

PROCENA BIOMARKERA NA PRINCIPIMA MEDICINE ZASNOVANE NA DOKAZIMA

Svetlana Ignjatović

*Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije i Farmaceutski fakultet
Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija i Crna Gora*

Kratak sadržaj: Medicina zasnovana na dokazima (EBM) pri donošenju odluka o nezi pacijenata kombinuje individualnu kliničku veštinu s najboljim raspoloživim kliničkim dokazima iz sistematičnih istraživanja. Klinička veština se odlikuje sposobnošću u proceni i stiče se učenjem, kliničkim iskustvom i praksom. Klinički dokazi se dobijaju iz kliničkih istraživanja koja su usmerena ka pacijentu, a koja ispituju tačnost i preciznost dijagnostičkih testova i biomarkera, efikasnost i sigurnost terapijskih postupaka i pouzdanost prognostičkih indikatora. Kombinacija kliničke veštine i dokumentovanih dokaza omogućava sigurniju, efikasniju i pouzdaniju negu pacijenta. Vodiči zasnovani na dokazima se najčešće koriste kao dodatne alatke pri donošenju medicinskih odluka. Formulisanje preporuka zasnovanih na dokazima predstavlja vodeći princip pri pripremi vodiča. Laboratorijski vodiči treba da budu orijentisani ka ishodu, da u formulisanju učestvuje multidisciplinarni tim i da pre svega otpočnu sa jasnom izjavom o kliničkom pitanju ili pitanjima vezanim za primenu testa ili testova koji se razmatraju. Klinička pitanja definišu tip dizajna pručavanja koja će dati najbolje dokaze u odgovoru na postavljena pitanja. Vodiči treba da se zasnivaju na kritičkoj proceni i sistematskom pregledu literature i da eksplicitno navedu jačinu dokaza koji podržava svaku preporuku. Preanalitički, analitički, postanalički i drugi organizacioni elementi dijagnostičkog izvođenja predstavljaju deo laboratorijske medicine zasnovane na dokazima. Međutim, nije uvek moguće identifikovati kvantitativne uslove koji imaju uticaja na izvođenje testa, a koji su povezani s kliničkim ishodima u laboratorijskoj medicini. Uprkos ovoj činjenici, nema dvoumljenja da ova međuzavisnost postoji i da se ove karakteristike moraju uzeti u obzir pri definisanju obima laboratorijskih vodiča zasnovanih na dokazima. Vodiči treba da se formiraju transparentnim postupkom od strane multidisciplinarnog tima sa »stepenastim« preporukama koje se zasnivaju na kritički procenjenim naučnim istraživanjima. U razvoju preporuka koje uključuju laboratorijske testove i biomarkere treba primeniti sistematsku i standardizovanu metodologiju koja je adaptirana u laboratorijskoj medicini.

Ključne reči: medicina zasnovana na dokazima, laboratorijski vodiči zasnovani na dokazima

Uvod

Danas se u svetu svake godine publikuje oko 30 000 medicinskih časopisa i više od 17 000 medicinskih knjiga što za svakog zdravstvenog radnika, a posebno za lekare predstavlja veliki izazov u informisanju o najnovijim istraživanjima u medicini (1, 2). Mogućnost korišćenja interneta u neku ruku čini ovaj posao jednostavnijim. Danas je moguće da se pretraživanjem PubMed-a, BioMed-a ili Cochraine Library do-

biju podaci o preko 250 000 kontrolisanih studija koje su do sada objavljene u medicinskoj literaturi (3, 4).

Dobri sistematični pregledi su sve više dostupni i u njima su integrisane različite vrste pouzdanih informacija, dok su one nepouzdanе odbacene. U zavisnosti od savesne, eksplicitne i razumne primene ovih informacija zavisice i briga o pacijentima. Ovi »komadici mudrosti« bi trebalo da budu podjednako dostupni lekarima, ali i pacijentima kako u Kardifu tako i u Kalkuti ili Beogradu.

Medicina zasnovana na dokazima (*Evidence Based Medicine*, EBM) predstavlja integraciju kliničke veštine i najboljih raspoloživih kliničkih dokaza iz sistematičnih istraživanja sa vrednostima pacijenta. Današnja generalno prihvaćena definicija medicine zasnovane na dokazima koju su postavili Sackett i sar. (5) govori o

Adresa autora:

Svetlana Ignjatović
Institut za medicinsku biohemiju, Klinički centar Srbije
i Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu
Višegradska 26, 11129 Beograd, Srbija i Crna Gora
e-mail: tana@eunet.yu

»savesnoj, tačnoj i razumnoj primeni trenutno najboljih dokaza za donošenje odluke pri zbrinjavanju pacijenata«. Klinička veština i prethodno iskustvo se primenjuje kako bi se izvršila brza identifikacija jedinstvenog stanja svakog pacijenta, postavila dijagnoza, utvrdili individualni rizici, prednosti mogućih intervencija, njihove personalne vrednosti i očekivanja. Najbolji klinički dokazi se dobijaju iz kliničkih istraživanja orijentisanih ka pacijentu, a iz kojih se dobijaju podaci o tačnosti i preciznosti dijagnostičkih testova, mogućnosti prognostičkih markera, efikasnosti i sigurnosti terapijskih i rehabilitacionih postupaka. Novodobijeni dokazi iz kliničkih ispitivanja poništavaju prethodno prihvaćene dijagnostičke testove i tretmane i zamenjuju ih novim pouzdanijim, tačnijim i sigurnijim. Personalne vrednosti pacijenta uključuju jedinstvene prioritete, zabrinutost i očekivanja svakog pacijenta ponaosob, a koja moraju da se integrišu u kliničke odluke ukoliko su namenjeni pacijentu. Kada se ova tri elementa integrišu, kliničari i pacijenti formiraju dijagnostički i terapijski »savez« koji treba da optimizuje klinički ishod i kvalitet života (6).

Proces odvijanja EBM

Postupak EBM se odvija u sledećim etapama (7):

1. Sastaviti relevantno pitanje iz kliničkog slučaja
2. Planirati i sprovesti pretraživanje kliničke literature
3. Kritički proceniti validnost i primenjivost literaturnih podataka
4. Uraditi evaluaciju svoga izvođenja

Dijagnostička proučavanja treba da usklade metode prema dijagnostičkim pitanjima na sledeći način:

- Da li se rezultati testa kod obelih pacijenata razlikuju od rezultata kod normalnih individua?
- Da je verovatnije da pacijenti sa izvesnim rezultatom testa imaju dato oboljenje?
- Da li se pomoću rezultata testa mogu razlikovati pacijenti sa i bez datog oboljenja od onih kod kojih postoji klinička osetljivost da se posumnja na to oboljenje?
- Da li su pacijenti koji su podvrgnuti dijagnostičkom testu prošli bolje od onih koji nisu?

Glavna vrednost u dijagnostičkim proučavanjima predstavljaju:

- nezavisno, »slepo« poređenje rezultata testa sa referentnim standardom u seriji uzastopnih pacijenata za koje se sumnja (ali se ne zna) da imaju dato oboljenje,
- uključivanje dvosmislenih rezultata i
- ponovljeno ispitivanje u drugim okolnostima.

