HARMONIZACIJA LABORATORIJSKE MEDICINE U HRVATSKOJ

HARMONIZATION OF LABORATORY MEDICINE IN CROATIA

ZLATA FLEGAR-MEŠTRIĆ, DUBRAVKA JURETIĆ, DUBRAVKA ČVORIŠĆEC*

Deskriptori: Laboratoriji – standardi; Klinička kemija – standardi, metode; Referentne vrijednosti; Kontrola kvalitete; Hrvatska

Sažetak. U svrhu nacionalne harmonizacije laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije kojim su obuhvaćene opće biokemijske pretrage (metaboliti i supstrati, enzimi, elektroliti, elementi u tragovima, proteini, lipidi), rutinska analiza mokraće i analiza stolice, te pretrage iz laboratorijske hematologije i koagulacije preporučene su analitičke metode i ciljevi analitičke kvalitete koji moraju biti zadovoljeni kao obvezni preduvjet za primjenu jedinstvenih referentnih intervala ovisno o dobi i spolu. Svrha vanjske procjene kvalitete rada medicinskobiokemijskih laboratorija je osigurati neovisnu i objektivnu procjenu dobivenih rezultata kako bi se utvrdio stupanj razvoja struke i potaknuo postupak harmonizacije s ciljem povećanja stupnja međulaboratorijske usporedivosti dobivenih nalaza pretraga. Preporučeni referentni intervali izrađeni su na reprezentativnom uzorku urbane populacije Zagreba i uže okolice za školsku djecu, adolescente i odrasle osobe, dok se za pedijatrijsku populaciju preporučuju literaturni podatci. Primjena preporučenih analitičkih metoda i pripadnih referentnih intervala obvezna je za sve medicinskobiokemijske laboratorije Republike Hrvatske od 1. 1. 2005. godine.

Descriptors: Laboratories – standards; Chemistry, clinical – standards, methods; Reference values; Quality control; Croatia

Summary. In order to harmonize laboratory results in the field of general medical biochemistry at the national level, analytical methods and analytical quality goals based on biological criteria together with common reference intervals were recommended. The following parameters are included: general biochemical parameters (metabolites and substrates, enzymes, electrolytes, microelements, proteins, lipids), routine urine and stool analysis and laboratory haematology and coagulation. The main purpose of external quality control in medical biochemical laboratories is to ensure independent and objective evaluation of laboratory test results in order to promote harmonization and achieve a high degree of interlaboratory comparability. The recommended reference intervals were produced on a representative sample group of urban population in Croatia for school children, adolescents and adults. For pediatric population, reference intervals were recommended according to the literature data. The recommended laboratory methods and corresponding reference intervals in the field of general medical biochemistry have to be used in all medical biochemical laboratories in Croatia since January 1, 2005.

Liječ Vjesn 2006;128:183–188

Nalazi laboratorijskih pretraga vrlo često pokazuju veliku međulaboratorijsku varijabilnost zbog razlika u primijenjenim analitičkim metodama i/ili njihovim aplikacijama na različite analitičke sustave ili zbog razlika u primijenjenim kalibracijskim postupcima i kalibratorima.[1–3] Kako u postavljanju dijagnoze udio rezultata laboratorijskih pretraga čini i do 70%,[4] usporedivost laboratorijskih nalaza ima izuzetno veliko značenje u programima poboljšanja zdravstvene skrbi o bolesnicima, praćenju uspješnosti terapije i prevenciji bolesti. Usklađivanju nalaza laboratorijskih pretraga na međunarodnoj razini značajno pridonose uvođenje sustava upravljanja kvalitetom u medicinskobiokemijske laboratorije i njihova akreditacija prema međunarodnim standardima.[5,6] Medicinski laboratoriji (koji obuhvaćaju laboratorije za biološka, mikrobiološka, imunološka, kemijska, imunohematološka, hematološka, biofizikalna, citološka, patološka ili druga ispitivanja humanog materijala u svrhu postavljanja dijagnoze, prevencije, liječenja bolesti ili procjene stanja zdravlja ljudi) prva su medicinska disciplina za koju je izrađen specifičan međunarodni standard EN ISO 15189:2002 Medicinski laboratoriji – posebni zahtjevi za kvalitetu i kompetenciju.[7,8] Ovaj međunarodni standard obvezan je standard kvalitete za medicinske/kliničke laboratorije svih zemalja članica Europske unije.

