

Bias u medicinskoj biohemiji – šta laboratorijsko osoblje treba da zna?

Asist. dr Neda Milinković

specijalista medicinske biohemije

subspecijalista Laboratorijske endokrinologije, naučni saradnik, EuSpLM

Dopisni član EFLM radne grupe za Akreditaciju i ISO/CEN standarde (WG-A/ISO)

➤ Osvrt na sledeće teme

- ✓ Koncept „istinitosti“ u medicinskoj laboratoriji
- ✓ Šta uzrokuje bias u rutinskom radu?
- ✓ Kako izračunati bias?
- ✓ Zašto je važno poznavati bias?
- ✓ Očekivanja i perspektive

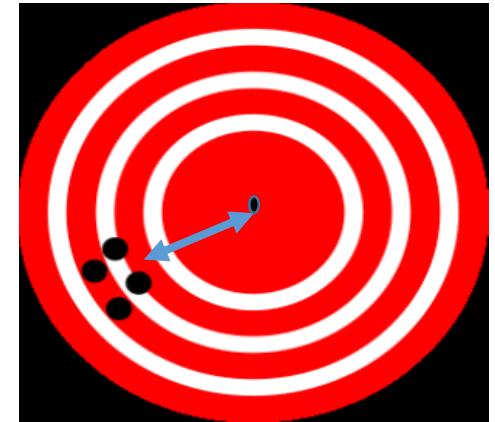
✓ Koncept „istinitosti“ u medicinskoj laboratoriji

