

Kloridi u znoju i sigurnost pacijenta

Slavica Dodig, Ivan Pavić*

Određivanje klorida u znoju je zlatni standard za probir osoba sa cističnom fibrozom. Metoda podrazumijeva tri zahtjevna postupka: poticanje znojenja, skupljanje znoja i određivanje koncentracije klorida. Zlatni standard za određivanje koncentracija klorida u uzorku je merkurimetrijska titracijska metoda, a moguća je primjena i metode provodljivosti. Standardizirano određivanje klorida u znoju u svim fazama i trajna suradnja specijalista kliničke i laboratorijske medicine pridonijet će većoj sigurnosti pacijenta.

Ključne riječi: CISTIČNA FIBROZA; KLORIDI; ZNOJ; SIGURNOST PACIJENTA

UVOD

Sigurnost pacijenta može se definirati kao niz postupaka koji se poduzimaju kako bi se izbjegavanjem neželjenih, ne-namjernih događaja, bilo tijekom procesa postavljanja dijagnoze bolesti ili tijekom liječenja pacijenta, osigurao željeni ishod liječenja (1).

Dok je u procesu postavljanja dijagnoze cistične fibroze (CF) određivanje koncentracije klorida u znoju zlatni standard za probir osoba sa CF-om, određivanje patogene varijante gena za transmembranski regulacijski protein, tj. transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu (eng. *cystic fibrosis transmembrane regulator*, CFTR), smatra se potvrdom metodom za laboratorijsku dijagnozu CF-a (2).

Zlatni standard za određivanje koncentracije klorida u uzorku znoja je merkurimetrijska titracijska metoda prema Schalesu (3). U svakodnevnoj praksi koncentracija klorida se u nekim laboratorijima određuje i alternativnom metodom provodljivosti (4). Budući da se u Hrvatskoj koncentracija klorida određuje objema metodama, važno je poznavati njihove referentne intervale ili granične vrijednosti, kako bi se rezultati mogli interpretirati na ispravan način.

Ovaj pregledni rad ima za cilj uputiti na neke probleme pri određivanju koncentracije klorida u znoju, prisutne u svakodnevnoj laboratorijskoj praksi. Namijenjen je liječnicima i medicinskim biokemičarima radi postizanja većeg stupnja sigurnosti pacijenta.

Cistična fibroza

Cistična fibroza je monogenska, autosomno recesivna, nasljedna bolest, koja je kao klinički entitet opisana prije 80

godina (5). Danas se zna da je bolest uzrokovana mutacijom gena na dugom kraku 7. kromosoma, koji kodira transmembranski regulacijski protein, tj. transmembranski regulator provodljivosti za CF (eng. *cystic fibrosis transmembrane regulator*, CFTR) (6, 7). Poznato je više od 2000 mutacija gena za CFTR (8). CFTR je glikoprotein građen od 1480 aminokiselina, koji djeluje kao kloridni kanal na površini epitelnih stanica, a reguliran je cikličkim adenozin-monofosfatom, cAMP (9). Prisutan je u egzokrinim žlijezdama dišnih putova, probavnog i reproduktivnog sustava, pankreasa te žlijezdama znojnicama i slinovnicama te na drugim epitelnim stanicama (10).

U literaturi se spominju tri hipoteze kojima se nastoje objasniti patofiziološki procesi ključni za pojavu respiratornih simptoma kod pacijenta s CF-om, a odnosi se na sastav, volumen i fizikalna svojstva tekućine koja oblaže dišne putove (11). Tekućina koja oblaže dišne putove sastoji se od dva sloja: pericilijarnog tekućeg sloja, u kojem se cilije slobodno kreću, i od mukoznog sloja. Prema *hipotezi smanjenog volumena* gubitak funkcije CFTR-a uzrokuje povećanu aktivnost epitelnih kloridnih kanala i posljedično tome povećanu apsorpciju natrijevih i kloridnih iona iz tekućeg sloja, pri čemu istodobno ioni natrija povlače molekule vode, pa tekućem sloju preostaje manje molekula vode. U takvim

¹ Umirovljena naslovna izvanredna profesorica, Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 10 000 Zagreb

