Verifikacija koagulacijskog analizatora Behring Coagulation System Xpand (BCS XP)

Kajić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:010712

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Katarina Kajić

Verifikacija koagulacijskog analizatora Behring Coagulation System Xpand (BCS XP)

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Klinička biokemija organa i organskih sustava 2 Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen je na Kliničkom zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Sv. Duh u Zagrebu, pod vodstvom nasl. izv. prof. dr. sc. Ana-Marije Šimundić.

Zahvaljujem dragoj mentorici nasl. izv. prof. dr. sc. Ana-Mariji Šimundić na uloženom trudu te svim savjetima i idejama koji su pridonijeli izradi ovog diplomskog rada. Njezina pristupačnost i pozitivnost odlikuju je odličnim mentorom.

Zahvaljujem i ostalim djelatnicima Zavoda za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu KB „Sv. Duh" koji su mi svojim znanjem i strpljivošću omogućili ugodan boravak i rad u laboratoriju.

Na kraju, zahvaljujem se svojoj obitelji i svim prijateljima na beskrajnoj podršci i savjetima koji su mi pomogli u teškim trenucima tijekom studija. Ipak, bili su u pravu-trud se na kraju uvijek isplati.

SADRŽAJ:

1. UVOD……....1
   1.1.Uloga medicinskog biokemičara u laboratoriju…….……1
   1.2.Harmonizacija i akreditacija laboratorija…….……..1
   1.3.Laboratorijska metoda……...1
   1.4.Verifikacija i validacija…….2
      1.4.1. Značenje…….....2
      1.4.2. Mjerenje obilježja…….…….3
      1.4.3. Postupak validacije metode……...3
         1.4.3.1.Specifičnost i selektivnost……...3
         1.4.3.2.Linearnost…….…...3
         1.4.3.3.Preciznost…….…...4
         1.4.3.4. Istinitost…….….4
         1.4.3.5. *Carryover* …….…..5
2. OBRAZLOŽENJE TEME……..5
3. MATERIJALI I METODE…….….6
   3.1.Uzorci……6
   3.2.Protokol istraživanja…….….6
      3.2.1. Ispitivanje preciznosti metode……...6
      3.2.2. Ispitivanje istinitosti metode……..7
      3.2.3. Ispitivanje mjernog područja (linearnosti)……...7
      3.2.4. Ispitivanje *Carryovera*……..7
   3.3.METODA ODREĐIVANJA…….....8
   3.4.STATISTIČKA OBRADA……...8
      3.4.1. Procjena preciznosti……..9
      3.4.2. Procjena istinitosti……...10
      3.4.3. Procjena linearnosti……12
4. REZULTATI ……12
   4.1.Preciznost……....12
   4.2.Istinitost……...21
   4.3.Linearnost……....41
   4.4.Carryover……....43
5. RASPRAVA…….45

6. ZAKLJUČAK……...47
7. LITERATURA……..48
8. SAŽETAK……....50
9. SUMMARY……..51

UVOD:

1.1.Uloga medicinskog biokemičara u laboratoriju

Svako uvođenje novog analitičkog sustava u medicinsko-biokemijski laboratorij zahtijeva njegovu verifikaciju prije uvođenja u kliničku praksu. Uloga medicinskog biokemičara jest osmisliti i provesti čitav postupak kojem je cilj potvrditi da je laboratorij sposoban ostvariti analitičke značajke koje je odredio proizvođač. Zbog sve većeg broja pacijenata koji pristižu u zdravstvene ustanove radi liječenja raste i opterećenost medicinsko-biokemijskih laboratorija, kao i medicinskih biokemičara od kojih se očekuje postavljanje visokih standarda koji osiguravaju brze, točne i pouzdane rezultate provedenih analiza. Međutim, rast broja pacijenata prati otvaranje novih laboratorija, a time i različitog tumačenja „kvalitete“, što uzrokuje velika odstupanja u izvedbenim značajkama pojedinih metoda i rezultata analiza.

1.2. HARMONIZACIJA I AKREDITACIJA LABORATORIJA

Sa svrhom osiguravanja točnih, reproducibilnih i pouzdanih rezultata ne samo unutar pojedinog laboratorija, već i na međunarodnoj razini, ključan je proces harmonizacije. Unatoč primjeni raznovrsnih metoda u provođenju pretraga, različitoj opterećenosti pojedinih sustava brojem pacijenata, financijskim mogućnostima, zajednički cilj jest postići globalnu harmonizaciju koja bi izjednačila kvalitetu usluge na svjetskoj razini. Harmonizacija podrazumijeva prepoznavanje, razumijevanje i objašnjavanje razlika među pojedinim laboratorijima s ciljem postizanja uniformnosti (CLSI, 2008). Sukladno tomu, javila se potreba za revizijom dosadašnjih dokumenata u kojima su opisani postupci provedbe validacije metoda. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) jedna je od vodećih organizacija koja globalno povezuje sve laboratorije s pomoću različitih protokola kojima se žele standardizirati procesi laboratorijskog rada. Konačni uspjeh standardizacije i primjene jedinstvenih protokola očituje se u akreditaciji kojom se dodjeljuje certifikat kao potvrda o ispunjavanju svih zahtjeva u provođenju kontrole kvalitete laboratorija.

1.3. LABORATORIJSKA METODA

Laboratorijske metode omogućuju mjerenje laboratorijskih pokazatelja u medicini. Laboratorijski pokazatelji, uz ostale dijagnostičke postupke, ključni su za kliničara u postavljanju dijagnoze pacijentu, utvrđivanju postupka i praćenju učinka liječenja te praćenju samog tijeka bolesti. Prema istraživanjima (Badrick, 2013, Hallworth, 2015) čak 70%

liječničkih odluka temeljeno je na laboratorijskim nalazima. Stoga, svaka greška ili pogrešna vrijednost koju je izdao medicinski biokemičar može ugroziti zdravlje, kvalitetu života, pa i sam život pacijenta. Danas se vrlo često primjenjuje pojam „dobre laboratorijske prakse“ koji podrazumijeva uporabu standardiziranih i preporučenih tehnika i metoda. Prije uvođenja nove metode u medicinsko-biokemijski laboratorij s ciljem analize uzoraka ispitivanih pacijenata potrebno je provesti niz koraka kao dio evaluacijskog postupka kojima se ispituju izvedbene značajke metode. Implementaciji određenog koagulacijskog analizatora u laboratorij najprije prethodi pretraživanje ponuda na tržištu, odabir nekoliko poželjnih i prihvatljivih platformi te izdvajanje određene za validaciju i uvođenje u kliničku primjenu (CLSI, 2008).

1.4. VERIFIKACIJA I VALIDACIJA

1.4.1. ZNAČENJE

Pojmovi verifikacije i validacije metode često su pogrešno tumačeni u kliničkoj praksi. Svjetska zdravstvena organizacija opisuje validaciju kao postupak kojim se ispituje odgovara li metoda određenim zahtjevima te ostvaruje li odgovarajuće rezultate (WHO, 1995). Pojednostavljeno, validacijom ispitujemo opće karakteristike određene metode i, s laboratorijskog gledišta, najčešće je provodi sam proizvođač. Ako medicinski biokemičar želi prilagoditi postojeću metodu vlastitom laboratoriju ili uvesti novu metodu, dužan je provesti validaciju. Za razliku od validacije, verifikacija podrazumijeva postupak potvrđivanja određenih značajki metode koje je postavio proizvođač. Na temelju verifikacijskih podataka donosi se odluka o prihvatljivosti postupka ispitivanja za odgovarajuću namjenu. Tek kada su određeni zahtjevi ispunjeni, moguće je koristiti metodu za analizu uzoraka pacijenata. Verifikacija i validacija dio su velikog postupka evaluacije metode.

Glavni cilj validacije analitičke metode jest dokazati da određena metoda služi svrsi kojoj je primarno namijenjena. Ovisno o odabranoj metodi, medicinski biokemičar dužan je osmisliti postupak provedbe validacije metode u kojoj će se prikupiti dovoljno podataka i provesti eksperimenti koji će poslužiti kao dokazi o validnosti metode. Validaciju, verifikaciju ili revalidaciju nužno je provesti:

a) prije uvođenja metode u rutinski rad

b) prilikom prijenosa metoda u drugi laboratorij

c) prilikom promjene uvjeta ili određenog parametra koji je prethodno bio validiran

1.4.2. MJERENJE OBILJEŽJA

Postupak validacije ovisi o vrsti metode, no svim je metodama zajedničko mjerenje nekog obilježja. Obilježje ili varijabla predstavlja nepoznatu i promjenjivu količinu nekog svojstva, za razliku od konstante koja je poznata i nepromjenjiva (Šimundić, 2006). U kontekstu biomedicinskih znanosti obilježje se odnosi na neko mjerljivo svojstvo promjenjive naravi. Obilježja mogu biti kvantitativna ili kvalitativna, stoga i metoda kojom se mjeri određeno obilježje može biti kvantitativna ili kvalitativna. Kvalitativna obilježja ne mogu se izmjeriti ili prebrojiti za razliku od kvantitativnih obilježja koja su mjerljiva i izražena kao brojčane vrijednosti koje daju određenu informaciju o količini nečega.

1.4.3. POSTUPAK VALIDACIJE METODE

Validacija uključuje niz koraka potrebnih za njezinu provedbu. Za provođenje postupka validacije i verifikacije metode nužno je poznavati pojmove kojima se opisuju pojedini koraci: specifičnost i selektivnost, linearnost, preciznost (ponovljivost, međupreciznost i obnovljivost), istinitost, ispitivanje granica kvantifikacije, granica detekcije i ispitivanje postojanosti metode.

1.4.3.1. Specifičnost i selektivnost

Specifičnost i selektivnost dva su različita svojstva metode koja se u praksi često interpretiraju na jednak način. Specifičnost metode označava određivanje točno određenog analita, a selektivnost metode govori o istodobnom određivanju većeg broja analita pod uvjetom da određivanje jednog ne utječe na određivanje drugog (www.akreditacija.hr).

1.4.3.2. Linearnost

Linearnost metode definira se mogućnošću dobivanja rezultata koji su proporcionalni koncentraciji analita u uzorku. Linearnost potječe od pretpostavke da između dviju varijabli postoji linearna povezanost koja se može prikazati jednadžbom pravca u kojoj porastom jedne vrijednosti odsječka na osi x dolazi do porasta vrijednosti na y osi (Ažman i sur., 2006), što s analitičkog stajališta znači da je analitički signal linearna funkcija sadržaja, količine ili koncentracije određenog analita u uzorku. Linearnost se u praksi određuje postupkom kalibracije gdje se uporabom tzv. kalibratora (referentni materijali različitih koncentracija) grafičkim i matematičkim pristupom procjenjuje odnos analitičkog signala i koncentracije analita (NCCLS, 2005).

1.4.3.3. Preciznost

Preciznost se definira kao bliskost slaganja između nezavisnih rezultata mjerenja provedenih u propisanim uvjetima. Ovisi isključivo o distribuciji slučajne pogrješke i ne govori o točnosti metode i ispravnoj vrijednosti. U ovom istraživanju procjena preciznosti izražava se kao nepreciznost u seriji (ponovljivost) te nepreciznost iz dana u dan (međupreciznost). Ponovljivost je kvantitativna vrijednost koja govori o neslaganju vrijednosti ponovljenih mjerenja odrađenih u identičnim uvjetima. Za razliku od ponovljivosti, međupreciznost ukazuje na neslaganja unutar laboratorija u duljem periodu, pri čemu dolazi do promjene uvjeta tijekom izvedbe metode (promjena reagensa, analitičara, instrumenata itd.) (CLSI, 2005).

1.4.3.4. Istinitost

Istinitost mjerenja ukazuje na bliskost slaganja između srednje vrijednosti dobivene iz većeg broja ponavljanih mjerenja i prihvaćene referentne vrijednosti. Numerički se istinitost najčešće prikazuje kao *bias* koji predstavlja razliku između očekivane vrijednosti i prihvaćene referentne vrijednosti. U ovom istraživanju istinitost je ispitana usporedbom novog analizatora sa starim koagulacijskim analizatorom gdje se postojeća razlika izražava kao odstupanje (engl. *bias*). *Bias* se sa svojim intervalima pouzdanosti uspoređuje s kriterijima prihvatljivosti. Prilikom usporedbe dviju metoda korisna je primjena Passing i Bablok te Bland i Altman analize kojom se dobivaju informacije o slaganju dviju metoda i mogućoj sistemskoj pogrješci između njih. Passing-Bablok regresijskom analizom rezultati se iskazuju točkastim slikovnim prikazom i pravcem regresije te jednadžbom pravca gdje vrijednost odsječka predstavlja konstantno, a vrijednost nagiba proporcionalno odstupanje u mjerenjima. Vrijednosti granica pouzdanosti od 95% za odsječak i za nagib upućuju na zaključak je li vrijednost odsječka različita od nule, a vrijednost nagiba od jedan samo slučajna odnosno je li razlika statistički značajna, na temelju čega se donosi zaključak o podudarnosti metoda i mogućim korektivnim postupcima. Slikovni prikaz ostataka, odnosno reziduala upućuje na postojanje vrijednosti koje su znatno izvan skupa podataka i mogući nelinearan odnos među podacima. Kako bi se ispitala linearnost, primjenjuje se Cusum (od engl. *cumulative sum*) test linearnosti. Nelinearan odnos između dvaju skupova podataka isključuje zaključivanje o podudarnosti metoda (Bilić-Zulle, 2011).

Ako se korištenjem dviju metoda dobiju dvije skupine podataka koje dobro koreliraju, odnosno imaju visoki koeficijent korelacije s mogućim sličnim varijancama ne može se sa sigurnošću tvrditi kako se te metode slažu. Visoka korelacija može biti posljedica velikog distribucijskog

raspona jedne skupine podataka. Kao alternativni put kojim je moguće analizirati takve razlike metoda vrlo često se primjenjuje Bland i Altman analiza. Rezultat Bland i Altman analize je grafikon (engl. *difference plot)* koji prikazuje odnos razlike mjerenja između dvaju analizatora i vrijednosti mjerenja dobivene referentnom metodom (u ovom istraživanju stari analizator u primjeni). U odnosu na Passing-Bablok regresijsku metodu Bland-Altman metoda nije robusna, odnosno važno je kako su podaci raspodijeljeni jer se srednja vrijednost razlike mjerenja prikazuje samo kod nepropocionalnih odstupanja (kod normalne raspodjele) (Giaverina, 2015).

1.4.3.5. Carryover

Određivanje *carryovera* važno je zbog uočavanja moguće kontaminacije uzorka s uzorkom ili reagensom koji se koristio neposredno prije u analizi. Najčešće je posljedica kontaminacije igle za uzorkovanje pri prethodnoj analizi (CLSI, 2008).

Verifikacija koagulacijskog uređaja u laboratoriju Kliničke bolnice Sv. Duh podrazumijeva provjeru analitičkih performansi koje je sam proizvođač već ispitao u vlastitoj provedbi validacije.

