



Nacionalni simpozijum  
17. Konferencija o kvalitetu- Akreditovane laboratorije



# Cirkulišuće mikroRNK kao novi dijagnostički alati- problemi i izazovi

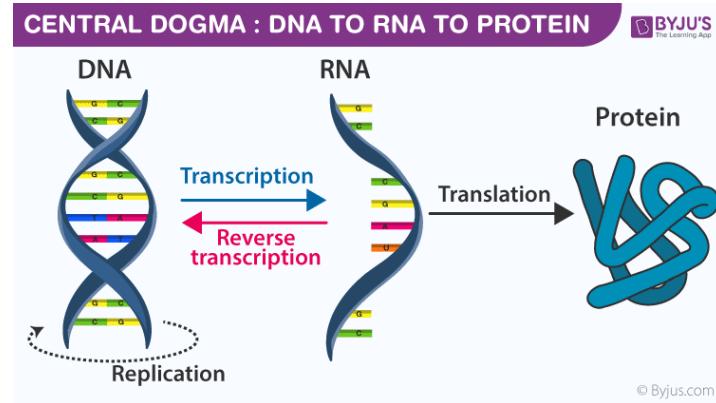
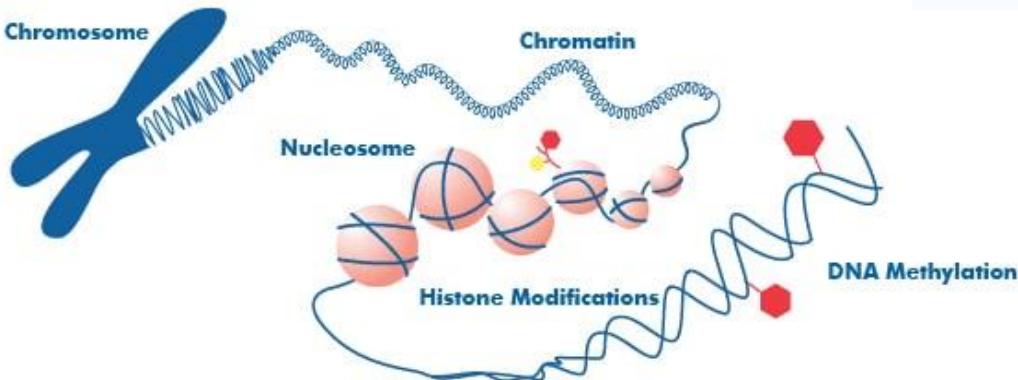


Društvo medicinskih biohemičara Srbije

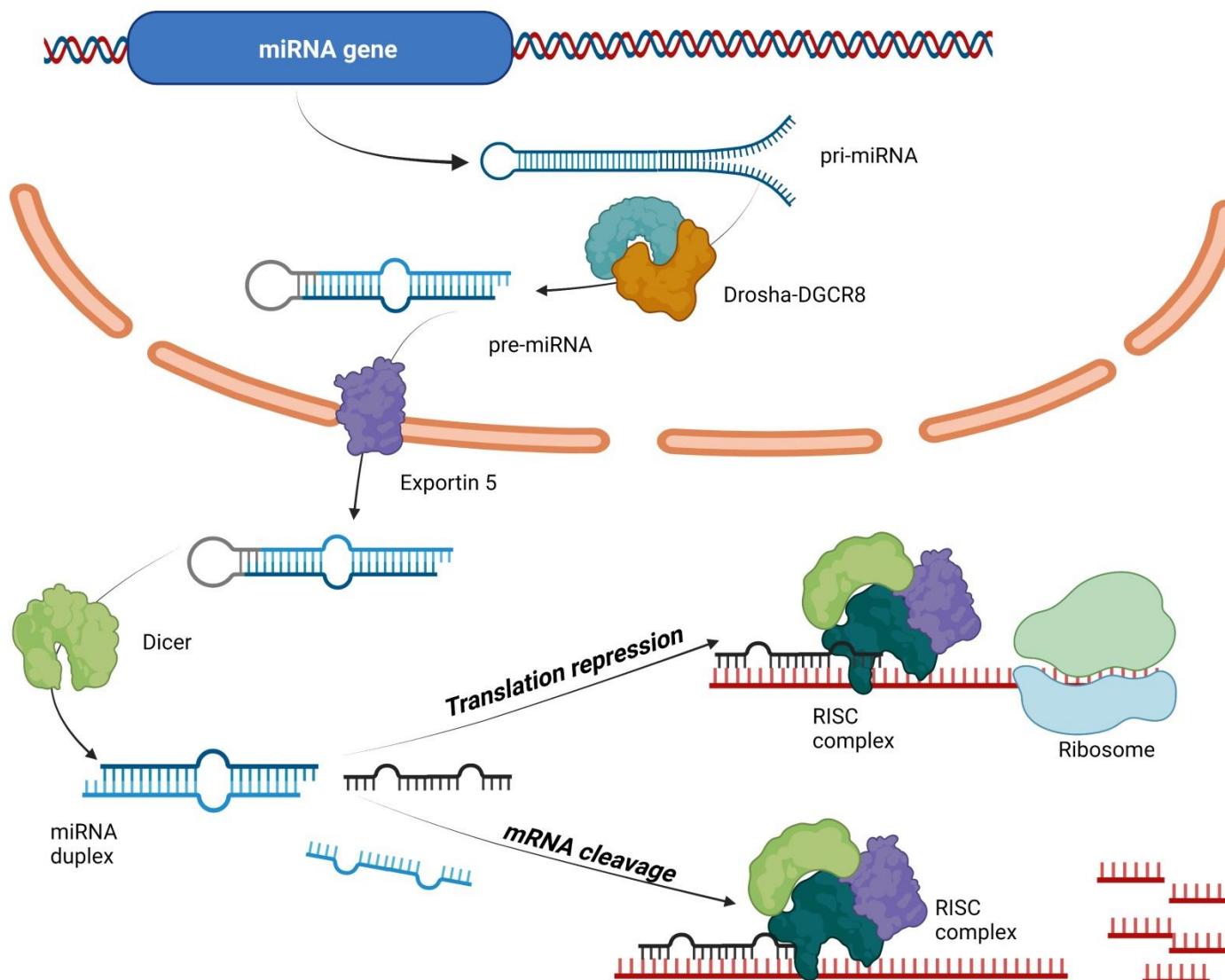
Jelena Munjas  
Farmaceutski fakultet  
Katedra za medicinsku biohemiju

# mikroRNK

- predstavljaju deo epigenetske regulacije ekspresije gena
- U epigenetske mehanizme se ubrajaju: metilacija DNK, modifikacija histona, regulacija ekspresije od strane mikroRNK



# Biogeneza microRNK

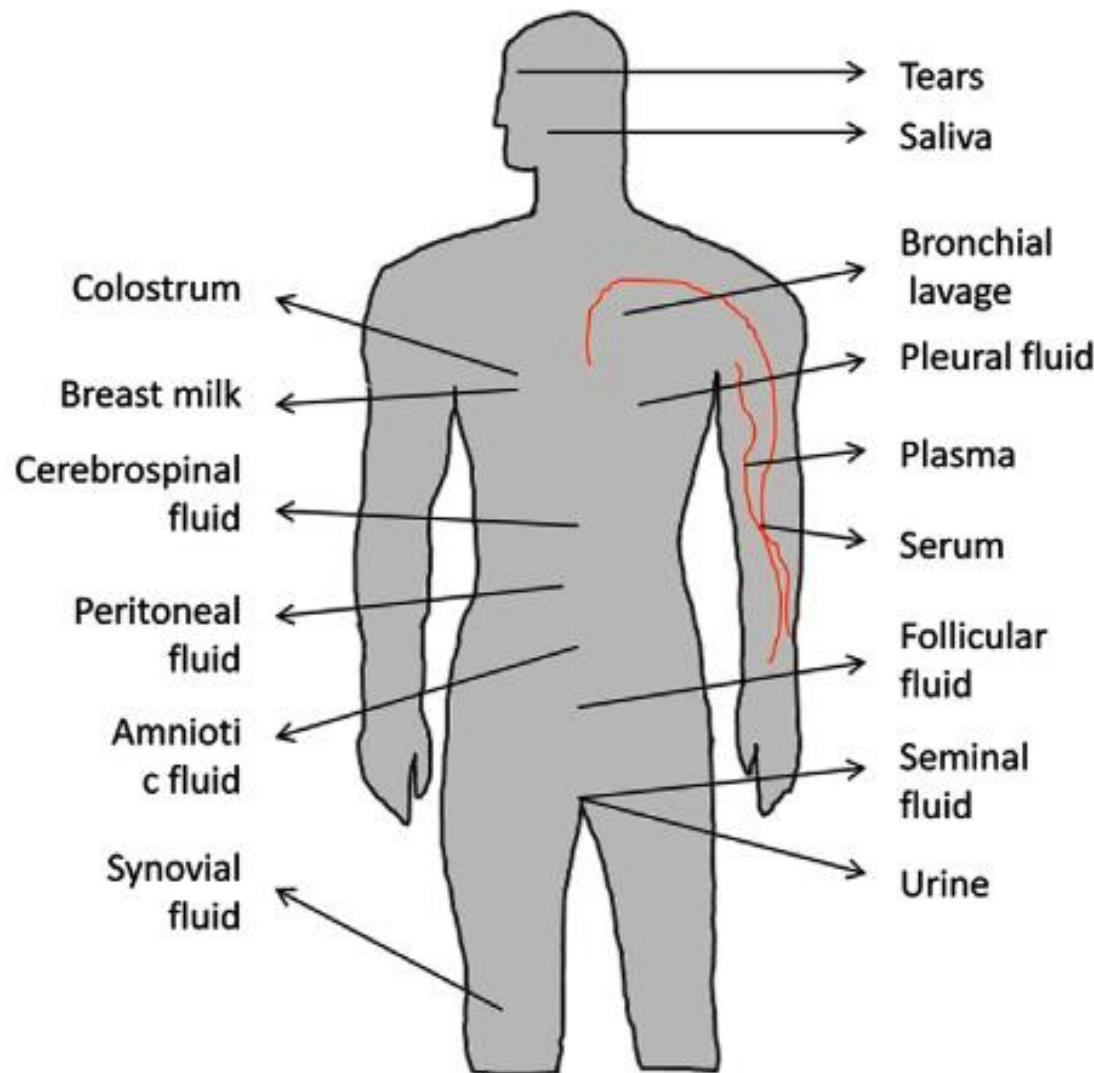


Munjas J, Sopić M, Stefanović A, Košir R, Ninić A, Joksić I, Antonić T, Spasojević-Kalimanovska V, Prosenc Zmrzljak U. Non-Coding RNAs in Preeclampsia—Molecular Mechanisms and Diagnostic Potential. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 30;22(19):10652. doi: 10.3390/ijms221910652. PMID: 34638993; PMCID: PMC8508896.

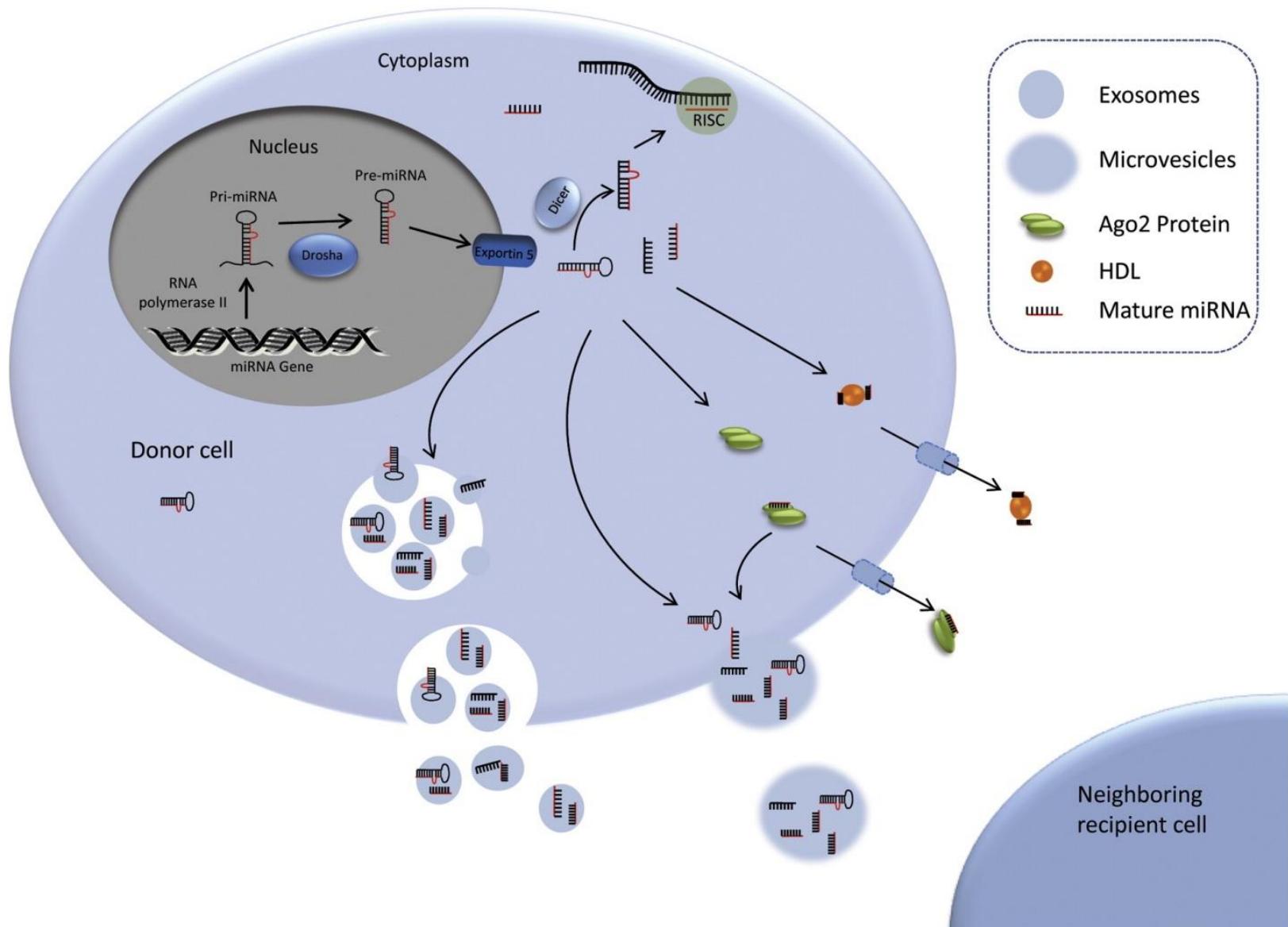
# mikroRNK

- u humanom genomu mikroRNK regulišu od 30-60% gena koji kodiraju proteine
- vezivanjem za 3' nekodirajuće regije iRNK dovode su supresije ekspresije gena: inhibicija translacije ili degradacije ciljne iRNK
- 1 microRNK može da reguliše ekspresiju više od jednog gena
- trenutni broj prema bazi <https://www.mirbase.org/> je **1.917**
- mikroRNK- molekule vodiči za post-traskripcionu regulaciju ekspresije gena
- mikroRNK učestvuju u regulaciji velikog broja bioloških procesa: rast, metabolizam ćelije, diferencijacija, deoba, smrt ćelije

# Cirkulišuće mikroRNK

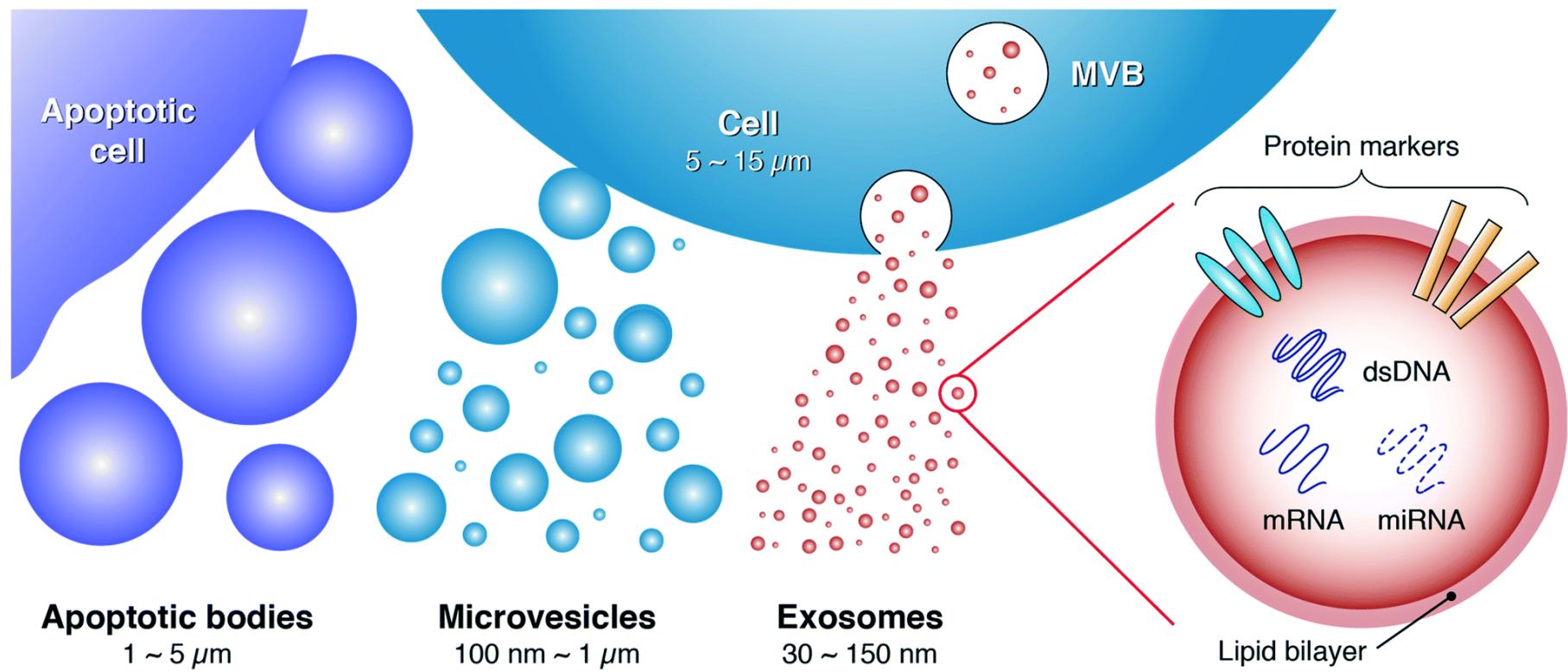


# Cirkulišuće mikroRNK



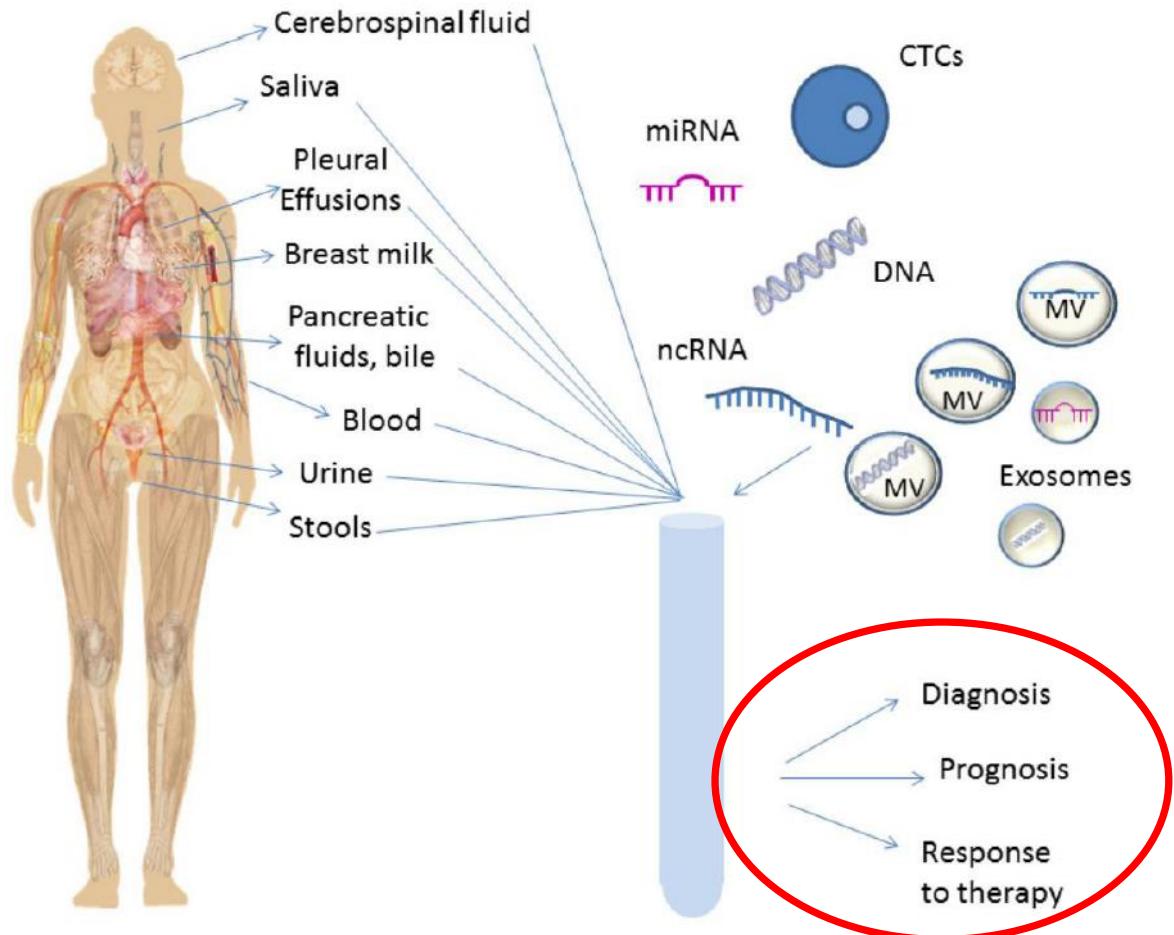
Sohel MH. Extracellular/circulating microRNAs: release mechanisms, functions and challenges. Achievements in the Life Sciences. 2016 Dec 1;10(2):175-86.

# Cirkulišuće mikroRNK



# Cirkulišuće mikroRNK

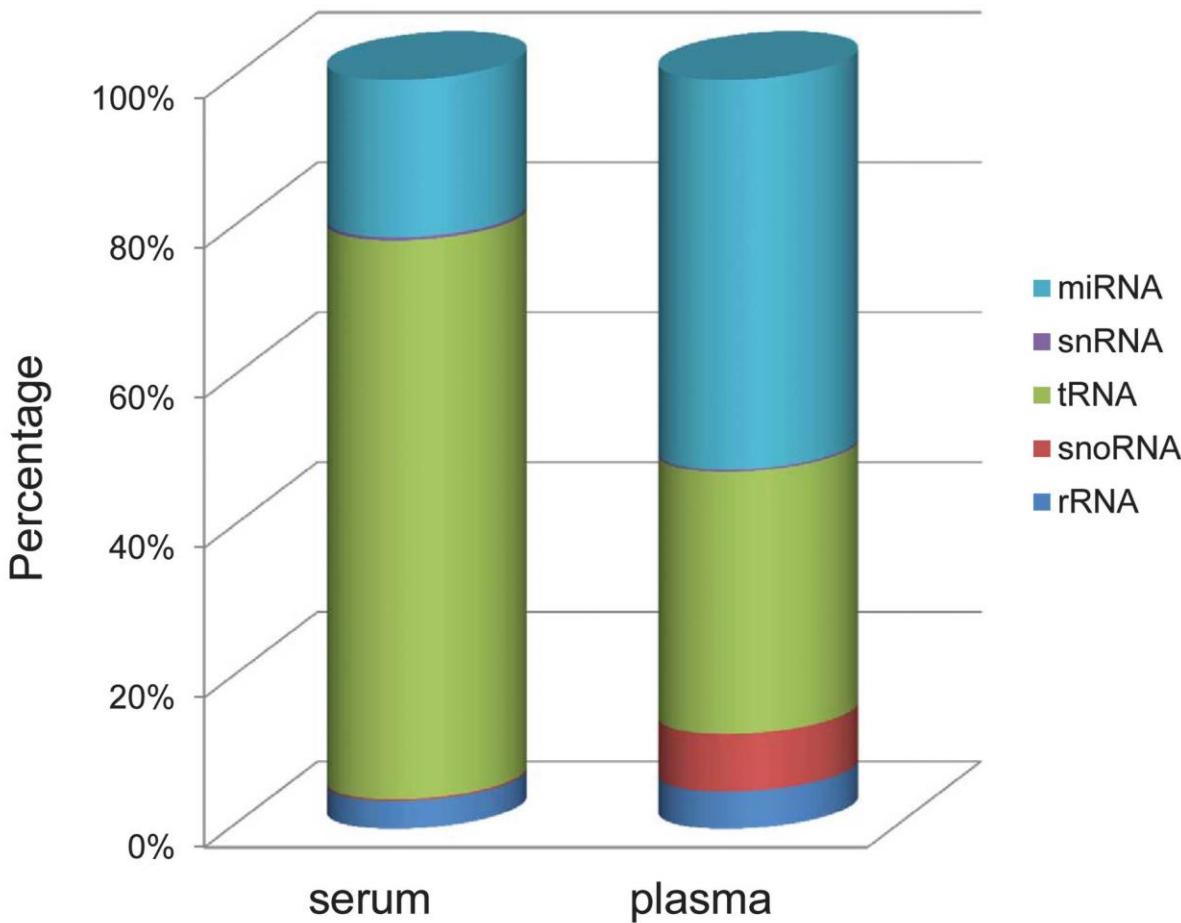
- RNK molekuli se razgrađuju u sekundama u ekstraćelijskom prostoru (RNaze)
- Ekstraćelislike mikroRNK su izuzetno stabilne!
- Nalaze se u vezikulama ili u kompleksima sa proteinima
- Pokazano je da koncentracija različitih mikorRNK u krvi se menja u patološkim stanjima, i pretpostavlja se da mogu kao takve služiti kao biomarkeri!



# Cirkulišuće mikroRNK

- Ali... vrlo malo preklapanja postoji između studija
- Koji su uzroci?
- Preanalitika
  - izbor uzorka
  - priprema uzorka, vreme od venepunkcije do obrade uzorka i zamrzavanja
  - izolacija
- Analitika
  - kvantifikacija
- Analiza podataka
  - normalizacija

# Cirkulišuće mikroRNK: Izbor uzorka- serum ili plazma

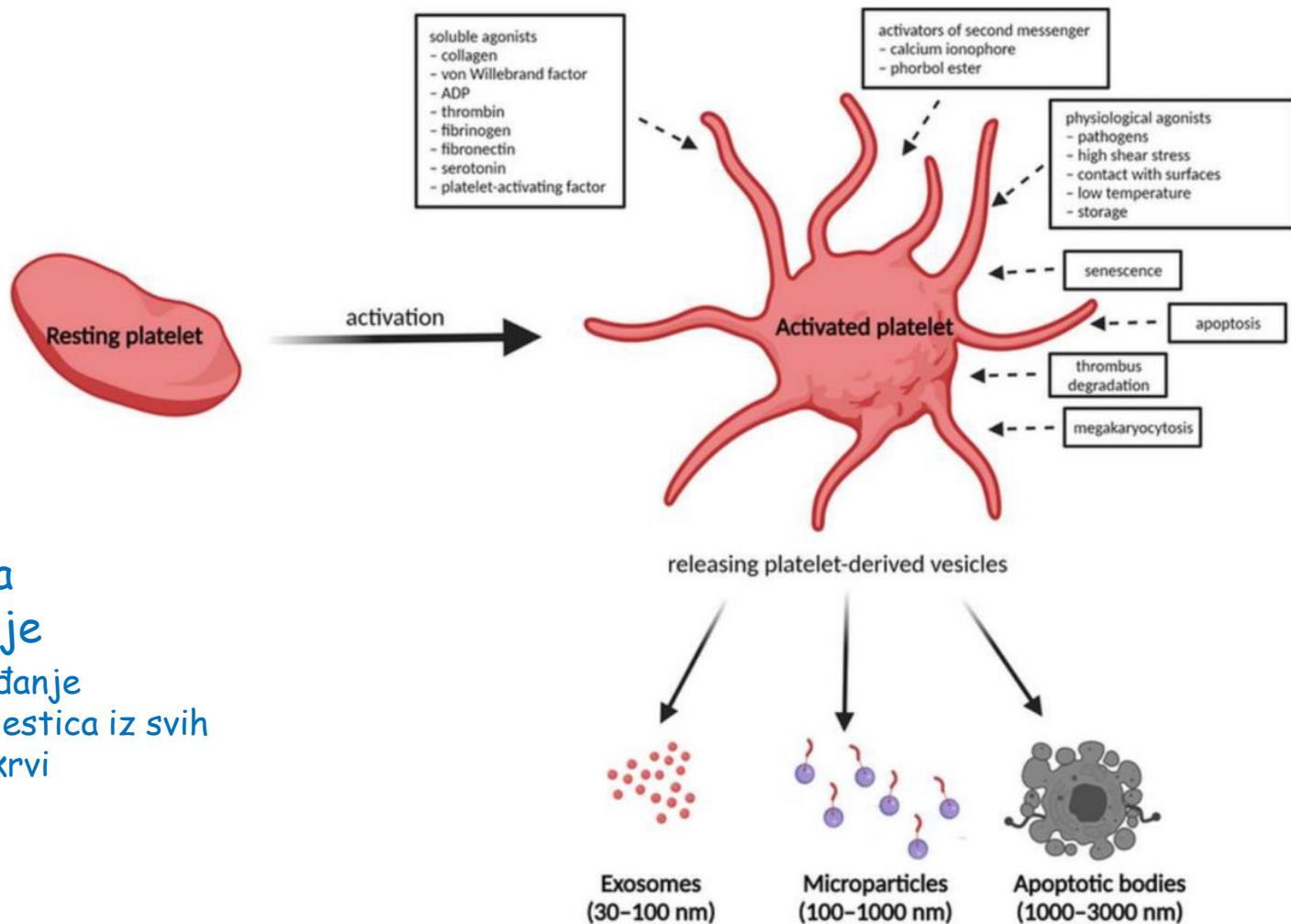


Ge Q, Shen Y, Tian F, Lu J, Bai Y, Lu Z. Profiling circulating microRNAs in maternal serum and plasma. *Molecular Medicine Reports*. 2015 Sep 1;12(3):3323-30.

