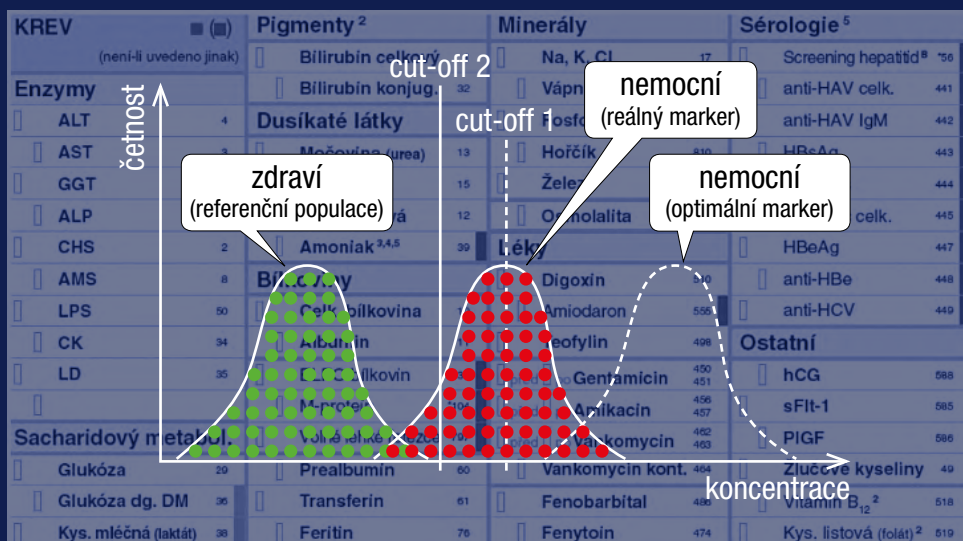


Jaroslav Racek  
Daniel Rajdl et al.

# KLINICKÁ BIOCHEMIE

Třetí, přepracované a rozšířené vydání



Galén

# Klinická biochemie

Vyšlo také v tištěné verzi



**Jaroslav Racek, Daniel Rajdl et al.**

**Klinická biochemie – e-kniha**

Copyright © Galén, spol. s r.o.

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

# **KLINICKÁ BIOCHEMIE**



**Jaroslav Racek  
Daniel Rajdl et al.**

# **KLINICKÁ BIOCHEMIE**

**Třetí, přepracované a rozšířené vydání**

**Galén**

## Hlavní autoři a pořadatelé

prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.

MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.

*Ústav klinické biochemie a hematologie, Lékařská fakulta v Plzni,*

*Univerzita Karlova; Fakultní nemocnice, Plzeň*

## Recenzenti

doc. MUDr. Milan Dastych, CSc., MBA

*Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice, Brno*

doc. MUDr. Bohuslav Matouš, CSc.

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

# Jaroslav Racek, Daniel Rajdl et al.

## KLINICKÁ BIOCHEMIE

### Třetí, přepracované a rozšířené vydání

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

Editor nakladatelství Lubomír Houdek

Odpovědná redaktorka Dina Válková

Dokumentace z archivu autorů

Sazba Václav Zukal

Určeno odborné veřejnosti

G 391073

[www.galen.cz](http://www.galen.cz)

Všechna práva vyhrazena.

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

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

© Galén, 1999, 2006, 2021

**ISBN tištěné verze 978-80-7492-545-0**

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

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

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

---

# SEZNAM AUTORŮ

**prof. MUDr. Jaroslav Racek, DrSc.**

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

**MUDr. Daniel Rajdl, Ph.D.**

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

**MUDr. Pavel Brož, Ph.D.**

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

**MUDr. Roman Cibulka, Ph.D., MBA**

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

**MUDr. Jitka Šlechtová**

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

**Spolupráce na kazuistikách**

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

MUDr. Radka Fuchsová (Kazuistika 19.1)

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

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

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



# OBSAH

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

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

## 4. ACIDOBAZICKÁ ROVNOVÁHA A OXYGENACE TKÁNÍ . . . . .67

(Daniel Rajdl)

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

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

## 5. METABOLISMUS VODY, SODÍKU, DRASLÍKU A CHLORIDŮ. OSMOLALITA . . . . .99

(Daniel Rajdl)

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

## 6. METABOLISMUS VÁPNIKU, HOŘČÍKU A FOSFORU ..... 123 (Jaroslav Racek)

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

## 7. BÍLKOVINY KREVŇÍ PLAZMY ..... 135 (Jaroslav Racek)

<b>7.1. Význam plazmatických bílkovin.</b> . . . . .	135
<b>7.2. Stanovení celkových bílkovin</b> . . . . .	136
<b>7.3. Elektroforetické typy</b> . . . . .	136

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

## 8. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ U ONEMOCNĚNÍ LEDVIN ..... 147 (Daniel Rajdl)

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

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

## 9. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ U ONEMOCNĚNÍ JATER . . . . .177

*(Daniel Rajdl)*

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

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

## 10. VÝŽIVA A JEJÍ PORUCHY . . . . .195

*(Daniel Rajdl)*

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

## 11. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ TRÁVICÍHO ÚSTROJÍ . . . . . 221

(Daniel Rajdl)

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

## 12. RIZIKOVÉ FAKTORY ROZVOJE ATEROSKLERÓZY . . . . . 235

(Roman Cibulka)

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

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

## 13. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ V KARDIOLOGII . . . . . 261

(Daniel Rajdl)

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

## 14. LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ V ENDOKRINOLOGII . . . . . 273

(Jaroslav Racek)

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

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

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

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

## 20. DĚDIČNÉ PORUCHY METABOLISMU .....365 (Jaroslav Racek)

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

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

### 20.2. Příklady jednotlivých dědičných poruch metabolismu ..... 368

20.2.1. Dědičné poruchy metabolismu aminokyselin	368
20.2.2. Dědičné poruchy metabolismu cukrů	370
20.2.3. Dědičné poruchy metabolismu lipidů – lipidózy	371
20.2.4. Dědičné poruchy metabolismu mukopolysacharidů (mukopolysacharidózy) a mukolipidů (mukolipidózy)	371
20.2.5. Dědičné poruchy metabolismu lipoproteinů	372
20.2.6. Dědičné poruchy metabolismu stopových prvků	372
20.2.7. Dědičné poruchy metabolismu porfyrinů	373
20.2.8. Cystická fibróza	373
20.2.9. Dědičné poruchy krevní srážlivosti	375
20.2.10. Příklady dalších dědičných poruch metabolismu	375
20.2.11. Dědičné defekty mitochondriálních genů	376
<b>20.3. Současné možnosti genové terapie</b>	376
20.3.1. Náhrada genu <i>in vivo</i>	377
20.3.2. Náhrada genu <i>in vitro</i>	377

## 21. PORUCHY METABOLISMU PURINŮ .....379 (Jaroslav Racek)

### 21.1. Metabolismus a vlastnosti

#### kyseliny močové ..... 379

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

## 22. MOZKOMÍŠNÍ MOK .....385 (Pavel Brož)

### 22.1. Indikace k vyšetření

#### mozkomíšního moku ..... 385

### 22.2. Vzhled mozkomíšního moku ..... 386

### 22.3. Odběr mozkomíšního moku ..... 386

### 22.4. Cytologické vyšetření ..... 386

#### 22.4.1. Stanovení počtu elementů ..... 386

#### 22.4.2. Kvalitativní cytologie ..... 387

### 22.5. Základní biochemické vyšetření ..... 389

#### 22.5.1. Laktát ..... 389

#### 22.5.2. Glukóza (glykorachie) ..... 389

#### 22.5.3. Celková bílkovina (proteinorachie) ..... 390

### 22.6. Speciální biochemická vyšetření ..... 390

#### 22.6.1. Izoelektrická fokusace ..... 391

#### 22.6.2. Albumin ..... 391

#### 22.6.3. Posouzení intratékální syntézy imunoglobulinů ..... 392

#### 22.6.4. Další speciální biochemická vyšetření ..... 392

### 22.7. Spektrofotometrie ..... 393

### 22.8. Odlišení mozkomíšního moku a sekretu nosní sliznice ..... 394

### 22.9. Purulentní a serózní meningitida ..... 394

## 23. LABORATORNÍ VÝŠETŘENÍ VÝPOTKU .....397

(Jaroslav Racek)

## 24. LABORATORNÍ UKAZATELE KOSTNÍHO METABOLISMU .....399

(Jaroslav Racek)

### 24.1. Stavba a metabolismus kosti a jeho poruchy .....399

### 24.2. Ukazatele novotvorby kostní tkáně .....400

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

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

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

### 24.3. Ukazatele kostní resorpce .....401

24.3.1. Hydroxyprolin .....401

24.3.2. Pyridinolin a deoxypyridinolin .....402

24.3.3. Fragmenty kolagenu I .....402

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

### 24.4. Ukazatele kostního metabolismu u konkrétních chorob .....404

## 25. HEMOKOAGULACE .....405

(Jitka Šlechtová)

### 25.1. Proteiny koagulačního systému ..405

25.1.1. Prokoagulační faktory .....407

25.1.1.1. Vitamin K-dependentní  
koagulační faktory .....407

25.1.1.2. Prokoagulační proteiny – kofaktory. .408

25.1.2. Přírodní inhibitory koagulace –  
antikoagulační proteiny .....410

### 25.2. Analytické principy vyšetřovacích metod v hemokoagulaci .....411

25.2.1. Metody založené na vzniku  
koagula .....411

25.2.2. Spektrofotometrické metody  
využívající chromogenní substráty .411

25.2.3. Průtoková cytometrie. ....412

25.2.4. Polymerázová řetězová  
reakce (PCR) .....412

### 25.3. Základní hemokoagulační testy ...412

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

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

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

25.3.4. Trombinový test (TT).....413

25.3.5. Reptilázový test .....413

25.3.6. Stanovení fibrinogenu .....413

25.3.7. D-dimery .....413

## 26. TRENDY V KLINICKÉ BIOCHEMII (LABORATORNÍ MEDICÍNĚ) .....415

(Jaroslav Racek)

### 26.1. Odběr krve a transport materiálu do laboratoře .....415

26.1.1. Bezpečnostní odběr krve .....415

26.1.2. Transport potrubní poštou .....416

### 26.2. Automatizace a robotizace provozu .....416

### 26.3. Centralizace provozu vs. POCT ..416

### 26.4. Konsolidace laboratorních oborů .417

### 26.5. Laboratorní medicína založená na důkazech .....417

### 26.6. Personalizovaná medicína .....418

### 26.7. Podíl laboratoře na screeningových programech. ....419

### 26.8. Standardizace metod a laboratorních postupů .....419

### 26.9. Certifikace a akreditace laboratoří .....419

### 26.10. Trendy v analytice .....420

### 26.11. Nové biomarkery .....420

### 26.12. Harmonizace laboratorní medicíny v mezinárodním měřítku .....420

### 26.13. „-omiky“ .....421

### 26.14. Laboratorní medicína budoucnosti. ....421

### Příloha 1 – Vyjadřování koncentrace roztoků .....423

(Jaroslav Racek)

### Příloha 2 – Přehled referenčních hodnot běžných analytů .....427

(Jaroslav Racek)

