

## Ενδοεργαστηριακός έλεγχος ποιότητας αιματολογικών αναλυτών με τη χρήση πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου

Β. Παπαδόπουλος,<sup>1</sup>  
Α. Αγοράστη<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Παθολογική Κλινική

<sup>2</sup>Αιματολογικό Εργαστήριο, Γενικό  
Νομαρχιακό Νοσοκομείο Ξάνθης

1. Εισαγωγή
2. Γραφήματα ελέγχου και σωρευτικού αθροίσματος
3. Τεκμηρίωση της ύπαρξης συστηματικών σφαλμάτων
4. Υπολογισμός των συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων
5. Κατασκευή πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου
6. Περιορισμοί και προφυλάξεις κατά τη χρήση των πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου
7. Συμπεράσματα
8. Εφαρμογή

Intralaboratory quality control of  
hematological analyzers by the use  
of control samples

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρητηρίου

Αιματολογικοί αναλυτές  
Ενδοεργαστηριακός ποιοτικός έλεγχος  
Πρότυπα παρασκευάσματα ελέγχου

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διασφάλιση της ποιότητας των μετρήσεων βιολογικών παραμέτρων που πραγματοποιούνται από αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές (hematological analyzers) είναι μια διαδικασία συνυφασμένη με την καλή λειτουργία ενός εργαστηρίου. Το πολύ σημαντικό αυτό θέμα έχει εγείρει, ιδιαίτερα τελευταία, το έντονο ενδιαφέρον της Πολιτείας, όσον αφορά το σχεδιασμό και την άσκηση πολιτικής πάνω σε θέματα Δημόσιας Υγείας.

Η αξιολόγηση της ποιότητας των μετρήσεων βιολογικών παραμέτρων που πραγματοποιούνται από αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές περιλαμβάνει δύο συνιστώσες:

- α. Τον ενδοεργαστηριακό ποιοτικό έλεγχο (intralaboratory quality control), που αφορά συγκριτική μελέτη των μετρήσεων που πραγματοποιούνται πάνω σε παρασκευάσματα ελέγχου με δοθείσες από τον κατασκευαστή «πρότυπες» τιμές.
- β. Το διεργαστηριακό ποιοτικό έλεγχο (interlaboratory quality control), που αφορά συγκριτική μελέτη των μετρήσεων που πραγματοποιούνται πάνω σε παρασκευάσματα ελέγχου σε σχέση με αυτές που προέκυψαν κατά τη στατιστική ανάλυση μετρήσεων που έγιναν πάνω στα ίδια παρασκευάσματα από εργαστήρια με διασφαλισμένη ποιότητα.

Ο ποιοτικός έλεγχος (quality control) των μετρήσεων βιολογικών παραμέτρων που πραγματοποιούνται από αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές, με τις διαδικασίες που ακολουθούνται σήμερα, είναι αμφίβολο εάν και κατά πόσο επιτυγχάνει το στόχο του. Αυτό συμβαίνει για δύο κυρίως λόγους:

- α. Ο μεν διεργαστηριακός ποιοτικός έλεγχος, ο οποίος αποτελεί την πλέον παραδεκτή πηγή ποιοτικής αξιολόγησης, είναι συνθηθέστατα ανεπαρκής, αφού διεκπεραιώνεται μία φορά κάθε μήνα ή και αραιότερα, ανάλογα με τις προδιαγραφές ποιότητας του κάθε εργαστηρίου. Εντούτοις, ο διεργαστηριακός ποιοτικός έλεγχος μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα χρήσιμος, αφού τις περισσότερες φορές στηρίζεται σε ένα συνδυασμό αποτελεσμάτων που λαμβάνονται από μεθόδους οριστικής αναφοράς (definitive) και αποτελεσμάτων που λαμβάνονται από μεθόδους απλής αναφοράς (reference). Οι μέθοδοι οριστικής αναφοράς χαρακτηρίζονται από απόλυτη ακρίβεια (accuracy), δίνοντας μετρήσεις χωρίς απόκλιση από την πραγματική τιμή, και απόλυτη επαναληπτικότητα (reproducibility), δίνοντας μετρήσεις χωρίς τυχαίο σφάλμα, δηλαδή από απόλυτη αυθεντικότητα (authenticity). Οι μέθοδοι απλής αναφοράς χαρακτηρίζονται από απόλυτη ακρίβεια και ικανοποιητική επαναληπτικότητα.

β. Ο *ενδοεργαστηριακός ποιοτικός έλεγχος* (intralaboratory quality control), ο οποίος αποτελεί εξίσου σημαντική διαδικασία εσωτερικού ελέγχου και παρακολούθησης μετρήσεων βιολογικών παραμέτρων που πραγματοποιούνται από αυτόματους αιματολογικούς αναλυτές, στηρίζεται ως επί το πλείστον σε *μεθόδους επιλογής* (selective) ή *μεθόδους ρουτίνας* (routine), που εμπεριέχουν οι ίδιες σημαντικά συστηματικά και τυχαία σφάλματα, μειώνοντας έτσι την *εγκυρότητα* (validity) και την επαναληπτικότητα της μεθόδου, αντίστοιχα.

Ακόμη και στις περιπτώσεις όπου ο ποιοτικός ενδοεργαστηριακός έλεγχος των αιματολογικών αναλυτών στηρίζεται σε μεθόδους απλής αναφοράς, όπως η διαχρονική παρακολούθηση των αποτελεσμάτων που λαμβάνονται για τις παραμέτρους ενός συγκεκριμένου *πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου* (control), δηλαδή ενός παρασκευάσματος με ακριβείς, διαχρονικά σταθερές, μη προκαθορισμένες τιμές, η τελική αξιολόγηση στηρίζεται, τις περισσότερες φορές, σε εμπειρικές μεθόδους, γεγονός που οδηγεί σε ελλιπή ή και λανθασμένη *ρύθμιση* (calibration) του αναλυτή, δηλαδή σε ελλιπή ή και λαθεμένο προσδιορισμό του σφάλματος που ενέχουν οι μετρήσεις του.

Μέθοδοι οριστικής αναφοράς είναι εξαιρετικά δύσκολο να χρησιμοποιηθούν τόσο στο διεργαστηριακό όσο και στον ενδοεργαστηριακό ποιοτικό έλεγχο. Η μόνη βιολογική παράμετρος, για τον καθορισμό των τιμών της οποίας υπάρχει μέθοδος που πληροί τα κριτήρια της οριστικής αναφοράς, είναι η αιμοσφαιρίνη και η αντίστοιχη μέθοδος είναι η μέτρηση της κυανομεθαιμοσφαιρίνης. Όσον αφορά τις άλλες παραμέτρους, επειδή ακριβώς δεν υπάρχουν αντίστοιχες μέθοδοι οριστικής αναφοράς για τον καθορισμό των τιμών τους, είναι αδύνατο να μετρηθούν με απόλυτη ακρίβεια ακόμη και με τον ενδεδειχέστερο έλεγχο.

Ειδικά για τους αιματολογικούς αναλυτές, είναι εξαιρετικά δυσχερές η παρασκευή *πρότυπων παρασκευασμάτων αναφοράς* (standards), δηλαδή παρασκευασμάτων με ακριβείς, διαχρονικά σταθερές, προκαθορισμένες τιμές, που παρασκευάζονται με μεθόδους απόλυτης αναφοράς, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως οριστικοί *ρυθμιστές* (calibrators) των οργάνων, αφού δεν υπάρχει τρόπος να παρασκευαστεί τεχνητό αίμα με απόλυτα ακριβείς, σταθερές και προκαθορισμένες προδιαγραφές. Λίγα μόνο παρασκευάσματα μπορούν να χαρακτηριστούν κατά προσέγγιση ως πρότυπα παρασκευάσματα αναφοράς, αλλά και αυτά απαιτούν ιδιαίτερα μεγάλο κόστος και καθίστανται ασύμφορα ως προς την ευρεία χρήση τους.

Για τους παραπάνω λόγους, θα πρέπει να αναπτυχθούν, σε κάθε εργαστήριο, μέθοδοι ποιοτικού ελέγχου

που θα μπορούν να εκτελούνται συχνά, να εμπεριέχουν οι ίδιες τα μικρότερα δυνατά συστηματικά και τυχαία σφάλματα και να ανιχνεύουν αξιόπιστα την πιθανότητα ύπαρξης και το μέγεθος των συστηματικών (δηλαδή της εγκυρότητας) και τυχαίων (δηλαδή της επαναληπτικότητας) σφαλμάτων του αναλυτή. Στο άρθρο αυτό επιχειρείται μια συνολική εξέταση των μέχρι τώρα υπάρχουσών μεθόδων και προτείνονται τρόποι για την καλύτερη δυνατή αξιοποίησή τους στα πλαίσια και στις δυνατότητες λειτουργίας κάθε εργαστηρίου. Μια τέτοια μέθοδος είναι η χρήση των πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου, τα οποία είναι διαδεδομένα και τις περισσότερες φορές καλής ποιότητας, και η διαχρονική παρακολούθηση της στατιστικής σημαντικότητας και του μεγέθους της όποιας απόκλισης από την απόλυτη εγκυρότητα και επαναληπτικότητα, με άλλα λόγια, τη διαχρονική παρακολούθηση της ύπαρξης και της έκτασης των συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων, αντίστοιχα.

## 2. ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΙ ΣΩΡΕΥΤΙΚΟΥ ΑΘΡΟΙΣΜΑΤΟΣ

Η συνήθης πρακτική αξιοποίησης των αποτελεσμάτων που λαμβάνονται με τη χρήση των πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου είναι η επί καθημερινής βάσης ενημέρωση και εκτίμηση *γραφημάτων ελέγχου* (control charts) ή και *γραφημάτων σωρευτικού αθροίσματος* (cumulative sum charts) για κάθε παράμετρο ξεχωριστά.