Važnost direktive za laboratorijsku dijagnostiku *in vitro*

Uz uvođenje navedenih međunarodnih standarda ISO (International Organization for Standardization, ISO), na pokretanje procesa globalne harmonizacije u laboratorijskoj medicini najveći utjecaj imalo je donošenje direktive za laboratorijsku dijagnostiku *in vitro* (Directive on in vitro Diagnostic

* **Zavod za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur** (dr. sc. Zlata Flegar-Meštrić, med. biok.), **Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu** (prof. dr. sc. Dubravka Juretić, med. biok.), **Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkoga bolničkog centra, Zagreb** (prof. dr. sc. Dubravka Čvorišćec, med biok.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Z. Flegar-Meštrić, Zavod za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur, Zajčeva 19, e-mail: zlata.mestric@zg.htnet.hr

Primljeno 21. studenoga 2005., prihvaćeno 1. ožujka 2006.

Medical Devices – IVD 98/79/EC).[9] Direktivu za dijagnostička medicinska sredstva *in vitro* službeno je prihvatila Europska unija 1998. godine.[9,10] Kao dijagnostičko medicinsko sredstvo *in vitro* smatra se reagens, produkt reagensa, kalibrator, kontrolni materijal, instrument, oprema ili sustav koji se rabi samostalno ili u kombinaciji, s namjerom proizvođača da se primjenjuje *in vitro* u svrhu ispitivanja humanih uzoraka (IVD 98/79/EC članak 1, 2b). Time je uvedena i ugrađena u nacionalne zakone svih zemalja Europske unije jedinstvena regulativa u dijelu sigurnosnih i tehničko-analitičkih karakteristika svih dijagnostičkih medicinskih sredstava *in vitro* koja se rabe u analizi humanih uzoraka. Znak CE (Communautés Européennes) dodjeljuje se svim dijagnostičkim medicinskim sredstvima koja su usklađena sa svim obveznim zahtjevima direktive.[9] Europska direktiva za laboratorijsku dijagnostiku *in vitro* i uvođenje standarda ISO u Europi potaknuli su značajne promjene prema globalnoj harmonizaciji u laboratorijskoj medicini,[5,11] pri čemu su snažno iskazani zahtjevi za mjeriteljsku sljedivost dobivenih rezultata laboratorijskih pretraga prema »pravim vrijednostima« definiranima prema certificiranim referentnim materijalima i/ili referentnim mjernim postupcima (IVD 98/79/EC, članak A 3, dodatak I).

Uvođenje IVD 98/79/EC potaknulo je potrebu za osnivanjem međunarodnog povjerenstva za sljedivost u laboratorijskoj medicini (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine – JCTLM). Ovo međunarodno tijelo je deklaracijom o suradnji na svjetskoj razini povezalo: Međunarodni odbor za mjere i utege (International Committee for Weights and Measures – BIPM), Međunarodnu federaciju za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – IFCC), Međunarodni odbor za laboratorijsku akreditaciju (International Laboratory Accreditation Cooperation – ILAC), organizatore vanjskih procjena kvalitete rada (EQA organizators) i proizvođače opreme i reagenasa.[1,12] Svrha JCTLM-a je da podupire usporedivost na svjetskoj razini s obzirom na pouzdanost i ujednačenost mjerenja u laboratorijskoj medicini promicanjem koncepta sljedivosti rezultata mjerenja do međunarodnog sustava mjernih jedinica (SI) ili, gdje je to potrebno, do drugih međunarodno priznatih referenci, a u cilju poboljšanja zdravstvene skrbi i olakšavanja nacionalne i međunarodne trgovine u laboratorijskoj dijagnostici *in vitro*. Temeljni okvir rada čini odluka da se referentni materijali i referentni postupci ispitaju primjenom odgovarajućih međunarodnih standarda, a da se svojstva referentnih materijala verificiraju mjerenjem u ustanovama koje mogu potvrditi kompetentnost u navedenom području. Rezultat aktivnosti JCTLM-a je baza podataka prihvaćenih i dostupnih referentnih materijala i referentnih analitičkih postupaka, kao i referentnih laboratorija koji se mogu iskoristiti u svrhu ispitivanja sljedivosti za dijagnostiku i medicinsku opremu *in vitro*.[12] Rad JCTLM-a na visokoj međunarodnoj razini od goleme je vrijednosti jer ima za cilj omogućiti bolesnicima i liječnicima usporedivost laboratorijskih rezultata u određenom vremenu i na različitim geografskim destinacijama, osigurati profesionalnim tijelima optimalne rezultate laboratorijskih pretraga u cilju izrade kliničkih preporuka za pretraživanje populacije, postavljanje dijagnoze i praćenje terapije, te osigurati proizvođačima opreme i reagenasa znanstveno-stručni okvir za standardizaciju i kalibraciju analitičkih sustava.[12]

