

ULOGA LABORATORIJSKE MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA U ZDRAVSTVENOJ SLUŽBI

Nada Majkić-Singh

Institut za medicinsku biohemiju, Farmaceutski fakultet i Klinički centar Srbije, Beograd

Kratak sadržaj: Laboratorijska medicina zasnovana na dokazima (eng. evidence-based laboratory medicine, EBLM) koristi najbolje dokaze koji se dobijaju u vidu rezultata laboratorijskih testova da bi se donele odluke o zbrinjavanju svakog pojedinačnog pacijenta. Ovaj pristup je moguć jedino na osnovu objedinjavanja laboratorijskih i kliničkih iskustava o načinu lečenja koja proizilaze iz sistematskih istraživanja u ovim oblastima. To znači da se definicija EBLM zasniva na dva elementa: iskustvu i dokazima koji potiču iz sistematskih istraživanja. Mada izraz *medicina zasnovana na dokazima* (eng. evidence-based medicine, EBM) potiče sa kanadskog Mc Master univerziteta od grupe koju je predvodio Dr Garad Guyatt, mnogi polažu pravo na kreiranje ovog izraza i njegove suštine. Shodno ovome, brojni su faktori koji su poslednjih 30 godina uticali na formiranje mišljenja i pokreta poznatog pod imenom i skraćenicom EBM. Jedan od faktora je da se svaki lekar susreće s brojnim medicinskim informacijama koje potiču iz različitih izvora, drugi faktor je globalni fenomen povećavanja troškova lečenja, a treći je da su pacijenti danas i sami dovoljno edukovani da zahtevaju najbolju dijagnostiku i lečenje. To znači da se *medicina* koja se zasniva na dokazima mora oslanjati na sve tri napred navedene pretpostavke. Protokoli koji se pripremaju za lečenje obolelih moraju uzeti u obzir efikasnost i efektivnost zdravstvene službe. Da bi se ovo ostvarilo laboratorijski stručnjaci moraju pažljivo odabirati laboratorijske testove, pomoću kojih će se dobiti najviše kliničkih informacija. Prema tome, *laboratorijska medicina zasnovana na dokazima* ima za cilj da podržava kliničku dijagnozu i zbrinjavanje oboljenja primenom novih znanja koja dovode do standardne procedure koja će omogućiti laboratorijsko ispitivanje. U laboratorijskoj medicini broj testova se stalno povećava; uvode se novi testovi, međutim stari testovi se retko skidaju s programa. S obzirom na to da su troškovi zdravstvenih fondova ograničeni, to nameće potrebu izbora onih testova koji će pružiti najviše dijagnostičkih informacija. One moraju biti zasnovane i proizvedene u laboratoriji koja je osigurala dobru laboratorijsku praksu u pre-analitičkoj, post-analitičkoj i analitičkoj fazi laboratorijskog dijagnostičkog procesa. Shodno navedenom ovde se opisuje izbor, metodologija i faze *laboratorijske medicine zasnovane na dokazima*.

Ključne reči: medicina zasnovana na dokazima, laboratorijska medicina zasnovana na dokazima.

Uvod

Poslednjih 30 godina formira se mišljenje i pokret poznat pod imenom »Evidence-Based Medicine« (EBM) što bi u prevodu značilo »medicina zasnovana na dokazima«. Na formiranje navedene filozofije uticalo je više faktora, među kojima svakako i činjenica da se svaki lekar može susresti sa preko 30 000 biomedicinskih časopisa i preko 17 000 novih medicinskih knjiga godišnje (1), a da pri tom nema niti vremena ni mogućnosti da se sa svakim od njih upozna, pa niti iz svoje specijalizovane oblasti. Primera radi samo u 1992. godini u preko 20 časopisa iz engleskog govornog područja objavljeno je preko 6000 radova iz oblasti interne medicine odraslih, što bi značilo da je svaki lekar trebao da pročita dnevno najmanje 17 članaka samo iz oblasti interne medicine (2).

Drugi faktor koji je uticao na formiranje EBM mišljenja svakako je globalni fenomen povećavanja troškova zdravstvene zaštite, što je dovelo do rigorozne kontrole istih i samim tim napora da se maksimalno najbolji efekat postigne sa određenim resursima. Naime, zdravstvena služba je stalno podvrgnuta tzv. »cost-benefit analysis«. Treći značajan faktor su zahtevi pacijenata koji su danas upućeni i imaju dovoljno znanja i informacija sa elektronskih medija da bi zahtevali najbolju dijagnostiku i terapiju i u što je moguće kraćem roku. To znači da se *medicina zasnovana na dokazima* mora oslanjati na sve tri napred navedene

* Rad izložen kao uvodni na 13-om kongresu medicinske biohemije i laboratorijske medicine, 14-18 maj, Niš.
Invited paper held on 13th Congress of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine, May 14-18, Niš, Yugoslavia.

pretpostavke, a protokoli koji se pripremaju za lečenje obolelih moraju uzimati u obzir efikasnost i efektivnost zdravstvene službe u celini.

Mada izraz *medicina zanovana na dokazima* potiče sa kanadskog Mc Master univerziteta od grupe koju je predvodio Dr Garad Guyatt mnogi polažu pravo na kreiranje ovog izraza i njegove suštine. Smatra se da je Pariz iz 19. veka filozofski izvor ovog izraza (4), mada se kao početak može obeležiti i 1769. godina kada je Morgagnini primenio autopsiju za proučavanje oboljenja (5). Takođe je u Parizu u 17. veku uočeno da su oni pacijenti kojima je primenjeno iskrvavljenje kao deo tretmana kolere imali mnogo veću smrtnost od onih kod kojih nije primenjen ovaj postupak. Ako bi se tragalo dublje u istoriju za filozofskim izvorima primene dokaza u istraživanjima došlo bi se do perioda vladavine kineskog cara Qianlong-a (6). Metod »kaozheng« (praktikovanje očiglednog istraživanja) je korišćen pri interpretaciji drevnih Konfučijevih tekstova.

