

Viktoria Rye  
Sigrid Johannesen Livik

# Evaluering av metode for analysering av hypokrome erythrocytter på Sysmex XN versus Advia 2120

Bacheloroppgave i Bioingeniørfag  
Veileder: Marthe Wedø Aune, Grethe Hellem, Gunhild Garmo Hov,  
Eli Kjøbli  
Mai 2023



Viktorija Rye  
Sigrid Johannesen Livik

# **Evaluering av metode for analysering av hypokrome erythrocytter på Sysmex XN versus Advia 2120**

Bacheloroppgave i Bioingeniørfag  
Veileder: Marthe Wedø Aune, Grethe Hellem, Gunhild Garmo Hov, Eli  
Kjøbli  
Mai 2023

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for naturvitenskap  
Institutt for bioingeniørfag



Kunnskap for en bedre verden





## Forord

Vi er studenter på bioingeniørutdanninga ved institutt for bioingeniørfag ved NTNU Trondheim. Denne bacheloroppgaven ble gitt av Seksjon for hematologi ved St. Olavs hospital.

Laboratorieundersøkelsene er utført ved Seksjon for hematologi, Avdeling for medisinsk biokjemi ved St. Olavs hospital. Arbeidet med oppgaven har blitt utført i perioden mars til mai 2023. Vi vil takke våre faglige veiledere Grethe Hellem (fagansvarlig bioingeniør), Gunhild Garmo Hov (overlege ved avdeling for medisinsk biokjemi) og Marthe Wedø Aune (seksjonsleder hematologi) for all veiledning, engasjement og hjelp til innhenting av informasjon til oppgaven. Vi vil også takke de andre ved Seksjon for hematologi for alt de har bidratt med. Vi vil rette en stor takk til prosessveileder Eli Kjøbli, førstelektor ved Institutt for bioingeniørfag ved NTNU, for all veiledning og hjelp gjennom hele bachelorperioden vår.

Til slutt vil vi takke våre medstudenter på NTNU og ansatte på Seksjon for hematologi for at de stilte opp som frivillige, og donerte blod til holdbarhetsstudien vår.

Trondheim, 16.05.2023

  
Sigrid Johannesen Livik

  
Viktoria Rye

## Sammendrag

I dag bruker Seksjon for hematologi ved St. Olavs hospital det automatiserte hematologiinstrumentet Advia 2120 (Siemens Healthcare) til å analysere % hypokrome erythrocytter i EDTA-blod. Analysen brukes for å avdekke funksjonell jernmangel hos nyrepasienter som tar erythropoietin, slik at behov for parenteralt jerntilskudd kan vurderes. Det er ønskelig å vurdere hvordan metoden Sysmex XN (Sysmex Corporation) har for måling av % hypokrome erythrocytter er i forhold til metoden på Advia 2120.

Oppgaven har derfor vært å evaluere metoden for % hypokrome erythrocytter på Sysmex XN for å se om den kan være aktuell som et alternativ til metoden som brukes i dag på Advia 2120. Det ble analysert 40 prøver på hvert av instrumentene for å sammenligne metodene. For å undersøke holdbarheten ble det samlet inn blod fra 20 frivillige personer som ble analysert på Sysmex XN etter 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 og 48 timer, med glass oppbevart både i romtemperatur og kjøleskap. Presisjonen ble undersøkt ved å analysere duplikater av en kommersiell kontroll i 20 dager. Et referanseområde ble beregnet med et datamateriale med 267 blodgivere fra analyse av % hypokrome erythrocytter på Sysmex XN i 2015.

Resultatet fra metodesammenligningen viser at det er dårlig korrelasjon mellom %HYPO på Advia 2120 og Hypo-He på Sysmex XN. Det er en betydelig proporsjonal forskjell mellom instrumentene. Sysmex XN måler systematisk lavere verdier enn Advia 2120.

Konklusjonen er at det er store forskjeller mellom metoden for måling av % hypokrome erythrocytter på Sysmex XN og Advia 2120. Metodene kan derfor ikke brukes om hverandre uten videre undersøkelser.

## Abstract

The hematology department at St. Olavs Hospital uses the automated hematology instrument Advia 2120 (Siemens Healthcare) to analyze % hypochromic erythrocytes in EDTA blood. The analysis is used to detect functional iron deficiency in kidney patients taking erythropoietin, so that the need for parenteral iron supplementation can be evaluated. It is desirable to evaluate how the Sysmex XN method (Sysmex Corporation) compares to the Advia 2120 method for measuring % hypochromic erythrocytes.

The task has been to evaluate the method for % hypochromic erythrocytes on Sysmex XN to see if it can be considered as an alternative to the method used on Advia 2120. 40 samples were analyzed on each instrument to compare the methods. To investigate the stability, blood was collected from 20 volunteers and analyzed on Sysmex XN after 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24, and 48 hours, with samples stored at both room temperature and in the refrigerator. Precision was tested by analyzing duplicates of a commercial control for 20 days. A reference range was calculated using data from 267 blood donors from analysis of % hypochromic erythrocytes on Sysmex XN in 2015.

Comparison of the methods indicate a poor correlation between % HYPO on Advia 2120 and Hypo-He on Sysmex XN. There is a significant proportional difference between the instruments. Sysmex XN systematically measures lower values than Advia 2120.

In conclusion, there are large differences between the methods for measuring % hypochromic erythrocytes on Sysmex XN and Advia 2120. The methods cannot be used interchangeably without further investigation.

# Innholdsfortegnelse

Forord.....	i
Sammendrag.....	ii
Abstract.....	iii
Innholdsfortegnelse.....	iv
Forkortelser.....	vi
1. Innledning.....	1
1.1. Erytrocytter.....	1
1.2. Hemoglobin.....	2
1.3. Jernmangelanemi.....	4
1.4. Jernmetabolismen.....	4
1.5. Funksjonell jernmangel.....	4
1.6. Hypokrome erytrocytter.....	5
1.7. Måleprinsipper.....	5
1.7.1. Advia 2120.....	5
1.7.2. Sysmex XN.....	8
1.8. Holdbarhet hematologiprøver.....	11
1.9. Blodgivere.....	11
1.10. Problemstilling.....	12
2. Materiale og metode.....	13
2.1. Presisjon Hypo-He.....	13
2.2. Metodesammenligning.....	15
2.3. Holdbarhet Hypo-He.....	16
2.4. Referanseområde for Hypo-He.....	17
3. Resultater.....	18
3.1. Presisjon Hypo-He på Sysmex XN.....	18
3.2. Undersøkelse av riktighet for Hypo-He ved hjelp av metodesammenligning.....	19
3.3. Holdbarhet for Hypo-He på Sysmex XN.....	22
3.4. Referanseområde for Hypo-He på Sysmex XN.....	24
4. Diskusjon.....	27
4.1. Presisjon.....	27
4.2. Metodesammenligning.....	27
4.3. Holdbarhet.....	30
4.4. Referanseområde.....	31

4.5. Konklusjon .....	33
Referanser.....	34
6. Vedlegg .....	36
Vedlegg 1 Holdbarhet for hematologiske analyser ved Seksjon hematologi. AMB EQS 26842 .....	36
Vedlegg 2 Pakningsvedlegg XN CHECK .....	37
Vedlegg 3 Produsentens oppgitte verdier for XN Check Level L2.....	38
Vedlegg 4 Tillatt bias (tillatt systematisk feil), AMB EQS 42656 .....	39
Vedlegg 5 Ikke-parametriske konfidensintervaller for referansegrenser (tabell fra Tiezt (2)).....	46
Vedlegg 6 Rådata og beregninger - Presisjon .....	47
Vedlegg 7 Oversikt prøvetakings - og analysetidspunkt .....	48
Vedlegg 8 Regresjonsstatistikk .....	49
Vedlegg 9 Rådata, gjennomsnitt og differanse - Metodesammenligning. ....	50
Vedlegg 10 T-test: Gjennomsnitt for to parvise utvalg .....	51
Vedlegg 11 Holdbarhet – rådata romtemperatur.....	52
Vedlegg 12 Holdbarhet – rådata kjøleskap.....	53
Vedlegg 13 Holdbarhet – beregninger romtemperatur .....	54
Vedlegg 14 Holdbarhet – beregninger kjøleskap .....	55
Vedlegg 15 Fordeling av %HYPO for holdbare prøver på Advia - Metodesammenligning .....	56

## Forkortelser

%HYPO – % hypokrome erythrocytter, målt på Advia 2120

ALA – Aminolevulinsyre

AMB – Avdeling for medisinsk biokjemi

EDTA – Ethylene Diamine Tetraacetic Acid

EPO – Erythropoietin

FFC – Fluorescens flowcytometri

FSC – Forward scattered light

Hypo-He – % hypokrome erythrocytter, målt på Sysmex XN

IFCC – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

KI – Konfidensintervall

MCH – Middel cellehemoglobin

PLT – Trombocytt

RET – Retikulocyt

RT – Romtemperatur

SDS – Natriumdodekylsulfat

SFL – Side fluorescence light

SSC – Side scattered light

WHO – Verdens helseorganisasjon

## 1. Innledning

På Seksjon for hematologi ved St. Olavs hospital brukes Advia 2120 til å analysere % hypokrome erythrocytter i EDTA-blod. Analysen brukes for å avdekke funksjonell jernmangel hos nyrepasienter som bruker erythropoietin (EPO), slik at behov for parenteralt jerntilskudd kan vurderes. Seksjonen har flere Sysmex XN som også har en metode for bestemmelse av % hypokrome erythrocytter. Sysmex XN er det instrumentet som i hovedsak blir brukt på hematologiske prøver, og er en del av automasjonsbåndet. De fleste laboratoriene i Norge har Sysmex-instrumenter, og enkelte av dem bruker også Sysmex til bestemmelse av hypokrome erythrocytter. Man mistenker at det kan være en forskjell på verdiene man får ved de ulike metodene og man ønsker derfor å sammenligne og evaluere metoden for hypokrome erythrocytter på Sysmex XN mot metoden på Advia 2120.

### 1.1. Erythrocytter

Erythrocytter er bikonkave celler, med en diameter på ca 8  $\mu\text{m}$ . Hovedfunksjonen til erythrocytter er å transportere respirasjonsgassene  $\text{O}_2$  og  $\text{CO}_2$ , ved hjelp av hemoglobin. Blodets kapasitet til å transportere  $\text{O}_2$  avtar med avtagende hemoglobin- og erythrocyttkonsentrasjon. Produksjonen av erythrocytter er regulert hormonelt for å sikre kroppens behov for  $\text{O}_2$  (1).

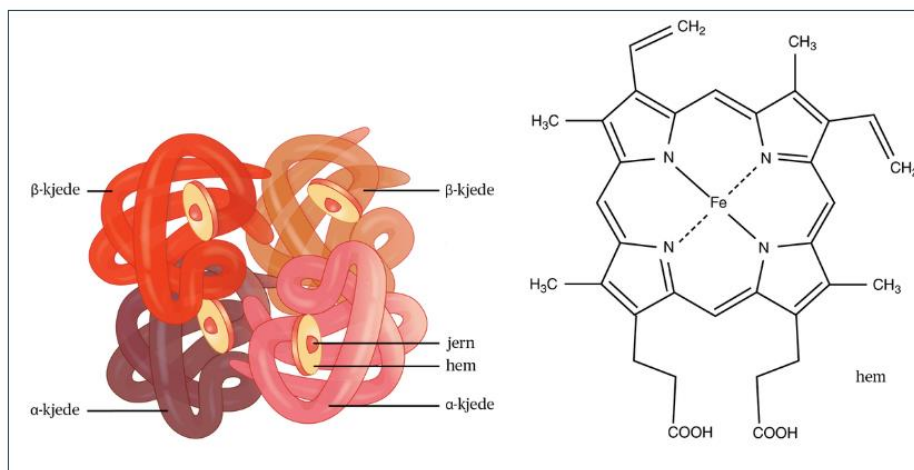
Hematopoese er prosessen der nye erythrocytter dannes, og styres av peptidhormonet EPO som produseres i nyre ved negativ tilbakekobling dersom det er lav  $\text{O}_2$ -metning i blodet. I denne prosessen deles kjerneholdige stamceller i flate knokler hos voksne, i den røde beinmargen hos ungdom og i lever og milt hos foster. Etter flere celledelinger blir cellene differensiert til kjerneholdige erythrocytter. Deretter fylles cellene med hemoglobin, og når konsentrasjonen nærmer seg hemoglobinnivået hos modne erythrocytter, brytes cellekjernen ned og mitokondriene degenereres. Disse umodne erythrocyttene kalles retikulocyttene. Cellene blir ferdig modne innen to – tre dager, og i løpet av denne tiden fortsetter de å danne hemoglobin. Erythrocytter har en normal levetid på 120 dager i sirkulasjonen. De unge erythrocyttene er svært fleksible, men med alderen blir membranen mindre fleksibel. Det medfører at unge erythrocytter kan passere tynne kapillærer, for deretter å gjenvinne sin opprinnelige bikonkave form. Eldre erythrocytter, som er tre- fire måneder gamle, vil etter hvert gå i stykker når de passerer de tynne kapillærene da membranens fleksibilitet er redusert. Dette skjer i hovedsak i milten, hvor det er spesielt trange kapillærer. Voksne har normalt omkring  $5 \cdot 10^{12}$  erythrocytter per liter blod, og kvinner har i gjennomsnitt færre erythrocytter enn menn (1).

## 1.2. Hemoglobin

I en moden erytrocytt er det omtrent 250 millioner hemoglobinmolekyl. Hemoglobin er et globulært protein med en diameter på ca 6,4 nm, som kun finnes i erytrocyttene. Hver dag lages det 6-7 gram hemoglobin, og syntesen av hemoglobin starter i kjernen til umodne erytrocytter. I kjernen blir DNA-sekvenser som koder for globinkjeden transkribert. Intron blir fjernet fra RNA og man får dannet et m-RNA som koder for syntese av globinkjeder. m-RNA går inn i cytosol, og den genetiske informasjonen blir translatert og en globinkjede blir dannet (1–4).

Hemoglobin består av fire globin peptidkjeder der to er  $\alpha$ -kjeder og to er  $\beta$ -,  $\gamma$ - eller  $\delta$ -kjeder. Hos friske mennesker er 96% av alt hemoglobin i blodet utformet som  $\alpha_2\beta_2$ , bestående av to  $\alpha$ -kjeder og to  $\beta$ -kjeder (1–4).

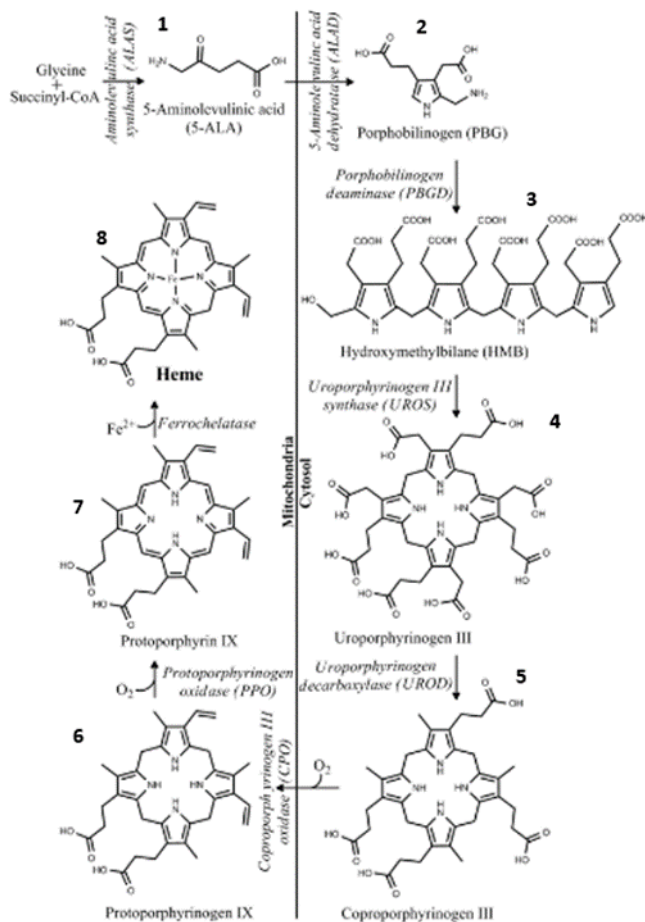
Hver globinstruktur har en hem-gruppe som består av en karbonholdig ringstruktur med et jernatom med ladningen  $2+$  ( $\text{Fe}^{2+}$ ) i sentrum (figur 1).



Figur 1. Hemoglobin består av fire globin peptidkjeder. Hver globinstruktur har en hem-gruppe som består av en karbonholdig ringstruktur med et jernatom ( $\text{Fe}^{2+}$ ) i midten. Hentet fra OpenStax CNX, Anatomy and Physiology (5).

Det er hem-gruppen som gir hemoglobinet og blodet rødfargen sin. Syntese av hem foregår i ulik grad i alle kjerneholdige celler, men i størst grad i beinmargen (2,6). Hemsyntesen er en trinnvis prosess hvor 8 enzymatiske reaksjoner er involvert, og foregår i mitokondrier og cytosol (figur 2) (6).





Figur 2. Hemsyntesen. 1. I mitokondriet vil ALAS katalysere omdannelse av glycin og succinyl-CoA til 5-ALA. 2-5. I cytosol skjer trinnvise reaksjoner hvor flere enzymer er involvert. 6-7. De siste trinnene i hem-syntesen foregår i mitokondriet og resulterer i dannelsen av protoporfyrin IX. 8. Protoporfyrin IX og Fe<sup>2+</sup> danner hem ved hjelp av enzymet ferrochelatase. Hentet fra Zhang L. Heme biology: the secret life of heme in regulating diverse biological processes (6).

Sammenfattet vil disse trinnene føre til at aminosyren glycin og succinyl-coenzym A konverteres til protoporfyrin IX. Sammen med Fe<sup>2+</sup> vil protoporfyrin IX danne hem – en ringstruktur med Fe<sup>2+</sup> i sentrum (2). Hemsyntesen reguleres ut fra cellenes behov for hemoglobin. Det første trinnet i syntesen, som er dannelsen av aminolevulinsyre (ALA) katalysert av ALA syntetase, er hastighetsbestemmende. Høye hem-konsentrasjoner vil hemme dette trinnet, og lave konsentrasjoner vil mediere til syntese (6).

Jernatomet har mulighet til å binde oksygen reversibelt, og fungerer dermed som den oksygenbærende delen. Hvert hemoglobinmolekyl kan binde fire oksygenmolekyl, ett til hvert jernatom. Hemoglobinets oppgave er å frakte oksygen fra lungene og ut til kapillærene i vevet. Det frakter også protoner (H<sup>+</sup>) og karbondioksid (CO<sub>2</sub>) fra vevet og tilbake til lungene (1-4).

### 1.3. Jernmangelanemi

Anemi er i litteraturen definert på mange ulike måter. Ifølge verdens helseorganisasjon (WHO) har man anemi når antallet erythrocytter og deres kapasitet til å frakte oksygen blir redusert, og dermed ikke lenger klare å dekke kroppens behov (7). Den mest vanlige årsaken til anemi globalt er jernmangel. Jern er en av flere faktorer som er nødvendig for syntesen av hemoglobin, og utilstrekkelige mengder vil derfor føre til nedsatt syntese. Dette medfører lav konsentrasjon av hemoglobin i hver celle og resulterer i lite farge (hypokrome celler). I tillegg vil størrelsen bli mindre (mikrocytære celler) (7).

### 1.4. Jernmetabolismen

Absorpsjonen av jern i tarmen reguleres av kroppens behov for jern. Kroppen får tilført mellom 13-20 mg jern om dagen, men kun 0,5-1 mg absorberes hos menn, mens kvinner absorberer det dobbelte før menopausen. Absorpsjon av jern er en aktiv prosess. Noe av det absorberte jernet overføres direkte til blodkapillærene, der det bindes til plasmaproteinet transferrin, mens noe av det absorberte jernet overføres til tarmepitelet og lagres som ferritin. Ved høyt jerninnhold i kroppen vil jern mette transferrin. Dette medfører at transferrin ikke kan transportere mer jern fra tarmen, og opptaket hemmes. Ved lavt innhold av jern i kroppen vil transferrin ha mange ledige bindingssteder noe som medfører økt absorpsjon av jern fra tarmen (1).

Jern blir også resirkulert fra erythrocytter når disse brytes ned i milten. Makrofager tar opp de ødelagte erythrocyttene. Her vil jernet bli frigjort fra hemoglobinet, og deretter transportert med blodet som transferrin. Jernet blir enten fraktet til lever og milt og lagret som ferritin, eller til beinmarg hvor jernet blir brukt på nytt ved hemoglobinsyntese. Av jernet som er i kroppen, er rundt 70% bundet til hemoglobin og resterende 30% lagret i makrofager i lever, milt og beinmarg. Selv om kroppen resirkulerer mye jern, vil mindre mengder tapes i urin, svette og ved avstøtning av tarmepitel og hudceller. Kvinner vil også tape jern under menstruasjon (1).

