

02-2020/v.1.

Laboratorijska analiza ekstravaskularnih tjelesnih tekućina: Nacionalne preporuke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu. Dio II. – Zglobna tekućina

**Anja Jokić, Lara Milevoj Kopčinović,
Jelena Culej, Irena Kocijan, Marija Božović**

Zagreb, listopad 2020.

Naslov:

Laboratorijska analiza ekstravaskularnih tjelesnih tekućina: Nacionalne preporuke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu. Dio II. – Zglobna tekućina

Autori:

Anja Jokić, Lara Milevoj Kopčinović, Jelena Culej, Irena Kocijan, Marija Božović

Izdavač:

Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM)

Prijevod:

Anja Jokić, Lara Milevoj Kopčinović, Nora Nikolac Gabaj, Jelena Culej, Irena Kocijan, Milena Njegovan, Alen Vrtarić, Ivona Herceg

Ovaj dokument je prijevod članka objavljenog u časopisu Biochemia Medica: Laboratory testing of extravascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part II – Synovial fluid. (Zagreb) 2020;30(3):030502.

Korektura:

Lara Milevoj Kopčinović, Anja Jokić

Grafičko oblikovanje:

Maja Mravec, Braće Radića 107, Mracilin

ISBN: 978-953-96611-3-5

Laboratorijska analiza ekstravaskularnih tjelesnih tekućina: Nacionalne preporuke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu. Dio II. – Zglobna tekućina

Anja Jokić

Odjel za medicinsku biokemiju,
hematologiju i koagulaciju s
citologijom, Klinika za infektivne
bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Lara Milevoj Kopčinović

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

Jelena Culej

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

Irena Kocijan

Medicinsko-biokemijski laboratorij,
Opća bolnica Varaždin, Varaždin

Marija Božović

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

Zagreb, listopad 2020.

SADRŽAJ

UVOD	4
1. ZGLOBNA TEKUĆINA	4
2. PREDANALITIČKA FAZA	5
2.1 Priprema bolesnika	5
2.2 Uputnica	5
2.3 Identifikacija bolesnika i uzorka	5
2.4 Uzorkovanje i rukovanje uzorcima zglobne tekućine	6
2.5 Procjena kvalitete uzorka	7
3. VALIDACIJA METODA I KONTROLA KVALITETE U ANALIZI ZGLOBNE TEKUĆINE	7
4. ANALITIČKA FAZA	8
4.1 Makroskopski pregled	8
4.1.1 Volumen zglobne tekućine	8
4.1.2 Izgled zglobne tekućine	8
4.1.3 Viskoznost zglobne tekućine	9
4.1.4 Mucinski test	10
4.2 Biokemijska analiza zglobne tekućine	10
4.2.1 Glukoza u zglobnoj tekućini	10
4.2.2 Laktat u zglobnoj tekućini	11
4.2.3 Mokraćna kiselina u zglobnoj tekućini	11
4.2.4 Ukupni proteini u zglobnoj tekućini	11
4.2.5 Reumatoidni faktor u zglobnoj tekućini	12
4.2.6 C-reaktivni protein u zglobnoj tekućini	12
4.2.7 Laktat-dehidrogenaza u zglobnoj tekućini	12
4.3 Broj stanica i mikroskopska analiza zglobne tekućine	13
4.3.1 Ukupni i diferencijalni broj stanica u zglobnoj tekućini	13
4.3.2 Kristali zglobne tekućine	14
5. POSLIJEANALITIČKA FAZA	16
LITERATURA	18
DODATCI	20
Dodatak 1. – Komentari pristigli tijekom javne rasprave radne verzije dokumenta Laboratorijska analiza ekstravaskularnih tjelesnih tekućina: Nacionalne preporuke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu. Dio II. – Zglobna tekućina.	20

SAŽETAK

Bolesti zglobova su poremećaji često progresivne i bolne prirode koji utječu na kvalitetu života bolesnika. U pojedinim slučajevima zahtijevaju brzu dijagnozu kako bi se hitno započelo s liječenjem. Laboratorijska analiza zglobne (sinovijalne) tekućine važan je dio dijagnostičke obrade bolesnika s bolestima zglobova. Ona može pružiti informacije korisne za postavljanje dijagnoze, praćenje i liječenje bolesnika, u svrhu poboljšanja zdravlja i kvalitete života bolesnika.

S obzirom na to da se analiza zglobne tekućine rijetko provodi u hrvatskim medicinsko-biokemijskim laboratorijima, postupci za laboratorijsku obradu zglobne tekućine su slabo harmonizirani. Ovaj dokument predstavlja drugu u nizu preporuka pripremljenu od strane članova

Radne grupe za ekstravaskularne tjelesne uzorke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu. Preporuke opisuju predanalitičku, analitičku i poslijeanalitičku fazu te klinički značaj testova koji se koriste u laboratorijskoj analizi zglobne tekućine, s ciljem poboljšanja njezine vrijednosti u dijagnostici bolesti zglobova i postizanja harmonizacije na nacionalnoj razini. Namijenjene su laboratorijskim djelatnicima te ostalim zdravstvenim djelatnicima koji sudjeluju u prikupljanju i analizi zglobne tekućine.

Ključne riječi: preporuke; zglobna tekućina; analiza kristala; osteoartritis, giht

UVOD

Kronična reumatska stanja obuhvaćaju više od 150 različitih bolesti (uključujući i bolesti zglobova) koje su često progresivne i bolne prirode. Među vodećim su uzrocima pobola i invaliditeta u cijelom svijetu i predstavljaju veliko opterećenje za zdravstveni sustav (1).

Promjene u sastavu i volumenu zglobne (sinovijalne) tekućine često prate bolesti zglobova. Laboratorijska analiza zglobne tekućine može pomoći u diferencijalnoj dijagnostici reumatskih stanja kod kojih dolazi do nakupljanja izljeva u zglobovima. Indikacije za laboratorijsku analizu zglobne tekućine su: upale zglobova poznate ili nepoznate etiologije, sumnja na akutnu infekciju zglobova uzrokovanu prisutnošću proteze te identifikacija uzročnika infekcije mikrobiološkim analizama, dijagnostika artritisa izazvanog kristalima itd. Najvažnija klinička primjena laboratorijske analize zglobne tekućine je razlikovanje neupalnih od upalnih izljeva u zglobove. Nadalje, laboratorijska analiza zglobne tekućine je klinički značajna kod akutnog artritisa, posebno za dijagnozu septičkog artritisa i artritisa izazvanog nakupljanjem kristala, kao i gihta u interkriticnom razdoblju. Laboratorijska analiza zglobne tekućine može pružiti vrijedne informacije u postavljanju dijagnoze reumatskog poremećaja, biti dio praćenja i liječenja bolesnika u svrhu poboljšanja njegova zdravlja i kvalitete života (2-5).

Radna grupa za ekstravaskularne tjelesne uzorke (RG ETU) Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM) provela je opsežno istraživanje s ciljem utvrđivanja kritičnih segmenata u predanalitičkoj, analitičkoj i poslijeanalitičkoj fazi analize ekstravaskularnih tjelesnih tekućina u Hrvatskoj. Rezultati su pokazali da se laboratorijska analiza zglobne tekućine rijetko provodi u hrvatskim medicinsko-biokemijskim labora-

torijima. Postupci koji se koriste za analizu drugih ekstravaskularnih tjelesnih tekućina nisu harmonizirani, pa se isto može očekivati i za postupke koji se primjenjuju za analizu zglobne tekućine (6). Rezultati nacionalne ankete, u kombinaciji s pregledom i kritičkom procjenom svih dostupnih znanstvenih dokaza, poslužili su za oblikovanje ovog dokumenta.

Ovo je druga u nizu preporuka pripremljenih od strane članova RG ETU (7). Osvrće se na predanalitičku, analitičku i poslijeanalitičku fazu te klinički značaj laboratorijskih pretraga koje se koriste u analizi zglobne tekućine, a cilj joj je unaprijediti vrijednost laboratorijske analize zglobne tekućine u dijagnostici poremećaja zglobova i pomoći u postizanju nacionalne harmonizacije postupaka za analizu zglobne tekućine. Krajnji je cilj povećati sigurnost bolesnika i poboljšati ishode liječenja.

Preporuke su namijenjene laboratorijskim djelatnicima te svim zdravstvenim djelatnicima uključenima u prikupljanje i analizu zglobne tekućine. Podijeljena je na poglavlja koja se odnose na predanalitičku, analitičku i poslijeanalitičku fazu laboratorijske analize zglobne tekućine. Specifične preporuke istaknute su u uokvirenom tekstu na početku svakog poglavlja, nakon čega slijedi tekst s pojašnjenjima i podacima iz relevantne literature. Slično kao u preporukama RG ETU za laboratorijsku analizu seroznih tekućina, citološke i mikrobiološke pretrage su izvan područja primjene ovog dokumenta s obzirom na to da se ne izvode u hrvatskim medicinsko-biokemijskim laboratorijima (7).

