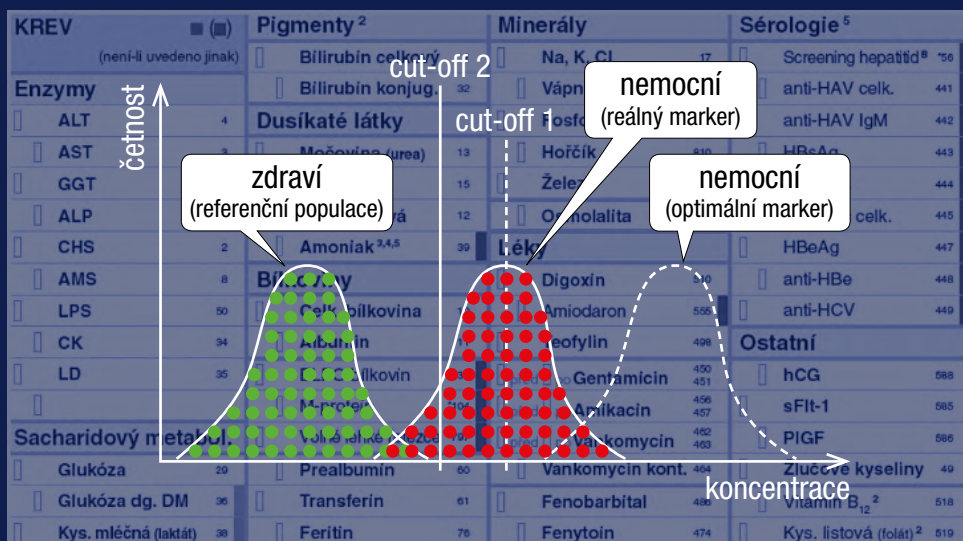


Jaroslav Racek
Daniel Rajdl et al.

KLINICKÁ BIOCHEMIE

Třetí, přepracované a rozšířené vydání



Galén

Klinická biochemie

Vyšlo také v tištěné verzi



Jaroslav Racek, Daniel Rajdl et al.

Klinická biochemie – e-kniha

Copyright © Galén, spol. s r.o.

Všechna práva vyhrazena.
Žádná část této publikace nesmí být rozšiřována
bez písemného souhlasu majitelů práv.

KLINICKÁ BIOCHEMIE

**Jaroslav Racek
Daniel Rajdl et al.**

KLINICKÁ BIOCHEMIE

Třetí, přepracované a rozšířené vydání

Galén

Hlavní autoři a pořadatelé

prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.

Ústav klinické biochemie a hematologie, Lékařská fakulta v Plzni,

Univerzita Karlova; Fakultní nemocnice, Plzeň

Recenzenti

doc. MUDr. Milan Dastych, CSc., MBA

Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice, Brno

doc. MUDr. Bohuslav Matouš, CSc.

Oddělení klinické biochemie a hematologie, Jessenia a.s., Rehabilitační nemocnice, Beroun

Jaroslav Racek, Daniel Rajdl et al.

KLINICKÁ BIOCHEMIE

Třetí, přepracované a rozšířené vydání

Vydalo nakladatelství Galén, Na Popelce 3144/10a, 150 00 Praha 5

Editor nakladatelství Lubomír Houdek

Odpovědná redaktorka Dina Válková

Dokumentace z archivu autorů

Sazba Václav Zukal

Určeno odborné veřejnosti

G 391073

www.galen.cz

Všechna práva vyhrazena.

Tato publikace ani žádná její část nesmějí být reprodukovány, uchovávány v rešeršním systému nebo přenášeny jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, elektronického, fotografického či jiného záznamu) bez písemného souhlasu nakladatelství.

Pořadatelé, autoři i nakladatel vynaložili značné úsilí, aby informace o léčivech odpovídaly stavu znalostí v době zpracování díla. Nakladatel za ně nenese odpovědnost a doporučuje řídit se údaji o doporučeném dávkování a kontraindikacích uvedenými výrobcí v příbalovém letáku příslušného léčivého přípravku. Týká se to především přípravků významněji používaných nebo nově uváděných na trh. V textu jsou používány ochranné obchodní známky léků a dalších produktů. Absence symbolů ochranných známek (®, ™ apod.) neznamená, že jde o nechráněné názvy a značky.

© Galén, 1999, 2006, 2021

ISBN tištěné verze 978-80-7492-545-0

ISBN e-knihy 978-80-7492-747-8 (1. zveřejnění, 2025) (epub)

ISBN e-knihy 978-80-7492-750-8 (1. zveřejnění, 2025) (mobi)

ISBN e-knihy 978-80-7492-746-1 (1. zveřejnění, 2025) (ePDF)

SEZNAM AUTORŮ

prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

Ústav klinické biochemie a hematologie,
Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova;
Fakultní nemocnice Plzeň

MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.

Ústav klinické biochemie a hematologie,
Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova;
Fakultní nemocnice Plzeň

MUDr. Pavel Brož, Ph.D.

Ústav klinické biochemie a hematologie,
Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova;
Fakultní nemocnice Plzeň

MUDr. Roman Cibulka, Ph.D., MBA

Ambulance pro poruchy metabolismu,
Ústav klinické biochemie a hematologie,
Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova;
Fakultní nemocnice Plzeň

MUDr. Jitka Šlechtová

Ústav klinické biochemie a hematologie,
Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova;
Fakultní nemocnice Plzeň

Spolupráce na kazuistikách

MUDr. Karel Balihar, Ph.D. (Kazuistika 20.1)

MUDr. Radka Fuchsová (Kazuistika 19.1)

MUDr. Michal Krčma, Ph.D. (Kazuistika 14.1)

MUDr. Richard Pikner, Ph.D. (Kazuistika 24.1)

prof. MUDr. Ondřej Topolčan, CSc. (Kazuistiky
14.2 až 14.6)

OBSAH

Seznam autorů	7	2.1.2.6. Validace a verifikace analytické metody	42
Úvod k třetímu vydání	19	2.1.2.7. Analytické cíle kvality (performance specification)	43
Zkratky	21	2.1.2.8. Interní hodnocení (kontrola) kvality (IKK, IQC)	43
		2.1.2.9. Externí hodnocení (kontrola) kvality (EHK, EQA)	44
		2.1.2.10. Porovnání dvou metod pro stanovení těže látky	45
		2.1.2.11. Vývoj a zavádění nového laboratorního markeru	46
1. KLINICKÁ BIOCHEMIE – VZNIK A POSTAVENÍ MEZI OSTATNÍMI VĚDNÍMI OBORY	29	2.2. Změny laboratorních výsledků při nemoci	46
<i>(Jaroslav Racek)</i>		2.2.1. Diagnostická senzitivita a diagnostická specifická	49
1.1. Vztah klinické biochemie k ostatním biochemickým oborům	29	2.2.1.1. Určení cut-off hodnoty – ROC křivka	49
1.2. Vznik klinické biochemie a její postavení mezi laboratorními obory	29	2.2.1.2. Pozitivní a negativní prediktivní hodnota testu	50
1.3. Úloha klinického biochemika	30	2.2.1.3. Screeningová metoda	50
		2.2.1.4. Vybrané populační screeningové programy v ČR	51
		2.3. Laboratorní informační systém (LIS)	52
2. POŽADOVÁNÍ A INTERPRETACE LABORATORNÍCH TESTŮ	33	2.3.1. Porovnání dvou po sobě jdoucích měření – kritická diference	52
<i>(Daniel Rajdl)</i>		2.3.2. Kritická hodnota	53
2.1. Zdroje variability laboratorních výsledků	34	3. PREANALYTICKÉ VLIVY NA VÝSLEDEK LABORATORNÍHO VYŠETŘENÍ	55
2.1.1. Biologické variability	34	<i>(Jaroslav Racek)</i>	
2.1.1.1. Referenční rozmezí (interval)	36	3.1. Osoba pacienta	56
2.1.1.2. Analytické vlastnosti metody	37	3.1.1. Faktory neovlivnitelné	56
2.1.2.1. Pravdivost	38		
2.1.2.2. Analytická specifická a interference	38		
2.1.2.3. Preciznost	39		
2.1.2.4. Analytická citlivost a profil preciznosti	40		
2.1.2.5. Nejistota měření	41		

3.1.1.1. Pohlaví	56
3.1.1.2. Rasa, etnická či sociální skupina obyvatel	56
3.1.1.3. Věk	56
3.1.1.4. Cyklické změny	57
3.1.1.5. Gravidita	57
3.1.1.6. Současně probíhající jiná nemoc	57
3.1.1.7. Biologický poločas stanovené látky	57
3.1.1.8. Způsob stanovení referenčních hodnot	58
3.1.2. Faktory ovlivnitelné	58
3.1.2.1. Fyzická aktivita	58
3.1.2.2. Psychický stres	58
3.1.2.3. Vliv potravy, alkoholu a tekutin	58
3.1.2.4. Kouření	59
3.1.2.5. Léky	59
3.1.2.6. Operace	59
3.2. Odběr vzorku	59
3.2.1. Odběr venózní krve	60
3.2.2. Odběr jiných typů krve než venózní	60
3.2.3. Odběrová nádobka	61
3.2.4. Vyšetření z nesrážlivé krve a plazmy	61
3.3. Transport vzorku	62
3.4. Uchování vzorku	63
3.5. Prvotní zpracování a příprava vzorku k analýze	64
3.6. Hemolýza	64

4. ACIDOBAZICKÁ ROVNOVÁHA A OXYGENACE TKÁNÍ67

(Daniel Rajdl)

4.1. Produkce a vylučování vodíkových iontů	67
4.1.1. Pufrý a transport oxidu uhličitého (CO ₂)	68
4.1.2. Úloha ledvin v regulaci ABR	70
4.1.3. Plíce a metabolismus kyslíku	74
4.1.3.1. Ventilace a výměna plynů	75
4.1.3.2. Transport kyslíku a disociační křivka hemoglobinu	76
4.1.4. Úloha dalších orgánů v regulaci ABR	77
4.2. Teorie elektroneutality plazmy	78
4.3. Odběr a stanovení parametrů ABR	80
4.3.1. Odběr krve a transport	80
4.3.2. Vlastní měření acidobazické rovnováhy a krevních plynů	80
4.4. Obecný přístup k hodnocení poruch ABR	81

4.5. Přehled poruch ABR	83
4.5.1. Metabolická acidóza	84
4.5.1.1. Metabolická acidóza se zvýšenou hodnotou AG, normochloremická	84
4.5.1.2. Metabolická acidóza s normální hodnotou AG, hyperchloremická	86
4.5.2. Metabolická alkalóza	87
4.5.2.1. Ztráta žaludeční šťávy	89
4.5.2.2. Podávání diuretik	89
4.5.2.3. Nadbytek mineralokortikoidů	90
4.5.3. Respirační acidóza	91
4.5.4. Respirační alkalóza	92
4.5.5. Kombinované poruchy acidobazické rovnováhy	92
4.5.5.1. Kombinace MAC a MAL	93
4.5.5.2. Kombinace MAC a RAL	93
4.5.5.3. Kombinace několika různých MAC	93
4.5.5.4. Kombinace RAC a MAC	93
4.5.5.5. Kombinace většího počtu poruch	95
4.6. Poznámky k léčbě poruch ABR	95

5. METABOLISMUS VODY, SODÍKU, DRASLÍKU A CHLORIDŮ. OSMOLALITA99

(Daniel Rajdl)

5.1. Stanovení Na⁺, K⁺, Cl⁻	102
5.2. Stanovení osmolality	102
5.3. Vodní bilance a složení tělních tekutin	102
5.3.1. Hypovolémie a základy infuzní terapie	103
5.4. Význam stanovení sodíku	107
5.4.1. Příjem a výdej sodíku	107
5.4.2. Hyponatrémie	107
5.4.2.1. Diagnostický a terapeutický přístup k hyponatrémii	110
5.4.2.2. Poznámky k léčbě hyponatrémie	111
5.4.3. Hypernatrémie	113
5.4.3.1. Poznámky k léčbě hypernatrémie	114
5.5. Význam stanovení draslíku	114
5.5.1. Příjem a výdej draslíku	115
5.5.2. Hypokalémie	116
5.5.3. Hyperkalémie	118
5.6. Význam stanovení chloridů	120
5.6.1. Příjem a výdej chloridů	120
5.6.2. Hyperchlorémie	121
5.6.3. Hypochlorémie	121

6. METABOLISMUS VÁPNIKU, HOŘČÍKU A FOSFORU123 (Jaroslav Racek)

6.1. Metabolismus vápníku (kalcia)	123
6.1.1. Plazmatický vápník	123
6.1.2. Intracelulární vápník	124
6.1.3. Význam vápníku pro organismus.	125
6.1.4. Řízení metabolismu vápníku	125
6.1.4.1. Vitamin D	125
6.1.4.2. Parathormon	126
6.1.4.3. Kalcitonin.	126
6.1.5. Hyperkalcémie	127
6.1.5.1. Hyperparathyreóza.	127
6.1.5.2. Zvýšená mobilizace kostního vápníku.	127
6.1.5.3. Méně časté příčiny hyperkalcémie.	127
6.1.5.4. Pseudohyperkalcémie.	128
6.1.6. Hypokalcémie	128
6.1.6.1. Hypovitaminóza D	128
6.1.6.2. Chronické selhání ledvin	129
6.1.6.3. Hypoparathyreóza	129
6.1.6.4. Nedostatek vápníku v potravě či porucha jeho absorpce	129
6.1.6.5. Další příčiny hypokalcémie	129
6.1.7. Kalciofosfátový metabolismus u chronického selhání ledvin	129
6.1.8. Hyperkalciurie	130
6.2. Metabolismus hořčíku (magnezia)	130
6.2.1. Význam hořčíku pro organismus	130
6.2.2. Hypermagnezémie	130
6.2.3. Hypomagnezémie.	131
6.2.3.1. Nedostatečný příjem či absorpce	131
6.2.3.2. Zvýšené ztráty	131
6.2.3.3. Ostatní příčiny	131
6.2.4. Srovnání vlastností hořčíku, vápníku a draslíku	131
6.3. Metabolismus fosforu	131
6.3.1. Regulace metabolismu fosfátů prostřednictvím FGF-23.	132
6.3.2. Hyperfosfatémie.	132
6.3.3. Hypofosfatémie	133

7. BÍLKOVINY KREVŇÍ PLAZMY135 (Jaroslav Racek)

7.1. Význam plazmatických bílkovin.	135
7.2. Stanovení celkových bílkovin	136
7.3. Elektroforetické typy	136

7.3.1. Typ akutního zánětu	137
7.3.2. Typ chronického zánětu	138
7.3.3. Typ chronické hepatopatie	138
7.3.4. Typ nefrotického syndromu (ztráty bílkovin)	138
7.3.5. Malnutriční typ.	139
7.3.6. Monoklonální hyperimmunoglobulinémie (gamapatie).	139
7.3.7. Vzácnější nálezy v elektroforeze	139
7.3.8. Fyziologické změny elektroforeogramu u dětí a těhotných	139
7.4. Jednotlivé bílkoviny krevní plazmy	140
7.5. Reakce akutní fáze	144
7.5.1. „Pozitivní reaktanty“ akutní fáze zánětu	144
7.5.2. Složky komplementu	144
7.5.3. „Negativní reaktanty“ akutní fáze zánětu	144
7.5.4. Některé nové ukazatele akutního zánětu	145
7.5.4.1. Prokalcitonin (PCT).	145
7.5.4.2. Presepsin	145
7.5.4.3. Další možné markery sepse	145
7.6. Proteomika	145

8. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ U ONEMOCNĚNÍ LEDVIN147 (Daniel Rajdl)

8.1. Odběr moče a preanalytika	147
8.2. Základní vyšetření moče	148
8.2.1. Základní chemické vyšetření moče	148
8.2.2. Morfologické vyšetření moče	149
8.2.2.1. Morfologické složení moče	149
8.2.2.2. Leukocyty, nitrity.	149
8.2.2.3. Hematurie.	150
8.2.2.4. Další složky při morfologickém vyšetření moče	152
8.2.3. Proteinurie	152
8.2.3.1. Přechodná proteinurie	154
8.2.3.2. Ortostatická proteinurie	154
8.2.3.3. Nefrotický syndrom	154
8.3. Příčiny porušené funkce ledvin.	154
8.4. Vyšetření glomerulární filtrace.	155
8.4.1. Kreatinin v séru a výpočty z něj odvozené	156
8.4.2. Cystatin C v séru a výpočty z něj odvozené	158

8.4.3. Rovnice kombinující sérový kreatinin a sérový cystatin C	158
8.4.4. Clearance kreatininu	159
8.4.5. Močovina	159
8.5. Vyšetření tubulárních funkcí	160
8.5.1. Sekrece a resorpce: frakční exkrece nízkomolekulárních látek	161
8.5.2. Osmolalita moče a koncentrační schopnost ledvin.	162
8.5.2.1. Koncentrační test	163
8.5.2.2. Clearance bezelektrolytové vody	164
8.5.3. Acidifikační schopnost ledvin	165
8.5.3.1. pH moče	165
8.5.3.2. Renální tubulární acidózy, acidifikační test	165
8.6. Akutní poškození ledvin	166
8.7. Chronické onemocnění ledvin.	169
8.8. Náhrada funkce ledvin.	170
8.9. Laboratorní vyšetření u urolitiázy	171
<i>(Jaroslav Racek)</i>	
8.9.1. Obecné příčiny urolitiázy.	172
8.9.2. Analýza močového konkrémentu.	172
8.9.3. Metabolické vyšetření nemocného s urolitiázou	174
8.9.3.1. Hyperoxalurie.	174
8.9.3.2. Hyperkalciurie	175
8.9.3.3. Hyperurikosurie	175
8.9.3.4. Hyperfosfaturie	176
8.9.3.5. Renální tubulární acidózy	176
8.9.3.6. Cystinurie.	176

9. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ U ONEMOCNĚNÍ JATER177

(Daniel Rajdl)

