

Dijagnostički sustavni pregled u medicinskoj biokemiji

Diagnostic test accuracy systematic review in medical biochemistry

Merica Aralica

Sažetak. Medicinska biokemija pruža dijagnostičke zdravstvene usluge korištenjem medicinskih, laboratorijskih testova. Procjena dijagnostičke točnosti (dijagnostička osjetljivost i specifičnost) testova u određenoj bolesti temeljni je cilj dijagnostičkih sustavnih pregleda (DSP). Izrada plana istraživanja DSP-a zahtijeva definiranje pozicije i uloge ispitivanog testa (eng. *index test*) u dijagnostičkom algoritmu istraživane bolesti. Ona odražava i slaganje rezultata *index* testa s referentnim standardom (najboljim mogućim načinom dijagnoze ispitivane bolesti). Izrada plana istraživanja, provedeno istraživanje i njegovo publiciranje daje metodološke kompetencije primjenjive u daljnjem stručnom i znanstvenom usavršavanju, ali i u rutinskom laboratorijskom radu. DSP-i su korisna građa kliničkih i dijagnostičkih smjernica temeljenih na dokazima koje omogućavaju primjenu medicine temeljene na dokazima u medicinsko-biokemijskom laboratoriju.

Ključne riječi: dijagnostička točnost; dijagnostički sustavni pregled; index test

Abstract. Medical biochemistry offers diagnostic health service by the implementation of medical laboratory tests. The diagnostic accuracy (sensitivity and specificity) of those tests is the main aim of the diagnostic test accuracy systematic reviews (DTA SR). In the work on a protocol of DTA SR it is mandatory to define the role of test (*index test*) in the clinical pathway of testing a disease. The role of *index test* reflects also an agreement in the sensitivity and specificity between the test and reference standard (a gold standard). The work on the protocol, producing and publishing the DTA SR, all together give an author the methodological expertise of generic kind making it feasible in further researches but also in the routine laboratory work. Additionally, DTA SR may be used as a source for the development of the clinical and diagnostic guidelines that make possible an application of the evidence based medicine in the routine work of the medical biochemical laboratories.

Key words: diagnostic accuracy; diagnostic systematic review; index test

Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku,
Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Dopisni autor:

Merica Aralica, mag. med. biokem.
Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku,
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: merica.aralica@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Medicinsko-biokemijska djelatnost jedna je od zdravstvenih dijagnostičkih djelatnosti koja pruža laboratorijske zdravstvene usluge na svim razinama zdravstvene zaštite¹. Laboratorijski testovi dio su ogromnog svijeta medicinskih testova koji se koriste u svakodnevnoj medicinskoj praksi. Osim analitičke točnosti, laboratorijske testove karakterizira i dijagnostička točnost (dijagnostička osjetljivost i specifičnost), koju definira njihova

Osim analitičke točnosti, laboratorijske testove karakterizira i dijagnostička točnost (dijagnostička osjetljivost i specifičnost) koju definira njihova mogućnost da razdvoje bolesne od zdravih ljudi u evaluaciji određene bolesti. Procjena dijagnostičke točnosti testova u određenoj bolesti temeljni je cilj dijagnostičkih sustavnih pregleda (DSP).

mogućnost da razdvoje bolesne od zdravih ljudi u evaluaciji određene bolesti. Dijagnostička točnost određenog testa cilj je istraživanja autora sustavnog pregleda dijagnostičke točnosti (u daljnjem tekstu dijagnostičkog sustavnog pregleda – DSP; engl. *systematic review of diagnostic test accuracy*; SR DTA), koji uz sustavni pregled o učincima zdravstvenih intervencija (intervencijski sustavni pregled) čini osnovu medicine temeljene na dokazima. Kada je 2003. godine tadašnja Cochrane kolaboracija odlučila krenuti s izradom DSP-a, prošlo je gotovo pet godina do objave prvog takvog rada u Cochrane bazi sustavnih preglednih članaka (engl. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; CDSR)². Te 2013. godine sastavljena je radna skupina koja je proizvela metodologiju, računalne programe i počela s izradom odgovarajućeg priručnika za buduće autore takvih istraživanja³.

