

# Jednotky měření v rutinních laboratořích klinické biochemie

B. Friedecký, J. Kratochvíla,  
M. Budina

## Metrologické aspekty

Pojmy a definice veličin měření a jejich jednotek jsou uvedeny v mezinárodním slovníku metrologických pojmů (1) zkráceně označovaném VIM. Ten je dostupný i na webových stránkách Ústavu pro míry a váhy BIPM (2) a některé informace i na webu SEKK v oddíle metrologická terminologie (3).

Podle metrologické definice je jednotka nedílnou součástí výsledku měření a koncept měřící jednotky je všeobecně znám. Tento na první pohled samozřejmý fakt je kupodivu často opomíjen nejen v odborných publikacích, ale i výrobci prostředků IVD a občas i laboratořemi samotnými.

Dle definice VIM platí, že **číslo a reference společně vyjadřují velikost veličiny** (VIM 1.19). Velikost veličiny je tedy vyjádřena většinou jako číslo spolu s měřicí jednotkou. Číselná hodnota veličiny (číselná hodnota výsledku) je k jednotce měření přiřazena převážně kalibrací s odpovídající metrologickou návazností. Kalibrace s použitím certifikovaného referenčního materiálu u standardizovaného měření je minimálním základem harmonizace výsledků měření. Jednotky měření však zatím dobře harmonizované nejsou a jejich volba může, (ale nemusí) ovlivňovat i skutečnou číselnou hodnotu výsledku měření. I certifikované referenční materiály mají běžně hodnoty veličin udané ve více jednotkách, často souběžně, například v molárních (mmol/L) a hmotnostních (mg/L) a podobně. Harmonizace jednotek musí být provedena s preferováním jednotek SI, nebo jednotek z nich odvozených, pokud tyto existují. A právě fakt nepřítomnosti dostatečné harmonizace v oblasti jednotek měření bývá v laboratorní medicíně zdrojem velkých problémů při diagnostice a terapii nemocí.

Standardizace, základní prostředek harmonizace a srovnatelnosti výsledků měření, je v nejlepším případě kalibrace rutinního měření na bázi referenční metody a certifikovaného referenčního materiálu. Pokud má referenční kalibrátor / kalibrace správnou a správně aplikovanou jednotku měření, není pro problémy s harmonizací jednotek v klinických laboratořích prostor.

## Různé jednotky – různé / stejné výsledky

Různé číselné hodnoty výsledků měření bývají zapříčiněny kromě kalibračních chyb, také často používáním různých jednotek pro stejný analyt či parametr. Problém je často v použití buď hmotnostních či látkových koncentrací. Přitom je zejména v analytické chemii velmi úzká souvislost právě mezi molární jednotkou, standardizací a znalostí měřené složky. Molární jednotky mohou být používány jen u měření složek s dobře známou strukturou.

Neharmonizované používání prefixů jednotek je příčinou častého jevu, kdy různé jednotky poskytují stejné číselné výsledky. Velmi módní jsou jednotky typu **x/mL**, přebírané často z dokumentace výrobců i do programů externího hodnocení kvality – EHK (časté je jejich používání i ve vysoce autoritativních programech RfB a INSTAND Německo, CAP USA, UK-NEQAS Velká Británie, a to zejména u imunochemických analytů). Jednotky odlišující se navzájem jen prefixy poskytují sice stejné číselné hodnoty výsledků (např.  $\text{ng/mL} = \mu\text{g/L}$ ,  $\text{pmol/mL} = \text{nmol/L}$ ), ale takový přístup je nelogický a z hlediska harmonizace výsledků měření (Silver Book, citace 4, 5) nesprávný. Bylo by přínosné, kdyby výrobci používali alespoň jednotky typu **x/L**.

Různost jednotek a její tolerance může vést a často i vede k vydávání několika verzí výsledků:

- Pro pacienty,
- pro publikace a
- pro programy hodnocení kvality.

