Referenčné hodnoty u patologických stavov: problematika interpretačných stratégií laboratórneho nálezu

Gustáv Kováč, Anna Porubenová
Inštitút laboratórnej diagnostiky Alphamedical a.s. , Bratislava
Ústav chémie, klinickej biochémie a laboratórnej medicíny, SZU Bratislava

Úvod

- Úloha klinického laboratória sa posúva od prezentácie laboratórnych dát k prezentácii laboratórnej informácie
- Cieľom príspevku je pokúsiť sa v tomto kontexte o zhodnotenie významu patologických referenčných hodnôt a ukázať ich súčasné postavenie v svetle nových poznatkov.

Metodika

- V príspevku sa zaoberáme
- referenčnými hodnotami zdravej populácie
- referenčnými hodnotami patologickej populácie
- vlastnými skúsenosťami z stanovenia patologických referenčných hodnôt u nemocničnej populácie – menovite: AST u infarktu myokardu, kalcia u endokrinopatií a porúch metabolizmu a cholesterolu dyslipoproteinémií .
- problematikou interpretačných stratégií.

Výsledky
Referenčné hodnoty zdravej populácie

- Pojem referenčných hodnôt prešiel vývojom
- od normálnych
- cez fyziologické
- k referenčným.
- Pojem referenčné hodnoty zaviedli v r. 1969 fínski laboratórni experti Ralph Graesbeck a Nils Saris.
- Pod referenčnými hodnotami zdravej populácie rozumieme 95 % distribúcie hodnôt získaných vyšetrením biologického materiálu zdravej populácie.
- Pod zdravou referenčnou populáciou rozumieme zjednodušene povedané populáciu skladajúcu sa z na prvý pohľad zdravých jedincov s normálnym fyzikálnym nálezom, ktorí môžu denne fajčiť obmedzené množstvo cigariet a požívať denne obmedzené množstvo alkoholu.

Referenčné hodnoty patologickej populácie

- Pod pojmom patologických referenčných hodnôt rozumieme referenčné hodnoty získané laboratórnym vyšetrením biologického materiálu u jedincov nemocničnej populácie alebo vyšetrením skupín pacientov s definovanou diagnózou.
- Pre získavanie referenčných hodnôt patologických stavov platia tie isté postupy a definície ako pri získavaní bežných referenčných hodnôt .

Referenčné hodnoty AST u infarktu myokardu

- Referenčné hodnoty AST u infarktu myokardu sme zisťovali u pacientov hospitalizovaných na I. internej klinike FNsP akademika L. Dérera v Bratislave.
- Za účelom získania prehľadu sme stanovovali patologické referenčné hodnoty AST osobitne pre každý deň priebehu ochorenia – spolu pre prvých 6 dní.

Patologické referenčné hodnoty AST u infarktu myokardu
(ukat/ l)

Deň	*Priemer*	*SD*	*RH*	*N*
1	1,21	1,41	0,18-5,67	107
2	2,39	2,93	0,28-6,75	102
3	1,86	1,6	0,31-6,28	83
4	1,73	2,04	0,33-1,87	53
5	1,75	2,16	0,3-8,11	32
6	1,45	1,54	0,45-6,28	17

Referenčné hodnoty AST zdravej populácie

0,14-0,34 ukat/l

Referenčné hodnoty kalcia endokrinopatií a prúch metabolizmu

Referenčné hodnoty Ca u porúch metabolizmu a endokrinopatií

Pôvodná distribúcia

Aritmetický priemer	2,37	mmol/l
Štandardná odchýlka	0,18	mmol/l
Najnižšia hodnota	1,67	mmol/l
Najvyššia hodnota	2,97	mmol/l

Referenčný interval

Dolná hranica	1,91	mmol/l
Horná hranica	2,69	mmol/l

Referenčné hodnoty Ca u zdravej populácie

2,15 - 2,5 mmol/l

Referenčné hodnoty cholesterolu u pacientov s dyslipoproteinémiami

- RH sme zisťovali u pacientov dispenzarizovaných na metabolickej ambulancii Kliniky biochémie NsP akademika L. Dérera.

