

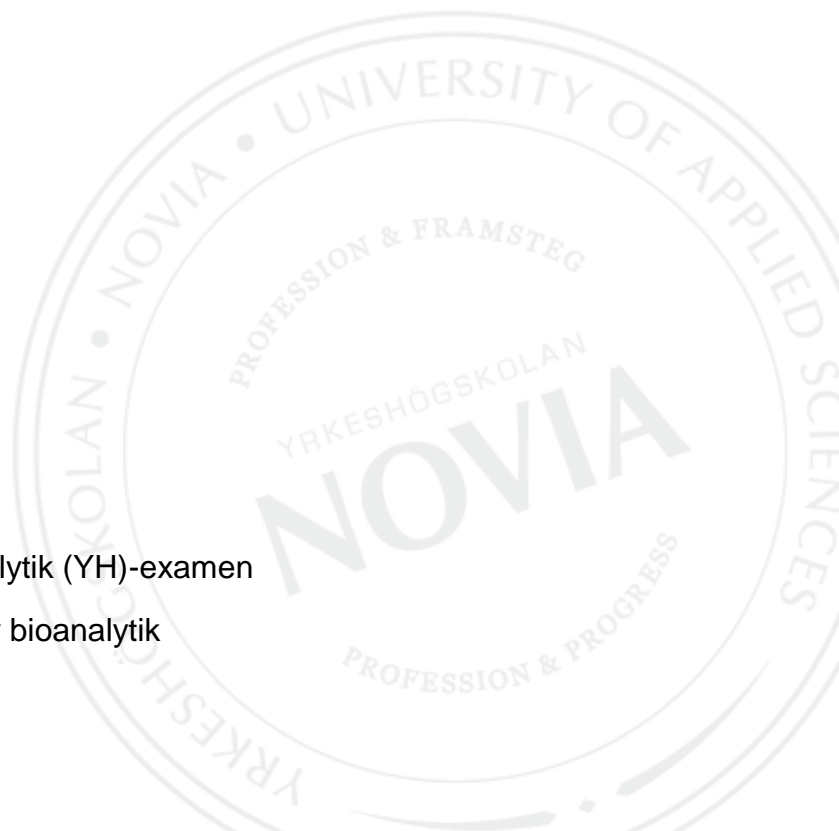
Interkalibrering av elektrolyt- och glukosbestämningar

Hue Dinh

Examensarbete för bioanalytik (YH)-examen

Utbildningsprogrammet för bioanalytik

Vasa 2011



EXAMENSARBETE

Författare: Hue Dinh

Utbildningsprogram och ort: Bioanalytik, Vasa

Handledare: Ulla Penttinen & Jukka Salminen

Titel: Interkalibrering av elektrolyt- och glukosbestämningar

Datum: 14.11.2011 Sidantal:43 Bilagor: 3

Sammanfattning

Syftet med denna studie var att bestämma halten natrium, kalium, klorid och glukos med sju olika apparater och därmed uppskatta total mätosäkerhet och totalvariation. Syftet var också att försöka reducera totalfel genom att reducera bias. För att resultatet skall vara tillförlitligt borde mätmetodens totalfel vara så litet som möjligt. En metodjämförelse har gjorts i denna studie för att hitta betydande skillnader mellan apparater. Datainsamlingen har skett genom indirekta observationer med sju apparater. Rutinapparaterna som användes var Roche Cobas 6000 (två apparater), Radiometer ABL 800 (två apparater) och Radiometer ABL 700. Referensapparaterna var flamfotometer Corning Flame Photometer 435 och kloridtitrator Corning Chloride Analyzer 925. Resultaten analyserades statistiskt med Passing Bablok-regressionsanalys, Bland-Altman Plot-metod, t-test och f-test. Resultatet i denna studie visade att alla apparater har en liten spridning i mätresultatet. Alla apparater har klarat av repeterbarhetsgränsen men bias var lite för hög för några apparater. För de flesta bestämningarna blev apparaternas sigmafaktor under 4. Detta innebär att resultatet ligger utanför kvalitetskraven och har klinisk betydelse. Endast för kaliumbestämningen har apparaterna klarat av båda gränserna och har en sigmafaktor över 5.

Språk: Svenska Nyckelord: total mätosäkerhet, totalvariation, interkalibrering av elektrolytbestämningar, interkalibrering av glukosbestämningar

Förvaras: Yrkehögskolan Novia

OPINNÄYTETYÖ

Tekijä: Hue Dinh

Koulutusohjelma ja paikkakunta: Bioanalyttikko, Vaasa

Ohjaajat: Ulla Penttinen & Jukka Salminen

Nimike: Elektrolyytti- ja glukoosimääritysten interkalibrointi

Päivämäärä :14.11.2011

Sivumäärä: 43

Liitteet:3

Tiivistelmä

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli määrittää natriumin, kaliumin, kloridin ja glukoosin pitoisuus seitsemällä eri laitteella, ja arvioida kokonaismittaus-epävarmuus sekä kokonaisvaihtelua. Tarkoituksena oli myös kokonaisvirheen pienentäminen pienentämällä poikkeamaa. Luotettavien tuloksien saamiseksi tulisi mittausmenetelmän kokonaisvirhe olla mahdollisimman pieni. Tässä opinnäytetyössä on menetelmiä vertailtu laitteidenvälisten erojen löytämiseksi. Mittaustiedot on kerätty seitsemästä eri laitteesta. Tutkimuksessa oli seuraavat rutiinilaitteet: Roche Cobas 6000 (kaksi laitetta), Radiometer ABL 800 (kaksi laitetta) ja Radiometer ABL 700. Referenssilaitteet olivat liekkifotometri Corning Flame Photometer 435 ja kloridianalyysaattori Corning Chloride Analyzer 925. Tuloksia tarkasteltiin seuraavin tilastollisin menetelmin: Bablokin regressioanalyysi, Bland-Altman Plot -menetelmä, t-testi ja f-testi. Tämän tutkimuksen mukaan kaikilla laitteilla on mittaustuloksissa pientä hajontaa. Kaikkien laitteiden toistettavuus oli hyvä, mutta kokonaisvirhe oli muutamalla laitteella hieman korkea. Laitteiden sigmakerroin oli alle 4 melkein kaikissa määrityksissä. Tämä tarkoittaa, että tulos ei ole laatuvaatimusten mukainen ja sillä on kliininen merkitys. Ainoastaan kaliummäärittäyksessä laitteiden sigmakerroin oli yli 5.

Kieli: Ruotsi

Avainsanat: Kokonaismittausepävarmuus, kokonaisvaihtelua, elektrolyyttimääritysten interkalibrointi, glukoosimääritysten interkalibrointi

Arkistoidaan: Yrkeshögskolan Novia

BACHELOR'S THESIS

Author: Hue Dinh

Degree Programme in Biomedical Laboratory Scientist, Vasa

Supervisors: Ulla Penttinen & Jukka Salminen

Title: Intercalibration of electrolyte and glucose determinations

Date: 14.11.2011 Number of pages:43 Appendices: 3

Summary

The purpose of this study was to determine the concentration of sodium, potassium, chloride and glucose with seven different analyzers, and thus estimate the total measurement uncertainty and total variation. The aim was also to try to reduce total error by reducing the bias. For the result to be reliable, the total error of the measurement method should be as small as possible. A method of comparison has been done in this study in order to find significant differences between the devices. The data collection was done through indirect observations with seven analyzers. The routine analyzers used were Roche Cobas 6000 (two analyzers), Radiometer ABL 800 (two analyzers) and Radiometer ABL 700. The reference analyzers were Corning Flame Photometer 435 and Corning Chloride Analyzer 925. The results were analyzed statistically by Passing Bablok regression analysis, Bland Altman Plot-method, t-test and f-test. The results of this study showed that all units have a small spread in the measurement result. All analyzers have managed repeatability limit, but the bias was a bit too high for some analyzers. For most determinations were analyzers sigma factor below 4. This means that the results are beyond the quality and clinical relevance. Only for potassium determination, the analyzers managed both the limits and have a sigma factor above 5.

Language: Swedish Key words: total measurement uncertainty, total variation,
intercalibration of electrolyte determinations, intercalibration
of glucose determinations

Filed at: Novia University of Applied Sciences

Ordförklaringar

Bias = Metodens skillnad från det rätta värdet i medeltal.

Estimat = Uppskattning

Indikatorelektrod = Mätelektrod

ISE = Jonselektiva elektroder

Konfidensintervall = Ett intervall med en sannolikhetsgrad att finna det sanna värdet.

MV = Medelvärde

Referenselektrod = Jämförelse elektrod

Standarddeviation (SD) = Standardavvikelse = Variansens medelvärdesrätt uppskattning.

Spridning = Hur resultatet fördelar sig runt medelvärdet.

Systematisk fel = Skillnaden från det rätta värdet som är konstant när man mäter upprepade gånger under samma förhållanden.

Totalfel = Beskriver metodens variation när man räknar ihop både bias och totalvariation.

Total mätosäkerhet = Beskriver analytens variation när man tar hänsyn till variationer i alla metoder.

Totalvariation = Metodens varians som beskriver den slumpmässiga variationen under en lång tidsperiod.

Tolerans = Största tillåtna fel enligt något kriterium.

Täckningsfaktor = Hur stort område av testvariabelns fördelning tas i beaktande, SD används som enhet.

Varians = Mått på hur enstaka resultat i medeltal skiljer sig från sitt medelvärde.

Variationskoefficient = Förhållande mellan SD och medeltalet i procent.

Innehåll

1	Inledning	1
2	Syfte och problemprecisering.....	2
3	Teoretisk bakgrund	3
3.1	Bestämning av halten elektrolyter	3
3.2	Bestämning av glukoshalten	4
3.3	Analysmetoder för elektrolythaltbestämning	4
3.3.1	Potentiometrisk ISE metod.....	5
3.3.2	Coulometrisk metod	6
3.3.3	Flamfotometrisk metod.....	6
3.4	Analysmetoder för glukoshaltbestämning	7
3.4.1	Amperometrisk metod	7
3.4.2	Fotometrisk hexokinasetod	8
3.5	Analysinstrument för elektrolyt- och glukoshaltbestämningar	8
3.5.1	Roche Cobas 6000.....	8
3.5.2	Radiometer ABL 800 och ABL 700	9
3.5.3	Corning Flame Photometer 435	9
3.5.4	Corning Chloride Analyzer 925	9
3.6	Referensmetod och spårbar kalibrering	10
3.7	Intern kvalitetskontroll	11
3.8	Kvalitetsparametrar.....	11
4	Material och metoder	14
4.1	Kontroll och kalibrering av referensapparater	14
4.1.1	Tillverkning av kloridstandardlösning.....	14
4.1.2	Koncentrationsbestämning med kloridtitratoren Corning 925.....	15
4.1.3	Tillverkning av Na/K- standardlösning	15
4.1.4	Kalibrering av flamfotometern Corning 435	15
4.2	Pilotundersökningar	16
4.2.1	Vattenavdunstningstest	16
4.2.2	Jämförelse mellan kloridtitratoren Corning 925 och Cobas 6000	16
4.2.3	Pipettjämförelse	16
4.3	Bestämning av elektrolyt- och glukoshalter.....	17
4.3.1	Kontrollprover	17
4.3.2	Patientprover och etiska reflektioner	18
4.4	Dataanalysmetoder.....	18
4.5	Totalfel.....	20
4.6	Sigmastatistik.....	20

5	Resultat och tolkning.....	21
5.1	Koncentrationsbestämning med kloridtitratoren Corning 925	21
5.2	Resultat från kontrollproverna	23
5.2	Resultat från pilotundersökningarna	26
5.2.1	Vattenavdunstningstest	26
5.2.2	Jämförelse mellan kloridtitratoren Corning 925 och Cobas 6000	27
5.2.3	Pipettjämförelse	29
5.3	Uppskattning av repeterbarhet.....	29
5.4	Uppskattning av bias.....	31
5.5	Bestämning av totalfel.....	33
5.6	Bestämning av sigmafaktor.....	35
6	Diskussion och kritisk granskning	37
	Litteratur	40

Bilagor

1 Inledning

Bestämningen av halterna av natrium, kalium, klorid och glukos är de vanligaste undersökningarna på Vasa centralsjukhus. De är viktiga undersökningar och mätresultatet borde därför vara tillförlitligt.

Natrium-, kalium- och kloridhalten bestäms vid salt-, vätske-, syra- och bas-balansrubbnings. Glukoshalten bestäms vid diagnostisering och kontrollering av diabetes. Onormal koncentration av elektrolyter och glukos kan förekomma vid olika sjukdomar.

För att få ett tillförlitligt resultat borde rutinmetoderna vara av hög klass och de borde kalibreras ofta med en referensmetod som mäter samma analyt. I denna studie gjordes en metodjämförelse mellan rutin- och referensmetoder. Syftet med detta var att hitta betydande skillnader mellan dessa metoder och få dem att överensstämma med varandra. Om mätmetoden är otillförlitlig kan den ge falskt mätresultat, vilket är av klinisk betydelse för patienten.

Datainsamlingen i denna studie har skett genom indirekta observationer med två Roche Cobas 6000, två Radiometer ABL 800 och en ABL 700, en Corning Flame Photometer 435 och en Corning Chloride Analyzer 925.

Resultaten analyserades statistiskt med kvantitativa undersökningsmetoder. Statistiska analyser som användes för att presentera data i denna studie var Passing Bablok-regressionsanalys, Bland-Altman Plot-metod, t-test och f-test.

Detta lärdomsprov är ett beställningsarbete av kemisten Jukka Salminen på kliniskkemiska laboratoriet vid Vasa centralsjukhus. Den praktiska delen av lärdomsprovet utfördes på Vasa centralsjukhus kliniskkemiska laboratorium våren 2011.

2 Syfte och problemprecisering

Syftet med detta lärdomsprov är att bestämma halten natrium, kalium, klorid och glukos med sju olika apparater och därmed uppskatta total mätosäkerhet och totalvariation. Syftet är också att reducera totalfel genom att reducera bias om det är möjligt.

Studiens forskningsfrågor är följande:

1. Hur stort är totalfelet och kan det reduceras?
2. Har skillnaderna någon klinisk betydelse?

För att kunna besvara studiens frågor måste man få informationen om bias och slumpmässiga deviationer (repetierbarhet). Bias är metodens skillnad från det rätta värdet i medeltal. När man vet metodens bias och repetierbarhet kan man räkna ut totalfel. Det är viktigt att mätmetodens totalfel är så litet som möjligt för att mätmetoden skall kunna ge ett tillförlitlig resultat. För att få totalfel inom så smala gränser som möjligt borde de slumpmässiga felen reduceras och bias helst elimineras. För att kunna eliminera bias måste man känna till vad de systematiska felen beror på. För att veta hur bra metoden är jämfört med kvalitetskraven räknas sigmafaktorn ut.

En metodjämförelse görs i denna studie mellan rutin- och referensmetoder för att hitta betydande skillnader. För att resultatet ska vara tillförlitligt måste man jämföra rutinmetoder med en referensmetod. Om det inte finns en referensmetod att jämföra med och resultatet visar olika är det svårt att veta vilken metod som är bättre. Bestämningen av halten glukos har ingen känd referensmetod och Cobas 6000 kommer därför att användas som referensapparat för att kalibrera ABL-apparaterna. I detta fall skall man försöka minimera variationerna så mycket som möjligt på både Cobas 6000- och ABL-apparaterna.

3 Teoretisk bakgrund

Den teoretiska bakgrunden i detta lärdomsprov finns inom den kliniska laborierverksamheten. I den teoretiska bakgrunden behandlas elektrolyt- och glukosbestämningar, analysmetoder och instrument, referensmetod och spårbar kalibrering och intern kvalitetskontroll. För att kunna tolka resultatet kommer även några viktiga kvalitetsparametrar att behandlas.

3.1 Bestämning av halten elektrolyter

Elektrolyter är ämnen som blir till joner i en lösning. De blir antingen anjoner eller katjoner. Negativt laddade joner är anjoner och positivt laddade joner är katjoner. De vanligaste elektrolyterna är natrium (Na^+), kalium (K^+), kalcium (Ca^{2+}), magnesium (Mg^{2+}), klorid (Cl^-), bikarbonat (HCO_3^-), monovätefosfat (HPO_4^{2-}), divätefosfat (H_2PO_4^-), sulfat (SO_4^{2-}) och laktat. De elektrolyter som analyseras mest är Na^+ , K^+ , Cl^- och HCO_3^- . (MedicineNet, 2011; Scott, LeGrys & Klutts, 2008, 432).

Natriumhalten i plasma/serum bestäms vanligen som en rutinanalys vid misstänkt eller konstaterad vätskebalansrubbing. Med denna undersökning får man även information om vattenhomeostasen men ingen information om natriummängden. Den vanligaste elektrolytrubbingen är hyponatremi och grundorsaken till denna är en minskad utsöndringsförmåga av hypotonurin. Hyponatremi kan förekomma vid natriumbrist men även vid vattenöverskott med en normal, minskad eller ökad natriummängd. Hypernatremi är mycket ovanligare än hyponatremi men har större klinisk betydelse. Den orsakas av ett natriumöverskott men vanligaste orsaken till hypernatremi är en minskad utsöndring av natrium. (Theodorsson & Malm, 2003, 60, 64, 67). För en vuxen person är referensvärdet för natriumhalten i plasma (serum) 137–144 mmol/L (Vasa centralsjukhus, 2009).

Bestämning av halten kalium görs vanligen som en rutinanalys vid alla typer av vätskebalans- och syra-bas-balansrubbingar. Vid bedömningen bör man ta hänsyn till patientens syra-bastillstånd samt njurfunktion. Enligt Vasa

centralsjukhus (2009) har en vuxen person ett referensvärde på 3.3– 4.8 mmol/L. Vid rubbningar av kalium kan det förekomma hypokalemi eller hyperkalemi. Hypokalemi kan förekomma vid ökade förluster av kalium via njurarna och tarmkanalen eller p.g.a. otillräcklig kaliumtillförsel. Hyperkalemi förekommer t.ex. vid acidosis, binjurebarkinsufficiens och vid ökat vävnadssönderfall. Oftast orsakas hyperkalemi av en kombination av dessa ovanstående tillstånd. (Theodorsson & Malm, 2003, 61, 68).

