
KRITÉRIÁ ANALYTICKEJ KVALITY. POŽIADAVKY NA NÁRODNÉ ŠTANDARDY AKOSTI V LABORATÓRNEJ MEDICÍNE

Ján Balla¹, Gustáv Kováč², Pavel Blažiček³, Michal Farkaš⁴,
Eleonora Varmusová⁵, Katarína Homzová⁶, Branko Balla⁷

¹ODDELENIE KLINICKEJ BIOCHÉMIE, FAKULTNÁ NEMOCNICA S POLIKLINIKOU J. A. REIMANA, PREŠOV,

²KLINIKA LABORATÓRNEJ MEDICÍNY, FAKULTNÁ NEMOCNICA S POLIKLINIKOU AK. L. DÉRERA, BRATISLAVA,

³ODDELENIE KLINICKÝCH LABORATÓRIÍ, NEMOCNICA MINISTERSTVA OBRANY GENERÁLA JÁNA PAŠKANA, BRATISLAVA

⁴ODDELENIE KLINICKEJ BIOCHÉMIE, NEMOCNICA S POLIKLINIKOU, TREBIŠOV,

⁵ODDELENIE KLINICKEJ BIOCHÉMIE, ÚSTAV TUBERKULÓZY A RESPIRAČNÝCH CHORÔB, KVETNICA

⁶ODDELENIE KLINICKEJ BIOCHÉMIE, CUMULUS S.R.O., KOŠICE

⁷NÁRODNÉ REFERENČNÉ CENTRUM PRE DIOXÍNY A PRÍBUZNÉ ZLÚČENINY,

SLOVENSKÁ ZDRAVOTNÍCKA UNIVERZITA, BRATISLAVA

Súhrn

V súčasnej etape reformy zdravotníckeho systému sa pojem kvalita (akosť) spomína veľmi frekventovane. Často sa však vyslovuje čisto deklaratívne a samotní autori nemajú jasno, čo akosť je. Jedni si myslia, že jej nositeľom je každý zdravotnícky pracovník, ktorý koná podľa svojho najlepšieho vedomia a svedomia. Tento názor sa presadzuje najmä v tých medicínskych oblastiach, kde sa kvalita ťažko špecifikuje a meria. Druhý názor sa opiera o systémový prístup, v ktorom je zabezpečenie kvality vedeckou disciplínou. V laboratórnej medicíne sa kvalita dá preukázať, presne špecifikovať, exaktne merať a kvantifikovať a následne vytvárať predpoklady na jej kontinuálne zlepšovanie. Dominantnú úlohu v zabezpečení analytickej kvality má operatívne riadenie akosti a externé hodnotenie kvality. Základnou premisou obidvoch systémov je hodnotenie kvality. Proces posudzovania je založený na princípe porovnávania dosahovanej úrovne s nastavenými kritériami kvality. Nastavenie kritérií (štandardov kvality) nie je jednoduché. Aká kvalita je postačujúca na to, aby spĺňala medicínske požiadavky a zohľadnila pritom aj technické a laboratórne možnosti? Požiadavky analytickej kvality sú založené na komplikovaných modeloch. Existuje niekoľko prístupov, ani jeden nie je ideálny, ale niektoré sú veľmi užitočné [1]. V tejto etape rozvoja systémov kvality na Slovensku boli národné kritériá analytickej kvality v laboratórnej medicíne navrhnuté na báze odporúčania Štokholmskej deklarácie [2]. Bol vybraný biologický model, ktorý je jedinečný pre pacienta, analyt a vzorku materiálu. Priamou transformáciou obecných kritérií sa operačné charakteristiky vyjadrili pomocou bias a analytickej zhodnosti. Na základe týchto charakteristík bola definovaná celková prípustná chyba.

Kľúčové slová: *Laboratórna medicína, kvalita, akosť, kritériá analytickej kvality, národné štandardy, biologická variácia, bias, zhodnosť, celková chyba.*

Summary

In contemporary phase of health care reform concept of quality is reflected very frequently. Oftentimes it is presented clearly declarative and authors by themselves have not clear what is the quality. Some of them are thinking that its holder is every physician who acts according to his best consciousness and conscience. This opinion prevails especially in such a medical area where quality is hardly specified and measured. Second criticism is based on a systematic approach, in which quality assurance is a scientific discipline. In laboratory medicine, quality may be specified, exactly measured and quantified and continually improved. Internal quality control and external quality assessment are playing dominating role. The essential premise is quality assessment. Taking measure of quality means to compare laboratory performance achieved to standard criteria. Setting national standards or analytical criteria is not a simple way. Several approaches there exist, none is ideal, but some are very useful [1]. On the basis of Stockholm consensus Strategies to Set Global Quality Specifications in Laboratory Medicine, a biological model, which is unique for patient, analyte and sample, has been chosen [2]. Although analytical quality requirements are established on the complicated models a direct transformation of common criteria enable expression of operational characteristics such as bias or imprecision. Total error allowable might be calculated on their basis.

Key words: *Laboratory medicine, quality, analytical quality requirements, national standards, biological variation, bias, imprecision, total error.*

Úvod

Quality in a service or product is not what you put into it. It is what the customer gets out of it.

Peter Drucker

V súčasnom živote je vo všetkých oblastiach pojem *kvalita (akosť)* veľmi frekventovaným pojmom. Často sa však vyslovuje čisto deklaratívne a samotní autori nemajú jasno, čo *akosť* je. Bez ohľadu na to, či je reč o výrobe alebo službách. Manažérov nezaujíma v prvom rade kvalita, zaujíma ich iný problém: *peniaze, ako ich získať a ako ich nestratiť*. Kvalita nie je ich prioritou a cieľom, nanajvýš ak prostriedkom. Pritom *kvalita je vyjadrením vhodnosti k použitiu*. Obecná definícia kvality vraví, že „*akosť je súhrnom vlastností podmienujúcich spôsobilosť uspokojiť potreby zodpovedajúcich účelu použitia*“ [3]. ISO norma 9000:2000 definuje kvalitu ako „*celkový súhrn vlastností a znakov výrobkov alebo služieb, ktoré im dávajú schopnosť uspokojovať vopred stanovené alebo predpokladané potreby*“. Kvalita nie je absolútna ani statická. Je dynamická a neustále sa vyvíja a zlepšuje.

Laboratórna medicína poskytuje 70 % informácií o človeku (pacientovi). Ak to nie sú informácie relevantné, lekárovi ani pacientovi nepomôžu, skôr naopak. Ako sa definuje kvalita v klinickom laboratóriu? Americký Inštitút kvality [4] na plenárnom zasadnutí v Atlante v apríli 2003 navrhol kvalitu v klinickom laboratóriu (Quality Management Program – Laboratory Services) definovať ako „Laboratórny systém pre zber, vyšetrovanie a vykazovanie výsledkov ľudských vzoriek, ktorý

- podporuje diagnózu, prevenciu a manažment chorobných stavov,
- vytvára informáciu majúcu klinickú užitočnosť a optimálny dosah na úroveň zdravia,
- vyhovuje cieľom pre správnosť, reprodukovateľnosť a nadväznosť,
- usiluje sa minimalizovať chyby,
- je včasný, bezpečný, výkonný a cenovo priaznivý,
- a zameriava sa na spokojnosť klienta a kontinúálne zlepšovanie.“

Callum G. Fraser [5] tvrdí, že všetky definície kvality v laboratórnej medicíne, a je ich veľa, je možné interpretovať ako „*vytvorenie takých podmienok, pri ktorých kvalita laboratórnych testov pomáha klinikom praktikovať dobrú medicínu*“. Laboratórne testy by mali vyhovovať potrebám klinikov, mali by zaistiť dôveru lekárov i pacientov k laboratórnym vyšetreniam a v neposlednej miere zabezpečiť efektívnosť vynaložených prostriedkov. Definície kvality sa rôznia tak, ako sa líšia postoje a potreby zainteresova-

ných strán [6]: manažéra laboratória zaujíma, ako splniť normatívne predpisy alebo smernice pre akreditáciu, výrobcov úroveň presnosti a zhodnosti diagnostík a analytik si všíma praktickú stránku: ako kvalitu riadiť, posudzovať a hodnotiť, aby boli splnené analytické i klinické požiadavky.

Zabezpečenie kvality v klinickej biochémií a laboratórnej medicíne sa na Slovensku stalo moderným mýtom [7]. Otázka znie, či je kvalita v laboratórnej medicíne na Slovensku naozaj zabezpečená, alebo je iba virtuálna. Mnohí laboratórni pracovníci si myslia (a tvrdia), že áno. Keďže nemajú definovanú akú kvalitu majú dosiahnuť, ako to môžu tvrdiť a dokázať?

Zabezpečenie kvality nie je iba zložkou procesu riadenia kvality, ale jeho konečným výsledkom. Komplexný proces riadenia kvality (Total Quality Management, TQM) sa skladá zo 6 základných zložiek, ktoré predstavujú uzavretý cyklus [8]:

1. QLP - laboratórne procesy kvality (štandardné pracovné postupy, personál, dokumentácia, príručky);
2. QC - riadenie kvality (štatistické kontrolné programy, monitorovanie, detekcia a identifikácia chýb, autoverifikácia výsledkov, náprava nedostatkov);
3. QA - hodnotenie kvality (EHK alebo PT programy, predanalytická a postanalytická fáza);
4. QI - náprava nedostatkov a zlepšenie kvality (zamerané na stanovenie príčin a zdrojov problémov identifikovaných pri kontrole a hodnotení kvality);
5. QP - plánovanie kvality (výber a validácia nových metód a kontrolných programov);
6. QG - kritériá kvality (výsledky skúšok sú korektné, ak ležia v stanovených limitoch).

QLP predstavuje najlepší spôsob, ako zabezpečiť kvalitu. QC a QA kvalitu merajú. Ak sa objavia problémy, stanoví sa ich základné príčiny (QI), ktoré sa eliminujú skrz QP zavedením nových a lepších metód.

Žiaľ tieto moderné, ale zato elementárne princípy zabezpečenia, tvorby a riadenia kvality v mnohých slovenských laboratóriách chýbajú. Laboratóriá kvalitu neplánujú. Laboratóriá nevykonávajú selekciu metód na báze kvality a validačných skúšok. Laboratóriá nemajú exaktne určené, koľko kontrolných materiálov majú pri danom teste používať a koľko kontrolných skúšok je pre relevantnú a ekonomicky efektívnu kontrolu potrebné vykonať. Laboratóriá nemajú stanovené vhodné štatistické pravidlá a nemajú objektívne vytýčené kritériá ani pre *zhodnosť* (v predchádzajúcej terminológii *presnosť*) ani pre *presnosť* (v predchádzajúcej terminológii *správnosť*).

Kvalitatívne ukazovatele

Ako môže niekto tvrdiť, že produkt alebo služba je dobrá, ak nie je definované, čo je dobré a čo dobré nie je? Alfou a omegou posudzovania a hodnotenia kvality v laboratórnej medicíne je *nastavenie parametrov* kvality. Aké *ukazovatele* (indikátory) kvality poznáme v laboratórnej medicíne? Môžu to byť *technické podmienky* alebo analytické (meracie) charakteristiky. V literatúre ich stretávame pod rôznymi názvami: *analytické kritériá*, *analytické medze*, *standarty akosti*, *standardné požiadavky alebo parametre úrovne*. Všetky môžeme klasifikovať [9, 10] na základe ich

- **použitelnosti a praktičnosti**, napr.: náročnosť pracovného postupu, celkový čas vyšetrenia (TAT), objem a typ vzorky, požiadavky na inštrumentálnu a prístrojovú techniku, kadencia analýz, kvalifikácia a zručnosť pracovníkov, atď.,
- **metodológie**, napr.: chemický princíp, optimalizácia reakčných podmienok, štandardizácia, kalibrácia, analytická senzitivita, analytická špecifická, atď.
- **spoľahlivosti**, napr.: zhodnosť, bias, medza detekcie, medza stanovenia, pracovný rozsah (interval lineariry merania), výt'azok a rušiacie interakcie (interferencie), atď.

Kvalita laboratórných výsledkov závisí od mnohých faktorov. Niektoré priamo závisia od laboratórneho manažmentu, iné majú pôvod mimo laboratória, hlavne v predanalytickej fáze. V súčasnej etape poznania sa k riešeniu vhodných *indikátorov* kvality pristupuje na základe troch rozdielnych princípov, ktoré predstavujú vcelku odlišné *konceptie (prístupy, modely) kvality*.