Međulaboratorijske usporedbe

Ispitivanje međulaboratorijskih razlika u kemijskome mjeriteljstvu provodi Institut za referentne materijale i mjerenja (Institute of Reference Materials and Measurement – IRMM) preko međunarodnih programa evaluacije (International Measurement Evaluation Programs – IMEP).[13] Pri tome je od iznimne važnosti što IRMM osigurava proizvodnju i distribuciju certificiranih referentnih materijala za međulaboratorijske usporedbe i time omogućuje demonstraciju stupnja ujednačenosti rezultata kemijskog mjerenja individualnih laboratorija na međunarodnoj razini, evaluiranih prema rezultatima primarnih metoda. Kao neutralan, neovisan međunarodni evaluacijski program, IMEP može najbolje predočiti postojeće međulaboratorijske razlike i pomoći u suradnji s međunarodnim tijelima u postizanju pouzdanijih rezultata mjerenja i uspostavljanju što vjerodostojnijega međunarodnoga mjernog sustava. Godine 1988. pokrenut je program IMEP 17 za evaluaciju rezultata laboratorijskih mjerenja u humanim biološkim uzorcima uz primjenu certificiranih referentnih materijala. Tijekom 2002. godine program IMEP 17 provodio se u 35 zemalja, u 1037 laboratorija. Koordinator programa u Hrvatskoj bilo je Hrvatsko društvo medicinskih biokemičara, a sudjelovalo je 28 laboratorija iz cijele Hrvatske. Analiza dobivenih rezultata potvrdila je nužnost intenziviranja procesa harmonizacije, tj. usporedivosti laboratorijskih rezultata mjerenja u laboratorijskoj medicini na međunarodnoj razini kao osnovnog preduvjeta za njihovu interpretaciju primjenom općih (univerzalno) prihvatljivih referentnih intervala.[14]

Početak 21. stoljeća donosi golem iskorak prema globalnoj harmonizaciji u laboratorijskoj medicini prihvaćanjem koncepcije sljedivosti, ali prihvaćanje i provedba navedenih napora presudno će ovisiti o suradnji proizvođača opreme, reagensa, mjeriteljskih institucija, akademskih centara, organizatora vanjske procjene kvalitete rada i samih medicinskih laboratorija.[11,15]

Harmonizacija općih medicinskobiokemijskih pretraga u Republici Hrvatskoj

S ciljem stalnog unaprjeđivanja laboratorijske dijagnostike u Republici Hrvatskoj, Hrvatska komora medicinskih biokemičara provodi projekt harmonizacije laboratorijskih pretraga u području opće i specijalne medicinske biokemije. Time se nastoji postići ujednačenost analitičke kvalitete laboratorijskih pretraga koja je preduvjet za primjenu jedinstvenih referentnih intervala, što bi značajno pridonijelo ne samo racionalizaciji laboratorijske dijagnostike nego i poboljšanju kvalitete zdravstvene skrbi u Hrvatskoj.[16]

Prvim dijelom projekta obuhvaćene su pretrage iz područja opće medicinske biokemije, objavljene u Pravilniku o vrstama pretraga koje obavljaju medicinskobiokemijski laboratoriji (»Narodne novine« 197/2003), koje uključuju opće biokemijske pretrage (metaboliti i supstrati, enzimi, elektroliti, elementi u tragovima, proteini, lipidi), rutinsku analizu mokraće i analizu stolice te pretrage iz laboratorijske hematologije i koagulacije. U realizaciji projekta sudjelovali su Povjerenstvo za harmonizaciju općih medicinskobiokemijskih pretraga HKMB-a, Zavod za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur – Referentni centar za izradu referentnih vrijednosti u području opće medicinske biokemije Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske, Povjerenstvo za vanjsku procjenu kvalitete rada medicinskobiokemijskih laboratorija Hrvatskog društva medicinskih biokemičara (HDMB) i Radne skupine HKMB-a za izradu preporučenih metoda u području opće medicinske biokemije.

Tablica 1. *Preporučene analitičke metode i jedinice za opće biokemijske pretrage*
Table 1. *Recommended analytical methods and units for general biochemical parameters*

