

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Ο ενδοεργαστηριακός ποιοτικός έλεγχος στους σύγχρονους αιματολογικούς αναλυτές Δυνατότητες, περιορισμοί και προκλήσεις

Η χρήση των αυτοματοποιημένων μετρητών κυττάρων του αίματος (αυτόματοι αιματολογικοί αναλυτές) για διαγνωστικούς σκοπούς είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τα σύγχρονα κλινικά εργαστήρια. Η ταχεία και ακριβής μέτρηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος, των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων (συνολικού αριθμού και ειδών) είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη σωστή λειτουργία ενός εργαστηρίου. Σήμερα, όλες σχεδόν οι αιματολογικές εξετάσεις εκτελούνται αποκλειστικά σε αιματολογικούς αναλυτές. Αυτή η πλήρης αυτοματοποίηση των αιματολογικών εργαστηρίων είναι αποτέλεσμα της τεράστιας ζήτησης για αιματολογικές εξετάσεις, της διενέργειας ποικίλων αιματολογικών ελέγχων στους ασθενείς, της ανάγκης έγκαιρης έκδοσης των αποτελεσμάτων και των ευρημάτων, καθώς και της δυνατότητας χρήσης πολλών σύγχρονων τεχνικών. Οι σύγχρονοι αιματολογικοί αναλυτές, όμως, σποραδικά παράγουν ψευδή αποτελέσματα για μία ή περισσότερες παραμέτρους της γενικής εξέτασης αίματος, συχνά λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των δειγμάτων των ασθενών. Η θέσπιση των διαδικασιών του εσωτερικού ελέγχου ως καθημερινή ρουτίνα, η αναλυτική και συστηματική καταγραφή των σφαλμάτων και η εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων διασφάλισης της ποιότητας θα περιορίσει τον αριθμό των λαθών, θα αναβαθμίσει την αξιοπιστία των αναλύσεων και θα βελτιώσει σημαντικά και την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας, που ολόένα και περισσότερο βασίζονται στις κλασικές και στις νέες κλινικές μεθόδους ανάλυσης. Αν και συνήθως η έννοια του ελέγχου της ποιότητας περιορίζεται από πολλούς αποκλειστικά στην ανάλυση των ορών ελέγχου (controls), στην πραγματικότητα αυτό είναι μόνο το ένα στάδιο μιας πολύπλευρης και σύνθετης διαδικασίας, που σκοπό έχει την πρόληψη και τον δραστικό περιορισμό των εργαστηριακών σφαλμάτων (προ-αναλυτικών, αναλυτικών και μετα-αναλυτικών). Η επίγνωση ότι η πλήρης εξάλειψη των εργαστηριακών σφαλμάτων δεν είναι ρεαλιστική, υπογραμμίζει τη σημασία της ορθής εργαστηριακής πρακτικής και τη συμμόρφωση με τα νέα πρότυπα πιστοποίησης.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γενική εξέταση αίματος είναι η πλέον κοινή εξέταση που χρησιμοποιείται στην ιατρική πράξη. Παρέχει πληροφορίες για τα έμμορφα στοιχεία του αίματος: WBC (white blood cells, λευκά αιμοσφαίρια), RBC (red blood cells, ερυθρά αιμοσφαίρια) και PLT (platelets, αιμοπετάλια). Σήμερα, οι μετρήσεις είναι πλήρως αυτοματοποιημένες, παρέχοντας ακριβή και επαναλήψιμα αποτελέσματα.<sup>1</sup> Η γενική αίματος ενδείκνυται συνήθως<sup>2-4</sup> (α) ως εξέταση ρουτίνας, (β) κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, (γ) κατά τη διερεύνηση αναιμιών, λοιμώξεων, αιμορραγικής διάθεσης, (δ) κατά τη διερεύνηση

κακοήθων νοσημάτων αίματος (λευχαιμίες, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα), (ε) για την εκτίμηση αποτελεσμάτων και επιπτώσεων χημειοθεραπείας και ακτινοβολίας κ.ά.

Ο σύγχρονος εργαστηριακός και κλινικός ιατρός έρχεται καθημερινά σε επαφή με αποτελέσματα αυτόματων αιματολογικών αναλυτών που περιλαμβάνουν αριθμητικά δεδομένα και γραφικές παραστάσεις. Η πληθώρα των μηχανημάτων, οι ιδιαιτερότητες που παρουσιάζουν και οι συνεχείς καινοτομίες των κατασκευαστών αναμφίβολα δημιουργούν ένα γενικότερο κλίμα σύγχυσης. Μέσα σε ένα καθεστώς αυτόματης και ταχείας παραγωγής αποτελεσμά-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(5):597-605  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(5):597-605

### A. Διλιντάς

Αιματολογικό Εργαστήριο,  
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο  
Ηρακλείου, Ηράκλειο, Κρήτη

Intralaboratory quality control  
of modern hematological  
analyzers: Potential, limitations  
and challenges

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αναλυτικά σφάλματα  
Έλεγχος ποιότητας  
Εργαστηριακές εξετάσεις

Υποβλήθηκε 11.10.2018  
Εγκρίθηκε 21.10.2018

των, τυχόν σφάλματα εύκολα μπορεί να εισχωρήσουν σε μεγάλο αριθμό απαντήσεων. Ο μεγάλος αριθμός γενικών αίματος, επίσης, οδήγησε σε μια τακτική επιλεκτικής εξέτασης στο μικροσκόπιο μόνο των επισημαινόμενων παθολογικών δειγμάτων από τον αναλυτή. Μια σειρά παράγοντες, που επιδρούν στην αξιοπιστία των μετρήσεων, μπορεί να οδηγήσουν σε ατυχείς διαγνωστικούς και θεραπευτικούς χειρισμούς, όντας πραγματικές παγίδες στην καθημερινή κλινική πράξη.

Ο έλεγχος της ποιότητας των εργαστηριακών εξετάσεων είναι επομένως σήμερα ένα από τα κυριότερα καθήκοντα του εργαστηριακού επιστήμονα και η διασφάλιση της ποιότητας των μετρήσεων των βιολογικών παραμέτρων που διενεργούνται από τους αυτόματους αναλυτές είναι μια διαδικασία συνυφασμένη με την καλή, ασφαλή και αξιόπιστη λειτουργία του εργαστηρίου. Ο εσωτερικός ή ο ενδοεργαστηριακός έλεγχος ποιότητας (intralaboratory quality control) αποτελεί μια βασική συνιστώσα της παραπάνω διαδικασίας. Σε αυτό το πλαίσιο, ορισμένα από τα βασικά ερωτήματα που τίθενται είναι τα ακόλουθα: Ποιες είναι οι κυριότερες μέθοδοι εσωτερικού ελέγχου που χρησιμοποιούνται σήμερα στο αιματολογικό εργαστήριο; Είναι εύχρηστες, αξιόπιστες και ικανές να διασφαλίσουν τον εντοπισμό και τη διόρθωση των τυχαιών και συστηματικών σφαλμάτων; Ποια είναι τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της κάθε μεθόδου και ποια στοιχεία τις διαφοροποιούν μεταξύ τους; Υπάρχουν νέα δεδομένα στον ενδοεργαστηριακό έλεγχο ποιότητας των αιματολογικών αναλυτών και ποιες είναι οι προκλήσεις και οι περιορισμοί που καλούνται σήμερα να αντιμετωπίσουν οι χρήστες τους;

Στο παρόν άρθρο επιχειρείται μια συνολική εξέταση των κυριότερων έως τώρα υπάρχουσών μεθόδων εσωτερικού ποιοτικού ελέγχου, προτείνονται τρόποι για την καλύτερη δυνατή αξιοποίησή τους στο πλαίσιο λειτουργίας του σύγχρονου αιματολογικού εργαστηρίου και γίνεται προσπάθεια απάντησης στα παραπάνω ερωτήματα, μέσα από την εκτεταμένη αναζήτηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας.