INDIKÁTORY KVALITY

Základnou podstatou celkového manažmentu kvality vo všetkých sférach života, laboratórnu medicínu nevynímajúc, je doktrína, že požadovanú úroveň kvality je potrebné vždy dosiahnuť. Objektívne nastavenie požadovanej úrovne akosti (štandardov kvality, analytických kritérií, podmienok kvality, kritérií kvality, noriem kvality) sa tak stáva ťažiskom problému. V literatúre možno na túto tému nájsť rôzne, niekedy aj zdanlivo protichodné názory. Prezentované konceptie sú v princípe založené na troch modeloch [11]: *analytickom*, *biologickom* a *klinickom*.

Analytický model

Požadované kritériá kvality sú nastavené pre potreby *skúšok spôsobilosti* (Proficiency testing) alebo externého hodnotenia kvality (*External quality assessment*). V krajinách, kde klinické laboratória potrebujú licenciu (povolenie k činnosti, koncesiu), sú normy kvality nastavené tak, že prihliadajú na dosiahnutý pokrok v technológii a metodológii (*state of the art*).

To umožňuje väčšine laboratórií splniť normy kvality a dosiahnuť požadovanú úroveň akosti. Typickým príkladom tohto prístupu je americký zákon CLIA [12], ktorý vyžaduje splnenie striktných číselných kritérií. Naproti tomu väčšina európskych krajín (výnimku predstavuje Nemecko) využíva EHK na edukáciu, pomoc a poradenstvo. Kritériá, využívané európskymi organizátormi EHK, sa značne líšia – od *state of the art*, vzdelávacích programov, konsenzu, biologického rozptylu až po kombináciu uvedených prístupov. Francúzsky model je napr. založený na výsledku 20 % najlepších laboratórií.

Klinický model

Laboratórne výsledky sa využívajú na klinické rozhodovanie a to buď na diagnostické účely, monitorovanie liečby alebo prognózu ochorenia. Preto neprekvapuje fakt, že existujú aj snahy stanoviť žiaduce kritériá kvality odvodené priamo od výsledku klinického rozhodovania [13]. Podstatou „medicínskych“ kritérií je veľkosť (miera) zmien, pri ktorých klinici začínajú konať, je zdanlivá plauzibilita vzťahu medzi laboratórnym výsledkom a klinickou praxou. Tento prístup budí u niektorých odborníkov skepsu nielen preto, že ignoruje biologickú a predanalytickú variáciu, ale hlavne preto, že používa medián odpovedí, čo vlastne znamená, že spokojná je iba polovica klinikov. Iný koncept je založený na analýze vplyvu chyby na klinické rozhodovanie v dobre definovanej klinickej situácii. Tento prístup simuluje rast analytickej chyby a jej vplyv na klinické rozhodovanie (napr. nárast alebo pokles falošne pozitívnych alebo falošne negatívnych prípadov). Do úvahy sa berie *bias* i *zhodnosť*. Prednosťou tohto prístupu je to, že žiaduce kritériá sa generujú v *priamej súvislosti* s klinickým výsledkom v určitej klinickej stratégii. Nevýhodou tejto metódy je fakt, že sa ťažko hľadajú klinické situácie, v ktorých rozhoduje iba jeden analyt, pričom klinické stratégie nie sú jednotné ani v čase ani v priestore.

Biologický model

Prakticky najviac rozšírený model je založený na prirodzenej (*intrinsic*) fluktuácii hodnôt analytu alebo zložky u jedinca [14]. Spočiatku bol koncept biologického rozptylu použitý na odvodenie štandardov *nepresnosti* (dnešný nový termín *zhodnosť*), ale neskôr sa všeobecne rozšíril aj na odvodenie štandardov pre *bias*, *interferenciu* a *pripustnú odchýlku (rozdiel, diferenciu)* medzi dvoma analytickými systémami. V r. 1992 Európska pracovná skupina pre vyhodnotenie analytických systémov použila tento koncept pri odvodení univerzálneho vzorca na výpočet *maximálnej pripustnej nepresnosti (zhodnosti)* a *maximálne dovoleného bias*, ktorý sa odvtedy stal v Európe veľmi populárny [15].

Harmonizácia štandardov kvality

Klinická a biologická metóda sa neopiera o bežné analytické štandardy. Niektoré kritériá odvodené na ich základe sa v porovnaní s tými, ktoré sa opierajú o analytický koncept, zdajú príliš *mierne*, iné, naopak príliš *striktne*. Výsledkom je zdanlivý rozpor medzi teoreticky odvodenými štandardami a bežnou laboratórnou praxou. Priame porovnanie medzi klinickými štandardami, analytickými kritériami a normami pre *presnosť* (dnes na Slovensku premenovanú na *zhodnosť*) a *správnosť* (teraz na Slovensku až konfúzne premenovanú na *presnosť*) nie je možné, pretože každá sústava kritérií popisuje limity pre rozdielne faktory, ktoré spôsobujú rozptyl laboratórných výsledkov [16]. Keďže jednotlivé štandardy sú poňaté na báze odlišných predstáv, transformácia medicínskych alebo biologických štandardov na analytické kritériá nie je jednoduchá. Elegantným a účinným riešením je program *Validator*, ktorý generuje *grafy* pre pracovné podmienky kvality (*OPspec charts*) a upresňuje podmienky aj pre štatistickú kontrolu kvality [17].

Laboratórne výsledky sú najpotrebnejšie pre *diagnostiku* (referenčné intervaly) a *monitoring* individuálnych pacientov. V oboch prípadoch sa ukázalo, že najvhodnejšie sa v analytickej praxi aplikujú kritériá, ktoré sú všeobecne založené na zložkách biologického rozptylu, najmä na *intraindividuálnej* biologicko-variácii a *skupinovej* biologicko-variácii.

BIOLOGICKÁ VARIÁCIA

Prirodzená biologická variácia sa definuje ako *náhodné kolísanie hodnôt okolo homeostatického bodu, ktorý u človeka predstavuje biologický priemer viacerých meraní* [5]. Ak vykonávame rovnaký test u rôznych jedincov zistíme, že homeostatické body vyšetrovaných jedincov sa vzájomne líšia. Všetky analyty, resp. biologické komponenty u človeka, kolíšu v čase. Kolísanie hodnôt zapríčiňujú faktory, ktoré môžeme rozdeliť do troch skupín:

1. *predanalytické* faktory,
2. *analytická* nepresnosť,
3. *prirodzená* (intrinsic) *biologická* fluktuácia.

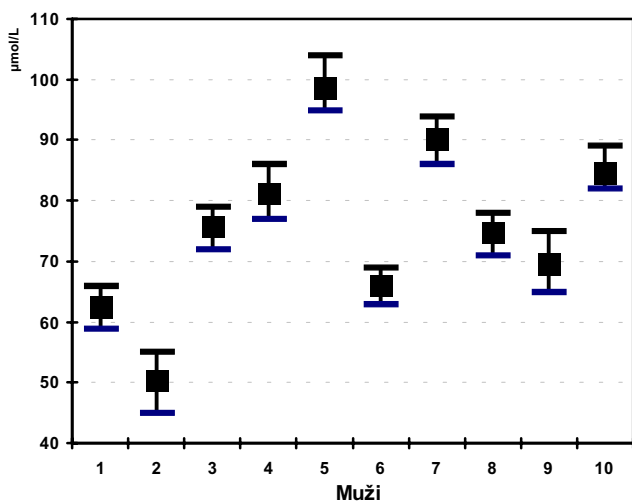
Faktory biologicko-variácie

Povaha faktorov, ktoré spôsobujú fluktuáciu hodnôt, je rôzna a môže byť [18, 19]:

- a) **Kontrolovateľná**, t.j. rozptyl hodnôt možno ovplyvniť:
 - *Polohou* pacienta pri odbere. Veľké molekuly (napr. proteíny, enzýmy) spôsobia zmenu koncentrácie malých molekúl tým, že tieto sú na ne viazané a tekutina sa koncentruje (vápnik, bilirubín, lieky, lipidy, steroidné a thyroidálne hormóny). Vzorky odobraté u stojacich pacientov majú

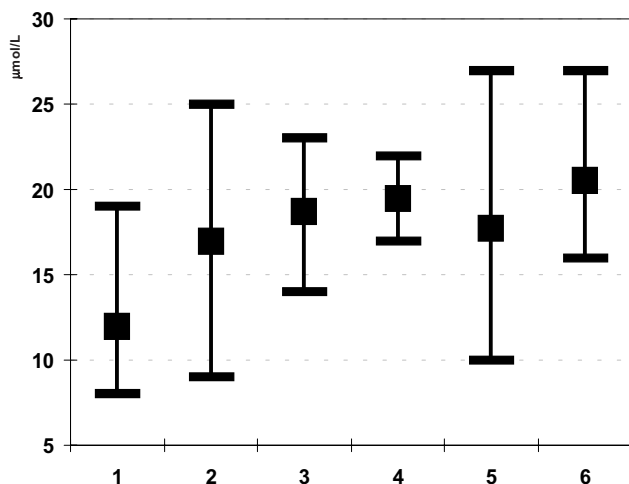
o 10 % vyššie hodnoty ako u ležiacich pacientov. Sediaci pacienti majú priemerné hodnoty.

- *Technikou* odberu. Predĺžené škrtenie vyvolá pasáž vody a malých molekúl z intravaskulárneho do extravaskulárneho priestoru a spôsobí tak zahustenie látok v intravaskulárnom priestore (proteíny, enzýmy, malé molekuly viazané na proteíny - bilirubín, vápnik, lieky, hormóny).
 - *Typom* vzorky. Plazma vs sérum. Bielkoviny, albumín a transferín sú v plazme vyššie ako v sére, naopak draslík, laktátdehydrogenáza a fosfor sú vyššie v sére. Kapilárna krv a artérová krv nie sú identické, najmä pri vyšetrení glukózy a pO₂ sú významné rozdiely.
 - *Transportom*, skladovaním alebo centrifugáciou vzorky. Hladina glukózy bez stabilizátora vo vzorke rýchlo klesá. Ak vzorka dlho stojí, rastie koncentrácia draslíka, fosforu, aspartátaminotransferázy a laktátdehydrogenázy. Ak sa vzorka uchováva v chlade dochádza k poklesu koncentrácie draslíka.
 - *Cvičením*, fyzickou aktivitou, pohybom resp. kľudom na lôžku. Zvýšená metabolická aktivita vedie až k 100 % nárastu laktátu a pyruvátu. Zmena membránovej permeability zvyšuje katalytickú koncentráciu enzýmov (kreatínkináza, laktátdehydrogenáza, aspartátaminotransferáza).
 - *Stravovaním a hladovkou*. Ak pacient pred odberom jedol, látky ako sú triacylglyceroly, glukóza, AST, ALT, bilirubín, fosfor, draslík, regulačné hormóny (inzulín, gastrín) budú zvýšené až o 5 %. Na druhej strane predĺžená hladovka zníži sérové proteíny, cholesterol, triacylglyceroly, močovinu a naopak zvýši kyselinu močovú a kreatinín.
 - *Stimulantami*. Kofeín, nikotín, alkohol, drogy a liekové zneužitie ovplyvňujú koncentráciu mnohých analytov.
 - *Životným prostredím*. Priemyselné vs poľnohospodárske zóny, vplyv exhalátov, kontaminácia spodných vôd a zeminy toxickými látkami, zvýšené elektromagnetické žiarenie a ďalšie faktory tejto kategórie výrazne ovplyvňujú hladiny rôznych látok v organizme a sú priamou príčinou vážnych ochorení. Flóra ako zdroj nárastu hladiny alergénov.
 - *Zemepisnou polohou*. Adaptácia na vyššiu zemepisnú výšku je dlhý proces (týždne) a zvyšuje CRP, kyselinu močovú, hemoglobín a hematokrit.
- b) **Nekontrolovateľná**, t.j. variáciu nevieme ovplyvniť lebo ju spôsobujú prirodzené rytmy, napr. cirkadiálny rytmus, menštruačný cyklus, sezónny rytmus, alebo pohlavie, vek, rasa.
 - c) **Fyziologická** (je neovplyvniteľná) (obr.1).



Obr. 1. Minimálne, priemerné a maximálne hodnoty kreatinínu v 4 vzorkách séra odobratých u 10 zdravých mužov vo veku od 18 – 55 rokov. Referenčný interval pre túto vekovú skupinu je 64 – 120 µmol/L.