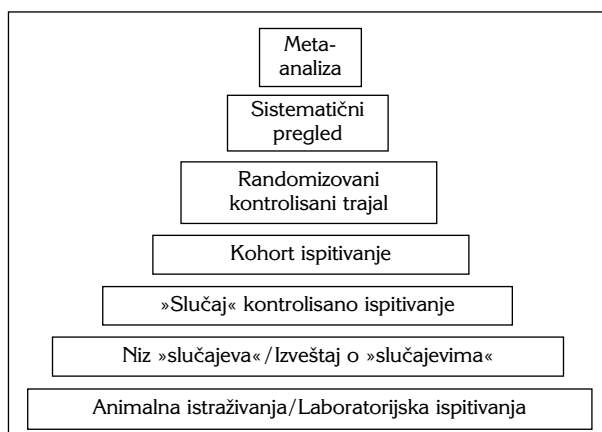
Svrha EBM je da pokaže i dokumentuje najbolji medicinski postupak na osnovu objavljenih proučavanja i konsenzusa između eksperata. Nivo dokaza se klasifikuje na skali od 1 do 5, pri čemu nivo 1 predstavlja najviši nivo dokaza, a nivo 5 najniži. Prikaz nivoa ide na sledeći način:

1. *nivo 1*: nezavisno, maskirano poređenje s referentnim standardom u odgovarajućoj populaciji uzastopnih pacijenata
2. *nivo 2*: nezavisno, maskirano poređenje s referentnim standardom u odgovarajućoj populaciji neuzastopnih pacijenata ili ograničeno na usku populaciju proučavanih pacijenata
3. *nivo 3*: nezavisno, maskirano poređenje s odgovarajućom populacijom pacijenata, ali referentni standard nije primenjen na sve proučavane pacijente
4. *nivo 4*: referentni standard nije primenjen nezavisno ili je maskiran
5. *nivo 5*: mišljenje eksperata bez eksplicitne kritičke procene koje se zasniva na fiziologiji, »rezervnim« istraživanjima ili prvim principima

Najviši nivo dokaza se dobija nezavisnim i »slepim« poređenjem testa s referentnim standardom u grupi uzastopnih pacijenata. Ostale vrste poređenja daju niži nivo dokaza. Nivo 2 je isti kao i nivo 1, ali se poređenje vrši u neuzastopnoj grupi pacijenata. Najčešće se za nivo dokaza 2 koriste grupa ljudi s oboljenjem i grupa bez oboljenja. Najveći problem predstavlja to što se pri ovom poređenju ne može utvrditi koliko je velika razlika između ovih grupa (8).

EBM uvek počinje i završava se s pacijentom. Pri dobijanju dokaza koji najviše odgovara datom kliničkom problemu podjednako je važno da se postavi dobro kliničko pitanje o datom problemu, kao i vrsta ispitivanja. Kada se govori o vrsti ispitivanja misli se na »piramidu dokaza« (Slika 1).

Osnovu piramide čini deo kada se počinje i kada informacije obično počinju kao ideje ili laboratorijsko istraživanje. Kada ove ideje pređu u lekove ili dijagnostička sredstva, onda se počinje sa **laboratorijskim modelima**, zatim sa ispitivanjima **na životinjama** i na kraju ispitivanjima na ljudima. Ispitivanje na ljudima najpre počinje s dobrovoljcima i zatim posle nekoliko faza kliničkih trajala dati lek ili dijagnostičko sredstvo može da se autorizuje za primenu u celoj populaciji. Randomizovani kontrolisani trajali se posle ove faze sprovode kako bi se ispitala dodatna korisnost i efi-



Slika 1 »Piramida dokaza«

kasnost leka ili terapije. Kako se ide naviše ka vrhu piramide smanjuje se dostupna literatura, ali raste relevantnost kliničke situacije.

Meta-analiza podrazumeva detaljno ispitivanje više validnih ispitivanja o datom problemu, kao i kombinovanje rezultata uz korišćenje prihvaćene statističke metodologije. Neki kliničari stavljaju meta-analizu na vrh piramide pošto deo metodologije uključuje kritičku procenu odabranih randomizovanih kontrolisanih trajala.

Sistematični pregledi se obično fokusiraju na klinički problem i odgovor na specifično pitanje. Opsežno pretraživanje literature se sprovodi kako bi se identifikovala sva ispitivanja sa sličnom metodologijom. Ispitivanja se pregledaju, procenjuju i rezultati se sumiruju prema prethodno određenom kriterijumu vezanom za postavljeno pitanje. Radne grupe iz *Cochrane Collaboration* su mnogo uradile u ovom segmentu vezanom za sistematične preglede.

Randomizovani kontrolisani klinički trajali su pažljivo planirani projekti kojima se proučava efekat terapije na pravim pacijentima. U njima se primenjuje metodologija koja smanjuje potencijalno odstupanje (randomizacija i »slepo« ispitivanje) i dozvoljava se poredenje između grupe koja je pod intervencijom i kontrolne grupe (bez intervencije).

Ispitivanja koja govore o efikasnosti dijagnostičkih testova zovu se *prospektivna*, »slepa« poredenja prema ispitivanju sa »zlatnim« standardom. Ovo su kontrolisani trajali koji izgledaju kao da pacijenti imaju različite stepene oboljenja i na njima je primenjen i dijagnostički test koji je se ispituje i »zlatni« standard test i to na sve pacijene u ispitivanoj grupi.

U *kohort ispitivanju* učestvuje velika populacija i prate se pacijenti sa specifičnim stanjem ili koji su pod specifičnim tretmanom u određenom vremenu i oni se poredi s drugom grupom bez specifičnog stanja i tre-

tmana koji se ispituje. Ova ispitivanja su opservaciona i nisu pouzdana kao randomizovana kontrolisana ispitivanja pošto ove dve grupe mogu da se razlikuju na drugi način od varijabli koje se ispituju.

»*Slučaj*« kontrolisana ispitivanja su ona ispitivanja u kojima se pacijenti koji već imaju specifično stanje poredi sa osobama koje ga nemaju. Ona se zasnivaju najčešće na medicinskim zapisima i podsećanjima pacijenata pri skupljanju podataka. Ova ispitivanja su manje pouzdana od randomizovanih kontrolisanih ispitivanja i kohort ispitivanja pošto iskazani statistički odnos ne znači da je jedan faktor neophodno izazvan drugim.

Niz »slučajeva« i izveštaj o »slučaju« sadrže zbirku izveštaja o tretmanu individualnih pacijenata ili izveštaj o jednom pacijentu. Pošto su ovo izveštaji o »slučajevima« i ne koriste kontrolnu grupu s kojom bi se poredili ishodi, nemaju statističku validnost.

Piramida služi kao vodič u hijerarhiji raspoloživih dokaza. Ukoliko se u odgovoru na postavljeno pitanje uvek ne nađe najbolji nivo dokaza, onda u tom slučaju treba u piramidi krenuti na dole ka drugoj vrsti ispitivanja (4).

