

"DELTA CHECK" VREDNOST I NJENA KLINIČKA I LABORATORIJSKA UPOTREBA

"DELTA CHECK" VALUES AND ITS CLINIC AND LABORATORY USE

Vanja Kovačević^{a*}, Dražen Kovačević^a, Danijel Kovačević^a,
Sandra Nikolić^b, Nemanja Obradović^c

^aVeterinarska ambulanta Kovačević, Teslić, R.Srpska, BiH

^bDepartman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet Novi Sad, Srbija

^cPasterov zavod, Novi Sad, Srbija

*Autor za korespondenciju: kovacevic.danijel8@gmail.com



S.N. <https://orcid.org/0000-0001-7337-9937>

SAŽETAK

Delta check vrednost je izmerena razlike između rezultata uzastopnih laboratorijskih testova iste jedinke. Kada je ta vrednost viša od očekivane, takav rezultat može da ukazuje na problem u testiranju sa prethodnim ili trenutnim uzorkom i to treba blagovremeno istražiti, pre objavljivanja rezultata. Klasična formula za izračunavanje delta check je oduzimanje trenutne vrednosti parametra od prethodne vrednosti parametra za istu jedinku. Pored ovog razvijeni su i drugi pristupi izračunavanju delta check. Delta check procenat se izračunava tako što se razlika između trenutne vrednosti parametra i prethodne vrednosti pomnoži sa 100, a zatim se podeli sa trenutnom vrednošću parametra ili se izračuna količnik trenutne vrednosti parametra i prethodne vrednosti. U slučaju izračunavanja razlike između trenutne vrednosti i prethodne vrednosti parametra, ona mora da bude unutar granica koje se zovu delta check granice. U izračunavanju tih granica moramo uzeti u obzir: intraindividualne biološke varijacije za parametar koji se ispituje (koeficijent varijacije CV_i – odnos standardne devijacije prema srednjoj vrednosti); analitičke varijacije (SD – standardna devijacije, koja se lako može izračunati pomoću kontrolnih vrednosti, a predstavlja prosečno odstupanje od proseka); preanalitičke varijacije ($CV_{pre-analytic}$); poboljšanje ili pogoršanje zdravlja jedinke i greške u preanalitičkom, analitičkom ili postanalitičkom stadijumu rada. Kriterijumi u izboru analita za delta check imaju nekoliko ograničenja. Najčešće se koriste analiti koji imaju nizak koeficijent intra-individualnog variranja, što sprečava mogućnost lažne uzbune, ali smanjuje mogućnost za otkrivanje greške. Drugo ograničenje je interval u kom se delta check sprovodi, jer je on kratak, tako da su od koristi jedino testovi koji se često ponavljaju u kratkim vremenskim intervalima. Upotreba delta ček metoda je jednostavna metoda poređenja rezultata koja ukazuje na postojanje određenih značajnih promena u metaboličkom statusu jedinke.

Ključne reči: krave, metabolički profil, delta check, kontrola kvaliteta.

ABSTRACT

The delta check value is the measured difference between the results of consecutive laboratory tests of the same individual. When this value is higher than expected, such a result may indicate a problem in testing with the previous or current sample and should be investigated in a timely manner, before the results are published. The classic formula for calculating delta check is subtracting the current parameter value from the previous parameter value for the same individual. In addition to this, other approaches to calculating the delta check have been developed. The delta check percentage is calculated by multiplying the difference between the current value of the parameter and the previous value by 100 and then dividing by the current value of the parameter or calculating the quotient of the current value of the parameter and the previous value. In the case of calculating the difference between the current value and the previous value of the parameter, it must be within limits called delta check limits. In calculating these limits, we must take into

account: intraindividual biological variations for the parameter being examined (coefficient of variation CVI – the ratio of standard deviation to the mean value); analytical variation (SD – standard deviation, which can be easily calculated using control values, and represents the average deviation from the average); pre-analytical variations (CVpre-analytic); improvement or deterioration of the individual's health and errors in the pre-analytical, analytical or post-analytical stages of work. The criteria for choosing an analyte for delta check have several limitations. Analytes that have a low coefficient of intra-individual variation are most often used, which prevents the possibility of a false alarm, but reduces the possibility of detecting an error. Another limitation is the interval in which the delta check is performed, because it is short, so only tests that are repeated frequently in short time intervals are useful. The use of the delta check method is a simple method of comparing results that indicates the existence of certain significant changes in the metabolic status of an individual.

Key words: cow, metabolic profile, delta check, quality control.

