorens de controles op het toestel worden ingezet, moet er gecontroleerd worden op luchtbellen. Na het inzetten van de controles op het juiste controlerek in het toestel, zullen de testen automatisch uitgevoerd worden. Het uitvoeren van kwaliteitscontroles is



Figuur 5: De Multichem S Plus controles van Technopath (Technopath Clinical Diagnostics, z.d.).

belangrijk om de nauwkeurigheid van de Roche Cobas toestellen te waarborgen. Hierdoor kan de juistheid en precisie over het heel het meetbereik gegarandeerd worden. Wanneer er zich een QC-overschrijding voordoet zal er eerst een rerun moeten uitgevoerd worden. Indien de QC-overschrijding nog altijd blijft na de rerun, dan moet er gekalibreerd worden en vervolgens een rerun uitgevoerd worden. Soms moet er nog eens gekalibreerd worden met een nieuwe kalibrator als de controles nog steeds te veel afwijken. In het slechtste geval zal de klinische bioloog moeten verwittigd worden om de QC-overschrijding te behandelen.

8.3.4 Resultaten

De resultaten van alle drie de ECLIA's (HBsAg, anti-HBs en anti-HBc) staan in *Tabel 3* weergegeven. Het resultaat dat werd bekomen voor zowel de parameter HBsAg als de parameter anti-HBc is positief. Daarentegen werd een negatief resultaat verkregen bij parameter anti-HBs.

Tabel 3: Serologische hepatitis B laboratoriumtestresultaten, waarbij Hep. Bs Ag (= HBsAg), Hep. Bs AL (= anti-HBs) en Hep. Bc AL (= anti-HBc) en hun referenties worden weergegeven.

	Resultaat (06/01/2025)	Referentie
Hep. Bs Ag	Positief <u>Index: 1025</u>	Negatief
Hep. Bs AL	Negatief <u>Immunitet vanaf 10 IU/L</u>	Negatief
Hep. Bc AL	Positief <u>Index: 0,01</u>	Negatief

De resultaten in *Tabel 4* geven een overzicht van de meest belangrijke lever- en galwaarden. De parameter ALT is verhoogd. Daarentegen zijn alle andere parameters niet afwijkend.

Tabel 4: Lever- en galwaarden met hun referenties en eenheden, waarbij GOT (AST) = aspartaat-aminotransferase, GPT (ALT) = alanine aminotransferase, Gamma-GT = gamma-glutamyltransferase, LDH = lactaatdehydrogenase.

	Resultaat (06/01/2025)	Eenheid	Referentie
Bilirubine totaal	0,58	mg/dL	≤ 1,20
Bilirubine direct	0,22	mg/dL	≤ 0,40
Bilirubine indirect	0,36	mg/dL	≤ 1,10
GOT (AST)	39	U/L	≤ 40
GPT (ALT)	+ 50	U/L	≤ 41
Gamma-GT	16	U/L	≤ 61
Alkalische fosfatase	79	U/L	40 - 129
LDH	202	U/L	≤ 250

8.3.5 Discussie

De resultaten uit *Tabel 3* tonen aan dat de patiënt effectief geïnfecteerd is met het hepatitis B virus (HBV). Het positieve resultaat voor HBsAg bevestigt dat het HBV aanwezig is in het bloed van de patiënt. De hoge indexwaarde gelijk aan 1025 duidt op een actieve infectie. Bovendien wijst het positieve resultaat (index = 0,01) voor anti-HBc op een contact met HBV (Ohlendorf et al., 2022). Daarentegen is het resultaat voor anti-HBs negatief, wat betekent dat er geen immuniteit is opgebouwd tegen het virus of dat de patiënt geen vaccinaties heeft ondergaan om een HBV-infectie te voorkomen. Dit kan ook duiden op een infectie in de acute fase, voordat de antilichamen gevormd zijn (Wilkins et al., 2019).

De lever- en galwaarden in *Tabel 4* tonen aan dat er geen ernstige leverschade en/ of galstuwings (ALP en GGT zijn normaal (Medicinfo, z.d) is, maar de lichte stijging van ALT duidt wel op milde leverparenchym schade. Een verhoogde ALT is typisch bij een HBV-infectie (Chang & Liaw, 2014).

Wat betreft de follow-up van de patiënt is het van cruciaal belang dat de leverfunctiewaarden (ALT, AST, ALP, GGT, bilirubine) regelmatig worden opgevolgd om het verloop van de infectie (acuut of chronisch) en mogelijke leverschade (zoals fibrose of cirrose) te controleren. Daarnaast kan een HBV-DNA test nuttig zijn om de in te schatten hoe actief het virus is (Wang et al., 2020).

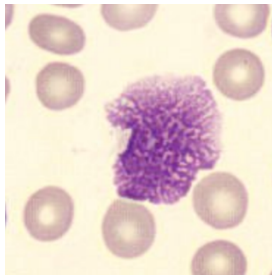
Indien het immuunsysteem van de patiënt niet in staat is om het virus te klaren, zal de patiënt een antivirale behandeling moeten krijgen. De antivirale middelen zijn medicijnen die ervoor zorgen dat virale replicatie geremd wordt, waardoor de progressieve leverschade kan worden vertraagd (Loomba & Liang, 2017). Daarnaast is het belangrijk dat de patiënt alcoholconsumptie zoveel mogelijk moet vermijden, omdat dit de lever nog veel meer schade zal toebrengen (Xu et al., 2021).

8.4 Casus 4: Hematologische detectie van chronische lymfatische leukemie via EDTA-volbloed

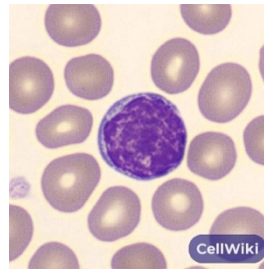
8.4.1 Achtergrond en probleemstelling

De meest frequente hematologische maligniteit in de westerse landen is CLL. De oorzaak van CLL is nog volledig niet gekend. De diagnose is vaak een toevallige vondst (Rozman & Montserrat, 1995) & (Byrd et al., 2004). Het is een indolente aandoening met een chronisch verloop waarbij er langdurig nog geen symptomen kunnen merkbaar zijn. Anderzijds kunnen progressief vergrotende lymfadenopathiën en onderdrukking van het beenmerg voorkomen bij CLL. Hierbij kan soms anemie en trombocytopenie aanwezig zijn (Boogaerts & Verhoef, 2019).

Bij CLL is het aantal lymfocyten sterk verhoogd en deze lymfocyten zijn fragiel. Op een bloeduitstrijkje zullen kleine lymfocyten waarneembaar zijn met weinig of geen lichtblauw cytoplasma en een typische Grumelée-kern (ook wel 'voetbalcellen' genoemd) (zie *Figuur 6*). Bovendien zullen er veel Gumprechtse schollen aanwezig zijn (zie *Figuur 7*). Dit zijn lymfocyten die kapot werden gesmeerd bij het maken van het uitstrijkje (Hoffmann et al., 2007).



Figuur 7: Afbeelding van een Gumprechtse scholle (centraal op de foto) (CellWiki, z.d.).

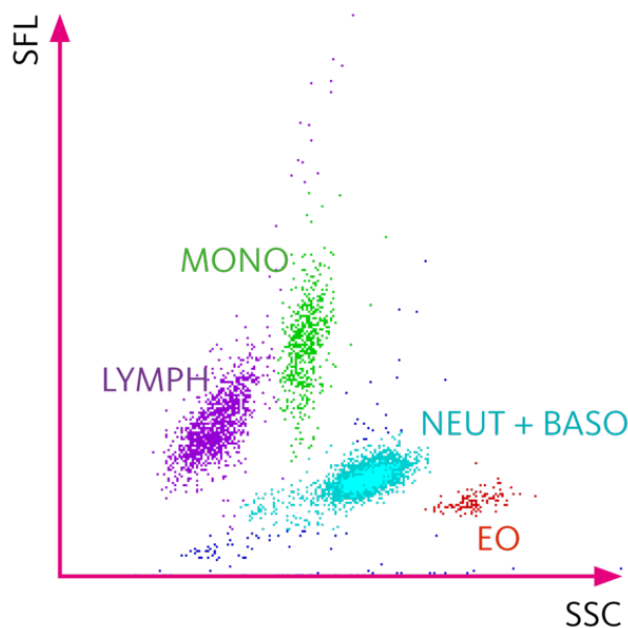


Figuur 6: Afbeelding van een lymfocyt met een Grumelée-kern (centraal op de foto) (CellWiki, z.d.).

Ook bestaan er zeldzamere varianten van CLL, zoals prolymfocyten leukemie en hairy cell leukemie. Bij prolymfocyten leukemie zijn er veel voorlopercellen of meerbepaald prolymfocyten in het bloed aanwezig (Catovsky et al., 1973). Hairy cell leukemie is een aandoening waarbij de B-lymfocyten een karakteristieke boonvormige kern en haarvormige cytoplasmatische projecties hebben (Braylan & Burke, 1979).

CLL wordt gediagnosticeerd aan de hand van morfologie (Gumprechtse schollen + Grumelée-kern) en immuunfenotypering. Een immuunfenotype bestaat uit een unieke samenstelling van oppervlakte-eiwitten die gebruikt worden om immuuncellen te identificeren. CLL heeft het volgende karakteristieke immuunfenotype: CD19⁺, CD5⁺, CD23⁺, CD43⁺, CD200⁺, zwakke expressie van CD20, lichte ketens (κ en λ), zware ketens (IgM/ IgD) en CD79 (zwak/ negatief) (Hematologie Groningen, z.d.). Immuunfenotypering wordt vaak uitgevoerd met behulp van flowcytometrie (Rawstron et al., 2018). Flowcytometrie is een technologie waarbij het mogelijk is om de grootte en de granulariteit van een cel te meten door middel van stroomvorming. Hierbij gaan fluorescent gelabelde antistoffen binden aan de antigenen die aanwezig zijn op de verschillende soorten bloedcellen. Uiteindelijk kan er op een scattergram gezien worden hoeveel van elke populatie bloedcellen aanwezig zijn (zie *Figuur 8*). De bloedcellen staan gegroepeerd per wolk (Adan et al., 2016). Hieruit kan het aantal lymfocyten ook afgeleid worden. Een grote populatie lymfocyten en typische vorm op het scattergram kan een indicatie geven voor CLL. Bovendien wordt er nog steeds standaard een automatische celtelling uitgevoerd, waarbij een

persisterend gestegen aantal lymfocyten zonder andere oorzaak eenvoudig kan opgemerkt worden (Harun et al., 2019).



Figuur 8: Scattergram met op de x-as de side scatter (SSC) en op de y-as de side fluorescence light (SFL)(Sysmex, z.d.).

Elke stip vertegenwoordigt een individuele WBC. De verschillende soorten WBC behoren tot verschillende celpopulaties. De lymfocyten (paars) zijn redelijk klein en hebben weinig interne complexiteit, dus zullen deze zich aan de linkerkant bevinden op de x-as (lage SSC). Bovendien is er nucleair RNA/ DNA aanwezig, maar niet heel veel, dus hebben ze een matige SFL. De monocyt (groen) zijn groter dan de lymfocyten en hebben wat meer interne structuren, hierdoor bevinden deze cellen zich iets hoger op de y-as. De neutrofielen en basofielen (lichtblauw) bevatten granules en liggen daardoor rechtser op de x-as. Tenslotte zijn de eosinofielen zeer granulair, waardoor ze een hoge SSC hebben.

8.4.2 Materiaal en methoden

De Sysmex-XN, Sysmex-SP en CellaVision DM zijn de drie belangrijkste toestellen die een CLL kunnen opsporen door EDTA-bloedstalen te analyseren.

De Sysmex-XN is een automatische hematologische celteller die gebruik maakt van fluorescence flow cytometrie om de verscheidene WBC te tellen en te differentiëren (Sysmex, z.d.). Het principe staat hierboven beschreven onder de titel 'Sysmex-XN series'.

De Sysmex-SP is een toestel dat verantwoordelijk is voor het aanmaken en kleuren van bloeduitstrijken. Het wordt vaak automatisch ingezet na afwijkende resultaten van de Sysmex-XN. Een kleine hoeveelheid bloed zal worden opgezogen en worden verspreid op een draagglaasje. De bloeduitsrijkjes worden per bloedstaal automatisch aangepast aan de Hct-waarde, waardoor een monolaagoppervlak wordt bekomen die optimaal is voor morfologisch onderzoek. De kleurtechniek die hierbij wordt uitgevoerd is de May-Grünwald Giemsa (MGG) kleuring. RBC, WBC en plaatjes zullen door deze kleuring duidelijker van elkaar kunnen onderscheiden worden (Sysmex Europe, z.d.).

Eens de bloeduitstrijkjes zijn aangemaakt, kunnen ze geëvalueerd worden in de CellaVision DM. Dit is een digitaal systeem dat de WBC, RBC en bloedplaatjes beoordeelt of categoriseert. Het toestel zal het bloeduitstrijkje scannen, waardoor microscopische beelden zullen verkregen worden (CellaVision, z.d.). Deze beelden worden gepresenteerd op een computerscherm, waardoor laboranten snel en efficiënt afwijkingen kunnen beoordelen. Bloeduitstrijkjes kunnen ook manueel onder de microscoop bekeken worden door de laborant of klinisch bioloog.

8.4.3 Kwaliteitscontroles

XN CHECK van de firma Sysmex is het controlemateriaal dat gebruikt wordt voor de Sysmex-XN series. Dit is controlebloed dat in drie verschillende concentratieniveaus beschikbaar is: level 1 (laag), level 2 (midden) en level 3 (hoog). De controles zijn 7 dagen houdbaar en worden bewaard in de koelkast op 4,5 °C. Alvorens de de QC's kunnen uitgevoerd worden, zullen deze 30 minuten voor gebruik op kamertemperatuur moeten gebracht worden. Nadien worden de controles 20 keer tussen de handen gerold. Dan worden de uiteindes van de controles elk met de duim en wijsvinger vastgenomen, om 20 keer een quickslag te kunnen uitvoeren. Indien er



Figuur 9: XN CHECK controles van Sysmex.

schuim aanwezig is, moet er gewacht worden tot het schuim weg is. Nadien kunnen de controles op het controlerek manueel op de Sysmex-XN series aangebracht worden. Het is belangrijk om de kwaliteitscontroles uit te voeren op de Sysmex-XN series om juiste celtellingen en differentiaties te garanderen. Indien er een QC-overschrijding is, zal er een rerun moeten uitgevoerd worden. Indien nodig kunnen kalibraties uitgevoerd worden door de firma Sysmex.

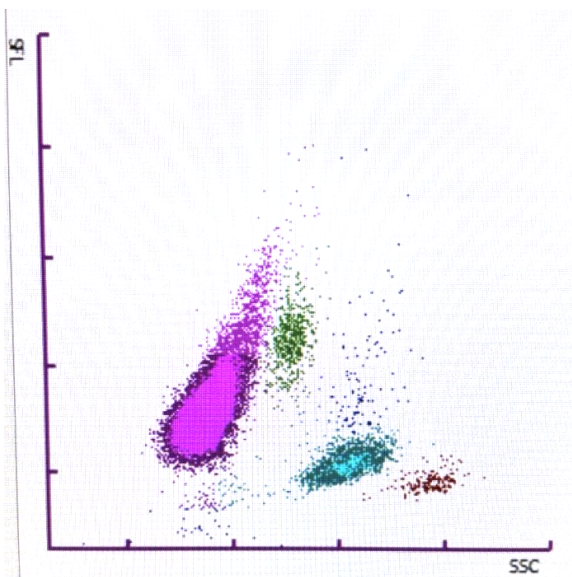
Voor de CellaVision DM zal er een cell-locationtest worden uitgevoerd. Hiervoor kan een vers bloeditstrijkje gemaakt worden van een staal van de vorige dag met de Sysmex-SP of simpelweg een bloeditstrijkje van de vorige dag gebruikt worden. Het aantal leukocyten moet zich tussen 7000 en 9000 per μL bevinden en liefst afkomstig zijn van een patiënt die boven de 50 jaar oud is. De cell-locationtest dient ter controle van de CellaVision DM om waar te nemen of het toestel WBC correct kan herkennen en categoriseren.