Za i protiv EBM

Primena EBM u praksi zahteva doživotnu samoedukaciju pri čemu briga o svakom pacijentu ponosob zahteva klinički važne informacije o dijagnozi, terapiji i drugim neophodnim intervencijama vezanim za brigu o pacijentu. Umesto rutinskog pregleda sadržaja više različitih časopisa u traženju interesantnog članka, EBM preporučuje da treba usmeriti svoje čitanje na ono što se odnosi na specifične probleme pacijenta. Mnogo je produktivnije ako se postavi kliničko pitanje i zatim pretražuju tekuće baze. O tome da li je primena EBM u praksi neophodna govore i protivnici i pristalice, a što je prikazano u tabeli 1.

Tabela 1 Protivnici i pristalice EBM

Protivnici	Pristalice
EBM je »stari šešir«. Kliničari već odavno koriste literaturu pri donošenju svojih odluka. Samo nova »etiketa«.	Novo usredsređivanje na EBM »formalizuje« proces »starog šešira« i filtrira literaturu tako da se odluke zasnivaju na »jakom« dokazu.
EBM je »kuvar medicina«. To ukazuje da se odluke zasnivaju samo na dokazu, a što samo liči na kliničku procenu.	EBM treba da bude samo jedan deo procesa. Odluke treba da se kombinuju sa individualnom kliničkom ekspertizom, onim što više odgovara pacijentu i ako je moguće i dobrim dokazom.
EBM predstavlja neinteligentnu primenu populacionih istraživanja u tretmanu osoba. Uzimaju se rezultati istraživanja velikih grupa ljudi i pokušava se da se oni primene na osobe koje imaju jedinstveno stanje ili karakteristike koje nisu nađene u ispitivanoj grupi.	Poslednji korak u EBM procesu predstavlja odluka da li je data informacija ili rezultat primenjiv za datog pacijenta, kao i diskusija o rezultatu sa pacijentom.
Često ne postoje randomizovani kontrolisani trajali ili »zlatni standard« u literaturi pri traženju odgovora na postavljeno kliničko pitanje.	Kliničari treba da uzmu u obzir postojanje »piramide dokaza« i pogledaju na sledeći nivo dokaza. Takođe, treba da imaju u vidu da mora da postoji dobar dokaz koji može da podrži kliničku procenu.
Postoje teškoće u dolaženju do dokaza i vođenju efikasnog pretraživanja kako bi se identifikovali najbolji dokazi.	Bibliotekari mogu da pomognu u identifikaciji najboljih resursa i poduče kliničare u efikasnoj veštini pretraživanja.

Laboratorijska medicina zasnovana na dokazima

S obzirom da rezultati laboratorijskih određivanja takođe imaju uticaj na klinički ishod pacijenata, neophodno je da i laboratorijski stručnjaci budu familijarni sa osnovnim postulatima EBM i to pre svega u kompetentnom razumevanju snage i slabosti sistematičnih pregleda i meta-analiza. 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 (1, 10–12).

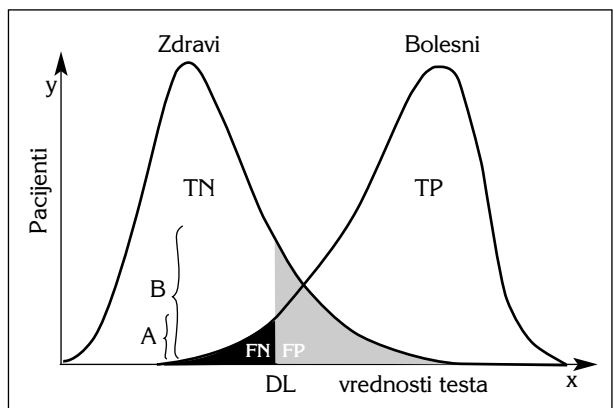
Dijagnostička vrednost laboratorijskih određivanja

Dijagnostičke karakteristike laboratorijskih određivanja, tj. dijagnostička osetljivost i specifičnost pružaju informacije o tome koliko je koji parametar koristan (na primer, da li je podesan za *screening*, u diferencijalnoj dijagnozi ili za potvrdu nesigurne dijagnoze). Koncepti dijagnostičke osetljivosti i specifičnosti su dobro poznati u laboratorijskoj medicini (13). Osetljivost određivanja odgovara njegovoj mogućnosti da otkrije stvarno bolesne i definiše se kao broj stvarno pozitivnih u procentima od ukupnog broja bolesnih. Dobro određivanje treba da otkrije pozitivne rezultate kod obolelih. Specifičnost određivanja, s druge strane, odgovara njegovoj mogućnosti da otkrije zdrave i definiše se kao broj stvarno negativnih podeljen ukupnim brojem zdravih. Dobrim određivanjem se dobija negativan rezultat kod zdravih. Ako pretpostavimo da se određivanjem uvek dobija pozitivan rezultat njegova osetljivost bi iznosila 100% ali se njime lažno identifikuje puno zdravih kao da su bolesni (14).

U tabeli II je prikazan deo definicija i formula neophodnih za izračunavanje osetljivosti i specifičnosti.

Idealnim određivanjem uvek treba da se dobije pozitivan rezultat kod svakog obolelog i negativan re-

zultat kod zdravog. Nažalost nijedno određivanje ne zadovoljava ove idealne standarde, odnosno nije oslobođeno lažno pozitivnih i lažno negativnih rezultata. Osetljivost i specifičnost se menjaju inverzno. Ukoliko je više stvarno pozitivnih rezultata kod bolesnih to će verovatno biti nađen manji broj stvarno negativnih rezultata kod zdravih. Slika 2 ilustruje hipotetičnu raspodelu vrednosti određivanja sa svakom od dve dijagnostičke grupe (zdravi i bolesni). Tačka preseka na x osi predstavlja nivo odlučivanja označen kao DL (engleski sinonimi: *decision level, decision threshold, decision point, decision criterion, cut-off point, cut-off value*). Sve vrednosti > DL, su indicacija za dijagnozu bolesti, odnosno za < DL su indicacija za grupu zdravih. Što je manje preklapanje ove dve krive raspodele, veća je mogućnost da je donesena prava odluka, odnosno da je postavljena prava dijagnoza. Pomeranjem nivoa odlučivanja ka nižim vrednostima dolazi do povećanja osetljivosti ali se smanjuje specifičnost. Povećanje stvarno pozitivnih rezultata vodi ka povećanju broja lažno pozitivnih rezultata (15). Troškovi (za onog ko postavlja dijagnozu ili za pacijenta) lažno pozitivnih, odnosno lažno negativnih rezultata pri odlučivanju ili postavljanju dijagnoze određuju koji će se najbolji nivo odlučivanja



Slika 2 Simulirana raspodela zdrave i bolesne populacije: TN = stvarno negativni; TP = stvarno pozitivni; FN = lažno negativni; FP = lažno pozitivni; DL = *decision limit*.