Wang K, Yuan Y, Cho JH, McClarty S, Baxter D, Galas DJ. Comparing the MicroRNA spectrum between serum and plasma. *PLoS One*. 2012;7(7):e41561. doi:10.1371/journal.pone.0041561

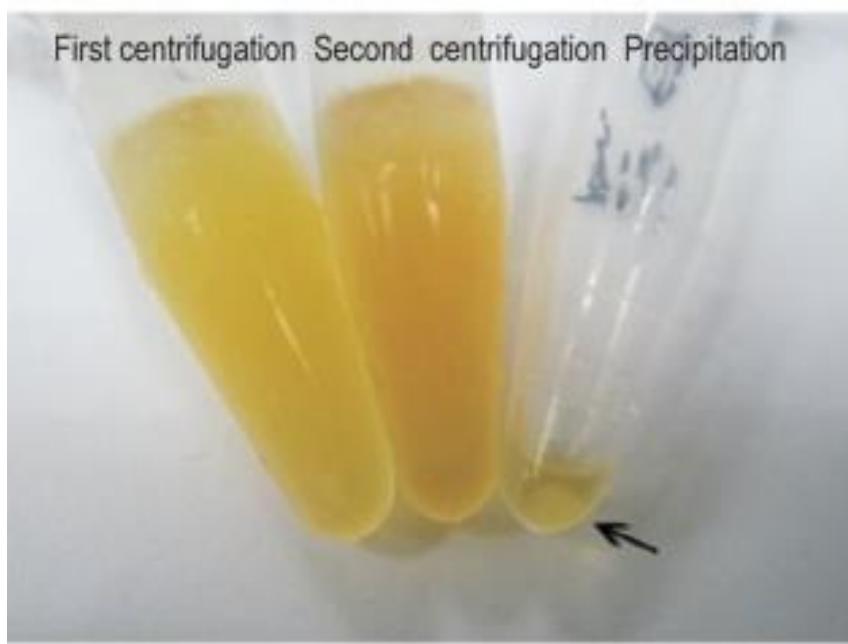
# Koagulacija- oslobađanje mikročestica

- aktivacija koagulacije
  - oslobađanje mikročestica iz svih ćelija krvi

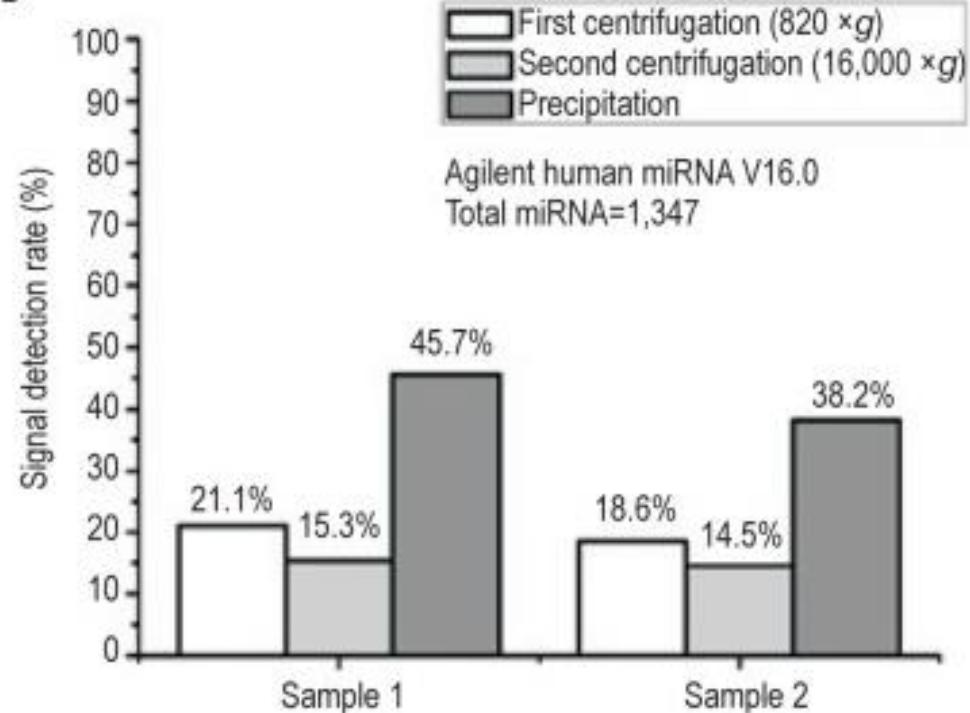


# Pre analitički faktori: obrada uzorka

A



B



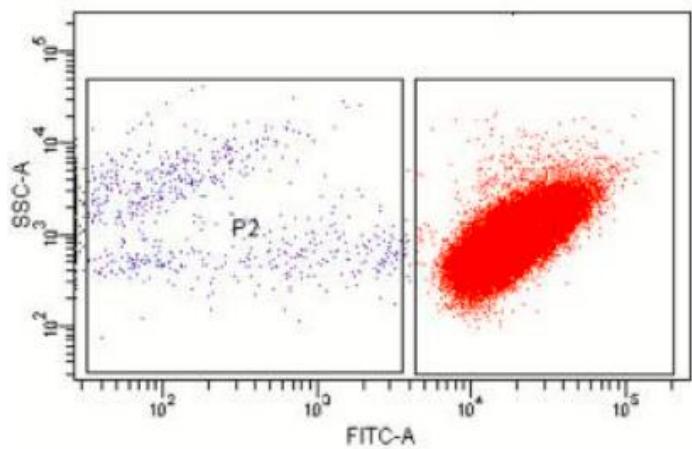
Zheng XH, Cui C, Zhou XX, Zeng YX, Jia WH. Centrifugation: an important pre-analytic procedure that influences plasma microRNA quantification during blood processing. Chinese journal of cancer. 2013 Dec;32(12):667.

# Cirkulišuće mikroRNK

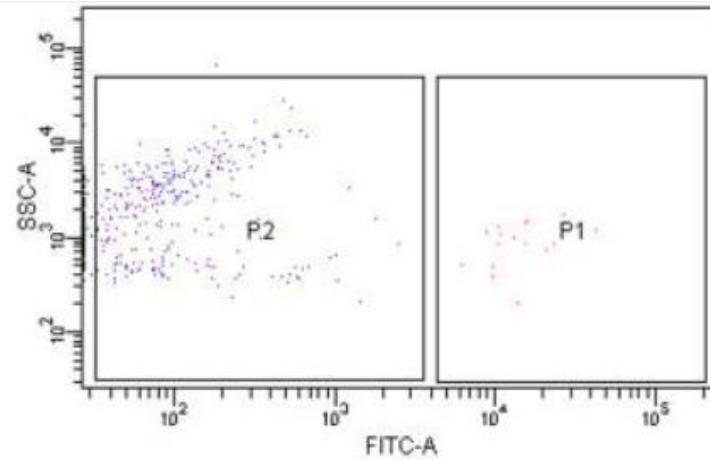
## Preanaliički fakotri: obrada uzorka

A

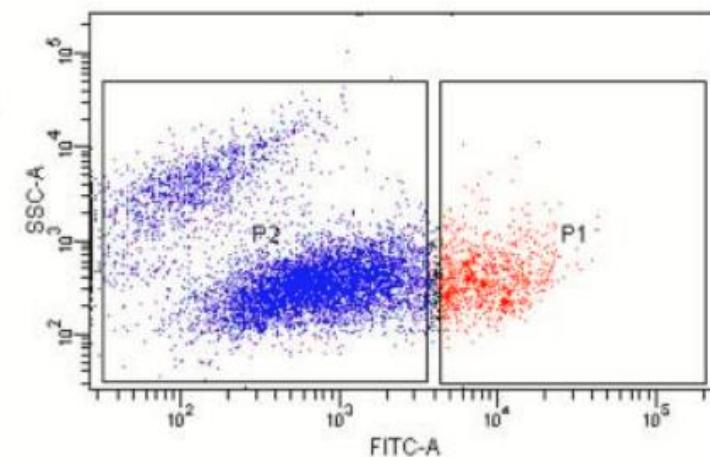
Standard plasma



1900 x g  
10 min



Freeze/thaw  
1900 x g  
10 min

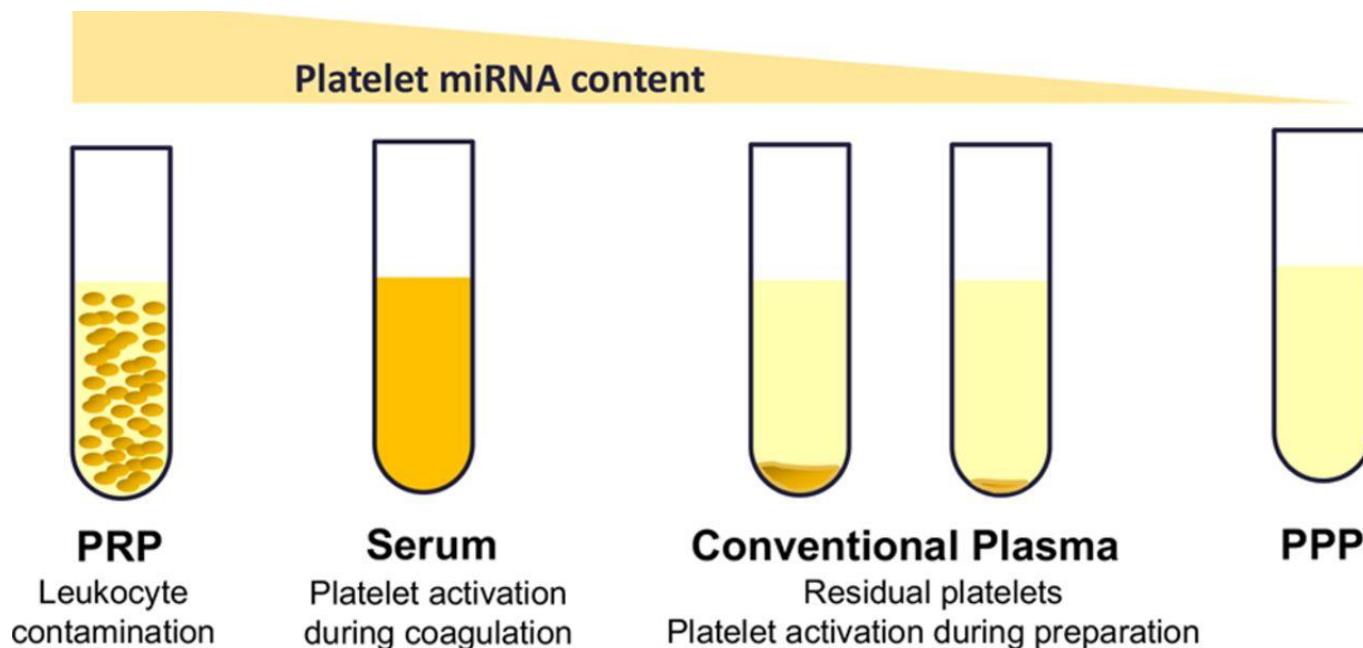


B

Mitchell AJ, Gray WD, Hayek SS, et al. Platelets confound the measurement of extracellular miRNA in archived plasma. Sci Rep. 2016;6:32651. Published 2016 Sep 13. doi:10.1038/srep32651

# Centrifuganje

- Plazma osiromašena trombocitima
- I  $1 \times 890 \text{xg}$       II  $1 \times 1900 \text{xg}$
- I  $1 \times 890 \text{xg.}$       II  $10.000 \text{xg}-16.000 \text{xg}$



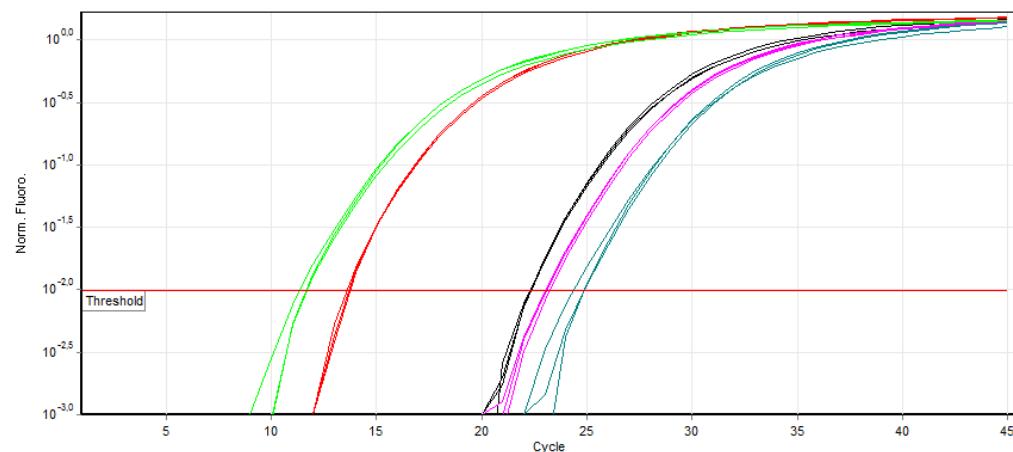
# Metode za kvantifikaciju mikroRNK

- platforme zasnovane na specifičnoj amplifikaciji:
  - qRT-PCR
  - ddPCR

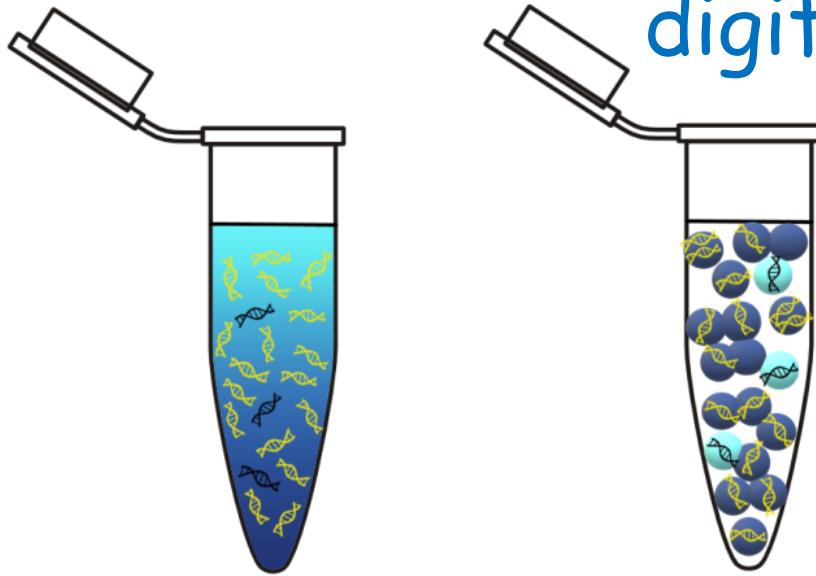
- Real-time PCR
- Kvantifikacija mikroRNK
- Prevodenje mikroRNK u cDNK-reverzna transkripcija
- korišćenje standardne krive
- procena efikasnosti reakcije
- prisustvo inhibitora



7500 Real-time PCR

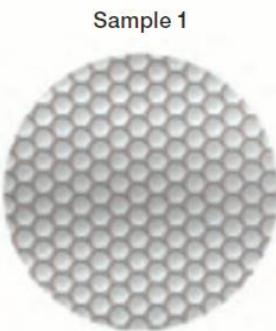


# digital droplet PCR



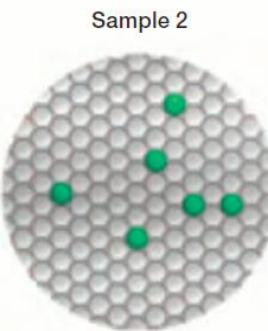
CONVENTIONAL PCR

DIGITAL PCR



No  
targets

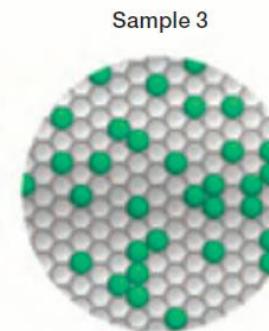
$$p = \frac{0 \text{ positive}}{143 \text{ total}}$$



Low  
concentration

$$p = \frac{6}{143}$$

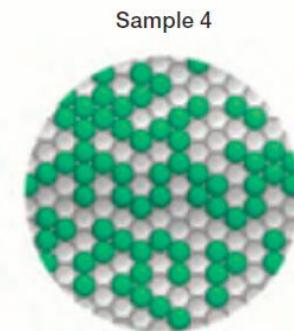
Poisson corrected  
6.2/143



Medium  
concentration

$$p = \frac{34}{143}$$

Poisson corrected  
38/143

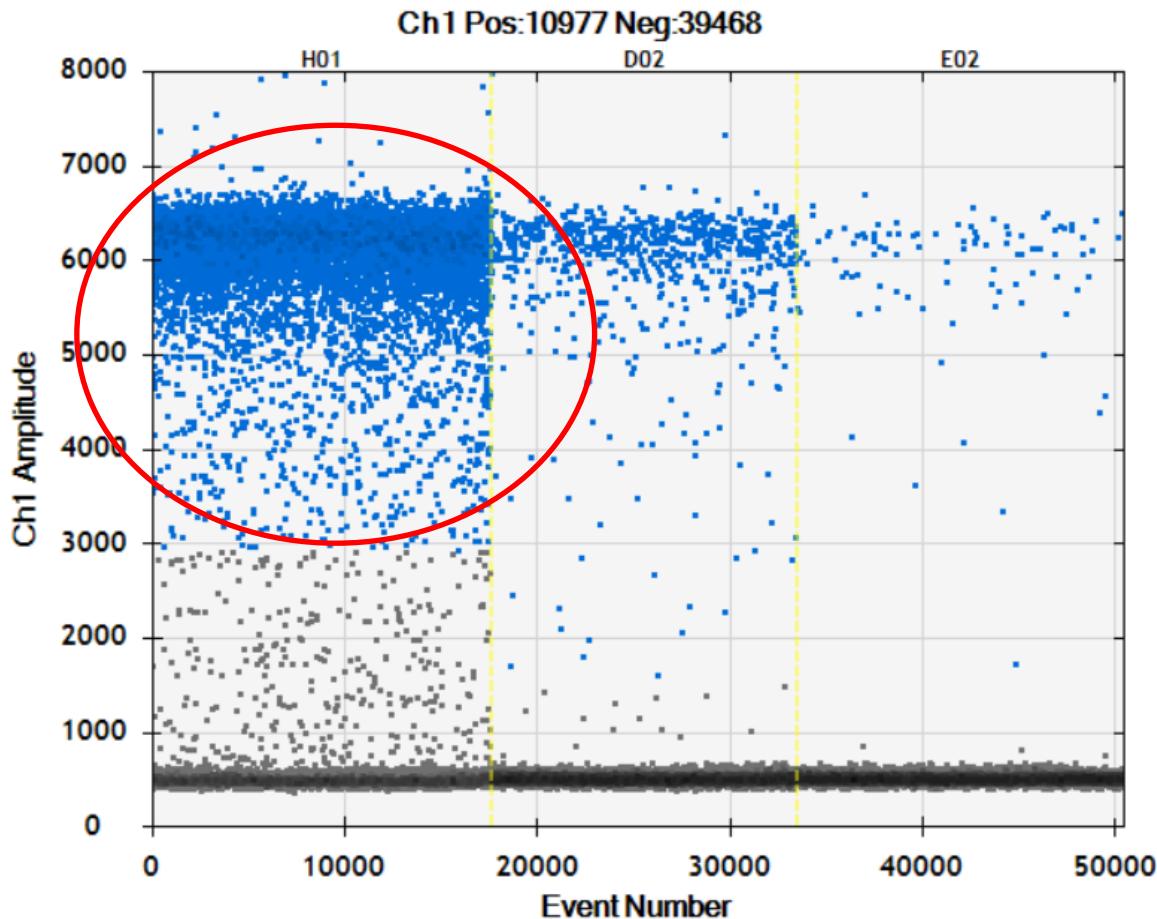


High  
concentration

$$p = \frac{70}{143}$$

Poisson corrected  
96/143

# digital droplet PCR

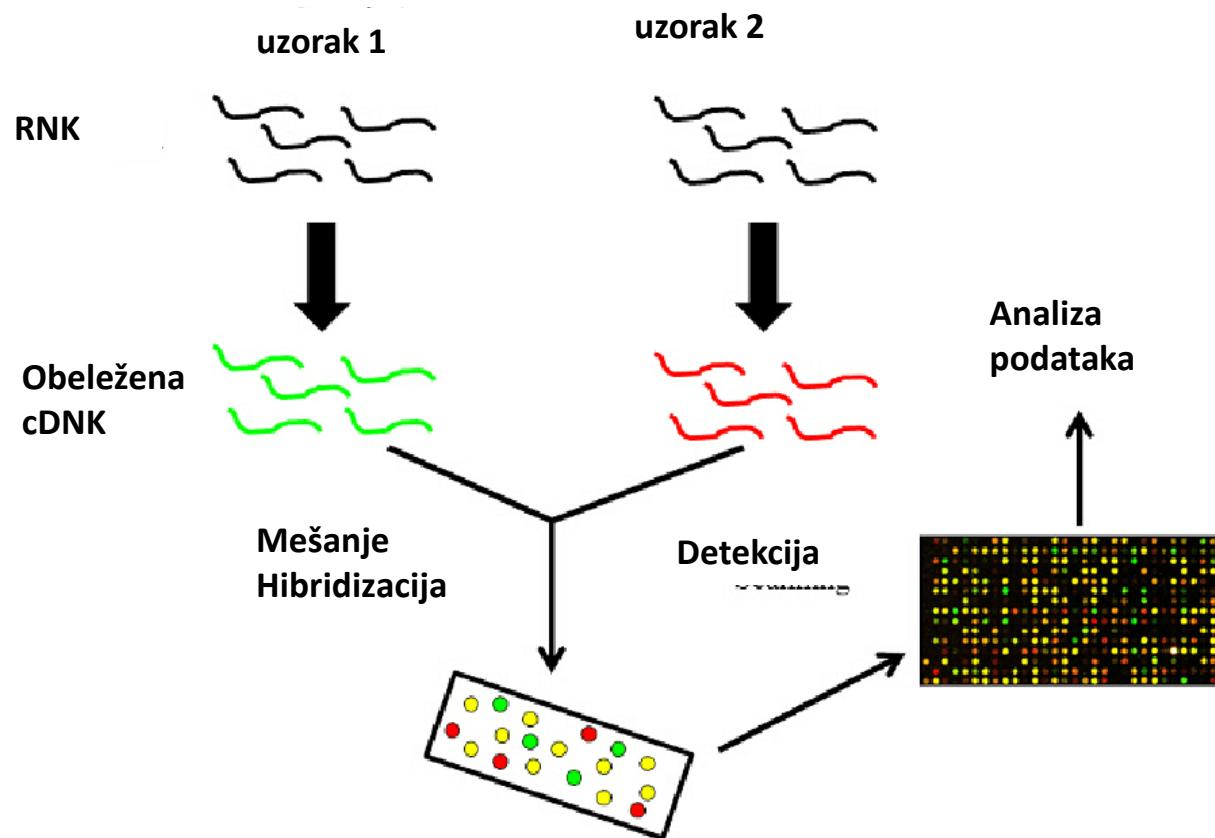


- Apsolutna kvantifikacija!
- Nema pravljenja St krive i korišćenja standarda!
- Detekcija: opseg linearnosti od 1-100.000 kopija!
- Inhibitatori nemaju uticaj kao kod Real-time PCR-a!
- U kliničkim uzorcima- veća preciznost i dijagnostička korist!
- Posebno pogodno za uzorce sa niskim koncentracijama ciljnih sekvenci, kao što su serum i plazma!

# Metode za kvantifikaciju mikroRNK

## Microarray- specifična hibridizacija

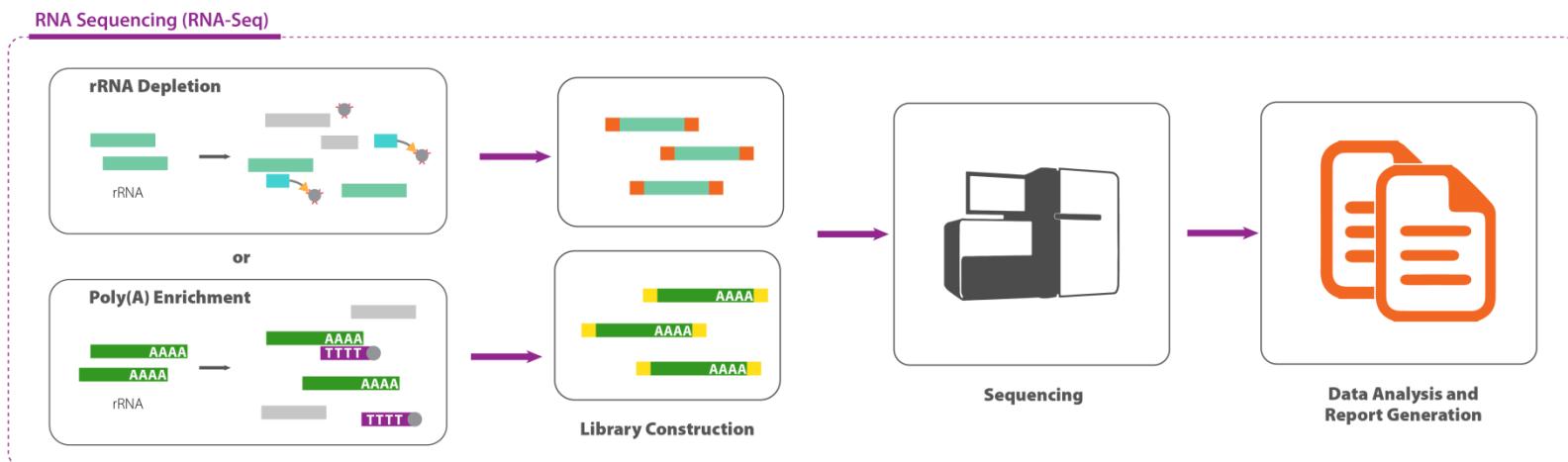
- veliki broj ciljnih sekvenci u isto vreme, ali loša osetljivost, preciznost i loša reproducibilnost
- problematično poređenje rezultata između različitih platformi



# Metode za kvantifikaciju mikroRNK

## Metode sekvencioniranja nove generacije:

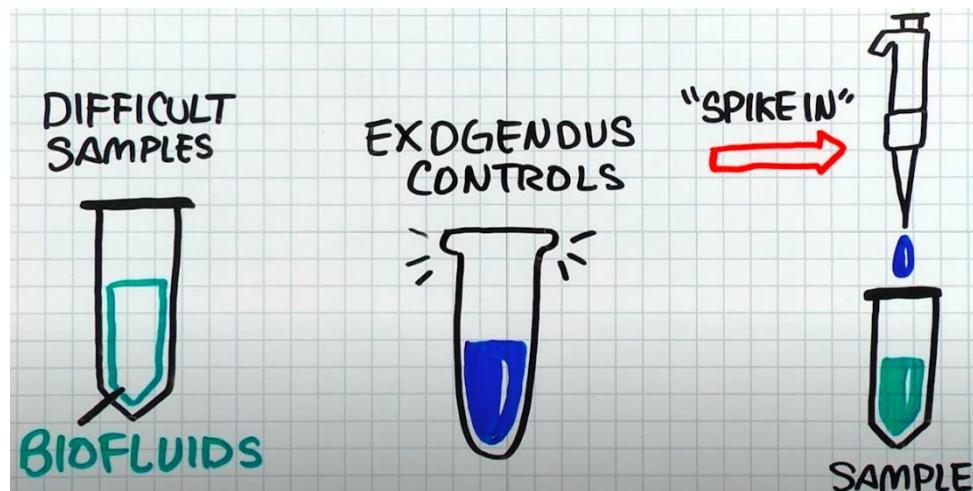
- odlične, otkrivanje novih miRNK, izoformi miRNK, ali velika količina RNK neophodna, čak 1 µg!
- problematično za uzorke kao što su serum/plazma
- novi protokoli sa malom količinom materijala, 5 ng, ali zahtevaju validaciju za svaku vrstu uzorka
- priprema biblioteke



# Analiza podataka

Normalizacija:

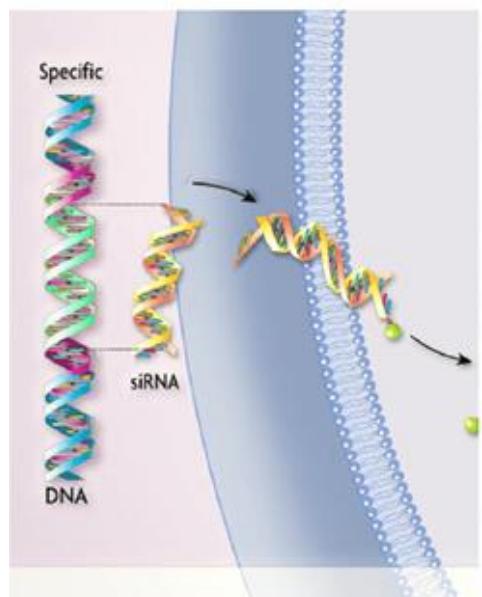
- koristi se da bi se izbegla greška nastala pri izolaciji uzroka, reakcijama reverzne transkripcije
- endogene kontrole: *housekeeping* geni: problem za serum/plazmu
- egzogene kontrole: spike in, *c. elegans* 39-3p
- nema konsenzusa oko toga koje kontrole koristiti i koliko ih je dovoljno



[https://www.youtube.com/watch?v=pSBG4c79Y\\_U](https://www.youtube.com/watch?v=pSBG4c79Y_U)

# Terapija male inhibitorne RNK- small inhibitory RNA, siRNA

- ONPATTRO® (patisiran), GIVLAARI® (givosiran), OXLUMO® (lumasiran), Alnylam® Pharmaceuticals
- LEQVIO® Inclisiran, Novartis ®, Alnylam® Pharmaceuticals

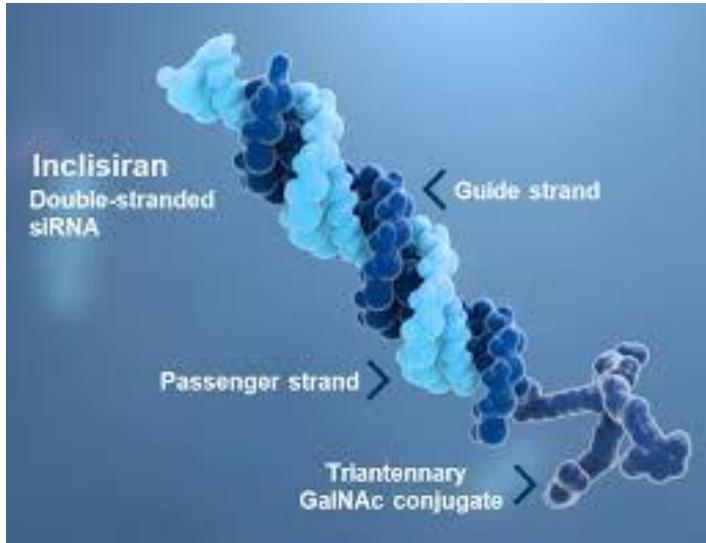


FDA APPROVES  
FIRST RNA-BASED  
THERAPEUTIC



Patisiran is the first clinical treatment for polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adult patients.

