

## Opleiding

### Curriculum bij de tentamens 1, 2 en 3 voor klinisch chemici in opleiding

#### Tentamen 1. Algemene klinische chemie

##### 1. Inleiding

###### a. Preanalytische aspecten:

- fysiologische variatie (dieet, zwangerschap, dag/nachtritme), voorbereiden van de patiënt, medicatie, bloedafname, invloed van stuwen en houding patiënt, anticoagulantia, monsterbewerking, bewaarcondities, stoorfactoren

###### b. Interpretatie van resultaten, referentiewaarden:

- theoretische achtergronden en toepasbaarheid van gemeten en berekende grootheden
- leeftijds- en geslachtsafhankelijkheid van referentiewaarden

###### c. Besliskundige aspecten:

- sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, ROC-curve, incidentie, prevalentie

###### d. Standaardisatie en kalibratie:

- referentiemethoden, (inter)nationale standaarden, dimensies en eenheden, IFCC-aanbevelingen

###### e. Kwaliteitsborging:

- interne kwaliteitscontrole, Shewhart-kaarten, Westgard-regels
- organisatie en interpretatie externe controleprogramma's (SKML)
- kwaliteitssystemen, CCKL

###### f. Evaluatie van laboratoriummethodes:

- juistheid, (im)precisie (intra-assay- en inter-assayvariatie), lineariteit, detectiegrens, 'recovery', 'carry-over', interferenties
- methodevergelijking (orthogonale regressie, Bland&Altman-plots)

##### 2. Klinische chemie

###### a. Algemeen:

- analytische technieken: spectrofotometrie, vlamfotometrie, elektrochemie (ionselectieve elektroden), osmometrie, atoomabsorptiespectrofotometrie, reflectiefotometrie
- algemene begrippen: osmolariteit/osmolaliteit, isotonie, osmotische druk, Donnan-evenwicht, transportmechanismen, membraanpotentiaal, buffers, zuren, basen, pH, pK, dissociatie- en evenwichtsconstanten
- lever, galwegen en galblaas, pancreas: anatomie (beknopt) en (patho)fysiologie; synthese-, metabole en excretiefuncties van de lever; bilirubine- en galzuurmetabolisme; exocriene functies van het pancreas; maagdarmkanaal: vertering en resorptie

- nier: anatomie (beknopt) en (patho)fysiologie; glomerulaire filtratiesnelheid, klaring van inuline, ureum en creatinine; de rol van hormonen bij de nierfunctie; uraatmetabolisme; werkingsmechanismen van diuretica
  - water- en zouthuishouding: regulatie van de water/elektrolytenbalans, het effectief circulerend volume, en de plasma-osmolaliteit; kaliumhomeostase; volumedepletie en volume-expansie (oedeem, ascites); oorzaken van hypo- en hypernatriëmie, en hypo- en hyperkaliëmie; calcium-, magnesium- en fosfaathomeostase; hyperosmolaliteit door hyperglykemie
  - zuurbase-evenwicht en bloedgasanalyse: Henderson-Hasselbalch-vergelijking, definities van zuurbase-parameters, regulatie van het zuurbase-evenwicht; gasuitwisseling in longen en perifere weefsels, zuurstoftransport, hypoxie; aniongap; oorzaken van metabole acidose/alkalose en respiratoire acidose/alkalose; gebruik van nomogrammen die de relatie weergeven tussen de zuurbase-parameters en deze stoornissen
  - enzymanalyse: enzymkinetiek, kinetische methoden, optimale reactieomstandigheden, enzymconcentraties en enzymactiviteit, internationale unit, nationale (NVKC-) en internationale (IFCC-)aanbevelingen; diagnostische betekenis van algemeen toegepaste enzymbepalingen
  - diagnostische betekenis van algemene klinisch-chemische tests (in serum, plasma)
  - kwalitatief en kwantitatief urineonderzoek, microscopisch onderzoek sediment
  - kwalitatief en kwantitatief fecesonderzoek
- ###### b. Speciële diagnostiek:
- iso-enzymen: analysemethoden, orgaanspecificiteit, intracellulaire lokalisatie, uitstorting in bloed, halfwaardetijd, excretie, macro-enzymen, diagnostische betekenis bij weefselbeschadiging (myocard en dergelijke)
  - bepaling en betekenis eiwitspectrum en specifieke eiwitten: albumine, transporteiwitten (ceruloplasmine, transferrine, haptoglobine), proteaseremmers ( $\alpha$ 1-antitrypsine,  $\alpha$ 2-macroglobuline),  $\beta$ 2-microglobuline, orgaanspecifieke eiwitten (myoglobine, troponine)
  - proteïnurie, selectiviteitsindex, stikstofbalans
  - analyse van nierstenen, fysisch en chemisch
  - globale samenstelling diverse lichaamsvochten: speeksel, gal, maagsap, zweet, chylus, lymfe, pleuravocht, ascites