Tabela II Moguće vrednosti određivanja kod bolesne i zdrave populacije

	pozitivan rezultat	Negativan rezultat	Ukupno
bolesni	TP	FN	TP + FN
zdravi	FP	TN	FP + TN
ukupno	TP + FP	FN + TN	TP + FP + FN + TN

- TP – stvarno pozitivni (broj bolesnih pacijenata koji su određivanjem pravilno klasifikovani)
- FP – lažno pozitivni (broj bolesnih pacijenata koji su određivanjem pogrešno klasifikovani)
- FN – lažno negativni (broj zdravih pacijenata koji su određivanjem pogrešno klasifikovani)
- TN – stvarno negativni (broj zdravih pacijenata koji su testom pravilno klasifikovani)
- osetljivost = pozitivan kod bolesnih = $\frac{TP}{TP + FN}$
- specifičnost = negativan kod zdravih = $\frac{TN}{TN + FP}$

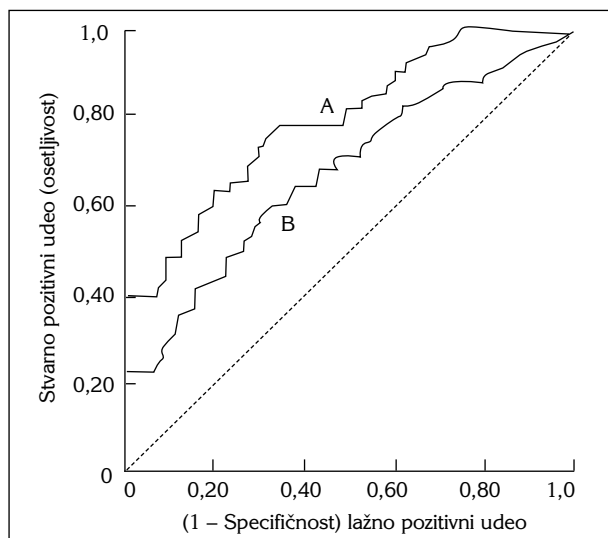
odabrati. Osetljivost i specifičnost dijagnostičkog postupka mogu da se promene uvođenjem više nego jednog određivanja koji će odrediti status bolesti. Dijagnoza može da se postavi ako su rezultati oba različita testa pozitivni. Ovo se naziva *određivanjem u seriji* što ima za posledicu povećanje specifičnosti na štetu osetljivosti. Isto tako, dijagnoza se postavlja ako se određivanjem dobije dva puta pozitivan rezultat. Takvo *paralelno određivanje* može da poveća osetljivost dijagnostičkog postupka.

ROC kriva

Receiver operating characteristic curve (ROC) je grafička tehnika koja je već više od 30 godina u laboratorijskoj medicini popularan i efikasan alat za evaluaciju karakteristika određivanja. Primena ove tehnike je započela u toku Drugog svetskog rata za evaluaciju lažno pozitivnih i stvarno pozitivnih signala na ekranu radara. Kasnije je adaptirana od strane radiologa i laboratorijskih naučnika za evaluaciju osetljivosti i specifičnosti medicinskih određivanja pri različitim nivoima odlučivanja (16–20).

ROC krivom se u formi dijagrama prikazuje odnos osetljivosti i specifičnosti pri različitim nivoima odlučivanja. ROC kriva se dobija prikazivanjem stvarno pozitivnih rezultata (y-osa) nasuprot lažno pozitivnim rezultatima (x-osa). x-osa dijagrama prikazuje udeo zdravih pacijenata koji su pogrešno svrstani kao pozitivni pri određenom specifičnom nivou odlučivanja. Ovi lažno pozitivni rezultati matematički odgovaraju [1 – specifičnost], y-osa prikazuje stvarno pozitivne rezultate [osetljivost]. Treća »sakrivena« kriva prolazi kroz tačke koje predstavljaju različite nivoe odlučivanja. Cela kriva prikazuje karakteristike određivanja. *Slika 3* prikazuje ROC krive dva različita određivanja (A i B).

S obzirom da se stvarno pozitivni i lažno pozitivni rezultati izračunavaju odvojeno na osnovu rezultata dve



Slika 3 ROC krive testova A i B

različite podgrupe (npr. zdravih i bolesnih) ROC kriva ne zavisi od prevalencije bolesti. Svaka tačka ROC krive predstavlja osetljivost/specifičnost par koji odgovara pojedinačnom nivou odlučivanja. ROC kriva određivanja koje se odlikuje kompletnim razdvajanjem (nema preklapanja raspodele rezultata dve grupe) prolazi kroz gornji levi ugao gde stvarno pozitivni udeo iznosi 1,0 odnosno osetljivost 100%, a lažno pozitivni udeo 0, odnosno specifičnost 100%. Teoretska kriva za test kod koga nema razdvajanja (identična raspodela rezultata dve grupe) je 45° dijagonalna linija od donjeg levog ugla do gornjeg desnog ugla (isprekidana linija na *Slici 3*). Većina ROC krivih se nalazi između ove dve krajnosti i kvalitativno gledano ona koja je bliža gornjem levom uglu ukazuje na test s većom tačnošću. Ukoliko je više ROC krivih prikazano na jednom dijagramu ona koja se nalazi iznad i na levo u odnosu na ROC krivu sa kojom se poredi ukazuje na test s većom posmatranom tačnošću. Položaj krive (tj. bliže gornjem levom uglu nasuprot bliže dijagonali od 45°) daje kvalitativnu informaciju o tačnosti datog testa. Relativni položaj dve ili više krivih omogućava kvalitativno poređenje više testova.

Površina ispod krive (AUC) govori o svim karakteristikama testa mada je uobičajeno interesantan samo specifičan region krive. Kao što se vidi iz ROC krive svako određivanje je osetljivo onoliko koliko se želi pri jednom nivou odlučivanja i specifično koliko se želi pri drugom nivou odlučivanja. Mada ROC kriva omogućava procenu karakteristika određivanja to se ne može interpretirati izolovano, naročito ne bez podataka o prevalenciji oboljenja ispitivane populacije. Kada se za dobijanje ROC krive koriste sve informacije o podacima direktno iz celog intervala rezultata određivanja govorimo o neparametarskoj ROC krivoj. U ovom slučaju termin neparametarski se odnosi na nemanje parametara koji su neophodni za formiranje krive, a što je u suprotnosti sa parametarskim prilazom koji pouzdano zavisi od modela parametara koji se procenjuju. Parametarski prilaz se koristi ukoliko su podaci diskretni (pozitivni ili negativni rezultati). Rezultati kliničkih laboratorijskih određivanja spadaju u kontinuirane podatke i za njih se preporučuje neparametarska ROC kriva (15, 16).

Prednosti i nedostaci ROC krive

ROC dijagram je jednostavan za grafičko i vizuelno predstavljanje i njime se sveobuhvatno predstavlja tačnost, tj. mogućnost razdvajanja nekog testa u celom opsegu pri svim nivoima odlučivanja. ROC ne zavisi od prevalencije i u stvari se preporučuje isti broj pacijenata za oba stanja (npr. zdravih i bolesnih). ROC dijagramom se omogućava direktno vizuelno poređenje različitih određivanja na istoj skali. Suprotno ovome, grafičko predstavljanje u obliku tačkastog dijagrama ili dijagrama histograma frekvencije nije moguće ukoliko je opseg vrednosti određivanja različit. ROC dijagram ne zahteva rangiranje i grupisanje podataka kao što je to potrebno za predstavljanje u obliku histograma raspodele frekvencija. Nedostatak ROC dijagrama se

ogleda u tome što aktuelni nivoi odlučivanja nisu prikazani na grafiku mada su poznati i upotrebljeni za njegovu dobijanje. Isto tako nije prikazan ni broj pacijenata. Ukoliko se taj broj smanjuje ROC kriva postaje izrečkana i neravna. Međutim, čak iako je broj pacijenata veliki kriva može da bude neravna. Treba da se naglasi da je nedostatak i to što je dobijanje dijagrama i izračunavanje parametara zametno bez kompjuterskog softvera (16).

