

ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ ΜΕ ΤΗΝ ΜΕΘΟΔΟ DELTA CHECK

1 Εισαγωγή

1.1 Ο έλεγχος των αποτελεσμάτων του ασθενούς

Για τους πιο πολλούς εργαστηριακούς επιστήμονες ο έλεγχος της ποιότητας των εργαστηριακών αποτελεσμάτων δεν εξαντλείται στην παρακολούθηση των τιμών ελέγχου αλλά ελέγχεται επιπλέον η ορθότητα κάθε αμφιβόλου αποτελέσματος πριν δοθεί στους ασθενείς.

Έτσι στην περίπτωση όπου ένα μεμονωμένο αποτέλεσμα μιας εξέτασης έχει υπερβολικά μεγάλη ή μικρή τιμή, πολλοί συνάδελφοι συμβουλεύονται το αρχείο του εργαστηρίου για να μελετήσουν τη μεταβολή των τιμών του συγκεκριμένου ασθενή. Αν η μεταβολή αυτή συμβιβάζεται με το ιστορικό του ασθενούς τότε οι όποιες αμφιβολίες διαλύονται και το αποτέλεσμα δίνεται στον ασθενή. Σε άλλη περίπτωση θα πρέπει να αναζητηθεί το αίτιο της ασύμβατης αυτής τιμής.

Η αναζήτηση της ασυμβατότητας μιας τιμής ξεκινάει από τον έλεγχο της ποιότητας του ίδιου του δείγματος (ενδεδειγμένες συνθήκες δειγματοληψίας, προετοιμασία του ασθενούς, αποφυγή αιμολυμένου ή λιπαιμικού δείγματος) και συνεχίζεται με τον έλεγχο της καλής λειτουργίας του αναλυτή και των αντιδραστηρίων. Φυσικά θα πρέπει να ελεγχθούν και τυχόν γραμματειακά λάθη, ειδικά αν τα αποτελέσματα γράφονται με το χέρι στο παραπεμπτικό. Αν το πρόβλημα εντοπιστεί στο στάδιο της λήψης και επεξεργασίας του δείγματος τότε χαρακτηρίζεται ως προαναλυτικό σφάλμα και ζητείται νέα σωστότερη αυτή τη φορά δειγματοληψία και επεξεργασία του δείγματος. Αν το σφάλμα αφορά την ίδια την ανάλυση τότε το πρόβλημα διορθώνεται μέσα στο εργαστήριο, είτε με επισκευή του αναλυτή είτε με αντικατάσταση ή βαθμονόμηση του προβληματικού αντιδραστηρίου.

Αν ο αναλυτής και τα αντιδραστήρια λειτουργούν κανονικά, η αιτία των «παράξενων» αποτελεσμάτων μπορεί να αναζητηθεί στο εργαστηριακό αρχείο του ασθενούς. Ο έλεγχος του αρχείου του ασθενούς μπορεί να γίνει εύκολα εφόσον το εργαστήριο είναι μηχανογραφημένο. Αντίθετα, αν υπάρχουν μόνο χειρόγραφα αρχεία ο έλεγχος αφορά εκ των πραγμάτων μόνο τις αμέσως προηγούμενες ημέρες και μπορεί να εφαρμοστεί ουσιαστικά μόνο στα βιοχημικά ή αιματολογικά εργαστήρια νοσοκομείων όπου οι ασθενείς ελέγχονται καθημερινά και το εργαστηριακό προσωπικό μπορεί εύκολα να ανατρέξει στα χειρόγραφα αρχεία των προηγούμενων ημερών.

1.2 Ο έλεγχος Delta Check

Είναι γεγονός ότι ο έλεγχος κάθε μεμονωμένου αποτελέσματος είναι μια επίπονη και χρονοβόρα διαδικασία αφού ακόμα και αν το εργαστήριο είναι μηχανογραφημένο, ο έλεγχος του ιστορικού κάθε ασθενούς απαιτεί πολύ χρόνο και τεταμένη προσοχή. Γι' αυτό το λόγο πολλοί εργαστηριακοί περιορίζονται στον έλεγχο του ιστορικού μόνο των παθολογικών αποτελεσμάτων. Αυτό όμως δεν είναι επαρκές, αφού αποτέλεσμα που αξίζει περαιτέρω διερεύνησης μπορεί να θεωρηθεί ακόμα και ένα φυσιολογικό αποτέλεσμα που ακολουθεί μετά από ένα εξαιρετικά παθολογικό αποτέλεσμα σε διάστημα λίγων ωρών ή ημερών.

Ο γρήγορος έλεγχος όλων των αποτελεσμάτων μπορεί να γίνει με τη βοήθεια εναλλακτικών στατιστικών μεθόδων ποιότητας. Μια τέτοια μέθοδος είναι οι «διαφορές δέλτα» ή σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία «Delta Check»¹.

Κάθε διαφορά δέλτα είναι η διαφορά μεταξύ του πιο πρόσφατου και του αμέσως προηγούμενου αποτελέσματος σε δείγμα του ίδιου ασθενούς. Είναι αναμενόμενο ότι η διαφορά αυτή για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα θα πρέπει να κυμαίνεται μέσα σε σαφώς ορισμένα όρια. Αν παραβιαστούν τα όρια αυτά τότε υπάρχει εργαστηριακό σφάλμα ή σημαντική βελτίωση ή επιδείνωση της υγείας του ασθενούς.

Σε γενικές γραμμές οι διαφορές δέλτα οφείλονται στους παρακάτω λόγους:

1. Στη συνήθη βιολογική διακύμανση της αναλυόμενης ουσίας μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό.
2. Στη μεταβολή της υγείας του ασθενούς (καλύτερευση ή επιδείνωση).
3. Στην αναλυτική διακύμανση του αναλυτή και της χημικής μεθόδου.
4. Στην προαναλυτική διακύμανση (π.χ. συνθήκες φυγοκέντρωσης).
5. Σε τυχόν προαναλυτικά σφάλματα (π.χ. λάθος δειγματοληψία, κακή προετοιμασία του ασθενούς).
6. Σε τυχόν αναλυτικά σφάλματα (π.χ. αλλοίωση αντιδραστηρίων, βλάβη στο σύστημα αναρρόφησης του αναλυτή).
7. Σε τυχόν μετααναλυτικά σφάλματα δηλαδή γραμματειακά λάθη κατά τη μεταφορά των αποτελεσμάτων στα έντυπα απαντήσεων.

Είναι αποδεδειγμένο πλέον^{2, 3, 4} ότι η αξία των διαφορών δέλτα για την ανίχνευση προαναλυτικών και αναλυτικών σφαλμάτων είναι ιδιαίτερα σημαντική και θα πρέπει να αποτελούν ένα συμπληρωματικό σύστημα ποιότητας στο χώρο του εργαστηρίου. Μειονέκτημα τους είναι ότι η χρήση τους περιορίζεται μόνο στα ποσοτικά αποτελέσματα.

