

ЛАБОРАТОРИСКИ АНАЛИЗИ

**КОИ, ЗОШТО И ШТО ЗНАЧАТ
РЕЗУЛТАТИТЕ?**

TAT (turnaround time)-циклус на лабораториско испитување

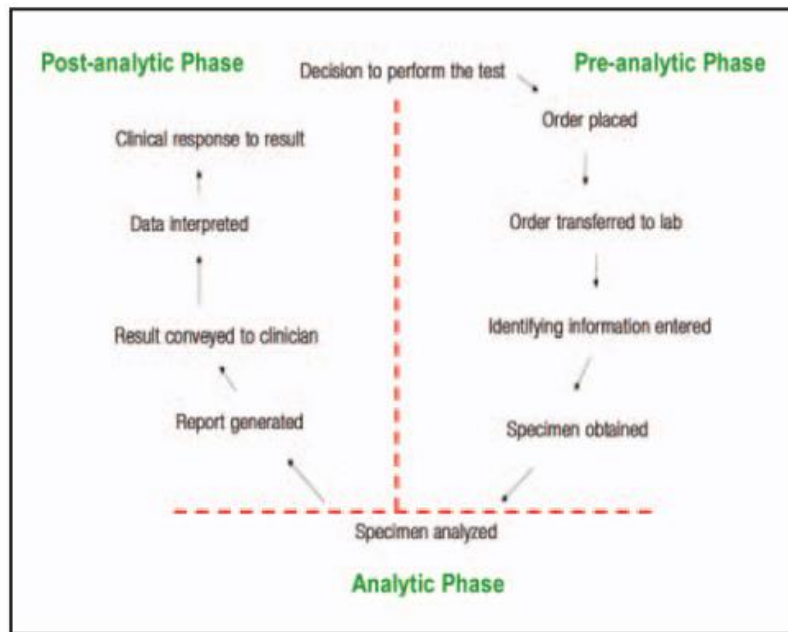
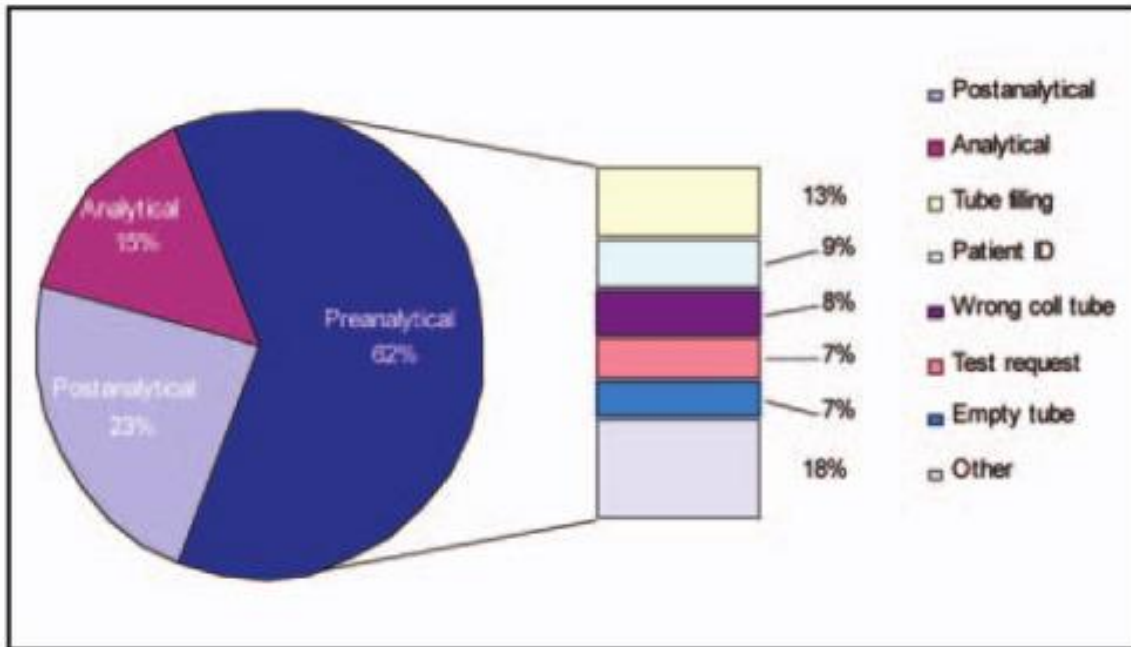


Figure 1_The “Laboratory Testing Cycle.”

Видови на лабораториски грешки



Употреба на лабораториски резултати

- ✓ Поставување на дијагноза
 - 3000 анализи (не се вклучени најчестите тестови како на пр. CBC, електролити, TSH, глукоза и т.н.).
- ✓ Намалување на цената на трошоците на здравствената грижа.

Напори за намалување на злоупотреба (прекумерен број на анализи) и погрешна употреба (пр. барање на точна анализа за погрешна причина и обратно).

Медицинска неопходност (потреба)

Од што е составен еден непотребен лабораториски тест?

1. Било кој тест чији резултати најверојатно нема да бидат „медицински неопходни“ за соодветното раководење на медицинската состојба на пациентот (поставување дијагноза и следење на состојбата).
2. Било кој тест кој нема да ни го признае ФЗО.

Прашања што мора да си ги поставиме пред да побараме одредена лабораториска анализа

- Зошто ја барам ова анализа?**
- Кои се последиците ако не го побарам овој тест/анализа?**
- Колку е добра анализата во разграничувањето помеѓу здрави и болни особи?**

**Прашања што мора да си ги поставиме пред
да побараме одредена лабораториска
анализа**

- Како се интерпретираат резултатите од анализата?**
- На кој начин резултатите ќе влијаат врз состојбата и резултатот од лекувањето на пациентот?**

Погрешен концепт

Резултатите од лабораториските анализи се пообјективни одколку историјата на болеста и прегледот на пациентот.

