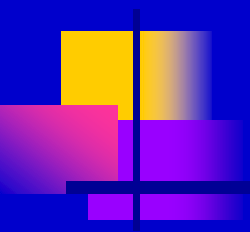


Универзитет „Св. Кирил и Методиј“

Медицински Факултет, Скопје

Институт за медицинска биохемија



**Пристапи за утврдување на
дијагноза врз основа на
резултатите од лабораториските
анализи**

Проф.др. Соња Топузовска



ВОВЕД

- Огромен избор на лабораториски тестови
- Колку повеќе избор, толку е поголема веројатноста да се направи погрешен избор
- На лекарите им треба помош во подобро избирање на лабораториските тестови и толкување на резултатите
- Суштинска улога на специјалистите од лабораториите во водење на лекарите со цел да ги користат тестови поефикасно
- Светските здруженија за клиничка лабораториска медицина се во процес на спроведување на низа мерки во насока на подобро разбирање и решавање на дијагностички грешки предизвикани од погрешно начување и толкување на лабораториски тестови.



ВОВЕД

- Повеќето доктори сметаат дека ако била направена грешка во нарачување на лабораториските тестови не е ситуација живот-или-смрт
- Кога докторот не нарачал соодветен тест или нарачал премногу тестови, последиците можат да бидат катастрофални, бидејќи водат кон погрешна дијагноза

Извори на грешки поврзани со докторите

- Нарачување несоодветен тест,
- Не нарачување на соодветен тест,
- Неправилно користење на резултатот од соодветно нарачан тест
- Проблем со толкување на резултат- тие со најголема веројатност повторно ќе ја видат историјата на пациентот и ќе го прегледаат повторно пациентот, а најмалку веројатно ќе побараат совет од специјалист по медицинска биохемија
- Треба да постои комуникација и соработка меѓу лабораторијата и клиничарот
- Совет што да се избере од огромната листа на тестови
- Совет при толкување на резултатот

Што е со номенклатурата на тестовите?

- Конфузија околу имињата на некои тестови и кратенките
- Постојната номенклатура за витамин Д на повеќе начини илустрира зошто лекарите може да бидат збунети околу нарачување соодветни тестови
- Има најмалку 18 различни имиња за витамин Д-тестот

Еден пример на збуна

- Витамин Д₂
- Ергостерол
- Витамин Д₃
- Холекалциферол
- 25-ОН витамин Д₂
- 25-ОН витамин Д₃
- 25-ОН витамин Д
- 25 хидрокси витамин Д₂
- 25 хидрокси витамин Д₃
- 25 хидрокси витамин Д
- 1,25 (ОН)₂ витамин Д₂
- 1,25 (ОН)₂ витамин Д₃
- 1,25 (ОН)₂ витамин Д
- 1,25 дихидрокси витамин Д₂
- 1,25 дихидрокси витамин Д₃
- 1,25 дихидрокси витамин Д
- Витамин Д 25 хидрокси Д₂ и Д₃
- Витамин Д 1,25 Дихидрокси

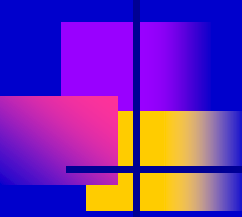
Медицинска едукација

- Ограничен број на часови од областа на лабораториска медицина опфатени во додипломските курикулуми
- Не ги учиме студентите како се интерпретираат резултатите од лабораториските тестови или како да ги одберат вистинските тестови
- Студентите сосема малку ќе слушнат за чувствителноста на лабораториските тестови за дијагнозата



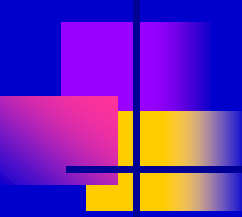
Водич за избор на тестови

- Неконзистентни клинички упатства
- Непостоење на јасни дијагностички алгоритми околу селекција на лабораториски тестови
- Несоодветно нарачување на лабораториски тестови од страна на клиничарот и толкување на дијагностички тестови



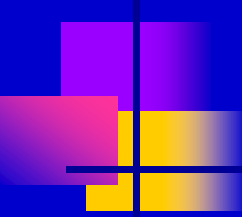
Главните пристапи за утврдување на дијагноза врз основа на резултати од лабораториски тестови