# LEQVIO® Inclisiran



N-acetylgalactosamine  
(GalNAc)-conjugated  
siRNAs

Vezuje se za iRNK  
PCSK9 i dovodi do  
degradacije iRNK  
Smanjenje  
koncentracije LDL-  
holesterola



# Preanalitički i analitički izazovi u kvantifikaciji cirkulišućih dugačkih nekodirajućih RNK



*Prof. dr Miron Sopić*

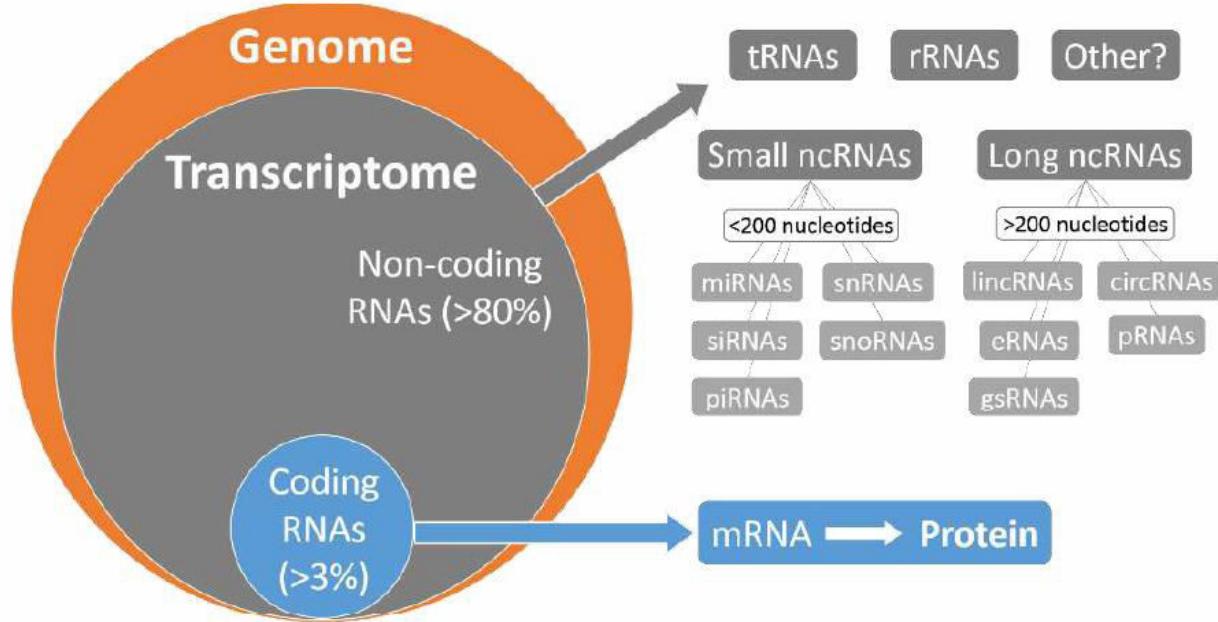
*Prof. dr Ana Ninić*

*Doc. dr Jelena Munjas*

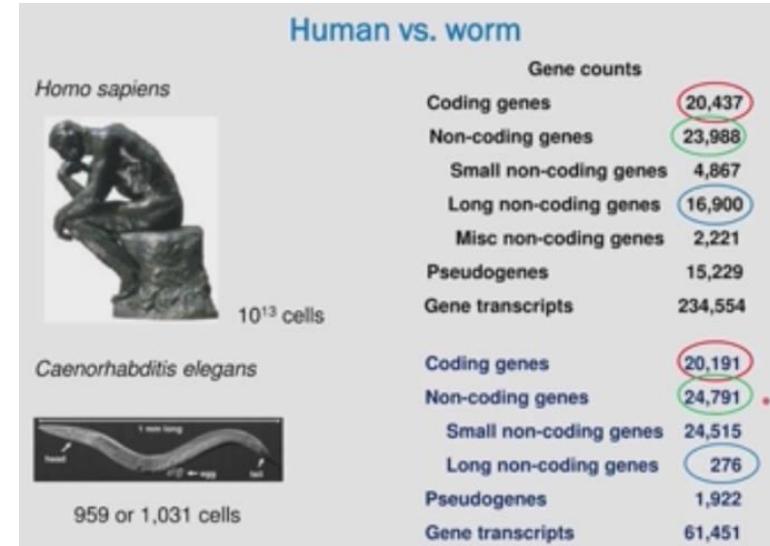
*Katedra za medicinsku biohemiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu*



# Kodirajuće vs nekodirajuće RNK

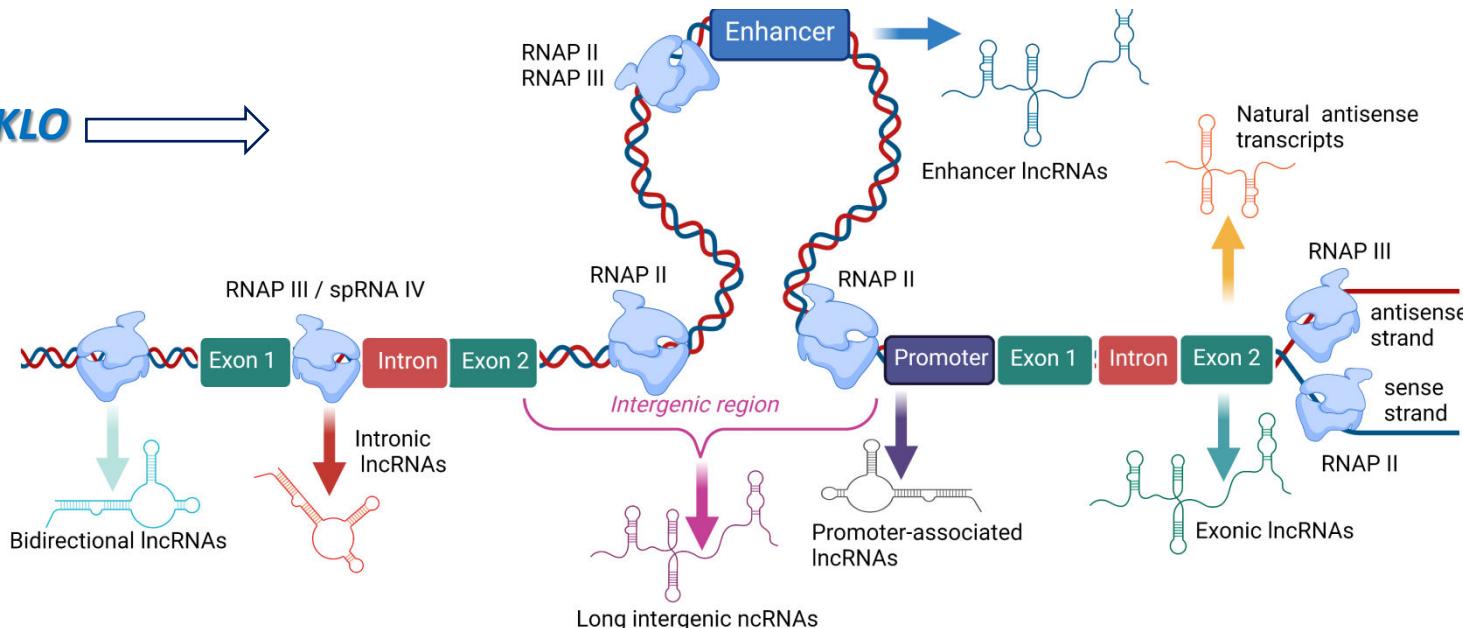


CardioRNA COST action MoU 2017

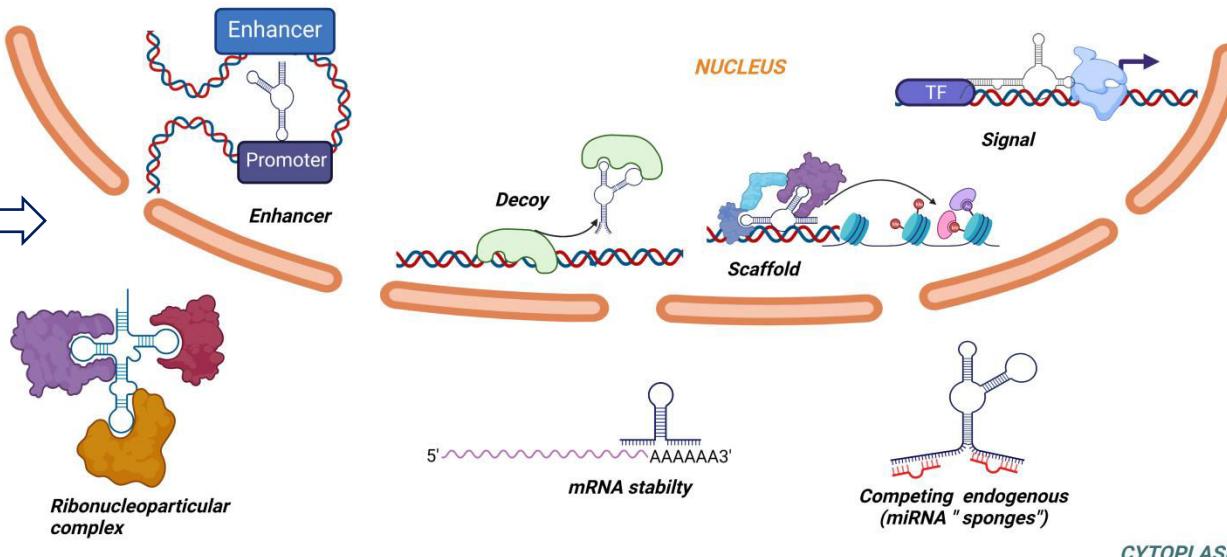


# Poreklo i funkcije dugačkih nekodirajuće RNK

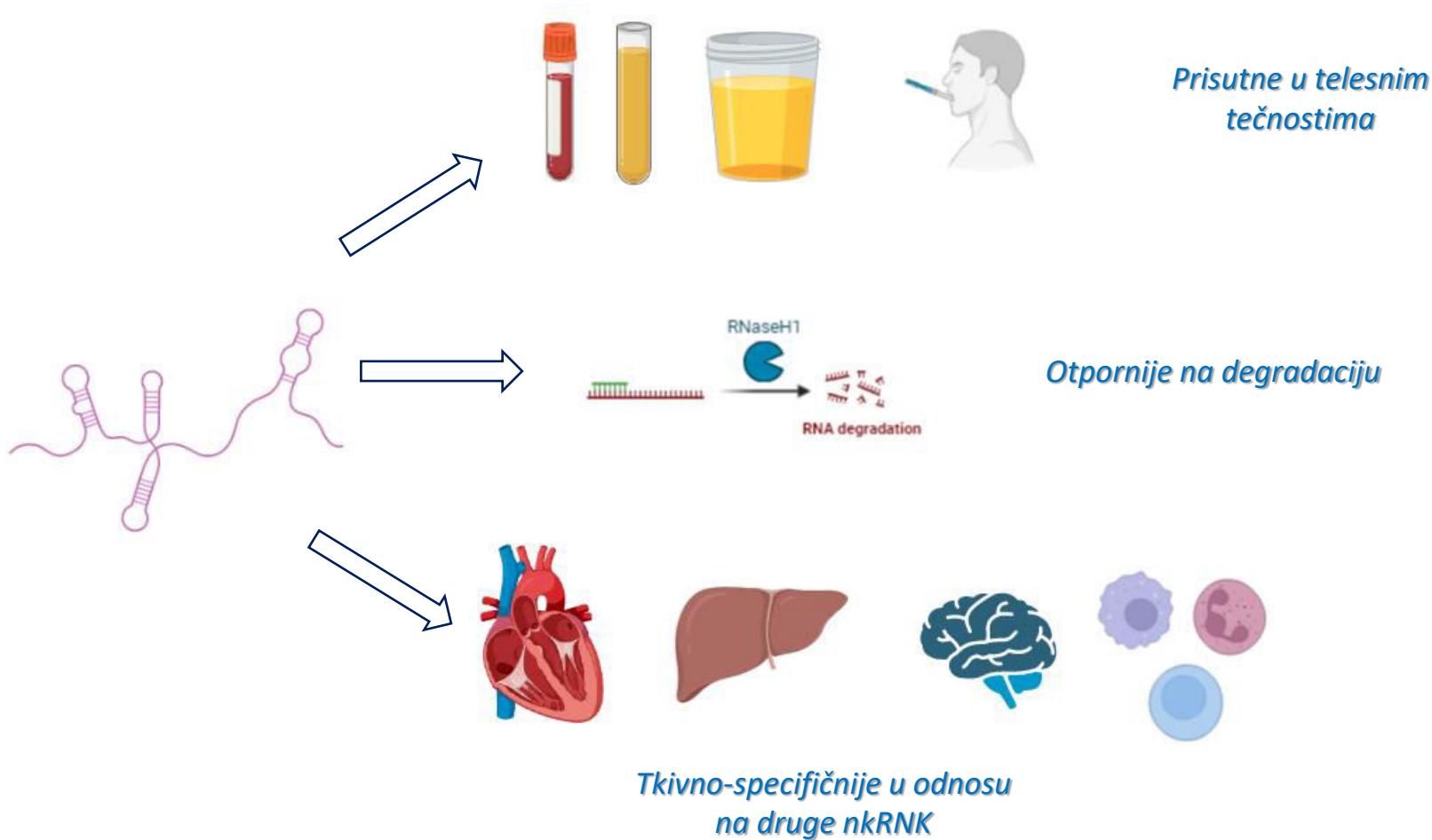
## POREKLO



## FUNKCIJE



# Dugačke nekodirajuće RNK kao biomarkeri



# Pre-analitički izazovi – izbor biološkog materijala

CellPress

Sneak Peek

A PREVIEW OF PAPERS UNDER REVIEW



Large-Scale Profiling of lncRNAs in Human Non-Nucleated Cells: Implications in Cell Function and Disease



**bioRxiv**  
THE PREPRINT SERVER FOR BIOLOGY

New Results

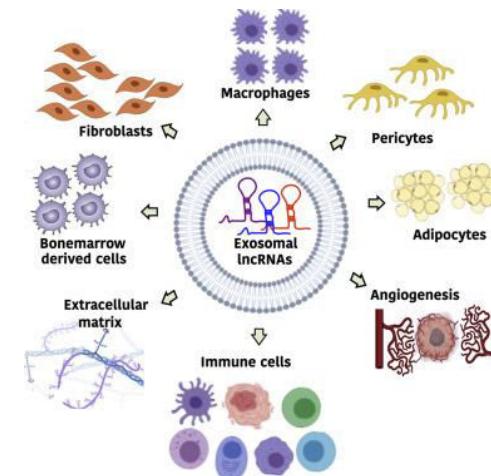
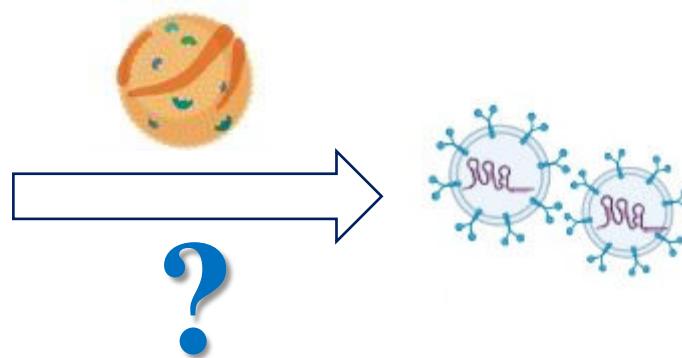
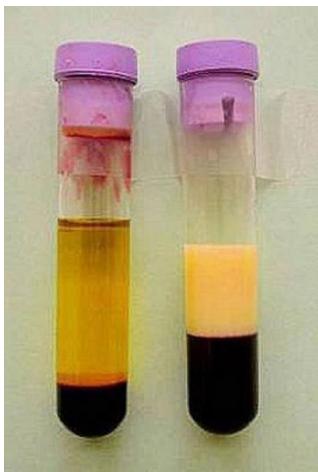
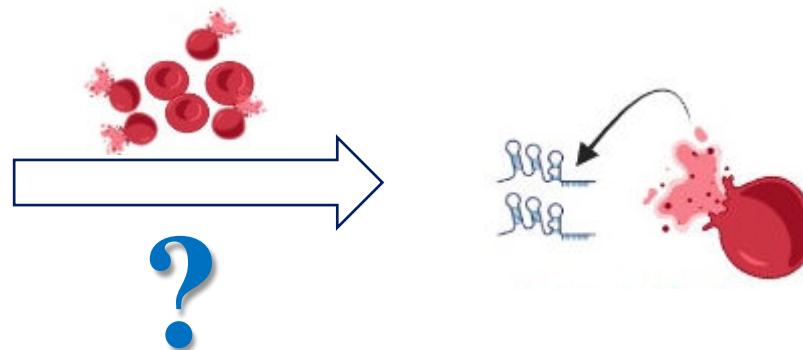
## Performance of RNA purification kits and blood collection tubes in the Extracellular RNA Quality Control (exRNAQC) study

exRNAQC Consortium, Jasper Anckaert, Francisco Avila Cobos, Anneleen Decock, Jill Deleu, Olivier De Wever, Jilke De Wilde, Bert Dhondt, Thibaut D'huyvetter, Celine Everaert, Carolina Fierro, Hetty Hilde Helsmoortel, An Hendrix, Eva Hulstaert, Scott Kuersten, Pieter Mestdagh, Annelien Morlion, Nele Nijls, Justine Nuytens, Annouck Philippon, Thomas Piofczyk, Kathleen Schoots, Gary P. Schrotte, Eveline Vanden Eynde, Jo Vandesompele, Tom Van Maerken, Ruben Van Paemel, Kimberly Verniers, Nurten Yigit

doi: <http://sci-hub.tw/10.1101/2021.05.11.442610>

transcriptomes) using 189 synthetic spike-in RNAs as processing controls. When comparing blood tubes, so-called blood preservation tubes do not stabilize RNA very well, as is reflected by increasing RNA concentration and number of detected genes over time, and by compromised reproducibility. We also document large differences in

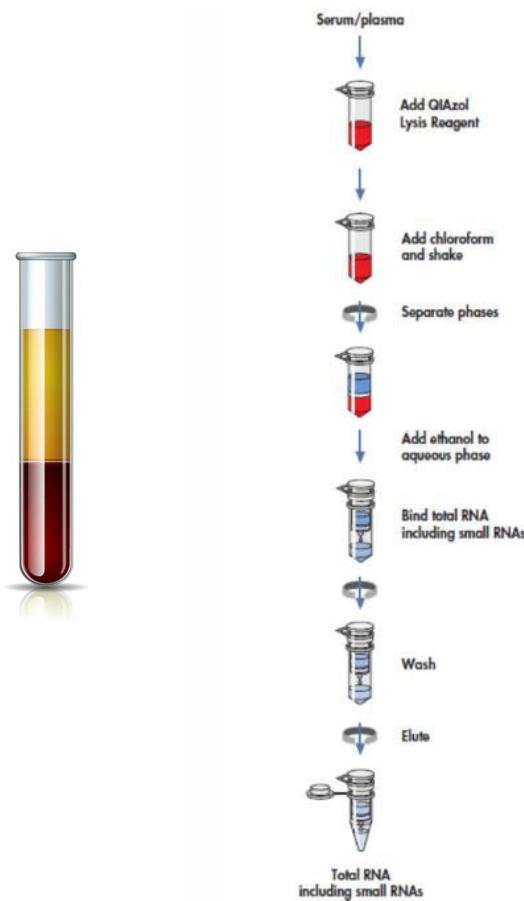
# Pre-analitički izazovi – hemoliza i lipemija



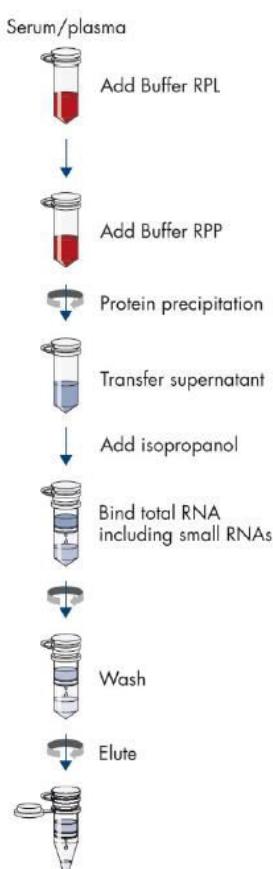
Pathania AS, Challagundla KB. Exosomal long non-coding RNAs: emerging players in the tumor microenvironment. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*. 2021 Mar 5;23:1371-83.

# Pre-analitički izazovi – metoda izolacije

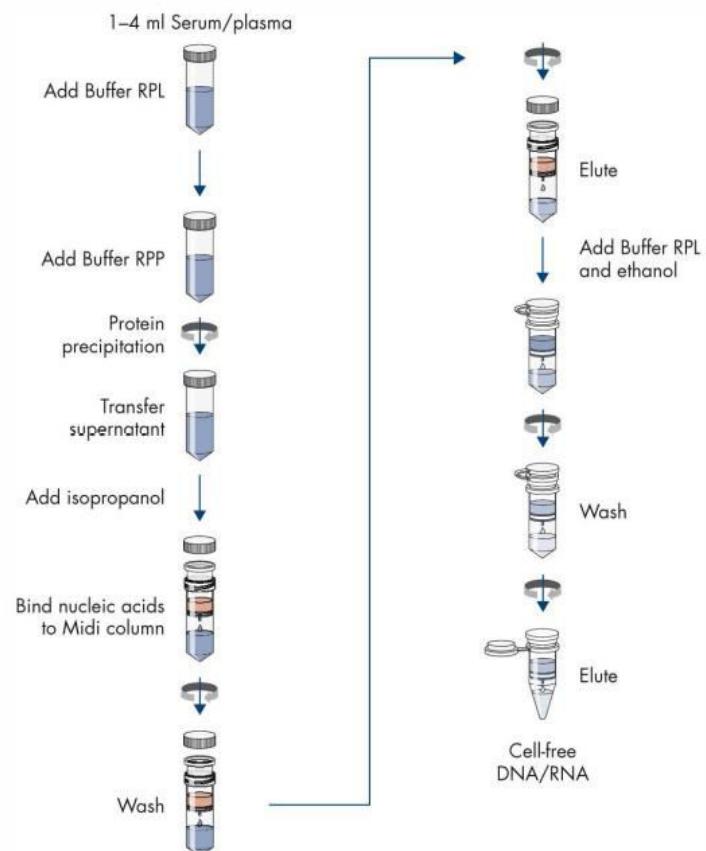
Qiagen miRNAesy  
serum/plasma RNA kit



Qiagen miRNAesy advanced  
serum/plasma RNA kit



QIAamp ccfDNA/RNA Kit

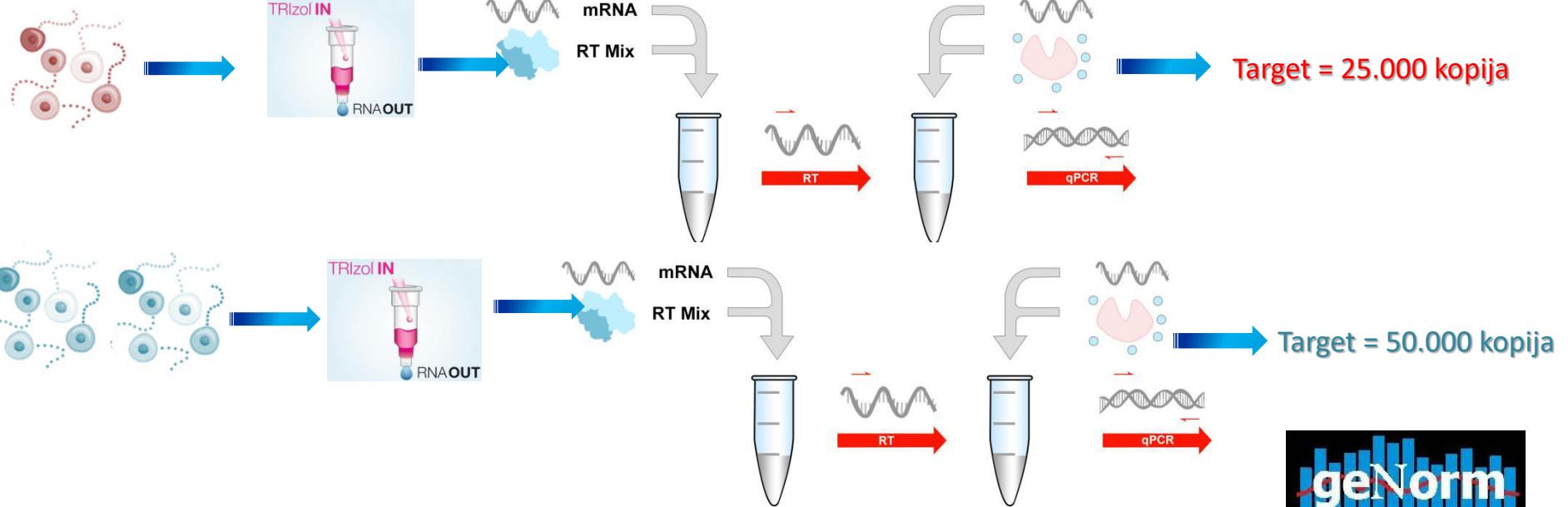


50 – 200 µL

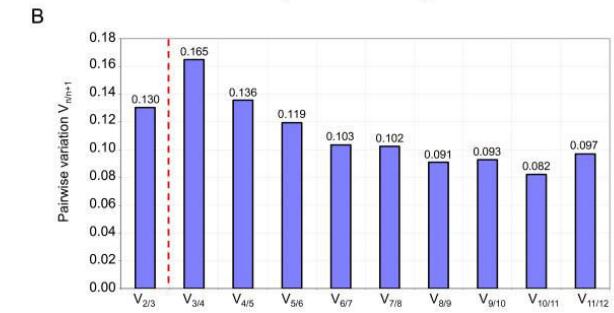
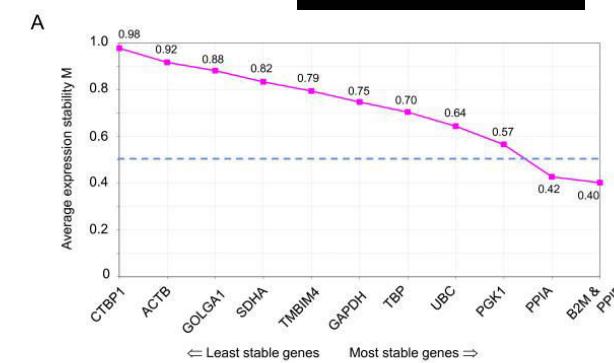
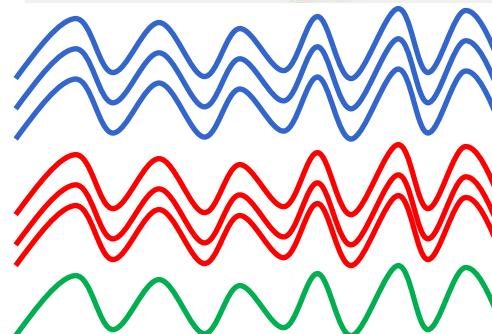
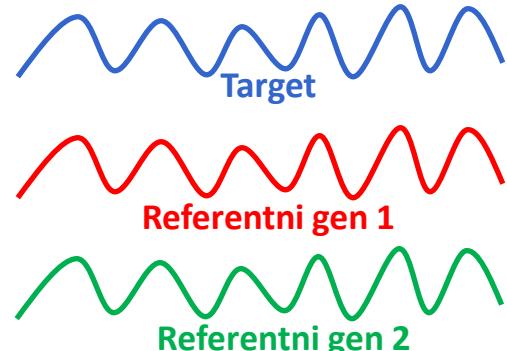
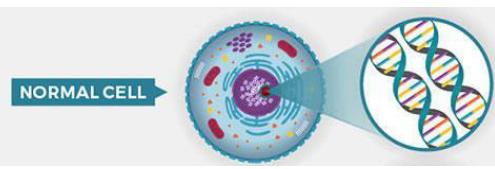
200 – 600 µL

1000 – 4000 µL

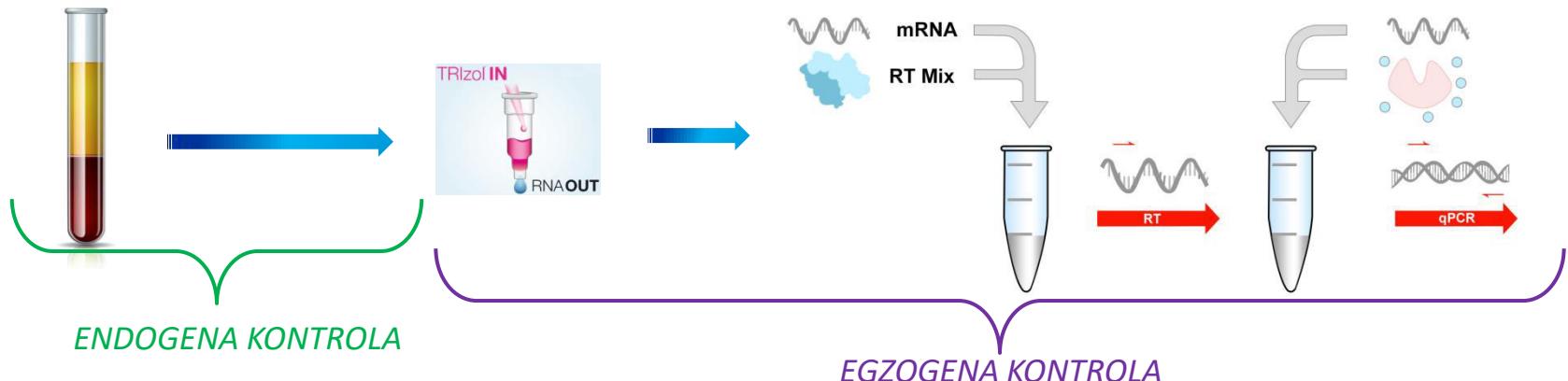
# Analitički izazovi – endogena ili egzogena kontrola



„Unutrašnja kontrola“ kompletног preanalitičkog i analitičkog procesa  
→ Referentni gen



# Analitički izazovi – endogena ili egzogena kontrola



## Šta sve treba kontrolisati?

- ✓ Efikasnost izolacije (recovery) ← Egzogena kontrola („spike in“)
- ✓ Efikasnost reverzne transkripcije ← Egzogena kontrola („spike in“)
- ✓ Efikasnost qPCR ← Egzogena kontrola („spike in“)

Contents of the RNA Spike-In Kit

Reagent	
UniSp2, UniSp4, UniSp5 RNA Spike-in template mix:	Synthetic UniSp2 RNA (22 nt)
	Synthetic UniSp4 RNA (22 nt)
	Synthetic UniSp5 RNA (22 nt)
	MS2 total RNA
cel-miR-39-3p RNA Spike-in template:	Synthetic cel-miR-39-3p RNA
	MS2 total RNA

# Analitički izazovi – endogena ili egzogena kontrola

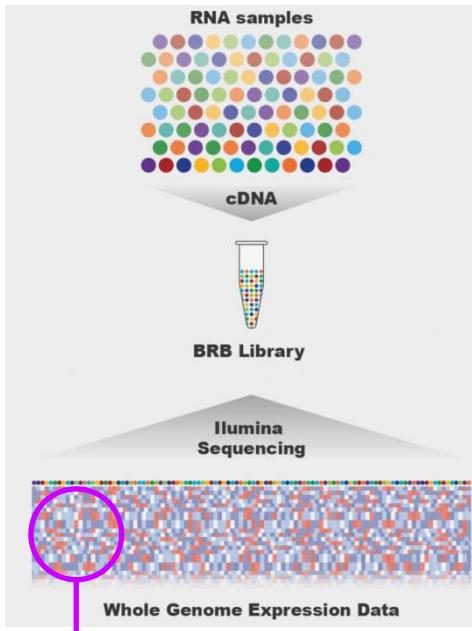
Kako pronaći stabilnu endogenu kontrolu?



