

PRIMJENA BIOLOŠKE VARIJACIJE U KLINIČKOJ KEMIJI

Iva Friščić, mag.med.biochem.

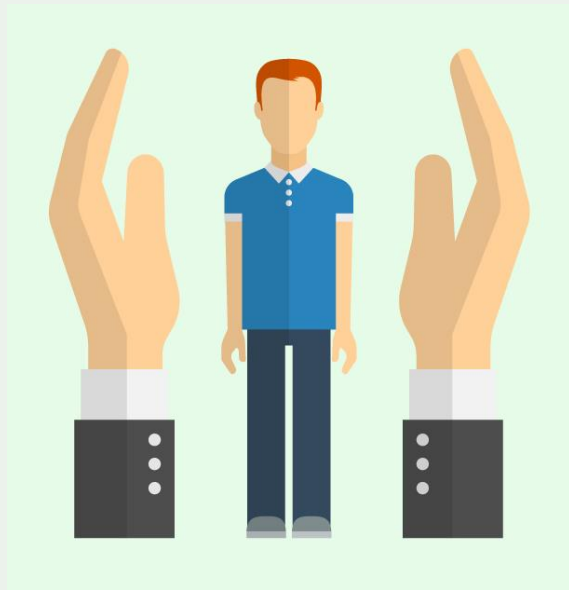
*Klinički zavod za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu Kliničke bolnice Merkur –
HRN EN ISO 15189:2012 akreditiran*

*Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za izradu i primjenu bioloških referentnih
intervala medicinskobiokemijskih pretraga*

