

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΙΡΑΙΩΣ – ΤΜΗΜΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ & ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΟΛΙΚΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ
ΜΒΑ - ΤΩΜ

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ
ΣΕ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ
ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΔΟΥΒΑΡΑ
ΑΠΟΦΟΙΤΗ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΕΙΡΑΙΑΣ 2003

Θερμές ευχαριστίες στον καθηγητή μου κύριο Γιώργο Μποχώρη, για την βοήθεια και την άψογη συνεργασία κατά την εκπόνηση του παρόντος συγγράμματος

Αφιερώνω στην οικογένειά μου,
την γιαγιά μου
και την Στέλλα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
2. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ.....	4
1. Έλεγχος Ποιότητας: Βασικές Έννοιες.....	4
2. Έλεγχος ποιότητας των αναλυτικών διαδικασιών.....	7
2.1. Στατιστικός Έλεγχος Ποιότητας (SQC).....	9
2.1Α. Χάρτες ελέγχου.....	10
2.1Β. Κανόνες ελέγχου.....	12
2.1Γ. Διαλύματα ελέγχου ή Υλικά ελέγχου.....	15
2.1Δ. Κύκλοι ανάλυσης.....	18
3. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	20
1. Χαρακτηριστικά αναλυτικών διαδικασιών.....	21
2. Σφάλματα ανάλυσης.....	22
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ.....	26
A. Μέθοδος πολλαπλών κανόνων κατά Westgard.....	26
A.1 Διαδικασία ελέγχου: βήματα.....	32
A.2 Επίλυση προβλημάτων ελέγχου.....	37
B. Στατιστικές μέθοδοι ανάλυσης τάσεων.....	40
B.1 Μέθοδος Συσσωρευτικής Άθροισης (Cusum).....	41
α. Κατασκευή χάρτη Συσσωρευτικής Άθροισης.....	41
B.2 Μέθοδος Ορίων Λήψης Αποφάσεων με συνδυασμό των χαρτών ελέγχου Shewhart-Cusum (S-CS).....	43
α. Κατασκευή συνδυασμένου χάρτη S-CS: πρακτικό παράδειγμα	43
B.3 Μέθοδος εκθετικά μεταβαλλόμενου σταθμικού μέσου EWMA.....	52
α. Κατασκευή χάρτη ελέγχου EWMA: πρακτικό παράδειγμα.....	54
β. Εντοπισμός τάσης μέσω της διαδικασίας EWMA.....	55
Γ. Μέθοδος συσχέτισης χ^2	58
Γ.1 Συσχέτιση των κλινικών δεδομένων ποιοτικού ελέγχου.....	58
Γ.2 Χάρτης ελέγχου χ^2	60
Δ. Μέθοδος ποιοτικού ελέγχου “τυχαίων διπλότυπων”.....	63
5. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΕΝΖΥΜΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ.....	65
1. Εσωτερικός έλεγχος ποιότητας ενζυμικών αναλύσεων.....	66
6. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ.....	68
1. Χαρακτηριστικά της απόδοσης των διαδικασιών ελέγχου.....	69
2. Συναρτήσεις ισχύος.....	70
2.1 Χρήση κι ερμηνεία.....	71
2.2 Προσδιορισμός των συναρτήσεων ισχύος.....	72
2.3 Επιλογή διαδικασιών ελέγχου με την βοήθεια συναρτήσεων ισχύος.....	80

7. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ.....	82
1. Σχεδιασμός ελέγχου ποιότητας.....	82
2. Εφαρμογή ελέγχου ποιότητας.....	83
3. Καθημερινή λειτουργία ελέγχου ποιότητας.....	85
4. Τεκμηρίωση και αναθεώρηση του ελέγχου ποιότητας.....	86
8. ΕΠΙΛΥΣΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ.....	88
1. Διορθωτικές ενέργειες.....	89
9. ΕΙΔΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΚΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ.....	93
1. Η γενική δομή ενός <i>ειδικού</i> συστήματος.....	93
10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	96
11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	100
12. ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ.....	108

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια τα κλινικά εργαστήρια μετατρέπονται σταδιακά σε αποδοτικές και υψηλής αυτοματοποίησης επιχειρήσεις, οι οποίες κατευθύνονται από πολλούς παράγοντες, όπως είναι τα όλο και μικρότερου μεγέθους εργαστηριακά όργανα, η ενοποίηση των διαφόρων αναλυτικών λειτουργιών σε αυτόνομα συστήματα εργασίας που λειτουργούν με την ελάχιστη απαιτούμενη επίβλεψη, τα εργαστηριακά και ιατρικά πληροφοριακά συστήματα, τα διεθνή πρότυπα εργαστήρια και τέλος η ανάπτυξη μεγάλων, ιδιαίτερα ανταγωνιστικών συστημάτων υγείας (health care systems) (Cembrowski, 1997).

Σε ένα τόσο ανταγωνιστικό περιβάλλον, το εργαστήριο χρειάζεται όχι μόνο υψηλής απόδοσης όργανα, αλλά και την συνεχή βελτίωση των υπαρχόντων ποιοτικών και ποσοτικών αναλύσεων. Η ανάγκη μείωσης του κόστους επιδεινώνει ακόμα περισσότερο την κατάσταση, καθώς οι αποφάσεις αγοράς εξοπλισμού βασίζονται λιγότερο στην ολική ποιότητα και περισσότερο στο κόστος ή ακόμη στην προμήθεια συμπληρωματικού εξοπλισμού από άλλα εργαστήρια (Cembrowski, 1997).

Έχοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, γίνεται φανερή η ανάγκη αναβάθμισης της ποιότητας και διατήρησής της σε υψηλά επίπεδα, ιδιαίτερα σε έναν τομέα όπως είναι η κλινική χημεία, όπου τα «προϊόντα» είναι ζωτικής σημασίας για τον πελάτη. Η έννοια της ποιότητας απασχολούσε ανέκαθεν τον τομέα αυτό. Έχουν αναπτυχθεί συστήματα ελέγχου ποιότητας, διασφάλισης ποιότητας και συνεχούς ποιοτικής βελτίωσης, εξειδικευμένα για τον χώρο, τα οποία συνεχίζουν να εξελίσσονται. Στόχος όλων αυτών των προσπαθειών είναι η αξιοπιστία των κλινικών αποτελεσμάτων, έτσι ώστε κάθε μέτρηση να αποτελεί ένα αποδεκτό και χωρίς λάθη αποτέλεσμα (Witte *et al*, 1997).

Όταν καλά εκπαιδευμένο προσωπικό, με υψηλά κίνητρα, χρησιμοποιεί υψηλής ποιότητας μεθόδους αναλύσεων, οι οποίες βασίζονται σε πρότυπες λειτουργικές διαδικασίες, το τελικό αποτέλεσμα είναι συνήθως υψηλής ακρίβειας και ορθότητας. Ωστόσο, επειδή μη αποδεκτά αποτελέσματα μπορούν να

προέλθουν ακόμα και από τα πιο καλά συστήματα, πρέπει να επινοούνται διαδικασίες ελέγχου που εντοπίζουν και διορθώνουν την λανθασμένη κατάσταση καθώς και τα λανθασμένα αποτελέσματα.

Δεν υπάρχει σημαντικότερο καθήκον για έναν υπεύθυνο εργαστηρίου κλινικής χημείας, από την εποπτεία της ακρίβειας και ορθότητας των αναλυτικών διαδικασιών. Η διατήρηση υψηλών επιπέδων ανάλυσης εξυπηρετεί όχι μόνο ως επιστημονικό κίνητρο για το εργαστήριο, αλλά και ως άμεσο όφελος για τον ασθενή. Αναλύσεις ενός κλινικού εργαστηρίου που λαμβάνουν χώρα χωρίς εποπτεία, προσπίπτουν αργά ή γρήγορα σε δυσκολίες. Κάθε αναλυτική διαδικασία, όσο απλή κι αν είναι, μπορεί να κάνει λάθος κάποια στιγμή και ο υπεύθυνος πρέπει να γνωρίζει τον τρόπο με τον οποίο θα την επαναφέρει στην ορθή κατάσταση (Sunderman FW, 1992).

Στην συγκεκριμένη εργασία, θα γίνει αναφορά στον έλεγχο ποιότητας των διαδικασιών ανάλυσης που λαμβάνουν χώρα στα εργαστήρια κλινικής χημείας, στον εντοπισμό και την μείωση σφαλμάτων της αναλυτικής διαδικασίας καθώς και στην επιλογή της κατάλληλης διαδικασίας ελέγχου, με την βοήθεια της οποίας επιτυγχάνονται αξιόπιστες μετρήσεις δειγμάτων.

Στον πίνακα 1 παραθέτονται μερικοί από τους βασικούς παράγοντες που είναι καθοριστικοί για υψηλής ποιότητας αναλύσεις σε ένα κλινικό εργαστήριο, ενώ στον επόμενο πίνακα (πίνακας 2) παρουσιάζονται οι παράγοντες που οδηγούν στην πτώση της ποιότητας των κλινικών εργαστηρίων.

Πίνακας 1. Παράγοντες που καθορίζουν την υψηλή ποιότητα των αναλύσεων (Cembrowski, 1997)

Καλά εκπαιδευμένο προσωπικό, με υψηλά κίνητρα

Υψηλής ποιότητας αναλύσεις

Πρότυπες διαδικασίες λειτουργίας

Επαρκής έλεγχος ποιότητας

Εξωτερική επιθεώρηση ποιότητας

Έντονο πνεύμα συνεχούς βελτίωσης της ποιότητας

Πίνακας 2. Λόγοι πτώσης της ποιότητας στα κλινικά εργαστήρια (Cembrowski, 1997)

Κλινικό εργαστήριο

Συγχωνεύσεις

Μειώσεις προσωπικού (downsizing)

Τεχνικοί κάνουν την δουλειά κλινικών χημικών

Μείωση του αριθμού των υπαλλήλων/αύξηση του φόρτου εργασίας

Όχι έμφαση στην εκπαίδευση, ειδικοί τεχνικοί

Ρευστότητα προσωπικού, προσωρινοί υπάλληλοι

Ενοποίηση χημικών κι αιματολογικών εργαστηρίων σε ένα κοινό εργαστήριο

Βιομηχανία κλινικών εργαστηρίων

Συγχωνεύσεις

Μειώσεις προσωπικού (downsizing)

Λιγότερη καθοδήγηση

Λιγότερη τεχνική υποστήριξη

Λιγότερη ικανή τεχνική υποστήριξη

Εξασθένιση των σχέσεων πελάτη-προμηθευτή

2. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΗΜΕΙΑ

1. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ: Βασικές Έννοιες

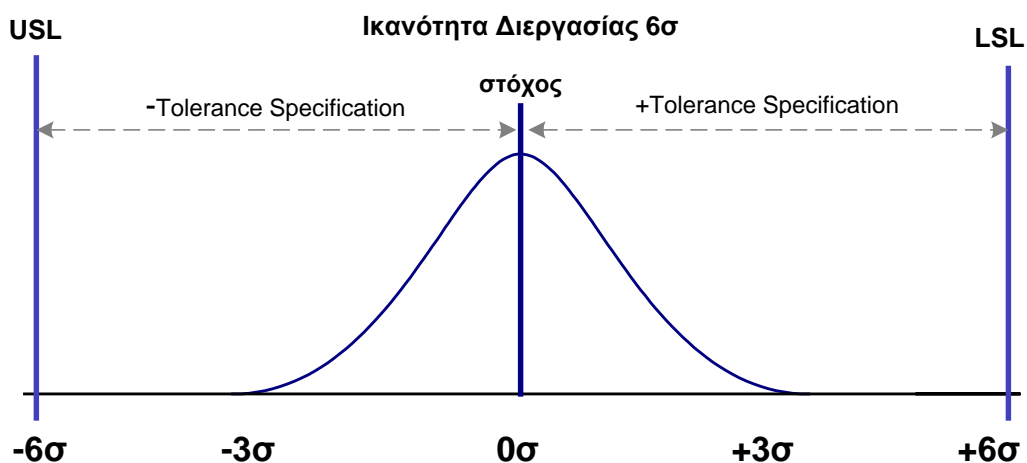
Στόχος κάθε διαδικασίας ή λειτουργίας ενός συστήματος παραγωγής, είναι η δημιουργία ενός χρήσιμου αποτελέσματος, το οποίο μπορεί να είναι μια υπηρεσία, ένα προϊόν ή μια πληροφορία. Κάθε κύκλος παραγωγής ξεκινά με πρώτες ύλες που μεταμορφώνονται μέσα από μια διαδικασία σε μια πιο επιθυμητή κατάσταση. Σε κάθε διαδικασία, υπερβολικές αποκλίσεις και σφάλματα μπορεί να προκαλέσουν «ασυμφωνία» με τις προδιαγραφές, με τρεις βασικές συνέπειες: (α) απώλειες πρώτων υλών, (β) εκφυλισμό της διαδικασίας παραγωγής και (γ) μείωση της αξίας του προϊόντος. Ο στόχος του ελέγχου ποιότητας σε κάθε σύστημα παραγωγής είναι (α) να ελαχιστοποιήσει τις ασυμφωνίες με τις προδιαγραφές και τις συνέπειες αυτών, (β) να ελαχιστοποιήσει τις επιδιορθώσεις και τις απώλειες και (γ) να επιτύχει αυτούς τους στόχους με το χαμηλότερο δυνατό κόστος (Hinckley, 1997).

Η ανάγκη για έλεγχο μιας διαδικασίας οφείλεται αρχικά στην εσωτερική μεταβλητότητα που ενυπάρχει σ' αυτήν. Ο έλεγχος ποιότητας είναι ένας τρόπος με τον οποίο εξασφαλίζεται η συμμόρφωση των διαδικασιών με τις απαιτούμενες προδιαγραφές και η λήψη διορθωτικών μέτρων, όπου κρίνεται απαραίτητο. Είναι σημαντικός για δύο κυρίως λόγους: Πρώτον, γιατί αποτελεί την βάση για μια αποτελεσματική καθημερινή διοίκηση διαδικασιών και δεύτερον γιατί οι μακροπρόθεσμες βελτιώσεις μιας διαδικασίας μπορούν να επιτευχθούν μόνο όταν η διαδικασία αυτή τεθεί υπό έλεγχο (Besterfield, 2001).

Η αρχική εμφάνιση του ελέγχου ποιότητας αποσκοπούσε στην πρακτική βελτίωση της παραγωγικής διαδικασίας στον βιομηχανικό κλάδο, γρήγορα όμως πήρε ευρύτερες διαστάσεις. Σήμερα, οι τεχνικές του χρησιμοποιούνται σε όλα τα διοικητικά επίπεδα, σε βιομηχανικούς και μη κλάδους (Taylor, 1989). Τα βασικά στοιχεία κάθε συστήματος ελέγχου είναι τρία: α) ένας στόχος ή πρότυπο, β) ένα μέσον μέτρησης του αποτελέσματος και γ) η σύγκριση των αποτελεσμάτων με το πρότυπο, σε συνδυασμό με ανάδραση, ώστε να αναπτυχθεί μια βάση πάνω στην οποία στηρίζονται οι διορθωτικές ενέργειες. Οι

μετρήσεις παρέχουν τις πληροφορίες για το επίπεδο επίτευξης, οι υπεύθυνοι συγκρίνουν με τις πρότυπες τιμές, αξιολογούν τα αποτελέσματα (με την βοήθεια στατιστικών μεθόδων) και λαμβάνουν διορθωτικά μέτρα αν κρίνεται απαραίτητο (Evans & Lindsay, 2002). Ένα αποτελεσματικό σύστημα ελέγχου ποιότητας περιλαμβάνει μια *πολιτική ποιότητας* και *διαδικασίες για βασικές δραστηριότητες* όπως έλεγχος προδιαγραφών και σχεδιασμού, έλεγχος προόδου, έλεγχος μη συμμορφούμενων προϊόντων και διορθωτικές ενέργειες, έλεγχος επιθεωρήσεων, μετρήσεων και δοκιμών του εξοπλισμού και έλεγχος των σημαντικών αρχείων και του συστήματος τεκμηρίωσης (Evans & Lindsay, 2002).

Οι παραπάνω διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου προσαρμόζονται ανάλογα με το είδος της επιχείρησης και διαφοροποιούνται με βάση τα παρατηρούμενα αποτελέσματα. Ωστόσο, τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την εφαρμογή και εκτίμηση των διαδικασιών βασίζονται σε σταθερές μαθηματικές-στατιστικές αρχές (Στατιστικός Έλεγχος Ποιότητας - SPC). Με την βοήθεια της στατιστικής μπορεί να εντοπιστεί η απόκλιση μιας αναλυτικής διαδικασίας από την αναμενόμενη απόδοση. Ένα πολύ βασικό μέγεθος, το οποίο χρησιμοποιείται για να ορίσει το εύρος στο οποίο κυμαίνεται, κάτω από σταθερές συνθήκες, η φυσική μεταβλητότητα μιας διαδικασίας είναι η *ικανότητα διεργασίας* (process capability) (σχ. 1). Γνωρίζοντας το μέγεθος αυτό, μπορεί κανείς να προβλέψει, ποσοτικά, κατά πόσο η διαδικασία θα ικανοποιήσει τις προδιαγραφές και να καθορίσει τις απαιτήσεις του εξοπλισμού και το απαιτούμενο επίπεδο ελέγχου.



Σχήμα 1. Κανονική κατανομή της μεταβλητότητας μιας διαδικασίας (Evans & Lindsay, 2002)

Οι στατιστικές τεχνικές που συνήθως χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της ικανότητας διεργασίας είναι η κατανομή συχνοτήτων, τα ιστογράμματα και οι χάρτες ελέγχου (Evans & Lindsay, 2002), ενώ ως βοηθητικά χρησιμοποιούνται επίσης τα εργαλεία:

1. Διαγράμματα Pareto (Pareto diagrams)
2. Διαγράμματα αιτίου-αποτελέσματος (cause and effect diagrams)
3. Φύλλα ελέγχου (check sheets)
4. Διαγράμματα ροής διαδικασιών (process flow diagrams)
5. Διαγράμματα διασποράς (scatter diagrams)

Ο ποσοτικός υπολογισμός της *ικανότητας διεργασίας* γίνεται με την βοήθεια συγκεκριμένων δεικτών ικανότητας (process capability indexes – C_p , C_{pk}), οι οποίοι συσχετίζουν την φυσική απόκλιση της διαδικασίας με τις απαιτούμενες προδιαγραφές. Οι μαθηματικές εκφράσεις των δεικτών αυτών είναι οι ακόλουθες:

$$C_p = \frac{USL - LSL}{6\sigma} \text{ και} \quad \text{όπου } USL, LSL: \text{ ανώτερο \& κατώτερο αποδεκτό όριο}$$
$$C_{pk} = \frac{\min\{(USL - \bar{x}) \text{ or } (\bar{x} - LSL)\}}{3\sigma} \quad \sigma: \text{ ικανότητα διεργασίας}$$

Εκτός όμως από τα βασικά στοιχεία ενός αποτελεσματικού συστήματος ελέγχου ποιότητας, είναι εξίσου σημαντική η σταθεροποίηση ορθών και βαθμονομημένων μετρήσεων των μηχανημάτων που χρησιμοποιούνται στις διάφορες διαδικασίες. Ο έλεγχος των μετρήσεων που αφορούν τον εξοπλισμό γίνεται με την βοήθεια της επιστήμης των μετρήσεων (μετρολογία), της βαθμονόμησης (calibration) και της ανιχνευσιμότητας (traceability) (Evans p.644).

2. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ

Είναι γνωστό, ότι τα περισσότερα λάθη στο εργαστήριο γίνονται όχι τόσο κατά την διάρκεια της αναλυτικής διαδικασίας, αλλά κυρίως πριν ή μετά απ' αυτή. Έρευνα των Ross & Boone (1991) απέδειξε ότι το 93% των εσφαλμένων αποτελεσμάτων μιας αναλυτικής μέτρησης οφείλονται σε λάθη που λαμβάνουν χώρα πριν και μετά την αναλυτική διαδικασία (παραγγελίες του εργαστηρίου που χάθηκαν ή ήταν λανθασμένες, δείγματα με λανθασμένη ετικέτα ή λανθασμένη προετοιμασία, καθυστερημένα, δυσεύρετα ή ημιτελή αποτελέσματα). Το υπόλοιπο 7% των σφαλμάτων συμβαίνει κατά την διάρκεια της αναλυτικής διαδικασίας και υπεύθυνο είναι το εργαστήριο.

Το «προϊόν» ενός κλινικού εργαστηρίου είναι η αναφορά των αποτελεσμάτων των αναλύσεων, η οποία θα οδηγήσει και στην κατάλληλη φροντίδα του ασθενούς. Έρευνες σε τέτοια εργαστήρια (Larworth & Teal, 1994) αναγνώρισαν σφάλματα, τα οποία λαμβάνουν χώρα σχεδόν σε κάθε στάδιο της διαδικασίας (πριν, κατά την διάρκεια και μετά). Μερικά από τα σφάλματα αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Οι αιτίες των λαθών που παρουσιάζονται στον πίνακα, επιβεβαιώνουν ότι η ποιότητα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σε ένα εργαστήριο. Παρόλο που τα λάθη αυτά δεν μπορούν να εξαλειφθούν εντελώς, μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με κατάλληλη εκπαίδευση και ιδιαίτερα αυστηρή επίβλεψη και παρακολούθηση των τεχνικών που χρησιμοποιούνται (Garfield, 1985).

Ο έλεγχος ποιότητας στην κλινική χημεία, μπορεί να οριστεί ως ο έλεγχος της αναλυτικής διαδικασίας προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι τα αποτελέσματα των αναλύσεων συμφωνούν με τις απαιτούμενες προδιαγραφές (Westgard & Barry, 1986; Cembrowski & Carey, 1989). Μπορεί να εφαρμοστεί είτε άμεσα, για την παροχή πληροφοριών σχετικών με τις τρέχουσες αναλυτικές μετρήσεις, είτε αναδρομικά, παρέχοντας πληροφορίες για την απόδοση παλαιότερων αναλύσεων. Η πρώτη περίπτωση μπορεί να περιλαμβάνει την στατιστική ανάλυση πρότυπων δειγμάτων, την ανασκόπηση πληροφοριών των ασθενών, ακόμα και την ηλεκτρονική επιθεώρηση των μηχανημάτων. Ο αναδρομικός ποιοτικός έλεγχος περιλαμβάνει την εξωτερική επιθεώρηση ποιότητας (external

quality assessment) ή έλεγχο προόδου (proficiency testing), την χρήση συνοπτικών δεδομένων ποιοτικού ελέγχου που παρέχονται από κάποιο πρόγραμμα ποιοτικού ελέγχου, τον έλεγχο βαθμονόμησης (calibration) διαφορετικών αναλυτών κ.α.

Πίνακας 3. Τυπικά σφάλματα που αναγνωρίστηκαν κατά την διάρκεια των τριών σταδίων της διαδικασίας και οδηγούν τα εργαστήρια σε *ασυμφωνία* με τις προδιαγραφές (Larworth & Teal, 1994; Boone, 1990; Pellar *et al*, 1991)

Συλλογή Δειγμάτων	Εργαστηριακή Ανάλυση	Αναφορά Αποτελεσμάτων
Λανθασμένος τρόπος συλλογής δειγμάτων	Το δείγμα δεν αναλύθηκε	Λανθασμένη αναφορά της ανάλυσης
Λανθασμένη αναγνώριση στοιχείων του ασθενούς	Το δείγμα τοποθετήθηκε σε λάθος θέση	Καθυστερημένα αποτελέσματα
Καθορισμός εσφαλμένης ανάλυσης	Λανθασμένη αραιώση/διάλυση δείγματος	Μη έτοιμα αποτελέσματα
Λανθασμένο δείγμα	Αποτυχία του ποιοτικού ελέγχου	Μπερδεμένα αποτελέσματα
Ακατάλληλο δείγμα	Λανθασμένη τιμή	Λάθη κατά την εγγραφή των αποτελεσμάτων
Λάθος container	Ανεπάρκεια οργάνου	Λάθη κατά τον υπολογισμό
Λάθος ετικέτα	Δεν ακολουθήθηκε το πρωτόκολλο	Αποτελέσματα που χάθηκαν
Λάθος ασθενής	Λανθασμένη ανάλυση	Λάθος προορισμός των αποτελεσμάτων

Η ανάλυση των δειγμάτων σε ένα κλινικό εργαστήριο, αποτελεί το βασικότερο ίσως κριτήριο μέτρησης της αποτελεσματικότητας του προγράμματος διασφάλισης ποιότητας του εργαστηρίου (Garfield, 1985). Από την ανάλυση δειγμάτων φαίνεται η αξιοπιστία του εργαστηρίου, η εκπαίδευση, το επίπεδο γνώσεων και η εμπειρία του προσωπικού, οι τεχνικές, η χρήση των οργάνων, η

δειγματοληψία, η μεθοδολογία, οι εποπτικοί έλεγχοι και πολλά άλλα, τα οποία επηρεάζουν άμεσα την «ικανότητα» του εργαστηρίου. Σε γενικές γραμμές η επιλογή της διαδικασίας ανάλυσης καθορίζεται από τις πληροφορίες που απαιτούνται, την χρησιμοποίηση των αποτελεσμάτων, το εμπλεκόμενο κόστος και τον τύπο και αριθμό των προς εξέταση δειγμάτων.

Εσωτερικός έλεγχος ποιότητας: Ο εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος αναφέρεται στην αναλυτική διαδικασία και στα στάδια πριν και μετά απ' αυτή. Ένα πρόγραμμα εσωτερικού ελέγχου ποιότητας παρέχει πληροφορίες σχετικά με την επαναλαμβανόμενη απόδοση μιας αναλυτικής διαδικασίας –και συνεπώς εξυπηρετεί σαν βάση για την επιλογή της καταλληλότερης μεταξύ πολλών- ή παρέχει συνεχή άμεση παρακολούθηση μιας αναλυτικής διαδικασίας, στην οποία η αποδοχή ενός αποτελέσματος εξαρτάται από το αν αυτό βρίσκεται εντός προκαθορισμένων ορίων.

Εξωτερικός έλεγχος ποιότητας: Με τον εξωτερικό ποιοτικό έλεγχο ελέγχεται η απόδοση του εργαστηρίου και παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την αξιοπιστία των αναλυτικών διαδικασιών σε διάφορα εργαστήρια και σε εργαστήρια με διαφορετικό υπόβαθρο (Rej *et al*, 1984). Τα προγράμματα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου σε μερικές περιπτώσεις εξυπηρετούν στον προσδιορισμό της αποδοχής, έγκρισης ή καταλληλότητας των υπηρεσιών του εργαστηρίου.

2.1. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (SQC)

Η στατιστική είναι ένα σύνολο τεχνικών, χρήσιμων για την λήψη αποφάσεων σχετικών με μια διαδικασία. Αποτελεί ένα χρήσιμο διαχειριστικό εργαλείο και μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην συνεχή βελτίωση και σε οποιοδήποτε πρόγραμμα διασφάλισης ποιότητας (Montgomery, 1997). Ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας είναι μια τεχνική σύγκρισης της υπάρχουσας απόδοσης μιας αναλυτικής διαδικασίας με την απόδοση που αναμένεται κάτω από σταθερές συνθήκες λειτουργίας. Στην κλινική χημεία, συνήθως, δεν απαιτούνται περίπλοκες στατιστικές μέθοδοι, αλλά αρκούν απλά μεγέθη όπως ο αριθμητικός

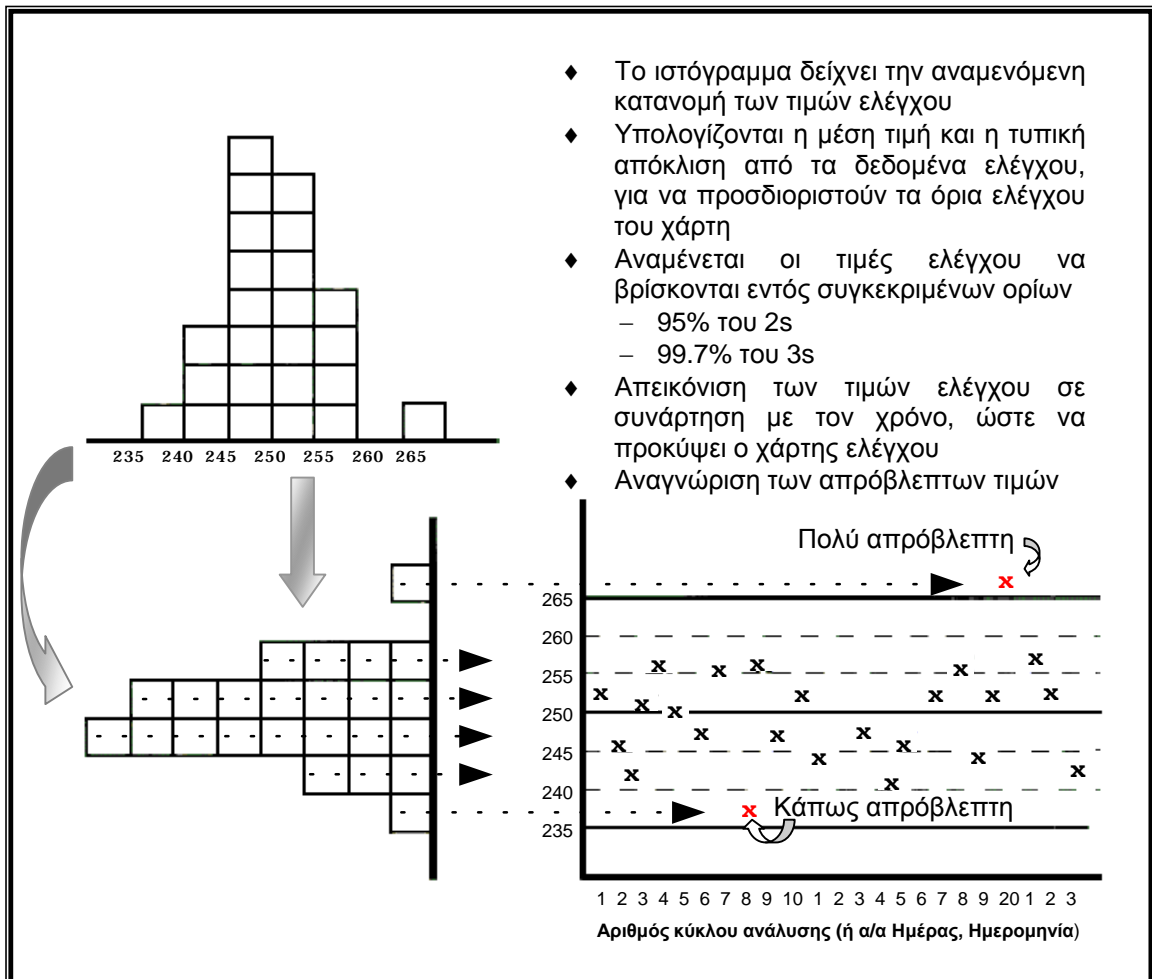
μέσος (\bar{x}) και η τυπική απόκλιση (SD ή s) (Garfield, 1985). Τα περισσότερα δεδομένα έχουν κανονική κατανομή, με αποτέλεσμα να είναι σχετικά εύκολος ο προσδιορισμός του κινδύνου ή της πιθανότητα εσφαλμένης προειδοποίησης κινδύνου και της πιθανότητας εντοπισμού σφάλματος του αναλυτικού συστήματος (Burnett, 1975). Η αυξημένη πολυπλοκότητα της αναλυτικής διαδικασίας οδηγεί σε πιθανότητες αυξημένης μεταβλητότητας, η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνηθισμένων αιτιών (common-cause) ή εξειδικευμένων αιτιών (special-cause) (Hinkley, 1997; Hinkley & Barkan, 1995), οι οποίες θα αναλυθούν αργότερα.

2.1A. ΧΑΡΤΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ

Οι χάρτες ελέγχου αποτελούν τα κύρια στατιστικά εργαλεία μιας απλής στατιστικής διαδικασίας, η οποία είναι ευρέως εφαρμόσιμη και πρακτική σε κλινικά εργαστήρια, όταν χρησιμοποιούνται σταθερά πρότυπα υλικά, τα οποία αναλύονται επανειλημμένως για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Αυτή η διαδικασία περιγράφηκε αρχικά από τον Shewhart (Shewhart, 1931) και στη συνέχεια εισήχθη στην κλινική χημεία από τους Levey & Jennings (Levey & Jennings, 1950), γι' αυτό οι χάρτες ελέγχου μερικές φορές αναφέρονται ως "χάρτες Shewhart" ή "χάρτες Levey & Jennings". Οι εφαρμογές των χαρτών αυτών διαφέρουν από εργαστήριο σε εργαστήριο κυρίως (α) στην χρήση μεμονωμένων ή επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (κάθε σημείο στον χάρτη αντιστοιχεί σε μια μέτρηση ή στην μέση τιμή περισσότερων μετρήσεων ελέγχου, αντίστοιχα) και (β) στα κριτήρια (όρια ελέγχου-κανόνες ελέγχου) που οδηγούν στην απόφαση ότι ο κύκλος ανάλυσης είναι εκτός ελέγχου.

Από την στιγμή που θα αποδειχτεί ότι η αναλυτική διαδικασία είναι υπό έλεγχο, είναι απαραίτητη η χρήση χαρτών ελέγχου, με την βοήθεια των οποίων παρακολουθείται η απόδοση της διαδικασίας και του συστήματος ανάλυσης (*Quality Assurance Handbook...Systems*, 1984). Η βασική ιδέα λειτουργίας τους είναι ότι εφόσον η αναλυτική διαδικασία είναι σταθερή, κάθε νέα μέτρηση ενός υλικού ελέγχου που αποτυπώνεται στον χάρτη θα έχει την ίδια κατανομή με τις προηγούμενες μετρήσεις ελέγχου. Επομένως, όταν οι τιμές ελέγχου

συμφωνούν με την αναμενόμενη κατανομή, τότε ο αναλυτικός κύκλος είναι εντός ελέγχου, ενώ σε αντίθετη περίπτωση ο κύκλος χαρακτηρίζεται εκτός ελέγχου. Οι χάρτες αποτελούν μια μέθοδο καταγραφής δεδομένων, η οποία γίνεται με τέτοιο τρόπο ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση της μεταβολής όλων των αναλυτικών αποτελεσμάτων με την μέση ή αναμενόμενη διακύμανση μικρών ομάδων δεδομένων.



Σχήμα 2. Βήματα κατασκευής ενός χάρτη ελέγχου (www.westgard.com/lesson11.htm)

Η βασική τεχνική χρησιμοποιεί τον χάρτη “X-bar” για να παρακολουθεί τον μέσο της διαδικασίας και τον χάρτη “R-bar” για την μεταβλητότητα της διαδικασίας. Υπάρχουν και άλλοι τύποι χαρτών, όπως “συσσωρευτικής άθροισης” (cumulative sum), ή αλλιώς χάρτης “Cusum”. Το συγκεκριμένο γράφημα παρέχει γρηγορότερο εντοπισμό και διόρθωση της απόκλισης και πιο ακριβή υπολογισμό των πραγματικών αλλαγών που συμβαίνουν στα επίπεδα της

διαδικασίας και την συμπεριφορά του συστήματος. Ωστόσο, είναι ένα πιο πολύπλοκο σύστημα, το οποίο πιθανόν να απαιτεί την βοήθεια στατιστικολόγου (Garfield, 1985).

Οι χάρτες ελέγχου πρέπει να αναθεωρούνται σε σταθερά χρονικά διαστήματα από εξειδικευμένο προσωπικό του εργαστηρίου, με μια πολύ απλή διαδικασία (Hoffmann & Waid, 1965):

1. Προσωπικό που έχει εξειδικευτεί στην προσθήκη ή τον υπολογισμό δεδομένων, πρέπει να έχει την ευθύνη της διατήρησης των χαρτών. Όσο τα σημεία ελέγχου βρίσκονται εντός των ορίων εμπιστοσύνης, δεν υπάρχει *προειδοποίηση κινδύνου*. Όταν ένα σημείο υπερβεί τα όρια, πρέπει να επέμβει ο υπεύθυνος του εργαστηρίου ή κάποιο άλλο υπεύθυνο πρόσωπο.
2. Περιοδικά, ο υπεύθυνος του εργαστηρίου πρέπει να αναθεωρεί τους χάρτες ελέγχου, ανεξάρτητα αν έχουν εμφανιστεί προβλήματα.

Μια απότομη μεταβολή, που για παράδειγμα οφείλεται στην χρήση μιας καινούριας παρτίδας αντιδραστηρίων, μπορεί να γίνει αντιληπτή όταν ένα σημείο βγει εκτός ορίων. Μια σταδιακή μεταβολή, όπως η φθορά ενός αντιδραστηρίου ή ενός εξαρτήματος του οργάνου αναλύσεων, μπορεί να γίνει αντιληπτή μέσα από περιοδική αναθεώρηση των χαρτών ελέγχου, παρόλο που τελικά θα εντοπιστεί από τα σημεία που θα βγουν εκτός ορίων. Η διατήρηση μιας ακριβούς και ορθής αναλυτικής διαδικασίας είναι ποιοτικός έλεγχος. Οι χάρτες βοηθούν στον σκοπό αυτό, και απεικονίζουν την επιτυχία (ή αποτυχία) της διαδικασίας.

2.1B. ΚΑΝΟΝΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ

Με τον όρο «κανόνας ελέγχου» αποδίδεται ένα κριτήριο με το οποίο αποφασίζεται αν οι παρατηρούμενες μετρήσεις ελέγχου (παρατηρήσεις ελέγχου) αντιπροσωπεύουν τυπική ή μη (σταθερή ή ασταθή) απόδοση της μεθόδου ανάλυσης. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν πολλοί κανόνες ελέγχου, όλοι όμως στοχεύουν στο να σηματοδοτήσουν τότε οι μετρήσεις δεν

αντιπροσωπεύουν την αναμενόμενη κατανομή σφαλμάτων. Η ταυτόχρονη χρήση διαφόρων κανόνων ελέγχου – π.χ. ένας συνδυασμός αυτών – μπορεί να βελτιώσει την απόδοση μιας διαδικασίας ελέγχου. Κάθε κανόνας έχει διαφορετική ικανότητα εντοπισμού διαφορετικών τύπων σφαλμάτων ανάλυσης. Είναι απαραίτητη η επιλογή τουλάχιστον δύο κανόνων, ενός που να εντοπίζει το τυχαίο σφάλμα κι ενός που να εντοπίζει το συστηματικό σφάλμα ανάλυσης. Όταν η διαδικασία ελέγχου σηματοδοτεί ότι ένας κύκλος μετρήσεων πρέπει να απορριφθεί, ο συγκεκριμένος κανόνας ελέγχου που δίνει το σήμα, παρέχει ένδειξη για τον τύπο του σφάλματος που λαμβάνει χώρα. Αυτή η πληροφορία μπορεί να επιδείξει κάποιες πηγές σφάλματος κι επομένως να διευκολύνει την επίλυση του προβλήματος (Westgard *et al*, 1981).

Για συντομία και ευκολία οι κανόνες ελέγχου έχουν συμβολισμούς της μορφής A_L , όπου A είναι η συντομογραφία του αριθμού των παρατηρήσεων των δειγμάτων ελέγχου και L είναι το όριο ελέγχου. Μερικοί από τους πιο γνωστούς κανόνες αναφέρονται παρακάτω:

1_{3s} : μια παρατήρηση ελέγχου υπερβαίνει το $\bar{x} \pm 3.09s$. Αυτό είναι το σύνηθες όριο δράσης στον χάρτη ελέγχου Shewhart

1_{2s} : μια παρατήρηση ελέγχου υπερβαίνει το $\bar{x} \pm 1.96s$. Αυτό είναι το σύνηθες όριο προειδοποίησης στον χάρτη ελέγχου Shewhart, αλλά μερικές φορές ερμηνεύεται ως όριο απόρριψης

2_{2s} : δύο συνεχόμενες παρατηρήσεις ελέγχου υπερβαίνουν το ίδιο όριο, που είναι είτε το $\bar{x} + 1.96s$ είτε το $\bar{x} - 1.96s$

3_{1s} : τρεις συνεχόμενες παρατηρήσεις ελέγχου υπερβαίνουν το ίδιο όριο, που είναι είτε το $\bar{x} + 1.00s$ είτε το $\bar{x} - 1.00s$

4_{1s} : τέσσερις συνεχόμενες παρατηρήσεις ελέγχου υπερβαίνουν το ίδιο όριο, που είναι είτε το $\bar{x} + 1.00s$ είτε το $\bar{x} - 1.00s$

$7_{\bar{x}}$: επτά συνεχόμενες παρατηρήσεις ελέγχου βρίσκονται από την μια μεριά του μέσου \bar{x}

7_T : επτά συνεχόμενες παρατηρήσεις ελέγχου παρουσιάζουν ανοδική κλίση ή καθοδική κλίση

$10_{\bar{x}}$: δέκα συνεχόμενες παρατηρήσεις ελέγχου βρίσκονται από την μια μεριά του μέσου \bar{x}

CS: η συσσωρευτική άθροιση στην μέθοδο ορίου απόφασης (όπου το k είναι $\bar{x} \pm 1.00s$) υπερβαίνει το όριο 2.7s (η συσσωρευτική άθροιση αναλύεται σε επόμενο σημείο του παρόντος συγγράμματος)

ΑΝΑΜΕΝΟΜΕΝΗ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΩΝ ΚΑΝΟΝΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ

Κάθε συνδυασμός κανόνων και αριθμού παρατηρήσεων (N), έχει μια συγκεκριμένη πιθανότητα εντοπισμού μεταβολών της απόδοσης της αναλυτικής διαδικασίας και μια συγκεκριμένη πιθανότητα εκπομπής ενός σήματος εσφαλμένης απόρριψης. Αυτές οι εσφαλμένες απορρίψεις μπορούν να ελαχιστοποιηθούν με την αποφυγή συγκεκριμένων κανόνων και παρατηρήσεων ελέγχου, που έχουν υψηλό βαθμό εσφαλμένων απορρίψεων. Ο εντοπισμός σφαλμάτων μπορεί να μεγιστοποιηθεί με την επιλογή ευαίσθητων διαδικασιών ελέγχου ενός μόνο κανόνα, την κατασκευή συνδυασμού πολλαπλών κανόνων και την χρησιμοποίηση κατάλληλου αριθμού παρατηρήσεων.