1. ZGLOBNA TEKUĆINA

Pokretni (pravi ili diartrotski) zglobovi smješteni su u zglobnim (sinovijalnim) šupljinama. Zglobne šupljine su ispunjene viskoznom

zglobnom tekućinom koja nastaje ultrafiltracijom plazme kroz sinovijalnu membranu (i pripadajuće susjedne kapilare) i sekrecijom hijaluronske kiseline iz sinoviocita. Koncentracije glukoze i mokraćne kiseline u zglobnoj tekućini odgovaraju koncentracijama u plazmi, dok je koncentracija proteina znatno niža u usporedbi s koncentracijama proteina u plazmi. Zglobna tekućina sadrži i velike količine lokalno sintetizirane hijaluronske kiseline koja doprinosi njenoj viskoznosti. Glavne funkcije zglobne tekućine su ublažavanje trenja između zglobova i olakšavanje njihovog kretanja, opskrba metabolički aktivne i krvožiljem siromašne hrskavice hranjivim tvarima i uklanjanje otpadnih metabolita.

Fiziološki se u zglobnoj šupljini nalaze samo mali volumeni tekućine (do 3,5 mL). Infekcije, upale, metabolički poremećaji, traume, starija životna dob itd., povezani su s nakupljanjem tekućine u zglobnoj šupljini. Laboratorijska analiza zglobne tekućine može pomoći u dijagnozi i klasifikaciji poremećaja koji zahvaćaju sinovijalnu membranu (tzv. artritis). Pretrage zglobne tekućine od najvećeg kliničkog značaja su prepoznavanje kristala u zglobnoj tekućini kod sinovitisa uzrokovanih kristalima (giht i/ili pseudogiht) te ukupan i diferencijalni broj stanica za potvrdu upalnih (septičkih) artropatija. Ostale biokemijske pretrage nisu specifične niti osjetljive, ali mogu pružiti korisne informacije i suziti diferencijalnu dijagnozu poremećaja koji mogu zahvatiti zglob. Temeljem rezultata laboratorijskih pretraga zglobne tekućine, anamneze i fizikalnog pregleda bolesnika, poremećaji zglobova se mogu podijeliti u četiri skupine: neupalni, upalni, septički i hemoragični (2,8-12). U Tablici 1 prikazani su rezultati laboratorijskih analiza povezani s prethodno navedenim poremećajima zglobova (2,8,10-13).

2. PREDANALITIČKA FAZA

2.1 Priprema bolesnika

Prije uzorkovanja zglobne tekućine (artrocenteze) nije potrebna posebna priprema bolesnika. Ako se u uzorku zglobne tekućine određuje glukoza, prije uzorkovanja pacijent bi trebao biti natašte barem 6 sati (11).

Budući da je koncentracija tvari u zglobnoj tekućini odraz koncentracije tvari u plazmi, preporučeno vrijeme gladovanja je nužno kako bi se uravnotežile koncentracije u plazmi i zglobnoj tekućini te na taj način dobili pouzdani rezultati analize (8,11).

2.2 Uputnica

Uputnica za analizu zglobne tekućine treba biti u skladu s akreditacijskim zahtjevima i zahtjevima dobre laboratorijske prakse. Treba sadržavati ime i prezime bolesnika, spol, datum rođenja i jedinstveni identifikator (npr. matični broj osiguranika), datum i vrijeme uzorkovanja, mjesto uzorkovanja (bolnički odjel), identifikaciju liječnika koji je zatražio pretrage i njegov kontakt te identifikaciju zdravstvenog osoblja koje je izvršilo uzorkovanje. Dijagnoza i tražene pretrage trebaju biti jasno naznačene. Ako se uzorak treba hitno obraditi, to treba jasno naznačiti na zahtjevu (14).

2.3 Identifikacija bolesnika i uzorka

Uzorci trebaju biti obilježeni u prisutnosti bolesnika, s najmanje dva jedinstvena identifikatora (npr. ime i prezime, datum rođenja), mjestom (odjel), datumom i vremenom uzorkovanja i anatomskim mjestom uzorkovanja (npr. lijevo koljeno, desni lakat) (15,16).

Neispravno označene (ili neobilježene) spremnike s uzorcima ne treba prihvatiti za analizu (15). Neprihvatanje uzorka treba se dokumentirati u laboratoriju i navesti na nalazu bolesnika.

2.4 Uzorkovanje i rukovanje uzorcima zglobne tekućine

Spremnici za uzorkovanje i postupci za rukovanje uzorcima (tj. transport i obradu uzorka) trebaju biti uvjetovani analizama koje se traže i odražavati odgovarajuće postupke korištene za validiranu (standardnu) vrstu uzorka (11). Preporučeni volumen uzorka zglobne tekućine po spremniku je 3-5 mL. Uzorak zglobne tekućine za biokemijske analize treba uzorkovati u spremnike bez antikoagulansa (spremnici s crvenim čepom). Alternativno, za biokemijske su analize prihvatljivi i spremnici bez aditiva (spremnici s bijelim čepom).

Uzorke zglobne tekućine za određivanje ukupnog i diferencijalnog broja stanica, viskoznosti i analizu kristala treba uzorkovati u spremnike s tekućom etilen-diamintetraoctenom kiselinom (EDTA) (spremnici s ljubičastim čepom). Alternativno su za tu svrhu prihvatljivi i spremnici bijelog čepa bez aditiva (15-17).

Uzorci zglobne tekućine trebaju se dopremiti u laboratorij na sobnoj temperaturi odmah nakon uzorkovanja, odnosno unutar jednog sata kako bi se spriječila razgradnja stanica i promjene biokemijskih parametara. Uzorak zglobne tekućine prethodno pohranjen u hladnjaku nije prikladan za analizu kristala jer hlađenjem može doći do taloženja istih *in vitro*. Ako je potrebno za interpretaciju rezultata, uzorak seruma treba uzorkovati istovremeno s postupkom artrocenteze (8,10,11,15).

Zglobna se tekućina uzorkuje artrocentezom (tj. aspiracija iglom iz sinovijalne šupljine u aseptičkim uvjetima), a provodi se u dijagnostičke i terapijske svrhe (11). Taj se postupak

obavlja izvan laboratorija, a koordinira ga i provodi za to obučeno kliničko osoblje. S obzirom na to da nepravilne tehnike uzorkovanja mogu ozbiljno utjecati na rezultate analiza, potrebno je standardizirati postupak uzorkovanja zglobne tekućine (8,15,18). Aspiracije koje se ne provode sukladno standardiziranim postupcima povećavaju rizik od oštećenja krvnih žila, što može rezultirati hemoliziranim uzorkom zglobne tekućine (19). Nadalje, kliničko osoblje koje izvodi uzorkovanje zglobne tekućine treba obavijestiti ukoliko bolesnik uzima neke lijekove. Dostupni literaturni podaci ukazuju na to da se artrocenteza može sigurno provoditi i kod bolesnika koji uzimaju varfarin i nove oralne antikoagulanse bez promjena u režimu antikoagulacijske terapije (20,21).

Odmah nakon uzorkovanja alikvot zglobne tekućine treba prenijeti u odgovarajući spremnik. Ako se koriste spremnici koji sadrže antikoagulans, potrebno ih je lagano promiješati u skladu s uputama proizvođača kako bi se osiguralo miješanje antikoagulansa i uzorka zglobne tekućine. Ti se postupci trebaju provesti na mjestu uzorkovanja, a prije transporta u laboratorij (15).

Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. *Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI) preporučuje sljedeći redoslijed uzorkovanja: prvi alikvot uzorka zglobne tekućine treba biti namijenjen biokemijskoj analizi, drugi za mikroskopska ispitivanja (ukupan i diferencijalni broj stanica, identifikacija kristala), dok treći alikvot treba biti namijenjen mikrobiološkoj analizi (2,8,15). Ako su za uzorkovanje korišteni spremnici bez antikoagulansa, potrebno je provjeriti jesu li u uzorku prisutni ugrušci (normalni uzorak zglobne tekućine ne sadrži fibrinogen, stoga se ne grušaju). Nakon završetka procesa zgrušavanja uzorka i centrifugiranja 10 minuta na 1000-3000 okretaja po minuti (okr/min), iz supernatanta se izvode biokemijske analize (9,10,15,19).

Epruvete koje sadrže oksalat, litijev heparin ili liofilizirani oblik EDTA se ne preporučuju, jer mogu stvarati čestice slične kristalima koje se mogu pogrešno svrstati u kristale natrijevog monourata ili kalcijevog oksalata, što može dovesti do lažno pozitivnih rezultata (2,10,15,19).

Volumen zglobnog izljeva se mijenja ovisno o poremećaju i zglobu koji je zahvaćen. Često tijekom postupka uzorkovanja nije moguće dobiti preporučeni volumen zglobne tekućine, a volumeni manji od 1 mL uzorkovani u spremnike s tekućim antikoagulansom mogu rezultirati uništenjem staničnih komponenti. Međutim, laboratorij ne treba odbiti male volumene zglobne tekućine sakupljene u obične epruvete (bez antikoagulansa) jer je mikroskopsku analizu (npr. ukupan i diferencijalni broj stanica) i identifikaciju kristala moguće provesti iz nekoliko kapi uzorka. Ako preporučeni volumen uzorka nije dostupan, liječnik u suradnji s laboratorijskim djelatnicima (koji potvrđuju dostatnost volumena uzorka za tražene analize) treba odrediti prioritet analiza koje će se izvršiti, a sukladno uputnoj dijagnozi (7,19).