Bestämning av halten klorid görs sällan rutinmässigt men används vid bedömningen av bl.a. salt-vattenbalansen och syra-basjämvikt. Enligt Vasa centralsjukhus (2009) är referensvärdet för klorid 96–107 mmol/L. Hypokloremi är en elektrolytrubbning som syns i samband med hyponatremi eller kloridförluster. Hypokloremi kan förekomma t.ex. vid kräkningar. Hyperkloremi orsakas däremot av metabolisk acidosis och vid hyperosmolalitet. (Theodorsson & Malm, 2003, 61–62, 69).

3.2 Bestämning av glukoshalten

Glukosbestämningen görs som diagnostik och kontroll av diabetes i sjukvård och hälsoundersökningar. Inom akutvård och primärvården görs den som en rutinkontroll av diabetes mellitus. Referensvärdet för en vuxen person enligt Vasa centralsjukhus (2010) är 4,0 – 6,1 mmol/L. Den vanligaste orsaken till hyperglykemi är insulinbrist och insulinresistens, såsom typ I diabetes och typ II diabetes. Hyperglykemi kan även förekomma vid höga halter diabetogena hormoner som t.ex. glukagon och kortisol. Hypoglykemi orsakas vanligen av insulinöverskott, t.ex. vid överdosering av insulin, men kan även förekomma vid endokrina rubbningar och vid nedsatt funktion av glukosproduktionen i levern. (Nilsson-Ehle, 2003, 321–322).

3.3 Analyismetoder för elektrolythaltbestämning

Analyismetoder som användes i denna studie för att bestämma halten natrium, kalium och klorid är potentiometrisk ISE-metod (jonselektiva elektroder),

coulometrisk metod och flamfotometrisk metod. Potentiometrisk ISE består av indirekta och direkta ISE-metoder. Den indirekta ISE-metoden tillämpas i Roche Cobas 6000 och direkt ISE i Radiometer ABL 800 och ABL 700. Coulometri och flamfotometri är två referensmetoder. Coulometrisk metod används i Corning Chloride Analyzer 925 vid kloridhaltbestämning och flamfotometrisk metod används i Corning Flame Photometer 435 vid natrium- och kaliumhaltbestämningar.

3.3.1 Potentiometrisk ISE metod

Potentiometrisk mätmetod mäter elektriska spänningsskillnader mellan två elektroder i en elektrokemisk cell med en voltmeter. Var och en av elektroderna består av en halvcell och tillsammans utgör de en galvanisk elektrokemisk cell i en elektrolytlösning. Den ena elektroden är en referenselektrod med en stabil spänning som är oberoende av koncentrationen. Den andra elektroden är en indikatorelektrod och spänningen som uppstår från denna är beroende av analytens koncentration. Det finns olika typer av potentiometriska elektroder som används för kliniska tillämpningar. Exempel på en sådan elektrod är jonselektiva elektroder (ISE) med membran. Den jonselektiva elektroden är en indikatorelektrod och membranet är speciellt utformat för att kontrollera selektiviteten av elektroden och för att uppnå en optimal permeabilitet mot jonen som skall bestämmas. Membranet är i kontakt med en intern konstant elektrolytlösning och en analyslösning. En elektrisk spänning uppstår över membranet när det förekommer en koncentrationsskillnad mellan dessa lösningar, som utvecklas enligt Nernst ekvation för en specifik jon. Den elektriska spänningsskillnaden mellan elektroderna är proportionell mot aktiviteten av den specifika sökta jonen i en analyslösning. (D'Orazio & Meyerhoff, 2008, 85,87; Roche databas, 2009, 1; Radiometers dokumentation, 2008).

Det finns flera metoder för att bestämma natrium och kalium, men eftersom ämnen ofta mäts tillsammans och rutinmässigt är potentiometrisk ISE den vanligaste metoden. Denna metod är även en av de vanligaste metoderna vid kloridbestämning. Indirekt ISE-metod tillämpas vanligen i stora automatanalysatorer och direkt ISE bl.a. i blodgasapparater. Prover som analyseras med indirekt ISE eller flamfotometriska metoder späds ut med en

diluent före analyseringen. Dessa metoder mäter elektrolytkoncentrationen som är proportionell mot substansmängden i hela provvolymen. Elektrolytkoncentrationen är då beroende av vattenmängden i provet. Den direkta ISE-metoden späder inte ut provet med en diluent och mäter elektrolytaktiviteten i vattenfasen. Denna aktivitet är proportionell mot substansen i vattenfasen och inte i hela prov volymen. (Scott m.fl.,2008, 432-436).

3.3.2 Coulometrisk metod

Coulometrisk mätmetod mäter en konstant strömmängd som uppstår mellan två elektroder i en elektrokemisk cell. Strömmängden mellan två elektroder är direkt proportionell mot oxidationen eller reduktionen av ett elektroaktivt ämne vid en av elektroderna. Principen med coulometrisk titrator är att provet som ska mätas läggs i en buffertlösning. En konstant strömstyrka sätts mellan två silverelektroder, en silvertråd (anod) och en platinatråd (katod). Den konstanta strömstyrkan gör att silver och elektroner frigörs från anoden i lösningen. Silver kommer att oxideras till silverjoner som sedan reagerar med kloridjoner i lösningen och bildar olöslig silverklorid. Från katoden kommer vätejoner att reduceras från lösningen till vätgas. När alla joner har fällts ut till silverklorid stiger silverjonhalten och detta märks med två andra elektroder. De överblivna silverjonerna reduceras sedan tillbaka till silver och producerar en ström. När denna ström har överstigit ett visst värde stoppas mätningen. Koncentrationen av kloridjoner i en lösning kan beräknas genom att multiplicera strömstyrkan med tiden ($\text{ampere} \times \text{sekund} = \text{coulombs}$). En mol kloridjoner motsvarar 96487 coulombs. Den här metoden mäter det absoluta beloppet av elektroaktiva ämnen i provet och anses vara en av de mest exakta elektrokemiska metoderna som finns. Metoden anses vara den bästa vid bestämningen av klorid i serum eller plasma men dock kan den störas av några få anjoner i lösningen med hög affinitet till silverjoner t.ex. bromid. (Tadjhizyan, 2011; D'Orazio & Meyerhoff, 2008, 95).

3.3.3 Flamfotometrisk metod

Flamfotometrisk mätmetod är en flamemissionsteknik som används vid kvantitativ bestämning av metaller. Den är en ganska precis och mycket känslig teknik som

kan användas för att bestämma jonkoncentrationer som är lägre än ppm-området. Den här tekniken används ofta för att analysera natrium, kalium och litium i kroppsvätskor. Grundprincipen med flamfotometri är att metalljoner som ska bestämmas sprids i en flamma och de kommer då att färga flammen med en karakteristisk färg. Till exempel natrium färgar flammen med en gul färg och kalium med en violett färg. Intensiteten av det utsända ljuset är direkt proportionell mot koncentrationen av den sökta metallen. Processen i en flamma sker på så vis att när flamtemperaturen är tillräckligt hög kommer metalljoner i en lösning att förstoftas i flammen. Metalljonerna förångas och övergår till atomformer. Atomerna i flammen är oftast i grundtillstånd för att sedan övergå tillfälligt till exciterat tillstånd. De exciterade atomerna är instabila och faller lätt tillbaka till grundtillståndet. Varje gång när atomer faller tillbaka till sitt grundtillstånd förlorar de energi. Denna energi som sänds ut från atomen är i form av ljusenergi och den upptäcks av en detektor. Energiutväxlingen sker endast med elektroner som finns i atomens yttersta skal. Den jon som har en elektron i sitt yttersta skal exciteras lättare, därför är denna metod mycket lämplig vid bestämningen av alkalimetaller t.ex. natrium och kalium. (Simonsen, 2005, 181-185; Kricka & Park, 2008, 71).

3.4 Analyismetoder för glukoshaltbestämning

Analysmetoder som användes för att bestämma halten glukos är amperometrisk metod och fotometrisk hexokinasmetsod. Amperometrisk metod tillämpas i Radiometer ABL 800 och ABL 700. Fotometrisk hexokinasmetsod tillämpas i Roche Cobas 6000. För glukoshaltbestämningen finns det ingen känd referensmetod.

3.4.1 Amperometrisk metod

Amperometrisk mätmetod är en av de känsligaste av alla elektroanalytiska metoder. I motsats till potentiometri baserar sig amperometrisk metod på en elektrolytisk elektrokemisk cell. Den här metoden mäter strömstyrka som flödar i en elektrodkedja. För att mäta strömstyrka tillsätter man en konstant potential mellan en referens- och en indikatorelektrod. När den externa potentialen är större eller mindre än jämviktpotentialen kommer strömmen att flöda genom elektrodkedjan och det uppstår en oxidationsreaktion vid anoden och en

reduktionsreaktion vid katoden. Amperometrisk mätprincipen tillämpas bl.a. i glukoselektroder. En glukoselektrod består av en silverkatod och en platinaanod. Elektroden är fylld med en intern elektrolytlösning och täckt med ett flerskiktat membran. En extern potential vid 675 mV läggs i elektrodkedjan och strömmen genom kedjan mäts med en amperometer som är direkt proportionell mot koncentrationen av glukos i provet. (D'Orazio & Meyerhoff, 2008, 91-92; Radiometers dokumentation, 2008).

3.4.2 Fotometrisk hexokinasmetod

Hexokinasmetoden är en enzymatisk metod som baserar sig på användning av enzymerna hexokinas och glukos-6-fosfatdehydrogenas. Mätprincipen med hexokinasmetoden är att provet som ska mätas tillsätts med en reagens som innehåller ATP, NADP⁺, hexokinas och glukos-6-fosfatdehydrogenas. Provet inkuberas vid 25 grader. Under inkubering kommer glukos i provet att reagera med ATP i närvaro av hexokinas och magnesium och bildar glukos-6-fosfat. Detta oxideras sedan av glukos-6-fosfatdehydrogenas i närvaro av NADP⁺, som sedan reduceras till NADPH. När denna reaktion är avslutad mäts NADPH fotometriskt. Absorbansmätning av NADPH sker vid våglängden 340 och 700 nm. Den mängd av NADPH som bildats under reaktionen är proportionell mot glukoskoncentrationen i provet. (Sacks, 2008, 390; Roche databas, 2010).

3.5 Analysinstrument för elektrolyt- och glukoshaltbestämningar

De analysinstrument som behandlas i detta kapitel är Roche Cobas 6000, Radiometer ABL 800 och ABL 700, Corning Flame Photometer 435 och Corning Chloride analyser 925.

3.5.1 Roche Cobas 6000

Roche Cobas 6000 är ett analysinstrument som används för kemiska och immunokemiska analyser. Instrumentet består av två moduler. Den ena modulen

är Cobas c501 som utför kemiska analyser, homogena immunanalyser, helblodsanalys av HbA1c och ISE-analyser (Na, K och Cl). Den andra modulen är Cobas e601 som utför heterogena immunanalyser, hjärtmarköranalyser och över 60 olika analyser för att utreda sjukdomar som anemi, infektioner, cancer och hormonella rubbningar. I denna undersökning används Cobas c501 för att bestämma natrium-, kalium-, klorid- och glukoshalten. (Roche Diagnostics, 2008).

3.5.2 Radiometer ABL 800 och ABL 700

Radiometer ABL är en blodgasapparat som består av tre moduler. Modul ett är för pH och blodgas, modul två är för elektrolyter och metaboliter och modul tre är för oximetri. Modulen för elektrolyter och metaboliter används i denna undersökning för att bestämma natrium-, kalium-, klorid- och glukoshalten. Apparaten har både förprogrammerad och oprogrammerad kalibrering som sker automatiskt eller manuellt. Analysinstrumentets noggrannhet kontrolleras och bestäms av en kalibreringsprocess, vilket är nödvändigt för ett tillförlitligt mätresultat. (Radiometers dokumentation, 2010).

3.5.3 Corning Flame Photometer 435

Corning Flame Photometer 435 är ett analysinstrument som är avsett för kvantitativ bestämning av natrium-, kalium- och litiumhalten i serum, plasma eller urin, men även andra kroppsvätskor. Den är utformad för att ge en snabb och exakt bestämning av dessa analyter. Resultaten presenteras i två digitala displayer. Mätningområdet för natrium i serum är 0 till 200 mmol/L och för kalium i serum är 0,0 till 9,9 mmol/L. Noggrannhetskrav för natriumhalten är 3 mmol/L och för kaliumhalten är 0,2 mmol/L. (Corning Medical Instruments, 1977, 1, 8, 21).

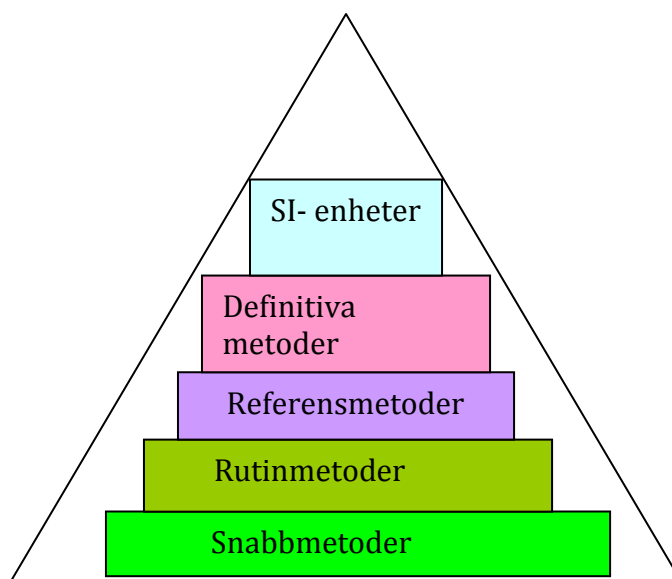
3.5.4 Corning Chloride Analyzer 925

Corning Chloride Analyzer 925 ett analysinstrument som är tillförlitligt, exakt och extremt lätt att använda. Det mäter kloridhalten i ett brett spektrum och kalibreringen är förinställd, extremt stabil och behöver sällan justeras. Analysinstrumentet använder en mikroprocessor med säkerställning av maximal

tillförlitlighet, vilket gör att man kan lita på resultatet. (Olympic Analytical Service, 2009).

3.6 Referensmetod och spårbar kalibrering

Den bästa analysmetoden skall kunna mäta exakt och korrekt den ämnade analyten utan spridning i resultatet, men en sådan metod finns inte. Ur kvalitetssynvinkel finns det endast mer eller mindre bra metoder. En grundregel i kvalitetskontroll är att en bättre metod skall användas för att kontrollera en sämre metod. (Se figur 1). Alla metoder, substanser och standarder som används måste vara spårbara till en bättre metod som mäter samma ämne. Rutinmetoder som används skall vara av högsta klass och borde kalibreras regelbundet med en referensmetod. (Öhman, 1995, 12-14).



Figur 1. En hierarki med olika analysmetoder. Ju högre upp i hierarkin, desto bättre är metoderna och desto lägre är imprecisionen och oriktigheten. Till exempel kan referensmetoder användas för att kalibrera rutinmetoder. (Öhman, 1995, 13).

Ett sätt att öka på mätresultatets tillförlitlighet är spårbar kalibrering. Kalibrering är en procedur där man vill söka ett entydigt samband mellan mätvärde och det sanna värdet. Kalibrering innebär att man ska jämföra provet med standardprover eller kalibratorer som har ett känt värde. Spårbarhet innebär att det kända värdet

har fastställts och tillkommit genom en jämförelse med en erkänd nationell eller internationell referens. En metodkalibrering ska göras med olika intervaller beroende på mätsystemets stabilitet. En kalibrering krävs även för mätutrustning för att kontrollera att den ger rätt mätresultat. Till exempel en termometer kan jämföras med en annan spårbar kalibrerad termometer för att se om den ger rätt värde. All kalibrering av mätutrustningen bör göras regelbundet. (Ganrot & Tryding, 2003, 27).

3.7 Intern kvalitetskontroll

Intern kvalitetskontroll är ett system som används inom laboratorier för att kontinuerligt och kritiskt utvärdera analysmetoder och arbetsrutiner. Kvalitetskontroll omfattar hela den analytiska processen, alltså från det att provet anländer till laboratoriet till analysrapporteringen. Ett kontrolldiagram är det viktigaste verktyget i kvalitetskontrollen. Kontrolldiagrammet bygger på att man använder kontrollprover och mäter dem tillsammans med rutinprover. Kontrollvärden som fås sätts in i kontrolldiagrammet där det är möjligt att se om analysmetoden fungerar inom den givna gränsen. Om kontrollvärden ligger utanför gränsen måste man upptäcka och åtgärda felen innan man kan rapportera resultat. De kontrollprov som används vid kvalitetskontroll skall likna rutinprover och bör ha en lång hållbarhet. De kan vara standardlösningar, rutinprover m.m. (Magnusson, 2007, 1,15).

3.8 Kvalitetsparametrar

För att kunna tolka resultatet kommer några viktiga kvalitetsbegrepp som rör mätningar att behandlas i detta kapitel. De kvalitetsbegrepp som behandlas är ett sant värde, analytisk sensitivitet och specificitet, mätosäkerhet, riktighet, precision, systematiska och slumpmässiga fel, olika mätförhållande och olika variationer.

Med ett sant värde menas ett värde när det är perfekt bestämt. Eftersom ingen mätning är fullständigt perfekt är det omöjligt att bestämma ett sant värde. Laboratorier använder istället ett vedertaget sant värde för att komma åt ett sant

värde. Begreppet definierar ett värde med en tillräcklig låg osäkerhet som man kan använda för att bestämma eventuella mätfel. För att undvika missförstånd kommer det sanna värdet att användas. (Simonsen, 2005, 30).