Typickým příkladem nedostatku harmonizace může být EHK program SEKK „Kostní markery“ (tabulka 1). Z dat tabulky je dobře vidět, že u některých analytů (zejména iPTH, CTx) není zaměnitelnost výsledků měření mezi laboratořemi možná a že ani výsledky EHK o akceptovatelné kvalitě nemají tímto dostatečnou výpovědní hodnotu. Problém je zapříčiněn jak u výrobců, tak i klinických laboratořích malou snahou o harmonizaci jednotek, a tím i výsledků měření. Občas jsou ignorována i stanoviska pracovních skupin IFCC. Zatímco pracovní skupina pro kostní markery WG-Bone marker IFCC uvádí rozhodovací limity a referenční intervaly stanovení CTx v  $\text{ng/L}$  a P1NP v  $\mu\text{g/L}$ , například EHK program UK NEQAS „Kostní markery“ používá při hodnocení analytů CTx a P1NP v obou případech jednotek  $\mu\text{g/L}$ . Stav u českých laboratořích, účastníků programu SEKK „kostní markery“ je zachycen v tabulce 1. Ukazuje nejednotnost používaných jednotek u účastníků a z toho plynoucí četnost rozdílných číselných hodnot výsledků. Je zřejmé, že řada výsledků se

**Tabulka 1: Program Kostní markery (BM, SEKK) a jednotky-stav z 2018. Četnost používání více druhů jednotek a četnost odlišných číselných hodnot výsledků.**

Analyt	Použití více různých jednotek (%)	Rozdílné číselné hodnoty výsledků (%)
iPTH	56	56
1-84 PTH	18	18
CTx	57	49
P1NP	7	0
Vitamin D	22	22
Osteocalcin	15	0

díky neharmonizovaným jednotkám významně číselně liší a existující riziko interpretačních omylů je značné. Harmonizace jednotek měření by toto riziko minimalizovala.

### Úroveň harmonizace jednotek základních analytů séra

Programy EHK jsou jednou z mála příležitostí, jak dosáhnout harmonizace použitých jednotek měření. U nás je velmi dobrý stav u stanovení základních analytů séra. V programech SEKK jsou jednotky měření základních analytů séra u elektrolytů a organických substrátů stoprocentně harmonizované za použití SI jednotek (mmol/L,  $\mu\text{mol/L}$ , nebo g/L v případě, kdy z důvodu neznalosti struktury analytu je nutné použít hmotnostní jednotku (celkový protein, albumin), a  $\mu\text{kat/L}$  u enzymů), viz tabulka 2.

V pilotním evropském programu EHK INPUtS (6) byla obdobná situace v jednotkách měření zejména při stanovení elektrolytů a substrátů. Nicméně většína programů EHK ve světě používá při hodnocení alternativně (a často i u základních analytů) zastaralých a nesprávných konvenčních jednotek (mg/dl), ale i SI jednotek (mmol/L,  $\mu\text{mol/L}$ ) vedle sebe. V případě enzymů se v zahraničních programech EHK stále ještě používají jednotky U/L častěji, než jednotky  $\mu\text{kat/L}$ . Redakční pokyny pro autory i u kvalitních odborných časopisů dovolují, aby byly jednotky U/L a  $\mu\text{kat/L}$  používány alternativně (například pokyny pro autory článků v časopisech Clinical Chemistry, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Clinica Chimica Acta a dalších). Jednotky lze sice často vzájemně jednoduše přepočítat, ale vzniklé riziko desinterpretace není zanedbatelné.

**Tabulka 2. Jednotky pro jednotlivá laboratorní vyšetření. Analyty krevního séra (ev. plazmy).**

Laboratorní vyšetření	Jednotka	Laboratorní vyšetření	Jednotka
Albumin	g/L	Chloridový anion	mmol/L
Albumin (elfo)	bezrozměrové číslo	Cholesterol	mmol/L
alfa-amyláza	$\mu\text{kat/L}$	Cholinesteráza	$\mu\text{kat/L}$
alfa-amyláza pankreatická	$\mu\text{kat/L}$	Kreatinin	$\mu\text{mol/L}$
ALP	$\mu\text{kat/L}$	Kyselina močová	$\mu\text{mol/L}$
ALT	$\mu\text{kat/L}$	Laktát	mmol/L
AST	$\mu\text{kat/L}$	LD	$\mu\text{kat/L}$
Bilirubin celkový	$\mu\text{mol/L}$	Lipáza	$\mu\text{kat/L}$
Celková bílkovina	g/L	Lithium	mmol/L
CK	$\mu\text{kat/L}$	Močovina	mmol/L
Draselný kation	mmol/L	Osmolalita	mmol/kg
Fosfáty anorganické	mmol/L	Sodný kation	mmol/L
gama-globulin (elfo)	bezrozměrové číslo	Triacylglyceroly	mmol/L
GGT	$\mu\text{kat/L}$	Vápník celkový	mmol/L
Glukóza	mmol/L	Vápník ionizovaný	mmol/L
Hořčík celkový	mmol/L	Železo celkové	$\mu\text{mol/L}$