Причини за барање на одредена лабораториска анализа

1. Дијагноза;
2. Мониторирање (на пр. следење на одредена терапија);
3. Скрининг (на пр. конгенитален хипотироидизам со определување на тироксин кај новородените);
4. Научно-истражување (за да ги разбереме патофизиолошките процеси на одредено заболување).

Методи за поставување на дијагноза базирана врз резултатите на определена лабораториска анализа/тест

1. Заклучок по поставена хипотеза;
2. Препознавање на некој вид на
образац;
3. Медицински алгоритми;
4. Пристап: пушка наспрам сачмарка
во барање на определени
лабораториски анализи.

Заклучок по поставена хипотеза

Вклучува воспоставување на диференцијална дијагноза базирана врз историјата на болеста на пациентот (вклучувајќи ја и фамилијарната, социјалната и историјата на земање на лекови), физичкиот преглед, следени со селекција на лабораториски анализи кои најверојатно ќе ни ја потврдат дијагнозата од листата на диференцијалните дијагнози.

Заклучок по поставена хипотеза

Пример 1:

4 годишно дете доаѓа на преглед со инфекција на горните респираторни патишта, температура 39⁰ и генерализирани конвулзии во траење од 2 минути.

Diff. Diagn: Meningitis vs фебрилни конвулзии.

Заклучок: Најсоодветни тестови на цереброспиналната течност би биле:

Заклучок по поставена хипотеза

Пример 1

- WBC, RBC (нормален наод),
- Вкупни протеини (нормален наод),
- Глукоза (нормален наод) ,
- Боење по Грам (негативен наод),
- Култура за бактериска, вирусна или фунгална инфекција (нема раст),
- PCR (polymerase chain reaction) за менингокок – специфична инсертирарана секвенца (IS) (негативен наод).

Dg: фебрилни конвулзии.

Препознавање на некој вид на образец

Table 2_ Example of Pattern Recognition Approach to Diagnosis

Laboratory Test	Type of Pregnancy-Associated Thrombocytopenia						Patient
	ITP	GTP	TTP	HUS	DIC	HELLP	
Platelet count (x 10 ³ /uL)	<100	70-150	< 50	LN to ↓	↓	<100	<50
Platelet antibody	+/-	+/-	-	-	-	-	-
PT and APTT	N	N	N	N	↑	N	N
D-dimer, µg/mL	<0.5	<0.5	<0.5	>0.5	>0.5	>0.5	<0.5
AST and ALT	N	N	N	N	N	↑	N
LD	N	N	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	N
BUN and creatinine	N	N	N or ↑	↑↑↑	N or ↑	↑	N
RBC morphology	N	N	schistocytes	schistocytes spherocytes helmet cells	schistocytes	schistocytes	N

PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LD, lactate dehydrogenase; BUN, blood urea nitrogen; RBC, red blood cell; N, normal; LN, low-normal; ↓, decreased; ↑, increased, ↑↑↑, markedly increased; +/-, may be positive or negative; -, negative

ITP-идиопатска
тромбоцитопенична
пурпура
GTP-гестациска
тромбоцитопенија;
TTP-тромботична
тромбоцитопенија;
HUS-хемолитичен
уремичен синдром;
DIC- дисеминирана
интраваскуларна
коагулација
HELLP-
синдром на хемолиза,
зголемена активност на
црнодробни ензими и
ниски тромбоцити.

Медицински алгоритми

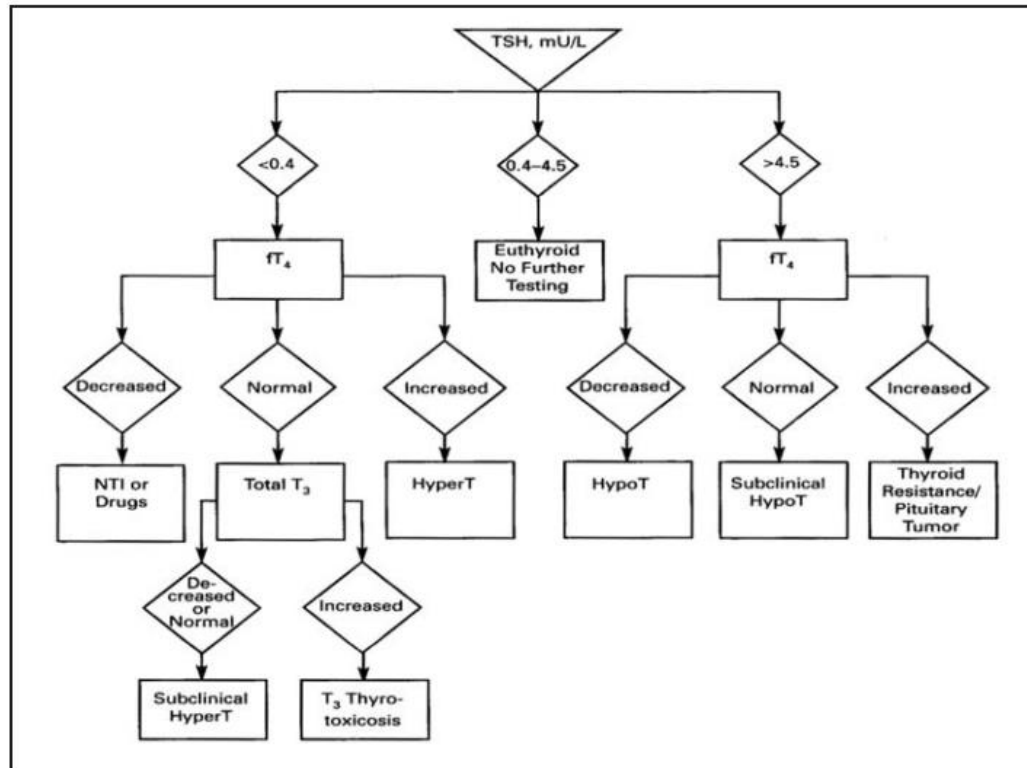


Figure 2.1 Algorithm for identifying individuals with thyroid disorders based on TSH level. TSH, thyroid-stimulating hormone; ft₄, free thyroxine; NTI, nonthyroid illness; T₃, triiodothyronine; HyperT, hyperthyroidism; HypoT, hypothyroidism.

