

01-2018/v.1.

**Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju
i laboratorijsku medicinu i Hrvatska
komora medicinskih biokemičara:
Minimalni zahtjevi za procjenu mjerne
nesigurnosti – Preporuke Radne grupe za
mjernu nesigurnost HDMBLM-a i HKMB-a**

**Ivana Čelap, Ines Vukasović,
Gordana Juričić, Ana-Maria Šimundić**

Zagreb, veljača 2018.

Naslov:

Minimalni zahtjevi za procjenu mjerne nesigurnosti: Preporuke Radne grupe za mjernu nesigurnost HDMBLM-a i HKMB-a

Autori:

Ivana Čelap, Ines Vukasović, Gordana Juričić, Ana-Maria Šimundić

Izdavač:

Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM)

Prijevod: Ivana Čelap

Ovaj dokument je prijevod članka objavljenog u časopisu Biochemia Medica: Čelap I, Vukasović I, Juričić G, Šimundić AM. Minimum requirements for the estimation of the measurement uncertainty: Recommendations of the joint Working group for the measurement uncertainty estimation of the CSMBLM and CCMB. Biochem Med 2017. 27(3):030502

Korektura:

Gordana Juričić, Ines Vukasović

Grafičko oblikovanje:

Maja Mravec, Braće Radića 107, Mracilin

Tisak:

Mediaprint Tiskara Hrastić d.o.o., Murati 16, 10000 Zagreb

Naklada:

700 primjeraka

ISBN:

978-953-57778-5-4

Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu i Hrvatska komora medicinskih biokemičara: Minimalni zahtjevi za procjenu mjerne nesigurnosti – Preporuke Radne grupe za mjernu nesigurnost HDMBLM-a i HKMB-a

**Zajednička radna grupa Hrvatskog društva za medicinsku
biokemiju i laboratorijsku medicinu i Hrvatske komore
medicinskih biokemičara za mjernu nesigurnost**

Ivana Čelap

Klinički zavod za kemiju,
Klinički bolnički centar
Sestre milosrdnice, Zagreb

Ines Vukasović

Klinički zavod za kemiju,
Klinički bolnički centar
Sestre milosrdnice, Zagreb

Gordana Juričić

Odjel za laboratorijsku
dijagnostiku,
Opća bolnica Pula, Pula

Ana-Maria Šimundić

Zavod za medicinsko
laboratorijsku dijagnostiku,
Klinička bolnica Sveti Duh, Zagreb

Zagreb, veljača 2018.

SADRŽAJ

UVOD	7
1. KAKO KORISTITI PODATAK O MJERNOJ NESIGURNOSTI?	9
1.1. Modeli specifikacija kvalitete analitičke izvedbe	9
1.2. Ocjena značajnosti rezultata procijenjene mjerne nesigurnosti	10
2. PROCJENA MJERNE NESIGURNOSTI	10
2.1. Procjena mjerne nesigurnosti iz podataka dobivenih verifikacijskim postupkom	10
2.2. Standardna i povećana mjerna nesigurnost	11
2.3. Procjena mjerne nesigurnosti iz koeficijenta varijacije dugoročnih rezultata unutarnje kontrole kvalitete	11
2.4. Izražavanje rezultata mjerne nesigurnosti	12
3. LITERATURA	13
DODATAK 1 – Primjeri procjene mjerne nesigurnosti	15
Primjer 1. Procjena mjerne nesigurnosti iz verifikacijskih podataka (glukoza)	15
Primjer 2. Procjena mjerne nesigurnosti koja uključuje i odstupanje (bias) prema CRM-u	15
Primjer 3. Procjena mjerne nesigurnosti iz dugoročnih podataka UKK	16
DODATAK 2 – Statistički pokazatelji i jednadžbe	17
DODATAK 3 – Popis komentara pristiglih na javnu raspravu i odgovori autora	18

TAP INTO BIO-RAD. YOU'LL BE AT THE CENTER OF QC EXPERTISE.



There's a certain level of confidence that comes from working with an experienced and knowledgeable QC leader. Feel secure knowing that with our comprehensive portfolio of products and services, you'll have access to the resources necessary to build a robust quality control system.

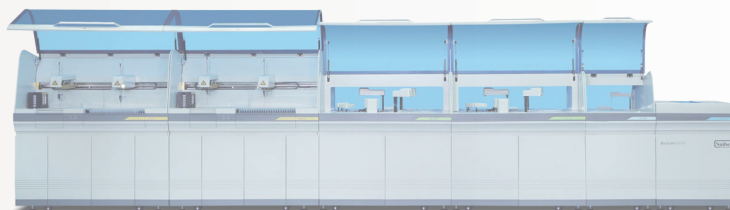
With over 400 quality control products covering a wide range of test methods for many platforms – you'll have the support to confidently report patient test results.

Our strategic data management solutions enable you to work smarter, making it possible to achieve the right QC rules and frequency for your lab.

And, real-time access to a large interlaboratory program provides peer group comparisons for benchmarking and troubleshooting - all accessible at your fingertips. This is just a sampling of the QC expertise you can tap into with Bio-Rad. Visit us at www.qcnet.com/catalog.

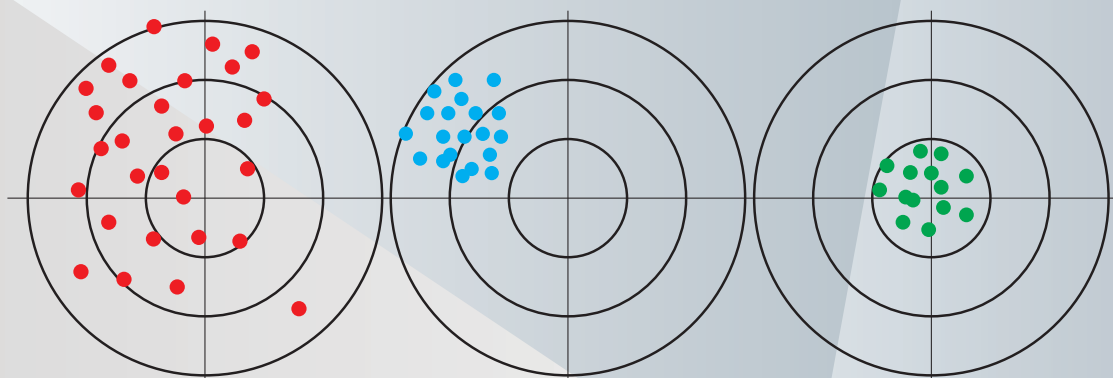
diahem
diagnostic products
switzerland

BIO-RAD



Kvaliteta i fleksibilnost

*Integracija analizatora, reagensa i neovisnih kontrola za.....
.....točno u sredinu!*



- imuno i biokemijski analizatori
- integrirana rješenja
- reagensi
- kontrole

*Prije nego pročitate ovaj oglas, rezultat
za sedimentaciju je gotov!*



- direktno iz EDTA epruvete
- rezultat u 20 sekundi
- 180 uzoraka na sat
- automatska identifikacija
- export u LIS

SAŽETAK

U Međunarodnom mjeriteljskom rječniku – Osnovni i opći pojmovi i pridruženi nazivi (VIM3, 2.26 mjerna nesigurnost, JCGM 200:2012) mjerna nesigurnost definirana je kao „nenegativni parametar koji opisuje rasipanje vrijednosti mjerene veličine koje se pridružuju mjerenoj veličini temeljem podataka dobivenih mjerenjem”. Institut za kliničke laboratorijske standarde (*Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI*) je izdao detaljnu smjernicu koja opisuje izvore mjerne nesigurnosti i različite pristupe procjene mjerne nesigurnosti (*Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine; Approved Guideline, CLSI C51-A 2012*). U mnogim međunarodnim i nacionalnim preporukama kao i znanstvenim radovima opisani su različiti načini procjene mjerne nesigurnosti. U Republici Hrvatskoj procjena mjerne nesigurnosti obvezna je samo za akreditirane medicinsko biokemijske laboratorije. Svaki laboratorij koristi drugačiji protokol za procjenu mjerne nesigurnosti, budući da ne postoje nacionalne preporuke.

