

01-2025/v.1.

**Uvođenje postupka autovalidacije: Nacionalne
preporuke Radne grupe za poslijeanalitiku
Hrvatskog društva za medicinsku
biokemiju i laboratorijsku medicinu**

**Vladimira Rimac, Jelena Vlašić Tanasković, Anja Jokić,
Lorena Honović, Sonja Podolar, Jasna Leniček Krleža**

Zagreb, ožujak 2025.

Naslov:

Uvođenje postupka autovalidacije: Nacionalne preporuke Radne grupe za poslijeanalitiku Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu

Autori:

Vladimira Rimac, Jelena Vlašić Tanasković, Anja Jokić, Lorena Honović, Sonja Podolar, Jasna Leniček Krleža

Izdavač:

Hrvatsko društvo za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu (HDMBLM)

Prijevod:

Jasna Leniček Krleža, Vladimira Rimac, Jelena Vlašić Tanasković, Anja Jokić, Lorena Honović, Sonja Podolar

Ovaj dokument je prijevod članka objavljenog u časopisu Biochemia Medica: National recommendations of the Working Group for Post-analytics of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine: implementation of autovalidation procedures. Biochem Med (Zagreb). 2025;35:010503.

Korektura:

Jasna Leniček Krleža

Grafičko oblikovanje:

Maja Mravec, Braće Radića 107, Mračlin

ISBN: 978-953-96611-7-3

Uvođenje postupka autovalidacije: Nacionalne preporuke Radne grupe za poslijeanalitiku Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu

Vladimira Rimac

Klinički zavod za transfuzijsku medicinu i transplantacijsku biologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

Lorena Honović

Odjel za medicinsko biokemijsku djelatnost, Opća bolnica Pula, Pula, Hrvatska

Jelena Vlašić Tanasković

Odjel za medicinsko biokemijsku djelatnost, Opća bolnica Pula, Pula, Hrvatska

Sonja Podolar

Medicinsko-biokemijski laboratorij, Opća bolnica "Dr. Tomislav Bardek", Koprivnica, Hrvatska

Anja Jokić

Odjel za medicinsko-biokemijsku dijagnostiku, Klinička bolnica za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb, Hrvatska

Jasna Leniček Krleža

Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Hrvatska

SADRŽAJ

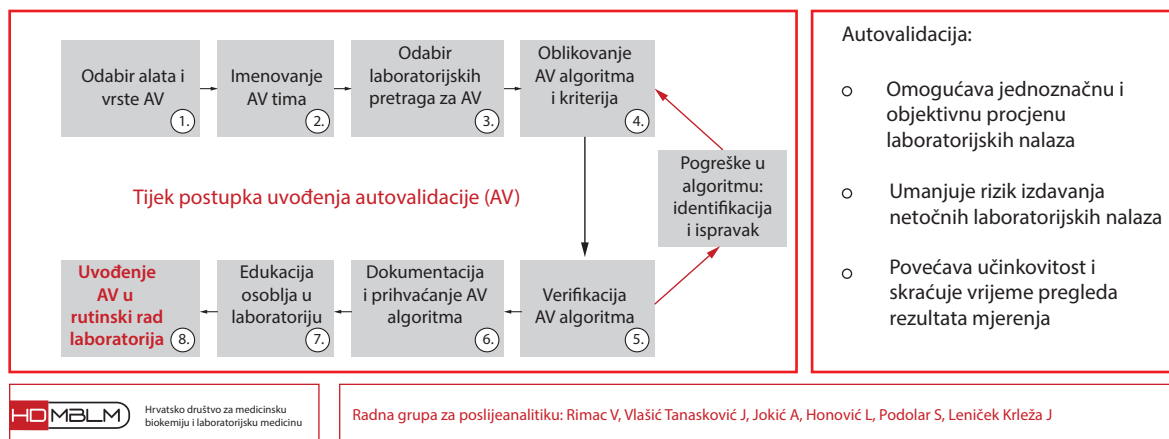
UVOD	4
RADNJE KOJE PRETHODE UVOĐENJU AUTOVALIDACIJE	4
IMENOVANJE AUTOVALIDACIJSKOG TIMA	5
PLANIRANJE I PRIPREMA AUTOVALIDACIJSKOG ALGORTIMA	5
Odabir laboratorijskih pretraga za autovalidaciju	5
Odabir pravila u autovalidacijskom algoritmu	6
Standardna pravila	6
Podaci o pacijentu	6
Poruke s uređaja vezane uz rezultat pretrage	6
Vrijednosti indeksa hemolize, ikterije i lipemije	6
Granice prihvatanja rezultata ispitivanja (autovalidacijski raspon)	7
Kritični rezultati	8
Provjera razlike između dvaju uzastopnih mjerenja	8
Dodatna pravila za autovalidacijski algoritam	10
Provjera dosljednosti rezultata	10
Rezultati unutarnje kontrole kvalitete	11
Ostala pravila koja mogu biti dio autovalidacijskog algoritma	11
VERIFIKACIJA AUTOVALIDACIJSKOG ALGORITMA	11
ZAVRŠNI POSTUPCI PRIJE UVOĐENJA AUTOVALIDACIJE U RUTINSKI LABORATORIJSKI RAD	14
ZAKLJUČAK	14
LITERATURA	16
PRILOG: Popis komentara pristiglih na javnu raspravu i odgovori Radne grupe za poslijeanalitiku	18

GRAFIČKI SAŽETAK

Uvođenje postupka autovalidacije: Nacionalne preporuke Radne grupe za poslijeanalitiku Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu

Autovalidacija poboljšava kvalitetu laboratorijskog rada

♦ Cilj: pojasniti i pojednostaviti uvođenje autovalidacije



IZDVOJENO

- Autovalidacija je računalni poslijeanalitički alat
- Autovalidacija skraćuje vrijeme izdavanja rezultata laboratorijskih pretraga
- Algoritam autovalidacije sastoji se od niza pravila kroz koje se ispituje svaki rezultat pretrage
- Funkcionalnost algoritma za autovalidaciju mora se provjeriti
- Rezultati laboratorijskih pretraga koji ne zadovoljavaju kriterije autovalidacije moraju se pregledati i ručno validirati

SAŽETAK

Autovalidacija je računalni alat poslijeanalitičke faze laboratorijskog rada koji koristi niz postupaka za validaciju rezultata laboratorijskih pretraga bez ručne intervencije. Radna grupa za poslijeanalitiku Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu pripremila je preporuke za uvođenje autovalidacije u rutinski laboratorijski rad koje nadopunjuju postojeće nacionalne preporuke za poslijeanalitiku te imaju za cilj pojašnjenje postupaka autovalidacije. Prije uvođenja u rutinski rad potrebno je utvrditi potrebu za korištenjem autovalidacije u laboratoriju, a potom imenovati autovalidacijski tim, čija je zadaća odlučiti za koje područje laboratorijskog rada je potrebno uvesti autovalidaciju, izraditi autovalidacijski algoritam, odrediti pravila i kriterije algoritma te nadzirati postupak verifikacije autovalidacije. Standardna pravila koja čine autovalidacijski algoritam su podaci o pacijentu, poruke s uređaja, vrijednosti indeksa hemolize, ikterije i lipemije, autovali-

dacijski raspon kao i provjera razlike između dvaju uzastopnih mjerenja u određenom vremenskom razdoblju. Sva pravila i kriteriji u autovalidacijskom algoritmu moraju biti dokumentirani i odobreni od voditelja laboratorija. Ove nacionalne preporuke za autovalidaciju uključuju osnovna pravila za uvođenje autovalidacije koja mogu koristiti bilo kojem laboratoriju u početnoj fazi uvođenja autovalidacije u rutinski laboratorijski rad. Opravdanost uvođenja autovalidacije ovisi o broju i složenosti laboratorijskih pretraga, broju laboratorijskog osoblja te raspoloživim financijskim i materijalnim sredstvima. Autovalidacijom se izbjegava subjektivna procjena rezultata laboratorijskih pretraga jer se za sve rezultate koriste isti kriteriji validacije, postupak validacije je standardiziran, što dodatno povećava kvalitetu rezultata laboratorijskih pretraga.

Ključne riječi: autovalidacija; preporuke; poslijeanalitička faza; klinički laboratorij

UVOD

Automatizacija prijeanalitičke i analitičke faze laboratorijskog rada prisutna je u medicinsko-biokemijskim laboratorijima već dugi niz godina, ali danas je i važan dio poslijeanalitičke faze. Autovalidacija je poslijeanalitički računalni alat koji se koristi za potvrdu rezultata laboratorijskih pretraga (1). Sve veći broj zahtjeva za laboratorijskim pretragama i pritisak da se nalazi izdaju u što kraćem vremenskom razdoblju naglašavaju važnost autovalidacije kao alata za poboljšanje cjelokupnog laboratorijskog procesa, gdje je povećanje produktivnosti od velike važnosti. Iako je autovalidacija dio poslijeanalitičke faze laboratorijskog rada, korištenjem autovalidacije moguće je prepoznati pogreške koje nastaju u prijeanalitičkoj i analitičkoj fazi laboratorijskog rada. Svi rezultati provjeravaju se prema istim kriterijima, vrijeme izdavanja laboratorijskih nalaza je skraćeno i potrebno je manje laboratorijskih stručnjaka za pregled i validaciju rezultata pretraga koji nisu obuhvaćeni autovalidacijom (2,3). No bez obzira na brojne prednosti, veliki broj laboratorija u Republici Hrvatskoj još uvijek ne koristi autovalidaciju u svom rutinskom radu (4). Neki od mogućih razloga su nedostatak djelatnika, neprekidno povećanje broja uzoraka u laboratoriju, ali i strah od novog te nedostatak vremena kako bi se proučila literatura vezana uz osmišljavanje algoritma i postupaka potrebnih za uvođenje autovalidacije. Kako bi potaknuli laboratorije u Republici Hrvatskoj da uvedu autovalidaciju, Radna grupa za poslijeanalitiku Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu izdala je preporuke o uvođenju autovalidacije u rutinski laboratorijski rad. Preporuke za autovalidaciju nadopunjuju postojeće nacionalne preporuke za poslijeanalitičku fazu laboratorijskog rada, a cilj im je objasniti i pojednostaviti postupak uvođenja autovalidacije u rutinski laboratorijski rad (5).

