



TIBBİ LABORATUVARLARDA PREANALİTİK SÜREÇ TAKİBİNİN ÖNEMİ

BAĞNU DÜNDAR¹ , YUSUF ELGÖRMÜŞ² , FATMA BOZKURT³ , HATİCE NUR HALİPÇİ TOPSAKAL⁴ 

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, laboratuvarımızda son beş yıl içinde preanalitik süreçte en sık görülen uygunsuz numune türleri, oranları açısından niceliksel verileri karşılaştırmak ve ayrıca önleyici tedbir olarak analitik sürecin kalitesini artırmasını beklediğimiz, personele verilen iyi numune alma uygulamaları eğitimlerinin etkinlik durumunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 2019-2023 yılları arasında başvuran hastalardan alınan 969,276 numune, laboratuvar bilgi sistemi kullanılarak analiz edildi. Kabul ve ret kriterlerine göre alınan numunelerin bilgileri sisteme işlendi. Yüzdeleri hesaplanarak dağılım eğrileri çıkartılıp yorumlanıp, ayda bir kez iyi numune alma uygulamaları eğitimi verildi.

Bulgular: Yaptığımız çalışmada numunelerin en fazla pıhtılı numune %37,7 ikinci sıklıkla ise hemoliz nedeniyle %36,3 oranında reddedildiğini tespit ettik.

Sonuç: Her ay yoğun bakım, iç hastalıkları, cerrahi ve çocuk kliniği, acil servis ve poliklinik numune alma birimlerinde kan numunesi alan sağlık personeline iyi numune alma uygulamaları eğitimleri uygulamalı olarak verildi, konuya dair farkındalık oluşturuldu. Ayrıca hastanemizde yeni göreve başlayan sağlık personeline oryantasyon eğitimi kapsamında numune kabul ve ret kriterlerine dair eğitim yapılmaya başlandı.

Anahtar Kelimeler: preanalitik, numune, pıhtılı numune, hemoliz, numune ret

IMPORTANCE OF PREANALYTICAL PROCESS IN MEDICAL LABORATORY

ABSTRACT

Aim: This study aims to compare quantitative data on the most common inappropriate sample types and rates in our medical laboratory during the last five years and also to determine the effectiveness of good sampling practices training given to personnel, whom we expect to improve the quality of the analytical process as a preventive measure.

Materials and Methods: 969,276 samples taken from patients admitted between 2019-2023 were analyzed using the laboratory information system. The information of the samples taken according to the acceptance and rejection criteria were written into the system. Distribution curves were calculated and interpreted by calculating percentages, and good sampling practices training was given once a month.

Findings: In our study, we found that the samples were rejected most frequently due to clots at 37.7% and the second most frequently due to hemolysis at 36.3%.

Results: Practical training on good sampling practices was given to healthcare personnel who collects blood samples every month in intensive care, internal medicine, surgery, pediatric clinics, emergency services and outpatient clinic sampling units, and awareness on the subject was raised. In addition, training on sample acceptance and rejection criteria has started to be provided to newly appointed healthcare personnel in our hospital within the scope of orientation training.

Keywords: preanalytical process, sample, clotted blood, rejection criteria

¹İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

²İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

³İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

⁴İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ MESLEK YÜKSEKOKULU, TIBBİ LABORATUVAR TEKNİKLERİ

Sorumlu Yazar: BAĞNU DÜNDAR

İSTANBUL ATLAS ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

Telefon: +904440205

E-mail: bagnu.dundar@atlas.edu.tr

Gönderim Tarihi: 11 NİSAN 2024

Kabul Tarihi: 16 MAYIS 2024

DÜNDAR B, ELGÖRMÜŞ Y, BOZKURT F, HALİPÇİ TOPSAKAL HN. TIBBİ LABORATUVARLARDA PREANALİTİK SÜREÇ TAKİBİNİN ÖNEMİ. ATLJM. 2024;4(11):130-136

