

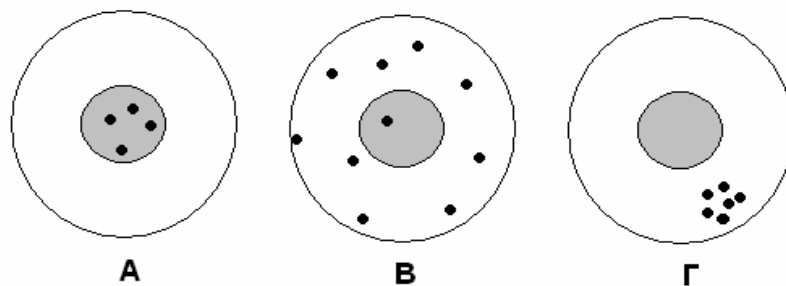
ΚΟΙΝΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΥΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΥΣ ΑΝΑΛΥΤΕΣ ΤΟΥ ΙΚΑ

1 Εισαγωγή

1.1 Εισαγωγή. Ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας

Η σύγχρονη τεχνολογία έχει δώσει στα βιοχημικά εργαστήρια τη δυνατότητα να παράγουν ταχύτατα ένα μεγάλο όγκο αναλύσεων. Είναι γεγονός όμως ότι η ταχύτητα και η σταθερότητα των αποτελεσμάτων των σύγχρονων αναλυτών προκαλούν στο προσωπικό των εργαστηρίων την εντύπωση ότι τα αποτελέσματα είναι πάντα αξιόπιστα αρκεί να τηρούνται πιστά οι οδηγίες των τεχνικών των εταιρειών. Η πραγματικότητα όμως είναι πως η αξιοπιστία των βιοχημικών αναλύσεων επιτυγχάνεται μόνο με την διαδικασία του **στατιστικού ελέγχου ποιότητας** ο οποίος εξασφαλίζει τη βέλτιστη επαναληψιμότητα και ακρίβεια των αναλύσεων.

Σκοπός του στατιστικού ελέγχου ποιότητας στην κλινική χημεία είναι ο περιορισμός της έλλειψης επαναληψιμότητας και της έλλειψης ακρίβειας των αναλυτικών προσδιορισμών. Για να επιτευχθεί αυτό ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας εντοπίζει όλων των ειδών τα **τυχαία** και **συστηματικά σφάλματα** που συμβαίνουν κατά την διάρκεια των προσδιορισμών πάνω στους αυτόματους αναλυτές (Εικόνα 1).



Εικόνα 1

Απεικόνιση της βέλτιστης επαναληψιμότητας και ακρίβειας (Α), της έλλειψης επαναληψιμότητας (Β) και της έλλειψης ακρίβειας με άριστη επαναληψιμότητα (Γ).

Τα τυχαία και τα συστηματικά σφάλματα (ονομάζονται από κοινού αναλυτικά σφάλματα) επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στην ποιότητα των εργαστηριακών αποτελεσμάτων.

Στα τυχαία σφάλματα προκαλούνται μικρές ή μεγάλες εκτροπές από την «πραγματική τιμή», οι οποίες προσβάλλουν τόσο την επαναληψιμότητα όσο και την ακρίβεια της μεθόδου. Οφείλονται τόσο σε απροσδιόριστα αίτια (ενδογενές σφάλμα) όσο και σε συγκεκριμένα ελαττώματα στην λειτουργία του αναλυτή και στις χημικές διεργασίες των αντιδραστηρίων (Εικόνα 2).



Εικόνα 2
Τυχαία σφάλματα σε διάγραμμα ελέγχου

Στα συστηματικά σφάλματα διατηρείται η επαναληψιμότητα της μεθόδου αλλοιώνεται όμως η ακρίβειά της αφού παράγονται αποτελέσματα περιορισμένα σε μία στενή περιοχή η οποία όμως απέχει σημαντικά από την «πραγματική τιμή». Τα συστηματικά σφάλματα διακρίνονται σε διάφορες κατηγορίες, η σημαντικότερη όμως διάκριση τους είναι στις **συστηματικές μετατοπίσεις** και τις **συστηματικές εκτροπές**. Στις συστηματικές μετατοπίσεις παρατηρείται απότομη μεταβολή της μέσης τιμής των μετρήσεων. Αντίθετα στις συστηματικές εκτροπές παρατηρείται μια βαθμιαία αύξηση ή μείωση της μέσης τιμής των μετρήσεων (Εικόνα 3).



Εικόνα 3
Συστηματικά σφάλματα: μετατόπιση (αριστερά) και εκτροπή (δεξιά)

Τα συστηματικά σφάλματα οφείλονται πάντα σε συγκεκριμένα αίτια ως εκ τούτου διορθώνονται ευκολότερα από τα τυχαία. Η διόρθωση επιτυγχάνεται είτε με εξάλειψη των αιτιών που τα προκαλούν (π.χ. χαλασμένο φωτόμετρο, αντλία αναρρόφησης δειγμάτων) είτε με μαθηματικό τρόπο (π.χ. αλλαγή του συντελεστή μετατροπής «factor» της καμπύλης βαθμονόμησης).

