



Βιοχημικές αναλύσεις και ποιοτικός έλεγχος

David Cameron

Μαθησιακοί στόχοι

Αφού μελετήσετε το κεφάλαιο, θα πρέπει να είστε σε θέση:

- Να αναφέρετε τη σημαντική συμβολή διάσημων επιστημόνων στην ανάπτυξη σύγχρονων εργαστηρίων κλινικής βιοχημείας.
- Να περιγράψετε τη διαδρομή που ακολουθεί ένα τυπικό εργαστηριακό δείγμα, από τη λήψη από τον ασθενή μέχρι την αποστολή των αποτελεσμάτων της εξέτασης στον αιτούντα ιατρό.
- Να ορίσετε κάποιους από τους όρους που χρησιμοποιούνται στα εργαστήρια κλινικής βιοχημείας.
- Να περιγράψετε μια σειρά από εξετάσεις που διενεργούνται σε κλινικά εργαστήρια βιοχημείας.
- Να συζητήσετε τεχνικές και κλινικές διαδικασίες επικύρωσης που εφαρμόζονται σε ένα αποτέλεσμα εξέτασης πριν από την παράδοσή του από το εργαστήριο.
- Να περιγράψετε τις διαδικασίες διασφάλισης ποιότητας που χρησιμοποιούνται στα κλινικά εργαστήρια βιοχημείας, για να εξασφαλιστεί ότι η παράδοση των αποτελεσμάτων ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις των κλινικών ιατρών και στις ανάγκες των ασθενών τους.

Εισαγωγή

Η ανάλυση και ο έλεγχος των σωματικών υγρών και των ιστών είναι θεμελιώδους σημασίας για την περίθαλψη των ασθενών και συμβάλλουν σημαντικά στη **διάγνωση**, στη **θεραπεία**, στην **παρακολούθηση** και στην **πρόγνωση** των περισσότερων νοσημάτων. Η διάγνωση είναι η απόφαση που έλαβε ένας κλινικός ιατρός μετά από εξέταση και διερεύνηση της κατάστασης ενός ασθενούς. Η θεραπεία είναι η χορήγηση φαρμάκων και θεραπειών, ώστε να αντιμετωπιστεί η πάθηση, ενώ η παρακολούθηση είναι ο δια-



ΕΙΚΟΝΑ 1.1

Ο ασθενής είναι στο επίκεντρο των διαδικασιών όλων των εργαστηρίων. Οι εργαστηριακές αναλύσεις είναι σχεδιασμένες για να υποστηρίζουν και να βελτιώνουν τη φροντίδα των ασθενών.

γνωστικός έλεγχος για την εκτίμηση τυχόν μεταβολών της νόσου. Η πρόγνωση είναι η πρόβλεψη της κλινικής έκβασης μιας πάθησης.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, οι κλινικές εξετάσεις εκτελούνται κυρίως από νοσοκομειακά εργαστήρια της Εθνικής Υπηρεσίας Υγείας (National Health Service, NHS), αν και εκτελούνται, επίσης, από πολλά ιδιωτικά εργαστήρια. Ο ρόλος του κλινικού εργαστηρίου είναι η παροχή έγκαιρων, αξιόπιστων, αναπαραγωγίμων σχετικών αποτελεσμάτων και ειδικών, ερμηνεύσιμων συμβουλών. Συχνά, μια συγκεκριμένη ασθένεια ή κλινική κατάσταση μπορεί να διαγνωσθεί, βασιζόμενη μόνο στα αποτελέσματα των διάφορων κλινικών εργαστηριακών εξετάσεων. Κάθε ασθένεια εμφανίζει έναν συγκεκριμένο συνδυασμό συμπτωμάτων, που αποτελεί χαρακτηριστικό πρότυπο της ίδιας της πάθησης. Αν και αυτά τα πρότυπα είναι ενδεικτικά συγκεκριμένων κλινικών συνθηκών, η κατάσταση περιπλέκεται, όταν τα αποτελέσματα των εξετάσεων μπορεί να επικαλύπτουν αρκετές εργαστηριακές ειδικότητες. Έτσι, η κλινική ομάδα πρέπει να αξιολογεί όλα τα εργαστηριακά αποτελέσματα και, μάλιστα, περισσότερες από μία φορές, όταν είναι να αποφασίζουν για την καλύτερη δυνατή επιλογή δράσης στον ασθενή τους. Έτσι, η σύγχρονη ιατρική στηρίζεται στην εισροή πληροφοριών από πολλά επαγγέλματα, πολυεπιστημονικές ομάδες, ώστε να επιλέξει την καλύτερη κατεύθυνση για την περίθαλψη των ασθενών. Τα εργαστηριακά τεστ είναι πλέον διαθέσιμα σε χειρουργεία, ιατρεία γενικών ιατρών, φαρμακεία, πολυιατρεία και σπίτια ασθενών και παρουσιάζουν διάφορες προκλήσεις, εξασφαλίζοντας τη διατήρηση της εξίσου καλής ποιότητας των αποτελεσμάτων. Το εργαστήριο του νοσοκομείου, επίσης, παρέχει συμβουλές, εκπαίδευση και παρακολουθεί τις επιδόσεις. Η Υπηρεσία Διαπίστευσης του Ηνωμένου Βασιλείου (United Kingdom Accreditation Service, UKAS) είναι ο οργανισμός που πιστοποιεί τα