GİRİŞ

Laboratuvarlar tarafından analiz edilen testlerin ve üretilen sonuçların doğruluğunu ve kesinliğini anlamak için laboratuvar süreçlerinin yakından takip edilmesi gerektiği kabul gören ortak bir görüştür. Bu takip, hastanın anamnezine uygun testlerin istenmesi, hastanın hazırlanması, numunenin toplanması, taşınması ve saklanması içeren bir "döngü" olarak görülebilir. Bu değerlendirme 3 ana başlık altında yapılır (1);

1. Preanalitik aşama (analiz öncesi hazırlık aşaması),
2. Analitik aşama (numune analiz aşaması),
3. Postanalitik aşama (test doğrulama, yorumlama ve raporlamanın yanı sıra test sonuçlarının yönlendirdiği klinik kararlar aşaması)

Pek çok insani faaliyetlerde olduğu gibi bu süreçler hatalara açıktır (2). Güvenilir istatistikler, laboratuvar hatalarının büyük çoğunluğunun, özellikle preanalitik aşamada meydana geldiğini doğrulamıştır (2, 3). Tüm laboratuvar hatalarının %60-70'i preanalitik, ~%15'i analitik ve ~%20'si postanalitik aşamada meydana gelmektedir (3-7). 1970'lerde preanalitik süreç değişkenlerine ilk dikkat çeken Walter Guder (8), yüksek analitik kaliteye rağmen, preanalitik süreçte değişkenlere bağlı olarak test sonuçlarının farklılık gösterdiğini belirledi. Bu amaçla ilk kez 1977 yılında Statland ve Winkel tarafından analiz öncesi test sonucunun doğruluğunu etkileyen değişkenler için preanalitik faktörler terimi kullanıldı (9). Klinisyenin hastanın tanılarına göre seçtiği laboratuvar testini istemesi ile başlayan, analiz öncesi numunenin hazırlanmasına kadar devam eden süreç preanalitik aşama olarak tanımlandı (10). Preanalitik aşamayı etkileyen pek çok değişken vardır. Bunlar arasında uygun olmayan test istemi, yanlış numune türü, uygun olmayan numune hacmi, numunenin uygun olmayan koşullarda taşınıp depolanması, numunenin kontamine olması, hemolizli numune, pıhtılaşmış numune, numunenin uygunsuz zamanda alınması gibi değişkenleri sayabiliriz (11,12).

Klinik laboratuvarlarda numune uygunsuzluğunun en sık nedeninin hemolizli numuneler olduğu (%40-70) ve bunu yetersiz veya uygunsuz numune hacminin (%10-20) izlediği tespit edilmiştir (13).

Hemoliz hastadan alınan kan numunesinde eritrositlerin hasara uğraması sonucu serum ve plazmada hemoglobin

konsantrasyonunun artmasıdır. Hemoliz eritrositlerin parçalanmasına sebep olan intravasküler sebeplere, numune alma hazırlama sırasında oluşan in vitro sebeplere bağlı oluşabilir. Bunlar arasında en sık görülenler; travmatik kan alma, uygun olmayan numune alma malzemesi kullanımı, kalıcı katater veya çok ince iğne ucu gibi kan numunelerinin toplandıktan sonra kuvvetli bir şekilde karıştırılması ve çalkalanması olarak görülebilir. Ayrıca numunelerin dondurulması, uygun olmayan koşullar altında uzun mesafe taşınması, numunenin santrifüj edildikten sonra yeniden santrifüj edilmesi gibi nedenleri sıralayabiliriz (14-22). Laboratuvarlarda çalışılan çoğu test için klinik veya analitik olarak anlamlı hemoliz eşiği 0,5 g/L olarak kabul edilmektedir (23). Kan numunelerinde bu değer arttığında analitik sorunlar ve hatalı test sonucu oluşur. Eritrositlerin hasara uğraması sonucunda hücre içeriği numune içine salınır. Örneğin hücre içinde yüksek konsantrasyonda bulunan Potasyum ve Laktat dehidrojenaz enzimi numuneye salınarak yalancı olarak analitin yüksek ölçülmesine neden olur. Diğer taraftan kanda hücre içinde daha fazla bulunan bazı analitlerin de seyreltilmesine neden olur. Bu nedenlerle laboratuvarımızda hemoliz hem görsel olarak hem de cihazlarda serum indeks (HIL indeks) olarak ölçülmektedir (24-28).

