

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ ΔΟΚΙΜΩΝ ΜΕ ΕΜΦΑΣΗ ΣΤΑ ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑ

Ειρήνη Δ. Λεϊμονή¹, Μιχαήλ Α. Κουμπάρης²

¹Νέα Ευρωιατρική Α.Ε, Τμήμα Ανάπτυξης Κλινικών Εργαστηρίων, Αγ. Κωνσταντίνου 50, Μαρούσι, 151 24, irini.leimoni@euromedic.gr, ²Εργαστήριο Αναλυτικής Χημείας, Τμήμα Χημείας Παν/μίου Αθηνών, Πανεπιστημιούπολη, Αθήνα 157 71, koupparis@chem.uoa.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο Εσωτερικός Έλεγχος Ποιότητας είναι απαραίτητος για τη διασφάλιση της ποιότητας των αποτελεσμάτων, το απαιτούν τα πρότυπα διαπίστευσης ISO 17025 (§5.9) και ISO 15189 (§5.6.1), και διενεργείται σε καθορισμένη συχνότητα με χρήση δειγμάτων ελέγχου ποιότητας (control samples). Στις ποσοτικές δοκιμές τα αποτελέσματα του ελέγχου ποιότητας απεικονίζονται στα λεγόμενα διαγράμματα ελέγχου (control charts) και αξιολογούνται με διάφορα κριτήρια, που προκύπτουν από τη στατιστική, π.χ. κανόνες Westgard.

Στην παρουσίαση αυτή θα περιγραφούν τα διάφορα είδη διαγραμμάτων ελέγχου [μέσου όρου (Shewhart, Levey-Jennings), μετακινούμενου μέσου όρου (Moving Average), αθροιστικά διαγράμματα (CUSUM), μέσου εύρους, τάσεως, δίδυμα διαγράμματα μέσου όρου (Youden)]. Τα διάφορα όρια που τίθενται στα διαγράμματα ελέγχου (προειδοποίησης, δράσεως) θα συσχετισθούν με τη στατιστική των τυχαίων σφαλμάτων και την κατανομή Gauss και θα περιγραφούν τα κριτήρια αξιολόγησης για τις περιπτώσεις θέσεως του συστήματος μετρήσεων εκτός ελέγχου. Η μορφή των διαγραμμάτων ελέγχου σε βάθος χρόνου απεικονίζει και ανιχνεύει το μέγεθος των τυχαίων σφαλμάτων και την εμφάνιση συστηματικών σφαλμάτων (bias).

Θα περιγραφούν επίσης οι διορθωτικές ενέργειες που πρέπει να αναληφθούν, όταν το σύστημα μετρήσεων βρεθεί εκτός ελέγχου.

Ιδιαίτερα στα Κλινικά Εργαστήρια, εκτός από τα αποτελέσματα του Εσωτερικού Ελέγχου Ποιότητας, και τα αποτελέσματα από τη συμμετοχή τους σε Διεργαστηριακά Σχήματα Ελέγχου Ικανότητας (Proficiency Testing) απεικονίζονται σε διαγράμματα ελέγχου και αξιολογούνται στατιστικά από τους φορείς των σχημάτων.

Με τα διαγράμματα ελέγχου ποιότητας παρακολουθείται σε τακτά χρονικά διαστήματα (καθημερινά στα κλινικά εργαστήρια) η επίδοση των συστημάτων μέτρησης και των μεθόδων των εργαστηρίων, προλαμβάνονται εκτροπές (εμφάνιση τάσης) και διασφαλίζεται η σταθερότητα των αποτελεσμάτων σε βάθος χρόνου. Επιπλέον, αποφεύγεται η άσκοπη εκτέλεση δοκιμών και η σπατάλη δειγμάτων και αντιδραστηρίων, όταν το σύστημα είναι εκτός ελέγχου.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ: ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ

Η ανάγκη για έλεγχο μίας διαδικασίας οφείλεται αρχικά στην εσωτερική μεταβλητότητα που υπάρχει σε αυτήν. Η αρχική εμφάνιση του Ελέγχου Ποιότητας αποσκοπούσε στην πρακτική βελτίωση της παραγωγικής διαδικασίας στο Βιομηχανικό κλάδο. Σύντομα όμως, πήρε ευρύτερες διαστάσεις.

Η Διαχείριση Ολικής Ποιότητας είναι ένα σύστημα ελέγχου και αξιολόγησης όλων των φάσεων της λειτουργίας ενός Εργαστηρίου, τόσο των προ-αναλυτικών και μετα-αναλυτικών, όσο και κάθε είδους δραστηριότητας που λαμβάνει χώρα μέσα στο Εργαστήριο. Περιλαμβάνει το **Σχεδιασμό Ποιότητας** (Quality Planning), τις **Εργαστηριακές Διαδικασίες Ποιότητας** (Quality Laboratory Processes), τον **Έλεγχο Ποιότητας** (Quality Control), την **Αποτίμηση Ποιότητας** (Quality Assessment), τη **Βελτίωση Ποιότητας** (Quality Improvement) και τα **Πρότυπα Ποιότητας** (Quality Standards), τα οποία εκφράζουν τους στόχους Ποιότητας που πρέπει να επιτευχθούν.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ

Ο Έλεγχος Ποιότητας στα Εργαστήρια Δοκιμών και φυσικά στα Κλινικά Εργαστήρια είναι ο έλεγχος της αναλυτικής διαδικασίας, προκειμένου να διασφαλισθεί ότι τα αποτελέσματα των αναλύσεων συμφωνούν με τις απαιτούμενες προδιαγραφές. Αποτελεί το σημαντικότερο εργαλείο που διαθέτει ο εργαστηριακός για την παρακολούθηση της ποιότητας των

αποτελεσμάτων, τον εντοπισμό και τη διόρθωση των διαφόρων σφαλμάτων που εμφανίζονται κατά το αναλυτικό στάδιο. Μπορεί να αξιοποιηθεί, είτε άμεσα, για την λήψη πληροφοριών σχετικών με τις τρέχουσες αναλυτικές μετρήσεις, είτε αναδρομικά, παρέχοντας πληροφορίες για τη μακρόχρονη επίδοση των αναλύσεων.