8.4.4 Resultaten

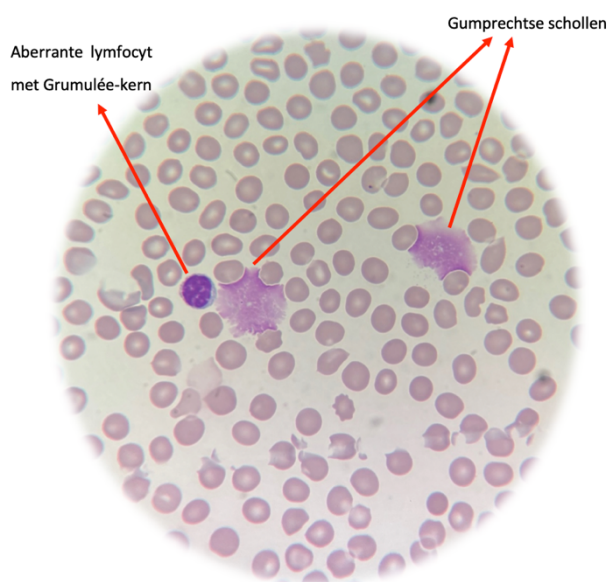
De resultaten van de volledige celtelling en de WBC differentiatie zijn weergegeven in *Tabel 5*. Het aantal lymfocyten is aanzienlijk verhoogd. Daarnaast zijn het aantal erythrocyten, evenals de Hb-, Hct- en trombocytenwaarden (zowel in EDTA als citraattube) verlaagd. MCV en MCH zijn licht verhoogd. Daarnaast zijn het aantal trombocyten zowel in EDTA-tube als in de citraattube sterk verlaagd. Bij de scattergram is een grote paarse cluster waarneembaar, deze vertegenwoordigt de lymfocyten (zie *Figuur 10*). Bij het microscopisch onderzoek van het bloeditstrijkje (zie *Figuur 11*) werden kleine lymfocyten met een Grumulée-kern waargenomen. Bovendien waren er Gumprechtse schollen en enkele smudge cellen (kapotte cellen) aanwezig. Ook in *Tabel 5* werden opmerkingen genoteerd over de microscopie. Er werden namelijk geen trombocytenaggregaten gevonden in zowel de EDTA-tube als de citraattube.

Tabel 5: Een overzicht van de laboratoriumtestresultaten van de hematologische parameters, de eenheden, de referentiewaarden en opmerkingen van de microscopie.

	Resultaat (06/01/2025) (absolute celtelling)	Eenheid	Referentie (absolute celtelling)	Formule in procent (%)	Referentie (formule in procent (%))
Erytrocyten	- 3,51	$\times 10^6 / \mu\text{L}$	4,35 – 5,61	/	/
Hemoglobine	- 12,2	g/dL	13,4 – 16,5	/	/
Hematocriet	-37,2	%	39,7 – 49,3	/	/
MCV	+ 106,0	fL	83,2 – 96,0	/	/
MCH	+ 34,8	pg	27,8 – 32,5	/	/
MCHC	32,8	g/dL	32,3 – 35,7	/	/
Leukocyten	++ 65190	$/ \mu\text{L}$	3720 – 10540	/	/
Neutrofiële segmenten	2086	$/ \mu\text{L}$	1760 – 7031	- 3,2	39,2 – 72,9
Eosinofielen	196	$/ \mu\text{L}$	≤ 559	0,3	$\leq 8,4$
Basofielen	0	$/ \mu\text{L}$	≤ 102	0,0	$\leq 1,5$
Lymfocyten	+ 62322	$/ \mu\text{L}$	964 – 3440	+ 95,6	15,7 – 47,0
Monocyten	587	$/ \mu\text{L}$	320 – 979	- 0,9	5,7 – 13,7
Trombocyten	-- 58	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	148 – 362	/	/
Trombocyten (Citr. bl.)	-- 39	$\times 10^3 / \mu\text{L}$	148 – 362	/	/
Microscopie	Gumprechtse schaduwen, geen trombocytenaggregaten waargenomen, citraattube: geen trombocytenaggregaten waargenomen.				



Figuur 10: Scattergram waarbij de verschillende celpopulaties per cluster gegroepeerd staan. De x-as toont SSC en de y-as SFL. De paarse cluster vertegenwoordigt de lymfocyten, de groene cluster de monocyten, de lichtblauwe cluster de neutrofielen en basofielen en de rode cluster de eosinofielen.



Figuur 11: Bloeduitstrijkje waarop een aberrante lymfocyt met Grumulée-kern en Gumprechtse schollen waarneembaar zijn met behulp van een microscoop met 1000x vergroting.

8.4.5 Discussie

De hematologische resultaten uit *Tabel 5* duiden op een lymfocytose waarbij het absolute lymfocytenaantal 62322 per μL bedraagt. Ook de scattergram in *Figuur 10* bevestigt dat er een grote aanwezigheid is aan lymfocyten. Wat op een lymfoproliferatieve aandoening kan wijzen. Bij de microscopie werden Gumprechtse schollen en lymfocyten met een Grumulée-kern gevonden, wat typisch is voor CLL (Hoffmann et al., 2007).

Verder duiden de verlaagde erythrocyten, Hb en Hct op anemie. De licht verhoogde MCV- en MCH-waarden duiden op een macrocytaire anemie (Davenport, 1996). Daarnaast wijst het sterk verlaagde trombocyten gehalte, zowel in de EDTA-tube als in de citraattube op trombocytopenie. Zowel anemie als trombocytopenie kunnen door beenmergonderdrukking veroorzaakt zijn (Boogaerts & Verhoef, 2019). Door de proliferatie van lymfocyten zullen erythrocyten en trombocyten minder ruimte hebben om te kunnen groeien waardoor de erythropoëse en trombocytenproductie verstoord wordt.

Om de diagnose CLL volledig te bevestigen is er een lymfocytentyping nodig om specifieke CLL-markers aan te kunnen tonen. Bovendien kan een beenmergonderzoek aangeraden zijn om de progressie van de ziekte vast te stellen (Hematologie Groningen, z.d.).

Bovendien zijn er verschillende mogelijkheden om CLL te behandelen. Zo bestaat er in België immunochemotherapie, Ibrutinib en bepaalde geneesmiddelen (chloorambucil, rituximab of obinotuzumab) (UZ Brussel, z.d.). Een regelmatige opvolging is noodzakelijk om de evolutie van CLL te volgen en eventueel beenmergfalen, secundaire aandoeningen of infecties tijdig te detecteren.

8.5 Casus 5: Opsporing van ferriprievе anemie aan de hand van hematologische en serologische parameters

8.5.1 Achtergrond en probleemstelling

Zoals eerder aangehaald is anemie een van de meest voorkomende pathologieën van de RBC (Boogaerts & Verhoef, 2019). De symptomatologie van anemie is afhankelijk van de ernst en andere factoren (leeftijd, acute of chronische fase, fysiologische status,...). De algemene symptomen die kunnen voorkomen bij anemie zijn: duizeligheid, cardiorespiratoire klachten, dyspneu, koude huid, vermoeidheid, hoofdpijn, bleekheid van huid en slijmvlieszen,... etc (Ludwig & Strasser, 2001).

Ferriprievе anemie is de meest voorkomende anemie. Een gestoorde erythropoëse is hierbij het gevolg van ijzergebrek. De meest frequente oorzaak van een tekort aan ijzer is bloedverlies. Ook malabsorptie, slechte voeding, infecties en zwangerschap (meer behoefte) kunnen zorgen voor een ijzertekort (Hoffmann et al., 2007). De algemene symptomen van anemie komen ook in grote mate voor bij ijzergebreksanemie en kunnen verklaard worden door een verlaagde zuurstoftoevoer aan lichaamsweefsels. Ijzer is een essentieel element dat nodig is om Hb aan te maken, dit eiwit in de RBC zorgt voor zuurstoftransport. Bij een tekort van ijzer, zullen de RBC minder haem-product kunnen aanmaken, waardoor Hb-vorming niet voldoende tot stand komt en bijgevolg is er een lagere zuurstoftoevoer (Naigamwalla et al., 2012). Er bestaan twee vormen van ijzerdeficiëntie: absolute ijzerdeficiëntie en functionele ijzerdeficiëntie. Wanneer de ijzervoorraden volledig uitgeput zijn, zal zich een absolute ijzerdeficiëntie voordoen. Bij een functionele ijzerdeficiëntie ligt het probleem bij de mate waarin ijzer beschikbaar gesteld kan worden. De ijzervoorraden zijn wel normaal bij functionele ijzerdeficiëntie (Tawfik et al., 2024).

Anemie wordt gediagnosticeerd door middel van de uitvoering van een aantal routinelaboratoriumtesten zoals de volledig geautomatiseerde bloedtelling, reticulocyten telling en microscopisch onderzoek van een perifeer bloeduitstrijkje. In sommige gevallen wordt er een beenmergonderzoek uitgevoerd. Bij de volledige bloedtelling worden het aantal RBC, Hb, MCV en het aantal reticulocyten gemeten. Hct, MCH en MCHC worden afgeleid uit de gemeten parameters (Cascio et al., 2017).

In het geval van een ferriprievе anemie zullen de parameters Hb, MCHC, MCH, MCV en ferritine verlaagd zijn, terwijl het aantal reticulocyten licht gestegen is en transferrine verhoogd zal zijn. Het bloeduitstrijkje zal een bloedbeeld met microcytaire hypochrome RBC vertonen, waarbij soms targetcellen (schiet-schijfcellen) of elliptocyten aanwezig zijn (Hoffmann et al., 2007).

8.5.2 Materiaal en methoden

De parameters ijzer, ferritine en transferrine worden via de Cobas c702 bepaald. Ferritine en transferrine worden volgens het turbidimetrische principe bepaald (Dubois et al., 1988) & (Lizana & Hellsing, 1974). Ijzer wordt volgens de colorimetrische methode bepaald (reactie in bijlagen *Figuur 19*) (Bakker & Mücke, 2007).

De Sysmex-XN, Sysmex-SP en DM CellaVision zullen belangrijk zijn om de hematologische parameters te bepalen in EDTA-bloedstalen. De Sysmex-XN zal Hb bepalen aan de hand van de SLS-methode (Oshiro et al., 1982). Het aantal RBC en de Hct-waarde worden gemeten met behulp van impedantie (Golden et al., 2011). De meetprincipes staan beschreven onder de titel 'Sysmex-XN series'.

8.5.3 Kwaliteitscontroles

De kwaliteitscontroles die uitgevoerd worden op de Cobas c702 staan beschreven bij casus 3. Bovendien werden de kwaliteitscontroles voor de Sysmex-XN series en de CellaVision DM reeds beschreven in casus 4.

8.5.4 Resultaten

Tabel 6 geeft een overzicht weer van de verschillende resultaten die werden bekomen door de Sysmex-XN series. Veel hematologische parameters (erythrocyten, hemoglobine, hematocriet, MCV, MCH, MCHC, ijzer, ijzersaturatie en ferritine) zijn verlaagd. Daarnaast was de parameter transferrine nog gelegen in het referentiegebied, maar aan de hoge kant. Bovendien bevonden de parameters vitamine B12 en foliumzuur zich binnen de referentiewaarden.

Tabel 6: Een overzicht van de laboratoriumtestresultaten van de hematologische parameters, de eenheden, de referentiewaarden.

	Resultaat (07/01/2025) (absolute celtelling)	Eenheid	Referentie (absolute celtelling)
Erythrocyten	-- 3,24	$\times 10^6 / \mu\text{L}$	4,35 – 5,61
Hemoglobine	-- 6,9	g/dL	13,4 – 16,5
Hematocriet	- 23,2	%	39,7 – 49,3
MCV	- 71,6	fL	83,2 – 96,0
MCH	- 21,3	pg	27,8 – 32,5
MCHC	- 29,7	g/dL	32,3 – 35,7
Leukocyten	5220	/ μL	3720 – 10540
Ijzer	-- 9	$\mu\text{g/dL}$	50 – 170
Transferrine	3,25	g/L	2,00 – 3,60
Ijzersaturatie	- 2	%	15 – 50
Ferritine	- 11	$\mu\text{g/L}$	23 – 295
Vitamine B12	501	ng/dL	≥ 197
Foliumzuur	> 20,0	$\mu\text{g/L}$	$\geq 3,9$

8.5.5 Discussie

De bovenstaande resultaten in *Tabel 6* wijzen duidelijk op een microcytaire hypochrome anemie. Aangezien de ijzerconcentratie, ijzersaturatie en ferritine concentratie verlaagd zijn en de transferrine concentratie aan de hoge kant ligt, is een ijzerdeficiëntie een mogelijke oorzaak (Hoffmann et al., 2007). Het verlaagde gehalte aan ferritine, opslagvorm van ijzer in het lichaam, suggereert een absoluut ijzergebrek. Aangezien er een ferritinetekort is, betekent dit dat er een tekort is aan ijzervoorraden (Tawfik et al., 2024). Megaloblastische anemie kan uitgesloten worden, aangezien de vitamine B12- en foliumzuurwaarden normaal zijn (Boogaerts & Verhoef, 2019).

Naast het vaststellen van ijzergebreksanemie met absolute ijzerdeficiëntie, is het belangrijk om te onderzoeken welke oorzaken (bloedverlies, malabsorptie, slechte voeding, infecties, zwangerschap) geleid hebben tot deze aandoening. Hiervoor wordt verdere diagnostiek aanbevolen zoals malabsorptietesten, endoscopie en fecale occulttesten (Hoffmann et al., 2007).

Ijzerebreksanemie kan behandeld worden door het oraal innemen van ijzertabletten of ijzerbevattende voeding (vlees, bonen, linzen, ... etc) aan te raden (Besarab & Hemmerich, 2017). In ernstige gevallen intraveneuze ijzerinjecties toegediend worden, zodat de ijzervoorraden sneller aangevuld kunnen worden (Cappellini et al., 2017).

9 Besluit

De casussen bevatten laboratoriumresultaten die wijzen op een reeks aandoeningen die elk specifieke kenmerken en behandelingen vereisen. Er is een breed spectrum aan diagnostische methoden nodig om een medisch laboratoriumonderzoek uit te voeren om een diagnose te stellen van deze aandoeningen.

De laboratoriumresultaten van de schildkliertesten bij de eerste casus wijzen op hypothyroïdie, aangezien de TSH sterk verhoogd en FT4 sterk verlaagd is. Vermoedelijk werd deze ziekte veroorzaakt door de ziekte van Hashimoto, maar dit moet bevestigd worden door aanvullende testen.

De verhoogde FT3- en FT4-gehaltenes en een verlaagde concentratie aan TSH bij de tweede casus wijzen op een hyperactieve schildklier (hyperthyroïdie). De meest waarschijnlijke oorzaak is de ziekte van Graves en dit kan bevestigd worden door de positieve resultaten voor TSH-receptorantilichamen en TPO-antistoffen.