### Rejstřík. ....431



# ÚVOD K TŘETÍMU VYDÁNÍ

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

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

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

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

Za kolektiv autorů

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



# ZKRATKY

AAS	atomová absorpční spektrofotometrie	AMH	antimülleriánský hormon
AAT	$\alpha_1$ -antitrypsin	AMP	adenozinmonofosfát
ABP	androgen binding protein	AMS	amyláza
ABR	acidobazická rovnováha	ANP	atriální natriuretický peptid
ACE	angiotenzin-konvertující enzym	anti-DGP	protilátky proti deamidovanému gliadinovému peptidu
ACEI	inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu	anti-HAV	protilátky proti viru hepatitidy B
ACP	kyselá fosfatáza (acid phosphatase)	anti-HBcAg	protilátky proti „core“ antigenu viru hepatitidy B
ACR	albumin creatinine ratio (poměr koncentrace albuminu a kreatininu v moči)	anti-HBeAg	protilátky proti obalovému antigenu viru hepatitidy B
ACTH	adrenokortikotropin	anti-HBsAg	protilátky proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B
ADA	American Diabetes Association	anti-HCV	protilátky proti viru hepatitidy C
ADH	a) antidiuretický hormon (= vazopresin) b) alkoholdehydrogenáza	anti-LKM	liver-kidney microsomal antibodies
AFLD	alkoholické ztučnění jater (alcoholic fatty liver disease)	anti-Tg	protilátky proti thyreoglobulinu
AFP	$\alpha_1$ -fetoprotein	anti-TGA	protilátky proti tkáňové transglutamináze
AG	anion gap	anti-TPO	protilátky proti thyreoidální peroxidáze
AGE	pokročilé produkty glykace (advanced glycation end-products)	anti-TSHR	protilátky proti TSH receptorům
AI	protilátkový index (antibody index)	AON	průměr normálních hodnot (average of normals)
AIDP	akutní zánětlivá (inflammatory) demyelinizační polyneuropatie	APC	aktivovaný protein C
AIH	autoimunitní hepatitida	API	$\alpha_1$ -inhibitor proteáz
AIM	akutní infarkt myokardu	apo	apolipoprotein
AIP	aterogenní index plazmy	APRT	adeninfosforibozyltransferáza
AKI	akutní poškození ledvin (acute kidney injury)	APTT	aktivovaný parciální tromboplastinový test
AL	„amyloid light chain“ amyloidóza	ARB	blokátory receptorů angiotenzinu II (angiotensin receptor blockers)
$\alpha_2$ -AP	$\alpha_2$ -antiplazmin	ARDS	akutní syndrom dechové tísně (acute respiratory distress syndrome)
$\alpha_2$ -MG	$\alpha_2$ -makroglobulin	ARNI	duální inhibitory angiotenzinového receptoru a neprilyzinu (angiotensin receptor-neprilysin inhibitors)
ALP	alkalická fosfatáza		
ALT	alaninaminotransferáza		
AMA	antimitochondriální protilátky		

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

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

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

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

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

pNA	4-nitroanilin	S	sérum (před názvem vyšetření, materiál pro laboratorní vyšetření)
pO <sub>2</sub>	parciální tlak kyslíku	S1	1. sakrální obratel
POCT	point-of-care testing	S <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	saturace hemoglobinu kyslíkem v arteriální krvi
POMC	proopiomelanokortin	SAA	sérový amyloid A
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor	SAAG	serum albumin ascites gradient
PPV	pozitivní prediktivní hodnota (positive predictive value)	SCCA	antigen skvamózních buněk (squamous cell cancer antigen)
PRL	prolaktin	SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation Project
proBNP	prekurzor BNP	SD	směrodatná odchylka (standard deviation)
proPSA	prekurzor PSA	SEKK	Systém externí kontroly kvality
PRPP	fosforibozylpyrofosfát	SEM	střední chyba průměru (standard error of mean)
PS	protein S	sFLT-1	soluble-fms-like tyrosine kinase 1
PSA	prostatický specifický antigen	SHBG	sex hormone binding globulin
PT	a) proximální tubulus b) protrombinový test	SI	Mezinárodní systém jednotek (Le Système International d'Unités)
PTH	parathormon	siRNA	small interfering RNA
PTHrP	protein podobný parathormonu (parathormone related protein)	SIAD	syndrom nadměrné antidiurézy
PZ	protein Z	SIADH	syndrom inadequate sekrece antidiuretického hormonu
QF-PCR	kvantitativní fluorescenční PCR	SIBO	bakteriální přerůstání v tenkém střevě (small intestinal bacterial overgrowth)
Quick SOFA	skóre pro diagnostiku (bedside screening) sepse	SLP	správná laboratorní práce
RAAS	systém renin-angiotensin-aldosteron	SN	správně negativní
RAC	respirační acidóza	SO <sub>2</sub>	saturace hemoglobinu kyslíkem
RAL	respirační alkalóza	SP	správně pozitivní
RANK	receptor activator of nuclear factor kappa B	SR-B1	scavengerové receptory B1
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa B ligand	src	protoonkogen, zkratka ze „sarcoma“
RBP	retinol binding protein	β <sub>2</sub> -M	β <sub>2</sub> -mikroglobulin
RCF	relative centrifugal force – rychlost centrifugace vyjádřená jako násobek tíhového zrychlení g	STARD	Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies
RCV	reference change value (= CD, LSC)	STEMI	akutní infarkt myokardu s elevací ST-úseku (ST-elevation myocardial infarction)
REE	klidový energetický výdej (resting energy expenditure)	sTfR	solubilní transferinové receptory
RES	retikuloendotelový systém	STH	somatotropin (růstový hormon)
RFS	refeeding syndrom	SulfHb	sulfhemoglobin
RNA	ribonukleová kyselina	T <sub>3</sub>	trijodtyronin
ROC	receiver operating characteristics (curve)	T <sub>4</sub>	tyroxin
ROMA	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm	TAFI	trombinem aktivovaný inhibitor fibrinolýzy
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)	TAG	triacylglyceroly
RQ	respirační kvocient	TAL	silné raménko vzestupné části Henleho kličky = thick ascending limb (of loop of Henle)
RR	referenční rozmezí (reference range)	TAT	turn-around time
RRT	náhrada funkce ledvin (renal replacement therapy)	TBG	globulin vázající thyroxin (thyroxin binding globulin)
rT3	reverzní trijodtyronin	TC	transkobalamin
RTA	renální tubulární acidóza		
RTG	rentgen		
RZP	rychlá zdravotnická pomoc		

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

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

## 1.1. Vztah klinické biochemie k ostatním biochemickým oborům

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

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

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

## 1.2. Vznik klinické biochemie a její postavení mezi laboratorními obory

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 1.3. Úloha klinického biochemika

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

pouhým servisem bez jakéhokoliv vztahu k pacientovi.

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

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

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

### Doporučená literatura

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

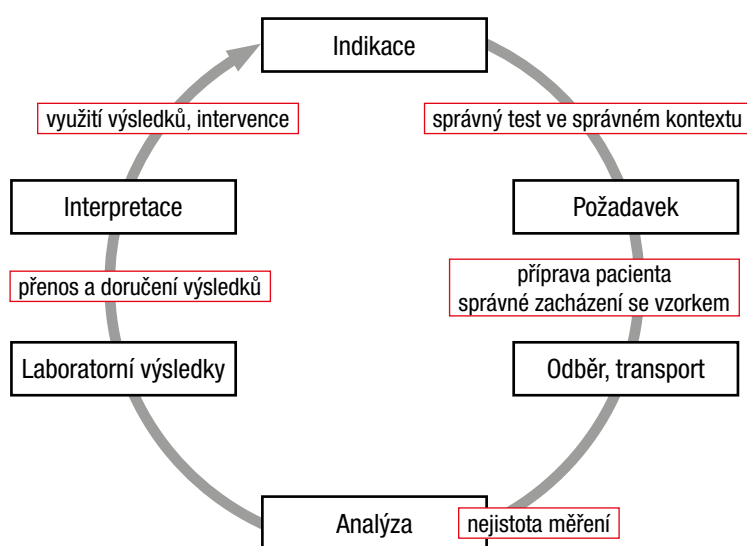


## 2. POŽADOVÁNÍ A INTERPRETACE LABORATORNÍCH TESTŮ

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

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

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



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

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

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

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

## 2.1. Zdroje variability laboratorních výsledků

Hlavním smyslem interpretace laboratorních výsledků je rozhodnout, jestli podkladem naměřených

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

### 2.1.1. Biologické variability

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

### Kazuistika 2.1

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

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

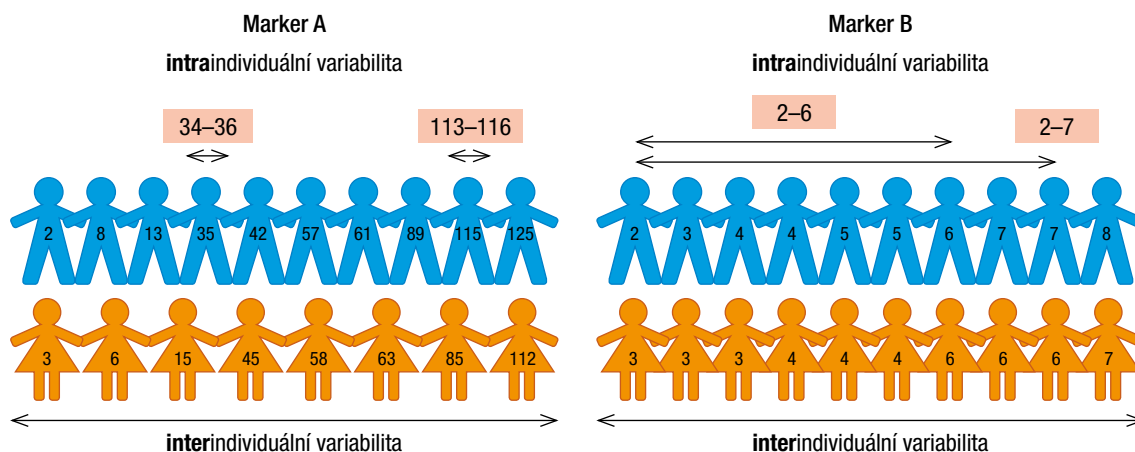
Následně byl pacient hospitalizován pro klidovou dušnost při oboustranné plicní embolizaci. Významná proteinurie (530 g/mol kreatininu) a hypoalbuminémie (23 g/l) potvrdila podezření na nefrotický syndrom. **Komentář:** praktický lékař neindikoval laboratorní testy v kontextu klinických příznaků (otoky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

**Tab. 2.1.** Hlavní zdroje variability laboratorních výsledků

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

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

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

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

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

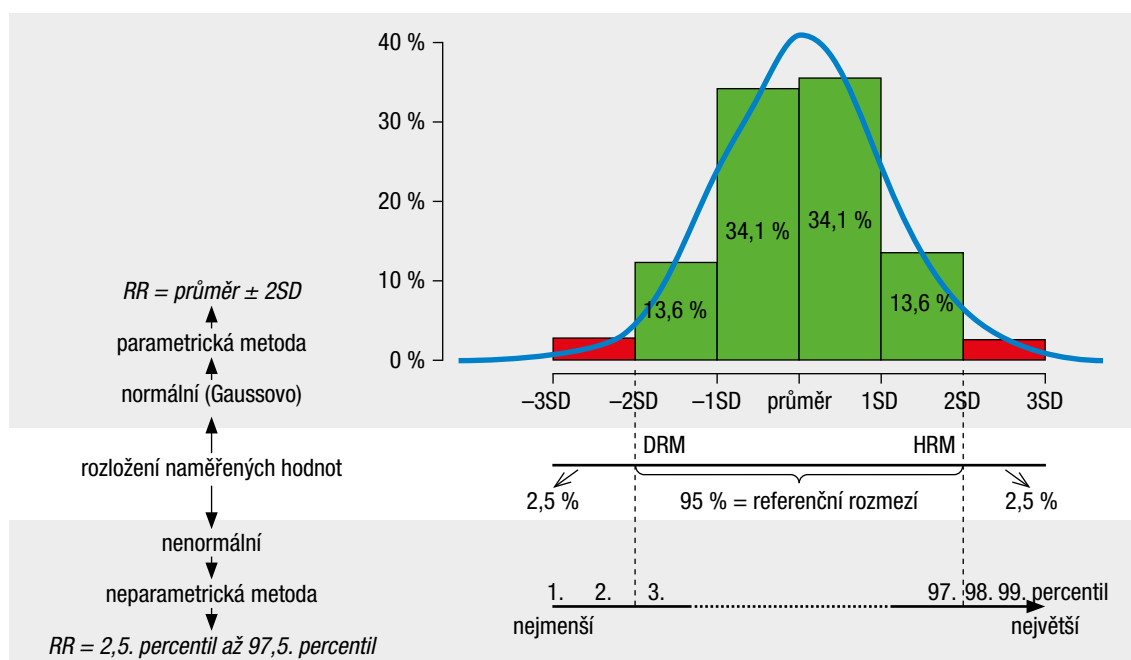
Biologické variability také používáme k nastavení analytických cílů kvality a k určení „kritické difference“ (viz dále). Použitelnost biologických variabilit ztěžují relativně velké rozdíly v publikovaných hodnotách (např. pro triacylglyceroly najdete hodnoty od 2,3 % po 32 %). Evropská federace klinické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