Пристап „пушка“ наспрам „сачмарка“

Барање на **специфичен тест**, базирано врз **дијагностичката точност и предиктивното значење** во идентификацијата на определено заболување, наспрам *неселективно* (безразложно) барање на голем број на лабораториски анализи кои може да имаат или да немаат соодветна дијагностичка точност и предиктивна вредност.

„Сачмарка“ пристап во поставување на дијагнозата

4 годишно дете доаѓа на преглед со инфекција на горните респираторни патишта, температура 39⁰ и генерализирани конвулзии во траење од 2 минути.

Сачмарка пристап:

- ✓ **WBC/диференцијална,**
- ✓ **Имуноглобулини (квантитативно) (IgA, IgG, IgM),**

„Сачмарка“ пристап во дијагностицирањето

- ✓ Седиментација,**
- ✓ Alpha-1-антитрипсин (ААТ)
(квантитативно),**
- ✓ Број на ретикулоцити,**
- ✓ Гас анализи на артериска крв (АВГ),**
- ✓ Брис од грло,**
- ✓ Хлориди во пот,**
- ✓ Назален брис за еозинофили,**

„Сачмарка“ пристап во дијагностицирањето

- ✓ Назофаренгиален брис за pertusis,
- ✓ Тест за вирусна инфекција,
- ✓ Испитување на фецес за паразити,
- ✓ Анализа на урината,
- ✓ Туберкулин тест,
- ✓ Електролити,
- ✓ Глукоза,

„Сачмарка“ пристап во дијагностицирањето

- ✓ Вкупен билирубин,**
- ✓ AST,**
- ✓ ALT,**
- ✓ Рентген на бели дробови,**
- ✓ Електрокардиограм.**

„Пушка пристап“ за поставување на дијагноза

- **WBC,**
- **Вкупни протеини,**
- **Глукоза,**
- **Боење по Gram,**
- **Култура за бактериска, вирусна или
фунгална инфекција,**
- **PCR (polymerase chain reaction) за
менингокок –специфична инсертирана
секвенца (IS).**

Клинички карактеристики на резултатите

Сите лабораториски анализи се разликуваат според нивната дијагностичка точност (сензитивност и специфичност).

Барањето на одредена анализа зависи од целта за која истиот ќе биде исползуван, за што е потребно да се знаат условите на нивната дијагностичка можност.

Услови на дијагностичката можност на лабораториските анализи

- 1. Преваленција,**
- 2. Сензитивност,**
- 3. Специфичност,**
- 4. Ефикасност,**
- 5. Предиктивна вредност.**

Математичка пресметка на дијагностичките можности

	Број на мажи со сансер на простата	Број на мажи без сансер на простата	Вкупен број
Број на мажи со позитивен PSA тест	160 (TP)	6860 (FP)	7020
Број на мажи со негативен PSA тест	40 (FN)	2940 (TN)	2980
Вкупно	200	9800	10 000

Позитивен PSA, PSA

≥ 4 ng/ml,

Негативен PSA, PSA < 4 ng/ml.

Преваленца – р (распространетост)

Број на испитаници со заболување/ број на индивидуи во популацијата кои терба да бидат испратени на тестирање.

$$200/10\ 000= 0.020= \underline{2\%}$$

Сензитивност (чувствителност) на анализата

Процент на индивидуи кои се заболени и кај кои има позитивен резултат од тестирањето.

Број на вистински позитивни (TP) / број на вистински позитивни (TP) + број на лажно негативни (FN) т.е.

$$\text{TP}/(\text{TP})+(\text{FN})= 160/(160+40)=160/200= \\ =0.8= \underline{80\%}$$

Специфичност (прецизност)

Процент на индивидуи **без одредено заболување** кои имаат **негативен резултат** од тестирањето.

Број на вистински негативни (TN)/број на вистински негативни (TN) + број на лажно позитивни (FP).

$$\begin{aligned} \text{TN}/\text{TN}+\text{FP} &= 2940/(2940+6860) = 2940/9800= \\ &= 0.3 = 30\% \end{aligned}$$

Ефикасност

Процент на испитаници кои **точно се класифицирани** според резултатите било да се позитивни или негативни.

$$\begin{aligned} & (TP+TN) / (TP+FP+FN+TN) = \\ & = (160+2940) / 10\ 000 = 0.31 = 31\%. \end{aligned}$$

Позитивна предиктивна вредност (PPV)

Процент на испитаници со **позитивен** резултат од анализата кои навистина **имаат** определено заболување.

$$\begin{aligned} \text{TP}/(\text{TP}+\text{FP}) &= 160/(160+6860) = 160/7020 = \\ &= 0.023 = \underline{2.3\%} \end{aligned}$$

Негативна предиктивна вредност (NPV)

Процент на испитаници кои имаат **негативен резултат** од тестирањето и кои навистина **не се заболени** од одредена болест.

$$\text{TN} / (\text{TN} + \text{FP}) = 2940 / (2940 + 40) = 2940 / 2980 = 0.987 = \underline{98.7\%}$$

Кој лабораториски тест (анализа) е корисен?

Збирот на сензитивноста и специфичноста на тестот треба да биде поголем од **170**.

Во нашиот пример имавме **$80+30=110$** .

Лабораториска анализа со 95% специфичност и 95% сензитивност е одличен тест.

Ефектот на преваленцата врз позитивната и негативната предиктивна вредност

Преваленца на заболувањето %	PPV, %	NPV, %
0.1	1.9	99.9
1	16.1	99.9
10	67.9	99.4
50	95	95
100	100	n.a.

Во овој пример, на анализата и е доделена специфичност и сензитивност од 95%.

Дијагностичка сензитивност (чувствителност)

Број на индивидуи со заболување кои имаат позитивен резултат од тестирањето (на пр. PSA), кој е поврзан со определено заболување.

