

## **Delovna skupina za laboratorijsko hematologijo**

**Stalne članice delovne skupine:** Klementina Berce, mag. Elizabeta Božnar Alič, dr. Alenka Grošel, izr.prof.dr. Helena Podgornik, Mag. Alenka Trampuš Bakija, Petra Uljarevič, Darja Žontar

## **Predlog poenotenja okvirnih referenčnih vrednosti za parametre krvne slike za odrasle**

V slovenskih medicinskih laboratorijih se večinoma uporabljajo referenčne vrednosti za parametre krvne slike, ki so bile dolgo nazaj sprejete dogovorno. Z ustreznimi dokumenti, ki bi utemeljevali izbiro in navajali vire, ne razpolagamo. Predvsem pa je prišlo v vmesnem času do razvoja tehnologij in do številnih objav, ki utemeljujejo razmislek o referenčnih vrednostih, ki jih navajamo.

Prav tako problematičen je drug pristop, kjer laboratoriji uporabljajo vrednosti, ki jih nastavi prodajalec analizatorja ali informacijskega sistema, ki jih bodisi »posvoji« iz drugih laboratorijev oziroma ima vnaprej nastavljene. Ključno se nam torej zdi, da laboratoriji poznajo izvor referenčnih vrednosti, ki jih uporabljajo, ter da je izbira strokovno utemeljena.

### **Postopek izbire predlaganih referenčnih vrednosti.**

Prepričane smo, da bi bilo najbolje določiti lastne (slovenske) referenčne vrednosti. Glede na to, da gre za projekt, ki je strokovno, logistično, finančno in časovno zelo zahteven, smo se strinjale, da (vsaj začasno) predlagamo referenčne vrednosti iz literature, ki se nam zdijo najprimernejše. Pri tem smo naredili temeljit pregled novejših objav v zvezi s to tematiko. V ožji izbor smo uvrstile objave, ki so pristopale k problematiki kar se da celovito (1 - 4), in jih primerjale z referenčnimi vrednostmi, ki jih navajajo uveljavljeni tuji učbeniki s področja hematologije (5, 6) oziroma s študijami, ki jih povzema kot relevantne B. Bain v knjigi Blood cells, kjer je celotno poglavje posvečeno tej temi (7). Najprej smo preverile naslednje ključne zahteve:

- da študija zajema (vsaj pretežno) evropsko populacijo,
- da je vzorec preiskovancev čim večji,
- da je določen celotni nabor parametrov krvne slike,
- da so bile pri določitvi uporabljene različne tehnologije.

Primernost zbranih virov smo nato ocenjevale na osnovi sledečih klinično najpomembnejših parametrov: Tr, Hb/Hct, Lkc, MCV, Eri, Nevtrofilci (abs).

Posamezne vire smo izločile zaradi:

1. velikosti in načina izbora normalne populacije oziroma nejasne opredelitve rasnega izvora preiskovancev (2, 4),
2. izrazitega odstopanja posameznih parametrov od ostalih študij (1),
3. nepopolnega navajanja parametrov krvne slike (3),
4. neznanega primarnega vira (5).

Knjiga B. Bain (7) na istem mestu povzema različne študije upošteva vse ključne dejavnike, ki vplivajo na posamezen parameter. Vrednosti, povzete po tem viru, že od leta 2011 uporabljata Onkološki Inštitut in KO za hematologijo, UKC Ljubljana, ki sta jih pred uvedbo predstavila obema konzilijema in jih sprejela po temeljiti razpravi s hematologi/onkologi. Te vrednosti so povzete neposredno iz posameznih relevantnih študij, zato so pri večini parametrov do uporabnikov »neprijazne«. Zadnja izdaja učbenika praktične hematologije (6) pa navaja nabor zelo podobnih, a zaokroženih in lažje zapomnljivih referenčnih vrednosti, kot veljavnih za večino odraslih v industrializiranih državah. Zato smo se odločile, da predlagamo te vrednosti. Pri diferencialni krvni sliki smo obdržale vrednosti iz vira 7, ker so navedene na več decimalnih mest in so po našem mnenju primernejše.

Priporočene vrednosti so dosledno povzete po navedenih virih, z naslednjo izjemo:

- **Retikulociti – številčna koncentracija.** Zaradi večjih odstopanj glede na uporabljeno tehnologijo, smo izbrale območje, ki ne ustreza posameznemu viru, se pa zgornja oziroma spodnja referenčna meja približata tistim mejam, ki se največkrat ponavljajo v različnih študijah, ki jih navaja izhodiščni vir (7), in sta zaokroženi. Območje je torej sprejeto dogovorno, kar smo preverile tudi na posvetu s slovenskimi hematologi, ki so podprli to izbiro. Kljub temu, da so razlike absolutnih vrednosti retikulocitov glede na spol statistično značilne, se pri kliničnem odločanju razlikovanje ne uporablja. Glede na velik vpliv uporabljene tehnologije je smiselno, da laboratoriji upoštevajo svetovane referenčne meje proizvajalca in se v tem primeru sami odločajo za morebitno razlikovanje po spolu.