- functietesten voor resorptie in het maagdarmlkanaal: ademtesten, vetbalans
- c. Klinische achtergronden:
  - betekenis van begrippen zoals polyurie, polydipsie, anurie, oligurie, cholestase, shock, sepsis, multi-orgaanfalen
  - acute en chronische nierinsufficiëntie
  - klinische gevolgen en behandelingsprincipes van stoornissen in de elektrolythuishouding en het zuurbase-evenwicht
  - hepatitis (viraal, bacterieel, intoxicaties, alcoholabusus), levercirrose
  - acute en chronische pancreatitis
  - malabsorptiesyndroom (enzymdeficiënties, diarree)
  - acuut myocardinfarct, rhabdomyolyse
  - longemfyseem, hyperventilatie
  - diabetes mellitus (met name gevolgen van ontregeling op water- en zouthuishouding en zuurbase-evenwicht)

### 3. Immunologie

- a. Algemeen:
  - analytische technieken: immuno-elektroforese, radiale immunodiffusie, geldiffusie, chromatografie, agglutinatie, nefelometrie, turbidimetrie, immunoblotting
  - functie en diagnostische betekenis van acute fase-eiwitten (positieve en negatieve), immunoglobulinen, complementfactoren
  - acutefasereactie, voorkomen en diagnostiek
  - fysiologie van het immuunsysteem: humoraal en cellulair
  - bepaling ANA, anti-DNA, anti-ENA, reumafactoren en complementfactoren
- b. Speciële diagnostiek:
  - immuunglobulinen, klassen en subklassen
  - klassificatie auto-antistoffen bij positieve ANA en anti-ENA
  - bepaling en betekenis ANCA bij vasculitiden
  - bepaling orgaanspecifieke auto-antistoffen
  - circulerende immuuncomplexen
  - betekenis HLA-B27 voor diagnostiek reumatische ziekten
- c. Klinische achtergronden:
  - aangeboren en verworven immundeficiënties
  - systemische auto-immuunziekten: SLE, RA, syndroom van Sjögren, etc.
  - orgaanspecifieke auto-immuunziekten: bijv. primaire biliaire cirrose

### 4. Allergie

- a. Algemeen:
  - type I t/m IV allergische reactie
  - mechanisme van hypersensitiviteit
  - release van mediators en hun effect op targetcellen
- b. Speciële diagnostiek:
  - bepaling van totaal IgE en allergeenspecifiek IgE
  - huidtesten
  - kruisreactiviteit
  - precipiterende antistoffen

### c. Klinische achtergronden

- atopische reacties
  - geneesmiddelovergevoeligheid
  - serumziekte
  - hyposensibilisatie
- ### 5. Liquoronderzoek
- a. Algemeen:
    - analytische technieken: concentratiemethoden, kwantitatieve meting liquoreiwitten, iso-elektrische focusering, immunoblotting
    - vorming en samenstelling liquor, intrathecaal synthese immuunglobulinen, bloedhersensbarrière
    - cellen in liquor: bloedcellen, cerebrospinale cellen
    - betekenis LD, glucose, lactaat, eiwit, albumineratio, bloedpigmenten in liquor
  - b. Speciële diagnostiek:
    - aantonen van oligoklonale banden in liquor
    - Ig-indices, Reiber-diagrammen
    - bloedpigmentanalyse
  - c. Klinische achtergronden:
    - diagnostiek meningitis
    - multipole sclerose en andere demyelinisatieziekten