Дијагносточка специфичност

Број на индивидуи **без** определено заболување кај кои има и **негативен резултат** од определенот тестирање.

Идеална лабораториска анализа би имала 100% дијагностичка сензитивност и специфичност.

Дијагностичка сензитивност и специфичност

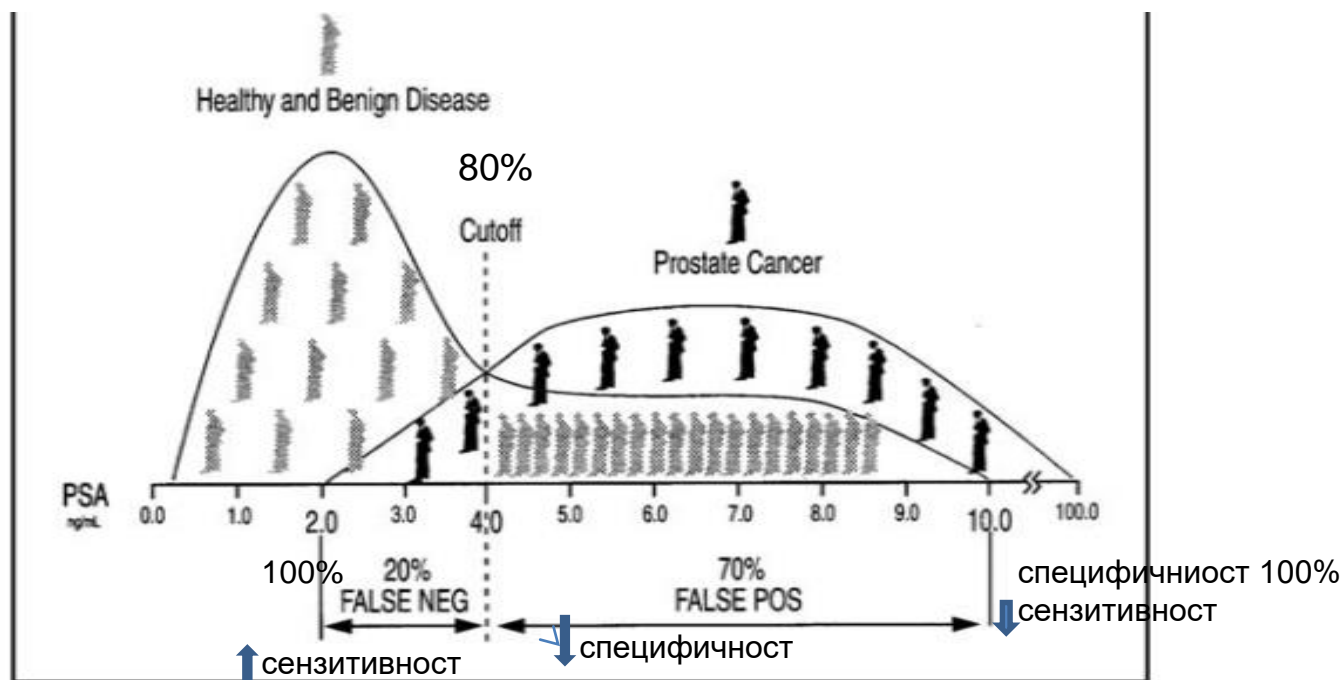


Figure 2.2_Dramatic representation of diagnostic sensitivity and specificity using the analyte prostate-specific antigen (PSA) as an example.

Која е веројатноста пациентот да има позитивен резултат од лабораториско тестирање ако пациентот е болен од X?

Одговорот на ова прашање е знаењето на сензитивноста и специфичноста на лабораториската анализа(тестирање).

Која е веројатноста пациентот да е болен од X ако има позитивен (или негативен) резултат од лабораториски тестирање?

Интерпретација на резултатите од бараната лабораториска анализа

(cutoff вредности и референтни
интервали)

Нормални и референтни вредности

Постојат повеќе дефиниции за терминот “нормален”.

Пациентите и докторите овој термин типично го користат како синоним за здрав.

