

Kapitola 4 Kvalita v laboratorní medicíně

Od výrobku (produktu, služby) nabízeného trhem, očekáváme splnění určitých předpokladů. Nejen, že bude plnit svou funkci (např. vrtačka by měla vrtat), ale že bude také bezporuchový, že bude dlouho sloužit, že bude robustní (v tom smyslu, že snese i drsnější způsob zacházení), že bude na pohled hezký (splnění estetických kritérií), atd. O takovém výrobku (produktu, službě), který naše očekávání (předpoklady, představy) splní, pak říkáme, že je *kvalitní*. Z uvedeného vyplývá, že kvalita se dá naplánovat (pokud víme co spotřebitel, zákazník, uživatel služeb očekává), kvalitu je možno *sledovat, kontrolovat, udržovat, zkrátka řídit*. Kvalitu je možno (a většinou i potřeba) *prokazovat* (např. dokladováním splnění určitých norem, třeba formou držení certifikátu apod.). Kvalitu je možno (a většinou i potřeba) i *zaručovat*. Zabezpečování resp. prokazování kvality je nedílnou částí laboratorní práce. Tato kapitola se věnuje zejména kvalitě a všem pojmům, které s kvalitou souvisejí, a to vše s důrazem na uplatnění a význam v laboratorní medicíně.

4.1. Seznámit se s několika pojmy a základními definicemi je důležité

Pro termín *kvalita* uvádí slovník cizích slov české ekvivalenty *hodnota, jakost, stav věci*. V dalším textu jsou termíny „kvalita“ a „jakost“ uváděny jako rovnocenné, stejného významu, i když současná praxe dává přednost slovu „kvalita“.

Různé definice pojmu *kvalita*

Definice jsou vždy poněkud strohé a někdy i hůře pochopitelné, protože se snaží pomocí minimálních výrazových prostředků maximálně postihnout podstatu věci. K pochopení dále uvedených definic snad přispějí výše uvedený výklad, a také, tam kde je to na místě, i vysvětlení cizích pojmů.

Kvalita je stupeň splnění požadavků souborem inherentních charakteristik.

(ČSN EN ISO 9000:2006 Systémy managementu jakosti. Základy, zásady, slovník.)

[*inherentní* = obsažený, lpící, utkvělý v něčem, vnitřně spjatý]

Tato definice stručně (a svým způsobem nesrozumitelně) shrnuje to, co bylo o kvalitě napsáno v úvodu: čím více výrobek (služba) splňuje naše očekávání (inherentní charakteristiky), tím více ho považujeme za kvalitní.

Dvě další definice kvality říkají jinými slovy v podstatě totéž:

Kvalita je celkový souhrn znaků entity, které ovlivňují schopnost uspokojovat stanovené a předpokládané potřeby.

(*Entita* je definována jako jednotka, kterou lze definovat a popsat – např. činnost, proces, výrobek, služba, organizace apod.)

Kvalita je souhrn vlastností a znaků výrobků nebo služeb, které určují jejich způsobilost uspokojovat předem stanovené nebo předpokládané potřeby uživatele nebo zákazníka.

Existují i další definice.

Management je celosvětově rozšířený pojem, který se užívá v různých souvislostech a významech.

Existují desítky různých definic tohoto pojmu. Nejčastěji je interpretován jako *řízení, vedení* nebo *správa*.

Vývoj směřuje k tomu, že se nepřekládá, dochází však k jeho rozdílné obsahové interpretaci.

V kontextu této kapitoly budeme management chápat jako *souhrn činností, jejichž hlavní obsahovou náplní je koordinace a vedení lidí, směřující k dosahování a plnění vytyčených cílů* (např. řízení kvality).

Definice takto pojatého managementu může být například tato:

Management je postup prováděný jedincem, či skupinou lidí, jehož účelem je koordinace činnosti druhých lidí s očekáváním výsledků, kterých nelze dosáhnout aktivitou samotného jedince.

Management kvality jsou všechny činnosti managementu podniku, které stanovují politiku a cíle kvality a uskutečňují je prostřednictvím plánování kvality, jejího operativního řízení a zabezpečováním a zlepšováním kvality v rámci systému kvality.

Příklad: Cílem kvality ve zdravotnické laboratoři může např. být příprava na akreditaci, pořízení nebo výměna nového analyzátoru, zavedení nové metody do praxe apod.

Management kvality musí část své činnosti zaměřit směrem, který přináší zákazníkovi důvěru, že proklamovaná kvalita (výrobku, služby) bude také splněna.

Zabezpečování kvality (quality assurance) je část managementu kvality zaměřená na poskytování důvěry, že požadavky na kvalitu budou splněny.

(podle ČSN EN ISO 9000:2006. Systémy managementu jakosti. Základy, zásady, slovník)

Systémem kvality se rozumí organizační struktura, povinnosti, postupy, procesy a zdroje k provádění řízení kvality, přičemž řízením kvality se rozumí koordinované činnosti pro řízení a kontrolu organizace na všech úrovních s ohledem na kvalitu.

(Podle Vyhlášky o stanovení bližších požadavků na zajištění jakosti a bezpečnosti lidské krve a jejích složek, Sbírka zákonů č. 143/2008, §2, odst. f))

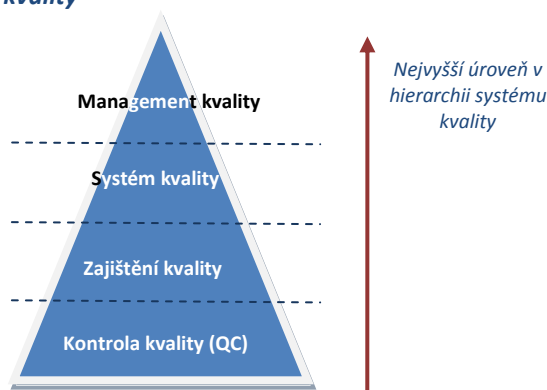
Řízení kvality je v laboratorní praxi známo především pod termínem **kontrola kvality** a zkratkou **QC** (vyslov: *kjů sí*), z anglického *Quality Control*. Anglické „control“ má několik významů, vedle významu „kontrolovat“ má i význam „řídít, regulovat“. V laboratorní praxi nejde jen o zjištění, zda je nebo není výsledek „v pořádku“, ale, a to zejména, proč případně není, co to způsobilo, jak tomu zabránit atd. „Kontrolu kvality“ je tedy třeba chápat jako „řízení kvality“, k čemuž slouží různé postupy a mechanismy v rámci systému kvality.

Kontrolu či **řízení kvality** lze tedy chápat jako **souhrn postupů a technik pro soustavné sledování a hodnocení výsledků s okamžitým dopadem na jejich uvolnění pro klinické využití.**

V podstatě stejný význam má Westgardovo pojetí **kvality a jejího řízení ve zdravotnických diagnostických laboratořích libovolného typu** (www.westgard.com) :

Postup pro monitorování pracovního procesu detekující problémy a zajišťující nápravu ještě před dodáním produktu nebo služby

Hierarchie v systému kvality



4.1.1. Několik slov z historie pro zvědavé studenty

Výkonnostní standardy podniků byly vždy ovlivňovány trhem.

- Základním výkonnostním standardem (a faktorem konkurenceschopnosti) výroby je *produktivita*. Ta byla (do šedesátých let) postupně zvyšovaná *automatizací, rozšiřováním výroby* a její *diverzifikací*, tj. zvyšováním její *rozmanitosti*.
- Od sedmdesátých let se faktorem konkurenceschopnosti stala *kvalita*.
- Od osmdesátých let se kritériem výkonnosti stala *rychlost dodání produktu* a organizační a výrobní *flexibilita*.
- V devadesátých letech převážila *jedinečnost produktu*, čili výkonnostním standardem se stala nepřetržitá *inovace*.
- V současnosti je výkonnostním standardem široká a důsledná *orientace na zákazníka*, založená na využívání znalostí, na týmové práci a ochotě zaměstnanců spolupracovat a na schopnostech rychle reagovat na změny.

Je důležité si uvědomit, že

- právě uvedené platí nejen pro výrobní podniky, ale i pro služby, a to jak pro služby soukromé, tak i pro služby veřejné
- jednotlivé popsané standardy se s nástupem nového standardu neruší, ale spíše doplňují.

Současný zákazník od produktu/služby požaduje

- užité vlastnosti
- bezvadnost
- stabilitu kvality.

Co z toho vyplývá pro požadavky na kvalitu v laboratorní medicíně?

Nejprve je třeba si ujasnit, kdo je zákazníkem této zdravotní služby. Je to především *lékař*, požadující laboratorní vyšetření, nicméně v konečné fázi je to *pacient*, pro kterého je tato služba objednána. Pacient zcela jistě bude mít zájem, aby služba byla objednána odborně, cíleně, s jasným záměrem, bez zbytečného navyšování ceny, aby byla kvalitně provedena a výsledky aby byly kvalitně interpretovány s cílem dosáhnout u pacienta stavu zdraví. (*Plátcem zdravotní služby je zdravotní pojišťovna nebo žadatel*). Je zřejmé, že kvalita v laboratorní medicíně se týká všech fází diagnostického laboratorního procesu. Prostředkem ke kvalitě bude zejména dodržování zásad *správné laboratorní práce*.

4.1.2. Pojem správná laboratorní práce vzešel z průmyslu

Pojem *správná laboratorní práce* je odvozen od původního pojmu *správná výrobní praxe*, který vzešel z průmyslu, jako výsledek tlaku na realizaci požadavku *soustavného zachování vysoké kvality výrobků*. Nezbytné podmínky pro splnění tohoto požadavku popisují normy řady ISO 9000. V České republice je termín *správná laboratorní práce (případně praxe)*, používán v mnoha významech a měl by být především vnímán jako *definovaný a vyhraněný systém kvality*. (Přehledný článek *Správná laboratorní praxe ve světě a ČR* si je možno přečíst [zde](#).)

Pojem správná laboratorní práce představuje

- **organizační postupy a podmínky plánování, provádění, sledování, zaznamenávání a vydávání výsledků laboratorní činnosti**
 - **dokumentování laboratorní činnosti a důsledné používání těchto dokumentů v praxi.**
- SLP je nepřetržitý proces vedoucí ke stálému zlepšování kvality činnosti laboratoře.

Systém správné laboratorní práce (SLP) zahrnuje

- popis pracoviště, personální obsazení, vybavení přístroji apod.
- zařazení pracovníků, jejich práva, povinnosti a odpovědnosti,
- vzdělávání pracovníků, zvyšování kvalifikace (plány vzdělávání...)
- výchovu (edukaci) pracovníků a všech partnerů se kterými laboratorní pracoviště spolupracuje (kliniky, ambulance, praktičtí lékaři...)
- analytický proces (včetně preanalytické a postanalytické fáze), vlastní postupy jsou obsaženy ve standardních operačních postupech (SOP)
- kontrolu jakosti, postupy jsou zahrnuty v příručce jakosti (PJ)
- bezpečnostní předpisy a hygienické předpisy aj.

Celý systém pro konkrétní laboratorní provoz je popsán v *Příručce jakosti*, kterou by mělo mít každé pracoviště vypracovanou. Příručka jakosti je *soubor dokumentů* a je jednou z významných součástí systému SLP. Popisuje všechny prvky, které mohou ovlivnit jakost a slouží současně jako kontrolní mechanismus jak pro pracovníky odpovědné za jakost v laboratoři, tak pro nadřízené orgány (vedení nemocnice, ústavu apod.), auditory a uživatele služeb laboratoře. Příručka kvality by měla vycházet (mít obdobnou strukturu) z příslušné normy, která SLP *de facto* popisuje. Touto normou je pro zdravotnické laboratoře **ČSN EN ISO 15189:2013 (Zdravotnické laboratoře – Zvláštní požadavky na kvalitu a způsobilost)**. Tato norma postupně nahrazuje původní normu ČSN EN ISO 15189:2007, jedná se o zcela přepracované vydání.

Systém SLP se postupně zavádí a standardizuje ve všech státech podle základních mezinárodních směrnic

- ČSN EN 45 001 (Všeobecná kritéria pro činnost zkušebních laboratoří)
- ČSN EN ISO 9001:2009 (Systémy managementu jakosti - Požadavky)
- ČSN EN ISO 15189:2013 (Zdravotnické laboratoře – Zvláštní požadavky na kvalitu a způsobilost).

Dodržování zásad SLP je nezbytnou podmínkou pro získání *akreditace*.

Akreditací se rozumí formální uznání způsobilosti laboratoře vykonávat určitou činnost (např. provádět analýzy a vydávat výsledky za účelem diagnostiky choroby, terapie, monitoringu terapie, apod..).
[*accredo = dávám důvěru*]

Z odborného materiálu ČIA: Akreditace je potvrzení nezávislosti, objektivity a odborné způsobilosti subjektu pro vykonávání definovaných činností. Akreditace znamená zvýšení důvěry v dodržování potřebné úrovně jakosti poskytovaných služeb.

Souvisejícím pojmem je *certifikace*.

Certifikací se rozumí dosažení shody systému řízení jakosti v laboratoři s předepsanou normou (např. ISO 9001)

V České republice zajišťuje akreditační proces Český institut pro akreditaci (ČIA).

Tato instituce posuzuje (prostřednictvím *auditů*) i činnost laboratoří.

Audit (revize) je dohled, který vykonávají nezávislé osoby (auditoři). Vedle toho existují i *interní audity*, kdy si audit provádějí samotné zdravotnické laboratoře vlastními auditory vyškolenými z řad zaměstnanců laboratoře. *Cílem auditů* je komplexní posouzení způsobilosti laboratoře provádět vyšetření ve zdravotnictví, případně i dílčí posouzení plnění jednotlivých bodů systému kvality.

Z předešlého textu je zřejmé, že zásady správné laboratorní práce musí být aplikovány na celý pracovní proces, a to bez ohledu na typ laboratorního provozu.

Důležitými prvky zabezpečení kvality v laboratorním provozu jsou:

- laboratorní prostředí vyhovující pracovním nárokům, důraz na dodržování zásad správné laboratorní práce (SLP)
- vhodná zařízení pravidelně udržovaná a kalibrovaná (podle směrnic výrobce)
- stanovené interní a externí programy řízení kvality (systémy řízení jakosti pomocí kterých laboratorní pracovníci sledují kvalitu práce v laboratoři – správnost, stálost, hodnověrnost výsledků, eliminaci odchylek a chyb atd.; tyto systémy ve značné míře využívají aparát matematické statistiky)
- vzdělaný, školený a zkušený personál
- validované a přesně popsání (dokumentované) metody (standardní operační postupy – SOP – popisují analýzu od přípravy pacienta až po vyhodnocení výsledku)
- stanovené (a dodržované) postupy kontroly a vydávání zpráv o nich
- návaznost výsledků
- pravidelné interní audity a přezkoumávání systému
- popsané požadavky na činidla, kalibrační a kontrolní standardy a referenční materiály
- vyhotovené plány vzdělávání a záznamy o jejich plnění.

4.2. Kvalita v preanalytické fázi

4.2.1. Kvalita v prepreanalytické fázi

4.2.1.1. Požadavky na kvalitu v prepreanalytické fázi

se budou týkat zejména

- úrovně vzdělání ordinujícího lékaře a jeho orientace v laboratorní medicíně
- odbornosti a zručnosti odebírajícího personálu
- přípravy pacienta
- úrovně skladování vzorku po odběru a před dopravou do laboratoře
- úrovně dopravy biologických vzorků.

4.2.1.2. Kontrola kvality v prepreanalytické fázi

Kontrola kvality v prepreanalytické fázi je záležitostí pracovníků zainteresovaných v této části procesu. Na kvalitu ordinace požadovaných vzorků lze usuzovat ze spektra objednaných testů vzhledem k diagnóze. Kvalitu v prepreanalytické fázi lze posuzovat ze stavu biologického materiálu přicházejícího do laboratoře, z úrovně požadavků, stavu žádanek apod. Bude-li např. příliš mnoho hemolytických vzorků (z jednoho odběrového místa), může to být způsobeno neodborností odebírajícího personálu (špatně prováděné odběry, nevhodné odběrové jehly), ale může to být způsobeno i nevhodným způsobem dopravy biologických vzorků z tohoto místa. Příliš mnoho chylózních vzorků bez odpovídajících diagnóz může svědčit o nepoučenosti pacienta jak se chovat před odběrem apod. Reakcí laboratorních pracovníků na tyto skutečnosti by měla být edukace odebírajícího personálu, řidičů a dalších zainteresovaných osob laboratorními pracovníky, např. odkazem na laboratorní příručku, kde by měly být hlavní zásady prepreanalytické fáze uvedeny, osobním či telefonickým rozhovorem o problému atd., vždy s poukázáním na společný zájem o pacienta.

4.2.2. Kvalita v preanalytické fázi

4.2.1.1. Požadavky na kvalitu v preanalytické fázi

se budou týkat zejména

- úrovně příjmu biologického materiálu v laboratoři
 - kontrola, zda je biologický materiál v pořádku, jestli např. není hemolytický, zda obsah odpovídá požadavkům – důležité zejména u nádobek s antikoagulancii, atd.,
 - úroveň vyplnění žádanek, komplexnost dat apod.
 - kvalitní zadání dat do laboratorního informačního systému
- úrovně zacházení se vzorkem biologického materiálu před jeho analýzou
 - (případné) skladování vzorku před analýzou (chlazení, mražení)
 - příprava vzorku k analýze (odstředění, alikvotace, okyselení, rozmrazení, rozmíchání....)

4.2.1.2. Kontrola kvality v preanalytické fázi

- Důsledná kontrola kvality každého biologického vzorku a jeho průvodky/žádanky laboratorními pracovníky. Nevyhovující materiál nemůže být laboratoří přijat.
- Zpětná kontrola zadávaných dat do LIS (např. srovnáním dat v LIS a v průvodce/žádance)
- Kontrola dodržování závazných postupů (směrnic, standardních operačních postupů - SOP...) pro zacházení s biologickým materiálem před analýzou.