ROC analiza

U kliničkim laboratorijama se vrši često direktno statističko poređenje više dijagnostičkih određivanja. Kada je poređenje karakteristika testa udruženo sa statističkim poređenjem uz korišćenje ROC krivih onda se govori o ROC analizi. Na osnovu rezultata određivanja za različite grupe pacijenata koje su odabrane slučajno iz cele populacije dobijaju se ROC krive koje mogu da se razlikuju zbog varijabilnosti uzoraka i iz tih razloga neophodno je izračunavanje intervala pouzdanosti za bilo koju tačku koja se nalazi na njoj, odnosno intervala pouzdanosti za osetljivost i specifičnost.

Najopštija mera dijagnostičke tačnosti predstavlja površina ispod ROC krive (AUC). Po dogovoru AUC je uvek $\geq 0,5$ (ukoliko nije potrebno je postaviti obrnuto pravilo odlučivanja). Vrednosti se nalaze između 1,0 (kompletno razdvajanje vrednosti određivanja dve grupe) i 0,5 (bez jasne distribucione razlike između vrednosti određivanja dve grupe). AUC je deskriptivan izraz o tome koliko je ROC kriva blizu najboljoj mogućnosti (AUC = 1,0). Postoje metode kojima se izračunava statistička značajnost razlike između površine dveju krivih. Ove metode su delimično korisne ako se krive ne seku. Ukoliko se ROC krive dva laboratorijska određivanja za isto oboljenje seku one mogu da imaju potpuno različite karakteristike čak iako su površine ispod krivih iste. Statistički AUC se izračunava preko Mann-Whitney neparametarskog testa za dve grupe podataka koju je uveo Frank Wilcoxon (20, 21). Na primer ukoliko je AUC 0,8 to znači da slučajno odabran pacijent iz grupe bolesnih ima vrednost laboratorijskog određivanja veću nego slučajno odabran pacijent iz grupe zdravih u 80% slučajeva. Matematičke formule za izračunavanje su dali Hanley i McNeil (17, 20) i Bamber (20). Na ovaj način je moguće testiranje da li se laboratorijskom određivanjem postiže razdvajanje dve populacije kao i procena ROC površine preko intervala pouzdanosti, odnosno da se statistički potvrdi da li se AUC značajno razlikuje ili ne od 0,5. Poređenje ROC krivih preko AUC može biti neparametarski ili parametarski. Statističko izračunavanje koje se primenjuje u ROC analizi je zametno bez odgovarajućeg kompjuterskog programa.

U tradicionalnoj ROC analizi svaki pacijent je kategorizovan uz pomoć nekog »zlatnog standarda« da li poseduje ili da li mu nedostaju neki specifični atributi tipični za dijagnozu bolesti. Zatim se ispituju dijagnos-

tičke karakteristike testa koji je obično jeftiniji nego test označen kao »zlatan standard« uz korišćenje dijagrama [osetljivost] (stvarno pozitivni udeo) na y-osi nasuprot [1 – specifičnost] (lažno pozitivni udeo) na x-osi. Kriva se dobija biranjem svih mogućih nivoa odlučivanja određivanja a rezultati se predstavljaju grafički.

Nasuprot referentnim vrednostima kod kojih se statistički dobijene referentne granice odnose samo na »normalnu« populaciju, ROC krive istovremeno govore o odnosu obolelih i zdravih pri različitim nivoima odlučivanja. Ovakvo grafičko prikazivanje ne samo da omogućava odabiranje optimalnih nivoa odlučivanja već i lako poređenje različitih određivanja. Efikasnost i statistička tačnost pri interpretaciji ROC krivih je olakšana primenom matematičkih formula. Najvažnije karakteristike ROC krivih su jednostavnost i grafički prikaz ravnoteže između osetljivosti i specifičnosti pri svim nivoima odlučivanja što olakšava interpretaciju. Mada ROC krive olakšavaju evaluaciju karakteristika određivanja, one se odnose na samo malu grupu odlučivanja pri medicinskom ispitivanju. One su ograničene na prikaz karakteristika jednog određivanja ili poređenje pojedinačnih određivanja u otkrivanju stanja bolesti.

Uslovi za korišćenje ROC krive

Dizajn proučavanja zasnovan na upotrebi ROC krive treba da zadovolji sledeće uslove (22):

- pravilno postavljeno kliničko pitanje;
- asimptomatsku grupu ne mogu da predstavljaju zdravi laboratorijski radnici ili davaoci krvi, ako se npr. ispituju biohemijski parametri akutnog pankreatitisa;
- svaki član odabrane, odgovarajuće grupe treba da se pravilno klasifikuje (definitivno i nezavisno od testa); ukoliko se to ne uradi, dobijaju se pogrešni zaključci i neodgovarajući podaci o tačnosti;
- osetljivost i specifičnost zavise od prirode pacijenata koji su odabrani za evaluaciju karakteristika određivanja i u tom slučaju zavise od prevalencije (*prior probability of disease*), odnosno zavise od spektra bolesti koje se proučavaju;
- osetljivost i specifičnost su više kod pacijenata sa više različitih tipičnih simptoma i znakova;
- ukoliko nema »zlatnog standarda« nije moguće razlikovanje zdravih od obolelih bez greške pa se u tom slučaju preporučuje primena konsenzusa, glavnih pravila, mišljenja eksperata ili nekih drugih prilaza.

Kada se rezultati predstavljaju ROC krivom potrebno je da se navedu sledeći podaci:

- program koji je korišćen za konstrukciju ROC krive
- nivo odlučivanja (*decision threshold, cut-off level*), posebno dijagnostički nivoi odlučivanja
- vrednost površine ispod krive (AUC)
- vrednost Sd AUC
- P vrednost ukoliko se poredi dve ili više ROC krivih

Dodatne sugestije:

- preporučuje se da se na grafiku označi nivo odlučivanja koji odgovara osetljivosti od 95% i nivo odlučivanja koji odgovara specifičnosti od 95%. Mogu da se odaberu i druge vrednosti za osetljivost i specifičnost (90%, 99%, 100%) zavisno od kliničke primene određivanja i mogućeg koštanja;
- pri poređenju dve ROC krive treba imati na umu da svako laboratorijsko određivanje može da bude visoko specifično ili visoko osetljivo u zavisnosti od izabranog vrlo niskog ili vrlo visokog nivoa odlučivanja.

Dijagnostička efikasnost

Dijagnostička efikasnost, kako su je definisali Galen i Gambino (13), predstavlja udeo pravih (tj. tačnih, i pozitivnih i negativnih rezultata od svih rezultata):

$$\text{dijagnostička efikasnost} = \frac{\text{TP} + \text{TN}}{\text{ukupan broj pacijenata}}$$

Efikasnost ima ograničenu vrednost tako da ne može da posluži u oceni karakteristika određivanja. Prvi razlog je što se efikasnost izračunava pri jednom nivou odlučivanja (DL), a za jedno određivanje postoji više osetljivosti i specifičnosti (zavisno od DL) pa prema tome postoji i više efikasnosti. Drugo, efikasnost zavisi od prevalencije bolesti (koja nije osobina određivanja) i može da bude visoka čak iako su osetljivost i specifičnost niske. Treće, efikasnost se definiše kao procenat pravilnih rezultata bez obzira da li oni isto vrede i da li isto koštaju. Kao i prediktivna vrednost i efikasnost kombinuje osetljivost, specifičnost i prevalenciju.