² Klinika za pedijatriju, Klinika za dječje bolesti, Klaićeva 16, 10000 Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Slavica Dodig, specijalist medicinske biokemije;
e-mail: slavica.dodig@zg.t-com.hr

Primljeno/Received: 18. 9. 2018., Prihvaćeno/Accepted: 19. 11. 2018.

uvjetima poremećenog transporta natrijevih i kloridnih iona mijenja se ionski sastav sekreta žlijezda dišnih putova, a funkcija cilija je otežana. Budući da se viskozni sekret teško uklanja, izvodni žljezdani kanalići se začepljuju, u sekretu se nakupljaju patogeni mikroorganizmi, a žljezdano se tkivo postupno razara. Prema *hipotezi povećane koncentracije soli* povećana koncentracija natrijeva klorida u tekućini koja oblaže dišne putove inhibira aktivnost endogenih antimikrobnih polipeptida i proteina odgovornih za urođenu obranu dišnih putova. Prema *hipotezi smanjenog pH* tekućine koja oblaže dišne putove defekti CFTR-a utječu na transport bikarbonata, a rezultat tog procesa je zakiseljavanje tekućine koja oblaže dišne putove.

Incidenција CF-a u sjevernoj Europi je 1: 2500, a u Židova Aškenaza je češća - 1: 2270 (12). Procjenjuje se da u Hrvatskoj na 4 290 000 stanovnika ima oko 110 oboljelih (13). Bollest je praćena nakupljanjem povećane kolićine viskoznog

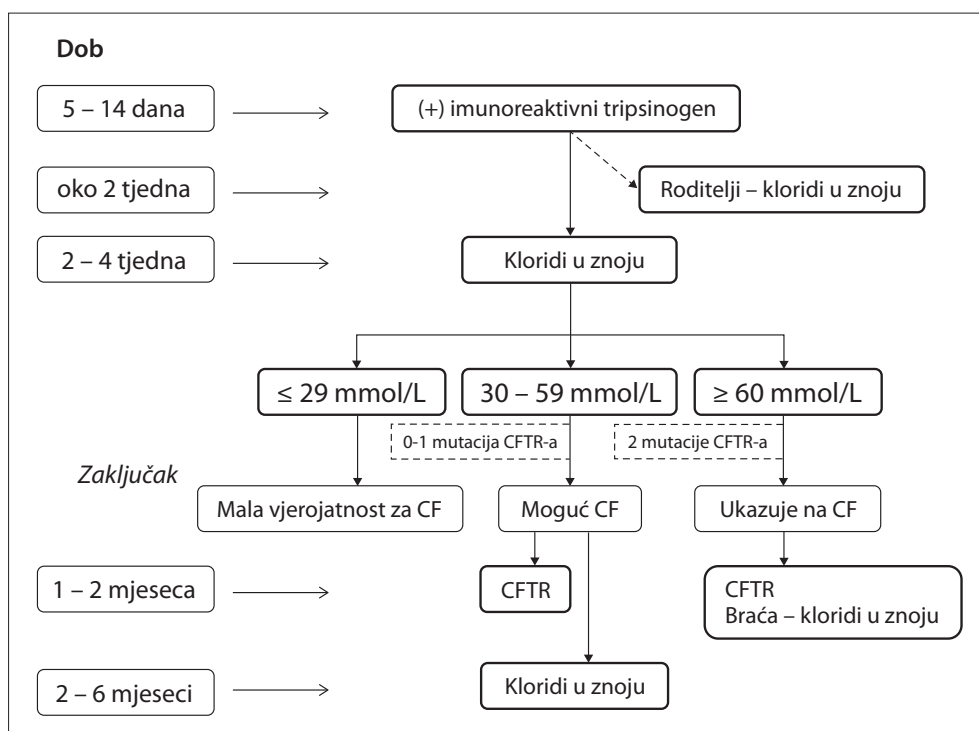
sekreta u zahvaćenim tkivima te povećanom koncentracijom klorida u znoju (14). Dijagnostički postupak za CF se temelji na obiteljskoj anamnezi, kliničkim simptomima i laboratorijskim nalazima (15). Hrvatske smjernice za postavljanje dijagnoze CF-a (16) usklađene su s međunarodnim smjernicama (Tablica 1).