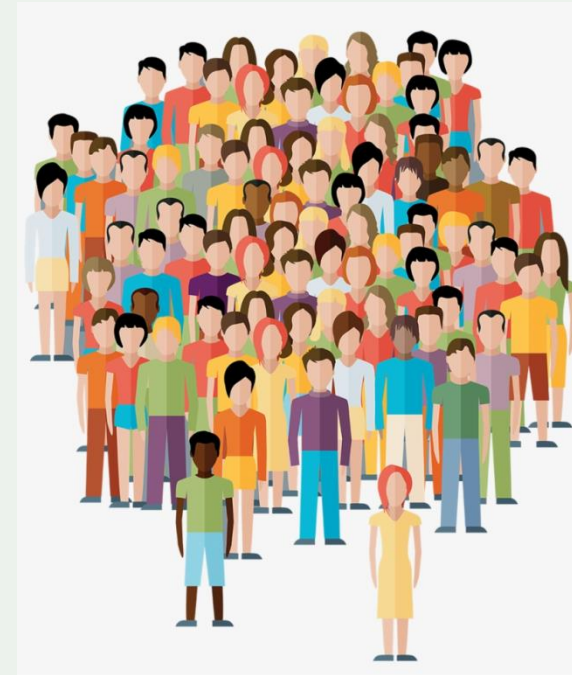


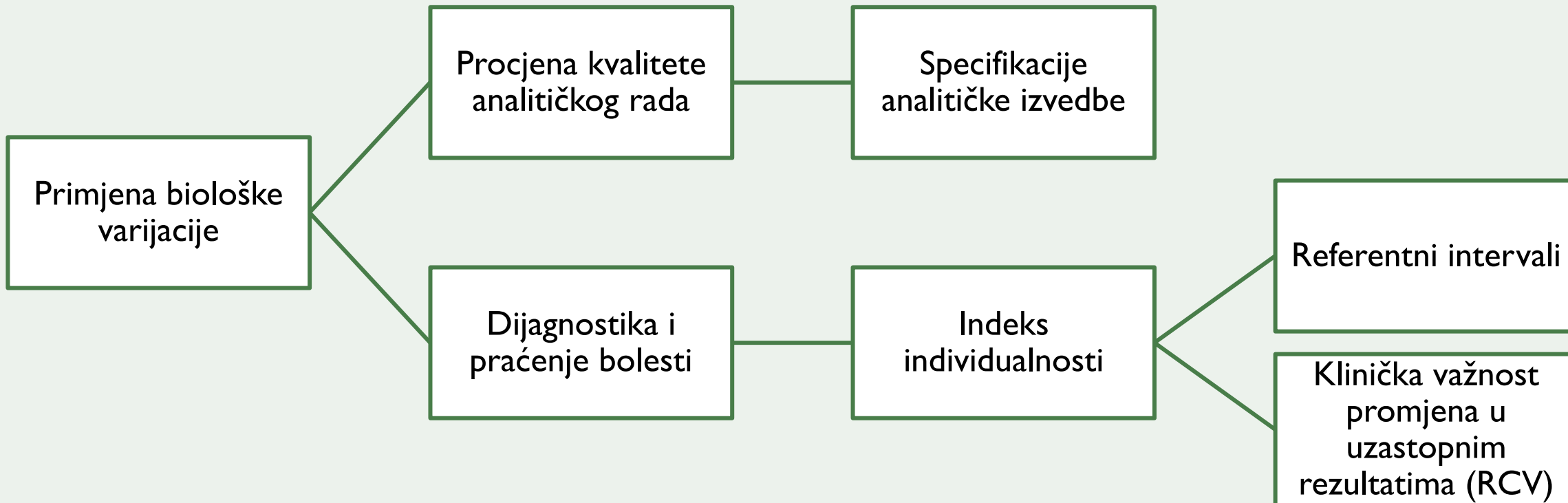
SASTAVNICE BIOLOŠKE VARIJACIJE

Intraindividualna biološka varijacija



Interindividualna biološka varijacija





PRIMJENA BIOLOŠKE VARIJACIJE
U SKLOPU DIJAGNOSTIKE I PRAĆENJA
BOLESTI

INDEKS INDIVIDUALNOSTI (II)

- parametar koji određuje je li primjenjivije koristiti referentne intervale ili RCV vrijednosti
- omjer intra- i interindividualne biološke varijacije: $II = CV_i / CV_g$

$II < 0,6$	$II > 1,0$
RCV	referentni intervale

ACIDOBAZNI STATUS

- dostupan mali broj literaturnih podataka
- nema dostupnih podataka za pO_2 → ekvivalentni pCO_2
- izrazito niska biološka varijacija za analite pod strogom homeostatskom kontrolnom organizma, visoka za laktat i BE

Analit	CV _I %	CV _G %	II
pH	0,2	/	/
BE	76,4	43,2	1,8
pO_2	/	/	/
pCO_2	4,8	5,3	0,9
HCO_3^-	4,0	4,8	0,8
Laktat	27,2	16,7	1,6

ELEKTROLITI

- stroga homeostatska kontrola organizma
→ niska biološka varijacija

Analit	CV _I %	CV _G %	II
Natrij	0,5	1,0	0,5
Kalij	4,1	4,2	1,0
Kloridi	1,1	1,3	0,8
Kalcij, ukupan	1,8	2,7	0,7
Anorganski fosfati	7,8	10,7	0,7
Magnezij	2,9	5,8	0,5

METABOLITI

- longitudinalno praćenje rezultata analize s obzirom na RCV vrijednosti
- osobe oboljele od dijabetesa: $CV_I \approx 30\%$, no viši je i $CV_G \rightarrow II$ približno jednak kao i kod zdravih osoba, također se preporuča longitudinalno praćenje

Analit	$CV_I \%$	$CV_G \%$	II
Glukoza	5,0	8,1	0,6
Ureja	13,9	21,0	0,7
Urati	8,6	17,5	0,5
Kreatinin	4,5	14,1	0,3
Bilirubin, ukupni	21,8	28,4	0,8
Bilirubin, konjugirani	36,8	43,2	0,9

ENZIMI

- longitudinalno praćenje rezultata analize s obzirom na RCV vrijednosti

Analit	CV _I %	CV _G %	II
AST	9,6	20,8	0,5
ALT	10,1	29,3	0,3
AMS	6,6	30,2	0,2
GGT	9,1	44,5	0,2
LD	5,2	12,6	0,4
CK	15	37,9	0,4
ALP	5,3	24,1	0,2