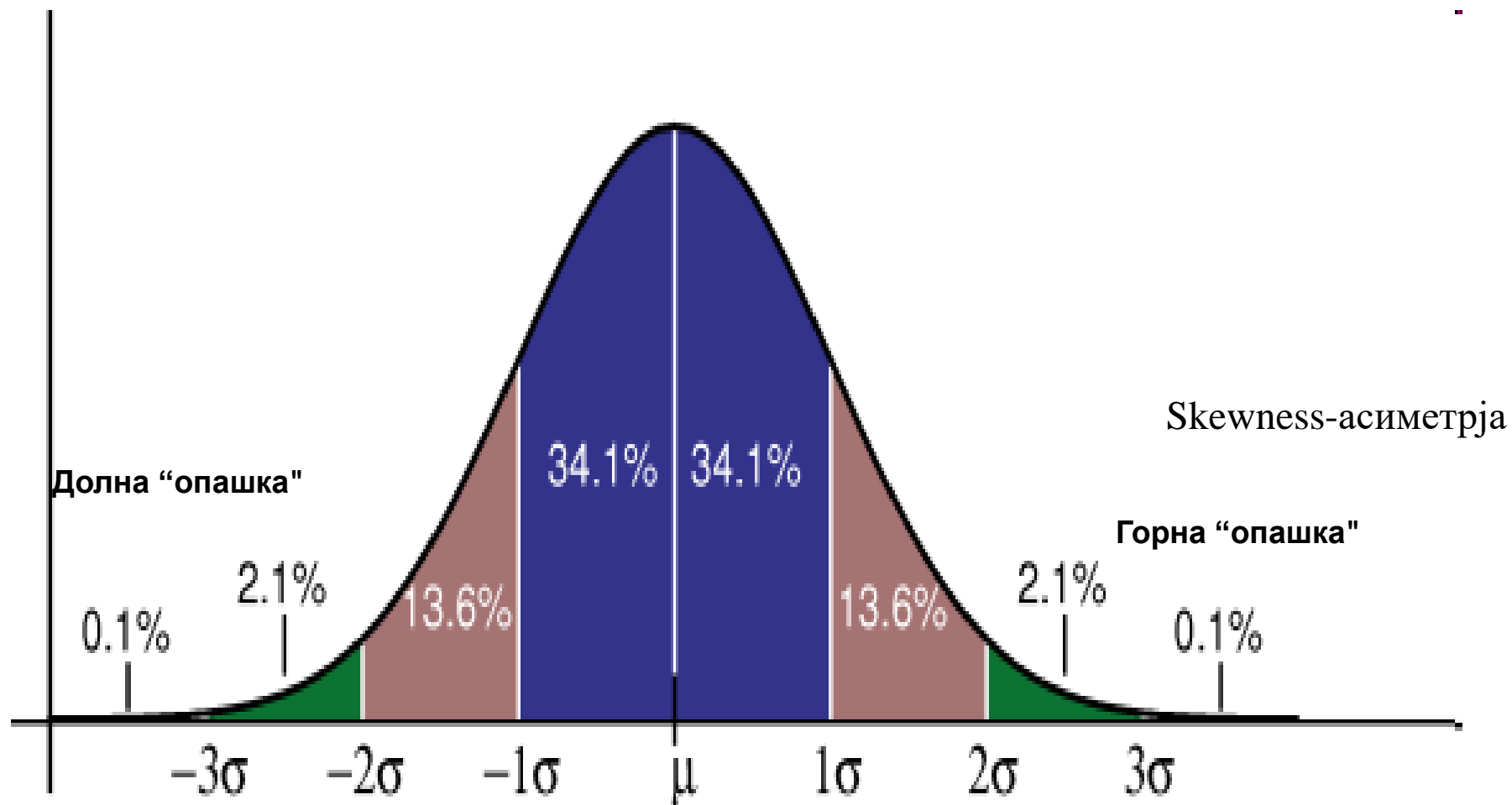
За повеќето лабораториски тестови референтните интервали (вообичаено наречени - нормални вредности) се однесуваат на друго значење на терминот, означувајќи типични вредности за одредена популација.

Нормални и референтни вредности

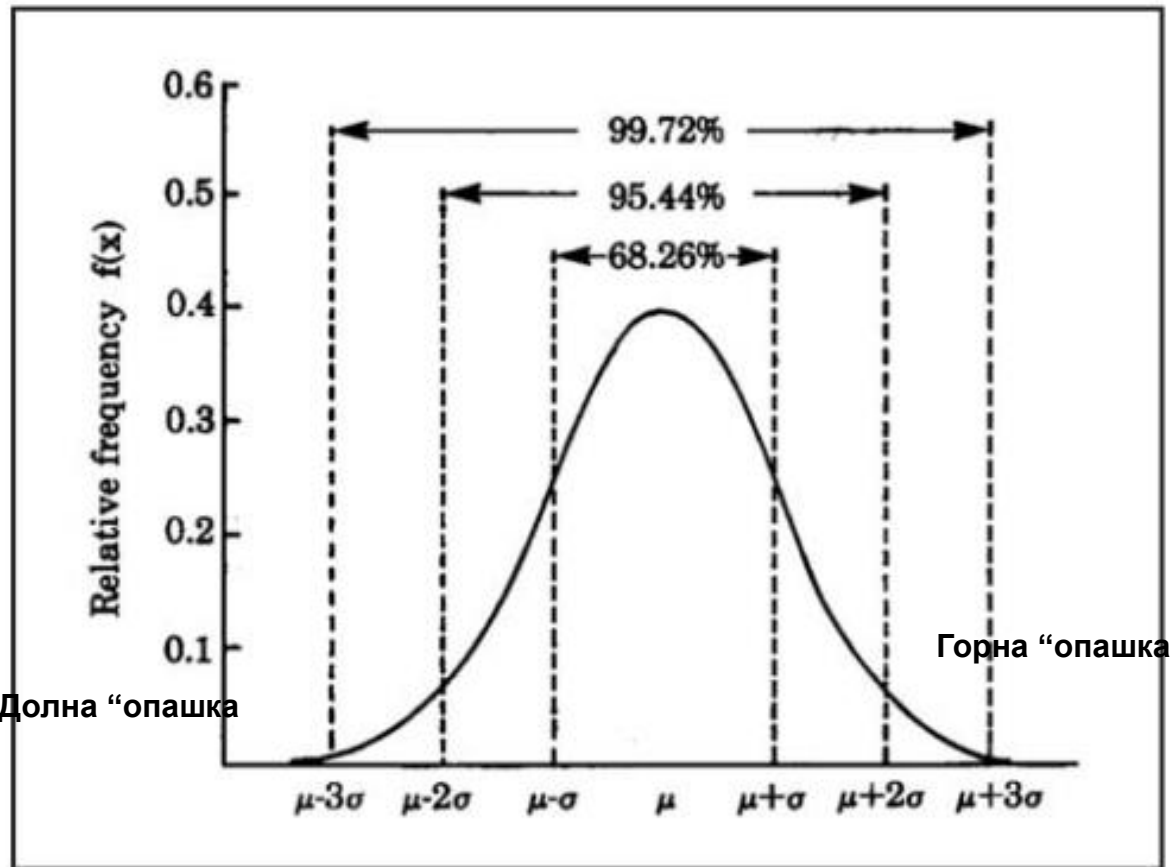
Прифатениот метод за определување на референтните интервали ги селектира навидум здравите индивидуи и ги определува границите (горните и долните краеве на нормалниот опсег) за да ги **вклучи централните 95%** од вредностите за анализата, а по исклучувањето на секој резултат за кој се смета дека не лежи на кривата.

Се избира таков примерок кој ни овозможува вистински заклучоци за **популацијата** на таа студија од резултатите добиени од тој примерок.

Нормална или Gaussova дистрибуција



Нормална или Gaussova дистрибуција



Skewness и kurtosis коефициенти

Skewness-от ја мери асиметријата на дистрибуцијата на податоците.