Analytisk sensitivitet och specificitet beskriver metodens prestanda. Analytisk sensitivitet beskriver mätmetodens förmåga att upptäcka små koncentrationskillnader. Detta uttrycks ofta som lutning på kalibreringskurvan och beror främst på metodens precision. Om de slumpmässiga felen är små ger det en brant lutning på kalibreringskurvan och detta innebär att metoden har en bra förmåga att upptäcka små skillnader i koncentration. Analytisk specificitet beskriver istället mätmetodens förmåga att mäta koncentrationen av ett specifikt ämne i ett prov vid närvaro av ett interfererande ämne. (Linnet & Boyd, 2008, 210-211).

Alla mätresultat kan bestå av både mätfel och mätosäkerhet därför får man inte uppfatta det som ett sant värde. Mätfel uttrycker skillnader mellan mätresultatet och det sanna värdet. Eftersom det sanna värdet oftast är okänt används istället begreppet mätosäkerhet. Mätosäkerhet är ett kvantitativt uttryck som anger ett intervall kring mätresultatet, inom detta vilket det sanna värdet måste finnas. Mätosäkerhet kan bero på flera olika osäkerhetskomponenter. Den del av mätosäkerhet som beror på mätmetoden är systematiska och slumpmässiga fel. För mätmetoden vill man sträva till en mätosäkerhet som är mindre än hälften av den biologiska variationen. Ett begrepp som används för alla mätfel är total mätosäkerhet som består av både slumpmässiga och systematiska fel. (Ganrot & Tryding, 2003, 24-25).

En uppskattning av mätosäkerhet bör finnas för varje ackrediterad metod och beräkningen kan utföras på många olika sätt. Mätosäkerheten för en metod skall motsvara det krav som ställs ur medicinsk synvinkel. Om en metod anses vara otillfredsställande bör laboratoriet systematiskt upptäcka möjliga felkällor och vid behov upprätta en mätosäkerhetsbudget med möjliga felkällor enligt t.ex. GUM (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement). Vid mätosäkerhetsangivelsen skall mätvärden inom det kliniska mätområdet redovisas i minst två nivåer. Mätosäkerhet kan även redovisas som variationskoefficient (CV%) och skall vara tillgänglig för kunden t.ex. i provtagningsanvisning. När det finns flera instrument som bestämmer samma analyt skall mätosäkerhet beräknas för alla

instrument och redovisa systematisk skillnad. (SWEDAC, 2011, 4).

Termerna riktighet och precision är kvalitativa uttryck och används för att beskriva mätmetodens och mätresultatets noggrannhet såsom noggrannhet, precisionen är bra eller hög riktighet. Termen riktighet beskriver sambandet mellan mätresultatet och det sanna värdet, och används för att ange systematiska fel. Precisionen anger hur mätresultatet är vid upprepade mätningar av samma prov. Termen precision används för att ange storleken på slumpmässiga fel. (SWEDAC, 2005, 9; Ganrot & Tryding, 2003, 24).

Systematiska fel är skillnader mellan mätresultatet och det sanna värdet. De systematiska felen kan bero på felaktig kalibrering, störningar m.m. Dessa fel kan identifieras, elimineras och korrigeras, men man bör helst undvika dem eftersom de är svåra att korrigera. Enligt Simonsen (2005, 31) är bias ett kvantitativt uttryck för mätresultatets riktighet som beskriver skillnaden mellan medelvärdet och det sanna medelvärdet. Den del som beror på slumpmässiga fel kan inte korrigeras men den kan reduceras genom upprepade mätningar med beräkning av medelvärde och standardavvikelse (SD) eller variationskoefficient (CV%). Slumpmässiga fel som ger olika resultat vid upprepade mätningar beror på att man inte har full kontroll på det som påverkar mätningen. (SWEDAC, 2005, 3, 9; Ganrot & Tryding, 2003, 24-25).

När man bestämmer mätmetodens precision är det viktigt att beskriva under hurdana mätförhållande mätningarna har gjorts. Repeterbarhet eller inomserieprecision är ett mätförhållande som har gjorts under samma mätbetingelser, alltså samma metod, samma instrument, samma person och under ett visst tidsintervall. Reproducerbarhet eller vanligen inomseriespridning innebär att ett eller flera av dessa förhållanden ändras. (Simonsen, 2005, 33-34; SWEDAC, 2005, 9, 13).

Det finns olika typer av variationer och de kan uttryckas med olika spridningsmått som varians, standardavvikelse och variationskoefficient. Med totalvariation menas apparatens slumpmässiga variationer under en lång tidsperiod och den innefattar både inomserievariation och mellanserievariation. Inomserievariation är

en variation som kan uppstå inom en mätserie. Denna variation kan bero på slumpmässiga fel som t.ex. pipetteringsfel. Mellanserievariation är oftast större än inomserievariation och fås genom att ta skillnaderna mellan totalvariation och inomserievariation. (Öhman, 1995, 18-19).

4 Material och metoder

I detta kapitel behandlas kontroll och kalibrering av referensapparater, pilotundersökningar och bestämning av elektrolyt- och glukoshalter. Dataanalysmetoder, totalfel och sigmastatistik kommer också att behandlas i detta kapitel.

Referensapparaterna som användes i denna undersökning var Corning Flame Photometer 435 (flamfotometer) och Corning Chloride Analyzer 925 (kloridtitrator). Rutinapparaterna som användes var Roche Cobas 6000, Radiometer ABL 800 och ABL 700.

4.1 Kontroll och kalibrering av referensapparater

Det är viktigt att referensmetoden är rätt om den skall användas för att kalibrera rutinmetoder. Referensapparaterna som användes i denna undersökning var flamfotometer Corning 435 och kloridtitrator Corning 925. För att kontrollera att referensmetoder visar rätt värde gjordes standardlösningar med en känd koncentration. Kalibrering innebär att man jämför apparaternas mätresultat med det kända värdet.

4.1.1 Tillverkning av kloridstandardlösning

För att göra en kloridstandardlösning vägdes 0,58758 g natriumklorid (NaCl) direkt i en 100 mL:s mätflaska och sedan upplöstes saltet med rent vatten. Koncentrationen av standardlösningen kan räknas ut från substansmängden och det blev 100,5 mmol/L. Material som användes för att tillverka kloridstandardlösningen är NaCl som är 99,5 %:ig rent från Merck och vatten som

användes är första klassens destillerat vatten, vilket anses vara tillräckligt rent. En analysvåg med fem decimalers noggrannhet användes och alla instrument som användes tvättades före användningen för att garantera renhet. Analysvågen och mikropipett som användes var kalibrerade. Kloridstandardlösningen förvarades i en plastflaska i rumstemperatur.

4.1.2 Koncentrationsbestämning med kloridtitratoren Corning 925

För att kontrollera referensmetodens noggrannhet användes en kloridstandardlösning. Koncentrationsbestämning på kloridtitratoren Corning 925 gjordes med 21 mätningar och gav ett medelvärde på 100,6 mmol/L och en standardavvikelse på 0,3 (0,334).

4.1.3 Tillverkning av Na/K- standardlösning

En natriumkaliumstandardlösning gjordes genom att väga 0,81816 g natriumklorid (NaCl) och 0,02982 g kaliumklorid (KCl) i en 100 mL:s mätflaska och upplösa salten med rent vatten. I den här standardlösningen tillsattes även två droppar polyetylenglykol (PEG). Natrium- och kaliumklorid som användes är 99,5 %:ig rent från Merck. Vatten som användes är första klassens destillerat vatten. Alla instrument som användes tvättades före användningen för att garantera renhet. Material och instrument som användes anses vara tillräckligt rent. En analysvåg och en mikropipett användes och de var kalibrerade. Koncentrationen för denna standardlösning kan räknas ut från substansmängden. I natriumkaliumstandardlösningen var natriumhalten 140 mmol/L och kaliumhalten 4,0 mmol/L. Standardlösningarna förvarades i en plastflaska i rumstemperatur.

4.1.4 Kalibrering av flamfotometern Corning 435

Natriumkaliumstandardlösningen användes för att kalibrera flamfotometern Corning 435. Standardlösningen analyserades på apparaten och den skall visa exakt en koncentration på 140 mmol/L för natriumhalt och 4,0 mmol/L för kaliumhalt innan man kan börja mäta övriga prover.

4.2 Pilotundersökningar

En förstudie med 5 till 20 mätningar gjordes i början av undersökningen för att se om det finns skillnader mellan analysmetoderna och för att kunna bedöma hur många prov det behövs för ett tillförlitligt resultat. Enligt mätningarna som gjordes konstaterades att ju fler mätningar som görs, desto närmare kommer man det sanna värdet. En förstudie gjordes också för att förebygga osäkerhetskällor som kan ge falska skillnader vid metodjämförelserna. Osäkerhetskällorna som kan förekomma i denna undersökning är vattenavdunstning, lipidemi och ikterus. Den tekniska delen kan också påverka resultat vilket kan undvikas genom flera olika försök.

4.2.1 Vattenavdunstningstest

Vattenavdunstningen är en möjlig osäkerhetskälla i denna undersökning. En undersökning med två olika serummängder gjordes för att testa hur vattenavdunstningen påverkar natriumhalten i proverna. Ena provröret var fylld till en fjärdedel och andra provröret var fylld till hälften. Totalt stod rören utan kork i rumstemperatur i ca två timmar.

4.2.2 Jämförelse mellan kloridtitratoren Corning 925 och Cobas 6000

Ett variationstest med urinklorid gjordes eftersom det kan finnas stora variationer mellan standardlösningar och patientprov. Denna undersökning gjordes för att jämföra kloridtitratoren Corning 925 och analysatorn Cobas 6000 och se om det finns skillnader mellan bestämning av urinklorid och serumklorid. Den här undersökningen gjordes med 10 urinprover. Tio parallella prover bestämdes på kloridtitratoren Corning 925 eftersom metodens imprecision är okänd. Kloridtitratoren är en ganska exakt apparat som inte har systematiska fel men dock kan de slumpmässiga felen vara stora.

4.2.3 Pipettjämförelse

En jämförelse mellan mikropipett och SMI-pipett gjordes också under denna pilotundersökning. Det är viktigt att pipetten pipetterar rätt volym. Pipetteringen är

en av de största osäkerhetskällorna vid koncentrationsbestämning på kloridtitratoren Corning 925. Jämförelse mellan pipetterna gjordes med 21 mätningar. Från dessa räknades medelvärde och standardavvikelse. För att veta om skillnaderna är signifikanta gjordes f- och t-test.

4.3 Bestämning av elektrolyt- och glukoshalter

Serumproverna användes i denna undersökning för att bestämma natrium-, kalium-, klorid- och glukoshalter. Serumproverna som kom in till laboratoriet samlades in och förvarades i kylskåp. När en mätserie på ungefär 10 till 12 rör var uppnådd togs de ut från kylskåpet och fick bli rumstempererade. För att kunna mata in proverna på dator användes en tillfällig kod. Provrören blandades om några gånger och centrifugerades i 10 min för att undvika eventuella fibrin som kan förekomma i provet. Detta gjordes också för att garantera ett homogeniserat prov och korrigera vattenavdunstningsfelet. För att minska på vattenavdunstningen sattes korkarna direkt på efter analyseringen och för att jämnar ut skillnaderna eller undvika det systematiska felet analyserades proverna i olika apparater i en slumpvis ordningsföljd. Sammanlagt blev det 42 serumprover och det tog fyra dagar att analysera dem. För att bestämma apparatens grundvarians (repeatabilitet) gjordes 10 parallellmätningar på Cobas 6000, ABL 800 och ABL 700.

Referensapparaterna som användes i denna undersökning var flamfotometer Corning 435 och kloridtitratör Corning 925. Rutinapparaterna som användes var två Cobas 6000, två ABL 800 och en ABL 700.

4.3.1 Kontrollprover

Kontrollprover som användes i alla mätserier var kommersiella kontrollprover. De var frystorkade koncentrat av serum som kan användas direkt efter utblandningen med destillerat vatten. Daytrol var av humanserum och ISE LT var djurserum från Bioclines Oy. Syftet med kontrollproverna var att testa hur de fungerar i olika apparater och upptäcka skillnader.

4.3.2 Patientprover och etiska reflektioner

Patientproverna som användes i denna undersökning var serum från serumgelrör ämnade för joniserad kalk. Patientproverna analyserades först för att mäta den ämnade undersökningen, d.v.s. joniserad kalk, sedan samlas de in för att bestämma mätmetodens totalfel. Vid jämförelsen mellan kloridtitratoren Corning 925 och Cobas 6000 användes även urinprover. De patientprover som samlades in är rutinprover som kommer in till kliniskkemiska laboratoriet. Proverna märktes med en tillfällig kod och patientuppgifterna kom därmed inte till kännedom för obehöriga.

Ett slumpmässigt urval gjordes bland patientproverna som kom in till laboratoriet och det kontrollerades att provet var fritt från hemolys, misstänkt gul färg och grumlighet. För att minska på osäkerhetskällan som beror på vattenavdunstningsfel och för att få tillräckligt med provmaterial till sju olika apparater samlades serum i ett 5 ml:s provrör. Plaströr användes eftersom de inte stör elektrolyterna i provet. Proverna samlades in till en mätserie på ungefär 10 rör och under tiden förvarades de i kylskåp tills den önskade mängden var uppnådd. Lagringstiden mellan mätningarna var en till två dagar.

4.4 Dataanalyismetoder

Datainsamlingen i denna undersökning har skett genom indirekta observationer med analysapparaterna Roche Cobas 6000, Radiometer ABL 800 och ABL 700, flamfotometer Corning 435 och kloridtitrator Corning 925. Resultaten analyserades statistiskt för att jämföra metodernas mätosäkerhet.

I denna undersökning användes kvantitativa undersökningsmetoder. Metodvalet har gjorts utifrån frågeställningarna i detta lärdomsprov. Kvantitativa metoder omvandlar information till siffror och mängder, och utifrån detta väljs statistiska analyser. (Holme & Solvang, 1997, 14, 76).

För att analysera resultatet statistiskt användes Passing Bablok-regressionsanalys, Bland-Altman Plot-metod, t-test och f-test. Dataanalyismetoderna valdes

p.g.a. att det är olika variabler och metoder som används i denna undersökning. En ytterligare orsak till metodvalet är att de referensmetoder som användes inte är helt felfria, alltså det finns en osäkerhet i både rutin- och referensmetoderna.

Passing Bablok-regressionsanalys är en icke parametrisk metod och är därför inte känslig för extremavärden (outliers). Denna metod används för att uppskatta systematiska bias och ta reda på om det finns signifikanta skillnader mellan två metoder. Resultatet består av ett punktdiagram med regressionslinje, intercept (skärningspunkt) och slope (lutningskoefficient). Regressionsekvationen är $y=a+bx$. I regressionslinjens ekvation betecknas regressionens intercept med a och regressionens lutning med b . Dessa beräknas med ett konfidensintervall på 95 %. Om 95 %:s konfidensintervall för intercept inte avviker från värdet noll kan man dra slutsatsen att det inte finns signifikanta skillnader mellan två metoder och ingen konstant bias. Om 95 %:s konfidensintervall för slope inte avviker från värdet ett kan man dra slutsatsen att det inte finns signifikanta skillnader och ingen relativ bias mellan metoderna. Vilket innebär att man kan använda båda metoderna. (Bilic-Zulle, 2011; Medcalc, 2011).

Bland-Altman Plot är en statistisk analys som används för att jämföra metodernas skillnader mot medelvärdet. Metoden ger information om sambandet mellan skillnaderna och koncentrationen, vilket gör det möjligt att upptäcka nivåskillnader. Med denna metod får man även information om huruvida skillnader ökar proportionellt med koncentration eller om de är oberoende av koncentration. (Linnet & Boyd, 215–216).

t-test är ett statistiskt signifikanstest och används för att jämföra skillnaderna mellan två medelvärden. I detta test har man vanligen en nollhypotes som säger att det inte finns skillnader mellan medelvärden och en mothypotes som säger att det finns skillnader mellan dem. Med resultatet kommer man antingen att acceptera eller förkasta nollhypotesen. Vid hypotesprövningar används vanligen en signifikansnivå på 0,05, vilket innebär ett p-värde på 0,05. Detta innebär att det finns 5 %:s chans att man felaktigt förkastar nollhypotesen. F-test är också ett statistiskt signifikanstest som fungerar på samma sätt som t-test, men istället för att jämföra skillnader mellan två medelvärden jämförs skillnader mellan två standardavvikelser. (Zady, 2009a, 2009b).

4.5 Totalfel

Totalfel används för att beskriva det maximala felet som kan uppstå i ett mätresultat som erhålls från en mätmetod. Det är ett analytiskt kvalitetskrav som sätter en gräns för både oriktighet och imprecision för vad som accepteras för en mätning. För att kunna räkna ut totalfel måste man få information om både bias och slumpmässiga standarddeviationer. Formeln för uträkningen av totalfel är $TE = \text{bias} + Z \cdot SD$. Bias är en uppskattning av systematiska fel, SD är en uppskattning av slumpmässiga fel och Z är täckningsfaktor. Täckningsfaktor 1,65 motsvarar ett konfidensintervall på 90 %. Detta innebär att med en 90 %:s sannolikhet kommer mätresultatet att ligga inom TE-gränsen. (Westgard, 2009a; 2009b).

4.6 Sigmastatistik

Om man vill veta hur bra metoden är jämfört med kvalitetskraven kan man räkna ut sigmafaktorn. Formeln för uträkningen av sigmafaktorn är $\text{sigma} = (TE_a - \text{bias}) / SD$. TE_a är den största tillåtna toleransen innan felet har klinisk betydelse. Bias är oriktighet och SD är imprecision. Mätmetoder som har en sigmafaktor 5 eller högre har en låg risk för att producera analytiska fel som kan skada patienterna. En mätmetod som har en sigmafaktor 4 till 5 har en måttlig risk och en sigmafaktor 4 eller lägre har en hög risk. Om mätmetoder ger en hög risk för att ge analysfel borde man förbättra metoden eller ersätta den med en ny metod som har högre kvalitet. (Westgard, 2009c).