Dijagnostička tačnost i upotrebljivost testa

»Prava« dijagnoza se dobija na osnovu istorije bolesti, kliničkog ispitivanja, znakova, simptoma i rezultata jednog ili više biohemijskih, električnih, radioloških ili drugih merenja, kao i drugih mernih procesa. Vrednost bilo kog postupka u postavljanju dijagnoze, kao i odlučivanju je moguća samo ako postoji »zlatan standard« (apsolutno istinit) a što ima za posledicu pravilno svrstavanje pacijenata u zdrave ili bolesne. Lažno pozitivan rezultat je onaj koji ukazuje da je pacijent bolestan iako je »zlatnim standardom« pokazano da to nije. Lažno negativnim rezultatom se pacijent svrstava u zdrave iako je on zapravo bolestan.

Kliničke karakteristike laboratorijskih određivanja mogu da se izraze preko dijagnostičke tačnosti ili njihove mogućnosti da pravilno klasifikuju pacijente u relevantne podgrupe. Dijagnostička tačnost je osnovna karakteristika testa koja meri njegovu mogućnost razdvajanja mogućih stanja pacijenata (zdravlja od bolesti, benigno i maligno oboljenja, reagovanje od nereagovanja na terapiju, itd.). Ukoliko se određivanjem ne obezbeđuje relevantno razdvajanje onda ono ne može da se koristiti. Upotrebljivost određivanja govori o nje-

govnoj praktičnoj vrednosti. Jedno određivanje može da ima veliku mogućnost razdvajanja pacijenata ali malu praktičnu vrednost za pacijenta. To može da se desi iz najrazličitijih razloga kao što su suviše visoka cena ili neželjenost lažnih rezultata.

Dijagnostička (ili klinička) tačnost nije isto što i efikasnost. Tačnost je najfundamentalnija osobina određivanja, koja govori o njegovoj osnovnoj mogućnosti da vrši razdvajanje između dva stanja. Tačnost je najbolje opisana ROC krivom, koja procenjuje tačnost pri svim nivouima odlučivanja i nezavisna je od prevalencije. Efikasnost je, s druge strane, suviše jednostavan parametar koji se dobija samo iz jednog nivoa odlučivanja. Na nju jako utiče prevalencija i nije dobar izbor za predstavljanje tačnosti. Jedan test nema samo jednu osetljivost i specifičnost, već više. Takođe je neophodno da se odredi nivo odlučivanja koji najbolje klasifikuje pacijente kao pozitivne ili negativne na osnovu rezultata odlučivanja. Kako se menja nivo odlučivanja u celom spektru mogućih rezultata menjaju se osetljivost i specifičnost ali u suprotnim pravcima. Samo celokupni spektar parova osetljivost/specifičnost obezbeđuje kompletnu sliku o tačnosti testa, a ROC dijagramom se to grafički prikazuje. ROC dijagram pruža detaljnu sliku o mogućnosti određivanja da razdvaja pri svakom nivou odlučivanja (16, 23).

Prevalencija i incidencija

Prevalencija (od engleskog *prevail* što znači pobediti, prevladati) predstavlja frekvenciju pacijenata sa određenom bolešću u okviru grupe koja se ispituje. S laboratorijskog stanovišta to je procenat ljudi koji imaju datu bolest. S epidemiološkog stanovišta stepen prevalencije se definiše kao broj pacijenata u populaciji od 100 000 koji imaju datu bolest u određeno vreme kada se proučava:

$$\text{stepen prevalencije} = \frac{\text{broj postojećih slučajeva}}{\text{ukupna populacija}}$$

Incidencija (od engleskog *incident* ili *event*) je frekvencija pojave nečeg u datom periodu. Stopa incidencije bolesti predstavlja broj pacijenata u populaciji od 100 000 koji su oboleli u datoj godini:

$$\text{stepen incidencije} = \frac{\text{broj novih slučajeva bolesti}}{\text{ukupna populacija}} \text{ po jedinici vremena}$$

Incidencija hroničnih bolesti je niska ali je prevalencija visoka, dok kod akutnih bolesti može da bude visoka ali je prevalencija niska.

Prediktivna vrednost (PV)

Ukoliko se dobije pozitivan rezultat, da li to znači da je pacijent bolestan? Odgovor o ovome daje prediktivna vrednost pozitivnog testa (+PV). Prediktivna vrednost pozitivnog testa se definiše brojem stvarno

pozitivnih rezultata podeljenih ukupnim brojem svih pozitivnih rezultata (stvarno pozitivni i lažno pozitivni rezultati):

$$\text{prediktivna vrednost pozitivnog testa (+PV)} = \frac{TP}{TP + FP} \text{ ili}$$

$$+ PV = \frac{(\text{prevalencija}) (\text{osetljivost})}{(\text{prevalencija}) (\text{osetljivost}) + (1 - \text{osetljivost}) (1 - \text{specifičnost})}$$

Prediktivna vrednost negativnog testa (-PV) se mnogo manje koristi. To je procenat svih negativnih rezultata, koji su stvarno negativni i definiše se brojem stvarno negativnih rezultata podeljenih ukupnim brojem svih negativnih rezultata (stvarno negativni i lažno negativni rezultati):

$$\text{prediktivna vrednost negativnog testa (-PV)} = \frac{TN}{TN + FN}$$

Dok osetljivost i specifičnost opisuju mogućnost određivanja da pravilno razlikuje bolesne od zdravih, prediktivna vrednost kombinuje osetljivost, specifičnost i prevalenciju kako bi se dobilo značenje rezultata pri jednom određenom nivou odlučivanja. Osetljivost i specifičnost su osobine svojstvene određivanju. Ograničenje prediktivne vrednosti se ogleda u tome što može da se primeni samo na definisanu populaciju.

Mogućnost dijagnostičkog određivanja zavisi od stvarne prevalencije bolesti u ispitivanoj populaciji. Prediktivna vrednost testa date osetljivosti i specifičnosti raste (opada) kako prevalencija bolesti raste (opada). čak i odličan test sa visokom osetljivošću i visokom specifičnošću će imati nisku prediktivnu vrednost ako je prevalencija bolesti niska. Stoga, onaj test koji je ispitan u bolničkim uslovima (gde je prevalencija bilo koje bolesti visoka) i koji ima visoku prediktivnu vrednost može da bude potpuno neupotrebljiv kada se primeni na populaciju uopšte. Mada su osetljivost i specifičnost testa mera njegove vrednosti, visoke vrednosti ovih parametara ne čine test sam po sebi korisnim u kliničkoj praksi (14).

Za prediktivnu vrednost se koristi i engleski izraz *posterior probability of disease*, dok se za prevalenciju koristi i engleski izraz *prior probability of disease*.