1. RADNJE KOJE PRETHODE UVOĐENJU AUTOVALIDACIJE

Preporuka 1

Informacijski sustav za autovalidaciju treba odabrati tako da se smanji složenost procesa te poveća učinkovitost validacije nalaza.

Prije uvođenja autovalidacije u rutinski laboratorijski rad, potrebno je ispitati, odnosno odrediti potrebu za uvođenjem iste te procijeniti financijske mogućnosti zdravstvene ustanove da podrži takvu nadogradnju informacijskog sustava. Nadalje, potrebno je odrediti koji informacijski sustav će se koristiti za autovalidaciju: programska podrška (engl. *software*) uređaja, laboratorijski informacijski sustav (LIS) ili među-program koji povezuje uređaj i LIS (engl. *middleware*), odnosno kombinacija navedenih sustava. Važno je odabrati rješenje koje će smanjiti složenost procesa te povećati učinkovitost validacije nalaza, a istovremeno ispuniti zahtjeve za sve pretrage uključene u autovalidacijski algoritam. Prilagodba algoritma na različitim razinama te kombiniranje programa za autovalidaciju može uvelike povećati produktivnost. Međutim, složena pravila i sinkronizacija svih razina mogu predstavljati izazov tijekom početnog postavljanja i verifikacije algoritma. Stoga je važno provjeriti s dobavljačima LIS-a ili drugih programskih rješenja postoji li mogućnost nadogradnje sustava za proces autovalidacije. Kapacitet autovalidacijskog programa i proces validacije rezultata mora biti razjašnjen prije odluke u kojem programskom sustavu će se definirati autovalidacijski algoritam. Ako autovalidaciju nije moguće postaviti u postojeće programske sustave, preporuka je da se zaseban program za autovalidaciju integrira u postojeći LIS ili neki drugi programski sustav koji se koristi u laboratoriju (1,6,7).

Nadalje, važno je odabrati na koji način će se provoditi autovalidacija: ručnim pokretanjem autovalidacije ili autovalidacijom u stvarnom vremenu (engl. *real-time autovalidation*). Prvi način zahtjeva od korisnika pokretanje autovalidacije odabirom gumba ili ikone na ekranu, dok se kod autovalidacije u stvarnom vremenu rezultati pretraga automatski validiraju, ako zadovoljavaju postavljena pravila autovalidacije. Početni odabir ručnog pokretanja autovalidacije naknadno je moguće zamijeniti autovalidacijom u stvarnom vremenu prema potrebi. Kod autovalidacije u stvarnom vremenu potrebno je omogućiti zaustavljanje autovalidacije u bilo kojem trenutku kako bi se spriječilo izdavanje netočnih rezultata laboratorijskih pretraga. Nakon što se postave početna pravila voditelj laboratorija imenuje autovalidacijski tim.

2. IMENOVANJE AUTOVALIDACIJSKOG TIMA

Preporuka 2

Članovi autovalidacijskog tima odgovorni su za oblikovanje, verifikaciju i uvođenje autovalidacijskog algoritma u rutinski laboratorijski rad.

Preporučuje se da autovalidacijski tim čine laboratorijski stručnjaci, magistri medicinske biokemije i laboratorijske medicine te prvostupnici laboratorijske dijagnostike koji su uključeni u rutinske poslove u području laboratorijske dijagnostike za koje je predviđeno uvođenje autovalidacije. Magistar medicinske biokemije i laboratorijske medicine odgovoran je za dokumentiranje svih dijelova postupka uvođenja autovalidacije i imenovanje osobe za unos prethodno određenih kriterija u programsku podršku sustava putem kojeg će se provoditi

autovalidacija (8). Kriteriji u autovalidacijskom algoritmu moraju biti jednostavni, nedvosmisleni i učinkoviti u otkrivanju pogrešaka. Članovi autovalidacijskog tima, kao i njihove odgovornosti moraju biti dokumentirani i odobreni od voditelja laboratorija. Cijeli tim sudjeluje u provedbi postupka uvođenja autovalidacije i poduzima popravne radnje, ako za time ima potrebe. Voditelj autovalidacijskog tima pravovremeno informira cijeli tim i sve djelatnike laboratorija o napretku u postupku uvođenja autovalidacije.

3. PLANIRANJE I PRIPREMA AUTOVALIDACIJSKOG ALGORITMA

3.1 Odabir laboratorijskih pretraga za autovalidaciju

Preporuka 3

U početnoj fazi uvođenja autovalidacije preporučuje se njena primjena na automatizirane pretrage koji su najučestalije u laboratoriju, kao što su rutinske biokemijske ili hematološke pretrage.

Prvi zadatak autovalidacijskog tima i voditelja laboratorija je odrediti u kojem području laboratorijskog rada će se autovalidacija primjenjivati. Preporuka je da se autovalidacija na početku primjeni za najučestalije pretrage koje se određuju na automatiziranim uređajima, kao što su rutinske biokemijske ili hematološke pretrage. Za odabir područja u kojem će se provoditi autovalidacija važan je broj pretraga ili zahtjeva, uključenost laboratorijskog osoblja u radni proces, vrijeme potrebno za izdavanje nalaza, broj administrativnih pogrešaka te ostali pokazatelji kvalitete rada. Bez obzira koji se programski sustav koristi za autovalidaciju, rezultati koji ulaze u algoritam moraju dolaziti

s redovito kontroliranih uređaja gdje je pouzdan prijenos rezultata s uređaja u LIS ili međuprogram potvrđen prethodnim postupcima provjere (3,9,10). Ako se u laboratoriju koristi više uređaja za istu pretragu, autovalidacijski tim može isključiti određeni uređaji iz postupka autovalidacije.

3.2 Odabir pravila u autovalidacijskom algoritmu

Preporuka 4

Osnovni dio autovalidacijskog algoritma su standardna i dodatna pravila te njihovi kriteriji.

Autovalidacijski algoritam sastoji se od niza pravila koja imaju određene kriterije koje svaki rezultat pretrage uključen u autovalidaciju mora zadovoljiti. Sva pravila u algoritmu jednako su važna i svi rezultati pretraga moraju zadovoljiti postavljene kriterije za autovalidaciju. Na Slici 1 prikazan je detaljan primjer autovalidacijskog algoritma s postavljenim pravilima. Broj i složenost pravila u algoritmu ovisi o mogućnosti programskog sustava koji se koristi za autovalidaciju, ali i o laboratorijskim standardnim operativnim postupcima. Tablica 1 sadrži standardna i dodatna pravila koja su primjenjiva za autovalidacijski algoritam bez obzira za koje pretrage će se primjenjivati.

3.2.1 Standardna pravila

Preporuka 5

Standardna pravila u autovalidacijskom algoritmu su: podaci o pacijentu, poruke s uređaja vezane uz rezultat pretrage, indeksi hemolize, ikterije i lipemije, autovalidacijski raspon, kritični rezultati i provjera razlike između dva uzastopna mjerenja.

Podaci o pacijentu

Rezultat pretrage neće biti autovalidiran, ako nisu navedeni dob i spol pacijenta za kojeg se traže laboratorijske pretrage. Ovo pravilo važan je dio algoritma jer referentne vrijednosti određenih pretraga ovise o spolu i dobi. Nadalje, u algoritam moraju biti uključene i dobne skupine jer laboratorij može isključiti određene dobne skupine iz autovalidacije (npr. novorođenčad) (9,11). Ostali kriteriji koji se odnose na podatke o pacijentu kao što su dijagnoza, bolnički odjel, odnosno je li pacijent bolnički ili izvanbolnički, također mogu biti uključeni u algoritam.