Ο έλεγχος της επαναληψιμότητας και της ακρίβειας, δηλαδή ο εντοπισμός τυχαίων και συστηματικών σφαλμάτων επιτυγχάνεται με δύο διαφορετικές διαδικασίες του στατιστικού ελέγχου ποιότητας οι οποίες έχει επικρατήσει να ονομάζονται **εσωτερικός και εξωτερικός έλεγχος ποιότητας**.

Ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας διενεργείται καθημερινά στο εργαστήριο (πρόκειται για τα controls που τρέχουν στον αναλυτή κάθε πρωί) και ελέγχει αποκλειστικά την επαναληψιμότητα των μετρήσεων.

Αντίθετα ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας διενεργείται σπανιότερα αλλά σε τακτά χρονικά διαστήματα και ελέγχει την ακρίβεια. Προϋπόθεση για να προχωρήσει ένα εργαστήριο στον έλεγχο της ακρίβειας είναι η πιστή εφαρμογή προηγουμένως όλων των κανόνων του εσωτερικού ελέγχου ποιότητας δηλαδή η επίτευξη της βέλτιστης δυνατής επαναληψιμότητας.

Στο παρόν άρθρο θα αναφερθούν οι ορθοί κανόνες για τον έλεγχο της επαναληψιμότητας των βιοχημικών αναλύσεων. Θα αναφερθούν σε συντομία οι κανόνες του εσωτερικού ελέγχου ποιότητας και θα περιγραφεί η δυνατότητα εφαρμογής τους στους βιοχημικούς αναλυτές του ΙΚΑ.

2. Η διενέργεια του εσωτερικού ελέγχου ποιότητας

2.1 Τα υλικά ελέγχου. Ο υπολογισμός των κατάλληλων ορίων ελέγχου

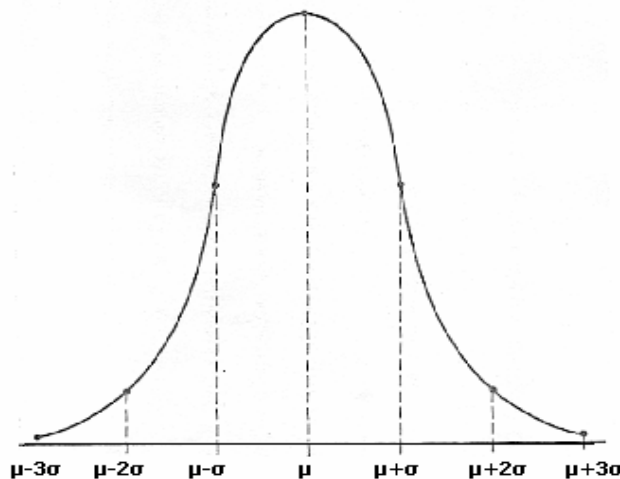
Τόσο ο εσωτερικός όσο και ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας διενεργούνται με τη χρήση κατάλληλων υλικών ελέγχου (controls). Πρόκειται για δεξαμενές βιολογικών υγρών (ορού, ολικού αίματος, πλάσματος ή ούρων) που έχουν προέλθει από την ανάμιξη πολλών διαφορετικών δειγμάτων. Τα δείγματα αυτά είναι ως επί το πλείστον ανθρώπινα αν και σε μερικές περιπτώσεις προέρχονται από ζώα. Ανάλογα με τις συγκεντρώσεις των μεταβολιτών μέσα στα υλικά ελέγχου υπάρχουν ένα, δύο ή τρία επίπεδα υλικών ελέγχου, χαρακτηριζόμενα αντίστοιχα ως χαμηλό, μεσαίο, και υψηλό επίπεδο.

Το σημαντικό στα επίπεδα υλικών ελέγχου δεν είναι τόσο ο τρόπος παρασκευής τους όσο ο υπολογισμός των συγκεντρώσεων των μεταβολιτών που περιέχουν. Στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας ο υπολογισμός των συγκεντρώσεων των βασικών ουσιών των υλικών ελέγχου γίνεται με στατιστικό τρόπο με βάση τις αρχές της κανονικής κατανομής (Εικόνα 4) (2). Συγκεκριμένα, τα υλικά ελέγχου μετρώνται δεκάδες φορές (τουλάχιστον 20 – 30) και κατόπιν υπολογίζονται η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση σύμφωνα με τους γνωστούς τύπους:

$$\mu = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} \qquad \sigma = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \mu)^2}{N - 1}}$$

Η μ και σ είναι η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση αντίστοιχα των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Με βάση την μέση τιμή και την σταθερή απόκλιση η κανονική κατανομή μπορεί να χωριστεί στα ακόλουθα τμήματα (Εικόνα 4):

Το εύρος τιμών:	$\mu \pm \sigma$	περιέχει το	68,4% των τιμών ελέγχου
	$\mu \pm 2\sigma$	»	95,5% »
	$\mu \pm 3\sigma$	»	99,9% »



Εικόνα 4

Η κανονική κατανομή και η διαίρεση της με βάση τις τιμές μ και σ

Τα όρια $\mu \pm 2\sigma$ και $\mu \pm 3\sigma$ είναι τα γνωστά όρια ελέγχου που αναγράφονται στα φυλλάδια που συνοδεύουν τα controls. Κατά κανόνα στους βιοχημικούς αναλυτές τα όρια ελέγχου που δίνονται από τις εταιρείες είναι τα $\mu \pm 2\sigma$ ενώ για τους ανοσοενζυμικούς αναλυτές είναι τα $\mu \pm 3\sigma$.