Pretraga/Parameter	Jedinica/Unit	Preporučena metoda/Recommended method
Metaboliti i supstrati/Metabolites and substrates		
Ukupni bilirubin/Total bilirubin	mmol/L	Fotometrija s bilirubin-oksidazom/ Photometry with bilirubin-oxidase
Konjugirani bilirubin Bilirubin conjugated	mmol/L	Fotometrija s bilirubin-oksidazom/Photometry with bilirubin-oxidase
Glukoza/Glucose	mmol/L	Fotometrija UV s heksokinazom/Photometry UV with hexokinase
Kreatinin/Creatinine	mmol/L	Fotometrija s kreatininazom/Photometry with creatininase
Urati/Urate	mmol/L	Fotometrija UV s urikazom/Photometry UV with uricase
Ureja/Urea	mmol/L	Fotometrija UV s ureazom i glutamat-dehidrogenazom Photometry UV with urease and glutamate dehydrogenase
Enzimi/Enzymes		
Alanin aminotransferaza Alanine aminotransferase	U/L	Fotometrija UV, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Alkalna fosfataza Alkaline phosphatase	U/L	Fotometrija, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Amilaza/Amylase	U/L	Fotometrija, metoda IFCC-a/Photometry IFCC method
Aspartat aminotransferaza Aspartate aminotransferase	U/L	Fotometrija UV, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Gama glutamil transferaza γ-Glutamyl transferase	U/L	Fotometrija, metoda IFCC-a/Photometry, IFCC method
Kreatin kinaza/Creatine kinase	U/L	Fotometrija UV, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Laktat dehidrogenaza Lactate dehydrogenase	U/L	Fotometrija UV, metoda IFCC-a/Photometry UV, IFCC method
Lipaza/Lipase	U/L	Fotometrija, 1,2-diglicerid, 37°C/Photometry, 1,2-diglyceride, 37°C
Elektroliti i mikroelementi/Electrolytes and microelements		
Anorganski fosfati Phosphorus inorganic	mmol/L	Fotometrija s amonij-molibdatom/Photometry with ammonium molybdate
Kalij/Potassium	mmol/L	Plamena emisijska fotometrija/Emission flame photometry
Kloridi/Chloride	mmol/L	Potenciometrija/Potentiometry
Ukupni kalcij/Total calcium	mmol/L	Atomska apsorpcijska spektrometrija/Atomic absorption spectrophotometry
Ukupni magnezij/Total magnesium	mmol/L	Atomska apsorpcijska spektrometrija/Atomic absorption spectrophotometry
Natrij/Sodium	mmol/L	Plamena emisijska fotometrija/Emission flame photometry
Željezo/Iron	mmol/L	Fotometrija s ferenom/Photometry with ferene
Ukupni kapacitet vezanja željeza Total iron binding capacity	mmol/L	Računski: TIBC = Fe+UIBC/Calculated: TIBC = Fe+UIBC
Nezasićeni kapacitet vezanja željeza Unsaturated iron binding capacity	mmol/L	Homogena fotometrijska metoda, 2-nitrozo-5-(N-propil-N-sulfopropilamino)fenol Homogenic photometric method, 2-nitroso-5- (N-propyl-N-sulphopropylamino)phenole
Proteini/Proteins		
Albumin/Albumin	g/L	Imunonefelometrija/Immunonephelometry
Ukupni proteini/Total proteins	g/L	Fotometrija, biuretni reagens uz slijepu probu Photometry, biuret method with sample blank
C-reaktivni protein/C-reactive protein	mg/L	Imunonefelometrija/Immunonephelometry
Lipidi/Lipids		
Kolesterol/Cholesterol	mmol/L	Fotometrija s kolesterol-oksidazom/Photometry with cholesterol oxidase
HDL-kolesterol/HDL-cholesterol	mmol/L	Homogene metode/Homogeneous method
LDL-kolesterol/LDL-cholesterol	mmol/L	Računski prema Friedewaldu/Friedewald's formula
Trigliceridi/Triglycerides	mmol/L	Fotometrija UV metoda/Photometry UV method
Testovi/tests		
Test oralne podnošljivosti glukoze Oral glucose tolerance test	mmol/L	Fotometrija UV s heksokinazom/Photometry UV with hexokinase
Klirens endogenog kreatinina Endogenous creatinine clearance	mL/s	Računski prema Cockroftu i Gaultu/Calculated according to Cockroft and Gault
Kvalitativna analiza mokraće/Qualitative urinalysis		
Fizikalno-kemijski pregled Chemistry examination	Arbitrarne ili SI Arbitrary or SI	Reflektometrija/Reflectance
Mikroskopski pregled sedimenta Urine sediment microscopy	Broj čestica/ vidno polje ili SI Particle number/ high power field or SI	Svjetlosna mikroskopija - fazni kontrast, standardizirani sediment u komorici Phase contrast microscopy, standardized urine sediment examination with coverslip method
Analiza stolice/Stool analysis		
Okultno krvarenje/Fecal occult blood	Arbitrarne/Arbitrary	Vizualna metoda - imunokemijski test/Visual method – immunochemical test

Tablica 2. *Preporučene analitičke metode i jedinice za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju*
Table 2. *Recommended analytical methods and units for laboratory hematology and coagulation*