9.1. Metody stanovení jaterních testů	177
9.2. Hepatocelulární poškození	179
9.2.1. Alkoholické a nealkoholické ztučnění jater	180
9.2.2. Virové hepatitidy	181
9.2.2.1. Základy sérologie virových hepatitid	182
9.2.3. Hemochromatóza	182
9.2.4. Wilsonova choroba.	182
9.2.5. Primární hepatocelulární karcinom	182
9.2.6. Ischemická a toxická hepatitida.	182
9.2.7. Autoimunitní hepatitidy	182
9.3. Cholestáza	183
9.4. Selhávání jaterních funkcí, funkční testy	184

9.4.1. Ascites, hyponatrémie a akutní poškození ledvin u pacientů s cirhózou	186
9.5. Hyperbilirubinémie	189
9.5.1. Patologický ikterus novorozenců.	191
9.5.2. Gilbertův syndrom	191
9.5.3. Obstrukce žlučových cest.	191
9.5.4. Poškození jaterní buňky	191
9.5.5. Hemolytické anémie, potransfuzní reakce	192

10. VÝŽIVA A JEJÍ PORUCHY195

(Daniel Rajdl)

10.1. Vyšetření stavu výživy	195
10.2. Metabolické bilance	196
10.2.1. Energetická bilance	196
10.2.2. Markery proteosyntézy a dusíková bilance	199
10.3. Vitaminy a stopové prvky	200
10.3.1. Vitaminy.	201
10.3.1.1. Metody stanovení vitaminů	201
10.3.1.2. Vitamin A (retinol, axeroftol).	201
10.3.1.3. Vitamin D (cholecalciferol, ergocalciferol).	202
10.3.1.4. Vitamin E (tokoferol).	202
10.3.1.5. Vitamin K.	202
10.3.1.6. Vitaminy skupiny B	203
10.3.1.7. Kyselina askorbová (vitamin C)	206
10.3.2. Stopové prvky	206
10.3.2.1. Metody stanovení stopových prvků	207
10.3.2.2. Železo (Fe)	207
<i>(Jaroslav Racek)</i>	
10.3.2.3. Měď (Cu)	211
10.3.2.4. Zinek (Zn)	212
10.3.2.5. Selen (Se).	213
10.3.2.6. Jod (I).	213
10.3.2.7. Kobalt (Co)	214
10.3.2.8. Mangan (Mn)	214
10.3.2.9. Molybden (Mo)	214
10.3.2.10. Chrom (Cr)	214
10.3.2.11. Fluor (F)	214
10.3.2.12. Další potenciálně biogenní mikronutrienty	215
10.4. Poruchy výživy	215
10.4.1. Malnutrice, malabsorpce	215
10.4.2. Nutriční podpora	215
10.4.2.1. Perorální, enterální a parenterální výživa.	216
10.4.2.2. Refeeding syndrom	217
10.4.3. Obezita	218

11. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ TRÁVICÍHO ÚSTROJÍ 221

(Daniel Rajdl)

- 11.1. Trávení a vstřebávání potravy 221
- 11.2. Funkční testy 222
- 11.2.1. Dechové testy 222
- 11.3. Žaludek a vyšetření žaludeční šňávy 222
- 11.3.1. Infekce *Helicobacter pylori* 223
- 11.4. Exokrinní funkce pankreatu 224
- 11.4.1. Akutní pankreatitida 224
- 11.4.2. Chronická pankreatitida 227
- 11.5. Onemocnění střev 228
- 11.5.1. Nespecifické střevní záněty 228
- 11.5.2. Bakteriální přerůstání v tenkém střevě 229
- 11.5.3. Malabsorpce laktózy a fruktózy 229
- 11.5.4. Čas průchodu trávicím traktem a permeabilita střeva 230
- 11.5.5. Resorpční křivka železa 230
- 11.5.6. Screening kolorektálního karcinomu 230
- 11.5.7. Screening celiakie 232

12. RIZIKOVÉ FAKTORY ROZVOJE ATEROSKLERÓZY 235

(Roman Cibulka)

- 12.1. Dyslipidémie 237
- 12.1.1. Lipidy, jejich transport, metabolismus a stanovení 237
- 12.1.2. Charakteristika a klasifikace dyslipidemií 241
- 12.1.2.1. Nejdůležitější primární dyslipidémie 242
- 12.1.3. Diagnostika a screening dyslipidemií 247
- 12.1.4. Optimální hodnoty krevních lipidů 248
- 12.2. Kouření (závislost na tabáku) 249
- 12.3. Arteriální hypertenze 249
- 12.4. Stav spojený s hyperglykemií 249
- 12.5. Obezita 249
- 12.6. Nedostatečná fyzická aktivita 251
- 12.7. Další rizikové faktory a markery aterosklerózy 251
- 12.7.1. C-reaktivní protein 251
- 12.7.2. Fibrinogen 251
- 12.7.3. Lipoprotein(a) 251
- 12.7.4. Homocystein 252

- 12.7.5. Sociální a ekonomické faktory, psychický stav 252
- 12.8. Kardiovaskulární riziko a jeho odhad 252
- 12.9. Opatření ke snížení kardiovaskulárního rizika 255
- 12.9.1. Léčba dyslipidemií 255
- 12.9.1.1. Léčba hypercholesterolemie 255
- 12.9.1.2. Léčba hypertriacylglycerolemie 257
- 12.9.1.3. Nové směry ve farmakoterapii DLP 258
- 12.9.1.4. Laboratorní monitorování pacientů léčených hypolipidemiky 258

13. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ V KARDIOLOGII 261

(Daniel Rajdl)

- 13.1. Akutní infarkt myokardu 261
- 13.1.1. Stanovení kardiálních troponinů 262
- 13.1.2. 99. percentil referenční populace 263
- 13.1.3. Časový průběh kardiálních troponinů při AIM a načasování náběrů 263
- 13.1.4. Rozlišení AIM dle etiologie 265
- 13.1.5. Poškození myokardu při dalších onemocněních 265
- 13.1.6. Další laboratorní parametry zvýšené při AIM 267
- 13.2. Srdeční selhání 268

14. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ V ENDOKRINOLOGII 273

(Jaroslav Racek)

- 14.1. Poruchy tvorby hormonů 273
- 14.2. Rozdělení hormonů podle struktury 274
- 14.3. Způsoby stanovení hormonů 274
- 14.3.1. Nepřímé metody 274
- 14.3.2. Stanovení hormonů v moči 274
- 14.3.3. Stanovení hormonů v krvi 274
- 14.3.4. Funkční testy v endokrinologii 275
- 14.4. Hormony hypothalamu, hypofýzy a epifýzy 275
- 14.4.1. Hormony hypothalamu 275
- 14.4.2. Hormony adenohipofýzy 276
- 14.4.3. Hyper- a hypofunkční hypofyzární syndromy 276
- 14.4.4. Hormony neurohypofýzy 277
- 14.4.5. Hormon epifýzy 278

14.5. Hormony štítné žlázy	279	15.3.5. Ostatní specifické typy diabetu	300
14.5.1. Syntéza hormonů štítné žlázy	279	15.4. Genetika diabetu	300
14.5.2. Regulace sekrece hormonů štítné žlázy	279	15.5. Stanovení glukózy v krvi (glykémie)	301
14.5.3. Hyper- a hypothyreóza	280	15.5.1. Druh a konzervace biologického materiálu pro stanovení glykémie	301
14.5.4. Stanovení TSH a thyroidálních hormonů	280	15.5.2. Metody stanovení glykémie	301
14.5.5. Strategie stanovení hormonů štítné žlázy	281	15.6. Diagnostika diabetu	301
14.5.6. Speciální testy	284	15.6.1. Glukózový toleranční test (oGTT)	302
14.5.7. Změny běžných laboratorních parametrů u poruch štítné žlázy	284	15.6.2. Prediabetes	302
14.5.8. Vrozená hypothyreóza a jodurie	285	15.7. Laboratorní kontrola diabetu	303
14.6. Hormony kůry nadledvin	285	15.7.1. Jednorázová glykémie	303
14.6.1. Řízení sekrece a účinek kortizolu	285	15.7.2. Glykemický profil	303
14.6.2. Laboratorní průkaz hyper- a hypokortikalismu	286	15.7.3. Kontinuální monitorování glykémie	303
14.6.3. Hyperfunkce kůry nadledvin	288	15.7.4. Dlouhodobá kompenzace diabetu – glykovaný hemoglobin	303
14.6.4. Hypofunkce kůry nadledvin	288	15.7.5. POCT u diabetu, selfmonitoring nemocného	305
14.6.5. Vrozená hyperplazie nadledvin (dříve adrenogenitální syndrom)	289	15.8. Stanovení inzulínu a C-peptidu	306
14.7. Hormony dřeně nadledvin	290	15.8.1. Kvantifikace inzulínové rezistence	306
14.7.1. Účinek hormonů dřeně nadledvin	290	15.9. Stanovení autoprotilátek	306
14.8. Gonády a pohlavní hormony	291	15.10. Komplikace diabetu	307
14.8.1. Řízení hormonální sekrece a funkce gonád u mužů	291	15.10.1. Akutní komplikace diabetu	307
14.8.2. Příčiny a laboratorní vyšetření hypogonadismu u muže	291	15.10.1.1. Diabetická ketoacidóza	307
14.8.3. Hormonální regulace menstruačního cyklu	291	15.10.1.2. Hyperglykemické hyperosmolální kóma	307
14.8.4. Indikace k hormonálnímu vyšetření ženy	292	15.10.1.3. Hypoglykemické kóma	307
14.8.5. Antimüllerianský hormon	293	15.10.2. Pozdní (chronické) komplikace diabetu	309
14.9. Tkáňové hormony	293	15.10.2.1. Albuminurie – včasné rozpoznání hrozící diabetické nefropatie	309
14.9.1. Cytokiny	293	15.11. Možnosti léčby diabetu	310
		15.11.1. Dieta	310
		15.11.2. Medikamentózní terapie	310
		15.11.3. Transplantace buněk Langerhansových ostrůvků	312
		15.12. Ostatní příčiny hypo- a hyperglykémie	312
15. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ U DIABETU	297		
<i>(Jaroslav Racek)</i>			
15.1. Inzulín, jeho vznik a účinek	298		
15.1.1. Vznik inzulínu	298		
15.1.2. Účinek inzulínu	298		
15.2. Klinické a laboratorní známky diabetu	298		
15.3. Typy diabetu	299		
15.3.1. Diabetes mellitus 1. typu (DM1)	299		
15.3.2. Diabetes mellitus 2. typu (DM2)	299		
15.3.3. Obezita, metabolický syndrom a diabetes	299		
15.3.4. Gestační diabetes mellitus (GDM)	300		
15.3.4.1. Diabetes mellitus a těhotenství	300		
		16. ZÁKLADY TOXIKOLOGIE	315
		<i>(Jaroslav Racek)</i>	
		16.1. Základní pojmy a legislativa	315
		16.1.1. Způsoby intoxikace a účinek jedu	315
		16.1.2. Osud jedu v organismu	316
		16.1.3. Důvody toxikologických vyšetření	317
		16.2. Toxikologické vyšetření	317
		16.2.1. Biologický materiál	317
		16.2.2. Metody a přístrojové vybavení v toxikologii	318

16.2.3. Co se při analýzách prokazuje, ev. stanovuje.	319
16.3. Příklady otrav provázených změnami biochemických parametrů	319
16.3.1. Otrava oxidem uhelnatým	320
16.3.2. Jiné deriváty hemoglobinu neschopné přenášet kyslík	320
16.3.3. Otrava etanolem	320
16.3.4. Otrava metanolem	323
16.3.5. Otrava etylenglykolem.	324
16.3.6. Léčba otravy metanolem a etylenglykolem	324
16.3.7. Otrava léky	325
16.3.8. Otrava pesticidy a herbicidy	326
16.3.9. Otrava kovy	326
16.3.10. Průkaz drog v biologickém materiálu.	326
16.3.11. Otrava rostlinnými jedy	326
16.4. Stanovení hladin léčiv	327
16.5. Indikace ke stanovení hladin léčiv	327
16.5.1. Volba doby odběru krve	327
16.5.2. Farmakokinetické hodnocení	327
16.5.3. Farmakogenetika	328
17. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ V TĚHOTENSTVÍ	331
<i>(Jaroslav Racek)</i>	
17.1. Adaptační reakce organismu na těhotenství.	331
17.2. Změny fyziologických rozmezí laboratorních testů.	332
17.2.1. Změny následkem expanze plazmatického objemu	332
17.2.2. Změny následkem zvýšeného srdečního výdeje a hyperventilace	332
17.2.3. Zvýšení proteosyntézy	332
17.2.4. Změny koncentrace lipidů	333
17.2.5. Metabolismus glukózy	333
17.2.6. Změny ostatních laboratorních parametrů	333
17.3. Diagnostické využití laboratorního vyšetření	334
17.3.1. Prekoncepční období	334
17.3.2. První trimestr	334
17.3.3. Screening závažných vrozených onemocnění plodu	335
17.3.4. Třetí trimestr	337
18. ZVLÁŠTNOSTI LABORATORNÍHO VYŠETŘOVÁNÍ V DĚTSKÉM VĚKU A VE STÁŘÍ	341
<i>(Jaroslav Racek)</i>	
18.1. Zvláštnosti laboratorního vyšetření v dětském věku.	341
18.1.1. Odběr biologického materiálu u novorozenců a malých dětí	341
18.1.2. Metabolické odlišnosti novorozenců a malých dětí	342
18.1.3. Choroby typické pro novorozenecký a dětský věk a jejich laboratorní diagnostika	344
18.2. Klinicko-biochemické vyšetření ve starším věku	346
18.2.1. Vliv stáří na referenční hodnoty.	346
18.2.2. Patologické změny častěji pozorované ve stáří	347
18.2.3. Screening u seniorů	348
19. LABORATORNÍ ZNÁMKY ZHOUBNÉHO NOVOTVARU	349
<i>(Jaroslav Racek)</i>	
19.1. Laboratorní vyšetření u nemocného se zhoubným novotvarem	349
19.2. Definice a dělení tumorových markerů.	350
19.3. Vlastnosti ideálního tumorového markeru.	351
19.3.1. Vysoká orgánová specifita.	351
19.3.2. Vysoká specifita vzhledem k malignímu onemocnění.	351
19.3.3. Vysoká citlivost	351
19.3.4. Korelace mezi výší laboratorního parametru a velikostí nádoru (množstvím nádorových buněk).	351
19.4. Oblasti užití tumorových markerů.	352
19.4.1. Screening zhoubných nádorů	352
19.4.2. Diagnostika zhoubného nádoru	352
19.4.3. Určení stadia nádoru a jeho prognózy.	352
19.4.4. Sledování průběhu choroby a efektu terapie.	352
19.5. Jednotlivé tumorové markery a jejich význam.	353
19.5.1. Onkofetální antigeny	353
19.5.2. Onkoplacentární antigeny	355
19.5.3. Proliferační tumorové markery	355

19.5.4. Enzymy	355
19.5.5. Hormony a jejich metabolity	358
19.5.6. Sérové proteiny	358
19.5.7. Některé další ukazatele zhoubného nádoru.	361
19.5.8. Buněčné tumorové markery	361
19.5.9. Tumorové markery z hlediska orgánového	363

20. DĚDIČNÉ PORUCHY METABOLISMU365

(Jaroslav Racek)

20.1. Principy laboratorní diagnostiky dědičných poruch metabolismu . . .366

20.1.1. Detekce na úrovni substrátu	366
20.1.2. Detekce na úrovni proteinu	366
20.1.3. Detekce na úrovni nukleových kyselin	367

20.2. Příklady jednotlivých dědičných poruch metabolismu368

20.2.1. Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin	368
20.2.2. Dědičné poruchy metabolismu cukrů.	370
20.2.3. Dědičné poruchy metabolismu lipidů – lipidózy	371
20.2.4. Dědičné poruchy metabolismu mukopolysacharidů (mukopolysacharidózy) a mukolipidů (mukolipidózy).	371
20.2.5. Dědičné poruchy metabolismu lipoproteinů	372
20.2.6. Dědičné poruchy metabolismu stopových prvků.	372
20.2.7. Dědičné poruchy metabolismu porfyrinů.	373
20.2.8. Cystická fibróza	373
20.2.9. Dědičné poruchy krevní srážlivosti . . .375	
20.2.10. Příklady dalších dědičných poruch metabolismu	375
20.2.11. Dědičné defekty mitochondriálních genů	376

20.3. Současné možnosti genové terapie376

20.3.1. Náhrada genu <i>in vivo</i>	377
20.3.2. Náhrada genu <i>in vitro</i>	377

21. PORUCHY METABOLISMU PURINŮ379

(Jaroslav Racek)

21.1. Metabolismus a vlastnosti

kyseliny močové379

21.1.1. Vznik kyseliny močové	379
21.1.2. Vlastnosti kyseliny močové, referenční rozmezí v krevním séru. . .379	
21.1.3. Vylučování kyseliny močové	380
21.1.4. Degradace kyseliny močové u ostatních savců	380
21.1.5. Příčiny hyperurikémie	380
21.1.6. Negativní účinky kyseliny močové . .381	
21.1.7. Kyselina močová jako rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění . . .382	
21.1.8. Příčiny hypourikémie.	383
21.1.9. Kyselina močová jako antioxidant. . .383	

22. MOZKOMÍŠNÍ MOK385

(Pavel Brož)

22.1. Indikace k vyšetření

mozkomíšního moku385

22.2. Vzhled mozkomíšního moku386

22.3. Odběr mozkomíšního moku386

22.4. Cytologické vyšetření.386

22.4.1. Stanovení počtu elementů386

22.4.2. Kvalitativní cytologie.387

22.5. Základní biochemické vyšetření . . .389

22.5.1. Laktát389

22.5.2. Glukóza (glykorachie)389

22.5.3. Celková bílkovina (proteinerachie) . .390

22.6. Speciální biochemická vyšetření . . .390

22.6.1. Izoelektrická fokusace391

22.6.2. Albumin391

22.6.3. Posouzení intratékální syntézy imunoglobulinů392

22.6.4. Další speciální biochemická vyšetření.392

22.7. Spektrofotometrie393

22.8. Odlišení mozkomíšního moku a sekretu nosní sliznice.394

22.9. Purulentní a serózní meningitida . .394

23. LABORATORNÍ VÝŠETŘENÍ VÝPOTKU397

(Jaroslav Racek)