Στη βιβλιογραφία η χρήση των Delta Check έχει επικεντρωθεί κυρίως στους βιοχημικούς αναλυτές. Υπάρχουν όμως μελέτες και για αιματολογικούς αναλυτές³ και φυσικά τίποτα δεν εμποδίζει τη χρήση τους και σε άλλους τύπους αναλυτών (ορμονολογικούς, πηκτολογικούς, νεφελόμετρα κ.α.).

1.3 Ο υπολογισμός των ορίων ελέγχου για τις διαφορές δέλτα

Όπως και σε κάθε άλλη μέθοδο ποιότητας απαραίτητη προϋπόθεση για την ορθή εφαρμογή της είναι ο υπολογισμός κατάλληλων ορίων ελέγχου. Οι διαφορές δέλτα έχουν και αυτές τα δικά τους όρια ελέγχου. Πρέπει να τονιστεί όμως ότι οι διαφορές δέλτα δεν είναι μια «απόλυτη» μέθοδος ποιότητας όπως το γνωστό

διάγραμμα Levey-Jennings. Στο διάγραμμα Levey-Jennings οποιαδήποτε παραβίαση των ορίων ελέγχου υπονοεί αναλυτικό σφάλμα που θα πρέπει οπωσδήποτε να εξαλειφθεί. Αντίθετα η παραβίαση των ορίων των διαφορών δέλτα δε σημαίνει απαραίτητα εργαστηριακό σφάλμα αλλά πρόκειται για ένα «συναγερμό» που θα πρέπει να ελεγχθεί η αιτία του. Οι συναγερμοί αυτοί μπορεί να είναι αληθείς ή ψευδείς. Δε θα πρέπει όμως να παράγονται υπερβολικά πολλοί ψευδείς συναγερμοί γιατί δημιουργείται σύγχυση και έλλειψη εμπιστοσύνης στη μέθοδο.

Στις πρώτες μελέτες που αφορούσαν τις διαφορές δέλτα χρησιμοποιούνταν κυρίως εμπειρικά όρια ελέγχου τα οποία βασίζονταν στην προηγούμενη προσωπική εμπειρία του εργαστηρίου^{5, 6, 7}. Σήμερα όμως για τον υπολογισμό των ορίων ελέγχου των διαφορών δέλτα έχουν επικρατήσει να εφαρμόζονται μία εκ των παρακάτω δύο μεθοδολογιών οι οποίες βασίζονται:

α) Στη θεωρητική διακύμανση των εξετάσεων. Η διακύμανση αυτή επειδή είναι το άθροισμα της βιολογικής (CV_{biol}) και αναλυτικής διακύμανσης (CV_{anal}) ορίζεται ως συνολική διακύμανση (CV_{totl}) και υπολογίζεται από την παρακάτω εξίσωση:

$$CV_{totl}^2 = CV_{biol}^2 + CV_{anal}^2 \Leftrightarrow CV_{totl} = \sqrt{CV_{biol}^2 + CV_{anal}^2} \quad \text{Εξίσωση 1}$$

Στην παραπάνω εξίσωση έχει παραλειφθεί η προαναλυτική διακύμανση CV_{pro} η οποία έτσι και αλλιώς δεν μπορεί να υπολογιστεί. Δεδομένου ότι η αναλυτική διακύμανση είναι κατά κανόνα εξαιρετικά μικρή (<5%) η συνολική διακύμανση εξαρτάται κυρίως από τη βιολογική διακύμανση και γι' αυτό τα όρια ελέγχου που υπολογίζονται με την εξίσωση 1 μπορούν να ονομαστούν «**βιολογικά όρια**». Τα όρια αυτά εκφράζονται ως ποσοστό % επί της σημερινής τιμής. Διαφορές δέλτα που εκφράζονται με αυτό τον τρόπο συμβολίζονται ως Delta Check%.

Οι επιμέρους διακυμάνσεις (CV_{biol} και CV_{anal}) μπορούν να υπολογιστούν εύκολα μέσα σε κάθε εργαστήριο. Η αναλυτική διακύμανση ισούνται με τη διακύμανση των τιμών των δειγμάτων ελέγχου από ημέρα σε ημέρα. Αντίθετα η βιολογική διακύμανση βρίσκεται από σχετικούς πίνακες βιολογικής διακύμανσης που έχουν δημοσιευτεί κατά επανάληψη στη βιβλιογραφία και στο διαδίκτυο (www.seqc.es/bd/vb.html). Οι σημαντικότεροι από τους πίνακες αυτούς προέρχονται από την Επιτροπή Ποιότητας των Αναλύσεων της Ισπανικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας υπό της Dr. C. Ricos. Η ομάδα αυτή έχει συλλέξει τιμές βιολογικής διακύμανσης από όλη τη διεθνή βιβλιογραφία και φροντίζει ώστε ο σχετικοί πίνακες που δημοσιεύει να ανανεώνονται διαρκώς^{8, 9, 10, 11, 12}.

β) Στη στατιστική ανάλυση πολυάριθμων διαφορών δέλτα. Τα όρια αυτά ονομάζονται «**στατιστικά όρια**» και προκύπτουν από την απαλοιφή των ακραίων τιμών χιλιάδων διαφορών δέλτα που αφορούν συγκεκριμένο αναλυτή, μέθοδο και εργαστήριο. Η απαλοιφή των ακραίων τιμών προτείνεται να γίνεται με τη μέθοδο των εκατοστημορίων (Percentiles)^{13, 14}. Από την περιγραφική στατιστική είναι γνωστό ότι τα εκατοστημόρια ορίζουν συγκεκριμένο ποσοστό τιμών της συνολικής κατανομής. Στην βιβλιογραφία προτείνεται η απαλοιφή του 5% των μικρότερων διαφορών (εκατοστημόριο 5: 5P) και το 5% των μεγαλύτερων διαφορών (εκατοστημόριο 95: 95P).