- ISO 5725:1986; ISO 5725-1:1994(en), SRPS ISO 5725-1:2007, ISO 3534-1:1993

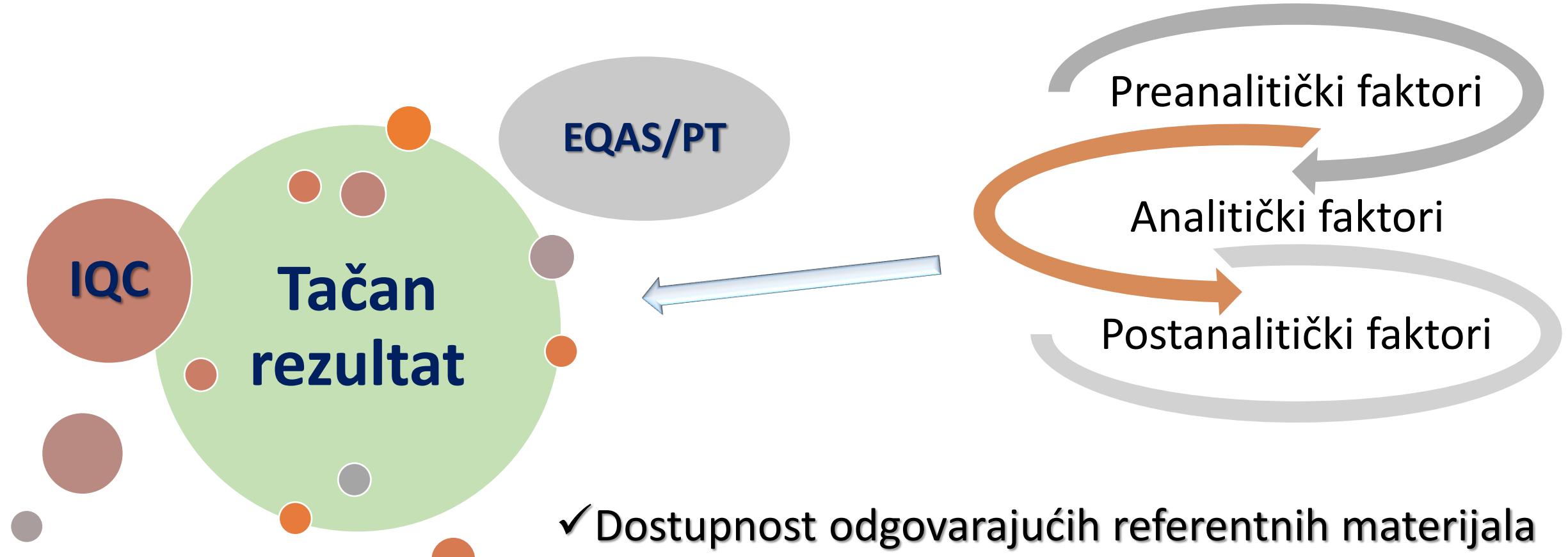


✓ Koncept „istinitosti“ u medicinskoj laboratoriji

- Mera istinitosti se izražava pomoću biasa.
- Bias je razlika između matematičkog očekivanja rezultata ispitivanja i prihvaćene vrednosti.
- Bias je ukupna sistematska greška koja se može sastojati iz jedne ili više komponenata.
- Laboratorijski bias je razlika između rezultata ispitivanja iz svake posebne laboratorije i prihvaćene referentne vrednosti (prave vrednosti?).
- Bias metode merenja je razlika između rezultata ispitivanja dobijenih iz svih laboratorijskih primenom te metode i prihvaćene referentne vrednosti.
- Komponenta laboratorijskog biasa je razlika između laboratorijskog biasa i biasa metode merenja, specifična za uslove merenja u laboratoriji.



✓ Koncept „istinitosti“ u medicinskoj laboratoriji



- ✓ Dostupnost odgovarajućih referentnih materijala
- ✓ Stabilno stanje metode merenja i analitičkog sistema
- ✓ Potvrđen proces verifikacije i/ili validacije

✓ Šta uzrokuje bias u rutinskom radu?

- biološki materijal
- referentni materijal

- uzorkovanje
- transport i čuvanje
- priprema i/ili ekstrakcija

Analitički

- specifičnost detekcionih antitela
- komutabilnost
- sledljivost

- reagensi
- mereni analit
- metoda ispitivanja

Preanalitički

- poređenje sa preporukama proizvođača reagens/test sistema
- odluka o uticaju na značajnost kliničke odluke

✓ Kako izračunati bias?

- poređenjem izmerene koncentracije analita u laboratoriji sa navedenom koncentracijom analita u odgovarajućem **sertifikovanom referentnom materijalu**
- poređenjem izmerene koncentracije analita u laboratoriji sa koncentracijom analita izmerenom **referentnom metodom u analiziranom istom uzorku**
- učestvovanje u **programima provere sposobljenosti/stručnosti** (konsenzusne koncentracije modifikovanih kontrolnih uzoraka ili poređenje sa referentnom metodom)
- merenje „**recovery**“ pomoću svežih ispitivanih uzoraka pacijenata

✓ „Recovery“ – procena proporcionalne sistematske greške

- Izračunati količinu dodatog analita množenjem koncentracije standarda sa faktorom razblaženja (ml standarda)/(ml standarda + ml uzorka)

1,0 ml seruma + 0,1 ml standarda Ca od 2,78 mmol/L (dodata količina je $2,78 * (0,1 / 1,1)$ ili 0,25 mmol/L)

- Izračunati prosečne rezultate ponovljenih merenja za svaki ispitani uzorak

$$\text{Dodat uzorak A} = (2,54 + 2,59) / 2 = 2,57 \text{ mmol/L}$$

$$\text{Razblažen uzorak A} = (2,30 + 2,35) / 2 = 2,33 \text{ mmol/L}$$

$$\text{Dodat uzorak B} = (2,49 + 2,51) / 2 = 2,50 \text{ mmol/L}$$

$$\text{Razblažen uzorak B} = (2,27 + 2,27) / 2 = 2,27 \text{ mmol/L}$$

- Izračunati razliku između dodatog i razblaženog uzorka

$$\text{Dodat uzorak A (2,57 mmol/L)} - \text{Razblažen uzorak A (2,45 mmol/L)} = 0,26 \text{ mmol/L}$$

$$\text{Dodat uzorak B (2,50 mmol/L)} - \text{Razblažen uzorak B (2,37 mmol/L)} = 0,23 \text{ mmol/L}$$