Вредности > 0 индицираат дека горната опашка е подолга од долната.

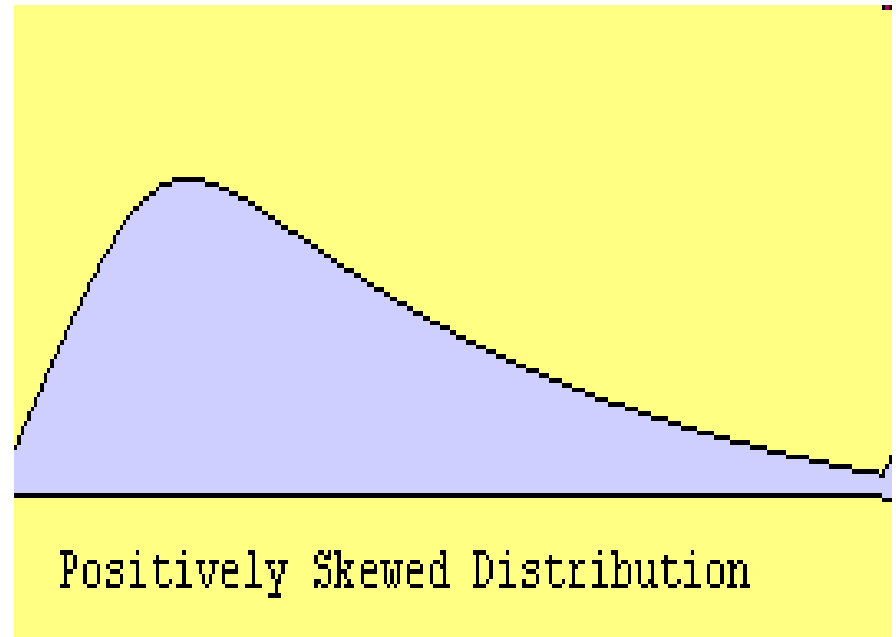
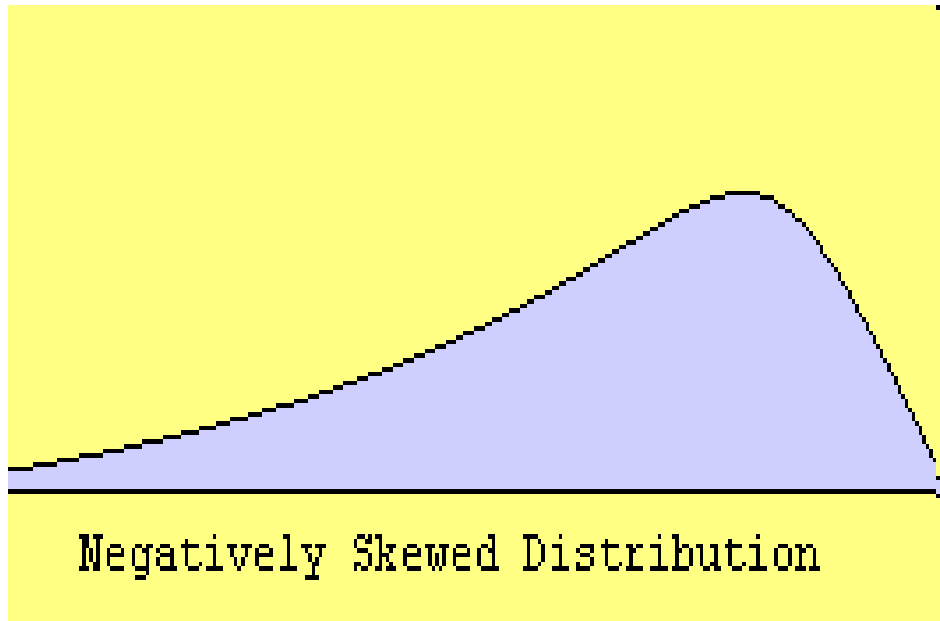
Kurtosis коефициентот ја покажува стрмнината или рамнината на дистрибуцијата со осврт кон вистинската нормална дистрибуција. Вредностите на *skewness* и *kurtosis* кај нормалната Гаусова дистрибуција би требало да бидат **од -1 до 1**.

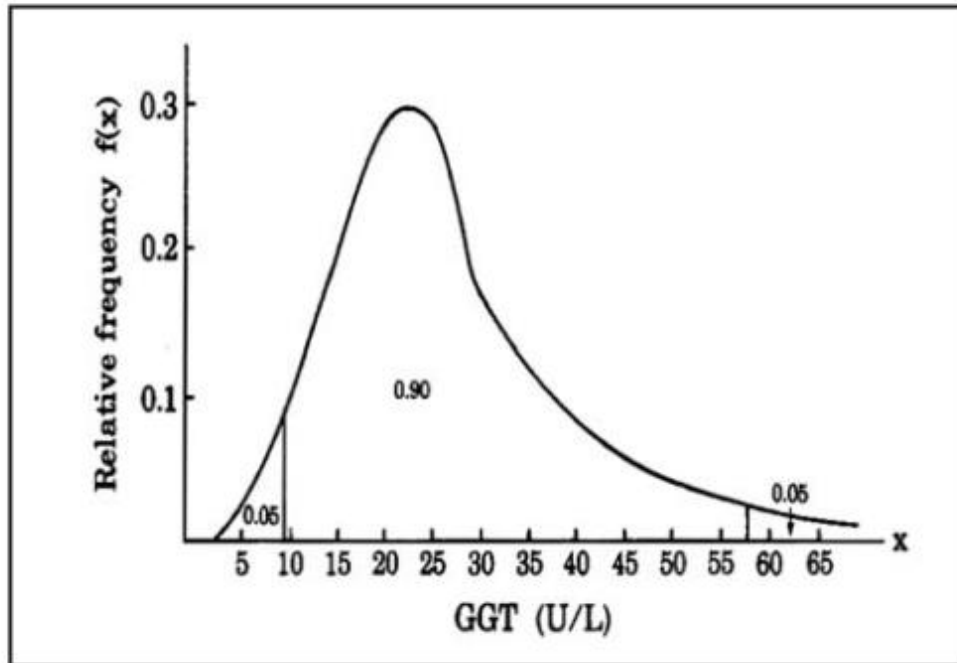
**Стандардните skewness и kurtosis
коефицинти тестови за
сигнификантни девијации од
нормалната дистрибуција , и
аналогно со стандардната би
требало да бидат помеѓу 2 и -2.**