2 Σκοπός της εργασίας

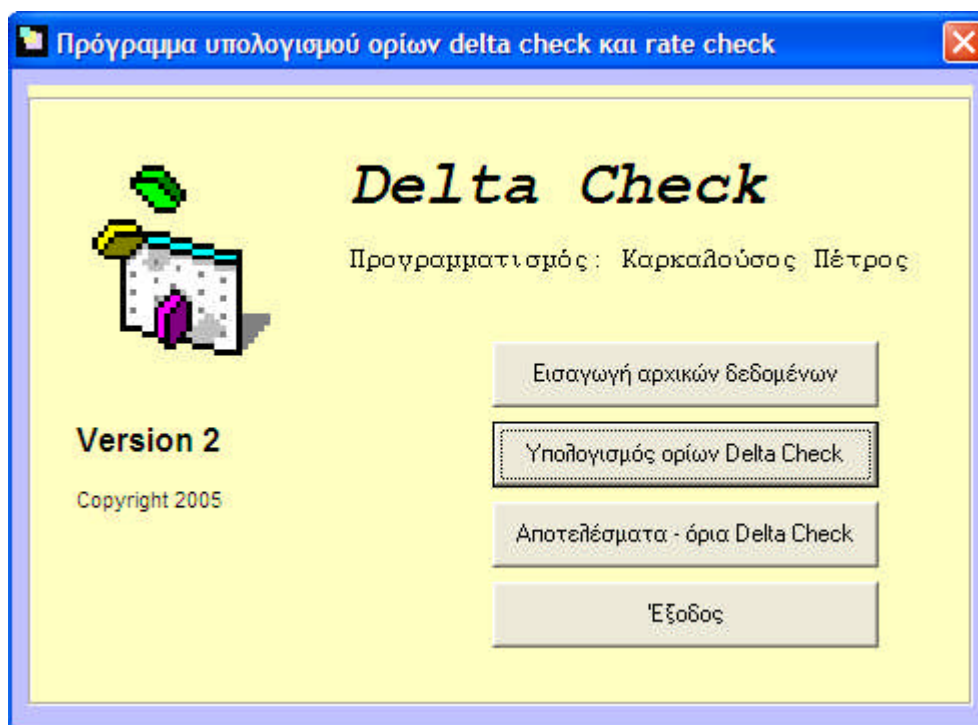
Σκοπός της εργασίας ήταν να μελετηθεί η δυνατότητα καθημερινής χρήσης των διαφορών δέλτα ως μιας επιπλέον μεθόδου ελέγχου της ποιότητας των αποτελεσμάτων του εργαστηρίου μας. Η μελέτη αφορούσε την καταγραφή των πλεονεκτημάτων και μειονεκτημάτων της μεθόδου καθώς και των τυχόν προβλημάτων που προκύπτουν κατά την καθημερινή εφαρμογή της. Αναζητήθηκε επίσης ο κατάλληλος τρόπος υπολογισμού των διαφορών δέλτα καθώς και τα κατάλληλα όρια ελέγχου που απαιτούνται για την εφαρμογή τους.

3 Υλικό - Μέθοδος

3.1 Ο υπολογισμός των ορίων ελέγχου των διαφορών δέλτα στο εργαστήριο μας

Χρησιμοποιήθηκαν στατιστικά και βιολογικά όρια που αφορούσαν τους αναλυτές: ILAB 600 (βιοχημικός αναλυτής), AIA 21 και AIA 600 (ορμονολογικοί αναλυτές), BN II (νεφελόμετρο) και τον Elisys 2 (ημιαυτόματος αναλυτής ELISA).

Τα στατιστικά όρια (5P και 95P) υπολογίστηκαν από ένα μεγάλο αριθμό διαφορών δέλτα που προέρχονταν από τα αποτελέσματα του εργαστηρίου μας. Για το σκοπό αυτό ένας μεγάλος αριθμός αποτελεσμάτων μεταφέρθηκε σε ένα ειδικό πρόγραμμα που κατασκευάστηκε από το συγγραφέα του άρθρου ειδικά για το σκοπό αυτό. Το πρόγραμμα αυτό, γραμμένο σε γλώσσα Visual Basic 6 (Εικόνες 1, 2), αξιοποίησε ένα τεράστιο αριθμό αποτελεσμάτων τα οποία μεταφέρθηκαν σε αυτό με τη χρήση ερωτημάτων βάσεων δεδομένων τύπου SQL.



Εικόνα 1

Η φόρμα εισαγωγής του προγράμματος υπολογισμού των ορίων Delta Check

Οι υπολογισμοί που εκτέλεσε το πρόγραμμα αφορούσαν τον υπολογισμό των παραμέτρων: Delta Check, Delta Check%, Rate Check, Rate Check%. Το Rate Check είναι μια παραλλαγή των Delta Check και ισούνται με την τιμή του Delta Check δια το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ των δύο μετρήσεων. Ο χρόνος αυτός ονομάζεται delta time. Η σκοπιμότητα του υπολογισμού του Rate Check έγκειται στο γεγονός ότι σε εξετάσεις

Καρκαλούσος Π., «Εντοπισμός αναλυτικών σφαλμάτων με την μέθοδο Delta Check», Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας, Ιαν-Φεβρ. 2008, 10,(6):206-216.

που εκτελούνται σπάνια (π.χ. ορμόνες, ανοσολογικές εξετάσεις) ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ των μετρήσεων μπορεί να είναι καθοριστικής σημασίας για τη μεταβολή των τιμών^{6, 13, 15}. Έτσι με τα μέτρα Rate Check και Rate Check% λαμβάνεται υπόψη και ο ενδιαμέσος χρόνος.

Ο υπολογισμός των μέτρων: Delta Check, Delta Check%, Rate Check, Rate Check% έγινε σύμφωνα με τις παρακάτω εξισώσεις¹³:

Delta Check = Τρέχουσα τιμή – Προηγούμενη τιμή Εξίσωση 2

Delta Check% = (Τρέχουσα τιμή – Προηγούμενη τιμή) x 100 / Τρέχουσα τιμή Εξίσωση 3

Rate Check = delta check / delta time Εξίσωση 4

Rate Check% = Ποσοστό delta check / delta time Εξίσωση 5

Για κάθε εξέταση εκτιμήθηκε αρχικά η μορφή της κατανομής προκειμένου να καθοριστεί και ο τρόπος υπολογισμού των ορίων ελέγχου. Η εκτίμηση της κατανομής έγινε με το στατιστικό κριτήριο Kolmogorov-Smirnov αλλά και με τον υπολογισμό των στατιστικών μέτρων της ασυμμετρίας (Skewness) και της κύρτωσης (Kurtosis). Υπολογίστηκε ότι σε όλες σχεδόν τις εξετάσεις πλην ελαχίστων (ApoA₁, ApoB) οι τιμές ασυμμετρίας και κύρτωσης ήταν διαφορετικές από το μηδέν, απείχαν δηλαδή από την κανονική κατανομή.

Στην περίπτωση όπου η κατανομή των διαφορών Delta και Rate προσεγγίζει την κανονική, τότε ως όρια ελέγχου μπορεί να χρησιμοποιηθεί το εύρος $\bar{x} \pm 3s$ όπου $\bar{x}$ είναι η μέση τιμή και s η τυπική τους απόκλιση. Εάν αντιθέτως η κατανομή δεν είναι κανονική τότε ως όρια ελέγχου χρησιμοποιούνται αποκλειστικά τα εκατοστημόρια 5 (P=5) και 95 (P=95).