Definicija i cilj EBM i EBLM

Današnja generalno prihvaćena definicija EBM koju su dali Sackett i sar. (7) govori o »savesnoj, tačnoj i razumnoj primeni trenutno najboljih dokaza za donošenje odluke pri zbrinjavanju pacijenata« (eng. »*the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decisions about the care of individual patients*«).

Navedena definicija *medicine zasnovane na dokazima (EBM)* profesora Davida Sackett-a i njegovih saradnika specifično uključuje patološka i dijagnostička ispitivanja, s obzirom na to da značajno doprinose dijagnostičkom pristupu u celini. To znači da primena EBM zahteva integraciju individualne kliničke ekspertize s najboljim raspoloživim spoljnim kliničkim dokazima iz sistematskog istraživanja.

Navedena definicija može se direktno primeniti i na laboratorijsku medicinu uzimajući u obzir da je zahtev za dijagnostičkim ispitivanjem deo procesa pri donošenju odluke, kao i da ova vrsta dijagnostike stalno podleže preispitivanju nivoa kvaliteta, naročito ako su u pitanju novi testovi. Treba naglasiti da je primena dijagnostičkih testova uvek interventna (8). Naime, dijagnostički test treba zahtevati onda kada je pitanje postavljeno i kada je očigledno da bi dobijeni rezultat pružio odgovor na postavljeno pitanje. Postoji više razloga zbog kojih lekar zahteva dijagnostičko laboratorijsko ispitivanje (9); u svakom slučaju priroda postavljenog pitanja i donošenje zaključka najčešće zavisi od kliničke slike pacijenta.

Susret između pacijenta i lekara je direktan, dok su laboratorijski stručnjaci u dijagnostički proces uključeni indirektno. Međutim i jedni i drugi imaju zadatak da primenom najboljih medicinskih dokaza pomognu pacijentu do izlečenja (6). Da bi se ovo ostvarilo laboratorijski stručnjaci moraju pažljivo odabirati labora-

torijske testove, pomoću kojih će se dobiti najviše kliničkih informacija. Prema tome i *laboratorijska medicina zasnovana na dokazima* (eng. *evidence-based laboratory medicine, EBLM*) ima za cilj da podržava kliničku dijagnozu i zbrinjavanje oboljenja primenom novih znanja koja dovode do standardne procedure koja će omogućiti najbolje laboratorijsko ispitivanje. Dobijanje najboljih mogućih rezultata laboratorijskih ispitivanja omogućiće lekarima da uspešno donose dijagnostičke, prognostičke i terapijske odluke.

Mogućnosti stalnog poboljšanja kvaliteta lečenja

S obzirom na to da je cilj postizanje najbolje kliničke odluke za svakog pacijenta, primenom sistema kvaliteta uvek će se preispitivati da li je sprovođenje zdravstvene nege odgovarajuće, efikasno i efektivno. Ova tri zahteva se mogu ostvariti primenom kliničkih protokola i uputstava, kao i merenjem samog ishoda (10).

Klinički protokoli su sistematski razvijena uputstva pomoću kojih lekar ostvaruje brigu o pacijentu pod specifičnim kliničkim okolnostima (11). Protokol ima za cilj da ukaže kako pacijenta treba tretirati, kao i da omogući ostvarivanje veće konzistentnosti u zdravstvenoj službi. Zato je proces razvoja protokola veoma značajan i isti mora biti primenljiv na kliničku praksu (12). Klinička uputstva izrađuju eksperti, s ciljem opšte primene. Uputstva će biti primenljivija ukoliko sadrže potvrđene činjenice. Međutim, protokoli nisu »kuvari u medicini«, već dozvoljavaju odgovarajuću kliničku slobodu (13, 14).

Protokoli za lečenje većine oboljenja moraju biti ugrađeni u strukturu procesa lečenja. Ako se pri tom postupak lečenja ne sprovede optimalno (npr. suviše rano ili suviše kasno), čak i najbolji protokoli biće neefikasni i neefektivni. Iz ovog razloga svaki stupanj u zbrinjavanju bolesnika treba da bude standardizovan kako bi se postigao najbolji rezultat. Dokument koji opisuje *zdravstvenu mapu (care map)* najčešće je u vidu rešetke u kojoj je svaka kategorija lečenja definisana specifičnim vremenskim segmentom, obično u danima (15). Značajna komponenta u šemi lečenja je tzv. *obrtno vreme izvođenja laboratorijskog testa* (eng. *turaround time, TAT*), koje se računa od momenta kada lekar odluči da zatraži određenu laboratorijsku analizu do dobijanja rezultata iz laboratorije. Iz ovog razloga laboratorija mora da osigura dobru laboratorijsku praksu u *pre-analitičkoj, analitičkoj i post-analitičkoj fazi* laboratorijskog dijagnostičkog procesa.

Da bi se postizalo stalno poboljšanje procesa lečenja, neophodno je praćenje primene i obnavljanje kliničkih protokola, odnosno merenje rezultata ishoda njihove primene. Sprovedene su brojne velike i skupe kliničke studije u kojima je procenjivan ishod lečenja infarkta miokarda, mortaliteta, i nivoa komplikacija.

Tabela I Glavni pritisci na zdravstveni sistem koji zahtevaju u praksi lečenje zasnovano na dokazima

Povećanje inovacija	Nove tehnologije
Povećano znanje	Novi tretmani, dijagnostika i racionalizacija
Populacione promene	Starost populacije, socijalne promene
Povećano opterećenje	Više pacijenata, više složenih ispitivanja
Povećani troškovi	Troškovi plata, troškovi lekova
Očekivanja pacijenata	Povećano znanje (npr. sa Interneta), povećana zakonska zaštita

Brojne studije koje su preporučivale potrebu snižavanja koncentracije holesterola u krvi, među njima i Skandinavska Simvastatin studija (16), pokazale su da je usled ovog efekta značajno smanjena smrtnost od srčanog infarkta, potreba za revaskularizacijom, smrtnost od ishemijskih srčanih oboljenja i celokupna smrtnost.