Pacijenti



Kontrolna grupa

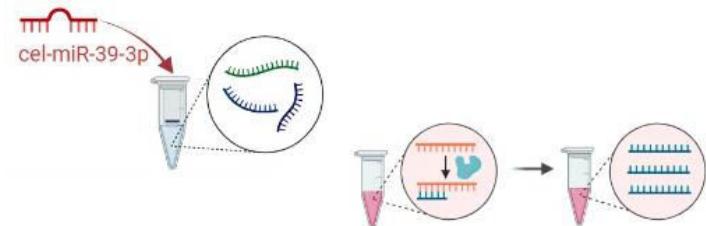


Geni sa stabilnom  
ekspresijom

qPCR  
validacija



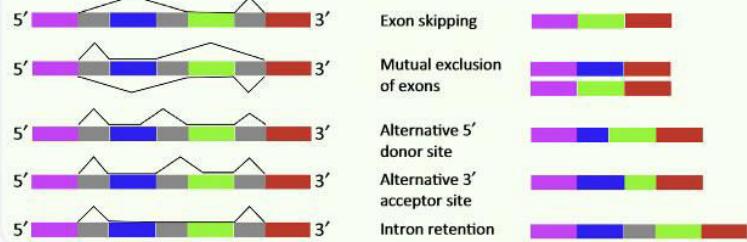
Koju egzogenu kontrolu upotrebiti?



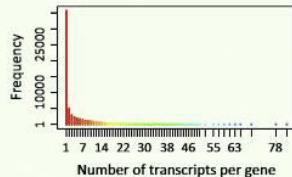
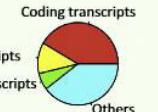
Na tržištu najveći broj reverznih transkriptaza je specifičan ili za miRNA ili za dugačke RNK transkripte!

# Analitički izazovi – dizajn prajmera

Five basic mechanisms of alternative splicing  
Grey rectangles denote introns, other color denote exons

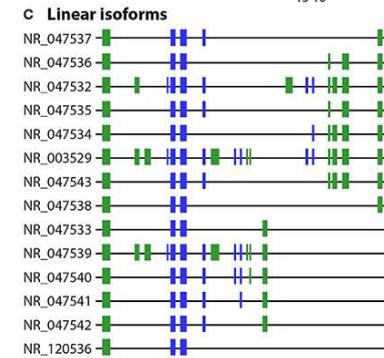
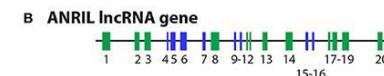
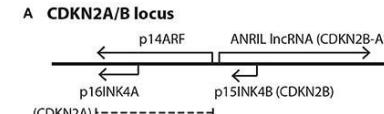
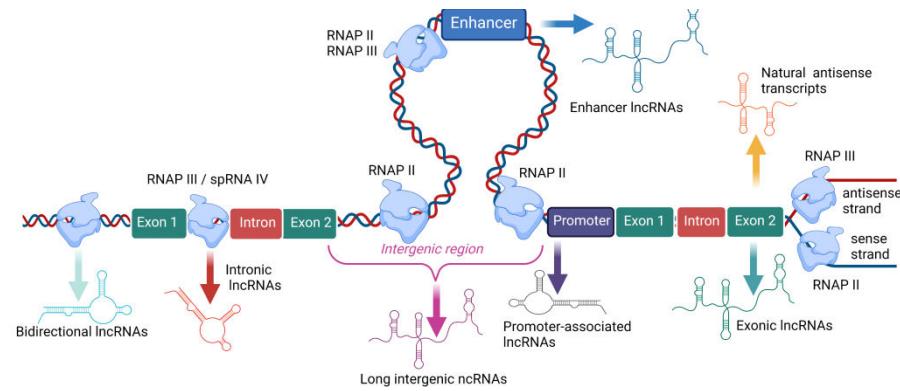


57 820 genes in total      196 520 transcripts in total

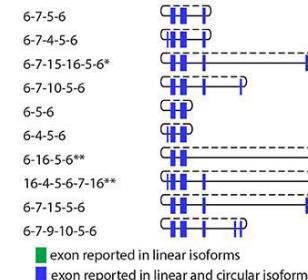


*Li W, Dai C, Kang S, Zhou XJ. Integrative analysis of many RNA-seq datasets to study alternative splicing. Methods. 2014 Jun*

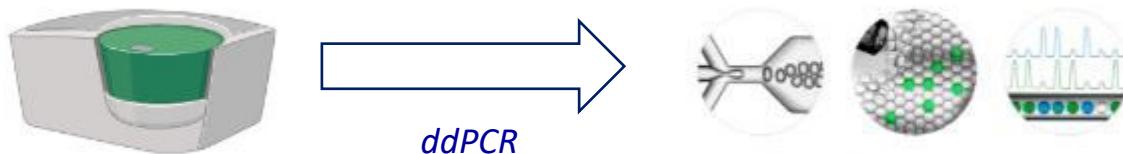
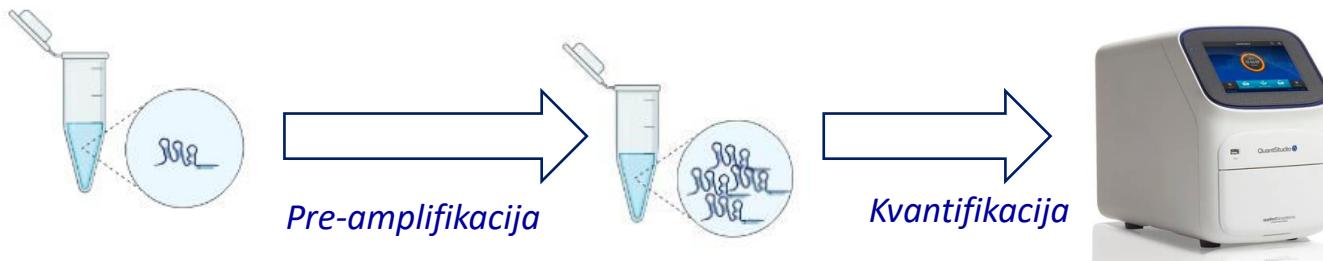
*1;67(3):313-24.*



**D Common circular isoforms**



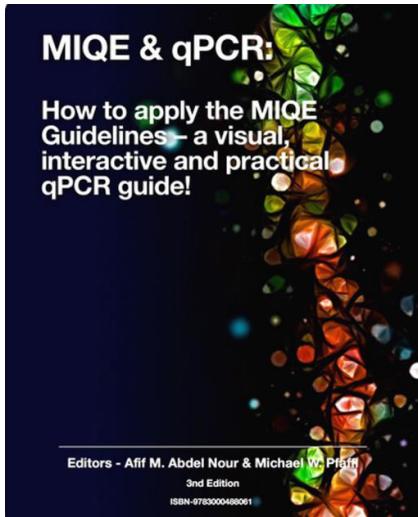
# Analitički izazovi – osetljivost



## Prednosti ddPCR:

- ✓ *Apsolutna kvantifikacija*
- ✓ *Povećana osetljivost*
- ✓ *Otpornost ka inhibitorima*

# *Standardi kvaliteta*



## ISO 20395:2019(en)

Biotechnology — Requirements for evaluating the performance of quantification methods for nucleic acid target sequences — qPCR and dPCR



XVII Konferencija NTK za  
akreditovane laboratorije  
Beograd, 10.06.2022.



# LABORATORIJSKI INFORMACIONI SISTEM – SAVREMENI TRENDovi



Dr Vera Lukić, spec.kliničke biohemije  
Odeljenje za laboratorijska ispitivanja  
ZZZR “Železnice Srbije”, Beograd



# Standard ISO 15189:2014

## 5.10.3 Menadžment informacionim sistemom:

- validacija LIS-a od strane isporučioca i verifikacija od strane korisnika kako bi se obezbedilo pravilno funkcionisanje veza između LIS-a i laboratorijskih analizatora i administrativnih sistema ustanove
- dokumentovanje svih segmenata rada LIS-a
- zaštita od neovlašćenog pristupa, grešaka ili gubitka,
- adekvatno održavanje
- usklađenost sa nacionalnim i međunarodnim zahtevima o zaštiti podataka



# AZUS akreditacija

## Standard 7

LIS u funkciji efikasnog pružanja laboratorijske dijagnostike :

- unos i obrada podataka
- kontrola kvaliteta
- sistem izveštavanja (izveštaji o pacijentima i rezultatima po raznim kriterijumima, finansijski izveštaji, praćenje izvršenja i slično)

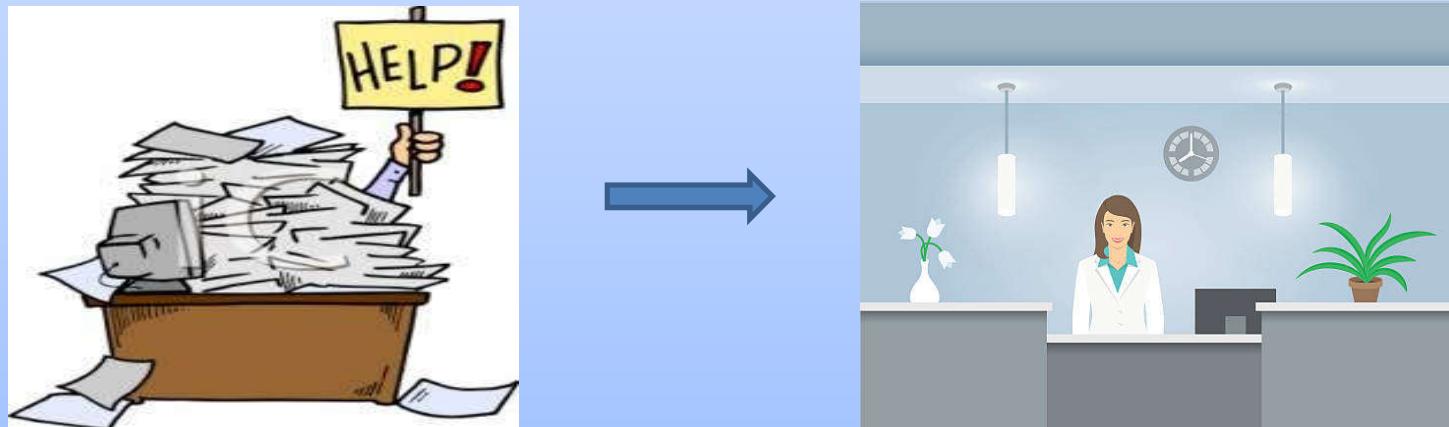
# LABORATORIJSKI INFORMACIONI SISTEM (LIS)

- Softver koji prima, obrađuje i čuva informacije vezane za sve faze procesa laboratorijskog testiranja
- Interfejs sa laboratorijskim analizatorima, ali i drugim informacionim sistemima (npr. BIS)



# LIS - PRIJEMNI ŠALTER

- Elektronski uput
- Elektronski protokol pacijenata
- Automatska štampa bar kod nalepnica, priznanica, fiskalnog računa
- Automatsko generisanje e-fakture prema RFZO-u
- Štampanje elektronskog protokola



# KOMUNIKACIJA IZMEĐU LIS I ANALIZATORA

- Barkodiranje svih uzoraka
- Bez alikvotiranja – primarne epruvete
- Dvosmerna veza sa svim analizatorima - bez lokalnog zadavanja testova na analizatorima i bez prekucavanja rezultata u LIS



# OLAKŠAN UNOS REZULTATA MANUELNIH TESTOVA

TU	Naziv	Zn	Numerička	Tekstualna	Nap	Flag	Donja	Gornja JM	PrnVr	Analiz	Bp N	Šifra	Grupa	G	I	K	S
U	Izgled											0299	URN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Boja	Tekstualno	Zn		Numerički	Opis									<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	pH	-													<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Relativna														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Proteini	bistar			0										<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Glukoza	slabo zamućen			0										<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Ketoni	zamućen			0										<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Urobilinog	mutan			0										<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Bilirubin														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Krv			neg						negati	Urisca		0056	URN	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Nitriti			neg						negati	Urisca		0057	URN	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Vitamin C			neg							Urisca		0317	URN	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Leukociti														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Eritrociti														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Cilindri														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Kristali														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Epitelne ćelije														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Mikroorganizmi														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
U	Ostalo														<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Slika iz LIS-a ZZZR "Železnice Srbije"

# EKRAN ZA VERIFIKACIJU

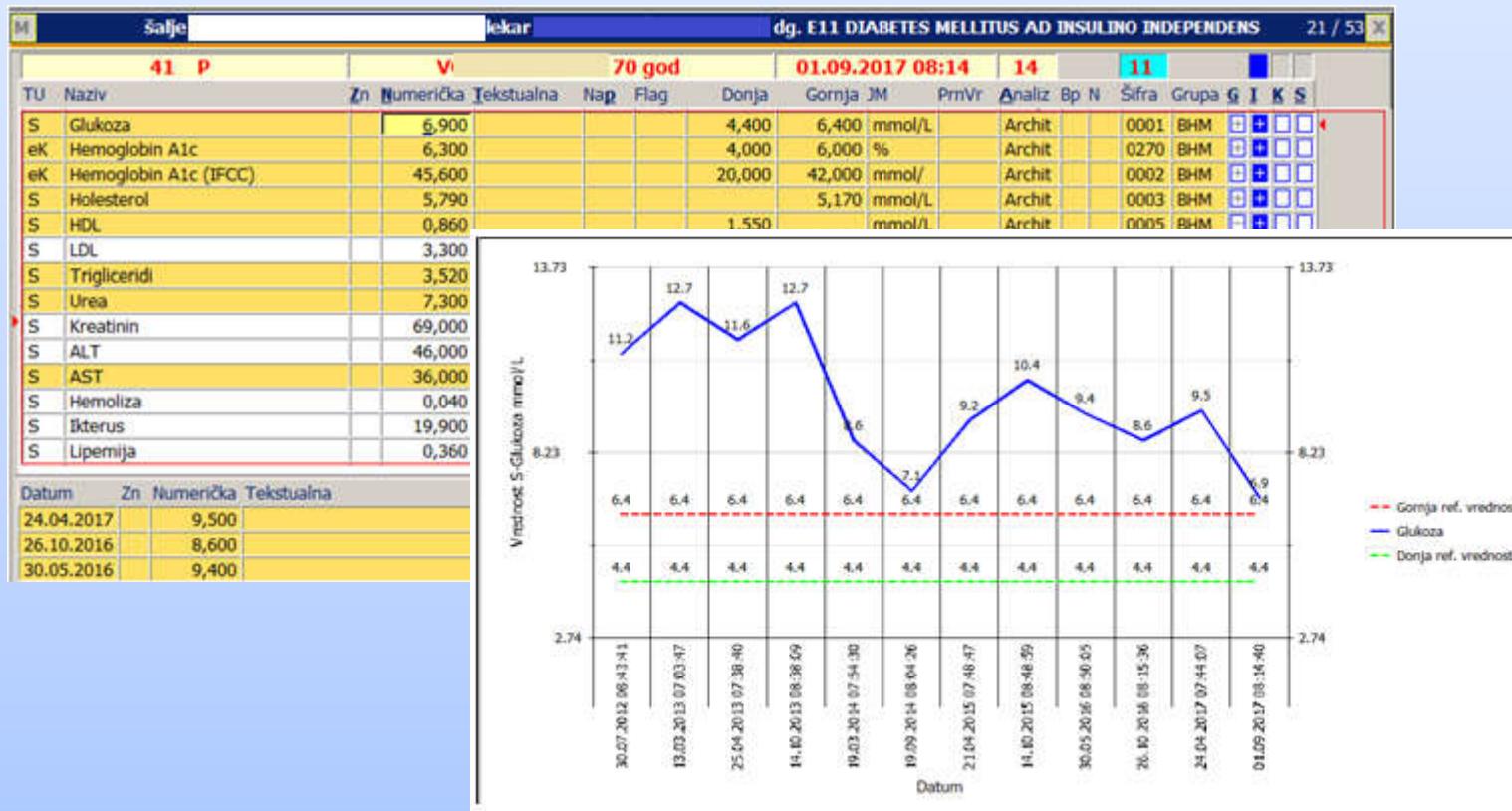
- Podaci o pacijentu i dijagnozi
- Trenutni nalaz sa označenim abnormalnim vrednostima

M Šalje		Iekar		dg ŠEĆERNA BOLEST, INSULINONEZAVISAN OBLIK														
81 P		M V		58 god			02.10.2017 08:03			14		13		G	I	K	S	
TU	Naziv	Zn	Numerička	Tekstualna	Nap	Flag	Donja	Gornja	JM	PrnVr	Analiz	Bp N	Šifra	Grupa	G	I	K	S
eK	Leukociti		9,145				4,000	10,000	10 <sup>9</sup> /L	Ruby	0030	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Neutrofili #		4,701				1,800	7,000	10 <sup>9</sup> /L	Ruby	0320	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Limfociti #		3,354				0,800	4,500	10 <sup>9</sup> /L	Ruby	0321	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Monociti #		0,820					1,200	10 <sup>9</sup> /L	Ruby	0322	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Eozinofili #		0,153					0,700	10 <sup>9</sup> /L	Ruby	0323	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Bazofili #		0,116					0,250	10 <sup>9</sup> /L	Ruby	0324	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Neutrofili		51,410				45,000	70,000	%	Ruby	0095	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Limfociti		36,680				20,000	45,000	%	Ruby	0042	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Monociti		8,971					12,000	%	Ruby	0041	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Eozinofili		1,675					7,000	%	Ruby	0039	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Bazofili		1,270					2,500	%	Ruby	0040	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Eritrociti		5,323				4,000	5,800	10 <sup>12</sup> /	Ruby	0031	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Hemoglobin		157,200				130,000	170,000	g/L	Ruby	0032	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Hematokrit		48,330				40,000	54,000	%	Ruby	0034	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	MCH		29,530				25,000	32,000	pg	Ruby	0036	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	MCHC		325,200				298,000	355,000	g/L	Ruby	0037	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	MCV		90,790				84,000	98,000	fL	Ruby	0035	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	RDW		12,800				11,500	17,500	%	Ruby	0038	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Trombociti		297,700				140,000	440,000	10 <sup>9</sup> /L	Ruby	0033	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	MPV		7,334				6,800	11,000	fL	Ruby	0093	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
cK-s	Sedimentacija eritrocita		2,000		Tem			10,000	mm/h	Vacuet	1	0047	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
cP	Fibrinogen		2,600				1,800	3,500	g/L	Sysme	0013	HMT		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
S	Glukoza		7,800				3,900	6,000	mmol/L	Archit	0001	BHM		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
eK	Hemoglobin A1c		5,900				4,000	6,000	%	Archit	0270	BHM		<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		

Slika iz LIS-a ZZZR "Železnice Srbije"

# UVID U PRETHODNE REZULTATE

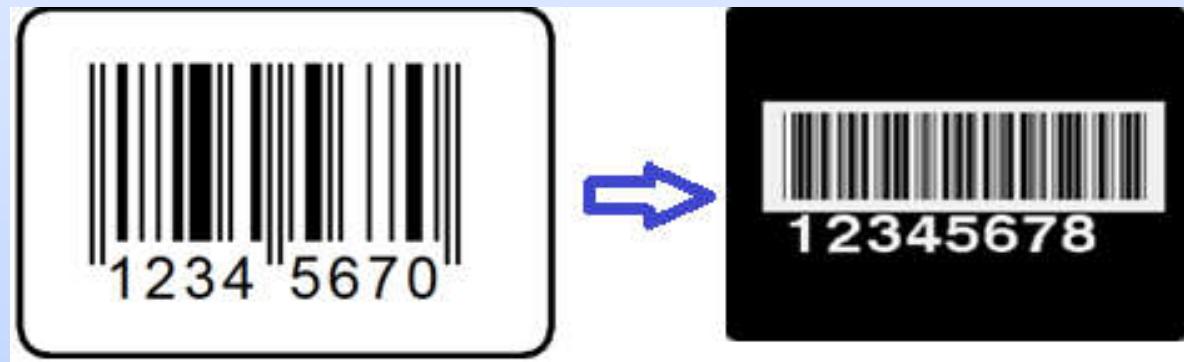
- Prethodni rezultati za svaki parametar
- Delta check* pravila



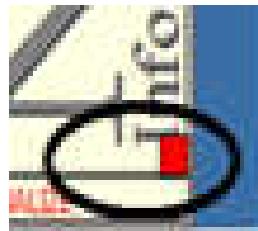
*Slike iz LIS-a ZZZR "Železnice Srbije"*

# HITNI SLUČAJEVI

- Inverzne barkod nalepnice
- Prioritet pri verifikaciji



# KRITIČNE VREDNOSTI



M	Šalje	Iekar N	dg DRUGI POREMEĆAJI RITMA SRCA												X		
			72	P	U	79 god	29.03.2016 08:01	8	5	G	I	K	S				
TU	Naziv	Zn	Numerička	Tekstualna	Nap	Flag	Donja	Gornja JM	PrnVr	Analiz	Bp N	Šifra	Grupa				
cP	Protrombinsko vreme		83,800					s		Sysme	1	0296	HMT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
cP	INR		7,250				0,800	1,200		Sysme	1	0297	HMT	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

NEOPHODNO je da se pacijent ODMAH javi ordinirajućem lekaru zbog vrednosti INR-a!

*Slika iz LIS-a ZZZR "Železnice Srbije"*

# VREME JAVLJANJA KRITIČNE VREDNOSTI

M Istorija promena 1 / 6 X

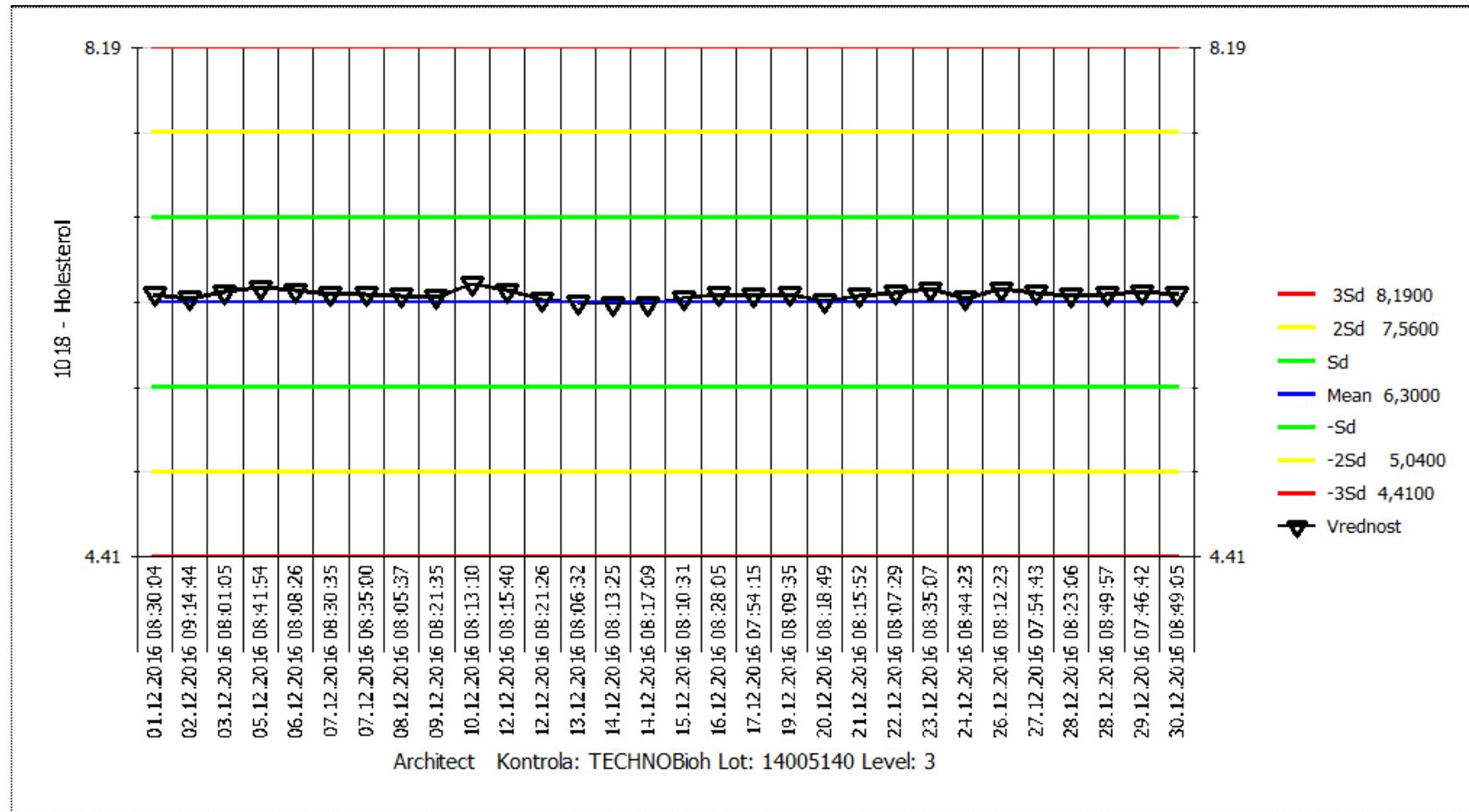
Korisnik	Vreme	Akcija	Numerička vrednost		Tekstualna vrednost		Napomena		Referentna vrednost		Referentna vrednost	
			Zn	Sa Zn	Na	Sa	Na	Sa-Donja	Sa-Gornja	Na-Donja	Na-Gornja	
	29.03.2016 09:25:46	Verifikacija	7,250		7,250				0,800	1,200	0,800	1,200

Obaveštavanje o kritičnim vrednostima parametara pacijenta

Obaveštenje primio: dr M N , amb. L	Critical: INR=7.25
Obavestio: Dr Vera Lukić, spe	Vreme obaveštavanja: 29.03.2016 09:29:13

Slika iz LIS-a ZZZR "Železnice Srbije"

# LIS - KONTROLA KVALITETA



Slika iz LIS-a ZZZR "Železnice Srbije"

# LIS - IZVEŠTAJI

- O laboratorijskim parametrima
- Finansijski i administrativni



# BEZBEDNOST I SLEDLJIVOST

- Lična lozinka
- Beleženje svih aktivnosti u sistemu po imenima korisnika
- Beleženje detalja komunikacije sa analizatorima
- *Back-up* podataka

The image shows two windows from a LIS (Laboratory Information System) application.