Τα βιολογικά όρια υπολογίστηκαν με την εξίσωση 1. Η βιολογική διακύμανση προέρχονταν από τους γνωστούς πίνακες βιολογικής διακύμανσης της Dr. Ricos ενώ η αναλυτική διακύμανση από τις τιμές εσωτερικού ελέγχου ποιότητας των αντίστοιχων αναλυτών.

Στους πίνακες 1 έως 5 δίνονται τα βιολογικά και στατιστικά όρια για τους αναλυτές ILAB 600, BN II, Elisys 2, AIA 21 και AIA 600.

Υπολογισμός ορίων αναφοράς DeltaCheck									
Delta check & Rate Check									
Ημέρες	Επίθετο	Όνομα	Τρέχουσα τιμή	Προηγούμενη τιμή	DeltaCheck	RateCheck	DeltaCheck%	RateCheck%	
6			0,90	5,90	-5,000	-0,8333	-555,56	-0,8333	
8			0,90	9,00	-8,100	-1,0125	-900,00	-1,0125	
2			5,90	9,00	-3,100	-1,5500	-52,54	-1,5500	
367			3,20	3,00	0,200	0,0005	6,25	0,0005	
125			280,00	286,00	-6,000	-0,0480	-2,14	-0,0480	
232			280,00	79,70	200,300	0,8634	71,54	0,8634	
318			280,00	152,00	128,000	0,4025	45,71	0,4025	
385			280,00	141,40	138,600	0,3600	49,50	0,3600	
420			280,00	215,00	65,000	0,1548	23,21	0,1548	
676			280,00	185,20	94,800	0,1402	33,86	0,1402	
868			280,00	112,70	167,300	0,1927	59,75	0,1927	
402			6,90	1,00	5,900	0,0147	85,51	0,0147	
739			6,90	8,00	-1,100	-0,0015	-15,94	-0,0015	
355			9,00	2,00	7,000	0,0197	77,78	0,0197	
483			9,00	3,00	6,000	0,0124	66,67	0,0124	
717			9,00	4,80	4,200	0,0059	46,67	0,0059	
812			9,00	1,80	7,200	0,0089	80,00	0,0089	
960			9,00	2,80	6,200	0,0065	68,89	0,0065	
1050			9,00	0,00	9,000	0,0086	100,00	0,0086	
1177			9,00	1,10	7,900	0,0067	87,78	0,0067	
664			12,20	6,30	5,900	0,0089	48,36	0,0089	
140			6,20	0,00	6,200	0,0443	100,00	0,0443	
140			137,00	116,00	21,000	0,1500	15,33	0,1500	
903			137,00	211,00	-74,000	-0,0819	-54,01	-0,0819	
1085			137,00	117,00	20,000	0,0184	14,60	0,0184	
311			9,90	4,90	5,000	0,0161	50,51	0,0161	
367			9,90	0,00	9,900	0,0270	100,00	0,0270	

Εγγραφή: 1 / 513

5% P = -61,7 50% P = 0,0 95% P = 44,0

Εκτύπωση Επιστροφή

Εικόνα 2

Η φόρμα αποτελεσμάτων, με τις τιμές delta check, rate check και τις τιμές εκατοστημορίων 5P και 95P (τα ονόματα είναι καλυμμένα).

3.2 Η καθημερινή εφαρμογή των διαφορών δέλτα

Το πρόγραμμα που χρησιμοποιεί το εργαστήριο μας για την αρχειοθέτηση των αποτελεσμάτων του (LIS) είναι γραμμένο από το συγγραφέα του άρθρου. Κατά συνέπεια ήταν εφικτή η δημιουργία ειδικών υπομονάδων (modules) που ελέγχουν τα αποτελέσματα κάθε ημέρας με τη μέθοδο των διαφορών δέλτα.

Συγκεκριμένα οι χρήστες του λογισμικού του εργαστηρίου έχουν τη δυνατότητα μετά το πέρας της εργασίας τους, πριν την ομαδική εκτύπωση των αποτελεσμάτων, να ελέγξουν τις διαφορές Delta Check και Rate Check προκειμένου να επιβεβαιώσουν ότι δεν υπάρχουν ασύμβατες τιμές στα αποτελέσματα των ασθενών. Για το σκοπό αυτό εκτυπώνεται λεπτομερή αναφορά με όλες τις περιπτώσεις όπου οι διαφορές Delta ή Rate παραβιάζουν τα όρια ελέγχου. Παράδειγμα μιας τέτοιας αναφοράς δίνεται στις Εικόνες 3 και 4. Π.χ. στην Εικόνα 3 τρεις ασθενείς εμφανίζουν διαφορές δέλτα εκτός ελέγχου αλλά μόνο ένας ασθενής θέλει οπωσδήποτε διερεύνηση. Ο ασθενής αυτός (ΕΠΙΘΕΤΟ2) έχει τις περισσότερες εξετάσεις του εκτός ορίων ελέγχου ενώ επιπλέον μια εξέταση (Lra) χρειάζεται περαιτέρω έλεγχο αφού εμφανίζει αξιοπερίεργη πτώση.

Έλεγχος Αποτελεσμάτων

Ημερομηνία ελέγχου: 25/4/2006

Επίθετο	Όνομα	Εξέταση	Αριθμοί μητρώου		Προηγ. Παλιός Ημέρες	Τιμές		Σχόλιο
			Νέος	Παλιός		Νέα	Παλιά	
Έλεγχος Delta Check με στατιστικά υπολογισμένα όρια								
37 ΕΠΙΘΕΤΟ1	ONOMA1	IgA	1145187	1145187	200	644	737	<5P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ONOMA2	Lpa			173	11,9	71	<5P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ONOMA2	ApoB			173	0,65	1,06	<5P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ONOMA2	ASL			421	206	135	>95P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ONOMA2	C4			173	30,3	21,7	>95P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ONOMA2	C3			173	94,6	137	<5P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ONOMA2	IgM			173	315	146	>95P
89 ΕΠΙΘΕΤΟ3	ONOMA3	ASL			221	109	92,9	>95P

Εικόνα 3

Έγγραφο αναφοράς Delta Check στα αποτελέσματα νεφελομέτρου. Προβληματισμός υπάρχει για τον ασθενή ΕΠΙΘΕΤΟ2 ο οποίος εμφανίζει πολλές διαφορές δέλτα εκτός ελέγχου. Επιπλέον η τιμή της Lra εμφανίζει μια αξιοσημείωτη πτώση που χρήζει οπωσδήποτε διερεύνησης