DEFINICIJA I ZNAČAJ DELTA CHECK METODE

Delta check je merenje razlike između rezultata uzastopnih laboratorijskih testova iste jedinke. Kada je ta vrednost viša od očekivane, takav rezultat može da ukaže na problem u testiranju sa prethodnim ili trenutnim uzorkom i to treba blagovremeno istražiti, pre objavljivanja rezultata. Ovaj metod je najbolji koji je trenutno dostupan za otkrivanje pogrešne identifikacije uzorka, a može nastati u svim fazama rada i odnosi se na upoređivanje rezultata biohemijskih i hematoloških analiza dva ili više uzoraka krvi, koji potiču od iste jedinke, a uzeti su u određenom vremenskom razmaku (1). *Delta check* se može izraziti kao apsolutna vrednost ili procenat razlike između dva uzastopna rezultata. Apsolutna vrednost se izračunava oduzimanjem manje vrednosti rezultata od veće, dok se delta procenat računa oduzimanjem manjeg rezultata od većeg i zatim se razlika podeli sa manjom vrednošću. Razlika između dva seta rezultata upoređuje se sa granicom, koja je specifična za merenje (1). *Delta check* je u širokoj upotrebi u kliničkim laboratorijama kao alat za procenu kvaliteta na osnovu istih jedinki, kako bi se pronašle greške u vezi sa skupljanjem uzoraka, u toku analize ili u izveštavanju. Omogućava sigurnu mrežu za identifikaciju grešaka koje bi u suprotnom prošle neopaženo i veoma je važan deo auto-verifikacijskih procedura za unapređivanje efikasnosti rada laboratorije.

Procedure kontrole kvaliteta su tako dizajnirane da otkrivaju greške koje se dešavaju u toku analize uzorka, ali su takve procedure neefikasne u otkrivanju pogrešno identifikovanih uzoraka ili grešaka koje se mogu dogoditi u periodu

između analize i izveštavanja o rezultatima testova. *Delta check* koncept je nastao pre upotrebe traka za ruke pacijenata sa bar-kodovima, označavanja epruveta bar-kodovima i moderne, rigorozne identifikacije pacijenata, koja je sada široko rasprostranjena. Usled nedostatka ovakvih procedura bilo je mnogo više grešaka nego danas, učestalo je bilo pogrešno označavanje epruveta za primarno sakupljanje uzoraka, a alikvoti su morali biti znatno veći (2).

Verovatno je prva preporuka za upotrebu *delta check*-a bila 1967. godine kao deo predloženog laboratorijskog kompjuterskog algoritma za otkrivanje neuobičajenih zapažanja, u cilju prepoznavanja problema u kvalitetu, koji se dešavaju pre i posle testiranja (2,3). Među ovim zapažanjima je bilo rezultata testova za koje se smatra da nisu kompatibilni sa životom jedinke, zatim promena u rezultatima testova, koje prelaze određene granice (koncept *delta check*) i prepoznati su šabloni zasnovani na poznatim vezama među različitim testovima na istom uzorku (2).

Ovaj koncept je 1974. godine uvedena (4) kao tehniku kontrole kvaliteta kako bi se pronašli pogrešno identifikovani uzorci. Retrospektivno su opisali ispitivanja serije uzastopnih laboratorijskih rezultata kompletne krvne slike i razlike za svakom pojedinačnog pacijenta, svaki put kad je rađena nova analiza, sa ciljem da se otkriju odstupanja pre nego što rezultati napuste laboratoriju. Oni su ručno proveravali trenutne i prethodne rezultate od određenih pacijenata kako bi pronašli neverovatne promene u rezultatima laboratorijskih procedura. Greške koje su pronašli su uglavnom bile administrativne i greške u identifikaciji uzoraka. Većina *delta check* upozorenja je bila stvarna promena u stanju pacijenta (98%), a procedura je

uvela nove troškove za laboratoriju (2). 1975. godine *Ladenson* je opisao prvu upotrebu kompjutera za upoređivanje trenutnih i prethodnih uzoraka u realnom vremenu kao prikazane rezultate. Ovaj opšti pristup u pronalaženju značajnih *delta check*-ova se nije mnogo promenio u narednih 40 godina.⁵⁴ On je koristeći kompjuter i odabrane kliničke biohemijske i serološke testove, razmotrio, ali nije usvojio, pragove koji se zasnivaju na biološkim varijacijama, što je naknadno uradio *Young et al* (2,5).^{52,55} Istovremeno *Whitehurst et al.* opisuju sistem koji uključuje rutinske biohemijske testove, ali ispituje promenu u izračunatom anjonskom jazu, što je prvi multivarijantni pristup *delta check*-u (2,6). Od tada su svi pristupi određivanju *delta check* pragova (granica) postavljani empirijski. *Wheeler and Sheuner* su koristili arhivirane laboratorijske podatke da odrede mogućnost promene šest učestalo merenih biohemijskih testova i dva izračunata parametra, anjonski jaz i odnos uree i kreatinina (2,7). Ovaj pristup je znatno komplikovaniji u odnosu na prethodne, jer su se određivali i koristili *delta check* pragovi zasnovani na kategorijama rezultata testova za svaki trenutni rezultat, koristeći dva različita vremenska intervala među uzorcima i sedam različitih *delta check* pragova zasnovanih na mogućnosti greške za koje su pripisane različite radnje. U svim studijama tokom prethodnih decenija je pokazano da svi pristupi imaju slične mogućnosti u učestalosti pojave *delta check* upozorenja i otkrivanja greške. Kao izazov u ovim studijama je održavanje ravnoteže u otkrivanju grešaka i rada koji je potreban za procenu i isključenje greške, u slučajevima promena većine rezultata kod iste jedinice objašnjavane su patofiziološkim faktorima ili kliničkim intervencijama.