Uzorci zglobne tekućine dostavljeni u laboratorij u velikim štrcaljkama u pravilu nisu prihvatljivi, posebno s obzirom na moguće zgrušavanje uzorka zglobne tekućine (15). Praksa dostavljanja uzoraka zglobne tekućine u laboratorij u štrcaljkama za aspiraciju (posebno u onima s iglama) predstavlja potencijalnu biološku opasnost i treba je izbjegavati. Međutim, uzimajući u obzir osobitosti ove vrste uzorka i samog postupka uzorkovanja, uzorak zglobne tekućine ne smije biti odbijen od strane laboratorija samo temeljem neadekvatnog spremnika ili neadekvatnog vremena dostave u laboratorij. U laboratoriju treba uspostaviti i slijediti kriterije za neprihvatanje uzoraka, a neprihvatanje uzoraka zglobne tekućine treba biti dokumentirano i navedeno na nalazu (8,15,19).

2.5 Procjena kvalitete uzorka

Kvalitetu uzorka treba procijeniti vizualnim pregledom prije analize kako bi se izbjegli kvarovi uređaja i/ili pogreške u mjerenju. Zgrušani uzorci utječu na točnost rezultata ukupnog broja stanica i nisu prikladni za ovu specifičnu analizu. Neodgovarajuću kvalitetu uzorka potrebno je dokumentirati na nalazu (11,15).

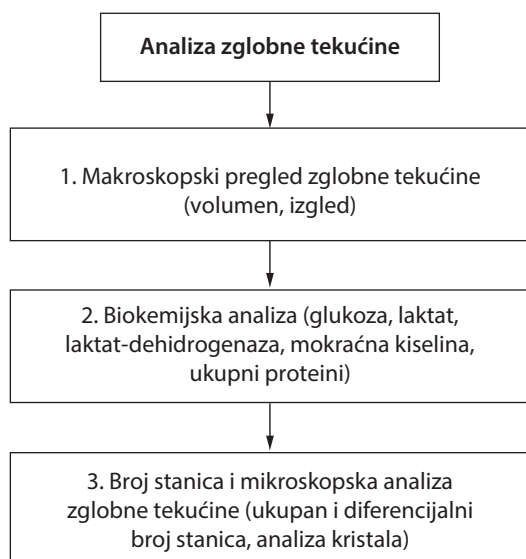
Zbog svoje visoke molekularne mase fibrinogen ne prolazi kroz sinovijalnu membranu. Prisutnost fibrinogena u zglobnoj tekućini uzrokovat će grušanje uzorka, a može ukazivati na traumatsku punkciju ili patološki proces. Kako bi se spriječilo grušanje uzorka zglobne tekućine, potrebno ga je uzorkovati u epruvete koje sadrže tekuću EDTA (8,11).

3. VALIDACIJA METODA I KONTROLA KVALITETE U ANALIZI ZGLOBNE TEKUĆINE

Pregled specifikacija proizvođača za metode koje se koriste u analizi zglobne tekućine treba prethoditi određivanju biokemijskih parametara iz uzorka zglobne tekućine. Ukoliko proizvođač nije naveo specifikacije za analizu zglobne tekućine, potrebno je provesti analitičku validaciju metoda. Analitička validacija mora biti popraćena prikladnom dokumentacijom. Preporuke za validaciju metoda, kao i za unutarnju kontrolu i vanjsku procjenu kvalitete rada kod analize ekstravaskularnih tjelesnih tekućina dostupne su u prvim preporukama RG ETU te se trebaju primijeniti u analizi zglobne tekućine (7,15).

4. Analitička faza

Laboratorijska analiza zglobne tekućine obuhvaća makroskopski pregled (volumen, izgled), određivanje specifičnih biokemijskih pretraga i mikroskopski pregled (Slika 1).



SLIKA 1. Algoritam za laboratorijsku analizu zglobne tekućine.

4.1 Makroskopski pregled

4.1.1 Volumen zglobne tekućine

Kliničko osoblje koje je provelo uzorkovanje treba, odmah po artrocentezi, na uputnici zabilježiti ukupan volumen zglobne tekućine koji je uzorkovan. Ukupni se volumen zglobne tekućine treba navesti na laboratorijskom nalazu (10,19,22).

Abnormalnim se volumenom smatra nakupljanje više od 3,5 mL zglobne tekućine, a ukazuje na prisutnost intraartikularnog poremećaja različite etiologije (npr. upalne prirode). Međutim, i mali volumeni zglobne tekućine ne isključuju moguću prisutnost patoloških poremećaja zgloba. Prisutnost čestica sličnih inklu-

zijskim tjelešcima ili fibrina može otežati uzorkovanje, što može dovesti do lažno smanjenog volumena zglobne tekućine (10,11,19,22).

4.1.2 Izgled zglobne tekućine

Izgled zglobne tekućine (boju i zamućenost) treba procijeniti vizualno, nakon primitka uzorka i prije centrifugiranja (11). Izgled zglobne tekućine treba biti naveden na nalazu. Iako se ne smatra specifičnom pretragom, izgled može pružiti korisne dijagnostičke informacije o prisutnosti upale zgloba ili hemartrozi. Normalna zglobna tekućina je bezbojna (žućkasta) i bistra (5,8,19).

Izgled zglobne tekućine je osnovna pretraga u laboratorijskoj analizi zglobne tekućine. Može ukazivati na različite poremećaje kao i na traumatsku punkciju. Ako je zglobna tekućina crveno-smečkaste boje, a obojenje nejednoliko raspodijeljeno u uzorku ili se u uzorku primijećuje krvavi trag, treba posumnjati na traumatsku punkciju (2,8,10,11,19). Izgled uzorka zglobne tekućine može biti promijenjen u prisutnosti povećanog broja leukocita ili eritrocita, sinoviocita, mnogo kristala natrijevog monourata, fibrina, staničnog debrija, lipida (primjerice u slučaju nekroze masnog tkiva), hiloznih kapljica itd. (8,11,19). U zglobnoj tekućini se mogu naći i agregati bijele boje prisutni na površini uzorka, koji svojim izgledom podsjećaju na zrna riže (tzv. "rižine čestice"). Te su čestice sastavljene od kolagena prekrivenog fibrinom opnom, a nastaju kod reumatoidnog artritisa kao posljedica degeneracije zgloba. Ohronotske krhotine mogu također biti prisutne u uzorcima zglobne tekućine. One nalikuju zrcima papra, a predstavljaju pigmentirane fragmente hrskavice nastale u slučaju ohronotske artropatije ili prisutnosti metalnih i plastičnih proteza (8,11,19). Makroskopske karakteristike zglobne tekućine u zdravlju i različitim poremećajima zgloba prikazane su u Tablici 1.

TABLICA 1. Klasifikacija poremećaja zglobova sukladno laboratorijskoj analizi zglobne tekućine

Parametar	Normalna zglobna tekućina	Neupalna zglobna tekućina	Upalna zglobna tekućina	Septička zglobna tekućina	Hemoragična zglobna tekućina
Volumen, mL	< 3,5	> 3,5	> 3,5	> 3,5	> 3,5
Izgled (boja, zamućenost)	Bezbojan do svijetložut; bistar	Svijetložut do žut; bistar do lagano zamućen	Žuto-bijel, siv; zamućen, izrazito zamućen, mliječan	Bijel, siv, žuto-zelenkast; zamućen, purulentan	Crveno-smeđ, ksantokroman; zamućen
Broj leukocita, $\times 10^6/L$	< 200	20 - 2000	2000 – 50 000	> 50 000	Isti kao u krvi
Neutrofilni granulociti, %	< 25	< 25	> 50	> 75 (> 90)	Isti kao u krvi
Razlika u koncentraciji glukoze serum – zglobna tekućina (mmol/L)	$\leq 0,6$	< 1,1	> 1,1 (do 4,4)	> 2,2 (do 5,6)	< 1,1
Kristali	Nisu prisutni	Moguć nalaz kalcijeva pirofosfata i hidroksiapatita	Igličasti natrijev monourat monohidrat (giht); romboidni kalcijev pirofosfat (pseudogiht)	Nisu prisutni	Nisu prisutni
Mogući poremećaji	Nisu prisutni	Osteoartritis, traumatski artritis, osteonekroza	Reumatoidni artritis, septički artritis, giht, pseudogiht, sistemski eritemski lupus	Bakterijska, gljivična, mikobakterijska infekcija	Trauma, hemoofilija, antikoagulacijska terapija, tumor, prisutnost proteze

Razlika u koncentraciji glukoze – razlika koncentracije glukoze u serumu i zglobnoj tekućini, kada se uzorci seruma uzorkuju istovremeno. Prilagođeno prema (2,8,10-13).

4.1.3 Viskoznost zglobne tekućine

Procjena viskoznosti zglobne tekućine je ograničenog kliničkog značaja i ne treba se provoditi rutinski (8).

Unatoč ograničenom kliničkom značaju, viskoznost zglobne tekućine se još uvijek određuje zbog isplativosti i jednostavnosti analize.

Stupanj viskoznosti zglobne tekućine procjenjuje se testom niti (kapi). Test niti može izvoditi kliničko osoblje i to prilikom prijenosa uzorka zglobne tekućine iz štrcaljke za uzorkovanje u odgovarajući spremnik. Alternativno, test niti se može izvoditi i u laboratoriju prije centrifugiranja, na način da se, koristeći zaštitne rukavice, jedna kapljica zglobne tekućine stavi između dva prsta, palca i kažiprsta. Polaganim odvajanjem jedne jagodice od druge (u suprotnom smjeru), prije pucanja, treba nastati

nit duga 5 cm. Dužina nastale niti < 3 cm (niska viskoznost) može ukazivati na prisutnost upalnog procesa u zglobu. Dužina nastale niti > 6 cm javlja se kod bolesnika sa septičnim artritisom. Iako se točna mjerenja viskoznosti zglobne tekućine mogu izvoditi koristeći viskozimetar, ta se metoda rijetko koristi zbog ograničenog kliničkog značaja same analize (11,19).