Cilj ovog dokumenta je navesti minimalne zahtjeve za procjenu mjerne nesigurnosti kako bi pridonijeli harmonizaciji postupka procjene, evaluacije i izvještavanja o mjernoj nesigurnosti među laboratorijima u Republici Hrvatskoj.

Ovu preporuku izdaje zajednička radna grupa za procjenu mjerne nesigurnosti Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu i Hrvatske komore medicinskih biokemičara. Preporuka se većim dijelom temelji na preporukama radne grupe za mjernu nesigurnost Australazijskog udruženja kliničkih biokemičara (*Australasian Association of Clinical Biochemists, AACB*) i namijenjena je za upotrebu svim medicinsko-biokemijskim laboratorijima u Republici Hrvatskoj.

UVOD

Potreba za procjenom mjerne nesigurnosti proizlazi iz potrebe za usporedivošću rezultata laboratorijskih pretraga i procjene razlike između rezultata mjerenja. Prema EN ISO 15189 (točka 3.17.), mjerna nesigurnost je parametar pridružen rezultatu mjerenja koji karakterizira raspršenje vrijednosti koje se opravdano mogu pripisati mjerenoj veličini (1). Drugim riječima, mjerna nesigurnost nam daje raspon vrijednosti unutar kojeg s istom vjerojatnošću možemo očekivati točan rezultat mjerenja. Mjerna nesigurnost nije pokazatelj pogreške mjernog sustava već promjenjivosti mjernih uvjeta i svojstvo je rezultata mjerenja. Izvore varijabilnosti koje doprinose promjenjivosti rezultata mjerenja možemo pronaći u svim segmentima laboratorijskog procesa – prijeanalitičkom, analitičkom i poslijeanalitičkom. Zbog nemogućnosti kvantifikacije prijeanalitičkih i poslijeanalitičkih izvora varijabilnosti, mjerna nesigurnost se procjenjuje iz izvora varijabilnosti analitičkog dijela laboratorijskog procesa. Mjerna nesigurnost se može izraziti kao standardna, relativna, sastavljena i povećana (2). Suprotno od ispitnih analitičkih laboratorija, koji moraju uz rezultat mjerenja iskazati mjernu nesigurnost, medicinski laboratoriji na nalazima, uz rezultate pretraga, ne izražavaju mjernu nesigurnost. Međutim, liječnici moraju biti obaviješteni da se informacija o mjernoj nesigurnosti može dobiti na zahtjev. Procjena mjerne nesigurnosti i njena periodička provjera osiguravaju da laboratorij ostvari definirane analitičke kriterije kvalitete i omogućuje ocjenu značajnosti razlike između rezultata dvaju mjerenja.

Do danas je objavljeno preko dvadesetak smjernica za procjenu i izražavanje mjerne nesigurnosti u izdanju mnogih nacionalnih standardizacijskih, stručnih i akreditacijskih tijela diljem svijeta (2-13). Nažalost, načini procjene mjerne nesigurnosti u tim su dokumentima ra-

zličiti, a razlike se odnose na izvore nesigurnosti rezultata laboratorijskih pretraga, različite pristupe njihove analize pri sastavljanju bilance mjerne nesigurnosti kao i na formule za izračun sastavljene mjerne nesigurnosti. Na međunarodnoj razini još nije postignut dogovor kako procjenjivati i izražavati mjernu nesigurnost u medicinskim laboratorijima. Većina izdanih smjernica u procjenu mjerne nesigurnosti uključuje: koeficijent varijacije ponavljanih mjerenja, odstupanje od istinite vrijednosti (bias) i mjernu nesigurnost kalibratora.

Nažalost, podatak o odstupanju kontrolnih uzoraka od istinite vrijednosti i mjerna nesigurnost kalibratora laboratorijima nisu uvijek niti poznati, niti lako dostupni. Razlog tome je što se u svakodnevnom radu medicinsko-bio-kemijskih laboratorija zdravstvenih ustanova uglavnom ne koriste certificirani referentni materijali (CRM) niti primarni standardi. Količina mjerene veličine u CRM-u izmjerena je referentnom metodom kalibriranom s primarnim standardom te se stoga samo CRM može koristiti za procjenu odstupanja od istinite vrijednosti. Nadalje, ako želimo u bilancu za procjenu mjerne nesigurnosti uključiti nesigurnost kalibratora, tada podatak o nesigurnosti kalibratora mora biti lako dostupan, što najčešće nije slučaj. Proizvođači u specifikacijama kalibratora većinom ne navode podatak o nesigurnosti kalibratora za svaku proizvodnu seriju (lot) (14). Podatak o nesigurnosti kalibratora može se dobiti na zahtjev, ali valja napomenuti kako se taj podatak ne odnosi na specifičnu proizvodnu seriju kalibratora (lot). S obzirom na to da između pojedinih proizvođačkih serija mogu postojati značajna odstupanja, jasno je da mjerna nesigurnost kalibratora ne može biti podatak neovisan o pojedinoj seriji (lotu). Stoga bi svaki lot kalibratora morao biti popraćen s informacijom o njegovoj mjernoj nesigurnosti.

Nažalost, prema IVD Direktivi 98/79/EZ navođenje podatka o nesigurnosti kalibratora za svaki lot nije obveza proizvođača (15), pa samo nekoliko proizvođača izražava nesigurnost kalibratora prema primarnom standardu (ili primarnom referentnom materijalu). Većina proizvođača nesigurnost kalibratora koji se koristi u laboratorijima izražava prema glavnom proizvođačkom (tzv. *master*) kalibratoru (Slika 1). Slijedom navedenog može se zaključiti da krajnji korisnik, čak i kad dobije informaciju o nesigurnosti kalibratora, ne zna prema kojem standardu višeg reda je ona određena.

Iako je od svibnja 2017. na snazi je Uredba 2017/746 koja navodi da je proizvođač dužan navesti prema kojem standardu višeg reda je izražena mjerna nesigurnost te koliko je maksimalno dozvoljeno odstupanje svake nove serije kalibratora, rok za primjenu ove Uredbe je 2022. godina (16).