## 2. ΠΡΟΤΥΠΩΣΗ ΚΑΙ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΣ ΠΟΙΟΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΥΤΟΜΑΤΩΝ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ

Προτύπωση (standardization) είναι το σύνολο των μεθόδων και των ενεργειών που έχουν ως στόχο την αξιοπιστία των αναλύσεων, έτσι ώστε οι μετρήσεις να παρουσιάζουν ακρίβεια (accuracy), πιστότητα-επαναληψιμότητα (precision) και ειδικότητα (specificity), ενώ τα αποτελέσματα μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων να είναι εναρμονισμένα και συγκρίσιμα.<sup>5-8</sup> Η ασυμβατότητα, όμως, μεταξύ των αναλυτών διαφόρων κατασκευαστικών εταιρειών και η

ραγδαία τεχνολογική εξέλιξη τους περιέπλεξε τα πράγματα, ενώ η ταχύτερη παραγωγή αποτελεσμάτων αυξάνει την πιθανότητα διαφυγής ενός αριθμού αναξιόπιστων μετρήσεων.<sup>9,10</sup> Η διατήρηση του κύρους και της αξιοπιστίας του εργαστηρίου προϋποθέτει τη διάθεση χρόνου και εργατικού δυναμικού για τη διενέργεια συνεχών ελέγχων.

Ο αυτοματισμός στο σύγχρονο αιματολογικό εργαστήριο έχει καταστήσει, επομένως, επιτακτική την ανάγκη για ποιοτικό έλεγχο, ο οποίος έχει διάφορα στάδια εφαρμογής.<sup>11,12</sup> Ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας αφορά κυρίως στη συγκριτική μελέτη των μετρήσεων που πραγματοποιούνται πάνω σε παρασκευάσματα ελέγχου με δοθείσες από τον κατασκευαστή πρότυπες τιμές. Καθημερινά, ένας υπεύθυνος από το προσωπικό – με τη βοήθεια αυτών των ειδικών υλικών ελέγχου – διαπιστώνει και αποφασίζει αν τα αποτελέσματα σε όλα τα τμήματα του εργαστηρίου είναι αξιόπιστα ή θα πρέπει να ληφθούν μέτρα για την εξασφάλιση της αξιοπιστίας τους. Ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας διεξάγεται, επομένως, με την εφαρμογή διαδικασιών που αφορούν στις μετρήσεις και στην αξιολόγηση της λειτουργίας του αναλυτικού συστήματος, εντός ορισμένων ορίων, εκ των προτέρων καθορισμένων. Αναφέρεται στα όργανα και στις συσκευές, στα αντιδραστήρια, στις χρησιμοποιούμενες μεθόδους, αλλά και στο ίδιο το προσωπικό.

Με τον ενδοεργαστηριακό έλεγχο εντοπίζονται τα σφάλματα τη στιγμή που αυτά προκύπτουν και διευκολύνεται η διόρθωσή τους. Τα τυχαιά και τα συστηματικά σφάλματα επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στην ποιότητα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων. Τα συστηματικά σφάλματα είναι προσδιορίσιμα, οδηγούν σε σταθερές αποκλίσεις των μετρήσεων από τις πραγματικές τιμές και επιδρούν στην ορθότητα της μέτρησης, χωρίς να επηρεάζουν κατ' ανάγκη την ακρίβεια. Συνήθως οφείλονται τόσο σε απροσδιόριστα αίτια (ενδογενές σφάλμα), όσο και σε συγκεκριμένες απορροθυμίες στη λειτουργία του αιματολογικού αναλυτή και στις χημικές διεργασίες των αντιδραστηρίων. Τα συστηματικά σφάλματα διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες, η σημαντικότερη, όμως, διάκρισή τους είναι στις «συστηματικές μετατοπίσεις» και στις «συστηματικές εκτροπές». Στις πρώτες παρατηρείται απότομη μεταβολή της μέσης τιμής των μετρήσεων. Αντίθετα, στις δεύτερες παρατηρείται μια βαθμιαία αύξηση ή μείωση της μέσης τιμής των μετρήσεων.

Τα τυχαιά σφάλματα δεν είναι προβλέψιμα και οδηγούν σε απροσδιόριστες αποκλίσεις των μετρήσεων, που επηρεάζουν κυρίως την ακρίβεια. Τα αίτια των τυχαιών σφαλμάτων είναι δύσκολο να καθοριστούν και να διορθωθούν. Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα λάθη που οφείλονται σε παρέμβαση του ανθρώπινου παράγοντα.<sup>13,14</sup>

Για την εφαρμογή του εσωτερικού ελέγχου ποιότητας χρησιμοποιούνται διάφορα υλικά αναφοράς (διαλύματα βαθμονόμησης ή πρότυποι οροί, calibrators ή standards), παρασκευάσματα ελέγχου (οροί ελέγχου ή controls) και ειδικές στατιστικές τεχνικές και διαγράμματα ή χάρτες ελέγχου (control charts).<sup>5,12,14</sup>

## 2.1. Ενδοεργαστηριακός ποιοτικός έλεγχος με χρήση ειδικών βαθμονομημένων δειγμάτων

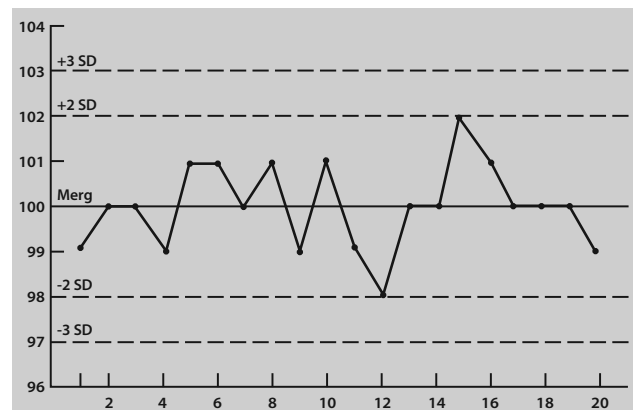
**2.1.1. Πρότυπα παρασκευάσματα ή βαθμονομητές.** Οι πρότυποι οροί ή βαθμονομητές είναι υλικά μεγάλης καθαρότητας και γνωστής περιεκτικότητας, που χρησιμοποιούνται για τη βαθμονόμηση της αναλυτικής μεθόδου. Κριτήρια για την ποιότητά τους είναι η ακριβώς γνωστή σύστασή τους και η ομοιότητά τους με τα δείγματα των ασθενών. Προέρχονται από ολικό αίμα στο οποίο έχουν επιδράσει συντηρητικοί ή μονιμοποιητικοί παράγοντες ή είναι γαλάκτωμα που περιέχει σφαιρίδια ίδιου όγκου με τα κύτταρα του αίματος.<sup>13</sup> Το περιεχόμενο των προτύπων παρασκευασμάτων καθορίζεται με επανειλημμένους προσδιορισμούς από επιλεγμένα εργαστήρια. Η διαδικασία ελέγχου περιλαμβάνει την ανάλυση των παραπάνω παρασκευασμάτων υπό συνθήκες όμοιες με εκείνες των δειγμάτων των ασθενών και την καταγραφή του αποτελέσματος, που πρέπει να είναι το ίδιο, ακόμη και σε περιπτώσεις μικρών αποκλίσεων από τις άριστες πειραματικές συνθήκες. Η βαθμονόμηση (ρύθμιση) του αιματολογικού αναλυτή (calibration) είναι η αντιστοιχία ενδείξεων του οργάνου με προκαθορισμένες γνωστές συγκεντρώσεις της ουσίας που προσδιορίζεται.<sup>8,13</sup> Ουσιαστικά, με τη ρύθμιση του αναλυτή προσδιορίζεται ο παράγοντας σφάλματος, με σκοπό την αποκατάσταση της ορθότητας των μετρήσεων και τη λήψη ακριβών αποτελεσμάτων. Πολλοί αναλυτές παρέχουν στους χειριστές τη δυνατότητα διόρθωσης της τιμής μιας παραμέτρου, αλλάζοντας έναν συντελεστή (factor) με τον οποίο πολλαπλασιάζεται το τελικό αποτέλεσμα. Συνήθως, ρύθμιση του αιματολογικού αναλυτή απαιτείται<sup>13</sup> (α) κατά την αρχική εγκατάσταση του οργάνου, (β) σε περίπτωση αντικατάστασης τμήματος ή εξαρτήματος του αναλυτή, (γ) σε περιπτώσεις αποκλίσεων από τις τιμές που αναφέρει ο κατασκευαστής του παρασκευάσματος ελέγχου ή (δ) σε περίπτωση συνεχούς εκτροπής των στατιστικών δοκιμασιών.