Τα γραφήματα ελέγχου απεικονίζουν διαχρονικά τις τιμές των μετρούμενων παραμέτρων του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου, που λαμβάνονται σε διαδοχικές καθημερινές μετρήσεις. Η ερμηνεία τους στηρίζεται στην ανίχνευση ή μη τιμών που βρίσκονται εκτός των ορίων  $x_0 \pm 2s_0$  ή, κατά άλλους,  $x_0 \pm 3s_0$ , όπου  $x_0$  είναι η *μέση τιμή* που δίνει ο κατασκευαστής του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου για κάθε παράμετρο και  $s_0$  η *μέγιστη ανεκτή σταθερή απόκλιση* των αντίστοιχων μετρήσεων του αναλυτή. Αν δεχθούμε ότι οι μετρήσεις μας είναι ακριβείς και ότι, λόγω ύπαρξης τυχαίου σφάλματος, ακολουθούν μια κανονική κατανομή γύρω από την τιμή  $x_0$  με σταθερή απόκλιση  $s_0$ , η πιθανότητα να βρίσκεται μια μέτρηση εντός των πιο πάνω ορίων είναι 95,45% και 99,73%, αντίστοιχα.

Όσο πιο κυματοειδές γίνεται ένα γράφημα ελέγχου, δηλαδή όσο περισσότερο τείνουν να απέχουν δύο διαδοχικές μετρήσεις μεταξύ τους χωρίς κατ' ανάγκη να εκτρέπονται από τα επιτρεπτά όρια, τόσο πιο μεγάλο είναι το τυχαίο σφάλμα του αναλυτή. Πέρα, λοιπόν, από τις φανερές εκτροπές των μετρούμενων τιμών από τα όρια που θεσπίζει ο κατασκευαστής, με τα γραφήματα ελέγχου μπορεί να εκτιμάται κατά προσέγγιση το τυχαίο σφάλμα του αναλυτή για κάθε παράμετρο. Η μαθηματική

έκφραση αυτού του τυχαίου σφάλματος, σε συνάρτηση με τη *σταθερή απόκλιση*  $s_m$  των μετρήσεων και ανεξάρτητα από τη *μέση τιμή*  $x_m$  αυτών, αποδίδεται από το *συντελεστή μεταβλητότητας*  $f_v$  (variation coefficient), ο οποίος ισούται με  $100s_m/x_m$ . Γενικώς, η τιμή του συντελεστή μεταβλητότητας των μετρήσεων μιας παραμέτρου αυξάνεται όσο μεγαλύτερο είναι το τυχαίο σφάλμα του αναλυτή στη μέτρηση αυτής της παραμέτρου. Όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια, η τιμή του συντελεστή μεταβλητότητας επηρεάζεται από τις μεταβολές των συνυπαρχόντων συστηματικών σφαλμάτων. Έτσι, πολλές φορές χρειάζεται να υπολογιστεί το ποσοστό του συντελεστή μεταβλητότητας που αναφέρεται αμιγώς στα τυχαία σφάλματα, αν πρόκειται να γίνει ακριβής μελέτη αυτών. Είναι γενικά παραδεκτό ότι τιμές συντελεστή μεταβλητότητας άνω του 4% δημιουργούν μεγάλο πρόβλημα *πιστότητας* (precision), επηρεάζοντας δυσμενώς την επαναληψιμότητα των μετρήσεων. Κάθε εργαστήριο θα πρέπει να έχει ως στόχο ο συντελεστής μεταβλητότητας να κυμαίνεται μεταξύ 0 και 1%, αν πρόκειται για εργαστήριο που φιλοδοξεί να παρέχει ακριβείς μετρήσεις, και μεταξύ 0 και 0,5%, αν πρόκειται για εργαστήριο που φιλοδοξεί να αποτελεί *κέντρο αναφοράς* και να συμμετέχει σε εθνικό ή διεθνές δίκτυο εργαστηρίων που θα καθορίζει τα standards του διεργαστηριακού ελέγχου.

Τα γραφήματα σωρευτικού αθροίσματος απεικονίζουν διαχρονικά το άθροισμα των διαφορών των τιμών των μετρούμενων παραμέτρων του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου, που λαμβάνονται σε διαδοχικές καθημερινές μετρήσεις, από τη μέση τιμή που δίνει ο κατασκευαστής του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου για κάθε παράμετρο. Το άθροισμα:

$$\begin{aligned} & [(x_1-x_0) + (x_2-x_0) + (x_3-x_0) + \dots + (x_i-x_0)] = \\ & i[(x_1+x_2+x_3+\dots+x_i)/i]-ix_0 = \\ & ix_m-ix_0=i(x_m-x_0) \end{aligned}$$

όπου  $x_0$  είναι η τιμή που δίνει ο κατασκευαστής ενός πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου για μια παράμετρο  $a$  αυτού,  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_i$  είναι τιμές της παραμέτρου  $a$  που λαμβάνονται από τη μέτρηση του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου τις ημέρες  $d_1, d_2, d_3, \dots, d_i$  και  $x_m, s_m$  η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση αυτών, ονομάζεται *σωρευτικό άθροισμα* (cumulative sum)  $c$  της αντίστοιχης παραμέτρου για τις ημέρες  $d_1$  έως  $d_i$ . Η διαπίστωση τυχόν συνεχούς ανοδικής ή καθοδικής τάσης αυτού υποδηλώνει την ύπαρξη θετικού ή αρνητικού συστηματικού σφάλματος του αναλυτή. Στις περιπτώσεις αυτές η ρύθμιση του αναλυτή γίνεται εμπειρικά, όταν π.χ. το σωρευτικό άθροισμα εξέλθει των ορίων  $\pm 2s_0$  ή, κατά άλλους,  $\pm 3s_0$  ή παρουσιάζει συνεχώς εντεινόμενη ανοδική κατά απόλυτο αριθμό τάση.

Το μειονέκτημα του σωρευτικού αθροίσματος είναι ότι αποτελεί ένα μέγεθος άμεσα εξαρτώμενο από τη μέση τιμή και τον αριθμό των μετρήσεων και, επομένως, μη συγκρίσιμο ή άμεσα εκτιμήσιμο. Ως αποτέλεσμα, με τη χρήση των γραφημάτων σωρευτικού αθροίσματος, τυχόντα συστηματικά σφάλματα διαφαίνονται μόνον ως προς τη φορά και την έκτασή τους και σε καμία περίπτωση δεν τεκμηριώνονται ή υπολογίζονται επακριβώς. Επιπρόσθετα, σε περιπτώσεις όπου είναι επιθυμητό να επιτευχθούν πολύ λεπτές ρυθμίσεις και, κατά συνέπεια, να ανιχνευθούν πολύ λεπτές αποκλίσεις, τα γραφήματα σωρευτικού αθροίσματος δεν μπορούν να προσφέρουν κάτι πριν είναι πολύ αργά, με βάση τις προδιαγραφές μας.

### 3. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΞΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ

Για να τεκμηριωθεί η ύπαρξη και το μέγεθος ενός συστηματικού σφάλματος ενός αιματολογικού αναλυτή στη μέτρηση μιας παραμέτρου  $a$ , θα πρέπει να καταδειχθεί ότι η μέση τιμή  $x_e$  των αποκλίσεων διαδοχικών καθημερινών μετρήσεων της παραμέτρου αυτής από την τιμή  $x_0$  που δίνει ο κατασκευαστής στο πρότυπο παρασκευάσμα ελέγχου, είναι πράγματι διάφορη του μηδενός. Το ίδιο μπορεί να επιτευχθεί αν καταδειχθεί ότι η μέση τιμή  $x_m$  των αντίστοιχων διαδοχικών καθημερινών μετρήσεων είναι πράγματι διάφορη της τιμής  $x_0$ , καθώς ισχύει αφενός μεν  $x_e = x_m - x_0$ , αφετέρου δε  $s_e = s_m$ , δηλαδή το συνιστάμενο πιθανό σφάλμα που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της τιμής  $t$  στην τελευταία περίπτωση είναι ίσο με το πιθανό σφάλμα της κατανομής των μετρήσεων  $x_i$ , αφού κάνουμε την παραδοχή ότι η μέτρηση της τιμής  $x_0$  ενέχει μόνο τυχαία και όχι συστηματικά σφάλματα.

Πιο αναλυτικά, αν  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_i$  είναι διαδοχικές καθημερινές μετρήσεις της παραμέτρου  $a$  στις ημέρες  $d_1, d_2, d_3, \dots, d_i$ , τότε αυτές, ως αυτόνομο ποσοτικό μέγεθος, σχηματίζουν μια κατανομή με μέση τιμή  $x_m$  και σταθερή απόκλιση  $s_m$ . Με την παραδοχή ότι η κατανομή αυτή είναι κανονική και ότι το συστηματικό σφάλμα, εφόσον υπάρχει, θα είναι προς την κατεύθυνση που υποδηλώνεται από το πρόσημο του αντίστοιχου σωρευτικού αθροίσματος, μπορεί να εφαρμοστεί το  $t$ -test μίας διεύθυνσης στους  $i-1$  βαθμούς ελευθερίας. Η ύπαρξη συστηματικού σφάλματος, δηλαδή η διαφορά της τιμής  $t$  ( $t$ -value), δηλαδή της

$$(x_m-x_0)(i)^{1/2}/s_m = x_e(i)^{1/2}/s_e$$

από το μηδέν, μπορεί να εκτιμηθεί στους ανάλογους πίνακες ως προς το επίπεδο  $q$ , στο οποίο η υπό έλεγχο

διαφορά είναι στατιστικώς σημαντική, στους  $i-1$  βαθμούς ελευθερίας. Σημειωτέον ότι  $q=p/2$ , όπου  $p$  είναι το αναφερόμενο στον πίνακα του παραρτήματος επίπεδο στο οποίο αντιστοιχεί η τιμή  $t$  για  $t$ -test δύο διευθύνσεων. Η τιμή του επιπέδου  $p$  υποδιπλασιάζεται, γιατί ακριβώς πρόκειται για  $t$ -test μίας διεύθυνσης, δηλαδή για δοκιμασία προκαθορισμένης φοράς απόκλισης, με την προϋπόθεση ότι είναι γνωστό το πρόσημο του αντίστοιχου σωρευτικού αθροίσματος.