PRAKTIČNA UPOTREBA DELTA CHECK METODE

Metodom *delta check* mogu se identifikovati greške koje se ne mogu ustanoviti standardnim metodama kontrole kvaliteta. Prekomerno i nepravilno korišćenje *delta check* metoda može dovesti do odlaganja izdavanja rezultata i povećanja opterećenja u laboratoriji zbog potrebe za dodatnim manuelnim potvrđivanjem rezultata. Korišćenjem odgovarajuće metode *delta check*-a, dodatno se smanjuje opterećenje i povećava se brzina u pronalaženju greške (5). Većina laboratorija koristi neku od 4 standardne metode *delta check*-a, a to su delta razlika, delta procent promene, stopa razlike i stopa procenta promene (6-10). U odlučivanju koja

vrsta *delta check*-a će se koristiti glavni faktori su vremenska zavisnost i obim varijacija. U slučaju da je obim varijacija prilično veliki, koristi se delta razlika ili stopa procenta promene, jer u koliko bi se koristila stopa razlike, došlo bi do velikog opterećenja zbog širine obima. U slučajevima kada obim varijacije nije veliki, koristimo delta razliku ili stopu razlike. U zavisnosti od vrste analita koji se ispituje, vremenska zavisnost je bitna, jer se određeni parametri menjaju na dnevnom nivou, a određeni čak na mesečnom. Najveći izazov u odabiru metode je nepostojanje tačno određenog kriterijuma za odabir *delta check* metode koja odgovara predmetu testiranja. *Delta check* granica definiše dozvoljenu razliku između dva uzastopna rezultata za isti parametar. Vremenska razlika između dva merenja je fleksibilna, u većini laboratorija ta razlika je od 24h do 48h. U osnovi, bitno je izabrati hematološke i biohemijske parametre koji imaju najnižu biološku varijaciju.

DELTA CHECK METODA KOD KRAVA

Na variranje biohemijskih i hematoloških parametara u krvi krava utiče veliki broj faktora (1,11,12,13,14,15). Svi faktori se po vremenu nastanka dele na preanalitičke, analitičke i postanalitičke. Preanalitički faktori su hemoliza, temperatura, antikoagulansi, laktacija, stres, ishrana, određena patološka stanja i upotreba lekova. Najčešće greške u ovom stadijumu ispitivanja su neodgovarajući uzorak, tj. neodgovarajući odnos uzorka i antikoagulansa, pogrešan antikoagulans, neodgovarajući metod čuvanja uzorka, pogrešna priprema pacijenta, na primer pogrešna ishrana pred vađenje krvi, greške u identifikaciji pacijenta (16). Na primer, u hemoliziranim uzorcima opada vrednost hematokrita, broj eritrocita i MCV, a raste MCH, MCHC i broj trombocita. Od biohemijskih parametara najveće promene usled hemolize pokazuju AST, ukupni bilirubin, trigliceridi i NEFA, dok glukoza, BHB i ukupni proteini pokazuju malo odstupanje. U hemoliziranim uzorcima postoji tendencija rasta vrednosti albumina, AST, ALT i niže vrednosti kreatinin kinaze (CK), kalcijuma i magnezijuma. MCHC je pokazatelj hemolize i za promenu od jedne jedinice najviše se menja vrednost glukoze, ALP, AST, ALT, CK, Mg, Ca i bilirubina. Postojanje hemolize može da oteža analizu metaboličkog profila krava, ali je njen uticaj

minimalan ukoliko se uzorak transportuje na stabilnoj temperaturi.

Kod korišćenja antikoagulanasa, u zavisnosti od vrste koja se koristi, dolazi do promena u biohemijskim parametrima u odnosu na vrednosti biohemijskih parametara u serumu. Kod uzoraka, kod kojih je korišćen heparin nađena je viša vrednost albumina (+4,1%) i ukupnih proteina (1,4%), a niža vrednost alkalne fosfataze (AP) u odnosu na serum (-33%). U uzorcima kod kojih je korišćen etilendiamin tetrasirćetna kiselina (EDTA), dolazi do pada ukupnih proteina (-5,8%), Ca (-49,6%), P (-17,7%), AP (-32%) i viša vrednost AST (10,6%) u odnosu na serum. U uzorcima gde su primenjeni citrat i fluorid, nađena je niža vrednost ukupnih proteina, albumina, glukoze (samo citrat), Ca, P, BHB, NEFA, uree (samo citrat), holesterola, AP i GGT (samo fluorid) i vrednost bilirubina u slučaju citrata opada, a raste u slučaju fluorida. Na osnovu ovih podataka, za biohemijsku analizu, najpouzdanije je koristiti heparin kao antikoagulans, jer su sa heparinom najmanja odstupanja u vrednosti parametara u odnosu na serum.