## Stav harmonizace jednotek měření v textech, doporučeních a programech EHK

I po provedené standardizaci přetrvávají stále diference při stanovení glykovaného hemoglobinu HbA<sub>1c</sub>. Výsledky jsou i nadále uváděny ve dvou zcela rozdílných jednotkách, buď v %, nebo v mmol/mol. Jejich přepočítání pomocí rovnice „master equation“ je sice snadný, ale není jednoznačný (jeden ze základních problémů této lineární rovnice spočívá v tom, že neprochází počátkem – tedy 0 % NGSP není rovno 0 mmol/mol). Tato různost jednotek vede k odlišnostem hodnot precizností, bias a odhadů nejistot. Molární jednotka je podle expertů IFCC panelu HbA<sub>1c</sub> bazální, procentuální, z ní vypočtená, je dlouhodobě tolerovaná a používaná zejména v anglosaských zemích. Výsledky programu NGSP USA (National Glycohemoglobin Standardization Program) (7) dosud používají procenta, v Evropě však převládá jednotka měření mmol/mol. Nové Doporučení ke stanovení diabetu ADA (American Diabetes Association), verze 2018 (8), používá obě jednotky alternativně. Jednotné používání jednotky mmol/mol může být považováno za pozitivum programu EHK SEKK.

Hodnota glomerulární filtrace eGFR je klíčová k diagnostice chronické nemoci ledvin. Dle doporučení KDIGO 2012 (9) ale hodnocení eGFR používá jednotku mL/min. Stejně tak i v programech EHK (například Equalis Švédsko) je tato jednotka preferovaná. Použití jednotky mL/s v českých variantách doporučení KDIGO 2012 a v programu EHK SEKK je správnější, ale zatím ojedinělé.

Aktuální doporučení KDIGO 2017 CKD-BMD (10) překvapivě neřeší harmonizaci jednotek a používá nadále obojí jednotky (hmotnostní a molární) s použitím přepočtů.

Alternativně jsou jednotky (hmotnostní vs molární) používány i v programech EHK CAP USA a RfB a INSTAND Německo. Naopak podstatně progresivnější program EHK RCQA QAP (Austrálie) používá k hodnocení zásadně SI jednotky (nebo jednotky z SI soustavy jednotek odvozené) bez konvenční alternativy. Program EHK SEKK, ale také například

program EHK SKML (Nizozemsko) se obecně příklání rovněž k co nejvíce harmonizovanému používání jednotek.

## Imunochemie a jednotky měření

Pokus o harmonizaci jednotek u imunochemických měření je vzhledem k nedostatečné znalosti měřené veličiny, neexistující metrologické návaznosti, standardizaci a k závislosti laboratoří na reagentech a analytických platformách výrobců (které vykazují řadu ekonomických aspektů) jen velmi obtížný a není momentálně důsledně realizovatelný. Je možný jen u některých standardizovaných metod s odpovídající metrologickou návazností. Příkladem mohou být stanovení některých thyroïdů – celkových T4 a T3. Zatím se zdlouhavé a složité problémy se standardizací některých analytů (PTH) promítají i do obtíží s harmonizací jednotek. Pokus o harmonizaci jednotek měření u imunochemických analytů byl proveden nedávno v Belgii (11). Je popsán současně asi jediný fungující způsob, kterým je dosažení shody laboratoří s návrhem expertů při současné preferenci SI jednotek tam, kde je to možné, a to za použití organizačních schémat programů EHK. Příklad problému uvádí tabulka 3.