PROTEINI

- otežano prikupljanje podataka za proteine akutne faze upale → dio podataka se mora isključiti → ograničena mogućnost generalizacije podataka i podcijenjena veličina biološke varijacije
- albumin: protein pod najstrožom homeostatskom kontrolom organizma → niske vrijednosti intra- i interindividualne biološke varijacije

Analit	CV _I %	CV _G %	II
Proteini, ukupni	2,6	4,6	0,6
Albumin	2,5	4,9	0,5
IgG	3,5	17,1	0,2
IgA	5,7	19,5	0,3
IgM	59	48,5	0,1
Ceruloplazmin	4,9	15,2	0,3
β-2-mikroglobulin	4,0	11,2	0,4

C-REAKTIVNI PROTEIN

CRP

- teško određivanje homeostatskog stanja
- dio ispitanika tijekom istraživanja preboli upalni proces → dio podataka potrebno isključiti (smanjenje vjerodostojnosti istraživanja); ukoliko se ne isključe, precijenjena je biološka varijacija i lažno povišen RCV

hsCRP

- primjena u procjeni individualnog rizika za obolijevanje od kardiovaskularnih bolesti
- lako određivanje homeostatskog stanja

Analit	CV _I %	CV _G %	II
CRP	34,1	83,6	0,4
hsCRP	58,9	77,4	0,8

LIPIDNI STATUS

- nema značajne razlike između zdravih pojedinaca i osoba s dislipidemijom
- trigliceridi: značajno viša biološka varijacija unutar jednog dana nego iz dana u dan
- longitudinalno praćenje rezultata analize s obzirom na RCV vrijednosti

Analit	CV _I %	CV _G %	II
Kolesterol, ukupan	5,3	16,3	0,3
HDL-kolesterol	5,8	24,5	0,2
LDL-kolesterol	8,3	26,1	0,3
Trigliceridi	20,0	37,1	0,5

PRIMJENA BIOLOŠKE VARIJACIJE
U PROCJENI KVALITETE ANALITIČKOG
RADA

POSTAVLJANJE SPECIFIKACIJA ANALITIČKE IZVEDBE

- primjena: verifikacija metode, ocjena prihvatljivosti metode, praćenje kvalitete analitičke izvedbe...
- parametri:

BIAS

KOEFICIJENT
VARIJACIJE

UKUPNA
DOZVOLJENA
POGREŠKA (TE)

IZVORI PODATAKA

The logo for the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). It features the letters 'EFLM' in a stylized, blue, sans-serif font. The 'E' and 'F' are connected, and the 'M' has a small orange dot above its right vertical stroke.

EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

EFLM Biological Variation Database

The logo for Westgard QC. It features the word 'WESTGARD' in a black, sans-serif font, with a grid pattern overlaid on the letters. The 'Q' and 'C' are in a bold, red, sans-serif font.

SPECIFIKACIJE ANALITIČKE IZVEDBE

Skupina analita	Kriterij
ABS	<i>state-of-the-art</i>
elektroliti	<i>state-of-the-art</i>
metaboliti	optimalni/poželjni kriteriji BV
enzimi	optimalni/poželjni kriteriji BV
proteini	poželjni/minimalni kriteriji BV
lipidi	poželjni kriteriji BV

ACIDOBAZNI STATUS I ELEKTROLITI

- mali broj literaturnih podataka
- nesklad između dostupnih analitičkih mogućnosti i kriterija BV
- kada nije moguće zadovoljiti kriterije BV primjenjuje se *state-of-the-art* pristup
- za TE se koriste podaci o TE iz vanjske procjene kvalitete

GLUKOZA

- razlike u kriterijima ovisno o primjeni
- $CV_A = 0,5 CV_i$

CV_A – biokemijski analizatori	CV_A – glukometri
2,5%	10%
CV_i – zdrave osobe	CV_i – osobe oboljele od dijabetesa
5,0%	30%