Poruke s uređaja vezane uz rezultat pretrage

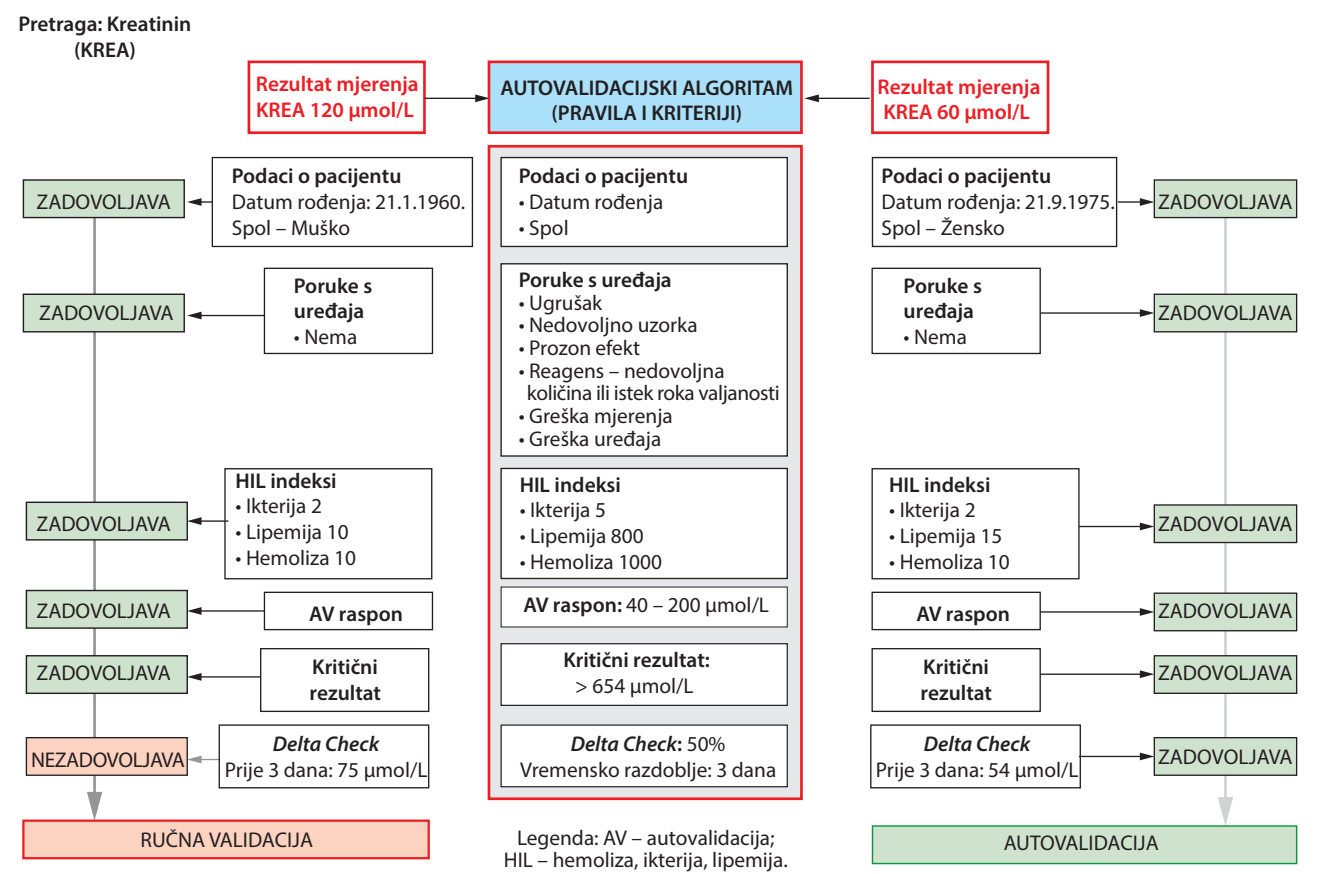
Ovo pravilo obuhvaća sve poruke s analitičkog uređaja koje nastaju tijekom mjerenja ili mogu utjecati na rezultate mjerenja jer potencijalno rezultiraju analitičkom pogreškom. Te poruke mogu uključivati kvalitetu uzorka (npr. ugrušak, premalo uzorka za analizu), ali mogu biti i poruke vezane uz sam uređaj (npr. premalo reagensa za analizu, pogreške kod mjerenja, tehnički problemi s uređajem) (10,11).

Vrijednosti indeksa hemolize, ikterije i lipemije

Vrijednosti indeksa hemolize, ikterije i lipemije (HIL) trebaju biti postavljene kao pravilo u algoritmu za sve pretrage za koje postoji (polu)kvantitativno automatizirano određivanje HIL indeksa. Preporučuje se da laboratorij uvede mjerenje HIL indeksa za rutinske biokemijske i imunokemijske pretrage prije uvođenja autovalidacije. Međutim, ako laboratorij ne određuje navedene indekse, preporuka je da se osigura da sve prijeanalitičke pogreške koje mogu utjecati na rezultate pretraga budu ispravljene prije pokretanja postupka autovalidacije (npr. takve prijeanalitičke interferencije moraju se zabilježiti i zatražiti novi uzorci) (11,12).

TABLICA 1. Primjeri standardnih i dodatnih pravila u autovalidacijskom algoritmu.

Standardna pravila	Dodatna pravila
Podaci o pacijentu (datum rođenja, spol, odjel, liječnik)	Dosljednost rezultata pretraga
Poruke s uređaja vezane uz rezultat pretraga	Vrijednosti unutarnje kontrole kvalitete
Podaci o kvaliteti uzorka (hemoliza, ikterija, lipemija, ugrušak, nedovoljno uzorka)	Ponovljena testiranja
Granice prihvaćanja rezultata pretraga (autovalidacijski raspon)	Refleksno testiranje
Kritični rezultati	Kontrola kvalitete u stvarnom vremenu temeljena na rezultatima pacijenata
Provjera razlike između dvaju uzastopnih mjerenja (engl. <i>delta check</i>)	Dijagnoza



koje mogu biti, ali nisu ograničene na sljedeće: (a) analitički mjerni raspon određen verifikacijom metode, (b) kritični rezultati, (c) odabrani granični percentili kumulativnih rezultata pacijenata, (d) dogovor laboratorijskih stručnjaka, (e) referentni intervali i (f) literaturni podaci (Tablica 2) (3,12,13). Na primjer, arhivirani rezultati mogu se koristiti za određivanje 5. i 95. percentila svih validiranih rezultata za određenu pretragu. Ova metoda odražava kriterije laboratorijskog osoblja kod ručne validacije i ovisi o populaciji pacijenata u određenom laboratoriju. U nekim slučajevima korištenje granica temeljenih na klinički značajnim graničnim vrijednostima (kao što je 11 mmol/L za glukozu u dijagnozi šećerne bolesti) ili kriterijima temeljenim na literaturnim podacima može biti prvi odabir koji će laboratorij koristiti za autovalidacijski raspon za neke laboratorijske pretrage. Da bi se postigli najbolji rezultati, važno je koristiti granice prihvatljivosti koje je utvrdila većina laboratorijskih stručnjaka pregledavajući rezultate za određenu pretragu. Ovaj pristup osigurava da će autovalidacija biti prilagođena lokalnoj praksi i dobro prihvaćena od laboratorijskog osoblja.

Kritični rezultati

Kritični rezultati su rezultati laboratorijskih pretraga koji zahtijevaju hitnu medicinsku intervenciju. Oni moraju biti izvan dozvoljenog autovalidacijskog raspona, validira ih stručno laboratorijsko osoblje i žurno javlja liječniku.

Provjera razlike između dvaju uzastopnih mjerenja (delta check)

Preporuka 6

Provjeru razlike između dvaju uzastopnih mjerenja u autovalidacijskom algoritmu treba postaviti kao pravilo za pretrage koji se često naručuju i imaju nizak indeks individualnosti.

Razlike između dva uzastopna mjerenja (engl. *delta check*) mogu biti posljedica biološke varijabilnosti, promjena u kliničkom stanju pacijenta, promjena u terapiji, ali i pogrešaka u prijeanalitičkoj (npr. razrijeđeni uzorak, uzorak pogrešnog pacijenta, pogrešan tip epruvete), analitičkoj i poslijeanalitičkoj (prijepisne/prije-

TABLICA 2. Različiti pristupi za postavljanje autovalidacijskog raspona i granica provjere razlike između dvaju uzastopnih mjerenja.

Autovalidacijski raspon	Granice provjera razlike između dvaju uzastopnih mjerenja (engl. <i>delta check</i>)
Referentni intervali	Značajna promjena rezultata (engl. <i>reference change value</i> , RCV)
Granice referentnih intervala $\pm$ ukupna dozvoljena pogreška	Granice temeljene na odabranim percentilima distribucije razlika (npr. 5. i 95. percentila tijekom tri dana)
Srednja točka između medijana referentnog intervala i kritičnih rezultata	Dogovor laboratorijskih stručnjaka
Kritični rezultati	Klinički značajna promjena (npr. troponin, kreatinin, prostata-specifičan antigen)
Klinički značajne granice	Literaturni podaci
Dogovor laboratorijskih stručnjaka	
Granice temeljene na odabranim percentilima iz kumulativnih rezultata pacijenata (npr. 5. i 95. percentila)	
Analitičko mjerno područje	
Literaturni podaci	

nosne pogreške) fazi laboratorijskog rada (14). Napredak u laboratorijskoj medicini, uključujući standardizirane protokole označavanja uzoraka, korištenje pouzdanih automatiziranih uređaja, automatizaciju cjelokupnog laboratorijskog rada i napredne informatičke sustave doprinijeli su značajnom smanjenju učestalosti spomenutih pogrešaka. Analizom razlike između dva uzastopna mjerenja, često je moguće utvrditi pogrešnu identifikaciju uzorka i kontaminaciju uzoraka pacijenta intravenskim tekućinama. Stoga je osnovni cilj ovog pravila u autovalidacijskom algoritmu prepoznavanje navedenih pogrešaka. Važno je ovo pravilo koristiti racionalno, imajući na umu njegovu osnovnu svrhu (15–17). *Delta check* ne treba postavljati za svaku pretragu, već samo za one koji se često naručuju i imaju nizak indeks individualnosti (niski omjer intra- i interindividualne biološke varijabilnosti) kako bi se izbjeglo nepotrebno opterećenje laboratorijskog osoblja s velikim brojem lažno pozitivnih upozorenja koje treba razlučiti. Općenito, ako je indeks individualnosti nekog analita ispod 0,6 varijabilnost rezultata pojedinca kreće se unutar uskog raspona u usporedbi s varijabilnošću u skupini pojedinaca. Očekivana učinkovitost primjene *delta checka* u odnosu na indeks individualnosti nije potvrđena, ali postoji snažna korelacija između intraindividualne biološke varijabilnosti i *delta checka* (18,19). Tablica 3 prikazuje koeficijente intra- i interindividualne biološke varijabilnosti te indekse individualnosti pojedinih analita. Analiti kao što su alkalna fosfataza, kreatinin i prosječni volumen eritrocita (engl. *mean corpuscular volume*, MCV) bolje su pretrage za otkrivanje pogrešno identificiranih uzoraka nego, na primjer kalij i bilirubin, čiji je indeks individualnosti iznad 0,6 (20).