Αν η κατανομή των τιμών  $x_1, x_2, x_3, \dots, x_i$  διαφέρει πολύ από την κανονική ή ο αριθμός  $i$  των μετρήσεων είναι μικρός (π.χ.  $<10$ ), τότε, για μεγαλύτερη ασφάλεια, συνιστάται να εφαρμοστεί η μη παραμετρική δοκιμασία σειράς Wilcoxon για ζεύγη παρατηρήσεων.

#### 4. ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΤΥΧΑΙΩΝ ΣΦΑΛΜΑΤΩΝ

Από τη στιγμή που θα αποδειχθεί η ύπαρξη συστηματικού σφάλματος, θα πρέπει να υπολογιστεί το μέγεθός του και να αποφασιστεί αν και πότε θα εκτελεστεί η διόρθωση του αναλυτή. Στον υπολογισμό του μεγέθους του σφάλματος αυτού θα βοηθήσουν:

- Από θεωρητικής μαθηματικής άποψης δύο έννοιες, το μέσο συστηματικό σφάλμα και το μέσο ποσοστιαίο συστηματικό σφάλμα.
- Από πρακτικής ιατρικής άποψης, η απάντηση ορισμένων ερωτημάτων σχετικά με το κατά πόσο η θεωρούμενη ως τιμή αναφοράς  $x_0$ , που δίνει ο κατασκευαστής ενός πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου σε μια παράμετρο  $a$  αυτού, ταυτίζεται ή όχι με την πραγματική  $x$  της παραμέτρου (τιμή αναφοράς) και κατά πόσο οι παρεκκλίσεις από αυτήν επιτρέπουν τη διόρθωση των αιματολογικών αναλυτών με βάση τα πρότυπα παρασκευάσματα ελέγχου. Ως μέσο συστηματικό σφάλμα  $e_s$  (mean bias) θεωρείται το πηλίκο:

$$[(x_1-x_0) + (x_2-x_0) + (x_3-x_0) + \dots + (x_i-x_0)]/i =$$

$$[(x_1+x_2+x_3+\dots+x_i)/i] - x_0 = x_m - x_0$$

δηλαδή το πηλίκο  $c/i$ , το οποίο ουσιαστικά είναι διαφορά της μέσης τιμής  $x_m$  των μετρήσεων του αναλυτή από την τιμή  $x_0$  που δίνει ο κατασκευαστής. Αυτό είναι τόσο ακριβέστερο, όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός  $i$ , αφού για τη μέση τιμή των αποκλίσεων των μετρήσεων  $x_c$  που οφείλονται στο τυχαίο σφάλμα από τη μέση τιμή  $x_m$  ισχύει ότι  $x_c \rightarrow 0$  όταν  $x_m \rightarrow \infty$ . Ανάλογα, ως μέσο ποσοστιαίο συστηματικό σφάλμα  $e_{sp}$  (mean percent bias) θεωρείται το πηλίκο:

$$100[(x_1-x_0) + (x_2-x_0) + (x_3-x_0) + \dots + (x_i-x_0)]/ix_0 =$$

$$100[(x_1+x_2+x_3+\dots+x_i)-ix_0]/ix_0 =$$

$$100i(x_m-x_0)/ix_0$$

δηλαδή το πηλίκο  $100c/ix_0$ .

Οι πραγματικές τιμές των συστηματικών σφαλμάτων είναι κατά γενική παραδοχή διαφορετικές από τις υπολογιζόμενες με τον πιο πάνω τρόπο, καθώς πάντα συνυπάρχει ένα, έστω και μικρό, τυχαίο σφάλμα. Βεβαίως, το τυχαίο σφάλμα κατανέμεται ομότιμα και στις δύο κατευθύνσεις, σε αντίθεση με το συστηματικό σφάλμα, που εστιάζεται προς μία κατεύθυνση. Έτσι, η παρουσία του πρώτου τείνει να αφήσει ανεπηρέαστη τη μέση τιμή του τελευταίου, όταν αυτή προκύπτει από σειρά διαχρονικών μετρήσεων.

Επίσης, ένα τυχαίο σφάλμα μπορεί ευκολότερα να ελεγχθεί σε ένα εργαστήριο που ακολουθεί πιστά προκαθορισμένες διαδικασίες με στόχο την εξομίωση των συνθηκών μέτρησης. Βεβαίως, όσο πιο μεγάλο είναι ένα τυχαίο σφάλμα, τόσο δυσχερέστερη καθίσταται η τεκμηρίωση της συνύπαρξης ενός συστηματικού σφάλματος και ιδιαίτερα η διόρθωσή του. Μπορεί να ληφθεί ότι το μέσο επίπεδο κατά το οποίο επηρεάζεται η ποσοτική μέτρηση του μέσου ποσοστιαίου συστηματικού σφάλματος από τη συνύπαρξη ενός τυχαίου σφάλματος είναι αντιστρόφως ανάλογο του αριθμού των μετρήσεων που τεκμηριώνουν την ύπαρξη και των δύο. Έτσι, ως μέγιστο ποσοστιαίο συστηματικό σφάλμα (maximum percent bias) μπορεί να γίνει δεκτό το μέγεθος:

$$e_{spm} = e_{sp} + e_c/i = e_{sp} + f_v/i =$$

$$100c/ix_0 + 100s_x/ix_0 =$$

$$100(c+s_x)/ix_0$$

όπου  $e_c$  είναι το μέσο ποσοστιαίο τυχαίο σφάλμα. Ομοίως, ως ελάχιστο ποσοστιαίο συστηματικό σφάλμα (minimum percent bias) μπορεί να γίνει δεκτό το μέγεθος:

$$e_{spn} = e_{sp} - e_c/i = e_{sp} - f_v/i =$$

$$100c/ix_0 - 100s_x/ix_0 =$$

$$100(c-s_x)/ix_0$$

Από τις τελευταίες μαθηματικές εκφράσεις μπορεί να συναχθεί ότι αν  $s_x \ll c \Rightarrow c+s_x \approx c \Rightarrow e_{sp} + f_v/i \approx e_{sp}$ . Για παράδειγμα, αν ανιχνεύεται μετά από την εκτέλεση  $i=20$  μετρήσεων, με ρυθμό εκτέλεσης μία μέτρηση την ημέρα, ένα μέσο ποσοστιαίο συστηματικό σφάλμα της τάξης του 1% και οι εν λόγω μετρήσεις χαρακτηρίζονται από συντελεστή μεταβλητότητας 0,6%, τότε η πραγματική τιμή του μέσου ποσοστιαίου συστηματικού σφάλματος θα κυμαίνεται μεταξύ  $1 \pm 0,6/20 = 1 \pm 0,03\%$ , δηλαδή μεταξύ 0,97% και 1,03%.

Στον παραπάνω υπολογισμό του μέγιστου μέσου ποσοστιαίου συστηματικού σφάλματος, ο συντελεστής μεταβλητότητας πρέπει να αντιπροσωπεύει μόνο το τυχαίο σφάλμα. Όταν το συστηματικό σφάλμα δεν

παραμένει διαχρονικά σταθερό, ο συντελεστής μεταβλητότητας, υπολογιζόμενος ως  $100s_m/x_m$ , δεν εμπικλείει μόνο το τυχαίο σφάλμα, αλλά επιπρόσθετα και την τάση μεταβολής του συστηματικού σφάλματος. Για το λόγο αυτόν, όταν τεκμηριώνεται τάση μεταβολής του συστηματικού σφάλματος, προτείνεται να χρησιμοποιείται διόρθωση σύμφωνα με τα όσα αναφέρονται σε επόμενη παράγραφο.

Αν το μέγεθος του μέσου ποσοστιαίου συστηματικού σφάλματος μέσα στον αριθμό ημερών ικανοποιεί την πιο πάνω συνθήκη (π.χ. 7 ημέρες ή, κατ' άλλους, 10 ημέρες), ξεπερνά ένα όριο (π.χ. 0,5% ή 1%, ανάλογα με την επιδιωκόμενη από το συγκεκριμένο εργαστήριο ακρίβεια) και η ύπαρξή του τεκμηριώνεται στατιστικά με πιθανότητα μεγαλύτερη του 95%, με τον τρόπο που προαναφέρθηκε, τότε το σφάλμα αυτό θα πρέπει κατά κανόνα να διορθώνεται. Η διόρθωση του αναλυτή βασίζεται στη ρύθμισή του, ώστε στο εξής από κάθε μέτρηση να αφαιρείται το μέσο συστηματικό σφάλμα. Αυτό στην πράξη είναι εύκολο να γίνει σε όλους τους αναλυτές. Όπου, βέβαια, συνυπάρχει απόκλιση του αναλυτή όσον αφορά τη μέτρηση του «τυφλού», τότε η ρύθμιση αυτής της διαδικασίας θα πρέπει να προηγείται και στη συνέχεια να γίνεται απόπειρα διόρθωσης του αναλυτή κατά το εναπομείναν ποσοστό σφάλματος.