2. OBRAZLOŽENJE TEME:

U Zavodu za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Sveti Duh uveden je novi koagulacijski analizator Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) tvrtke Siemens (Marburg, Njemačka), istog tipa koji već postoji u Zavodu i na kojem se izvode sve automatizirane koagulacijske pretrage. Cilj je istraživanja provesti validaciju novog analizatora radi uvođenja u svakodnevnu kliničku primjenu. Provedena je validacija za sljedeće analite i parametre: protrombinsko vrijeme (PV), Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV), Trombinsko vrijeme (TV), Fibrinogen, Antitrombin, protein C, D-dimer. Kao dio postupka validacije provedena je:

1.) Procjena preciznosti (ponovljivost i međupreciznost)
2.) Procjena istinitosti
3.) Procjena mjernog područja (linearnosti)
4.) Procjena *carryovera*

3. MATERIJALI I METODE:

3.1.UZORCI:

Za provjeru preciznosti korišteni su komercijalni kontrolni uzorci u dvije koncentracijske razine – normalnoj i patološkoj (Control Plasma N i Control Plasma P). Na temelju dobivenih vrijednosti određena je nepreciznost u seriji (ponovljivost) i nepreciznost iz dana u dan (međupreciznost). Za procjenu istinitosti korišteno je 40 uzoraka plazme pacijenata, dobivenih centrifugiranjem venske krvi koja je uzorkovana u epruvetu s antikoagulansom natrijevim citratom (Beckman Dickinson Vacutainer®). Većina je uzoraka pacijenata zaprimljenih u laboratoriju Zavoda za medicinsko laboratorijsku dijagnostiku Kliničke bolnice Sv. Duh. Dio uzoraka preuzet je iz Kliničkog zavoda za kemiju KBC Sestre Milosrdnice zbog manjka uzoraka pacijenata Kliničke bolnice Sv.Duh s izrazito visokim ili niskim vrijednostima određenog parametra potrebnih za pokrivanje čitavog mjernog raspona.

3.2.PROTOKOL ISTRAŽIVANJA:

3.2.1. Ispitivanje preciznosti metode

Procjena preciznosti metode provedena je prema CLSI protokolu (User Verification of Performance for Precision and Trueness) upotrebom komercijalnih kontrolnih uzoraka pripravljenih u dvije koncentracijske razine, a potom su analizirani u triplikatu tijekom pet dana na novom koagulacijskom analizatoru Behring Coagulation System Xpand (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Marburg, Njemačka). Prema CLSI smjernicama (User Verification of Performance for Precision and Trueness, 2005) kontrolni uzorci korišteni za određivanje preciznosti trebali bi biti što sličniji plazmi pacijenata. Na temelju dobivenih rezultata određena je nepreciznost u seriji (ponovljivost) i nepreciznost iz dana u dan (međupreciznost) koja je prikazana kao standardna devijacija i koeficijent varijacije. Usporedbom dobivenih vrijednosti s vrijednostima koje je deklarirao proizvođač donesen je zaključak o prihvatljivosti preciznosti metode te je utvrđeno ima li metoda zadovoljavajuću ponovljivost i međupreciznost.

3.2.2. Ispitivanje istinitosti metode

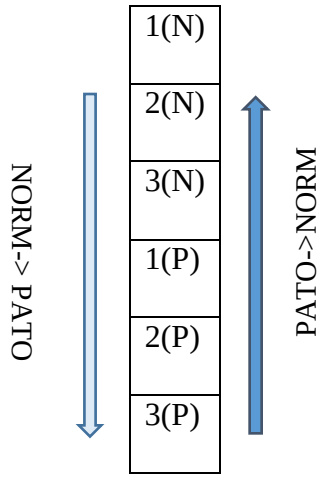
Procjena istinitosti metode provedena je usporedbom sa starim koagulacijskim analizatorom istog proizvođača, Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) koji se koristio u rutinskom radu u laboratoriju. Uspoređeno je 40 uzoraka pacijenata ravnomjerno raspoređenih u čitavom mjernom rasponu. Vremenski razmak analize uzoraka na obama analizatorima bio je do dva sata. Mjerenja su provedena na obama analizatorima tijekom pet dana usporedno s mjerenjima za procjenu preciznosti. Svi uzorci s interferencijama (hemoliza, ikterija ili lipemija) isključeni su iz analize kako bi se isključila mogućnost utjecaja predanalitičke pogrješke na rezultat. Dio uzoraka koji nisu analizirani istog dana smrznut je na -20 ℃, kao i uzorci preuzeti iz KBC Sestre Milosrdnice.

3.2.3. Ispitivanje mjernog područja (linearnosti)

Procjena mjernog područja provedena je za linearne metode. Linearnost za fibrinogen i D-dimer ispitana je iz svježeg humanog uzorka za raspon deklariranih vrijednosti od proizvođača za fibrinogen 0,8-9,0 g/L te za D-dimer 170-4345 µg/L na pet koncentracijskih točaka: 100%, 75%, 50%, 25%, 0. Za procjenu linearnosti uspoređene su dobivene (izmjerene) vrijednosti s očekivanim vrijednostima, izračunata je jednadžba pravca, odsječak i nagib te koeficijent korelacije. Pogrješka linearnosti određena je na temelju kriterija za točnost.

3.2.4. Ispitivanje „*Carryovera*“

Slika 1. Procjena carryovera



Veličina *carryovera* ispitana je mjerenjem analita u normalnom i patološkom uzorku (s visokim vrijednostima analita). Uzorci su analizirani u triplikatu, pri čemu je najprije analiziran učinak

carryovera normalnog uzorka na patološki, a potom je ponovljena analiza s obrnutim redoslijedom kako bi se analizirao učinak *carryovera* patološkog uzorka na normalni. (Slika 1.)

3.3. METODA ODREĐIVANJA:

Sve su pretrage koje se izvode na koagulacijskom aparatu BCS XP automatizirane. Analiti s pripadnim mjernim jedinicama, reagensi i metode kojima se određuju prikazani su u tablici.

Tablica 1. Analiti s pripadnim mjernim jedinicama, reagensi i metode

Analit	**Mjerna jedinica**	**Reagens**	**Metoda**
PV	udio	Thromborel S	Optička denzitometrija
APTV	s	Dade Actin®	Optička denzitometrija
TV	s	BC Thrombin	Optička denzitometrija
Fibrinogen	g/L	Multifibren® U	Optička denzitometrija
Antitrombin	%	Berichrom® AT III (A)	Metoda sa kromogenim supstratom(indirektna)
Protein C	%	Berichrom Protein C	Metoda sa kromogenim supstratom(direktna)
D-dimer	µg/L	INNOVANCE D-Dimer	Imunoturbidimetrija

3.4. STATISTIČKA OBRADA

Za statističku obradu podataka korišteni su program Microsoft Office Excel 2016 i MedCalc statistički softver (verzija 10.0.2.0., Ostend, Belgija). Uporabom programa Microsoft Office Excel 2016 obrađeni su podaci potrebni za procjenu analitičkih značajki uređaja (preciznosti,

istinitosti, linearnosti i carryover-a) te potom uspoređivani s kriterijima prihvatljivosti koje je deklarirao proizvođač.

3.4.1. Procjena preciznosti

Procjenu preciznosti izračunavamo prema formulama za nepreciznosti u seriji (ponovljivost) i nepreciznost iz dana u dan (međupreciznost). Preciznost isključivo ovisi o distribuciji slučajne pogrješke te ne govori o točnosti i pravoj vrijednosti. Nepreciznost se izražava kao standardna devijacija (SD) ili koeficijent varijacije koji govori o odnosu standardne devijacije prema aritmetičkoj sredini (koliko % od aritmetičke sredine iznosi standardna devijacija) (Šimundić, 2006).

a. Ponovljivost (preciznost u seriji)

Skupno standardno odstupanje, za 5 dana (D=5)

$$Sr = \sqrt{\frac{Sd_1^2+Sd_2^2+Sd_3^2+Sd_4^2+Sd_5^2}{D}}$$

gdje je S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5} standardno odstupanje za svaku seriju od tri mjerenja

$KV(\%) = \frac{Sr \times 100}{\bar{x}}$, gdje je *KV* koeficijent varijacije

b. Međupreciznost (preciznost iz dana u dan)

$\bar{\bar{x}}$ – *grand mean* - srednja vrijednost svih srednjih vrijednosti mjerenja tijekom pet dana

$$\bar{\bar{X}} = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \bar{x}_3 + \bar{x}_4 + \bar{x}_5}{D}$$

$$S_b = \sqrt{\frac{\sum_{d=1}^{D} (\overline{X}_d - \overline{\overline{X}})^2}{D-1}}$$

S*b* – međupreciznost; standardno odstupanje aritmetičkih sredina dobivenih za svaki dan (seriju) mjerenja (D=5)

$$KV = \frac{S_b \times 100}{\bar{x}}$$

c. Ukupna laboratorijska preciznost (unutar-laboratorijska preciznost)

$S_l = \sqrt{\frac{n-1}{n}} \times S_r^2 \times S_b^2$, gdje je n broj ponavljanja u seriji

$$KV = \frac{S_l \times 100}{\bar{x}}$$

Dobiveni rezultati uspoređivani su s kriterijima prihvatljivosti koje je odredio proizvođač.

Tablica 2. Kriteriji prihvatljivosti za procjenu preciznosti deklarirani od proizvođača

Analit	KV%
PV	**5%**
INR	**5%**
APTV	**5%**
TV	**10%**
fibrinogen	**10%**
antitrombin	**10 %**
Protein C	**10%**
D-dimer	**15%**

(*Dade Behring BCS XP System, Reference Guide 2.4)*

3.4.2. Procjena istinitosti

Procjena istinitosti provest će se usporedbom sa starim koagulacijskim aparatom, koji je već u upotrebi, kroz izračun odstupanja (engl. *bias* %) rezultata izmjerenih na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari BCS XP. Prilikom uvođenja metode u rutinski rad potrebno je zadovoljiti barem minimalne kriterije prihvatljivosti (www.westgard.org), a ispunjavanje poželjnih i optimalnih kriterija ukazuje na izvrsnu podudarnost rezultata nove metode u odnosu na staru.

BIAS(%) = $\frac{X_n - X_s}{X_s} \times 100$, gdje je X_n vrijednost dobivena na novom, a X_s na starom analizatoru

Tablica 3. Kriteriji prihvatljivosti za procjenu istinitosti

ANALIT	**MINIMALNI (%)**	**POŽELJNI (%)**	**OPTIMALNI (%)**
PV	3,0	2,0	0,98
APTV	3,4	2,3	1,1
TV	20		
Fibrinogen	7,2	4,8	2,4
Antitrombin III	6,1	4,0	2,0
Protein C	20,8	13,9	6,9
D-dimer	13,1	8,8	4,4

Procjena istinitosti napravljena je i uporabom MedCalc softvera u kojem su podaci obrađeni Passing-Bablock regresijom i Bland-Altman analizom. Na temelju dobivenih grafikona doneseni su zaključci o (ne)postojanju konstantne i/ili proporcionalne razlike u izmjerenim vrijednostima dobivenima na novom u odnosu na stari analizator.

Passing-Bablok regresija prikazuje odnos dviju metoda u obliku pravca s pripadnom jednadžbom kojom su definirane vrijednosti odsječka i nagiba pravca koji govore o prisutnosti konstantne i proporcionalne razlike dviju varijabli (tj. metoda). Koristi se isključivo za analizu varijabli između kojih postoji linearan odnos i visoka korelacija, a s obzirom na to da je ne-parametrijska i robusna raščlamba, nije osjetljiva niti na raspodjelu niti na vrijednosti koje su znatno izvan skupa podataka.

Da bismo utvrdili je li postojeća razlika između dviju metoda statistički značajna, koristili smo se Bland-Altman analizom.

Ako ne postoji razlika u mjerenjima dviju metoda, srednja vrijednost svih razlika mjerenja (engl. *mean*) iznosi 0. Ako su razlike mjerenja normalno distribuirane, očekujemo da 95% razlika ulazi u područje $\pm$1,96 SD. Da bismo donijeli zaključak postoji li razlika između

mjerenja novog analizatora u odnosu na stari, promatramo obuhvaća li interval pouzdanosti *meana* 0. Ako on obuhvaća 0 zaključujemo da razlika nije statistički značajna, odnosno nema razlike. U suprotnom slučaju, kada interval pouzdanosti *meana* ne sadrži 0, razlika postoji (statistički je značajna).

3.4.3 Procjena linearnosti

Linearnost je ispitana za fibrinogen i D- dimer iz svježeg humanog uzorka za raspon deklariranih vrijednosti od proizvođača:

fibrinogen 0.8 - 9.0 g/L

D-dimer 170 - 4345 µg/L

Usporedbom izmjerenih i očekivanih vrijednosti te interpretacijom grafičkog prikaza ovisnosti iz kojeg je dobivena jednadžba pravca s pripadnim nagibom i odsječkom te koeficijentom korelacije donosi se zaključak o linearnosti metode.

Tablica 4. Kriteriji prihvatljivosti za procjenu mjernog područja (linearnosti)

ANALIT	MINIMALNI (%)	POŽELJNI (%)	OPTIMALNI (%)
Fibrinogen	7,2	4,8	2,4
D-dimer	13,1	8,8	4,4

4. REZULTATI

4.1. PRECIZNOST

Tablica 5. Ispitivanje preciznosti za PV (udjel) na koagulacijskom analizatoru BCS XP

Kontrolni uzorak		**CONTROL PLASMA N**			
DAN	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	0,75	0,87	0,81	0,82	0,83
Mjerenje 2	0,79	0,84	0,91	0,83	0,80
Mjerenje 3	0,78	0,86	0,90	0,84	0,82
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	0,78	0,86	0,88	0,84	0,82
Standardno odstupanje za svaku seriju od tri mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	0,01	0,01	0,05	0,01	0,03

Skupno standardno odstupanje, za pet dana S_r	0,02
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**2,67%**
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**4,73%**

Izmjerene nepreciznosti za PV (udjel) nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma N iznosi 2,67%, a nepreciznost iz dana u dan 4,73% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 5%.

Kontrolni uzorak		**CONTROL PLASMA P**			
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	0,33	0,38	0,38	0,40	0,34
Mjerenje 2	0,36	0,37	0,39	0,40	0,35
Mjerenje 3	0,37	0,38	0,41	0,38	0,38
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	0,36	0,38	0,40	0,40	0,36
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3/tri mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02
Skupno standardno odstupanje, za 5/pet dana S_r	**0,02**				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**4,09%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**4,93%**				

Izmjerene nepreciznosti za PV (udjel) nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma P iznosi 4.09%, a nepreciznost iz dana u dan 4,93% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 5%.

Tablica 6. Ispitivanje preciznosti za PV (INR) na koagulacijskom analizatoru BCS XP

Kontrolni uzorak		**CONTROL PLASMA N**			
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	1,17	1,08	1,12	1,11	1,16

Mjerenje 2	1,16	1,10	1,05	1,11	1,13
Mjerenje 3	1,16	1,09	1,06	1,10	1,13
Aritmetička sredina($\overline{x}$)	1,17	1,09	1,08	1,11	1,15
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3/tri mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	0,01	0,01	0,04	0,01	0,02
Skupno standardno odstupanje, za 5/pet dana S_r	0,02				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**1,47%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**3,29%**				

Izmjerene nepreciznosti za PV (INR) nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma N iznosi 1,47%, a nepreciznost iz dana u dan 3,29% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 5%.

Kontrolni uzorak		**CONTROL PLASMA P**			
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	2,18	1,91	1,91	2,10	1,85
Mjerenje 2	2,03	1,98	1,89	2,03	1,82
Mjerenje 3	1,97	1,90	1,79	1,99	1,92
Aritmetička sredina ($\overline{x}$)	2,07	1,93	1,87	2,05	1,87
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3/tri mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	0,11	0,04	0,06	0,05	0,05
Skupno standardno odstupanje, za 5/pet dana S_r	0,06				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**3,27%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**4,84%**				

Izmjerene nepreciznosti za PV (INR) nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma P iznosi 3,27%, a nepreciznost iz dana u dan 4,84% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 5%.

Tablica 7. Ispitivanje preciznosti za aktivirano tromboplastinsko vrijeme (APTV) na koagulacijskom analizatoru BCS XP

Kontrolni uzorak	**CONTROL PLASMA N**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	29,96	27,33	28,23	27,56	27,78
Mjerenje 2	28,70	27,73	28,03	28,00	27,34
Mjerenje 3	28,71	28,55	28,11	27,70	27,50
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	29,13	27,87	28,13	27,75	27,54
Standardno odstupanje za svaku seriju od tri mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	0,73	0,62	0,10	0,22	0,22
Skupno standardno odstupanje, za pet dana S_r	0,38				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**1,35%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**2,20%**				

Izmjerene nepreciznosti za APTV nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma N iznosi 1,35%, a nepreciznost iz dana u dan 2,2% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 5%.