Je vhodné, při zjištění nedostatků v kvalitě materiálu či vyplnění žádanek, cíleným dotazem či dotazy u dodavatelů zjistit proč tomu tak je. Poté by měla následovat edukace, opět se zdůrazněním společného zájmu o pacienta.

4.3. Kvalita v analytické fázi

Požadavkem na kvalitu v analytické fázi je především požadavek, aby laboratorní výsledek byl *precizní, přesný, pravdivý a opakovatelný*, aby v analytickém procesu nedocházelo k chybám, které tento požadavek nedovolí splnit. Na začátku kvalitní práce v analytické části laboratorního procesu je výběr vhodné metody, tj. metody, která má vlastnosti vyhovující jak z analytického, tak z klinického hlediska. Nejprve se zaměříme na vlastnosti metody z hlediska analytického, tj. na znaky analytické metody a požadavky na ně.

4.3.1. Znaky analytické metody

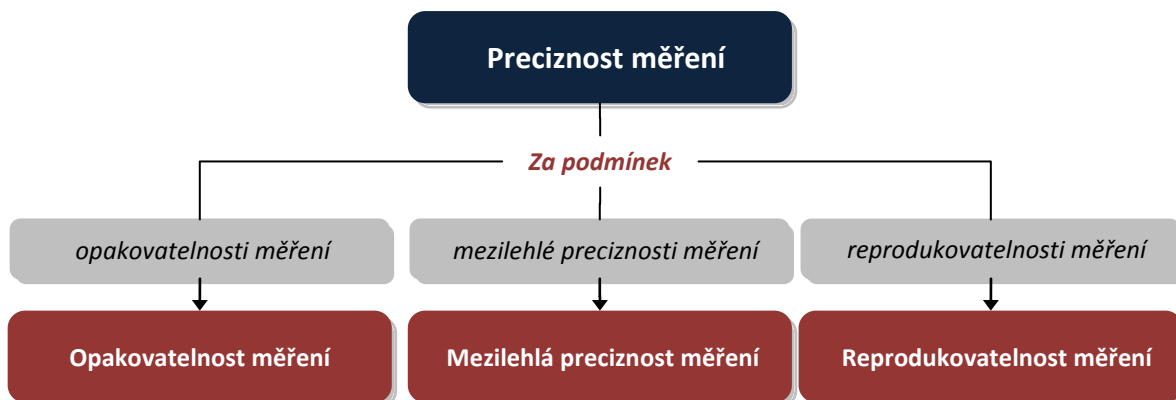
Mezi znaky analytické metody patří *pravdivost, výtěžnost, preciznost, nejistota měření, mez detekce, mez stanovitelnosti, pracovní interval, linearita, analytická citlivost, analytická selektivita, interference, robustnost* a některé další. Definice těchto pojmů rovněž vychází z citovaného VIM3.

4.3.1.1. Preciznost měření

Precizností měření se rozumí *schopnost dosáhnout (pokud možno) stejných výsledků při opakovaném měření za různých podmínek*. Jinými slovy, hlavním hlediskem v tomto případě je „stejnost“ opakovaných výsledků. Podle určených podmínek se pak *preciznost* nazývá různě (opakovatelnost, mezilehlá preciznost, reprodukovatelnost), viz schéma a dále v textu.

Preciznost, (measurement precision) (VIM3), těsnost shody mezi indikacemi nebo naměřenými hodnotami veličiny získanými opakovanými měřeními na stejném objektu nebo na podobných objektech za specifikovaných podmínek.

Indikace, údaj (VIM3), hodnota veličiny poskytnutá měřidlem nebo měřicím systémem. Tento údaj, indikace, je často dán pozicí ukazovatele na stupnici analogových výstupů („ručičkové“ přístroje) nebo zobrazeným či vytištěným číslem u digitálních výstupů apod.



Preciznost závisí pouze na rozdělení *náhodných chyb*. Nemá vztah ke skutečné hodnotě. Preciznost měření je zpravidla vyjádřena číselně *mírami nepřeciznosti*, jako například *směrodatnou odchylkou, rozptylem* nebo *variačním koeficientem* za specifikovaných podmínek měření (tj. např. *podmínky opakovatelnosti měření, podmínky mezilehlé preciznosti měření, podmínky reprodukovatelnosti měření*).

Poznámka: Pojem „preciznost“ se zavádí nově pro překlad anglického výrazu „precision“, důvodem je sjednocení metrologické terminologie pro všechny obory. Dřívější překlad byl „přesnost“. Nová terminologie vychází, jak již bylo uvedeno, z třetího vydání Mezinárodního terminologického slovníku (VIM3).

Opakovatelnost měření, opakovatelnost, (measurement repeatability) (VIM3), preciznost měření za podmínek opakovatelnosti měření

Podmínka opakovatelnosti (VIM3), podmínka měření ze souboru podmínek, který zahrnuje

- stejný postup měření,
- stejný obslužný personál,
- stejný měřicí systém,
- stejné pracovní podmínky a
- stejné místo, a
- opakování měření na stejném objektu nebo podobných objektech v krátkém časovém úseku.

V chemii se někdy pro označení tohoto pojmu používá termín *vnitrosériové podmínky preciznosti měření*.

Příklad: tyto podmínky splňuje testování metody „v sérii“, tj. opakování měření jednoho analytu jednoho vzorku (10x, 20x, 30x.. těsně po sobě) což bývá součástí např. verifikace případně validace metody

Mezilehlá preciznost měření, mezilehlá preciznost, (intermediate measurement precision) (VIM3), preciznost měření za souboru podmínek mezilehlé preciznosti měření.

Podmínka mezilehlé preciznosti měření (VIM3), podmínka měření ze souboru podmínek, který zahrnuje stejný postup měření, stejné místo a opakování měření na stejném objektu nebo podobných objektech v rozšířeném časovém úseku, ale smí obsahovat další podmínky zahrnující změny.

Příklad: Změny mohou zahrnovat nové kalibrace, kalibrátory, jiný obslužný personál, jiné měřicí systémy. Tuto podmínku splňuje např. dlouhodobé testování kontrolních vzorků v laboratoři „ze dne na den“, jako součást interní kontroly kvality (řízení jakosti)

Reprodukovatelnost měření, reprodukovatelnost, (measurement reproducibility) (VIM3), preciznost měření za podmínek reprodukovatelnosti měření.

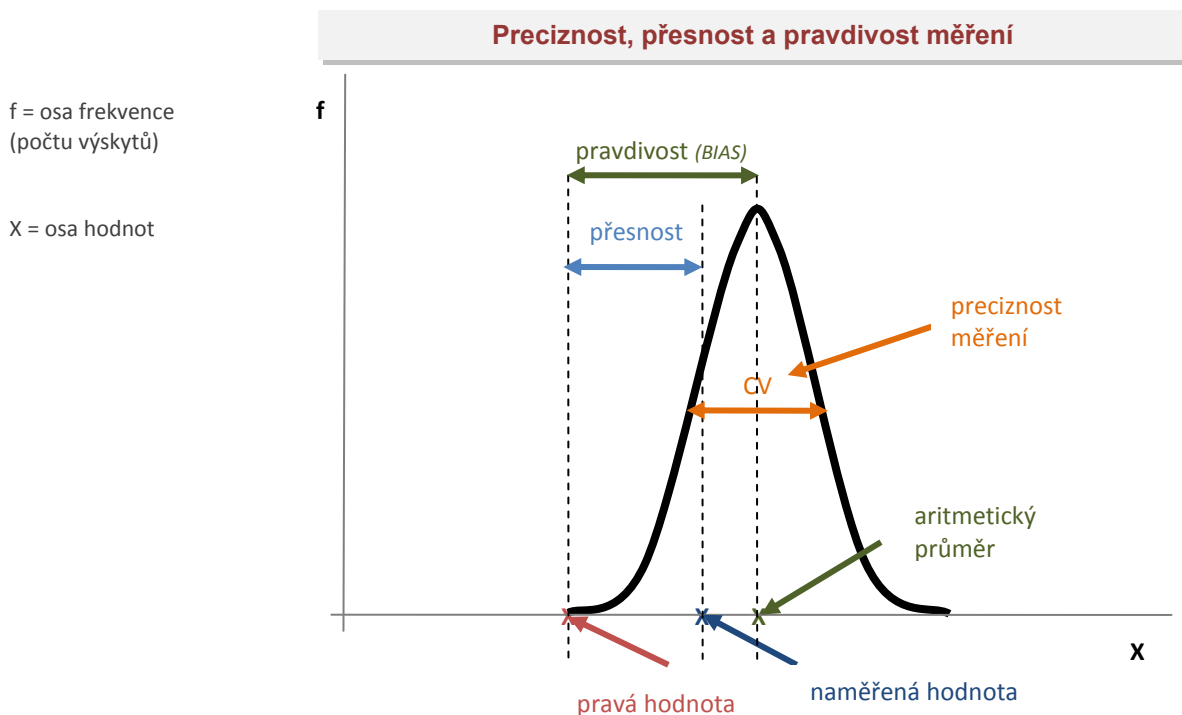
Podmínka reprodukovatelnosti měření (VIM3), podmínka měření ze souboru podmínek, který zahrnuje

- různá místa,
- různý obslužný personál,
- různé měřicí systémy a
- opakování měření na stejném objektu nebo podobných objektech.

Příklad: Příkladem je mezilaboratorní srovnávání výsledků testování stejných kontrolních vzorků v různých laboratořích při realizaci externího hodnocení kvality (EHK).

4.3.1.2. Přesnost měření

Přesností se rozumí *shoda mezi jediným výsledkem měření a pravou hodnotou měřené veličiny*. Přesnější je to měření, které nabízí menší chybu měření. Přesnost kombinuje preciznost a pravdivost, tj. vlivy *náhodných a systematických faktorů*.



Přesnost, (*measurement accuracy*) (VIM3), *těsnost shody mezi naměřenou hodnotou veličiny a pravou hodnotou veličiny měřené veličiny*

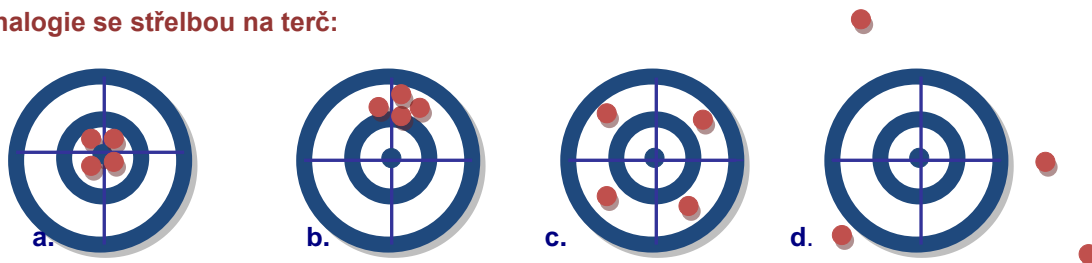
(přitom pojem pravá hodnota veličiny je i ve VIM3 poněkud zaměřen).

Vztah mezi precizností a přesností

Výsledky mohou být

- precizní a přesné
- precizní a nepřesné
- neprecizní a přesné
- neprecizní a nepřesné

Známa je analogie se střelbou na terč:



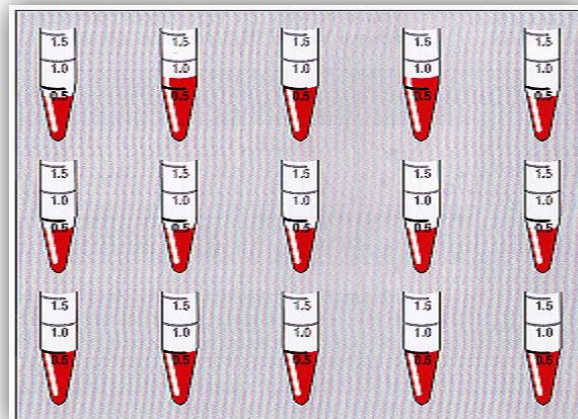
Legenda k obrázku: Na obrázku **a.** jsou střely těsně vedle sebe, ve středu terče, jedná o střelbu precizní a přesnou. Na obrázku **b.** se jedná o střelbu precizní, ale nepřesnou, střely, které jsou těsně u sebe (preciznost) jsou od středu terče odchyleny (nepřesnost). Na obrázku **c.** je střelba přesná protože v průměru je zasažen střed (součtem odchylek a jejich zprůměrováním se dosáhne středu terče), ale není to střelba precizní. Na obrázku **d.** je střelba neprecizní a nepřesná. Z hlediska laboratorního výsledku je nejlepší případ **a.**, tj. precizní a přesný výsledek. Případ **b.** je přijatelný, protože se jedná o systematický posun výsledku, který lze eliminovat (úpravou "blanku", vlnové délky, jiného parametru metody, případně i korekčním faktorem). Případ **c.** je pro laboratorní práci nevhodný. Je sice možno touto metodou dosáhnout přesného (pravdivého) výsledku, ale za cenu mnoha opakování jedné analýzy, což je v praxi často prakticky nemožné, snad použitelné pro některé vzácné analýzy, pro které neexistuje vhodnější metoda. Poslední případ **d.** svědčí o špatné metodě a není v praxi použitelný. (Animace [zde](#))

Protože nejspíš v laboratoři střilet na terč nebudeme, je vpravo na obrázku znázorněna pro laboratoře pravděpodobnější situace, a sice stav po opakovaném napipetování 500 μ l do pěti mikrozkrumavek pomocí tří pístových pipet. Zkuste určit jak kvalitní byla pipeta použitá v horní řadě, ve střední řadě a ve spodní řadě.

Upozornění:

S novým překladem metrologického slovníku došlo k přesunu významu výrazu **PŘESNOST MĚŘENÍ**

Původně	Nyní
presnost	preciznost
správnost	presnost



Horní řada: **neprecizní a nepřesná**
 Prostřední řada: **precizní a nepřesná**
 Dolní řada: **precizní a přesná**

Požadavky na analytickou preciznost a přesnost metody jsou určovány *biologickou variabilitou* ([viz](#) str. 4-21) měřeného parametru: čím menší biologická variabilita, tím vyšší jsou požadavky na preciznost a přesnost stanovení (nejmenší *biologickou variabilitu* mají sérové koncentrace minerálů Na, K, Cl, požadavky na preciznost a přesnost stanovení těchto minerálů patří k nejpřísnějším).

Celková variabilita výsledků metody je dána součtem *variability biologické* a *variability analytické*.

Požadavky na preciznost a přesnost jsou dále ovlivněny účelem stanovení: u stanovení, jehož cílem je monitorování stavu pacienta je důležité, aby výsledky byly precizní *v čase*. U stanovení pro diagnostické účely se vyžaduje co nejpřesnější výsledek (tedy co nejmenší nepřesnost).

Pravdivost měření, správnost měření, pravdivost, (measurement trueness) (VIM3), těsnost shody mezi aritmetickým průměrem nekonečného počtu opakovaných naměřených hodnot veličiny a referenční hodnotou veličiny.

Hlavním hlediskem v tomto případě je tedy *rozdíl (aritmetického) průměru* naměřených hodnot od referenční hodnoty. Pravdivost měření je nepřímo vztažena pouze k *systematické chybě*, ale není vztažena k náhodné chybě měření. Mírou pravdivosti je obvykle *bias, vychýlení* (anglická výslovnost je *bai_es*).

Bias (VIM3), je hodnota odhadu systematické chyby měření.

Matematicky je možno *bias* vyjádřit dvěma způsoby

- *chyba absolutní, bias* $B = \bar{x} - x_0$

- *chyba relativní, relativní bias* $B = \frac{\bar{x} - x_0}{x_0}$, resp. $B = \frac{\bar{x} - x_0}{x_0} \times 100$ pro vyjádření v %.

(\bar{x} = průměr měření, x_0 = referenční hodnota)

Ujasněme si: Přesnost byla definována jako těsnost shody *jediného měření* s referenční (pravdivou) hodnotou. Těsnost shody aritmetického průměru *nekonečného počtu měření* s referenční hodnotou se nazývá *pravdivost*.

Výtěžnost (recovery) je podíl z množství analytu, přítomného v analyzovaném vzorku zkoušeného materiálu nebo přidaného k němu, který je extrahován a podrobován měření.

(Barek J. a kol.: *Metrologická terminologie v chemii. Chem. Listy 94, 439-444 (2000)*).

Výtěžnost (recovery), $R = \frac{\bar{x}}{x_0}$ resp. $R = \frac{\bar{x}}{x_0} \times 100$ pro vyjádření v procentech.

Výtěžnost (recovery) je jiný způsob vyjádření bias. Pro vztah mezi B_r a R platí:

$B_r = R - 1$, resp. $B_r = R - 100$ při vyjádření v procentech.

4.3.1.3. Nejistota měření

VIM3 s sebou přináší trochu jiný pohled na kvalitu výsledku měření. Zavádí pojem *nejistota (uncertainty) měření* jako *hlavní charakteristiku kvality výsledku měření*. Koneckonců je zřejmé, že každé měření vykazuje určitou nejistotu, žádné měření není úplně stejné jako předchozí (o čemž svědčí i zkušenost našich předků vyjádřená příslovím „*Dvakrát měř a jednou řež*“), proto součástí výsledku [Y] by měla být vedle hodnoty veličiny [X] i nejistota měření [U]:

$$Y = X \pm U.$$

Toto konstatování neznamená, že by každý výsledek *musel* obsahovat hodnotu nejistoty, ale hodnota nejistoty příslušného výsledku *by měla být na požádání k dispozici* (zvl. u akreditovaných metod), např. u manažera kvality zdravotnické laboratoře.

Pouze v případě, že [U] je proti [Y] zanedbatelně malé, není [U] součástí výsledku a výsledek je vyjádřen jako jediná naměřená hodnota veličiny.

