

Tartu Ülikool
Arstiteaduskond
Biomeditsiini magistriõppekava

Aivar Orav

ANIOONIVAEGUSE KASUTAMINE POSTANALÜÜTILISES
ETAPIS KVALITEEDIKONTROLI MEETODINA ABL700 JA
ABL800 SEERIA HAPPE-ALUSE TASAKAALU JA
VEREGAASIDE ANALÜSAATORITEL

Magistritöö

Juhendajad:
Agu Tamm (dr meditsiin)
TÜ Sisehaiguste Kliiniku
laboratoorse meditsiini
professor

Alar Aab (mag biomeditsiin)
SA TÜ Kliinikumi Ühendlabori
kliinilise keemia osakonna
juhataja

Tartu 2008

SISUKORD

Sisukord.....	2
Sissejuhatus.....	3
1. Kirjanduse ülevaade.....	6
1.1. Laboratoorsed vead ja kvaliteedikontroll kliinilise keemia laboris.....	6
1.2. Patsiendi proovi mõõtmistulemuste kinnitamine.....	8
1.3. Anioonivaegus.....	11
1.4. Anioonivaeguse referentsväärtus.....	14
1.5. Anioonivaeguse kliiniline tähendus.....	18
Metaboolne atsidoos ja anioonivaegus	18
Anioonivaeguse vähenemise ja suurenemise põhjused	19
1.6. Anioonivaeguse kasutamine kvaliteedikontrolli meetodina	21
1.7. Aegrea kasutamine süstemaatiliste nihete avastamiseks.....	23
1.8. Kirjandusülevaate kokkuvõte.....	26
2. Uurimistöö eesmärk.....	28
3. Uurimistöö.....	29
3.1. Materjal ja meetod.....	29
3.2. Tulemused.....	32
Anioonivaeguse referentspiirkonna 10...20 mmol/L kasutamine plasma elektrolüütide	
määramistulemuste kinnitamisel.....	32
Analüsaatorite anioonivaeguse mõõtetulemuste süstemaatilised erinevused aegreas.....	33
Anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide süstemaatilised erinevused ja	
muutused aegreas.....	36
Analüsaatorite vahelise süstemaatilise erinevuse põhjuste selgitamine.....	49
3.3. Arutelu.....	52
Anioonivaeguse referentspiirkonna 10...20 mmol/L kasutamine plasma elektrolüütide	
määramistulemuste kinnitamisel.....	52
Analüsaatorite tulemuste vahelised süstemaatilised erinevused.....	55
Süstemaatilised nihked aegreas.....	56
Kvaliteedikontroll uurimisperioodil	58
Soovitused ja kokkuvõtted anioonivaeguse kontrollmeetodi kasutamiseks.....	59
3.4. Järeldused.....	66
Kokkuvõte.....	68
Kasutatud kirjandus.....	71
SUMMARY.....	74
Tänuavaldus.....	75
Lisad.....	76

SISSEJUHATUS

Kliinilise keemia laborid väljastavad suurel hulgal numbrilisi väärtusi, mis annavad patsiendi seisundi kohta väärtuslikku diagnoosipõhist teavet. Samas ei ole võimalik saavutada analüütiliste süsteemide absoluutset töökindlust ja seda bioloogilise materjali heterogeensuse, analüüsimeetodite vähem kui 100%-lise tundlikkuse ja/või spetsiifilisuse ning muude tehniliste probleemide tõttu. Selleks, et laboratoorse protsessi käigus tekkivaid vigu avastada ja seeläbi nende esinemist vähendada, on kasutusel erinevad kvaliteedi tagamise meetodid. Kvaliteedi tagamise käsitluse lihtsustamiseks võib laboratoorse protsessi jaotada kolmeks — preanalüütiliseks, analüütiliseks ja postanalüütiliseks. Igas laboratoorse protsessi etapis saab kasutada spetsiifilisi kvaliteeditagamise meetodeid. Käesolev uurimistöö käsitlebki postanalüütilist etappi.

Postanalüütilises etapis hindab kvalifitseeritud laboritöötaja analüüsitulemuste „kliinilist sobivust”. „Kliinilise sobivusena” mõeldakse siinkohal analüüsi tulemuste hindamist seisukohast, kas viimane on mingil moel nõ kahtlust äratav? Suurtes kliinilise keemia laborites, kus analüüsi tulemused valmivad mitme analüüsi teostaja töö tulemusena, hindab lõpp-tulemuse „kliinilist sobivust” sellega eraldi tegelev spetsialist. Tema ülesanne ongi esmalt läbi viia nn „sõelumine”, mille käigus eristatakse potentsiaalselt vigased (kahtlust äratavad) ja vigadeta (kahtlust mitteäratavad) tulemused. Viimased saadetakse kohe pärast „sõelumist” raviarstile. Potentsiaalselt vigaste tulemuste korral viiakse läbi kordusmääramine, antakse uus hinnang tulemuste „kliinilisele sobivusele” ja alles siis edastatakse lõplikud tulemused raviarstile. Mõnede analüütide kombinatsioonide puhul (näiteks: elektrolüüdid, lipiidid, üldvalk ja albumiin jt) on võimalik hinnata nende omavahelist nn „matemaatilist” sobivust. Tänapäeval saab selliste sobivuste hindamiseks kasutada raalide abi, rakendades kindlaks määratud algoritme. Sellist tegevust nimetame laboritulemuste raalipõhiseks kinnitamiseks (*autovalidation, verification* ingl.k). Tulemuste kinnitamise ehk aktsepteerimise aluseks on kindlaks määratud kontrollpiir või kontrollvahemik. Kontrollpiiri sisse jäävad tulemused väljastatakse laborist, kui kvaliteedi tingimustele vastavad. Ülejäänud suunatakse spetsialistile järelkontrollimiseks ehk järelkinnitamiseks. Vajaduse raalipõhiseks tulemuste kinnitamiseks

on tinginud tänapäeva kliinilise keemia laborite tsentraliseerimine, järjest suurenev tööjõudlus ning püüe töid täielikult automatiseerida. Automatiseerimisel on palju kasutegureid, eeskätt preanalüütiliste ja analüütiliste vigade vähendamise ning analüüsi valmimise kiiruse (edaspidi TAT – *Turnaround Time* ingl.k.) suurenemise näol. Selline protsess toob siiski endaga kaasa tulemuste kuhjumise laboris, kus kvalifitseeritud laboritöötaja poolne tulemuste kinnitamine postanalüütilises etapis osutub üsna aeganõudvaks ning võib pikendada analüüsitulemuste väljastamise aega. Sageli on aga kriitilise haige puhul analüüsi valmimise kiirus määrava tähtsusega.

Käesolevas töös uuritakse anioonivaeguse kasutamist kvaliteedikontrolli meetodina postanalüütilises etapis ABL700¹ ja ABL800 seeria veregaaside ja happe-aluse tasakaalu analüsaatoritel. Anioonivaegus on üks võimalikest postanalüütilise etapi kvaliteedikontrolli meetoditest, mis põhineb mõõtetulemuste omavahelise sobivuse hindamisel. Vereplasma anioonivaegus on positiivselt ja negatiivselt laetud ionide molaarsete kontsentratsioonide vahe —

$$\text{anioonivaegus} = (c\text{Na}^+ + c\text{K}^+) - (c\text{Cl}^- + c\text{HCO}_3^-).$$

Seega anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate üksikute analüütide süstemaatilised või juhuslikud vead võivad põhjustada nihkeid anioonivaeguse tulemuses. Sellel eeldusel põhinebki anioonivaeguse kasutamine kvaliteedikontrolli eesmärgil. Valemis esinev cHCO_3^- (c — kontsentratsioon) on veregaaside ja happe-aluse tasakaalu analüsaatoritel nn. arvutuslik parameeter, mis on arvutatav *Henderson–Hasselbalchi* võrrandi alusel süsinikdioksiidi osarõhu ja vere pH kaudu. Kliinilise keemia automaatanalüsaatoritel on cHCO_3^- määratav otsesel ensümaatilisel meetodil (*Method manual* 2004). ABL-tüüpi analüsaatoritel kontrollitakse seega anioonivaeguse abil viit parameetrit: pH, pCO_2 , cNa, cK ja cCl. Samaaegselt tuleb arvestada, et anioonivaeguse nihked võivad olla põhjustatud ka mõnest haigusseisundist. Selle piirangu tõttu soovitatakse anioonivaeguse kontrollvahemikuna kasutada referentsväärtusele vastavat vahemikku (Burtis *et al* 2006).

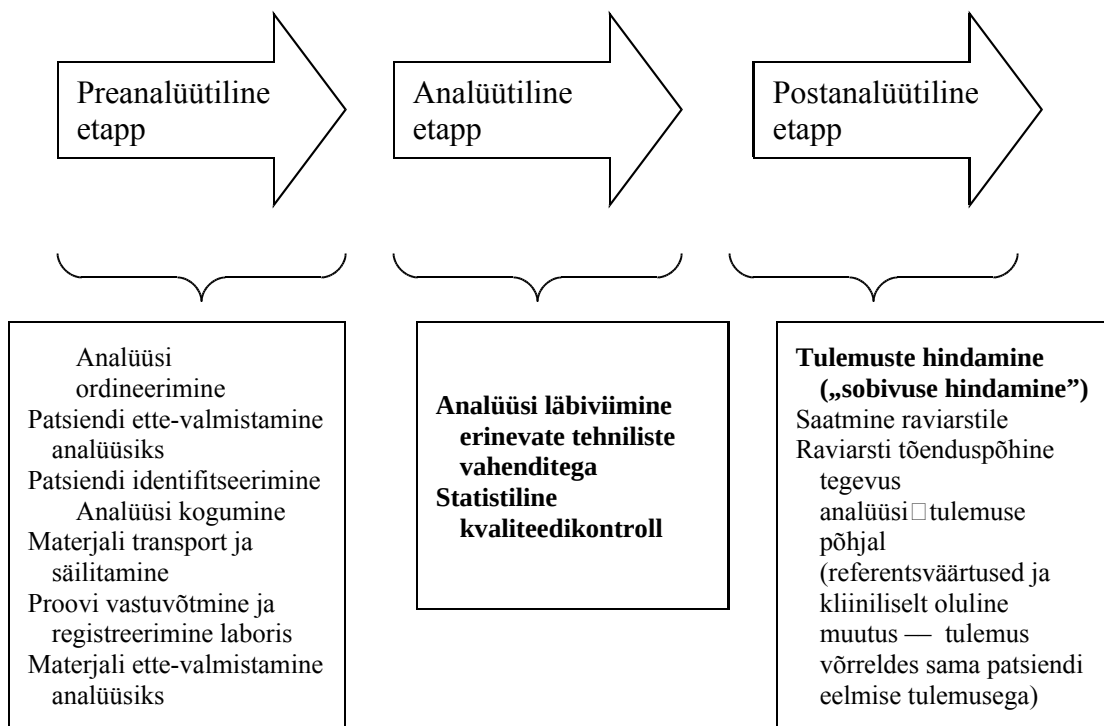
¹ ABL700 ja ABL800 analüsaatorid on maailmas ühed enamkasutatavad veregaaside ja happe-aluse tasakaalu analüsaatorid, mille tootjaks on Taani firma *Radiometer Copenhagen*.

Anioonivaeguse kasutamine kvaliteedikontrolli meetodina täiendaks oluliselt labori kvaliteedikontrolli süsteemi, aitaks seda rakendada nimetatud viie mõõtetulemuse kinnitamise juures. Anioonivaeguse kasutamise võimalust kvaliteedikontrolli eesmärgil mainitakse mitmes autoriteetses kliinilise keemia alases teoses. Siiski andmebaasidest (*PubMed*, *Clinical Chemistry*, jt) ei õnnestunud leida uurimistöid või praktilisi näiteid, kus viimase 10...20 aasta jooksul oleks anioonivaegust kasutatud kvaliteedikontrolli eesmärgil. Samuti pole teada ABL-seeria analüsaatorite kohta, milliseid vigu, millises ulatuses esineb või millise efektiivsusega toimuks tulemuste kinnitamine anioonivaeguse kontrollpiiri kasutamisel.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1.Laboratoorsed vead ja kvaliteedikontroll kliinilise keemia laboris

Vaatamata tõhusale kvaliteedikontrollile väljastavad laborid siiski ka vigaseid tulemusi. Erinevad kirjandusallikad hindavad vigaste tulemuste sageduseks analüüside üldarvust 0,47%...1% (Bonini *et al* 2002; Oosterhuis *et al* 2000). Vigade avastamiseks ja ennetamiseks kasutatakse kliinilise keemia laboris mitmesuguseid kvaliteedikontrolli meetodeid. Kvaliteedikäsitluse lihtsustamiseks vaadeldakse analüüsiprotsessi kolme-etapilisena: preanalüütiline, analüütiline ja postanalüütiline etapp (joonis 1).



Joonis 1. Analüüsi protsessi etapid

Preanalüütiline etapp hõlmab analüüsi ordineerimist raviarsti poolt, patsiendi identifitseerimist, patsiendi ettevalmistamist proovi võtuks (proovivõtu ajastamine, rahuloleku saavutamine jt), proovivõttu, transporti ja proovimaterjali säilitamist, registreerimist laboris ja proovimaterjali ettevalmistamist analüüsimiseks. Preanalüütiline etapp on üks raskemini

kontrollitav ja vigaderohkem etapp. Bonini *et al* 2002.a annab ülevaate erinevates laborites avastatud vigade sageduse kohta. Selgub, et preanalüütiliste vigade osakaal ulatub erinevat tüüpi laboreis 31,6%...75% (keskmine 55,3%) kõigi avastatud vigade kohta. Preanalüütilised vead kanduvad sageli läbi analüüsiprotsessi ja avastatakse alles tulemuste kinnitamisel postanalüütilises etapis. Väiksemate nihete puhul võivad vead jääda ka avastamata. Kvaliteedi tagamise meetoditeks selles etapis on proovivõtu juhendite (käsiraamatu) olemasolu, töötajate regulaarne väljaõpe ja vajalike tingimuste tagamine. Kvaliteedikontrolli meetodiks preanalüütilises etapis on tegevuste regulaarne ja põhjalik auditeerimine.

Analüütiline etapp hõlmab laboratoorse protsessi osa, mis on seotud analüüsi tehnilise teostamisega. Analüütiliste vigade osakaaluks peetakse kirjanduse andmetel 13,3...31,6% (keskmine 21,0%) kõigi avastatud vigade kohta. (Bonini *et al* 2002). Analüütiline etapp on siiski suhteliselt hästi kontrollitav. Kvaliteedikontrolli meetodina kasutatakse sisemist ja välimist kvaliteedikontrolli süsteemi. Sisemine kvaliteedikontroll toimub labori piires ja põhineb kontrollmaterjalide regulaarsel kvantitatiivsel kordusmääramisel (kvantitatiivse mõõtetulemuse puhul) ning normaaljaotuspõhisel statistikal. Kordusmääramiste tulemusena saadakse kontrollitava analüüdi kohta statistiline kogum, mille põhjal arvutatakse standardhälve. Kordusmääramiste kahekordne standardhälve võetakse kontrollpiiri aluseks. Kontrollpiiri ületamisel peetakse patsientide analüüsipartii kinni ja analüüsitakse peale probleemi kõrvaldamist uuesti. Standardhälbe alusel leitud variatsioonikoefitsient on samuti väga oluline kvaliteedinäitaja, mis iseloomustab analüüdi määramise hajuvust. Kontrollmaterjalid on kommertsiaalselt toodetud vedelad, külmutatud või lüofiliseeritud väikesesse taarasse villitud ainete segud, mille täpne või orienteeruv kontsentratsioon on teada. Kontrollmaterjal peaks ideaaljuhul sisaldama meetodi ulatust iseloomustavat maatriksit — st kontrollmaterjal peaks olema toodetud täpselt sama materjali põhjal, mida kontrollmaterjaliga kontrollitakse. Näiteks: happe-aluse tasakaalu ja veregaase määratakse „täisverest“, siis kontrollmaterjal peaks samuti sisaldama „täisverd“. Suureks probleemiks on asjaolu, et kontrollmaterjalid ei säili pikemat aega, mis tingib konserveerimise vajaduse. Konservandid aga avaldavad sageli mõju kontrolltulemustele. (Quam 2001.)

Välimine kontrollsüsteem toimib laboritevahelise võrdluse põhimõttel. Kontrollkeskused saadavad kontrollskeemist osavõtjatele määramiseks materjali, mida osavõtjad analüüsivad, teadmata selles sisalduva analüüdi või analüütide kontsentratsiooni. Tulemused saadetakse statistiliseks analüüsiks kontrollkeskusesse tagasi. Sihtväärtus (nn „tõeline väärtus”) kujundatakse kas:

- 1) osavõtjate tulemuste statistilise keskmise või
- 2) etalonväärtuse (st täpsema meetodiga määratud tulemuse) alusel.

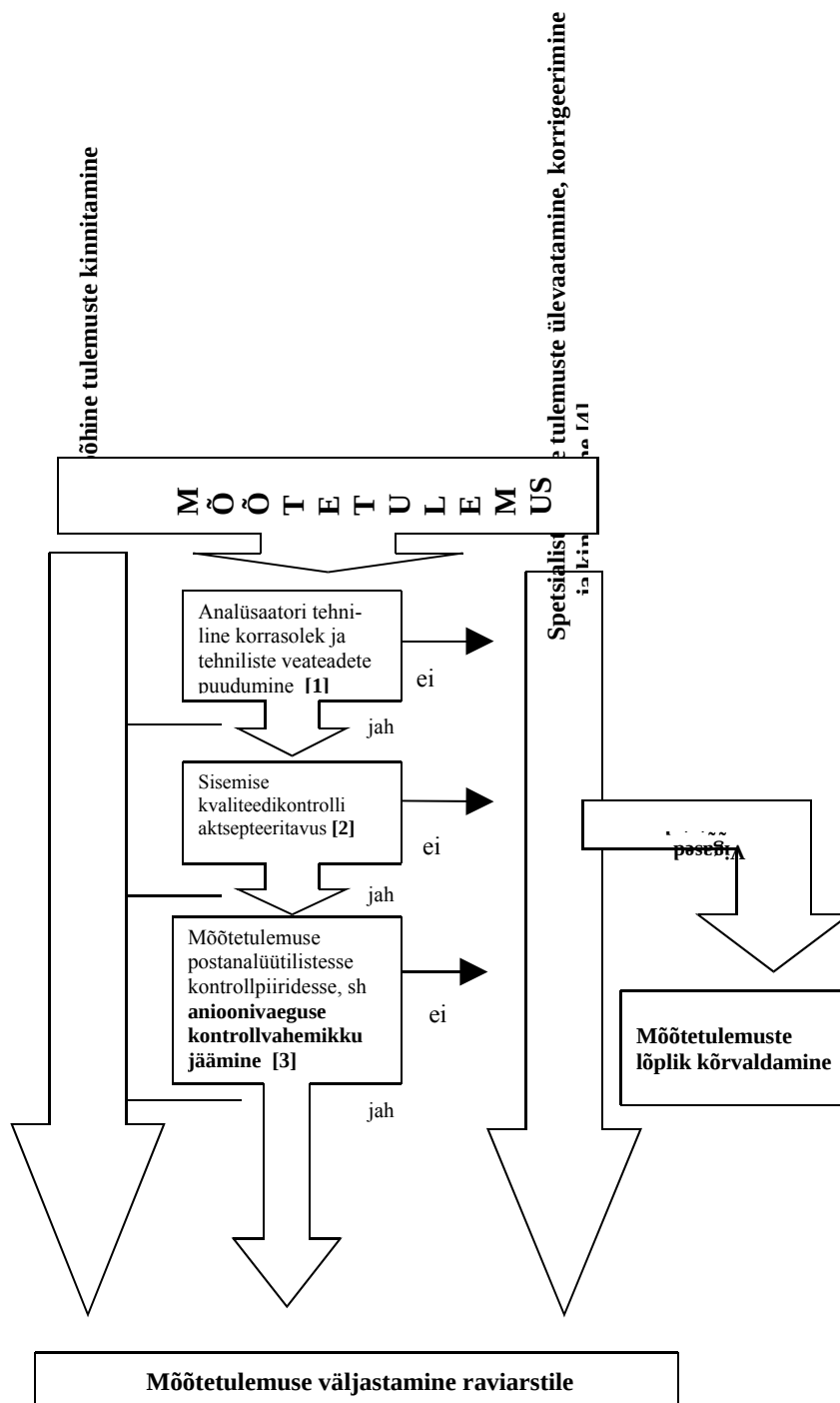
Kontrollpiirkond standardhäbe (kontrollpiirkonnaks $\pm 2SD$ või $\pm 3SD$) või konsensuslikel alusel.

Postanalüütilisesse etappi kuuluvad järgmised tegevused: tulemuste kliinilise sobivuse hindamine enne raviarstile saatmist, tulemuste edastamine raviarstile ning raviarsti tõenduspõhine tegevus analüüsi tulemuse põhjal (labor kindlustab arsti vastava analüüdi kohta kehtivate referentsväärtustega). Vigade osakaaluks postanalüütilises etapis hindavad erinevad autorid 9...30,8% (keskmine 19,9%) vigade üldarvust (Bonini *et al* 2002).

1.2.Patsiendi proovi mõõtmistulemuste kinnitamine

Postanalüütilise etapi üheks kvaliteedikontrolli meetodiks on tulemuste ülevaatamine e kinnitamine labori töötaja poolt. Seda nõuab ka meditsiinilaborite kvaliteedi ja kompetentsuse standard ISO 15189: 2003 (E) p 5.7.1: „Laboripersonal peab laborist väljastatavad tulemused regulaarselt üle vaatama ja hindama analüüsitulemuste vastavust kliinilisele informatsioonile. Tulemuste kinnitaja peab olema tuvastatav ja andma loa selle väljastamiseks” (*Medical laboratories...*). Reeglina ei väljasta tänases Eestis kliinilised laborid mitte ühtegi tulemust ilma labori spetsialisti (laboriarst, laborispetsialist, bioanalüütik/laborant) kinnituse ja allkirjastamiseta (allkirjastamine võib olla ka elektroonne). Suure tööjõudlusega laborites võib ühe tulemuste kontrollija kohta tulla 100...150 analüüsikinnitamist tunnis (Leino 2007), mis teeb spetsialistipõhise kinnitamise aeganõudvaks ja pikendab vastuse saamise aega (pikendab TAT-i). Viimast peetakse aga väga oluliseks laboritöö kvaliteedi indikaatoriks (*Medical*

laboratories...). Lisaks sellele, et tulemuste spetsialistipõhine kinnitamine on aeganõudvam, esineb ka suhteliselt suur erinevus erinevate spetsialistide hinnangute vahel (Oosterhuis *et al* 2000; Leino 2007). Samuti tuleb märkida, et spetsialistipõhisel kinnitamisel puuduvad väga sageli kindlad tulemuste kinnitamise või mittekinnitamise reeglid. Lahenduseks võiks siinkohal olla raalipõhiste tulemuste kinnitamise programmide kasutamine.



Joonis 2. Raalipõhise tulemuste kinnitamise diagramm.

Joonisel 2 on esitatud raalipõhise tulemuste kinnitamise diagramm, mis on koostatud J. Suvisaari soovitude põhjal. Loeng toimus 2006 a. Helsingis SKKY¹ kevadpäeval (Suvisaari 2006). Mõõtetulemused läbivad kolme kontrolletappi. Igas etapis hindab programm etteantud kriteeriumi (vt joonis 2) täitmist. Esimesel kontrolletapil kontrollitakse, kas esineb/ei esine tehnilisi vigu (joon 2 [1]). Kui mõõtetulemus ei sisalda analüsaatori poolt tuvastatud vigu (veateateid), siis suunatakse see edasi järgmisse kontrolletappi. Vigade olemasolul suunatakse aga spetsialistile ülevaatamisele ja vajadusel korrigeerivale tegevusele või kõrvaldatakse lõplikult töövoost kui vigane mõõtetulemus. Teises kontrolletapis tehakse kindlaks, kas sisemise kvaliteedikontrolli mõõtetulemus jääb kontrollpiiridesse (joon 2 [2]). Kvaliteedikontrollmaterjali mõõtmist tehakse kindlaks määratud regulaarsusega paralleelselt patsientide proovide partii mõõtmisega. Näiteks, ABL–seeria analüsaatoritel viiakse läbi üks kontrollmõõtmine iga 4...24 tunni jooksul. Kui kvaliteedikontrolli mõõtetulemus jääb kontrollpiirkonda, siis mõõtetulemus suunatakse programmi poolt edasi järgmisse kontrolletappi (joon 2 [3]). Kui kontrollproovi mõõtetulemus osutus olema väljaspool kontrollpiirkonda, siis suunatakse patsientide proovipartii spetsialisti ülevaatamisele ja korrigeerivale tegevusele.