Kolísanie hodnôt sa u rôznych látok značne líši. Niektoré analyty majú malý rozptyl (napr. sodík alebo kreatinín, obr. č. 1), u iných látok je fluktuácia veľká (napr. u kreatínkinázy, prostatického špecifického antigénu, železa, obr. č. 2). U niektorých komponentov sa priemerná hodnota výkyvov blíži k strednej referenčnej hodnote (napr. u draslíka), ale u iných je priemer kolísania blízko dolnej medze referenčného intervalu (napr. u sodíka) alebo hornej medze referenčného intervalu (napr. v prípade albumínu). Neobvyklé kolísanie sa vyskytuje pri bilirubíne, ktoré sa pohybuje buď na hornej medzi referenčného intervalu alebo nad ňou. Žiadny test nemá výkyvy hodnôt v rozmedzí celého referenčného intervalu. Kreatinín má veľmi malú intraindividuálnu biologickú variáciu, ale veľkú interindividuálnu biologickú variáciu. Naproti tomu, železo má veľmi širokú intraindividuálnu biologickú variáciu, ale veľmi úzku interindividuálnu



Obr. 2. Minimálne, priemerné a maximálne hodnoty železa v 4 vzorkách séra odobratých u 6 zdravých jedincov. Referenčný interval u mužov je 11 – 28 µmol/l, u žien 6,6 – 26 µmol/l.

biologickú variáciu [20]. Výška amplitúdy kolísania hodnôt nie je závislá od časového intervalu odberu vzorky. Medzi odberovým intervalom a CV_i neexistuje u väčšiny analytov žiadna korelácia. To znamená, že opakovaný odber s dlhším časovým odstupom neovplyvňuje prirodzenú variáciu látok. Výnimku predstavujú iba alkalická fosfatáza, kyselina močová a trombocyty, u ktorých sa neodporúča časový odstup medzi odbermi väčší ako 15 dní [21].

ODVODENIE ANALYTICKÝCH KRITÉRIÍ KVALITY Z BIOLOGICKEJ VARIÁCIE

Zabezpečenie kvality nie je iba zložkou procesu riadenia kvality, ale predovšetkým jeho konečným výsledkom. Operatívne riadenie kvality (ORA) zahŕňa všetky vnútrolaboratórne operatívne metódy, postupy a činnosti zamerané na stále sledovanie (monitoring) spoľahlivosti analytických meraní, na včasnú detekciu chýb, na odstraňovanie (elimináciu) ich príčin a nápravu nedostatkov. Nevyhnutným nástrojom ORA je kontrolný program, ktorého kvalitu determinuje vysoká citlivosť detekcie chýb a minimálna pravdepodobnosť falošného zamietnutia. Tento prístup je založený napr. na jednoduchých Westgardových pravidlách ($1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/10_x$), alebo na porovnaní s tabelizovanými údajmi. Hlavnou úlohou externého hodnotenia kvality je prenos správnosti, chemická nadväznosť merania a objektívne posúdenie analytickej činnosti. Kritériá kvality výsledkov externého hodnotenia kvality sú dané ich *polohou a rozptylom*. Poloha je definovaná *cieľovou hodnotou*. Cieľová hodnota môže byť *na metóde závislá* alebo môže byť *na metóde nezávislá*. Prevažná väčšina európskych organizátorov externého hodnotenia kvality odvodzuje cieľové hodnoty štatistickým spôsobom z kruhových pokusov ako *celkovú* alebo *na metóde závislú* strednú hodnotu.

Analytické kritériá odvodené z biologického modelu

Poznáme dve hlavné stratégie určenia analytických kritérií založených na biologickom princípe: *maximálne prípustná nepresnosť* (CV_A) a *maximálne dovolený bias* (B). Analytické kritériá CV_A a B sa špecifikujú oddelene a ich kombináciou sa vypočíta *maximálne prijateľná celková chyba* TE_o .

Maximálne prípustná nepresnosť

Cotlove a Harris [22] definovali maximálne dovolenú *nepresnosť* (*zhodnosť*, CV_A) ako takú nepresnosť, ktorá pridaním k intraindividuálnej biologickej variácii zvýši celkové CV najviac o 12 %. Tento model sa opiera o myšlienku, že účinok analytickej nepresnosti by nemal významne ovplyvniť *monitoring*

pacientov alebo zdravých jedincov. Želaný dopad sa dosiahne vtedy, ak

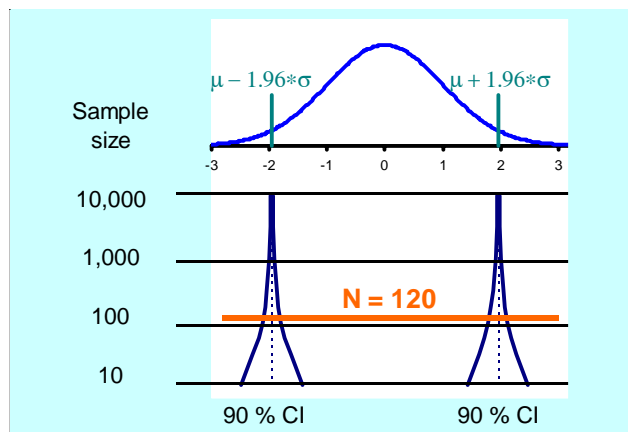
$$CV_A \leq 0,5 \times CV_{w-s} \quad (1a)$$

$$CV_A \leq 0,5 \times CV_I \quad (1b)$$

CV_A je analytická nepresnosť a CV_{w-s} je intraindividuálna biologická variácia (intraindividuálny biologický rozptyl), niekedy označovaný aj ako CV_I . Požiadavky na analytickú kvalitu pre účely *monitoringu* platia za predpokladu, že *systematická chyba* je zanedbateľná a blíži sa k nule. Inými slovami, *zhodnosť* merania CV_A by nemala prekročiť polovicu intraindividuálneho biologického rozptylu, ak je merací proces stabilný a nevykazuje významné *vychýlenie* (bias).

Maximálne dovolený bias

Požiadavky na analytickú kvalitu pre *diagnostické* účely kladú vyššie nároky na kritérium *pravdivosti* merania. Čím je *pravdivosť* merania vyššia, tým je kritérium *zhodnosti* merania voľnejšie a naopak. Za predpokladu, že *zhodnosť* merania je veľmi dobrá (CV_A sa blíži k nule), *vychýlenie* sa môže pohybovať až do šírky 1/4 referenčného intervalu. Gowansová a spol. [23] založili model výpočtu *analytického bias* na smernici Expertnej skupiny IFCC pre teóriu referenčných hodnôt. Táto smernica odporúča použiť pre odhad referenčného intervalu dostatočne veľký súbor jedincov (obr. č. 3). Ak je výberový súbor jedincov väčší ako 800, šírka konfidenčných intervalov na okrajoch referenčných limitov je zanedbateľná. Ak sa odhad referenčných intervalov zúži na minimálne odporúčaný súbor 120 jedincov potom 90 % pás spoľahlivosti



Obr. 3. Šírka konfidenčného intervalu pri 90 % spoľahlivosti (90 % CI) je závislá od veľkosti výberového súboru (sample size). Pri nekonečne veľkom počte meraní sa blíži k nule, pri počte 800 meraní a viac (2000) je zanedbateľná. Ak sa odhad referenčných intervalov zúži na minimálne odporúčaný súbor 120 jedincov, potom šírka konfidenčných intervalov pri 90 % spoľahlivosti sa na okrajoch referenčných limitov bude rovnáť približne 1/4 skupinovej biologickej variácie (Petersen, Hyltoft, P.: *External quality assessment and quality assurance, Labkvalita 03, Košice, 21.-23.5.2003, uverejnené s láskavým súhlasom autora*).

na okrajoch referenčných limitov bude približne $0,25 \times (CV_{w-s}^2 + CV_{B-s}^2)^{1/2}$, kde CV_{w-s}^2 je skupinový biologický rozptyl, niekedy označovaný tiež ako CV_G^2 . Z toho vyplýva, že norma pre *analytický bias* sa dá vypočítať na základe všeobecnej teórie platnosti referenčných intervalov podľa vzťahu

$$|Bias_A| \leq 0.25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} \quad (2)$$

TROJSTUPŇOVÝ MODEL NORIEM KVALITY

Tento model definuje tri kategórie (stupne) noriem kvality pre *zhodnosť* ($CV_A \leq a \times CV_I$) a pre *bias* $|Bias_A| \leq b (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$, pričom koeficienty *a* resp. *b* znamenajú [24]:

- 0,25 resp. 0,125 pre *optimálnu kvalitu*,
- 0,5 resp. 0,25 pre *žaduciu kvalitu*, a
- 0,75 resp. 0,375 pre *minimálnu kvalitu*.

Zhodnosť

Model vychádza z jednoduchých predpokladov. Nízka hodnota pre *zhodnosť* skúšky redukuje vnútornú variabilitu každého jednotlivého testu. Ak má skúška (test) nízku hodnotu *zhodnosti*, potrebujeme menej kontrolných analýz pre operatívne riadenie kvality a máme vyššiu pravdepodobnosť detekcie chyby a menšiu pravdepodobnosť falošného zamietnutia výsledkov. To je veľmi dôležité pre plánovanie kvality. Odpoveď na otázku, aká hodnota *zhodnosti* je dobrá, možno získať zo vzťahu pre výpočet *celkovej variácie*

$$CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} \quad (3)$$

Z uvedeného vzťahu vyplýva, že ak analytická nepresnosť (*zhodnosť*) rastie, zvyšuje sa aj celková variabilita testu, ale tento nárast nie je lineárny (obr. 4). To znamená, že ak je $CV_A < 0.5 CV_I$ pomocou uvedeného vzťahu zistíme, že k celkovej variabilite testu sa pridá najviac 12 %. Ak je $CV_A < 0.75 CV_I$ dá sa vypočítať, že celková variabilita testu vzrastie najviac o 25 %. A keď je $CV_A < 0.125 CV_I$ celková variabilita testu vzrastie nanajvyš o 3 %. Na tomto princípe bol navrhnutý trojstupňový model noriem kvality pre *analytickú zhodnosť*:

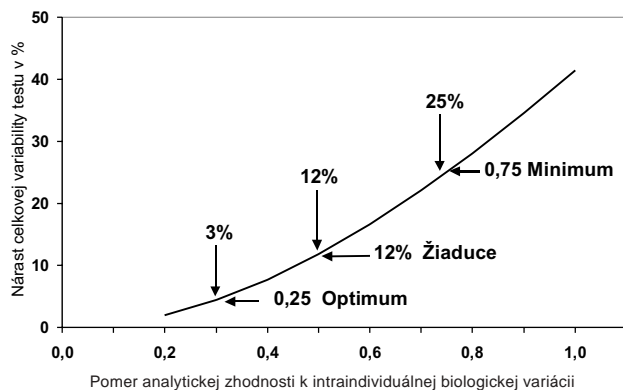
1. Požiadavka pre *žaduciu kvalitu*
 $CV_A \leq 0,50 \times CV_I \quad (4)$
2. Požiadavka pre *optimálnu kvalitu*
 $CV_A \leq 0,25 \times CV_I \quad (5)$
3. Požiadavka pre *minimálnu kvalitu*
 $CV_A \leq 0,75 \times CV_I \quad (6)$

Bias

Všetci, čo používajú všeobecne platné referenčné intervaly by mali mať *bias* menší ako 1/4 skupinovej biologickej variácie. Dá sa vypočítať, že ak je

$$|Bias_A| \leq 0.25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} \quad (7)$$

potom iba 1,4 % populácie sa bude nachádzať mimo



Obr. 4. Nárast celkovej variability testu v % ako funkcia pomeru analytickej zhodnosti k intraindividuálnej biologickej variácii

spodnej referenčnej medze a 4,4 % mimo hornej referenčnej medze (spolu 5,8 %). Z toho vyplýva, že iba o 0,8 % populácie viac ako sa predpokladalo (5%) sa bude nachádzať mimo referenčného intervalu. To znamená, že nárast ľudí mimo referenčného intervalu bude $0,8/5 = 16\%$. Toto analytické kritérium sa zdá byť primerané pre tzv. *žiaducu kvalitu* (obr. č. 5).

Analogicky sa dá vypočítať, že ak je

$$|\text{Bias}_A| \leq 0,375 (CV_1^2 + CV_2^2)^{1/2} \quad (8)$$

potom 1,0 % populácie sa bude nachádzať mimo spodnej referenčnej medze a 5,7 % mimo hornej referenčnej medze (spolu 6,7 %). Z toho vyplýva, že o 1,7 % populácie viac ako sa predpokladalo (6,7 %) sa bude nachádzať mimo referenčného intervalu. To znamená, že nárast ľudí mimo referenčného intervalu bude $1,7/5 = 34\%$. Toto analytické kritérium je vhodné pre tzv. *minimálnu kvalitu* (obr. č. 5).