Referenčné hodnoty cholesterolu u dyslipoproteinémií

*Pôvodná distribúci**a***

Aritmetický priemer	5,64	mmol/l
Štandardná odchýlka	1,33	mmol/l
Najnižšia hodnota	2,25	mmol/l
Najvyššia hodnota	10,94	mmol/l

Referenčný interval

Dolná hranica	3,17	mmol/l
Horná hranica	8,43	mmol/l

Referenčné hodnoty cholesterolu u zdravej populácie

3,1-5,2 mmol/l

Diskusia

- Hlavným problémom referenčných hodnôt je definovať a nájsť referenčné indivíduá, ktoré by boli dostatočne podobné pacientom, ktorých laboratórne výsledky treba interpretovať.
- Ideálnym prípadom by bol pacient sám – keby sa dali porovnávať hodnoty pred a po začiatku choroby. Do tohto procesu zasahujú analytická variácia a biologická intraindividuálna variácia.
- „Reference change values“ (referenčné hodnoty zmeny) sa získavajú od zdravých jedincov vyšetrením dvoch vzoriek toho istého jedinca v dvoch rôznych časoch. Reference change value / referenčná hodnota zmeny predstavuje rozdiel medzi hodnotou druhej a prvej vzorky.
- Ak je biologická a analytická variácia náhodná, distribúcia hodnôt je symetrická. Pre „reference values“ a „reference change values“ platí rovnaká terminológia a zákonitosti.
- Použitím koeficientov analytickej variácie, biologickej intraindividuálnej variácie je možné vypočítať totálnu intraindividuálnu variáciu, ako aj referenčné hranice zmeny pre 95 % distribúcie a z nich vyplývajúci klinicky významný rozdiel.

Analytická, biologická, celková variácia
Klinicky významný rozdiel

Analyt	Analytická variácia %	Biologická variácia %	Celková variácia %	Klinicky významný rozdiel %
ALT	8	15	17	48
Albumín	2	4	4	11
AP	2	10	10	28
Amyláza	2	9	9	25
Bi	4	19	19	54
Ca	1	2	3	8
Cl	1	1	2	5
Cholesterol	2	7	7	19
CK	3	23	23	65
Creatinine	3	6	6	18
Gkukóza	2	5	5	15
GGT	5	13	14	38
HbA1c	3	2	3	10
HDL	2	6	6	17
LDH	3	10	11	29
LDH1	3	6	7	20
P	3	10	10	28
K	1	5	5	13
Na	1	1	1	3
TG	3	21	21	60
K.močová	2	8	8	2
Hb	1	2	3	8
Leu	2	11	11	32
Tromb	6	7	8	24

- Referenčné hodnoty zdravej populácie definujú interval, v rámci ktorého sa budú s definovanou pravdepodobnosťou nachádzať laboratórne výsledky zdravých jedincov.
- Pre klinickú interpretáciu a diagnózu choroby je nevyhnutné vedieť, ako daná choroba ovplyvní laboratórny výsledok.
- Ak existujú k dispozícii referenčné hodnoty patologickej populácie, potom interpretácia výsledku by nemala byť založená na referenčných hodnotách zdravej populácie, ale na diagnostickej hodnote, ktorú daný parameter poskytuje – senzitivite, špecificite, pozitívnej a negatívnej prediktívnej hodnote ako aj klinicky významnom rozdiele.
- Každý kvantitatívny laboratórny výsledok je nositeľom predanalytickej, analytickej a biologickej variácie.
- Ideálny laboratórny test by mal mať nízku hodnotu interindividuálnej variácie, vysoký index individuality a malú kritickú diferenciu.