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

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

### 2.1.1.1. Referenční rozmezí (interval)

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



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

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

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

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

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

## 2.1.2. Analytické vlastnosti metody

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

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

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

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

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

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

### 2.1.2.1. Pravdivost

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

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

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

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

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

### 2.1.2.2. Analytická specifita a interference

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

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

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

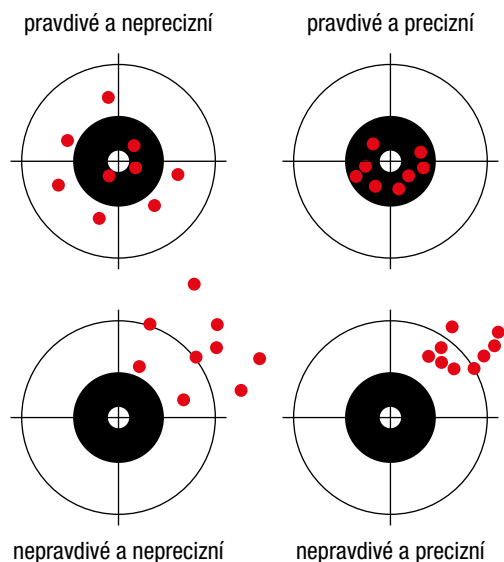
### 2.1.2.3. Preciznost

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

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

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

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



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

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

#### 2.1.2.4. Analytická citlivost a profil preciznosti

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

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

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

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

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

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

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

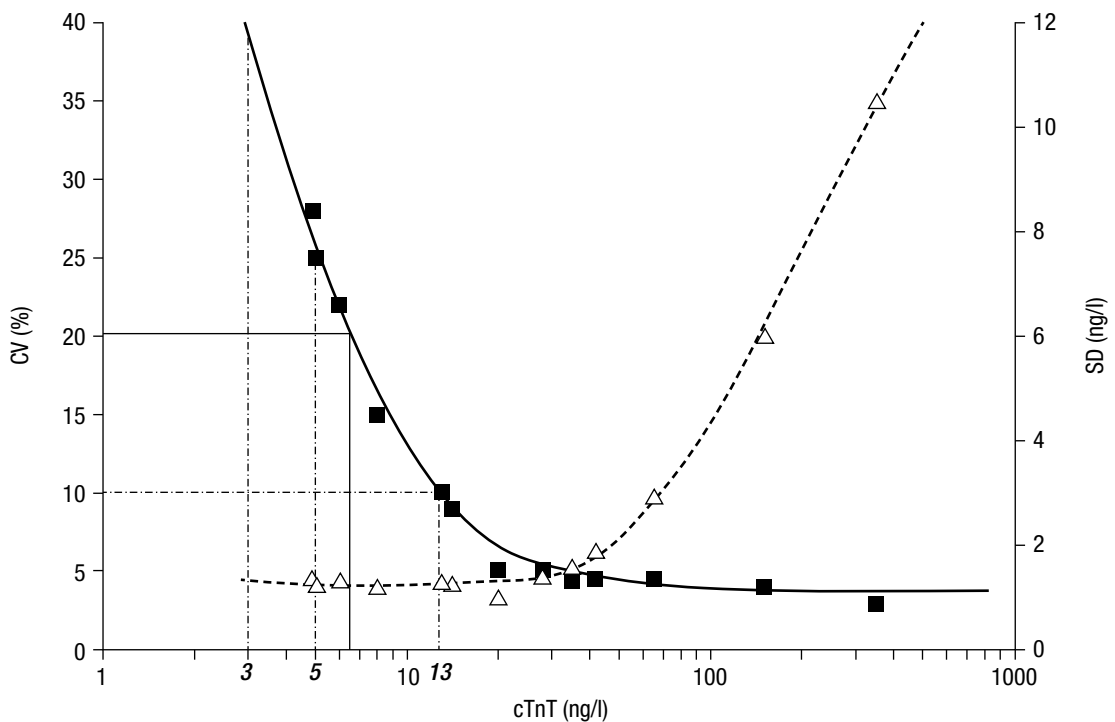
Obvykle je nepřesnost metody v různých koncentracích různá. Vztah mezi nepřesností a měřenou koncentrací popisuje **profil přesnosti** (obr. 2.5).

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

### 2.1.2.5. Nejistota měření

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

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



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

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

### 2.1.2.6. Validace a verifikace analytické metody

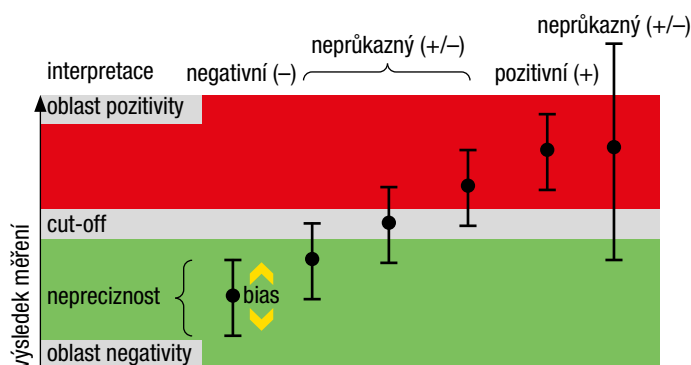
Pokud chceme analytickou metodu používat pro diagnostiku a léčbu pacientů, musí být velmi dobře popsán její vlastnosti: nepřeciznost, bias, pracovní rozsah měření, mez detekce a stanovitelnosti, interference a porovnání s jinou (ideálně referenční) metodou. K tomu potřebujeme realizovat celou řadu experimentů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

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

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

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

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



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

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

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

### 2.1.2.7. Analytické cíle kvality (performance specification)

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

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

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

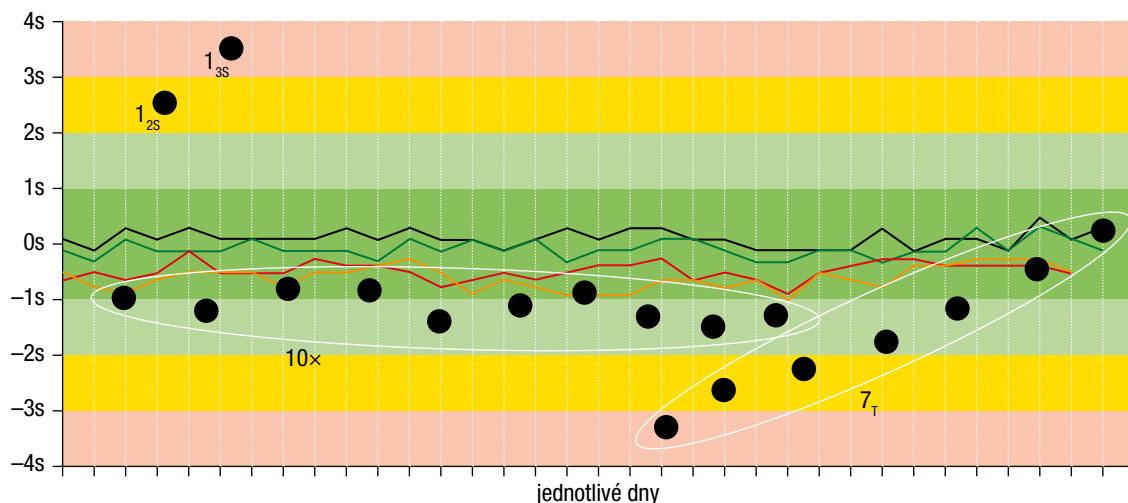
Tři výše uvedené modely stanovení analytických cílů kvality naznačují, že názory na optimální analytické vlastnosti metody se různí. Proto v některých zemích mají velmi přísná kritéria (převažuje ambiciózní, maximalistický přístup), jinde zas volnější (převažuje motivační, edukační přístup).

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

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

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

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



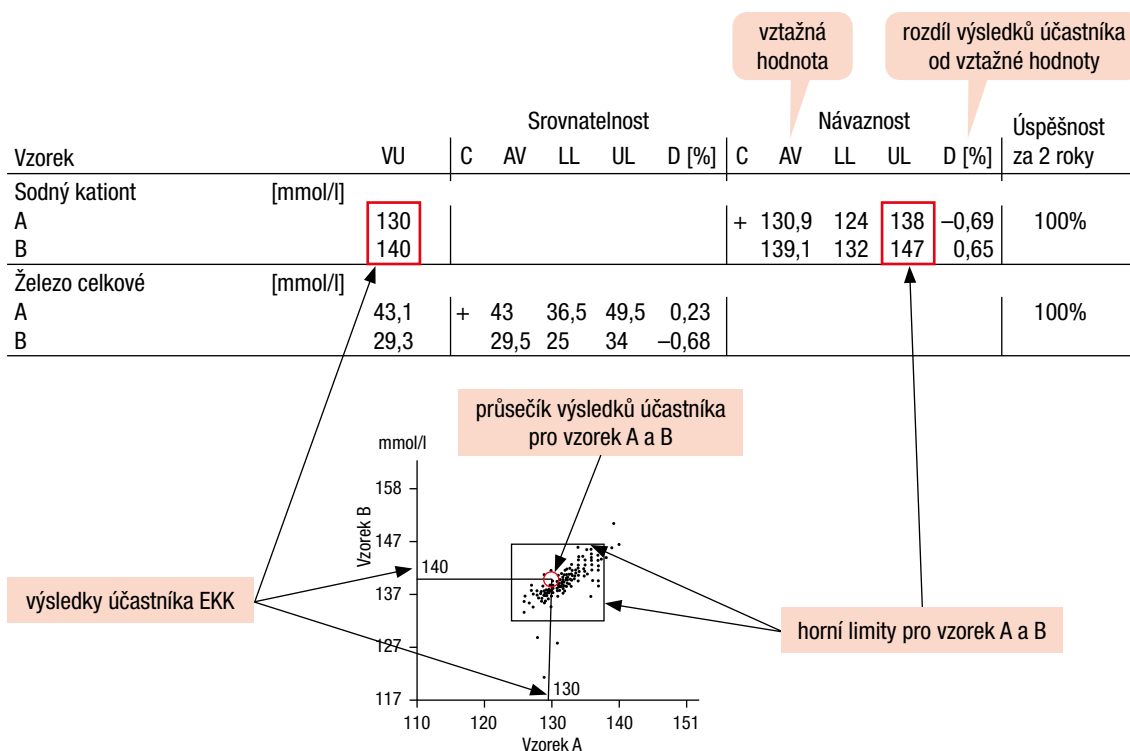
**Obr. 2.7.** Regulační (Leveyův-Jeningsův) graf. Na ose x je čas (jednotlivé dny) a na ose y výsledky měření kontrol ve formě násobků směrodatné odchylky od cílové hodnoty (hodnota udaná výrobcem kontroly). Na tomto principu je založena celá řada pravidel, která mohou automaticky upozorňovat na nesplnění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

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

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

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

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



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

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

### 2.1.2.10. Porovnání dvou metod pro stanovení téže látky

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

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

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

změna metody, která vede ke změně vydávaných číselných výsledků, by proto měla být pečlivě prodiskutována s klinickými pracovníky.

Popíšeme praktický a jednoduchý postup, jak porovnat dvě metody. Nejdříve změříme soubor vzorků od pacientů oběma metodami (doporučeno je měřit v duplikátech). Smyslem je porovnat náhodně, a zejména systematické chyby obou metod. Rozpětí hodnot by mělo pokrývat všechny klinicky důležité koncentrace (nízké, střední i vysoké hodnoty). Měření pak vyneseme do dvou grafů (obr. 2.9.; konvenčně dáváme vždy původní metodu na osu  $x$  a srovnávanou na osu  $y$ ):

1. **Korelační (bodový) graf s regresní analýzou dle Passinga-Babloka** (obr. 2.9A) – identifikujeme systematickou chybu (konstantní i proporcionální), náhodnou chybu (rozptyl hodnot) a odlehle hodnoty (příčiny je třeba zhodnotit jednotlivě – chyba, interference). Jde o neparametrickou regresní metodu, která není příliš ovlivněna odlehlými hodnotami a výsledek není závislý na tom, kterou metodu označíme za srovnávací (referenční,  $x$ ) a srovnávanou (závislou,  $y$ ). S tím se také setkáváme v praxi nejčastěji – předem nemůžeme říci, zda je některá z metod lepší (referenční). Passingovu-Bablokovu regresi nemůžeme použít, pokud není vztah mezi porovnávanými metodami lineární nebo pokud jsou výsledky málo korelované. Konstantní chyba se projeví posunem na ose  $y$  (do kladných nebo záporných hodnot), proporcionální chyba vynikne jako odklon regresní přímky od úhlu  $45^\circ$  (přímka shody) – např. při klání-li se k ose  $x$ , původní metoda dává ve vyšších hodnotách vyšší výsledky než nová. Rozptyl hodnot kolem regresní přímky charakterizuje náhodnou chybu. Není vhodné porovnávat metody pomocí jednoduchého korelačního grafu a korelačního koeficientu. I velmi těsně korelované metody mohou každá vydávat významně odlišné číselné výsledky.

