

02-2026/v.1.

Nacionalne preporuke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu: Uloga laboratorijske dijagnostike u procjeni funkcije štitnjače

**Adriana Bokulić, Ivana Zec, Domagoj Marijančević,
Marija Siter Kuprešanin, Sanja Goreta, Anamarija
Đuras, Koraljka Đurić, Sanda Jelisavac Ćosić, Iva
Lukić, Tihana Serdar Hiršl, Lada Stanišić, Daniela
Šupe-Domić, Alenka Pezo, Marija Kocijančić**

Zagreb, ožujak 2026.

Naslov:

Nacionalne preporuke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu: Uloga laboratorijske dijagnostike u procjeni funkcije štitnjače

Autori:

Adriana Bokulić, Ivana Zec, Domagoj Marijančević, Marija Siter Kuprešanin, Sanja Goreta, Anamarija Đuras, Koraljka Đurić, Sanda Jelisavac Čosić, Iva Lukić, Tihana Serdar Hiršl, Lada Stanišić, Daniela Šupe-Domić, Alenka Pezo, Marija Kocijančić

Izdavač:

Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM)

Prijevod:

Adriana Bokulić, Ivana Zec, Domagoj Marijančević, Sanja Goreta

Ovaj dokument je prijevod članka objavljenog u časopisu Biochemia Medica: National recommendations of the Croatian society of medical biochemistry and laboratory medicine: Thyroid function tests from the laboratory point of view. Biochem Med (Zagreb) 2025;35(3):030505

Korektura:

Adriana Bokulić

Grafičko oblikovanje:

Maja Mravec, Braće Radića 107, Mraclin

ISBN: 978-953-96611-9-7

Nacionalne preporuke Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu: Uloga laboratorijske dijagnostike u procjeni funkcije štitnjače

Adriana Bokulić

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

Ivana Zec

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

Domagoj Marijančević

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

Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko
sveučilište, Zagreb, Hrvatska

Marija Siter Kuprešanin

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

Sanja Goreta

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

Anamarija Đuras

Medicinsko biokemijski laboratorij, Opća
bolnica Varaždin, Varaždin, Hrvatska.

Koraljka Đurić

Odjel za kliničku laboratorijsku dijagnostiku,
Dječja bolnica Srebrnjak, Zagreb, Hrvatska

Sanda Jelisavac Ćosić

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja,
Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Iva Lukić

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinički
bolnički centar Osijek, Osijek, Hrvatska

Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja
Strossmayera u Osijeku, Osijek, Hrvatska

Tihana Serdar Hiršl

Synlab Hrvatska, Poliklinika za medicinsko
laboratorijsku dijagnostiku, Zagreb, Hrvatska

Lada Stanišić

Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku,
Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Daniela Šupe-Domić

Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku,
Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

Fakultet zdravstvenih znanosti, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska

Alenka Pezo

Medicinsko biokemijski laboratorij Alenka Pezo, Zagreb, Hrvatska.

Marija Kocijančić

Institut za kliničku kemiju i patobiokemiju, Zavod za
laboratorijsku medicinu, Medicinsko-biokemijski laboratorij,
Sveučilišna bolnica Tübingen, Tübingen, Njemačka

SADRŽAJ

UVOD	4
PREDANALITIČKA FAZA.....	4
ANALITIČKA FAZA	7
POSTANALITIČKA FAZA.....	13
LITERATURA.....	17
DODATAK	22
PRILOG	23

SAŽETAK

Funkcijski testovi štitnjače – tireotropni hormon (TSH), ukupni trijodtironin (T3), ukupni tiroksin (T4), slobodni trijodtironin (FT3), slobodni tiroksin (FT4), antitijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO), antitijela na tireoglobulin (anti-Tg), antitijela na TSH receptore (anti-TSHR) i tireoglobulin (Tg) - se koriste u otkrivanju i praćenju bolesti štitnjače. Rezultati nacionalnog istraživanja objavljenog 2022. godine pokazali su da postupci kod određivanja funkcijskih testova štitnjače u hrvatskim laboratorijima nisu standardizirani. Laboratoriji primjenjuju vlastite, samostalno uspostavljene protokole, od pripreme pacijenta do izvještavanja o rezultatima. S ciljem unaprjeđenja prakse, Radna grupa za laboratorijsku endokrinologiju Hrvatskog društva za medicinsku bioke-

miju i laboratorijsku medicinu sastavila je preporuke zasnovane na aktualnim nacionalnim i međunarodnim smjernicama, dostupnim istraživanjima te stručnom mišljenju članova grupe. Cilj preporuka je standardizacija svih faza u određivanju funkcijskih testova štitnjače kroz 7 predanalitičkih, 12 analitičkih i 8 postanalitičkih preporuka, pri čemu svaka dolazi uz stručno pojašnjenje. Preporuke su prvenstveno namijenjene laboratorijskim stručnjacima u Hrvatskoj, ali mogu biti korisne i drugim zdravstvenim djelatnicima koji se bave bolestima povezanim sa štitnjačom.

ključne riječi: funkcijski testovi štitnjače; standardizacija; preporuke

UVOD

Funkcijski testovi štitnjače neophodni su za dijagnozu i praćenje bolesti štitnjače te mogu obuhvaćati određivanje sljedećih testova: tireotropni hormon (TSH), ukupni trijodtironin (T3), ukupni tiroksin (T4), slobodni trijodtironin (FT3), slobodni tiroksin (FT4), antitijela na tireoidnu peroksidazu (anti-TPO), antitijela na tireoglobulin (anti-Tg), antitijela na TSH receptore (anti-TSHR) i tireoglobulin (Tg). Najčešći poremećaji štitnjače kod odraslih uključuju klinički i subklinički hipotireoidizam, hipertireoidizam (često autoimunog podrijetla) te karcinome štitnjače. S obzirom na ulogu hormona štitnjače u rastu i razvoju cijelog organizma, narušena funkcija štitnjače može uzrokovati značajne probleme, posebno u trudnoći, djetinjstvu i adolescenciji (4,5). Koncentracija funkcijskih testova štitnjače može biti podložna utjecaju određenih lijekova, razlikovati se između stanja natašte i postprandijalno te varirati tijekom dana (6-10). Ipak, najveće izazove u određivanju predstavljaju imunokemijske metode mjerenja. Iako su poduzeti brojni koraci prema standardizaciji i harmonizaciji, među metodama i dalje postoje razlike ovisno o proizvođaču, što onemogućuje usporedbu rezultata. (11-15). Dodatne poteškoće mogu nastati zbog interferencija kojima su podložne imunokemijske metode (16).

Postojeće kliničke smjernice ne pružaju detaljne protokole za određivanje funkcijskih testova štitnjače u laboratorijima, što također pridonosi znatnim razlikama u laboratorijskoj praksi (17-26). Nacionalno istraživanje objavljeno 2022. godine od strane Radne grupe za laboratorijsku endokrinologiju Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM) pokazalo je značajnu raznolikost u predanalitičkim, analitičkim i postanalitičkim postupcima (27). Rezultati istraživanja bili su ključni za identificiranje važnih problematičnih točaka i poslužili su kao osnova za

izradu laboratorijskih preporuka za određivanje funkcijskih testova štitnjače, izrađenih na temelju objavljenih istraživanja i smjernica, obveznih nacionalnih smjernica Hrvatske komore medicinskih biokemičara (HKMB) te stručnog mišljenja autora. Preporuke su prvenstveno namijenjene hrvatskim laboratorijskim stručnjacima, ali i svim ostalim zdravstvenim djelatnicima koji se bave poremećajima štitnjače. Sve preporuke sažete su u Dodatku 1.

PREDANALITIČKA FAZA

1. Pri odabiru vrste uzorka treba se pridržavati uputa proizvođača.

Imunokemijske metode za određivanje funkcijskih testova štitnjače razvijene su za specifičnu vrstu uzorka, stoga se treba strogo pridržavati uputa proizvođača reagensa (28). Uzorci seruma i plazme (uzeti s antikoagulansima heparinom ili etilendiaminetetraoctenom kiselinom) mogu se jednakovrijedno koristiti, osim pri određivanju tireoglobulina i anti-TSHR (29). Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje korištenje seruma, iako razlike u koncentracijama TSH-a između seruma i plazme nisu klinički značajne te odgovaraju poželjnim analitičkim ciljevima za točnost (30). Koncentracije određene u spremnicima s ili bez gel-separatora međusobno se ne razlikuju (31).

2. Uzorci krvi za određivanje funkcijskih testova štitnjače trebaju biti uzeti natašte.

Unos hrane utječe na sekreciju TSH-a, pri čemu je postprandijalni TSH niži u odnosu na koncentraciju natašte za 10–35 % (32,33). Snižena koncentracija TSH-a pripisuje se povećanju cirkulirajućeg somatostatina u postprandijalnom razdoblju, dovodeći do supresije TSH-a

(6,32,34,35). Cirkadijalni ritam, u kombinaciji s unosom hrane, može dodatno utjecati na snižavanje koncentracije TSH-a (33).

Utjecaj hrane na postprandijalni TSH ovisi o sastavu obroka, pri čemu normokalorični obrok izaziva snižavanje koncentracije TSH-a, dok hipokalorični obrok nema takav učinak (7). Nadalje, kada je ukupan kalorijski unos isti, specifičan odnos makronutrijenata ne utječe značajno na dinamiku promjene koncentracije TSH-a (33). Nekoliko studija zabilježilo je promjene u koncentracijama FT3 i FT4 nakon obroka, bez ujednačenih zaključaka o smjeru promjena (7,32,36). Stoga je preporučljivo da pacijenti budu natašte prije vađenja krvi kako bi se osigurala točnost rezultata funkcijskih testova štitnjače.

