

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11^ο

Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΙΣ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

Σύνοψη

Βασικό καθήκον κάθε αναλυτή στο κλινικό εργαστήριο είναι εκτός των άλλων και ο έλεγχος ποιότητας των αποτελεσμάτων που εξάγει. Ο έλεγχος ποιότητας προϋποθέτει πολλές γνώσεις στατιστικής, οι οποίες ποικίλουν ανάλογα με τις αναλύσεις που αναφέρονται (ποσοτικές, ημιποσοτικές, ποιοτικές). Το κεφάλαιο αυτό θα εστιάσει στον έλεγχο της ποιότητας των ποσοτικών αναλύσεων, που αποτελούν την πλειοψηφία στα κλινικά εργαστήρια. Θα αναφερθούν επίσης, τα είδη των σφαλμάτων και λαθών που γίνονται στα εργαστήρια και θα κατηγοριοποιηθούν στις επιμέρους κατηγορίες τους (τυχαία, συστηματικά). Ειδικότερα, τα αναλυτικά σφάλματα θα αναλυθούν σε σχέση με την έλλειψη ακρίβειας και πιστότητας που προκαλούν και θα περιγραφούν οι μαθηματικοί τρόποι υπολογισμού και των δύο. Σε ό, τι αφορά στις μεθόδους στατιστικού ελέγχου ποιότητας, θα περιγραφούν χωριστά ο εσωτερικός και ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας που χρησιμεύουν αντίστοιχα για τον υπολογισμό της έλλειψης επαναληψιμότητας (ή επαναληπτικότητας) και ακρίβειας της αναλυτικής μεθόδου.

Προαπαιτούμενες γνώσεις

Το παρόν κεφάλαιο βασίζεται στις γνώσεις όλων των προηγούμενων κεφαλαίων, ειδικά όσων αφορούν αναλύσεις και αρχές μεθόδου. Προαπαιτούμενα κεφάλαια είναι το Κεφάλαιο 9 (τα εσώκλειστα φυλλάδια των αντιδραστηρίων) και 10 (πιστοποιημένα υλικά αναφοράς).

11.1 Βασικές έννοιες

Τα διαγνωστικά εργαστήρια, σε καθημερινή βάση, φροντίζουν για τη **διασφάλιση της ποιότητας** (Quality Assurance) των αποτελεσμάτων τους.

Συχνά στα διαγνωστικά εργαστήρια παρατηρούνται **σφάλματα** που αφορούν τις αναλυτικές μεθόδους και την ποιότητα των υλικών - αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται, καθώς και **λάθη** ως αποτέλεσμα ανθρώπινης απροσεξίας του επιστημονικού εργαστηριακού προσωπικού.

Συνήθως, ο έλεγχος αξιοπιστίας των εργαστηριακών αποτελεσμάτων σχετίζεται ή ταυτίζεται με τον αναλυτικό έλεγχο ποιότητας. Όμως, ο αναλυτικός έλεγχος ποιότητας θα πρέπει να αποτελεί τμήμα ενός ευρύτερου συστήματος διαχείρισης της ποιότητας, που ονομάζεται **διαχείριση ολικής ποιότητας** (Total Quality Management).

Η διαχείριση ολικής ποιότητας περιλαμβάνει όλες τις φάσεις λειτουργίας ενός εργαστηρίου, που διασφαλίζουν την **ακρίβεια** (accuracy) και την **πιστότητα** (precision) σε όλα τα βήματα των διαδικασιών, από την αρχική παραγγελία μιας εξέτασης (προ-αναλυτικό στάδιο) μέχρι την ανάλυση (αναλυτικό στάδιο) και τη τελική διανομή των αποτελεσμάτων (μετα-αναλυτικό στάδιο). Οι παράγοντες, στους οποίους πιθανόν να οφείλονται διακυμάνσεις ή τα σφάλματα στα αποτελέσματα των αναλύσεων μπορούν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες:

- προ-αναλυτικής φάσης (pre-analytical errors),
- αναλυτικής φάσης (analytical errors) και
- μετα-αναλυτικής φάσης (post-analytical errors).

11.1.1 Προ-αναλυτικοί παράγοντες

Σχετίζονται με την μη αλλοίωση της δομής και της συγκέντρωσης της υπό προσδιορισμό ένωσης ή στοιχείου στο βιολογικό δείγμα, προηγούνται της εργαστηριακής ανάλυσης και κυρίως αφορούν:

- την κατάσταση του ασθενούς (βιολογικοί και μη βιολογικοί παράγοντες),

- την προετοιμασία του ασθενούς πριν τη δειγματοληψία,
- τη δειγματοληψία,
- την εσφαλμένη ταυτοποίηση του δείγματος (π.χ. αναγραφή λανθασμένου ονόματος),
- τη συλλογή, μεταφορά και φύλαξη του βιολογικού δείγματος,
- τον χειρισμό του δείγματος (π.χ. αραίωση του δείγματος),
- τη φυγοκέντρηση,
- την κατάσταση του δείγματος (ορός αιμολυμένος ή λιπαιμικός),
- τις αντιπηκτικές ουσίες,
- τις ιδιότητες της προσδιοριζόμενης ουσίας, κ.α.

11.1.2 Αναλυτικοί παράγοντες

Αφορούν στην εργαστηριακή ανάλυση και σχετίζονται με τη λειτουργία των οργάνων και των αυτόματων αναλυτών.

Η αναλυτική διαδικασία ξεκινά από τη στιγμή που φτάνει στο εργαστήριο το προς ανάλυση δείγμα και τελειώνει με την αποστολή της έκθεσης των αποτελεσμάτων. Ενδεικτικά, οι αναλυτικοί παράγοντες σχετίζονται με:

- λανθασμένη επιλογή μεθόδου ανάλυσης,
- μη σωστή λειτουργία των οργάνων,
- κακή βαθμονόμηση,
- κακή συντήρηση βαθμονομητών, ορών ελέγχου, αντιδραστηρίων και άλλων χημικών,
- λανθασμένη εκτέλεση του πρωτοκόλλου της μεθόδου προσδιορισμού,
- τη καθαρότητα των σκευών και των οργάνων (π.χ. κυψελίδων),
- την ελλιπή εκπαίδευση του προσωπικού, κ.α.

