

ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ SPECIAL ARTICLE

Χρήση αποτελεσμάτων εργαστηριακών εξετάσεων ασθενών για εσωτερικό έλεγχο ποιότητας σε βιοχημικά εργαστήρια

Ο εσωτερικός και ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας είναι δύο σημαντικά εργαλεία για τον έλεγχο και τη διασφάλιση της ποιότητας στα βιοχημικά εργαστήρια και αποτελούν απαραίτητες διαδικασίες που πρέπει να εφαρμόζονται για όσα εργαστήρια πληρούν τα κριτήρια και διαπιστεύονται κατά ISO 15189 ή ISO 17025. Επί πλέον, για κάθε εξέταση είναι αναγκαία η ύπαρξη και κατάλληλου μηχανισμού ελέγχου. Για την περίπτωση του εξωτερικού ελέγχου ποιότητας η διαδικασία περιλαμβάνει έναν δεύτερο φορέα, με τη συμμετοχή του οποίου επαληθεύονται τα αποτελέσματα των εξετάσεων σε δείγματα που αποστέλλονται προς το εργαστήριο. Για τον εσωτερικό έλεγχο χρησιμοποιούνται πρότυπα δείγματα στα οποία οι αναλυτές δίνουν τιμές εντός συγκεκριμένων ορίων. Ο εξωτερικός έλεγχος λαμβάνει χώρα συνήθως μία φορά ανά έτος, αλλά ο εσωτερικός έλεγχος είναι μια διαδικασία η οποία εφαρμόζεται κάθε ημέρα και σε πολλές περιπτώσεις κάθε φορά που εξετάζεται μια παρτίδα δειγμάτων, και γι' αυτόν τον λόγο δημιουργεί εργασιακό φόρτο και οικονομική επιβάρυνση. Επί πλέον, εντοπίζονται μόνο τα σφάλματα που συμβαίνουν κατά την αναλυτική διαδικασία και δεν μπορούν να εντοπιστούν σφάλματα της προ-αναλυτικής και της μετα-αναλυτικής φάσης. Αναλύονται εναλλακτικές μέθοδοι εσωτερικού ελέγχου ποιότητας, οι οποίες βασίζονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων ασθενών και όχι στη χρήση ειδικών βαθμονομημένων δειγμάτων. Με αυτόν τον τρόπο είναι εφικτή η πραγματοποίηση εσωτερικού ελέγχου ποιότητας παράλληλα με την καθημερινή ρουτίνα του εργαστηρίου, χωρίς επί πλέον εργατώρες και με μειωμένο κόστος.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο εσωτερικός και ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας είναι δύο πολύ χρήσιμα εργαλεία για τον έλεγχο και τη διασφάλιση της ποιότητας στα βιοχημικά εργαστήρια. Τέτοιες απαιτήσεις τίθενται από τα πρότυπα που πρέπει να πληρούν τα ιατρικά εργαστήρια, όπως το ISO 15189.¹⁻⁴ Ωστόσο, αφορούν μόνο στα σφάλματα που συμβαίνουν κατά την αναλυτική διαδικασία και δεν μπορούν να ανιχνεύουν σφάλματα τα οποία λαμβάνουν χώρα κατά την προ-αναλυτική και τη μετα-αναλυτική διαδικασία, που όχι μόνο είναι αρκετά συχνά, αλλά είναι και δύσκολο να εντοπιστούν. Σε δημοσιευμένες μελέτες αναφέρεται ότι τα προ-αναλυτικά σφάλματα υπερβαίνουν το 70% του συνόλου των σφαλμάτων τα οποία παρατηρούνται στα ιατρικά εργαστήρια.^{5,6} Πρόσφατα, έχουν εμφανιστεί και σχήματα εξωτερικού ελέγχου ποιότητας που αφορούν στην προ-αναλυτική διαδικασία.⁷ Στα βιοχημικά εργαστήρια, σε καθημερινή βάση και συνεχώς, ελέγχεται η ορθότητα κάθε

αμφιβόλου αποτελέσματος πριν δοθεί στους ασθενείς ή στους θεράποντες ιατρούς. Για τον σκοπό αυτόν έχουν προταθεί εναλλακτικές μέθοδοι εσωτερικού ελέγχου ποιότητας, οι οποίες βασίζονται στα αποτελέσματα των εξετάσεων ασθενών και όχι στη χρήση ειδικών βαθμονομημένων δειγμάτων. Με αυτόν τον τρόπο είναι εφικτή η πραγματοποίηση εσωτερικού ελέγχου ποιότητας παράλληλα με την καθημερινή ρουτίνα του εργαστηρίου. Οι μέθοδοι αυτές διακρίνονται στις ακόλουθες κατηγορίες:^{8,9} (α) Μέθοδοι που βασίζονται στα εργαστηριακά αποτελέσματα ενός μόνο ασθενούς (διαφορά δέλτα, κρίσιμες τιμές ή τιμές πανικού, χάσμα ανιόντων, συσχετίσεις εργαστηριακών παραμέτρων), (β) μέθοδοι οι οποίες βασίζονται στα εργαστηριακά αποτελέσματα πολλών ασθενών (ημερήσια μέση τιμή, αλγόριθμος του Bull, ημερήσια μέση τιμή χάσματος ανιόντων) και (γ) μέθοδοι που βασίζονται στα όρια της βιολογικής διακύμανσης και, παράλληλα, στη σημασία των αποτελεσμάτων σε ιατρικό και βιολογικό επίπεδο.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(2):252-261
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(2):252-261

Μ. Σταμούλη,¹
Α. Πουλιάκης,²
Α. Μουρτζίκου,²
Π. Καρκαλούσος³

¹Βιοχημικό και Βιοπαθολογικό Εργαστήριο, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα

²Εργαστήριο Διαγνωστικής Κυτταρολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικών», Χαϊδάρι

³Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων, Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Αθήνας, Αθήνα

Use of the results of patients' laboratory tests for internal quality control of biochemical laboratories

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αποτελέσματα εξετάσεων
Βιοχημικό εργαστήριο
Έλεγχος ποιότητας

Υποβλήθηκε 6.5.2017

Εγκρίθηκε 30.5.2017

2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΝΟΣ ΜΟΝΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

2.1. Διαφορά δέλτα

Οι διαφορές δέλτα (delta checks) είναι μια εναλλακτική μέθοδος ποιότητας που εφαρμόζεται τα τελευταία έτη. Βασίζεται στην εφαρμογή και στην εκτεταμένη χρήση λογισμικού στα πληροφοριακά συστήματα των εργαστηρίων και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανίχνευση των προ-αναλυτικών σφαλμάτων. Η μέθοδος βασίζεται στην τακτική επανάληψη εξετάσεων σε ασθενείς που νοσηλεύονται και έχει εφαρμοστεί επιτυχώς σε βιοχημικές και σε αιματολογικές παραμέτρους, σε προσδιορισμούς ορμονών και σε ανοσολογικές εξετάσεις.⁸⁻¹⁰

Με τον όρο «διαφορά δέλτα» νοείται η διαφορά του τρέχοντος αποτελέσματος μιας εξέτασης ενός ασθενούς από το αμέσως προηγούμενο αποτέλεσμα του στην ίδια εξέταση. Όταν δεν υπάρχουν αναλυτικά, προ-αναλυτικά ή μετα-αναλυτικά σφάλματα, οι διαφορές δέλτα κυμαίνονται μέσα σε καθορισμένα όρια. Η παραβίαση των εν λόγω ορίων δεν σημαίνει απαραίτητα ύπαρξη εργαστηριακού σφάλματος, αλλά ανάγκη ελέγχου και διερεύνησης.⁸⁻¹⁰ Οι διαφορές δέλτα μπορεί να οφείλονται σε πολλούς παράγοντες, όπως η βιολογική διακύμανση της αναλυόμενης ουσίας μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό και η μεταβολή της υγείας του ασθενούς, η αναλυτική διακύμανση του αναλυτή και της μεθόδου (κακή ποιότητα των αντιδραστηρίων, τεχνικές βλάβες του αναλυτή) ή η προ-αναλυτική διαδικασία (π.χ. συνθήκες φυγοκέντρησης, λανθασμένη σήμανση του δείγματος, ελλιπής προετοιμασία του ασθενούς), αναλυτικά σφάλματα, μετα-αναλυτικά σφάλματα (π.χ. λάθη κατά τη μεταφορά των αποτελεσμάτων) κ.ά.