Vremensko razdoblje za provjeru *delta checka* ovisi o populaciji pacijenata u laboratoriju i samoj vrsti pretrage. U bolničkim laboratorijima zbog očekivane veće promjene u rezultatima pretraga i učestalijeg uzorkovanja za pojed-

nog pacijenta uobičajeno se koriste kraća vremenska razdoblja (npr. 2-5 dana za rutinske biokemijske pretrage). U laboratorijima primarne zdravstvene zaštite to razdoblje može biti i znatno duže (15,21). Ne postoji idealno vremensko razdoblje za provjeru *delta checka*, ali što je razdoblje duže to je vjerojatnije da će drugi čimbenici osim pogrešne identifikacije ili kontaminacije uzorka utjecati na veću razliku u rezultatima za određenog pacijenta.

Osim toga, primjena kraćih vremenskih razdoblja za *delta check* poželjna je iz praktičnih razloga. Naime, pri ispitivanju razloga *delta check* alarma, preporučeno je provjeriti postojeći i prethodni uzorak, što je obično ograničeno na mogućnost laboratorija za pohranu obrađenih uzoraka i stabilnost samog analita čiji rezultat nije bio autovalidiran (22). Sljedeći korak je određivanje granica za provjeru *delta checka*, a tome može poslužiti iskustvo laboratorijskog osoblja, savjet liječnika ili literaturni podaci.

Granice se također mogu izračunati na temelju odabranih graničnih percentila iz distribucije učestalosti uočenih razlika u odabranoj populaciji ili se mogu odrediti korištenjem podataka iz biološke varijabilnosti i izračunom značajne promjene rezultata za određeni analit (engl. *reference change value*, RCV) (Tablica 2) (14,15,17). Značajna promjena rezultata može se izračunati iz podataka analitičke varijabilnosti za određeni analit i intraindividualne biološke varijabilnosti dostupne u bazi podataka Europske federacije za kliničku kemiju i laboratorijsku medicinu (23).

Za provjeru *delta checka* najčešće se koriste granice apsolutne ili relativne razlike između dva rezultata u određenom vremenskom razdoblju. Za analite čije se koncentracije održavaju u uskim granicama, kao što su elektroliti, preporučuje se uporaba apsolutne razlike, dok se za analite kao što su enzimi, gdje je moguća veća promjena vrijednosti, preporučuje korištenje relativnih odstupanja, posebno u po-

TABLICA 3. Indeksi individualnosti, koeficijenti varijacije intra- i interindividualne biološke varijabilnosti za neke najčešće biokemijske, koagulacije i hematološke pretrage.

Analit	CVi (%)	CVg (%)	Indeks individualnosti
APTV	2,8	7,2	0,39
ALT	11,4	35,2	0,32
AST	2,5	4,1	0,61
ALP	6,0	21,0	0,29
Bilirubin, ukupni	20,2	24,6	0,82
Kloridi	1,0	1,3	0,77
Kolesterol, ukupni	5,2	15,3	0,34
Kreatinin	4,4	16,2	0,27
Eritrociti	2,8	7,0	0,40
Glukoza	4,6	8,1	0,57
Hematokrit	2,8	5,6	0,50
Hemoglobin	2,7	6,2	0,44
MCV	0,8	3,9	0,21
Kalij	3,9	5,3	0,74
PSA	6,8	42,0	0,16
Proteini, ukupni	2,6	3,5	0,74
PV	2,6	5,1	0,51
Natrij	0,5	0,7	0,71
TSH	17,9	36,1	0,50
Ureja	13,3	20,6	0,65
Leukociti	11,1	17,2	0,65

CVi – intraindividualna biološka varijabilnost, CVg – interindividualna biološka varijabilnost, APTV – Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, ALT – Alanin-aminotransferaza, AST – Aspartat-aminotransferaza, ALP – Alkalna fosfataza, MCV – prosječni volumen eritrocita (engl. *Mean Corpuscular Volume*), PSA – Prostata specifični antigen, PV – Protrombinsko vrijeme, TSH – Tiroidni stimulirajući hormon.

drućima visokih vrijednosti analita. Stopa promjene koncentracije izmjerenog analita može biti metoda izbora za izračunavanje razlike, ako takva promjena može ukazivati na značajnu kliničku promjenu (npr. brzina promjene kreatinina za predviđanje akutnog oštećenja bubrega, stopa promjene srčanog troponina u akutnom infarktu miokarda). Uobičajeni izračuni razlike između uzastopnih mjerenja prikazani su na Slici 2.

3.2.2. Dodatna pravila za autovalidacijski algoritam

Provjera dosljednosti rezultata

Pravilo dosljednosti rezultata postavlja se za rezultate dviju ili više usko povezanih pretraga, kao što su kreatinin i ureja, amilaza i lipaza, albumin i ukupni proteini. Ovo pravilo temelji se na predvidljivom odnosu između rezultata pojedinih pretraga i/ili demografskim podacima o pacijentu, a koriste se za otkrivanje analitičkih ili prijeanalitičkih pogrešaka. Prije unošenja kriterija za ova pravila, potrebno je prethodno pripremiti ove pretrage u LIS-u (npr. računska

Delta check

Delta check (apsolutna vrijednost) = Trenutni rezultat – Prethodni rezultat

$$\text{Delta check (\%)} = \frac{\text{Trenutni rezultat} - \text{Prethodni rezultat}}{\text{Prethodni rezultat}} \times 100$$

Stopa delta checka

$$\text{Stopa delta checka (apsolutna vrijednost)} = \frac{\text{Trenutni rezultat} - \text{Prethodni rezultat}}{\text{Vremenski interval između uzoraka}}$$

$$\text{Stopa delta checka (\%)} = \left(\frac{\text{Trenutni rezultat} - \text{Prethodni rezultat}}{\text{Prethodni rezultat}} \cdot \text{Vrijeme} \right) \times 100$$

SLIKA 2. Prikaz izračuna za provjeru razlika između dva uzastopna mjerenja (engl. *delta check*).

pretraga ureja/kreatinin, AST/ALT i sl.) te potom unijeti granice prihvatanja (3,24,25). Primjeri provjere dosljednosti rezultata su: omjer AST/ALT < 0,25 ili > 4; i TSH i fT4 manji od donje granice ili iznad gornje granice referentnog intervala; omjer ureja/kreatinin izvan granica 99,5 percentila, omjer albumin/ukupni proteini < 0,25 ili >1, konjugirani bilirubin/ukupni bilirubin >1, itd. Međutim, nekoliko faktora može utjecati na predviđene korelacije, što treba imati na umu kod razlikovanja odstupanja zbog stanja bolesti, ishoda liječenja i moguće pogreške (11,26).

Rezultati unutarnje kontrole kvalitete

Ovo pravilo postavlja se kao dio algoritma kada se u laboratoriju koristi autovalidacija u stvarnom vremenu. Pravilo treba biti postavljeno tako da je autovalidacija rezultata pretraga onemogućena, ako nisu zadovoljeni kriteriji unutarnje kontrole kvalitete (27,28). Uz ovo se pravilo može odrediti i vremensko razdoblje nakon kojeg rezultati pretraga više neće biti autovalidirani, ako unutarnja kontrola kvalitete ne zadovolji postavljene kriterije.

3.2.3 Ostala pravila koja mogu biti dio autovalidacijskog algoritma

Uz prethodno navedena pravila, moguće je odrediti još dodatnih pravila, kao što su ponavljanje pretraga, kontrola kvalitete u stvarnom vremenu temeljena na rezultatima pacijenta (engl. *patient-based real time quality control*, PBRTQC), refleksno testiranje. Neka dodatna pravila navedena su u Tablici 1 i svaki laboratorij može odabrati koja će dodatna pravila postaviti u autovalidacijski algoritam. Na primjer, ako se u rutinskom radu koristi kontrola kvalitete u stvarnom vremenu temeljena na rezultatima pacijenata, preporučuje se uključiti je u autovalidacijski algoritam.

4. VERIFIKACIJA AUTOVALIDACIJSKOG ALGORITMA**Preporuka 7**

Prije pokretanja autovalidacije potrebno je provjeriti funkcionalnost postavljenog algoritma.

Nakon što se odrede pravila i kriteriji, potrebno je provesti verifikaciju autovalidacijskog algoritma (28). Prije početka postupka verifikacije potrebno je definirati očekivane ishode i postotak autovalidiranih rezultata. Tijekom postupka verifikacije svi rezultati pretraga moraju se provjeriti kroz sva pravila u algoritmu, a autovalidacija se mora zaustaviti, ako bilo koji kriterij u algoritmu nije ispunjen (6,12,29).