För att kunna räkna ut sigmafaktorn behövs den största tillåtna toleransen. Kvalitetskraven kommer från den biologiska variationen. Gränserna enligt Westgard (2010) finns i tabell 1 på följande sida.

Tabell 1. Den största tillåtna toleransen i procent.

Analyt	Bias %	CV%	TE _a %
Natriumhalt Na⁺	0,3	0,4	0,9
Kaliumhalt K⁺	1,8	2,4	5,8
Kloridhalt Cl⁻	0,5	0,6	1,5
Glukoshalt	2,2	2,9	6,9

Gränserna för den största tillåtna toleransen innan felet har klinisk betydelse. (Westgard, 2010).

5 Resultat och tolkning

I detta kapitel presenteras resultatet och tolkningen av de empiriska undersökningarna. För att kunna bestämma totalfel och sigmafaktor kommer även en uppskattning av repeterbarhet och bias att göras.

5.1 Koncentrationsbestämning med kloridtitratoren Corning 925

Kloridstandardlösningen som användes för att bestämma koncentrationen på kloridtitratoren Corning 925 gav ett medelvärde på 100,6 mmol/L och en standardavvikelse på 0,3 (0,334). Mätinstrumentets resultat enligt detta är 100,6 mmol/L. Standardlösningens koncentration var 100,5 mmol/L. Det finns alltså en liten osäkerhet hos apparaten. För att få en säkrare apparat kan man göra flera mätningar med standardlösningen. Ju flera mätningar som görs desto närmare kommer medelvärdet det sanna medelvärdet. (Se tabell 2).

Tabell 2. Koncentrationsbestämning med kloridtitratoren Corning 925.

Datum	Mätning	Observation
11.4.2011	1	100
11.4.2011	2	100
11.4.2011	3	102
11.4.2011	4	102
11.4.2011	5	99
Medelvärde(MV)		100,6
Standardavvikelse(SD)		1,34
Medelvärde av SD		0,6
Datum	Mätning	Observation
12.4.2011	1	102
12.4.2011	2	101
12.4.2011	3	99
12.4.2011	4	99
12.4.2011	5	101
12.4.2011	6	103
12.4.2011	7	100
12.4.2011	8	103
12.4.2011	9	99
12.4.2011	10	98
12.4.2011	11	101
12.4.2011	12	102
12.4.2011	13	99
12.4.2011	14	99
12.4.2011	15	102
12.4.2011	16	101
12.4.2011	17	100
12.4.2011	18	103
12.4.2011	19	99
12.4.2011	20	101
12.4.2011	21	101
Medelvärde(MV)		100,6
Standardavvikelse(SD)		1,53
Medelvärde av SD		0,3

Resultatet visade att med 5 mätningar ger det en standardavvikelse på 0,6 medan med 21 mätningar ger det en standardavvikelse på 0,3. Detta innebär att ju flera mätningar som görs, desto säkrare apparat.

Den största osäkerhetskällan som kan påverka mätresultatet i detta fall är pipetteringen. För att undvika osäkerheten kalibrerades pipetten så att den pipetterade rätt mängd vatten. Detta görs genom att väga den vattenmängd som pipetterades. Förutom pipetteringen finns det även flera andra osäkerhetskällor

som kan påverka mätinstrumentets noggrannhet, t.ex. instrument, material. En osäkerhet som kan ge slumpmässiga fel är att apparaten ger endast resultat i jämna siffror, men felet kan jämnas ut med upprepade mätningar av samma prov. I denna undersökning gjordes 21 mätningar vilket anses vara tillräckligt många för ett tillförlitligt resultat. Mätningen gjordes under samma dag och under samma mätförhållande. Med denna referensmetod kan man acceptera en liten osäkerhet med en spridning på 0,3 och en noggrannhet mellan 100 och 101 mmol/L. Spridning är hur resultatet fördelar sig runt medelvärdet.

5.2 Resultat från kontrollproverna

Syftet med kontrollproverna var att testa hur de fungerar i olika apparater och upptäcka skillnader mellan analysapparaterna. Kontrollproverna användes i alla mätserier och de var Daytrol och ISE LT. Resultatet som presenteras i tabell 3 på följande sida visar att Daytrol kan användas för att kontrollera Cobas 6000- och ABL-apparaterna, eftersom kontrollvärdena var ungefär på samma nivå för de båda apparaterna. Skillnader mellan apparaterna med mera än 0,5 mmol/L är ytterst osannolikt. Det innebär att resultatet kommer att ligga mellan $\pm 0,5$ mmol från medelvärdet. Resultatet från ISE LT-kontrollproven som finns i tabell 4 på sidan 25 kan inte användas eftersom kontrollvärdena visade helt olika på apparaterna.

En uppskattning från riktiga patientprover är mycket mera värdefullt än från kontrollprover. Det finns många andra faktorer som kan påverka variansen på kontrollsvaret. Färska patientprover kan man bättre uppskatta variansen och är mera realistiska. För att få ett mer tillförlitligt kontrollresultat borde ännu flera mätningar göras. Till exempel för få mätningar på kloridtitratoren Corning 925 får man inte fram små skillnader. (Se tabell 3 och 4).

Tabell 3. Resultatet från kontrollbestämningen med Daytrol i mmol/L.

Datum	Flamfotometer Na ⁺	Flamfotometer K ⁺	Datum	Kloridtitrator Cl ⁻
11.05.2011	142	4,3	11.05.2011	110
12.05.2011	141	4,2	12.05.2011	110
13.05.2011	143	4,4	13.05.2011	110
14.05.2011	143	4,4	14.05.2011	110
MV	142,25	4,33	MV	110,00
SD	0,96	0,10	SD	0,00
MV av SD	0,48	0,05	MV av SD	0,00

Datum	ABL700(Abel) Na ⁺	ABL700(Abel) K ⁺	ABL700 (Abel) Cl ⁻	ABL700(Abel) Glu
11.05.2011	142,7	4,33	109	4,8
12.05.2011	142,0	4,30	110	4,9
13.05.2011	142,7	4,31	111	4,9
14.05.2011	142,9	4,32	110	4,9
MV	142,58	4,32	110,00	4,88
SD	0,39	0,01	0,82	0,05
MV av SD	0,20	0,01	0,41	0,03

Datum	ABL800(Bella) Na ⁺	ABL800(Bella) K ⁺	ABL800(Bella) Cl ⁻	ABL800(Bella) Glu
11.05.2011	141,0	4,22	109	5,1
12.05.2011	141,2	4,21	110	5,0
13.05.2011	141,3	4,18	109	5,2
14.05.2011	141,6	4,22	110	5,1
MV	141,28	4,21	109,50	5,10
SD	0,25	0,02	0,58	0,08
MV av SD	0,13	0,01	0,29	0,04

Datum	ABL800(Eeva) Na ⁺	ABL800(Eeva) K ⁺	ABL800(Eeva) Cl ⁻	ABL800(Eeva) Glu
11.05.2011	141,3	4,28	108	5,2
12.05.2011	141,6	4,31	109	5,2
13.05.2011	141,8	4,31	109	5,2
14.05.2011	142,2	4,32	109	5,1
MV	141,73	4,31	108,75	5,18
SD	0,38	0,02	0,50	0,05
MV av SD	0,19	0,01	0,25	0,03

Datum	Cobas 6000 Na ⁺	Cobas 6000 K ⁺	Cobas 6000 Cl ⁻	Cobas 6000 Glu
11.05.2011	142,6	4,29	106,8	5,34
12.05.2011	144,7	4,40	108,4	5,29
13.05.2011	142,3	4,36	106,2	5,31
14.05.2011	142,7	4,34	106,1	5,36
MV	143,08	4,35	106,88	5,33
SD	1,10	0,05	1,06	0,03
MV av SD	0,55	0,02	0,53	0,02

Kontrollgränserna enligt Daytrol för natriumhalten är 141-143 mmol/L, kaliumhalten är 4.2-4.4 mmol/L, kloridhalten är 108-110 mmol/L och glukoshalten är 5.0-5.8 mmol/L. Resultatet enligt denna tabell visade att kontrollvärdena är ungefär på samma nivå för apparaterna.

Tabell 4. Resultatet från kontrollbestämningen med ISE LT i mmol/L.

Datum	Flamfotometer Na ⁺	Flamfotometer K ⁺	Datum	Kloridtitrator Cl ⁻
13.05.2011	143	4,0	13.05.2011	98
14.05.2011	142	4,0	14.05.2011	98
MV	142,50	4,00	MV	98,00
SD	0,71	0,00	SD	0,00
MV av SD	0,50	0,00	MV av SD	0,00

Datum	ABL700(Abel) Na ⁺	ABL700(Abel) K ⁺	ABL700(Abel) Cl ⁻	ABL700(Abel) Glu
13.05.2011	145,7	4,06	99	3,6
14.05.2011	145,7	4,06	98	3,5
MV	145,70	4,06	98,50	3,55
SD	0,00	0,00	0,71	0,07
MV av SD	0,00	0,00	0,50	0,05

Datum	ABL800(Bella) Na ⁺	ABL800(Bella) K ⁺	ABL800(Bella) Cl ⁻	ABL800(Bella) Glu
13.05.2011	144,3	3,92	98	4,0
14.05.2011	144,8	3,96	98	4,0
MV	144,55	3,94	98,00	4,00
SD	0,35	0,03	0,00	0,00
MV av SD	0,25	0,02	0,00	0,00

Datum	ABL800(Eeva) Na ⁺	ABL800(Eeva) K ⁺	ABL800(Eeva) Cl ⁻	ABL800(Eeva) Glu
13.05.2011	144,0	4,03	98	3,9
14.05.2011	144,8	4,05	98	3,8
MV	144,40	4,04	98,00	3,85
SD	0,57	0,01	0,00	0,07
MV av SD	0,40	0,01	0,00	0,05

Datum	Cobas 6000 Na ⁺	Cobas 6000 K ⁺	Cobas 6000 Cl ⁻	Cobas 6000 Glu
13.05.2011	142,0	3,93	103,5	4,79
14.05.2011	141,9	3,96	102,8	4,70
MV	141,95	3,95	103,15	4,75
SD	0,07	0,02	0,49	0,06
MV av SD	0,05	0,01	0,35	0,04

Kontrollgränserna enligt ISE LT för natriumhalten är 129,59-155,21 mmol/L, kaliumhalten är 3,61-4,33 mmol/L, kloridhalten är 97,6-107,8 mmol/L och glukoshalten är 4,22-5,06 mmol/L. Resultatet enligt denna tabell visade att kontrollvärdena är olika för apparaterna.

5.2 Resultat från pilotundersökningarna

I det här kapitlet presenteras resultat från pilotundersökningarna som vattenavdunstningstest, jämförelse mellan kloridtitratoren Corning 925 och Cobas 6000 och pipettjämförelse.

5.2.1 Vattenavdunstningstest

Resultatet från vattenavdunstningstestet visade att en serummängd i ett provrör fylld till en fjärdedel ger en natriumökning på 2,3 % medan ett halvt rör ger endast en ökning på 0,2 %. Jämfört med ett fullt rör blir det möjligen ingen natriumökning alls. Om natrium har ett referensvärde på 144 mmol/L skulle en ökning med 2,3 % innebära 147,31 mmol/L. Variationen får inte stiga mera än en fjärdedel av biologisk variationen. Vattenavdunstningen påverkar natrium mest eftersom den har en liten biologisk variation. En ökning med 2,3 % är alldeles för hög och skulle medföra ett falskt resultat. Denna undersökning visade tydligt att ju större serummängd, desto mindre vattenavdunstning sker det i provröret. (Se tabell 5).

Tabell 5. En uppskattning av vattenavdunstningen med patientprover.

Datum	Tid	Observation
29.4.2011	8:38	141,4
29.4.2011	8:43	141,3
29.4.2011	8:49	141,3
29.4.2011	8:58	142,2
29.4.2011	9:30	143,2
29.4.2011	10:30	144,6
	Diff	3,2
	% Diff	2,3
Datum	Tid	Observation
2.5.2011	10:04	137,3
2.5.2011	10:18	137,1
2.5.2011	10:25	137,1
2.5.2011	10:36	137,4
2.5.2011	10:43	137,3
2.5.2011	10:59	137,4
2.5.2011	11:09	137,5
2.5.2011	11:23	137,5
2.5.2011	11:39	137,5
2.5.2011	11:53	137,6
	Diff	0,3
	% Diff	0,2

I tabell 5 på föregående sida kan man se skillnader mellan två olika serummängder. De sex första mätningarna gav en variation på 2,3 % (1/4 rör) medan de tio senare mätningarna gav en variation på 0,2 % (1/2 rör). Detta visade att ju större serummängd, desto mindre vattenavdunstning sker det i provröret.

5.2.2 Jämförelse mellan kloridtitratoren Corning 925 och Cobas 6000

Enligt resultatet i tabell 6 på följande sida är skillnaden 2,5 mmol/L. Det finns alltså stora skillnader mellan apparaterna. För att få en bättre uppskattning borde flera mätningar göras. Med få mätningar ser man direkt stora skillnader. Ju fler mätningar som görs desto mindre blir skillnaden. Urinkloridhalten är kliniskt sett inte lika viktig som serumkloridhalten. Undersökningar med serum får inte visa lika stora skillnader som urinklorid.

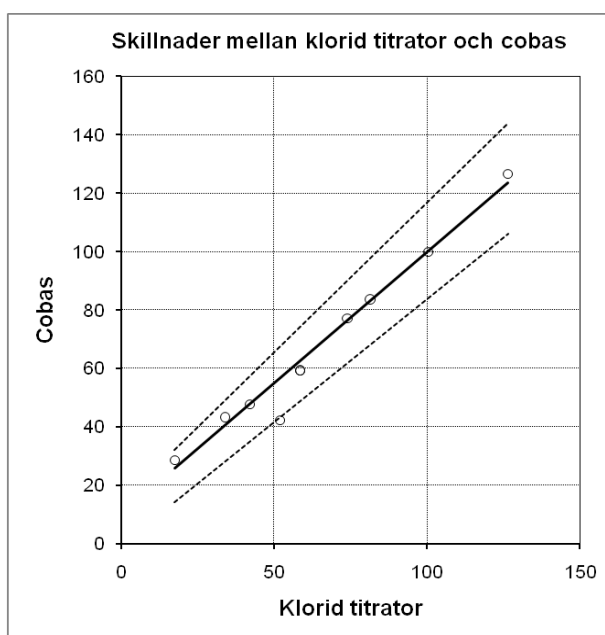
Passing Bablok-regressionsanalysen visade att kloridtitratoren Corning 925 och Cobas 6000 mäter lika bra halter på 100 mmol/L. Det syns genom att punkterna ligger nära regressionslinjen. Vid lägre halter finns det stora skillnader mellan apparaterna och punkterna ligger långt ifrån regressionslinjen. Lutningskoefficienten är 0,9, vilket inte avviker mycket från värde ett och därför förekommer ingen relativ bias. Skillnaderna mellan metodernas medelvärde är 2,17, vilket innebär en konstant bias på 2,17 mmol/L. (Se figur 2).

Tabell 6. Urinkloridbestämning för att jämföra kloridtitratoren Corning 925 och analysatorn Cobas 6000.

Datum	Prov Nummer	Cobas 6000 mmol/L	Kloridtitrator mmol/L 1:a mätning	Kloridtitrator mmol/L 2:a mätning	Medelvärde	SD	Diff
12.04.2011	1	47,6	44	40	42,0	2,8	5,6
12.04.2011	2	43,3	33	35	34,0	1,4	9,3
12.04.2011	3	99,7	104	97	100,5	4,9	-0,8
12.04.2011	4	126,4	124	129	126,5	3,5	-0,1
12.04.2011	5	42,1	54	50	52,0	2,8	-9,9
12.04.2011	6	83,6	80	83	81,5	2,1	2,1
12.04.2011	7	59,1	59	58	58,5	0,7	0,6
12.04.2011	8	59,3	60	57	58,5	2,1	0,8
12.04.2011	9	77,0	72	76	74,0	2,8	3,0
12.04.2011	10	28,6	16	19	17,5	2,1	11,1
MV av SD						2,5	

Från denna tabell kan man se att mellan kloridtitratoren Corning 925 och analysatorn Cobas 6000 finns det en skillnad på 2,5 mmol/L.

Metod	N	Mean	Median	SD
Kloridtitrator Corning 925	10	64,50	58,50	32,31
Cobas 6000	10	66,67	59,20	30,05
Slope	=	0,8972		
Intercept	=	10,1950		



Figur 2. Passing Bablok-regressionsanalys visar skillnaden mellan kloridtitratoren Corning 925 och analysatorn Cobas 6000. Tabellen som finns bredvid hör ihop med figuren. Skillnader mellan apparaternas medelvärde är 2,17, vilket innebär en konstant bias på 2,17 mmol/L.

5.2.3 Pipettjämförelse

Resultatet vid pipettjämförelsen blev f-testet 0,32 och t-testet 0,48. P-värdet i detta fall blev större än 0,05. Detta innebär att det inte finns signifikanta skillnader mellan pipetterna och det borde inte vara någon skillnad vilken pipett som används. (Se tabell 7).

Tabell 7. En pipettjämförelse mellan mikropipett och SMI-pipett i mmol.

Mätningar	Mikropipett	SMI-pipett
1	102	101
2	101	96
3	99	99
4	99	101
5	101	101
6	103	100
7	100	97
8	103	103
9	99	99
10	98	98
11	101	101
12	102	100
13	99	99
14	99	103
15	102	102
16	101	99
17	100	103
18	103	102
19	99	101
20	101	99
21	101	101
MV	100,6	100,2
SD	1,532	1,921
MVav SD	0,334	0,419
F-Test	0,32	
T-Test	0,48	

Enligt f- och t-testet är p-värdet större än 0,05. Detta innebär att det inte finns signifikanta skillnader mellan pipetterna och det borde inte vara någon skillnad vilken pipett som används.