Η διαφορά των δύο αποτελεσμάτων σε δεδομένη χρονική στιγμή δεν μπορεί να υπερβαίνει κατά ένα ορισμένο ποσοστό την αρχική τιμή και εξαρτάται από την εξέταση και από τον χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ των δύο μετρήσεων. Διαφορά που είναι μεγαλύτερη του επιτρεπόμενου αποδίδεται είτε σε μεγάλη επιδείνωση της υγείας του ασθενούς είτε στην ύπαρξη σφάλματος σε μία από τις δύο μετρήσεις.¹⁰ Οι μέθοδοι των διαφορών δέλτα χωρίζονται στις κατηγορίες delta check και rate check και για να εφαρμοστούν είναι απαραίτητη η γνώση των κατάλληλων ορίων αναφοράς. Η τιμή της διαφοράς delta μπορεί να είναι είτε θετική είτε αρνητική, χωρίς αυτό να έχει ιατρική σημασία και γι' αυτόν τον λόγο προτιμάται η χρήση των απόλυτων τιμών των διαφορών. Αρκετοί ερευνητές έχουν προτείνει παραλλαγές που σχετίζονται με τις διαφορές δέλτα,^{10,11} όπως (α) $\Delta_{check} = A_{t2} - A_{t1}$, (β) ποσοστό $\Delta_{check} = [A_{t2} - A_{t1}] \times 100 / A_{t1}$, (γ) rate check = $\Delta_{check} / (t2 - t1)$ και

(δ) ποσοστό rate check = ποσοστό $\Delta_{check} / (t2 - t1)$. Όπου $t1$ = χρόνος 1, $t2$ = χρόνος 2, A_{t1} = Αποτέλεσμα $t1$, A_{t2} = Αποτέλεσμα $t2$ και Δ_{check} = δέλτα check.

Εφόσον εντοπιστούν στον ίδιο ασθενή πολλαπλές διαφορές δέλτα εκτός των φυσιολογικών ορίων, πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος ώστε να αποκλειστεί η ύπαρξη αναλυτικού σφάλματος. Αν δεν υπάρχει αναλυτικό σφάλμα διενεργείται έλεγχος για σφάλμα στο προ-αναλυτικό στάδιο. Επίσης, οι πληροφορίες που λαμβάνει το εργαστήριο από τον ιατρό του ασθενούς, ώστε να γνωρίζει τυχόν επιδείνωση της υγείας του ή επιπλοκές στην κατάστασή του, βοηθούν ιδιαίτερα στην αξιολόγηση μιας διαφοράς δέλτα. Αν η διαφορά των δύο αποτελεσμάτων δεν δικαιολογείται από τους παραπάνω λόγους, το εργαστήριο οφείλει να ζητήσει νέο δείγμα του ασθενούς και να εκτελέσει ξανά όλες τις μετρήσεις.¹² Με τη χρήση της μεθόδου διαφορών δέλτα πάντα υπάρχει ένα ποσοστό ψευδών αποτελεσμάτων. Όταν η διαφορά δέλτα υπερβαίνει τα επιλεγμένα όρια αναφοράς, ενώ στην πραγματικότητα η τιμή του δείγματος του ασθενούς είναι ορθή, πρόκειται για ψευδώς θετικό αποτέλεσμα. Ένα τέτοιο φαινόμενο θα μπορούσε να περιοριστεί με χρήση ευρύτερων ορίων αναφοράς. Ωστόσο, τα πολύ μεγάλα όρια οδηγούν σε ψευδώς αρνητικές τιμές, δηλαδή παρατηρείται το φαινόμενο κατά το οποίο οι διαφορές δέλτα δεν υπερβαίνουν τα όρια ελέγχου ενώ υπάρχει σφάλμα στη μέτρηση, γεγονός που αντιτίθεται στη φιλοσοφία διαρκούς βελτίωσης της ποιότητας. Συνεπώς, η ορθή επιλογή των ορίων αναφοράς και η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ ψευδώς αρνητικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων έχουν μεγάλη σημασία.¹³ Τα όρια αναφοράς του delta check μπορούν να υπολογιστούν με τρεις τρόπους.

2.1.1. Υπολογισμός με βάση τη βιολογική διακύμανση. Είναι η παλαιότερη μέθοδος για τον υπολογισμό των ορίων αναφοράς των διαφορών δέλτα και βασίζεται στη βιολογική διακύμανση των διαφόρων μεταβολιτών.¹⁴ Ο υπολογισμός της διακύμανσης της αναλυτικής μεθόδου πραγματοποιείται στο εργαστήριο, χρησιμοποιώντας τις συνεχόμενες ημερήσιες τιμές των δειγμάτων ελέγχου του εσωτερικού ελέγχου ποιότητας. Η ενδο-ατομική μεταβλητότητα, δηλαδή η διακύμανση των συγκεντρώσεων των περισσότερων βιολογικών παραμέτρων αναφορικά με μια ομοιοστατική τιμή η οποία είναι διαφορετική από άτομο σε άτομο, είναι πολύ δύσκολο να υπολογιστεί στο εργαστήριο και για τον λόγο αυτόν γίνεται χρήση πινάκων βιολογικών διακυμάνσεων που δημοσιεύονται ανά τακτά χρονικά διαστήματα στον επιστημονικό τύπο από ομάδες ερευνητών.⁹ Δεδομένου ότι το εύρος της συνολικής μεταβλητότητας είναι συνήθως ιδιαίτερα στενό, πολλές τιμές διαφορών δέλτα είναι δυνατόν να είναι εκτός ορίων

ελέγχου χωρίς να υπάρχει όμως ουσιαστική μεταβολή στις τιμές του ασθενούς. Η στενότητα των ορίων του εύρους μεταβλητότητας οφείλεται στο γεγονός ότι στον τύπο υπολογισμού του δεν έχει συμπεριληφθεί η μεταβλητότητα που οφείλεται σε προ-αναλυτικά αίτια και η οποία είναι πολύ μικρή, συνήθως <5%, και εξαιρετικά δύσκολο να υπολογιστεί.

2.1.2. Υπολογισμός με στατιστική μέθοδο. Η σχετική μέθοδος παρουσιάστηκε για πρώτη φορά το 1977 και ακολούθησαν αρκετές ακόμη αναφορές¹⁵⁻¹⁷ από ερευνητές, ενώ σήμερα θεωρείται ως η πλέον κατάλληλη. Με τη στατιστική μέθοδο υπολογίζονται εκατοντάδες διαφορές δέλτα ξεχωριστά για κάθε παράμετρο, και στη συνέχεια υπολογίζονται το 5ο και το 95ο εκατοστημόριο, στα οποία παρατηρούνται οι διαφορές δέλτα που αντιστοιχούν στο 5% των ακραίων χαμηλών τιμών και στο 5% των ακραίων υψηλών τιμών, αντίστοιχα. Με τον τρόπο αυτόν εξαλείφονται οι ακραίες χαμηλές και υψηλές τιμές. Η στατιστική μέθοδος θεωρεί ως ύποπτες για ύπαρξη σφάλματος τις διαφορές δέλτα των οποίων οι τιμές βρίσκονται κάτω από το 5ο εκατοστημόριο ή πάνω από το 95ο εκατοστημόριο. Οι διαφορές δέλτα που βρίσκονται μεταξύ των εκατοστημορίων 5ου και 95ου θεωρούνται αποδεκτές και δεν απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση.¹³ Στην περίπτωση όπου η κατανομή των delta check και rate check προσεγγίζει την κανονική κατανομή, τότε ως όριο ελέγχου μπορεί να χρησιμοποιηθεί το εύρος $x \pm 3s$, όπου x είναι η μέση τιμή και s η τυπική απόκλιση. Εάν όμως η κατανομή δεν είναι κανονική, τότε ως όρια ελέγχου χρησιμοποιούνται αποκλειστικά το 5ο και το 95ο εκατοστημόριο. Τα στατιστικά όρια ελέγχου που υπολογίζονται μέσα στο εργαστήριο είναι περισσότερο αξιόπιστα από τα όρια τα οποία υπολογίζονται θεωρητικά (με βάση τη βιολογική και την αναλυτική διακύμανση της εξέτασης). Τα στατιστικά όρια είναι διαφορετικά για κάθε εξέταση και εξαρτώνται από τον αναλυτή, τη μέθοδο ανάλυσης, καθώς και το προφίλ των ασθενών (όπως συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες ασθενών, αιμοκαθαιρόμενοι, μεταγγιζόμενοι, ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς).^{9,13,14}