Πίνακας 4. Διαφορετικοί κανόνες αναμένεται να συμπεριφέρονται με διαφορετικό τρόπο, ή να έχουν διαφορετικές ευαισθησίες, σε διαφορετικούς τύπους σφαλμάτων (www.westgard.com)

Κατάσταση	Υψηλή εσφαλμένη απόρριψη	Υψηλός εντοπισμός σφαλμάτων
Καθόλου σφάλμα	1_{2s}	
Τυχαίο σφάλμα		$1_{2.5s}, 1_{3s}, 1_{3.5s}$ $R_{4s}, R_{0.05}, R_{0.01}$
Συστηματικό σφάλμα		$2_{2s}, 4_{1s}, (2 \text{ of } 3)_{2s}, 3_{1s},$ $6_{\bar{x}}, 8_{\bar{x}}, 9_{\bar{x}}, 10_{\bar{x}}, 12_{\bar{x}},$ $X_{0.05}, X_{0.01},$ Cusum

2.1Γ. ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ Ή ΥΛΙΚΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

Πολλά έχουν γραφεί για το πώς πρέπει να γίνονται οι στατιστικοί υπολογισμοί, πώς να επιλέγονται και να εφαρμόζονται οι κανόνες ελέγχου, πώς να κατασκευάζονται οι χάρτες ελέγχου και πώς να ερμηνεύονται τα αποτελέσματα των διαδικασιών ελέγχου, θεωρώντας δεδομένη την χρήση κατάλληλων, σταθερών υλικών ελέγχου. Σημαντικά χαρακτηριστικά των υλικών αυτών είναι η σταθερότητα, η διακύμανση από φιαλίδιο σε φιαλίδιο, η δοκιμή ή μη των υλικών ελέγχου, τα κατάλληλα επίπεδα των υλικών ανάλογα με την ανάλυση και η-πριν την ανάλυση- προετοιμασία τους. Η επιτυχία της διαδικασίας ελέγχου εξαρτάται από αυτά τα χαρακτηριστικά (Rej *et al*, 1984; Westgard *et al*, 1981).

Η Διεθνής Ομοσπονδία Κλινικής Χημείας ορίζει το διάλυμα ή υλικό ελέγχου ως «ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα ή διάλυμα, το οποίο αναλύεται μόνο για σκοπούς ποιοτικού ελέγχου κι όχι για βαθμονόμηση» (Buttner *et al*, 1976). Ο όρος υλικό ελέγχου ή προϊόν ελέγχου χρησιμοποιείται όταν γίνεται αναφορά σε ένα διάλυμα το οποίο είναι διαθέσιμο στο εμπόριο, σε υγρή, παγωμένη ή λυοφιλιωμένη¹ μορφή, συσκευασμένο σε μικρά φιαλίδια, κατάλληλα για καθημερινή χρήση (Rej *et al*, 1984). Τέτοια υλικά είναι ευρέως διαθέσιμα σήμερα, για τις περισσότερες εργαστηριακές αναλύσεις. Μπορούν να προμηθευτούν από κατασκευαστές που εξειδικεύονται στην παραγωγή υλικών ελέγχου, αλλά και από τις ίδιες εταιρίες που προμηθεύουν τα εργαστήρια με χημικά αντιδραστήρια, μεθόδους και εργαστηριακό εξοπλισμό.

Υπόστρωμα. Η ουσία ή βάση από την οποία παρασκευάζεται το υλικό ελέγχου, ονομάζεται *υπόστρωμα* (matrix). Στο υπόστρωμα προσθέτονται διάφορα υλικά, ώστε το προϊόν να είναι κατάλληλο για χρήση. Η Αμερικανική Κοινότητα Ελέγχου και Υλικών ορίζει το *υπόστρωμα* ως «το κύριο στοιχείο ή τα κύρια στοιχεία ενός δείγματος» (ASTM Committee on Terminology, 1990). Σε ιδανική κατάσταση τα υλικά ελέγχου θα έπρεπε να έχουν το ίδιο υπόστρωμα με τα

¹ *Λυοφιλίωση* είναι η μέθοδος αφυδάτωσης ενός προϊόντος με γρήγορη κατάψυξη, την οποία ακολουθεί εξάτμιση του σχηματιζόμενου πάγου. Έτσι, η ουσία αποξηραίνεται διατηρώντας σε μεγάλο βαθμό τις διάφορες ιδιότητές της κι επιπλέον η εξάχνωση των κρυστάλλων του πάγου αφήνει δομή πορώδη που διευκολύνει την ενυδάτωση

κλινικά δείγματα, ώστε να συμπεριφέρονται με τον ίδιο τρόπο με τα πραγματικά δείγματα που αναλύονται. Γενικά, τα υλικά που παρασκευάζονται από ανθρώπινες πηγές ήταν δημοφιλή κυρίως στο παρελθόν, αλλά λόγω πιθανών βιολογικών κινδύνων σήμερα προτιμούνται τα προϊόντα ελέγχου βοείου βόειας βάσης.

Τα υλικά ελέγχου, ακόμα και όταν έχουν το κατάλληλο υπόστρωμα, υπόκεινται σε μερικές παραποιήσεις κατά την παρασκευή τους, οι οποίες μπορεί να μεταβάλλουν τις ιδιότητες του υποστρώματος. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν ανθρώπινα ή μη πρόσθετα, ώστε να επιτευχθούν συγκεκριμένες συγκεντρώσεις και/ή σταθερότητα, καθώς και αλλαγές στη φύση του υλικού, όπως ξηρή ψύξη ή λυοφιλίωση. Αυτές οι ενέργειες μπορεί με την σειρά τους να προκαλέσουν αλλαγές στην διαδικασία ελέγχου, οι οποίες μπορεί να απουσιάζουν από τα ανθρώπινα κλινικά δείγματα.

Επίσης, συγκεκριμένες μεθοδολογίες ελέγχου μπορεί να επηρεάζουν την επιλογή των υλικών ελέγχου, γι' αυτό η προσεκτική επιλογή του υποστρώματος του υλικού ελέγχου είναι πολύ σημαντική κατά τον σχεδιασμό μιας διαδικασίας ελέγχου.

Διακύμανση από φιαλίδιο σε φιαλίδιο. Η μεταβλητότητα που παρατηρείται κατά την παρακολούθηση μιας μεθόδου, οφείλεται σχεδόν αποκλειστικά στην μετρούμενη ανακρίβεια (imprecision) και -μεταξύ των φιαλιδίων- μεταβλητότητα των υλικών ελέγχου, η οποία αποτελεί ένα μικρό μέρος της συνολικής μεταβλητότητας που παρατηρείται. Τα υλικά που έχουν υποστεί ξηρή ψύξη ή λυοφιλίωση, για να χρησιμοποιηθούν πρέπει να επανέλθουν στην αρχική τους μορφή με διάλυση σε νερό ή εξειδικευμένο διαλύτη, γι' αυτό είναι πολύ σημαντικό να υπάρχει ένα τυποποιημένο βήμα αναδιάλυσης. Σήμερα υπάρχουν προϊόντα ελέγχου και σε υγρή μορφή, που αποκλείουν την αναδιάλυση. Τα προϊόντα αυτά είναι πιο ακριβά και μερικές φορές περιέχουν πρόσθετα ή συντηρητικά, τα οποία θα μπορούσαν να αυξήσουν τις πηγές σφαλμάτων σε κάποιες μεθόδους, λόγω προβλημάτων με το υπόστρωμα. Γενικά τα υγρά προϊόντα ελέγχου είναι σταθερά από 14 ως 30 ημέρες, από την στιγμή που θα ανοιχτεί το φιαλίδιο, ενώ τα λυοφιλιωμένα παραμένουν σταθερά για λιγότερο από 48 ώρες από την στιγμή της αναδιάλυσης τους. Επομένως, τα υγρά υλικά

ελέγχου σε μερικές περιπτώσεις είναι πιο συμφέροντα, αφού μειώνεται η απόρριψη λόγω μη σταθερότητας, ελαχιστοποιείται η διακύμανση ανά φιαλίδιο και μειώνονται τα πιθανά σφάλματα κατά την διαδικασία αναδιάλυσης.

Δοκιμασμένα και μη υλικά. Τα προϊόντα ελέγχου διατίθενται στην αγορά ως δοκιμασμένα ή μη δοκιμασμένα. Τα δοκιμασμένα περιλαμβάνουν αναφορές αναμενόμενων τιμών, που προέρχονται από αναλύσεις των υλικών με διάφορες αναλυτικές διαδικασίες και συστήματα. Αυτές οι αναφορές συνήθως καταγράφουν τις αναμενόμενες μέσες τιμές καθώς και τα αναμενόμενα εύρη για κάθε συστατικό. Αυτά τα εύρη παρέχουν μόνο κατευθυντήριες γραμμές μέχρι το εργαστήριο να εγκαταστήσει τα δικά του στατιστικά όρια. Τα δοκιμασμένα υλικά ελέγχου γενικά είναι πιο ακριβά από τα μη δοκιμασμένα, λόγω του κόστους της διαδικασίας εκτίμησης των τιμών.

Η επιλογή των κατάλληλων υλικών ελέγχου απαιτεί την θεώρηση πολλών παραγόντων και πρέπει να αποτελεί μέρος της διαδικασίας σχεδιασμού του στατιστικού ελέγχου ποιότητας. Η διαδικασία γίνεται ακόμα πιο πολύπλοκη όταν επιλέγονται υλικά ελέγχου που είναι κατάλληλα για όργανα πολλαπλών αναλύσεων. Ίσως χρειαστεί να γίνουν και συμβιβασμοί, ώστε να περιοριστεί ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων υλικών ελέγχου. Δεν υπάρχει σωστός και λάθος τρόπος επιλογής ενός υλικού για μια συγκεκριμένη μέθοδο, όπως δεν υπάρχει τέλειο υλικό ελέγχου, που να συμπεριφέρεται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο όπως το ανθρώπινο κλινικό δείγμα. Η επιλογή των κατάλληλων υλικών είναι μια ενέργεια, στην οποία λαμβάνονται υπόψη το κόστος, η σταθερότητα, η ευκολία στην χρήση και η απόδοση λόγω της επίδρασης του υποστρώματος, χαρακτηριστικά τα οποία σταθμίζονται ανάλογα με την εφαρμογή και χρήση κάθε εργαστηρίου (www.westgard.com/lesson13.htm).

Κλινικά δεδομένα των ασθενών. Συνήθως τα κλινικά δεδομένα των ασθενών χρησιμοποιούνται στον ποιοτικό έλεγχο, στις εξής περιπτώσεις: όταν το πρότυπο δείγμα ελέγχου είναι πολύ ακριβό ή με πολύ μικρή διάρκεια ζωής, όταν δεν προσομοιώνει επαρκώς τα δείγματα των ασθενών, όταν αναλύεται μεγάλος αριθμός δειγμάτων των ασθενών (π.χ. σε εργαστήρια ανάλυσης μεγάλου όγκου δειγμάτων - high volume laboratories), όταν ερευνώνται μη

φυσιολογικές κατανομές που εμφανίστηκαν σε αποτελέσματα ανάλυσης κλινικών δεδομένων και όταν ελέγχονται παράγοντες, πριν λάβει χώρα η αναλυτική διαδικασία (Cembrowski, 1997). Μόνο ένας μικρός αριθμός εργαστηρίων, κυρίως αιματολογικών, προτιμούν την χρησιμοποίηση των δεδομένων των ασθενών αντί των πρότυπων δειγμάτων, για τον καθορισμό της αποδοχής του κύκλου μετρήσεων.

Ο έλεγχος ποιότητας με την χρήση των κλινικών δειγμάτων δεν παρέχει τόσο ικανοποιητικό εντοπισμό τυχαίων σφαλμάτων, όσο οι γνωστές μέθοδοι γραφικής απεικόνισης δεδομένων που προέρχονται από πρότυπα υλικά ελέγχου, γι' αυτό στα περισσότερα κλινικά εργαστήρια, η ανάλυση ποιοτικού ελέγχου που βασίζεται στα πρότυπα δείγματα ελέγχου είναι ο κύριος δείκτης που καθορίζει αν μια αναλυτική διαδικασία συμφωνεί με τις προδιαγραφές ποιότητας. Επιπλέον, η χρήση σταθερών υλικών ελέγχου επιτρέπει την παρακολούθηση τυχαίων σφαλμάτων ενώ οι μέσες τιμές των κλινικών δεδομένων δεν μπορούν να δώσουν πληροφορίες για τέτοιου τύπου σφάλματα. Τα πρότυπα υλικά ελέγχου μπορούν να αναλυθούν κάθε στιγμή, χωρίς να απαιτείται η συγκέντρωση πληθώρας αποτελεσμάτων κι επομένως είναι ιδιαίτερα χρήσιμα κατά την έναρξη λειτουργίας του οργάνου ανάλυσης και μετά την σταθεροποίηση και βαθμονόμηση. Τα μειονεκτήματα των πρότυπων υλικών είναι ότι έχουν μικρή διάρκεια σταθερότητας (από έναν ως τρεις μήνες), έχουν υψηλό κόστος και μερικές φορές αποδεικνύονται ελαττωματικά. Γενικά μια ισορροπημένη χρήση υλικών ελέγχου και κλινικών δεδομένων είναι κατάλληλη για να βελτιστοποιήσει τις τεχνικές ελέγχου ποιότητας στις εργαστηριακές εφαρμογές κλινικής χημείας (Cembrowski *et al*, 1985).

2.1Δ. ΚΥΚΛΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ (analytical runs)

Ο όρος *κύκλος ανάλυσης* αναφέρεται στο χρονικό διάστημα ή το σύνολο συνεχόμενων μετρήσεων, στο οποίο η ακρίβεια και ορθότητα του αναλυτικού συστήματος αναμένεται σταθερή. Μεταξύ των κύκλων ανάλυσης μπορεί να συμβούν γεγονότα, τα οποία να καταστήσουν της διαδικασία ανάλυσης επιρρεπή σε αποκλίσεις, που είναι σημαντικό να εντοπιστούν (National Committee for Clinical Laboratory Standards-NCCLS). Ο κύκλος ανάλυσης

μετράται με το μέγεθος κύκλου ανάλυσης (Run Length-RL). Ο όρος αυτός έχει διαφορετική ερμηνεία για τον κατασκευαστή και τον χρήστη. Για τον κατασκευαστή το μέγεθος του αναλυτικού κύκλου είναι το χρονικό διάστημα ή ο αριθμός συνεχόμενων μετρήσεων, μέσα στο οποίο η ακρίβεια και η ορθότητα του αναλυτικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των οργάνων και των αντιδραστηρίων, αναμένεται να είναι σταθερή. Ο χρήστης ορίζει το RL ως χρονικό διάστημα ή τον αριθμό των μετρήσεων, μέσα στο οποίο είναι σημαντική η αξιοπιστία της αναλυτικής διαδικασίας, με βάση την σταθερότητα, τα χρονικά διαστήματα που γίνονται οι αναφορές των κλινικών αποτελεσμάτων, το κόστος επανάληψης της ανάλυσης, τα χαρακτηριστικά λειτουργίας ή παρόμοια μη αναλυτικά σημεία που συμβάλλουν στην αναμενόμενη σταθερότητα της ακρίβειας και ορθότητας του αναλυτικού συστήματος.

Με τα σημερινά – υψηλής σταθερότητας και ακρίβειας – συστήματα ανάλυσης, είναι λογικότερος ο ορισμός του μεγέθους του αναλυτικού κύκλου σε μονάδες χρόνου. Είναι επίσης πρακτικό να αναλύονται τα υλικά ελέγχου πρώτα, πριν από τα κλινικά δείγματα, ώστε να εξασφαλίζεται ότι το σύστημα λειτουργεί κανονικά και στη συνέχεια να ακολουθεί η περιοδική παρακολούθηση της απόδοσής του.

Γενικά, ο ορισμός του αναλυτικού κύκλου είναι υποκειμενικός και μπορεί να αλλάξει με την απόκτηση εμπειρίας και την συσσώρευση όλο και περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την σταθερότητα της αναλυτικής μεθόδου ή την συχνότητα των προβλημάτων (www.westgard.com/qcapp10.htm).

3. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Κατά την εκτίμηση της απόδοσης μιας νέας εργαστηριακής αναλυτικής διαδικασίας, ο κλινικός χημικός πρέπει να οδηγηθεί από κάποια δεδομένα που προσδιορίζουν τις πειραματικές διαδικασίες και τις στατιστικές τεχνικές. Ωστόσο, κανένα από αυτά τα δεδομένα δεν παρέχει κριτήρια, με τα οποία να μπορεί να προσδιορίσει αν η κλινική απόδοση της μεθόδου είναι αποδεκτή. Αν απαιτούνται αξιόπιστες αποφάσεις, είναι απαραίτητο να οριστούν σαφώς: (α) το πειραματικό πρωτόκολλο που παρέχει αξιόπιστες εκτιμήσεις της απόδοσης, (β) πρότυπα (standards) που αντιπροσωπεύουν την αποδεκτή απόδοση και (γ) κριτήρια που επιτρέπουν να σύγκριση της παρατηρούμενης απόδοσης με αυτήν που έχει οριστεί ως αποδεκτή (Westgard *et al*, 1974).

Μια νέα αναλυτική μέθοδος πρέπει να ικανοποιεί τις απαιτήσεις τόσο του χρήστη της υπηρεσίας του κλινικού εργαστηρίου, που είναι ο γιατρός, όσο και του κλινικού χημικού. Ο γιατρός έχει συγκεκριμένες απαιτήσεις, για να είναι τα αποτελέσματα που παίρνει ιατρικώς χρήσιμα. Οι απαιτήσεις αυτές περιλαμβάνουν τον τύπο του δείγματος, το μέγεθος του δείγματος, το προσδοκούμενο εύρος συγκεντρώσεων, το παρερχόμενο χρονικό διάστημα από την είσοδο των δειγμάτων στο εργαστήριο μέχρι την λήψη των αποτελεσμάτων και την ακρίβεια και ορθότητα των αποτελεσμάτων αυτών. Ο κλινικός χημικός, πρέπει να συνεννοείται με τον γιατρό, ώστε να εξασφαλίζεται ικανοποιητικός ορισμός αυτών των ιατρικών απαιτήσεων. Επιπλέον, πρέπει να ορίσει άλλες προδιαγραφές, που βασίζονται στις τεχνικές και οικονομικές πηγές του εργαστηρίου.

Η διαχείριση των αναλυτικών διαδικασιών σε ένα κλινικό εργαστήριο περιλαμβάνει: (α) τον ορισμό των ποιοτικών απαιτήσεων με βάση την ιατρική χρησιμότητα, (β) την επιλογή διαδικασιών ανάλυσης και την εκτίμηση της ακρίβειας και ορθότητας αυτών, ώστε να εξασφαλιστεί ότι η απόδοση της αναλυτικής διαδικασίας ικανοποιεί τις απαιτήσεις και (γ) την επιλογή ή σχεδιασμό διαδικασιών ελέγχου ποιότητας, με βάση τόσο τις απαιτήσεις

ποιότητας όσο και την παρατηρούμενη απόδοση της αναλυτικής διαδικασίας (Westgard & Burnett, 1990).

Κατά την εγκατάσταση μιας αναλυτικής μεθόδου σ' ένα εργαστήριο, ο κλινικός χημικός πρέπει να βελτιστοποιήσει την μέθοδο, ώστε να ικανοποιεί στο μέγιστο όλες τις απαιτήσεις. Αυτό μπορεί να γίνει είτε με την ανάπτυξη μιας νέας μεθόδου ανάλυσης, είτε με την εκτίμηση υπαρχόντων μεθόδων που φαίνεται να καλύπτουν όλες τις προδιαγραφές. Στο πρώτο στάδιο εκτίμησης της μεθόδου ανάλυσης, διεξάγονται απλά πειράματα για τον προσδιορισμό της ακρίβειας εντός των αναλυτικών κύκλων. Όταν προσδιοριστεί ότι η απόδοση της μεθόδου είναι αποδεκτή, ακολουθεί η διεξαγωγή πειραμάτων που προσδιορίζουν την ακρίβεια μεταξύ των αναλυτικών κύκλων και η σύγκριση των μετρούμενων τιμών με πρότυπες τιμές μιας μεθόδου αναφοράς. Για να προσδιοριστεί λοιπόν αν η αναλυτική μέθοδος αποδίδει στα αποδεκτά πλαίσια, πρέπει να υπάρχουν αντικειμενικά κριτήρια εκτίμησης της ανακρίβειας και της μη ορθότητάς της, όροι που αντιστοιχούν στα αναλυτικά σφάλματα που αναλύονται πιο κάτω.

1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ

Ο στόχος κατά την επιλογή μιας αναλυτικής διαδικασίας είναι να έχει την μέγιστη πιθανότητα επίτευξης των εργαστηριακών απαιτήσεων ποιότητας. Η διαδικασία επιλογής περιλαμβάνει τον ορισμό αυτών των απαιτήσεων, την βιβλιογραφική έρευνα για συλλογή πληροφοριών σχετικά με τις υπάρχουσες μεθόδους και την επιλογή μιας απ' αυτές, της οποίας τα χαρακτηριστικά ικανοποιούν καλύτερα τις εργαστηριακές ποιοτικές προδιαγραφές.

Ο προσεκτικός ορισμός των απαιτήσεων αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντικός (Westgard *et al*, 1978). Αν αυτό το στάδιο παραβλεφθεί, το εργαστήριο μπορεί να χάσει πολύτιμο χρόνο και προσπάθεια στην εκτίμηση μιας διαδικασίας που δεν θα είναι ικανοποιητική, ακόμα κι αν η απόδοσή της είναι μέγιστη. Τα βασικά χαρακτηριστικά μιας αναλυτικής μεθόδου είναι τα εξής:

- **Χαρακτηριστικά εφαρμογής.** Είναι παράγοντες που προσδιορίζουν αν η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα συγκεκριμένο εργαστηριακό περιβάλλον. Αποτελούνται από το *κόστος-ανά-ανάλυση*, τους *τύπους των δειγμάτων* που μπορούν να αναλυθούν, τον *όγκο των δειγμάτων*, το *μέγεθος των αναλυτικών κύκλων*, τον *χρόνο ανάλυσης*, τον *εξοπλισμό*, τις *απαιτήσεις σε προσωπικό*, τον *χώρο*, την *μεταφερισιμότητα* και την *ασφάλεια*.
- **Χαρακτηριστικά μεθοδολογίας.** Είναι παράγοντες που κατά κύριο λόγο συμβάλλουν στην καλύτερη απόδοση. Γενικά, σχετίζονται με την αναλυτική ευαισθησία και ιδιαιτερότητα της μεθόδου ανάλυσης. Λαμβάνουν υπόψη τους την *επιλογή χημικών αντιδράσεων*, την *βελτιστοποίηση των συνθηκών αντίδρασης*, τις *αρχές σταθεροποίησης και βαθμονόμησης* και την *ακρίβεια* της αναλυτικής διαδικασίας. Μερικά από τα χαρακτηριστικά αυτά είναι η θερμοκρασία, το pH, η συγκεντρώσεις των διαλυμάτων, η μοριακότητα, η χρονική περίοδος των μετρήσεων, η τυποποίηση της μεθόδου κλπ.
- **Χαρακτηριστικά απόδοσης.** Είναι παράγοντες που στην πράξη αποδεικνύουν πόσο καλά αποδίδει η αναλυτική διαδικασία. Περιλαμβάνουν το *εύρος λειτουργίας*, την *ακρίβεια*, την *ανάκαμψη*, την *παρέμβαση*, την *ορθότητα*, την *σταθερότητα των χημικών αντιδραστηρίων και των αντιδρώντων ουσιών*, την *σύγκριση με την επιλεγμένη μέθοδο αναφοράς* κλπ (www.westgard.com/lesson20.htm)

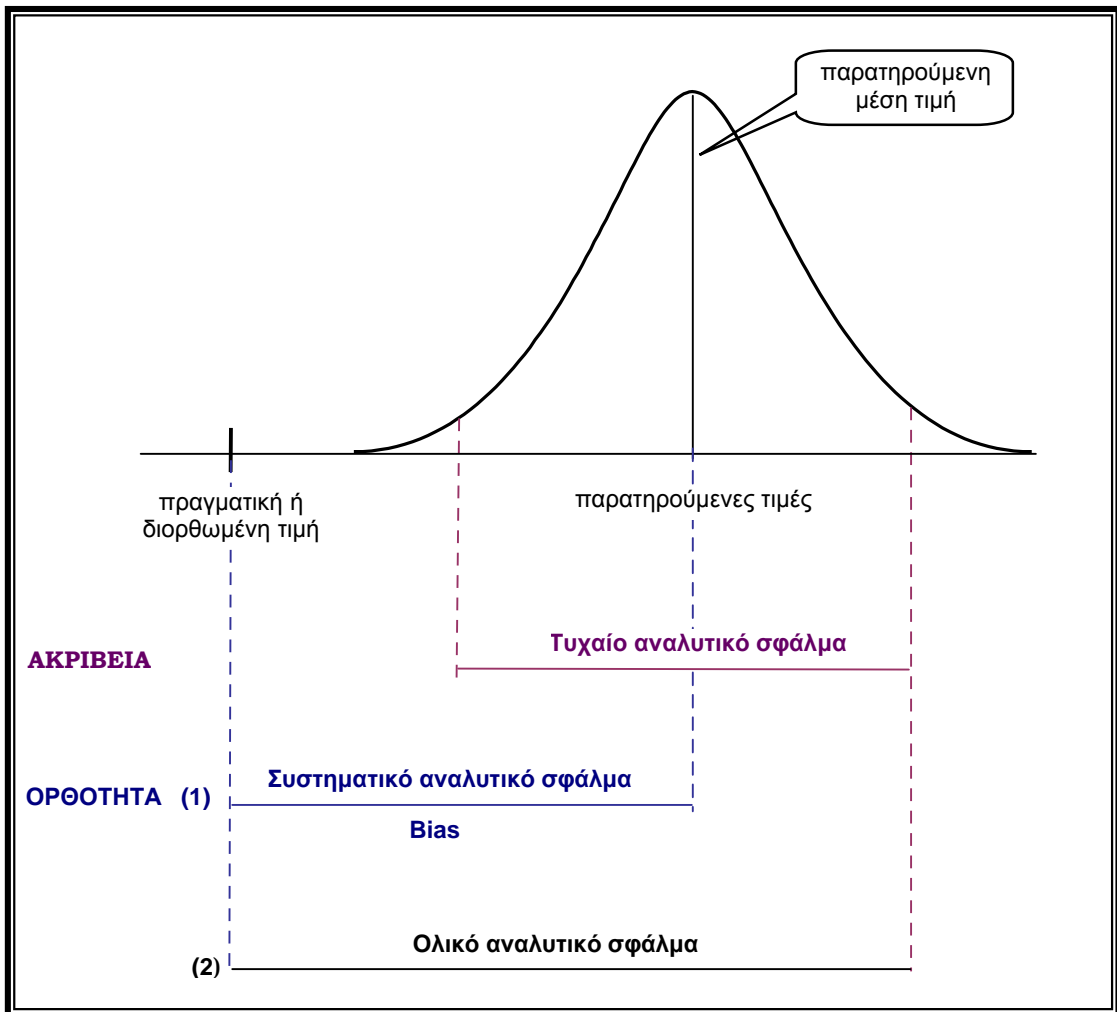
2. ΣΦΑΛΜΑΤΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Για τον κλινικό χημικό, *ανακρίβεια* (imprecision) σημαίνει τυχαίο αναλυτικό σφάλμα. Το σφάλμα αυτό απεικονίζεται στο σχήμα 3, με την κατανομή των αποτελεσμάτων επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ενός δείγματος, γύρω από μια μέση τιμή. Το *τυχαίο σφάλμα*, *RE*, περιγράφεται ως ένα σφάλμα, θετικό ή αρνητικό, του οποίου η κατεύθυνση και το ακριβές μέγεθος δεν μπορεί να προβλεφθεί, όπως φαίνεται και από το σχήμα. Η ανακρίβεια συνήθως ποσοτικοποιείται με υπολογισμό της τυπικής απόκλισης (SD ή s) των αποτελεσμάτων μιας ομάδας επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Η τυπική

απόκλιση συχνά αυξάνεται με την αύξηση της συγκέντρωσης, γι' αυτό είναι χρήσιμος ο υπολογισμός του συντελεστή μεταβλητότητας (CV), ο οποίος εκφράζει την τυπική απόκλιση ως ποσοστό της μέσης συγκέντρωσης της επαναλαμβανόμενης διαδικασίας [$CV=(s/\bar{x})100$]. Το μέγιστο μέγεθος του τυχαίου σφάλματος συνήθως εκφράζεται ως 2s ή 3s, ώστε να διευκολύνεται η κατανόηση του δυνητικού μεγέθους του σφάλματος που μπορεί να λάβει χώρα.

Η *μη ορθότητα* (inaccuracy) από την άλλη μεριά, σημαίνει συστηματικό αναλυτικό σφάλμα, το οποίο στο σχήμα φαίνεται από την διαφορά μεταξύ των μετρούμενων και της πραγματικής τιμής. Το *συστηματικό σφάλμα*, ΔSE , είναι ένα σφάλμα που έχει πάντοτε μια κατεύθυνση, όπου η συστηματική μεταβολή εκτοπίζει την μέση τιμή της κατανομής από την αρχική τιμή. Σε αντίθεση με τα τυχαία σφάλματα που μπορεί να είναι είτε θετικά είτε αρνητικά, και που η κατεύθυνσή τους δεν μπορεί να προβλεφθεί, τα συστηματικά σφάλματα έχουν μια κατεύθυνση και προκαλούν την αύξηση ή μείωση των τιμών των αναλυτικών αποτελεσμάτων. Το πόση θα είναι αυτή η αύξηση ή μείωση περιγράφεται από ένα μέγεθος (bias), το οποίο υπολογίζεται ως η μέση διαφορά ή η διαφορά μεταξύ μέσων, μεταξύ της τιμής της αναλυτικής μεθόδου και μιας συγκριτικής μεθόδου.

Η μη ορθότητα της αναλυτικής μεθόδου ορίζεται και ως *ολικό αναλυτικό σφάλμα*. Το *ολικό σφάλμα*, TE , είναι η συνδυασμένη επίδραση τυχαίων και αναλυτικών σφαλμάτων και αντιστοιχεί στην «χειρότερη» κατάσταση ή αλλιώς πόσο λάθος μπορεί να είναι ένα αποτέλεσμα, εξαιτίας των συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων μαζί. Ο ορισμός αυτός είναι περισσότερο χρήσιμος σε ιατρικό επίπεδο, αφού έχει μικρή διαφορά για τον ασθενή αν η εργαστηριακή τιμή είναι λανθασμένη λόγω τυχαίου ή λόγω συστηματικού αναλυτικού σφάλματος, οπότε οι ιατρικές απαιτήσεις για απόδοση περιγράφονται καλύτερα και ευκολότερα με τον όρο αυτό (Westgard *et al*, 1974; www.westgard.com/essay15.htm).



Σχήμα 3. Ορισμοί της ακρίβειας και της ορθότητας σε όρους *τυχαίου*, *συστηματικού* και *ολικού* σφάλματος (Westgard *et al*, 1974)

Τα κρίσιμα μεγέθη συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων ($\Delta SE_{critical}$ και $\Delta RE_{critical}$) που πρέπει να εντοπίζονται από την διαδικασία ελέγχου, μπορούν να υπολογιστούν από τις απαιτήσεις ποιότητας και την παρατηρούμενη ανακρίβεια και μη ορθότητα, μέσω των παρακάτω εξισώσεων:

$$\Delta SE_{crit} = [(TE_a - bias)/s_{meas}] - z$$

$$\Delta RE_{crit} = (TE_a - bias)/zs_{meas}$$

όπου TE_a είναι η προδιαγραφή της ποιότητας, εκφρασμένη ως αποδεκτό ολικό σφάλμα, $bias$ η παρατηρούμενη μη ορθότητα της μεθόδου (θεωρείται ως απόλυτη τιμή), s_{meas} ($s_{measurement}$) η παρατηρούμενη ανακρίβεια της μεθόδου και το z ορίζει τα άκρα της κατανομής που επιτρέπεται να υπερβούν τις ποιοτικές απαιτήσεις και που συνήθως επιλέγονται ίσα με 1.65, ώστε να ορίσουν ένα

μέγιστο βαθμό ελαττωματικών ίσο με 0.05 ή 5%. Αυτές οι εξισώσεις προέρχονται από ένα αναλυτικό μοντέλο σχεδιασμού ποιότητας (σχεδιασμός της αναλυτικής διαδικασίας) (Westgard *et al*, 1991). Παρόμοιες μπορούν να εξαχθούν και από το κλινικό μοντέλο (σχεδιασμός της αναλυτικής διαδικασίας, λαμβάνοντας υπόψη και τα στάδια που λαμβάνουν χώρα πριν απ' αυτή, π.χ. συλλογή και προετοιμασία δειγμάτων), με την διαφορά ότι είναι πιο πολύπλοκες, λόγω των επιπρόσθετων παραγόντων που λαμβάνουν χώρα πριν την αναλυτική διαδικασία.

Τα υπολογιζόμενα κρίσιμα σφάλματα παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία ανάλογα με την αναλυτική διαδικασία. Ο πίνακας 5 παρουσιάζει τις αναλυτικές ποιοτικές προδιαγραφές (TE_a σε %), την αναλυτική ανακρίβεια (s_{meas} σε %) και τα υπολογισμένα κρίσιμα συστηματικά σφάλματα (ΔSE_{crit} σε πολλαπλάσια του s_{meas}) για διάφορες αναλύσεις ενός οργάνου πολλαπλών αναλύσεων.

Πίνακας 5. Ποιοτικές προδιαγραφές ανάλυσης (TE_a), αναλυτική ανακρίβεια (s_{meas}) και κρίσιμα συστηματικά σφάλματα (ΔSE_{crit}) για διάφορες αναλύσεις οργάνου πολλαπλών χημικών αναλύσεων (www.westgard.com/qcapp5.htm)

Ανάλυση	TE_a (%)	s_{meas} (%)	SE_{crit}
Νατρίου (Sodium)	3.08	0.52	4.27
Καλίου (Potassium)	10.0	1.17	6.90
Χλωρίου (Chloride)	4.0	1.04	2.20
Ολικού CO ₂ (Total CO ₂)	10.0	2.50	2.35
Γλυκόζης (Glucose)	8.0	1.20	5.02
BUN	10.0	1.33	5.87
Κρεατινίνης (Creatinine)	30.0	3.00	8.35
Ασβεστίου (Calcium)	5.0	1.68	1.33
Φωσφόρου (Phosphorus)	10.0	1.28	6.16
Ουρικού οξέος (Uric acid)	10.0	1.10	7.44
Χοληστερόλης (Cholesterol)	10.0	1.35	5.76
Ολικής πρωτεΐνης (Total protein)	12.0	1.84	4.87
Αλβουμίνης (Albumin)	10.0	2.13	3.04
Ολικής βιλιρουμπίνης (Total bilirubin)	20.0	2.20	7.44
GGT	10.0	1.17	6.90
ALP	10.0	1.17	6.90
AST	20.0	3.00	5.02
LD	20.0	3.00	5.02

4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Οι στατιστικές διαδικασίες ελέγχου ποιότητας αναφέρονται σε ένα πρωτόκολλο ανάλυσης συγκεκριμένου αριθμού υλικών ελέγχου και ερμηνείας συγκεκριμένου αριθμού αποτελεσμάτων ελέγχου. Στα κλινικά εργαστήρια, μια διαδικασία ελέγχου συνήθως εφαρμόζεται με την ανάλυση ενός μεγάλου αριθμού υλικών ελέγχου, στοχεύοντας στην παρακολούθηση της μεταβλητότητας της αναλυτικής διαδικασίας.

Οι σημερινές διαδικασίες ελέγχου ποιότητας στα κλινικά εργαστήρια δεν διαφέρουν ιδιαίτερα από αυτές που πρωτοεμφανίστηκαν κατά το 1950. Οι Levey και Jennings (1950) περιέγραψαν διαδικασίες βασισμένες στην μέση τιμή και το εύρος διπλότυπων μετρήσεων, οι οποίες ακολούθησαν τις κλασσικές διαδικασίες Shewhart (1931). Οι Henry & Segalove (1952) απλοποίησαν αυτές τις διαδικασίες, χρησιμοποιώντας μονές μετρήσεις αντί για διπλότυπες, τις οποίες αποτύπωσαν απευθείας σε χάρτες ελέγχου. Σήμερα, αυτοί οι χάρτες «μεμονωμένων τιμών» αποτελούν την επικρατούσα διαδικασία ελέγχου στα κλινικά εργαστήρια στις ΗΠΑ. Υπάρχουν και άλλες διαδικασίες ελέγχου, όπως αυτή της συσσωρευτικής άθροισης, η οποία ωστόσο δεν έτυχε ευρείας αποδοχής, πιθανόν εξαιτίας της επιπρόσθετης προσπάθειας που απαιτείται για τον υπολογισμό των δεδομένων και της δυσκολίας απόφασης αν η αναλυτική διαδικασία είναι εκτός ελέγχου.

A. ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΚΑΝΟΝΩΝ ΚΑΤΑ WESTGARD

Μέχρι το 1970, η πιο διαδομένη διαδικασία ελέγχου της ποιότητας των εργαστηριακών αναλύσεων στην κλινική χημεία ήταν αυτή των Levey & Jennings. Σύμφωνα με την μέθοδο αυτή, ένα δείγμα αναφοράς αναλύεται μια ή δυο φορές την ημέρα. Μετά από 15 με 20 ημέρες υπολογίζονται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση των μετρούμενων τιμών και θέτονται όρια ελέγχου ίσα με $\bar{x} \pm 2s$. Οι τιμές συνεχόμενων μετρήσεων που υπερβαίνουν τα όρια αυτά, θεωρούνται εσφαλμένες (Levey & Jennings, 1950; Henry, 1959).

Στις αρχές του 1970, με την αυξανόμενη χρήση οργάνων πολλαπλών αναλύσεων (multitest analyzers), η εφαρμογή του ποιοτικού ελέγχου διευρύνθηκε. Οι εργαστηριακοί επιστήμονες διαπίστωσαν σταδιακά ότι η εφαρμογή των $\pm 2s$ ορίων ποιοτικού ελέγχου στα δεδομένα αυτών των αναλυτών, οδηγούσε σε πολλά -εκτός ορίων- αποτελέσματα, τα οποία συχνά δεν επιβεβαιώνονταν. Όταν δηλαδή επαναλαμβάνονταν η ανάλυση στα δείγματα των εκτός ορίων μετρήσεων, ο αναλυτής ανακάλυπτε ελάχιστες διαφορές από τις πρότυπες τιμές. Από το 1974 ο Haven (1974) διεύρυνε τις επιτρεπτές αποκλίσεις των αποτελεσμάτων ποιοτικού ελέγχου, ορίζοντας ως εκτός ελέγχου την ανάλυση στην οποία τουλάχιστον μία τιμή (παρατήρηση) υπερβαίνει τα $\pm 3s$ όρια (παραβίαση του κανόνα ελέγχου 1_{3s}), ή δύο παρατηρήσεις υπερβαίνουν τα $\pm 2s$ όρια (παραβίαση του κανόνα ελέγχου 2_{2s}). Αυτή η προσέγγιση βρήκε λογική αιτιολόγηση από τον Westgard, ο οποίος διερεύνησε την αποδοτικότητα και καταλληλότητα ποικίλων κανόνων ελέγχου.

Σε δύο πολύ σημαντικά άρθρα (Westgard *et al*, 1977a; Westgard & Groth, 1979) εισήγαγε την ονοματολογία των κανόνων και διαδικασιών ελέγχου και χρησιμοποίησε προσομοιώσεις για να υπολογίσει δύο πιθανότητες: την *πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης* -απόρριψη όταν δεν υπάρχει σφάλμα στην ανάλυση- (P_{fr} - Probability of false rejection, ή σφάλμα *Τύπου I*) και την *πιθανότητα εντοπισμού σφάλματος* (P_{ed} - Probability of error detection ή σφάλμα *Τύπου II*). Τα διαγράμματα που απεικονίζουν τις πιθανότητες αυτές σε συνάρτηση με το μέγεθος του σφάλματος ανάλυσης, ονομάζονται *συναρτήσεις ισχύος* (power functions) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να συγκρίνουν διάφορους κανόνες ελέγχου στην ικανότητά τους να εντοπίζουν σφάλματα και συνεπώς να προτείνουν τους βέλτιστους κανόνες ποιοτικού ελέγχου.