Laboratuvar testleri için numuneyi yetersiz almanın hastanın sağlığını tehdit etme ihtimali düşük olmasına rağmen anemik hastalar ve yenidoğan hastalarda kan hacminin korunması önemli olabilir. Ayrıca hastaların damarlarının ince ve derinde seyretmesi de nedenler arasında sayılabilir. İki şekilde numune yetersizliği gelişebilir. Birincisi hastadan istenen testlerin sonuçlanması için numunenin yetersiz olması, ikincisi kan tüpünün yapılacak test için yetersiz doldurulması. Örneğin koagülasyon analizleri için kullanılan tüplerde kan ve sodyum sitrat 1/9 oranında ayarlanmış olduğundan, tüpün üzerinde belirtilen hacimde kan almak gerekir. Yetersiz alındığı durumlarda koagülasyon testlerinin hatalı olarak uzamış olduğu görülebilir. Bu nedenle belirlenen normal hacmin %90'ının altındaki numuneler reddedilmelidir (26,27,28).

Pıhtılı numune uygunsuzluğu genel olarak %5-10 oranında görülmektedir (17,21,22). Hematolojik ve koagülasyon testlerinde kan numunesinin pıhtılaşmaması gerekmektedir. Bu nedenle kan alınacak tüplere antikoagülan eklenmiştir. Antikoagülan kan ile tam olarak karışmadığında numune içinde pıhtı oluşmakta, trombositler pıhtı içinde sıkışmakta ve trombosit sayısı düşük ölçülmektedir. Diğer taraftan bu pıhtı parçacıkları analizörlerin

tıkanmasına ve teknik arızalara yol açabilmektedir. Bu nedenle bu tür numuneler çalışılmadan reddedilmelidir.

Bu hataların sistematik olarak izlenmesi, preanalitik aşama kalite göstergelerinin geliştirilmesi ve sağlık personelinin preanalitik aşamada iyi numune alma uygulamaları konusunda eğitilmesi bu hataların azalmasına yardımcı olmaktadır (13). Bu bilgiler ışığında, bu çalışmamızda son beş yıl içinde en sık görülen uygunsuz numune sayısının azaltılması için düzenli eğitim yapmanın faydalı olup olmayacağı konusuna dikkat çekmek istedik.

MATERYAL VE METOD

İstanbul Atlas Üniversitesi Medicine Hospital hastanesinde polikliniklere başvuran ve kliniklerde yatan hastalardan 2019-2023 yılları arasında alınan 969.276 numune, retrospektif olarak laboratuvar bilgi sistemi kullanılarak analiz edildi.

Laboratuvarımızda bulunan numune kabul biriminde numunelerin analize uygun olup olmadığı değerlendirildi. Uygunsuz numune hacmi olan numuneler, pıhtılı numuneler, uygunsuz tüpe alınmış numuneler, barkodsuz numuneler, hatalı kimliklendirilmiş numuneler, uygunsuz transfer koşulları, uygun olmayan saklama koşulları, boş numune kabı olarak tespit edilen numuneler numune kabul basamağında reddedildi. Ret sebeplerinin tanımlandığı laboratuvar bilgi sistemine giriş yapıldı.

Aynı şekilde kan numunelerinin santrifüj edilmesi sonucunda gözle görülebilen hemolizli, lipemik ve ikterik numuneler numune kabul basamağında değerlendirildi. Gözle göremediğimiz hemoliz, lipemik ve ikter varlığı ise otoanalizörlerimizde mevcut olan serum indeks (HIL indeks) ölçümü sonucunda numunelerin reddedilip reddedilmeyeceğine karar verildi.

