

Laboratorinė medicina.
2016, t. 18, Nr. 2(70), p. 82–86.

Šiuolaikinis požiūris į laboratorinių tyrimų rekomenduojamas ribas pediatrijoje

Eglė Povilaitytė¹
Monika Draučiuonaitė¹
Viktorija Novikova¹
Audronė Eidukaitė^{2,3}
Reda Kružikaitė Sakavickienė²

Santrauka

Laboratorinių tyrimų rezultatai turi didelę įtaką šiuolaikiniams medicinos diagnostikos ir gydymo sprendimams. Paciento sveikatos būklės įvertinimas priklauso nuo teisingo laboratorinių tyrimų interpretavimo, lyginant tyrimų rezultatus su rekomenduojamomis ribomis. Rekomenduojamų pasirinktos analitės ribų intervalo nustatymas yra ilgas, sudėtingas ir brangus procesas, todėl sveikatos priežiūros įstaigų laboratorijos dažnai naudojasi užsienio literatūros arba laboratorinės įrangos gamintojų pateiktomis duomenimis. Viena iš esminių problemų yra skirtingos laboratorinių tyrimų rekomenduojamos ribos, taikomos ne tik atskirose šalyse, bet ir vienos šalies sveikatos priežiūros įstaigose. Šie skirtumai gali lemti ligų diagnostikos ir gydymo klaidas, taip pat nereikalingą kitų tyrimų atlikimą, didesnę komplikacijų riziką, ilgesnį hospitalizavimo laiką bei didesnes ligoninės išlaidas. Su ypatingais iššūkiais susiduriama kalbant apie vaikų laboratorinių tyrimų rekomenduojamas ribas. Daugumai tyrimų negalima pritaikyti suaugusių žmonių laboratorinių tyrimų rekomenduojamų ribų. Amžius, fizinis išsivystymas, mityba, imuninės ir endokrininės sistemos subrendimo laipsnis bei kiti veiksniai daro esminę įtaką vaikų laboratorinių tyrimų rezultatams. Todėl įvairiais vaiko gyvenimo ir vystymosi tarpsniais, nuo naujagimystės iki 18 metų, apimant visą vaiko brendimo etapą, turi būti nustatytos specialios, tam tikram amžiaus tarpsniui būdingos rekomenduojamos ribos. Laboratorinių tyrimų klinikinė interpretacija priklauso nuo tyrimų rekomenduojamų ribų. Todėl pediatrijoje ribų tikslumas ir periodinis atnaujinimas yra būtini siekiant išvengti diagnostikos ir gydymo klaidų.

Reikšminiai žodžiai: laboratoriniai tyrimai, pediatriinės rekomenduojamos ribos.

ĮVADAS

Dauguma diagnostikos ir gydymo sprendimų yra pagrįsti laboratorinių tyrimų rezultatais [1]. Tyrimo atsakymo vertė išauga, kai rezultatas yra vertinamas kartu su klinikiniais duomenimis ar pateikiamas su tinkama informacija jai interpretuoti. Tyrimo verčių vadinamosios normos įprastai išreiškiamos rekomenduojamomis ri-

bomis (RR), tačiau jas nustatant patiriama įvairių sunkumų. Pediatriai, kiti vaikus gydantys specialistai susiduria su pediatrinei laboratorinei medicinai būdingais išskirtinumais ir problemomis. Amžiui specifinės RR ir éminio surinkimo sunkumai kelia pediatriinių pacientų priežiūros ir jų būklės vertinimo problemų [2]. Dažnai suaugusiųjų laboratorinių tyrimų RR yra netinkamos vaikų tyrimams

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine
El. paštas: povilaityteegle@gmail.com

²Vaikų ligoninė Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialas
Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos

³Valstybinio mokslinių tyrimų instituto Inovatyvios medicinos centras
State Research Institute Centre for Innovative Medicine