Kontrolni uzorak	**CONTROL PLASMA P**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	65,23	63,37	64,08	61,83	59,39
Mjerenje 2	69,54	63,49	60,15	62,90	59,03
Mjerenje 3	66,62	59,44	59,52	61,70	59,36
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	67,14	62,10	61,25	62,15	59,27
Standardno odstupanje za svaku seriju od tri mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	2,20	2,30	2,47	0,66	0,20
Skupno standardno odstupanje, za pet dana S_r	1,57				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**2,51%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**4,65%**				

Izmjerene nepreciznosti za APTV nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma P iznosi 2,51%, a nepreciznost iz dana u dan 4,65% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 5%.

Tablica 8. Ispitivanje preciznosti za fibrinogen na koagulacijskom analizatoru BCS XP

Kontrolni uzorak	**CONTROL PLASMA N**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	2,89	2,63	2,82	2,78	2,47
Mjerenje 2	2,80	2,74	2,58	2,74	2,63
Mjerenje 3	3,04	2,49	2,63	2,56	2,77
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	2,91	2,63	2,68	2,70	2,63
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	0,12	0,13	0,13	0,12	0,15
Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	0,13				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**4,77%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**4,35%**				

Izmjerene nepreciznosti za fibrinogen nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma N iznosi 4,77%, a nepreciznost iz dana u dan 4,35% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 10%.

Kontrolni uzorak	**CONTROL PLASMA P**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	1,01	1,03	1,02	1,09	1,05
Mjerenje 2	1,01	1,06	1,03	1,15	1,04
Mjerenje 3	1,02	1,05	1,06	1,12	1,07
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	1,02	1,05	1,04	1,12	1,06
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	0,01	0,02	0,02	0,03	0,02

Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	0,02
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**1,81%**
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**3,75%**

Izmjerene nepreciznosti za fibrinogen nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma P iznosi 1,81%, a nepreciznost iz dana u dan 3,75% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 10%.

Tablica 9. Ispitivanje preciznosti za D-dimer na koagulacijskom analizatoru BCS XP

Kontrolni uzorak	D-dimer Control 1				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	2837,21	2777,16	2855,26	2912,00	2940,52
Mjerenje 2	2785,92	2798,33	2949,47	2982,00	2865,44
Mjerenje 3	2823,49	2776,78	2905,56	2959,73	2858,19
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	2815,54	2784,09	2903,44	2951,25	2888,06
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	26,56	12,33	47,14	35,76	45,59
Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	33,48				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**1,17%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**2,36%**				

Izmjerene nepreciznosti za D-dimer nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak D-dimer Control 1 iznosi 1,17%, a nepreciznost iz dana u dan 2,36% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 15%.

Kontrolni uzorak	**D-dimer Control 2**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	359,83	365,28	391,09	401,00	365,20
Mjerenje 2	375,93	369,93	387,73	394,00	364,54
Mjerenje 3	377,97	371,40	400,27	401,99	367,24
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	371,25	368,88	393,04	399,00	365,66

Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	9,94	3,19	6,49	4,36	1,41
Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	5,08				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**1,34%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**4,03%**				

Izmjerene nepreciznosti za D-dimer nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak D-dimer Control 2 iznosi 1,34%, a nepreciznost iz dana u dan 4,03% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 15%.

Tablica 10. Ispitivanje preciznosti za Protein C na koagulacijskom analizatoru BCS XP

Kontrolni uzorak	**Control Plasma N**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	96,81	94,38	91,68	96,30	102,48
Mjerenje 2	95,27	96,75	98,68	95,62	101,31
Mjerenje 3	98,15	89,76	93,52	97,10	104,13
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	96,75	93,63	94,63	96,34	102,65
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	1,44	3,56	3,63	0,74	1,42
Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	2,16				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**2,23%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**0,03%**				

Izmjerene nepreciznosti za Protein C nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma N iznosi 2,23%, a nepreciznost iz dana u dan 0,03% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 10%.

Kontrolni uzorak			**Control Plasma P**		
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	35,36	33,50	30,76	33,46	28,55
Mjerenje 2	33,82	34,16	32,29	34,21	29,71
Mjerenje 3	36,40	34,09	32,78	34,79	31,69
Aritmetička sredina (x_{sr})	35,20	33,92	31,95	34,16	29,99
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	1,29	0,36	1,05	0,67	1,59
Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	0,99				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**3,01%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**6,27%**				

Izmjerene nepreciznosti za Protein C nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma P iznosi 3,01%, a nepreciznost iz dana u dan 6,27% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 10%.

Tablica 11. Ispitivanje preciznosti za Antitrombin na koagulacijskom analizatoru BCS XP

Kontrolni uzorak	**Control Plasma N**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	91,75	95,41	102,14	100,65	98,05
Mjerenje 2	97,58	101,96	98,57	98,19	97,48
Mjerenje 3	96,12	95,48	98,57	102,83	100,77
Aritmetička sredina (x_{sr})	95,15	97,62	99,76	100,56	98,77
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	3,04	3,76	2,06	2,32	1,76
Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	2,59				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**2,63%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**2,15%**				

Izmjerene nepreciznosti za Antitrombin nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma N iznosi 2,63%, a nepreciznost iz dana u dan 2,15% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 10%.

Kontrolni uzorak	**Control Plasma P**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	91,75	95,41	102,14	100,65	98,05
Mjerenje 2	97,58	101,96	98,57	98,19	97,48
Mjerenje 3	96,12	95,48	98,57	102,83	100,77
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	95,15	97,62	99,76	100,56	98,77
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	3,04	3,76	2,06	2,32	1,76
Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	2,59				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**6,53%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**5,69%**				

Izmjerene nepreciznosti za Antitrombin nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma P iznosi 6,53%, a nepreciznost iz dana u dan 5,69% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 10%.

Tablica 12. Ispitivanje preciznosti za Trombinsko vrijeme (TV) na koagulacijskom analizatoru BCS XP

Kontrolni uzorak	**Control Plasma N**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	21,34	20,13	20,49	20,55	20,63
Mjerenje 2	22,07	20,25	20,97	22,20	21,86
Mjerenje 3	20,72	19,83	19,99	20,70	20,60
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	21,38	20,07	20,49	21,15	21,03
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	0,68	0,22	0,49	0,91	0,72
Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	0,60				

PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**2,89%**
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**1,34%**

Izmjerene nepreciznosti za TV nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma N iznosi 2,89%, a nepreciznost iz dana u dan 1,34% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 10%.

Kontrolni uzorak	**Control Plasma P**				
Dan	1	2	3	4	5
Mjerenje 1	34,81	32,70	37,66	35,53	36,55
Mjerenje 2	31,52	31,28	33,87	32,93	34,15
Mjerenje 3	33,81	32,56	33,37	34,11	33,51
Aritmetička sredina ($\bar{x}$)	33,38	32,18	34,97	34,19	34,74
Standardno odstupanje za svaku seriju od 3 mjerenja: S_{d1}, S_{d2}, S_{d3}, S_{d4}, S_{d5}	1,69	0,78	2,34	1,30	1,60
Skupno standardno odstupanje, za 5 dana S_r	1,54				
PONOVLJIVOST (nepreciznost u seriji)	**4,55%**				
MEĐUPRECIZNOST (nepreciznost iz dana u dan)	**3,35%**				

Izmjerene nepreciznosti za TV nalaze se unutar vrijednosti koje je odredio proizvođač. Nepreciznost u seriji za kontrolni uzorak Control Plasma P iznosi 4,55%, a nepreciznost iz dana u dan 3,35% te obje vrijednosti pripadaju unutar kriterija prihvatljivosti do 10%.

4.2.ISTINITOST

Tablica 13. Ispitivanje istinitosti za PV (udjel) na koagulacijskom aparatu BCS XP

Broj uzorka	BCS (stari)	BCS (novi)	BIAS %	APS BIAS
1	0,3	0,46	-34,78	34,78
2	0,93	1,02	-8,82	8,82
3	0,97	1,04	-6,73	6,73

4	0,94	0,97	-3,09	3,09
5	0,94	1,04	-9,62	9,62
6	1,01	1,1	-8,18	8,18
7	0,91	0,99	-8,08	8,08
8	1,1	1,17	-5,98	5,98
9	1,11	1,16	-4,31	4,31
10	0,98	0,73	34,25	34,25
11	1,15	1,21	-4,96	4,96
12	0,5	0,67	-25,37	25,37
13	0,3	0,33	-9,09	9,09
14	0,65	0,74	-12,16	12,16
15	0,28	0,3	-6,67	6,67
16	0,86	1,0	-14,00	14,00
17	0,38	0,41	-7,32	7,32
18	0,96	0,97	-1,03	1,03
19	0,37	0,36	2,78	2,78
20	0,37	0,37	0,00	0,00
21	0,97	0,94	3,19	3,19
22	0,23	0,22	4,55	4,55
23	0,82	0,81	1,23	1,23
24	0,35	0,34	2,94	2,94
25	0,75	0,8	-6,25	6,25
26	0,96	0,99	-3,03	3,03
27	0,68	0,71	-4,23	4,23
28	0,43	0,47	-8,51	8,51
29	0,65	0,67	-2,99	2,99
30	0,76	0,79	-3,80	3,80
31	0,74	0,77	-3,90	3,90
32	1,07	1,17	-8,55	8,55
33	1,13	1,13	0,00	0,00
34	1,13	1,22	-7,38	7,38
35	0,32	0,35	-8,57	8,57
36	0,37	0,38	-2,63	2,63
37	1,18	1,23	-4,07	4,07
38	0,2	0,22	-9,09	9,09
39	0,06	0,06	0,00	0,00
40	0,09	0,11	-18,18	18,18
Srednja	0,70	0,74	**Srednji bias**	**7,76**

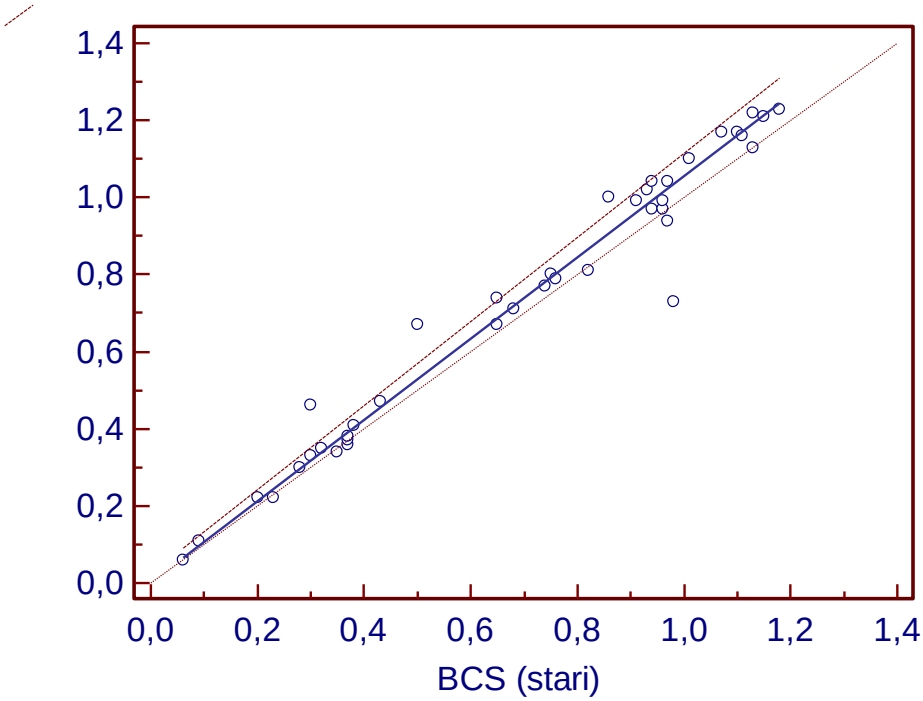
Dobiveno odstupanje za PV (udio) iznosi 7,76% što nije u skladu s definiranim kriterijima prihvatljivosti od 3,0%.

Passing-Bablok regresija

Broj uzoraka: 40

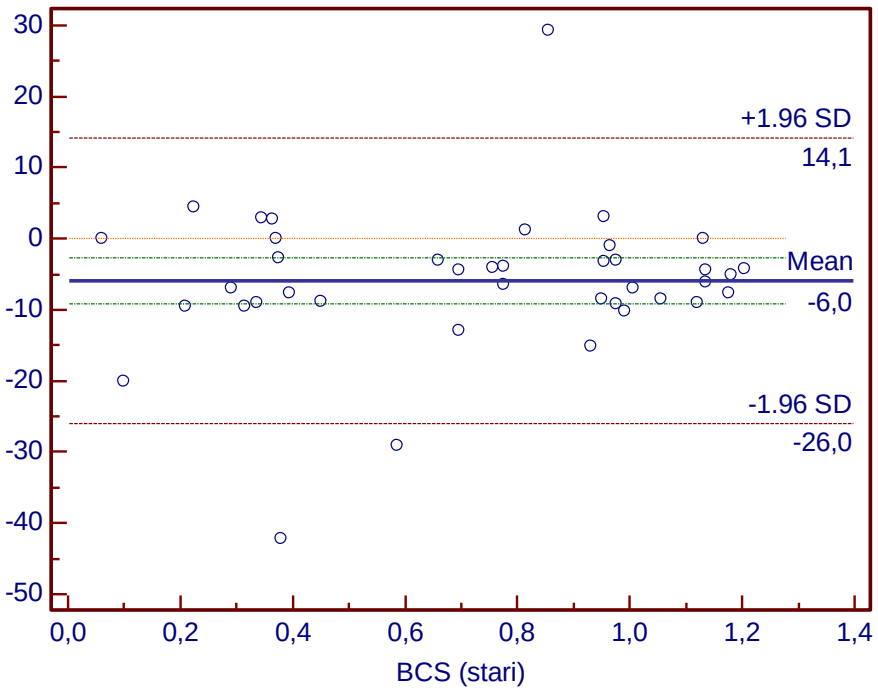
Jednadžba pravca: y = 0,001 (-0,021-0,024) + 1,055 (1,012-1,091) x

CUSUM test linearnosti: Nema odstupanja (P=0,97)



Slika 2. Passing- Bablokova regresijska analiza. Na osi x prikazane su vrijednosti PV (udio) izmjerene na starom, a na osi y vrijednosti PV(udio) na novom koagulacijskom analizatoru.

Ne postoji konstantna razlika u izmjerenim vrijednostima za PV (udio) (95% CI sadrži 0), ali postoji blagi nagib tj. propocionalno odstupanje (95% intervala ne sadrži 1).



Slika 3. Bland-Altmanov grafikon za usporedbu dviju metoda. Na x osi prikazane su vrijednosti mjerenja PV-a (udio) na starom analizatoru, na y osi prikazane su razlike između dvaju mjerenja PV-a (udio) na starom i novom analizatoru.

Postoji statistički značajna razlika u izmjerenim vrijednostima PV udjela na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari (95 % CI srednje razlike ne sadrži nulu).