Αν συσχετιστούν τα μεγέθη των διαφορών  $x_i - x_0$  σε συνάρτηση με το χρόνο, είναι δυνατό να ανιχνευθεί τάση αύξησης ή μείωσης αυτών και να κατοχυρωθεί στατιστικά το εν λόγω αποτέλεσμα. Αυτό μπορεί να γίνει με τον υπολογισμό του *συντελεστή κλίσης*  $b$  της γραμμής συσχέτισης μεταξύ των παραπάνω μεγεθών και του σταθερού σφάλματος  $s_b$  του συντελεστή αυτού. Ο συντελεστής  $b$  αριθμητικά ισούται με:

$$\frac{\sum(t-t_m)(x-x_m)}{\sum(t-t_m)^2}$$

όπου  $t$  είναι η χρονική στιγμή κατά την οποία πραγματοποιείται μια μέτρηση που δίνει αντίστοιχη τιμή  $x$  και  $t_m$ ,  $x_m$  ο μέσος όρος της χρονικής απόστασης από την πρώτη μέτρηση και ο μέσος όρος των τιμών των μετρήσεων, αντίστοιχα. Εξυπακούεται ότι, με την προϋπόθεση πως οι μετρήσεις θα γίνονται καθημερινά την ίδια περίπου ώρα, μπορεί να γίνει δεκτό, χωρίς μεγάλη απόκλιση, ότι, με αφετηρία την τιμή 0 στην πρώτη μέτρηση, το  $t$  θα αυξάνεται καθημερινά κατά 1 μέχρι να φθάσει την τιμή  $i-1$  στην τελευταία μέτρηση και ότι θα ισχύει  $t_m = (i-1)/2$ . Το πιθανό σφάλμα του συντελεστή  $b$ ,  $s_b$  αριθμητικά ισούται με:

$$\left\{ \frac{\sum(x-x_m)^2 - b^2 \sum(t-t_m)^2}{\sum(t-t_m)^2 (i-2)} \right\}^{1/2}$$

Το πηλίκο  $b/s_b$  αποτελεί την τιμή  $t$ , η οποία εκφράζει το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας της ύπαρξης αυτής της τάσης στους  $i-2$  βαθμούς ελευθερίας. Αν όμως όντως τεκμηριώνεται τέτοια τάση, τότε για το τυχαίο σφάλμα  $e_c$

των μετρήσεων θα ισχύει  $e_c = f_v - b e_{sp}$ . Η τελευταία έκφραση σημαίνει ότι, στην περίπτωση που υπάρχει μια τάση μεταβολής του συστηματικού σφάλματος, αυτή αυξάνει κατά τον παράγοντα  $b e_{sp}$  το συντελεστή μεταβλητότητας, ο οποίος έτσι δεν μπορεί να αποδοθεί εξολοκλήρου στην ύπαρξη τυχαίου σφάλματος. Η διόρθωση αυτή πρέπει να εκτελείται στον υπολογισμό του μέγιστου μέσου ποσοστιαίου συστηματικού σφάλματος, που αναλύθηκε πιο πάνω.

Επειδή το συστηματικό και το τυχαίο σφάλμα προστίθενται σε μια μέτρηση, γίνεται εύκολα κατανοητό ότι για το μέγιστο κατά απόλυτη τιμή ποσοστιαίο συνολικό σφάλμα μιας τυχαίας μέτρησης  $e$  (total error) γενικά ισχύει:

$$\begin{aligned} e &= e_{spm} + e_c = \\ e_{sp} + e_c/i + e_c &= \\ e_{sp} + (i+1)(f_v - b e_{sp})/i &= \\ 100c/ix_0 + (i+1)(100s_x/ix_0 - b100c/ix_0)/i &= \\ = 100c/ix_0 + 100(i+1)(s_x - bc)/i^2 x_0 &= \\ 100[ic + (i+1)(s_x - bc)]/i^2 x_0 &= \\ = 100\{(i+1)s_x + [i - b(i+1)]c\}/i^2 x_0 \end{aligned}$$

Αν δεν τεκμηριώνεται στατιστικώς η ύπαρξη του συντελεστή  $b$ , τότε ισχύει:

$$e = 100[(i+1)s_x + ic]/i^2 x_0$$

Όλα τα μεγέθη που σχετίζονται άμεσα ή έμμεσα με συστηματικά σφάλματα υπολογίζονται κατά απόλυτη τιμή και λαμβάνουν πρόσημο ίδιο με αυτό του σωρευτικού αθροίσματος αν είναι θετικά και αντίθετο αν είναι αρνητικά.

## 5. ΚΑΤΑΣΚΕΥΗ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ

Πολλά εργαστήρια, κυρίως λόγω του κόστους των έτοιμων πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου, αναπτύσσουν τεχνικές κατασκευής ανάλογων παρασκευασμάτων, που να πληρούν τις προϋποθέσεις χαρακτηρισμού τους ως πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου. Για να γίνει αυτό, θα πρέπει ένα τέτοιο παρασκεύασμα να χαρακτηρίζεται από διαχρονικά σταθερές και ακριβείς τιμές των παραμέτρων, για τη ρύθμιση των οποίων πρόκειται να χρησιμοποιηθεί.

Η διαχρονική σταθερότητα αφενός μεν δεν είναι απολύτως επιτεύξιμη, αφού ως πρότυπο παρασκεύασμα ελέγχου λαμβάνεται τις περισσότερες φορές φρέσκο αίμα που αλλοιώνεται με το χρόνο, αφετέρου δε ποικίλλει από παράμετρο σε παράμετρο, αφού συνήθως η τιμή των λευκών και η αναλογία του λευκοκυτταρικού τύπου επηρεάζονται πολύ πιο εύκολα σε σύγκριση με την

τιμή του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης. Έτσι, με την προϋπόθεση ότι:

- α. Η συντήρηση θα είναι άριστη, θα γίνεται, για παράδειγμα, διαχωρισμός δειγμάτων του πρότυπου παρασκευάσματος σε ποσότητα ικανή να επαρκεί για μία μέτρηση και τα δείγματα θα αποθηκεύονται σε υπερκατάψυξη των  $-70$  έως  $-80$  °C. Η αντίστοιχη κατασκευή *πρότυπων ορών* (control sera), προκειμένου να χρησιμοποιηθούν ως πρότυπα παρασκευάσματα ελέγχου σε βιοχημικούς αναλυτές, είναι ευκολότερη. Οι πρότυποι οροί είναι ακυτταρικοί και κατά γενικό κανόνα αλλοιώνονται με βραδύτερο ρυθμό
- β. Ο καθορισμός των τιμών των παραμέτρων θα γίνεται με τον υπολογισμό του μέσου όρου μεγάλου αριθμού (τουλάχιστον 20) επανειλημμένων μετρήσεων που προκύπτουν από την εφαρμογή μιας μεθόδου ρουτίνας (π.χ. αναλυτής) με όσο το δυνατόν μικρότερο μέσο ποσοστιαίο συστηματικό σφάλμα γνωστής έκτασης  $e_{\text{p}}$  και
- γ. Η σύγκριση των τιμών των παραμέτρων θα γίνεται με αυτές που προκύπτουν από την εφαρμογή οποιασδήποτε μεθόδου αναφοράς,

είναι αποδεκτή η κατασκευή πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου από ένα εργαστήριο. Εξυπακούεται όμως ότι κάθε ρύθμιση με το πιο πάνω παρασκεύασμα θα προσθέτει το ήδη υπάρχον σφάλμα  $e_{\text{p}}$  και έτσι η ρύθμιση θα τείνει να γίνει τέλεια μόνον όταν  $e_{\text{p}} \rightarrow 0$ .

## 6. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΡΟΤΥΠΩΝ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, επειδή οι τιμές των παραμέτρων των πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου, από τη φύση της διαδικασίας που τις καθορίζει, φέρουν έστω και μικρά σφάλματα, ιδιαίτερα τυχαία, η χρήση τους δεν εξασφαλίζει την τέλεια παρακολούθηση και ρύθμιση ενός αναλυτή. Όταν το σφάλμα του αναλυτή θεωρητικά εκλείψει, παραμένει αυτό του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου, γεγονός που καθιστά τρωτή τη διαδικασία ρύθμισης. Στο σημείο αυτό υπάρχει διαφωνία για το αν και κατά πόσο ένα γνωστό σφάλμα, που ενέχεται στις τιμές των παραμέτρων του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου, μπορεί να συνυπολογιστεί στη διαδικασία ρύθμισης του αναλυτή, δίνοντας αξιόπιστα αποτελέσματα και καθιστώντας τη χρήση των πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου αποδεκτή και για τη ρύθμιση των αναλυτών.

Προκειμένου να επιχειρηθεί στην πράξη η ρύθμιση ενός αιματολογικού αναλυτή με τη χρήση ενός πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου, θα πρέπει να απαντηθούν

πρώτα τέσσερα ερωτήματα σχετικά με το σφάλμα που ενέχεται στις δοθείσες από τον κατασκευαστή τιμές των παραμέτρων του πρότυπου παρασκευάσματος.