Taktiež platí, že ak je

$$|\text{Bias}_A| \leq 0,125 (CV_1^2 + CV_2^2)^{1/2} \quad (9)$$

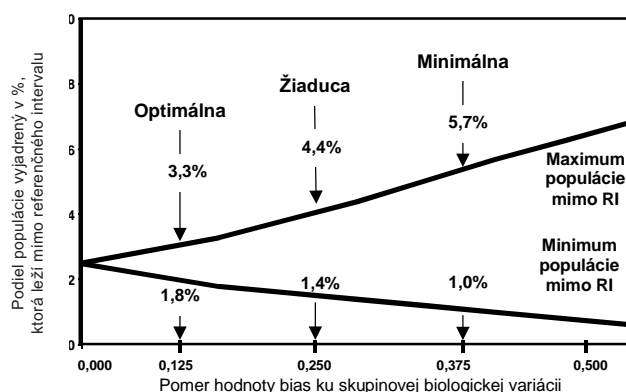
potom iba 1,8% populácie sa bude nachádzať mimo spodnej referenčnej medze a 3,3 % mimo hornej referenčnej medze (spolu 5,1 %), takže iba o 0,1 % populácie viac ako sa predpokladalo (5 %) sa bude nachádzať mimo referenčného intervalu. To znamená, že nárast ľudí mimo referenčného intervalu bude $0,1/5 = 2\%$. Toto analytické kritérium predstavuje primeranú normu pre tzv. *optimálnu kvalitu* (obr. č. 5).

KONCEPCIA CELKOVEJ CHYBY

Chyba merania (error of measurement, E_m) je rozdiel medzi hodnotou výsledku individuálneho merania (x) a skutočnou (cieľovou) hodnotou (TV). Cieľová hodnota (target value, TV) môže byť:

- na *metóde nezávislá* (reference method value, RMV) alebo referenčná hodnota (certifikovaného) referenčného materiálu, alebo

- na *metóde závislá* (priemerná hodnota veľkého počtu meraní tej istej vzorky alebo priemer meraní účastníkov kruhového pokusu medzilaboratórnej po-



Obr. 5. Závislosť podielu populácie mimo referenčných medzí od pomeru bias ku skupinovej biologickej variácii

rovnávacej skúšky, vypočítaný po vylúčení odľahlých hodnôt). Prevažná väčšina európskych organizátorov externého hodnotenia kvality odvodzuje cieľové hodnoty štatistickým spôsobom z kruhových pokusov ako celkovú alebo na metóde závislú strednú hodnotu.

V praxi možno k cieľovej hodnote dospieť konsenzom. Z uvedených dôvodov chybu merania nie je možné presne určiť, ale je možné vykonať jej kvalifikovaný odhad:

$$E_m = x - TV \quad (10)$$

Podľa toho, ako chyba vzniká, poznáme *systematické, náhodné a hrubé* chyby.

Systematické chyby majú stály charakter, skresľujú výsledok vždy v určitom smere a majú určitú konkrétnu príčinu, ktorá spôsobuje sústavne nižšie, alebo sústavne vyššie výsledky merania. Príčin systematických chýb je viacero, dajú sa odhaliť a odstrániť. Spočívajú v analytickej metóde, v spôsobe kalibrácie alebo v nepresnosti prístroja. Poznáme dva typy sústavných chýb: (i) *konštantnú systematickú chybu*, ktorá nezávisí od hodnoty meranej veličiny, a (ii) *proporcionálne úmernú systematickú chybu*, ktorá je relatívnou chybou a závisí od veľkosti meranej veličiny. Konštantnú systematickú chybu spôsobujú v klinickej biochémií obvykle *interferencie* (hemolýza, lipémia, ikterus). Proporcionálne systematickú chybu možno v klinickej biochémií určiť pomocou *výtlačnosti* (recovery). Systematická zložka chyby charakterizuje *pravdivosť* (trueness) merania. Vyjadruje ju *bias*. Bias je rozdiel medzi priemerom meraní a konvenčne pravou (*target value*) hodnotou. Môže byť metodický, prístrojový, reagenčný, kalibračný alebo prevádzkový.

Náhodné chyby sú nepravidelné a väčšinou malé (elementárne) chyby, ktoré vznikajú pri základných pracovných operáciách a vyskytujú sa pri každom meraní. Ich presná príčina nie je známa a má štatistickú povahu prírodných javov. Môže to byť nepresnosť alebo porucha prístroja, nedokonalé odčítanie meraného signálu alebo nestálosť reagensov. Náhodná zložka

chyby charakterizuje *presnosť* merania (reprodukovateľnosť, precision). Vyjadruje sa pomocou *standardnej odchýlky*, ktorá je mierou tesnosti (zhody) medzi nezávislými výsledkami merania. Náhodné chyby sú neopraviteľné, systematické chyby sa z hľadiska dlhšieho časového obdobia dajú opraviť.

Hrubé chyby vznikajú obvykle pri závažnom porušení pracovného postupu (merania, vyhodnotenia merania, odberu biologického materiálu alebo zámennou vzorky). Príčinou môže byť ľudský faktor.

Celková chyba merania (total error, TE) je kombinácia náhodnej a systematickej chyby. Odhad celkovej chyby sa dá vykonať dvoma spôsobmi:

1. *Lineárnym* súčtom systematickej a náhodnej zložky. Pre 95 % interval spoľahlivosti sa môže použiť vzťah

$$TE = \text{bias} + z \times SD \quad (11)$$

kde $z = 2, 3$ alebo 4 . Pri 95 % pravdepodobnosti máme 5 % chybu. Hodnoty, ktoré chceme vylúčiť, ležia iba na jednej strane rozdelenia. Ak vylúčime 5 % na jednej i na druhej strane rozdelenia, spolu je to 10 %. To znamená, že zatávame iba 90 % populácie. Z-skóre pre 90 % je 1,65. Vzťah pre celkovú chybu sa pri jednostrannom teste (obr. č. 6) potom upraví na

$$TE = B + 1,65 \times SD \quad (12)$$

Bias (B) sa vyjadruje vždy v absolútnych hodnotách bez ohľadu na to, či má negatívny alebo pozitívny charakter. Náhodná zložka chyby sa z praktických dôvodov vyjadruje obvykle ako relatívna smerodajná odchýlka (RSD alebo CV %).

2. *Kvadratickým* vzťahom $TE = (|B|^2 + RSD_A^2)^{1/2}$, resp.

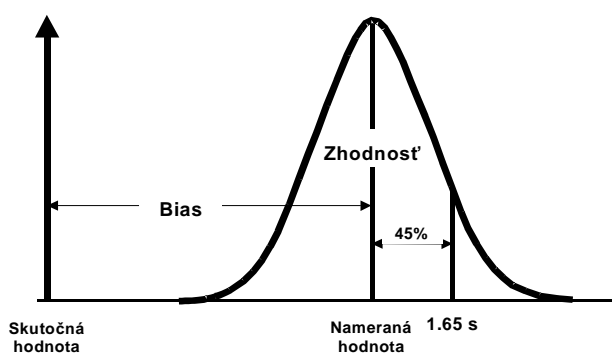
$$TE = (|B|^2 + CV_A^2)^{1/2} \quad (13)$$

Na základe znalosti zložiek náhodnej a systematickej chyby si laboratórium môže vypočítať pre jednotlivé analyty svoje hodnoty TE_{lab} . Pre vyhovujúce laboratorne výsledky musí platiť $|TE_{lab}| < |TE_A|$.

Kritériá celkovej prípustnej chyby

Práca Gowansovej a spol. [24] definuje funkčnú závislosť medzi analytickou zhodnosťou a bias pre maximálne prípustné kombinácie celkových chýb na účely využitia všeobecne platných referenčných intervalov. Konceptia EGE Lab (Európska pracovná skupina pre vyhodnotenie reagensí a analytických systémov v laboratornej medicíne) kombinuje modely Cotlova a Gowansovej. Pracovná skupina pre externé hodnotenie kvality (The External Quality Assessment Organizers Working Group, EQA) dopracovala Gowansovej model pre analytickú zhodnosť až po medzu definovanú Cotloveom. Na základe týchto predpokladov bola navrhnutá trojstupňová klasifikácia analytickej kvality: *optimálna*, *žaduca* a *minimálna*.

Odhad *prijateľnej celkovej chyby* (total error al-



Obr. 6 Grafické znázornenie koncepcie celkovej chyby

lowable, TE_A) môžeme vykonať na základe vzťahu pre jednostranný test (12). Kombináciou vzťahov (4), (5), (6), (7), (8) a (9) dostaneme výsledný vzťah pre odhad hodnoty kritéria TE_A pre tri stupne kvality:

a) pre *žaducu* kvalitu

$$TE_A \leq 1.65 \times (0.50 CV_I) + 0.250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} \quad (14)$$

b) pre *minimálnu* kvalitu

$$TE_A \leq 1.65 \times (0.75 CV_I) + 0.370 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} \quad (15)$$

c) pre *optimálnu* kvalitu

$$TE_A \leq 1.65 \times (0.25 CV_I) + 0.125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2} \quad (16)$$

Keď je intraindividuálna biologická variácia (CV_I^2) v porovnaní so skupinovou biologickou variáciou $(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ malá, koncepcie pracovných skupín EGE Lab a EQA Organizers sú veľmi podobné [24].

Pracovná skupina EQA Organizers je presvedčená, že koncepcia založená na biologickom modeli je štartovným bodom na odvodenie EQA limitov (maximálne prípustných chýb) pre každú klinickú situáciu. Pracovná skupina odporúča zabudovať akceptovateľné medze EHK do rutinej práce. Preto na odvodenie limitov Externého hodnotenia kvality pracovná skupina EQA Organizers odporúča použiť kombináciu vzťahov na úrovni žiaducej analytickej zhodnosti a bias [26].

Na základe tohto odporúčania a berúc do úvahy praktické aspekty postupného zavádzania národného systému analytických kritérií v klinickej biochémií a laboratornej medicíne na Slovensku autori navrhujú *trojstupňový* model národných kritérií (Tab. č. 1):

1. *Žaducu* úroveň kvality u všetkých komponentov, u ktorých je v rutinej praxi ľahko dosiahnuteľná bez väčších problémov, napr. aspartátaminotransferáza, alfa-amyláza, gama-glutamyltransferáza, močovina, kyselina močová, cholesterol.

2. *Optimálnu* úroveň kvality u tých komponentov, u ktorých sa v rutinej praxi vďaka bežne dostupným technológiám a metodológiám dajú spoľahlivo zvlád-

nuť aj prísnejšie analytické kritériá, napr. alanínaminotransferáza, kreatínkináza, triacylglyceroly. V porovnaní s limitmi odvodenými z biologického modelu, *state of the art* umožňuje u týchto látok dosiahnuť lepšiu analytickú zhodnosť a zanedbateľný bias.

3. *Minimálnu* úroveň u takých komponentov, ktoré v rutinej praxi postrádajú v súčasnosti dostupné technológie a metodológie, ktoré by umožňovali zvládnuť prísnejšie analytické kritériá, napr. sodík, chloridy, vápnik, albumín, celkové bielkoviny. Nízka biologická variácia generuje pre takéto látky veľmi úzke limity, napr. sodík, chloridy, vápnik a preto sa z praktických dôvodov odporúčajú u týchto analytov dočasne zaviesť *prechodné* riešenia.