## Tentamen 2. Hematologie, bloedtransfusie en hemostase

### 1. Inleiding

- a. Preanalytische aspecten:
  - fysiologische variatie (dieet, zwangerschap), medicatie, voorbereiden van de patiënt, bloedafnamesystemen, bloedafname, invloed van stuwten en houding patiënt, anticoagulantia, monsterbewerking, bewaarcondities, stoorfactoren
- b. Interpretatie van resultaten, referentiewaarden:
  - theoretische achtergronden en toepasbaarheid van gemeten en berekende grootheden
  - leeftijds- en geslachtsafhankelijkheid van referentiewaarden
- c. Besliskundige aspecten:
  - sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, ROC-curve, incidentie, prevalentie
- d. Standaardisatie en kalibratie:
  - referentiemethoden, (inter)nationale standaarden
- e. Kwaliteitsborging:
  - specifieke problemen hematologische kwaliteitscontrole, beperkte houdbaarheid monsters
  - organisatie en interpretatie externe controleprogramma's (SKML, Relac, Fed. Ned. Trombosediensten)
  - patiëntgemiddelden als interne QC

### 2. Hematologie

- a. Algemeen:
  - bepaling bezinkingssnelheid van erythrocyten
  - hemoglobine en cytometrie, kennis van moderne apparatuur voor celtelling en celdifferentiatie en relatie tussen klassieke methoden en moderne technieken
  - vorming van bloedcellen

- tellen van reticulocyten
  - erythrocyten- en reticulocytenindices
  - maken, kleuren en beoordelen van een bloed-uitstrijkpreparaat
  - kennis van laboratoriumonderzoek voor het vaststellen en diagnosticeren van verschillende vormen van anemie (w.o. hemolytische anemie)
- b. Speciële diagnostiek:
- cyto-morfologisch onderzoek van beenmergpreparaten
  - kleuring van cytologische preparaten op ijzer, Sudan Black/myeloperoxidase
  - diagnostische strategie bij verworven en congenitale anemie
  - onderzoek naar genetische varianten van hemoglobine op eiwitniveau en kennis van DNA-onderzoek bij hemoglobinopathie
  - diagnostiek van vitamine-B12- en foliumzuurtekort
  - ijzerstofwisseling
  - cellulaire immuniteit, T-lymfocyten en -subsets, B-lymfocyten en plasmacellen
  - immuunfenotypering van bloed- en beenmergcellen (incl. flowcytometrie)
  - onderzoek M-proteïnen
  - betekenis chromosomenonderzoek en moleculair-biologisch onderzoek bij hematologische maligniteiten
  - Onderzoek foetomaternale transfusie
  - TTP en HELLP
- c. Klinische achtergronden:
- anemie: voornaamste oorzaken en achtergronden
  - leukocytose en leukopenie: voornaamste oorzaken en achtergronden
  - onderscheid primaire en secundaire hematologische afwijkingen, genetische achtergronden
  - bekendheid met de verschillende vormen van acute en chronische leukemie, WHO-classificatie, FAB-classificatie
  - differentiaaldiagnose van pancytopenie, aplastische anemie
  - myeloproliferatieve aandoeningen, polyglobulieën, polycytemie