Záver

- Patologické referenčné hodnoty AST u infarktu myokardu počas prvých 6 dní ochorenia sú. V porovnaní s referenčnými hodnotami zdravej populácie (0,14-0,34 ukat/l) predstavujú jednoznačný posun doprava.
- Patologické referenčné hodnoty vápnika u endokrinopatií a metabolických porúch sú v porovnaní s referenčnými hodnotami zdravej populácie (2,15 – 2,50 mmol/l) je ich distribúcia širšia.
- Patologické referenčné hodnoty cholesterolu u dyslipoproteinémií sú 3,17 – 8,43 mmol/l, čo v porovnaní s referenčný mi hodnotami zdravej populácie (3,1 – 5,2 mmol/l) predstavuje významný posun doprava.

Deň	RH
1	0,18-5,67
2	0,28-6,75
3	0,31-6,28
4	0,33-1,87
5	0,3-8,11
6	0,45-6,28

Dolná hranica	1,91	mmol/l
Horná hranica	2,69	mmol/l

Doporučenia

- Laboratórne vyšetrenia sa najčastejšie využívajú na **monitoring** priebehu choroby a sledovanie výsledkov terapie. V takomto prípade je prirodzeným východiskom posledný laboratórny výsledok a jeho porovnanie so súčasným. Tu je najvodnejšie použiť ***klinicky významný rozdiel.***
- V prípade **diagnózy novej choroby** existuje obvykle celý rad iných a významnejších informácií než laboratórne výsledky. V takomto prípade ***referenčné hodnoty zdravých*** predstavujú dostatočný základe pre klinické rozhodovanie.
- V situácii, kde pre stanovenie diagnózy **existuje k dispozícii len laboratórny výsledok** (napr. skríning), referenčné hodnoty zdravých nepostačujú a narastá význam ***patologických referenčných hodnôt***. Ak poznáme distribúciu zdravých aj patologických referenčných hodnôt, potom je možné definovať definovať optimálnu rozhodovaciu hranicu na základe ROC kriviek.
- **Názov referenčné hodnoty** by sa nemali používať bez ***popisu*** spôsobu ich získania a bez návodu ako ich používať. Prehlasovať referenčné hodnoty za ***normálne*** hodnoty nie je správne. Hranice referenčných intervalov musia zohľadňovať ***charakter distribúcie***. Preberať referenčné hodnoty z iných zdrojov bez kontroly relevancie ***adekvátnosti pre definované podmienky*** je neprípustné.

Súhrn interpretačných stratégií laboratórneho nálezu

Cieľ	**Najvhodnejší typ RH**	**Interpretačné limity**
monitoring	patologické referenčné hodnoty	klinicky významný rozdiel
diagnóza	referenčné hodnoty zdravých	referenčné intervaly
skríning	referenčné hodnoty patologické aj zdravých	pomocou ROC stanovený rozhodovací limit

Literatúra

- Alberty R., Albertyová D.: Biologická variácia v klinickej biochémii, Diagnóza 2, 1995, 39-43
- Kováč G. : Referenčné hodnoty, Diagnóza, 1997, 2, 57-61
- Kairisto V.: Reference Values, Diagnóza, 1997, 3, 83-86
- Kairisto V.: Graphroc: Software na výpočet referenčných hodnôt a základných charakteristík laboratórnych testov, Diagnóza, 1998, 1, 23 -24
- Černá K., Halický P., Špaček Ľ., Illek B.: Referenčné hodnoty cholesterolu u pacientov s dyslipoproteinémiami, Diagnóza, 1998, 3, 90
- IFCC: Reference Values Framework, Diagnóza, 1998, 3, 91-96
- Kováč G.: Referenčné hodnoty vápnika v sére u pacientov s poruchami metabolizmu a endokrinopatiami, Diagnóza, 1999, 1, 24-35
- Svobodová A. a kol.: Patologické referenčné hodnoty AST u infarktu myokardu, Diagnóza, 1999, 2, 44-45
- Burtis C.A.,Ashwood E.R.:Teitz Fundamentals of Clinical Chemistry, Saunders 2001, 995-1028