Tab. č. 1 *Návrh analytických kritérií (zhodnosť CV_A , Bias_A a celková chyba TE_A) pre najčastejšie používané analyty v rutinej klinickej biochémii na Slovensku. V zátvorkách sú uvedené prechodné cieľové hodnoty.*

P. č.	Analyt	Skratka	CV_A	B _A	TE_A
1	Alanínaminotransferáza	ALT	6,1	6,0	16,0
2	Albumín	ALB	2,3	2,0	5,8
3	Alfa-Amyláza	AMS	4,8	7,8	15,7
4	Alfa-Amyláza pankreatiká	AMS-pan	5,9	8,0	17,7
5	Alfa-hydroxybutyrát-dehydrogenáza	HBD	6,6	-	13,6
6	Alkalická fosfatáza	ALP	4,8	9,6	17,5
7	Aspartátaminotransferáza	AST	6,0	5,4	15,2
8	Bielkoviny celkové	TP	2,0	1,8	5,2
9	Bilirubín celkový	tBil	12,8	10,0	31,1
10	Bilirubín konjugovaný	dBil	18,4	14,2	44,5
11	Draslík	K	3,6	2,8	8,7
12	Fosfor	P	6,4	4,8	15,3
13	Gama-glutamyltransferáza	GMT	6,9	10,8	22,2
14	Glukóza	Gluc	4,3	3,4	10,4
15	HDL cholesterol	HDL	3,6	5,2	11,1
16	Horčík	Mg	2,7	2,8	7,2
17	Chloridy	Cl	0,9 (1)	0,7 (1)	2,2 (4)
18	Cholesterol	Chol	3,0	4,0	9,0 (10)
19	Cholinesteráza	CHE	5,3	4,7	13,4
20	Kreatinín	Crea	3,2	5,1	10,4
21	Kreatínkináza	CK	5,7	5,8	15,2
22	Kyselina močová	UAC	4,3	4,8	11,9
23	Laktátdehydrogenáza	LD	6,5	6,4	17,0
24	LDL cholesterol	LDL	4,2	6,8	13,6
25	Meď	Cu	3,7	5,4	11,5
26	Močovina	Urea	6,2	5,5	15,7
27	Osmolalita	Osmo	1,0	0,7 (1)	2,3 (3)
28	Sodík	Na	0,5 (1)	0,5 (1)	1,3 (3)
29	Triacylglyceroly	TAG	5,2	5,3	14,0
30	Vápnik	Ca	1,4	1,3	3,6
31	Zinok	Zn	8,3	6,7	20,3
32	Železo	Fe	6,6	4,4	15,3

ZÁVER

Koncepcia biologickej variácie (biologického rozptylu) poskytuje veľmi vhodnú príležitosť pre určenie požiadaviek analytickej kvality pre klinické laboratória na Slovensku.

1. Biologický model je v hierarchii odporúčaní pre odhad analytických kritérií kvality na druhom mieste štokholmskej deklarácie.
2. Biologický model je jednoduchý, zrozumiteľný a vďaka bohatej škále informácií a tabelizovaných dát je ľahko aplikovateľný u mnohých zložiek biologických systémov.
3. Biologický rozptyl je jedinečný pre jedinca, analyt, vzorku a materiál.
4. Intraindividuálna a interindividuálna variácia je geograficky konštantná a poskytuje možnosť využitia všeobecne platných referenčných intervalov.
5. Analytické kritériá kvality odvodené na báze biologickej variácie dobre vyhovujú medicínskym potrebám.
6. Odhad kritérií analytickej kvality podľa biologického modelu je zrozumiteľný a jednoduchý.
7. Požiadavky na analytickú kvalitu založené na biologickom modeli sú profesionálmi všeobecne akceptované.
8. Väčšina krajín má podobné limity ako sú tu navrhované a preto sa dá očakávať, že tieto kritériá, ktoré sú porovnateľné so štandardami kvality v EU (Tab. č. 2) budú aj medzinárodne akceptované.
9. Hore uvedené kritériá sa dajú bez obmedzenia aplikovať vo všetkých typoch klinických laboratórií na Slovensku bez rozdielu na ich veľkosť, typ alebo lokalitu.
10. Bohatá databáza poznatkov a literárnych údajov o biologickej variácii sa dá ľahko použiť na odhad pre dovolený $Bias_A$, prípustnú *zhodnosť* CV_A a prijateľnú *celkovú chybu* TE_A [26, 27].
11. Pre všetky aktuálne zložky biologických systémov možno odvodiť operačné charakteristiky vo všetkých kategóriách analytických kritérií (Príloha).
12. Na začiatok je to vhodné zvolená stratégia určenia národných štandardov analytickej kvality na Slovensku.

Literatúra

1. Hyltoft, Petersen, P., Ricós, C., Stöckl, D., Libeer, J-C., Baadenhuijsen, H., Fraser, C., G., Thienpont, L.: Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. Discussion paper from the members of the external quality assessment (EQA) working group A on the analytical quality goals in laboratory medicine. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 1996, 34, 983-999

Tab. č. 2 Porovnanie limitov celkovej prijateľnej chyby TE_A na Slovensku a niektorých krajinách EU a USA.
 Legenda: SR = Slovensko, LQ = Labquality (Fínsko, Nórsko), ČR = Česká republika, D = Nemecko, DK = Dánsko, UK = Veľká Británia, B = Belgicko

P.č.	Analyt	Skratka	TE_A (%)							
			SR	LQ	ČR	USA	D	DK	UK	B
1	Alanínaminotransferáza	ALT	16	12	21	20	23	41	15	20
2	Albumín	ALB	6	5	9	10	23	4,2	7,5	6,2
3	Alfa-amyláza	AMS	16	12	21	30		11	11	17
4	Alfa-amyláza pankreatická	AMS-pan	18							
5	Alfa-hydroxybutyrátdehydrogenáza	HBD	14							
6	Alkalická fosfatáza	ALP	18	12	21	30	21	10	15	10
7	Aspartátaminotransferáza	AST	15	12	21	20	23	22	12	16
8	Bielkoviny celkové	TP	5	5	9	10	11	4,2	3,9	5,5
9	Bilirubín celkový	tBil	31	12	21	20	26	34	19	24
10	Bilirubín konjugovaný	dBil	44							
11	Draslík	K	9	4	8	10	9,1	8,2	2,9	8
12	Fosfor	P	15	6	15		18	12	7,8	14
13	gama-glutamyltransferáza	GMT	22	12	21		23	22	13	15
14	Glukóza	Gluc	10	6	10	10	15	6,6	7,7	14
15	HDL cholesterol	HDLc	11	10						
16	Horčík	Mg	7	6	12	25	15	3,5	10	9,5
17	Chloridy	Cl	4	2	6	5	8	2,1	2,2	3
18	Cholesterol	CHOL	10	5	10	10	13	8,1	7,6	8,4
19	Cholínesteráza (butyryl)	CHE	13		21		18			
20	Kreatinín	Crea	10	8	15	15		6,6	8,9	8
21	Kreatínkináza	CK	15	12	21	30	20	62	18	20
22	Kyselina močová	Urea	12	8	15	9	26	19	5,7	16
23	Laktátdehydrogenáza	LD	17	12		20	20	12	13	15
24	LDL cholesterol	LDLc	14							
25	Lítium	Li	10		12		12		11	10
26	Meď	Cu	12				18			
27	Močovina	UAC	16	10	18	17	26	13	7,7	15
28	Osmolalita	OSM	3	2						
29	Sodík	Na	3	2	4	2,8	5	0,9	1,6	2
30	Triacylglyceroly	TAG	14	15	15	25	18	34		20
31	Vápnik	Ca	4	3	10	10	11	2,7	4	4,5
32	Zinok	Zn	20							
33	Železo	Fe	15	12	21	20	12	48	15	

- Hyltoft, Petersen, P., Fraser, C., G., Kallner, A., Kenny, D, eds.: Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine. Stockholm April 24-26, 1999. Scand J Clin Lab Invest 1999, 59, 475-585.
- Militký, J.: Statistické techniky v řízení jakosti, Pardubice, TrioByte, 1995, pp. 66
- RICHARDSON, H., GUN-MUNRO, J.: WHAT DOES QUALITY MEAN TO YOU? QMP-LS NEWS ONLINE, JULY 22, 2003, <http://www.qmpls.org/library/newsletters/newsletters.html>
- Fraser, C., G.: Biological Variation. From Principles to Practice. Washington, AACCPress, Washington, 2001, pp. 151
- Westgard, J., O.: Six sigma: Quality design and control processes. <http://www.westgard.com/lesson67.htm>
- Balla, J.: Quality in clinical biochemistry. Lek Obz, 51, 2002, 5, 145-149
- Westgard, J., O.: Assuring quality through Total quality management. <http://westgard.com/essay4.htm>
- Westgard, J., O.: Basic Method Validation. Madison, Westgard Quality Corporation 1999, pp.250
- Westgard, J., O.: Basic QC Practices. Madison, Westgard Quality Corporation 1998, pp.250
- Hyltoft, Petersen, P., Fraser, C., G.: Setting quality standards in clinical chemistry: Can competing models based on analytical, biological, and clinical outcomes be harmonized? Clin Chem 40/10, 1994, 1865-1868
- US Department of Health and Human Services. Medicare, Medicaid, and CLIA Programs: regulations implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Final rule. Fed Regist, 1992, 57, 7002-7186

Príloha: Kritériá pre minimálnu, žiaducu a optimálnu úroveň kvality pre analytickú zhodnosť, bias a celkovú chybu odvodené z biologickej variability [26, 27].

System	Analyte	Biological variation		Minimal specification			Desirable specification			Optimal specification		
		CV _i	CV _e	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A
S-	11-Desoxycortisol	21,3	31,5	16,0	14,3	40,6	10,7	9,5	27,1	5,3	4,8	13,5
S-	17-Hydroxyprogesterone	19,6	52,4	14,7	21,0	45,2	9,8	14,0	30,2	4,9	7,0	15,1
S-	5'Nucleotidase	23,2	19,9	17,4	11,5	40,2	11,6	7,6	26,8	5,8	3,8	13,4
U-	5'-Hidroxiindolacetate, concentration, 24 h	20,3	33,2	15,2	14,6	39,7	10,2	9,7	26,5	5,1	4,9	13,2
S-	á1-Acid Glycoprotein	11,3	24,9	8,5	10,3	24,2	5,7	6,8	16,2	2,8	3,4	8,1
S-	á1-Antichymotrypsin	13,5	18,3	10,1	8,5	25,2	6,8	5,7	16,8	3,4	2,8	8,4
S-	á1-Antitrypsin	5,9	16,3	4,4	6,5	13,8	3,0	4,3	9,2	1,5	2,2	4,6
S-	á1-Globulins	11,4	22,6	8,6	9,5	23,6	5,7	6,3	15,7	2,9	3,2	7,9
U-	á1-Microglobulin, concentration, first morning	33	58	24,8	25,0	65,9	16,5	16,7	43,9	8,3	8,3	22,0
P-	á2-Antiplasmin	6,2	---	4,7	---	---	3,1	---	---	1,6	---	---
S-	á2-Globulins	10,3	12,7	7,7	6,1	18,9	5,2	4,1	12,6	2,6	2,0	6,3
S-	á2-Macroglobulin	3,4	18,7	2,6	7,1	11,3	1,7	4,8	7,6	0,9	2,4	3,8
U-	á2-Microglobulin output, overnight	29	32	21,8	16,2	52,1	14,5	10,8	34,7	7,3	5,4	17,4
S-	á-Amylase	9,5	29,8	7,1	11,7	23,5	4,8	7,8	15,7	2,4	3,9	7,8
S-	á-Amylase (pancreatic)	11,7	29,9	8,8	12,0	26,5	5,9	8,0	17,7	2,9	4,0	8,8
U-	á-Amylase concentration, random	94	46	70,5	39,2	155,6	47,0	26,2	103,7	23,5	13,1	51,9
S-	á-Carotene	35,8	---	26,9	---	---	17,9	---	---	9,0	---	---
S-	á-Tocopherol	13,8	13,3	10,4	7,2	24,3	6,9	4,8	16,2	3,5	2,4	8,1
S-	Acid phosphatase (ACP)	8,9	8	6,7	4,5	15,5	4,5	3,0	10,3	2,2	1,5	5,2
S-	Acid phosphatase tartrate-resistant (TR-ACP)	5,4	13,3	4,1	5,4	12,1	2,7	3,6	8,0	1,4	1,8	4,0
vS-	Acid phosphatase activity, prostatic (PAP)	33,8	---	25,4	---	---	16,9	---	---	8,5	---	---
P-	Activated partial thromboplastine time	2,7	8,6	2,0	3,4	6,7	1,4	2,3	4,5	0,7	1,1	2,2
S-	Adenosine deaminase (ADA)	11,7	25,5	8,8	10,5	25,0	5,9	7,0	16,7	2,9	3,5	8,3
S-	Alanine aminopeptidase	4,1	---	3,1	---	---	2,1	---	---	1,0	---	---
S-	Alanine aminotransferase	24,3	41,6	18,2	18,1	48,1	12,2	12,0	32,1	6,1	6,0	16,0
S-	á-Fetoprotein (non hepatic carcinoma)	12	46	9,0	17,8	32,7	6,0	11,9	21,8	3,0	5,9	10,9
S-	Albumin	3,1	4,2	2,3	2,0	5,8	1,6	1,3	3,9	0,8	0,7	1,9
U-	Albumin, concentration, first morning	36	55	27,0	24,7	69,2	18,0	16,4	46,1	9,0	8,2	23,1
S-	Aldosterone	29,4	40,1	22,1	18,6	55,0	14,7	12,4	36,7	7,4	6,2	18,3
U-	Aldosterone, concentration	32,6	39	24,5	19,1	59,4	16,3	12,7	39,6	8,2	6,4	19,8
S-	Alkaline phosphatase	6,4	24,8	4,8	9,6	17,5	3,2	6,4	11,7	1,6	3,2	5,8
S-	Alkaline phosphatase, bone isoform	5,8	37,4	4,4	14,2	21,4	2,9	9,5	14,2	1,5	4,7	7,1
S-	Alkaline phosphatase, liver	10	27	7,5	10,8	23,2	5,0	7,2	15,4	2,5	3,6	7,7
vS-	Alkaline phosphatase, placental	19,1	---	14,3	---	---	9,6	---	---	4,8	---	---
U-	Ammonia, output	24,7	27,3	18,5	13,8	44,4	12,4	9,2	29,6	6,2	4,6	14,8
S-	Androstendione	11,5	51,1	8,6	19,6	33,9	5,8	13,1	22,6	2,9	6,5	11,3
P-	Angiotensin converting enzyme	12,5	27,7	9,4	11,4	26,9	6,3	7,6	17,9	3,1	3,8	9,0
P-	Antithrombin III	5,2	15,3	3,9	6,1	12,5	2,6	4,0	8,3	1,3	2,0	4,2
S-	Apolipoprotein A1	6,5	13,4	4,9	5,6	13,6	3,3	3,7	9,1	1,6	1,9	4,5
S-	Apolipoprotein B	6,9	22,8	5,2	8,9	17,5	3,5	6,0	11,6	1,7	3,0	5,8
S-	Ascorbic Acid	25,8	22,9	19,4	12,9	44,9	12,9	8,6	29,9	6,5	4,3	15,0
S-	Aspartate aminotransferase	11,9	17,9	8,9	8,1	22,8	6,0	5,4	15,2	3,0	2,7	7,6
S-	β2-Microglobulin	5,9	15,5	4,4	6,2	13,5	3,0	4,1	9,0	1,5	2,1	4,5
S-	Basophile, count	28	54,8	21,0	23,1	57,7	14,0	15,4	38,5	7,0	7,7	19,2
S-	β-Carotene	36	39	27,0	19,9	64,5	18,0	13,3	43,0	9,0	6,6	21,5
S-	β-Criptoxantin	36,7	---	27,5	---	---	18,4	---	---	9,2	---	---
S-	β-Globulins	10,1	9,1	7,6	5,1	17,6	5,1	3,4	11,7	2,5	1,7	5,9
S-	Bilirubin total	25,6	30,5	19,2	14,9	46,6	12,8	10,0	31,1	6,4	5,0	15,5
S-	Bilirubin conjugated	36,8	43,2	27,6	21,3	66,8	18,4	14,2	44,5	9,2	7,1	22,3
S-	CA 125 antigen	29,2	48,2	21,9	21,1	57,3	14,6	14,1	38,2	7,3	7,0	19,1
S-	CA 15,3 antigen	5,7	42,9	4,3	16,2	23,3	2,9	10,8	15,5	1,4	5,4	7,8
S-	CA 19,9 antigen	24,5	93	18,4	36,1	66,4	12,3	24,0	44,3	6,1	12,0	22,1
S-	CA 549 antigen	9,1	33,4	6,8	13,0	24,2	4,6	8,7	16,2	2,3	4,3	8,1