### 1.5. Funksjonell jernmangel

Pasienter med kronisk sykdom har risiko for å utvikle anemi. Grunnen til dette er at aktivering av immunsystemet kan forårsake endring i jernmetabolismen og produksjon av EPO (8). Særlig vil pasienter med kronisk nyresvikt med svekket nyrefunksjon ha nedsatt produksjon av EPO. Nyrene produserer EPO som stimulerer til syntese av erythrocytter i beinmargen (erythropoiesis). For å hindre utvikling av anemi er ofte behandling med humant EPO

nødvendig (9,10). Når stimuleringen av erythropoiesen øker, vil behovet for jern øke tilsvarende. Dersom behovet for jern blir større enn det kroppen klarer å frigjøre fra sine jernlagre vil funksjonell jernmangel utvikles. Det vil si at det blir produsert erythrocytter som inneholder lite hemoglobin som en konsekvens av utilstrekkelig tilgang på jern. Dette vil resultere i erythrocytter som er hypokrome, det vil si celler som har en unormalt lav hemoglobinkonsentrasjon. Dersom pasienter med funksjonell jernmangel behandles med EPO, vil de ha liten effekt uten samtidig tilførsel av jern (8). Siden kroniske sykdommer ofte har inflammatoriske årsaker vil enkelte tester som for eksempel transferrin og ferritin (som henholdsvis reduseres og øker ved inflammasjon) bli upålitelige. Derfor er man avhengig av andre parametere for å differensiere mellom jernmangelanemi og anemi grunnet kronisk sykdom (9).

### 1.6. Hypokrome erythrocytter

Hypokrome erythrocytter er erythrocytter som inneholder en lav mengde hemoglobin. Begrepet kommer fra den bleke fargen som erythrocyttene får ved mangel på hemoglobin, når man studerer dem i mikroskop (9). Bestemmelse av % hypokrome av det totale antallet erythrocytter anses som en sensitiv og tidlig markør for funksjonell jernmangel, og brukes derfor som en kontroll på nyrepasienter (11). Parameteren reflekterer hvordan hemoglobinkonsentrasjonen har vært siste 8-12 uker, og en økt verdi indikerer at jernmangel ved erythropoiese allerede har utviklet seg (2).

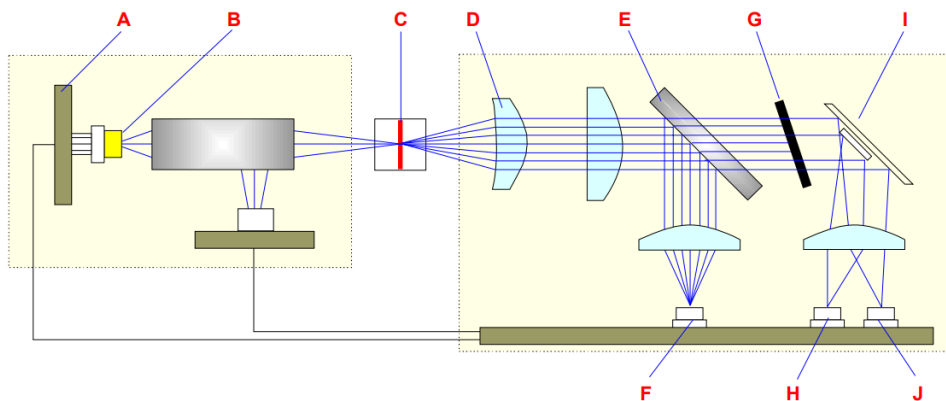
### 1.7. Måleprinsipper

Målemetodene for hypokrome erythrocytter på Advia 2120 og Sysmex XN er ulike. Sysmex XN bestemmer hypokrome erythrocytter basert på hemoglobinmengde i hver erythrocytt, mens det på Advia 2120 bestemmes basert på hemoglobinkonsentrasjon i hver erythrocytt (12).

#### 1.7.1. Advia 2120

På Advia 2120 brukes betegnelsen %HYPO for å måle prosent hypokrome erythrocytter av totalt antall erythrocytter. Hypokrome erythrocytter måles i RBC/PLT-kanalen på Advia 2120. Prinsippet for metoden er flowcytometri med cytokjemisk forbehandling av cellene. Cellene blir isovolumetrisk sfæret slik at de blir runde. Dermed elimineres form som en variabel samtidig som volumet beholdes. For å beholde formen blir cellene fiksert. Dette skjer ved hjelp av Advia 2120 RBC/PLT-reagenset, som inneholder natriumdodekylsulfat (SDS) og glutaraldehyd. Cellene passerer enkeltvis med en konstant strøm gjennom en flowcelle og bestråles med laserlys, med en bølgelengde på 670nm (13). Erythrocyttene vil spre lys. Lyset

detekteres av to fotodioder, en for lav vinkel (2-3°) og en for høy vinkel (5-17°) (figur 3). Prinsippet er bygget på Mie's teori om lysspredning fra sfæriske partikler. Lysspredningens lave vinkel er avhengig av cellenes volum og høy vinkel er avhengig av innhold (hemoglobin). Disse plottes i cytogram og histogram (13).



- |                                    |                              |  |
|------------------------------------|------------------------------|--|
| <b>A</b> Driverkort for laserdiode | <b>D</b> Hi-NA-linse         | <b>G</b> Asymmetrisk lysfilter               |
| <b>B</b> Laserdiode                | <b>E</b> Strålesplitter      | <b>H</b> Spredningsdetektor for lave vinkler |
| <b>C</b> Prøvestrøm                | <b>F</b> Absorpsjonsdetektor | <b>I</b> Strålesplitter                      |
|                                    |                              | <b>J</b> Spredningsdetektor for høye vinkler |

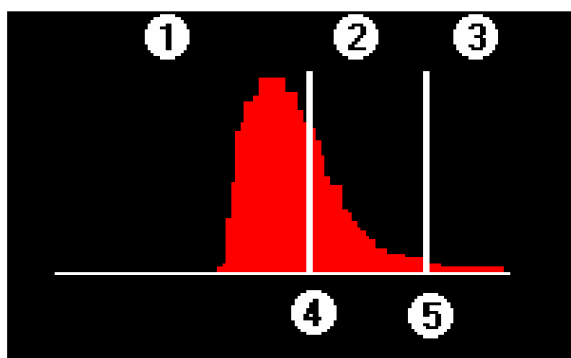
Figur 3. Figuren viser en oversikt over det optiske oppsettet i RBC kanalens flowcytometer på Advia 2120. Hentet fra Advia 2120 Brukermanual (13).

Grensa for hva som regnes som en hypokrom erytrocytt på Advia 2120 er satt til 28 g/dL og alle celler som har lavere konsentrasjon enn dette blir klassifisert som hypokrome (13). Advia 2120 beregner %HYPO ved bruk av følgende formel:

$$1) \%HYPO = \frac{\text{Antall celler med Hb konsentrasjon under 28g/dL}}{\text{Totalantallet av erytrocytter}} \cdot 100\%$$

Advia 2120 framstiller fordelingen av erytrocytter basert på hemoglobinkonsentrasjonen i histogram kalt RBC HC (hemoglobinkonsentrasjon) (figur 4).

## RBC HC-histogram (hypokrom prøve)

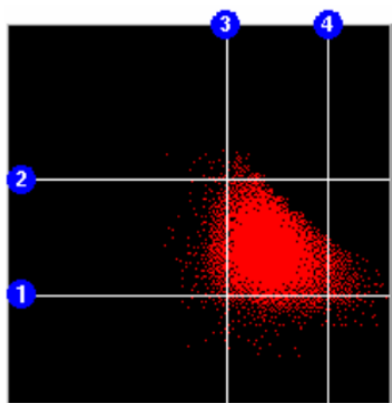


- 1 Hypokromt område
- 2 Normokromt område
- 3 Hyperkromt område
- 4 28 g/dl-merke
- 5 41 g/dl-merke

Figur 4. Figuren viser et eksempel på histogrammet RBC HC. Det viser fordelingen av erythrocytter basert på hemoglobinkonsentrasjon. I dette eksempelet ser man at en stor del av cellepopulasjonen har lagt seg til venstre for terskelverdien på 28 g/dL, som betyr at det er en stor andel hypokrome erythrocytter i prøven. Hentet fra Advia 2120 Brukermanual (13).

Histogrammet viser fordelingen av erythrocytter basert på hemoglobinkonsentrasjon. %HYPO er celler som har en hemoglobinkonsentrasjon på mindre enn 28 g/dL.

Instrumentet framstiller også populasjonen av erythrocytter i cytogram kalt RBC V/HC (volum/hemoglobinkonsentrasjon) (figur 5).



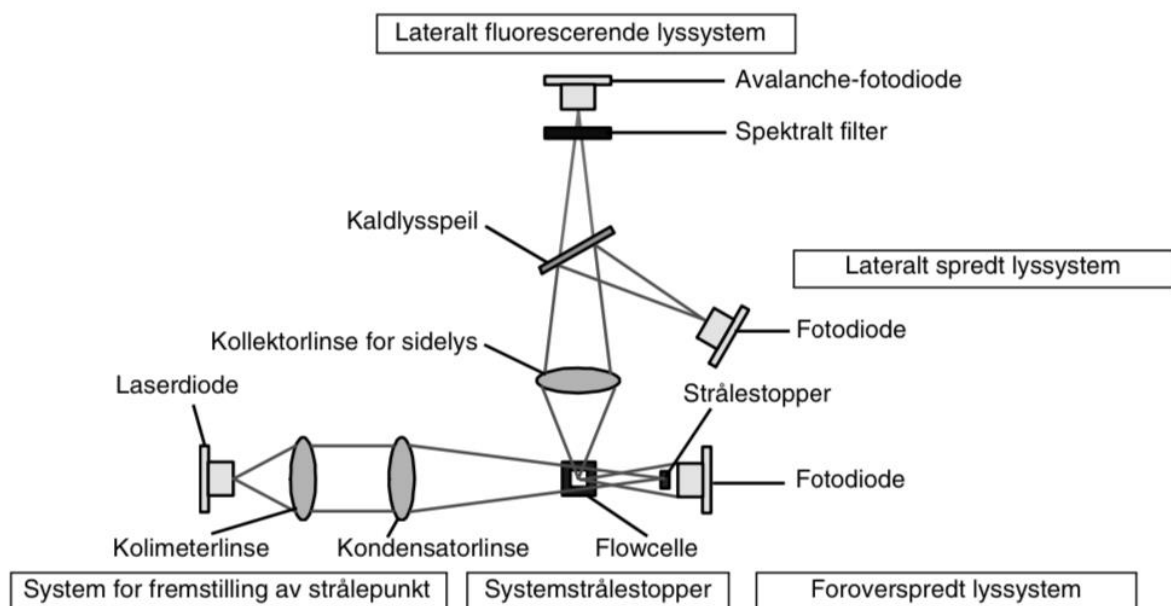
- 1 60 fl-volummerke
- 2 120 fl-volummerke
- 3 Merke for HC 28 g/dl
- 4 Merke for HC 41 g/dl

Figur 5. RBC V/HC diagrammet viser hemoglobinkonsentrasjon på x-aksen og volum på y-aksen, og gir et bilde av fordelingen av erythrocyttene. Linje 3 viser terskelverdien for hypokrome erythrocytter. Hentet fra Advia 2120 Brukermanual (13).

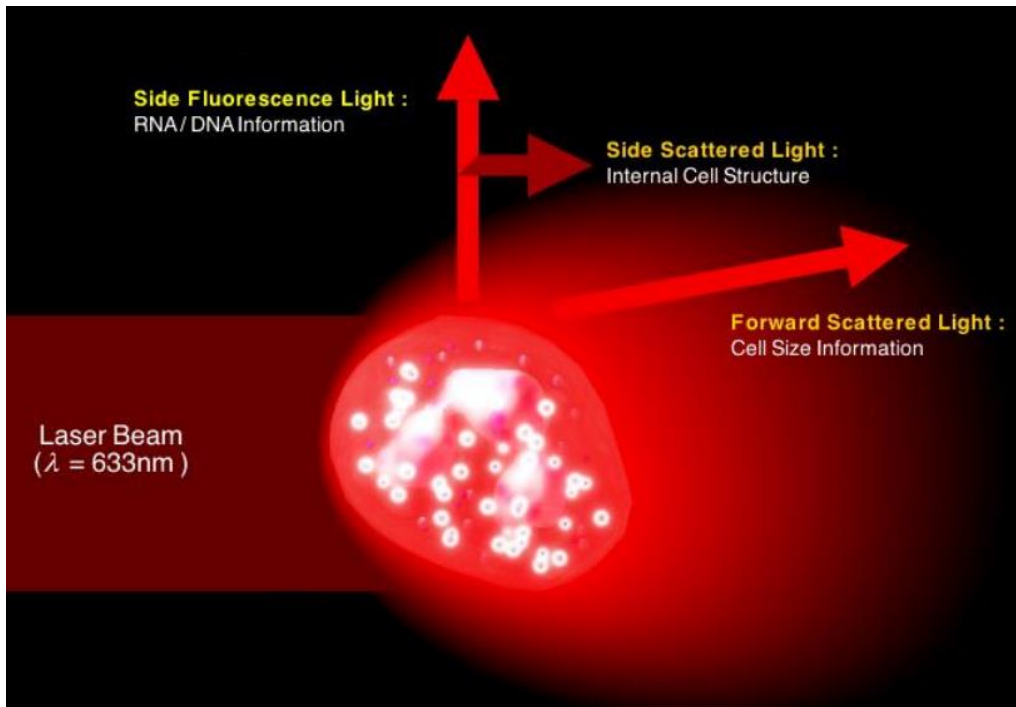
Her er hemoglobinkonsentrasjonen plottet på x-aksen og volumet på y-aksen. På x-aksen er 28 g/dL en markør/terskel for hypokrome celler. Disse vil legge seg til venstre i cytogrammet (13).

### 1.7.2. Sysmex XN

På Sysmex XN betegnes prosent hypokrome erythrocytter som Hypo-He. Hypo-He måles ved hjelp av fluorescens-flowcytometri (FFC) i retikulocyttkanalen (RET). Dette skjer ved at prøvematerialet aspireres og deretter fortynnes (14). Et lyseringsreagens perforerer erythrocyttenes cellemembran slik at en fluorescensmarkør kan trenge inn i cellen. Markøren vil binde intracellulære nukleinsyrer (RNA) (15). Prøven blir transportert inn i en smal flowcelle og hver blodcelle blir bestrålt av en halvlederlaser som sender ut lys med en bølgelengde på 633 nm (16). I motsetning til metoden på Advia 2120 blir ikke cellene isovolumetrisk sfæret, og har sin opprinnelige bikonkave form. Hver celle vil hindre lysstrålen og dermed spre lys i flere retninger. Foroverspredt lys (forward scattered light - FSC) fanges opp av en fotodiode foran, mens sidelys (side scattered light – SSC) fanges opp av en fotodiode plassert på siden (se figur 6 og 7). FSC gir informasjon om cellestørrelsen mens SSC gir informasjon om celleinnholdet (16). Laserstrålen vil også eksitere fluorescensmarkøren slik at det oppstår emisjon av fluorescens (side fluorescence light – SFL). Intensiteten av fluorescenssignalet er direkte proporsjonalt med RNA-innholdet (15).

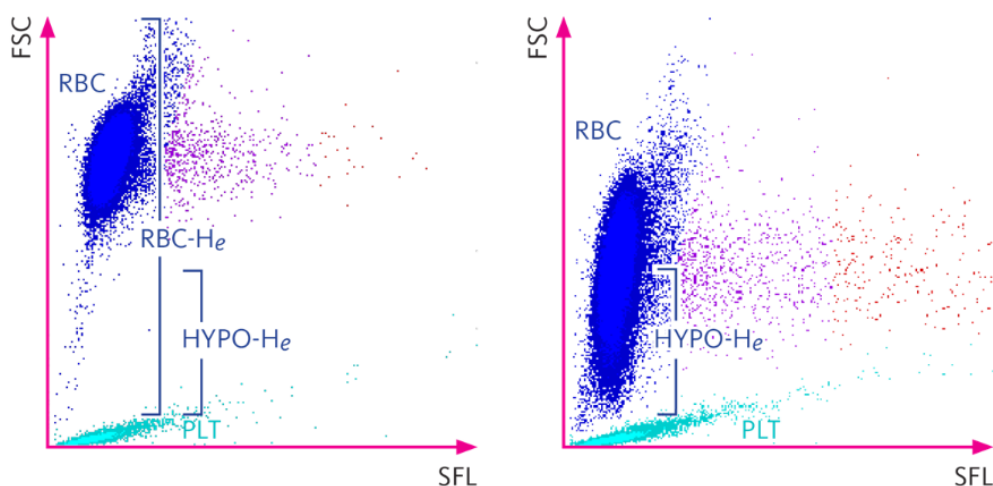


Figur 6. I Sysmex XN bestråles blodcellene med en laserstråle sendt ut fra laserdioden. Blodcellenes lysspredning vil detekteres av fotodioder plassert lateralt og foran flowcella. Avalanche-fotodioden vil detektere fluorescerende lys spredt sideveis. Hentet fra Sysmex XN 1000 Bruksanvisning (16).



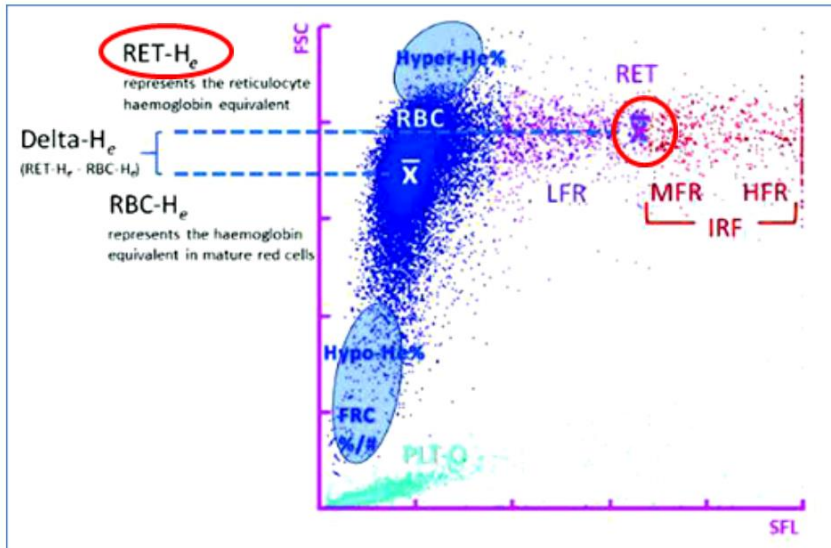
Figur 7. Illustrasjon fra RET-kanalen i Sysmex XN. Cellen bestråles av laserlys. Lysspredning og fluorescens detekteres. Hentet fra Sysmex, Måleprinsipper – Superbrukerkurs XN (17).

FSC – og SFL-signalet fremstilles i et todimensjonalt diagram (scattergram) med SFL på x-aksen og FSC på y-aksen. Dette er vist i figur 8 og 9. Celler med like fysiske og kjemiske egenskaper vil legge seg sammen i populasjoner. Retikulocytene vil avgi et høyere fluorescenssignal enn modne erythrocytter som ikke lenger inneholder RNA (15). Dette gjør at det er mulig å skille dem.



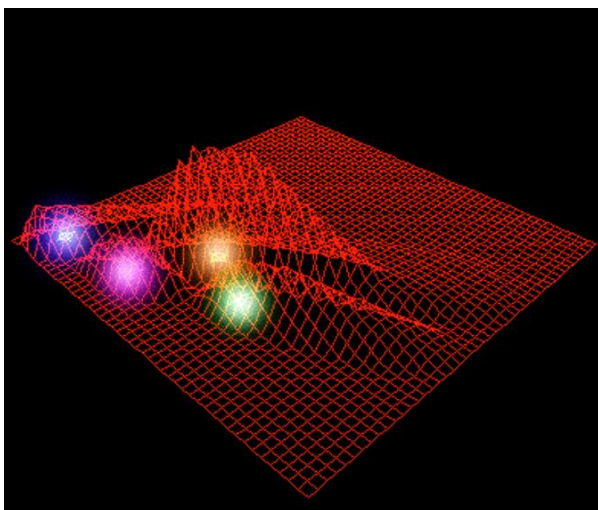
Figur 8. RET-scattergrammet viser celler plottet basert på SFL (x-aksen) og FSC (y-aksen). Dette reflekterer både celleinnhold og cellestørrelse. I RET-scattergrammet vil modne erythrocytter (RBC), retikulocytter (RET) og trombocytter (PLT) legge seg. Eksempelet til venstre viser en prøve med mindre enn 1% Hypo-He. Eksempelet til høyre viser en prøve med Hypo-He over 60%. Hentet fra Sysmex Europe SE, HYPO-He/HYPER-He (18).





Figur 9. RET-scattergram som viser hvor Hypo-Hb-populasjonen vil legge seg. Hentet fra Retikulocyt-hemoglobin, Ret-hb, (Ret-Hb) Sysmex XN. AMB, ID 19656 - EQS (19).

Det todimensjonale diagrammet er utarbeidet fra et tredimensjonalt plott som lages av de tre signalene SFL, FSC og SSC. SFL viser RNA-innholdet og blir plottet på x-aksen. FSC som viser størrelse på erytrocyten, blir plottet på y-aksen. SSC som viser struktur/innhold blir plottet på z-aksen (figur 10). En celle blir klassifisert som hypokrom, når den er innenfor den definerte kanalen for hypokrome erytrocytter. Sysmex XN definerer en celle som hypokrom hvis hemoglobinnivået er lavere enn 17 pg per celle. Siden målingen av SFL i RET-kanalen gjør det mulig å skille retikulocytter fra modne erytrocytter, er det mulig å beregne et prosentvis antall hypokrome av kun de modne erytrocyttene. Hypo-Hb beregnes derfor som prosent av modne erytrocytter med lavere hemoglobinnivå enn 17 pg.



Figur 10. 3D-illustrasjon av måling i RET-kanalen. X-aksen viser RNA-innholdet. Y-aksen viser størrelsen. Z-aksen viser struktur/innhold. Hentet fra Sysmex, Måleprinsipper – Superbrukerkurs XN (17).