CV_i (%)	CV_A (%)					
5,0 (×0,5 = 2,5)	BC AU680 I		BC AU680 2		BC AU680 3	
	L1	L2	L1	L2	L1	L2
	1,1	1,2	1,5	1,3	1,5	1,3

CV_i (%) – osobe oboljele od dijabetesa	CV_A (%) – glukometar		
30,0 (×0,5 = 15,0)	Level 1	Level 2	Level 3
	3,8	4,1	3,5

KREATININ

- u širokoj primjeni enzimaska i Jaffeova metoda
 - enzimaska metoda ima bolje karakteristike specifičnosti i preciznosti i postiže niže analitičke koeficijente varijacije → zadovoljavanje poželjnih kriterija BV

CV_i (%)	CV_A (%)					
4,5 ($\times 0,5 = 2,25$)	BC AU680 I		BC AU680 2		BC AU680 3	
	L1	L2	L1	L2	L1	L2
	1,2	0,9	1,6	1,5	1,1	0,8

- CV_A ulazi u izračun za RCV → više RCV vrijednosti korištenjem Jaffeove metode → **na nalazu je uvijek potrebno naglasiti koja se metoda koristi i pacijente pratiti istom metodom!**

PRIMJER IZ RUTINSKOG RADA



EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

EFLM Biological Variation Database

Found **Potassium** in database

Meta Analysis

Matrix: Serum/plasma

TYPE	MEDIAN CV ESTIMATE	LOWER CI LIMIT	HIGHER CI LIMIT	LAST UPDATED	TOOLS
Between-subject	4.2	4.1	7.7	2021-11-22 16:31:39 UTC	APS
Within-subject	4.1	3.1	5.4	2021-11-22 16:31:38 UTC	RCV



EUROPEAN FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY
AND LABORATORY MEDICINE

EFLM Biological Variation Database

Found **Potassium** in database

Meta Analysis

Matrix: Serum/plasma

TYPE	MEDIAN CV ESTIMATE	LOWER CI LIMIT	HIGHER CI LIMIT	LAST UPDATED	TOOLS
Between-subject	4.2	4.1	7.7	2021-11-22 16:31:39 UTC	APS
Within-subject	4.1	3.1	5.4	2021-11-22 16:31:38 UTC	RCV