Viimases kontrolletapis jälgitakse, kas patsiendi mõõtetulemused jäävad postanalüütilistesse kontrollpiiridesse (vt joonis 2 [3]). Selles etapis on kasutusel mitmeid raalipõhiselt kasutatavaid kontrollmeetodeid. Need võivad olla väga erinevad ja väga erineva keerukusastmega (Oosterhuis *et al* 2000). Lihtsamad ja ka sagedamini kasutatavad programmid sisaldavad reaalsuspiire (analüüsitulemuse sobivus nõ „eluliste piiridega”), muuduradasid (sama patsiendi tulemuse võrdlemine eelmistega), analüütide omavahelist sobivust (näit **anioonivaegus**, osmolaalne vahe) iseloomustavaid kontrollpiire jt. Kui tulemus ei vasta postanalüütilistele kvaliteedi kriteeriumitele, siis analüüsitulemus kõrvaldatakse ja suunatakse spetsialistile kinnitamiseks (joon 2 [4]). Spetsialist otsustab kliinilise ja tehnilise informatsiooni põhjal, kas tulemus kinnitada lõplikult või eemaldada töövoost kui vigane tulemus. Kui tulemus vastab kriteeriumitele, siis see saadetakse programmi poolt kinnitatult raviarstile või kinnitatakse veel kord spetsialisti poolt ja allkirjastatakse. Raalipõhise tulemuste

¹ SKKY— Suomen Kliinisen Kemian Yhdistys

kinnitamise üheks oluliseks tingimuseks on, et kinnitamise kriteeriumid ei tohi kinni pidada liialt suurt hulka nn „valepositiivseid” vigu (st süsteem peab kinni liig palju vigadeta tulemusi, hinnates neid vigasteks) (Suvisaari 2006), sest sellisel juhul teeb labor topelt tööd ja oodatavat kasutegurit (TAT-i lühenemist) ei esine või see on minimaalne. TAT-i lühenemise kõrval on raalipõhise kinnitamise suurimaks kasuteguriks süstematiseeritus (Suvisaari 2006) ning mõned autorid toovad välja ka vigade osakaalu vähenemise aspekti (Siloaho 2007).

Kindlasti tuleb siinkohal märkida kaht olulist momenti. Esiteks: postanalüütilised kvaliteedikontrolli meetodid ei asenda sisemist kvaliteedikontrollisüsteemi, vaid täiendavad seda. Teiseks: postanalüütilised kvaliteedikontrolli meetodid tuvastavad väga suuri vigu ja ei pruugi avastada väikeseid kõrvalekaldeid (Burtis *et al* 2006).

Laborites, kus töötatakse väga suurte andmekogudega, on üheks kvaliteedikontrolli meetodiks ka patsientide mõõtetulemuste keskmiste jälgimine, mis võimaldab tuvastada süstemaatilisi kõrvalekaldeid või aeglaselt tekkivaid nihkeid. Sellisel juhul tehakse teatud perioodi järgi mõõtetulemuste (olenevalt mõõtetulemuste arvust päeva- või kuukeskmiste) kokkuvõtteid ning võrreldakse perioodide keskväärtusi omavahel. Keskmiste jälgimine on seni levinud eeskätt hematoloogias, punavere parameetrite juures, vähem biokeemiliste analüütide juures.

Käesolevas töös uuritakse anioonivaeguse kasutamist kvaliteedikontrolli meetodina. Anioonivaegus kuulub ühe osana postanalüütilise kvaliteedikontrolli meetodite hulka, mida on tõenäoliselt võimalik kasutada raalipõhisele kinnitamisele kohandatud vahendina.

1.3. Anioonivaegus

Anioonivaegus (ka anioonide vahe, *Anion gap ingl.k*) – arvutus põhineb molekulilaengute summa neutraalsusel: anioonide ja katioonide molaarsete kontsentratsioonide laengute summa võrdub nulliga. Laboratoorsel „tavaanalüüsil” on võimalik määrata seerumi või plasma katioonidest Na ja K, anioonidest Cl ja HCO₃. Kui P/S-Na ja P/S-K (P/S – plasma või seerum)

on põhilised ekstratsellulaaruumis leiduvad katioonid (teiste osakaal on vaid 3...4 mmol/L), siis laboratoorsel „tavaanalüüsil” mittemääratavate anioonide osakaal on tunduvalt suurem (umbes 10...20 mmol/L). Nende anioonide hulka kuuluvad mitmesuguste orgaaniliste hapete anioonid (laktaat, 3-hüdroksübutüraat), anorgaaniliste hapete anioonid, nagu sulfaat, fosfaat ja valgud. Lahutades katioonide molaarsest summast maha anioonide molaarse summa, saadakse positiivse absoluutväärtusega jääk, mis iseloomustab põhiliselt laboratoorselt mittemääratavate anioonide molaarset kontsentratsiooni (e anioonivaegust).

Anioonivaegus arvutatakse kahel peamisel viisil (kaaliumiga ja ilma) järgmiste valemitega (Burtis *et al* 2001):

$$AG_{K^+} = ((S/P \text{ Na}) + (S/P \text{ K})) - ((S/P \text{ Cl}) + (S/P \text{ HCO}_3^-)) \quad (1)$$

või:

$$AG = (S/P \text{ Na}) - ((S/P \text{ Cl}) + (S/P \text{ HCO}_3^-)) \quad (2)$$

, kus

AG_{K^+} – anioonivaegus mmol/L (arvutusvalem sisaldab ka kaaliumi kontsentratsiooni),

AG – anioonivaegus mmol/L (valem 2),

$S/P \text{ Na}$ – naatriumi kontsentratsioon seerumis/plasmas mmol/L,

$S/P \text{ K}$ – kaaliumi kontsentratsioon seerumis/plasmas mmol/L,

$S/P \text{ Cl}$ – kloriidide kontsentratsioon seerumis/plasmas mmol/L,

$S/P \text{ HCO}_3$ – vesinikarbonaadi kontsentratsioon seerumis/plasmas mmol/L.

Küllaltki sageli kasutatakse laboripraktikas valem 2 järgi arvutatud anioonivaeguse tulemusi ja see on tõenäoliselt tingitud asjaolust, et S/P-K keskmine kontsentratsioon on küllalt väike (4mmol/L) ning seetõttu põhiline kation, mis anioonivaeguse väärtust kujundab on S/P-Na. Seega ei ole vajadust anioonivaeguse hindamisel määrata S/P-K ja sellega saavutatakse mõningane kokkuhoid. Siiski tuleb arvestada, et S/P-K väärtuste muutused võivad kõikuda suhteliselt suurtes piirides (nn elulised piirid ~ 1,0...9,0 mmol/L) ja sellisel juhul on valem 1 järgi anioonivaeguse arvutamine ikkagi eelistatud (S/P-K väärtus hakkab mõjutama anioonivaeguse väärtust). ABL700 ja ABL800 analüsaatorite referentsväärtuste käsiraamatud

avaldavad anioonivaeguse referentsväärtused ainult valem 1 kohaselt arvutatuna, sest ABL analüsaatorite tehniline ehitus ei võimalda elektrolüütide üksikparameetrite määramist (analüsaator määrab alati kõik elektrolüüdid) ning seega ilma S/P-K kasutamiseta ei ole anioonivaeguse arvutamine otstarbekas. Anioonivaeguse referentsväärtus on kliinilise keemia alastes teostes avaldatud 10...20 mmol/L (valem 1) või 7...16 mmol/L (valem 2), ABL700 ja ABL800 analüsaatorite käsiraamatud annavad referentsväärtuseks 10...20 mmol/L (valem 1). Pikem käsitus referentsväärtuse kohta antakse ptk-des 1.4 ja 1.5.

1.4. Anioonivaeguse referentsväärtus

Erialased kirjandusallikad peavad anioonivaeguse referentsväärtuseks arvutusvalemi 1 kohaselt 10...20 mmol/L ja arvutusvalemi 2 kohaselt 7...16 (8...16) mmol/L (Bold 1978; Burtis *et al* 2006; *The blood gas handbook* 2000; Heil *et al* 2004). Lolekha kaasautoritega (Lolekha *et al* 2001) juhivad aga tähelepanu asjaolule, et seni kirjanduses avaldatud referentsväärtus põhineb vanema määramistehnika (leekfotomeetria) kasutamise ajast ning et tänapäeval laialdaselt kasutatava ISE meetodiga¹ saadakse tunduvalt väiksemad referentsväärtused. Nimetatud uurimistöös (Lolekha *et al* 2001) viidi läbi referentsuuring 124-l tervel täiskasvanul ning saadi anioonivaeguse referentsväärtuseks 5...12 mmol/L (valem 2 kohaselt). Samade autorite osalusel 1983.a teostatud uuringus 18...80 aastastel tervetel täiskasvanutel (N = 150) (Lolekha *et al* 1983), kus kasutati leekfotomeetrilist määramismeetodit, saadi anioonivaeguse referentsväärtuseks 9...18 mmol/L (valem 2 alusel). Tõepoolest, nimetatud autorite uurimused näitavad kahe erineva tööpõhimõttega töötava meetodi referentsväärtuse erinevust! Kuid erinevused esinevad siiski ka erinevate tootjate analüsaatorite vahel. Lolekha *et al* viisid 2003. a läbi referentsuuringu 8...9 aastaste koolilaste (N = 123) seas. Eksperimendis kasutati kolme erinevat analüsaatorit: Beckman E4A², RxL³ and Nova CRT⁴. Anioonivaeguse referentsväärtused erinesid analüsaatorite vahel mõnevõrra (E4A 7...13 mmol/L; RxL 11...13 mmol/L; Nova CRT 8...12 mmol/L), kuid jäid väiksemaks võrreldes seni kirjanduses avaldatuga (Burtis *et al* 2006, Heil *et al* 2004). Selle uurimistöö järeldustesse saadud referentsväärtustesse tuleb suhtuda mõningase ettevaatusega, kuna kõrvutatakse lastel ja täiskasvanutel tehtud uuringuid. Kuigi referentsväärtuseid käsitlevate kirjanduse põhjal väidetakse, et 8...9 aastaste laste happe-aluse tasakaalu ja elektrolüütide näitajad ei erine täiskasvanute väärtustest (Heil *et al* 2004). Küll väärib tähelepanu asjaolu, et ühe analüsaatori (RxL) referentsväärtuse alumine piir erineb teistest analüsaatoritest kuni 3...4 mmol/L. Fakt, mis viitab võimalusele, et samal tööpõhimõttel töötavate, kuid erinevate tootjate analüsaatorite tulemuste vahel esineb samuti süstemaatilisi erinevusi. 1998. a publitseeris Paulson *et al*

¹ Labquality välises "Short term 2006/09" kontrollsüsteemis osalenud laboritest kasutas S/P-Na ja S/P-K määramisel leekfotomeetrilist meetodit ainult 4,5%, ülejäänud osavõtjad kasutasid valdavalt ISE-meetodit

² Väikese töömahuga ISE analüsaator (Beckman; hetkel enam ei toodeta)

³ Suure töömahuga automaatanalüsaator (Dimension), elektrolüüte määratakse ISE meetodil

⁴ Väikese töömahulised POCT (*Point of care testing* s.o kiir- ehk patsiendimanused testsüsteemid) analüsaatorid (Nova Biomedical)

uurimuse, kus hinnati üheksa erineva analüsaatori anioonivaeguse (valem 2 kohaselt) keskväärtusi tervetel indiviididel. Uurimuse tulemusena ilmnes, et analüsaatorite keskväärtused jäid piiridesse 5,9...12,4 mmol/L, kuid erinevate analüsaatorite vahel esines anioonivaeguse süstemaatilisi erinevusi küllalt suurtes piirides ning et mõõtmistulemuste nihked mõjutavad oluliselt anioonivaeguse väärtusi. Roberts *et al* publitseerisid 1997.a uuringu, kus oli uuritud kolme kliinilise keemia automaatanalüsaatorit: *Beckman Synchron CX3*, *Hitachi 717*¹ ja *Vitros 950*². Anioonivaeguse arvutamisel kasutati valemit 2. Anioonivaeguse referentsväärtusteks saadi: *Beckman Synchron CX3* — 5...10 mmol/L; *Hitachi 717* — 9...14 mmol/L ja *Vitros 950* — 8...13 mmol/L. Suurim erinevus esines analüsaatoril *Beckman Synchron CX3*, mis võib olla põhjustatud mõne anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluva analüüdi tulemuste süstemaatilisest veast.

Siinkohal esitan mõned andmed patsientide anioonivaeguse tulemuste statistiliste keskmiste kohta. Store koos kaasautoritega (Store *et al* 2002; Store *et al* 2006) on publitseerinud kriitiliste haigete elektrolüütide ja anioonivaeguse statistilised keskmised, mis on toodud tabelis 2. Tulemuste analüüs viib üllatavale järeldusele, nimelt ilmneb, et haiglapatsientide elektrolüütide väärtuste mediaanid on küllaltki sarnased referentsväärtuste keskmistega (vt tabel 2). Morimatsu koos kaasautoritega viisid 2003.a läbi uurimuse (Morimatsu *et al* 2003), kus võrreldi tsentraallabori (*Hitachi 747*³; Roche Diagnostics) ja POCT (*Point of Care Testing* — patsiendi manune testimine) süsteemi (*Bayer Diagnostics Rapilab 865*⁴) patsientide elektrolüütide ja anioonivaeguse keskväärtusi ning järeldati, et kahe süsteemi vahel esinesid statistiliselt olulised erinevused S/P-Na ja S/P-K vahel, mis mõjutasid ka anioonide vaeguse keskväärtusi. Tsentraallabori anioonivaeguse keskväärtuseks saadi 17,6 mmol/L ja POCT süsteemil 14,5 mmol/L. Huvitav on märkida, et tsentraallabori anioonivaeguse keskväärtus oli suurem kui POCT süsteemil. Tavaliselt teenindavad POCT analüsaatorid siiski intensiivravi ja erakorralise meditsiini osakondi, kus metaboolset atsidoosi esineb suhteliselt tihti. Seetõttu oleksime eeldanud POCT analüsaatori anioonivaeguse mõõtetulemuste suuremat statistilist keskmist, kui tsentraallaboril. Muidugi pole väga täpselt ka teada, millise diagnoosi või kliinilise näidustusega haigeid erinevate analüsaatoritega teenindati. Päris kindlasti ei saa ka

¹ Kliinilise keemia automaatanalüsaator, ISE meetod (Roche)

² Kuivkeemia põhimõttel töötav automaatanalüsaator, ISE meetod

³ Suure töövõimsusega automaatanalüsaator, elektrolüütide määramine toimub ISE meetodil

⁴ Väikese töömahuga POCT analüsaator, elektrolüütide määramine toimub ISE meetodil

selle uuringu põhjal välistada nimetatud analüsaatorite analüütilise süstemaatilise erinevuse olemasolu.

Kokkuvõtteks võib öelda, et:

- Viimastes töödes erinesid ISE meetodi põhjal arvatud anioonivaeguse referentsväärtused varasemate tööde põhjal saadud referentsväärtustest oluliselt; autorid järeldavad, et varem kasutatud leekfotomeetrilised meetodid annavad suuremaid anioonivaeguse tulemusi;
- Me ei saa toetada eelpool kirjeldatud uurimistööde järeldust, et leekfotomeetria arvatud anioonivaeguse referentsväärtused on suuremad, kui ISE meetodil põhinevad, sest: 1) eelpool toodud kirjandusülevaadetes esitatud referentsväärtused on vastuolulised, 2) leekfotomeetria ja ISE meetodite S/P-Na ja S/P-K referentsväärtused ei erine oluliselt üksteisest (vt tabel 2);
- Ilmnes, et viimastes töödes kasutatud ISE põhimõttel töötavate erinevat tüüpi analüsaatorite anioonivaeguse arvutustulemuste vahel esinesid süstemaatilised erinevused, mis on tõenäoliselt põhjustatud probleemsest standardiseerimisest või analüsaatorite mõneti erinevast tööpõhimõttest. Töodes esinenud analüsaatorite vaheline anioonivaeguse süstemaatiline erinevus viib mõttele, seda kasutada edaspidistes töödes analüsaatorite vahelise süstemaatilise erinevuse hindamisel;
- Soovitav oleks igal laboril oma referentspiiride leidmiseks läbi viia meetodi spetsiifiline referentsuuring. Kui seda pole võimalik teha (väga töömahukas ja kallis) ja patsientide väärtused sobivad seni kirjanduses avaldatud referentspiiridega (valem 1: 10...20; ja valem 2: 8...16 mmol/L), siis kasutada viimaseid. Oma töös lähtume samuti referentsväärtusest 10...20 mmol/L.

Tabel 1. Elektrolüütide referentsväärtused ja kriitiliste haigete tulemuste statistikud

Analüüt	Kriitiliste haigete andmed				Referentsväärtused						
	Story et al 2002 ^{1,3}	Story et al 2006 ^{2,3}	Morimatsu et al 2003 Hitachi 717 ³	Morimatsu et al 2003 Rapolab 865 ³	Lolekha et al 2003 ³	Lolekha et al 2001 ³	Lolekha et al 1983 ⁴	Norip 2000	Heil et al 2004 ⁵	ABL Handbook	Roberts et al 1997 ³
S/P-Na mmol/L	138...144 (140)	141	140,4	138,3		135...142	135...143	137...145	136...145	136...146	
S/P-K mmol/L		4,1	4,2	4,21		3,81...4,86	3,8...5,0	P-K 3,5...4,4 S-K 3,6...4,6	3,3...5,1	3,5...5,0	
S/P-Cl mmol/L	99...106 (103)	103	102,4	103,4		102...109	98...108		98...106	98...106	
P-HCO ₃ mmol/L	23,7...30,6 (25,4)	24,5					22...26	21...28,5			
Anion gap (K) mmol/L	12,4...17,5 (14,9)	16,8	17,6	14,5	10...17 ⁶	9...16 ⁶	13...22 ⁶		12...20 ^{4,6}	10...20⁴	
Anion gap(ilma K-ta) mmol/L					7...13	5...12	9...18		8...16		5...10 9...14 8...13

¹ 100 kriitilises seisundis oleva patsiendi 1. ja 3. kvartiil ning mediaan

² 300 kriitilises seisus patsiendi mediaan

³ ISE meetod

⁴ Leekfotomeetriline meetod

⁵ Anioonivaeguse referentsväärtuse kirjandusviide pärineb aastast 1977 (Caroll et al, N Engl J Med, 297, 814 -7)

⁶ Anioonivaeguse väärtused (valem 2) kohandati 4,0 mmol/L P/S-K lisamisega anioonivaegus(K+) väärtusele

1.5. Anioonivaeguse kliiniline tähendus

Anioonivaeguse tulemusi alla või üle referentsväärtuse võib lugeda potentsiaalselt vigasteks (Burtis *et al* 2006) tingimusel, et anioonivaeguse väljumine referentsväärtuse piirest pole tingitud mõnedest haigusseisunditest. Tavaliselt näeme anioonivaeguse suurenemist metaboolse atsidoosi, vähenemist hüpoalbumineemia korral. Anioonivaeguse suurenemine üle referentsväärtuse on tunduvalt sagedasem haiguspühune nihe, kui vähenemine alla referentsväärtuse (Lolekha *et al* 1983).

Metaboolne atsidoos ja anioonivaegus

Suurem anioonivaeguse väärtus viitab enamasti metaboolsele atsidoosile (Burtis *et al* 2001). Metaboolne atsidoos on haiguseisund, mille puhul organismis kuhjuvad happeliste omadustega raku ainevahetuse jääkained või kehavälised mürgid (või nende metaboliidid), mis kasutavad ära plasma vesinikkarbonaatse jäägi ja nihutavad vere pH-d happelises suunas (Marino 2006). Happed neutraliseeritakse ja tekivad metaboliitide soolad, mis annavad anioonivaeguse arvutamisel mittemääratavate anioonide kontsentratsiooni suurenemise. Tabelis 1 on toodud põhilised metaboolse atsidoosi juhud, millega kaasneb anioonivaeguse suurenemine või selle jäämine referentsväärtuse piiresse. Sagedasemaid metaboolse atsidoosi tüüpe on tõenäoliselt laktatsidoos ja ketoatsidoos, kuna ägedate eksogeensete mürgituste osakaal (vt tabel 1) on haiglapatsientide puhul siiski suhteliselt väike. Adams koos kaasautoritega selgitasid oma uurimistöös, et erakorralise meditsiini osakonna patsientidel, kellel oli määratud laktaadi sisaldus, esines laktatsidoosi 15,5%-l. Samas ilmnas, et suurenenud anioonivaegusega patsientide proovimaterjalide spetsiifilisus laktateemiale oli 81% (Adams *et al* 2006). Üsna kindalt võib väita, et anioonivaeguse tulemused sõltuvad osakonna/haigla spetsiifikast ja haigete kontingendist. Näiteks erakorralise meditsiini osakonna patsientidel esineb korrigeerimata hingamispuudulikkust tunduvalt rohkem, kui üldintensiivravi patsientidel, kes on juba stabiilsel hapniku- või muul ravil.

Tabel 2. Suurenenud ja muutusteta anioonivaegusega kaasneva metaboolse atsidoosi põhjused (Burtis *et al* 2001)

Haigusseisund	Põhjus
Suurenenud anioonivaegus	
Metanooli mürgistus	Metanaadi (sipelghappe anioon) kuhjumine
Ureemia	Sulfaadi, fosfaadi, orgaaniliste ühendite kuhjumine
Ketoatsidoos, <i>Diabetes mellitus</i> , etanooli mürgistus, nälgu	Atseetoatsetaadi, 2-hüdroksübutüraadi kuhjumine
Paraldehüüdi, isoniaasiidi ja raua mürgistus, müokardi infarkt, laktatsidoos	Laktaadi kuhjumine
Etüleenglükooli mürgistus	Hipuraadi, glükolaadi, oksalaadi kuhjumine
Salitsülaadi mürgistus	Salitsülaadi, orgaaniliste hapete soolade kuhjumine
Anioonivaeguse muutuseta metaboolne atsidoos	
Vedeliku kaotus mao- ja sooletrakti kaudu	Primaarne vesinikkarbonaadi kaotus
Renaalne tubulaarne atsidoos	Anorgaaniliste hapete kuhjumine

Anioonivaeguse vähenemise ja suurenemise põhjused

Anioonivaeguse muutusi põhjustavad ka verevalkude nihked. Metaboolse atsidoosi kõrval põhjustab anioonivaeguse suurenemist ka hüperalbumineemia. Põhjuseks on siinkohal asjaolu, et füsioloogilise pH juures käitub albumiin anioonina (Endres 2005) ehk siis anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluva negatiivselt laetud mittemääratava ioonina. Feldman *et al* selgitasid (2005. a), et 61%-l hüperalbumineemiaga patsientidel (S/P-

Albumiin > 47 g/L) esines anioonivaeguse suurenemist üle referentsväärtuse (Feldman *et al* 2005). Hüperalbumineemia on patsientide populatsioonis siiski suhteliselt harva esinev muutus. Vähest anioonivaeguse suurenemist võib põhjustada kaltsiumi, magneesiumi ja kaaliumi¹ ekstreemselt madalad väärtused (Burtis *et al* 2001).

Anioonivaeguse vähenemine esineb hüpoalbumineemia (negatiivselt laetud valk), IgG hüpergammaglobulineemia (ka paraproteiinid – käituvad katioonina), hüperkaltseemia ja hüpermagneseemia (Burtis *et al* 2001), samuti hüperklõreemilise (HCl) atsidoosi korral (Paulson *et al* 1996). Paraproteineemiad on küllaltki sagedased hematoloogia osakonna patsientidel, põhiliselt müeloomtõve korral, mida kliinilise keemia uurimismeetoditega, milleks on seerumi ja uriini valkude elektroforees koos seerumi ja uriini valkude immunoloogiline tüpiseerimisega ka diagnoositakse. Hüpoalbumineemia vähendab referentsväärtuse piires olevat anioonivaeguse väärtust keskmiselt 3 mmol/L iga 10 g/L plasma/seerumi albumiini kontsentratsiooni kohta (McAuliffe *et al* 1986). Anioonivaeguse vähenemine hüpoalbumineemia korral võib esineda kuni 27%-l hüpoalbumineemiaga patsientidest (Feldman *et al* 2005). 2002.a. viidi Põhja-Aafrikas Haterhill *et al* poolt läbi uurimus, millega selgitati lasteintensiivraviosakonna patsientide (vanuse mediaaniga 7 kuud) anioonivaeguse diagnostilist väärtust hüpoalbumineemia korral. Uurimusse haaratud patsientide plasma albumiini keskmine kontsentratsioon oli 25 g/L (SD 8 g/L) ja keskmiseks anioonivaeguse väärtuseks saadi 15 mmol/L (SD 6,1), mis on ligilähedane tervete patsientide keskmisega. Eelpool esitatud materjalist selgus, et albumiini kontsentratsiooni vähenemisega ei pruugi esineda alati anioonide vaeguse olulist vähenemist.

Kokkuvõtvalt võib kirjanduse põhjal järeldada, et haiglapatsientide anioonivaeguse statistilised keskmised on tõenäoliselt nihutatud anioonivaeguse suurenemise suunas, seda tänu suhteliselt sageli esinevale metaboolsele atsidoosile. Anioonivaeguse vähenemist alla referentsväärtuse esineb suhteliselt harva, sest haigusseisundid ja analüütide nn füsioloogilised mõjud on suunatud anioonivaeguse hoidmisele kindlas vahemikus. Näiteks albumiini kontsentratsiooni vähenemine nihutab küll anioonivaeguse väärtust selle

¹ Kaaliumi mõju esineb siinkohal ainult juhul kui kasutatakse valem 2 järgi arvutust.

vähendamise suunas, kuid mõju ei ole väga tugev: 10g/L albumiini kontsentratsiooni vähendamist toob kaasa 3 mmol/L anioonivaeguse kontsentratsiooni vähendamise. Samuti ei ole kuigi suur arvutusvalemite (valem 1, valem 2) mittekasutatavate ionide (Mg, Ca, P) mõju. Viimaste summaarne kontsentratsioon on väike (~ 3 mmol/L) ja juba küllaltki madalate kontsentratsioonide nihked on inimesele fataalsed. Paraproteineemiate esinemine haiglapatsientide populatsioonis, mis nihutab ekstreemselt anioonivaeguse referentsväärtust vähendamise suunas, on väga harvad. Seega anioonivaeguse nihked allapoole referentsväärtust peaksid olema suhteliselt harvad ja kui vähenenud kontsentratsiooniga anioonivaeguse tulemusi esineb, tuleks neid hinnata potentsiaalselt määramisvigasteks ning viia läbi põhjalik analüütilise protsessi uurimine, vajadusel muidugi ka kliinilise situatsiooni analüüs.