Bolesnik mora imati (A) barem jednu karakteristićnu fenotipsku osobinu ili mora postojati bolesnik sa CF-om u užoj obitelji ili mora postojati pozitivan nalaz novorođenaćkog probira. Uz to je za dijagnozu CF-a potreban (B) barem jedan laboratorijski pokazatelj poremećene funkcije CFTR-a, kao što je povećana vrijednost klorida u znoju, identifikacija mutacija gena za CFTR ili dokaz abnormalnog transporta iona kroz stanice nosnog epitela.

Određivanje koncentracije klorida u znoju se gotovo 60 godina primjenjuje u laboratorijima kao probirni postupak za CF (3). Otkrićem gena za CFTR i uvođenjem metoda za njegovu identifikaciju i otkrivanje mutacija, započela je nova era u dijagnostici CF-a (17). U nekim se ustanovama provodi novorođenaćki probir određivanjem koncentracije imunoreaktivnog tripsinogena (IRT) u krvi novorođenaćeta (18), a u nekima se ne primjenjuje takva praksa, tako da protokoli za dijagnosticiranje CF-a nisu ujednaćeni u svim zemljama (19). Objedinjeni postupnik u novorođenaćkoj dobi, kojemu bi trebalo težiti, prikazan je na slici 1.

TABLICA 1. Dijagnostički kriteriji za cistićnu fibrozu (prema 14)

A	Jedna ili više karakteristićnih fenotipskih obilježja	ili Pozitivna obiteljska anamneza (braća s CF-om)	ili Pozitivan novorođenaćki probir
B	Povećani kloridi u znoju (barem dva nalaza u razmaku od nekoliko dana)	ili Identifikacija dvije mutacije CFTR gena	ili Abnormalan transport iona u nosnoj sluznici



SLIKA 1. Postupnik laboratorijskog dijagnosticiranja CF-a u novorođenaćadi (prilagođeno prema ref. 18 i 20). Koncentracija klorida u znoju određena je merkurimetrijskom titracijom. Ako se kloridi određuju metodom provodljivosti, granićne vrijednosti su: ≤ 59 mmol/L, za malu vjerojatnost za CF; 60 - 79 mmol/L za moguću dijagnozu CF-a i ≥ 80 mmol/L za dijagnozu CF-a. CF - cistićna fibroza; CFTR - transmembranski regulator provodljivosti za cistićnu fibrozu.

Smjernice za određivanje klorida u znoju

Kloridi u znoju se mogu određivati probirnim i potvrdnim metodama (21). Kod probirnih metoda primjenjuju se ionoselektivne elektrode, određivanje osmolalnosti ili mjerenje provodljivosti (osim klorida određuju se i ostali ioni) (22). Opisana je i enzimska metoda određivanja klorida (23, 24). U pacijenta kod kojih su probirnim metodama dobivene granične ili povećane vrijednosti analizu klorida u znoju potrebno je učiniti potvrdnom metodom.

Potvrdnom se metodom smatra kvantitativna metoda određivanja koncentracije klorida u eluatu merkurimetrijskom titracijom prema Schalesu (3). Ta je metoda validirana prema međunarodnom standardu (13, 24), a odvija se u tri postupka: 1) poticanje znojenja, 2) skupljanje znoja i 3) određivanje koncentracije klorida u prikupljenom uzorku (25, 26). Cijela je procedura vrlo zahtjevna, a ne smije se zanemariti ni njena relativno visoka cijena. Načelo poticanja znojenja pilokarpinskom iontoforezom (5 - 7 minuta) temelji se na kationskom svojstvu kolinergičnog lijeka pilokarpina (2,62 mmol/L) da u krugu istosmjerne struje (jakosti 0,16 mA/cm² kože) prodire u kožu (0,1 mg pilokarpina na 1 cm kože) i tako potiče žlijezde znojnice na izlučivanje znoja. Znoj se većinom skuplja 30 do 40 minuta na filtrirnom papiru, potom eluira 45 minuta s redestiliranom vodom. Prilagođena je i za automatizirano spektrofotometrijsko određivanje (27).