- α. Είναι το σφάλμα αυτό αμιγώς τυχαίο, δηλαδή ο κατασκευαστής έχει λάβει όλα τα απαραίτητα μέτρα για την εκμηδένιση των συστηματικών σφαλμάτων κατά τον υπολογισμό της τιμής  $x_0$ ;
- β. Είναι το σφάλμα αυτό κυμαινόμενο συναρτήσει του χρόνου ή είναι σταθερό καθόλη τη διάρκεια της περιόδου ελέγχου προ της ρύθμισης και ίσο με αυτό που δίνει ο κατασκευαστής;
- γ. Είναι το σφάλμα αυτό αρκετά μικρό σε σύγκριση με εκείνο που πρόκειται να διορθωθεί;
- δ. Το συνολικό σφάλμα που προκύπτει μετά τη ρύθμιση είναι εντός των ορίων ακριβείας που θέτει ως στόχο το εκάστοτε εργαστήριο;

Η απάντηση στην πρώτη ερώτηση μπορεί να δοθεί μόνο από τον κατασκευαστή. Τυχόν υπάρχον συστηματικό σφάλμα μπορεί να προστεθεί στο σφάλμα του αναλυτή που ελέγχεται με τη βοήθεια αυτού του παρασκευάσματος και μάλιστα με τρόπο που να μην ανιχνεύεται, παρά μόνο με πρότυπα παρασκευάσματα ρύθμισης ή, γενικότερα, με μεθόδους αναφοράς. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ένα σωστά οργανωμένο κέντρο παρασκευής πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου απαλλάσσει τις αναφερόμενες από αυτό τιμές των παραμέτρων τους από κάθε συστηματικό σφάλμα, εφόσον εφαρμόζει πολλές μεθόδους απλής και οριστικής αναφοράς. Κατά σύμβαση, λοιπόν, λαμβάνεται ως δεδομένο ότι ένα πρότυπο παρασκεύασμα ελέγχου δεν φέρει το ίδιο συστηματικά σφάλματα ως προς τον προσδιορισμό των τιμών των παραμέτρων του και ως εκ τούτου η διαδικασία καθορισμού αυτών χαρακτηρίζεται από απόλυτη ακρίβεια, εκτός και αν ο κατασκευαστής προειδοποιεί για το αντίθετο.

Η απάντηση στο δεύτερο ερώτημα είναι δύσκολη, τόσο στη διατύπωση όσο και στην τεκμηρίωση. Είναι αλήθεια ότι όλα τα πρότυπα παρασκευάσματα ελέγχου προέρχονται ολικώς ή μερικώς από συντηρημένο αίμα και για το λόγο αυτόν έχουν ημερομηνία λήξης. Έτσι, είναι εύλογο να σκεφθεί κανείς ότι οι τιμές των παραμέτρων που δίνονται αρχικά από τον κατασκευαστή μεταβάλλονται με την πάροδο του χρόνου, καθώς πολλά από τα χαρακτηριστικά του παρασκευάσματος αλλοιώνονται. Κατά συνέπεια, υπεισέρχονται μεταβαλλόμενα συναρτήσει του χρόνου –και με αυξητική τάση μάλιστα– συστηματικά σφάλματα, τα οποία προστίθενται σε αυτό του αναλυτή σε κάθε απόπειρα ρύθμισής του με το συγκεκριμένο παρασκεύασμα. Για το λόγο αυτόν, καλό θα είναι αφενός να μη χρησιμοποιούνται ποτέ τα

εν λόγω παρασκευάσματα μετά την ημερομηνία λήξης και αφετέρου κάθε συστηματικό σφάλμα αναλυτή που θα τεκμηριώνεται με τη βοήθειά τους, να αντιμετωπίζεται με σκεπτικισμό πριν γίνει οποιαδήποτε απόπειρα ρύθμισης του αναλυτή. Επιχειρώντας μια μαθηματική προσέγγιση πάνω στο πώς θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα πρότυπο παρασκεύασμα ελέγχου, του οποίου μία παράμετρος αποτελεί γνωστή φθίνουσα γραμμική συνάρτηση του χρόνου  $t$  (δηλαδή, για την παράμετρο αυτή ισχύει  $x_{0i} = x_0 - ki$ , όπου  $x_{0i}$  η τιμή που δίνει ο κατασκευαστής στην αντίστοιχη παράμετρο την ημέρα  $i$  και  $k$  ο συντελεστής μεταβολής της τιμής αυτής ανά ημέρα), μπορεί να θεωρηθεί ότι το μέσο συστηματικό σφάλμα αντιστοιχεί σε:

$$\begin{aligned} & [(x_1 - x_{01}) + (x_2 - x_{02}) + (x_3 - x_{03}) + \dots + (x_i - x_{0i})] / i = \\ & [(x_1 - x_0 + k) + (x_2 - x_0 + 2k) + (x_3 - x_0 + 3k) + \dots + (x_i - x_0 + ik)] / i = \\ & [(x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_i) - ix_0 + i(i+1)k/2] / i = \\ & [ix_m - ix_0 + i(i+1)k/2] / i = \\ & x_m - x_0 + (i+1)/2 = \\ & c + (i+1)/2 \end{aligned}$$

Στην περίπτωση αυτή, για το μέγιστο συνολικό σφάλμα μιας μέτρησης  $e$  ισχύει:

$$e = 50\{(2c+i+1)[i-b(i+1)] + 2s_x(i+1)\} / i^2 x_0$$

Με ανάλογο τρόπο είναι δυνατό να προσεγγιστεί μαθηματικά η περίπτωση ενός πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου, του οποίου μια παράμετρος αποτελεί γνωστή φθίνουσα εκθετική συνάρτηση του χρόνου  $t$ , οπότε γι' αυτήν ισχύει  $x_{0i} = x_0(1 - je^{ik})$ . Στην περίπτωση αυτή, έχουμε μέσο συστηματικό σφάλμα ίσο με:

$$\begin{aligned} & [(x_1 - x_{01}) + (x_2 - x_{02}) + (x_3 - x_{03}) + \dots + (x_i - x_{0i})] / i = \\ & [(x_1 - x_0 + x_{0j}e^{jk}) + (x_2 - x_0 + x_{0j}e^{2k}) + (x_3 - x_0 + x_{0j}e^{3k}) + \dots + (x_i - x_0 + x_{0j}e^{ik})] / i = \\ & [(x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_i) - ix_0 + x_{0j}(e^{ik} - 1) / (e - 1)] / i = \\ & [ix_m - ix_0 + x_{0j}(e^{ik} - 1) / (e - 1)] / i = \\ & x_m - x_0 + x_{0j}(e^{ik} - 1) / i(e - 1) = \\ & c + x_{0j}(e^{ik} - 1) / i(e - 1) \end{aligned}$$

Στην περίπτωση αυτή, για το μέγιστο συνολικό σφάλμα μιας μέτρησης  $e$  ισχύει:

$$e = 100\{[c + x_{0j}(e^{ik} - 1)] [i - b(i+1)] + s_x i(i+1)(e - 1)\} / i^3 (e - 1) x_0$$

Οι διαχρονικές μεταβολές στις τιμές των παραμέτρων ενός πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου αποδίδονται συχνότερα με συναρτήσεις γραμμικής μορφής παρά εκθετικής. Ομοίως, οι φθίνουσες συναρτήσεις επικρατούν των αυξουσών. Σε κάθε περίπτωση, όμως, ο τρόπος με τον οποίο μεταβάλλεται η τιμή μιας παραμέτρου σε

συνάρτηση με το χρόνο σχετίζεται άμεσα με τη βιολογική φύση της παραμέτρου και τις συνθήκες συντήρησης.

Η απάντηση στην τρίτη και στην τέταρτη ερώτηση είναι σχετικά απλή, αν γνωρίζουμε το συντελεστή μεταβλητότητας  $f_{0v}$ , που χαρακτηρίζει τις τιμές των παραμέτρων του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου. Αφενός μεν θα πρέπει να ισχύει  $f_{0v} < e_{sp}$  και αφετέρου η τιμή  $f_0 = f_{0v} + f_v$  (ή  $f_0 = f_{0v} + f_v - be_{sp}$ , αν υπάρχει τάση μεταβολής του συστηματικού σφάλματος κλίσης  $b$ ) να είναι μέσα στα όρια του αποδεκτού από το εργαστήριο σφάλματος. Ενδελεχέστερα, η τιμή  $f_0$  μπορεί να αρχίσει να διορθώνεται, μετά από την πάροδο χρονικού διαστήματος  $w$ , κατά το οποίο εφαρμόστηκαν οι παραπάνω διαδικασίες ελέγχου και ρύθμισης, με την προσθήκη σε αυτή ενός παράγοντα που αντιστοιχεί στο μέσο ποσοστιαίο συστηματικό σφάλμα για το χρονικό διάστημα  $w$ . Με τον τρόπο αυτόν, η τιμή  $f_0$  θα πλησιάσει περισσότερο στην αληθινή τιμή  $f$ , που αντιστοιχεί στο μέσο διαχρονικό σφάλμα του συγκεκριμένου αναλυτή και, κατά συνέπεια, θα καθορίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια τα περιθώρια ανοχής του εργαστηρίου σε συστηματικό σφάλμα  $e_{sp}$ , που θα αναπτυχθεί στο εξής μετά από προηγηθείσα ρύθμιση σύμφωνα με τις πιο πάνω αναφερθείσες διαδικασίες.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από τα παραπάνω μπορεί εύκολα να συναχθεί ότι η ρύθμιση των αυτόματων αιματολογικών αναλυτών με τη βοήθεια πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου απαιτεί μεγάλη προσοχή και πείρα. Πρέπει να γίνεται μόνον αφού διασφαλιστούν όλες οι πηγές σφάλματος που αναφέρθηκαν μέχρι τώρα και οπωσδήποτε το αποτέλεσμα της να διασταυρώνεται, με την πρώτη ευκαιρία, με αυτό που προκύπτει από τη χρήση πρότυπων παρασκευασμάτων αναφοράς. Δεν μπορεί όμως να αμφισβητηθεί το γεγονός ότι η σωστή και συνετή χρήση των πρότυπων παρασκευασμάτων ελέγχου αποτελεί ένα πολύτιμο εργαλείο στην ανίχνευση των σφαλμάτων, ιδιαίτερα των συστηματικών, επιτρέποντας την έγκαιρη και με θετικό τρόπο διορθωτική παρέμβαση των υπεύθυνων ιατρών και τεχνολόγων του εργαστηρίου. Βεβαίως, ιδεατή περίπτωση είναι η χρήση των πρότυπων παρασκευασμάτων αναφοράς, τα οποία στερούνται ανάλογων σφαλμάτων και μπορούν να επιτύχουν, με την ίδια διαδικασία, τέλεια ρύθμιση. Κάτι τέτοιο όμως μπορεί να γίνει μόνο σε περιορισμένη κλίμακα, γιατί είναι σαφώς πιο δύσκολο να παρασκευαστούν και να συντηρηθούν τέτοιου είδους πρότυπα παρασκευάσματα. Επειδή, βέβαια, η διαδικασία της ρύθμισης των αναλυτών *lege artis* πρέπει να γίνεται μόνο με τη χρήση αυτών των ρυθμιστών ή των πρότυπων παρασκευασμάτων αναφοράς, είναι δυνατό ένα συστηματικό σφάλμα, που τεκμηριώθηκε με τη βοήθεια προ-