1. Поставување на хипотеза со исклучување –обезбедува пристап до избор на соодветни лабораториски тестови
 - вклучува воспоставување на диференцијални дијагнози врз основа на историјата на пациентот, вклучувајќи семејна, социјална, историја за употреба на дроги и наоди од физикален преглед, проследено со избор на лабораториски тестови со помош на кои најверојатно ќе може да се потврди дијагнозата т.е. да му овозможи на лекарот да донесе дефинитивна дијагноза од листата на диференцијални дијагнози
2. Пристап на препознавање- вклучува модел на споредување на резултатите од пациентот од неколку лабораториски тестови кои се одредувани претходно со што се обезбедува одлична моќ во разграничување помеѓу различни тесно поврзани дијагнози



Главните пристапи за утврдување на дијагноза врз основа на резултати од лабораториски тестови

3. Медицински алгоритми или "одлука на дрво" се особено корисни во поставување на дијагноза врз основа на информациите добиени од начување на најсоодветните лабораториски тестови
4. Пристап пушка наспроти пушка- начување специфични лабораториски тестови врз основа на проценка на нивната дијагностичка точност и предвидувачка вредност во идентификување на одредена болест, наспроти недискриминирачко начување на голем број на лабораториски тестови кои немаат соодветна дијагностичка точност и предвидувачка вредност во идентификување на одредена болест



Кардиоваскуларна болест- традиционални ризик маркери

Индикации за тестирање:

- Возрасни - да се направи основната линија на липидни параметри и да се повторат анализите на секои 5 години, ако почетната основна линија на тестови била во граници на референтни вредности

Традиционални лабораториски тестови

- Одредување на концентрација на липопротеини после гладување во последните 12 часа пред земањето на крв
 - LDL-C, HDL-C и TG – препорака за минимум анализи
 - Нема консензус во препораката да се одредуваат LDL-поткласи



Одредување на нетрадиционални тестови за кардиоваскуларна болест

Индикации за тестирање: среден или висок ризик за КВБ

- **Критериуми за дијагноза на ризикот**
 - Најновиот ACC/AHA калкулатор (**American College of Cardiology; American Heart Association 2013**) внесува дополнителни податоци наспроти Framingham ATP III калкулаторот
 - Со ACC/AHA калкулатор може да се процени ризикот од кардиоваскуларни заболувања, дури и повеќе од Framingham ATP III калкулаторот

Четири ризични групи

- **Возрасни со атеросклеротични кардиоваскуларни болести**
- **Возрасни со дијабетес, од 40-75 години, со вредности на ЛДЛ 1,8-4,88 mmol/L**
- **Возрасни со вредности на ЛДЛ холестерол $\geq 4,9$ mmol/L**
- **Возрасни од 40-75 години кои имаат вредности на ЛДЛ 1,8-4,88 mmol/L и 10-годишен ризик за КВБ $\geq 7.5\%$**

■

Одредување на нетрадиционални тестови за кардиоваскуларна болест

Framingham ATP III –поедноставен калкулатор, кој обезбедува брза проценка на ризикот од КВБ

- **Зголемен LDL-C - моментално златен стандард дијагностички ризик маркер**
- **Пушење**
- **Хипертензија – крвен притисок $> 140/90$ mmHg или на терапија за хипертензија**
- **HDL-C - $<1,0$ mmol/L**
- **HDL-C $\geq 1,55$ mmol/L се смета за корисен и отстранува еден фактор на ризик од вкупниот број**
- **Семејна историја за рана КВБ - <55 години кај машки роднина од прв степен или <65 години кај женски роднина од прв степен**
- **Возраст над: за мажи ≥ 45 години; за жени ≥ 55 години**

Одредување на нетрадиционални тестови за кардиоваскуларна болест

Ако се присутни > 2 фактори на ризик, според Framingham Критериумите, се оценува проекција за 10-годишен ризик за кардиоваскуларни заболувања

- 20% ризик – се смета еквивалентно на еден КВБ фактор на ризик
- За да се процени 10-годишниот ризик за миокарден инфаркт се користи калкулатор од Националната едукативна програма за холестерол базиран на Framingham критериуми