1.6. Anioonivaeguse kasutamine kvaliteedikontrolli meetodina

Anioonivaeguse kasutamine kvaliteedikontrolli meetodina põhineb referentsväärtuse kasutamisel tulemuste kinnitamise kontrollpiirkonnana (Burtis *et al* 2001). Väljapoole referentspiirkonda jäävad tulemused peetakse, kas infosüsteemi või laboritöötaja poolt kinni ja suunatakse järelkinnitamisele. Probleemiks on siinkohal asjaolu, et haiglapatsientidel, kellel tõenäoliselt esinevad haiguspuhused nihked happe-aluse tasakaalu näitajate sh ka anioonivaeguse väärtuste osas, peetakse asjatult suures hulgas mõõtmistulemusi kinni ja seeläbi kaotatakse kriitilise patsiendi jaoks väga olulist raviaega. Tulemuste asjatu kõrvaldamine ehk nn. valepositiivsete vigade osakaal tulemuste kinnitamise protsessis ongi sõlmpunktiks kinnitamise meetodi valikul.

Milline võiks olla tulemuste kinnitamise efektiivsus referentsväärtuse kontrollpiiri kasutamisel? Selgitame seda Lolekha *et al* poolt 1983. a ja 2001. a teostatud uurimuste põhjal (Lolekha *et al* 1983; Lolekha *et al* 2001). 1983. a avaldatud uurimistöös leiti, et haigla patsientide (N = 150) anioonivaeguse tulemustest jäid 50,4%-l referentsväärtuse piiresse, ülespoole referentsväärtust tulemusi saadi 46,7%-l ja väärtusi allapoole referentsväärtust ainult 2,9% (leekfotomeetriline meetod; *Flame photometer III*, tootja:

Technicon Instruments Corp., Tarrytown, NY10591). Väärtusi üle 30 mmol/L esines väga harva ja see peegeldas, kas atsidootilist seisundit või oli tegemist laboratoorse veaga. Alla referentsväärtuse vähenenud anioonivaeguse keskmine oli 6 mmol/L, piiridega 3...8 mmol/L. Väärtusi alla 3 mmol/L esines väga harva (1:500-le juhule). Allapoole referentsväärtust jäänud tulemused esinesid nefrootilise sündroomi, maksatsirroosi, intestinumi obstruktsiooni ja tõsiste hemorraagiate korral — juhtudega millega kaasnes hüpoalbumineemia. 2001.a viidi läbi uuring analüsaatoril *Beckman Synchron CX5*¹ (Lolekha *et al* 2001). Uurimusse haarati 6868 haiglapatsiendi analüüsi tulemusi, kellel saadi anioonivaeguse suurenemist üle referentsväärtuse 37,6%-l, vähenemist 2,9%-l ja referentsväärtuse piiresse jäi 59,5% tulemustest. Nendest kahest uurimusest võib järeldada, et anioonivaeguse referentsväärtuse kasutamisel kontrollpiirkonnana kinnitatakse ligikaudu 50%...60% tulemustest. Ülejäänud vajaksid nn järelkinnitamist spetsialisti poolt. Tähelepanuväärne on asjaolu, et ülespoole referentsväärtust jäävate tulemuste osakaal (need on tulemused, mis vajaksid järelkinnitamist) oli suhteliselt suur 36,7%...46,7%, mis seab kahtluse alla nende kinnipidamise (potentsiaalselt vigaste tulemustena) otstarbekuse. Allapoole referentsväärtust jäävate tulemuste osakaal oli suhteliselt väike 2,9%, mis näitab, et alumise referentspiiri kasutamine raalipõhisel kinnitamisel võiks olla otstarbekas (ei kõrvalda liigselt vigadeta tulemusi).

¹ Suure läbilaskevõimega automaatanalüsaator, elektrolüütide määramine toimub ISE meetodil

1.7. Aegrea kasutamine süstemaatiliste nihete avastamiseks

Anioonivaeguse käitumise kohta aegreas ei õnnestunud publitseeritud uurimusi leida, küll on avaldatud 2006.a *Clinical Chemistri* väljaandes uurimus osmolaalse vahe kohta. Anioonivaegus ja osmolaalne vahe on mõneti sarnased arvutuslikud analüüdid, peegeldades ühest küljest organismi haiguspuhust seisundit, teisest küljest on mõlemad kasutatavad kvaliteedikontrolli meetodina, kus ühe või mitme arvutusvalemisse kuuluva komponendi viga mõjutab lõpptulemust. Samuti on käesoleva töö kontekstis väga oluline, et sarnaselt anioonivaeguse arvutusvalemiga, kasutatakse osmolaalse vahe arvutamisel seerumi/plasma elektrolüütide määramise tulemusi.

2006.a publitseerisid Krahn *et al Clinical Chemistry* tehniliste lühiülevaadete rubriigis uurimistöö, millega näidati perioodil 1996...2004. a osmolaalse vahe¹ nihkeid aegreas. Osmolaalne vahe (vt valem 4) on arvutuslik parameeter, mis leitakse otseselt määratud osmolaalsuse ja arvutusliku osmolaarsuse (vt valem 3) vahena (Henry 2001).

$$OSMR_{arv} = 2(S / P Na) + (S / P Urea) + (S / P Gluc) \quad (3)$$

$$OSML_{vahe} = OSM_{otsene} - OSMR_{arv} \quad (4)$$

, kus

$OSMR_{arv}$ – arvutuslik osmolaarsus mmol/L H₂O

$OSML_{otsene}$ – otsene osmolaalsus mmol/kg H₂O

$S/P Na$ – naatriumi kontsentratsioon seerumis/plasmas mmol/L,

$S/P Gluc$ – glükoosi kontsentratsioon seerumis/plasmas mmol/L,

$S/P Urea$ – urea kontsentratsioon seerumis/plasmas mmol/L.

Kirjanduses esitatud arvutusliku osmolaarsuse arvutusvalemid võivad erineda üksteisest mõneti. Näiteks on võimalik osmolaarsuse arvutusvalemisse sisse tuua ka seerumi etanooli kontsentratsiooni, mis võimaldab seda, kui otseselt määratavat komponenti nn „tundmatute” osmolaalselt aktiivsete ühendite nimistust kõrvaldada. Otseselt määratud

¹ Seerumi/plasma osmolaalne vahe

osmolaalsuse ja arvutusliku osmolaarsuse vahe tervetel täiskasvanutel jääb 10...15 mOsm/kg H₂O vahele (valem 4). Osmolaalne vahe suureneb paljude mürgituste puhul (etüüleenglükool, metanool, etanool jt), kuid samasugune leid võib esineda ka juhul, kui arvutusvalemisse kuuluvate analüütide määramise tulemused on vigased (Henry 2001).

Krahn *et al* jälgisid osmolaalse vahe keskväärtuste muutusi, kasutades patsientide andmestikke, aastatel 1996...2004. a. Osmolaalne vahe arvutati kolme enam kasutatava arvutusvalemi¹ (5, 6, 7) järgi (Krahn *et al* 2006):

$$OSM_{C1,86} = 1,86((S / P Na) + (S / P K)) + (S / P Urea) + 1,15(S / P Glükoos) + 1,2(Etanool) + 14 \quad (5)$$

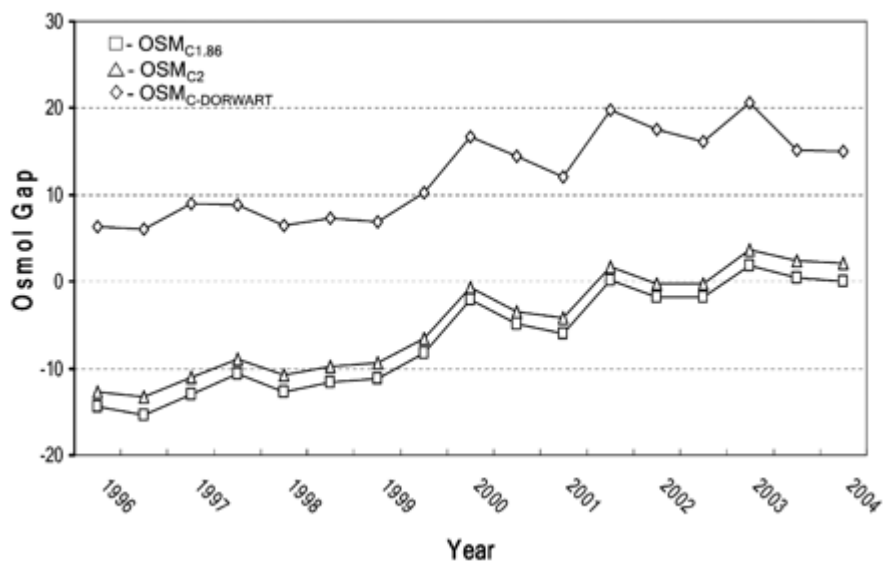
$$OSM_{C2} = 2(S / P Na) + (S / P Urea) + 1,15(S / P Glükoos) + 1,2(Etanool) \quad (6)$$

$$OSM_{C-Dorwart} = 1,86(S / P Na) + (S / P Urea) + (S / P Glükoos) + Etanool \quad (7)$$

Arvutusvalemid sisaldasid ka S/P-etanooli kontsentratsiooni arvestamist. Eksperimentaalne (otseselt määratud) osmolaalsus oli määratud külmumistäpi järgi ja arvutusvalemisse kuuluvad analüüdid määrati aastatel 1996...2002 *Hitachi 717-I*, aastatel 2003...2004 *Roche Modular System*² abil. Joonisel 3 on esitatud osmolaalse vahe keskväärtused aastate 1996...2004. a lõikes, kus on selgesti näha kõigi kolme arvutusvalemi põhjal saadud tulemuste keskväärtuste nihked. Nihked on süstemaatilised, järk-järgulised, aeg-ajalt stabiliseerudes, kuid 1999. a toimub äkiline positiivse suunaga nihe, peale mida positiivne süstemaatiline nihe jätkub.

¹ Eestis kasutatakse siiski tavaliselt arvutusvalemi 3 kohast arvutust

² Mitmest kliinilise keemia analüsaatori moodulist koosnev ja väga suure töövõimsusega automaatanalüsaator, elektrolüütide määramine toimub ISE meetodil



Joonis 3. Patsientide osmolaalse vahe andmestiku keskväärtused aegreas aastatel 1996...2004 (Kahn *et al* 2006). Osmolaalne vahe on arvutatud paralleelselt kolme enam levinud arvutusvalemi põhjal (tekstis valem 5, 6, 7).

Aastate 1996 kuni 2004 vältel esines patsiendi andmestiku keskväärtuste nihe kuni 12 mOsm/kgH₂O, mis nihutas diagnostilist otsustuspiiri. Suunatud süstemaatiline nihe esines kõigi töös kasutatud arvutusvalemite puhul (valemid 5, 6, 7), erinevused esinesid ainult absoluutväärtustes. Autorid järeldavad oma tööst, et kirjanduses avaldatud referentsväärts ei ole alati kasutatav (tänu kliinilise otsustuspiiri nihkumisele) ning osmolaalse vahe tulemused olid uuritud ajaperioodil madala analüütilise täpsusega. Kahjuks ei selgu uurimusest, milline analüüt süstemaatilist nihet põhjustas.

Kahn *et al* 2006 poolt läbi viidud uurimus toob veelkord esile süstemaatilise erinevuse esinemise probleemi ning demonstreerib võimalust kasutada patsientide tulemuste andmebaasi kvaliteedikontrolli meetodina. Kaheksa aastase perioodi vältel jälgiti aegreas suhteliselt aeglast, kuid süstemaatilist positiivse suunaga nihet, mis lühemates perioodides jäi vähemärgatavaks. Arvestades asjaolu, et osmolaalse vahe arvutuseks kasutatakse P/S-Na ja P/S-K väärtusi, on otstarbekas aegrea kasutamine kvaliteedikontrolli eesmärgina ka anioonivaeguse puhul, eeldusel, et patsiendi tulemuste andmestikud on piisavalt mahukad.

1.8.Kirjandusülevaate kokkuvõte

- Tänapäeval on kliinilise keemia laborite automatiseeritus saavutanud taseme, kus väga suurte analüüsitulemuste andmehulkade ülevaatamine inimjõul muutub üha keerulisemaks ning vähendab oluliselt laboratoorsete vastuste valmimise kiirust. Seetõttu otsitakse võimalusi analüüsitulemuste raalipõhiseks ülevaatamiseks ehk kinnitamiseks. Raalipõhise analüüsitulemuste kinnitamise põhimõtteks on, et etteantud kriteeriumite alusel analüüsitulemus, kas loetakse kvaliteetseks või potentsiaalselt vigaseks, mis vajab edasist selgitamist. Siinkohal on väga tähtsaks tingimuseks, et kontrollreegliga ei peetaks kinni väga suurt hulka tegelikult vigadeta tulemusi.
- Anioonivaegus on tõenäoliselt väga lihtne postanalüütilise faasi kvaliteedikontrollmeetod, mida võiks kasutada elektrolüütide vigaste tulemuste tuvastamisel. Anioonivaeguse kontrollmeetod põhineb tema referentspiiride kasutamisel kontrollvahemikuna s.t kontrollreeglis on: analüüsitulemus on potentsiaalselt vigane, kui see väljub referentsväärtuse piirest. Siiski pole väga täpselt teada, millise efektiivsusega anioonivaeguse kontrollpiiri kasutamine toimiks. Samuti tuleb arvestada asjaoluga, et ka haiguslikud seisundid võivad põhjustada anioonivaeguse referentsväärtuse piirist väljumist. Uurimistööde põhjal õnnestus selgitada anioonivaeguse referentspiiridest väljumise kohta järgmist:
 - allapoole referentsväärtust jäävate tulemuste osakaal on suhteliselt väike (<5%) ja seotud suures osas vigaste elektrolüütide mõõtetulemustega ning
 - ülespoole referentsväärtust oluliselt suurem (ligikaudu pooled), mida põhjustab valdavalt atsidoos.
- Kirjandusallikad viitavad asjaolule, et seni kasutusel olev referentsväärtus võib olla määramistehnikast olenevalt tunduvalt madalam.

- Erinevate analüsaatorite mõõtetulemuste vahel võib esineda süstemaatilisi nihkeid, mis on avastatavad aegride analüüsil ja mida leiti näiteks osmolaalse vahe analüüsitulemuste jälgimisel aegreas pikema ajaperioodi jooksul.

Anioonivaeguse kasutamine kvaliteedikontrolli meetodina täiendaks oluliselt kliinilise keemia laborites rakendatavat kvaliteedisüsteemi. Eesti kliinilise keemia laborites võimaldavad anioonivaeguse määramist happe-aluse tasakaalu analüsaatorid, kus anioonivaeguse kasutamise efektiivsuse uurimine kvaliteedikontrolli meetodina oleks kindlasti otstarbekas.

Edasist uurimist väärrib:

- Millise osakaaluga jäävad anioonivaeguse tulemused referentsväärtuse piiresse happe-aluse tasakaalu analüsaatoritel, kas referentspiiri kasutamisel on nõ valepositiivsete vigade kõrvaldamise määr piisavalt väike?
- Kas anioonivaeguse patsientide andmetes esineb analüsaatoriti süstemaatilisi erinevusi? Kui need esinevad, siis viitaks see analüsaatorite vahelistele süstemaatilistele nihetele.
- Anioonivaeguse aegride jälgimine annab tõenäoliselt informatsiooni süstemaatiliste nihete tekke kohta ajaperioodis. Siinjuures on vajalik piisavalt mahuka patientide andmestiku olemasolu.

2. UURIMISTÖÖ EESMÄRK

Selgitada anioonivaeguse kasutamise efektiivsust kvaliteedikontrolli meetodina ABL-seeria veregaaside ja happe-aluse tasakaalu analüsaatoritel. Kirjeldada anioonivaeguse kontrollpiiri kasutamisel kinnipeetavaid vigu ja esinemissagedust. Anda soovitusi anioonivaeguse kontrollmeetodi kasutamise ja analüüsivigade vältimise kohta.

Uurimisküsimused:

1. Selgitada, kas ja millisel määral esineb SA TÜ Kliinikumi Ühendlabori kliinilise keemia osakonna analüsaatorite ABL735, ABL725 ja ABL835 patsientide määramistulemuste andmestikus anioonivaeguse tulemuste väljaminekuid referentspiirkonnast 10...20 mmol/L.

Hüpotees: Referentspiirkonna kasutamine tulemuste kinnitamisel selekteerib analüütiliselt vigased tulemused, valepositiivsete vigade kõrvaldamise määr on väike.

2. Selgitada, kas Eestis laialt kasutatavate analüsaatorite ABL835, ABL735 ja ABL725 vahel esineb patsiendi andmetike anioonivaeguse tulemuste võimalikke süstemaatilisi erinevusi.

Hüpotees: Analüsaatorid töötavad teineteise suhtes mõningase süstemaatilise nihkega, mis on avastatav patsiendi andmetike anioonivaeguse statistiliste keskmiste võrdlemisega.

3. Uurida aegrea regressioonianalüüsi põhjal, kas ABL835, ABL735 ja ABL725 anioonivaeguse andmetikes esineb uuritava perioodi vältel äkilist või ajaperioodis tekkivat aeglast suunatud süstemaatilist nihet?

Hüpotees: Kui patsiendi anioonivaeguse andmestikus esineb süstemaatiline nihe, on see aegreas avastatav.

3. UURIMISTÖÖ

3.1. Materjal ja meetod

Uurimistöö viidi läbi SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Ühendlabori kliinilise keemia osakonnas. Uuriti kolme ABL analüsaatorit (tootja: *Radiometer Copenhagen AS*): ABL725, ABL735 ja ABL835. Kõik nimetatud analüsaatorid paiknesid kliinilise keemia osakonnas ja teenindasid üldintensiivravi-, erakorralise meditsiini, operatsiooni-, kopsu-anestesioloogia- ja neuroanestesioloogia osakondi. Keskmise proovimaterjalide arv oli keskkeltläbi 100 proovi päevas.

Anioonivaeguse tulemuste arvutamisel kasutati valemit 1, kus arvestati ka kaaliumi kontsentratsiooni (vt lk 10). Analüüsi tellijad anioonivaeguse tulemusi kliinilise eesmärgiga ei kasutanud, kuid kuna analüsaatorid määrasid alati kogu elektrolüütide profiili, siis oli anioonivaeguse tulemusi võimalik kasutada uurimistöös. Analüüse viisid läbi kutsealase koolituse läbinud laborandid.

Uurimistöö perioodil teostati analüsaatoritel regulaarselt hooldusprotseduure ja osaleti WDC kontrollsüsteemis. WDC (*Worldwide DATACHECK*) on *Radiometer Copenhagen AS* poolt pakutav sisemine ja välimine kvaliteedikontrollsüsteem, mis põhineb kordusmääramiste hälbe (korratavus) hindamisel ja kordusmääramiste keskväärtuste laboritevahelisel võrdlemisel. Seega võimaldab kontrollsüsteem hinnata nii mõõtetulemuste tõesust¹ (*accuracy*) kui ka kordustäpsust² (*precision*). Kontrollmaterjalidena kasutati kontroll-lahuseid *Autocheck5+*, sagedusega igal analüsaatoril 20 eritasemega kontrollmõõtmist (viis mõõtmist igast tasemest) kuus. *Autocheck5+* kontroll-lahused on vesilahuse baasil valmistatud puhverlahused, kuhu on lisatud konservanti, värvainet (spektrofotomeetri kontrolliks), elektrolüüte, glükoosi ja laktaati ning gaasidest hapnikku ja süsinikdioksiidi. Kontroll-lahused ei sisaldanud

¹Käesolevas kontekstis mõeldakse tõesuse all labori tulemuse erinevust laborite vahelise võrdlustulemuste keskväärtusest

² Kordusmõõtmiste standardhälve ja CV

meetodi ulatust iseloomustavat maatriksit³. Kvaliteedikontrolli kokkuvõtted uurimistöö perioodi kohta on esitatud lisas 2. Kontrollkriteeriumiks on WDC kontrollsüsteemis, et väliste laborite keskvaärtuse SDI indeks ei tohiks ületada sisemise keskvaärtuse suhtes väärtust kahte (süsteemaatilise nihke näitaja), samuti ei tohiks ületada sisemise kvaliteedikontrolli SD oluliselt võrdlusgrupi SD-d. Meie uuringu vältel kvaliteedikontrollsüsteemis olulisis kõrvalekaldeid ei esinenud (vt ka p 3.3.4).

ABL-analüsaatorite kalibreerimise lahused olid standardiseeritud sertifitseeritud etalonideni järgmiselt: Na, K, Cl ja glükoosi osas *NIST SRM* etalonini, pH osas *IUPACK* ja *NIST* pH skaalani. Laktaadi etalonväärtus oli saadud *Sigma* L-2250 etaloni lisamisega kalibreerimislahustele. Süsinikdioksiidi osarõhk on jälgitud gravimeetrilise meetodiga (omab *NIST* sertifikaati). Standardiseerimine annab nimetatud parameetritele rahvusvahelise võrreldavuse, kuid ei taga siiski süsteemaatilise vea avastamist ja kõrvaldamist. Selleks on vaja sisemise ja kvaliteedikontrolli teostamist ja analüüsimist.

Andmekogumismeetodina kasutati prospektiivset dokumentaalvaatlust, mille läbiviimiseks saadi luba TÜ Inimuuringute komiteest. Koguda planeeriti iga analüsaatori kohta vähemalt 620 määramistulemust, mis võimaldas avastada meie uuringus anioonivahe andmestikus statistiliselt olulisi erinevusi. Kogumi suuruse planeerimise aluseks võeti analüsaatorite vahelise anioonivaeguse keskvaärtuste statistiliselt oluline erinevus 1 mmol/L, sealjuures arvestati väikese andmete kogumi põhjal oletatavaks standardhälbeks 6 mmol/L, statistilise olulisusega 0,05 ja statistilise võimsusega 0,90 (kasutati kalkulaatorit DSS kodulehel http://www.dssresearch.com/toolkit/sscalc/size_a2.asp).

Uurimusse haarati analüsaatoritel ABL835, ABL735 ja ABL725 teostatud veregaaside ja happe-aluse tasakaalu tulemused ajavahemikul 27. mai kuni 5. juuli 2006. a (perioodi valiku tingimus: määramistulemuste arv $N > 620$). Andmestikest eemaldati tehniliselt ebaõnnestunud mõõtmised (nt „proovimaterjal oli hüübinud”). Patsiendi andmestikud salvestati ABL analüsaatorite andmebaasist personaalarvutisse *MS Office EXCEL*

³ Meetodi ulatust iseloomustav maatriks – kontrollmaterjali koostis, mis sarnaneb uuritava materjali koostisele (antud juhul meetod määrab analüüte verest, ka kontrollmaterjali koostis peaks olema lähedane inimverele)

keskkonda CSV failidena (CSV— *MS Office EXCEL* salvestusfaili tüübid, mida on võimalik hiljem tekstiredaktoriga töödelda või eksportida). Statistiline andmetöötlus viidi läbi *MS Office EXCEL* ja vabavaralise statistikaprogrammiga *R*. Statistilise olulisuse nivooks võeti 0,05.

Andmetöötles kasutati järgmisi kirjeldava statistika meetodeid:

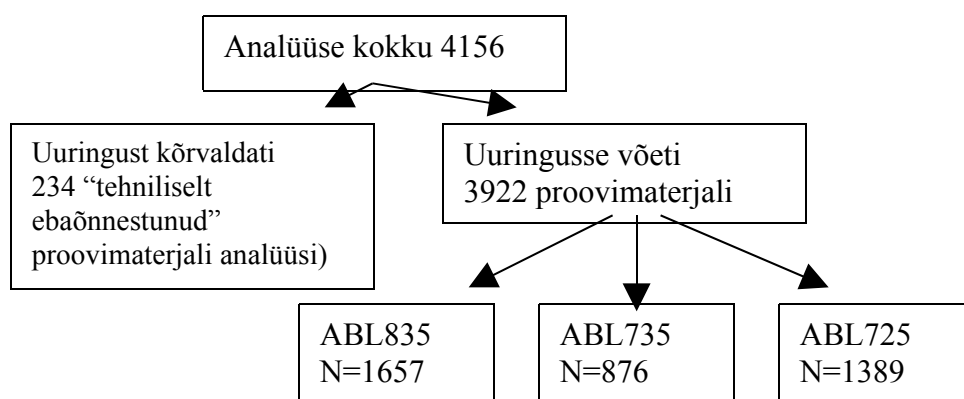
1. Leiti ABL735, ABL725 ja ABL835 andmebaaside põhjal anioonivaeguse väärtuste referentspiirkonda 10...20 mmol/L ning alla 10 mmol/L ja üle 20 mmol/L piiri jäävate tulemuste osakaal.