Nejistota měření (VIM3), nezáporný parametr charakterizující rozptýlení hodnot veličiny přiřazených k měřené veličině na základě použité informace.

Jinak řečeno, je to parametr přidružený k výsledku měření, který charakterizuje *míru rozptýlení hodnot*, které by mohly být důvodně přisuzovány měřené veličině, což znamená asi tolik, že máme důvod předpokládat, že naměřená hodnota se při dalším (a dalším a dalším...) měření bude lišit od té původní a bude se nacházet v určitém intervalu hodnot, jehož šíře je dána právě hodnotou nejistoty.

Například výše zmíněná hodnota S-Ca = 2,14 mmol/l vyjádřená s nejistotou např. U = 0,04 mmol/l znamená, že jsme sice naměřili danou hodnotu, ale zrovna tak to může být 2,10 nebo 2,18 mmol/l, nebo něco mezi tím.

Parametrem (viz definice nejistoty) může být

- směrodatná odchylka (tzv. *standardní nejistota měření*) nebo její násobek
- polovina šířky intervalu, který má stanovenou pravděpodobnost pokrytí.

Svým způsobem nahrazuje pojem *nejistota* termín *náhodná chyba (random error)* a poněkud ho rozšiřuje. Zjištění hodnoty nejistoty (pokud se nejedná o tzv. *standardní nejistotu*, viz dále) je složitější než zjištění hodnoty náhodné chyby. Nejistota měření sestává z mnoha složek. Zdroje nejistot jsou rozmanité a tkví jak v preanalytické fázi, tak ve vlastním měřicím procesu (jak bylo naznačeno v předchozí kapitole v pojednání o náhodné chybě).

Namátkou lze uvést např.

- nejistá nebo neúplná definice komponenty/analytu (typické u imunoanalýz)
- nedostatečná selektivita měřící metody (výsledek je ovlivněn složením vzorku, např. přítomností bílkovin, tzv. *matricové* vlivy)
- nedostatečná rozlišovací schopnost měření - použitá metoda se pro daný účel nehodí (viz meze detekce a stanovitelnosti, analytická citlivost měření)
- nejistota hodnot standardů/etalonů měření (lze minimalizovat realizací návaznosti na primární standard)
- kontaminace (znečištění) – záleží mj. na úrovni údržby přístrojů, čistotě pomůcek a celkové kultuře laboratorní práce
- náhodné změny a odchylky – nejčastější zdroj a podíl nejistoty, jejich hodnocení vychází ze systému vnitřního sledování jakosti (SIKK – viz dále v textu)

Při přesném dodržování zásad SLP lze zdroje nejistot zredukovat na

- náhodné změny a odchylky
- úroveň zajištění vnitřního hodnocení kvality
- úroveň kalibrace

Nejistota je tedy údaj, který charakterizuje *rozsah hodnot, v němž se výsledek s danou pravděpodobností nachází, které lze měřené veličině racionálně přiřadit*. Rozsah nejistoty se experimentálně vyhodnocuje a dokládá příslušnými daty.

Vyhodnocení nejistoty záleží na složkách v ní obsažených:

- Některé z těchto složek lze vyhodnotit *statistickou analýzou*, tj. ze statistického rozložení výsledků série naměřených hodnot veličiny získaných za definovaných podmínek měření a mohou být charakterizovány *standardní odchylkou* (vyhodnocení způsobem A, tj. *experimentálně určeným odhadem této standardní odchylky*); tzv. *nejistoty typu A* (u_A)
- Jiné se vyhodnocují z jejich *předpokládaného pravděpodobnostního rozložení*. Typ tohoto rozložení se určuje na základě *zkušeností nebo jiných informací* (vyhodnocení způsobem B, tj. jiným, než vyhodnocení nejistoty měření způsobem A); tzv. *nejistoty typu B* (u_B)

Příklady vyhodnocení založené na informacích (u_B):

- uvedené u oficiálně publikovaných hodnot veličiny
- uvedené u hodnoty veličiny certifikovaného referenčního materiálu
- získané z kalibračního listu
- z driftu (posun, vychýlení, pomalá změna způsobená změnou podmínek; příkladem může být posun nulové hodnoty absorbance fotometru nastavené na začátku měření)
- získané z třídy přesnosti ověřeného měřidla
- získané z mezí vyvozených z osobní zkušenosti

Nejistoty typu B se tedy zjišťují z *literárních dat*; v klinické laboratoři se jedná obvykle o *nejistoty hodnot kalibrátorů, nejistoty preanalytického procesu, biologické nejistoty vyjádřené individuálními biologickými variacemi*. Odhadování nejistot typu B je relativně složité, vyžaduje zkušeného pracovníka, edukaci a soustavné sledování literárních zdrojů.

V praxi je většinou třeba stanovit výsledný efekt *kombinace nejistot měření obou typů, A i B*. Sloučením standardní nejistoty typu A s výslednou standardní nejistotou typu B se získá tzv. *kombinovaná standardní nejistota* (u_C):

$$u_c(x) = \sqrt{u_A^2(x) + u_B^2(x)}$$

Kombinují se všechny typy nejistot, tzn., pokud jsou zjištěny, i dílčí nejistoty u_1, u_2, \dots, u_x .

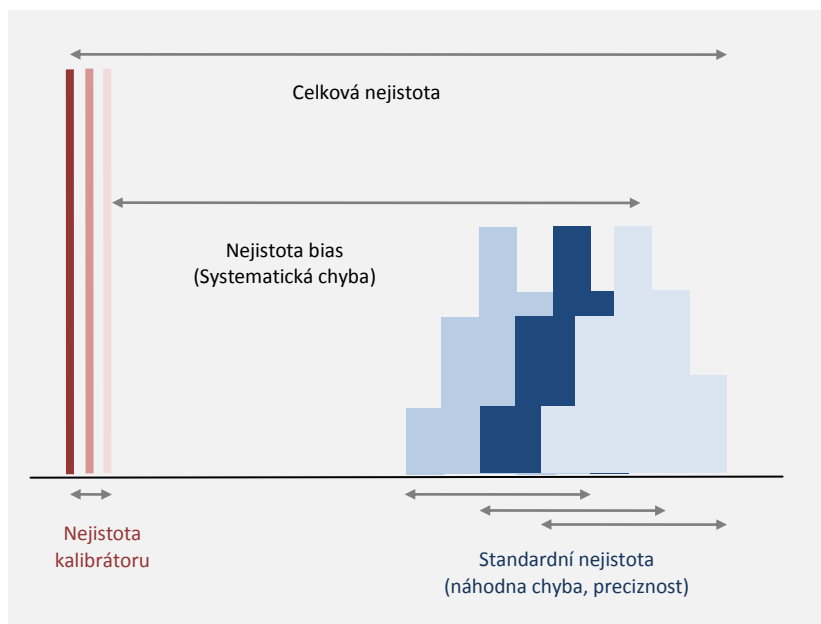
Dílčími nejistotami lze rozumět zejména

- *nejistotu preanalytickou* – sleduje se rozptyl odběru, stabilita vzorku, transport, doba odezvy atd., tento druh nejistoty se eliminuje zejména standardizací preanalytických procesů
- *preciznost* – sleduje se v systému vnitřní kontroly kvality, minimalizuje se používáním kvalitních metod, reagentů a přístrojů

- *bias* – vyhodnocují se odchylky hodnot kalibrátorů, minimalizuje se používáním specifických metod, kvalitních kalibrátorů se správnou maticí
- *biologickou* – literární sledování biologických rozptylů, minimalizace zvýšením počtu provedených měření.

Vynásobením kombinované nejistoty *koeficientem rozšíření k* se získá tzv. *kombinovaná rozšířená nejistota*, která určuje interval, ve kterém se s danou pravděpodobností dá předpokládat skutečná hodnota měřené veličiny. Koeficient rozšíření se většinou volí roven 2. Zápis výsledku je následující $Y = X \pm U (k=2)$.

Poznámka: Přesný násobící faktor „k“ by měl být 1,96. Zápis $Y = X \pm 1,96 u$ nebo $X \pm U$ pak definuje interval, ve kterém se s 95% pravděpodobností nachází výsledek a pouze s 5% pravděpodobností je mimo tento interval. Interpretace výše uvedeného výsledku stanovení vápníku $S-Ca = 2,14 \pm 0,04 \text{ mmol/l}$ je potom zhruba taková: naměřený výsledek stanovení vápníku v séru leží s pravděpodobností 95% v intervalu 2,10 – 2,18 mmol/l (a existuje 5% pravděpodobnost, že skutečná hodnota leží mimo tento interval).



Nejistota výsledku

Na obrázku vlevo si povšimněte jak nejistota kalibrátoru (standardu, etalonu) ovlivňuje bias (systematickou odchylku). K celkové nejistotě by bylo potřeba započítat ještě nejistotu hodnot kontrolního materiálu, nejistotu z interního sledování kvality, nejistotu z externího hodnocení kvality, případně i biologickou variabilitu příslušného analytu, takže „celková nejistota“ naznačená na obrázku zdaleka celkovou nejistotou není.

Postup odhadu nejistot výsledků měření v klinických laboratořích je uveden v dokumentu *Doporučení pro určení odhadů nejistot výsledků měření/klinických testů v klinických laboratořích* (www.sekk.cz).

4.3.1.4. Citlivost metody

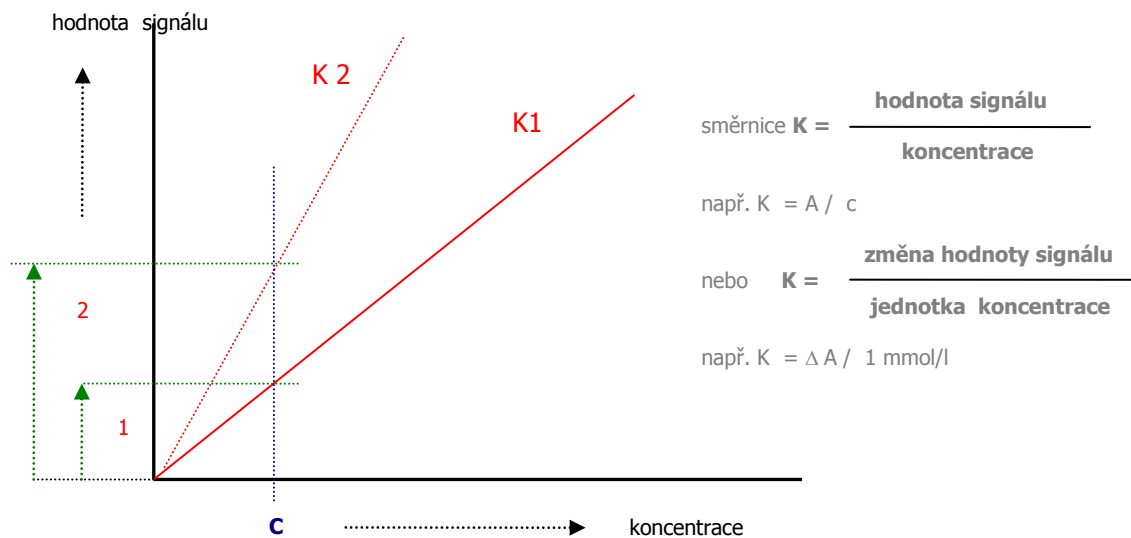
Citlivostí se rozumí odezva přístroje (např. změna absorbance) na (malou) změnu hodnoty měřené veličiny (např. koncentrace). Čím větší změna v signálu generovaném měřicím přístrojem v reakci na stejnou změnu hodnoty veličiny, tím citlivější přístroj (metoda...).

Citlivost (VIM3), podíl změny indikace měřicího systému a odpovídající změny hodnoty veličiny, která je měřena.

V kapitole 3, v odstavci 3.3. je popsána *kalibrace* metody, kde se mimo jiné hovoří o odezvě (signálu) měřicího přístroje na měřenou veličinu. Lze si představit, že některé metody vykazují podstatně větší (silnější) odezvu na stejnou koncentraci měřeného analytu, než metody jiné. Jsou *analyticky citlivější*.

Analytická citlivost metody je pro metody s dostatečně lineárním vztahem určena *směrnici kalibrační závislosti*. Dá se definovat i jako *přírůstek měřené veličiny (odezvy) na jednotku koncentrace*. Metody s nelineární kalibrační závislostí mohou mít citlivost různou pro různé koncentrace analytu i pro různé koncentrace látky, která stanovení ovlivňuje. Citlivost může být také závislá na matici (ovlivnění složením vzorku), v těchto případech nestačí kalibrace na čistou látku.

Grafické znázornění citlivosti metody



Na předchozím obrázku je směrnici K je dán sklon křivky (na obrázku jsou dvě červené křivky se směrnicemi K_1 a K_2). Čím vyšší bude odezva, tím strmější bude křivka a citlivější metoda (tečkovaná křivka se směrnicí K_2). Dále je na obrázku vidět, jaké odezvy/hodnoty signálu odpovídají daným křivkám pro koncentraci C ([zelené] šipky vlevo, označené 1 a 2). V praxi má citlivost metody odpovídat očekávané koncentraci stanovované látky v biologickém materiálu.

Příklady na pojem citlivost z jiné oblasti: citlivější filmy jsou určeny pro horší světelné podmínky, některé radiopřijímače zachytou zvuk i na místech se slabým signálem (to se týká i např. mobilních telefonů), psi mají citlivější sluch než člověk (sluchový vjem čili odezvu u nich vyvolá i podstatně slabší sluchový podnět, než jaký je člověk schopen zaregistrovat) atd.

4.3.1.5. Mez detekce

Pojmy *mez detekce* a *mez stanovitelnosti* občas přinášejí problém s pochopením. Zkusme se proto nejprve trochu zamyslet a k lepšímu pochopení uvedených pojmů **si představme následující situace:**

První příklad, pro jedince, kteří vnímají svět spíše vizuálně. Člověk jdoucí po tmě si není jist, zda vidí či nevidí před sebou nějaký objekt – postavu, strom, budovu aj. – tato situace odpovídá šumu signálu. V určité chvíli si uvědomí, že zcela jistě se nějaký objekt před ním nachází, ale neví co to je (mez detekce). Po zkrácení vzdálenosti rozpozná, že objekt před ním je např. strom (mez stanovení).

Druhý příklad, pro jedince, kteří vnímají svět spíše prostřednictvím sluchu, auditivně, je dobře známý z dob starých vinylových gramofonových desek. Přenoska leží na desce, z reproduktoru se ozývá šum. V určité chvíli se ozve zvuk jiný, odlišný od šumu. Tón. Šum to není. Je to tón. Ale jaký? (mez detekce). Po další chvíli je zřejmé, že je to zvuk kytary či jiného hudebního nástroje, nebo přímo např. tón „a“ (mez stanovitelnosti).

Poslední příklad, pro jedince vnímající svět pocitově, kinesteticky. Člověk se zavřenými očima vnímá doteky vánku na tváři (šum). Pojednou pocítuje jiný vjem, odlišný od vánku, nelze však rozlišit co se ho dotýká – zvíře, člověk, větvička? (mez detekce). Při silnějším dotyku cítí, že je to větvička keře, vedle kterého člověk stojí (mez stanovitelnosti).

Mez detekce (postřehu, dokazatelnosti; limit of detection, L_D) je definována jako *nejmenší množství analytu, které může být ve vzorku kvalitativně dokázáno, nikoliv však kvantitativně stanoveno*. Vyjadřuje schopnost analytického systému odlišit přístrojový šum od analytického signálu. Je to tedy hodnota, kterou je možno spolehlivě odlišit od slepé zkoušky („nulové“ koncentrace), nikoliv však číselně stanovit.

Konkrétně vyjádřeno (podle IUPAC), je to *množství analytu, které vyvolá odezvu rovnou součtu průměrné hodnoty slepého pokusu (blanku) plus 3,29 násobku jeho směrodatné odchylky*.

Jiné vyjádření – *mez detekce je taková koncentrace analytu, která vyvolá signál rovný šumu přístroje plus tři (přesněji 3,29) směrodatné odchylky blanku*.

Vyjádřeno matematicky

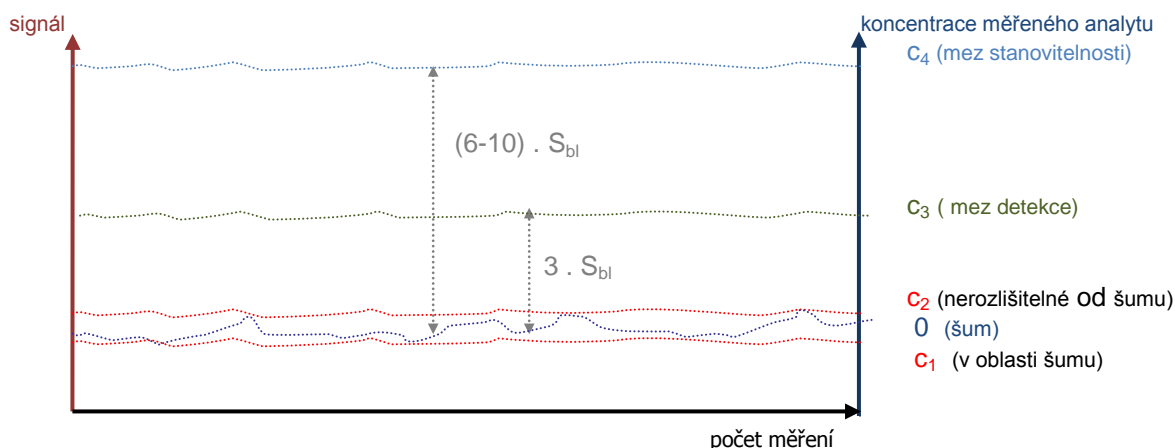
$$L_D = y_{bl} + 3,29 \cdot s_{bl}$$

kde y_{bl} je hodnota signálu blanku/slepého vzorku a s_{bl} je směrodatná odchylka blanku.