**2.1.2. Παρασκευάσματα ελέγχου.** Οι οροί ελέγχου (controls) είναι υλικά με φυσικές ιδιότητες και χημική σύσταση παρόμοιες με εκείνες των δειγμάτων των ασθενών και διασφαλίζουν ότι η αναλυτική μέθοδος διατηρεί την αξιοπιστία της στην καθημερινή πράξη. Παρασκευάζονται από «δεξαμενές» ανθρώπινου αίματος και περιέχουν συντηρητικά και μονιμοποιητικούς παράγοντες, ώστε να έχουν

διάρκεια ζωής περίπου ενός μήνα από την ημερομηνία παρασκευής τους. Διατίθενται παρασκευάσματα ελέγχου χαμηλών (low), μεσαίων ή φυσιολογικών (medium ή normal) και υψηλών (high) τιμών. Σε κάθε παρτίδα controls αναγράφονται η τιμή-στόχος (μέση τιμή) και τα όρια αξιοπιστίας (επιτρεπτό όριο διακύμανσης γύρω από τη μέση τιμή), συνήθως 2SD (standard deviation, σταθερή απόκλιση). Η διαδικασία συνίσταται στη συνεξέταση με τα δείγματα ρουτίνας και ενός ή περισσότερων παρασκευασμάτων ελέγχου και στη συνέχεια στη σύγκριση των μετρούμενων τιμών. Τα controls είναι απλά και εύχρηστα και σε πολλά εργαστήρια αποτελούν το κύριο μέτρο ποιοτικού ελέγχου. Στόχος τους είναι η κατά προσέγγιση εύρυθμη λειτουργία του αναλυτή, αλλά σε περίπτωση που ανιχνεύσουν εκτροπή, δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως calibrators.<sup>13</sup>

**2.1.3. Διάγραμμα ελέγχου ή γραφική παράσταση Levey-Jennings.** Κατά τη χρήση των παρασκευασμάτων ελέγχου, χρειάζεται να γίνεται σύγκριση του καθημερινού αποτελέσματος με αυτό που αναμένεται σύμφωνα με τη συμπεριφορά του δείγματος κατά το παρελθόν. Τη δυνατότητα αυτή παρέχουν τα διαγράμματα ή οι χάρτες ελέγχου.

Το διάγραμμα που χρησιμοποιείται περισσότερο είναι το διάγραμμα Levey-Jennings (εικ. 1). Σε αυτό καταγράφονται στον οριζόντιο άξονα ο αριθμός των δειγμάτων ή οι ημέρες και στον κάθετο άξονα οι συγκεντρώσεις. Περιλαμβάνει μια οριζόντια κεντρική γραμμή –που είναι η μέση τιμή των μετρήσεων των controls των προηγούμενων ημερών και αποτελεί την τιμή στόχο– και παράλληλες οριζόντιες γραμμές, οι οποίες αντιστοιχούν στις θετικές και στις αρνητικές 1SD, 2SD. Αν οι καθημερινές τιμές των ορών ελέγχου βρίσκονται μέσα στα όρια αξιοπιστίας που καθορίζονται από τις 2SD, σημαίνει ότι δεν υπάρχει σφάλμα και ότι η όλη τεχνική είναι αξιόπιστη όσον αφορά στα όργανα, στις συσκευές και στα αντιδραστήρια. Αν η τιμή

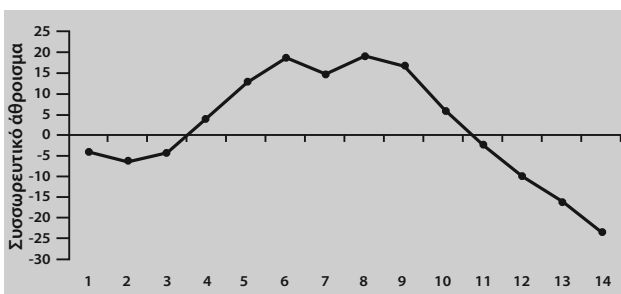


Εικόνα 1. Διάγραμμα Levey-Jennings.

του ορού ελέγχου βρίσκεται έξω από το εν λόγω πλαίσιο, τότε τα αποτελέσματα των εξετάσεων όλων των δειγμάτων θεωρούνται λανθασμένα και δεν δίνεται απάντηση, αλλά η δοκιμή επαναλαμβάνεται για όλα τα προς εξέταση δείγματα και με νέο δείγμα του ορού ελέγχου. Κατά μέσον όρο, μία τιμή στις 20 του control είναι αποδεκτό να βρεθεί εκτός των ορίων αξιοπιστίας.<sup>5,13</sup> Εάν οι τιμές του control είναι εξακολουθητικά εκτός των ορίων, αυτό σημαίνει ότι κάποια παράμετρος που χρησιμοποιείται στη διαδικασία προσδιορισμού είναι αναξιόπιστη και πρέπει να εντοπιστεί. Σήμερα, ο ποιοτικός έλεγχος με τη στατιστική μέθοδο Levey-Jennings διενεργείται με αυτόματο τρόπο, με τη βοήθεια ειδικών προγραμμάτων, τα οποία είναι ενσωματωμένα στους σύγχρονους αιματολογικούς αναλυτές.

**2.1.4. Διάγραμμα συσσωρευτικού αθροίσματος – τεχνική αθροιστικού ποσού (cumulative sum technique).** Το συσσωρευτικό άθροισμα (cumulative sum, Cusum) είναι η τρέχουσα ολική τιμή που εξάγεται κάθε φορά από το αλγεβρικό άθροισμα μιας σειράς τιμών, οι οποίες αντιπροσωπεύουν τη διαφορά των τιμών προσδιορισμού του παρασκευάσματος ελέγχου από τη μέση τιμή. Εάν κάθε φορά οι τιμές του control κυμαίνονται περίπου στη μέση τιμή, το συσσωρευτικό άθροισμα θα παραμείνει γύρω στο μηδέν, όταν αποτυπώνεται σε οριζόντια γραφική παράσταση (εικ. 2). Εάν οι τιμές του control είναι σταθερά μεγαλύτερες από τη μέση τιμή, τότε η παραπάνω γραφική παράσταση θα δείχνει σημαντικού βαθμού άνοδο, ενώ εάν οι τιμές είναι χαμηλότερες, η γραφική παράσταση θα δείχνει κάθοδο. Στις περιπτώσεις σημαντικής κλίσης ανόδου ή καθόδου, προκύπτει το συμπέρασμα ότι κάποια από τις παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν στη διαδικασία προσδιορισμού δεν λειτουργεί σωστά και εάν επιχειρηθεί να γίνει προσδιορισμός σε δείγματα ασθενών, αυτός θα είναι εσφαλμένος. Ο χειριστής του αναλυτή τότε είναι υποχρεωμένος να ελέγξει όλες τις παραμέτρους (όργανα, αντιδραστήρια) για τον εντοπισμό και τη διόρθωση του προβλήματος.