Έλεγχος Rate Check

37 ΕΠΙΘΕΤΟ1	ΟΝΟΜΑ1	IgA	1145187	1145187	200	644	737	<5P
39 ΕΠΙΘΕΤΟ6	ΟΝΟΜΑ6	C3	4311900	4311900	64	49,1	77,5	<5P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ΟΝΟΜΑ2	Lpa			173	11,9	71	<5P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ΟΝΟΜΑ2	ApoB			173	0,65	1,06	<5P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ΟΝΟΜΑ2	C4			173	30,3	21,7	>95P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ΟΝΟΜΑ2	C3			173	94,6	137	<5P
61 ΕΠΙΘΕΤΟ2	ΟΝΟΜΑ2	IgM			173	315	146	>95P
84 ΕΠΙΘΕΤΟ5	ΟΝΟΜΑ5	IgA	580205	580205	22	242	291	<5P

Εικόνα 4

Έγγραφο αναφοράς Rate Check στα αποτελέσματα νεφελομέτρου. Αν και ο έλεγχος αφορά τα αποτελέσματα τις ίδιας ημέρας με την Εικόνα 3 παρατηρείται ότι υπάρχουν διαφορές μεταξύ των ελέγχων Delta Check και Rate Check.

Οι ενέργειες που ακολουθήθηκαν στο εργαστήριο μας για τις τιμές που βρέθηκαν εκτός ορίων ελέγχου ήταν οι ακόλουθες:

1. Επανάληψη της ανάλυσης του δείγματος μετά από νέα φυγοκέντρωση.
2. Έλεγχος του ονόματος του ασθενούς στο παραπεμπτικό και στο σωληνάριο του δείγματος.
3. Έλεγχος της όψης του ορού για την παρουσία ινικής, λίπους ή αίματος.
4. Έλεγχος του ιστορικού των εξετάσεων του ασθενούς από το αρχείο του εργαστηρίου.
5. Έλεγχος του ιστορικού των δειγμάτων ελέγχου (controls) για την παρουσία τυχόν αναλυτικών σφαλμάτων.
6. Έλεγχος του παραπεμπτικού του ασθενούς για το αν αναγράφεται η πάθηση του. Περισσότερες πληροφορίες μπορούν να αναζητηθούν από το ιατρό του ασθενούς.

4 Αποτελέσματα

Η εφαρμογή της μεθόδου Delta Check στο εργαστήριο μας βοήθησε σημαντικότερα στην έγκαιρη ανίχνευση προαναλυτικών και αναλυτικών σφαλμάτων που αλλιώς θα πέραναν απαρατήρητα. Δεδομένου δε, ότι πολλοί αναλυτές δεν είχαν αυτόματο σύστημα μεταφοράς δεδομένων από τον αναλυτή στον υπολογιστή, ο έλεγχος Delta Check απέτρεψε πολλά από τα συνηθισμένα λάθη που οφείλονται στη χειρονακτική εισαγωγή δεδομένων. Υπήρχαν μάλιστα περιπτώσεις όπου με τον έλεγχο Delta Check αποκαλύφθηκαν λάθη απροσεξίας στην εισαγωγή δεδομένων που έγιναν σε παλαιότερο χρόνο.

Η σύγκριση μεταξύ των στατιστικών και βιολογικών ορίων ελέγχου έδειξε ότι τα δεύτερα παράγουν πολύ μεγάλο αριθμό ψευδών συναγερμών. Συγκεκριμένα ο έλεγχος Delta Check, που γίνεται με όρια βιολογικής διακύμανσης παράγει τριπλάσιο σχεδόν αριθμό παραβιάσεων σε σχέση με τον έλεγχο Delta Check με στατιστικά όρια.

Ο έλεγχος Rate Check αν και δεν παράγει μεγάλο αριθμό ψευδών συναγερμών εν τούτοις δίνει διαφορετικά αποτελέσματα από τον αντίστοιχο έλεγχο Delta Check. Ο αναγνώστης μπορεί να συγκρίνει τις εικόνες 3 και 4 που αναφέρονται στην ίδια ομάδα αποτελεσμάτων.

Διαφορετικά στατιστικά όρια ελέγχου υπολογίστηκαν για τους δύο ορμονολογικούς αναλυτές AIA 600 και AIA 21. Οι αναλυτές αυτοί αν και εφαρμόζουν την ίδια μέθοδο (ELISA) έχουν διαφορετική τεχνολογία αλλά και χρησιμοποιήθηκαν σε διαφορετικό προφίλ ασθενών. Ο AIA 600 χρησιμοποιήθηκε σε εσωτερικούς βαριά επιβαρυσμένους ασθενείς ενώ ο AIA 21 σε εξωτερικούς ασθενείς σαφώς λιγότερο επιβαρυσμένους (Πίνακες 4 και 5).

5 Συμπεράσματα

Πρέπει να τονιστεί ότι οι διαφορές δέλτα, όπως και κάθε άλλη μέθοδος ποιότητας που χρησιμοποιεί τα αποτελέσματα των ασθενών, είναι αξιόπιστες μόνο αν προηγουμένως **έχει εξασφαλιστεί ότι οι τιμές των δειγμάτων ελέγχου του αναλυτή βρίσκονται μέσα στα όρια ελέγχου**. Αν η επαναληψιμότητα του αναλυτή δεν είναι καλή τότε η παραβίαση των ορίων ελέγχου από τις διαφορές δέλτα θα οδηγήσει σε εσφαλμένα συμπεράσματα ως προς την παρουσία εργαστηριακών σφαλμάτων.

Στο έλεγχο των διαφορών δέλτα μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο **απόλυτες τιμές** Delta Check και Rate Check όσο και ακέραιες τιμές με θετικά ή αρνητικά πρόσημα. Στην πρώτη περίπτωση θα χρησιμοποιηθεί μόνο το ανώτατο όριο ελέγχου (Upper Control Limit: UCL) που αντιστοιχεί στο εκατοστημόριο 95. Απόλυτες τιμές μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν η κατανομή των διαφορών δέλτα αποκλίνει σημαντικά από την κανονική κατανομή λόγω μεγάλης λοξότητας. Τέτοιες κατανομές εμφανίζουν οι καρκινικοί δείκτες. Απόλυτες τιμές Delta Check πρέπει να χρησιμοποιούνται ακόμα και όταν οι τιμές αναφοράς της εξέτασης ξεκινούν από το μηδέν. Αντίθετα στις περισσότερες εξετάσεις οι αποκλίσεις από την κανονικότητα οφείλονται κυρίως στην κίρτωση (άπλωμα) της κατανομής παρά στην ασυμμετρία της. Σε αυτή την περίπτωση προτείνεται η χρησιμοποίηση ακέραιων τιμών διαφορών δέλτα καθώς και δύο ορίων ελέγχου (κατώτερο και ανώτερο όριο) προκειμένου να αυξηθεί η ευαισθησία των διαφορών δέλτα. Αξιοσημείωτο είναι ότι από τις εξετάσεις που ελέγχθηκαν μόνο τα Lpa και ApoA₁ είχαν κίρτωση και ασυμμετρία κοντά στο μηδέν, δηλαδή κανονική κατανομή.