2. **Rozdílový (Blandův-Altmanův) graf** – v základní variantě je na ose  $x$  průměr měření obou metod a na ose  $y$  rozdíl v měření obou metod pro každý pár měření ( $x - y$ ; obr. 2.9B). Identifikovat můžeme chování v různých hodnotách měřicího rozsahu (systematická chyba) i rozptyl hodnot (náhodná chyba).

### 2.1.2.11. Vývoj a zavádění nového laboratorního markeru

Vývoj nového biomarkeru je finančně i časově velmi náročný proces. Přestože se možnosti selekce vhodných biomarkerů významně zlepšují (např. ge-

nomika, proteomika), je zásadní mít během celého procesu na mysli základní účel – zlepšení péče o pacienta (zlepšení diagnostiky, monitorování a následné změny terapie, které vedou k poklesu morbidity, mortality, zlepšení kvality života). Každý marker by měl před zavedením do klinické praxe mít jasný soubor důkazů o jeho přínosu pro pacienta (přínos minus riziko).

Na začátku procesu musí být klinická potřeba – požadavek, co má nový marker vylepšit v péči o pacienta. Následuje ověření, že již dostupnými prostředky tento požadavek nelze naplnit. Poté lze začít s vývojem markeru a validováním pro příslušné klinické použití. Posledním krokem je ověření praktičnosti použití markeru v reálných klinických podmínkách a zjištění přínosu zavedení markeru pro pacienta.

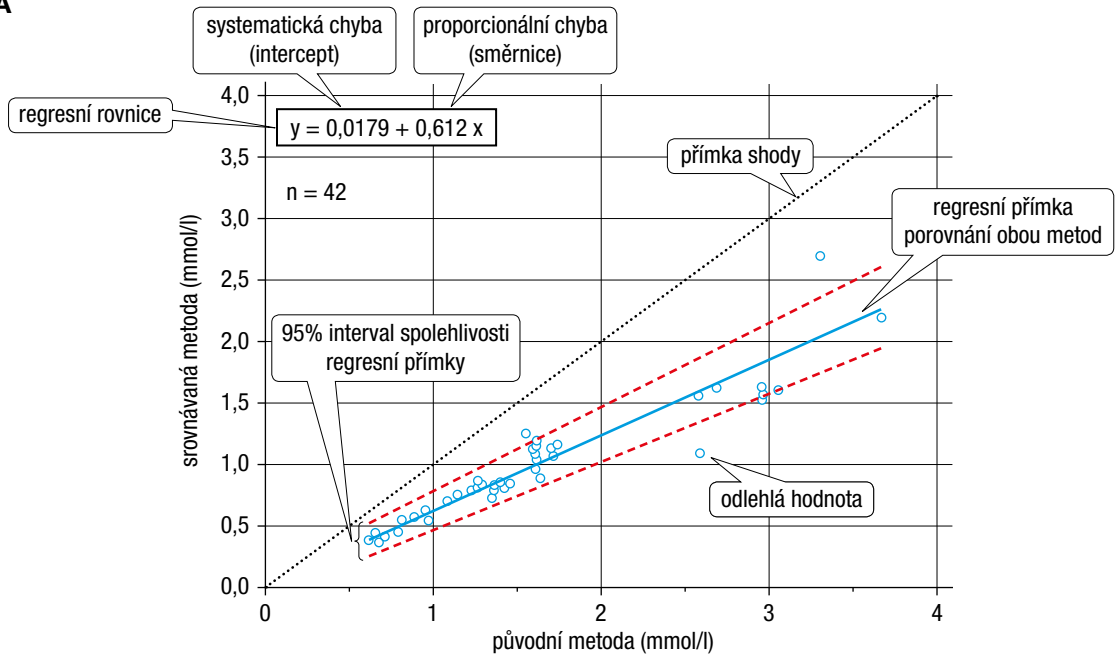
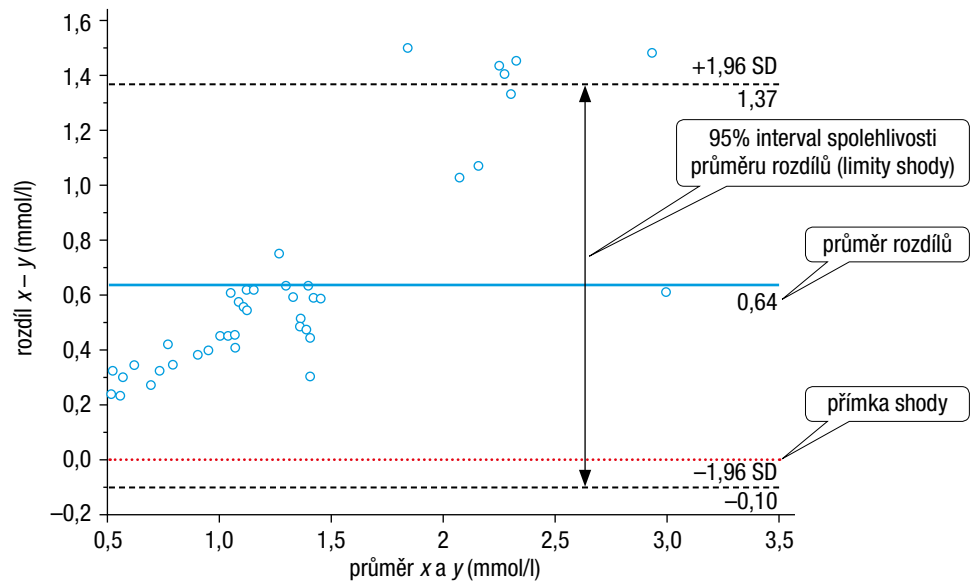
Jde o velmi komplexní proces, ve kterém mohou pomoci různá mezinárodní doporučení a seznamy (checklist) všech aspektů, na které bychom neměli zapomenout. Příkladem seznamu pro správný popis diagnostických vlastností metody (viz dále) je STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies). Jako vodítko při vývoji nového markeru zase může posloužit publikovaný seznam od EFLM (unmet clinical needs).

## 2.2. Změny laboratorních výsledků při nemoci

Z předchozích kapitol jsme se dozvěděli, že výsledky laboratorních ukazatelů se u zdravého člověka mění vlivem fyziologických okolností (biologické variability a z nich odvozené referenční rozmezí) a nepřeciznosti, popř. bias, metody na stanovení příslušného analytu. U nemocného pacienta navíc působí vliv samotné nemoci, která zvyšuje nebo snižuje příslušný marker. Výsledek však nelze interpretovat sám o sobě – je nutné jej vždy interpretovat v klinickém kontextu. Např. glykémie může být zvýšená u pacienta s diabetes mellitus nebo se jedná o stresovou reakci nebo jde o preanalytickou chybu (náběr po jídle). Laboratorní markery jsou tedy málokdy specifické jen pro jednu nemoc a bez klinického kontextu a často i dalších laboratorních parametrů je nelze správně interpretovat (kazuistika 2.2).

Obecně tedy pro správnou interpretaci potřebujeme znát:

- příslušné referenční rozmezí markeru pro daného pacienta, ev. předchozí hodnoty markeru;
- jakou hodnotu markeru máme u onemocnění přicházejících v úvahu očekávat;

**A****B**

**Obr. 2.9.** Korelační graf s regresní analýzou dle Passinga-Babloka (**A**) a rozdílový (Blandův-Altmanův) graf (**B**) při porovnání 2 hypotetických metod.

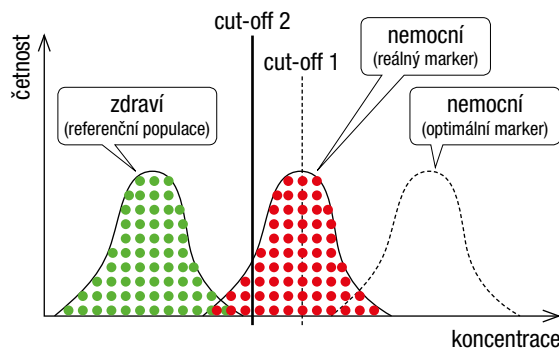
**A** – regresní rovnice je složená z interceptu (konstantní část systematické chyby, zahrnuje-li jeho 95% interval spolehlivosti nulu, pak je zanedbatelný) a směrnice (proporcionální část systematické chyby; zahrnuje-li její 95% interval spolehlivosti jedničku, pak je zanedbatelný). Všimněte si, že na grafu chybí hodnoty přibližně v rozsahu 1,9 až 2,5 mmol/l a že hodnot > 2,5 mmol/l je relativně málo. Pokud jsou hodnoty > 1,9 mmol/l klinicky důležité, bylo by vhodné doplnit měření více vzorků s těmito koncentracemi. Pokud klinicky důležité nejsou, bylo by lepší tyto hodnoty cenzurovat;

**B** – průměrný rozdíl měření obou metod je 0,64 mmol/l (původní metoda poskytuje vyšší hodnoty), ale je zřejmé, že v nízkých hodnotách je rozdíl významně menší než ve vysokých hodnotách (proporcionální systematická chyba). Všimněte si, že statistický koncept limitů shody (průměr  $\pm$  1,96 SD) nemusí odpovídat klinickým požadavkům (např. je-li změna 1 mmol/l u tohoto markeru klinicky významná, je horní limit shody 1,37 mmol/l příliš vysoko). Poznámky pro hodnocení málo zastoupených nebo chybějících koncentrací zde platí obdobně jako v bodu A

- jaká je pravděpodobnost výskytu nemoci, na kterou myslíme, v populaci, do které pacient patří (např. populace mladých dívek s bolestí břicha a zvracením, bez polyurie a polydipsie v anamnéze, viz kazuistika 2.2.).

Hodnoty laboratorního markeru se tedy v praxi částečně překrývají mezi zdravými a nemocnými jedinci (obr. 2.10.). Často chceme pomocí laboratorního markeru rozlišit dvě nebo více nemocí (nejen odlišit zdravé a nemocné), které přicházejí v úvahu. Tam je situace obdobná – hodnoty se u různých nemocí mohou překrývat.

Zatímco referenční rozmezí je jasně definováno (viz výše), volbu rozhodovací meze (cut-off) musíme zvažovat dle předpokládaného klinického účelu. Proto jsou obvykle cut-off hodnoty odlišné od dolní nebo horní referenční meze – např. HRM pro lačnou glykémii je 5,6 mmol/l, ale rozhodovací mez pro diagnostiku DM je 7 mmol/l (podrobnosti viz kap. 15.6.). HRM pro celkový cholesterol v naší populaci by byla jistě vyšší než 6 mmol/l, ale rozhodovací mez pro nízkorizikové pacienty v primární prevenci je 5 mmol/l (viz tab. 12.4.). **Rozhodovací mez** je tedy hodnota laboratorního parametru, při které již přistupujeme k nějaké akci: přiřkneme pacientovi



**Obr. 2.10.** U ideálního markeru (čárkovaná křivka vpravo) by všechny hodnoty nemocných byly dostatečně vzdálené od hodnot zdravých a jedna rozhodovací mez (cut-off 1) by dokonale rozdělila zdravé a nemocné podle hodnot markeru. V praxi se hodnoty zdravých a nemocných částečně překrývají a použijeme-li cut-off 2 (za předpokladu, že patologické jsou zvýšené hodnoty markeru), tak žádného zdravého jedince neoznačíme za pozitivního, ale část nemocných bude označena za zdravé. Každé zelené kolečko reprezentuje naměřenou hodnotu markeru u zdravého, každé červené kolečko naměřenou hodnotu markeru u nemocného. Všimněte si, že v obrázku pro zjednodušení zanedbáváme nejistoty hodnot u zdravých, nemocných a u cut-off hodnot

## Kazuistika 2.2.

12letá dívka bez léčených chronických onemocnění byla přijata na chirurgickou kliniku pro bolesti břicha a opakované zvracení (asi 10krát během 8 hodin před přijetím). Z laboratorních výsledků vybíráme:

Analyt	Výsledek	Referenční rozmezí (RR)	Porovnání s RR
S-kreatinin	155	44–80 $\mu\text{mol/l}$	----  -   - * --
S-urea	45	2,5–8 mmol/l	----  -   ---- *
S-glukóza	4,5	3,6–5,6 mmol/l	----  *   ----
S-amyláza	1,2	< 1,5 $\mu\text{kat/l}$	----  *   ----
S-CRP	4	< 5 mg/l	----  *   ----
U-specifická hmotnost	1,045	1,010–1,030	----  -   - * -
U-ketolátky	+++	negativní	----  -   - * -

Chirurg klinickým vyšetřením vyloučil náhlou příhodu břišní (např. akutní apendicitidu) a odeslal pacientku na interní kliniku pro podezření na prvozáchyt diabetes mellitus (DM) 1. typu (bolesti břicha, zvracení, dehydratace a ketolátky v moči).