De resultaten van de derde casus wijzen erop dat de patiënt effectief besmet is met het HBV. De positieve laboratoriumresultaten voor HBsAg en anti-HBc bevestigen dit. Daarnaast betekent een negatief resultaat voor anti-HBs dat de patiënt geen vaccinatie ondergaan heeft. Uit de lever- en galwaarden (verhoogde ALT) blijkt dat er milde leverbeschadiging is opgetreden bij de patiënt.

De laboratoriumresultaten van de vierde casus tonen een sterke toename van het aantal lymfocyten aan. De aanwezigheid van Gumprechtse schollen en lymfocyten met Grumulée-patroon doen denken aan een CLL. Anemie en trombopenie wijzen op een beenmergonderdrukking dat waarschijnlijk veroorzaakt werd door de proliferatie van lymfocyten. Om CLL definitief te diagnosticeren is een lymfocytentyping en beenmergonderzoek vereist.

De laboratoriumresultaten van de laatste casus tonen verlaagde waarden voor het aantal RBC, Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC, ijzer en ijzersaturatie, terwijl transferrine niet afwijkend is. Er kan geconcludeerd worden dat de patiënt lijdt aan een microcytaire hypochrome anemie met een absoluut ijzertekort.

Samenvattend benadrukken deze casussen het belang van de gerichte aanpak en opvolging in het medisch laboratoriumonderzoek. Diagnostische testen, gepersonaliseerde behandelingen en een regelmatige follow-up van de laboratoriumparameters zijn van cruciaal belang om de gezondheid van de patiënt te verbeteren.

10 Referenties

- Adan, A.; Alizada, G.; Kiraz, Y.; Baran, Y.; Nalbant, A. (2016). Flow cytometry: basic principles and applications. *Critical Reviews in Biotechnology*, 37(2), 163–176. doi:10.3109/07388551.2015.1128
- Bakker, A. J., & Mücke, M. (2007). Gammopathy interference in clinical chemistry assays: Mechanisms, detection, and prevention. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 45(9), 1240–1243. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.254>
- Besarab, A. & Hemmerich, S. (2017). Iron-Deficiency Anemia. *Management of Anemia*, 11–29. doi:10.1007/978-1-4939-7360-6_2.
- Bergmeyer, H. U.; Hørder, M.; Rej, R. (1986). International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee, Analytical Section: Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 3. IFCC method for alanine aminotransferase (L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.2). *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 24(7), 481–495. <https://doi.org/10.1515/cclm.1986.24.7.481>
- Bergmeyer, H. U.; Hørder, M.; Rej, R. (1986). International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee, Analytical Section: Approved recommendation (1985) on IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 9. IFCC method for aspartate aminotransferase (L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase, EC 2.6.1.1). *Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry*, 24(7), 497–510. <https://doi.org/10.1515/cclm.1986.24.7.497>
- Biondi, B. & Cooper D. S. (2008). The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29(1), 76–131. doi: 10.1210/er.2006-0043.
- Biondi, B. & Cooper, D. S. (2018). Subclinical Hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine*, 378(25), 2411–2419. doi:10.1056/NEJMcp1709318
- Boogaerts, M. & Verhoef, G. (2019). *Klinische hematologie (6^e editie)*. LannooCampus.
- Bossuyt, X. & Boeynaems, J. M. (2001). *Wegwijzer in laboratoriumdiagnose*. Garant.
- Braylan, R. C. & Burke, J. S. (1979). Hairy Cell Leukemia. *Annual Review of Medicine*, 30(1), 17–24. doi:10.1146/annurev.me.30.0201
- Brent, G. A. (2008). Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*, 358(24), 2594–2605. doi:10.1056/nejmcp0801880
- Burke, M. D. (2002). Liver function: test selection and interpretation of results. *Clinics in Laboratory Medicine*, 22(2), 377–390. doi:10.1016/s0272-2712(01)00002-6
- Byrd, J. C.; Stilgenbauer, S.; Flinn, I. W. (2004). Chronic lymphocytic leukemia. *Hematology: American Society of Hematology Education Program*, 2004(1), 163–183. doi:10.1182/asheducation-2004.1.163
- Cappellini, M. D.; Comin-Colet, J.; de Francisco, A.; Dignass, A.; Doehner, W.; Lam, C. S.; Macdougall, I. C.; Rogler, G.; Camaschella, C.; Kadir, R.; Kassebaum, N. J.; Spahn, D. R.; Taher, A. T.; Musallam, K. M. (2017). Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*, 92(10), 1068–1078. doi: 10.1002/ajh.24820.
- Cascio, M. J., & DeLoughery, T. G. (2017). Anemia: Evaluation and diagnostic tests. *Medical Clinics of North America*, 101(2), 263–284. doi:10.1016/j.mcna.2016.09.003
- Caspari, G., & Gerlich, W. H. (2007). The serologic markers of hepatitis B virus infection – proper selection and standardized interpretation. *Clinical Laboratory*, 53, 335–343.
- CellaVision. (z.d.). CellaVision® DM1200. CellaVision. Geraadpleegd op 16 februari 2025 via <https://www.cellavision.com/products/hardware/cellavisionr-dm1200>
- CellWiki. (z.d.). Lymfocyten grumelée. Geraadpleegd op 24 februari 2025 via <https://www.cellwiki.net/nl/afwijkingen/lymfocyten-grumelee>
- CellWiki. (z.d.). Lymfocyten kapotgestreken. Geraadpleegd op 24 februari 2025 via <https://www.cellwiki.net/nl/ziektebeelden/lymfocytair-chronisch-bcll-8>
- Chaker, L.; Bianco, A. C.; Jonklaas, J.; Peeters, R. P. (2017). Hypothyroidism. *The Lancet*, 390(10101), 1550–1562. doi:10.1016/S0140-6736(17)30703-1
- Chang, M. L. & Liaw, Y.F. (2014). Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: Pathogenesis, natural course, and management. *Journal of Hepatology*, 61(6), 1407–1417. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.033
- Chiovato, L.; Magri, F.; Carlé, A. (2019). Hypothyroidism in context: Where we've been and where we're going. *Advances in Therapy*, 36(2), 47–58. doi:10.1007/s12325-019-01080-8.

- Catovsky, D.; Okos, A.; Wiltshaw, E.; Galetto, J.; Galton, D. A. ; Stathopoulos, G. (1973). PROLYMPHOCYTIC LEUKÆMIA OF B AND T CELL TYPE. *The Lancet*, 302(7823), 232–234. doi:10.1016/s0140-6736(73)93135-8
- Dane, D. S.; Cameron, C. H.; Briggs, M. (1970). Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. *The Lancet*, 1(7649), 695–698. doi:10.1016/s0140-6736(70)90926-8.
- Davenport J. (1996). Macrocytic anemia. *Am Fam Physician*. 53(1):155-62.
- Dubois, S., McGovern, M., & Ehrhardt, V. (1988). Eisenstoffwechsel-Diagnostik mit Boehringer Mannheim/Hitachi-Analysensystemen: Ferritin, Transferrin und Eisen. *GIT Labor-Medizin*, 9, 468-471.
- Ekins, R. (1990). Measurement of free hormones in blood. *Endocrine Reviews*, 11(1), 5-46. <https://doi.org/10.1210/edrv-11-1-5>
- European Committee for Clinical Laboratory Standards. (1989). Determination of the catalytic activity concentration in serum of L-alanine aminotransferase (EC 2.6.1.2, ALAT). *Klinische Chemie Mitteilungen*, 20, 204-2011.
- European Committee for Clinical Laboratory Standards. (1989). Determination of the catalytic activity concentration in serum of L-aspartate aminotransferase (EC 2.6.1.1, ASAT). *Klinische Chemie Mitteilungen*, 20, 198–204.
- Fišer, K.; Sieger, T.; Schumich, A.; Wood, B.; Irving, J.; Mejstříková, E.; Dworzak, M. N. (2012). Detection and monitoring of normal and leukemic cell populations with hierarchical clustering of flow cytometry data. *Cytometry Part A*, 81(1), 25–34. doi:10.1002/cyto.a.21148
- Golden, J. P.; Justin, G. A.; Nasir, M.; Ligler, F. S. (2011). Hydrodynamic focusing—a versatile tool. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 402(1), 325–335. doi:10.1007/s00216-011-5415-3
- Guerra, A.; Sapio, M. R.; Carrano, M.; Di Stasi, V.; Volpe, A.; Murino, A.; Izzo, G.; Vitale, M. (2013). Prevalence of Dio2(T92A) polymorphism and its association with thyroid autoimmunity. *Journal of Endocrinological Investigation*, 36(5), 303-306. doi:10.3275/8618
- Harun, N. H.; Bakar, N. A. A.; Mohan, U. A.; Nadzir, M. M.; Hassan, M. G.; Adollah, R. (2019). Automated Cell Counting System For Chronic Leukemia. *Jordan International Joint Conference on Electrical Engineering and Information Technology (JEEIT)*, Amman, Jordan, 2019, pp. 502-506, doi: 10.1109/JEEIT.2019.8717500.
- Hematologie Groningen. (z.d.). Immunofenotypering. Hematologie Groningen. Geraadpleegd op 17 februari 2025 via <https://hematologiegroningen.nl/algemeen/diagnostiek/immunofenotypering/>
- Hoffmann, J. J. M. L.; Akkerman, J. W. N.; Nieuwenhuis, H. K.; Overbeeke, M. A. M. (2007). *Hematologie (2^{de} editie)*. Syntax Media.
- Hueston, W. J. (2001). Treatment of hypothyroidism. *American Family Physician*, 64(10), 1717–1724. Geraadpleegd op 5 maart 2025 via <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2001/1115/p1717.html>
- Hyams, K. C. (1995). Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: A review. *Clinical Infectious Diseases*, 20(4), 992–1000. <https://doi.org/10.1093/clinids/20.4.992>
- Kravets, I. (2016). Hyperthyroidism: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*, 93(5), 363–370
- Lee, J. M. & Ahn, S. H. (2011). Quantification of HBsAg: Basic virology for clinical practice. *World Journal of Gastroenterology*, 17(3), 283–289. doi:10.3748/wjg.v17.i3.283
- Li, F.; Aji, G.; Wang, Y.; Lu, Z.; Ling, Y. (2020). Thyroid peroxidase antibody is associated with plasma homocysteine levels in patients with Graves' disease. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 128(1), 8–14. <https://doi.org/10.1055/a-0643-4692>
- Lizana, J. & Hellsing, K. (1974). Manual immunoephelometric assay of proteins, with use of polymer enhancement. *Clinical Chemistry*, 20(9), 1181-1186. <https://doi.org/10.1093/clinchem/20.9.1181>
- Loomba, R. & Liang, T. J. (2017). Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: Current concepts, management strategies and future directions. *Gastroenterology*, 152(6), 1297–1309. doi:10.1053/j.gastro.2017.02.009
- Ludwig, H. & Strasser, K. (2001). Symptomatology of anemia. *Seminars in Oncology*, 28(suppl 8), 7–14. doi:10.1016/s0093-7754(01)90206-4
- Medicinfo. (z.d.). Bloedonderzoek bij aandoeningen van de lever en galwegen. Medicinfo Encyclopedie. Geraadpleegd op 7 maart 2025 via <https://encyclopedie.medicinfo.nl/bloedonderzoek-bij-aandoeningen-van-de-lever-en-galwegen>
- MedlinePlus. (2024). Thyroxine (T4) test. Geraadpleegd op 11 januari 2025 via <https://medlineplus.gov/lab-tests/thyroxine-t4-test/>
- MedlinePlus. (2024). Triiodothyronine (T3) test. Geraadpleegd op 11 januari 2025 via <https://medlineplus.gov/lab-tests/triiodothyronine-t3-tests/>

Mendenhall, M. A.; Hong, X.; Hu, J. (2023). Hepatitis B virus capsid: The core in productive entry and covalently closed circular DNA formation. *Viruses*, 15(3), 642. <https://doi.org/10.3390/v15030642>

Naigamwalla, D. Z.; Webb, J. A.; Giger, U. (2012). Iron deficiency anemia. *Canadian Veterinary Journal*, 53(3), 250–256.

Nederlandse Vereniging voor Endocrinologie. (z.d.). Ziekte van Graves. NVE. Geraadpleegd op 21 februari 2025 via <https://www.nve.nl/aandoening/ziekte-van-graves/#:~:text=Bij%20de%20ziekte%20van%20Graves%20worden%20TSH,antistoffen%20in%20het%20bloed%20gevonden.>

Ohlendorf, V.; Wübbolding, M.; Gineste, P.; Höner Zu Siederdisen, C.; Bremer, B.; Wedemeyer, H.; Cornberg, M.; Maasoumy, B. (2022). Low anti-HBc levels are associated with lower risk of virological relapse after nucleos(t)ide analogue cessation in HBe antigen-negative patients. *Liver International*, 42(12), 2674–2682. doi:10.1111/liv.15433

Oosterlynck, J. (2024, 10 december). 20241210_RocheKnowNext voor assistenten. [PowerPoint-dia's]. Roche Diagnostics. Niet publiek toegankelijk materiaal.

Ortiga-Carvalho, T. M.; Chiamolera, M. I.; Pazos-Moura, C. C.; Wondisford, F. E. (2016). Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Comprehensive Physiology*, 6, 1387–1428. doi:10.1002/cphy.c150027

Oshiro, I.; Takenaka, T.; Maeda, J. (1982). New method for hemoglobin determination by using sodium lauryl sulfate (SLS). *Clinical Biochemistry*, 15(2), 83–88. doi:10.1016/s0009-9120(82)91069-4

Pondé, R. A. A.; Cardoso, D. D. P.; Ferro, M. O. (2010). The underlying mechanisms for the 'anti-HBc alone' serological profile. *Archives of Virology*, 155(2), 149–158. <https://doi.org/10.1007/s00705-009-0559-6>

Premnath, S. M. & Zubair, M. (2023). Electrochemiluminescence method. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.

Racanelli, V. & Rehmann, B. (2006). The liver as an immunological organ. *Hepatology*, 43(2 Suppl 1), 54–62. doi:10.1002/hep.21060

Rajoriya, N.; Combet, C.; Zoulim, F.; Janssen, H. L. A. (2017). How viral genetic variants and genotypes influence disease and treatment outcome of chronic hepatitis B. Time for an individualised approach?. *J Hepatol*. 67(6), 1281–1297. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.011.

Rawstron, A. C.; Kreuzer, K.-A.; Soosapilla, A.; Spacek, M.; Stehlikova, O.; Gambell, P.; McIver-Brown, N.; Villamor, N.; Psarra, K.; Arroz, M.; Milani, R.; de la Serna, J.; Cedena, M. T.; Jaksic, O.; Nomdedeu, J.; Moreno, C.; Rigolin, G. M.; Cuneo, A.; Johansen, P.; ... Montserrat, E. (2018). Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 94(1), 121–128. doi:10.1002/cyt..21595

Richter, M. M. (2008). ELECTROCHEMILUMINESCENCE. Optical Biosensors, 317–384. doi:10.1016/b978-044453125-4.50009-7

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). (2015). Hepatitis B-vaccinatie buiten rijksvaccinatieprogramma. RIVM. Geraadpleegd op 27 februari 2025 via <https://www.rivm.nl/hepatitis-b/hepatitis-b-vaccinatie-buiten-rijksvaccinatieprogramma>

Rizzo, F. (2022). Optical immunoassays methods in protein analysis: An overview. *Chemosensors*, 10(8), 326. doi:10.3390/chemosensors10080326

Ross, D. S.; Burch, H. B.; Cooper, D. S.; Greenlee, M. C.; Laurberg, P.; Maia, A. L.; ... Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343–1421. doi:10.1089/thy.2016.0229

Rozman, C. & Montserrat, E. (1995). Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*, 333(16), 1052–1057. doi:10.1056/NEJM19951019333160.