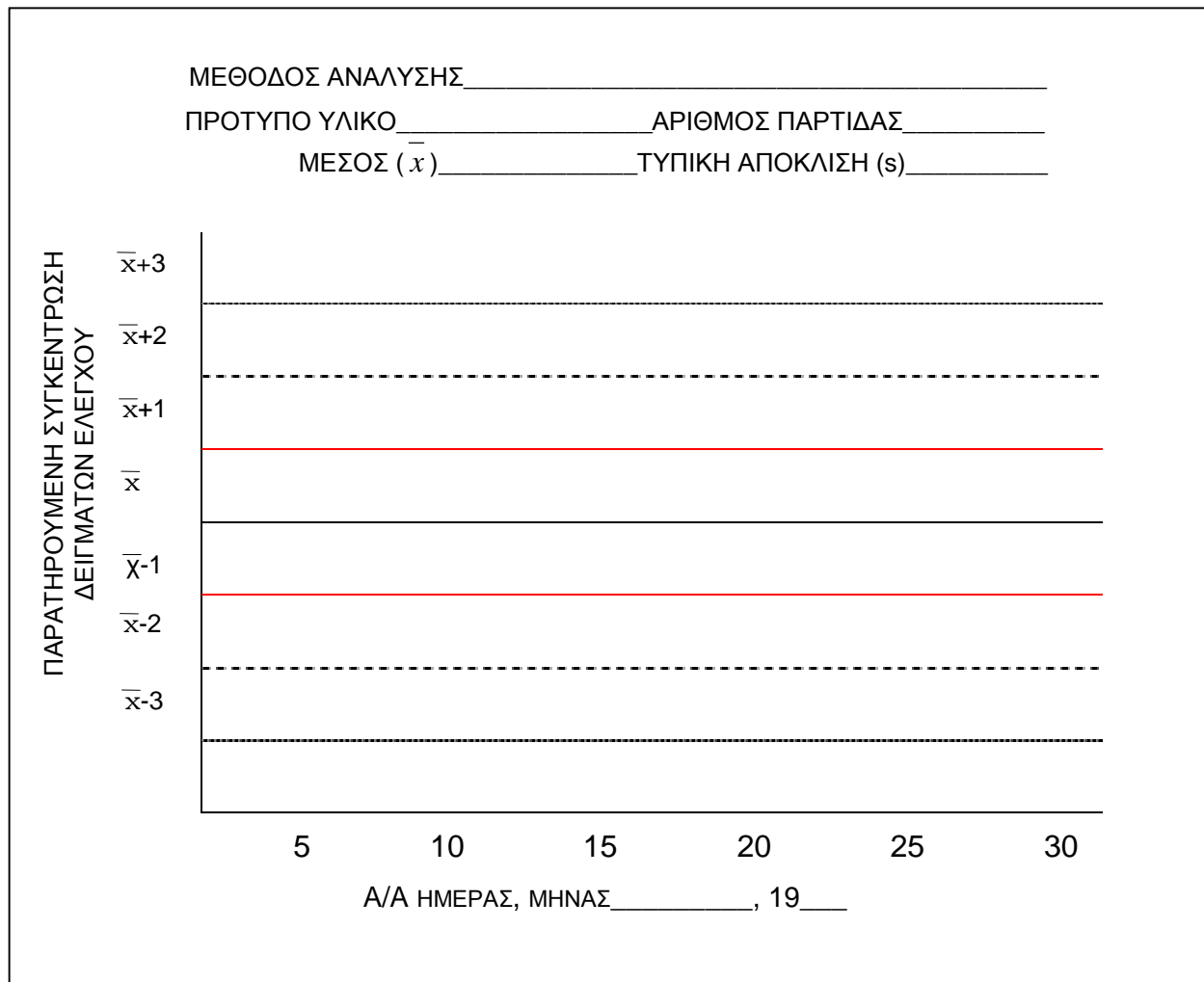
Ο Westgard απέδειξε ότι οι διαδικασίες ελέγχου ποιότητας θα πρέπει συνήθως να αποτελούνται από δύο κανόνες ελέγχου, έναν ευαίσθητο στο συστηματικό σφάλμα (μετατοπίσεις και τάσεις - shifts and trends) και έναν ευαίσθητο στο τυχαίο σφάλμα (αυξημένη ανακρίβεια). Σε ακόλουθη έρευνα (Westgard *et al*, 1981) περιέγραψε μια διαδικασία ελέγχου, η οποία αποτελείται από έναν συνδυασμό κανόνων: έναν κανόνα που εντοπίζει παρατηρήσεις που βρίσκονται εκτός των $\pm 2s$ ορίων ελέγχου (κανόνας ελέγχου 1_{2s}), δύο κανόνες που

εντοπίζουν την ύπαρξη τυχαίου σφάλματος (κανόνες ελέγχου 1_{3s} και R_{4s}), καθώς και τρεις κανόνες που εντοπίζουν συστηματικά σφάλματα (κανόνες 2_{2s} , 4_{1s} , και $10_{\bar{x}}$). Αυτός ο συνδυασμός πολλαπλών κανόνων, που σήμερα είναι γνωστός ως *διαδικασία ελέγχου πολλαπλών κανόνων κατά Westgard*, υπάρχει σχεδόν σε όλα τα εργαστηριακά πληροφοριακά συστήματα (LIS-Laboratory Information Systems) και σε χημικά αναλυτικά συστήματα, των οποίων η λειτουργία βασίζεται σε μικροϋπολογιστές (Cembrowski G, 1997).

Η εφαρμογή της διαδικασίας πολλαπλών κανόνων στοχεύει (α) στην απλή ανάλυση δεδομένων και την επίδειξή τους μέσω χαρτών ελέγχου με τέτοιο τρόπο, ώστε η χρήση υπολογιστή να μην είναι απαραίτητη, (β) στην εύκολη υιοθέτηση και ενσωμάτωση σε ήδη υπάρχουσες διαδικασίες ελέγχου σε κλινικά εργαστήρια, (γ) σε χαμηλού επιπέδου λανθασμένες απορρίψεις ή εσφαλμένες προειδοποιήσεις κινδύνου (false alarms), (δ) στην βελτίωση της ικανότητας εντοπισμού σφαλμάτων ανάλυσης και (ε) στην παροχή κάποιων ενδείξεων του τύπου του αναλυτικού σφάλματος, όταν η μέτρηση απορρίπτεται, με στόχο την διευκόλυνση της επίλυσης του προβλήματος (Westgard *et al*, 1981).

Στην *διαδικασία ελέγχου πολλαπλών κανόνων κατά Westgard*, προτείνεται η χρήση δύο πρότυπων υλικών διαφορετικής συγκέντρωσης ανά κύκλο μετρήσεων, με μια μέτρηση σε κάθε συγκέντρωση ανά κύκλο. Οι συγκεντρώσεις μπορούν να επιλεγούν έτσι ώστε να αντιπροσωπεύουν τιμές κανονικών δειγμάτων, κρίσιμες συγκεντρώσεις ιατρικών αποφάσεων (δηλαδή οριακές φυσιολογικές συγκεντρώσεις) ή κρίσιμα όρια απόδοσης του οργάνου. Η εργαστηριακή μέθοδος ανάλυσης, ελέγχεται αρχικά στο επίπεδο της αναλυτικής της απόδοσης, με την βοήθεια μετρήσεων των πρότυπων υλικών (Westgard *et al*, 1981). Με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις προσδιορίζεται η ανακρίβεια ή τα τυχαία σφάλματα της αναλυτικής διαδικασίας. Γίνεται η υπόθεση ότι η κατανομή αυτών των σφαλμάτων είναι κανονική και περιγράφεται από τον αριθμητικό μέσο (\bar{x}) και την τυπική απόκλιση (s). Τα μεγέθη αυτά υπολογίζονται από μια επαναλαμβανόμενη έρευνα, διάρκειας περίπου 20 ημερών, με μια μέτρηση σε κάθε πρότυπο υλικό ανά κύκλο μετρήσεων και έναν κύκλο ανά ημέρα. Για κάθε πρότυπο υλικό κατασκευάζεται ένας χάρτης Shewhart, όπου στο άξονα-y αποτυπώνεται η συγκέντρωση του δείγματος και στον άξονα-x ο χρόνος και

σχεδιάζονται οριζόντιες γραμμές για τον μέσο και τα όρια ελέγχου (ανώτερο και κατώτερο), τα οποία υπολογίζονται από την τυπική απόκλιση (σχήμα 4). Στον χάρτη περιλαμβάνονται επίσης διάφορα ζεύγη ορίων ελέγχου, τα οποία επιτρέπουν την χρήση διάφορων κανόνων ελέγχου (Westgard *et al*, 1981).



Σχήμα 4. Χάρτης Shewhart που χρησιμοποιείται στην διαδικασία πολλαπλών κανόνων κατά Westgard (Westgard *et al*, 1981).

Στην συγκεκριμένη διαδικασία ελέγχου, χρησιμοποιούνται διάφοροι κανόνες ελέγχου, γι' αυτό και ονομάζεται διαδικασία πολλαπλών κανόνων. Η απόφαση αποδοχής ενός κύκλου μετρήσεων προϋποθέτει ότι δεν παραβιάζεται κανένας από τους κανόνες που έχει ορίσει η διαδικασία ελέγχου. Οι κανόνες που χρησιμοποιούνται από την συγκεκριμένη διαδικασία αναλύονται παρακάτω:

Κανόνας 1_{2s}: μία παρατήρηση ενός πρότυπου υλικού βρίσκεται εκτός των ορίων ελέγχου $\bar{x} \pm 2s$. Ο κανόνας αυτός είναι “προειδοποιητικός” και μεταφράζεται ως απαίτηση για επιπρόσθετο έλεγχο των δεδομένων, σύμφωνα με τον οποίο τα δεδομένα ελέγχονται ως προς τους κανόνες που ακολουθούν ώστε να εξακριβωθεί αν ο κύκλος ανάλυσης πρέπει να γίνει αποδεκτός ή πρέπει να απορριφθεί.

Κανόνας 1_{3s}: ο κύκλος ανάλυσης απορρίπτεται όταν μια παρατήρηση πρότυπου υλικού υπερβαίνει τα όρια ελέγχου $\bar{x} \pm 3s$. Τα όρια αυτά είναι τα συνήθη όρια “δράσης” ή απόρριψης σε έναν χάρτη ελέγχου.

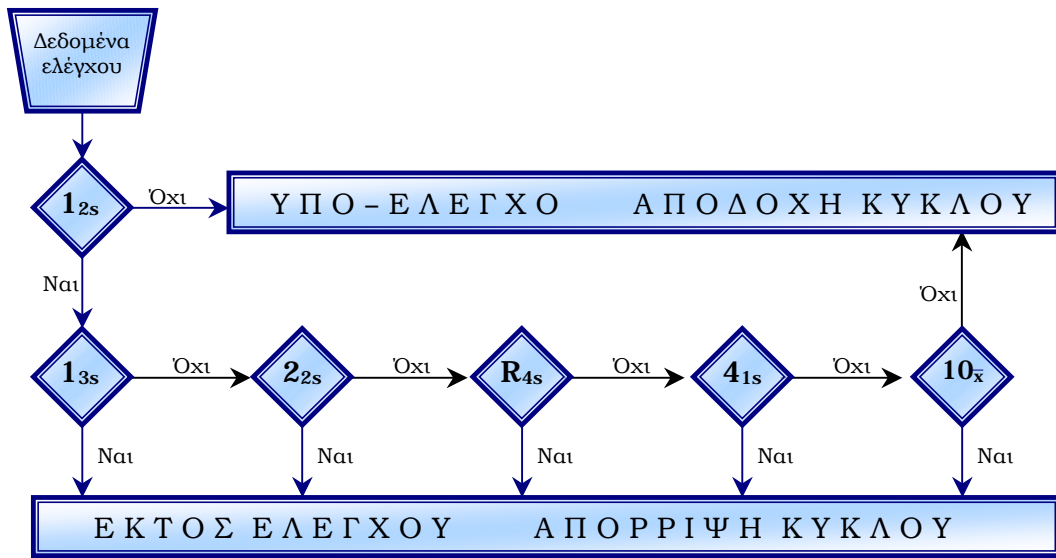
Κανόνας 2_{2s}: ο κύκλος ανάλυσης απορρίπτεται όταν δύο συνεχόμενες παρατηρήσεις υπερβαίνουν το ίδιο όριο, το οποίο είναι είτε το $\bar{x} + 2s$ είτε το $\bar{x} - 2s$. Ο κανόνας αυτός εφαρμόζεται αρχικά σε δύο παρατηρήσεις μέσα σε ένα κύκλο μετρήσεων, μία για κάθε πρότυπο δείγμα (“across” materials), αλλά μπορεί να εφαρμοστεί και για δυο συνεχόμενες παρατηρήσεις του ίδιου πρότυπου υλικού σε δύο συνεχόμενους κύκλους μετρήσεων (“within” materials).

Κανόνας R_{4s}: ο κύκλος ανάλυσης απορρίπτεται όταν το εύρος ή η διαφορά μεταξύ των δύο παρατηρήσεων σε ένα κύκλο είναι μεγαλύτερη από 4s. Ο κανόνας αυτός ενισχύεται όταν η παρατήρηση στο ένα πρότυπο υλικό υπερβαίνει το +2s όριο και η παρατήρηση στο άλλο υπερβαίνει το -2s.

Κανόνας 4_{1s}: ο κύκλος ανάλυσης απορρίπτεται όταν τέσσερις συνεχόμενες παρατηρήσεις υπερβαίνουν το ίδιο όριο, είτε το $\bar{x} + 1s$ είτε το $\bar{x} - 1s$. Αυτές οι συνεχόμενες παρατηρήσεις μπορούν να ανήκουν είτε σε ένα πρότυπο υλικό, γεγονός που συνεπάγεται τον έλεγχο παρατηρήσεων τεσσάρων συνεχόμενων κύκλων μετρήσεων, είτε και στα δύο πρότυπα υλικά, δηλαδή έλεγχο μόνο του παρόντος κύκλου και του ακριβώς προηγούμενου.

Κανόνας 10 _{\bar{x}} : ο κύκλος ανάλυσης απορρίπτεται όταν δέκα συνεχόμενες παρατηρήσεις βρίσκονται από την μια μεριά του μέσου (\bar{x}). Αυτές οι παρατηρήσεις μπορούν να ανήκουν είτε σε διαφορετικά υλικά, είτε σε ένα πρότυπο υλικό, οπότε πρέπει να ελεγχθούν δέκα ή πέντε συνεχόμενοι κύκλοι αντίστοιχα.

Ένας πρακτικός τρόπος χρήσης του συνδυασμού των παραπάνω κανόνων σε μη αυτοματοποιημένη (δηλ. μη ηλεκτρονική) εφαρμογή, φαίνεται στο σχήμα 5.



Σχήμα 5. Διάγραμμα λογικής για την εφαρμογή μιας σειράς κριτηρίων απόφασης (κανόνες ελέγχου) στην διαδικασία πολλαπλών κανόνων κατά Westgard (Westgard et al, 1981).

A.1 ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ: ΒΗΜΑΤΑ

1. Ανάλυση δειγμάτων δύο πρότυπων υλικών. Πρέπει να γίνεται μια μέτρηση σε κάθε πρότυπο υλικό, κάθε φορά που γίνεται στατιστικός έλεγχος. Καταγραφή των μετρήσεων και απεικόνιση σε χάρτες ελέγχου².
2. Έλεγχος των δεδομένων των πρότυπων δειγμάτων (δεδομένα ελέγχου), χρησιμοποιώντας τον κανόνα 1_{2s} . *Αποδοχή* του κύκλου όταν και οι δύο παρατηρήσεις είναι εντός των $\bar{x} \pm 2s$ ορίων ελέγχου. Όταν τουλάχιστον μια παρατήρηση υπερβαίνει τα παραπάνω όρια, τα αποτελέσματα των δειγμάτων των ασθενών δεν πρέπει να αναφερθούν και πρέπει να ακολουθήσει περαιτέρω έλεγχος των δεδομένων ελέγχου, χρησιμοποιώντας τους υπόλοιπους κανόνες.
3. Έλεγχος των δεδομένων ελέγχου ενός κύκλου μετρήσεων:
 - a. Έλεγχος με βάση τον κανόνα 1_{3s} . *Απόρριψη* του κύκλου όταν μια παρατήρηση υπερβαίνει τα όρια $\bar{x} \pm 3s$. Δεν γίνεται αναφορά των κλινικών αποτελεσμάτων.
 - b. Έλεγχος χρησιμοποιώντας τον κανόνα 2_{2s} και στα δύο πρότυπα υλικά του ίδιου κύκλου. *Απόρριψη* του κύκλου όταν και οι δύο παρατηρήσεις υπερβαίνουν το ίδιο όριο, $\bar{x} + 2s$ ή $\bar{x} - 2s$. Δεν γίνεται αναφορά των κλινικών αποτελεσμάτων.
 - c. Έλεγχος χρησιμοποιώντας τον κανόνα R_{4s} . *Απόρριψη* του κύκλου όταν μια παρατήρηση του ενός υλικού υπερβαίνει το $\bar{x} + 2s$ και η αντίστοιχη του άλλου υλικού υπερβαίνει το $\bar{x} - 2s$. Δεν γίνεται αναφορά των κλινικών αποτελεσμάτων.
4. Έλεγχος των δεδομένων ελέγχου διαφορετικών κύκλων μετρήσεων:
 - a. Έλεγχος χρησιμοποιώντας τον κανόνα 2_{2s} για το ίδιο πρότυπο υλικό. *Απόρριψη* του κύκλου όταν η προηγούμενη παρατήρηση στο ίδιο

² Η καταγραφή των μετρήσεων (αναλύσεων) των δειγμάτων ελέγχου σε χάρτες ελέγχου, αναφέρονται ως παρατηρήσεις ελέγχου. Οι παρατηρήσεις ελέγχου μπορεί να αντιστοιχούν είτε σε μεμονωμένες μετρήσεις, είτε στην μέση τιμή περισσότερων μετρήσεων ενός υλικού ελέγχου

- υλικό υπερβαίνει το ίδιο όριο, $\bar{x}+2s$ ή $\bar{x}-2s$. Δεν γίνεται αναφορά των κλινικών αποτελεσμάτων.
- b. Έλεγχος χρησιμοποιώντας τον κανόνα 4_{1s} και για τα δύο πρότυπα υλικά. *Απόρριψη* όταν δύο συνεχόμενες αντίστοιχες παρατηρήσεις κάθε υλικού υπερβαίνουν το ίδιο $\bar{x}+1s$ ή $\bar{x}-1s$. Δεν γίνεται αναφορά των κλινικών αποτελεσμάτων.
- c. Έλεγχος χρησιμοποιώντας τον κανόνα 4_{1s} για το ίδιο πρότυπο υλικό. *Απόρριψη* όταν οι προηγούμενες τρεις παρατηρήσεις του ίδιου υλικού υπερβαίνουν το ίδιο $\bar{x}+1s$ ή $\bar{x}-1s$. Δεν γίνεται αναφορά των κλινικών αποτελεσμάτων.
- d. Έλεγχος χρησιμοποιώντας τον κανόνα $10_{\frac{x}{x}}$ και για τα δυο πρότυπα υλικά. *Απόρριψη* όταν πέντε συνεχόμενες αντίστοιχες παρατηρήσεις κάθε υλικού βρίσκονται από την ίδια μεριά του \bar{x} . Δεν γίνεται αναφορά των κλινικών αποτελεσμάτων.
- e. Έλεγχος χρησιμοποιώντας τον κανόνα $10_{\frac{x}{x}}$ για το ίδιο πρότυπο υλικό. *Απόρριψη* όταν οι προηγούμενες 9 παρατηρήσεις του ίδιου υλικού βρίσκονται από την ίδια μεριά του \bar{x} . Δεν γίνεται αναφορά των κλινικών αποτελεσμάτων.
5. *Αποδοχή* του κύκλου όταν κανένας από τους κανόνες δεν επιδεικνύει έλλειψη στατιστικού ελέγχου. Αναφορά των κλινικών αποτελεσμάτων.
6. Όταν η αναλυτική μέθοδος είναι εκτός ελέγχου:
- a. Προσδιορίζεται ο τύπος του σφάλματος που λαμβάνει χώρα (τυχαίο, συστηματικό ή και τα δύο), με βάση τους κανόνες ελέγχου που παραβιάζονται. Στην περίπτωση παραβίασης του κανόνα 1_{3s} ή R_{4s} είναι πιθανότερο το τυχαίο σφάλμα, παρά το συστηματικό. Όταν υπάρχει συστηματικό σφάλμα, η παρουσία του εντοπίζεται με την βοήθεια των κανόνων 2_{2s} , 4_{1s} ή $10_{\frac{x}{x}}$. Με ανασκόπηση των δεδομένων ελέγχου για καθένα από τα πρότυπα υλικά, μπορεί να διευκολυνθεί ο εντοπισμός των σφαλμάτων σε ένα συγκεκριμένο εύρος συγκεντρώσεων.

- b. Με την βοήθεια κατάλληλου εγχειριδίου εντοπισμού κι επίλυσης προβλημάτων, γίνεται έλεγχος των συγκεκριμένων σημείων της μεθόδου ή του οργάνου, τα οποία οδηγούν στον συγκεκριμένο τύπο σφάλματος που παρατηρείται.
 - c. Γίνεται επιδιόρθωση του προβλήματος και αναλύονται ξανά τα κλινικά δείγματα και τα πρότυπα δείγματα ελέγχου, με στόχο τον στατιστικό έλεγχο μέσω της ίδιας διαδικασίας. Στον έλεγχο του νέου κύκλου μετρήσεων δεν συμπεριλαμβάνονται τα δεδομένα ελέγχου του προηγούμενου απορριφθέντος κύκλου.
 - d. Οποιαδήποτε απόφαση αποδοχής αποτελεσμάτων, τα οποία παρουσιάζουν ελλείψεις στατιστικού ελέγχου, λαμβάνεται με την βοήθεια του υπεύθυνου.
7. Όταν υπάρχει έλλειψη στατιστικού ελέγχου, ο υπεύθυνος μπορεί να πάρει την απόφαση να αναφέρει τα δεδομένα, στις εξής περιπτώσεις:
- a. Όταν το πρόβλημα ελέγχου διαφαίνεται ότι προέρχεται αποκλειστικά από τα ίδια τα πρότυπα δείγματα.
 - b. Όταν το πρόβλημα ελέγχου φαίνεται ότι οφείλεται σε ένα μεμονωμένο γεγονός, το οποίο δεν έχει επηρεάσει τον υπόλοιπο κύκλο μετρήσεων (π.χ. μια αντικατάσταση δύο δειγμάτων ή ένα ανθρώπινο σφάλμα καταγραφής των αποτελεσμάτων).
 - c. Όταν το πρόβλημα εμφανίζεται σε ένα εύρος συγκεντρώσεων διαφορετικό από αυτό των κλινικών δειγμάτων και η μέθοδος είναι υπό έλεγχο στο εύρος των κλινικών δειγμάτων.
 - d. Όταν κρίνεται ότι το μέγεθος του σφάλματος της ανάλυσης είναι μικρό, σε σύγκριση με τις απαιτήσεις ιατρικής χρησιμότητας (medical usefulness requirements).



Σχήμα 6. Παράδειγμα εφαρμογής της διαδικασίας πολλαπλών κανόνων κατά Westgard. Οι χάρτες ελέγχου αναφέρονται σε μια υψηλή συγκέντρωση (πάνω) και σε μια χαμηλή συγκέντρωση (κάτω) πρότυπου υλικού (Westgard *et al*, 1981).

Το σχήμα 6 παρουσιάζει μερικά δεδομένα ελέγχου, τα οποία θα πρέπει να γίνουν αντιληπτά κατά την εφαρμογή της διαδικασίας ελέγχου πολλαπλών κανόνων ελέγχου. Ο επάνω χάρτης αναφέρεται στο πρότυπο υλικό με την υψηλή συγκέντρωση και ο κάτω χάρτης στο πρότυπο υλικό με την χαμηλή συγκέντρωση. Οι χαρτογραφημένες παρατηρήσεις είναι τέτοιες, ώστε να απεικονίζουν πώς ερμηνεύονται οι κανόνες ελέγχου σε διαφορετικές περιπτώσεις:

Ημέρα 5: Η παρατήρηση ελέγχου του υλικού υψηλής συγκέντρωσης βρίσκεται εντός των $2s$ ορίων. Η παρατήρηση του υλικού χαμηλής συγκέντρωσης υπερβαίνει το $-3s$ όριο ελέγχου. Ο κύκλος μετρήσεων πρέπει να απορριφθεί. Υπάρχει πιθανότητα ύπαρξης τυχαίου σφάλματος.

Ημέρα 6: Η παρατήρηση ελέγχου του υλικού υψηλής συγκέντρωσης υπερβαίνει το όριο $2s$, αλλά η παρατήρηση του υλικού χαμηλής συγκέντρωσης βρίσκεται εντός των ορίων $2s$. Υπάρχει προειδοποιητικό σήμα πιθανών προβλημάτων. Η εξέταση των δεδομένων με χρήση των κανόνων 2_{2s} , 4_{1s} , R_{4s} και 10_x δεν επιβεβαιώνει κάποιο πρόβλημα. Ο κύκλος μετρήσεων πρέπει να γίνει αποδεκτός.

Ημέρα 8: Οι παρατηρήσεις και των δύο υλικών υπερβαίνουν τα αντίστοιχα $2s$ όρια, οπότε ο κύκλος μετρήσεων πρέπει να απορριφθεί, σύμφωνα με τον κανόνα ελέγχου 2_{2s} (εφαρμοσμένο σε διαφορετικά πρότυπα υλικά). Είναι πιθανόν να υπάρχει συστηματικό σφάλμα σε όλο το εύρος συγκεντρώσεων που καλύπτουν αυτά τα υλικά.

Ημέρα 11: Οι παρατηρήσεις και των δύο υλικών υπερβαίνουν τα $2s$ όρια, αλλά σε αντίθετες κατευθύνσεις. Ο κύκλος μετρήσεων πρέπει να απορριφθεί λόγω του κανόνα R_{4s} . Πιθανόν υπάρχει κάποιο τυχαίο σφάλμα.

Ημέρα 13: Η παρατήρηση ελέγχου του υλικού υψηλής συγκέντρωσης υπερβαίνει το όριο $-2s$. Υπάρχει προειδοποίηση για πιθανό πρόβλημα. Η εξέταση των δεδομένων με χρήση των κανόνων 2_{2s} , 4_{1s} , R_{4s} και 10_{-x} δεν επιβεβαιώνει κάποιο πρόβλημα. Ο κύκλος μετρήσεων πρέπει να γίνει αποδεκτός.

Ημέρα 14: Η παρατήρηση ελέγχου του υλικού υψηλής συγκέντρωσης υπερβαίνει πάλι το όριο $-2s$. Ο κύκλος μετρήσεων πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τον κανόνα 2_{2s} (εφαρμοσμένο στο ίδιο πρότυπο υλικό). Είναι

πιθανόν να υπάρχει συστηματικό σφάλμα στο εύρος των υψηλών συγκεντρώσεων.

Ημέρα 17: Η παρατήρηση ελέγχου του υλικού χαμηλής συγκέντρωσης υπερβαίνει το όριο +2s. Η προειδοποίηση πιθανού προβλήματος επιβεβαιώνεται με την εφαρμογή του κανόνα 4_{1s} για τα δύο υλικά. Οι τελευταίες δύο παρατηρήσεις κάθε υλικού υπερβαίνουν το αντίστοιχο 1s όριο, δίνοντας ένα σύνολο τεσσάρων συνεχόμενων που υπερβαίνουν το +1s όριο. Ο κύκλος μετρήσεων πρέπει να απορριφθεί. Πιθανόν υπάρχει συστηματικό σφάλμα στο εύρος των συγκεντρώσεων που καλύπτουν τα δύο πρότυπα.

Ημέρα 25: Η παρατήρηση ελέγχου του υλικού χαμηλής συγκέντρωσης υπερβαίνει το όριο -2s. Εξέταση των άλλων κανόνων ελέγχου δεν δίνει βάσιμες πληροφορίες για απόρριψη του κύκλου μετρήσεων. Ο κύκλος γίνεται αποδεκτός.

Ημέρα 27: Η παρατήρηση ελέγχου του υλικού χαμηλής συγκέντρωσης υπερβαίνει το όριο -2s. Η εξέταση δείχνει ότι οι τελευταίες δέκα παρατηρήσεις αυτού του υλικού βρίσκονται από την κάτω μεριά του μέσου. Ο κύκλος μετρήσεων απορρίπτεται σύμφωνα με τον κανόνα 10_x. Πιθανόν υπάρχει συστηματικό σφάλμα στην χαμηλή συγκέντρωση.

Ημέρα 29: Η παρατήρηση ελέγχου του υλικού υψηλής συγκέντρωσης υπερβαίνει το όριο +3s και η παρατήρηση του υλικού χαμηλής συγκέντρωσης υπερβαίνει το όριο +2s. Ο κύκλος μετρήσεων μπορεί να απορριφθεί βάση των κανόνων 1_{3s} ή 2_{2s}. Πιθανόν υπάρχει συστηματικό σφάλμα σε όλο το εύρος των συγκεντρώσεων που καλύπτουν τα πρότυπα υλικά, διότι και τα δύο υλικά υπερβαίνουν το αντίστοιχο 2s όριο.

A.2 ΕΠΙΛΥΣΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ

Όταν ένα σύστημα ελέγχου δίνει σήμα απόρριψης, πρέπει να ξεκινήσει μια διαδικασία επίλυσης του προβλήματος. Συχνά, η πρώτη κίνηση είναι η προετοιμασία και ανάλυση νέων πρότυπων δειγμάτων. Ωστόσο, μια τέτοια ενέργεια μπορεί να θεωρηθεί λιγότερο αποτελεσματική για την *διαδικασία πολλαπλών κανόνων κατά Westgard*, διότι: (α) με την επιλογή των κατάλληλων κανόνων ελέγχου διατηρείται χαμηλό το επίπεδο των εσφαλμένων απορρίψεων και (β) οι δυσκολίες που δημιουργούνται από τα πρότυπα υλικά είναι μειωμένες,

λόγω της ύπαρξης δύο διαφορετικών συγκεντρώσεων κάθε φορά που ελέγχεται η μέθοδος. Πιο αποτελεσματική κίνηση μπορεί να αποδειχτεί η εξέταση αυτής καθεαυτής της αναλυτικής μεθόδου (Westgard *et al*, 1981).

Πρώτο βήμα στην εξέταση της αναλυτικής μεθόδου είναι ο εντοπισμός του κανόνα ελέγχου που έχει παραβιαστεί, και συνεπώς ο τύπος του σφάλματος που λαμβάνει χώρα (παραβίαση των κανόνων 2_{2s} , 4_{1s} ή $10_{\bar{x}}$ υποδηλώνει συστηματικό λάθος, ενώ οι κανόνες 1_{3s} και R_{4s} υποδηλώνουν τυχαίο σφάλμα). Η ερμηνεία του κανόνα 1_{3s} μπορεί να αποδειχτεί πιο δύσκολη, διότι η παραβίασή του μπορεί να υποδηλώνει και την ύπαρξη ενός μεγάλου συστηματικού σφάλματος. Ένας τρόπος αντιμετώπισης αυτής της δυσκολίας είναι η εξέταση την αντίστοιχης παρατήρησης του άλλου πρότυπου υλικού, με σκοπό να εξακριβωθεί αν παραβιάζει τον κανόνα 2_{2s} , οπότε επιβεβαιώνεται η ύπαρξη συστηματικού σφάλματος.

Η παραβίαση ενός κανόνα ελέγχου οδηγεί στον τύπο του σφάλματος που λαμβάνει χώρα, το οποίο με τη σειρά του επιδεικνύει την πιθανή αιτία του προβλήματος. Όταν η παραβίαση συμβαίνει και στις δύο συγκεντρώσεις του πρότυπου υλικού στον ίδιο κύκλο μετρήσεων, είναι μάλλον απίθανο το πρόβλημα να βρίσκεται στα πρότυπα υλικά. Είναι περισσότερο πιθανό να οφείλεται στην βαθμονόμηση του οργάνου, ή σε άλλους παρόμοιους παράγοντες, οι οποίοι θα επηρεάσουν όλες τις μετρήσεις προς την ίδια κατεύθυνση (Westgard *et al*, 1981).

Η εμφάνιση τυχαίου σφάλματος, π.χ. με την παραβίαση του κανόνα R_{4s} , σχετίζεται κυρίως με διαφορετικές αιτίες όπως την αστάθεια των χημικών αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στην αναλυτική μέθοδο, τις συνθήκες μέτρησης, την χρονική διακύμανση, την χρήση προχοϊδας³, την συγκεκριμένη τεχνική που χρησιμοποιείται ή άλλους παρόμοιους παράγοντες. Ο προσδιορισμός των πιθανών πηγών σφαλμάτων εξαρτάται από την συγκεκριμένη αναλυτική μέθοδο και τα όργανα που χρησιμοποιούνται. Ο επιστήμονας μπορεί να βοηθηθεί από το εγχειρίδιο εντοπισμού και επίλυσης

³ εργαστηριακό όργανο ογκομετρικών αναλύσεων, για την μέτρηση του όγκου υγρών ή αέριων σωμάτων

προβλημάτων του κατασκευαστή, από τεκμηριωμένες αλλαγές στα όργανα ή στα αντιδραστήρια, από την τεκμηρίωση προηγούμενων προβλημάτων και φυσικά από την εμπειρία του (Westgard *et al*, 1981).

Με την επίλυση του προβλήματος παραμένει το ερώτημα αν τα δεδομένα ελέγχου του συγκεκριμένου κύκλου θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην περαιτέρω εκτίμηση της κατάστασης ελέγχου καθώς και στους επόμενους υπολογισμούς. Ο έλεγχος που λαμβάνει χώρα μετά τις διαδικασίες επίλυσης του προβλήματος, στοχεύει στον προσδιορισμό της κατάστασης της πρόσφατα διορθωμένης διαδικασίας. Αυτό επιτυγχάνεται καλύτερα με την αύξηση του αριθμού των παρατηρήσεων ελέγχου στον επόμενο κύκλο μετρήσεων κι όχι με την χρησιμοποίηση δεδομένων του προηγούμενου κύκλου. Στόχος του υπολογισμού των νέων ορίων ελέγχου είναι ο προσδιορισμός μόνο της σταθερής απόδοσης της αναλυτικής διαδικασίας, γι' αυτό δεν πρέπει να περιλαμβάνει δεδομένα που έλαβαν χώρα κατά την διάρκεια μιας ασταθούς λειτουργίας (Westgard *et al*, 1981).

B. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΝΑΛΥΣΗΣ ΤΑΣΕΩΝ

Οι έλεγχοι της τάσης προς την οποία κλίνουν οι παρατηρήσεις ελέγχου, είναι επιρρεπείς στην παρεμβολή μικρών τυχαίων σφαλμάτων στις αναλυτικές μετρήσεις. Αν εμφανίζεται μια γενική ανοδική ή καθοδική κλίση, οι έλεγχοι των κύκλων μπορεί να μην καταφέρουν να την εντοπίσουν γρήγορα, εξαιτίας μικρών τυχαίων αποκλίσεων, οι οποίες είναι αντίθετες των ειδικών κανόνων ελέγχου που αφορούν τις αυξανόμενες ή φθίνουσες τιμές. Μια διαδικασία ανάλυσης τάσεων μπορεί να αποδειχτεί ιδιαίτερα χρήσιμη, αν έχει τα παρακάτω χαρακτηριστικά: (α) είναι λιγότερο επιρρεπής στην επίδραση μικρών τυχαίων σφαλμάτων, (β) αποφέρει κάποιο στατιστικό μέγεθος πιθανοτήτων και (γ) επιτρέπει την απεικόνιση του στατιστικού αυτού μεγέθους και των ορίων ελέγχου, σε χάρτες ελέγχου (Smith & Myers, 1991).

Μακροπρόθεσμες τάσεις εντοπίζονται με την χρήση χαρτών συσσωρευτικής άθροισης (Cusum), με τους οποίους παρακολουθείται το άθροισμα των προστιθέμενων αποκλίσεων από την μέση τιμή (Goel). Οι Westgard *et al* (1977b) υπέδειξαν έναν συνδυασμένο χάρτη Shewhart-Cusum για εφαρμογή σε εργαστήρια κλινικής χημείας, ενώ ο Neubauer (1997) περιέγραψε μια ειδική μέθοδο μακροπρόθεσμης ανάλυσης τάσεων των δεδομένων ελέγχου, η οποία βασίζεται στον εντοπισμό τάσεων με την χρήση ενός εκθετικά μεταβαλλόμενου σταθμικού μέσου (*Exponentially Weighted Moving Average - EWMA*) (Cembrowski *et al*, 1975).

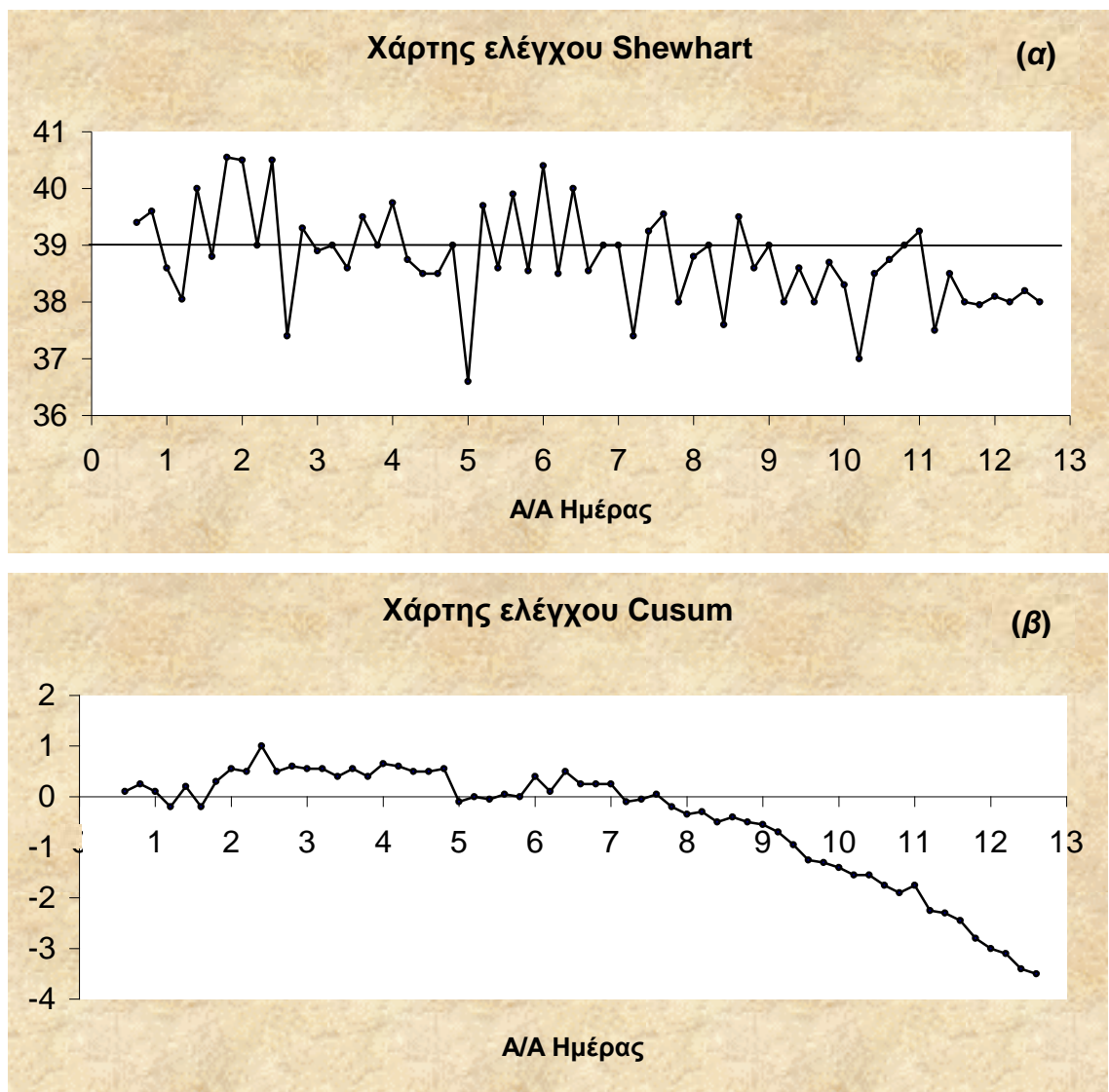
B.1 ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΣΣΩΡΕΥΤΙΚΗΣ ΑΘΡΟΙΣΗΣ (Cumulative Sum-Cusum)

Μια σημαντική μέθοδος ελέγχου ποιότητας των κλινικών δεδομένων είναι η μέθοδος *συσσωρευτικής άθροισης* (Cusum). Η εφαρμογή αυτής της τεχνικής είναι περιορισμένη στην κλινική χημεία, παρόλο που φαίνεται να πλεονεκτεί στον εντοπισμό συστηματικών σφαλμάτων της αναλυτικής διαδικασίας. Αυτή η έλλειψη αποδοχής οφείλεται εν μέρει στην επιπλέον προσπάθεια που απαιτείται για τον υπολογισμό και την συντήρηση των χαρτών ελέγχου Cusum, αλλά και στον τρόπο μετάφρασης του χάρτη αυτού (Westgard *et al*, 1977b). Ωστόσο, δεν είναι λίγες οι έρευνες που έχουν αποδείξει τόσο την υπεροχή αυτής της μεθόδου σε σύγκριση με την ευρέως διαδεδομένη *διαδικασία ελέγχου πολλαπλών κανόνων κατά Westgard* όσο και την χρησιμότητά της στην βελτίωση της απόδοσης του εργαστηρίου (Rowlands *et al*, 1980; Wohl, 1977; Westgard *et al*, 1977b).