- Izračunati „recovery“ za svaki uzorak kao „razliku“ (korak 3) podeljenu sa dodatom količinom (korak 1)

$$(0,26 / 0,25) * 100 = 96\% \text{ recovery}$$

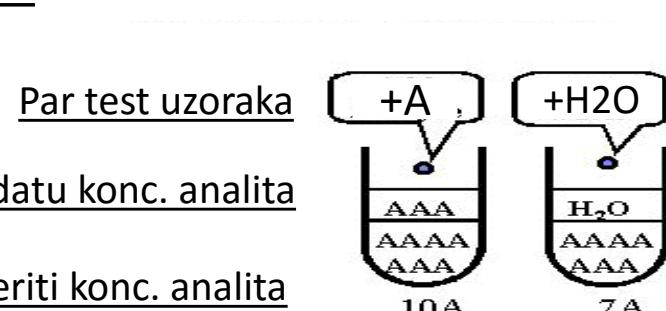
$$(0,23 / 0,25) * 100 = 92\% \text{ recovery}$$

- Izračunati srednju vrednost „recovery“ svih ispitivanih uzoraka

$$(96 + 92) / 2 = 94\% \text{ prosečan „recovery“}$$

- Izračunati proporcionalnu grešku

$$100 - 94 = 6\% \text{ proporcionalne greške}$$



- Uporediti dobijenu vrednost sa dozvoljenom ukupnom greškom
Za kalcijum poželjna TE = 8,5%

✓ Kako izračunati bias?

Konstantni (apsolutni)

$$\text{BIAS} = \bar{X} - X_{\text{ref}}$$

Proporcionalni (relativni)

$$\text{BIAS} = \frac{\bar{X} - X_{\text{ref}}}{X_{\text{ref}}}$$

Procentualni

$$\text{BIAS (\%)} = \frac{\bar{X} - X_{\text{ref}}}{X_{\text{ref}}} \times 100$$

✓ Zašto je važno poznavati bias?



Procena karakteristika metode ispitivanja



Određivanje merne nesigurnosti rezultata



Standardizacija i harmonizacija



Uticaj na značajnost kliničke odluke



B I A S

➤ Procena karakteristika metode ispitivanja

Criteria for Judging Precision and Accuracy in Method Development and Evaluation

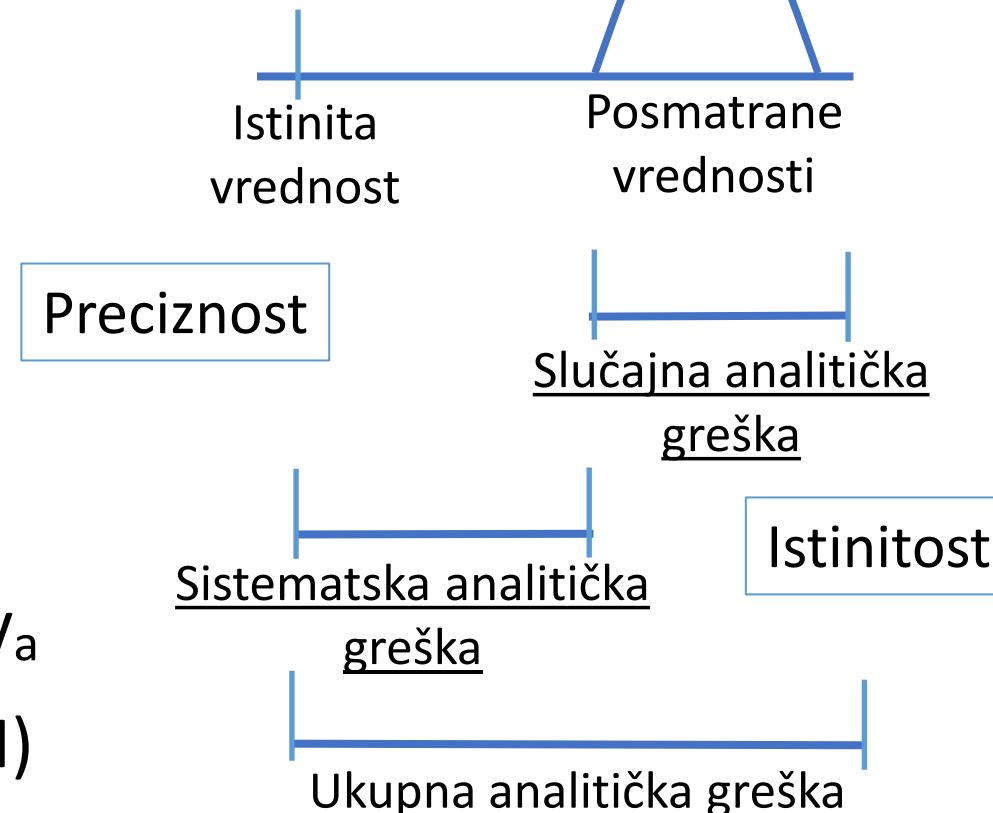
James O. Westgard, R. Neill Carey, and Svante Wold¹