Fiziološki je viskoznost zglobne tekućine vrlo visoka i ovisi o količini polimeriziranog hijaluronata. Normalna zglobna tekućina ima koncentraciju hijaluronske kiseline od 3,0 - 3,5 g/L. Nakon 50-te godine života ta se koncentracija fiziološki smanjuje te u dobi od oko 80 godina ona iznosi oko 2,0 g/L. Nadalje, hijaluronat se može razgraditi (depimerizirati) djelovanjem enzima hijaluronidaze koji potječe iz neutrofilnih granulocita i bakterija prisutnih u upalnim poremećajima zglobova. Osim toga, kod nekih je

stanja sinteza hijaluronske kiseline iz sinoviocita inhibirana. Rezultat toga je smanjena (niska) viskoznost zglobne tekućine koja ukazuje na prisutnost upalnog procesa u zglobu. Koncentracija proteina u zglobnoj tekućini, kao i proteinski sastav, prisutnost stanica, temperatura i enzimi mogu utjecati na viskoznost zglobne tekućine (8,10,11,18,19,22,23).

4.1.4 Mucinski test

Iako je mucinskim testom (tzv. Rope-ovim testom) moguće neizravno odrediti viskoznost zglobne tekućine, ta se metoda smatra zastarjelom i ne treba se izvoditi rutinski (8).

Mucinski test zgrušavanja je kvalitativna metoda kojom se procjenjuje stupanj polimerizacije kompleksa hijaluronske kiseline i proteina (odnosno mucina) odgovornog za viskoznost zglobne tekućine. Pruža malo dijagnostičkih informacija, ali se u nekim laboratorijima još uvijek koristi zbog jednostavnosti izvedbe. Mucinski test može se izvoditi za razlikovanje zglobne tekućine od drugih tekućina nepoznatog porijekla (8,11,19).

4.2 Biokemijska analiza zglobne tekućine

Biokemijske i mikroskopske analize uzoraka zglobne tekućine treba izvoditi odmah po primitku uzorka, odnosno unutar dva sata od uzorkovanja kako bi se izbjegli nepouzdaniji rezultati. Prva epruveta uzorkovana bez aditiva treba se pregledati i provjeriti na prisutnost ugrušaka u uzorku. Nakon toga se uzorak centrifugira kako bi se uklonile stanične i druge komponente. Supernatant dobio nakon centrifugiranja koristi se za biokemijske analize. Izrazito viskozni uzorci zglobne tekućine prethodno analizi trebaju se obraditi otopinom hijaluronidaze kako bi se umanjila njihova viskoznost.

Biokemijske analize zglobne tekućine koje se smatraju klinički značajnima opisane su dalje u tekstu (10,11,15,23,24).

Sastav zglobne tekućine sličan je plazmi, iako su koncentracije analita u normalnoj zglobnoj tekućini uglavnom niže u usporedbi s odgovarajućim koncentracijama u krvi. Povišene koncentracije analita često su povezane s intraartikularnim promjenama i patološkim poremećajima.

Odgođena laboratorijska analiza zglobne tekućine može uzrokovati smanjenje broja prisutnih leukocita u uzorku, što je pogotovo izraženo u uzorcima s višim brojem leukocita. Nadalje, produžena pohrana uzorka nakon uzorkovanja (na sobnoj temperaturi ili u hladnjaku) može dovesti do lažnog nastajanja i/ili otapanja kristala, kao i do promjena njihovih optičkih značajki. Stoga, odgođena analiza zglobne tekućine može dovesti do pogrešne dijagnoze poremećaja zgloba koji je uzrokovao njeno nakupljanje (10,23).

Za pripremu otopine hijaluronidaze dostupni su različiti postupci (primjerice 25 mg hijaluronidaze i 1 mL zglobne tekućine inkubiraju se 5 minuta na 37 °C, ili se 0,5 mg liofilizirane hijaluronidaze inkubira s 1 mL zglobne tekućine 15 minuta na sobnoj temperaturi) (19,25). Laboratorij može unaprijed pripremiti čiste spremnike s pripremljenom otopinom hijaluronidaze i pohraniti ih u hladnjak ili ledenicu do upotrebe. Kod ovakvog postupka bitno je ne zaboraviti uzeti u obzir faktor razrijeđenja otopine hijaluronidaze. Svaki pojedini laboratorij treba odabrati najprikladniji postupak za rutinsku primjenu.

4.2.1 Glukoza u zglobnoj tekućini

Rezultati određivanja koncentracije glukoze u zglobnoj tekućini trebaju se tumačiti uz rezultate istovremeno određivane koncentracije

cije glukoze u serumu. Standardni (serumski) postupci trebaju se primijeniti za mjerenje koncentracije glukoze u zglobnoj tekućini. Koncentraciju glukoze u zglobnoj tekućini treba određivati unutar sat vremena od uzorkovanja kako bi se spriječile lažno snižene koncentracije glukoze uslijed glikolitičke aktivnosti leukocita u uzorku (8,10,11).

Istovremeno određivanje koncentracije glukoze u serumu i zglobnoj tekućini omogućava pouzdanije tumačenje koncentracija glukoze iz uzorka zglobne tekućine. Kod bolesnika koji su natašte, koncentracije glukoze u serumu i zglobnoj tekućini su podjednake, a razlika u koncentraciji između seruma i zglobne tekućine iznosi $\leq 0,6$ mmol/L. Suprotno tome, kod bolesnika koji nisu natašte, ta je razlika $> 0,6$ mmol/L. Neupalni i hemoragijski poremećaji koji zahvaćaju zglob obilježeni su razlikom u koncentraciji glukoze između seruma i zglobne tekućine $< 1,1$ mmol/L (Tablica 1). U upalnim, kristalima uzrokovanim i infektivnim poremećajima zglobova, razlike u koncentraciji glukoze između seruma i zglobne tekućine redom iznose do 2,2 mmol/L, 4,4 mmol/L i 1,1 - 5,6 mmol/L. Prema Hrvatskoj komori medicinskih biokemičara (HKMB), referentni interval za glukozu u uzorku zglobne tekućine iznosi 3,3 - 5,3 mmol/L (8,11,15,26).

4.2.2 Laktat u zglobnoj tekućini

Dijagnostička vrijednost određivanja koncentracije laktata u zglobnoj tekućini nije jasna, stoga se laktat ne treba određivati rutinski. Koncentracija laktata u zglobnoj tekućini može se određivati u slučaju sumnje na bakterijski (septični) artritis (8,11,15).

Određivanje koncentracije laktata u zglobnoj tekućini korisno je u dijagnostici septičnog artritisa, posebice u slučajevima kada su rezultati bakterioloških kultura negativni. Referentni in-

terval za laktat u uzorku zglobne tekućine je 1,0 - 1,8 mmol/L. Međutim, koncentracije laktata rastu s težinom upale te mogu dosegnuti vrijednost i do 13,5 mmol/L u uzorcima zglobne tekućine čije su bakteriološke kulture pozitivne. Koncentracije laktata veće od 9,0 mmol/L upućuju na dijagnozu bakterijskog artritisa te iziskuju brzu primjenu odgovarajuće terapije (8,11,15,26).

4.2.3 Mokraćna kiselina u zglobnoj tekućini

Mokraćna kiselina u zglobnoj tekućini treba se određivati kod sumnje na prisutnost gihta kod pacijenata kod kojih nema porasta koncentracije mokraćne kiseline u plazmi, ako nisu nađeni kristali urata prilikom mikroskopske analize zglobne tekućine ili u laboratorijima koji nemaju potrebnu opremu za analizu kristala natrijevog monourata (8,11,15).

Dijagnoza gihta zasniva se na simptomima i određivanju koncentracije mokraćne kiseline u plazmi, a potvrđuje se nalazom kristala natrijeva monourata u zglobnoj tekućini. Određivanje koncentracije mokraćne kiseline u uzorcima zglobne tekućine dodatna je pomoć u postavljanju dijagnoze gihta i treba se izvoditi standardnim laboratorijskim metodama. Budući da koncentracije mokraćne kiseline u zglobnoj tekućini odgovaraju koncentracijama u serumu, obično se prate mjerenjima u serumu (8,11,15).

4.2.4 Ukupni proteini u zglobnoj tekućini

Koncentracije ukupnih proteina trebaju se rutinski određivati u zglobnoj tekućini koristeći standardne (serumske) laboratorijske metode. Referentni interval za ukupne proteine u zglobnoj tekućini iznosi 11 - 22 g/L. Povišena koncentracija ukupnih proteina nespecifični je pokazatelj prisutnosti upalnog poremećaja u zglobu te ima ograničenu vrijednost u razlikovanju poremećaja koji zahvaćaju zglob i u praćenju liječenja (11,25-27).