Το διάγραμμα συσσωρευτικού αθροίσματος αποτελεί ιδιαίτερα ευαίσθητη μέθοδο ανίχνευσης συστηματικών



**Εικόνα 2.** Διάγραμμα συσσωρευτικού αθροίσματος (διάγραμμα Cusum).

σφαλμάτων, αφού ανιχνεύει αποκλειστικά τα συστηματικά σφάλματα (ακόμη και τα μικρά), σε αντίθεση με το διάγραμμα Levey-Jennings, που ανιχνεύει τόσο τα τυχαία, όσο και τα συστηματικά σφάλματα. Ο συνδυασμός των δύο διαγραμμάτων είναι ιδιαίτερα χρήσιμος στον ενδοεργαστηριακό έλεγχο ποιότητας.<sup>14,15</sup>

## 2.2. Ενδοεργαστηριακός ποιοτικός έλεγχος με χρήση εξετάσεων των ασθενών

Η μικρή βιολογική διακύμανση των αιματολογικών παραμέτρων και η ανάγκη διενέργειας ενός συνεχούς εσωτερικού ελέγχου ποιότητας παράλληλα με την καθημερινή ρουτίνα του αιματολογικού εργαστηρίου, ώθησε πολλούς ερευνητές στην αναζήτηση μεθόδων που να βασίζονται στα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων των ασθενών και όχι στη χρήση βαθμονομητών ή έτοιμων παρασκευασμάτων ελέγχου. Οι εν λόγω μέθοδοι μπορεί να βασίζονται στα αποτελέσματα εξετάσεων ενός μόνο ασθενούς ή πολλών ασθενών.<sup>16-18</sup>

**2.2.1. Ο αλγόριθμος του Bull.** Βασίζεται στην ιδέα ότι οι μέσες τιμές ενός μεγάλου αριθμού δειγμάτων προς εξέταση είναι περίπου ίσες και ότι εάν υπάρχει αυτή η σταθερότητα της μέσης τιμής καθημερινά, τότε θεωρείται ότι η χρησιμοποιούμενη μέθοδος προσδιορισμού λειτουργεί ορθά από άποψη αναλυτή, αντιδραστηρίων κ.λπ. Ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί την τεχνική του κινούμενου μέσου. Συγκεκριμένα, υπολογίζεται κάθε φορά η μέση τιμή της εξέτασης ενός ορισμένου αριθμού ασθενών (συνήθως 20), περιλαμβάνοντας μέσα σε αυτή τη μέση τιμή και της προηγούμενης εικοσάδας ασθενών. Ο αλγόριθμος από μαθηματική άποψη είναι μια πολύπλοκη εξίσωση, η οποία κατορθώνει να εξομαλύνει τις ακραίες τιμές, ώστε να είναι σε θέση να χρησιμοποιεί εξ ίσου φυσιολογικά και παθολογικά δείγματα και να είναι απαλλαγμένος από την επίδραση τιμών που μετρώνται σε ειδικές ομάδες ασθενών (αιματολογικοί, ογκολογικοί). Στους σύγχρονους αιματολογικούς αναλυτές, ο ποιοτικός έλεγχος με τη χρήση του αλγόριθμου γίνεται αυτόματα, με τη βοήθεια ειδικών προγραμμάτων. Έχει την ικανότητα να ανιχνεύει μικρά συστηματικά σφάλματα της τάξης του 1% σε διάφορες αιματολογικές παραμέτρους, κυρίως όμως στους ερυθροκυτταρικούς δείκτες «μέσος όγκος ερυθροκυττάρων» (MCV), «μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο» (MCH) και «μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στα ερυθροκύτταρα» (MCHC) –κατά συνέπεια και στις παραμέτρους «αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων» (RBC), «αιμοσφαιρίνη» (Hgb) και «αιματοκρίτης» (Hct)– με αποτέλεσμα να καθίσταται μια οικονομική και αποδοτική μέθοδος ελέγχου ποιότητας στους αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές.<sup>16,19</sup>

**2.2.2. Ημερήσια φυσιολογική μέση τιμή.** Η ημερήσια φυσιολογική μέση τιμή (average of normal) αφορά στην παρακολούθηση της μέσης τιμής συγκεκριμένου αριθμού φυσιολογικών αποτελεσμάτων ασθενών μεταξύ διαφορετικών ημερών. Βασίζεται στην αρχή ότι η μέση τιμή των φυσιολογικών αποτελεσμάτων μιας αιματολογικής εξέτασης θα πρέπει να παραμένει σταθερή από ημέρα σε ημέρα ή να κυμαίνεται μέσα σε συγκεκριμένα όρια.<sup>16,20,21</sup> Η μέθοδος δεν εκτιμά την επαναληψιμότητα, αλλά μόνο τις μεταβολές στην ορθότητα των αποτελεσμάτων και ανιχνεύει συστηματικά σφάλματα. Είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις πληθυσμιακές δοκιμασίες (screening tests), όπου υπάρχει μεγάλος αριθμός αποτελεσμάτων στην περιοχή των φυσιολογικών τιμών.

**2.2.3. Διαφορές δέλτα.** Με τον όρο «διαφορά δέλτα» (delta checks) εννοείται η διαφορά του τρέχοντος αποτελέσματος μιας εξέτασης ενός ασθενούς, από το αμέσως προηγούμενο αποτέλεσμά 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.<sup>16,17,22</sup>

Οι διαφορές δέλτα είναι δυνατό να οφείλονται στη βιολογική διακύμανση της μετρούμενης παραμέτρου στο αίμα του ασθενούς, σε τυχόν βελτίωση ή επιδείνωση της υγείας του, στην προ-αναλυτική διαδικασία (αιμοληψία, φυγοκέντρηση δείγματος), σε αναλυτικά σφάλματα (βλάβη αιματολογικού αναλυτή, αλλοίωση αντιδραστηρίων) ή σε μετα-αναλυτικά λάθη (συνήθως γραφειοκρατικά, που αφορούν στον υπολογισμό και στην καταγραφή των αποτελεσμάτων). Σε κάθε περίπτωση, εφόσον εντοπιστούν στον ίδιο ασθενή διαφορές δέλτα εκτός των επιτρεπτών ορίων, πρέπει να διενεργηθεί έλεγχος ώστε να αξιολογηθούν οι διαφορές αυτές και να αποκλειστεί η ύπαρξη αναλυτικού ή άλλου σφάλματος και –αν κριθεί αναγκαίο– να ζητηθεί η αποστολή νέου δείγματος του ασθενούς, ώστε να εκτελεστούν και πάλι όλες οι μετρήσεις.<sup>16,23</sup> Η παραπάνω μέθοδος εσωτερικού ελέγχου ποιότητας βασίζεται στη συνεχή εξέλιξη και στην εκτεταμένη χρήση των πληροφοριακών συστημάτων στα εργαστήρια (laboratory information systems, LIS), αλλά και στη χρήση του γραμμωτού κώδικα (bar code) για τη σήμανση των δειγμάτων αίματος, ενώ είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην ανίχνευση των τυχαίων προ-αναλυτικών, κυρίως, σφαλμάτων.