Ima autora koji temeljem validacije metode provodljivosti vide mogućnost da se tehnički zahtjevna merkurimetrijska metoda zamijeni metodom provodljivosti (22, 27). Pritom treba obratiti pozornost na interpretaciju rezultata zbog različitih referentnih intervala.

U posljednje su vrijeme za kvantitativno određivanje koncentracije klorida i natrija u znoju opisane metode masene spektrometrije (28) i kromatografske metode (29). Collie JT i sur. predlažu da se metoda masene spektrometrije prihvati kao referentna metoda (30). U mnogim zemljama su brojne radne skupine izradile i dopunjavale smjernice za određivanje klorida u znoju. Objavljene su američke (14, 20, 31-34), australske (35), švicarske (36) i europske (37) smjernice. Većina smjernica ne uključuje otkrivanje CF-a alternativnim metodama koje koncentraciju klorida određuju metodama provodljivosti i osmolalnosti. U Hrvatskoj još nisu izrađene laboratorijske smjernice za postavljanje laboratorijske dijagnoze CF-a i zasad postoje samo preporuke za određivanje koncentracije klorida dvjema metodama: potenciometrijskom i merkurimetrijskom (38). Unutarnja kontrola kakvoće određivanja koncentracije klorida u znoju provodi se u svakom medicinsko-biokemijskom laboratoriju, a Hrvatski centar za vrjednovanje kakvoće u laboratorijskoj medicini, CROQALM provodi vanjsku kontrolu u nacionalnom programu kvalite-

te rada medicinsko-biokemijskih laboratorija od 2015. godine (39, 40).

Ako se koncentracija klorida određuje standardiziranom merkurimetrijskom titracijom, dobivene vrijednosti se mogu interpretirati na sljedeći način:

Djeca do dobi od šest mjeseci (2):

- ≤ 29 mmol/L = normalan nalaz
- 30 - 59 mmol/L = dvojbena nalaz
- ≥ 60 mmol/L = patološki nalaz.

Sve radne skupine prihvale su sljedeću interpretaciju za odraslu dob, s tim da su australske (35) i britanske smjernice (18) ovoj skupini dodale i djecu iznad dobi od sedam mjeseci:

- ≤ 39 mmol/L = normalan nalaz
- 40 - 59 mmol/L = dvojbena nalaz
- ≥ 60 mmol/L = patološki nalaz.

Američki su autori serijski određivali koncentraciju klorida u znoju novorođenčadi te pokazali da se ona mijenja tijekom prvih pet tjedana života. Koncentracija klorida djece u dobi od tri do sedam dana iznosila je $23,3 \pm 5,7$ mmol/L, u djece od 8 - 14 dana $17,6 \pm 5,6$ mmol/L, a u djece starije od šest tjedana $13,1 \pm 7,4$ mmol/L (20).

Ako se koncentracija klorida određuje primjenom metode provodljivosti, vrijednosti za odrasle interpretiraju se na sljedeći način:

- ≤ 59 mmol/L = normalan nalaz
- 60 - 79 mmol/L = dvojbena nalaz
- ≥ 80 mmol/L = patološki nalaz.

U slučaju da se određuje osmolalnost znoja, vrijednosti dobivene u miliosmolima (mosmol/L) interpretiraju se kako slijedi (36):

- ≤ 169 mosmol/L = normalan nalaz
- 170 - 199 mosmol/L = dvojbena nalaz
- ≥ 200 mosmol/L = patološki nalaz.

Prema europskim smjernicama pouzdane rezultate koncentracije klorida u znoju mogu izdati laboratoriji koji analiziraju najmanje 150 uzoraka na godinu (37).

Sigurnost pacijenta¹

Sigurnost pacijenta u procesu laboratorijske dijagnostike podrazumijeva pravodobno dobivanje pouzdanih rezultata, koji liječnicima u postupku sinteze kliničkih, dijagnostičkih i

¹ Bolesnik, bolesna osoba, bez obzira je li toga svesna i je li zatražila liječničku pomoć. Pacijent, svaka osoba koja se obrati liječniku za pomoć, bez obzira je li bolesna ili nije bolesna. I zdrava osoba postaje pacijent u trenutku kada stupi u medicinsku ustanovu.

terapijskih podataka omogućuju postavljanje dijagnoze i planiranje daljnjih dijagnostičkih i terapijskih postupaka (41).