Üle 20 mmol/L jäävate tulemuste kohta viidi läbi kliiniline tõlgendamine, kus leiti happe-aluse tasakaalu kaarti põhjal (vt lisa 1), mis tüüpi oli happe-aluse tasakaalu häire ja esitati metaboolse atsidoosi juhtumite osakaal üle 20 mmol/L jäävate tulemuste kohta (anioonivaeguse suurenemine üle referentsväärtuse peaks kaasnema metaboolse atsidoosiga)

2. Leiti analüsaatorite andmebaaside anioonivaeguse tulemuste mediaan ja kvantiilid. Võrreldi analüsaatorite mediaanide erinevust ja analüsaatorite vahelise erinevuse statistilist olulisust *Mann-Whitney* testi abil (*R*-tarkvara). *Mann-Whitney* test valiti, sellepärast, et anioonivaeguse andmestikud polnud normaaljaotusliku kujuga.
3. Viidi läbi patsiendi anioonivaeguse tulemuste ja ajaperioodi vaheline regressiooni analüüs, selgitamaks korrelatsioonikordaja statistilise olulisuse abil anioonivaeguse tulemuste suunda ja seost uuritaval perioodil. Andmetöötlus viidi läbi *MS Office EXCEL Data Analysis Regression* ja diagrammiviisardi *tredline* funktsiooni abil.
4. Leiti analüsaatorite ABL735, ABL725 ja ABL835 patsiendi tulemuste andmebaaside anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide kirjeldavad statistikud (sarnaselt anioonivaeguse statistilise analüüsiga): mediaan ja analüsaatorite vahelise mediaanide erinevuse statistiline olulisus, regressiooni suund uuritava perioodi ja analüütide tulemuste vahel. ABL725-l kasutati P-Na ja P-Cl tulemuste aegrea sisese järsu süstemaatilise trendi ilmestamiseks alla- või ülespoole referentsväärtuse piiri jäävate tulemuste osakaalude statistilist võrdlust (*MS Office EXCEL z-test*).

3.2.Tulemused

Ajavahemikul 27. mai kuni 5. juuli 2006. a teostati SA TÜ Kliinikumi Ühendlabori kliinilise keemia osakonnas analüsaatoritel ABL835, ABL735 ja ABL725 kokku 4156 proovimaterjali analüüsi, uuringusse haarati nendest 3922 (234 kõrvaldati), millest ABL835-l 1657, ABL735-l 876 ja ABL725-l 1389 analüüsi (vt joonis 4).



Joonis 4. Andmete kogumine.

Anioonivaeguse referentspiirkonna 10...20 mmol/L kasutamine plasma elektrolüütide määramistulemuste kinnitamisel

Tabelisse 3 on koondatud erinevatesse jaotuspiirkondadesse jäänud tulemuste osakaalud, millest selgus, et kolme analüsaatori kohta kokku jäid referentspiirkonda peaaegu pooled tulemustest (48 %). Mitteootuspärane oli, et väga suure osakaalu moodustasid alla 10 mmol/L jäävad tulemused ning ülespoole referentsväärtust jäi väga väike osakaal tulemusi. Tähelepanuväärne on ka asjaolu, et analüsaatorite vaheliste anioonivaeguse tulemuste jaotuspiirkondade osakaalud erinesid üksteisest oluliselt, eriti <10 mmol/L jäävate tulemuste osas 18...76 %-ni (χ^2 p<0,005) ning 10...20 mmol/L jäävate tulemuste osas 23...76 %-ni (χ^2 p<0,005).

Tabel 3. Anioonivaeguse määramise tulemused kolme ABL analüsaatoriga

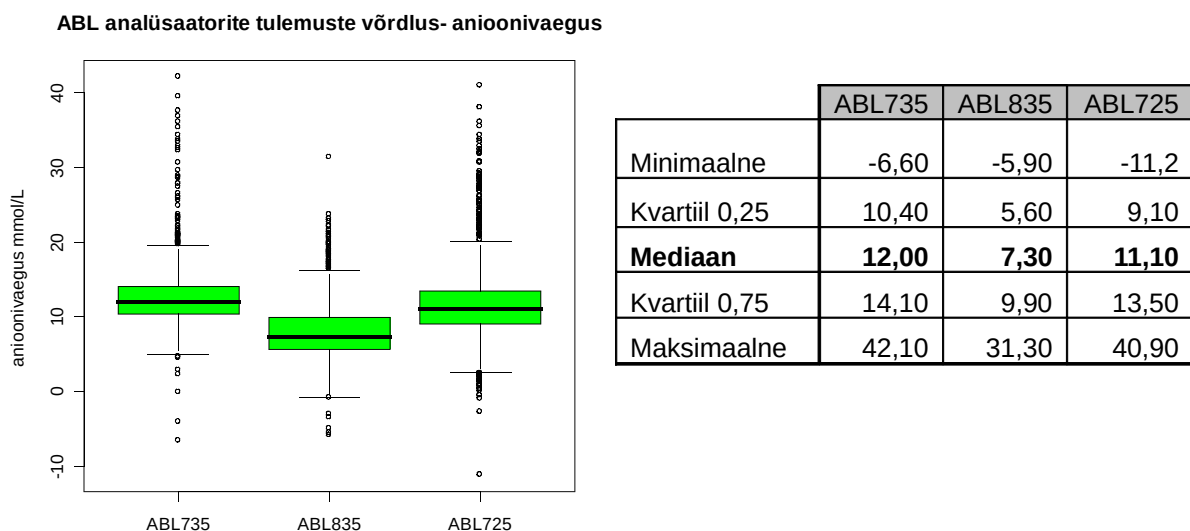
a-gap mmol/L	ABL835		ABL735		ABL725		Kokku	
	n	%	n	%	n	%	n	%
	1657		876		1389		3922	
<10	1257	75,9	158	18,0	471	33,9	1886	48,1
	χ^2 p<0,005							
10...20	381	23,0	665	75,9	836	60,2	1882	48,0
	χ^2 p<0,005							
20...30	15	0,9	40	4,6	66	4,8	121	3,1
>30	4	0,2	13	1,5	16	1,2	33	0,8

154 juhust, mille anioonivaegus ületas 20 mmol/L, esines 113 (73 %) juhul metaboolne atsidoos või kombineeritud metaboolne atsidoos, 30 (19 %) juhul esines vere laktaadi tõus ilma happe-aluse tasakaalu häireta. 11 (7%) juhul metaboolset atsidoosi või lakteemiat ei esinenud. Seega 92% juhtudest põhjustas kõrgeenenud anioonivaeguse tegelikult olemasolev atsidoos, mitte aga mõõtetulemuse viga. Ülejäänud 8 % juhtudest ei õnnestunud anioonivaeguse suurenemise põhjust selgitada.

Analüsaatorite anioonivaeguse mõõtetulemuste süstemaatilised erinevused aegreas

Analüsaatorite anioonivaeguse mediaanide omavahelisel võrdlemisel ilmnes, et need erinesid statistiliselt oluliselt ($p<0,05$; *Mann-Whitney* test vt lisa 3) üksteisest. Suurima erinevusega oli analüsaator ABL835 (vt joonis 5), mille anioonivaeguse mediaan 7,30 mmol/L erines ABL725 mediaanist -3,8 mmol/L ja ABL735-st -4,7 mmol/L. ABL735 ja ABL835 mediaanide erinevus oli väiksem: -0,9 mmol/L, kuid siiski statistiliselt oluline.

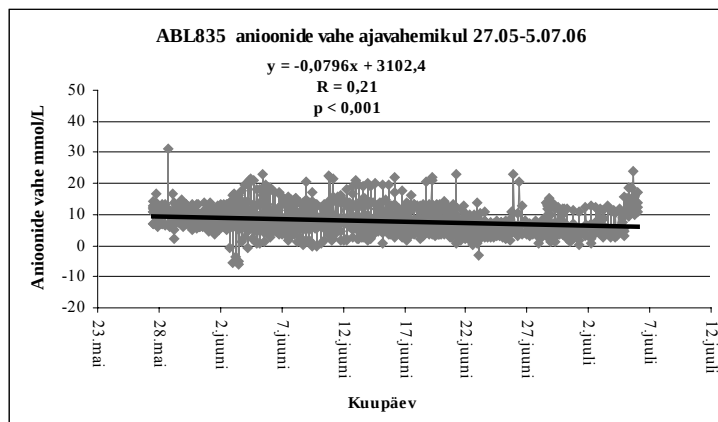
Anioonivaeguse tulemuste mediaanide erinevus viitab võimalusele, et analüsaatorid töötavad erineval tasemel (süstemaatilisele veale). Suurim kõrvalekalle esines analüsaatoril ABL835, kus anioonivaeguse tulemused erinesid teiste analüsaatorite tulemustest kõige enam ning referentspiirkonda jäävate tulemuste osakaal oli kõige väiksem (ainult 23 %!).



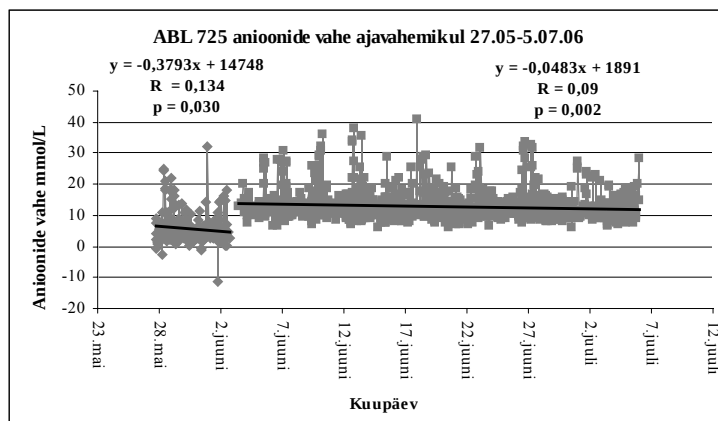
Joonis 5. ABL735, ABL835 ja ABL725 tulemuste andmebaaside anioonivaeguse mediaanid ja kvartiilid (karpdiagrammi karbil: 1. ja 3. kvartiil ning mediaan, piirjooned: 0,1 ja 0,9 kvantiilid ning rõngakestega tähistatud väljapoole 0,1 ja 0,9 kv jäävad tulemused).

Kvaliteedikontrolli abil süstemaatilist viga tuvastada ei õnnestunud (vt pikemalt pt 3.3.4). Ajaperioodi ja anioonivaeguse tulemuste vahelise hajuvusdiagrammi (vt joonis 6 A, B, C) abil selgitati, et analüsaatoril ABL835 esines uurimisperioodi vältel süvenev statistiliselt usaldusväärne negatiivse suunaga nihe ($r = 0,21$; $p < 0,001$; $n = 1657$; vt joonis 6.A). ABL725 hajuvusdiagrammil moodustus kaks erinevat gruppi (vt joonis 6.B): 27.maist kuni 2.juunini oluliselt madalamate väärtustega (mediaan 4,20 mmol/L) ja negatiivse suunaga grupp ($r = 0,134$; $p = 0,03$; $n = 256$) ning alates 3.juunist kuni 5.juulini suuremate väärtustega (mediaan 11,10 mmol/L) ja samuti negatiivse suunaga grupp ($r = 0,09$; $p = 0,002$; $n = 1133$). Mediaanide erinevus kahe perioodi vahel oli statistiliselt oluline (vt tabel 4). ABL735 anioonivaeguse ja uuritava perioodi vahel statistiliselt usaldusväärset seost ei esinenud ($r = 0,05$; $p = 0,12$; $n = 876$ vt joonis 6.C).

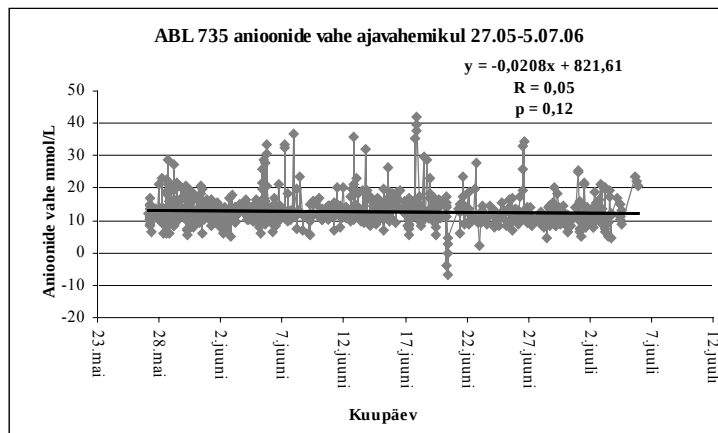
A.



B.



C.



Joonis 6. A, B, C. Analüsaatorite ABL835, ABL725 ja ABL735 anioonivaeguse hajuvusdiagrammid (tulemused versus kuupäev) perioodil 27.05.06...5.07.06.

Tabel 4. Analüsaatori ABL725 anioonivaegus tulemuste statistikud perioodil 27.05.06...02.06.06 ja 02.06.06...05.07.06.

	27.05.06- 02.06.06	02.06.06- 05.07.06
Kvantiil 0,025	0,30	7,63
Kvartiil 0,25	3,00	10,20
Mediaan	4,20	11,70
Kvartiil 0,75	6,33	13,90
Kvantiil 0,975	18,20	27,27
N	256	1133
W	60969	
Wilcoxon p	p < 0,001	

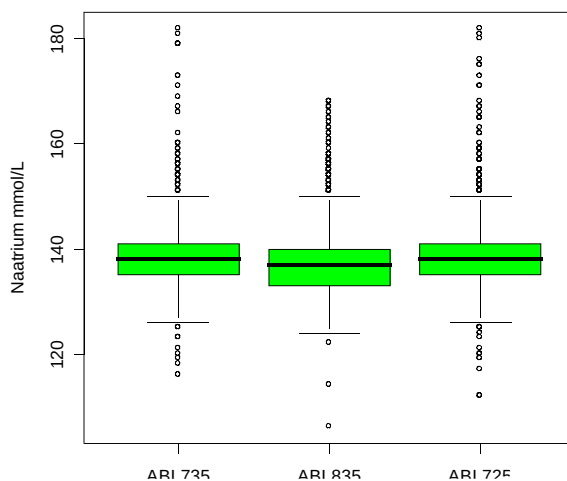
Anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide süstemaatilised erinevused ja muutused aegreas

Kuna anioonivaeguse andmebaaside kirjeldav-statistiline analüüs näitas analüsaatorite vahelisi süstemaatilisi erinevusi, siis analüüsiti täpsemalt anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide kaupa.

Anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide (P-Naatrium, P-Kaalium, P-HCO₃, P-Kloriid) tulemuste statistilisel analüüsil ilmnas, et:

1. **P-Naatrium:** ABL835 tulemuste mediaan oli ABL735 ja ABL725 mediaanist –1 mmol/L võrra madalam (p < 0,05). ABL725 ja ABL735 P-Naatriumi tulemuste mediaanide vahel erinevust ei esinenud (vt joonis 7 ja lisa 4).

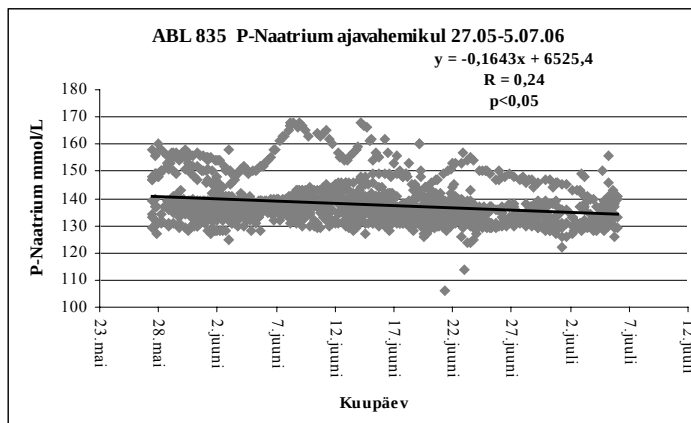
Analüsaatorite võrdlus- Naatrium



	ABL735	ABL835	ABL725
Minimaalne	116,00	106,00	112,00
Kvartiil 0,25	135,00	133,00	135,00
Mediaan	138,00	137,00	138,00
Kvartiil 0,75	141,00	140,00	141,00
Maksimaalne	182,00	168,00	182,00

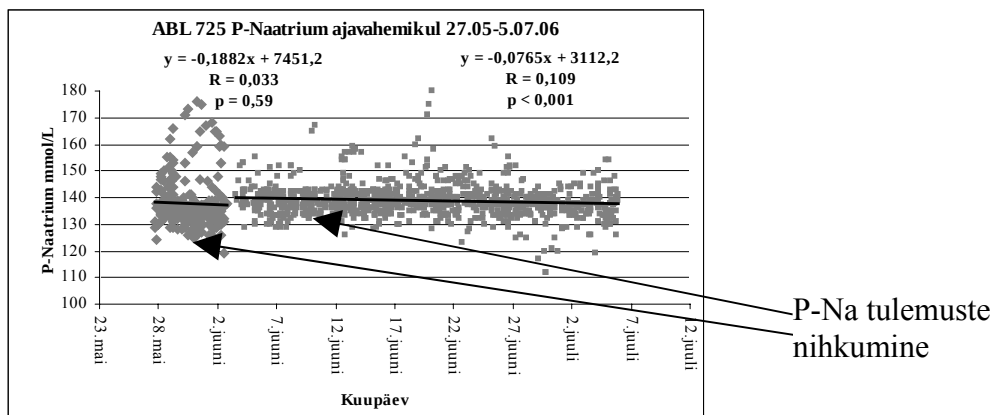
Joonis 7. ABL735, ABL835 ja ABL725 tulemuste andmebaaside P-Naatriumi mediaanid ja kvartiilid.

Korrelatsioonianalüüsil leiti, et ABL835 analüsaatori P-Naatriumi tulemuste ja uuritava ajaperioodi vahel esines negatiivse suunaga ($r = 0,24$; $p < 0,05$) seos (vt joonis 8). Korrelatsioonianalüüsi tulemus viitab ABL835 analüsaatori võimalikule ja ajaperioodi vältel süvenevale P-Naatriumi tulemuste süstemaatilisele veale.



Joonis 8. ABL835 P-Naatriumi tulemuste hajuvusdiagramm.

Järgmise analüsaatori ABL725 hajuvusdiagrammil moodustus kaks gruppi: 27.maist kuni 2.juunini madalamate väärtustega grupp ja 3.juunist kuni 5.juulini kõrgemate väärtuste ja negatiivse nihkega ($r = 0,109$; $p < 0,001$) grupp (vt joonis 9).



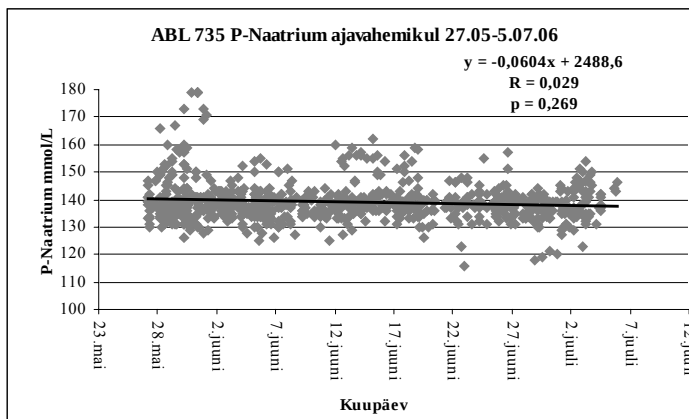
Joonis 9. ABL725 P-Naatriumi hajuvusdiagramm.

Nimetatud gruppide vahelist erinevust iseloomustab kõige paremini alla referentsväärtuse alumist piiri jäävate tulemuste osakaalude erinevus (kuna hajuvusdiagrammil on selgesti näha suure osa tulemuste nihkumine esimesel perioodil). Ilmnes, et 27.maist kuni 2.juunini jäi analüsaatoril ABL725 alla referentsväärtust 41,0% tulemustest ja ajavahemikul 3.juuni kuni 5.juuli 18,1% tulemustest. Kahe perioodi osakaalude vahel esines statistiliselt usaldusväärne erinevus (vt tabel 5 z-test ; $p < 0,05$).

Tabel 5. ABL725 P-Naatriumi kahe perioodi vaheline võrdlus ja statistiline analüüs z-testi abil.

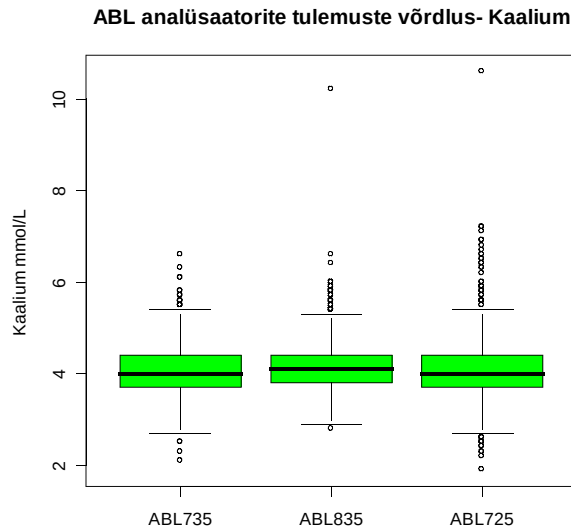
P-Na mmol/L	N			<135
	<135	>135	kokku	
27.05-02.06	105	151	256	41,0 %
03.06-05.07	205	928	1133	18,1 %
z-test				
SD	3,28			
erinevus	22,90			
z-statistik	6,98			
z-kriitiline	1,96			
p	<0,01			

Kolmanda analüsaatori ABL735 P-Naatriumi tulemuste ja uuritava perioodi vahel esines väga nõrk ning statistiliselt mitteoluline ($r = 0,029$; $p = 0,269$; $n = 876$) negatiivse suunaga seos (vt joonis 10).



Joonis 10. ABL 735 hajuvusdiagramm.

2. **P-Kaalium:** Analüsaatori ABL835 P-Kaaliumi tulemuste mediaan erines 0,10 mmol/L analüsaatorite ABL735 ja ABL725 mediaanist. Statistiliselt oluline erinevus esines ABL725 ja ABL835 mediaanide vahel ($p < 0,05$), ABL835 ja ABL735 mediaanide vaheline erinevus ei olnud statistiliselt oluline ($p = 0,37$; vt joonis 11 ja lisa 4).



	ABL735	ABL835	ABL725
Minimaalne	2,10	2,80	1,90
Kvartiil 0,25	3,70	3,80	3,70
Mediaan	4,00	4,10	4,00
Kvartiil 0,75	4,40	4,40	4,40
Maksimaalne	69,70	10,20	10,60

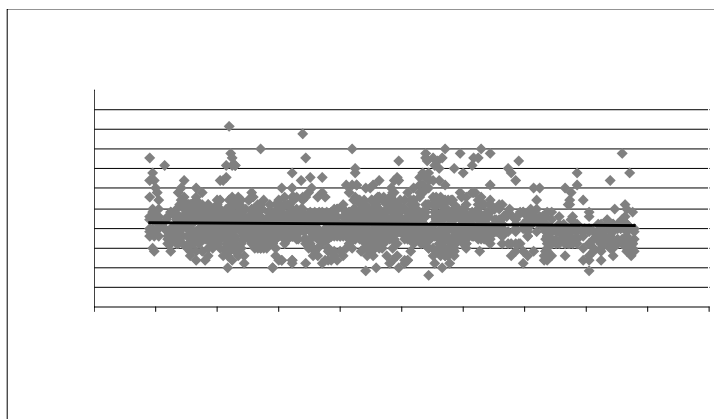
Joonis 11. ABL735, ABL835 ja ABL725 tulemuste andmebaaside P-Kaaliumi mediaanid ja kvartiilid

Korrelatsioonianalüüsil ilmnas analüsaatoritel ABL835 ja ABL725 nõrk negatiivse suunaga seos P-Kaaliumi väärtuste ja ajaperioodi vahel (ABL835: $r = 0,052$ $p = 0,03$; ABL725: $r = 0,076$ $p < 0,001$; vt joonis 12 A,B). ABL735 patsiendi tulemuste ja ajaperioodi vahel statistiliselt usaldusväärset seost ei esinenud ($r = 0,000$ $p = 0,90$; vt joonis 12.C).

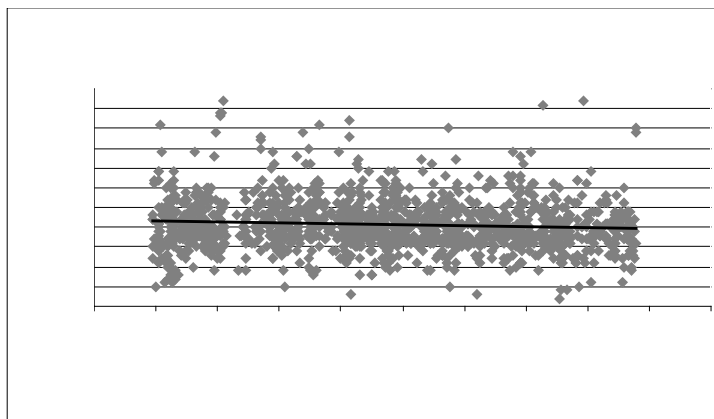
Seni on analüsaatorite vaheliseks väljapaistvamaks leiuks olnud anioonivaeguse tulemuste mediaanide erinevus, mis ulatub ABL735 ja ABL835 vahel isegi kuni

2,7 mmol/l-ni ning kahe erineva mediaaniga tulemuste gruppide esinemine ABL725-l (grupp 1: Me = 4,2 ja grupp 2: Me 11,10 mmol/L). Suhteliselt tagasihoidlikumad on Na ja K mediaanide erinevused, naatriumil esineb nihe ainult ABL735 ja ABL835 ning ABL835 ja ABL725 vahel ja seegi suhteliselt tühine (1 mmol/L), kuid statistiliselt oluline. 1 mmol/L suurune nihe ei oma küll kliinilist olulisust, kuid tegemist on siiski statistilise keskmisega ja peegeldab seega keskmist erinevust, mis on igal juhul tähenduslik. Ka analüsaatoril ABL725 esines naatriumi puhul kahe erineva tasemega grupi olemasolu. AeGRIDade analüüsil ilmnes, et üldiselt suunatud negatiivse suunaga nihked esinevad kahel analüsaatoril: ABL725-l ja ABL835-l nii anioonivaeguse, kaaliumi kui ka naatriumi tulemuste osas ning ABL725-l esineb aeGRIDades kahe erineva tasemega gruppi, nii P-Naatriumi kui ka anioonivaeguse tulemuste osas. AeGRIDadel esinevad seosed on küll nõrgad (näiteks naatriumil $r \sim 0,10 \dots 0,20$), kuid statistiliselt olulised ning seetõttu ka tähenduslikud. Kinnitamist leidis, et anioonivaeguse tulemuste väärtused nihkuvad ajas aeglaselt ning negatiivse suunaga. Sarnane leid esines ka naatriumi ja kaaliumi tulemustes, mis võibki põhjustada vähenenud anioonivaeguse tulemuste suurt osakaalu. WDC kvaliteedikontrollsüsteemis P-Na, P-K, pH ja pCO₂ osas olulisi nihkeid ei esinenud.