**Left Window: Numerička vrednost (Numerical Value)**

Korisnik	Vreme	Akcija	Zn	Sa	Zn	Na
R	02.10.2017 11:30:45	Kompletna štamp		1,170		1,170
M	02.10.2017 11:18:02	Verifikacija		1,170		1,170
Analizator	02.10.2017 10:23:43	Ažuriranje				1,170
R	02.10.2017 06:20:08	Generisanje				

Računar: PRIJEMDESNO

**Right Window: Detalji razmene podataka sa analizatorom (Details of data exchange with analyzer)**

Barcode:	0172750004
Dilucija:	
Analizator:	0001 - Architect
Metod:	SPFT - Spektrofotometrijski
Sent:	+ - 02.10.2017 09:59:10
Received:	+ - 02.10.2017 10:25:18

Slike iz LIS-a ZZZR "Železnice Srbije"

# PREDNOSTI LIS-a

- Značajno brži prijem pacijenata
- Prevencija identifikacionih grešaka
- Prevencija grešaka pri ukucavanju zahteva na analizatore i prekucavanju rezultata sa analizatora
- Prevencija grešaka u fakturisanju
- Trajno čuvanje rezultata u e-formi
- Ušteda vremena; bolja organizacija osoblja

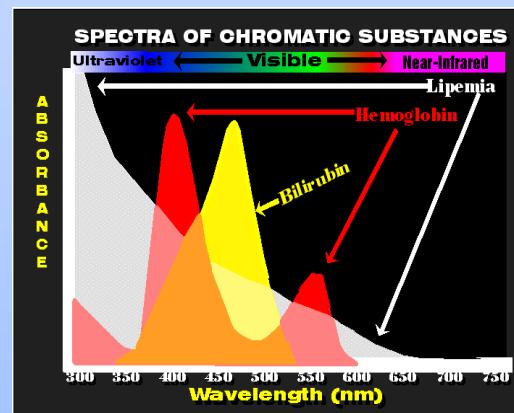


## NAPREDNE OPCIJE



# VEZIVANJE HIL TESTA U LIS

- Definisano u LIS-u da se svaka epruveta za biohemijске analize takođe testira i na interferente
- Osoblje ne zadaje HIL test, LIS ga sam zahteva od biohemijskog analizatora
- Rezultati sa analizatora se šalju u LIS i dostupni su biohemičaru zajedno sa svim ostalim rezultatima za tog pacijenta



# HIL – PRAVILA VERIFIKACIJE



*Slika iz LIS-a ZZZR "Železnice Srbije"*

# INDIKATORI KVALITETA



Leading the fields of Clinical Chemistry and laboratory Medicine worldwide

IFCC - Education and Management Division

## **Quality Indicators in Laboratory Medicine**

% Requests	% Samples	% Results	Occurrences	Requests	Samples	Results
	0,6949		29		4173	

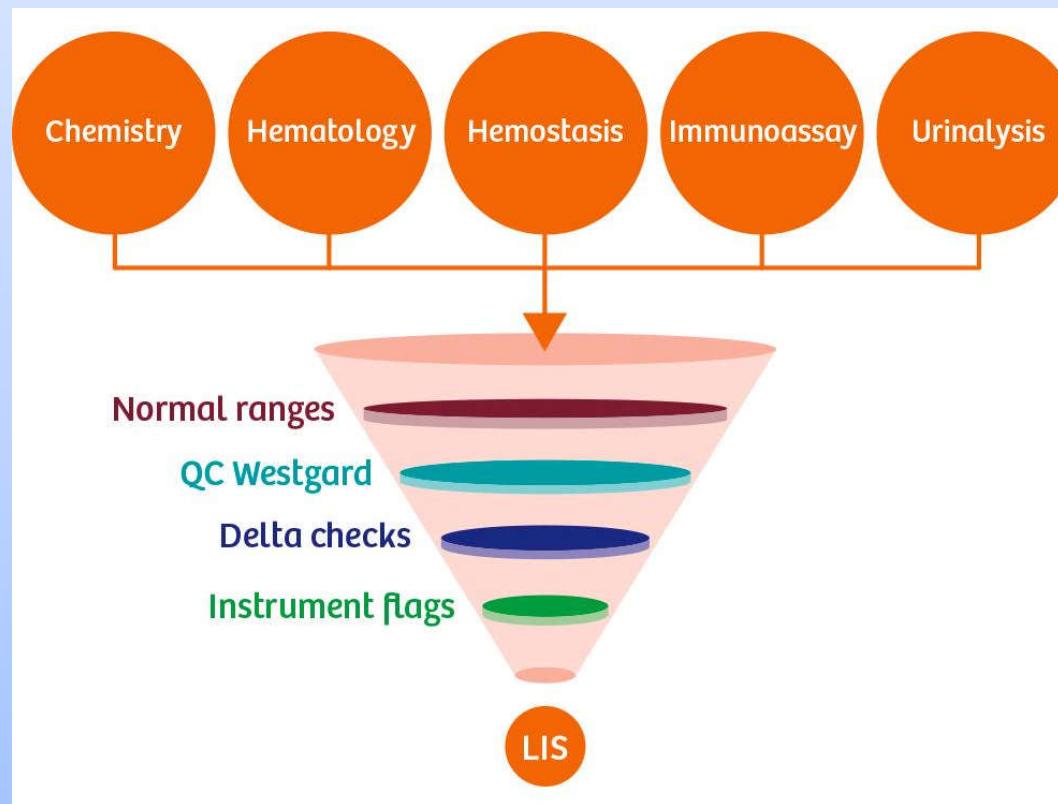
# future Trends

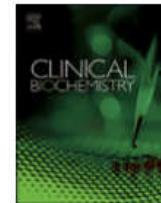
A hand holds a globe that is covered in a variety of words related to future trends. The words include "creative", "market", "behaving", "fashion", "ways", "choice", "popularity", "lifestyle", "internet", "media", "change", "technology", "situation", "topics", "social", "new", "developer", "markr", "iden", "vision", "tangible", and "fun". These words are arranged in a circular pattern around the globe.

creative  
market  
behaving  
fashion  
ways  
choice  
popularity  
lifestyle  
internet  
media  
change  
technology  
situation  
topics  
social  
new  
developer  
markr  
iden  
vision  
tangible  
fun

# LIS - AUTOVERIFIKACIJA

- automatska verifikacija od strane LIS-a
- precizno dizajniran algoritam koji se sastoji od niza jasno definisanih pravila i kriterijuma





Review

## Autoverification of test results in the core clinical laboratory

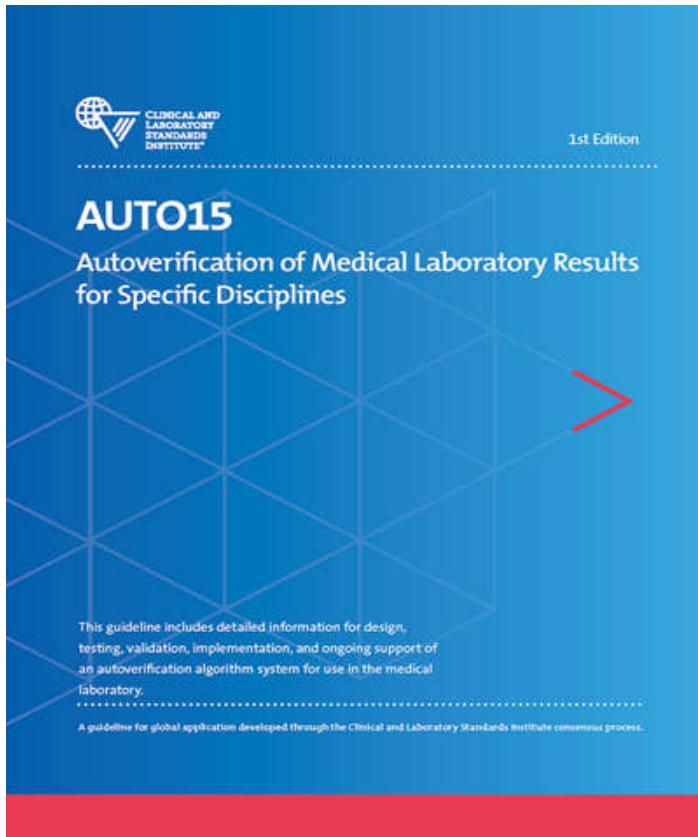
Edward W. Randell<sup>a,\*</sup>, Sedef Yenice<sup>b</sup>, Aye Aye Khine Wamono<sup>c</sup>, Matthias Orth<sup>d</sup>



**Table 2**  
Data considerations for laboratory test verification.

Focus	Detail
Test result	<ul style="list-style-type: none"><li>● Change in result (Delta)</li><li>● Reference range</li><li>● Critical values</li><li>● Compatibility with life</li><li>● Degree of unusualness</li></ul>
Assay and instrument	<ul style="list-style-type: none"><li>● Instrument status</li><li>● Environment status</li><li>● QC/Calibration status</li><li>● Moving averages</li></ul>
Specimen	<ul style="list-style-type: none"><li>● Type or source</li><li>● Collection date and time</li><li>● Anticoagulant used</li><li>● Centrifugation status</li><li>● HIL/interference vulnerabilities</li></ul>
Patient	<ul style="list-style-type: none"><li>● Age and sex</li><li>● Inpatient/outpatient status</li><li>● Medication history</li><li>● Clinical care/treatment unit</li><li>● Diagnosis</li><li>● Other samples collected</li></ul>

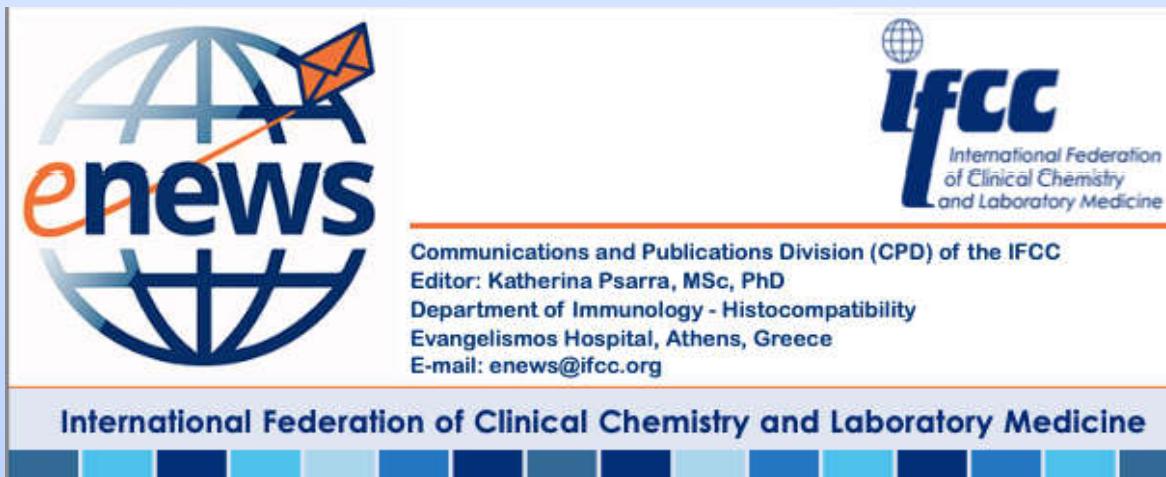
# AUTOVERIFIKACIJA - STANDARDI



- dizajn, implementacija, validacija i prilagođavanje pravila i algoritama za autoverifikaciju

# LIS - PBRTQC

- kontrola kvaliteta zasnovana na rezultatima pacijenata (PBRTQC)
- kompleksna softverska podrška



**Introducing the WG on Patient Based Real Time Quality Control**

by Tony Badrick  
WG Chair



Review

## Recommendations for laboratory informatics specifications needed for the application of patient-based real time quality control



Tze Ping Loh<sup>a</sup>, Mark A. Cervinski<sup>b,h</sup>, Alex Katayev<sup>c</sup>, Andreas Bietenbeck<sup>d</sup>, Huub van Rossum<sup>e,f</sup>, Tony Badrick<sup>g,\*</sup>, on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Analytical Quality

- mogućnost ekstrakcije podataka u realnom vremenu
- inkorporiranje kompleksnih algoritama za izračunavanje kontrolne vrednosti na osnovu rezultata pacijenata
- generisanje alarma koji u realnom vremenu signaliziraju operateru problem sa QC
- grafički prikaz vrednosti PBRTQC kontrole
- mehanizam za resetovanje alarma nakon korektivnih mera

Opinion

## Preparing Laboratories for Interconnected Health Care

Andreas Bietenbeck <sup>1,\*</sup> and Thomas Streichert <sup>2</sup> 

- elektronsko povezivanje svih segmenata medicinske brige o pacijentu





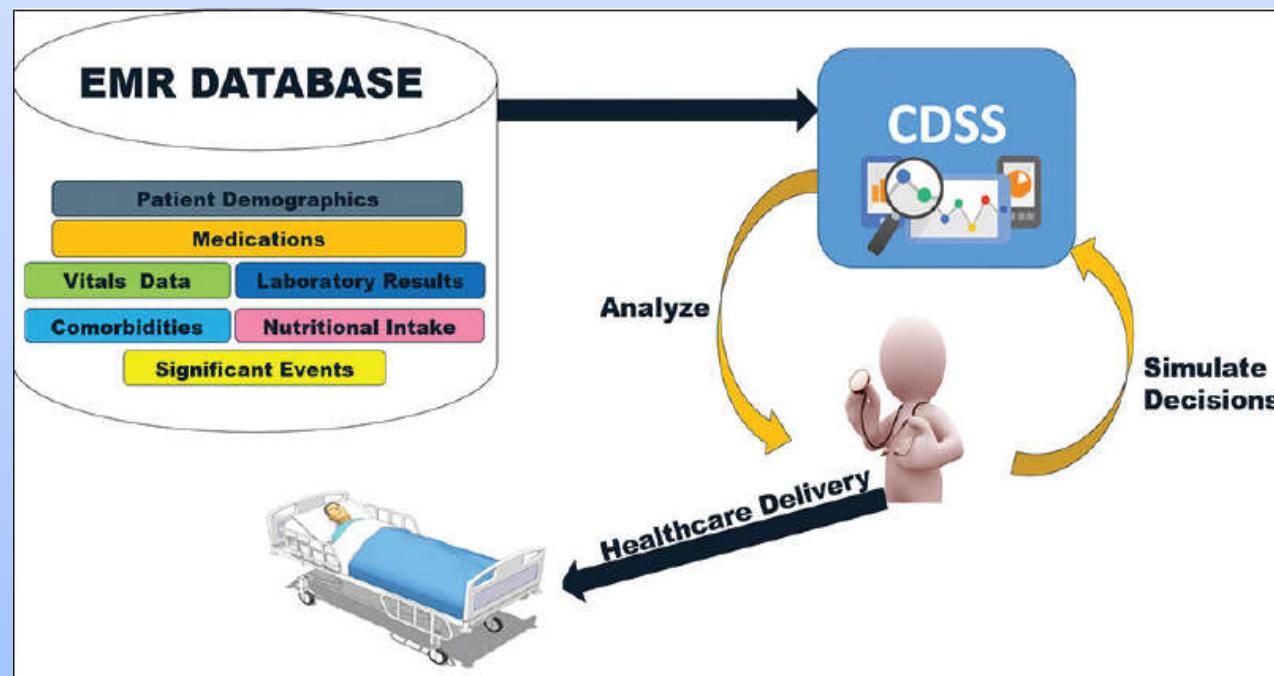
- elektronski zdravstveni karton pacijenta (*electronic health record*, EHR): sistematično prikupljanje elektronski čuvanih zdravstvenih informacija u digitalnom formatu
- demografski podaci, lična anamneza, terapija i vakcinacija, rezultati laboratorijskih testiranja, radiološki snimci, klinički status, osiguranje...
- razlika između EMR (*electronic medical record*) i EHR - interoperabilnost između svih instanci koje pružaju medicinsku uslugu pacijentu

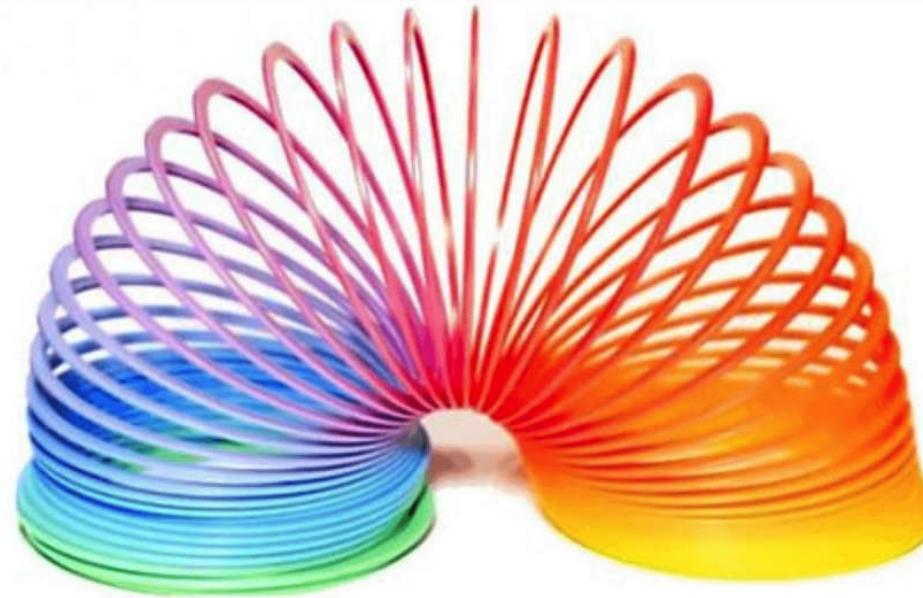
# LIS i EHR

- Elektronski laboratorijski izveštaji: prenosivi u EHR, mašinski čitljivi, dobro strukturisani, interpretabilni
- LIS mora zadovoljiti zahteve semantičke interoperabilnosti (nedvosmisleni identifikatori za softversku interpretaciju rezultata)
- Izdvojen pojedinačni rezultat iz laboratorijskog nalaza mora sadržati sve informacije neophodne za interpretaciju (npr. merna nesigurnost)
- Interpretativni komentari (1. vezani za diff dg, 2. vezani za mernu nesigurnost, interferencije, kvalitet uzorka i sl, 3. upozorenja vezana za referentni opseg, kritične vrednosti)

# LIS I SISTEMI PODRŠKE KLINIČKOM ODLUČIVANJU

- *Clinical decision support systems – CDSS:* kompjuterski programi koji analiziraju podatke iz EHR-a kako bi za svakog pacijenta obezbedili upozorenja i podsetnike zdravstvenim radnicima u implementaciji kliničkih vodiča baziranih na dokazima



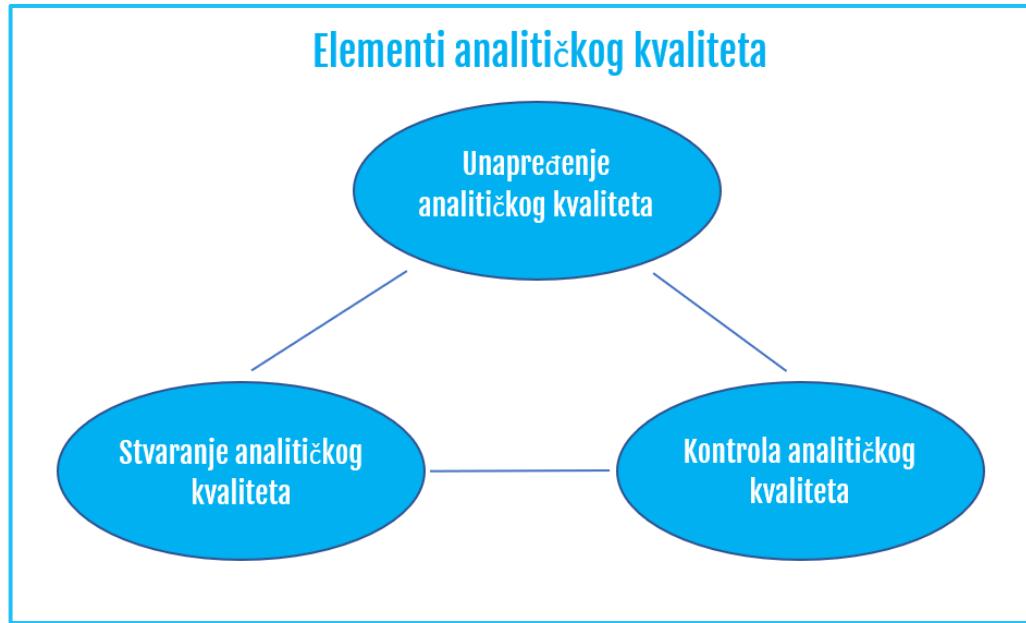


# **17. KONFERENCIJA NTK – AKREDITOVANE LABORATORIJE**

**ISKUSTVO SPROVODJENJA SPOLJAŠNJE KONTROLE  
KVALITETA – EQAS U AKREDITOVANOJ LABORATORIJI  
KBC “Dr DRAGIŠA MIŠOVIĆ-DEDINJE”**

Dr sci. med. Iva Perović Blagojević  
subspec. Lab. endokrinologije

# KLINIČKO-BIOHEMIJSKE LABORATORIJE – STANDARDI KVALITETA



# KLINIČKO-BIOHEMIJSKE LABORATORIJE



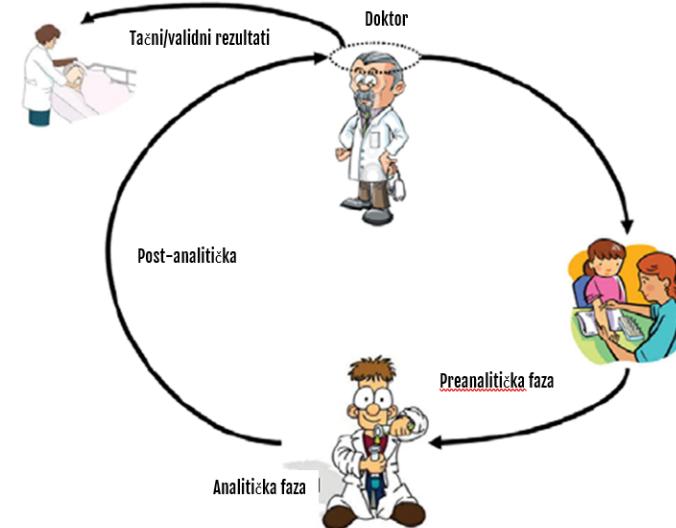
3 OSNOVNE FAZE  
RADA



PRIMENA DOBRE  
LABORATORJSKE  
PRAKSE



SISTEM  
UPRAVLJANJA  
KVALITETOM

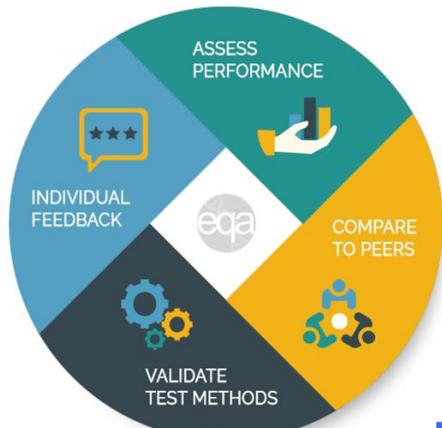


# UNUTRAŠNJA KONTROLA (IQ) / SPOLJAŠNJA KONTROLA (EQA)

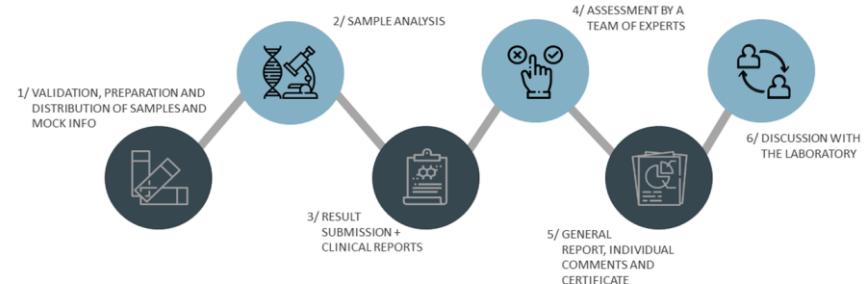


# PRIMARNA ULOGA EQA:

- Procena ukupnog analitičkog kvaliteta
- Validacija metode/testa
- Dugoročno praćenje/poboljšanje performansi testa
- Procena tačnosti/nesigurnosti (Bias, preciznost)



## Šema EQA



DRUŠTVO MEDICINSKIH BIOHEMIČARA SRBIJE

NACIONALNI PROGRAM SPOLJAŠNJE KONTROLE KVALITETA

SNEQAS – MEDICINSKA BIOHEMIJA

1997–2013

# External Quality Assurance Services (EQAS)

KBC „Dr Dragiša Mišović-Dedinje“ –  
od 2015. god. BIO-RAD EQAS Program Klinička Hemija



# PREDNOSTI EQAS PROGRAMA:



## Akreditacija

Pomaže u povećanju pouzdanosti i učvršćuje posvećenost kvalitetu



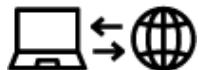
## Izveštaji

Sveobuhvatni izveštaji koji se lako tumače pomažu da se pojednostavi radni tok



## Kontrolni uzorci

Slični uzorcima pacijenata na klinički relevantnim nivoima



## Elektronsko izveštavanje

Dve opcije elektronskog izveštavanja, EQAS Online i EQAS Mobile-dodatna pogodnost



## Različiti analiti

Sveobuhvatni katalog analita nudi širok spektar testova za kliničke laboratorije

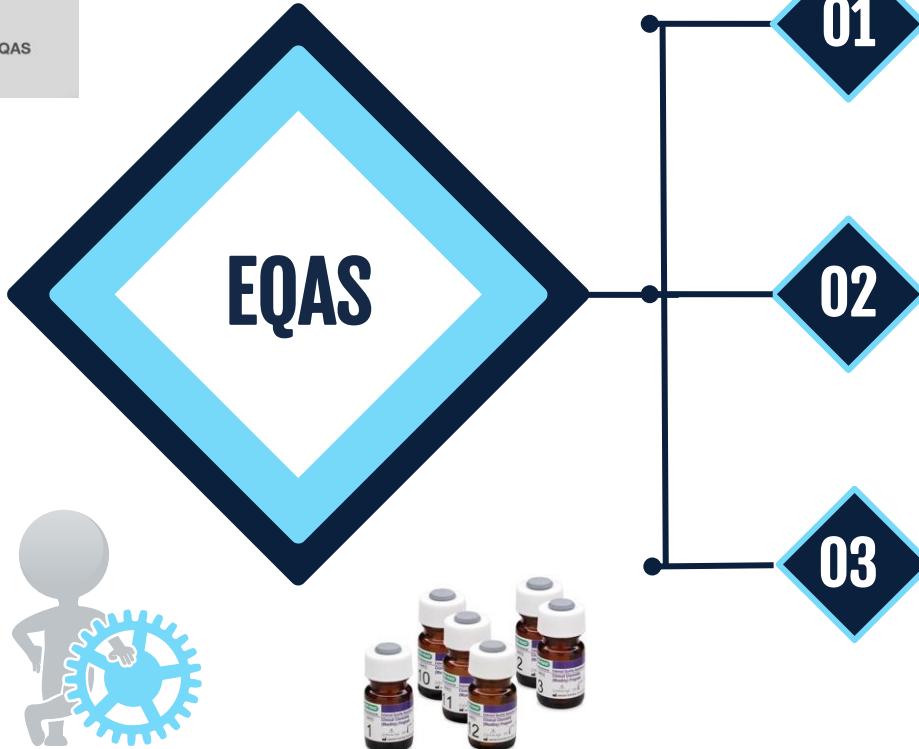


## Podrška

Tehnička podrška iskusnih profesionalaca - sigurnost



Fully accredited EQAS  
programs



Akreditovani programi prema  
standardu ISO/IEC 17043:2010

Ispunjavaju zahteve za  
akreditaciju ISO 15189

EQAS Klinička hemija – 12  
kontrolnih uzoraka/1-godišnji ciklus

# EQAS – PROCES/TOK RADA



Participating in EQAS is simple:



Start next cycle

**Sample Summary Report**  
**Clinical Chemistry (Monthly) Program**  
**Lab 937326**  
**BIO-RAD**  
 KBC "TORI DRAGISA MIKOVIC" - DEDINJE  
 HERDOLJ MILANA TEPICA 1  
 BEOGRAD 11000  
 SERBIJA  
 Sample Date: 26 Apr 21  
 Lot No: 211800

**EQAS**  
 Sample Date: 26 Apr 21  
 Lot No: 211800

Instrument: Abbott Alinity c						
Analyte	Unit	Result	Mean	Z-score	RMZ	Comparator
✓ Cholesterol, Total	mmol/L	2,25	2,41	-1,04	-1,04	Peer
<b>Instrument: Abbott ARCHITECT/iinity- (c, i, ci models)</b>						
Analyte	Unit	Result	Mean	Z-score	RMZ	Comparator
✓ Albumin	g/L	23	22,4	0,93	0,93	Peer
X Alkaline Phosphatase	U/L	81	69,7	4,00	4,00	Peer
✓ ALT (ALAT/GPT)	U/L	29	27,3	1,30	1,30	Peer
⚠ Amylose	U/L	96	105	-2,25	-2,25	Peer
✓ AST/GOT	U/L	30	30,4	-0,52	-0,52	Peer
X Bilirubin, Direct	μmol/L	7,1	9,62	-4,25	-4,25	Peer
✓ Bilirubin, Total	μmol/L	20,6	22,1	-0,94	-0,94	Peer
✓ Calcium	mmol/L	1,48	1,48	0,14	0,14	Peer
✓ Chloride	mmol/L	92	81,7	0,19	0,19	Peer
✓ Cholesterol, HDL	mmol/L	0,69	0,697	-0,32	-0,32	Peer
✓ Creatine Kinase	U/L	121	122	-0,25	-0,25	Peer
✓ Creatinine	μmol/L	321	317	0,56	0,56	Peer
✓ G-Glutamyltransferase	U/L	76	72,8	1,07	1,07	Peer
X Glucose	mmol/L	1,71	1,61	0,08	0,08	Peer
✓ Iron	μmol/L	18	10,0	-0,14	-0,14	Peer
✓ LDH	U/L	176	171	0,80	0,80	Peer
✓ Magnesium	mmol/L	0,47	0,463	0,28	0,28	Peer
⚠ Phosphorus	mmol/L	0,617	0,643	-2,74	-2,74	Peer
✓ Potassium	mmol/L	1,79	1,79	0,03	0,03	Peer*
✓ Protein, Total	g/L	35	35,2	-0,26	-0,26	Peer
✓ Sodium	mmol/L	118	117	0,64	0,64	Peer
✓ Triglycerides	mmol/L	0,6	0,591	0,59	0,59	Peer
✓ UBC	μmol/L	20	18,9	1,18	1,18	Peer
✓ Urea	mmol/L	2,3	2,32	-0,25	-0,25	Peer
✓ Uric Acid	μmol/L	185	190	-1,23	-1,23	Peer

Legend: ✓ No Warnings ⚡ Missing Result ⓘ Late Results ⚡ 2.0 ± (Z-score) ⚡ X (Z-score) ⚡  
 \* Amended Result (per participant's request) \* Non-redundant determination of Mean and SD

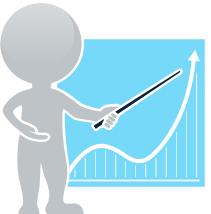
**Problem Classification:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Corrective Action:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Reviewed by: \_\_\_\_\_  
 Copyright © 2021 Bio-Rad Laboratories, Inc. All rights reserved.  
 EQAS is a trademark of Bio-Rad Laboratories, Inc.