11.1.3 Μετα-αναλυτικοί παράγοντες

Περιλαμβάνουν κυρίως γραφειοκρατικά λάθη, όπως:

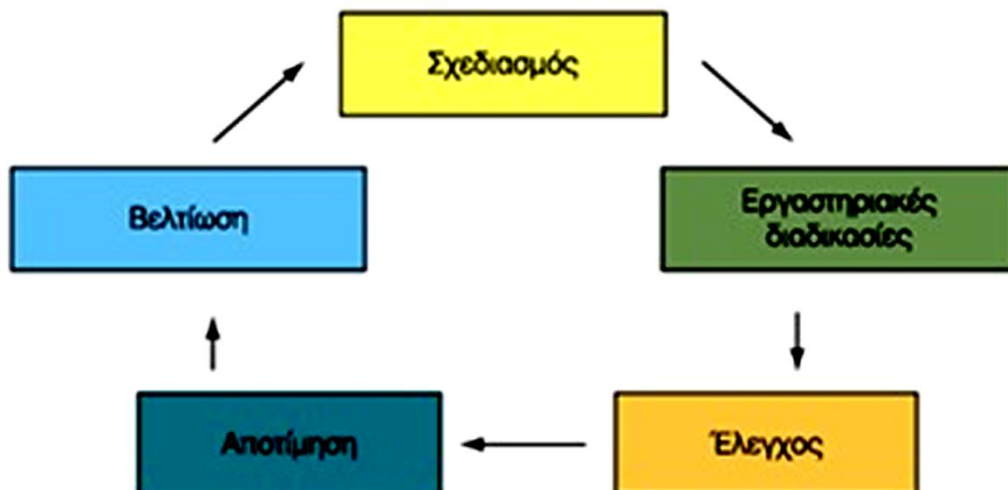
- λάθος αναγραφή των αποτελεσμάτων στα απαντητικά δελτία,
- απόδοση αποτελεσμάτων σε λάθος ασθενή,
- καθυστέρηση της απάντησης, κ.α.

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων – μετρήσεων από μεγάλα νοσοκομεία έχει δείξει, πως η πλειοψηφία των λαθών και σφαλμάτων (περίπου 90%) αφορούν κύρια τη προ-αναλυτική και τη μετα-αναλυτική φάση και οφείλονται στον ανθρώπινο παράγοντα. Τα λάθη στις δύο αυτές φάσεις ονομάζονται gross errors. Τα λάθη αυτά σήμερα έχουν ελαχιστοποιηθεί σημαντικά, λόγω της μηχανογράφησης των εργαστηρίων και της χρήσης πολύτιμων στατιστικών εργαλείων.

11.1.4 Διαχείριση ολικής ποιότητας

Η διαχείριση ολικής ποιότητας περιλαμβάνει όλες εκείνες τις δραστηριότητες του εργαστηρίου που μπορούν να εκφράσουν την ποιότητά του (Σχήμα 11.1), όπως:

- σχεδιασμό της ποιότητας (Quality Planning),
- εργαστηριακές διαδικασίες (Quality Laboratory Processes),
- έλεγχο ποιότητας (Quality Control),
- αποτίμηση της ποιότητας (Quality Assessment),
- βελτίωση της ποιότητας (Quality Improvement),
- πρότυπα ποιότητας (Quality Standards).



Σχήμα 11.1 Διαγραμματική απεικόνιση της «διαχείρισης ολικής ποιότητας».

Με βάση τα παραπάνω ο σχεδιασμός και η παρακολούθηση της αναλυτικής ποιότητας συμβάλλει στον εντοπισμό και στη λήψη μέτρων για τη διόρθωση των σφαλμάτων και λαθών που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των αναλύσεων.

Ο αναλυτικός έλεγχος ποιότητας περιλαμβάνει δύο παράλληλους και συμπληρωματικούς μηχανισμούς ελέγχου:

- τον ενδο-εργαστηριακό, εσωτερικό έλεγχο (Internal Quality Control),
- τον δι-εργαστηριακό (εξωτερικό) έλεγχο (External Quality Assessment).

Ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας εφαρμόζεται σε καθημερινή βάση και έχει ως στόχο την πιστοποίηση της επαναληπτικότητας και της ακρίβειας της μεθόδου ως προς ένα εσωτερικό πρότυπο (standard). Τα αποτελέσματα των ελέγχων αυτών επεξεργάζονται στατιστικά με διάφορες μεθόδους για:

- τον εντοπισμό των σφαλμάτων σε πραγματικό χρόνο και τη λήψη διορθωτικών μέτρων,
- τη διαπίστωση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων.

Ο εξωτερικός ποιοτικός έλεγχος (External Quality Control) είναι προαιρετικός, εφαρμόζεται ως προς ένα εξωτερικό πρότυπο από έναν εξωτερικό φορέα και βασίζεται στα αποτελέσματα της ανάλυσης του ίδιου δείγματος, σε τακτά χρονικά διαστήματα από έναν μεγάλο αριθμό εργαστηρίων. Η σύγκριση και η σύγκλιση των επιδόσεων μεταξύ των εργαστηρίων αποτελεί έναν από τους δύσκολους στόχους του εξωτερικού ελέγχου ποιότητας.

Κατά κανόνα, ο εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος (Σχήμα 11.2) αφορά κυρίως την επαναληπτικότητα (τυχαία σφάλματα), ενώ ο εξωτερικός ποιοτικός έλεγχος σχετίζεται με την ακρίβεια (συστηματικά σφάλματα).



Σχήμα 11.2 Οι βασικοί ορισμοί και κατευθύνσεις του ελέγχου ποιότητας στα κλινικά εργαστήρια.

Ο εντοπισμός και η λήψη διορθωτικών μέτρων για την αποφυγή ή την εξάλειψη λαθών αποτελεί καθημερινή απασχόληση του επιστημονικού προσωπικού των εργαστηρίων. Προς αυτή τη κατεύθυνση συμβάλλουν συγκεκριμένα διεθνή πρότυπα (π.χ. ISO/IEC 15189: 2012).

11.1.5 Ταξινόμηση Λαθών και Σφαλμάτων

Στην κλινική χημεία ο όρος **σφάλμα** (Error ή E) αποτυπώνει τη διαφορά μεταξύ του αποτελέσματος της εργαστηριακής μας ανάλυσης και της πραγματικής τιμής της συγκέντρωσης μιας ουσίας που προσδιορίζεται. Ο προσδιορισμός ενός σφάλματος προσδιορίζεται σύμφωνα με τη σχέση:

$$E = \mu - x_i \text{ (Εξίσωση 7.1)}$$

Όπου E το σφάλμα, μ η πραγματική τιμή και x_i η εργαστηριακή τιμή.

Τα σφάλματα διακρίνονται σε:

- τυχαία σφάλματα,
- συστηματικά σφάλματα,
- λοιπά σφάλματα.

Τα **τυχαία σφάλματα** σχετίζονται με την επαναληπτικότητα (repeatability), ή και την αναπαραγωγιμότητα (reproducibility), ενώ τα **συστηματικά σφάλματα** σχετίζεται με την έννοια ακρίβεια (accuracy).

Μέτρο της επαναληπτικότητας αποτελεί η τυπική απόκλιση (Standard Deviation, SD ή s), η οποία μπορεί να υπολογιστεί από την παρακάτω σχέση:

$$SD \text{ ή } s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (x_i - \bar{x})^2}{N-1}} \text{ (Εξίσωση 7.2)}$$

όπου:

SD ή s η τυπική απόκλιση,
 N ο αριθμός των παρατηρήσεων,
 x_i η εκάστοτε τιμή,
 \bar{x} η μέση τιμή.