System	Analyte	Biological variation		Minimal specification			Desirable specification			Optimal specification		
		CV _i	CV _g	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A
S-	CA 15,3 antigen	5,7	42,9	4,3	16,2	23,3	2,9	10,8	15,5	1,4	5,4	7,8
S-	CA 19,9 antigen	24,5	93	18,4	36,1	66,4	12,3	24,0	44,3	6,1	12,0	22,1
S-	CA 549 antigen	9,1	33,4	6,8	13,0	24,2	4,6	8,7	16,2	2,3	4,3	8,1
S-	Calcium	1,9	2,8	1,4	1,3	3,6	1,0	0,8	2,4	0,5	0,4	1,2
U-	Calcium, concentration, 24h	27,5	36,6	20,6	17,2	51,2	13,8	11,4	34,1	6,9	5,7	17,1
U-	Calcium, ionized	1,7	2,2	1,3	1,0	3,1	0,9	0,7	2,1	0,4	0,3	1,0
U-	Calcium, output, 24h	26,2	27	19,7	14,1	46,5	13,1	9,4	31,0	6,6	4,7	15,5
S-	Carbohydrate deficient transferrin	7,1	38,7	5,3	14,8	23,5	3,6	9,8	15,7	1,8	4,9	7,8
S-	Carcinoembryonic antigen (CEA)	12,7	55,6	9,5	21,4	37,1	6,4	14,3	24,7	3,2	7,1	12,4
S-	Ceruloplasmin	5,7	11,1	4,3	4,7	11,7	2,9	3,1	7,8	1,4	1,6	3,9
S-	Chloride	1,2	1,5	0,9	0,7	2,2	0,6	0,5	1,5	0,3	0,2	0,7
S-	Cholesterol	6	14,9	4,5	6,0	13,4	3,0	4,0	9,0	1,5	2,0	4,5
S-	Cholinesterase	7	10,4	5,3	4,7	13,4	3,5	3,1	8,9	1,8	1,6	4,5
S-	Cholinesterase, catalitic activity	5,4	10,3	4,1	4,4	11,0	2,7	2,9	7,4	1,4	1,5	3,7
S-	Cholinesterasa, immunoreactive	6,4	---	4,8	---	---	3,2	---	---	1,6	---	---
S-	C3 complement	5,2	15,6	3,9	6,2	12,6	2,6	4,1	8,4	1,3	2,1	4,2
S-	C4 complement	8,9	33,4	6,7	13,0	24,0	4,5	8,6	16,0	2,2	4,3	8,0
P-	Copper	8	19	6,0	7,7	17,6	4,0	5,2	11,8	2,0	2,6	5,9
S-	Copper	4,9	13,6	3,7	5,4	11,5	2,5	3,6	7,7	1,2	1,8	3,8
S-	Cortisol	20,9	45,6	15,7	18,8	44,7	10,5	12,5	29,8	5,2	6,3	14,9
S-	C Peptide	9,3	13,3	7,0	6,1	17,6	4,7	4,1	11,7	2,3	2,0	5,9
S-	C-Propeptide type I procollagen	8,2	17,6	6,2	7,3	17,4	4,1	4,9	11,6	2,1	2,4	5,8
S-	C-Reactive protein	52,6	84,4	39,5	37,3	102,4	26,3	24,9	68,3	13,2	12,4	34,1
U-	C-Telopeptide type I collagen (s-CTX)	9,6	30,6	7,2	12,0	23,9	4,8	8,0	15,9	2,4	4,0	8,0
U-	C-Telopeptide type I collagen	8	35	6,0	13,5	23,4	4,0	9,0	15,6	2,0	4,5	7,8
U-	C-Telopeptide type I collagen/creatinine, first urine	35,1	---	26,3	---	---	17,6	---	---	8,8	---	---
U-	C-Telopeptide type I collagen/creatinine, 2nd morning	24	36,3	18,0	16,3	46,0	12,0	10,9	30,7	6,0	5,4	15,3
S-	Creatine kinase	22,8	40	17,1	17,3	45,5	11,4	11,5	30,3	5,7	5,8	15,2
S-	Creatine kinase MB, %	6,9	42,8	5,2	16,3	24,8	3,5	10,8	16,5	1,7	5,4	8,3
S-	Creatine kinase MB, activity	19,7	24,3	14,8	11,7	36,1	9,9	7,8	24,1	4,9	3,9	12,0
S-	Creatine kinase MB, mass	18,4	61,2	13,8	24,0	46,7	9,2	16,0	31,2	4,6	8,0	15,6
S-	Creatinine	4,3	12,9	3,2	5,1	10,4	2,2	3,4	6,9	1,1	1,7	3,5
Patient-	Creatinine clearance	13,6	13,5	10,2	7,2	24,0	6,8	4,8	16,0	3,4	2,4	8,0
U-	Creatinine, concentration	24	24,5	18,0	12,9	42,6	12,0	8,6	28,4	6,0	4,3	14,2
U-	Creatinine, output	11	23	8,3	9,6	23,2	5,5	6,4	15,4	2,8	3,2	7,7
S-	Cyfra 21-1	21,8	---	16,4	---	---	10,9	---	---	5,5	---	---
P-	Cysteine	5,9	12,3	4,4	5,1	12,4	3,0	3,4	8,3	1,5	1,7	4,1
S-	Dehydroepiandrosterone sulfate	4,2	29,3	3,2	11,1	16,3	2,1	7,4	10,9	1,1	3,7	5,4
U-	Deoxypyridinoline/creatinine, 24h	13,5	17,6	10,1	8,3	25,0	6,8	5,5	16,7	3,4	2,8	8,3
U-	Deoxypyridinoline/creatinine, morning spot	26,5	35,7	19,9	16,7	49,5	13,3	11,1	33,0	6,6	5,6	16,5
P-	Dipeptidyl-peptidase IV	8,2	14,5	6,2	6,2	16,4	4,1	4,2	10,9	2,1	2,1	5,5
P-	Elastase-PI	13,6	16,4	10,2	8,0	24,8	6,8	5,3	16,5	3,4	2,7	8,3
B-	Eosinophils, count	21	76,4	15,8	29,7	55,7	10,5	19,8	37,1	5,3	9,9	18,6
(B)Plat-	Epinephrine	25,3	---	19,0	---	---	12,7	---	---	6,3	---	---
P-	Epinephrine	48,3	---	36,2	---	---	24,2	---	---	12,1	---	---
B-	Erythrocytes, count	3,2	6,1	2,4	2,6	6,5	1,6	1,7	4,4	0,8	0,9	2,2
U-	Estradiol	30,4	---	22,8	---	---	15,2	---	---	7,6	---	---
S-	Estradiol	18,1	19,7	13,6	10,0	32,4	9,1	6,7	21,6	4,5	3,3	10,8
P-	Factor V coagulation	3,6	---	2,7	---	---	1,8	---	---	0,9	---	---
P-	Factor VII coagulation	6,8	19,4	5,1	7,7	16,1	3,4	5,1	10,7	1,7	2,6	5,4
P-	Factor VIII coagulation	4,8	19,1	3,6	7,4	13,3	2,4	4,9	8,9	1,2	2,5	4,4
P-	Factor X coagulation	5,9	---	4,4	---	---	3,0	---	---	1,5	---	---
S-	Ferritine	14,9	13,5	11,2	7,5	26,0	7,5	5,0	17,3	3,7	2,5	8,7
U-	Free estradiol	38,6	---	29,0	---	---	19,3	---	---	9,7	---	---
S-	Free testosterone	9,3	---	7,0	---	---	4,7	---	---	2,3	---	---
U-	Free testosterone	51,7	---	38,8	---	---	25,9	---	---	12,9	---	---