24. LABORATORNÍ UKAZATELE KOSTNÍHO METABOLISMU399

(Jaroslav Racek)

24.1. Stavba a metabolismus kosti a jeho poruchy399

24.2. Ukazatele novotvorby kostní tkáně400

24.2.1. Kostní alkalická fosfatáza (bALP).....400

24.2.2. Osteokalcin (OC).....400

24.2.3. Amino- a karboxyterminální
propeptid prokolagenu typu I
(PINP, PICP)401

24.3. Ukazatele kostní resorpce401

24.3.1. Hydroxyprolin401

24.3.2. Pyridinolin a deoxypyridinolin402

24.3.3. Fragmenty kolagenu I402

24.3.4. Tartarát-rezistentní kyselá
fosfatáza (TRACP).....404

24.4. Ukazatele kostního metabolismu u konkrétních chorob404

25. HEMOKOAGULACE405

(Jitka Šlechtová)

25.1. Proteiny koagulačního systému ..405

25.1.1. Prokoagulační faktory407

25.1.1.1. Vitamin K-dependentní
koagulační faktory407

25.1.1.2. Prokoagulační proteiny – kofaktory. .408

25.1.2. Přírodní inhibitory koagulace –
antikoagulační proteiny410

25.2. Analytické principy vyšetřovacích metod v hemokoagulaci411

25.2.1. Metody založené na vzniku
koagula411

25.2.2. Spektrofotometrické metody
využívající chromogenní substráty .411

25.2.3. Průtoková cytometrie.412

25.2.4. Polymerázová řetězová
reakce (PCR)412

25.3. Základní hemokoagulační testy ...412

25.3.1. Tromboplastinový test –
protrombinový test (PT).....412

25.3.2. Mezinárodní normalizovaný
poměr (INR).....412

25.3.3. Aktivovaný parciální
tromboplastinový test (APTT).....413

25.3.4. Trombinový test (TT).....413

25.3.5. Reptilázový test413

25.3.6. Stanovení fibrinogenu413

25.3.7. D-dimery413

26. TRENDY V KLINICKÉ BIOCHEMII (LABORATORNÍ MEDICÍNĚ)415

(Jaroslav Racek)

26.1. Odběr krve a transport materiálu do laboratoře415

26.1.1. Bezpečnostní odběr krve415

26.1.2. Transport potrubní poštou416

26.2. Automatizace a robotizace provozu416

26.3. Centralizace provozu vs. POCT ..416

26.4. Konsolidace laboratorních oborů .417

26.5. Laboratorní medicína založená na důkazech417

26.6. Personalizovaná medicína418

26.7. Podíl laboratoře na screeningových programech419

26.8. Standardizace metod a laboratorních postupů419

26.9. Certifikace a akreditace laboratoří419

26.10. Trendy v analytice420

26.11. Nové biomarkery420

26.12. Harmonizace laboratorní medicíny v mezinárodním měřítku420

26.13. „-omiky“421

26.14. Laboratorní medicína budoucnosti.421

Příloha 1 – Vyjadřování koncentrace roztoků423

(Jaroslav Racek)

Příloha 2 – Přehled referenčních hodnot běžných analytů427

(Jaroslav Racek)

Rejstřík.431

ÚVOD K TŘETÍMU VYDÁNÍ

Dostáváte do ruky třetí, zcela přepracované vydání Klinické biochemie. Je sice pravda, že množství údajů se dá najít na internetu, jejich důvěryhodnost je však mnohdy sporná. Naším cílem bylo proto přinést přehled nejnovějších poznatků z klinické biochemie a věříme, že knihu využijí studující medicíny i jiných zdravotnických oborů, stejně jako lékaři či analytici připravující se na atestaci z klinické biochemie.

Oproti předchozímu vydání, od kterého uplynulo již dlouhých patnáct let, byly některé kapitoly zcela přepracovány, jiné doplněny o nové údaje; starší, již překonané informace byly vypuštěny. Texty kapitol respektují nové poznatky a doporučení v oblasti kardiologie, nefrologie, diabetologie, onkologie a řady

dalších klinických oborů. Přidána byla kapitola o hemokoagulačních faktorech. Nově jsou součástí textu i krátké kazuistiky, které mají za úkol na příkladech z praxe osvětlit fakta popisovaná v textu. Závěr každé kapitoly tvoří přehled literatury, jejímž studiem si zájemce může prohloubit své znalosti; přednost jsme dávali literatuře dobře dostupné.

Těžištěm všech kapitol je klinická interpretace laboratorních výsledků. Metody stanovení jsou zmíněny jen stručně, podrobněji jsou uvedeny pouze tam, kde je to nutné pro pochopení interpretace nálezu.

Za kolektiv autorů

*prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.
MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.*

ZKRATKY

AAS	atomová absorpční spektrofotometrie	AMH	antimülleriánský hormon
AAT	α_1 -antitrypsin	AMP	adenozinmonofosfát
ABP	androgen binding protein	AMS	amyláza
ABR	acidobazická rovnováha	ANP	atriální natriuretický peptid
ACE	angiotenzin-konvertující enzym	anti-DGP	protilátky proti deamidovanému gliadinovému peptidu
ACEI	inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu	anti-HAV	protilátky proti viru hepatitidy B
ACP	kyselá fosfatáza (acid phosphatase)	anti-HBcAg	protilátky proti „core“ antigenu viru hepatitidy B
ACR	albumin creatinine ratio (poměr koncentrace albuminu a kreatininu v moči)	anti-HBeAg	protilátky proti obalovému antigenu viru hepatitidy B
ACTH	adrenokortikotropin	anti-HBsAg	protilátky proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B
ADA	American Diabetes Association	anti-HCV	protilátky proti viru hepatitidy C
ADH	a) antidiuretický hormon (= vazopresin) b) alkoholdehydrogenáza	anti-LKM	liver-kidney microsomal antibodies
AFLD	alkoholické ztučnění jater (alcoholic fatty liver disease)	anti-Tg	protilátky proti thyreoglobulinu
AFP	α_1 -fetoprotein	anti-TGA	protilátky proti tkáňové transglutamináze
AG	anion gap	anti-TPO	protilátky proti thyreoidální peroxidáze
AGE	pokročilé produkty glykace (advanced glycation end-products)	anti-TSHR	protilátky proti TSH receptorům
AI	protilátkový index (antibody index)	AON	průměr normálních hodnot (average of normals)
AIDP	akutní zánětlivá (inflammatory) demyelinizační polyneuropatie	APC	aktivovaný protein C
AIH	autoimunitní hepatitida	API	α_1 -inhibitor proteáz
AIM	akutní infarkt myokardu	apo	apolipoprotein
AIP	aterogenní index plazmy	APRT	adeninfosforibozyltransferáza
AKI	akutní poškození ledvin (acute kidney injury)	APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový test
AL	„amyloid light chain“ amyloidóza	ARB	blokátory receptorů angiotenzinu II (angiotensin receptor blockers)
α_2 -AP	α_2 -antiplazmin	ARDS	akutní syndrom dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
α_2 -MG	α_2 -makroglobulin	ARNI	duální inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilyzinu (angiotensin receptor-neprilysin inhibitors)
ALP	alkalická fosfatáza		
ALT	alaninaminotransferáza		
AMA	antimitochondriální protilátky		

ASMA	protilátky proti hladkým svalovým buňkám (anti smooth muscle antibodies)	CGM	kontinuální monitorování hladiny glukózy (continuous glucose monitoring)
ASO	antisense oligonukleotid	cGMP	cyklický guanozinmonofosfát
AST	aspartátaminotransferáza	CI	konfidenční interval (confidence interval)
AT	antitrombin	CK	kreatinkináza
ATB	antibiotika, antibiotický	CKD	chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)
ATP	adenozintrifosfát	CKD-EPI	Chronic kidney disease – Epidemiologic collaboration (rovnice pro odhad GFR)
B	krev (druh odebraného vzorku, z angl. blood)	CK-MB, BB, MM	kreatinkináza, izoenzym MB, BB, MM
bALP	kostní (bone) alkalická fosfatáza	Cl _{EI}	elektrolytová clearance
BBB	hematoencefalická bariéra (blood-brain barrier, = HEB)	CLIA	chemiluminiscenční imunoanalýza
BE	base excess	CMP	cévní mozková příhoda
BE _{ECT}	base excess extracelulární tekutiny	CNS	centrální nervový systém
β-hCG	beta řetězec choriového gonadotropinu	CoA	koenzym A
β-LPH	beta-lipotropin	COHb	karbonylhemoglobin
BHB	β-hydroxybutyrát	COMP	cartilage oligomeric matrix protein
BHP	benigní hyperplazie prostaty	CRACTES	cancer recurrence analysis, correlation, testing and statistics
BIS	Berlin initiative study (rovnice pro odhad GFR)	CRC	kolorektální karcinom
BMD	hustota kostní tkáně (bone mineral density)	CRH	kortikoliberin (corticotropin releasing hormone)
BMI	body mass index	CRL	délka embrya měřená od temene ke kostrči (crown rump length)
BMR	bazální metabolismus (basal metabolic rate)	CRP	C-reaktivní protein
BNP	mozkový (brain) natiuretický peptid	CSF	a) faktor stimulující kolonie (colony-stimulating factor) b) mozkomíšni mok (cerebrospinal fluid)
BRCA1, BRCA2	tumor-supresorové geny, zvyšující riziko karcinomu prsu (breast cancer)	CSWS	cerebral salt wasting syndrome
CA	nádorové antigeny (cancer/carbohydrate antigen)	CT	výpočetní tomografie (computer tomography)
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát	CTC	cirkulující nádorové buňky (circulating tumor cells)
CBG	kortizol vázající globulin	cTn, cTnI, cTnT	kardiální troponin (I, T)
CD	kritická diference (critical difference) (= LSC, RCV)	CTP	Child-Pugh-Turcotte skóre (pro určení prognózy pacientů s cirhózou jater)
CDS	systém pro podporu rozhodování (clinical decision system)	CTS	cystathionin-β-syntáza
CDT	bezсахaridový transferin (carbohydrate deficient transferrin)	CTV	celková tělesná voda
CE	Conformite Européene	CTx	karboxyterminální cross-links kolagenu
CEA	karcinoembryonální antigen	CV	variační koeficient (coefficient of variation)
CED	chronický deficit energie (chronic energy deficit)	CYFRA 21-1	fragment cytokeratinu 19
CETP	cholesteryl-ester transfer protein	ČIA	Český institut pro akreditaci
CF	cystická fibróza	DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension
cffDNA	nebuněčná DNA plodu (cell-free fetal DNA)	DCP	des-gamma-carboxy-prothrombin
CFTR	cystic fibrosis transmembrane conductance regulator		
CFU	jednotka tvořící kolonie (colony-forming unit)		

DDAVP	1-deamino-8-D-arginin vazopresin (desmopresin, syntetický analog ADH)	EWC	clarance bezelektrolytové vody (electrolyte-free water clearance)
δ-ALA	kyselina δ-aminolevulová	F	faktor (koagulační, za ním je uvedeno číslo faktoru)
DI	diabetes insipidus	Fa	aktivovaný faktor (za F je uvedeno číslo faktoru)
DIC	diseminovaná intravaskulární koagulace	FAD	flavinadenindinukleotid
DIT	dijodtyrozin	FAS	full age spectrum (rovnice pro odhad GFR)
DLP	dyslipoproteinémie	FDP	fibrin-degradační produkty
DM	diabetes mellitus	FE	frakční exkrece
DM1	diabetes mellitus 1. typu	FGF-23	fibroblastový růstový (growth) faktor 23
DM2	diabetes mellitus 2. typu	FH	familární hypercholesterolémie
DMT1	transportér dvojmocných iontů 1	FiO ₂	podíl kyslíku ve vdechovaném vzduchu (fraction of inspired oxygen)
DNA	deoxyribonukleová kyselina	FLC	volné lehké řetězce (free light chains) imunoglobulinů
DPP	dipeptidylpeptidáza	FN	falešně negativní
DRM	dolní referenční mez	FOB	fecal occult blood (= OK)
DS	Downův syndrom	FP	falešně pozitivní
DT	distální tubulus	FPN1	feroportin 1
dUMP	deoxyuridinmonofosfát	FPR	false positive rate (= 1 – specificita)
EAS	European Atherosclerosis Society	FSH	folikulotropin (folicle stimulating hormone)
EASD	European Association for the Study of Diabetes	FT3	volný (free) trijodtyronin
EBM	medicína založená na důkazech (evidence-based medicine)	FT4	volný (free) thyroxin
ECLIA	elektrochemiluminiscenční imunanalýza	G6PD	glukóza-6-fosfátdehydrogenáza
ECT	extracelulární tekutina	GADA	autoprotilátky proti glutamátdekarboxyláze (glutamic acid dextracarboxylase autoantibodies)
EDTA	kyselina etylendiaminotetraoctová (-acetic acid)	GHBT	glucose hydrogen breath test
EFLK	ejekční frakce levé komory	GC	plynová chromatografie (gas chromatography)
EFLM	Evropská federace klinické chemie a laboratorní medicíny (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)	GC-MS	kombinace plynové chromatografie s hmotovým spektrometrem (gas chromatography – mass spectrometry)
EGF	epidermální růstový faktor (epidermal growth factor)	GDM	gestační diabetes mellitus
eGFR	odhadnutá (estimated) glomerulární filtrace	GFR	glomerulární filtrace (glomerular filtration rate)
EGFR	receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor)	GGT	γ-glutamyltransferáza
EHK	externí hodnocení kvality (= EQA)	GH	růstový hormon (growth hormone = STH)
EKG	elektrokardiogram	GHRH	growth hormone releasing hormone
ELF test	Enhanced Liver Fibrosis – test k posouzení jaterní fibrózy	GIP	glukóza-dependentní inzulinotropní polypeptid
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	GIT	gastrointestinální trakt
EMA	protilátky proti endomyziu	GLP	a) glukagonu podobný peptid (glucagon-like peptid) b) good laboratory practice (= SLP)
EPH gestóza	edém, proteinurie, hypertenze	GLUT-1 až 5	glukózový transportér 1–5
EQA	external quality assessment (= EHK)	GMP	guanozinmonofosfát
ERCP	endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie	GnRH	gonadoliberin (gonadotrophin releasing hormone)
ERT	enzyme replacement therapy		
ESC	European Society of Cardiology		
EU	Evropská unie		

GSH	redukovaný glutathion	CHS	cholinesteráza
HAMA	human anti-mouse antibodies	IA	autoprotilátky proti inzulinu (insulin autoantibodies)
HAV	virus hepatitidy A (hepatitis A virus)	IA-A2	autoprotilátky proti intracelulární části tyrozinofosfatázy (insulinoma 2-associated autoantibodies)
Hb	hemoglobin	IBD	zánětlivé onemocnění střeva (inflammatory bowel disease)
HbCN	kyanhemoglobin	IBS	syndrom dráždivého tračníku (irritable bowel syndrome)
HBeAg	obalový (envelope) antigen viru hepatitidy B	ICA	autoprotilátky proti buňkám Langerhansových ostrůvků (islet cells autoantibodies)
HbO ₂	oxyhemoglobin	ICG	indocyaninová zeleň (green)
HBsAg	povrchový antigen viru hepatitidy B	ICT	intracelulární tekutina
HBV	virus hepatitidy B (hepatitis B virus)	ICTP	karboxyterminální telopeptid kolagenu I
hCG	lidský choriový gonadotropin (human chorionic gonadotropin)	IDF	International Diabetes Federation
HCP1	hem carrier protein 1	IDL	lipoproteiny o střední hustotě (intermediate-density lipoproteins)
HCV	virus hepatitidy C (hepatitis C virus)	IDMS	hmotnostní spektrometrie s izotopovou dilucí (isotope dilution mass spectrometry)
HDL	lipoproteiny o vysoké hustotě (high-density lipoproteins)	IF	vnitřní faktor (intrinsic factor)
HE	hyponatremická encefalopatie	IFCC	Mezinárodní federace klinické chemie (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)
HE4	human epididymis protein 4	IFG	hraniční glykémie nalačno (impaired fasting glucose)
HEB	hematoencefalická bariéra (= BBB)	IgA	imunoglobulin A
HELLP syndrom	zkratka podle příznaků: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count	IgD	imunoglobulin D
Her-2/neu	human epidermal growth factor receptor 2	IgE	imunoglobulin E
HFCS	high fructose corn syrup	IGF-1	inzulinu podobný růstový faktor 1 (insulin-like growth factor 1)
HFE	hemochromatosis protein	IGFBP-7	insulin-like growth factor binding protein 7
HGPRT	hypoxanthin-guanidinofosforibozyltransferáza	IgG	imunoglobulin G
HIAA	hydroxyindolacetic acid (= HIOK)	IgM	imunoglobulin M
HIOK	kyselina hydroxyindolooctová (= HIAA)	IGT	porušená glukózová tolerance (impaired glucose tolerance)
HIV	human immunodeficiency virus	ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
HLA	human leukocyte antigen	ICHS	ischemická choroba srdeční
HLP	hyperlipoproteinémie	IKK	interní kontrola kvality (= IQC)
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductáza	IL-1	interleukin 1
HMWK	vysokomolekulární kininogen (high-molecular-weight kininogen)	IL-6	interleukin 6
HO	hemoxigenáza	IM	infarkt myokardu
HOMA	homeostatic model assessment	IMP	inozinmonofosfát
Hp	haptoglobin	INR	mezinárodní normalizovaný poměr (international normalized ratio)
hPL	(lidský = human) placentární laktogen	INTP	aminoterminální telopeptid kolagenu I
HPLC	vysokotlaká kapalinná chromatografie (high pressure liquid chromatography)	iPTH	intaktní parathormon
HRM	horní referenční mez	IQC	internal quality control (= IKK)
HRS	hepatorenální syndrom	IR	infračervený (infra red)
hs-CRP	hypersenzitivní CRP (= us-CRP)		
HSL	hormon-senzitivní lipáza		
CHAMP	akutní koronární (C) syndrom, hypertenze (H), arytmie (A), mechanická příčina poškození myokardu (M), plicní embolizace (P)		
CHOPN	chronická obstrukční plicní nemoc		