Numunelerin reddediliş sebepleri, reddedilen numune sayısı ve reddedilme oranları aylık olarak analiz edildi. Reddedilen numune sayısının artış gösterdiği birimler tespit edildi. Her ay bu birimlere 20-25 kişilik gruplar halinde, bir saat süren iyi numune alma uygulamaları eğitimleri verildi. Eğitim sırasında hazırlanmış olduğumuz power point sunu, laboratuvara ulaşılmış reddedilmiş numunelerin fotoğraflarından oluşan slaytlar, numune aldığımız tüpler, iğne uçları, turnike eğitim sırasında kullanıldı. Ayrıca hastanemizde ilk kez çalışmaya başlayan sağlık personeline poliklinik kan alma ünitesinde kan alma işlemi uygulamalı olarak anlatıldı.

BULGULAR

Hastanemizde yıllara göre numune ret takip verileri Tablo 1’de verildi. 2019-2023 yılları arasında toplam 969,274 numune laboratuvara kabul edilmiş ve 9322 numune reddedilmiştir. Yıllara göre ise 2019’da 1125, 2020’de 1926, 2021’de 1360, 2022’de 2415, 2023’de ise 2496 adet numune reddedilmiştir. Numune ret oranının en düşük olduğu yıl 2019, en yüksek olduğu yıl 2023 olarak tespit edildi. Numune ret oranlarının yıllara göre dağılımı %0,62-%1-%0,63-%1,1-%0,9-%1,4 şeklinde değişmektedir. Ret sebeplerine göre ret oranı sırasıyla, hemolizli numune %36,3 -pıhtılı numune %37,7- yetersiz numune %14 -uygun alınmayan numune %8,5 -hatalı numune kabı %1,6- tekrar alınan numune %0,8- boş numune kabı %0,6 -hatalı kimliklendirilmiş numune %0,2 -uygunsuz transfer koşulları %0,2- lipemik numune %0,2 -barkodsuz numune %0,1 -uygun olmayan saklama koşulları %0,06- ikterik numune %0,07 şeklindedir. Yıllar içinde hemoliz nedeniyle en az reddedilen numune sayısı 2019 yılında 363, en çok 2023 yılında 1005 numune olarak tespit edilmiştir. Pıhtılı numune reddi 2022 yılında 885 numune olarak en yüksek, 497 numune sayısı ile yine yıllar içinde 2019’da daha azdır. Yetersiz numune nedeniyle reddedilen numune sayısı 2019 yılında 153 numune, en yüksek olan yıllar ise 326 numune ile 2020 ve 2023 yıllarıdır. Uygun alınmayan numune 283 numune ile 2023’de en fazla, 63 numune ile 2019 yılında en azdır. Hatalı numune kabı 43 numune olarak 2022 yılında en fazla, 2021 yılında ise 18 numune olarak en azdır. Tekrar alınan numune 2023 yılında 1 numune olarak en düşük, 2022 yılında 25 numune olarak en fazla tespit edilmiştir. Boş numune kabı nedeniyle numune reddi en fazla 2022 yılında 25 numune olarak yapılmıştır. Hatalı kimliklendirilmiş numune ret sayısı en fazla 2019 yılında 10 numune, en az 2 numune olarak 2022 yılında yapıldı. Uygunsuz transfer koşulları nedeniyle reddedilen numune sayısı en fazla 9 numune olarak 2020 yılında, en az 7 numune olarak 2023 yılında gerçekleşmiştir. 2021 ve 2022 yılında uygunsuz transfer koşulları nedeniyle numune reddedilmemiştir. Barkodsuz numune reddi en fazla 10 numune olarak 2020 yılında yapıldı. 2019 ve 2023 yılında barkodsuz numune reddi olmadı. Uygun olmayan saklama koşulları nedeniyle ret en fazla 2022 yılında yapıldı. İkterik numune tespiti en fazla 2019 yılında tespit edildi. 2020 ve 2021 yılında ikterik numune reddi yapılmadı (bkz tablo 1).