3. Pacijenti bi trebali izbjegavati intenzivnu tjelesnu aktivnost 24 sata prije vađenja krvi.

Tjelesna aktivnost utječe na metaboličke i endokrine funkcije povećavajući potrošnju energije i bazalni metabolizam, pri čemu dovodi do hemodinamskih promjena koje utječu na cirkulirajuće hormone (37). Koncentracije hormona štitnjače mijenjaju se neposredno nakon vježbanja i tijekom narednih sati, što je važno za prilagodbu tijela pojačanim metaboličkim potrebama. Privremene promjene u koncentraciji TSH-a izazvane hemokoncentracijom nakon tjelesne aktivnosti važno je razlikovati od stvarnih promjena uzrokovanih povećanim metabolizmom. Tjelesna aktivnost povećava perifernu konverziju i apsorpciju T4 u jetri (37). Nadalje, tjelovježba potiče djelovanje kortizola i katekolamina, što dodatno stimulira perifernu dejodinaciju T4 (37). Studije o utjecaju tjelesne aktivnosti na hormone štitnjače donose oprečne zaključke – u nekima se bilježi porast, a u drugima pad koncentracija. Utjecaj ovisi o intenzitetu i trajanju aktivnosti, dobi ispitanika,

prehrambenom statusu i vremenu uzorkovanja krvi nakon tjelovježbe. Neposredno nakon vježbanja, povećana sekrecija katekolamina uzrokuje porast koncentracija hormona štitnjače, dok pojačana termogeneza aktivira mehanizme koji ih snižavaju i sprječavaju prekomjeran porast tjelesne temperature. Pretpostavlja se da se proturječni rezultati mogu dijelom objasniti promjenama volumena plazme koje nastaju nakon tjelovježbe (38–41). Uzimajući u obzir složen i varijabilan utjecaj tjelesne aktivnosti na hormone štitnjače, preporučuje se izbjegavanje intenzivne tjelesne aktivnosti 24 sata prije vađenja krvi.

4. Pacijenti trebaju vaditi krv ujutro između 7 i 11 sati zbog cirkadijanog ritma TSH-a i FT3.

Koncentracija TSH-a u krvi pokazuje tipičan cirkadijani ritam, s najvišim koncentracijama između 23 i 5 sati te najnižim između 17 i 20 sati (8,42). TSH se izlučuje pulsativno svakih 2 do 3 sata, uz kraća razdoblja nepromijenjenog lučenja, pri čemu niska amplituda pulsova i dugi poluživot uvjetuju blage koncentracijske promjene. Tijekom 24 sata, noćne koncentracije dvostruko su više od dnevnih. Roelfsema i suradnici nisu pronašli razlike u obrascu lučenja TSH-a između muškaraca i žena (43). Iznimno, novorođenčad i bolesnici sa Sheehanovim sindromom ne pokazuju ovaj obrazac cirkadijanog ritma (44). Nedostatak sna i neliječna hipotireoza mogu dodatno poremetiti noćni porast TSH-a. Prosječno odstupanje TSH-a povezano s vremenom uzorkovanja iznosi 0,5 do 0,6 mIU/L i može imati klinički značaj, osobito u dijagnostici supkliničke hipotireoze, savjetovanju prije trudnoće i procjeni neplodnosti. Unatoč prethodno opisanim biološkim varijacijama, promjene u koncentracijama TSH-a između 8 i 18 sati nisu klinički značajne (8,28,42,44,45). Međutim, radi istovremenog

poštivanja pravila natašte (Preporuka 2), krv treba vaditi između 7 i 11 sati. U bolesnika s hipotireozom koncentracija FT4 ne pokazuje značajan cirkadijani ritam, dok FT3 pokazuje razliku između jutarnjih i poslijepodnevni koncentracija te pozitivnu povezanost s promjenama TSH-a tijekom dana (42). Koncentracija T3 i FT3 doseže najvišu vrijednost 30 minuta nakon TSH-a, potom opada tijekom sljedećih 2 do 3 sata, ukazujući da cirkadijani ritam TSH-a više utječe na varijabilnost FT3 nego FT4. Moguće objašnjenje jest kraći poluživot T3 i manji afinitet prema transportnim proteinima (42). Obrasci 24-satne supresije TSH-a kod bolesnika s karcinomom štitnjače zahtijevaju dodatna istraživanja (44). Standardizacija predanalitičkih postupaka ključna je za pouzdano određivanje, uključujući kontrolu vremena uzorkovanja, stoga se uzorci trebaju prikupljati natašte ujutro između 7 i 11 sati.

5. Supstitucijsku i supresijsku terapiju za liječenje bolesti štitnjače potrebno je uzeti nakon vađenja krvi.

Istraživanja su utvrdila da primjena egzogenog levotiroksina (L-T4) dovodi do značajnog povećanja koncentracija T4 i FT4, uz nepotpunu supresiju TSH-a. Ove promjene nisu povezane s koncentracijama T3 i FT3, što rezultira povećanjem omjera T4/T3. Približno 62 do 82 % oralno uzetog L-T4 apsorbira se tijekom 2 sata u eutiroidnih osoba, dok kod bolesnika s primarnom hipotireozom apsorpcija traje oko 3 sata. Koncentracija FT4 raste linearno unutar 60 do 90 minuta, doseže vršnu vrijednost između drugog i četvrtog sata, a potom postupno opada, vraćajući se na bazalne vrijednosti unutar 24 sata. L-T4 ima poluživot eliminacije od jednog tjedna, stoga su prolazna povišenja T4 i FT4 u prvih 9 sati od uzimanja terapije rezultat artefakta pri uspostavi hormonske ravnoteže u serumu. Minimalan učinak L-T4 na T3

ukazuje na činjenicu da koncentracije određene nekoliko sati nakon uzimanja terapije ne odražavaju stvarni metabolički status bolesnika. Ovime se dodatno naglašava važnost pravilnog vremena vađenja krvi kod ambulantnih dolazaka. Za pouzdanu procjenu funkcije štitnjače, krv je preporučljivo vaditi približno 10 sati nakon posljednje doze L-T4, a bolesnici bi dnevnu dozu trebali uzeti tek nakon vađenja krvi. Posebno je važno pridržavati se ovog pravila pri određivanju minimalne doze L-T4 potrebne za supresiju TSH-a. Europsko društvo za štitnjaču i Europsko društvo za pedijatrijsku endokrinologiju preporučuju vađenje krvi prije uzimanja L-T4 ili najmanje 4 sata nakon zadnje doze. Ako je terapija već uzeta, laboratorij treba zabilježiti vrijeme posljednje doze. Propiltiouracil se koristi u liječenju hipertireoze i značajno utječe na dejodinaciju T4. Istraživanja pokazuju da kod bolesnika s hipertireozom dolazi do pada koncentracije T3 za oko 50 % nekoliko sati nakon primijenjene doze od 50–300 mg propiltiouracila. Zbog brzog učinka na hormone i česte primjene u kombiniranoj terapiji, supresijska terapija trebala bi se uzeti tek nakon vađenja krvi kako bi određivanje hormona odrazilo stvarno metaboličko stanje.

6. Terapijske i dijagnostičke postupke s utjecajem na funkcijske testove štitnjače potrebno je učiniti nakon uzorkovanja krvi.

Jodna kontrastna sredstva imaju široku primjenu u radiološkoj dijagnostici radi poboljšanja vidljivosti različitih struktura, krvnih žila, tkiva i organa. Izloženost jodnom kontrastnom sredstvu može izazvati prolaznu hipertireozu ili hipotireozu zbog visokog sadržaja joda, što narušava normalno stvaranje i otpuštanje hormona štitnjače (19). Farmakološke doze joda inhibiraju organifikaciju jodida, dovodeći do smanjenog stvaranja hormona i usporene proteolize tireoglobulina, a posljedično i do sma-

njenog izlučivanja hormona štitnjače. U laboratorijskim nalazima uočava se blago sniženje koncentracija T4 i T3, praćeno prolaznim porastom TSH-a, dok se nakon akutne faze sinteza hormona normalizira, čak i uz nastavak povećanog unosa joda. Nakon primjene jodnog kontrastnog sredstva mogu nastupiti promjene u koncentracijama TSH-a, FT4 i FT3 tijekom nekoliko tjedana, ovisno o unosu joda i prethodnim poremećajima funkcije štitnjače. Premda su koncentracije obično unutar referentnih intervala, interpretacija rezultata tijekom longitudinalnog praćenja može biti otežana. Europsko društvo za štitnjaču preporučuje da se uzorci krvi uzimaju prije provođenja bilo kakvog terapijskog ili dijagnostičkog postupka koji može utjecati na funkciju štitnjače. Ako je takav postupak već obavljen, laboratorij treba zabilježiti informaciju o vrsti postupka i vremenu kada je proveden. Pri tumačenju rezultata potrebno je uzeti u obzir svaku izloženost jodnom kontrastnom sredstvu tijekom posljednja 1 do 3 mjeseca (19,50).

7. Laboratorij treba definirati stabilnost analita za sve funkcijske testove štitnjače.

U rutinskoj laboratorijskoj praksi moguće su odgode analiza ili naknadni zahtjevi iz već zadržanih uzoraka, zbog čega je nužno poznavati stabilnost analita. Istraživanje Takač i suradnika, provedeno prema preporukama za ispitivanje stabilnosti Radne grupe za predanalitiku Europskog društva za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu, pokazalo je da su TSH, T3, T4, FT3, FT4, anti-Tg i anti-TPO nakon centrifugiranja stabilni u serumskim epruvetama s gel separatorom 8 sati na sobnoj temperaturi i 3 dana na 2–8°C (51). Odgoze i suradnici također su utvrdili da su TSH, FT4 i FT3 stabilni prije centrifugiranja u serumskim epruvetama s gel separatorom 24 sata na sobnoj temperaturi (52). Prema Radnoj skupini za predanalitiku

Njemačkog društva za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu, TSH je stabilan na sobnoj temperaturi tri dana, FT4 pet dana, a FT3 dva dana, iako ispitivane vrste epruveta i maksimalna dopuštena razlika u koncentracijama nisu specificirani. Također su utvrdili da je T4 stabilan u serumu na 2–8°C do sedam dana, a T3 do osam dana (53). Manan i suradnici pokazali su da su T4 i T3 nakon centrifugiranja stabilni u serumu 3 dana na 2–8°C (54). Tireoglobulin ostaje stabilan 24 sata u neodvojenom serumu na 2–8°C ili u odvojenom serumu na sobnoj temperaturi, ali nije stabilan u zamrznutom serumu, čak ni tijekom kraćeg vremena pohrane (55).