IREs	iron responsive elements	MAC	metabolická acidóza
IRPs	iron regulation proteins	MAL	metabolická alkalóza
ISE	ionově selektivní elektrody	MALDI-TOF	matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight
ISI	mezinárodní index senzitivity	MALT	difuzní lymfatická tkáň sliznic (mucosa associated lymphoid tissue)
ISO	Mezinárodní organizace pro standardizaci (International Organization for Standardization)	MBP	myelinový bazický protein
iTOKS	imunochemický test okultního krvácení do stolice	MCA	antigen mucinózních karcinomů (mucinous carcinoma associated antigen)
IVD MD	<i>in vitro</i> diagnostic – medical devices	MCT	triacylglyceroly se středně dlouhým řetězcem (medium-chain triglycerides)
IVF	<i>in vitro</i> fertilization	MDMA	3,4-metylendioxymetamfetamin (extáze)
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes	MDRD	Modification of Diet in Renal Disease (rovnice pro odhad GFR)
KIS	klinický informační systém	MedPed	Make early diagnoses to Prevent early deaths in Medical Pedigrees (data-báze pro pacienty s familiární hypercholesterolemí)
K-ras	protoonkogen (zkratka z Kirsten rat sarcoma virus)	MEGX test	test s monoetylglycinxylidem k posouzení funkce jater
KV	kardiovaskulární	MELD	Model for End-Stage Liver Disease (skóre k hodnocení prognózy pacientů s cirhózou)
KVO	kardiovaskulární onemocnění	MEN	mnohočetná endokrinní neoplazie
L2, L3, L5	2. 3., 5. lumbální (bederní) obratel	MEOS	mikrosomální etanol oxidující systém
LADA	latentní autoimunitní diabetes dospělých (latent autoimmune diabetes in adults)	metHb	methemoglobin
LASA	kyselina sialová vázaná na lipidy (lipid-associated sialic acid)	MGP	matrix gla protein
LATS	long-acting thyroid stimulator	MGUS	monoklonální gamapatie neurčeného významu (monoclonal gammopathy of undetermined significance)
LCAT	lecitincholesterolacyltransferáza	MHC	hlavní histokompatibilní komplex (major histocompatibility complex)
LC-MS	kapalinová chromatografie s hmotnostním spektrometrem (liquid chromatography – mass spectrometry)	MINOCA	myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries
LC-MS/MS	kapalinová chromatografie spojená s tandemovou hmotnostní spektrometrií	miRNA	mikroRNA
LCT	triacylglyceroly s dlouhým řetězcem (long-chain triglycerides)	MIT	monojodtyrozin
LD	laktátdehydrogenáza	MK	mastné kyseliny
LD ₅₀	50% letální dávka	M-komponenta	M zkratka z myelomová
LDL	lipoproteiny o nízké hustotě (low-density lipoproteins)	MM	mnohočetný myelom
LDL-R	receptor pro LDL	MODY	diabetes mellitus charakteru diabetu dospělých vzniklý v mládí (maturity onset diabetes of the young)
LDN	léčebna dlouhodobě nemocných	MOF	multiorganové selhání (multi-organ failure)
LATS	long-acting thyroid stimulator	MoM	násobek mediánu (multiple of median)
LH	luteotropin	MPS	a) mukopolysacharidóza b) mononukleárový fagocytový systém
LIH	lipémie, iktericita, hemolýza	MR	magnetická rezonance
LIS	laboratorní informační systém	MRCP	cholangiopankreatikografie na magnetické rezonanci
LMWH	nízkomolekulární heparin		
lncRNA	dlouhá nekódující (long non-coding) RNA		
LoB	limit slepého vzorku (limit of blank)		
LoD	limit detekce (limit of detection)		
LoQ	limit kvantifikace (limit of quantification)		
Lp(a)	lipoprotein (a)		
LPS	lipáza		
LSC	least significant change (= CD, RCV)		

mRNA	mediátorová RNA	OAF	faktor aktivující osteoklasty (osteoclast activating factor)
MRZ reakce	Morbilli Rubeola varicela Zoster, průkaz protilátek IgG proti neurotropním virům	OC	osteokalcin
MS	a) hmotnostní spektrometrie (mass spectrometry) b) metabolický syndrom	OCTT	čas průchodu zažívacím traktem (orocecal transit time)
MSH	melanotropin	OG	osmolální gap
MTHFR	metylentetrahydrofolátdeduktáza	oGTT	orální glukózový toleranční test
Myc	onkogen (z angl. myelocytomatosis viral oncogene)	OHSS	ovariální hyperstimulační syndrom
NAD ⁺ /NADH	nikotinamiddinukleotid (oxidovaná a redukována forma)	OK	okultní krvácení (ve stolici)
NADP ⁺ /NADPH	nikotinamiddinukleotidfosfát (oxidovaná a redukována forma)	P	plazma (před názvem vyšetření, materiál pro laboratorní vyšetření)
NAFLD	ztučnění jater nezpůsobené alkoholem (non alcoholic fatty liver disease)	p53	protein kódovaný tumor supresorovým genem TP53
NASH	nealkoholická steatohepatitida	PAI-1	inhibitor aktivátoru plazminogenu
NASKL	Národní autorizační středisko klinických laboratoří	PAMP	molekulární vzory na povrchu patogenů (pathogen associated molecular pattern)
ncRNA	nekódující (non-coding) RNA	p _a O ₂	parciální tlak O ₂ v arteriální krvi
NEMK	neesterifikované (volné) mastné kyseliny	PAPP-A	specifický těhotenský protein A (pregnancy-associated plasma protein A)
NGAL	neutrophil gelatinase-associated lipocalin	PAR	physical activity ratio
NGS	sekvenování další generace (next generation sequencing)	PC	protein C
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program	pCO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého
NIPT	neinvazivní prenatální vyšetření (noninvasive prenatal testing)	PCR	a) polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction) b) protein creatinine ratio (poměr koncentrace bílkoviny a kreatininu v moči)
NIS	nemocniční informační systém	PCSK9	proprotein konvertáza subtilisin kexin typu 9
NORIP	Nordic Reference Interval Project	PCT	prokalcitonin
NP	natriuretický peptid	PDGF	destičkový růstový faktor
NPK	nejvýše přípustná koncentrace (toxické látky)	PEG	perkutánní endoskopická gastrostomie
NPR-A	receptor pro natriuretické peptidy A	PEM	proteino-energetická malnutrice
NPV	negativní prediktivní hodnota (negative predictive value)	PET-CT	pozitronová emisní tomografie kombinovaná s výpočetní tomografií
NRDS	syndrom dechové tísně novorozence (neonatal respiratory distress syndrome)	PET-MS	pozitronová emisní tomografie kombinovaná s magnetickou rezonancí
NSAID	nesteroidní antiflogistika, antirevmatika (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)	PF index	hypoxický index (= PaO ₂ /FiO ₂)
NSE	neuron-specifická enoláza	PG	prostaglandiny
NSTEMI	infarkt myokardu bez elevací úseku ST (non-ST-elevation myocardial infarction)	PGI ₂	prostacyklin
NT	nuchální translucence	PHI	index zdraví prostaty (prostate health index)
NT-proBNP	N-terminální fragment proBNP	P _i	anorganický fosfát (phosphate inorganic)
NTx	aminoterminální cross-links kolagenu	PICP	karboxyterminální propeptid prokolagenu I
NYHA	klasifikace dušnosti podle New York Heart Association	PINP	aminoterminální propeptid prokolagenu I
		PIVKA	Proteins Induced by Vitamin K Antagonism
		PKD	polycystic kidney disease
		PIGF	placentární růstový faktor

pNA	4-nitroanilin	S	sérum (před názvem vyšetření, materiál pro laboratorní vyšetření)
pO ₂	parciální tlak kyslíku	SI	1. sakrální obratel
POCT	point-of-care testing	S _a O ₂	saturace hemoglobinu kyslíkem v arteriální krvi
POMC	proopiomelanokortin	SAA	sérový amyloid A
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor	SAAG	serum albumin ascites gradient
PPV	pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)	SCCA	antigen skvamózních buněk (squamous cell cancer antigen)
PRL	prolaktin	SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation Project
proBNP	prekurzor BNP	SD	směrodatná odchylka (standard deviation)
proPSA	prekurzor PSA	SEKK	Systém externí kontroly kvality
PRPP	fosforibozylpyrofosfát	SEM	střední chyba průměru (standard error of mean)
PS	protein S	sFLT-1	soluble-fms-like tyrosine kinase 1
PSA	prostatický specifický antigen	SHBG	sex hormone binding globulin
PT	a) proximální tubulus b) protrombinový test	SI	Mezinárodní systém jednotek (Le Système International d'Unités)
PTH	parathormon	siRNA	small interfering RNA
PTHrP	protein podobný parathormonu (parathormone related protein)	SIAD	syndrom nadměrné antidiurézy
PZ	protein Z	SIADH	syndrom inadequate sekrece antidiuretického hormonu
QF-PCR	kvantitativní fluorescenční PCR	SIBO	bakteriální přerůstání v tenkém střevě (small intestinal bacterial overgrowth)
Quick SOFA	skóre pro diagnostiku (bedside screening) sepsy	SLP	správná laboratorní práce
RAAS	systém renin-angiotensin-aldosteron	SN	správně negativní
RAC	respirační acidóza	SO ₂	saturace hemoglobinu kyslíkem
RAL	respirační alkalóza	SP	správně pozitivní
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa B	SR-B1	scavengerové receptory B1
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand	src	protoonkogen, zkratka ze „sarcoma“
RBP	retinol binding protein	β ₂ -M	β ₂ -mikroglobulin
RCF	relative centrifugal force – rychlost centrifugace vyjádřená jako násobek tíhového zrychlení g	STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
RCV	reference change value (= CD, LSC)	STEMI	akutní infarkt myokardu s elevací ST-úseku (ST-elevation myocardial infarction)
REE	klidový energetický výdej (resting energy expenditure)	sTfR	solubilní transferinové receptory
RES	retikuloendotelový systém	STH	somatotropin (růstový hormon)
RFS	refeeding syndrom	SulfHb	sulfhemoglobin
RNA	ribonukleová kyselina	T ₃	trijodtyronin
ROC	receiver operating characteristics (curve)	T ₄	tyroxin
ROMA	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm	TAFI	trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)	TAG	triacylglyceroly
RQ	respirační kvocient	TAL	silné raménko vzestupné části Henleho kličky = thick ascending limb (of loop of Henle)
RR	referenční rozmezí (reference range)	TAT	turn-around time
RRT	náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy)	TBG	globulin vázající thyroxin (thyroxin binding globulin)
rT3	reverzní trijodtyronin	TC	transkobalamin
RTA	renální tubulární acidóza		
RTG	rentgen		
RZP	rychlá zdravotnická pomoc		

TDM	monitorování hladin léčiv (therapeutic drug monitoring)	TT ₃	celkový (total) trijodthyronin
TEE	celkový energetický výdej (total energy expenditure)	TT ₄	celkový (total) thyroxin
TF	tkáňový faktor	TxA ₂	tromboxan
TFPI	inhibitor tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor)	U	moč (před názvem vyšetření, materiál pro laboratorní vyšetření)
TfR	transferinové receptory	UDP	uridindifosfát
Tg	thyreoglobulin	UE ₃	nekonjugovaný (volný) estriol
TGF-β	transformující růstový faktor β (transforming growth factor-β)	UGA	uracil, guanin, adenin
TGI	thyroid-growth immunoglobulin	UK NEQUAS	United Kingdom National External Quality Assessment Service
TIMP2	tissue inhibitor of metalloproteinase 2	URAT1	transportér kyseliny močové (urátu)
TIPS	transjugulární intrahepatální portosystémový shunt	URL	horní limit referenčních hodnot (upper reference limit)
TK	thymidinkináza	us-CRP	ultrasenzitivní CRP (= hs-CRP)
TLC	chromatografie na tenké vrstvě (thin layer chromatography)	USG	(vyšetření) ultrazvukem (ultrasonographic)
TM	trombomodulin	UV	ultrafialový (ultraviolet)
TMP	thymidinmonofosfát	VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor
TNF-α	tumor nekrotizující faktor alfa	VLDL	lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very-low-density lipoproteins)
TOKS	test na okultní krvácení do stolice	VMA	vanilmandlová kyselina (vanilmandelic acid)
tPA	tkáňový aktivátor plazminogenu	VMK	volné mastné kyseliny
TPA	tkáňový polypeptidový antigen	VVV	vrozené vývojové vady
TPS	specifický tkáňový polypeptidový antigen	vWF	von Willebrandův faktor
TRACP	tartarát-rezistentní kyselá fosfatáza	WHR	waist-hip ratio (poměr obvodu pasu a boků)
TRH	thyreoliberin (thyrotropin releasing hormone)	XO	xantinoxidáza
TSH	thyreotropin	ZnT8A	autoprotilátky proti specifickému transportéru zinku (zinc transporter 8 protein islet autoantibodies)
TSI	thyroid-stimulating immunoglobulin		
TT	trombinový test	ZPI	protein Z-related protease inhibitor

1. KLINICKÁ BIOCHEMIE – VZNIK A POSTAVENÍ MEZI OSTATNÍMI VĚDNÍMI OBORY

1.1. Vztah klinické biochemie k ostatním biochemickým oborům

Obor, který studuje chemické složení organismů a přeměny, které v nich probíhají, jejich regulace a vzájemné vztahy, se nazývá biochemie.

Změny ve složení i v probíhajících přeměnách za nemoci, vedoucí často k hromadění některých metabolitů a chybění jiných i k aktivaci alternativních metabolických pochodů, studuje **patobiochemie**.

Jak biochemie, tak patobiochemie jsou obory teoretické. **Klinická biochemie** je lékařský obor, který při znalosti patobiochemie a na základě stanovení změněné koncentrace substrátů či produktů enzymových dějů, změněné aktivity enzymů a jiných látek v tělesných tekutinách přispívá ke stanovení **diagnózy** onemocnění, jeho **prognózy** i ke kontrole **účinnosti terapie**. Je to tedy jakási aplikace znalostí biochemie a patobiochemie v klinické medicíně. Bez laboratorních výsledků si nelze představit diagnostiku a kontrolu léčby diabetika, včasné stanovení diagnózy infarktu myokardu či správné rozpoznání metabolických změn a jejich léčbu u nemocných v intenzivní péči. V poslední době roste podíl klinické biochemie na screeningových programech k vyhledání závažných chorob či metabolických rizikových faktorů v populaci.

1.2. Vznik klinické biochemie a její postavení mezi laboratorními obory

Klinická biochemie se formovala jako samostatný lékařský obor v padesátých a šedesátých letech minulého století. Nejprve byla součástí interní medicíny; s rostoucím počtem, významem i složitostí klinicko-biochemických vyšetřovacích metod došlo k jejímu osamostatnění organizačním, což bylo vyjádřeno vznikem samostatných oddělení klinické biochemie a samostatné dvoustupňové atestace. Právě tento fakt však stál na začátku období, které lze charakterizovat jako postupné vzdalování se od pacienta. Přílišné zdůrazňování analytické stránky – aniž bych ji podceňoval – vedlo spolu s nezájmem lékařů o tento obor k tomu, že v řadě i velkých nemocnic se klinická biochemie stala pouhým servisem bez jakéhokoli vlivu na indikace a interpretace vyšetření.

Téměř stejně dlouho se ozývají hlasy volající po nápravě a zdůrazňující lékařský charakter oboru. Diskutovalo se, zda trvat na samostatnosti oboru, přiklonit se k interní medicíně, sdružit se s ostatními laboratorními obory atd. Pozitivní je, že se na většině lékařských fakult podařilo prosadit výuku klinické biochemie, i když forma výuky je dosud různá.

Největší změny lze v oboru klinické biochemie pozorovat v průběhu posledních pětadvaceti let. V tomto období jsme byli svědky nesmírného **rozsvoje přístrojové techniky** a nyní si klinickou biochemii bez analyzátorů nedovedeme představit. Mechanizace byla postupně nahrazena automatizací a část laboratorní práce je zajišťována roboty. Kli-

nická biochemie byla a je průkopníkem v zavádění výpočetní techniky do zpracování a interpretace dat. Současně dochází k nesmírnému rozvoji analytických metod, umožňujícímu stanovení stále nových látek a ve stále nižších koncentracích.

V 60. a 70. letech dosáhla vrcholu **enzymová diagnostika**, zkvalitňující rozhodování při odhalování jaterních onemocnění, infarktu myokardu a jiných chorob. Enzymové metody přinesly i specifické stanovení substrátů, které do té doby nebylo možné. Enzymy a později i jiné značky nahradily radioaktivní značku v imunoanalytických metodách. Dalším oborem, který v této době zahájil svůj rozmach, je **vyšetřování vnitřního prostředí**, zejména **acidobazické rovnováhy**. To umožnilo správnou diagnostiku a adekvátní terapii u nejtěžších pacientů na jednotkách intenzivní péče a resuscitačních stanicích.

V 80. letech začal **rozvoj metod imunochemických**, který dosud nedosáhl svého vrcholu. Možnost specifického stanovení nízkých koncentrací antigenů či protilátek vedla ke vzniku a rozvoji nových klinických oborů (např. klinické farmakologie), u jiných oborů posunula diagnostiku a léčbu na kvalitativně vyšší úroveň (endokrinologie, diagnostika a léčba zhoubných novotvarů, alergologie a imunologie, diagnostika infekčních onemocnění aj.). Imunochemické stanovení enzymů jakožto antigenů zvýšilo citlivost a rozšířilo možnosti klinické enzymologie.

Konečně doménou 90. let byla klinická aplikace **metod molekulární biologie (DNA-diagnostiky)**, zejména díky objevu **polymerázové řetězové reakce (PCR)**, ale i dalších metod. Tyto metody se dále rozvíjely i v 21. století, zejména v jeho druhé dekádě, a zcela jistě ještě neřekly své poslední slovo. Umožňují diagnostikovat závažná dědičná onemocnění na úrovni genu, a to vysoce specificky. Svě uplatnění našly i u chorob získaných: infekční agens, např. virus hepatitidy C, HIV nebo covid-19, se dají prokázat již v koncentraci řádově desítek partikulí v 1 ml vzorku. Stanovení infekčního agens pomocí jeho DNA, resp. RNA, je navíc přísně specifické a poskytuje pozitivní nález o několik týdnů dříve než při dosud užívaném stanovení protilátek. Metody se uplatňují i při určení HLA genotypu, což má zásadní význam při výběru vhodného dárce pro transplantaci orgánů, či při identifikaci jedince v soudním lékařství. Bez molekulárněbiologických metod si nemůžeme představit správnou diagnostiku krevních malignit, podle nalezených mutací nádorových genů se řídí léčba nejen hematologických, ale i solidních nádorů.