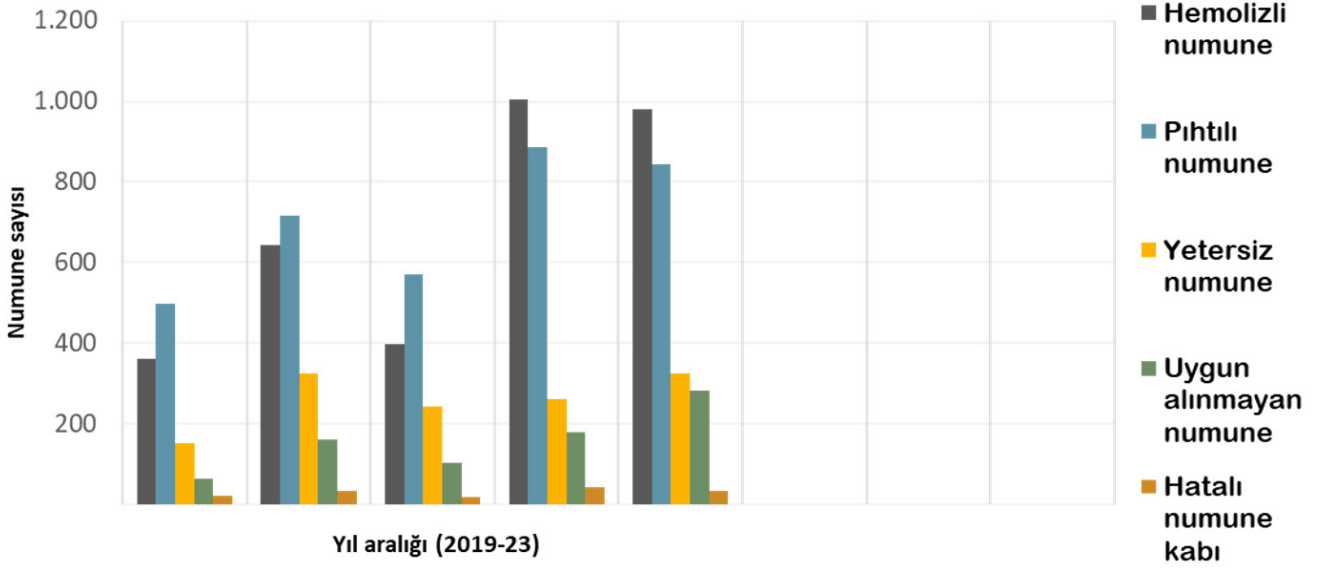
Tablo 1. Yıllara göre numune ret takip verileri

RET SEBEPLERİ	2019	2020	2021	2022	2023	Toplam (Sayı)	%	Eğilim
Hemolizli numune	363	644	399	1.005	981	3.392	36,3	
Pıhtılı numune	497	717	571	885	845	3.515	37,7	
Yetersiz numune	153	326	244	263	326	1.312	14	
Uygun alınmayan numune	63	162	105	180	283	793	8,5	
Hatalı numune kabı	22	34	18	43	35	152	1,6	
Tekrar alınan numune	20	23	14	25	1	83	0,8	
Boş numune kabı	2	14	12	25	8	61	0,6	
Hatalı kimliklendirilmiş numune	10	6	4	2	4	26	0,2	
Uygunsuz transfer koşulları	5	9	0	0	7	21	0,2	
Lipemik numune	5	3	4	3	6	21	0,2	
Barkodsuz numune	0	10	2	4	0	16	0,1	
Uygun olmayan saklama koşulları	0	1	1	4	0	6	0,06	
İkterik numune	5	0	0	1	1	7	0,07	
TOPLAM NUMUNE SAYISI	179528	183469	214094	214319	177866	969276		
TOPLAM RET SAYISI	1125	1926	1360	2415	2496	9322		
RET ORANI %	0,62	1,04	0,63	1,12	1,4	0,96		