Калкулатор за проценка на 10-годишен ризик за миокарден инфаркт

Age:	years	
Gender:	Female	Male
<u>Total Cholesterol:</u>	mg/dL	
<u>HDL Cholesterol:</u>	mg/dL	
<u>Smoker:</u>	No	Yes
<u>Systolic Blood Pressure:</u>	mm/Hg	
Are you currently on any medication to treat high blood pressure.	No	Yes

Оваа алатка е дизајнирана за возрасни над 20 години кои немале инфаркт или дијабет

<http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp>

Лабораториски анализи

Најновите АСС / АНА упатства (2013) не истакнуваат користење на било кој друг маркер освен холестерол (ЛДЛ, ХДЛ), освен повремено на индивидуална основа кај пациентите со среден до висок ризик

- **hs-CRP (high sensitivity C-reactive protein)**
- Се нарачува кај пациенти со среден 10-годишен ризик (10-годишен предвиден ризик $\geq 5\%$) проценет со калкулаторот Framingham risk score; во спротивно, овој тест не се препорачува
- Се комбинира со Lp-PLA₂ (Lipoprotein-associated Phospholipase A₂) , да се зголеми точноста на предвидување на ризикот
- hs-CRP резултати се користат за да утврди ризикот
 - $< 1,0$ mg / L = низок ризик
 - $1,1-3,0$ mg / L = просечен ризик
 - $3,1-9,9$ mg / L = висок ризик
 - ≥ 10 mg / L = многу висок ризик
- Ако почетната вредност за е hs-CRP $> 3,0$ но < 10 mg / L, повторете за 2 недели

Лабораториски анализи

- **Lp-PLA₂** (Lipoprotein-associated Phospholipase A₂)
се одредува заедно со hs-CRP кај пациенти со среден до висок 10-годишен ризик оценет според Framingham risk score (дефиниран како граничен LDL-C од 3,4 mmol/L или HDL-C од 1 mmol/L)
- **Хронични бубрежни маркери**
Не се препорачува тестирање, доколку 10-годишниот предвидениот Framingham risk score е <5%
 - Се пресметува ГФР и се одредува микроалбумин кај лицата со висок крвен притисок, дијабетес мелитус, кардиоваскуларните заболувања и/или семејна историја за кардиоваскуларни заболувања
 - Се одредува ГФР и серумскиот креатинин за сите пациенти > 65 години
- **Хомоцистеин**
Како дополна на постоечките модели на ризик, не ја подобрува предвидувачка моќ на моделите; не се користи рутински за проценка на ризикот од КВБ
 - **вредности на хомоцистеин**
 - ≤10 μmol/L - пожелно
 - >10 μmol/L to <15 μmol/L - средни
 - ≥15 to 30 μmol/L - високи
 - ≥30 μmol/L - многу високи

Лабораториски анализи

■ АРОЕ мутации

Дополнителното одредување на АРОЕ на постоечките ризик модели не ја подобрува предвидувачката моќ на моделите; не го користете рутински за проценка на ризикот од КВБ

- Се одредува за дијагноза на примарна хиперхолестеролемија/хиперлипидемија
- Најчесто кај тип III хиперлипопротеинемија (HLP III)

■ Аро А-1, и В

Дополнителното одредување на Аро А-1 и В на постојните ризик модели не ја подобрува предвидувачката моќ на моделите; не го користете рутински за проценка на ризикот од КВБ

- Може да се користи во прилог на LDL-C мониторинг како маркер за не-HDL-C (LDL + IDL + VLDL) кај пациенти со серумски триглицериди $\geq 2,26$ mmol/L
- Аро В/Аро А-1 сооднос, може да се користи заедно со другите маркери за ризик
- Одредување на ароВ мутации е соодветно кај наследните хиперхолестеролемии

Лабораториски анализи

■ Lp (a)

Како дополна на постоечките модели на ризик не ја подобрува предвидувачка моќ на моделите; не се користи рутински за проценка на ризикот од КВБ

- Можна клиничка употреба (кај пациенти од категорија со среден ризик)
- Потврдена атеросклеротична болест со нормален липиден профил
- Повеќекратна артериска стеноза
- Хиперлипидемии резистентни на терапија

- **NT-proBNP/BNP** (натриуретичен пептид тип В (BNP) е силен дијагностички предиктор за лево-вентрикуларна дисфункција. Од пред 10-на години е воведено одредувањето на аминотерминалниот крај на pro-BNP (NT-proBNP) кој може да биде уште по сензитивен маркер поради неговиот подолг полуживот.