Pokroky v diagnostice a léčbě jsou dány na jedné straně stále hlubší znalostí regulačních mechanis-

mů, které se uplatňují při aterogenezi, vzniku maligních nádorů či zánětech včetně autoimunitních. Druhým předpokladem je rozvoj přístrojové techniky, který umožnil analýzu dosud obtížně stanovitelných látek. Kromě již zmíněných metod molekulární biologie, včetně tzv. sekvenačních metod, jsou to především chromatografické metody kombinované s hmotnostní spektrometrií.

Na výše uvedených faktech lze demonstrovat, že laboratorní obory, které se původně od sebe vzdalovaly a každý zdůrazňoval svůj objekt zkoumání i svou metodiku, se nyní zase sblíží a setkávají se na molekulární úrovni. Stanovení hormonů, bílkovin krevní plazmy, specifických imunoglobulinů, koagulačních faktorů, hladin léků či tumorových markerů užívá v podstatě stejné metody i stejnou přístrojovou techniku. Z tohoto důvodu nic nebrání tomu, aby i u nás vznikala společná **oddělení laboratorní medicíny**, jak je to běžné v rozvinutých zemích západní Evropy či Ameriky.

Konsolidace laboratorních oborů se stále více uplatňuje i v oblasti výuky. Mnoho univerzit opouští dosud běžné striktní dělení jednotlivých disciplín a přechází ke způsobu výuky, který se zabývá pacientem a rozebírá jeho chorobu současně z hlediska klinického i laboratorního – hledají vztah mezi klinickými známkami onemocnění a jejich laboratorními projevy i mezi jednotlivými laboratorními nálezy navzájem.

Odhaduje se, že laboratorní medicína dnes poskytuje o nemocném více než 70 % údajů, náklady na ni však nepřesahují 2 % rozpočtu pro zdravotnictví; z tohoto pohledu je laboratorní medicína nejen potřebná, ale i velmi efektivní. Úkolem klinických biochemiků i dalších odborníků v laboratorní medicíně je podílet se – ve spolupráci s klinickými kolegy – nejen na správném hodnocení výsledků, ale i na správné indikaci vyšetření. Nezastupitelnou úlohu hrají kliničtí biochemici v edukaci zdravotníků (nové markery, interpretace laboratorních dat) a v klinickém výzkumu.

Trendy v klinické biochemii (a v celé laboratorní medicíně) jsou podrobně popsány v samostatné kapitole (viz kap. 26.).

1.3. Úloha klinického biochemika

Pozice a úkoly zdravotního laboranta i bioanalytika v klinické laboratoři jsou jasné. Jak je to s úlohou lékaře – klinického biochemika? Objevují se názory, že laboratoř bude fungovat a vydávat spolehlivé výsledky i bez něho. Ano, určitě bude – stane se však

pouhým servisem bez jakéhokoliv vztahu k pacientovi.

Má-li klinická biochemie zůstat lékařským oborem, je přítomnost lékaře v oddělení klinické biochemie nutná a nezastupitelná. Lékař – klinický biochemik – musí svým klinickým kolegům pomáhat řešit ty nejsložitější případy, jakými jsou pacienti s těžkými poruchami vnitřního prostředí, orgánovým poškozením, dědičnými poruchami metabolismu. Uplatní se jako člen týmu, zejména v rámci konzultační činnosti. Měl by umět odhadnout rizika rozvoje onemocnění a pomáhat při predikci účinnosti léčby a její kontrole. V laboratorii by měl být schopen navrhovat zavedení nových metod na základě dokonalé znalosti jejich vlastností. Klinický biochemik se uplatní i v ambulanci pro poruchy metabolismu; nejčastěji sleduje nemocné se zvýšeným rizikem aterosklerózy a tvorby močových konkrementů. Lékař – klinický biochemik – školí klinické kolegy s důrazem na interpretaci laboratorních výsledků ve vztahu ke klinickému nálezu a dodržení správných preanalytických podmínek. Na celostátní úrovni je úkolem klinických biochemiků podílet se s lékaři klinických oborů na přípravě doporučení k diagnostice, sledování a léčbě závažných a častých onemocnění.

Mezi úkoly klinických biochemiků ve fakultních nemocnicích patří i příprava budoucích lékařů – výuka klinické biochemie na lékařských fakultách. Podílí se zde i na výzkumné činnosti v rámci aplikovaného výzkumu, opět ve spolupráci s kliniky. S rostoucím počtem „alternativních“ diagnostických a léčebných metod, mnohdy zcela iracionálních a údajně nahrazujících laboratorní testy, stoupá i úloha klinického biochemika pro růst zdravotní gramotnosti populace.

Aby tyto činnosti mohl vykonávat, musí lékař se specializací v klinické biochemii znát principy metabolismu a jeho regulací, a to u zdravých jedinců i za nemoci – to znamená, že musí zvládnout principy biochemie a patobiochemie a samozřejmě klinickou biochemii. Lékař – klinický biochemik – musí ovládat základy přístrojové techniky, znát principy laboratorních metod, ale i preanalytické vlivy na laboratorní vyšetření a možné interference. Zná nejen analytické vlastnosti metod, ale zejména vlastnosti klinické: aby mohl provádět interpretaci výsledků, musí je umět správně zhodnotit, převést číslo na informaci o nemocném. Právě tady by znalosti klinických biochemiků měly převyšovat znalosti klinických kolegů; proto je na zásady správné interpretace výsledků kladen v této monografii tak velký důraz (viz kap. 2.). Během své specializační přípravy se budoucí klinický biochemik seznámí se základy ostatních laboratorních oborů a stává se tak vlastně specialistou v laboratorní medicíně. Získá i jistou klinickou erudici nutnou pro pochopení a správné zhodnocení vztahu výsledků laboratorních metod a klinického obrazu a pro správnou spolupráci s klinickými lékaři.

Doporučená literatura

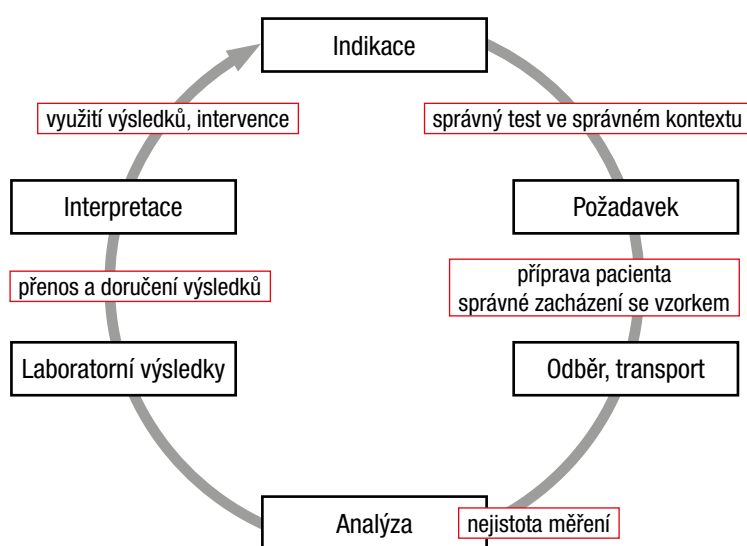
1. Koncepce oboru klinická biochemie. Praha: Česká společnost klinické biochemie 2011. [online]. Dostupné na: <https://www.cskb.cz/liborek-slug/koncepce-oboru/>. Citováno dne 14. 3. 2020.
2. Kricka LJ, Polsky TG, Park JY, Fortina P. The future of laboratory medicine – a 2014 perspective. Clin Chim Acta 2015; 438(1): 284–303.

2. POŽADOVÁNÍ A INTERPRETACE LABORATORNÍCH TESTŮ

Kvalitní péče o pacienta se bez laboratorních výsledků neobejde. Využíváme je pro stanovení diagnózy (např. glykémie pro diagnostiku diabetes mellitus), diferenciální diagnostiku (např. konjugovaný a nekonjugovaný bilirubin při určení příčiny hyperbilirubinémie), určení tíže nemoci (např. glomerulární filtrace odhadnutá ze sérového kreatininu pro určení stadia chronické renální insuficience), monitorování léčby (např. glykémie a ketolátky v moči při léčbě diabetické ketoacidózy nebo stanovení hladin některých antibiotik či antiepileptik) nebo detekci komplikací a nežádoucích účinků léčby (např. aktivita alaninaminotransferázy u pacienta léčeného hepatotoxickými léky), progresu choroby (např. nález albuminurie u diabetické nefropatie), prognózy a odhadu rizika (např. stanovení celkového cholesterolu pro odhad rizika úmrtí na kardiovaskulární cho-

roby), screening (např. stanovení hemoglobinu ve stolici u screeningu kolorektálního karcinomu), ev. pro klinický výzkum (např. zhodnocení klinických vlastností nového biomarkeru) a edukaci zdravotníků.

Základem použití laboratorních výsledků ve prospěch pacienta je racionální klinická úvaha založená na anamnéze a klinickém vyšetření, často doplněném o zobrazovací a jiné instrumentální metody. Od této úvahy zdravotník odvodí výběr vhodných laboratorních testů, za správných podmínek odebere příslušné biologické materiály, vzorky vhodně transportuje do laboratoře, kde se provede příprava vzorku a vlastní stanovení. Jak požadavek, tak i výsledek jsou dnes obvykle doručeny elektronicky (elektronická žádanka, laboratorní a klinický informační systém). Za úspěšné uzavření celého cyklu (od indikace po interpretaci, obr. 2.1.) lze považovat



Obr. 2.1. Informační cyklus laboratorního výsledku a zdroje možných chyb. Procesy v laboratoři jsou pod přísnou kontrolou a kvalita vydávaných výsledků je pravidelně ověřována. Proto lze nejméně chyb očekávat v pre-analytické a postanalytické fázi

pouze situaci, kdy lékař vhodně indikoval test, na základě kvalitního výsledku provedl správný závěr, který adekvátně reflektoval v péči o pacienta (diagnóza, změna léčby ap.). Nejčastější chybou, která vede k poškození pacienta, je neindikování důležitého laboratorního testu. Možnosti chyb v preanalytické fázi jsou rozebrány v kapitole 3. V této kapitole se soustředíme na příčiny variability laboratorních výsledků způsobené fyziologickými vlivy, vlastní analýzou, přítomností nemoci a na zásady správné indikace a interpretace laboratorních dat.

Informační dráha laboratorního výsledku je obvykle výrazně kratší u analýz prováděných přímo u lůžka pacienta, případně přímo pacientem samotným (viz kap. 26.3).

Pokud lékař používá různé panely laboratorních testů (příjmový „screening“, jaterní soubor, ledvinový soubor ap.), měl by je vždy kriticky revidovat a individualizovat dle klinických příznaků pacienta a dle výsledků dalších vyšetření (kazuistika 2.1.).

2.1. Zdroje variability laboratorních výsledků

Hlavním smyslem interpretace laboratorních výsledků je rozhodnout, jestli podkladem naměřených

hodnot jsou chorobné změny v organismu. Proto výsledek porovnááme s očekávanými výsledky u populace bez onemocnění, na které máme podezření (porovnání s horní nebo dolní referenční mezí, ev. s rozhodovací mezí); případně s předchozí hodnotou u téhož pacienta. V ideálním případě by příčinou všech odchylek od referenčních mezí a všech změn u daného pacienta byly chorobné změny (přítomnost nebo vývoj nemoci). V praxi je však příčin variability laboratorních ukazatelů mnohem více (tab. 2.1.), a obvykle se proto výsledky nemocného pacienta částečně překrývají s hodnotami u zcela zdravých lidí.

2.1.1. Biologické variability

Rozlišujeme **intraindividuální variabilitu** a **interindividuální variabilitu**. V případě **intraindividuální variability** jde o rozptyl hodnot u jednoho člověka (např. vlivem denní nebo roční doby, příjmu potravy, změny polohy těla, fyzické námahy). Tuto variabilitu se snažíme minimalizovat standardními podmínkami při náběru (např. ráno, po 12hodinovém lačnění, bez výrazné fyzické námahy, po 15 minutách v klidném sedu), ale eliminovat ji nelze (zdravý organismus udržuje homeostázu měřených markerů v různě širokém intervalu). V případě **interindivi-**

Kazuistika 2.1

32letý muž s celiakií léčenou dietou asi rok navštěvoval svého praktického lékaře s otoky kolem kotníků a opakovanými záněty močových cest. Lékař při jedné z opakovaných návštěv indikoval svůj „obvyklý“ panel laboratorních testů s následujícími výsledky:

Analyt	Výsledek	Referenční rozmezí (RR)	Porovnání s RR
S-Na ⁺	142	137–145 mmol/l	---- * ----
S-K ⁺	4,5	3,6–4,8 mmol/l	---- * ----
S-Cl ⁻	101	98–109 mmol/l	---- * ----
S-glukóza	5,1	3,6–5,6 mmol/l	---- * ----
S-CRP	7	< 5 mg/l	---- * ----
S-celkový cholesterol	8,6	< 5 mmol/l	---- - ---- *

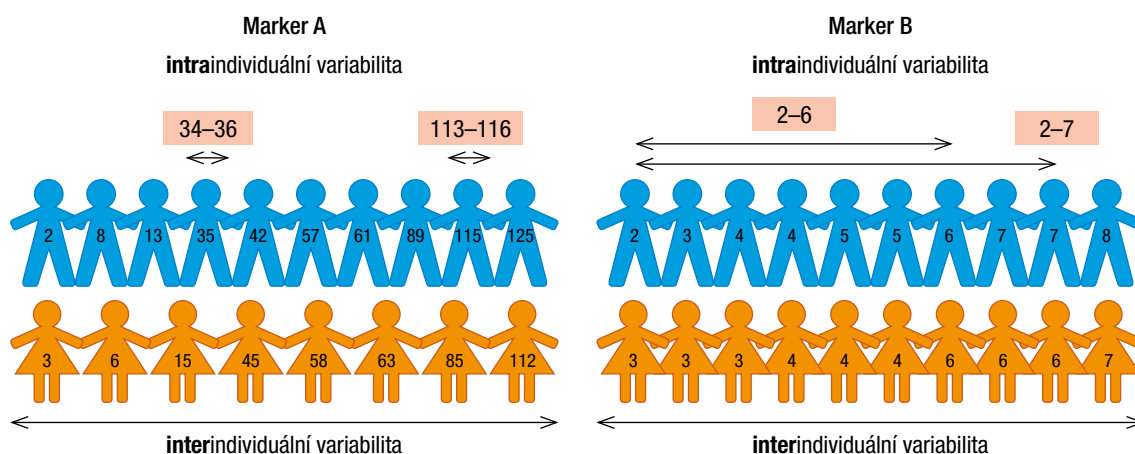
Následně byl pacient hospitalizován pro klidovou dušnost při oboustranné plicní embolizaci. Významná proteinurie (530 g/mol kreatininu) a hypoalbuminémie (23 g/l) potvrdila podezření na nefrotický syndrom. **Komentář:** praktický lékař neindikoval laboratorní testy v kontextu klinických příznaků (otoky kotníků), ale automaticky indikoval „obvyklý“ panel testů. Proto zapomněl indikovat např. vyšetření proteinurie močovým proužkem. Kdyby přítomnost nefrotického syndromu odhalil dříve, mohl by zabránit embolizaci plicnice při tomto trombofilním stavu. Další možnou chybou plynoucí z neracionální indikace laboratorních testů by byla léčba hypercholesterolemie hypolipidemiky (statiny). U tohoto pacienta jde o sekundární dyslipidémii při nefrotickém syndromu (viz kap. 12.1.2.).

Tab. 2.1. Hlavní zdroje variability laboratorních výsledků

Příčina	Příklad
intraindividuální a interindividuální variabilita	vliv pohlaví, věku a rasy (např. sérový kreatinin) vliv polohy těla (např. koncentrace proteinů), cirkadiálních a dalších rytmů (např. hladina kortizolu), příjem potravy (např. glykémie)
chyby v odběru, transportu a zpracování vzorku	odběr krve z kanyly, kam kapala infuze
analytické vlastnosti metody	náhodná (nepreciznost) a systematická (bias) chyba
přítomnost nemoci (poškození orgánů, rizika...)	vysoké TSH u hypothyreózy
přítomnost jiné nemoci	zvýšení kardiálních troponinů při myokarditidě (nejen při akutním infarktu myokardu)

duální variability jde o rozptyl hodnot mezi jednotlivci (např. vlivem pohlaví, rasy, tělesného složení). U většiny markerů je intraindividuální variabilita logicky menší než interindividuální (zejména při dodržení standardních podmínek odběru). Příkladem může být sérový kreatinin – jeho koncentrace je závislá hlavně na množství svalové hmoty (produkce) a na glomerulární filtraci (vylučování). Mezi zdravými jednotlivci jsou významné rozdíly v množství svalové hmoty (tedy v jeho produkci; např. rozdíl v koncentraci sérového kreatininu mezi ženami a muži), ale u jednoho člověka se svalová hmota obvykle významně nemění a u zdravého se tedy ani koncentrace kreatininu v séru příliš měnit nebude. Proto je také u většiny laboratorních markerů lepší sledování jejich vývoje v čase (personalizované vyhodnocení) než porovnávání s referenčním rozmezím nebo rozhodovací mezí platnou pro celou populaci (obr. 2.2.). Marker A má relativně velkou interindividuální variabilitu (hodnoty se výrazně liší mezi jednotlivci), ale malou intraindividuální variabilitu (u jednoho jedince je variabilita hodnot

velmi malá – zdaleka nepokrývá rozpětí hodnot interindividuální variability). Marker B má relativně malou interindividuální variabilitu a velkou intraindividuální variabilitu (rozpětí hodnot u jedince téměř pokrývá rozpětí hodnot mezi jednotlivci). Referenční interval odráží interindividuální variabilitu u „zdravé“ populace (viz dále). Pokud při interpretaci markeru A použijeme porovnání s referenčním intervalem nebo cut-off hodnotou (viz dále), nemusíme zachytit pro jedince významné změny, které svědčí pro přítomnost nemoci. U metody A je tedy vhodnější porovnávat aktuální výsledek s předchozí hodnotou (ne s referenčním intervalem). Naopak většina hodnot mimo referenční interval u markeru B znamená přítomnost nemoci (protože variabilita hodnot u „zdravého“ jedince je obdobná jako interindividuální variabilita – referenční interval). U metody B je tedy porovnání s referenčním intervalem vhodným způsobem interpretace výsledku. Všimněte si, že spíše než absolutní hodnoty biologických variabilit porovnáváme jejich vzájemný poměr.