Za analizu mogu se koristiti svježi uzorci seruma i plazme ili se isti zamrzavaju na -20, -40 ili -80°C i naknadno analiziraju, uz izbjegavanje višekratnih ciklusa odmrzavanja i zamrzavanja. Naime, TSH je glikoproteinski hormon s ograničenom stabilnošću. Iste mjere opreza vrijede za FT3 i FT4. Iako su hormoni relativno stabilni, proteini koji ih vežu su osjetljiviji na cikluse odmrzavanja i zamrzavanja (28).

Laboratorij treba definirati najduže moguće vrijeme pohrane uzoraka za sve temperaturne uvjete koji se mogu javiti u rutinskoj praksi: sobnu temperaturu (20–25°C), temperaturu hladnjaka (2–8°C) i zamrzivača (-20°C ili niže), te za sve vrste uzoraka (serum, plazma). Dopušteno vrijeme pohrane uzoraka i povezani temperaturni uvjeti definirani su u uputama proizvođača reagensa, no laboratorij može koristiti i druge literaturne izvore, pod uvjetom da su jasno dokumentirani.

ANALITIČKA FAZA

8. Funkcijski testovi štitnjače moraju se verificirati prije primjene u rutinskom radu.

Protokol za verifikaciju mora obuhvatiti procjenu preciznosti, usporedbu metoda (ako je pri-

mjenjivo) te mjernu nesigurnost. Najčešće primjenjivane smjernice za verifikaciju su CLSI EP15 za procjenu preciznosti i CLSI EP09 za usporedbu analitičkih metoda (56,57). Prema preporuci Radne skupine za mjernu nesigurnost HDMBLM-a i HKMB-a, mjerna nesigurnost se procjenjuje iz podataka dobivenih verifikacijom metode ili iz rezultata unutarnje kontrole kvalitete kroz duži period (58). S obzirom na ubrzani tehnološki razvoj, nužno je stalno prilagođavati ove postupke i protokole kako bi bili u skladu s najnovijim smjernicama i standardima.

9. Laboratorij mora koristiti granicu kvantifikacije za TSH-a i tireoglobulina kao najnižu granicu izvještavanja.

10. Verifikacija granice kvantifikacije provodi se prije uvođenja nove metode u rutinsku praksu.

Reagensi za TSH i tireoglobulin imaju niske granice kvantifikacije (engl. *limit of quantification*, LOQ) što omogućuje rano otkrivanje bolesnika sa supkliničkom hipertireozom te učinkovitije praćenje bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače (DTC) (59,60). Prema rezultatima ankete, gotovo 60 % sudionika koristi granicu detekcije (LOD) kao najnižu granicu izvještavanja za TSH, dok ostatak koristi LOQ (27). Samo mali broj sudionika proveo je verifikaciju LOQ-a koju deklarira proizvođač (27). S obzirom na kliničku važnost niskih koncentracija TSH-a i tireoglobulina, laboratorij mora potvrditi ili odrediti vlastiti LOQ (60,61). Verifikacija LOQ-a opisana je u smjernicama CLSI EP17 koja zahtijeva uzorak s poznatom koncentracijom (62). Drugi način potvrde je protokol prema CLSI EP15, koji se oslanja na procjenu preciznosti (56).

11. Uzorci unutarnje kontrole kvalitete moraju obuhvatiti klinički značajan raspon koncentracija.

12. Unutarnja kontrola kvalitete mora uključivati uzorke s niskim koncentracijama TSH-a i tireoglobulina.

Provedba unutarnje kontrole kvalitete mora biti usklađena s jasno definiranim strategijama i politikama upravljanja kvalitetom laboratorija (63). Kontrolni materijali trebaju osigurati provjeru u klinički značajnim područjima, uključujući koncentracije oko granica odluke. Budući da se kliničke odluke temelje na niskim koncentracijama TSH-a i tireoglobulina, kontrolni materijal mora obuhvatiti niske koncentracije kako bi se osigurala točnost i pouzdanost rezultata u tom rasponu. Ukoliko nije dostupan komercijalni kontrolni materijal, laboratorij može koristiti uzorke pacijenata. Rezultati unutarnje kontrole kvalitete moraju se redovito pratiti i analizirati prema unaprijed definiranim kriterijima prihvatljivosti.

13. Laboratorij je obavezan sudjelovati u programima vanjske kontrole kvalitete za sve testove koje provodi. Rezultati vanjske procjene moraju zadovoljiti minimalne kriterije prihvatljivosti.

Medicinsko-biokemijski laboratoriji u Hrvatskoj su obavezni sudjelovati u vanjskoj procjeni kvalitete koju provodi Centar za vrednovanje kvalitete u laboratorijskoj medicini (CROQALM) HDMBLM-a. Pojedini laboratoriji koji određuju anti-TPO, anti-Tg i anti-TSHR ne sudjeluju u vanjskoj procjeni kvalitete jer isti nisu obuhvaćeni CROQALM programom (27). Ako se testovi koriste u svakodnevnom radu, laboratorij mora osigurati kontrolu kvalitete od drugih međunarodnih pružatelja usluge najmanje jednom godišnje. Rukovanje i analiza uzoraka

vanjske kontrole kvalitete provodi se poput uzoraka bolesnika, bez pridavanja dodatne pažnje. Rezultati koji nisu zadovoljili kriterije prihvatljivosti organizatora moraju se zabilježiti i analizirati prema uspostavljenim pravilima.

14. Tireoglobulin se mora određivati istovremeno s anti-Tg, pri čemu se oba rezultata izvještavaju na nalazu.

15. Kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, anti-Tg pozitivan nalaz definira se prema analitičkim granicama ili kliničkoj graničnoj vrijednosti specifičnoj za metodu, a ne prema referentnim intervalima za zdravu populaciju.

16. Kod bolesnika s pozitivnim anti-Tg, nalaz treba sadržavati napomenu o potencijalnoj interferenciji koja može utjecati na pouzdanost rezultata tireoglobulina.

Od postavljanja inicijalne dijagnoze DTC-a, u nekih se bolesnika anti-Tg mogu dugotrajno zadržavati u krvi te utjecati na mjerenje tireoglobulina. (64). Prisutnost anti-Tg u uzorku u većini slučajeva uzrokuje negativnu interferenciju, koja može značajno utjecati na interpretaciju rezultata tireoglobulina.

Postoji nekoliko mogućnosti zaobilaženja interferencije anti-Tg: (i) mjerenje anti-Tg imunokemijskom metodom, (ii) određivanje koncentracije tireoglobulina putem testa oporavka (engl. *recovery*) ili (iii) izravno mjerenje tireoglobulina metodom tekućinske kromatografije s masenom spektrometrijom (LC-MS/MS) (65).

Klasifikacija uzorka kao anti-Tg pozitivan ili negativan ovisi o korištenoj imunokemijskoj metodi, njezinoj analitičkoj osjetljivosti, prisutnosti interferencije endogenog tireoglobulina te heterogenosti antitijela na tireoglobulin (66,67). Sama prisutnost anti-Tg ne ukazuje nužno na interferenciju, a stupanj interferencije slabo korelira s koncentracijom anti-Tg. Test oporavka

(engl. *recovery*) tireoglobulina, koji se temelji na interakciji endogenog i dodanog tireoglobulina poznate koncentracije s antitijelima na tireoglobulin, nema kliničku primjenu zbog tehničkih ograničenja i nepouzdanosti (68). Preporučena metoda za određivanje tireoglobulina u prisutnosti interferencije anti-Tg je LC-MS/MS. Njezini su nedostaci manjak osjetljivosti i robustnosti te ograničena dostupnost u hrvatskim laboratorijima. U bolesnika s DTC-om, tireoglobulin i anti-Tg se najčešće određuju automatiziranim imunokemijskim metodama.

Zbog neusporedivosti analitičkih metoda, longitudinalno praćenje bolesnika provodi se na istoj analitičkoj platformi. Za određivanje prisutnosti anti-Tg preporučuje se korištenje LOD, LOQ ili granične vrijednosti specifične za metodu. Korištenjem LOD ili LOQ povećava se broj anti-Tg-pozitivnih rezultata dok primjena granične vrijednosti može smanjiti broj lažno pozitivnih rezultata.

Istovremeno određivanje koncentracija tireoglobulina i anti-Tg ključno je za pravilnu interpretaciju laboratorijskih nalaza kod bolesnika s DTC-om. Oba parametra trebaju biti istovremeno prikazana na laboratorijskom nalazu.

Između 8 i 55 % bolesnika s DTC-om ima pozitivni anti-Tg, ovisno o korištenoj metodi i primijenjenoj graničnoj vrijednosti (66). Izostavljanje izvještavanja vrijednosti tireoglobulina kod bolesnika koji su anti-Tg pozitivni može dovesti do velikog broja neizdanih ili nepotpunih nalaza. Ako je bolesnik anti-Tg pozitivan, nalaz treba uključivati komentar o mogućoj interferenciji (Slika 1).

17. Laboratorij mora imati protokol u slučaju sumnje na prisutnost analitičke interferencije u uzorku.

18. U slučaju potvrđene interferencije, laboratorij treba obavijestiti kliničare. Umjesto rezultata, na nalazu se ispisuje napomena o prisutnosti interferencije u uzorku.

A	Analit	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
	(s) TSH (1)	2,53	mIU/L	0,78 - 4,74
	(s) FT4 (1)	15,2	pmol/L	10 - 20
Uzorak: (s) serum Metoda: (1) Roche ECLIA. Rezultati izmjereni različitim imunokemijskim metodama nisu usporedivi.				