Page 3 of 32

Date: \_\_\_\_\_  
 ⓘ Expanded uncertainty coverage factor, k=2  
 Generated 30 Apr 2021



**Sample Summary Report**  
**Clinical Chemistry (Monthly) Program**  
**Lab 933441**  
**BIO-RAD**  
 KBC "TORI DRAGISA MIKOVIC" - DEDINJE  
 HEROJ MILANA TEPICA 1  
 BEOGRAD 11000  
 SERBIA  
 Sample Date: 25 Mar 21  
 Lot No: 211800

**EQAS**  
 Sample Date: 25 Mar 21  
 Lot No: 211800

Instrument: Siemens Dimension Series						
Analyte	Unit	Result	Mean	Z-score	RMZ	Comparator
✓ Albumin	g/L	27,9	27,9	0,06	-0,08	Peer
✓ Alanine Phosphotase	U/L	195	198	-0,41	0,25	Peer
✓ ALT (GOT/GPT)	U/L	24	24,4	-0,17	0,26	Peer
✓ Ammonium	μmol/L	362	361	0,08	0,03	Peer
✓ AST/GOT	U/L	101	102	-0,26	0,23	Peer
✓ Bilirubin, Direct	μmol/L	11,6	11,6	-0,05	0,27	Peer
✓ Bilirubin, Total	μmol/L	49,9	49,3	0,29	0,18	Peer
✓ Calcium	mmol/L	2,06	2,07	-0,19	0,03	Peer
✓ Cholesterol, HDL	mmol/L	0,906	0,899	0,71	0,34	Peer
✓ Cholesterol, Total	mmol/L	3,89	3,91	-0,19	0,06	Peer
✓ Creatine Kinase	U/L	185	187	-0,36	-0,10	Peer
✓ Creatinine	μmol/L	58	57,8	0,22	-0,18	Peer
✓ G-Glutamyltransferase	U/L	182	181	0,21	0,26	Peer
✓ Glucose	mmol/L	3,32	3,33	-0,03	0,11	Peer
✓ Iron	μmol/L	16,7	16,8	-0,23	0,01	Peer
✓ LDH	U/L	365	367	-0,11	-0,07	Peer
✓ Magnesium	mmol/L	0,745	0,758	-0,30	-0,11	Peer
✓ Phosphorus	mmol/L	1,26	1,24	0,31	0,04	Peer
✓ Protein, Total	g/L	48,7	48,9	-0,16	0,02	Peer
✓ TIBC	μmol/L	40,2	39,3	0,76	-0,10	Peer
✓ triglycerides	mmol/L	0,99	0,996	-0,16	0,33	Peer
✓ Urea	mmol/L	9,7	9,77	-0,22	0,07	Peer
✓ Uri. Add	μmol/L	281	282	-0,07	-0,04	Peer

Instrument: Siemens Dimension Xpand/EXL Series						
Analyte	Unit	Result	Mean	Z-score	RMZ	Comparator
✓ Chloride	mmol/L	87,4	87,6	-0,13	-0,05	Peer
✓ Potassium	mmol/L	2,81	2,83	-0,12	0,15	Peer*
✓ Sodium	mmol/L	126	126	0,02	0,24	Peer

Instrument: Siemens IMMULITE 2000/2500/XPI						
Analyte	Unit	Result	Mean	Z-score	RMZ	Comparator
✓ T3, Free	pmol/L	4,86	4,91	-0,09	-0,12	Mode
✓ T3, Total	nmol/L	1,41	1,38	0,21	0,36	Mode

Legend: ✓ No Warnings ⚡ Missing Result ⓘ Late Results ⚡ 2.0 ± (Z-score) ⚡ X (Z-score) ⚡  
 \* Amended Result (per participant's request) \* Non-redundant determination of Mean and SD

**Problem Classification:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**Corrective Action:** \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Reviewed by: \_\_\_\_\_  
 Copyright © 2021 Bio-Rad Laboratories, Inc. All rights reserved.  
 EQAS is a trademark of Bio-Rad Laboratories, Inc.

Page 3 of 30

Date: \_\_\_\_\_  
 ⓘ Expanded uncertainty coverage factor, k=2  
 Revised 26 Apr 2021

# KOJE SVE VRSTE IZVEŠTAJA PRUŽA EQAS?

Uzorak

Kraj ciklusa

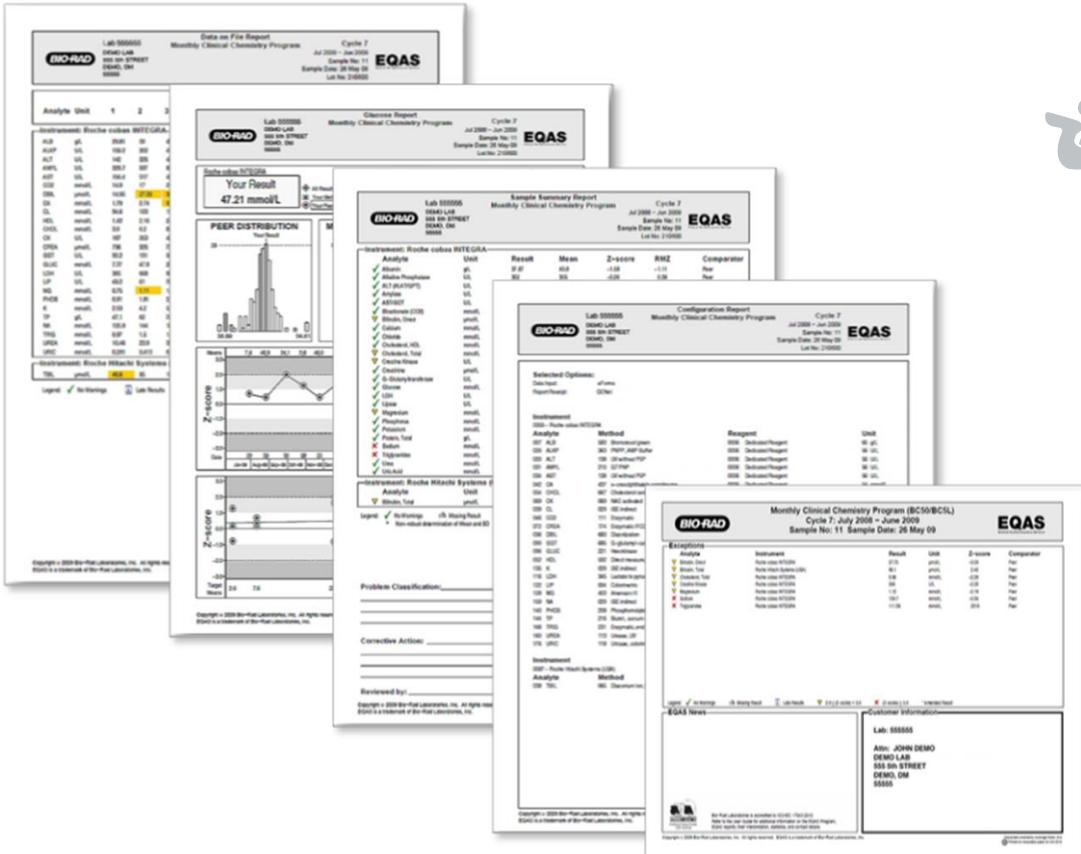
Podgrupe

Specifikacija  
kvaliteta

Kratak pregled  
metoda

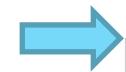
# Pregled izveštaja EQAS-a analiziranog uzorka

- 5 delova

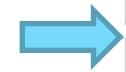


# ZBIRNI IZVEŠTAJ REZULTATA ISPITIVANIH PARAMETARA ZA POJEDINAČNI UZORAK EQAS-a

Z-score	Interpretation
0.0	Perfect comparison with consensus group.
$\leq 2.0$	Acceptable.
2.01 - 2.99	Warning. Investigation of the test system is recommended.
$\geq 3.0$	Unacceptable performance. Remedial action usually required.



Sample Summary Report Clinical Chemistry (Monthly) Program Cycle 19						
Instrument: Siemens Dimension-Series						
Analyte	Unit	Result	Mean	Z-score	RM2	Comparator
✓ Albumin	g/L	27,9	27,9	0,06	-0,08	Peer
✓ Alkaline Phosphatase	U/L	155	158	-0,41	0,25	Peer
✓ ALT (ALAT/GPT)	U/L	74	74,4	-0,17	0,26	Peer
✓ Amylase	U/L	362	361	0,08	0,02	Peer
✓ AST/GOT	U/L	101	102	-0,26	0,23	Peer
✓ Bilirubin, Direct	µmol/L	11,6	11,6	-0,05	0,27	Peer
✓ Bilirubin, Total	µmol/L	49,9	49,3	0,29	0,18	Peer
✓ Calcium	mmol/L	2,06	2,07	-0,19	0,03	Peer
✓ Cholesterol, HDL	mmol/L	0,906	0,879	0,71	0,34	Peer
✓ Cholesterol, Total	mmol/L	3,89	3,91	-0,19	0,06	Peer
✓ Creatine Kinase	U/L	185	187	-0,36	-0,10	Peer
✓ Creatinine	µmol/L	581	578	0,22	-0,18	Peer
✓ G-Glutamyltransferase	U/L	182	181	0,21	0,26	Peer
✓ Glucose	mmol/L	3,33	3,33	-0,03	0,11	Peer
✓ Iron	µmol/L	16,7	16,8	-0,23	0,01	Peer
✓ LDH	U/L	366	367	-0,11	0,07	Peer
✓ Magnesium	mmol/L	0,745	0,738	-0,30	-0,11	Peer
✓ Phosphorus	mmol/L	1,26	1,24	0,51	0,04	Peer
✓ Protein, Total	g/L	65,7	65,9	-0,16	0,02	Peer
✓ TIBC	µmol/L	40,2	39,3	0,75	-0,10	Peer
✓ Triglycerides	mmol/L	0,99	0,996	-0,16	0,33	Peer
✓ Urea	mmol/L	9,7	9,77	-0,22	0,07	Peer
✓ Uric Acid	µmol/L	281	282	-0,07	-0,04	Peer



Instrument: Siemens IMMULITE 2000/2500/XPi						
Analyte	Unit	Result	Mean	Z-score	RM2	Comparator
✓ Chloride	mmol/L	87,4	87,6	-0,13	-0,05	Peer
✓ Potassium	mmol/L	2,81	2,83	-0,12	0,15	Peer *
✓ Sodium	mmol/L	126	126	0,02	0,24	Peer

Legend: ✓ No Warnings      ✘ Missing Result      1 Late Results      ▼ 2,0 ≤ |Z-score| < 3,0      X |Z-score| ≥ 3,0  
 \* Amended Result (per participant's request)  
 \* Non-robust determination of Mean and SD



Corrective Action: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

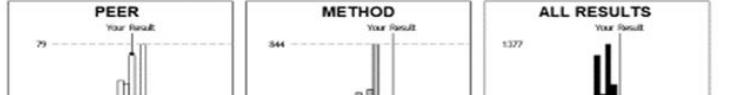
Reviewed by: \_\_\_\_\_  
 Copyright © 2021 Bio-Rad Laboratories, Inc. All rights reserved.  
 EQAS is a trademark of Bio-Rad Laboratories, Inc.

Date: \_\_\_\_\_  
 \* Expanded uncertainty coverage factor, k=2  
 Revised 26 April 2021

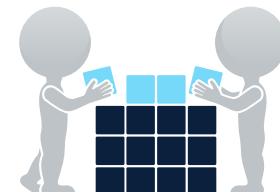
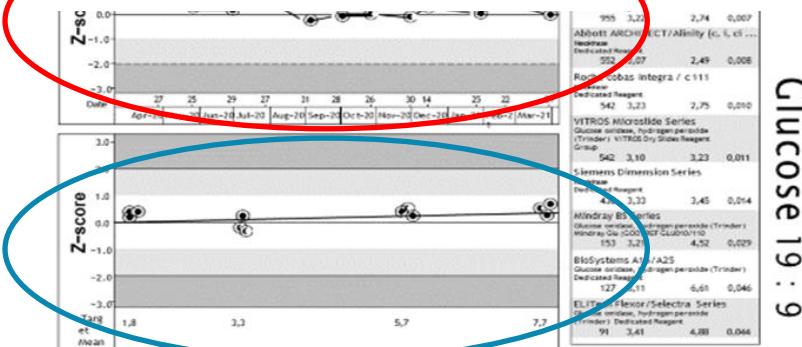
# IZVEŠTAJ O SVAKOM POJEDINAČNOM ANALITU

Glucose Report Lab 933441 Clinical Chemistry (Monthly) Program						Cycle 19	EQAS
KBC ?OR DRAGISA MI?OVIC - DEDINJE: HEROJA MILANA TEPICA 1 BEOGRAD 11000 SRBIJA						Jul 2020 - Jul 2021	
						Sample No. 9	
						Sample Date: 29 Mar 21	
						Lot No. 211800	

Siemens Dimension Series		Comparative Statistics				Your Deviation			
Your Result	3,33 mmol/L	N	Mean	SD	CV	U'	Z-score	RMZ	%
All Results	8573	3,23	0,176	5,45	0,005	0,58	0,79	3,19	
Your Method	4329	3,20	0,123	3,84	0,005	1,09	1,39	4,18	
Your Peer	430	3,33	0,115	3,45	0,014	-0,03	0,11	-0,093	



Siemens Dimension Series		Comparative Statistics					Your Deviation		
Your Result 3,33 mmol/L		N	Mean	SD	CV	U'	Z-score	RMZ	%
All Results	8573	3,23	0,176	5,45	0,005	0,58	0,79	3,19	
Your Method	4329	3,20	0,123	3,84	0,005	1,09	1,39	4,18	
Your Peer	430	3,33	0,115	3,45	0,014	-0,03	0,11	-0,093	



# PRIKAZ SVIH REZULTATA ZA SVE ISPITIVANE ANALITE UNUTAR EQAS CIKLUSA

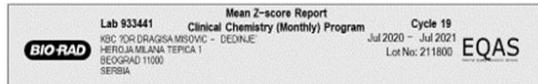
## Podaci - Izveštaj godišnjeg ciklusa EQAS-a za određeni aparat

Sample Numbers														
Analyte	Unit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
<b>Instrument: Siemens Dimension EXL</b>														
ALB	g/L	45,8	27,7	21	37,3	27,9	21,1	46,3	32,8	27,9	21,3	37,9	45,9	
ALKP	U/L	448	16	72	312	153	66	433	303	159	64	298	428	
ALT	U/L	360	74	33	141	74	33	190	139	74	34	136	186	
AMYL	U/L	10%	10	10	25	36	105	140	36	36	102	102	100	
AST	U/L	52	36	24	218	100	34	201	214	101	35	211	299	
BIL	μmol/L	29,3	12,4	5,5	21,6	12,1	5,29	28,9	21,6	11,6	5,27	21,3	28,2	
CREAT	μmol/L	126,5	48,4	19,9	96,8	49,6	20,1	134,5	98,8	49,9	19,8	96,1	123,8	
CA	mmol/L	3,88	2,11	1,48	3,07	2,07	1,45	3,05	3,05	2,06	1,46	3,06	3,05	
CL	mmol/L	109,5	88,4	79,3	96,9	87,5	80,1	109,8	99	87,4	99,9	99,8	110	
CHOL	mmol/L	1,448	0,919	0,64	1,122	0,994	0,606	1,57	1,291	0,906	0,615	1,292	1,56	
CK	mmol/L	8,61	3,99	2,19	6,78	3,87	2,17	8,71	6,47	3,89	2,19	6,53	8,69	
CX	U/L	298	280	105	328	115	39	302	107	116	28	302	302	
CREA	μmol/L	3,74	2,24	1,20	5,24	2,22	1,03	3,87	581	2,28	1,08	109	-	
GGT	μmol/L	43,0	18	9,3	65,7	18,2	9,3	42,7	63	18,2	9,3	64,7	43,0	
GLIC	mmol/L	8	3,32	1,76	5,8	3,34	1,79	7,8	5,82	3,33	1,76	5,76	7,8	
IRON	μmol/L	37,8	17,1	9,7	27,8	16,8	9,7	36,7	27,8	16,7	9,7	27,6	36,9	
LAC	U/L	151	29	16,6	66,7	36	16,9	161	66	36	16,5	67,0	907	
LDH	U/L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
LP	U/L	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
LI	mmol/L	1,68	0,7	0,44	1,26	0,741	0,43	1,66	1,25	0,745	0,43	1,24	1,67	
MG	mmol/L	2,74	0,67	0,26	1,25	0,67	0,26	2,85	2,16	1,26	0,67	2,14	2,05	
PHOS	mmol/L	6,06	3,36	2,83	1,71	4,57	2,81	1,72	6,07	4,57	2,81	1,71	4,57	6,05
K	g/L	81,6	28,3	36,7	65,4	49,4	37,8	80	65,9	48,7	37,6	65,8	80,3	
TP	mmol/L	150,9	119,8	119,5	126	118,3	150,2	139,1	126	118	139,2	150	-	
NA	mmol/L	70	37,2	27,3	54,8	36,9	28	71,8	55,6	40,2	28	56,5	70,5	
TIBC	mmol/L	9,43	1,02	0,58	9,46	0,51	2,22	1,7	0,99	0,51	1,7	2,31	-	
TRIG	mmol/L	30,7	9,7	2,3	46,0	9,8	2,4	30,4	21,1	9,7	2,3	21	30	
UREA	mmol/L	548	28	184	420	202	189	590	429	281	189	427	552	
<b>Instrument: Siemens IMMULITE 2000(XPI)</b>														
TT	mmol/L	8,31	4,82	2,36	6,9	4,87	3,15	8,76	6,9	4,86	2,06	7,14	8,8	
TTD	mmol/L	3,91	1,51	0,78	2,5	1,4	0,88	2,93	2,39	1,41	0,79	2,28	2,94	
FT4	nmol/L	18,2	15,1	13,2	17,1	13,6	12,6	18,2	17,1	14,9	12,7	16,7	18,1	
FT4T	nmol/L	13,2	12,7	13,1	13,6	12,8	12,2	17,1	14,9	12,7	12,7	16,7	13,2	
TT4	nmol/L	12,2	7,76	5,61	11,5	8,8	58,4	140	120	88	56	121	147	
TSH	nmol/L	21*	6,75*	0,79*	13,7*	6,51*	0,74*	20,9*	14*	6,31*	0,78	15,7	20,8	
<b>Instrument: Siemens IMMULITE/1000</b>														
CORT	nmol/L	1045	716	250	151	507	329	124	777	567	313	128	521	
<b>Legend:</b>														
✓ No Warnings	✗ Late Results	✗ 2.0 < (2-sigma) < 3.0	✗ R-squared > 3.0	- No Result										
* Amended Result (per participant's request)	*	Non-relevant determination	Mean and SD	-										

Sample Numbers													
Analyte	Unit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
<b>Instrument: Siemens Dimension RxL</b>													
ALB	g/L	46	29	21,8	30,5	28,3	21,8	46,5	37,7	28,2	21,9	37,5	46,7
ALKP	U/L	471,2	176	69	308	175	68	454	325	174	66,7	327	453
ALT	U/L	32	427	564	218	424	581	32	220	434	599	219	32,5
AMYL	U/L	73	95	109	109	95	109	100	95	109	95	109	95
AST	U/L	546	165	36,7	95	144	35	545	281	142	35	373	354
BIL	μmol/L	149	43,5	8,47	97,4	42,7	8,75	146,8	97,3	43,5	8,7	99,6	146,8
CREAT	μmol/L	3,81	2,13	1,52	3,00	2,09	1,49	3,75	2,97	2,06	1,5	3,01	3,75
CHOL	μmol/L	8,48	3,83	2,13	6,12	3,85	2,07	8,6	6,44	3,8	2,09	6,42	8,5
CX	U/L	418	151	66,5	165	65	605	151	65	605	151	63,3	643
CREA	μmol/L	51,3	269	312	418	286	320	433	417	266	320	419	70,3
GGT	U/L	351	174	86	204	166	86	403	254	167	86	295	296
GLUC	mmol/L	6	14,4	1,4	14,6	14,4	1,4	14,6	14,4	1,4	14,6	14,6	14,6
IRON	μmol/L	30	17	9,6	28,6	16,7	9,6	37	27,5	16,6	9,5	27,2	26,2
LAC	mmol/L	4,2	1,9	1,2	3,13	1,9	1,17	4,02	3,04	1,9	1,15	3	4,06
LDH	U/L	948,7	378	171	690	369	170	920	666	361	169	670	927
LI	mmol/L	0,29	1,48	0,87	0,9	1,48	0,87	0,37	0,9	1,51	1,88	0,89	0,37
KG	mmol/L	3,12	1,3	0,7	2,27	1,28	0,66	3,02	2,21	1,26	0,65	2,21	3,03
PHOS	g/L	56	30,6	6,6	49,9	30	8,8	67,7	49,9	30	8,8	66,2	80,9
TT	μmol/L	74	41	23,6	56,2	42,2	2,2	79,8	56	41,1	21,7	56	71,8
TTD	μmol/L	2,34	10,2	0,41	1,69	0,34	0,43	2,36	1,7	0,82	0,44	1,73	2,3
TRIG	mmol/L	32,6	10,2	2,92	22,9	10,5	2,6	32,5	21,9	10,2	2,53	22	32,9
UREA	μmol/L	200	487	566	335	482	580	200	300	470	576	327	203
<b>Instrument: Siemens IMMULITE/1000</b>													
CORT	nmol/L	1045	369	194	689	371	157	956	644	353	146	693	909
TT	μmol/L	9,6	3,87	2,9	9,1	4,69	2,37	10,8	7,3	4,55	2,4	7,6	10,5
<b>Legend:</b>													
✓ No Warnings	✗ Late Results	✗ 2.0 < (2-sigma) < 3.0	✗ R-squared > 3.0	- No Result									
* Amended Result (per participant's request)	*	Non-relevant determination	Mean and SD	-									



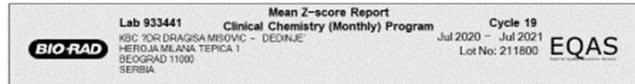
# PREGLED IZVEŠTAJA NA KRAJU CIKLUSA



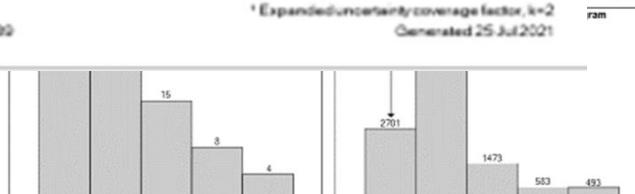
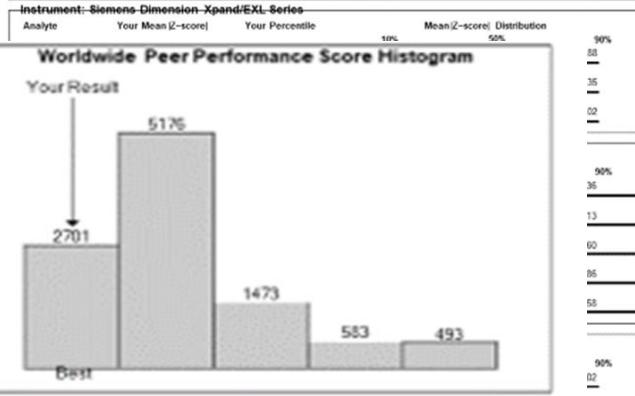
Analyte	Your Mean Z-score	Your Percentile	Mean Z-score Distribution		
			10%	50%	90%
Albumin	0.16	1%	0.43	0.82	1.74
Alkaline Phosphatase	0.64	37%	0.40	0.78	1.84
ALT (ALAT/OPT)	0.44	8%	0.67	0.85	1.61
Amylase	0.40	7%	0.62	0.81	1.93



Analyte	Your Mean Z-score	Your Percentile	Mean Z-score Distribution		
			10%	50%	90%
Magnesium	0.30	3%	0.47	0.83	1.50
Phosphorus	0.56	28%	0.43	0.84	1.82
Protein, Total	0.30	4%	0.39	0.78	1.83
TIBC	0.34	6%	0.42	0.87	1.91



Analyte	Your Mean Z-score	Your Percentile	Mean Z-score Distribution		
			10%	50%	90%
Triglycerides	0.53	24%	0.44	0.80	1.68
Urea	0.30	2%	0.46	0.80	1.76
Uric Acid	0.21	1%	0.40	0.79	1.78



# SERTIFIKAT O USPEŠNO ZAVRŠENOM EQAS CIKLUSU



# ZAKLJUČAK

## EQAS:



Identifikacija izvora greške u svim fazama analitičkog procesa



Procena performansi operatora u laboratorijama (laboratorijski tehničari/biohemičari)



Procena performansi testova



Procena unapređenja kvaliteta



# Hvala na pažnji



17. Konferencija NTK-Akreditovane laboratorije, JUSK 2022, 10. jun 2022. godina

# Metrološka sledljivost i merna nesigurnost u laboratorijskoj medicini

Docent dr Neda Milinković, EuSpLM

Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

# Ključne tačke predavanja

- Osnovni pojmovi vezani za metrološku sledljivost u laboratorijskoj medicini
- Odgovornost rutinske laboratorije u pogledu metrološke sledljivosti
- Osnovni pojmovi vezani za mernu nesigurnost u laboratorijskoj medicini
- Kako proceniti mernu nesigurnost rezultata merenja
- Kakva je praktična primena procenjene merne nesigurnosti

# Metrološka sledljivost

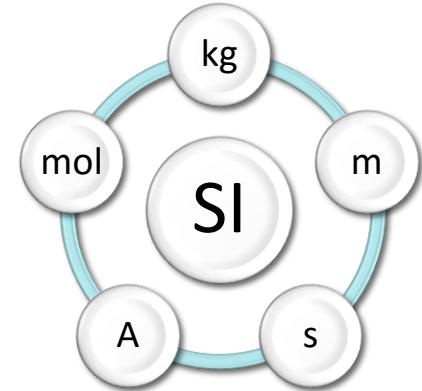
- Svojstvo rezultata merenja pri čemu se rezultat može povezati sa referencem kroz dokumentovani neprekinut lanac kalibracija, od kojih svaka doprinosi mernoj nesigurnosti [VIM3, 2.41].
- Svaka vrednost kalibratora ili rezultat testa mora da potiče od kalibrisane metode ispitivanja
- Svaki kalibrator mora imati vrednost koja je dodeljena kalibriranim metodom ispitivanja



# Zašto je važna metrološka sledljivost?

- Za uspostavljanje kvaliteta merenja
- Definisati adekvatno merenu veličinu (da li je ono što se meri homogena ili heterogena veličina)
- Prikazati pouzdane rezultate (tačne i precizne)
- Poređenje rezultata u prostoru i vremenu (između različitih laboratorija, izmereno u različitim uslovima, korišćenjem istog referentnog materijala)
- Na osnovu pouzdanih rezultata omogućiti korisne kliničke informacije
- Standardizacija i harmonizacija

# Metrološka sledljivost do čega?



- Klasifikacija analita



Analiti koji su SI sledljivi:

- Jasno definisano jedinjenje
- Rezultati ne zavise od metode
- Moguć je kompletan lanac sledljivosti

Analiti koji nisu SI sledljivi:

- Heterogena jedinjenja
- Proizvoljne ili konvencionalne jedinice
- Kompletan lanac sledljivosti nije praktičan