Tablica 14. Ispitivanje istinitosti za PV (INR) na koagulacijskom aparatu BCS XP

Broj uzorka	BCS(STARI)	BCS(NOVI)	BIAS%	APS BIAS
1	1,08	1,04	3,70	3,70
2	2,39	1,63	31,80	31,80
3	1,05	1,03	1,90	1,90
4	1,07	1,02	4,67	4,67
5	1,07	1,02	4,67	4,67
6	1,02	0,91	10,78	10,78
7	1,04	0,94	9,62	9,62
8	1,09	1,03	5,50	5,50
9	0,96	0,94	2,08	2,08
10	1,11	0,94	15,32	15,32
10	0,93	0,92	1,08	1,08
11	1,02	1,22	-19,61	19,61
12	1,51	1,31	13,25	13,25
13	2,43	2,24	7,82	7,82
14	2,53	2,43	3,95	3,95
15	1,12	1,01	9,82	9,82
16	1,92	1,85	3,65	3,65
17	1,82	1,68	7,69	7,69
18	3,01	3,06	-1,66	1,66
19	1,06	0,98	7,55	7,55
20	1,99	2,01	-1,01	1,01
21	1,99	2,02	-1,51	1,51
22	1,05	0,96	8,57	8,57
23	2,19	2,19	0,00	0,00
24	1,16	1,06	8,62	8,62
25	2,1	2,08	0,95	0,95
26	1,21	1,1	9,09	9,09
27	1,06	1,04	1,89	1,89
28	1,27	1,23	3,15	3,15
29	1,68	1,64	2,38	2,38
30	1,2	1,2	0,00	0,00
31	1,22	1,23	-0,82	0,82
32	0,98	0,91	7,14	7,14
33	0,94	0,94	0,00	0,00
34	0,94	0,93	1,06	1,06
35	2,27	2,14	5,73	5,73
36	2,01	1,94	3,48	3,48
37	0,95	0,91	4,21	4,21

38	0,92	0,92	0,00	0,00
39	6,3	6,3	0,00	0,00
40	3,42	3,12	8,77	8,77
Srednja	1,61	1,54	**Srednji bias**	**5,72**

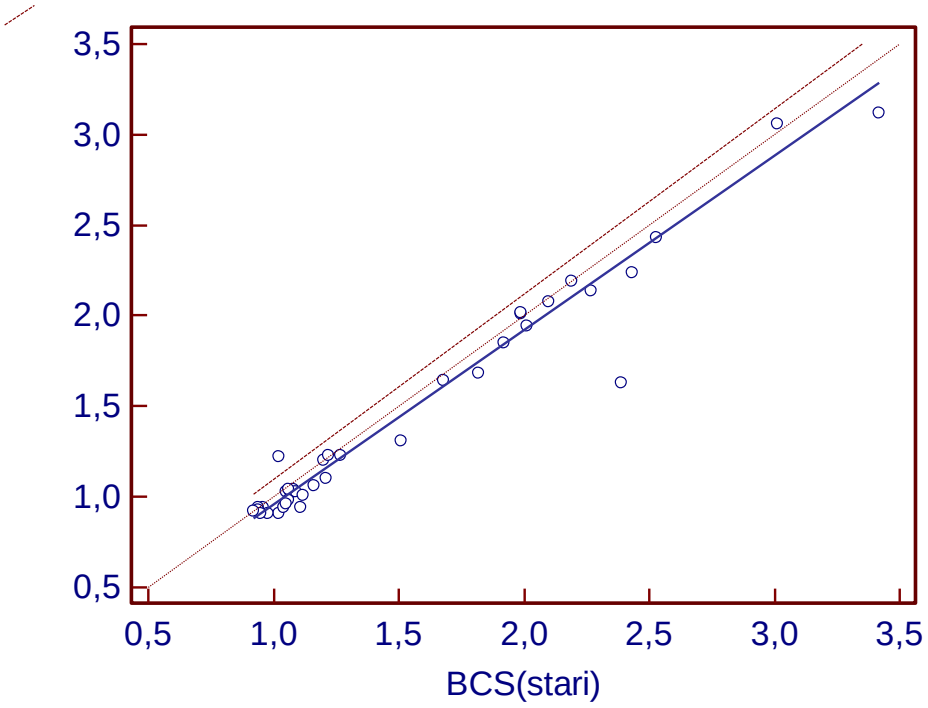
Dobiveno odstupanje za PV (INR) iznosi 5,72% što nije u skladu s definiranim kriterijima prihvatljivosti od 3,0%.

Passing-Bablok regresija

Broj uzoraka: 40

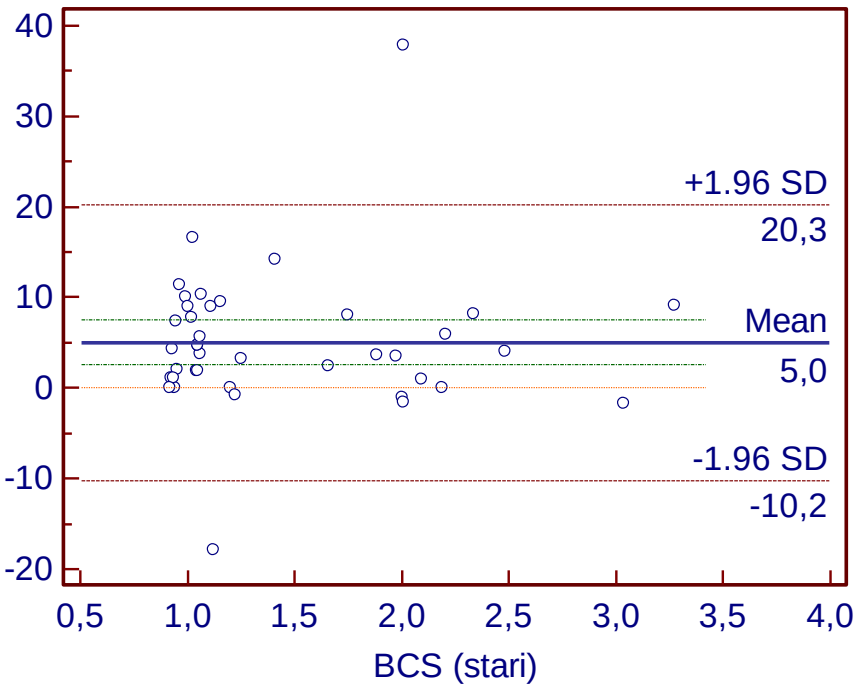
Jednadžba pravca: y = -0,002 (-0,077-0,071) + 0,962 (0,909-1,023) x

CUSUM test linearnosti: Nema odstupanja (P=0,8)



Slika 4. Passing- Bablokova regresijska analiza. Na osi x prikazane su vrijednosti PV (INR) izmjerene na starom, a na osi y vrijednosti PV(INR) na novom koagulacijskom analizatoru.

Nema značajne konstantne razlike (95% CI sadrži 0), niti proporcionalne razlike (95% CI sadrži 1) u vrijednostima PV INR izmjerenih na ispitivanom BCS XP novom analizatoru u odnosu na BCS XP stari analizator.



Slika 5. Bland-Altmanov grafikon za usporedbu dviju metoda. Na x osi prikazane su srednje vrijednosti mjerenja PV-a (INR) na starom i novom analizatoru, na y osi prikazane su razlike između dvaju mjerenja PV-a (INR) na starom i novom analizatoru.

Postoji statistički značajna razlika u izmjerenim vrijednostima PV INR na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari (95 % CI srednje razlike ne sadrži nulu).

Tablica 15. Ispitivanje istinitosti za APTV na koagulacijskom aparatu BCS XP

Broj uzorka	BCS(STARI)	BCS(NOVI)	BIAS %	APS BIAS
1	24,6	23,2	5,69	5,69
2	78,9	60,9	22,81	22,81
3	24,5	23,9	2,45	2,45
4	20,2	20,1	0,50	0,50
5	25,3	24,1	4,74	4,74
6	22,7	22,3	1,76	1,76
7	22,7	22,1	2,64	2,64
8	24,7	24,8	-0,40	0,40
9	26,1	24,6	5,75	5,75
10	20,2	19,7	2,48	2,48
11	24,7	23,1	6,48	6,48
12	19,6	20,2	-3,06	3,06
13	33,7	34,7	-2,97	2,97
14	36,1	36,8	-1,94	1,94
15	24,1	23,7	1,66	1,66
16	44,4	42,7	3,83	3,83
17	25,9	27,1	-4,63	4,63

18	27,1	26,9	0,74	0,74
19	25,2	26,1	-3,57	3,57
20	22,6	24,6	-8,85	8,85
21	67	73,2	-9,25	9,25
22	26,3	28,3	-7,60	7,60
23	23,3	24,3	-4,29	4,29
24	16,6	16,9	-1,81	1,81
25	23	24	-4,35	4,35
26	32,4	31,4	3,09	3,09
27	21,3	22,1	-3,76	3,76
28	24,1	24,4	-1,24	1,24
29	22,3	23,1	-3,59	3,59
30	36,6	37,5	-2,46	2,46
31	53,2	53,2	0,00	0,00
32	50,2	48,9	2,59	2,59
33	73,2	76,9	-5,05	5,05
34	28,4	28	1,41	1,41
35	22,9	23,2	-1,31	1,31
36	22,4	21,9	2,23	2,23
37	20,4	20,5	-0,49	0,49
38	17,8	18,2	-2,25	2,25
39	59,6	56,4	5,37	5,37
40	67,7	66,2	2,22	2,22
41	61,4	63,3	-3,09	3,09
Srednja	32,77	32,52	**Srednji bias**	**3,77**

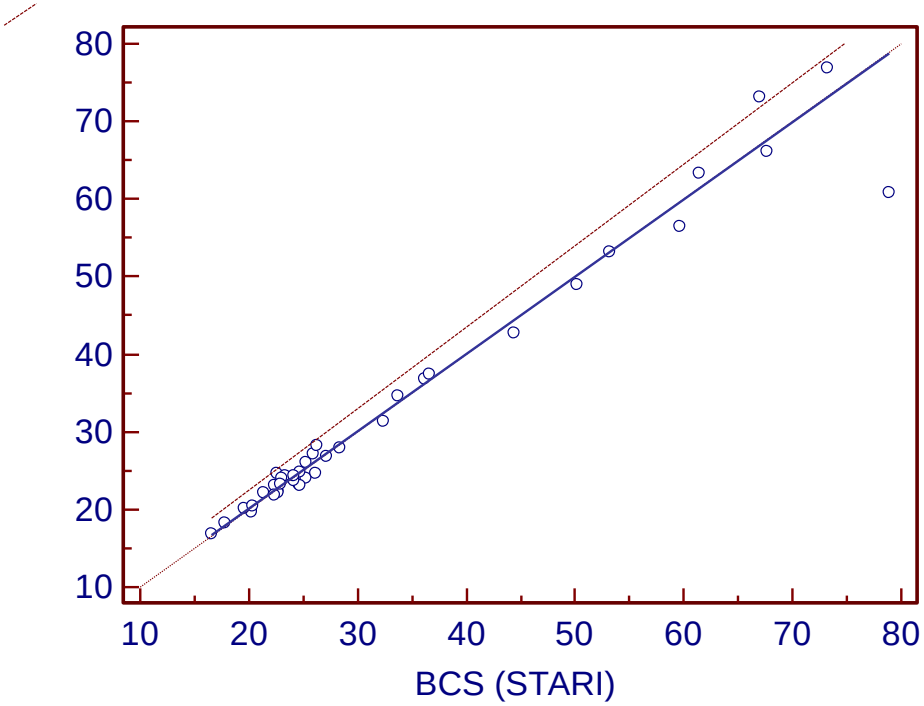
Dobiveno odstupanje za APTV iznosi 3,77% što nije u skladu s poželjnim (2,0%) ili optimalnim (0,98%) kriterijima prihvatljivosti, ali je vrlo blizu minimalnom kriteriju prihvatljivosti (3,4%).

Passing-Bablok regresija

Broj uzoraka: 41

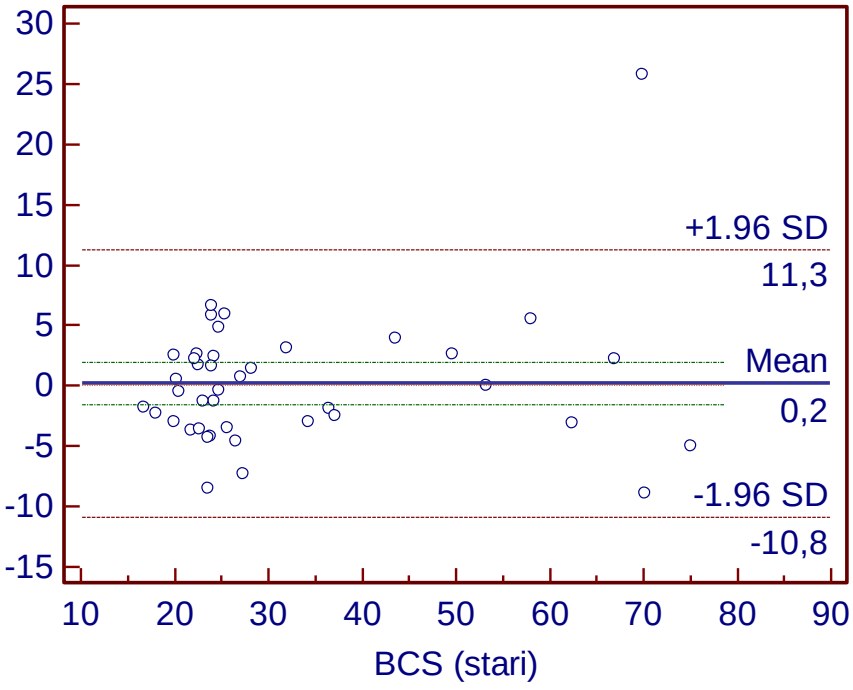
Jednadžba pravca: y = 0,162 (-1,167-1,422) + 0,997 (0,946-1,051) x

CUSUM test linearnosti: Nema odstupanja (P=0,87)



Slika 6. Passing- Bablokova regresijska analiza. Na osi x prikazane su vrijednosti APTV(s) izmjerene na starom, a na osi y vrijednosti APTV (s) na novom koagulacijskom analizatoru.

Nema značajne konstantne razlike (95% CI sadrži 0) kao niti proporcionalne razlike (95% CI sadrži 1) u vrijednostima APTV-a izmjerenih na ispitivanom BCS XP novom analizatoru u odnosu na BCS XP stari analizator.



Slika 7. Bland-Altmanov grafikon za usporedbu dviju metoda. Na x osi prikazane su vrijednosti mjerenja APTV (s) na starom analizatoru, na y osi prikazane su razlike između dvaju mjerenja APTV (s) na starom i novom analizatoru.

Nema statistički značajne razlike (95% CI sadrži 0) u vrijednostima APTV-a izmjerenih na ispitivanom BCS XP novom analizatoru u odnosu na BCS XP stari analizator.