Pretraga Parameter	Jedinica Unit	Preporučena metoda Recommended method
Laboratorijska hematologija *Laboratory hematology*		
Eritrociti Erythrocytes	$\times 10^{12}$/L	Elektronski brojač Electronic counter
Hemoglobin Hemoglobin	g/L	Elektronski brojač Electronic counter
Hematokrit Hematocrit	L/L	Elektronski brojač Electronic counter
Prosječni volumen eritrocita Mean cell volume	fL	Elektronski brojač Electronic counter
Prosječna količina hemoglobina u eritrocitu/Mean cell hemoglobin	pg	Elektronski brojač Electronic counter
Prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitima Mean cell hemoglobin concentration	g/L	Elektronski brojač Electronic counter
Raspodjela eritrocita po volumenu Red cell distribution width	%	Elektronski brojač
Trombociti Platelets	$\times 10^{9}$/L	Elektronski brojač Electronic counter
Prosječni volumen trombocita Mean platelet volume	fL	Elektronski brojač Electronic counter
Leukociti Leukocytes	$\times 10^{9}$/L	Elektronski brojač Electronic counter
Retikulociti Reticulocytes	$\times 10^{9}$/L	Elektronski brojač Electronic counter
Brzina sedimentacije eritrocita Sedimentation rate	mm/3,6 ks	Westergreen
Laboratorijska koagulacija *Laboratory coagulation*		
Fibrinogen – aktivnost Fibrinogen - activity	g/L	Koagulometrija Clotting method
Protrombinsko vrijeme Prothrombin time	omjer ratio	Koagulometrija Clotting method
Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme Activated partial thromboplastin time	omjer ratio	Koagulometrija Clotting method

Preporučene analitičke metode

Osnovni preduvjet za harmonizaciju laboratorijskih nalaza je poznavanje metodologije koja se rabi u medicinskobiokemijskim laboratorijima Republike Hrvatske. Zbog toga je u suradnji s Povjerenstvom za vanjsku procjenu kvalitete rada Hrvatskog društva medicinskih biokemičara učinjena analiza aktualnog stanja struke u oko 200 medicinskobiokemijskih laboratorija Republike Hrvatske. Radne skupine Povjerenstva za stručna pitanja HKMB-a izradile su reviziju »Priručnika o preporučenim metodama« čija primjena osigurava jedinstvenu metodologiju za područje općih medicinskobiokemijskih pretraga u svim medicinskobiokemijskim laboratorijima Republike Hrvatske. Preporučene analitičke metode za opće medicinskobiokemijske pretrage s pripadnim jedinicama izraženim u SI prikazane su na tablicama 1. i 2.

Radna skupina za laboratorijsku hematologiju i koagulaciju preporučila je za analizu krvne slike isključivo primjenu hematoloških analizatora koji mogu imati različite mogućnosti. Analizatori s 8-parametarskom krvnom slikom, koja uključuje broj leukocita, eritrocita, trombocita, hemoglobin, hematokrit, MCV, MCH i MCHC, prisutni su u oko 10% medicinskobiokemijskih laboratorija Hrvatske. Analizatori s 18-parametarskom krvnom slikom koju čini uz nabrojane parametre i trodijelna diferencijalna krvna slika (neutrofilni granulociti, limfociti i srednje ili miješane stanice u koje su uključeni monociti, eozinofilni i bazofilni granulociti), te trombociti, najprisutniji su tip analizatora u medicinskobiokemijskim laboratorijima primarne zdravstvene zaštite (oko 70%).

Analizatori s 22-parametarskom krvnom slikom, u koju je uključena petodijelna krvna slika i trombociti, selektivnog su tipa, a prisutni su u bolničkim laboratorijima (20%). Najnoviju generaciju hematoloških analizatora čine analizatori s 36-parametarskom krvnom slikom u koju je osim petodijelne krvne slike i trombocita uključeno i brojenje retikulocita te niz novih parametara, kao npr. retikulocitni indeksi, pokazatelji hipokromije eritrocita, podatci o prisutnosti mlađih leukocita i slični, a rabe se samo u kliničkim medicinskobiokemijskim laboratorijima.

U okviru harmonizacije općih koagulacijskih pretraga preporuka da se rezultati aktiviranoga parcijalnoga tromboplastinskog vremena (APTV) izražavaju kao omjer, za sada je jedini mogući način uspoređivanja rezultata s obzirom na to da ne postoji standardizirani reagens.

Radna skupina za kliničku biokemiju preporučila je primjenu referentnih analitičkih metoda prema preporukama Međunarodne federacije za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu za sve parametre za koje su takve metode objavljene. Ako za određenu metodu ne postoji referentna metoda, preporučuje se metoda koja ima najveću osjetljivost i specifičnost (prema domaćim i međunarodno objavljenim podatcima).