Sánchez-Carbayo, M.; Mauri, M.; Alfayate, R.; Miralles, C.; Soria, F. (1999). Analytical and clinical evaluation of TSH and thyroid hormones by electrochemiluminescent immunoassays. *Clinical Biochemistry*, 32(6), 395–403. doi:10.1016/s0009-9120(99)00032-6

Schumann, G.; Bonora, R.; Ceriotti, F.; Clerc-Renaud, P.; Ferrero, C. A.; Féraud, G.; Franck, P. F. H.; Gella, F. J.; Hoelzel, W.; Jørgensen, P. J.; Kanno, T.; Kessner, A.; Klauke, R.; Kristiansen, N.; Lessinger, J.-M.; Linsinger, T. P. J.; Misaki, H.; Panteghini, M.; Pauwels, J.; Schimmel, H. G.; Vialle, A.; Weidemann, G.; & Siekmann, L. (2002). IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 3. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of lactate dehydrogenase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 40(6), 643–648. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.111>

Schumann, G.; Klauke, R.; Canalias, F.; Bossert-Reuther, S.; Franck, P. F. H.; Gella, F.-J.; Jørgensen, P. J.; Kang, D.; Lessinger, J.-M.; Panteghini, M.; & Ceriotti, F. (2011). IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. Part 9: Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(9), 1439–1446. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.621>

- Skoog, D. A., Holler, F. J., Crouch, S. R. (2017). Principles of instrumental analysis (7th ed.). Brooks/Cole.
- Smith, T. J. & Hegedüs, L. (2016). Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1552–1565. doi:10.1056/NEJMra1510030
- Stauffer, J. K.; Scarzello, A. J.; Jiang, Q.; Wilttrout, R. H. (2012). Chronic inflammation, immune escape, and oncogenesis in the liver: A unique neighborhood for novel intersections. *Hepatology*, 56(4), 1567–1574. doi:10.1002/hep.25674
- Surks, M. I., Chopra, I. J., Mariash, C. N., et al. (1990). American Thyroid Association guidelines for the use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA*, 263(11), 1529–1532. <https://doi.org/10.1001/jama.1990.03440110069030>
- Sweeney, L. B.; Stewart, C.; Gaitonde, D. Y. (2014). Thyroiditis: An integrated approach. *American Family Physician*, 90(6), 389–396.
- Sysmex. (z.d.). *XN-L clinical values*. Geraadpleegd op 5 februari 2025 via <https://www.sysmex-europe.com/products/diagnostic/haematology/xn-l-series/xn-l-clinical-values/>
- Sysmex. (z.d.). Glossary. Sysmex Academy. Geraadpleegd op 16 februari 2025 via <https://www.sysmex.se/academy/library/glossary/>
- Sysmex. (z.d.). WBC differential channel. Geraadpleegd op 24 februari 2025 via <https://www.sysmex.co.uk/education/knowledge-centre/technologies/fluorescence-flow-cytometry/wbc-differential-channel/>
- Sysmex Europe. (z.d.). SP-50. Geraadpleegd op 16 februari 2025 via <https://www.sysmex-europe.com/products/products-detail/sp-50/>
- Szasz, G. (1974). Methods of enzymatic analysis (2nd ed.). Academic Press.
- Szasz, G., Weimann, G., Stähler, F. (1974). New substrates for measuring gamma-glutamyl-transpeptidase activity. *Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie*, 12, 228–233.
- Tawfik, Y. M. K., Billingsley, H., Bhatt, A. S., Aboelsaad, I., Al-Khezi, O. S., Lutsey, P. L., & Buckley, L. F. (2024). Absolute and functional iron deficiency in the US, 2017–2020. *JAMA Network Open*, 7(9), e2433126. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.33126
- Technopath Clinical Diagnostics. (z.d.). Multichem IA Plus for Roche Cobas. Geraadpleegd op 14 februari 2025 via <https://www.technopathclinicaldiagnostics.com/products/quality-control-materials/immunoassay/multichem-ia-plus-for-roche/>
- Technopath Clinical Diagnostics. (z.d.). Multichem S Plus for Roche Cobas. Geraadpleegd op 14 februari 2025 via <https://www.technopathclinicaldiagnostics.com/products/quality-control-materials/clinical-chemistry/multichem-s-plus-for-roche-cobas/>
- Towell, V. & Cowie, B. (2012). Hepatitis B serology. *Australian Family Physician*, 41(4). Geraadpleegd op 27 februari 2025 via <https://www.racgp.org.au/afp/2012/april/hepatitis-b-serology?>
- Trépo, C.; Chan, H. L. Y.; Lok, A. (2014). Hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 384(9959), 2053–2063. doi:10.1016/S0140-6736(14)60220-8
- Tsukuda, S.; Watashi, K. (2020). Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Research*, 182(), 104925-. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104925.
- UMC Utrecht. (z.d.). *Chronische lymfatische leukemie*. Geraadpleegd op 16 januari 2025 via <https://www.umcutrecht.nl/ziekte/chronische-lymfatische-leukemie>.
- UZ Brussel. (z.d.). *Chronische lymfatische leukemie (CLL)*. Geraadpleegd op 26 januari 2025 via <https://www.uzbrussel.be/web/hematologie/chronische-lymfatische-leukemie-cll>
- Vanderpump, M. P. J. (2011). The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*, 99(1), 39–51. doi:10.1093/bmb/ldr030
- Visser, J. (z.d.). XN-serie scattergram online video training [Online trainingsmodule]. Sysmex Caresphere Academy. <https://benelux.caresphere-academy.com/module/xn-serie-scattergram-online-video-training/learn?activity=881>
- Wahlefeld, A. W., Herz, G., & Bernt, E. (1972). Modification of the Malloy-Evelyn method for a simple, reliable determination of total bilirubin in serum. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 29(Supplement 126), Abstract 11.12.
- Wang, W.; Tian, S. L.; Wang, H.; Shao, C. C.; Wang, Y. Z.; Li, Y.L. (2020). Association of hepatitis B virus DNA level and follow-up interval with hepatocellular carcinoma recurrence. *JAMA Network Open*, 3(4), e203707. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3707
- Wilson, S. A., Stem, L. A., & Bruehlman, R. D. (2021). Hypothyroidism: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*, 103(10), 605–613. Geraadpleegd op 5 maart 2025 via <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2021/0515/p605.html>
- Wolters, G.; Kuijpers, L.; Kacaki, J.; Schuurs, A. (1976). Solid-phase enzyme-immunoassay for detection of hepatitis B surface antigen. *Journal of Clinical Pathology*, 29(10), 873–879. doi:10.1136/jcp.29.10.873
- Wu, A. H. B. (2006). Tietz clinical guide to laboratory tests (4th ed., Section II, pp. 1040–1043). Saunders Elsevier.

Xu, H. Q.; Wang, C. G.; Zhou, Q.; Gao, Y. H. (2021). Effects of alcohol consumption on viral hepatitis B and C. *World Journal of Clinical Cases*, 9(33), 10052–10063. doi:10.12998/wjcc.v9.i33.10052

Zimmermann, M. B. (2009). Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews*, 30(4), 376–408. doi:10.1210/er.2009-0011

11 Bijlagen

Tabel 7: Dagboek Bachelorproef stage - Medina Groot-Bijgaarden (domeinen biochemie, immunologie, hematologie en bacteriologie).

	Maandag	Dinsdag	Woensdag	Donderdag	Vrijdag
06/01/2025 – 10/01/2025	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas c702: opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas c702: opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas c702: opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas c702: opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas C: opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.
	<u>NM:</u> Meevolgen Cobas c702: kalibraties & controles, bijaanvragen, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten.	<u>NM:</u> Meevolgen Cobas c702: kalibraties & controles, manuele archivering, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten.	<u>NM:</u> Meevolgen Cobas c702: kalibraties & controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bijaanvragen: lijst afdrukken en stalen uit archief halen.	<u>NM:</u> Meevolgen Cobas c702: kalibraties & controles, 24u urine aanmelden (noteren: pH & volume voor analyse), stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bijaanvragen: lijst afdrukken en stalen uit archief halen.	<u>NM:</u> Meevolgen Cobas C: kalibraties & controles, manuele archivering, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bijaanvragen: lijst afdrukken en stalen uit archief halen, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje.
13/01/2025 – 17/01/2025	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 onder begeleiding: opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 onder begeleiding: opstart, onderhoud (dagelijks + wekelijks), kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 onder begeleiding: opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 onder begeleiding: opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 & Cobas p671 onder begeleiding: opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.
	<u>NM:</u> Meevolgen: manuele archivering en 24u urine aanmelden. Onder begeleiding: stalen verzamelen en manueel afdraaien (probleem communicatie). Na centrifugeren in Cobas p612 module inzetten, bijaanvragen: lijst afdrukken en stalen uit archief halen, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje.	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, geleverde reagentia sorteren in koelcel, waarvan sommige op kamertemperatuur, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje + op oorspronkelijk staal zetten en terug laten analyseren door toestel.	<u>NM:</u> Bediening Cobas c702 onder begeleiding: kalibraties & controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten, stalen manueel archiveren.	<u>NM:</u> Bediening Cobas C onder begeleiding: kalibraties & controles, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten.	<u>NM:</u> Bediening Cobas C onder begeleiding: kalibraties & controles, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten, 24u urine aanmelden en archiveren.
20/01/2025 – 24/01/2025	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.

	<u>NM:</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, dringende stalen manueel afdraaien, 24u urine aanmelden en archiveren.	<u>NM:</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, 24u urine aanmelden en archiveren, manueel archiveren van stalen.	<u>NM:</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje + op oorspronkelijk staal zetten en terug laten analyseren door toestel. Ook manueel archiveren, 24u urine aanmelden en archiveren, meevolgen met Monster Query.	<u>NM:</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, manueel archiveren van stalen, serum- en fluoriderekken leegmaken.	<u>NM:</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje + op oorspronkelijk staal zetten en terug laten analyseren door toestel. Ook manueel archiveren.
27/01/2025 – 31/01/2025	<u>VM:</u> Meevolgen hematologie toestellen: opstart, onderhoud, toestellen CS (reagentia + controles vervangen), bijaanvragen.	<u>VM:</u> Meevolgen hematologie toestellen: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), bijaanvragen.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Meevolgen hematologie toestellen: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), bijaanvragen.
	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, meevolgen met verdelingen voor verzendingen.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, meevolgen met verdelingen voor verzendingen.	<u>NM:</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje + op oorspronkelijk staal zetten en terug laten analyseren door toestel. Ook manueel archiveren, 24u urine aanmelden en archiveren.	<u>NM:</u> Kalibraties en controles. Bijaanvragen, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje + op oorspronkelijk staal zetten en terug laten analyseren door toestel. Ook manueel archiveren, 24u urine aanmelden en archiveren.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter.
03/02/2025 – 07/02/2025	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Meevolgen hematologie toestellen: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen.	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Meevolgen hematologie toestellen: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken, Q 100 procedure.	<u>VM:</u> Meevolgen hematologie toestellen: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).
	<u>NM: (bediening Cobas c)</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje, manueel archiveren, 24u urine aanmelden en archiveren, archiefrekken leegmaken (serum & fluoride).	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen.	<u>NM:</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje, manueel archiveren, 24u urine aanmelden en archiveren, archiefrekken leegmaken (serum & fluoride).	<u>NM: (bediening Cobas c702)</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje, manueel archiveren, bijaanvragen.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen.

10/02/2025 – 14/02/2025	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen onder begeleiding: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen onder begeleiding: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	<u>VM:</u> Meevolgen wekelijks onderhoud van hematologie toestellen. Bediening hematologie toestellen onder begeleiding: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen onder begeleiding: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen onder begeleiding: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).
	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen, afgeleiden diepgevroren EDTA plasma stalen behandelen.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen.	<u>NM: (bediening Cobas c702)</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje, manueel archiveren.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten. HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen.
17/02/2025 – 21/02/2025	<u>VM:</u> Geen stage door les.	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen onder begeleiding: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen zelfstandig: opstart, onderhoud (dagelijks + wekelijks), stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen zelfstandig: opstart, onderhoud, stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen.
	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen onder begeleiding: controles Tosoh en XN, bijaanvragen, verdelingen, stalen in Sysmex-tubeosrter inzetten, afgeleiden diepgevroren EDTA plasma.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen, afgeleiden diepgevroren EDTA plasma behandelen.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen, afgeleiden diepgevroren EDTA plasma behandelen.	<u>NM:</u> Kalibraties en controles, stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, bij te weinig staal: serum overpipetteren naar cupje, manueel archiveren, bijaanvragen.
24/02/2025 – 28/02/2025	<u>VM:</u> Bediening Cobas c702 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties &	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen zelfstandig: opstart, onderhoud,	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen zelfstandig: opstart, onderhoud	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen zelfstandig: opstart, onderhoud,	<u>VM:</u> Bediening hematologie toestellen zelfstandig: opstart, onderhoud,

	controles, reagentia aanvullen & registreren, bijaanvragen, stalen op Cobas p671 inzetten.	stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	(maandelijks, wekelijks, dagelijks), stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).	stollingen (reagentia + controles vervangen), controles Tosoh, XN en DM, bijaanvragen, rekken leegmaken (EDTA + citraat).
	<u>NM:</u> Bediening hematologie toestellen zelfstandig: controles Tosoh en XN, bijaanvragen, verdelingen, stalen in Sysmex-tubesorter inzetten, Malaria sneltest uitvoeren.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen, afgeleiden diepgevroren EDTA plasma behandelen, malaria sneltest uitvoeren.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen, afgeleiden diepgevroren EDTA plasma behandelen.	<u>NM:</u> Bij staaluitpak kijken of er genoeg volume in het staal zit. Stalen op de Sysmex-tubesorter zetten, HbA1c-stalen op de Tosoh inzetten, archiefrek vervangen in Sysmex-tubesorter, verdelingen bloedgroepen en varia om te verzenden naar andere vestigingen, afgeleiden diepgevroren EDTA plasma behandelen.	<u>NM:</u> Geen stage door les.
03/03/2025 – 07/03/2025	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas e801: opstart, onderhoud, kalibraties & controles (IA & PreciControl), reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas e801: opstart, onderhoud, kalibraties & controles (IA & PreciControl), reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas e801: opstart, onderhoud, kalibraties & controles (IA & PreciControl), reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas e801: opstart, onderhoud (maandelijks, 2 wekelijks, dagelijks), kalibraties (+ fractioneren) & controles (IA & PreciControl), reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Meevolgen Cobas e801: opstart, onderhoud, kalibraties & controles (IA & PreciControl), reagentia aanvullen & registreren.
	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen.	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, monster query, flessen vervangen.	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen.	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen, Cobas p meevolgen vervangen van het lint.	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen
10/03/2025 – 14/03/2025	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (onder begeleiding): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (onder begeleiding): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (onder begeleiding): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (onder begeleiding): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (onder begeleiding): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.
	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen

19/03/2025 – 21/03/2025	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (zelfstandig): opstart, onderhoud (dagelijks & tweewekelijks), kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.	<u>VM:</u> Bediening Cobas e801 (zelfstandig): opstart, onderhoud, kalibraties & controles, reagentia aanvullen & registreren.
	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen, Monster Query	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen, Monster Query	<u>NM:</u> Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen, Monster Query
24/03/2025 – 28/03/2025	<u>VM:</u> Bacteriologie meevolgen: opstart en onderhoud Fus (wekelijks + dagelijks), controles & kalibraties, Gramkleuring (routine + kleuring), aanmelden, archiveren, enten van urines.	<u>VM:</u> Bacteriologie meevolgen: opstart en onderhoud Fus, controles & kalibraties, Gramkleuring (routine + kleuring), aanmelden, archiveren, enten van urines.	<u>VM:</u> Bacteriologie meevolgen: opstart en onderhoud Fus, controles & kalibraties, Gramkleuring (routine + kleuring), aanmelden, archiveren, enten van urines, vasectomie meevolgen. Zelf Gramkleuringen uitvoeren en routine urines	<u>VM:</u> Bacteriologie meevolgen: opstart en onderhoud Fus, controles & kalibraties, Gramkleuring (routine + kleuring), aanmelden, archiveren, enten van urines. Zelf Gramkleuringen uitvoeren en routine urines	<u>VM:</u> Bacteriologie meevolgen: opstart en onderhoud Fus, controles & kalibraties, Gramkleuring (routine + kleuring), aanmelden, archiveren, enten van urines, fertiliteitsonderzoek meevolgen. Zelf Gramkleuringen uitvoeren en routine urines
	<u>NM:</u> Bacteriologie meevolgen: gramkleuringen bekijken onder de microscoop en routine urines (aanmelden, archiveren, enten).	<u>NM:</u> Bacteriologie meevolgen: gramkleuringen bekijken onder de microscoop en routine urines (aanmelden, archiveren, enten). Zelf Gramkleuringen uitvoeren en eens geoefend om te enten.	<u>NM:</u> Zelfstandig Cobas e801: Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen, Monster Query	<u>NM:</u> Zelfstandig Cobas e801: Stalen verzamelen en in rekken op de Cobas p 671 inzetten, controles IA runnen, bijaanvragen, flessen vervangen, Monster Query	<u>NM:</u> Bacteriologie meevolgen: gramkleuringen bekijken onder de microscoop en routine urines (aanmelden, archiveren, enten).

Analyse	703.352.383 06/01/2025	702.697.337 20/03/2023	702.148.997 27/06/2022	Eenheid	Referentie
HEMATOLOGIE					
Bezinking na 1 uur			2	mm	≤25
Erytrocyten		5,52	+ 5,71	milj./μL	4,35 - 5,61
Hemoglobine		16,1	+ 16,7	g/dL	13,4 - 16,5
Hematocriet		47,1	48,3	%	39,7 - 49,3
MCV		85,3	84,6	fL	83,2 - 96,0
MCH		29,2	29,2	pg	27,8 - 32,5
MCHC		34,2	34,6	g/dL	32,3 - 35,7
Reticulocyten		18,0	16,2	/1.000 RBC	7,7 - 23,0
Abs.aantal reticulocyten		99,4	92,5	x 1.000/μL	33,8 - 114,2
Leukocyten		10080	7110	/μL	3720 - 10540
Formule					
Neutrofiële segmenten		65,4	62,0	%	39,2 - 72,9
Eosinofielen		1,4	1,3	%	≤8,4
Basofielen		0,4	0,3	%	≤1,5
Lymfocyten		26,5	26,7	%	15,7 - 47,0
Monocyten		6,3	9,7	%	5,7 - 13,7
Formule (absoluut)					
Neutrofiële segmenten		6592	4408	/μL	1760 - 7031
Eosinofielen		141	92	/μL	≤559
Basofielen		40	21	/μL	≤102
Lymfocyten		2671	1898	/μL	964 - 3440
Monocyten		635	690	/μL	320 - 979
Trombocyten		278	265	x 1.000/μL	148 - 362
IJzer		68	73	μg/dL	65 - 175
Ferritine		209	212	μg/L	30 - 400
NIERFUNCTIE					
Creatinine		0,91	1,08	mg/dL	0,70 - 1,20
eGFR (MDRD)		>60	>60	mL/min/1,73m²	≥60
		Zie eGFR (CKD-EPI) voor nauwkeurige eGFR			
eGFR (CKD-EPI)		95	- 78	mL/min/1,73m²	≥90
		Zie eGFR (CKD-EPI) voor nauwkeurige eGFR			
Ureum		29,7	25,5	mg/dL	18,0 - 52,0
Urinezuur		5,7	7,4	mg/dL	3,5 - 7,9
		Streefwaarde bij jicht <6,0 mg/dL (<357 μmol/L)			
ELEKTROLYTEN					
Natrium		139	144	mmol/L	136 - 145
Kalium		3,82	4,34	mmol/L	3,50 - 5,10
Chloride		100	102	mmol/L	98 - 107
Calcium		2,43	+ 2,57	mmol/L	2,15 - 2,50
EIWITMETABOLISME					
	703.352.383 06/01/2025	702.697.337 20/03/2023	702.148.997 27/06/2022	Eenheid	Referentie
Totaal eiwit		73	71	g/L	60 - 80
LIPIDEN					
Cholesterol totaal		+ 228	+ 239	mg/dL	≤190
		Secundaire preventie en diabetici: < 175			
Triglyceriden		+ 279	91	mg/dL	≤150
LEVER EN GAL					
Bilirubine totaal		0,44	0,53	mg/dL	≤1,20
Bilirubine direct		0,20	0,18	mg/dL	≤0,40
Bilirubine indirect		0,24	0,35	mg/dL	≤1,10
GOT (AST)		32	28	U/L	≤40
GPT (ALT)		+ 49	39	U/L	≤41
Gamma-GT	27	43	40	U/L	≤61
Alkalische fosfatase		79	72	U/L	40 - 129
LDH		248	229	U/L	≤250
KOOLHYDRATENMETABOLISME					
Glucose nuchter		99	+ 101	mg/dL	70 - 99
INFLAMMATIE					
CRP		1,7	1,5	mg/L	≤5,0
SCHILDKLIER					
TSH	++ 73,30	+ 40,50	0,96	mIU/L	0,27 - 4,20
FT4	-- 2,3	- 8,0	12,8	pmol/L	11,0 - 24,0
TUMORMERKERS					
Prostaat spec. antigeen	0,67	0,75		μg/L	≤3,10

Figuur 10: Volledige resultatenblad behorende bij casus 1 (hypothyroïdie), waarbij telkens de analyse, het resultaat per datum van de uitvoering, de eenheid en de referentiewaarden weergegeven zijn.

Analyse	702.936.469 06/01/2025	702.690.486 20/12/2024	702.883.692 10/08/2023	Eenheid	Referentie
HEMATOLOGIE					
Bezinking na 1 uur		20		mm	≤20
Erytrocyten	4,29	- 3,84	4,39	x10 ⁶ /μL	4,00 - 4,99
Hemoglobine	- 10,7	- 9,4	14,2	g/dL	12,2 - 14,6
Hematocriet	- 34,1	- 29,2	40,4	%	36,3 - 44,1
MCV	- 79,5	- 76,0	92,0	fL	83,2 - 96,0
MCH	- 24,9	- 24,5	32,3	pg	27,8 - 32,5
MCHC	- 31,4	32,2	35,1	g/dL	32,0 - 35,1
Leukocyten	5760	4780	5310	/μL	3720 - 10540
Formule					
Neutrofiële segmenten	57,7	46,9	66,7	%	37,9 - 73,0
Eosinofielen	2,1	1,3	0,9	%	≤7,3
Basofielen	0,5	0,8	0,6	%	≤1,5
Lymfocyten	28,1	29,9	22,2	%	17,3 - 49,6
Monocyten	11,6	+ 21,1	9,6	%	4,9 - 12,6
Formule (absoluut)					
Neutrofiële segmenten	3324	2242	3542	/μL	1667 - 6985
Eosinofielen	121	62	48	/μL	≤471
Basofielen	29	38	32	/μL	≤98
Lymfocyten	1619	1429	1179	/μL	1029 - 3602
Monocyten	668	+ 1009	510	/μL	279 - 861
Trombocyten	+ 450	274	325	x 1.000/μL	167 - 399
IJzer	- 25		80	μg/dL	50 - 170
Transferrine	2,91		2,71	g/L	2,00 - 3,60
IJzersaturatie	- 7		23	%	15 - 50
<i>Voorwaarde: bloed 's ochtends afgenomen.</i>					
Ferritine	- 11	- 9	16	μg/L	15 - 150
Vitamine B12		353	442	ng/L	≥197
Foliumzuur		12,7	15,4	μg/L	≥3,9
STOLLING					
INR	0,9		0,9	INR	≤1,2
PT (Quick)	122		122	%	≈65
aPTT			25,6	sec	20,0 - 33,0
NIERFUNCTIE					
Creatinine	- 0,47	- 0,44	0,70	mg/dL	0,50 - 0,90
eGFR (MDRD)			>60	mL/min/1,73m ²	≈60
			Zie eGFR (CKD-EPI) voor nauwkeurige eGFR		
eGFR (CKD-EPI)	116	119	104	mL/min/1,73m ²	≈90
Ureum				mg/dL	14,0 - 40,0
Urinezuur	Niet uitgevoerd. RIZIV-beperking: eGFR (CKD-EPI) >30 of leeftijd <18 jaar.		4,9	mg/dL	2,5 - 6,1
	3,6				
Analyse	702.936.469 06/01/2025	702.690.486 20/12/2024	702.883.692 10/08/2023	Eenheid	Referentie
ELEKTROLYTEN					
Natrium	143	142	141	mmol/L	136 - 145
Kalium	4,76	4,89	5,09	mmol/L	3,50 - 5,10
Chloride			105	mmol/L	98 - 107
EIWITMETABOLISME					
Totaal eiwit			71	g/L	60 - 80
Eiwit elektroforese					
Albumine			62,3	%	55,8 - 66,1
Alfa-1-globulines			3,9	%	2,9 - 4,9
Alfa-2-globulines			9,4	%	7,1 - 11,8
Beta-globulines			11,3	%	8,4 - 13,1
Gamma-globulines			13,1	%	11,1 - 18,8
Albumine			44,2	g/L	40,7 - 48,3
Alfa-1-globulines			2,8	g/L	2,1 - 3,6
Alfa-2-globulines			6,7	g/L	5,2 - 8,6
Beta-globulines			8,0	g/L	6,1 - 9,6
Gamma-globulines			9,3	g/L	8,1 - 13,7
LIPIDEN					
Cholesterol totaal		126	+ 239	mg/dL	≈190
		Secundaire preventie en diabetici: < 175			
HDL-cholesterol		- 44	66	mg/dL	≈46
Non-HDL-cholesterol		82	+ 173	mg/dL	≈129
		Streefwaarde bij matig CV risico <130 mg/dL			
		Streefwaarde bij hoog CV risico <100 mg/dL			
		Streefwaarde bij zeer hoog CV risico <85 mg/dL			
Ratio tot.chol./HDL-chol.		2,86	3,62	mg/mg	≈5,00
LDL-cholesterol berekend		67	+ 156	mg/dL	≈115
		Streefwaarde bij matig CV risico <100 mg/dL			
		Streefwaarde bij hoog CV risico <70 mg/dL			
		Streefwaarde bij zeer hoog CV risico <55 mg/dL			
		Berekening volgens Martin-Hopkins formule sinds 20/12/23			

Figuur 11: Resultatenblad 1 behorende bij casus 2 (hyperthyroïdie), waarbij telkens de analyse, het resultaat per datum van de uitvoering, de eenheid en de referentiewaarden weergegeven zijn.

Triglyceriden	73	85	ng/dL	≤150	
LEVER EN GAL					
Bilirubine totaal		0,30	ng/dL	≤1,20	
Bilirubine direct		0,12	ng/dL	≤0,40	
Bilirubine indirect		0,18	ng/dL	≤1,10	
GOT (AST)	19	19	24	U/L	≤32 <
GPT (ALT)	27		15	U/L	≤33 <
Gamma-GT	+ 56	+ 53	17	U/L	≤36 <
Fibrosis-4 index		0,90	index	≤1,29	
	<1,3	laag risico op fibrosis			
	≥1,3 - <3,25	intermediair risico op fibrosis			
	≥3,25	hoog risico op fibrosis			
Alkalische fosfatase	+ 139	+ 119	77	U/L	35 - 104 <
HART EN SPIER					
CK		60		U/L	≤170
Troponine-T hs		<13		ng/L	≤14
PANCREAS					
Analyse	702.936.469	702.690.486	702.883.692	Eenheid	Referentie
	06/01/2025	20/12/2024	10/08/2023		
Lipase			40	U/L	13 - 60
KOOLHYDRATENMETABOLISME					
Glucose nuchter	99		85	mg/dL	70 - 99 <
Glucose niet nuchter		96		mg/dL	70 - 140
INFLAMMATIE					
CRP	1,6		1,2	mg/L	≤5,0 <
VITAMINEN					
25-OH-vitamine D	41,8		41,8	ng/mL	20,0 - 100,0 <
	Deficient	< 20,0			
	Insufficient	20,0 - 30,0			
	Toxisch	> 100,0			
SCHILDKLIJER					
TSH	-- <0,01	-- <0,01	0,61	mU/L	0,27 - 4,20 <
FT4	+ 24,5	++ 73,0	13,1	pmol/L	11,0 - 24,0 <
FT3	+ 7,8			pmol/L	3,7 - 6,1 <
Schildklier antilichamen					
Thyroid peroxidase AL		+ 236		kU/L	≤34
TSI (TRAb)	+ 15,10	+ 9,85		IU/L	≤1,75 <
GONADEN					
FSH		69,2	59,6	U/L	
	Folliculair	3,5 - 12,5	U/L		
	Ovulatoir	4,7 - 21,5	U/L		
	Luteaal	1,7 - 7,7	U/L		
	Postmenopausaal	25,8 - 134,8	U/L		
LH			27,9	U/L	
	Folliculair	2,4 - 12,6	U/L		
	Ovulatoir	14,0 - 95,6	U/L		
	Luteaal	1,0 - 11,4	U/L		
	Postmenopausaal	7,7 - 58,5	U/L		
Oestradiol			<25	ng/L	
	Folliculair	31 - 90			
	Ovulatoir	60 - 533			
	Luteaal	60 - 232			
	Postmenopausaal	<138			
Progesteron			<0,2	µg/L	
	Folliculair	<0,2			
	Ovulatoir	<4,1			
	Luteaal	4,1 - 14,5			
	Postmenopausaal	<0,2			
Prolactine			+ 28,3	µg/L	4,8 - 23,3
			In geval van aanhoudend verhoogde prolactine-spiegels die niet verklaard kunnen worden (farmaca, stress, nierinsufficiëntie,...) kan een macroprolactine bepaling aangewezen zijn.		

Figuur 12: Resultatenblad 2 behorende bij casus 2 (hyperthyroïdie), waarbij telkens de analyse, het resultaat per datum van de uitvoering, de eenheid en de referentiewaarden weergegeven zijn.