Obr. 2.2. Biologické variability a jejich vztah k použitelnosti referenčních intervalů. Čísla udávají naměřené hodnoty virtuálních markerů a nemají jednotku měření. Bližší popis v textu

Nicméně použitelnou předchozí hodnotu nemáme často k dispozici (nemáme ji vůbec nebo je příliš stará nebo je z jiné laboratoře a hodnota je nesrovnatelná). Použití horní a dolní referenční meze nebo rozhodovací meze je velmi oblíbené pro svou jednoduchost použití a praktickou uchopitelnost (např. v odborných doporučeních). Příkladem markeru, u kterého referenční rozmezí a cut-off hodnoty používáme a vzhledem k poměru biologických variabilit to není optimální, je sérový kreatinin a z něj odhadnutá glomerulární filtrace (rozhodovací mez 1 ml/s pro chronické onemocnění ledvin) nebo kardiální troponiny při diagnostice akutního infarktu myokardu (rozhodovací meze v diagnostice NSTEMI).

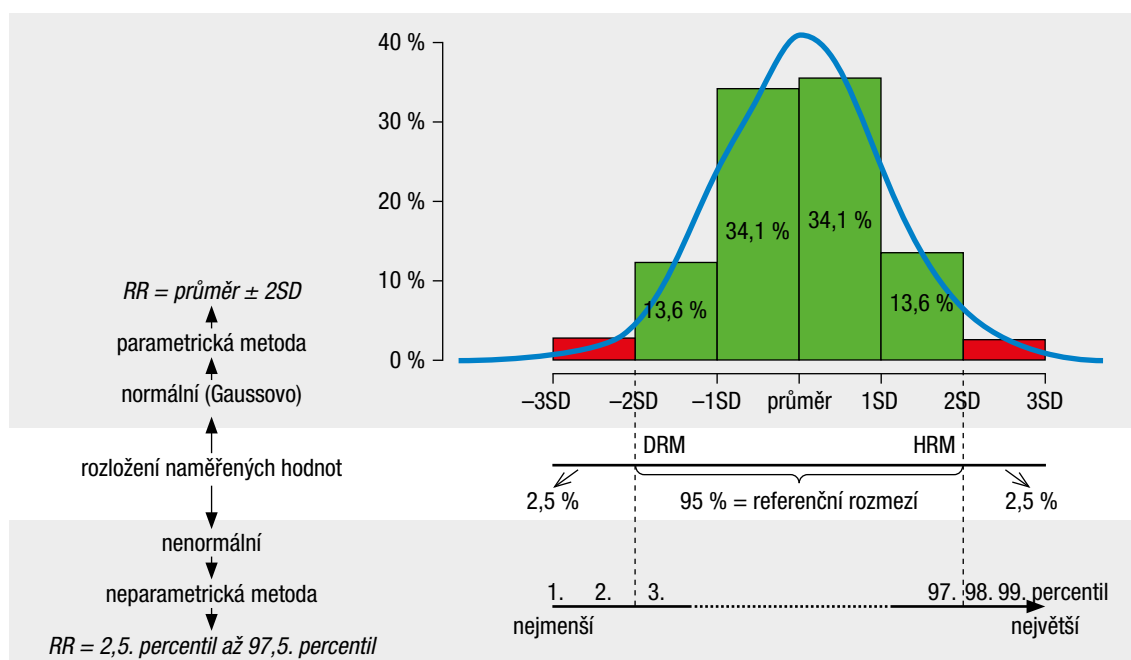
Biologické variability také používáme k nastavení analytických cílů kvality a k určení „kritické difference“ (viz dále). Použitelnost biologických variabilit ztěžují relativně velké rozdíly v publikovaných hodnotách (např. pro triacylglyceroly najdete hodnoty od 2,3 % po 32 %). Evropská federace klinické chemie a laboratorní medicíny (EFLM) vypracovala seznam kritérií, podle kterých lze zhodnotit kvalitu publikovaných biologických variabilit. Variability získané z těch nejvyšších studií pak

najdeme v on-line databázi dostupné z <https://biologicalvariation.eu>

Celkovou biologickou variabilitu (intra- + inter-individuální) můžeme také odhadnout z referenčního rozmezí (viz dále), které obě variability zahrnuje.

2.1.1.1. Referenční rozmezí (interval)

Stanovení referenčního rozmezí (RR) je jasně definovaný statistický postup, jak charakterizovat „zdravou“ populaci (obr. 2.3.). Zdraví však v tomto významu není jednoznačně definováno, proto mluvíme spíše o referenční populaci (ne o zdravé populaci). Obvykle do referenční populace zařazujeme jedince, které považujeme (celkově) za zdravé. Zdraví může být zjišťováno s různou pečlivostí – někdy se spokojíme s údaji z anamnézy a zběžným fyzikálním vyšetřením; v jiných případech však mohou být k potvrzení zdraví nutná různá speciální (např. instrumentální, zobrazovací) vyšetření. Tento postup označujeme jako **přímou metodu** (definujeme zdravé jedince). Jindy, zejména při určování referenčních rozmezí u hospitalizovaných pacientů, zařadíme i jedince nemocné, kteří však nemají chorobu ovliv-



Obr. 2.3. Referenční rozmezí je interval mezi dolní (DRM) a horní referenční mezí (HRM) a pokrývá 95 % zdravé populace. Je tedy zřejmé, že celkem 5 % zdravých lidí je vždy mimo referenční rozmezí (2,5 % má hodnoty nižší než DRM a 2,5 % má hodnoty vyšší než HRM). Podle toho, jaké je statistické rozložení naměřených hodnot, zvolíme postup „určnutí“ dolních a horních 2,5 %. Je-li rozložení „normální“ (Gaussovo), určíme referenční rozmezí jako průměr \pm 2 směrodatné odchylky (metoda určení referenčního rozmezí se pak nazývá parametrická; podmínkou, která musí být splněna, je „normální“ rozložení). Je-li rozložení „nenormální“, seřadíme výsledky od nejmenšího k největšímu a jednoduše oddělíme 2,5 % dole a nahoře (metoda určení referenčního rozmezí se nazývá neparametrická; metoda nevyžaduje žádnou vlastnost rozložení dat a lze ji použít vždy)

ňující aktuálně měřený parametr (např. jinak zdravé pacienty před operací pupeční kýly můžeme použít jako referenční populaci pro sodík v séru). Tento postup označujeme jako **nepřímou metodu** (definujeme jedince bez nemoci).

Pro určení lokálních referenčních rozmezí jsou oblíbenou referenční populací dobrovolní dárci krve. Hlavní nevýhodou je omezené věkové rozpětí (chybí děti a starší lidé). Trendem je však použití velkých, dobře popsanych multicentrických referenčních populací, které poskytují robustnější odhady referenčních intervalů porovnatelných i mezi laboratořemi ve větším geografickém regionu (např. ve střední Evropě). Příkladem takové populace je Nordic Reference Interval Project (NORIP), která zahrnuje více než 3000 probandů (s více než 120 000 laboratorních výsledků) ze severských zemí (Dánsko, Finsko, Norsko, Švédsko, Island). Nevýhodou může být jiné etnické složení (genetické pozadí) populace.

Pro spolehlivé určení referenčního intervalu je obecně požadováno měření od minimálně 120 jedinců v každé skupině (pohlaví, věk, rasa ap., např. liší-li se významně hodnoty u mužů a žen, měla by referenční populace obsahovat 120 mužů a 120 žen). Normální rozložení naměřených hodnot nebo použití robustního algoritmu může teoreticky snížit potřebný počet jedinců. Normální rozložení má jen menšina analytů (např. koncentrace Na^+ , K^+ , Cl^- a dalších minerálů či osmolalita v krevním séru), u většiny analytů křivka znázorňující rozložení četnosti ve vysokých hodnotách klesá pomaleji (tj. křivka má tvar kopce s levou příkrou stěnou a vpravo s pozvolným klesáním; medián je pak menší než aritmetický průměr). Někdy převede toto rozložení na normální

transformace výsledků, např. zlogaritmování. Protože určení referenčního intervalu je statistický postup, při kterém se z výběrové (reprezentativní) populace snažíme odvodit hodnoty v celé populaci, je vhodné uvádět DRM a HRM spolu s 90% (ev. 95%) intervalem spolehlivosti. Pomůže nám to lépe si představit, jak by se asi měnily referenční intervaly, kdybychom měření opakovali na dalších výběrových populacích. Základní statistické pojmy potřebné pro výpočet referenčních intervalů a intervalů spolehlivosti DRM a HRM shrnuje tab. 2.2.

2.1.2. Analytické vlastnosti metody

Dalším zdrojem variability laboratorních výsledků je vlastní měření. Jednotlivé kroky nutné ke změření výsledku shrnuje tab. 2.3. Bez ohledu na to, jak dobrá je laboratoř nebo jak pečlivý je pracovník provádějící analýzu, je každý z kroků měření zatížen chybou. Proto například změření téhož vzorku stejnou metodou na stejném analyzátoru několikrát po sobě vede obvykle k různým výsledkům, různé principy měření (např. imunochemie vs. chromatografie) dávají různé koncentrace téhož analytu, ale i stejné principy metod od různých výrobců (např. měření kardiálního troponinu I) mohou poskytovat odlišné výsledky.

Tyto chyby jsou buď odrazem nedostatečné pravdivosti (trueness; nepravdivě buď vysoké nebo nízké výsledky), nebo výsledkem náhodných chyb při nedostatečné preciznosti (precision; nepředvídatelně vysoké nebo nízké výsledky).

Tab. 2.2. Průměr, směrodatná odchylka (SD), referenční interval a standardní chyba průměru (SEM), 95% interval spolehlivosti (CI). Chceme-li vypočítat interval spolehlivosti u normálně rozložených dat, nejčastěji násobíme parametr rozptylu (SD nebo SEM)

Parametr	Výpočet	Příklad
aritmetický průměr	součet naměřených hodnot/počet měření	naměřené hodnoty: 10,2; 11,4; 9,8; 10,9; 8,1 průměr = $(10,2 + 11,4 + 9,8 + 10,9 + 8,1)/5 = 10,08$
variance	součet druhých mocnin rozdílů měření od průměru/počet měření minus 1	$(10,2 - 10,08)^2 + (11,4 - 10,08)^2 + \dots/4 = 1,61$
směrodatná odchylka (SD)	druhá odmocnina z variance	1,27
variační koeficient (CV)	SD/průměr	$1,27/10,08 = 0,126 = 12,6\%$
referenční interval	průměr \pm 2 SD	$10,08 - 2 \cdot 1,27$ až $10,08 + 2 \cdot 1,27 = 7,54$ až $12,62$
standardní chyba průměru (SEM)	SD/2. odmocnina z počtu měření	$1,27/2 \cdot \text{odmocnina z } 5 = 0,57$
95% interval spolehlivosti DRM	DRM - 2 SEM až DRM + 2 SEM	$7,54 - 2 \cdot 0,57$ až $7,54 + 2 \cdot 0,57 = 6,40$ až $8,68$

Tab. 2.3. Základní kroky při měření laboratorního výsledku a možné chyby

Krok analýzy	Příklad	Možné chyby
příprava a dávkování vzorku a reagensů	centrifugace, pipetování	poškození buněk a vyplavení nitrobuňčného obsahu; nepřesné pipetování
generování signálu	změna zbarvení po enzymové reakci (např. při oxidaci vhodného substrátu)	nespecifita reakce, interference, slabý nebo příliš silný signál
zesílení a detekce signálu	fotonásobič	nedostatečná citlivost detektoru
kalibrace	vztahování ke známé koncentraci měřené látky	chybění mezinárodního standardu → neporovnatelnost výsledků mezi jednotlivými výrobci

2.1.2.1. Pravdivost

Pravdivost vyjadřuje shodu měření se skutečnou hodnotou měřeného analytu. Skutečnou hodnotu určujeme referenční metodou, která má v rámci současných analytických možností nejbližší k pravdě (proto se často označuje termínem cílová koncentrace, target value). V rutinních zdravotnických laboratořích se obvykle referenční metody nepoužívají pro složitost provedení a potřebné nákladné vybavení. Návaznost rutinní metody na referenční metodu by měla být zajištěna nepřerušným řetězcem materiálů odvozených od mezinárodního referenčního materiálu, jehož koncentrace je stanovena referenční metodou. Od referenčního materiálu by tedy měly být odvozeny v rutinní praxi používané kalibrátory (kalibrace metody základně nastaví vztah mezi detekovanou silou signálu a koncentrací měřeného analytu – koncentrace je úměrná síle signálu). Kontroly nemusejí být návazné (roztoky o známé koncentraci analytu, kterými pravidelně kontrolujeme pravdivost i preciznost metody, viz níže interní kontrola kvality). U kontrolních materiálů je důležité, aby svým složením co nejvíce připomínaly reálné vzorky od pacientů (této vlastnosti říkáme komutabilita). Klinicky používaná metoda může poskytovat významně odlišné výsledky u vodného roztoku stanovované látky a u pacientského vzorku se stejnou koncentrací stanovované látky. Stále neuspokojivá je komutabilita u kontrolních materiálů metod, kde se k měření užívá plná krev (např. u osobních glukometrů).

Nepravdivost vyjadřujeme jako **bias**. Obvykle jde o systematickou chybu, která může mít konstantní složku (v celém rozsahu měření jsou výsledky zvýšeny nebo sníženy o stejnou hodnotu) i proporcionalní složku (se stoupající koncentrací stoupá nebo klesá i velikost chyby). Tyto chyby můžeme odstranit lepším nastavením kalibrace.

Bias můžeme určit opakovaným měřením (minimálně 10krát) kontrolního materiálu se známou kon-

centrací (obvykle dvě různé, klinicky relevantní koncentrace) – vypočteme průměr měření a od něj odečteme skutečnou koncentraci. Za skutečnou (referenční) koncentraci považujeme výsledek získaný referenční metodou v referenční laboratoři, průměr ze všech výsledků měření mezilaboratorního porovnávání (viz dále externí hodnocení kvality) nebo průměr z výsledků měření mezilaboratorního porovnávání účastníků používajících stejnou metodu. Měříme za podmínek opakovatelnosti (v sérii – v krátkém časovém intervalu, za stejných podmínek; viz dále tab. 2.4.), abychom minimalizovali nepřeciznost. Bias v tomto pojetí spíše charakterizuje porovnatelnost výsledků mezi laboratořemi (jestli vydávají stejné číselné výsledky) než abstraktní vztah k pravdivé hodnotě.

Bias může mít i náhodnou složku, která je vázána přímo na konkrétní vzorek a je způsobena analytickou nespecifitou (viz kap. 2.1.2.2.). Tuto složku opakovaným měřením referenčního materiálu nezjistíme, ale lze ji popsat měřením patientských vzorků dvěma různými metodami (viz kap. 2.1.2.10.).

2.1.2.2. Analytická specifita a interference

Analytická specifita vypovídá o tom, do jaké míry metoda stanovuje pouze požadovaný analyt. **Výtěžnost** (recovery) je praktickým postupem kvantifikace analytické specifity: do vzorku se přidá známé množství stanovované látky a sleduje se, kolik procent z tohoto množství metoda stanoví. Je-li recovery menší než 100 %, metoda všechny molekuly „nenašla“, je-li větší než 100 %, metoda stanovuje i jiné molekuly, než by měla. Ilustračním příkladem může být orientační imunochemické stanovení benzodiazepinů v moči. Využívá se zde skupinové protilátky proti molekule benzodiazepinů – některé benzodiazepiny (např. diazepam) s ní reagují velmi dobře – pozitivní výsledek zaznamenáme i při relativně nízké koncentraci léku, jiné (midazolam) reagují významně méně – k pozitivitě je při porovnání

s diazepamem nutná vyšší koncentrace léku. Stanovuje-li metoda i jinou látku, než kterou má, říkáme, že tato látka pozitivně interferuje; způsobuje-li přítomnost nějaké látky falešné snížení výsledku, jde o negativní interferenci. Všechny metody jsou testovány na interferenci s triacylglyceroly (lipémie), bilirubinem (iktericita) a hemoglobinem (hemolýza). Moderní analyzátoři u každého vzorku měří takzvaný LIH (lipémie, iktericita, hemolýza) index, který tyto časté interferenty odhalí a zohlední při vydávání naměřených výsledků (např. hemolýza falešně snižuje výsledky měření kardiálního tropoinu T či bilirubinu). U imunochemických metod najdeme např. zkřížené reakce: protilátka proti amfetaminům částečně reaguje i s metylendioxyamfetaminem (MDMA, „extáze“) a přítomnost amfetaminů tak může způsobit falešně pozitivní výsledky „extáze“. Interferenci mohou také způsobovat protilátky HAMA (human anti-mouse antibodies), které se do lidského organismu dostanou např. při biologické terapii (např. některé léky používané v onkologii nebo imunosupresiva) nebo při některých zobrazovacích metodách. Protilátky HAMA pak mohou interferovat (pozitivně i negativně) s imunochemickými stanoveními. Další zajímavou interferenci nacházíme u pacientů se zvýšeným příjmem biotinu (berou tento vitamin jako doplněk stravy) – některé imunochemické metody používají vazbu biotin–streptavidin. Na streptavidin je vlastní detekční systém – např. alkalická fosfatáza, která rozkládá vhodný substrát na barevný produkt (změna zabarvení je pak úměrná koncentraci stanovované látky). Molekula biotinu je navázána na protilátku proti stanovované molekule (vyšší koncentrace biotinu ve vzorku pak způsobí falešně vyšší hodnoty) nebo je biotinem modifikovaná stanovovaná molekula (vyšší koncentrace biotinu ve vzorku pak soutěží s biotinylovanou molekulou o vazebná místa na streptavidin a způsobuje

tak falešně nízké koncentrace). Interference najdeme snad u všech principů metod a mohou být příčinou systematické chyby u víceméně všech výsledků (např. „Jaffé-pozitivní chromogeny“ při stanovení kreatininu reakcí s kyselinou pikrovou – vede k pozitivnímu bias) nebo jsou příčinou spíše neočekávaných výsledků jen u určité skupiny pacientů (např. negativní interference dopaminu a dobutaminu u enzymového stanovení kreatininu – vede k negativnímu bias).