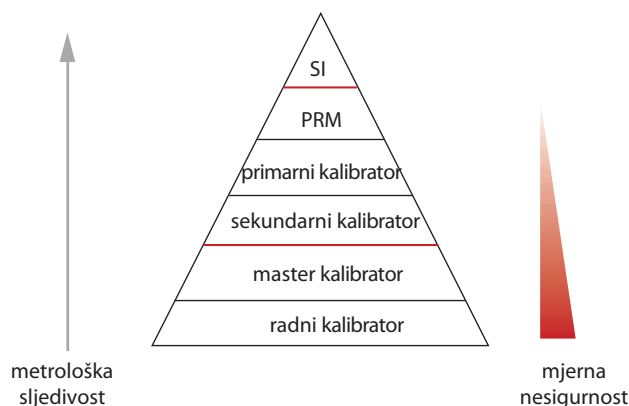
Kako bi se u skladu s međunarodnim preporukama u procjenu mjerne nesigurnosti uključili različiti izvori nesigurnosti, a uvažavajući sve prethodno opisane probleme u određivanju istinitosti i iskazivanju mjerne nesigurnosti kalibratora, stav je ove radne grupe da je mjernu nesigurnost moguće pouzdano procijeniti iz podataka unutarnje kontrole kvalitete prikupljenih u određenom vremenskom periodu. Osnovni je preduvjet korištenje komutabilnog kontrolnog uzorka koji osigurava da mjerena veličina ima ista svojstva kao u uzorku bolesnika. Ukoliko postoji sumnja u komutabilnost kontrolnog uzorka, dozvoljeno je koristiti uzorak bolesnika uz uvjet da se vrijednost mjere ne veličine nalazi oko neke točke od interesa (granična vrijednost ili vrijednost oko granica kliničke odluke).

Odabrani vremenski period unutar kojeg će se sakupljati podaci za procjenu mjerne nesigurnosti mora biti dovoljno dug da obuhvati dovoljan broj izmjena reagensa, kalibratora, kontrolnih uzoraka, procedura održavanja analiza-

tora, radnih procedura i osoblja uključenih u te procedure, kao i okolišnih čimbenika.

Zajednička radna grupa za mjernu nesigurnost Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM) i Hrvatske komore medicinskih biokemičara (HKMB) izradila je ovu preporuku na osnovu literaturnih podataka dostupnih na mrežnim stranicama međunarodnih udruženja za laboratorijsku medicinu: Australazijskog udruženja kliničkih biokemičara (AACB, *Australasian Association of Clinical Biochemists* (17), Australazijskog kraljevskog koledža patologa (RCPA, *The Royal College of Pathologists of Australasia* (3)), Međunarodne federacije za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (IFCC, *International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (4)); standardizacijskih instituta (Međunarodni ured za mjere i utege (*Bureau international des poids et mesures* (BIPM)) (5,18); Institut za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI, *Clinical and Laboratory Standards Institute* (2)); akreditacijskih tijela (*Ontario Laboratory Accreditation* (6); Američko udruženje za laboratorijsku akreditaciju (A2LA, *American Association for Laboratory Accreditation* (7)); Akreditacija kliničke patologije (CPA, *Clinical Pathology Accreditation* (UK) (8)); Nacionalno savjetodavno vijeće za akreditaciju u patologiji (NPAAC, *National Pathology Accreditation Advisory Council* (9); SPRING (10)) i objavljenih znanstvenih radova (11,17,20-26).

Autori ovih preporuka procijenili su sve predložene načine procjene mjerne nesigurnosti koristeći vlastite laboratorijske podatke te su zaključili da je za medicinsko-biokemijske laboratorije zdravstvenih ustanova u Republici Hrvatskoj najprikladniji pristup za procjenu mjerne nesigurnosti onaj kojeg predlažu White i sur. (17,24,25), a podupiru Burnett (27) i Westgard (28). Predloženi pristup osigurava da svaki laboratorij može procijeniti mjernu nesigurnost koristeći svoje podatke uz minimalno opterećenje zaposlenika i bez povećanja troškova.



SLIKA 1. Metrološka sljedivost - svojstvo rezultata mjerenja prema kojem se rezultat može povezati s primarnim referentnim materijalom kroz dokumentirani, neprekinuti lanac kalibratora pri čemu svaki kalibrator doprinosi mjerenoj nesigurnosti rezultata (18). Primarni i sekundarni kalibrator su kalibratori najvišeg reda te je njihova mjerena nesigurnost najmanja u odnosu na primarni referentni materijal. Prema njima se izrađuju kalibratori nižeg reda. Master kalibrator je kalibrator nižeg reda prema kojem proizvođači izrađuju radne kalibratore, a koji se koriste u svakodnevnom radu laboratorija.

SI - internacionalni sustav jedinica – skalarna veličina koja je dogovorno definirana i prihvaćena, a s kojom može biti uspoređena bilo koja veličina iste vrste da bi se omjer te dvije veličine izrazio kao broj (18)

PRM – primarni referentni materijal

Ova preporuka daje upute za procjenu mjerne nesigurnosti kvantitativnih pretraga koristeći metode preporučene od HKMB-a. Namijenjena je svim medicinsko-biokemijskim laboratorijima u Republici Hrvatskoj, bez obzira na razinu zdravstvene zaštite i akreditacijski status. Svrha je na nacionalnoj razini postići ujednačenost načina procjene mjerne nesigurnosti kako bi se u konačnici postigla i usporedivost rezultata pretraga.

1. KAKO KORISTITI PODATAK O MJERNOJ NESIGURNOSTI?

Procjena mjerne nesigurnosti svoju praktičnu primjenu pronalazi u ocjeni rezultata laboratorijskih pretraga. Taj je podatak naročito važan pri ocjeni rezultata s vrijednostima blizu grani-

ca kliničke odluke, ocjenu granica referentnih intervala i pri određivanju značajnosti razlike između dva mjerenja. Nadalje, procijenjena mjerena nesigurnost koja je dobivena iz dugoročnih podataka unutarnje kontrole kvalitete (UKK) može se koristiti za periodičnu ocjenu specifikacija kvalitete analitičke izvedbe koje je laboratorij odabrao.

1.1. Modeli specifikacija kvalitete analitičke izvedbe

Izbor najprikladnijih specifikacija kvalitete analitičke izvedbe donedavno je bio predmet mnogih debata. Na 1. strateškoj konferenciji Europske federacije za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (EFLM) održanoj u Milanu 2013. godine, dogovorena je konačna hijerarhija modela analitičkih specifikacija (29). Prvi model u hijerarhiji bazira se na utjecaju analitičkih značajki na klinički ishod, drugi na komponentama biološke varijabilnosti mjerene veličine, a treći na *state-of-the-art* (odnosno najbolje što možemo postići u analitičkom smislu s obzirom na tehnologiju koju imamo). Prema *EFLM Task and Finish Group on Allocation of laboratory tests to different models for performance specifications* (TFG-DM) prvi se model može primijeniti na mjerene veličine koje imaju glavnu ulogu u medicinskom odlučivanju i definirane granične vrijednosti ili granice odluke (lipidni parametri, glukoza u plazmi, albumin, troponin i sl.) (30). Model koji se temelji na sastavnicama biološke varijabilnosti primjenjiv je na većinu mjerenih veličina. Pri tome svakako treba imati na umu da je u literaturi nedavno istaknuta potreba procjene valjanosti dostupnih podataka o biološkoj varijabilnosti (29-31). Ovaj model se može koristiti za mjerene veličine stabilnih koncentracija i stroge homeostatske kontrole ili mjerenih veličina kod kojih odstupanje od stabilnih vrijednosti neće uzrokovati simptome (kreatinin, ureja, mokraćna

kiselina, hemoglobin itd.). *State-of-the-art* model upotrebljava se kada nije moguće primijeniti neki od prethodna dva modela i uglavnom se odnosi na analite u mokraći.