System	Analyte	Biological variation		Minimal specification			Desirable specification			Optimal specification		
		CV _i	CV _g	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A
S-	Free thyroxine (FT4)	7,6	12,2	5,7	5,4	14,8	3,8	3,6	9,9	1,9	1,8	4,9
S-	Free Triiodothyronine (FT3)	7,9	---	5,9	---	---	4,0	---	---	2,0	---	---
S-	Fructosamine	3,4	5,9	2,6	2,6	6,8	1,7	1,7	4,5	0,9	0,9	2,3
S-	Galactosyl hydroxylysine	11,8	25,8	8,9	10,6	25,2	5,9	7,1	16,8	3,0	3,5	8,4
S-	γ-Globulins	14,6	12,3	11,0	7,2	25,2	7,3	4,8	16,8	3,7	2,4	8,4
S-	γ-glutamyltransferase	13,8	41	10,4	16,2	33,3	6,9	10,8	22,2	3,5	5,4	11,1
S-	Globulins, total	5,5	12,9	4,1	5,3	12,1	2,8	3,5	8,0	1,4	1,8	4,0
S-	Glucose	5,7	6,9	4,3	3,4	10,4	2,9	2,2	6,9	1,4	1,1	3,5
(B)Erythr-	Glucose-6-phosphate-1-dehydrogenase	32,8	31,8	24,6	17,1	57,7	16,4	11,4	38,5	8,2	5,7	19,2
S-	Glutathione peroxidase	7,2	21,7	5,4	8,6	17,5	3,6	5,7	11,7	1,8	2,9	5,8
S-	Glycated albumin	5,2	10,3	3,9	4,3	10,8	2,6	2,9	7,2	1,3	1,4	3,6
S-	Glycated total protein	0,9	11,6	0,7	4,4	5,5	0,5	2,9	3,7	0,2	1,5	1,8
(B)Hb-	Glycohemoglobin	5,6	---	4,2	---	---	2,8	---	---	1,4	---	---
P, S-	Haptoglobin	20,4	36,4	15,3	15,6	40,9	10,2	10,4	27,3	5,1	5,2	13,6
B-	Hematocrit	2,8	6,4	2,1	2,6	6,1	1,4	1,7	4,1	0,7	0,9	2,0
B-	Hemoglobin	2,8	6,6	2,1	2,7	6,2	1,4	1,8	4,1	0,7	0,9	2,1
B-	Hemoglobin A1c	1,9	4	1,4	1,7	4,0	1,0	1,1	2,7	0,5	0,6	1,3
S-	HDL cholesterol	7,1	19,7	5,3	7,9	16,6	3,6	5,2	11,1	1,8	2,6	5,5
S-	HDL 1 cholesterol	5,5	27,2	4,1	10,4	17,2	2,8	6,9	11,5	1,4	3,5	5,7
S-	HDL 2 cholesterol	15,7	40,7	11,8	16,4	35,8	7,9	10,9	23,9	3,9	5,5	11,9
S-	HDL 3 cholesterol	7	14,3	5,3	6,0	14,6	3,5	4,0	9,8	1,8	2,0	4,9
P-	Homocysteine	9	40,3	6,8	15,5	26,6	4,5	10,3	17,7	2,3	5,2	8,9
S-	Hydroxyproline/creatinine	25,9	38	19,4	17,2	49,3	13,0	11,5	32,9	6,5	5,7	16,4
U-	Hydroxyproline/minute, night urine	36,1	38,8	27,1	19,9	64,5	18,1	13,2	43,0	9,0	6,6	21,5
S-	Hydroxybutyrate dehydrogenase	8,8	---	6,6	---	---	4,4	---	---	2,2	---	---
S-	Immunoglobulin A	5,4	35,9	4,1	13,6	20,3	2,7	9,1	13,5	1,4	4,5	6,8
S-	Immunoglobulin G	4,5	16,5	3,4	6,4	12,0	2,3	4,3	8,0	1,1	2,1	4,0
S-	Immunoglobulin M	5,9	47,3	4,4	17,9	25,2	3,0	11,9	16,8	1,5	6,0	8,4
S-	Immunoglobulins κ chain	4,8	15,3	3,6	6,0	12,0	2,4	4,0	8,0	1,2	2,0	4,0
S-	Immunoglobulins λ chain	4,8	18	3,6	7,0	12,9	2,4	4,7	8,6	1,2	2,3	4,3
S-	Insulin	21,1	58,3	15,8	23,3	49,4	10,6	15,5	32,9	5,3	7,8	16,5
(B)Leuc-	Interferon receptor	14	20	10,5	9,2	26,5	7,0	6,1	17,7	3,5	3,1	8,8
S-	Interleukin-1β	30	36	22,5	17,6	54,7	15,0	11,7	36,5	7,5	5,9	18,2
S-	Interleukin-8	24	31	18,0	14,7	44,4	12,0	9,8	29,6	6,0	4,9	14,8
(B)Leuc-	Iron	26,5	23,2	19,9	13,2	46,0	13,3	8,8	30,7	6,6	4,4	15,3
S-	Lactate dehydrogenase (LDH)	8,6	14,7	6,5	6,4	17,0	4,3	4,3	11,4	2,2	2,1	5,7
S-	Lactate dehydrogenase 1 isoform (LDH1)	6,3	10,2	4,7	4,5	12,3	3,2	3,0	8,2	1,6	1,5	4,1
S-	Lactate dehydrogenase 2 isoform (LDH2)	4,9	4,3	3,7	2,4	8,5	2,5	1,6	5,7	1,2	0,8	2,8
S-	Lactate dehydrogenase 3 isoform (LDH3)	4,8	5,5	3,6	2,7	8,7	2,4	1,8	5,8	1,2	0,9	2,9
S-	Lactate dehydrogenase 4 isoform (LDH4)	9,4	9	7,1	4,9	16,5	4,7	3,3	11,0	2,4	1,6	5,5
S-	Lactate dehydrogenase 5 isoform (LDH5)	12,4	13,4	9,3	6,8	22,2	6,2	4,6	14,8	3,1	2,3	7,4
B-	Lactate	27,2	16,7	20,4	12,0	45,6	13,6	8,0	30,4	6,8	4,0	15,2
P-	Lactoferrin	11,8	23,7	8,9	9,9	24,5	5,9	6,6	16,4	3,0	3,3	8,2
P-	Leukocytes, count	10,9	19,6	8,2	8,4	21,9	5,5	5,6	14,6	2,7	2,8	7,3
S-	LDL Cholesterol	8,3	25,7	6,2	10,1	20,4	4,2	6,8	13,6	2,1	3,4	6,8
S-	LDL Cholesterol (direct)	6,5	---	4,9	---	---	3,3	---	---	1,6	---	---
S-	LDL receptor mRNA	21,5	13,6	16,1	9,5	36,1	10,8	6,4	24,1	5,4	3,2	12,0
S-	Lipase	23,1	33,1	17,3	15,1	43,7	11,6	10,1	29,1	5,8	5,0	14,6
S-	Lipoprotein (a)	8,5	85,8	6,4	32,3	42,9	4,3	21,6	28,6	2,1	10,8	14,3
vvS-	Lutein	23,7	---	17,8	---	---	11,9	---	---	5,9	---	---
S-	Luteinizing hormone	14,5	27,8	10,9	11,8	29,7	7,3	7,8	19,8	3,6	3,9	9,9
S-	Lycopene	43,1	---	32,3	---	---	21,6	---	---	10,8	---	---
B-	Lymphocytes, count	10,4	27,8	7,8	11,1	24,0	5,2	7,4	16,0	2,6	3,7	8,0
(B)Erythr-	Magnesium	5,6	11,3	4,2	4,7	11,7	2,8	3,2	7,8	1,4	1,6	3,9
(B)Leuc-	Magnesium	18,3	16,4	13,7	9,2	31,9	9,2	6,1	21,2	4,6	3,1	10,6
S-	Magnesium	3,6	6,4	2,7	2,8	7,2	1,8	1,8	4,8	0,9	0,9	2,4
U-	Magnesium, concentration, 24h	45,4	37,4	34,1	22,1	78,2	22,7	14,7	52,2	11,4	7,4	26,1

System	Analyte	Biological variation		Minimal specification			Desirable specification			Optimal specification		
		CV _i	CV _g	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A
U-	Magnesium, ionized	1,9	5,1	1,4	2,0	4,4	1,0	1,4	2,9	0,5	0,7	1,5
U-	Magnesium, output, 24h	38,3	37,6	28,7	20,1	67,5	19,2	13,4	45,0	9,6	6,7	22,5
S-	Mucinous carcinoma-associated antigen (MCA)	10,1	39,3	7,6	15,2	27,7	5,1	10,1	18,5	2,5	5,1	9,2
(B)Erythr-	Mean corpuscular hemoglobin (HCM)	1,6	5,2	1,2	2,0	4,0	0,8	1,4	2,7	0,4	0,7	1,3
(B)Erythr-	Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)	1,7	2,8	1,3	1,2	3,3	0,9	0,8	2,2	0,4	0,4	1,1
(B)Erythr-	Mean corpuscular volume (MCV)	1,3	4,8	1,0	1,9	3,5	0,7	1,2	2,3	0,3	0,6	1,2
(B)Plat-	Mean platelet volume (MPV)	4,3	8,1	3,2	3,4	8,8	2,2	2,3	5,8	1,1	1,1	2,9
S-	Myoglobin	13,9	29,6	10,4	12,3	29,5	7,0	8,2	19,6	3,5	4,1	9,8
B-	Monocytes, count	17,8	49,8	13,4	19,8	41,9	8,9	13,2	27,9	4,5	6,6	14,0
U-	N-Acetyl Glucosaminidase, concentration, overnight	48,6	18,4	36,5	19,5	79,6	24,3	13,0	53,1	12,2	6,5	26,5
U-	N-Acetyl Glucosaminidase, output	42,4	18,2	31,8	17,3	69,8	21,2	11,5	46,5	10,6	5,8	23,3
B-	Neutrophiles, count	15,1	32,8	11,3	13,5	32,2	7,6	9,0	21,5	3,8	4,5	10,7
U-	Nitrogen, output	13,9	24,2	10,4	10,5	27,7	7,0	7,0	18,4	3,5	3,5	9,2
B(Plat)-	Norepinephrine	9,5	---	7,1	---	---	4,8	---	---	2,4	---	---
P-	Norepinephrine	19,5	---	14,6	---	---	9,8	---	---	4,9	---	---
S-	N- Propeptide type I procollagen	7,4	---	5,6	---	---	3,7	---	---	1,9	---	---
U-	N- Teloepptide type I collagen /creatinine, first urine	17,2	44,8	12,9	18,0	39,3	8,6	12,0	26,2	4,3	6,0	13,1
S-	Osmolality	1,3	1,2	1,0	0,7	2,3	0,7	0,4	1,5	0,3	0,2	0,8
S-	Osteocalcin	6,3	23,1	4,7	9,0	16,8	3,2	6,0	11,2	1,6	3,0	5,6
U-	Oxalate, concentration	44	18	33,0	17,8	72,3	22,0	11,9	48,2	11,0	5,9	24,1
U-	Oxalate, output	42,5	19,9	31,9	17,6	70,2	21,3	11,7	46,8	10,6	5,9	23,4
B-	pCO2	4,8	5,3	3,6	2,7	8,6	2,4	1,8	5,7	1,2	0,9	2,9
B-	pH [H+]	3,5	2	2,6	1,5	5,8	1,8	1,0	3,9	0,9	0,5	1,9
B-	pH (pH units)	0,2	---	0,2	---	---	0,1	---	---	0,1	---	---
S-	Phosphate	8,5	9,4	6,4	4,8	15,3	4,3	3,2	10,2	2,1	1,6	5,1
U-	Phosphate, concentration	26,4	26,5	19,8	14,0	46,7	13,2	9,4	31,1	6,6	4,7	15,6
U-	Phosphate, output	18	22,6	13,5	10,8	33,1	9,0	7,2	22,1	4,5	3,6	11,0
S-	Phospholipids	6,5	11,1	4,9	4,8	12,9	3,3	3,2	8,6	1,6	1,6	4,3
P-	Plasminogen	7,7	---	5,8	---	---	3,9	---	---	1,9	---	---
B-	Platelet, count	9,1	21,9	6,8	8,9	20,2	4,6	5,9	13,4	2,3	3,0	6,7
B-	Platelet distribution wide	2,8	---	2,1	---	---	1,4	---	---	0,7	---	---
vB-	Plateletcrit	11,9	---	8,9	---	---	6,0	---	---	3,0	---	---
(B)Leuc-	Potassium	13,6	13,4	10,2	7,2	24,0	6,8	4,8	16,0	3,4	2,4	8,0
S-	Potassium	4,8	5,6	3,6	2,8	8,7	2,4	1,8	5,8	1,2	0,9	2,9
U-	Potassium, concentration	27,1	23,2	20,3	13,4	46,9	13,6	8,9	31,3	6,8	4,5	15,6
U-	Potassium, output	24,4	22,2	18,3	12,4	42,6	12,2	8,2	28,4	6,1	4,1	14,2
S-	Prealbumin	10,9	19,1	8,2	8,2	21,7	5,5	5,5	14,5	2,7	2,7	7,2
S-	Procollagen type 1 C-terminal	7,8	---	5,9	---	---	3,9	---	---	2,0	---	---
S-	Procollagen type 1 N-terminal	6,8	18,4	5,1	7,4	15,8	3,4	4,9	10,5	1,7	2,5	5,3
S-	Prolactin (men)	6,9	61,2	5,2	23,1	31,6	3,5	15,4	21,1	1,7	7,7	10,5
P-	Prolyl endopeptidase	16,8	13,9	12,6	8,2	29,0	8,4	5,5	19,3	4,2	2,7	9,7
S-	Protein C	5,8	55,2	4,4	20,8	28,0	2,9	13,9	18,7	1,5	6,9	9,3
P-	Protein S	5,8	63,4	4,4	23,9	31,1	2,9	15,9	20,7	1,5	8,0	10,4
U-	Protein, concentration	39,6	17,8	29,7	16,3	65,3	19,8	10,9	43,5	9,9	5,4	21,8
U-	Protein, output	35,5	23,7	26,6	16,0	59,9	17,8	10,7	40,0	8,9	5,3	20,0
S-	Protein, total	2,7	4	2,0	1,8	5,2	1,4	1,2	3,4	0,7	0,6	1,7
S-	Prostatic specific antigen (PSA)	14	72,4	10,5	27,7	45,0	7,0	18,4	30,0	3,5	9,2	15,0
P-	Prothrombin time	4	6,8	3,0	3,0	7,9	2,0	2,0	5,3	1,0	1,0	2,6
Patient-	Phosphate tubular reabsorption	2,7	3,3	2,0	1,6	4,9	1,4	1,1	3,3	0,7	0,5	1,6
U-	Pyridinoline/creatinine, morning spot	8,7	17,6	6,5	7,4	18,1	4,4	4,9	12,1	2,2	2,5	6,0
B-	Pyruvate	15,2	13	11,4	7,5	26,3	7,6	5,0	17,5	3,8	2,5	8,8
B-	Red cell distribution wide	3,5	5,7	2,6	2,5	6,8	1,8	1,7	4,6	0,9	0,8	2,3
S-	Reticulocyte highly fluorescent, count	10	62	7,5	23,6	35,9	5,0	15,7	24,0	2,5	7,9	12,0