B	Analit	Rezultat	Jedinica	Referentni interval	Opaska
	(s) TSH	2,53	mIU/L	0,78 - 4,74	Abbott CMIA
	(s) FT4	15,2	pmol/L	10 - 20	Abbott CMIA
Uzorak: (s) serum Rezultati izmjereni različitim imunokemijskim metodama nisu usporedivi.					

C	Analit	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
	(s) Antitijela na tireoglobulin (anti-Tg)1	75	klU/L	< 115
	(s) Tireoglobulin (Tg)1	< 0,1	µg/L	Zdrava odrasla populacija: 3,5 - 77,0 Stimulirani Tg: < 1,0 Nestimulirani Tg: < 0,2
Uzorak: (s) serum Metoda: 1Roche ECLIA. Rezultati izmjereni različitim imunokemijskim metodama nisu usporedivi.				
NAPOMENA: Mjerljiva koncentracija antitijela na tireoglobulin može utjecati na mjerenje tireoglobulina.				

D	Analit	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
	(s) TSH (1)	1,52	mIU/L	1.tromjesečje: 0,33 - 4,59 2.tromjesečje: 0,35 - 4,10 3.tromjesečje: 0,21 - 3,15
Uzorak: (s) serum Metoda: (1) Roche ECLIA. Rezultati izmjereni različitim imunokemijskim metodama nisu usporedivi.				

E	Analit	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
	(s) TSH (2)	2,01	mIU/L	0,40 - 4,94 (99%)
	(s) FT4 (2)	12,5	pmol/L	10 - 20
Uzorak: (s) serum Metoda: (2) Abbott CMIA. Rezultati izmjereni različitim imunokemijskim metodama nisu usporedivi.				
NAPOMENA: Od 17.1.2024. testovi funkcije štitnjače mjere se Abbott CMIA metodom.				

F	Analit	Rezultat	Jedinica	Referentni interval
	(p) Tireotropni hormon (1)	2,53	mIU/L	18-60 godina: 0,4 - 4,0
	(p) Tiroksin, slobodni (1)	15,2	pmol/L	18-60 godina: 10 - 20
Uzorak: (p) plazma Metoda: (1) Siemens Immulite CLIA. Rezultati izmjereni različitim imunokemijskim metodama nisu usporedivi.				

SLIKA 1. Primjeri laboratorijskih nalaza

Prikazani referentni intervali služe samo kao primjer. Laboratorij može odabrati drugačije načine izvještavanja u ovisnosti o mogućnostima laboratorijskog informacijskog sustava i organizaciji laboratorija. A. Izvještavanje analitičke metode. Analitička metoda je označena brojem 1 s legendom na dnu. Nalaz upozorava da različite metode nisu usporedive. B. Izvještavanje analitičke metode. Analitička metoda je navedena pokraj svakog rezultata u polju Napomena. Nalaz upozorava da različite metode nisu usporedive. C. Izvještavanje o mogućoj interferenciji antitijela na tireoglobulin (anti-Tg) pri mjerenju koncentracije tireoglobulina. Iako je anti-Tg u referentnom rasponu za zdravu populaciju, izmjerena koncentracija je iznad granice kvantifikacije te je interferencija moguća. D. Izvještavanje o referentnim intervalima specifičnim za tromjesečje i metodu. Primjer prikazuje 95 % referentne intervale specifične za metodu prema tromjesečjima. E. Izvještavanje o promjeni analitičke metode. Laboratorij je promijenio analitičku metodu 17. siječnja 2024. te o promjeni izvještava sljedećih 6 mjeseci. Nova metoda za TSH-a ima definirani referentni interval širine 99 % nasuprot preporučenoj širini od 95 %. Stoga je prikazan komentar na nalazu pored referentnog intervala za TSH. F. Izvještavanje o referentnim intervalima za najbližu dostupnu dobnu skupinu. Laboratorij nema dostupne referentne intervale za dob pacijenta od 70 godina. Koristi se najbliži referentni interval za dobnu skupinu 18-60 godina uz opasku u nalazu.

Sve imunokemijske metode podložne su djelovanju interferencija, a najčešće interferencije su hemoliza, ikterija i lipemija (HIL). HIL indeksi obično se mjere spektrofotometrijskom metodom na biokemijskim analizatorima (72,73). Laboratorij mora implementirati protokol za detekciju HIL interferencija i definirati kriterije prihvatljivosti, pri čemu se najčešće koriste specifikacije proizvođača.

Interferenciju mogu uzrokovati različite vrste antitijela, poput anti-animalnih (anti-mišjih), heterofilnih, antitijela na streptavidin ili rutenij, autoantitijela na hormone štitnjače kao i prisutnost makro-TSH i biotina. Iako je prevalencija tih interferencija niska, one mogu dovesti do pogrešnog rezultata, a time i do pogrešne dijagnoze ili neodgovarajućeg liječenja (74). U Hrvatskoj, tek manji broj laboratorija ima implementirane protokole za identifikaciju interferencija, što dovodi do rizika od neprepoznatih analitičkih pogrešaka u rezultatima (27). U slučaju neslaganja nalaza s kliničkom slikom ili sumnje na njihovu prisutnost, laboratorij treba uspostaviti jasne protokole za rukovanje s takvim uzorcima. Potvrđena interferencija izvještava se kao komentar na nalazu bolesnika (npr. "Zbog sumnje na interferenciju nije moguće odrediti koncentraciju TSH").

Jedna metoda obično nije dovoljna za detekciju interferencija. Najčešće se koristi kombinaci-

ja postupaka poput provjere predanalitičkih čimbenika, dodatnih laboratorijskih testova, usporedbe s drugim imunokemijskim metodama, serijskih dilucija, precipitacije polietilenglikolom, inkubacije uzorka s inhibitorom heterofilnih antitijela, mjerenja reumatoidnog faktora i gel-filtracijska kromatografija. Negativni testovi ne isključuju nužno interferenciju. Dodatno se mogu istražiti nedavni postupci imunizacije bolesnika, transfuzije, monoklonalne terapije, prisutnost autoimune bolesti, kontakt s kućnim ljubimcima ili profesionalnu izloženost (74,75).

19. Laboratorijsko osoblje mora biti upoznato s lijekovima koji mogu utjecati na rezultate pretraga, kao i s mogućim abnormalnostima vezanih proteina. Laboratorij treba koristiti navedeno znanje u suradnji s kliničarima u svrhu ispravne interpretacije rezultata

Određeni lijekovi mogu utjecati na rezultate pretraga i trebaju se uzeti u obzir kao mogući uzrok interferencije. Oni mogu utjecati na sintezu, otpuštanje, transport i metabolizam hormona štitnjače, kao i na apsorpciju terapije hormona štitnjače. Neki lijekovi mogu imati višestruke učinke, a ti učinci mogu se razlikovati tijekom liječenja. Najčešći lijekovi koji mogu interferirati prikazani su u Tablici 1.

TABLICA 1. Utjecaj lijekova na funkcijske testove štitnjače

Mehanizam (Literatura)	Lijek	Učinak
Inhibicija lučenja TSH-a (97,98)	Beksaroten Dobutamin Dopamin i agonisti dopamina Glukokortikoidi Inhibitori imunoloških kontrolnih točaka L-dopa Somatostatin	↓ TSH ↓ T3 ↓ T4
Stimulacija sekrecije TSH-a (99)	Amisulpirid	↑ TSH
Inhibicija sinteze ili otpuštanja hormona štitnjače (98)	Jod Litij	↑ TSH ↓ T3 ↓ T4
Inhibicija pretvorbe T4 u T3 (98)	Amiodaron Glukokortikoidi Propranolol Kontrastna sredstva	↑ ↔ TSH ↓ T3 ↓ ↔ ↑ T4 ↓ ↔ ↑ FT4
Inhibicija apsorpcije T4 u gastrointestinalnom traktu (97,98)	Aluminijev hidroksid Antacidi Kalcijeve soli Kolestiramin Kolestipol Željezov(II) sulfat Natrijev polistiren sulfonat Inhibitori protonске pumpe Preparati soje	↑ TSH ↓ T4 ↓ FT4
Inhibicija vezanja T4 ili T3 na proteine (98)	Karbamazepin Furosemid Heparin (in vitro) Nesteroidni protuupalni lijekovi Fenitoin Salicilati	↔ TSH ↓ T3 ↓ T4 ↑ ↔ FT4
Pojačani metabolizam ili eliminacija T4 i T3 (98,100)	Karbamazepin Fenobarbital Fenitoin Rifampicin Ritonavir	↔ TSH ↓ T4 ↓ FT4
Stimulacija sinteze TBG-a (97,98)	Estrogeni Klofibrat 5-fluorouracil Opiati Perfenazin Tamoksifen	↔ TSH ↑ T3 ↑ T4 ↔ FT4
Supresija sinteze TBG-a (97,98)	Anabolički steroidi Androgeni Glukokortikoidi	↔ TSH ↓ T3 ↓ T4 ↔ FT4
Hipotireoza koja prethodi tireoiditisu (101)	Inhibitori imunoloških kontrolnih točaka Interferon alfa Interleukin-2 Inhibitori tirozin kinaze	↑ TSH ↓ T3 ↓ T4 ↓ ↔ FT4
Tirotoksikoza (101)	Inhibitori imunoloških kontrolnih točaka Interferon alfa Interleukin-2 Jod i jodna kontrastna sredstva Inhibitori tirozin kinaze	↓ TSH ↑ T4

TSH – tireotropni hormon. T3 - ukupni trijodtironin. T4 - ukupni tiroksin. FT4 - slobodni tiroksin. TBG - tiroksin vezujući globulin. ↑ – povišena koncentracija. ↓ - smanjena koncentracija. ↔ – nema promjene u koncentraciji.