įvertinti. Taikomos rekomenduojamos laboratorinių tyrimų ribos gali būti skirtingos ne tik atskirose šalyse, bet ir vienos šalies sveikatos priežiūros įstaigose. Tai sudaro nepatogumus gydytojui, analizuojančiam tyrimus, bei pacientui, atlikusiam tyrimus skirtingose laboratorijose ir gavusiam vienoje įstaigoje „normalų“, o kitoje „nenormalų“ to paties tyrimo atsakymą. Todėl laboratorinių tyrimų RR harmonizavimas yra aktualus daugelio šalių sveikatos priežiūros įstaigoms. Šiuo metu yra vykdomi keli dideli projektai siekiant nustatyti RR vaikams [3]. Kanados tyrėjai atlieka CALIPER (angl. *Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals*) tyrimą, kuriame analizuojami 40-ies biocheminių žymenų rezultatai sveikai ir daugiaetinei vaikų populiacijai. Keletą didelių tyrimų atlieka ir skandinavai (NORICHILD) bei vokiečių mokslininkai (KiGGS). Prieš keletą metų Australijoje buvo pradėtas vaikų ir suaugusiųjų klinikinių biocheminių tyrimų RR harmonizavimo projektas [4].

Laboratorinių tyrimų rezultatų interpretacija naudojant netikslias RR gali lemti klaidingą diagnostiką bei gydymą, nereikalingą kitų tyrimų atlikimą, infekcijos riziką, ilgesnį hospitalizavimo laiką ir didesnes ligoninės išlaidas [1, 5]. Šiame straipsnyje apžvelgsime vaikų laboratorinių tyrimų rekomenduojamų ribų būtinumą, jų nustatymo tvarką ir su tuo susijusias problemas.

REKOMENDUOJAMŲ RIBŲ SAŲOKA

Rekomenduojamos ribos (angl. *reference ranges, reference value, reference interval*) – tai intervalas, apimantis dažniausiai 95 % sveikos populiacijos analizuojamos analizės rezultatų [6], įtraukiantis ir minimalias (ne visais atvejais), ir maksimalias intervalo reikšmes [7]. Tai reiškia, kad, tiriant sveiką populiaciją, daugumos (95 %) asmenų tiriamosios analizės rezultatai pateks į nustatytą grupę [6]. Pagal apibrėžimą 5 % rezultatų iš „sveikos“ populiacijos bus neįtraukti į rekomenduojamą intervalą ir laikomi „nenormaliais“, nors iš tiesų jie tokie nėra [8]. Dėl šių priežasčių nėra vienas šiuolaikinis rekomenduojamas intervalas – rekomenduojamos ribos – nėra nei visiškai tikslus, nei klaidingas. Todėl literatūroje siūlomas priimtinesnis terminas „rekomenduojamas“, o ne „norminis“ ar „normalus“ dydis.

REKOMENDUOJAMŲ RIBŲ NUSTATYMAS

Siekiant nustatyti pasirinktos analizės ar skirtingo amžiaus grupės, ar naujo tyrimo metodo RR reikšmių intervalą, reikėtų laikytis Klinikinių ir laboratorinių standartų instituto (angl. *Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI*) rekomenduojamos veiksmų sekos [7]:

1. Pirmiausia, remiantis moksline literatūra, sukuriamas galimų trikdžių ir biologinės variacijos sąrašas.
2. Nustatomi įtraukimo ir neįtraukimo, dalijimo į grupes kriterijai ir sukuriamas tinkamas klausimynas šiems kriterijams atskleisti.
3. Sukuriama tinkama asmens informavimo bei asmens sutikimo forma, kuri pasirašoma dalyvių prieš jiems užpildant klausimyną.
4. Tiriamieji suskirstomi į grupes, remiantis klausimyno ar kitų sveikatos įvertinimų rezultatais.
5. Pašalinami tiriamieji, kurie atitinka neįtraukimo kriterijus. Rekomenduojama, kad likę tiriamieji atspindėtų populiaciją.
6. Atsižvelgiant į norimą pasikliautinąjį intervalą, apskaičiuojamas tiriamųjų skaičius. Dažniausiai rekomenduojamas minimalus 120 tiriamųjų asmenų skaičius, kuriuo siekiama 90 % pasikliautinąjį intervalą.
7. Tiriamasis turi būti tinkamai ir atsakingai paruošiamas ėminiui paimiti.
8. Biologinė medžiaga surenkama standartizuotomis biologinės medžiagos ėmimo sąlygomis.
9. Gauta biologinė medžiaga tirinama vadovaujantis standartizuota tyrimo atlikimo procedūra.
10. Įvertinamos reikšmių histogramos, pagal kurias nustatomas duomenų pasiskirstymas.
11. Įvertinamos galimos duomenų klaidos bei išsiskiriančios reikšmės.
12. Nustatomos rekomenduojamos ribos (RR).
13. Aprašomi visi pirmiau išvardyti tyrimo žingsniai ir procedūros.