Analyse	703.352.517 06/01/2025	702.447.277 07/03/2024	413.916.518 21/09/2022	Eenheid	Referentie	
HEMATOLOGIE						
Erytrocyten	4,62	4,58	4,67	x10 ⁶ /μL	4,35 - 5,61	<
Hemoglobine	14,9	14,6	14,7	g/dL	13,4 - 16,5	<
Hematocriet	43,7	43,6	43,5	%	39,7 - 49,3	<
MCV	94,6	95,2	93,1	fL	83,2 - 96,0	<
MCH	32,3	31,9	31,5	pg	27,8 - 32,5	<
MCHC	34,1	33,5	33,8	g/dL	32,3 - 35,7	<
Leukocyten	5850	4980	8310	/μL	3720 - 10540	<
Formule						
Neutrofiële segmenten	49,6	41,8	65,1	%	39,2 - 72,9	<
Eosinofielen	4,4	4,8	2,2	%	≤8,4	<
Basofielen	0,9	1,2	0,5	%	≤1,5	<
Lymfocyten	37,9	44,4	25,2	%	15,7 - 47,0	<
Monocyten	7,2	7,8	7,0	%	5,7 - 13,7	<
Formule (absoluut)						
Neutrofiële segmenten	2902	2082	5410	/μL	1760 - 7031	<
Eosinofielen	257	239	183	/μL	≤559	<
Basofielen	53	60	42	/μL	≤102	<
Lymfocyten	2217	2211	2094	/μL	964 - 3440	<
Monocyten	421	388	582	/μL	320 - 979	<
Trombocyten	158	170	164	x 1.000/μL	148 - 362	<
IJzer	127	108	67	μg/dL	65 - 175	<
Transferrine	2,14	2,06	2,02	g/L	2,00 - 3,60	<
IJzersaturatie	47	41	26	%	20 - 50	<
Voorwaarde: bloed 's ochtends afgenomen.						
Ferritine	+ 430	+ 401	+ 703	μg/L	30 - 400	<
Vitamine B12		612		ng/L	≥197	
Foliumzuur		6,2		μg/L	≥3,9	
NIERFUNCTIE						
Creatinine	0,90	1,03	1,02	mg/dL	0,70 - 1,20	<
eGFR (MDRD)			>60	mL/min/1,73m ²	≥60	
			Zie eGFR (CKD-EPI) voor nauwkeurigere eGFR			
eGFR (CKD-EPI)	- 87	- 75	- 76	mL/min/1,73m ²	≥90	<
Ureum			35,5	mg/dL	18,0 - 52,0	
Urinezuur	+ 8,0	6,6	7,2	mg/dL	3,5 - 7,9	<
	Streefwaarde bij jicht <6,0 mg/dL (<357 μmol/L)					
	Streefwaarde bij jicht <6,0 mg/dL (<357 μmol/L)					
	Streefwaarde bij jicht <6,0 mg/dL (<357 μmol/L)					
ELEKTROLYTEN						
Natrium	142	141	145	mmol/L	136 - 145	<
Kalium	4,73	+ 5,47	+ 5,83	mmol/L	3,50 - 5,10	<
Analyse	703.352.517 06/01/2025	702.447.277 07/03/2024	413.916.518 21/09/2022	Eenheid	Referentie	
	Insufficiënt		20,0 - 30,0			
	Toxisch		> 100,0			
SCHILDKLIER						
TSH	1,66	1,25	1,35	mU/L	0,27 - 4,20	<
FT4	14,7	14,8	15,1	pmol/L	11,0 - 24,0	<
SEROLOGIE						
Viraal						
Hep. Bs Ag	+ Positief	+ Positief			Negatief	<
	Index: 1025 (Grijze zone: 0,90 - <1,00)					
	Index: 1315 (Grijze zone: 0,90 - <1,00)					
Hep. Bs AL	Negatief	Negatief		IU/L		<
	Immuniteit vanaf 10 IU/L					
Hep. Bc AL	+ Positief	+ Positief				<
	Index: 0,01 (Conf. zone: >0,10 - 1,10)					
	Index: 0,01 (Conf. zone: >0,10 - 1,10)					
Hep. C AL		Negatief			Negatief	
TUMORMERKERS						
CA 19-9	9,7			kU/L	≤34,0	<
	27 kU/L (95ste percentiel)					
	34 kU/L (97,5ste percentiel)					
	39 kU/L (99ste percentiel)					
	Meetmethode: Cobas e. Roche.					
	Resultaten kunnen enkel vergeleken worden indien bekomen met dezelfde meetmethode.					
AFP	<2,7			μg/L	≤7,0	<
Prostaat spec. antigeen		2,22	2,19	μg/L	≤4,10	

Figuur 13: Resultatenblad 1 behorende bij casus 3 (hepatitis b), waarbij telkens de analyse, het resultaat per datum van de uitvoering, de eenheid en de referentiewaarden weergegeven zijn.

Analyse	703.352.517 06/01/2025	702.447.277 07/03/2024	413.916.518 21/09/2022	Eenheid	Referentie	
Chloride	104	103	105	mmol/L	98 - 107	<
Calcium	2,42	2,43	2,54	mmol/L	2,20 - 2,55	<
Fosfor		1,06		mmol/L	0,81 - 1,45	
Magnesium		0,88		mmol/L	0,66 - 1,07	
EIWITMETABOLISME						
Totaal eiwit	75	75	74	g/L	60 - 80	<
Albumine	46,7	46,1		g/L	39,7 - 49,4	<
LIPIDEN						
Cholesterol totaal	+ 239	+ 221	+ 227	mg/dL	≤190	<
	<i>Secundaire preventie en diabetici: < 175</i>					
HDL-cholesterol	59	64	55	mg/dL	≥40	<
Non-HDL-cholesterol	+ 180	+ 157	+ 172	mg/dL	≤129	<
	<i>Streefwaarde bij matig CV risico</i>			<130 mg/dL		
	<i>Streefwaarde bij hoog CV risico</i>			<100 mg/dL		
	<i>Streefwaarde bij zeer hoog CV risico</i>			<85 mg/dL		
Ratio tot.chol./HDL-chol.	4,05	3,45	4,13	mg/mg	≤5,00	<
LDL-cholesterol berekend	+ 161	+ 141	+ 150	mg/dL	≤115	<
	<i>Streefwaarde bij matig CV risico</i>			<100 mg/dL		
	<i>Streefwaarde bij hoog CV risico</i>			<70 mg/dL		
	<i>Streefwaarde bij zeer hoog CV risico</i>			<55 mg/dL		
	<i>Berekening volgens Martin-Hopkins formule sinds 20/12/23</i>					
Triglyceriden	84	66	111	mg/dL	≤150	<
LEVER EN GAL						
Bilirubine totaal	0,58	0,52	0,69	mg/dL	≤1,20	<
Bilirubine direct	0,22	0,21	0,26	mg/dL	≤0,40	<
Bilirubine indirect	0,36	0,31	0,43	mg/dL	≤1,10	<
GOT (AST)	39	28	34	U/L	≤40	<
GPT (ALT)	+ 50	29	+ 50	U/L	≤41	<
Gamma-GT	16	15	18	U/L	≤61	<
Alkalische fosfatase	79	74	79	U/L	40 - 129	<
LDH	202		200	U/L	≤250	<
HART EN SPIER						
CK		+ 193	65	U/L	≤190	
CK-MB		2,3		μg/L	≤4,9	
PANCREAS						
Lipase		35	34	U/L	13 - 60	
KOOLHYDRATENMETABOLISME						
Hemoglobine A1c (NGSP)	5,5	5,6	5,5	%	4,0 - 6,0	<
	<i>Streefwaarde diabetes</i>			≤ 7,0%		
Hemoglobine A1c (IFCC)	37	38	36	mmol/mol	20 - 42	<
	<i>Streefwaarde diabetes</i>			≤ 53 mmol/mol		
Glucose nuchter	90	89	96	mg/dL	70 - 99	<
INFLAMMATIE						
CRP	<0,6	<0,6	+ 12,7	mg/L	≤5,0	<
VITAMINEN						
25-OH-vitamine D		30,7	40,0	ng/mL	20,0 - 100,0	
	<i>Deficiënt</i>			< 20,0		

Figuur 14: Resultatenblad 2 behorende bij casus 3 (hepatitis b), waarbij telkens de analyse, het resultaat per datum van de uitvoering, de eenheid en de referentiewaarden weergegeven zijn.

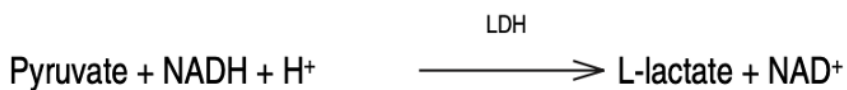
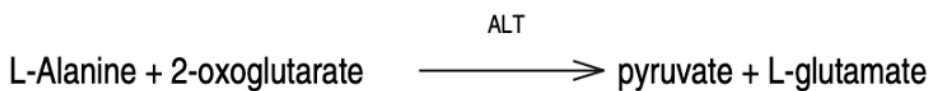
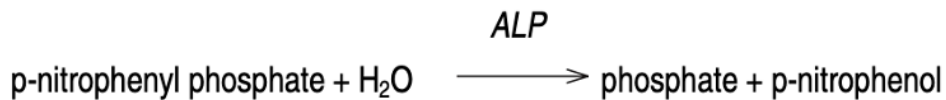
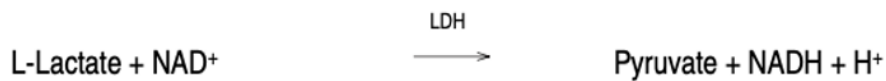
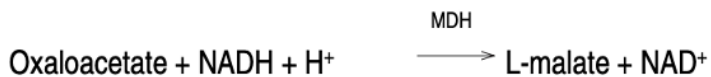
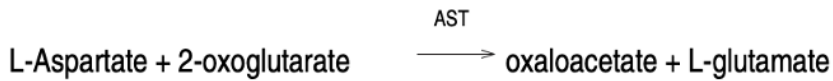
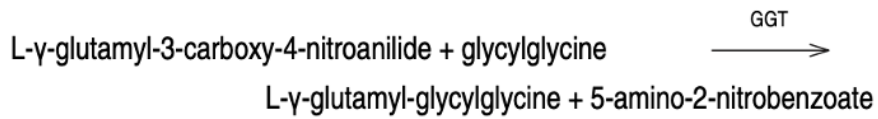
Analyse	703.375.814 06/01/2025	702.978.399 04/11/2024	702.978.207 02/09/2024	Eenheid	Referentie	
HEMATOLOGIE						
Erythrocyten	- 3,51	- 3,55	- 3,72	x10 ⁶ /μL	4,35 - 5,61	<
Hemoglobine	- 12,2	- 12,1	- 11,9	g/dL	13,4 - 16,5	<
Hematocriet	- 37,2	- 37,8	- 37,0	%	39,7 - 49,3	<
MCV	+ 106,0	+ 106,5	+ 99,5	fL	83,2 - 96,0	<
MCH	+ 34,8	+ 34,1	32,0	pg	27,8 - 32,5	<
MCHC	32,8	- 32,0	- 32,2	g/dL	32,3 - 35,7	<
Leukocyten	++ 65190	++ 69150	++ 72060	/μL	3720 - 10540	<
Formule						
Neutrofiële segmenten	- 3,2	- 2,7	- 3,5	%	39,2 - 72,9	<
Eosinofielen	0,3	0,3	0,3	%	≤8,4	<
Basofielen	0,0	0,1	0,4	%	≤1,5	<
Lymfocyten	+ 95,6	+ 95,7	+ 93,5	%	15,7 - 47,0	<
Monocyten	- 0,9	- 1,2	- 2,3	%	5,7 - 13,7	<
Formule (absoluut)						
Neutrofiële segmenten	2086	1867	2522	/μL	1760 - 7031	<
Eosinofielen	196	207	216	/μL	≤559	<
Basofielen	0	69	+ 288	/μL	≤102	<
Lymfocyten	+ 62322	+ 66177	+ 67376	/μL	964 - 3440	<
Monocyten	587	830	+ 1657	/μL	320 - 979	<
Trombocyten	-- 58	-- 45	-- 59	x 1.000/μL	148 - 362	<
Trombocyten (citr.bl.)	-- 39		-- 39	x 1.000/μL	148 - 362	<
Microscopie	Gumprechtse schaduwen Geen trombocytenaggregaten waargenomen Citraattube: geen trombocytenaggegraten waargenomen.					<
	Aanwezigheid van aberrante lymfocyten Enkele Gumprechtse schaduwen Geen trombocytenaggregaten waargenomen Gumprechtse schaduwen Geen trombocytenaggregaten waargenomen Citraattube: geen trombocytenaggegraten waargenomen.					
IJzer	68			μg/dL	65 - 175	<
Ferritine	68	62		μg/L	30 - 400	<
Vitamine B12	381			ng/L	≥197	<
Foliumzuur	- <2,0			μg/L	≥3,9	<
NIERFUNCTIE						
Creatinine	0,95	0,97	0,97	mg/dL	0,70 - 1,20	<
eGFR (CKD-EPI)	- 70	- 68	- 68	mL/min/1,73m ²	≥90	<
Urinezuur	6,5			mg/dL	3,5 - 7,9	<
	Streefwaarde bij licht <6,0 mg/dL (<357 μmol/L)					
Analyse	703.375.814 06/01/2025	702.978.399 04/11/2024	702.978.207 02/09/2024	Eenheid	Referentie	
ELEKTROLYTEN						
Natrium	143	+ 146		mmol/L	136 - 145	<
Kalium	3,74	3,70		mmol/L	3,50 - 5,10	<
Chloride	105	105		mmol/L	98 - 107	<
LIPIDEN						
Cholesterol totaal	153	153	151	mg/dL	≤190	<
	Secundaire preventie en diabetici: < 175					
HDL-cholesterol	- 38	- 35	- 30	mg/dL	≥40	<
Non-HDL-cholesterol	115	118	121	mg/dL	≤129	<
	Streefwaarde bij matig CV risico <130 mg/dL					
	Streefwaarde bij hoog CV risico <100 mg/dL					
	Streefwaarde bij zeer hoog CV risico <85 mg/dL					
Ratio tot.chol./HDL-cho.	4,03	4,37	+ 5,03	mg/mg	≤5,00	<
LDL-cholesterol berekend	97	96	98	mg/dL	≤115	<
	Streefwaarde bij matig CV risico <100 mg/dL					
	Streefwaarde bij hoog CV risico <70 mg/dL					
	Streefwaarde bij zeer hoog CV risico <55 mg/dL					
	Berekening volgens Martin-Hopkins formule sinds 20/12/23					
Triglyceriden	89	120	132	mg/dL	≤150	<
LEVER EN GAL						
GOT (AST)	15			U/L	≤40	<
GPT (ALT)	9	7	11	U/L	≤41	<
Gamma-GT	35	41	36	U/L	≤61	<
Alkalische fosfatase	111	113	116	U/L	40 - 129	<
LDH	163			U/L	≤250	<
PANCREAS						
Lipase	55			U/L	13 - 60	<
KOOLHYDRATENMETABOLISME						
Hemoglobine A1c (NGSP)			5,5	%	4,0 - 6,0	
	Streefwaarde diabetes ≤ 7,0%					
Hemoglobine A1c (IFCC)			37	mmol/mol	20 - 42	
	Streefwaarde diabetes ≤ 53 mmol/mol					
Glucose nuchter	- 68	88	+ 102	mg/dL	70 - 99	<
INFLAMMATIE						
CRP	1,7	<0,6	0,9	mg/L	≤5,0	<
VITAMINEN						
25-OH-vitamine D	29,5			ng/mL	20,0 - 100,0	<
	Deficient < 20,0					
	Insufficient 20,0 - 30,0					
	Toxisch > 100,0					
SCHILDKLIER						
TSH	+ 6,63	+ 5,89	+ 7,63	mU/L	0,27 - 4,20	<
FT4	15,4	15,7	14,3	pmol/L	11,0 - 24,0	<
FT3	4,1	4,1	3,7	pmol/L	3,1 - 6,8	<

Figuur 15: Volledig resultatenblad behorende bij casus 4 (CLL), waarbij telkens de analyse, het resultaat per datum van de uitvoering, de eenheid en de referentiewaarden weergegeven zijn.