1.2. Ocjena značajnosti rezultata procijenjene mjerne nesigurnosti

Značajnost procijenjene mjerne nesigurnosti ocjenjuje se usporedbom sa specifikacijama kvalitete predloženima na milanskoj konferenciji ili prema ukupnoj dozvoljenoj analitičkoj pogrešci (TE_a) temeljenoj na komponentama biološke varijabilnosti, kao što predlažu neki autori (32-34). Nadalje, moguće je koristiti i kriterije koje su propisale stručne skupine ili proizvođač. Izvor kriterija ne mora biti isti za sve laboratorijske pretrage već se oni postavljaju na temelju dostupnih literaturnih podataka i u ovisnosti za koju namjenu se pretraga koristi (dijagnostička, prognostička, praćenje).

Informacija o mjernoj nesigurnosti služi i kao alat za poboljšanje analitičke kvalitete laboratorijskih metoda. Na primjer, laboratorij može: zamijeniti kalibrator koji koristi s drugim koji ima manju mjernu nesigurnost, osigurati dugoročnu upotrebu istog lota reagensa i/ili kalibratora ili češće kalibrirati pretragu. Ukoliko je, unatoč popravnim radnjama, nemoguće ostvariti postavljene ciljeve, laboratorij može pokrenuti postupak zamjene analizatora ili postojeće metode boljima, ako su takvi dostupni na tržištu.

Mišljenje je ove radne grupe da je koeficijent varijacije dobiven iz podataka unutarnje kontrole kvalitete dovoljan za zadovoljenje minimalnih kriterija za procjenu mjerne nesigurnosti. Utjecaj drugih izvora nesigurnosti, poput nesigurnosti pipete koja se koristi za otapanje liofiliziranih kontrolnih materijala i kalibratora ili nesigurnosti kalibratora, ogleda se u varijabilnosti rezultata unutarnje kontrole kvalitete te se zato ne trebaju zasebno uzimati u izračun

mjerne nesigurnosti. Zbog već navedenih razloga o dostupnosti CRM-a, ova radna grupa ne zahtjeva da laboratoriji uključuju odstupanje prema CRM-u (bias) u procjenu mjerne nesigurnosti. Međutim, preporuča se da laboratoriji koji koriste CRM-ove uključe procijenjeno odstupanje od istinitosti u jednadžbu za izračun kao što je prikazano u Dodatku 1, primjer 2.

S obzirom na to da kriteriji temeljeni na kliničkom ishodu nisu dostupni za veliki broj analita, radna grupa predlaže usporedbu procijenjene mjerne nesigurnosti s kriterijima kvalitete analitičke izvedbe temeljenih na biološkoj varijabilnosti (nepreciznost ili ukupna pogreška prema Ricos ili drugim bazama podataka). Primjerice, ako je procjena mjerne nesigurnosti (U) temeljena samo na koeficijentu varijacije uz izražavanje s faktorom pokrivanja 2 ($k=2$) kriterij prihvatljivosti iznosi $2 \times$ nepreciznost (I , %) (Dodatak 1, primjer 1). Ako je dostupan CRM u izračun mjerne nesigurnosti se uključuje uz nepreciznost i odstupanje od istinitosti, tada se kao kriterij prihvatljivosti uzima ukupna pogreška (TE , %) (Dodatak 1, primjer 2).

Ukoliko procijenjena mjerna nesigurnost ne zadovoljava postavljene kriterije kvalitete, potrebno je provesti analizu i procjenu mjerne nesigurnosti koristeći uzvodni pristup (eng. *bottom-up*) te uključiti sve izvore varijabilnosti mjernog procesa.

2. PROCJENA MJERNE NESIGURNOSTI

2.1. Procjena mjerne nesigurnosti iz podataka dobivenih verifikacijskim postupkom

Mjernu nesigurnost inicijalno procjenjujemo iz podataka provjere preciznosti tijekom postupka verifikacije metode, provedene prije uvođenja mjernog postupka u rutinski rad. Provjera

preciznosti provodi se prema CLSI EP15-A2 protokolu (35).

Koncentracija analita od interesa određuje se u komercijalnom kontrolnom uzorku ili uzorku pacijenta (ovisno o komutabilnosti) u triplicatu tijekom pet uzastopnih dana. Ponovljivost (preciznost unutar serije), preciznost između serija (reproducibilnost) i unutarlaboratorijska preciznost (ukupna laboratorijska preciznost) računaju se iz dobivenih rezultata pomoću jednadžbi [5,7,9] navedenih u Dodatku 2.

2.2. Standardna i povećana mjerna nesigurnost

Unutarlaboratorijska preciznost predstavlja standardnu mjernu nesigurnost (u) (2).

Ukoliko se izrazi kao koeficijent varijacije, unutarlaboratorijska preciznost predstavlja relativnu standardnu mjernu nesigurnost (u_{rel}) (2).

Za izračun povećane mjerne nesigurnosti (U), a ovisno o željenoj razini pouzdanosti, potrebno je uključiti odgovarajući faktor pokrivanja (k). Za razinu pouzdanosti od 95%, faktor pokrivanja je 2 ($k = 2$).

Jednadžba (2) za povećanu mjernu nesigurnost (U_{rel}) je:

$$U_{rel} = u_{rel} \times 2$$

2.3. Procjena mjerne nesigurnosti iz koeficijenta varijacije dugoročnih rezultata unutarnje kontrole kvalitete

Nakon najmanje 6 mjeseci upotrebe metode u svakodnevnoj praksi, nakon što je prikupljen dovoljan broj podataka UKK, potrebno je ponovno procijeniti i ocijeniti mjernu nesigurnost. Mjernu nesigurnost potrebno je kontinuirano procjenjivati i poslije, nakon svakih 6 mjeseci rutinske upotrebe za metode za koje se UKK izvodi svaki dan. Ukoliko se UKK izvodi

rjeđe, mjernu nesigurnost dovoljno je procjenjivati svakih 12 mjeseci.

Svaki laboratorij treba uspostaviti vlastiti plan UKK ovisno o broju uzoraka i/ili serija uzoraka i politici UKK temeljenoj na kvaliteti analitičke izvedbe. Na primjer, za manji broj uzoraka u seriji, UKK se može provoditi jednom dnevno, dok za veći broj uzoraka i serija te za pretrage s lošijom kvalitetom izvedbe UKK će se morati provoditi nekoliko puta dnevno (36).

Nadalje, svaki laboratorij mora posvetiti posebnu pažnju odabiru, načinu pohrane i manipulaciji s kontrolnim uzorcima. Da bi se izbjegle varijabilnosti uzorkovane pripremom kontrolnog materijala, poželjno je odabrati kontrolni uzorak već spreman za upotrebu. Mjerna nesigurnost pipete koja se koristi za otapanje može u većoj mjeri doprinijeti ukupnoj varijabilnosti podataka UKK pa liofilizirani kontrolni uzorak treba biti pažljivo pripremljen, a pipete se moraju redovito umjeravati. Ostali parametri koji mogu utjecati na varijabilnost podataka UKK su: alikvotiranje dostatnog volumena, vrsta spremnika u kojem se čuvaju alikvoti, temperaturni uvjeti pohrane, homogenost prethodno zamrznutih uzoraka nakon otapanja i rukovanje uzorkom prema uputama proizvođača.

U slučajevima kada je rukovanje kontrolnim uzorkom različito od rukovanja uzorkom bolesnika, procjena mjerne nesigurnosti zahtjeva pažljivu analizu i, ako je potrebno, uključivanje drugih izvora nesigurnosti (npr. mjerna nesigurnost pipete).