**2.2.4. Κρίσιμες τιμές ή τιμές πανικού.** Οι κρίσιμες τιμές (critical values) αφορούν σε αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων που χρήζουν άμεσης γνωστοποίησης στον κλινικό ιατρό, γιατί δηλώνουν σοβαρή επιδείνωση της υγείας του ασθενούς. Οι ακραίες αυτές τιμές μπορούν

να χρησιμοποιηθούν στον ενδοεργαστηριακό έλεγχο ποιότητας, αφού ενδέχεται να είναι αποτέλεσμα σφάλματος.

Η διαδικασία που ακολουθείται από το αιματολογικό εργαστήριο σε περίπτωση μιας τέτοιας κρίσιμης τιμής είναι αρχικά η επανάληψη της μέτρησης, ώστε να επιβεβαιωθεί ότι το αποτέλεσμα δεν οφείλεται σε στιγμιαία αστοχία του αναλυτή. Στη συνέχεια, και εφόσον το αποτέλεσμα της μέτρησης παραμένει το ίδιο, διενεργείται έλεγχος για την ποιότητα του δείγματος. Το επόμενο βήμα είναι η επανάληψη των μετρήσεων με νέο δείγμα του ασθενούς.<sup>16,24,25</sup> Οι κρίσιμες τιμές συνήθως παρουσιάζονται στην οθόνη με τα αποτελέσματα του ασθενούς με χαρακτηριστική χρωματική σήμανση, ώστε να γίνονται άμεσα αντιληπτές και να εφαρμόζεται η προβλεπόμενη διαδικασία.

Ο καθορισμός των ορίων για τις κρίσιμες τιμές των διάφορων αιματολογικών δεικτών απαιτεί τον συνυπολογισμό πολλών παραμέτρων, όπως του φύλου, της ηλικίας, της φυλής, των υποκείμενων νοσημάτων, και πραγματοποιείται από θεσμοθετημένες επιστημονικές ομάδες διεθνούς κύρους. Η εναρμόνιση των παραπάνω κριτηρίων αποτελεί ένα πολύ σημαντικό ζητούμενο, αφού η υιοθέτηση ενιαίας πρακτικής από τις διάφορες επιστημονικές εταιρείες (και κατ'επέκταση και από τα αιματολογικά εργαστήρια) όσον αφορά στις τιμές πανικού (panic values), στο χρονικό διάστημα μεταξύ των επαναλήψεων και στον χρόνο επίδοσης των αποτελεσμάτων στον κλινικό ιατρό, θα συνεισφέρει σημαντικά στον ποιοτικό έλεγχο και στη βελτίωση της ορθότητας των εργαστηριακών αποτελεσμάτων.<sup>26-29</sup>

**2.2.5. Συσχέτιση εργαστηριακών αιματολογικών δεικτών.** Ο έλεγχος ποιότητας με την εν λόγω μέθοδο βασίζεται κυρίως στις συσχετίσεις εργαστηριακών παραμέτρων, οι οποίες είτε μεταβάλλονται ταυτόχρονα, είτε η μία αποτελεί ποσοστό της άλλης.<sup>16</sup> Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο ποιοτικός έλεγχος του προσδιορισμού της Hb και του Hct με την εφαρμογή του «βιολογικού κανόνα των τριών». Σύμφωνα με τον παραπάνω κανόνα, η τιμή του Hct πρέπει να είναι περίπου το τριπλάσιο της αριθμητικής τιμής της Hb.<sup>13,16</sup> Η συγκεκριμένη αναλογία παύει να ισχύει π.χ. σε δείγματα αίματος με υψηλό τίτλο ψυχοσυγκολλητινών, στα οποία μετράται δυσανάλογα χαμηλός Hct σε σύγκριση με την υπάρχουσα τιμή Hb. Η επώαση των δειγμάτων στους 37 °C για 15 min επαναφέρει την αναμενόμενη αναλογία Hb και Hct.

Η συσχέτιση των εργαστηριακών παραμέτρων και η εφαρμογή πρακτικών κανόνων στην καθημερινή ρουτίνα του αιματολογικού εργαστηρίου συνδράμουν στον εντοπισμό σφαλμάτων στις μετρήσεις και στη διενέργεια επαναλήψεων. Μεγάλο πλεονέκτημα είναι η απλότητα, ο ανέξοδος τρόπος ελέγχου και ο έγκαιρος εντοπισμός του

συστηματικού ή τυχαίου σφάλματος, αφού η μέθοδος εφαρμόζεται κατά τη διάρκεια λειτουργίας του αναλυτή.

### 3. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΕΝΔΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΠΟΙΟΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ

Είναι γεγονός ότι η πλήρης εξάλειψη των λαθών σε όλα τα στάδια των εργαστηριακών αναλύσεων είναι στόχος μη ρεαλιστικός.<sup>30</sup> Η θέσπιση, όμως, των διαδικασιών του εσωτερικού ελέγχου ως καθημερινή ρουτίνα, η αναλυτική και συστηματική καταγραφή των σφαλμάτων και η εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων διασφάλισης της ποιότητας στο εργαστήριο θα βελτιώσει σημαντικά και την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας, που ολοένα και περισσότερο βασίζονται στις κλασικές και στις νέες κλινικές μεθόδους ανάλυσης. Εν τούτοις, αναδύονται αρκετοί προβληματισμοί, περιορισμοί και προκλήσεις που έχει να αντιμετωπίσει ο εργαστηριακός ιατρός.<sup>30,31</sup>

Ο εσωτερικός έλεγχος είναι μια διαδικασία η οποία εφαρμόζεται καθημερινά στο αιματολογικό εργαστήριο και σε ορισμένες περιπτώσεις πολλές φορές κάθε ημέρα, κάθε φορά που εξετάζεται μια παρτίδα δειγμάτων. Για τον λόγο αυτόν, δημιουργεί σημαντικό εργασιακό φόρτο και οικονομική επιβάρυνση, αφού απαιτεί χρόνο από το προσωπικό, χρόνο των αναλυτών, κατανάλωση αναλώσιμων υλικών και αντιδραστηρίων. Επί πλέον, με αυτόν εντοπίζονται κυρίως τα σφάλματα που συμβαίνουν κατά την αναλυτική διαδικασία και δεν μπορούν να εντοπιστούν σφάλματα της προ-αναλυτικής και της μετα-αναλυτικής φάσης.<sup>16,32</sup>