2.1.3. Υπολογισμός με βάση την αναλυτική διακύμανση των εξετάσεων. Ο υπολογισμός των ορίων ελέγχου για τις διαφορές δέλτα βασίζεται στην περίπτωση αυτή στην αναλυτική διακύμανση, η οποία υπολογίζεται από τη διαδικασία ελέγχου με ειδικά υλικά στην καθημερινή ρουτίνα του εργαστηρίου στους βιοχημικούς αναλυτές. Χρειάζεται να γνωρίζουμε την τυπική απόκλιση των δειγμάτων ελέγχου μέσα στην ημέρα, καθώς και την τυπική απόκλιση από ημέρα σε ημέρα. Ο συγκεκριμένος τρόπος υπολογισμού οδηγεί σε υπολογισμό ιδιαίτερα στενών ορίων ελέγχου και κατά συνέπεια σε αρκετές λανθασμένες απορρίψεις.^{13,14} Επειδή τα υλικά ελέγχου έχουν δύο επίπεδα (φυσιολογικό

και παθολογικό), μπορούν να υπολογιστούν δύο επίπεδα ορίων ελέγχου διαφορών δέλτα. Αυτό είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε περιπτώσεις όπου η μείωση και η αύξηση της τιμής μιας εργαστηριακής παραμέτρου έχει διαφορετική κλινική σημασία.^{13,14}

Η χρονική διαφορά των αποτελεσμάτων ενός ασθενούς βάσει των οποίων υπολογίζεται η διαφορά δέλτα είναι μια συνιστώσα που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά το εύρος της διαφοράς. Είναι δυνατόν να υπολογιστούν όρια αναφοράς με βάση τις βιολογικές διακυμάνσεις για χρονικό διάστημα αυστηρά καθορισμένο στις 3 ημέρες,¹⁸ με τα εκατοστημόρια πολυάριθμων διαφορών δέλτα με διαφορά μίας ή δύο ημερών από την τρέχουσα ημέρα,¹⁵ αλλά και με εφαρμογή των rate checks ώστε να μην υπάρχει περιορισμός σε αυστηρά χρονικά περιθώρια κατά την εφαρμογή των διαφορών δέλτα.¹¹ Οι εν λόγω διαφορές δέλτα ονομάζονται rate checks. Ωστόσο, δεν μπορούν να εφαρμοστούν παντού και γι' αυτόν τον λόγο προτείνεται η εφαρμογή των delta check και rate check στις βιοχημικές εξετάσεις ανάλογα με τη φύση της εξέτασης, ενσωματώνοντας έτσι στη σχετική επιλογή τη διαφορετική ιατρική σημασία που αποδίδεται στη μεταβολή των διαφόρων βιοχημικών παραμέτρων σε σχέση με τον χρόνο.¹⁷

Όταν εφαρμόστηκε η μέθοδος των διαφορών δέλτα στη δεκαετία του 1980 για πρώτη φορά, το ποσοστό των ψευδώς θετικών διαφορών δέλτα ήταν πολύ υψηλό, περίπου της τάξης του 20%, κυρίως λόγω της χειρόγραφης σήμανσης των δειγμάτων και της έλλειψης μηχανοργάνωσης στα εργαστήρια. Σήμερα, τα σφάλματα του συγκεκριμένου τύπου έχουν περιοριστεί κατά πολύ, λόγω της χρήσης του γραμμωτού κώδικα (bar code) και της εκτεταμένης χρήσης των πληροφοριακών συστημάτων. Τα πληροφοριακά συστήματα επιτρέπουν τη σύγκριση των πρόσφατων αποτελεσμάτων με προηγούμενα αποτελέσματα, που προέρχονται από τον ίδιο ασθενή, έχοντας προεπιλεγμένες και ενσωματωμένες τιμές για κάθε παράμετρο.^{10,13} Για την ορθή χρήση της μεθόδου των διαφορών δέλτα θεωρούνται σημαντικά το αν θα επιλεγθεί έκφραση τιμής ή ποσοστού,^{13,19} η βιοχημική παράμετρος που ελέγχεται σε συνδυασμό με το ιστορικό του ασθενούς,^{14,19-21} τυχόν ομάδες ασθενών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά,^{13,14} καθώς και η αξιοπιστία του αναλυτή και η ύπαρξη τιμών εντός των ορίων ελέγχου του.^{13,14,22}

Με τη συνεχή εξέλιξη των πληροφοριακών συστημάτων των εργαστηρίων (laboratory information systems, LIS), οι πολύπλοκοι και χρονοβόροι υπολογισμοί πραγματοποιούνται ταχύτερα και παρουσιάζονται μαζί με τα αποτελέσματα του ασθενούς με χρωματική σήμανση ώστε να καθίστανται αμέσως αντιληπτές οι παρεκκλίσεις και να ακολουθείται η προβλεπόμενη διαδικασία. Σε συνδυασμό με ηλεκτρονικό

φάκελο ασθενούς είναι πλέον εφικτή η χρήση περαιτέρω πληροφοριών που βοηθούν στην κλινική εκτίμηση των αποτελεσμάτων (ηλικία, φύλο, νοσήματα, φαρμακευτική αγωγή κ.λπ.).^{13,14,20}

2.2. Κρίσιμες τιμές

Οι κρίσιμες τιμές ή τιμές πανικού (critical values, alert values, panic values) είναι αποτελέσματα εργαστηριακών μετρήσεων που είτε υποδηλώνουν πολύ σοβαρή και ραγδαία επιδείνωση του ασθενούς, είτε είναι ασύμβατα με τη ζωή.²³ Η άμεση γνωστοποίησή τους στον ιατρό έχει πολύ μεγάλη σημασία και γίνεται από το βιοχημικό εργαστήριο ακόμη και τηλεφωνικά, αμέσως μετά τη μέτρηση.^{23,24} Εκτός όμως από την ιατρική τους χρησιμότητα οι τιμές αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν στον έλεγχο ποιότητας του εργαστηρίου, επειδή μια τέτοια ακραία τιμή ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα σφάλματος και όχι επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς. Η διαδικασία που ακολουθείται από το εργαστήριο σε περίπτωση μιας τέτοιας τιμής είναι αρχικά η επανάληψη της μέτρησης, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι το αποτέλεσμα δεν οφείλεται σε στιγμιαία αστοχία του αναλυτή, όπως για παράδειγμα σε αναρρόφηση αέρα. Στη συνέχεια, και εφόσον το αποτέλεσμα είναι το ίδιο, πραγματοποιείται έλεγχος για την ποιότητα του δείγματος. Για παράδειγμα, μια πολύ αυξημένη τιμή γλυκόζης ορού μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η αιμοληψία έγινε σε ασθενή στον οποίο χορηγείται ορός, ή μια πολύ αυξημένη τιμή καλίου μπορεί να οφείλεται σε πλήρη αιμόλυση του δείγματος. Το επόμενο βήμα είναι η επανάληψη των μετρήσεων με νέο δείγμα του ασθενούς.^{6,23,24} Σχετικά με τη διαχείριση των κρίσιμων τιμών έχουν προταθεί δείκτες ποιότητας,^{25,26} όπως (α) ο λόγος των αποτελεσμάτων στα οποία έγινε επανάληψη και όπου οι δύο μετρήσεις πληρούσαν τα κριτήρια κρίσιμων τιμών προς το σύνολο των αποτελεσμάτων κρίσιμων τιμών στα οποία έγινε επανάληψη, (β) ο λόγος των αποτελεσμάτων στα οποία έγινε επανάληψη και όπου η δεύτερη μέτρηση δεν πληρούσε τα κριτήρια κρίσιμων τιμών προς το σύνολο των αποτελεσμάτων κρίσιμων τιμών στα οποία έγινε επανάληψη, (γ) το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο επαναλήψεων της κρίσιμης τιμής και (δ) ο χρόνος επίδοσης του αποτελέσματος κρίσιμης τιμής στον ιατρό.