Premda su svi proteini plazme zastupljeni i u zglobnoj tekućini, proteini visoke molekularne mase (npr. α_2 -makroglobulin, β_2 -makroglobulin i fibrinogen) su u zglobnoj tekućini prisutni u vrlo niskim koncentracijama ili ih uopće nema. Koncentracije ukupnih proteina u normalnoj zglobnoj tekućini iznose 1/3 koncentracije proteina u plazmi. Povišene koncentracije proteina u zglobnoj tekućini posljedica su povećane propusnosti sinovijalne membrane ili povećane sinteze u zglobnoj šupljini. Albumini predstavljaju glavnu proteinsku frakciju u s koncentracijama oko 12 g/L. Poremećaji kao ankilozantni spondilitis, artritis, artropatije koje nastaju kao posljedica Crohnove bolesti, gihta, psorijaze, ulceroznog kolitisa itd., praćeni su povišenim koncentracijama ukupnih proteina u zglobnoj tekućini (8,10,11,26,27).

4.2.5 Reumatoidni faktor u zglobnoj tekućini

Reumatoidni faktor (RF) ne treba rutinski određivati u laboratorijskoj analizi zglobne tekućine. Može se određivati kao potvrdna analiza u slučajevima kada se reumatoidni artritis ne može definitivno dijagnosticirati koristeći standardne (serumske) analize (10,28-30).

Reumatoidni faktor u zglobnoj tekućini prisutan je kod 60% bolesnika s reumatoidnim artritisom u nešto nižim koncentracijama u odnosu na one u serumu (≤ 14 IU/mL). Općenito se smatra da određivanje RF-a u zglobnoj tekućini kod reumatoidnog artritisa nije dijagnostički korisno s obzirom na to da pozitivan RF može jednostavno odražavati koncentracije u serumu i može biti posljedica drugih kroničnih upalnih poremećaja (19,28).

4.2.6 C-reaktivni protein u zglobnoj tekućini

Za procjenu upale zgloba ne treba rutinski određivati C-reaktivni protein (CRP) u zglobnoj tekućini. Međutim, CRP u zglobnoj tekućini pokazuje visoku osjetljivost i specifičnost za dijagnozu periprostetičke infekcije zgloba i može se određivati kod bolesnika s ugrađenim zglobnim protezama za koje se sumnja na periprostetičku infekciju zgloba (10,31).

Danas se uporedo s određivanjem CRP u zglobnoj tekućini za dijagnozu periprostetičke infekcije zgloba može određivati i humani alfa-defenzin-1, 2 i 3. Alfa-defenzin ima visoku dijagnostičku osjetljivost i specifičnost kod sumnje na periprostetičku infekciju zgloba, posebno nakon kompletne artroplastike koljena i kuka. Korisnost alfa-defenzina dokazana je u isključivanju prisutnosti periprostetičke infekcije zgloba, a može se koristiti i kao potvrdni test za periprostetičku infekciju zgloba (32-35).

4.2.7 Laktat-dehidrogenaza u zglobnoj tekućini

Laktat-dehidrogenaza (LD) u zglobnoj tekućini je pokazatelj stupnja upale u zglobu i treba se određivati. Referentni interval za LD u zglobnoj tekućini je < 280 U/L (11,26).

Laktat-dehidrogenaza je enzim koji se najčešće određuje u zglobnoj tekućini. U normalnom uzorku zglobne tekućine, aktivnost LD je niža u odnosu na aktivnost u plazmi. Međutim, aktivnosti LD mogu biti povišene u zglobnoj tekućini unatoč normalnim aktivnostima prisutnim u plazmi. Vrijednosti LD od 400 - 700 U/L povezane su s umjerenim reumatoidnim artritisom, dok one veće od 750 U/L ukazuju na visoku upalnu aktivnost. Općenito, visoke aktivnosti LD (odnosno > 280 U/L) nalaze se u upalnim izljevima (npr. giht, infektivni artritis, reumatoidni artritis) (11,15,26).

4.3 Broj stanica i mikroskopska analiza zglobne tekućine

4.3.1 Ukupan i diferencijalni broj stanica u zglobnoj tekućini

Ukupan i diferencijalni broj stanica treba odrediti odmah po primitku uzorka zglobne tekućine (odnosno unutar jednog sata od uzorkovanja) koristeći automatske metode (odnosno analizatore s prikladnim postavkama za analizu ekstravaskularnih tjelesnih uzoraka). Alternativno, ukupan i diferencijalni broj stanica u zglobnoj tekućini može se odrediti ručnom metodom (svjetlosnom mikroskopijom). Normalni broj leukocita u zglobnoj tekućini je $< 200 \times 10^6/L$. Diferenciranje leukocita ručnom metodom treba napraviti u obojenom preparatu koristeći cito-centrifugiranje čime se omogućava identifikacija različitih vrsta stanica koje imaju dijagnostički značaj. Stanice koje prevladavaju u zglobnoj tekućini su limfociti, monociti i makrofagi, mali broj neutrofilnih granulocita i obložnih stanica sinovijalne membrane. Normalno se u zglobnoj tekućini nalazi $< 10\%$ polimorfonuklearnih leukocita (%PMN).

Iako ukupan i diferencijalni broj leukocita imaju ograničenu vrijednost u identifikaciji specifičnih poremećaja zgloba zbog značajnih intraindividualnih varijacija, u kliničkoj praksi je prihvaćeno da leukociti i %PMN umjereno koreliraju sa stupnjem upale u zglobu (3,5,8,10,11,18).

Ukupni i diferencijalni broj leukocita osnovne su pretrage za dijagnozu i razlikovanje različitih upalnih i neupalnih poremećaja zgloba. S obzirom na to da su vrijednosti ukupnih leukocita slične u različitim bolestima zglobova, za učinkovitije razlikovanje neupalnih, upalnih i infektivnih poremećaja u zglobovima obično se koristi njihova kombinacija s %PMN. Vrijed-

nosti %PMN $> 80\%$ su povezane s bakterijskim artritismom i gihtom, dok se povećane vrijednosti limfocita u diferencijalnoj slici često javljaju u ranim fazama RA. Nedostatak harmonizacije u određivanju ukupnog i diferencijalnog broja leukocita predstavlja jasno ograničenje u postavljanju jedinstvenih graničnih vrijednosti za dijagnozu različitih poremećaja u zglobovima. Prema Američkom udruženju za reumatizam, granične vrijednosti ukupnih leukocita i %PMN-a su kako slijedi:

- (a) normalna zglobna tekućina – leukociti $< 200 \times 10^6/L$, %PMN $< 25\%$;
- (b) neupalni poremećaj zglobne tekućine – leukociti $< 2000 \times 10^6/L$, %PMN $< 25\%$;
- (c) upalni poremećaj zglobne tekućine – leukociti $2000 - 50\,000 \times 10^6/L$, %PMN $> 50\%$;
- (d) infektivni poremećaj zglobne tekućine – leukociti $> 50\,000 \times 10^6/L$, %PMN $> 75\%$ (Tablica 1) (3,10,13,18).

Dostupni literaturni podaci ukazuju na to da protuupalni lijekovi, posebno nesteroidni protuupalni lijekovi, općenito ne utječu na ukupni broj leukocita u uzorcima zglobne tekućine, iako umanjuju funkciju leukocita (npr. sintezu proupalnih citokina) (36,37). Usprkos tome, podatak o uzimanju lijekova od strane bolesnika može se navesti na uputnici.

Prisutnost obložnih stanica sinovijalne membrane u uzorku zglobne tekućine nema klinički značaj. Abnormalne vrijednosti broja stanica ili prisutnost atipičnih vrsta stanica u zglobnoj tekućini (npr. plazma stanice, eozinofilni granulociti, stanice eritematoznog lupusa, maligne stanice) ukazuju na različite poremećaje prisutne u zglobu (8,11). Uzorci zglobne tekućine s prisutnim atipičnim stanicama trebaju se proslijediti na citološku analizu.

Ukupni i diferencijalni broj leukocita trebaju se odrediti unutar jednog sata od uzorkovanja kako bi se izbjeglo propadanje stanica. Među-

tim, pouzdani rezultati mogu se dobiti ako se uzorci zglobne tekućine pohrane na 2 - 8 °C u epruvetama koje sadrže tekuću EDTA (38,39). Nerazrijeđeni uzorak zglobne tekućine potrebno je dobro promiješati prije analize. Ako su uzorci zglobne tekućine jako замуćeni treba ih razrijediti fiziološkom otopinom. Zglobne tekućine upalne etiologije sklone su vidljivom zgrušavanju, što može utjecati na točnost rezultata broja stanica. Takve uzorke zglobne tekućine treba odmah analizirati ili uzorkovati u epruvete s odgovarajućim aditivima. Eritrociti imaju ograničeno dijagnostičko značenje u uzorcima zglobne tekućine. Veći broj eritrocita prisutnih u uzorku zglobne tekućine posljedica je hemoragičnih izljeva ili traumatske artrocenteze. Povećan broj eritrocita može interferirati kod određivanja ukupnog broja leukocita i njihove diferencijacije. Zbog toga, eritrocite treba selektivno lizirati razrjeđivanjem uzorka hipotoničnom fiziološkom otopinom (0,3%) (8,10,22,39).

Stanice u uzorku zglobne tekućine ručno se broje pomoću hemocitometra (Neubauerova ili Fuchs-Rosenthalova komorica). Zbog visoke viskoznosti uzorka zglobne tekućine, prethodno brojanju, stanice treba ostaviti neko vrijeme u komorici da se istalože. Ako je potrebno, viskoznost uzorka može se smanjiti razrjeđivanjem s hijaluronidaznim puferom, čime se omogućuje ravnomjernija raspodjela stanica u komorici za brojanje (8,10).