  - myelodysplastische syndromen, WHO-classificatie, FAB-classificatie
  - non-Hodgkin-lymfomen, Hodgkin-lymfoom
  - globale kennis van behandelingswijzen van lymfomen
  - beenmerg- en stamceltransplantatie, autoloog en allogeen
  - kwalitatieve afwijkingen van granulocyten en monoccyten/macrofagen
  - hematologische gevolgen van infectie met virussen als EBV, CMV en HIV
  - MGUS, ziekte van Kahler, ziekte van Waldenström
3. Hemostase en trombose
- a. Algemeen:
- oriënterend laboratoriumonderzoek bij verdenking op bloedingsneiging
  - oriënterend laboratoriumonderzoek voor operatie, biopsie etc.
- laboratoriumonderzoek bij verdenking op intravasale stolling en fibrinolyse
  - laboratoriumonderzoek bij verdenking op verhoogde stollingsneiging
  - laboratoriumbegeleiding bij antistollingstherapie met heparine en vitamine-K-antagonisten, INR
  - analytische instrumentatie op het gebied van stolling en fibrinolyse
- b. Speciële diagnostiek:
- bepaling van de stollingsfactoren, functioneel en immunochemisch
  - uitgebreid onderzoek van de bloedplaatjesfunctie, bijvoorbeeld aggregatie
  - aantonen van circulerende inhibitoren, zoals antistoffen tegen F VIII, LAC, anticardioline, etc.
  - remmers van geactiveerde stollingsfactoren
  - invloed van (orale) antistolling op stoltesten
  - onderzoek van het fibrinolytische systeem: tPA, PAI
  - aantonen van trombineactivatie: TAT, protrombinefragmenten F1+2 en fibrinopeptiden A/B, D-dimeer
  - genetische varianten van F VIII, fibrinogeen, Von Willebrand-factor etc.
- c. Klinische achtergronden:
- diagnostische strategie bij (verdenking op) bloedingsneiging
  - diagnostische strategie bij (verdenking op) verhoogde stollingsneiging
  - diagnostische strategie bij geïsoleerde trombose
  - verworven en congenitale afwijkingen van de bloedplaatjes
  - deficiëntie van stollingsfactoren, zowel congenitaal als verworven: hemofilieën, ziekte van Von Willebrand, vitamine-K-deficiëntie, leverziekten
  - trombose en het toepassen van anticoagulantia
  - gedissemineerde intravasale stolling
4. Bloedtransfusie
- a. Algemeen:
- bereiding, eigenschappen, toepassing en veiligheid van bloedproducten
  - beheer van bloedproducten, wettelijke regelingen
  - organisatie van een bloedtransfusielaboratorium, inclusief administratieve procedures en archivering
  - bloedgroep ABO en het rhesus(D)-antigeen; problemen bij bepaling hiervan
  - detectie van irregulaire antistoffen, agglutinativersterkers: albumine, PEG, enzymen, etc.
  - compatibiliteitsonderzoek, kruisproeven, indirecte antiglobulinetest
  - directe antiglobulinetest en classificatie autoantistoffen
  - rhesus- en ABO-antagonisme
  - kennis van diverse methoden voor agglutinatie-detectie, mogelijkheden mechanisering
  - automatisering bloedtransfusielaboratorium, kennis van de organisatie/gang van zaken in een regionale bloedbank