Η διενέργεια των επαναλήψεων των κρίσιμων τιμών έχει γίνει αντικείμενο μεγάλης συζήτησης και αντικρουόμενων απόψεων στη διεθνή βιβλιογραφία. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η επανάληψη, σε συγκεκριμένες τουλάχιστον αναλύσεις, δεν προσφέρει κάτι περισσότερο από τη μεμονωμένη μέτρηση, γιατί στις περισσότερες των περιπτώσεων που μελετήθηκαν το δεύτερο αποτέλεσμα είναι πάλι

κρίσιμη τιμή.^{25,26} Για παράδειγμα, το 99% των επαναλήψεων κρίσιμης τιμής για τη γλυκόζη, τους ηλεκτρολύτες και τα λευκά αιμοσφαίρια ήταν πάλι κρίσιμη τιμή. Το ίδιο ισχύει και για το 98% των επαναλήψεων κρίσιμης τιμής για τον αριθμό των αιμοπεταλίων.²⁵⁻²⁷ Σύμφωνα με σχετικές μελέτες, το 68% περίπου των κρίσιμων τιμών που παρατηρούνται στα εργαστήρια αντιστοιχεί σε βιοχημικές αναλύσεις ενώ το υπόλοιπο σε αιματολογικές.²⁵⁻²⁷

Η θέσπιση των κατάλληλων ορίων για τις κρίσιμες τιμές πραγματοποιείται από επιστημονικές ομάδες διεθνούς κύρους, όπως είναι η International Federation of Clinical Chemistry, η American Association for Clinical Chemistry, η Mayo Medical Laboratories και η Joint Commission: Accreditation, Health Care, Certification. Για κάθε μετρούμενη παράμετρο χρησιμοποιούνται πολλά κριτήρια, όπως ηλικία, φύλο, φυλή, υποκείμενα νοσήματα. Η εναρμόνιση των εν λόγω κριτηρίων είναι ένα πολύ σημαντικό ζήτημα και διεθνώς γίνεται εντατική εργασία προς αυτή την κατεύθυνση.^{23,28,29}

Μέχρι τώρα δεν υπάρχει ένα ενιαίο πλαίσιο για την επικοινωνία των κρίσιμων τιμών. Η συμβολή των πληροφοριακών συστημάτων είναι και σε αυτή την περίπτωση πολύ σημαντική. Οι κρίσιμες τιμές παρουσιάζονται στην οθόνη με τα αποτελέσματα του ασθενούς με χαρακτηριστική χρωματική σήμανση, ώστε να γίνονται αμέσως αντιληπτές και να ακολουθείται η προβλεπόμενη διαδικασία. Η τηλεφωνική ενημέρωση είναι μια ευρύτατα εφαρμοζόμενη πρακτική λόγω της ταχύτητας και της αμεσότητας που έχει. Ωστόσο, σύμφωνα με κάποιες μελέτες που έχουν εκπονηθεί από διάφορες επιστημονικές εταιρείες, δεν υπάρχει ούτε ενιαία πρακτική επικοινωνίας των τιμών πανικού, ούτε κάποια συγκεκριμένη διαδικασία ανατροφοδότησης από τον ιατρό, ούτε συγκεκριμένο χρονικό πλαίσιο για την επίδοση των αποτελεσμάτων. Διεθνώς γίνεται προσπάθεια δημιουργίας ενός τέτοιου πλαισίου, το οποίο θα βοηθήσει σημαντικά στην περαιτέρω βελτίωση των υπηρεσιών του εργαστηρίου.^{29,30} Ακόμη, γίνεται μεγάλη προσπάθεια για εφαρμογή της ενημέρωσης μέσω του πληροφοριακού συστήματος του νοσοκομείου, όπως με αυτόματη αποστολή fax ή με αποστολή on line μηνύματος.³⁰

2.3. Το χάσμα ανιόντων (anion gap)

Στο ανθρώπινο πλάσμα παρατηρείται απόλυτη ισορροπία ανιόντων και κατιόντων. Στα κατιόντα του πλάσματος περιλαμβάνονται το νάτριο, το κάλιο, το ασβέστιο και το μαγνήσιο, ενώ τα κυριότερα ανιόντα είναι τα χλωριούχα, τα διττανθρακικά και τα φωσφορικά.³¹ Το χάσμα ανιόντων (AG) ισούται με τη διαφορά της συγκέντρωσης Na^+ από το άθροισμα των συγκεντρώσεων χλωριούχων και διτταν-

θρακικών και δίνεται από τη σχέση $Anion\ Gap = AG = [Na^+] - [Cl^-] - [HCO_3^-]$. Μια επί πλέον σχέση που χρησιμοποιείται από τους νεφρολόγους, όταν οι μεταβολές του καλίου είναι σημαντικές, είναι η $AG = [Na^+] + [K^+] + [Cl^-] - [HCO_3^-]$. Επίσης, για συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις, κάποιοι ερευνητές έχουν προτείνει για τον υπολογισμό του τον λόγο $(AG - 12) / (24 - [HCO_3^-])$.^{32,33} Το εύρος αναφοράς του χάσματος ανιόντων είναι 8–18 mmol/L. Ως ακραίες τιμές θεωρούνται οι >24 mmol/L και οι <2 mmol/L και αντιστοιχούν είτε σε σημαντικά λάθη, είτε σε δραματική επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς.

Η αύξηση του χάσματος ανιόντων αποτελεί την πρώτη εκδήλωση μεταβολικής οξέωσης. Άλλα αίτια αύξησής του είναι η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και οι νεοπλασίες. Μικρή ψευδής αύξηση του χάσματος ανιόντων μπορεί να παρατηρηθεί σε απουσία οξέωσης από πολύ χαμηλό ασβέστιο, μαγνήσιο ή κάλιο. Οι συνηθέστερες αιτίες για μειωμένη τιμή χάσματος ανιόντων είναι η ηπατική κίρρωση, το νεφρωσικό σύνδρομο, ο συστηματικός ερυθματώδης λύκος, η δηλητηρίαση με βρωμίδιο, η χρήση λιθίου ως φαρμακευτική αγωγή και το πολλαπλό μυέλωμα.^{31,32}

Το χάσμα ανιόντων χρησιμοποιείται για τον έλεγχο ποιότητας της μέτρησης των ηλεκτρολυτών, είτε αυτή διενεργείται σε βιοχημικούς αναλυτές, είτε σε μεμονωμένες συσκευές μέτρησης. Η μέθοδος ωστόσο έχει περιορισμένη χρήση. Για παράδειγμα, σε σύνολο 67.000 υπολογισμών χάσματος ανιόντων που έγιναν σε νοσοκομειακή μελέτη³² παρατηρήθηκε χαμηλή τιμή στο 1%, ενώ το 90% των εν λόγω περιπτώσεων οφειλόταν σε σφάλμα κατά την εργαστηριακή μέτρηση.

Η τιμή του χάσματος ανιόντων επηρεάζεται σημαντικά από τα επίπεδα της λευκωματίνης στον ορό και στην περίπτωση αυτή εφαρμόζεται η διόρθωση κατά Figge.³³ Ο υπολογισμός του χάσματος ανιόντων αφορά και στα ούρα και γίνεται από τη σχέση $Urine\ Anion\ Gap = UAG = [Na^+] + [K^+] + [Cl^-]$.