TARTIŞMA

Bugüne kadar klinisyenlerin hatalı kabul ettiği pek çok test sonuçları laboratuvarda yapılan analitik hata olarak kabul ediliyordu. Son yıllarda preanalitik aşamada meydana gelen hataların azaltılması laboratuvar hatası olarak kabul edilen hatalı test sonucu verilmesini azaltmıştır (14,16). Buradan yola çıkarak yapmış olduğumuz çalışmada laboratuvar test sonuçlarının doğruluğunu etkileyen preanalitik değişkenlerinin neler olduğu, laboratuvarımızda hangi değişkenlerin daha fazla etkili olduğu, bunları kontrol edilip düzeltmek adına neler yapılabileceği, preanalitik süreç takip çalışmalarının koordinasyonunda laboratuvar çalışanlarının görev almasının önemine dikkat çekmek istedik.

Literatürden edindiğimiz bilgiler göre laboratuvarların preanalitik süreç değerlendirmelerinde numune uygun-suzluğunun en sık nedeni olarak %40-70 oranında hemoliz gösterilirken (17-22), çalışmamızda ise %36,3 hemoliz nedeniyle ret oranı tespit edilmiştir. Literatüre göre daha düşük bir sonuç elde edilmesi, beş yıl süre ile düzenli olarak yapılan iyi numune alma uygulamaları eğitimlerinin etkinliğini göstermektedir.

Tablo 2. En sık görülen ret sebeplerine göre dağılım grafiği

Literatürde pıhtılı numune ret oranının ortalama %5-10 oranında olduğu tespit edilmişken çalışmamızda %37,7 olarak yüksek bir ret oranı tespit edildi (17,21,22). Laboratuvarımızda en fazla çalışılan test tam kan sayımı testidir. Bu testi çalışmak için tam kan numunesinin antikoagülan içeren tüplere alınması ve pıhtılaşmanın oluşmaması için kan tüpünün yavaş bir şekilde karıştırılması gerekmektedir. Antikoagülan ile tam kan numunesi buluşmadığında kan pıhtılaşmakta ve testi çalışmak için uygunsuz hale gelmektedir. Bu nedenle en sık karşılaştığımız uygunsuzluk sebebi pıhtılı kan numunesidir. Buna göre her laboratuvarın belli aralıklarla numuneleri hangi sebeplerle reddedildiğini analiz etmesi alınacak tedbirleri ve yapılan eğitimlerin nedene yönelik yapılmasını sağlayacaktır.

Literatürde yetersiz veya uygun olmayan numune hacmi nedeniyle ret oranı %10-20 olarak bildirilmiştir. Kaynaklarla uyumlu olarak, yetersiz numune ret oranımız %14 olarak belirlendi.

Yıllar içinde yapılan toplam ret oranları kıyaslandığında bunun %0,6 ile %1,4 arasında değişmekte olduğu görüldü. Ancak toplam ret oranının ne olması gerektiği konusunda literatürde bir bilgiye rastlanmadı.

Neticede bu hataların tamamen ortadan kaldırılması çok zor olsa bile yanlış tedavi veya gecikmiş tanı nedeniyle hasta güvenliğini ciddi şekilde tehlikeye atabilen hatalar olduğu için önlemek adına çok yönlü çalışma yapmak

gerekmektedir (18). Laboratuvar uzmanları tarafından iyi numune alma uygulama eğitimlerinin sık aralıklarla yapılmasının, aylık numune reddediliş sebeplerinin numune alan sağlık personeli ile onların çalışma ortamlarında paylaşılmasının hataların artışını engellediği görüşündeyiz.

Preanalitik aşamadaki hataların hasta güvenliğini etkilemenin yanı sıra ciddi mali sorunlara neden olduğu tespit edilmiştir. Bir OECD (Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü) çalışması, OECD ülkelerindeki harcamaların %15'inin bu başarısız uygulamalar için yapıldığını belirtmektedir (19).