**Komentář:** prvozáchyt DM 1. typu je v tomto případě nepravděpodobný. Pacientka měla normální glykémii a to téměř vylučuje přítomnost diabetické ketoacidózy. Spolu s anamnestickými údaji (grilování masa, zvracení v okolí pacientky), chybění polyurie, polydipsie a ztráty hmotnosti je pak interpretace zřejmá. Jde o dehydrataci při gastroenteritidě – se známkami selhávání ledvin (přerenální) a zvýšenými ketolátkami při hladovění.

diagnózu, zahájíme léčbu nebo indikujeme další doplňující vyšetření.

Pro pochopení úvah, jak zvolit pro daný účel nejlepší rozhodovací mez, potřebujeme pojmy diagnostická senzitivita a specifická.

## 2.2.1. Diagnostická senzitivita a diagnostická specifická

Máme-li určenou rozhodovací mez, rozdělují výsledky testu zdravou a nemocnou populaci celkem na 4 skupiny:

- **nemocní:**
  - **správně pozitivní** (SP) – jsou nemocní a test jim vyšel pozitivní,
  - **falešně negativní** (FN) – jsou nemocní, ale test jim vyšel negativní;
- **zdraví:**
  - **správně negativní** (SN) – jsou zdraví a test jim vyšel negativní,
  - **falešně pozitivní** (FP) – jsou zdraví, ale test jim vyšel pozitivní.

K tomu, abychom určili, zda někdo opravdu nemocný je nebo není, musíme použít nějakou „referenční“ metodu (klinické, zobrazovací nebo jiné laboratorní vyšetření), která odráží skutečnost (ve většině případů se jí však jen blíží). O zdravých a nemocných zde mluvíme v kontextu jedné nemoci – zda ji mají, nebo ne. Zdravý jedinec v tomto významu tedy klidně může mít jinou (netestovanou) chorobu.

Chceme-li kvantitativně vyjádřit, jak dobře daná metoda umí odhalit nemocné, používáme **diagnostickou senzitivitu** testu, pro zdravé stejný účel plní **diagnostická specifická**.

$$\text{diagnostická senzitivita} = \frac{\text{správně pozitivní}}{\text{všichni nemocní}}$$

Všechny nemocné tvoří správně pozitivní a falešně negativní, tedy FN výsledky snižují diagnostickou senzitivitu. Obr. 2.10. uvádí 6 hodnot u nemocných, které při použití cut-off 2 označíme za zdravé = falešně negativní výsledky.

$$\text{diagnostická specifická} = \frac{\text{správně negativní}}{\text{všichni zdraví}}$$

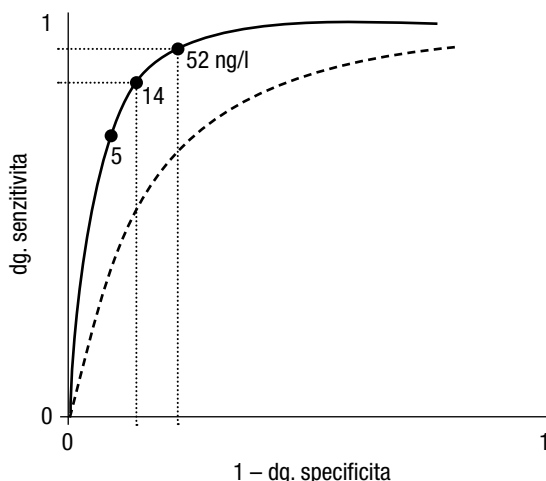
Všechny zdravé tvoří správně negativní a falešně pozitivní, tedy FP výsledky snižují diagnostickou specifickou. Na obr. 2.10. nemá žádný zdravý jedinec hodnotu nad cut-off 2, nenajdeme tedy žádný FP výsledek.

Výsledek diagnostické senzitivity a specifické obvykle vyjadřujeme v procentech (výše uvedené poměry tedy vynásobíme 100).

**Diagnostická efektivita** testu vyjadřuje, kolik procent lidí bude testem (nebo algoritmem ap.) zařazeno správně do skupiny zdravých a nemocných. Např. je-li diagnostická efektivita algoritmu pro diagnostiku akutního infarktu myokardu 75 %, znamená to, že algoritmus nedokázal správně rozřadit (na zdravé a nemocné) 25 % lidí.

### 2.2.1.1. Určení cut-off hodnoty – ROC křivka

Na cut-off hodnotě by laboratorní test měl mít „optimální“ diagnostickou senzitivitu a specifickou pro příslušnou chorobu (obr. 2.11.). Co je „optimální“ záleží zejména na klinických potřebách a je třeba pečlivě zvážit, zda budeme preferovat vyšší senzitivitu nebo specifickou (z obr. 2.11. je patrné, že po-



**Obr. 2.11.** Určení cut-off hodnoty pomocí ROC křivky na příkladu diagnostiky akutního infarktu myokardu 1. typu (AIM). Změříme kardiální troponin v populaci s bolestí na hrudi. Na základě kombinace klinického obrazu, EKG, zobrazovacích vyšetření (zejm. koronarografie) a prognózy pacienta určíme, zda měl nebo neměl AIM. Vypočteme senzitivitu a specifickou na příslušných koncentracích (např. 5, 14 a 52 ng/l). Výsledky vyneseme do grafu, kde na ose x je 1 – specifická (často označované za false positive rate, FPR; všimněte si, že nejvyšší hodnoty specifické jsou nezvykle na 0) a na ose y je senzitivita. Tím vytvoříme ROC (receiver operator characteristic) křivku. Nejvyšší součet senzitivity a specifické je v místě největšího vyklenutí křivky doleva nahoru (na obrázku odpovídá zhruba 14 ng/l). ROC analýzu používáme i při porovnávání různých markerů v diagnostice onemocnění. Čárkované je naznačena ROC křivka jiného markeru (v našem příkladu si můžeme představit např. myoglobin v séru), který má výrazně horší diagnostické vlastnosti (senzitivitu a specifickou)

kud stoupá senzitivita, specificita klesá a naopak). Zvažovat musíme, co pro pacienta a společnost (např. ekonomické aspekty) znamená, že jeho choroba nebude odhalena (falešně negativní výsledky, laboratorní metoda nemá dostatečnou dg. senzitivitu), a co znamená, že bude označen za nemocného, i když chorobu nemá (falešně pozitivní výsledky, laboratorní metoda nemá dostatečnou dg. specificitu). Následky falešně negativních výsledků (např. choroba nebude odhalena včas a později bude šance na úplnou úzdravu menší) i falešně pozitivních výsledků (např. pacient bude zbytečně dále vyšetřován nebo i léčen – farmakologicky, chirurgicky atd. s možnými nežádoucími účinky) mohou být závažné.

Diagnostickou senzitivitu a specificitu tedy spíše používáme při výběru vhodných testů na úrovni obecných doporučení (např. obr. 2.11. by byl podkladem v odborném doporučení ve smyslu, že kardiální troponin je vhodnějším diagnostickým testem pro akutní infarkt myokardu než myoglobin) a pro určení cut-off hodnoty. Pro úvahy, co znamená výsledek měření pro konkrétního pacienta, je praktičtější používat pozitivní a negativní prediktivní hodnoty testu.

### 2.2.1.2. Pozitivní a negativní prediktivní hodnota testu

**Pozitivní prediktivní hodnota (PPV)** testu vyjadřuje, jaká je pravděpodobnost, že při pozitivním výsledku testu pacient onemocnění má. Vypočítá se jako poměr správně pozitivních ke všem pozitivním:

$$PPV = \frac{SP}{SP + FP}$$

Chceme-li vyjádřit v %, vynásobíme poměr 100. Podobně jako u diagnostické specificity i PPV snižují falešně pozitivní výsledky. Vysokou PPV vyžadujeme tam, kde falešné označení pacienta za nemocného znamená další nákladná nebo riziková vyšetření či terapeutické zásahy. Příkladem vysoké PPV jsou vysoké koncentrace protilátek proti transglutamináze ve screeningu celiakie (viz kap. 11.5.7.), po kterých následuje biopsie duodena.

**Negativní prediktivní hodnota (NPV)** testu vyjadřuje, jaká je pravděpodobnost, že při negativním výsledku testu pacient onemocnění nemá. Vypočítá se jako poměr správně negativních ke všem negativním:

$$NPV = \frac{SN}{SN + FN}$$

Chceme-li vyjádřit v %, vynásobíme poměr 100. Podobně jako u diagnostické senzitivity i NPV sni-

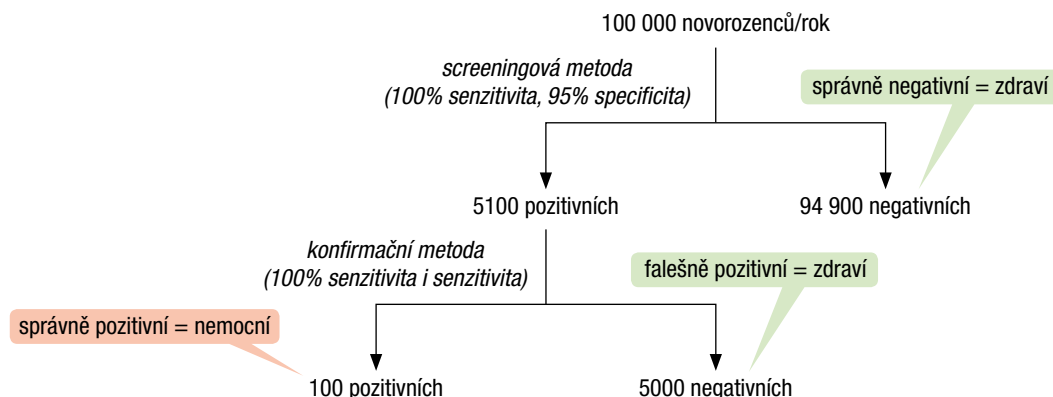
žují falešně negativní výsledky. Vysokou NPV vyžadujeme tam, kde má falešné označení nemocného za zdravého závažné následky. Příkladem vysoké NPV může být vyloučení přítomnosti akutního infarktu myokardu pomocí velmi nízkých hodnot kardiálního troponinu (viz kap. 13.1.), vyloučení tromboembolické nemoci pomocí nízkých hodnot D-dimerů nebo v novorozeneckém screeningu.

Prediktivní hodnoty testu jsou významně ovlivněny prevalencí nemoci ve sledované populaci. Není těžké si představit, že v populaci, kde je velmi málo nemocných, bude NPV testu velmi vysoká (menší šance narazit na FN výsledek). A naopak v populaci, kde je velké zastoupení nemocných (např. populace selektovaná podle přítomnosti bolesti na hrudi, věku a změn na EKG), bude tendence mít lepší PPV (menší šance narazit na FP výsledek).

### 2.2.1.3. Screeningová metoda

Ve výjimečných případech nemá pacient žádné klinické příznaky, my nemáme podezření na přítomnost konkrétní choroby, a přesto indikujeme laboratorní vyšetření. Tento postup zvolíme při vyhledávání **časté, závažné a efektivně léčitelné** nemoci – při **populačním screeningu**. Populační v tomto významu chápeme jako platný pro příslušnou skupinu populace (např. pro všechny novorozence, pro všechny lidi starší 50 let ap.). Příkladem populačního screeningu je novorozenecký screening, screening dyslipidemií nebo screening kolorektálního karcinomu (viz kap. 18.1.3., kap. 12.1.3. a kap. 11.5.6.). U **selektivního screeningu** již pacienti obvykle mají nějaké klinické příznaky nebo onemocnění, u kterých se vyhledávaná choroba vyskytuje častěji. Příkladem může být selektivní screening celiakie u pacientů s jinými častými autoimunitami (DM 1. typu, hypothyreóza) nebo se známkami únavového syndromu či deprese (viz kap. 11.5.7.). Smyslem každého screeningu je najít onemocnění v době, kdy jsou výsledky léčby nejlepší (tedy včas).