Επειδή η τυπική απόκλιση έχει μονάδες (αυτές των μετρήσεων), πολλές φορές, για την αποφυγή λαθών, υπολογίζεται ένα άλλο μέγεθος, ο συντελεστής απόκλισης (coefficient of variation, CV). Αυτός δίνεται από τη σχέση:

$$CV\% = \frac{SD \times 100}{\bar{x}} \text{ (Εξίσωση 7.3)}$$

Όπως βλέπουμε από την παραπάνω σχέση, ο συντελεστής μεταβλητότητας δίνει το μέτρο της αναλυτικής διακύμανσης των μετρήσεων, δηλαδή τη σταθερή απόκλιση προς τη μέση τιμή των μετρήσεων, επί τοις %. Είναι συνεπώς ανεξάρτητος από τις μονάδες μέτρησης και αντιπροσωπεύει ένα μέτρο σχετικής διασποράς των τιμών.

11.2 Εσωτερικός Έλεγχος Ποιότητας

11.2.1 Ακρίβεια και Ολικό Σφάλμα (Total Error)

Η ακρίβεια (βλ. Ενότητα 9.2) χρησιμοποιείται πλέον ως γενικός όρος και αντιπροσωπεύει την εγγύτητα (συμφωνία, closeness) του αποτελέσματος ενός προσδιορισμού από τη πραγματική ή αληθή τιμή (true ή correct) της ουσίας που υπάρχει στο δείγμα (αποδεκτής τιμής αναφοράς) ή με άλλα λόγια τον βαθμό ταύτισης της προσδιοριζόμενης και της πραγματικής τιμής.

Η ακρίβεια δεν εκφράζεται με τιμές. Το μαθηματικό μέτρο της ακρίβειας προσδιορίζεται με την ανακρίβεια ή έλλειψη ακρίβειας (inaccuracy), η οποία αποτελεί μέτρο του ολικού σφάλματος, συμπεριλαμβάνοντας το συστηματικό και τυχαίο σφάλμα (βλ. Σχήμα 9.3).

$$\text{Ολικό σφάλμα (Total Error)} = \text{Συστηματικό Σφάλμα} + Z \cdot \text{Τυχαίο Σφάλμα} \text{ (Εξίσωση 7.4)}$$

όπου Z ο συντελεστής με βάση το διάστημα εμπιστοσύνης (Δ.Ε.) (π.χ. για Δ.Ε. 95%, ο Z έχει τιμή 1,96).

Η ακρίβεια αποτελεί κριτήριο για τα λεγόμενα «συστηματικά σφάλματα», δηλαδή σφάλματα που οφείλονται στα όργανα μέτρησης, στα αντιδραστήρια, κ.α. και ειδικά για τα ένζυμα, λάθη στη θερμοκρασία επώασης (υψηλότερες ή χαμηλότερες), με αποτέλεσμα καλή επαναληπτικότητα και κακή ακρίβεια. Τα συστηματικά σφάλματα είναι μιας «κατεύθυνσης» (Σχήμα 11.3).



Σχήμα 11.3 Επαναληπτικότητα και ακρίβεια μετρήσεων (Aaser Abdealazim, 2012).

Μέτρο των συστηματικών σφαλμάτων - ακρίβειας αποτελεί το μέγεθος **Bias**, που υπολογίζεται από την σχέση:

$$Bias = x_i - \bar{x} \text{ (Εξίσωση 7.5)}$$

Στα κλινικά εργαστήρια χρησιμοποιούνται συνήθως επικυρωμένες μέθοδοι από τις κατασκευάστριες εταιρείες. Το σφάλμα της μέτρησης μπορεί να είναι τυχαίο ($x_i - \dots$) ή συστηματικό ($\dots - \mu$). Ελλείψει συστηματικού σφάλματος η ακρίβεια εκφράζεται μόνο από το τυχαίο σφάλμα, δηλαδή το συντελεστή διακύμανσης CV (πιστότητα). Παρουσία συστηματικού σφάλματος, δηλαδή ($\dots - \mu$) \gg SD, το σφάλμα αποδίδει το μέτρο της ορθότητας (trueness) της μεθόδου. Έτσι, το ($\dots - \mu$) εκφράζει την ορθότητα της μεθόδου και το ($x_i - \mu$) την ακρίβεια. Δηλαδή:

$$\text{Σφάλμα μέτρησης} = \text{Συστηματικό σφάλμα} + \text{τυχαίο σφάλμα} \text{ (Εξίσωση 7.6)}$$

$$\text{ή } (x_i - \mu) = (\bar{x} - \mu) + (x_i - \bar{x}) \text{ (Εξίσωση 7.7)}$$

$$\text{ή Ακρίβεια} = \text{Ορθότητα} + \text{Πιστότητα} \text{ (Εξίσωση 7.8)}$$

Η ακρίβεια έχει πολύ μεγάλη σημασία διότι τα συστηματικά σφάλματα των μετρήσεων, πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μικρότερα, ώστε τα αποτελέσματα:

- να είναι συγκρίσιμα με την πάροδο του χρόνου,
- να είναι συγκρίσιμα μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων, νοσοκομείων,
- να μπορούν να αξιολογηθούν με βάση εθνικά ή διεθνή πρότυπα και κριτήρια αξιολόγησης.

11.2.2 Μέθοδοι ελέγχου ακρίβειας

Η στατιστική δοκιμασία t-student

Πρώτη περίπτωση

Ανάλυση ενός μόνο δείγματος (π.χ. ανάλυση υλικού αναφοράς (CRM) ή ορού ελέγχου (QC), με γνωστή τιμή αναφοράς (μ)).

Πραγματοποιείται μέτρηση του δείγματος N φορές και από τις λαμβανόμενες μετρήσεις υπολογίζεται η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση. Στη συνέχεια εφαρμόζεται η δοκιμασία t (t-student test) για τον έλεγχο ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ της μέσης τιμής (X_{mean}) και της τιμής αναφοράς (μ), ως εξής:

Υπολογίζεται μία τιμή για την παράμετρο t με τη βοήθεια της σχέσης:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|\mu - x_{\text{mean}}| \sqrt{N}}{S} \text{ (Εξίσωση 7.9)}$$

όπου t_{exp} η προσδιοριζόμενη τιμή t και s η τυπική απόκλιση.

Η τιμή t_{exp} συγκρίνεται με μία θεωρητική τιμή του t (t_{theor}), η οποία βρίσκεται με τη βοήθεια πίνακα, για συγκεκριμένη στάθμη εμπιστοσύνης (π.χ. στάθμη εμπιστοσύνης 95%) και βαθμούς ελευθερίας f, όπου $f = N - 1$.

Αν $t_{\text{exp}} < t_{\text{theor}}$ τότε συμπεραίνεται ότι δεν υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής που υπολογίσαμε και της τιμής αναφοράς, και συνεπώς η μέθοδος είναι ακριβής.

Παράδειγμα

Υλικό αναφοράς για την εξέταση γλυκόζη, έχει τιμή αναφοράς $\mu = 150$ mg/dL. Πραγματοποιείται προσδιορισμός της γλυκόζης εις 5-πλουν ($N = 5$) με μέση τιμή της $X_{\text{mean}} = 158$ mg/dL και τυπική απόκλιση $S = 7,8$ mg/dL. Να αξιολογηθεί η ακρίβεια της μεθόδου.