»Likelihood ratio« (LR)

»Likelihood ratio« predstavlja jedan od prilaza u proceni dijagnostičke verovatnoće. Izračunava se iz specifičnosti i osetljivosti testa. LR govori o mogućnosti da li će se neki nalaz (rezultat) dobiti kod pacijenta sa »target« oboljenjem, odnosno kod onog koje to oboljenje nema. Ukoliko je LR veći od 1, raste i verovatnoća da je oboljenje prisutno. Suprotno ovome, ukoliko je LR manji od 1 opada verovatnoća da je oboljenje prisutno. Ukoliko je vrednost LR = 1, test je beskoristan jer je verovatnoća nepromenjena (24, 25).

Pozitivan »likelihood ratio« (+LR) se definiše kao

odnos između verovatnoće pojave poznatog rezultata testa koji izražava da je bolest prisutna i verovatnoće pojave istog rezultata ako je bolest odsutna, i jednak je osetljivost (udeo dela rezultata koji su TP) podeljena sa (1-specifičnost) (udeo rezultata koji su FP):

$$\text{pozitivan »likelihood ratio« (+LR)} = \frac{\text{osetljivost}}{1 - \text{specifičnost}}$$

Za rezultate koji se nalaze na strani bolesnih i pri datom nivou odlučivanja (DL), odgovara odnosu visina A i B dve krive, tj. odnosu stvarno pozitivnog udela i lažno pozitivnog udela, kako je prikazano na *Slici 2*.

Negativan »likelihood ratio« (-LR) koristi površinu ispod krivih levo od DL. Jednak je specifičnost (udeo rezultata koji su TN) podeljena sa (1-osetljivost) (udeo rezultata koji su FN):

$$\text{negativan »likelihood ratio« (-LR)} = \frac{1 - \text{osetljivost}}{\text{specifičnost}}$$

LR ne uzima u obzir prevalenciju bolesti ili bilo koju prethodnu informaciju, odnosno sam po sebi ne zavisi od prevalencije. Zavisi samo kada se upotrebljava za izračunavanje »posttest« verovatnoće bolesti iz »pretest« verovatnoće bolesti (prevalencije).

Vodiči zasnovani na dokazima u laboratorijskoj medicini

Vodiči zasnovani na dokazima se najčešće koriste kao dodatne alatke pri donošenju medicinskih odluka. Formulisanje preporuka zasnovanih na dokazima predstavlja vodeći princip pri pripremi vodiča. Laboratorijski vodiči treba da budu orijentisani ka ishodu, da u formulisanju učestvuje multidisciplinarni tim i da pre svega otpočnu sa jasnom izjavom o kliničkom pitanju ili pitanjima vezanim za primenu testa ili testova koji se razmatraju (26–29). Laboratorijski vodiči imaju različitu namenu:

- veću primenu najbolje medicinske prakse koja je zasnovana na naučno procenjenim dokazima,
- smanjenje varijacija medicinske prakse,
- poboljšanje pouzdanosti medicinskih odluka primenom standardizovanih kriterijuma,
- poboljšanje kvaliteta nege i ishoda pacijenata,
- smanjenje povređivanja i nevolja pacijenata, kao i profesionalnu zloupotrebu,
- povećanje eksplicitnosti, transparentije i informisanosti pacijenata, autonomiju izbora, odnosno olakšavanje u domenu etike,
- pomaganje »target« istraživanja nesigurnih oblasti, i
- smanjenje troškova.

U laboratorijskoj medicini, vodiči obezbeđuju preporuke o primeni velikog broja testova za detekciju ili predviđanje »target« stanja, gradiranje i monitoring

oboljenja, kao i odlukama o započinjanju, modifikaciji ili prestanku tretmana (30). Metode koje se primenjuju u pripremi vodiča variraju i uglavnom se zasnivaju na prilazima koji se koriste pri pripremi terapijskih preporuka. Ovaj prilaz ne može u potpunosti da se primeni na dijagnostičke vodiče i neophodno je da se u laboratorijskoj medicini primene specijalni metodološki standardi (31).

Postoji više metoda koje se koriste pri pripremi vodiča:

- vodiči koji se zasnivaju na mišljenju

Jedan ili više eksperata iz date oblasti publikuje svoje preporuke. Ovo se ne smatra da pripada EBM procesu s obzirom da druga grupa eksperata može na suprotan način da prezentuje svoje poglede.

- vodiči koji se zasnivaju na konsenzusu

Priprema ove vrste vodiča je relativno brza i ne zahteva velike troškove i lako se prihvata od strane korisnika. Ograničenje u ovom pristupu se ogleda u činjenici da se ne vrši sistematični odabir literature, a što dovodi do zaključaka koji imaju odstupanja, odnosno mogu da budu i kontradiktorne preporuke (32–34).

- vodiči zasnovani na dokazima

Sve više se stiče priznanje da vodiči treba da se zasnivaju sistematičnoj na identifikaciji, kritičkoj proceni i sintezi dokaza. U ovim vodičima eksplicitno se navodi jačina svakog dokaza. Najnapredniji prilaz u metodologiji pripreme vodiča uključuje procese orijentisane ka ishodu i eksplicitno se navode prednosti i nedostaci, a uključuje i opažanja individualnih pacijenata i implementaciju preporuka. Treba naglasiti da postoji razlika između internacionalno pripremljenih vodiča kod kojih je primenjen striktan metodološki proces, od »lokalnih« vodiča/protokola koji su morali da uključuju adaptibilnost, praktičnost, lokalne uslove nege, koštanje i druge faktore (35).

Principi pripreme laboratorijskih vodiča zasnovanih na dokazima

Terapeutske preporuke se zasnivaju na efektima tretmana pri čemu se balansira između koristi s jedne strane i koštanja s druge strane. Terapeutska istraživanja se zasnivaju na randomizovanim kontrolisanim trajalima u kojima se ispituje efekat tretmana, a što se meri razlikom u ishodu. Moguće mere ishoda su mor-

Tabela III Mogući obim parametara koji su važni u pripremi vodiča zasnovanih na dokazima u laboratorijskoj medicini

<p><i>Preanalitičke informacije</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • prevalencija stanja • kada treba zahtevati test a kada ne • dijagnostički algoritam • priprema pacijenta • vreme i frekvencija određivanja • vrsta uzorka i rukovanje uzorcima • biološka varijacija 	<p><i>Postanalitičke informacije</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • granice medicinskog odlučivanja • ishodi vezani za laboratoriju • dijagnostička osetljivost i specifičnost • prediktivne vrednosti • »likelihood« odnos, ROC kriva • post-test verovatnoća • referentne vrednosti • interpretacija određivanja
<p><i>Analitičke informacije</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • odabir i validacija metoda određivanja • detekcioni limit, osetljivost i specifičnost • nepreciznost, odstupanje, ciljevi kvaliteta • standardizacija • unutrašnja i spoljašnja kontrola kvaliteta • interferencije 	<p><i>Druge informacije</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • obrtno vreme određivanja • da li je određivanje urađeno u akreditovanoj laboratoriji • kvalifikacije i kompetencije • implikacije vezane za organizaciju i koštanje • druge oblasti istraživanja

talitet, morbiditet, dužina ostanka u bolnici i komplikacije. Ova vrsta ispitivanja nije najpogodniji pristup pri proučavanju laboratorijskog određivanja na ishod (36).