Analyse	703.181.465 07/01/2025	703.180.630 17/12/2024	703.326.802 29/11/2024	Eenheid	Referentie	
HEMATOLOGIE						
Bezinking na 1 uur			28	mm	≤30	
Erytrocyten	-- 3,24	-- 2,89	-- 2,90	x10 ⁶ /μL	4,00 - 4,99	<
Hemoglobine	-- 6,9	-- 6,5	-- 6,9	g/dL	12,2 - 14,6	<
Hematocriet	- 23,2	- 21,0	- 22,2	%	36,3 - 44,1	<
MCV	- 71,6	- 72,7	- 76,6	fL	83,2 - 96,0	<
MCH	- 21,3	- 22,5	- 23,8	pg	27,8 - 32,5	<
MCHC	- 29,7	- 31,0	- 31,1	g/dL	32,0 - 35,1	<
Reticulocyten		8,5		/1.000 RBC	7,7 - 23,0	
Abs.aantal reticulocyten		- 24,6		x 1.000/μL	33,8 - 114,2	
RET-HE		- 18,8		pg	29,9 - 38,5	
Leukocyten	5220	6360	4640	/μL	3720 - 10540	<
Formule						
Neutrofiële segmenten			60,6	%	37,9 - 73,0	
Eosinofielen			1,5	%	≤7,3	
Basofielen			0,9	%	≤1,5	
Lymfocyten			25,4	%	17,3 - 49,6	
Monocyten			11,6	%	4,9 - 12,6	
Formule (absoluut)						
Neutrofiële segmenten			2812	/μL	1667 - 6985	
Eosinofielen			70	/μL	≤471	
Basofielen			42	/μL	≤98	
Lymfocyten			1179	/μL	1029 - 3602	
Monocyten			538	/μL	279 - 861	
Trombocyten		310		x 1.000/μL	167 - 399	
Microscopie		Rouleauxvorming				
			Fragmentocyten 1+			
IJzer	-- 9	- 10	- 11	μg/dL	50 - 170	<
Transferrine	3,25	+ 3,72	+ 3,79	g/L	2,00 - 3,60	<
IJzersaturatie	- 2	- 2	- 2	%	15 - 50	<
<i>Voorwaarde: bloed 's ochtends afgenomen.</i>						
Ferritine	- 11	- 8	- <8	μg/L	23 - 295	<
Vitamine B12	501			ng/L	≥197	<
Foliumzuur	>20,0			μg/L	≥3,9	<
STOLLING						
INR			0,9	INR	≤1,2	
PT (Quick)			122	%	≥65	
NIERFUNCTIE						
Creatinine	+ 0,94	+ 0,91	0,88	mg/dL	0,50 - 0,90	<
eGFR (CKD-EPI)	- 51	- 53	- 56	mL/min/1,73m ²	≥90	<
ELEKTROLYTEN						
Analyse	703.181.465 07/01/2025	703.180.630 17/12/2024	703.326.802 29/11/2024	Eenheid	Referentie	
Natrium	138	137	- 134	mmol/L	136 - 145	<
Kalium	4,68	4,73	4,92	mmol/L	3,50 - 5,10	<
Chloride	107	103	101	mmol/L	98 - 107	<
Bicarbonaat	- 20	23	23	mmol/L	21 - 31	<
KOOLHYDRATENMETABOLISME						
Glucose nuchter	99	89	+ 117	mg/dL	70 - 99	<
INFLAMMATIE						
CRP	2,0	1,2		mg/L	≤5,0	<
SEROLOGIE						
Bacterieel						
Helicobacter pylori IgG	Volgt					

Figuur 16: Volledig resultatenblad behorende bij casus 5 (ferriprive anemie), waarbij telkens de analyse, het resultaat per datum van de uitvoering, de eenheid en de referentiewaarden weergegeven zijn.

γ -glutamyltransferase transfers the γ -glutamyl group of L- γ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide to glycylglycine.



Figuur 17: De verschillende enzymatische reacties die plaatsvinden om de parameters ALP, GGT, ALT, AST, bilirubine direct, totaal biliburine en LDH te bepalen aan de hand van de colorimetrische enzymatische methode op de Cobas c 702.

Elecsys HBsAg II

cobas®

REF			SYSTEM
08814848190	08814848500	300	cobas e 402 cobas e 801

English

System information

Short name	ACN (application code number)
HBSAG 2	10049

Intended use

Immunoassay for the in vitro qualitative determination of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in human serum and plasma.

The electrochemiluminescence immunoassay "ECLIA" is intended for use on cobas e immunoassay analyzers.

Regulatory approval

This assay has been CE marked according to Directive 98/79/EC. Test performance has been established and certified by a Notified Body according to the Common Technical Specifications (CTS) for diagnostic use and for screening of blood donations and, according to Paul-Ehrlich-Institut (PEI) recommendation,¹ for use of cadaveric blood specimens (specimens collected post-mortem, non-heart-beating).

Summary

The hepatitis B surface antigen (HBsAg), a polypeptide of varying size, is a component of the external envelope of the hepatitis B virus (HBV) particle.^{2,3} The blood of persons infected with HBV contains, in addition to intact infectious HBV particles, an excess of smaller non-infectious 'empty' envelope particles, or filaments, formed from HBsAg.⁴

The HBsAg determinant 'a', against which the immune response is mainly directed, is common to all HBsAg particles. Within this 'a' determinant several HBsAg subtype determinants could be defined as d, y, w1-w4, r and q.⁵ Under selective pressure (caused by antiviral therapy or by the action of the immune system itself) the virus can express many different viable HBsAg mutants (so-called 'escape mutants'). Some mutants might lead to a loss of detection in commercially available HBsAg assays.^{3,6}

The Elecsys HBsAg II assay was specifically developed to detect a multitude of these mutants. HBsAg is the first immunologic marker of HBV infection and is generally present some days or weeks before clinical symptoms begin to appear. Detection of HBsAg in human serum or plasma indicates the presence of acute or chronic HBV infection.⁷

HBsAg assays are used within the scope of diagnostic procedures to identify persons infected with HBV and prevent the transmission of the virus by blood and blood products.^{4,8}

HBsAg assays can also be used to monitor the course of the disease and the efficacy of therapy in persons with acute or chronic HBV infections.⁹

In addition, HBsAg assays are recommended as part of prenatal care, in order to initiate suitable measures for preventing as far as possible the transmission of an HBV infection to the newborn child.¹⁰

The Elecsys HBsAg II assay uses monoclonal and polyclonal anti-HBs antibodies (mouse and sheep) to detect HBsAg.

Test principle

Sandwich principle. Total duration of assay: 18 minutes.

- 1st incubation: 30 µL of sample, two biotinylated monoclonal anti-HBsAg antibodies, and a mixture of monoclonal anti-HBsAg antibody and polyclonal anti-HBsAg antibodies labeled with a ruthenium complex^{a)} form a sandwich complex.
- 2nd incubation: After addition of streptavidin-coated microparticles, the complex becomes bound to the solid phase via interaction of biotin and streptavidin.
- The reaction mixture is aspirated into the measuring cell where the microparticles are magnetically captured onto the surface of the electrode. Unbound substances are then removed with ProCell II M. Application of a voltage to the electrode then induces chemiluminescent emission which is measured by a photomultiplier.

- Results are determined automatically by the software by comparing the electrochemiluminescence signal obtained from the reaction product of the sample with the signal of the cutoff value previously obtained by calibration.

a) Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)₃)²⁺

Reagents - working solutions

The cobas e pack (M, R1, R2) is labeled as HBSAG 2.

- M Streptavidin-coated microparticles, 1 bottle, 14.1 mL:
Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL; preservative.
- R1 Anti-HBsAg-Ab-biotin, 1 bottle, 15.8 mL:
Two biotinylated monoclonal anti-HBsAg antibodies (mouse)
> 0.5 mg/L; phosphate buffer 100 mmol/L, pH 7.5; preservative.
- R2 Anti-HBsAg-Ab-Ru(bpy)₃²⁺, 1 bottle, 13.9 mL:
Monoclonal anti-HBsAg antibody (mouse), polyclonal anti-HBsAg antibodies (sheep) labeled with ruthenium complex > 1.5 mg/L; phosphate buffer 100 mmol/L, pH 8.0; preservative.

HBSAG 2 Cal1 Negative calibrator 1, 1 bottle of 1.3 mL:
Human serum; preservative.

HBSAG 2 Cal2 Positive calibrator 2, 1 bottle of 1.3 mL:
HBsAg approximately 0.5 IU/mL in human serum;
preservative.

Precautions and warnings

For in vitro diagnostic use.

Exercise the normal precautions required for handling all laboratory reagents.

Disposal of all waste material should be in accordance with local guidelines. Safety data sheet available for professional user on request.

This kit contains components classified as follows in accordance with the Regulation (EC) No. 1272/2008:



Warning

H317 May cause an allergic skin reaction.

Prevention:

P261 Avoid breathing mist or vapours.

P272 Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace.

P280 Wear protective gloves.

Response:

P333 + P313 If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention.

P362 + P364 Take off contaminated clothing and wash it before reuse.

Disposal:

P501 Dispose of contents/container to an approved waste disposal plant.

Product safety labeling follows EU GHS guidance.

Contact phone: all countries: +49-621-7590

All human material should be considered potentially infectious.

Elecsys HBsAg II

cobas®

The calibrators have been prepared exclusively from the blood of donors tested individually and shown to be free from HBsAg (HBsAg 2 Cal1 only) and antibodies to HCV and HIV.

The testing methods used assays approved by the FDA or cleared in compliance with the European Directive 98/79/EC, Annex II, List A.

The serum containing HBsAg (HBsAg 2 Cal2) was inactivated using β -propiolactone and UV-radiation.

However, as no inactivation or testing method can rule out the potential risk of infection with absolute certainty, the material should be handled with the same level of care as a patient specimen. In the event of exposure, the directives of the responsible health authorities should be followed.^{11,12}

Avoid foam formation in all reagents and sample types (specimens, calibrators and controls).

Reagent handling

The reagents (M, R1, R2) in the kit are ready-for-use and are supplied in **cobas e** packs.

Calibrators:

The calibrators are supplied ready-for-use in bottles compatible with the system.

Unless the entire volume is necessary for calibration on the analyzer, transfer aliquots of the ready-for-use calibrators into empty snap-cap bottles (CalSet Vials). Attach the supplied labels to these additional bottles. Store the aliquots at 2-8 °C for later use.

Perform **only one** calibration procedure per aliquot.

All information required for correct operation is available via the **cobas** link.

Storage and stability

Store at 2-8 °C.

Do not freeze.

Store the **cobas e** pack **upright** in order to ensure complete availability of the microparticles during automatic mixing prior to use.

Stability of the cobas e pack:	
unopened at 2-8 °C	up to the stated expiration date
on the analyzers	16 weeks

Stability of the calibrators:	
unopened at 2-8 °C	up to the stated expiration date
after opening at 2-8 °C	16 weeks
on the analyzers at 20-25 °C	use only once

Store calibrators **upright** in order to prevent the calibrator solution from adhering to the snap-cap.

Specimen collection and preparation

Specimen collected from living patients, blood donors, or individual organ, tissue or cell donors may be used, including donor samples obtained while the donor's heart is still beating.

Performance for the use of cadaveric blood specimens (specimens collected post-mortem, non-heart-beating) was established according to Paul-Ehrlich-Institut recommendation¹ with samples obtained within 24 hours after death.¹³ Qualitative differences of neat (non-reactive) or spiked (reactive) specimens from cadaveric compared to living donors were not observed.

Criterion: Mean value of cadaveric specimens compared to specimens from living donors within a recovery of 75-125 %.

Only the specimens listed below were tested and found acceptable.

Serum collected using standard sampling tubes or tubes containing separating gel.

Li-heparin, Na-heparin, K₂-EDTA, K₃-EDTA, ACD, CPD, CP2D, CPDA and Na-citrate plasma.

Plasma tubes containing separating gel can be used.

Criterion: Correct assignment of negative and positive samples.

Stability:

For living patients and donor specimens obtained while the donor's heart is still beating: Stable for 7 days at 20-25 °C, 14 days at 2-8 °C, 6 months at -20 °C (± 5 °C). The samples may be frozen 6 times.

For cadaveric specimens: Stable for 3 days at 20-25 °C, 7 days at 2-8 °C. The samples may be frozen 3 times.

The sample types listed were tested with a selection of sample collection tubes or systems that were commercially available at the time of testing, i.e. not all available tubes of all manufacturers were tested. Sample collection systems from various manufacturers may contain differing materials which could affect the test results in some cases. When processing samples in primary tubes (sample collection systems), follow the instructions of the tube/collection system manufacturer.

Centrifuge samples containing precipitates before performing the assay.

Do not use heat-inactivated samples.

Do not use samples and controls stabilized with azide.

Ensure the samples and calibrators are at 20-25 °C prior to measurement.

Due to possible evaporation effects, samples and calibrators on the analyzers should be analyzed/measured within 2 hours.

The performance of the Elecsys HBsAg II assay has not been established with body fluids other than serum and plasma.

Materials provided

See "Reagents – working solutions" section for reagents.

- 2 x 6 bottle labels

Materials required (but not provided)

- [REF] 04687876190, PreciControl HBsAg II, 16 x 1.3 mL
- [REF] 11820648122, HBsAg Confirmatory Test, 2 x 1.0 mL each of confirmatory and control reagent or [REF] 09127127190, HBsAg Confirmatory Test, 2 x 1.0 mL each of confirmatory and control reagent or [REF] 08741034190, Elecsys HBsAg II Auto Confirm reagent kit
- [REF] 11776576322, CalSet Vials, 2 x 56 empty snap-cap bottles
- General laboratory equipment
- cobas e** analyzer
- Additional materials for **cobas e** 402 and **cobas e** 801 analyzers:
 - [REF] 06908799190, ProCell II M, 2 x 2 L system solution
 - [REF] 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L measuring cell cleaning solution
 - [REF] 07485409001, Reservoir Cup, 8 cups to supply ProCell II M and CleanCell M
 - [REF] 06908853190, PreClean II M, 2 x 2 L wash solution
 - [REF] 05694302001, Assay Tip/Assay Cup tray, 6 magazines x 6 magazine stacks x 105 assay tips and 105 assay cups, 3 wasteliners
 - [REF] 07485425001, Liquid Flow Cleaning Cup, 2 adaptor cups to supply ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean for Liquid Flow Cleaning Detection Unit
 - [REF] 07485433001, PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 adaptor cup to supply ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean for Liquid Flow Cleaning PreWash Unit
 - [REF] 11298500316, ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 5 x 100 mL system cleaning solution

Assay

For optimum performance of the assay follow the directions given in this document for the analyzer concerned. Refer to the appropriate operator's manual for analyzer-specific assay instructions.

Resuspension of the microparticles takes place automatically prior to use.

Place the cooled (stored at 2-8 °C) **cobas e** pack on the reagent manager. Avoid foam formation. The system automatically regulates the temperature of the reagents and the opening/closing of the **cobas e** pack.