Prakticky se hodnota L_D zjistí tak, že se k aritmetickému průměru hodnot odezvy blanku (minimálně 10 měření) přičte trojnásobek směrodatné odchylky blanku. Příslušným kalibračním faktorem se pak převede hodnota odezvy (nejčastěji absorbance) na koncentraci. Pokud bude ve vzorku tato koncentrace analytu (tj. L_D) naměří přístroj hodnotu signálu spolehlivě odlišenou od šumu – bude *detekovat přítomnost* analytu, ale případné *stanovení* by mělo takovou chybu, že je *prakticky neuskutečnitelné*.

Některé výpočty uvažují mez detekce jako $3 \cdot s_{bl}$ až $6 \cdot s_{bl}$, případně $3x$ poměr signál/šum, je proto důležité uvádět způsob výpočtu.

Grafické vyjádření šumu, meze detekce a meze stanovitelnosti



Na obrázku je uvedena (modrá) křivka šumu, tj. odezvy přístroje na vzorek s nulovou hodnotou koncentrace testovaného analytu. Koncentrace c_1 je v oblasti šumu, koncentrace c_2 prakticky také. Křivka c_3 odpovídá *mezi detekce*. Křivka c_4 odpovídá *mezi stanovitelnosti*.

Poznámka: zamysleme-li se nad právě uvedeným pojmem dojdeme k závěru, že mluvit o „nulové“ koncentraci je poněkud nepřesné, protože to, co např. považujeme za roztok s „nulovým“ obsahem analytu, může být roztok s množstvím analytu pod mezí detekce, tedy roztok s obsahem nikoliv „nulového“, ale „nedetekovatelného“ množství analytu.

4.3.1.6. Mez stanovitelnosti

Mez stanovitelnosti (*Limit of quantification – L_Q*), nejnižší množství analytu ve vzorku, které může být stanovení jako exaktní hodnota s požadovanou hodnotou nejistoty.

Podle IUPAC se volí nejistota vyjádřená jako relativní směrodatná odchylka, tj. $VK\%$, a to $VK_Q = 10\%$, v některých případech až $VK_Q = 33\%$. V laboratorní medicíně se často používá hodnota $VK_Q = 20\%$, tzv. *klinická citlivost měření* (používá se zejména u *imunoanalýz*).

Je definována vztahem

$$L_Q = (6 \text{ nebo } 10) \cdot s_{bl}$$

Slovně vyjádřeno – rovná se šesti či desetinásobku směrodatné odchylky blanku (s_{bl}).

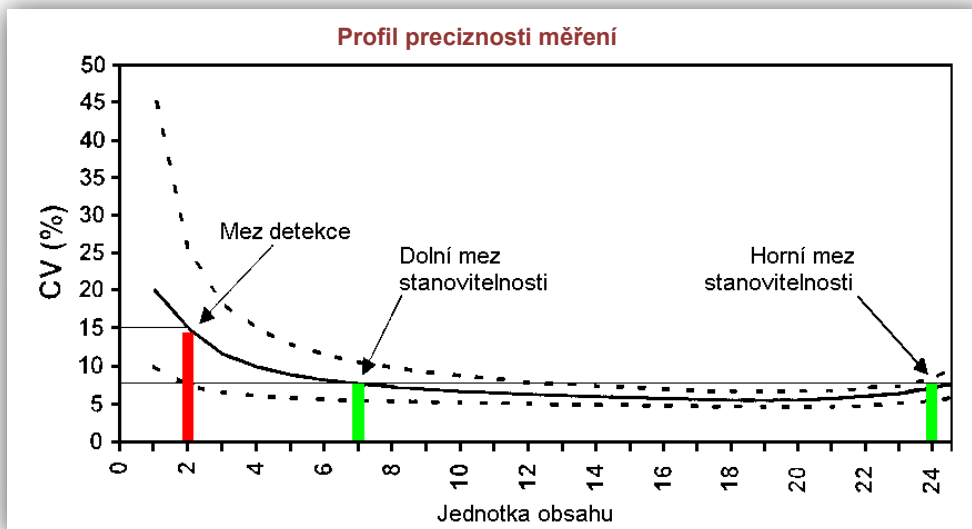
Jiné vyjádření - mez stanovitelnosti je taková koncentrace analytu, která vyvolá signál rovný šumu přístroje plus šesti- či desetinásobek směrodatné odchylky blanku. Násobek se volí takový, aby byla splněna podmínka nejistoty ($VK_Q = 10\%$, 20% či 33% - viz výš). V praxi tvoří často dolní mez pracovního rozsahu místo meze stanovitelnosti hodnota nejnižšího kalibrátoru, který je k dispozici. Na obrázku výš odpovídá *mezi stanovitelnosti* křivka c_4 .

Pro určení meze stanovitelnosti platí i vztah

$$L_Q = k_Q + s_Q$$

Kde k_Q je koeficient, jehož hodnota se rovná převrácené hodnotě zvoleného VK (pro $VK = 10\%$, tj. $0,1$ je hodnota koeficientu rovna $1/0,1 = 10$, pro $VK = 20\%$, tj. $0,2$ je hodnota koeficientu rovna $1/0,2 = 5$, pro $VK = 33\%$, tj. $0,33$, je hodnota koeficientu rovna $1/0,33 = 3,03$ atd.) a s_Q je hodnota směrodatné odchylky v bodě meze stanovitelnosti.

Prakticky lze stanovit L_Q pomocí různých statistických programů (platí i pro stanovení L_D), případně zjištěním tzv. *profilu preciznosti měření*, kdy se pro jednotlivé koncentrace analytu zjistí relativní směrodatná odchylka ($VK\% = CV\%$) a vzájemný funkční vztah se vyjádří graficky.



Obrázek profilu přesnosti měření je převzat z *Encyklopedie laboratorní medicíny* 7.

Je třeba si uvědomit, že za běžných laboratorních podmínek (tj. bez použití speciálních analytických statistických programů) nemá kvantitativní stanovení pod mezí stanovitelnosti význam. Výsledky s těmito hodnotami je třeba vydávat ve formě „*koncentrace analytu*“ $< L_Q$. Někdy se v podobné formě vydává výsledek, kde místo dolní meze stanovitelnosti je uvedena hodnota nejnižšího kalibrátoru. Děje se tak zejména u imunochemických stanovení.

Analytická specifita/specifičnost metody je

- *vlastnost*, která vyjadřuje, do jaké míry a jakým způsobem je stanovení určité látky *ovlivněno jinými látkami*, přítomnými v biologickém materiálu, resp.
- *schopnost* metody či postupu stanovovat *pouze* tu měřenou veličinu, která má být stanovena.

Interference je ovlivnění analýzy jinými látkami. Interference ovlivňuje výsledek kladně i záporně. V praxi se volí metoda přiměřeně specifická, kde možná interference je z klinického hlediska nevýznamná.

Robustnost metody je schopnost metody poskytovat přijatelné výsledky měření i v případě, že dojde k malým odchylkám od měřicího postupu či složení vzorku. Udává její spolehlivost při běžném používání.

Vlastnosti metody z hlediska *analytického* jsou podrobně popsány v kapitole 3, *Analytická fáze*. Analytik zdravotnické laboratoře musí podle příslušných postupů ověřit (*verifikovat*), že hodnoty vlastností metody deklarované výrobcem jsou platné i pro podmínky konkrétní laboratoře a v pravidelných intervalech tyto postupy opakovat. Postupy verifikace v tomto textu popsány nejsou, zájemce odkazují na materiál *Validace a verifikace metod* na adrese <http://www.cskb.cz/cskb.php?pg=doporuceni>, dostupný také v tištěné verzi v *Klin. Biochem. Metab.*, 19 (40), 2010, No. 1. p. 36-44. Vlastnosti metody z hlediska klinického jsou popsány dále v textu.

Kontrola kvality v analytické fázi

Řízení jakosti (kontrolu kvality) v analytické fázi lze rozdělit na

- *interní* - vnitřní kontrola kvality, řízení jakosti *uvnitř* laboratoře, tzv. *systém intralaboratorní kontroly*, *SIKK* (často se používá pouze zkratka *IKK*, tj. interní kontrola kvality)
- *externí* - *mezilaboratorní* hodnocení kvality, na úrovni republiky i mimo ni (v rámci Evropy apod.), *EHK*.

4.3.2. Vnitřní řízení kvality

Cílem *intralaboratorní kontroly* je

- zabezpečování analytické spolehlivosti výsledků monitorováním stability měření a
- získání souboru dat, z nichž je možné odhadnout *nejistoty měření* v klinické laboratoři.

Platná legislativa neupravuje postupy vnitřního řízení kvality (*IKK*), některé zásady jsou však všeobecně platné. Ve vnitřním systému řízení jakosti by např. mělo být v maximální míře využito počítačů a vhodných počítačových programů. Vnitřní řízení jakosti probíhá obvykle v několika okruzích, případně i stupních/úrovních.

IKK je obvykle založena na:

- zpracování komerčních kontrolních vzorků
- sledování výsledků patientských vzorků
- sledování hlášení analytického systému

Zpracovávání komerčních kontrolních materiálů

a vyhodnocování výsledků je analytická záležitost a její doporučený postup je podrobně popsán např. na webovské stránce ČSKB (<http://www.cskb.cz/Doporuzeni/SIKK/SIKK.htm>); z hlediska přípravy a analytické práce je to nejnáročnější část SIKK; v dalším textu budou popsány pouze principy, podrobnosti viz na uvedené internetové adrese. Sledování výsledků kontrolních vzorků je první úkolem laboratorního pracovníka, protože podle výsledků lze dále pokračovat (provádět analýzy) nebo nelze (je nutno překalibrovat metodu, vyměnit reagenty atd.).

Kontrolní materiály, které se používají ve vnitřní kontrole kvality, mohou mít deklarované hodnoty od výrobce (dražší varianta) nebo mohou být bez těchto hodnot (levnější varianta) a před jejich zařazením do kontrolního programu je nutno hodnoty pro jednotlivé analyty stanovit (alespoň 20x).

Vzorky se zpracovávají spolu s každou sérií, nebo minimálně 1x denně ráno a výsledky se buď manuálně vynášejí do tabulek a grafů, nebo, což je v současnosti častější, se zadávají do počítače a zpracovávají příslušným programem. Mnohé analyzátoři mají svůj vlastní "QC-program" (Quality Control = řízení jakosti), má ho i většina laboratorních informačních systémů (LIS), vhodným propojením mohou oba programy spolupracovat. Tyto programy statisticky zpracovávají výsledky kontrolních vzorků.

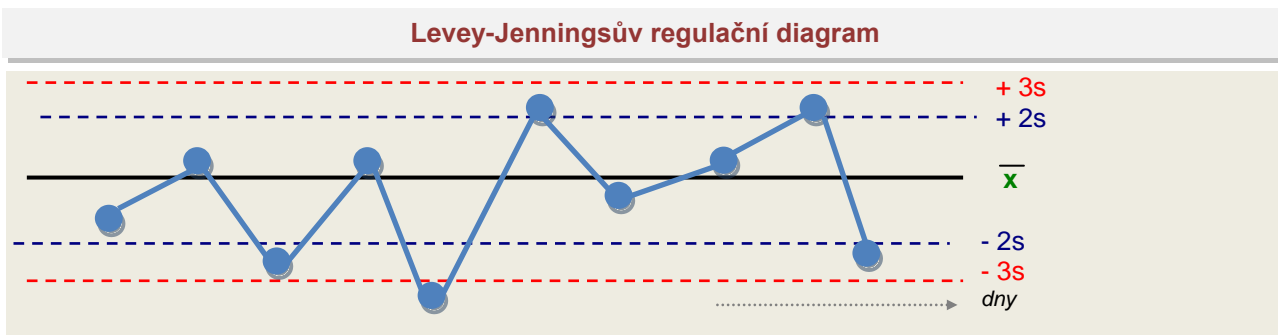
Předmětem diskuse je, *co je to série*. V manuálním provozu je to obsazený stojánek, případně 20 současně zpracovávaných vzorků. V případě automatických analyzátorů se hovoří o pracovní směně, tj. každých 8 hodin by měly být zpracovány kontrolní vzorky, v některých případech by to mělo být minimálně jednou za 24 hodin (imunologické analyzátoři - drahý provoz). Toto pojetí odpovídá definici která říká, že měřicí (analytickou) sérií se rozumí soubor výsledků získaných v určitém časovém intervalu, který podléhá rozhodnutí o jejich přijetí nebo odmítnutí.

Z výsledků jsou průběžně počítány *aritmetický průměr*, směrodatná odchylka a *variační koeficient*, u vzorků se známou hodnotou koncentrace analytu se počítá také *bias* (systematická odchylka měření). U parametrů se známou celkovou analytickou chybou se vypočte navíc povolená? (směrodatná odchylka **s** jako procento celkové analytické chyby) a povolená *nepřesnost* (bias jako procento celkové analytické chyby).

Výsledné hodnoty změřené u kontrolních vzorků jsou vynášeny do grafu (*Shewhartův regulační diagram obsahuje pouze kladné hodnoty odchylek*, *Levey-Jenningsův diagram obsahuje i záporné hodnoty odchylek*), který má středovou osu aritmetický průměr a nad touto osou a pod ní jsou vyznačeny hodnoty $\pm 2s$ a $\pm 3s$. Statistický program (QC-program) průběžně vypočítává aktuální hodnoty průměru, směrodatné odchylky a variačního koeficientu.

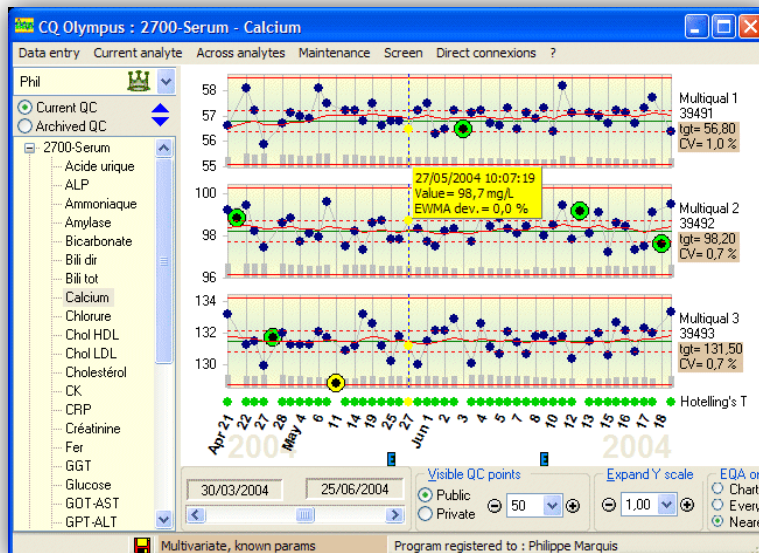


Walter A.Q. Shewhart



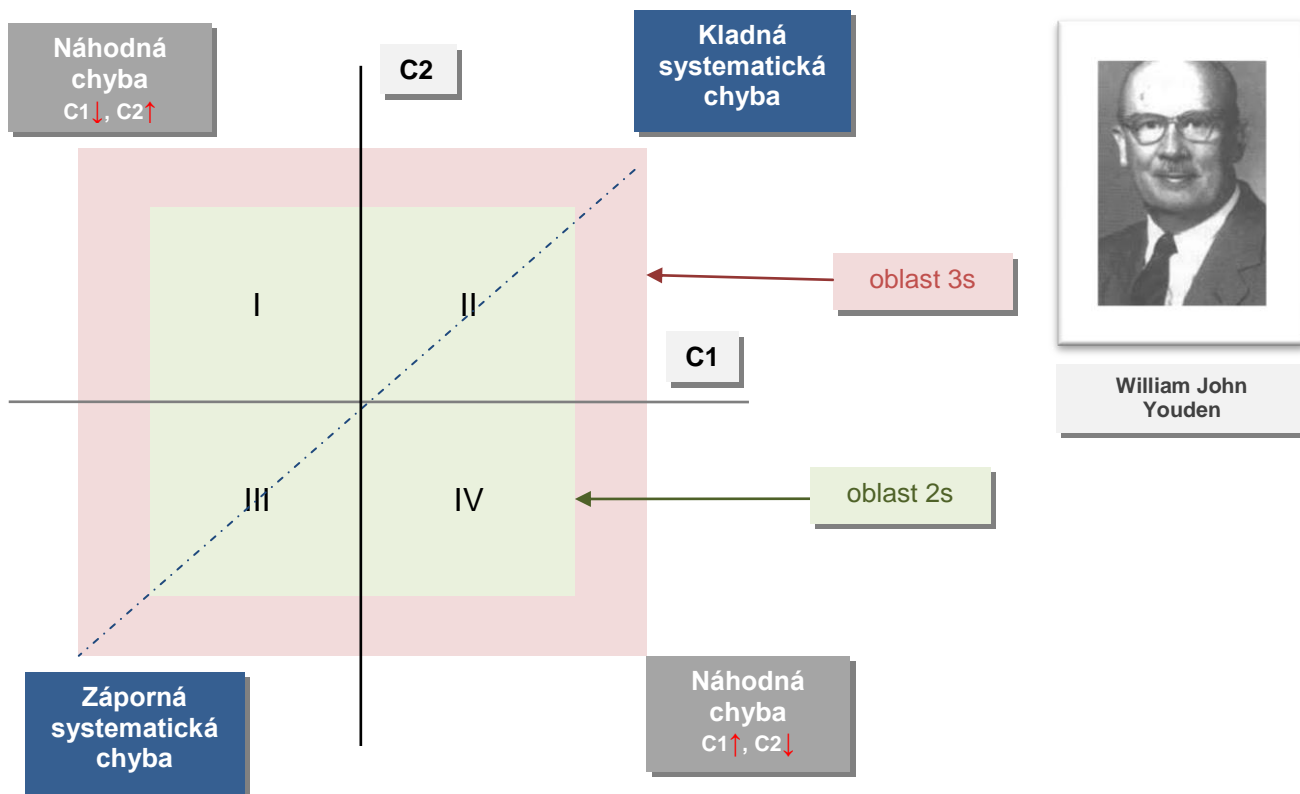
Výsledky (na grafu znázorněny kolečky) by se měly "vejít" do pásma ohraničeného $\pm 2s$ (kontrolní meze). Ojedinelý výsledek v pásmu $\pm 3s$ (varovné meze) může být akceptován, při častějším výskytu je třeba zhodnotit opakovatelnost metody. Mají-li body na grafu tendenci směřovat soustavně nahoru nebo dolů, jedná se o *systematický posun*, který může být způsoben např. stárnutím kontrolního materiálu, stárnutím reagentů (na "palubě" analyzátoru) apod. Podrobněji se touto problematikou zabírají tzv. *Westgardova pravidla* (viz dále v textu).