Neophodno je i sistematsko ispitivanje primene medicinske tehnologije kao potpore za donošenje ispravnih zaključaka u svrhu lečenja. Pod medicinskom tehnologijom podrazumevaju se i dajagnostička sredstva kao što su testovi, a pri proceni iste treba ostvariti sledeće ključne principe: partnerstvo (dofinisanje odnosa proizvođača, distributera i korisnika), naučnu zasnovanost prema najvišim standardima, efektivnost, raspoloživost svima zainteresovanim itd. Usled navedenog, stalno se vrši pritisak na zdravstveni sistem da uvodi nove tehnologije, što utiče na povećanje troškova, koje s druge strane treba ograničavati. Iz ovog razloga postavlja se pitanje da li će ovo uticati na kvalitet lečenja (v. Tabelu I) (17).

Napred navedeni pritisci na zdravstveni sistem utiču na stalnu proveru komeptentnosti zdravstvene službe, ali i na političke odluke o smanjenju troškova zdravstvene službe a samim tim i laboratorijske službe (18). Ovo potstiče laboratorijske stručnjake da stalno preispituju nove tehnologije radi uvođenja u svakodnevnu praksu.

Primena laboratorijske medicine zasnovane na dokazima

Primena laboratorijske medicine zasnovane na dokazima ima četiri dimenzije:

1. identifikaciju pitanja,
2. kritičku procenu najboljeg raspoloživog dokaza, shodno principima procene laboratorijske opreme,
3. implementaciju najbolje prakse, i
4. održavanje najbolje prakse shodno kliničkoj potrebi (19).

Napred navedeni principi ostvaruju se kao kon-

tinuirani proces, a brojne su publikacije koje ukazuju na načine evaluacije medicinskog postupka (20, 21) pa i specifično dijagnostičkog testa. Naime, sistematskim preispitvanjem dijagnostičkih testova dolazi se do kritičkog mišljenja o tome da li je neki test verodostojan dokaz u postupku lečenja pacijenta (22-25).

Polazna tačka je *identifikacija kliničkog pitanja* koje se postavlja laboratoriji. Sposobnost da se pomoću rezultata ispitivanja donese odluka je prema tome ishod, odnosno rezultat. Brojni su primeri koji mogu da ilustruju ovaj stav, međutim test ne može uvek da posluži za *potvrdu* (»rule in«), odnosno za isključenje (»rule out«) odluke. Na primer, smatra se da se miogloblin može koristiti za »isključenje« infarkta miokarda, ali ne i za »potvrdu« (26), zbog njegove loše tkivne specifičnosti. Takođe je činjenica da je određivanje serumskog cistatina C u korelaciji s referentnim kreatinin klirensom, ali nema dokaza da njegovo određivanje ima više kliničkih prednosti (27).

Dokaz o izvodljivosti dijagnostičkog testa može da se posmatra preko hijerarhije niza elemeneta koji su značajni za donošenje odluke. Naime, tehnička i dijagnostička izvodljivost omogućavaju odgovarajući klinički pristup (dijagnostika, terapija i zdravstveni ishod) koji zavisi od organizacionog pristupa i odgovarajuće cene za postizanje efektivnosti, a što sve skupa omogućava donošenje odgovarajućih odluka pri lečenju. Ovaj pristup su prvi put primenili Fryback i Thornbury (28) za dijagnostičke testove, a kasnije je primenjen i u radiologiji (29).

Prema tome, osnova bilo kog dokaza je *tehnička izvodljivost*, koja značajno utiče na dijagnostičku izvodljivost. Na primenu testa takođe utiču: preciznost, tačnost, analitički opseg, i interferencije kao i drugi pre-analitički faktori kao što su biološke varijacije i stabilnost uzorka.

Treba naglasiti da laboratorijski stručnjaci krajnje dobro mogu da procene tehničke karakteristike, međutim problemi oko pre-analitičkih faktora su lošije dokumentovani (30). Tako pre-analitički faktori mogu da ograniče primenu testa u rutinskoj praksi (npr. biološka varijacija markera resorpcije kosti).

Dijagnostička izvodljivost znači procenu *osetljivosti testa*, koja odgovara broju osoba za koje je tačno moguće utvrditi pomoću testa da su obbolele, odnosno *specifičnost testa* koja odgovara broju osoba za koje je pomoću testa moguće tačno utvrditi da nemaju oboljenje.

Klinička korisnost testa i njegov doprinos postavljanju dijagnoze je najveći izazov; pretraživanjem literature može se videti da se najveći broj radova o primeni dijagnostičkih testova bavi tehničkim i dijagnostičkim karakteristikama; mnogo je manje onih koji govore o kliničkoj primeni (31).

Klinička korisnost testa ili procedure mora obuhvatiti efekte primene testa na: a) dijagnostičku strategiju, tj. uporedivost sa drugim testovima radi poboljš-

šanja dijagnostičke izvodljivosti; b) terapijsku strategiju, tj. primenu terapije, optimizaciju terapije, izbegavanje štetnosti; i c) zdravstveni ishod. Tako npr. otkrivanje mikroalbuminurije shodno napred navedenom znači:

- a) rano otkrivanje dijabetične nefropatije,
- b) bolje praćenje dijabetesa i pratećih promena npr. hipertenzije i
- c) smanjenje brzine razvoja oštećenja bubrega.

Organizaciona efikasnost uključuje više faktora, ali svakako niz posupaka u ovoj oblasti može da dovede do skraćivanja lečenja i smanjenja neopohodnih troškova.