5.3 Uppskattning av repeterbarhet

För att kunna bestämma apparaternas grundvarians eller repeterbarhet gjordes 10 parallellmätningar med patientprov på samma apparat. Från parallellmätningar

räknades medelvärde ut, standardavvikelse och varians i excellprogram. Standardavvikelse fås genom kvadratroten ur variansen och för att få variansen tas kvadratroten av standardavvikelsen. Standarddeviationsuppskattningen räknas som poolad varians av parallellmätningar. Vid beräkningen skall mycket avvikande resultat avlägsnas från mätdata. De märktes som outlier (stjärna) i bilaga 1. När det är likadana apparater som mäter samma prov antar man att de har samma analytiska fel. I denna undersökning kommer därför endast en apparat av samma modell att användas för att bestämma apparatens grundvariens. Apparater som användes för att bestämma grundvariansen var ABL 700 (Abel), ABL 800 (Bella) och Cobas 6000.

För att få fram små skillnader och få lägre uppskattning behövs ännu mera mätdata. Med 10 parallellmätningar har apparaterna gett följande resultat som beskrivs i de nedanstående styckena. (Se även bilaga 1). Vid beräkningen av variationskoefficienterna användes en natriumnivå på 140 mmol/L, kaliumnivå på 4,0 mmol/L, kloridnivå på 100 mmol/L och glukosnivå på 5,0 mmol/L.

Vid natriumhaltbestämningen gav ABL 700-apparaten en standarddeviationsuppskattning på ungefär 0,1 mmol/L. En natriumnivå på 140 mmol/L skulle ge en variationskoefficient på 0,07 % ($CV\% = 0,1/140 = 0,07\%$). ABL 800-apparat gav en standarddeviationsuppskattning på ungefär 0,2 mmol/L och variationskoefficienten blev därför 0,14 %. För Cobas 6000-apparaten blev det ungefär 0,4 mmol/L och variationskoefficienten var 0,29 %.

Vid bestämningen av halten kalium gav både ABL 700- och ABL 800-apparater en standarddeviationsuppskattning på 0,01 mmol/L och en kaliumnivå på 4,0 mmol/L skulle ge en variationskoefficient på 0,25 % ($CV\% = 0,01/4,0 = 0,25\%$). Cobas 6000-apparaten har en standarddeviationsuppskattning på 0,04 mmol/L och gav därför en variationskoefficient på 1 %.

ABL 700-apparat har en standarddeviationsuppskattning på ungefär 0,6 mmol/L vid kloridhaltbestämningen och en kloridnivå på 100 mmol/L skulle ge en variationskoefficient på 0,6 % ($CV\% = 0,6/100 = 0,6\%$). Både ABL 800- och Cobas 6000-apparaterna har en standarddeviationsuppskattning på ungefär 0,4 mmol/L och en variationskoefficient på 0,4 %.

Vid glukoshaltbestämningen blev standarddeviationsuppskattningen för ABL 700-apparaten ungefär 0,1 mmol/L och med en glukosnivå på 5,0 mmol/L gav det en variationskoefficient på 2 % ($CV\% = 0,1/5,0 = 2\%$). ABL 800- och Cobas 6000-apparaterna har samma variation och standarddeviationsuppskattningen blev 0,07 mmol/L för de båda apparaterna och variationskoefficienten 1,4 %.

5.4 Uppskattning av bias

Passing Bablok-regressionsanalys användes för att se om det finns systematiska bias mellan metoderna. Bland-Altman plot är en metod som visar bias visuellt och den absoluta skillnaden mellan metodernas medelvärde. Med denna metod kan man se i vilken nivå bias finns och om skillnaderna beror på koncentration.

Relativ bias får man fram genom lutningskoefficienten. Om lutningskoefficienten inte avviker från värde ett finns det ingen relativ bias mellan apparaterna. Konstant bias får man genom att ta skillnader mellan apparaternas medelvärde. Bias i procent får man genom att ta bias och dividera med en analytnivå och sedan multiplicerar med 100. I denna bias% beräkningen räknades från en natriumnivå på 140 mmol/L, kaliumnivå på 4,0 mmol/L, kloridnivå på 100 mmol/L och glukosnivå på 5,0 mmol/L. Intercept har ingen praktisk betydelse i regressionsanalysen eftersom värden avviker mycket från värde noll. En uppskattning av apparaternas bias presenteras i tabell 8 på följande sida. Se även bilaga 2 för närmare information om slope och hur bias bestämdes.

Den absoluta nivåskillnaden syns i Bland-Altman diagrammet. Systematiska skillnader syns när punkter ligger mera på ena sidan av nollinjen. När punkterna ligger jämnt både under och ovanpå nollinjen finns det ingen systematisk skillnad. Trendskillnad är en skillnad som är beroende av koncentration och det syns genom att punkterna avviker från nollinjen och lutar åt något håll. (Se bilaga 3).

Tabell 8. Metodernas bias

Analyt	Instrument	Bias mmol/L	Bias %	Slope
Natriumhalt Na ⁺	Flamfotometer – Cobas 6000	0,7	0,5	1,17
Natriumhalt Na ⁺	Flamfotometer – ABL700(Abel)	1,84	1,3	1,22
Natriumhalt Na ⁺	Flamfotometer – ABL800(Bella)	0,26	0,2	1,05
Natriumhalt Na ⁺	Flamfotometer – ABL800(Eeva)	0,11	0,1	1,03
Kaliumhalt K ⁺	Flamfotometer – Cobas 6000	0,02	0,5	1,10
Kaliumhalt K ⁺	Flamfotometer – ABL700(Abel)	0,05	1,3	1,00
Kaliumhalt K ⁺	Flamfotometer – ABL800(Bella)	0,08	2,0	1,00
Kaliumhalt K ⁺	Flamfotometer – ABL800(Eeva)	0,00	0,0	1,10
Kloridhalt Cl ⁻	Kloridtitrator – Cobas 6000	1,2	1,2	0,96
Kloridhalt Cl ⁻	Kloridtitrator – ABL700(Abel)	0,98	1,0	1,00
Kloridhalt Cl ⁻	Kloridtitrator – ABL800(Bella)	0,24	0,2	1,00
Kloridhalt Cl ⁻	Kloridtitrator – ABL800(Eeva)	0,6	0,6	0,86
Glukoshalt	Cobas 6000– ABL700(Abel)	0,55	11	0,87
Glukoshalt	Cobas 6000– ABL800(Bella)	0,32	6,4	0,88
Glukoshalt	Cobas 6000– ABL800(Eeva)	0,15	3,0	0,93

Ovanstående tabell är resultatet från bias bestämningen för apparaterna.

Passing Bablok-regressionsanalys visade att apparaterna har en lutningskoefficient mellan 0,86 och 1,22. (Se tabell 8). Värdena avviker inte mycket från värdet ett och detta innebär att ingen av apparaterna har någon relativ bias men däremot har alla apparater en konstant bias. Det syns genom att apparaternas resultat avviker lite från varandra. (Se bilaga 2).

Resultatet från Bland-Altman diagrammet visade att vid natriumhaltbestämningen finns det en nivåskillnad mellan flamfotometern Corning 435 och ABL 700-apparaten (Abel). Mellan flamfotometern Corning 435 och apparaterna Cobas

6000 och ABL 800 (Eeva) finns det också en liten nivåskillnad, men mellan flamfotometern Corning 435 och ABL 800-apparaten (Bella) finns det ingen nivåskillnad. Vid bestämningen av halten kalium finns det en nivåskillnad mellan flamfotometern Corning 435 och ABL 800-apparaten (Bella). Mellan flamfotometern Corning 435 och ABL 700-apparaten (Abel) finns det en liten nivåskillnad. Mellan flamfotometern Corning 435 och apparaterna ABL 800 (Eeva) och Cobas 6000 finns det ingen nivåskillnad. Vid bestämningen av kloridhalten med kloridtitratoren Corning 925 och analysatorn Cobas 6000 finns det en nivåskillnad. Mellan kloridtitratoren Corning 925 och ABL 700-apparaten (Abel) finns det en liten nivåskillnad och mellan kloridtitratoren Corning 925 och ABL 800-apparaterna (Bella och Eeva) finns det ingen nivåskillnad.

De flesta apparater som användes vid elektrolythaltbestämningen har en nivåskillnad men däremot ingen trendskillnad. Detta innebär att punkterna ligger mera på ena sidan av nollinjen men att punkterna lutar inte åt något håll.

Vid bestämningen av glukoshalten visade diagrammet att mellan analysatorn Cobas 6000 och ABL-apparaterna finns det både nivå- och trendskillnad. Det innebär att punkterna ligger mera på ena sidan av nollinjen och att punkterna lutar åt något håll. Trendskillnad är en skillnad som beror på glukoskoncentrationen. Vid högre koncentration ger det högre skillnader och vid lägre koncentration ger lägre skillnader.

5.5 Bestämning av totalfel

För att kunna räkna ut totalfel måste man först bestämma apparatens repeterbarhet och bias. Totalfel beskriver det maximala felet som kan uppstå i ett resultat som erhålls från en mätmetod. Vid analytisk kvalitetskrav sätter den en gräns för både oriktighet och imprecision. Formeln vid uträkningen av totalfel är $TE = \text{bias} + 1,65 * SD$. Informationen om bias och SD finns i kapitel 5.3 och 5.4.

Variationskoefficienten fås genom att ta totalfelet dividerat med en analytnivå och multiplicerat med 100 för att få CV i procent. Vid bestämning av natriumhalten

räknades CV% från en nivå på 140 mmol/L, kaliumnivå på 4,0 mmol/L, kloridnivå på 100 mmol/L och glukosnivå på 5,0 mmol/L. Apparaternas totalfel presenteras i tabell 9.

Tabell 9. Apparaternas totalfel.

Analyt	Instrument	TE mmol/L	CV%
Natriumhalt Na⁺	Cobas 6000	1,36	0,97
Natriumhalt Na⁺	ABL 700 (Abel)	2,00	1,43
Natriumhalt Na⁺	ABL 800 (Bella)	0,59	0,42
Natriumhalt Na⁺	ABL 800 (Eeva)	0,44	0,31
Kaliumhalt K⁺	Cobas 6000	0,09	2,25
Kaliumhalt K⁺	ABL 700 (Abel)	0,07	1,75
Kaliumhalt K⁺	ABL 800 (Bella)	0,10	2,50
Kaliumhalt K⁺	ABL 800 (Eeva)	0,00	0,00
Kloridhalt Cl⁻	Cobas 6000	1,86	1,86
Kloridhalt Cl⁻	ABL 700 (Abel)	1,15	1,15
Kloridhalt Cl⁻	ABL 800 (Bella)	0,90	0,90
Kloridhalt Cl⁻	ABL 800 (Eeva)	1,26	1,26
Glukoshalt	ABL 700 (Abel)	0,72	14,4
Glukoshalt	ABL 800 (Bella)	0,44	8,80
Glukoshalt	ABL 800 (Eeva)	0,27	5,40

Tabellen ovan visade totalfel som kan uppstå i ett resultat från en mätmetod. Totalfelen består av både oriktighet och imprecision.

Enligt ovanstående resultat kan man konstatera att om det rätta värdet för P-Na är 140 mmol/L så kommer analysatorn Cobas 6000 att ge ett svar som inte avviker mer än 1,36 mmol/L från det rätta svaret, med en 90 %:s sannolikhet att mätresultatet ligger innanför TE-gränsen. För apparaten ABL 700 (Abel) avviker det inte mer än 2,00 mmol/L från det rätta värdet o.s.v.

Totalfel enligt resultatet är ganska små för dessa apparater och kommer därför inte att justeras i denna studie. Det är vanligt att apparaterna kan variera lite från dag till dag och med ännu flera mätdata skulle variationen vara mycket mindre.

5.6 Bestämning av sigmafaktor

För att kunna beräkna sigmastatistiken behövs det information om den största tillåtna toleransen (TE_a). Gränserna finns i kapitel 4.5 i tabell 1. Sigmafaktor räknades för att veta hur bra metoden är jämfört med kvalitetskraven, alltså om skillnaderna har någon klinisk betydelse. Formeln för uträkningen av sigmafaktor är $\sigma = (TE_a - \text{bias}) / SD$. Vid beräkningen av sigmafaktor skall uppskattningar alltid avrundas lite uppåt. I den här undersökningen avrundades uppskattningar en decimal uppåt. Till exempel analysatorn Cobas 6000 har en CV% på 0,29 och en bias% på 0,5. Avrundningen skulle då bli 0,4 för CV% och 0,6 för bias%. (Se tabell 10).

Resultatet enligt denna studie som presenterades i tabell 10 har visat att alla apparater har klarat av repeterbarhetsgränsen. Vid bestämningen av natrium- och kloridhalten blev bias lite för hög för både Cobas 6000- och ABL 700 (Abel)-apparaterna. Alla apparater som användes vid bestämningen av glukoshalten har en hög bias. Endast apparater vid bestämningen av kaliumhalten har klarat av både repeterbarhets- och biasgränsen.

Vid bestämningen av natrium-, klorid- och glukoshalten gav alla apparater en sigmafaktor under 4. Det innebär att resultatet ligger utanför kvalitetskraven och att det finns en hög risk att apparaterna kan ge felaktigt mätresultat. Endast apparater som användes vid bestämningen av kaliumhalten ligger innanför

kvalitetskraven med sigmafaktor 5 och högre som anses ha låg risk att ge felaktigt mätresultat. För att få en högre sigmafaktor eller en bättre kvalitet på apparaterna borde bias minskas. När apparaterna har en hög risk för att ge felaktigt resultat borde man förbättra metoden, t.ex. genom att kalibrera om apparaterna eller ersätta dem med nya apparater som har bättre kvalitet.

Tabell 10. Apparaternas sigmafaktorn.

Analyt	Instrument	CV%	Bias%	TE_a %	Problem	Sigma
Na⁺	Cobas 6000	0,29	0,5	0,9	oriktighet	0,8
Na⁺	ABL 700(Abel)	0,07	1,3	0,9	oriktighet	-6,3
Na⁺	ABL 800(Bella)	0,14	0,2	0,9	inga	3,0
Na⁺	ABL 800(Eeva)	0,14	0,1	0,9	inga	3,5
K⁺	Cobas 6000	1,00	0,5	5,8	inga	4,7
K⁺	ABL 700(Abel)	0,25	1,3	5,8	inga	15
K⁺	ABL 800(Bella)	0,25	2,0	5,8	inga	12
K⁺	ABL 800(Eeva)	0,25	0,0	5,8	inga	19
Cl⁻	Cobas 6000	0,40	1,2	1,5	oriktighet	0,4
Cl⁻	ABL 700(Abel)	0,60	1,0	1,5	oriktighet	0,6
Cl⁻	ABL 800(Bella)	0,40	0,2	1,5	inga	2,4
Cl⁻	ABL 800(Eeva)	0,40	0,6	1,5	oriktighet	1,6
Glu.	ABL 700(Abel)	2,00	11	6,9	oriktighet	-2
Glu.	ABL 800(Bella)	1,40	6,4	6,9	oriktighet	0,3
Glu.	ABL 800(Eeva)	1,40	3,0	6,9	oriktighet	2,5

I tabellen på föregående sidan finns apparaternas repeterbarhet, bias och sigmafaktor. Enligt denna tabell är det endast apparaterna som användes för att bestämma kaliumhalten som har en sigmafaktor över 5.

Enligt denna undersökning var det endast bias som blev lite för hög vid bestämningen av natrium-, klorid- och glukoshalten. Alla apparater har klarat av repeterbarhetsgränsen, vilket innebär att apparaterna har en bra precision. För att få bättre kvalitet på apparaterna eller högre riktighet borde bias minskas.

6 Diskussion och kritisk granskning

För att få ett tillförlitligt resultat jämfördes resultat från rutinmetoder med referensmetoder. Bestämning av glukoshalten har ingen känd referensmetod och Cobas 6000 användes därför som referensapparat för att kalibrera ABL-apparaterna. När det inte finns en referensmetod och apparater ger olika resultat är det svårt att veta vilken apparat som är bättre. I denna undersökning skall man försöka minimera variationerna så mycket som möjligt på både Cobas 6000- och ABL-apparaterna. En metodjämförelse är viktig för att hitta betydande skillnader mellan metoderna. För att få en säker mätmetod borde man minska på mätmetodens slumpmässiga fel och helst undvika systematiska fel eftersom de är svåra att korrigera.

Vid utredningen av apparaternas totalfel vid elektrolyt- och glukosbestämningarna har det visat sig att alla apparater har en liten spridning i mätresultatet. Detta innebär att mätresultatet som man får kommer att avvika en aning från det sanna värdet. För att kunna minska på totalfelet borde man minska på både bias och totalvariation.

För att kunna minska på bias måste man veta vad systematiska fel beror på. Systematiska fel är apparatens skillnad från det rätta värdet som är konstant när man mäter upprepade gånger under samma förhållanden. De systematiska felen finns i alla mätningar och kan bero på felaktig kalibrering, interferenser i provet o.s.v. Enligt resultatet finns det en konstant bias för alla mätmetoder och många av apparaterna har även en systematisk nivåskillnad. Slumpmässiga fel syns när

resultatet är olika vid parallellmätningar. Slumpmässiga fel är tillfälliga fel som kan uppstå vid alla mätningar som man inte riktigt vet varför. De kan t.ex. vara pipetteringen, varierande kontamination av utrustningen eller instabilt mätinstrument.

Enligt den största tillåtna toleransen har alla apparater klarat av repeterbarhetsgränsen men bias var lite för hög för många apparater vid bestämning av natrium-, klorid- och glukoshalten. Endast apparater som användes vid kaliumbestämningen har klarat av både repeterbarhets- och biasgränsen. För att få lägre bias borde man ha ännu flera mätdata.