System	Analyte	Biological variation		Minimal specification			Desirable specification			Optimal specification		
		CV _i	CV _g	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A	CV _A	B _A	TE _A
S-	Reticulocyte low fluorescent, count	1,6	4,9	1,2	1,9	3,9	0,8	1,3	2,6	0,4	0,6	1,3
S-	Reticulocyte medium fluorescent, count	13	33	9,8	13,3	29,4	6,5	8,9	19,6	3,3	4,4	9,8
S-	Reticulocyte, count	11	29	8,3	11,6	25,2	5,5	7,8	16,8	2,8	3,9	8,4
S-	Retinol	14,8	18,3	11,1	8,8	27,1	7,4	5,9	18,1	3,7	2,9	9,0
S-	Rheumatoid factor	8,5	24,5	6,4	9,7	20,2	4,3	6,5	13,5	2,1	3,2	6,7
S-	SCC antigen	39,4	35,7	29,6	19,9	68,7	19,7	13,3	45,8	9,9	6,6	22,9
P-	Selenium	12	14	9,0	6,9	21,8	6,0	4,6	14,5	3,0	2,3	7,3
B-	Selenium	12	12	9,0	6,4	21,2	6,0	4,2	14,1	3,0	2,1	7,1
S-	Sex hormone binding globulin (SHBG)	12,1	42,7	9,1	16,6	31,6	6,1	11,1	21,1	3,0	5,5	10,5
(B)Erythr-	Sodium	1,8	12,4	1,4	4,7	6,9	0,9	3,1	4,6	0,5	1,6	2,3
(B)Leuc-	Sodium	51	36,4	38,3	23,5	86,6	25,5	15,7	57,7	12,8	7,8	28,9
S-	Sodium	0,7	1	0,5	0,5	1,3	0,4	0,3	0,9	0,2	0,2	0,4
S-	Sodium Bicarbonate	4,8	4,7	3,6	2,5	8,5	2,4	1,7	5,6	1,2	0,8	2,8
Sweat-	Sodium Chloride	15	25	11,3	10,9	29,5	7,5	7,3	19,7	3,8	3,6	9,8
U-	Sodium, concentration, 24 h	24	26,8	18,0	13,5	43,2	12,0	9,0	28,8	6,0	4,5	14,4
U-	Sodium output, 24 h	28,7	16,7	21,5	12,5	48,0	14,4	8,3	32,0	7,2	4,2	16,0
P-	Soluble CD163	9	35,9	6,8	13,9	25,0	4,5	9,3	16,7	2,3	4,6	8,3
S-	Soluble CD163	4,5	4,5	3,4	2,4	8,0	2,3	1,6	5,3	1,1	0,8	2,7
S-	Superoxide dismutase	17,1	10,5	12,8	7,5	28,7	8,6	5,0	19,1	4,3	2,5	9,6
(B)Erythr-	Superoxide dismutase	12,3	4,9	9,2	5,0	20,2	6,2	3,3	13,5	3,1	1,7	6,7
S-	T3-uptake	4,5	4,5	3,4	2,4	8,0	2,3	1,6	5,3	1,1	0,8	2,7
S-	Testosterone	9,3	23,7	7,0	9,5	21,1	4,7	6,4	14,0	2,3	3,2	7,0
Saliva-	Testosterone	17,3	28,8	13,0	12,6	34,0	8,7	8,4	22,7	4,3	4,2	11,3
U-	Testosterone	25	---	18,8	---	---	12,5	---	---	6,3	---	---
S-	Thyroglobulin	13	25	9,8	10,6	26,7	6,5	7,0	17,8	3,3	3,5	8,9
S-	Tissue polypeptide antigen (TPA)	28,7	40,4	21,5	18,6	54,1	14,4	12,4	36,1	7,2	6,2	18,0
S-	Tissue polypeptide specific antigen (TPS)	36,1	108	27,1	42,7	87,4	18,1	28,5	58,3	9,0	14,2	29,1
S-	Thyroid stimulating hormone (TSH)	19,3	19,7	14,5	10,3	34,2	9,7	6,9	22,8	4,8	3,4	11,4
S-	Thyroxin binding globulin (TBG)	6	6	4,5	3,2	10,6	3,0	2,1	7,1	1,5	1,1	3,5
S-	Thyroxine (T4)	4,9	10,9	3,7	4,5	10,5	2,5	3,0	7,0	1,2	1,5	3,5
S-	Transferrin	3	4,3	2,3	2,0	5,7	1,5	1,3	3,8	0,8	0,7	1,9
S-	Triglyceride	20,9	37,2	15,7	16,0	41,9	10,5	10,7	27,9	5,2	5,3	14,0
U-	Total catecholamines, concentration, 24h	24	32	18,0	15,0	44,7	12,0	10,0	29,8	6,0	5,0	14,9
S-	Triiodothyronine (T3)	8,7	17,2	6,5	7,2	18,0	4,4	4,8	12,0	2,2	2,4	6,0
S-	Tumor Necrosis Factor- α	43	29	32,3	19,4	72,7	21,5	13,0	48,4	10,8	6,5	24,2
U-	Vanilmandelic Acid concentration, 24h	22,2	47	16,7	19,5	47,0	11,1	13,0	31,3	5,6	6,5	15,7
S-	Urate	8,6	17,2	6,5	7,2	17,9	4,3	4,8	11,9	2,2	2,4	6,0
U-	Urate, concentration, 24h	24,7	22,1	18,5	12,4	43,0	12,4	8,3	28,7	6,2	4,1	14,3
U-	Urate, output, 24h	18,5	14,4	13,9	8,8	31,7	9,3	5,9	21,1	4,6	2,9	10,6
S-	Urea	12,3	18,3	9,2	8,3	23,5	6,2	5,5	15,7	3,1	2,8	7,8
U-	Urea, concentration, 24h	22,7	25,9	17,0	12,9	41,0	11,4	8,6	27,3	5,7	4,3	13,7
U-	Urea, output, 24h	17,4	25,4	13,1	11,5	33,1	8,7	7,7	22,1	4,4	3,8	11,0
(B)Eryth	Vitamin B12	5,2	40	3,9	15,1	21,6	2,6	10,1	14,4	1,3	5,0	7,2
(B)Eryth	Vitamin B6	1,4	44	1,1	16,5	18,2	0,7	11,0	12,2	0,4	5,5	6,1
S-	VLDL Cholesterol	27,6	---	20,7	---	---	13,8	---	---	6,9	---	---
P-	Von Willebrand factor	0,001	28,3	0,0	10,6	10,6	0,0	7,1	7,1	0,0	3,5	3,5
S-	Water	3,1	0,1	2,3	1,2	5,0	1,6	0,8	3,3	0,8	0,4	1,7
S-	Zeaxanthine	34,7	---	26,0	---	---	17,4	---	---	8,7	---	---
S-	Zinc	11	14	8,3	6,7	20,3	5,5	4,5	13,5	2,8	2,2	6,8
P-	Zinc	9,3	9,4	7,0	5,0	16,5	4,7	3,3	11,0	2,3	1,7	5,5
P-	Von Willebrand factor	0,001	28,3	0,0	10,6	10,6	0,0	7,1	7,1	0,0	3,5	3,5
S-	Water	3,1	0,1	2,3	1,2	5,0	1,6	0,8	3,3	0,8	0,4	1,7
S-	Zeaxanthine	34,7	---	26,0	---	---	17,4	---	---	8,7	---	---
S-	Zinc	11	14	8,3	6,7	20,3	5,5	4,5	13,5	2,8	2,2	6,8
P-	Zinc	9,3	9,4	7,0	5,0	16,5	4,7	3,3	11,0	2,3	1,7	5,5

13. Skendzel, L., P., Barnett, R., N., Platt, R.: Medically useful criteria for analytic performance of laboratory tests. *Am J Clin Pathol*, 1985, 83, 200-205
14. Fraser, C., G., Hyltoft, Petersen, P., Ricos, C., Haecckel, R.: Proposed quality specifications for the imprecision and accuracy of analytical systems for clinical chemistry. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1992, 30, 311-317
15. Hyltoft, Petersen, P.: Some European approaches to analytical goal-setting. *Westgard QC, Guest Essay*, 1-6, <http://www.westgard.com/guest7.htm>
16. Westgard, J., O., Seehafer, J., J., Barry, P., L.: Allowable imprecision for laboratory tests based on clinical and analytical test outcome criteria. *Clin Chem*, 1994, 40/10, 1909-1914
17. Westgard, J., O.: Charts of operational process specifications („OPspec Charts“) for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing performance criteria. *Clin Chem*, 1992, 38, 1226-1233
18. Grenache, G., D.: Imprecision and Physiological Variation. Impact on uncertainty of clinical laboratory results. *Clinical Laboratory News*, 2004, 3, 12-14
19. Guder, W., G., Narayanan, S., Wisser, H., Zawta, B.: *Sampleas: from the patient to the laboratory. The impact of preanalytical variables on the quality of laboratory results.* GIT Verlag, 1996
20. Fraser, C.: Biological variation data for setting quality specification in laboratory medicine. <http://www.westgard.co/guest12.htm>
21. Ricós, C., Alvarez, V., Cava, F., Garcia-Lario, J., V., Hernández, A., Jimenez, C., V., Minchinela, J., Perich, C., Simón, M.: Integration of data derived from biological variation into the quality management system of medical laboratories. *Accred Qual Assur*, 2004, 9, 128-131
22. Cotlove, E., Harris, E., K., Williams, G., Z.: Biological and analytical components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. III. Physiological and medical implications. *Clin Chem*, 1970, 16, 1028-1032
23. Gowans, E., M., S., Hyltoft, Petersen, P., Blaabjerg, O., Hřrder, M.: Analytical goals for the acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. *Scand J Clin Lab Invest*, 1988, 48, 757-764
24. Hyltoft, Petersen, P., Fraser, C., G., Jorgensen, L., Brandslund, I., Stahl, M., Gowans, MS., E., Libeer, J-C., Ricós, C.: Combination of analytical quality specifications based on biological within- and between-subject variation. *Ann Clin Biochem*, 2002, 39, 543-550
25. Ricós, C., Baadenhuijsen, H., Libeer, J-C., Hyltoft, Petersen, P., Stöckl, D., Thienpont, L., Fraser, C., G.: 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, 159-165
26. Ricos, C., Alvarez, V., Cava, F., Garcia-Lario, J., V., Hernandez, A., Jimenez, C., V., Minchinela, J., Simon, M.: Current databases on biologic variation: pros, cons and progres. *Scand J Clin Lab Invest*, 1999, 59, 491-500
27. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from biologic variation. <http://westgard.com/biodatabase1.htm>

Adresa pre korešpondenciu:

Ing. Ján Balla

FNsP J. A. Reimana

Hollého 20

081 01 Prešov

e-mail: jan.balla@stonline.sk