Preanalitik aşamada oluşan hataların hasta güvenliğini tehlikeye atması nedeniyle 2011 yılında Ana-Maria Simundic başkanlığında Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (EFLM) tarafından preanalitik çalışma grubu kurulmuştur. Preanalitik çalışma grubunun tavsiyeleri ve yayınlamış oldukları klavuzlar yardımı ile preanalitik hata oranları azaltılmış ve bu konuda ciddi bir farkındalık oluşmuştur. Ancak bu alanda yapılması gereken yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (20).

Laboratuvarımızda numune kabul biriminde çalışan laboratuvar teknikerlerinin sıklıkla değişmesi, ret sebeplerinin girişi sırasında yapılabilecek hatalar, görsel olarak verilen kararların objektif olmaması, bu sürecin takibinde kullanılan rutin bir eksternal ve internal kalite kontrol programının olmaması, bu konuda yapılmış çalışmaların azlığı bu çalışmanın kısıtlamaları arasında sayılabilir.

Çalışmamız preanalitik değişkenlerin her laboratuvarında en fazla çalışılan numune tipine göre farklı olabileceğini ve buna yönelik düzeltici-önleyici faaliyet düzenlenmesinin etkili olabileceğini ortaya koymuş olması ve her laboratuvarın bu çözümleyici faaliyetleri geliştirmeleri gerektiği yönünde önemli mesajlar içermektedir.

Teşekkür

Yazarlar olarak İstanbul Atlas Üniversitesi Medicine Hospital tıbbi laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması

Bu çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazarlık Katkısı

Bağnu D. deneylerin çoğunu tasarladı, gerçekleştirdi ve verileri analiz etti. Fatma B., Yusuf E. Hatice Nur HT veri analizine katkıda bulunarak çalışmayı tasarladılar, Bağnu D. F. Bozkurt ve Hatice Nur HT taslağı yazdı. Tüm yazarlar katkıda bulundu.

Etik Kurul Onayı

Çalışma işlemi yapan personelin eğitim ve farkındalık düzeyini ölçmeye yönelik bir araştırmadır. Dolayısıyla etik kurul onayı gerektiren herhangi bir işlem içermemektedir.

Araştırma Finansmanı

Yazarların bu çalışmayla ilgili herhangi bir ekstra bütçe kullanmamışlardır.