### **Posebnosti pri izboru parametrov**

Predlog ne vsebuje določenih parametrov, ki se sicer (lahko) izdajajo kot del krvne slike.

- **Retikulocitni indeksi:** zaenkrat jih zaradi neenakega vrednotenja v smernicah kot tudi bistvenih razlik v uporabljeni tehnologiji nismo vključile v nabor. Svetujemo, da se laboratoriji ravnajo po razpoložljivi literaturi.
- **MPV:** parametra nismo vključile v predlog, ker je zelo odvisen od tehnologije. Priporočamo, da se laboratoriji ravnajo po priporočilih proizvajalca analizatorja (7).

### **Ločevanje intervalov glede na spol**

Literatura se za nekatere parametre razlikuje pri navajanju značilnih razlik med spoloma. Za dosledno ločevanje smo se odločile pri parametrih, kjer gre ne le za statistično značilne pač pa tudi klinično pomembne razlike (Hb, Hct, Eri).

### **Število decimalnih mest**

Med samim postopkom smo na zdravniških konzilijih preverjale stališče naročnikov krvne slike. Ugotovile smo, da gre za zelo raznoliko dojetanje naročnikov o pomembnosti navajanja decimalnih mest. Problematika se nanaša predvsem na levkocitno vrsto, pri kateri so dodatna decimalna mesta smiselna pri znižanih vrednostih, pri zvišanih pa ne. Zato je verjetno smiselna tudi odločitev, da se dodatna decimalna mesta izdajajo le pri nizkih vrednostih. Laboratoriji se torej lahko odločijo za manjše število decimalnih mest od predlaganega.

### **Starostna meja za odraslo populacijo**

Spodnja starostna meja za odrasle se v klinični obravnavi mladostnikov giblje v razponu 12 (kirurgi) do 18 (pediatri) let. Kot starostno mejo za odraslo populacijo predlagamo starost  **vključno 16 let**. Če laboratoriji uporabljajo dodatne referenčne razrede za otroke (kar vsekakor priporočamo), lahko to mejo premaknejo tudi na 18 let, kar prepuščamo odločitvi laboratorija oziroma njihovemu dogovoru z naročniki preiskav.

### **ZAKLJUČEK**

Menimo, da lahko vsak laboratorij sam presodi o smiselnosti uporabe predlaganih referenčnih intervalov. Vsekakor pa mora za uporabljene poznati vir. Prav tako je potrebno, da vsak laboratorij predstavi morebitno spremembo referenčnih intervalov za hemogram svojim naročnikom. Delovna skupina se strinja, da bi bilo najboljšo določiti lastne referenčne vrednosti za slovensko populacijo upoštevaje enakomerno zastopanost preiskovancev glede na demografske, geografske in socialne razlike kot tudi uporabo tehnologij. Do tedaj priporočamo uporabo predlaganih enotnih referenčnih intervalov.

**Literatura**

- 1) Troussard X, Vol S, Cornet E, Bardet V, Couaillac JP, Fossat C, Luce JC, Maldonado E, Siguret V, Tichet J, Lantieri O, Corberand J. Full blood count normal reference values for adults in France. *J Clin patol* 2014; 67: 341-344 .
- 2) Wakeman L, Al-Ismael S, Benton A, Beddall A, Gibbs A, Hartnell S, Morris K, Munro R. Robust, routine haematology reference ranges for healthy adults. *Int J lab hem.* 2007, 29: 229-283.
- 3) Cheng CK, Chan J, Cembrowski GS, van Assendelft OW. Complete blood count reference interval diagrams derived from NHANES III: stratification by age, sex, and race. *Lab. Hematol* 2004, 10: 42-53.
- 4) Pekelharing J. M., Hauss O., de Jonge R., Lokhoff J., Sodikromo J., Spaans M., Brouwer R., de Lathouder S., Hinzmann R. Haematology reference intervals for established and novel parameters in healthy adults, 2013, *Diagnostic perspectives (Sysmex)* 1, 1-11.
- 5) Provan D., Singer CRJ, Baglin T, Dokal I, eds. *Oxford Handbook of Clinical Haematology*, Oxford University Press, Oxford 2004. 689-691.
- 6) Bates I and Lewis SM. Reference ranges and normal values. In *Dacie and Lewis Practical Haematology*. 11<sup>th</sup> Ed., Bain BJ, Bates I, Laffan MA, Lewis SM (Eds). Churchill Livingstone, China 2012. 11-22.
- 7) Bain BJ. *Blood Cells*. 5<sup>th</sup> Ed. Wiley Blackwell, Chicester 2014, 211 – 231.