Proces rada u medicinsko-biokemijskom laboratoriju ne odnosi se samo na analitičke postupke, nego uključuje i sve postupke počevši od uzorkovanja i analize biološkog materijala, do završne ispravne interpretacije dobivenih nalaza. Znači da laboratorijska dijagnostika obuhvaća tri faze - predanalitičku, analitičku i poslijeanalitičku fazu. Pogreške u laboratorijskoj dijagnostici mogu nastati u svim fazama laboratorijskog ciklusa. Danas se najviše pogrešaka događa u predanalitičkoj fazi, a najmanje u onoj analitičkoj. Učestalost pogrešaka u predanalitičkoj fazi iznosi 46 - 68%, u analitičkoj 7 - 13%, a u poslijeanalitičkoj fazi 33 - 66% (42, 43). Za sigurnost pacijenta presudne su sve tri faze, a poznavanje izvora pogrešaka i njihovo izbjegavanje povećava stupanj pacijentove sigurnosti. Iako većina laboratorija primjenjuje istu kvantitativnu metodu, ipak postoji neujednačenost izvođenja analize, što je glavni uzrok lažno pozitivnih, odnosno lažno negativnih rezultata (44).

Osim mogućih općih predanalitičkih (npr. identifikacija pacijenta, rukovanje s uzorkom), analitičkih (npr. zamjena uzoraka, rukovanje s uzorkom, sustav kontrole rada) i poslijeanalitičkih pogrešaka (npr. neodgovarajuća metoda, pogrešna validacija i izvješćivanje o nalazu, krivi unos podataka, propušteno izvješćivanje o nalazu, referentne vrijednosti) za određivanje klorida u znoju izuzetno su važni koncentracija pilokarpina, vrijeme trajanja iontoforeze i elucije uzorka s filtrirnog papira, iskusno osoblje, interpretacija rezultata, neodgovarajući plan praćenja te izostanak konzultacija, odnosno i suradnje između liječnika i medicinskog biokemičara. Vrijednosti klorida veće od 140 mmol/L smatraju se pogreškom (36). Osobitu pozornost treba posvetiti kad se predanalitička faza odvija uz bolesnikov krevet (25). Alternativne metode primjenjuju se kao metode probira (33, 45).

Budući da se koncentracija klorida u znoju postupno prolazno povećava u prva 24 sata života, kod novorođenčeta se preporučuje da se koncentracija klorida određuje tri dana nakon rođenja, a nikako prvih 48 sati. Ako je tjelesna masa novorođenčeta manja od 3 kg, kloridi se ne mogu pouzdano odrediti (2, 36). Uvijek je potrebno imati na umu mogućnost lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata. Neovisno o dobi pacijenta, analizu znoja treba odgoditi ako postoji ekcem na mjestima na kojima se postavljaju elektrode za pilokarpinsku stimulaciju, kod dehidriranosti, bolesne djece, ako bolesnik dobiva sistemske kortikosteroide.

Lažno negativni rezultati mogu se dobiti kod neodgovarajuće koncentracije primijenjene otopine pilokarpina, kod prazarijeđenog uzorka (kod postupka elucije s filtrirnog papira), kod edema, malnutricije, primjene mineralokortikoida. Lažno pozitivne vrijednosti klorida dobivaju se kod

dehidracije, malnutricije, kod nekih bolesti (hipotireoidizam, Addisonova bolest, ektodermalna displazija, ekcem, bolesti nakupljanja glikogena) (36), hlapljenja uzorka pri eluciji (25). Vrijednosti na granicama referentnog intervala potrebno je ponoviti.