Οι υπολογισμοί των ορίων ελέγχου γίνονται από τις παρασκευάστριες εταιρείες των controls απαλλάσσοντας, εκ πρώτης όψεως, το εργαστηριακό προσωπικό από τον κόπο των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων. Αυτή η πρακτική όμως δεν είναι ορθή. Τα όρια ελέγχου των βιοχημικών αναλυτών πρέπει να υπολογίζονται μέσα στο εργαστήριο. Ο λόγος είναι ότι τα όρια ελέγχου που προσδιορίζονται από εταιρείες είναι συνήθως εξαιρετικά ευρεία αφού οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις controls γίνονται σε διαφορετικούς αναλυτές του ίδιου τύπου. Η συλλογή τιμών από διαφορετικά μηχανήματα προκαλεί αύξηση της συνολικής διακύμανσης με αποτέλεσμα η τελική σταθερή απόκλιση που υπολογίζεται να είναι υπερβολικά μεγάλη. Επιπροσθέτως η μέση τιμή των ορίων ελέγχου, ελεγμένη με μεθόδους εξωτερικού ελέγχου ποιότητας σε διαφορετικές χώρες (εκτός της Ελλάδας) και υπό διαφορετικές εργαστηριακές συνθήκες, πολλές φορές απέχει από τη μέση τιμή των controls όταν τρέχουν στον δικό μας αναλυτή.

Για τους παραπάνω λόγους ο υπολογισμός των ορίων ελέγχου πρέπει να γίνεται μέσα στο εργαστήριο. Για το σκοπό αυτό πρέπει να υπολογιστούν η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση από 20 με 30 τιμές control όλων των διαθέσιμων επιπέδων.

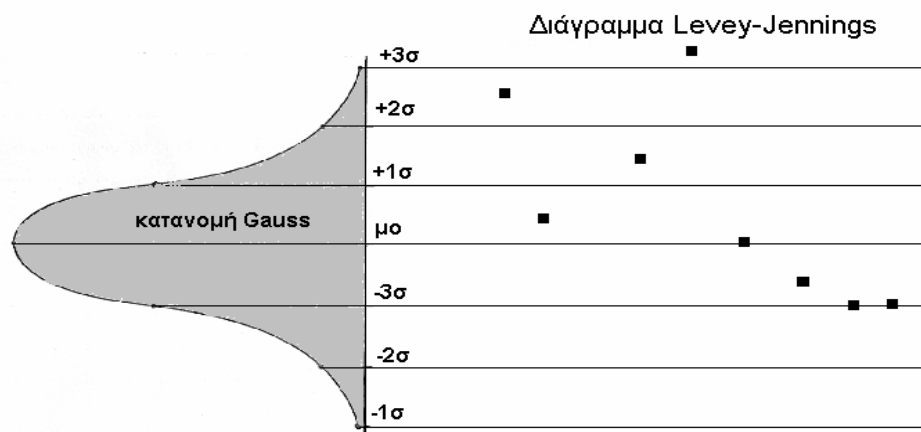
Ο ρόλος των ορίων ελέγχου που προσφέρονται από τις εταιρείες θα πρέπει να περιορίζεται στο καθημερινό έλεγχο της εγκυρότητας των τιμών controls που συσσωρεύονται για τους τελικούς υπολογισμούς.

Πρέπει να τονιστεί ότι δεν είναι μόνο η διεθνής βιβλιογραφία που συστήνει κάθε εργαστήριο να υπολογίζει τα δικά του όρια ελέγχου στις εξετάσεις που διενεργεί αλλά και οι ίδιοι οι κατασκευαστές των controls συνιστούν στα φυλλάδια τους τον υπολογισμό των ορίων ελέγχου μέσα στο εργαστήριο, διευκρινίζοντας ότι τα δικά τους όρια είναι μόνο ενδεικτικά.

2.2 Διαγράμματα ελέγχου βιοχημικών αναλυτών. Το διάγραμμα Levey-Jennings

Η απλή καταγραφή των τιμών ελέγχου οι οποίες παραβιάζουν τα όρια ελέγχου δεν είναι επαρκής για την κατανόηση των αναλυτικών σφαλμάτων που καθημερινά προκύπτουν. Είναι απαραίτητο να διαχωριστούν τα αναλυτικά σφάλματα σε τυχαία και συστηματικά γιατί οι δυο αυτές κατηγορίες σφαλμάτων επιδέχονται διαφορετική αντιμετώπιση. Για τον σκοπό αυτό οι Αμερικανοί χημικοί Levey και Jennings πρότειναν την δεκαετία του 50 τη χρήση διαγραμμάτων ελέγχου ποιότητας στην κλινική χημεία. Το διάγραμμα που πρότειναν φέρει το όνομα τους και συνήθως με αυτό το όνομα αναφέρεται και στο λογισμικό των αναλυτών. Στους βιοχημικούς αναλυτές του ΙΚΑ συναντάται με τα ονόματα: Levey-Jennings Chart (αναλυτής ACE), QC Chart (αναλυτής WAKO), Control chart (αναλυτής OLYMPUS), x Chart (αναλυτής ILAB).