Kod krava je veoma bitan period u kom je uzeta krv, da li je to u periodu zasušenja, rane laktacije ili sredine laktacije. Zbog velikih metaboličkih promena, naročito u peripartalnom periodu, smanjenog unosa hrane, negativnog energetskog bilansa, kao i mobilizacije lipida i izmenjene funkcije jetre i hepatocita, postoje velike razlike u vrednostima metabolita. Kod uzorkovanja neposredno posle obroka u serumu opada koncentracija NEFA i BHB, dok su ostali metabolički parametri stabilni. Metabolički i hematološki profil krava zavisi od stepena kataboličke opterećenosti krava tokom rane laktacije. Klasifikacija krava prema kriterijumu NEFA pokazuje da krave opterećene metaboličkim stresom (krave sa višim vrednostima NEFA u prvoj nedelji po teljenju) imaju višu koncentraciju hormona rasta, BHB, AST, ALT, GGT, AP, bilirubina, a nižu koncentraciju ukupnih proteina, uree, holesterola, triglicerida, Ca, Mg, P.

DELTA CHECK I LABORATORIJSKA MEDICINA

Analitički faktori koji utiču na variranje parametara u krvi su najmanji izvor varijacije laboratorijskih parametara, jer se analitička faza ispitivanja odvija u laboratoriji i najmanja je

verovatnoća greške. U kliničkim laboratorijama udeo grešaka u analitičkoj fazi obrade uzoraka je 4-13% (17). Najčešće greške u ovom stadijumu rada su istekli rokovi reagenasa, isteklo vreme kontrole ili kalibracije, kvar u sistemu uzorkovanja, kvar u delu za aspiraciju reagensa, promete u fotometrijskoj jedinici, protočnoj ćeliji ili mernoj jedinici analizatora i druge greške analizatora (16). Najbitnije je u toku laboratorijske analize da se priprema i postupa sa uzorkom na strogo propisan način. Greške koje se javljaju u ovoj fazi rada su u vezi sa greškom opreme, izgubljenim uzorkom ili analitičkom greškom. S tim u vezi, aparati treba da budu redovno proveravani sa aspekta unutrašnje kontrole kvaliteta, a potrebna je i redovna kalibracija. Varijacija u vrednostima je neizbežna i zavisi od vrste analitičkog testa. U specifikaciji aparata odnosno analitičkih testova obavezno postoji inter i intraesejski koeficijent varijacije. Sve varijacije iz svih izvora se sabiraju i utiču na ukupnu varijaciju koja se procenjuje *delta check* metodom (1).

Postanalitički faktori mogu uticati na promene u parametrima krvi u slučaju određenih grešaka. U kliničkim laboratorijama udeo grešaka u postanalitičkoj fazi je 19-47% i to su greške u slučaju izgubljenih rezultata, greške u prepisivanju, vreme izdavanja rezultata i greške u tumačenju nalaza (17). Iz ovih razloga bitno je da se po prijemu rezultata iz laboratorije sprovedu sledeće procedure: odobrenje od strane veterinara odnosno nadređenog laboranta, da se obezbedi tehnička kontrola svih relevantnih naučnih i tehničkih podataka, postojanje dokumentacije o proveru podataka, neželjeni podaci, greške i druge nepravilnosti od strane primenjenih programa i svaki korak u postupku se dokumentuje, a greške se eliminišu, sve implikacije o nezadovoljavajućim rezultatima testova se uzimaju u obzir, a greške se ispravljaju, dok se metode ispravke dokumentuju i čuvaju kao izvor informacija.

U laboratorijama, kako u humano tako i u veterinarskoj medicini, koriste se automatizovani analizatori. Oni su veoma prefinjeni instrumenti, koji mogu uraditi veliki broj laboratorijskih testova u kratkom vremenskom periodu. Spoj analitičke hemije, informatike i robotike je doveo do stvaranja ovakve tehnologije i obim posla osoblja u laboratorijama je značajno smanjen. Laboratorijsko osoblje sada rukuje opremom, vrši interne i eksterne kontrole, kalibraciju instrumenata i obradu podataka

iz dobijenih rezultata. Kako bi se izbegle greške u rezultatima i radu potrebno je vršiti kontrolu kvaliteta. Moderna kontrola kvaliteta koristi minimalni broj uzoraka kako bi se uradila provera i taj proces se naziva statistička kontrola kvaliteta (SQC). Ona se definiše kao proces koji se fokusira na otkrivanje bilo kakvih odstupanja od dobro definisanih standarda (16). U kliničkim laboratorijama, zbog velikih bioloških varijacija i drugih uticaja koji mogu promeniti rezultate, SQC se ne može raditi za svaki rezultat posebno, već za određeni instrument ili analitičku metodu. Analitičke greške možemo podeliti na slučajne greške, kod kojih nemamo definisan uzrok greške ili imamo dobro definisan uzrok, i na sistemске greške, koje su komponenta greške, koja u toku niza analiza iste merne veličine, ostaje konstanta ili varira na predvidiv način. *Delta check* je metoda kojom detektujemo slučajne greške, koristeći prethodnu vrednost parametra za određenu jedinku.