α. Κατασκευή χάρτη Συσσωρευτικής Άθροισης

Ο σχεδιασμός των χαρτών Cusum είναι απλός. Σαν πρώτο βήμα, επιλέγεται μια τιμή αναφοράς, η οποία μπορεί να είναι είτε ο προσεγγιστικός μέσος κάποιων αρχικών δεδομένων σημείων (\bar{x}_a) ή μια τιμή που αντιπροσωπεύει ένα σύνθετο σημείο αναφοράς. Π.χ. ερευνώντας την τάση απόκλισης από τον φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, μια τιμή ίση με 7000 θα ήταν κατάλληλη, αφού τόσο είναι ο φυσιολογικός αριθμός λευκοκυττάρων στο ανθρώπινο αίμα. Η τιμή αυτή, στην συνέχεια, αφαιρείται από κάθε δεδομένο σημείο της διαδοχικής σειράς και το υπόλοιπο προστίθεται αλγεβρικά στο προηγούμενο άθροισμα (εξ ου και η προέλευση της ονομασίας *συσσωρευτική άθροιση*). Μια μέτρηση λευκοκυττάρων ίση ακριβώς με 7000, αντιστοιχεί στο σημείο μηδέν του χάρτη Cusum. Υψηλότερη ή χαμηλότερη τιμή απ' αυτή θα οδηγήσει σε μια επικλινή ευθεία, θετική ή αρνητική αντίστοιχα, της οποίας η κλίση εξαρτάται από την διαφορά από την τιμή αναφοράς. Στο σχήμα 7 φαίνεται καθαρά η επικλινή ευθεία και η συγκεκριμένη ημέρα την οποία ξεκίνησε η κλίση. Είναι σημαντικό να γίνει αντιληπτό ότι αλλαγή στην κλίση αντιστοιχεί σε αλλαγή της μέσης τιμής και όσο μεγαλύτερη η αλλαγή κλίσης, τόσο μεγαλύτερη είναι και η αλλαγή του μέσου. Η επιλογή της τιμής αναφοράς μπορεί να οδηγήσει σε μια ευθεία, η

οποία κλίνει εξ' αρχής, αν τα αρχικά δεδομένα σημεία οδηγούν σε ένα μέσο διαφορετικό από την τιμή αναφοράς. Ωστόσο, δεν θα εμφανιστεί καμία αλλαγή στην κλίση αυτή, παρά μόνο αν αλλάξει η μέση τιμή. Τα διαγράμματα Cusum επιτρέπουν τον έγκαιρο εντοπισμό όχι μόνο της αλλαγής των μέσων, αλλά και το ακριβές σημείο της αλλαγής. Επίσης, επιτρέπουν την εκτίμηση του υπάρχοντος μέσου και μπορεί να επιτρέψουν βραχυπρόθεσμες προβλέψεις. Με λίγη εξάσκηση, μπορούν να αποδειχτούν πολύτιμα.



Σχήμα 7. Στο διάγραμμα α παρουσιάζονται οι πραγματικές θερμοκρασίες ασθενούς, ενώ στο διάγραμμα β τα δεδομένα έχουν τροποποιηθεί με βάση την διαδικασία συσσωρευτικής άθροισης (Wohl H, 1977).

B.2 ΜΕΘΟΔΟΣ ΟΡΙΩΝ ΛΗΨΗΣ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ ΜΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΤΩΝ ΧΑΡΤΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ Shewhart-Cusum (S-CS)

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η μέθοδος συσσωρευτικής άθροισης δεν έχει ευρεία εφαρμογή στην κλινική χημεία, παρόλο που παρουσιάζει πλεονεκτήματα στον εντοπισμό συστηματικών αλλαγών της διαδικασίας ανάλυσης (Westgard *et al*, 1977b). Το γεγονός αυτό οφείλεται αφενός στην επιπρόσθετη προσπάθεια που απαιτείται κατά την δημιουργία και την διατήρηση του χάρτη ελέγχου Cusum και αφετέρου στον τρόπο με τον οποίο ερμηνεύεται γενικά ο χάρτης αυτός. Μια εύκολη μέθοδος ερμηνείας της διαδικασίας ελέγχου συσσωρευτικής άθροισης, είναι η *μέθοδος ορίων λήψης αποφάσεων (decision limit method)*. Στην μέθοδο αυτή ο χάρτης Cusum ερμηνεύεται με βάση ένα αριθμητικό όριο, τόσο στην ηλεκτρονική όσο και στην χειρόγραφη -μη αυτοματοποιημένη- εφαρμογή. Η εφαρμογή σε ηλεκτρονικά-υπολογιστικά συστήματα ποιοτικού ελέγχου είναι εύκολη και άμεση, ενώ η εφαρμογή σε μη ηλεκτρονικά συστήματα μπορεί να διευκολυνθεί με την χρήση του συνδυασμού των χαρτών Shewhart και Cusum (χάρτης ελέγχου S-CS). Χρησιμοποιώντας αυτή την προσέγγιση, η *μέθοδος ορίων λήψης αποφάσεων* μπορεί να εφαρμοστεί με απλή τροποποίηση των υπάρχοντων χαρτών Shewhart (1931) ή Levey-Jennings (1950). Στον συνδυασμένο χάρτη S-CS, σχεδιάζονται ταυτόχρονα τα δεδομένα Shewhart και Cusum και ερμηνεύονται με παρόμοιο τρόπο, με βάση τα όρια του χάρτη. Η χρήση και των δύο μεθόδων σε έναν χάρτη ελέγχου διευκολύνει την προσπάθεια εισαγωγής και διατήρησης της *μεθόδου ορίων λήψης αποφάσεων* (Westgard *et al*, 1977b).

α. Κατασκευή συνδυασμένου χάρτη S-CS: πρακτικό παράδειγμα

Στην μέθοδο S-CS χρησιμοποιείται ένα εύρος αναφοράς k , το οποίο οριοθετείται από ένα ανώτερο κι ένα κατώτερο όριο, k_u και k_l αντίστοιχα. Ο υπολογισμός της συσσωρευτικής άθροισης ξεκινά όταν μια παρατήρηση ελέγχου υπερβεί κάποιο από τα όρια του k . Για συγκεκριμένη παρατήρηση, x_j , και για τις ακόλουθες αυτής, x_i , που παραβιάζουν κάποιο από τα όρια k_u ή k_l , υπολογίζονται οι μεμονωμένες διαφορές, d_i , από το αντίστοιχο όριο του k που παραβιάζεται:

$$d_i = \chi_i - (k_u \text{ ή } k_l) \quad \text{όπου } i = j, j+1, \dots$$

Οι διαφορές αυτές προσθέτονται για να δώσουν την συσσωρευτική άθροιση, CS_i :

$$CS_i = d_j + d_{j+1} + \dots + d_i$$

Ο υπολογισμός αυτός συνεχίζεται μέχρι να συμβεί μια από τις ακόλουθες περιπτώσεις: (α) το πρόσημο της συσσωρευτικής άθροισης αλλάξει, υποδεικνύοντας ότι η διαδικασία έχει αλλάξει κατεύθυνση, γεγονός που σημαίνει ότι βρίσκεται πάλι υπό έλεγχο, οπότε η συσσωρευτική άθροιση σταματά, (β) η συσσωρευτική άθροιση υπερβεί ένα από τα όρια ελέγχου (h), οπότε η διαδικασία θεωρείται εκτός ελέγχου και διακόπτεται.

Γίνεται αντιληπτό ότι όσο η διαδικασία είναι υπό έλεγχο δεν γίνονται υπολογισμοί συσσωρευτικής άθροισης, συνεπώς δεν απαιτείται προσπάθεια, παρά μόνο όταν η διαδικασία παρουσιάσει απόκλιση από τον μέσο \bar{x}_α , που έχει αρχικά οριστεί.

Για τον σχεδιασμό του χάρτη της συσσωρευτικής αθροιστικής μεθόδου ορίων λήψης αποφάσεων, πρέπει να προσδιοριστούν τα όρια των k και h .

Για το k το ανώτερο όριο είναι:

$$k_u = \bar{x}_\alpha + \frac{SE}{2\sqrt{N}}$$

και το κατώτερο όριο είναι:

$$k_l = \bar{x}_\alpha - \frac{SE}{2\sqrt{N}}$$

όπου SE είναι το συστηματικό σφάλμα και N ο αριθμός των παρατηρήσεων ελέγχου ανά κύκλο. Αν το SE είναι ίσο με 2.0s και το N είναι 1, τότε το k θα είναι $\bar{x}_\alpha \pm 1.0s$. Αν το SE είναι ίσο με 1.0s και το N είναι 4, τότε το k θα είναι $\bar{x}_\alpha \pm 0.25s$.

Η τιμή του h υπολογίζεται με την βοήθεια νομογραφημάτων (Davies & Goldsmith, 1972; Duncan 1965), τα οποία δίνουν το h σε συνάρτηση με έναν παράγοντα ($h\sqrt{N}/s$). Τα ανώτερα και κατώτ ερα όρια ελέγχου (h_u και h_l , αντίστοιχα) δίνονται από τις σχέσεις:

$$h_u = (\text{παράγοντας νομογραφήματος})(s/\sqrt{N})$$

$$h_l = - (\text{παράγοντας νομογραφήματος})(s/\sqrt{N})$$

Για να γίνει αντιληπτός ο τρόπος λειτουργίας της μεθόδου ορίων λήψης αποφάσεων, δίνεται το παρακάτω παράδειγμα, στο οποίο χρησιμοποιούνται τα δεδομένα του πίνακα 6. Οι τιμές του k υπολογίζονται για $SE=2.0s$ και $N=1$, οπότε προκύπτει, με βάση όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, ότι $k = \bar{x}_\alpha \pm 1.0s$, ενώ οι τιμές του h , βασίζονται στο νομογράφημα των Davies & Goldsmith (1972).

Πίνακας 6. Παράδειγμα υπολογισμού συσσωρευτικής άθροισης, όπου $\bar{x}_\alpha = 100$, $s=5.0$, $k_u = 105$, $k_l = 95$, $h_u = 13.5$ και $h_l = -13.5$ (Westgard *et al*, 1977b).

Παρατήρηση ελέγχου no.	Τιμή ελέγχου	d_i	CS_i	
1	104			
2	98			
3	102			
4	108	3	3	Αρχικός υπολογισμός Cusum
5	109	4	7	
6	106	1	8	
7	96	-9	-1	Τελικός υπολογισμός Cusum
8	104			
9	98			
10	89	-6	-6	Αρχικός υπολογισμός Cusum
11	92	-3	-9	
12	92	-3	-12	
13	94	-1	-13	
14	93	-2	-15	Εκτός ελέγχου

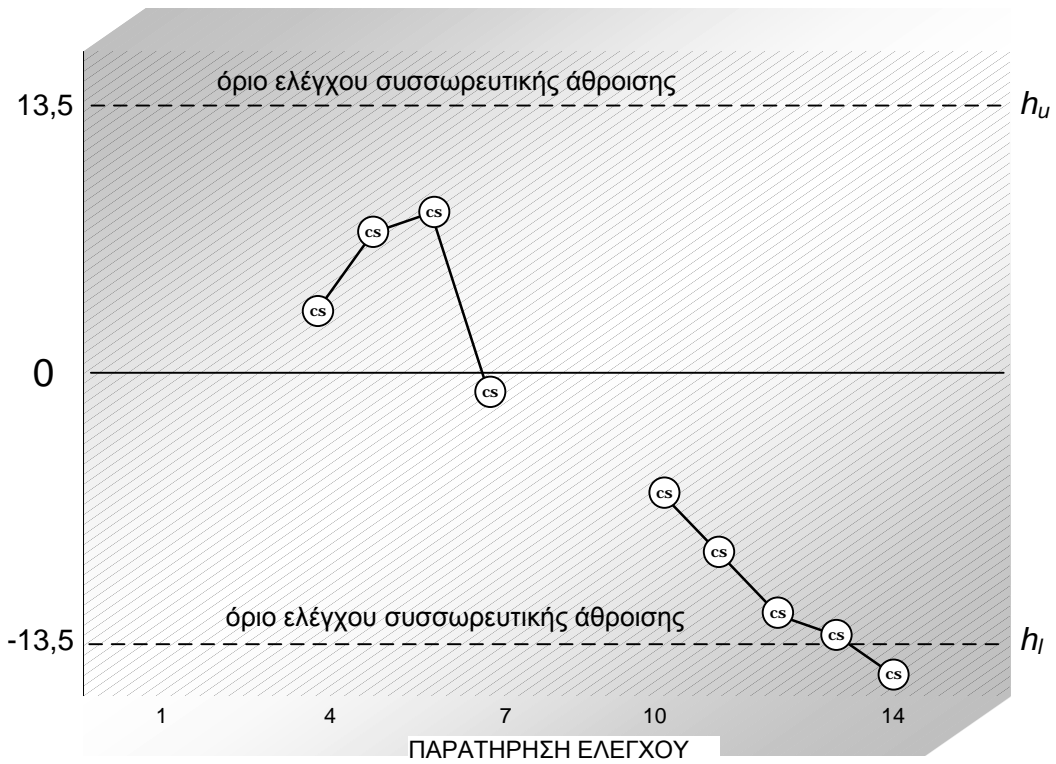
Για το συγκεκριμένο παράδειγμα, τα βήματα της μεθόδου ορίων λήψης αποφάσεων είναι τα εξής:

1. Προσδιορισμός των \bar{x}_α και s από προηγούμενα δεδομένα ελέγχου
2. Υπολογισμός των τιμών του k ($k_u = \bar{x}_\alpha + 1.0s$, $k_l = \bar{x}_\alpha - 1.0s$) και των ορίων ελέγχου ($h_u = 2.7s$, $h_l = -2.7s$)
3. Όταν μια παρατήρηση ελέγχου βρίσκεται εντός των τιμών του k (δηλ. εντός του $\bar{x}_\alpha \pm 1.0s$) δεν είναι απαραίτητη καμία κίνηση
4. Όταν μια παρατήρηση ελέγχου είναι μεγαλύτερη από το k_u ή μικρότερη από το k_l , πρέπει να ξεκινήσει ο υπολογισμός της συσσωρευτικής άθροισης. Υπολογισμός του $d_j = x_j - (k_u \text{ ή } k_l) = CS_j$
5. Για κάθε επιπλέον σημείο, υπολογίζονται τα d_i και CS_i

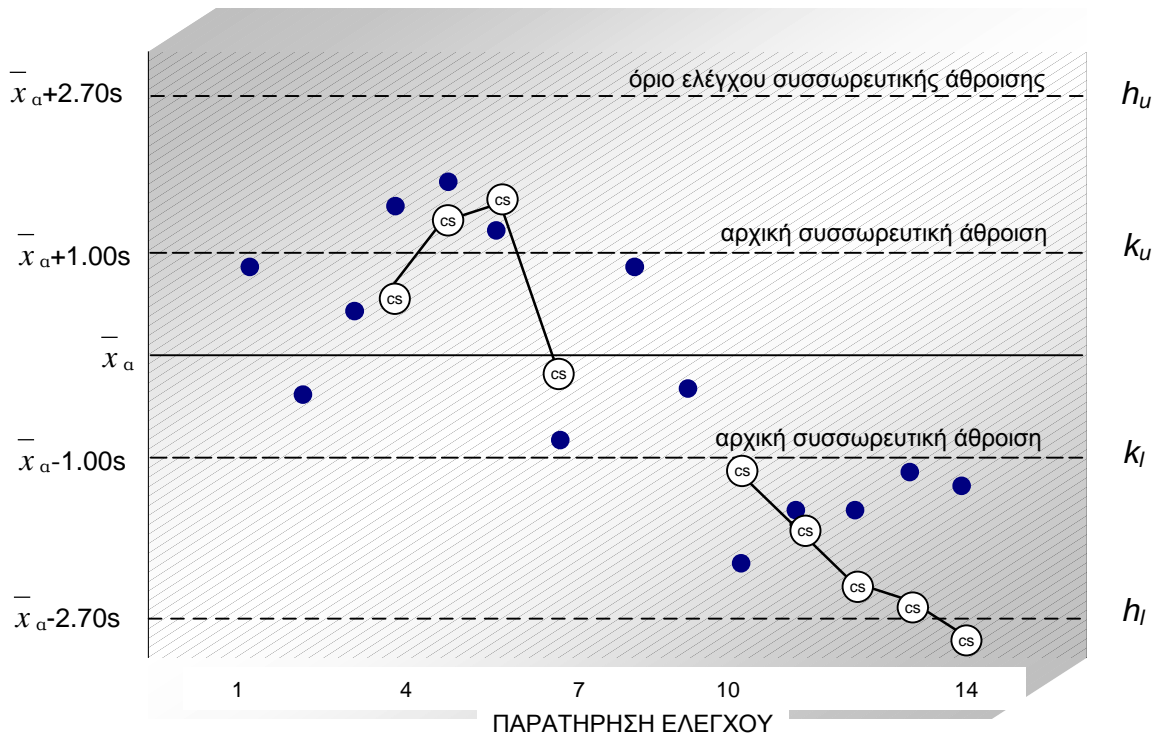
6. α) Όταν το CS_i αλλάξει πρόσημο, ο υπολογισμός σταματά, μέχρι τη στιγμή που απαιτείται ξανά η εφαρμογή του βήματος 4
- β) Όταν το CS_i υπερβεί ένα από τα όρια ελέγχου, ο κύκλος της ανάλυσης θεωρείται εκτός ελέγχου.

Το \bar{x}_a είναι ίσο με 100, το s είναι 5.0, οι τιμές k είναι 105 (άνωτερο επίπεδο k_u), και 95 (κατώτερο επίπεδο, k_l) και τα όρια είναι ± 13.5 (άνωτερα και κατώτερα όρια ελέγχου, h_u και h_l). Ο υπολογισμός συσσωρευτικής άθροισης ξεκινάει όταν μια παρατήρηση ελέγχου υπερβεί μια από τις δύο τιμές k ($k_u=105$ ή $k_l=95$) (στην περίπτωση του πίνακα όταν εμφανιστεί η 4^η παρατήρηση). Υπολογίζεται η διαφορά d_i μεταξύ της τιμής ελέγχου και της τιμής k και οι διαδοχικές διαφορές αθροίζονται για να δώσουν την συσσωρευτική άθροιση (CS_i). Όταν το CS_i αλλάξει πρόσημο, όπως γίνεται στην 7^η παρατήρηση του πίνακα, ο υπολογισμός της συσσωρευτικής άθροισης τερματίζει, μέχρι μια από τις τιμές k να παραβιαστεί ξανά. Στην 10^η παρατήρηση, η συσσωρευτική άθροιση ξεκινά πάλι και στην 14^η παρατήρηση υπερβαίνει το κατώτερο όριο ελέγχου ($h_l = -13,5$), οπότε η μέθοδος ανάλυσης πρέπει να θεωρηθεί εκτός ελέγχου. Όταν η διαταραχή διορθωθεί και η μέθοδος επανεκκινηθεί, η συσσωρευτική άθροιση ξεκινά πάλι από το μηδέν.

Οι τιμές της συσσωρευτικής άθροισης μπορούν να παρασταθούν γραφικά σε ένα χάρτη συσσωρευτικής άθροισης, όπως στο σχήμα 8. Η εφαρμογή ενός τέτοιου χάρτη είναι απλή και συνοδεύεται από έναν πίνακα δεδομένων, όπως ο πίνακας 6, αλλά απαιτεί αξιοσημείωτη προσπάθεια για να διατηρηθεί τόσο ο χάρτης, όσο και ο πίνακας. Αυτή η παρατήρηση έχει ιδιαίτερη σημασία, όταν η μέθοδος συσσωρευτικής άθροισης εφαρμόζεται σε ένα υπάρχον σύστημα ελέγχου, στο οποίο χρησιμοποιούνται ήδη χάρτες Shewhart. Ωστόσο, η μέθοδος συσσωρευτικής άθροισης μπορεί να εφαρμοστεί και χωρίς την ανάγκη ξεχωριστού πίνακα, με την χρήση ενός χάρτη ελέγχου, όπως αυτός του σχήματος 9.



Σχήμα 8. Χάρτης ελέγχου συσσωρευτικής άθροισης, με βάση τα δεδομένα του Πίνακα 6. Το γράφημα συσσωρευτικής άθροισης ξεκινά όταν μια παρατήρηση ελέγχου υπερβαίνει το $\bar{x}_\alpha \pm 1.0s$. Η αναλυτική μέθοδος θεωρείται εκτός ελέγχου όταν η συσσωρευτική άθροιση ξεπερνά το $\pm 2.7s$ (Westgard *et al*, 1977b).

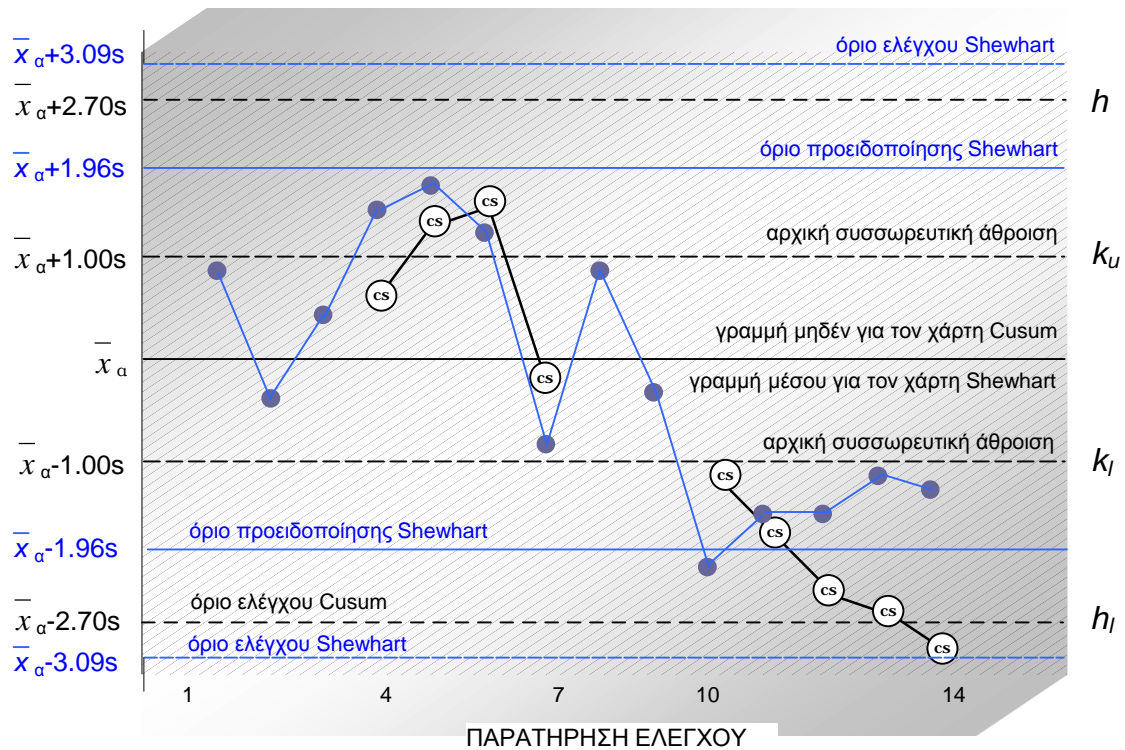


Σχήμα 9. Χάρτης ελέγχου ορίων λήψης αποφάσεων, για τον οποίο δεν απαιτείται πίνακας δεδομένων (Westgard *et al*, 1977b).

Ο χάρτης του σχήματος 9 κατασκευάζεται με τον σχεδιασμό μιας ευθείας που αντιστοιχεί στο μέσο (\bar{x}_α), δύο ευθειών k (στο συγκεκριμένο παράδειγμα αντιστοιχούν σε τιμές $\bar{x}_\alpha \pm 1.0s$) και δύο ευθειών h που αποτελούν τα όρια ελέγχου (στο παράδειγμα, $\bar{x}_\alpha \pm 2.7s$). Στον άξονα- y αντιστοιχούν πραγματικές τιμές, ώστε να είναι δυνατή η τοποθέτηση των παρατηρούμενων τιμών ελέγχου απευθείας πάνω στον χάρτη. Για το παράδειγμα των τιμών του Πίνακα 5, οι τιμές ελέγχου αποτυπώνονται στο σχήμα 8 με την μορφή των μπλε σημείων. Όταν μια παρατήρηση υπερβεί ένα από τα όρια k , τότε η απόσταση του σημείου αυτού από την γραμμή k μπορεί να μετρηθεί με χάρακα ή με αυθαίρετες μονάδες του χάρτη. Στην συνέχεια η απόσταση αυτή (που αντιστοιχεί στην διαφορά d_i) μπορεί να παρασταθεί γραφικά, θεωρώντας την γραμμή του μέσου \bar{x}_α ως σημείο μηδέν για τον χάρτη Cusum. Για κάθε επιπρόσθετο σημείο, η απόστασή του από την ευθεία k προστίθεται ή αφαιρείται από την προηγούμενη απόσταση, δίνοντας μια συνολική τιμή, η οποία αντιπροσωπεύει την συσσωρευτική άθροιση (CS_i). Όταν η απόσταση αυτή γίνει μεγαλύτερη από την απόσταση ανάμεσα στην γραμμή του μέσου και τη γραμμή ελέγχου (δηλαδή το διάστημα από \bar{x}_α μέχρι το h_u ή το h_l), που εδώ είναι ίση με $2.7s$, τότε η μέθοδος ανάλυσης θεωρείται εκτός ελέγχου.

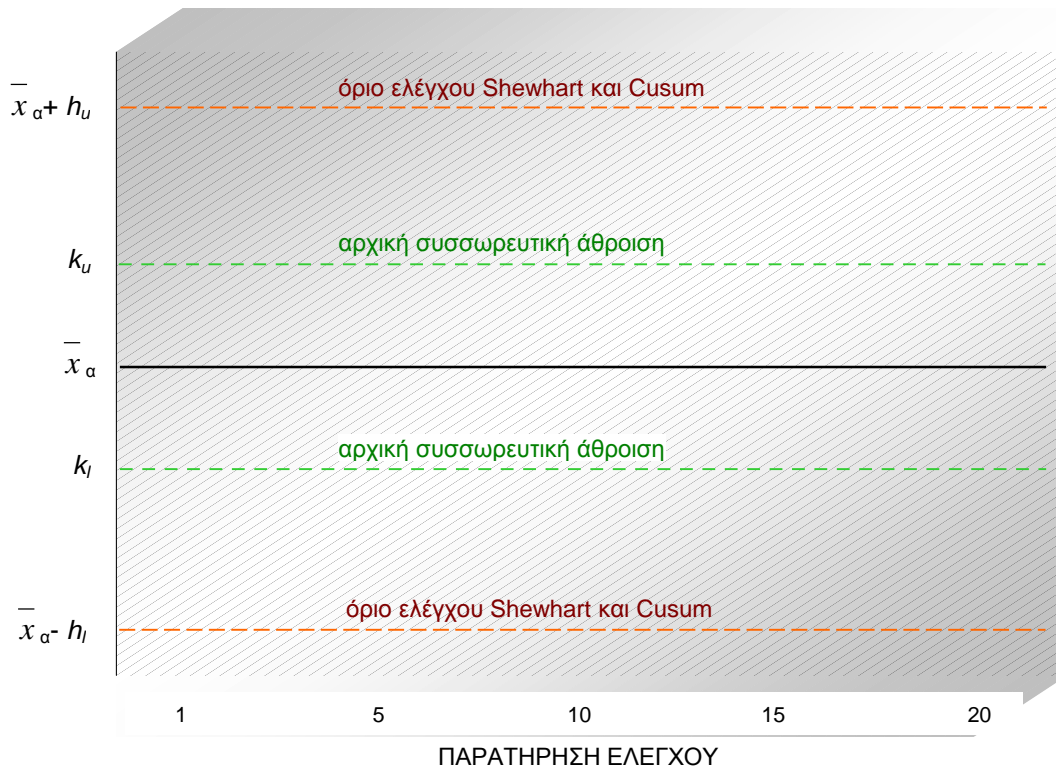
Στην πραγματικότητα, αυτός ο χάρτης ελέγχου έχει δύο κλίμακες στον άξονα- y , μια για να σχεδιάζονται οι απόλυτες τιμές ελέγχου και μια για τον σχεδιασμό της συσσωρευτικής άθροισης. Ωστόσο, η δεύτερη κλίμακα δεν είναι απαραίτητη, γιατί δεν απαιτούνται αριθμητικοί υπολογισμοί ή αριθμητικές τιμές, στην περίπτωση που η συσσωρευτική άθροιση παριστάνεται γραφικά με όρους απόστασης.

Η ομοιότητα ανάμεσα στον συγκεκριμένο χάρτη ελέγχου του σχήματος 8 και τον κοινό χάρτη Shewhart είναι εμφανής. Η μέθοδος ορίων λήψης αποφάσεων μπορεί να εφαρμοστεί σε έναν υπάρχοντα χάρτη Shewhart, σχεδιάζοντας τις γραμμές- k και τα όρια συσσωρευτικής άθροισης (όρια Cusum). Στο σχήμα 10 παρουσιάζεται ένας συνδυασμένος χάρτης Shewhart-Cusum (χάρτης S-CS), ο οποίος επιτρέπει την χρήση κανόνων και των δύο μεθόδων ταυτόχρονα, σε ένα γράφημα.



Σχήμα 10. Συνδυασμός χαρτών Shewhart και συσσωρευτικής άθροισης (Cusum) (χάρτης S-CS). Η μέθοδος ανάλυσης θεωρείται εκτός ελέγχου όταν μια παρατήρηση ελέγχου υπερβεί το $\bar{x}_\alpha \pm 3.09s$ ή όταν η συσσωρευτική άθροιση υπερβαίνει το $\pm 2.07s$ (Westgard *et al*, 1977b).

Ο συνδυασμένος χάρτης S-CS, αρχικά φαίνεται πολύπλοκος, εξαιτίας των πολλών ευθειών. Ωστόσο, με την χρήση κατάλληλων χρωματικών κωδικών, μπορούν να ξεχωρίσουν τα δεδομένα των μεθόδων Shewhart και Cusum και να αναγνωριστούν τα αντίστοιχα όρια ελέγχου. Ακόμη, είναι δυνατή η απλοποίηση του συνδυασμένου χάρτη, η οποία επιτυγχάνεται με την απομάκρυνση κάποιων γραμμών, είτε αφαιρώντας τα $2s$ προειδοποιητικά όρια, είτε χρησιμοποιώντας κοινά όρια ελέγχου και για τις δύο μεθόδους, όπως παριστάνεται στο σχήμα 11.

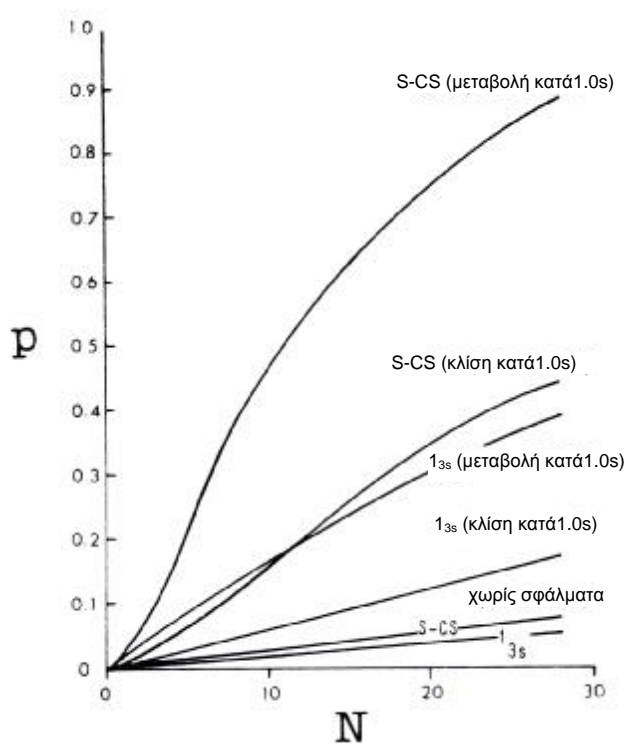


Σχήμα 11. Ένας απλοποιημένος συνδυασμένος Shewhart-Cusum χάρτης ελέγχου (χάρτης S-CS), όπου χρησιμοποιούνται τα ίδια όρια ελέγχου και για τις δύο μεθόδους (Westgard *et al*, 1977b).

Η χρήση του συνδυασμένου χάρτη S-CS, παρέχει βελτιωμένη ικανότητα εντοπισμού συστηματικών σφαλμάτων (Westgard *et al*, 1977a). Το μέγεθος της βελτίωσης σε σύγκριση με την απλή μέθοδο Shewhart (που χρησιμοποιεί τον κανόνα 1_{3s}) φαίνεται στο σχήμα 12, όπου η πιθανότητα να εντοπιστούν συστηματικές μεταβολές και κλίσεις ισοδύναμες με $1.0s$ διπλασιάζεται με την χρήση του συνδυασμένου S-CS χάρτη (σύγκριση της γραμμής S-CS μεταβολής κατά $1.0s$ με την αντίστοιχη γραμμή 1_{3s}). Αυτό επιτυγχάνεται με σχετικά μικρή αύξηση της πιθανότητας εσφαλμένων απορρίψεων (σύγκριση των γραμμών χωρίς σφάλματα των S-CS και 1_{3s}).

Η πιθανότητα εκπομπής ενός εσφαλμένου σήματος απόρριψης του αναλυτικού κύκλου και η πιθανότητα εντοπισμού σφαλμάτων εξαρτώνται από την θέση στην οποία σχεδιάζονται οι γραμμές k . Όσο πιο κοντά είναι οι γραμμές αυτές στην γραμμή του μέσου, τόσο υψηλότερες θα είναι οι παραπάνω πιθανότητες.

Παράλληλα με την βελτίωση της ικανότητας εντοπισμού συστηματικών σφαλμάτων, η χρήση του συνδυασμένου χάρτη S-CS βοηθάει στον διαχωρισμό των τυχαίων από τα συστηματικά σφάλματα, γεγονός που αποδεικνύεται ιδιαίτερα χρήσιμο για την επίλυση περιπτώσεων εκτός ελέγχου. Όταν υπερβαίνονται μόνο τα όρια Cusum, το σφάλμα είναι μάλλον συστηματικό, ενώ όταν υπερβαίνονται τα όρια Shewhart το σφάλμα κατά πάσα πιθανότητα είναι τυχαίο. Όταν υπερβαίνονται και τα δύο όρια, απαιτείται οπτική παρατήρηση των δεδομένων του χάρτη. Ένα σχετικά ομαλό γράφημα συσσωρευτικής άθροισης υποδεικνύει ένα συστηματικό σφάλμα, ενώ ένα με απότομες αλλαγές υποδηλώνει την ύπαρξη μεγάλου τυχαίου σφάλματος. Η επίλυση αυτών των προβληματικών καταστάσεων διευκολύνεται πολύ με την εξοικείωση της αναλυτικής μεθόδου και την εμπειρία στους συνδυασμένους χάρτες S-CS.



Σχήμα 12. Σύγκριση της ευαισθησίας του συνδυασμού κανόνων Shewhart-Cusum (S-CS) $1_{3s}/CS_{2.7s}^{1.0s}$ με τον κανόνα 1_{3s} μόνο του, για διάφορους τύπους σφαλμάτων: καθόλου αναλυτικά σφάλματα, μια συστηματική μεταβολή ίση με $1.0s$ και μια συστηματική κλίση ίση με $1.0s$ (Westgard *et al*, 1977b)

B.3 ΜΕΘΟΔΟΣ ΕΚΘΕΤΙΚΑ ΜΕΤΑΒΑΛΛΟΜΕΝΟΥ ΣΤΑΘΜΙΚΟΥ ΜΕΣΟΥ- EWMA (Exponentially Weighted Moving Average)

Τα τελευταία χρόνια οι χάρτες ελέγχου που βασίζονται σε εκθετικά μεταβαλλόμενους σταθμικούς μέσους (EWMA) έχουν γίνει ένα δημοφιλές εργαλείο ελέγχου ποιότητας στον βιομηχανικό κλάδο. Ενώ με τον χάρτη Shewhart λαμβάνεται υπόψη μόνο ο άμεσος έλεγχος των τρεχουσών τιμών, οι χάρτες EWMA χρησιμοποιούν και προηγούμενες τιμές. Σε γενικές γραμμές, μετά από πολλαπλασιασμό με τον σταθμικό παράγοντα w , η κάθε μέτρηση προστίθεται στο άθροισμα όλων των προηγούμενων $(1-w)$. Έτσι, για κάθε στιγμή t ($t=1,2,\dots$) μπορεί να υπολογιστεί το στατιστικό μέγεθος $z_t [= w\bar{x}_t + (1-w)x_{t-1}]$, με $w \in [0,1]$. Οι τιμές z_t που υπολογίζονται, αποτυπώνονται σε χάρτη ελέγχου για ένα χρονικό διάστημα. Επειδή χρησιμοποιείται ο μέσος $\bar{x}_t = (x_{1t} + x_{2t} + \dots + x_{nt})/N$, για N παρατηρήσεις ελέγχου ανά κύκλο, ο χάρτης αυτός ονομάζεται EWMA- \bar{x} . Ένας άλλος τρόπος έκφρασης είναι ο εξής:

$$z_t = w \sum_{i=0}^{t-1} (1-w)^i \bar{x}_{t-i} + (1-w)^t z_0$$

με την πρώτη τιμή z_0 σ' αυτό το άθροισμα να τίθεται γενικά ίση με την μέση τιμή των προηγούμενων παρατηρήσεων. Με αυτή η διαδικασία ομαλοποίησης φαίνεται ότι η συνεισφορά μιας τιμής στον στατιστικό έλεγχο φθίνει με τον χρόνο ή με τον αριθμό νέων παρατηρήσεων, με την ταχύτητα φθοράς να ρυθμίζεται μέσω του σταθμιζόμενου παράγοντα w .

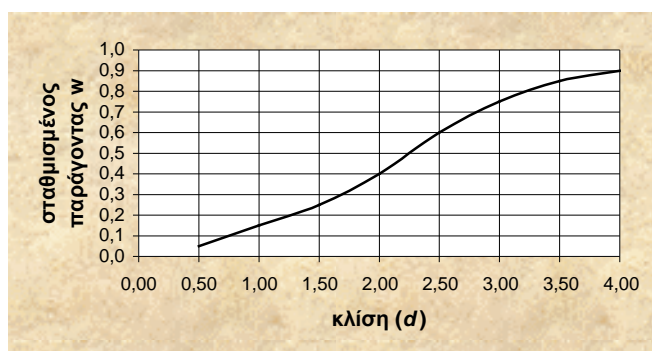
Τα όρια προειδοποίησης και δράσης των χαρτών EWMA διαφέρουν από αυτά των χαρτών Shewhart και πρέπει να υπολογιστούν ξεχωριστά. Επίσης, ο χάρτης EWMA διαφέρει από τον παρόμοιο χάρτη Cusum, λόγω της χρήσης του παράγοντα w , ο οποίος επιτρέπει την ρύθμιση της ευαισθησίας στην κλίση του γραφήματος (shift) (θέτοντας τον παράγοντα w ίσο με 1, προκύπτει ο χάρτης Shewhart). Λόγω αυτής της «ευκαμψίας» ο χάρτης EWMA κερδίζει όλο και περισσότερη προσοχή στις πρακτικές του βιομηχανικού ελέγχου ποιότητας τα τελευταία χρόνια (Neubauer, 1997).

Η εκθετική εξομάλυνση εισήχθηκε για πρώτη φορά στην κλινική χημεία γύρω στο 1975 (Cembrowski *et al*, 1975). Τότε προτάθηκε μια μέθοδος εντοπισμού

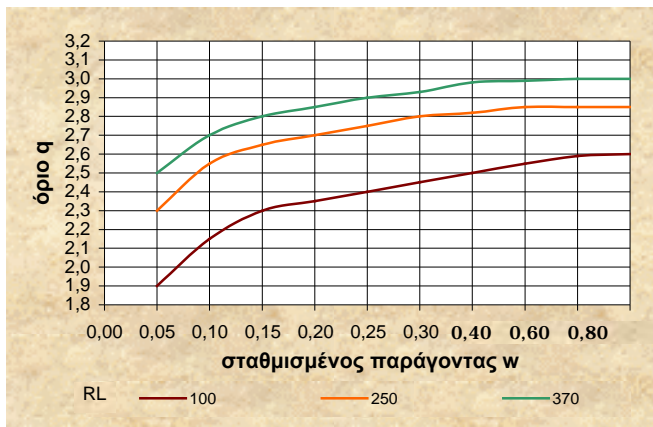
τάσεων με την χρήση της τεχνικής *Trigg*, η οποία βασίζεται σε ένα εκθετικά ομαλοποιημένο προβλεπόμενο σφάλμα. Ωστόσο, η μέθοδος αυτή δεν έπαιξε ποτέ σημαντικό ρόλο στα εργαστήρια, όπως και άλλες θεωρητικά πειστικές μέθοδοι (π.χ. συνδυασμός Shewhart-Cusum). Παρόλο που οι συνθήκες έχουν αλλάξει, δεδομένης της ευρέως διαδεδομένης χρήσης των υπολογιστικών συστημάτων στα εργαστήρια, οι μαθηματικές προϋποθέσεις της εφαρμογής χαρτών εκθετικά μεταβαλλόμενων μέσων παραμένουν ιδιαίτερα πολύπλοκες σε σύγκριση με τους χάρτες Shewhart.