Η κατασκευή του διαγράμματος Levey-Jennings είναι πολύ απλή, επί της ουσίας πρόκειται για μια ανεστραμμένη κατά 90 μοίρες κανονική κατανομή (3). Το διάγραμμα αποτελείται από επτά οριζόντιες γραμμές που αντιστοιχούν στις τιμές μ , $\mu \pm 1\sigma$, $\mu \pm 2\sigma$, $\mu \pm 3\sigma$ (Εικόνα 5).



Εικόνα 5

Η δημιουργία του διαγράμματος Levey-Jennings από την κανονική κατανομή συχνοτήτων

Ως ανώτατα όρια ελέγχου χρησιμοποιούνται το όριο $\mu \pm 3\sigma$ το οποίο οφείλει να περιλαμβάνει το 99,7 % των συνολικών μετρήσεων. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι καμιά τιμή ελέγχου δεν πρέπει να υπερβαίνει αυτό το όριο. Αντίθετα η υπέρβαση του ορίου $\mu \pm 2\sigma$ που περιλαμβάνει το 95,4% των μετρήσεων θεωρείται «επιτρεπτή» (χωρίς να χαρακτηριστεί η ανάλυση αναξιόπιστη) αν συμβαίνει μία φορά κάθε 20 συνεχόμενες μετρήσεις.

Είναι απαραίτητη η οπτική παρατήρηση του διαγράμματος Levey-Jennings σε κάθε νέα τιμή ελέγχου. Η καθημερινή παρατήρηση του διαγράμματος βοηθάει να εντοπιστούν έγκαιρα τα τυχαία και συστηματικά σφάλματα. Λόγου χάριν, μπορεί όλες οι τιμές να βρίσκονται στην ίδια πλευρά του διαγράμματος (π.χ. πάνω από τη μέση τιμή) ή ακόμα να εμφανίζουν συγκεκριμένη τάση (π.χ. συνεχώς κατιούσες τιμές).

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) (4) έχει θεσπίσει συγκεκριμένους κανόνες για την αξιολόγηση του διαγράμματος Levey-Jennings. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η παραβίαση ενός από τους παρακάτω κανόνες σημαίνει αναλυτικό σφάλμα:

1. Μία τιμή είναι έξω από τα όρια ελέγχου $\mu \pm 3\sigma$
2. Επτά συνεχόμενες τιμές εμφανίζουν τάση προς τα πάνω
3. Επτά συνεχόμενες τιμές εμφανίζουν τάση προς τα κάτω
4. Επτά συνεχόμενες τιμές βρίσκονται από τη μία πλευρά της μέσης τιμής

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ η παραβίαση των ορίων $\mu \pm 2\sigma$ αποτελεί αποκλειστικά προειδοποιητικό σήμα και δεν χρειάζεται να απορριφθεί η αναλυτική σειρά και να αναζητηθεί η αιτία της παραβίασης των ορίων.

Τα διαγράμματα Levey-Jennings υπάρχουν στα λογισμικά όλων των βιοχημικών αναλυτών του ΙΚΑ (WAKO, ACE, Cobas-Mira, OLYMPUS, ILAB). Τα διαγράμματα αυτά σχεδιάζονται στην οθόνη του αναλυτή χωριστά για κάθε εξέταση και επίπεδο (εξαιρείται ο Cobas Mira). Επιπλέον σχεδόν όλοι (εκτός από τον ILAB) έχουν και δυνατότητα εκτύπωσης τους σε χαρτί.

2.3 Αξιολόγηση διαγραμμάτων Levey-Jennings με κριτήρια Westgard

Σήμερα η εκτίμηση των διαγραμμάτων Levey-Jennings γίνεται με αυτόματο τρόπο με την χρήση κατάλληλων κριτηρίων ελέγχου. Τα γνωστότερα κριτήρια ελέγχου φέρουν το όνομα του ιδρυτή τους (Westgard

criteria). Επινοήθηκαν το 1981 (5) από τον Αμερικανό κλινικό χημικό J. Westgard και ανιχνεύουν συστηματικά και τυχαία λάθη (6, 7, 8, 9). Οι κανόνες αυτοί που είναι διεθνώς γνωστοί ως «κριτήρια Westgard» συμβολίζονται με την μορφή A_L . Όπου A είναι η συντομευμένη ονομασία του κριτηρίου ή ο αριθμός των απαιτούμενων αριθμού controls και L το όριο ελέγχου. Τα κριτήρια αυτά είναι:

1. 1_{2s} . Μία τιμή του ορού ελέγχου είναι έξω από το όριο $\mu \pm 2\sigma$ (Εικόνα 6).