Belgické výsledky byly získány z dat asi 180 laboratoří u 23 testů, změny byly vyhodnoceny v intervalu let 2010 až 2015. Četnost doporučené jednotky vzrostla ze 3 % (2010) na 84 až 96 % (2015), tedy velmi významně. Přitom četnost doporučených jednotek typu SI dosáhla v roce v 2015 83 %. Shoda jednotek používaných v SEKKu a v Belgii u 23 imunostanovení je 65 %.

Běžně se vyskytují též rozdílné jednotky i u jinak shodných programů SEKK a RfB (Německo). Jde například o prolaktin, vitamin B12, folát, PTH. SEKK zde upřednostňuje molární jednotky, RfB i Belgičané jednotky hmotnostní.

Program EHK CAP USA řeší problémy s harmonizací jednotek jen „velmi volně“:

- V řadě případů možností volby jednotek,
- snahou o edukaci s cílem preferovaného používání SI jednotek někdy v budoucnosti,

Tabulka 3. Jednotky používané při stanovení volného thyroxinu – fT4

Jednotky	Referenční interval (přibližně)	Faktor pro přepočítání na SI jednotku pmol/L
pmol/L	9 až 26	x 1
ng/dL	0,7 až 2	x 12,9
pg/mL	7 až 20	x 1,29
ng/L	7 až 20	x 1,29

- program je charakteristický vysokou frekvencí používání jednotek typu x/mL.

## Shrnutí

- harmonizace jednotek měření v podstatě neprobíhá
- ani mezinárodní doporučení, ani programy EHK, ani redakce odborných časopisů a ani výrobci sami neprojevují zatím potřebné a dostatečné úsilí o harmonizaci jednotek výsledků měření
- nedostatečná harmonizace jednotek představuje často značné riziko pro pacienty (opisování výsledků laboratorních vyšetření do zpráv bez uvedení jednotky je přitom naprosto běžná praxe, a tím se již dostáváme do oblasti reálných rizik pro pacienty)
- ideální cestou k harmonizaci je standardizace měření
- schůdnou současnou cestou k harmonizaci jednotek je konsensus realizovaný v rámci programů EHK.

*Již po dopsání našeho textu vychází zásadní australská práce týkající se právě v článku diskutované problematiky (Flatman R.: Terminology, units and reporting – how harmonized do we need to be? Clin Chem Lab Med 2018. Dostupné na: <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-1083>).*

## Literatura

1. Mezinárodní metrologický slovník - Základní a všeobecné pojmy a přidružené termíny TNI 01 0115:2009 (VIM).
2. Mezinárodní úřad pro váhy a míry (BIPM). Dostupné na: <https://www.bipm.org/en/publications/si-brochure/>
3. Metrologická terminologie. SEKK Pardubice. Dostupné na: <http://www.sekk.cz/terminologie/index.htm>
4. IUPAC-IFCC, Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences (Recommendations 1995). The Silver Book. Oxford: Blackwell Science 1995.
5. Ferard G, Dybkaer R, Fuentes-Arderiu X.: Compendium of Terminology and Nomenclature of Properties in Clinical Laboratory Sciences: Recommendations 2016. Dostupné na: <http://pubs.rsc.org/en/content/ebook/978-1-78262-107-2#!divbookcontent>
6. Weykamp C, Secchiero S, Plebani M, Thelen M, Cobbaert C, Thomas A a spol.: Analytical performance of 17 general chemistry analytes across countries and across manufacturers with INPUtS project of EQA organizers in Italy, the Netherlands, Portugal, United Kingdom and Spain. Clin Chem Lab Med 2016,55:203-211.
7. National Glycohemoglobin Standardization Program USA. Dostupné na: [www.ngsp.org](http://www.ngsp.org)
8. Standards of Medical Care in Diabetes - 2018. Diabetes Care 2018, 41:Supplement 1.
9. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. J Int Soc Nephrol 2013,1:1-163.
10. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney International Supplements. 2017 7/1. Dostupné na: <http://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/2017-KDIGO-CKD-MBD-GL-Update.pdf>
11. Demarteau M, Cammaert P, Vandeveldel NM, Callewaert N, Coucke W, China B, Verstraete AG.: A pragmatic bottom-up approach to harmonize the units of clinical chemistry tests among Belgian clinical laboratories, focusing on immunoassays. Clin Chem Lab Med 2018, <https://doi.org/10.1515/cclm-2017-0824>.