## 1.8. Holdbarhet hematologiprøver

Ved analyse av hematologiprøver foretrekker man EDTA-blod, da det bevarer cellenes morfologi godt. Stabiliteten til prøven vil variere avhengig av hvilken parameter som skal måles, i tillegg til flere faktorer som temperatur under oppbevaring, tid prøven blir oppbevart før analyse og instrumenttype. Hematologiske prøver oppbevart i kjøleskap (4 °C) er mer stabile enn i romtemperatur (2). Dersom de oppbevares ved 4 °C er de fleste hematologiske parameterne stabile i inntil 96 timer i kjøleskap (vedlegg 1). Hvert enkelt laboratorium bør teste stabiliteten av de hematologiske parameterne, siden dette kan variere avhengig av type instrument (2).

Ved måling av hypokrome erythrocytter må man være oppmerksom på at erythrocyttene vil swelle over tid, og hemoglobinkonsentrasjonen i cellene reduseres. Dette krever at tiden fra prøvetaking til analyse er kort for å få et nøyaktig svar (20).

En studie (21) gjort av holdbarhet på Sysmex (XN 9000) viste at Hypo-He på under 12 timer oppbevart i romtemperatur hadde økt med 3,21%, før endringen gikk i negativ retning etter 48 timer. I kjøleskap ble det observert en økning av Hypo-He over tid. En annen studie gjort på Sysmex (XE-5000) (12) viser nedgang over tid i Hypo-He oppbevart i romtemperatur. Det ble observert en signifikant forskjell i verdier 8 timer etter prøvetaking. Prøvene ble ikke analysert mellom 5 og 8 timers oppbevaring i romtemperatur.

## 1.9. Blodgivere

Ved etablering av referanseområder blir ofte blod fra blodgivere benyttet, da de representerer den friske delen av befolkningen. En blodgiver kan gi fullblod inntil 4 ganger i løpet av året, og mellom hver tapping bør det gå minst 3 måneder. Det kan gjøres individuelle unntak etter vurdering av lege, men mellom to fullblodtappinger må det gå minimum 2 måneder. Hver gang en person skal gi blod skal pasientens hemoglobinkonsentrasjon måles. Det er satt minimumsverdier for hemoglobin som pasienten må være over for å gi blod. Grensa er forskjellig for menn og kvinner. Det kan unntaksvis tappes ved lavere konsentrasjoner av hemoglobin enn minimumsverdiene, men dette må bli vurdert av kvalifisert helsepersonell. Blodbanken skal forhindre jernmangel og jernmangelanemi hos blodgiver. Derfor kan det i en del tilfeller være aktuelt å gi jernbehandling til blodgivere (22).

### 1.10. Problemstilling

Analysen av %HYPO på Advia 2120 har kun en holdbarhet på 2 timer i romtemperatur (24 timer ved 4°C) (vedlegg 1). Man ønsker derfor å undersøke om holdbarheten til Hypo-He på Sysmex XN er lengre enn holdbarheten til %HYPO på Advia 2120. Siden de to instrumentene bruker ulike måleteknikker vil det være naturlig å tenke at stabiliteten av % hypokrome erythrocytter vil variere avhengig av hvilket instrument som brukes.

For å evaluere metoden på Sysmex XN vil vi gjøre en sammenligning av metodene på Advia 2120 og Sysmex XN, samt utføre test av presisjon og holdbarhet på Sysmex XN. Ved å gjøre dette ønsker vi å finne ut om man kan erstatte analysen av % hypokrome erythrocytter på Advia 2120 med metoden på Sysmex XN.

Er det mulig å erstatte den eksisterende metoden (Advia 2120) med den nye (Sysmex XN) uten en systematisk endring i resultatverdier?

## 2. Materiale og metode

Presisjon, holdbarhet og referanseområde for hypokrome erythrocytter i venøst fullblod ble undersøkt på Sysmex XN. Det ble utført en metodesammenligning av hypokrome erythrocytter analysert på Sysmex XN med Advia 2120 som referansemetode, for å vurdere analysens riktighet. All databehandling og beregning ble gjort i Excel (Versjon 2303, Microsoft). Oversikt over analyseinstrumentene som ble benyttet er fremstilt i tabell 1.

Tabell 1. Oversikt over benyttede analyseinstrument med spesifikasjoner.

<b>Instrument:</b>	Advia 2120	Sysmex XN 20
<b>Leverandør:</b>	Siemens Healthcare	Sysmex Corporation
<b>Serienummer:</b>	IR24311207	12763
<b>Registreringsnummer St Olavs hospital:</b>	47071	61127
<b>Eier:</b>	Avdeling for medisinsk biokjemi	Avdeling for medisinsk biokjemi
<b>Leverert:</b>	13.03.2012	01.09.2015
<b>Innstillinger:</b>	RBC/PLT-kanalen Prøven ble analysert i rack	CBC og RET- kanalen Prøver/kontroll til undersøkelse av presisjon og holdbarhet er analysert i rack, metodesammenligningen er analysert som enkeltprøve
<b>Resultater:</b>	Vi får flere ulike resultatverdier, men bruker kun %HYPO	Vi får flere ulike resultatverdier, men bruker kun Hypo-He

### 2.1. Presisjon Hypo-He

For undersøkelse av presisjonen ble den kommersielle kontrollen XN CHECK L2 (Sysmex) brukt som prøvemateriale. Samme lot. nr (30581102) ble benyttet gjennom hele perioden. XN CHECK består av stabiliserte humane erythrocytter, kjerneholdige erythrocytter, leukocytter og trombocytter i et konserveringsmedium (vedlegg 2). Det er oppgitt at Hypo-He har en middelvei på 1,4 %. Med grenseverdier fra 0,0 – 3,1 % (vedlegg 3). Dens tiltenkte bruk er til kvalitetskontroll av Sysmex XN. Kontrollen er stabil i 7 dager ved 2-8 °C etter åpning av nytt glass (vedlegg 2). Det ble tatt i bruk en ny kontroll hver 2-3 dag.

Presisjonen ble målt ved å analysere XN CHECK to ganger per dag på Sysmex XN i 20 ulike dager over en periode på fire uker. Kontrollen ble behandlet etter produsentens anbefalinger (vedlegg 2). Resultater av Hypo-He ble lagt inn i Excel-mal EQS 30759 (St. Olavs Hospital) som blir brukt til undersøkelse av presisjon. Beregning av SD og % CV blir automatisk gjort i malen. EQS 30759 gjør beregninger på presisjonen i tråd med protokoller i EP15-A2 dokument fra Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) som brukes ved verifisering av presisjon oppgitt av produsent (23).

Beregninger på repeterbarhet (innen-serie-presisjon) ble gjort ved bruk av følgende formel:

$$2) s_r = \sqrt{\frac{\sum_{d=1}^D \sum_{r=1}^n (x_{dr} - \bar{x}_d)^2}{D(n-1)}}$$

Hvor D = totalt antall dager, n = totalt antall replikater per dag,  $x_{dr}$  = resultat replikat r på dag d,  $\bar{x}_d$  = snitt av alle replikater på dag d (23).

Formelen gir SD for repeterbarheten. For å beregne CV for repeterbarheten ble formelen for CV brukt:

$$3) CV = \frac{SD}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

For å finne total CV (reproduserbarhet) ble SD total satt inn i formel 3. SD total ble beregnet med følgende formel:

$$4) s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Hvor n = totalt antall målinger,  $x_i$  = den enkelte målingen,  $\bar{x}$  = det totale gjennomsnittet.

Ved beregning av CV%, ble det brukt en usikkerhet på 90%.

Presisjonen ble vurdert ut fra oppgitt CV for repeterbarhet på 25% i Sysmex XN brukermanual (16). Repeterbarheten ble også sammenlignet med repeterbarheten på Advia 2120 på 12,6% i prosentnivå 1,6% (24). For å vurdere CV for reproduserbarheten ble det satt samme krav som for repeterbarhet (25%). Årsaken til dette er at Sysmex ikke oppgir % CV for reproduserbarhet i brukermanualen.

## 2.2. Metodesammenligning

For metodesammenligningen er det benyttet 4mL K2-EDTA rør (Vacuette®, Greiner Bio-One) med fullblod. Prøverørene er sprayet innvendig med antikoagulanten K2-EDTA. Prøver til metodesammenligningen ble valgt ved tilfeldig plukking på automasjonsbåndet av prøver fra pasienter på St. Olavs hospital. Dermed var det større sjanse for at prøvene vi valgte var holdbare ved analysetidspunktet. Det ble totalt plukket og analysert 40 prøver. For hver av dem ble tid for prøvetaking og analyse notert, og deretter vurdert med tanke på holdbarhet. På Advia 2120 er prøvene holdbare i 2 timer etter prøvetaking, og resultater fra prøver som var eldre enn 2 timer ble ikke tatt med i datagrunnlaget.

For å sikre at prøvene var godt blandet før analyse, lå prøvene på vippe i minst 5 minutter.

Prøvene ble først analysert på Sysmex XN og på Advia 2120 umiddelbart etterpå.

Resultatdataene ble ført inn i regneark i Excel og det ble laget differanseplott, korrelasjonsdiagram og beregnet regresjonsstatistikk ved bruk av dataanalyse. T-test i par ble også gjort.

Resultatverdiene fra de to metodene ble plottet i korrelasjonsdiagram, med referansemetoden (Advia 2120) på x-aksen og testmetoden (Sysmex XN) på y-aksen. Verdiene ble brukt til å beregne regresjonsstatistikk, hvor skjæringspunkt og stigningstall ble vurdert i forhold til om de avviker fra henholdsvis 0 og 1. Disse vil si oss om det er systematiske avvik til stede.

Differanseplottet ble laget ved å plote %HYPO på Advia 2120 på x-aksen, og beregnet differanse mellom Advia 2120 og Sysmex XN på y-aksen (25). % avvik for hver prøve ble beregnet med følgende formel:

$$5) \%avvik = \frac{\text{Testmetode} - \text{referansemetode}}{\text{Middelverdi}} \cdot 100\%$$

Gjennomsnittet av % avvik ble funnet ved å bruke funksjonen GJENNOMSNIITT i Excel, for å finne forskjellen på resultatverdiene i % mellom Advia 2120 og Sysmex XN.

Det ble gjort en T-test med gjennomsnitt for to parvise utvalg ved bruk av dataanalyse i Excel. Det ble brukt  $\alpha = 0,10$  (tosidig test). T-testen ble gjort med følgende hypoteser:

$H_0: \%HYPO \text{ Advia 2120} = \text{Hypo-He Sysmex XN}$

$H_1: \%HYPO \text{ Advia 2120} \neq \text{Hypo-He Sysmex XN}$

### 2.3. Holdbarhet Hypo-He

Ved undersøkelse av holdbarhet på prøvemateriale ved analyse av Hypo-He på Sysmex XN samlet vi inn to EDTA-rør fra 20 frivillige, antatt friske individer. Dette ble gjort i to puljer for å sikre at alle prøver ble analysert raskt nok etter prøvetaking, og at alle prøver ble analysert til riktig tidspunkt ved hvert tidsintervall. Det ble tatt to rør med K2-EDTA av hvert individ. Et til oppbevaring i romtemperatur (RT) og et til oppbevaring i kjøleskap (4 °C). Prøvematerialet sto 15 minutter før 0-avlesning for stabilisering. RT-prøvene ble analysert før kjøleskapsprøvene hver gang. Kjøleskapsprøvene ble satt i kjøleskap umiddelbart etter analysering. Prøvene ble analysert etter 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 og 48 timers oppbevaring. Prøver oppbevart kaldt ble satt i romtemperatur 5 minutter før analyse. Analyse av prøver oppbevart i RT tok 10 minutter, slik at kjøleskapsprøvene til sammen fikk 15 minutter i RT før analyse. Resultat på Hypo-He ble lagt inn i Excel-mal EQS 9756 som avdelingen bruker ved holdbarhetsstudier.

I Excel-malen ble det tegnet et Bland-Altman plott med antall timer på x-aksen og prosent av utgangsverdi på y-aksen. Middelerverdi for % av utgangsverdi og konfidensintervall ble plottet i diagrammet. Konfidensintervall ble beregnet med 90% konfidensnivå. Øvre og nedre grenser for tillatt %bias og tillatt totalfeil i % ble merket av i diagrammet. I regnearket ble det beregnet middelerverdi (% av utgangsverdi), standardavvik og SEM (standardfeil). SEM ble beregnet ved følgende formel:

$$6) SEM = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

I tillegg ble det funnet t-verdi ( $\frac{\alpha}{2}$ , n-1). For å beregne konfidensintervall (90%) ble følgende formel brukt:

$$7) 90\% KI = \text{middel} \pm (t \cdot SEM)$$

Resultatene for hver oppbevaringstid ble vurdert ut fra tillatt bias (20%) og tillatt totalfeil (35%). Kravet til tillatt % bias for hypokrome erytrocytter ved Avdeling for medisinsk biokjemi (AMB) er hentet fra EQS 42656 (vedlegg 4). Kravet til % tillatt totalfeil er satt ut fra medisinsk skjønn av overlege på AMB.

Øvre og nedre grenser for tillatt %bias og tillatt totalfeil ble beregnet med følgende formler:

$$8) 100\% \pm \text{tillatt \% bias}$$

$$9) 100\% \pm \text{tillatt \% totalfeil}$$

Holdbarheten ble vurdert etter kriterier hentet fra EQS 9756 (26). Gjennomsnitt for % av utgangsverdi må ligge innenfor grensene for tillatt % bias. For at dette kriteriet skal være oppfylt må hele 90% KI for gjennomsnittet være innenfor grensene for tillatt % bias. Dersom det ikke er det, forblir vi usikre. Det kreves at 95% av enkeltverdiene må ligge innenfor den enkelte utgangsverdi  $\pm$  tillatt totalfeil for hver oppbevaringstid. For å si at prøvematerialet er holdbart ved et gitt tidspunkt må alle kriteriene være oppfylt (26).

#### 2.4. Referanseområde for Hypo-He

Referanseområde for Hypo-He ble beregnet fra et datamateriale med resultater fra K2-EDTA-blod fra 267 blodgivere (123 menn og 144 kvinner) analysert på Sysmex XN i 2015. Hypo-He verdiene ble gruppert basert på kjønn, da vi så at det var en liten forskjell i fordelingen av Hypo-He-verdier hos menn og kvinner. Det ble laget og vurdert histogram over dataene. Til den statistiske beregningen ble det brukt ikke-parametrisk metode som er foretrukket av International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) (2). Verdiene ble rangert og intersentile intervaller estimert. For å finne de sentrale 95% av verdiene, ble 2,5- og 97,5-persentilet beregnet med følgende formler:

$$10) 0,025(n + 1)$$

$$11) 0,975(n + 1)$$

Hvor  $n$  = antall verdier. Ved å bruke formel 10 og 11 fant man referansegrensene.

For referansegrensene vi beregnet fant vi 90% konfidensintervall for både øvre og nedre referanseverdier ved å lese av tabell 5.2 i Tietz (2). Tabellen viser ikke-parametriske konfidensintervaller for referansegrenser (2,5 persentilen). Verdiene er fra et ekspertpanel i IFCC (vedlegg 5).

Resultatet fra de statistiske beregningene på data fra 2015 ble sammenlignet med referanseområdet som produsenten har oppgitt (tabell 2) (27).

Tabell 2. Referanseområde for Hypo-He på Sysmex-XN oppgitt av Sysmex.

Hypo-He Menn	0,0 – 0,2 %
Hypo-He Kvinner	0,0 – 0,4 %

### 3. Resultater

Man ønsket med denne oppgaven å undersøke om metoden for måling av hypokrome erythrocytter på Sysmex XN er like god eller bedre enn metoden til Advia 2120. Derfor ble det gjennomført en metodesammenligning mellom Sysmex XN og Advia 2120. Presisjon, holdbarhet og referanseområde for % hypokrome erythrocytter på Sysmex XN ble også undersøkt. Resultatet fra disse undersøkelsene er presentert nedenfor.

#### 3.1. Presisjon Hypo-He på Sysmex XN

For å undersøke presisjon for Hypo-He på Sysmex XN ble det kjørt duplikater av kommersiell kontroll i 20 dager. Det ble beregnet CV, både for repeterbarheten og reproduserbarheten (vedlegg 6), og vurdert opp mot kravet til CV repeterbarhet (25%) og repeterbarhet på Advia 2120 (12,6%). Dette er fremstilt i tabell 3, sammen med 90% konfidensintervall.

Tabell 3. Resultat av måling av presisjon for Hypo-He på Sysmex XN.

	<b>CV%</b>	<b>90% konfidensintervall for CV%</b>	
<b>Repeterbarhet</b>	6,25%	4,99%	8,49%
<b>Reproducerbarhet</b>	7,57%	6,41%	9,60%

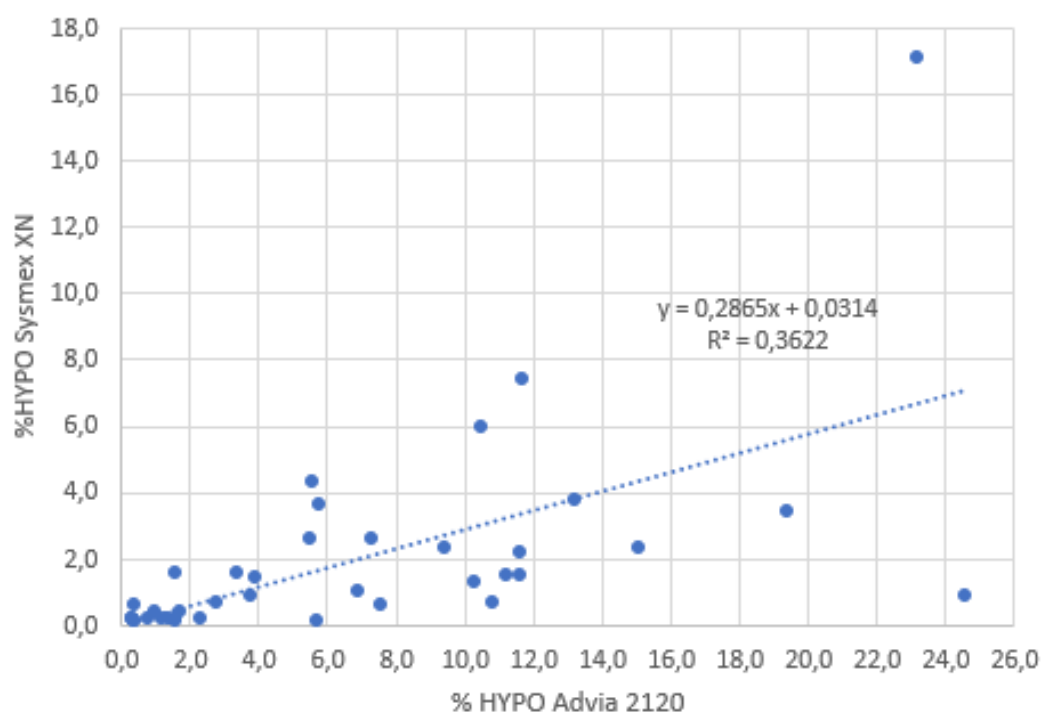
Tabell 3 viser at CV repeterbarhet beregnet for Hypo-He på Sysmex XN er innenfor CV-kravet for repeterbarhet. Man ser også at hele det beregnede konfidensintervallet er innenfor det samme kravet. Man kan derfor si at det er god innen-serie-presisjon. Videre ser man at CV reproduserbarhet er godkjent da den er innenfor det satte kravet. Man ser også at det tilhørende konfidensintervallet er innenfor kravet. Dette viser at den totale presisjonen er god. CV repeterbarhet på Sysmex XN er lavere enn 12,6% (repeterbarhet Advia 2120), noe som betyr at det er bedre innen-serie-presisjon på Sysmex XN enn på Advia 2120.



### 3.2. Undersøkelse av riktighet for Hypo-He ved hjelp av metodesammenligning

For å undersøke riktighet på metoden for bestemmelse av % hypokrome erythrocytter (Hypo-He) på Sysmex XN ble det utført en sammenligningsstudie med % hypokrome erythrocytter (%HYPO) på Advia 2120 som referansemetode. 40 prøver ble analysert og det ble laget korrelasjonsdiagram, differanseplott og beregnet regresjonsstatistikk ved bruk av dataanalyse. Av de 40 prøvene ble to forkastet, basert på holdbarheten for %HYPO på Advia 2120 på 2 timer (vedlegg 7).

Resultatet fra metodesammenligningen er presentert i et korrelasjonsdiagram (figur 11).