περισσότερα κλινικά εργαστήρια. Η ευημερία και η ευεξία του ασθενούς είναι υψίστης σημασίας σε κάθε περίπτωση.

Τρεις κύριες ομάδες επαγγελματιών είναι υπεύθυνες για την παροχή υπηρεσιών του εργαστηρίου κλινικής βιοχημείας και, συγκεκριμένα, οι βιοϊατρικοί επιστήμονες, οι κλινικοί επιστήμονες και το ιατρικό προσωπικό. Κάθε εργαστήριο έχει έναν επικεφαλής σύμβουλο, ο οποίος έχει ιατρική εξειδίκευση και ενεργεί ως επικεφαλής του τμήματος, αν και αυτόν τον ρόλο μπορεί να έχει ένας κλινικός επιστήμονας. Οι βιοϊατρικοί επιστήμονες πρέπει να έχουν πτυχίο βιοϊατρικής επιστήμης από εκπαιδευτικό ίδρυμα βιοϊατρικών επιστημών που να παρέχει συγκεκριμένο πρόγραμμα. Είναι υπεύθυνοι για όλες τις τεχνικές πτυχές της υπηρεσίας, από την παραλαβή των δειγμάτων μέχρι την επικύρωση των αποτελεσμάτων των κλινικών εξετάσεων. Οι κλινικοί επιστήμονες έχουν συνήθως εξειδικευμένες αρμοδιότητες. Επιλέγονται με προσόντα που ανταποκρίνονται στις ανάγκες του τμήματος και συχνά διαθέτουν διδακτορικό δίπλωμα σε σχετικό θέμα, όπως η ανάλυση βιταμινών ή η ενδοκρινολογία. Ο παραδοσιακός ρόλος των κλινικών επιστημόνων είναι να αναπτύσσουν τα ειδικά αντικείμενά τους και να παρέχουν συμβουλές σχετικά με τις εξετάσεις που απαιτούνται σε ένα συγκεκριμένο δείγμα και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων αυτών των εξετάσεων. Λόγω των υψηλών προσόντων τους, η ποιότητα των συμβουλών που παρέχουν είναι πολύ αξιόπιστη.

Οι κύριοι κλάδοι που εμπλέκονται στις κλινικές εξετάσεις είναι η κλινική βιοχημεία, η αιματολογία/μετάγγιση αίματος, η ιστοπαθολογία και η ιατρική μικροβιολογία. Ωστόσο, οι συνεχείς εξελίξεις στην εργαστηριακή ιατρική έχουν αναδείξει και άλλους κλάδους, όπως η ανοσολογία, η ιολογία, η κυτταρολογία και η γενετική, οι οποίοι όχι μόνο αναπτύσσονται παράλληλα, αλλά συχνά γίνονται μέρος των τεσσάρων μεγάλων βιοϊατρικών επιστημών. Η κλινική βιοχημεία είναι αναμφισβήτητα ο πιο ποικιλόμορφος από τους κλινικούς εργαστηριακούς κλάδους. Παρέχει τόσο μεγάλη ποικιλία εξετάσεων και αποτελεσμάτων, ώστε οι ομάδες των κλινικών να χρειάζονται συχνά συμβουλές για την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και ποιες **διαδοχικές εξετάσεις** να χρησιμοποιηθούν, όπως περιγράφεται στην Εικόνα 1.1. Σε αυτό το κεφάλαιο θα μάθετε για τον ρόλο του εργαστηρίου κλινικής βιοχημείας στη διάγνωση, στη θεραπεία, στην παρακολούθηση και στην πρόγνωση της νόσου.