Za diferencijaciju stanica treba koristiti razmaz dobiven citocentrifugiranjem i sušenjem uzorka zglobne tekućine na zraku, i obojen prema May-Grünwald ili Wrightu. Morfologija leukocita se procjenjuje koristeći svjetlosnu mikroskopiju s velikim povećanjem pod imerzijom. Obično u neupalnim poremećajima prevladavaju mononuklearne stanice, dok polimorfonuklearne stanice prevladavaju u upalnim (12,26,39).

Iako se još uvijek smatra referentnom tehnikom za brojanje i diferencijaciju stanica, optič-

ka je mikroskopija tehnički zahtjevnija, male protočnosti uzoraka u jedinici vremena što rezultira produženim vremenom izdavanja nalaza (TAT), podložna je značajnim intra- i interindividualnim varijacijama te nije standardizirana. Suvremeni automatizirani hematološki analizatori prilagođeni su brojanju stanica u uzorcima zglobne tekućine i pružaju određene tehničke i kliničke prednosti. U usporedbi s ručnom metodom, automatizirano brojanje je pouzdanije i praktičnije, umanjuje TAT i omogućava dužu stabilnost stanica. Međutim, potrebno je spomenuti i ograničenja automatiziranih metoda, pogotovo nemogućnost otkrivanja ili ispravnog prepoznavanja malignih stanica i atipičnih leukocita, visoku nepreciznost (posebno u uzorcima s niskim brojem stanica), interferenciju nestaničnih elemenata (npr. masne kapljice, fragmenti hrskavice, kristali) koji mogu uzrokovati pseudoleukocitozu ili pseudoeozinofiliju, te prisutnost mogućeg učinka matriksa koji može utjecati na pravilnu aspiraciju uzorka. Stoga, nejasni rezultati dobiveni automatskom analizom, uzorci zglobne tekućine s niskim leukocitima, uzorci kod koji postoji sumnja na prisutnost malignih stanica ili sumnja na moguće interferencije, trebaju se provjeriti koristeći svjetlosnu mikroskopiju (3,5,7,8,13,40).

4.3.2 Kristali zglobne tekućine

Prisutnost kristala natrijeva monourata specifičan je nalaz kod artritisa uzrokovanog uratima (gihta), dok je prisutnost kristala kalcijeva pirofosfat-dihidrata povezana s hondrokalcinozom (pseudogihtom). Kristali u zglobnoj tekućini trebaju se analizirati koristeći metodu (direktne ili kompenzirane) polarizacijske svjetlosne mikroskopije. Mikroskopski preparati trebaju se pripremiti citocentrifugiranjem uzoraka zglobne tekućine čime se povećava osjetljivost prepoznavanja kristala (5,8,11,12,18).

Identifikacija kristala pomoću polarizacijske mikroskopije jedna je od najvažnijih analiza koje se izvode u zglobnoj tekućini. Smatra se zlatnim standardom za konačnu dijagnozu gihta i pseudogihta, posebno u atipičnim slučajevima. Kompenzirana polarizacijska mikroskopija je standardna metoda za identifikaciju kristala. Omogućava razlikovanje kristala u zglobnoj tekućini temeljem njihovog svojstva dvolomnosti (odnosno dvostruke refrakcije). Kristali zglobne tekućine lome polariziranu svjetlost u dvije okomite ravnine i, ovisno o molekularnoj strukturi, stvaraju karakterističnu boju pod kompenziranom polariziranom svjetlošću. Kompenzator razdvaja zraku svjetlosti na sporo- i brzovalne vibracije i stvara crvenu pozadinu. Kristali natrijevog monourata imaju izrazito negativnu dvolomnost i žute su boje ukoliko se poravnaju sa sporovalnim vibracijama, dok kristali kalcijevog pirofosfat-dihidrata imaju pozitivnu dvolomnost i plave su boje (10,41,42).

Iako se u zglobnoj tekućini mogu naći razne vrste kristala, dvije najčešće su kristali natrijeva monourata i kalcijeva pirofosfat-dihidrata. I ostali kristali (npr. kalcijev hidroksiapatit, kolesterol, kristali steroida) imaju patološko značenje u dijagnostici poremećaja odlaganja kristala u zglobovima (Tablica 2) (5,8,10,11,43).

Temperatura i promjene u pH mogu utjecati na stvaranje kristala i njihovu topljivost. Zato se njihova analiza treba izvoditi na sobnoj temperaturi i u što kraćem vremenu nakon artrocenteze (8,10,22). Ako analizu kristala natrijeva monourata i kalcijeva pirofosfat-dihidrata treba odgoditi, ili kristale naknadno analizirati u svrhu edukacije, uzorak zglobne tekućine se može pohraniti na sobnoj temperaturi (s ili bez EDTA) do 72 sata ili na 4 °C do 8 tjedana (5,18,24,43).

Citocentrifugiranje prethodno analizi kristala ima nekoliko prednosti: a) koncentrira komponente zglobne tekućine u jednom sloju što povećava osjetljivost i iskorištenje; b) pripremljeni preparati se mogu sačuvati za edukaciju, vježbu ili provjeru osposobljenosti osoblja; c) preparati se mogu mikroskopski pregledavati obojeni ili neobojeni (8,44,45). Međutim, citocentrifugiranje ima i nekoliko ograničenja: a) zahtjeva više vremena za pripremu preparata; b) zahtjeva posebnu opremu (citocentrifugu); c) u prisutnosti većeg broja stanica dodatno je otežana identifikacija kristala. Alternativno, u nedostatku citocentrifuge, za pripremu preparata za mikroskopsku analizu kristala može se koristiti centrifugiranje uzorka u uobičajenoj centrifugi i to 10 minuta na 700 okr/min (8,46).

Vlažni preparati za analizu kristala zglobne tekućine se pripremaju iz nativnih uzoraka. Jedna kap dobro promiješanog uzorka zglobne tekućine stavlja se na predmetnicu i pokriva pokrovnicom tako da uzorak potpuno popuni prostor ispod pokrovnice. Diferencijacija kristala u zglobnoj tekućini je zahtjevnija jer njihov broj može značajno varirati, morfološki su vrlo slični, mogu biti skriveni u fibrinu ili staničnom debriju i mogu biti pogrešno prepoznati kao artefakti. Zbog toga preparate treba analizirati laboratorijsko osoblje s iskustvom. Pregled preparata započinje pretraživanjem na malom povećanju (100x), a zatim se kristali identificiraju koristeći veliko povećanje (400x ili veće). Uzorak zglobne tekućine pozitivan na kristale mora sadržavati najmanje dva tipična oblika (primjerice igličastih kristala mononatrijevog urata) u svakom od 10 nasumično odabranih vidnih polja. Opis kristala mora uključivati opis dvolomnosti (jaka, slaba), oblika kristala (igličast, romboidan, četvrtast, bipiramidalan itd.), smještaja u odnosu na stanicu (unutar- ili izvanstanični) i količinu (broj kristala po vidnom polju velikog povećanja) (8,10,22,25, 40).

TABLICA 2. Kristali u zglobnoj tekućini kod različitih poremećaja

Vrsta kristala	Poremećaj u zglobu	Mikroskopska obilježja
Natrijev monourat	Uratni artritis (giht)	Fini, igličasti kristali izrazite dvolomnosti; smješteni ekstra- ili intracelularno (u leukocitima)
Kalcijev pirofosfat	Hondrokalciinoza (pseudogiht), degenerativni artritis, artritis koji prati metaboličke bolesti	Štapičasti, romboidni, kvadratni, slabe dvolomnosti (najbolje se vide svjetlosnom mikroskopijom)
Kolesterol	Kronični upalni poremećaji (RA)	Ravne, pravokutne ploče, ne pokazuju dvolomnost
Hidroksiapatit	Artropatije povezane s kristalima apatita	Sitni, igličasti kristali, ne pokazuju dvolomnost, prisutni u leukocitima i vidljivi samo elektronskom mikroskopijom
Kortikosteroidi	Nakon intraartikularne primjene (prisutni mjesecima)	Različitih oblika ovisno i vrsti kortikosteroida koji je primijenjen, slični natrijevom monouratu ili kalcijevom pirofosfatu

RA – reumatoidni artritis. Prilagođeno prema (8,10,11,22,24).

5. POSLIJEANALITIČKA FAZA

Laboratorijski nalaz analize zglobne tekućine treba sadržavati vrstu analizirane tekućine, rezultat određivanja, kao i referentni raspon i/ili granice odluke za svaki mjereni analit kako bi se olakšalo tumačenje nalaza i donošenje kliničke odluke. Osim toga, na nalazu treba navesti komentar kojim se navodi mogući utjecaj matriksa na točnost analize i potreba tumačenja rezultata u skladu s kliničkim simptomima (7,15). Ako metode koje se koriste u laboratoriju za analizu zglobne tekućine nisu validirane, ta se činjenica treba navesti na nalazu. Osim toga, prije izdavanja nalaza laboratorij treba kontaktirati kliničara koji je pretragu zatražio i objasniti mu čimbenike koji potencijalno mogu utjecati na korištenu metodu. Laboratoriji se potiču da dobivene rezultate analize zglobne tekućine javljaju i komentiraju s odgovornim kliničarom koji je pretrage zatražio. Na taj način doprinose pravovremenom postavljanju dijagnoze, liječenju bolesnika i mogu dati

savjet u slučaju dodatnih zahtjeva za analizom. Nalazi laboratorijske analize uzorka zglobne tekućine trebaju sadržavati standardizirane interpretativne komentare (7,15,47,48).