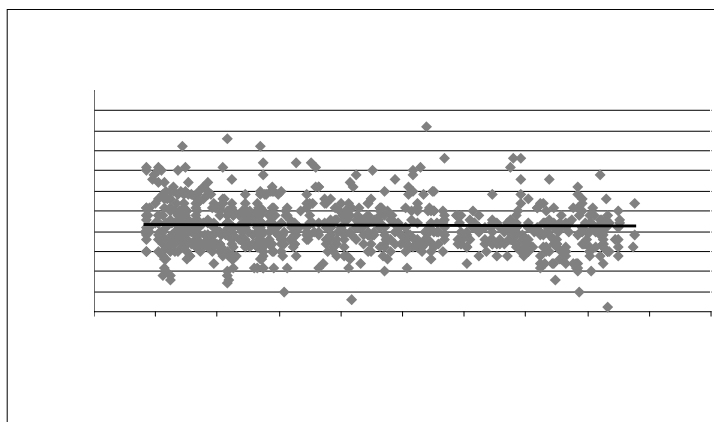
A.



B.

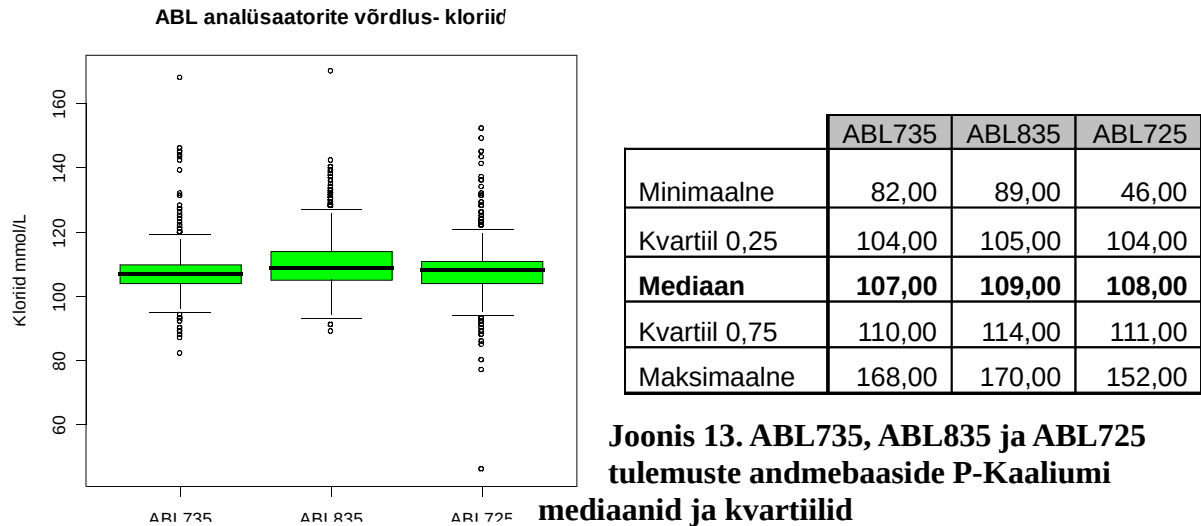


C.



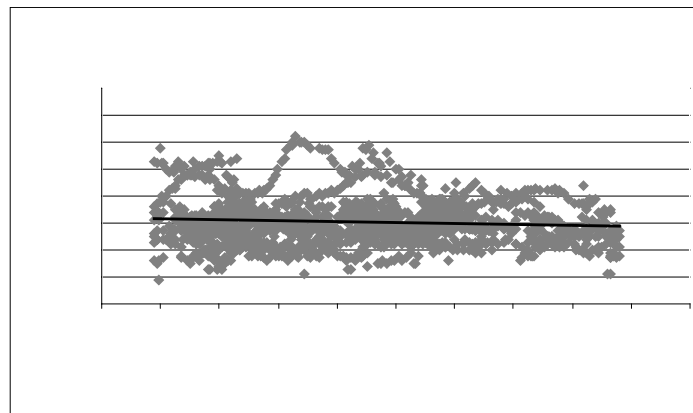
Joonis 12. A, B, C. Analüsaatorite ABL835, ABL725 ja ABL735 P-Kaaliumi hajuvusdiagrammid (tulemused *versus* kuupäev) perioodil 27.05.06...5.07.06.

3. **P-Kloriid:** Võrreldes ABL725 ja ABL835 analüsaatorite andmebaaside tulemustega oli ABL835 kloriidide tulemuste mediaan kõige suurema väärtusega (109,00 mmol/L; vt joonis 13). ABL725 mediaan erines ABL835 mediaanist -1 mmol/L ja ABL735 -2 mmol/L. Analüsaatorite vaheliste mediaanide erinevused olid statistiliselt olulised ($p < 0,05$; vt lisa 4).

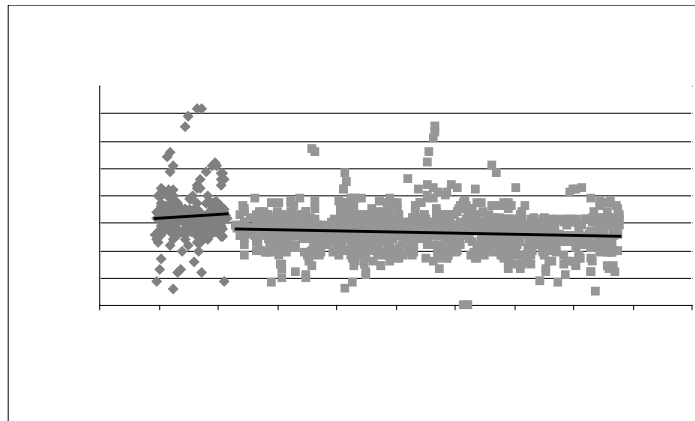


Korrelatsioonianalüüsil ilmnas analüsaatoritel ABL735, ABL835 ja ABL725 väga nõrga seosega, kuigi statistiliselt oluline negatiivse suunaga seos P-Kloriidi väärtuste ja ajaperioodi vahel (vt joonis 14.A,B,C).

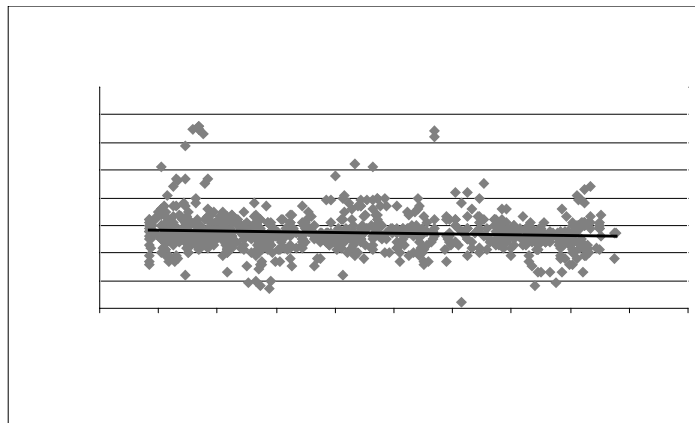
A.



B.



C.



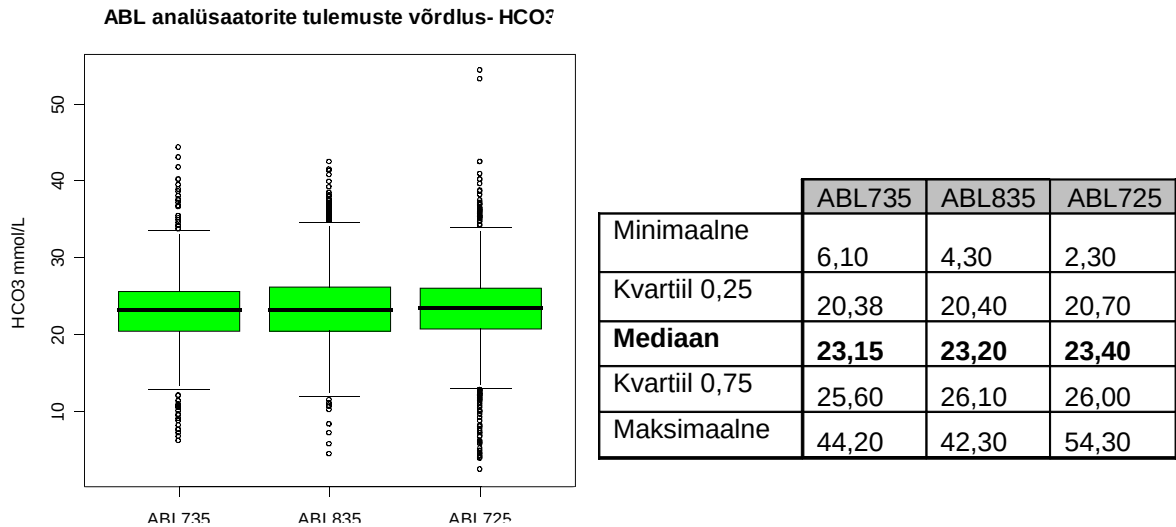
Joonis 14. A, B, C. Analüsaatorite ABL835, ABL725 ja ABL735 P-Kloriidi hajuvusdiagrammid (tulemused *versus* kuupäev) perioodil 27.05.06...5.07.06.

ABL725 P-Cl tulemuste hajuvusdiagrammil moodustus kaks gruppi: 27.maist kuni 2.juunini kõrgemate väärtustega grupp ning 3.juunist kuni 5.juulini madalamate väärtustega grupp (vt joonis 14.B). 3. juunist kuni 5. juulini esines ajaperioodi ja kloriidi väärtuste vahel nõrk negatiivse suunaga korrelatsioon ($r = 0,099$; $p < 0,001$). Kahe grupi vahelist statistilist erinevust iseloomustab gruppidevahelise referentsväärtuse üle ülemise piiri jäävate tulemuste osakaalude võrdlus. Tabel 6 andmetest on näha, et 27.maist kuni 2.juunini moodustus üle referentsväärtuse ülemist piiri jäävate tulemuste osakaal 76,9% ja 03. juunist kuni 05.juulini 39,2%. Osakaalude vahel esines statistiliselt oluline erinevus (z-test $p < 0,05$).

Tabel 6. ABL725 P-Cl kahe perioodi vaheline võrdlus ja statistiline analüüs z-testi abil.

P-Cl mmol/L	N			>108
	< 108	>108	kokku	
27.05-02.06	59	197	256	76,9 %
03.06-05.07	693	440	1133	39,2 %
z-test				
SD	3,01			
erinevus	37,70			
z-statistik	12,54			
z-kriitiline	1,96			
p	<0,01			

4. **P-HCO₃**: ABL analüsaatorite mediaanide vahelised erinevused olid minimaalsed ning ei omanud statistilist olulisust (vt joonis 15).

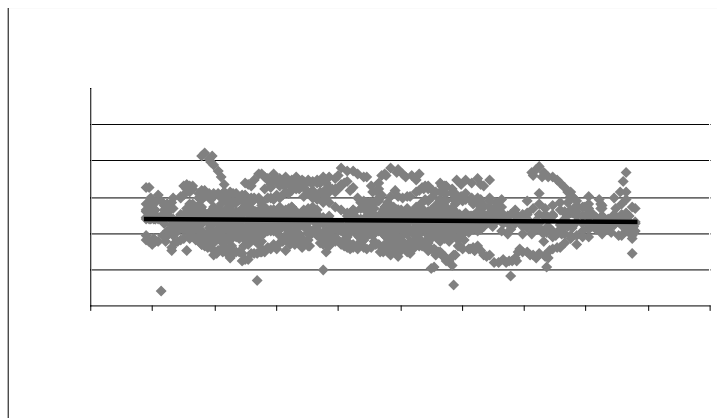


Joonis 15. ABL735, ABL835 ja ABL725 tulemuste andmebaaside P-HCO₃ mediaanid ja kvartiilid

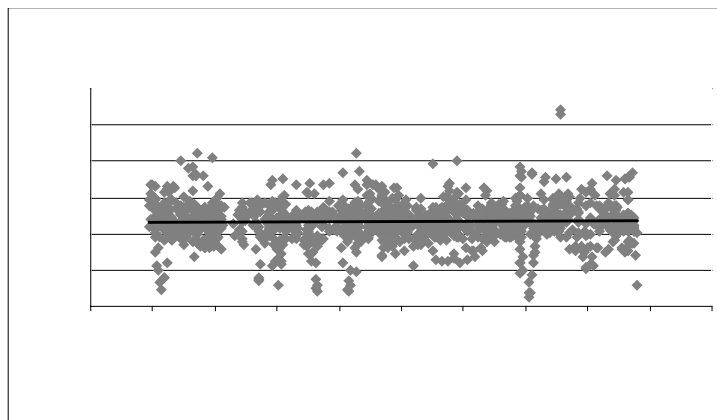
Samuti ei esinenud korrelatsioonianalüüsil statistiliselt usaldusväärset seost ABL analüsaatorite P-HCO₃ tulemuste ja ajaperioodi vahel (ABL835: $r = 0,025$ $p = 0,305$; ABL725: $r = 0,024$ $p = 0,364$; ABL735: $r = 0,042$ $p = 0,205$; vt joonis 16.A,B,C).

Käesoleva uurimistöö tulemustest selgus, et P-HCO₃ mõõtetulemused olid aegreas uurimisperioodi vältel stabiilsed ning analüsaatorite vahel ei esinenud süstemaatilisi erinevusi. Vesinikkarbonaadi stabiilsus on ka üheks põhjuseks, miks anioonivaeguse vigaseid tulemusi saadakse, sest kui kõik anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvad analüüdid oleksid nihkes sarnase suuna ja ulatusega, siis vigast anioonivaeguse tulemust ei esineks (anioonivaeguse arvutusvalemi vasem ja parem pool tasakaalustaksid anioonivaeguse tulemuse).

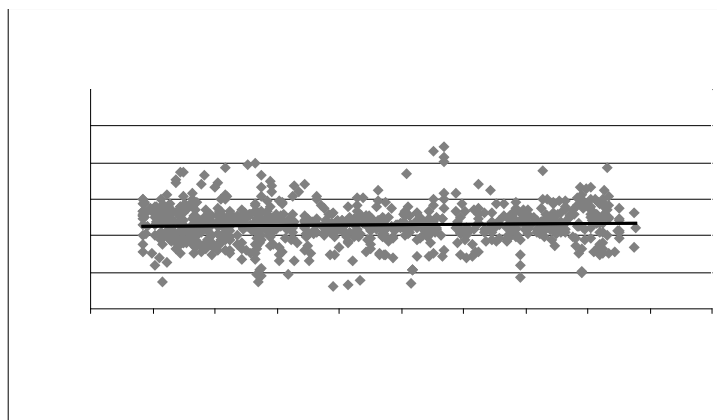
A.



B.



C.



Joonis 16. A, B, C. Analüsaatorite ABL835, ABL725 ja ABL735 P-HCO₃ hajuvusdiagrammid (tulemused *versus* kuupäev) perioodil 27.05.06...5.07.06.

Eelpool toodud uurimistulemustest osutusid silmapaistvamateks analüsaatorite vahelised anioonivaeguse mõõtetulemuste süstemaatilised erinevused. Seda näitas nii anioonivaeguse referentspiiri kasutamine tulemuste kinnitamisel, kus erinevatel analüsaatoritel kinnitati erinev osakaal anioonivaeguse mõõtetulemusi, kui ka analüsaatorite vaheliste statistiliste keskmiste erinevused ja suunatud süstemaatilised nihked aegridades. Suurimad nihked esinesid analüsaatoril ABL835-l, millel jäi referentsväärtuse piiridesse kõige vähem anioonivaeguse mõõtetulemusi ja patsientide andmestikes oli anioonivaeguse mediaan väikseim. Samuti oli anioonivaeguse aegreas jälgitav aeglane negatiivse suunaga (statistiliselt oluline) nihe. Ka analüsaatoril ABL725 esines anioonivaeguse mõõtetulemuste nihkeid: referentsväärtuse piirkonda jäi oluliselt väiksem osakaal tulemusi kui ABL735-l ning aegreas oli märgata madalamate väärtustega grupp. ABL735 anioonivaeguse mõõtetulemuste mediaan oli kõige kõrgem ning referentsväärtuse piirkonda jäi ka kõige rohkem tulemusi. Anioonivaeguse aegreas statistiliselt olulist nihet ei esinenud.

Anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide statistiliste keskmiste ja aegrea analüüsil ilmnes, et analüsaatoril ABL835 esines aegreas küllaltki väljendunud P-Na negatiivse suunaga nihe ning võrreldes teiste analüsaatoritega ka väikseim P-Na ja kõrgeim P-Cl mediaan. Tabelis 7 on esitatud kokkuvõtvalt anioonivaeguse ja anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide regressiooni statistikud erinevatel analüsaatoritel. Väga hästi on näha, et ABL835 hajuvusdiagrammil esineb kõige tihedam seos anioonivaeguse ($r = 0,21$) ja P-Na ($r = 0,24$) aegreas. Tagasihoidlikum seos esineb ABL725 anioonivaeguse ($r = 0,109$) ja P-Na ($r = 0,109$) hajuvusdiagrammil ning ABL735-l anioonivaeguse ja P-Na hajuvusdiagrammidel statistiliselt oluline seos puudub.

Tabel 7. Anioonivaeguse ja anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide regressiooni statistikud

	A-vaegus		P-Na		P-K		P-Cl		P-HCO ₃	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
ABL835	0,21	O	0,24	O	0,052	O	0,083	O	0,025	MO
ABL725	0,09	O	0,109	O	0,076	O	0,099	O	0,024	MO
ABL735	0,05	MO	0,029	MO	0,000	MO	0,096	O	0,042	MO

O- statistiliselt oluline

MO- statistiliselt mitteoluline

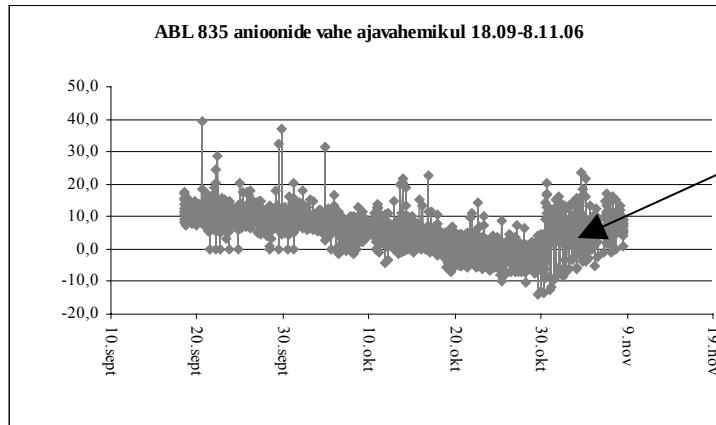
Tähelepanuväärne on asjaolu, et ABL835-l ja ABL725-l, analüsaatoritel, millel jäi referentspiirkonda vähem anioonivaeguse tulemusi kui ABL735-l, esineb statistiliselt oluline negatiivse suunaga nihe nii P-Na kui ka P-K aegridades. P-Cl mediaanid erinevad statistiliselt oluliselt analüsaatorite vahel ning kõigil kolmel analüsaatoril esineb ka aegreas statistiliselt oluline suunatud nihe. Vesinikkarbonaatide mediaanide analüsaatorite vahelist statistiliselt olulist erinevust ja nihet aegreas ei esinenud.

Analüsaatorite vahelise süstemaatilise erinevuse põhjuste selgitamine

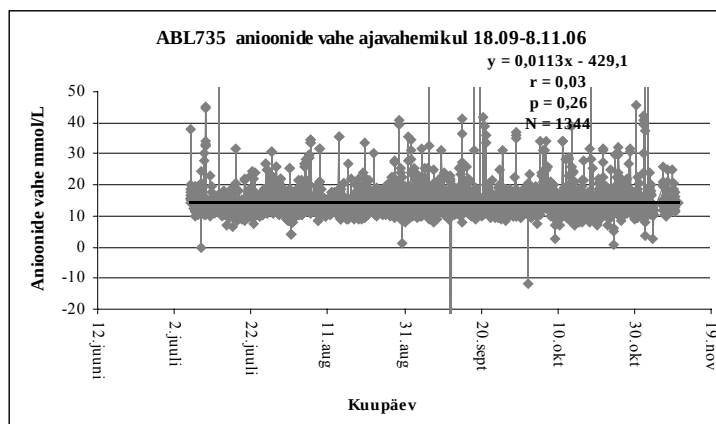
Kuna kirjeldav statistiline analüüs näitas patsientide andmestikus kahel ABL-analüsaatoril (ABL725 ja ABL835) anioonivaeguse suunatud süstemaatilise nihke teket ja kuna süstemaatilised nihked esinesid just nende analüütide osas (P-Na, P-K, P-Cl), mida mõõdetakse referents- e võrdluselektroodi suhtes, siis uuriti edasi referentselektroodi hoolduse mõju mõõtetulemustele. 31. oktoobril viidi anioonivaeguse süstemaatiliselt madalaid mõõtetulemusi omavatele analüsaatoritele läbi hooldusprotseduur, mille käigus vahetati välja referentselektroodi membraan. Teisi hooldusprotseduure (v.a päevahooldus) samal ajal ei teostatud. Andmeid koguti ajavahemikul 18.09...8.11.06 nii, et membraani vahetamise kuupäev jääks uurimisperioodi sisse. Analüüsimeetodiks valiti aegrea analüüs.

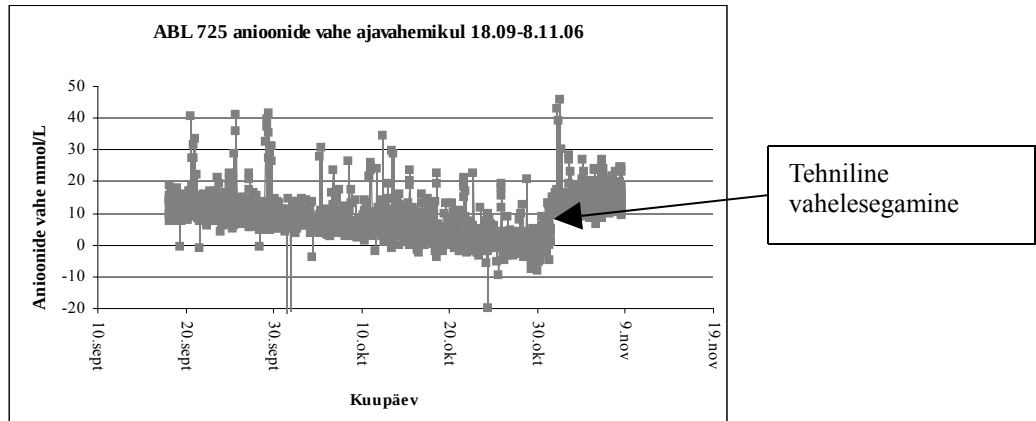
Suurema töökoormusega analüsaatoritel ABL835 ja ABL725 (ABL835 – 2621 ja ABL725 – 1996 analüüsi) oli näha kahe kuulise perioodi (18.09...8.11) jooksul suhteliselt kiire süstemaatiline nihe väiksemate anioonivaeguse väärtuse suunas, mis esines ka magistritöö põhiosas esitatud andmetes (joon 17). Väiksema töökoormusega analüsaatoril ABL735 (1344 analüüsi/uurimisperioodil) statistiliselt usaldusväärset süstemaatilist nihet ei esinenud.

Peale referentselektroodi vahetamist täheldati mõlemal süstemaatilise veaga analüsaatoril anioonivaeguse mõõtetulemuste väärtuste suurenemist (vt joonis 17). Referentselektroodi membraani elueaks oli varem tootja poolt garanteeritud kolm kuud, kuid käesoleva uurimuse käigus peetud kõnelusest ABL analüsaatorite tootja esindajaga selgus, et referentselektroodi membraani eluiga on lühendatud (seni ajaliselt ei ole täpsustatud).



Tehniline
vahelesegamine





Joonis 17. Anioonivaeguse mõõtetulemused aegrea analüüsil 18.09...8.11.06. Joonisel on näidatud referentsmembraani vahetus

3.3.Arutelu

Üha suurenev automatiseerimise tase kliinilise keemia laborites tingib vajaduse otsida võimalusi labori tulemuste ülevaatamiseks e kinnitamiseks. Selles uurimistöös uuriti anioonivaeguse kontrollmeetodi kasutamist postanalüütilises faasis ja selle soovitamist raalipõhiseks tulemuste kinnitamiseks. Anioonivaeguse kasutamine on väga lihtne patsientide andmestikul põhinev kontrollmeetod, mille kasutamine tuleks laboriprogrammides kõne alla ja mis täiendaks kvaliteedikontrolli süsteemi laborites.