Η παραβίαση του κριτηρίου αυτού υποδηλώνει την ανάγκη για προσεκτικότερο έλεγχο στις επόμενες μετρήσεις controls χωρίς να υπάρχει αυτή την στιγμή κάποιο σφάλμα. Αντιθέτως στα κριτήρια που ακολουθούν δεν επιτρέπονται να δοθούν αποτελέσματα στους ασθενείς πριν διορθωθεί το σφάλμα.

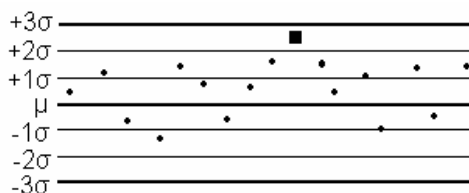
2. 1_{3s} . Δηλώνει τυχαίο σφάλμα και εμφανίζεται όταν μία τιμή του ορού ελέγχου υπερβεί το όριο $\mu \pm 3\sigma$ (Εικόνα 7).

3. 2_{2s} . Δηλώνει συστηματικό σφάλμα και εμφανίζεται όταν δύο συνεχόμενες τιμές κυμαίνονται μεταξύ $\mu + 2\sigma$ και $\mu + 3\sigma$ ή μεταξύ $\mu - 2\sigma$ και $\mu - 3\sigma$ (Εικόνα 8). Το κριτήριο αυτό εφαρμόζεται τόσο για ένα μοναδικό επίπεδο όσο και για δύο διαφορετικά επίπεδα. Όταν χρησιμοποιούνται δύο επίπεδα, το κριτήριο 2_{2s} παραβιάζεται όταν στην ίδια ημέρα εμφανίζεται και στα δύο επίπεδα από μία τιμή μεταξύ $\mu + 2\sigma$ και $\mu + 3\sigma$ ή μεταξύ $\mu - 2\sigma$ και $\mu - 3\sigma$.

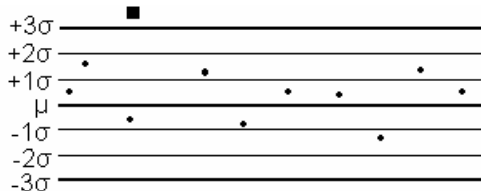
4. R_{4s} . Δηλώνει τυχαίο σφάλμα και εμφανίζεται όταν κάποια τιμή έχει υπερβεί το όριο $\mu + 2\sigma$ ενώ κάποια άλλη τυχαία τιμή (όχι απαραίτητα συνεχόμενη) βρίσκεται κάτω από το όριο $\mu - 2\sigma$ (Εικόνα 9). Το κριτήριο αυτό μπορεί να εφαρμοστεί ταυτόχρονα σε δύο επίπεδα οπότε στο πρώτο επίπεδο μια τιμή βρίσκεται άνω του $\mu + 2\sigma$ ενώ ταυτόχρονα (την ίδια ημέρα) η αντίστοιχη τιμή του δεύτερου επιπέδου είναι κάτω του $\mu - 2\sigma$.

5. 4_{1s} . Δηλώνει συστηματικό σφάλμα και εμφανίζεται όταν τέσσερις συνεχόμενες τιμές βρίσκονται μεταξύ $\mu + 1\sigma$ και $\mu + 2\sigma$ ή αντίστοιχα μεταξύ $\mu - 1\sigma$ και $\mu - 2\sigma$ (Εικόνα 10). Το κριτήριο αυτό εφαρμόζεται τόσο για ένα μοναδικό επίπεδο όσο και για δύο διαφορετικά επίπεδα. Όταν χρησιμοποιούνται δύο επίπεδα το κριτήριο 4_{1s} παραβιάζεται όταν στην ίδια ημέρα και στα δύο επίπεδα υπάρχουν από δύο τιμές μεταξύ $\mu + 1\sigma$ και $\mu + 2\sigma$ ή αντίστοιχα μεταξύ $\mu - 1\sigma$ και $\mu - 2\sigma$.

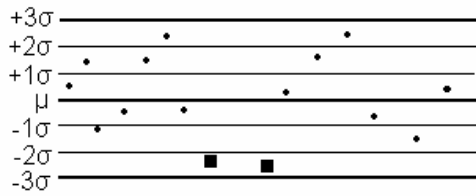
6. 10_x . Δηλώνει συστηματικό σφάλμα και εμφανίζεται όταν 10 συνεχόμενες τιμές βρίσκονται από την ίδια πλευρά της μέσης τιμής μ_0 (Εικόνα 11). Το κριτήριο αυτό εφαρμόζεται τόσο για ένα μοναδικό επίπεδο όσο και για δύο διαφορετικά επίπεδα. Όταν χρησιμοποιούνται δύο επίπεδα το κριτήριο 10_x παραβιάζεται όταν στην ίδια ημέρα και στα δύο επίπεδα υπάρχουν από πέντε τιμές μεταξύ μ και $\mu + 1\sigma$ ή μεταξύ μ και $\mu - 1\sigma$.