Ακόμη και στις περιπτώσεις κατά τις οποίες ο ενδοεργαστηριακός έλεγχος των αιματολογικών αναλυτών στηρίζεται σε μεθόδους απλής αναφοράς –όπως η χρήση διαλυμάτων βαθμονόμησης ή πρότυπων ορών και παρασκευασμάτων ελέγχου– δημιουργούνται συχνά προβλήματα και λανθασμένες ρυθμίσεις των οργάνων. Είναι εξαιρετικά δυσχερές η παραγωγή πρότυπων παρασκευασμάτων αναφοράς, αφού δεν υπάρχει τρόπος να παρασκευαστεί τεχνητό αίμα με απόλυτα ακριβείς, σταθερές και προκαθορισμένες προδιαγραφές.<sup>32,33</sup> Όλα τα πρότυπα παρασκευάσματα ελέγχου προέρχονται ολικώς ή μερικώς από συντηρημένο αίμα και για τον λόγο αυτόν έχουν ημερομηνία λήξης. Αφού, λοιπόν, οι τιμές των παραμέτρων που δίνονται αρχικά από τον κατασκευαστή μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου –και τα χαρακτηριστικά του παρασκευάσματος αλλοιώνονται– είναι εύλογο να υπεισέρχεται ο κίνδυνος συστηματικών σφαλμάτων (με αυξητική τάση συναρτήσει του χρόνου) σε κάθε απόπειρα ρύθμισης του αιματολογικού αναλυτή με τα standards ή τα controls. Ακόμη και όταν, λοιπόν, θεωρητικά εκλείψει το σφάλμα του αναλυτή, παραμένει αυτό του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου, γεγονός

που καθιστά εξ αρχής τρωτή τη διαδικασία ρύθμισης.<sup>32</sup> Η χρήση παρασκευασμάτων ελέγχου έχει βρεθεί ότι συνδέεται με σταδιακή εκτροπή της ρύθμισης του αιματολογικού αναλυτή, η οποία και βραχυπρόθεσμα δεν αποκτά κλινική σημασία, ενώ μακροπρόθεσμα προκαλεί συσσώρευση των εκτροπών.<sup>13</sup>

Το διάγραμμα που χρησιμοποιείται περισσότερο στον εσωτερικό ποιοτικό έλεγχο είναι το διάγραμμα Levey-Jennings. Για τη σωστή εφαρμογή, όμως, απαιτείται ο υπολογισμός των ορίων ελέγχου να γίνεται πάνω στον ίδιο τον αναλυτή. Ο υπολογισμός της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης των ορίων ελέγχου γίνεται ύστερα από 20–30 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις όλων των εξετάσεων που τρέχουν στον αναλυτή. Αν και η παραπάνω οδηγία συστήνεται από όλους τους κατασκευαστές αναλυτών, λίγα εργαστήρια κάνουν πραγματικά τους απαιτούμενους υπολογισμούς. Άλλωστε, τα τελευταία έτη, η μεγάλη τεχνολογική πρόοδος των αναλυτών δημιούργησε προβλήματα στην εφαρμογή του διαγράμματος. Λόγω της μεγάλης αυτοματοποίησης των μηχανημάτων και της βελτίωσης των μεθόδων μειώθηκε δραματικά ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) των εκτελούμενων εξετάσεων. Ως επακόλουθο, πολλές φορές τα όρια που προσδιορίζονται για το διάγραμμα Levey-Jennings είναι πολύ «στενά» ώστε να μην έχουν κλινική σημασία. Έτσι, η υπέρβαση των εν λόγω ορίων δεν σημαίνει κατ' ανάγκη ότι τα αποτελέσματα των ασθενών είναι λανθασμένα. Το γεγονός αυτό συχνά μειώνει την εμπιστοσύνη του προσωπικού πολλών εργαστηρίων στη χρήση της μεθόδου.<sup>34</sup>

Το διάγραμμα Cusum μειονεκτεί έναντι του Levey-Jennings στα εξής σημεία:<sup>32,34</sup> (α) Δεν παρέχει έγκαιρα την πληροφορία ότι η μέθοδος επανήλθε μέσα στα όρια ελέγχου, όταν εξαλειφθεί το αίτιο που προκάλεσε το συστηματικό σφάλμα. (β) Απαιτεί διαρκείς υπολογισμούς, σε αντίθεση με τον εύκολο χειρισμό του διαγράμματος Levey-Jennings. (γ) Δεν ανιχνεύει τυχαία σφάλματα. Το διάγραμμα Cusum ερμηνεύεται μόνο ποιοτικά –με βάση την κλίση της καμπύλης– και δεν υπάρχουν συγκεκριμένα όρια ελέγχου, όπως στο διάγραμμα Levey-Jennings. Η κλίση της καμπύλης μπορεί, όμως, να δώσει πληροφορίες για το είδος του συστηματικού σφάλματος. Οι συστηματικές μετατοπίσεις προκαλούν μικρή κλίση στην καμπύλη, σε αντίθεση με τις συστηματικές εκτροπές όπου η κλίση είναι πολύ εντονότερη.

Ο αλγόριθμος του Bull είναι μια οικονομική και αποδοτική μέθοδος ελέγχου ποιότητας, αλλά η αποτελεσματική εφαρμογή του στους αιματολογικούς αναλυτές προϋποθέτει κατάλληλο λογισμικό και βασίζεται στη στατιστική εξομάλυνση, στη βιολογική σταθερότητα των ερυθροκυτταρικών δεικτών και στην αναλυτική σταθερότητα του ερυθροκυττα-

ρικού δείκτη MCHC. Η χρήση του εν λόγω δείκτη επιτρέπει τον εντοπισμό συστηματικών σφαλμάτων τύπου μετατοπίσεων ή εκτροπών, αλλά δεν ανιχνεύει τυχαία σφάλματα. Σημαντικό, όμως, πλεονέκτημά του είναι το γεγονός ότι δεν υφίσταται ο περιορισμός της συχνής αλλαγής παρτίδων, όπως συμβαίνει με τα παρασκευάσματα ελέγχου, και ότι οι τιμές προέρχονται από πραγματικά δείγματα ολικού αίματος και όχι από δείγματα ελέγχου του εμπορίου, τα οποία έχουν υποστεί επεξεργασία.<sup>16,35</sup>

Η μέθοδος της ημερήσιας φυσιολογικής μέσης τιμής ανιχνεύει συστηματικά σφάλματα, αξιοποιώντας πολυάριθμα αποτελέσματα ασθενών. Εφαρμόζεται για κάθε εξέταση χωριστά. Στην πράξη αυτό είναι κάτι που όλοι οι εργαστηριακοί επιστήμονες ελέγχουν καθημερινά, αφού πολλοί συνάδελφοι στο τέλος κάθε ημέρας ρίχνουν μια γρήγορη ματιά σε όλα τα αποτελέσματα για να διαπιστώσουν αν μια εξέταση «πήγε καλά» ή όχι. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί ανεξάρτητα από τις τιμές των controls. Για την καλύτερη εφαρμογή της, όμως, θα πρέπει να σημειωθούν τα εξής: (α) Επιλέγονται μόνο οι φυσιολογικές τιμές για τον υπολογισμό της μέσης τιμής. Εν τούτοις, οι εσωτερικοί ασθενείς των νοσοκομείων με φυσιολογικά αποτελέσματα έχουν διαφορετική ημερήσια φυσιολογική μέση τιμή από τη μέση τιμή των εξωτερικών ασθενών. Γι' αυτόν τον λόγο θα πρέπει να προσδιορίζονται δύο ημερήσιες μέσες τιμές ξεχωριστά για εξωτερικούς και εσωτερικούς ασθενείς ή να αποκλείονται οι εσωτερικοί ασθενείς ή οι ασθενείς συγκεκριμένων κλινικών από τον υπολογισμό της μέσης τιμής. (β) Το φυσιολογικό εύρος τιμών θα πρέπει να έχει προσδιοριστεί από το ίδιο το εργαστήριο, με τη χρήση κάθε φορά των ίδιων αντιδραστηρίων και των ίδιων συνθηκών προσδιορισμού. Με αυτόν τον τρόπο το εύρος των τιμών αναφοράς θα αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη μέθοδο του εργαστηρίου και στον πληθυσμό των εξεταζομένων.<sup>20,21,36</sup>