Shodno izloženom može se zaključiti da ishod pri evaluaciji nekog testa mora da da jasnu sliku o njegovoj prednosti, kao i da početnom tačkom mora da bude jasno definisano pitanje na koje test treba da da odgovor. Mada validacija svakog novog testa zahteva primarno istraživanje, dodatne podatke svakako će obezbediti prikupljanje istih iz više studija sistematskim pregledanjem literature. Prednosti sistematskog pregleda literaturnih podataka sastoje se u razmatranju velikog broja podataka, što umanjuje efekte odstupanja (bias) koje je izraženo kod pojedinačnih studija, a čime se povećava uverljivost rezultata. Sistematskim preglednim pristupom raspoloživim podacima primenom meta-analize identifikuju se metodološki nedostaci (32), a primenom ROC krive utvrđuje se potencijalni nivo značajnosti testa (33). Prema tome sistematski pregled raspoloživih podataka pruža sledeće pogodnosti:

- integriše informacije,
- dovodi podatke na nivo značajnosti,
- identifikuje ograničenosti metodologije,
- umanjuje efekte nagiba (odstupanja),
- ograničava mnogobrojna proučavanja,
- povećava poverljivost u celokupni rezultat,
- smanjuje vreme između otkrivanja i primene,
- uspostavlja generalizovane podatke,
- identifikuje uzroke nekonzistentnosti,
- identifikuje nova istraživačka pitanja

Ključni kriterijumi kojima se postiže dobar kvalitet laboratorijskih dokaza su sledeći:

1. eksplicitna identifikacija pitanja,
2. odgovarajući odabir pacijenata i ispitivanja,
3. primena referentnog standarda na pacijente i kontrole,
4. primena pogodnog postupka merenja,
5. slepo poređenje metode prema referentnoj metodi
6. isključenje nejasnih odstupanja, i
7. opis metodologije koja se može reprodukovati.

Brojne su publikacije koje opisuju način identifikovanja laboratorijskih postupaka koji će pružiti prihvatljiv medicinski dokaz i bez velikog odstupanja (34

37). U ovim ispitivanjima veoma je značaj način izbora populacije za ispitivanje, koja mora da bude relevantna za postavljeno pitanje. Zatim je značajan dizajn eksperimentalnog ispitivanja, odnosno način na koji će rezultati biti interpretirani. Treba znati da će dijagnostička tačnost testa biti procenjena ako se oboleli porede prema potpuno zdravim osobama (37). Odstupanje (bias) takođe može da se unese ako pacijenti pri kliničkom ispitivanju (trial) nisu birani nasumice ili ako su neki pacijenti isključivani iz ispitivanja. Tako je Lijmer sa sar. (38) pri proučavanju odstupanja (bias) u 11 meta-analiza u 218 studija dijagnostičkih testova našao da se najveći efekat na dijagnostičku tačnost događa u kontrolisanim studijama u kojima su srednji slučajevi koje je bilo teško dijagnostikovati isključivani što je dovelo do procenivanja osetljivosti i specifičnosti određivanja.

Pri proceni dijagnostičke izvodljivosti testa treba koristiti pouzdanu referentnu metodu i to za ispitivanu i kontrolnu populaciju. Tako je pri ispitivanju novog biohemijjskog markera za dijagnostikovanje infarkta miokarda, osim drugih korišćena autopsija kao ultimativna referentna procedura (39).

Prema tome, može se zaključiti da će samo stalno preispitivanje (40) dovesti do takvog postupka koji će poslužiti kao dijagnostičko sredstvo u oblasti laboratorijske medicine zasnovane na dokazima. Osiguranje kruga kvaliteta omogućuje istraživanje i razvoj, stalna edukacija, osiguranje kvaliteta i stalno preispitivanje (41). Sprovođenje ovog cilja, odnosno održavanje visokog kvaliteta laboratorijskih usluga omogućuje povezivanje s drugim krugom koji će obezbediti odgovarajuća materijalna sredstva, odnosno vrednost uložene rada. Iz ovog razloga u laboratorijskoj medicini se sprovode principi menadžmenta kvalitetom i laboratorijske akreditacije (42-45).

Standari za opisivanje dijagnostičkog testa

Shodno napred izloženom može se utvrditi da postoji sedam metodoloških standarda koji se moraju primeniti na neki dijagnostički test (46). Njihovo najkraće značenje opisano je u tabeli II.

Detaljniji opis značenja navedenih standarda je sledeći:

1. *Sastav populacije*. Osetljivost i specifičnost testa zavisi od karakteristika proučavane populacije. Izmena populacije izmieniće vrednosti testa. Kako se većina testova procenjuje na populaciji s teškim oboljenjima, nađene vrednosti za osetljivost i specifičnost mogu biti nepodesne za manje teška oboljenja. Da bi zahtev ovog standarda bio dostignut u izveštajima moraju da se navedu najmanje tri od sledeća četiri kriterijuma: starost, pol, kratak prikaz kliničkih simptoma i/ili stupnjeva oboljenja, i odgovarajući kriterijumi za odabir ispitanika.

Tabela II Sedam standarda koji karakterišu dijagnostičke testove (46)

Standard	Značenje
Sastav populacije	Osetljivost i specifičnost testa zavisi od karakteristika proučavane populacije
Podgrupe	Uspešna primena testa zavisi od okarakterisane tačnosti koja se odnosi na individualne podgrupe pacijenata
Izbegavanje završnog odstupanja	Javlja se pri tvrdnji da su pacijenti s pozitivnim ili negativnim rezultatom dijagnostičkog testa potvrđeni zlatnom standardnom procedurom
Izbegavanje biasa iz preglednog članka	Može se izbeći ako rezultate testa interpretiraju odvojene osobe koje međusobno ne znaju rezultate
Preciznost rezultata za tačnost testa	Stabilnost osetljivosti i specifičnosti zavise od broja ispitanih pacijenata; moraju se navesti granice pouzdanosti
Prezentacija neodređenih rezultata testa	Frekvencija ovakvih rezultata i kako su korišćeni pri računanju
Reproducibilnost testa	Test ne mora uvek da daje iste rezultate; razlozi i jačina ovog efekta moraju biti ispitani

- 2. Odgovarajuće podgrupe.* Osetljivost i specifičnost utvrđeni su kao srednje vrednosti za populaciju. Ukoliko uslov za koji će test biti korišćen nije uže definisan, tada vrednosti mogu da variraju za različite medicinske podgrupe. Uspešno korišćenje određenog testa iziskuje definisane vrednosti tačnosti za individualne podgrupe u populaciji ispitivanih pacijenata.
- 3. Izbegavanje završnog odstupanja.* Ovaj oblik odstupanja se javlja kada je dijagnoza pacijenta sa pozitivnim ili negativnim dijagnostičkim testom potvrđena procedurom zlatnog standarda. Zlatnim standardom može se npr. smatrati biopsija koja se koristi za potvrdu kancera dojke koji je utvrđen pomoću DNK dijagnostičkog testa. Istu je potrebno izvesti i kod kontrole grupe bez potvrđenog kancera.
- 4. Izbegavanje odstupanja iz preglednog članka.* Ova vrsta odstupanja se unosi kada su dijagnostički test ili zlatni standard procenjeni bez odgovarajućeg protokola za postizanje objektivnosti pri njihovim interpretacijama. Ova vrsta odstupanja se može izbeći ako vrednosti procenjuju nezavisno osobe koje međusobno ne znaju rezultat koji je dobio drugi.
- 5. Preciznost rezultata za tačnost testa.* Vrednosti za osetljivost i tačnost testa zavise od broja ispitivanih

pacijenta. Moraju se navesti granice pouzdanosti ili standardne greške.