DIJAGNOSTIČKI SUSTAVNI PREGLED

U dijagnostičkom sustavnom pregledu autori traže odgovor na pitanje kolika je dijagnostička točnost ispitivanog medicinskog testa ili testova u populaciji pacijenata koji boluju od određene bolesti. Ispitivani test naziva se *index* test, a njegova sposobnost da prepozna bolesne ljude (dijagno-

stička osjetljivost) i isključi zdrave (dijagnostička specifičnost) uspoređuje se s rezultatima referentnog standarda, tj. najboljim poznatim postupkom ili testom za istraživanu bolest⁴. Na taj način dijagnostička osjetljivost i specifičnost definira dijagnostičku točnost, a ona ujedno odražava stupanj slaganja *index* testa i referentnog standarda. U parametre dijagnostičke točnosti, osim osjetljivosti i specifičnosti, ubrajaju se još pozitivna i negativna prediktivna vrijednost (PPV i NPV), mjere koje govore koliki udio onih s pozitivnim testom (PPV) zaista ima bolest koja se istražuje, odnosno ne boluje od tog stanja (NPV). Navedene mjere dijagnostičke točnosti publiciraju se najčešće u presječnim istraživanjima (engl. *cross-sectional study*), iako se mogu naći i u drugim vrstama istraživanja, ako se iz njih mogu ekstrahirati podaci o dijagnostičkoj osjetljivosti i specifičnosti *index* testa. Presječna istraživanja karakterizira testiranje jedne skupine ispitanika u određenom vremenskom trenutku ili relativno kratkom vremenskom intervalu⁵. Ona su temelj za izradu DSP-a, kao što su publicirana randomizirana klinička ispitivanja osnovno gradivo intervencijskih sustavnih pregleda⁶. Budući da je kvaliteta presječnog istraživanja o kliničkom značenju biomarkera od esencijalne važnosti za izradu kvalitetnog DSP-a, grupa autora izradila je STARD 2015 (engl. *Standard for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies*) smjernice za publiciranje primarnih studija dijagnostičke točnosti s namjerom povećanja njihove kvalitete⁷.

Dijagnostička točnost *index* testa uvelike ovisi o njegovoj poziciji, odnosno ulozi u kliničkoj evaluaciji, dakle, vidi li se novi test kao zamjena za neki test koji se već koristi u kliničkoj praksi (engl. *replacement*) ili da *index* test služi za probir (engl. *triage*) ili nadopuna postojećim testovima (engl. *add-on*) u dijagnostičkom algoritmu određene bolesti⁸. Primjer zamjene jednog testa s drugim može se naći u napuštanju određivanja vanilmandelične kiseline i kateholamina te uvođenjem određivanja metanefrina u 24-satnom urinu u svrhu probira na feokromocitom kod hipertenzivnih osoba⁹. U urinu vanilmandelična kiselina i kateholamini imaju lošiju dijagnostičku točnost u odnosu na metanefrine. Poznavanje uloge *index* testa i njegove dijagnostičke točno-

sti u definiranoj populaciji pacijenata može biti koristan alat za procjenu kliničke vrijednosti potencijalno novog testa u rutinskoj praksi. Primjer takvog testa je citokeratin-18 u dijagnozi nealkoholnog steatohepatitisa kod oboljelih od nealkoholne masne bolesti jetre¹⁰. Pozicioniranje i definiranje uloge *index* testa u dijagnostičkom algoritmu u odnosu na testiranja prije izvođenja *index* testa te na druga alternativna testiranja nije samo metodološki zahtjev u izradi DSP-a, nego može biti koristan praktični alat pri planiranju uvođenja novog testa u laboratorijskoj medicini. To je praktična vrijednost medicine temeljene na dokazima u medicinsko-biokemijskom laboratoriju, jer ona educira postavljati jasna i racionalna pitanja te daje vrijedne dokaze u svrhu ocjene potrebe i kliničkog značaja uvođenja novog testa, njegovog utjecaja na provođenje drugih dijagnostičkih postupka te u konačnici na liječenje i ishod pacijenata.

Nakon definiranja uloge *index* testa izrada DSP-a nastavlja se pretraživanjem bibliografskih baza podataka odabirom istraživanja koja odgovaraju postavljenim ključnim i isključnim kriterijima, procjenom metodološke kvalitete ekstrahiranih istraživanja te statističkom sintezom dokaza u vidu metaanalize. Tako za autore nastaje podloga temeljena na dokazima za donošenje konačnog zaključka o dijagnostičkoj točnosti istraživog *index* testa¹¹. Kako bi se postigla transparentnost istraživanja i izbjeglo dupliciranje DSP-a, Cochrane zahtijeva registraciju prijedloga, a zatim i plana istraživanja svakog potencijalnog DSP-a¹².

Iako je uvriježeno mišljenje da je izrada istraživanja isključivo moguća na etabliranim klinikama i zavodima kliničkih bolnica ili kliničkih bolničkih centara zbog dostupnosti i grupiranja pacijenata te zbog raspoloživosti opreme u tehničkom i kadrovskom smislu, izrada sustavnog pregleda, pa tako i DSP-a unutar Cochranea, primjer je mogućnosti autorstva za entuzijastičnog zdravstvenog radnika, neovisno o razini zdravstvene zaštite u kojoj radi. Razlog tome su prihvatljivost tema iz svakodnevnog rutinskog rada, timski rad u izradi te kontinuirana evaluacija cijelim tijekom izrade sustavnog pregleda³. Primjeri takvih istraživanja, koja uključuju laboratorijske testove iz područja medicinske biokemije, sustavni su pregledi o utje-

caju probira trudnica s tiroidnim stimulirajućim hormonom (TSH) na disfunkciju tiroidne žlijezde na ishod trudnoće i zdravlje novorođenčeta ili o probiru muškaraca na adenom prostate s prostata specifičnim antigenom (PSA) i izostanak utjecaja probira na smanjenje mortaliteta od te bolesti¹³⁻¹⁴.