Η ανάλυση των δειγμάτων ελέγχου ποιότητας σε ένα Κλινικό Εργαστήριο αποτελεί το βασικότερο ίσως κριτήριο μέτρησης της αποτελεσματικότητας του προγράμματος Διασφάλισης Ποιότητας του Εργαστηρίου. Από την ανάλυση αυτών των δειγμάτων τεκμηριώνεται η αξιοπιστία του Εργαστηρίου, η αποτελεσματικότητα της εκπαίδευσης, η εμπειρία και το επίπεδο γνώσεων του προσωπικού, οι τεχνικές, η χρήση των οργάνων, η δειγματοληψία και η μεθοδολογία.

Ο αναλυτικός Έλεγχος Ποιότητας περιλαμβάνει δύο παράλληλους και συμπληρωματικούς μηχανισμούς ελέγχου: τον **εσωτερικό** (ενδο-εργαστηριακό) και τον **εξωτερικό** (δι-εργαστηριακό), γνωστό και ως εξωτερική αξιολόγηση ποιότητας (External Quality Assessment, EQA)

- Ο **Εσωτερικός Έλεγχος Ποιότητας** εφαρμόζεται σε πραγματικό χρόνο (εντός της φουρνιάς των αγνώστων δειγμάτων), ελέγχει την αναπαραγωγιμότητα και την ακρίβεια της αναλυτικής μεθόδου ως προς ένα εσωτερικό πρότυπο (standard) και είναι πάντοτε αναγκαίος. Για την καθημερινή παρακολούθηση της αναλυτικής επίδοσης μέσα στο Εργαστήριο, χρησιμοποιούνται ορισμένες στατιστικές μέθοδοι με τη βοήθεια των οποίων:

A) Εντοπίζονται τα σφάλματα τη στιγμή που προκύπτουν, επομένως μπορούν να ληφθούν τα αναγκαία διορθωτικά μέτρα εγκαίρως, ώστε να προληφθεί η αποστολή λανθασμένων αποτελεσμάτων.

B) Διευκολύνεται η αναγνώριση της πηγής των σφαλμάτων που εντοπίζονται.

Γ) Δημιουργούνται πληροφορίες που χρησιμοποιούνται για την απόδειξη της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων.

Δ) Απορρίπτονται τα αποτελέσματα που εμπεριέχουν σφάλματα, τα οποία ακυρώνουν την ιατρική χρησιμότητα του προσδιορισμού.

- Ο **Εξωτερικός Έλεγχος Ποιότητας** έχει αναδρομικό χαρακτήρα, ελέγχει κυρίως την ακρίβεια, είτε ως προς ένα εξωτερικό πρότυπο, είτε ως προς το «συμφωνημένο μέσο όρο» “consensus mean” και είναι χρήσιμος μόνο σε συνδυασμό με τον εσωτερικό. Οργανώνεται από έναν εξωτερικό Φορέα και βασίζεται στα αποτελέσματα ενός μεγάλου αριθμού εργαστηρίων, που αναλύουν το ίδιο δείγμα σε τακτά χρονικά διαστήματα. Σκοπός του είναι η αποτίμηση του συνολικού επιπέδου ποιότητας των εργαστηρίων, όπως επίσης η σύγκριση και κυρίως η σύγκλιση των επιδόσεων μεταξύ των εργαστηρίων. Παρέχει πληροφορίες για τη διεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα των μεθόδων και τη σύγκριση των διαφόρων μεθόδων μεταξύ τους.

Η ΒΑΣΙΚΗ ΙΔΕΑ ΣΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Ένα φυσικό προϊόν, ένα αντικείμενο ή ένα τρόφιμο, μπορεί να παρατηρηθεί και να εξετασθεί προσεκτικά, προκειμένου να διαπιστωθεί, εάν είναι καλής ή κακής ποιότητας. Αντίθετα, το προϊόν μιας αναλυτικής διαδικασίας, ως αριθμητικό αποτέλεσμα, δεν μπορεί να υποβληθεί σε παρόμοιο έλεγχο. Π.χ. εάν το αριθμητικό αποτέλεσμα της μέτρησης της χοληστερόλης σε ασθενή είναι 247, πώς μπορούμε να ξέρουμε ότι αυτό το αποτέλεσμα αντιστοιχεί στην πραγματική συγκέντρωση της χοληστερόλης στον ορό του ασθενούς; Η λύση που προτείνεται ως απάντηση στο ερώτημα είναι η ανάλυση, **ταυτόχρονα** με τον ορό του ασθενούς, ενός **δείγματος ελέγχου** (για την περίπτωση μας **ορού ελέγχου**), το οποίο έχει αναλυθεί στο παρελθόν και γνωρίζουμε την κατανομή των τιμών του. Εάν το αποτέλεσμα της μέτρησης του ορού ελέγχου είναι μέσα στα όρια της κατανομής των τιμών του, τότε μπορούμε με πολύ μεγαλύτερη βεβαιότητα να συμπεράνουμε ότι και το αποτέλεσμα 247 του ασθενούς είναι κατά πάσα πιθανότητα σωστό. Αυτή είναι και η **βασική ιδέα** στον Έλεγχο Ποιότητας. **Η ορθότητα των αποτελεσμάτων των ασθενών εξασφαλίζεται με την αξιολόγηση της συμπεριφοράς δειγμάτων ελέγχου, τα οποία αναλύονται παράλληλα με τα δείγματα των ασθενών.** Συμπερασματικά, αυτό που χρειαζόμαστε είναι ένα εργαλείο για να μπορούμε να