För att kunna veta om skillnader har någon klinisk betydelse för patienten eller om metoderna har klarat av kvalitetskraven bestämdes sigmafaktorn för olika apparater. Vid bestämningen av natrium-, klorid- och glukoshalten gav alla apparater en sigmafaktor under 4. Det innebär att resultatet ligger utanför kvalitetskraven och att det finns en hög risk att apparater kan ge felaktigt resultat. Endast apparater som användes vid kaliumbestämningen ligger innanför kvalitetskraven med sigmafaktor 5 och högre som anses visa på låg risk för felaktiga resultat. När apparaterna har en hög risk för att ge felaktigt resultat borde man förbättra metoden t.ex. genom att kalibrera om apparaterna eller ersätta dem med nya apparater som har bättre kvalitet. För att få en högre sigmafaktor eller bättre kvalitet på apparaterna borde man minska på bias.

Kontrollprover som användes i alla mätserier var Daytrol och ISE LT. Syftet var att testa hur kontrollprover fungerar i olika apparater och upptäcka skillnader. Enligt denna studie är det möjligt att använda Daytrol för att kontrollera apparaterna, eftersom resultaten var nästan de samma i alla apparater. För att kunna dra denna slutsats borde man ha mycket mera mätdata vilket det kräver fortsatta studier.

Totalvariation är metodens varians som beskriver den slumpmässiga variationen under en lång tidsperiod. Den kan bero på många osäkerhetskällor som kan vara svåra att identifiera. Ett riktigt värde kan man därför inte ge utan man kan endast ge ett statistiskt ekvivalent resultat och ett spridningsområde. Inom detta område finns undersökningsresultatet och så länge mätresultatet håller sig inom gränsen

är de rätta.

För att undvika osäkerhetskällor gjordes i början av denna studie pilotundersökningar för att testa vattenavdunstning, pipetter, variation och teknisk kontroll. Pilotundersökningarna och själva undersökningen med patientprover gick som förväntat men att kalibrera apparater som länge har stått oanvända som kloridtitrator Corning 925 och flamfotometer Corning 435 var dock arbetsamt och tidskrävande.

Skillnaderna mellan apparaterna var ganska små och justerades därför inte i denna studie. Det är möjligen vanligt att apparaterna kan reagera lite olika från dag till dag och därför var resultatet lite varierande. Om man börjar justera små skillnader måste man göra det varje dag och det är omöjligt på laboratorier. Med ännu flera mätdata skulle skillnader vara mycket mindre.

Detta examensarbete fokuseras på mätmetodens mätosäkerhet. Mätosäkerhet hör egentligen inte till en bioanalytikers dagliga arbete men arbetet är nyttigt på det viset att det ger bioanalytiker ett större kunskap om mätosäkerhet. Som tidigare nämnts består ett mätresultat av både mätfel och mätosäkerhet. Om man förstår detta kan man undvika eventuella osäkerhetskällor och vara noggrannare i sitt arbete för att ge patienterna bästa möjliga undersökningsresultat.

Det här examensarbetet har varit lärorikt. Jag har lärt mig mycket om t.ex. mätmetodens mätosäkerhet, medicinsk statistik, kalibrering av apparater m.m. Detta är viktigt för mitt framtida arbete i laboratorier.

Litteratur

Bilic-Zulle, L. (2011). *Comparison of methods: Passing and Bablok regression*.

Rijeka: Biochemia Medica.

<http://.biochemia-medica.com> (hämtat 18.5.2011).

Corning Medical Instruments (1977). *Instruction Manual*. Halsted Essex England: Corning LTD.

D'Orazio, P. & Meyerhoff, M.E. (2008). Electrochemistry and Chemical Sensors.

in: Burtis, C.A., Ashwood, E.R. & Bruns, D.E. (ed). *Tietz fundamentals of CLINICAL CHEMISTRY*. (6 edition). Missouri: Saunders.

Ganrot, P.O. & Tryding, N. (2003). Kliniska laboratorieundersökningar. Ingår i: Nilsson-Ehle, P. (red.), *Laurells KLINISK KEMI i praktisk medicin*. (8.uppl.) Lund: Studentlitteratur.

Holme, I.M. & Solvang, B.K. (1997). *Forskningsmetodik, Om kvalitativa och kvantitativa metoder*. Lund: Studentlitteratur.

Kricka, L.J. & Park, J.Y. (2008). Analytical techniques and instrumentation. in: Burtis, C.A., Ashwood, E.R. & Bruns, D.E. (ed). *Tietz fundamentals of CLINICAL CHEMISTRY*. (6 edition). Missouri: Saunders.

Linnet, K. & Boyd, J.C. (2008). Selection and Analytical Evaluation of Methods - With Statistical Techniques. In: Burtis, C.A., Ashwood, E.R. & Bruns, D.E. (ed). *Tietz fundamentals of CLINICAL CHEMISTRY*. (6 edition). Missouri :Saunders.

Medcalc (2011). Passing Bablok regression. Medcalc: Mariakerke.

<http://www.medcalc.org> (hämtat 18.5.2011).

Magnusson, B. (2007). *Intern kvalitetskontroll, handbok för kemilaboratorier*.

(Nordtest rapport TR 569). Nordisk innovationscenter. (u.o.).

MedicineNet. (2011). *Electrolytes*.

<http://www.medicinenet.com> (hämtat 19.10.2011).

Nilsson-Ehle, P. (2003). Energiomsättningen. Ingår i: Nilsson-Ehle, P. (red.), *Laurells KLINISK KEMI i praktisk medicin*. (8.uppl.) Lund: Studentlitteratur.

Olympic Analytical Service. (2009). *926 Chloride Analyser*.

<http://www.olympicanalytical.com> (hämtat 14.3.2011).

Radiometers dokumentation, (2010). *MHRA Blood Gas Analyser Surveys 2004*. Brønshøj: Radiometer Medical Aps.

Radiometers dokumentation, (2008). *ABL 800 FLEX reference manual*. Brønshøj: Radiometer Medical Aps.

Radiometers dokumentation, (2006). *ABL 800 FLEX Operator's manual*. Brønshøj: Radiometer Medical Aps.

Roche databas. (2010). *GLUC3*. Mannerheim: Roche Diagnostics GmbH.

Roches databas. (2009). *ISE indirect Na, K, Cl for Gen.2*. Mannerheim: Roche Diagnostics GmbH.

Roche Diagnostics. (2008). *Cobas 6000 analyser series, Flexibility you can build on*. Rotkreuz: Roche Diagnostics Ltd.

<http://www.roche.com> (hämtat 8.9.2011).

Sacks, D.B. (2008). Carbohydrates. in: Burtis, C.A., Ashwood, E.R. & Bruns, D.E. (ed). *Tietz fundamentals of CLINICAL CHEMISTRY*. (6 edition). Missouri: Saunders.

Scott, M.G., LeGrys, V.A. & Klutts, J.S. (2008). Electrolytes and Blood Gases. in: Burtis, C.A., Ashwood, E.R. & Bruns, D.E. (ed). *Tietz fundamentals of CLINICAL CHEMISTRY*. (6 edition). Missouri: Saunders.

Simonsen, F. (2005). *Analysteknik, Instrument och metoder*. Lund: Studentlitteratur.

SWEDAC. (2005). *Mätosäkerhet och jämförelse av resultat mellan mätmetoder/instrument och inom laboratoriemedicin*.
<http://www.swedac.se> (hämtat 5.3.2011).

SWEDAC. (2011). *Mätosäkerhet*.
<http://www.swedac.se> (hämtat 8.10.2011).

Tadjhizyaran, (2011). *Choloride meter principer, Colometry*.
<http://www.tadjhizyaran.org> (hämtat 10.3.2011).

Theodorsson, E. & Malm, J. (2003). Salt-vattenbalansen. Ingår i: Nilsson-Ehle, P. (red.), *Laurells KLINISK KEMI i praktisk medicin*. (8.uppl.) Lund: Studentlitteratur.

Vasa centralsjukhus. (2009). *Medicinsk service*.
<http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/se> (hämtat 1.10.2011).

Vasa centralsjukhus. (2010). *Medicinsk service*.
<http://www.vshp.fi/medserv/klkemi/se> (hämtat 1.10.2011).

Westgard, J.O. (2009a). *The meaning and application of total error*.
<http://www.westgard.com> (hämtat 16.9.2011).

Westgard, J.O. (2009b). *Quality Planning Models – The Math*.
<http://westgard.com> (hämtat 28.10.2011).

Westgard, J.O. (2009c). *First do no harm*.
<http://westgard.com> (hämtat 28.10.2011).

Westgard, J.O. (2010). *Biological Variation Database specifications*.
<http://westgard.com> (hämtat 28.10.2011).

Zady, F. (2009a). *Truth or consequences for a statistical test of significance.*

Westgard QC.

[http:// www.westgard.com](http://www.westgard.com) (hämtat 8.9.2011).

Zady, F. (2009b). *ANOVA.* Westgard QC.

[http:// www.westgard.com](http://www.westgard.com) (hämtat 8.9.2011).

Öhman, S. (1995). *Statistik inom klinisk kemi.* Linköping: svensk förening för klinisk kemi.

Bilaga 1 1(4)

Tabell med resultat från apparatens grundvarians vid natriumbestämningen.

ABL 700

Datum	Prov nummer	Abel Na 1:a mätningen	Abel Na2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	*1	139,3	139,8	139,6	0,354	0,125
11.05.2011	2	139,1	139,4	139,3	0,212	0,045
11.05.2011	3	138,9	138,9	138,9	0,000	0,000
11.05.2011	4	142,2	142,4	142,3	0,141	0,020
11.05.2011	*5	143,7	143,2	143,5	0,354	0,125
13.05.2011	*6	140,1	140,7	140,4	0,424	0,180
13.05.2011	7	141,6	141,5	141,6	0,071	0,005
13.05.2011	8	141,7	141,4	141,6	0,212	0,045
13.05.2011	9	136,9	136,7	136,8	0,141	0,020
13.05.2011	10	143,1	143,1	143,1	0,000	0,000
Varians MV						0,014
Poolad variansestimant						0,12

ABL 800

Datum	Prov nummer	Bella Na 1:a mätningen	Bella Na 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	140,8	141,1	141,0	0,212	0,045
11.05.2011	2	135,4	135,7	135,6	0,212	0,045
11.05.2011	3	140,2	140,4	140,3	0,141	0,020
11.05.2011	4	141,0	141,1	141,1	0,071	0,005
11.05.2011	5	141,6	141,9	141,8	0,212	0,045
13.05.2011	*6	139,0	139,6	139,3	0,424	0,180
13.05.2011	7	141,9	142,2	142,1	0,212	0,045
13.05.2011	8	138,0	138,2	138,1	0,141	0,020
13.05.2011	9	139,1	139,4	139,3	0,212	0,045
13.05.2011	10	138,3	138,5	138,4	0,141	0,020
Varians MV						0,029
Poolad variansestimant						0,17

Cobas 6000

Datum	Prov nummer	Cobas Na 1:a mätningen	Cobas Na 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	137,4	137,4	137,4	0,000	0,000
11.05.2011	2	138,2	138,0	138,1	0,141	0,020
11.05.2011	3	136,3	136,9	136,6	0,424	0,180
11.05.2011	*4	141,1	145,9	143,5	3,394	11,520
11.05.2011	*5	141,3	145,0	143,2	2,616	6,845
13.05.2011	6	138,6	139,3	139,0	0,495	0,245
13.05.2011	7	140,4	141,4	140,9	0,707	0,500
13.05.2011	8	140,6	141,6	141,1	0,707	0,500
13.05.2011	9	135,4	135,1	135,3	0,212	0,045
13.05.2011	10	142,3	142,5	142,4	0,141	0,020
Varians MV						0,151
Poolad variansestimant						0,39

Bilaga 1 2(4)

Tabell med resultat från apparatens grundvarians vid kaliumbestämningen.

ABL 700

Datum	Prov nummer	Abel K 1:a mätningen	Abel K 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	4,01	4,03	4,02	0,014	0,000
11.05.2011	2	4,23	4,25	4,24	0,014	0,000
11.05.2011	3	4,52	4,54	4,53	0,014	0,000
11.05.2011	4	4,08	4,10	4,09	0,014	0,000
11.05.2011	5	4,51	4,49	4,50	0,014	0,000
13.05.2011	6	4,27	4,30	4,29	0,021	0,000
13.05.2011	7	4,12	4,13	4,13	0,007	0,000
13.05.2011	8	4,13	4,14	4,14	0,007	0,000
13.05.2011	9	4,16	4,17	4,17	0,007	0,000
13.05.2011	10	4,19	4,21	4,20	0,014	0,000
Varians MV						0,000
Poolad variansestimä						0,01

ABL 800

Datum	Prov nummer	Bella K 1:a mätningen	Bella K 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	4,20	4,22	4,21	0,014	0,000
11.05.2011	2	4,11	4,13	4,12	0,014	0,000
11.05.2011	3	4,10	4,11	4,11	0,007	0,000
11.05.2011	4	4,30	4,32	4,31	0,014	0,000
11.05.2011	5	4,37	4,40	4,39	0,021	0,000
13.05.2011	*6	3,84	3,38	3,61	0,325	0,106
13.05.2011	7	4,65	4,66	4,66	0,007	0,000
13.05.2011	8	4,19	4,20	4,20	0,007	0,000
13.05.2011	9	4,11	4,14	4,13	0,021	0,000
13.05.2011	10	4,06	4,09	4,08	0,021	0,000
Varians MV						0,000
Poolad variansestimä						0,01

Cobas 6000

Datum	Prov nummer	Cobas K 1:a mätningen	Cobas K 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	3,92	3,95	3,94	0,021	0,000
11.05.2011	2	4,21	4,22	4,22	0,007	0,000
11.05.2011	3	4,51	4,52	4,52	0,007	0,000
11.05.2011	4	3,89	4,04	3,97	0,106	0,011
11.05.2011	5	4,46	4,54	4,50	0,057	0,003
13.05.2011	6	4,27	4,24	4,26	0,021	0,000
13.05.2011	7	4,07	4,14	4,11	0,049	0,002
13.05.2011	8	4,15	4,14	4,15	0,007	0,000
13.05.2011	9	4,10	4,12	4,11	0,014	0,000
13.05.2011	10	4,18	4,17	4,18	0,007	0,000
Varians MV						0,002
Poolad variansestimä						0,04

Bilaga 1 3(4)

Tabell med resultat från apparatens grundvarians vid kloridbestämningen.

ABL 700

Datum	Prov nummer	Abel Cl 1:a mätningen	Abel Cl 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	99	100	99,5	0,707	0,500
11.05.2011	2	105	104	104,5	0,707	0,500
11.05.2011	3	100	100	100,0	0,000	0,000
11.05.2011	4	105	105	105,0	0,000	0,000
11.05.2011	5	107	107	107,0	0,000	0,000
13.05.2011	6	105	104	104,5	0,707	0,500
13.05.2011	7	108	107	107,5	0,707	0,500
13.05.2011	8	107	106	106,5	0,707	0,500
13.05.2011	9	101	100	100,5	0,707	0,500
13.05.2011	10	108	107	107,5	0,707	0,500
Varians MV						0,350
Poolad variansestimant						0,59

ABL 800

Datum	Prov nummer	Bella Cl 1:a mätningen	Bella Cl 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	105	105	105,0	0,000	0,000
11.05.2011	2	102	102	102,0	0,000	0,000
11.05.2011	3	103	102	102,5	0,707	0,500
11.05.2011	4	106	105	105,5	0,707	0,500
11.05.2011	5	105	105	105,0	0,000	0,000
13.05.2011	6	102	103	102,5	0,707	0,500
13.05.2011	7	108	108	108,0	0,000	0,000
13.05.2011	8	102	102	102,0	0,000	0,000
13.05.2011	9	104	104	104,0	0,000	0,000
13.05.2011	10	103	103	103,0	0,000	0,000
Varians MV						0,150
Poolad variansestimant						0,39

Cobas 6000

Datum	Prov nummer	Cobas Cl 1:a mätningen	Cobas Cl 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	99,2	99,5	99,4	0,212	0,045
11.05.2011	2	103,9	103,4	103,7	0,354	0,125
11.05.2011	3	99,4	100,2	99,8	0,566	0,320
11.05.2011	*4	106,4	110,3	108,4	2,758	7,605
11.05.2011	*5	105,2	108,6	106,9	2,404	5,780
13.05.2011	6	104,6	104,8	104,7	0,141	0,020
13.05.2011	7	107,2	108,1	107,7	0,636	0,405
13.05.2011	8	106,8	107,4	107,1	0,424	0,180
13.05.2011	9	100,1	100,1	100,1	0,000	0,000
13.05.2011	10	107,7	108,2	108,0	0,354	0,125
Varians MV						0,122
Poolad variansestimant						0,35

Bilaga 1 4(4)

Tabell med resultat från apparatens grundvarians vid glukosbestämningen.