Vhodný program (např. i tabulkový kalkulátor Excel) zhodnotí výsledky i podle ostatních kritérií (povolené nepřesnosti a nesprávnosti). Příkladem komerčně dostupného softwaru pro QC klinických laboratoří je *MultiQC*. Na obrázku vpravo je jedna z obrazovek tohoto programu (více na www.multiqc.com).



Velmi často se používá *Youdenův graf*, který kombinuje **dva** kontrolní materiály, jeden s *normálními* hodnotami analytů a druhý s hodnotami *patologickými*. Hodnoty jsou vyneseny na kolmé osy **x** a **y**.

Youdenův graf



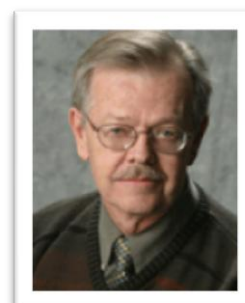
Na osu „x“ se vynášejí hodnoty výsledků kontrolního materiálu C1, na osu „y“ se vynášejí hodnoty kontrolního materiálu C2. V grafu je opět možno vidět ohraničení $\pm 2s$ (zeleně) a $\pm 3s$ (červeně). Graf je rozdělen na 4 kvadranty - levý horní (I), pravý horní (II), levý dolní (III) a pravý dolní (IV).

Vyskytují-li se výsledky soustavně v

- kvadrantu (II), jedná se o *pozitivní systematickou chybu*,
- v případě kvadrantu (III) se jedná o *negativní systematickou chybu*.
- Kvadranty (I) a (IV) indikují náhodnou (*random*) chybu.

Kromě denního hodnocení se výsledky souhrnně hodnotí jednou za měsíc; diagramy, grafy a výstupy dat (měsíční) se archivují.

Detekci chyb v analytickém procesu může relativně snadno odhalit použití, tzv. *Westgardových pravidel*. Koncept těchto pravidel je založen na procesech statistické kontroly kvality, používaných v průmyslu a do klinických laboratoří je zavedl *James Westgard*.



James Westgard

Celé schéma má šest základních pravidel: 1_{2s} , 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} , 4_{1s} , 10_x , jejichž porušení indikuje některou z chyb (s = směrodatná odchylka). Existuje dvojí způsob uspořádání Westgardových pravidel: tradiční a moderní. Podrobnosti lze nalézt na stránce: www.westgard.com.

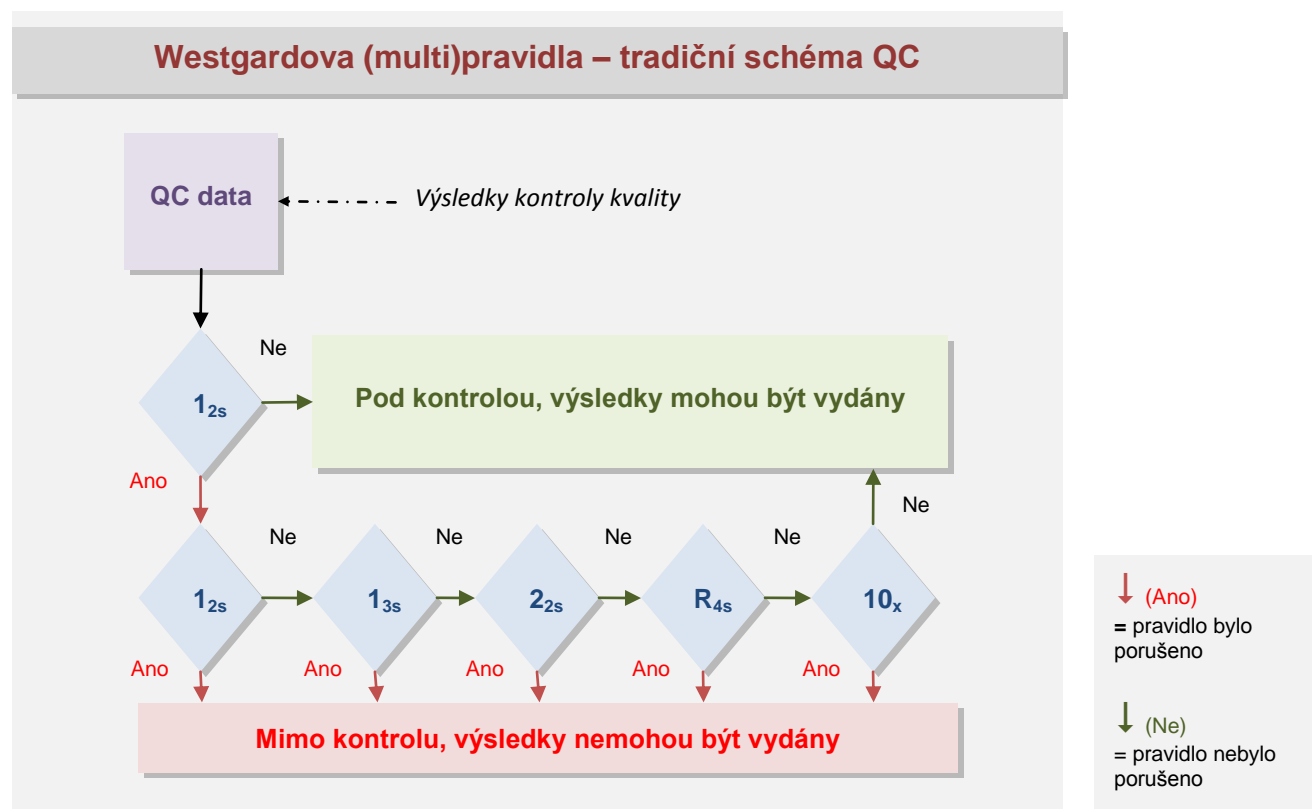
Pro hodnocení analytických postupů se tato pravidla používají buď samostatně nebo v kombinaci (*multi*-pravidla), manuálně nebo v počítačích, případně ve vhodném QC modulu přímo v analyzátoru. Při elektronickém zpracování je porušení pravidla indikováno názvem/zkratkou příslušného pravidla.

Nastavení Westgardových pravidel je v principu možné trojím způsobem:

- použít *Westgardova multipravidla* (viz diagram níže)
- použít tzv. *normalizované grafy*, do kterých se vynášejí *bias* (vychýlení) a variační koeficient (nepřesnost); graf obsahuje několik přímk, které jsou charakteristické pro určitá Westgardova pravidla; poloha zaznamenaného bodu vzhledem k přímkám je určující pro závěr vyhodnocení
- použít vhodný program (software)

Tradiční Westgardova pravidla:

1. 1_{2s} : při jednom měření kontrolního vzorku došlo k překročení hranice $2s$ (buď v kladném nebo v záporném směru), toto pravidlo je *varovné*
2. 1_{3s} : při jednom kontrolním měření došlo k překročení limitu $3s$; pravidlo odhaluje *náhodnou chybu* nebo počátek velké *systematické chyby*
3. 2_{2s} : došlo k překročení $2s$ na stejné straně (kladné nebo záporné) při dvou následných kontrolních měřeních (jednoho kontrolního vzorku), pravidlo odhaluje *systematickou chybu*
4. R_{4s} : došlo k překročení $2s$ jak na kladné, tak na záporné straně při následném měření jednoho kontrolního vzorku; pravidlo identifikuje *náhodnou chybu*
5. 4_{1s} : čtyři následující měření jednoho kontrolního vzorku překračují $1s$ buď na kladné, nebo na záporné straně diagramu; pravidlo odhaluje *systematickou chybu*
6. 10_x : v 10 následujících měřeních jsou všechny výsledky pouze na jedné polovině diagramu (kladné nebo záporné); pravidlo odhaluje *systematickou chybu*



Komerční kontrolní séra

jsou poměrně drahá. Zvyšování počtu zpracování kontrolních sér během práce (např. po určitém počtu analýz, což je pro jednotlivé analyty různé číslo) sice zvyšuje úroveň a validitu interní kontroly kvality, ale také ji značně prodražuje. Hledají se proto cesty jak neslevit z úrovně řízení jakosti a přitom zbytečně neutráct finanční prostředky. Jedním z řešení je kombinovat zpracování komerčních vzorků se sledováním průměrných hodnot u patientských vzorků. Existují postupy a rozhodovací kritéria, které tuto kombinaci umožňují. Využívají se např. výpočty *klouzavých průměrů* patientských vzorků, což umožňuje odhalit *trend* časové řady. Klouzavý průměr se počítá jako průměr stejného počtu za sebou jdoucích období. Existují, resp. počítají se, různé typy klouzavých průměrů: *jednoduchý, kumulativní, vážený, exponenciální, vyhlazený, lineárně vážený* a od nich jsou odvozeny výpočty používané v klinické laboratoři, z nichž se používá zejména *AON podle Hoffmanna (Average of normals procedures / průměr normálů, tj. průměr normálních hodnot patientských dat a EAMM procedura (exponentially adjusted moving mean /exponenciálně nastavený klouzavý střed).*

Moderní regulační diagramy

- *CUSUM diagram*, ve kterém se vynášejí kumulativní sumy odchylek od cílové hodnoty
- *EWMA diagram (exponentially weighted moving average* exponenciálně vážený klouzavý průměr)
- *Hotellingův diagram* pro znázornění (v jednom diagramu) více proměnných měřených současně

Sledování výsledků patientských vzorků tvoří nedílnou součást QC a probíhá v několika úrovních:

- *kontrola výsledků laboratorním pracovníkem, který vzorky zpracovával (ať již manuálně nebo na analyzátoru), případně laboratorním analytikem, především na výskyt výsledků odlehlých, nepravděpodobných atd. a reakce na tyto výsledky (opakování analýzy, ředění původního vzorku, odstranění lipidů ze vzorku apod.)*
- *kontrola výsledků lékařem, jeho srovnání s diagnózou a ostatními výsledky, klinické zhodnocení a reakce lékaře na výsledky (opakované vyšetření, konzultace s ošetřujícím lékařem - o pracovní diagnóze, jejím doplnění, potřebě doplňkového vyšetření, zopakování vyšetření, porovnání s archivem, apod.)*
- *kontrola denních průměrů a rozhodovacích kritérií u naměřených výsledků patientských vzorků a jejich kombinace s hodnocením výsledků kontrolních sér (viz výše v textu).*

Součástí vnitřní kontroly kvality bývá/může být i (pravidelné) zpracování patientského vzorku z předchozího dne a srovnání obou sad výsledků.

Sledování příznaků analytického systému (flags, alarms, hlášení)

je důležitou součástí SIKK a do značné míry závisí na vybavenosti daného systému či přístroje. Analyzátor obvykle sleduje své vlastní funkce i dodržování nastavených parametrů u konkrétních metod. Umí tedy kontrolovat hladinu vzorku, reagensů, správnost nasátí vzorku (bublíny, sraženiny), průběhy reakcí (vyčerpání substrátu u enzymových reakcí, přesáhnutí limitní hodnoty absorbance, *prozon efekt* apod.), teplotu inkubační lázně, prostoru s reagensy, funkčnost různých částí přístroje atd. a umí na ně reagovat (vydá hlášení formou domluveného znaku, doporučí další postup, zopakuje analýzu s původním nebo naředěným vzorkem, s větším objemem vzorku, přitom přepočítá výsledek na původní objem atd.).

Obsluha na tato hlášení reaguje podle postupů uvedených v příručce k obsluze analyzátoru. Tyto postupy jsou i součástí odborného školení obsluhy, které většinou zajišťuje firma, která dodala analyzátor. Důležité je rovněž provádění výrobcem předepsaných *diagnostických testů* u jednotlivých analyzátorů (*electronic checks*), což jsou kontroly správné funkce přístroje a reakce na ně.

Součástí SIKK je i celková *kultura práce v laboratoři a dodržování zásad SLP*. Patří sem (mimo jiné) správná obsluha a údržba přístrojů, dodržování pracovních postupů, správné skladování reagensů, vzorků, dodržování požadavků preanalytické fáze atd.

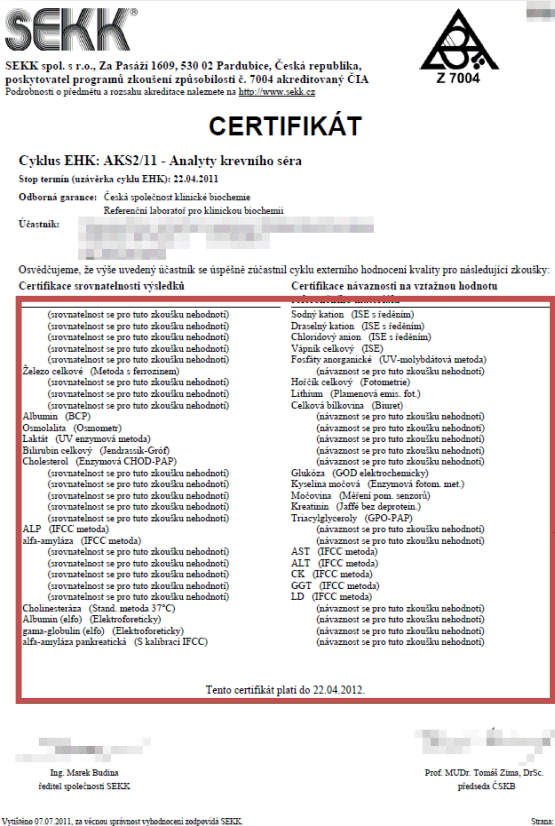
4.3.3. Vnější řízení kvality

Externí (vnější) hodnocení kvality (EHK) slouží laboratořím k porovnání vlastních výsledků s výsledky dosahovanými dalšími laboratořemi. V rámci České republiky provádí toto EHK (většinou) firma SEKK se sídlem v Pardubicích. Jedná se o placenou službu. Je ovšem možné se zúčastnit i jiných systémů, např. organizovaných firmami Randox, Roche, Bio-Rad atd.

Vlastní EHK firmy SEKK je rozdělena na několik tematických okruhů - např. analyty séra, analyty moče, thyroideální diagnostika, reprodukční hormony, kontrola diabetu a další. Každý okruh má několik cyklů (např. okruh analyty séra probíhá 4x ročně). Určitý počet cyklů je povinný. Účastníci obdrží v příslušném termínu kontrolní materiály, které zpracují jako běžný vzorek v laboratoři a výsledky odešlou ve vyplněném formuláři,

který obdrží spolu s kontrolními materiály. Po vyhodnocení, obdrží účastníci potvrzení o účasti a v případě splnění kvalitativních požadavků u dané metody i *certifikát*, což je doklad o splnění podmínek na provozování dané metody.

Příklad certifikátu od firmy SEKK spol. s r.o.



Ukázka certifikátu od fy SEKK spol. s r.o. Obrázek je poněkud nečitelný, ale ukazuje základní formu certifikátu, v daném případě vydaného na základě výsledků z cyklu „Analyty krevního séra“.

Jméno/název konkrétního pracoviště je znečitelněno.

Na certifikátu jsou uvedeny názvy metod, pro které daná laboratoř certifikát získala, tzn., že výsledky těchto testů byly v předpokládaném povoleném rozmezí.

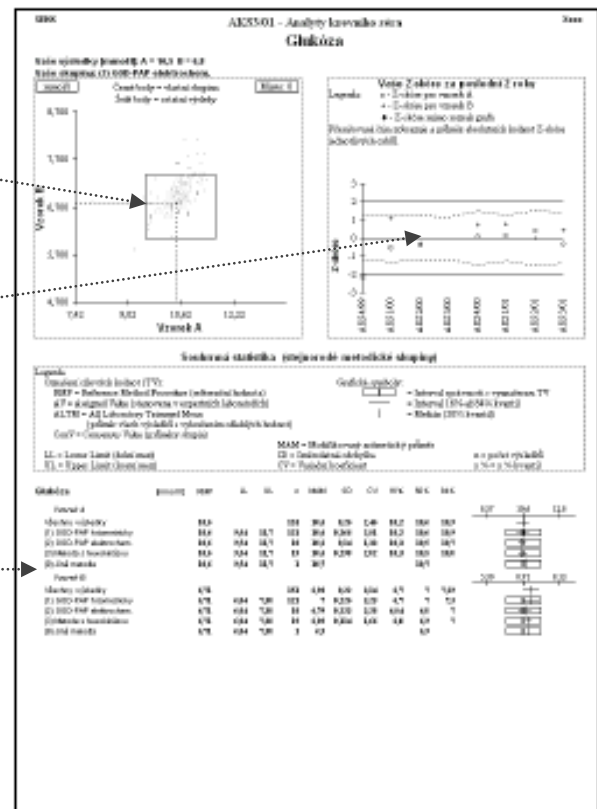
Příklad vyhodnocení EHK od firmy SEKK spol. s r.o.

V levé části nahoře je vidět soubor výsledků zúčastněných laboratoří ve formě Youdenova grafu, s vyznačením výsledku konkrétní laboratoře

Vpravo je regulační graf s hodnotami Z-skóre (P-skóre).