Klasična formula za izračunavanje *delta check* je oduzimanje trenutne vrednosti parametra od prethodne vrednosti parametra za istu jedinku. Pored ovog razvijeni su i drugi pristupi izračunavanju *delta check*. *Delta check* procenat se izračunava tako što se razlika između trenutne vrednosti parametra i prethodne vrednosti pomnoži sa 100, a zatim se podeli sa trenutnom vrednošću parametra ili se izračuna količnik trenutne vrednosti parametra i prethodne vrednosti. U slučaju izračunavanja razlike između trenutne vrednosti i prethodne vrednosti parametra, ona mora da bude unutar granice koje se zovu *delta check* granice. U izračunavanju tih granica moramo uzeti u obzir:

- intraindividualne biološke varijacije za parametar koji se ispituje (koeficijent varijacije CV_i – odnos standardne devijacije prema srednjoj vrednosti)
- analitičke varijacije (SD – standardna devijacije, koja se lako može izračunati pomoću kontrolnih vrednosti, a predstavlja prosečno odstupanje od proseka)
- preanalitičke varijacije (CV_{pre-analytic})
- poboljšanje ili pogoršanje zdravlja jedinke
- greške u preanalitičkom, analitičkom ili postanalitičkom stadijumu rada (16).

Peripartalni period kod krava predstavlja najznačajniji period za ispitivanje metaboličkog, zdravstvenog i produktivnog statusa krava. U ovom periodu se zbog negativnog energetskog bilansa i započinjanja laktacije dešavaju brojne metaboličke

promene (18-19). Dinamičke metaboličke promene kod mlečnih krava u peripartalnom periodu izučavaju se frekventnim uzimanjem krvi, na nedeljnom ili dnevnom nivou, a iz tih uzoraka se određuju različiti krvni parametri. Poređenjem dobijenih rezultata tokom vremena uzimanja dolazi se do zaključka da metabolizam krava pokazuje određenu “metaboličku plastičnost” u prilagođavanju i da se krave međusobno razlikuju po stepenu odgovora na negativni energetski bilans (20). Klasifikacija krava na osnovu intenziteta lipolize, ketogeneze, promene telesne kondicije, odnosa kataboličkih i anaboličkih indikatora i drugo, daje značajne razlike u odstupanju parametara krvne slike i metaboličkog profila u prvim nedeljama laktacije (21-25). Postojanje individualnih razlika u odgovoru na metabolički stres u ranoj laktaciji otvara mogućnost da se pored referentnih intervala zasnovanih na populaciji mogu koristiti i referentne vrednosti zasnovane na jedinci, uz longitudinalno praćenje jedne životinje kroz određeno vreme da bi se ispitala plastičnost njenog metabolizma.

Kod određivanja intraindividualnog variranja rezultata cilj je da se odredi referentna vrednost metaboličkih parametara za svaku jedinku posebno (26). Ukoliko je intraindividualno variranje parametara manje od variranja u populaciji, u procesu procene metaboličkog statusa u obzir bi trebale da se uzmu intraindividualne vrednosti. Suprotno, ako su intraindividualne varijacije slične onima u populaciji, u obzir se prilikom interpretacije mogu uzeti interindividualne referentne vrednosti populacije. U tu svrhu se izračunava *index of individuality* i *subject-based reference values* kao što je *the reference change value* (RCV) (27).

RCV je jedan od pristupa u izračunavanju *delta check* granica i zove se i kritična promena (*critical change*) (2,28) i za njegovo izračunavanje se najčešće koristi prethodni tj.prvi rezultata određenog testa kao osnova za određivanje promene u uzastopnim uzorcima. Tada se RCV upoređuje sa uspostavljenim statističkim granicama. Izračunavanje RCV se može uraditi na najmanje pet načina, ali sve u zavisnosti od toga da li je promena koja je nastala dovela do povećanja ili smanjenja rezultata, da li je prvi rezultat koji se koristi kao osnova u homeostatskim referentnim vrednostima, od prvog i drugog rezultata ili od drugih procena i da li je distribucija rezultata za određeni analit normalna ili je njegov logaritam normalan u odnosu na nastalu promenu (2,29). U određivanju RCV

razmatra se analitička nepreciznost za određeni analit i intra-individualna varijabilnost kao sastavni deo bioloških varijacija. Određivanje RCV na prvom mestu zavisi od izbora verovatnosti, koja je uglavnom od 95% do 99% rezultata. Inter-individualne varijacije definišu se kao varijacije homeostatskih referentnih vrednosti u grupi jedinki u populaciji (2).