Υπολογίζουμε την τιμή t μέσω της σχέσης:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|150 - 158|\sqrt{5}}{7,8} = 2,293$$

Από κατάλληλο πίνακα βρίσκουμε την θεωρητική τιμή του t , για στάθμη εμπιστοσύνης 95% και για 4 βαθμούς ελευθερίας, $t_{\text{theor}} = 2,776$.

Στη συνέχεια συγκρίνουμε την υπολογιζόμενη τιμή του t με την θεωρητική και παρατηρούμε ότι $t_{\text{exp}} = 2,293 < t_{\text{theor}} = 2,776$. Συνεπώς, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ της μέσης τιμής και της τιμής αναφοράς και άρα η μέθοδος στερείται συστηματικού σφάλματος. Το παρατηρούμενο σφάλμα $[(158-150) / 150] \times 100 = 5,3\%$ είναι τυχαίο, ίδιας τάξης μεγέθους με τη $\%RSD = (7,8/158) \times 100 = 4,9\%$.

Δεύτερη Περίπτωση

Ανάλυση ενός δείγματος με γνωστή τιμή αναφοράς ($X_{\text{αναφ}}$) που συνοδεύεται από τυπική απόκλιση ($S_{\text{αναφ}}$), η οποία υπολογίστηκε από αριθμό $N_{\text{αναφ}}$ αναλύσεων, μέσω άλλης πρότυπης μεθόδου.

Στην περίπτωση αυτή, πρώτα ελέγχουμε, εάν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τυπικών αποκλίσεων των δύο συγκρινόμενων μεθόδων, με τη βοήθεια της δοκιμασίας F , ως εξής:

Υπολογίζεται η τιμή F_{exp} μέσω της σχέσης:

$$F_{\text{exp}} = S_1^2 / S_2^2 \text{ (Εξίσωση 7.10)}$$

όπου S_1 η μεγαλύτερη τυπική απόκλιση.

Ακολούθως, βρίσκουμε τη θεωρητική τιμή του F (F_{theor}), για στάθμη εμπιστοσύνης 95% και $f = N_1 + N_2 - 2$ βαθμούς ελευθερίας.

Στη συνέχεια συγκρίνουμε την υπολογιζόμενη τιμή του F_{exp} με τη θεωρητική F_{theor} και αν $F_{\text{exp}} < F_{\text{theor}}$ τότε συμπεραίνεται ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των συγκρινόμενων τυπικών αποκλίσεων των δύο μεθόδων, ενώ, εάν συμβαίνει το αντίθετο, τότε η διαφορά είναι σημαντική.

Σημείωση: Για να προχωρήσουμε στην εξέταση ύπαρξης συστηματικού σφάλματος, θα πρέπει να μην υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τυπικών αποκλίσεων των δύο συγκρινόμενων μεθόδων.

Αν ισχύει η ανωτέρω προϋπόθεση, τότε:

- Αναλύεται το δείγμα με την υπό αξιολόγηση μέθοδο $N_{\text{μεθ}}$ - φορές και βρίσκεται η μέση τιμή X_{mean} και η τυπική απόκλιση $S_{\text{μεθ}}$.
- Εφαρμόζεται η δοκιμασία t (t-student test) για τον έλεγχο ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς μεταξύ X_{mean} και τιμής αναφοράς $X_{\text{αναφ}}$, με τη βοήθεια της σχέσης:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|X_{\text{αναφ}} - X_{\text{mean}}|}{S_{1-2}} \sqrt{\frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2}} \text{ (Εξίσωση 7.11)}$$

Όπου S_{1-2} η συνδυασμένη τυπική απόκλιση, η οποία υπολογίζεται μέσω της σχέσης:

$$S_{1-2} = \sqrt{\frac{S_1^2(N_1 - 1) + S_2^2(N_2 - 1)}{N_1 + N_2 - 2}} \text{ (Εξίσωση 7.12)}$$

Παράδειγμα

Δείγμα ουσίας Α με τιμή αναφοράς $X_{\text{αναφ}} = 216 \text{ mg/dL}$ και τυπική απόκλιση $S_{\text{αναφ}} = 6,4 \text{ mg/dL}$ ($N_{\text{αναφ}} = 5$) αναλύεται με την υπό αξιολόγηση μέθοδο εις 7-πλουν ($N_2 = 7$). Βρέθηκε μέση τιμή $X_{\text{mean}} = 196 \text{ mg/dL}$ και τυπική απόκλιση $S = 5,8 \text{ mg/dL}$. Να αξιολογηθεί η ακρίβεια της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε.

Πρώτα εξετάζουμε, εάν υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ των τυπικών αποκλίσεων των δύο μεθόδων.

Υπολογίζεται η τιμή του F_{exp} : $F_{exp} = S_1^2 / S_2^2 = 6,4^2 / 5,8^2 = 1,218$

Η θεωρητική τιμή του $F_{theor} = 6,89$ (95%, $f = 10$). Επειδή $F_{test} < F_{theor}$ συνεπάγεται ότι δεν υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ των τυπικών αποκλίσεων των δύο μεθόδων. Άρα, οι δύο επαναληπτικότητες είναι στατιστικά ισοδύναμες και μπορούμε να προχωρήσουμε στην εξέταση της ακρίβειας της μεθόδου που εφαρμόσαμε.

Για το σκοπό αυτό:

Υπολογίζεται η συνδυασμένη τυπική απόκλιση: $S_{1-2} = \sqrt{\frac{40,9(4) + 33,6(6)}{5 + 7 - 2}} = 6,0 \text{ mg/dL}$

Υπολογίζεται η τιμή του t : $t_{exp} = 5,66$. Από κατάλληλο πίνακα ανευρίσκεται η θεωρητική τιμή του t , για στάθμη εμπιστοσύνης 95% και 10 βαθμούς ελευθερίας, $t_{theor} = 2,228$

Επειδή $t_{exp} = 5,66 > t_{theor} = 2,228$, συνεπάγεται ότι υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ της τιμής αναφοράς και της υπολογιζόμενης μέσης τιμής. Συνεπώς, η διαφορά δεν είναι τυχαία και υπάρχει συστηματικό σφάλμα ίσο με $[(196-216)/216] \times 100 = -9,2\%$ που είναι μεγαλύτερο από την $\%RSD = (5,8/196) \times 100 = 3,0\%$.

Τρίτη Περίπτωση

Μέθοδος προσθήκης γνωστής ποσότητας σε άγνωστο θετικό δείγμα και υπολογισμός ανάκτησης.

Αναλύεται άγνωστο δείγμα ουσίας A και προσδιορίζεται η συγκέντρωσή του C_0 . Στο δείγμα γίνεται προσθήκη γνωστής μικρής ποσότητας ουσίας A (ώστε να μην επέλθει μεταβολή του όγκου) και επαναπροσδιορίζεται η συγκέντρωση C_1 του ενισχυμένου δείγματος.