U každého screeningu je také nutné, aby existoval dostupný, přijatelný a rozumně finančně nenáročný test. U screeningového testu je samozřejmě žádoucí (jako u kterékoliv jiné metody), aby byl vysoce senzitivní a vysoce specifický. Nicméně v praxi jde o kompromis mezi senzitivitou a specificitou, který v případě screeningu preferuje maximální senzitivitu metody. Ideálně se tedy používá **vyhledávací (screeningová) metoda**, která má **100% senzitivitu** (zachytí všechny nemocné) a vyhovující specificitu (určité malé procento zdravých dá falešně pozitivní výsledek – nízká FPR). Pozitivní výsledky screeningovou metodou se ověří další (ob-



**Obr. 2.12.** Schéma ideálního novorozeneckého screeningu. 100% senzitivní screeningovou metodou detekujeme všechny nemocné (spolu s mnoha zdravými – falešně pozitivní výsledky) a v dalším kroku odfiltrujeme 100% specifickou metodou všechny zdravé (falešně pozitivní v první screeningové metodě). Všimněte si, že u obou metod počítáme se 100% senzitivitou (nejdou falešně negativní výsledky)

vykle náročnější a dražší), ale 100% specifickou metodou; tím se vyloučí falešně pozitivní výsledky a zůstanou jen skutečně nemocní (obr. 2.12.).

Tento ideál je vždy nutné konfrontovat s realitou – klinickými potřebami a dostupnými diagnostickými testy. Výrazně jiná je situace při plánování a realizaci novorozeneckého screeningu, kde je incidence vyhledávaných onemocnění relativně velmi nízká (hranice, kdy chorobu považujeme v tomto případě za „častou“, je dána ekonomickými možnostmi země a v současnosti se pohybuje na úrovni incidence 1 : 50 000 až 1 : 100 000) a jiná je např. u screeningu dyslipidemií, kde nějakou formu dyslipidemie má 80 % obyvatel ČR. Představme si diagnostický test, který má 99% senzitivitu i specifitu (obecně velmi dobré diagnostické vlastnosti). Při novorozeneckém screeningu se zachytí 1 nemocný na 1150 narozených (pro výpočty si zjednodušíme na 1 : 1000). U dyslipidemií můžeme ilustračně počítat s incidencí aterosklerózy 1 : 2 (50 % v populaci > 60 let). Narodí-li se v ČR ročně 100 000 dětí, pak v novorozeneckém screeningu najdeme 99 nemocných (správně pozitivních) dětí ročně, 1 nemocného neodhalíme (falešně negativní výsledek) a dostaneme 999 falešně pozitivních výsledků (ty musí být ověřeny metodou s nižší FPR). Čím vzácnější onemocnění, tím větší musí být důraz na nízkou FPR (vysokou specifitu). Když obdobnou logiku aplikujeme na populaci 60letých (zjednodušeně opět počítáme, že jich je 100 000) a screening dyslipidemií, odhalíme 49 500 nemocných (správně pozitivní), 500 nemocných neodhalíme (falešně negativní výsledky) a obdržíme 500 falešně pozitivních výsledků. Určení rizika úmrtí na aterosklerotické komplikace (SCORE tabulky, viz obr. 12.5.) a následná ev. indikace léčby může v tomto případě posloužit

jako konfirmační test (ev. dále následovaný zobrazovacími nebo zátěžovými vyšetřeními). Uvedené příklady jsou jen ilustrační, zejména u screeningu dyslipidemií jsou pro komplexnost problému od reality dosti vzdálené, ale demonstrují, jak se stejné diagnostické vlastnosti screeningové metody mohou vlivem incidence nemoci projevit na absolutním počtu falešně pozitivních a falešně negativních výsledků a jak s nimi zcela odlišně zacházíme u různých screeningů.

Z výše uvedených úvah je zřejmé, že plánování a realizace screeningu je velmi komplexní a neobejde se bez postupné optimalizace na základě výsledků screeningu. Je nutné sledovat zlepšení kvality života nemocných nebo pokles morbidity a mortality. Pokud se tyto zásadní parametry po zavedení screeningu nemění, je třeba jeho oprávněnost přehodnotit. Příkladem může být screening karcinomu prostaty pomocí prostatického specifického antigenu (PSA, viz kap. 19.5.4.) – relativně častý pomalý růst nádoru, vysoká prevalence u mužů vyššího věku a velmi volný vztah mezi hladinou PSA a klinickým chováním nádoru vedly k tomu, že mortalita mužů na karcinom prostaty v populaci se screeningem a bez něj byla srovnatelná.

#### 2.2.1.4. Vybrané populační screeningové programy v ČR

1. Těhotné (viz kap. 17):
  - gestační diabetes (oGTT),
  - vrozené vývojové vady – Downův syndrom, rozštěpové vady CNS.
2. Novorozenecký screening aktuálně zahrnuje 18 onemocnění, mimo jiné to jsou:
  - fenylketonurie,

- cystická fibróza,
  - vrozená hypothyreóza,
  - organické acidurie.
3. Dospělí:
- kolorektální karcinom (okultní krvácení, viz kap. 11.5.6),
  - dyslipidémie (viz kap. 12.1.3.),
  - diabetes mellitus.

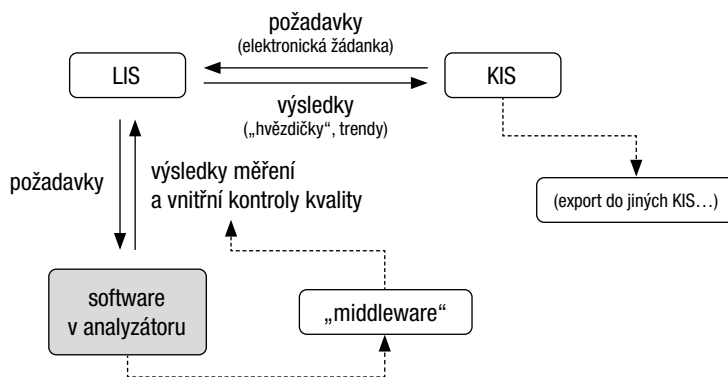
## 2.3. Laboratorní informační systém (LIS)

Softwarové zpracování požadavků na laboratorní vyšetření, komunikaci s analyzátory a automatickou kontrolu produkovaných výsledků zajišťuje laboratorní informační systém (LIS). Může nás například automaticky upozornit na problém v kvalitě vydávaných výsledků (porušení pravidel pro interní kontrolu kvality), podle nastavených kritérií odfiltrovat výsledky vhodné pro revizi analytikem nebo lékařem (klinickým biochemikem) či upozornit na extrémní výsledky, které by měly být bez prodlení prodiskutovány s ošetřujícím personálem (viz dále kap. 2.3.2.). LIS také automaticky porovná naměřený výsledek s referenčním rozmezím a s předchozími hodnotami téhož pacienta. Výsledky porovnání pak prezentuje ve vhodné grafické podobě (např. „hvězdičky“ pro vztah k referenčnímu rozmezí, šipky pro naznačení trendů). Nastavení analýzy trendů (někdy také nazývané „delta check“) může být založené na expertním názoru odborníka nebo např. na

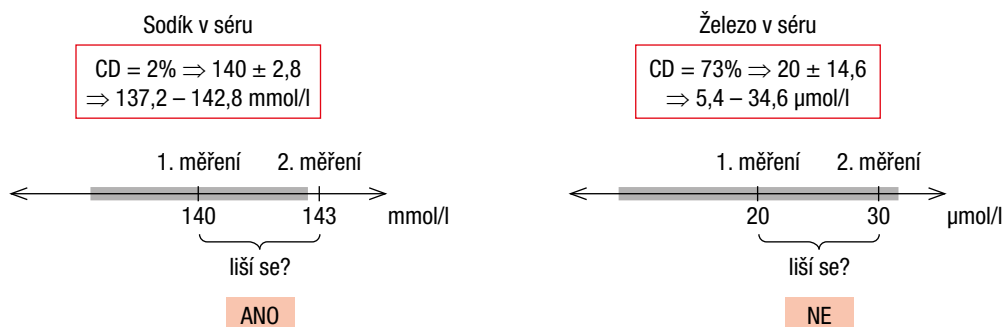
konceptu kritických diferencí (viz níže). LIS také komunikuje s dalšími informačními systémy (obr. 2.13.), zejména s klinickým (nemocničním) informačním systémem (KIS, NIS). Nezastupitelná je také úloha LIS ve sledování průchodu vzorku laboratoří (turn-around time), statistických přehledů (počty vyšetření, vyřízení analyzátorů během dne, činnost pracovníků laboratoře ap.) a vykazování výkonů pro pojišťovny. Nastavení a optimalizace LIS pro potřeby konkrétního pracoviště je obvykle velmi náročná a nikdy nekončící práce. Proto je výběr LIS vhodné plánovat dlouhodobě (obvykle není efektivní měnit LIS častěji než jednou za 5 let).

### 2.3.1. Porovnání dvou po sobě jdoucích měření – kritická diference

Chceme-li formálně zjistit, zda se dvě hodnoty téhož testu, u téhož pacienta naměřené po sobě (v různých časech) významně liší, můžeme použít výpočet **kritické diference** (critical difference – CD, někdy nazývané least significant change – LSC, nebo reference change value – RCV). Ta závisí na analytické preciznosti metody a intraindividuální variabilitě. Čím vyšší jsou hodnoty těchto veličin, tím větší musí být změna, aby byla významná. Je vhodné upozornit, že jde o statistickou významnost (obvykle vyjádřenou s 95% pravděpodobností), ne klinickou (neznamená, že je třeba změnit léčbu). Upozorňuje na to, že ke změně pravděpodobně nedošlo jen vlivem běžné variability výsledků (intraindividuál-



**Obr. 2.13.** Zjednodušené schéma úlohy LIS a KIS v klinické laboratoři. Požadavky od ošetřujícího lékaře jdou např. formou elektronické žádanky z KIS do LIS. LIS komunikuje s analyzátozem a požadavky mu předá. Analyzátor má vlastní obslužný software (ovládání a údržba všech součástí analyzátoru, management vnitřní kontroly kvality). Naměřený výsledek je odeslán zpět do LIS. U složitějších systémů (např. více analyzátorů zapojených v jedné lince, preanalytický modul) je mezi analyzátozem a LIS někdy vymezen další software (tzv. middleware) obvykle dodávaný výrobcem analyzátoru, který komunikaci mezi analyzátozem a LIS zprostředkovává. LIS aplikuje na výsledek nastavená kritéria (porovnání s referenční hodnotou, delta check, kritické hodnoty a další upozornění) a odešle jej do KIS



**Obr. 2.14.** Porovnání kritické diference (CD) u markeru s malou intraindividuální variabilitou (sodík v séru) a velkou intraindividuální variabilitou (železo v séru)

ní variabilita a analytická nepřesnost). Při výpočtu postupujeme obdobně jako při výpočtech nejistoty měření (viz výše):

$$CD (\%) = k \cdot \sqrt{CV_a^2 + CV_i^2}$$

kde  $k$  pro oboustranný 95% interval spolehlivosti je 2,77 ( $\sqrt{1,96 \cdot 2}$ ),  $CV_a$  mezilehlá nepřesnost a  $CV_i$  intraindividuální variabilita.

Existuje i verze výpočtu zahrnující bias – tu bychom použili, pokud by se mezi dvěma měřeními bias měnil (např. výsledky z jiných laboratoří měřené různými metodami).

Obvykle je hlavním vlivem určujícím velikost CD intraindividuální variabilita (viz výše kap. 2.1.1.; obr. 2.14.).