$$\text{➤ } KV_a = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100$$

$$\text{➤ } BIAS = \bar{X} - Y$$

$$\text{➤ } TE = bias + z \times KV_a$$

$$z = 1,96 \text{ (95% CI)}$$



Personal View

Ann Clin Biochem 1997; 34: 8-12

Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology

Callum G Fraser, Per Hyltoft Petersen¹, Jean-Claude Lübehr² and Carmen Ricos³

- Optimalno

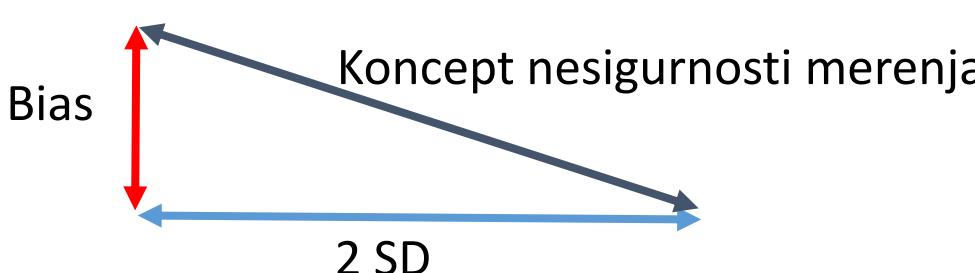
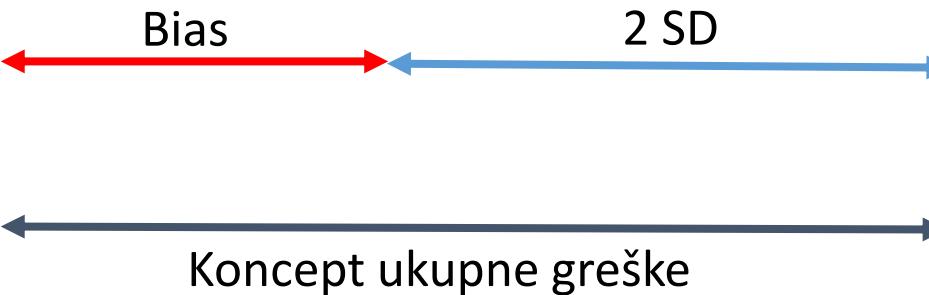
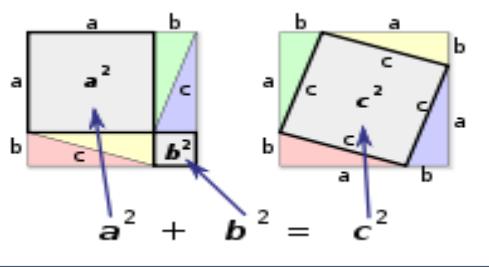
$KV_a \leq 0,25KV_I$; $Bias \leq 0,125KV_{biol}$