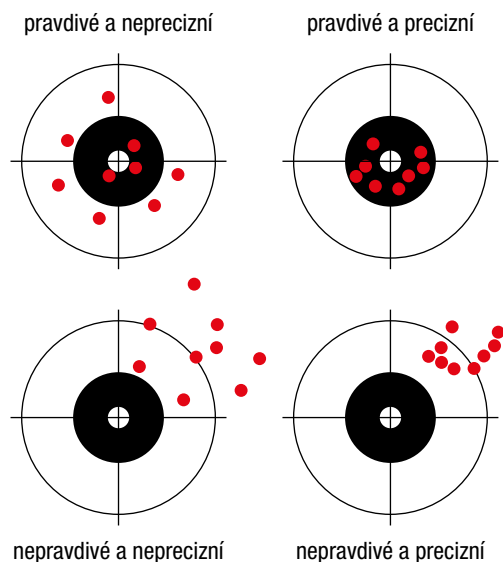
2.1.2.3. Preciznost

Preciznost je schopnost metody poskytovat stále stejné výsledky (opakovaným měřením vzorku se stejnou koncentrací analytu). Můžeme ji testovat za různých podmínek (v různém časovém období, analýzu provádí stále jeden nebo více pracovníků, v jedné nebo v mnoha laboratořích, na jednom nebo na různých přístrojích, s jednou šarží reagensií nebo s různými šaržemi, tab. 2.4.). Pro praktické hodnocení nepreciznosti metody se používá zejména **mezilehlá preciznost**.

Obě chyby měření – systematickou nepravdivost (bias) a náhodnou nepreciznost – ideálně odvozujeme z velkého počtu měření. Statistické rozložení těchto chyb je pak normálně (dle Gausse) rozložené a je možné je popisovat standardními statistickými postupy, jako je průměr a směrodatná odchylka (viz tab. 2.2.). U nepreciznosti se často používá relativní vyjádření ve formě **variačního koeficientu**, který popisuje, jaké procento z průměru tvoří směrodatná odchylka. Má-li tedy hypotetická metoda variační koeficient 10 % na hladině 10 $\mu\text{mol/l}$, znamená to, že vlivem náhodné chyby můžeme na této koncentraci očekávat rozptýl naměřených hodnot od 9 do 11 $\mu\text{mol/l}$ (95% interval spolehlivosti by pak byl $10 - 2 \cdot 1$ až $10 + 2 \cdot 1$, tedy 8 až 12 $\mu\text{mol/l}$).

Tab. 2.4. Opakovatelnost, mezilehlá preciznost a reprodukovatelnost. Opakovatelnost (měření v sérii) a mezilehlou preciznost obvykle získáváme opakovaným (např. 20krát) měřením kontrol (vnitřní kontrola kvality v rámci jedné laboratoře; optimálně na více hladinách blízkých klinickému použití – DRM, HRM nebo rozhodovací mez). Reprodukovatelnost se obvykle získává z externího hodnocení kvality porovnáním výsledků více laboratoří

Podmínka	Opakovatelnost	Mezilehlá preciznost	Reprodukovatelnost
časové období	krátké (minuty až hodiny)	delší (měsíce)	obvykle delší
obsluha	stejná	různá	různá
podmínky měření	stejně	stejně (podobné)	různé
přístroj(e)	stejný	stejný	různé
šarže reagensií	stejná	stejná	různé
nepreciznost	malá	větší	největší



Obr. 2.4. Střelba na terč jako analogie různých kombinací bias a nepřeciznosti. Ve středu terče je skutečná (pravdivá) hodnota. Opakovaným měřením zjistíme, jak moc se od středu terče odchyľujeme (jaká je nepravdivost měření) a jak moc se trefujeme do stále stejného místa (jaká je preciznost měření)

Bias i nepřeciznost jsou součástí nejistoty každého naměřeného výsledku (viz dále) – jejich vzájemné kombinace se často vyjadřují přirovnáním ke střelbě na terč (obr. 2.4.). Zjistíme-li významný bias u metody, může být nápravným opatřením recalibrace metody, zjištění interferující látky nebo dokonce změna metody. U velké nepřeciznosti je třeba revidovat celý analytický proces (včetně preanalytiky, přípravy vzorku a analytického systému).

2.1.2.4. Analytická citlivost a profil preciznosti

U většiny rutinně používaných metod přítomnost jedné molekuly stanovované látky negeneruje dostatečně silný signál, aby mohl být spolehlivě detekovaný. Navíc každá analytická metoda má nějakou nepřeciznost a většinou i bias. Abychom se mohli vyjádřit, zda stanovovaná molekula je nebo není přítomna (kvalitativní výsledek) nebo jaká je koncentrace stanovované molekuly (kvantitativní výsledek), musíme s určitou spolehlivostí odlišit signál generovaný stanovovanou molekulou od „pozadí“ („šum“ způsobený zejména náhodnými chybami). Pro popis **nejmenší koncentrace**, která může být spolehlivě změřena, používáme tři pojmy:

- **limit slepého vzorku** („blanku“, limit of blank – **LoB**) – nejvyšší domnělá koncentrace analytu, která může být očekávaná, pokud opakovaně mě-

říme vzorek, ve kterém není stanovovaná látka (slepý vzorek); LoB vypočítáme jako průměr z měření slepého vzorku + 1,645 SD z těchto měření;

- **limit detekce** (limit of detection, **LoD**) je nejnižší detekovatelná koncentrace analytu, která může být spolehlivě odlišena od LoB. LoD určujeme s využitím měření LoB a opakovaným testováním vzorku se známou nízkou koncentrací analytu: $LoD = LoB + 1,645 SD$ z opakovaného měření vzorku se známou nízkou koncentrací analytu;
- **limit kvantifikace** (limit of quantification, **LoQ**) je nejnižší koncentrace, která může být nejen spolehlivě detekována, ale také splňuje předem stanovená kritéria pro bias a nepřeciznost. Hodnota LoQ tak může být rovna LoD nebo se nachází až v mnohem vyšších koncentracích. Požadovaná kritéria pro bias a nepřeciznost jsou individuálně nastavena dle požadavků na klinické použití markeru („fit for purpose“). Někdy se však stává, že klinické požadavky jsou vyšší, než jsou aktuální analytické možnosti. Historickým příkladem může být v odborných doporučeních dlouhou dobu požadovaná 10% nepřeciznost kardiálních troponinů na 99. percentilu (původní rozhodovací mez), která však byla rutinními metodami dosažena až mnohem později, až po zavedení nových generací souprav. Podobně nebyly starší (méně citlivé) metody na stanovení TSH schopné spolehlivě odlišit subklinickou hypotyreózu. Limit kvantifikace není tedy čistě analytickou vlastností metody, jeho určení je nutné provádět v kontextu klinických potřeb a logicky se tedy může měnit s měnicími se klinickými potřebami.

Někdy jsou výsledky vydávány kvalitativně (pozitivní/negativní), popř. semikvantitativně – často vyjadřováno škálou z „křížků“ (+, ++, +++) či arbitrárních jednotek (1, 2, 3, ...); např. u základního chemického vyšetření moče testovacím proužkem. Částečně to souvisí s analytickou citlivostí metody – hodnoty mezi LoD a LoQ mohou být vydávány jen kvalitativně. Zejména u POCT však použití kvalitativního, popř. semikvantitativního vyjádření přímo nesouvisí s analytickými vlastnostmi metody a je spíše zjednodušením pro analyzátor (nepotřebuje číselný displej) a interpretaci (pozitivní těhotenský test = jsem těhotná).

Vztah mezi signálem generovaným metodou (např. chemická nebo imunochemická reakce spážená se změnou barvy, vznikem fluorescence či luminescence) a koncentrací stanovované látky popisuje kalibrační křivka. Nejjednodušší je lineární vztah (popsaný přímkou, vystačíme si se 2 body = 2 koncentracemi kalibrátoru), nicméně najdeme

i složitější (nelineární) vztahy (zde k popisu křivky potřebujeme více bodů – více koncentrací kalibrátorů pokrývajících očekávané koncentrace). Měřicí rozsah metody je interval koncentrací od LoQ do poslední koncentrace, která je ještě kalibrační křivkou popsána. Pokud potřebujeme kvantifikovat vysoké koncentrace mimo měřicí rozsah, můžeme vzorek naředit nebo pipetovat menší množství vzorku.

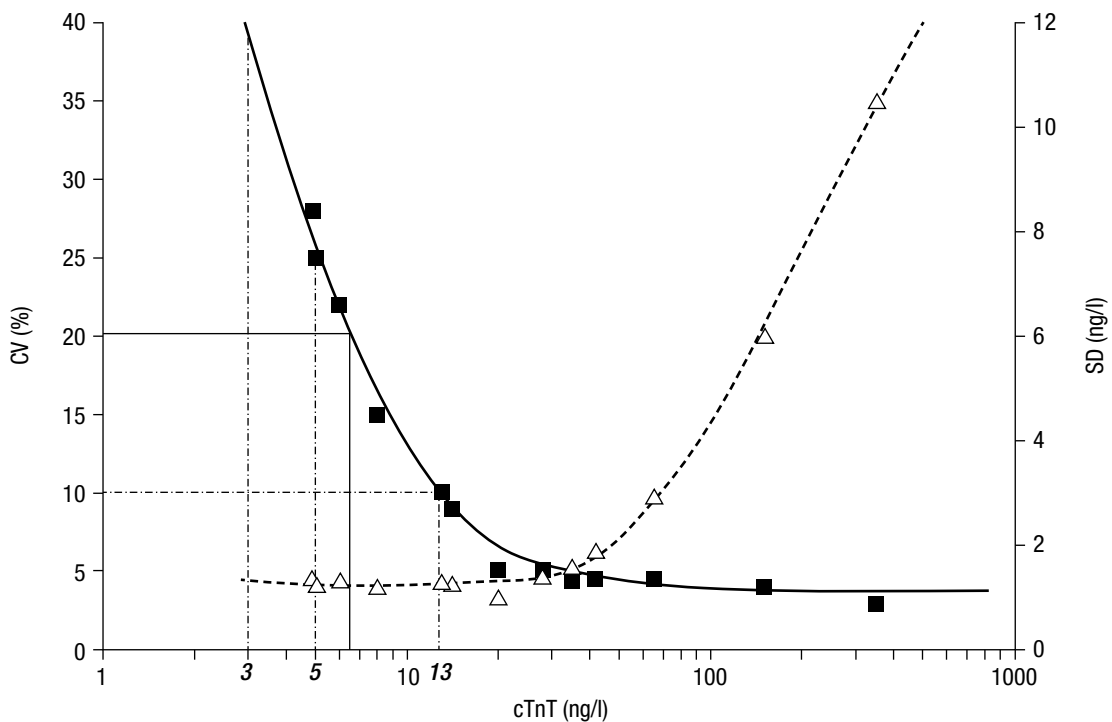
Obvykle je nepřesnost metody v různých koncentracích různá. Vztah mezi nepřesností a měřenou koncentrací popisuje **profil preciznosti** (obr. 2.5).

Je smutné, že i v oficiálních doporučeních odborných společností jsou analytické vlastnosti metody někdy ignorovány a doporučené použití markerů je pak neracionální. Každé odborné doporučení, jehož významnou součástí je použití klinicko-biochemických markerů, by mělo být konzultováno s Českou společností klinické biochemie.

2.1.2.5. Nejistota měření

Existují **dva základní přístupy** (modely), jak nejistotu měření vnímáme. **První** (starší) počítá s tzv. celkovou chybou – existuje jedna správná hodnota, od které se naše měření liší o součet bias a nepřesnosti. Tento model se používá spíše pro kontrolu kvality (interní a externí, viz dále). **Druhý** model pracuje s tzv. nejistotou měření – existuje interval správných hodnot (z nichž každá je pravdě stejně blízko jako ostatní hodnoty v intervalu), naše měření se pohybuje v intervalu daném součtem všech nejistot měření. Tento model se používá spíše pro vyjádření nejistoty při měření patientských vzorků.

Nejistota je součástí každého výsledku – již víme, že nepřesnost a bias jsou nejčastěji zmiňovanou součástí nejistoty měření. Osud pacienta však neovlivňuje jen měření, ale vydaný laboratorní výsledek a to, jak se s ním zachází – do nejistoty výsledku bychom tedy měli započítat i biologické variability, preanalytické a postanalytické (včetně interpretace) vlivy. Tyto vlivy jsou však hůře statisticky uchopi-



Obr. 2.5. Profil preciznosti na příkladu vysoce senzitivní metody pro kardiální troponin T (cTnT). Na ose x je koncentrace cTnT a na ose y je nepřesnost vyjádřená jako variační koeficient v procentech. LoB je zde 3 a LoD 5 ng/l (s CV kolem 26 %). Rozhodovací mez pro „vyloučení“ AIM je v některých algoritmech stanovena na 5 ng/l. S vědomím vyšší nepřesnosti lze tuto hodnotu považovat i za LoQ (arbitrárního CV 10 % však metoda dosahuje až při 13 ng/l). I když vzestup nepřesnosti v nízkých koncentracích působí hrozně, pro kritické zhodnocení vlivu nepřesnosti na klinické rozhodování je vhodnější absolutní vyjádření (26 % z 5 je 1,3 ng/l; porovnáte-li s 10% CV na 13 ng/l = 1,3 ng/l, velký rozdíl nenajdete). Čárkovaná křivka s absolutním vyjádřením nepřesnosti (jako SD v ng/l) je na vedlejší ose y (vpravo)

telné, proto je obvykle do nejistoty výsledku nezačítáme a musíme si uvědomit, že odhady nejistoty jsou proto spíše optimistické (čím méně nejistoty započítáme, tím jsou optimističtější). V rutinních laboratořích neurčujeme nejistotu výsledku při každém měření, ale stanovíme jednou (a ověříme např. jedenkrát ročně) a pak předpokládáme, že je obdobná i u dalších měření. Nejistotu konkrétního výsledku tedy jen odhadujeme. Matematicky proto s odhady nejistoty zacházíme podobně jako např. s referenčními mezemi a jejich intervaly spolehlivosti (viz tab. 2.2.) – hledáme interval, ve kterém se s danou pravděpodobností naměřený výsledek pohybuje. Započteme-li jen jednu nejistotu (např. mezilehlou preciznost), 90% interval nejistoty (spolehlivosti) získáme vynásobením mezilehlé preciznosti koeficientem 1,645; 95% interval získáme vynásobením koeficientem 1,96 (často zaokrouhlený na 2). Chceme-li nejistoty kombinovat, odmocníme součet jejich druhých mocnin a výsledek pak vynásobíme příslušným koeficientem.

2.1.2.6. Validace a verifikace analytické metody

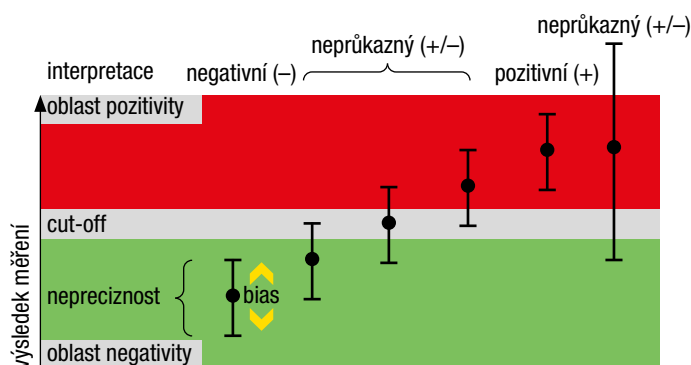
Pokud chceme analytickou metodu používat pro diagnostiku a léčbu pacientů, musí být velmi dobře popsány její vlastnosti: nepřeciznost, bias, pracovní rozsah měření, mez detekce a stanovitelnosti, interference a porovnání s jinou (ideálně referenční) metodou. K tomu potřebujeme realizovat celou řadu experimentů – **validaci metody**. V klinických laboratořích však většinou používáme soupravy na stanovení, které mají značku CE (Conformite Européene) pro IVD MD (*in vitro* diagnostic – medical

devices). Ta zaručuje, že výrobce všechny potřebné experimenty provedl (zajistil) a výše uvedené vlastnosti deklaruje a zaručuje. Validaci metody tedy provádíme, jen pokud vyvineme vlastní metodu nebo pokud existující metodu významně modifikujeme. Abychom potvrdili, že výrobcem uváděné vlastnosti metody dosahujeme i v podmínkách naší laboratoře, provádíme **verifikaci metody**. Ta u těchto metod (se značkou CE) obvykle spočívá ve stanovení mezilehlé preciznosti a bias. Verifikaci většinou provádíme při zavedení nové metody nebo při výměně analytického systému a ověřujeme ji jedenkrát ročně. Preciznost a bias kontrolujeme průběžně kontrolními materiály a z výsledků jejich testování lze verifikaci metod provádět.