- b. Speciële diagnostiek:
  - typering irregulaire (auto-)antistoffen, titerbepaling
  - uitgebreide bloedgroeytypering, buiten ABO en rhesus (D)
  - onderzoek naar oorzaken transfusiëreactie
  - antistoffen tegen trombocyten
- c. Klinische achtergronden:
  - begrip van klinische relevantie en indicatiestelling voor het toedienen van bloedcomponenten bij het bestrijden van anemie, stollingsstoornissen en andere afwijkingen
  - type-en -screenstrategie, chirurgische bloedbestellijst
  - wisseltransfusie
  - auto-immuun-cytopenieën
  - bloedtransfusiebeleid; voor een goed inzicht dient de stagiaire nauw betrokken te zijn geweest bij het praktisch beleid in de kliniek
  - kennis van de voornaamste bloedgroepantigenen en andere antigeensystemen, betekenis van antistoffen tegen deze antigenen en hun prevalentie, selectie van donorbloed
  - kennis van de diverse typen transfusiëreacties en het voorkómen daarvan
  - inzicht in de toepassing van plasmaferese, zowel bij donor als bij patiënt

- c. Klinische achtergronden:
  - betekenis hypercholesterolemie
  - hyper-, hypo-, en alipoproteïnemieën

### 3. Endocrinologie

- a. Algemeen:
  - principe en indeling van immunochemische bepalingen, mathematische evaluatie, detectietechnieken, storingen bij de analyse, stabiliteit peptidehormonen
  - isolatie en zuivering van hormonen en metabolieten, bepaling hormonen en afbraakproducten m.b.v. chromatografische technieken
  - endocriene regelsystemen, biosynthese en secretie van hormonen, structuur en nomenclatuur van hormonen
  - mechanismen van hormoonwerking, vrije-hormoon-concept
  - receptoren en messengers
  - prohormonen en hormoonprecursors, ectopische hormoonproductie
  - prostaglandines
  - diversiteit aan isovormen en glycovormen van de 'analyten'
- b. Speciële diagnostiek
  - hypothalamus en hypofyse: neuro-endocriene regelsystemen, neurotransmitters, hormonen van de hypothalamus en de hypofysevoorkwab, evaluatie van de hypothalamus-hypofyse-as
  - schildklier: jodiumstofwisseling en hormoon-synthese, regeling van de schildklierfunctie, metabole effecten van schildklierhormonen, thyreoglobuline en eiwitbinding van schildklierhormonen, schildklierantilichamen, hyperfunctie en hypofunctie van de schildklier, schildklierfunctieonderzoek
  - bijnierschors: synthese en regulatie van glucocorticoïden, mineralocorticoïden en androgenen, cortisoldagcurve, cortisol in urine, functietests
  - bijniermerg: synthese en functie van bijniermerghormonen, gestoorde bijniermergfunctie, functietests
  - pancreas: fysiologie van het endocriene pancreas, biosynthese en secretie van insuline, glucagon, somatostatine, 'pancreatic polypeptide' (PP), 'islet amyloid polypeptide' (IAPP), insulinereceptoren en insulinewerking, oorzaken van hypoglykemie, hypoglykisch coma, hyperglykemische ontregelingen, glycohemoglobine, microalbumine
  - testis: stofwisseling en synthese van androgene hormonen, spermatogenese, cryptorchisme, infertiliteit, semenanalyse, functietests
  - ovaria: steroïdhormoonproductie en regulatie van de menstruele cyclus, follikel en corpus luteum, bevruchting en (kunstmatige) voortplantingstechnieken, ovariumaandoeningen, functietests
  - zwangerschap: oestrogeen- en progesteronproductie, steroïdhormoontransport van het moederlijke naar het foetale compartiment, eiwit-hormonen van de placenta

## Tentamen 3. Endocrinologie en metabolisme

### 1. Inleiding

- a. Preanalytische aspecten:
  - fysiologische variatie (dieet, zwangerschap, dag/nachtritme), medicatie, voorbereiden van de patiënt, bloedafname, invloed van stuwen en houding patiënt, anticoagulantia, monsterbewerking, bewaarcondities, stoorfactoren
- b. Interpretatie van resultaten, referentiewaarden:
  - theoretische achtergronden en toepasbaarheid van gemeten en berekende grootheden
  - leeftijd- en geslachtsafhankelijkheid van referentiewaarden
- c. Besliskundige aspecten:
  - sensitiviteit, specificiteit, voorspellende waarde, ROC-curve, incidentie, prevalentie
- d. Standaardisatie en kalibratie:
  - referentiemethoden, (inter)nationale standaarden, grootheden en eenheden.
- e. Kwaliteitsborging:
  - specifieke problemen immunochemische kwaliteitscontrole, heterogeniteit en instabiliteit monsters
  - organisatie en interpretatie externe controleprogramma's (LWBA)

### 2. Lipidenmetabolisme

- a. Algemeen:
  - lipoproteïnemetabolisme
  - bepaling cholesterol, triglyceriden, lipoproteïnen
  - bepaling apolipoproteïnen, dichtheidsklassen
- b. Speciële diagnostiek:
  - lipoproteïne-typering
  - betekenis van apolipoproteïnen, biologische effecten