- Poželjno

$KV_a \leq 0,5KV_I$; $Bias \leq 0,25KV_{biol}$

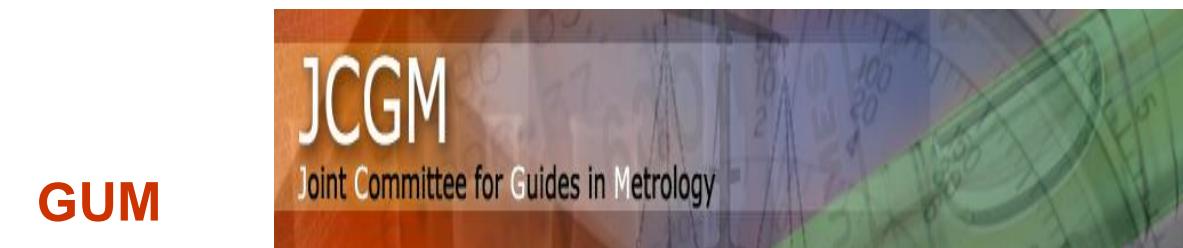
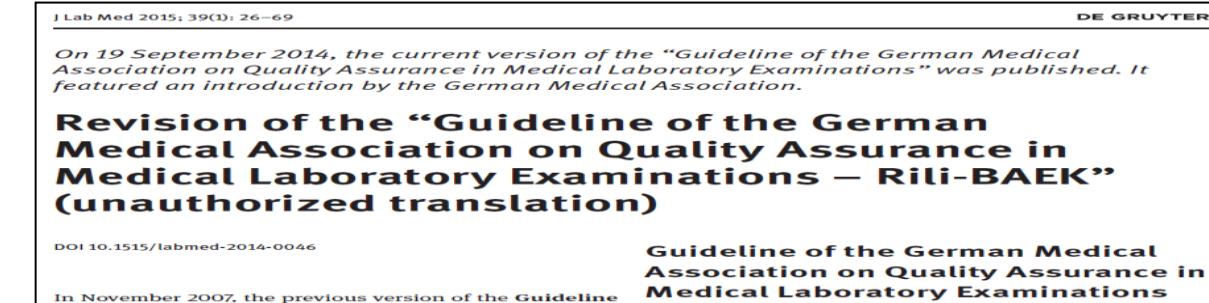
- Minimalno

$KV_a \leq 0,75KV_I$; $Bias \leq 0,375KV_{biol}$



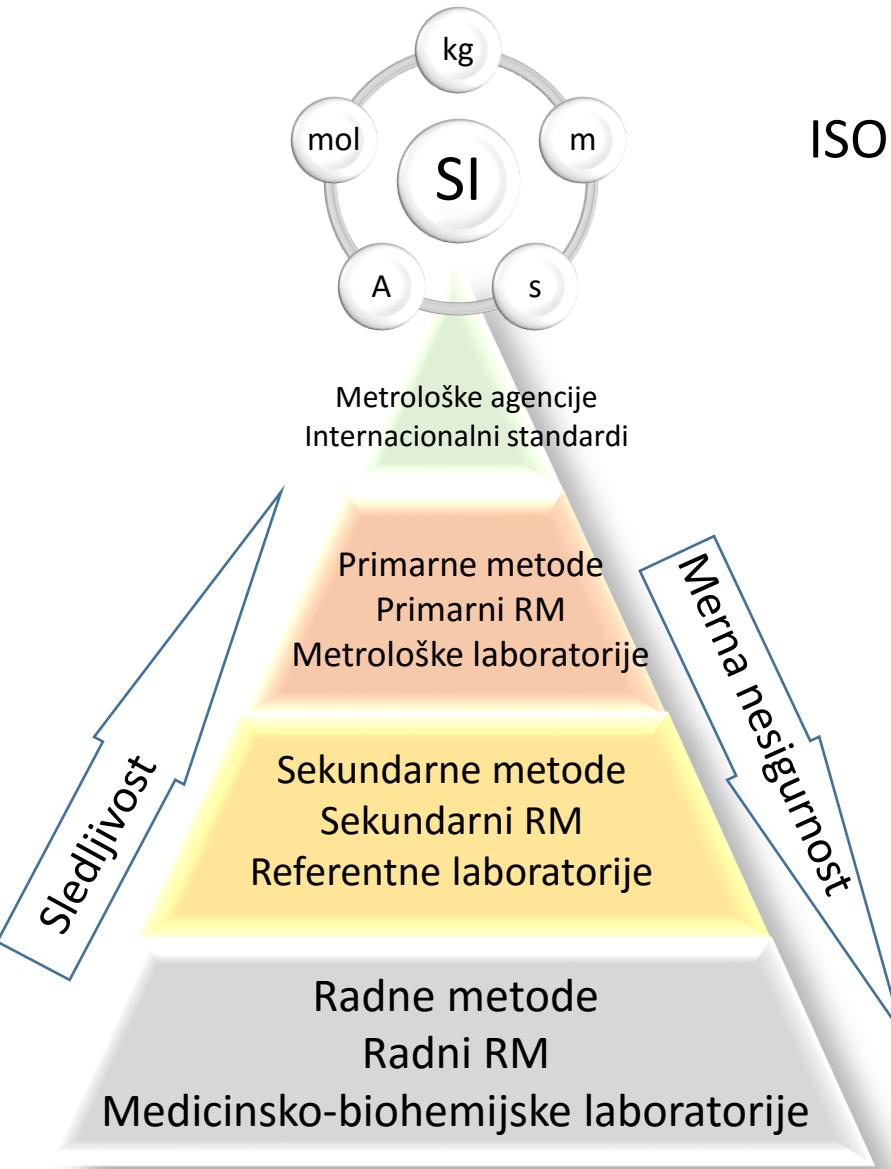
Theodorsson E, Magnusson B, Leito I. Bias in clinical chemistry. Bioanalysis 2014; 6: 2855–75.