Analiti za koje je ova vrednost niska, obično ispod 0,6, su pogodniji za otkrivanje grešaka u slučajevima mešanja uzoraka (30,31). Iz tog razloga su ALT, MCV, MCH, protrombinsko vreme i kreatinin, čiji je *index of individuality* ispod 0,4, bolji od ostalih analita gde je preko 0,6. Razlike u nepreciznosti testova u različitim laboratorijama zajedno sa različitim procenama bioloških varijacija kroz istraživanja mogu pokazati značajno različite proračune *index of individuality* (32). Zbog svega navedenog ovaj pristup treba koristiti pažljivo i procenjivati analitičke razlike u performansama određene laboratorije, pre generalizovanja pravila *delta check*-a i različitih kriterijuma u laboratorijama. Pored svega, veoma je važan izbor analita za *delta check* kao što su granice za promene gde se vrednost parametra poveća (promena na gore) u odnosu na promene gde se vrednost parametra smanji (promena na dole), kako bi se usavršilo otkrivanje grešaka i smanjio broj lažnih uzbuna.

Osnovni razlozi za korišćenje *delta check* analize su identifikacija uzorka i problemi koji se javljaju pri sakupljanju uzoraka, a koji utiču na preanalitički, analitički i postanalitički kvalitet, a koji nisu otkriveni kontrolom kvaliteta, i pomoć kliničarima u otkrivanju bolesti i značajnih promena u stanju pacijenta. *Delta check* se koristi i za otkrivanje administrativnih grešaka, mešanja uzoraka, kontaminacije uzoraka, pogrešno rukovanje uzorcima, korišćenje pogrešnog antikoagulant, prisustvo hemolize i druge interferencije, zatim problemi u pripremi uzoraka, instrumenata i reagenasa. U praksi, prava biološka promena kod pacijenta je glavni opis *delta check* vrednosti koje prekoračuju granice, naročito kad se granice zasnivaju na RCV. Kada se koristi u situacijama otkrivanja pogrešnog označavanja uzorka, efikasnost koncepta *delta check* se zasniva na dva preduslova. Prvi je da je razlika u rezultatima uzastopnih testova na uzorcima istog pacijenta manja nego razlika u rezultatima kod različitih pacijenata i drugi preduslov je da velika kratkotrajna promena nije uobičajena za jedinku. Ovo su veliki izazovi u

praksi. Nagle promene, koje su kratkotrajne, a prelaze tipičnu kontrolnu granicu *delta check* su uobičajene za akutne bolesnike i pacijente koji su podvrgnuti određenim medicinskim tretmanima. Uzorci koji su pomešani u preanalitičkoj fazi, uglavnom prolaze neopaženo, ako razlike u rezultatima među pacijentima nisu velike. Ipak klinički značajna promena koja dovodi do pojave *delta check* uzbune pruža mogućnost za istraživanje i otkrivanje pogrešno identifikovanih uzoraka, koji ukoliko se ostave neotkriveni mogu odvesti u neodogovarajući tretman i upravljanje rezultatima. Savršena strategija otkriva sve pogrešne rezultate testova pre njihovog izdavanja. Usvojene strategije se zasnivaju na potrebama određenih laboratorija, ukupne stope njihovih grešaka i mogućnosti osoblja da ponovo pregleda *delta check* rezultate (2,33).

Pored svega pogrešno obeležavanje uzoraka ostaje jedna od najčešćih preanalitičkih grešaka otkrivenih *delta check*-om, a njihov uzrok je pogrešna identifikacija pacijenta, što utiče na 72% negativnih ishoda u medicinskim laboratorijama (34). Kroz različita ispitivanja je pokazano da je 4,8% *delta check* uzbuna povezano sa problemima u toku testiranja, uglavnom zbog kontaminacije uzoraka i interferencija, a samo 0,3% *delta check* uzbuna su u vezi sa pogrešnom identifikacijom uzorka. U skoro 95% slučajeva u kojima je došlo do *delta check* uzbune nije došlo do promena rezultata testa i nije utvrđen problem. Najveće pitanje u korišćenju *delta check* je da li je broj otkrivenih grešaka vredan ulaganja u rad i druge troškove ispitivanja *delta check* uzbuna.