Μεταξύ των δύο ορίων ελέγχου που χρησιμοποιήθηκαν στο εργαστήριο οι **περισσότεροι ψευδείς συναγερμοί προήλθαν από τα βιολογικά όρια** (σχεδόν τριπλάσιοι). Στην πράξη αυτά τα όρια δεν είναι ικανά να διαπιστώσουν σφάλμα σε ένα μεμονωμένο αποτέλεσμα παρά μόνο ειδικά σφάλματα που αφορούν π.χ. το μπέρδεμα δειγμάτων αφού σε αυτή την περίπτωση πολλές διαφορές δέλτα από τον ίδιο ασθενή θα τεθούν εκτός ορίων ελέγχου.

Όταν χρησιμοποιούνται στατιστικά όρια, δηλαδή 5P και 95P, θα πρέπει να υπολογίζονται **διαφορετικά όρια για κάθε διαφορετικό αναλυτή, διαφορετική μέθοδο και διαφορετικό προφίλ ασθενών** (π.χ. εσωτερικοί – εξωτερικοί ασθενείς). Το γεγονός αυτό αποδεικνύεται άλλωστε και από τη σύγκριση των ορίων των δύο αναλυτών AIA 21 και AIA 600 (Πίνακες 3 και 4). Για τους αναλυτές αυτούς υπολογίστηκαν διαφορετικά στατιστικά όρια οφειλόμενα προφανώς στις διαφορετικές τεχνολογίες τους αλλά και στο διαφορετικό προφίλ ασθενών (εξωτερικοί ασθενείς στον πρώτο και εσωτερικοί ασθενείς στο δεύτερο).

Τα **στατιστικά όρια** έχουν το πλεονέκτημα ότι **είναι προσαρμοσμένα στους ασθενείς** του εργαστηρίου με αποτέλεσμα να ανταποκρίνονται καλύτερα στις απαιτήσεις ενός τέτοιου ελέγχου. Το εργαστήριο έχει τη δυνατότητα να διευρύνει τα όρια ελέγχου κατά το δοκούν προκειμένου να ελαττωθούν οι παραβιάσεις των ορίων ελέγχου οφειλόμενες σε ψευδείς συναγερμούς⁷.

Τα **στατιστικά όρια ελέγχου δεν μπορούν να εφαρμοστούν σε εξετάσεις που δεν έχουν σαφώς καθορισμένες τιμές αναφοράς**. Τέτοιο παράδειγμα είναι οι γυναικολογικές ορμόνες.

Στην περίπτωση όπου βρεθούν διαφορές δέλτα εκτός ορίων ελέγχου το εργαστήριο θα πρέπει να προβεί σε μια σειρά ελέγχων όπως αναφέρεται σε προηγούμενη παράγραφο. Ο συναγερμός θα γίνει

«κόκκινος» όταν πολλές διαφορές δέλτα από τον ίδιο ασθενή βγουν ταυτόχρονα εκτός ορίων ελέγχου. Στην περίπτωση αυτή αναζητούμε προαναλυτικό σφάλμα π.χ. μπέρδεμα δειγμάτων, αλλοιωμένο δείγμα, κακή δειγματοληψία κ.α. ή μετααναλυτικό σφάλμα π.χ. απόδοση αποτελεσμάτων σε λάθος ασθενή.

Εκτός από τις μεμονωμένες τιμές των διαφορών δέλτα μπορούν να χρησιμοποιηθούν και **σχέσεις μεταξύ αποτελεσμάτων που η μεταβολή τους έχει μεγάλη κλινική σημασία**. Τέτοια παραδείγματα είναι οι λόγοι ουρίας-κρεατινίνης, Αρ_{Α1}-Αρ_Β, κ και λ αλυσίδων κ.α. Αυτές οι σχέσεις μπορούν να ελέγχονται από το λογισμικό του εργαστηρίου και αν υπάρξει δραματική μεταβολή τους δηλαδή από μεγαλύτερα του ενός (> 1) γίνουν μικρότερα του ενός (< 1) πρέπει να αναζητείται η αιτία τους.

Η χρήση των διαφορών δέλτα προϋποθέτει ότι ο ασθενής έχει ξανάρθει στο παρελθόν στο εργαστήριο μας. Τι γίνεται όμως αν έχει έρθει για πρώτη φορά; Μπορεί να υπάρξει και εδώ κάποιος έλεγχος; Η λύση σε αυτό το πρόβλημα είναι ο ταυτόχρονος έλεγχος και της παραβίασης των **ορίων πανικού**^{1, 5} δηλαδή των τιμών που είναι ασύμβατες με τη ζωή. Στο εργαστήριο μας δε χρησιμοποιήθηκαν τα γνωστά όρια πανικού της βιβλιογραφίας αλλά δηλώθηκαν στο λογισμικό του εργαστηρίου μια σειρά **ακραίων τιμών** που προέρχονταν από τα ίδια τα αποτελέσματα των ασθενών. Αυτές οι ακραίες τιμές ήταν σε γενικές γραμμές μικρότερες από τα όρια πανικού που δίνονται στη βιβλιογραφία αλλά εξυπηρέτησαν περισσότερο αφού έδιναν περισσότερους συναγερμούς και οδηγούσαν σε συχνότερο έλεγχο.

Από την εμπειρία που αποκτήσαμε με τη χρήση των διαφορών δέλτα εδώ και ένα περίπου χρόνο μπορούμε να ισχυριστούμε ότι εκτός από μία πολύ χρήσιμη μέθοδος ποιότητας έχουν επιπλέον και έναν **εκπαιδευτικό ρόλο**. Με τις διαφορές δέλτα διαπιστώσαμε την επίπτωση που έχουν στα αποτελέσματα μας γεγονότα που αλλιώς θα πέραναν απαρατήρητα ενώ επιπλέον από την παρακολούθηση των μεταβολών των τιμών των ασθενών συσχετίστηκαν παθήσεις με συγκεκριμένες τιμές δίνοντας απαντήσεις σε πολλά σχετικά ερωτήματα.

Περίληψη

Ως διαφορά δέλτα ορίζεται η διαφορά του τρέχοντος αποτελέσματος μιας εξέτασης του ασθενούς από το αμέσως προηγούμενο αποτέλεσμα στην ίδια εξέταση. Όταν δεν υπάρχουν αναλυτικά, προαναλυτικά ή μετααναλυτικά σφάλματα οι διαφορές δέλτα κυμαίνονται μέσα σε συγκεκριμένα όρια και κατά συνέπεια μπορούν να αξιοποιηθούν ως μια εναλλακτική μέθοδος ποιότητας που βασίζεται εξ ολοκλήρου στα αποτελέσματα των ασθενών.