- 6. Prezentacija neodređenih rezultata testa.* Svi testovi ne daju odgovor crno/belo, da/ne. Ponekad su oni dvosmisleni ili neodređeni. Učestalost neodređenih testova ograničava primenu testa, ili ga poskupljuje pošto su potrebne dodatne dijagnostičke procedure. Zato se ova karakteristika testa mora jasno naznačiti.
- 7. Reproducibilnost testa.* Moguće je da test ne daje uvek isti rezultat. Razlozi za ovo, kao i učestalost pojave se moraju navesti kao karakteristika testa.

Prema literaturnim podacima o zastupljenosti standarda u evaluaciji dijagnostičkih testova (47) uočava se da se u odnosu na karakteristike populacije najučestalije navodi starosna raspodela (zastupljenost u proučavanju 55%), vrsta pola (48%), a mnogo manje simptomi i/ili stupanj oboljenja (29%), tačnost u podgrupama zastupljena je sa 9%, izbegavanje završnog odstupanja 51%, izbegavanje odstupanja iz preglednog članka 43%, preciznost tačnosti testa 12%, neodređeni rezultati testa 26% i reproducibilnost sa 26%.

Da bi neki dijagnostički test ispunio kriterijume EBLM principa koriste se različiti tipovi dokaza i to:

- podaci o izvodljivosti analitičkog testa,
- podaci o unutrašnjoj i spoljašnjoj kontroli kvaliteta u laboratoriji, i
- podaci o osetljivosti i specifičnosti u odnosu na posebne kliničke okolnosti.

Pojednostavljeno rečeno, ono što nam je potrebno jeste dokaz da će se primenom laboratorijskog testa na određenu grupu pacijenata naći klinički relevantne razlike u odnosu na dijagnostikovanje ili tretman. Često je teško postići ovaj cilj, pošto npr. test sa istim imenom (npr. PSA, troponin I) daje različite numeričke rezultate. Iz tog razloga postavljeni su ciljevi sprovođenja evaluacije napred navedenih standarda, kao i šireg procesa standardizacije na međunarodnom nivou.

Cilj kliničkog biohemičara je da se primenom testa dođe do tačne dijagnoze oboljenja. Uopšteno se može reći da u kliničkoj biohemiji postoje tri jasno razdvojene faze rada. Ako se ovo posmatra sa stanovišta primene dijagnostičkog testa, klinički biohemičar je uglavnom uključen u analitičku fazu rada i kojoj je odgovoran za sprovođenje, produktivnost, kvalitet i troškove. Pre-analitička faza u odnosu na dijagnostički test obuhvata istraživanje u oblasti novih ili poboljšanja starih testova. Ovom fazom se bave akademske i industrijske istraživačke grupe; u ovoj oblasti razvoja dijagnostičkog testa retko je prisustvo kliničkih biohemičara. Međutim, nema razloga da biohemičar ne sudeluje u post-analitičkoj fazi primene testa u kojoj se ispituje primena testa s ciljem da se dostigne najveća klinička i finansijska efektivnost testa.

Shodno navedenom kako bi se dostigao cilj EBLM (ili EBCB) klinički biohemičari moraju nastojati da se uključe u niz sledećih oblasti:

1. Sistematsko pretraživanje dokaza, što nije ni malo jednostavno zbog velikog broja podataka koji se svakodnevno objavljuju (npr. oko 1000 publikacija o PSA godišnje);
2. Izvođenje i razumevanje korišćenih pravila i metoda (saradnja sa Cochrane Collaboration radnim grupama);
3. Obezbeđivanje da se moduli o EBM, sistematski pregledni članci, kritički prikazi literature stalno uključuju u programe edukacije za profesionalnu kvalifikaciju;
4. Uključivanje individualaca ili grupa u iznalaženju EB metoda za specifična ispitivanja;
5. Ispitivanje načina na koji se informacije o kliničkim ili finansijskim efektima laboratorijskog testa mogu na najbolji mogući način primenjivati;
6. Preispitivanje izrade i primene lokalnih EB uputstava; osetljivost, specifičnost i »likelihood ratio« treba primeniti na populaciona ispitivanja, u cilju dobijanja jasnog odgovora na postavljeno kliničko pitanje.

Mogućnosti sistematskog pretraživanja EB podataka i meta-analiza dijagnostičkih testova

Sistematsko pretraživanje podataka je veoma značajno za iznalaženje empirijskih izvora odstupanja i niza drugih karakteristika nekog testa. Tako je npr. na osnovu 26 studija tipa meta-analize kod odraslih i dece sa oštećenom funkcijom bubrega i/ili dijabetesom utvrđeno da je kreatinin klirens bolji funkcionalni test od kreatinina u plazmi. Na osnovu 12 studija TrT i 9 TrI utvrđeno da oba markera imaju podjednaku osetljivost i specifičnost u slučaju nestabilne angine pektoris.

Naime, danas postoje »evidence-based« časopisi koji su uspostavili set specifičnih metodoloških i kliničkih standarda koji moraju biti primenjeni u kliničkim radovima koje objavljuju. Ovo će svakako povećati validnost dobijenih rezultata i povećati kvalitet publikacija. Primeri ovih časopisa su *AC Journal Club*, *Evidence-Based Cardiovascular Medicine* i *Evidence-Based Medicine*. Takođe postoje baze podataka objavljenih radova, kao što su MEDLINE i EMBASE, mada je njihov nedostatak to što svi medicinski članci nisu u njima indeksirani. Proširena lista adresa na kojima se mogu naći podaci vezani za pretraživanje »EB podataka« na Internetu navodi se u tabeli III.