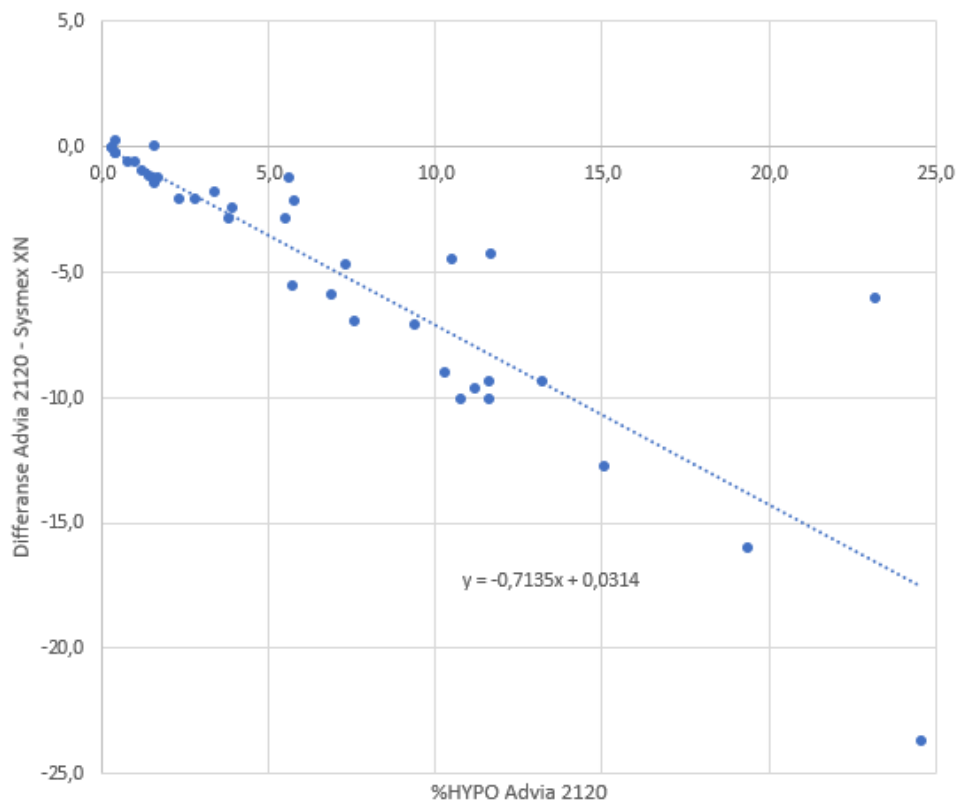


Figur 11. Diagrammet viser korrelasjon mellom %HYPO-verdier målt på Advia 2120 (x-aksen), og Hypo-He-verdier målt på Sysmex XN (y-aksen) på 38 pasientprøver. Ligningen for trendlinjen og determinasjonskoeffisienten ( $R^2$ ) er vist i diagrammet.

I korrelasjonsdiagrammet ser man en varierende avstand mellom punktene og trendlinja, spesielt ved høye verdier, noe som vil si at spredningen øker med økende konsentrasjon. Determinasjonskoeffisienten er 0,3622. Resultatene fra beregning av regresjonsstatistikk for metodene viser at korrelasjonskoeffisienten er 0,602 (vedlegg 8). En determinasjonskoeffisient under 0,950 og en korrelasjonskoeffisient under 0,975 tyder på dårlig korrelasjon mellom de to metodene.

Ut fra regresjonsligninga ser man at trendlinja skjærer y-aksen i 0,03, og at den har et stigningstall på 0,29. Regresjonsstatistikken (vedlegg 8) viser også at skjæringspunktet har et konfidensintervall fra -0,95 til 1,02, og stigningstallet et konfidensintervall fra 0,18 til 0,39. Konfidensintervallet for skjæringspunktet inneholder tallet 0, og er dermed ikke signifikant forskjellig fra 0 noe som tyder på at man ikke har store konstante avvik. Det foreligger et konstant avvik (0,03) men det er lite. Stigningstallet er signifikant forskjellig fra 1, noe som tyder på en proporsjonal feil. Konfidensintervallet for stigningstallet inneholder ikke tallet 1, man kan dermed si med 90% sikkerhet at det er en proporsjonal systematisk feil til stede. Siden korrelasjonen ble funnet å være dårlig ble det ikke beregnet % bias.

Ved sammenligning av metodene ble det også laget et differanseplott. Dette er vist i figur 12.



Figur 12. Differanseplott viser målt verdi på Advia 2120 på x-aksen, og differansen mellom Advia 2120 og Sysmex XN på y-aksen for 38 pasientprøver. Ligningen for trendlinjen er vist i diagrammet.

Differanseplottet viser at Hypo-He målt på Sysmex XN i alle nivå måler lavere verdier enn %HYPO målt på Advia 2120. Trendlinja skjærer y-aksen nær 0 (0,03), noe som viser et lite konstant avvik mellom metodene. Trendlinja krysser midtlinja som betyr at det er konsentrasjonsavhengige avvik. Differansen blir større ved økende verdier. Ved lave verdier

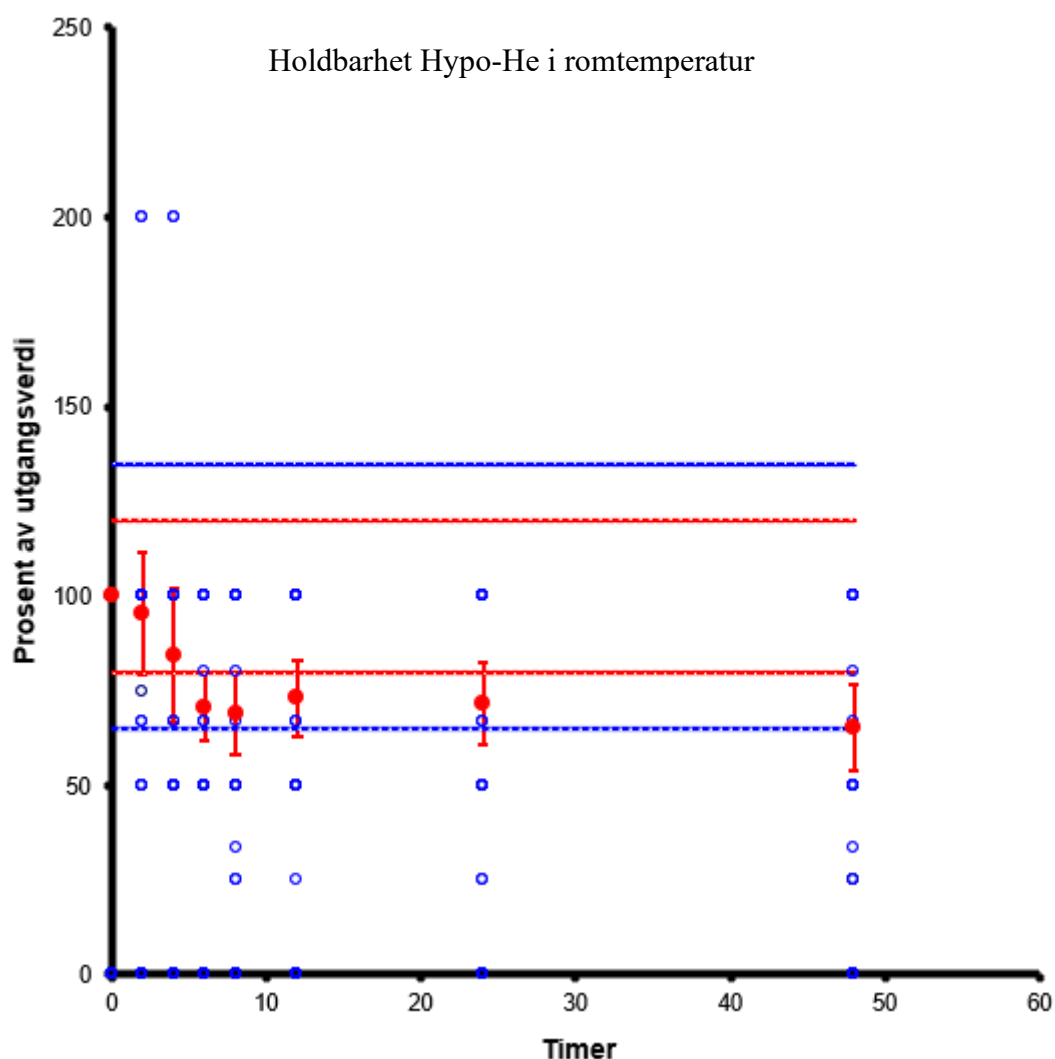
er punktene samlet rundt trendlinja noe som tyder på liten differanse mellom instrumentene. Etter hvert som verdiene øker, ser man større spredning av punktene.

Trendlinja er synkende, som betyr at Sysmex XN gir lavere svar enn Advia 2120. Ved å ta gjennomsnittet av % avvik får man at det er et gjennomsnittlig % avvik på 110% mellom måleresultatene på Advia 2120 og Sysmex XN (vedlegg 9).

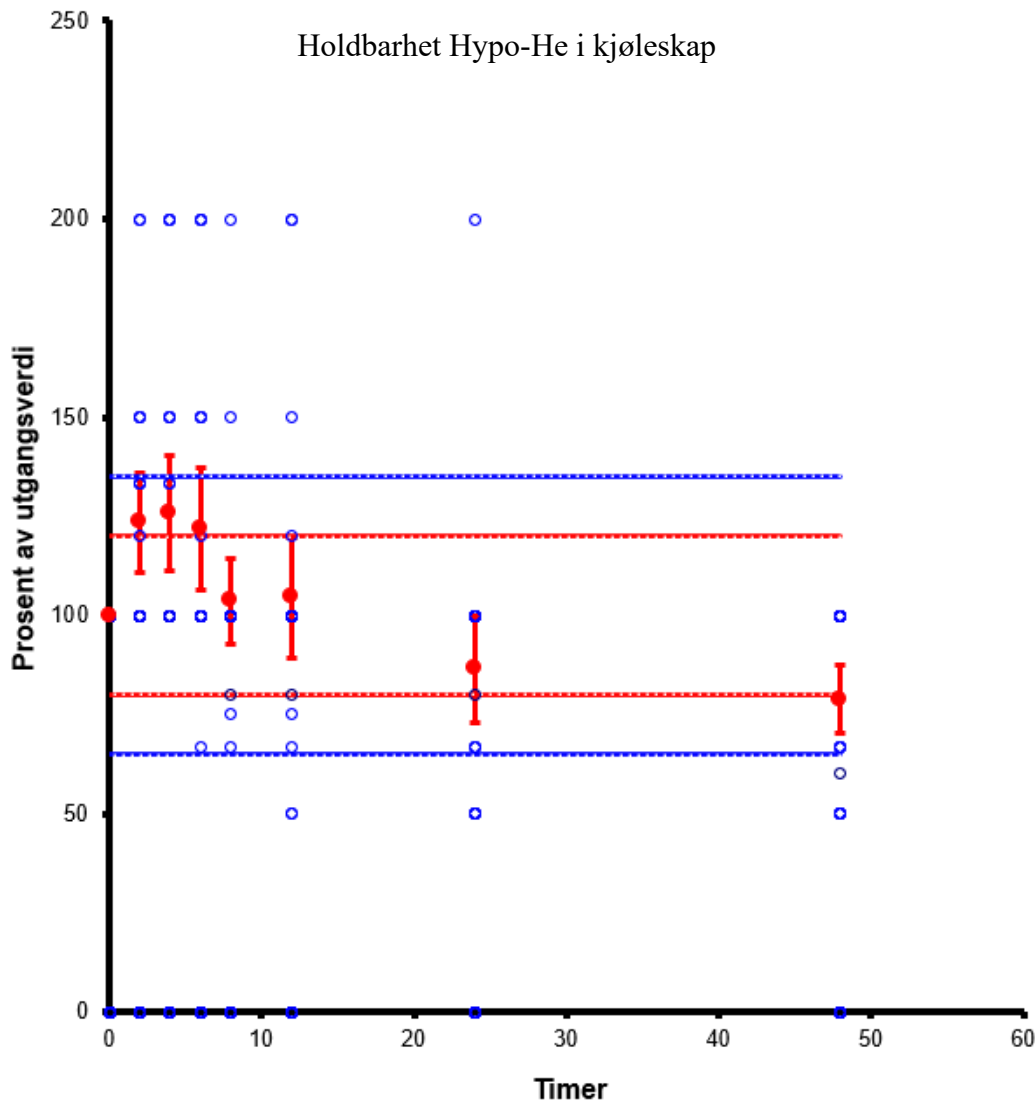
T-test ble utført med  $\alpha = 0,10$  (vedlegg 10), og viste at T-observert er 5,70 og T-kritisk (tosidig) er 1,69. T-observert er større enn t-kritisk, og vi forkaster derfor  $H_0$  med 90% sikkerhet. Vi kan med 90% sikkerhet si at Sysmex XN og Advia 2120 gir ulike resultater.

### 3.3. Holdbarhet for Hypo-He på Sysmex XN

For å undersøke holdbarhet på Sysmex XN ble Hypo-He målt i 20 prøver ved 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 og 48 timers oppbevaring av prøvematerialet, etter prøvetaking i henholdsvis romtemperatur og kjøleskap. Resultatene (Hypo-He) ble lagt inn i Excel-mal EQS 9756 (vedlegg 11 – 14). Prøvenes Hypo-He-verdier var i området 0,1 – 0,5 % ved første måling. Hypo-He-verdiene ble omregnet til prosent av utgangsverdien ved tidspunkt 0, og dette er fremstilt i figur 13 og 14.



Figur 13. Diagrammet viser resultat fra holdbarhetsundersøkelse av Hypo-He i romtemperatur på Sysmex XN. De røde punktene viser gjennomsnitt for hvert tidspunkt i prosent av utgangsverdien. De loddrette intervallene (røde loddrette linjer) er 90% konfidensintervall for gjennomsnittene, og området mellom de røde linjene er tillatt % bias. De blå punktene markerer enkeltverdier i prosent av utgangsverdi, og fargeintensiteten er økt der hvor flere punkter ligger oppå hverandre. Området mellom de blå linjene er tillatt % totalfeil. Punktene som ligger helt nede på x-aksen er markering for tidspunkt.



Figur 14. Diagrammet viser resultat fra holdbarhetsundersøkelse av Hypo-He i kjøleskap på Sysmex XN. De røde punktene viser gjennomsnitt for hvert tidspunkt i prosent av utgangsverdien. De loddrette intervallene (røde loddrette linjer) er 90% konfidensintervall for gjennomsnittene, og området mellom de røde linjene er tillatt % bias. De blå punktene markerer enkeltverdier i prosent av utgangsverdi, og fargeintensiteten er økt der hvor flere punkter ligger oppå hverandre. Området mellom de blå linjene er tillatt % totalfeil. Punktene som ligger helt nede på x-aksen er en markering for tidspunkt.

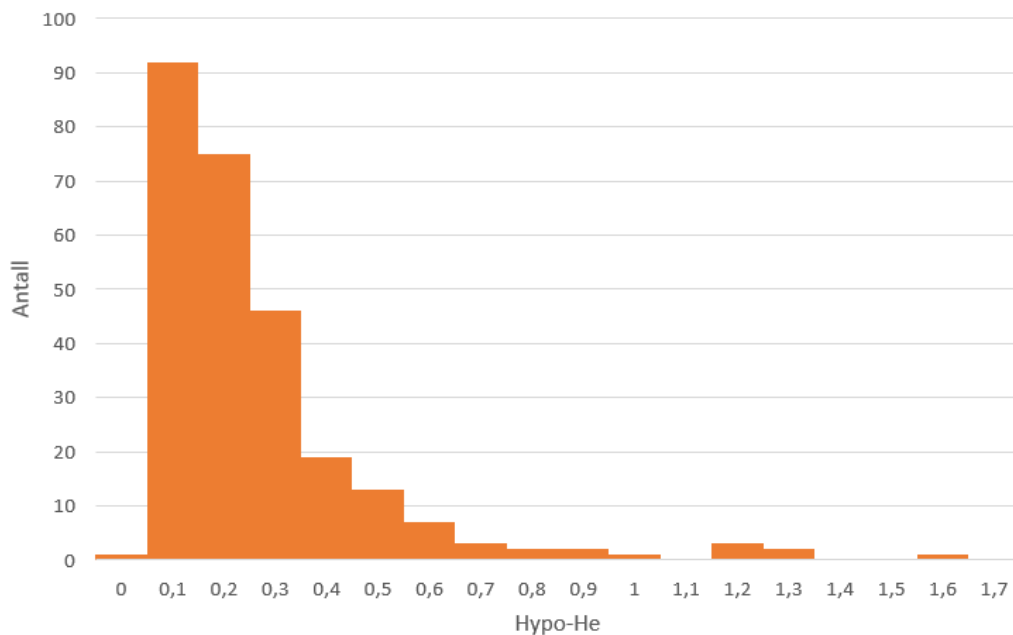
Figur 13 viser at prøver som er oppbevart i romtemperatur er holdbar i 2 timer fra prøvetaking. Dette fordi gjennomsnittsverdiene etter 2 timer er innenfor grensene for tillatt % bias samt at 90% KI for gjennomsnittet er innenfor de samme grensene. Gjennomsnittsverdien ved 4 timer ligger innenfor grensene for tillatt % bias, mens 90% KI er delvis utenfor. Dette gjør at det er usikkert om prøven er holdbar på dette tidspunktet. Gjennomsnittsverdien ved 6 timer ligger under tillatt % bias, samtidig som konfidensintervallet for gjennomsnittet er utenfor grensa for tillatt % bias. Dermed er ikke prøven holdbar ved 6 timer.

For prøver analysert ved 2 timer, ligger flere enn 5% av enkeltverdiene utenfor tillatt totalfeil (vedlegg 13). Dette betyr at ikke alle kriterier for holdbarhet er innfridd ved oppbevaringstid på 2 timer i RT. Dette medfører at prøven ikke er holdbar ved det gitte tidspunktet.

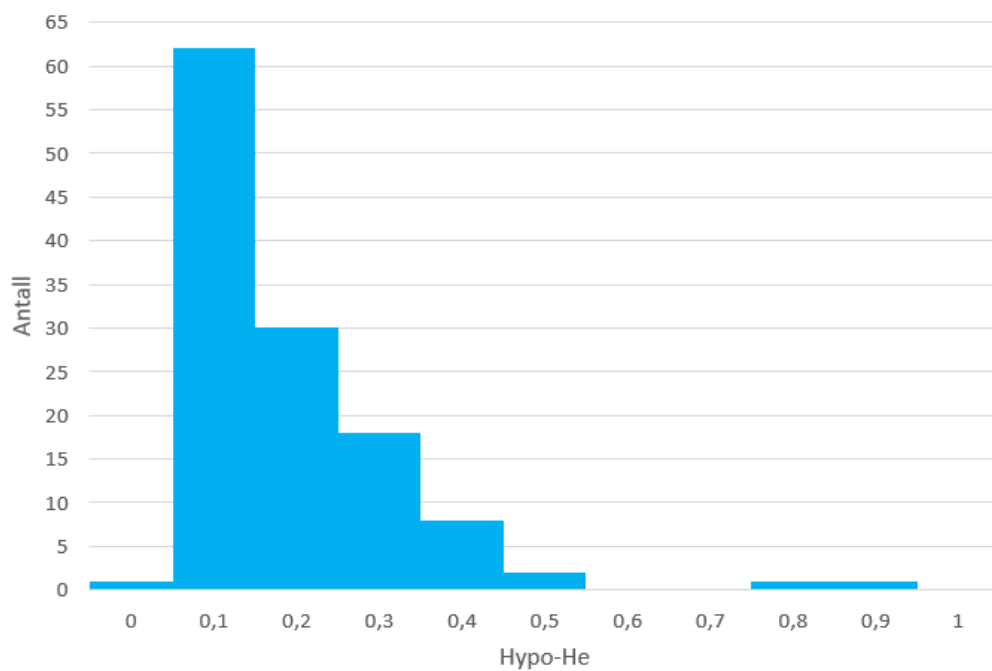
Figur 14 viser at prøver som er oppbevart i kjøleskap ikke er holdbare ved 2 timer. Gjennomsnittsverdien for prøver analysert ved 2 timer ligger over grensa for tillatt % bias. Deler av konfidensintervallet for gjennomsnittet er utenfor grensa for tillatt % bias, det vil si at det er usikkert om prøven er holdbar på dette tidspunktet. For prøver analysert ved 2 timer, ligger flere enn 5% av enkeltverdiene utenfor tillatt totalfeil. Dette betyr at ikke alle kriterier for holdbarhet er innfridd ved oppbevaringstid på 2 timer i kjøleskap. Dette medfører at prøven ikke er holdbar ved det gitte tidspunktet.

### 3.4. Referanseområde for Hypo-He på Sysmex XN

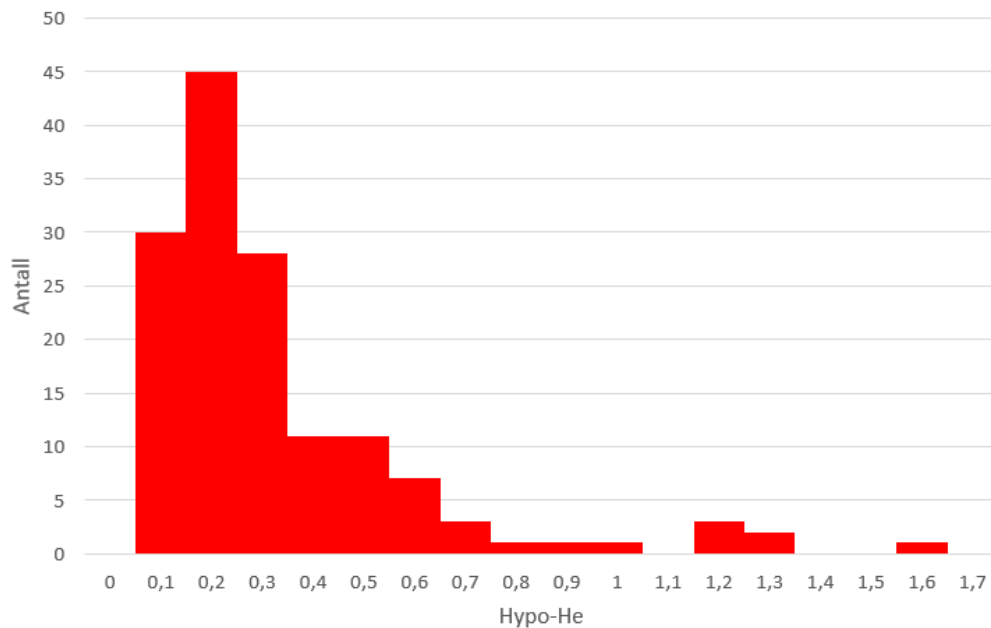
For å finne referanseområdet for Hypo-He ble det benyttet data samlet inn ved analyse på Sysmex XN fra 267 blodgivere i 2015. Dataene ble både vurdert usortert og sortert etter kjønn. Resultatene ble satt opp i histogram for å vise fordelingen av verdiene. Figur 15 viser histogram med fordeling av Hypo-He målt hos alle referanseindividene. Figur 16 viser fordelingen hos menn. Figur 17 viser fordelingen hos kvinner.