Πρόσφατες εξελίξεις, έχουν διευκολύνει την χρήση των χαρτών EWMA. Το 1989 με την χρήση υπολογιστικών προσομοιώσεων, δημιουργήθηκε η ακόλουθη διαδικασία εφαρμογής αυτών των χαρτών (Crowder, 1989):

1. Επιλέγεται το μέγεθος του κύκλου (RL-Run Length), που πρέπει να ισχύει για τις εντός ελέγχου συνθήκες. Αυτή η επιλογή μπορεί να γίνει εύκολα είτε με την βοήθεια υπάρχοντων χαρτών, είτε από πίνακες που εμφανίζουν διάφορες τιμές RL που αντιστοιχούν σε κοινά όρια της κλινικής χημείας.
2. Επιλέγεται η επιθυμητή ευαισθησία κλίσης του χάρτη: με βάση αυτή την κλίση προσδιορίζεται ο εκθετικός παράγοντας w , από ένα γράφημα, όπως αυτό του σχήματος 13.
3. Προσδιορίζεται ο παράγοντας q των ορίων ελέγχου, από τον παράγοντα w (σχήμα 14).
4. Εκτελείται μια ανάλυση ευαισθησίας, για να ληφθεί η βέλτιστη ολική απόδοση. Αυτό το τελευταίο βήμα μπορεί να γίνει με κάποιο υπολογιστικό πρόγραμμα προσομοίωσης.



Σχήμα 13. Βέλτιστο w για τους χάρτες EWMA, σε σχέση με την κλίση d (Neubauer, 1997). Για διευκόλυνση, έχει σχεδιαστεί μια μέση γραμμή για όλα τα πιθανά RLs αντί για μια γραμμή για κάθε RL



Σχήμα 14. Προσδιορισμός του ορίου q του χάρτη EWMA, μετά από την επιλογή του w και του RL (Neubauer, 1997).

α. Κατασκευή χάρτη ελέγχου EWMA: πρακτικό παράδειγμα

Το παρακάτω παράδειγμα δείχνει πώς μπορεί κάποιος να κατασκευάσει έναν χάρτη EWMA- \bar{x} με βάση τα τέσσερα βήματα της παραπάνω διαδικασίας:

1. Επιλέγεται ένα μέγεθος κύκλου (RL) ίσο με 100.
2. Προσδιορίζεται ως καλύτερα εντοπιζόμενη κλίση η $2s$. Με βάση αυτή την κλίση και το παραπάνω RL, το σχήμα 13 δίνει τον σταθμιζόμενο παράγοντα w ίσο με 0.4.
3. Με τις παραπάνω επιλεγμένες τιμές, εξάγεται από το σχήμα 14 ένα όριο q ίσο με 2.5. Για ένα δείγμα ελέγχου ανά κύκλο ($N=1$), το ανώτερο και κατώτερο όριο ελέγχου του χάρτη EWMA υπολογίζονται αντίστοιχα:

$$UCL = \mu_0 + q\sigma_0 \sqrt{\frac{w}{(2-w)n}} = \mu_0 + 2.5\sigma_0 \sqrt{\frac{0.4}{(2-0.4)1}} = \mu_0 + 2.5\sigma_0$$

$$LCL = \mu_0 - q\sigma_0 \sqrt{\frac{w}{(2-w)n}} = \mu_0 - 2.5\sigma_0$$

όπου μ_0 είναι ο αναμενόμενος μέσος της διαδικασίας και σ_0 η τυπική απόκλιση.

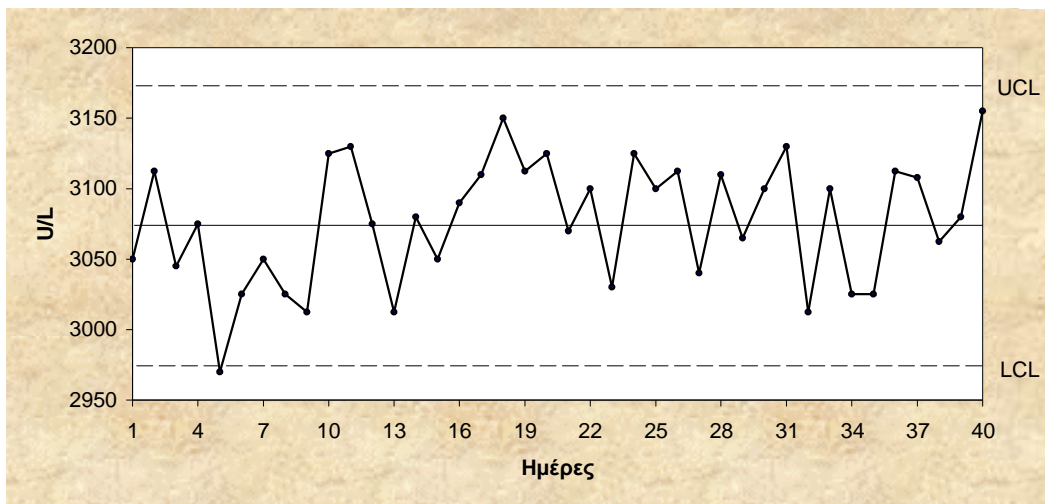
4. Εκτελείται μια ανάλυση ευαισθησίας με την βοήθεια υπολογιστικού προγράμματος.

Μια βασική διαφορά μεταξύ των χαρτών EWMA και άλλων κοινών μεθόδων ελέγχου κλινικής χημείας είναι η χρήση των τιμών RL αντί των σφαλμάτων τύπου I και II.

β. Εντοπισμός τάσης μέσω της διαδικασίας EWMA

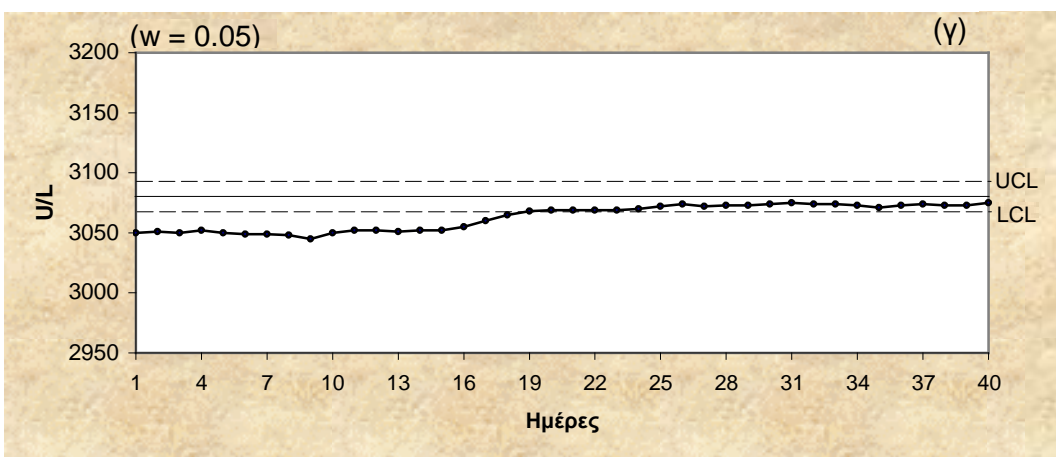
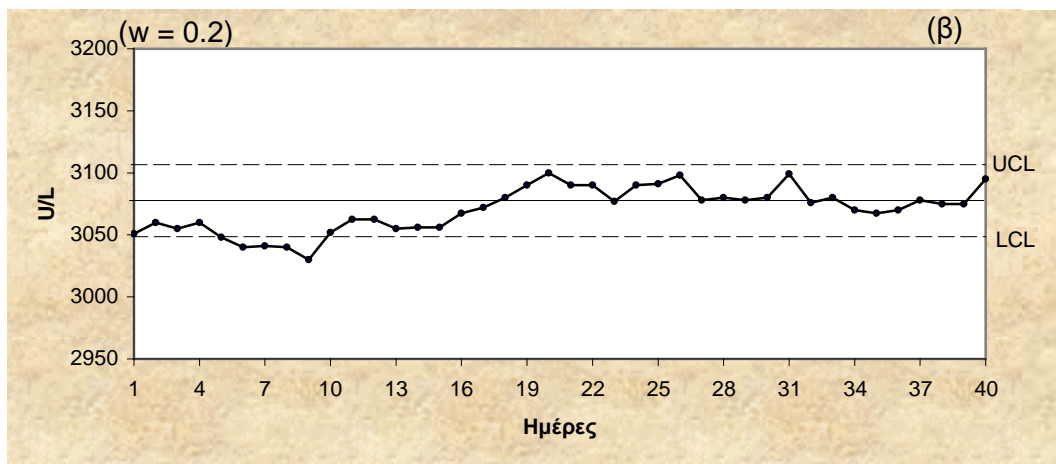
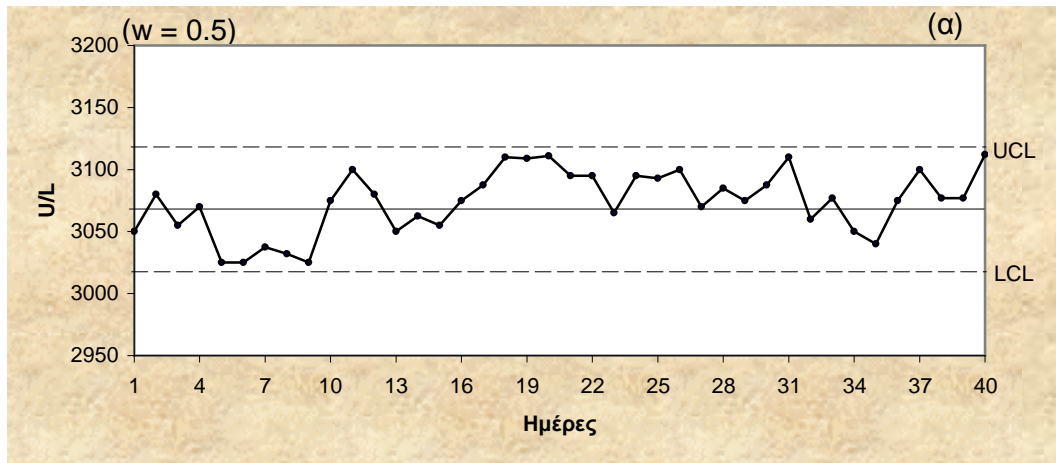
Ένα παράδειγμα εντοπισμού μικρών τάσεων με τον χάρτη EWMA- \bar{x} παρουσιάζεται στα σχήματα 15 και 16, όπου εκτιμώνται τα εργαστηριακά δεδομένα δειγμάτων ελέγχου, με βάση τους χάρτες Shewhart και EWMA- \bar{x} αντίστοιχα. Τα όρια ελέγχου του χάρτη Shewhart έχουν τεθεί αυθαίρετα, ενώ τα όρια των χαρτών EWMA προέρχονται από αυτά τα αυθαίρετα όρια με την διαδικασία των τεσσάρων βημάτων που αναφέρθηκε νωρίτερα: για όρια 1_{3s} με $s=33.33$ (αυθαίρετη τιμή) και $N=1$ για τον χάρτη Shewhart, χρειάζεται ένα RL περίπου ίσο με 370 για να είναι ο χάρτης EWMA συγκρίσιμος με τον Shewhart⁴.

Το σχήμα 16 δείχνει την τάση που εντοπίστηκε από τον χάρτη EWMA, η οποία δεν είναι ορατή με τον χάρτη Shewhart του σχήματος 15. Όπως δείχνει το σχήμα 16γ, τα αποτελέσματα των δεδομένων ελέγχου είναι πολύ χαμηλά τις πρώτες 19 ημέρες, κυρίως λόγω των τιμών του χρονικού διαστήματος 5-9. Κατά την διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, οι τιμές ελέγχου φαίνεται να ξαναγουρίζουν αργά στο επιθυμητό διάστημα. Αξίζει να παρατηρηθεί ότι λόγω της εξομάλυνσης, το εύρος των τιμών και τα όρια ελέγχου μειώνονται με την αύξηση της ομαλοποίησης (δηλ. την μείωση του w).



Σχήμα 15. Παράδειγμα χάρτη Shewhart χρησιμοποιώντας $3s$ όρια ελέγχου, με s ίσο με 33.3 (μέση τιμή=3078 U/L) (Neubauer, 1997).

⁴ Η χρήση των $2s$ ορίων οδηγεί σε ένα RL ίσο με 22 και τα $3s$ όρια δίνουν RL ίσο με 370, δεδομένης μιας κανονικής κατανομής



Σχήμα 16. Παραδείγματα χαρτών EWMA. Τα όρια ελέγχου προκύπτουν από τον χάρτη Shewhart του σχήματος 15 (3s όρια με αυθαίρετο s ίσο με 33.3). Τα όρια ελέγχου των χαρτών EWMA με RL ίσο με 370, προσδιορίστηκαν από την διαδικασία των τεσσάρων βημάτων, που περιγράφηκε στο κείμενο (Neubauer, 1997).

Όπως φαίνεται και από τα παραπάνω γραφήματα, οι χάρτες των εκθετικά μεταβαλλόμενων σταθμικών μέσων EWMA- \bar{x} επιτρέπουν τον εντοπισμό μικρών κλίσεων, νωρίτερα από τους χάρτες Shewhart. Επομένως, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως συμπλήρωμα σε ένα πρωτόκολλο πολλαπλών κανόνων, ως επιπρόσθετο εργαλείο ποιοτικού ελέγχου. Για τα εργαστήρια εκείνα που χρησιμοποιούν ακόμη μόνο χάρτες Shewhart, ένας συνδυασμός αυτών με τους EWMA χάρτες, μπορεί να αποφέρει μεγαλύτερη ευαισθησία, χωρίς να αυξηθεί ο αριθμός των σημάτων εσφαλμένης απόρριψης (Neubauer, 1997).

Βασικό πλεονέκτημα των χαρτών EWMA είναι ότι όλα τα αποτελέσματα παρουσιάζονται γραφικά και δεν απαιτούνται επιπρόσθετοι κανόνες ελέγχου για βελτίωση της απόδοσης της μεθόδου (όπως συμβαίνει με τους χάρτες Shewhart). Με τον τρόπο αυτό, ο υπεύθυνος ποιοτικού ελέγχου μπορεί να ελέγξει όλα τα δεδομένα σε μια στιγμή, χωρίς να χρειάζεται να ελέγξει διάφορες μεταβλητές, μερικές από τις οποίες μπορεί αθέλητα να περάσουν απαρατήρητες. Έτσι, παρόλο που το σύστημα πολλαπλών κανόνων παρέχει πολύτιμα δεδομένα για την εκτίμηση της ποιότητας μιας αναλυτικής διαδικασίας, η χρήση των χαρτών EWMA παρέχει την ίδια ή και καλύτερη εκτίμηση, κι όχι απλά μια θεωρητικά πιο ικανοποιητική μέθοδο ελέγχου (Westgard *et al*, 1977a).

Γ. ΜΕΘΟΔΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ, χ^2

Γ.1 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

Παρακολουθώντας την απόδοση των κλινικών αναλύσεων, τα εργαστήρια απαιτούν την εξέταση πολλαπλών συγκεντρώσεων πρότυπων υλικών σε καθημερινή βάση. Εξαιτίας της φύσης των εργαστηριακών εξετάσεων, υπάρχει η πιθανότητα συσχέτισης μεταξύ των συγκεντρώσεων των διαφορετικών υλικών που ελέγχονται (Deckert & Case, 1998). Παρόλο που οι συνήθεις διαδικασίες ποιοτικού ελέγχου που χρησιμοποιούνται στα εργαστήρια βασίζονται στη υπόθεση της ανεξαρτησίας των συγκεντρώσεων αυτών, δεν συμβαίνει πάντα αυτό στην πραγματικότητα. Η παρουσία συσχέτισης σε κάποιες περιπτώσεις οδήγησε στην χρήση μιας νέας προσέγγισης για την εκτίμηση των παρακολουθούμενων εργαστηριακών δεδομένων: τον χάρτη ελέγχου πολλαπλών μεταβλητών, χ^2 . Έρευνες απέδειξαν ότι ο χάρτης αυτός αποτελεί μια ικανή εναλλακτική μέθοδο διασφάλισης ποιότητας, όταν υπάρχει συσχέτιση δεδομένων (Deckert & Case, 1998).

Όταν εξετάζονται πρότυπα υλικά, τα εργαστήρια ελέγχουν δύο ή τρεις διαφορετικές συγκεντρώσεις στον ίδιο χρόνο (χαμηλή, μεσαία και υψηλή). Το αποτέλεσμα είναι ότι συχνά υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων μέσα στον κύκλο μετρήσεων, γεγονός που οφείλεται στην επίδραση των ίδιων πηγών μεταβλητότητας την ίδια χρονική στιγμή. Παραδείγματα πηγών μεταβλητότητας που οδηγούν σε συσχέτιση εντός ενός κύκλου μετρήσεων, είναι η θερμοκρασία και υγρασία του εργαστηρίου, η κατάσταση βαθμονόμησης, οι ηλεκτρικές διακυμάνσεις των αναλυτικών συστημάτων και ανθρώπινα σφάλματα ή σφάλματα ακρίβειας της προχοϊδας (κυρίως κατά την προ-αναλυτική διαδικασία).

Η έρευνα των Deckert & Case (1998) παραθέτει αδιάσειστα στοιχεία συσχέτισης των κλινικών δεδομένων, προσδιορίζοντας ότι ο βαθμός συσχέτισης μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την περίπτωση. Εκτός από την συσχέτιση των διαφορετικών συγκεντρώσεων μέσα σε έναν κύκλο μετρήσεων, η έρευνα ασχολήθηκε και με την ύπαρξη συσχέτισης στις ίδιες συγκεντρώσεις

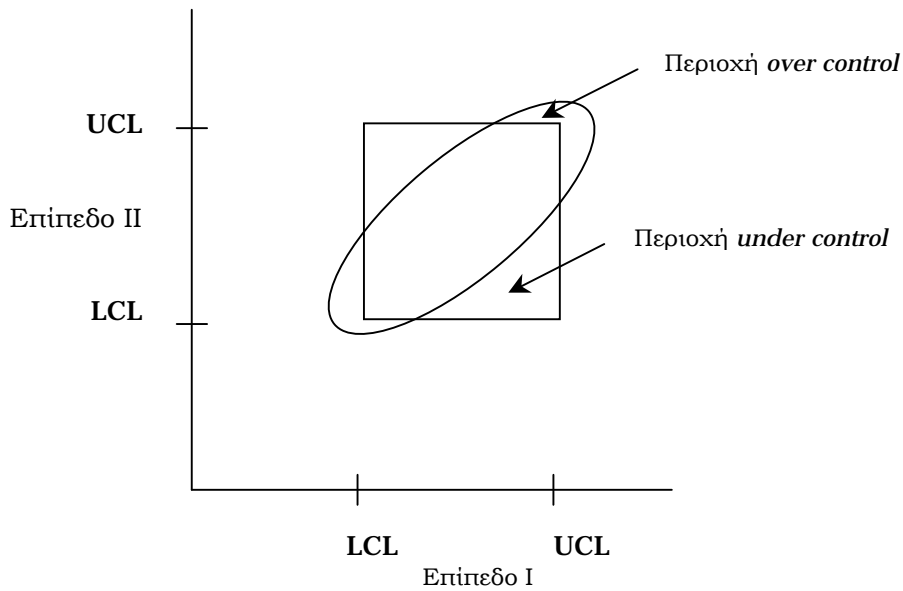
υλικών ελέγχου διαφορετικών κύκλων μετρήσεων, αποδεικνύοντας ωστόσο ότι η συσχέτιση που εμφανίζεται σ' αυτή την περίπτωση δεν είναι σημαντική.

Με τον υπολογισμό του συντελεστή συσχέτισης (r) των δειγμάτων, το εργαστήριο μπορεί εύκολα να μετρήσει τον βαθμό συσχέτισης μεταξύ των συγκεντρώσεων. Αν ο βαθμός αυτός παρουσιάζεται υψηλός, το εργαστήριο πρέπει να χρησιμοποιήσει μεθόδους ποιοτικού ελέγχου που θα λαμβάνουν υπόψη τους την συσχέτιση των δεδομένων. Το επόμενο βήμα είναι να προσδιοριστεί η επίδραση της συσχέτισης στην απόδοση των μεθόδων ποιοτικού ελέγχου. Για δύο υλικά ελέγχου, η διαφορά μεταξύ ανεξάρτητων και συσχετιζόμενων συγκεντρώσεων μπορεί να παρασταθεί γραφικά στο σχήμα 17. Στην περίπτωση των ανεξάρτητων συγκεντρώσεων η εντός-ορίων περιοχή παρουσιάζεται με το τετράγωνο σχήμα και ορίζεται από τα όρια:

$$UCL = (\text{μέσος} + k \text{ SD}) \text{ και } LCL = (\text{μέσος} - k \text{ SD}) \quad ^5$$

Στην περίπτωση της ύπαρξης συσχέτισης, η πραγματική εντός ορίων περιοχή παρουσιάζεται με το ελλειψοειδές σχήμα (Jackson, 1956). Αυτό σημαίνει ότι αν γίνει η υπόθεση ότι οι συγκεντρώσεις είναι ανεξάρτητες και εφαρμοστούν όρια $k \pm SD$, ενώ στην πραγματικότητα υπάρχει συσχέτιση, τότε θα δημιουργηθούν περιοχές, οι οποίες στην βιβλιογραφία αναφέρονται ως περιοχές *over control* και *under control*, όπως φαίνεται στο σχήμα. Μια *over control* περιοχή, είναι αυτή στην οποία ανεξάρτητα όρια ελέγχου υποδηλώνουν μια μεταβολή των υλικών ελέγχου που στην πραγματικότητα δεν υπάρχει (δηλ. σφάλμα τύπου I). Η *under control* περιοχή, είναι αυτή στην οποία ανεξάρτητα όρια ελέγχου αδυνατούν να εντοπίσουν μια πραγματική αλλαγή των υλικών ελέγχου (σφάλμα τύπου II).

⁵ όπου UCL και LCL: τα upper και lower control limits (ανώτερα και κατώτερα όρια ελέγχου)
SD: standard deviation (τυπική απόκλιση)



Σχήμα 17. Περιοχή ελέγχου για δύο συσχετιζόμενες συγκεντρώσεις ελέγχου (Deckert & Case, 1998).

Γ.2 ΧΑΡΤΗΣ χ^2

Παρόλο που υπάρχουν ποικίλες μέθοδοι πολλαπλών μεταβλητών που εφαρμόζονται στον ποιοτικό έλεγχο, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει αυτή που χρησιμοποιεί τον χάρτη χ^2 (Alt, 1985; Tracy *et al*, 1992).

Θεωρώντας την ύπαρξη ενός γνωστού πίνακα συνδιακύμανσης για τις συγκεντρώσεις του υλικού ελέγχου που παρακολουθούνται, η εφαρμογή του χάρτη χ^2 είναι άμεση. Στον χάρτη αυτό υπάρχει μόνο ανώτερο όριο ελέγχου, το οποίο βασίζεται στην κατανομή χ^2 και ορίζεται ως $\chi^2_{\alpha,p}$, όπου p είναι ο αριθμός των παραμέτρων που παρακολουθούνται και α η πιθανότητα εμφάνισης σφάλματος τύπου I. Στις κλινικές αναλύσεις, το p είναι ο αριθμός των συγκεντρώσεων που παρακολουθούνται (τυπικά δύο ή τρεις). Έχοντας δεδομένο το ανώτερο όριο του χάρτη ελέγχου, το στατιστικό δεδομένο που παρουσιάζεται στο διάγραμμα δίνεται από τον τύπο:

$$N (\bar{x} - \mu_0) / \Sigma^{-1} (\bar{x} - \mu_0)$$

όπου N είναι ο αριθμός των δειγμάτων ελέγχου ανά κύκλο (τυπικά $N=1$ για κλινικές αναλύσεις), \bar{x} είναι ο μέσος των παρατηρούμενων δειγμάτων (παρατηρούμενες τιμές από την παρτίδα ποιοτικού ελέγχου), μ_0 είναι ο αρχικός μέσος (αντικειμενικές τιμές συγκεντρώσεων ελέγχου) και Σ^{-1} είναι το αντίστροφο του πίνακα συνδιακύμανσης των συγκεντρώσεων ελέγχου. Ένας απλός αλγεβρικός υπολογισμός των στατιστικών δεδομένων των δύο συγκεντρώσεων του πρότυπου υλικού είναι ο εξής:

$$N \frac{\sigma_1^2 \sigma_2^2}{\sigma_1^2 \sigma_2^2 - \sigma_{12}^2} \left[\frac{(\chi_1 - \mu_1)^2}{\sigma_1^2} + \frac{(\chi_2 - \mu_2)^2}{\sigma_2^2} - \frac{2\sigma_{12}(\chi_1 - \mu_1)(\chi_2 - \mu_2)}{\sigma_1^2 \sigma_2^2} \right]$$

όπου χ_1 και χ_2 είναι οι συγκεντρώσεις ελέγχου 1 και 2, μ_1 και μ_2 πρότυπες τιμές των συγκεντρώσεων 1 και 2 και σ_1 και σ_2 οι τυπικές αποκλίσεις των συγκεντρώσεων 1 και 2 αντίστοιχα, με σ_{12} την συνδιακύμανση μεταξύ των συγκεντρώσεων 1 και 2. Παριστάνοντας γραφικά αυτά τα στατιστικά δεδομένα σε σχέση με το ανώτερο όριο του χάρτη χ^2 , μπορεί να προσδιοριστεί αν το σύστημα μετρήσεων παρουσιάζει κάποια μεταβολή.

Υπάρχουν μερικά πλεονεκτήματα που προκύπτουν από την χρήση της μεθόδου πολλαπλών μεταβλητών χ^2 . Ένα από αυτά είναι ότι προσδιορίζεται η περιοχή που είναι υπό έλεγχο. Αν η υπόθεση της ανεξαρτησίας δεν είναι βάσιμη, τότε η υποθετική απόδοση των παραδοσιακών μεθόδων ποιοτικού ελέγχου μπορεί να αποδειχτεί παραπλανητική. Με την χρήση της διαδικασίας πολλαπλών μεταβλητών όμως, μπορεί να εξασφαλιστεί η προστασία από διάφορα σφάλματα που συμβαίνουν στα υλικά ελέγχου.

Ένα άλλο πλεονέκτημα της χρήσης της μεθόδου χ^2 είναι ότι δεν χρησιμοποιεί την εφαρμογή κανόνων ελέγχου. Ο εντοπισμός αλλαγών που συνέβησαν τέσσερις ή πέντε κύκλους πριν (αναδρομικός ποιοτικός έλεγχος), είναι από μόνος του αρκετά δύσκολος. Με τον χάρτη χ^2 κάθε κύκλος γίνεται αποδεκτός ή απορρίπτεται κατευθείαν. Υπάρχει ακόμα βέβαια ο κίνδυνος της παράβλεψης κάποιας αλλαγής, αλλά ο κίνδυνος αυτός δεν αλλάζει από κύκλο σε κύκλο και επιπλέον λαμβάνεται σαφώς υπόψη κατά τον σχεδιασμό του χάρτη χ^2 .

Δεδομένης της πιθανότητας συσχέτισης στα κλινικά δεδομένα ελέγχου, θα πρέπει όλα τα εργαστήρια να κάνουν τον απαραίτητο έλεγχο συσχέτισης. Αν η υποθετική ανεξαρτησία ισχύει, τότε οι παραδοσιακές στατιστικές μέθοδοι ελέγχου ποιότητας μπορούν να συνεχιστούν. Αν όμως παρουσιάζεται σημαντική συσχέτιση, τότε για τον έλεγχο ποιότητας θα πρέπει να εφαρμοστεί μια μέθοδος πολλαπλών μεταβλητών, όπως είναι η χ^2 .

Δ. ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ “ΤΥΧΑΙΩΝ ΔΙΠΛΟΤΥΠΩΝ”

Για πολλά χρόνια, στον χώρο της βιομηχανίας, η εξέταση τυχαία επιλεγόμενων δειγμάτων του προϊόντος αποτελούσε κοινή μέθοδο ελέγχου ποιότητας. Το 1971 η διαδικασία αυτή εισήχθηκε στον χώρο της κλινικής χημείας και χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο ποιότητας των κλινικών δειγμάτων (Cavill, 1971). Σύμφωνα με την μέθοδο αυτή, ένα ποσοστό των ημερήσιων κλινικών δειγμάτων επιλέγεται τυχαία και γίνεται επανάληψη της ανάλυσης. Ακολουθεί εξέταση των ζευγών των αποτελεσμάτων και εντοπισμός των ασυμφωνιών. Με τον τρόπο αυτό μπορεί εύκολα να επιτευχθεί μια αντικειμενική εκτίμηση της ποιότητας της απόδοσης των μηχανημάτων και της τεχνολογικής τους ικανότητας. Όταν τα αποτελέσματα μεταφέρονται στα έγγραφα του κλινικού εργαστηρίου, τα διπλότυπα αποτελέσματα συγκρίνονται με το πρωτότυπο φύλλο της αναφοράς καθώς και με το φύλλο εργασίας, ώστε να υπάρχει ένα μέτρο ακρίβειας της αντιγραφής. Είναι σημαντικό να τονιστεί *πρώτον* ότι τα δείγματα προς επανεξέταση πρέπει να επιλέγονται με τέτοιο τρόπο ώστε η ταυτότητά τους να μην είναι γνωστή και *δεύτερον* ότι η επανεξέταση πρέπει να ξεκινά μόνο αφού τα πρώτα δεδομένα έχουν καταγραφεί πλήρως.

Αρχικό πρωτόκολλο της μεθόδου τυχαίων διπλότυπων

1. Μετά το πέρας της ανάλυσης όλων των δειγμάτων επιλέγονται τυχαία δέκα δείγματα.
2. Τα δείγματα αυτά επανεξετάζονται και τυπώνονται τα αποτελέσματα
3. Κάθε πρώτο αποτέλεσμα συγκρίνεται με το αντίστοιχο διπλότυπό του:
Αν το δεύτερο αποτέλεσμα δεν είναι αποδεκτό, το δείγμα εξετάζεται για τρίτη φορά, ώστε να προσδιοριστεί ποιο από τα αποτελέσματα είναι λάθος. Πρέπει να ελεγχθεί και η πιθανότητα λανθασμένων στοιχείων αναγνώρισης του δείγματος.
4. Ταξινόμηση των σφαλμάτων ως εξής:
 - a. *Δευτερεύον μηχανικό*: μη αποδεκτή διαφορά μεταξύ των ζευγών, αλλά όχι ικανή να παραπλανήσει τους γιατρούς
 - b. *Πρωτεύον μηχανικό*: ένα αναμενόμενο μηχανικό σφάλμα, ικανό να παραπλανήσει τους γιατρούς

c. *Ανθρώπινο*: ένα σφάλμα λόγω ανθρώπινης ενέργειας. Όλα τα ανθρώπινα σφάλματα είναι *πρωτεύοντα*.

5. Διόρθωση σημαντικών σφαλμάτων μέσω τηλεφωνικής επικοινωνίας με τον αρμόδιο γιατρό.
6. Όταν τα αντίγραφα των αναφορών είναι διαθέσιμα, συγκρίνονται οι πρωτότυπες κάρτες των αποτελεσμάτων, ώστε να ελέγχεται η ακρίβεια της μεταφοράς των δεδομένων και τα στοιχεία αναγνώρισης των δειγμάτων.
7. Κάθε μήνα γίνεται άθροιση, ταξινόμηση και αρχειοθέτηση όλων των σφαλμάτων.

Μια εσφαλμένη αναφορά είναι αυτή που περιέχει εσφαλμένα κλινικά αποτελέσματα, αριθμητικά σφάλματα λόγω μεταφοράς δεδομένων ή αποτελέσματα που πιθανόν να προκαλέσουν κλινική σύγχυση. Με βάση το τελευταίο, οι αποφάσεις που λαμβάνονται είναι σε μερικές περιπτώσεις θέμα κρίσης: π.χ. μια διαφορά της τάξης των 2,000 μεταξύ τιμών καταμέτρησης λευκοκύτταρων είναι προφανώς παραπλανητική, όταν η πραγματική τιμή είναι 3,000, αλλά πιθανόν μικρής σημασίας όταν η πραγματική τιμή είναι 30,000 (Cavill, 1971).

5. ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΕΝΖΥΜΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ

Κατά των ποιοτικών έλεγχο μεθόδων που χρησιμοποιούν ένζυμα εμφανίζονται ειδικά προβλήματα, τα οποία αναφέρονται παρακάτω (Rosalki 1980):

1. Τα δείγματα των ενζύμων είναι ασταθή κι αυτό δυσκολεύει την ημερήσια εκτίμηση της ακρίβειας της αναλυτικής μεθόδου.
2. Οι κλινικές μέθοδοι μετρούν την καταλυτική δράση των ενζύμων κι όχι συγκέντρωση των διαλυμάτων. Έτσι δεν μπορεί να μετρηθεί μια “πραγματική” τιμή, εφόσον η παρατηρούμενη δραστηριότητα εξαρτάται από την μέθοδο. Επομένως, η ορθότητα, με την αυστηρή της έννοια, είναι ανέφικτη και οι ομόφωνες τιμές που παρατηρούνται από σταθεροποιημένη μεθοδολογία πρέπει να υποκαθίστανται.
3. Σε πολλές ενζυμικές μεθόδους προστίθεται ένα δεύτερο ένζυμο, για να μετρά το προϊόν του αρχικού ενζύμου. Αυτά τα ενδεικτικά ένζυμα μπορεί να είναι επίσης ασταθή και γι’ αυτό απαιτείται προσδιορισμός της ενεργότητάς τους.
4. Δεν υπάρχουν κύρια πρότυπα υλικά για τις ενζυμικές μεθόδους. Παρόλο που έχουν γίνει προσπάθειες να χρησιμοποιηθούν σταθμικές ποσότητες καθαρών ενζύμων ως πρότυπα, η διάλυσή τους και οι προσπάθειες για σταθεροποίησή τους μπορεί να μεταβάλλουν τις ιδιότητές τους, οπότε υπάρχει πιθανότητα να μην αντιδράσουν με τρόπο παρόμοιο με τα κλινικά δείγματα.
5. Υλικά ελέγχου που χρησιμοποιούνται είτε ως δείγματα ελέγχου (controls) είτε ως δευτερεύοντα πρότυπα υλικά (standards) παρουσιάζουν παρόμοιους περιορισμούς, ιδιαίτερα όταν δεν έχουν ανθρώπινη προέλευση και όταν οι μετρούμενες τιμές τους εξαρτώνται από την μέθοδο.
6. Ακόμα και τα συνήθη κλινικά δείγματα δεν θα συμπεριφερθούν όλα με τον ίδιο τρόπο, αφού οι ιδιότητες των ενζύμων ποικίλουν ανάλογα με το είδος του ιστού από το οποίο προέρχονται, την σύσταση των ισο-ενζύμων του δείγματος και την αραίωσή του.
7. Η εμφάνιση ενζυμικών αναστολέων μέσα στα δείγματα ή στα αντιδραστήρια, αποτελεί ένα ακόμη πρόβλημα στην ενζυμική μεθοδολογία.

1. Εσωτερικός έλεγχος ποιότητας ενζυμικών αναλύσεων

Παρόλο που στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας περιλαμβάνονται και τα στάδια πριν και μετά την αναλυτική διαδικασία, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο έλεγχος αυτής καθεαυτής της αναλυτικής διαδικασίας. Αυτό περιλαμβάνει έλεγχο της μεθοδολογίας, χρήση οργάνων, αντιδραστήρια, βαθμονόμηση και υλικά ελέγχου, καθώς και χρήση κλινικών δειγμάτων (διπλότυπες και επαναλαμβανόμενες αναλύσεις και ο γνωστός μέσος όρος φυσιολογικών τιμών-AON, Average of Normals) (Rosalki 1980).

Μεθοδολογία: Όσο τα ένζυμα καθορίζονται από την καταλυτική τους ενεργότητα, τα αποτελέσματα θα είναι εξαρτώμενα από την μέθοδο και θα ποικίλουν ανάλογα με το υπόστρωμα που επιλέγεται κατά την ανάλυση, την συγκέντρωση του υποστρώματος, το pH της αντίδρασης, το ρυθμιστικό διάλυμα και την μοριακότητά του, την καθαρότητα των αντιδραστηρίων και φυσικά από τον καθορισμό της θερμοκρασίας. Οι παρατηρούμενες τιμές θα διαφέρουν επίσης, ανάλογα με την κατεύθυνση της αντίδρασης.

Με τόσες μεταβλητές είναι φυσιολογικό να αναμένεται χαμηλή ακρίβεια στις μετρήσεις του εργαστηρίου. Ένα σύνηθες κριτήριο για αποδοχή της απόδοσης είναι αυτό, στο οποίο η αναλυτική μεταβλητότητα είναι χαμηλότερη από το μισό της βιολογικής μεταβλητότητας (Cotlove *et al*, 1970). Με βάση το κριτήριο αυτό η απόδοση της αναλυτικής διαδικασίας γίνεται αποδεκτή, ωστόσο, η ακρίβεια των αποτελεσμάτων υστερεί πολύ σε σχέση με την απόδοση των κλινικών εργαστηρίων που χρησιμοποιούν μη ενζυμικές διαδικασίες.

Χρήση οργάνων: Βελτιωμένη ακρίβεια μπορεί να επιτευχθεί μόνο με αυστηρό έλεγχο της μεθοδολογίας και την χρήση βέλτιστων συνθηκών αντίδρασης. Επιπλέον, πρέπει να ελεγχθεί και η απόδοση των οργάνων. Η πιθανή επίδραση των οργάνων στις τιμές των ενζυμικών μετρήσεων ερευνήθηκε από τους MacIin *et al* (1973), οι οποίοι ερεύνησαν την πιθανή επίδραση της θερμοκρασίας του οργάνου και των ογκομετρικών, χρονικών και φωτομετρικών σφαλμάτων στις ενζυμικές αναλύσεις. Η παραπάνω έρευνα έδειξε ότι ακόμα κι αν το όργανο αποδίδει σε κάθε λειτουργία του μέσα στα αποδεκτά όρια, η ολική επίδραση θα

μπορούσε να οδηγήσει σε απόκλιση από +35% ως -41% της παρατηρούμενης ενζυμικής ενεργότητας.

Σταθεροποίηση της μεθόδου: Ενώ η ακρίβεια εξασφαλίζεται με τον έλεγχο της αναλυτικής διαδικασίας, η ορθότητα των αποτελεσμάτων μπορεί να εκτιμηθεί μόνο με σύγκριση με άλλα εργαστήρια, τα οποία χρησιμοποιούν παρόμοια μεθοδολογία. Τα πλεονεκτήματα της σταθεροποίησης των ενζυμικών μεθόδων είναι τα εξής:

1. Επιτρέπουν την σύγκριση αποτελεσμάτων
2. Επιτρέπουν την ανάπτυξη εργαστηρίων αναφοράς
3. Προσδιορισμένες τιμές μπορούν να καθοριστούν ως υλικά αναφοράς
4. Μπορεί να προσδιοριστεί η απόδοση των πρότυπων υλικών
5. Μπορούν να προσδιοριστούν εύρη φυσιολογικών τιμών
6. Τα κλινικά δεδομένα των ασθενών μπορούν να εκτιμηθούν ως προς την επίδραση της ασθένειας στις ενζυμικές τιμές σε σχέση με τις φυσιολογικές

Υλικά αναφοράς: Συμπληρωματική με την σταθεροποίηση της μεθοδολογίας είναι η χρήση κατάλληλων ενζυμικών υλικών αναφοράς. Τα υλικά αυτά εξυπηρετούν: (1) ως βάση της δραστηριότητας των μεθόδων αναφοράς, (2) για να επαληθεύσουν την αμεροληψία άλλων μεθόδων, (3) στον συνηθισμένο ποιοτικό έλεγχο, τόσο της ακρίβειας όσο και της ορθότητας της αναλυτικής διαδικασίας και (4) στην βαθμονόμηση δευτερευόντων ενζυμικών μεθόδων. Μια πρόσφατη εξέλιξη στον έλεγχο ποιότητας των ενζύμων είναι η εμφάνιση υγρών υλικών ελέγχου, διατηρημένων μέσα σε γλυκερόλη και αποθηκευμένων σε θερμοκρασίες κάτω του μηδενός (Rosalki, 1980).

Πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η ενζυμική μεθοδολογία αλλάζει συνεχώς και οι μέθοδοι μέτρησης των ενζύμων με βάση την συγκέντρωσή τους, ιδιαίτερα μέσω ραδιοανοσοδοκιμών (RIA-Radioimmunoassay), βρίσκονται υπό εξέλιξη. Επιπλέον, η μέτρηση της συγκέντρωσης δεν λύνει όλα τα προβλήματα του ελέγχου ποιότητας των ενζύμων.

6. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Μια δυσκολία που αντιμετωπίζεται σήμερα στον τομέα της ποιότητας στην κλινική χημεία, είναι ο σχεδιασμός και η εκτίμηση νέων μεθόδων ελέγχου. Το πρόβλημα αυτό έχει αναλυθεί με μαθηματικούς και στατιστικούς όρους, οι οποίοι γενικά δεν είναι γνωστοί στους κλινικούς χημικούς και η ανάλυση αυτή έχει γίνει από θεωρητικούς επιστήμονες, που δεν είναι εξοικειωμένοι με τις μεθόδους αναλύσεων. Το αποτέλεσμα είναι τα θεωρητικά μοντέλα να είναι υπεραπλουστευμένα, είτε γιατί παραβλέπονται σημαντικά χαρακτηριστικά των μεθόδων ανάλυσης, είτε γιατί η μαθηματική πολυπλοκότητα γίνεται ιδιαίτερα μεγάλη κατά την χρησιμοποίηση των στατιστικών μοντέλων. Συνεπώς, τα χαρακτηριστικά της απόδοσης των μεθόδων στατιστικού ελέγχου σπάνια έχουν χαρακτηριστεί επαρκώς (Westgard *et al*, 1981).