Rezultati biokemijskih analiza zglobne tekućine trebaju se izvještavati u istim mjernim jedinicama u kojima se izvještavaju rezultati za serum/plazmu. Rezultate istovremenih određivanja analita u serumu/plazmi i zglobne tekućine (npr. glukoze) treba izdavati na istom nalazu (15,48). Granice odluke i/ili referentni intervali klinički značajnih pretraga u laboratorijskoj analizi zglobne tekućine prikazani su u tekstu ovog dokumenta i treba ih implementirati na nalazu (Tablica 3). Također, treba se pridržavati preporučenih uvjeta pohrane, iako bi laboratoriji trebali validirati stabilnost analita koji se određuju u zglobnoj tekućini u vlastitom rutinskom okruženju (7,15).

TABLICA 3. Referentni intervali i granične vrijednosti klinički značajnih pretraga

Parametar	Normalna zglobna tekućina	Upalna zglobna tekućina	Septička zglobna tekućina
Glukoza (mmol/L)	3,3 – 5,3	1,1 – 3,1	1,1 – 1,7
Laktat (mmol/L)	1,0 – 1,8	Do 6,8	> 9,0
Mokraćna kiselina (μmol/L)	Isti kao u krvi	Isti kao u krvi	Isti kao u krvi
Ukupni proteini (g/L)	11 – 22	> 40	30 – 60
RF	Negativan	Pozitivan/negativan	Negativan
LD (U/L)	< 280	> 280 (do 750)	> 300
Leu (x10 ⁶ /L)	< 200	2000 – 50 000	50 000
%PMN	< 25	> 50	> 75
Kristali mononatrijeva urata	Negativni	Pozitivni	Negativni
Kristali kalcijeva pirofosfata	Negativni	Pozitivni	Negativni

RF – reumatoidni faktor. LD – laktat-dehidrogenaza. Leu – ukupni leukociti. PMN – polimorfonuklearni leukociti. Prilagođeno prema (2,8,10,12,13,15,19,26)

Nalaz treba sadržavati interpretativne komentare koji se odnose na predanalitičku i analitičku fazu analize zglobne tekućine. Ukoliko je dostupan, laboratorijski informacijski sustav može poslužiti za generiranje standardiziranih i jasnih komentara (7). Praksu izravnog komuniciranja i tumačenja rezultata s odgovornim kliničkim osobljem treba poticati.

Zahvala

Autori zahvaljuju prof. dr. sc. Nadi Vrkić na kritičkom čitanju teksta, vrijednim komentarima i prijedlozima prilikom izrade ovih preporuka.

LITERATURA

1. WHO. Chronic diseases and health promotion. Dostupno na: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>. Datum pristupa: 6. travnja 2018.
2. Sholter DE, Russell AS. Synovial fluid analysis. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/synovial-fluid-analysis>. Datum pristupa: 11. prosinca 2017.
3. Seghezzi M, Buoro S, Manenti B, Mecca T, Ferrari R, Zappala G, i sur. Optimization of cellular analysis of synovial fluids by optical microscopy and automated count using the Sysmex XN Body fluid mode. *Clin Chim Acta*. 2016;462:41-8.
4. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, i sur. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1-10.
5. Courtney P, Doherty M. Joint aspiration and injection and synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:161-92.
6. Kopcinovic LM, Vogrinc Z, Kocijan I, Culej J, Aralica M, Jokic A, et al. Laboratory testing of extravascular body fluids in Croatia: a survey of the Working group for extravascular body fluids of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochem Med (Zagreb)*. 2016;26:395-407.
7. Milevoj Kopcinovic L, Culej J, Jokic A, Bozovic M, Kocijan I. Laboratory testing of extravascular body fluids: National recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part I – Serous fluids. *Biochem Med (Zagreb)*. 2020;30:010502.
8. Swan A, Amer H, Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:493-8.
9. Brunzel NA, ur. *Fundamentals of urine and body fluid analysis*. 3rd ed. Elsevier Saunders: St. Louis, 2013.
10. King Strasinger S, Schaub Di Lorenzo M, ur. *Urinalysis and body fluids*. 5th ed. F. A. Davis Company: Philadelphia, 2008.
11. Mundt LA. Synovial fluid. In: Mundt LA, Shanahan K. ur. *Graff's textbook of urinalysis and body fluids*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. str.253-262.
12. El-Gabalavy HS. Synovial fluid analyses, synovial biopsy, and synovial pathology. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, ur. *Kelley's textbook of rheumatology*. GRAD: Elsevier Saunders, 2013. Dostupno na: http://peds.stanford.edu/Rotations/red_team/pdfs/lab/Kelley-Synovial%20Fluid%20Analyses,%20Synovial%20Biopsy,%20and%20Synovial%20Pathology.pdf. Datum pristupa: 15. ožujka 2016.
13. Fleming C, Russcher H, Lindemans J, de Jonge R. Clinical relevance and contemporary methods for counting blood cells in body fluids suspected on inflammatory disease. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:1689-1706.
14. Hrvatska komora medicinskih biokemičara (HKMB). Standardi dobre stručne prakse. Sadržaj uputnice. Dostupno na: <http://www.hkmb.hr/povjerenstva/strucna-pitanja.html>. Datum pristupa: 23. ožujka 2016.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Analysis of body fluids in clinical chemistry. Approved guideline. Document C49-A. CLSI, Wayne, PA, USA: 2007.
16. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Body fluid analysis for cellular composition: Approved guideline. CLSI document H56-A. CLSI, Wayne, USA, 2006.
17. Vrkic N, ur. *Zglobna tekućina*. U: Nikolac Gabaj N i sur. *Ekstravaskularni uzorci u laboratorijskoj medicini*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 137-46.
18. Lorenzini S, Morozzi G, Genco RL, Massenti MF, Ruggeri M, Scandone L, Tabacco F. Linee guida per l'analisi del liquido sinoviale: proposta. *RiMeL/IJLaM* 2008;4:8-15.
19. Thomas L. Synovial fluid. U: Thomas L, ur. *Clinical Laboratory Diagnostics*. 1st ed. Frankfurt am Main: TH-Books; 1998. str.1381-92.
20. Ahmed I, Gertner E. Safety of arthrocentesis and joint injection in patients receiving anticoagulation at therapeutic levels. *Am J Med*. 2012;125:265-9.
21. Yui JC, Preskill C, Greenlund LS. Arthrocentesis and joint injection in patients receiving direct oral anticoagulants. *Mayo Clin Proc*. 2017;92:1223-6.
22. Martínez-Castillo A, Núñez C, Cabiedes J. Synovial fluid analysis. *Reumatol Clin* 2010;6:316-21.
23. Kerolus G, Clayburne G, Schumacher HR Jr. Is it mandatory to examine synovial fluids promptly after arthrocentesis? *Arthritis Rheum*. 1989;32:271-8.
24. Galvez J, Saiz E, Linares LF, Climent A, Marras C, Pina MF, Castellon P. Delayed examination of synovial fluid by ordinary and polarized light microscopy to detect and identify crystals. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:444-7.
25. Li B, Yang S, Akkus O. A customized raman system for point-of-care detection of arthropathic crystals in the synovial fluid. *Analyst*. 2014;139:823-30.
26. Hrvatska komora medicinskih biokemičara (HKMB). Harmonizacija specijalističkih i visokodiferentnih pretraga iz područja medicinske biokemije, laboratorijske imunologije i analitičke toksikologije. Dostupno na: <http://www.hkmb.hr/obavijesti/obavijesti-index.html>. Datum pristupa: 24. svibnja 2016.

27. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, Firestein GS, Sah RL. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2012;4:15–37.
28. Body fluid reference intervals and/or interpretive information for select analytes. Dostupno na: <https://aruplab.com/bodyfluids>. Datum pristupa: 5. lipnja 2018.
29. Rheumatoid Arthritis – RA. Available at: <https://arupconsult.com/content/rheumatoid-arthritis>. Datum pristupa: 5. lipnja 2018.
30. Caspi D, Anouk M, Golan I, Paran D, Kaufman I, Wiggler I, et al. Synovial fluid levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and IgA rheumatoid factor in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;55:53–6.
31. Wang C, Wang Q, Li R, Duan JY, Wang CB. Synovial fluid C-reactive protein as a diagnostic marker for periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J.* 2106;129:1987–93.
32. Salinas M, Rosas J, Iborra J, Manero H, Pascual E. Comparison of manual and automated cell counts in EDTA preserved synovial fluids. Storage has little influence on the results. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:622–6.
33. Drago L, Toscano M, Tacchini L, Banfi G. α -Defensin point-of-care test for diagnosis of prosthetic joint infections: neglected role of laboratory and clinical pathologists. *Clin Chem Lab Med.* 2017;56:19–24.
34. Bonanzinga T, Ferrari MC, Tanzi G, Vandenbulcke F, Zahar A, Marcacci M. The role of alpha defensin in prosthetic joint infection (PJI) diagnosis: a literature review. *EFORT Open Rev.* 2019;4: 10–3.
35. Gehrke T, Lausmann C, Citak M, Bonanzinga T, Frommelt L, Zahar A. The Accuracy of the Alpha Defensin Lateral Flow Device for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Comparison with a Gold Standard. *J Bone Joint Surg Am.* 2018;100:42–8.
36. Gallelli L, Galasso O, Falcone D, Southworth S, Greco M, Ventura V, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes, synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21:1400–8.
37. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Akbar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthritis Res Ther.* 2005;7:R784–95.
38. Pascual E, Jovaní V. Synovial fluid analysis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:371–86.
39. Dougados M. Synovial fluid cell analysis. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996;10:519–34.
40. Robier C, Neubauer M, Quehenberger F, Stettin M, Rainer F. Calcium pyrophosphate and monosodium urate crystals in synovial fluid as a cause of pseudoeosinophilia. *Clin Chem Lab Med.* 2011;49:1345–7.
41. Graf SW, Buchbinder R, Zochling J, White SL. The accuracy of methods for urate crystal detection in synovial fluid and the effect of sample handling: A systematic review. *Clin Rheumatol.* 2013;32:225–32.
42. Zhang Y, Lee SYC, Zhang Y, Furst D, Fitzgerald F, Ozcan A. Wide-field imaging of birefringent synovial fluid crystals using lens-free polarized microscopy for gout diagnosis. *Scientific Reports.* 6:28793. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/srep28793>. Datum pristupa: 22. lipnja 2019.
43. Pascual E, Sivera F, Andrés M. Synovial fluid analysis for crystals. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23:161–9.
44. Robier C, Stettin M, Quehenberger F, Neubauer M. Cytospin preparations are superior to common smears in the detection of monosodium urate crystals in low-cellular synovial fluids. *Clin Rheumatol.* 2014;33:1797–800.
45. Robier C, Quehenberger F, Neubauer M, Stettin M, Rainer F. The cytospin technique improves the detection of calcium pyrophosphate crystals in synovial fluid samples with a low leukocyte count. *Rheumatol Int.* 2014;34:773–6.
46. Boumans D., Hetteema ME, Vonkeman HE, Maatman RG, van de Laar MA. The added value of synovial fluid centrifugation for monosodium urate and calcium pyrophosphate crystal detection. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1599–1605.
47. Kilpatrick E. Best Practice when providing interpretative comments on laboratory medicine reports. Dostupno na: <http://acb.org.uk/docs/default-source/committees/scientific/guidelines/acb/best-practice-when-providing-interpretative-comments-for-laboratory-medicine---final.pdf?sfvrsn=2>. Datum pristupa: 4. lipnja 2019.
48. Vasikaran S, Sikaris K, Kilpatrick E, French J, Badrick T, Osypiw J, Plebani M. Assuring the quality of interpretative comments in clinical chemistry. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:1901–11.

DODATAK 1.

Komentari pristigli tijekom javne rasprave radne verzije dokumenta Laboratorijska analiza ekstravaskularnih tjelesnih tekućina: Nacionalne preporuke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu. Dio II. – Zglobna tekućina

Komentar recenzenta	Odgovor autora
1. Ujednačila bih kroz cijeli tekst terminologiju: ako je poslijeanalitička faza onda je i prijeanalitička faza.	Zahvaljujemo na komentaru. Ove preporuke su drugi dio preporuka Radne grupe za ekstravaskularne tjelesne uzorke, a mišljenje je Radne grupe da su prefiksi „pred“ i „prije“ istoznačni te kako bismo imali usklađenost terminologije, u ovim preporukama htjeli bismo zadržati termin „predanalitička faza“.
2. Str. 18 (poglavlje 4.2.6 C – reaktivni protein u zglobnoj tekućini; „...za dijagnozu periprostetičke infekcije zgloba može određivati i humani alfa-defenzin 1-3.“) (1-3) jer pretpostavljam da se radi o nabrojanoj literaturi.	Zahvaljujemo na komentaru. Radi se o oznakama za peptide alfa-defenzin-1, alfa-defenzin-2 i alfa-defenzin-3.

Komentari pristigli tijekom recenzije radne verzije dokumenta Laboratorijska analiza ekstravaskularnih tjelesnih tekućina: Nacionalne preporuke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu. Dio I. – Zglobna tekućina od strane Povjerenstva za stručna pitanja Hrvatske komore medicinskih biokemičara

Komentar recenzenta	Odgovor autora
Str. 6 (poglavlje 2.3 Identifikacija; „Neispravno označene (ili neobilježene) spremnike s uzorcima ne treba prihvatiti za analizu (15).) Uzorci se trebaju prihvaćati uz prethodnu provjeru identiteta i zapis o tome (zar bi liječnik trebao ponoviti artrocentezu?)	Zahvaljujemo na komentaru. Mišljenje je Radne grupe da se neispravno označene ili neobilježene spremnike s uzorcima ne treba prihvatiti za analizu. Pogrešna identifikacija gruba je laboratorijska pogreška te može ozbiljno ugroziti sigurnost bolesnika i ishode njegovog liječenja. Postupanje s takvom vrstom nesukladnosti u nadležnosti je svakog pojedinačnog laboratorija sukladno uobičajenoj rutinskoj praksi. Slažemo se s komentarom da je potrebno pokušati ispravno identificirati bolesnika/uzorak prije ponovljenog uzorkovanja. Upravo zato istaknuta rečenica nije preporuka (tekst nije uokviren).
Str. 7 (poglavlje 2.4 Uzorkovanje). Nedovoljno jasno naznačena vrsta spremnika za pojedine pretrage; netočno je da se uzorci prethodno pohranjeni u hladnjaku ne mogu analizirati.	Zahvaljujemo na komentaru. Kako bi se pojasnile vrste spremnika koje se koriste u analizi zglobne tekućine napravljene su izmjene u poglavlju 2.4 Uzorkovanje. Također, dio teksta koji se odnosi na prihvatljivost uzoraka koji su prethodno pohranjeni u hladnjaku je pojašnjen sukladno komentaru.
Str. 12 (poglavlje 4.1.3 Viskoznost zglobne tekućine). Nepotrebna pretraga.	Zahvaljujemo na komentaru. Poglavlje je izmijenjeno i pojašnjeno.
Str. 13 (poglavlje 4.1.4 Mucinski test). Nepotrebna pretraga.	Zahvaljujemo na komentaru. Uokvireni tekst koji predstavlja preporuku jasno kazuje da se metoda smatra zastarjelom i ne treba se određivati rutinski. U tekstu nakon preporuke objašnjene su njene prednosti (razlikovanje primjesa) i ograničenja.

Str. 23 (poglavlje 4.3.2 Kristali zglobne tekućine; „Mikroskopski preparati trebaju se pripremiti citocentrifugiranjem....“). Vlažni preparat je sasvim prihvatljiv postupak, citocentrifugiranjem se kristali oštećuju, a u slučaju velikog broja stanica dodatno se otežava identifikacija. Naša iskustva ne daju prednost citocentrifugiranju.	Zahvaljujemo na komentaru. Poglavlje je izmijenjeno i pojašnjeno. Dodana je mogućnost centrifugiranja u običnoj centrifugi. Preporuka ostaje citocentrifuga, sukladno dostupnim literaturnim podacima.
Str. 25 (poglavlje 5. Poslijeanalitička faza; „Ako metode koje se koriste u laboratoriju za analizu zglobne tekućine nisu validirane, ta se činjenica treba navesti na nalazu.“. Kako validirati metode na ovakvom uzorku? Samo nepotrebno opterećujemo nalaz komentarima.	Zahvaljujemo na komentaru. Sukladno akreditacijskim standardima HRN EN ISO 15189 Medicinski laboratoriji – Zahtjevi za kvalitetu i osposobljenost, medicinski su laboratoriji obavezni provesti verifikaciju/validaciju svih metoda koje se u laboratoriju koriste. Taj je činjenica pogotovo važna za ekstravaskularne tjelesne uzorke (ETU), jer se (u većini slučajeva) radi o modifikaciji metode (odnosno korištenju metoda izvan opsega propisanog od strane proizvođača). Stoga, kako bi se osigurala pouzdanost dobivenih rezultata nužno je provesti verifikaciju/validaciju svake metode na svakoj pojedinačnoj vrsti ETU. Prva preporuka ove RG (koja se većim dijelom odnosi na serozne tekućine) sadrži poglavlje pod naslovom Validacija analitičkih specifikacija za ETU u kojem je detaljno opisano kako validirati metode za sve ETU, pa i zglobnu tekućinu. Ukoliko verifikacija/validacija nije provedena (iz bilo kojeg razloga) tu činjenicu treba istaknuti na nalazu kako bi se kliničara obavijestilo da nije moguće isključiti učinak nestandardnog matriksa na rezultate. To je neophodna informacija koja izravno utječe na tumačenje rezultata i neizravno na sigurnost bolesnika.
Str. 35 (Tablica 2). Nepotrebno, može se ubaciti u Tablicu 1.	Zahvaljujemo na prijedlogu. Tablica 2 je uklopljena u Tablicu 1.
Str. 37 (Tablica 4). Tekst ispod tablice ne odgovara sadržaju.	Zahvaljujemo na komentaru. Tablica je ispravljena.

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 za ekstravaskularne uzorke HDMBLM-a 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 postupanje s hemolitičnim, lipemičnim i ikteričnim uzorcima
- Preporuka za obradu mokraće
- Preporuka za laboratorijsku dijagnostiku autoimunih bolesti
- Preporuke za pretrage uz bolesnika

ISBN: 978-953-96611-3-5