Prema podatcima iz 2016. godine deset laboratorija u Hrvatskoj određuje koncentraciju klorida u znoju (46). Šest laboratorija ispunjava kriterije o broju godišnjih analiza, a tri laboratorija za određivanje koncentracije klorida u znoju primjenjuju metodu provodljivosti. Gotovo svi laboratoriji su uključeni u vanjsku kontrolu kakvoće. Objavljeni rezultati iz 2016. godine su pokazali da je koeficijent varijacije za koncentraciju klorida ($21,5 \pm 3,2$ mmol/L) iznosio 14,7 (13). Budući da se u Hrvatskoj za određivanje koncentracija klorida preporučene dvije metode, merkurimetrijska metoda i metoda provodljivosti, važno je imati u vidu njihove referentne intervale, kako ne bi došlo do pogrešne interpretacije nalaza.

ZAKLJUČAK

Precizno standardizirano provođenje svih faza određivanja koncentracije klorida u znoju, kontrole kakvoće rada i trajna suradnja specijalista kliničke i laboratorijske medicine pridonijet će dobroj kliničkoj i laboratorijskoj praksi, a u konačnici većoj sigurnosti pacijenta.

Kratice:

CF – cistična fibroza

CFTR – transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu (eng. *cystic fibrosis transmembrane regulator*)

IRT – imunoreaktivni tripsinogen

LITERATURA

- Mesarić J, Kaić Rak A. Bolesnikova sigurnost, bolesnik u središtu i programi Svjetske zdravstvene organizacije. *Medix*. 2010;16:9-12.
- Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. *Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis* 2017. 7. izd. www.rbht.nhs.uk/childrenf. Pristupljeno: 12. rujna 2018.
- Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23:545-9.
- Mattar AC, Leone C, Rodrigues JC, Adde FV. Sweat conductivity: an accurate diagnostic test for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2014;13:528-33.
- Anderson D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relationship to celiac disease: clinical and pathologic study. *Am J Dis Child*. 1938;56:344-99.
- Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev*. 2005;26:135-53.
- Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Votava-Raić A. Cistična fibroza: varijabilnost kliničke slike. *Pedijatrija danas*. 2008;4:23-32.
- Soe K, Gregoire-Bottex MM. A rare CFTR mutation associated with severe disease progression in a 10-year-old Hispanic patient. *Clin Case Rep*. 2017;5:139-44.