Figur 15. Histogrammet viser fordelingen av Hypo-He målt på Sysmex XN hos alle referanseindividene. X-aksen viser Hypo-He, y-aksen viser antall målte verdier.



Figur 16. Histogrammet viser fordelingen av Hypo-He målt på Sysmex XN hos mannlige referanseindivider. X-aksen viser Hypo-He, y-aksen viser antall målte verdier.



Figur 17. Histogrammet viser fordelingen av Hypo-He målt på Sysmex XN hos kvinnelige referanseindivider. X-aksen viser Hypo-He, y-aksen viser antall målte verdier.

Histogrammene viser at datamaterialet ikke er normalfordelt, og at det er en liten forskjell i fordelingen hos menn og kvinner.

For å beregne referanseområdet for Hypo-He hos menn og kvinner ble formel 10 og 11 brukt, samt 90% konfidensintervall for referanseverdiene hentet fra tabell 5.2 i Tietz (2).

Referanseområdene er vist i tabell 4.

Tabell 4. Tabellen viser beregnet referanseområde for Hypo-He på Sysmex XN, og 90% usikkerhet for nedre referanseverdi og øvre referanseverdi.

	<b>Referanseområde Hypo-He</b>	<b>KI – nedre referanseverdi</b>	<b>KI – øvre referanseverdi</b>
<b>Menn og kvinner</b>	0,1 – 1,0 %	0,1 – 0,1	0,7 – 1,3
<b>Menn</b>	0,1 – 0,5 %	0,0 – 0,1	0,4 – 0,9
<b>Kvinner</b>	0,1 – 1,2 %	0,1 – 0,1	0,9 – 1,6

Tabellen viser at det er en ganske stor usikkerhet i den øvre referansegrensen for alle tre beregningene. Vi fant noe forskjell i referanseområdet hos menn og kvinner.

Referanseområdet vi fant er noe høyere enn referanseområdet som produsenten oppgir på 0,0 – 0,2 % for menn og 0,0 – 0,4 % for kvinner.



## 4. Diskusjon

Vi har undersøkt om metoden for måling av hypokrome erythrocytter på Sysmex XN er like god eller bedre enn metoden til Advia 2120. Vi gjennomførte en metodesammenligning mellom Sysmex XN og Advia 2120. Presisjon, holdbarhet og referanseområde på Sysmex XN ble også undersøkt. Metoder og resultater er diskutert nedenfor.

### 4.1. Presisjon

Undersøkelsen av presisjon for Hypo-He analysert på Sysmex XN viste en CV repeterbarhet på 6,25 %, som var innenfor kravet satt på 25%. CV repeterbarhet på Sysmex XN er bedre enn repeterbarheten på Advia 2120 (12,6%). Reproduserbarheten som ble funnet (7,57%) er godt innenfor det Sysmex oppgir som krav til repeterbarhet.

Kravet til repeterbarhet skal vanligvis være strengere enn reproduserbarhet. Vi anser det som hensiktsmessig å bruke oppgitt repeterbarhet for metoden som krav ved vurdering av både repeterbarheten og reproduserbarheten, da Sysmex ikke oppgir % CV for reproduserbarhet i brukermanual.

En begrensning i studien er at prøvematerialet som ble brukt til presisjonsundersøkelsen er en kommersiell kontroll. Den kommersielle kontrollen er tilsatt et konserveringsmedium som gjør kontrollen mer holdbar enn pasientblodprøver med EDTA-tilsetning. Dette gjør trolig at Hypo-He parameteren vil holde seg mer stabil enn den ville gjort i en pasientprøve, og det er derfor ikke helt sammenlignbart med tanke på at det er pasientprøver en er interessert i å bruke metoden til.

Siden kontrollmaterialet ikke ble brukt kun til vår presisjonsundersøkelse, vil det være en svakhet at vi ikke vet hvordan den ble behandlet av andre operatører. Vi har derfor ikke full oversikt over hvor lengde den har vært ute av kjøleskap eller annen behandling.

### 4.2. Metodesammenligning

Metodesammenligninga viser at det er en dårlig korrelasjon mellom %HYPO på Advia 2120 og Hypo-He på Sysmex XN. Det er en betydelig proporsjonal forskjell mellom instrumentene. Sysmex XN måler systematisk lavere verdier enn Advia 2120 og de systematiske avvikene øker med økende %HYPO. Det er et gjennomsnittlig % avvik på 110% mellom måleresultatene på Advia 2120 og Sysmex XN. Metodene kan ikke brukes om hverandre.

Metodesammenligninga er gjort med utgangspunkt i at vi anser metoden for %HYPO på Advia 2120 som «gullstandard» for måling av % hypokrome erythrocytter. Dette er gjort på

grunnlag av at metoden på Advia 2120 er vel etablert på St. Olavs hospital, og har vært i bruk siden 90-tallet. Man kan samtidig stille spørsmål i forhold til om %HYPO på Advia 2120 er den «mest riktige» i en klinisk sammenheng.

%HYPO på Advia 2120 og Hypo-He på Sysmex XN er ment å være samme parameter. Begge skal gi et bilde på hvor stor andel av erytrocyttene som har for lite hemoglobininnhold. Måten de to instrumentene definerer hvilke celler som er hypokrome er ulik. Advia 2120 definerer en erytrocytt som hypokrom når konsentrasjonen av hemoglobin er under 28 g/dL. Derimot definerer Sysmex XN en erytrocytt som hypokrom når mengden hemoglobin er under 17 pg. Advia 2120 bestemmer %HYPO basert på konsentrasjon mens Sysmex XN bestemmer Hypo-He basert på mengde. Disse forskjellene i kriterier kan medføre at de vil telle ulikt antall hypokrome erytrocytter i samme prøve. Det vil dermed bli ulikt prosentvist svar. Selv om svarene som blir rapportert fra instrumentene ser sammenlignbare ut fordi de har samme benevning, vil de ikke direkte være det da det ligger ulike kriterier til grunn for beregningen.

De nevnte cut-off verdiene har ulik enhet, og er derfor ikke direkte sammenlignbare. Derfor kunne det vært aktuelt å sammenligne middel cellehemoglobin (MCH) målt på de to instrumentene, siden denne gis ut i pg på begge instrumentene. Mengden (pg) hemoglobin i en celle kan være konstant selv om cella øker i størrelse. Derimot vil konsentrasjonen (g/dL) minke dersom cellestørrelsen øker. Av den grunn, samt at Advia 2120 og Sysmex XN har ulik teknologi og måleprinsipper for bestemmelse av hypokrome erytrocytter, kan det være grunn til å tro at de vil kunne bli påvirket ulikt av forskjellige faktorer og gi ulike svar. Ved oppbevaring vil erytrocyttene svulle, og føre til økt cellestørrelse. Dette vil i teorien kunne påvirke konsentrasjonen, men ikke mengden hemoglobin per celle. Men siden måten Sysmex XN kommer fram til hemoglobinmengden på er ved å konvertere lysspredning til pg, kan det være tenkelig at lysspredningen også kan bli litt påvirket av endring i cellestørrelse.

I Advia 2120 sfæres erytrocyttene før de passerer gjennom flowcella. Dette skjer ikke i Sysmex XN. Fordelen ved sfæring er at retningen cella passerer flowcella på er uten betydning, da den bikonkave formen er eliminert som en faktor. Dermed minskes risikoen for målefeil, og falskt lave resultater på MCV og telling av retikulocyttar.

Sysmex XN måler % hypokrome erytrocytter av modne erytrocytter. Det vil si at retikulocytallet er trukket fra det totale antallet erytrocytter i beregningene. På Advia 2120 blir hypokrome erytrocytter beregnet ut fra totalt antall erytrocytter. Dette kan være en årsak

til at Advia 2120 beregner ulikt prosentvist antall hypokrome erythrocytter sammenlignet med Sysmex XN.

Analysen %HYPO har en holdbarhet på 2 timer på Advia 2120, og man er derfor avhengig av at prøven ikke er mer enn 2 timer gammel ved analysetidspunktet. Siden det ikke er vi som har tatt prøvene til metodesammenligningen, er det ikke mulig å være helt sikre på prøvetakingstidspunktet. Det kan være avvik mellom når prøven er registrert tatt og det faktiske prøvetakingstidspunktet. Kriteriene vi hadde satt for holdbarhet ga grunnlag for å for å forkaste 2 prøver, men av de 38 prøvene vi har godkjent kan det likevel være prøver som ble analysert mer enn 2 timer etter prøvetaking, noe som kan være en svakhet i sammenligningsstudiet.

Vi kjenner heller ikke til håndteringen av prøven i tiden fra prøvetaking til plukking fra automasjonsbåndet. Mangelfull informasjon om oppbevaring og prøvehåndtering, gjør det vanskelig å slå fast om disse har påvirket resultatet vi har fått. Prøven kan ha vært utsatt for varierende temperatur eller røff behandling som kan føre til hemolyse. Dette vil kunne påvirke erythrocyttene, noe som i ulik grad kan spille inn på målingen på de to instrumentene, siden de har ulike prinsipp og cut off grenser.

Prøvene som er brukt til metodesammenligningen er tilfeldig valgt ut og plukket fra automasjonsbåndet. Det medfører at vi har lite informasjon om pasienten, slik som sykehistorie og andre faktorer som kan påvirke metodesammenligningen, som for eksempel dersom pasienten har dysmorf erythrocytter. Dysmorf erythrocytter vil påvirke spredningen av lys og dermed klassifiseringen av blodcellene.

Det er tilfeldig at man har funnet prøver i flere nivåer (se vedlegg 15). Denne tilfeldigheten kunne vært redusert dersom vi hadde valgt prøver som allerede var analysert for %HYPO på Advia 2120. Dersom vi hadde hatt flere prøver i det høye området ville vi fått et bedre bilde av hvordan de to metodene samsvarer. Prøvene i høyt område har stor spredning og er derfor styrende for resultatet av metodesammenligningen. Et større datagrunnlag gjør det mulig å oppdage og luke ut slengere. Med et større datagrunnlag ville vi foreslått å dele opp materialet i lavt og høyt område, for å undersøke om sammenhengen mellom metodene varierer med konsentrasjonsnivået av hypokrome erythrocytter.

### 4.3. Holdbarhet

Holdbarhetsundersøkelsen viser at Hypo-He i fullblod oppbevart i RT analysert på Sysmex XN er holdbar kortere enn 2 timer fra prøvetaking. Samme funn er gjort på prøver oppbevart i kjøleskap.

Holdbarhetsundersøkelsen av Hypo-He har flere svakheter. Få prøver gjør at vi får et bredt 90% konfidensintervall for gjennomsnittsverdiene noe som kan føre til falsk konklusjon av at prøvematerialet ikke er holdbart. Et lavt antall prøver vil også gjøre at enkeltverdier har større betydning ved vurdering i forhold til tillatt totalfeil. Dette gjør at vi ikke kan være sikre på våre funn.

Siden studien er gjennomført ved analysering av antatt friske personer, har det medført at de målte verdiene er svært lave. Når man måler lave verdier, vil selv en liten endring på 0,1 gjøre store utslag i prosentvis endring fra 0-verdien. Siden Sysmex XN gir ut svar med kun en desimal, vet man ikke om en prøve som blir målt til 0,1 ved første måling og deretter 0,2 ved andre måling har en reell endring. Det kan være at 0,1 målingen og 0,2 målingen ikke har noen signifikant forskjell, da det alltid er en viss analytisk variasjon til stede.

Prosentendringen fra 0,1 til 0,2 blir svært stor. Det ville derfor bli mer korrekt å bruke prøver i et høyere nivå av hypokrome erythrocytter til en holdbarhetsundersøkelse, da resultatutgivelse med kun en desimal vil påvirkes mindre ved høyere verdier. Prøver i høyere nivå vil også være mer relevante å undersøke med tanke på klinisk bruk av Hypo-He.

Prøvene som ble oppbevart i kjøleskap, ble tatt ut og romtemperert for hver analysering. Dette vil da si at prøvene er utsatt for systematiske temperatursvingninger. Dette kan være med å påvirke holdbarheten.

I studien har vi hatt god kontroll over prøven under lagring. En prøve som er tilsendt fra rekvirent, kan ha vært utsatt for påkjenninger som vil påvirke holdbarheten til prøven. Dette kan komme fra transporten, der det kan ha vært ujevn temperatur. Holdbarhetsstudien sier dermed kun hvor lenge prøven er holdbar under ideelle forhold.

Det er vanskelig å si noe om hvorfor det ser ut til at prøvene har kort holdbarhet, da datagrunnlaget for holdbarhetsundersøkelsen er dårlig med tanke på at vi bare har lave verdiene. Normalt ville man forventet at prøvene som har stått i kjøleskap skulle hatt en lengre holdbarhet enn prøvene som har stått i romtemperatur, da %HYPO på Advia 2120 er holdbar i 2 timer i RT og 24 timer ved 4°C. Hematologiske prøver oppbevart ved 4°C vil ha

en stabil konsentrasjon av hemoglobin og RBC i inntil 96 timer. Hvorfor prøvene som har stått i kjøleskap har en så kort holdbarhet sammenlignet med romtemperatur i denne studien, er vanskelig å vurdere. Dette kan komme av at prøvene har så lave verdier, noe som gjør at en liten endring vil gi stor prosentvis endring. For å kunne si noe om holdbarhet må det utføres en ny datainnsamling, der man etterstreber å ha prøver med høyere verdier. Men likevel kan vår studie gi en viss indikasjon i retning av at holdbarheten for hypokrome erythrocytter på Sysmex XN er tilsvarende Advia 2120, siden punkttestimatet for gjennomsnittet er innenfor ved 2 timer i romtemperatur.

#### 4.4. Referanseområde

Referanseområdet vi fant var 0,1 – 0,5 % for menn og 0,1 – 1,2 % for kvinner. Området vi fant er noe høyere enn referanseområdet på 0,0 - 0,2 % for menn og 0,0 – 0,4 % for kvinner oppgitt av Sysmex.

En begrensning i utarbeidelsen av referanseområdet er at dataene som er brukt til beregningene er tidligere innhentede data på seksjonen fra 2015. Dette medfører at vi ikke kan kontrollere hvordan prøvene er behandlet, og eventuelle avvik som har oppstått. Vi vet blant annet ikke hvor lang tid det tok fra prøven ble tatt av pasienten til den ble analysert på instrumentet. Siden vi vet at hematologiske prøver har en tendens til å ha kort holdbarhet, noe holdbarhetsundersøkelsen vår også bekrefter, vil dette være en begrensning.

Forklaringen på hvorfor vi finner et bredere referanseområde enn det Sysmex oppgir kan ligge i at vi ikke kjenner til hvordan produsenten har funnet det oppgitte referanseområdet. Hvilke kriterier for utvelgelse av referanseindivider, samt antallet som er brukt i beregningene er også ukjent.

Til vår beregning av referanseområde på Sysmex XN er det brukt prøver fra blodgivere. Dette har en viss svakhet i forbindelse med måling av en parameter som blir påvirket av hemoglobinninnhold. Blodgivere kan ta jerntilskudd for å forebygge anemi, noe som kan medføre at hypokrome erythrocytter er lavere enn reelt i den friske befolkningen. Det kan forekomme at blodgivere gir blod oftere en anbefalt, noe som medfører at de kan få økt mengde hypokrome erythrocytter sammenlignet med den friske befolkningen.

Det at vi har funnet et litt høyere referanseområde enn produsenten kan komme av at det er brukt blodgivere til beregning av referanseområdet vårt. Dette kan muligens forklares dersom noen av giverne har gitt blod oftere enn anbefalt, da dette kan føre til høyere prosentvist antall hypokrome erythrocytter. Det kan stilles spørsmål til om blodgivere bør bli brukt som

referanseindivider av samme grunn. Dersom vi og produsenten har brukt et ulikt antall referanseprøver i beregningene av referanseområdet vil dette også kunne forklare hvorfor vi har funnet et bredere referanseområde.

Histogrammene er vurdert med tanke på om de er normalfordelt. Siden de ikke var normalfordelte, valgte vi ikke-parametrisk metode. Ikke-parametrisk metode vil ikke påvirkes like mye dersom det forekommer noen ekstreme verdier eller slengere. En svakhet ved ikke-parametrisk metode er dersom fordelingen egentlig er normalfordelt, da teststyrken vil være lavere.

#### 4.5. Konklusjon

Ved metodesammenligningen ble det funnet så store forskjeller mellom metodene for å måle % hypokrome erythrocytter på Sysmex XN og Advia 2120 at det ikke er mulig å bruke dem om hverandre. Sysmex XN måler systematisk lavere verdier enn Advia 2120.

Presisjonen for Hypo-He på Sysmex XN er tilsynelatende bedre enn presisjon for %HYPO på Advia 2120.

Datagrunnlaget til holdbarhetsundersøkelsen av Hypo-He på Sysmex XN er for dårlig til å konkludere med om Sysmex XN har en bedre eller dårligere holdbarhet enn Advia 2120. Det foreslås at holdbarhetsstudiet gjøres på nytt, med prøver med et høyere nivå Hypo-He.

Samlet sett viser resultatene at Sysmex XN ikke kan erstatte Advia 2120 for analysering av % hypokrome erythrocytter, uten videre undersøkelser.

## Referanser

1. Sand O. Menneskekroppen: fysiologi og anatomi. 3. utg. Oslo: Gyldendal akademisk; 2018. 666 s.
2. Rifai N, Horváth AR, Wittwer CT. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. Eighth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2019.
3. Alberts B, Hopkin K, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts K, mfl. Essential cell biology. Fifth edition.; International student edition. New York, London: W. W. Norton & Company; 2019.
4. Ferrier DR. Biochemistry. Seventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. (Lippincott illustrated reviews).
5. OpenStax CNX. Anatomy and Physiology [Internett]. Tilgjengelig på: <https://openstax.org/>
6. Zhang L. Heme biology: the secret life of heme in regulating diverse biological processes. Hackensack, N.J.: World Scientific; 2011. 226 s.
7. WHO\_NMH\_NHD\_MNM\_11.1\_eng.pdf [Internett]. [sitert 13. mars 2023]. Tilgjengelig på: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO\\_NMH\\_NHD\\_MNM\\_11.1\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf)
8. Hardang IM, Lilleholt K, Hagve TA. Anemi ved kronisk sykdom. Tidsskrift for Den norske legeforening [Internett]. 18. september 2017 [sitert 14. mars 2023]; Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2017/09/klinisk-oversikt/anemi-ved-kronisk-sykdom>
9. Moore G, Knight G, Blann AD. Haematology. Oxford University Press; 2016. 687 s.
10. Mikhail A, Brown C, Williams JA, Mathrani V, Shrivastava R, Evans J, mfl. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. BMC Nephrology. 30. november 2017;18(1):345.
11. Bovy C, Tsobo C, Crapanzano L, Rorive G, Beguin Y, Albert A, mfl. Factors determining the percentage of hypochromic red blood cells in hemodialysis patients. Kidney Int. september 1999;56(3):1113–9.
12. Buttarello M, Pajola R, Novello E, Mezzapelle G, Plebani M. Evaluation of the hypochromic erythrocyte and reticulocyte hemoglobin content provided by the Sysmex XE-5000 analyzer in diagnosis of iron deficiency erythropoiesis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 1. desember 2016;54(12):1939–45.
13. Advia 2120 Brukermanual. Siemens Healthcare Diagnostics Inc.; 2010.
14. Sysmex Europe SE. Fluorescence flow cytometry [Internett]. [sitert 13. april 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.sysmex-europe.com/academy/knowledge-centre/technologies/fluorescence-flow-cytometry.html>
15. Sysmex Europe SE. RET channel [Internett]. [sitert 15. april 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.sysmex-europe.com/academy/clinic-laboratory/analyser-channels/ret-channel.html>
16. Sysmex XN 1000 Bruksanvisning. Sysmex Corporation; 2021.
17. Sysmex. Måleprinsipper - Superbrukerkurs XN. 2015 nov.