Η ικανότητα εντοπισμού σφαλμάτων της διαδικασίας ελέγχου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, οι οποίοι ποικίλουν ανάλογα με την εφαρμογή. Μερικοί από τους παράγοντες αυτούς είναι τα *χαρακτηριστικά της ανάλυσης*, όπως τα σχετικά μεγέθη των εντός- και μεταξύ-κύκλων τυπικών αποκλίσεων, άλλοι είναι τα *χαρακτηριστικά του οργάνου*, όπως ο αριθμός των σημαντικών ψηφίων στις μετρήσεις και τέλος κάποιοι άλλοι είναι οι *συνθήκες που επιλέγονται για την διαδικασία ελέγχου*, όπως ο αριθμός των παρατηρήσεων ελέγχου, η επιλογή των ορίων ελέγχου (υπολογισμένων με βάση την *ολική, εντός- ή μεταξύ-κύκλων* τυπική απόκλιση) και οι κανόνες ελέγχου (Westgard & Groth, 1981). Γενικά, η γνώση των παραγόντων που περιορίζουν την απόδοση των διαδικασιών είναι απαραίτητη όταν σχεδιάζεται η εφαρμογή βελτιωμένων διαδικασιών ελέγχου. Συχνά είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ποιοι είναι οι κρίσιμοι παράγοντες, λόγω των πολλαπλών μεταβλητών που αλληλεπιδρούν μέσα στο εργαστήριο. Η κατανόηση των θεωρητικών δυνατοτήτων του συστήματος ελέγχου του εργαστηρίου μπορεί να διευκολύνει στην πρόβλεψη των παραγόντων που περιορίζουν την απόδοση. Τέτοιες πληροφορίες μπορούν να αντληθούν μέσα από την βιβλιογραφία του στατιστικού ελέγχου. Ωστόσο, η

ερμηνεία των μαθηματικών στατιστικών δεδομένων τον καθημερινό έλεγχο ποιότητας είναι συχνά δύσκολη.

Για να ληφθούν οι παραπάνω παράγοντες υπόψη, χρησιμοποιούνται ηλεκτρονικά προγράμματα προσομοίωσης, τα οποία διευκολύνουν τους κλινικούς χημικούς στον σχεδιασμό και την εκτίμηση των στατιστικών διαδικασιών ελέγχου (Groth *et al*, 1981). Με αυτά τα προγράμματα, ο χρήστης μπορεί να περιγράψει τις συνθήκες των διαδικασιών ανάλυσης και ελέγχου, οι οποίες στην συνέχεια χρησιμοποιούνται από το πρόγραμμα για την προσομοίωση αρκετών εκατοντάδων κύκλων ανάλυσης. Η χρήση προσομοιώσεων σε υπολογιστή μπορεί να βοηθήσει στην μελέτη προβλημάτων, διότι επιτρέπει την εξερεύνηση των θεωρητικών δυνατοτήτων ενός συστήματος με την χρήση μιας πειραματικής προσέγγισης.

Ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας είναι μια τεχνική σύγκρισης της υπάρχουσας απόδοσης μιας αναλυτικής διαδικασίας με την απόδοση που αναμένεται κάτω από σταθερές συνθήκες λειτουργίας. Ποσοτικές πληροφορίες, σχετικές με τον εντοπισμό σφαλμάτων και την εσφαλμένη απόρριψη των διαδικασιών ελέγχου, είναι απαραίτητες για να εκτιμηθεί η απόδοση των διαδικασιών ελέγχου και να επιλεγούν οι κανόνες και ο αριθμός των παρατηρήσεων ελέγχου που είναι κατάλληλος για τον εργαστηριακό έλεγχο ποιότητας (www.westgard.com/lesson15.htm).

1. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΔΟΣΗΣ ΤΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ ΕΛΕΓΧΟΥ

Η απόδοση μιας διαδικασίας ελέγχου μπορεί να χαρακτηριστεί με βάση την ικανότητά της να δίνει ένα σήμα απόρριψης (p). Η *πιθανότητα απόρριψης*, p , αντιστοιχεί στην πιθανότητα ένας δεδομένος κανόνας ελέγχου να δώσει σήμα απόρριψης, με συνέπεια την απόρριψη του αναλυτικού κύκλου. Όταν δεν υπάρχουν αναλυτικά σφάλματα, πέραν της εσωτερικής ανακρίβειας της αναλυτικής μεθόδου, η πιθανότητα απόρριψης μπορεί να περιγραφεί ως *πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης* (P_{fr}). Όταν είναι παρόν κάποιο αναλυτικό σφάλμα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο όρος *πιθανότητα εντοπισμού σφάλματος* (P_{ed}). Στην ιδανική κατάσταση, η πιθανότητα απόρριψης (p) πρέπει να είναι

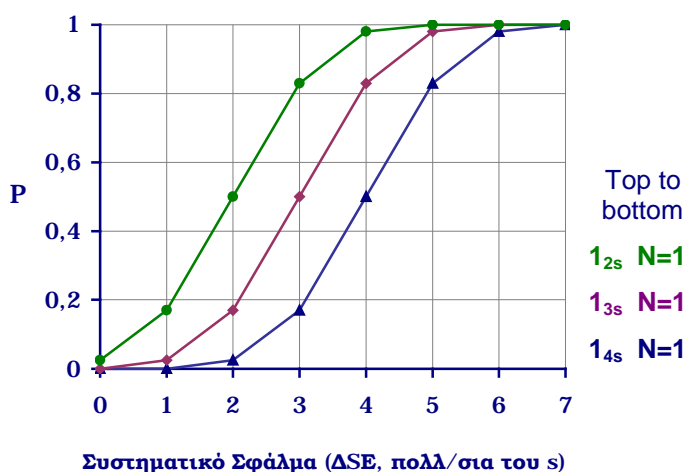
μικρή (κοντά στο 0.00) και η πιθανότητα εντοπισμού σφάλματος μεγάλη (κοντά στο 1.00). Πληροφορίες σχετικές με την απόδοση της διαδικασίας ελέγχου, μπορούν να συγκεντρωθούν με γραφική απεικόνιση της πιθανότητας απόρριψης σε συνάρτηση με το μέγεθος των σφαλμάτων ανάλυσης. Αυτά τα διαγράμματα ονομάζονται *συναρτήσεις ισχύος* (power functions) (Westgard & Groth, 1979).

2. ΣΥΝΑΡΤΗΣΕΙΣ ΙΣΧΥΟΣ (Power Functions)

Ένα γράφημα συναρτήσεως ισχύος απεικονίζει την πιθανότητα απόρριψης στον άξονα- y , σε συνάρτηση με το μέγεθος του σφάλματος στον άξονα- x . Το όνομά του προέρχεται από την στατιστική αρχή (concept) της ισχύος, η οποία στην συγκεκριμένη περίπτωση αναφέρεται στην ικανότητα εντοπισμού μιας μεταβολής. Η ισχύς μιας διαδικασίας ελέγχου εξαρτάται από το μέγεθος της μεταβολής ή του σφάλματος που λαμβάνει χώρα, συνεπώς, είναι χρήσιμο να είναι γνωστή η πιθανότητα απόρριψης ως συνάρτηση του μεγέθους του συστηματικού ή τυχαίου σφάλματος, που λαμβάνει χώρα. Η απεικόνιση της πιθανότητας απόρριψης σε συνάρτηση με το μέγεθος του σφάλματος, ονομάζεται *καμπύλη ισχύος*. Η απόδοση διαφορετικών κανόνων ελέγχου και διαφορετικών αριθμών παρατηρήσεων ελέγχου περιγράφονται με διαφορετικές καμπύλες ισχύος. Με την απεικόνιση διάφορων καμπυλών ισχύος σε ένα γράφημα, διευκολύνεται η σύγκριση της απόδοσης διαφορετικών διαδικασιών ελέγχου και η επιλογή αυτών που παρουσιάζουν την βέλτιστη απόδοση.

Για παράδειγμα, στο σχήμα 18 παρουσιάζονται οι καμπύλες ισχύος των κανόνων 1_{2s} , 1_{3s} και 1_{4s} με $N=1$. Αυτοί είναι οι κανόνες ελέγχου που θα χρησιμοποιούνταν αν τα όρια ελέγχου σε χάρτη Shewhart ορίζονταν ως μέση τιμή συν/πλην $2s$, $3s$ ή $4s$. Πρέπει να τονιστεί ότι ο κανόνας 1_{2s} δίνει πάντα μεγαλύτερη πιθανότητα απόρριψης από τους 1_{3s} ή 1_{4s} . Για συστηματικές μεταβολές (systematic shifts) ισοδύναμες με 2 ως 4 φορές την τυπική απόκλιση της αναλυτικής μεθόδου, οι διαφορές στον εντοπισμό σφαλμάτων είναι πολύ μεγάλες.

Γράφημα Συναρτήσεως Ισχύος (SE)

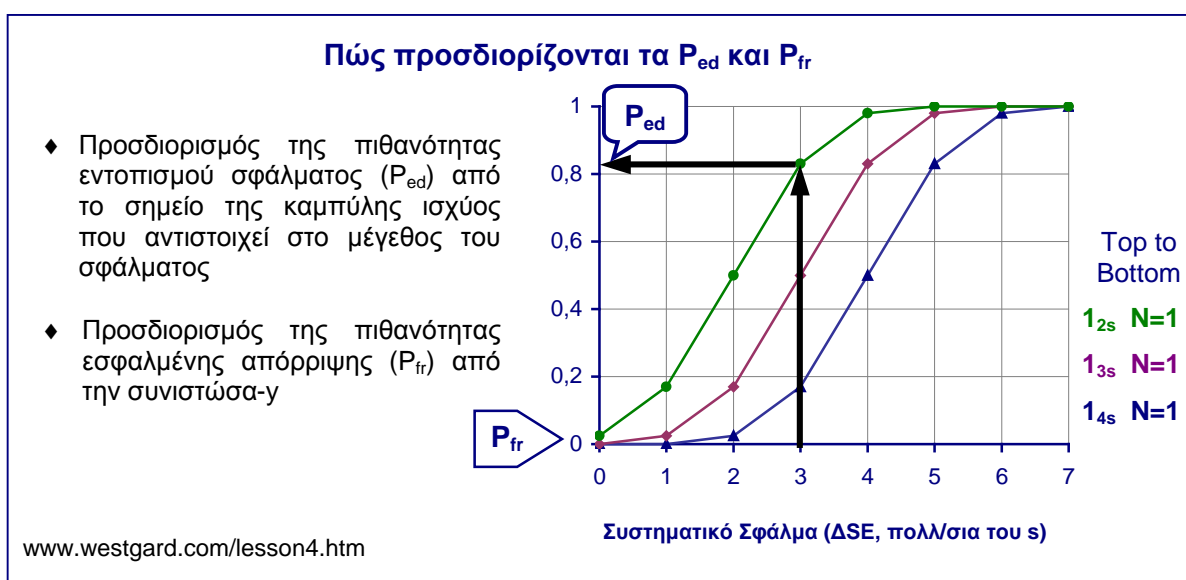


Σχήμα 18. Γράφημα συναρτήσεως ισχύος, με το οποίο επιτυγχάνεται η σύγκριση της ικανότητας εντοπισμού συστηματικών σφαλμάτων των κανόνων ελέγχου 1_{2s}, 1_{3s} και 1_{4s} (www.westgard.com/lesson4.htm)

Τα χαρακτηριστικά απόδοσης και τα γραφήματα συναρτήσεων ισχύος δεν είναι καινούρια-υπάρχουν στην βιβλιογραφία της κλινικής χημείας εδώ και περίπου 20 χρόνια (Westgard *et al*, 1977a; Westgard & Groth, 1979).

2.1 Χρήση και ερμηνεία των συναρτήσεων ισχύος

Η πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης (P_{fr}) διαβάζεται από την συνιστώσα-γ της καμπύλης ισχύος. Στο παραπάνω γράφημα, ο κανόνας 1_{2s}, με N=1, έχει P_{fr} ίσο με 0.05 ή 5% πιθανότητα να απορρίψει εσφαλμένα έναν κύκλο ανάλυσης. Οι κανόνες 1_{3s} και 1_{4s} έχουν P_{fr} κοντά στο μηδέν.



Η πιθανότητα εντοπισμού σφάλματος (P_{ed}) εξαρτάται από το μέγεθος του σφάλματος που λαμβάνει χώρα. Αν μια συστηματική μεταβολή ισοδύναμη π.χ. με $3s$, είναι ιατρικώς σημαντική, η αναμενόμενη P_{ed} βρίσκεται με τον εντοπισμό του σημείου στον άξονα- y που αντιστοιχεί στο $3s$ του άξονα- x , ανάλογα με την καμπύλη ισχύος που μας ενδιαφέρει. Για παράδειγμα, η πιθανότητα εντοπισμού μια μεταβολής ίσης με $3s$, θα είναι 16% για τον κανόνα 1_{4s} , 50% για τον 1_{3s} , και 83% για τον 1_{2s} . Αλλαγή των ορίων ελέγχου, έχει σαν αποτέλεσμα αλλαγή τόσο του εντοπισμού σφαλμάτων όσο και των εσφαλμένων απορρίψεων της διαδικασίας ελέγχου.

2.2 Προσδιορισμός των συναρτήσεων ισχύος

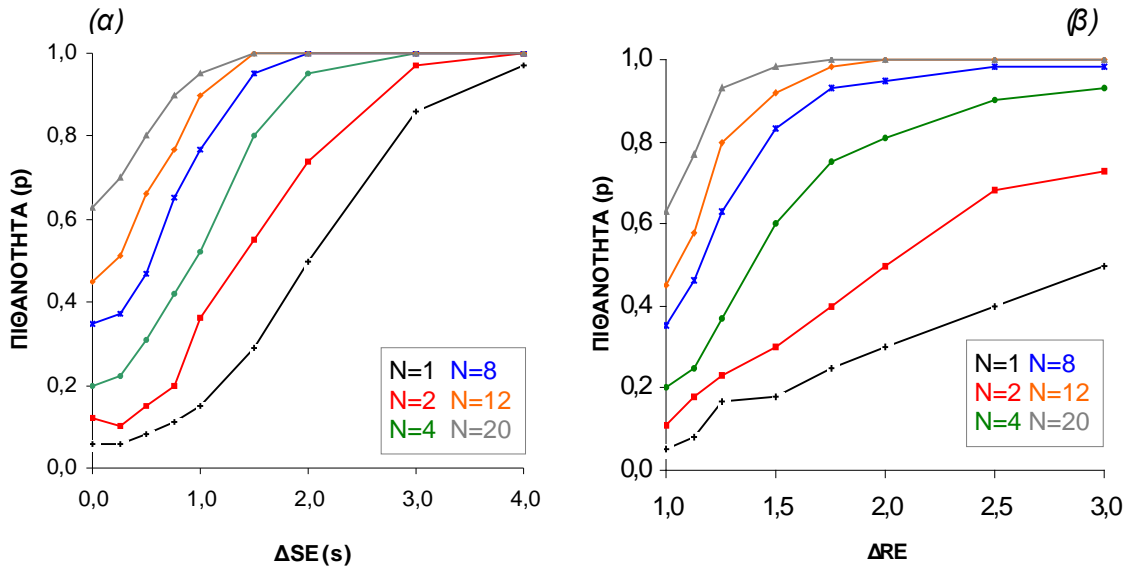
Η στατιστική ισχύς μιας διαδικασίας ελέγχου μπορεί να προσδιοριστεί από την θεωρία. Αυτό σημαίνει ότι δεν χρειάζονται εργαστηριακά πειράματα για να εκτιμηθεί η απόδοση της διαδικασίας ελέγχου. Οι απαραίτητες πληροφορίες μπορούν να ληφθούν είτε από υπολογισμούς πιθανοτήτων, είτε με την βοήθεια υπολογιστικών προσομοιώσεων. Για έναν μόνο κανόνα ελέγχου και για N ίσο με 1, το μόνο που χρειάζεται είναι ένας πίνακας με τα εμβαδά κανονικών κατανομών. Τα πράγματα γίνονται πιο πολύπλοκα όταν το N αυξάνεται και όταν πολλοί κανόνες ελέγχου εφαρμόζονται ταυτόχρονα. Απαιτούνται μαθηματικές ικανότητες, ή μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα υπολογιστικό πρόγραμμα προσομοίωσης, ώστε να δημιουργήσει εκατοντάδες δεδομένα αναλύσεων, με διαφορετικά μεγέθη σφαλμάτων, να ελέγξει αυτά τα δεδομένα για να εντοπίσει αν κάποιοι συγκεκριμένοι κανόνες ελέγχου παραβιάζονται και να εκτιμήσει τα ποσοστά των κύκλων που απορρίπτονται, κάτω από κάθε συνθήκη σφαλμάτων. Με την βοήθεια των υπολογιστικών προσομοιώσεων, έχουν υπολογιστεί πολλές καμπύλες ισχύος (Groth *et al*, 1981; Westgard & Groth, 1981). Ένα τέτοιο πρόγραμμα χρησιμοποιεί τυχαίους αριθμούς για να προσομοιώσει εκατοντάδες κύκλους ανάλυσης, για συγκεκριμένες συστηματικές μεταβολές, της τάξης των $0.0s$, $0.5s$, $1.0s$, $1.5s$, $2.0s$, $3.0s$ και $4.0s$, και συγκεκριμένες αυξήσεις τυχαίου σφάλματος, πολλαπλάσιες των $1.0s$, $1.5s$, $2.0s$, $2.5s$ και $3.0s$. Για κάθε κατάσταση σφάλματος αποτιμώνται τα αποτελέσματα ελέγχου, ώστε να προσδιοριστεί αν παραβιάζονται τα όρια

ελέγχου και υπολογίζεται το ποσοστό των απορριφθέντων κύκλων, για να εκτιμηθεί η πιθανότητα απόρριψης. Οι εκτιμήσεις αυτές απεικονίζονται γραφικά σε συνάρτηση με το μέγεθος των σφαλμάτων, δημιουργώντας έτσι ένα γράφημα συναρτήσεως ισχύος. Για να είναι πλήρης η περιγραφή της απόδοσης μιας διαδικασίας ελέγχου, πρέπει να κατασκευαστούν καμπύλες ισχύος τόσο για τα συστηματικά όσο και για τα τυχαία σφάλματα, οπότε θα δημιουργηθούν δύο γραφήματα συναρτήσεων ισχύος. Και για τα δύο γραφήματα ο άξονας-y είναι ίδιος. Δείχνει την πιθανότητα απόρριψης σε κλίμακα από 0.00 ως 1.00. Μια πιθανότητα ίση με 0.00 σημαίνει ότι δεν θα υπάρξει ποτέ απόρριψη, ενώ μια πιθανότητα ίση με 1.00 ότι θα υπάρχει πάντα απόρριψη. Ο άξονας-x δείχνει το μέγεθος του αναλυτικού σφάλματος. Στα γραφήματα των συστηματικών σφαλμάτων η κλίμακα του άξονα-x είναι από 0.0 ως 4.0, εκφρασμένη σε πολλαπλάσια της τυπικής απόκλισης της αναλυτικής διαδικασίας, δηλ, μια τιμή συστηματικού σφάλματος $\Delta SE=2.0$ αντιστοιχεί σε μια συστηματική μεταβολή διπλάσια από την τυπική απόκλιση της αναλυτικής μεθόδου (s). Στην περίπτωση των τυχαίων σφαλμάτων, η κλίμακα του άξονα-x κυμαίνεται μεταξύ 1.0 και 3.0, εκφρασμένη επίσης σε πολλαπλάσια του s. Η τιμή 1.0 αντιπροσωπεύει την εσωτερική σταθερή ανακρίβεια (imprecision) της αναλυτικής μεθόδου, η οποία δεν είναι ποτέ μηδενική. Οι καμπύλες ισχύος των τυχαίων σφαλμάτων δεν είναι τόσο απότομες όσο των συστηματικών, γεγονός που φανερώνει ότι το τυχαίο σφάλμα θα είναι δυσκολότερο να εντοπιστεί από ό,τι το συστηματικό.

Τα γραφήματα των συναρτήσεων ισχύος δείχνουν ότι όσο αυξάνεται το μέγεθος του σφάλματος, αυξάνεται και ο εντοπισμός του σφάλματος. Υψηλός εντοπισμός σφάλματος επιτυγχάνεται με περισσότερες παρατηρήσεις ανά κύκλο ανάλυσης. Διαφορετικοί κανόνες ελέγχου έχουν διαφορετικές ευαισθησίες: η χρήση στενότερων ορίων ελέγχου αυξάνει τον εντοπισμό σφαλμάτων. Ακόμη, ο συνδυασμός κανόνων ελέγχου ώστε να δημιουργηθούν διαδικασίες πολλαπλών κανόνων, αυξάνει επίσης τον εντοπισμό σφαλμάτων. Η ακριβής πιθανότητα εντοπισμού σφαλμάτων (P_{ed}) εξαρτάται από το μέγεθος των σφαλμάτων που πρέπει να εντοπιστούν. Μικρά σφάλματα, σε αντίθεση με τα μεγάλα, είναι δύσκολο να εντοπιστούν (www.westgard.com/lesson4.htm).

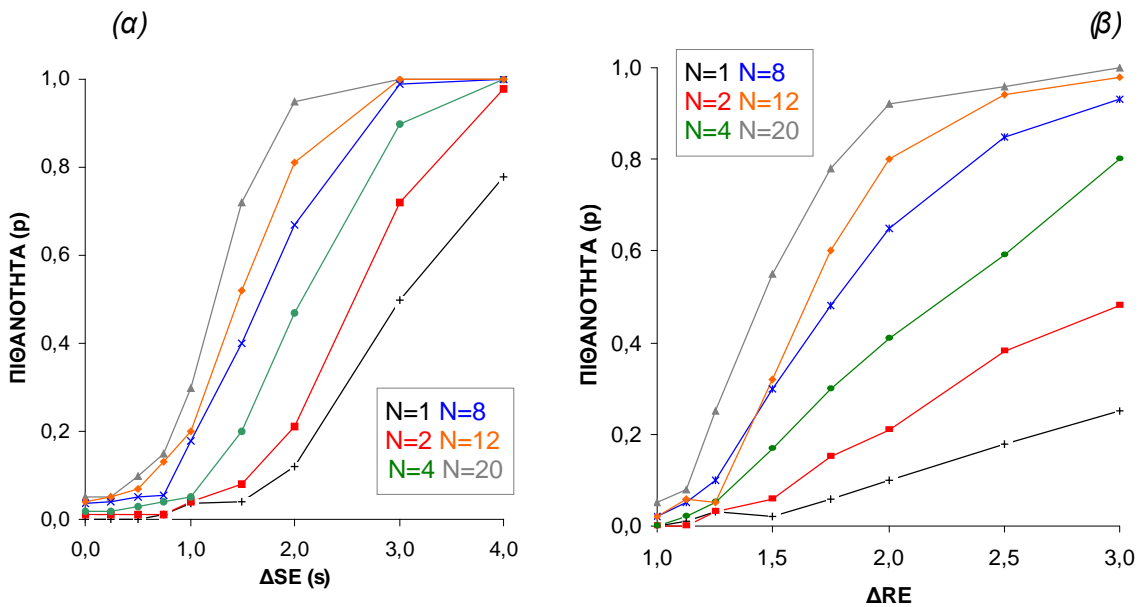
Γραφήματα συναρτήσεων ισχύος για διάφορους κανόνες και διαδικασίες ελέγχου είναι διαθέσιμα σε πολλά επιστημονικά άρθρα (Westgard & Groth, 1979; Westgard & Barry, 1986; Cembrowski & Carey, 1989a). Στα σχήματα 19-24 παρουσιάζονται συναρτήσεις ισχύος για τον εντοπισμό συστηματικών και τυχαίων σφαλμάτων, για μερικούς κανόνες ελέγχου και διαφορετικούς αριθμούς παρατηρήσεων ελέγχου.

ΚΑΝΟΝΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ 1_{2s}



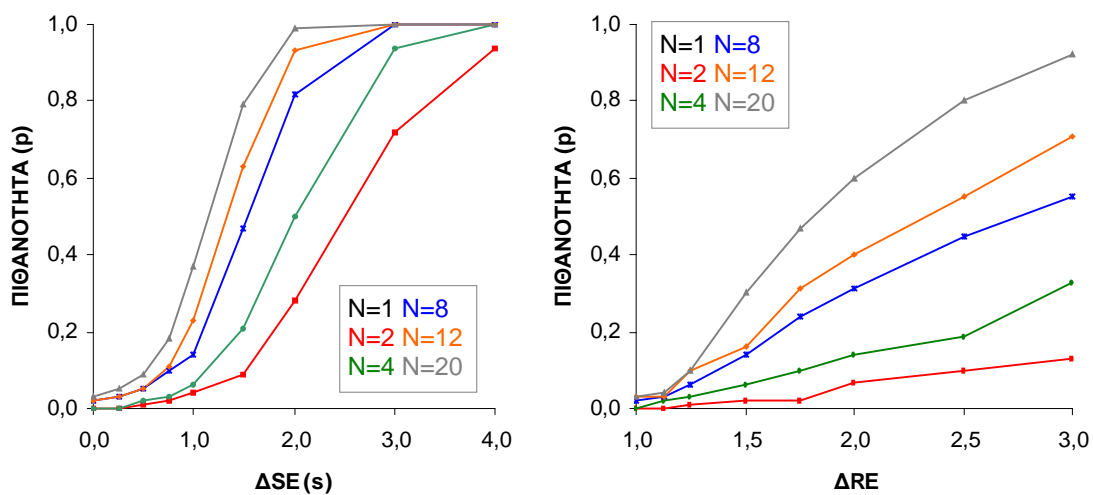
Σχήμα 19. Ικανότητα του κανόνα 1_{2s} να εντοπίζει *συστηματικά* (α) και *τυχαία* (β) σφάλματα. Απεικονίζεται η πιθανότητα απόρριψης (p) σε συνάρτηση με το αναλυτικό σφάλμα (ΔSE και ΔRE) (Westgard & Groth, 1979)

ΚΑΝΟΝΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ 1_{3s}



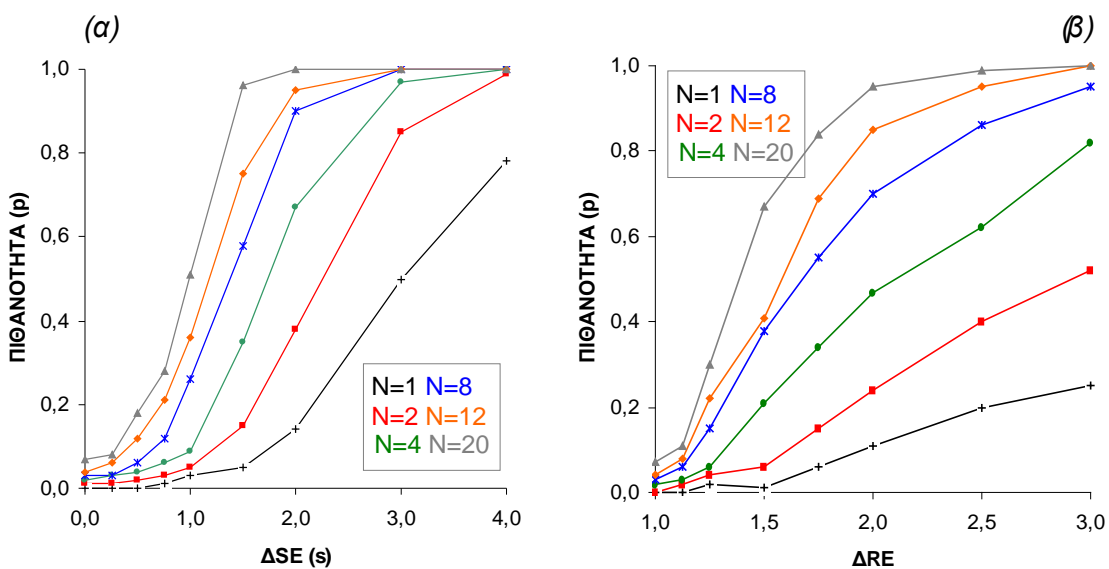
Σχήμα 20. Ικανότητα του κανόνα 1_{3s} να εντοπίζει *συστηματικά* (α) και *τυχαία* (β) σφάλματα (Westgard & Groth, 1979)

ΚΑΝΟΝΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ 2_{2s}



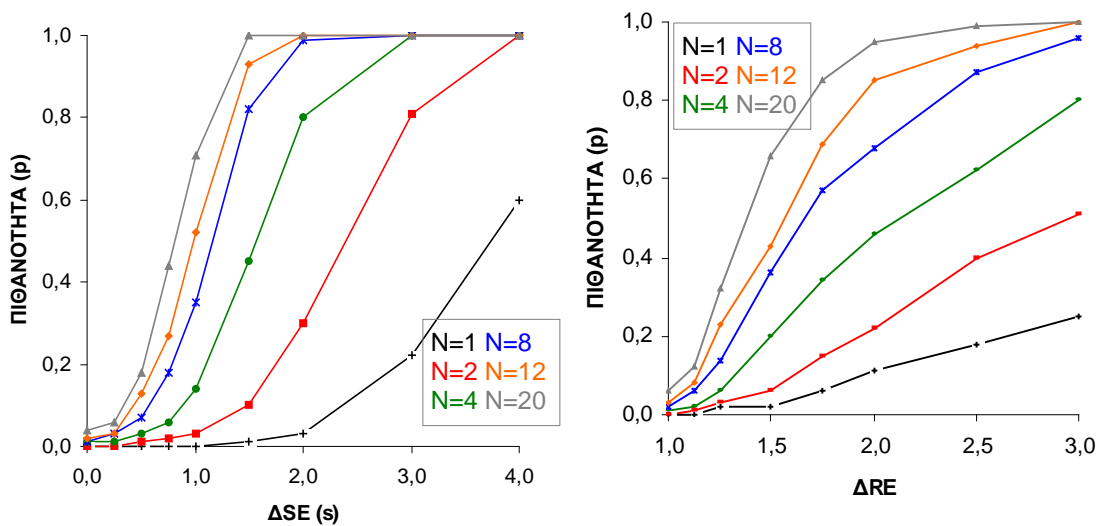
Σχήμα 21. Ικανότητα του κανόνα 2_{2s} να εντοπίζει συστηματικά (α) και τυχαία (β) σφάλματα (Westgard & Groth, 1979)

ΚΑΝΟΝΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ $1_{3s}/1_{2s}$



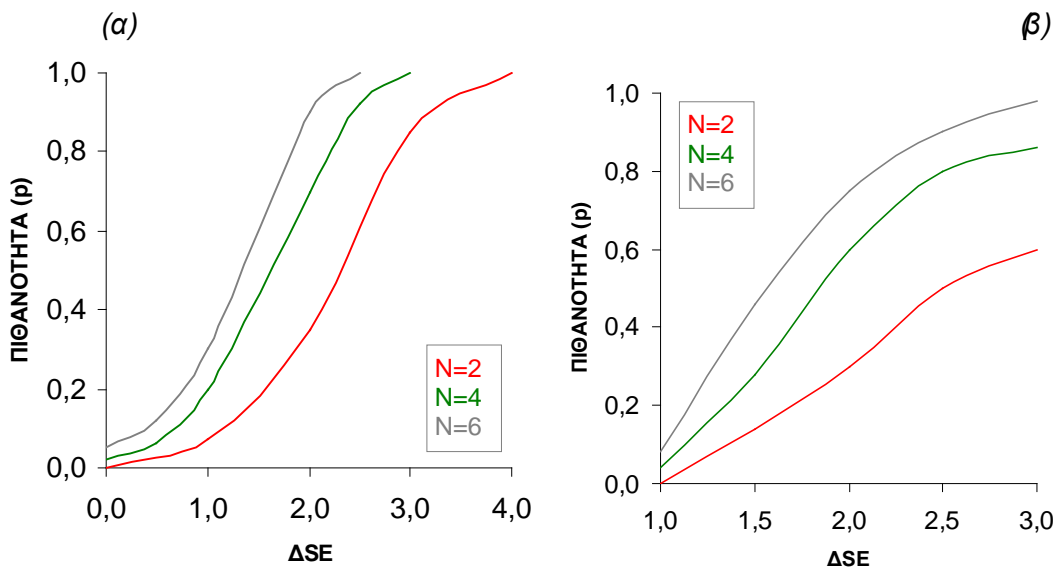
Σχήμα 22. Ικανότητα του συνδυασμού κανόνων $1_{3s}/1_{2s}$ να εντοπίζει συστηματικά (α) και τυχαία (β) σφάλματα (Westgard & Groth, 1979)

ΚΑΝΟΝΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ CS1



Σχήμα 23. Ικανότητα του κανόνα CS1^{1.0s}/_{2.7s} να εντοπίζει *συστηματικά* (α) και *τυχαία* (β) σφάλματα (Westgard & Groth, 1979)

ΚΑΝΟΝΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ 1_{2s}/1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/10_x



Σχήμα 24. Ικανότητα του συνδυασμού κανόνων 1_{2s}/1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/10_x (διαδικασία ελέγχου πολλαπλών κανόνων κατά Westgard) να εντοπίζει *συστηματικά* (α) και *τυχαία* (β) σφάλματα (Westgard et al, 1981)

Τα χαρακτηριστικά της απόδοσης της *διαδικασίας ελέγχου πολλαπλών κανόνων κατά Westgard* συνοψίζονται στις συναρτήσεις ισχύος του σχήματος 24. Στο σχήμα αυτό παρατηρείται ότι με την αύξηση του N , η ικανότητα εντοπισμού σφαλμάτων αυξάνεται. Ωστόσο, όταν το N γίνει ίσο με 6, η πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης υπερβαίνει το 5%. Αυτό αποδίδεται αρχικά στον κανόνα R_{4s} και η εξάλειψη αυτού του κανόνα θα μειώσει τις εσφαλμένες απορρίψεις σε αποδεκτό σημείο. Με βάση τα χαρακτηριστικά της απόδοσης της διαδικασίας, όπως παρουσιάζονται στο σχήμα 24, η *διαδικασία ελέγχου πολλαπλών κανόνων κατά Westgard* θα πρέπει να είναι ικανοποιητική για N από 2 ως 4. Αν το N είναι μεγαλύτερο από 4, τότε πρέπει να εξαιρεθεί ο κανόνας R_{4s} ή να χρησιμοποιηθεί διαφορετική κάποια άλλη διαδικασία ελέγχου (Westgard *et al*, 1981).

Στις διαδικασίες ελέγχου που συνιστώνται γενικά στην κλινική χημεία, χρησιμοποιούνται χάρτες ελέγχου με όρια 2s ή 3s. Συνήθως συνιστώνται τα 2s όρια. Οι Reed & Henry (1974) προτείνουν χάρτες ελέγχου και με τα δύο όρια, όπου το 2s χρησιμοποιείται ως σήμα προειδοποίησης και το 3s ως όριο απόρριψης. Ωστόσο, υποστηρίζουν ότι δεν είναι απαραίτητη η χρήση και των δύο ορίων, αλλά μπορεί καθένα να χρησιμοποιηθεί ξεχωριστά. Οι Bermes *et al* (1976) ερεύνησαν τα σχετικά πλεονεκτήματα των 2s και 3s ορίων και υποστηρίζουν ότι η χρήση των 2s ορίων συχνά οδηγεί τους επιστήμονες στην αναζήτηση προβλημάτων που δεν υπάρχουν. Αν και πιστεύουν ότι με την χρήση των ορίων 3s ελαχιστοποιείται αυτή η δυσκολία, αποτρέπουν την χρήση τους γιατί το σύστημα ελέγχου δεν θα είναι το ίδιο ευαίσθητο στον εντοπισμό σφαλμάτων. Προτιμούν τα 2s όρια στους χάρτες ελέγχου, για να απεικονίσουν την εφαρμογή στατιστικού ελέγχου στην κλινική χημεία.

Σε αντίθεση με αυτές τις διαδικασίες ελέγχου, στις οποίες επιλέγεται ένα ζευγάρι ορίων ελέγχου, η *διαδικασία πολλαπλών κανόνων κατά Westgard* χρησιμοποιεί διάφορα ζευγάρια ορίων και διάφορους κανόνες ελέγχου. Ο συνδυασμός κανόνων επιτρέπει την βελτιστοποίηση της αντίδρασης του συστήματος ελέγχου τόσο σε χαμηλή πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης όσο και σε υψηλή πιθανότητα εντοπισμού σφαλμάτων. Αυτές οι βελτιώσεις επιτυγχάνονται με μια προσεκτική επιλογή κανόνων, αρχικά εξαλείφοντας πρώτα αυτούς που έχουν

υψηλό επίπεδο εσφαλμένων απορρίψεων και στην συνέχεια επιλέγοντας από τους υπόλοιπους, αυτούς που είναι περισσότερο ευαίσθητοι στον εντοπισμό διαφορετικών σφαλμάτων ανάλυσης (Westgard *et al*, 1981).

Η πιθανότητα εντοπισμού σφαλμάτων μπορεί να αυξηθεί με αύξηση του αριθμού των πρότυπων δειγμάτων ανά κύκλο μετρήσεων (N), αλλά θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χρήση διαφορετικών διαδικασιών ελέγχου καθώς το N αλλάζει. Η διαδικασία πολλαπλών κανόνων κατά Westgard προτείνεται για N=2 και μπορεί να εφαρμοστεί μέχρι και για N=4. Ανάλογα με τον αριθμό των δειγμάτων ελέγχου (N) υπάρχουν και οι κατάλληλες διαδικασίες ελέγχου, όπως φαίνεται στον πίνακα 7 που ακολουθεί.

Πίνακας 7. Σύνολο διαδικασιών ελέγχου, κατάλληλων για διαφορετικούς αριθμούς παρατηρήσεων ελέγχου (N) (Westgard *et al*, 1981).

Αρ. πρότυπων δειγμάτων (N)	Κανόνες ελέγχου για	
	Μεμονωμένους κύκλους μετρήσεων	Συνεχόμενους κύκλους μετρήσεων
1	1 _{2s}	4 _{1s}
2	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s}	4 _{1s} /10
3	1 _{3s} /(2 από 3) _{2s} /R _{4s}	9
4	1 _{3s} /2 _{2s} /R _{4s} /4 _{1s}	8
4-10	αρ. μέσος /εύρος	ανάλυση τάσης (Cembrowski <i>et al</i> , 1975)
4-20	αρ. μέσος/χ ²	ανάλυση τάσης

Όταν το N=1 η επιλογή βρίσκεται μόνο μεταξύ 1_{2s} και 1_{3s}. Εφόσον το αποδεκτό ποσοστό εσφαλμένων απορρίψεων είναι 5%, η διαδικασία ελέγχου κατά 1_{2s} μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυστηρά και μόνο για N=1. Όταν N=3 μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο κανόνας (2 από 3)_{2s} αντί του 2_{2s}. Όταν N=4 είναι αποτελεσματική η χρήση του κανόνα 4_{1s}. Για N μεγαλύτερο του 4 πρέπει να ληφθούν υπόψη διαδικασίες μέσου όρου και εύρους, σύμφωνα με τον Hainline. Τέλος, όταν το N είναι πολύ μεγάλο είναι πιο κατάλληλη η αντικατάσταση του ελέγχου του εύρους με την διαδικασία ελέγχου χ² (Westgard *et al*, 1977a).

Οι συναρτήσεις ισχύος θα πρέπει να αποτελούν την βάση για σύγκριση της απόδοσης διαφορετικών διαδικασιών ελέγχου. Ωστόσο, τέτοιου είδους πληροφορίες συχνά απουσιάζουν από τις περιγραφές και τις αναφορές άλλων διαδικασιών, διότι τις περισσότερες φορές τα δεδομένα που λαμβάνονται από τον έλεγχο καθώς και η ερμηνεία αυτών δεν έχουν οριστεί επαρκώς. Είναι απαραίτητες οι πολύ προσεκτικές και λεπτομερείς οδηγίες, ώστε να περιγραφεί επαρκώς ο τρόπος με τον οποίο διεξάγεται ο έλεγχος (Westgard *et al*, 1981). Λόγω διαφόρων παραγόντων μεταβλητότητας που υπάρχουν μεταξύ των κύκλων ανάλυσης, οι συναρτήσεις ισχύος που παρουσιάστηκαν παραπάνω είναι ιδανικές για τις περισσότερες εφαρμογές. Το επίπεδο σφάλματος που μπορεί να λάβει χώρα, είναι πιθανότατα μεγαλύτερο από το προβλεπόμενο και ο αριθμός των παρατηρήσεων ελέγχου που καθορίζονται στον σχεδιασμό της διαδικασίας ελέγχου θα είναι πιθανόν πολύ μικρός. Πέρα από αυτούς τους περιορισμούς οι συναρτήσεις ισχύος παρέχουν ένα χρήσιμο πρώτο βήμα στην εκτίμηση της απόδοσης των συστημάτων ελέγχου, αφού μπορούν να εντοπίσουν τη σχέση μεταξύ της επιτευχθείσας ή επιθυμητής ποιότητας με τους κανόνες και τον αριθμό των παρατηρήσεων ελέγχου που πρέπει να χρησιμοποιηθούν.

2.3 Επιλογή διαδικασιών ελέγχου ποιότητας με την βοήθεια των συναρτήσεων ισχύος

Μια ικανοποιητική επιλογή σχεδιασμού μεθόδων ελέγχου δίνεται παρακάτω (de Verdier *et al*, 1981):

Πρώτον: Μελετάται η πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης διαφόρων διαδικασιών ελέγχου και απομακρύνονται οι διαδικασίες που εμφανίζουν υψηλή τιμή αυτής.