Η καθιέρωση των διαφορών δέλτα σε ένα εργαστήριο απαιτεί μια σειρά από προϋποθέσεις:<sup>21</sup> (α) Μηχανοργάνωση του εργαστηρίου: χωρίς αυτή δεν είναι δυνατός ο ταχύς υπολογισμός των διαφορών δέλτα, ούτε και η αναζήτηση του ιστορικού των εξετάσεων του ασθενούς. (β) Καθιέρωση κατάλληλων ορίων αναφοράς και (γ) κατάλληλη επιλογή των εξετάσεων όπου θα εφαρμοστούν οι διαφορές δέλτα. Το σημαντικότερο είναι τα όρια που θα επιλεγούν να διατηρούν ισορροπία μεταξύ της πιθανότητας ανίχνευσης σφάλματος και των λανθασμένων απορρίψεων. 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 οι διαφορές δέλτα να μην υπερβαίνουν τα όρια ελέγχου, ενώ υπάρχει σφάλμα στη μέτρηση, γεγονός που αντιτίθεται στη φιλοσοφία διαρκούς βελτίωσης της ποιότητας.<sup>16,23</sup>

Θα πρέπει, επίσης, να επισημανθεί ένα σημαντικό ερώτημα που θέτει η καθημερινή χρήση των διαφορών δέλτα. Τι ενέργειες θα γίνουν από το εργαστήριο στην περίπτωση που αποδειχθεί ότι έγινε κάποιο λάθος στην παλαιότερη εκτέλεση της εξέτασης αντί για την τρέχουσα; Κανονικά –αν αποδειχθεί κάτι τέτοιο– θα πρέπει το εργαστήριο, έστω και με καθυστέρηση, να στείλει τη σωστή απάντηση στον ιατρό. Πράγματι, σε μερικά από τα εργαστήρια όπου δοκιμάστηκαν στην πράξη οι διαφορές δέλτα οι υπεύθυνοι των εργαστηρίων δεν δίσταζαν να στείλουν διορθωτική απάντηση ακόμη και για εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν ημέρες πριν.<sup>21</sup>

Η χρήση των κρίσιμων τιμών (τιμών πανικού) και η διενέργεια επαναλήψεων έχει αποτελέσει αντικείμενο πολλών και αντικρουόμενων απόψεων στη διεθνή βιβλιογραφία.<sup>16</sup> Υπάρχουν ερευνητές που υποστηρίζουν ότι η επανάληψη –σε συγκεκριμένες τουλάχιστον αναλύσεις– δεν προσφέρει κάτι περισσότερο από την αρχική μεμονωμένη μέτρηση, και ότι οδηγεί μόνο σε σπατάλη πόρων και πρόκληση καθυστερήσεων, γιατί στις περισσότερες των περιπτώσεων που μελετήθηκαν το δεύτερο αποτέλεσμα είναι πάλι κρίσιμη τιμή.<sup>18,37–39</sup> Σημαντικό πρόβλημα, επίσης, για την ορθή χρήση των τιμών πανικού είναι ότι ακόμη δεν έχει υπάρξει –παρά τις προσπάθειες πολλών επιστημονικών εταιρειών– ούτε ενιαία πρακτική καθορισμού και επικοινωνίας των εν λόγω τιμών, ούτε συγκεκριμένη διαδικασία ανατροφοδότησης από τον ιατρό, ούτε συγκεκριμένο χρονικό πλαίσιο για την επίδοση των αποτελεσμάτων.<sup>16,27,28</sup>

#### 4. ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Είναι γεγονός ότι η πλήρης εξάλειψη των λαθών σε όλα τα στάδια των εργαστηριακών αιματολογικών αναλύσεων είναι στόχος μη ρεαλιστικός.<sup>30</sup> Τα τυχαία σφάλματα τα οποία δεν οφείλονται σε κάποια ανωμαλία του δείγματος αποτελούν πονοκέφαλο για τον εργαστηριακό ιατρό και συχνά υποκρύπτουν τεχνικό πρόβλημα ή παραμελημένη συντήρηση των μηχανημάτων και μη συμμόρφωση με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Απλές και χρήσιμες χειρωνακτικές μέθοδοι, που ελέγχουν τη μέτρηση των έμμορφων στοιχείων του αίματος από τους αναλυτές, όπως είναι η διενέργεια του μικροαιματοκρίτη στη μικροφυγόκεντρο και η χρώση και εκτίμηση των επιχρισμάτων στο οπτικό μικροσκόπιο, βοηθούν στην έγκαιρη ανίχνευση σφαλμάτων.<sup>1,40</sup> Σε κάθε περίπτωση, ο εργαστηριακός ιατρός οφείλει να

γνωρίζει τους περιορισμούς της τεχνολογίας των αναλυτών στην αξιολόγηση της μορφολογίας τυχόν παθολογικών δειγμάτων, αλλά και τις ποικίλες και διαφορετικές τεχνικές ενδοεργαστηριακού ελέγχου που έχει στη διάθεσή του. Η θέσπιση των διαδικασιών αυτών ως ρουτίνα θα βελτιώσει σίγουρα και τον εξωτερικό (διεργαστηριακό) έλεγχο.

Συμπερασματικά, η εφαρμογή σύγχρονων μεθόδων διασφάλισης της ποιότητας στους αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές θα περιορίσει τον αριθμό των λαθών, θα

αναβαθμίσει την αξιοπιστία των αναλύσεων και θα βελτιώσει σημαντικά και την ποιότητα των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας, που ολοένα και περισσότερο βασίζονται στις νέες εργαστηριακές μεθόδους ανάλυσης. Η ποιότητα, όμως, των αποτελεσμάτων επιβεβαιώνεται αποκλειστικά και μόνο με σχεδιασμό, εφαρμογή και τήρηση του κατάλληλου συστήματος διαχείρισης ποιότητας στο αιματολογικό εργαστήριο, δεδομένου ότι η ποιότητα σχεδιάζεται, δεν είναι ποτέ τυχαία και συνεχώς εξελίσσεται.<sup>16</sup>

## ABSTRACT

### Intralaboratory quality control of modern hematological analyzers: Potential, limitations and challenges

A. DILINTAS

Laboratory of Hematology, University General Hospital of Heraklion, Heraklion, Crete, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(5):597–605

The use of automated blood cell counters (hematology auto-analyzers) for diagnostic purposes is an inextricable feature of modern clinical laboratories. Rapid and accurate counts of red blood cells (RBCs), platelets and white blood cells (total and differential WBCs) are basic requirements for a hematology laboratory. Almost all of today's hematological tests are exclusively performed on hematology analyzers. Automation of hematology laboratories is a result of the huge demand for hematological tests on patients and timely issuing of the hematological findings, and of the possibilities offered by the usage of modern techniques. Hematology analyzers sporadically generate false results for one or more parameters of the complete blood count, often due to the characteristics or artifacts of the blood specimen. The establishment of procedures of internal and external audit as a daily routine, the analytical and systematic recording of errors and the application of modern quality assurance methods in automated hematology analysis, will reduce the number of errors, increase the reliability of the analysis and significantly improve the quality of health services, which are increasingly based on clinical assays, classic and new. Although quality assurance is often limited exclusively to analyzing "control" samples, this is actually only one stage of a complex process, which aims to prevent and restrict laboratory faults and measurement errors during the pre-analytical, analytical and post-analytical phases of laboratory practice. The awareness that complete elimination of laboratory testing errors is unrealistic –especially those related to the pre-analytical phases that are harder to control– highlights the importance of good laboratory practice and compliance with the new accreditation standards.