συγκρίνουμε το σημερινό αποτέλεσμα του δείγματος ελέγχου με αυτό που αναμένεται, σύμφωνα με την κατανομή των τιμών από τη μέτρηση του δείγματος κατά το παρελθόν. Ένα τέτοιο στατιστικό εργαλείο υπάρχει και είναι το διάγραμμα ελέγχου.

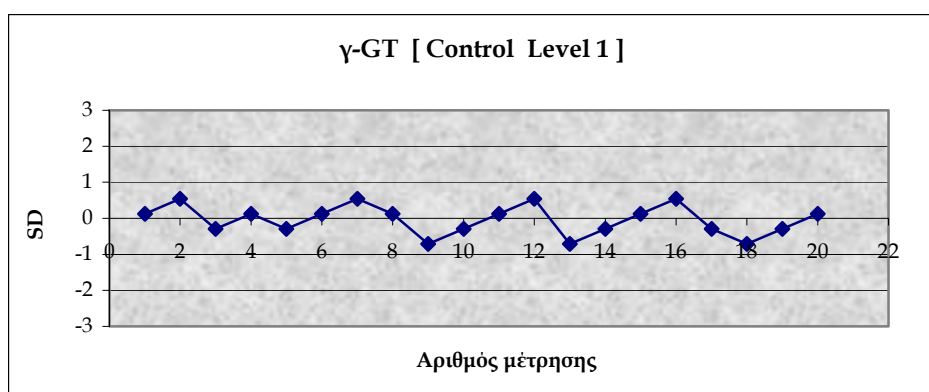
ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΔΙΑΛΥΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ

Είναι φανερό ότι κανένα Κλινικό Εργαστήριο δεν μπορεί να λειτουργεί σωστά χωρίς τα υλικά του Ελέγχου Ποιότητας. Έτσι, οι παρασκευαστές των δειγμάτων ελέγχου χρησιμοποιούν σύγχρονη τεχνολογία, προκειμένου να εξασφαλίζουν τα παρακάτω χαρακτηριστικά για τα υλικά αυτά:

- Σταθερότητα για μεγάλο χρονικό διάστημα
- Ομοιογένεια, τόσο μεταξύ των φιαλιδίων της ίδιας παρτίδας, όσο και μεταξύ παρτίδων
- Αναπαραγωγίμη αναλυτική συμπεριφορά μεταξύ παρτίδων, για πολλές εξετάσεις ρουτίνας
- Συγκεντρώσεις υλικών σε επίπεδα που να επιτρέπουν την επιβεβαίωση της αξιοπιστίας των αναλυτικών μεθόδων
- Ευκολία χρήσης και συντήρησης
- Όσον το δυνατόν καλύτερη προσομοίωση προς τα πραγματικά δείγματα.

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Ένα διάγραμμα ελέγχου (μέσου όρου) προκύπτει από την κατανομή των επανειλημμένων διαχρονικά μετρήσεων ενός διαλύματος ελέγχου και έχει τη μορφή που φαίνεται στο Σχήμα 1. Περιλαμβάνει μία κεντρική οριζόντια γραμμή που αντιστοιχεί στη μέση τιμή των μετρήσεων και αποτελεί το στόχο (target) και παράλληλες οριζόντιες γραμμές σε απόσταση ± 1 τυπικής απόκλισης (SD), $\pm 2SD$ και $3\pm SD$. Τα διαγράμματα της μορφής αυτής πήραν το όνομά τους από τους πρωτοπόρους του ελέγχου ποιότητας χημικούς Levey και Jennings.



Σχήμα 1. Διάγραμμα Levey-Jennings του διαλύματος ελέγχου, χαμηλού επιπέδου για την ανάλυση γ -GT.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ

Ο σχεδιασμός των διαγραμμάτων ελέγχου βασίζεται στις παρακάτω υποθέσεις:

- Η μεθοδολογία και οι συνθήκες μέτρησης των διαλυμάτων ελέγχου είναι διαχρονικά σταθερές (αναπαραγωγίμες)
- Οι τιμές που έχουν προκύψει από προηγούμενες μετρήσεις των διαλυμάτων ελέγχου υπόκεινται μόνο σε τυχαία διακύμανση (τυχαίο σφάλμα).
- Η διακύμανση των τιμών ακολουθεί την κανονική κατανομή (κατανομή κατά Gauss) και επομένως, σύμφωνα με τις ιδιότητες της κανονικής κατανομής το 68,2% των τιμών αναμένεται να βρεθεί εντός του διαστήματος: μέση τιμή $\pm 1SD$, το 95,5% εντός του διαστήματος $\pm 2SD$ και το 99,7% εντός του διαστήματος $\pm 3SD$.

Τα βασικά στάδια που ακολουθούνται για το σχεδιασμό των διαγραμμάτων ελέγχου είναι τα εξής:

- Επιλογή των κατάλληλων διαλυμάτων ελέγχου.
- Καθορισμός των ορίων ελέγχου.
- Επιλογή του αριθμού των μετρήσεων των διαλυμάτων ελέγχου και των κατάλληλων κριτηρίων ελέγχου που θα εφαρμόζονται.