Dole ve výpisu jsou uvedeny číselné hodnoty laboratoří zařazených do skupin podle metody použité ke stanovení analytu.

Podrobnější informace o SEKK lze získat na internetové adrese www.sekk.cz a www.cskb.cz v oddíle Doporučení



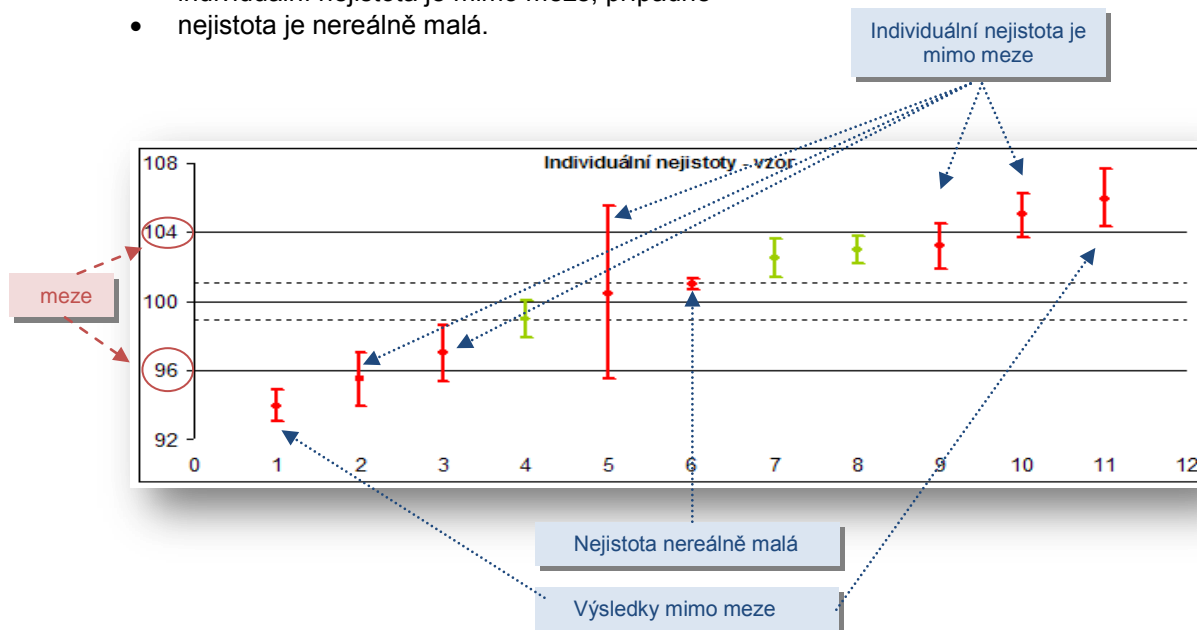
Dále účastníci obdrží výsledkový list, kde jsou uvedeny jednak výsledky pracoviště, odchylka od cílové hodnoty, procentové zhodnocení chyby, cílové hodnoty a povolené procento odchylky a dále grafické zpracování výsledků, kde je názorně patrné umístění výsledků laboratoře mezi výsledky ostatních účastníků EHK. Součástí výsledků je i hodnota tzv. *Z-skóre*, což je hodnota objektivizující odchylky (vzhledem k metodě, přístroji atd.) od cílových hodnot. V podstatě *Z-skóre* udává počet standardních odchylek od střední hodnoty. Tato hodnota je uváděna v grafu pro několik předchozích cyklů a účastník si tak může zjistit trend výsledků za poslední období. Od roku 2006 již *Z-skóre* uváděno není, místo toho je ve výpisech uváděna úspěšnost (poměr relativní chyby laboratoře a tolerančního rozpětí), jako tzv. *P-skóre*. Výpočet *P-skóre* najdou zájemci na www.sekk.cz, kde je možno i shlédnout výsledkový list podrobněji než na uvedené ukázce. Účastníci si mohou objednat kontrolní materiály použité v daném cyklu a využít je ve vnitřním hodnocení kvality.

Účast v EHK je vyžadována zdravotními pojišťovnami, případně i organizátory tzv. grantů, tj. výzkumných projektů, na které přispívá nebo které platí určitá organizace či společnost, a které využívají výsledků práce laboratorních oddělení.

Moderní způsob grafického vyhodnocení zohledňuje i hodnoty nejistot přiřazených k individuálním výsledkům (úsečky, které mají ve svém středu naměřenou hodnotu).

Na obrázku jsou **zeleně** zobrazeny vyhovující výsledky QC, **červeně výsledky** nevyhovující, a to z těchto důvodů:

- výsledek je buď mimo meze, nebo
- individuální nejistota je mimo meze, případně
- nejistota je nereálně malá.



4.4. Kvalita v postanalytické fázi

4.4.1. Kvalita v postanalytické fázi

Požadavky na kvalitu v postanalytické fázi se budou týkat zejména

- úrovně zpracování výsledku (např. doplnění o odborný komentář)
- rychlosti výdeje a dopravení výsledků žadateli
- úrovně skladování vzorku po analýze (archivace) pro případnou reanalýzu či analýzu podle dodatečně ordinovaných požadavků

Kontrola kvality v postanalytické fázi

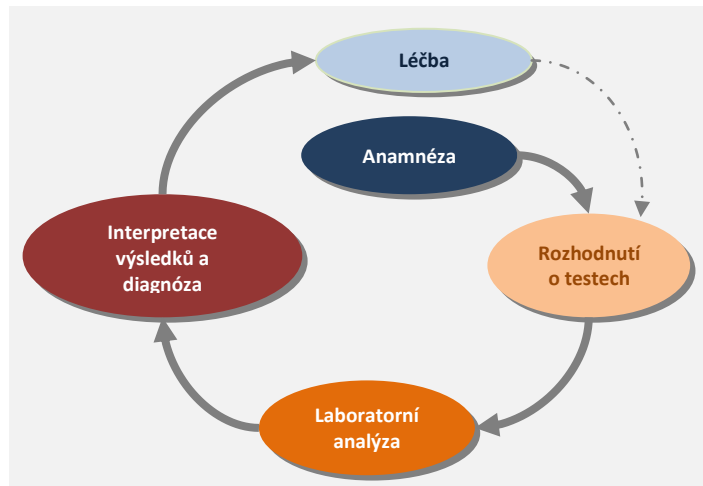
Kromě důsledného sledování zda jsou vhodné výsledky opatřovány příslušnými komentáři (clearance, elektroforézy, acidobazická rovnováha...), je to zejména sledování času obratu (*TAT, turn around time*), zda splňuje předem nastavené limity pro rutinní, urgentní (STAT) a vitální (VITAL) analýzy. Kontrola kvality archivace vzorků spočívá zejména ve sledování optimální teploty a používání vhodných nádobek.

4.4.2. Kvalita v postpostanalytické fázi

Postpostanalytická fáze je fází

interpretační. Zde se uzavírá kruh: rozhodnutí lékaře o objednání testu – provedení testu – návrat výsledku k lékaři. Následuje interpretace výsledku, tj. rozhodnutí o zdraví či nemoci (diagnóza) a/nebo léčba a/nebo pokračování v léčbě (monitoring) a/nebo rozhodnutí o dalších (doplňkových, speciálních) testech (po případné konzultaci s lékařem-klinickým biochemikem nebo jiným odborníkem).

Požadavky na kvalitu v postpostanalytické fázi budou klást hlavní důraz na interpretaci výsledků.



Interpretace výsledků patří mezi

nejobtížnější části zpracování biochemické informace a platí pro ni určité zásady:

- většinou nelze dělat závěry z jednoho vyšetření
- výsledek je nutno interpretovat ve vztahu k
 - dalším vyšetřením
 - vývoji v časové ose (pokud existují předchozí výsledky v rozumném časovém úseku)
 - současnému klinickému stavu nemocného
- lékař musí vzít v úvahu i vliv biologických faktorů ovlivňujících výsledky (*biologickou variabilitu*)
- lékař by měl rozumět *klinickým vlastnostem* daného laboratorního testu
- lékař by měl chápat *referenční hodnoty* laboratorních vyšetření

Biologickou variabilitu tvoří *interindividuální a intraindividuální odchylky*. Biologická variabilita se vyjadřuje jako variační koeficient, CVi pro interindividuální odchylky a CVw pro intraindividuální odchylky (index „w“ znamená „within subject“, tj. „v jedinci“). Oba typy těchto variabilit mají vztah k interpretaci laboratorních výsledků. Interindividuální odchylky se vztahují k referenčním mezím, intraindividuální odchylky představují kolísání koncentrace analytu kolem určité „střední“ hodnoty (*homeostatický bod*) u daného jedince a mají vztah k požadavkům na opakování testu u jedince v čase i k tzv. *kritické diferenci* (jedná se skutečně o posun hodnoty, ať již ve smyslu patologickém nebo naopak ve smyslu „nápravy stavu“, nebo se jedná pouze o intraindividuální výkyv?).

- **Interindividuální odchylky** se týkají rozdílů v hladině daného analytu mezi různými jednotlivci. Tyto odchylky jsou výsledkem rozdílů ve věku, pohlaví, rase, genetickém základu a zdravotním stavu z hlediska dlouhodobého sledování.
- **Intraindividuální odchylky** se týkají odchylek v hladině analytu u jednoho jedince v závislosti na čase. Zde se projevuje vliv ročního období, aktivity, emočního stavu a zdravotního stavu z hlediska krátkodobého sledování. Intraindividuální rozdíly se objevují rovněž v závislosti na přípravě pacienta s ohledem na dietu, cvičení, léky, spánek, polohu těla, čas odběru a dobu zaškrcení paže při odběru.

Některé biologické vlivy jsou *dané a neovlivnitelné* (rasa, pohlaví, věk), jiné jsou *proměnlivé a ovlivnitelné* (dieta, pohyb, styl života, léky, hmotnost, kouření, alkohol apod.).

4.4.2.1. Referenční hodnoty laboratorních vyšetření

Laboratorní výsledek se (většinou) posuzuje srovnáním s *referenčními hodnotami*. Pro pochopení tohoto pojmu lze vyjít z definice *referenční hodnoty veličiny*. Zde se jedná o jakýsi základ sloužící k porovnávání (naměřených) hodnot (veličin) stejného druhu.

Referenční hodnoty laboratorního vyšetření jsou takové hodnoty výsledku laboratorního testu, mezi nimiž leží většina hodnot získaná měřením *referenční populace*. Za většinu se považuje nejčastěji 95 % výsledků. Konkrétně to znamená, že leží-li výsledek testu v tomto intervalu hodnot, je považován za „normální“, tj. ani za zvýšený ani za snížený. Je však nutno si uvědomit, že v tomto intervalu se nenachází 2,5% nízkých naměřených hodnot a 2,5% vysokých naměřených hodnot u referenční populace.

Referenční populace je soubor (množina) jedinců, kteří splňují určité předpoklady (např. nepřítomnost nemoci, je zachován určitý způsob odběru biologického vzorku a je dodržena určitá příprava testovaného jedince před odběrem, případně má testovaný jedinec určitý věk, pohlaví, rasu atd.).

Je ovšem zřejmé, že podmínky prakticky nikdy (u žádného souboru) nelze splnit zcela dokonale. Výsledky naměřené konkrétním testem u této populace tvoří základ *referenčního intervalu hodnot*, tj. 95% těchto výsledků tvoří referenční interval (2,5 - 97,5 percentil).

Nejllepších výsledků při zjišťování referenčních hodnot lze dosáhnout s *totálním výběrem*. *Totální výběr* většinou nelze z technických důvodů provést, nelze vyšetřit celou populaci. Provádí se proto *náhodný výběr* a získá se tak *výběrová referenční skupina*, u které se získají *výběrové referenční hodnoty*, určuje se *výběrové referenční rozložení* a *výběrové referenční meze*. Tyto hodnoty se za pomoci statistických metod *odhadují*. Výběr metody odhadu závisí na tom jaký *výběr referenční populace* je k dispozici a o jaký typ *rozložení četností* v populaci se jedná. Jsou-li splněny všechny podmínky statistického pokusu, odpovídají odhadnuté hodnoty u *výběrové referenční skupiny* skutečným hodnotám celé *referenční populace*. *Nejistota* tohoto odhadu se počítá statistickými metodami jako interval, ve kterém tento odhad s určitou pravděpodobností (obvykle 95%, kdy 100 % znamená jistotu) leží.

Výrobci diagnostických souprav pocházejí z různých zemí, velmi často i z různých kontinentů. Jimi uváděné referenční hodnoty bývají odvozeny z hodnot referenční populace z oblasti sídla výrobce. Proto v příbalových letáčích diagnostické soupravy pro určitou metodu jsou referenční hodnoty sice uvedeny, ale většinou s poznámkou, že se jedná o hodnoty orientační a laboratoř by si měla zjistit/určit referenční hodnoty sama. To ovšem bývá, zejména s ohledem na ekonomiku, obtížné. Existuje i mnoho příruček s referenčními hodnotami, získanými z literárních zdrojů a svým způsobem zprůměrovanými. Tyto příručky slouží k základní orientaci v problému, ale není je možno používat jako neměnnou danost či nějaký zlatý standard. Pokud si laboratoř nevytvoří vlastní referenční hodnoty, měla by použít hodnoty uváděné výrobcem soupravy. Zjištěné hodnoty *referenčního intervalu* nemusí vždy odpovídat stavu, který by byl pro danou populaci žádoucí (např. hodnoty cholesterolu). *Referenční hodnoty* se někdy liší podle druhu užitě metody a jsou silně ovlivněny preanalytickou fází.

Referenční meze tvoří horní a dolní hranici referenčního intervalu. Většinou jsou důležité jak *horní*, tak *dolní* referenční mez, někdy má diagnostický význam pouze horní, vzácněji jen dolní referenční mez.

S *referenčními hodnotami (mezemi)* se porovnává výsledek laboratorního testu: je-li výsledek uvnitř mezi (uprostřed *referenčního intervalu*) jde o výsledek *normální*. Čím více se od středu odchyluje, tím více je výsledek *snížen* či *zvýšen*. Stupeň odchylky od normálu je možno vyjádřit např. jako *mírně*, *silně*, *extrémně zvýšená (snížená) hodnota*.

V moderních laboratorních informačních systémech (LIS, viz kapitola 2, str. 2-17) je možno polohu hodnoty výsledku laboratorních testů vyjádřit různě, např.

- graficky hvězdičkou (*) nebo křížkem (+), případně znaky <, > apod. u výsledku, zesíleným (tučným) písmem výsledku v případě jeho hodnoty mimo referenční meze, písmeny H (z anglického *high* = vysoký), L (*low* = nízký), případně VH či VL (kde „V“ znamená velmi, z anglického *very* = velmi), někdy i kombinací těchto možností atd.
- v závorkách (v případě „normálního“ výsledku), nebo mimo závorky (v případě snížených nebo zvýšených hodnot), přičemž poloha grafického znaku je odvislá od velikosti odchylky od normálu:
 - výsledek v „normě“: (. * . . .)
 - výsledek u dolní referenční meze: (*)
 - výsledek u horní referenční meze: (. . . . *)
 - výsledek snížený: * (.)
 - výsledek velmi snížený: * (.)
 - výsledek zvýšený: (.) *
 - výsledek velmi zvýšený: (.) *

Závorky zde představují referenční interval.

Relativní šíře referenčního intervalu

(vztaheno k průměrné hodnotě intervalu) se poměrně značně liší u různých analytů: od 1% u pH, přes 50% pro glukózu k několika stům procent u většiny enzymů (organismus si nejvíce chrání vnitřní prostředí – malá *relativní šíře referenčního intervalu* u pH, iontů a sérových bílkovin)

Analyt	Referenční interval	Jednotka	%
pH	7,36 - 7,44	-	1
Na ⁺	135 - 145	mmol/l	7
glukóza	3,33 - 5,83	mmol/l	55
AST	0,29 - 0,79	μkat/l	93

Vyřešení problémů v preanalytické a postanalytické fázi a důsledná standardizace a realizace metrologické návaznosti v analytické fázi, povedou k *harmonizaci v laboratorní medicíně*.

Harmonizací v laboratorní medicíně lze rozumět proces, při němž

- výsledky v různých laboratořích mají srovnatelné hodnoty,
- referenční intervaly jsou zbaveny závislosti na metodách měření a lokalizaci laboratoře,
- diagnostické a terapeutické závěry jsou srovnatelné,
- benefit pro pacienty je co nejvyšší,
- rizika pro pacienty jsou minimalizovaná.

(Friedecký B., Kratochvíl J., *Harmonizace výsledků měření – trend světové laboratorní medicíny. Jaký bude dopad v české laboratorní medicíně?* FONS, 2/2015, str.14 -17).

4.4.2.2. Vlastnosti laboratorní metody z hlediska klinického

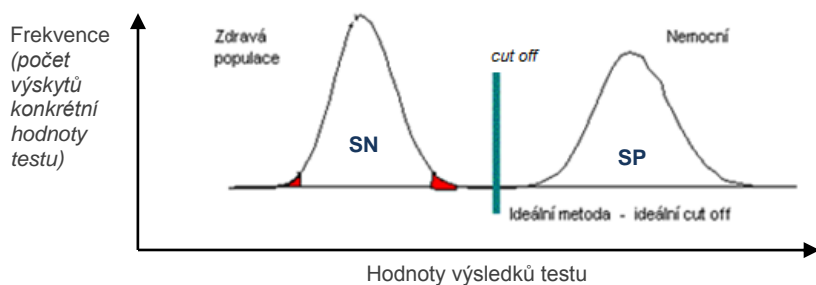
Laboratorní metody musí mít svůj klinický význam, resp. klinické využití. Smyslem laboratorního testu je *oddělit v populaci zdravé jedince od nemocných*. Ideální stav, kdy pozitivní výsledek vychází pouze u nemocných, v praxi téměř nenastává, interpretace laboratorních výsledků je potom o to obtížnější. Všeobecně dochází pomocí laboratorního testu k rozdělení vyšetřovaných jedinců do čtyř skupin:

Výsledky u vyšetřovaných jedinců	Označení	Zkr.	Anglicky	Zkr.
nemocní s pozitivním výsledkem testu	správná pozitivita	SP	true positivity	TP
nemocní s negativním výsledkem testu	falešná negativita	FN	false negativity	FN
zdraví s negativním výsledkem testu	správná negativita	SN	true negativity	TN
zdraví s pozitivním výsledkem testu	falešná pozitivita	FP	false positivity	FP

Poznámka: *pozitivním* výsledkem testu budeme v dalším textu rozumět výsledek mimo referenční meze, tj. v patologické oblasti, *negativním* výsledkem budeme rozumět výsledek v rámci referenčních mezí, čili „normálu“.