RR gali būti nustatomos dalyvaujant kelioms skirtingoms laboratorijoms. Šiuo atveju labai svarbu, kad tyrimų centrai naudotų vienodą standartizuotą ėminio paėmimo, biologinės medžiagos analizavimo bei analizės vertinimo metodiką.

Kai kuriais atvejais RR gali būti nustatomos *a posteriori* naudojant duomenis, surinktus iš jau atliktų tyrimų. Šiuo atveju pasirenkami asme-

nu, atitinkančių įtraukimo į tyrimą kriterijus, tirtų analizių rezultatai [5, 9, 10]. Taigi RR apskaičiuojamos jau atlikus laboratorinį tyrimą, išven-giant papildomų išlaidų. Tačiau kartais dėl susidarančių sunkumų renkant tinkamus tiriamuosius (laboratoriniai tyrimai dažnai atliekami esant tam tikriems paciento skundams, kurių įtaka nagrinėjamai analizei gali būti labai didelė), reikėtų imti kraujo donorams atliktų tyrimų rezultatus ar profilaktinių sveikatos tikrinimo metu ir prieš planines chirurgines intervencijas atliktų tyrimų rezultatus [5].

Tuo atveju, jeigu jau anksčiau atliktais tyrimais yra nustatytos rekomenduojamų ribų vertės, nebūtina atlikti naujo išsamaus tyrimo, norint pritaikyti šias vertes naujoje laboratorijoje. Jei minėtas RR nustatymo tyrimas buvo atliktas panašioje populiacijoje ir tyrimo atlikimo metodika nuo paruošimo iki vertės pamatavimo buvo tokia pati kaip naujoje laboratorijoje, rekomenduojamoms riboms patvirtinti užtenka ištirti tik 20 sveikų individų, taip sutaupant ir laiko, ir lėšų [7]. RR turi būti nustatytos ar bent jau patvirtintos ir periodiškai vertinamos kiekvienoje laboratorijoje.

VAIKŲ LABORATORINIŲ TYRIMŲ REKOMENDUOJAMŲ RIBŲ YPATUMAI

Nustatyti RR vaikams, ypač naujagimiams, yra gana sunku. Todėl praktiškai dauguma laboratorijų naudojasi literatūros duomenimis, neatlikdamos RR patvirtinimo [11]. Amerikiečių atliktas tyrimas parodė, kad vertindamos naujagimių hematologinių tyrimų rodiklius dauguma iš 163 klinikinių laboratorijų vadovavosi literatūros duomenimis ir tik 10 % ištaigų atliko vidines studijas [12].

Tačiau literatūros duomenų RR naudojimas vertinant naujagimių ir mažų vaikų tyrimų rezultatus turi trūkumų. Dauguma publikuotų RR net ir naujesnėje literatūroje yra tiesiog kopijuojamos iš vieno leidinio į kitą [2]. Pavyzdžiui, Nathano ir Oski'o „Hematology of infancy and childhood“ 7-ajame 2009 metų leidime pateiktos naujagimių pirmųjų dviejų savaičių rekomenduojamos hematologinių tyrimų ribos originaliai publikuotos dar antrajame 1972 metų leidime [13]. Turint omenyje, kad RR priklauso nuo tyrimo metodo ir naudojamų technologijų, šios rekomenduojamos ribos, gautos tiriant mėginius sena aparatūra arba rankiniu būdu, netu-

rėtų būti taikomos šiuolaikinėje praktikoje. Hematologiniai analizatoriai pastaruoju metu labai išstobulėjo ir yra kur kas tikslesni nei tie, kuriais naudotasi prieš 30–40 metų. Šiai problemai spręsti dauguma laboratorinės įrangos gamintojų nustato savo RR. Vis dėlto dažniausiai gamintojai pateikia tik suaugusiųjų laboratorinių tyrimų RR.

REKOMENDUOJAMOS RIBOS PAGAL VAIKO AMŽIŲ

Nustatant vaikų RR susiduriama su ypatingomis problemomis ir iššūkiais. Fizinio išsivystymo, organų subrendimo, imuninio ir endokrininio atsako, mitybos bei metabolizmo skirtumai yra vieni iš daugelio veiksnių, galinčių daryti įtaką vaikų tyrimų rezultatams [1, 2, 9, 10].