Calibrators:

Place the calibrators in the sample zone.

Read in all the information necessary for calibrating the assay.

Calibration

Traceability: This method has been standardized against the NIBSC standard (code number: 00/588; WHO Second International Standard for HBsAg, subtype adw2, genotype A; IU/mL).

Elecsys HBsAg II

cobas®

The following reference materials from the Paul-Ehrlich-Institute, Langen (Germany), were also measured (U/mL) and compared with the WHO standard:

PEI Standard AD (information sheet 1985, subtype AD; 1000 U/mL; inactivated)

PEI Standard AY (information sheet 1985, subtype AY; 1000 U/mL; inactivated)

(1 IU/mL WHO Standard corresponds to 0.34 U/mL PEI Standard AY and 1 IU/mL WHO Standard corresponds to 0.44 U/mL PEI Standard AD)

Calibration frequency:

Calibration must be performed once per reagent lot using HBSAG 2 Cal1, HBSAG 2 Cal2 and fresh reagent (i.e. not more than 24 hours since the cobas e pack was registered on the analyzer).

Calibration interval may be extended based on acceptable verification of calibration by the laboratory.

Renewed calibration is recommended as follows:

- after 12 weeks when using the same reagent lot
- after 28 days when using the same cobas e pack on the analyzer
- as required: e.g. quality control findings outside the defined limits

Range for electrochemiluminescence signals (counts) for the calibrators:

Negative calibrator (HBSAG 2 Cal1): 300-1500

Positive calibrator (HBSAG 2 Cal2): 2500-11000

Quality control

For quality control, use PreciControl HBsAg II.

Controls for the various concentration ranges should be run individually at least once every 24 hours when the test is in use, once per cobas e pack, and following each calibration.

The control intervals and limits should be adapted to each laboratory's individual requirements. Values obtained should fall within the defined limits. Each laboratory should establish corrective measures to be taken if values fall outside the defined limits.

If necessary, repeat the measurement of the samples concerned.

Follow the applicable government regulations and local guidelines for quality control.

Calculation

The analyzer automatically calculates the cutoff based on the measurement of HBSAG 2 Cal1 and HBSAG 2 Cal2.

The result of a sample is given either as reactive, borderline or non-reactive as well as in the form of a cutoff index (signal sample/cutoff).

Interpretation of the results

Numeric result	Result message	Interpretation/ further steps
COI ^{b)} < 0.90	Non-reactive	Negative for HBsAg, no further testing needed.
COI ≥ 0.90 to < 1.0	Borderline	All initially reactive or borderline samples should be retested in duplicate using the Elecsys HBsAg II assay.
COI ≥ 1.0	Reactive	

b) COI = cutoff index

Retest result	Final result/ interpretation	Further steps
One or both of the duplicate retests have a COI ≥ 0.90.	Repeatedly reactive	Sample must be investigated using a neutralization test (Elecsys HBsAg Confirmatory Test or Elecsys HBsAg II Auto Confirm). Results confirmed by neutralization with anti-HBs are regarded as positive for HBsAg.

Retest result	Final result/ interpretation	Further steps
Both of the duplicate retests have a COI < 0.90.	Negative for HBsAg	No further testing needed.

Retesting of samples with an initial cutoff index ≥ 0.90 can be automatically performed (see section "cobas e flows").

cobas e flows

cobas e flows are procedures programmed into the system to enable a fully automated sequence of measurements and the calculation of assay combinations to perform decision algorithms.

A cobas e flow is available to perform a repetition of measurements in duplicate automatically for samples with an initial cutoff index ≥ 0.90.

Both sub-results and the overall result message will be reported.

Limitations - interference

The effect of the following endogenous substances and pharmaceutical compounds on assay performance was tested. Interferences were tested up to the listed concentrations and no impact on results was observed.

Endogenous substances

Compound	Concentration tested
Bilirubin	≤ 428 µmol/L or ≤ 25 mg/dL
Hemoglobin	≤ 0.621 mmol/L or ≤ 1000 mg/dL
Intralipid	≤ 1500 mg/dL
Biotin	≤ 4912 nmol/L or ≤ 1200 ng/mL
Rheumatoid factors	≤ 1000 IU/mL
Albumin	≤ 7.0 g/dL
IgG	≤ 4.0 g/dL
IgA	≤ 1.6 g/dL
IgM	≤ 1.0 g/dL

Criterion for all substances but biotin: Correct assignment of negative and positive samples. Samples with a COI < 0.7: recovery < COI + 0.3; samples with a COI ≥ 0.7: recovery ± 20 %.

Single samples with a COI > 1: recovery 60-140 %.

Criterion for biotin: Correct assignment of negative and positive samples. Samples with a COI < 0.7: recovery < COI + 0.3; samples with a COI ≥ 0.7: recovery 80-140 %.

No false negative result due to high-dose hook effect was found with the Elecsys HBsAg II assay up to a concentration of 1.5 million IU/mL.

Pharmaceutical substances

In vitro tests were performed on 16 commonly used pharmaceuticals. No interference with the assay was found.

In addition, the following special drugs used in hepatitis B therapy were tested. No interference with the assay was found.

Special drugs

Drug	Concentration tested mg/L
Peginterferon alfa-2a	≤ 0.18
Peginterferon alfa-2b	≤ 1.6
Lamivudine	≤ 300
Adefovir	≤ 10
Entecavir	≤ 10
Telbivudine	≤ 600
Tenofovir	≤ 245

According to the present state of knowledge, it can be assumed that available assays for the detection of HBsAg cannot identify all infected blood samples or persons. A negative test result does not exclude with certainty a possible exposure to or an infection with the hepatitis B virus. Negative test results obtained for persons with a past exposure may be

Elecsys HBsAg II

cobas®

caused by an antigen concentration below the detection limit of this assay or the lack of reactivity of the antigens to the antibodies used in this assay. In rare cases, interference due to extremely high titers of antibodies to analyte-specific antibodies, streptavidin or ruthenium can occur. These effects are minimized by suitable test design.

For diagnostic purposes, the results should always be assessed in conjunction with the patient's medical history, clinical examination and other findings.

Limits and ranges

Detection limit

In order to determine the sensitivity, the HBsAg concentration which corresponds to the measuring signal of the cutoff value was read off the standard curves of serial dilutions of HBsAg standards (ad and ay) in human HBV-negative serum.

	Paul-Ehrlich-Institute standards				WHO standard 00/588	
	Subtype ad, 1985		Subtype ay, 1985		Subtype ad	
Sample	COI	U/mL	COI	U/mL	COI	IU/mL
1	88.4	1.999	566	10.0	39.4	2.00
2	44.7	1.005	289	5.04	19.9	0.998
3	3.09	0.047	12.7	0.200	1.64	0.052
4	0.396	0.000	0.421	0.000	0.409	0.000
Cutoff sensitivity (cutoff = 0.9)	≤ 0.04 U/mL		≤ 0.04 U/mL		≤ 0.1 IU/mL	

WHO standard 12/226: In order to determine the analytic sensitivity of the Elecsys HBsAg II assay, a serial dilution of the WHO Third International Standard for HBsAg (NIBSC code number: 12/226 HBV genotype B4, HBsAg subtypes ayw1/adw2) in human HBV negative serum was tested with the Elecsys HBsAg II assay. Cutoff sensitivity (cutoff = 0.9 COI) was determined to be 0.020 IU/mL, 0.023 IU/mL and 0.023 IU/mL with 3 lots of the Elecsys HBsAg II assay.

Specific performance data

Representative performance data on the analyzers are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.

Precision

Precision was determined using Elecsys reagents, samples and controls in a protocol (EP05-A3) of the CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): 2 runs per day in duplicate each for 21 days (n = 84). The following results were obtained:

cobas e 402 and cobas e 801 analyzers					
Sample	Mean COI	Repeatability ^{c)}		Intermediate precision ^{d)}	
		SD COI	CV %	SD COI	CV %
HS ^{e)} , negative	0.254	0.018	7.1	0.030	11.7
HS, high negative	0.784	0.030	3.8	0.038	4.8
HS, weakly positive	1.12	0.038	3.3	0.043	3.9
HS, positive	10.8	0.295	2.7	0.365	3.4
PC ^{f)} HBsAg II 1	0.363	0.036	9.9	0.040	11.0
PC HBsAg II 2	4.17	0.091	2.2	0.125	3.0

c) Repeatability = within-run precision

d) Intermediate precision = between-run precision

e) HS = human serum

f) PC = PreciControl

Analytical specificity

1596 samples containing potentially interfering substances were tested with the Elecsys HBsAg II assay comprising specimens:

- containing antibodies against HAV, HCV, HIV, HTLV, CMV, EBV, HSV, Rubella, Parvo virus, VZV, Toxoplasma gondii, Treponema pallidum, Borrelia, Listeriosis
- containing autoantibodies (ANA, SLE), elevated titers of rheumatoid factor or HAMA antibodies
- positive for Mumps, Measles, Malaria
- after vaccination against HBV and influenza
- from patients with monoclonal gammopathy and multiple myeloma/lymphoma, patients undergoing dialysis or patients suffering from alcoholic liver disease
- from pregnant women

No false positive result was found. 14 samples were found to be positive for HBsAg (1 out of each group of the HAV, HIV, HTLV and EBV antibody positive patients; 1 from a patient undergoing dialysis and 9 from pregnant women). 2 samples (1 after HBV vaccination and 1 with elevated RF) were initially positive, but negative after performing a second measurement. The overall specificity was 100 % (lower confidence limit 95 %, one-sided: 99.81 %).

Clinical sensitivity

A total of 1025 selected HBsAg confirmed positive samples in various stages of the disease were tested with the Elecsys HBsAg II assay. 1024 samples were correctly identified (1 sample was repeatedly negative (COI 0.81-0.88), positively neutralized with the Elecsys HBsAg Confirmatory Test; negative in a 3rd HBsAg assay, anti-HBs negative, anti-HBe negative, HBeAg negative, anti-HBc positive). The sensitivity in that group of 1025 samples is 99.9 %.

Sensitivity of genotyped samples, mutant and performance panels

A total of 156 genotyped samples (genotype A (30), B (8), C (11), C/E (1), D (68), E (17), F (17), G (3), not assigned (1)) and all known HBsAg subtypes (CNTS "Centre National de la Transfusion Sanguine", n = 9 subtype panels) were tested with the Elecsys HBsAg II assay. All of them were positive except for 6 samples (2 of genotype A, 1 of genotype D and 3 of genotype E) with negative or low HBV-DNA (also negative in other HBsAg tests). A total of 115 samples comprising different HBsAg mutations were tested with the Elecsys HBsAg II assay and compared to 3 registered HBsAg assays.

Mutant panel	Elecsys HBsAg II tested/positive
Native mutant panel 1 (strains displaying amino acid substitutions either linked to vaccine resistance, resistance to therapy with human HB immunoglobulin or impaired HBsAg reactivity)	41/40 ^{g)}
Native mutant panel 2 (strains displaying other amino acid changes)	24/24
Native mutant panel 3	19/17 ^{h)}
Recombinant mutant panel	31/31
Total	115/112

g) sample (mutation G145R) negative in all assays (COI 0.1-0.8); all measurements were performed in 1:40 dilution (FCS: fetal calf serum)

h) samples (mutation M133L/M143T/G145R and mutation T45S/A49R/113T/114/186P, respectively) negative in all assays tested: 1st mutation tested in 3 assays (COI 0.03-0.76), 2nd mutation tested in 4 assays (COI 0.03-0.78)

For 8 performance panels (Boston Biomedica, Inc.) the Elecsys HBsAg II assay shows a very good concordance with the data given in the respective product information (140 positives out of 150 samples tested). All positive assigned samples were positive with the Elecsys HBsAg II assay, resulting in a 100 % sensitivity.

Clinical specificity

The specificity of the Elecsys HBsAg II assay in a group of 6360 blood donors was found to be as follows: initially reactive (IR) specificity 99.91 %; repeatedly reactive (RR) specificity 99.98 %.

In the group of the 3593 daily routine samples (hospitalized patients, outpatients, pre-surgery, health care workers and anonymous testing), the specificity (IR and RR) was 99.88 %.

Elecsys HBsAg II

cobas®

Group	Number	Initially reactive	Repeatedly reactive	Confirmed positive
Blood donors	6360	8	3	2
Hospitalized patients	3593	181	176 ^{j)}	122 ^{j)}

i) 5 samples could not be repeated due to insufficient sample volume

j) 55 samples could not be neutralized due to insufficient sample volume; 1 sample was negative with the Elecsys HBsAg II assay

Seroconversion panels

Seroconversion sensitivity of the Elecsys HBsAg II assay has been shown by testing 56 commercial seroconversion panels in comparison to registered HBsAg assays. In all panels the Elecsys HBsAg II assay shows detection of seroconversion equal to or earlier than other HBsAg assays.

References

- 1 Proposal for the Validation of Anti-HIV-1/2 or HIV Ag/Ab Combination Assays, anti-HCV-Assays, HBsAg and Anti-HBc assays for Use with Cadaveric Samples; PEI 08/05/2014.
- 2 Seeger C, Zoulim F, Mason WS. Hepadnaviruses. In: Field's Virology, Knipe DM, Howley RM (eds), 2007 5th edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. Chapter 76, pp2977-3029.
- 3 Lee JM, Ahn SH. Quantification of HBsAg: basic virology for clinical practice. World J Gastroenterol 2011;17:283-289.
- 4 Liaw YF. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantification in patients with chronic hepatitis B: a review. Hepatology 2011;54:W1-E9.
- 5 Norder H, Couroucé AM, Coursaget P, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes and HBsAg subtypes. Intervirology 2004;47:289-309.
- 6 Gerlich W. Diagnostic problems caused by HBsAg mutants – a consensus report of an expert meeting. Intervirology 2004;47:310-313.
- 7 Liaw YF, Chu CM. Hepatitis B infection. Lancet 2009;373:582-592.
- 8 WHO. Hepatitis B. Fact sheet. Available at: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>, accessed June 2022.
- 9 Sonneveld MJ, Zoutendijk R, Janssen HLA. Hepatitis B surface antigen monitoring and management of chronic hepatitis B. J Viral Hepat 2011;18:449-457.
- 10 US Preventative Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnancy: US Preventative Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. Ann Int Med 2009;150:569-873.
- 11 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 12 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 13 Commission Directive 2006/17/EC of 8 February 2006 implementing Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council as regards certain technical requirements for the donation, procurement and testing of human tissues and cells.

For further information, please refer to the appropriate operator's manual for the analyzer concerned, the respective application sheets and the Method Sheets of all necessary components (if available in your country).

A point (period/stop) is always used in this Method Sheet as the decimal separator to mark the border between the integral and the fractional parts of a decimal numeral. Separators for thousands are not used.

Symbols

Roche Diagnostics uses the following symbols and signs in addition to those listed in the ISO 15223-1 standard (for USA: see dialog. Roche.com for definition of symbols used):

CONTENT	Contents of kit
SYSTEM	Analyzers/Instruments on which reagents can be used
REAGENT	Reagent
CALIBRATOR	Calibrator



Volume for reconstitution

GTIN

Global Trade Item Number

COBAS, COBAS E, ELECSYS and PRECICONTROL are trademarks of Roche. INTRALIPID is a trademark of Fresenius Kabi AB.

All other product names and trademarks are the property of their respective owners.

Additions, deletions or changes are indicated by a change bar in the margin.

© 2023, Roche Diagnostics

CE 0123



Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim
www.Roche.com