γούμενων μετρήσεων πάνω σε πρότυπα παρασκευάσματα ελέγχου, να επιβεβαιωθεί και να διορθωθεί με τη βοήθεια των πρότυπων παρασκευασμάτων αναφοράς. Τέτοια παρασκευάσματα μπορούν είτε να προέρχονται από τις κατασκευαστικές εταιρείες των αναλυτών, είτε να προετοιμάζονται στο εργαστήριο, με την προϋπόθεση ότι θα μπορούν να συγκριθούν και να καθοριστούν ως προς τις τιμές των παραμέτρων τους με μεθόδους αναφοράς.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν αρκετές διαδικασίες ενδοεργαστηριακού ελέγχου που μπορούν να εξασφαλίσουν την άρτια ποιοτικά λειτουργία των αναλυτών σε ένα εργαστήριο. Η θέσπιση των διαδικασιών αυτών ως ρουτίνα σίγουρα θα βελτιώσει και το άλλο σκέλος του ελέγχου και της αξιολόγησης των εργαστηρίων, το διεργαστηριακό έλεγχο. Σωστός ενδοεργαστηριακός και διεργαστηριακός έλεγχος εξασφαλίζει διαχρονικά άριστο επίπεδο λειτουργίας και συνεργασίας για όλα τα εργαστήρια, με άμεσο αντίκτυπο τόσο στη βασική όσο και στην εφαρμοσμένη ιατρική γνώση.

## 8. ΕΦΑΡΜΟΓΗ

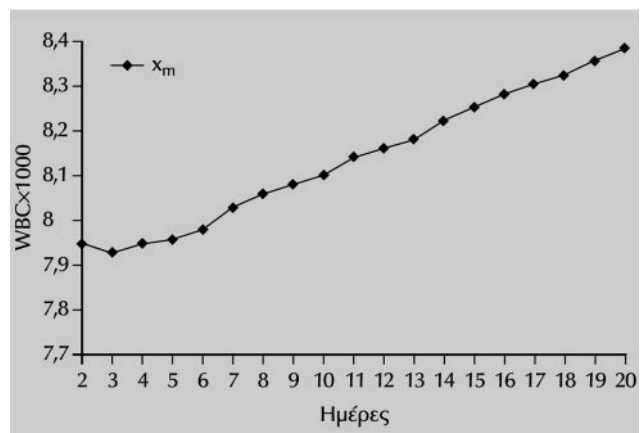
Για τη ρύθμιση ενός αιματολογικού αναλυτή χρησιμοποιείται ένα πρότυπο παρασκεύασμα ελέγχου, για τις τιμές των παραμέτρων του οποίου γίνεται δεκτός ο ακριβής καθορισμός και η διαχρονική σταθερότητα. Για την παράμετρο «αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων  $\times 10^3/\text{mm}^3$ » ο κατασκευαστής δίνει τιμή  $x_0=8,0$  και μέγιστη ανεκτή σταθερή απόκλιση  $s_0=2,0$ . Για 20 διαδοχικές ημέρες πραγματοποιείται, με τον αιματολογικό αναλυτή του οποίου επιδιώκεται η ρύθμιση, από μία μέτρηση της συγκεκριμένης παραμέτρου. Για κάθε ημέρα  $i$  καταγράφεται η αντίστοιχη τιμή  $x_i$ , με υπολογισμό παράλληλα του μέχρι στιγμής μέσου όρου  $x_m$ , της σταθερής απόκλισης  $s_m$ , του συντελεστή μεταβλητότητας  $f_v$  και του σωρευτικού αθροίσματος  $c$ , όπως φαίνεται στον πίνακα 1.

Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει το γράφημα ελέγχου (εικ. 1). Στο γράφημα αυτό φαίνεται ότι, αν δεχθούμε ως κατώτερο και ανώτερο παραδεκτό όριο τιμών τις τιμές 7,6 και 8,4 αντίστοιχα ( $x_0 \pm 2s_0$ ), τότε παρατηρούμε εκτροπή την 11η ημέρα, ενώ αν δεχθούμε τις τιμές 7,4 και 8,6 ( $x_0 \pm 3s_0$ ), η εκτροπή θα εμφανιστεί τη 14η ημέρα.

Από τα ίδια στοιχεία προκύπτει το γράφημα σωρευτικού αθροίσματος (εικ. 2). Στο γράφημα αυτό φαίνεται ότι, αν γίνει δεκτή ως ανώτερο παραδεκτό όριο τιμών σωρευτικού αθροίσματος η τιμή  $\pm 0,4$  ( $\pm 2s_0$ ), τότε παρατηρείται εκτροπή την 8η ημέρα, ενώ αν γίνει δεκτή η τιμή  $\pm 0,6$  ( $\pm 3s_0$ ), η εκτροπή θα παρατηρηθεί την 9η ημέρα. Στο παράδειγμα αυτό φαίνεται ότι η χρήση του γραφήματος σωρευτικού αθροίσματος επισημαίνει γρηγορότερα ένα συστηματικό σφάλμα.

**Πίνακας 1.** Για κάθε ημέρα  $i$  καταγράφεται η αντίστοιχη τιμή  $x_i$  και υπολογίζονται ο μέχρι στιγμής μέσος όρος  $x_m$ , η σταθερή απόκλιση  $s_m$ , ο συντελεστής μεταβλητότητας  $f_v$  και το σωρευτικό άθροισμα  $c$ .

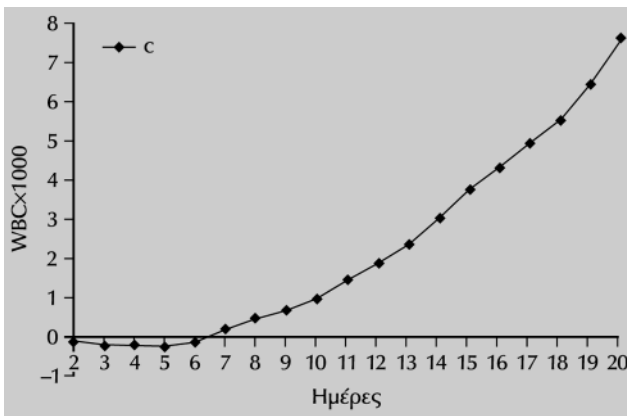
$i$	$x_i$	$x_m$	$s_m$	$f_v$	$c$
1	8,0	8,00	0,0000	0,000	0,0
2	7,9	7,95	0,0707	0,889	-0,1
3	7,9	7,93	0,0577	0,728	-0,2
4	8,0	7,95	0,0577	0,726	-0,2
5	8,0	7,96	0,0548	0,688	-0,2
6	8,1	7,98	0,0753	0,944	-0,1
7	8,3	8,03	0,1380	1,719	0,2
8	8,3	8,06	0,1598	1,983	0,5
9	8,2	8,08	0,1563	1,934	0,7
10	8,3	8,10	0,1633	2,016	1,0
11	8,5	8,14	0,1963	2,412	1,5
12	8,4	8,16	0,2021	2,477	1,9
13	8,5	8,18	0,2154	2,633	2,4
14	8,7	8,22	0,2486	3,024	3,1
15	8,7	8,25	0,2696	3,268	3,8
16	8,7	8,28	0,2834	3,423	4,4
17	8,6	8,30	0,2850	3,434	5,1
18	8,6	8,32	0,2854	3,430	5,7
19	8,9	8,35	0,3080	3,689	6,6
20	9,1	8,38	0,3438	4,103	7,7



**Εικόνα 1.** Γράφημα ελέγχου, το οποίο απεικονίζει διαχρονικά τις τιμές της μετρούμενης παραμέτρου του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, WBC), που λαμβάνονται στις διαδοχικές καθημερινές μετρήσεις του παραδείγματος.

Με βάση τα στοιχεία του πιο πάνω πίνακα και με την επεξεργασία αυτών, όπως αναφέρθηκε εκτενώς στο κείμενο του παρόντος άρθρου, είναι δυνατό να υπολογιστούν, για κάθε μέρα  $i$ , οι τιμές του μέσου ποσοστιαίου συστηματικού σφάλματος  $e_{sp}$ , της  $t$ -value  $x_m(i)^{1/2}/s_m$ , που αντικατοπτρίζει το επίπεδο στο οποίο η ύπαρξη του συστηματικού σφάλματος είναι στατιστικώς σημαντική, της πιθανότητας  $q$  να οφείλεται το συστη-





**Εικόνα 2.** Γράφημα σωρευτικού αθροίσματος, το οποίο απεικονίζει διαχρονικά το άθροισμα των διαφορών των τιμών της μετρούμενης παραμέτρου του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου (αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, WBC), που λαμβάνονται σε διαδοχικές καθημερινές μετρήσεις του παραδείγματος, από τη μέση τιμή που δίνει ο κατασκευαστής του πρότυπου παρασκευάσματος ελέγχου για την παράμετρο αυτή.