**Логоритамско трансформирање на
податоците-Гаусова дистрибуција.**

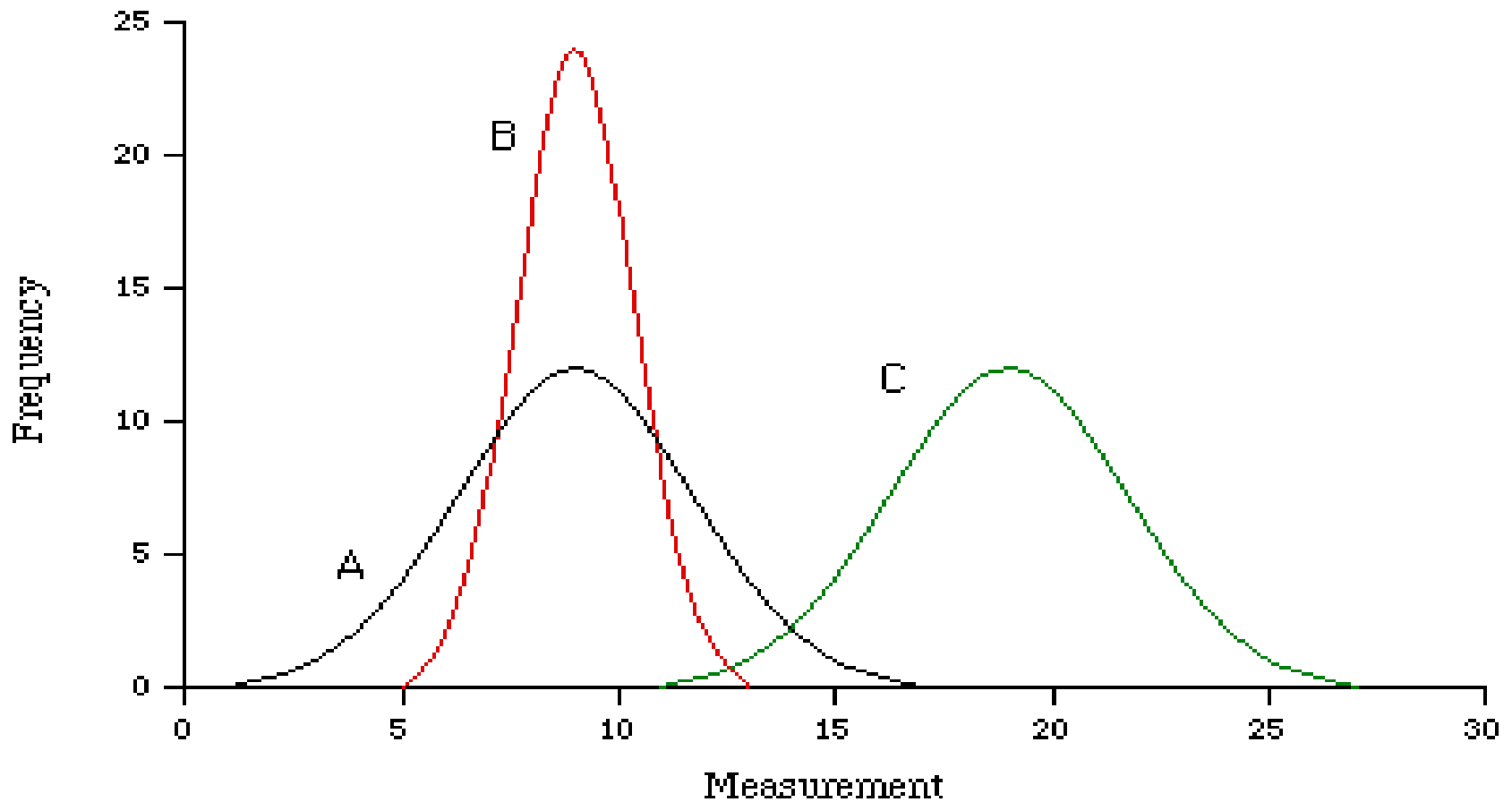
Непараметриски статистички ТЕСТОВИ

Дистрибуцијата е
несиметрична!





Бимодална дистрибуција



Некои разлики можат да бидат поради користење на различна апаратура. За да се добијат слични резултати потребно е производителот да состави референтни материјали со познати вредности, кои се употребуваат за "сетирање" на поединечните апарати, со што се добиваат резултати со слични вредности.

Исто така е важно лабораториите да користат стандардизирани методи при определувањата.

Постојат препорачани методи од IFCC (International Federation for Clinical Chemistry, few U.S. manufacturers).

Одлучувачки разлики помеѓу резултатите од последователни лабораториски тестирања

Врз квантитативните вредности на сите
аналити влијаат:

- ✓ **Непрецизноста** на методот (отсаство на репродуцибилност) за определување, **не зависи од прецесот на заболувањето.**
- ✓ **Интра-индивидуална варијација** на концентрацијата на анализот.

Примена на биолошката варијација во лабораториската пракса

- ✓ Проценка на клиничкото значење на промените во последователните резултати кај еден испитаник;
- ✓ Проценка на корисноста на популационо базирани реферетни вредности;

Примена на биолошката варијација во лабораториската пракса

- ✓ Одлучување кој примерок е оптимален за анализирање на специфичниот конституент;
- ✓ Избор на најдобра анализа од повеќе можни за специфична клиничка употреба;
- ✓ Одлучување за бројот на потребните анализи потребни за воспоставување на индивидуалното хомеостатско стабилизирање;

Примена на биолошката варијација во лабораториската пракса

- ✓ Поставување на барањата за квалитет на аналитичката изведба;
- ✓ Извор на нај информативните единици за изразување на вредноста на секој аналит;
- ✓ Валидирање на нова процедура/метод во лабораторијата.