Naujagimiai yra „imunologiškai naivūs“, turi nedidelę infekcinių ligų istoriją ir yra veikiami unikalių infekcinių veiksnių. Vaikų atsakas į infekcinį procesą skiriasi nuo suaugusiųjų, todėl dažnai prireikia specialių tyrimų, retai ar visai netaikomų suaugusiems žmonėms.

Pediatrijoje yra reikalingi standartiniai amžiaus intervalai įvairioms vaikų amžiaus grupėms ir lytims, taip pat išnešiotiems ir neišnešiotiems naujagimiams. Vaikai nesustodami auga nuo gimimo iki paauglystės, todėl nustatant RR ir reikia daugiau amžiaus grupių, palyginti su suaugusiais [1]. Papildomai prie standartinių kintamų dydžių suaugusiųjų populiacijai: amžiaus, kūno masės indekso, lyties, tautybės – tokie lytinės brandos žymenys kaip Tanner stadija (parodo brendimo stadiją) gali gerokai pakeisti vaikams reikalingų laboratorinių tyrimų RR. Vaikų populiacijoje turėtų būti išskirtos grupės, atsižvelgiant į visus galimus veiksnius ir užtikrinant tinkamus RR. Pavyzdžiui, pirmųjų gyvenimo metų laboratorinių tyrimų RR įvertinti reikia daugiau amžiaus grupių, norint pabrėžti naujagimio adaptacijos ir vystymosi eigą, todėl kai kurių analizių RR yra suskirstytos nuo pat gimimo – dienomis, savaitėmis ir mėnesiais [2, 9–11]. Rekomenduojamos hematologinių tyrimų vertės vaikams aiškiai skiriasi nuo suaugusiųjų. Šie skirtumai ryškesni naujagimystės laikotarpiu ir kūdikiams. Nors naujagimių ėminių tarp visų tyrimų imtis gana nedidelė, jų ypatumai labai svarbūs tyrimo etapo: iki tyrimo, paties tyrimo ir po tyrimo, ir turėtų būti gerai žinomi bei suprantami siekiant tiksliai interpretuoti tyrimų atsakymų rezultatus. Gi-

mimo metu išnešiotų naujagimių hemoglobino koncentracija, eritrocitų ir leukocitų skaičius labai skiriasi nuo vyresnių vaikų ir suaugusiųjų šių rodiklių verčių [2, 9]. Trombocitų skaičius yra panašus į suaugusiųjų. Naujagimystėje gali būti sąlyginė policitemija, kartu eritrocitų makrocitozė, polichromatofilija ir branduolėti eritrocitai. Neutrofilų skaičius didėja per pirmąsias 8–12 val., tada pasiekia didžiausią vertę ir paskui mažėja. Mažesnis neutrofilų skaičius nustatomas maždaug 72 val. po gimimo. Reikia žinoti, kad perinataliniai veiksniai: gimdymo būdas, motinos hipertenzija, motinos karščiavimas prieš gimdymą, hemolizinė liga, perivaskulinė hemoragija, gali smarkiai pakeisti naujagimio neutrofilų dinamiką. Kai kurių tyrimų duomenimis, vaiko lytis yra statistškai reikšmingas kraujo neutrofilų koncentracijos veiksnys [14]. Mergaitės turi 2000 ląstelių/ l daugiau nei berniukai. Neutrofilų skaičius gimimo metu daugiausia didėja dėl streso gimdymo metu ir nedaug – dėl padidėjusios leukocitų gamybos. Šie neutrofilai yra labiau nesubrendę ir tarp jų yra didesnis skaičius metamielocitų, mielocitų ir netgi gimimo metu cirkuliuojančių blastų. Nors ankstyvu naujagimystės laikotarpiu retais atvejais galima rasti cirkuliuojančių mikromegakariocitų, jų nereikėtų painioti su blastais [2, 14].