ΑΥΤΟΕΛΕΓΧΟΣ 1.1

Ποιος είναι ο ρόλος του εργαστηρίου κλινικής βιοχημείας στην παροχή φροντίδας των ασθενών;

Οι **διαδοχικές εξετάσεις** είναι οι αναλύσεις που προγραμματίζονται, έχοντας τα αποτελέσματα προηγούμενων εξετάσεων, ώστε να συμβάλλουν περαιτέρω στη διαγνωστική διαδικασία.

1.1 Φύση των βιοχημικών διαταραχών

Η **κλινική βιοχημεία** ασχολείται με τη διάγνωση και τη **διαχείριση** της νόσου μέσω της ανάλυσης των στοιχείων στο αίμα, στα ούρα και σε άλλα βιολογικά υγρά. Η ίδια η ασθένεια μπορεί να οριστεί ως οποιαδήποτε ανωμαλία ή αδυναμία του σώματος να λειτουργήσει σωστά. Οι ασθένειες έχουν αιτία ή **αιτιολογία** και αυτό μπορεί να οφείλεται σε ενδογενείς αιτιολογικούς παράγοντες (π.χ. μια ανεπάρκεια του οργανισμού) ή εξωγενείς αιτιολογικούς παράγοντες (π.χ. η είσοδος ενός μικροοργανισμού ή χρήση φαρμάκων). Οι ασθενείς που πάσχουν από κάποιο νόσο εμφανίζουν συχνά αναγνωρίσιμα **σημεία** και **συμπτώματα** αυτής. Ένα σημείο αποτελεί ένδειξη της παρουσίας της νόσου και είναι αυτό που αναζητά ο ιατρός, όταν εξετάζει τον ασθενή. Ένα σύμπτωμα είναι, επίσης, μια ένδειξη της νόσου και είναι κάτι που ο ασθενής συνήθως γνωρίζει, για παράδειγμα ο βήχας. Ένας κλινικός ιατρός θα αναζητήσει λεπτομέρειες για τα συμπτώματα κατά τη λήψη του ιστορικού του ασθενούς. Ο τρόπος ανάπτυξης και προόδου της νόσου σχετίζεται με την **παθογένεση** της, καθώς οι ασθένειες μπορεί να είναι **οξείας** φύσης

με ταχεία έναρξη και συχνά σοβαρά συμπτώματα ή μπορεί να είναι **χρόνιας** φύσης με βραδύτερη και σταδιακή εμφάνιση.