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΟΡΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ

Μετά την επιλογή των κατάλληλων δειγμάτων ελέγχου (συνήθως με συγκεντρώσεις του ελεγχόμενου συστατικού κοντά στα όρια λήψης ιατρικών αποφάσεων), προσδιορίζουμε τα όρια ελέγχου. Για το σκοπό αυτόν θα πρέπει τα δείγματα ελέγχου να αναλυθούν κάτω από συνθήκες εργαστηριακής ρουτίνας για να καταγραφεί η διακύμανση των μετρήσεων και να καθοριστεί η αναμενόμενη κατανομή των τιμών. Αυτό σημαίνει πως θα πρέπει να συγκεντρωθούν 20 τουλάχιστον μετρήσεις δείγματος ελέγχου σε ένα διάστημα 20 ημερών και να υπολογιστεί η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση αναπαραγωγιμότητας (SD_R). Θα πρέπει να τονιστεί πως ο ένας μήνας (4 εβδομάδες ή 20 εργάσιμες ημέρες) αποτελεί το μικρότερο χρονικό διάστημα που απαιτείται για τις μετρήσεις του δείγματος ελέγχου. Για περισσότερο αξιόπιστη εκτίμηση της μέσης τιμής και SD_R είναι προτιμότερο ένα μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, το οποίο περιλαμβάνει κατά κανόνα περισσότερες αλλαγές στις συνθήκες της ανάλυσης. Η Εθνική Επιτροπή Προτύπων των ΗΠΑ (National Committee for Clinical Laboratory Standards, NCCLS), συνιστά τον υπολογισμό της μέσης τιμής και της SD από τιμές που έχουν συγκεντρωθεί σε ένα χρονικό διάστημα 3 έως 6 μηνών. Δεν συνιστάται και θα πρέπει να αποφεύγεται η χρησιμοποίηση της μέσης τιμής, της SD που περιλαμβάνονται στα εσώκλειστα φυλλάδια που συνοδεύουν τα δείγματα ελέγχου, εκτός και αν δεν υπάρχουν καθόλου μετρήσεις, οπότε οι τιμές των φυλλαδίων μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο για την έναρξη της διαδικασίας συγκέντρωσης του ελάχιστου αριθμού μετρήσεων. Βασική αρχή στον έλεγχο ποιότητας είναι η αξιολόγηση της τρέχουσας σε σχέση με την παλαιότερη επίδοση και γι' αυτό είναι σημαντικό να υπολογίσουμε τη μέση τιμή και την SD_R ενός δείγματος ελέγχου που αναλύθηκε στο δικό μας εργαστήριο με τη δική μας μέθοδο και τις δικές μας συνθήκες. Η SD_R του εργαστηρίου αξιολογείται και πρέπει να είναι μικρότερη από αυτήν του κατασκευαστή και τη διεργαστηριακή από τον εξωτερικό έλεγχο ποιότητας.

Αφού έχουν υπολογισθεί η μέση τιμή και η SD ενός δείγματος ελέγχου, μπορεί να σχεδιαστεί το διάγραμμα Levey-Jennings και πάνω σε αυτό να τοποθετούνται οι νέες μετρήσεις του δείγματος ελέγχου διαχρονικά. Οι περισσότεροι σύγχρονοι αναλυτές προσφέρουν τη δυνατότητα σχεδιασμού διαγραμμάτων Levey-Jennings. Επιπλέον, στα περισσότερα στατιστικά προγράμματα και σε προγράμματα τύπου λογιστικών φύλλων (π.χ. Excel) μπορούν εύκολα να σχεδιαστούν.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ LEVEY-JENNINGS. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Η ερμηνεία των διαγραμμάτων Levey-Jennings γίνεται με βάση τη θέση των νέων μετρήσεων στο διάγραμμα. Η βασική ιδέα είναι ότι οι νέες μετρήσεις, αν η αναλυτική διαδικασία είναι σταθερή και δεν υπάρχει συστηματικό σφάλμα, θα πρέπει να ακολουθούν την κανονική κατανομή των προηγούμενων. Έτσι:

- Είναι εξαιρετικά σπάνιο (πιθανότητα 0,3%) να βρεθεί μια τιμή έξω από τα όρια: μέση τιμή $\pm 3SD$ γι' αυτό και τα όρια αυτά ονομάζονται **όρια δράσης**.
- Παρότι λίγο πιθανό (πιθανότητα 4,5%) είναι «στατιστικά αναμενόμενο» να βρεθεί μία τιμή έξω από τα όρια: μέση τιμή $\pm 2SD$ γι' αυτό και τα όρια αυτά ονομάζονται **όρια προειδοποίησης**.
- Είναι το πιο πιθανό μια τιμή να βρεθεί στο διάστημα: μέση $\pm 1SD$ (πιθανότητα 68,2%) και γι' αυτό και τα όρια αυτά δεν αξιολογούνται.

Υπάρχουν πολλά κριτήρια με τα οποία κρίνουμε τη θέση μιας νέας τιμής του δείγματος ελέγχου πάνω στο διάγραμμα Levey-Jennings, τόσο σε σχέση με τα όρια ελέγχου, όσο και συγκριτικά με τις προηγούμενες τιμές. Στην περίπτωση που χρησιμοποιείται ένα δείγμα ελέγχου σε μια σειρά αναλύσεων, τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι το I_{2s} και

1_{3s} , που συγκρίνουν τη νέα τιμή του δείγματος ελέγχου με τα όρια ελέγχου ή δράσεως, $\pm 2SD$ ή $3\pm SD$, αντίστοιχα. Στην περίπτωση που η νέα τιμή είναι εντός των ορίων ελέγχου θεωρείται ότι η κατάσταση είναι «υπό έλεγχο», ενώ στην περίπτωση που παραβιάζεται το κριτήριο η κατάσταση θεωρείται «εκτός ελέγχου» και απαιτείται η λήψη μέτρων, τα οποία περιγράφονται στη συνέχεια.