Kriterijumi u izboru analita za *delta check* imaju nekoliko ograničenja (35). Najčešće se koriste analiti koji imaju nizak koeficijent intra-individualnog variranja, što sprečava mogućnost lažne uzbune, ali smanjuje mogućnost za otkrivanje greške. Drugo ograničenje je interval u kom se *delta check* sprovodi, jer je on kratak, tako da su od koristi jedino testovi koji se često ponavljaju u kratkim vremenskim intervalima, što upotrebu ograničava na bolničke pacijente i klinike u kojima su testiranja česta. Najčešće korišćeni analiti u *delta check* šemi su MCV, hemoglobin, broj trombocita, natrijum, kalcijum, kalijum, kreatinin, urea, albumini i proteini. *Delta check* uzbuna za natrijum, kalijum, kalcijum, magnezijum, MCV, MCH, MCHC, hemaglobin, hematokrit i broj trombocita su bili u vezi sa višom stopom otkrivenih grešaka (36). Najmanju efikasnost su imali ukupni proteini,

bilirubin direktni i ukupni, mokraćna kiselina, AST, AP, glukoza, LDH, GGT i holesterol.

Optimalan sistem je onaj gde je broj lažnih *delta check* uzbuna minimalan sa prihvatljivom stopom otkrivenih grešaka. Pored svih pristupa i izračunavanja, i dalje postoje velike nedoumice u vezi sa korišćenjem *delta check-a* za otkrivanje grešaka. Zahtevi koji se moraju ispuniti su pažljiv i uravnotežen pristup u odabiru, implementaciji, nadzoru, pregledu i ažuriranju, u skladu sa saznanjima, na putu ka otkrivanju grešaka ili bolesti, ali na način koji minimalizuje negativne uticaje lažno pozitivnih uzbuna. Optimalan pristup *delta*

check je prilagođen za pojedinačne laboratorije, gde se uzroci i rezultati *delta check* uzbuna blagovremeno prate i kontrolišu i deo su procesa unapređenja. Metabolička istraživanja kod preživara i veliki značaj laboratorijske medicine u donošenju svakodnevnih odluka, posebno kod visokomlečnih krava (37) zahteva usvajanje novih laboratorijskih indikatora zdravlja i homeostaze životinja, a jedan od njih je *delta check* metod. *Delta check* metod procene rezultata u laboratorijama definisan je i međunarodnim laboratorijskim standardima (38), pa smernice treba uvesti u svakodnevnu veterinarsku laboratorijsku i dijagnostičku praksu.

ACKNOWLEDGEMENT

This paper was created as a result of research within the "Agreement on the transfer of funds for the financing of scientific research work of teaching staff at accredited Higher Education Institutions in 2024, contract registration number: 451-03-65/2024-03/ 200117".

REFERENCE

1. Cincović M.R., Belić B., Starić J., Ježek J. Poboľšani postupak identifikacije porekla uzoraka krvi krava pomoću hematoloških i biohemijskih parametara čije je variranje ođeđeno „Delta check“ metodama. Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet, Novi Sad, 2017.
2. Edward W.R., Sedef Y. Delta check in the clinical laboratory. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 2018.
3. Lindberg D.A. Collection, evaluation and transmission of hospital laboratory data. *Methods of Information in Medicine* 1967, 6, 97-107.
4. Wayne P.A. Use of Delta Checks in The Medical laboratory Clinical and Laboratory standard Institute guideline, Vol.1, EPP 33, Clinical and Laboratory Standard Institute, 2016.
5. Young D.S., Harris E.K., Cotlove E. Biological and analytic components of variations in long-term studies of serum constituents in normal subjects: IV. Results of a study designed to eliminated long-term analytic deviations. *Clinical Chemistry* 1971, 17, 403-410.
6. Whitehurst P., Di Silvio T.V., Boyadjian G. Evaluation of discrepancies in patients results - an aspect of computer-assisted quality control. *Clinical Chemistry* 1975, 21, 87-92.
7. Wheeler L.A., Sheiner L.B. Delta check tables for the Technicon SMA 6 continuous-flow analyzer. *Clinical Chemistry* 1977, 23, 216-219.
8. Sang H.P., So-Young K., Woochang L., Sail C., Won-Ki M. New decision criteria for selecting delta check methods based on the ratio of delta difference to the width of the reference range can be generally applicable for each clinical chemistry test item. *Annals of Laboratory Medicine* 2012, 32, 5, 345-354.
9. Kim J.W., Kim J.Q., Kim S.I. Differential application of rate and delta check on selected clinical chemistry tests. *Journal of Korean Medical Science* 1990, 5, 189–195.
10. Lacher D.A., Connelly D.P. Rate and delta checks compared for selected chemistry tests. *Clinical Chemistry* 1988, 34, 1966-1970.
11. Min W.K., Lee J.O. The development of online delta check system using the workstation. *Journal of Clinical Pathology Quality Control* 1996, 18, 133-142.
12. Leniček Krleža J.: Laboratorijska medicina: predanalitička pogreška, interferencije i interpretacija laboratorijskih nalaza. Klinika za dječije bolesti Zagreb, Osjek, 2014.
13. Belić B., Cincović M.R., Došenović M., Stojanović D., Kovačević Z. The effects of different anticoagulants on biochemical parameters in blood of dairy cows. *Veterinarski glasnik* 2015, 69(1-2), 13-20.
14. Kovačević D., Cincović M., Belić B., Đoković R., Majkić M. Blood serum stability limit and maximum storage time of bovine samples. *Acta Scientiae Veterinariae* 2021, 49.
15. Cincović M.R., Starić J., Belić B., Ježek J., Lakić, I. Influence of blood sample hemolysis on hematological and biochemical parameters in cows during early lactation. *Contemporary Agriculture* 2016, 65(3-4), 39-43.