ĖMINIO PAĖMIMO VAIKAMS YPATUMAI

Kitas labai svarbus veiksnys, galintis daryti įtaką tyrimo rezultatams, – tinkamas ėminio kiekis [1, 2]. Visas kraujo tūris priklauso nuo individo ūgio ir svorio, todėl vaikams jis yra daug mažesnis nei suaugusiems. Neišnešiotų naujagimių kraujo tūris svyruoja nuo 80 ml/kg iki 115 ml/kg [2]. Todėl 10 ml kraujo ėminys, reikalingas laboratoriniams tyrimams atlikti, gali sudaryti net 10 % viso kraujo tūrio. Kraujo ėminys, imamas laboratoriniams tyrimams, neturėtų viršyti 5 % kraujo tūrio [2]. Taigi kraujo ėmimas naujagimiams turėtų būti labai apgalvotas, nes pakartotinės flebotomijos gali sukelti jatrogeninę anemiją.

Jei vakuuminiam mėgintuvėlyje yra fiksuotas antikoagulianto kiekis, tuomet paimtas per mažas kraujo kiekis gali lemti klaidingus rezultatus. Šių problemų sprendimui rinkoje yra siūlomi pediatriniai mikromėgintuvėliai. Tačiau darbas laboratorijoje su mažais nestandartinio dydžio mėgintuvėliais turi savo ypatumų. Dažniausiai mėginiai yra tiriami rankinės

veiksenos būdu, o pritaikyti automatizuotas robotines sistemas yra sudėtinga [1, 2]. Kitos problemos yra ėminių hemolizė, nepatogus mikromėgintuvėlių ženklimas (nėra vietos brūkšniam kodui). Todėl didėja laboratorinių klaidų tikimybė.

ĖMINIO TIPO ĮTAKA REKOMENDUOJAMOMS LABORATORINIŲ TYRIMŲ RIBOMS

Naujagimiams bei kūdikiams iki 6 mėn. rekomenduojama imti kraujo iš kulniuko [2]. Iš kulniuko paimtas kraujas yra arteriolų bei venulų kraujo ir laštelinio bei tarplastelinio skysčių mišinys. Kraujo hematologinio tyrimo rezultatai svyruoja priklausomai nuo to, iš kokios kraujagyslės paimtas ėminys. Šios variacijos ypač didelės naujagimių kraujo mėginiuose [2]. Arteriniai, veniniai ar kapiliariniai (iš kulno ar piršto) kraujo ėminiai yra skirtingos sandaros ir negali būti laikomi lygiaverčiais. Naujagimio kulno pašildymas siekiant paskatinti arterinę kraujotaką nepanaikina šių skirtumų.

Rasti statistškai reikšmingi skirtumai tarp kraujo hematologinio tyrimo rezultatų tiriant naujagimių kapiliarinio, veninio ir arterinio kraujo mėginius [15]. Kapiliariniame kraujyje aptinkamos didesnės hemoglobino, hematokrito, eritrocitų, leukocitų ir neutrofilų vertės. Sutrikusi cirkuliacija, ypač mikrocirkuliacija, lemia gerokai didesnes kapiliarinio kraujo hematokrito vertes, palyginti su veninio kraujo hematokrito vertėmis [16]. Taigi, hematokrito reikšmės, gautos ištyrus kapiliarinį sergančio naujagimio ar kūdikio kraują, turėtų būti vertinamos atsargiai, nes gali suteikti neteisingos informacijos apie paciento hematologinę būklę ir nuvertinti anemijos riziką.

Neišnešiotų naujagimių hemoglobino ir neutrofilų skaičiaus rodiklių skirtumai kapiliariniame ir arteriniame kraujyje yra labai ryškūs. Thurlbeck ir McIntosh tyrimas parodė, kad kapiliarinio kraujo hemoglobino rodikliai buvo aukštesni lyginant su arterinio kraujo rodikliais vidutiniškai 23 g/l, rezultatai svyravo tarp 6 g/l ir 49 g/l [17]. Analogiškai leukocitų skaičius kapiliariniame kraujyje buvo reikšmingai didesnis lyginant su veninio kraujo leukocitų skaičiumi vidutiniškai 1800 ląstelių/ l ($1,8 \times 10^9$ ląstelių/l), rezultatai svyravo tarp 400 ir 5900 ląstelių/ l ($0,4\text{--}5,9 \times 10^9$ ląstelių/l). Remiantis rezultatais, gautais

tiriant skirtingų tipų ėminius, galimi klaidingi gydymo taktikos sprendimai. Gydytojas, skirdamas laboratorinius tyrimus, iš anksto turėtų apsispręsti, koks bus ėminio tipas, kad vėliau galėtų adekvačiai palyginti tyrimų rezultatų dinamiką.