Η ανάκτηση (Recovery, R) ως μέτρο της ακρίβειας δίνεται από τη σχέση:

$$\%R = \frac{C_1 - C_0}{\Delta C} \times 100 \quad (\text{Εξίσωση 7.13. Αυστηρός τύπος})$$

ή

$$\%R = \frac{C_1}{C_0 + \Delta C} \times 100 \quad (\text{Εξίσωση 7.14. Ελαστικός τύπος})$$

1° Παράδειγμα

Άγνωστο δείγμα ουσίας A αναλύθηκε με την μέθοδο προς αξιολόγηση και βρέθηκε η συγκέντρωση της ουσίας A ίση με $C_0 = 106 \text{ mg/dL}$. Στη συνέχεια, στο δείγμα έγινε προσθήκη γνωστής ποσότητας ουσίας A, $\Delta C = 100 \text{ mg/dL}$ (θεωρώντας ότι δεν έχει μεταβληθεί σημαντικά ο όγκος του δείγματος). Κατά τον επαναπροσδιορισμό της ουσίας A, βρέθηκε συγκέντρωση ίση με $C_1 = 195 \text{ mg/dL}$. Να υπολογισθεί η % ανάκτηση της ουσίας A.

Με χρήση της σχέσης:

$$\%R = \frac{C_1 - C_0}{\Delta C} \times 100 \quad (\text{Εξίσωση 7.15})$$

$$\text{Βρίσκουμε: } \%R = \frac{195 - 106}{100} \times 100 = 89,0\%$$

Ενώ, με χρήση της σχέσης:

$$\%R = \frac{C_1}{C_0 + \Delta C} \times 100 \quad (\text{Εξίσωση 7.16})$$

$$\text{Βρίσκουμε: } \%R = \frac{195}{106+100} \times 100 = 94,7\%$$

2° Παράδειγμα

Κατά την αξιολόγηση μίας μεθόδου που χρησιμοποιείται σε εργαστήριο κλινικής βιοχημείας, αναλύθηκε ορός αίματος ασθενούς και προσδιορίστηκε η συγκέντρωση της γλυκόζης, ίση με $C_o = 150 \text{ mg/dL}$. Στη συνέχεια, ο ορός αίματος αραιώθηκε σε αναλογία 1:1 με ορό ελέγχου, ο οποίος είχε τιμή αναφοράς για τη γλυκόζη ίση με 250 mg/dL . Το διάλυμα που προέκυψε αναλύθηκε και έδωσε τιμή συγκέντρωσης γλυκόζης ίση με 207 mg/dL . Να υπολογισθεί η ανάκτηση της μεθόδου:

Με βάση τη δεύτερη σχέση για τον προσδιορισμό του ποσοστού ανάκτησης έχουμε:

$$\%R = \frac{207}{(150/2) + (250/2)} \times 100 = 103,5\%$$

Σημείωση: Παρατηρείστε ότι στον τύπο υπολογισμού του ποσοστού ανάκτησης έχουμε χρησιμοποιήσει τις νέες συγκεντρώσεις της γλυκόζης στο αραιωμένο διάλυμα.

Τέταρτη Περίπτωση. Με προσδιορισμό μεγάλου αριθμού (N) αγνώστων δειγμάτων με την υπό αξιολόγηση μέθοδο και με μια μέθοδο αναφοράς και αξιολόγηση των διαφορών με κατά ζεύγη με τη δοκιμασία t.

Χρησιμοποιείται ο τύπος:

$$t_{\text{exp}} = \frac{\bar{d}\sqrt{N}}{S_d} \quad (\text{Εξίσωση 7.17})$$

Όπου \bar{d} η μέση τιμή των διαφορών (με χρήση προσήμου +/-) και S_d η τυπική απόκλιση των διαφορών.

Παράδειγμα

Για την αξιολόγηση μιας αναλυτικής μεθόδου αναλύθηκαν 20 άγνωστα δείγματα: α) με την υπό αξιολόγηση μέθοδο και β) με μια μέθοδο αναφοράς. Τα αποτελέσματα των δύο μεθόδων παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα. Να αξιολογήσετε την ακρίβεια της μεθόδου.

A/A	Αξιολογούμενη Μέθοδος (mg/L)	Μέθοδος Αναφοράς (mg/L)	\bar{d}
1	316	320	-4
2	426	460	-34
3	528	520	8
4	156	160	-4
5	368	378	-10
6	780	790	-10
7	990	1032	-42
8	256	248	8
9	678	687	-9
10	758	789	-31
11	1200	1189	11
12	907	926	-19
13	456	478	-22
14	357	367	-10
15	268	276	-8
16	789	770	19

17	215	225	-10
18	467	445	22
19	678	680	-2
20	895	903	-8
	Μέση διαφορά (\bar{d}):		- 7,25
	Τυπική απόκλιση (S_d)		10,8

$$t_{exp} = \frac{-7,25\sqrt{20}}{10,8} = -3,00$$

Η τιμή t_{ther} (για $f = 20-1$ και 95%) είναι ίση με $2,10 < t_{exp}$ και επομένως, υπάρχει σημαντική στατιστικά διαφορά μεταξύ των δύο μεθόδων και η ελεγχόμενη μέθοδος δεν είναι ακριβής.

11.2.3 Ορθότητα (Trueness) και Συστηματικό σφάλμα (Systematic error)

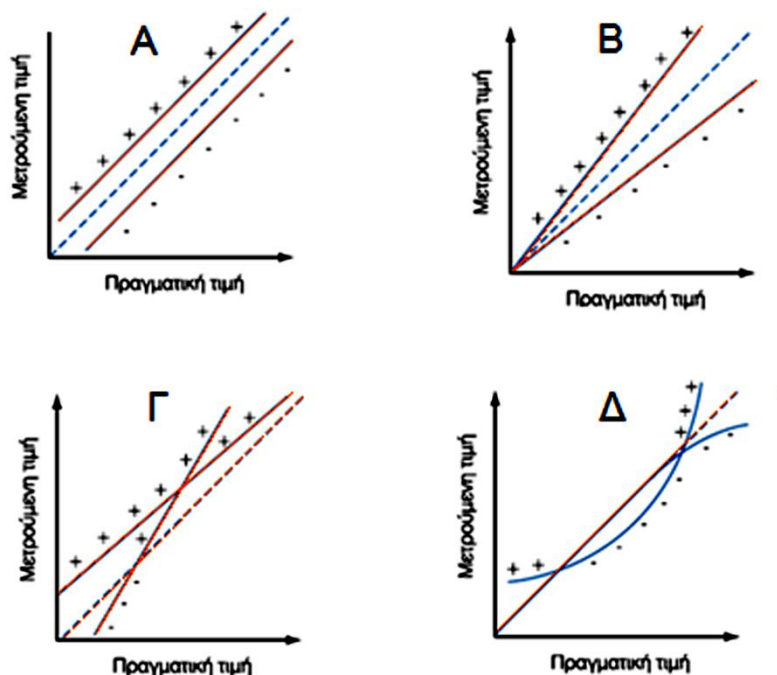
Η ορθότητα είναι ένας νέος όρος που εισήχθη για τα συστηματικά σφάλματα. Η ορθότητα είναι η ταύτιση (εγγύτητα συμφωνίας) μεταξύ της μέσης εργαστηριακής αριθμητικής τιμής και της πραγματικής τιμής του ίδιου δείκτη (ή της αποδεκτής τιμής αναφοράς). Δεν έχει αριθμητική έκφραση και εξαρτάται από τα συστηματικά σφάλματα.