18. Sysmex Europe SE. HYPO-He/HYPER-He [Internett]. [sitert 11. mai 2023]. Tilgjengelig på: <https://www.sysmex-europe.com/academy/knowledge-centre/sysmex-parameters/hypo-hehyper-he.html>
19. Fonn, Kristin, Wedø, Tone Nygård. Retikulyocyt-hemoglobin, Ret-hb, (Ret-He) Sysmex XN. AMB, ID 19656 - EQS. St. Olavs Hospital; 2022.
20. Dinh NH, Cheanh Beaupha SM, Tran LTA. The validity of reticulocyte hemoglobin content and percentage of hypochromic red blood cells for screening iron-deficiency anemia among patients with end-stage renal disease: a retrospective analysis. *BMC Nephrol.* 22. april 2020;21(1):142.
21. Schapkaitz E. Stability of New Erythrocyte and Reticulocyte Parameters in Testing for Anemia on the Sysmex XN 9000. *Laboratory Medicine.* 5. juli 2018;49(3):219–25.
22. Transfusjonstjenesten i Norge utgave 7.3 – Veileder.pdf [Internett]. [sitert 25. april 2023]. Tilgjengelig på: [https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/transfusjonstjenesten-i-norge-utgave-73/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf/\\_attachment/inline/6222d24e-ebdc-4588-a51f-735cc17f58c6:ddb6d627e05b9f68918723bf59407db19602a601/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/transfusjonstjenesten-i-norge-utgave-73/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf/_attachment/inline/6222d24e-ebdc-4588-a51f-735cc17f58c6:ddb6d627e05b9f68918723bf59407db19602a601/Transfusjonstjenesten%20i%20Norge%20utgave%207.3%20%E2%80%93%20Veileder.pdf)
23. Chesher D. Evaluating Assay Precision. *Clin Biochem Rev.* august 2008;29(Suppl 1):S23–6.
24. Fonn, Kristin, Hellem, Grethe. Hypokrome Erytrocytter, Advia 2120i, AMB. St. Olavs Hospital; 2022.
25. Bolann BJ, Åsberg A. Riktig svar på biokjemiske analyser: praktisk veileder i kvalitetskontroll for medisinske laboratorier. 1. utgave, 1. opplag 2020. Oslo: Cappelen Damm akademisk; 2020.
26. Solem, Kristine Ingeborg Bodal, Åsberg, Arne. Holdbarhet av prøvematerialet. AMB. St. Olavs Hospital; 2022.
27. Sysmex Europe SE. Advanced RBC parameters in the differential diagnosis and management of anemia.

## 6. Vedlegg

### Vedlegg 1 Holdbarhet for hematologiske analyser ved Seksjon hematologi. AMB EQS 26842

Dokument «Holdbarhet for hematologiske analyser ved Seksjon hematologi. AMB», ID 26842 - EQS

#### Holdbarhet for hematologiske analyser ved Seksjon hematologi. AMB

Forfatter: Marthe Wedø Aune, Kristin Fonn  
Godkjent av: Tonje Lien Hansen

Gyldig fra: 30.09.2022  
Revisjonsfrist: 29.09.2024

Revisjon: 3.4  
ID: 26842

#### Hensikt og omfang

Dokumentet viser holdbarhet for analyser ved Seksjon hematologi som oppgitt i elektronisk brukerhåndbok for fagområdet medisinsk biokjemi, St. Olavs hospital.

#### Ansvar

Bioingeniører ved Seksjon hematologi

#### Arbeidsbeskrivelse

##### Holdbarhet

Holdbarheten er angitt i timer.

Parameter	Prøver oppbevart i romtemperatur	Prøver oppbevart i kjøleskap 4-8°C
LPK	96	96
EPK	96	96
HgB	96	96
EVF	8	96 * *se kommentar
MCV	12	96 * *se kommentar
MCH	96	96
MCHC	8	96 * *se kommentar
TPK	96	96
DIFF:		
Neutro%	72	96
Lymfo%	72	96
Mono%	72	96
Eos%	72	96
Baso%	72	96
Retik%	72	96
Ret-He	72	96
%Hypo (EPK)	2	24
HgB-cal	24	96
%CD3/4/8	24	0



350582-7

## XN CHECK™

EN

### Identification of the IVD reagent XN CHECK™

#### Intended use

XN CHECK is intended to be used as a control for complete blood cell count (CBC), white blood cell differential, reticulocyte, nucleated red blood cell (NRBC) and MI-RBC\* parameters on Sysmex XR-Series\*\*, XN series, XN-L series, XN-31\*\* instruments.

#### Principles of the examination method

XN CHECK is to be used as a haematology control blood for the quality control of the Sysmex XR-Series\*\*, XN series, XN-L series, XN-31\*\* instrument system. Use of stabilized cell preparations for controlling haematology instrumentation is an established procedure. When handled like a patient sample and assayed in the QC Analysis of a properly calibrated and functioning instrument, XN CHECK will provide values within the expected range indicated on the assay sheet.

#### Components

XN CHECK includes stabilized human red blood cells, human white blood cells, a platelet and nucleated red blood cell component in a preservative medium.

#### Warnings and precautions

Do not inject or ingest.

All human source material used to manufacture XN CHECK was non-reactive for antigens to Hepatitis B (HBsAg), negative by tests for antibodies to HIV (HIV-1/HIV-2) and Hepatitis C (HCV), non-reactive for HIV-1 RNA and HCV RNA by licensed NAT, and non-reactive to Serological Test for Syphilis (STS) using techniques specified by the U.S. Food and Drug Administration. Because no known test method can assure complete absence of human pathogens, XN CHECK should be handled with appropriate precautions.

#### Storage and shelf life of unopened product

XN CHECK is to be stored closed at 2-8 °C. When handled in this manner, XN CHECK is guaranteed stable until the expiration date stated on the package and vials.

#### Storage and shelf life after first opening

Open vials and vials which have been sampled by cap piercing will retain stability for 7 days if stored at 2-8 °C after being re-capped.

#### Indications of product deterioration

If XN CHECK fails to perform within expected results as indicated on the assay sheet, there may be a problem with either the control blood, the reagents or the instrument in use. Proceed as follows:

1. Determine if the instrument system is operating properly and does not require cleaning or maintenance.
2. Check if the reagent system is within the expiration date, if the reagent system is not contaminated, if the reagents are stored properly, and etc.
3. Determine validity of XN CHECK (i.e. make sure the expiration date, or verify that it has not been frozen).
4. Assay an unopened vial of XN CHECK (i.e. verify if the opened vial is used over the period of 7 days).
5. Report any discrepancies to Technical Services of the nearest Sysmex authorized distributor.

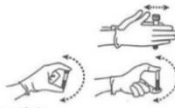
#### Additional required equipment

XN CHECK is intended for only use with diluents: CELLPACK DCL, CELLPACK DST, CELLPACK DFL.  
lysing reagents: Lysercell WDF II\*\*, Lysercell WNR, Lysercell WDF, Lysercell WPC, Lysercell M\*\*.  
Hgb lysing reagent: SULFOLYSER.

staining reagents: Fluorocell WNR, Fluorocell WDF, Fluorocell RET, Fluorocell PLT, Fluorocell WPC, Fluorocell M\*\*.

#### Examination procedure

1. Remove the vial from the refrigerator and equilibrate to room temperature (15-30 °C) for 15 minutes before use.
  2. Roll each vial between the palms of your hands for 15 seconds.
  3. Holding the vial by the ends between the thumb and finger, invert the vial 20 times end-to-end using a very quick turning motion of your wrist during mixing (<http://www.sysmex-europe.com/media-center/sysmex-qc-material-preparation-26847.html>).
  4. Analyze the QC reagent in the instrument according to the Instructions for Use. The pierceable septum in the vial cap allows sampler analysis.
  5. Subsequent analyses during this test period may be performed by inverting the vial 5 times prior to instrument analysis.
  6. Return to refrigerator (2-8 °C) storage.
- Steps 1-6 must be repeated upon removing the sample from the refrigerator for the entire open-vial time period regardless of the method of analysis (open tube, cap piercing, auto sample or manual sample).



#### Performance characteristics

##### Limitations of the examination procedure

The mean assay values for each parameter of XN CHECK are derived from replicate analyses on whole blood calibrated instrumentation. The assay values are obtained using instrument manufacturer's recommended reagents. The values obtained on XN CHECK should be within the expected range. The expected ranges listed on the assay sheet represent estimates of inter-laboratory variation for each parameter. Inter-laboratory variation is usually accounted for by instrument calibration, maintenance and operating technique. For this reason, the assay values given are guide-numbers useful for internal quality control, and shall not be used for calibration.

The white cell components have been treated to enhance their stability; therefore, they will not stain to demonstrate typical cell morphology. A microscopic differential analysis of white blood cells cannot be accomplished with XN CHECK.

The intended use of XN CHECK with Sysmex XR-Series\*\*, XN series, XN-L series, XN-31\*\* instruments is limited to those parameters for which assay values are provided. Values provided in QC analysis by the Sysmex XR-Series\*\*, XN series, XN-L series, XN-31\*\* instruments but not listed on the assay sheet should have their QC target and limit values set to 0 (zero) unless these values are established and accepted by the operating laboratory.

Assay values and limits have been established through exclusive use of Sysmex reagents, and are valid only with laboratory use of the same Sysmex reagent system.

Performance of the control product was established through analysis using the QC Analysis of operation of the XR-Series\*\*, XN series, XN-L series, XN-31\*\* instruments. Analysis of the product in the clinical laboratory should follow the same process as indicated in the instrument Instructions for Use.

The use of this product is validated on specific devices to optimize product performance and meet product specifications. Please refer to the Instructions for Use of your device to confirm that the use of this product is authorized by Sysmex. Sysmex cannot take the responsibility for patient results obtained from the use of Sysmex products on unauthorized devices. It is the responsibility of the user to validate modifications to these instructions or use of the product on devices other than those specified by Sysmex.

#### Disposal procedures

This product should not be disposed in general waste but should be disposed with infectious medical waste. Disposal by incineration is recommended. Requirements of applicable local regulations must be considered.

#### Literature references

1. Henry, J.B. Clinical Diagnostic and Management by Laboratory Methods, Ed.17, W.B. Saunders, Philadelphia, PA 1984
2. Wintrobe, M.M. 'Clinical Hematology', 8th Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 1981.
3. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR PART 1910. 1030: Occupational Exposure to Bloodborne Pathogens: Final Rule.

#### Manufacturer

 Sysmex Corporation  
1-5-1 Wakoinohama-Kaigandori, Chuo-ku, Kobe 651-0073, Japan

\*Producer\* on OEM-Basis: STRECK, Inc.  
7002 S. 109th Street La Vista, NE 68128, U.S.A.  
U.S. Patents 6,200,500;6,221,668;6,399,388;6,403,377;6,406,915

# Vedlegg 3 Produsentens oppgitte verdier for XN Check Level L2



## XN CHECK ASSAY SHEET for XN series

### Level L2

LOT

3058 1102



21-May-2023

	RBC [10 <sup>9</sup> /μL]	HGB		HCT		MCV [fL]	MCH		MCHC	
		[g/dL]	[mmol/L]	[%]	[L/L]		[pg]	[fmol]	[g/dL]	[mmol/L]
Range	4.47 4.05	11.5 10.7	7.2 6.6	36.4 29.8	0.364 0.298	81.7 73.9	28.2 24.0	1.746 1.488	38.2 28.8	23.7 17.9
Mean	4.26	11.1	6.9	33.1	0.331	77.8	26.1	1.617	33.5	20.8
Limit [%]	5.0	4.0	4.0	10.0	10.0	5.0	8.0	8.0	14.0	14.0
Limit [#]	0.21	0.4	0.3	3.3	0.033	3.9	2.1	0.129	4.7	2.9

	PLT [10 <sup>9</sup> /μL]	RDW-SD [fL]	RDW-CV [%]	PDW [fL]	PCT [%]	MPV [fL]	P-LCR [%]	PLT-F [10 <sup>9</sup> /μL]	IPF [%]	IPF# [10 <sup>9</sup> /μL]
Range	286 212	50.5 41.3	18.4 15.0	10.6 7.6	0.31 0.17	10.7 8.9	50.0 0.0	341 183	25.0 15.0	91.7 52.4
Mean	249	45.9	16.7	9.1	0.24	9.8	20.0	262	20.0	13.1
Limit [%]	15.0	10.0	10.0	16.0	30.0	9.0	150.0	30.0	25.0	75.0
Limit [#]	37	4.6	1.7	1.5	0.07	0.9	30.0	79	5.0	39.3

	WBC [10 <sup>9</sup> /μL]	WBC-D [10 <sup>9</sup> /μL]	WBC-P [10 <sup>9</sup> /μL]	NEUT# [10 <sup>9</sup> /μL]	LYMPH# [10 <sup>9</sup> /μL]	MONO# [10 <sup>9</sup> /μL]	EO# [10 <sup>9</sup> /μL]	BASO# [10 <sup>9</sup> /μL]	IG# [10 <sup>9</sup> /μL]	NRBC# [10 <sup>9</sup> /μL]
Range	7.36 6.46	7.55 6.63	7.53 6.29	3.46 2.56	2.41 1.61	1.33 0.33	1.10 0.36	0.59 0.07	1.00 0.54	0.65 0.21
Mean	6.91	7.09	6.91	3.01	2.01	0.83	0.73	0.33	0.77	0.43
Limit [%]	6.5	6.5	9.0	15.0	20.0	60.0	50.0	78.0	30.0	50.0
Limit [#]	0.45	0.46	0.62	0.45	0.40	0.50	0.37	0.26	0.23	0.22

	NEUT% [%]	LYMPH% [%]	MONO% [%]	EO% [%]	BASO% [%]	IG% [%]	NRBC% [%]	HPC% [%]	HPC# [10 <sup>9</sup> /μL]
Range	50.0 37.0	34.9 23.3	19.2 4.8	15.9 5.3	8.5 1.1	14.4 7.8	3.1	0.59	0.041
Mean	43.5	29.1	12.0	10.6	4.8	11.1	6.2	0.96	0.068
Limit [%]	15.0	20.0	60.0	50.0	78.0	30.0	50.0	40.0	40.0
Limit [#]	6.5	5.8	7.2	5.3	3.7	3.3	3.1	0.39	0.027

	RET# [10 <sup>9</sup> /μL]	RET% [%]	HFR [%]	MFR [%]	LFR [%]	IRF [%]	RET-He		RBC-O [10 <sup>9</sup> /μL]	PLT-O [10 <sup>9</sup> /μL]
							[pg]	[fmol]		
Range	0.1279 0.0689	2.77 1.85	16.8 0.0	59.0 3.0	96.2 30.2	72.8 0.8	27.0 22.0	1.675 1.371	4.59 3.75	337 181
Mean	0.0984	2.31	5.8	31.0	63.2	36.8	24.5	1.523	4.17	259
Limit [%]	30.0	20.0	189.7	90.3	52.2	97.8	10.0	10.0	10.0	30.0
Limit [#]	0.0295	0.46	11.0	28.0	33.0	36.0	2.5	0.152	0.42	78

	RBC-He		HYPO-He [%]	HYPER-He [%]	MicroR [%]	MacroR [%]	AS-LYMP# [10 <sup>9</sup> /μL]	AS-LYMP% [%]	RE-LYMP# [10 <sup>9</sup> /μL]	RE-LYMP% [%]
	[pg]	[fmol]								
Range	32.2 21.4	1.998 1.332	3.1 0.0	1.0 0.0	20.1 3.5	5.3 2.3	0.51 0.17	7.4 2.4	0.77 0.25	11.1 3.7
Mean	26.8	1.665	1.4	0.3	11.8	3.8	0.34	4.9	0.51	7.4
Limit [%]	20.0	20.0	120.0	233.3	70.0	40.0	50.0	50.0	50.0	50.0
Limit [#]	5.4	0.333	1.7	0.7	8.3	1.5	0.17	2.5	0.26	3.7

You may find some parameters that are not displayed on your instrument's IPU since their availability depends on the instrument's configuration. Please refer to the package insert for the handling procedure for XN CHECK.

Revised 05/2022



## Vedlegg 4 Tillatt bias (tillatt systematisk feil), AMB EQS 42656

Dokument «Tillatt bias (tillatt systematisk feil). AMB», ID 42656 - EQS

### Tillatt bias (tillatt systematisk feil). AMB

Forfatter: Tonje Lien Hansen, Arne Asberg  
Godkjent av: Tonje Lien Hansen

Gyldig fra: 29.11.2022  
Revisjonsfrist: 28.11.2027

Revisjon: 1.5  
ID: 42656

### Hensikt og omfang

Oversikt over tillatt systematisk feil (tillatt bias) som vi ønsker å forholde oss til for medisinsk-biokjemiske analyser utført ved vår avdeling.

Prosedyren skal sikre at disse opplysningene er kjent for de som trenger disse som grunnlag i forbindelse med etablering av kontrollregler, validering av metoder osv. Verdiene for tillatt bias er veiledende, og trenger ikke nødvendigvis å samsvare med de verdiene som er brukt i forbindelse med valg av kontrollregler, validering av analysemetoder o.l., der tillatt bias uansett skal begrunnes i hvert enkelt tilfelle. På den annen side kan man godt begrunne valget av tillatt bias med henvisning til dette dokumentet.

### Ansvar

Leger ved AMB

### Arbeidsbeskrivelse

Oversikten oppdateres ved at leger ved AMB informerer dokumentadministrator om endringer ved å gi kommentar på prosedyren. Ny verdi, relevant nivå og grunnlag for avgjørelsen inngår i kommentaren. Dokumentadministrator informerer fagansvarlig bioingeniør ved endringer i tabell.

### Tabell over tillatt bias

Analyse	Måleenhet	Nivå 1	Tillatt bias	Nivå 2	Tillatt bias	Kommentar, referanse	Dato og signatur
17-Hydroksyprogesteron (17-OH-prog) i serum	nmol/L	L	12 %	H	12 %	Basert på biologisk variasjon ( <a href="http://biologicalvariation.eu/">biologicalvariation.eu/</a> ).	10.06.22 GM
25-OH-Vitamin D (kalsidiol) i serum	nmol/L	L	10 %	H	10 %	Basert på biologisk variasjon ( <a href="http://biologicalvariation.eu/">biologicalvariation.eu/</a> ).	10.06.22 GM
5-Hydroksyindoleddisyre (5 HIAA) i urin	mmol/L	L	7,80 %	H	7,80 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
ADAMTS13-aktivitet	%	< 8 %	1,5 (absolutt verdi)	> 8 %	15 %	Basert på tillatt total feil, klinisk skjønn og analysemetodens upresisjon	21.09.22 AA
ADAMTS13-antistoff, IgG	U/mL	L	15 %	H	20 %	Tillatt systematisk feil for analytten er satt etter medisinsk vurdering til 15 % for lavt nivå og 20 % for høyt nivå.	21.09.22 AA
Adrenalin i urin	nmol/L	L	18,30 %	H	18,30 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Adrenokortikotrop hormon (ACTH) i plasma	pmol/L	L	12 %	H	12 %	Basert på referanseområdet, men justert noe opp for å kunne definere levelige kontrollregler.	10.06.22 GM
Aktivert partiell tromboplastintid, APTT i plasma	sek	L	5,00 %	H	10,00 %	Klinisk skjønn	15.06.22 AA
Alanin aminotransferase (ALAT) i plasma og serum	U/L	L	14,00 %	H	14,00 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Albumin i plasma eller serum	g/L	L	2,10 %	H	2,10 %	NORIP-analyse, serum X-krav	23.09.22 IAL
Albumin i spinalvæske	g/L	L	6,9%	H	6,9%	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Albumin, kvantitering i urin	mg/L		16,4		16,4	Fra Ricos et al. 2014 ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">https://www.westgard.com/biodatabase1.htm</a> , avlest 01.10.2020)	23.09.22 IAL
Aldosteron i serum	pmol/L	L	13 %	H	13 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data og EFLMs database om biologisk variasjon	10.06.22 GM
Alfa1-Antitrypsin i serum	g/L	L	3,30 %	H	3,30 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	23.09.22 IAL
Alfa1-Fetoprotein (AFP) i serum	kU/L		12,80 %			Fra Eubivas-data, avlest, beregnet og innlagt her 29.05.2020.	20.09.22 LL
Alkalisk fosfatase (ALP) i plasma eller serum	U/L	L	10,40 %	H	10,40 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Aluminium i serum	mmol/L	L	11,20 %	H	11,20 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	15.06.22 AA
Ammonium (ammoniakk) i plasma	mmol/L	L	6,70 %	H	6,70 %	Basert på referansegrenser fra Tietz, 6. utgave, antatt lognormalfordelte data	08.07.22 IHO
Amylase i plasma eller serum	U/L	L	14,70 %	H	14,70 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO



Amylase i urin	U/L	L	30 %	H	30 %	Basert på Cummings, S. T. and C. G. Fraser (1989). "Total amylase and pancreatic isoamylase in serum and urine: considerations from data on biological variation." Ann Clin Biochem 26 ( Pt 4): 335-340.	27.09.22 GM
Androstendion i serum	nmol/L	L	12 %	H	12 %	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/) hvor CVi estimeres til ca 20% og CVg til ca 40%.	10.06.22 GM
Angiotensin converting enzyme (ACE) i serum	U/L	L	11 %	H	11 %	Basert på Fogarty, Y., et al. (1989). "Intra- and inter-individual variation of serum angiotensin converting enzyme: clinical implications." Ann Clin Biochem 26 ( Pt 2): 201-202.	29.09.22 GM
Antifaktor Xa	IU/mL	L	10,00 %	H	10,00 %	Basert på tillatt total feil, klinisk skjønn og analysemetodens upresisjon	15.06.22 AA
Antimüllerhormon (AMH) i serum	pmol/L	L	10 %	H	7 %	Basert på leverandørens oppgitte referanseområde og antagelse om lognormalfordelte verdier.	10.06.22 GM
Antitrombin (AT) i plasma	%	L	10,00 %	H	10,00 %	Klinisk skjønn	15.06.22 AA
Apolipoprotein A1 (ApoA1) i serum	g/L	L	3,40 %	H	3,40 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	08.07.22 IHO
Apolipoprotein B (ApoB) i serum	g/L	L	5,10 %	H	5,10 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	08.07.22 IHO
Aspartat aminotransferase (ASAT) i plasma og serum	U/L	L	7,80 %	H	7,80 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Basofile granulocytter i blod #	x10 <sup>9</sup> /L	L	13 %			Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Basofile granulocytter i blod %	%	L	10 %			Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Beta sporprotein i lekkasjevæske	mg/L	L	13,4	H	13,4	Jfr. tidligere tillatt totalfeil 20% basert på medisinsk skjønn.	20.09.22 LL
Beta2-Mikroglobulin i serum	mg/L	L	3,70 %	H	3,70 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	20.09.22 LL
Beta2-Mikroglobulin i spinalvæske	mg/L	L	12,50 %	H	12,50 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	20.09.22 LL
beta-CrossLaps (CTX) i serum	µg/L	L	8 %	H	8 %	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/) hvor CVi estimeres til ca 15% og CVg til ca 30%.	10.06.22 GM
Big big-prolaktin i serum	mIE/L					se prolaktin	10.06.22 GM
Bikarbonat ("totalt karbondioksyd") i venøst plasma/serum	mmol/L	L	1,60 %	H	1,60 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	10.06.22 GM
Bilirubin, konjugert i plasma og serum	mmol/L	L	8,70 %	H	8,70 %	Basert på biologisk variasjon (Aarsand clin chem 2018 PMID: PMID: 29941472)	08.07.22 IHO
Bilirubin, total i plasma og serum	mmol/L	L	8,30 %	H	8,30%	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu)	08.07.22 IHO
Blodgass- pCO2	kPa	≤ 6 kPa	0,15 kPa	>6 kPa	2,5 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	21.09.22 AA
Blodgass- pH			0,01 pH-enheter			Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	21.09.22 AA
Blodgass- pO2	kPa	<14 kPa	0,4 kPa	>14 kPa	2,8 kPa	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	21.09.22 AA
Bly i blod	mmol/L	L	16,00 %	H	16,00 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	15.06.22 AA
Calprotectin i feces	µg/g	L	10,00 %	H	10,00 %	Basert på egne beslutningsgrenser, antatt lognormalfordelte data	08.07.22 IHO
Cancerantigen 125 (CA 125) i serum	kU/L	L	5,20 %	H	5,20 %	0,25 ganger total biologisk variasjon, utregnet på grunnlag av data avlest fra EFLM sine nettsider (https://biologicalvariation.eu/meta_calculations) den 28.02.2020	20.09.22 LL
Cancerantigen 15-3 (CA 15-3) i serum	kU/L	L	15,80 %	H	15,80 %	Fra Ricos et al. 2014 (https://www.westgard.com/biodatabase1.htm, avlest 24.09.2019)	20.09.22 LL
Cancerantigen 19-9 (CA 19-9) i serum	kU/L	L	17,70 %	H	17,70 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Carcinoembryonalt antigen (CEA) i serum	mg/L	L	14,30 %	H	14,30 %	Fra Ricos et al. 2014 (https://www.westgard.com/biodatabase1.htm, avlest 24.09.2019)	20.09.22 LL
CD4 / CD8	%						
Ceruloplasmin i serum	g/L	L	5,60 %	H	5,60 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	15.06.22 AA
Citrat i urin (endelig svar mmol/døgn)	mmol/L	L	9 %	H	9 %	Fra kontrollregel	23.09.22 IAL
C-peptid (connecting peptide of insulin) i serum	nmol/L	L	8 %	H	8 %	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/) hvor CVi estimeres til ca 20% og CVg til ca 25%.	10.06.22 GM
C-reaktivt protein (CRP) i plasma og serum	mg/L	L	10 %	H	10 %	Medisinsk skjønn, med hovedvekt på beslutningsgrensen 50 mg/L	08.07.22 IHO

Dokument «Tillatt bias (tillatt systematisk feil). AMB», ID 42656 - EQS

CRP-hs i plasma og serum	mg/L	0,5	12,00 %	5	12,00 %	Basert på data om normal biologisk variasjon (ref biologicalvariation.eu) og medisinsk skjønn.	08.07.22 IHO
Cystatin C	mg/L	L	5,00 %	H	5,00 %	Basert på referansegrenser og medisinsk skjønn	08.07.22 IHO
D-dimer (fibrin-degraderingsprodukter) i plasma	mg/L	L	8,80 %	H	8,80 %	Fra Ricos et al. 2014 (https://www.westgard.com/biodatabase1.htm, avlest 06.12.2019)	15.06.22 AA
Dehydroepiandrosteron-sulfat (DHEAS) i serum	mmol/L	L	8 %	H	8 %	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/)	10.06.22 GM
Delta-Aminolevulinsyre (ALA) i urin	mmol/L	35,9	10 %	146,7	10 %	Tillatt bias 10% er basert delvis på medisinsk skjønn og delvis på data om biologisk variasjon hos friske og pasienter med AIP (Aarsand AK et al. Clin Chem 2006)	08.07.22 IHO
Dopamin i urin	nmol/L	L	12,50 %	H	12,50 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	20.09.22 LL
Eosinofile granulocytter #	10 <sup>9</sup> /L		13 %			Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Eosinofile granulocytter %	%		13%			Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Erytopoietin (EPO) i serum	IE/L	L	10 %	H	10 %	Basert på bredden av referanseområdet	27.09.22 GM
Erytrocytter	10 <sup>12</sup> /l	L	2,00 %	H		Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Erytrocyttvolumfraksjon (EVF, hematokritt)	ff	L	2,00 %		2,00 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	24.06.22 LL
Etanol (etylalkohol) i plasma og serum	mmol/L	L	10,00 %	H	10,00 %	Medisinsk skjønn	08.07.22 IHO
Faktor VIII (koagulasjonsfaktor)	%	L	7,00 %	H	7,00 %	Basert på biologisk variasjon og metodens yteevne	15.06.22 AA
Ferritin i serum	mg/L	L	14 %	H	14 %	Medisinsk skjønn, med hovedvekt på grensene 30-300 ug/L	10.06.22 GM
Fibrinogen i plasma	g/L	L	10,00 %	H	10,00 %	Klinisk skjønn	15.06.22 AA
Folat i serum	nmol/L	L	7,30 %	H	7,30 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	10.06.22 GM
Follikkelstimulerende hormon (FSH) i serum	IE/L	L	11 %	H	11 %	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/)	10.06.22 GM
Fosfat i plasma og serum	mmol/L	L	5,40 %	H	5,40 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Fosfat i urin	mmol/L	L	8,00 %	H	8,00 %	Basert på referansegrenser	08.07.22 IHO
Frie, lette immunglobulinkjeder i serum (kappa, lamda)	mg/L	L	7,50 %	H	7,50 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	24.09.19. AA
Gallesyrer i serum	mmol/L	L	12,20 %	H	12,20 %	Basert på referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	08.07.22 IHO
Gamma-glutamyltransferase (GT, gamma-GT) i plasma og serum	U/L	L	14,00 %	H	14,00 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Gastrin	pmol/L	L	7,10 %	H	7,10 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Gentamicin i serum	ug/mL	L	10 %	H	10 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Glukose i plasma og serum	mmol/L	L	3,90 %	H	3,90 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Glukose i spinalvæske	mmol/L	L	3,90 %	H	3,90 %	Som for p/s-glukose	08.07.22 IHO
Glykert hemoglobin (HbA1c) i blod	mmol/mol	L	3,90 %	H	3,90 %	Gjeldende myndighetskrav 22/6-20: Kontrollresultater (gjennomsnittet av to målinger) skal ikke avvike mer enn ±7,4% fra sann verdi og innen-lot-variasjon ≤3%. Tillatt bias: 7,4% - 1,65*(3/1,4142)% = 3,9%	10.06.22 GM
Haptoglobin i serum	g/L	L	10,4	H	10,4	Fra Ricos et al. 2014 (https://www.westgard.com/biodatabase1.htm), avlest 19.01.2021	23.09.22 IAL
Hb-typing	Rel. %						
HDL-kolesterol i plasma og serum	mmol/L	L	9,00 %	H	9,00 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Hemoglobin i blod	g/dL	L	2,00 %	H	2,00 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Hemoglobin i plasma og serum	g/dL						
Homocystein i plasma	mmol/L	L	6,90 %	H	6,90 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	15.06.22 AA
Homovanilinsyre (HVA) i urin	mmol/L	L	8,20 %	H	8,20 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Human epididymis protein 4, HE4	pmol/L	L	4,40 %	H	4,40 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Humant choriongonadotropin (hCG, beta-hCG) i serum	IE/L	L	15 %	H	15 %	Basert på referanseområdet.	10.06.22 GM

Hypokrome erythrocytter i blod	%	L	20,00 %	H	20,00 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	05.08.20.GGH
IGF-1 (insulinlignende vekstfaktor 1) i serum	nmol/L	L	10 %	H	10 %	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/)	10.06.22 GM
IgG i spinalvæske	mg/L	L	12,5%	H	12,5%	Basert på egen referansegrense, antatt normalfordelte data	20.09.22 LL
Immunglobuliner, kvantitering (IgA sensitiv) i serum	g/L						
Immunglobuliner, kvantitering (IgA) i serum	g/L	L	7,60 %	H	7,60 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	23.09.22 IAL
Immunglobuliner, kvantitering (IgG) i serum	g/L	L	5,60 %	H	5,60 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	23.09.22 IAL
Immunglobuliner, kvantitering (IgM) i serum	g/L	L	10,40 %	H	10,40 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	23.09.22 IAL
Interleukin 6, IL-6	ng/L	L	11%	H	11 %	Ønsket krav basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/)	10.06.22 GM
Jern i plasma og serum	mmol/L	L	12,40 %	H	12,40 %	NORIP-analyse, serum X-krav	10.06.22 GM
Kalium i plasma og serum	mmol/L	L	2,30 %	H	2,30 %	NORIP-analyse, serum X-krav	10.06.22 GM
Kalium i urin	mmol/L	L	5,00 %	H	5,00 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Kalsium i urin	mmol/L	L	5 %	H	5 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Kalsium, fritt i blod og serum	mmol/L	L	0,70 %	H	0,70 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	25.09.19. AA
Kalsium, total i plasma og serum	mmol/L	L	1,40 %	H	1,40 %	NORIP-analyse, serum X-krav	24.09.19. AA
Karbamid (urinstoff, urea) i plasma og serum	mmol/L	L	7,90 %	H	7,90 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Karbamid (urinstoff, urea) i urin	mmol/L	L	10,0 %	H	10,0 %	Medisinsk skjønn	08.07.22 IHO
Karboksyhemoglobin (CO-Hb) i blod	%	L	10 %	H	10 %	Medisinsk skjønn	21.09.22 AA
Klorid i plasma og serum	mmol/L	L	0,6 %	H	0,6 %	Minstekrav basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/)	10.06.22 GM
Klorid i svette	mmol/L	L	5 %	H	5 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Klorid i urin	mmol/L	L	5 %	H	5 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	10.06.22 GM
Kobber i serum	mmol/L	L	4,50 %	H	4,50 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	15.06.22 AA
Kobber i urin (Endelig svar i umol/døgn)	mmol/L	L	6,90 %	H	6,90 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	15.06.22 AA
Kolesterol i plasma og serum	mmol/L	L	3,00 %	H	3,00 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Kortisol i serum	nmol/L	L	13 %	H	3 %	Ønsket krav basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/)	10.06.22 GM
Kortisol i spytt	nmol/L	L	9 %	H	9 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Kortisol i urin	nmol/L	L	9 %	H	9 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Kreatinin i plasma og serum	mmol/L	L	4,70 %	H	4,70 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Kreatinin i urin	mmol/L	L	4,70 %	H	4,70 %	Som for p/s-kreatinin	08.07.22 IHO
Kreatinkinase, total (CK) i plasma og serum	U/L	L	16,80 %	H	16,80 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Kreatinkinase-MB (CK-MB) i plasma og serum	ug/L	L	14,90 %	H	14,90 %	Fra Ricos et al. 2014 ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">https://www.westgard.com/biodatabase1.htm</a> , avlest 08.07.2022)	08.07.22 IHO
Kromogranin A (CgA) i serum	nmol/L	L	8,50 %	H	8,50 %	Avlest og beregnet fra Eubivas-data 30.06.20. Tidligere 7,3% fra Ricos et al. 2014 ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">https://www.westgard.com/biodatabase1.htm</a> , avlest 24.09.2019)	20.09.22 LL
Laktat dehydrogenase (LD) i plasma og serum	U/L	L	6,20 %	H	6,20 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Laktat i blod	mmol/L	L	5 %	H	5 %	Som for p-laktat	10.06.22 GM
Laktat i plasma	mmol/L	L	5 %	H	5 %	Minstekrav basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu/)	10.06.22 GM
LDL-kolesterol, i plasma og serum	mmol/L	L	6,80 %	H	6,80 %	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu), ønsket nivå	08.07.22 IHO
Leukocytter (hvite blodlegemer) i blod	10 <sup>9</sup> /L	1,5	6,00 %	2,2	6,00 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Leukocytter i leddvæske	10 <sup>9</sup> /L						
Leukocytter i peritonealvæske (ascitesvæske)	10 <sup>9</sup> /L						
Lipase i serum	U/L	68	6,60 %	246	6,60 %	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu)	08.07.22 IHO



Dokument «Tillatt bias (tillatt systematisk feil). AMB», ID 42656 - EQS

Lipoprotein Lp(a) i serum	mg/L	L	13,60 %	H	13,60 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	08.07.22 IHO
LUC #	x10 <sup>9</sup> /L		9 %		9 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
LUC % (1 uke til 4 år)	%		13 %		13 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Lupusantikoagulant		L	3,10 %	H	5,0 %	TB er basert på effekten av positiv bias på klassifikasjon av blodgiverne som var grunnlag for beregning av beslutningsgrenser. Biologisk variasjon data viser maksimal bias for normalområde 3,1 %. Klinisk vurdert TB for høyt nivå.	15.06.22 AA
Luteiniserende hormon (LH) i serum	IE/L	L	10 %	H	10 %	Basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu)	10.06.22 GM
Lymfocytter i blod #	x10 <sup>9</sup> /L	L	7 %	L	7 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	05.08.20.GGH
Lymfocytter i blod %	%		6 %		6 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Magnesium i plasma og serum	mmol/l	L	2,60 %	H	2,60 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Magnesium i urin	mmol/l	L	6,30 %	H	6,30 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	08.07.22 IHO
MCH (hemoglobin/erytrocytt) i blod	pg	L	1 %	H	1 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
MCHC (hemoglobinkonsentrasjon i erytrocytter) i blod	g/l		1 %			Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
MCV (erytrocyttvolum) i blod	fl	84	1 %	91	1 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Metanefrin i plasma	nmol/L	L	10,40 %	H	10,40 %	Basert på referansegrenser fra Eisenhofer et al., 2019, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Methemoglobin (hemoglobin) i blod	%	L	12,00 %	H	12,00 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	21.09.22 AA
Metoksytyramin i plasma	nmol/L	L	10,10 %	H	10,10 %	Basert på referansegrenser fra Eisenhofer et al., 2019, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Metylmalonsyre i serum	mmol/L	L	9,10 %	H	9,10 %	Basert på referansegrenser fra Ganji et al., 2018, antatt lognormalfordelte data	15.06.22 AA
Monocytter #	x10 <sup>9</sup> /L		7 %		7 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Monocytter %	%		6 %		6 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
MPV (gjennomsnittlig trombocytvolum)	fL		2 %			Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Natrium i plasma og serum	mmol/L	L	0,50 %	H	0,50 %	NORIP-analyse, serum X-krav	10.06.22 GM
Natrium i svette	mmol/L	L	5 %	L	5 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Natrium i urin	mmol/L	L	5 %	L	5 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Neuronspesifikk enolase (NSE) i serum	mg/L	L	8,40 %	H	8,40 %	Basert på referansegrenser for Elecsys-metoden ved annet sykehus, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Noradrenalin i urin	nmol/24t	L	15,20 %	H	15,20 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Normetanefrin i plasma	nmol/L	L	8,50 %	H	8,50 %	Basert på referansegrenser fra Eisenhofer et al., 2019, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Nøytrofile granulocytter # i blod	x10 <sup>9</sup> /L	L	8 %	L	8 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Nøytrofile granulocytter % i blod	%	L	4 %	L	4 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Nt-proBNP i plasma og serum	ng/L	L	10 %	H	10 %	Basert på egne referansegrenser og medisinsk skjønn	08.07.22 IHO
Orosomukoid i serum	g/L	L	4,80 %	H	4,80 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	23.09.22 IAL
Osmolalitet i plasma og serum	mosmol/kg	L	0,30 %	H	0,30 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	10.06.22 GM
Osmolalitet i urin	mosmol/kg	L	5 %	H	5 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Paracetamol i serum	mmol/L	207	10,0 %	1079	10,0 %	Medisinsk skjønn.	08.07.22 IHO
Paratyreoideahormon (PTH) i plasma	pmol/L	L	11 %	H	11 %	Minstekrav basert på biologisk variasjon (biologicalvariation.eu)	10.06.22 GM
PINP total	µg/L		8 %			Tillatt bias 8 % basert på Eubivas data	10.06.22 GM
Placental growth factor (PIGF)	pg/mL		15 %			Medisinsk skjønn og analysens yteevne	28.04.22 IAL
Porfobilinogen (PBG) i urin	mmol/L	5,4	20 %	57	20 %	Tillatt bias 20% er basert delvis på medisinsk skjønn og delvis på data om biologisk variasjon hos friske og pasienter med AIP (Aarsand AK et al. Clin Chem 2006)	08.07.22 IHO
Porfyriner, total i urin	nmol/L	170	15 %	1150	15 %	Tillatt bias på 15% er basert på medisinsk skjønn.	08.07.22 IHO

Dokument «Tillatt bias (tillatt systematisk feil). AMB», ID 42656 - EQS

Pre-albumin (transtyretin) i serum	g/L		5,50 %		5,50 %	Fra Ricos et al. 2014 ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">https://www.westgard.com/biodatabase1.htm</a> , avlest 01.10.2020)	23.09.22 IAL
Progesteron i serum	nmol/L	L	12 %	H	12 %	Basert på biologisk variasjon ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">biologicalvariation.eu</a> )	10.06.22 GM
Prolaktin (PRL) i serum	mIE/L	L	13 %	H	13 %	Basert på biologisk variasjon ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">biologicalvariation.eu</a> ), 10%. Endret til 13 % den 20. desember 2021, etter at EFLM hadde oppdatert tallene 13.12.21	10.06.22 GM
Prostata spesifikt antigen (PSA) i serum	mg/L	L	10,60 %	H	10,60 %	Fra Eubivas-data, avlest, beregnet og innlagt her 27.05.2020.	20.09.22 LL
Protein C i plasma	%	L	13,9 %	H	13,9 %	Fra Ricos et al. 2014 ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">https://www.westgard.com/biodatabase1.htm</a> , avlest 13.01.2021)	15.06.22 AA
Protein S i plasma	%	L	15,90 %	H	15,90 %	Fra Ricos et al. 2014 ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">https://www.westgard.com/biodatabase1.htm</a> , avlest 06.12.2019)	15.06.22 AA
Protein, total i plasma og serum	g/L	L	2,10 %	H	2,10 %	NORIP-analyse, serum X-krav	23.09.22 IAL
Protein, total i spinalvæske	g/L	0,39	15,00 %	0,9	15,00 %	Tillatt bias på 15% er basert på medisinsk skjønn. Vurdert ifm etablering av kontrollregler.	23.09.22 IAL
Protein, total i urin	g/L	0,39	15,00 %	0,9	15,00 %	Tillatt bias på 15% er basert på medisinsk skjønn. Vurdert ifm etablering av kontrollregler.	23.09.22 IAL
PT-INR		L	5 %	H	5 %	Basert på biologisk variasjon og klinisk skjønn	15.06.22 AA
RDV (rødcelle distribusjonsvidde) %	%		1 %			Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Renin i plasma	ng/L	L	13 %	H	13 %	Minstekrav basert på biologisk variasjon ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">biologicalvariation.eu</a> )	10.06.22 GM
Reticulocyt-hemoglobin	pg	L	1 %	H	1 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Retikulocytter i blod #	x10 <sup>12</sup> /L		8 %		8 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Retikulocytter i blod %	%		7 %			Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Retinolbindende protein (RBP) i serum	g/L	L	4,20 %	H	4,20 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	15.06.22 AA
Salisylsyre i serum	mmol/L	L	10,00 %	H	10,00 %	Medisinsk skjønn	08.07.22 IHO
Seksualhormonbindende globulin (SHBG) i serum	nmol/L	L	14 %	H	14 %	Minstekrav basert på biologisk variasjon ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">biologicalvariation.eu</a> )	10.06.22 GM
Senkningsreaksjon (SR) i blod	mm/t	L	10 %	H	10 %	Medisinsk skjønn	05.08.20 GGH
Soluble fms-like tyrosin kinase-1 (sFlt-1)	pg/mL		10 %			Medisinsk skjønn og analysens yteevne	28.04.22 IAL
Sink i serum	mmol/L	L	3,30 %	H	3,30 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordeling	15.06.22 AA
Testosteron i serum	nmol/L	L	10 %	H	10 %	Basert på biologisk variasjon ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">biologicalvariation.eu</a> )	10.06.22 GM
Tobramycin i serum	ug/mL	L	10 %	H	10 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Transferrin i plasma og serum	g/L	L	4,80 %	H	4,80 %	NORIP-analyse, serum X-krav	10.06.22 GM
Triglyserider i plasma og serum	mmol/L	L	16,40 %	H	16,40 %	NORIP-analyse, serum X-krav	08.07.22 IHO
Trijodtyronin, fritt (FT3) i serum	pmol/L	L	3,6 %	H	3,6 %	Minstekrav basert på biologisk variasjon ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">biologicalvariation.eu</a> )	10.06.22 GM
Trombocytter (blodplater) i blod	10 <sup>9</sup> /l	254	5 %	50	5 %	Basert på referansegrensens bredde	24.06.22 LL
Troponin T, hjertespesifikk (cTnT) i plasma og serum	ng/L		10 %		10 %	Krintus M, Panteghini M. Laboratory-related issues in the measurement of cardiac troponins with highly sensitive assays. Clin Chem Lab Med 2020 Mar 5. Online ahead of print.	08.07.22 IHO
Tyreoidestimulerende hormon (TSH) i serum	mIE/L	<0.1	25 %	>=0.1	10 %	Basert på egne referansegrenser. Krav basert på biologisk variasjon er ca 10% ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">biologicalvariation.eu</a> ), men kan være noe slakkere i lave nivåer, forslagsvis 25% basert på medisinsk skjønn.	10.06.22 GM
Tyrosin, fritt (FT4) i serum	pmol/L	L	3,5 %	H	3,5 %	Minstekrav basert på biologisk variasjon ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">biologicalvariation.eu</a> )	10.06.22 GM
Urat (urinsyre) i plasma og serum	mmol/L	L	7,20 %	H	7,20 %	NORIP-analyse, serum X-krav	24.09.19. AA
Urat (urinsyre) i urin	mmol/L	276	6,30 %	569	6,30 %	Basert på data om normal biologisk variasjon ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">biologicalvariation.eu</a> ) og medisinsk skjønn	08.07.22 IHO
Vanillinmandelsyre (VMA) i urin	mmol/L	L	8,30 %	H	8,30 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	20.09.22 LL
Vankomycin i serum	ug/mL	L	10 %	H	10 %	Medisinsk skjønn	10.06.22 GM
Veksthormon (human growth hormone, hGH) i serum	mIE/L	L	13 %	H	13 %	Basert på referanseområdet	10.06.22 GM