ABL 700

Datum	Prov nummer	Abel Gluk 1:a mätningen	Abel Gluk 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	4,2	4,4	4,30	0,141	0,020
11.05.2011	2	6,5	6,6	6,55	0,071	0,005
11.05.2011	3	5,4	5,8	5,60	0,283	0,080
11.05.2011	4	4,4	4,5	4,45	0,071	0,005
11.05.2011	5	5,7	5,7	5,70	0,000	0,000
13.05.2011	6	5,4	5,4	5,40	0,000	0,000
13.05.2011	7	4,9	5,0	4,95	0,071	0,005
13.05.2011	8	5,9	5,7	5,80	0,141	0,020
13.05.2011	9	5,1	4,8	4,95	0,212	0,045
13.05.2011	10	4,4	4,4	4,40	0,000	0,000
Varians MV						0,018
Poolad variansestimant						0,13

ABL 800

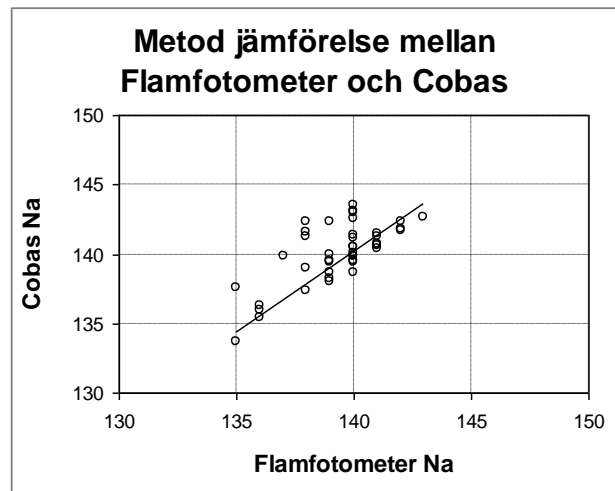
Datum	Prov nummer	Bella Gluk 1:a mätningen	Bella Gluk 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	4,6	4,6	4,60	0,000	0,000
11.05.2011	2	8,1	8,0	8,05	0,071	0,005
11.05.2011	3	6,8	6,8	6,80	0,000	0,000
11.05.2011	4	5,1	5,2	5,15	0,071	0,005
11.05.2011	5	5,2	5,0	5,10	0,141	0,020
13.05.2011	6	5,9	5,9	5,90	0,000	0,000
13.05.2011	7	5,1	5,0	5,05	0,071	0,005
13.05.2011	8	4,9	4,9	4,90	0,000	0,000
13.05.2011	9	4,9	4,8	4,85	0,071	0,005
13.05.2011	10	5,3	5,2	5,25	0,071	0,005
Varians MV						0,005
Poolad variansestimant						0,07

Cobas 6000

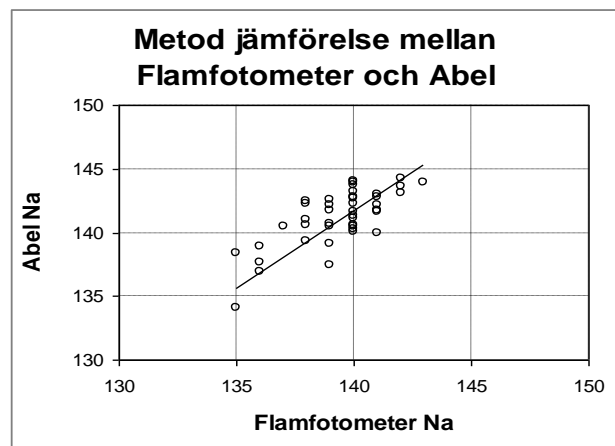
Datum	Prov nummer	Cobas Gluk 1:a mätningen	Cobas Gluk 2:a mätningen	Medelvärde	SD	Varians
11.05.2011	1	4,62	4,63	4,63	0,007	0,000
11.05.2011	2	7,18	6,96	7,07	0,156	0,024
11.05.2011	3	6,42	6,32	6,37	0,071	0,005
11.05.2011	4	4,74	4,68	4,71	0,042	0,002
11.05.2011	5	6,24	6,26	6,25	0,014	0,000
13.05.2011	6	6,11	6,10	6,11	0,007	0,000
13.05.2011	7	5,78	5,66	5,72	0,085	0,007
13.05.2011	8	6,65	6,64	6,65	0,007	0,000
13.05.2011	9	5,44	5,45	5,45	0,007	0,000
13.05.2011	10	4,86	4,95	4,91	0,064	0,004
Varians MV						0,004
Poolad variansestimant						0,07

Resultat från Passing Bablok-regressionsanalys.

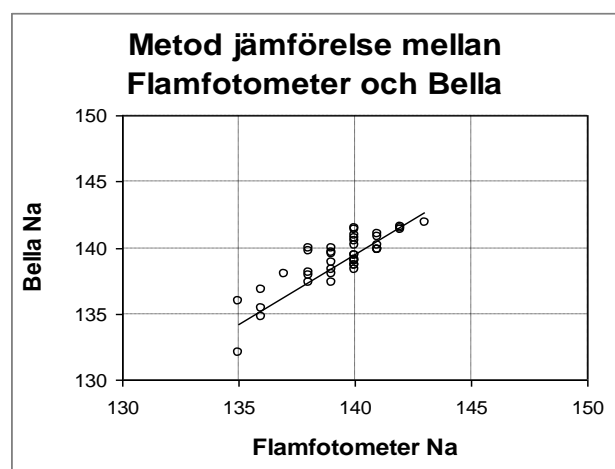
Metod	N	Mean	Median	SD
Flamfotometer Corning 435	42	139,36	140,00	1,87
Cobas 6000	42	140,06	140,45	2,19
Slope	=	1,17		
Intercept	=	-23,12		



Metod	N	Mean	Median	SD
Flamfotometer Corning 435	42	139,36	140,00	1,87
ABL700(Abel)	42	141,20	141,60	2,17
Slope	=	1,22		
Intercept	=	-28,57		

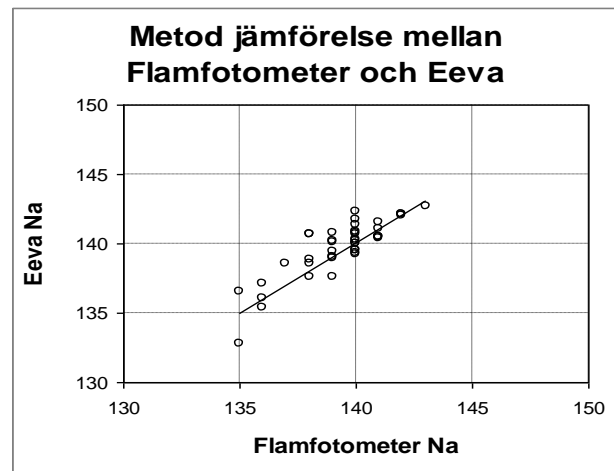


Metod	N	Mean	Median	SD
Flamfotometer Corning 435	42	139,36	140,00	1,87
ABL800(Bella)	42	139,10	139,45	2,01
Slope	=	1,05		
Intercept	=	-7,55		

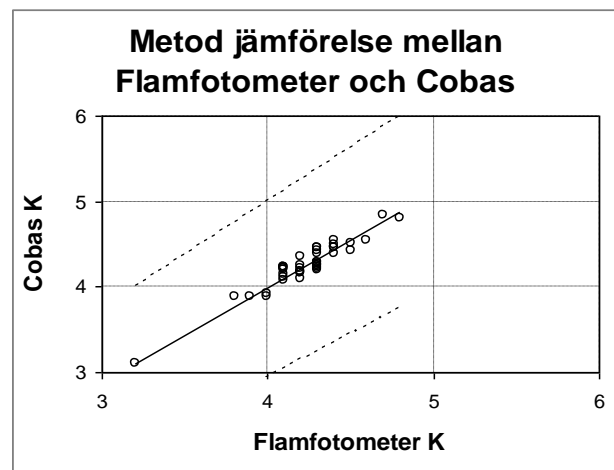


Resultat från Passing Bablok-regressionsanalys.

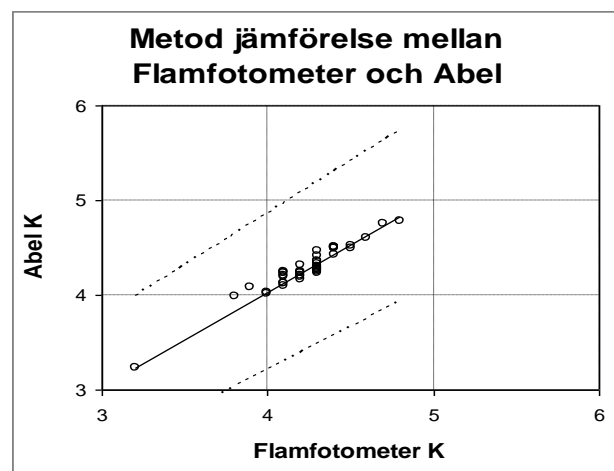
Metod	N	Mean	Median	SD
Flamfotometer Corning 435	42	139,36	140,00	1,87
ABL800(Eeva)	42	139,72	140,20	2,00
Slope	=	1,03		
Intercept	=	-3,36		



Metod	N	Mean	Median	SD
Flamfotometer Corning 435	42	4,23	4,30	0,25
Cobas 6000	42	4,25	4,24	0,28
Slope	=	1,10		
Intercept	=	-0,42		

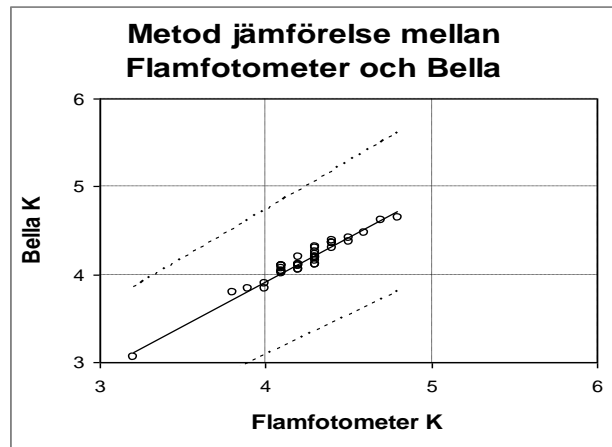


Metod	N	Mean	Median	SD
Flamfotometer Corning 435	42	4,23	4,30	0,25
ABL700(Abel)	42	4,28	4,26	0,25
Slope	=	1,00		
Intercept	=	0,00		

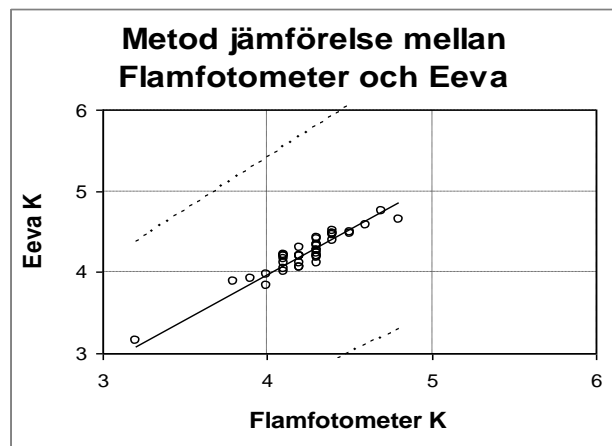


Resultat från Passing Bablok-regressionsanalys.

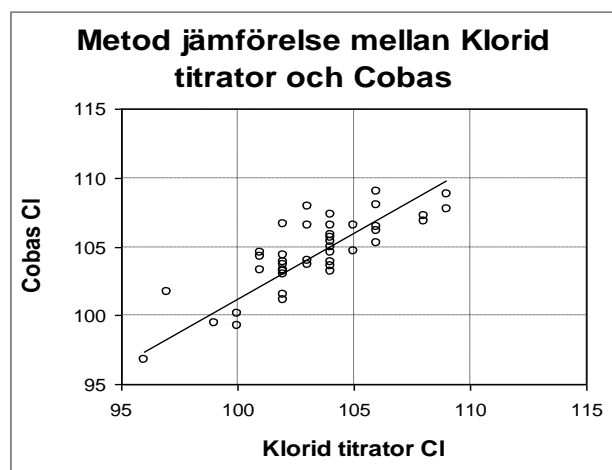
Metod	N	Mean	Median	SD
Flamfotometer Corning 435	42	4,23	4,30	0,25
ABL800(Bella)	42	4,15	4,13	0,25
Slope	=	1,00		
Intercept	=	-0,09		



Metod	N	Mean	Median	SD
Flamfotometer Corning 435	42	4,23	4,30	0,25
ABL800(Eeva)	42	4,23	4,20	0,26
Slope	=	1,10		
Intercept	=	-0,43		

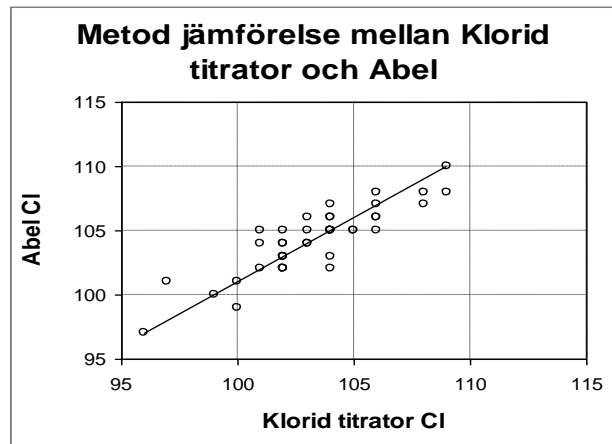


Metod	N	Mean	Median	SD
Kloridtitrator Corning 925	42	103,31	103,50	2,80
Cobas 6000	42	104,51	104,60	2,67
Slope	=	0,96		
Intercept	=	5,44		

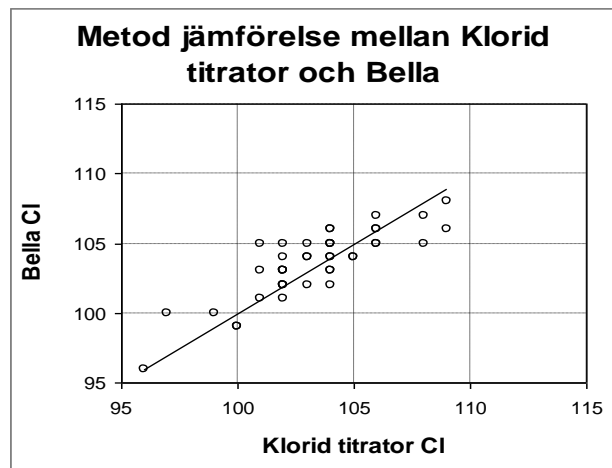


Resultat från Passing Bablok-regressionsanalys.

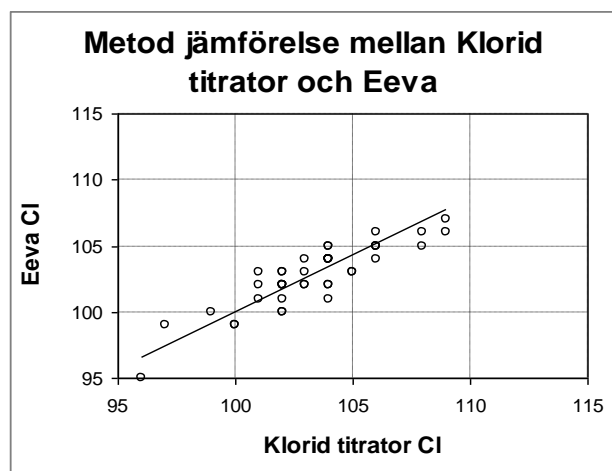
Metod	N	Mean	Median	SD
Kloridtitrator Corning 925	42	103,31	103,50	2,80
ABL700(Abel)	42	104,29	105,00	2,57
Slope	=	1,00		
Intercept	=	1,00		



Metod	N	Mean	Median	SD
Kloridtitrator Corning 925	42	103,31	103,50	2,80
ABL800(Bella)	42	103,55	104,00	2,44
Slope	=	1,00		
Intercept	=	0,00		

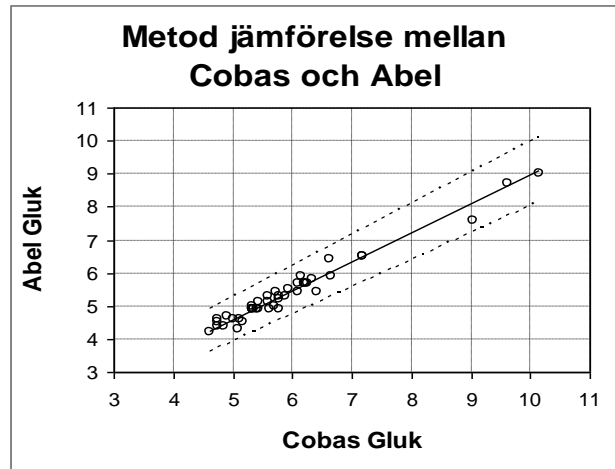


Metod	N	Mean	Median	SD
Kloridtitrator Corning 925	42	103,31	103,50	2,80
ABL800(Eeva)	42	102,71	103,00	2,37
Slope	=	0,86		
Intercept	=	14,29		

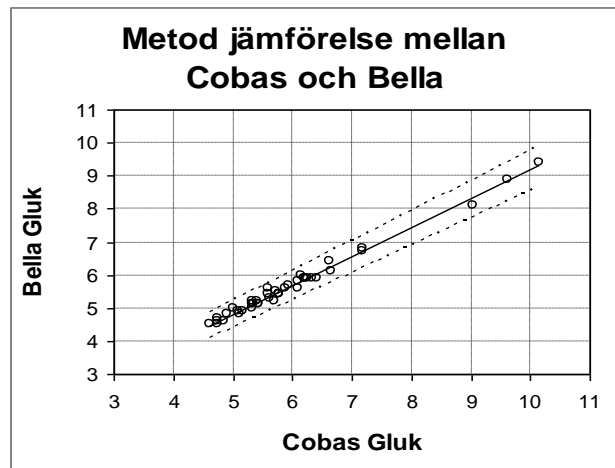


Resultat från Passing Bablok-regressionsanalys.