Prije početka postupka verifikacije važno je dogovoriti vrstu provjere s pružateljima informacijskog programa u kojem se provodi autovalidacija. Ako je autovalidacija postavljena na razini programske podrške uređaja ili međuprograma koji povezuje uređaj i LIS, ključno je osigurati da se autovalidirani rezultati ne izdaju automatski putem LIS-a. Autovalidirani rezultati smiju se otpustiti putem LIS-a tek nakon iscrpne provjere funkcionalnosti autovalidacijskog algoritma. S druge strane, ako je autovalidacija postavljena na razini LIS-a, obično postoje mehanizmi u kojima se zadržavaju rezultati pretraga prije validacije. Na primjer, može se pokrenuti automatska verifikacija rezultata koja se u procesima ispitivanja bilježi kao autovalidacija. U nekim slučajevima pružatelji LIS-a mogu dostaviti testnu bazu podataka za procjenu postavljenog algoritma. Ukratko, svaki programski sustav koji je određen kao alat za autovalidaciju mora uključivati pouzdan način provjere funkcionalnosti sustava. Očekivani ishodi verifikacije trebaju biti razumni, npr. očekuje se niži postotak autovalidiranih rezultata kada se autovalidacija koristi u laboratoriju prvi put. Cilj verifikacije je provjera postavljenih pravila u algoritmu, ali i procjena potrebe za potencijalnom nadogradnjom i poboljšanjem algoritma, poput dodavanja novog pravila ili potencijalne izmjene određenog kriterija.

Verifikacija autovalidacije može se podijeliti u dvije faze:

Faza I: Provjera funkcionalnosti algoritma (tehnička validacija): provjera svih postavljenih kriterija tako da se provjere vrijednosti iznad, ispod i na samoj točki odluke za svaku pretragu zasebno. Postavljene granice moguće je ispitati ručnim unosom rezultata pretraga u LIS ili međuprogram i pokretanjem postupka validacije (bilježi se svaki ispitani rezultat s posljedičnim ishodom autovalidacije s odgovorima da/ne). Potrebno je simulirati nalaze s neočekivanim i kritičnim rezultatima, rezultatima s porukama upozorenja s uređaja, skupom pretraga u kojem nedostaje jedan rezultat te slučajevima u kojima rezultati više pretraga nisu zadovoljili različite kriterije postavljenih pravila u autovalidacijskom algoritmu. Tablica 4 prikazuje primjer obrasca koji se može koristiti za tehničku verifikaciju autovalidacije. Nakon ispitane funkcionalnosti sustava autovalidacije za svaku pretragu, prelazi se na drugu fazu autovalidacije.

Faza II: Ručna validacija i autovalidacija se uspoređuju za svaki rezultat laboratorijske pretrage i bilježe u odgovarajućem obrascu. Važno je naznačiti koji uzorci su bili autovalidirani, ali ne i ručno validirani. Takvi uzorci zahtijevaju pažljiv pregled tima za autovalidaciju i, ako je potrebno promjenu pravila ili kriterija u algoritmu.

Preporuka 8

Usporedba autovalidacije i ručne validacije mora biti provedena. Sve pogreške i odstupanja moraju bit detaljno analizirane i ispravljene.

Na kraju procesa verifikacije utvrđuje se broj (postotak) autovalidiranih rezultata, uspoređuju se ručna validacija i autovalidacija te se donose zaključci o provjeri sustava autovalidacije.

TABLICA 4. Primjer obrasca koji se koristi za tehničku provjeru autovalidacijskog algoritma u LIS-u za A) sve pretrage i B) pojedinačnu rutinsku pretragu iz područja opće biokemije.

A) Ustanova:			
Odjel:			
Verzija LIS-a:	Oznaka uzorka* (Barkod)	Rezultat autovalidacije (Da/Ne)	Napomena
Rezultat s očekivanim ishodom NE za AV			
AV pravilo			
• Apsurdna oznaka spola			
• Apsurdna dob			
• Nedostaje rezultat pretrage			
• Pogreška uređaja/poruka koja utječe na rezultat (kod)**			
Rezultat s očekivanim ishodom DA za AV			
AV pravilo			
• Spol: M ili Ž			
• Pogreška uređaja/poruka koja ne utječe na rezultat (kod)**			
Datum:	Osoba koja je provela verifikaciju:		
	Potpis:		

LIS – Laboratorijski informacijski sustav; AV – Autovalidacija; M – muško; Ž – žensko. * Može se provjeriti više uzoraka. ** Kodovi pogrešaka uređaja moraju se posebno navesti i provjeriti.

B) Ustanova:			
Odjel:			
Naziv pretrage:	Uređaj:		
Verzija LIS-a:	Oznaka uzorka* (Barkod)	Rezultat AV (Da/Ne)	Napomena
Rezultat s očekivanim ishodom DA za AV			
AV pravilo			
• Dobna skupina uključena u AV			
• Poruke ili upozorenja koja ne utječu na rezultat pretrage (kod)**			
• Rezultat unutar:			
- granica indeksa hemolize			
- granica indeksa lipemije			
- granica indeksa ikterije			
- AV raspona			
- <i>delta check-a</i>			
• Rezultat izvan vremenskog razdoblja postavljenog za <i>delta check</i> (ostali kriteriji zadovoljeni)			
• Rezultat na:			
- donjoj granici AV raspona			
- gornjoj granici AV raspona			
• Rezultati unutar postavljenih granica za dodatna pravila ili oni za koje su poduzete dodatne radnje (dosljednosti rezultata pretraga, ponovljeno ili refleksno testiranje, kontrola kvalitete u stvarnom vremenu temeljena na rezultatima pacijenata)***			

TABLICA 4. Nastavak.

Rezultat s očekivanim ishodom NE za AV			
AV pravilo			
• Dobna skupina nije uključena u AV			
• Poruke ili upozorenja koja utječu na rezultat pretrage (kod)**			
• Rezultat izvan:			
- granica indeksa hemolize			
- granica indeksa lipemije			
- granica indeksa ikterije			
- granica <i>delta check</i> -a			
• Rezultati ispod AV raspona			
• Rezultati iznad AV raspona			
• Rezultati izvan postavljenih granica za dodatna pravila, ili oni za koje nisu poduzete dodatne radnje (dosljednosti rezultata pretraga, ponovljeno ili refleksno testiranje, kontrola kvalitete u stvarnom vremenu temeljena na rezultatima pacijenata)***			
Datum:	Osoba koja je provela verifikaciju:	Potpis :	

LIS – Laboratorijski informacijski sustav; AV – Autovalidacija; *delta check* - razlika između dvaju uzastopnih mjerenja; * Može se provjeriti više uzoraka. ** Kodovi pogrešaka uređaja moraju se posebno navesti i provjeriti. *** Svako dodatno pravilo mora biti zasebno specificirano verificirano.

5. ZAVRŠNI POSTUPCI PRIJE UVOĐENJA AUTOVALIDACIJE U RUTINSKI LABORATORIJSKI RAD

Preporuka 9

Verifikacija autovalidacijskog algoritma mora biti dokumentirana i odobrena od voditelja laboratorija. Laboratorijsko osoblje mora biti educirano i upoznato s autovalidacijom prije primjene u svakodnevnom radu.

Svi postupci verifikacije moraju biti dokumentirani. Izvješće mora sadržavati podatke o postotku autovalidiranih rezultata i razloge za prekid autovalidacije, ako je potrebno. Nadalje, poželjno je predložiti postupak validacije nalaza koji nisu autovalidirani (npr. pregled prethodnih nalaza, komunikacija s odjelom,

zahtjev za novim uzorkom). Laboratorijski nalaz ne mora uključivati podatke o autovalidaciji rezultata laboratorijskih pretraga, odnosno ne treba biti naznačeno koji rezultati pretraga su autovalidirani. Međutim, informacije o autovalidiranim rezultatima laboratorijskih pretraga moraju biti dostupne u LIS-u ili drugom programskom sustavu koji se koristi za autovalidaciju.

Autovalidacijski tim podnosi izvješće o obavljenoj verifikaciji voditelju laboratorija, koji odobrava korištenje autovalidacijskog sustava u rutinskom radu. No, prije uvođenja autovalidacije u rutinski rad, laboratorijsko osoblje mora biti educirano i upoznato s pravilima i kriterijima koji se koriste u algoritmu. Ako dođe do promjene u algoritmu ili promjene analitičkog dijela laboratorijskog rada potrebno je provjeriti funkcionalnost autovalidacijskog su-

stava. Funkcionalnost sustava autovalidacije također treba redovito provjeravati (u početku barem jednom godišnje), a utvrđene kriterije mijenjati ako je potrebno (11,30).

6. ZAKLJUČAK

Potreba da se odgovori na sve veći broj zahtjeva prema laboratoriju dovela je do tendencije za sve većom primjenom autovalidacije rezultata laboratorijskih pretraga u svakodnevnom radu medicinsko-biokemijskih laboratorija.

Upotreba autovalidacije povećava učinkovitost, ali i poboljšava kvalitetu laboratorijskog rada. Primjenom jednoznačnih i definiranih kriterija izbjegava se subjektivna procjena rezultata laboratorijskih pretraga. Smanjuje se rizik od izdavanja nesukladnih nalaza i ubrzava uočavanje kritičnih rezultata koje treba pravovremeno dojaviti. S obzirom na različite populacije pacijenata u laboratorijima, bitno je prilagoditi kriterije autovalidacijskog algoritma specifičnim potrebama svakog laboratorija, imajući na umu mogućnosti programskih podrška koje se koriste u sustavu autovalidacije.