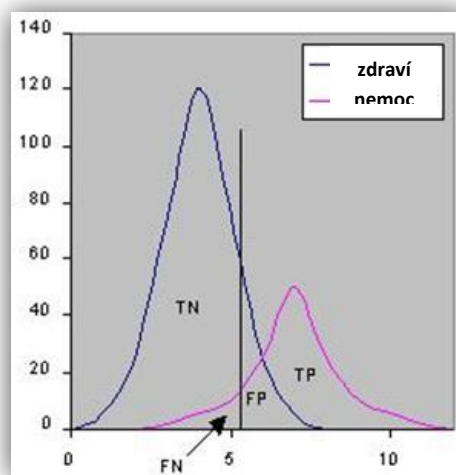
	Nemoc přítomna D+	Nemoc nepřítomna D-	
Test pozitivní T+	Správná pozitivita SP	Falešná pozitivita FP	Celkem pozitivní
Test negativní T-	Falešná negativita FN	Správná negativita SN	Celkem negativní
	Celkem s chorobou	Celkem bez choroby	Součet

Grafické vyjádření ideální metody 100% odlišující zdravou populaci od nemocné by mohlo vypadat takto:



Obvyklejší situace je uvedena na následujícím obrázku vpravo. Metoda zcela neodlišuje zdravé od nemocných. Volbou *cut off* lze měnit vzájemný poměr pravých a falešných pozitivit a negativit.

Frekvence (počet výskytů konkrétní hodnoty testu)



Hodnoty výsledků testu

Diagnostická citlivost/senzitivita

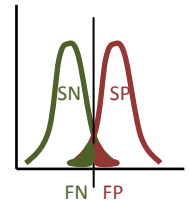
Test je diagnosticky/klinicky citlivý, když reaguje na nemoc – výsledek testu je mimo referenční mez, je „pozitivní“. Pokud u nemocného jedince dává test výsledky v rozmezí referenčních hodnot, jedná se o *falešnou negativitu* testu.

Diagnostická senzitivita je podíl počtu nemocných s pozitivním testem a celkového počtu testovaných nemocných:

$$\text{diagnostická senzitivita} = \frac{\text{SP}}{\text{všichni nemocní}} = \frac{\text{SP}}{\text{SP} + \text{FN}}$$

Současně je asi dobré si uvědomit, že diagnostická senzitivita x všichni nemocní = SP

Diagnostická/klinická senzitivita ukazuje, jak spolehlivě metoda **odhalí nemoc**, udává pravděpodobnost, že výsledek testu bude pozitivní, je-li vyšetřovaná osoba nemocná. Hodnota se pohybuje od 0 do 1 (resp. od 0 do 100%). Požadavek na metodu – co nejvyšší citlivost.

**Diagnostická specifičnost/specifita**

Test je diagnosticky/klinicky specifický, když u zdravého jedince nedává výsledky mimo referenční meze, jinými slovy, je „negativní“. Pokud u zdravého jedince dává test výsledky mimo referenční meze, jedná se o *falešnou pozitivitu* testu.

Diagnostická specifita vyjadřuje podíl počtu zdravých osob s negativním testem a celkového počtu testovaných zdravých jedinců:

$$\text{diagnostická specifičnost} = \frac{\text{SN}}{\text{všichni zdraví}} = \frac{\text{SN}}{\text{SN} + \text{FP}}$$

Současně je asi dobré si uvědomit, že diagnostická specifičnost x všichni zdraví = SN

Diagnostická/klinická specifičnost ukazuje, jak spolehlivě metoda **vyloučí přítomnost nemoci**, vyjadřuje pravděpodobnost negativního výsledku u zdravé osoby, Hodnota se pohybuje od 0 do 1 (resp. od 0 do 100%). Požadavek na metodu – co nejvyšší specifičnost.

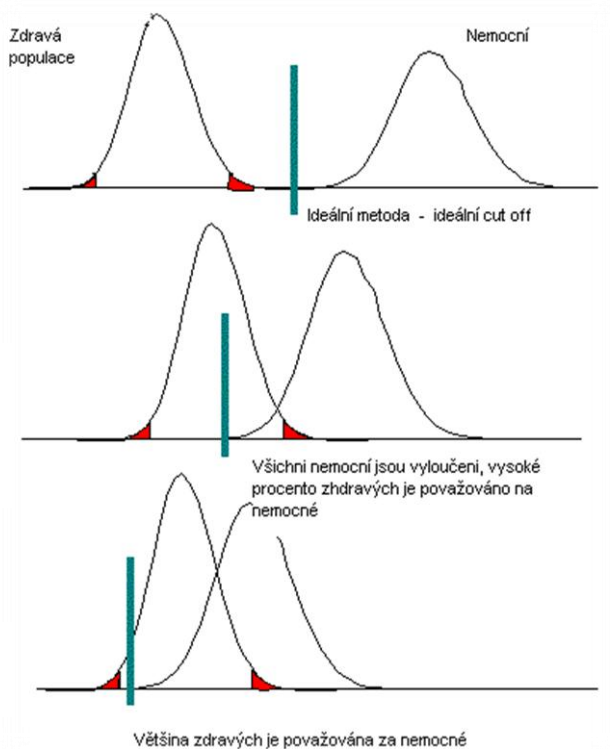
Vztah mezi diagnostickou senzitivitou a specifitou

Diagnostická senzitivita se týká populace *nemocných*, diagnostická specifita se týká populace *zdravých*. V praxi se vždy vyšetřuje populace smíšená, tzn., populace sestávající jak ze zdravých tak z nemocných osob. Situace by byla jednoduchá, kdyby senzitivita i specifičnost byly obě 100%. To by byl ideální případ, který v praxi prakticky nenastává. Zmíněné dvě vlastnosti laboratorní metody nelze od sebe oddělit a jsou na sobě závislé. Pro poměr diagnostické senzitivity a specifičnosti je rozhodující určení *diskriminační hodnoty* (tzv. „cut-off value“). Prohlédněte si pozorně obrázky na předcházející a následující straně.

Mohou nastat tyto případy

- **všichni nemocní jsou odhaleni** (dg. senzitivita = 100%), mezi nemocné je však zařazeno i velké množství zdravých jedinců (falešně pozitivní výsledky, dg. specifičnost je nedostatečná)
- **všichni zdraví jsou vyloučeni**, tj. správně určení (dg. specifičnost = 100%), příliš mnoho nemocných není odhaleno (falešně negativní výsledky, nedostatečná citlivost metody)
- **kompromis** – metoda má přibližně stejnou diagnostickou senzitivitu i specifitu, nesprávně je zařazen zhruba stejný počet osob (tj. zdravých s FP a nemocných s FN)
- **nelze volit vhodný kompromis** - výsledky testu zdravých a nemocných se natolik překrývají, že nelze určit vhodnou hodnotu cut-off; příliš vysoký počet FP i FN, metoda má nedostatečnou dg. senzitivitu i specifičnost a nelze ji použít

Horní část obrázku ukazuje ideální metodu a bezproblémovou volbu diskriminační hodnoty



Prostřední část ukazuje běžný případ, kdy metoda zcela nevylučuje ani všechny zdravé ani všechny nemocné a hodnota cut off se volí podle účelu, k jakému je použita.

Spodní část obrázku ukazuje prakticky nepoužitelnou metodu

Hodnoty *cut-off* (diskriminační hodnota) se mohou lišit podle

- účelu, pro který je test prováděn
 - tumorové markery pro vyhledávání nových onemocnění (screening)
 - pro včasnou diagnostiku metastáz
 - pro odhalení recidivy nádoru po léčbě
- vztahu k různým onemocněním

Příklad:

Analyt	Senzitivita	Specifita	Účel stanovení
CA 15-3	20 %	90 %	dg. lokalizovaného karcinomu
CA 15-3	75 %	90 %	dg. generalizovaného karcinomu prsu

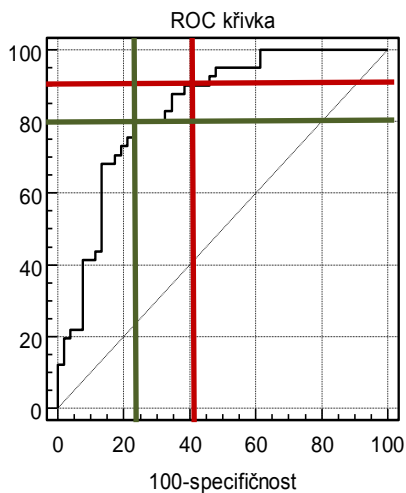
ROC analýza

Vztahem mezi diagnostickou/klinickou specifitou a senzitivitou se zabývá tzv. *ROC analýza*. Tato statistická metoda dává do vzájemného vztahu diganostickou senzitivitu a diagnostickou specifitost.

ROC je zkratka anglického výrazu Receiver Operating characteristic Curve, což lze přeložit jako „charakteristická operační křivka přijímače“. ROC křivky byly vyvinuty v padesátých létech minulého století, jako vedlejší produkt při zkoumání smyslu/významu informace obsažené v radiovém signálu deformovaném šumem.

Jiný výklad mluví o odečítání skvrn z obrazovky radaru během druhé světové války, „přijímačem – receiverem“ se rozuměl operátor u radaru, který rozlišoval, zda se jedná o přátelskou či nepřátelskou loď, nebo o bezvýznamnou skvrnu (<http://gim.unmc.edu/dxtests/ROC1.htm>).

V poslední době se ukázalo, že tyto křivky jsou pozoruhodně užitečné i v medicínských rozhodovacích procesech (včetně analýzy nákladů a přínosů, což obsahuje, mimo jiné, finanční náklady na léčbu nemoci, diskomfort pacienta, mortalitu spojenou s léčením či neléčením pacienta apod.).



Typická ROC křivka získaná experimentem je uvedena na obrázku nahoře. Tato křivka dobře odlišuje čili diskriminuje stav zdraví od stavu nemoci: plnou linkou (v barevném provedení červeně) je znázorněna skutečnost, že při zhruba 90% senzitivitě, bude mít metoda specifiitu asi 60%, tj. 40% falešnou pozitivitu. Při 80% specifiitě (20% falešné pozitivitě) by byla diagnostická senzitivita přibližně 75% (zelené linky). Pokud by křivka měla tvar diagonály, je metoda pro zamýšlený účel nepoužitelná, protože nedokáže dostatečně odlišit zdravý od nemoci. Pomocí ROC analýzy lze volit *cut off* hodnoty podle účelu, tj. podle požadovaných hodnot diagnostické senzitivity a specifity.

Na obrázku vpravo je znázorněna teoretická ROC křivka a jsou na ní vyznačeny oblasti prahů: přísného, optimálního a nedbalého. Na okrajích jsou nevyznačeny oblasti *velmi přísného* [0,0] a *nejvíce nedbalého* [1,1] prahu.

Přísný práh

Při volbě *cut off* v oblasti „přísného prahu“ (vysoká specifiita, nízká senzitivita) je málokterý pacient určen jako nemocný. Počet falešně pozitivních je sice minimální (velmi specifický test), ale je málo senzitivní (velká část skutečně nemocných nebude rozpoznána, je zde vysoké procento falešně negativních výsledků).

Nedbalý práh

Při volbě *cut off* v oblasti „nedbalého prahu“ (vysoká senzitivita, nízká specifiita) je skoro každý vyšetřovaný určen jako nemocný. Test je velmi citlivý, je zde téměř 100% senzitivita, ale za cenu nízké specifity, tj. velká část zdravých vyšetřovaných bude určena jako nemocných, je zde vysoké procento falešně pozitivních výsledků. Protože v těchto případech musí nastat lékařská intervence, v případě nákladného léčení jsou promrhány nemalé částky zbytečně, často i s traumatizací (i duševní) pacienta.

Optimální oblast

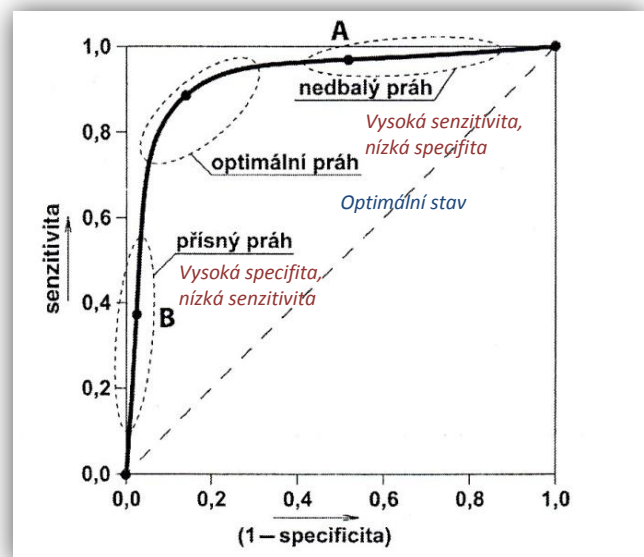
leží tedy někde mezi těmito dvěma krajnostmi, tedy zhruba v oblasti levého horního rohu.

Správná volba hodnoty dělicího/diskriminačního bodu, *cut off*, do značné míry závisí na **prevalenci** (srovnej k tomu příklad na *str.* 4-28), ale svou roli zde hrají i úspěšnost léčby a ekonomické otázky (např. nákladné léčení falešně pozitivních pacientů), svou roli hraje i psychický komfort pacientů (falešně pozitivní výsledek pro diagnostiku závažné choroby).

Zdroje obrázků: T.G.Tape, Interpretace diagnostických testů, Univerzita Nebraska; Encyklopedie laboratorní medicíny; Vránová J., Horák J., Krátká K., Hendrichová M., Kovaříková K., ROC analýza a využití analýzy nákladů a přínosů k určení optimálního dělicího bodu, Časopis lékařů českých 2009, 148 (9).

Obvykle se ROC křivka znázorňuje jako vztah mezi správnou pozitivitou (klinickou/diagnostickou senzitivitou) a falešnou pozitivitou, tj. *1-specifiitou* (resp. *100-specifiitou* při vyjádření v procentech). Osa *x* může být ovšem vyjádřena i jako (klinická) specifiita, pak je číslování opačné $1 - 0$, (resp. $100 - 0$) a jedná se o vztah mezi klinickou senzitivou a klinickou specifiitou. Vlastní křivka představuje hodnoty *cut off*, kterým přísluší hodnoty diagnostické senzitivity a specifity. Proložením vodorovné a svislé přímky, křižujícími se v hodnotě příslušné diskriminační hodnoty lze na osách-stupnicích odečíst senzitivitu a specifiitu, příslušející dané volbě *cut off*.

Teoretická ROC křivka



Hodnocení plochy pod křivkou

Důležitá je i *plocha pod křivkou AUC (Area Under the ROC Curve)*, která kvantifikuje diagnostickou správnost zkoušky: v ideálním případě – pro 100% jak citlivost, tak specifitu – by měla hodnotu „1“. V běžné praxi by měla mít hodnotu > 0,7. Plocha pod diagonálou (metoda bez diagnostické efektivity) je 0,5. AUC na obrázku uvedeném vlevo nahoře je 0,834.