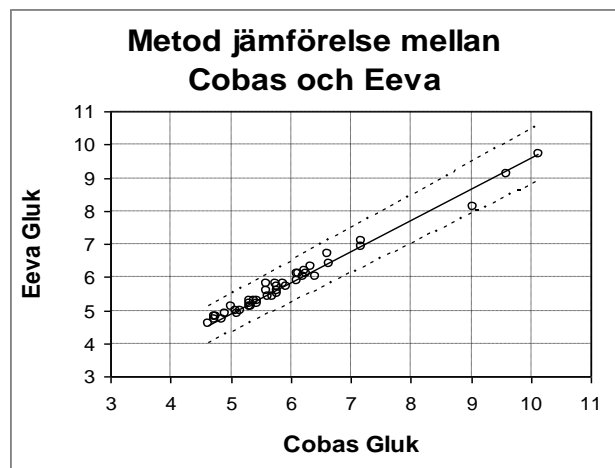
Metod	N	Mean	Median	SD
Cobas 6000	42	5,96	5,73	1,20
ABL700(Abel)	42	5,41	5,15	1,04
Slope	=	0,87		
Intercept	=	0,22		



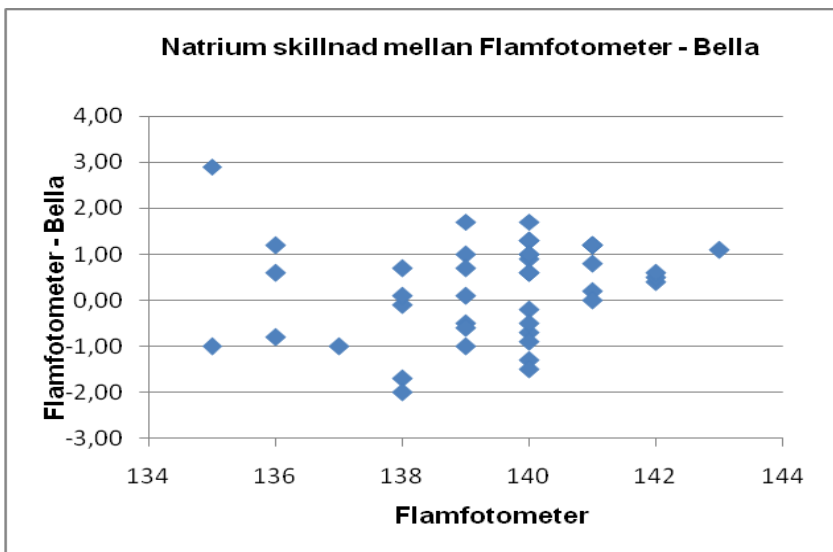
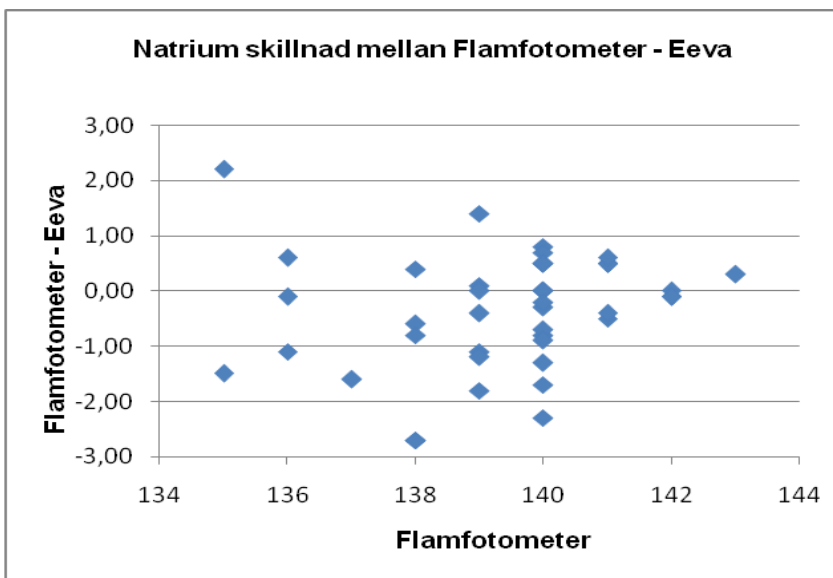
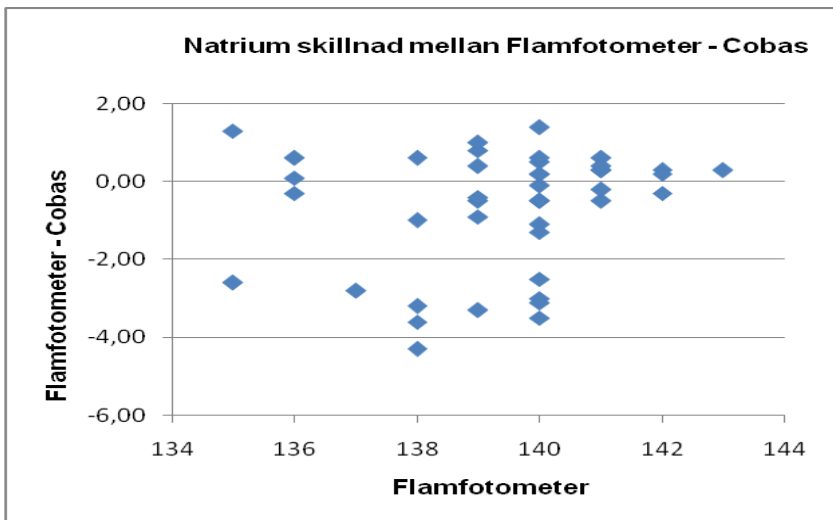
Metod	N	Mean	Median	SD
Cobas 6000	42	5,96	5,73	1,20
ABL800(Bella)	42	5,64	5,40	1,06
Slope	=	0,88		
Intercept	=	0,42		



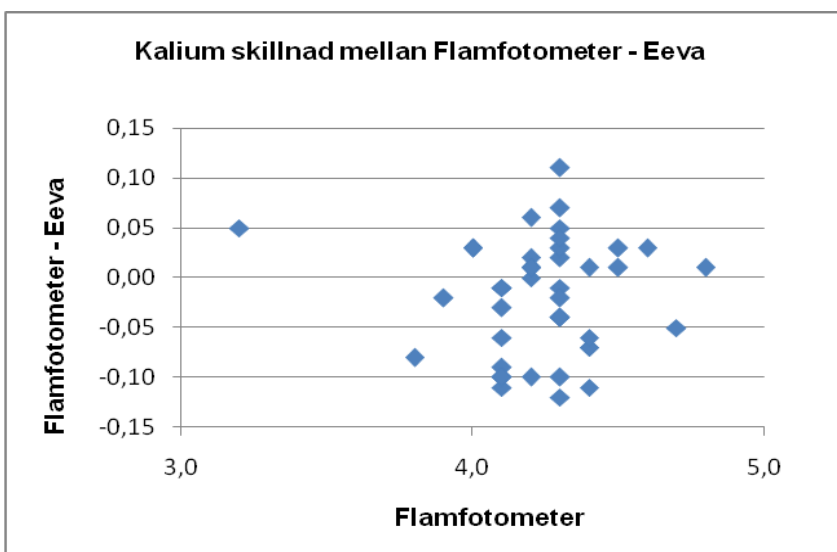
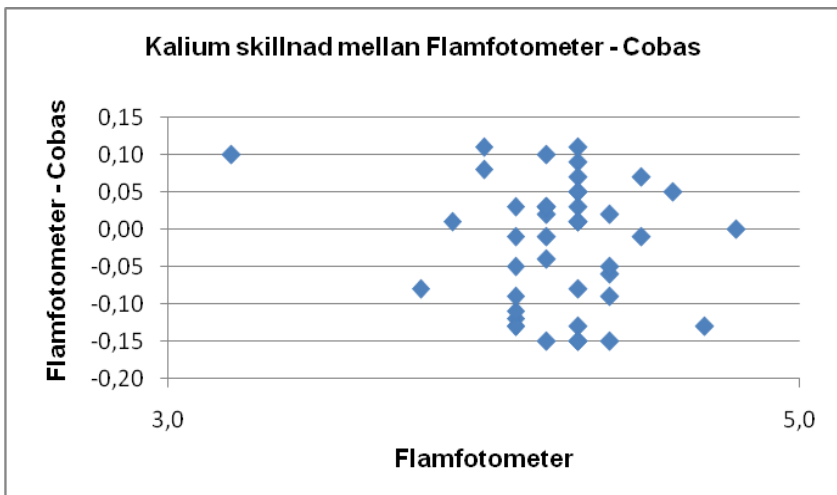
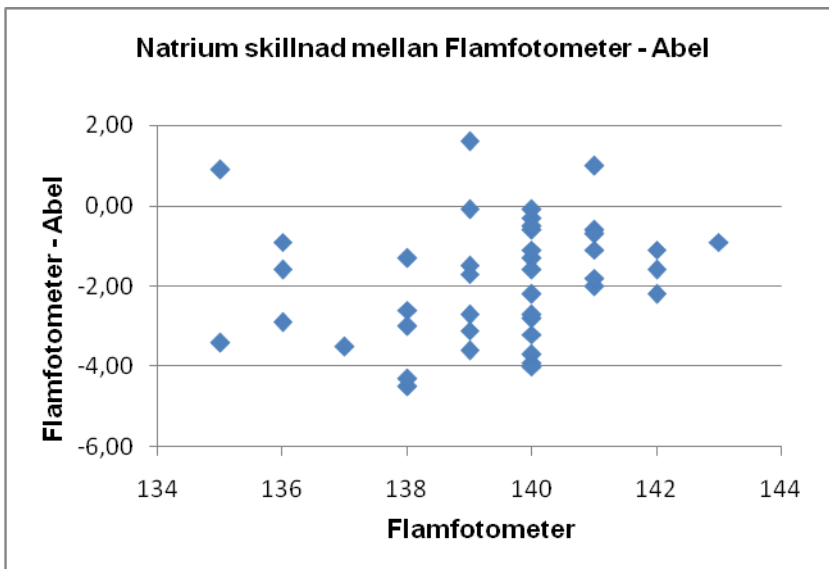
Metod	N	Mean	Median	SD
Cobas 6000	42	5,96	5,73	1,20
ABL800(Eeva)	42	5,81	5,60	1,09
Slope	=	0,93		
Intercept	=	0,23		



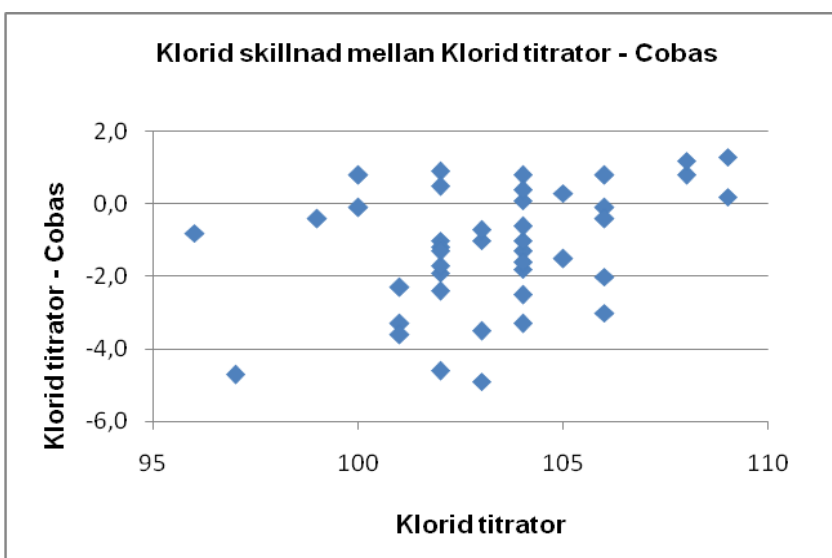
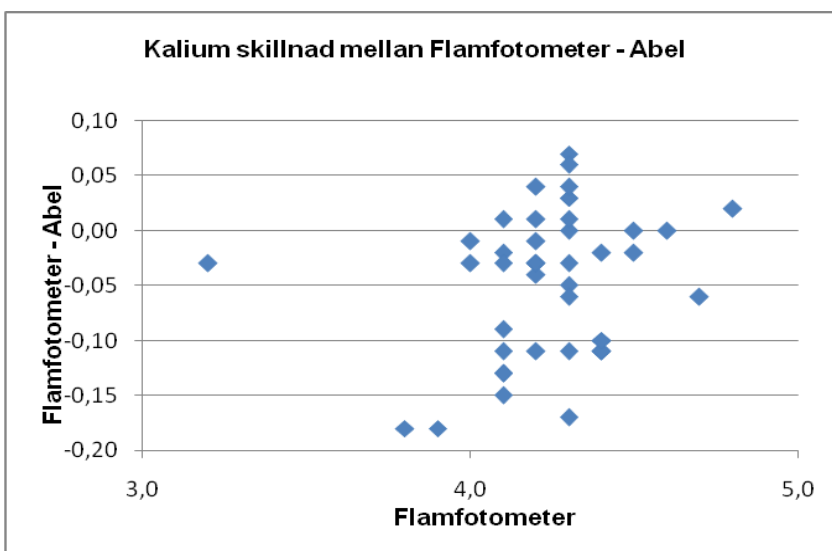
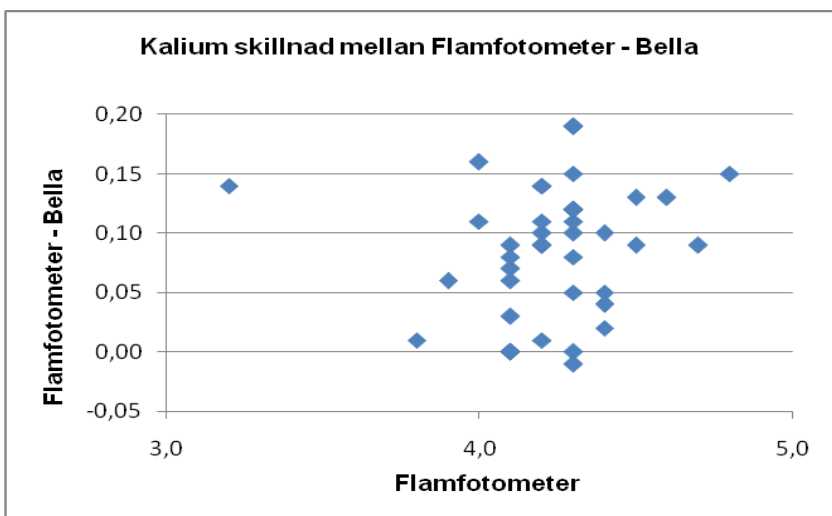
Resultat från Bland-Altman Plot-metoden (mmol/L).



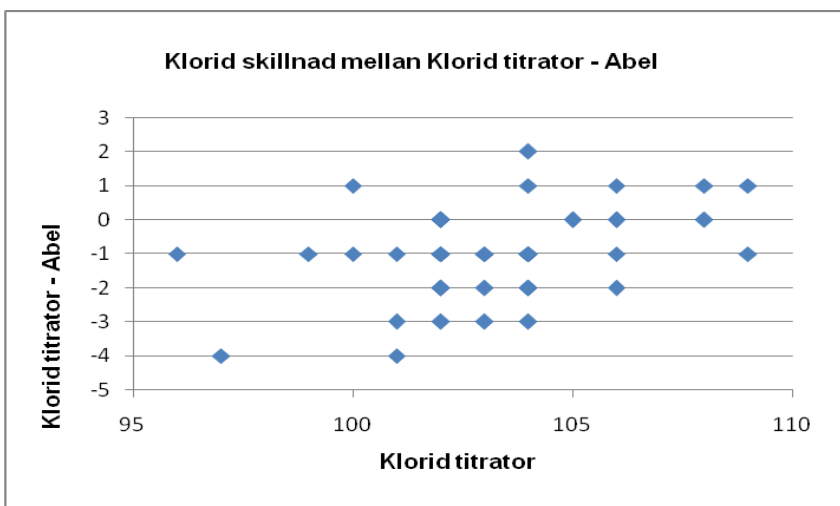
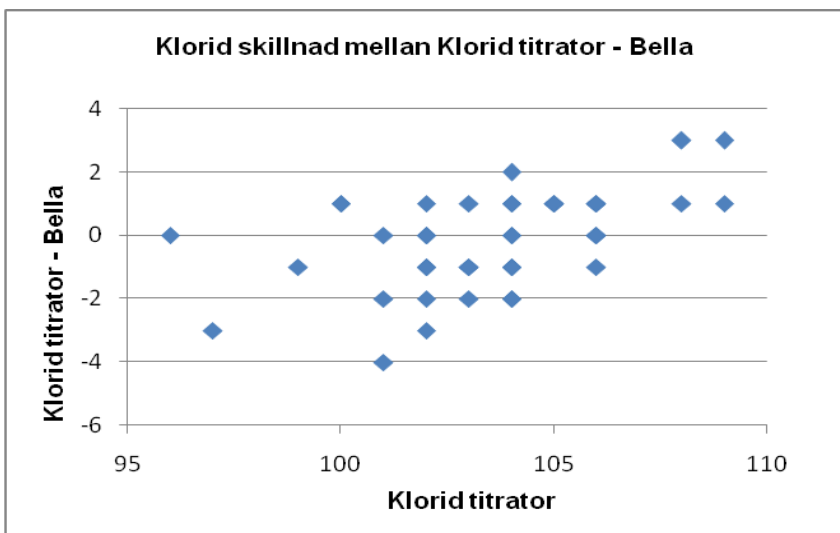
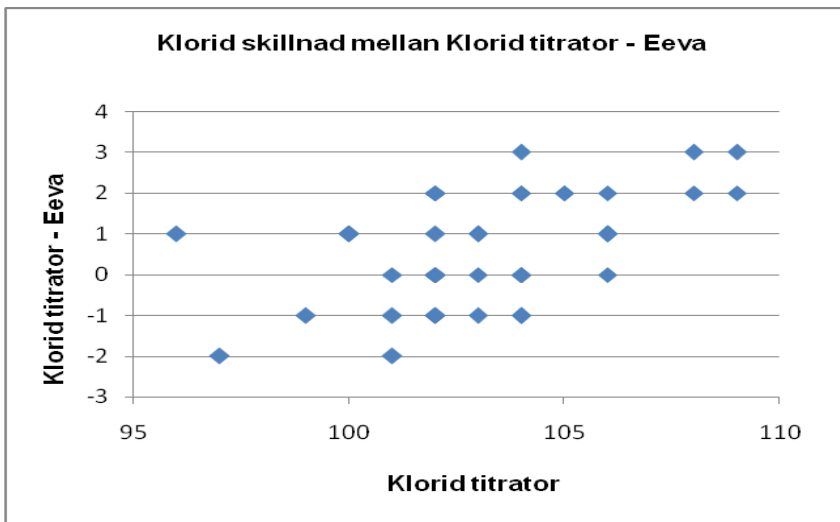
Resultat från Bland-Altman Plot-metoden (mmol/L).



Resultat från Bland-Altman Plot-metoden (mmol/L).



Resultat från Bland-Altman Plot-metoden (mmol/L).



Resultat från Bland-Altman Plot-metoden (mmol/L).