### 2.3.2. Kritická hodnota

Kritické hodnoty jsou dle definice výsledky testů, které významně vybočují z referenčního rozmezí a představují život ohrožující stav (nejlépe definovat jako % pacientů, které zemře, pokud bude kritická mez překročena), pokud rychle (obecně chápeme jako do 24 hodin) nedojde k terapeutickému zásahu (který je možný). Kritické hodnoty jsou určeny na základě potřeb klinických pracovišť a možností laboratoře. Jsou nastaveny tak, aby personál klinických oddělení zbytečně (neodůvodněně) neobtěžovaly a aby nezpomalovaly chod laboratoře. Základním

pravidlem je, že první člověk v laboratoři, který kritickou hodnotu uvidí, ji neprodleně nahlásí (obvykle telefonicky) na příslušné klinické oddělení.

Klasickým příkladem kritické hodnoty je těžká hypoglykémie (např. < 2 mmol/l), kdy k úmrtí nebo těžkému, nevratnému poškození pacienta může dojít během několika minut. Přitom terapeutický zásah je možný a obvykle velmi jednoduchý (podání glukózy např. formou nápoje slazeného glukózou).

### Doporučená literatura

1. Bartoš V, Budina M, Friedecký B, et al. Doporučení k výpočtu nejistot kvantitativních výsledků měření v klinických laboratořích. Pardubice: SEKK 2021. [online]. Dostupné na: [https://www.sekk.cz/infoservis/2021\\_nejistoty\\_doporuceni.pdf](https://www.sekk.cz/infoservis/2021_nejistoty_doporuceni.pdf)
2. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* 2016; 6(11): e012799.
3. International Federation of Clinical Chemistry. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 645–56.
4. Jabor A, Franeková J, Kubíček Z. Principy interpretace laboratorních testů. 2. vyd. Praha: Grada 2020.
5. Marshall WJ, Bangert SK. *Clinical biochemistry: metabolic and clinical aspects*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone 2008.
6. Monaghan PJ, Lord SJ, St John A, et al. Biomarker development targeting unmet clinical needs. *Clin Chim Acta* 2016; 460: 211–219.
7. Plzák Z, Kratochvíla J, Friedecký B, Šprongl L. Doporučení k provádění validace a verifikace postupů laboratorních vyšetření ve zdravotnických laboratořích. [online]. <https://www.cskb.cz/doporuceni>.
8. Walker SW, Beckett GJ, Rae P, Ashby P. *Clinical biochemistry. Lecture notes*. 9th ed. Chichester: John Wiley & Sons 2013.



### 3. PREANALYTICKÉ VLIVY NA VÝSLEDEK LABORATORNÍHO VYŠETŘENÍ

Čas vlastní analýzy tvoří jen menší část z doby, která musí uběhnout od ordinace laboratorního vyšetření až po okamžik, kdy ošetřující lékař dostane jeho výsledek – tzv. **turn-around time, TAT**. Laboratorní vyšetření kromě **analýzy** zahrnuje přípravu pacienta, vlastní odběr, zaslání odebraného materiálu do laboratoře a přípravné práce, ev. skladování před provedením analýzy v laboratoři – tedy fázi **preanalytickou**. Konečnou podobu včetně přenosu k ordinujícímu lékaři dostává výsledek ve fázi **postanalytické** (obr. 3.1).

K ovlivnění výsledku laboratorního vyšetření může dojít ve všech třech fázích. Vlivům a chybám v průběhu vlastní analýzy i postupům minimalizujícím jejich působení se věnujeme v kap 2.1.2. Také v postanalytickém období může být výsledek významně ovlivněn – patří sem zejména chyby při tis-

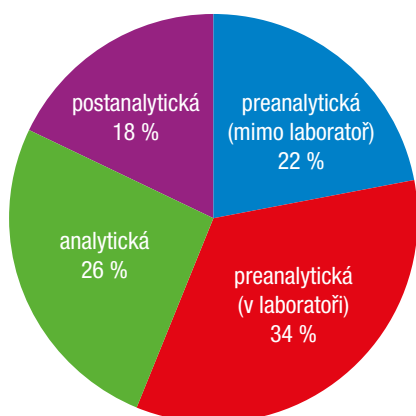
ku a přenosu dat (přepsání, chyba v tisku výsledku, přeslechnutí v telefonu aj.).

Zdaleka nejdůležitější z hlediska možného ovlivnění výsledku je však období preanalytické, které je ze všech fází laboratorního procesu v průměru nejdelší. Uvádí se, že *nerespektování preanalytických vlivů způsobuje chybný výsledek nebo jeho nesprávné hodnocení častěji než analytická chyba*. Zatímco při analýze je pracovní postup řízen zásadami správné laboratorní práce (SLP či GLP – good laboratory practice, viz kap. 26.9.) a je hlídán dobře propracovaným systémem kontroly kvality, je působení vlivů předcházejících analýze méně známé a také méně kontrolované. Značná část preanalytické fáze probíhá mimo laboratoř a pracovníci laboratoře ji mohou ovlivnit jen nepřímo, opakovaným školením a kontrolou. Někdy se definuje pre-preanalytická a post-postanalytická fáze laboratorního vyšetření, které odkazují na indikaci a interpretaci laboratorních nálezů a jim se věnuje kap. 2.

V preanalytickém období mohou výsledek ovlivnit následující faktory:

- osoba pacienta;
- odběr vzorku;
- transport vzorku;
- uchování vzorku před analýzou;
- příprava vzorku ke zpracování.

Cílem této kapitoly je přinést přehled preanalytických vlivů a na příkladech ukázat, jak mohou působit na výsledek laboratorního vyšetření. Přitom je nutné si uvědomit, že někdy vyvolají změnu výsledku a je změřena koncentrace, která u pacienta ve skutečnosti není – výsledek je chybný (např. falešně nízká glukóza ve vzorku, který se k analýze dostal až 8 hodin po odběru). Jindy sice změřená hodnota odpovídá skutečné koncentraci analytu v biologick-



**Obr. 3.1.** Jednotlivé fáze laboratorního vyšetření podle časové náročnosti (průměrné hodnoty)

kém materiálu, ale liší se od běžně očekávaného výsledku; v případě, že bychom nevzali v úvahu preanalytické ovlivnění výsledku, došlo by i v tomto případě k jeho nesprávné interpretaci (např. vzorek ovlivněný infuzí).

S faktory uvedenými ve výčtu preanalytických vlivů na prvních třech místech se setká sestra a lékař klinických oborů, poslední dva se týkají spíše laboratoře. Proto budou prvé tři faktory probírány podrobněji, zatímco zbývající budou zmíněny jen orientačně.

### 3.1. Osoba pacienta

Pod pojmem osoba pacienta si představíme jednak faktory, které nelze ovlivnit, ale při správném hodnocení výsledku je třeba vzít je v úvahu, jednak faktory, které jsou ve většině případů ovlivnitelné a jejichž účinek na laboratorní vyšetření lze eliminovat.

#### 3.1.1. Faktory neovlivnitelné

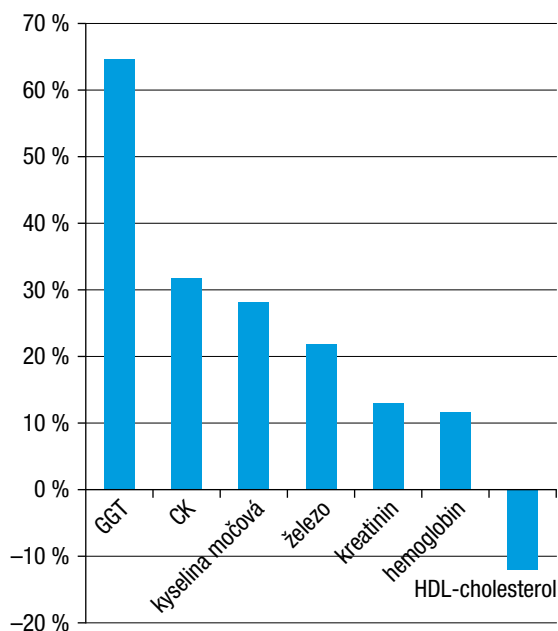
##### 3.1.1.1. Pohlaví

Výsledek většiny laboratorních testů na pohlaví nezávisí, přesto však najdeme řadu metod, u nichž se referenční rozmezí u žen a mužů liší; tento rozdíl je zapotřebí znát pro správné hodnocení výsledku. Příčinou může být např. vliv pohlavních hormonů (HDL-cholesterol) nebo odlišná svalová hmota (kreatinin, kreatinokináza). Snad nejznámějším příkladem jsou parametry červeného krevního obrazu. Obr. 3.2. ukazuje procentuální odchylky hodnoty horní referenční meze některých biochemických metod u mužů a žen.

Nečekané výsledky můžeme očekávat u osob se změněným pohlavím (trans-gender jedinci), kde jsou původní hodnoty silně ovlivněny změnami koncentrace pohlavních hormonů (vymizení účinku hormonů původního pohlaví a vliv suplementace hormonů nově vzniklého pohlaví).

##### 3.1.1.2. Rasa, etnická či sociální skupina obyvatel

Běžně je známá odlišná frekvence výskytu některých onemocnění či distribuce krevních skupin u příslušníků různých ras, i když žijí ve stejném prostředí. Liší se však někdy i hodnotou referenčních mezí některých laboratorních vyšetření. Tak např.



**Obr. 3.2.** Rozdíl referenčních hodnot podle pohlaví (za základ zvoleny hodnoty u žen; pozitivní čísla znamenají vyšší hodnoty u mužů)

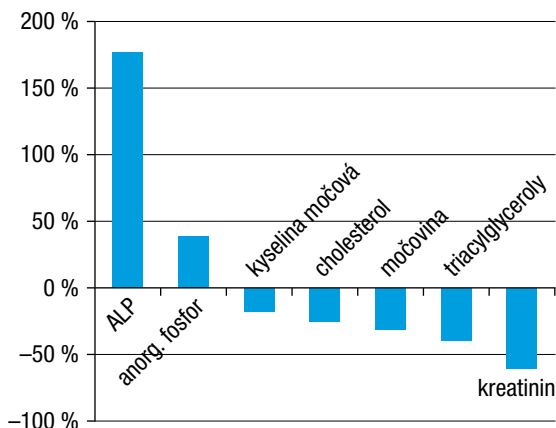
příslušníci negroidní rasy mají významně menší počet granulocytů než běloši; liší se i v referenčních hodnotách dalších testů, jako je amyláza, alkalická fosfatáza, kreatinin a kreatinokináza.

Příslušníci etnických skupin se mohou lišit např. frekvencí určitých genů, a tedy i výskytem dědičných poruch metabolismu. Referenční hodnoty mohou být ovlivněny i stravovacími návyky typickými pro určitou etnickou, či dokonce sociální skupinu obyvatel.

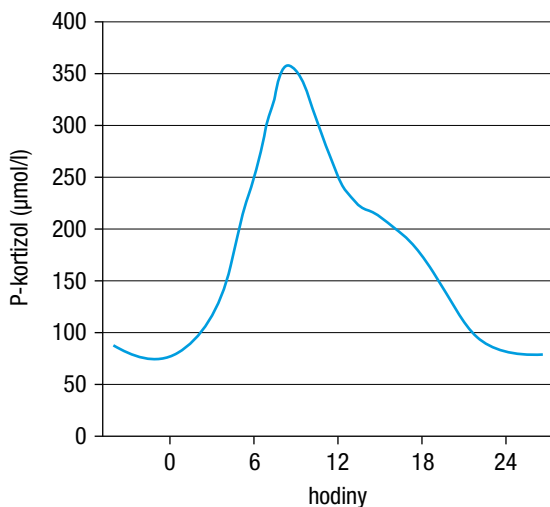
##### 3.1.1.3. Věk

Většina testů má v **dětském věku** nižší horní hranici referenčního rozmezí (obr. 3.3.). U močoviny je příčinou pozitivní dusíková bilance u rostoucího organismu, u kreatininu menší svalová hmota. Vyšší jsou naopak aktivity kyselá a alkalická fosfatázy a koncentrace anorganického fosforu jakožto výraz tvorby kostní tkáně. Výsledky některých laboratorních testů (např. glomerulární filtrace) je nutné u dětí korigovat podle hmotnosti, výšky nebo lépe povrchu těla. V prvním týdnu po narození se u novorozenců setkáváme s fyziologickým ikterem při zvýšené koncentraci nekonjugovaného bilirubinu.

Zcela rozdílné jsou poměry u novorozenců a kojenců; to bude obsahem zvláštní kapitoly (viz kap. 18.1.2.)