# Šta je neophodno za metrološku sledljivost?

- Referenca višeg reda

Referentni materijali (kalibratori)	Referentne merne procedure
Primarni referentni materijal (čista supstanca)	Primarna referentna merna procedura
Primarni kalibrator (SI sledljiv)	Sekundarna referentna merna procedura
Sekundarni kalibrator	Odabrana procedura proizvođača
Radni kalibrator	Rutinska laboratorijska merna procedura

Bureau

- International des
- ↓ Poids et
- ↓ Mesures

Database of higher-order reference materials,  
measurement methods/procedures and services



> You are here : JCTLM-DB

T+ T T

## JCTLM database: Laboratory medicine and *in vitro* diagnostics

### ► JCTLM Newsletters

- ⇒ [Issue 8 - April 2021](#)
- ⇒ [Previous Issues](#)

### ► JCTLM Members and Stakeholders Meeting

- ⇒ [Save the date for Webinar on 6 - 10 Dec 2021](#)

### ► JCTLM Database

- ⇒ [Search Form](#)
- ⇒ [List of reference materials no longer listed in the JCTLM Database](#)

### ► Analyte keyword search for reference materials, measurement methods/procedures and services

Type an analyte name in part or full, e.g. cholesterol

glucose

#### Refine search by analyte category

All

#### Refine search by matrix category

All

#### Please select your requirement :

- Higher-order reference materials
- Reference measurement methods/procedures
- Reference measurement services

Reset

Search

## Result of the search: list of higher-order reference materials

↳ JCTLM Newsletters

- 🕒 Issue 8 - April 2021 
- 🕒 Previous Issues

→ Your search criteria: Higher-order reference materials; Analyte: glucose; Analyte category: Metabolites and substrates; Matrix category: Blood serum

🕒 Save as PDF

🕒 Modify your selection

↳ JCTLM Members and Stakeholders Meeting

- 🕒 Save the date for Webinar on 6 - 10 Dec 2021

### ↳ Results of the search

glucose in frozen human serum

**Laboratoire National de Métrologie et d'Essais (LNE), France**

Phone: +33 (0)1 40 43 40 75

Email: [vincent.delatour@lne.fr](mailto:vincent.delatour@lne.fr)

Fax: +33 (0)1 40 43 37 05

Web: <http://www.lne.eu/>

Name of the reference material	LNE CRM Bio 101a, Glucose, creatinine, total cholesterol, total glycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol in frozen human serum
Quantity	Amount-of-substance concentration
Analyte certified/assigned value	4.148 mmol/l to 11.663 mmol/l
Expanded uncertainty (level of confidence 95 %)	0.064 mmol/l to 0.165 mmol/l
Reference(s) on commutability	Commutability assessment of external quality assessment materials with the difference in bias approach: are acceptance criteria based on medical requirements too Strict? Delatour et al., <i>Clinical Chemistry</i> , 2016, <b>62</b> (12), 1670-1671
Traceability	SI
CRM listing	<a href="#">List I</a>

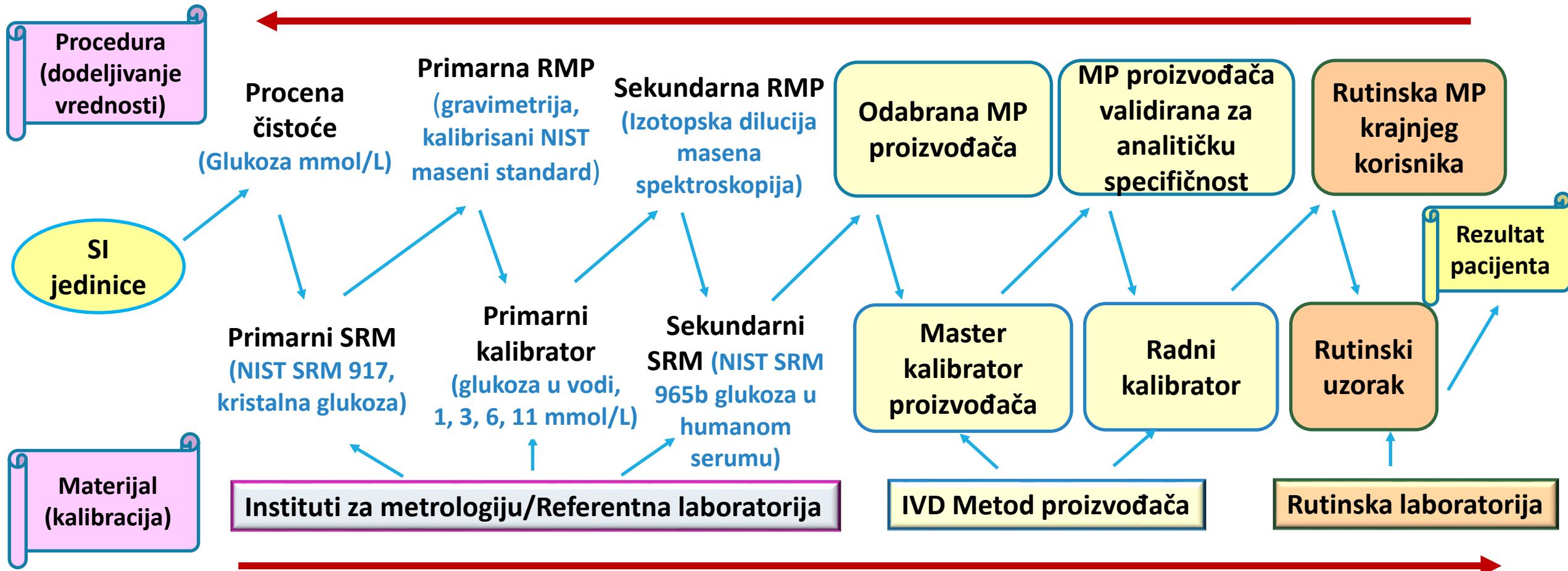
↳ JCTLM Database

- 🕒 Search Form
- 🕒 List of reference materials no longer listed in the JCTLM Database 
- 🕒 List of reference measurement methods no longer listed in the JCTLM database 
- 🕒 Contact us
- 🕒 Survey Form

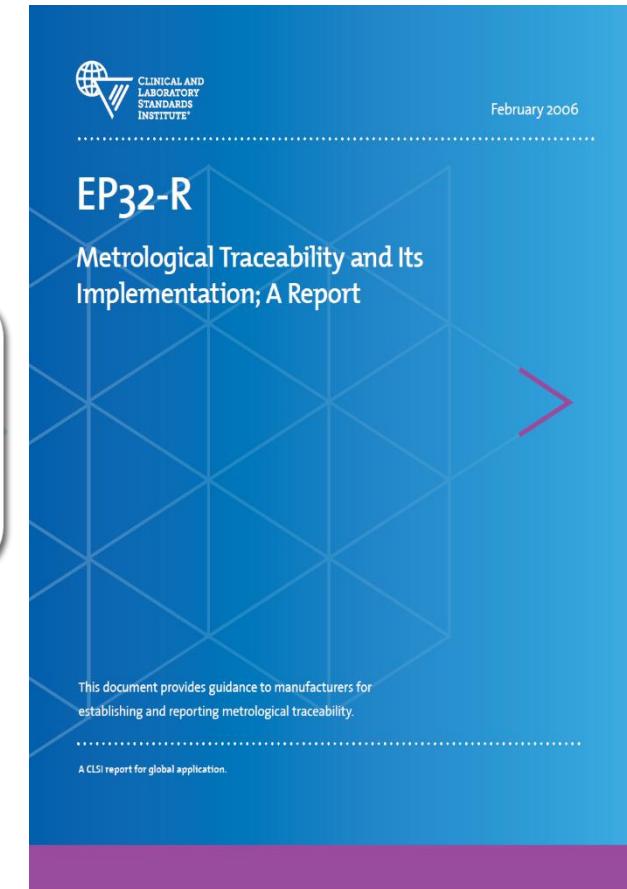
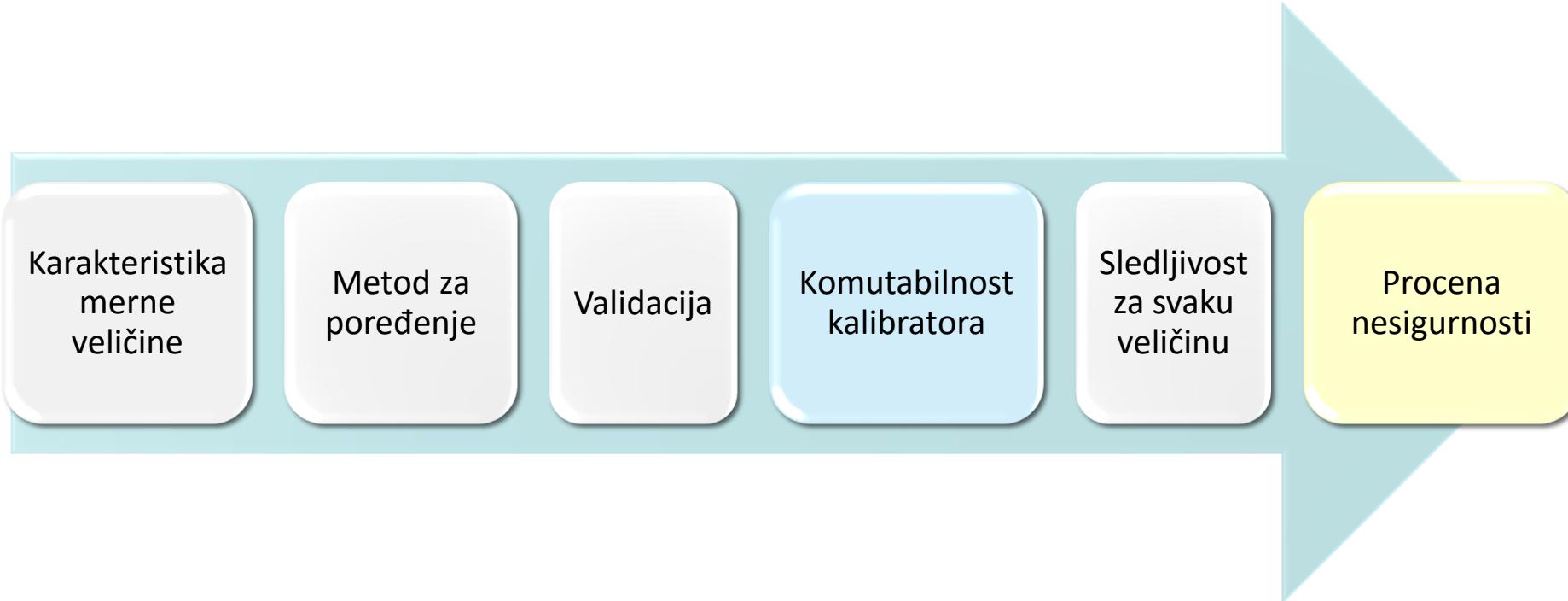
↳ JCTLM

- 🕒 Preamble 
- 🕒 Joint Committee for

# Kalibraciona hijerarhija/lanac sledljivosti

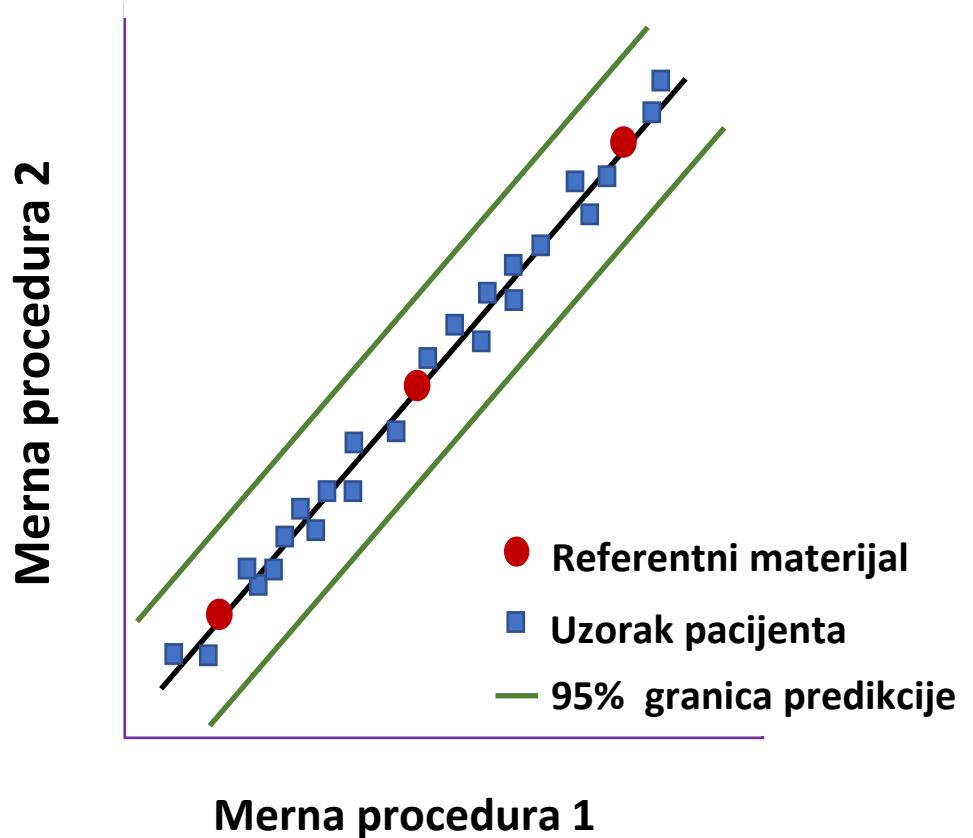


# Proces uspostavljanja sledljivosti

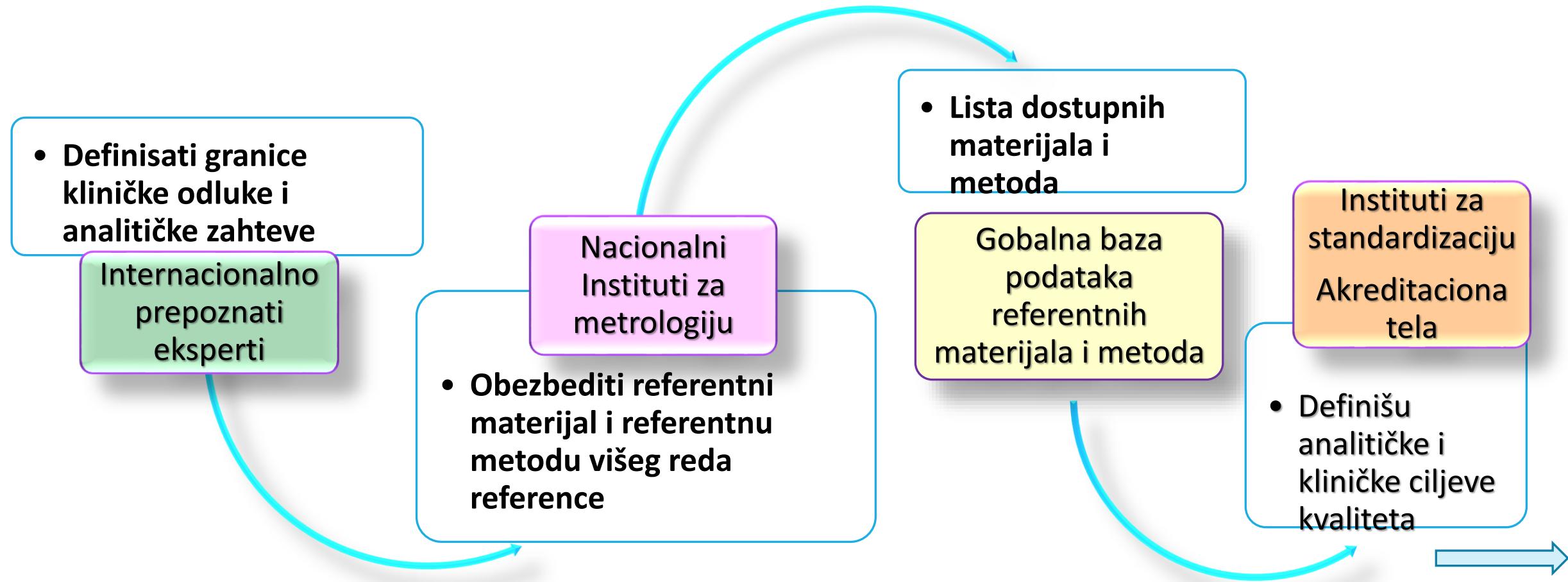


# Komutabilnost kalibratora

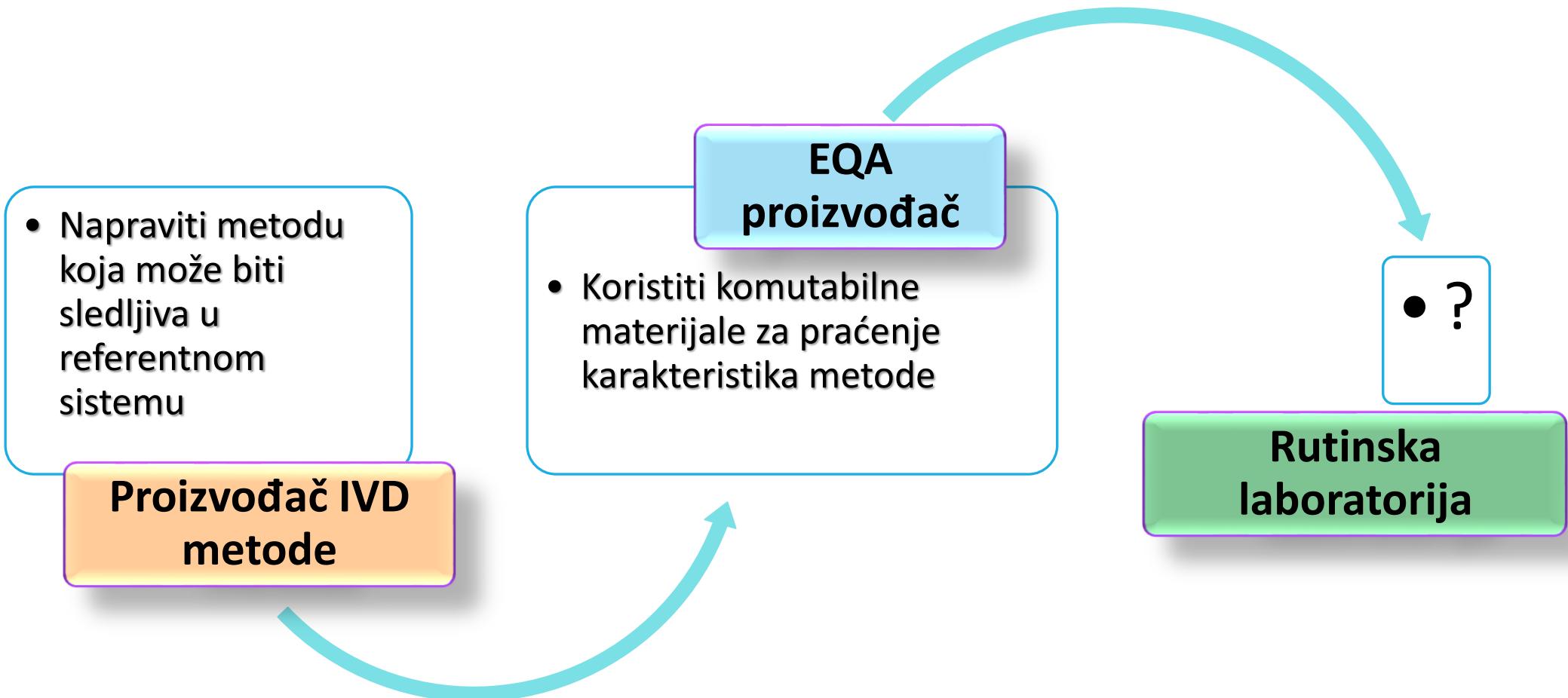
- ✓ Odabratи materijal za procenu sledljivosti merne veličine
- ✓ Sakupiti uzorak (serum, plazma, urin...)
- ✓ Odabratи dve merne procedure (jedna može biti referentna procedura višeg reda reference)
- ✓ Dobiti i analizirati rezultate dobijene s obe merne procedure



# Ko je odgovoran za postizanje sledljivosti?



# Ko je odgovoran za postizanje sledljivosti?



# Odgovornost rutinske laboratorije

---

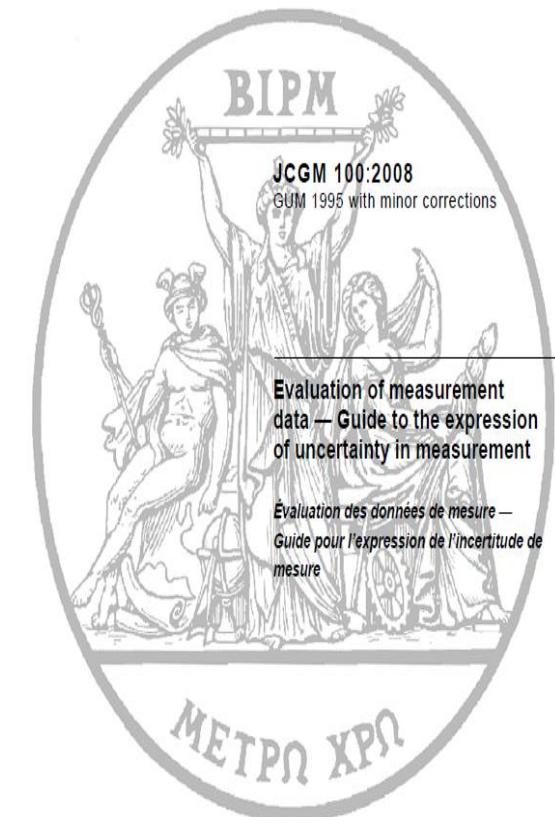
1. Odabratи metode bazirane na karakteristikama kvaliteta
2. Proveriti status sledljivosti metode koja se rutinski koristi
3. Kontinuirano pratiti podatke sledljivosti i njihova ažuriranja u laboratorijskoj medicini
4. Proveriti da li proizvođač EQA koristi komutabilan materijal
5. Kritički analizirati karakteristike EQA da bi se procenilo u kojoj meri sledljivost može da utiče na izmereni rezultat



ISO 15195:2018  
Laboratory medicine — Requirements for the competence of calibration laboratories using reference measurement procedures

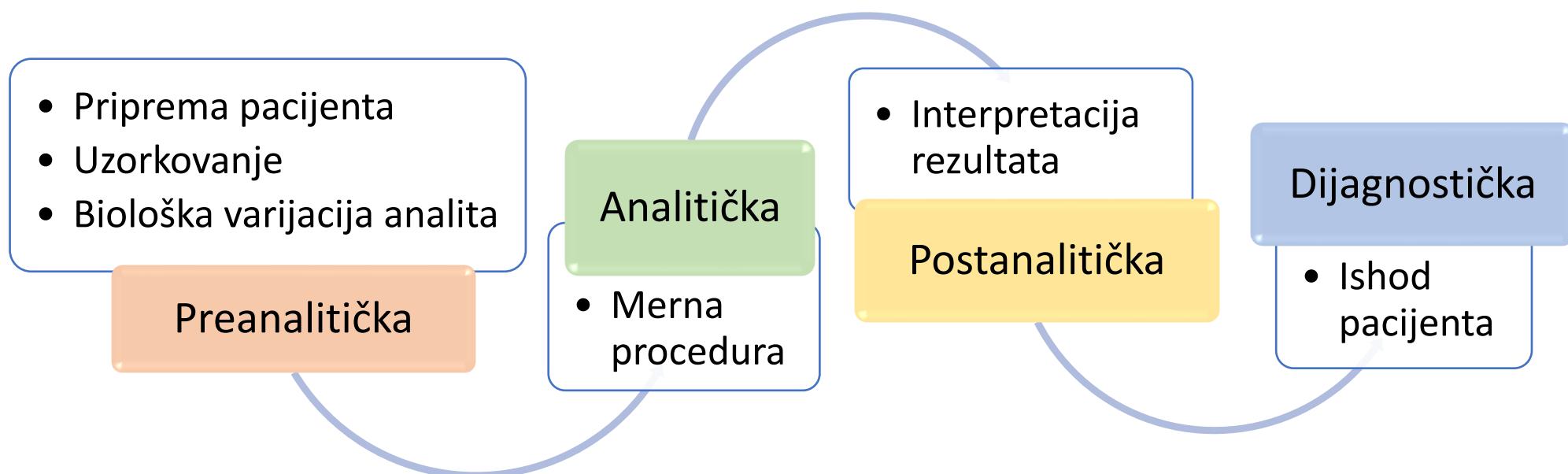
# Merna nesigurnost (nesigurnost rezultata merenja)

- Ne-negativni **parametar** koji karakteriše rasipanje vrednosti koje mogu biti pripisane mernoj komponenti, bazirano na korišćenim informacijama [VIM3, 2.26]
- *Note:* Parametar može biti, na primer, **standardna devijacija** (ili njena višestruka vrednost), ili polovina širine intervala sa naznačenim nivoom intervala pouzdanosti (ISO 15195).
- Odgovarajuća procena preciznosti i biasa



# KONCEPT MERNE NESIGURNOSTI REZULTATA

- Metrološki koncept (nauka o merenju i primeni)
- Za merenja u fizici, biologiji i hemiji ... **Laboratorijskoj medicini**
- Kvalitet krajnjeg proizvoda - **laboratorijski rezultat**
- Krajnji cilj - **smanjiti dijagnostičku nesigurnost**

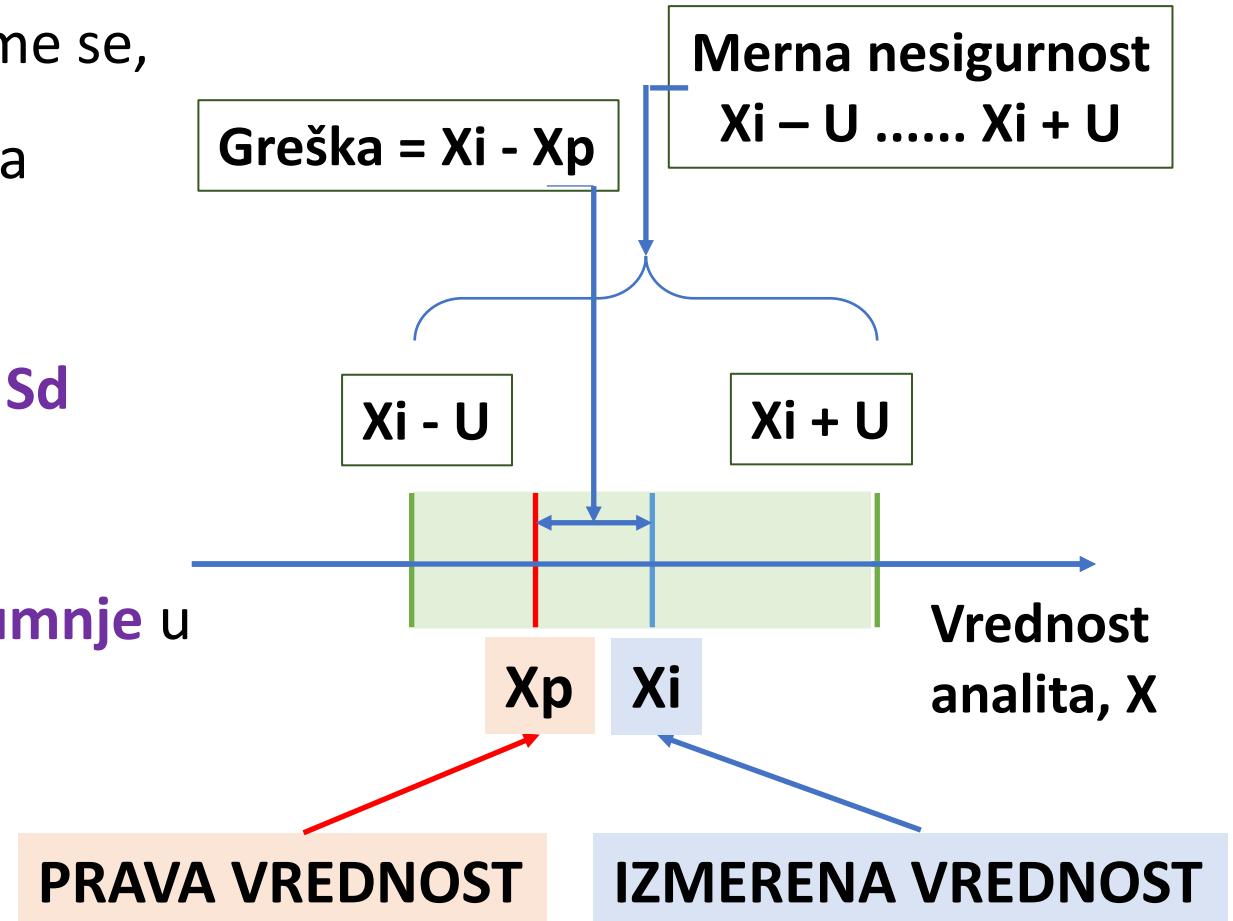


# RAZVOJ KONCEPTA MERNE NESIGURNOSTI KROZ DOKUMENTA

- **Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, GUM:** 1993 (JCGM, ISO)  
*BIPM, IEC, IFCC, ILAC, ISO, IUPAC, IUPAP, OIML ... (VIM)*
- Standard i vodič za primenu u akreditacionom procesu zdravstvenih laboratorijskih ustanova u Australiji  
**Australasian Association of Clinical Biochemists, AACB**
  - daje generalni pregled koncepta merne nesigurnosti
  - minimum metrološke terminologije
  - praktični vodič koji pomaže laboratorijama da zadovolje zahteve prilikom akreditacije