➤ Određivanje merne nesigurnosti rezultata

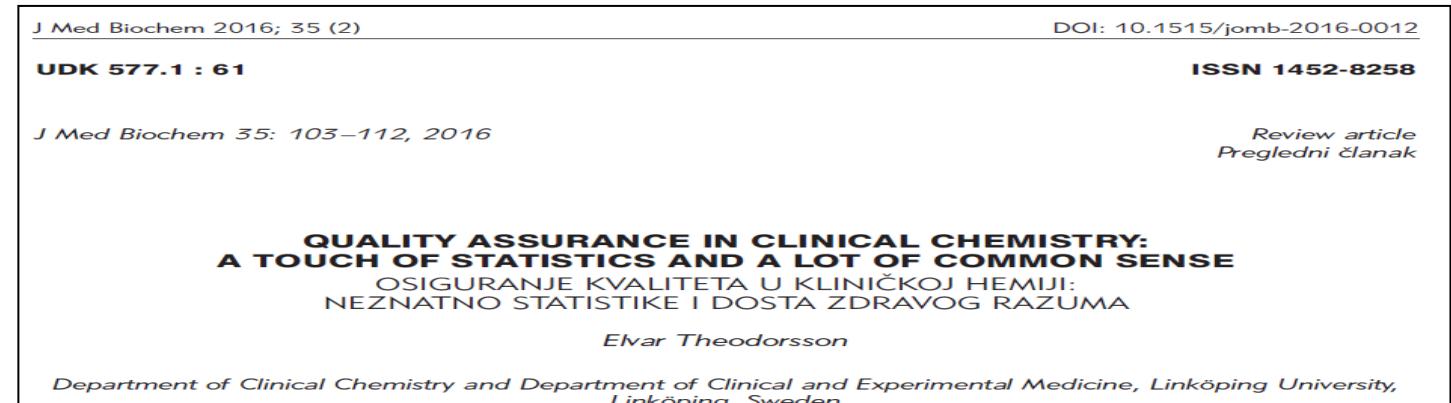
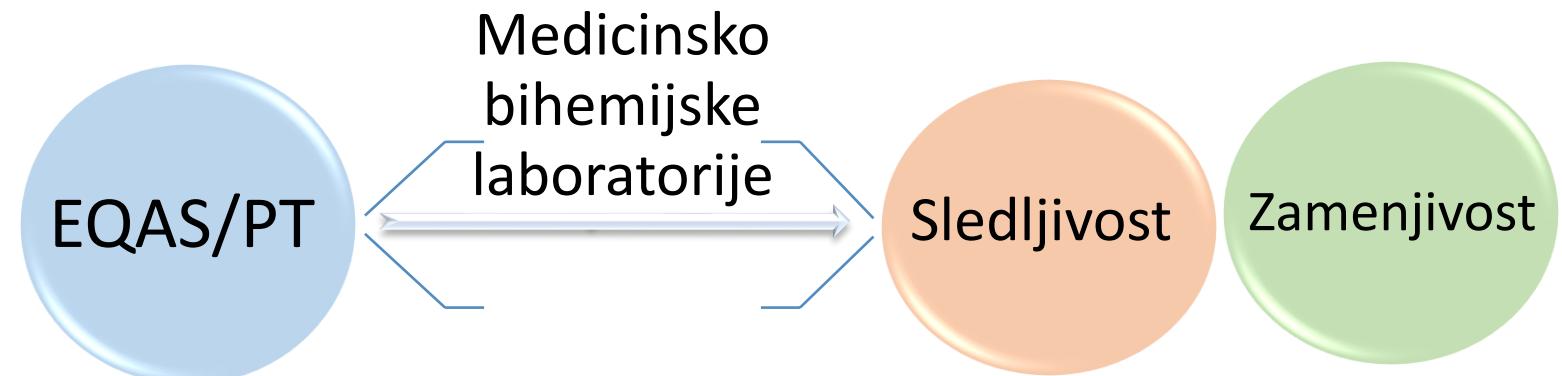