LITERATURA

1. Krasowski MD, Davis SR, Drees D, Morris C, Kulhavy J, Crone C, et al. Autoverification in a core clinical chemistry laboratory at an academic medical center. *J Pathol Inform.* 2014;5:13.
2. Jones JB. A strategic informatics approach to autoverification. *Clin Lab Med.* 2013;33:161-81.
3. Randell EW, Yenice S, Khine Wamono AA, Orth M. Autoverification of test results in the core clinical laboratory. *Clin Biochem.* 2019;73:11-25.
4. Rimac V, Jokic A, Podolar S, Vlasic Tanaskovic J, Honovic L, Lenicek Krleza J. General position of Croatian medical biochemistry laboratories on autovalidation: survey of the Working Group for Post-analytics of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochem Med (Zagreb).* 2020;30:020702.
5. 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;29:020502.
6. Kuijsters JP. Lab respond: a tool for autoverification. *Accred Qual Assur.* 2002;7:477-79.
7. Prost L, Rogari P. How autoverification through the expert system VALAB can make your laboratory more efficient. *Accred Qual Assur.* 2002;7:480-87.
8. Zakon o medicinsko – biokemijskoj djelatnosti. Dostupno na: <https://www.zakon.hr/z/408/Zakon-o-medicinsko-biokemijskojdjelatnosti>. Pristupljeno 16. siječnja 2024.
9. Shih MC, Chang HM, Tien N, Hsiao CT, Peng CT. Building and Validating an Autoverification System in the Clinical Chemistry Laboratory. *Lab Med.* 2011;42:668-73.
10. Topcu DI, Gulbahar O. A model to establish autoverification in the clinical laboratory. *Clin Biochem.* 2021;93:90-8.
11. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Autoverification of Clinical Laboratory Test Results. Approved guideline. Document AUTO 10-A. CLSI, Wayne, USA: 2006.
12. Rimac V, Lopic I, Kules K, Rogic D, Miler M. Implementation of the Autovalidation Algorithm for Clinical Chemistry Testing in the Laboratory Information System. *Lab Med.* 2018;49:284-91.
13. Gül BÜ, Özcan O, Doğan S, Arpacı A. Designing and validating an autoverification system of biochemical test results in Hatay Mustafa Kemal University, clinical laboratory. *Biochem Med (Zagreb).* 2022;32:030704.
14. CLSI. Use of Delta Checks in the Medical Laboratory. 2nd ed. CLSI guideline EP33. Clinical and Laboratory Standards Institute;2023.
15. Randell EW, Yenice S. Delta Checks in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2019;56:75-97.
16. Karger AB. To Delta Check or Not to Delta Check? That Is the Question. *J Appl Lab Med.* 2017;1:457-59.
17. Markus C, Tan RZ, Loh TP. Evidence-based approach to setting delta check rules. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021;58:49-59.
18. Tan RZ, Markus C, Choy KW, Doery JCG, Loh TP. Optimized Delta Check Rules for Detecting Misidentified Specimens in Children. *Am J Clin Pathol.* 2020;153:605-12.
19. Tan RZ, Markus C, Loh TP. Relationship between biological variation and delta check rules performance. *Clin Biochem.* 2020;80:42-47.
20. Aarsand AK, Fernandez-Calle P, Webster C, Coskun A, Gonzales-Lao E, Diaz-Garzon J, et al. The EFLM Biological Variation Database. Dostupno na: <https://biologicalvariation.eu/>. Pristupljeno 16. lipnja 2024.
21. Straseski J. The Delta Check in Action: Causes and consequences of discrepant laboratory results. Dostupno na: <https://arup.utah.edu/media/deltaChecks/lecture-slides.pdf>. Pristupljeno 16. siječnja 2024.
22. Tan RZ, Markus C, Loh TP. Impact of delta check time intervals on error detection capability. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:384-89.
23. The European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Biological Variation Database (dostupno na https://biologicalvariation.eu/meta_calculations). Pristupljeno 16. studenog 2024.
24. Zhu J, Wang H, Wang B, Hao X, Cui W, Duan Y, et al. Combined strategy of knowledge-based rule selection and historical data percentile-based range determination to improve an autoverification system for clinical chemistry test results. *J Clin Lab Anal.* 2022;36:e24233.
25. Randell EW, Short G, Lee N, Beresford A, Spencer M, Kennell M, et al. Autoverification process improvement by Six Sigma approach: Clinical chemistry & immunoassay. *Clin Biochem.* 2018;55:42-8.
26. Randell EW, Short G, Lee N, Beresford A, Spencer M, Kennell M, Moores Z, Parry D. Strategy for 90% autoverification of clinical chemistry and immunoassay test results using six sigma process improvement. *Data Brief.* 2018;18:1740-49.
27. Li J, Cheng B, Ouyang H, Xiao T, Hu J, Cai Y. Designing and evaluating autoverification rules for thyroid

- function profiles and sex hormone tests. *Ann Clin Biochem.* 2018;55:254–63.
28. Jin D, Wang Q, Peng D, Wang J, Li B, Cheng Y, et al. Development and implementation of an LIS-based validation system for autoverification toward zero defects in the automated reporting of laboratory test results. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21:174.
29. Mlinaric A, Milos M, Coen Herak D, Fucek M, Rimac V, Zadro R, et al. Autovalidation and automation of the postanalytical phase of routine hematology and coagulation analyses in a university hospital laboratory. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56:454–62.
30. CLSI. Autoverification of Medical Laboratory Results for Specific Disciplines. 1 st.ed. CLSI guideline AUTO15. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standard Institute; 2019.

PRILOG

Popis komentara pristiglih na javnu raspravu i odgovori Radne grupe za poslijeanalitiku

Komentar	Odgovor Radne grupe
Autori navode da su ove preporuke nadogradnja ranije objavljenih nacionalnih preporuka za poslijeanalitiku. U tom smislu, smatramo da bi trebalo uskladiti terminologiju. U nacionalnim preporukama se koristi termin „automatski odabir i izdavanje rezultata“ (prema ISO 15189:2022), a u preporukama koje su predmet ove javne rasprave pojam „autoverifikacija“ (prema CLSI smjernicama iz 2006.). U nacionalnim preporukama za poslijeanalitiku, ista skupina autora navodi da se u laboratorijskoj praksi Republike Hrvatske u većini LIS sustava koristi pojam „autovalidacija“. Shodno tome, a uzevši u obzir da su preporuke prvenstveno namijenjene za hrvatske medicinsko-biokemijske laboratorije, smatramo da je najprikladnije koristiti izraz „Autovalidacija“ jer on označava postupak automatskog odabira sukladno kriterijima i direktnog izdavanja rezultata krajnjem korisniku.	Zahvaljujemo na komentaru i sukladno prijedlogu pojam „autoverification“ zamijenjen je pojmom „autovalidation“ u cijelom tekstu.
Dodatno, grafički prikaz unutar grafičkog sažetka sugerira da je autoverifikacija = automatsko otpuštanje rezultata s analizatora u LIS, koji se onda automatski, šalju u LIS pa onda u BIS te da autoverifikacija zamjenjuje čovjeka na razini otpuštanja rezultata s analizatora u LIS. Automatski prijenos rezultata s analizatora u LIS (međuprogram/ LIS) u današnje vrijeme smatramo neminovnošću i jedino se na taj dio procesa može odnositi pojam autoverifikacije. Također, niti autoverifikacija niti autovalidacija nikad u potpunosti ne zamjenjuju čovjeka, tj. sve članove laboratorijskog tima. U tom smislu smatramo da navedeni grafički prikaz ne odražava jasno značenje pojma autovalidacije. Također, u izvanbolničkim sustavima nalazi se ne šalju u BIS kako je prikazano, već u neki drugi postojeći informatički sustav. Skrenuli bismo pažnju autorima i da je slika vrlo mala i loše kvalitete te nejasna kada se pokuša povećati.	Prema prijedlogu recenzenata grafički prikaz Grafičkog sažetka u potpunosti je izmijenjen.
Obzirom da se radi o preporukama, trebalo bi izbjegavati koristiti izraze poput 'usually' ili 'some of the standard rules'.	Zahvaljujemo na sugestiji. Tamo gdje je bilo moguće spomenute izraze smo pokušali izbjeći.
Doprinos automatskog odabira i izdavanja rezultata kvaliteti laboratorijskog rada očituje se smanjenjem rizika od izdavanja nesukladnog nalaza kao i rizika od nepravodobnog otkrivanja i zakašnjelog izdavanja kritičnih rezultata pa smatramo da u tom kontekstu treba proširiti zaključak.	U poglavlju „6. Zaključak“ uklopili smo tekst koji je naveden u ovom komentaru: „Upotreba autovalidacije povećava učinkovitost, ali i poboljšava kvalitetu laboratorijskog rada. Primjenom jednoznačnih i definiranih kriterija izbjegava se subjektivna procjena rezultata laboratorijskih pretraga. Smanjuje se rizik od izdavanja nesukladnih nalaza i ubrzava uočavanje kritičnih rezultata koje treba pravovremeno dojaviti.“
Autovalidacijski proces se u suvremenom medicinskom laboratoriju provodi na tri razine: programskom podrškom analizatora, međuprogramima i laboratorijskim informacijskim sustavom čime se značajno proširuju mogućnosti kreiranja pravila. Ujedno sinkroniziranost procedura i pravila svake razine autovalidacijskih procedura doprinosi učinkovitosti procesa.	U poglavlju „1. Radnje koje prethode uvođenju autovalidacije“ uklopili smo tekst koji je naveden u ovom komentaru: „Nadalje, potrebno je odrediti koji informacijski sustav će se koristiti za autovalidaciju: programska podrška (engl. software) uređaja, laboratorijski informacijski sustav (LIS) ili međuprogram koji povezuje uređaj i LIS (engl. middleware), odnosno kombinacija navedenih sustava. Važno je odabrati rješenje koje će smanjiti složenost procesa te povećati učinkovitost validacije nalaza, a istovremeno ispuniti zahtjeve za sve pretrage uključene u autovalidacijski algoritam.“