2.4. Συσχετίσεις εργαστηριακών παραμέτρων

Κατά την καθημερινή ρουτίνα στα βιοχημικά εργαστήρια υπάρχουν πρακτικοί κανόνες που βοηθούν στη διενέργεια επαναλήψεων και στον εντοπισμό σφαλμάτων κατά τις μετρήσεις. Αυτοί βασίζονται κυρίως στις συσχετίσεις εργαστηριακών παραμέτρων που είτε μεταβάλλονται ταυτόχρονα, είτε η μια αποτελεί ποσοστό μιας άλλης. Ζεύγη παραμέτρων που βοηθούν στην κλινική εκτίμηση αποτελούν η TSH με την T_4 , η PTH με το ασβέστιο, οι τρανσαμινάσες οι οποίες κατά κανόνα μεταβάλλονται παράλληλα, η ουρία με την

κρεατινίνη και ο σίδηρος με τη φερριτίνη. Επί πλέον, η τιμή της λευκωματίνης είναι πάντα μικρότερη από την τιμή των ολικών πρωτεϊνών ορού και της άμεσης χολερυθρίνης από την ολική χολερυθρίνη ορού. Συνήθης πρακτική είναι και η σύγκριση των αποτελεσμάτων του ίδιου ασθενούς που έχουν διενεργηθεί είτε με δύο διαφορετικές μεθόδους είτε με διαφορετικούς αναλυτές, η επανάληψη μετρήσεων που έχουν πραγματοποιηθεί την ίδια ημέρα και η επανάληψη μετρήσεων σε δείγματα προηγούμενων ημερών.^{34,35}

3. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΠΟΛΛΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

3.1. Ημερήσια φυσιολογική μέση τιμή

Η μέθοδος της ημερήσιας φυσιολογικής μέσης τιμής (HMET) ή average of normals (AON) χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1965.³⁶ Ανιχνεύει συστηματικά σφάλματα αξιοποιώντας πολυάριθμα αποτελέσματα ασθενών και εφαρμόζεται για κάθε παράμετρο ξεχωριστά, ενώ μπορεί να εφαρμοστεί ανεξάρτητα από τις τιμές τυχόν δειγμάτων ελέγχου. Βασίζεται στην αρχή ότι η μέση τιμή όλων των φυσιολογικών αποτελεσμάτων μιας εξέτασης θα πρέπει να παραμένει από ημέρα σε ημέρα σταθερή ή να κυμαίνεται μέσα σε συγκεκριμένα όρια.^{36,37} Η σωστή εφαρμογή της ημερήσιας μέσης τιμής προϋποθέτει την ορθή επιλογή (α) των ορίων ελέγχου, (β) των αποτελεσμάτων που θεωρούνται φυσιολογικά και (γ) του πλήθους των φυσιολογικών αποτελεσμάτων τα οποία απαιτούνται για να είναι το διάγραμμα ελέγχου αξιόπιστο.

Για τη μέθοδο HMET έχουν προταθεί πολλές τεχνικές εφαρμογής, περιλαμβανομένων (α) της χρήσης διεθνώς αποδεκτών ορίων μέσης τιμής και τυπικής απόκλισης για κάθε βιοχημική παράμετρο, αλλά και προσδιορισμό ορίων από το εκάστοτε εργαστήριο, (β) της χρήσης στατιστικών μεθόδων για τον υπολογισμό του τυπικού σφάλματος, (γ) του τακτικού/καθημερινού υπολογισμού της AON, (δ) της εφαρμογής της μεθόδου σε σχετικά μεγάλο αριθμό αποτελεσμάτων,^{36–38} (ε) του υπολογισμού μόνο με τη βοήθεια φυσιολογικών τιμών εξωτερικών ασθενών με σταθερή κλινική κατάσταση,^{37–39} (στ) της χρήσης κριτηρίων επιλογής φυσιολογικών τιμών, όπως η ηλικία και το φύλο^{39,40} και (ζ) της χρήσης μετρήσεων της ίδιας αναλυτικής σειράς, ίδιας καμπύλης βαθμονόμησης, παρτίδας αντιδραστηρίων και αναλυτικών συνθηκών.^{37–39}

Δεδομένου ότι ο ελάχιστος αριθμός των φυσιολογικών αποτελεσμάτων που απαιτούνται κάθε ημέρα προκειμένου το διάγραμμα ελέγχου να είναι αξιόπιστο για αρκετές παραμέτρους είναι πολύ μεγάλος (για την ουρία $n=450$, για τα τριγλυκερίδια $n=600$) και επομένως απαγορευτικός

για τα περισσότερα εργαστήρια, προτείνεται σε αυτές τις περιπτώσεις ως εναλλακτική λύση η εφαρμογή μεθόδου κινούμενου μέσου όρου. Ωστόσο, σε αρκετές βιοχημικές αναλύσεις και η εν λόγω εφαρμογή περιορίζεται λόγω της συχνής αλλαγής των αντιδραστηρίων και της μεταβολής ευαισθησίας των αναλυτικών μεθόδων που οφείλονται σε διάφορους παράγοντες, όπως το pH και η θερμοκρασία, οι οποίοι προκαλούν μεγάλη διακύμανση των τιμών.

3.2. Αλγόριθμος του Bull

Ο αλγόριθμος του Bull είναι μια μέθοδος ελέγχου ποιότητας, που χρησιμοποιείται αποκλειστικά στους αιματολογικούς αναλυτές, λόγω της τεχνολογίας κατασκευής τους και της μικρής βιολογικής διακύμανσης των παραμέτρων που προσδιορίζουν.^{41,42} Βασίζεται στη χρήση αποτελεσμάτων ασθενών, τα οποία ομαδοποιούνται ανά 20, και στον υπολογισμό μέσων τιμών. Οι μέσες τιμές σε έναν σωστά ρυθμισμένο αιματολογικό αναλυτή παραμένουν σταθερές ακόμη και όταν μεταξύ των μετρήσεων παρεμβάλλονται παθολογικά αποτελέσματα. Ο αλγόριθμος υπολογίζει κάθε φορά τη μέση τιμή μιας ομάδας 20 αποτελεσμάτων, περιλαμβάνοντας όμως κάθε φορά και τη μέση τιμή της προηγούμενης ομάδας, δημιουργώντας έτσι μια σειρά από κινούμενους μέσους. Η διαδικασία είναι γνωστή ως στατιστική εξομάλυνση και έχει ως αποτέλεσμα την απαλοιφή από τη μέση τιμή των ακραίων τιμών.⁴¹⁻⁴³ Με αυτόν τον τρόπο παράγεται μια αξιόπιστη μέση τιμή, η οποία είναι απαλλαγμένη από την επίδραση των τιμών που παρατηρούνται σε ειδικούς ασθενείς, όπως είναι οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, οι ογκολογικοί ασθενείς και οι ασθενείς με αναιμίες. Οι κινούμενοι μέσοι τοποθετούνται σε διαγράμματα ελέγχου, στα οποία η κεντρική γραμμή αντιστοιχεί στην τιμή-στόχο –που είναι η μέση τιμή των διαδοχικών μέσων τιμών– και δύο γραμμές πάνω και κάτω από αυτή, οι οποίες αντιστοιχούν στο ανώτερο και στο κατώτερο όριο ελέγχου. Τα όρια ελέγχου του αλγόριθμου του Bull ισούνται με $\pm 3\%$, επειδή η μεταβλητότητα των μέσων τιμών στους ερυθροκυτταρικούς δείκτες (MCV, MCH, MCHC) είναι της τάξης του 1%.⁴¹⁻⁴³

Η αποτελεσματική εφαρμογή του αλγόριθμου στους αιματολογικούς αναλυτές προϋποθέτει κατάλληλο λογισμικό και βασίζεται στη στατιστική εξομάλυνση, στη βιολογική σταθερότητα των ερυθροκυτταρικών δεικτών και στην αναλυτική σταθερότητα του ερυθροκυτταρικού δείκτη MCHC. Η χρήση του εν λόγω δείκτη επιτρέπει τον εντοπισμό συστηματικών σφαλμάτων τύπου μετατοπίσεων ή εκτροπών, αλλά δεν ανιχνεύει τυχαία σφάλματα. Σημαντικό πλεονέκτημά του είναι το γεγονός ότι δεν υφίσταται ο περιορισμός της συχνής αλλαγής παρτίδων,