Rozšířenou nejistotu měření U (z angl. uncertainty) v procentech vypočteme tak, že obě nejistoty (vždy buď absolutní hodnoty: směrodatnou odchylku SD a bias B v měřicích jednotkách nebo v relativních hodnotách jako mezilehlou nepřeciznost CV_a a bias B v %) sečteme a vynásobíme příslušným koeficientem rozšíření k (1,645 pro 90% CI a 1,96 pro 95% CI) podle vzorce:

$$U (\%) = k \cdot \sqrt{CV_a^2 + B^2}$$

Klinický biochemik by měl mít zevrubný přehled o nejistotách všech metod, které se v laboratoři provádějí. Zdravotníci pečující o pacienta by měli obecně vnímat výsledek jako interval (úsečka místo bodu, obr. 2.6.), který se rozšiřuje se stoupající náchylností metody na náhodné a systematické chyby (s klesající robustností). Menší nejistotu lze obecně očekávat u hmotnostní spektrometrie, enzymových metod (např. stanovení glukózy reakcí s hexokiná-



Obr. 2.6. Představa laboratorního výsledku jako intervalu namísto jednoho bodu. Každý výsledek měření (černý bod; hodnota, kterou laboratoř vydá) je obklopený nejistotou měření (úsečka okolo bodu). Ta je tvořena nepřecizností (vyjádřit se dá např. jako 95% interval mezilehlé preciznosti). Bias může výsledek měření posunout do vyšších nebo nižších hodnot a také změnit interpretaci výsledku. U posledních 2 výsledků vpravo si všimněte, že stejná číselná hodnota výsledku může mít jinou interpretaci, pokud je nepřeciznost rozdílná (např. 2 různé analyzátory). Obrázek nezohledňuje další nejistoty výsledku, které mohou interpretaci také ovlivnit (např. biologické variability)

zou) nebo potenciometrie (např. iontově selektivní elektrody pro stanovení Na^+ , K^+ a Cl^-), větší nejistotu hledejme u výsledků metod stanovujících heterogenní částice (např. stanovení LDL či HDL), špatně standardizovaných metod (chybějící návaznost – např. stanovení D-dimerů) a některých imunochemických metod (stanovení hladin léků, imunosupresiv). Větší nejistotu lze také očekávat u výpočtů kombinujících více stanovení (např. výpočet anion gap kombinuje nejistoty pěti stanovení nebo výpočet LDL kombinuje nejistoty tří stanovení) nebo kombinujících stanovení s dalšími parametry (např. regresní rovnice pro odhad glomerulární filtrace ze sérového kreatininu kombinuje nejistotu stanovení kreatininu s nejistotou předpokládaného vztahu pohlaví a věku ke koncentraci sérového kreatininu a samotného vztahu sérového kreatininu ke glomerulární filtraci).

Další složkou nejistoty výsledku jsou výše popsané biologické variability. Až na výjimky (např. stanovení Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca, Mg) je vliv biologických variabilit na nejistotu výsledku významně vyšší než vliv analytické variability. Dá se odvodit, že pokud je nepřesnost menší než $\frac{1}{2}$ biologických variabilit, je podkladem méně než 12 % celkové analytické variability výsledku. Cílem je co nejnižší analytická variabilita, která je klinicky a ekonomicko-organizačně přijatelná (metoda musí vyhovovat klinickému účelu a pro rutinní metodu nemůžeme vybrat metodu vyžadující extrémně drahé přístrojové vybavení a složité, časově náročné zpracování).

2.1.2.7. Analytické cíle kvality (performance specification)

Protože čím větší je **biologická variabilita markeru**, tím menší relativní vliv na nejistotu výsledku má analytická variabilita, je rozumné analytickou variabilitu vztáhnout k variabilitě biologické. Tato úvaha je podkladem jednoho ze způsobů stanovení analytických cílů kvality založených na biologických variabilitách. Nároky na analytickou přesnost jsou u analytu s malou biologickou variabilitou (např. pH krve) vyšší než u analytu s velkou intraindividuální variabilitou (např. sérové železo). Obdobně uvažujeme i u bias. Pro použití v diagnostice nastavujeme analytické cíle na základě celkové biologické variability, pro monitorování jen dle intraindividuální variability. Požadovaná přesnost by se měla pohybovat na úrovni $\frac{1}{2}$ a bias na úrovni $\frac{1}{4}$ příslušné biologické variability (celkové pro diagnózu, intraindividuální pro monitorování). Bez dalšího odvozování si zdůrazňujeme, že tyto fixní analytické cíle kvality pocházejí z myšlenky, že chybou měření by mohlo

být maximálně 4,6 % výsledků referenční populace zařazeno mimo referenční rozmezí. Jde jen o konsenzuální požadavek, který bychom měli chápat jako podklad pro další vývoj názorů na analytické cíle kvality. Nevýhodou modelu analytických cílů kvality, založeného na biologických variabilitách, jsou relativně velké rozdíly v publikovaných biologických variabilitách (viz výše).

Existují ještě dva další modely, jak určit analytické cíle kvality. První je založený na **vlivu analytických vlastností metody na klinické výstupy** (např. jak změny ve výsledcích způsobené analytickou variabilitou ovlivní zařazení pacienta do skupiny nemocných nebo zdravých a jak to ovlivní osud pacienta; používání tohoto modelu by bylo optimální, ale je obtížně realizovatelné). Poslední model staví na **současných analytických možnostech** (jakou nejistotu může mít příslušná metoda, pokud je provedena „dokonale“; tento model však nezohledňuje klinické potřeby). Pro analytické cíle v rámci externího hodnocení kvality (viz dále) často kombinujeme model založený na biologických variabilitách s modelem postaveným na současných analytických možnostech.

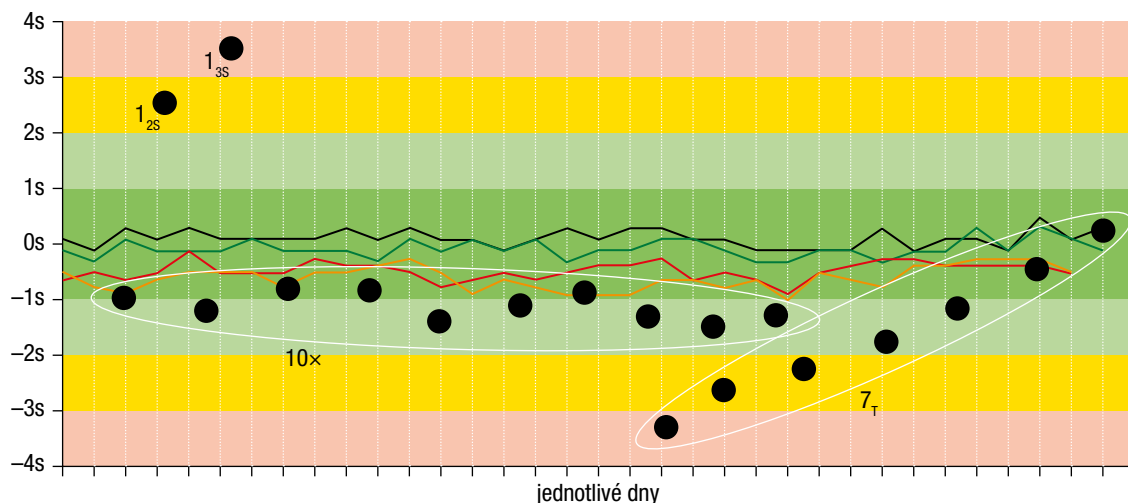
Tři výše uvedené modely stanovení analytických cílů kvality naznačují, že názory na optimální analytické vlastnosti metody se různí. Proto v některých zemích mají velmi přísná kritéria (převažuje ambiciózní, maximalistický přístup), jinde zas volnější (převažuje motivační, edukační přístup).

Příkladem metody, která nemá optimální přesnost, je měření sérového vápníku – díky těsné regulaci koncentrace vápníku v séru je velmi malá intraindividuální variabilita a klinicky dostupná metoda není dostatečně přesná. Proto jen vlivem analytické (ne)presnosti můžeme pacienta označit za „nemocného“ (mimo referenční interval) a indikovat další vyšetření (např. stanovení PTH nebo USG příštítných tělísek), která jsou v tomto případě zbytečná.

Dosažení analytických cílů kvality nestačí ověřovat jen jednou ročně jako u verifikace. Je nutné se co nejvíce přiblížit reálné nejistotě měření u každého výsledku, a proto analytickou kvalitu kontrolujeme velmi často formou interní a (méně často) externí kontroly kvality.

2.1.2.8. Interní hodnocení (kontrola) kvality (IKK, IQC)

Interní kontrola kvality spočívá v měření roztoků se známou koncentrací měřeného analytu (tzv. kontrol). Kontroly často dodává přímo výrobce analytických souprav. Kontroly jsou zařazeny mezi měření patientských vzorků tak, aby podmínky měření byly



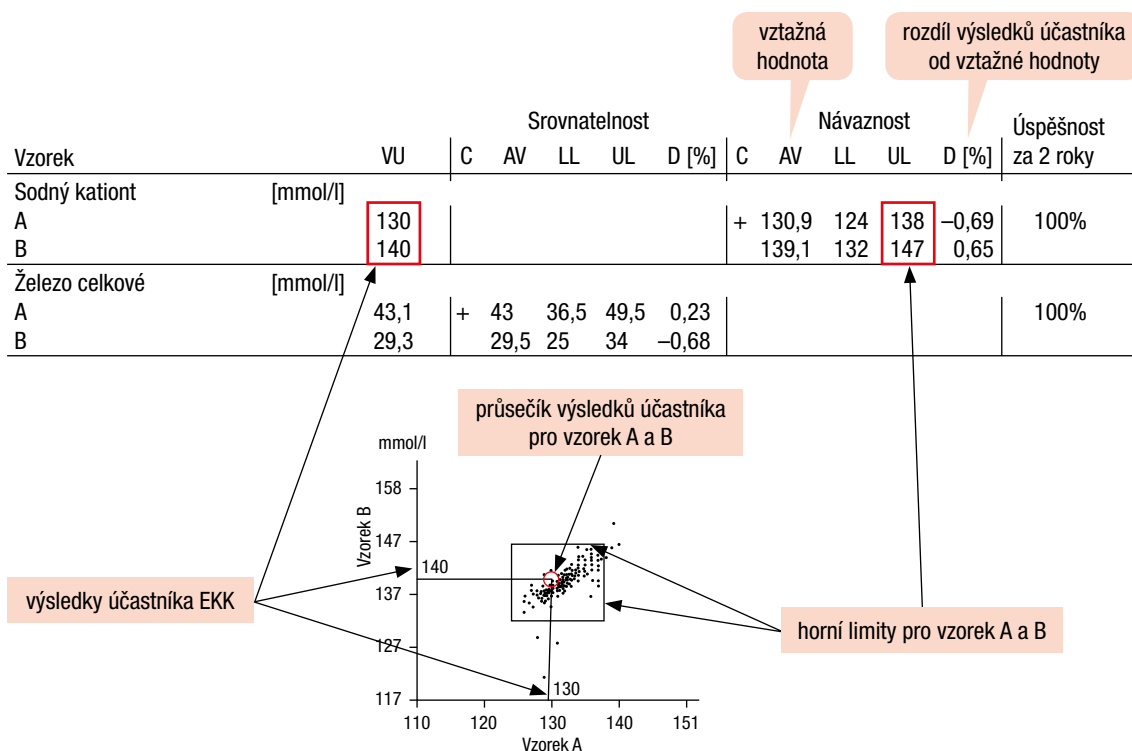
Obr. 2.7. Regulační (Leveyův-Jeningsův) graf. Na ose x je čas (jednotlivé dny) a na ose y výsledky měření kontrol ve formě násobků směrodatné odchylky od cílové hodnoty (hodnota udaná výrobcem kontroly). Na tomto principu je založena celá řada pravidel, která mohou automaticky upozorňovat na nesplnění analytických cílů. Nejznámější jsou tzv. Westgardova pravidla (např. pro odhalení náhodných chyb slouží pravidlo 1_{2s} nebo 1_{3s} – jeden výsledek kontrol je mimo 2 nebo 3 SD; pro odhalení systematických chyb je např. pravidlo 10krát – výsledky jsou 10krát po sobě nahoře nebo dole od cílové hodnoty nebo 7_T – 7 po sobě jdoucích výsledků kontrol vytváří trend – stále stoupají nebo klesají). Na pozadí jsou výsledky kontrol na různých koncentračních hladinách u téměř ideální metody

srovnatelné. Frekvence měření kontrol je různá podle stability metody, neměla by klesnout pod 1krát denně (u metod, které se ten den měří). Obvykle měříme kontroly na různých koncentračních hladinách, ideálně nastavených dle klinických potřeb (hodnoty DRM, HRM, cut-off). Výsledky jsou pak přeneseny do laboratorního informačního systému (LIS), kde jsou zpracovány do podoby regulačního grafu (obr. 2.7). Obecně je metoda „pod kontrolou“, když mimo průměr ± 2 SD je méně než 5 % výsledků a mimo rozmezí průměr ± 3 SD je méně než 1 % výsledků IKK. Nežádoucí změny v laboratoři můžeme také detekovat pomocí dlouhodobých (např. dvouměsíční interval) mediánů nebo průměrů výsledků, které jsou v příslušném referenčním rozmezí – tzv. **average of normals (AON)**. AON jsou velmi stabilní a pokud se změní, je nutné hledat příčinu (změna šarže analytické soupravy, chyba kalibrace, chyba v analyzátoru...). Interní kontrola kvality tak poskytuje základní informace o analytické kvalitě vydávaných výsledků (hlavně o nepřesnosti a bias) téměř v reálném čase.

2.1.2.9. Externí hodnocení (kontrola) kvality (EHK, EQA)

Principem externí kontroly kvality je rozesílání neznámých vzorků všem účastníkům (různým labo-

ratořím), od kterých je obvykle požadováno, aby změřili koncentrace hodnocených analytů. Výsledky pak zasílají do „centra“ (obvykle firma, která se EHK zabývá – v ČR např. SEKK), kde výsledky laboratoře porovnají se **vztažnou (referenční) hodnotou** (viz také pravdivost a bias výše). Vztažnou hodnotou může být certifikovaná referenční hodnota (dodržena návaznost od primárního referenčního materiálu, hodnota stanovena referenční metodou) nebo konsenzus na různých úrovních (expertní, všech účastníků EKK, skupiny účastníků dle principů metod či analyzátorů). Celému procesu od zaslání vzorků po měření, odeslání výsledků a získání zpětné vazby porovnáním se vztažnou hodnotou a ostatními laboratořemi říkáme cyklus EHK. Cykly by měly probíhat několikrát ročně (u většiny analytů minimálně 2krát). Úspěšné absolvování cyklu EHK znamená, že rozdíl mezi hodnotou naměřenou účastníkem (laboratoří) a vztažnou hodnotou je **menší než přijatelný rozdíl (D_{max})**. Přijatelný rozdíl je určen na základě současného stavu analytických možností pro měření analyt, jeho biologické variability a ev. i klinických požadavků (viz též kap. 2.1.2.7.) a je vyjadřován v procentech. Někdy jsou součástí cyklu EHK i dotazy na pre- a postanalytickou fázi. Reálné výsledky jednoho cyklu EHK pro sodík v séru a sérové železo komentuje obr. 2.8. EHK tedy účastníkům poskytuje nejen informace



Obr. 2.8. Výsledky EHK a Youdenův graf. Pro každý analyt (zde Na^+ a Fe v séru) byly v rámci jednoho cyklu EHK zaslány dva kontrolní vzorky. Laboratoř je změřila (u Na^+ byl výsledek 130 mmol/l pro vzorek A a 140 mmol/l pro vzorek B). Naměřené výsledky účastníka se porovnají se vztažnou hodnotou (u Na^+ získanou z certifikovaného referenčního materiálu změřeného referenční metodou → výsledky EHK vypovídají o mezinárodní návaznosti námi naměřených hodnot, u Fe získanou jako konsenzus všech účastníků cyklu EHK → výsledky EHK vypovídají o mezilaboratorní srovnatelnosti námi naměřených hodnot). Pokud jsou naměřené výsledky v 95% intervalu vztažné hodnoty (dolní limit [LL] až horní limit [UL]), je účastník úspěšný (zde označeno jako + ve sloupci C). Youdenův graf (spodní část obrázku) zobrazuje výsledky účastníka v kontextu výsledků ostatních účastníků cyklu EHK. Výsledky měření vzorku A jsou na ose x, výsledky měření vzorku B na ose y. Průsečík výsledků měření pro vzorek A a B určuje pozici účastníka (laboratoře) v grafu. Vertikální linie čtverce uprostřed grafu znázorňují dolní a horní limit pro vzorek A, horizontální pro vzorek B (nachází-li se bod účastníka uvnitř čtverce, je úspěšný). Čím více je bod účastníka vzdálen od vztažné hodnoty ve směru pomyslné úhlopříčky čtverce, tím větší je systematická chyba (bias). Čím více se vzdaluje ve směru nad nebo pod tuto úhlopříčku, tím větší je náhodná chyba (nepreciznost)

o preciznosti a pravdivosti, ale i o porovnatelnosti mezi laboratořemi v ČR (srovnatelnost), ev. mezinárodně (návaznost), a o robustnosti metody (např. o interferencích).

2.1.2.10. Porovnání dvou metod pro stanovení téže látky

Potřeba změnit analytickou metodu se může ukázat v případech, kdy se objeví nová metoda s jiným analytickým principem, který slibuje lepší analytické vlastnosti, ev. srovnatelné analytické vlastnosti i princip, ale levnější nebo snazší stanovení či porovnání stejných metod na různých analyzátořech, popř. při srovnání laboratorní metody z centrální laboratoře s POCT metodou. Je zřejmé, že pokud nová metoda bude vydávat významně jiné číselné výsledky, může

to vést k jiné interpretaci výsledků. Pak je třeba buď metodu odmítnout, nebo změnit referenční rozmezí či rozhodovací mez. Zdůrazněme, že cílem je číselné porovnání metod – jestli poskytují srovnatelné výsledky. Primárním cílem zde není vyjádřit se, která z metod lépe rozlišuje nemocné a zdravé pacienty (viz kap. 2.2.1.).

Publikovaným příkladem nesprávné interpretace výsledků po zavedení nové metody je dávkování cisplatinu onkologickým pacientům po recalibraci metody pro stanovení kreatininu na IDMS návazný referenční materiál. Zjednodušeně: po recalibraci došlo k významnému snížení vydávaných hodnot sérového kreatininu (a tedy i falešné zvýšení hodnot odhadu glomerulární filtrace), což mělo za následek zvýšení dávek cisplatinu a z toho plynoucí zvýšený výskyt nefrotoxicity u léčených pacientů. Každá