Από τα συστηματικά σφάλματα, ιδιαίτερη σημασία για τη διασφάλιση της ορθότητας των αποτελεσμάτων, έχει η βαθμονόμηση, η οποία θα πρέπει να εξασφαλίζει τη μετρήσιμη (μετρολογική) ιχνηλασιμότητα του τελικού αποτελέσματος, με επαναλαμβανόμενη μη διακοπτόμενη αλυσίδα αναλύσεων και συγκρισιμότητα με πρότυπα υλικά βαθμονόμησης υψηλής ποιότητας.

Η μέτρηση ικανού αριθμού δειγμάτων με γνωστή συγκέντρωση ή ποσότητα του προσδιοριζόμενου συστατικού δίνει τη δυνατότητα να προσδιορίσουμε το είδος του συστηματικού σφάλματος. Η διαδικασία πραγματοποιείται με θεώρηση του διαγράμματος συσχέτισης (correlation plot) πραγματικών – μετρούμενων τιμών χημικών μονάδων (συγκέντρωσης ή μάζας). Τα συστηματικά σφάλματα ταξινομούνται σε τέσσερις βασικές κατηγορίες, ανάλογα με τη μορφή της καμπύλης του διαγράμματος συσχέτισης.

Μπορεί να παρατηρηθούν τεσσάρων ειδών συστηματικά σφάλματα:

- **Σταθερό σφάλμα** (constant error). Η καμπύλη συσχέτισης είναι παράλληλη προς την ιδανική και δεν διέρχεται από την αρχή των αξόνων. Οδηγεί σε μονοκατευθυνόμενο (θετικό ή αρνητικό) αναλυτικό σφάλμα (Σχήμα 11.4Α).
- **Αναλογικό σφάλμα** (proportional error). Η καμπύλη συσχέτισης διέρχεται από την αρχή των αξόνων. Οδηγεί σε μονοκατευθυνόμενο (θετικό ή αρνητικό) αναλυτικό σφάλμα, με αυξανόμενο μέγεθος, όσο αυξάνει η περιεκτικότητα του δείγματος στο προσδιοριζόμενο συστατικό, ενώ το σχετικό σφάλμα παραμένει σταθερό (Σχήμα 11.4Β).
- **Συνδυασμός σταθερού - αναλογικού σφάλματος** (combined error). Οδηγεί σε σφάλματα μονοκατευθυνόμενα ή μία μόνο χαρακτηριστική αλλαγή προσήμου του σφάλματος (Σχήμα 11.4Γ).
- **Περίπλοκο/μεικτό σφάλμα**. Αποτελεί μερική περίπτωση του προηγούμενου τύπου και αποδίδεται από μη ευθύγραμμες καμπύλες συσχέτισης. Συνήθως οφείλεται στη **χημεία της μέτρησης** (π.χ. μικρές σταθερές ισορροπίας, βραδεία αποκατάσταση ισορροπίας) και σε οργανολογικά προβλήματα. Τα σφάλματα μπορεί να είναι μονοκατευθυνόμενα ή να ομαδοποιούνται σε περιορισμένο αριθμό ομάδων με το ίδιο πρόσημο (Σχήμα 11.4Δ).



Σχήμα 11.4 Σταθερό σφάλμα (A), αναλογικό σφάλμα (B), συνδυασμός σταθερού – αναλογικού σφάλματος (Γ) και περίπλοκο – μεικτό σφάλμα (Δ).

11.2.4 Πιστότητα

Η πιστότητα αντιπροσωπεύει τη ταύτιση μεταξύ ανεξάρτητων αποτελεσμάτων δοκιμασιών, επαναλαμβανόμενων προσδιορισμών ενός δείγματος κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες (βλ. Ενότητα 9.2). Διακρίνεται σε δύο κατηγορίες:

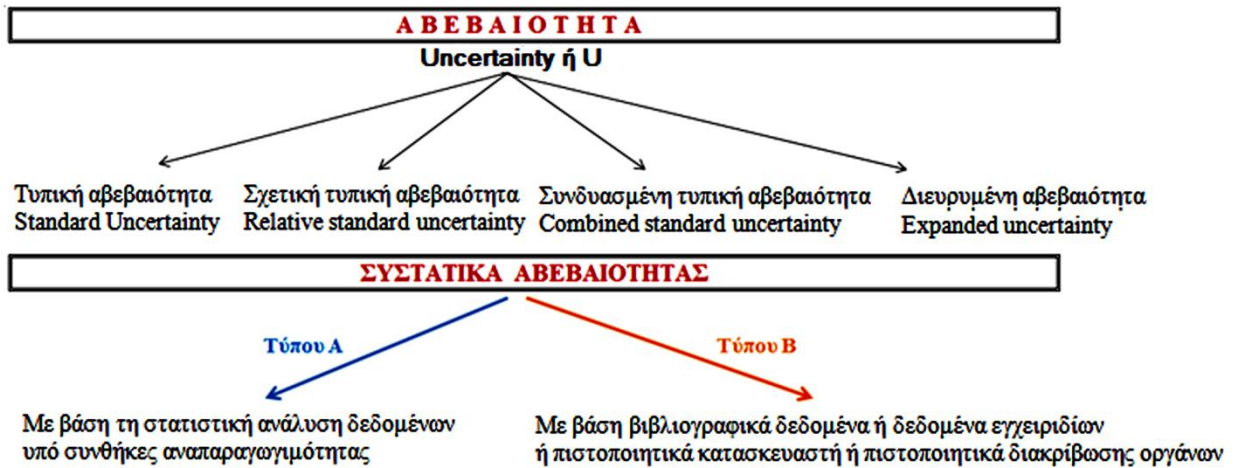
- την επαναληπτικότητα (repeatability), που αναφέρεται σε πειράματα εντός της σειράς (within run) ή εντός της ημέρας (within day) και
- την αναπαραγωγιμότητα (reproducibility) σε μεταβαλλόμενες συνθήκες, που αναφέρεται σε πειράματα μεταξύ ημερών (between days). Η αναπαραγωγιμότητα μπορεί να είναι ενδοεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα (intralaboratory), ή διεργαστηριακή αναπαραγωγιμότητα (interlaboratory).