POSTANALITIČKA FAZA

20. Laboratorij treba primijeniti referentne intervale specifične za metodu po dobnim skupinama, prikladne za hrvatsku populaciju.

Laboratorij je dužan primijeniti referentne intervale prikladne za populaciju uzimajući u obzir korištenu analitičku metodu. Većina hrvatskih laboratorija koristi literaturne podatke, poput preporuka proizvođača ili drugih objavljenih radova (27). Bez obzira na literaturni izvor, laboratorij se mora kritički osvrnuti na referentne intervale prije primjene u rutinskoj praksi te procijeniti sličnost populacije, broj ispitanika, razdiobu dobi i spola, statistiku i analitičku metodu.

Koncentracija funkcijskih testova štitnjače mijenja se s dobi, pri čemu su najveće promjene vidljive u djece i starijih osoba. Rezultati ankete pokazali su da polovina hrvatskih laboratorija ne koristi referentne intervale za djecu (27). Brojni radovi ustanovili su referentne intervale za hormone štitnjače u pedijatrijskoj populaciji (76–79). Međutim, rezultati ovise o Tanner stadiju, etničkoj pripadnosti, antropometrijskim karakteristikama, unosu joda i analitičkoj metodi. Unatoč heterogenosti rezultata između studija, laboratoriji bi trebali primijeniti referentne intervale specifične za djecu.

Prema novijim studijama, referentne intervale potrebno je prilagoditi i kod starijih osoba jer se regulacija i bazalna koncentracija TSH-a značajno mijenjaju s dobi. U osoba starijih od 60 godina, posebno u žena, koncentracija TSH-a ima tendenciju porasta. Primjenom zasebnih referentnih intervala za starije osobe, izbjegava se nepotrebno liječenje (21,80–83). Europsko društvo za štitnjaču također preporučuje dobnospecifične referentne intervale za TSH u svrhu postavljanja dijagnoze supklične hipotireoze u starijih osoba (20).

Stoga, preporučujemo da laboratorij koristi referentne intervale po dobi za djecu, odrasle i stariju populaciju. Ako referentni intervali za djecu ili starije osobe nisu dostupni, laboratorijski nalaz treba (i) sadržavati komentar da referentni intervali nisu prikladni za dob pacijenta, ili (ii) pridružiti referentne intervale najbliže dobne skupine (84) (Slika 1).

21. Trudnicama i liječnicima trebaju biti dostupni referentni intervali prema tromjesečjima specifičnim za populaciju i metodu.

Tijekom trudnoće štitnjača se prilagođava povećanim metaboličkim potrebama. U prvom tromjesečju dolazi do stimulacije štitnjače humanim korionskim gonadotropinom, što dovodi do nižih koncentracija TSH-a u ranoj trudnoći. Trudnoću također karakterizira povećani bubrežni klirens joda, povećana koncentracija globulina koji veže tiroksin te dejodinacija T3 i T4 u posteljici (22). Te metaboličke promjene utječu na koncentracije T3 i T4, koje se povećavaju tijekom prvog, a smanjuju tijekom drugog i trećeg tromjesečja.

Laboratoriji najčešće koriste automatizirane indirektno imunokemijske testove za mjerenje koncentracije FT4, na koju utječu povećane koncentracije globulina koji veže tiroksin i smanjene koncentracije albumina tijekom trudnoće. Tijekom trećeg tromjesečja dolazi do pada izmjerene koncentracije FT4 ovisne o metodi (85,86). Zbog svega navedenog, potrebni su referentni intervali po tromjesečjima za sve funkcijske testove štitnjače, posebno za najčešće korištene TSH i FT4, uzimajući u obzir razlike u populaciji i metodi.

Korišteni referentni intervali trebaju biti određeni na populaciji trudnica bez poremećaja štitnjače, s optimalnim unosom joda i negativnim anti-TPO (23). Prema različitim međunarodnim smjernicama, referentni intervali specifični za populaciju i tromjesečje predstavljaju

prvi izbor u izvještavanju na nalazu (22,23,25,26). Univerzalne granične vrijednosti (poput 2,5 ili 4 mIU/L) koriste se samo ako specifični referentni intervali nisu dostupni. Ukoliko se laboratorij odluči za univerzalne granične vrijednosti umjesto referentnih intervala specifičnih za metodu i populaciju, to treba navesti u nalazu i na prikladan način obavijestiti liječnike i pacijente. Također, važno je razlikovati referentne intervale koji se koriste za postavljanje dijagnoze bolesti štitnjače od specifičnih ciljnih terapijskih vrijednosti za žene koje već koriste lijekove za bolesti štitnjače. Ciljne terapijske vrijednosti ne smiju se koristiti kao trudnički referentni intervali ukoliko se testiranje provodi radi dijagnosticiranja disfunkcije štitnjače (25).

Najprikladniji način prikaza referentnih intervala je da se uz svaki rezultat navede referentni interval prema tromjesečju (Slika 1). No, tehničke mogućnosti i nedostatak informacija o trudnoći u laboratorijskom sustavu često onemogućuju ovaj pristup. Minimalno, laboratorij treba definirati referentne intervale specifične za analitičku metodu prema tromjesečjima (barem za TSH i FT4), a ti intervali trebaju biti dostupni pacijenticama i njihovim liječnicima na zahtjev (npr. kroz komentar na nalazu ili web stranici).

22. Laboratorij treba primjenjivati 95-postotne referentne intervale (definirane 2,5. i 97,5. percentilom). Korištenje drugačijih raspona referentnih intervala mora biti navedeno u nalazu.

Standardni referentni interval definiran je kao raspon između 2,5. i 97,5. percentila i obuhvaća 95 % zdrave populacije. Tako će 2,5 % "zdravih" pojedinaca biti iznad, a 2,5 % ispod referentnog raspona (24,87). Međutim, neki laboratoriji koriste šire 99-postotne referentne intervale za TSH, što posebno utječe na gornju

granicu, pomičući je prema višim vrijednostima (27). Budući da su referentni intervali ovisni o metodi, uvođenje dodatne varijacije u obliku različite širine intervala nije preporučljivo. Laboratoriji trebaju primjenjivati 95-postotne referentne intervale. Isključivo ako nisu dostupni, mogu se koristiti drugi (npr. 90 % ili 99 %) uz komentar na nalazu (Slika 1). Anti-Tg, anti-TPO i anti-TSHR obično su definirani samo gornjom granicom te dodatni komentar nije potreban. Međutim, antitijela se mogu izdavati s graničnim vrijednostima (npr. Gravesova bolest), umjesto referentnih intervala izračunatih na zdravoj populaciji. Ako se koriste granične vrijednosti, nalaz treba sadržavati napomenu.

23. Laboratorijski nalaz treba sadržavati preporučene granične vrijednosti tireoglobulina u svrhu praćenja pacijenata s diferenciranim karcinomom štitnjače.

Tireoglobulin se uglavnom koristi kao tumorski biljeg u bolesnika s DTC-om. Referentni intervali proizvođača namijenjeni su općoj zdravoj populaciji i nisu prikladni za bolesnike s DTC-om. Stručnjaci i nacionalne smjernice predlažu specifične granične vrijednosti tireoglobulina uz korištenje visoko osjetljivih testova. Predložene granične vrijednosti kategoriziraju rizik od recidiva (61,88,89).

Granične vrijednosti mogu se definirati jednom ili više od sljedećih mogućnosti: (i) nestimuliranim (bazalnim) tireoglobulinom za nizak rizik od recidiva; (ii) stimuliranim tireoglobulinom za nizak rizik od recidiva; (iii) stratifikacijom rizika DTC-a – nizak, srednji ili visok rizik na temelju nestimulirane (bazalne) vrijednosti tireoglobulina; (iv) stratifikacijom rizika DTC-a – nizak, srednji ili visok rizik na temelju stimulirane vrijednosti tireoglobulina.

Uz referentne intervale za opću populaciju, nalaz treba uključivati granične vrijednosti tireoglobulina za pacijente s DTC-om koji su pod-

vrgnuti totalnoj tiroidektomiji, s radiojodnom terapijom ili bez nje. Poželjno je odabir graničnih vrijednosti provesti u suradnji s kliničarima. Bez obzira na literaturni izvor ili vrstu korištenih graničnih vrijednosti, laboratorij treba prikladno dokumentirati svoj odabir.

24. Laboratorijski nalaz treba sadržavati naziv proizvođača i kratak naziv metode kako je prikazano u Tablici 2.

TABLICA 2. Najčešći nazivi proizvođača i metoda

Proizvođač i kratki naziv metode	Dugački naziv metode
Abbott CMIA	kemiluminiscentna imunokemijska metoda s mikročesticama
Beckman Coulter CLIA	kemiluminiscentna imunokemijska metoda
Roche ECLIA	elektrokemiluminiscentna imunokemijska metoda
Siemens Atellica CLIA	kemiluminiscentna imunokemijska metoda
Siemens Immulite CLIA	kemiluminiscentna imunokemijska metoda
Snibe CLIA	kemiluminiscentna imunokemijska metoda
Tosoh FEIA	fluorescentna enzimski imunokemijska metoda

CMIA – engl. chemiluminescent microparticle immunoassay. CLIA – engl. chemiluminescent immunoassay. ECLIA – engl. electrochemiluminescent immunoassay. FEIA – engl. fluorescence enzyme immunoassay.