Vanjska procjena kvalitete medicinskobiokemijskih laboratorija

Da bi se rezultati laboratorijskih pretraga mogli primjenjivati univerzalno, tj. multicentrično, osnovni je preduvjet da laboratoriji moraju zadovoljiti postavljene kriterije kvalitete. Vanjska procjena kvalitete ima vrlo važnu ulogu upravo u evaluaciji analitičke kvalitete medicinskobiokemijskih laboratorija i postavljanju kriterija za harmonizaciju u laboratorijskoj medicini.[17,18] Nacionalni program vanjske procjene kvalitete medicinskobiokemijskih laboratorija u Republici Hrvatskoj provodi Povjerenstvo za vanjsku procjenu kvalitete rada Hrvatskog društva medicinskih biokemičara u suradnji sa Zavodom za medicinsku biokemiju i hematologiju Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Zavodom za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur neprekidno od 1973. godine.[19,20] Program je modularnog tipa (tablica 3) te uz opće medicinskobiokemijske pretrage obuhvaća i dio specijalističkih laboratorijskih pretraga, a provodi se tri puta na godinu. Komercijalni kontrolni uzorci, razmaz periferne krvi na stakalcu za analizu retikulocita i slike obojenog sedimenta mokraće distribuiraju se u oko 200 općih, specijalističkih i kliničkih medicinskobiokemijskih laboratorija Republike Hrvatske. U shemi vanjske procjene kvalitete određeni su poželjni analitički ciljevi kvalitete temeljeni na kliničkim i biološkim kriterijima radi usklađivanja s europskim preporukama kvalitete.[22–25] Sudjelovanjem medicinskobiokemijskih laboratorija u programima vanjske procjene kvalitete rada omogućuje se objektivna, neovisna procjena laboratorijskih rezultata i utvrđuje stupanj međulaboratorijske usporedivosti.[26] Uz to, ovaj proces ima vrlo važnu edukativnu ulogu, kao i cilj da se standardizacijom svih faza laboratorijskog rada postigne što viša razina kvalitete laboratorijske dijagnostike i uspostavi os-

Tablica 3. *Program vanjske procjene kvalitete rada medicinskobiokemijskih laboratorija u Republici Hrvatskoj*
Table 3. *Program of external quality control in medical biochemical laboratories in Croatia*

Modul Module	Broj pretraga Number of parameters	Godina uvođenja modula The year of introducing a parameter group
Opća medicinska biokemija General medical biochemistry	28	1981.
Laboratorijska hematologija Laboratory hematology	14	1988.
Laboratorijska koagulacija Laboratory coagulation	4	1994.
Pregled mokraćnog sedimenta Urine sediment morphology		1997.
Analiza mokraće test trakom Urinalysis	7	1997.
pH i analiza plinova pH and acid-base analyses	7	2003.
Tumorski biljezi Tumor markers	5	2004.
Hormoni Hormones	3	2004.

nova za harmonizaciju laboratorijskih nalaza kako u području opće tako i specijalne medicinske biokemije. Odlukom Hrvatske komore medicinskih biokemičara sudjelovanje u nacionalnom programu vanjske procjene kvalitete rada danas je obveza svih medicinskobiokemijskih laboratorija (Zakon o medicinskobiokemijskoj djelatnosti, čl. 43, NN 121/2003).

Referentni intervali

Interpretacija rezultata laboratorijskih pretraga provodi se analizom individualnih rezultata u odnosu na referentne intervale određene na referentnoj populaciji. Referentni intervali mogu vrlo značajno utjecati na korisnost i upotrebljivost laboratorijskih rezultata te njihovu izradu za sve laboratorijske pretrage moraju osigurati kako klinički laboratoriji tako i, sukladno direktivi IVD 98/79/EC, proizvođači komercijalnih reagensa.

Primjena jedinstvenih preporučenih analitičkih metoda i zadovoljavanje postavljenih kriterija analitičke kvalitete dobivenih rezultata procijenjenih s pomoću programa vanjske procjene kvalitete rada medicinskobiokemijskih laboratorija stvorili su uvjete za primjenu jedinstvenih referentnih intervala ovisno o dobi i spolu. Za školsku djecu, adolescente i odraslu dob preporučena je primjena referentnih intervala određenih na modelu Zagreba i uže okolice koji po demografskim obilježjima najviše odgovaraju osobama čiji se nalazi procjenjuju. Referentni intervali određeni su u Zavodu za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur, danas Referentnom centru Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za izradu referentnih vrijednosti u području opće medicinske biokemije, prema preporukama Nacionalnog odbora za kliničko-laboratorijske standarde Međunarodne federacije za kliničku kemiju, dokument NCCLS C28-P.[27–29] Prikazani su kao 0,025–0,975 udjeli neparametarskih distribucija. U izradi je sudjelovao tim specijalista medicinske biokemije, liječnika specijalista školske i obiteljske medicine i informatičara koji su zajedno proveli ovo istraživanje u okviru dvaju znanstveno-istraživačkih projekata. Temeljem biološke promjenjivosti tijekom razdoblja intenzivnog rasta i razvoja za vrijeme puberteta i adolescencije te u odrasloj dobi, za 17 hematoloških i 30 biokemijskih sastojaka krvi određeni su referentni intervali na reprezentativnom uzorku zdrave populacije zagrebačke regije koji su činile 3244 osobe, od čega 998-ero školske djece i adolescenata u dobi od 8 do19 godina i 2246 odraslih osoba u dobi od 20 do 70 godina. Izrađeni referentni intervali za djecu i odrasle osobe čine cjelinu jer daju uvid u tijek fizioloških promjena klinički relevantnih biokemijskih i hematoloških sastojaka krvi u dobi od 8 do 70 godina. Usporedbe s objavljenim međunarodnim istraživanjima u području referentnih vrijednosti potvrdile su sukladnost referentnih intervala u području opće medicinske biokemije izrađenih na uzorku zagrebačke populacije s referentnim intervalima drugih europskih populacija. S obzirom na to da su brojna epidemiološka ispitivanja potvrdila da je razina lipida i lipoproteina u krvi jedan od važnih čimbenika rizika od kardiovaskularnih bolesti, za navedene se parametre ne rabe referentni intervali, nego preporučene vrijednosti prema najnovijim preporukama struke. Za pedijatrijsku populaciju preporučena je primjena referentnih intervala prema literaturnim podatcima, pri čemu je temeljni kriterij bio sukladnost primjenjivanih analitičkih metoda s preporučenim analitičkim metodama.