9. Wang L, Freedman SD. Laboratory tests for the diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Clin Pathol.* 2002;117 (Suppl 1):109-15.
10. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:93-115.
11. Soferman R. Immunopathophysiologic mechanisms of cystic fibrosis lung disease. *Isr Med Assoc J.* 2006;8:44-8.
12. Schrijver I. Mutation distribution in expanded screening for cystic fibrosis: making up the balance in a context of ethnic diversity. *Clin Chem.* 2011;57:799-801.
13. Aralica M, Leniček Krleža J. Evaluating performance in sweat testing in medical biochemistry laboratories in Croatia. *Biochem Med.* 2017;27:122-30.
14. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005;352:1992-2001.
15. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003;361:681-9.
16. Tješić-Drinković Du, Percl M, Tješić-Drinković Do i sur. Algorithm for diagnosis of cystic fibrosis of the Croatian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Croatian Medical Association. *Paediatr Croat.* 2004;48:141-5.
17. Kerem B, Rommens JM, Buchanan J Ai sur. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science.* 1989;245:1073-80.
18. Castellani C, Picci L, Scarpa M i sur. Cystic fibrosis carriers have higher neonatal immunoreactive trypsinogen values than non-carriers. *Am J Med Genet A.* 2005;135:142-4.
19. Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J i sur. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros.* 2017;16:207-13.
20. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB i sur. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report *J Pediatr.* 2008;153: S4-14.
21. LeGrys VA. Common errors in sweat testing reporting for cystic fibrosis. *Lab Med.* 2002;33:55-6.
22. Cinel G, Dođru D, Yağın E, Özçelik U, Gürcan N, Kiper N. Sweat conductivity test: can it replace chloride titration for cystic fibrosis diagnosis? *Turk J Pediatr.* 2012;54:576-82.
23. Taylor RP, James TJ. Enzymatic determination of sodium and chloride in sweat. *Clin Biochem.* 1996;29:33-7.
24. Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. Multi-disciplinary working group. London Royal College of Paediatrics and Child Health, London 2003.
25. Dodig S, Živčić J. Kontrola predanalitičkih pogrešaka pri određivanju klorida u znoju. *Biochem Med.* 2005;15:71-6.
26. Čvorišćec D, Čepelak I, ur. Određivanje koncentracije klorida u znoju. U: Štrausova medicinska biokemija. Zagreb: Medicinska naklada, 2009., str. 71-3.
27. Gerlach JL, Fraizer RG. Spectrophotometric determination of chloride in sweat and serum with diphenylcarbazone. *Anal Chem.* 1958;30:1142-6.
28. Pullan NJ, Thurston V, Barber S. Evaluation of an inductively coupled plasma mass spectrometry method for analysis of sweat chloride and sodium for use in the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem.* 2013;50:267-70.
29. Doorn J, Storteboom TT, Mulder AM, de Jong WH, Rottier BL, Kerma IP. Ion chromatography for the precise analysis of chloride and sodium in sweat for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem.* 2015;52:421-7.
30. Collie JT, Massie RJ, Jones OA, Morisson PD, Greaves RF. A candidate reference method using ICP-MS for sweat chloride quantification. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:561-7.
31. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Sweat testing: sample collection and quantitative analysis; approved guideline. NCCLS document C34-A.Villanova: NCCLS, 1994.
32. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ. Diagnostic sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr.* 2007;151:85-9.
33. Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. *Arch Dis Child.* 2003;88:1126-7.
34. Green A, Kirk A. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Ann Clin Biochem.* 2007;44:25-34.
35. Australian Guidelines for the Performance of the Sweat Test for the Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Clin Biochem Rev.* 2006;27 Suppl (i):S1-S7.
36. Barben J, Casaulta C, Spinass R, Schoni M. Sweat testing practice in Swiss hospitals. *Swiss Med Wkly.* 2007;137:192-8.
37. Smyth A, Bell SC, Bojcin S i sur. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13:S23-S42.
38. Stavljenić Rukavina A, Čvorišćec D, ur. Harmonizacija laboratorijskih nalaza u području opće, specijalne i visokodiferentne medicinske biokemije. Priručnik Hrvatske komore medicinskih biokemičara. Zagreb, 2007.
39. Leniček Krleža J, Čelap I, Vlašić Tanasković J. External quality assessment in Croatia: problems, challenges, and specific circumstances. *Biochem Med.* 2017;27:86-92.
40. CROQALM, Hrvatski centar za vrednovanje kvalitete u laboratorijskoj medicini. <https://croqalm.hdmblm.hr/index.php/hr/uputstva-obraci>. Pristupljeno: 13. rujna 2018.
41. Dodig S, Batišta I. Laboratorijska dijagnostika alergija i sigurnost bolesnika. *Medix.* 2013;19:222-6.
42. Plebani M. Errors in laboratory medicine and patient safety: the road ahead. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:700-7.
43. Plebani M. Laboratory errors: how to improve pre- and post-analytical phases? *Biochem Med.* 2007;17:5-9.
44. Kirk JM. Inconsistencies in sweat testing in UK laboratories. *Arch Dis Child.* 2000;82:425-7.
45. Heeley ME, Woolf DA, Heeley AF. Indirect measurement of sweat electrolyte concentration in the laboratory diagnosis of cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2000;82:420-4.
46. Milevoj Kopčinović L, Vogrinc Ž, Kocijan I i sur. Laboratory testing of extravascular body fluids in Croatia: a survey of the Working Group for Extravascular Body Fluids of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochem Med.* 2016;26:395-407.

SUMMARY

Sweat chloride and patient safety

Slavica Dodig, Ivan Pavić

Chloride sweat test is the gold standard for screening of persons with cystic fibrosis. The method includes the following three demanding processes: sweat gland stimulation, sweat collection and chloride measurement. The gold standard for determination of chloride concentration in the sample is the mercurimetric titration method, and the conductivity method may also be used. Standardized determination of chlorides in sweat in all phases and constant co-operation of specialists in clinical and laboratory medicine will contribute to greater patient safety.

Key words: CYSTIC FIBROSIS; CHLORIDES; SWEAT; PATIENT SAFETY