όπως συμβαίνει με τα δείγματα ελέγχου και ότι οι τιμές προέρχονται από πραγματικά δείγματα ολικού αίματος και όχι από δείγματα ελέγχου του εμπορίου τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία.⁴¹⁻⁴³ Παραλλαγή του αλγόριθμου με χρήση της μέσης τιμής όλων των προηγούμενων ασθενών ανιχνεύει καλύτερα τα συστηματικά σφάλματα του τύπου της εκτροπής –όταν οι μέσες τιμές των ασθενών αυξάνονται ή μειώνονται σταδιακά– και επί πλέον χωρίς να απαιτείται πρώτα η συσώρευση αποτελεσμάτων.⁴⁴

3.3. Ημερήσια μέση τιμή του χάσματος ανιόντων

Είναι μια δευτερεύουσα στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό μικρών συστηματικών σφαλμάτων σε αναλυτές μέτρησης ηλεκτρολυτών⁴⁵ και βασίζεται στο γεγονός ότι η μέση τιμή οκτώ συνεχόμενων χασμάτων ανιόντων μπορεί να εφαρμοστεί για την ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων. Ως όρια ελέγχου για τη μέθοδο χρησιμοποιούνται τα $7,5 \text{ mmol/L} < \text{AG} < 13,5 \text{ mmol/L}$, ενώ τιμές $< 2 \text{ mmol/L}$ ή $> 20 \text{ mmol/L}$ θεωρούνται ακραίες και δεν περιλαμβάνονται στον υπολογισμό του μέσου όρου. Η μέση τιμή του χάσματος ανιόντων πρέπει να χρησιμοποιείται παράλληλα με τα υλικά ελέγχου του αναλυτή και τα διαγράμματα ελέγχου.⁴⁶

4. ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΥ ΒΑΣΙΖΟΝΤΑΙ ΣΤΑ ΟΡΙΑ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗΣ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΣΕ ΙΑΤΡΙΚΟ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

4.1. Ημερήσια μέση τιμή των διαφορών δέλτα

Αποτελεί ένα πολύ πρόσφατο εργαλείο ποιότητας, το οποίο συνδυάζει την AON με τις διαφορές δέλτα και χρησιμοποιείται για τον έλεγχο ποιότητας στις εργαστηριακές παραμέτρους όπου η δι-ατομική μεταβλητότητα είναι πολύ μεγάλη σε σχέση με την ενδο-ατομική μεταβλητότητα, καθώς και σε περιπτώσεις όπου παρατηρείται υψηλό ποσοστό επαναλήψεων των μετρήσεων των ασθενών. Για τον εντοπισμό του συστηματικού σφάλματος απαιτείται μικρός αριθμός μετρήσεων, συνήθως 5–20.⁴⁷

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο σημαντικότερος ρόλος του κλινικού εργαστηρίου είναι η απόδοση αποτελεσμάτων ιατρικών εξετάσεων με ταχύτητα και υψηλή αξιοπιστία για να υποστηρίξει την έγκαιρη και σωστή λήψη ιατρικών αποφάσεων.^{1,2,4,48,49} Οι επιπτώσεις των κακής ποιότητας εργαστηριακών αποτελεσμάτων αφορούν σε διάφορα ενδιαφερόμενα μέρη (ασθενείς, κοινωνικές ομάδες, εργαζόμενοι στον κλάδο

της υγείας, φορείς πολιτικής υγείας) και χωρίζονται σε κλινικές επιπτώσεις (νοσηρότητα, θνητότητα, ποσοστό επιπλοκών, ποιότητα ζωής, βαθμό ικανοποίησης από την υπηρεσία υγείας), σε λειτουργικές (χρόνοι αναμονής, χρόνοι νοσηλείας, ποσοστό επανεξετάσεων) και οικονομικές (περιλαμβάνουν τόσο το κόστος της εργαστηριακής εξέτασης, όσο και κόστη που αφορούν σε εξοικονόμηση πόρων από έγκαιρη διάγνωση ή μείωση του χρόνου νοσηλείας).⁵⁰⁻⁵² Τα τελευταία έτη, στον χώρο των κλινικών εργαστηρίων συμβαίνουν σημαντικές εξελίξεις. Χρησιμοποιούνται όλο και πιο σύγχρονοι αυτοματοποιημένοι αναλυτές, ενοποιούνται ποικίλες αναλυτικές διαδικασίες και εξελίσσονται τα πληροφοριακά συστήματα. Ταυτόχρονα, παρατηρείται αυξανόμενη ανάγκη τεκμηρίωσης και αμοιβαίας αναγνώρισης των αποτελεσμάτων των μετρήσεων και των δοκιμασιών, που σχετίζονται με την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών. Η ποιότητα των αποτελεσμάτων επιβεβαιώνεται αποκλειστικά και μόνο με σχεδιασμό, εφαρμογή και τήρηση του κατάλληλου συστήματος διαχείρισης ποιότητας στο εργαστήριο, δεδομένου ότι η ποιότητα σχεδιάζεται, δεν είναι ποτέ τυχαία και συνεχώς εξελίσσεται.^{48,50} Η διασφάλιση ποιότητας σύμφωνα με τα σχετικά πρότυπα, όπως το ISO 15189, είναι ιδιαίτερα απαιτητική αναφορικά με την ορθότητα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων, είτε αυτά παράγονται με τη βοήθεια αναλυτών όπως συμβαίνει στα βιοχημικά εργαστήρια είτε από εξειδικευμένους ιατρούς, όπως συμβαίνει, για παράδειγμα, στα κυτταρολογικά και στα παθολογοανατομικά εργαστήρια. Η συμμόρφωση με τις απαιτήσεις του προτύπου απαιτεί κατανάλωση πόρων του εργαστηρίου που περιλαμβάνουν χρόνο του προσωπικού, χρόνο των συσκευών/αναλυτών, κατανάλωση αναλωσίμων υλικών και χρήματα για την περίπτωση κατά την οποία υπάρχει εμπλοκή εξωτερικού φορέα. Με τη βοήθεια των τεχνικών που εκμεταλλεύονται τα αποτελέσματα εξετάσεων ασθενών της καθημερινής ρουτίνας είναι εφικτή πλέον η ύπαρξη σημαντικής εξοικονόμησης των πόρων του εργαστηρίου και επί πλέον προσφέρεται η δυνατότητα ελέγχου ποιότητας τόσο σε καθημερινή βάση όσο και για τους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται τακτικά σε εξετάσεις σε εξατομικευμένο πλέον επίπεδο.

Στο παρόν άρθρο παρουσιάστηκαν αναλυτικά οι μέθοδοι ελέγχου ποιότητας που βασίζονται στη χρήση των αποτελεσμάτων των ασθενών και οι οποίες συνεπικουρούν τον εσωτερικό και τον εξωτερικό έλεγχο ποιότητας του εργαστηρίου, με στόχο τη συνεχή βελτίωση και την καλύτερη εξυπηρέτηση των χρηστών των υπηρεσιών του. Σε πολλές από τις εν λόγω μεθόδους σημαντικό ρόλο διαδραματίζει

η βιολογική διακύμανση, όπου υπάρχουν ακόμη αρκετά θέματα προς διερεύνηση. Το σημαντικότερο είναι ότι οι σχετικές μελέτες για τον υπολογισμό της δεν έχουν διεξαχθεί με ένα κοινό και διεθνώς αποδεκτό πρωτόκολλο όσον αφορά στην επιλογή των ασθενών, στη συλλογή των δειγμάτων, στη συντήρηση και στη φύλαξή τους. Τα αποτελέσματα παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια και δεν έχουν συλληχθεί με προτυποποιημένη μεθοδολογία που να περιλαμβάνει ερωτηματολόγια για την κατάσταση της υγείας των συμμετεχόντων και κριτήρια αποκλεισμού ή ένταξης.^{53,54} Η ενδο-ατομική διακύμανση είναι εξαιρετικά δύσκολο να υπολογιστεί μέσα στο εργαστήριο και για τον λόγο αυτόν γίνεται χρήση πινάκων που βασίζονται σε σχετικές βάσεις δεδομένων και δημοσιεύονται σε τακτά χρονικά διαστήματα στον επιστημονικό τύπο από ομάδες ερευνητών. Οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενοι πίνακες είναι αυτοί που υπολογίστηκαν από την Επιτροπή Ποιότητας των Αναλύσεων της Ισπανικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας από ομάδες διακεκριμένων ερευνητών.^{55,56}