- geslachtelijke ontwikkeling en groei: normale groei en groei stoornissen, endocrine en niet-endocrine aspecten, normale geslachtelijke ontwikkeling, hormonale veranderingen in de puberteit, abnormale seksuele ontwikkeling
  - gastro-intestinale stelsel: functie en voorkomen van gastrine, cholecystokinine, secretine, VIP, somatostatine, serotonine
  - nier: extrarenale en renale hormoonactiviteit; effecten van aldosteron, renine, angiotensine, PTH, prostaglandine, ADH, en ANP ('atrial natriuretische peptide');  $\beta$ 2-microglobuline
- c. Klinische achtergronden
- hypofysetumoren, hypopituitarisme, stoornissen van de groei
  - hypo- en hyperthyreoïdie, thyreoïditis, congenitale hypothyreoïdie, schildkliertumoren
  - adrenogenitaalsyndroom, hypo- en hyperfunctie van de bijnierschors, effect exogeen corticosteroïdgebruik, hormoonongevoeligheid
  - feochromocytoom
  - diabetes mellitus type 1 en type 2, insulineresistentie, clampstudies, zwangerschapsdiabetes, secundaire diabetes
  - hypogonadisme bij de man, Klinefelter-syndroom, androgeenongevoeligheid
  - testistumoren
  - hirsutisme en virilisatie, stoornissen van menstruele cyclus, vruchtbaarheidsproblemen
  - mannelijk en vrouwelijk pseudohermafroditisme
  - ulcus duodeni, gastrinoom, carcinoïdtumoren, apudoma's, MEN-syndromen
  - nefrogene en centrale diabetes insipidus, psychogene polydipsie
4. Botstofwisseling
- a. Algemeen:
- bepaling van vrij calcium en magnesium, parathormoon, calcitonine, vitamine D en metabolieten,
  - biosynthese van actieve vitamine-D-metabolieten
  - hormonale regulatie van de calcium-, fosfaat- en magnesiumhuishouding
  - botstofwisseling
  - markers van de botstofwisseling
- b. Speciële diagnostiek:
- oorzaken van hypo- en hypercalciëmie, hypo- en hyperfosfatemie, en hypo- en hypermagnesiëmie
- c. Klinische achtergronden:
- osteoporose, osteomalacie
  - hyperparathyreoïdie, relatie chronische nierinsufficiëntie en bot
  - symptomen (beknopt) van hypo- en hypercalciëmie, hypo- en hyperfosfatemie, en hypo- en hypermagnesiëmie
5. Erfelijke metabole ziekten
- a. Algemeen:
- analyse: principes van HPLC, GCMS en NMR
  - concept erfelijke metabole ziekten, relatie tussen genotype en fenotype, genetische heterogeniteit
  - de moleculaire basis van weefsel-specifieke genexpressie (beknopt), overervingspatronen (autosomaal dominant, autosomaal recessief en X-gebonden)
  - algemene kennis van defecten in de stofwisseling van de koolhydraten, aminozuren, organische zuren, purinen en pyrimidinen
  - algemene kennis van lysosomale en peroxisomale stofwisselingsdefecten.
  - algemene kennis van porfyrieën
- b. Speciële diagnostiek:
- de begrippen vóóronderzoek, basisdiagnostiek, enzymdiagnostiek, DNA-diagnostiek, prenatale diagnostiek en neonatale screening
  - klinisch-chemische tests in het vóóronderzoek en de interpretatie van de resultaten
  - de betekenis in relatie tot erfelijke metabole ziekten van: hypoglykemie met of zonder ketose, hypo- en hyperurikemie/uricosurie, metabole acidose, hyperammoniëmie, kristallurie, megaloblastaire anemie, hypo- en hypercholesterolemie en andere in het vóóronderzoek gevonden afwijkingen
- c. Klinische achtergronden:
- oorzaken en symptomen van bij het vóóronderzoek gevonden afwijkingen
6. Tumormarkers
- a. Algemeen:
- definitie en indeling, analytische technieken
- b. Speciële diagnostiek:
- betekenis CEA, AFP,  $\beta$ -hCG en totaal HCG
  - betekenis PSA en PAP
  - betekenis CA 15.3 en verwante mucines
  - betekenis CA 125, CA 19.9
  - betekenis thyreoglobuline
- c. Klinische achtergronden:
- tumoren: diagnostiek, therapievervolg, recidief/metastasering
7. Moleculaire biologie
- a. Algemeen:
- opbouw en structuur DNA
  - replicatie, transcriptie en translatie van DNA, oncogenen, suppressorgenen
  - DNA-flowcytometrie, principe
  - hybridisatie technieken m.b.v. DNA- en RNA-probes
  - blotting (northern, Southern)
- b. Speciële diagnostiek:
- principe gebruik restrictie-enzymen
  - principe PCR
  - principe en toepassing nucleotideanalyse
  - 'restriction fragment length polymorfisme'
- c. Klinische achtergronden:
- genetische aanleg voor specifieke ziekten
  - hematologische toepassingen, detectie maligne cellen
  - forensische toepassing