Tablica 16. Ispitivanje istinitosti za fibrinogen na koagulacijskom aparatu BCS XP

Broj uzorka	BCS(STARI)	BCS(NOVI)	%BIAS	APS BIAS
1	3,8	3,9	-2,63	2,63
2	3,1	3,2	-3,23	3,23
3	1,2	1,1	8,33	8,33
4	7,2	7,1	1,39	1,39
5	1,6	1,9	-18,75	18,75
6	1,5	2,1	-40,00	40,00
7	5	5,3	-6,00	6,00
8	4,3	4,7	-9,30	9,30
9	4,8	4,9	-2,08	2,08
10	2,6	2,3	11,54	11,54
11	5,3	5,1	3,77	3,77
12	5,8	5,9	-1,72	1,72
13	3,9	3,9	0,00	0,00
14	2,1	2,1	0,00	0,00
15	4,8	4,9	-2,08	2,08
16	6,1	6,5	-6,56	6,56
17	3,5	3,9	-11,43	11,43
18	3,2	3,5	-9,37	9,37
19	5,1	5,3	-3,92	3,92
20	2,1	2,1	0,00	0,00
21	2,4	2,2	8,33	8,33
22	3,2	3,5	-9,37	9,37
23	5,8	6	-3,45	3,45
24	7,5	8	-6,67	6,67
25	4,3	4,6	-6,98	6,98
26	3,2	3,4	-6,25	6,25
27	3,8	4	-5,26	5,26
28	5,1	5,1	0,00	0,00
29	2,4	2,3	4,17	4,17
30	4,8	4,7	2,08	2,08
31	1,1	1,2	-9,09	9,09
32	5,5	6,3	-14,55	14,55
33	7,3	7,7	-5,48	5,48
34	7,1	7,2	-1,41	1,41
35	8	9,3	-16,25	16,25
36	1,6	1,6	0,00	0,00
37	0,7	0,8	-14,29	14,29
39	8,5	8,9	-4,71	4,71
40	12,1	12	0,83	0,83
41	7,7	7,3	5,19	5,19

42	3,2	3,1	3,13	3,13
43	1,1	1,2	-9,09	9,09
Srednja	4,37	4,53	**Srednji bias**	**6,64**

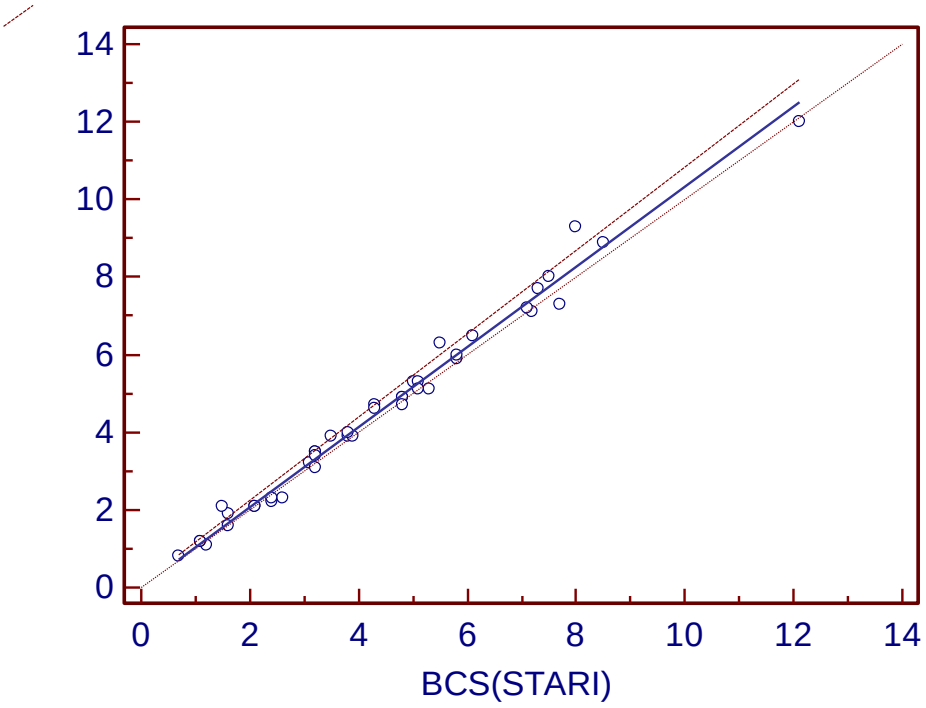
Dobiveno odstupanje za fibrinogen iznosi 6,64% što je u skladu s minimalnim kriterijem prihvatljivosti (7,2%).

Passing and Bablok regresija

Broj uzoraka: 43

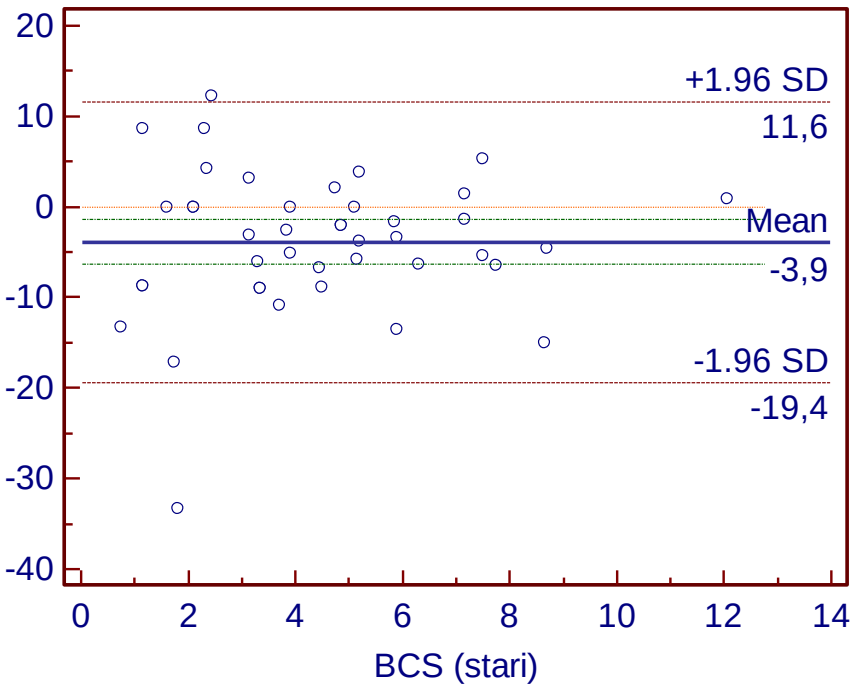
Jednadžba pravca: y = 0,006 (-0,156-0,100) + 1,032 (1,000-1,074) x

CUSUM test linearnosti: Nema odstupanja (P=0,82)



Slika 8. Passing- Bablokova regresijska analiza. Na osi x prikazane su vrijednosti fibrinogena (g/L) izmjerene na starom, a na osi y vrijednosti fibrinogena(g/L) na novom koagulacijskom analizatoru.

Nema statistički značajne konstantne razlike (95% CI sadrži 0) kao niti proporcionalne razlike (95% CI sadrži 1) u vrijednostima fibrinogena izmjerenih na ispitivanom BCS XP novom analizatoru u odnosu na BCS XP stari analizator.



Slika 9. Bland-Altmanov grafikon za usporedbu dviju metoda. Na x osi prikazane su vrijednosti mjerenja fibrinogena(g/L) na starom analizatoru, na y osi prikazane su razlike između dvaju mjerenja fibrinogena(g/L) na starom i novom analizatoru.

Postoji statistički značajna razlika u izmjerenim vrijednostima fibrinogena na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari (95 % CI srednje razlike ne sadrži nulu).

Tablica 17. Ispitivanje istinitosti za Protein C na koagulacijskom aparatu BCS XP

Broj uzorka	BCS(stari)	BCS(novi)	BIAS %	APS BIAS
1	105,8	107,8	-1,89	1,89
2	111,2	111	0,18	0,18
3	99,4	99,5	-0,10	0,10
4	24,6	24,4	0,81	0,81
5	100,8	103,9	-3,08	3,08
6	38,5	38,7	-0,52	0,52
7	48,9	48,4	1,02	1,02
8	65	65,9	-1,38	1,38
9	46,5	47,2	-1,51	1,51
10	110,4	108,7	1,54	1,54
11	80,2	78,9	1,62	1,62
12	105,9	103,4	2,36	2,36
13	104,5	103,4	1,05	1,05
14	106,6	107,6	-0,94	0,94
15	110,7	109,3	1,26	1,26

16	95,7	93,6	2,19	2,19
17	89,4	87,5	2,13	2,13
18	101,5	101,2	0,30	0,30
19	99,6	98,8	0,80	0,80
20	120,2	120,3	-0,08	0,08
21	36,3	37,7	-3,86	3,86
22	118,5	121,3	-2,36	2,36
23	88,1	90,7	-2,95	2,95
24	100,8	103,4	-2,58	2,58
25	82,7	86	-3,99	3,99
26	29,6	30,4	-2,70	2,70
27	67,6	69,2	-2,37	2,37
28	77	78	-1,30	1,30
29	83,7	91,1	-8,84	8,84
30	69,3	70,4	-1,59	1,59
31	103	102,8	0,19	0,19
32	103,6	102,5	1,06	1,06
33	37,5	37,6	-0,27	0,27
34	112,4	112,6	-0,18	0,18
35	111,1	111,5	-0,36	0,36
36	139	139,5	-0,36	0,36
37	87,6	87,9	-0,34	0,34
38	98,5	100,2	-1,73	1,73
Srednja	87,15	87,69	**Srednji bias**	**1,63 %**

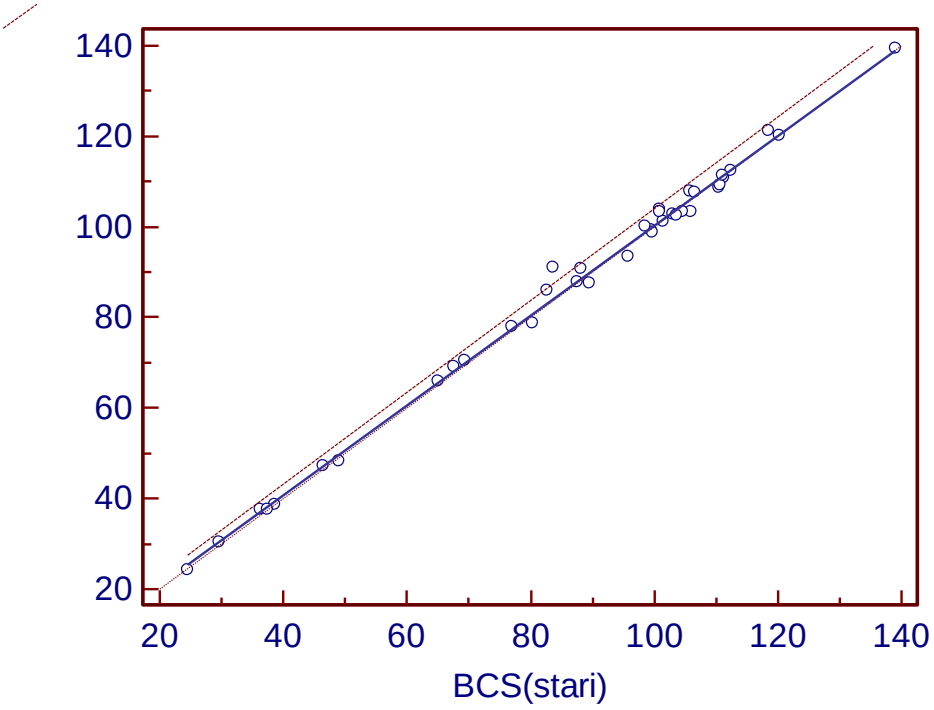
Dobiveno odstupanje za Protein C iznosi 1,63% što je u skladu s optimalnim kriterijem prihvatjivosti (6,9%).

Passing-Bablok regresija

Broj uzoraka: 38

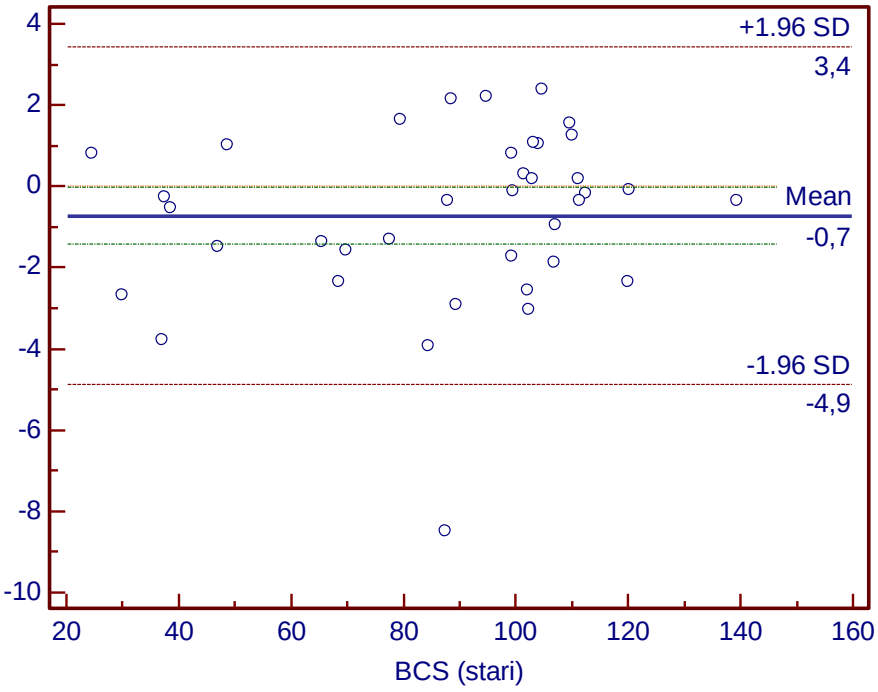
Jednadžba pravca: y = 0,871 (-0,762-2,602) + 0,994 (0,974-1,014) x

CUSUM test linearnosti: Nema odstupanja (P=0,77)



Slika 10. Passing- Bablokova regresijska analiza. Na osi x prikazane su vrijednosti Proteina C (%) izmjerene na starom, a na osi y vrijednosti Proteina C (%) na novom koagulacijskom analizatoru.

Nema propocionalnog (95%CI sadrži 1) niti konstantog odstupanja (95% CI sadrži 0) u izmjerenim vrijednostima Proteina C na novom analizatoru u odnosu na stari.



Slika 11. Bland-Altmanov grafikon za usporedbu dviju metoda. Na x osi prikazane su vrijednosti mjerenja Proteina C (%) na starom analizatoru, na y osi prikazane su razlike između dvaju mjerenja Proteina C (%) na starom i novom analizatoru.

Nema statistički značajne razlike u izmjerenim vrijednostima Proteina C na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari (95 % CI srednje razlike sadrži nulu).

Tablica 18. Ispitivanje istinitosti za Antitrombin na koagulacijskom aparatu BCS XP

Broj uzorka	BCS(stari)	BCS(novi)	BIAS	APS BIAS
1	84,7	87,2	-2,95	2,95
2	102,7	108,3	-5,45	5,45
3	88,7	100,6	-13,42	13,42
4	98,7	91,6	7,19	7,19
5	113,4	107,5	5,20	5,20
6	106,8	97,7	8,52	8,52
7	105,5	106,3	-0,76	0,76
8	108,1	109,8	-1,57	1,57
9	110,1	100,6	8,63	8,63
10	93,2	90,5	2,90	2,90
11	100,5	95,7	4,78	4,78
12	130,2	122,2	6,14	6,14
13	97,2	92	5,35	5,35
14	123,1	117	4,96	4,96
15	87,7	91,2	-3,99	3,99
16	123,3	128,5	-4,22	4,22
17	89,6	89,5	0,11	0,11
18	109,4	111,5	-1,92	1,92
19	97,9	99,2	-1,33	1,33
20	109,2	110,7	-1,37	1,37
21	100,5	98,8	1,69	1,69
22	93,1	97,8	-5,05	5,05
23	65,4	78,3	-19,72	19,72
24	102,9	108,4	-5,34	5,34
25	104,9	103,3	1,53	1,53
26	110,1	111,9	-1,63	1,63
27	119,6	116,8	2,34	2,34
28	100,3	101,8	-1,50	1,50
Srednja	102,743	102,668	**Srednji bias**	**4,63%**

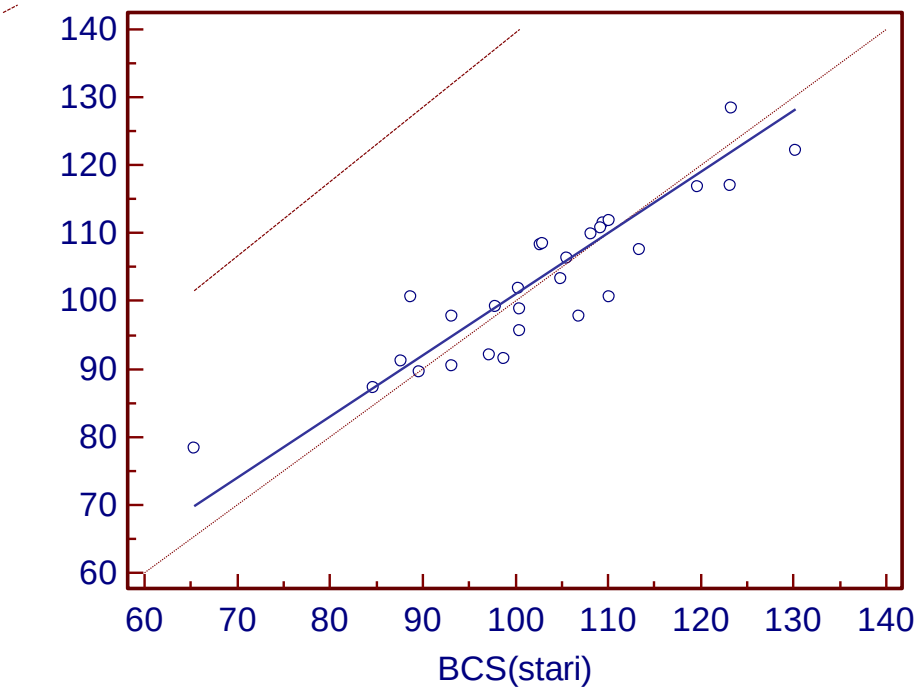
Dobiveno odstupanje za Antitrombin iznosi 4,63% što je u skladu s minimalnim kriterijem prihvatljivosti (6,1%).