- Одредување на NT-proBNP/BNP како дополна на постоечките модели на ризик не ја подобрува предвидувачка моќ на моделите; не се користи рутински за проценка на ризикот од КВБ

Лабораториски тестови за дијагноза на хепатални заболувања

- Се користат во комбинација со физикален преглед и историја на болеста за да може да се направи добра анализа на хепаталните оштувања или намалување на неговата функција
- **Албумин**- синтетската функција на црниот дроб
- **Билирубин**- Зголемена концентрација на конјугиран билирубин кога излучувањето на жолчката од црниот дроб е блокирано или кога функцијата на црниот дроб е намалена.
- **Коагулациони тестови**- синтетската функција на црниот дроб. Недостаток на витамин К ја попречува синтеза на некои фактори на коагулацијата дури и кога функцијата на црниот дроб не е засегната
- **Ензими на црниот дроб**
 - Трансаминази ALT и AST- оштетувањето на црниот дроб (физиолошки ALT до 40 U/L, активен хепатитис од неколку стотици единици од 10.000 U/L)
 - алкалната фосфатаза и GGT (γ - glutamyltransferase) болести на жолчните патишта

Лабораториски анализи за специфични болести на црниот дроб

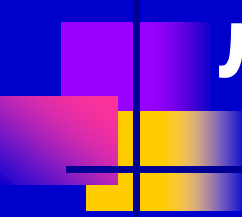
Тестови за автоимуни болести

- ANA (Antinuclear antibody-Антинуклеарни антитела): антитела кои се формираат спрема јадрата на клетките. Високи резултати ($> 1: 320$) може да значат дека пациентот има **тип I автоимун хепатитис** со имунолошки клетки кои несоодветно го напаѓаат црниот дроб.
- Anti-SMA (Antismooth Muscle antibody- антимазно мускулни антитела): Ова е протеин кој се формира спрема мазните мускули. Овој тест е многу позитивен кај пациенти со **тип I автоимун хепатитис**
- IgG: имуноглобулин покачен кај повеќето пациенти со автоимун хепатитис
- Anti-LKM (Anti Liver-Kidney Microsomal Antibody-Антимикрозомални антитела спрема црниот дроб-бубрезите): Ова антитело се формира против одредени делови на бубрежните и хепаталните клетки од црниот дроб. Тестот е позитивен кај **тип II автоимун хепатитис**, која има тенденција да се јави почесто кај помалите деца

Лабораториски анализи за специфични болести на црниот дроб

Тестови за метаболни заболувања на црниот дроб

- **Алфа-1 Антитрипсин концентрација и фенотип:** Се одредува кај честото **метаболно заболување-алфа-1 антитрипсин дефицит**. Кај ова заболување резултатите ќе бидат ниски. По специфичен тест е **алфа-1 антитрипсин фенотип**- го покажува типот на алфа-1 антитрипсин протеин во крвта на пациентот
 - Кај нормален пациент е **ММ фенотип**. Пациент со алфа-1 антитрипсин дефициенција е **ZZ**. Носителот е **MZ**. Исто така постои и поредок тип наречен **SZ** каде пациентите можат да се однесуваат како тие да имаат алфа-1 антитрипсин дефицит. Достапни се и генетски тестирања кои може да потврдат присуството на алфа-1 антитрипсин дефициенција на ниво на ДНК
- **Карнитин и ацилкарнитин** во крвта или **ацилглицини** во урина: при сомневање дека детето има метаболичко нарушување кое ги вклучува митохондриите. Абнормалности на овие тестови може да го наведат лекарот да нарача повеќе софистицирани тестови за митохондријална болест