Klinički pregledni članci treba da budu naučni isto onoliko koliko i sami članci koji su u njima opisani i pretraživani, pa samim tim i da predstavljaju »zlatni standard« u EBM. Sistematski pregledi i metaanaliza nisu niti jedno niti isto.

Sistematski pregledni članci (eng. Review) predstavljaju koncizan kratak sadržaj najboljih podata-

Tabela III Izvori EBM podataka na Internetu (48)

- www.ebandolier.com
Evidence-based healthcare
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
The National Library of Medicine's search engine MEDLINE
- <http://hiru.mcmaster.ca/COCHRANE/DEFAULT.htm>
Cochrane Collaboration, which prepares, maintains, and promotes the systematic review of healthcare interventions
- <http://som.Flinders.edu.au/FUSA/COCHRANE>
Australasian Cochrane Centre, which has a methods working group on systematic reviews of screening and diagnostic tests
- <http://www.york.ac.uk/inst/crd/search.htm>
The NHS Centre for Review and Dissemination in York (UK). Also includes systematic reviews of diagnostic problems in the Data-Base of Abstracts of Review of Effectiveness (DARE) in the Cochrane Library
- <http://cebmr2.ox.ac.uk>
The NHS Research and Development Centre for Evidence-Based Medicine. Helpful for learning, with resources to guide in asking specific questions and searching for the best evidence. Also provides a set of worksheets for critical appraisal
- <http://www.med.ualberta.ca/ebm>
The University of Alberta EBM tool kit. Very good introduction with a comprehensive approach to learning EBM
- <http://www.nlm.nih.gov>
- <http://www.ahcpr.gov/new>
Clinical guidelines for the US Agency for Health Care Policy and Research
- <http://nhdcrd.york.ac.uk>
Provides critical evaluations of published economic evaluations

ka iz primarnih proučavanja do koga se dolazi strogim i reproducibilnim kritičnim prilazom na koji način se sintetišu najvažniji dokazi (49-51). *Metaanaliza* koristi statističke metode za kombinovanje rezultata iz brojnih studija sličnog tipa (52). Izrada visoko-kvalitetnog sistematskog preglednog članka je vremenski zametna i skupa.

Najbolji primer primene standarda kvaliteta u ovoj oblasti je *Cochrane Collaboration*, koji je uspostavljen 1993. godine. Cochrane Collaboration je nastala na osnovu međunarodne inicijative koja je 1992. godine realizovana u Engleskoj pod vođstvom Iain Chalmers-a (53, 54). Godinama je *Archie Cochrane*, lekar i epidemiolog, ukazivao da s obzirom na činjenicu da će resursi za potrebe zdravstva uvek biti ograničeni, treba kritički sumirati sve nasumice izvedene studije na koji način bi se došlo do efektivnih podataka. Ovakvi sistematski pregledni članci moraju se stalno osavremenjivati sa novim činjenicama (54). Danas je *Cochrane Collaboration* međunarodna mreža pojedinaca koji pripremaju, održavaju i distribuiraju sistematske preglede o istraživanjima efekata u oblasti zdravstvenog zbrinjavanja (54). Navedena saradnja se zasniva na 6 principa:

1. Saradnja
2. Izgradnja postojećeg entuzijazma i interesa
3. Smanjenje dupliranja napora
4. Izbegavanje odstupanja
5. Održavanje aktuelnosti
6. Omogućavanje pristupačnosti

Širom sveta ima 11 Cochrane centara sa brojnim grupama koje međusobno sarađuju. Postoji i *Cochrane Methods Working Group on Screening and Diagnostic Tests* (Convenor, Les Irwig, University of Sydney) koja na Internetu održava preporučene metode iz sistematskog pretraživanja dijagnostičkih testova (<http://som.flinders.edu.au/cochrane/>) (18).

Da bi nasumice izvođeni trajali (randomized trials) bili dobro osmišljeni, izvedeni i opisani *Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)* je 1996. godine objavio dokument sa 21 tačkom koju treba uključiti u ovakav tip ispitivanja (55, 56). Cilj je da se izbegne odstupanje (bias) koji se javlja kod loše postavljenih studija (57). Prema tome, dokumenta CONSORT i STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*) će omogućiti potpuno i tačno iskazivanje proučavanja vezanih za dijagnostičku tačnost.

Da bi se razvio i primenio STARD dokument, decembra 1999. godine ustanovljen je upravni komitet koji uključuje i editora časopisa *Clinical Chemistry*, sa zadatkom da se sprovodi redovna procena i inovacija navedenog dokumenta. Ovakav dokument omogućiće odgovarajući izbor i opisivanje neophodnih podataka pri ispitivanju dijagnostičkih testova u primarnim studijama.

U časopisu *Clinical Chemistry* pojavljuju se članci sa naznakom *Evidence-based Laboratory Medicine and Test Utilization*. Primer ovakvog članka je rad autora Sacks DB i sar. (58): *Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus*. Kao što je poznato za dijagnostikovanje i praćenje šećerne bolesti koriste se brojni laboratorijski testovi, čiji je kvalitet i primenljivost različitog stepena značajnosti. Iz ovog razloga ekspertski komitet Američkog društva za kliničku hemiju (American Association for Clinical Chemistry) je izradio preporuke i uputstvo koji se odnose na merenje glukoze, primenu glukometara i praćenje glikohemoglobina, kao i na potencijalni značaj neinvazivnog praćenja glukoze, genetskih ispitivanja,

mikroalbumina, proinsulina, C-peptida i drugih sastojaka. Značajnost navedenih parametara testirana je prema preporukama Američkog dijabetološkog društva (ADA) i to prema nivoima A, B, V i E shodno kliničkoj primenljivosti (58).