Passing-Bablok regresija

Broj uzoraka: 28

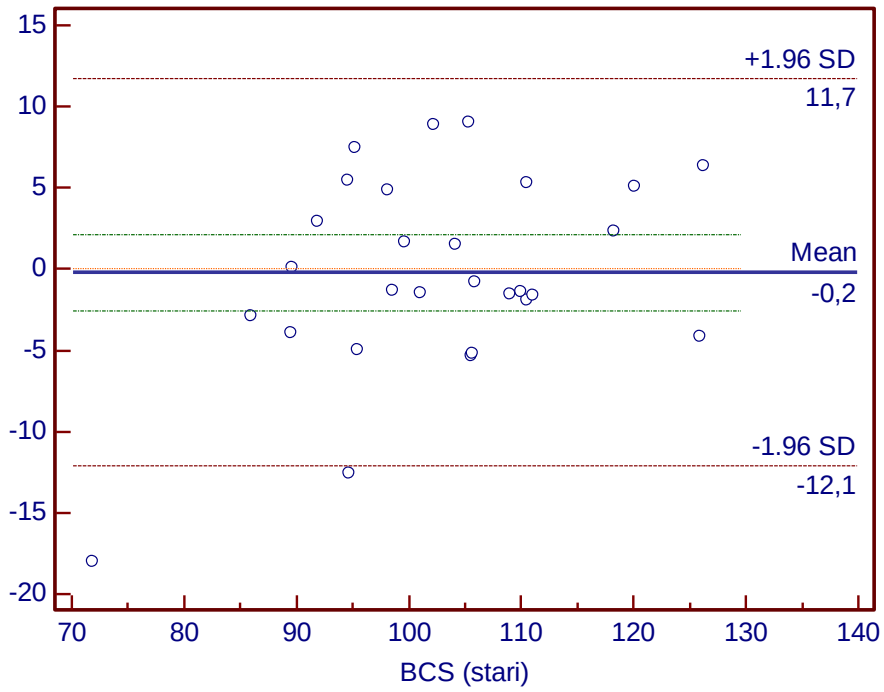
Jednadžba pravca: y = 10,851 (-8,659-30,030) + 0,902 (0,707-1,094) x

CUSUM test linearnosti: Nema odstupanja (P=0,89)



Slika 12. Passing- Bablokova regresijska analiza. Na osi x prikazane su vrijednosti antitrombina (%) izmjerene na starom, a na osi y vrijednosti antitrombina(%) na novom koagulacijskom analizatoru.

Nema propocionalnog (95% CI sadrži 1) niti konstantog (95% CI sadrži 0) odstupanja u izmjerenim vrijednostima Antitrombina na novom analizatoru u odnosu na stari.



Slika 13. Bland-Altmanov grafikon za usporedbu dviju metoda. Na x osi prikazane su vrijednosti mjerenja Antitrombina (%) na starom analizatoru, na y osi prikazane su razlike između dvaju mjerenja Antitrombina (%) na starom i novom analizatoru.

Nema statistički značajne razlike u izmjerenim vrijednostima Antitrombina na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari (95 % CI srednje razlike sadrži nulu).

Tablica 19. Ispitivanje istinitosti za D-dimer na koagulacijskom aparatu BCS XP

Broj uzorka	BCS(stari)	BCS(novi)	% BIAS	APS BIAS
1	10984	12094	-0,10	0,10
2	5829	5131	0,12	0,12
3	514	522	-0,02	0,02
4	2036	2088	-0,03	0,03
5	28309	26506	0,06	0,06
6	9976	8706	0,13	0,13
7	6784	6417	0,05	0,05
8	697	744	-0,07	0,07
9	808	869	-0,08	0,08
10	1167	1159	0,01	0,01
11	171	171	0,00	0,00
12	551	594	-0,08	0,08
13	366	369	-0,01	0,01
14	1537	1625	-0,06	0,06
15	4180	4058	0,03	0,03
16	3414	3322	0,03	0,03

17	423	470	-0,11	0,11
18	959	1002	-0,04	0,04
19	4267	6737	-0,58	0,58
20	29457	29700	-0,01	0,01
21	18225	15446	0,15	0,15
22	310	359	-0,16	0,16
23	549	579	-0,05	0,05
24	856	873	-0,02	0,02
25	238	271	-0,14	0,14
26	1501	1823	-0,21	0,21
27	384	456	-0,19	0,19
28	1218	1525	-0,25	0,25
29	17483	17822	-0,02	0,02
30	530	558	-0,05	0,05
31	1000	1423	-0,42	0,42
32	5741	5386	0,06	0,06
33	4776	5059	-0,06	0,06
34	480	529	-0,10	0,10
35	171	342	-1,00	1,00
36	25081	24082	0,04	0,04
37	12674	14737	-0,16	0,16
38	9682	9632	0,01	0,01
39	262	240	0,08	0,08
40	187	169	0,10	0,10
Srednja	5344,43	5339,88	**Srednji bias**	**0,12**

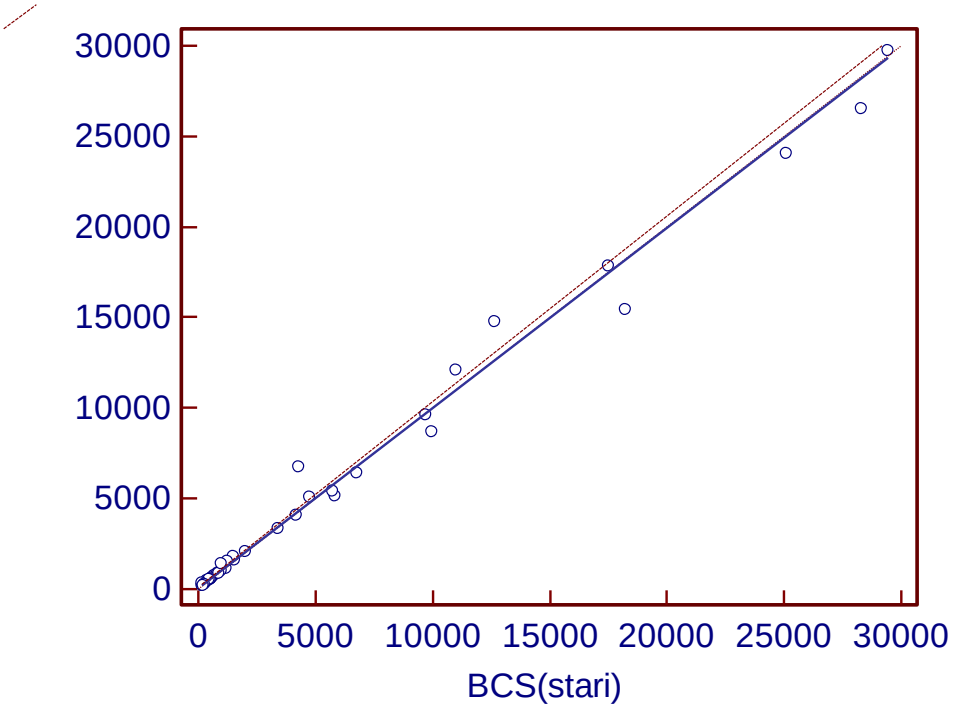
Dobiveno odstupanje za D-dimer iznosi 0,12% što je u skladu s optimalnim kriterijem prihvatljivosti (4,4%).

Passing-Bablok regresija

Broj uzoraka: 40

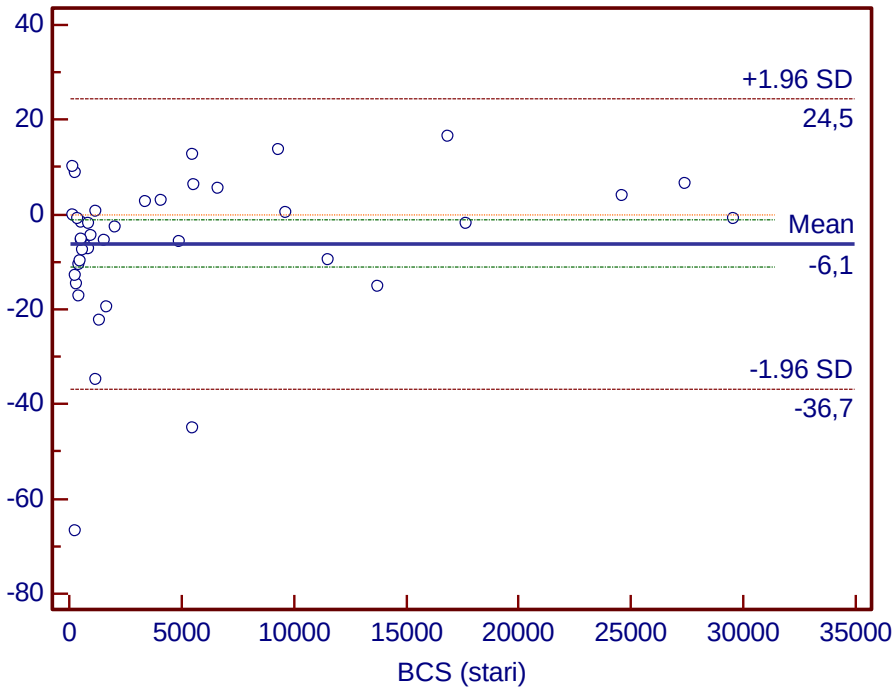
Jednadžba pravca: y = 40,578 (7,649-66,267) + 0,993 (0,956-1,025) x

CUSUM test linearnosti: Nema odstupanja (P=0,80)



Slika 14. Passing- Bablokova regresijska analiza. Na osi x prikazane su vrijednosti D-dimera (µg/L) izmjerene na starom, a na osi y vrijednosti D-dimera (µg/L) na novom koagulacijskom analizatoru.

Postoji konstantna razlika (95% CI odsječka ne sadrži 0) u vrijednostima D-dimera izmjerenih na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari BCS XP, ali ne i propocionalna (95% CI nagiba sadrži 1).



Slika 15. Bland-Altmanov grafikon za usporedbu dviju metoda. Na x osi prikazane su vrijednosti mjerenja D-dimera (µg/L) starom analizatoru, na y osi prikazane su razlike između dvaju mjerenja D-dimera (µg/L) na starom i novom analizatoru.

Postoji statistički značajna razlika u izmjerenim vrijednostima D-dimera na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari (95 % CI srednje razlike ne sadrži nulu).

Tablica 20. Ispitivanje istinitosti za TV na koagulacijskom aparatu BCS XP

Redni broj	BCS(STARI)	BCS(NOVI)	% BIAS	APS BIAS
1	17,1	19,1	-11,70	11,70
2	17,8	19,1	-7,30	7,30
3	24,6	25,1	-2,03	2,03
4	17,1	17,1	0,00	0,00
5	25,7	25,7	0,00	0,00
6	20,3	20,6	-1,48	1,48
7	72,7	90,7	-24,76	24,76
8	19,7	20,5	-4,06	4,06
9	19,8	20	-1,01	1,01
10	22,4	21,8	2,68	2,68
11	16,5	19,1	-15,76	15,76
12	18,3	19,7	-7,65	7,65
13	18,2	20	-9,89	9,89
14	39,6	31,8	19,70	19,70
15	27,4	26,4	3,65	3,65
16	25,5	24,6	3,53	3,53
17	17,8	20,9	-17,42	17,42
18	18,5	20,6	-11,35	11,35
19	30,5	29,2	4,26	4,26
20	19,3	23,2	-20,21	20,21
21	17,2	16,7	2,91	2,91
22	19,9	20,2	-1,51	1,51
23	20,6	20,7	-0,49	0,49
24	22,1	21,8	1,36	1,36
25	19,9	20,1	-1,01	1,01
26	24,4	24,7	-1,23	1,23
27	21,1	21	0,47	0,47
28	19,8	19,5	1,52	1,52
29	19,6	17,6	10,20	10,20
30	21,7	22,1	-1,84	1,84
31	20	20	0,00	0,00
32	18,9	17,7	6,35	6,35
33	17	16,1	5,29	5,29
34	23,8	22	7,56	7,56
35	17,3	19,1	-10,40	10,40
36	16,1	18,2	-13,04	13,04
37	14,2	14,8	-4,23	4,23
Srednja	22,23	22,91	**Srednji bias**	**6,43**

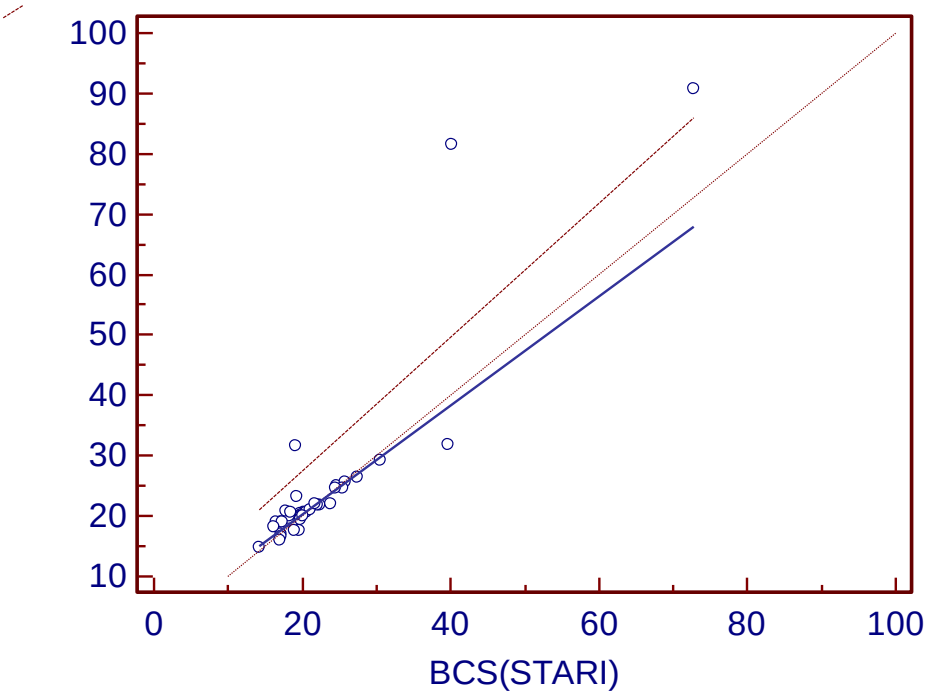
Dobiveno odstupanje za Trombinsko vrijeme iznosi 6,43% što je u skladu s minimalnim kriterijem prihvatljivosti (20%).