ANALITINIAI VEIKSNIAI

Analitinių veiksnių įtaka dažnesnė tiriant naujagimių mėginius nei suaugusiųjų. Netinkamas ėminio tūris gali lemti įvairius tyrimo rezultato nukrypimus. Per didelis EDTA kiekis netinkamai pripildžius mėgintuvėlį kraujo gali lemti leukocitų ir (ar) trombocitų agregaciją [2]. Dėl to leukocitų ar trombocitų vertės tyrimo atsakyme gali būti klaidingai mažos. Pakartoti tyrimą ne visada pavyksta dėl mažo ėminio kiekio, o paimiti kitą ėminį mažam vaikui taip pat kartais yra sudėtinga.

Literatūroje randama nedaug informacijos apie analizines sistemas, naudojamas naujagimių kraujo mėginių tyrimams. Nors kiekvienas prietaisas ir metodas turi savo pranašumų, nėra aiškaus geriausio instrumento ar metodo, kalbant apie naujagimių hematologinę analizę. Literatūroje aprašomi naujagimių kraujo tyrimai naudojant įvairių gamintojų instrumentus, dažniausiai „Coulter“ [18–20], „Sysmex“ [21, 22] ir „Abbott“ [23].

Trukdžiai, būdingi naujagimių mėginiams: hiperlipidemija, hiperbilirubinemija ar padidėjęs leukocitų skaičius, gali lemti padidėjusį mėginio drumstumą ir klaidingai padidėjusius hemoglobino ir kai kurių kitų rodiklių (MCH, MCHC) rezultatus. Tokiais atvejais matomas nenormaliai padidėjęs MCHC kartu su padidėjusia hemoglobino koncentracija. Kitas svarbus tyrimo trukdis yra hemolizė. Paėmus nepakankamą kraujo kiekį gali įvykti hemolizė. Dėl kraujo hemolizės kai ku-

rių tyrimų (kalio, laktatų, hemoglobino koncentracijos, trombocitų skaičiaus ir kt.) rezultatai gali būti nepatikimi [1, 2].

IŠVADOS

Nors daugumoje laboratorijų vaikų mėginiai sudaro tik nedidelę dalį visų tiriamų mėginių, problemos, susijusios su šiuo mėginių tyrimu, turi būti gerai įvertintos. Standartizuojant laboratorinio tyrimo procesus bei tobulinant informacines sistemas, didesnis dėmesys nuo tyrimų atlikimo proceso krypsta į ligonio paruošimą, tinkamą ėminio paėmimą bei poanalizinių procesų tobulinimo klausimus. Būtina tikslinti ir periodiškai atnaujinti pediatriškas rekomenduojamas ribas, siekiant išvengti diagnostikos ir gydymo klaidų. ♦

Gauta: 2016 04 26
Priimta spaudai: 2016 06 26

Summary

CONTEMPORARY APPROACH TO PEDIATRIC LABORATORY REFERENCE RANGES

Eglė Povilaitytė, Monika Draučūnaitė, Viktorija Novikova, Audronė Eidukaitė, Reda Kružikaitė Sakavickienė

Clinical laboratory test results have a huge impact on today's medicine diagnostics as well as treatment choices. The evaluation of patient's health condition is based on the right interpretation of laboratory tests, comparing test results to the reference ranges. The setting of a reference ranges for the chosen test is a long, difficult and expensive process. Therefore many laboratories use published reference ranges instead of developing their own. One of the biggest problems are is different, not matching reference ranges

which are applied not only in different countries, but also in various national healthcare facilities. These differences may subject infants and children unnecessarily to further blood collection, infection risk, pain, anxiety, lengthier stays. Moreover, inadequate pediatric reference ranges may be costly and devastating, and potentially contribute to erroneous/delayed diagnosis of many diseases of childhood and adolescence. Special issues and challenges come into play when establishing reference ranges for use in a pediatric patient popu-

lation. The application of adult reference ranges is often not valid in a pediatric setting. Differences in physical size, organ maturity, body fluid compartments, rates of growth and development, immune and hormone responsiveness, nutrition and metabolism are among the many factors that can influence normal test values in children. Establishment of pediatric reference ranges ranging from birth to adolescence is important for clinical interpretation. Reference ranges are integrated into the clinical interpretation of the laboratory test results. Therefore the accuracy and periodic renewal of pediatric reference ranges is vital in case to avoid the diagnostic and treatment errors.