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ – ΜΕΘΟΔΟΣ WESTGARD

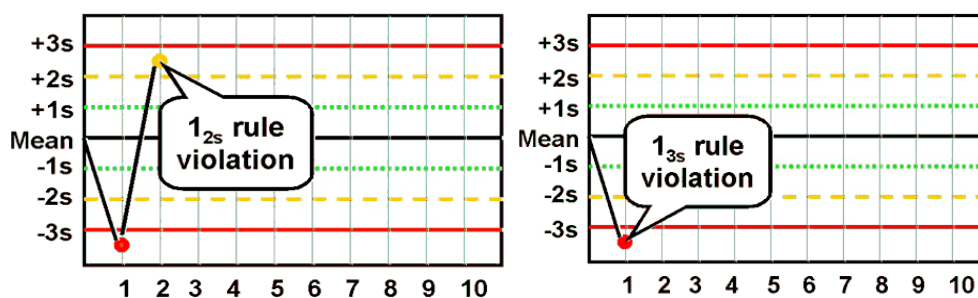
Οι μέθοδοι του ενός κριτηρίου και κυρίως το κριτήριο 1_{2s} , χρησιμοποιούνται ευρέως στην αξιολόγηση μιας σειράς αναλυτικών αποτελεσμάτων και στην απόφαση για την αποδοχή ή απόρριψή τους. Πολλοί ερευνητές έχουν προτείνει τη χρήση περισσότερων του ενός κριτηρίων ταυτόχρονα για την αξιολόγηση μιας σειράς αναλυτικών αποτελεσμάτων. Η πλέον γνωστή από τις μεθόδους των πολλαπλών κριτηρίων είναι η μέθοδος Westgard, η οποία χρησιμοποιεί 6 διαφορετικά κριτήρια και 2-4 μετρήσεις διαλυμάτων ελέγχου ανά σειρά αναλύσεων. Επομένως, απαιτούνται δύο οροί ελέγχου διαφορετικών συγκεντρώσεων, που αναλύονται μία ή δύο φορές ο καθένας σε κάθε σειρά αναλύσεων, καθώς και δύο διαγράμματα Levey-Jennings, ένα για κάθε διάλυμα ελέγχου. Τα 6 κριτήρια ελέγχου κατά Westgard είναι τα: 1_{2s} , 1_{3s} , 2_{2s} , R_{4s} , 4_{1s} και 10_x .

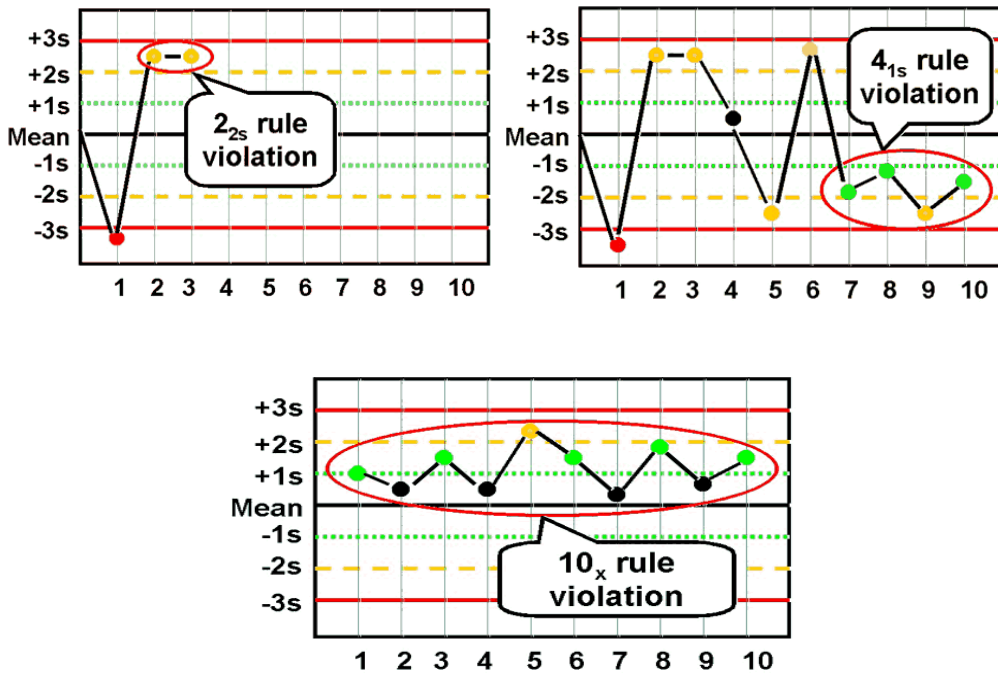
Η ανάλυση των κριτηρίων τα οποία δεν έχουν αναφερθεί είναι:

- 2_{2s} : Οι τιμές του ίδιου διαλύματος ελέγχου σε δύο διαδοχικές σειρές ή οι τιμές δύο διαφορετικών διαλυμάτων ελέγχου στην ίδια σειρά ξεπερνούν το όριο των $2SD$ (είτε $+2SD$, είτε $-2SD$). Το κριτήριο είναι ευαίσθητο σε συστηματικό σφάλμα.
- R_{4s} : Η διαφορά των τιμών του ίδιου διαλύματος ελέγχου σε δύο διαδοχικές σειρές ή των τιμών δύο διαφορετικών διαλυμάτων ελέγχου στην ίδια σειρά ξεπερνούν τις $4SD$. Το κριτήριο είναι ευαίσθητο σε αυξημένα τυχαία σφάλματα.
- 4_{1s} : 4 διαδοχικές τιμές του ίδιου ελέγχου ξεπερνούν το ίδιο όριο της $1SD$ προς την ίδια κατεύθυνση. Το κριτήριο μπορεί να εφαρμοστεί και στις δύο τελευταίες σειρές και για δύο διαλύματα ελέγχου. Η παραβίαση του κριτηρίου 4_{1s} μπορεί να μην απαιτεί απόρριψη της σειράς, αλλά να αποτελεί ένδειξη ότι υπάρχει ανάγκη συντήρησης ή βαθμονόμησης του αναλυτή.
- 10_x : 10 διαδοχικές τιμές διαλυμάτων ελέγχου βρίσκονται από την ίδια πλευρά της μέσης τιμής (πάνω ή κάτω). Το κριτήριο μπορεί να εφαρμοστεί, είτε στις πέντε τελευταίες σειρές και για τα δύο διαλύματα ελέγχου, είτε στις 10 τελευταίες σειρές για ένα διάλυμα ελέγχου. Το κριτήριο είναι ευαίσθητο σε συστηματικό σφάλμα. Και αυτού του κριτηρίου η παραβίαση μπορεί να μην απαιτεί απόρριψη της σειράς, αλλά να αποτελεί ένδειξη ότι υπάρχει ανάγκη συντήρησης ή βαθμονόμησης του αναλυτή.

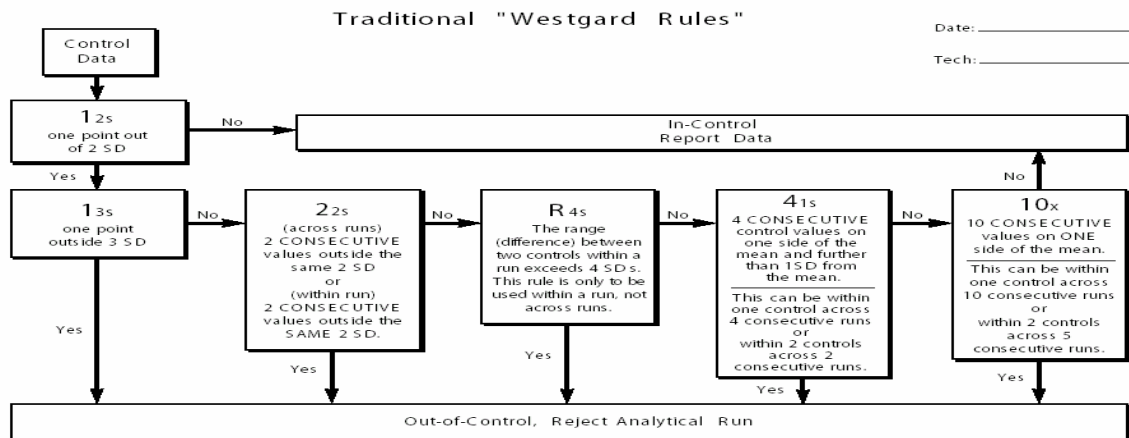
Τα κριτήρια αυτά δεν εφαρμόζονται ταυτόχρονα, αλλά με βάση το παρακάτω λογικό διάγραμμα, που πρότείνει ο Westgard (Σχήμα 3).

Τα κριτήρια αυτά μπορεί να μην είναι ίδια για κάθε βιοχημική παράμετρο, αλλά ο τρόπος εφαρμογής τους πρέπει να τηρείται αυστηρά προκειμένου να έχουν υψηλή πιθανότητα ανίχνευσης σφάλματος και πολύ μικρή πιθανότητα λανθασμένης απόρριψης.





Σχήμα 2. Κριτήρια Westgard



Σχήμα 3. Διάγραμμα εφαρμογής των κριτηρίων Westgard.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Όταν μία κατάσταση βρεθεί εκτός ελέγχου, όταν δηλαδή τα αποτελέσματα από την ανάλυση των διαλυμάτων ελέγχου δείχνουν παραβίαση ενός ή περισσότερων κριτηρίων, η σειρά αναλύσεων θα πρέπει να απορριφθεί. Αυτό σημαίνει πως θα πρέπει να σταματήσει η ανάλυση και στη συνέχεια να ληφθούν μία σειρά μέτρων που θα επαναφέρουν τη δοκιμή υπό έλεγχο.

Συχνά επιλέγονται ως λύσεις η επανάληψη της ανάλυσης των διαλυμάτων ελέγχου ή η μέτρηση ενός νέου διαλύματος ελέγχου. Οι δύο αυτές «λύσεις» αποτελούν προσπάθειες για την αντιμετώπιση του προβλήματος χωρίς τη δυσκολία να εντοπισθεί και να απαλειφθεί η πραγματική αιτία του. Η ευκολία, η πίεση χρόνου και πολλές φορές η έλλειψη της αναγκαίας τεχνικής, καθώς και το κόστος, δεδομένου ότι τα διαλύματα ελέγχου είναι πολύ φθηνότερα από το κόστος της επανάληψης όλης της σειράς των αναλύσεων, μας κάνουν να καταφεύγουμε σε αυτές. Όμως οι αρχές της Ολικής Εργαστηριακής Ποιότητας απαιτούν την εφαρμογή ενός

πρωτοκόλλου με συγκεκριμένες οδηγίες για την αντιμετώπιση των καταστάσεων αυτών με ενιαίο τρόπο.