11.2.5 Η Αβεβαιότητα της ανάλυσης

Η αβεβαιότητα της ανάλυσης (Uncertainty of measurement) αποτελεί δείκτη, ο οποίος χαρακτηρίζει το διάστημα των τιμών, στο οποίο βρίσκεται η «πραγματική» τιμή της αναλυόμενης ποσότητας, ή καθορίζει τα όρια, στα οποία ένα αποτέλεσμα εξετάζεται ως ακριβές, δηλαδή αναπαραγωγίμο και ορθό. Συμπεριλαμβάνει όλες τις πηγές τυχαίων και συστηματικών λαθών της αναλυτικής διαδικασίας, οι οποίες είναι δυνατό να μετρηθούν. Κάποιες από τις πηγές σφαλμάτων μπορούν να αξιολογηθούν με στατιστική κατανομή σε σειρά και να χαρακτηριστεί με πειραματική SD ή με άλλες πηγές πληροφόρησης για τα συστηματικά σφάλματα.

Σημαντικό είναι να διαχωρίζεται το σφάλμα από την αβεβαιότητα, καθώς το σφάλμα προσδιορίζεται ως διαφορά μεταξύ μετρήσιμης και πραγματικής τιμής, ενώ η αβεβαιότητα σχετίζεται με το αποτέλεσμα της μέτρησης και χαρακτηρίζει τη διασπορά των τιμών, που μπορούν λογικά να αποδοθούν στο μετρούμενο.

Η αβεβαιότητα μπορεί να διακριθεί σε τυπική, σχετική τυπική, συνδυασμένη τυπική και διευρυμένη αβεβαιότητα (Σχήμα 11.5).



Σχήμα 11.5 Η αβεβαιότητα τα συστατικά της.

11.2.5.1 Υπολογισμός Αβεβαιότητας τύπου Α

Η αβεβαιότητα τύπου Α εκτιμάται από την τυπική απόκλιση 10 τουλάχιστον μετρήσεων, υπό συνθήκες ενδοεργαστηριακής αναπαραγωγιμότητας, σε όλα τα επίπεδα συγκέντρωσης που εξετάστηκαν κατά την επαλήθευση και από την τυπική απόκλιση 6 μετρήσεων κάθε παραμέτρου από τα πειράματα ανάκτησης [Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης Α.Ε.: Κατευθυντήρια Οδηγία για τη Διαπίστευση Κλινικών Εργαστηρίων κατά ΕΛΟΤ EN ISO 15189].

11.2.5.2 Υπολογισμός Αβεβαιότητας τύπου Β

Η αβεβαιότητα τύπου Β δεν στηρίζεται σε αυστηρά στατιστικά δεδομένα, αλλά σε παράπλευρη πληροφόρηση. Εκτιμάται συνήθως από πηγές αβεβαιότητας για χρησιμοποιούμενους βαθμονομητές του αυτόματου αναλυτή. Εφόσον πραγματοποιείται ανασύσταση του βαθμονομητή, μπορεί να εκτιμηθεί και η συνεισφορά από την αβεβαιότητα του χρησιμοποιούμενου ογκομετρικού εξοπλισμού. Εν γένει, όλες οι πηγές αβεβαιότητας καταγράφονται και δίνονται οδηγίες για τον περιορισμό της συνεισφοράς τους στο τελικό αποτέλεσμα (διακριβωμένες αυτόματες πιπέττες και θερμομέτρα ψυγείων, σωστή δειγματοληψία, μεταφορά και προ-αναλυτική ετοιμασία του δείγματος, κ.α.) [Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης Α.Ε.: Κατευθυντήρια Οδηγία για τη Διαπίστευση Κλινικών Εργαστηρίων κατά ΕΛΟΤ EN ISO 15189].

11.2.5.3 Υπολογισμός Συνδυασμένης Αβεβαιότητας

Υπολογίζεται από το νόμο διάδοσης των αβεβαιοτήτων. Για την εκτίμηση καταλληλότητας εφαρμογής της μεθόδου από το εργαστήριο, η συνδυασμένη αβεβαιότητα συγκρίνεται με τις τιμές που δίνονται από τον κατασκευαστή της συσκευής ή και από τις τιμές που δίνονται από τη βιβλιογραφία. [Εθνικό Σύστημα Διαπίστευσης Α.Ε.: Κατευθυντήρια Οδηγία για τη Διαπίστευση Κλινικών Εργαστηρίων κατά ΕΛΟΤ EN ISO 15189].

11.2.6 Ιχνηλασιμότητα

Ιχνηλασιμότητα (Traceability) είναι η ικανότητα παρακολούθησης (track) και ανίχνευσης της προέλευσης (trace) ενός προϊόντος κατά την διάρκεια της παραγωγής και διακίνησής του (βλ. Κεφάλαιο 10). Η ιχνηλασιμότητα μας δίνει τη δυνατότητα να έχουμε άμεσα διαθέσιμες πληροφορίες που σχετίζονται με το προϊόν. Έτσι, στην περίπτωση που κάτι στο προϊόν δεν είναι αποδεκτό, δίδεται στην εταιρεία η δυνατότητα να εντοπίσει την πηγή του προβλήματος, να το διορθώσει, ενώ παράλληλα μπορεί να ανιχνεύσει και τα

υπόλοιπα προϊόντα της ίδιας παρτίδας, που ενδεχομένως πρέπει να αποσυρθούν. Παράλληλα, δίνει τη δυνατότητα καλύτερης κοστολόγησης του προϊόντος, μια και μετρώνται με ακρίβεια όλες οι παράμετροι που σχετίζονται με το προϊόν (ISO 17511).

11.2.7 Ολικό Εργαστηριακό Σφάλμα (Total Laboratory Error)

Τόσο η ακρίβεια όσο και η επαναληπτικότητα μπορεί να εκτιμηθούν μέσα από ένα σύνολο μετρήσεων (αποτελεσμάτων). Η εκτίμηση της ακρίβειας μπορεί να εκτιμηθεί σωστά εφόσον η επαναληπτικότητα παραμένει σταθερή και το αντίθετο. Διαφορετικά, μεταβολές στην ακρίβεια θα συμβάλουν σε έλλειψη επαναληπτικότητας, ενώ μεταβολές στην επαναληπτικότητα θα οδηγήσουν σε ανακρίβεια. Ο συνδυασμός των δύο αποτελεί την αναλυτική διακύμανση ή μεταβλητότητα (analytical variation) που εκφράζει το **ολικό εργαστηριακό σφάλμα** (total laboratory error ή TLE ή TE), (Σχήμα 11.6).