Δεύτερον: Από τις υπόλοιπες διαδικασίες, εντοπίζονται αυτές που παρουσιάζουν μεγαλύτερη ικανότητα εντοπισμού σφάλματος.

Τρίτον: Επιλέγεται τουλάχιστον μια διαδικασία ή κανόνας ελέγχου, ευαίσθητη/ος στην εμφάνιση τυχαίου σφάλματος και αντίστοιχα στην εμφάνιση συστηματικού σφάλματος.

Τέταρτον: Εκτιμάται η πιθανότητα εντοπισμού σφάλματος για τον συνδυασμό των προηγούμενων κανόνων, περιγράφοντας την με συναρτήσεις ισχύος.

Πέμπτον: Επιλέγεται -με βάση τις συναρτήσεις ισχύος- ο αριθμός των παρατηρήσεων ελέγχου που παρέχουν την επιθυμητή πιθανότητα εντοπισμού σφάλματος.

Αυτή η επαναληπτική διαδικασία σχεδιασμού επιτρέπει στους κλινικούς χημικούς να ερευνήσουν την απόδοση διαφορετικών διαδικασιών ελέγχου.

Επίσης αναπτύχθηκε μια πιο επίσημη προσέγγιση επιλογής διαδικασιών ελέγχου, στην οποία το σημείο εκκίνησης είναι η προδιαγραφή ή στόχος της ποιότητας (Westgard & Groth, 1981). Από αυτή την προδιαγραφή υπολογίζονται τα μεγέθη των σφαλμάτων που πρέπει να εντοπιστούν. Στην συνέχεια, με την χρήση συναρτήσεων ισχύος, μπορούν να προσδιοριστούν ποιες διαδικασίες ελέγχου και ποιος αριθμός παρατηρήσεων ελέγχου είναι απαραίτητα για την διασφάλιση της επίτευξης των προδιαγραφών ποιότητας. Παρόλο που αυτή η διαδικασία επιλογής είναι πιο αντικειμενική, η έλλειψη προδιαγραφών ποιότητας αποτελεί σημαντικό εμπόδιο για την εφαρμογή της (Westgard & Groth, 1981).

7. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ, ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

1. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Ο σκοπός του σχεδιασμού ενός ελέγχου ποιότητας, είναι η επιλογή μιας διαδικασίας ελέγχου, η οποία θα εξασφαλίζει την απαιτούμενη ποιότητα με το χαμηλότερο κόστος. Η βέλτιστη οικονομική αποτελεσματικότητα του ελέγχου αυτού, επιτυγχάνεται με κατάλληλη επιλογή διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου, η οποία γίνεται με βάση την αναλυτική διαδικασία και το σύστημα ανάλυσης, λαμβάνοντας υπόψη την συγκεκριμένη ποιότητα που απαιτείται για κάθε ανάλυση και την συγκεκριμένη απόδοση που επιτυγχάνεται από το αναλυτικό σύστημα. Συνεπώς για τον σχεδιασμό του ποιοτικού ελέγχου πρέπει να ακολουθηθούν τα παρακάτω βήματα (www.westgard.com/qcapp10.htm):

- Προσδιορισμός της ποιότητας που απαιτείται σε μια ανάλυση (κλινική ποιότητα για σωστή χρήση και ερμηνεία των αποτελεσμάτων της ανάλυσης ή αναλυτική ποιότητα για να ικανοποιηθούν ρυθμιστικές προδιαγραφές, όπως είναι τα κριτήρια αποδεκτής απόδοσης). Οι απαιτήσεις ποιότητας με την μορφή ιατρικώς σημαντικών μεταβολών ολικού αναλυτικού σφάλματος (ΔSE_{crit}) μπορούν εύκολα να χρησιμοποιηθούν με τα διαθέσιμα εργαλεία σχεδιασμού του ελέγχου ποιότητας.
- Εκτίμηση της απόδοσης της αναλυτικής μεθόδου από αρχικές μελέτες εκτίμησης ή από τα παρατηρούμενα αποτελέσματα. Αρχικά εκτιμάται το bias, από την σύγκριση των πειραμάτων εκτίμησης της μεθόδου ανάλυσης και στην συνέχεια εκτιμάται η τυπική απόκλιση από επαναλαμβανόμενα πειράματα.
- Χρησιμοποίηση εργαλείων του σχεδιασμού ποιοτικού ελέγχου, όπως είναι οι συναρτήσεις ισχύος, για να αναγνωριστούν οι κατάλληλοι κανόνες ελέγχου και ο αριθμός των παρατηρήσεων ελέγχου (N).

- Αναγνώριση μιας στρατηγικής ποιοτικού ελέγχου, η οποία δίνει την κατάλληλη έμφαση στον στατιστικό έλεγχο ποιότητας και στα μη στατιστικά στοιχεία (όπως είναι η προληπτική συντήρηση, οι έλεγχοι λειτουργίας των οργάνων, οι έλεγχοι επιβεβαίωσης της απόδοσης, ο ποιοτικός έλεγχος με βάση τα κλινικά δεδομένα και η βελτίωση της ποιότητας). Όταν ιατρικώς σημαντικά σφάλματα εντοπίζονται με τον στατιστικό έλεγχο, πρέπει να ακολουθηθεί η εφαρμογή ενός ακόμα ελάχιστου ποιοτικού ελέγχου με βάση τις οδηγίες του κατασκευαστή, τις κυβερνητικές απαιτήσεις και την σωστή εργαστηριακή πρακτική. Αν τα σφάλματα δεν μπορούν να εντοπιστούν εύκολα, πρέπει να αποφευχθούν με συχνή συντήρηση, ελέγχους λειτουργίας των οργάνων, αυστηρή εκπαίδευση των χειριστών, εμπειρία των χειριστών κλπ.

2. ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Επειδή ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας είναι μια ποσοτική τεχνική, υπάρχουν τεχνικές λεπτομέρειες που πρέπει να εφαρμοστούν σωστά, σε αντίθεση με κάποιες άλλες απόψεις διαχείρισης της ποιότητας, οι οποίες είναι περισσότερο φιλοσοφικές παρά τεχνικές. Ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας δεν θα λειτουργήσει σωστά και δεν θα επιτύχει τον προτεινόμενο στόχο αν δεν εφαρμοστεί με τον σωστό τρόπο.

- *Επιλογή των κατάλληλων υλικών ελέγχου.* Αυτό περιλαμβάνει τον αριθμό των υλικών ελέγχου που είναι απαραίτητα για να παρακολουθηθούν τα ιατρικώς κρίσιμα επίπεδα λήψης αποφάσεων (όρια ελέγχου) και το εύρος λειτουργίας της αναλυτικής μεθόδου, καθώς και ο τύπος υλικού που είναι κατάλληλος για να προσομοιώσει ένα πραγματικό κλινικό δείγμα. Συνήθως χρησιμοποιούνται δύο επίπεδα υλικών για πολλών ειδών αναλύσεις και τρία επίπεδα για αιματολογικές εξετάσεις κι εξετάσεις θρομβώσεων.
- *Ανάλυση των υλικών ελέγχου* για να ληφθεί ένα ελάχιστο 20 μετρήσεων, σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 10 ημερών. Είναι σημαντικό να συλλεχθούν μετρήσεις που χαρακτηρίζουν την πραγματική απόδοση της αναλυτικής μεθόδου, κάτω από τις συνθήκες λειτουργίας του

συγκεκριμένου εργαστηρίου. Ενώ ο αριθμός των μετρήσεων στην αρχή είναι μικρός, η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση μπορούν να επαναπροσδιοριστούν καθώς οι μετρήσεις συσσωρεύονται.

- *Υπολογισμός των ορίων ελέγχου* για τους κανόνες ελέγχου που πρόκειται να εφαρμοστούν. Σε αντίθεση με τις οδηγίες κάποιων κατασκευαστών και κάποιων εργαστηριακών πρακτικών, δεν είναι φρόνιμο να χρησιμοποιηθούν οι τιμές που αναγράφονται στα φιαλίδια των υλικών ελέγχου, για να ορίσουν τα στατιστικά όρια ελέγχου. Τα όρια αυτά πρέπει να υπολογιστούν από τον μέσο και την τυπική απόκλιση που προσδιορίστηκαν όταν τα υλικά ελέγχου αναλύθηκαν στο εργαστήριο.
- *Προετοιμασία των χαρτών ελέγχου* ή ορισμός των κατάλληλων παραμέτρων σε ένα υπολογιστικό πρόγραμμα παρακολούθησης και χαρτογράφησης. Μπορεί στην μη αυτοματοποιημένη (manual) εφαρμογή, να χρειάζεται μόνο ένα χαρτί σχεδίασης γραφικών, ωστόσο η ηλεκτρονική εφαρμογή είναι συχνά απαραίτητη σε αυτοματοποιημένα όργανα υψηλής ταχύτητας πολλαπλών αναλύσεων, που παράγουν πολλά αποτελέσματα σε μικρό χρονικό διάστημα. Αυτή η υπολογιστική υποστήριξη παρέχεται μέσα από λογισμικό που βρίσκεται εντός του αναλυτικού συστήματος, μέσα από ηλεκτρονικό σταθμό διαχείρισης δεδομένων ή μέσα από το πληροφοριακό σύστημα του εργαστηρίου.
- *Προετοιμασία γραπτών οδηγιών* που τεκμηριώνουν την διαδικασία ελέγχου ποιότητας. Σημεία που πρέπει να προσεχθούν στο γραπτό πρωτόκολλο είναι η περιγραφή του πότε και πόσα δείγματα ελέγχου αναλύονται, πού τοποθετούνται στον κύκλο ανάλυσης, πώς ερμηνεύονται τα αποτελέσματα ελέγχου και το πρέπει να γίνει σε περίπτωση «εκτός ελέγχου».
- *Εκπαίδευση του προσωπικού* για το πώς επιτελείται η διαδικασία ελέγχου.

3. ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Η καθημερινή λειτουργία εξαρτάται από την λήψη των τρεχόντων αποτελεσμάτων ελέγχου και την χρησιμοποίησή τους για να προσδιοριστεί αν η αναλυτική διαδικασία αποδίδει στα επιθυμητά επίπεδα. «Αναμένεται» τα τρέχοντα αποτελέσματα να βρίσκονται εντός των καθορισμένων ορίων ελέγχου, εφόσον η αναλυτική διαδικασία λειτουργεί κανονικά. Δεν αναμένεται να βρίσκονται εκτός ορίων ή να παραβιάζουν κάποιον κανόνα ελέγχου, εκτός αν υπάρχει κάποιο πρόβλημα με την διαδικασία ανάλυσης.

- *Ανάλυση των υλικών ελέγχου σε κάθε αναλυτικό κύκλο.* Με βάση τους αμερικανικούς κανονισμούς CLIA (Clinical Laboratory Improvement Act), πρέπει να αναλύονται τουλάχιστον δύο διαφορετικά υλικά σε κάθε κύκλο.
- *Καταγραφή των αποτελεσμάτων ελέγχου και απεικόνιση σε χάρτες ελέγχου.*
- *Αναθεώρηση κι ερμηνεία των αποτελεσμάτων* για να προσδιοριστεί η κατάσταση ελέγχου. Στο σημείο αυτό είναι σημαντικοί οι κανόνες ελέγχου, για να επιτευχθεί ομοιόμορφη ερμηνεία, ανεξάρτητα από την εμπειρία του ατόμου που επιτελεί τον έλεγχο.
- *Όταν τα αποτελέσματα είναι «υπό έλεγχο»,* δηλαδή κανένας από τους κανόνες δεν παραβιάζεται, ο κύκλος γίνεται αποδεκτός και τα κλινικά αποτελέσματα μπορούν να αναφερθούν.
- *Όταν τα αποτελέσματα είναι «εκτός ελέγχου»,* δηλαδή τουλάχιστον ένας από τους κανόνες παραβιάζεται, ο κύκλος απορρίπτεται και τα κλινικά αποτελέσματα δεν αναφέρονται. Ακολουθεί επιθεώρηση της αναλυτικής διαδικασίας, αναγνώριση της πηγής που δημιούργησε τις δυσκολίες, επιδιόρθωση του προβλήματος και επανεξέταση των υλικών ελέγχου για να επιβεβαιωθεί η κατάσταση ελέγχου και τέλος επανεξέταση των κλινικών δειγμάτων. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο συγκεκριμένος κανόνας

που παραβιάζεται μπορεί να δώσει στοιχεία στην επίλυση του προβλήματος.

- *Τεκμηρίωση κάθε προβλήματος ελέγχου και των ενεργειών που έλαβαν χώρα για την διόρθωσή του.* Για ασυνήθιστα προβλήματα, μπορεί να είναι χρήσιμο να συμπληρωθεί λεπτομερής αναφορά για μελλοντική παραπομπή και χρήση του νέου προσωπικού.

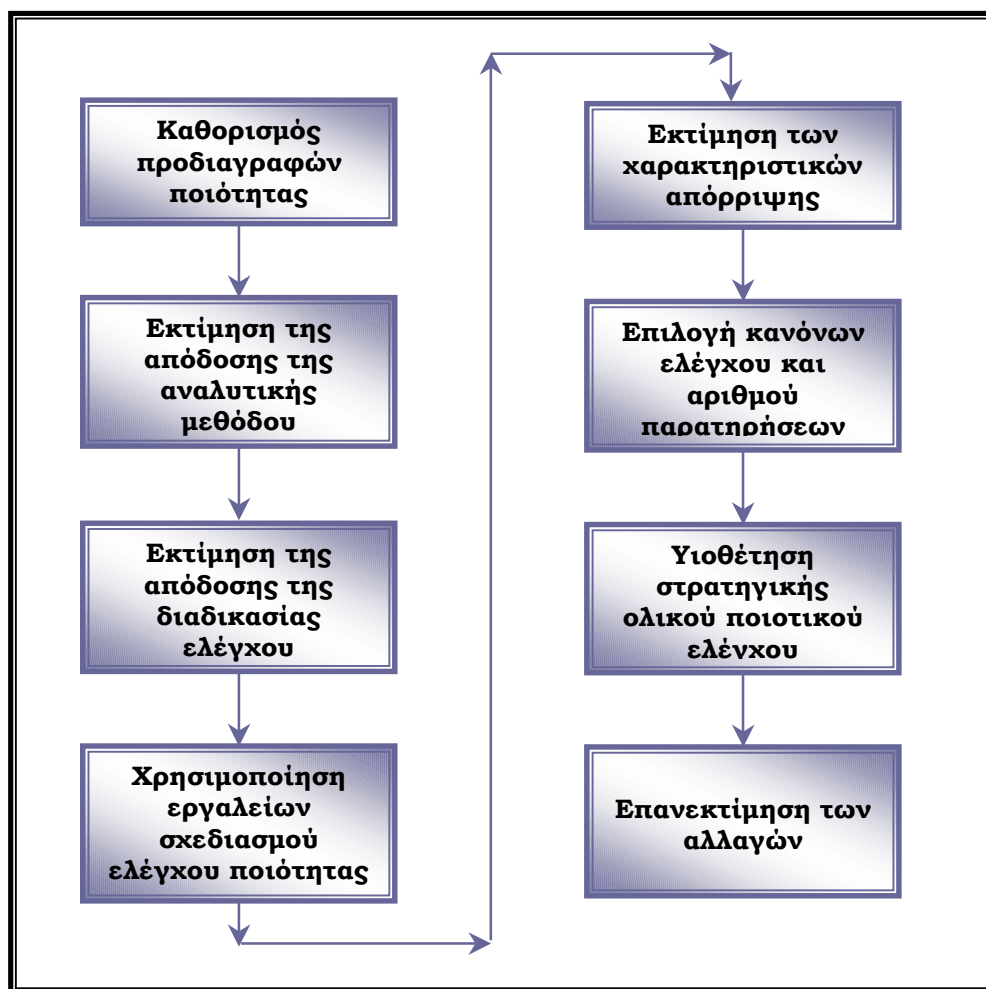
4. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ

Επειδή πολλοί παράγοντες συμμετέχουν στην διατήρηση της ποιότητας, απαιτείται ένα σύστημα αρχειοθέτησης και τεκμηρίωσης, για περιοδική αναθεώρηση και εκτίμηση.

- *Διατήρηση αρχείων ποιοτικού ελέγχου* για μια χρονική περίοδο, ώστε να καταγραφεί η συνηθισμένη συντήρηση, η απρογραμμάτιστη συντήρηση, οι αριθμοί παρτίδων των υλικών βαθμονόμησης και οι ημερομηνίες λήξης αυτών, τα αποτελέσματα ελέγχου και η περίληψη των στατιστικών δεδομένων (μηνιαίες μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις, αθροιστικοί μέσοι και όρια ελέγχου που χρησιμοποιούνται), τα προβλήματα του ελέγχου ποιότητας και οι διορθωτικές ενέργειες. Τα περισσότερα αρχεία χρειάζεται να διατηρούνται για δύο χρόνια, σύμφωνα με τους αμερικανικούς κανονισμούς, με την διαφορά ότι τα αρχεία συντήρησης πρέπει να διατηρούνται μόνιμα για ένα σύστημα ανάλυσης.
- *Μηνιαία αναθεώρηση των μέσων τιμών* για εντοπισμό τάσεων και μικρών μεταβολών που υποδηλώνουν συστηματικά σφάλματα ή πιθανά προβλήματα μη ορθότητας. *Μηνιαία αναθεώρηση των τυπικών αποκλίσεων* για πιθανές αλλαγές σε συστηματικά σφάλματα ή ανακρίβεια.
- *Συσχέτιση αυτών των αλλαγών του ποιοτικού ελέγχου με άλλα δεδομένα απόδοσης*, όπως είναι τα αποτελέσματα από έρευνες προόδου (proficiency testing surveys), σύγκριση των αποτελεσμάτων των

αναλυτικών μεθόδων με πραγματικά κλινικά δείγματα ασθενών, αλλαγές στα χημικά αντιδραστήρια και στην βαθμονόμηση. Εξερεύνηση προβλημάτων και σύσταση διορθωτικών ενεργειών, όπως επαναβαθμονόμηση του οργάνου, πρόσθετη συντήρηση και πρόσθετη εκπαίδευση των χειριστών.

Στο σχήμα 25 παρουσιάζονται γραφικά, τα κύρια βήματα σχεδιασμού, εφαρμογής και λειτουργίας του ελέγχου ποιότητας.



Σχήμα 25. Γραφική απεικόνιση των κυριότερων βημάτων σχεδιασμού, εφαρμογής και λειτουργίας του ποιοτικού ελέγχου (www.westgard.com/essayant.htm)

8. ΕΠΙΛΥΣΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΩΝ ΕΚΤΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ

Κατά την καθημερινή λειτουργία μιας διαδικασίας ελέγχου ποιότητας μιας εργαστηριακής αναλυτικής μεθόδου, αναλύονται τα υλικά ελέγχου πριν ή κατά την διάρκεια του αναλυτικού κύκλου, τα αποτελέσματα καταγράφονται και αποτυπώνονται σε χάρτες ελέγχου. Με παρατήρηση των δεδομένων ελέγχου βάση επιλεγμένων κανόνων, προσδιορίζεται η κατάσταση ελέγχου. Αν τα αποτελέσματα είναι «εντός», ο κύκλος γίνεται αποδεκτός και τα αποτελέσματα μπορούν να αναφερθούν. Αν είναι «εκτός», ο κύκλος απορρίπτεται, το πρόβλημα αναγνωρίζεται και επιλύεται και ένας νέος κύκλος ανάλυσης μπορεί να ξεκινήσει.

Οι σημερινές διαδικασίες ελέγχου, ωστόσο, δεν ακολουθούν πάντοτε αυτά τα βήματα. Πολύ συχνά, η πρώτη αντίδραση σε μια εκτός ελέγχου κατάσταση, είναι η αυτόματη επανάληψη του ελέγχου (Terault & Steindel, 1994). Οδηγίες διορθωτικών ενεργειών σε «εκτός ελέγχου» καταστάσεις, συχνά υποδεικνύουν την επανάληψη της ανάλυσης των δειγμάτων ελέγχου, πριν γίνει ο έλεγχος των χαρτών ή ο εντοπισμός των κανόνων ελέγχου που προκαλούν την απόρριψη (Seehafer, 1997). Με τον τρόπο αυτό όμως, η διαδικασία ελέγχου δεν κάνει αυτό για το οποίο σχεδιάστηκε, δηλαδή να παρέχει ένα συγκεκριμένο επίπεδο εντοπισμού σφαλμάτων με ένα αποδεκτό χαμηλό βαθμό εσφαλμένων απορρίψεων. Αν οι διαδικασίες ελέγχου έχουν σχεδιαστεί προσεκτικά, με βάση την συγκεκριμένη αναλυτική μέθοδο, λαμβάνοντας υπόψη την ποιότητα που απαιτείται και τις δυνατότητες απόδοσης της μεθόδου, τότε η ικανότητα εντοπισμού σφαλμάτων πρέπει να είναι μέγιστη και ο ρυθμός εσφαλμένων απορρίψεων ελάχιστος. Τότε, η διαδικασία ελέγχου θα εντοπίζει τα προβλήματα και ο εργαστηριακός επιστήμονας θα ασχολείται με την επίλυση των προβλημάτων και την εξάλειψη των πηγών σφαλμάτων (Hyltoft *et al*, 1996).

1. Διορθωτικές ενέργειες

Η επίλυση των προβλημάτων είναι μαζί ικανότητα και νοοτροπία. Ικανότητα γιατί εξαρτάται από γνώση κι εμπειρία και νοοτροπία γιατί εξαρτάται τόσο από την αυτοπεποίθηση της εξερεύνησης του άγνωστου, συχνά κάτω από την πίεση της καθυστέρησης παράδοσης κρίσιμων ιατρικών αποτελεσμάτων, όσο και από το άγχος της επιτήρησης από τρίτους και της αναμονής όλων να ξεκινήσει να λειτουργεί πάλι το σύστημα ανάλυσης (www.westgard.com/lesson_17.htm).

Παρατήρηση των χαρτών ελέγχου ή των κανόνων που παραβιάζονται, για να εντοπιστεί ο τύπος του σφάλματος. Για να λυθεί ένα πρόβλημα ελέγχου, είναι χρήσιμο αρχικά να αναγνωρισθεί ο τύπος του σφάλματος (τυχαίο ή συστηματικό) που προκαλεί την αποτυχία του ελέγχου ποιότητας. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, διαφορετικοί κανόνες ελέγχου, από την φύση τους, έχουν διαφορετική ικανότητα (ευαισθησία) σε διαφορετικούς τύπους σφαλμάτων. Κανόνες που ελέγχουν τα άκρα ή το εύρος της κατανομής, όπως οι 1_{3s} και R_{4s} , συνήθως ανιχνεύουν αυξημένο τυχαίο σφάλμα. Κανόνες που αφορούν συνεχόμενες παρατηρήσεις ελέγχου, οι οποίες υπερβαίνουν το ίδιο όριο ελέγχου, όπως οι 2_{2s} , 4_{1s} και 10, συνήθως ανιχνεύουν συστηματικά σφάλματα. Ο τύπος του σφάλματος πρέπει να προσδιορίζεται πάντα, αν είναι αυτό εφικτό, πριν να αρχίσει η αναγνώριση της αιτίας του προβλήματος. Η επιπλέον ταξινόμηση του συστηματικού σφάλματος σε κλίση (shift) ή τάση (trend), διευκολύνει πολύ τα πράγματα.

Συσχέτιση του τύπου του σφάλματος με πιθανές αιτίες. Ο τύπος που σφάλματος που παρατηρείται παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες, σχετικές με την πηγή από την οποία προέρχεται το σφάλμα αυτό, διότι τα τυχαία και τα συστηματικά σφάλματα έχουν διαφορετικές πηγές προέλευσης. Τα προβλήματα που προέρχονται από συστηματικά σφάλματα είναι συχνότερα από αυτά που προέρχονται από τυχαία και γενικά είναι πιο εύκολη η επίλυσή τους.

Συστηματικά σφάλματα μπορεί να οφείλονται σε παράγοντες όπως η αλλαγή παρτίδας των χημικών αντιδραστηρίων ή των υλικών βαθμονόμησης του οργάνου, λανθασμένες τιμές βαθμονόμησης, ακατάλληλη προετοιμασία των

αντιδραστηρίων, φθορά των αντιδραστηρίων ή των υλικών βαθμονόμησης, ανεπαρκής αποθήκευση των αντιδραστηρίων ή των υλικών βαθμονόμησης, αλλαγή στους όγκους των δειγμάτων ή των αντιδραστηρίων λόγω κακής ρύθμισης ή κακής ευθυγράμμισης των πιπेटών, αλλαγή στην θερμοκρασία των επωαστικών κλιβάνων, φθορά της πηγής του φωτομετρικού φωτός και από τον ένα χειριστή του συστήματος στον άλλο. Τυχαία σφάλματα μπορεί να προκληθούν από παράγοντες όπως είναι οι φυσαλίδες των χημικών αντιδραστηρίων, η ακατάλληλη μίξη των αντιδραστηρίων, η ασταθής θερμοκρασία και επώαση, ή η ασταθής παροχή ηλεκτρικού ρεύματος και η μεταβλητότητα κάθε χειριστή στην χρήση πιπέτας, στον χρόνο κλπ.

Η ακανόνιστη απόδοση λόγω τυχαίων φυσαλίδων αέρα στα δοχεία δειγμάτων ή στις σύριγγες ή οι ελαττωματικές συσκευές ελέγχου μιας χρήσης, αποτελούν ένα διαφορετικό είδος τυχαίων σφαλμάτων, συχνά γνωστών ως «flyers» (αεροπόροι), διότι δεν προέρχονται από κάποια αλλαγή στην ανακρίβεια της αναλυτικής μεθόδου, αλλά αντιπροσωπεύουν ένα περιστασιακό πρόβλημα. Είναι πολύ δύσκολο να εντοπιστούν τα flyers με μεθόδους ποιοτικού ελέγχου.

Προσδιορισμός κοινών παραγόντων σε αναλυτικά συστήματα πολλαπλών καναλιών. Στην περίπτωση οργάνων που κάνουν πολλών ειδών αναλύσεις, μπορεί να δημιουργηθούν προβλήματα είτε σε ένα είδος ανάλυσης, είτε σε πολλά. Όταν πολλών ειδών αναλύσεις μέσα σε ένα όργανο παρουσιάζουν προβλήματα ελέγχου ποιότητας, η διαδικασία επίλυσής τους πρέπει να επικεντρωθεί στα σημεία που είναι κοινά στις αναλύσεις αυτές. Για παράδειγμα: αν όλες οι αναλύσεις έχουν μικρό ή μεγάλο μέγεθος δειγμάτων, αν χρησιμοποιούν το ίδιο φίλτρο, αν χρησιμοποιούν τον ίδιο λαμπτήρα ενώ οι αναλύσεις που δεν παρουσιάζουν πρόβλημα χρησιμοποιούν διαφορετικό λαμπτήρα, αν όλες οι αναλύσεις χρησιμοποιούν την ίδια μέθοδο εντοπισμού, αν είναι βαθμονομημένες, αν έχουν κοινά συγκεκριμένα μηχανικά ή οπτικά εξαρτήματα κλπ.

Συσχέτιση αιτιών με πρόσφατες αλλαγές. Τα συστηματικά σφάλματα τις πιο πολλές φορές σχετίζονται με προβλήματα των χημικών αντιδραστηρίων ή των υλικών βαθμονόμησης. Μια απότομη μεταβολή συνήθως οφείλεται σε κάποιο

πρόσφατο γεγονός, όπως είναι η αντικατάσταση ενός αντιδραστηρίου, ή η εισαγωγή ενός νέου, μια πρόσφατη βαθμονόμηση ή μια αλλαγή στην παρτίδα των υλικών βαθμονόμησης. Όταν εντοπίζεται μια τέτοια απότομη μεταβολή, ο χειριστής πρέπει να ελέγξει τα αντιδραστήρια, την βαθμονόμηση και τα αρχεία συντήρησης, για να βρει πληροφορίες που θα βοηθήσουν στην επίλυση του προβλήματος. Για παράδειγμα, αν η μεταβολή έλαβε χώρα αμέσως μετά από την αντικατάσταση ενός αντιδραστηρίου, πρέπει να ελέγξει αν ο αριθμός της νέας παρτίδας είναι σωστός κι έχει ελεγχθεί κι ότι έχει προετοιμαστεί σωστά.

Μια ομαλή συστηματική μεταβολή είναι πιο δύσκολο να επιλυθεί απ' ό,τι μια απότομη, διότι το πρόβλημα λαμβάνει χώρα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Πριν ληφθούν μέτρα επίλυσης του προβλήματος, πρέπει να γίνει αναθεώρηση των αρχείων ποιοτικού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένης της τεκμηρίωσης των ελέγχων λειτουργίας. Ομαλές μεταβολές μπορούν να προέλθουν από την σταδιακή, αργή φθορά ενός αντιδραστηρίου, φίλτρου ή λαμπτήρα, από μια κλίση βαθμονόμησης ή μια αλλαγή στην θερμοκρασία του οργάνου. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί μια λογική προσέγγιση του προβλήματος, με απομόνωση της αιτίας, κάνοντας μόνο μια αλλαγή κάθε φορά και καταγράφοντας κάθε ενέργεια που γίνεται.

Αντίθετα, προβλήματα που προέρχονται από αυξημένα τυχαία σφάλματα, είναι πιο δύσκολο να αναγνωριστούν και να επιλυθούν, κυρίως λόγω της φύσης των σφαλμάτων αυτών, τα οποία δεν μπορούν να προβλεφθούν ή να ποσοτικοποιηθούν. Πολλές από τις πηγές σφαλμάτων που αναφέρθηκαν νωρίτερα, μπορούν να γίνουν αντιληπτές με προσεκτική οπτική παρατήρηση των αντιδραστηρίων και των ενεργειών λήψης και διανομής των αντιδραστηρίων και των δειγμάτων.

Επιβεβαίωση της λύσης και καταγραφή της ενέργειας. Αφού αναγνωρισθεί η αιτία του προβλήματος, πρέπει να διορθωθεί και η λύση πρέπει να επαληθευτεί με επανεξέταση όλων των υλικών ελέγχου. Αυτό γενικά σημαίνει την τοποθέτηση όλων των δειγμάτων ελέγχου στην αρχή του αναλυτικού κύκλου, ώστε να εκτιμηθεί η κατάσταση ελέγχου. Αφού επιβεβαιωθεί ότι είναι υπό έλεγχο, πρέπει να επαληθευτεί η ανάλυση των κλινικών δειγμάτων του

αποτυχημένου κύκλου. Η εκτός ελέγχου περίπτωση μαζί με τις διορθωτικές ενέργειες, πρέπει να καταγραφούν και πρέπει να συμπληρωθούν αναφορές επίλυσης ασυνήθιστων προβλημάτων, για να διευκολυνθούν μελλοντικές προβληματικές καταστάσεις.

Δεν υπόκεινται όλες οι αναλυτικές μέθοδοι στις ίδιες πηγές σφαλμάτων. Συγκεκριμένα προβλήματα λαμβάνουν χώρα πιο συχνά σε κάποια συστήματα, απ' ό,τι σε κάποια άλλα. Γι' αυτό πρέπει για κάθε σύστημα/μέθοδο ανάλυσης, να αναπτύσσεται ένα εγχειρίδιο επίλυσης προβλημάτων με βάση τα χαρακτηριστικά λειτουργίας του συστήματος/μεθόδου.

9. ΕΙΔΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑΣ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ

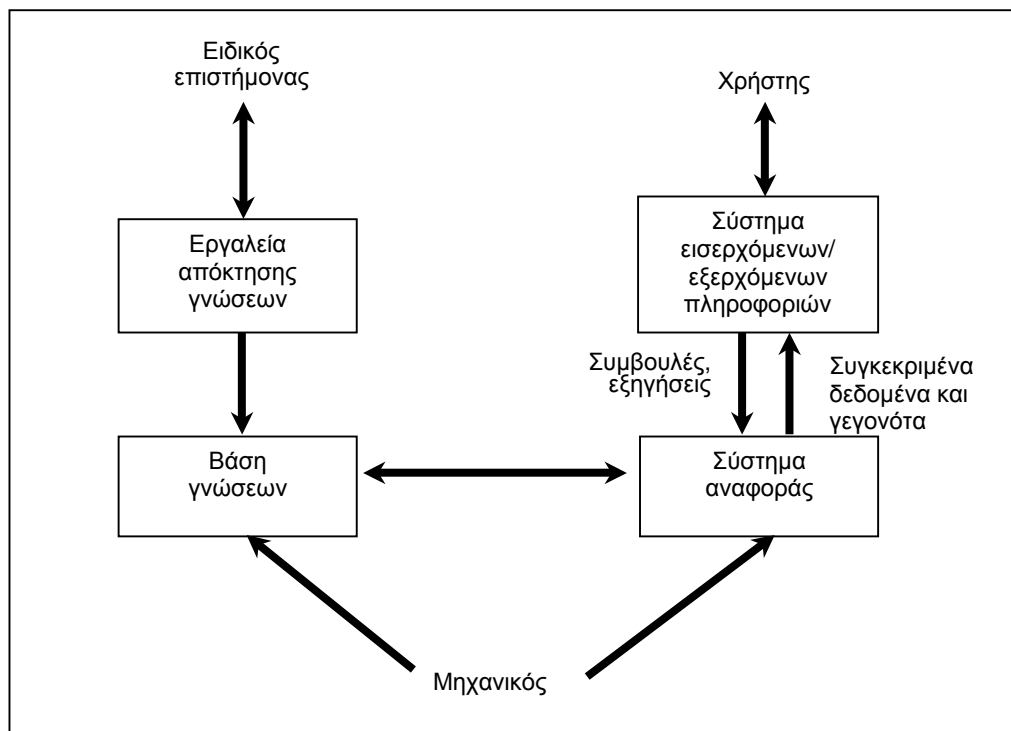
Παρόλη την αυτοματοποίηση των κλινικών εργαστηρίων, παραμένει έντονη η ανθρώπινη παρουσία σε κάποιες φάσεις των αναλυτικών και προ-αναλυτικών διαδικασιών. Μια από τις φάσεις αυτές είναι ο έλεγχος της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων των αναλύσεων. Σκοπός του ελέγχου αυτού είναι η αποφυγή αναφοράς λανθασμένων αποτελεσμάτων στους γιατρούς. Σε ένα αυτοματοποιημένο περιβάλλον τα περισσότερα σφάλματα είναι ανθρώπινης προέλευσης (Plebani & Carraro, 1997). Ο έλεγχος της αξιοπιστίας ενός μεγάλου αριθμού εργαστηριακών αποτελεσμάτων συχνά γίνεται μέσω εποπτικής επίβλεψης. Σε μερικά εργαστήρια η επίβλεψη αυτή περιορίζεται σε μη φυσιολογικές ή σε υπερβολικά φυσιολογικές τιμές. Σ' αυτή την μη αυτοματοποιημένη διαδικασία ελέγχου, τα αποτελέσματα εξετάζονται με βάση άλλα αποτελέσματα και πληροφορίες του ασθενούς. Ο μη αυτοματοποιημένος έλεγχος της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων είναι μια χρονοβόρα διαδικασία, με υψηλή μεταβλητότητα, λόγω της ανθρώπινης παρουσίας. Επιπλέον, επιβραδύνει την αναφορά των εργαστηριακών αποτελεσμάτων στο νοσοκομείο. Για τον λόγο αυτό, συχνά τα αποτελέσματα που αναφέρονται είναι μερικώς ελεγμένα.

Έχει αποδειχτεί, ότι είναι δυνατή η αυτοματοποίηση της διαδικασίας ελέγχου των αποτελεσμάτων, με χρήση *ειδικών συστημάτων* (expert systems) που υποστηρίζονται από ηλεκτρονικούς υπολογιστές (Winkel, 1989).

1. Η ΓΕΝΙΚΗ ΔΟΜΗ ΤΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Η φύση και η δομή ενός *ειδικού συστήματος*, βασίζεται σε μια *βάση γνώσεων* (knowledge base), η οποία περιέχει γεγονότα, που προέρχονται από βιβλία ή εμπειρικές γνώσεις. Για να μπορέσουν να καταγραφούν οι εμπειρικές πληροφορίες του ειδικού επιστήμονα μέσα στο σύστημα, απαιτείται η βοήθεια ενός μηχανικού, ο οποίος να γνωρίζει πώς να μεταφέρει την γνώση στον

υπολογιστή και να κατασκευάσει ένα πρόγραμμα που να στηρίζεται πάνω στην γνώση αυτή, δηλ. να έχει την λογική της. Η βάση γνώσεων είναι διαφορετική από την βάση δεδομένων. Η πρώτη περιλαμβάνει πληροφορίες γενικής φύσεως, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει τα κλινικά αρχεία κάθε ασθενούς. Εκτός από την βάση γνώσεων, το *ειδικό σύστημα* χρειάζεται και ένα *σύστημα αναφοράς*, το οποίο δέχεται συγκεκριμένα γεγονότα και δεδομένα από τον χρήστη και με την βοήθεια των πληροφοριών αυτών και της βάσης γνώσεων εξηγεί και συμβουλεύει τον χρήστη. Στο Σχήμα 26 φαίνεται γραφικά η δομή ενός *ειδικού συστήματος*.



Σχήμα 26. Βασική δομή ενός ειδικού συστήματος (Winkel, 1989)

Τρία στοιχεία είναι απαραίτητα για την κατασκευή και χρήση ενός *ειδικού συστήματος*: ο ειδικός επιστήμονας, ο οποίος εισάγει γνώσεις μέσω των εργαλείων απόκτησης γνώσης, ο μηχανικός που τον βοηθά και που γνωρίζει πώς να κατασκευάσει ένα πρόγραμμα (το σύστημα αναφοράς) που θα εκλογικεύει τα δεδομένα με βάση την βάση γνώσεων και ο χρήστης του συστήματος που επικοινωνεί με το σύστημα μέσω του συστήματος εισερχόμενων/εξερχόμενων πληροφοριών.

Στα *ειδικά συστήματα* υπάρχουν δύο τρόποι αποτύπωσης των γνώσεων μέσα στον υπολογιστή. Ο ένας αφορά την γνώση με την μορφή αρχών (αρχές παραγωγής, AN-TOTE αρχές), οι οποίες εφαρμόζονται με έναν μεθοδικό

τρόπο, ώστε να προκύψει μια λύση στο πρόβλημα διάγνωσης. Στην άλλη περίπτωση, ασθένειες και κλινικές καταστάσεις, φυσιολογικές και παθολογικές, χαρακτηρίζονται με βάση ένα υπάρχον υπόδειγμα δεδομένων, ώστε να συνδυάζονται με τα κλινικά αποτελέσματα που προκύπτουν από τον ασθενή. Αυτά τα υποδείγματα αναφέρονται ως κόμβοι ή πλαίσια (Frenzel, 1987) και αλληλοσυνδέονται με συνδέσμους που αντιπροσωπεύουν ποικίλες σχέσεις και εξαρτήσεις.

Ένα ευρέως γνωστό ειδικό σύστημα είναι το VALAB (Validation Assisted in the Laboratory) (Valdiquiè *et al*, 1992; Valdiquiè *et al*, 1996; Corberand *et al*, 1994; Feuentes *et al*, 1997; Marchand *et al*, 1997). Η λειτουργία του βασίζεται σε αρχές παραγωγής, εγκαθίσταται σε ηλεκτρονικό υπολογιστή και αναθεωρεί τις αναφορές των κλινικών αποτελεσμάτων, που φθάνουν στο υπολογιστή μέσα από το πληροφοριακό σύστημα του εργαστηρίου. Εκτός από το σύστημα VALAB, αναπτύχθηκε ακόμα ένα σύστημα ελέγχου αξιοπιστίας των εργαστηριακών κλινικών αποτελεσμάτων, το οποίο ονομάζεται "LabRespond" και εφαρμόζει διάφορες διαβαθμίσεις ελέγχου. Το LabRespond είναι μια προσέγγιση Διοίκησης Ολικής Ποιότητας πέντε επιπέδων ελέγχου αξιοπιστίας: διαχείρισης, τεχνικό, δειγμάτων, ασθενών και κλινικό (πίνακας 8).

Πίνακας 8. Επίπεδα ελέγχου αξιοπιστίας του συστήματος LabRespond (Oosterhuis *et al*, 2000).