Лабораториски анализи за специфични болести на црниот дроб

Тестови за метаболни заболувања на црниот дроб

- **Церулоплазмин и бакар во крв:** Се користи за скрининг на метаболичкото заболување Вилсон-ова болест
Концентрација е намалена кај овие пациенти. Одредување на **бакар во 24-часовна** урина може да биде уште еден корисен тест за дијагностицирање на болеста на Вилсон. Најточна анализа за дијагностицирање е да се направи **биопсија на црниот дроб** и да се одреди содржина на бакар во црн дроб
- **Феритин во крв:** може да даде сознание за преоптоварување со железо кај болест наречена hemochromatosis. Попрецизен тест се врши на примерок од биопсија на црниот дроб (црнодробна содржина на железо) На располагање има и генетски тест за hematochromatosis наречен HFE генотип
- Железо и вкупен капацитет за врзување на железо (Fe/TIBC): се прави за да се процени пациентот за хемохроматоза

Лабораториски анализи за специфични болести на црниот дроб

Тестови за метаболни заболувања на црниот дроб

- **Панел на лизозомални ензими:** при сомнеж за болест на **лизозомно складирање**. Ако во лизозомите недостасува одреден ензим поради метаболни заболувања, материите може да се "складираат" во нив. Не сите лизозомни болести може да се идентификуваат од страна на овој панел.
- **Сукцинилацетон:** супстанција која се акумулира при болест наречена **тирозинемија**-покачен во крвта и урината. Кај оваа болест, мал протеински фрагмент не може да се метаболира и се формираат токсични нуспроизводи
- **Масни киселини со многу долги синџири:** ако постои сомнеж дека детето има **пероксизомален дефект**. Пероксизоми се делови од клетките кои помагаат во разградувањето на масти и други супстанции.

Лабораториски анализи за специфични болести на црниот дроб

Серолошки тестови за вирусен хепатитис

- **Хепатитис А IgM (HA IgM):** позитивен при акутен хепатитис А
- **Хепатитис Б површински антиген (HBsAg):** покажува дека пациентот е инфициран со хепатитис Б. Перзистира кај хронично инфицирани пациенти
- **Хепатитис Б површински антитела (HBsAb):** Покажува дека пациентот прележал хепатитис Б инфекција или бил вакциниран
- **Хепатитис Бе антиген (HBeAg):** присутен кога хепатитис Б вирусот расте активно
- **Хепатитис Бе антитела (HBeAb):** Покажува дека пациентот го совладал брзиот раст на хепатитис Б вирусот. Пациенти со овие антитела сеуште може да бидат хронично инфицирани.
- **Хепатитис Б ДНК (HB DNA):** покажува присуство или отсуство на вистински вирус во крвта

Лабораториски анализи за специфични болести на црниот дроб

Серолошки тестови за вирусен хепатитис

- **Хепатитис Б основни ИгГ (HBs IgG):** присутни кај пациенти кои имале хепатитис Б во минатото. Не покажуваат дали пациентот сеуште е инфициран.
- **Хепатитис Б основни ИгМ (HBs IgM):** позитивни при акутна инфекција
- **Хепатитис Ц антителата (HCAb):** скрининг тест за хепатит Ц, може да укажуваат на инфекција со хепатит Ц. Понекогаш резултатите може да се лажно позитивни
- **Хепатитис Ц RIBA:** Со овој тест се одредуваат антитела за специфични протеини на хепатит Ц. Овој тест е поспецифичен од хепатитис Ц антителата
- **Хепатитис Ц PCR:** може да покаже моментално присуство на вирусот во крвта.
- **Квантитативен Хепатитис Ц PCR:** ја покажува количината на вирусот во крвта. Се изразува во IU/ml или копии/мл. IU/ml помножени со 2 се приближно еднакви на копии/ml
- **Хепатитис Ц Генотип:** за да се утврди кој тип на хепатит Ц го има пациентот. Некои видови, како што се тип III, имаат поблаг тек од најчестиот вид кој е тип I-b.

Лабораториски анализи за дијагноза на хиперкалцемија

Хиперкалцемија е метаболно нарушување често асоцирано со примарен хиперпаратироидизам и канцер.