**Obr. 3.3.** Příklady metod majících odlišné referenční hodnoty v dětském věku (za základ zvoleny hodnoty u dospělých)



**Obr. 3.4.** Diurnální rytmus v sekreci kortizolu – změny koncentrace v plazmě v průběhu dne

### 3.1.1.4. Cyklické změny

Diurnální rytmus je běžně známý např. u kortizolu (obr. 3.4.), v měsíčním rytmu jsou vylučovány ženské pohlavní hormony. Není však již v obecném povědomí, že dennímu rytmu podléhají i koncentrace některých jiných analytů (tab. 3.1.).

### 3.1.1.5. Gravidita

Během gravidity se v krvi, ev. v moči matky objevují bílkoviny i jiné látky produkované trofoblastem nebo orgány plodu (hCG,  $\alpha_1$ -fetoprotein, placentární alkalická fosfatáza, estrogeny a jejich metabolity atd.). Hormonální vlivy se však uplatní i u některých běžných metabolitů. Tak v posledním trimestru stoupá cholesterolemie. Vlivem hemodiluce klesá u těhotných koncentrace hemoglobinu a sérového albuminu. Zvýšený průtok krve ledvinami vede k vzestupu glomerulární filtrace; tím vysvětlíme např. pokles koncentrace kreatininu i močoviny v séru. Podrobnosti a další změny jsou uvedeny v kap. 17.

### 3.1.1.6. Současně probíhající jiná nemoc

Chybějí-li údaje o pacientovi, což bývá zejména u akutních stavů, může se lékař setkat s výsledky, které jsou ovlivněny jinou současně probíhající chorobou, než pro kterou je nemocný vyšetřován. Tak u pacienta s rhabdomyolýzou po nadměrné fyzické zátěži najdeme poměr aminotransferáz jako u těžkého poškození jater, renální insuficience vyvolá vzestup sérové koncentrace  $\beta_2$ -mikroglobulinu jako u mnohočetného myelomu, u pacienta s aktivní revmatoidní artritidou je zvýšená hodnota C-reaktivního proteinu atd. Pozitivita uvedených testů při neznalosti základního onemocnění může vést k nesprávným závěrům.

### 3.1.1.7. Biologický poločas stanovované látky

Biologický poločas je nutné brát v úvahu vždy v případech, kdy se jedná o akutní nebo měnící se stav.

**Tab. 3.1.** Příklady některých laboratorních metod, jejichž výsledky podléhají diurnálnímu rytmu

Analýza	Maximum	Minimum	Rozdíl v %	Příčina
kreatinin	večer	ráno	až 50	fyzická aktivita
glomerulární filtrace	ráno	večer	10	cirkulační změny
železo	6–9 h	22–24 h	25 (až 100)	neznámá; někdy inverzní rytmus
celková bílkovina	ráno	večer	až 30	hemokoncentrace ráno
hemoglobin	ráno	večer	15–30	hemokoncentrace ráno
draslík	6–9 h	18–24 h	10	neznámá

Tak při hodnocení dlouhotrvající malnutrice lze užít kterýkoli z bílkovinných negativních reaktantů, tedy i např. albumin s relativně dlouhým biologickým poločasem. U akutních stavů se musíme orientovat podle bílkovin s krátkým biologickým poločasem, jako je transferin, a zejména prealbumin.

Znalost rychlosti vylučování látky z organismu má velký význam při hodnocení hladin léků a toxických látek; zde se hovoří o **poločasu eliminace xenobiotika**.

### 3.1.1.8. Způsob stanovení referenčních hodnot

Distribuce výsledků každého vyšetření v referenční populaci a způsob stanovení referenčních mezí, který je v podstatě založen na principech pravděpodobnosti, vedou nutně k tomu, že dané množství zdravých jedinců (obvykle 5 %) má hodnoty ležící mimo referenční rozmezí. Ošetřující lékař má někdy tendenci všechny hodnoty ležící mimo uvedené rozmezí považovat za patologické; podrobnější údaje o této problematice jsou v kap. 2.1.1.1.

## 3.1.2. Faktory ovlivnitelné

Všechny níže uvedené faktory nejsou samozřejmě ovlivnitelné ve všech případech. Při plánovaném odběru krve se dostaví pacient po patřičném lačnění a období tělesného klidu; to však nemůže být vždy dodrženo u akutních stavů. Stejně tak nelze vždy eliminovat jistý stupeň psychického stresu či u silného kuřáka vliv kouření.

### 3.1.2.1. Fyzická aktivita

Fyzická aktivita způsobuje **následující změny**:

- přesun tekutiny z intravazálního do intersticiálního prostoru (dochází proto k hemokoncentraci a v séru stoupá koncentrace celkové bílkoviny a látek vázaných na bílkovinu, hemoglobinu a hodnota hematokritu);
- uvolnění svalových bílkovin do krevního oběhu (stoupá aktivita CK, AST, LD, koncentrace myoglobinu);
- při anaerobní zátěži klesá pH a stoupá koncentrace laktátu v krvi;
- vlivem centralizace krevního oběhu klesá glomerulární filtrace, stoupá močovina, objevuje se proteinurie, erytrocyturie, cylindrurie, klesá poměr  $U\text{-Na}^+/U\text{-K}^+$  jako známka sekundárního hyperaldosteronismu;

- metabolické změny (klesá sérová koncentrace triacylglycerolů, stoupá HDL-cholesterol a volné mastné kyseliny; glykémie zprvu stoupá, později při vyčerpání glykogenových zásob klesá a dochází ke ketonémii a ketonurii);

- mění se koncentrace mnohých hormonů.

Je zapotřebí si uvědomit, že velikost změn závisí na řadě faktorů, jako je **délka zátěže**, **intenzita zátěže** (aerobní, anaerobní) či **trénovanost jedince**.

Po skončení zátěže dochází k normalizaci různou rychlostí (CK za 3–5 dní, laktát za několik desítek minut). Za velkou fyzickou námahu lze považovat např. i zvýšené dechové úsilí ortopedického pacienta, křečové stavy ap.

### 3.1.2.2. Psychický stres

Psychický stres doprovází závažnější onemocnění, lékařský výkon nebo třeba jen odběr krve – zejména u dětí či anxiózních pacientů. Projevuje se vyplavením hormonů kůry i dřeně nadledvin a jejich metabolickými účinky, např. hyperglykémii, vzestupem koncentrace volných mastných kyselin ap. Může ovlivňovat funkční zkoušky ledvin. Hyperventilace spojená s psychickým stresem může vést k respirační alkalóze.

### 3.1.2.3. Vliv potravy, alkoholu a tekutin

**Není-li odběr krve proveden nalačno**, můžeme pozorovat následující změny:

- hyperglykémii;
- hypertriacylglycerolémii (lipemické neboli chylózní sérum ruší řadu testů i z analytického hlediska);
- vzestup koncentrace volných mastných kyselin a změny ve spektru lipoproteinů; hladina cholesterolu je ovlivněna jen málo;
- vzestup močoviny a kyseliny močové v séru, zejména po nadměrném příjmu bílkovin a nukleových kyselin;
- vzestup aktivity ALP u pacientů s krevní skupinou 0 Lewis-pozitivní po tučném jídle;
- pokles anorganického fosforu.

Uvedené změny přetrvávají různě dlouho: glykémie se u zdravého člověka normalizuje do dvou hodin, u diabetika přetrvává zvýšení déle; chylózní sérum se vyčeří za několik hodin. Před odběrem na stanovení lipidů v krevním séru je vyžadováno 12hodinové lačnění; někteří odborníci však naopak doporučují hodnotit lipidové parametry bez lačnění (podrobněji viz kap. 12.1.3.).

**Strava** samozřejmě ovlivňuje i pH moči a její další komponenty. Zelenina a ovoce moč alkalizují,

maso a tučná strava acidifikují. Koncentrace sodíku a jiných minerálů v moči je dána mj. velikostí jejich přívodu (a také ev. jejich extrarenálními ztrátami, např. trávicím traktem). **Příjem tekutin** se projeví u pacientů různou hustotou moči, ale i změnou koncentrace některých látek v séru: tak pacient, který jde na odběr krve a od večera nejí a nepije, může mít známky hemokonzentrace (vzestup koncentrace celkové bílkoviny, hemoglobinu a hematokritu, někdy dokonce i mírný vzestup koncentrace močoviny v séru).

Některá biochemická vyšetření vyžadují dodržení dietních opatření, aby nebyl test rušen. Každá laboratoř by tyto požadavky měla poskytnout uživateli v laboratorní příručce.

**Deficit vitaminů** může vést k chybění koenzymu, a tím snížení aktivity příslušného enzymu, není-li do reakční směsi hotový koenzym přidáván. Tak např. deficit vitamínu B<sub>6</sub> může mít za následek snížení aktivity aminotransferáz, nedostatek vitamínu B<sub>12</sub> nebo kyseliny listové má za následek nárůst koncentrace homocysteinu v séru pro poruchu jeho přeměny na methionin (viz kap. 12.7.4.).

Před biochemickým vyšetřením by neměl pacient 24 h přijímat **alkohol**. V opačném případě můžeme pozorovat:

- zvýšenou hladinu triacylglycerolů;
- uvolnění jaterních enzymů do krve (zejména ALT);
- ovlivnění metabolismu glukózy (sklon k hypoglykémii);
- poruchu renálního vylučování kyseliny močové s následnou hyperurikémií;
- zvýšenou osmolalitu krevního séra.

Výsledky laboratorních vyšetření mohou ovlivnit rovněž dlouhodobé stravovací návyky. Je např. známo, že přísní vegetariáni (vegani) mají nízkou koncentraci cholesterolu a triacylglycerolů v séru, vzácná u nich není ani hypoproteinémie, deficit vitamínu B<sub>12</sub> u nich vyvolává hyperhomocysteinémii.

### 3.1.2.4. Kouření

Kouření výrazně zvyšuje podíl karboxylhemoglobinu, vzácné nejsou jeho hodnoty mezi 10–15 %. Množství parametrů je ovlivněno méně významně (v rozmezí ± 10 %). Kuřáci mívají vyšší hladinu fibrinogenu, hemoglobinu a karcinoembryonálního antigenu. Kouření může ovlivnit i rychlost metabolisme léků (teofylin). Prostřednictvím volných radikálů zvyšuje kouření oxidaci LDL a snižuje koncentraci vitamínu C.

### 3.1.2.5. Léky

Podávání léků může ovlivňovat biochemická vyšetření dvojím způsobem:

- **působí na metabolismus stanovované látky** (mění jeho rychlost např. indukci syntézy, či naopak inhibicí enzymů, ovlivňují vazbu na transportní bílkovinu, ACE-inhibitory či antagonisté aldosteronu zvyšují kalémií ap.);
- **ruší (interferují) při vlastní chemické reakci**; klasickým příkladem je maskování přítomnosti krve v moči kyselinou askorbovou při vyšetření diagnostickým proužkem; její vliv na stanovení glukózy je v poslední době výrobcí proužků eliminován. Dalším příkladem je interference analgetika metamizolu či katecholaminů ve všech spektrofotometrických stanoveních, kde se zabarvení vyvíjí v reakci katalyzované peroxidázou; patří sem enzymové stanovení celé řady substrátů. Nejvíce se však projeví tam, kde je očekávaná koncentrace relativně nízká (kreatinin, kyselina močová) a kde je krev odebrána z kanyly, kterou je lék podáván. Výsledkem této interference je falešně nižší naměřená koncentrace uvedených látek.

Jako léky se mohou podávat i stanovované látky (infuze roztoku glukózy, aminokyselin, minerálů či tukových emulzí). Při nepřiměřené rychlosti infuze může být jejich koncentrace v krvi ovlivněna, i když byl náběr proveden z jiné žíly; vždyť např. koncentrace glukózy jen v izotonickém (5%) roztoku je 278 mmol/l!

### 3.1.2.6. Operace

Biochemické testy může ovlivnit:

- podané anestetikum (hepatotoxicita);
- řez svalovou tkání a její zhmoždění (vzestup aktivity CK, AST, koncentrace myoglobinu);
- hormonální odpověď na stres ovlivňuje prostřednictvím hormonů dřeně a kůry nadledvin řadu metabolických dějů včetně vzestupu koncentrace bílkovin akutní fáze.

## 3.2. Odběr vzorku

Záleží na poloze pacienta při odběru a určitou dobu před ním a druhu odebrané krve. Výsledek mohou ovlivnit i přídavky k odebrané krvi a nevhodný druh odběrové nádoby.

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázkou z knihy ***Klinická biochemie***.  
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.