%BIAS Specifications

Minimum Specification
2.2

Desirable Specification
1.5

Optimum Specification
0.7

%CV Specifications

Minimum Specification
3.1

Desirable Specification
2.0

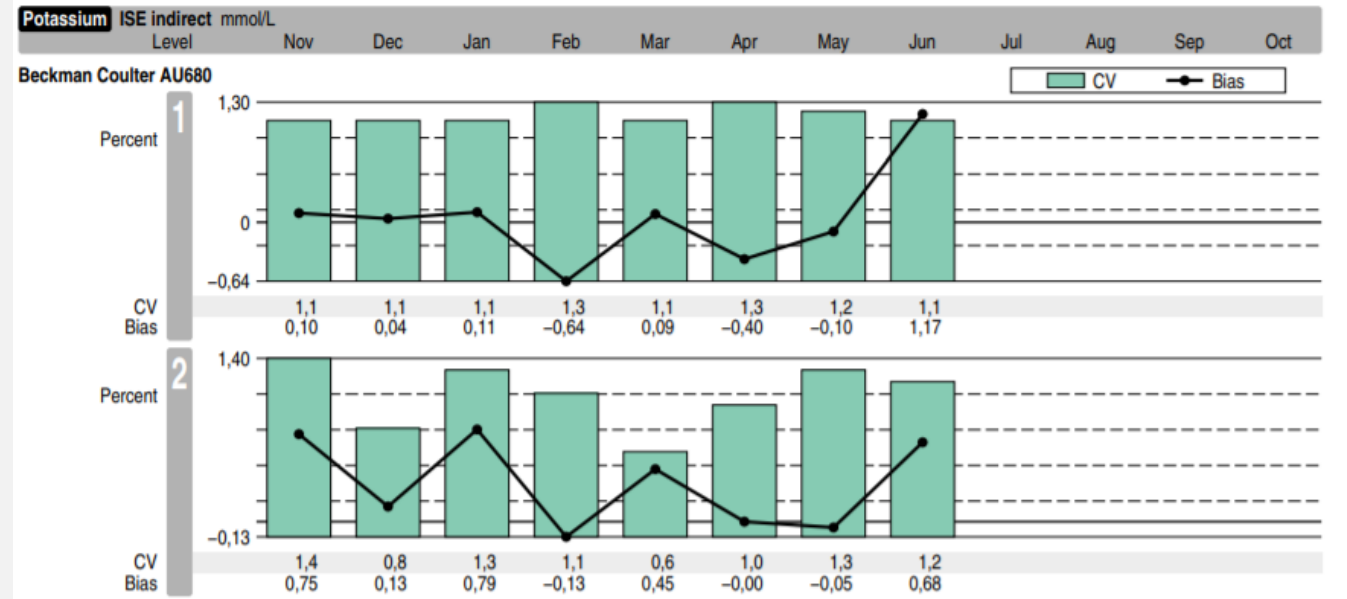
Optimum Specification
1.0

%Total Error Specifications

Minimum Specification
7.3

Desirable Specification
4.8

Optimum Specification
2.4



%BIAS Specifications

Minimum Specification
2.2

Desirable Specification
1.5

Optimum Specification
0.7

%CV Specifications

Minimum Specification
3.1

Desirable Specification
2.0

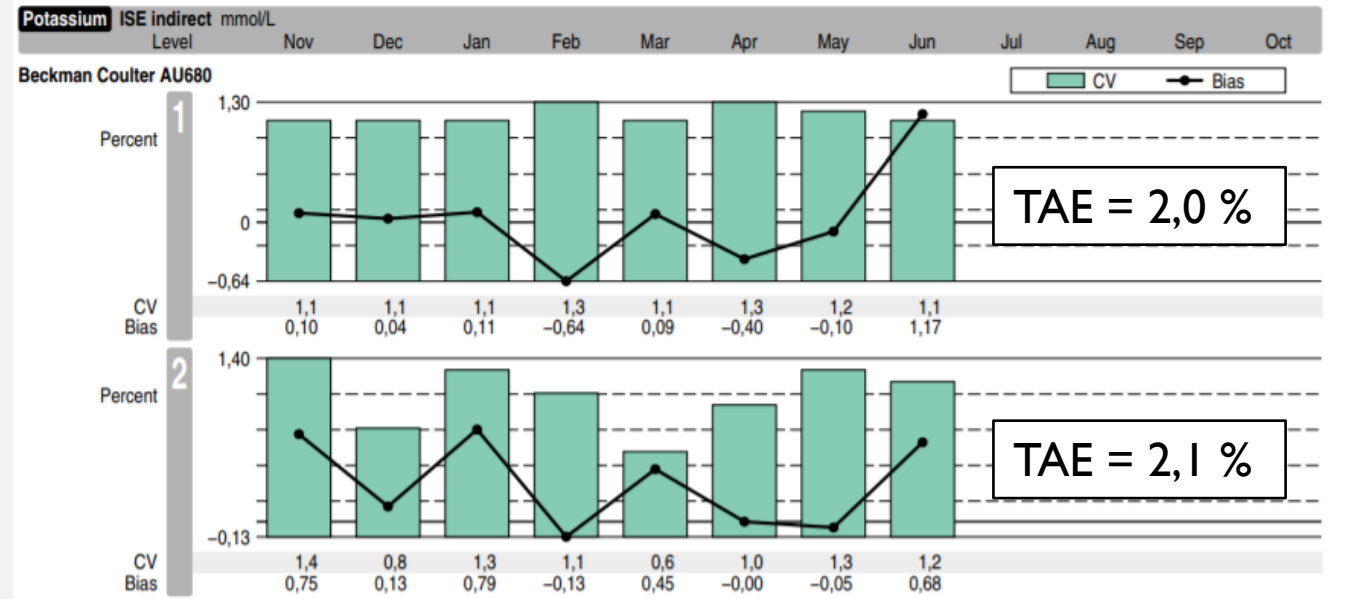
Optimum Specification
1.0

%Total Error Specifications

Minimum Specification
7.3

Desirable Specification
4.8

Optimum Specification
2.4



Evaluation of analytical performance specifications of clinical biochemistry parameters using biological variation-based criteria