Komentar	Odgovor Radne grupe
Poglavlje "Preliminary actions for the implementation of autoverification": smatramo da prvu rečenicu treba izmijeniti jer se autovalidacija može jednako primijenjivati na razini LIS-a i na razini međuprograma. Također, nepotrebno je na ovom mjestu navoditi da je voditelj laboratorija odgovoran za definiranje i postavljanje kriterija te provjeru ispravnosti autovalidacije, s obzirom da se u idućem poglavlju velik dio teksta odnosi upravo na odgovornosti u procesu uvođenja autovalidacije. Ovo se poglavlje zove preliminarne aktivnosti, te smatramo da zadnja rečenica ne odražava preliminarne aktivnosti.	Prema prijedlogu recenzenta u poglavlju „1. Radnje koje prethode uvođenju autovalidacije” navedene rečenice su modificirane ili uklonjene iz spomenutog dijela teksta.
Poglavlje "Appointment of the autoverification team": smatramo da se ovo poglavlje može znatno skratiti, bez gubitka ključnih informacija, te da je dovoljno navesti da tim za uvođenje čine osobe s odgovarajućim kompetencijama i ovlastima, nabrojati ih i uz svakoga njegov zadatak.	Poglavlje „2. Imenovanje autovalidacijskog tima” je prema sugestiji recenzenata djelomično skraćeno.
Approved podrazumijeva signed, pa nije potrebno navoditi i jedno i drugo.	Zahvaljujemo na sugestiji. Tekst je izmijenjen prema prijedlogu.
Potrebno je ujednačiti pojmove jer se povremeno koristi 'laboratory manager' a povremeno 'head of the laboratory'.	Zahvaljujemo na sugestiji. Pojmovi su ujednačeni, u tekstu je sada samo „laboratory manager”.
Zamijeniti pojam 'general biochemistry' s 'routine clinical chemistry tests'.	Prema prijedlogu recenzenata pojam „general biochemistry” zamijenjen je s pojmom „routine clinical chemistry test”.
U poglavlju 'Selection of laboratory tests for autoverification' autori opet navode što sve treba uzeti u obzir prilikom odluke hoće li se autovalidacija uopće uvoditi u laboratorij, a što je već obuhvaćeno u ranijem poglavlju. U ovom poglavlju ključno je navesti da opseg autovalidacijskog algoritma mora biti prilagodljiv u smislu da može obuhvatiti pojedini test(ove), uređaj(e), vrstu/e uzorka itd.	Zahvaljujemo na komentaru. Naše je mišljenje da u prethodnom poglavlju nisu navedene sve potrebne činjenice. Iz tog razloga u spomenutom poglavlju naglašena je važnost odabira upravo onih pretraga a kod kojih će autovalidacija značajno pridonijeti kvaliteti i brzini izdavanja rezultata.
Poglavlje 'Definition of rules in the autoverification algorithm' – autori ponovno podrazumijevaju da se autovalidacija koristi isključivo na razini LIS-a.	Zahvaljujemo na komentaru. Kao što su recenzenti istaknuli, autovalidacija se ne koristi isključivo na razini LIS-a te je u poglavlju „3.2 Odabir pravila u autovalidacijskom algoritmu” tekst izmijenjen.
Umjesto nabiranja svih pravila s početnom rečenicom 'Some of the standard rules used in the autoverification algorithm are:' predlažemo da se pravila podijele u one neophodne koje svaki autovalidacijski algoritam mora obuhvatiti neovisno o području, te dodatne. Radi bolje preglednosti, bilo bi korisno u preporukama takvu podjelu izdvojiti u tablicu.	Zahvaljujemo na prijedlogu. Dodana je Tablica 1 u kojoj su prikazana uobičajena odnosno neophodna te dodatna pravila kao dio autovalidacijskog algoritma.
Potrebno je uskladiti nabrojane poruke s analizatora u poglavlju 'Messages from the analyser related to test results' i unutar Figure 1.	Poruke s analizatora nabrojane u podnaslovu „Poruke s uređaja vezane uz rezultat pretrage” usklađene su i unutar Slike 1.
U Figure 1 navedena su dva primjera za kreatinin, prvi kada jedan od kriterija unutar autovalidacijskog algoritma nije zadovoljen, te se posljedično nalaz ne autovalidira, te drugi kada su svi kriteriji zadovoljeni i nalaz bi se trebao autovalidirati. Međutim, po prikazanome na slici ispada da i taj nalaz treba ručno validirati jer unatoč tome što svugdje piše PASS na kraju nakon vitičaste zagrade piše 'Manual verification and release of test results'. Taj primjer dakle u potpunosti negira srž procesa autovalidacije.	Zahvaljujemo na komentaru. Slika 1 je ispravljena.

Komentar	Odgovor Radne grupe
HIL indeksi – iako je u govoru uvriježeno govoriti o serumskim indeksima, oni se koriste jednako za procjenu stupnja hemolize, ikerije i lipemije u uzorcima seruma i u uzorcima plazme, te u tom smislu treba izmijeniti tekst. HIL indeksi su neophodan kriterij za uvođenje autovalidacije za pretrage koje se izvode iz seruma/plazme i molimo da se ovo poglavlje potpuno izmijeni i da se navede da je preduvjet za uvođenje mogućnost kvantitativnog određivanja HIL indeksa u serumu/plazmi za sve pretrage koji podliježu autovalidaciji. Potpuno pogrešno je navoditi da se HIL indeksi koriste samo za neke pretrage koji su najpodložniji interferencijama, a u slučaju da laboratorij ne određuje HIL indekse da treba paziti na predanalitičke čimbenike – kako bi to točno trebalo paziti? Ukratko, bez kvantitativnog automatiziranog određivanja HIL indeksa nema autovalidacije.	Naziv „serum indices“ izmijenjen je u „interference indices“. Bez obzira što se slažemo da je važno postaviti kriterije HIL indeksa u autovalidacijskom algoritmu (stoga su i ubrojani u standardna pravila), ne možemo se složiti da su spomenuti indeksi nužni. Autovalidacija rezultata moguća je i uz prethodan vizualni pregled „kvalitete“ uzorka za čitav niz pretraga, bez obzira koliko to danas bilo opsoletno. Osim toga, na nekim uređajima koji se koriste u Republici Hrvatskoj HIL indeksi se određuju polukvantitativno (što također može biti dio autovalidacijskog algoritma). Važnost automatiziranog određivanja HIL indeksa dodatno smo naglasili u prvim rečenicama spomenutog poglavlja.
Poglavlje ‘Limits of acceptance of test results (autoverification range)’ – potrebno je izdvojiti kritične vrijednosti kao zaseban i neophodan kriterij. Također, nije jasno što autori podrazumijevaju pod kriterijem ‘consensus of laboratory experts’.	Zahvaljujemo na prijedlogu. Kritične vrijednosti izdvojene su u zaseban podnaslov. Pojam ‘consensus of laboratory experts’ izmijenjen je u ‘consensus of laboratory professionals’.
Poglavlje ‘Checking the consistency of the results’ – predlažemo da se u izdvojenu tablicu nabroje najčešći, kojih ima znatno više nego ova tri navedena u tekstu.	Prema prijedlogu dodali smo još dva primjera u tekst, međutim nismo smatrali neophodnim da uvodimo dodatnu tablicu s čitavim nizom primjera za pravila dosljednosti. Sve čitatelje upućujemo na reference navedene u podnaslovu „Provjera dosljednosti rezultata“ gdje su navedeni dodatni primjeri. Osim toga, smatramo da laboratoriji ne trebaju koristiti sva dostupna pravila dosljednosti.
U poglavlju ‘Internal quality control (IQC)’ autori prvi put spominju pojam real-time autovalidacije. Smatramo da bi se ti pojmovi trebali opisati u uvodu rada. Također, prema ISO 15189:2022, treba navesti da je kod korištenja real-time autovalidacije potrebno osigurati način zaustavljanja autovalidacije u svakom trenutku od strane korisnika.	Zahvaljujemo na prijedlogu. Real-time autovalidacija je sada opisana u „1. Radnje koje prethode uvođenju autovalidacije“ te je naglašena i važnost zaustavljanja.
U poglavlju ‘Other rules that can be part of the autoverification algorithm’ autori ponovno navode inconsistency of results, što je već navedeno ranije kao zaseban kriterij. Također, ponavljanje mjerenja i refleksna pravila nisu kriteriji za autovalidaciju nego pravila kojima se automatiziraju manualne radnje i smanjuje mogućnost pogreške te povećava učinkovitost korištenja laboratorijskih resursa. Pod istim podnaslovom autori ponavljaju da sva pravila trebaju biti dokumentirana i odobrena od strane voditelja laboratorija, a svaka promjena dodatno dokumentirana. Smatramo da ovaj tekst ne spada pod ovaj podnaslov nego na sam kraj preporuka, jer se tek nakon provjere algoritma mogu uočiti neki nedostaci i eventualno modificirati.	Zahvaljujemo na komentaru, no u postojećoj literaturi ponavljanje mjerenja i refleksna pravila navedeni su kao kriteriji za autovalidaciju (reference 1,11 i 30). Izostavljen je dio da sva pravila trebaju biti dokumentirana i odobrena od strane voditelja laboratorija, a svaka promjena dodatno dokumentirana.
Predlažemo promjenu podnaslova ‘Checking the autoverification algorithm’ u ‘Verification of the autovalidation algorithm’. Prvu rečenicu pisati u trećem licu, a ne direktnim obraćanjem čitatelju.	Prijedlog recenzenata je prihvaćen. Novi podnaslov je „4. Verifikacija autovalidacijskog algoritma“.
U poglavlju ‘Checking the autoverification algorithm’ autori ponovno impliciraju da je jedini način uvođenja autovalidacije unutar LIS-a. Predlažemo da se izbací dio teksta koji navodi da je moguće koristiti testnu LIS bazu jer je takvo što korišteno isključivo u KBC Zagreb i to kod prvog uvođenja autovalidacije zato što se radilo o razvoju autovalidacije od strane tvrtke In2. U ovom dijelu teksta dovoljno je navesti što je potrebno provjeriti, a način ovisi o specifičnostima programa koji se koristi za provedbu autovalidacije. Prema tekstu u Fazi I jasno je da autori i dalje podrazumijevaju da se za potrebe verifikacije koristi testna LIS baza, što uglavnom nije izvedivo te bi trebalo izbaciti.	Navedeno korištenje testne baze je prema navodima pružatelja usluga LIS-a (IN2) još uvijek moguće u nekim slučajevima. Međutim, slažemo se da ne treba naglašavati ovu mogućnost, te smo je samo spomenuli. Također, uveli smo i druge promjene u tekstu prema zahtjevima.