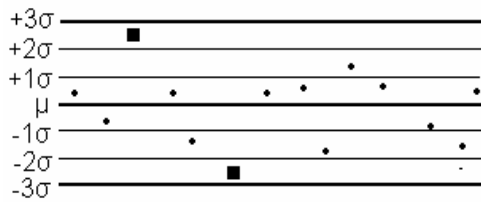
Εικόνα 6
Το κριτήριο Westgard 1_{2s}



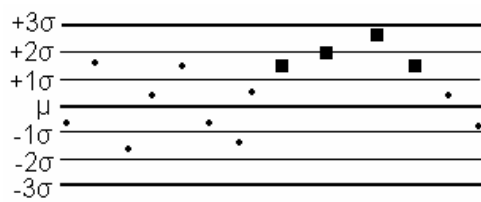
Εικόνα 7
Το κριτήριο Westgard 1_{3s}



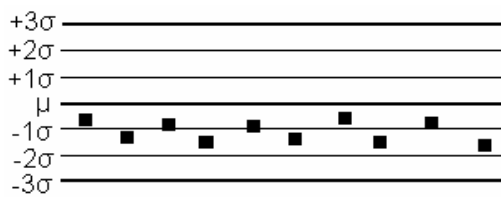
Εικόνα 8
Το κριτήριο Westgard 2_{2s}



Εικόνα 9
Το κριτήριο Westgard R_{4s}

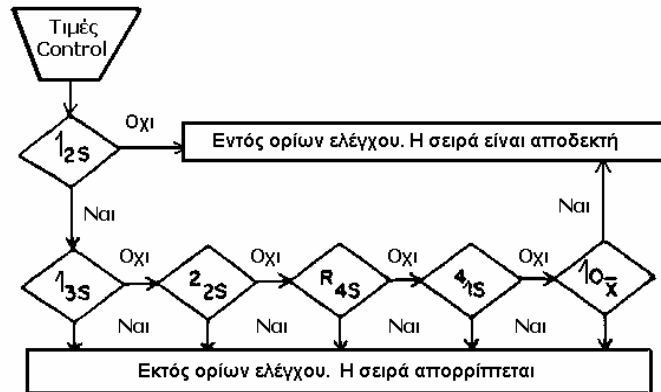


Εικόνα 10
Το κριτήριο Westgard 4_{1s}



Εικόνα 11
Το κριτήριο Westgard 4_{1s}

Ο Westgard πρότεινε το 1981 τα κριτήρια του να εφαρμόζονται όλα υποχρεωτικά και με συγκεκριμένη σειρά (Εικόνα 12). Για το λόγο αυτό οι παλιοί αναλυτές χρησιμοποιούσαν όλα τα κριτήρια Westgard ανεξαιρέτως (π.χ. ο αναλυτής WAKO). Φυσικά ακόμα παλιότεροι αναλυτές δεν είχαν κριτήρια Westgard παρά μόνο διάγραμμα Levey-Jennings (π.χ αναλυτής Cobas-Mira).



Εικόνα 12
Το λογικό διάγραμμα Westgard

Σήμερα η πρόοδος της τεχνολογίας των αναλυτών και της σταθερότητας των αντιδραστηρίων επιτρέπει να επιλέγουμε το ποια κριτήρια θα χρησιμοποιηθούν ανάλογα με τις επιδόσεις του αναλυτή και των αντιδραστηρίων. Η επιλογή γίνεται χρησιμοποιώντας ειδικά διαγράμματα που βασίζονται στην στατιστική θεωρία. Αυτά είναι οι **καμπύλες ισχύος** (power curves) (10, 11, 12, 13) και τα **λειτουργικά διαγράμματα** (operating characteristics curves) (14, 15).

Οι περισσότεροι βιοχημικοί αναλυτές του ΙΚΑ διαθέτουν σύστημα κριτηρίων Westgard (Πίνακας 1). Οι περισσότεροι από αυτούς διαθέτουν σύστημα επιλογής των κριτηρίων που επιθυμούμε να χρησιμοποιήσουμε. Η επιλογή θα πρέπει να γίνεται πάντα με επιστημονικούς όρους με βάση την έλλειψη επαναληψιμότητας και ακρίβειας των αναλυτικών μεθόδων. Αξιοσημείωτο είναι ότι μερικοί αναλυτές διαθέτουν περισσότερα κριτήρια από τα κλασικά κριτήρια Westgard. Τέτοια είναι το 7x (επτά συνεχόμενες τιμές control από την ίδια πλευρά της μέσης τιμής) και τα 5t ή 7t (πέντε ή συνεχόμενες τιμές ελέγχου ανεβαίνουν ή κατεβαίνουν σταδιακά).