Fršić I¹, Perkov S¹, Kardum Paro MM¹

¹Department of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine, Merkur University Hospital, Zagreb, Croatia

BACKGROUND - AIM

The aim was to determine if third party control data for coefficient of variation (CV), bias and total allowable error (TEa) of 18 routine clinical chemistry tests collected over a period of 6 months would meet biological variation (BV)-based analytical performance specifications (APS).

METHODS

Test performances were evaluated according to the BV acceptance criteria as updated by the EFLM Biological Variation Database and the 2014 Desirable Biological Variation Database updated and compiled by Ricos and colleagues, for analytes not present in the EFLM Database.

The preliminary data was collected over a 6-month period using three Beckman Coulter AU680 analyzers (Beckman Coulter, Brea, USA). Commercial control samples (Bio-Rad Laboratories, Hercules, USA) of two concentration levels were used and the results were evaluated using the Unity Real Time program and the Westgard Advisor software.

The data evaluation was conducted by comparison of TEa and total analytic error (TAE) where the acceptance criteria is satisfied if $TAE < TEa$.

CONCLUSION

Defining APS based on BV is specific for a particular test and thus can give an objective indicator of the source of an error, thereby improving the quality and patient safety. Although meeting the APS based on BV is preferable in some cases, e.g. serum sodium, we need to go down in performance goals hierarchically and use the state-of-the-art approach.

RESULTS

Level 1 control material:

- BV optimum: potassium, glucose, urea, creatinine, uric acid, direct and total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), amylase (AMY), gamma-glutamyl transferase (GGT), creatine kinase (CK)
- BV desirable: alanine aminotransferase (ALT), total protein, albumin
- BV minimum: chlorid, lactate dehydrogenase (LD), alkaline phosphatase (ALP)
- none acceptance criteria: sodium

Level 2 control material:

- BV optimum: potassium, glucose, urea, uric acid, direct and total bilirubin, AST, ALT, AMY, GGT, CK
- BV desirable: creatinine, ALP, LD, total protein
- BV minimum: chlorid, albumin
- none acceptance criteria: sodium



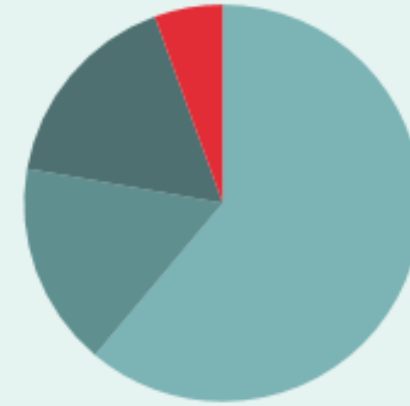
■ TEa optimum ■ TEa desirable
■ TEa minimum ■ none criteria met



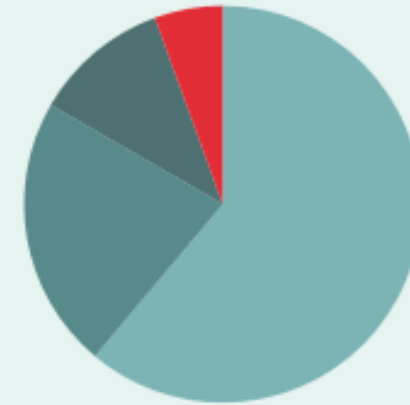
■ TEa optimum ■ TEa desirable
■ TEa minimum ■ none criteria met

Chart 1: Share of analytes that met a particular criteria for the level 1 control material

Chart 2: Share of analytes that met a particular criteria for the level 2 control material



■ TEa optimum ■ TEa desirable
■ TEa minimum ■ none criteria met



■ TEa optimum ■ TEa desirable
■ TEa minimum ■ none criteria met

HVALA NA POZORNOSTI!