ματικό σφάλμα στην τύχη, του συντελεστή κλίσης μεταβολής του συστηματικού σφάλματος  $b$ , της  $t$ -value  $b/s_b$ , που αντικατοπτρίζει το επίπεδο στο οποίο η μεταβολή του συστηματικού σφάλματος είναι στατιστικώς σημαντική, του μέσου ποσοσπαιού τυχαίου σφάλματος  $e_c$  και του μέγιστου κατά απόλυτη τιμή συνολικού σφάλματος μιας τυχαίας μέτρησης  $e$ , όπως φαίνεται στον πίνακα 2.

Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει το γράφημα βεβαιότητας ύπαρξης συστηματικού σφάλματος (εικ. 3). Στο γράφημα αυτό, μέχρι την 6η ημέρα διαφαίνεται αρνητικό συστηματικό σφάλμα, χωρίς ποτέ η ύπαρξή του να τεκμηριώνεται, ενώ από την 7η ημέρα και μετά διαφαίνεται θετικό συστηματικό σφάλμα, το οποίο τεκμηριώνεται τη 10η ημέρα με βεβαιότητα (εκφραζόμενη από το μέγεθος  $1-q$ ) που συνεχώς αυξάνεται.

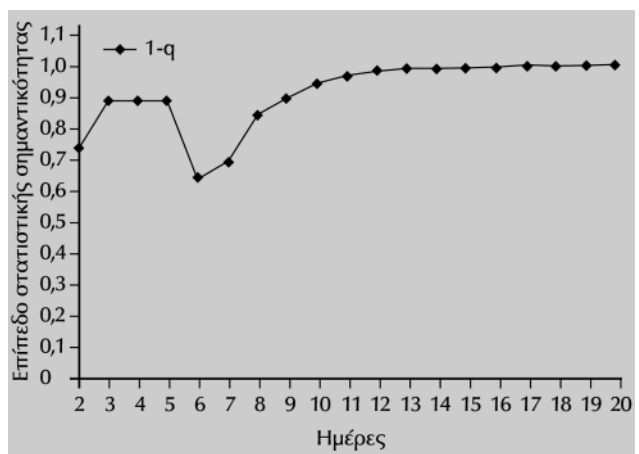
Από τα ίδια στοιχεία προκύπτουν τα γραφήματα μέσου ποσοσπαιού συστηματικού σφάλματος (εικ. 4), συντελεστή μεταβλητότητας και μέσου ποσοσπαιού τυχαίου σφάλματος (εικ. 5) και μέγιστου κατά απόλυτη τιμή ποσοσπαιού συνολικού σφάλματος μιας τυχαίας μέτρησης (εικ. 6).

Στα γραφήματα αυτά φαίνεται ότι:

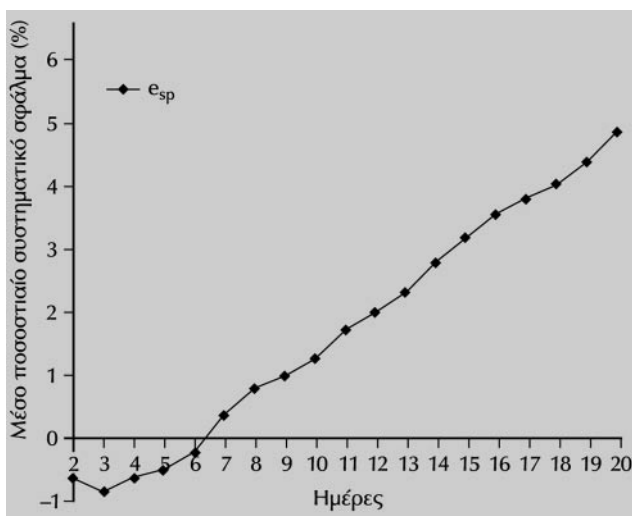
- α. Από την 11η ημέρα, το μέσο ποσοσπαιό τυχαίο σφάλμα καθίσταται μικρότερο από το συντελεστή μεταβλητότητας κατά τον παράγοντα  $b e_{sp}$ , αφού τότε τεκμηριώνεται για πρώτη φορά η ύπαρξη του  $e_{sp}$  και του  $b$ .
- β. Από την ίδια ημέρα, το μέγιστο κατά απόλυτη τιμή ποσοσπαιό συνολικό σφάλμα μιας μέτρησης υπερβαίνει το 4%, γεγονός που κρίνεται απαράδεκτο για οποιοδήποτε εργαστήριο. Στο σημείο αυτό και εφόσον

**Πίνακας 2.** Για κάθε ημέρα  $i$  υπολογίζονται το μέσο ποσοσπαιό συστηματικό σφάλμα  $e_{sp}$ , η  $t$ -value  $x_m(i)^{1/2}/s_m$ , που αντικατοπτρίζει το επίπεδο στο οποίο η ύπαρξη του συστηματικού σφάλματος είναι στατιστικώς σημαντική, η πιθανότητα  $q$  να οφείλεται το συστηματικό σφάλμα στην τύχη, ο συντελεστής κλίσης μεταβολής του συστηματικού σφάλματος  $b$ , η  $t$ -value που αντικατοπτρίζει το επίπεδο στο οποίο η μεταβολή του συστηματικού σφάλματος  $b/s_b$  είναι στατιστικώς σημαντική, το μέσο ποσοσπαιό τυχαίο σφάλμα  $e_c$  και το μέγιστο κατά απόλυτη τιμή συνολικό σφάλμα μιας τυχαίας μέτρησης  $e$ .

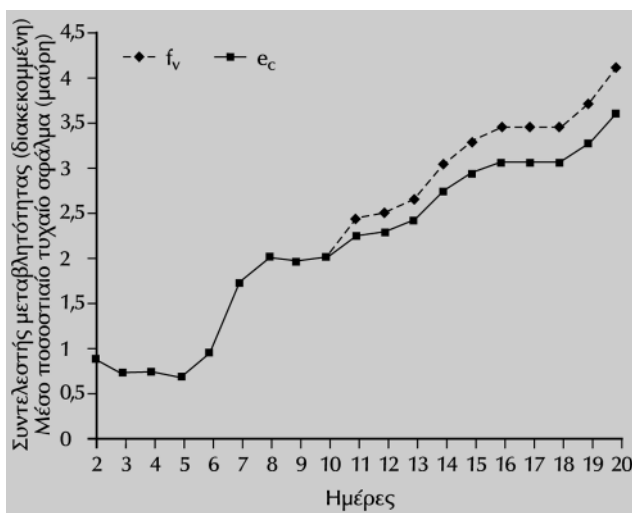
$i$	$e_{sp}$	$x_m(i)^{1/2}$	$q$	$b$	$b/s_b$	$e_c$	$e$
1	~	~	~	~	~	~	~
2	-0,625	-1,00	0,250	~	~	0,889	-1,514
3	-0,833	-2,00	0,100	~	~	0,728	-1,561
4	-0,625	-1,73	0,100	~	~	0,726	-1,351
5	-0,500	-1,64	0,100	~	~	0,688	-1,188
6	-0,208	-0,54	0,350	~	~	0,944	-1,152
7	0,357	0,55	0,300	~	~	1,719	2,076
8	0,781	1,11	0,150	~	~	1,983	2,764
9	0,972	1,49	0,100	~	~	1,934	2,906
10	1,250	1,94	0,050	~	~	2,016	3,266
11	1,705	2,30	0,025	0,053	10,48	2,228	3,933
12	1,979	2,71	0,010	0,051	7,25	2,267	4,246
13	2,308	3,09	0,005	0,051	9,53	2,389	4,697
14	2,768	3,33	0,005	0,056	9,74	2,715	5,483
15	3,167	3,64	0,005	0,057	16,73	2,908	6,075
16	3,516	3,97	0,005	0,057	18,44	3,024	6,540
17	3,750	4,34	0,000	0,053	13,03	3,029	6,779
18	3,958	4,71	0,000	0,050	11,71	3,027	6,985
19	4,342	4,92	0,000	0,051	11,50	3,237	7,579
20	4,812	5,01	0,000	0,055	14,22	3,567	8,379



**Εικόνα 3.** Γράφημα βεβαιότητας ύπαρξης συστηματικού σφάλματος, το οποίο αντικατοπτρίζει την πιθανότητα το συστηματικό σφάλμα που υπολογίζεται με τα δεδομένα του παραδείγματος να υπάρχει στην πραγματικότητα.



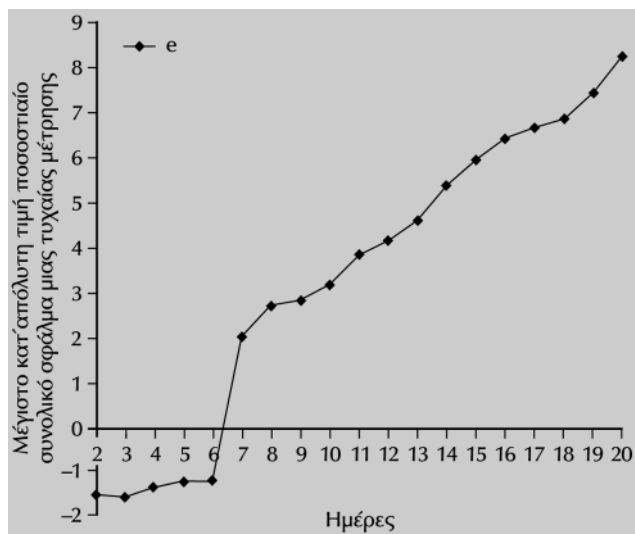
**Εικόνα 4.** Γράφημα μέσου ποσοστίου συστηματικού σφάλματος, που υπολογίζεται με τα δεδομένα του παραδείγματος.



**Εικόνα 5.** Γράφημα του συντελεστή μεταβλητότητας και του μέσου ποσοστίου τυχαίου σφάλματος, που υπολογίζεται με τα δεδομένα του παραδείγματος. Στο γράφημα αυτό φαίνεται η διαφορά που προκύπτει μεταξύ των δύο μεγεθών, όταν η αριθμητική τιμή του συντελεστή μεταβλητότητας αρχίσει να διορθώνεται κατά το ποσοστό επηρεασμού της από τη μεταβολή του συνυπάρχοντος συστηματικού σφάλματος.