Abbott Diagnostics, Santa Clara, USA; Beckman Coulter, Brea, USA; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany; Tosoh Corporation, Tosoh, Japan. Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Germany; Snibe - Shenzhen New Industries Biomedical Engineering, Shenzhen, China

Hrvatski laboratoriji koriste najmanje osam različitih analitičkih metoda za mjerenje koncentracije TSH-a (27). Funkcijski testovi štitnjače nisu standardizirani i harmonizirani te postoje razlike u izmjerenim koncentracijama pri korištenju različitih analitičkih metoda. Stoga bi laboratorij trebao navesti naziv proizvođača za

jedno s kratkim nazivom metode (npr. Abbott CMIA). Naziv (tip) analizatora treba navesti ako isti proizvođač koristi više od jedne vrste metode (npr. Siemens Immulite CLIA i Siemens Atellica CLIA). Tablica 3 prikazuje najčešće nazive koji se koriste u hrvatskim laboratorijima (27). Ne preporučuje se korištenje punog naziva metode (npr. puni naziv CMIA – kemiluminiscentna imunokemijska metoda s mikročesticama) jer bi naizmjenična uporaba dugih i kratkih naziva mogla izazvati nejasnoće kod nelaboratorijskog osoblja koje čita nalaz. Iz istog razloga, ne preporučuje se korištenje specifičnih tipova analizatora (npr. Roche cobas e411 ECLIA). Primjeri su prikazani na Slici 1.

25. Laboratorijski nalaz treba sadržavati komentar o razlikama u rezultatima različitih analitičkih metoda. Ako dođe do promjene analitičke metode, nalaz treba sadržavati komentar o promjeni u razdoblju od najmanje šest mjeseci.

Budući da imunokemijski testovi mogu različito mjeriti koncentraciju, HKMB nalaže da svaki takav nalaz treba sadržavati komentar o neusporedivosti metoda (90). Ovim pristupom, korisnici laboratorijskih usluga kontinuirano se podsjećaju na neusporedivost rezultata dobivenih na različitim analitičkim sustavima. Iz tog razloga, svaku promjenu analitičke metode (npr. s Roche ECLIA na Abbott CMIA) treba dodatno priopćiti korisnicima kroz komentar na nalazu u razdoblju od najmanje šest mjeseci nakon promjene (Slika 1).

26. Analit treba navesti s punim nazivom i/ili međunarodno prihvaćenim kraticama uz korištenje SI jedinica kako je prikazano u Tablici 3.

Kako bi se izbjegli mogući nesporazumi u interpretaciji rezultata, preporučuje se koristiti

TABLICA 3. Puni i kratki naziv analita i mjerne jedinice

Puni naziv	Kratica	Jedinica
Tireotropni hormon	TSH	mIU/L
Trijodtironin, ukupni	T3	nmol/L
Tiroksin, ukupni	T4	nmol/L
Trijodtironin, slobodni	FT3	pmol/L
Tiroksin, slobodni	FT4	pmol/L
Antitijela na tireoglobulin	Anti-Tg	klU/L
Antitijela na tireoidnu peroksidazu	Anti-TPO	klU/L
Antitijela na TSH receptor	Anti-TSHR	klU/L
Tireoglobulin	Tg	µg/L

(kako je prikazano u Tablici 2): (i) samo puni naziv analita, (ii) samo kraticu ili (iii) oboje (91).

Drugi važan čimbenik je odabir jedinica za laboratorijske testove. Postoje dva različita sustava jedinica: konvencionalne jedinice i *Système International d'Unités* (SI jedinice). Godine 1966. IFCC je preporučio korištenje SI jedinica u kliničkom laboratoriju, pri čemu se, kad god je to moguće, za izražavanje koncentracije koriste jedinice mol i litra. Ovaj pristup osmišljen je s ciljem jasnijeg kvantitativnog odnosa među molekulskim vrstama i standardizacije baza podataka (92).

27. Laboratorij treba definirati vlastite kritične vrijednosti prema očekivanoj prevalenciji bolesti.

Koncept kritičnih vrijednosti prvi je postulirao Lundberg 1970-ih godina. Od tada su kritične vrijednosti prihvaćene u laboratorijima širom svijeta kao ključna informacija koja se mora pripočiti odgovornom liječniku (93,94). Posljednjih godina brojna istraživanja proučavala su najbolji način definiranja graničnih vrijednosti, procjene odgovornosti za javljanje kritičnih vrijednosti te identifikaciju pokazatelja za praćenje poboljšanja procesa. HKMB i Leniček i suradnici daju pregled kritičnih vrijednosti, ali također navode da svaki laboratorij treba definirati vlastite kritične vrijednosti s obzirom na kliničku važnost te ih uskladiti s potrebama liječnika (95,96). Odabir analita i vrijednosti koje se definiraju kao kritične uvelike ovise o prevalenciji bolesti očekivanoj u populaciji koja gravitira laboratoriju. Izvor kritičnih vrijednosti (npr. preporuka HKMB-a) treba biti naveden u prikladnoj dokumentaciji. Laboratorij može odlučiti da neće definirati kritične vrijednosti, no takvu odluku treba objasniti i dokumentirati.

LITERATURA

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:301–16.
2. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:923–31.
3. Garo ML, Campenni A, Petranovic-Ovcaricek P, D'Aurizio F, Giovanella L. Evolution of thyroid cancer biomarkers: from laboratory test to patients' clinical management. *Clin Chem Lab Med.* 2023;61:935–45.
4. Hanley P, Lord K, Bauer AJ. Thyroid Disorders in Children and Adolescents: A Review. *JAMA Pediatr.* 2016;170:1008.
5. Tsakiridis I, Giouleka S, Kourtis A, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Thyroid Disease in Pregnancy: A Descriptive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2022;77:45–62.
6. Mahadevan S, Sadacharan D, Kannan S, Suryanarayanan A. Does time of sampling or food intake alter thyroid function test? *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21:369.
7. Futela D, Maheswari K, Khanna T. Fasting versus postprandial state: Impact on thyroid function testing. *Thyroid Res.* 2021;18:61–6.
8. Mirjanic-Azaric B, Stojakovic-Jelisavac T, Vukovic B, Stojanovic D, Vujnic M, Uletilovic S. The impact of time of sample collection on the measurement of thyroid stimulating hormone values in the serum. *Clin Biochem.* 2015;48:1347–9.
9. Dong BJ. How medications affect thyroid function. *West J Med.* 2000;172:102–6.
10. Arslan FD, Özkanay H, Yıldız R, Köseoğlu M. Biological variation of thyroid stimulating hormone, free triiodothyronine and free thyroxine in healthy subjects in Turkey. *Biochem Med (Zagreb).* 2025;35:96–104.
11. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, leiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 1: Thyroid-Stimulating Hormone. *Clin Chem.* 2010;56:902–11.
12. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, leiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 2: Free Thyroxine and Free Triiodothyronine. *Clin Chem.* 2010;56:912–20.
13. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix JD, leiri T, Miller WG, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; Part 3: Total Thyroxine and Total Triiodothyronine. *Clin Chem.* 2010;56:921–9.
14. Barth JH, Luvai A, Jassam N, Mbagaya W, Kilpatrick ES, Narayanan D, et al. Comparison of method-related reference intervals for thyroid hormones: studies from a prospective reference population and a literature review. *Ann Clin Biochem.* 2018;55:107–12.
15. Strich D, Karavani G, Levin S, Edri S, Gillis D. Normal limits for serum thyrotropin vary greatly depending on method. *Clin Endocrinol.* 2016;85:110–5.
16. Dodig S. Interferences in quantitative immunochemical methods. *Biochem Med (Zagreb).* 2009;19:50–62.
17. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2018;7:225–37.
18. Léger J, Olivieri A, Donaldson M, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:363–84.
19. Bednarczuk T, Brix TH, Schima W, Zettinig G, Kahaly GJ. 2021 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Iodine-Based Contrast Media-Induced Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2021;10:269–84.
20. Pearce SHS, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215–28.
21. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry J-F, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3–126.
22. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J.* 2014;3:76–94.
23. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315–89.
24. Association of Clinical Biochemistry, The British Thyroid Association and British Thyroid Foundation. UK Guidelines for the use of thyroid function tests. 2006.
25. Chan S, Marsh MS, Gilbert J, Boelaert K, Evans C, Dhillon-Smith R, et al. Management of Thyroid Disorders in Pregnancy: Green-top Guideline No. 76. *Int J Obstet Gynaecol. Wiley;* 2025;132.

26. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril. Elsevier BV*; 2024;121:765–82.
27. Bokulić A, Zec I, Goreta S, Nikolac Gabaj N, Kocijančić M, Serdar Hiršl T, et al. Laboratory policies and practices for thyroid function tests in Croatia: survey on behalf of Working Group for Laboratory Endocrinology of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochem Med (Zagreb)*. 2022;32:366–74.
28. Van Uytvanghe K, Ehrenkranz J, Halsall D, Hoff K, Loh TP, Spencer CA, et al. Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Hormones (Triiodothyronine and Thyroxine): An American Thyroid Association-Commissioned Review of Current Clinical and Laboratory Status. *Thyroid*. 2023;33:1013–28.
29. World Health Organization. *Diagnostic Imaging and Laboratory Technology*. (2002). Use of anticoagulants in diagnostic laboratory investigations. World Health Organization.
30. Fernández-Calle P, Díaz-Garzón J, Bartlett W, Sandberg S, Braga F, Beatriz B, et al. Biological variation estimates of thyroid related measurands – meta-analysis of BIVAC compliant studies. *Clin Chem Lab Med*. 2022;60:483–93.
31. Putra GE, Sukartini N, Immanuel S, Henrika F, Indrasari ND. Comparison of the Profile and TSH Levels from Several Types of Blood Collection Tubes. *Indonesian J Clin Pathol Med Lab*. 2020;26:162–7.
32. Campelo MD, Lima-Oliveira G, Varela B, Vega V, Ochoa P, Flores S, et al. Impact of an Andean breakfast on biochemistry and immunochemistry laboratory tests: an evaluation on behalf COLABIOCLI WG-PRE-LATAM. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29:302–14.
33. Dong A, Huang Y, Huang Y, Jia B. Effects of calorie intake and sampling time on thyroid stimulating hormone concentration. *Endocrinol Disord*. 2022;22:85.
34. Patel VI, Akshay BK. A comparative study on outcomes of preprandial versus postprandial thyroid function test. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2019;5:1662.
35. Nair R, Mahadevan S, Muralidharan RS, Madhavan S. Does fasting or postprandial state affect thyroid function testing? *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18:705–7.
36. Tuhanioğlu B, Erkan SO, Özdaş T, Görgülü O, Güney. Effects of fasting and satiety on thyroid hormone values. *KBB-Forum 2018*. 2018;17:62–7.
37. Huang W-S, Yu M-D, Lee M-S, Cheng C-Y, Yang S-P, Chin H-ML, et al. Effect of treadmill exercise on circulating thyroid hormone measurements. *Med Princ Pract*. 2004;13:15–9.
38. Kanaka-Gantenbein C. The impact of exercise on thyroid hormone metabolism in children and adolescents. *Horm Metab Res*. 2005;37:563–5.
39. Fortunato RS, Ignácio DL, Padron AS, Peçanha R, Marassi MP, Rosenthal D, et al. The effect of acute exercise session on thyroid hormone economy in rats. *J Endocrinol*. 2008;198:347–53.
40. Kocahan S, Dundar A. Effects of different exercise loads on the thyroid hormone levels and serum lipid profile in swimmers. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2019;38:20180025.
41. Akgül MŞ, Baydil B. Thyroid hormone responses to acute aerobic exercise. *PES*. 2021;25:359–63.
42. Wang D, Yin Y, Yu S, Li H, Cheng X, Qiu L. Effect of sampling time on estimates of thyroid-stimulating hormone, free thyroxine, and free triiodothyronine levels. *Scand J Clin Lab Invest*. 2019;79:459–62.
43. Roelfsema F, Pereira AM, Veldhuis JD, Adriaanse R, Ender E, Fliers E, et al. Thyrotropin Secretion Profiles Are Not Different in Men and Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3964–7.
44. Ehrenkranz J, Bach PR, Snow GL, Schneider A, Lee JL, Ilstrup S, et al. Circadian and Circannual Rhythms in Thyroid Hormones: Determining the TSH and Free T4 Reference Intervals Based Upon Time of Day, Age, and Sex. *Thyroid*. 2015;25:954–61.
45. Sviridonova MA, Fadeyev VV, Sych YP, Melnichenko GA. Clinical significance of TSH circadian variability in patients with hypothyroidism. *Endocrinol Res*. 2013;38:24–31.
46. Ain KB, Pucino F, Shiver TM, Banks SM. Thyroid hormone levels affected by time of blood sampling in thyroxine-treated patients. *Thyroid*. 1993;3:81–5.
47. Ghosh S, Pramanik S, Biswas K, Bhattacharjee K, Sarkar R, Chowdhury S, et al. Levothyroxine Absorption Test to Differentiate Pseudomalabsorption from True Malabsorption. *Eur Thyroid J*. 2020;9:19–24.
48. Jansen HI, Bult MM, Bisschop PH, Boelen A, Heijboer AC, Hillebrand JJ. Increased fT4 concentrations in patients using levothyroxine without complete suppression of TSH. *Endocrinol Connect*. 2023;12:e220538.
49. Amisha F, Rehman A. Propylthiouracil (PTU). In: *StatPearls*. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 14 November 2024]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549828/>
50. Lee SY, Chang DLF, He X, Pearce EN, Braverman LE, Leung AM. Urinary Iodine Excretion and Serum Thyroid Function in Adults After Iodinated Contrast Administration. *Thyroid*. 2015;25:471–7.

51. Takač R. [Određivanje stabilnosti funkcijskih testova štitnjače]. *Diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu. 2023. (in Croatian).*
52. Oddoze C, Lombard E, Portugal H. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma. *Clin Biochem.* 2012;45:464–9.
53. Guder WG, da Fonseca-Wollheim F, Heil W, Schmitt Y, Töpfer G, Wisser H et al. Recommendations of the Working Group on Preanalytical Quality of the German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Quality of Diagnostic Samples.* 3rd ed. German Society for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine:2010.
54. Manan C, Minkowitz J, Gabutan E, Bluth M, Steimetz E, Coca-Guzman J, et al. Stability of Thyroid Function Test Analytes Whose Serum Levels Are Determined by Immunoassay. *MRAJ.* 2023;11. Available from: <https://esmed.org/MRA/mra/article/view/3606>
55. Gao Y, Yang Y, Yuan Z, Lu H. Serum Thyroglobulin Stability for Immunoassay. *Lab Med.* 2007;38:618–20.
56. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *User verification of precision and estimation of bias,* 3rd ed. CLSI guideline EP15-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute; Wayne (PA): 2018.
57. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples,* 3rd ed. CLSI guideline EP09c. Clinical and Laboratory Standards Institute; Wayne (PA): 2014.
58. Čelap I, Vukasović I, Juričić G, Šimundić A-M. Minimum requirements for the estimation of measurement uncertainty: Recommendations of the joint Working group for uncertainty of measurement of the CSMBLM and CCMB. *Biochem Med (Zagreb).* 2017;27:030502.
59. Spencer CA. *Laboratory Thyroid Tests: A Historical Perspective.* *Thyroid.* 2023;33:407–19.
60. Spencer CA. *Assay of Thyroid Hormones and Related Substances.* In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext.* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 19 September 2024]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279113/>
61. Giovanella L, D'Aurizio F, Algeciras-Schimmich A, Görge R, Petranovic Ovcariček P, Tuttle RM, et al. Thyroglobulin and thyroglobulin antibody: an updated clinical and laboratory expert consensus. *Eur J Endocrinol.* 2023;189:R11–27.
62. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures,* 2nd ed. CLSI guideline EP17-A2. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
63. Hrvatski normativni dokument HRN EN ISO 15189:2022 *Medicinski laboratoriji – Zahtjevi za kvalitetu i osposobljenost (ISO 15189:2022; EN ISO 15189:2022).* 4. izdanje. Zagreb: Hrvatski zavod za norme, 2022. (in Croatian).
64. Jo K, Lim D-J. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. *Korean J Intern Med.* 2018;33:1050–7.
65. Netzel BC, Grebe SKG, Carranza Leon BG, Castro MR, Clark PM, Hoofnagle AN, et al. Thyroglobulin (Tg) Testing Revisited: Tg Assays, TgAb Assays, and Correlation of Results With Clinical Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E1074–83.
66. Pickett AJ, Jones M, Evans C. Causes of discordance between thyroglobulin antibody assays. *Ann Clin Biochem.* 2012;49:463–7.
67. van Kinschot CMJ, Peeters RP, van den Berg SAA, Verburg FA, van Noord C, van Ginhoven TM, et al. Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies: assay-dependent management consequences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med.* 2022;60:756–65.
68. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods – Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27:701–12.
69. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S, LoPresti J. Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4589–99.
70. Nishihara E, Hobo Y, Miyauchi A, Ito Y, Higuchi M, Hirokawa M, et al. Serum thyroglobulin evaluation on LC-MS/MS and immunoassay in TgAb-positive patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 2022;11:e210041.
71. Kushnir MM, Rockwood AL, Roberts WL, Abraham D, Hoofnagle AN, Meikle AW. Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem.* 2013;59:982–90.
72. Nikolac N. *Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management.* *Biochem Med (Zagreb).* 2014;57–67.
73. Simundić A-M, Baird G, Cadamuro J, Costelloe SJ, Lippi G. Managing hemolyzed samples in clinical laboratories. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57:1–21.

74. Favresse J, Burlacu M-C, Maiter D, Gruson D. Interferences With Thyroid Function Immunoassays: Clinical Implications and Detection Algorithm. *Endocrine Reviews*. 2018;39:830–50.
75. Ghazal K, Brabant S, Prie D, Piketty M-L. Hormone Immunoassay Interference: A 2021 Update. *Ann Lab Med*. 2022;42:3–23.
76. Bohn MK, Higgins V, Asgari S, Leung F, Hoffman B, Macri J, et al. Paediatric reference intervals for 17 Roche cobas 8000 e602 immunoassays in the CALIPER cohort of healthy children and adolescents. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:1968–79.
77. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, et al. Marked Biological Variance in Endocrine and Biochemical Markers in Childhood: Establishment of Pediatric Reference Intervals Using Healthy Community Children from the CALIPER Cohort. *Clin Chem*. 2013;59:1393–405.
78. Argente Del Castillo P, Pastor García MI, Morell-García D, Martínez-Gomez L, Ballesteros MA, Barcelo A. Thyroid panel reference intervals in healthy children and adolescents: A Spanish cohort. *Clin Biochem*. 2021;91:39–44.
79. Hoq M, Karlaftis V, Mathews S, Burgess J, Donath SM, Carlin J, et al. A prospective, cross-sectional study to establish age-specific reference intervals for neonates and children in the setting of clinical biochemistry, immunology and haematology: the HAPPI Kids study protocol. *BMJ Open*. 2019;9:e025897.
80. Leng O, Razvi S. Hypothyroidism in the older population. *Thyroid Res*. 2019;12:2.
81. Clerico A, Trenti T, Aloe R, Dittadi R, Rizzardi S, Migliardi M, et al. A multicenter study for the evaluation of the reference interval for TSH in Italy (ELAS TSH Italian Study). *Clin Chem Lab Med*. 2018;57:259–67.
82. Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, et al. The Impact of Age- and Sex-Specific Reference Ranges for Serum Thyrotropin and Free Thyroxine on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multicenter Study from Japan. *Thyroid*. 2023;33:428–39.
83. Benamour M, Burlacu M-C, Petrossians P, Unuane D, Bruel AV den, Poorten VV, et al. Urgent need to adopt age-specific TSH upper reference limit for the elderly – a position statement of the Belgian thyroid club. *Clin Chem Lab Med*. 2024;
84. Croatian Chamber of Medical Biochemists. [Preporuka za postupanje u nedostatku referentnog intervala]. Available from: <https://www.hkmb.hr/documents/arhiva/arhivirane-obavijesti-2010/>. Accessed December 3rd 2024. (in Croatian).
85. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-Specific Changes in Maternal Thyroid Hormone, Thyrotropin, and Thyroglobulin Concentrations During Gestation: Trends and Associations Across Trimesters in Iodine Sufficiency. *Thyroid*. 2004;14:1084–90.
86. Sapin R, D'Herbomez M, Schlienger J-L. Free thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. *Clin Lab*. 2004;50:581–4.
87. Burtis CA, Bruns DE, Sawyer BG, Tietz NW, editors. *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Seventh edition. St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders; 2015.
88. *Thyroid cancer: assessment and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 Dec 19. (NICE Guideline, No. 230.).
89. Prpić M. Thyroglobulin as a Tumor Marker in Differentiated Thyroid Cancer – Clinical Considerations. *Acta Clin Croat*. 2018;
90. Croatian Chamber of Medical Biochemists. [Sadržaj laboratorijskog nalaza]. Available from: <https://www.hkmb.hr/documents/arhiva/arhivirane-obavijesti-2010/>. Accessed June 15th 2021. (in Croatian).
91. Croatian chamber of medical biochemists. [Harmonizacija specijalističkih i visokodiferentnih pretraga iz područja medicinske biokemije, laboratorijske imunologije i analitičke toksikologije]. (in Croatian).
92. Dybkaer R. Quantities and units in clinical chemistry. *J Clin Pathol*. 1969;22:285–6.
93. Lum G. Critical limits (alert values) for physician notification: universal or medical center specific limits? *Ann Clin Lab Sci*. 1998;28:261–71.
94. Don-Wauchope AC, Chetty VT. Laboratory defined critical value limits: How do hospital physicians perceive laboratory based critical values? *Clin Biochem*. 2009;42:766–70.
95. Croatian Chamber of Medical Biochemists. [Preporuka za kritične vrijednosti laboratorijskih nalaza i načinu izvještavanja Povjerenstva za stručna pitanja]. Available from: <http://www.hkmb.hr/dokumenti/2016/HKMB%20PPSP%208.pdf>. Accessed February 25th 2023. (in Croatian).
96. Lenicek Krleza J, Honovic L, Vlasic Tanaskovic J, Podolar S, Rimac V, Jokic A. Post-analytical laboratory work: national recommendations from the Working Group for Post-analytics on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29:228–61.
97. Benvenga S. L-T4 Therapy in the Presence of Pharmacological Interferents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:607446.