Zaključak

Primjena analitičkih metoda i/ili postupaka u području općih medicinsko-biokemijskih pretraga prema najnovijim međunarodnim preporukama s pripadnim referentnim intervalima ovisno o dobi i spolu osigurava usporedivost, tj. harmonizaciju u izvještavanju o rezultatima izvršenih laboratorijskih analiza te smanjenje međulaboratorijskih razlika i time značajno pridonosi ne samo racionalizaciji laboratorijske dijagnostike nego i poboljšanju kvalitete zdravstvene skrbi u Hrvatskoj.

Dokument s naslovom »Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije« objavljen je na web-stranici HKMB[30] i Priručniku »Organizacija i upravljanje u medicinskom laboratoriju«.[16] U okviru dokumenta nalazi se i standardizirani izgled i sadržaj laboratorijskog nalaza. Dokument je podložan promjenama u skladu s razvojem medicinskobiokemijske djelatnosti. Odlukom Izvršnog odbora HKMB-a i preporukom ministra zdravstva, primjena preporučenih metoda i referentnih intervala obvezna je za sve medicinskobiokemijske laboratorije Republike Hrvatske od 1. 1. 2005. godine.

U tijeku je izrada drugog dijela projekta kojim je obuhvaćena harmonizacija specijalističkih i visokodiferentnih pretraga, za što je zaduženo Povjerenstvo koje čine predstavnici referentnih centara Ministarstva zdravstva (Referentni centar za kliničku biokemiju i molekularnu dijagnostiku, Referentni centar za medicinskobiokemijsku dijagnostiku hitnih stanja, Referentni centar za izradu referentnih vrijednosti u području opće medicinske biokemije i Referentni centar za kliničko-laboratorijsku imunodijagnostiku hematoloških i imunosnih bolesti) te Radne skupine za izradu preporučenih metoda u području specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije HKMB-a.

LITERATURA

1. *Thienpont LM, Uytfanghe KV, Cabaleiro DR*. Metrological traceability of calibration in the estimation and use of common medical decision-making criteria. Clin Chem Lab Med 2004;42,7:842–50.
2. *Müller MM*. Implementation of reference systems in laboratory medicine. Clin Chem 2000;46,12:1907–9.