Η χρήση των διαφορών δέλτα ως μεθόδου ποιότητας έγινε πρακτικά εφικτή μόλις τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο της επιστήμης της πληροφορικής. Ένα τέτοιο λογισμικό χρησιμοποιείται και στο εργαστήριό μας και εντοπίζει έγκαιρα εργαστηριακά σφάλματα διαφόρων ειδών. Παραμένει όμως το ερώτημα σχετικά με το ποια είναι τα καταλληλότερα όρια ελέγχου των διαφορών δέλτα, έτσι ώστε οι διαφορές που ξεφεύγουν από τα συνήθη όρια της βιολογικής διακύμανσης να αντιστοιχούν σε πραγματικό σφάλμα ή σε κάποιο γεγονός που αξίζει να διερευνηθεί.

Στην παρούσα εργασία ερευνήθηκε η δυνατότητα ανίχνευσης εργαστηριακών σφαλμάτων με εφαρμογή διαφορετικών τρόπων υπολογισμού των διαφορών δέλτα, αλλά και διαφορετικών ορίων ελέγχου υπολογισμένων με θεωρητική ή στατιστική μέθοδο. Αποδείχθηκε ότι τα στατιστικά όρια ελέγχου που υπολογίζονται μέσα στο εργαστήριο είναι πολύ πιο αξιόπιστα από τα όρια που υπολογίζονται θεωρητικά (με βάση τη βιολογική και αναλυτική διακύμανση της εξέτασης). Τα στατιστικά όρια είναι εξειδικευμένα για κάθε εξέταση και εξαρτώνται από τον αναλυτή, την αναλυτική μέθοδο καθώς και το προφίλ των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Διαφορές δέλτα, στατιστικός έλεγχος ποιότητας, προ-αναλυτικά σφάλματα, αναλυτικά σφάλματα, μετα-αναλυτικά σφάλματα.

Detection of laboratory errors with the Delta Check method

Summery

Delta check is the difference between the current and the previous result of the same patient. When there are no analytical, proanalytical and postanalytical errors delta checks vary between certain limits and therefore they can be used as an alternative statistical quality control method, which is based exclusively on patients' results.

The implementation of delta check as quality control method became possible just recently, corresponding to the progress of computer science. Such a computer program is used by our laboratory with great success in finding errors of many types. The question which remains is which are the best control limits (wider than the biological range) that they could find errors or other events valuable to be investigated.

In the study on hand, we investigated the ability of different control limits and different ways of delta check's calculation to detect serious laboratory errors. It was proven that the control limits calculated by statistical method are much more efficient than the control limits are calculated by theoretical method. The statistical control limits depend on the analytical method used, the analyzer and the profile of the patients.

Key words: Delta Check, Statistical Quality Control, Proanalytical errors, Analytical errors, Postanalytical errors.

Βιβλιογραφία

1. Καρκαλούσος Π., «Μέθοδοι εντοπισμού μη αναλυτικών σφαλμάτων στο εργαστήριο κλινικής χημείας», Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν., 2004, 9(3):118-119.
2. Sheiner L., Wheeler L., Moore J., The performance of delta check methods, Clin Chem, 1979, 25/12, 2034-2037.
3. Nosanchuk J., Gottmann A., Cums and Delta Checks, Am. J. Clin. Pathol., 1974, 62: 707-712.
4. Lizuka Y., Kume H., Kitamura M., Multivariate delta check method for detecting specimen mix-up, Clin. Chem., 1982, 28/11, 2244-2248.
5. Whitehurst P., Di Silvio T., Boyadjian G., Evaluation of discrepancies in patients' results – an aspect of computer-assisted quality control, Clin. Chem., 1975, 21/1, 87-92.
6. Sher P., An evaluation of the Detection capacity of a computer-assisted real-time delta check system., Clin. Chem., 1979, 25/6, 870-872.
7. Laderson J. Patients as their own controls: Use of the computer to identify "Laboratory Error", Clin. Chem., 1975, 21/11, 1648-1653.
8. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. Crit Rev Clin Lab Sci 1989;27:409-437
9. Kenny D, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Kallner A. Estrategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. Consensus agreement. Scan J Clin Lab Invest 1999;59:585
10. Harris EK. Statistical principles underlying analytic goal-setting in clinical chemistry. Am J Clin Pathol 1979;374:72-82
11. Gowans EMS, Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O et al. Analytical goals for acceptance of common reference intervals for laboratories throughout a geographical area. Scan J Clin Lab Invest 1988;48:757-64
12. Ricós C, Baadenhuijsen H, Libeer JC, Hyltoft Petersen P, Stöckl D, Theinpont L, Fraser CG. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in European countries and criteria for future harmonization. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996;34:159-65
13. Lacher D., Conelly D., Rate and Delta Checks Compared for Selected Chemistry Tests, Clin Chem., 1988, 34/10, 1966-1970.
14. Wheeler L. and Sheiner L., Delta check tables for the Technicon SMA 6 continuous-flow analyzer, Clin. Chem., 1977, 23/2, 216-219.
15. Kim JW, Kim JQ, Kim SI., Differential application of rate and delta check on selected clinical chemistry tests, J. Korean Med Sci, Dec; 5(4): 189-95 (1990).
16. Wheeler L. and Sheiner L., A clinical evaluation of various delta check methods, Clin. Chem., 1981, 27/1, 5-
17. Cembrowski G., Thoughts on quality-control systems: a laboratorian's perspective, Clin. Chem., 1997, 43:5, 886-892.