Alternativu trajalima u laboratorijskoj medicini predstavlja ispitivanje dijagnostičke tačnosti testova ili markera. Najbolji dizajn pri ovim ispitivanjima predstavlja prospektivno kohort ispitivanje koje uključuje »slepo« poređenje izvođenja eksperimentalnog testa sa odgovarajućim »zlatnim« standardom na populaciji pacijenata koji imaju ispitivano oboljenje.

Vodiči ne govore samo o dijagnostičkoj vrednosti testa, već i o drugim klinički korisnim atributima izvođenja testa. Mogući obim parametara koji su važni u pripremi vodiča zasnovanih na dokazima u laboratorijskoj medicini je prikazan u tabeli III.

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

EVIDENCE-BASED MEDICINE: EVALUATION OF BIOMARKERS

Svetlana Ignjatović

*Institute of Medical Biochemistry, Clinical Centre of Serbia and School of Pharmacy,
University of Belgrade, Belgrade, Serbia & Montenegro*

Summary: Evidence-based medicine (EBM) combines individual clinical expertise with the best available clinical evidence from systematic research in making decisions about the care of individual patients. Clinical expertise is the proficiency and judgment that individual clinicians acquire through knowledge, clinical experience, and practice. Clinical evidence comes from patient centered clinical research which investigates the accuracy and precision of diagnostic tests and biomarkers, the efficacy and safety of therapeutic regimes, and the reliability of prognostic indicators. The powerful combination of clinical expertise and documented evidence results in safer, more efficacious and accurate care of the patient. Evidence-based guidelines are commonly used tools for supporting medical decisions. Formulating evidence-based recommendations has become a leading principle in guideline development. Laboratory guidelines should be outcome oriented, be developed by a multidisciplinary team, and begin with a clear statement of the clinical question(s) that the use of the test(s) is addressing. The clinical questions define the type of study designs that offer the best evidence to answer those questions. Guidelines should be based on the critical appraisal and systematic review of literature and explicitly state the strength of evidence supporting each recommendation. Guidelines address not only the diagnostic value of a test, but also other clinically useful attributes of a test's performance. Preanalytical, analytical, postanalytical, and other technical or organizational elements of diagnostic performance should be seen as part of evidence-based laboratory medicine. We might not always be able to identify in quantitative terms the impact of all elements of test performance on clinical outcomes in laboratory medicine. Despite this fact, there is no doubt that there is such a relationship and that these characteristics therefore must be considered when defining the scope of evidence-based laboratory guidelines. Guidelines should be developed in a transparent process by a multidisciplinary team, with graded recommendations based on critically appraised scientific studies. Systematic, standardized, and explicit methodology, adapted to laboratory medicine, should be followed when developing recommendations involving the use of laboratory tests and biomarkers.

Key words: evidence-based medicine, evidence-based laboratory guidelines

Literatura

- McQueen MJ. Overview of evidence-based medicine: challenges for evidence-based laboratory medicine. *Clin Chem* 2001; 47: 1536–46.
- Lowe HJ, Barnett O. Understanding and using the medical subject headings (MeSH) vocabulary to perform literature searches *JAMA* 1994; 271: 1103–8.
- Cochrane Library. <http://www.cochrane.org> (accessed May 2005).
- Centre for Evidence-Based Medicine. Learning EBM. <http://www.cebm.net> (accessed May 2005).
- 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.
- Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine; how to practise and teach EBM. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000: 82–4.
- Duke University, Medical Center, Ovid tutorial. <http://www.mcilibrary.duke.edu:8080/ovidtut/home> (accessed May 2005).
- Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *BMJ* 2002; 324: 539–41.
- Anonymous. Evidence and diagnostics. *Bandolier Extra* 2002 (February): 1–9 (full text available on: <http://www.ebandolier.com>)
- Majkić-Singh N. Uloga laboratorijske medicine zasnovane na dokazima u zdravstvenoj službi. *Jug Med Biohem* 2002; 21: 99–104.
- Majkić-Singh N. Izbor biohemijskih pokazatelja za dijagnostikovanje akutnog koronarnog sindroma. *Jug Med Biohem* 2005; 24: 1–13.
- Beastall G. Evidence – based osteoporosis. *Jug Med Biohem* 2004; 23: 213–219.
- Galen RS, Gambino SR. Beyond normality: The predictive value and efficiency of medical diagnoses. New York: John Wiley & Sons, 1975; 1–237.
- Pincus MR. Interpreting laboratory results: reference values and decision making. In: Henry JB ed. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1996; 74–91.
- Shultz EK. Analytical goals and clinical interpretation of laboratory procedures. In: Burtis CA, Ashwood ER, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1994; 485–507.

16. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39/4: 561–577. Erratum published in *Clinical Chemistry* 1993; 39: 1589.
17. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*; 1983; 148: 839–43.
18. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988; 240: 1285–93.
19. Zweig MH, Broste SK, Reinhart RA. ROC curve analysis: an example showing the relationships among serum lipid and apolipoprotein concentrations in identifying patients with coronary artery disease. *Clin Chem* 1992; 38/8: 1425–8.
20. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29–36.
21. Bamber D. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic curve. *J Math Psychol* 1975; 12: 387–415.
22. Henderson AR, Bhayana V. A modest proposal for the consistent presentation of ROC plots in *Clinical Chemistry Letter*. *Clin Chem* 1995; 41/8: 1205–6.
23. Zweig MH. Inefficiency of diagnostic efficiency *Letter*. *Clin Chem* 1992;38/1:163–4.
24. Moore RA. Evidence-based clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 3–7.
25. Knottnerus JA, van Weel C. General introduction: evaluation of diagnostic procedures. U: Knottnerus JA. *The evidence base of clinical diagnosis*. BMJ Books, BMA House, London. 2002; 1–19.
26. Horvath AR, Pewsner D. Systematic reviews in laboratory medicine: principles, processes. *Clin Chim Acta* 2004; 342: 23–39.
27. Oosterhuis WP, Bruns DE, Watine J, Sandberg S, Horvath AR. Evidence-based guidelines in laboratory medicine: principles and methods. *Clin Chem* 2004; 50: 806–18.
28. Oosterhuis WP, Niessen RWLM, Bossuyt PMM. The science of systematic reviewing studies of diagnostic tests. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 577–88.
29. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices and evidence-based practice. *BMJ* 2002; 324: 1350.
30. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003; 49: 7–18.
31. AGREE: guideline development in Europe: an international comparison. *Int J Technol Assess Health Care* 2000; 16: 1039–49.
32. Hurwitz B. Legal and political considerations of clinical practice guidelines. *BMJ* 1999; 318: 661–4.
33. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999; 318: 527–30.
34. Watine J. Are laboratory investigations recommended in current medical practice guidelines supported by available evidence? *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 252–5.
35. Williams JG. Guidelines for clinical guidelines should distinguish between national and local production. *BMJ* 1999; 318: 942.
36. Bossuyt PMM, Lijmer JG, Mol BWJ. Randomised comparisons of medical tests: sometimes invalid, not always efficient. *Lancet* 2000; 356: 1844–7.

Rad primljen: 18. 05. 2005

Prihvaćen za štampu: 30. 05. 2005