Sudjelovanje u izradi Cochrane DTA SP-a prilika je i za izradu doktorske disertacije, budući da je takvo istraživanje prihvaćeno na poslijediplomskim doktorskim studijima medicinskih fakulteta Sveu-

Dijagnostička točnost *index* testa uvelike ovisi o njegovoj poziciji, odnosno ulozi u kliničkoj evaluaciji, dakle vidi li se novi test kao zamjena za neki test koji se već koristi u kliničkoj praksi (*replacement*) ili da *index* test služi za probir (*triage*) ili nadopuna postojećim testovima (*add-on*) u dijagnostičkom algoritmu određene bolesti.

čilišta u Rijeci, Osijeku i Splitu. Proces izrade Cochrane DTA SR-a daje vrijedno metodološko znanje te sposobnost kritičkog i analitičkog razmišljanja koje je kasnije primjenjivo u daljnjem stručnom i znanstvenom radu¹⁵.

Jedan od potencijalnih prostora primjene DSP-a je izrada dijagnostičkih smjernica temeljenih na dokazima o korištenju laboratorijskog testa, kao što je to učinio *National Institute for Health and Care Excellence* u smjernicama za fekalni kalprotektin i njegovo korištenje u dijagnozi upalne bolesti crijeva¹⁶.

ZAKLJUČAK

Neka obilježja DSP-a, kao strukturiranost, metodološka rigoroznost, sinteza podataka i statistička obrada, imaju dodirne točke s procesima izrade i obrade rezultata laboratorijskih testova u svakodnevnom radu, stoga oni predstavljaju solidnu bazu za implementaciju medicine temeljene na dokazima u područje medicinske biokemije. Njena primjena u dijagnostici donosi korištenje laboratorijskih testova sa svrhom i ciljem, dakle, dokida rasipanje materijalnih i financijskih resursa.

Izjava o sukobu interesa: autorica izjavljuje da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Zakon.hr [Internet]. Zagreb: Zakon o medicinsko-biokemijskoj djelatnosti. NN 121/03, 117/08. [citirano 5. lipanj 2017]. Dostupno na: <http://www.zakon.hr/z/408/Zakon-o-medicinsko-biokemijskoj-djelatnosti/>.
2. Leeflang MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM. Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Intern Med* 2008;149:889-97.
3. Puljak L, Rako D. Unapređenje medicinske prakse u Hrvatskoj pomoću Cochrane kolaboracije. *Biochem Med* 2009;19:260-5.
4. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis C, Glasziou PP, Irwig LM et al. The STARD Statement for Reporting Studies of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration. *Clinical Chemistry* 2003;49:7-18.
5. Lukić I. Vrste istraživanja. In: Marušić M (ed). Uvod u znanstveni rad u medicini. Zagreb: Medicinska naklada, 2008;35-47.
6. Costantino G, Montano N, Casazza G. When should we change our clinical practice based on the results of a clinical study? The hierarchy of evidence. *Intern Emerg Med* 2015;10:745-7.
7. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: Explanation and elaboration. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6. [cited 2017 Jun 10]. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/6/11/e012799>.
8. Bossuyt PM, Irwig L, Craig J, Glasziou P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ* 2006;332:1089-92.
9. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42.
10. Kwok R, Tse Y-K, Wong G L-H, Ha Y, Lee AU, Ngu MC et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease – the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254-69.
11. Reitsma JB, Moons KGM, Bossuyt PM, Linnet K. Systematic Reviews of Studies Quantifying the Accuracy of Diagnostic Tests and Markers. *Clinical Chemistry* 2012;8:1534-45.
12. Cochrane.org [Internet]. London: Globalno neovisna mreža istraživača, profesionalnih zdravstvenih radnika, pacijenata, skrbnika i ljudi zainteresiranih za zdravlje. [citirano 8. lipnja 2017]. Dostupno na: <http://www.cochrane.org>.
13. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;9:CD011263.
14. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004720.
15. Sambunjak D, Puljak L. Cochrane systematic review as a PhD thesis: an alternative with numerous advantages. *Biochemia Medica* 2010;20:319-26.
16. NICE [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence. [cited 2017 Jun 12]. Available from: <http://www.nice.org.uk/>.