Godišnje potrebe za komercijalnim kontrolnim uzorcima laboratorij mora unaprijed procijeniti kako bi mogle biti uvrštene u natječajnu dokumentaciju da bi se osigurala dovoljna količina kontrolnog materijala istih ciljnih vrijednosti ili istog lota (za najmanje 6 mjeseci).

Izračunati koeficijent varijacije iz dugoročnih rezultata unutarnje kontrole kvalitete pred-

stavlja relativnu standardnu mjernu nesigurnost (u_{rel}) koja se množi s odgovarajućim faktorom pokrivanja (k) da bismo dobili povećanu mjernu nesigurnost (U_{rel}).

2.4. Izražavanje rezultata mjerne nesigurnosti

Mjerna nesigurnost izmjerenog rezultata može se izraziti kao (2):

- a) postotak (izmjerena vrijednost $\pm U_{rel}$)
- b) apsolutna vrijednost izražena u mjernoj jedinici (izmjerena vrijednost $\pm U$)

Povećana mjerna nesigurnost ($k=2$) obuhvaća 95%-tnu pouzdanost rezultata mjerenja.

Ukoliko se izražava kao postotak, dobivena mjerna nesigurnost se izražava kao cijeli broj (bez decimalnih mjesta) dok se mjerna nesigurnost izražena kao apsolutna vrijednost izražava na onoliki broj decimalnih mjesta koliko ih sadržava rezultat mjerenja.

Primjer za HbA1c:

- 1) 48 mmol/mol $\pm 3\%$
- 2) 48 mmol/mol ± 1.44 mmol/mol (≈ 1 mmol/mol)

Naime, ako je izmjereni rezultat za HbA1c 48 mmol/mol, a procijenjena mjerna nesigurnost (U) je ± 1 mmol/mol (CI 95%) tada s 95% vjerojatnošću možemo pretpostaviti da se točna vrijednost koncentracije HbA1c u tom uzorku nalazi unutar intervala 47-49 mmol/mol.

Mjerna nesigurnost se obavezno procjenjuje za one razine kontrolnog materijala koje su najbliže granicama kliničke odluke.

Ukoliko komutabilni komercijalni kontrolni uzorak s vrijednostima oko granica kliničke odluke, nije dostupan na tržištu, za procjenu mjerne nesigurnosti može se koristiti i uzorak bolesnika. U tim slučajevima prethodno se mora provesti istraživanje o stabilnosti uzorka za onaj vremenski okvir za koji se uzorak namjerava koristiti. Primjeri procjene mjerne nesigurnosti prikazane su u Dodatku 1.

3. LITERATURA

1. International Organization for Standardization, ISO15189:2012 Medical laboratories – Requirements for quality and competence. 2012.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine; Approved Guideline. CLSI document C51-A. Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, Pennsylvania, USA, 2012.
3. Uncertainty of measurement. The Royal College of Pathologists of Australasia No 2/2004. Dostupno na: <https://hercwules.files.wordpress.com/2013/07/rcpa-uncertainty.pdf>. Datum pristupa: 5. studenog 2014.
4. Kallner A. Uncertainty in Measurement, Introduction and Examples. eJIFCC; 13: 1-6. Dostupno na: <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/1301200103.pdf>. Datum pristupa: 5. prosinca 2016.
5. Joint Committee for Guides in Metrology. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement; JCGM 100:2008. Dostupno na: <http://www.iso.org/sites/JCGM/GUM/JCGM100/C045315e-html/C045315e.html?csnumber=50461>. Datum pristupa: 17. prosinca 2016.
6. Institute for quality management in healthcare. Guidance on measurement uncertainty for medical laboratories. Version 1.0; 2014. Dostupno na: <https://iqmh.org/Portals/0/Docs/Resources/IQMH%20Guidance%20on%20Measurement%20Uncertainty%20for%20Medical%20Laboratories%20-%202014.pdf>. Datum pristupa: 17. prosinca 2016.
7. The American Association for Laboratory Accreditation. P903: Policy on Estimating Measurement Uncertainty for ISO 15189 Testing Laboratories 2014. Dostupno na: https://www.a2la.org/policies/15189_P903.pdf. Datum pristupa: 5. studenog 2016.
8. United Kingdom Accreditation Service. M3003: The Expression of Uncertainty and Confidence in Measurement Traceability Edition 3; 2012. Dostupno na: https://www.ukas.com/download/publications/publications-relating-to-laboratory-accreditation/M3003_Ed3_final.pdf. Datum pristupa: 17. prosinca 2016.
9. National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC). Requirements for the estimation of measurement uncertainty; 2007. Dostupno na: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B1074B732F32282DCA257BF0001FA218/\\$File/dhaeou.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B1074B732F32282DCA257BF0001FA218/$File/dhaeou.pdf). Datum pristupa: 5. studenog 2016.
10. The SAC Accreditation Programme. Tehnical Guide 4: A guide on measurement uncertainty in medical testing, First Edition; 2013. Dostupno na: [https://www.sac-accreditation.gov.sg/Resources/sac_documents/](https://www.sac-accreditation.gov.sg/Resources/sac_documents/Documents/Calibration_and_Testing_Laboratories/Related_Documents/Medical_Testing_Field/Technical%20Guide%204.pdf)
11. Gašljević V. Method validation and measurement uncertainty. Biochem Med 2010;20:57-63.
12. Barwick V. Evaluating measurement uncertainty in clinical chemistry: LGC/R/2010/17. Dostupno na: https://www.lgcgroup.com/LGCGroup/media/PDFs/Our%20science/NMI%20landing%20page/Publications%20and%20resources/Reports/Clinical_worked_examples_report_Final.pdf. Datum pristupa: 15. prosinca 2015.
13. Bell S. Beginner's Guide to Uncertainty of Measurement. National Physical Laboratory 2001. Dostupno na: http://publications.npl.co.uk/npl_web/pdf/mgpg11.pdf. Datum pristupa: 5. studenog 2014.
14. Pasqualetti S, Infusino I, Carnevale A, Szöke D, Panteghini M. The calibrator value assignment protocol of the Abbott enzymatic creatinine assay is inadequate for ensuring suitable quality of serum measurements. Clin Chem Acta 2015;450:125-6.
15. Directive 98/97/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on in vitro diagnostic medical devices. Off J Eur Communities 1998; L331. Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17284e/s17284e.pdf>. Datum pristupa: 15. srpnja 2016.
16. Uredba (EU) 2017/746 Europskog parlamenta i vijeća od 5. travnja 2017. o in vitro dijagnostičkim medicinskim proizvodima te o stavljanju izvan snage Direktive 98/79/EZ i Odluke Komisije 2010/227/EU. Dostupno na: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0746&rid=7>. Datum pristupa: 8. svibnja 2017.
17. White GH, Farrance I. Uncertainty of measurement in quantitative medical testing. Clin Biochem Rev 2004; 25:S1-S24.
18. Joint Committee for Guides in Metrology. International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM), Third edition; JCGM 200:2012. Dostupno na: <http://www.bipm.org/vim>. Datum pristupa: 15. srpnja 2016.
19. Farrance I, Frenkel R. Uncertainty of measurement: A review of the rules for calculating uncertainty components through functional relationships. Clin Biochem Rev 2012; 33:49-75.
20. Chen H, Zhang L, Bi X, Deng X. Two evaluation budgets for the measurement uncertainty of glucose in clinical chemistry. Korean J Lab Med 2011; 31:167-71.
21. Huang HC, Chien CH, Wang CY, Chong FC. Evaluating the uncertainty of measurement on blood's glucose level. Biomed Eng Appl Basis Commun 2005; 17:31-6.