Οι ασθένειες συχνά συνοδεύονται από μεταβολές των κυττάρων του αίματος (οι οποίες διερευνώνται από τα αιματολογικά εργαστήρια) ή των ιστών (οι οποίες διερευνώνται από τα εργαστήρια ιστοπαθολογίας) ή από την παρουσία μικροοργανισμών (οι οποίες διερευνώνται από τα ιατρικά εργαστήρια μικροβιολογίας), ενώ οι βιοχημικές αλλαγές αποτελούν το πεδίο των εργαστηρίων κλινικής βιοχημείας. Οι βιοχημικές διαταραχές μπορούν να προκύψουν εξαιτίας πολλών διαφορετικών μηχανισμών και η γνώση της φυσιολογικής βιοχημείας και της φυσιολογίας είναι συχνά απαραίτητες, για να κατανοήσουμε τι συμβαίνει κατά τη διάρκεια της νόσου. Οι βιοχημικές διαταραχές μπορούν να είναι ομοιοστατικής φύσης, όπου η ομοιόσταση είναι μια διαδικασία με την οποία διατηρείται ένα σταθερό εσωτερικό περιβάλλον, που είναι κρίσιμο για τη βέλτιστη λειτουργία των κυττάρων και, συνεπώς, για τα όργανα και τα συστήματα του σώματος. Για παράδειγμα, η ρύθμιση των υγρών, η θερμοκρασία του σώματος, η οξεοβασική ισορροπία και η αρτηριακή πίεση βρίσκονται υπό ομοιοστατικό έλεγχο. Η αδυναμία των μηχανισμών που ρυθμίζουν αυτόν τον ομοιοστατικό έλεγχο ή η εισβολή εξωτερικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει σε ασθένεια. Η μεταβολή της αναπνευστικής λειτουργίας μπορεί να επηρεάσει την οξεοβασική κατάσταση του αίματος, προκαλώντας αναπνευστική οξέωση ή αλκάλωση. Οι ορμόνες είναι ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση των φυσιολογικών λειτουργιών του σώματος, όπως η ανάπτυξη, η ωρίμαση, ο μεταβολισμός και η αναπαραγωγή, και οι συγκεντρώσεις τους στο αίμα διατηρούνται σε στενό εύρος για τη βέλτιστη λειτουργία. Οι μη φυσιολογικές μεταβολές των συγκεντρώσεων των ορμονών, όπως είναι η υπερέκκριση ή η υποέκκριση ή η αποτυχία των ορμονών να δρουν στα κύτταρα-στόχους μπορούν να οδηγήσουν σε ασθένειες. Για παράδειγμα, η μειωμένη έκκριση της ορμόνης ινσουλίνης ή η αποτυχία της να δράσει σε κύτταρα-στόχους μπορεί να προκαλέσει σακχαρώδη διαβήτη. Ορισμένες διαταραχές είναι γενετικής φύσης, π.χ. λόγω της απουσίας ή της παρουσίας ενός μη φυσιολογικού γονιδίου. Τα γονίδια κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες, οι οποίες είναι συχνά ένζυμα που καταλύουν τις μεταβολικές οδούς. Η αποτυχία αυτής της λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε ασθένεια με υπερβολική συσσώρευση των υποστρωμάτων γι' αυτό το ένζυμο ή/και την ανεπάρκεια του προϊόντος, όπως στη φαιυλοκετονουρία. Η επαρκής διατροφή είναι απαραίτητη για την κανονική ανάπτυξη και εξέλιξη του ανθρώπινου σώματος, ενώ εξαιτίας της διατροφικής ανεπάρκειας μπορεί να προκύψει ασθένεια, η οποία μπορεί να γενικευθεί, όπως στην υποθρεψία πρωτεϊνών-ενέργειας, ή μπορεί να είναι ανεπάρκεια μια συγκεκριμένης θρεπτικής ουσίας, όπως η ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων μπορεί επίσης να οδηγήσει σε διαταραχές, όπως η υπερβολική κατανάλωση τροφής μπορεί να προκαλέσει παχυσαρκία. Η εύρεση αυξημένων ή μειωμένων συγκεντρώσεων των σχετικών παραμέτρων μπορεί να βοηθήσει στην εργαστηριακή διερεύνηση της νόσου, όπως η διάγνωσή της. Παρομοίως, η μέτρηση ορισμένων μορίων, για παράδειγμα των χημικών παραγόντων που απελευθερώνονται από τους όγκους, μπορούν να αποτελέσει δείκτη και είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου ή της απόκρισής της στη θεραπεία.

1.2 Ιστορικό υπόβαθρο

Η κλινική βιοχημεία είναι ένας σχετικά νέος κλάδος της παθολογίας, αν και η γνώση των χημικών ουσιών στα σωματικά υγρά χρονολογείται από την εποχή της Αρχαίας Αιγύπτου. Άρχισε να ζωντανεύει στα μέσα του 19ου αιώνα και αναπτύχθηκε στις αρχές του 20ού αιώνα, όταν πολλοί επιφανείς κλινικοί ιατροί και επιστήμονες έστρεψαν τα ενδιαφέροντά τους προς τα χημικά συστατικά των σωματικών υγρών και άρχισαν να αναπτύσσουν εξοπλισμό και εφαρμογές για τη μέτρησή τους. Από το 1945, η εργαστηριακή ιατρική και, ειδικότερα, η κλινική βιοχημεία αναπτύχθηκε με εκθετικό ρυθμό. Η εξέλιξη των