Η αντιμετώπιση των εκτός ελέγχου καταστάσεων απαιτεί τα παρακάτω βήματα:

- Καταγραφή του κριτηρίου που παραβιάζεται.
- Αναζήτηση και καταγραφή του είδους του σφάλματος που προκύπτει από το κριτήριο που παραβιάζεται.
- Συσχέτιση του είδους του σφάλματος που εντοπίστηκε με πιθανές αιτίες τις οποίες αναζητούμε στα εγχειρίδια των κατασκευαστών.
- Όταν εντοπιστεί η αιτία του προβλήματος, διόρθωση και επιβεβαίωση ότι πράγματι επιλύθηκε. Η επιβεβαίωση γίνεται με την τοποθέτηση των διαλυμάτων ελέγχου στην αρχή μιας νέας σειράς αναλύσεων και την εκ νέου ανάλυσή τους, προκειμένου να αξιολογηθεί η νέα κατάσταση.
- Καταγραφή της όλης διαδικασίας με την οποία αντιμετωπίστηκε η εκτός ελέγχου κατάσταση (τεκμηρίωση άρσεως μη συμμόρφωσης).

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ

Τα συστηματικά σφάλματα πολύ συχνά σχετίζονται με πρόσφατες αλλαγές που έχουν γίνει στο εργαστήριο και συνήθως οφείλονται: σε προβλήματα αντιδραστηρίων ή βαθμονόμησης, όπως αλλαγή στον αριθμό παρτίδας (lot number) των αντιδραστηρίων και βαθμονομητών, αλλοίωση αντιδραστηρίων και προτύπων διαλυμάτων, λανθασμένες τιμές βαθμονομητών κ.λπ.

- **Μία ξαφνική μετατόπιση (shift)** στις τιμές των διαλυμάτων ελέγχου οφείλεται συνήθως σε ένα πρόσφατο γεγονός, όπως είναι η αντικατάσταση ενός αντιδραστηρίου ή ενός προτύπου διαλύματος βαθμονόμησης ή μία πρόσφατη βαθμονόμηση.
- **Μία βαθμιαία εκτροπή (trend)** αντιμετωπίζεται δυσκολότερα από μία ξαφνική μετατόπιση, διότι το πρόβλημα δημιουργείται σταδιακά σε ένα μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

ΤΥΧΑΙΑ ΣΦΑΛΜΑΤΑ

Τα τυχαία σφάλματα προκαλούνται από παράγοντες που μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια της ανάλυσης, όπως είναι: αυξομειώσεις στον όγκο του δείγματος ή του αντιδραστηρίου κατά τη δειγματοληψία (κυρίως σε μη αυτοματοποιημένες μεθόδους αιμοληψίας), οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε φουσαλίδες, σε ρύγχη πιπετών που δεν εφαρμόζουν καλά, σε φράξιμο των πιπετών, η σε πιπέτες που δεν έχουν ακρίβεια, ακατάλληλη ανάμιξη του δείγματος και των αντιδραστηρίων, ακατάλληλη ανασύσταση των αντιδραστηρίων κ.λπ. Στους αυτοματοποιημένους αναλυτές η τυχαία διακύμανση οφείλεται κυρίως στην αστάθεια του αναλυτή και γενικά σε ο,τιδήποτε αφορά στις συνθήκες της αντίδρασης.

ΆΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Στους περισσότερους αναλυτές και προγράμματα εργαστηριακού λογισμικού ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας διενεργείται με τα διαγράμματα Levey-Jennings και τους κανόνες Westgard, που αναφέρθηκαν προηγούμενα. Εκτός των μεθόδων αυτών έχουν προταθεί και εναλλακτικές μέθοδοι, όπως τα **αθροιστικά διαγράμματα (Cusum chart)**, τα **διαγράμματα «κινούμενου μέσου» (EDMA)** (ο μέσος όρος και η SD επαναυπολογίζεται συνεχώς με προσθήκη της 21^{15} τιμής και αφαίρεσης της 1^{15}) και το **διάγραμμα SDI** (λόγος απόκλισης προς την SD) για την ανίχνευση μικρών συστηματικών σφαλμάτων, που μερικές φορές περνούν απαρατήρητα από το διάγραμμα Levey-Jennings. Επιπλέον, τα διαγράμματα αυτά δεν απαιτούν την απομνημόνευση των κανόνων Westgard. Οι μέθοδοι όμως αυτές δεν θα πρέπει ποτέ να εφαρμόζονται αποκλειστικά, αλλά συμπληρωματικά με τα κλασικά διαγράμματα Levey-Jennings.