Introduction
JCGM 100 series –
Guides to the expression of uncertainty in measurement (GUM series)

➤ Standardizacija i harmonizacija



ISO 17511:2003; SRPS EN ISO 17511:2008; CEN/TC 140



➤ Uticaj na značajnost kliničke odluke

Intra- i inter-individualne komponente biološke varijacije HbA1c i ALT

| Uzorak | Analit | Intra-individualni KV (%) | Inter-individualni KV (%) |
|----------|--------|---------------------------|---------------------------|
| Puna krv | HbA1c | 1,9 (%) | 5,7 (%) |
| Serum | ALT | 19,4 (%) | 41,6 (%) |

Theodorsson E, Magnusson B, Leito I. Bias in clinical chemistry. Bioanalysis 2014; 6: 2855–75.

- Dijagnoza dijabetes melitusa (inter-individualni Kv (%))
- Dijagnoza bolesti jetre (inter-individualni Kv (%))
- Praćenje terapije (intra-individualni Kv (%))
- Međulaboratorijsko poređenje

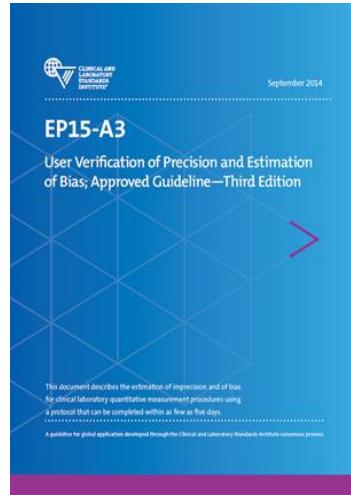
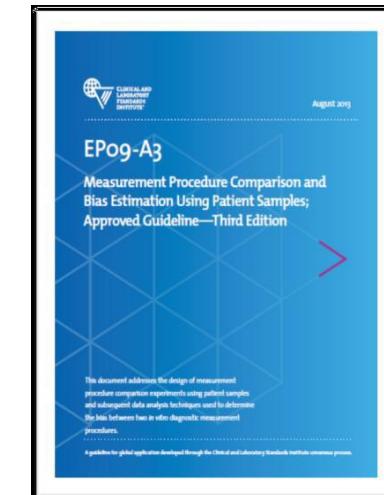
✓ Očekivanja i perspektive

Dostupne i praktične
smernice vodiča

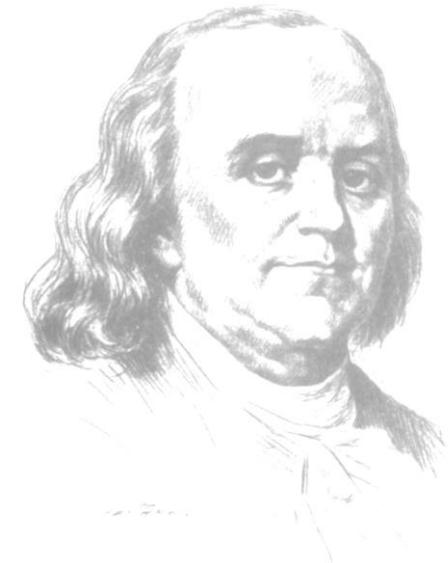
Ko treba da
koriguje bias
i kako?

Korigovati bias
ili ne?

Korekcija
biasa u
laboratoriji?



HVALA NA PAŽNJI



Benjamin Franklin 1706-1790

Tell me and I forget.
Show me and I forget.
Involve me and I remember.