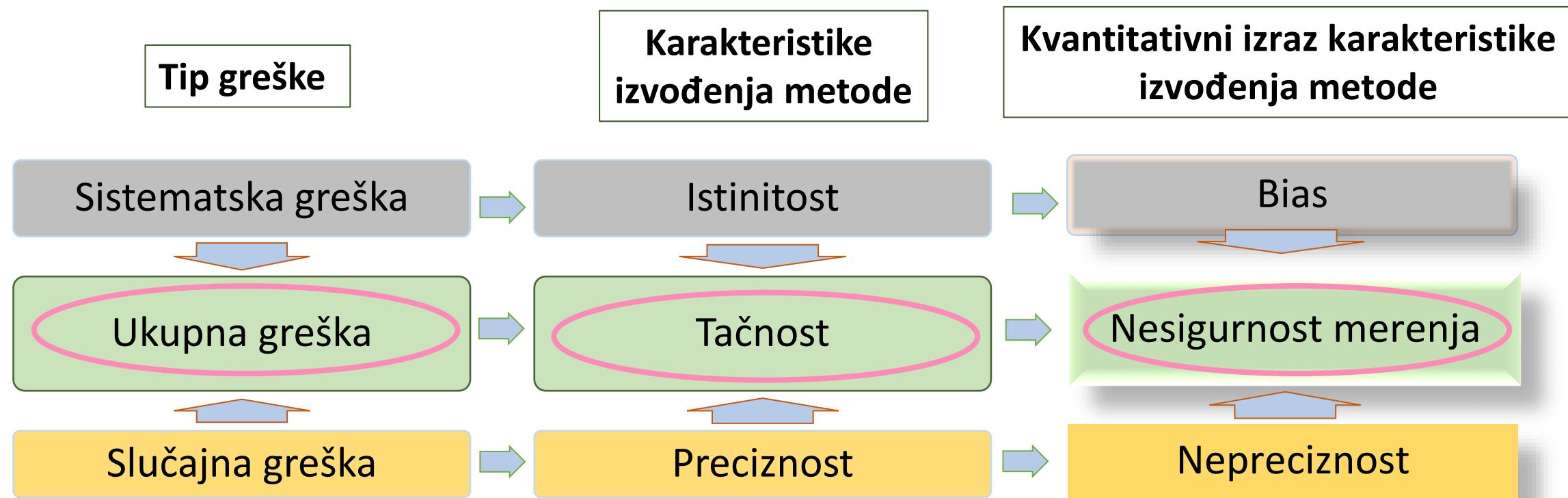
# TERMINOLOGIJA

- Interval oko izmerene vrednosti  $X_i$ , u kome se, sa određenom verovatnoćom, nalazi prava vrednost  $X_p$
- Standardna merna nesigurnost:  $U(x) = 1 S_d$
- Polovina intervala i nikad nije negativna
- Nije greška merenja, već **kvantifikacija sumnje** u rezultat merenja



# MERNA NESIGURNOST U ANALITIČKOJ FAZI

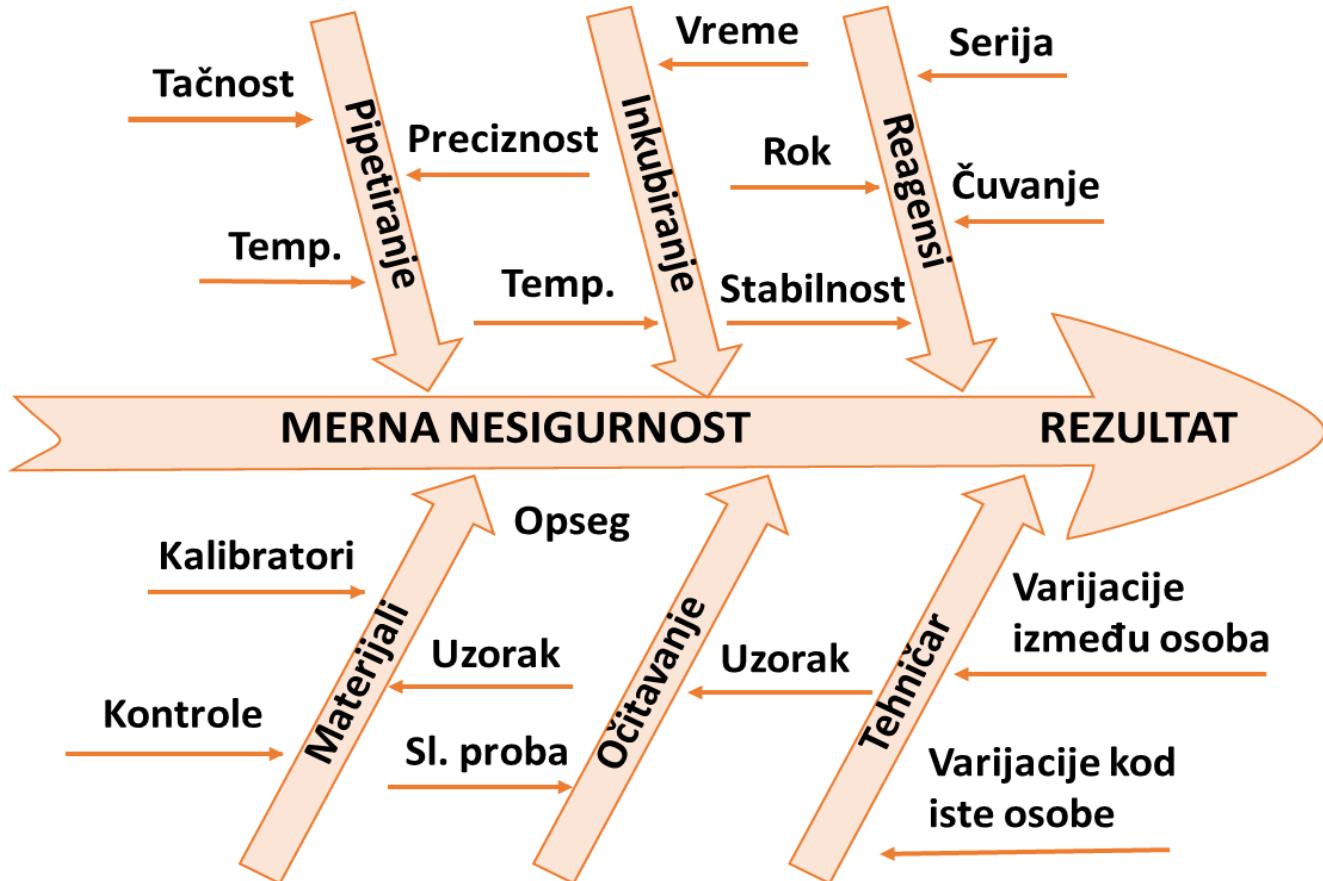
- Optimizacijom merne procedure dobijamo vrednost koja je bliska pravoj vrednosti
- Kvantifikovan kvalitet izmerene vrednosti



## STRATEGIJE PROCENE MERNE NESIGURNOSTI (REZULTATA) MERENJA

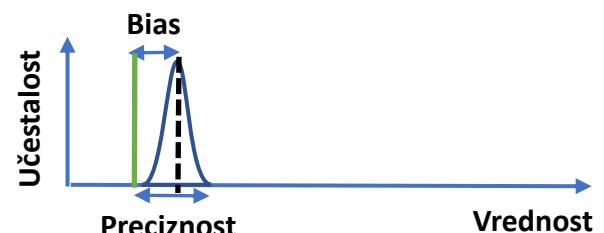
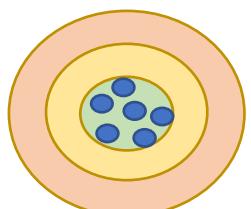
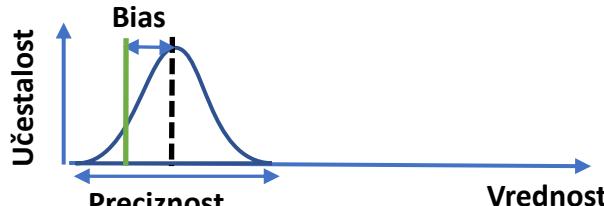
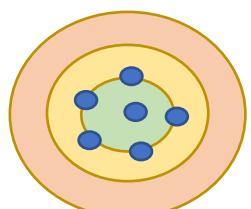
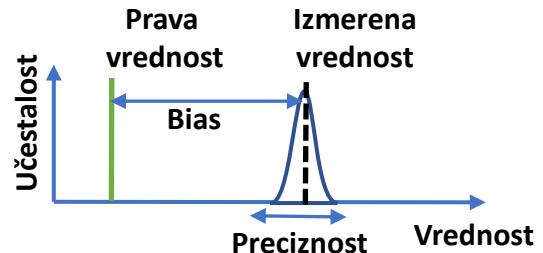
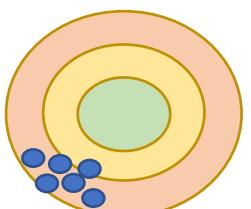
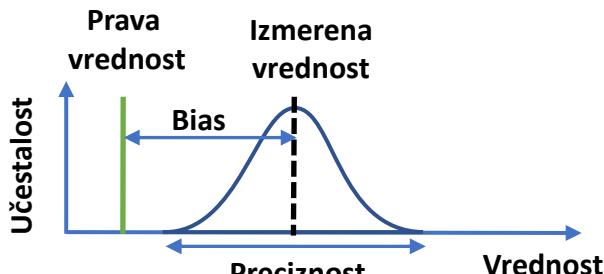
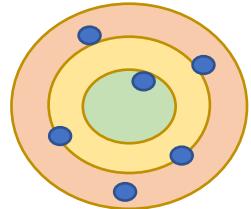
- Nesigurnost koja je povezana sa vrednošću rezultata testa zbog **slučajnih grešaka** se normalno dešava u toku izvođenja postupka
- Uz **propisno izvođenje test-metode**
- U slučaju medicinskog testiranja ovo rasipanje je označeno kao **nepreciznost**
- **Strategije procene merne nesigurnosti:**
  1. Proceniti izvore nesigurnosti
  2. Koristiti lako dostupne podatke
  3. Proceniti slučajne i sistematske greške merenja

# Izvori nesigurnosti rezultata merenja



- Veliki broj etapa pojedinačnih laboratorijskih procesa
- Različita zastupljenost i problem kvantifikacije svakog izvora
- ***Preanalitički, analitički, postanalitički Karakteristike metode merenja***
- Kvantifikacija izvora analitičke faze

# PROCENA MERNE NESIGURNOSTI DETEKCIJOM SLUČAJNE I SISTEMATSKE GREŠKE



Preciznost	Tačnost	Slučajna greška	Sistematska greška	Merna nesigurnost
Niska	Niska	Značajna	Značajna	Izrazita
Visoka	Niska	Nije značajna	Značajna	Postoji
Niska	Visoka	Značajna	Nije značajna	Postoji
Visoka	Visoka	Nije značajna	Nije značajna	Niska

- **Slučajna greška je nepredvidiva i javlja se bez pravilnosti**
  - uticaj se smanjuje ponavljanjem merenja
- **Sistematska greška se može predvideti**
  - uticaj se ne eliminiše ponavljanjem merenja
  - ako je poznata njihova veličina mogu da se koriste za korekciju

# PROCENA MERNE NESIGURNOSTI NA OSNOVU DOSTUPNIH PODATAKA

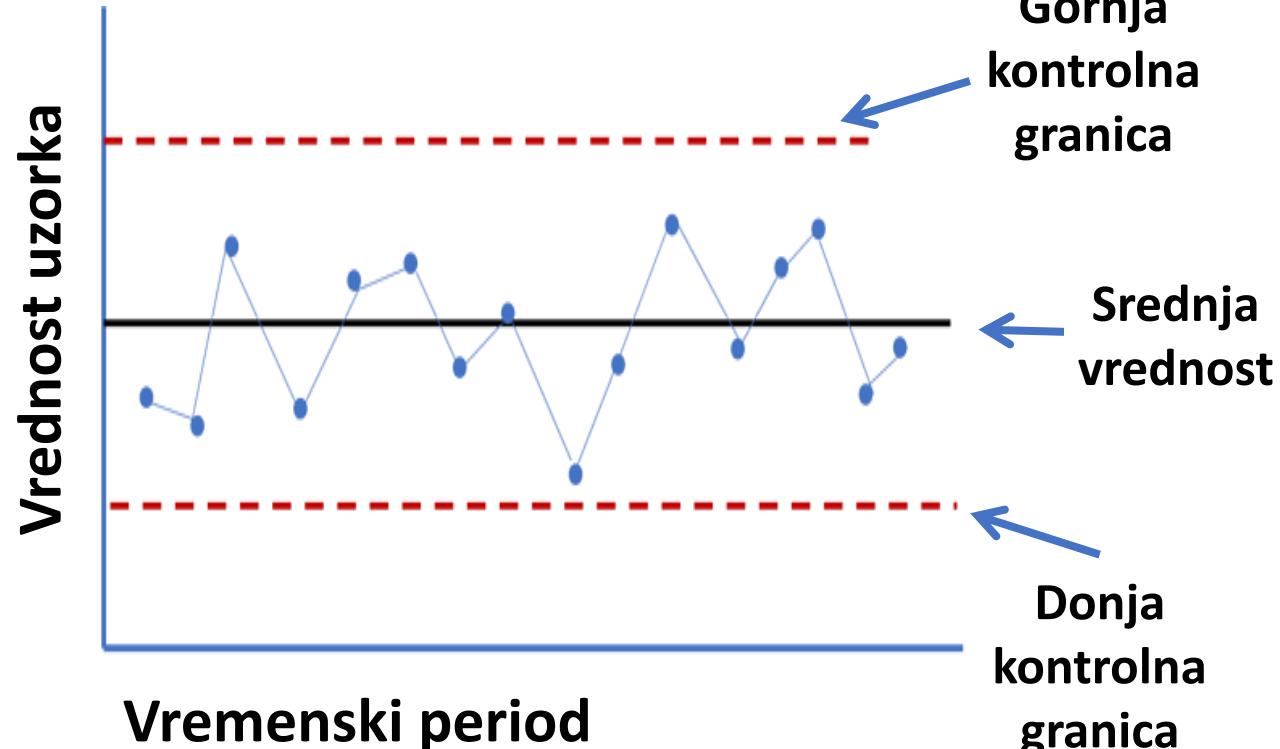
## ➤ Procena preciznosti

- Kontrolni uzorak  $\neq$  uzorak pacijenta

- Podaci unutrašnje kontrole kvaliteta

- Svakodnevno u dužem vremenskom periodu

- koncentracije analita u čitavom mernom opsegu (normalne, abnormalne niske i visoke)



# PROCENA MERNE NESIGURNOSTI NA OSNOVU DOSTUPNIH PODATAKA

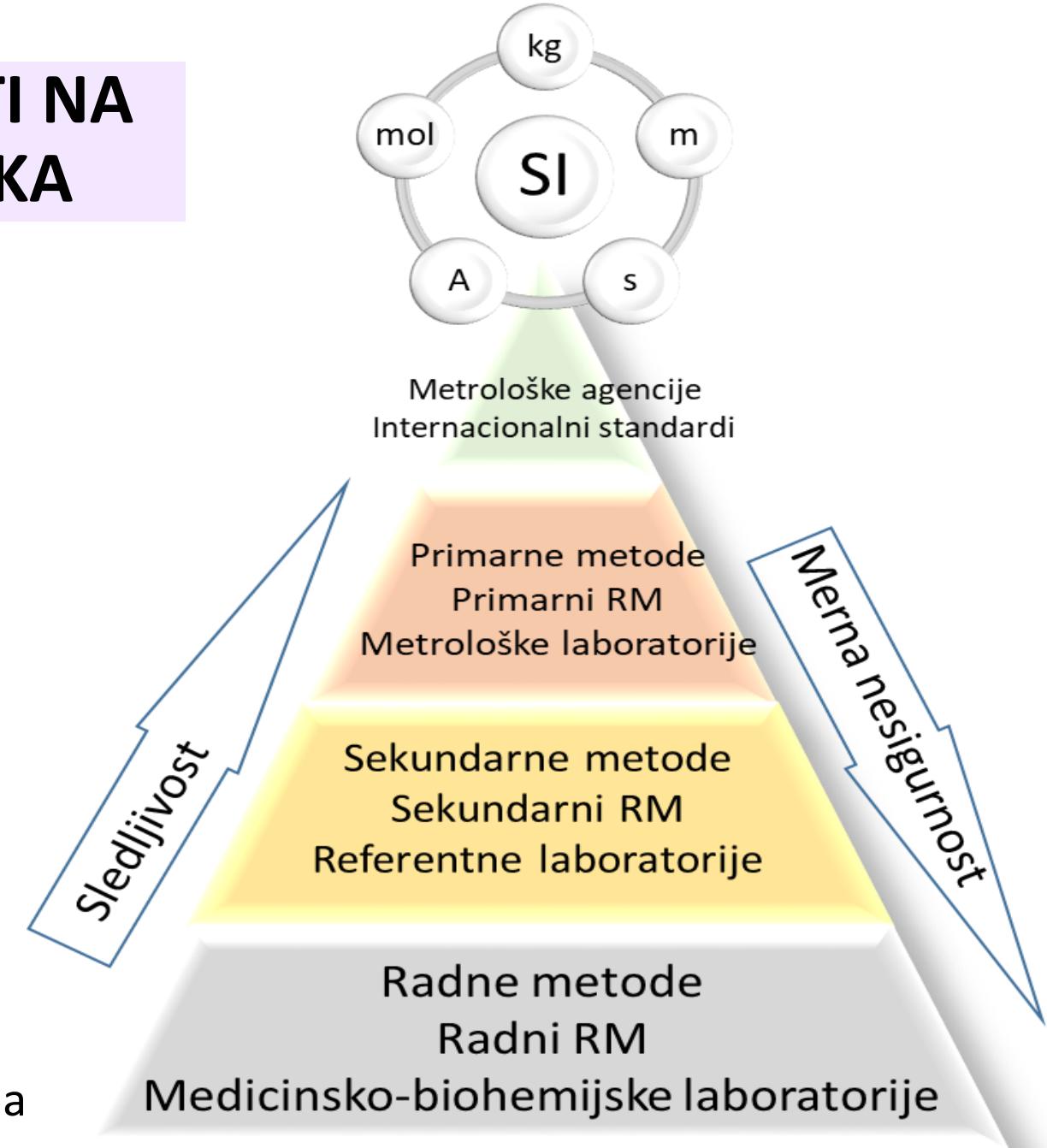
## ➤ Procena tačnosti

- Podaci spoljašnje kontrole kvaliteta
- Odstupanje (*bias*)

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

### - Nesigurnost kalibratora

- Dodatni korisni podaci od strane proizvođača (*In Vitro Diagnostic, IVD*): podaci o analizatoru, lot reagensa, kalibrator, kontrolni uzorak, metoda



# PROCENA MERNE NESIGURNOSTI: I DEO

## 1. Specifikacija merene veličine

- Definisati analit/merena veličina
- Definisati analitički princip (metoda)
- Navesti jedinice u kojima se iskazuju rezultati

## 2. Identifikacija izvora nesigurnosti

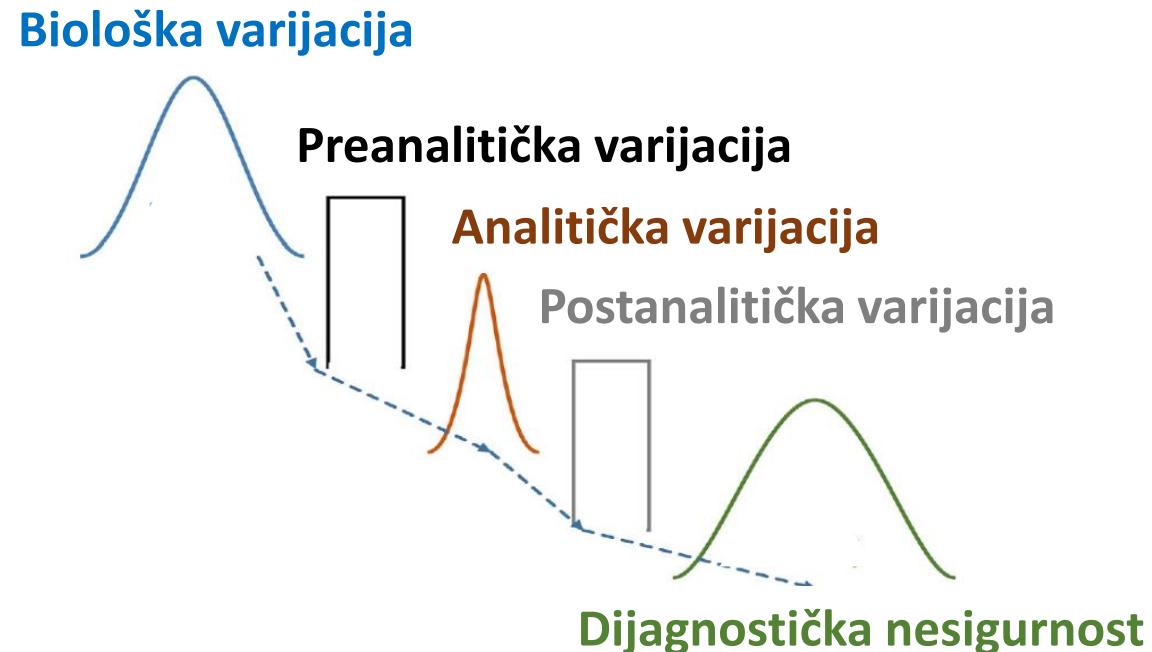
- Identifikovati svaki potencijalni izvor koji je u vezi sa mernom veličinom
- Identifikovati druge moguće izvore

<b>Analit</b>	Glukoza
<b>Merena veličina</b>	Koncentracija glukoze u serumu
<b>Princip testa</b>	Spektrofotometrija (enzimski UV test sa heksokinazom i glukoza-6-fosfat dehidrogenazom)
<b>Karakteristike opreme</b>	Olympus AU480 biohemski analizator (Beckman Coulter, USA)
<b>Jedinice</b>	mmol/L
<b>Referentni interval</b>	Odrasli: 4,1-5,9 Deca: 3,3-5,6
<b>Ograničenja testa</b>	Askorbinska kiselina: <3% do 200 mg/L Bilirubin: manje od 10% do 648 µmol/L Hemoglobin: manje od 3% do 5 g/L Intralipidi: manje od 10% do 700mg/dL
<b>Klinički značajne interferencije</b>	Godine starosti, pol, tip uzorka, ishrana, geografska lokacija, Procena rezultata zajedno sa medicinskom istorijom i drugim kliničkim ispitivanjima pacijenta
<b>Sledljivost kalibratora</b> <b>Podaci od proizvođača</b>	NIST SRM 965 HK G6P-DH, gravimetrijski $5,5 \pm 0,08$ $24,2 \pm 0,37$

# PROCENA MERNE NESIGURNOSTI: II DEO

## 3. Kvantifikacija izvora nesigurnosti

- Svaki izvor (komponenta) nesigurnosti se kvantificuje (meri ili procenjuje) i izražava kao **standardna nesigurnost  $u(x)$  -  $1S_d$**
- Većina informacija se može dobiti iz podataka o verifikacije/validaciji metode, kontrole kvaliteta ili drugih ispitivanja vezano za karakteristike izvođenja metode



# PROCENA MERNE NESIGURNOSTI:

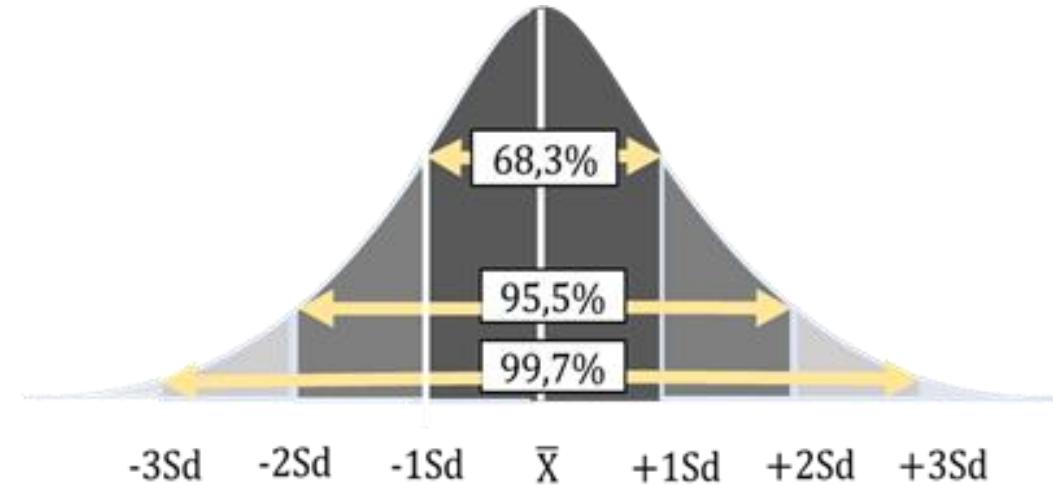
## II DEO

### 4. Izračunavanje merne nesigurnosti

- $u(x)$  se izračunava iz parametara **najčešće normalne raspodele (Sd)** za svaki izvor nesigurnosti
- **Kombinovana merna nesigurnost,  $u_c(x)$**
- **Proširena merna nesigurnost,  $U(x)$** 

dobija se množenjem kombinovane nesigurnosti sa faktorom k

**k = 2** verovatnoća 95% (odgovara  $\pm 1,96 \text{ Sd}$ )



$$u_c(x) = \sqrt{u_c(x_1)^2 + u_c(x_2)^2 + u_c(x_3)^2 + \dots + u_c(x_n)^2}$$

$$U(x) = u_c(x) \cdot 2$$

## PRIMER:

### MERNA NESIGURNOST ZA GLUKOZU

#### 1. Ponovljivost

$$\bar{X}_p = 4,5$$

$$Sd_p = 0,13$$

$$Kv_p = 2,8\%$$

#### 2. Reproducibilnost

$$Sd_r = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X}_n - \bar{X})^2}{n-1}} = 0,07$$

$$Kv_r = 1,5\%$$

#### 3. Ukupna laboratorijska nepreciznost – merna nesigurnost $u_c(x)$

$$Sd_u = \sqrt{\frac{n-1}{n}} (Sd_p^2 + Sd_r^2) = 0,13$$

$$Kv_u [u_c(x)] = \frac{\bar{X}_p}{Sd_u} \cdot 100 = 2,8\%$$

$$U(x) = 2 \cdot u_c(x)$$

$$U(x) = 5,6\%$$

	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
Glukoza mmol/L	4,7	4,6	4,3	4,7	4,6
	4,6	4,4	4,5	4,4	4,3
	4,5	4,6	4,6	4,6	4,5
	$\bar{X}$	4,6	4,5	4,5	4,6
$\bar{X}_p$	<b>4,5</b>				
$Sd$	0,10	0,12	0,15	0,15	0,15
$Sd_p$	<b>0,13</b>				
$Kv$	2,2	2,5	3,4	3,3	3,4
$Kv_p$	<b>2,8</b>				

# PRIMER: ANALITIČKI CILJEVI ZA GLUKOZU

<https://biologicalvariation.eu/>

Biološka varijacija	Literaturni podaci
KV <sub>i</sub> (95% CI)	KV <sub>g</sub> (95% CI)
5,0 (2,7-10,8)	8,1 (4,1-12,0)
	56

KV<sub>i</sub> - Intra-individualna varijacija

KV<sub>g</sub> - Inter-individualna varijacija

Za KV<sub>a</sub> od 3,0% za glukozu:

Interval pouzdanosti	RCV (%)
90	13,6
95	16,2
99	21,3

- **Vrednost referentne promene (Reference change value, RCV)**
- ✓ procena klinički značajne promene za serijske rezultate osobe

$$RCV = 2^{1/2} \cdot Z \cdot [KV_a^2 + KV_i^2]^{1/2}$$

# PROCENA MERNE NESIGURNOSTI: II DEO

<b>Podaci poželjne specifikacije za nepreciznost, <i>bias</i> i ukupnu grešku određivanja (izvedeni iz <math>Kv_i</math> i <math>Kv_g</math>)</b>	I (%) - 2,5 B (%) - 2,4 TE (%) - 6,5
<b>Analitička nepreciznost (podaci iz unutrašnje kontrole kvaliteta) za period: 01/09/2020 – 01/03/2021</b>	$\bar{X}$ $S_d$ $Kv (%)$ Nivo 1      4,3 <b>0,13</b> <b>3,0</b> Nivo 2      11,6 <b>0,28</b> <b>2,4</b>
<b>Analitičko odstupanje (<i>bias</i>)</b>	Prosečno: 0,1 mmol/L RIQAS-klinička hemija, ciklus 64
<b>Klinička primena (<i>fit for purpose</i>)</b>	Prihvatljivo za gornju granicu referentnog intervala (< 75% $Kv_i$ ) ( <b>3,75%</b> ) Prihvatljivo za patološke vrednosti (< $Kv_i$ ) ( <b>5%</b> )
<b>Podatak MN rezultata merenja za informaciju korisniku</b>	 $\pm 0,1 \text{ mmol/L}$ za vrednosti ispod gornje granice referentnog intervala $\pm 0,3 \text{ mmol/L}$ za patološke vrednosti

# PRAKTIČNA PRIMENA U KLINIČKOJ PRAKSI

Svrha testa	Primer	Komponente koje treba uzeti u obzir pri proračunu MN
Poređenje sa referentnim intervalom	Hormoni	<b>Nepreciznost</b>
Poređenje sa klinički značajnom vrednosti (cut off)	Glukoza, Na, K, Cl	<b>Nepreciznost, bias, nepreciznost biasa</b>
Praćenje rezultata u vremenu (poređenje sa predhodnim rezultatom)	Tumorski markeri, imunosupresivni lekovi, troponin	<b>Nepreciznost, RCV</b>

## ZAKLJUČAK

-  Sprovoditi kontrolu kvaliteta laboratorijskog procesa
-  Identifikovati i korigovati izvore nesigurnosti rezultata merenja
-  Proceniti nesigurnost rezultata merenja (konstantan dinamički proces)
-  Obezbediti pouzdan laboratorijski rezultat
-  Obezbediti podatak nesigurnosti rezultata merenja krajnjem korisniku