ACE	1 _{2s} , (1 _{3s} ή 1 _{2,5s} ή 1 _{4s}), 2 _{2s} , 4 _{1s} , 10 _x
WAKO	1 _{2s} , 1 _{3s} , 2 _{2s} , R _{4s} , 4 _{1s} , 10 _x
OLYMPUS	1 _{3s} , 2 _{2s} , R _{4s} , 4 _{1s} , (10 _x ή 7 _x), (5 _t ή 7 _t)
ILAB 600	1 _{3s} , 2 _{2s} , R _{4s} , 4 _{1s} , 10 _x , 7 _x
Cobas Mira	Δεν έχει κριτήρια Westgard

Πίνακας 1
Τα κριτήρια ελέγχου στους βιοχημικούς αναλυτές του ΙΚΑ

3 Συμπέρασμα

Η εφαρμογή των διεθνώς καθιερωμένων κανόνων στον καθημερινό έλεγχο της επαναληψιμότητας πρέπει να είναι καθημερινή προτεραιότητα του εργαστηριακού προσωπικού. Τονίστηκε στο κείμενο αυτό ότι η απλή σύγκριση των controls με τα όρια ελέγχου δεν είναι σε καμία περίπτωση επαρκής αφού δεν διαχωρίζει τα σφάλματα σε τυχαία και συστηματικά.

Από την άλλη μεριά τα όρια ελέγχου που δίνουν οι εταιρείες δεν καλύπτουν απαραίτητα και τον αναλυτή που διαθέτει το εργαστήριο. Για τον λόγο αυτό θεωρείται απαραίτητη η δημιουργία ορίων ελέγχου μέσα στο εργαστήριο σύμφωνα με τους κανόνες της στατιστικής που περιγράφηκαν. Επιπροσθέτως τα όρια ελέγχου που αναγράφονται στα φυλλάδια των βιοχημικών αναλυτών (πρέπει οπωσδήποτε να γνωρίζουμε τον τρόπο υπολογισμού των ορίων ελέγχου από τις εταιρείες) αντιστοιχούν στο εύρος $\mu \pm 2\sigma$ του οποίου η απερίσκεπτη εφαρμογή μπορεί να προκαλέσει πολύ σοβαρά προβλήματα. Ο λόγος είναι ότι το εύρος $\mu \pm 2\sigma$ υποχρεώνει μόνο το 95% περίπου των τιμών ελέγχου να περικλείονται μέσα στο αυτό. Αυτό πρακτικά σημαίνει ότι μία στις είκοσι συνεχόμενες τιμές μπορεί να είναι έξω από το όριο αυτό χωρίς να υπάρχει αναλυτικό σφάλμα. Δημιουργείται έτσι άσκοπη ανησυχία του χειριστή του αναλυτή η οποία οδηγεί σε μη αναγκαίες ενέργειες επανόρθωσης, στην κατανάλωση αντιδραστηρίων και στην καθυστέρηση της ανάλυσης των δειγμάτων των ασθενών. Σημαντικό είναι επίσης ότι έτσι μειώνεται σημαντικά η εμπιστοσύνη του προσωπικού στα όρια ελέγχου και στο σύστημα ποιότητας. Αποτέλεσμα είναι πολλοί χειριστές αναλυτών να βασίζονται ελάχιστα στα όρια ελέγχου έχοντας εμπιστοσύνη αποκλειστικά στην εμπειρία τους και στην απομνημόνευση προηγούμενων τιμών. Αυτή η πρακτική δημιουργεί πολλά προβλήματα στην ορθότητα των αποτελεσμάτων ιδιαίτερα όταν το προσωπικό του αναλυτή εναλλάσσεται.

Σε καμία περίπτωση τα παραπάνω δεν αποτελούν ορθή επιστημονική πρακτική. Είναι απαραίτητη η καθημερινή εφαρμογή των διαγραμμάτων και των κριτηρίων ελέγχου αν θέλει το εργαστήριο να παράγει επαναλήψιμα αποτελέσματα.

Περίληψη

Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφονται οι διαδικασίες του εσωτερικού ελέγχου ποιότητας και η εφαρμογή τους στους βιοχημικούς αναλυτές που χρησιμοποιούνται στο ΙΚΑ. Ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας ανιχνεύει τα αναλυτικά σφάλματα που συμβαίνουν κατά την επεξεργασία των δειγμάτων στους αναλυτές. Τα αναλυτικά σφάλματα αλλοιώνουν την αξιοπιστία των αναλυτικών προσδιορισμών και συγκεκριμένα την επαναληψιμότητα και την αναλυτική τους ακρίβεια.

Ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας είναι μια στατιστική διαδικασία της οποίας οι ρίζες στηρίζονται στις ιδιότητες της κανονικής κατανομής συχνοτήτων και στην θεωρία των πιθανοτήτων. Στην πράξη εφαρμόζεται πολύ εύκολα με την χρήση διαγραμμάτων ελέγχου και κατάλληλων κανόνων. Το πιο γνωστό διάγραμμα ελέγχου που συναντάται σε όλους τους αναλυτές του ΙΚΑ είναι το διάγραμμα Levey-Jennings.