Holesterol je raniji primer laboratorijskog testa, čija je jasna klinička primena uspostavljena na osnovu brojnih kliničkih ispitivanja (16). Drugi primer je C-reaktivni protein koji ima veoma nisku dijagnostičku specifičnost mada je dugi niz godina korišćen kao akutno-fazni marker oštećenja, infekcija i inflamacije, a može da ukaže i na buduće kardiovaskularno oboljenje (59). Sistematski pregledni članci ukazali su na primenu plazmatskog homocisteina kao rizik faktora za koronarna i druga kardiovaskularna oboljenja (60). Na isti način određivanje pankreasne α -amilaze utvrđeno je kao veoma značajno za dijagnostikovanje akutnog pankreatitisa (61, 62). Ovo su samo neki primeri koji ukazuju na koji način se dolazi do nekog parametra koji se može iskoristiti kao laboratorijski dokaz u otkrivanju i praćenju oboljenja. Kritička evaluacija ovakvog parametra može se samo ostvariti na osnovu kritičke procene podataka koji nastaju u vezi između laboratorije i kliničke medicine (63).

Ostvarivanjem napred navedenih ciljeva izbeći će se sledeća pojava sumirana u rečenici Lundberga iz 1975. godine (64): »Učestalost laboratorijskih zahteva kreće se od nijednog do stalnog praćenja svih parametara. Šta ustvari čini dobru laboratorijsku medicinu?... Laboratorijske analize ne treba tražiti bez plana koji bi doveo do željene informacije.«

Današnji problemi su isti. Šta ustvari čini dobru laboratorijsku medicinu? Postavlja se pitanje da li su opravdane kritike da je laboratorijska medicina rasipnička i zloupotrebjavana? Odgovor na ova pitanja daje koncept *laboratorijske medicine zasnovane na dokazima* (eng. *evidence-based laboratory medicine, EBLM*) koja omogućava da laboratorija postiže najbolje moguće rezultate pomoću kojih omogućava lekarima da donose dijagnostičke, prognostičke i terapijske odluke. Primena principa EBLM omogućava da se iz ogromnog broja dijagnostičkih testova odabiraju oni pravi, na koji način se odgovara i na pitanje u modernoj zdravstvenoj službi, da li laboratorijski testovi opravdavaju vrednost uloženi finansijskih sredstava?

Zahvalnost. Revijski rad je napisan na osnovu iskustava koja proističu iz Projekta 1260, koji finansira Ministarstvo za nauku, tehnologije i razvoj Republike Srbije.

THE ROLE OF EVIDENCE-BASED LABORATORY MEDICINE IN HEALTH SERVICE

Nada Majkić-Singh

Institute of Medical Biochemistry, Pharmaceutical Faculty and Clinical Center of Serbia, Belgrade

Summary: Evidence-based laboratory medicine (EBLM) is the use of the current best evidence of the utility of laboratory tests in making decisions about the care of individual patients. This practice means integrating laboratory and clinical experience with the last available external evidence from systematic research. It means that the definition of EBLM focuses on two key elements: experience and evidence from systematic research. Although the term evidence-based medicine (EBM) was created in Canada at Mc Master University by a group led by Dr Gard Guyatt, there are various claims as to the origin of its practice. Regardless of its origins, many factors have come together over the past 30 years to drive the movement to EBM. One factor is those individual physicians, faced with numerous medical informations; the second factor is the global phenomenon of increasing health care costs and third is that patients who have generally more education, want the best in diagnostics and therapies. It means that evidence-based medicine has been driven by the need to cope with information overload, by cost-control, and by public impatient for the best in diagnostics and treatment. Clinical guidelines care maps, and outcome measures are quality improvement tools for the appropriateness, efficiency, and effectiveness of health services. Laboratory professionals must direct more effort to demonstrating the impact of laboratory tests on a greater variety of clinical outcomes. Evidence-based laboratory medicine aims to advise clinical diagnosis and management of disease through systematic researching and disseminating generalisable new knowledge that meets the standard of critical review on clinically effective practice of laboratory investigations. In laboratory medicine, the use of tests increases; new tests are constantly introduced, but »old« tests are seldom removed from the repertoire. This, together with limited public funds for the health care, should underline the challenge for laboratory professionals to provide evidence for the utility of different tests. This practice means integrating laboratory and clinical experience with the best available external evidence from systematic research therefore, it is important that advice given by laboratory medicine professionals are sound and based on evidence in the pre-analytical, analytical, and post-analytical phases of the diagnostic process. This paper provides an insight into the rationale, methodology and the phases of the EBLM.

Key words: Evidence-based medicine, EBM, Evidence-based laboratory medicine, EBLM.

Literatura

1. Lowe HJ, Barnett O. Understanding and using the medical subject headings (MeSH) vocabulary to perform literature searches. *JAMA* 1994; 271: 1103-8.
2. Haynes RB. Where's the meat in clinical journals? *ACP J Club* 1993; 119: A23-4.
3. Evidence Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
4. Strauss SE, McAlister FA. Evidence-based medicine: past, present, and future. *Ann R Coll Physicians Surg Can* 1999; 32: 260-4.
5. Morgagni JB. The seats and causes of diseases investigated by anatomy. Alexander B, translator. London, 1769.
6. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 2000; 261pp.
7. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 1996; 312: 71-2.
8. Lundberg GD. The need for an outcomes research agenda for clinical laboratory testing. *JAMA* 1998; 280: 565-6.
9. Lundberg GD. How clinicians should use the diagnostic laboratory in a changing medical world. *Clin Chim Acta* 1999; 280: 3-14.
10. Canadian Medical Association Quality of Care Committee. Care maps and continuous quality improvement. Ottawa: Canadian Medical Association, 1995: 1-20.
11. Agency for Health Care and Policy Research. Clinical guideline development [Program note]. Washington: US Dept of Health and Human Services, 1990.
12. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ* 1999; 318: 593-6.
13. Hurwitz B. Clinical guidelines. Legal and political considerations of clinical practice guidelines. *BMJ* 1999; 318: 661-4.
14. Hyams AL, Brandenburg JA, Lipsitz SR, Shapiro DW, Brennan TA. Practice guidelines and malpractice litigation: a two way street. *Ann Intern Med* 1999; 122: 450-5.
15. Hoffman PA. Critical path method: an important tool for coordinating clinical care. *Jt Comm J Qual Improv* 1993; 19: 235-46.
16. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with

- coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344: 1389-9.
17. Price CP. Evidence-based laboratory Medicine: Supporting Decision-Making. *Clin Chem* 2000; 46: 1041-50.
 18. Moore RA. Evidence-based clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 3-7.
 19. Williams O. What is clinical audit? *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78: 406-11.
 20. Warren KS, Mosteller F, eds. Doing more harm than good: the evaluation of health care interventions. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 703: 1-341.
 21. Bowling A, ed. Research methods in health. Investigating health and health service. Buckingham, UK: Open University Press, 1997; 1-431.
 22. Nierenberg AA, Feinstein AR. How to evaluate a diagnostic marker test: lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *JAMA* 1988; 259: 1699-702.
 23. Irwig L, Tosteson ANA, Gatsonis C, Lau J, Colditz G, Chalmers TC, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994; 120: 667-76.
 24. Ohlsson A. Systematic reviews: theory and practice. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 25-32.
 25. Greenhalgh T. How to read a paper: papers that report diagnostic of screening tests. *Br Med J* 1997; 315: 540-3.
 26. Storrow AB, Gibler WB. The role of cardiac markers in the emergency department. *Clin Chim Acta* 1999; 307: 775-8.
 27. Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chim Acta* 2000; 297: 55-66.
 28. Fryback FG, Thornbury JR. The efficacy of diagnostic imaging. *Med Decis Making* 1991; 11: 88-94.
 29. Silverstein MD, Boland BJ. Conceptual framework for evaluating laboratory tests: case finding in ambulatory patients. *Clin Chem* 1994; 40: 1621-7.
 30. Guder WG. Preanalytical factors and their influence on analytical quality specifications. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 59: 545-50.
 31. Hobbs FDR, Delaney BC, Fitzmaurice DA, Wilson S, Hyde CJ, Thorpe GH, et al. A review of near patient testing in primary care. *Health Technol Assess* 1997; 1(5): i-iv, 1-229.
 32. Vamvakas EC. Meta-analyses of studies of the diagnostic accuracy of laboratory tests. *Arch pathol lab Med* 1998; 122: 575-86.
 33. Moses LE, Shapiro D. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993; 12: 1293-316.
 34. Mulrow CD, Linn WD, Gaul MK, Pugh JA. Assessing quality of a diagnostic test evaluation. *J Gen Intern Med* 1989; 4: 288-95.
 35. Kraemer HC, ed. Evaluating medical tests: objective and quantitative guidelines. Newbury Park, CA: SAGE Publications, 1992: 103-13.
 36. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 389-91.
 37. van der Schouw YT, Verbeek AL, Ruijs SH. Guidelines for the assessment of new diagnostic tests. *Investig Radiol* 1995; 30: 334-40.
 38. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JHP, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999; 282: 1061-6.
 39. Rowley JM, Hampton JR. Diagnostic criteria for myocardial infarction. *Br J Hosp Med* 1981; 26: 253-8.
 40. Lord J, Littlejohns P. Evaluating healthcare policies; the case of clinical audit. *Br Med J* 1997; 315: 668-7.
 41. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB, eds. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. London: Churchill Livingstone, 1997: 1-250.
 42. Burnett D, ed. Understanding accreditation in laboratory medicine. London: ACB Venture Publication, 1996: 1-311.
 43. Klein R. Competence, professional self regulation, and the public interest. *Br. Med J* 1998; 316: 1740-2.
 44. Poštić-Grujin A, Majkić-Singh N, Ilić M, Nešić T, Bošković R. The first certification and accreditation of medical laboratory in Yugoslavia. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 284.
 45. Majkić-Singh N, Ilić M, Poštić-Grujin A. Certification and accreditation activities in laboratory medicine in Yugoslavia. *Balkan Journal Clin Lab* 2001; 8: 41.
 46. Read MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good. *JAMA* 1995; 274: 645-51.
 47. Epstein AM. Use of diagnostic tests and therapeutic procedures in a changing health care environment. *JAMA* 1996; 275: 1197-8.
 48. McQueen MJ. Overview of evidence-based medicine: challenges for evidence-based laboratory medicine. *Clin Chem* 2001; 47: 1536-46.
 49. Chalmers I, Altman DG, eds. Systematic reviews. London: BMJ, 1995: 119pp.
 50. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126: 376-80.

51. Greenhalgh T. How to read a paper. Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *BMJ* 1997; 315: 672-5.
52. Glass F. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976; 10: 3-8.
53. Chalmers I. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 703: 153-63.
54. Bero L, Rennie D. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and disseminating systematic reviews of the effects of health care. *JAMA* 1995; 247: 1935-8.
55. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Proving the quality of reports of randomized controlled trials in the CONSORT statement. *JAMA* 1996; 276: 637-9.
56. Altman DG. Better reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. Authors must provide enough information for readers to know how the trial was performed [Editorial]. *BMJ* 1996; 313: 570-1.
57. Schulz KF, Chalmers I, Hayes R, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA* 1995; 273: 408-12.
58. Sacks SB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436-472.
59. Pepys MB, Berger A. The renaissance of C reactive protein [Editorial]. *BMJ* 2001; 322: 4-5.
60. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS. Quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1999; 274: 1049-57.
61. Ignjatović S, Majkić-Singh N, Mitrović M, Gvozdenović M. Biochemical evaluation of patients with acute pancreatitis. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1141-44.
62. Panteghini M, Ceriotti F, Pagani F, Secchiero S, Zaninotto M, Franzini C. Recommendations for the routine use of pancreatic amylase measurement instead of total amylase for the diagnosis and monitoring of pancreatic pathology. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 97-100.
63. Watine J. Are laboratory investigations recommended in current medical practice guidelines supported by available evidence. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 252-255.
64. Morre RA, Fingerova H. Evidence-based laboratory medicine: using current evidence to treat individual patients. in *Point-of-Care Testing*, edited by CP Price, JM Hicks, AACC Press, 1999; 265-87.

Rad primljen: 5. 05. 2002.

Prihvaćen za štampu: 14. 06. 2002.