ΠΛΑΙΣΙΟ 1.1 Σημαντικοί πρωτοπόροι της κλινικής βιοχημείας

Ο **Henry Bence Jones** (1813–73) συνδέεται για πάντα με το πολλαπλό μυέλωμα και την παρουσία της αποκαλούμενης πρωτεΐνης Bence-Jones στα ούρα αυτών των ασθενών. Προήγαγε τη χημική και μικροσκοπική εξέταση των ούρων ως μια τυπική διαδικασία στη διάγνωση της νόσου. Οι δημοσιεύσεις του σχετικά με τη χημική ανάλυση των ούρων και την εφαρμογή τους ήταν ρηζικέλευθες για την εποχή του.

Ο **Otto Folin** (1867–1934) ενδιαφέρθηκε για τις χρωματικές αντιδράσεις, οι οποίες αποτέλεσαν τη βάση της ποσοτικής κλινικής χημείας, και καθιέρωσε την πρακτική εφαρμογή της χρωματομετρίας και της ανάλυσης των σωματικών υγρών. Μαζί με τον Hsien Wu ανέπτυξε την κλασική μέθοδο Folin-Wu για τον προσδιορισμό της γλυκόζης στο αίμα απουσία πρωτεϊνών μετά από διήθηση.

Ο **Donald D. Van Slyke** (1883–1971) εισήγαγε τεχνικές για τη μέτρηση των συγκεντρώσεων αμινοξέων και διερεύνησε τη μετατροπή των πρωτεϊνών σε ουρία στο ήπαρ. Έκανε σημαντικές προόδους στην κατανόηση των οξεοβασικών διαταραχών και των ηλεκτρολυτών και στον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της ουρίας στο αίμα. Αυτές οι μελέτες έδειξαν τον δρόμο της θεραπείας των διαταραχών των υγρών και των ηλεκτρολυτών.

Ο **Arnold Beckman** (1900–2004) ίδρυσε την Beckman Instruments, Inc. το 1935. Εφηύρε τη συσκευή μέτρησης του pH, η οποία ήταν το πρώτο του εμπορικό προϊόν, και του χάρισε μια θέση στο National Inventors Hall of Fame το 1987. Συνολικά, ο Beckman καταχώρισε 14 διπλώματα ευρεσιτεχνίας και η εταιρεία του, που έχει συγχωνευθεί με την Coulter Electronics ως Beckman Coulter, είναι ένας από τους μεγαλύτερους παραγωγούς εργαστηριακών διαγνωστικών αναλυτών στον κόσμο.

Ο **Samuel Natelson** (1909–2001) θεωρείται ο πατέρας της παιδιατρικής κλινικής βιοχημείας. Οι μελέτες του μετά τον Β' Παγκόσμιο Πόλεμο σχετικά με τη συγκέντρωση των ηλεκτρολυτών και των οξέων στα πρόωρα βρέφη έφεραν επανάσταση στη νεογνική φροντίδα, που έσωσε αμέτρητες ζωές.

Ο **Leonard Skeggs** (1918–2002) είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον

για τις δράσεις της ρενίνης και της αγγειοτασίνης κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής του. Ωστόσο, στην πραγματικότητα ήταν εφευρέτης. Στις αρχές της δεκαετίας του 1950 διατύπωσε την ιδέα της συνεχούς ανάλυσης ροής και έψαξε για μια εταιρεία να αναπτύξει τις ιδέες του. Είχε σχεδόν εγκαταλείψει την ιδέα του, όταν η εταιρεία Technicon αγόρασε την ιδέα του το 1954 και συνέχισε να αναπτύσσει τον αυτοματοποιημένο αναλυτή συνεχούς ροής. Αυτά τα όργανα έφεραν επανάσταση στην κλινική βιοχημεία, κάνοντας αναλύσεις από μεμονωμένους δοκιμαστικούς σωλήνες και σε συστήματα πλατφόρμας υψηλής απόδοσης. Τα επόμενα χρόνια, ο Skeggs συμμετείχε ενεργά στον σχεδιασμό του συστήματος «SMAC» (Sequential Multiple Analyzer with Computer) της Technicon, το οποίο αποτέλεσε το κύριο σύστημα για τα περισσότερα εργαστήρια σε όλη τη δεκαετία του 1970 και στις αρχές της δεκαετίας του 1980.