Komentar	Odgovor Radne grupe
Rečenica 'After verifying the autoverification, all criteria set before the procedure must be met, namely (a) checking the test results by all rules of the algorithm, (b) aborting the autoverification if criterion is not met (c) predetermining the expected percentage of matching' je nejasna i zahtijeva izmjenu	Zahvaljujemo na sugestiji. Navedena rečenica je promijenjena te nova glasi: „Prije početka postupka verifikacije potrebno je postaviti očekivane ishode i postotak autovalidiranih rezultata. Tijekom postupka verifikacije svi rezultati pretraga moraju se provjeriti kroz sva pravila u algoritmu, a autovalidacija se mora zaustaviti, ako bilo koji kriterij u algoritmu nije ispunjen (6,12,29).“.
Na kraju teksta autori navode da se provjera autovalidacijskog algoritma mora provoditi barem jednom godišnje. Postoji li neki literaturni izvor koji to potkrepljuje?	Zahvaljujemo na komentaru. Izvori su CLSI smjernice (reference 11 i 30) koje potkrepljuju navod o barem jednoj jednogodišnjoj provjeri autovalidacijskog algoritma.
Zaključak je predugačak i uglavnom ponavlja teorijske osnove autovalidacije koje su već navedene u uvodu.	Zahvaljujemo na komentaru. Iz poglavlja „6. Zaključak“ je izostavljeno sve što je već prethodno spomenuto u tekstu, te je napisan novi zaključak.
Bilo bi korisno da se osnovni koraci uvođenja autovalidacije prikažu u obliku dijagrama.	Zahvaljujemo na prijedlogu. Dijagram s osnovnim koracima autovalidacijskog procesa je sada dio Grafičkog sažetka.
Iako je u odgovorima recenzentima navedeno da je rad pregledan u smislu engleskog jezika, još uvijek u tekstu i slikama nalazimo puno gramatičkih, jezičnih i stilskih grešaka koje mijenjaju smisao nekih rečenica te smatramo da je potrebno dodatno temeljito lektoriranje.	Cjelokupni tekst preporuka zajedno s pripadajućim tablicama i slika su još jednom provjerene te prema potrebi lektorirane i revidirane.
Kako navode autori, dokument ("Nacionalne preporuke Radne grupe za poslijeanalitiku Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu: Uvođenje postupaka autoverifikacije") ima za cilj pojasniti i pojednostaviti postupak uvođenja autoverifikacije u svim laboratorijima u Hrvatskoj. Međutim, u cijelom tekstu nedostaju konkretne preporuke. Čak i nakon izmjena koje je predložio pomoćni urednik, još uvijek nedostaje detaljan, specifičan i jasan postupak za uvođenje autoverifikacije u rutinski laboratorijski rad. Molim pogledajte prethodno objavljene nacionalne preporuke. Promijenite tekst tako da uključuje "sive tekstualne okvire" naglašavajući jasne preporuke (tj. koristeći pojmovi "preporučuje se" ili "trebalo bi") za svaki korak uvođenja autoverifikacije u laboratorijski rad kako bi se čitatelju olakšalo snalaženje kroz ovaj prilično složen postupak te kako bi se olakšala primjenjivost preporuka u svim laboratorijima u Hrvatskoj. Nažalost, u ovom obliku dokument je samo okvir minimalno potrebnih alata (kako autori navode u odjeljku Zaključak - osnovna pravila autoverifikacije) potrebnih za dizajn protokola autoverifikacije. Trebalo bi se pozabaviti tim pitanjima i cijeli tekst bi trebao biti izmijenjen. U suprotnom, naslov treba preformulirati u preporučena osnovna pravila za autoverifikaciju.	Cijenimo sugestije i nadamo se da su napravljene odgovarajuće izmjene. Dodane su posebne preporuke u tekstualne okvire kako bi se pojednostavnile i pomogle čitateljima u uvođenju autovalidacije u rutinski laboratorijski rad.
Dodatno, provjerite pravopisne pogreške u tekstu (vidi sliku).	Hvala na komentaru, pravopisne pogreške su provjerene i ispravljene.
Grafički sažetak – potrebno je izostaviti definiciju i tekst; grafički sažetak treba sadržavati samo jasan algoritam koji prikazuje specifične postupke za uvođenje autoverifikacije.	Zahvaljujem na sugestiji. Grafički sažetak je u potpunosti izmijenjen.
Uvod – autori trebaju dodati rečenicu kome je dokument namijenjen.	U poglavlje „Uvod“ je dodana tražena rečenica: „Kako bi potaknuli laboratorije u Republici Hrvatskoj da uvedu autovalidaciju, Radna grupa za poslijeanalitiku Hrvatskog društva za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu izdala je preporuke o uvođenju autovalidacije u rutinski laboratorijski rad“.

Komentar	Odgovor Radne grupe
Radnje koje prethode uvođenju autoverifikacije – osim LIS-a, u ovom dijelu treba naglasiti da suvremeni analizatori (osobito hematološki analizatori) sadrže značajke koje se mogu implementirati kao dio autoverifikacije (ako su takvi analizatori dostupni u laboratoriju). Dodatno, tablica s najčešćim pružateljima LIS-a u Hrvatskoj s pripadajućim mogućnostima nadogradnje bila bi vrlo informativna za čitatelja. Molim dodajte isto kao dio teksta.	Svaki laboratorij, bez obzira na pružatelja usluga LIS-a, mora surađivati s tim pružateljem kako bi se utvrdilo treba li nastaviti s nadogradnjom uzimajući u obzir osnovna autovalidacijska pravila i sva dodatna koja je laboratorij odabrao da budu dio autovalidacijskog algoritama. Nažalost, nemamo potrebne informacije o određenim mogućnostima LIS-a koji su dostupni u Republici Hrvatskoj.
Izrada verifikacijskog algoritma – ovaj postupak je okosnica postupka autoverifikacije; definiranje pravila i kriterija najsloženiji je i najdugotrajniji korak u cijelom postupku. Kako bi se ispunio cilj ovog dokumenta (pojasniti i pojednostaviti uvođenje postupka autoverifikacije), ovaj odjeljak treba izmijeniti i dopuniti kako bi uključio jasne i detaljne preporuke za svaki navedeni korak (po mogućnosti simulirajući situacije za male i velike laboratorije). Za čitatelja bi bilo vrlo informativno uključiti jasne primjere (bilo iz literature ili iz vlastitog iskustva) za svaki navedeni korak. Molim izmijenite.	Mi kao radna grupa također vjerujemo da je izrada algoritma temeljna za uvođenje autovalidacije. Imajući to na umu, preporučili smo standardna pravila koja treba uključiti u svaki takav algoritam, zajedno s dodatnim pravilima koja također mogu biti primjenjiva. Nadalje, dodali smo tablicu (Tablica 3) koja opisuje različite strategije za postavljanje kriterija. Međutim, nismo dali posebne kriterije ni za jedan test jer vjerujemo da bi laboratoriji iste trebali prilagoditi svojim kriterijima validacije i kako im je propisano u standardnim operativnim postupcima, a to je zapravo ključan dio kod uvođenja autovalidacije. Kriteriji uvelike ovise o specifičnoj populaciji pacijenata u laboratoriju, a ne o tome je li laboratorij mali ili veliki i trebali bi odražavati lokalni pristup ručnoj validaciji. Stoga ih ne treba nametati nikakvim vanjskim preporukama.
Provjera razlike između dvaju uzastopnih mjerenja iako je ovaj odjeljak jasno objašnjen, nema jasne preporuke. Molimo izmijenite.	Dodana je tražena preporuka, <i>“Preporuka 6: Provjeru razlike između dvaju uzastopnih mjerenja u autovalidacijskom algoritmu treba postaviti kao pravilo za pretrage koji se često naručuju i imaju nizak indeks individualnosti.”</i>
Provjera autoverifikacijskog algoritma – nema jasne preporuke. Molim izmijenite.	Tekst koji objašnjava postupak verifikacije autovalidacije značajno je promijenjen kako bi se pojasnio postupak. Dodatno je dodan primjer proračunske tablice (Tablica 4) za tehničku provjeru.
Zaključak – ovaj odjeljak treba skratiti, izostaviti nepotrebna ponavljanja.	Zahvaljujemo na sugestiji. Zaključak je sada kraći, bez nepotrebnih ponavljanja.

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: 978-953-96611-7-3