Vitamin A (retinol) i serum	mmol/L	L	6,10 %	H	6,10 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	15.06.22 AA
Vitamin B1 (tiamindifosfat) i blod	nmol/L	L	3,80 %	H	3,80 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	15.06.22 AA
Vitamin B12 (kobalamin) i serum	pmol/L	L	6,90 %	H	6,90 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	25.09.19. AA
Vitamin B2 (FAD) i blod	nmol/L	L	3,20 %	H	3,20 %	Basert på egne referansegrenser, antatt normalfordelte data	15.06.22 AA
Vitamin B6 (pyridoksal-5-fosfat) i plasma	nmol/L	L	14,40 %	H	14,40 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	15.06.22 AA
Vitamin E (tokoferoler) i serum	mmol/L	L	6,80 %	H	6,80 %	Basert på egne referansegrenser, antatt lognormalfordelte data	15.06.22 AA
von Willebrands faktor	%	L	6,90 %	H	6,90 %	Fra Ricos et al. 2014 ( <a href="https://www.westgard.com/biodatabase1.htm">https://www.westgard.com/biodatabase1.htm</a> , avlest 06.12.2019)	15.06.22 AA
Østradiol (Ø2) i serum	pmol/L	L	8 %	H	8 %	Basert på biologisk variasjon ( <a href="http://biologicalvariation.eu/">biologicalvariation.eu/</a> )	10.06.22 GM
Østradiol (Ø2) ØH i serum	pmol/L					se østradiol	10.06.22 GM

## Referanser

1. Opprinnelig skjema for tillatt bias, lagret her: I:\STOLAV - Laboratoriemedisin\Medisinsk biokjemi\Medisin AMB\Arkiv\Tillatt bias AMB\Tillatt bias for medisinsk biokjemiske analyser
2. Nye vurderinger for tillatt bias av fagansvarlige leger, lagret her: I:\STOLAV - Laboratoriemedisin\Medisinsk biokjemi\Medisin AMB\Arkiv\Tillatt bias AMB

Vedlegg 5 Ikke-parametriske konfidensintervaller for referansegrenser (tabell fra Tietz (2))

<b>TABLE 5.2 Nonparametric Confidence Intervals of Reference Limits<sup>a</sup></b>		
<b>Sample Size</b>	<b>RANK NUMBERS</b>	
	<b>Lower</b>	<b>Upper</b>
119–132	1	7
133–160	1	8
161–187	1	9
188–189	2	9
190–218	2	10
219–248	2	11
249–249	2	12
250–279	3	12
280–307	3	13
308–309	4	13
310–340	4	14
341–363	4	15
364–372	5	15
373–403	5	16
404–417	5	17
418–435	6	17
436–468	6	18
469–470	6	19
471–500	7	19

<sup>a</sup>The table shows the rank numbers of the 0.90 confidence interval of the 2.5 percentile for samples with 119 to 500 values. To obtain the corresponding rank numbers of the 97.5 percentile, subtract the rank numbers in the table from  $(n - 1)$ , where  $n$  is the sample size. From International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), Expert Panel on Theory of Reference Values. Approved recommendation on the theory of reference values.

## Vedlegg 6 Rådata og beregninger- Presisjon

### Vurdere presisjon

#### Prinsipp

Et prøvemateriale analyseres minst 2 (inntil 5) ganger per dag i løpet av minst 5 dager, med samme antall replikater hver dag. Legg inn måleverdiene fra og med dag 1, replikat 1. Måleverdiene må legges inn uavbrutt på hver linje. Repeterbarheten beregnes ut fra spredningen mellom replikatene for hver prøve. Et uttrykk for den totale upresisjonen ("Innen-laboratorie-presisjon") utregnes også, basert på alle målinger. Regnemåten er i tråd med CLSI EP15-A2. Referanse: Cheser D. Evaluating assay precision. Clin Biochem Rev 2008, 29: S23-S26.

Hvis øvre grense for 90% konfidensintervallet for CV er mindre enn tillatt CV, kommer meldingen "Godkjent!", i motsatt fall "Ikke akseptabelt". Dersom totalvariansen primært blir utregnet som mindre enn repeterbarhetsvariansen, settes den lik repeterbarhetsvariansen.

Forsøket er utført i tiden fra **04.11.2023** til **09.05.2023**

Analyse **Hypo-He** Kontrollmateriale: **QC-30581102**

Tillatt CV repeterbarhet **25,00 %**

Tillatt CV totalt **25,00 %**

Kommentar	Dag nr	Replikater nr					Gjennomsnitt	Kvadratsum_r	Kvadratsum_m
		1	2	3	4	5			
	1	1,0	1,1				1,0500	0,0050	0,0006
	2	1,0	1,1				1,0500	0,0050	0,0006
	3	1,1	1,0				1,0500	0,0050	0,0006
	4	1,0	1,0				1,0000	0,0000	0,0056
	5	0,9	1,0				0,9500	0,0050	0,0156
	6	1,0	1,1				1,0500	0,0050	0,0006
	7	1,0	1,0				1,0000	0,0000	0,0056
	8	1,1	1,1				1,1000	0,0000	0,0006
	9	1,0	1,1				1,0500	0,0050	0,0006
	10	1,0	1,1				1,0500	0,0050	0,0006
	11	1,0	1,1				1,0500	0,0050	0,0006
	12	1,0	1,0				1,0000	0,0000	0,0056
	13	1,1	1,2				1,1500	0,0050	0,0056
	14	1,1	1,0				1,0500	0,0050	0,0006
	15	1,1	1,2				1,1500	0,0050	0,0056
	16	1,1	1,2				1,1500	0,0050	0,0056
	17	1,1	1,3				1,2000	0,0200	0,0156
	18	1,2	1,1				1,1500	0,0050	0,0056
	19	1,1	1,1				1,1000	0,0000	0,0006
	20	1,1	1,2				1,1500	0,0050	0,0056

Data er riktig innlagt

Antall dager **20**

Antall replikater per dag **2**

Gjennomsnitt totalt **1,0750**

df repeterbarhet **20,0000**

sr2 **0,0045**

sb2 **0,0043**

df totalt **34,8921**

90% konfidensintervall for SD og CV

SD repeterbarhet **0,0671**      0,0535      0,0911

CV repeterbarhet **6,24 %**      4,98 %      8,47 %      **Godkjent!**

SD totalt **0,0812**      0,0688      0,1030

CV totalt **7,55 %**      6,40 %      9,59 %      **Godkjent!**

## Vedlegg 7 Oversikt prøvetakings- og analysetidspunkt

<b>Prøve nr.</b>	<b>Registrert tatt</b>	<b>Analysert Sysmex XN</b>
1	09:20 21.03.2023	10:02 21.03.2023
2	09:58 21.03.2023	10:29 21.03.2023
3	10:06 21.03.2023	10:53 21.03.2023
4	11:14 21.03.2023	12:11 21.03.2023
5	11:54 21.03.2023	12:41 21.03.2023
6	11:54 21.03.2023	13:24 21.03.2023
7	13:26 21.03.2023	14:06 21.03.2023
8	07:51 22.03.2023	08:19 22.03.2023
9	07:55 22.03.2023	08:34 22.03.2023
10	08:08 22.03.2023	08:38 22.03.2023
11	08:35 22.03.2023	09:04 22.03.2023
12	06:20 22.03.2023	09:09 22.03.2023
13	03:50 22.03.2023	09:15 22.03.2023
14	08:54 22.03.2023	09:57 22.03.2023
15	08:10 22.03.2023	09:59 22.03.2023
16	09:32 22.03.2023	10:02 22.03.2023
17	09:45 22.03.2023	10:41 22.03.2023
18	09:33 22.03.2023	10:47 22.03.2023
19	09:55 22.03.2023	10:57 22.03.2023
20	11:52 22.03.2023	12:28 22.03.2023
21	12:05 22.03.2023	12:33 22.03.2023
22	12:20 22.03.2023	12:58 22.03.2023
23	11:54 22.03.2023	12:59 22.03.2023
24	12:23 22.03.2023	13:07 22.03.2023
25	12:37 22.03.2023	13:09 22.03.2023
26	08:00 23.03.2023	08:25 23.03.2023
27	07:58 23.03.2023	08:27 23.03.2023
28	08:07 23.03.2023	08:39 23.03.2023
29	07:51 23.03.2023	08:41 23.03.2023
30	08:02 23.03.2023	08:48 23.03.2023
31	08:37 23.03.2023	09:08 23.03.2023
32	08:39 23.03.2023	09:13 23.03.2023
33	08:22 23.03.2023	09:14 23.03.2023
34	08:39 23.03.2023	09:56 23.03.2023
35	08:44 23.03.2023	10:02 23.03.2023
36	09:11 23.03.2023	10:12 23.03.2023
37	08:44 23.03.2023	10:17 23.03.2023
38	08:54 23.03.2023	10:26 23.03.2023
39	09:45 23.03.2023	10:27 23.03.2023
40	09:18 23.03.2023	10:53 23.03.2023

## Vedlegg 8 Regresjonsstatistikk

### SAMMENDRAG (UTDATA)

<i>Regresjonsstatistikk</i>	
Multipel R	0,601862595
R-kvadrat	0,362238583
Justert R-kvadrat	0,344522988
Standardfeil	2,460480488
Observasjoner	38

Variansanalyse					
	<i>fg</i>	<i>SK</i>	<i>GK</i>	<i>F</i>	<i>Signifikans-F</i>
Regresjon	1	123,7880771	123,7880771	20,44744109	6,40974E-05
Residualer	36	217,9427124	6,053964234		
Totalt	37	341,7307895			

	<i>Koeffisienter</i>	<i>Standardfeil</i>	<i>t-Stat</i>	<i>P-verdi</i>	<i>Nederste 95%</i>	<i>Øverste 95%</i>	<i>Nedre 90,0%</i>	<i>Øverste 90,0%</i>
Skjæringspunkt	0,031448415	0,584217693	0,05382996	0,95736826	-1,153399984	1,216296814	-0,954884981	1,017781811
X-variabel 1	0,286459399	0,063349559	4,521884684	6,40974E-05	0,157980539	0,414938259	0,179506484	0,393412314

Vedlegg 9 Rådata, gjennomsnitt og differanse- Metodesammenligning.

Prøve nr.	Advia 2120	Sysmex XN	Gjennomsnitt	Differanse (Sysmex XN-Advia 2120)	% avvik
1	1,2	0,2	0,7	-1	-143 %
2	0,4	0,6	0,5	0,2	40 %
3	1,7	0,4	1,05	-1,3	-124 %
4	0,8	0,2	0,5	-0,6	-120 %
5	1,6	0,2	0,9	-1,4	-156 %
6	5,7	0,1	2,9	-5,6	-193 %
7	1,6	1,6	1,6	0	0 %
8	24,6	0,9	12,75	-23,7	-186 %
9	5,5	2,6	4,05	-2,9	-72 %
10	10,8	0,7	5,75	-10,1	-176 %
11	11,2	1,5	6,35	-9,7	-153 %
14	6,9	1,0	3,95	-5,9	-149 %
15	1,4	0,2	0,8	-1,2	-150 %
16	11,7	7,4	9,55	-4,3	-45 %
17	0,3	0,2	0,25	-0,1	-40 %
18	3,9	1,4	2,65	-2,5	-94 %
19	15,1	2,3	8,7	-12,8	-147 %
20	9,4	2,3	5,85	-7,1	-121 %
21	5,6	4,3	4,95	-1,3	-26 %
22	0,3	0,2	0,25	-0,1	-40 %
23	3,4	1,6	2,5	-1,8	-72 %
24	0,4	0,1	0,25	-0,3	-120 %
25	7,3	2,6	4,95	-4,7	-95 %
26	10,3	1,3	5,8	-9	-155 %
27	11,6	2,2	6,9	-9,4	-136 %
28	5,8	3,6	4,7	-2,2	-47 %
29	2,3	0,2	1,25	-2,1	-168 %
30	23,2	17,1	20,15	-6,1	-30 %
31	19,4	3,4	11,4	-16	-140 %
32	13,2	3,8	8,5	-9,4	-111 %
33	11,6	1,5	6,55	-10,1	-154 %
34	3,8	0,9	2,35	-2,9	-123 %
35	1,6	0,1	0,85	-1,5	-176 %
36	2,8	0,7	1,75	-2,1	-120 %
37	7,6	0,6	4,1	-7	-171 %
38	0,4	0,1	0,25	-0,3	-120 %
39	10,5	6,0	8,25	-4,5	-55 %
40	1,0	0,4	0,7	-0,6	-86 %
				Gjennomsnitt av %avvik	-110 %



## Vedlegg 10 T-test: Gjennomsnitt for to parvise utvalg

### T-Test: Gjennomsnitt for to parvise utvalg

	<i>Variabel 1</i>	<i>Variabel 2</i>
Gjennomsnitt	6,734210526	1,960526316
Varians	40,77096017	9,235967283
Observasjoner	38	38
Pearson-korrelasjon	0,601862595	
Antatt avvik mellom gjennomsnittene	0	
fg	37	
t-Stat	5,700451827	
P(T<=t) ensidig	7,99121E-07	
T-kritisk, ensidig	1,304854381	
P(T<=t) tosidig	1,59824E-06	
T-kritisk, tosidig	1,68709362	

Vedlegg 11 Holdbarhet – rådata romtemperatur

	Tid 0	Tid 1	Tid 2	Tid 3	Tid 4	Tid 5	Tid 6	Tid 7
Timer	0	2	4	6	8	12	24	48
Prøve nr	Målte verdier							
1	0,50	0,50	0,50	0,40	0,40	0,50	0,50	0,40
2	0,20	0,20	0,20	0,10	0,20	0,20	0,20	0,10
3	0,10	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
4	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
5	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
6	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
7	0,40	0,20	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10
8	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
9	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
11	0,10	0,10	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
12	0,30	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
13	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
14	0,40	0,30	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10
15	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
16	0,40	0,20	0,20	0,20	0,10	0,20	0,10	0,10
17	0,10	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
18	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
19	0,30	0,20	0,20	0,20	0,10	0,20	0,20	0,10
20	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10

Vedlegg 12 Holdbarhet – rådata kjøleskap

	Tid 0	Tid 1	Tid 2	Tid 3	Tid 4	Tid 5	Tid 6	Tid 7
Timer	0	2	4	6	8	12	24	48
Prøve nr	Målte verdier							
1	0,50	0,60	0,50	0,60	0,50	0,60	0,50	0,50
2	0,20	0,30	0,30	0,30	0,20	0,20	0,20	0,20
3	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20
4	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10	0,10	0,20
5	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10	0,10
6	0,10	0,10	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10	0,10
7	0,40	0,40	0,40	0,40	0,30	0,30	0,20	0,20
8	0,20	0,30	0,30	0,30	0,30	0,20	0,20	0,20
9	0,20	0,20	0,20	0,30	0,20	0,30	0,20	0,20
10	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10	0,10	0,10
11	0,10	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10
12	0,30	0,40	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,20
13	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	0,10
14	0,50	0,50	0,50	0,50	0,40	0,40	0,40	0,30
15	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
16	0,30	0,40	0,40	0,30	0,30	0,30	0,20	0,20
17	0,10	0,20	0,20	0,20	0,10	0,20	0,10	0,10
18	0,20	0,20	0,30	0,20	0,20	0,20	0,10	0,10
19	0,30	0,40	0,40	0,30	0,30	0,30	0,20	0,20
20	0,30	0,30	0,30	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20

Vedlegg 13 Holdbarhet – beregninger romtemperatur

Prøve nr	Prosent (blå tall er større enn tillatt totalfeil)							
	Tid 0	Tid 1	Tid 2	Tid 3	Tid 4	Tid 5	Tid 6	Tid 7
1	100,00	100,00	100,00	80,00	80,00	100,00	100,00	80,00
2	100,00	100,00	100,00	50,00	100,00	100,00	100,00	50,00
3	100,00	200,00	200,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
4	100,00	100,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
5	100,00	100,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
6	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
7	100,00	50,00	50,00	50,00	25,00	25,00	25,00	25,00
8	100,00	100,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
9	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
10	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
11	100,00	100,00	200,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
12	100,00	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67
13	100,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
14	100,00	75,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	25,00
15	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
16	100,00	50,00	50,00	50,00	25,00	50,00	25,00	25,00
17	100,00	200,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
18	100,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
19	100,00	66,67	66,67	66,67	33,33	66,67	66,67	33,33
20	100,00	100,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00	50,00
Mean	100,00	95,42	84,17	70,67	69,00	72,92	71,67	65,25
n	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
SD	0,00	41,31	45,72	23,41	28,55	26,33	28,02	29,18
SEM	0,00	9,24	10,22	5,23	6,38	5,89	6,27	6,53
t	1,73	1,73	1,73	1,73	1,73	1,73	1,73	1,73
t x SEM	0,00	15,97	17,68	9,05	11,04	10,18	10,83	11,28
Minimum	100,00	50,00	50,00	50,00	25,00	25,00	25,00	25,00
Maksimum	100,00	200,00	200,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
90 % CI lav gr	100,00	79,44	66,49	61,61	57,96	62,73	60,83	53,97
90 % CI høy gr	100,00	111,39	101,84	79,72	80,04	83,10	82,50	76,53
Bias nedre gr	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00
Bias øvre gr	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00
TEA nedre gr	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00
TEA øvre gr	135,00	135,00	135,00	135,00	135,00	135,00	135,00	135,00

Vedlegg 14 Holdbarhet – beregninger kjøleskap

Prosent (blå tall er større enn tillatt totalfeil)								
Prøve nr	Tid 0	Tid 1	Tid 2	Tid 3	Tid 4	Tid 5	Tid 6	Tid 7
1	100,00	120,00	100,00	120,00	100,00	120,00	100,00	100,00
2	100,00	150,00	150,00	150,00	100,00	100,00	100,00	100,00
3	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
4	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	50,00	50,00	100,00
5	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	50,00	50,00
6	100,00	100,00	200,00	200,00	100,00	100,00	100,00	100,00
7	100,00	100,00	100,00	100,00	75,00	75,00	50,00	50,00
8	100,00	150,00	150,00	150,00	150,00	100,00	100,00	100,00
9	100,00	100,00	100,00	150,00	100,00	150,00	100,00	100,00
10	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	50,00	50,00	50,00
11	100,00	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00	100,00
12	100,00	133,33	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	66,67
13	100,00	150,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	50,00
14	100,00	100,00	100,00	100,00	80,00	80,00	80,00	60,00
15	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
16	100,00	133,33	133,33	100,00	100,00	100,00	66,67	66,67
17	100,00	200,00	200,00	200,00	100,00	200,00	100,00	100,00
18	100,00	100,00	150,00	100,00	100,00	100,00	50,00	50,00
19	100,00	133,33	133,33	100,00	100,00	100,00	66,67	66,67
20	100,00	100,00	100,00	66,67	66,67	66,67	66,67	66,67
Mean	100,00	123,50	125,83	121,83	103,58	104,58	86,50	78,83
n	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
SD	0,00	32,60	37,26	39,39	27,51	39,48	34,48	22,46
SEM	0,00	7,29	8,33	8,81	6,15	8,83	7,71	5,02
t	1,73	1,73	1,73	1,73	1,73	1,73	1,73	1,73
t x SEM	0,00	12,60	14,41	15,23	10,64	15,27	13,33	8,68
Minimum	100,00	100,00	100,00	66,67	66,67	50,00	50,00	50,00
Maksimum	100,00	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00	200,00	100,00
90 % CI lav gr	100,00	110,90	111,43	106,60	92,95	89,32	73,17	70,15
90 % CI høy gr	100,00	136,10	140,24	137,06	114,22	119,85	99,83	87,52
Bias nedre gr	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00	80,00
Bias øvre gr	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00	120,00
TEA nedre gr	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00
TEA øvre gr	135,00	135,00	135,00	135,00	135,00	135,00	135,00	135,00

### Advia 2120