Anioonivaeguse referentspiirkonna 10...20 mmol/L kasutamine plasma elektrolüütide määramistulemuste kinnitamisel

Käesolevas töös kasutati anioonivaeguse kinnitamise piirkonnana traditsioonilist anioonivaeguse referentsväärtust 10...20 mmol/L. Viimast soovitab referentsväärtusena kasutada ka ABL-analüsaatorite tootja *Copenhagen Radiometer*. Kirjandusülevaatest selgus mõneti vastuoluline informatsioon seni traditsiooniliselt kasutusel oleva referentsväärtuse kohta. Mõned autorid selgitavad oma uurimistöödele tuginedes, et vanemas kirjanduses avaldatud (sellega ühtib ka *Radiometer Copenhagen* referentsväärtus) referentsväärtus on saadud leekfotomeetrilisele meetodile (kasutati laialdaselt enne 1980. a) põhineva uuringu põhjal ning tänapäeval kasutusel olev ISE meetodi referentsväärtus on tunduvalt väiksem. Siiski kasutati käesolevas töös tulemuste kinnitamisel traditsioonilist referentsväärtust 10...20 mmol/L, mille tingisid järgmised asjaolud:

- 1) see referentsväärtus on tootja soovitus;
- 2) seniste uurimistööde analüüs ei kinnitanud üheselt väidet, et tänapäevased ISE meetodid annavad väiksemate tulemustega anioonivaegust, pigem selgus, et elektrolüütide määramisel esineb süstemaatilisi vigu;
- 3) referentsuuringu läbiviimine oleks liialt kulukas ja esialgu ka põhjendamatu. Kuna uuringu käigus selgus analüsaatoritel süstemaatilise vea olemasolu, siis referentsväärtus ka ei kehtiks. Happe-aluse tasakaalu analüüs nõuaks üldjuhul ka

arteriaalse vereproovi kasutamist, mille puhul referentsuuringus osalejate nõusolek arteriaalseks punktsiooniks oleks küsitav.

Kasutades seda referentspiiri kinnitamispiirina selgitati, et SA TÜ Kliinikumi Ühendlabori kliinilise keemia osakonnas kasutataval kolmel ABL analüsaatoril väljusid anioonivaeguse tulemused peaaegu pooltel juhtudest referentspiirkonnast 10...20 mmol/L. Kõigist tulemustest sobisid kinnitada 48% Tähelepanu äratas asjaolu, et kinnitatud tulemuste osakaal oli erinevatel analüsaatoritel erinev, ulatudes 23%-st (ABL835) kuni 76%-ni (ABL735). Varasemad uuringud (Lolekha *et al* 1983; Lolekha *et al* 2001) näitasid, et referentspiiridesse jäävate määramistulemuste osakaal ulatub 50%-st.. 60%-ni, mis on samas suurusjärgus meie uuringu analüsaatorite keskmise tulemusega (48%).

Järsult erinev oli meie tulemus seni kirjanduses avaldatuga kinnitamispiirkonnast väljaminekud allapoole ja ülespoole referentspiiri jäävate tulemuste osas. Kirjanduses kirjeldatakse, et alla referentsväärtust jäävate tulemuste osakaal on anioonivaeguse tulemuste üldarvust väga väikese osakaaluga (2,9%) ja esineb põhiliselt ainult hüpoalbumineemia korral (Lolekha *et al* 1983). Meie uuringus oli aga alla referentsväärtust jäävate tulemuste osakaal suhteliselt suure osakaaluga, ulatudes erinevatel analüsaatoritel 18%-st...76%-ni. Tuleb arvestada võimalusega, et tegelik referentsväärtuse alumine piir võib siiski olla eelpool toodud referentsväärtusest madalam, mis võib meie uuringu tulemusi oluliselt muuta. Selleks arvutasime *MS Office Excel* funktsiooni *percentrank* abil tulemuste osakaalu 5 mmol/L juures — see on referentsväärtuse madalaim alumine piir, mida kirjanduses on seni anioonivaeguse kohta avaldatud. *Percentrank* on funktsioon, mis võimaldab arvutada kogumi (valimi) teatud väärtuse juures temale vastavat osakaalu. Antud juhul võeti selleks väärtuseks 5 mmol/L.

Tabel 8. *Percentrank*.

	ABL735	ABL835	ABL725
5mmol/L	1,00%	17,8%	11,8%

Tabelist 8 on näha, et ABL835-l ja ABL725-l jääks siiski ka 5 mmol/L alumise referentspiiri kasutamisel alla referentsväärtust küllalt suur osakaal anioonivaeguse väärtustest, vastavalt: 18% ja 12%, seevastu analüsaatoril ABL735-l ainult 1% tulemustest. See asjaolu tõendab veenvalt, et uurimuses jälgitud analüsaatoritel ABL725 ja ABL835 jäid allapoole referentsväärtust mitteootuspäraselt suur osakaal anioonivaeguse arvutustulemustest.

Üle 20 mmol/L jäävate tulemuste osakaal oli väike, ulatudes kõigi analüsaatorite kohta 3,9%-ni. 1983.a teostatud uurimuse põhjal saadi aga haigla patsientidel üle referentsväärtuse tõusnud väärtusi 47%-l ja üle 30 mmol/L tulemusi esines väga harva (Lolekha *et al* 1983). 2001.a teostatud uuringus saadi ülespoole referentsväärtust jäävate tulemuste osakaaluks 36,7% (Lolekha *et al* 2001). Käesoleva uuringu tulemus erineb siinkohal seni avaldatud kirjandusallikate uurimistulemustest oluliselt. Üle referentsväärtuse jäävate tulemuste osakaal saadi oluliselt väiksem kui kirjanduses seni avaldatud.

Burtis et al 2006 kirjeldavad suurenenud anioonivaeguse ja normaalse anioonivaegusega kulgevaid happe-aluse tasakaalu häireid ning haigusseisundeid, millest järeldub, et põhiliselt põhjustavad anioonivaeguse suurenemist metaboolne atsidoos (ketoatsidoos, toksikoosid, renaalsed häired, laktatsidoos) ja lakteemia. Käesolevas uurimistöös leiti valdavalt samasuguseid põhuseid. Suurenenud anioonivaegusega juhtudest 73%-l esines metaboolne atsidoos või kombineeritud metaboolne atsidoos ja 19%-l oli lakteemia ilma happe-aluse tasakaalu häireta. Seega 92%-l kinnipeetud elektrolüütide mõõtetulemustest oli anioonivaeguse suurenemine üle 20 mmol/L atsidoosiga põhjendatud. 8% mõõtmistulemustest vajaksid täiendavat kliinilist informatsiooni või kordusanalüüsimeet.

Seega võib öelda, et meie töös anioonivaeguse tulemuste osakaalude jäämine referentspiiridesse erines varem kirjanduses avaldatuga. Ilmnes, et madalama anioonivaegusega tulemuste osakaal oli tunduvalt suurem ja kõrgema tulemustega osakaal palju väiksem, kui kirjanduses esitatud. Ka referentspiiri vähendamine 5 mmol/L-ni näitas küllaltki suurt madalate anioonivaegusega tulemuste osakaalu.

Analüsaatorite tulemuste vahelised süstemaatilised erinevused

Anioonivaeguse referentsväärtuse kasutamisel kinnitamispiirkonnana selgitati, et analüsaatorite vahel esinesid kinnitatud või kinnipeetud tulemuste osakaaludes silmapaistvalt suured erinevused (vt ka täiendavalt tabel 3). Need tulemused äratasid tähelepanu just seetõttu, et kirjanduses kirjeldatud madalama väärtustega anioonivaeguse tulemuste osakaal peaks olema väga väike, kuid meie oma uurimustöös saime vähenenud anioonivaeguse tulemuste suure osakaalu. Väga üllatav oli asjaolu, et vähenenud väärtustega anioonivaeguste tulemuste osakaalud erinesid analüsaatoriti. Seetõttu uuriti, kas ja millises suuruses esineb analüsaatorite statistiliste keskmiste (mediaanide) vahel statistiliselt olulisi anioonivaeguse mõõtetulemuste erinevusi. Analüüsides ABL735, ABL835 ja ABL725 mediaanide erinevusi, ilmnes, et kõigi kolme analüsaatori mediaanid erinesid üksteisest statistilise olulisusega, kuid suurima erinevusega oli analüsaator ABL835, mille erinevus ulatus kuni -4,9 mmol/L-ni. ABL725 mediaani erinevus ABL835 mediaanist oli mõnevõrra väiksem. Analüsaatorite anioonivaeguse mediaanide väärtused korreleerusid anioonivaeguse valideerimise piirkonda jäävate tulemuste osakaaludega.

Siinkohal tekkis küsimus, kas tegemist võis olla anioonivaeguse tulemuste analüsaatorite vahelise süstemaatilise erinevusega või oli põhjus hoopis selles, et erinevad analüsaatorid teenindasid kindlaid osakondi, mille patsientidele oleksidki vastavad süstemaatilised nihked iseloomulikud olnud? Kõik kolm happe-aluse ja veregaaside analüsaatorit asusid kliinilise keemia osakonnas ja teenindasid SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Maarjamõisa haigla haiglahoonete (L.Puusepa 8 ja L.Puusepa 6) osakondi. Kahjuks ei olnud võimalik analüsaatorite andmebaaside ja laboriandmebaasi põhjal selgitada, kuidas jaotusid erinevate osakondade analüüsides analüsaatorite vahel. Sellegipoolest on patsientide andmestike anioonivaeguse mediaanide erinevused tähelepanuväärse suurusega ja võivad viidata analüsaatorite vahelisele süstemaatilisele erinevusele. Hilisema uuringu käigus (vt p 3.2.4) leidis ka tõepoolest kinnitust, et analüsaatorite vahelised erinevused olid tingitud analüsaatorite elektrolüütide mõõtetulemuste süstemaatilisest nihkest.

Süstemaatilised nihked aegreas

Süstemaatilise vea teke võib olla aegreas (ajaperioodil) avastatav. Krahn *et al* 2006 jälgisid osmolaalse vahe määramistulemuste süstemaatilise nihke teket pooleaastaste perioodidena ajaperioodil 1996...2005 ja täheldasid suunatud positiivse diferentsiga süstemaatilise nihke teket. Kuna anioonivaegus ja osmolaane vahe on mõneti sarnased arvutuslikud analüüdid, siis kasutati ka käesolevas uuringus aegrea analüüsi, seda küll tunduvalt lühema perioodi iseloomustamiseks. Lühemat perioodi oli võimalik kasutada seetõttu, et meie uuringus oli vaatluste arv (N) küllaltki suur: katset planeerides seati tingimuseks >620 vaatluse iga analüsaatori kohta. Tegelikult osutusid vaatluse arvud veelgi suuremaks: ABL725-l: 1389, ABL735-l: 876, ABL835-L: 1657, mis võimaldasid ka nõrkade seoste statistilise olulisuse leidmist. Nii saimegi anioonivaeguse tulemuste ja ajaperioodi vahelisel korrelatsioonianalüüsil kahel analüsaatoril (ABL835 ja ABL725) nõrga statistiliselt olulise negatiivse suunaga seose, millest järeldasime, et analüsaatoritel tulemused vähenevad, mis ajaperioodis süveneb ja ulatub ABL835-l uurimisperioodi lõpuks hajuvusgraafiku regressiooni sirgel umbes 3 mmol/L-ni (vt joonis 6). ABL725-l esines samuti statistiliselt oluline negatiivse suunaga määramistulemuste vähenemine, kuid siin oli tähelepanuväärne asjaolu, et hajuvusgraafikul moodustus kaks gruppi: tunduvalt madalamate väärtusega ning negatiivse suunaga grupp ja kõrgemate väärtustega ning samuti negatiivse suunaga grupp. Selline olukord viitas äkilisele süstemaatilise erinevuse tekkele. Esimene periood oli nõ "vigane", oluliselt madalamate anioonivaeguse tulemustega (mediaaniga 4,2 mmol/L), teine periood (mediaaniga 11,70 mmol/L) peegeldab aga süstemaatilise nihke taandumist. Kuna madalama tasemega väärtuste grupp moodustas kogu ABL725 tulemustest küllalt väikese osa (N = 256, kogu grupp N = 1389), siis on ka põhjendatud kogu grupi suhteliselt tagasihoidlik mediaani vähenemine.

ABL735 anioonivaeguse tulemuste ja ajaperioodi vahel statistiliselt olulist korrelatsiooni ei esinenud. Samuti oli ABL735 anioonivaeguse tulemuste mediaan, võrreldes teiste analüsaatorite mediaanidega, kõige kõrgema absoluutväärtusega. ABL735-l küll korrelatsioonianalüüsi põhjal süstemaatilist nihet ei leitud, kuid alla kinnitamise piiri jäävate tulemuste osakaal jääb siiski ka ABL735-l 18 % ulatusse, mis on kordi suurem kui Lolekha *et al* 1983a. uurimuses 2,9 %. Seetõttu kasutasime *percentrank* funktsiooni,

selgitamaks olukorda, kui tõesti referentsväärtus oleks madalama väärtusega, nii nagu seda mõned autorid kirjeldavad. Tõepoolest, 5 mmol/L kontrollpiiri kasutamisel jäid allapoole kinnitamispiiri ainult 1% tulemustest, mis näitab, et kontrollpiiri oleks otstarbekas siiski vähendada (vt ka p 3.3.1).

Kuna anioonivaegus on arvutuslik analüüt, siis anioonivaeguse süstemaatiline viga on põhjustatud ühe või mitme anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluva analüüdi mõõtmisveast. Uurimistöö põhjal selgitati, et analüsaatoril ABL835 (anioonivaeguse mediaan oli võrreldes teiste analüsaatoritega kõige väiksema väärtusega!) esines P-Na tulemustes negatiivse suunaga korrelatsioon, ulatudes regressioonisirgel uurimisperioodi lõpuks isegi kuni 5 mmol/L-s (vt joonis 8). Samuti esines statistiliselt oluline negatiivse suunaga väga nõrk korrelatsioon P-K väärtustes (vt joonis 12), kuid regressiooni sirgel oli nihke suurus tühine ja see ei mõjutanud oluliselt anioonivaegus tulemusi. Ilmnes ka, et ABL835 andmestikus oli kloriidide väärtuste mediaan süstemaatiliselt kõrgem kui ABL725-l ja ABL735-l, ABL835 ajaperioodi ja kloriidi väärtuste vahel esines väga nõrk negatiivse suunaga statistiliselt oluline korrelatsioon. Valem 1 kohaselt põhjustavad P-Na madalate tulemuste osakaal kui ka P-Cl tulemuste süstemaatiliselt kõrgem tase anioonivaeguse nihkumise madalamate väärtuste suunas, mis selgitab ABL835 anioonivaegus tulemuste madalate väärtuste suurt osakaalu. Kokkuvõtteks: ABL835 analüsaatoril esines P-Na määramisel ebastabiilsus (aeglase negatiivse süstemaatilise nihkega) ning P-Cl süstemaatiline nihe (P-Cl mediaan oli ABL-835-l võrreldes teiste analüsaatoritega suurim), mis põhjustas anioonivaeguse madalamate väärtustega tulemuste suure osakaalu.

Analüsaatoril ABL725 anioonivaeguse, P-Na ja P-Cl hajuvusdiagrammidel kahe erineva tasemega grupi olemasolu viitab tehnilisele probleemile. P-Na ja P-Cl mõõtmistulemused käituvad vähenenud anioonivaeguse grupis (N = 256) anioonivaeguse arvutustulemuste vähenemist süvendavalt: P-Na mõõtetulemused on süstemaatiliselt madalad, P-CL väärtused, aga süstemaatiliselt kõrged.

ABL-analüsaatorite vesinikkarbonaatide mõõtmistulemuste aegreas ja ka mediaanide võrdlemisel statistiliselt olulisi nihkeid ei esinenud. Tähelepanuväärne on siinjuures ka asjaolu, et analüsaatorite vaheline vesinikkarbonaatide mõõtetulemuste mediaanide erinevus oli minimaalne (statistiliselt mitteoluline) ja ei ületanud 0,25 mmol/L. Vesinikkarbonaatide stabiilsus on tõenäoliselt käesolevas töös ka anioonivaeguse süstemaatiliste erinevuste avastamise võtmeküsimusi, kuna ABL-analüsaatorite kõigi ülejäänud anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide osas esines aegreas samaaegseid süstemaatilisi nihkeid. Kui ka vesinikkarbonaadi tulemustes oleks esinenud samaaegne süstemaatiline nihe koos teiste elektrolüütidega, siis anioonivaeguse väärtustes poleks süstemaatilisi nihkeid saadud (vt valem 1 ja 2). Seega anioonivaeguse kontrollmeetodina kasutamise üks olulisi tingimusi on, et arvutusvalemisse kuuluvate analüütide nihked ei tohi olla samaaegsed, vastasel korral me süstemaatilisi või ka juhuviigu ei avasta.

Kvaliteedikontroll uurimisperioodil

Uurimisperioodil teostati regulaarselt analüsaatorite tootja Radiometer Copenhageni poolt pakutavat kvaliteedikontrolli. Kvaliteedikontrolli tulemuste üksikasjaline kokkuvõte on toodud lisa 2. Kvaliteedikontrolli teostati uurimisperioodi jooksul (mai...juuni 2006), kõigil kolmel ABL-analüsaatoril (vt lisa 2). Kvaliteedikontrolli materjalide tasemeid oli kokku neli (s.t neli erinevat kontroll-lahust), mille väärtused katsid praktiliselt kogu kliiniliselt olulise määramispiirkonna. Näiteks pH mai 2006 (vt lisa 2): kontroll-lahuste IQC (IQC– sisemine kvaliteedikontroll) keskvväärtused olid 6,840-st kuni 7,588-ni — tugeva atsideemia piirkonnast kuni alkaliemia piirkonnani. Kontrollskeemis osalesid anioonivaeguse parameetritest: pH, pCO₂, Cl, Na, K. Kontroll-lahuste kordustulemuste keskvväärtust (IQC-keskväärtus) võrreldi kõigi väliste osavõtjate (teiste laborite) sama seeria kontrollmaterjali keskvväärtusega (EQC-keskväärtus). Nihe labori kordusmõõtmiste keskvväärtuse ja osavõtjate keskvväärtuse vahel on esitatud SDI indeksina (SDI– standardhälbe indeks). SDI indeks peegeldab **süstemaatilist nihet** võrdlusgrupi (teiste laborite) suhtes, mida arvutatakse järgmise valemi abil:

$$SDI = \frac{IQC \text{ (meie labori) kordusmõõtmiste keskvväärtus} - EQC \text{ keskvväärtus}}{EQC \text{ standardhälve}}$$

SDI indeks iseloomustab sisuliselt IQC (meie labori) keskvaartuse sattumist normaaljaotuspiirkonna standardhälbe alasse. Näiteks väärtus SDI 1, näitab, et labori kontrolltulemus sattus võrdlusgrupi keskvaartusest 1 SD kaugusele, SDI 1,5 aga keskvaartusest SD 1,5 kaugusele ehk standardhälbe 1SD ja 2SD vahele. Kontrolli määramise võrdlustulemused loetakse välise laboriga võrreldavaks (so lubatud piirkond), kui SDI indeks ei ületa ± 3 (s.t labori tulemus ei ületa osavõtjate 3SD laiust normaaljaotusala). Käesoleva uurimistöö perioodil kliinilise keemia osakonnas teostatud kvaliteedikontrolli tulemused süstemaatilist viga ei peegeldanud. Seda näitavad selgesti lisa 2 esitatud SDI väärtused: **SDI tulemused olid mõlema suunalised, nii positiivse kui ka negatiivse absoluutväärtusega** ning ei ületanud ± 2 SDI indeksit. Seega võib kindlalt väita, et kvaliteedikontrolli tavaliste võtetega ka minimaalset süstemaatilist nihet ei esinenud ning kordusmõõtmiste hajuvus (IQC SD) oli üldjoontes hea ja ei ületanud võrdlusgruppide hajuvust (EQC SD) oluliselt (vt lisa 2). SD oli suurenenud kuude kokkuvõtte tulemustes võrdlusgrupiga võrreldes süsinikdioksiidil ABL835-l ja ABL725 ühel korral ja ABL735-l kaaliumil ühel korral.

Soovitused ja kokkuvõtted anioonivaeguse kontrollmeetodi kasutamiseks

Anioonivaeguse referentspiiri kasutamine ABL700 ja ABL800 seeria analüsaatoritel oli efektiivne elektrolüütide süstemaatiliste kõrvalekallete avastamiseks. Töö tulemusena selgitati, et anioonivaeguse referentspiiri kasutamisel kontrollpiirina (kinnitamise piirina) jäi *allapoole* referentsväärtust analüsaatoritel ABL725-l ja ABL835-l väga suur osakaal mõõtetulemusi, analüsaatoril ABL735 oli alla referentsväärtust jäävate mõõtetulemuste osakaal oluliselt väiksem. Selline olukord viis järeldusele, et elektrolüütide mõõtmisel esineb ka analüsaatorite vahel süstemaatiline erinevus. Tavapärase regulaarse sisemise ja välise kvaliteedikontrolli abil süstemaatilist viga ei avastatud. Põhjuseks võib siin olla asjaolu, et kontrollsüsteemis kasutatav kontrollmaterjal on tehisk materjal ja ei sisalda verele iseloomulikke matriksit. Süstemaatilise vea selgitamiseks kasutati seetõttu kirjeldava statistika meetodeid:

- uuriti väga suure andmebaasi põhjal analüsaatorite vahelist anioonivaeguse statistiliste keskmiste erinevuste statistilist olulisust ning

- nihkeid aegreas ja
- anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide anioonivaeguse statistiliste keskmiste erinevuste statistilist olulisust ja nihkeid aegreas.

Kirjeldava statistika abil selgitati, et analüsaatorite anioonivaeguse mõõtetulemuste mediaanide vahel esines tõepoolest statistiliselt oluline süstemaatiline erinevus ning kahel analüsaatoril (ABL725 ja ABL835) oli märgata anioonide vaeguse mõõtetulemuste ja ajaperioodi vahel negatiivse suunaga (anioonivaeguse mõõtetulemuste vähenemise suunas) süstemaatiline nihe. Küllalt kindlalt saab uurimistöö põhjal väita, et vähenenud kontsentratsiooniga anioonivaeguse mõõtetulemusi põhjustas:

- ABL 835-l P-Na mõõtetulemuste süstemaatiliselt väiksemate väärtustega suuna kujunemine (nähtav aegreas) ja P-Cl tulemuste süstemaatiliselt suuremate väärtuste esinemine;
- ABL725-l ilmnes süstemaatiliselt väiksemate väärtustega P-Na ja suuremate väärtustega P-Cl grupi olemasolu;
- Analüsaatorite koormatus: anioonivaeguse väiksemate väärtustega mõõtetulemuste kujunemine oli seotud analüsaatorite töökoormusega.

Tabel 9. Uuringus osalenud erinevate analüsaatorite anioonivaeguse arvutustulemuste kokkuvõtte viitega koormusele.

	ABL735	ABL835	ABL725
Anioonivaegus (AV) mediaan mmol/L	12,00	7,30	11,10
AV mõõtetulemuste regressiooni koefitsient r	0,05 (p>0,05)	0,21 (p<0,05)	0,09 (p<0,05)
Koormus (analüüside arv uurimisperioodil)	876	1657	1389

Tabelisse 9 on koondatud kolme uurimistöös kasutatud analüsaatori anioonivaeguse mediaan, anioonivaeguse ja ajaperioodi vahelist seost iseloomustav regressioonikoefitsient ning uurimisperioodil teostatud analüüside arv. Tabelist ilmneb selgelt, et suurima analüüside arvuga analüsaatoril (ABL835) esineb kõige väiksema väärtusega anioonidevaeguse mediaan ning tihedaima hajuvusega suunatud liikumine regressiooni graafikul ($r = 0,21$), teistel analüsaatoritel väheneb anioonivaeguse mõõdetulemuste mediaan ning hajuvusdiagrammi seose tihedus (regressioon) lineaarselt analüüside arvuga.

Miks uurimistöö käigus avastatud nihked analüsaatoritel siiski esinesid? Tegemist oli tehnilise põhjusega, mis on seotud analüsaatorite töökoormusega. Küllaltki kindla viite tehnilisele põhjusele andis siinkohal referentselektroodi membraani vahetamisele järgnenud perioodi jälgimine. Peale referentselektroodi membraani vahetamist oli mõlemal süstemaatilist viga ilmutaval analüsaatoril (835 ja 725) näha aegreas anioonivaeguse mõõdetulemuste järsk nihe suuremate väärtuste suunas s.t süstemaatilise vea vähenemise suunas (vt ka joonis 17).

Anioonivaeguse referentsväärtuse kasutamist kontrollmeetodina soovitavad kasutada mitmed autoriteetsed kirjandusallikad (Burtis *et al* 2001; Henry 2001), kui ühte postanalüütilist kvaliteedikontrolli meetodit. Eesti kliinilise keemia laborid pole seda seni kasutanud. Uurimistöö põhjal võib öelda, et anioonivaeguse referentspiirkonna kasutamine kvaliteedikontrollmeetodina on küllaltki tundlik meetod eeskätt süstemaatiliste vigade avastamiseks. Samuti on tegemist nn käepärase kvaliteedikontrolli meetodiga — ilma suuremate kulutuste ja tehniliste lisavahenditeta avastati vigaste tulemuste olemasolu,

mida tavapärase kvaliteedikontrolliga ei ilmnunud. Täiendavalt jõuti vea põhjuseni. Käesolevas töös osutus eriti otstarbekaks anioonivaeguse tulemuste jälgimine ja analüüsimine pikema perioodi jooksul, siinkohal tuleb muidugi märkida, et sellise andmete analüüsi eeltingimuseks on piisava arvu vaatlustulemuste olemasolu. Pikema andmete perioodi analüüsimisel soovitame kindlasti kasutada järgmisi meetodeid:

- Jälgida piisava suurusega andmestike kontrollpiiri (referentspiiri) ja väljapoole kontrollpiiri jäävate anioonivaeguse tulemuste osakaalusid. Allapoole kontrollpiiri jäävate tulemuste osakaal peaks jääma alla 5%.
- Kui kontrollpiirist väljaminekud on ebaharilikult suure osakaaluga, siis kasutada aegridade analüüsi:
 - Anioonivaeguse tulemuste kohta,
 - Anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide kaupa.
 - Viia läbi anioonivaeguse tulemuste analüsaatorite vaheliste mediaanide võrdlemisi.