Passing-Bablok regresija

Broj uzoraka: 37

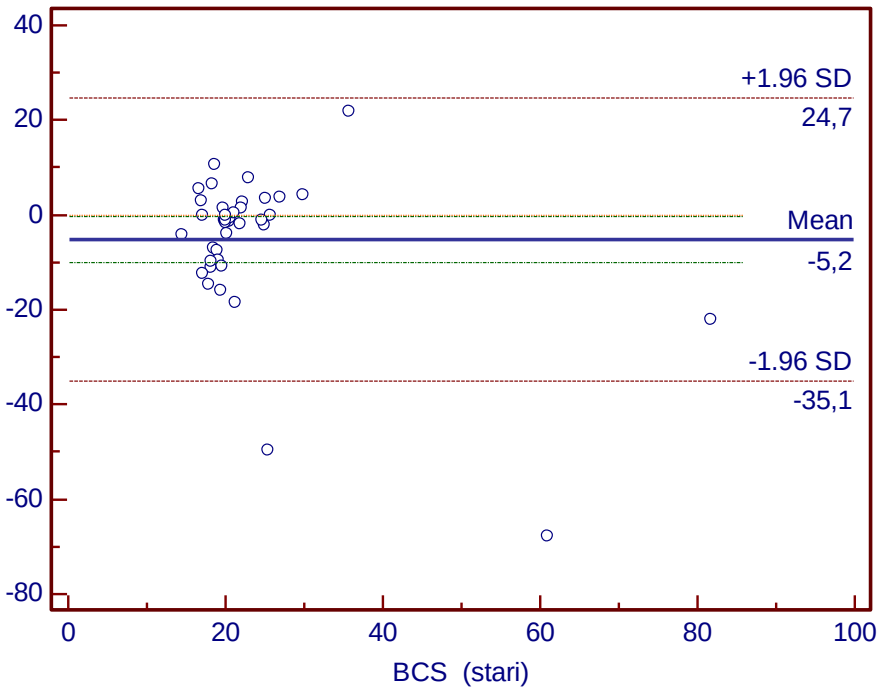
Jednadžba pravca: y = 2,193 (-1,959-5,381) + 0,905 (0,767-1,109) x

CUSUM test linearnosti: nema odstupanja (P=0,97)



Slika 16. Passing- Bablokova regresijska analiza. Na osi x prikazane su vrijednosti TV (s) izmjerene na starom, a na osi y vrijednosti TV-a (s) na novom koagulacijskom analizatoru.

Ne postoji konstantna razlika (95% CI odsječka sadrži 0) u vrijednostima TV izmjerenih na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari BCS XP, kao ni proporcionalna (95% CI nagiba sadrži 1).



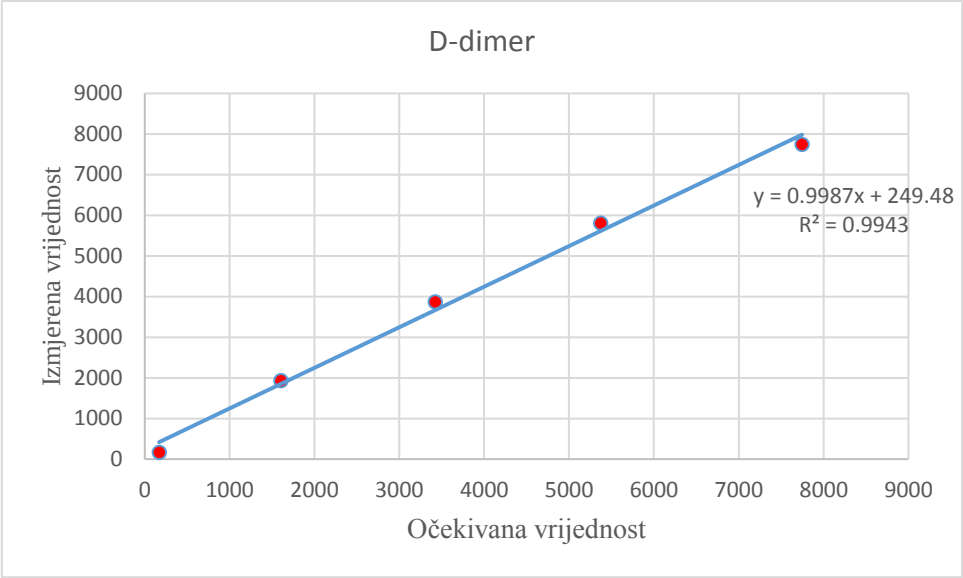
Slika 17. Bland-Altmanov grafikon za usporedbu dviju metoda. Na x osi prikazane su vrijednosti mjerenja TV-a (s) starom analizatoru, na y osi prikazane su razlike između dvaju mjerenja TV-a (s) na starom i novom analizatoru

Nema statistički značajne razlike u izmjerenim vrijednostima Trombinskog vremena na novom BCS XP analizatoru u odnosu na stari (95 % CI srednje razlike sadrži nulu).

4.3. LINEARNOST

Tablica 21. Ispitivanje linearnosti za D-dimer

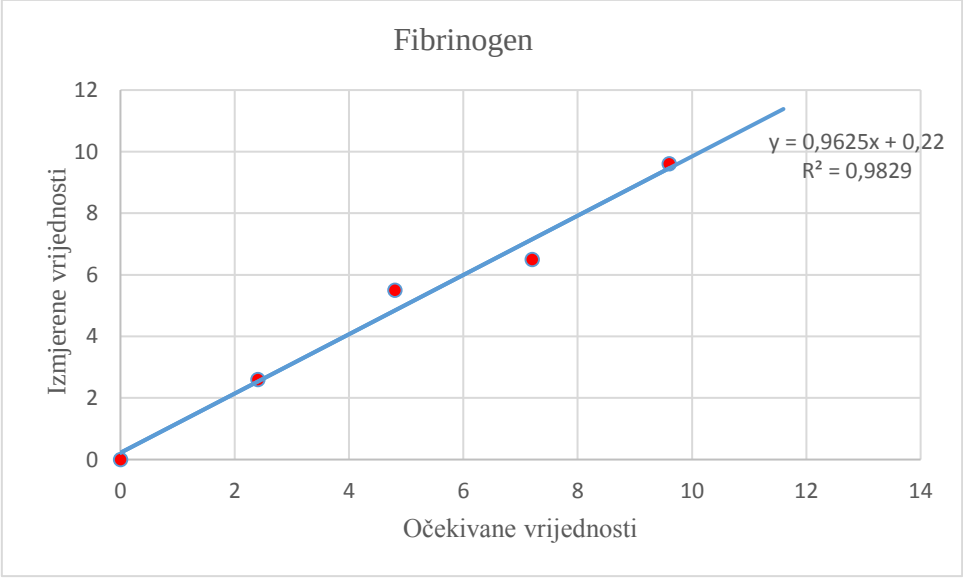
Razrjeđenje	**Izmjerena vrijednost**	**Očekivana vrijednost**	**%BIAS**	**BIAS (aps)**
0	<169	<169	0	0
25%	1603	1936	-17,2004	17,2004132
50%	3420	3873	-11,6964	11,6963594
75%	5372	5809,5	-7,53077	7,53076857
100%	7746	7746	0	0
			Srednji bias	7,29
Koeficijent korelacije		**0,998036236**		



Slika 18. Usporedba očekivanih i izmjerenih vrijednosti za D-dimer. x os predstavlja očekivane vrijednosti D-dimera (µg/L), y os predstavlja izmjerene vrijednosti (µg/L) na novom BCS XP analizatoru.

Tablica 22. Ispitivanje linearnosti za fibrinogen

Razrjeđenja	**Izmjerena vrijednost**	**Očekivana vrijednost**	**% BIAS**	**BIAS (aps)**
0	0	0	0	0
25%	2,6	2,4	8,333333333	8,3333333
50%	5,5	4,8	14,58333333	14,583333
75%	6,5	7,2	-9,72222222	9,7222222
100%	9,6	9,6	0	0
			Srednji bias	6,5277778
Koeficijent korelacije		**0,991388917**		



Slika 19. Usporedba očekivanih i izmjerenih vrijednosti za fibrinogen. x os predstavlja očekivane vrijednosti fibrinogena (g/L), y os predstavlja izmjerene vrijednosti fibrinogena (g/L) na novom BCS XP analizatoru.

4.4. CARRYOVER

Tablica 23. Ispitivanje *carryovera* za PV

N1	1,11	P1	0,35
N2	1,14	P2	0,38
N3	1,2	P3	0,32
P1	0,32	N1	1,18
P2	0,39	N2	1,13
P3	0,35	N3	1,08
$\frac{P1-P3}{N3-P2}\times 100$	3,7%	$\frac{N1-N3}{P3-N2}\times 100$	12,34%

Učinak carryover-a normalnog uzorka na patološki za određivanje PV-a je unutar kriterija prihvatljivosti od 10%. Učinak carryover-a patološkog uzorka na normalni iznosi 12,34% što je izvan kriterija prihvatljivosti od 10%.

Tablica 24. Ispitivanje *carryovera* za APTV

N1	21,8	P1	70
N2	20,6	P2	66,2
N3	20	P3	61,9
P1	69,4	N1	19,5
P2	67,7	N2	20,5
P3	70	N3	21,2
$\frac{P1-P3}{N3-P2}\times 100$	1,2%	$\frac{N1-N3}{P3-N2}\times 100$	4,1%

Vrijednosti carryover-a za APTV su unutar kriterija prihvatljivosti od 10%.

Tablica 25. Ispitivanje *carryovera* za fibrinogen

N1	0,4	P1	9
N2	1,3	P2	7,9
N3	0,7	P3	8,9
P1	8,5	N1	0,8
P2	7,7	N2	1,2
P3	9	N3	0,7
$\frac{P1-P3}{N3-P2}\times 100$	7,1%	$\frac{N1-N3}{P3-N2}\times 100$	1,2%

Vrijednosti carryover-a za fibrinogen su unutar kriterija prihvatljivosti od 10%.

5. RASPRAVA

Prilikom uvođenja novog analizatora u laboratorijski sustav nužno je provesti postupak validacije ili verifikacije. Provođenjem verifikacije novog koagulacijskog analizatora Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) cilj je bio ispitati može li se novi analizator implementirati u rutinski rad te poslužiti kao zamjena postojećem starom analizatoru istog tipa koji se već koristi u rutini. Verifikacijom smo ispitali nekoliko analitičkih značajki metoda: preciznost, istinitost, linearnost i *carryover*. Svi uzorci uzeti su od bolničkih pacijenata. Kako bi se pokrio cijeli raspon koncentracija mjerenih veličina, dio uzoraka preuzet je iz KBC Sestre Milosrdnice.

Rezultati ispitivanja preciznosti, prikazani kao nepreciznost u seriji i nepreciznost iz dana u dan, pokazali su kako sve dobivene vrijednosti zadovoljavaju kriterije prihvatljivosti koje je deklarirao proizvođač. Stoga možemo zaključiti da sve metode kojima se određuju pojedini analiti na BCS XP analizatoru imaju zadovoljavajuću ponovljivost (nepreciznost u seriji) i međupreciznost (nepreciznost iz dana u dan). Potrebno je naglasiti kako preciznost ovisi isključivo o distribuciji slučajne pogrješke te ne daje informacije o točnosti i pravoj vrijednosti. Porast vrijednosti standardnog odstupanja (SD) i koeficijenta varijacije (KV) upućuje na porast nepreciznosti mjerenja.

Za ispitivanje istinitosti novog koagulacijskog analizatora provedena je analiza koagulacijskih parametara iz 40 uzoraka pacijenata. S ciljem pokrivanja čitavog raspona mjerenih veličina dio uzoraka s izrazito visokim ili niskim vrijednostima preuzet je iz laboratorija bolnice KBC Sestre Milosrdnice. Procjena istinitosti provedena je izračunom srednjeg odstupanja (*biasa*) vrijednosti dobivenih na novom koagulacijskom analizatoru u odnosu na stari. Možemo zaključiti kako se izmjerena odstupanja za fibrinogen, D-dimer, Protein C, Antitrombin i TV nalaze unutar definiranih kriterija prihvatljivosti. Dobiveno srednje odstupanje za fibrinogen iznosi 6,64%, što je unutar definiranog minimalnog kriterija od 7,2%, odstupanje za D-dimer iznosi 0,12% čime su zadovoljeni svi kriteriji prihvatljivosti, odstupanje za Protein C iznosi 1,63% i također je unutar svih kriterija prihvatljivosti, odstupanje za Antitrombin iznosi 4,63% čime je zadovoljen minimalan kriterij prihvatljivosti (6,1%) iako je vrijednost vrlo blizu poželjnog kriterija prihvatljivosti od 4%, odstupanje za Trombinsko vrijeme iznosi 6,43%, čime je zadovoljen minimalan kriterij prihvatljivosti (20%). Srednja odstupanja za PV (udio), PV (INR) i APTV nisu unutar kriterija prihvatljivosti. Minimalni kriterij za PV (udio/INR) iznosi 3%, dok su dobivena odstupanja 7,76% (PV udio) i 5,72% (PV

INR). Dobiveno odstupanje za APTV iznosi 3,77%, što je vrlo blizu minimalnog kriterija prihvatljivosti od 3,4%.

Osim usporedbe srednjih odstupanja mjerenja s kriterijima prihvatljivosti, razlike između dvaju analizatora prikazali smo Passing-Bablok regresijom i Bland-Altman prikazom. Linearnost metoda provjerili smo Cusum testom linearnosti (engl. *cumulative sum*) i zaključili da za sve parametre nema odstupanja od linearnosti, pa je moguće dalje govoriti o podudarnosti metoda. Srednje odstupanje za PV (udio) je izvan kriterija prihvatljivosti, Passing-Bablokovom regresijom uočeno je postojanje male proporcionalne razlike između dvaju analizatora, ali ne i konstantne razlike. Za mjerenje APTV-a srednje odstupanje metoda nije zadovoljilo kriterije prihvatljivosti, no Passing-Bablok regresijom nije dobivena ni konstantna ni proporcionalna razlika između dvaju analizatora. Regresijskom analizom za parametre fibrinogen, Antitrombin, Protein C, Trombinsko vrijeme nije utvrđeno postojanje konstantne i/ili proporcionalne razlike između mjerenja dvaju analizatora. Iako je srednje odstupanje za D-dimer unutar svih kriterija prihvatljivosti, Passing-Bablok regresijom utvrdili smo postojanje proporcionalne razlike, ali ne i konstantne.

Sve vrijednosti razlike mjerenja normalno su distribuirane, što smo potvrdili izradom histograma. Bland-Altman metodom utvrdili smo postojanje konstantne razlike kod određivanja PV (udio). Srednja razlika iznosi -0,03800, što upućuje na to da novi analizator mjeri nešto više vrijednosti PV-a u odnosu na stari. Konstantna razlika u mjerenjima postoji i za PV (INR), pri čemu novi analizator u prosjeku mjeri niže vrijednosti u odnosu na stari (srednja razlika iznosi 0,07525). Konstanta razlika ne postoji za određivanje APTV-a, Proteina C, Antitrombina i Trombinskog vremena. Bland-Altman metodom utvrđeno je postojanje razlike pri određivanju fibrinogena (srednja razlika iznosi -0,1595) gdje novi analizator u prosjeku pokazuje nešto više vrijednosti u odnosu na stari te pri određivanju D-dimera (srednja razlika -6,1) . Iako su konstantne razlike uočene kod pojedinih parametara, treba primijetiti da su razlike raspršene u uskom području oko linije jednakosti (do ±0,5). Mogući uzrok dobivenih razlika jest postavljanje starog koagulacijskog analizatora, koji je već duže u rutinskoj primjeni, referentnom metodom za usporedbu s novim analizatorom.

Linearnost metode ispitana je fibrinogenom i D- dimerom iz svježeg humanog uzorka u pet koncentracijskih razina. Izračunom *biasa*, koristeći se izmjerenim i očekivanim vrijednostima koncentracije fibrinogena i D-dimera, dobivena vrijednost za fibrinogen (6,5%) nalazi se unutar minimalnih kriterija prihvatljivosti (7,2%), a vrijednost *biasa* (7,2%) za D-dimer zadovoljava poželjne kriterije prihvatljivosti (8,8%) za linearnost metode. Koeficijent

korelacije (r) glavni je pokazatelj korelacije, a što je njegova vrijednost bliže 1, to je linearna ovisnost između varijabli jača. U obama slučajevima dobili smo r>0,99, što ukazuje na visoku linearnu ovisnost rezultata mjerenja analizatora.