16. Sheiner L.B., Wheeler L.A., Moore J.K. The performance of delta check methods. *Clinical Chemistry* 1979, 25: 2034-2037.
17. Karkalousos P., Evangelopoulos A. *Quality Control in Clinical Laboratories, Applications and Experiences of Quality Control*, Prof. Ognyan Ivanov (Ed.), 2011.
18. Lakić, I., Cincović, M. R., Belić, B., Đoković, R., Majkić, M., Petrović, M. Ž., Nikolić, S. Lipolysis and ketogenesis in cows in early lactation. *Acta agriculturae Serbica* 2018, 23(46), 265-276.
19. Benedet A., Manuelian C.L., Zidi A., Penasa M., De Marchi M.: Invited review: β -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. *Animal* 2019, 1-14.
20. Hachenberg S., Weinkauff C., Hiss S., Sauerwein H. Evaluation of classification modes potentially suitable to identify metabolic stress in healthy dairy cows during the periparturient period. *Journal of Animal Science* 2007, 85: 1923-1932.
21. Kessel S., Stroehl M., Meyer H.H.D., Hiss S., Sauerwein H., Schwarz F.J. Bruckmaier R.M. Individual variability in physiological adaptation to metabolic stress during early lactation in dairy cows kept under equal conditions. *Journal of Animal Science* 2008, 86: 2903-2912.
22. González F.D., Muiño R., Pereira V., Campos R., Benedito J.L. Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *Journal of Veterinary Science* 2011, 12: 251-255.
23. Cincović M.R., Belić B., Radojičić B., Hristov S., Đoković R. Influence of lipolysis and ketogenesis to metabolic and hematological parameters in dairy cows during periparturient period. *Acta veterinaria* 2012, 62: 429-444.
24. Belić B., Cincović M., Lakić I., Đoković R., Petrović M., Ježek J., Starić J. Metabolic Status of Dairy Cows Grouped by Anabolic and Catabolic Indicators of Metabolic Stress in Early Lactation. *Acta Scientiae Veterinariae* 2018, 46(1):9.
25. Walton R.M. Subject-based reference values: biological variation, individuality, and reference change values. *Veterinary clinical pathology* 2012, 41(2), 175-181.
26. Fraser C.G., Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1989, 27:409-437.
27. Fraser C.G. Inherent biological variation and reference values. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2004, 42:758-764.
28. Fraser C.G. Reference change values. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2012, 50, 807-812.
29. Lund F., Petersen P.H., Fraser C.G. Different percentages of false-positive results obtained using five methods for the calculation of reference change values based on simulated normal and in-normal distributions of data. *Annals of Clinical Biochemistry* 2016, 53, 692-698.
30. Wayne P.A.: CLSI: Use of delta checks in the medical laboratory, Approved Guideline, First Edition, CLSI Document EP33, Clinical Laboratory Standards Institute, 2016.
31. Strathamann F.G., Baird G.S., Hoffman N.G. Simulations of delta check rule performance to detect specimen mislabeling using historical laboratory data. *Clinica Chimica Acta* 2011, 412,1973-1977.
32. Zhang P., Tang H., Chen K. Biological variations of hematologic parameters determined by UniCel DxH 800 hematology analyzer. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2013, 137:1106-1110.
33. Sanchez-Navarro L., Castro-Castro M.J.,Dot-Bach D., et al. Estimation of alert and change limits of haematologies quantities and its application in the plausibility control. *EJIFCC* 2014, 25:115-127.
34. Dunn E.J., Moga P.J. Patient misidentification in laboratory medicine: a qualitative analysis of 227 root cause analysis reports in the Veterans Health Administration. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2010, 134:244-255.
35. Schiffman R.B.,Talbert M., Souers R.J. Delta check practices and outcomes: a Q-probes study involving 49 health care facilities and 6541 delta check alerts. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 2017, 141: 813-823.
36. Ford A. Delta checks as a safety net: how used, how useful. *CAP Today* 2015, 29: 22-24.
37. Cincović M.R.(ur.), Starić J. (ur.). *Laboratorijska istraživanja metaboličkog statusa goveda/ Laboratorijske raziskave pesnovnega stanja goveda. Monografija*, Novi Sad/Ljubljana 2017.
38. Clinical and laboratory standards institute (CLSI). *Use of Delta Checks in the Medical Laboratory*. 2nd ed. CLSI guideline EP33. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.