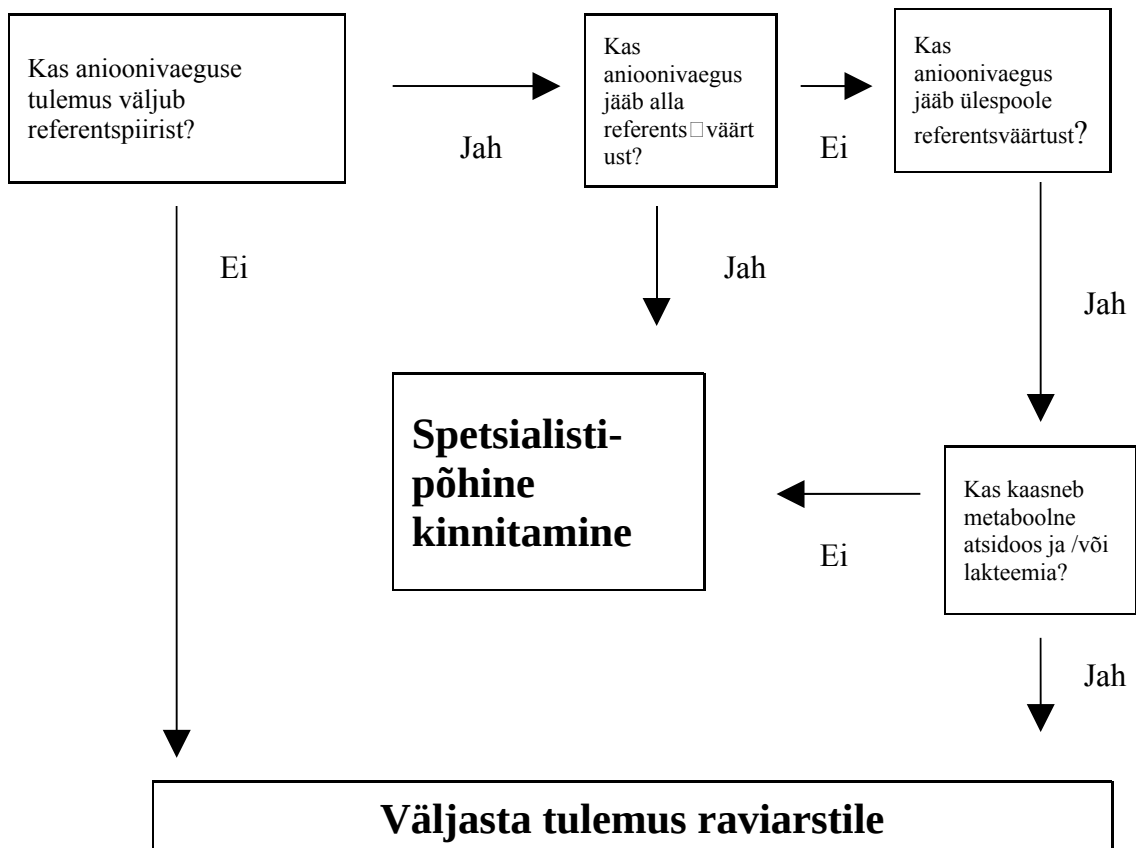
Selle töö käigus õnnestus selgitada, et *ülespoole* referentspiiri kinni peetud tulemused osutavad käesolevas töös üldjuhul kliiniliselt põhjendatuks. Happe-aluse tasakaalu häirete kaardi põhjal selgitati, et ainult 7%-l suurenenud anioonivaeguse juhtudega ei kaasnenud metaboolset atsidoosi või laktaadi kontsentratsiooni suurenemist. Viimaste puhul oleks vajalik elektrolüütide mõõte-tulemuste täiendav tõlgendamine või kordusmääramine.

Edaspidist uurimist vääraks anioonivaeguse kontrollmeetodi kasutamise efektiivsuse hindamine ka teistel anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide määramist võimaldatavatel analüsaatoritel, näiteks kliinilise keemia analüsaatoritel Cobas Integra. Viimased on Eesti laborites küllaltki laialdaselt kasutusel. Cobas Integra elektrolüütide määramise põhimõte erineb ABL700 ja ABL800 tööpõhimõttest, seetõttu on küllalt ootuspärane mõnevõrra teistsuguse uurimistulemuse saamine, kui käesolevas töös ABL analüsaatoritel. Cobas Integra 800 kasutab indirektset ISE meetodit, mille puhul toimub proovimaterjali eellahjendamine (analüsaator lahjendab), siinkohal võib aga juhuviigade osakaal olla tunduvalt suurem, kui ABL analüsaatoritel.

Kas anioonivaeguse kontrollmeetod on rakendatav ka raalipõhisel tulemuste kinnitamisel? Praeguse uurimistöö puhul saab sellele küsimusele vastata ABL735 anioonivaeguse mõõtetulemuste põhjal, kuna kahel teisel analüsaatoril esines liialt ulatuslik süstemaatiline viga ja seetõttu raalipõhisel tulemuste kinnitamisel ei ole see otstarbekas. Õigemini tuleb neil analüsaatoritel süstemaatilise vea tekke põhjus kõrvaldada ja seejärel on võimalik raalipõhist tulemuste kinnitamist ka kasutada. ABL735 anioonivaeguse tulemustest kinnitati 76%, allapoole referentsväärtuse piiri jäi 18,1% ja ülespoole referentsväärtuse piiri 5,1% mõõtetulemustest. Referentspiiri kasutamisega kinnitataks seega küllaltki suur hulk analüüsitulemustest (75,9%), mis lubaks anioonivaeguse kontrollpiiri kasutada ka raalipõhisel tulemuste kinnitamisel. Siiski oleks otstarbekas alumist kinnitamise piiri vähendada, sest varem läbiviidud tööd on selgitanud, et allapoole referentsväärtust jäävate tulemuste osakaal on suurusjärgus 2,9%. Kui anioonivaeguse alumist kontrollpiiri vähendada kahe mmol/L võrra jääks allapoole referentsväärtust 5,7% (*percentrank* 8 mmol/L) tulemustest, mis üheltpoolt suurendaks kinnitatavate tulemuste osakaalu ja teisepoolt selline mõõdukas kinnitamise piiri vähendamine oleks ka kirjandusallikate andmete põhjal põhjendatud. Muidugi võiks edaspidistes uurimistöödes selgitada, millise osakaaluga osutub alla referentsväärtuse piiri kinnitatud tulemustest kliiniliselt põhjendatuks. Siinkohal võiks kasutada ka lisainformatsiooni, mida saadaks kliinilisest haigusloost ja lisauuringutest (S;P-albumin, S;P-Mg jt).

Elektrolüütide mõõtetulemuste kinnitamisel soovitaksime järgmist skeemi, mis on esitatud joonisel 18. Esmalt hinnatakse anioonivaeguse mõõtetulemuse jäämist referentspiirkonda. Kui anioonivaeguse arvutustulemus jääb referentspiirkonda, siis võib anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate elektrolüütide mõõtetulemused väljastada raviarstile või suunatakse need mõne muu kontrollkriteeriumi vastavuse kontrolliks (kui neid kasutatakse). Kui anioonivaeguse arvutustulemus jääb kõrgemaks referentsväärtusest, siis tuleks kontrollida, kas uuritavas proovis esineb laktaadi taseme suurenemist ja/või pH nihkumist happelises suunas? Kui viimased kaks asja esinevad, siis elektrolüütide mõõtetulemus väljastatakse raviarstile. Kui metaboolsele atsidoosile iseloomulikku nihet siiski ei esinenud, suunatakse elektrolüütide mõõtetulemused spetsialistile kinnitamiseks. Kui anioonivaeguse arvutustulemus jääb alla referentsväärtust, siis on elektrolüütide

mõõdetulemuse kinnitamise üle otsustamine mõnevõrra keerulisem ja vajab põhjalikku spetsialistipoolset interpreteerimist ning vajadusel kordusanalüüsimist. Väga oluline on jälgida madalate anioonivaeguse arvutustulemuste osakaalu ajaperioodis, mis võib olla süstemaatilise vea tekke ja süvenemise indikaatoriks.



Joonis 18. Anioonivaeguse põhine kinnitamise skeem.

3.4.Järeldused

- **Anioonivaeguse tavalise referentspiiri kasutamisel kinnitati suhteliselt väike osa elektrolüütide mõõtetulemustest.** Anioonivaeguse referentsväärtuse (10...20 mmol/L) kasutamisel jäi referentsvahemikku kolme uuringus osalenud ABL analüsaatori kohta 48% tulemustest. Sealjuures leiti suuri erinevusi analüsaatorite vahel (23...76%). Mitte-ootuspäraselt suur oli referentspiirist madalamate väärtuste osakaal. Ka madalaima võimaliku (5 mmol/L) piiri rakendamisel näitasid kaks analüsaatorit 12...18% ulatuses, kui mitte-aktsepteeritavaid. Referentsväärtust ületavate tulemuste osakaal oli väike (3,9%) ja seostus suures osas atsidootilise seisundiga.
- **Anioonivaeguse referentsväärtuse kasutamine osutus efektiivseks elektrolüütide mõõtetulemuste süstemaatiliste vigade avastamisel.** Kolme analüsaatori anioonivaeguse tulemuste andmebaaside mediaanide võrdlemisel ilmnnes, et ABL835 tulemused olid süstemaatiliselt madalamad, kui ABL725-l ja ABL735-l. Analüsaatorite vahel esines nihe, mis viitas süstemaatilisele veale. Süstemaatilise nihke teke oli aegreas jälgitav ning põhjustatud anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide (S/P-Na, S/P-Cl) süstemaatilisest nihkest.
- **Aegride jälgimine võimaldas avastada süstemaatilisi nihkeid.** Aegreas oli märgata ABL835-l ja ABL725-l S/P-Na tulemuste suunatud aeglane negatiivse suunaga nihe ning ABL725-l äärmiselt madala anioonivaeguse väärtustega grupi olemasolu (mediaaniga 4,2) ning kokkulangemine S/P-Cl kõrgemate väärtustega grupiga, mis omakorda põhjustaski väga madalaid anioonivaeguse väärtuseid.
- **Anioonivaeguse referentsväärtuse kasutamine kontrollpiirina täiendas kvaliteeditagamise metoodikat.** Tavapärase sisemise ja välimise kvaliteedikontrolli meetoditega uurimisperioodil tekkinud analüütilist viga avastada ei õnnestunud, küll aga andis väga hea tulemuse anioonivaeguse kasutamine kontrollmeetodina.

- **Selgitati, et süstemaatilise vea teke oli seotud ABL analüsaatorite koormatusega** ning töös kirjeldatud süstemaatilise vea teket oleks võimalik vältida, viies läbi suurema regulaarsusega referentselektroodi membraani vahetust.
- **Anioonivaeguse referentspiir on raalipõhisel kinnitamisel kasutatav.** Väiksema töökoormusega analüsaatoril ABL 735-l kinnitati referentspiiri kasutamisega 3/4 elektrolüütide mõõtetulemusi. Lisaks selgitati, et ülespoole referentspiiri väljus 6% mõõtetulemustest, mis osutusid hilisemal interpreteerimisel kliiniliselt põhjendatuks. Tegelik elektrolüütide mõõtetulemuste kinnitamise osakaal oleks seega 81%, mis on piisav raalipõhiseks kinnitamiseks.

KOKKUVÕTE

Töö eesmärgiks seati anioonivaeguse kontrollpiiri kasutamise efektiivsuse hindamine ABL700 ja ABL800 happe-aluse tasakaalu ja veregaaside analüsaatoritel. Anioonivaeguse (*anion gap*) kasutamist postanalüütilise etapi kvaliteedikontrolli meetodina kirjeldavad mitmed autoriteetsed allikad (Burtis *et al* 2006), kuid uurimistöid viimase 10-20 aasta jooksul läbi viidud ei ole. Tänapäevaste kliinilise keemia laborite automatiseerimise kontekstis oleks tõenäoliselt anioonivaeguse kontrollpiiri võimalik kasutada ka vastavates laboriprogrammides. Kontrollpiirina soovitatakse kasutada anioonivaeguse referentsväärtust. Kirjandusülevaatest selgus, et mitmed autorid tõstatavad üles probleemi traditsiooniliselt kasutusel oleva ja autoriteetses kirjanduses viidatava referentsväärtuse kohta. Viimane põhineb küllaltki vanadel uuringutel ning leekfotomeetrilisel meetodil, mida tänapäeval kasutatakse tavatöös harva. Viimase kümne aasta jooksul läbi viidud uuringud pakuvad küll mõnevõrra madalamat referentsväärtust, kuid see erineb erinevat tüüpi analüsaatorite vahel suuresti. Tõenäoliselt on probleem pigem standardiseerimises või elektrolüütide tulemuste süstemaatilises nihkes. Kindlasti tuleb arvestada, et anioonivaeguse nihked referentsväärtuse piiridest ei pruugi seotud olla ainult laboratoorse veaga, vaid tegemist võib olla ka haiguslike nihetega. Varasematest uurimistöödest ilmnes, et haiglapatsientidel jääb allapoole referentsväärtust < 5% anioonivaeguse tulemustest ning ülespoole umbes 50%.

Andmekogumise meetodiks oli prospektiivne dokumentaalvaatlus. Uurimistöösse võeti kolm analüsaatorit: ABL835, ABL725 ja ABL735, mis asusid SA TÕ Kliinikumi Ühendlabori kliinilise keemia osakonnas. Kokku uuriti perioodil 27.mai...5.juuli 2006.a 3922 anioonivaeguse tulemust: ABL835-l 1657, ABL735-l 876 ja ABL725-l 1389. Happe-aluse ja veregaaside analüsaatorite anioonivaeguse andmebaaside tulemuste põhjal leiti referentsväärtuse piiridesse ja piiridest väljuvate tulemuste osakaalud ning võrreldi anioonivaeguse ja elektrolüütide tulemuste statistilisi keskmisi omavahel. Samuti jälgiti anioonivaeguse tulemuste ja anioonivaeguse arvutusvalmisse kuuluvate analüütide süstemaatilist suunda aegreas, avastamaks süstemaatilisi nihkeid.

Anioonivaeguse referentsväärtuse piirkonda jäi kolme analüsaatori kohta kokku 48% tulemustest ning suhteliselt suure osakaalu moodustasid alla referentsväärtust jäävad tulemused, mis oli vastuoluline varasemates töödes kirjeldatuga. Nimelt, selgus, et erinevate analüsaatorite (ABL725, ABL735 ja ABL835) allapoole kinnitamise piirkonda jäävate tulemuste osakaal erineb analüsaatoriti oluliselt, ulatudes 18% (ABL735)...76%-ni (ABL835). Samuti erinesid statistiliselt oluliselt analüsaatorite anioonivaeguse mediaanid. Kõige madalama anioonivaeguse mediaaniga oli analüsaator ABL835 (mediaan = 7,30) ja kõrgeima mediaaniga ABL735 (mediaan = 12,00). Aegrea analüüsil oli jälgitav madalate anioonivaeguse väärtustega analüsaatoritel (ABL835 ja ABL725) anioonivaeguse tulemuste aeglane negatiivse suunaga statistiliselt oluline nihe ning ABL725 aegreas oli märgata kaks gruppi: oluliselt madalamate anioonivaeguse väärtustega grupp (mediaaniga 4,20) ja kõrgemate väärtustega grupp (mediaaniga 11,70). Selline järsk nihe viitas tehnilisele probleemile, mis nihutas elektrolüütide mõõtetulemusi.

Anioonivaeguse arvutusvalemisse kuuluvate analüütide aegride analüüs näitas, et madalaid anioonivaeguse tulemusi põhjustasid P-Na ja P-Cl mõõtetulemused. Nimelt, täheldati nii analüsaatoril ABL835 kui ka ABL725 P-Na tulemuste süstemaatilist nihkumist ning ABL725-l märgati kahte erineva tasemega gruppi P-Na kui ka P-Cl aegreal. P-Na väärtused olid madalama väärtusega ning P-Cl väärtused kõrgema väärtusega, mis põhjustasidki väga madala mediaaniga anioonivaeguse grupi (mediaan 4,20) olemasolu ABL725-l. Väga oluline oli siinjuures asjaolu, et ühelgi kolmest analüsaatorist ei omanud mediaanide vahelist statistiliselt olulist nihet ega ka suunatud nihet aegreas vesinikkarbonaatide määramistulemuste osas. Kui vesinikkarbonaatide nihe oleks olnud samaaegne teiste elektrolüütide nihetega, siis anioonivaeguse tulemustes ei oleks nihkeid esinenud.

Väidet, et tänapäevastel meetoditel saadavad anioonivaeguse referentsväärtused oleksid madalamad, kui varasemal ajal kasutatud leekfotomeetrilisel meetodil, me kinnitada ei saanud. Meie oma töös näitasime, et juba sama tootja analüsaatorite vahel esines anioonivaeguse tulemuste süstemaatilisi erinevusi ning tähelepanuväärseks leiuks oli anioonivaeguse väärtuste vähenemine.

Käesoleva uurimistöö käigus õnnestus välja selgitada ka anioonivaeguse süstemaatilisi erinevusi tekitanud põhjus. Ajaperioodil 18.09...8.11.06 märgati ABL835 ja AL725 anioonivaeguse tulemuste nihkumist madalamate väärtuste suunas. Seejärel viidi läbi tehniline vahelesegamine, mille käigus vahetati välja mõlemal analüsaatoril (ABL835 ja ABL725) referentselektroodi membraan. Peale membraani vahetust võis mõlemal analüsaatoril näha anioonivaeguse mõõtetulemuste „hüpet” kõrgema väärtustega mõõtetulemuste suunas. Järeldus sellest: süstemaatilisi nihkeid põhjustas referentselektroodi membraani aegumine.

Uurimistöö tulemusena selgitati, et anioonivaeguse kontrollpiiri kasutamine postanalüütilises etapis on vere elektrolüütide mõõtetulemuste süstemaatiliste vigade avastamise efektiivne kontrollmeetod ja täiendab oluliselt kliinilise keemia laboris kasutatavat kvaliteedikontrolli metoodikat. Uurimistöösse võetud analüsaatoritel tõepoolest esines süstemaatilisi erinevusi elektrolüütide määramisel, mida kirjeldas eelpool toodud põhjalik andmeanalüüs. Klassikalise kvaliteedikontrolli meetodiga süstemaatilisi nihkeid avastada ei õnnestunud, kuid juba esialgse anioonivaeguse referentsväärtuse kontrollpiirina (kinnitamispiirina) kasutamise tulemusena selgitati, et allapoole referentsväärtust jäävate tulemuste osakaal on liialt suur.

KASUTATUD KIRJANDUS

Adams, B., Bonzani T., Hunter C. (2006). The anion gap does not accurately screen for lactic acidosis in emergency department patients. – Emerg Med J, 23, p. 79-82. [www]. <http://www.bloodgas.org/>

Bonini, P., Plebani, M., Ceriotti, F., Rubboli, F. (2002). Errors in Laboratory Medicine. – Clinical Chemistry. 48, p. 691-698.

Burtis, C, A., Ashwood, E, R. (2001). Tiez Fundamentals of Clinical Chemistry. Fifth Edition. Philadelphia: Saunders. 1091 p.

Burtis, C, A., Ashwood, E, R., Bruns, D, E. (2006). Tiez Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Fourth Edition. St Louis: Elsevier Saunders. 2412 p.

Desirable spetsification for total error, imprecision, and bias, derived from biologic variation. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

Endres, S. (2005). Facharztprüfung Innere Medizin in fällen, Fragen und Antworten. Elsevier Urban & Fischer. 572 S.
http://books.google.com/books?id=7dGXkpeCruAC&pg=PA407&lpg=PA407&dq=anion+n+l%C3%BCcke+albumin&source=web&ots=Hui87U_G6r&sig=jgnGjx1CWQY-EwdrP-m6YBotYTk

Quam, E, F. (2001). QC- the Materials. <http://www.westgard.com/lesson13.htm>

Feldman, M., Soni, N., Dickson, B. (2005). Influence of hypoalbuminemia or hyperalbuminemia on the serum anion gap. – [J Lab Clin Med](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16310513&query_hl=1&itool=pubmed_docsum). 146/6, p. 317-320. [www]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16310513&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

Hatherill, M., Waggle, Z., Purves L., Reynolds, L, and Argent, A. (2002). Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock. Archives of Disease in Childhood. – 87, p 526-529.
[www]. <http://adc.bmjjournals.com/cgi/content/full/87/6/526#T1>

Henry, J, B. (2001). Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Twentieth Edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1512 pg.

Heil, W., Koberstein, R., Zawta, B. (2004). Reference Ranges for Adults and Children: Preanalytical Considerations. Mannheim: Roche Diagnostics GmbH. 231 p.

Krahn, J., Khajuria, A. (2006). Osmolality Gaps: Diagnostic Accuracy and Long-Term Variability. – Clinical Chemistry. 52, p. 737-739.

Labquality. General Clinical Chemistry Short-term survey 09/2006. Report. (2006).

Leino, A. (2007). Automatic postanalytical result validation in high throughput laboratory. Labquality News. — 1/2007.

Lolekha, P. H., Lolekha, S. (1983). Value of the Anion Gap in Clinical Diagnosis and Laboratory Evaluation. – Clinical Chemistry, 29/2, p. 279-283.

Lolekha, P. H., Vanavanan, S., Lolekha, S. (2001). Update on value of the anion gap in clinical diagnosis and laboratory evaluation. – Clinica Chimica Acta. 307/1-2, p. 33-36.
http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T57-430NPXP-7&_coverDate=05%2F31%2F2001&_alid=481050680&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_qd=1&_cdi=4995&_sort=d&view=c&_acct=C000043701&_version=1&_urlVersion=0&_userid=805548&md5=f9a871be29a6197f42b4573d3f5c006f

Lolekha, P. H., Vanavanan, S., Teerakarnjana, N., Chaichanajareernkul, U., Lolekha, S. (2003). Reference ranges of electrolyte and anion gap in venous whole blood and plasma of healthy school children: Letter to the Editor. – Clinica Chimica Acta. 331(1-2), p. 167-169.

Maloney, D. G., Appadurai, I. R., Vaughan, R. S. (2002). Anions and the anaesthetist. – Anaesthesia. 57, p. 140.
<http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1365-2044.2002.02274.x?prevSearch=allfield%3A%28anion+gap%29>

McAuliffe, J. J., Lind, L. J., Leith, D.E., Fencel, V. (1986). Hypoproteinemic alkalosis. – Am.JMed. 81/1, p. 86-90.[www].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=retrieve&db=pubmed&list_uids=3089010&dopt=Abstract

Medical Laboratories— Particular requiremants for quality and competence. ISO 15189: 2003(E)

Method manual. (2004). Bicarbonat liquid 2003-09, V 1 EN. Roche Diagnostics GMBH.

Morimatsu, H., Rocktaschel, J., Bellomo, R., Uchino, S., Goldsmith, D., Gutteridge, G. (2003). Comparison of point-of-care versus central laboratory measurement of electrolyte concentrations on calculations of the anion gap and the strong ion difference. – Anesthesiology. 98/5, p.1077-1084.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12717128&query_hl=6&itool=pubmed_DocSum

Oosterhuis, W. P., Ulenkate H, J, L, M., Goldschmidt H, M, J. (2000). Evaluation of LabRespond, a New Automated Validation System for Clinical Laboratory Test Results. Clinical Chemistry – p. 46/1811-1817.

Marino, P., L. (2006) Intensiivravi käsiraamat. Tartu: OÜ Greif. 749 lk.

Paulson, W., D. (1996). Effect of acute pH change on serum anion gap. – [J Am Soc Nephrol](#). 7/2, p. 357-363. [www].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8785409&query_hl=1&itool=pubmed_docsum

Paulson, W D. Roberts, W L. Lurie, A A. Koch, D D. Butch, A W. Aguanno, J J. (1998). Wide variation in serum anion gap measurements by chemistry analyzers. *American Journal of Clinical Pathology*. 110/6, p. 735-742

Reference Manual for ABL 800 series. (2000). Radiometer Medical A/S.

Roberts, W, L., Johnson, R, D. (1997). The serum anion gap. Has the reference interval really fallen? – *Arch Pathol Lab Med*. 1 21/6, p. 568-572. [www].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=9199620&query_hl=6&itool=pubmed_DocSum

Siloaho, M. (2007). Is it useful to analyze laboratory errors. — *Labquality News*. 1/2007.