- Епидемиологија: Инциденца – 8/100,000, Возраст – 40-50; кај мажи 55 год, Пол – М<Ж за примарен хиперпаратироидизам

■ Индикации за лабораториски испитувања

Замор, слабост, повторувачка нефролитијаза, случајно откриен покачен калциум при на лабораториски испитувања

- Почетни лабораториски анализи
 - Електролити, вклучително BUN (blood urea nitrogen) и креатинин
 - Фосфор
 - Калциум
 - За вредности >10.3 но <11.0 mg/dL, се повторува со истовремено одредување на албумин или јонизиран калциум – ако е намалена концентрацијата на албумин вредноста за калциум се корегира без да се користи вредноста за јонизиран калциум
 - Ако калциумот е над >11.0 mg/dL – се назначува одредување на PTH

Лабораториски анализи за дијагноза на хиперкалцемија

■ PTH

- **Покачени или нормални вредности на PTH**– сугерира хиперпаратироидизам (покачени вредности за калциум ги намалуваат концентрациите на PTH); се наачува одредување на калциум во урина (24-часовна)
 - Високи вредности на калциум – примарен хиперпаратироидизам
 - Ниски вредности за калциум – фамилијарна бенигна хиперкалцемија
- **Ниски вредности на PTH**– се наачува (PTHrP- Parathyroid Hormone-Related Peptide) или се прават други анализи за дијагноза на хипервитаминоза со витамин Д, milk-alkali syndrome, хипертироидизам)
 - Ниски или нормални вредности на PTHrP- Parathyroid Hormone-Related Peptide – се наачува витамин 1,25-дихидрокси витамин Д,
 - Високи вредности за вит. Д – лимфом или грануломатозна болест (саркоидоза, грануломатоза со полиангитис, туберкулоза)
 - Ниски вредности за вит. Д – се наачуваат анализи за канцер
 - **Високи вредности PTHrP- Parathyroid Hormone-Related Peptide – канцер**

Лабораториски анализи за дијагноза на хипокалцемија

- Хипокалцемија може да се нотира или акутно или хронично кај хоспитализирани пациенти
- **Епидемиологија:** Преваленца – се јавува кај 12-80% критично болни пациенти
- Акутна
 - Невромускуларни – тетанија, парестезии, мускулни спазми (Chvostek and Trousseau знаци)
 - Невропсихијатриски –анксиозност, халуцинации, конфузија
 - Кардиовасуларни – брадикардија, вентрикуларни аритмии, кардијален колапс
- Хронична
 - Невропсихијатриски – когнитивни дефицити, екстрапирамидални симптоми
 - Дерматолошки – дерматитис, сува кожа
 - Дентални – хипоплазија на енамелот
 - Офталмолошки – катаракта

Лабораториски анализи за дијагноза на хипокалцемија

Индикација за лабораториски анализи

- Ако има симптоми и серумскиот калциум е низок
- Почетни анализи – серумски калциум и албумин [корегирани калциум = вредноста за вкупен калциум +0.8 (ниски вредности за серумски албумин)], серумски фосфор, магнезиум, креатинин
- Ако калциумот е низок, анализата се повторува или се одредува јонизиран калциум
 - Јонизиран калциум не треба да се корегира за хипоалбуминамија, но треба да се корегира за pH
- Ако се потврди хипокалцемија, се назначува PTH

Лабораториски анализи за дијагноза на хипокалцемија

PTH

- **Покачени вредности на PTH**, нормален или висок фосфор, нормален магнезиум, **висок креатинин** – ренална дисфункција/pseudohypoparathyroidism
- **Високи вредности на PTH**, нормален или висок фосфор, нормален магнезиум, **нормален креатинин**
 - Се назначува одредување на витамин Д
 - **Низок витамин D 25(OH)** – дефицит на витамин Д
- **Низок PTH**, нормален или висок фосфор, нормален креатинин, низок или нормален магнезиум– **хипопаратироидизам** или хипомагнеземија
- **Нормален PTH**, нормален или низок фосфор, нормален креатинин, нормален магнезиум, низок албумин – хипоалбуминемија (pseudohypocalcemia)

- 
-
- **The Phisician's guide to laboratory test selection and interpretation**
 - **<http://www.arupconsult.com/Topics/A.html>**