22. Lee JH, Choi JH, Youn JS, Cha YJ, Song W, Park AJ. Comparison between bottom-up and top-down approaches in the estimation of measurement uncertainty. *Clin Chem Lab Med* 2015;53:1025-32.
23. Kristiansen J. The Guide to Expression of uncertainty in measurement Approach for Estimating Uncertainty: An Appraisal. *Clin Chem* 2003;49:1822-9.
24. White GH. The hitch-hiker's guide to measurement uncertainty (MU) in clinical laboratories. 2012. Dostupno na: <https://www.westgard.com/hitchhike-mu.htm>. Datum pristupa: 30. listopada 2014.
25. White GH. Basics of Estimating Measurement Uncertainty. *Clin Biochem Rev* 2008;29: S53-60
26. Barwick V. Evaluating measurement uncertainty in clinical chemistry. Case studies 2012. LGC/R/2010/17. Dostupno na: https://www.lgcgroup.com/LGCGroup/media/PDFs/Our%20science/NMI%20landing%20page/Publications%20and%20resources/Reports/Clinical_worked_examples_report_Final.pdf. Datum pristupa: 30. listopada 2014.
27. Burnett D. A Practical Guide to ISO 15189 in Laboratory Medicine. ACB Venture Publications, London, 2013.
28. Westgard JO, Westgard SA, eds. Basic Quality Management - Essentials for Quality Management in the Medical Laboratory Systems. Westgard Quality Corporation, 2014.
29. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis W et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53:833-5.
30. Ceriotti F, Fernandez-Calle P, Klee GG, Nordin G, Sandberg S, Streichert T et al. Criteria for assigning laboratory measurands to models for analytical performance specifications defined in the 1st EFLM Strategic Conference. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55:189-194.
31. Carobene A, Strollo M, Jonker N, Barla G, Bartlett WA, Sandberg S et al. Sample collections from healthy volunteers for biological variation estimates' update: a new project undertaken by the Working Group on Biological Variation established by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54 :1599-608.
32. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59:491-500.
33. Ricós C, Perich C, Minchinela J, Álvarez V, Simón M, Biosca C et al. Primjena biološke varijacije – pregledni članak. *Biochem Med* 2009; 19:250-9. (in Croatian)
34. Fraser CG. Quality specifications. In: Fraser CG ed. *Biological Variation: From Principles to Practice*. AACC Press 2001:29-66.
35. Clinical and Laboratory Standards Institute. User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline—Second Edition. CLSI document EP15-A2; Wayne, Pennsylvania, USA, 2005
36. Kinns H, Pitkin S, Housley D, Freedman DB. Internal quality control: best practice. *J Clin Pathol* 2013;66:1027-32.

DODATAK 1 – Primjeri procjene mjerne nesigurnosti

Primjer 1. Procjena mjerne nesigurnosti iz verifikacijskih podataka (glukoza)

1. PONOVLJIVOST (PRECIZNOST U SERIJI)					
D = 5 dana; n = 3 (triplikat)	1. dan	2. dan	3. dan	4. dan	5. dan
Mjerenje 1	5,43	5,29	5,40	5,30	5,17
Mjerenje 2	5,14	5,41	5,49	5,31	5,40
Mjerenje 3	5,06	5,40	5,44	5,14	5,25
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	5,21	5,37	5,44	5,25	5,27
standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: Sd1, Sd2, Sd3, Sd4, Sd5	0,19	0,07	0,05	0,10	0,12
ukupno standardno odstupanje, za 5 dana, S_r			0,12		
$CV_r = (S_r / \bar{X}) \times 100$			2,18%		
2. VALIDACIJSKA MEĐUPRECIZNOST IZ PONAVLJANIH MJERENJA					
D = 5 dana; n = 3 (triplikat)	Rezultat				
$\bar{X}$ (grand mean) – srednja vrijednost svih srednjih vrijednosti mjerenja kroz 5 dana $\bar{X} = (\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3 + \bar{x}_4 + \bar{x}_5) / D$	5,31				
validacijska međupreciznost kod ponavljanih mjerenja, S_b	0,09				
$CV_b = (S_b / \bar{X}) \times 100$	1,79%				
3. UNUTARLABORATORIJSKA PRECIZNOST					
untarlaboratorijsko standardno odstupanje (n=3), S_l	0,16				
$CV_l = (S_l / \bar{X}) \times 100 = u_{rel}$	2,52%				
4. MJERNA NESIGURNOST					
$U_{rel} = (2 \times u_{rel})$	5,04% $\cong$ 5%				

Kriterij prihvatljivosti rezultata iznosi 2x nepreciznost -2x l (2,8%) = 5,6% $\cong$ 6%

Primjer 2. Procjena mjerne nesigurnosti koja uključuje i odstupanje (bias) prema CRM-u

1. IZRAČUN BIASA	
Ciljna vrijednost deklarirana od proizvođača, X_{ref}	5,40
$B = \bar{X} - X_{ref}$	0,09
$B_{rel} = ((\bar{X} - X_{ref}) / X_{ref}) \times 100$	1,7 %
2. MJERNA NESIGURNOST	
$U_{rel} = 2 \times \sqrt{B_{rel}^2 + u_{rel}^2}$	5.88% $\cong$ 6%

Kriterij prihvatljivosti rezultata ukupna je pogreška - TE (6,96%).

Primjer 3. Procjena mjerne nesigurnosti iz dugoročnih podataka UKK**Primjer 3a.** Procjena mjerne nesigurnosti bez promjene serijskog broja kontrolnog uzorka unutar 6 mjeseci

Kontrolni materijal:	Razina 1
Broj korištenih lotova	1
Učestalost provedbe kontrolnog postupka	3 x dnevno
Vremensko razdoblje prikupljanja podataka:	1.1.-30.6.
Broj prikupljenih podataka, n	540
Srednja vrijednost, $\bar{X}_{IQC}$	5,68 mmol/L
Standardno odstupanje, $S_{IQC} = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$	0,20 mmol/L
Koeficijent varijacije, $CV_{IQC} = \frac{S_{IQC}}{\bar{X}} \times 100$	3,53%
Standardna relativna mjerna nesigurnost, $u_{rel} = CV_{IQC}$	3,53%
Povećana relativna mjerna nesigurnost, $U_{rel} = 2 \times u_{rel}$	7,07 $\cong$ 7%

Primjer 3b. Procjena mjerne nesigurnosti iz dugoročnih podataka UKK iz sedam različitih serijskih brojeva kontrolnih uzoraka

Kontrolni materijal:	Razina 3
Broj korištenih lotova	7
Učestalost provedbe kontrolnog postupka	1 x dnevno
Vremensko razdoblje prikupljanja podataka:	1.1. -30.6.
Broj prikupljenih podataka, n	132

	LOT 1	LOT 2	LOT 3	LOT 4	LOT 5	LOT 6	LOT 7
N	17	29	21	27	9	17	12
$\bar{x}$, g/L	155	149	150	152	148	153	152
S, g/L	1,46	2,00	0,98	1,35	0,71	1,71	1,31
CV, %	0,94	1,34	0,66	0,89	0,48	1,12	0,86