Τα κυριότερα πλεονεκτήματα από τη χρήση των βάσεων δεδομένων για τη βιολογική διακύμανση είναι ότι ισχύουν ομοιόμορφα κριτήρια για τις ερευνητικές εργασίες και ότι η επικαιροποίηση των βάσεων γίνεται κάθε δύο έτη, από το 1999 μέχρι και σήμερα. Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν δεδομένα βιολογικής διακύμανσης για κάποιες παραμέτρους, ενώ για αρκετές τα δεδομένα είναι περιορισμένα (για 129 παραμέτρους υπάρχουν από 2–9 δημοσιεύσεις και για 202 παραμέτρους από μία δημοσίευση). Μεταξύ διαφόρων δημοσιεύσεων που αφορούν στην ίδια παράμετρο παρατηρείται πολλές φορές πολύ μεγάλη διαφοροποίηση. Για παράδειγμα, για τα τριγλυκερίδια έχουν καταγραφεί διαφορές από 2,1–39%.⁵⁵⁻⁵⁷ Επί πλέον, δεν υπάρχουν διαστήματα εμπιστοσύνης για τις εκτιμήσεις της βιολογικής διακύμανσης.⁵³ Προς την κατεύθυνση της εναρμόνισης και της συγκρισιμότητας των δεδομένων σχετικά με τη βιολογική διακύμανση εργάζεται η επιτροπή BVWG (Biological Variation Working Group) της European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.⁵⁵⁻⁵⁷

Ως γενικό συμπέρασμα μπορεί να ληφθεί ότι με όλες αυτές τις εφαρμογές διαπιστώνεται πως το εργαστήριο έχει στη διάθεσή του πάρα πολλά αξιόπιστα εργαλεία που του επιτρέπουν να διασφαλίζει την ποιότητα των αποτελεσμάτων του. Η χρήση των κατάλληλων για κάθε περίπτωση εργαλείων και ο σχεδιασμός του προγράμματος ελέγχου ποιότητας του εργαστηρίου εντάσσονται σε έναν ευρύ κύκλο ποιότητας Plan-Do-Check-Act,⁵⁸ με στόχο τη συνεχή βελτίωση.

ABSTRACT

Use of the results of patients' laboratory tests for internal quality control of biochemical laboratories

M. STAMOULI,¹ A. POULIAKIS,² A. MOURTZIKOU,² P. KARKALOUSOS³¹Laboratory of Biochemistry-Biopathology, Naval Hospital of Athens, Athens, ²Department of Cytopathology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Attikon" University General Hospital, Haidari, ³Department of Medical Laboratories, Technological Educational Institute of Athens, Athens, Greece*Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(2):252–261*

Internal and external quality controls are two important tools for quality monitoring and assurance in biochemical laboratories. These are mandatory procedures for all those laboratories meeting the criteria and accredited by ISO 15189 or ISO 17025. For each test carried out by the laboratory it is necessary to apply an appropriate quality control mechanism. In the case of external quality control, this process involves a second reference laboratory (or organization), which verifies the results of tests on samples sent to the laboratory on a regular basis. For internal quality control, prototype samples are required, the analysis of which must give values within certain limits. The external quality control is usually performed once yearly, but internal quality control is a process that must be performed daily and, in many cases, each time a batch of samples is analyzed which results in increased workload and financial burden. The use of prototype samples can detect errors occurring during the analytical phase, but not errors in the pre-analytical and post-analytical phases. Here we investigate alternative internal quality control methods based on patients' routine test results, which do not require the use of special calibrated samples. These methods make possible internal quality control during the laboratory routine, taking into account the pre- and post-analytical phases, without any extra work load and at reduced cost.

Key words: Biochemical laboratory, Examination results, Quality control

Βιβλιογραφία

1. POULIAKIS A, MARGARI N, SPATHIS A, KOTTARIDI C, STAMOULI M, MOURTZIKOU A ET AL. ISO 15189:2012 technical requirements for cytopathology laboratory information systems. *IJRQEH* 2014, 3:58–80
2. POULIAKIS A, ATHANASIADI E, KARAKITSOU E, ARCHONDAKIS S, MOURTZIKOU A, STAMOULI M ET AL. ISO 15189:2012 management requirements for cytopathology laboratory information systems. *IJRQEH* 2014, 3:37–57
3. ΜΟΥΡΤΖΙΚΟΥ Α, ΣΤΑΜΟΥΛΗ Μ, ΠΟΥΛΙΑΚΗΣ Α. ISO 9001:2000, η οδηγία CEN/TS 15224:2005 στις υπηρεσίες υγείας και η συμβολή των επαγγελματιών υγείας και της συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης στην εφαρμογή της. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2015, 32:230–235
4. ΠΑΠΑΚΩΣΤΙΔΗ Α, ΤΣΟΥΚΑΛΑΣ Ν. Η ποιότητα στις υπηρεσίες υγείας και η αξιολόγησή της. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2012, 29:480–488
5. VALENSTEIN P, MEIER F. Outpatient order accuracy. A College of American Pathologists Q-Probes study of requisition order entry accuracy in 660 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1999, 123:1145–1150
6. ABDOLLAHI A, SAFFAR H, SAFFAR H. Types and frequency of errors during different phases of testing at a clinical medical laboratory of a teaching hospital in Tehran, Iran. *N Am J Med Sci* 2014, 6:224–228
7. KRISTENSEN GB, AAKRE KM, KRISTOFFERSEN AH, SANDBERG S. How to conduct external quality assessment schemes for the pre-analytical phase? *Biochem Med (Zagreb)* 2014, 24:114–122
8. STRASESKI JA, STRATHMANN FG. Patient data algorithms. *Clin Lab Med* 2013, 33:147–160
9. KALRA J, ADAMS SJ. Medical error and patient safety: Fostering a patient safety culture. *Austin J Clin Pathol* 2016, 3:1041–1043
10. KARKALOUSOS P, EVANGELOPOULOS A. Quality control in clinical laboratories. In: Ivanov O (ed) *Quality control in clinical laboratories in applications and experiences of quality control*. Rijeka, Croatia, InTech, 2016:1–31
11. LACHER DA, CONNELLY DP. Rate and delta checks compared for selected chemistry tests. *Clin Chem* 1988, 34:1966–1970
12. MILLER I. Development and evaluation of a logical delta check for identifying erroneous blood count results in a tertiary care hospital. *Arch Pathol Lab Med* 2015, 139:1042–1047
13. D'ISA G, RUBINSTEIN M. Interpretando los resultados del laboratorio: Valor de referencia de cambio y delta check – Interpretation of laboratory results: Reference change value and delta check. *Med Infant* 2012, 1:8–13
14. PARK SH, KIM SY, LEE W, CHUN S, MIN WK. New decision criteria for selecting delta check methods based on the ratio of the delta difference to the width of the reference range can be generally applicable for each clinical chemistry test item. *Ann Lab Med* 2012, 32:345–354
15. WHEELER LA, SHEINER LB. A clinical evaluation of various delta check methods. *Clin Chem* 1981, 27:5–9