Το διάγραμμα Levey-Jennings είναι μια ανεστραμμένη κατά 90° μοίρες κανονική κατανομή συχνοτήτων. Η κατανομή αυτή δημιουργείται από την επαναλαμβανόμενη ανάλυση (20-30 φορές) κατάλληλων υλικών ελέγχου. Τα όρια της κατανομής (μέση τιμή \pm 3 σταθερές αποκλίσεις) είναι τα ανώτερα και κατώτερα όρια του διαγράμματος Levey-Jennings. Παραβίαση των ορίων αυτών σημαίνει αναλυτικό σφάλμα και πρέπει σε κάθε περίπτωση να εξαλείφεται πριν δοθούν αποτελέσματα στους ασθενείς. Το διάγραμμα Levey-Jennings διακρίνει τα αναλυτικά σφάλματα σε τυχαία και συστηματικά. Σήμερα η διάκριση των σφαλμάτων σε τυχαία και συστηματικά αλλά και η εκτίμηση της σοβαρότητας αυτών γίνεται με τα κριτήρια Westgard που έχουν ενσωματωθεί στο λογισμικό όλων σχεδόν των βιοχημικών αναλυτών.

Λέξεις κλειδιά: Βιοχημικοί αναλυτές (WAKO, ACE, ILAB, OLYMPUS, COBAS-MIRA), Εσωτερικός έλεγχος ποιότητας, Κριτήρια Westgard, Διάγραμμα Levey-Jennings.

COMMON METHODS OF THE INTERNAL QUALITY CONTROL FOR THE BIOCHEMICAL ANALYZERS OF SSI

Summary

This review describes the procedures of internal quality control and its application on biochemical analyzers of IKA (Social Security Institute). Internal quality control detects the analytical errors which happen during the analyzing of patients' samples on automatic analyzers. The analytical errors degrade the precision and the accuracy of analytical measurements.

The internal quality control is a statistical control procedure which based on the normal distribution and on probability theory. In daily laboratory work the internal quality control can be put into practice very easily with the use of control charts and proper control rules. The most known control chart on clinical chemistry is Levey-Jennings diagram. This diagram is very common among the biochemical analyzers of IKA (WAKO, ACE, ILAB, OLYMPUS, Cobas-Mira). Levey-Jennings diagram is a reverted normal distribution at 90 degrees. This normal distribution is created by the repetitive analysis (20-30 times) of suitable control materials. The limits of the normal distribution (mean value ± 3 standard deviations) are the upper and lower limits of Levey-Jennings diagram. The violation of these rules means analytical error which must be retrieved before the patients take their results. Levey-Jennings diagram distinguish the analytical errors in random and systematic. Nowadays the distinction of errors between random and systematic and the appreciation of their importance take place with Westgard rules. These rules have been embodied in the software of almost all the modern analyzers.

Λέξεις κλειδιά: Biochemical analyzers, Internal quality control, Westgard criteria, Levey-Jennings diagram, WAKO, ACE, ILAB, OLYMPUS, COBAS-MIRA.

Βιβλιογραφία

1. Σίσκος, Διαμαντής, Παπαναστασίου-Διαμαντή, Μαθήματα Κλινικής Χημείας, Εκδόσεις Λύχνος, Αθήνα, 1987, Σελ. 363 – 394.
2. Κτένας Ευτύχιος, Βιοστατιστική – Αρχές Επιδημιολογίας, Εκδόσεις Zymel, Αθήνα, 1992, Σελ. 87 – 95.
3. Shewart, A., Economic control of quality of the manufactured product, Van Nostrand, New York, 1931.
4. Stamm D. Guidelines for a basic programme for internal quality control of quantitative analysis in clinical chemistry – (Web) WHO document LAB/81.3.
5. Westgard, A multirule Shewart Chart for quality control in clinical chemistry, *Clin. Chem*, 1981, 27/3, 493-501.
6. Westgard, Selecting Appropriate Quality-Control Rules, *Clin. Chem* 1994, 40/3, 499-500.
7. Radin, The multi-rule Shewart Chart for Quality Control, *Clin. Chem*. 1996, 30/6, 1103-1104.
8. Westgard, Falk και Groth, Influence of a Between-run Component of Variation, Choice of Control Limits, and Shape of Error Distribution on the Performance Characteristics of Rules for Internal Quality Control, *Clin. Chem*, 1979, 25/3, 394-400.
9. Westgard, Groth., Aronson, Falk, και Carl-Henric de Verdier, Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection, *Clin. Chem*, 1977, 23/10, 1857-1867.
10. Bishop και Nix., Comparison of Quality-Control Rules Used in Clinical Chemistry Laboratories, *Clin. Chem*, 1993, 39/8, 11638-1649.
11. Parvin, New Insight into the comparative power of quality-control rules that use control observations within a single analytical run, *Clin. Chem*, 1993, 39/3, 440-447.
12. Parvin, Comparing the power of Quality-Control Rules to Detect Persistent Systematic Error, *Clin Chem*, 1992, 38/3, 358-363.
13. Westgard, Groth , Power functions for statistical control rules., *Clinical Chemistry*, 1979, 25/6, 863-869.
14. Westgard, Bawa, Ross, Lawson, Laboratory precision performance. State of the art versus operating specifications that assure the analytical quality required by clinical laboratory improvement amendments proficiency testing, *Arch Pathol Lab Med*, 1996, 120: 621-625.
15. Westgard, OPSpecs Manual, Edition 1996.