Επίπεδο	Παραδείγματα ελέγχου
1. Διαχείρισης	Αριθμός ασθενών, ημερομηνία γέννησης, φύλο, αναγνωριστικός αριθμός δείγματος, ημερομηνία δειγματοληψίας
2. Τεχνικό	Βαθμονόμηση, δεδομένα ποιοτικού ελέγχου
3. Δειγμάτων	Αριθμός ανάλυσης, τύπος δείγματος, όγκος δείγματος
4. Ασθενών	Αληθοφάνεια αποτελεσμάτων των αναλύσεων, ακραίες τιμές
5. Κλινικό	Εξέταση αντανακλαστικών, έλεγχος υπολογισμού LDL, πρωτόκολλα

10. ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κλινικά εργαστήρια έχουν υποστεί μεγάλες αλλαγές τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της ποιότητας. Μερικές από τις αλλαγές αυτές έγιναν μέσα από την καλύτερη κατανόηση της στατιστικής θεωρίας και την άμεση εφαρμογή αυτής σε θέματα εντοπισμού σφαλμάτων και εσφαλμένων απορρίψεων, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας πληθώρας εφαρμογών σε πολλούς διαφορετικούς κανόνες ελέγχου ποιότητας. Ένα άλλο στοιχείο που συνέβαλε στην βελτίωση της ποιότητας στο εργαστήριο προήλθε από την τεχνολογική πρόοδο των αναλυτικών συστημάτων. Τα συστήματα ανάλυσης γίνονται όλο και πιο αυτοματοποιημένα και σήμερα κάθε όργανο ανάλυσης διεκπεραιώνει από μόνο του όλο και πιο εκτεταμένη παρακολούθηση κάθε συγκεκριμένης λειτουργίας που επιτελεί. Επίσης, η αυτοματοποίηση επεκτείνεται και στις πριν- και μετά-την αναλυτική διαδικασία φάσεις. Ένα τρίτο στοιχείο της ποιοτικής εξέλιξης είναι η παγκόσμια πλέον γνώση της διοίκησης ολικής ποιότητας, όπως αυτή εφαρμόζεται σε όλα τα διαγνωστικά επαγγέλματα, από την βιομηχανία μέχρι το εργαστήριο, τους γιατρούς και τους ασθενείς. Όλοι αυτοί οι παράγοντες βοηθούν να οροθετηθεί η ποιότητα των σημερινών εργαστηριακών υπηρεσιών. Η ορμή με την οποία τρέχουν οι αλλαγές στον χώρο της ποιότητας φαίνεται να φέρνει νέες ευκαιρίες στην διαχείριση της ποιότητας του σήμερα και στην βελτίωση της ποιότητας του αύριο (Garber & Witte, 1997).

Από τότε που πρωτοεμφανίστηκε ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας, το 1950 από τους Levey & Jennings, αποτελεί μια σημαντική πρακτική διαχείρισης στα κλινικά εργαστήρια. Σήμερα, 53 χρόνια μετά, συνεχίζει να εξαρτάται από την κατασκευή χαρτών ελέγχου - ενός εργαλείου, στο οποίο η επιλογή των κανόνων και του αριθμού των παρατηρήσεων ελέγχου καθώς και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων ελέγχου συχνά επιτελούνται από μη αυτοματοποιημένες διαδικασίες. Βέβαια, τα περισσότερα εργαστηριακά πληροφοριακά συστήματα και αυτόματα αναλυτικά συστήματα παρέχουν ηλεκτρονική βοήθεια μέσω υπολογιστή, με την οποία επιτυγχάνεται η απόκτηση των δεδομένων, η εμφάνιση των δεδομένων ελέγχου και ο εντοπισμός των εκτός ελέγχου κύκλων ανάλυσης.

Ωστόσο, ο έλεγχος ποιότητας συνεχίζει να αποτελεί μια προβληματική περιοχή σε πολλά εργαστήρια. Είναι ξεκάθαρο ότι οι πρακτικές του εργαστηριακού ελέγχου ποιότητας πρέπει να αλλάξουν στον καινούριο αιώνα, ώστε να συνεχίσουν τα εργαστήρια να αναφέρουν σωστά και ακριβή αποτελέσματα. Πολλές είναι οι διαδικασίες ελέγχου ποιότητας που έχουν εισαχθεί στα κλινικά εργαστήρια τα τελευταία χρόνια και περισσότερες ακόμα είναι αυτές που βρίσκονται στο στάδιο έρευνας και ανάπτυξης. Με έκπληξη διαπιστώνει κανείς ότι ακόμα και σήμερα, ο κανόνας ελέγχου 1_{2s} φαίνεται να είναι ο πιο κοινός απλός κανόνας που χρησιμοποιείται για την απόρριψη κάποιου κύκλου ανάλυσης (Tetrault & Steindel, 1997). Περισσότερα από 20 χρόνια έχουν περάσει από τότε που πρωτοεμφανίστηκε η ιδέα της χρήσης πολλαπλών κανόνων ελέγχου (Haven, 1974) και άρχισαν οι έρευνες ανάπτυξης εργαλείων σχεδιασμού πιο αποτελεσματικών πρακτικών ποιοτικού ελέγχου (Westgard & Groth, 1981).

Είκοσι χρόνια περίπου μετά την εισαγωγή πιο αποτελεσματικών πρακτικών ελέγχου ποιότητας των εργαστηριακών αναλύσεων, η εφαρμογή τους συνεχίζει να είναι ανομοιογενής. Ο κυριότερος λόγος αυτής της ετερογένειας είναι ότι πολλές από τις υπάρχουσες διαδικασίες ελέγχου αναπτύχθηκαν τουλάχιστον πριν από μια δεκαετία και δεν έχουν αλλάξει σημαντικά από την αρχική τους εφαρμογή. Η αλλαγή σε πιο αποτελεσματικές, συγκεκριμένες για κάθε αναλυτικό όργανο, διαδικασίες ελέγχου ποιότητας, δεν είναι κάτι που μπορεί να επιτευχθεί ακαριαία μέσα στο εργαστήριο. Αρχικά είναι απαραίτητη η απόκτηση ενός σύγχρονου αναλυτικού οργάνου πολλαπλών αναλύσεων ή ενός εργαστηριακού πληροφοριακού συστήματος που διευκολύνει τον έλεγχο ποιότητας ενός συγκεκριμένου αναλυτικού συστήματος. Επίσης, πρέπει οι υπεύθυνοι του εργαστηρίου να υιοθετήσουν την άποψη ότι η χρήση καινούριων πρακτικών ελέγχου ποιότητας μειώνει την πιθανότητα εσφαλμένων απορρίψεων και να έχουν γνώσεις πάνω στον έλεγχο ποιότητας και τα διάφορα ηλεκτρονικά προγράμματα που κυκλοφορούν στο εμπόριο. Η διαδικασία ελέγχου που επιλέγεται να χρησιμοποιηθεί στο εργαστήριο, πρέπει να εγκατασταθεί στο λογισμικό του αναλυτικού οργάνου ή στο πληροφοριακό σύστημα του εργαστηρίου και να δοκιμαστεί. Τέλος, η διαδικασία ελέγχου

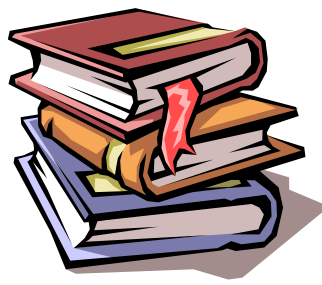
πρέπει να καταγραφεί και όλο το προσωπικό να εκπαιδευτεί. Δυστυχώς, τέτοιες μετατροπές είναι μεγάλο τόλμημα για τα σημερινά εργαστήρια.

Όπως τα περισσότερα εργαστήρια έχουν βελτιώσει την μέθοδο παρακολούθησης της ικανότητας των διαδικασιών ανάλυσης, από την χρήση του απλού κανόνα ελέγχου 1_{2s} στην χρήση ειδικών κανόνων ανάλογα με τις απαιτήσεις ποιότητας και τις υπάρχουσες δυνατότητες, έτσι πρέπει να βελτιωθεί και το σκεπτικό της πιθανότητας εμφάνισης σφαλμάτων και ο τρόπος αποφυγής τους. Εξ' ορισμού η μεταβλητότητα μιας διαδικασίας μπορεί να παρακολουθηθεί γιατί είναι προβλέψιμη (Garber & Witte, 1997). Ωστόσο, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να εντοπιστούν τα λάθη και να αποφευχθεί η αναφορά τους. Χρησιμοποιώντας 100% έλεγχο ποιότητας ή επαναλαμβάνοντας όλες τις αναλύσεις τουλάχιστον μια φορά, θα είχε σαν αποτέλεσμα το υψηλό κόστος και την χαμηλή παραγωγικότητα. Ο πιο επιτυχημένος τρόπος χειρισμού της πιθανότητας εμφάνισης λαθών είναι η κατανόηση κάθε βήματος της αναλυτικής διαδικασίας και ο σχεδιασμός κάθε βήματος με έναν τρόπο που εμποδίζει ή δεν επιτρέπει την δημιουργία σφαλμάτων. Έτσι, προκύπτει η άποψη της ενσωμάτωσης της ποιότητας σε ένα σύστημα ανάλυσης, με στόχο την ελαχιστοποίηση όχι μόνο της μεταβλητότητας της διαδικασίας αλλά και των λαθών.

Η ενσωματωμένη ποιότητα προϋποθέτει κάποιους στόχους ποιότητας. Το αν οι στόχοι αυτοί ορίζονται από τις ιατρικές ανάγκες ή τους τεχνικούς περιορισμούς είναι κάτι που πρέπει να προσδιοριστεί από τον επιστήμονα και τον μηχανικό που θα σχεδιάσουν την αναλυτική διαδικασία. Μπορεί όμως να ειπωθεί με σιγουριά ότι από την στιγμή που θα σχεδιαστεί και θα κατασκευαστεί ένα τέτοιο σύστημα, δεν μπορεί να βελτιωθεί ακόμα και από το πιο ευαίσθητο και ειδικό πρόγραμμα ελέγχου ποιότητας. Ένα τέτοιο πρόγραμμα μπορεί, στην καλύτερη περίπτωση, να παρακολουθήσει την υπάρχουσα κατάσταση και να αναγνωρίσει αποκλίσεις από την καθημερινή ικανότητα της αναλυτικής διαδικασίας, κι αυτό μόνο για ένα χρονικό διάστημα.

Οι επαγγελματίες του εργαστηρίου πρέπει να αναπτύξουν μια ενσυνείδητη γνώση ότι η ποιότητα είναι ενσωματωμένη στον σχεδιασμό ενός συστήματος ανάλυσης και να προσαρμόσουν τα προγράμματα παρακολούθησης της

ποιότητας έτσι ώστε να ελέγχονται οι πιο πιθανές αιτίες αποτυχίας (μεταβλητότητα). Οι έλεγχοι αυτοί μπορούν να επικεντρωθούν στην ακρίβεια, στις τάσεις ή ακόμα και σε κάποιο συγκεκριμένο δευτερεύον στοιχείο, με την χρήση αντιπροσωπευτικού ελέγχου δειγμάτων, αλλά αυτά τα συστήματα παρακολούθησης της ποιότητας δεν είναι πιθανό να εντοπίσουν λάθη. Ακόμα πιο σημαντικό είναι να εκτιμηθεί αυτή η άποψη από τις αρμόδιες ρυθμιστικές αρχές, ώστε να δοθεί περισσότερη έμφαση στον σχεδιασμό συστημάτων, η οποία μαζί με την μείωση της μεταβλητότητας οδηγεί και στην αποφυγή λαθών. Λιγότερη έμφαση πρέπει να δοθεί στον αριθμό των δειγμάτων ελέγχου που πρέπει να αναλύονται καθημερινά. Αν επικεντρωθεί κανείς μόνο στην παρακολούθηση της ποιότητας του τελειωτικού προϊόντος, μπορεί να είναι πολύ αργά, αφού ακόμα και το καλύτερο σύστημα ελέγχου δεν μπορεί να το βελτιώσει. Αυτό είναι μόνο η αρχή σ' αυτό που λέγεται *ποιότητα του αύριο*.



βιβλιογραφία



11. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alt FB (1985): **Encyclopedia of statistical sciences**. New York: John Wiley & Sons. pp: 110-122
2. ASTM Committee of Terminology (1990). Compilation of ASTM standard definitions. Philadelphia, PA: American Society for Testing and Materials, 1990
3. Besterfield DH (2001): **Quality Control**. 6th Ed *Prentice Hall: New Jersey*
4. Boone DJ (1990): **Comment on “random errors in haematology tests”**. *Clinical Laboratory Haematology*. **12 (Suppl 1)**: 169-170
5. Bremes EW, Erviti V, Forman DT (1976): **Statistics, normal values and quality control**. In *Clinical Chemistry*, 2nd ed., NW Tiez, Ed., WB Saunders Co., Philadelphia, PA, 1976, pp 94-99
6. Burnett RW (1975): **Accurate estimation of standard deviations for quantitative methods used in clinical chemistry**. *Clinical Chemistry*. **21**: 1935-8
7. Buttner J, Borth R, Boutwell JH, Broughton PMG (1976): **International Federation of Clinical Chemistry provisional recommendation on quality control in clinical chemistry. I. General principles and terminology**. *Clinical Chemistry*. **22**: 532-540
8. Cavill I (1971): **Quality control in routine haemoglobinometry**. *Journal of Clinical Pathology*. **24**: 701-4
9. Cembrowski GS, Westgard JO, Eggert AA, Toren CEJ (1975): **Trend detection and interpretation of Trigg’s technique for trend analysis**. *Clinical Chemistry*. **21**: 1396-1405
10. Cembrowski GS, Chandler EP, Westgard JO (1984): **Assessment of “average of normals” quality control procedures and guidelines for implementation**. *American Journal of Clinical Pathology*. **84**: 492-9
11. Cembrowski G & Carey RN (1989): **Laboratory quality management**. *Chicago: ASCP Press, 1989*

12. Cembrowski G (1997): **Thoughts on quality-control systems: a laboratorian's perspective.** *Clinical Chemistry.* **43(5):** 886-892
13. Corberant JX, Rogari E, Laharrague P, Fillola G, Valdiquière PM (1994): **Computer-assisted validation systems applied to hematology: Valab-haemato.** *Ann Biol Clin (Paris).* **52:** 447-50
14. Cotlove E, Harris EK, Williams GZ (1970): **Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects.** *Clinical Chemistry.* **16:** 1028-1032
15. Crowder SV (1989): **Design of exponentially weighted moving average schemes.** *Journal of Quality Technology.* **21:** 155-162
16. Davies OL & Goldsmith PL (1972): **Statistical Methods in Research and Production.** 4th revised ed. *Hafner Publishing Co.,* New York
17. de Verdier CH, Groth T, Westgard JO (1981): **What is the quality of quality control procedures?** *Scandinavian Journal Clinical Laboratory Investigation.* **41:** 1-14
18. Deckert J & Case KE (1998): **Multivariate approach to quality control in clinical chemistry.** *Clinical Chemistry.* **44(9):** 1959-1963
19. Duncan AJ (1965): **Quality Control and Industrial Statistics.** 3rd ed. *Richard D. Irwin Inc,* Homewood, IL.
20. Evans JR & Lindsay WM (2002): **The Management and Control of Quality.** 5th ed. *Southwestern Thomson Learning,* USA.
21. Frenzel LE (1987): **Understanding expert systems.** Indianapolis: Howard W. Sams and Company, 1987
22. Fuentes AX, Castineiras LMJ, Panadero GMT (1997): **Evaluation of the VALAB expert system.** *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry.* **35:** 711-4
23. Garber CG & Witte DL (1997): **Quality for tomorrow: by design or by checking?** *Clinical Chemistry.* **43/5:** 864-5
24. Garfield FM (1985): **Laboratory assurance – A rationale for credibility.** *Trends in Analytical Chemistry.* **4(7):** 162-167
25. Goel AL. **Cumulative sum control charts.** *Ibid.:* 233-241
26. Groth T, Falk H, Westgard JO (1981): **An interactive computer simulation program for the design of statistical control procedures in clinical chemistry.** *Computer. Programs in Biomedicine.* **13:** 73-86

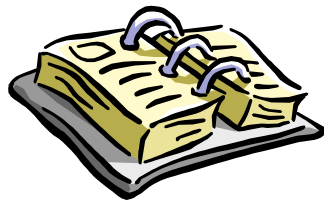
27. Hainline JA: **Quality assurance.** *Selected Methods Clinical Chemistry* 9 (in press)
28. Haven GT (1974): **Outline for quality control decisions.** *Pathologist.* **28:** 373-8
29. Henry RJ & Segalove M (1952): **The running of standards in clinical chemistry and the use of the control chart.** *Journal of Clinical Pathology.* **5:** 305-311
30. Henry RJ (1959): **Use of control chart in clinical chemistry.** *Clinical Chemistry.* **5:** 309-319
31. Hinckley CM (1997): **Defining the best quality-control systems by design and inspection.** *Clinical Chemistry.* **43(5):** 873-9
32. Hinckley J & Barkan P (1995): **The role of variation, mistakes, and complexity in producing nonconformities.** *Journal of Quality Technology.* **27:** 242-9
33. Hoffmann RG & Waid ME (1965): **The “average of normals” method of quality control.** *American Journal of Clinical Pathology.* **43:** 134-141
34. Hyltoft PP, Ricos C, Stockl D, Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser C, Thienpont L (1996): **Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory.** *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry.* **34:** 983-999
35. Jackson JE (1956): **Quality control methods for two related variables.** *Ind Quality Control.* **1:** 1-4
36. Lapworth R & Teal TK (1994): **Laboratory blunders revisited.** *Annals of Clinical Biochemistry.* **31:** 78-84
37. Levey S & Jennings ER (1950): **The use of control charts in the clinical laboratories.** *American Journal of Clinical Pathology.* **20:** 1059-1066
38. Maclin E, Rohlfing D, Ansour M (1973): **Relationship between variables in instrument performance and results of kinetic enzyme assays – a systems view.** *Clinical Chemistry.* **19:** 832-7
39. Marchand M, Guibourdenche J, Saada J, Le Men H, Proquet D, Demelier JF (1997): **Real time validation of paediatric biochemical reports using the Valab-Biochem system.** *Ann Clin Biochem.* **34:** 389-395
40. Montgomery DC (1997): **Introduction to statistical quality control.** 3rd Edition. *John Wiley & Sons Inc.*

41. NCCLS Document C24-A. **Internal quality control testing: principles and definitions.** Villanova, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 1991
42. Neubauer AS(1997): **The EWMA control chart: properties and comparison with other quality-control procedures by computer simulation.** *Clinical Chemistry.* **43(4):** 594-601
43. Oosterhuis WP, Herman HJLM, Goldschmidt HMJ (2000): **Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results.** *Clinical Chemistry.* **46(11):** 1811-17
44. Pellar TG, Ward PJ, Tuckerman IF, Henderson AR (1991): **The Freckle Plot (daily turnaround time chart): a technique for timely and effective quality improvement of test turnaround times.** *Clinical Chemistry.* **39:** 1055-9
45. Plebani M & Carraro P (1997): **Mistakes in a stat laboratory: types and frequency.** *Clinical Chemistry.* **43:** 1348-51
46. **Quality Assurance Handbook for Air Pollution Management Systems, Vol I Principles,** US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Research Triangle Park, NC, 1984, Appendices, Section H
47. Reed AH & Henry RJ (1974): **Accuracy, precision, quality control and miscellaneous statistics.** Chap.12 in *Clinical Chemistry, Principles and Technics*, 2nd ed., RJ Henry, DC Cannon and JW Wilkelman, Eds. Harper & Row, Hagerstown, MD, 1974, pp 308-316
48. Rej R, Jenny RW, Bretauiere J (1984): **Quality Control in Clinical Chemistry: Characterization of Reference Materials.** *Talanta.* **31(10B):** 851-862
49. Rosalki SB (1980): **Quality control of enzyme determinations.** *Annals of Clinical Biochemistry.* **17:** 74-7
50. Ross JW & Boone DJ (1991): **Assessing the effect of mistakes in the total testing process on the quality of patient care [Abstract].** *In: 1989 Institute of Critical Issues in Health Laboratory Practice: improving the quality of health management through clinician and laboratorian teamwork.* Minneapolis: Institute on Critical Issues in Health Laboratory Practice, 1991

51. Rowlands RJ, Wilson DW, Nix ABJ, Kemp KW, Griffiths K (1980): **Advantages of cusum techniques for quality control in clinical chemistry.** *Clinica Chemica Acta.* **108**: 393-7
52. Seehafer JS (1997): **Corrective actions: What to do when control results are out of control.** *Medical Laboratory Observations.* **29(3)**: 34-40
53. Shewhart WA (1931): **Economic control of quality of the manufacturing product.** Van Nostrand, New York, NY
54. Smith SJ & Myers GL (1991): **Analyzing Quality-Control Trends with Moving Slope Charts.** *Clinical Chemistry.* **37/3**: 341-6
55. Sunderman FW (1992): **The History of Proficiency Testing/Quality Control.** *Clinical Chemistry.* **38(7)**: 1205-9
56. Taylor JR (1989): **Quality Control Systems: Procedures for Planning Quality Programs.** McGraw-Hill Book Company, New York
57. Terault GA & Steindel SJ (1994). Q-Probe 94-08. **Daily quality control exception practices.** Chicago, ILL: *College of American Pathologists*, 1994
58. Tracy ND, Joung JC, Mason RL (1992): **Multivariate control charts for individual observations.** *Journal of Quality Technology.* **24**: 88-95
59. Valdiqiè PM, Rogari E, Hervè P (1992): **VALAB: Expert system for Validation of Biochemical Data.** *Clinical Chemistry.* **38/1**: 83-87
60. Valdiqiè PM, Rogari E, Corberand JX, Boneu B (1996): **The performance of the knowledge-based system VALAB revisited: an evaluation after five years.** *European Journal of Clinical Chemistry and Clinical Biochemistry.* **34**: 371-6
61. Westgard JO, Carey RN, Wold S (1974): **Criteria for Judging Precision and Accuracy in Method Development and Evaluation.** *Clinical Chemistry.* **20/7**: 825-833
62. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, Falk H, de Verdier CH (1977a): **Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection.** *Clinical Chemistry.* **23**: 1857-1867

63. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, de Verdier CH (1977b): **Combined Shewhart-Cusum Control Chart for Improved Quality Control in Clinical Chemistry.** *Clinical Chemistry.* **23(10):** 1881-7
64. Westgard JO, deVos DJ, Hunt MR, Quam EF, Carey RN, Garber CC (1978): **Concepts and practices in the evaluation of laboratory methods. I. Background and Approach.** *American Journal of Medical Technology.* **44:** 290-300
65. Westgard JO & Groth T (1979): **Power functions for statistical control rules.** *Clinical Chemistry.* **25:** 863-9
66. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T (1981): **A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry.** *Clinical Chemistry.* **27:** 493-501
67. Westgard JO & Groth T (1981 in press): **Design of statistical control procedures utilizing quality specifications and power functions of control rules.** Proceedings of the VIIIth Tenuvus Workshop, *Quality Control in Clinical Endocrinology.* Wilson DW, Gashell SH, Keag KG Eds, Alpha Omega Pub., Cardiff, 1981 (in press)
68. Westgard JO & Groth T (1981): **Design and Evaluation of Statistical Control Procedures: Applications of a Computer "Quality Control Simulator" Program.** *Clinical Chemistry.* **27/9:** 1536-1545
69. Westgard JO & Barry PL (1986): **Cost effective quality control: managing quality and productivity of analytical processes.** *Washington, DC: AACCC Press, 1986*
70. Westgard JO & Burnett RW (1990): **Precision requirements for cost-effective operation of analytical processes.** *Clinical Chemistry.* **36/9:** 1629-1632
71. Westgard JO, Smith FA, Mountain PJ, Boss S (1996): **Design and assessment of average of normals (AON) patient data algorithms to maximize run lengths for automatic process control.** *Clinical Chemistry.* **42:** 1683-8
72. Whol H (1977): **The Cusum Plot: it's utility in the analysis of clinical data.** *The New England Journal of Medicine, May 5, 1977* pp. 1044-5
73. Winkel P (1989): **The Application of Expert Systems in the Clinical Laboratory.** *Clinical Chemistry.* **35/8:** 1595-1600

74. Witte DL, VanNess S, Angstadt DS, Pennell BJ (1997): **Errors, mistakes, blunders, outliers, or unacceptable results: how many?** *Clinical Chemistry*. **43(8)**: 1352-6
75. www.westgard.com/essay15.htm
76. www.westgard.com/essayant.htm
77. www.westgard.com/lesson4.htm
78. www.westgard.com/lesson11.htm
79. www.westgard.com/lesson13.htm
80. www.westgard.com/lesson15.htm
81. www.westgard.com/lesson17.htm
82. www.westgard.com/lesson20.htm
83. www.westgard.com/qcapp5.htm
84. www.westgard.com/qcapp10.htm



Λεξιλόγιο



12. ΛΕΞΙΛΟΓΙΟ

- **Bias.** Συστηματική διαφορά μεταξύ μιας παρατηρούμενης και μιας πραγματικής τιμής. Γενικά χρησιμοποιείται για να περιγράψει την μη ορθότητα μιας μεθόδου σε σύγκριση με μια άλλη.
- **Ακρίβεια** (precision). Η συμφωνία μεταξύ επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (NCCL). *Βλ. ανακρίβεια.*
- **Ανακρίβεια** (imprecision). Η τυπική απόκλιση ή ο συντελεστής μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων ενός αριθμού επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Πρέπει να έχουν οριστεί η μέση τιμή και ο αριθμός των επαναλήψεων και το σχέδιο που χρησιμοποιήθηκε πρέπει να περιγραφεί με τέτοιο τρόπο ώστε να μπορεί να επαναληφθεί από το υπόλοιπο προσωπικό.
- **Αναλυτικό σφάλμα.** Η διαφορά της υπολογιζόμενης και της πραγματικής τιμής μιας ποσότητας. Η διαφορά αυτή (θετική ή αρνητική) μπορεί να εκφραστεί είτε σε μονάδες με τις οποίες μετράται η ποσότητα, είτε ως ποσοστό της πραγματικής τιμής. Το αναλυτικό σφάλμα όπως χρησιμοποιείται εδώ αναφέρεται στην διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων των αναλυτικών μετρήσεων και της πραγματικής ή διορθωμένης τιμής των δειγμάτων.
- **Αναλυτικός κύκλος.** Το διάστημα μέσα στο οποίο η ορθότητα και η ακρίβεια ενός συστήματος ανάλυσης αναμένεται να είναι σταθερή. Το διάστημα αυτό δεν μπορεί να είναι μεγαλύτερο από 24 ώρες. Αυτός ο ορισμός βασίζεται στο έγγραφο C24A του NCCLS, σύμφωνα με το οποίο ο αναλυτικός κύκλος είναι ένα διάστημα, χρονική περίοδος ή αριθμός δειγμάτων, για το οποίο η ακρίβεια και η ορθότητα της μεθόδου ανάλυσης

αναμένεται να είναι σταθερή· μεταξύ δύο αναλυτικών κύκλων δύναται αν συμβούν γεγονότα που μπορούν να προκαλέσουν σφάλματα, που πρέπει να εντοπιστούν.

- **Αποδεκτό ολικό σφάλμα, TE_a .** Μια αναλυτική προδιαγραφή ποιότητας που θέτει όρια για την αποδεκτή ανακρίβεια όσο και μη ορθότητα μιας μεμονωμένης μέτρησης ή ενός μεμονωμένου αποτελέσματος.
- **Αριθμός παρατηρήσεων ελέγχου, N .** Ο ολικός αριθμός των μετρήσεων ελέγχου που χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η ποιότητα ενός αναλυτικού κύκλου. Οι μετρήσεις αυτές μπορεί να είναι διπλότυπες μετρήσεις ενός υλικού ελέγχου, μεμονωμένες μετρήσεις δύο ή περισσότερων υλικών ή διπλότυπες μετρήσεις δύο ή περισσότερων υλικών. Για παράδειγμα, αν μελετάται ένα υλικό ελέγχου και γίνονται δύο μετρήσεις αυτού, τότε το N είναι ίσο με 2. Αν μελετώνται δύο υλικά ελέγχου και γίνεται μία μέτρηση σε καθένα απ' αυτά, τότε το N είναι πάλι ίσο με 2. Αν μελετώνται δύο υλικά ελέγχου με διπλότυπη μέτρηση για καθένα απ' αυτά, το N είναι ίσο με 4, κλπ. Αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες μέσου/εύρους ή συσσωρευτικής άθροισης (Cusum), όπου είναι πιο δύσκολο να συνδυαστούν μετρήσεις από διαφορετικά υλικά ελέγχου, το N συνήθως είναι ο αριθμός των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ενός μεμονωμένου υλικού.
- **Γράφημα συναρτήσεως ισχύος.** Η γραφική απεικόνιση των χαρακτηριστικών απόδοσης των διαδικασιών ελέγχου ποιότητας, η οποία περιγράφει την πιθανότητα απόρριψης (στον άξονα- y) σε συνάρτηση με το αναλυτικό σφάλμα (άξονας- x), για δεδομένους κανόνες ελέγχου και συγκεκριμένο αριθμό παρατηρήσεων ελέγχου.
- **ΔRE .** Ένας όρος που περιγράφει μια αλλαγή στο τυχαίο σφάλμα από την σταθερή ανακρίβεια της μεθόδου.

- **ΔΣΕ.** Ένας όρος που περιγράφει μια αλλαγή στο συστηματικό σφάλμα σε πολλαπλάσια της τυπικής απόκλισης της αναλυτικής μεθόδου, υπολογισμένης κάτω από σταθερές συνθήκες λειτουργίας.
- **Δείγμα.** Υλικό διαθέσιμο για ανάλυση.
- **Διαδικασία ελέγχου.** Το πρωτόκολλο και τα υλικά που είναι απαραίτητα για να εκτιμηθεί αν η αναλυτική μέθοδος λειτουργεί κανονικά και τα αποτελέσματα των κλινικών αναλύσεων μπορούν να αναφερθούν-το μέρος της αναλυτικής διαδικασίας που ασχολείται με τον έλεγχο της ποιότητας των αναλυτικών αποτελεσμάτων. Μια διαδικασία ελέγχου μπορεί να περιγραφεί από τον αριθμό των παρατηρήσεων ελέγχου και τους κανόνες ελέγχου που χρησιμοποιούνται για να κριθεί η αποδοχή των αναλυτικών αποτελεσμάτων.
- **Διαδικασία ελέγχου πολλαπλών κανόνων.** Μια διαδικασία ελέγχου που χρησιμοποιεί δύο ή περισσότερους κανόνες ελέγχου για την μέτρηση και τον προσδιορισμό της κατάστασης ελέγχου. Επιλέγονται τουλάχιστον ένας κανόνας ελέγχου για την ικανότητά του να εντοπίζει τυχαία σφάλματα κι ένας για συστηματικά.
- **Εντοπισμός σφάλματος.** Βλ. *πιθανότητα εντοπισμού σφάλματος*.
- **Εσφαλμένη απόρριψη.** Βλ. *πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης*.
- **Εσωτερική ανακρίβεια, εσωτερικό τυχαίο σφάλμα.** Η τυπική απόκλιση ή ο συντελεστής μεταβλητότητας των αποτελεσμάτων σε ένα σύνολο διπλότυπων μετρήσεων, οι οποίες λαμβάνουν χώρα όταν η αναλυτική διαδικασία λειτουργεί κάτω από σταθερές συνθήκες.
- **Ιατρικώς σημαντικά σφάλματα.** Σφάλματα, τα οποία όταν προστεθούν στην εσωτερική ανακρίβεια και μη ορθότητα της αναλυτικής διαδικασίας προκαλούν την παραβίαση των προδιαγραφών ποιότητας. Ιατρικώς σημαντικά τυχαία σφάλματα είναι εκείνες οι αυξήσεις της τυπικής απόκλισης

που προκαλούν την παραβίαση των προδιαγραφών ποιότητας, ενώ τα ιατρικώς σημαντικά συστηματικά σφάλματα είναι εκείνες οι μεταβολές στην μέση τιμή της κατανομής που προκαλούν παραβίαση των προδιαγραφών ποιότητας.

- **Ικανότητα διεργασίας.** Ένας βιομηχανικός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει πώς μεταβάλλεται η εσωτερική μεταβλητότητα μιας παραγωγικής διαδικασίας σε σταθερές συνθήκες λειτουργίας, σε σύγκριση με την επιτρεπτή μεταβλητότητα.
- **Καμπύλη ισχύος.** Μια γραμμή του γραφήματος συναρτήσεως ισχύος, η οποία περιγράφει την απόδοση ενός συγκεκριμένου κανόνα ελέγχου με συγκεκριμένο αριθμό παρατηρήσεων N .
- **Κανόνας ελέγχου.** Ένα κριτήριο λήψης αποφάσεων, με το οποίο ερμηνεύονται δεδομένα ελέγχου και κρίνεται η κατάσταση ελέγχου ενός αναλυτικού κύκλου. Συμβολίζεται ως A_L , όπου το A αντιστοιχεί στον αριθμό των παρατηρήσεων ελέγχου και το L είναι το όριο ελέγχου. Ένας αναλυτικός κύκλος απορρίπτεται όταν οι παρατηρήσεις ελέγχου ικανοποιούν καθορισμένες συνθήκες, δηλαδή όταν ο αριθμός των παρατηρήσεων ελέγχου υπερβαίνει το συγκεκριμένο όριο ελέγχου.
- **Κανονική κατανομή.** Αφορά μια συμμετρική καμπανοειδή κατανομή, της οποίας το σχήμα δίνεται από συγκεκριμένη εξίσωση (που λέγεται *κανονική εξίσωση*), που έχει ως μεταβλητές την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση. Συχνά γίνεται η υπόθεση ότι το τυχαίο σφάλμα μιας αναλυτικής μεθόδου συμπίπτει με την κανονική κατανομή και γι' αυτό μπορεί να προσδιοριστεί μέσω υπολογισμού της τυπικής απόκλισης. Η τυπική απόκλιση δεν είναι έγκυρο στατιστικό μέγεθος, αν η κατανομή δεν είναι κανονική.
- **Μέση τιμή.** Ο αριθμητικός μέσος όρος ενός συνόλου τιμών. Μια μέτρηση της κεντρικής τάσης της κατανομής μιας ομάδας επαναλαμβανόμενων αποτελεσμάτων. Συχνά η μέση τιμή συμβολίζεται ως \bar{x} .

- **Μεταβλητότητα, διακύμανση.** Το τετράγωνο της τυπικής απόκλισης. Αν υπάρχουν ανεξάρτητες πηγές σφαλμάτων η διακύμανση του ολικού σφάλματος είναι το άθροισμα των διακυμάνσεων κάθε πηγής ξεχωριστά.
- **Μη ορθότητα (inaccuracy).** Η αριθμητική διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής μιας ομάδας επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και της πραγματικής τιμής. Αυτή η διαφορά (θετική ή αρνητική) μπορεί να εκφραστεί είτε σε μονάδες με τις οποίες μετράται η ποσότητα, είτε ως ποσοστό της πραγματικής τιμής.
- **Ολικό σφάλμα, TE.** Η καθαρή ή συνδυασμένη επίδραση των τυχαίων και συστηματικών σφαλμάτων.
- **Ορθότητα (accuracy).** Συμφωνία μεταξύ της βέλτιστης εκτίμησης μιας ποσότητας και της πραγματικής τιμής της. Δεν έχει αριθμητική αξία. *Βλ. μη ορθότητα.*
- **Όρια ελέγχου.** Τα όρια ενός χάρτη ελέγχου που χρησιμοποιούνται ως κριτήρια για να επισημάνουν την ανάγκη επέμβασης, ή να κρίνουν αν ένα σύνολο δεδομένων βρίσκεται ή όχι *υπό έλεγχο*. Εδώ αναφέρονται στα προσδιορισμένα όρια ή εύρη των αποτελεσμάτων, τα οποία αναμένονται λόγω των τυχαίων σφαλμάτων της μεθόδου, πέρα από τα οποία πρέπει να γίνονται διορθωτικές επεμβάσεις. Στα κλινικά εργαστήρια συχνά χρησιμοποιούνται χάρτες Levey-Jennings με όρια είτε την μέση τιμή συν ή πλην 2 τυπικές αποκλίσεις, είτε την μέση τιμή συν ή πλην 3 τυπικές αποκλίσεις.
- **Παρατηρήσεις ή μετρήσεις ελέγχου.** Τα παρατηρούμενα αναλυτικά αποτελέσματα των διαλυμάτων ή υλικών ελέγχου.
- **Πιθανότητα εντοπισμού σφαλμάτων, P_{ed} .** Ένα χαρακτηριστικό απόδοσης μιας διαδικασίας ελέγχου ποιότητας, το οποίο περιγράφει την συχνότητα απόρριψης ενός αναλυτικού κύκλου όταν τα αποτελέσματα περιέχουν

σφάλματα πέραν της εσωτερικής ανακρίβειας της αναλυτικής διαδικασίας. Σε ιδανικές συνθήκες το P_{ed} πρέπει να είναι ίσο με 1.00 για σφάλματα που είναι ιατρικώς σημαντικά. Πρακτικά, στοχεύεται μια τιμή από 0.90 όταν επιλέγονται και σχεδιάζονται διαδικασίες ελέγχου ποιότητας.

- **Πιθανότητα εσφαλμένης απόρριψης P_{fr} .** Ένα χαρακτηριστικό απόδοσης μιας διαδικασίας ελέγχου ποιότητας, το οποίο περιγράφει την συχνότητα απόρριψης ενός αναλυτικού κύκλου όταν δεν παρατηρούνται σφάλματα, πέραν της εσωτερικής ανακρίβειας της αναλυτικής μεθόδου. Σε ιδανικές συνθήκες το P_{fr} πρέπει να είναι ίσο με 0.00. Πρακτικά, στοχεύεται μια τιμή από 0.05 ή μικρότερη.
- **Πραγματική τιμή.** Γενικά χρησιμοποιείται για να υποδείξει την ορθή συγκέντρωση του δείγματος ή το ορθό αποτέλεσμα.
- **Σταθερότητα διαδικασίας.** Εδώ χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει την απόδοση μιας διαδικασίας μέτρησης, με βάση την συχνότητα εμφάνισης κρίσιμων ιατρικών σφαλμάτων στους αναλυτικούς κύκλους.
- **Στατιστικός έλεγχος ποιότητας.** Ο τομέας του ελέγχου ποιότητας στον οποίο εφαρμόζονται στατιστικές τεχνικές, σε αντίθεση με την ευρύτερη έννοια του ελέγχου ποιότητας όπου περιλαμβάνονται πολλές άλλες διαδικασίες, όπως η προληπτική συντήρηση, έλεγχοι λειτουργίας του εξοπλισμού και έλεγχοι επιβεβαίωσης της απόδοσης. Οι στατιστικές διαδικασίες ελέγχου ποιότητας συχνά χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της καθημερινής απόδοσης μιας μεθόδου και την προειδοποίηση του εργαστηρίου σε περίπτωση μεταβολής της απόδοσης αυτής.
- **Συντελεστής μεταβλητότητας (CV).** Η σχετική τυπική απόκλιση, δηλαδή η τυπική απόκλιση εκφρασμένη ως το ποσοστό της μέσης τιμής [$CV=100(s/x)$].

- **Συστηματικό σφάλμα, SE.** Ένα σφάλμα που έχει πάντα μια κατεύθυνση και είναι προβλέψιμο, σε αντίθεση με τα τυχαία σφάλματα που μπορεί να είναι θετικά ή αρνητικά και των οποίων η κατεύθυνση δεν μπορεί να προβλεφθεί.
- **Τυπική απόκλιση, s.** Ένα στατιστικό δεδομένο που περιγράφει την διασπορά ενός συνόλου μετρήσεων γύρω από την μέση τιμή μιας κανονικής κατανομής. Υπολογίζεται από τον τύπο:

$$s = \sqrt{[n\sum x_i^2 - (\sum x_i)^2] / [n(n-1)]}$$

όπου n είναι ο αριθμός των μετρήσεων, και x_i είναι μια μέτρηση.

- **Τυχαίο σφάλμα, RE.** Ένα σφάλμα, που μπορεί να είναι είτε θετικό είτε αρνητικό, του οποίου η κατεύθυνση και το μέγεθος του οποίου δεν μπορούν να προβλεφθούν με ακρίβεια. Αντίθετα, τα συστηματικά σφάλματα έχουν πάντα μια κατεύθυνση.
- **Υλικά ή διαλύματα ή προϊόντα ελέγχου.** Το διάλυμα ελέγχου που είναι διαθέσιμο, συχνά στο εμπόριο, σε υγρή ή λυοφιλιωμένη μορφή, και που είναι συσκευασμένο σε φιαλίδια, που μπορούν να προετοιμαστούν και να χρησιμοποιηθούν καθένα ξεχωριστά.
- **Υπόστρωμα.** Η υλική και χημική φύση ενός δείγματος, οι υπάρχουσες ουσίες και οι συγκεντρώσεις αυτών. Το υπόστρωμα ενός υλικού ελέγχου πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη στην επιλογή κι εφαρμογή μιας διαδικασίας ελέγχου ποιότητας. Το υπόστρωμα εδώ αναφέρεται στις ουσίες και την βάση από την οποία παρασκευάζεται το υλικό ελέγχου, μαζί με όλα τα πρόσθετα, όπως συντηρητικά, που είναι απαραίτητα για να γίνει το προϊόν χρησιμοποιήσιμο.
- **Χαρακτηριστικά απόδοσης.** Οι ικανότητες που περιγράφουν πόσο καλά αποδίδει μια διαδικασία. Για μια διαδικασία ελέγχου τα χαρακτηριστικά απόδοσης είναι οι πιθανότητες εντοπισμού σφαλμάτων και εσφαλμένων απορρίψεων. Για μια αναλυτική διαδικασία τα χαρακτηριστικά απόδοσης

περιλαμβάνουν την ακρίβεια, την ορθότητα καθώς και την συχνότητα και την διάρκεια των αναλυτικών σφαλμάτων.

- **Χάρτης ελέγχου.** Μια γραφική μέθοδος εκτίμησης αν μια διαδικασία είναι ή όχι *υπό στατιστικό έλεγχο*. Οι προσδιορισμοί γίνονται μέσω σύγκρισης των τιμών κάποιων στατιστικών μετρήσεων μιας δεδομένης σειράς δειγμάτων ή υποομάδων (subgroups), με τα όρια ελέγχου. Στα κλινικά εργαστήρια χρησιμοποιούνται συχνά οι χάρτες Levey-Jennings για να απεικονίσουν τα παρατηρούμενα αποτελέσματα ενός σταθερού υλικού ελέγχου σε συνάρτηση με τον χρόνο, συνήθως ημέρα ή αριθμό αναλυτικών κύκλων.