Izračun udruženog koeficijenta varijacije svih serija

$$CV_{IQC} = \sqrt{\frac{(CV_1^2 + CV_2^2 + \dots + CV_n^2)}{n}} = \sqrt{\frac{(0,94^2 + 1,34^2 + 0,66^2 + 0,89^2 + 0,48^2 + 1,12^2 + 0,86^2)}{7}} = 0,94 = u_{rel}$$

$$U_{rel} = 2 \times u_{rel} = 2 \times 0,94 = 1,88\% \cong 2\%$$

DODATAK 2 – Statistički pokazatelji i jednadžbe

Statistički pokazatelj (kratica)	Jednadžba	Broj jednadžbe
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_n}{n}$	[1]
Standardno odstupanje (S)	$S = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$	[2]
Koeficijent varijacije (CV)	$CV = \frac{S}{\bar{x}} \times 100$	[3]
Srednja vrijednost srednjih vrijednosti svih dana (grand mean) ($\bar{X}$)	$\bar{X} = \frac{(\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3 + \bar{x}_4 + \bar{x}_5)}{D}$	[4]
Ponovljivost (preciznost u seriji) (S_r)	$S_r = \sqrt{\frac{S_{d1}^2 + S_{d2}^2 + S_{d3}^2 + S_{d4}^2 + S_{d5}^2}{5}}$	[5]
Koeficijent varijacije (iz ponovljivosti) (CV_r)	$CV_r = \frac{S_r}{\bar{X}} \times 100$	[6]
Ponovljivost između serija (S_b)	$S_b = \sqrt{\frac{\sum_{d=1}^D (\bar{x}_d - \bar{x})^2}{D - 1}}$	[7]
Koeficijent varijacije (iz ponovljivosti između serija) (CV_b)	$CV_b = \frac{S_b}{\bar{X}} \times 100$	[8]
Unutarlaboratorijska preciznost (ukupna laboratorijska preciznost) (S_l)	$S_l = \sqrt{\frac{n-1}{n} \times S_r^2 + S_b^2}$	[9]
Koeficijent varijacije (iz unutarlaboratorijske preciznosti) (CV_l)	$CV_l = \frac{S_l}{\bar{X}} \times 100$	[10]
Standardna mjerna nesigurnost (iz verifikacijskih podataka) (u)	$u = S_l$	[11]
Povećana mjerna nesigurnost (iz verifikacijskih podataka) (U)	$U = k \times S_l$	[12]
Odstupanje (apsolutno) (B)	$B = \bar{x}_{izmjereno} - x_{ref}$	[13]
Odstupanje (relativno) (B_{rel})	$B_{rel} = \frac{\bar{x}_{izmjereno} - X_{ref}}{X_{ref}} \times 100$	[14]
Povećana sastavljena mjerna nesigurnost ($U_{c\ rel}$)	$U_{c\ rel} = k \times \sqrt{B_{rel}^2 + u_{rel}^2}$	[15]
Udruženi koeficijent varijacije od nekoliko serija (CV_{IQC})	$CV_{IQC} = \sqrt{\frac{CV_1^2 + CV_2^2 + \dots + CV_n^2}{n}}$	[16]
Povećana relativna mjerna nesigurnost iz podataka UKK (U_{rel})	$U_{rel} = k \times CV_{IQC}$	[17]
Povećana udružena mjerna nesigurnost (U_c)	$U_c = k \times \sqrt{B^2 + u^2}$	[18]
Povećana sastavljena mjerna nesigurnost (opća jednadžba) (U_c)	$U_c = k \times \sqrt{u_1^2 + u_2^2 + u_3^2 + \dots + u_n^2}$	[19]

n = broj ponavljanja; d= dan; D = ukupan broj ponavljanja; k = faktor pokrivanja; UKK = unutarnja kontrola kvalitete

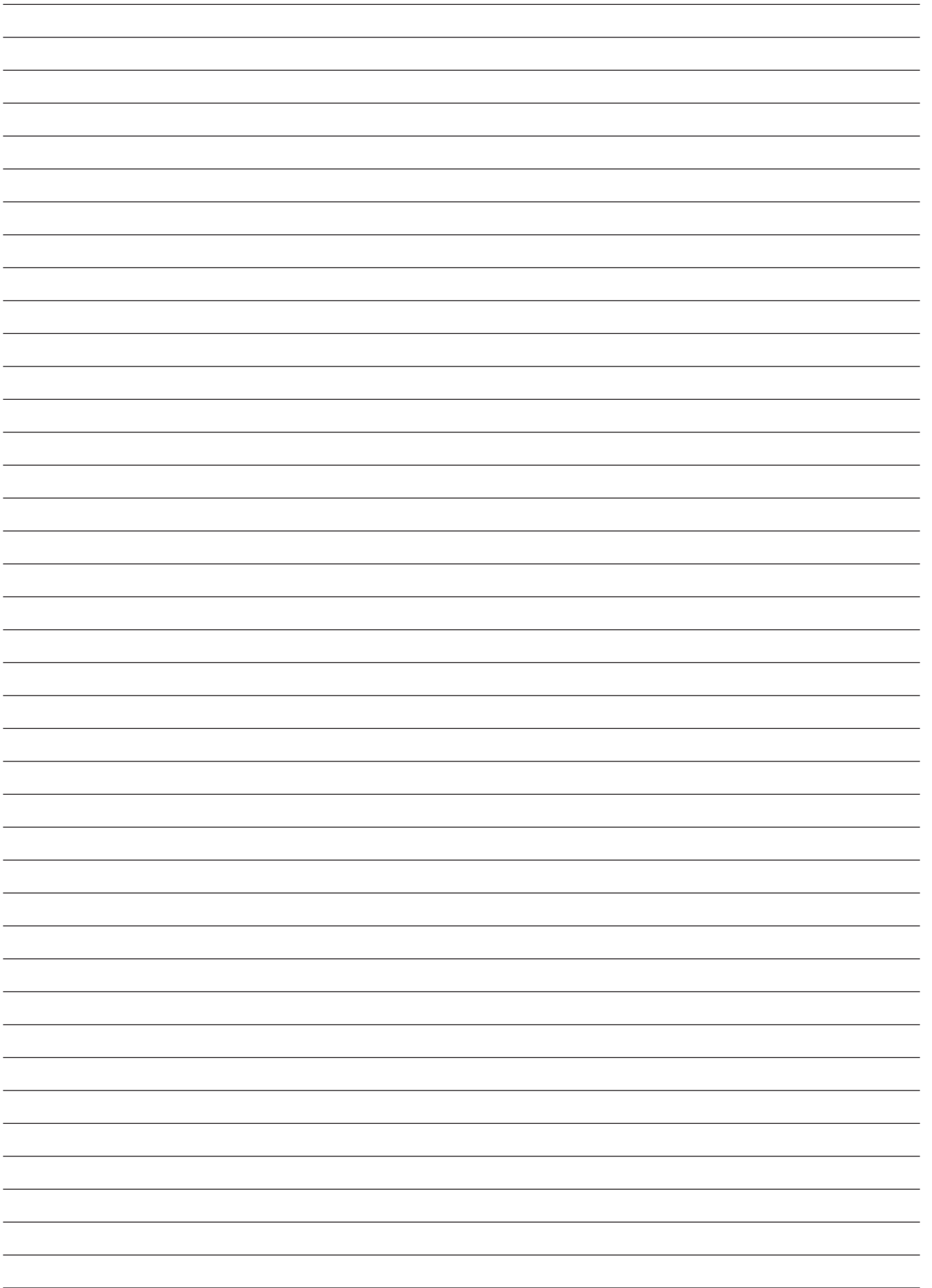
DODATAK 3 – Popis komentara pristiglih na javnu raspravu i odgovori autora