					Delta	Check	Rate	Check
Εξέταση	Outliers	CV _{bw}	CV _{anal}	CV _{totl}	LCL	UCL	LCL	UCL
Gluc	300	7,8	3,33	8,5	-44	58	-1,07	0,97
Urea	300	11,6	2,9	12,0	-108	91	-2	2,17
Creat	40	4,3	3,67	5,7	-3,4	4	-0,06	0,06
UA	280	10	2	10,2	-3,1	2,6	-0,04	0,06
Chol	400	5,3	2,12	5,7	-101	88	-1,25	0,86
Trig	860	10	2	10,2	-167	150	-1,68	1,81
TBILI	24	22	3,58	22,3	-1,1	1	-0,02	0,02
DBILI	23	25,6	5,04	26,1	-0,49	0,57	0,005	0,02
TP	8,6	36,8	1,85	36,8	-1,9	2,21	-0,05	0,04
ALB	5,1	4,4	2,22	4,9	-1,03	1,44	-0,023	0,017
AST/GOT	1600	11,6	5,66	12,9	-17	-31	-0,77	50
ALT/GPT	1300	23	5,7	23,7	-31	30	-0,64	0,64
γGT	900	10	1,94	10,2	-19	25	-0,37	0,37
ALP	2400	5,9	5,34	8,0	-73	44	-0,8	0,69
LDH	5100	7,3	3,24	8,0	-400	406	-0,37	0,37
AMYL	236	8,7	3,18	9,3	-68	34,7	-20	0,5
Fe	380	26,6	1,8	26,7	-52	57	-0,5	0,75
Ca	58	1,8	1,43	2,3	-1,2	2	-0,03	0,03
Phos	26	10	3,91	10,7	-4,4	4,3	-0,07	0,1
Na	152	6,6	1,8	6,8	-8	9	-0,26	0,15
K	145	10	1,22	10,1	-1,6	2	-0,04	0,04
HDL	100	7,5	6	9,6	-16	19	-0,2	0,16
LDL	255	8,6	5	9,9	-56,8	80	-0,82	0,67
Mg	143	7,9	8,29	11,5	-0,31	0,55	-3	2,9
CK	7000	18,4	2,23	18,5	-150	196	-0,006	0,05
Cl	112	1,3	5	5,2	-5,4	8	-0,18	0,25
Creat Urine	1190	11	5	12,1	-263	211	-6,25	4,1
TP Urine	6250	10	2	10,2	-3773	2372	-68	22

Πίνακας 1
Πίνακας ορίων και ακραίων τιμών για τον βιοχημικό αναλυτή ILAB 600.

Εξέταση	Outliers	CV _{bw}	CV _{anal}	CV _{totl}	Delta Check		Rate Check	
					LCL	UCL	LCL	UCL
Lpa	150	6,9	8,1	10,6	-16,7	19,8	-0,1	0,083
ApoA	2,2	6,5	7,2	9,7	-0,47	0,47	-0,003	0,002
ApoB	2,2	6,9	5,5	8,8	-0,6	0,37	-0,004	0,002
IgG	5000	4,5	4,9	6,7	-321	389	-1,7	1,78
IgA	2700	5,4	4,9	7,3	-66	75	-0,34	0,31
IgM	2600	5,9	6,3	8,6	-58	69,8	-0,3	0,36
C3	250	5,2	4,8	7,1	-26,5	32,3	-0,15	0,203
C4	250	8,9	3,7	9,6	-6,09	8,4	-0,04	0,046
IgE	2600	10	5,4	11	-62,09	45,5	-0,6	0,32
CRP	350	42,2	5,4	42,5	-59,8	59,3	-0,4	0,32
ASL	900	20	8,2	21,6	-83,4	91,9	-0,52	0,47
RF	4000	8,5	9,8	13,0	-180	290	-1,09	1,35
K	8	6,6	4,8	8,2	-4,2	0,58	-0,004	0,005
L	4	4,8	5,96	7,7	-0,52	0,25	-0,05	0,0071

Πίνακας 2
Πίνακας ορίων και ακραίων τιμών για το νεφελόμετρο BN II

Καρκαλούσος Π., «Εντοπισμός αναλυτικών σφαλμάτων με την μέθοδο Delta Check», Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας, Ιαν-Φεβρ. 2008, 10,(6):206-216.

Εξέταση	Outliers	CV _{bw}	CV _{anal}	CV _{totl}	Delta Check	
					LCL	UCL
TG	7000	20	8,32	22	-180,2	304,6
TPO	2500	20	13,11	24	-381,3	579,7
DNA	650	20	18,17	27	-62	45,5

Rate	Check
LCL	UCL
-3,6	12,04
-1,5016	1,585
-0,39	0,2355

Πίνακας 3
Πίνακας ορίων και ακραίων τιμών για τον αναλυτή ELISA Elisys

Εξέταση	Outliers	CV _{bw}	CV _{anal}	CV _{totl}	Delta	Check	Rate	Check
					LCL	UCL	LCL	UCL
T4	22	6	6,54	8,9	-3,15	4,3	-0,015	0,0253
T3	12	8,7	4,97	10,0	-5,69	3,26	-0,0207	0,0108
TSH	250	19,7	8,82	21,6	-5,67	3,2	-0,0244	0,0106
FT3	30	7,9	5,68	9,7	-0,97	1,03	-0,0051	0,0053
FT4	10	7,6	6,76	10,2	-0,56	0,61	-0,0025	0,0031
AFP	700	10	4,13	10,8	-3,2	3,59	0,0232	0,0261
CEA	1000	12,7	5,58	13,9	1,66	4,46	-0,0123	0,0474
PSA	260	18,1	7,71	19,7	-5,53	7,97	-0,0164	0,0255
Ca 19 9	2000	16,2	5,63	17,2	-1,66	4,46	-0,14	0,4244
Ca 125	1000	29,2	3,55	29,4	-8,7	7,73	-0,054	0,042
Follic acid	120	24	23,65	33,7	-13,7	12,3	-0,214	0,35
B12	20000	24	22,09	32,6	-1378	788	-14,32	28,9
Ferr	2000	14,9	7,82	16,8	-5,53	7,97	-0,0164	0,0255

Πίνακας 4
Πίνακας ορίων και ακραίων τιμών για τον αναλυτή AIA 21

					Delta	Check		
Εξέταση	Outliers	CV _{bw}	CV _{anal}	CV _{totl}	LCL	UCL	Rate	Check
T3	12	6	6,7	9,0	-55,4	82,5	-0,22	0,37
T4	22	8,7	6,08	10,6	-5,1	3,5	-0,08	0,08
TSH	250	19,7	9,54	21,9	-10,36	3,4	-0,16	0,0718
FT3	30	7,9	5,35	9,5	-1,1	0,9	-0,01	0,0122
FT4	10	7,6	9,31	12,0	-0,6	0,7	-0,009	0,0097
Follic acid	120	10	19,5	21,9	-8,5	164,3	-0,214	0,35
B12	20000	12,7	17,9	21,9	-2892	2019	-289	18,86
CEA	1000	18,1	10,15	20,8	-3	2,8	-0,05	0,1
Ferr	2000	16,2	8,72	18,4	-57,6	94,4	-0,34	1,06
Ca 19 9	2000	29,2	7,86	30,2	-64,9	64,7	-0,48	0,64
Ca 125	1000	24	9	25,6	-143	223	-0,81	2,48
PSA	260	24	11,58	26,6	-11,2	4,9	-0,127	0,055
aFP	700	14,9	9,91	17,9	-5,3	1,9	-0,049	0,046

Πίνακας 5
Πίνακας ορίων και ακραίων τιμών για τον αναλυτή AIA 600