16. CEMBROWSKI G, CAREY R. *Laboratory quality management*. American Society of Clinical Pathologists, Chicago, 1989:138–146
17. KIM JW, KIM JQ, KIM SI. Differential application of rate and delta check on selected clinical chemistry tests. *J Korean Med Sci* 1990, 5:189–195
18. LADENSON JH. Patients as their own controls: Use of the computer to identify “laboratory error”. *Clin Chem* 1975, 21:1648–1653
19. OVENS K, NAUGLER C. How useful are delta checks in the 21 century? A stochastic-dynamic model of specimen mix-up and detection. *J Pathol Inform* 2012, 3:5
20. ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ Π. Μέθοδοι εντοπισμού μη αναλυτικών σφαλμάτων στο εργαστήριο κλινικής χημείας. *Εφαρμοσμένη Κλινική Μικροβιολογία και Εργαστηριακή Διάγνωση* 2004, 3:118–119
21. HOUWEN B, DUFFIN D. Delta checks for random error detection in hematology tests. *Lab Med* 1989, 6:410–417
22. TRAN DV, CEMBROWSKI GS, HIGGINS TN, CAREY RN. A unique 3 dimensional graphical representation of delta check data demonstrates requirement for more sophisticated LIS delta check programs. *Clin Chem* 2005, 6:A85
23. PIVA E, PLEBANI M. From “panic” to “critical” values: Which path toward harmonization? *Clin Chem Lab Med* 2013, 51:2069–2071
24. CIPRIANO TORRES DO, ALLEGRO L, CLEMENTINO DA SILVA MCF, MONTEIRO JÚNIOR JGM, DANTAS DA SILVEIRA BARROS MN, REGO VILLACHAN LR ET AL. Implementation, validation and review of a critical values list in a cardiac emergency room. *J Bras Patol Med Lab* 2014, 50:332–338
25. TOLL AD, LIU JM, GULATI G, BEHLING EM, KOCHER WD. Does routine repeat testing of critical values offer any advantage over single testing? *Arch Pathol Lab Med* 2011, 135:440–444
26. LEHMAN CM, HOWANITZ PJ, SOUERS R, KARCHER DS. Utility of repeat testing of critical values: A Q-probes analysis of 86 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2014, 138:788–793
27. DEETZ CO, NOLAN DK, SCOTT MG. An examination of the usefulness of repeat testing practices in a large hospital clinical chemistry laboratory. *Am J Clin Pathol* 2012, 137:20–25
28. CRITICAL LABORATORY REFERENCE. Table of critical limits, 2013–2014. MLO, 2014. Available at: <http://www.clr-online.com/>
29. KOPCINOVIC LM, TRIFUNOVIC J, PAVOSEVIC T, NIKOLAC N. Croatian survey on critical results reporting. *Biochem Med (Zagreb)* 2015, 25:193–202
30. KHOURY R, GUDAITIS P, SALMON BP, GANDHI A, CAMOIA J, PASQUALE D ET AL. Critical values reporting: The search for an effective solution. *Clin Chem* 2014, 60(Suppl 10):S168
31. RAJESWARI S, EMILA S, PILLAI LC, WILLIAM E, SWAMINATHAN S. An update of the clinical usefulness of anion gap in a selected category of patients. *Journal of Biological and Scientific Opinion* 2013, 1:70–74
32. KRAUT JA, NAGAMI GT. The serum anion gap in the evaluation of acid-base disorders: What are its limitations and can its effectiveness be improved? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013, 11:2018–2024
33. CHAWLA LS, SHIH S, DAVISON D, JUNKER C, SENEFF MG. Anion gap, anion gap corrected for albumin, base deficit and unmeasured anions in critically ill patients: Implications on the assessment of metabolic acidosis and the diagnosis of hyperlactatemia. *BMC Emerg Med* 2008, 8:18
34. GYAWALI P, TAMRAKAR S, LAMSAL N, SHRESTHA RK. Practice of patient based quality assessment procedure in clinical chemistry unit at diagnostic laboratories in Nepal. *Sunsari Technical College Journal* 2012, 1:9–17
35. PERRIN A, VAUBOURDOLLE M, VASSAULT A, SZYMANOWICZ A, GIANNOLI JM, SUIRO A ET AL. Recommendations pour la validation des résultats d'examens de biologie médicale. *Ann Biol Clin (Paris)* 2012, 70:23–46
36. HOFFMANN RG, WAID ME. The “average of normals” method of quality control. *Am J Clin Pathol* 1965, 43:134–141
37. ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ Π. Ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων σε αυτόματους αναλυτές με τη χρήση της μέσης τιμής των αναλύσεων. *Δελτ Ελλ Μικροβ Ετ* 2005, 1:18–25
38. CEMBROWSKI GS, CHANDLER EP, WESTGARD JO. Assessment of “Average of Normals” quality control procedures and guidelines for implementation. *Am J Clin Pathol* 1984, 81:492–499
39. WILSON A, ROBERTS WL, PAVLOV I, FONTENOT J, JACKSON B. Patient result median monitoring for clinical laboratory quality control. *Clin Chim Acta* 2011, 412:1441–1446
40. BADRICK T. The quality control system. *Clin Biochem Rev* 2008, 29(Suppl 1):S67–S70
41. BULL BS, ELASHOFF RM, HEILBRON DC, COUPERUS J. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. *Am J Clin Pathol* 1974, 61:473–481
42. ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ Π. Η ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων στους αιματολογικούς αναλυτές με τη χρήση αποτελεσμάτων ασθενών. *Δελτ Ελλ Μικροβ Ετ* 2008, 1:279–287
43. CEMBROWSKI GS, SMITH B, TUNG D. Rationale for using insensitive quality control rules for today’s hematology analyzers. *Int J Lab Hematol* 2010, 32:606–615
44. LAPPIN TR, FARRINGTON CL, NELSON MG, MERRETT JD. Intralaboratory quality control of hematology. Comparison of two systems. *Am J Clin Pathol* 1979, 72:426–431
45. BOCKELMAN HW, CEMBROWSKI GS, KURTYCZ DF, GARBER CC, WESTGARD JO, WEISBERG HF. Quality control of electrolyte analyzers. Evaluation of the anion gap average. *Am J Clin Pathol* 1984, 81:219–223
46. CAREY RN. Patient population controls. *Clin Lab Med* 2013, 33:139–146
47. JONES GR. Average of delta: A new quality control tool for clinical laboratories. *Ann Clin Biochem* 2016, 53:133–140
48. SALOMON JA, WANG H, FREEMAN MK, VOST F, FLAXMAN AD, LOPEZ AD ET AL. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet* 2012, 380:2144–2162
49. MARGARI N, POULIAKIS A, ARCHONDAKIS S, STAMATAKI M, ANINOS D, CHRELIAS C ET AL. A quality control study of liquid-based cytology test Papanicolaou: Design and implementation aspects of laboratory information systems for continuous quality control. *IJRQEH* 2014, 3:1–21
50. SAKYI A, LAING E, EPHRAIM R, ASIBEY O, SADIQUE O. Evaluation of analytical errors in a clinical chemistry laboratory: A 3 year

- experience. *Ann Med Health Sci Res* 2015, 5:8–12
51. HAECKEL R, WOSNIOKW, STREICHERTT. Optimizing the use of the “state-of-the-art” performance criteria. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:887–891
52. PETERSEN PH. Performance criteria based on true and false classification and clinical outcomes. Influence of analytical performance on diagnostic outcome using a single clinical component. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:849–855
53. CAROBENE A. Biological variation remains relevant. 8th Congress of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine, Rijeka, Croatia, 2015 (book of abstracts)
54. CAROBENE A. Reliability of biological variation data available in an online database: Need for improvement. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:871–877
55. RICÓS C, ÁLVAREZ V, PERICH C, FERNÁNDEZ-CALLE P, MINCHINELA J, CAVA F ET AL. Rationale for using data on biological variation. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:863–870
56. PERICH C, MINCHINELA J, RICÓS C, FERNÁNDEZ-CALLE P, ALVAREZ V, DOMÉNECH MV ET AL. Biological variation database: Structure and criteria used for generation and update. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:299–305
57. BARTLETT WA, BRAGA F, CAROBENE A, COŞKUN A, PRUSA R, FERNÁNDEZ-CALLE P ET AL. A checklist for critical appraisal of studies of biological variation. *Clin Chem Lab Med* 2015, 53:879–885
58. WESTGARD JO. Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2016, 54:223–233

Corresponding author:

A. Pouliakis, Department of Cytopathology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, “Attikon” University General Hospital, 1 Rimini street, 124 64 Haidari, Greece
e-mail: apouliak@med.uoa.gr

.....