έχει ήδη τεκμηριωθεί συστηματικό σφάλμα, θα πρέπει να γίνει διόρθωση του αναλυτή κατά το μέσο συστηματικό σφάλμα.

Καθώς τεκμηριώνεται στατιστικά σημαντική ανοδική τάση του συστηματικού σφάλματος, θα πρέπει να διερευνηθούν και να αντιμετωπιστούν τα αίτιά της. Ως τέτοια πιθανά αίτια μπορούν να θεωρηθούν η επιτεινό-



**Εικόνα 6.** Γράφημα του μέγιστου κατά απόλυτη τιμή ποσοστίου συνολικού σφάλματος μιας τυχαίας μέτρησης, που υπολογίζεται με τα δεδομένα του παραδείγματος. Η κατασκευή του γραφήματος αυτού είναι και ο τελικός στόχος της μαθηματικής διαδικασίας που περιγράφεται στο άρθρο αυτό και αποσκοπεί στην εύκολη και άμεση διαχρονική παρακολούθηση της ποιότητας των μετρήσεων του εργαστηρίου και για το λόγο αυτόν πρέπει να επιχειρείται για κάθε μετρούμενη από το εργαστήριο παράμετρο.

μενη πλημμελής συντήρηση και καθαριότητα του μηχανήματος, η απορρύθμιση του συστήματος κενού του μηχανήματος κ.λπ. Σε αντίθετη περίπτωση, η διόρθωση θα αποβεί ουσιαστικά άκαρπη, αφού σε λίγες μέρες θα επανεμφανιστεί ένα ανάλογο συστηματικό σφάλμα.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Παρατίθεται πίνακας αντιστοιχίας t-value και στατιστικής σημαντικότητας για διάφορους βαθμούς ελευθερίας.

Βαθμοί ελευθερίας	Στατιστικώς σημαντική διαφορά στο επίπεδό του			
	10%	5%	1%	0,1%
2	2,92	4,30	9,92	31,60
3	2,35	3,18	5,84	12,92
4	2,13	2,78	4,60	8,61
5	2,02	2,57	4,03	6,87
7	1,89	2,36	3,50	5,41
10	1,81	2,23	3,17	4,59
15	1,75	2,13	2,95	4,07
25	1,71	2,06	2,80	3,75
40-49	1,68	2,02	2,71	3,55
80-199	1,66	1,99	2,64	3,42

## ABSTRACT

**Intralaboratory quality control of hematological analyzers  
by the use of control samples**

V. PAPAΔOΠOYΛOΣ,<sup>1</sup> A. AΓOΡAΣTΙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Internal Medicine Unit, <sup>2</sup>Hematology Laboratory,  
Xanthi General Perfecture Hospital, Xanthi, Greece  
*Archives of Hellenic Medicine 2000, 17(1):77-88*

This article concerns the detection and measurement of errors and biases which characterize the counting of blood parameters during routine blood analysis carried out by automatic hematological analyzers, and the establishment of control and corrective intervention procedures by the use of control samples. Emphasis is placed on (a) explanation of the basic statistical principles used in intralaboratory control, (b) the exploitation of more elaborate (and thus more close to reality) mathematical models which can be applied to the quantitative measurement of errors and biases by the use of controls, and (c) the construction of charts which make these errors and biases easier to detect and thus to eradicate. The whole theoretical concept is encompassed in a numerical example along with the relevant charts. This aims to encourage the establishment of a similar procedure for hematological analyzers of other laboratories. An overall assessment of the present intralaboratory and interlaboratory quality control is attempted. Questions are raised and possible answers are proposed concerning each step of these procedures so as to ensure higher quality laboratory performance. Reliance is placed on the clarity and accuracy of the estimation of the so called total percent error of a chance measurement, which is the sum of the mean percent bias plus the mean percent error. The total percent error is the most widely used criterion for characterizing the quality of work of a hematological analyzer.

**Key words:** Control samples, Hematological analyzers, Intralaboratory quality control 86

### Βιβλιογραφία

1. ΤΡΙΧΟΠΟΥΛΟΣ Δ. *Ιατρική Στατιστική*. Παρισιάνος, Αθήνα, 1975
2. ARMITAGE P, BERRY G. *Statistical Methods in Medical Research*. Blackwell Scientific Publ, Oxford, 1988
3. SOKAL RR, ROHLF FJ. *Biometry: The principles and practice of statistics in biological research*. 3rd ed. WH Freeman & Co, 1994
4. ZAR JH. *Biostatistical analysis*. 4th ed. Prentice Hall, 1998
5. DANIEL WW. *Biostatistics: A foundation for analysis in the health sciences*. 7th ed. John Wiley and Sons, 1998
6. FISHER LD, VAN BELLE G. *Biostatistics: a methodology for the health sciences*. 1st ed. John Wiley and Sons, 1996
7. BAILEY NTJ. *Statistical methods in biology*. 3rd ed. Cambridge University Press, 1995
8. GLASER AN. *High-Yield Biostatistics*. Lippincott, Williams & Wilkins, 1995
9. RIFFENBURG RH. *Statistics in Medicine*. Academic Press, 1999
10. PESKIN CS. *Mathematics in Medicine and the Life Sciences*. Springer Verlag, 1992
11. LINDLEY DV, SCOTT WF. *New Cambridge Statistical Tables*. Cambridge University Press, 1996
12. INTERNATIONAL COMMITTEE FOR STANDARDIZATION IN HEMATOLOGY. Publications, 1990
13. NEGRI M, CARRARO P, CAENARO G, CAPPELLETTI P, GIAVARINA D, MEZZENA G ET AL. External quality assessment of stat test intralaboratory turnaround times. Pilot study from the members of the Working Group for Standardization and Promotion of Turnaround Time Control under the Auspices of the Comitato Italiano per la Standardizzazione dei Metodi Ematologici e di Laboratorio. *Clin Chem Lab Med* 1998, 36:867-870
14. HILBORNE LH, OYE RK, McARDLE JE, REPINSKI JA, RODGERSON DO. Evaluation of stat and routine turnaround times as a component of laboratory quality. *Am J Clin Pathol* 1989, 91:331-335
15. HILBORNE LH, OYE RK, McARDLE JE, REPINSKI JA, RODGERSON DO. Use of specimen turnaround time as a component of laboratory quality. A comparison of clinical expectations with laboratory performance. *Am J Clin Pathol* 1989, 92:613-618
16. KATAYAMA T. Quality assurance for the measured values and quality control. *Rinsho Biori*, 1997:965-970
17. LAWSON NS, HAVEN GT. The role of regional quality control programs in the practice of laboratory medicine in the United States. *Am J Clin Pathol* 1976, 66:268-275
18. THIENPONT L, FRANZINI C, KRATOCHVILA J, MIDDLE J, RICOS C, SIEKMANN L, STOCKL D. Analytical quality specifications for reference methods and operating specifications for networks of reference laboratories. Discussion paper from the members of the external quality assessment (EQA) Working Group B1 on target values in EQAS. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995, 33:949-957
19. GEMBROWSKI GS. Thoughts on quality-control systems: a laboratorians' perspective. *Clin Chem* 1997, 73:886-892

20. KOIVULA T. Possibilities for quality assurance of reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest* 1995, 222(Suppl):17–20
21. IZQUIERDO JM. Quality control charts in the clinical laboratory (letter). *Am J Clin Pathol* 1997, 67:201
22. CLYNE PR, KNIGHT D. Quality control and quality assurance in the office laboratory. *Aust Fam Phys* 1994, 23:2335
23. RUSSEL CD. Quality control charts in the clinical laboratory. *Am J Clin Pathol* 1975, 64:281–282
24. SCHIFMAN RB. Strategies for quality management in clinical microbiology. *Clin Lab Med* 1995, 15:437–446
25. HOWANITZ PJ, TETRAULT GA, STEINDEL SJ. Clinical laboratory quality control: a costly process now out of control. *Clin Chim Acta* 1997, 260:163–174
26. TAN IK, JACOB E, LIM SH. Use of computers in quality assurance of laboratory testing. *Ann Acad Med Singapore* 1990, 19:724–730
27. ENGLAND JM, ROWAN RM, VAN ASSENDELFT OW, BULL BS, COULTER WH, FUJIMOTO K ET AL. Guidelines for organization and management of external quality control assessment using proficiency testing. Expert Panel on Cytometry of the International Council for Standardization in Hematology. *Int J Hematol* 1998, 68: 45–52
28. HOWANITZ PJ, HOWANITZ JH. Quality control for the clinical laboratory. *Clin Lab Med* 1983, 3:541–551
29. LAESSIH RH, EHRMEYER SS, HASSEMER DJ. Quality control and quality assurance. *Clin Lab Med* 1986, 6:317–327
30. ΓΡΥΠΑΡΗ Μ. Ποιοτικός έλεγχος–Βασικές έννοιες. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας *Νεότερες τεχνικές στην Αιματολογία*. Αθήνα, 1992
31. ΠΑΤΕΡΑΚΗΣ Γ. Εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος αυτόματων αιματολογικών αναλυτών. Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας. *Νεότερες τεχνικές στην Αιματολογία*. Αθήνα, 1992
32. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ Β, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Χ, ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΟΥ Δ, ΑΓΟΡΑΣΤΗ Α. Προσδιορισμός σφαλμάτων στις μετρήσεις βιολογικών παραμέτρων. 4ο Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Ιωάννινα, 1998

Corresponding author:

V. Papadopoulos, 41 Lefkou Pyrgou street, GR-671 00 Xanthi, Greece

.....