Η **Rosalyn Yalow** (1921–2011) και ο **Solomon Berson** (1918–1972) ανέπτυξαν την τεχνική της **ραδιοανοσοδοκιμίας** (RIA). Δημοσίευσαν την πρώτη αναλυτική μέθοδο RIA για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης ινσουλίνης το 1960. Αυτό άνοιξε τον δρόμο για περαιτέρω εξελίξεις στον προσδιορισμό της κορτικοτροπίνης, της αυξητικής ορμόνης, της γαστρίνης και της παραθορμόνης και σημαντικές ανακαλύψεις σχετικά με τις φυσιολογικές τους δραστηριότητες. Και οι δύο έλαβαν πολυάριθμα βραβεία για το έργο τους, με αποκορύφωμα το βραβείο Νόμπελ του 1977 για τη Yalow, αλλά, δυστυχώς, αυτή η αναγνώριση ήρθε πολύ αργά για τον Berson, ο οποίος είχε πεθάνει το 1972.

Ο **George Kohler** (1946–1995), ο **Cesar Milstein** (1927–2002) και ο **Niels Kar Jener** (1911–1994) ήταν υπεύθυνοι για την ανακάλυψη τεχνικών που παράγουν μονοκλωνικά αντισώματα. Η ανακάλυψή τους είχε σημαντικά οφέλη όχι μόνο για τους διαγνωστικούς ελέγχους, αλλά και για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας των νόσων και τη θεραπεία του καρκίνου. Τιμήθηκαν το 1994 με το βραβείο Νόμπελ στη Φυσιολογία.

υπολογιστών και η σμίκρυνση των εξαρτημάτων παρήγαγαν ολοένα και πιο εξελιγμένα αναλυτικά συστήματα. Υπήρξαν πάρα πολλοί συντελεστές για να αναφερθούν όλοι, αλλά όσοι αναφέρονται στο Πλαίσιο 1.1 έχουν συμβάλει σημαντικά στην ανάπτυξη του σύγχρονου εργαστηρίου κλινικής βιοχημείας. Τα σύγχρονα εργαστήρια κλινικής βιοχημείας αποτελούν ένα συναρπαστικό μείγμα υψηλής αυτοματοποίησης συστημάτων υψηλής τεχνολογίας, εξοπλισμού αιχμής και προηγμένης τεχνολογίας υπολογιστών, τα οποία ελέγχονται και παρακολουθούνται από πολύ εξειδικευμένο προσωπικό. Εκατομμύρια εξετάσεις εκτελούνται ανά έτος. Η Ανεξάρτητη Αρχή Επισκόπησης της Παθολογικής Υπηρεσίας του Λόρδου Κάρτερ (Lord Carter's Independent Review of Pathology Service) το 2006 διαπίστωσε ότι το 56% όλων των εργαστηριακών εξετάσεων στο Ηνωμένο Βασίλειο εκτελούνται από εργαστήρια κλινικής βιοχημείας, που δαπανούν το 23% του συνολικού προϋπολογισμού της παθολογίας στην Αγγλία και την Ουαλία.

Τα **Δίκτυα παθολογίας** χρησιμοποιούνται σε ολόκληρο το Ηνωμένο Βασίλειο. Αυτά μοιράζουν πόρους και εξειδίκευση σε διάφορους ιστότοπους, για να βελτιστοποιήσουν την περίθαλψη των ασθενών και να επιτρέψουν νέους τρόπους εργασίας, όσο η κλινική βιοχημεία προοδεύει τον 21ο αιώνα.

Δίκτυο παθολογίας

Περιγράφει μια ομάδα εργαστηρίων που συνεργάζονται για την ανταλλαγή βέλτιστων πρακτικών και παρέχουν οικονομική φροντίδα στον ασθενή.