Učinak *carryovera* normalnog uzorka na patološki i obrnuto ispitana je za tri parametra: PV, APTV i fibrinogen. Dobivene vrijednosti *carryovera* za PV iznose 3,7% (normalna-> patološka) i 12,34% (patološka->normalna), za APTV 1,2% i 4,1% te za fibrinogen 7,1% i 1,2%. Prema postavljenim kriterijima za dozvoljeni carryover (do 10%) uočavamo da su sve vrijednosti unutar kriterija osim carryover-a za slijed PV-a od patoloških vrijednosti prema normalnim, a iznosi 12,34%. S obzirom na dobivene vrijednosti izračunati carryover moguć je zbog utjecaja nepreciznosti metode.

Provedbom verifikacije BCS XP analizatora uočena su određenja ograničenja koja mogu utjecati na dobivene rezultate. Dio uzoraka preuzet je iz druge bolnice kako bi se pokrilo cijelo mjerno područje metode. Moguć je utjecaj samog transporta prilikom prijenosa uzoraka iz jednog u drugi laboratorij. Također, dio uzoraka je zamrzavan i ponovno odmrzavan prije analize.

Pregledom dostupnih literaturnih podataka nije pronađena verifikacija istog analizatora u drugim laboratorijima.

U konačnici, ovim istraživanjem dokazali smo da je novi BCS XP analizator spreman za rutinski rad. Izmjerene nepreciznosti u potpunosti su u skladu s prethodno definiranim kriterijima prihvatljivosti. Izmjereni % odstupanja za većinu analita su u skladu s prethodno definiranim kriterijima prihvatljivosti osim za PV i APTV. Novi analizator u prosjeku mjeri više vrijednosti za PV (udio), odnosno niže vrijednosti za PV (INR) te više vrijednosti za fibrinogen. Novi analizator je spreman za rutinski rad, ali treba naglasiti da rezultati mjerenja nisu usporedivi sa starim analizatorom. Zbog razlika koje bi mogle biti klinički značajne, rezultati mjerenja se ne bi smjeli izdavati naizmjenično s jednog i drugog analizatora. U suprotnome, potrebno je dalje ispitati moguće uzroke razlika mjerenja.

6. ZAKLJUČAK

Provedbom verifikacije koagulacijskog analizatora Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) ispitali smo ispunjava li novi analizator sve analitičke uvjete potrebne za njegovu implementaciju u rutinski rad. Detaljnom statističkom obradom i interpretacijom rezultata zaključujemo sljedeće:

- nepreciznost metode za određivanje svih koagulacijskih parametara na novom analizatoru zadovoljavaju zadane kriterije koje je deklarirao proizvođač
- ispitivanjem istinitosti metode dokazali smo da novi analizator daje u prosjeku više vrijednosti za PV (udio) i fibrinogen, a niže vrijednosti za PV (INR)
- ispitivanje linearnosti metode za parametre fibrinogen i D-dimer pokazalo je da su dobivene vrijednosti unutar kriterija prihvatljivosti, što uz visoke koeficijente korelacije ukazuje na jaku linearnu ovisnost mjerenja
- nije zabilježen značajan carryover
- možemo zaključiti da se novi analizator može koristiti u rutinskom radu iako rezultati mjerenja nisu usporedivi sa starim analizatorom

7. LITERATURA

1) CLSI. Protocol for the Evaluation, Validation, and Implementation of Coagulometers; Approved Guidline, CLSI document H57-A. Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
2) CLSI. User Verification of Performance for Precision and Trueness: Approved Guidline, CLSI Document EP15-A2, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005.
3) Badrick T. Evidence-Based Laboratory Medicine. *The Clinical Biochemist Reviews*, 2013, 34, 43-46.
4) Hallworth M. Measuring the impact of laboratory medicine on clinical management and patient outcomes. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,* 2015, 26, 4-6.
5) WHO. Expert Committee on Biological Standardization. *Glossary of Terms for Biological Substances Used for Texts of Requirements*, 1999.
6) Šimundić AM, Tipovi podataka i raspodjela. *Acta Medica Croatica*, 2006, 60, 17-35
7) Validacija analitičkih metoda-osnovna načela, 2013., http://www.akreditacija.hr., pristupljeno 10.7.2016.
8) Ažman J, Frković V, Bilić-Zulle L, Petrovečki M. Korelacija i regresija. *Acta Medica Croatica*, 2006, 60, 81-93.
9) Bilić-Zulle L. Comparison of method: Passing and Bablok regression. *Biochemia Medica*, 2011,21,49-52.
10) Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation, 2014, http://www.westgard.org., pristupljeno 12.7.2016.
11) NCCLS. Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurements Procedures: A Statistical Approach; Approved Guideline.NCCLS document EP6-A., 2005
12) CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Giudeline –Third Edition. CLSI document EP09-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2013
13) Giavarinan D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia Medica* 2015, 25, 141-51.

14) Flegar-Meštrić Z, Nazor A, Parag G, Sikirica M, Perkov S, Juretić D. Ciljevi analitičke kvalitete u vanjskoj procjeni kvalitete rada medicinsko-biokemijskih laboratorija u Republici Hrvatskoj. *Biochemia Medica,* 2005, 15, 15-25.

8. SAŽETAK

Uvođenje novog analitičkog analizatora u rutinski rad laboratorija obavezno zahtijeva provedbu verifikacije kako bi se ispitale analitičke značajke analizatora koje je utvrdio proizvođač. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati može li se novi koagulacijski analizator Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) koristiti za rutinski rad u Zavodu za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu KB Sv. Duh te može li poslužiti kao zamjena postojećem analizatoru istog tipa koji je u primjeni. Verifikacija analizatora obuhvatila je ispitivanje preciznosti, istinitosti, linearnosti metode i *carryovera*. Za ispitivanje preciznosti korišteni su komercijalni kontrolni uzorci u dvije koncentracijske razine koje predstavljaju normalnu i patološku plazmu. Za procjenu istinitosti korišteni su uzorci bolničkih pacijenata iz KB Sv. Duh i KBC Sestre Milosrdnice s ciljem pokrivanja čitavog mjernog koncentracijskog područja. Linearnost metode ispitana je iz svježeg humanog uzorka za raspon deklariranih vrijednosti od proizvođača za fibrinogen i D-dimer. Procjena *carryovera* odrađena je iz uzoraka normalne i patološke plazme u triplikatu. Uzorci s prisutnim interferencijama isključeni su iz daljnje analize. Rezultati analitičke verifikacije pokazali su da nepreciznost zadovoljava deklarirane kriterije od proizvođača za sve koagulacijske parametre. Ispitivanje istinitosti procjenom srednjeg odstupanja, obradom rezultata Passing-Bablok regresijom i Bland-Altman analizom pokazalo je postojanje razlike mjerenja novog analizatora za parametre PV (udio), PV (INR) i fibrinogen. Novi analizator u prosjeku mjeri više vrijednosti za PV (udio) i fibrinogen, a niže vrijednosti za PV (INR). Procjena mjernog područja, odnosno linearnosti provedena je za fibrinogen i D-dimer te prikazana jednadžbom pravca uz pripadne koeficijente korelacije te izračun *biasa*. Dobivene vrijednosti dokazuju postojanje linearne ovisnosti varijabli. Analizom uzoraka normalne i patološke plazme nije zabilježen značajan carryover. Stoga je moguće ustvrditi da je novi analizator Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) spreman za uporabu u rutinskom radu. Razlike u mjerenjima određenih parametara u odnosu na postojeći koagulacijski analizator na Zavodu moguće su zbog uzimanja starog analizatora kao referentne metode koji je već dugo u uporabi. Zbog navedenog, rezultati mjerenja na novom analizatoru nisu usporedivi sa starim te se ne bi smjeli naizmjenično izdavati rezultati s oba analizatora .

9. SUMMARY

The introduction of a new analytical analyzer into routine clinical biochemistry laboratories requires verification in order to test the analyzer's analytical features as defined by the manufacturer. The objective of this study was to explore whether the new coagulation analyzer Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) can be employed for routine testing at the Department of Medical Laboratory Diagnostics at the Sveti Duh General Hospital. Additionally, the aim of the study was to investigate whether the new analyzer could replace the analyzer of the same type that is currently in use. The verification of the analyzer comprised tests of precision, trueness, linearity and carryover. The material used for precision determination included commercial control samples in two concentration levels: normal and pathological plasma. The material used for trueness evaluation consisted of patient samples taken from the Sveti Duh General Hospital and the Sestre Milosrdnice Clinical Hospital in order to cover the entire measurement concentration range. The material used for linearity testing included a fresh human sample for a range of fibrinogen and D-dimer values as declared by the manufacturer. The evaluation of carryover was based on normal and pathological triplicate plasma samples. Samples with detected interferences were excluded from further analysis. The results of analytical verification showed that imprecision meets the criteria declared by the manufacturer for all coagulation parameters. Trueness testing, which comprised several methods: bias evaluation, the Passing-Bablok regression analysis and the Bland-Altman analysis, revealed mean differences in the new analyzer for the following parameters: PT and PT INR, as well as fibrinogen. On average, the new analyzer records higher values for PT and fibrinogen, and lower values for PT INR. The evaluation of the measurement range, namely linearity, was conducted for both fibrinogen and D-dimer, and depicted by a linear equation along with its correlation coefficients and bias calculation. The obtained values demonstrate linear dependence between the variables. The carryover analysis showed that there is no significant carryover in measured samples. Therefore, it is possible to argue that the new analyzer Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) is ready for use in routine work. The mean differences in certain parameters in relation to the existing coagulation analyzer used in the laboratory are possible because the old analyzer has been in use as the referent method for a long time. For the above reasons, the results obtained from the new analyzer are not comparable with the results obtained from the old analyzer, which is why the simultaneous use of the two analyzers must be avoided.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Zavod za medicinsku biokemiju i hematologiju
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

VERIFIKACIJA KOAGULACIJSKOG ANALIZATORA BEHRING COAGULATION SYSTEM XPAND (BCX XP)

Katarina Kajić

SAŽETAK

Uvođenje novog analitičkog analizatora u rutinski rad laboratorija obavezno zahtijeva provedbu verifikacije kako bi se ispitale analitičke značajke analizatora koje je utvrdio proizvođač. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati može li se novi koagulacijski analizator Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) koristiti za rutinski rad u Zavodu za medicinsku biokemiju i laboratorijsku medicinu KB Sv. Duh te može li poslužiti kao zamjena postojećem analizatoru istog tipa koji je u primjeni. Verifikacija analizatora obuhvatila je ispitivanje preciznosti, istinitosti, linearnosti metode i *carryovera*. Za ispitivanje preciznosti korišteni su komercijalni kontrolni uzorci u dvije koncentracijske razine koje predstavljaju normalnu i patološku plazmu. Za procjenu istinitosti korišteni su uzorci bolničkih pacijenata iz KB Sv. Duh i KBC Sestre Milosrdnice s ciljem pokrivanja čitavog mjernog koncentracijskog područja. Linearnost metode ispitana je iz svježeg humanog uzorka za raspon deklariranih vrijednosti od proizvođača za fibrinogen i D-dimer. Procjena *carryovera* odrađena je iz uzoraka normalne i patološke plazme u triplikatu. Uzorci s prisutnim interferencijama isključeni su iz daljnje analize. Rezultati analitičke verifikacije pokazali su da nepreciznost zadovoljava deklarirane kriterije od proizvođača za sve koagulacijske parametre. Ispitivanje istinitosti procjenom srednjeg odstupanja, obradom rezultata Passing-Bablok regresijom i Bland-Altman analizom pokazalo je postojanje razlike mjerenja novog analizatora za parametre PV (udio), PV (INR) i fibrinogen. Novi analizator u prosjeku mjeri više vrijednosti za PV (udio) i fibrinogen, a niže vrijednosti za PV (INR). Procjena mjernog područja, odnosno linearnosti provedena je za fibrinogen i D-dimer te prikazana jednadžbom pravca uz pripadne koeficijente korelacije te izračun *biasa*. Dobivene vrijednosti dokazuju postojanje linearne ovisnosti varijabli. Analizom uzoraka normalne i patološke plazme nije zabilježen značajan carryover. Stoga je moguće ustvrditi da je novi analizator Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) spreman za uporabu u rutinskom radu. Razlike u mjerenjima određenih parametara u odnosu na postojeći koagulacijski analizator na Zavodu moguće su zbog uzimanja starog analizatora kao referentne metode koji je već dugo u uporabi. Zbog navedenog, rezultati mjerenja na novom analizatoru nisu u potpunosti usporedivi sa starim te bi trebalo izbjeći istovremenu uporabu obaju analizatora. U protivnom je o postojećim razlikama potrebno obavijestiti kliničare.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 53 stranica, 19 grafičkih prikaza, 25 tablica i 14 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: validacija, verifikacija, nepreciznost, linearnost, istinitost, carryover, Passing-Bablok regresija, Bland-Altman analiza, bias, interval pouzdanosti

Mentor: **Dr. sc. Ana- Maria Šimundić,** *naslovni izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakluteta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Roberta Petlevski ,** *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakluteta*
Dr. sc. Marija Grdić Rajković, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Sandra Šupraha Goreta, *docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2016.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Department of Clinical Chemistry and Hematology
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

VERIFICATION OF COAGULATION ANALYZER BEHRING COAGULATION SYSTEM XPAND (BCS XP)

Katarina Kajić

SUMMARY

The introduction of a new analytical analyzer into routine clinical biochemistry laboratories requires verification in order to test the analyzer's analytical features as defined by the manufacturer. The objective of this study was to explore whether the new coagulation analyzer Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) can be employed for routine testing at the Department of Medical Laboratory Diagnostics at the Sveti Duh General Hospital. Additionally, the aim of the study was to investigate whether the new analyzer could replace the analyzer of the same type that is currently in use. The verification of the analyzer comprised tests of precision, trueness, linearity and carryover. The material used for precision determination included commercial control samples in two concentration levels: normal and pathological plasma. The material used for trueness evaluation consisted of patient samples taken from the Sveti Duh General Hospital and the Sestre Milosrdnice Clinical Hospital in order to cover the entire measurement concentration range. The material used for linearity testing included a fresh human sample for a range of fibrinogen and D-dimer values as declared by the manufacturer. The evaluation of carryover was based on normal and pathological triplicate plasma samples. Samples with detected interferences were excluded from further analysis. The results of analytical verification showed that imprecision meets the criteria declared by the manufacturer for all coagulation parameters. Trueness testing, which comprised several methods: bias evaluation, the Passing-Bablok regression analysis and the Bland-Altman analysis, revealed mean differences in the new analyzer for the following parameters: PT and PT INR, as well as fibrinogen. On average, the new analyzer records higher values for PT and fibrinogen, and lower values for PT INR. The evaluation of the measurement range, namely linearity, was conducted for both fibrinogen and D-dimer, and depicted by a linear equation along with its correlation coefficients and bias calculation. The obtained values demonstrate linear dependence between the variables. The carryover analysis showed that there is no significant carryover in measured samples. Therefore, it is possible to argue that the new analyzer Behring Coagulation System Xpand (BCS XP) is ready for use in routine work. The mean differences in certain parameters in relation to the existing coagulation analyzer used at the Department are possible because the old analyzer has been in use as the referent method for a long time. For the above reasons, the results obtained from the new analyzer are not completely comparable with the results obtained from the old analyzer, which is why the simultaneous use of the two analyzers should be avoided. Otherwise, clinicians should be informed about the existing differences.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 53 pages, 19 figures, 25 tables and 14 references. Original is in Croatian language.

Keywords: validation, verification, precision, trueness, linearity, carryover, Passing and Bablok regression, Bland and Altman analysis, bias, confidence interval

Mentor: **Ana-Maria Šimundić, Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Roberta Petlevski, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Marija Grdić Rajković, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Sandra Šupraha Goreta, **Ph.D.** *Assistant Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2016.