Komentari recenzenata	Odgovori autora
Recenzent #1	
Prije naših zapažanja i komentara, želimo naglasiti da smo svjesni hvale vrijednog truda uloženog u dokument i namjere da se svima olakša zadatak koji nije ni lak ni jednostavan. Baš zato smo se potrudili unijeti u detalje - pa evo i našeg doprinosa	Zahvaljujemo na pohvalama za trud u izradi ovog dokumenta.
Poglavlje 1.2., prvi odjeljak Slažemo se da je navedeno dobar način ocjene značajnosti procijenjene mjerne nesigurnosti.	Zahvaljujemo na komentaru.
Poglavlje 1.2, treći odjeljak Smatramo da nije dobro sasvim zanemariti bias (bez obzira na sve navedene probleme) i procjenjivati MU samo na temelju nepreciznosti dobivene iz podataka UKK. Takav pristup bi bio korektan jedino uz objektivan dokaz da je bias zanemariv (npr. rezultat vanjske procjene kvalitete). Štoviše, čini se da bi takvim pristupom laboratoriji koji koriste CRM materijal bili, na izvjestan način, stavljeni u neravnopravan položaj: oni bi trebali procjenjivati MU uzimajući u obzir i bias. S druge strane, budući je navedena Uredba 2017/746 stupila na snagu (bez obzira što još nije obvezujuća) za očekivati je skoriju dostupnost svih potrebnih elemenata za izračunavanje nesigurnosti uzrokovane netočnošću (bias).	Osnovna namjera ove preporuke je dati minimalne uvjete za procjenu mjerne nesigurnosti. Slažemo se da je za objektivnu procjenu biasa potreban CRM, ali se ne slažemo da se za tu procjenu može uzeti odstupanje rezultata u vanjskoj kontroli jer se rezultati vanjske kontrole, većinom, ocjenjuju prema oglednoj grupi, a ne prema referentnoj vrijednosti, što otežava objektivnu procjenu vlastitog biasa. Svjesni činjenice da u MBL u RH rijetko tko koristi CRM za procjenu biasa, predložena je procjena mjerene nesigurnosti na temelju jedinih dostupnih, objektivnih, podataka, a to su dugoročni podaci UKK. Svakom MBL-u, koji koristi CRM, ostavljena je mogućnost da u procjenu mjerne nesigurnosti uključi i bias te je zato u Dodatku 1 dana i jednadžba za izračun udružene mjerne nesigurnosti. Autori preporuke ne dijele mišljenje da su MBL koji koriste CRM u nepovoljnijem položaju već pohvaljuju takav pristup koji nadilazi minimalne uvjete za izračun mjerne nesigurnosti. Uredba 2017/746, koja je stupila na snagu 8.5.2017, navodi da su proizvođači dužni postupati prema Uredbi tek 2022. godine. Iz tog razloga autori su skeptični da će proizvođači ubrzo omogućavati dostupnost potrebnih podataka te, u ovom, prijelaznom periodu ne predlažu uključivanje u ovu preporuku.
Poglavlje 2.3, prvi odjeljak: Mišljenja smo da učestalost izračuna MU treba ostaviti svakom na vlastitu procjenu, ali svakako tu procjenu bazirati na broju uzoraka odnosno podataka UKK.	Autori su ostavili otvorenim vremenski raspon za koji će se raditi procjena mjerne nesigurnosti. U preporuci je navedeno optimalno razdoblje kad bi procjenu trebalo napraviti uzevši u obzir sve varijabilnosti koje se u datom razdoblju mogu detektirati.
Primjer 2, tablica: Čini se da se potkrala pogreška u trećem redu u formuli za apsolutni bias ($B = \bar{x} - x_{ref}$).	Zahvaljujemo na komentaru, formula je korigirana kako je navedeno.
Smatramo da se u slučaju izračuna MU koji uključuje bias, u formulu svakako moraju uvrstiti i još dvije komponente: mjerna nesigurnost ciljne vrijednosti CRM-a (koju daje proizvođač) i nesigurnost procjene biasa na temelju CRM-a (eksperimentalno standardno odstupanje aritmetičke sredine, engl. standard error of mean).	Autori zahvaljuju na ovom komentaru. U slučaju izračuna koji uključuje bias, autori su naveli najmanje dvije komponente koje moraju biti uključene u izračun udružene mjerne nesigurnosti. U ovoj preporuci predložen je tzv. nizvodni pristup (<i>top-down</i>) u procjeni mjerne nesigurnosti, ali na laboratorijima je da, u slučaju empirijskih uvida, upotrijebe tzv. uzvodni pristup (<i>bottom-up</i>) te u bilancu za izračun mjerne nesigurnosti uključe sve nabrojane komponente.
Vezano uz izražavanje MU Smatramo da bi MU trebalo izražavati: a) prema razinama korištenog kontrolnog materijala (koliko razina kontrolnog materijala toliko MU) ili b) kao jednu vrijednost, ali onda u račun ne bi trebao ulaziti prosječan, nego najviši CV u promatranom periodu	Zahvaljujemo na komentaru. U tekst preporuke dodano je: „Mjerna nesigurnost se obavezno procjenjuje za one razine kontrolnog materijala koje su najbliže granicama kliničke odluke.“

Recenzent #2

Poštovani,
Mišljenja sam da bi bilo dobro u nacionalne smjernice staviti dodatak (privitak) u MS Excell programu u vidu tablica s formulama koje su navedene za sve oblike određivanja mjerne nesigurnosti (kao u navedenim primjerima).
Korisnicima će to biti olakšanje za primjenu, a na taj način će ih se potaknuti da kontrolu kvalitete provode po uzusima struke.

Zahvaljujemo na komentaru.
Na žalost, tiskani oblik preporuka nije moguće popratiti elektronskim obrascem za izračun mjerne nesigurnosti. Kada bismo to i omogućili neki laboratoriji bi bili zakinuti za konačne jednadžbe zbog vlastitih specifičnosti (učestalost provođenja kontrole, komponente koje moraju uključiti u bilancu za izračun itd.)



Dragi članovi,

Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu definiralo je unaprjeđenje kvalitete laboratorijskog rada u Hrvatskoj kao jedan od svojih glavnih strateških ciljeva. U tu svrhu osnovan je velik broj Radnih grupa čiji je cilj promicanje harmonizacije i standardizacije laboratorijskih postupaka u svim fazama laboratorijskog rada.

Kao rezultat rada Radne grupe HDMBLM-a i HKMB-a za mjernu nesigurnost nastale su ove preporuke, a još je nekoliko dokumenata u pripremi te će uskoro biti dostupne svim članovima Društva.

U nadolazećem razdoblju najavljujemo:

- Preporuke za pripremu bolesnika za laboratorijsko testiranje
- Preporuke za postupanje s hemolitičnim, lipemičnim i ikteričnim uzorcima
- Preporuka za pleuralnu, perikardijalnu, peritonealnu, zglobnu, sjemenu tekućinu, znoj, dijalizat/dren, amnijsku tekućinu i BAL
- Preporuka za cerebrospinalnu tekućinu
- Preporuka za laboratorijsku dijagnostiku autoimunih bolesti
- Preporuke za koagulacijske pretrage
- Preporuke za pretrage uz bolesnika

HDMBLM

ISBN: 978-953-57778-5-4

Tisak i distribuciju ovog dokumenta omogućile su tvrtke Biomax d.o.o., Diahem d.o.o. i Biorad