3. *Thienpont LM, Van Uytfanghe K, De Leenheer AP*. Reference measurement systems in clinical chemistry. Clin Chim Acta 2002;323,1–2: 73–87.
4. *Plebani M*. Towards quality specifications in extra-analytical phases of laboratory activity. Clin Chem Lab Med 2004;42:576–7.
5. *Burnett D, Blair C*. Standards for the medical laboratory harmonization and subsidiarity. Clin Chim Acta 2001;309,2:137–45.
6. *Jansen RT, Blaton V, Burnett D i sur*. Essential criteria for quality system in medical laboratories. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35,2: 121–2.
7. EN ISO 15189:2003. Medical laboratories. Particular requirements for quality and competence.
8. *Stavljenić-Rukavina A, Čvorišćec D*. Radionica: Vanjska i unutarnja provjera kvalitete bolnica i medicinskih laboratorija. Priručnik. Ministarstvo zdravstva RH, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu – Škola narodnog zdravlja A. Štampar, Hrvatska komora medicinskih biokemičara 2002.
9. Directive 98/79/EC of The European Parliament and of the Council of 27 October 1998, on in vitro diagnostic medical devices (OJ L 331, 7.12.1998, p. 1). Office for Official Publications of the European Communities. Consleg: 1998 L 0079–20/11/2003.
10. *Dati F*. The new European directive on in vitro diagnostics. Clin Chem Lab Med 2003;41,10:1289–98.
11. *Armbruster DA*. Global harmonization through traceability in clinical chemistry. Labquality days, February 11, 2005: Traceability and reference materials. Labquality News 2005;1/10:5.
12. *Middle J*. Report on the JCTLM Meeting at BIPM, Sevres, Paris 14/15 December 2004. EQA News 2005;16,1:4–8.
13. The International Measurement Evaluation Programme – IMEP. European Commission – Joint Research Centre Institute for Reference Materials and Measurements, http://www.imep.ws/ 2005.
14. *Klein G, Junge W*. Creation of the necessary analytical quality for generating and using reference intervals. Clin Chem Lab Med 2004;42,7: 851–7.
15. *Baadenhuijsen H, Scholten R, Willems HL, Weykamp CW, Jansen RTP*. A model for harmonization of routine clinical chemistry results between clinical laboratories. Ann Clin Biochem 2000;37:330–7.
16. *Stavljenić-Rukavina A, Čvorišćec D*. Organizacija i upravljanje u medicinskom laboratoriju. Zagreb: Medicinska naklada i Hrvatska komora medicinskih biokemičara; 2004.
17. *Ricos C, Baadenhuijsen H, Libeer CJ i sur*. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries, and criteria for future harmonization. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34,2:159–65.
18. *Groth T, de Verdier CH*. Analytical quality goals and assessment to ensure transferability of laboratory results. Clin Chim Acta 1993;222,1–2:129–39.
19. *Nazor A, Flegar-Meštrić Z*. Rezultati Zavoda za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur u vanjskoj procjeni kvalitete u laboratorijskoj hematologiji – 20 godina iskustva. 19th International Metrology Symposium, Proceedings. Zagreb: Metrology Consulting; 2005, str. 176–9.
20. *Juretić D, Nazor A, Parag G, Sikirica M, Perkov S, Flegar-Meštrić Z*. Vanjska procjena kvalitete rada u medicinsko-biokemijskim laboratorijima Republike Hrvatske. 19th International Metrology Symposium, Proceedings. Zagreb: Metrology Consulting; 2005, str. 22–4.
21. *Nazor A, Flegar-Meštrić Z*. Rezultati Zavoda za kliničku kemiju Kliničke bolnice Merkur u vanjskoj procjeni kvalitete u laboratorijskoj hematologiji – 20 godina iskustva. 19th International Metrology Symposium, Proceedings. Zagreb: Metrology Consulting; 2005, str. 176–9.
22. *Flegar-Meštrić Z, Nazor A, Parag G, Sikirica M, Perkov S, Juretić D*. Ciljevi analitičke kvalitete u vanjskoj procjeni kvalitete rada medicinsko-biokemijskih laboratorija u Republici Hrvatskoj. Biochemia Medica 2005;15,1–2:15–25.
23. *Fraser CG*. Biological variation: from principles to practice. Washington: AACC Press; 2001.
24. *Ricoś C, Alvarez V, Cava F i sur*. Integration of data derived from biological variation into the quality management system. Clin Chim Acta 2004;346:13–8.
25. *Rustad P, Hyltoft Petersen P*. Effect of analytical quality on establishing common reference intervals and their use. Scand J Clin Lab Invest 2004;64,4:399–406.
26. *Juretić D, Čepelak I, Flegar-Meštrić Z*. External quality assessment in clinical chemistry: review of the Croatian situation with particular reference to equipment. Clin Chem Lab Med 1999;37:667–73.
27. *Albert-Šubić N, Tadej D i sur*. Referentne vrijednosti klinički relevantnih sastojaka krvi i seruma. Zagreb: Školska knjiga; 1990.
28. *Flegar-Meštrić Z, Jagarinec N i sur*. Referentne vrijednosti biokemijskih i hematoloških sastojaka krvi u školske djece i adolescenata grada Zagreba. Zagreb: Medicinska naklada; 1997.
29. *Flegar-Meštrić Z, Nazor A, Jagarinec N*. Haematological profile in healthy urban population (8–70 years of age). Coll Antropol 2000;24,1: 185–96.
30. *Čvorišćec D, Flegar-Meštrić Z, Juretić D*. Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće medicinske biokemije. Hrvatska komora medicinskih biokemičara, http://www.hkmb.hr/ 2005.

* * *

Vijesti
News

8. HRVATSKI KONGRES ENDOSKOPSKE KIRURGIJE
S MEĐUNARODNIM SUDJELOVANJEM
7.—9. prosinca 2006., Hotel »Westin«, Zagreb

Za sve potrebne obavijesti i prijavu obratite se:

prim. dr. sc. Boris Ružić, dr. Elizabeta Glavan
KB »Sestre milosrdnice«, Klinika za kirurgiju
10 000 Zagreb, tel./faks: 3787-322, 3768-292, mob. 091/2333-590
e-mail: hdek@kbsm.hr; ruzicb@kbsm.hr; endoskopskodrustvo@gmail
http://www.hdek.com.hr