Story, D, A., Poustie, S., Bellomo, R. (2002). Estimating unmeasured anions in critically ill patients: Anion-gap, base-deficit, and strong-ion-gap. – 57, p. 1109.
http://www.blackwell-synergy.com/doi/full/10.1046/j.1365-2044.2002.02782_2.x?prevSearch=allfield%3A%28anion+gap%29

Story, D, A., Morimatsu, H., Bellomo, R. (2006). Hyperchloremic Acidosis in the Critically Ill: One of the Strong-Ion Acidoses? – *Anesth Analg*. 103, p.144-148.
<http://gateway.ut.ovid.com/gw1/ovidweb.cgi>.

Suvisaari, J. (2006). Autovalidoinnin periaatteet. Loengumaterjal 6.aprill 2006 a. Helsingis toimunud Soome Kliinilise Keemia Ühingu (SKKY) koolituselt „Kliinisen kemian kevätkoulutus päivät Helsingissä”.

The Blood Gas Handbook. (2000). / Radiometer Medical AS. Denmark. 112 p.

SUMMARY

The purpose of the present paper was to evaluate the effectiveness of anion gap as a quality control method and explore the possibilities of using it in the auto validation process.

The data collection method used was retrospective documentary observation. The anion gaps measured by acid-base and blood gas analysers of ABL800 and ABL700 series (ABL725, ABL735 and ABL835) were validated using the reference value, and the statistical means of electrolyte and anion gap results were compared. Systematic trends in the time series patterns were also examined.

Using the reference value for anion gap, 48% of the measurement results of the three analysers were validated, revealing that a relatively large share of the results was below the reference value, which seemed unreasonable from the clinical point of view. It was also noted that the share of validated results was significantly different between the analysers (ABL725, ABL735 and ABL835), ranging from 23% to 75.9%. The differences in anion gap medians between the analysers were statistically significant, as well. The time series analysis revealed a slow negative trend in the measurement results of the analysers with low validation level. The differences between the analysers pointed at the existence of systematically aberrant results, which were detectable using anion gap control limits.

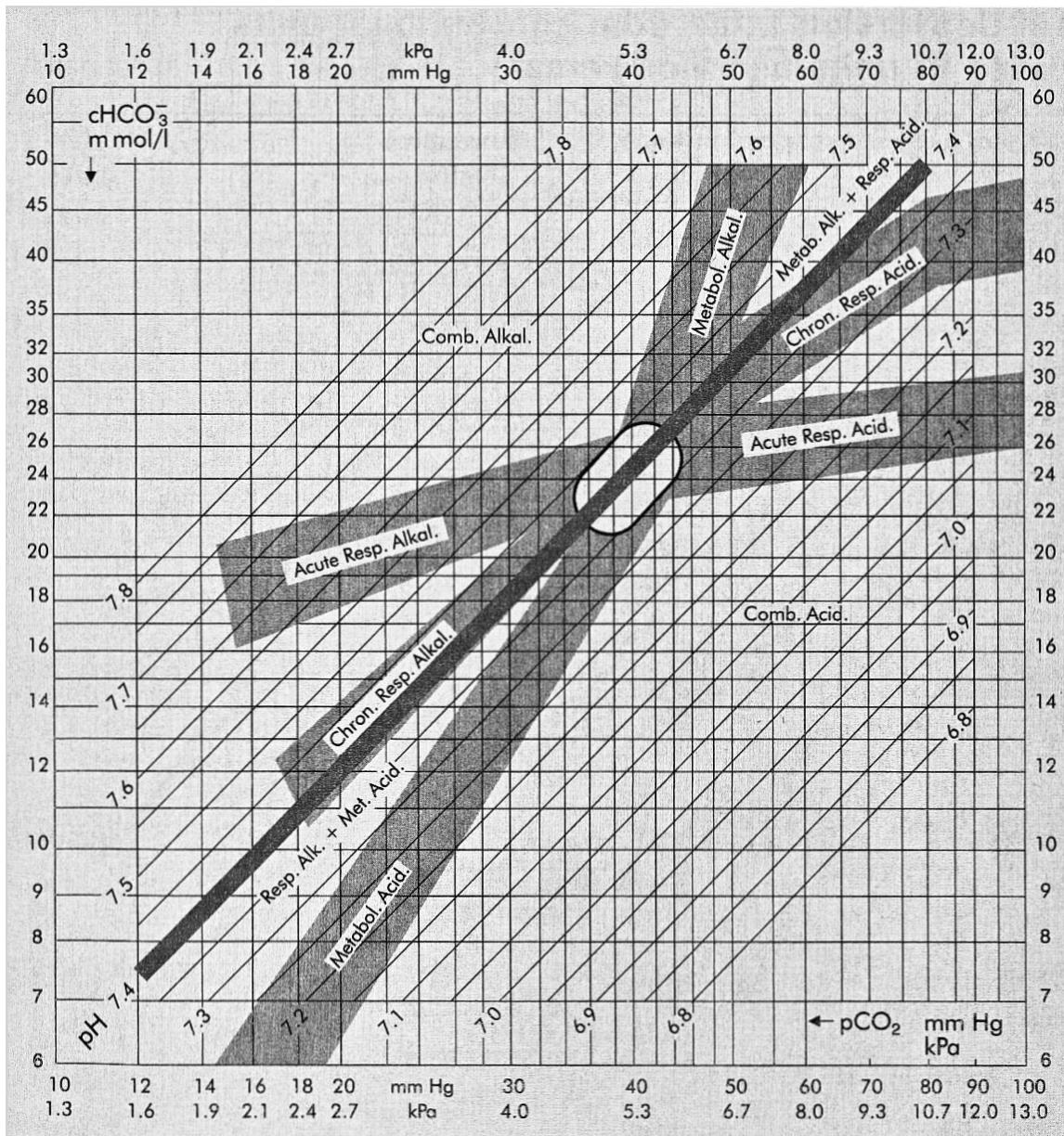
The results indicated that the use of anion gap control limits in the post-analytic stage is an effective method for identifying systematic errors in blood electrolyte values, which makes a substantial contribution to the quality control methods used in the laboratories of clinical chemistry.

TÄNUAVALDUS

Avaldan tänu juhendajatele TÜ Sisekliiniku laborimediitsiini õppetooli professorile Agu Tammele ja SA TÜ Kliinikumi Ühendlabori kliinilise keemia osakonnajuhatajale Alar Aabile, kes leidsid aega käesoleva töö juhendamiseks ja kelle kasulikest näpunäidetest ja soovitustest oli väga palju abi. Samuti Tartu Tervishoiu Kõrgkooli üliõpilastele Tiina Priimägile ja Marge Kasele, kes abistasid andmekogumisel.

LISAD

Lisa 1. Happe-aluse tasakaalu häirete kaart (Heil *et al* 2004)



Lisa 2. Sisemise ja välimise kvaliteedikontrolli kokkuvõte

ABL725		IQC				EQC				
pH	keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI	
mai.06	7,100	0,002	0,03	5	7,101	0,004	0,06	595	-0,25	
mai.06	7,401	0,001	0,01	5	7,401	0,004	0,05	536	0,00	
mai.06	7,588	0,001	0,01	5	7,589	0,004	0,06	310	-0,25	
mai.06	6,840	0,001	0,01	5	6,841	0,003	0,04	337	-0,33	
juuni.06	7,102	0,001	0,01	5	7,100	0,004	0,06	6	0,50	
juuni.06	7,411	0,000	0,00	5	7,409	0,004	0,05	8	0,50	
juuni.06	7,588	0,001	0,01	5	7,589	0,004	0,06	10	-0,25	
juuni.06	6,841	0,001	0,01	5	6,843	0,003	0,05	40	-0,67	

ABL 735		IQC				EQC				
pH	keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI	
mai.06	7,101	0,002	0,03	5	7,101	0,004	0,06	595	0,00	
mai.06	7,400	0,002	0,03	5	7,401	0,004	0,05	535	-0,25	
mai.06	7,588	0,002	0,03	5	7,589	0,004	0,06	310	-0,25	
mai.06	6,840	0,001	0,01	5	6,841	0,003	0,04	337	-0,33	
juuni.06	7,100	0,001	0,01	5	7,100	0,004	0,06	6	0,00	
juuni.06	7,411	0,001	0,01	5	7,409	0,004	0,05	8	0,50	
juuni.06	7,588	0,001	0,01	5	7,589	0,004	0,06	10	-0,25	
juuni.06	6,840	0,000	0,00	5	6,843	0,003	0,05	40	-1,00	

ABL835	IQC				EQC				
pH	keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
mai.06	7,101	0,000	0,00	5	7,101	0,004	0,06	262	0,00
mai.06	7,399	0,002	0,03	5	7,400	0,004	0,05	22	-0,25
mai.06	7,587	0,001	0,01	5	7,587	0,004	0,06	250	0,00
mai.06	6,841	0,000	0,00	1	6,839	0,003	0,04	78	0,67
juuni.06	7,101	0,000	0,00	5	7,101	0,004	0,06	268	0,00
juuni.06	7,399	0,001	0,01	5	7,4	0,004	0,05	22	-0,25
juuni.06	7,586	0,001	0,01	5	7,587	0,004	0,06	256	-0,25
juuni.06	6,842	0,001	0,01	5	6,846	0,003	0,04	91	-1,33

ABL725	IQC				EQC				
pCO2	keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
mai.06	66,8	0,6	0,90	5	67,2	1,0	1,49	595	-0,40
mai.06	39,7	0,4	1,01	5	40,6	0,6	1,48	535	-1,50
mai.06	21,4	0,4	1,87	5	21,5	0,4	1,86	310	-0,25
mai.06	89,9	1,5	1,67	5	88,5	1,6	1,81	335	0,88
juuni.06	66,9	0,6	0,90	5	66,4	1,0	1,51	6	0,50
juuni.06	39,3	0,5	1,27	5	39,4	0,6	1,52	8	-0,17
juuni.06	21,5	0,5	2,33	5	21,1	0,4	1,99	9	1,00
juuni.06	89,7	0,2	0,22	5	89,0	1,6	1,8	40	0,44

ABL735	IQC				EQC				
pCO2	keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
mai.06	67,1	0,4	0,60	5	67,2	1,0	1,49	595	-0,10
mai.06	40,3	0,5	1,24	5	40,6	0,6	1,48	534	-0,50
mai.06	21,6	0,4	1,85	5	21,5	0,4	1,86	310	0,25
mai.06	88,2	1,1	1,25	5	88,5	1,6	1,81	335	-0,19
juuni.06	66,9	0,5	0,75	5	66,4	1	1,51	6	0,50
juuni.06	39,1	0,7	1,79	5	39,4	0,6	1,52	8	-0,50
juuni.06	20,9	0,6	2,87	5	21,1	0,4	1,99	9	-0,50
juuni.06	90,4	0,8	0,88	5	89	1,6	1,8	40	0,88

ABL835	IQC				EQC				
pCO2	keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
mai.06	67,9	0,7	1,03	5	67,1	1	1,49	261	0,80
mai.06	40,4	0,5	1,24	5	40,6	0,6	1,48	22	-0,33
mai.06	21,2	0,3	1,42	5	21,2	0,4	1,89	249	0,00
mai.06	87,8	0,5	0	1	87,9	1,6	1,82	79	-0,06
juuni.06	67	0,7	1,04	5	67,2	1	1,49	267	-0,20
juuni.06	39,9	0,1	0,25	5	40,6	0,6	1,48	22	-1,17
juuni.06	21,1	0,9	4,27	5	21,2	0,4	1,89	255	-0,25
juuni.06	88,8	0,9	1,01	5	89,4	1,6	1,79	92	-0,38

ABL725	IQC				EQC				
Na	keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI

mai.06	159	0	0,00	5	159	1	0,50	261	0,00
mai.06	140	0	0,00	5	140	1	0,57	22	0,00
mai.06	128	0	0,00	5	128	1	0,63	249	0,00
mai.06	120	0	0,00	5	121	1	0,75	79	-1,00
juuni.06	160	0	0,00	5	160	1	0,51	267	0,00
juuni.06	142	1	0,70	5	142	1	0,56	22	0,00
juuni.06	127	0	0,00	5	127	1	0,63	255	0,00
juuni.06	120	1	0,83	5	120	1	0,76	92	0,00

ABL735		IQC				EQC				
Na	keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI	
mai.06	160	0	0,00	5	159	1	0,50	261	1,00	
mai.06	140	0	0,00	5	140	1	0,57	22	0,00	
mai.06	128	0	0,00	5	128	1	0,63	249	0,00	
mai.06	120	0	0,00	5	121	1	0,75	79	-1,00	
juuni.06	160	1	0,62	5	160	1	0,51	267	0,00	
juuni.06	142	0	0,00	5	142	1	0,56	22	0,00	
juuni.06	127	0	0,00	5	127	1	0,63	255	0,00	
juuni.06	120	0	0,00	5	120	1	0,76	92	0,00	

ABL835	IQC				EQC				
Na	keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
mai.06	159	0	0,00	5	158	1	0,51	193	1,00
mai.06	140	0	0,00	5	140	1	0,57	18	0,00
mai.06	128	0	0,00	5	127	1	0,63	211	1,00
mai.06	121	0	0,00	1	120	1	0,73	54	1,00
juuni.06	159	0	0,00	5	158	1	0,51	197	1,00
juuni.06	140	0	0,00	5	140	1	0,57	18	0,00
juuni.06	127	0	0,00	5	127	1	0,63	215	0,00
juuni.06	121	0	0,00	5	120	1	0,77	82	1,00

ABL725		IQC				EQC				
K		keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
	mai.06	2,0	0	0	5	2,0	0,1	3,04	481	0,00
	mai.06	3,8	0	0	5	3,8	0	1,05	391	0,00
	mai.06	5,5	0	0	5	5,5	0,1	1,09	242	0,00
	mai.06	6,2	0	0	5	6,2	0,1	0,97	286	0,00
	juuni.06	2,4	0	0	5	2,4	0,1	2,49	6	0,00
	juuni.06	3,8	0	0	5	3,8	0	1,05	6	0,00
	juuni.06	5,5	0	0	5	5,5	0,1	1,1	7	0,00
	juuni.06	6,2	0	0	5	6,2	0,1	0,97	38	0,00

ABL735		IQC				EQC				
K		keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
	mai.06	2,0	0	0	5	2	0,1	3,04	481	0,00
	mai.06	3,8	0	0	5	3,8	0	1,05	391	0,00
	mai.06	5,5	0	0	5	5,5	0,1	1,09	242	0,00
	mai.06	6,2	0	0	5	6,2	0,1	0,97	286	0,00
	juuni.06	2,4	0	0	5	2,4	0,1	2,49	6	0,00
	juuni.06	3,8	0,1	2,6	5	3,8	0	1,05	6	0,00
	juuni.06	5,5	0	0	5	5,5	0,1	1,1	7	0,00
	juuni.06	6,2	0	0	5	6,2	0,1	0,97	38	0,00

ABL835		IQC				EQC				
K		keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
	mai.06	2,0	0	0	5	1,9	0,1	3,12	217	1,00
	mai.06	3,8	0	0	5	3,8	0	1,05	22	0,00
	mai.06	5,5	0	0	5	5,5	0,1	1,09	233	0,00
	mai.06	6,2	0	0	1	6,2	0,1	0,97	54	0,00
	juuni.06	2,0	0	0	5	1,9	0,1	3,12	221	1,00
	juuni.06	3,8	0	0	5	3,8	0	1,05	22	0,00
	juuni.06	5,5	0	0	5	5,5	0,1	1,09	237	0,00
	juuni.06	6,2	0	0	5	6,2	0,1	0,97	82	0,00

ABL725		IQC				EQC				
CI		keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
	mai.06	122	1	0,82	5	121	1	0,99	296	1,00
	mai.06	96	0	0,00	5	97	1	1,24	224	0,00
	mai.06	72	0	0,00	5	73	1	1,63	160	-1,00
	mai.06	35	1	2,86	5	34	1	4,00	157	1,00
	juuni.06	123	0	0,00	5	122	1	0,98	4	1,00
	juuni.06	98	0	0,00	5	98	1	1,23	4	0,00
	juuni.06	74	1	1,35	5	74	1	1,62	5	0,00
	juuni.06	33	1	3,03	5	34	2	4,96	35	-0,50

ABL735		IQC				EQC				
CI		keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
	mai.06	122	1	0,82	5	121	1	0,99	296	1,00
	mai.06	98	1	1,02	5	97	1	1,24	224	0,00
	mai.06	73	1	1,37	5	73	1	1,63	160	0,00
	mai.06	36	1	2,78	5	34	1	4,0	167	2,00
	juuni.06	123	0	0,00	5	122	1	0,98	4	1,00
	juuni.06	98	1	1,02	5	98	1	1,23	4	0,00
	juuni.06	74	1	1,35	5	74	1	1,62	5	0,00
	juuni.06	34	1	2,94	5	34	2	4,96	35	0,00

ABL835		IQC				EQC				
CI		keskväärtus	SD	CV	N	keskväärtus	SD	CV	N	SDI
	mai.06	121	1	0,83	5	121	1	0,99	296	0,00
	mai.06	97	1	1,03	5	97	1	1,24	224	0,00
	mai.06	74	1	1,35	5	73	1	1,63	160	1,00
	mai.06	35	0	0,00	1	35	1	3,48	167	0,00
	juuni.06	121	1	0,83	5	121	1	0,99	4	0,00
	juuni.06	96	0	0,00	5	97	1	1,24	4	0,00
	juuni.06	73	0	0,00	5	73	1	1,63	5	0,00
	juuni.06	34	1	2,94	5	35	1	3,69	35	-1,00

Tabelis kasutatavad mõisted:

IQC– labori kontrollproovi korduste keskväärtus, standardhälve ja variatsioonikoeffitsient
EQC– kontrollskeemist osavõtjate keskväärtus, standardhälve, variatsioonikoeffitsient
SDI – standardhälbe indeks: labori kordusmõõtmiste keskväärtuse ja “tõelise väärtuse” diferentsi suhe kõigi osavõtjate standardhälbe suhtes. Iseloomustab labori kontrolltulemuste keskväärtuse sattumist osavõtjate normaaljaotuse piirkonda (aktsepteeritud $SDI \pm 3$)

Lisa 3. Statistilised karakteristikud.

Anioonivaegus mmol/L	ABL735	ABL835	ABL725
Normaaljaotuspõhised parameetrid	27.05-05.07	27.05-05.07.06	27.05-5.07.06
Keskväärtus	12,88	7,99	11,51
Dispersioon	21,77	14,43	29,33
Standardhälve SD (k=2)	9,15	7,45	10,62
Standardviga	0,15	0,09	0,14
Kurtosis	8,50	2,49	3,66
Skewness	2,04	0,97	1,11
Range	48,7	37,2	52,1
Summa kokku	11278,5	13243	15982,3
Loendus kokku N	876	1657	1389
Minimaalne tulemus(1)	-6,60	-5,90	-11,20
Maksimaalne tulemus(1)	42,10	31,30	40,90
Keskvaartuse CI (95,0%)	0,30	0,18	0,28
Kolmogorov-Smirnov	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Schapiro-Wilk	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Mitte-normaaljaotusepõhised parameetrid			
Kvantiil 0,025	6,20	2,00	2,50
Kvartiil 0,25	10,40	5,60	9,10
Mediaan	12,00	7,30	11,10
Kvartiil 0,75	14,10	9,90	13,50
Kvantiil 0,975	25,91	17,46	26,28

Natrium mmol/L	ABL735	ABL835	ABL725
----------------	--------	--------	--------

Normaaljaotuspõhised parameetrid	27.05- 05.07	27.05- 05.07.06	27.05- 5.07.06
Keskväärtus	139,21	137,79	138,63
Dispersioon	56,18	50,95	47,54
Standardhälve SD (k=2)	14,69	13,99	13,51
Standardviga	0,25	0,17	0,18
Kurtosis	7,97	3,08	7,34
Skewness	2,03	1,45	1,71
Range	66	62	70
Summa kokku	121952	228455	192552
Loendus kokku N	876	1658	1389
Minimaalne tulemus(1)	116,00	106,00	112,00
Maksimaalne tulemus(1)	182,00	168,00	182,00
Keskvaartuse CI (95,0%)	0,49	0,34	0,36
Kolmogorov-Smirnov	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Schapiro-Wilk	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Mitte- normaaljaotusepõhised parameetrid			
Kvantiil 0,025	129,00	128,00	128,00
Kvantiil 0,25	135,00	133,00	135,00
Mediaan	138,00	137,00	138,00
Kvantiil 0,75	141,00	140,00	141,00
Kvantiil 0,975	158,00	157,00	157,00

Kaalium mmol/L	ABL735	ABL835	ABL725
-----------------------	---------------	---------------	---------------

Normaaljaotuspõhised parameetrid	27.05- 05.07	27.05- 05.07.06	27.05- 5.07.06
Kesväärtus	4,17	4,11	4,08
Dispersioon	5,23	0,27	0,45
Standardhälve SD (k=2)	4,48	1,01	1,31
Standardviga	0,08	0,01	0,02
Kurtosis	772,13	12,89	8,62
Skewness	26,94	1,77	1,47
Range	67,6	7,4	8,7
Summa kokku	3651,4	6806,5	5660,5
Loendus kokku N	876	1656	1389
Minimaalne tulemus(1)	2,10	2,80	1,90
Maksimaalne tulemus(1)	69,70	10,20	10,60
Keskvaartuse CI (95,0%)	0,15	0,02	0,03
Kolmogorov-Smirnov	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Schapiro-Wilk	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Mitte- normaaljaotusepõhised parameetrid			
Kvantiil 0,025	3,10	3,30	2,90
Kvartiil 0,25	3,70	3,80	3,70
Mediaan	4,00	4,10	4,00
Kvartiil 0,75	4,40	4,40	4,40
Kvantiil 0,975	5,50	5,40	5,60

Kloriid mmol/L	ABL735	ABL835	ABL725
Normaaljaotuspõhised parameetrid	27.05- 05.07	27.05- 05.07.06	27.05- 5.07.06
Keskväärtus	107,48	110,35	107,84
Dispersioon	51,57	73,72	60,46
Standardhälve SD (k=2)	14,08	16,83	15,24
Standardviga	0,24	0,21	0,20
Kurtosis	12,06	2,25	9,24
Skewness	2,09	0,99	0,00
Range	86	81	106
Summa kokku	94156	182958	149792
Loendus kokku N	876	1658	1389
Minimaalne tulemus(1)	82,00	89,00	46,00
Maksimaalne tulemus(1)	168,00	170,00	152,00
Keskvaartuse CI (95,0%)	0,47	0,41	0,40
Kolmogorov-Smirnov	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Schapiro-Wilk	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Mitte- normaaljaotusepõhised parameetrid			
Kvantiil 0,025	96,00	97,00	93,00
Kvartiil 0,25	104,00	105,00	104,00
Mediaan	107,00	109,00	108,00
Kvartiil 0,75	110,00	114,00	111,00
Kvantiil 0,975	123,13	132,00	123,00

Vesinikkarbonaat mmol/L	ABL735	ABL835	ABL725
Normaaljaotuspõhised parameetrid	27.05- 05.07	27.05- 05.07.06	27.05- 5.07.06
Keskväärtus	23,05	23,62	23,34
Dispersioon	24,25	27,06	28,08
Standardhälve SD (k=2)	9,65	10,20	10,39
Standardviga	0,16	0,13	0,14
Kurtosis	1,94	0,54	3,17
Skewness	0,17	0,40	-0,02
Range	38,1	38	52
Summa kokku	20191,7	39131,8	32401,7
Loendus kokku N	876	1657	1388
Minimaalne tulemus(1)	6,10	4,30	2,30
Maksimaalne tulemus(1)	44,20	42,30	54,30
Keskvväärtuse CI (95,0%)	0,32	0,25	0,27
Kolmogorov-Smirnov	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Schapiro-Wilk	p<0,05	p<0,05	p<0,05
Mitte- normaaljaotusepõhised parameetrid			
Kvantiil 0,025	13,09	14,20	11,70
Kvartiil 0,25	20,38	20,40	20,70
Mediaan	23,15	23,20	23,40
Kvartiil 0,75	25,60	26,10	26,00
Kvantiil 0,975	33,60	35,40	34,60

Lisa 4. Mediaanide statistilise olulisuse *Man-Witney* analüüsi (*R-tarkvara* v 2.3.1) kokkuvõte.

Anioonivaegus

	Mediaanide vahe	N1	N2	W	P-value
ABL835-ABL735	-4,7 mmol/L	1657	876	240595	<0,05
ABL835-ABL725	-3,8 mmol/L	1657	1389	621334	<0,05
ABL725-ABL735	-0,9 mmol/L	1389	876	493858	<0,05

Kloriid

	Mediaanide vahe	N1	N2	W	P-value
ABL835-ABL735	2,0 mmol/L	1658	876	567429	<0,05
ABL835-ABL725	1,0 mmol/L	1658	1389	977583	<0,05
ABL725-ABL735	1,0 mmol/L	1389	876	655596	<0,05

Naatrium

	Mediaanide vahe	N1	N2	W	P-value
ABL835-ABL735	-1 mmol/L	1658	876	598192	<0,05
ABL835-ABL725	-1 mmol/L	1658	1389	985114	<0,05
ABL725-ABL735	0 mmol/L	1389	876	629233	0,16

HCO₃

	Mediaanide vahe	N1	N2	W	P-value
ABL835-ABL735	0,05 mmol/L	1657	876	754123	0,10
ABL835-ABL725	-0,20 mmol/L	1657	1388	1143788	0,79
ABL725-ABL735	0,25 mmol/L	1388	876	579720	0,06

Kaalium

	Mediaanide vahe	N1	N2	W	P-value
ABL835-ABL735	0,1 mmol/L	1656	876	740040	0,39
ABL835-ABL725	0,1 mmol/L	1656	1389	1082621	<0,05
ABL725-ABL735	0 mmol/L	1389	876	586011	0,14