**Key words:** Analytical errors, Hematology analyzer, Laboratory results, Quality control

## Βιβλιογραφία

1. DA COSTA L. Digital image analysis of blood cells. *Clin Lab Med* 2015, 35:105–122
2. WEIMANN A, WEIMANN K, LUN A. Laboratory haematological changes in the field of intensive care medicine – the extended differential blood count. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2009, 44:164–170
3. CHOCCALINGAM C. Volume, conductance, and scatter parameters of neoplastic and nonneoplastic lymphocytes using Coulter LH780. *J Lab Physicians* 2018, 10:85–88
4. SHARMA P, BHARGAVA M, SUKHACHEV D, DATTA S, WATTAL C. LH750 hematology analyzers to identify malaria and dengue and distinguish them from other febrile illnesses. *Int J Lab Hematol* 2014, 36:45–55
5. ΒΟΡΓΙΑΣ ΝΙ, ΛΑΟΥΤΑΡΗΣ ΝΠ. Η γενική αίματος με τους αυτόματους αναλυτές. Στο: Βοργιάς ΝΙ, Λαουτάρης ΝΠ (Επιμ.) *Αιματολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Αργύρου, Αθήνα, 1995:1249–1307
6. KOENN ME, KIRBY BA, COOK LL, HARE JL, HALL SH, BARRY PM ET AL. Comparison of four automated hematology analyzers. *Clin Lab Sci* 2001, 14:238–242
7. MELET L, CHAIGNEAU C, LEFEVRE-PETTAZZONI M. Evaluation of an



- haematological analyser (Siemens Advia® 2120i) and improving quality of daily practice. *Ann Biol Clin (Paris)* 2013, 71:679–691
8. VIS JY, HUISMAN A. Verification and quality control of routine hematology analyzers. *Int J Lab Hematol* 2016, 38(Suppl 1):100–109
  9. LECOMPTE TP, BERNIMOULIN MP. Novel parameters in blood cell counters. *Clin Lab Med* 2015, 35:209–224
  10. DEPOORTER M, GOLETTI S, LATINNE D, DEFOUR J. Optimal flagging combinations for best performance of five blood cell analyzers. *Int J Lab Hematol* 2015, 37:63–70
  11. SIMSON E, GASCON-LEMA MG, BROWN DL. Performance of automated slidemakers and stainers in a working laboratory environment – routine operation and quality control. *Int J Lab Hematol* 2010, 32:e64–e76
  12. VERBRUGGE SE, HUISMAN A. Verification and standardization of blood cell counters for routine clinical laboratory tests. *Clin Lab Med* 2015, 35:183–196
  13. ΓΕΩΡΓΟΥΛΗΣ ΙΕ. Ποιοτικός έλεγχος στο αιματολογικό εργαστήριο. Στο: Γεωργούλης ΙΕ (Επιμ.) *Εργαστηριακή Αιματολογία*. Εκδόσεις Ροτόντα, Αθήνα, 2012:277–294
  14. ΒΟΓΙΑΤΖΑΚΗΣ ΕΔ. Αξιολόγηση της ποιότητας των εργαστηριακών εξετάσεων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2007, 24:58–78
  15. ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΣΠΑΡΟΣ Λ. Ανάλυση δεδομένων: Μη μπαγιεσιανή προσέγγιση. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2005, 22:377–391
  16. ΣΤΑΜΟΥΛΗ Μ, ΠΟΥΛΙΑΚΗΣ Α, ΜΟΥΡΤΖΙΚΟΥ Α, ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ Π. Χρήση αποτελεσμάτων εργαστηριακών εξετάσεων ασθενών για εσωτερικό έλεγχο ποιότητας σε βιοχημικά εργαστήρια. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2018, 35:252–261
  17. STRASESKI JA, STRATHMANN FG. Patient data algorithms. *Clin Lab Med* 2013, 33:147–160
  18. CEMBROWSKI GS, CLARKE G. Quality control of automated cell counters. *Clin Lab Med* 2015, 35:59–71
  19. ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ Π. Η ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων στους αιματολογικούς αναλυτές με τη χρήση αποτελεσμάτων ασθενών. *Δελτ Ελλ Μικροβ Ετ* 2008, 1:279–287
  20. HOFFMANN RG, WAID ME. The “average of normals” method of quality control. *Am J Clin Pathol* 1965, 43:134–141
  21. ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ Π. Ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων σε αυτόματους αναλυτές με τη χρήση της μέσης τιμής των αναλύσεων. *Δελτ Ελλ Μικροβ Ετ* 2005, 1:18–25
  22. KALRA J, ADAMS SJ. Medical error and patient safety: Fostering a patient safety culture. *Austin J Clin Pathol* 2016, 3:1041–1043
  23. 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
  24. 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
  25. PIVA E, PLEBANI M. From “panic” to “critical” values: Which path toward harmonization? *Clin Chem Lab Med* 2013, 51:2069–2071
  26. KOST GJ, HALE KN. Global trends in critical values practices and their harmonization. *Clin Chem Lab Med* 2011, 49:167–176
  27. 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
  28. CAMPBELL C, HORVATH A. Towards harmonisation of critical laboratory result management – review of the literature and survey of Australasian practices. *Clin Biochem Rev* 2012, 33:149–160
  29. WAGAR EA, FRIEDBERG RC, SOUERS R, STANKOVIC AK. Critical values comparison: A College of American Pathologists Q-Probes survey of 163 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2007, 131:1769–1775
  30. LIPPI G, GUIDI GC, MATTIUZZI C, PLEBANI M. Preanalytical variability: The dark side of the moon in laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2006, 44:358–365
  31. CHAHBABA G. Automated hematology analyzers: Recent trends and applications. *J Lab Physicians* 2018, 10:15–16
  32. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Β, ΑΓΟΡΑΣΤΗ Α. Ενδοεργαστηριακός έλεγχος ποιότητας αιματολογικών αναλυτών με τη χρήση πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2000, 17:77–88
  33. O’SULLIVAN MB. Quality control of multichannel haematology analysers: Critique of current methods and the need for performance goals. *Clin Lab Haematol* 1990, 12(Suppl 1):3–12
  34. ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ Π. Η χρήση των αθροιστικών διαγραμμάτων στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών κλινικής χημείας. *Εφαρ Κλιν Μικροβ Εργ Διαγν* 2002, 7:181–191
  35. 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
  36. ΔΙΑΜΑΝΤΗΣ ΕΦ, ΣΙΣΚΟΣ ΠΑ, ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ-ΔΙΑΜΑΝΤΗ Α. Διασφάλιση ποιότητας στα εργαστήρια κλινικής χημείας. Στο: Διαμαντής ΕΦ, Σίσκος ΠΑ, Παπαναστασίου-Διαμαντή Α (Επιμ.) *Μαθήματα κλινικής Χημείας*. Εκδόσεις Λύχνος, Αθήνα, 1987:376–394
  37. TOLL AD, LIOU 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
  38. 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
  39. SUN SP, GARCIA J, HAYDEN JA. Repeating critical hematology and coagulation values wastes resources, lengthens turnaround time, and delays clinical action. *Am J Clin Pathol* 2018, 149:247–252
  40. DEPOORTER M, GOLETTI S, LATINNE D, DEFOUR J. Optimal flagging combinations for best performance of five blood cell analyzers. *Int J Lab Hematol* 2015, 37:63–70
- Corresponding author:*
- A. Dilintas, 36 G. Gennimata street, 713 05 Heraklion, Crete, Greece  
e-mail: antdilint@sch.gr