98. Freedman DB, Halsall D, Marshall WJ, Ellervik C: *Thyroid Disorders*. In: Nader R, Horvath AR, Wittwer CT, eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 6th ed. St. Louis: Elsevier Saunders; 2018. p. 1585.
99. Gründer G, Wetzel H, Schlösser R, Angheliescu I, Hillert A, Lange K, et al. *Neuroendocrine response to antipsychotics: effects of drug type and gender*. *Biol Psychiatry*. 1999;45:89–97.
100. John M, Veetil V. *Management of thyroid diseases during pandemic: A narrative review*. *Thyroid Res Pract*. 2020;17:62.
101. Bhattacharya S, Goyal A, Kaur P, Singh R, Kalra S. *Anticancer Drug-induced Thyroid Dysfunction*. *Eur Endocrinol*. 2020;16:32–9.

Dodatak 1. Popis preporuka

PREDANALITIČKA FAZA

1. Pri odabiru vrste uzorka treba se pridržavati uputa proizvođača.
2. Uzorci krvi za određivanje funkcijskih testova štitnjače trebaju biti uzeti natašte.
3. Pacijenti bi trebali izbjegavati intenzivnu tjelesnu aktivnost 24 sata prije vađenja krvi.
4. Pacijenti trebaju vaditi krv ujutro između 7 i 11 sati zbog cirkadijanog ritma TSH-a i FT3.
5. Supstitucijsku i supresijsku terapiju za liječenje bolesti štitnjače potrebno je uzeti nakon vađenja krvi.
6. Terapijske i dijagnostičke postupke s utjecajem na funkcijske testove štitnjače potrebno je učiniti nakon uzorkovanja krvi.
7. Laboratorij treba definirati stabilnost analita za sve funkcijske testove štitnjače.

ANALITIČKA FAZA

8. Funkcijski testovi štitnjače moraju se verificirati prije primjene u rutinskom radu.
9. Laboratorij mora koristiti granicu kvantifikacije za TSH-a i tireoglobulina kao najnižu granicu izvještavanja.
10. Verifikacija granice kvantifikacije provodi se prije uvođenja nove metode u rutinsku praksu.
11. Uzorci unutarnje kontrole kvalitete moraju obuhvatiti klinički značajan raspon koncentracija.
12. Unutarnja kontrola kvalitete mora uključivati uzorke s niskim koncentracijama TSH-a i tireoglobulina.
13. Laboratorij je obavezan sudjelovati u programima vanjske kontrole kvalitete za sve testove koje provodi. Rezultati vanjske procjene moraju zadovoljiti minimalne kriterije prihvatljivosti.
14. Tireoglobulin se mora određivati istovremeno s anti-Tg, pri čemu se oba rezultata izvještavaju na nalazu.
15. Kod bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače, anti-Tg pozitivan nalaz definira se prema analitičkim granicama ili kliničkoj graničnoj vrijednosti specifičnoj za metodu, a ne prema referentnim intervalima za zdravu populaciju.
16. Kod bolesnika s pozitivnim anti-Tg, nalaz treba sadržavati napomenu o potencijalnoj interferenciji koja može utjecati na pouzdanost rezultata tireoglobulina.
17. Laboratorij mora imati protokol u slučaju sumnje na prisutnost analitičke interferencije u uzorku.
18. U slučaju potvrđene interferencije, laboratorij treba obavijestiti kliničare. Umjesto rezultata, na nalazu se ispisiuje napomena o prisutnosti interferencije u uzorku.
19. Laboratorijsko osoblje mora biti upoznato s lijekovima koji mogu utjecati na rezultate pretraga, kao i s mogućim abnormalnostima vezanih proteina. Laboratorij treba koristiti navedeno znanje u suradnji s kliničarima u svrhu ispravne interpretacije rezultata.

POSTANALITIČKA FAZA

20. Laboratorij treba primijeniti referentne intervale specifične za metodu po dobnim skupinama, prikladne za hrvatsku populaciju.
21. Trudnicama i liječnicima trebaju biti dostupni referentni intervali prema tromjesečjima specifičnim za populaciju i metodu.
22. Laboratorij treba primjenjivati 95-postotne referentne intervale (definirane 2,5. i 97,5. percentilom). Korištenje drugačijih raspona referentnih intervala mora biti navedeno u nalazu.
23. Laboratorijski nalaz treba sadržavati preporučene granične vrijednosti tireoglobulina u svrhu praćenja pacijenata s diferenciranim karcinomom štitnjače.
24. Laboratorijski nalaz treba sadržavati naziv proizvođača i kratak naziv metode kako je prikazano u Tablici 3.
25. Laboratorijski nalaz treba sadržavati komentar o razlikama u rezultatima različitih analitičkih metoda. Ako dođe do promjene analitičke metode, nalaz treba sadržavati komentar o promjeni u razdoblju od najmanje šest mjeseci.
26. Analit treba navesti s punim nazivom i/ili međunarodno prihvaćenim kraticama uz korištenje SI jedinica kako je prikazano u Tablici 2.
27. Laboratorij treba definirati vlastite kritične vrijednosti prema očekivanoj prevalenciji bolesti.

PRILOG

Popis komentara pristiglih tijekom recenzije radne verzije dokumenta.

Urednik	Odgovor
Ukratko navedite za koje se dijagnostičke postupke koriste jodirana kontrastna sredstva	Kratko objašnjenje o jodiranim kontrastnim sredstvima dodano je u Preporuku broj 6.
Javna rasprava	Odgovor
Predanalitička preporuka pod dva – Preporučuje se određivanje slobodnih hormona štitnjače u slučaju abnormalnih rezultata za vezujuće proteine. Polazište za preporuku je jasno, međutim nije jasno kako se preporuka odnosi na laboratorijski proces. Naime, nije jasno kako stručnjak medicinske biokemije i laboratorijske medicine treba postupiti ako slobodni hormoni nisu zatraženi u zahtjevu (odnosno treba li zatražiti liječnika zadavanje pretrage, treba li uputiti pacijenta da zatraži od liječnika zadavanje dodatnih pretraga, ili drugo). Molimo razjasniti i pobliže opisati ovu preporuku.	Preporuka glasi: Preporučuje se određivanje slobodnih hormona štitnjače u situacijama kada su vezujući proteini abnormalni. Naručivanje pretraga je u nadležnosti liječnika. Smatramo da laboratorijsko osoblje treba imati odgovarajuće znanje o ograničenjima i prednostima određivanja slobodnih hormona. Ipak, svjesni smo da dodavanje ili izmjena traženih pretraga može biti teško provediva u rutinskoj praksi zbog organizacijskih razloga i mogućih poteškoća u naplati od Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje. Ne želimo davati preporuke koje su teško ostvarive za većinu laboratorija u Hrvatskoj. Stoga smo ovu preporuku uklonili iz teksta preporuka.
Analitička preporuka pod sedamnaest – Molimo predložiti konkretan komentar kao što je navedeno u ostalim preporukama.	U revidiranom tekstu komentar se odnosi na Preporuku br. 16. Dodali smo primjer za tu preporuku na Slici 1.
Uvod	Ažuriran je popis literature – dodane su dvije nove smjernice (17–26).
Preporuka 21	Revidirali smo i ažurirali popis literature u dijelu koji se odnosi na međunarodne smjernice o izvještavanju referentnih intervala u trudnica (nove reference su prvo navedene u Uvodu).
Preporuka 22	Pojam „izvještaj“ je zamijenjen s „komentar“

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 poslijeanalitiku HDMBLM-a nastale su ove preporuke, a još je nekoliko dokumenata u pripremi te će uskoro biti dostupni svim članovima Društva.

HDMBLM

ISBN: 978-953-96611-9-7