Hodnocení plochy pod křivkou je totožné s obvyklým školním (akademickým) hodnocením:

AUC	česky		anglicky	
0,90 – 1,00	výborná	1	excellent (vynikající)	A
0,80 – 0,90	velmi dobrá	2	good (dobrá)	B
0,70 – 0,80	dobrá	3	fair (vyhovující)	C
0,60 – 0,70	dostatečná	4	poor (slabá)	D
0,50 – 0,60	nedostatečná	5	fail (nevyhovující)	E

Příklad volby hodnoty cut off a její vliv na senzitivitu a specifitu

Vezmeme si příklad z dostupných zdrojů (T.G.Tape). Předmětem zkoumání bylo využití hodnot tyroxinu (T4) pro diagnostikování hypofunkce štítné žlázy. Nejprve bylo nutno rozdělit zkoumanou skupinu na „zdravé“ (eutyroidní) a „nemocné“ (hypotyroidní) pomocí nezávislé metody, považované pro tento účel za „zlatý standard“. Zde byly využity hodnoty tyreotropinu (TSH). Podle těchto hodnot bylo ve zkoumaném vzorku 930 zdravých jedinců a 320 nemocných. U všech participantů byla vyšetřena hladina T4 a jedinci byli na základě pozitivitu a negativitu testu zařazeni do příslušné skupiny. Pro pozitivitu byly voleny tři hodnoty cut off, 5, 7 a 9 µg T4/dl. V tabulce jsou shromážděna data získaná tímto počínáním a výpočty diagnostické senzitivity a specifity pro příslušnou diskriminační hodnotu (cut off). Z těchto hodnot pak byla sestrojena tzv. *ROC křivka* (viz dále).

cut off	T4	HypT	Dg	EuT	Dg	Senz	Spec	Senzitivita - výpočet	Specifita - výpočet
5	≤5	18	SP	1	FP	0,56	0,99	18/18+14 = 18/32 = 0,56	92/92+1 = 92/93 = 0,99
	>5	14	FN	92	SN				
7	≤7	25	SP	18	FN	0,78	0,81	25/25+7 = 25/R2 = 0,78	75/75+18 = 75/93 = 0,81
	>7	7	FN	75	SN				
9	<9	29	SP	54	FP	0,91	0,42	29/29+3 = 29/32 = 0,91	39/39+54 = 39/93 = 0,42
	≥9	3	FN	39	SN				

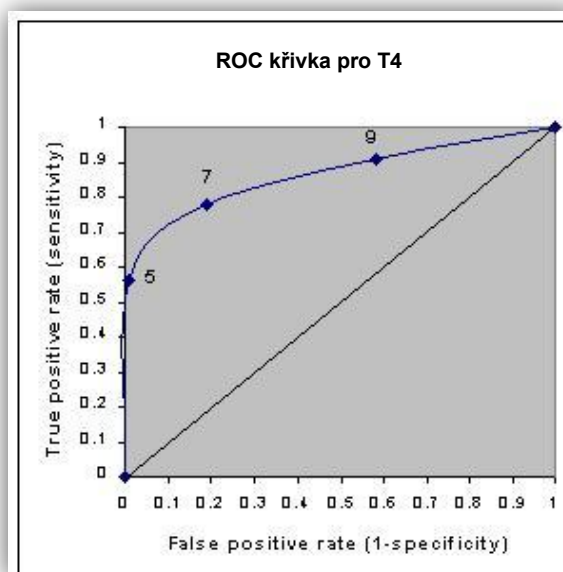
T4 = hodnota T4; HypT = hypotyroidní; Dg = diagnostické hodnocení testu (správná a falešná pozitivita, tj. SP, FP, SN, FN); EuT = eutyroidní; Senz = diagnostická senzitivita, Spec = diagnostická specifita; výpočet = výpočet příslušné charakteristiky z dat v předchozích sloupcích

Při pohledu na tabulku můžeme vidět, senzitivita se vylepšuje pohybem *cut off* k vyšším hodnotám T4 (kritérium pro pozitivní test je méně přísné), naopak specifita se vylepšuje pohybem *cut off* k nižším hodnotám T4 (kritérium pro pozitivní test je přísnější).

Tomu odpovídá křivka na obrázku vpravo:

Je potřeba si uvědomit, že na ose „x“ jsou hodnoty „1-specifita“, tzn., hodnotám specifity z tabulky odpovídají následující hodnoty falešné pozitivity:

Specifita	Falešná pozitivita
0,99	0,01
0,81	0,19
0,42	0,58



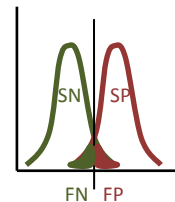
Pozitivní predikční hodnota (PPH)resp. *predikční hodnota pozitivního testu*je schopnost testu *najít nemocné mezi všemi jedinci s pozitivním výsledkem testu* (pravděpodobnost, že při pozitivním výsledku testu je vyšetřovaná osoba skutečně nemocná):

$$\text{pozitivní predikční hodnota} = \frac{\text{SP}}{\text{všichni s pozitivním testem}} = \frac{\text{SP}}{\text{SP} + \text{FP}}$$

[predikce] [-dy-], -e ž. (z lat.) stat. předpověď, odhad do budoucna; predikční příd.: p. možnosti

Negativní predikční hodnota (NPH)resp. *predikční hodnota negativního testu*je schopnost metody *najít zdravé mezi všemi jedinci s negativním výsledkem testu* (pravděpodobnost, že osoba s negativním výsledkem testu je skutečně zdravá):

$$\text{negativní predikční hodnota} = \frac{\text{SN}}{\text{všichni s negativním testem}} = \frac{\text{SN}}{\text{SN} + \text{FN}}$$



Hodnoty PPH a NPH jsou závislé na prevalenci (viz následující odstavec).

Prevalence a incidencePPH i NPH jsou ovlivněny frekvencí *výskytu nemoci ve vyšetřované populaci v daném čase, tedy její prevalence*:

$$\text{prevalence} = \frac{\text{počet nemocných}}{\text{všichni vyšetřovaní}} = \frac{\text{SP} + \text{FN}}{\text{SP} + \text{FN} + \text{SN} + \text{FP}}$$

S rostoucí prevalencí onemocnění v populaci stoupá pozitivní a klesá negativní predikční hodnota testu. Prevalence se většinou udává v procentech a pomáhá lékařům při vyvozování pravděpodobnosti nálezů určitých diagnóz. Je užitečná pro epidemiologii, poskytovatele zdravotnických služeb a pojišťovny.

Vliv prevalence na volbu diskriminační hodnoty

(příklad z odborného tisku Vránová J., Horák J., Krátká K., Hendrichová M., Kovaříková K., ROC analýza a využití analýzy nákladů a přínosů k určení optimálního dělicího bodu, Časopis lékařů českých 2009, 148 (9)).

Tabulku ze strany 4-25 poněkud zjednodušíme (viz tabulky A a B na str. 4-29):

 $T+$, $T-$ test pozitivní, test negativní $D+$, $D-$ nemoc přítomna, nemoc nepřítomna (D = disease, nemoc) Σ = součet

Budeme uvažovat populaci o 100 000 členech (viz součtově okénko vpravo dole).

Prevalence choroby bude

20% pro populaci A,

0,1% pro populaci B.

Použitý test má senzitivitu i specifitu 0,99.

Výpočty

Počet nemocných	=	prevalence	x	populace
Správná pozitivita	=	senzitivita	x	počet nemocných
Počet zdravých	=	populace	-	počet nemocných
Správná negativita	=	specifita	x	počet zdravých
Pozitivní predikční hodnota	=	správná pozitivita	:	všichni s pozitivním testem
Negativní predikční hodnota	=	správná negativita	:	všichni s negativním testem

Populace A:

Počet nemocných:	0,20 x 100 000 = 2 000
Správně pozitivních:	0,99 x 20 000 = 19 800
Počet zdravých:	10 000 – 2000 = 80 000
Správně negativních:	0,99 x 80 000 = 79 200
PPH:	19 800/ 20 600 = 0,961 = 96,1%
NPH:	9 200/ 79 400 = 0,997 = 99,7%

Populace B:

Počet nemocných:	0,001 x 100 000 = 100
Správně pozitivních:	0,99 x 100 = 99
Počet zdravých:	100 000 – 100 = 99 900
Správně negativních:	0,99 x 99 900 = 98 901
PPH:	99/ 1098 = 0,090 = 9%
NPH:	98 901/ 98 902 = 0,9999 = 99,99% = 100%

A	D+	D-	Σ
T+	19 800	800	20 600
T-	200	79 200	79 400
Σ	20 000	80 000	100 000
PPH: 96,1% NPH: 99,7%			

B	D+	D-	Σ
T+	99	999	1098
T-	1	98 901	98 902
Σ	100	99 900	100 000
PPH: 9,0% NPH: 100%			

V populaci s **vysokou prevalencí choroby (A)** má test vysokou výpovědní hodnotu – ve vysokém procentu odpovídá stavu člena populace, tzn., prakticky všichni zdraví budou vyloučeni, prakticky všichni nemocní budou určeni.

V populaci s **nízkou prevalencí choroby (B)** má vysokou výpovědní hodnotu negativní výsledek testu, který prakticky 100% vylučuje nemoc.

Od pojmu *prevalence*, který označuje počet *všech* nemocných v daném období, je třeba odlišit pojem *incidence*, který označuje počet osob *nově* onemocnělých danou chorobou v daném období. Prevalence je užitečný parametr pro choroby s delším trváním průběhu, zatímco incidence je parametr užitečnější pro choroby s kratším průběhem.

Grafická pomůcka pro pochopení jednotlivých pojmů a vzorců

Zdravotní stav	Výsledek testu		Definice pojmů	
	T+	T-		
nemocní (D+)	SP	FN	Senzitivita = $SP/SP+FN$	Prevalence = $(SP+FN)/(SP+FN+SN+FP)$
zdraví (D-)	FP	SN	Specifita = $SN/SN+FP$	
Definice pojmů	PPH = $SP/SP+FP$	NPH = $SN/FN+SN$	Efektivita = $(SP+SN)/(SP+FN+SN+FP)$	

4.4.3. Chyby v postpostanalytické fázi

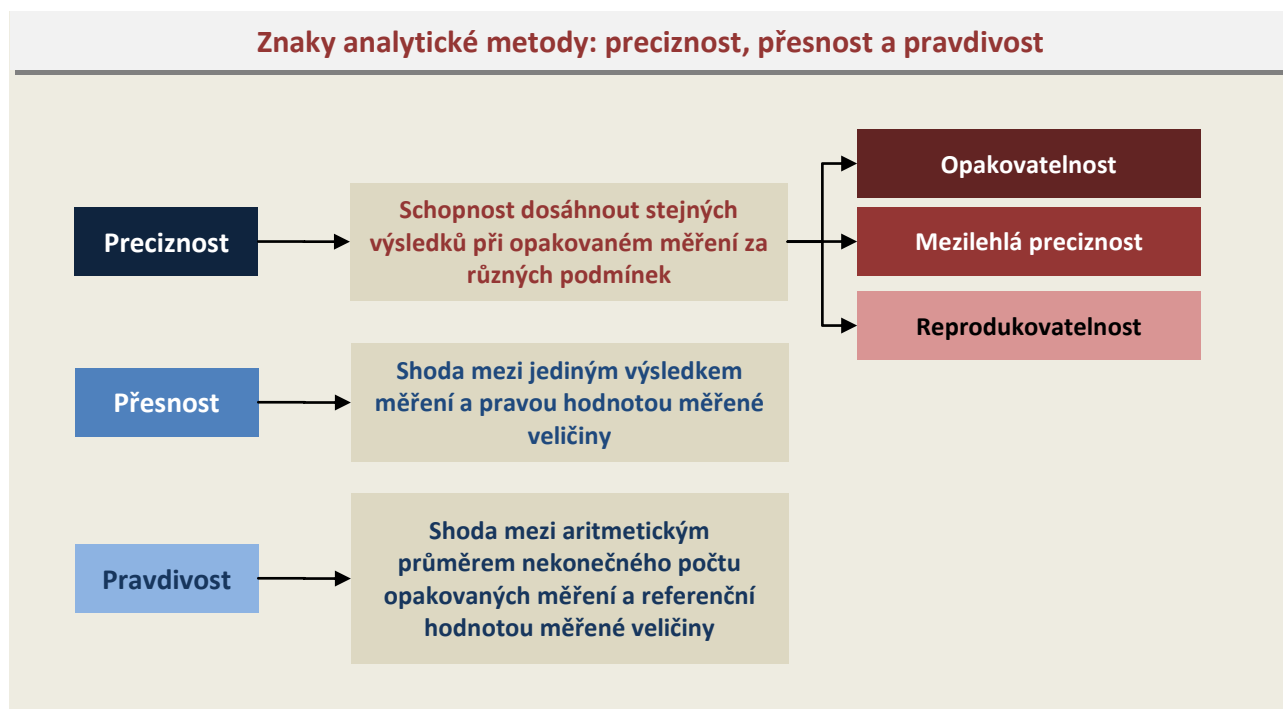
Chyby v postpostanalytické fázi vyplývají z charakteru této fáze laboratorního procesu: jsou to chyby *interpretační*, kdy lékař

- učiní špatné závěry z předložených výsledků (na základě špatné úvahy či z neznalosti),
- nevěnuje jim dostatečnou pozornost či důraz,
- podcení či přecení výsledky,
- nedoplní výsledky o další vyšetření pokud jejich potřeba z těchto výsledků vyplývá,
- nekonzultuje výsledky s odborníkem, např. lékařem-klinickým biochemikem apod.

Eliminace těchto chyb je možná sebevzděláváním lékařů v této oblasti, ale i edukačními nabídkami oddělení laboratorní medicíny (přednášky, semináře, webové stránky s edukačním obsahem, apod.).

4.5. Dodatek

4.5.1. Přehled některých znaků analytické metody



4.5.2. Vlastnosti metody z hlediska klinického, přehled vzorců s vysvětlivkami

$$\text{Diagnostická senzitivita} = \frac{SP}{\text{všichni nemocní}} = \frac{SP}{SP + FN}$$

Kolik nemocných bude mít výsledek testu pozitivní?
Pravděpodobnost odhalení nemoci u **nemocné** osoby.

$$\text{Pozitivní predikční hodnota} = \frac{SP}{\text{všichni s pozitivním testem}} = \frac{SP}{SP + FP}$$

Jaká je pravděpodobnost, že jedinec s pozitivním výsledkem testu je skutečně nemocný?
Schopnost testu najít nemocné mezi **všemi** jedinci s **pozitivním** výsledkem testu.

$$\text{Diagnostická specifita} = \frac{SN}{\text{všichni zdraví}} = \frac{SN}{SN + FP}$$

Kolik zdravých bude mít výsledek testu negativní?
Pravděpodobnost vyloučení nemoci u **zdravé** osoby.

$$\text{Negativní predikční hodnota} = \frac{SN}{\text{všichni s negativním testem}} = \frac{SN}{SN + FN}$$

Jaká je pravděpodobnost, že jedinec s negativním výsledkem testu je skutečně zdravý?
Schopnost testu najít zdravé mezi **všemi** jedinci s **negativním** výsledkem testu.

$$\text{Prevalence} = \frac{\text{počet nemocných}}{\text{všichni vyšetřovaní}} = \frac{SP + FN}{SP + FN + SN + FP}$$

Četnost **výskytu nemoci ve vyšetřované populaci** v daném čase.
Prevalence ovlivňuje pozitivní a negativní predikční hodnotu testu.

4.6. Kontrolní otázky

- 1 Jak rozumíte pojmu „kvalita“? Je rozdíl mezi pojmy „kvalita“ a „jakost“?
- 2 Co vyžaduje současný zákazník od služeb?
- 3 Jak chápete pojem „management“?
- 4 Co je to „quality assurance“?
- 5 Kterých částí laboratorního diagnostického procesu se týká pojem „kvalita“?
- 6 Co je to „management kvality“? Dokážete ho definovat?
- 7 Co je to „systém kvality“? Uvědomujete si rozdíl do předchozího pojmu?
- 8 Jak je třeba chápat pojem „kontrola kvality, QC“?
- 9 Co rozumíme pod pojmem „Správná laboratorní práce, SLP“?
- 10 Chápete rozdíl mezi „certifikací“ a „akreditací“?
- 11 Jaký je rozdíl mezi „vnitřním“ a „vnějším“ řízením kvality?
- 12 Vyjmenujte způsoby realizace SIKK
- 13 Jak se liší regulační diagram Shewhartův a Levey-Jenningsův?
- 14 Co je to Youdenův graf? Jak se konstruuje?
- 15 Co jsou to Westgardova pravidla? Kolik je základních Westgardových pravidel? Jak se používají?
- 16 Co je nejpodstatnější pro kvalitu v postpostanalytické fázi?
- 17 Co jsou to a jak se získávají „referenční hodnoty laboratorních vyšetření“?
- 18 Jaké jsou základní charakteristiky laboratorního testu z hlediska klinického? Umíte je vyjmenovat? Dokážete je definovat? Rozumíte jim?
- 19 Co je to ROC analýza? Čím se zabývá? Co konkrétně znamená „ROC“?
- 20 Jakou roli hrají automatizace a výpočetní technika v laboratorní medicíně z hlediska kvality?

OBSAH:

Kapitola 4 Kvalita v laboratorní medicíně	4-1
4.1. Seznámit se s několika pojmy a základními definicemi je důležité	4-1
4.1.1. Několik slov z historie (pro zvědavé studenty).....	4-2
4.1.2. Pojem správná laboratorní práce vzešel z průmyslu	4-3
4.2. Kvalita v preanalytické fázi	4-4
4.2.1. Kvalita v prepreanalytické fázi	4-4
4.2.1.1. Požadavky na kvalitu v prepreanalytické fázi	4-4
4.2.1.2. Kontrola kvality v prepreanalytické fázi	4-4
4.2.2. Kvalita v preanalytické fázi.....	4-4
4.2.2.1. Požadavky na kvalitu v preanalytické fázi	4-4
4.2.2.2. Kontrola kvality v preanalytické fázi.....	4-5
4.3. Kvalita v analytické fázi	4-5
4.3.1. Znaky analytické metody	4-5
4.3.1.1. Preciznost měření	4-5
4.3.1.2. Přesnost měření	4-6
4.3.1.3. Nejistota měření.....	4-8
4.3.1.4. Citlivost metody	4-10
4.3.1.5. Mez detekce	4-11
4.3.1.6. Mez stanovitelnosti	4-12
4.3.2. Vnitřní řízení kvality.....	4-13
4.3.3. Vnější řízení kvality	4-17
4.4. Kvalita v postanalytické fázi	4-19
4.4.1. Kvalita v postanalytické fázi	4-19
4.4.2. Kvalita v postpostanalytické fázi	4-20
4.4.2.1. Referenční hodnoty laboratorních vyšetření	4-20
4.4.2.2. Vlastnosti laboratorní metody z hlediska klinického	4-22
Diagnostická citlivost/senzitivita	4-23
Diagnostická specifita/specifita	4-23
Vztah mezi diagnostickou senzitivitou a specifitou	4-23
ROC analýza	4-24
Pozitivní predikční hodnota (PPH)	4-27
Negativní predikční hodnota (NPH).....	4-27
Hodnoty PPH a NPH jsou závislé na prevalenci (viz následující odstavec)	4-27
Prevalence a incidence	4-27
4.4.3. Chyby v postpostanalytické fázi	4-28
4.5. Dodatek	4-29
4.5.1. Přehled některých znaků analytické metody	4-29
4.5.2. Vlastnosti metody z hlediska klinického, přehled vzorců s vysvětlivkami.....	4-30
4.6. Kontrolní otázky.....	4-31