Евалуација на клиничката сигнификантност на промените на резултатите од последователните мерења кај еден испитаник

„Критична разлика“ - Вредност на променети референтни вредности (**RCV-reference change value**).

$$RCV = k \times \sqrt{2} \times \sqrt{CV_A^2 + CV_I^2}$$

$k=1.65$

CV_A – аналитички коефициент на варијација

CV_I – интраиндивидуален коефициент на варијација

Оценување на полезноста на референтните вредности добиени од популациони одредувања

Биолошката (интраиндивидуалната) варијација /интериндивидуалната разлика = „индекс на својственост“ (II).

II < 1- два последователни резултати од еден испитаник можат да бидат надвор од RCV, но да се вклопуваат добро во референтниот интервал. Што значи тоа?

Оценување на полезноста на референтните вредности добиени од популациони одредувања

Во овој случај интерпретацијата на резултатите најверојатно е коректна во случај ако се побарани **најмалку две последователни повторувања на анализата и разлика помеѓу двете определувања била повисока од соодветниот RCV.**

Оценување на полезноста на референтните вредности добиени од популациони одредувања

Интерпретација на резултат од едно определување (мерење) во компарација со референтните вредности е задоволителна единствено ако анализите имаат индекс на индивидуалност (II) > 1.

Максимална осетливост е можна ако:

II ≤ 0.6 или ≥ 1.4.

Определување на оптимален примерок за анализа на специфичниот конституент

Се базира на определувања на
инериндивидуалната варијација CV_w
(*within-subject*) (биолошката варијација BV)
на анализот.

Примерокот со помал CV_w е најдобар
бидејќи бидејќи изворот на варијабилноста
својствен за телесната течност е
минимизиран.

Аналит	CVI (%)	CVG (%)
Креатинин во серум	5,3	14,2
Креатинин во урина (24 часовна урина)	24	25
Уреа во серум	12,3	18,3
Уреа во урина	17,4	25,4

CVI - Интраиндивидуална биолошка варијација;
CVG - Биолошка варијација помеѓу испитаниците.

Селектирање на најдобра анализа за специфични клинички цели

За дијагноза – подобро е да се користи еден тест (анализа) и резултатот да се спореди со референтните вредности (базирани на популационата статистика) или со cut-off вредностите отколку да се бараат сериски тестови за ист анализ преку определување на BV (биолошка варијација=интраиндивидуална и интериндивидуална варијација).

Изведени податоци за анализи кои се користат при ренални нарушувања

Аналит	CVI (%)	CVG (%)	II	RCV (%)
Креатинин во серум	5,3	14,2	0,4	13,3
Цистатин С во серум	4,6	13	0,4	14,2
Креатинин клиренс во урина	11	23	0,5	34,1
Уреа во серум	12,3	18,3	0,7	38,1
Уреа во урина	17,4	25,4	0,7	53,9

CVI –интраиндивидуална биолошка варијација
CVG- интериндивидуална биолошка варијација
II- индекс на индивидуалност
RCV- критична разлика

Определување на бројот на аналити потребни за воспоставување наиндивидуално хомеостатско плато

Едно определување на аналитот од интерес вообичаено **не е доволно** за да се одреди хомеостатскиот правец на кулминација иако истото се вообичаено се прави и препорачува.

CV₁ CV₁
 Здрави Болни n d s
 % %

ALT	S	24	11	20	28	7	Chronic liver disease
ALT	S		13	27	56	8	Type I- DM
ALT	S		25	9	2	11	Impaired renal function
Albumin	S	3.1	2.8	16	56	8	Type I-DM
Albumin	S		2.9	8	21	8	Chronic renal failure
Albumin	S		3.3	20	28	7	Chronic liver disease
Albumin	S		4.3	9	2	11	Impaired renal function
Albumin	S		6.7	20	4	19	Acute myocardial infarction
Albumin, first morning	U	36	42	47	21	3	Type I-DM
Albumin, first morning	U		61	16	21-28	10	Diabetic subjects
Albumin/creatinine ratio	U	NA	39	16	21-28	10	Diabetic subjects
ALP	S	6.4	6.4	8	84	8	Chronic renal failure
ALP	S		6.6	20	28	7	Chronic liver disease
ALP	S		12.4	15	72	5	Paget disease
ALP bone isoform	S	6.2	4.9	15	72	5	Paget disease
Amino-terminal proBNP	P	NA	8.6	37	1	6	Stable chronic heart failure
Amino-terminal proBNP	P		20	37	5	5	Stable chronic heart failure
Amino-terminal proBNP	P		35	37	42	15	Stable chronic heart failure
Amylase	S	12	8.2	17	21	8	Chronic renal failure
Amylase	S		8.4	20	28	7	Chronic liver disease
Amylase	S		11.1	27	56	8	Type I- DM
Amylase (total) first morning	U	NA	35	47	21	3	Type I- DM
Amylase (pancreatic) first morning	U	NA	38	47	21	3	Type I- DM
Amylase	Saliva	NA	51	47	21	3	Type I- DM
Apo-A1	S	6.5	7.1	143	70	3	Lipid disorders
Apo-B	S	6.9	6.4	143	70	3	Lipid disorders
AST	S	12	10.6	20	28	7	Chronic liver disease
AST	S		12.3	37	56	8	Type I- DM

ЗАКЛУЧОК

Лабораториските податоци (иако се мошне корисни во поставување на дијагнозата) треба да се користат како додатни и помошни податоци на мноштвото на наодите (историја на болеста, преглед и т.н.) релевентни со пациентот.

ЗАКЛУЧОК

Лабораториските податоци **никогаш** не се замена за добар преглед од страна на докторот и историјата на пациентот.

Клиничарите треба да го лекуваат пациентот, а не лабораториските резултати.