Veri ve Materyallerin Mevcutluğu

Bu çalışma sırasında oluşturulan veya analiz edilen tüm veriler, yayınlanan bu makaleye dahil edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Plebani M, Lippi G. Closing the brain-to-brain loop in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:1131-3.10.1515/CCLM.2011.617
2. Lippi G, Plebani M, Graber ML. Building a bridge to safe (5). The role of the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1-3.10.1515/cclm-2015-1135
3. Simundic AM, Lippi G. Preanalytical phase—a continuous challenge for laboratory professionals. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22:145-9.10.11613/BM.2012.017
4. Plebani M. Diagnostic errors and laboratory medicine – causes and strategies. *EJIFCC*. 2015;26:7-14.
5. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C. Are we getting better at the preanalytical phase or just better at measuring it? *J Lab Precis Med*. 2018;3:11.10.21037/jlpm.2018.01.03
6. Nikolac N, Krleza, JL, Simundic AM. Preanalytical external quality assessment of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine and CROQALM: finding undetected weak spots. *Biochemia medica*. 2017; 27(1), 131-143. <https://doi.org/10.11613/BM.2017.017>
7. Bachner P, Boone DJ, Herron R, Howanitz PJ, Meier F, Schiffman R, Zarbo RJ. College of American Pathologists Outcomes Working Group, blood bank quality assurance questionnaire 1991 CAP Northfield, IL.
8. Guder WG. History of the preanalytical phase: a personal view. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014;24:25-30. <https://doi.org/10.11613/bm.2014.005>
9. Statland BE, Winkel P. Effects of preanalytical factors on the intraindividual variation of analytes in the blood of healthy subjects: consideration of preparation of the subject and time of venipuncture. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1977;8:105-44. <http://dx.doi.org/10.3109/10408367709151694>.
10. Plebani M. Exploring the iceberg of errors in laboratory medicine. *Clin Chim Acta*. 2009;404:16-23. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2009.03.022>
11. Plebani M, Carraro P. Mistakes in a stat laboratory: types and frequency. *Clin Chem*. 1997;43:1348-51. <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.8.1348>
12. Cadamuro J, Simundic AM. The preanalytical phase – from an instrument-centred to a patient-centred laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med*. 2023; 61(5): 732-740. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1036>
13. Lippi G, Simundic AM. The EFLM strategy for harmonization of the preanalytical phase. *Clin Chem Lab Med*. 2017 Jun 3. doi: 10.1515/cclm-2017-0277. [Epub ahead of print].10.1515/cclm-2017-0277
14. Price CP, Christenson RH. Evidence based laboratory Medicine.:AACC press;2003 *Clin Biochem Rev*. 2013 Aug; 34(2): 43-46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24151340/>
15. Hofmann W, Ehrlich JHH, Guder WG, Keller F, Scherberich J. Diagnostic pathways for exclusion and diagnosis of kidney diseases. *Clin Lab*. 2012;58:871-89. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23163102/>
16. Guder WG, Müller OA. Unnecessary laboratory tests (Unnötige Laboruntersuchungen). *D Med Wchschr*. 2009;134:575-84. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1208089>.
17. Simundic AM, Baird G, Cadamuro J, Costelloe SJ, Lippi G. Managing hemolyzed samples in clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57:1-11. <https://doi.org/10.1080/10408363.2019.16>
18. Laposata M. Diagnostic error in the United States: a summary of the report of a National Academy of Medicine Committee. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2022;132:194-201
19. Slawomirski L, Auraaen A, Klazinga N. The economics of patient safety – strengthening a value-based approach to reducing patient harm at national level. <https://www.oecd.org/els/health-systems/The-economics-of-patient-safety-March-2017.pdf>
20. Cadamuro J, Simundic A. The preanalytical phase – from an instrument-centred to a patient-centred laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2023;61(5): 732-740. <https://doi.org/10.1515/cclm-2022-1036>
21. Plebani M. Diagnostic Errors and Laboratory Medicine – Causes and Strategies. *EJIFCC*. 2015 Jan 27;26(1):7-14. PMID: 27683477; PMID: PMC4975219.
22. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C. Are we getting better at the preanalytical phase or just better at measuring it? *J Lab Precis Med*. 2018;3:11.10.21037/jlpm.2018.01.03

23. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM. Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56:718–27.10.1515/cclm-2017-1104
24. Simundic AM, Topic E, Nikolac N, Lippi G. Hemolysis detection and management of hemolysed specimens. *Biochem Med (Zagreb)*. 2010;20:154–9.10.11613/BM.2010.018
25. Simundic AM, Nikolac N, Guder WG. Preanalytical variation and preexamination processes. In: Rifai N, Horvath R, Wittwer C, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 6th ed. New York, USA: Elsevier, 2018:81–120.
26. Lippi G, Salvagno GL, Brocco G, Gelati M, Danese E, Favaloro EJ. Impact of experimental hypercalcemia on routine haemostasis testing. *PLoS One*. 2017;12:e0175094.10.1371/journal.pone.0175094
27. Marlar RA, Potts RM, Marlar AA. Effect on routine and special coagulation testing values of citrate anticoagulant adjustment in patients with high hematocrit values. *Am J Clin Pathol*. 2006;126:400–5.10.1309/RRQKT2JEYV33D19D
28. Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, Simundic A. Blood sample quality. *Diagnosis*. 2019;6(1): 25–31. <https://doi.org/10.1515/dx-2018-0018>