Το **διάγραμμα Cusum** είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στην ανίχνευση μικρών συστηματικών σφαλμάτων. Συγκεκριμένα το Cusum μπορεί να ανιχνεύσει συστηματικές εκτροπές μικρότερες και από $1,5SD$ σε αντίθεση με το διάγραμμα Levey-Jennings, που ανιχνεύει εκτροπές μεγαλύτερες από $2SD$. Η δημιουργία του διαγράμματος Cusum απαιτεί τον υπολογισμό του «συσσωρευτικού αθροίσματος» CS. Το CS (Cumulative Sum) είναι το άθροισμα των απόλυτων διαφορών κάθε δείγματος ελέγχου από τη μέση τιμή (μ_0) των ορίων

ελέγχου. Η μέση τιμή υπολογίζεται από πολλαπλές μετρήσεις των δειγμάτων ελέγχου. Συγκεκριμένα ισχύουν οι σχέσεις:

$$d_i = x_i - \mu_0, \text{ και } CS = \sum d_i$$

Η μεγάλη ευαισθησία του διαγράμματος Cusum οφείλεται στο ότι η οποιαδήποτε εκτροπή της τιμής των διαλυμάτων ελέγχου, όσο μικρή και αν είναι ($x_i - \mu_0 \neq 0$) θα δημιουργήσει κάποια, μεταβολή έστω και μικρή, συσσωρευτικό άθροισμα, που θα αποκλίνει από τις τιμές του μηδενός. Η κλίση της καμπύλης του αθροίσματος πληροφορεί για το μέγεθος της εκτροπής της μέσης τιμής.

Ο κλασικός στατιστικός έλεγχος ποιότητας, ο οποίος βασίζεται στην ανάλυση διαλυμάτων ελέγχου ανιχνεύει μόνο αναλυτικά σφάλματα. Δεν μπορεί να ανιχνεύσει προ-αναλυτικά και μετα-αναλυτικά σφάλματα. Επιπλέον, δεν μπορεί να ανιχνεύσει χονδροειδή λάθη που προκύπτουν κατά την αναλυτική φάση και οφείλονται σε στιγμιαίες αστοχίες του αναλυτή. Όλα αυτά τα σφάλματα ανιχνεύονται με μεθόδους που χρησιμοποιούν τα ίδια τα αποτελέσματα των ασθενών. Οι μέθοδοι αυτές είναι:

- Μέθοδοι που χρησιμοποιούν τα αποτελέσματα ενός μόνον ασθενούς: **delta check, alert check** (όρια πανικού), **anion gap** (ανιοντικό άνοιγμα). Με το «delta check» μπορούμε να εντοπίσουμε ως επί το πλείστον λάθη στο χειρισμό των δειγμάτων. Τέτοια λάθη μπορεί να είναι η χρήση λιπαιμικού ή αιμολυμένου ορού, η ακατάλληλη δειγματοληψία, η αλλαγή θέσης στην τοποθέτηση των δειγμάτων στον αναλυτή, η αναγραφή λανθασμένων αποτελεσμάτων στο έντυπο απάντησης κ.α. **Ως «delta check» ορίζεται η διαφορά μεταξύ του πιο πρόσφατου και του αμέσως προηγούμενου αποτελέσματος στο δείγμα του ίδιου ασθενούς.**
- Μέθοδοι που χρησιμοποιούν τα αποτελέσματα πολλών ασθενών π.χ. **ημερήσια μέση τιμή φυσιολογικών αποτελεσμάτων.**
- Μέθοδοι που βασίζονται στη **βιολογική διακύμανση των μεταβολιτών** μέσα τον ανθρώπινο οργανισμό ή στην ιατρική σημασία των αποτελεσμάτων των ασθενών.

Στα χημικά εργαστήρια δοκιμών μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα διαγράμματα (μέσου εύρους και τάσεως) που ελέγχουν την επαναληψιμότητα της μεθόδου, και ως μέση τιμή στόχος μπορεί να τεθεί η μέση ανάκτηση ή η κλίση της καμπύλης βαθμονόμησης, ειδικά όταν δεν υπάρχουν σταθερά δείγματα ελέγχου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. «Διασφάλιση ποιότητας αποτελεσμάτων δοκιμών» Μ. Κουμπάρης, «Μετρολογία- Διαπίστευση Εργαλεία για την Επίτευξη της Εργαστηριακής Αξιοπιστίας», 3^{ος} Κύκλος, Εκπαιδευτικό Σεμινάριο της HellasLab, 2005.
2. «Σχεδιασμός και εφαρμογή Προγράμματος Διαχείρισης Ολικής Ποιότητας στο Εργαστήριο Κλινικής Χημείας» Κ. Μακρή. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας - Κλινικής Βιοχημείας: ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ, Κείμενα διαλέξεων σελ. 9, 2003.
3. Εκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Χημείας-Κλινικής Βιοχημείας: Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ, 2003.
 - α. Όθων Παναγιωτάκης. «Η βασική ιδέα στον έλεγχο ποιότητας».
 - β. Σ. Μητρόπουλος. «Πρότυπα Υλικά και Μέθοδοι – Οροί Ελέγχου, σελ. 14
 - γ. Όθων Παναγιωτάκης. «Διαγράμματα ελέγχου – Μέθοδοι ενός κριτηρίου, σελ. 26
 - δ. Όθων Παναγιωτάκης. «Μέθοδοι πολλαπλών κριτηρίων–Μέθοδος Westgard, σελ. 37
 - ε. Όθων Παναγιωτάκης. «Η αντιμετώπιση των εκτός ελέγχου καταστάσεων», σελ. 43
 - στ. Πέτρος Καρκαλούσος. «Άλλες μέθοδοι εσωτερικού ελέγχου ποιότητας», σελ. 58
4. «Γενικές αρχές εσωτερικού ελέγχου ποιότητας στα κλινικά εργαστήρια» Δ. Ρίζος. Ημερίδα της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας: ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΠΙΣΤΕΥΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ ΠΑΚΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ, σ.106, 2008
5. Westgard JO: Basic QC Practices. Training in Statistical Quality Control for Healthcare Laboratories. 2nd Edition, 2002.
6. Textbook of Clinical Chemistry edited by N. Tietz, p. 410-422, 1986