Keywords: laboratory tests, pediatric reference ranges.

LITERATŪRA

- Shaw JL, Binesh Marvasti T, Colantonio D, Adeli K. Pediatric reference intervals: challenges and recent initiatives. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50(2): 37–50.
- Proytcheva MA. Issues in neonatal cellular analysis. *Am J Clin Pathol* 2009; 131(4): 560–73.
- IFCC. Paediatric Reference Range Initiatives [žiūrėta 2016-02-12]. Prieiga per internetą: www.ifcc.org/task-force-paediatric-laboratory-medicine-web-pages/paediatric-reference-range-initiatives
- Australasian Association of Clinical Biochemists. Harmonisation of adult and paediatric reference intervals for general chemistry analytes across Australian pathology laboratories. Final performance report. 2014 [žiūrėta 2016-02-26]. Prieiga per internetą: [www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/46393BA3C3320DC8CA257F140008ECD9/\\$File/Harmonisation.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/46393BA3C3320DC8CA257F140008ECD9/$File/Harmonisation.pdf)
- Schnabl K, Chan MK, Gong Y, Adeli K. Closing the gaps in paediatric reference intervals: The CALIPER initiative. *Clin Biochem Rev* 2008; 29(3): 89–96.
- Cerioti F. Prerequisites for use of common reference intervals. *Clin Biochem Rev* 2007; 28(3): 115–21.
- Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC, Cerioti F, Garg U, Horn P, et al. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. 3th ed. CLSI document EP28-A3c. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
- Katayev A, Balciza C, Secombe DW. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results. *Am J Clin Pathol* 2010; 133(2): 180–6.
- Zierk J, Arzideh F, Rechenauer T, Haeckel R, Rascher W, Metzler M, et al. Age- and sex-specific dynamics in 22 hematologic and biochemical analytes from birth to adolescence. *Clin Chem* 2015; 61(7): 964–73.
- Henry E, Christensen R. Reference intervals in neonatal hematology. *Clin Perinatol* 2015; 42(3): 483–97.
- Daly CH, Liu X, Grey VL, Hamid JS. A systematic review of statistical methods used in constructing pediatric ref-

- erence intervals. *Clin Biochem* 2013; 46(13–14): 1220–7.
12. Friedberg RC, Souers R, Wagar EA, Stankovic AK, Valenstein PN; College of American Pathologists. The origin of reference intervals. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(3): 348–57.
 13. Orkin SH, Nathan DG. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2009.
 14. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RD. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. *J Perinatol* 2008; 28(4): 275–81.
 15. Kayiran SM, Ozbek N, Turan M, Gürakan B. Significant differences between capillary and venous complete blood counts in the neonatal period. *Clin Lab Haematol* 2003; 25(1): 9–16.
 16. Linderkamp O, Versmold HT, Strohacker I, Messow-Zahn K, Riegel KP, Betke K. Capillary-venous hematocrit differences in newborn infants. I. Relationship to blood volume, peripheral blood flow, and acid base parameters. *Eur J Pediatr* 1977; 127(1): 9–14.
 17. Thurlbeck SM, McIntosh N. Preterm blood counts vary with sampling site. *Arch Dis Chil* 1987; 62(1): 74–5.
 18. Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991; 77(11): 2360–3.
 19. Christensen RD, Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE. The erythrocyte indices of neonates, defined using data from over 12,000 patients in a multihospital health care system. *J Perinatol* 2008; 28(1): 24–8.
 20. Schelonka RL, Yoder BA, desJardins SE, Hall RB, Butler J. Peripheral leukocyte count and leukocyte indexes in healthy newborn term infants. *J Pediatr* 1994; 125(4): 603–6.
 21. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. *Pediatrics* 1994; 94(1): 76–82.
 22. Maconi M, Rolfo A, Cardaropoli S, Brini M, Danise P. Hematologic values in healthy and small for gestational age newborns. *Lab Hematol* 2005; 11(2): 152–6.
 23. Ozyurek E, Cetinta S, Ceylan T, Ogus E, Haberal A, Gurakan B, et al. Complete blood count parameters for healthy, small-for-gestational-age, full-term newborns. *Clin Lab Haematol* 2006; 28(2): 97–104.