Το ολικό σφάλμα για διάστημα εμπιστοσύνης 95% ισούται με:

$$\text{Ολικό εργαστηριακό σφάλμα (TE)} = \text{συστηματικό σφάλμα (bias - } \mu) + \text{τυχαίο σφάλμα } (\pm 2sd) \text{ (Εξίσωση 7.18)}$$

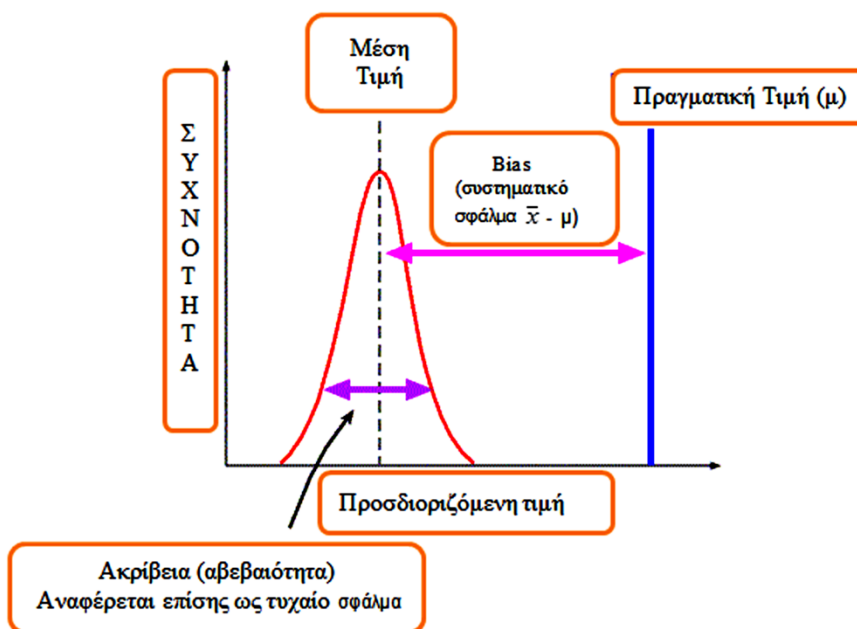
ή

$$TE = bias + 1,68 SD, \text{ για διάστημα εμπιστοσύνης 95\% (Εξίσωση 7.19)}$$

Ανεξάρτητα του διαστήματος εμπιστοσύνης το ολικό εργαστηριακό σφάλμα ισούται με:

$$\text{Ολικό εργαστηριακό σφάλμα (TE)} = Bias \pm z SD \text{ (Εξίσωση 7.20)}$$

Όπου z ο συντελεστής που εξαρτάται από το διάστημα εμπιστοσύνης.



Σχήμα 11.6 Το ολικό εργαστηριακό σφάλμα (συστηματικό σφάλμα [bias - μ] + τυχαίο σφάλμα $[\pm 2SD]$).

11.3 Ο Εσωτερικός έλεγχος ποιότητας της πιστότητας (τυχαία σφάλματα)

Ένα πρόγραμμα εσωτερικού ποιοτικού ελέγχου πρέπει να πραγματοποιείται για όλες τις εργαστηριακές διεργασίες. Οι λειτουργίες, οι οποίες πρέπει να εκτελεί περιλαμβάνουν τον έλεγχο:

- για τυχαία σφάλματα, δηλαδή της πιστότητας,
- για συστηματικά σφάλματα, δηλαδή της ορθότητας,
- της επίδρασης του **matrix** (βασικών ουσιών) στην πιστότητα, την ορθότητα και την εξειδίκευση,
- των τάσεων (trends).

11.3.1 Υλικά ελέγχου

Η εφαρμογή ενός προγράμματος εσωτερικού ελέγχου ποιότητας απαιτεί τη χρησιμοποίηση υλικών που ονομάζονται υλικά ελέγχου. Τα υλικά ελέγχου πρέπει να διαθέτουν προκαταβολικά τις παρακάτω απαιτήσεις:

- πρέπει να μοιάζουν όσο γίνεται περισσότερο προς τα δείγματα των ασθενών, σε ό, τι αφορά στη χημική σύσταση και τα φυσικά χαρακτηριστικά,
- πρέπει η συγκέντρωση των συστατικών τους να είναι σταθερή,
- η συγκέντρωση των συστατικών να βρίσκεται στην περιοχή αναφοράς ή στα όρια σημαντικότητας της κλινικής παθολογίας.

Τα εμπορικά υλικά ελέγχου μπορούν να παρασκευαστούν στη βάση των παρακάτω βασικών ουσιών (matrix):

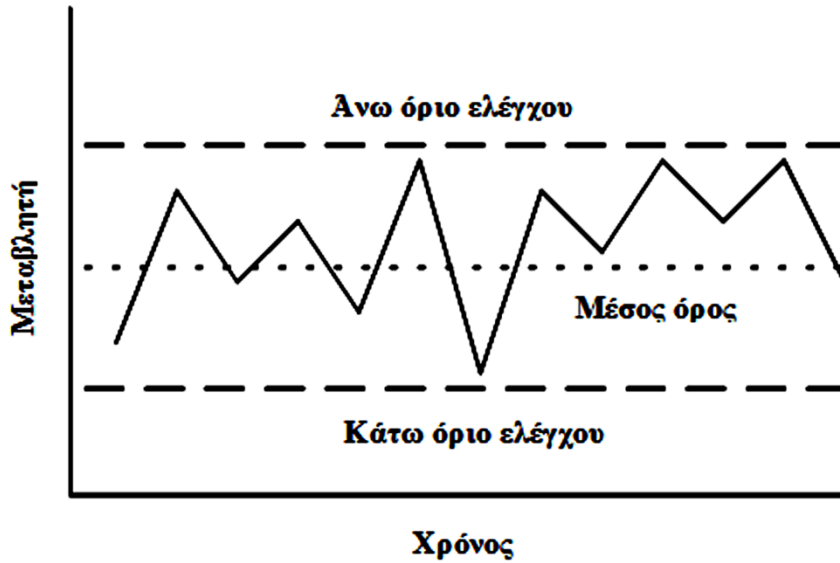
- βιολογική βασική ουσία: χρησιμοποιούνται επιμέρους κλάσματα ανθρώπινου ορού, διαλυμένα σε φυσιολογικό ορό,
- ημισυστηματική βασική ουσία: απομονώνονται ένζυμα σε καθαρό διάλυμα αλβουμίνης, ή καθαρά υποστρώματα διαλυμένα σε συστατικά ορού, ή συνδυασμός κλασμάτων ορού, καθαρά υποστρώματα, διαλυμένα σε φυσιολογικό ορό.

Από άποψη προέλευσης τα υλικά ελέγχου μπορεί να είναι ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης (από βοοειδή, ή χοίρους, ή από ορό αλόγου). Για το μεγαλύτερο μέρος των κλινικοχημικών εργαστηριακών αναλύσεων χρησιμοποιούνται υλικά ελέγχου ανθρώπινης προέλευσης, λόγω της μεγαλύτερης συγγενειάς τους με τη βασική ουσία των δειγμάτων των ασθενών. Τα υλικά ελέγχου που χρησιμοποιούνται είναι:

- πρότυποι οροί ή υλικά βαθμονόμησης (standards ή calibrators),
- οροί ελέγχου (Quality Controls ή QC).

11.3.2 Χάρτες ή Διαγράμματα Ελέγχου

Μεγάλη εφαρμογή βρίσκουν στα κλινικοχημικά εργαστήρια η χρήση των χαρτών ελέγχου, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν τη διαγραμματική απεικόνιση (Σχήμα 11.7) των αποτελεσμάτων ελέγχου (Shewhart, 1931). Σε κάθε εργαστήριο για κάθε εργαστηριακό ποσοτικό δείκτη κατασκευάζεται χάρτης ελέγχου (control chart).



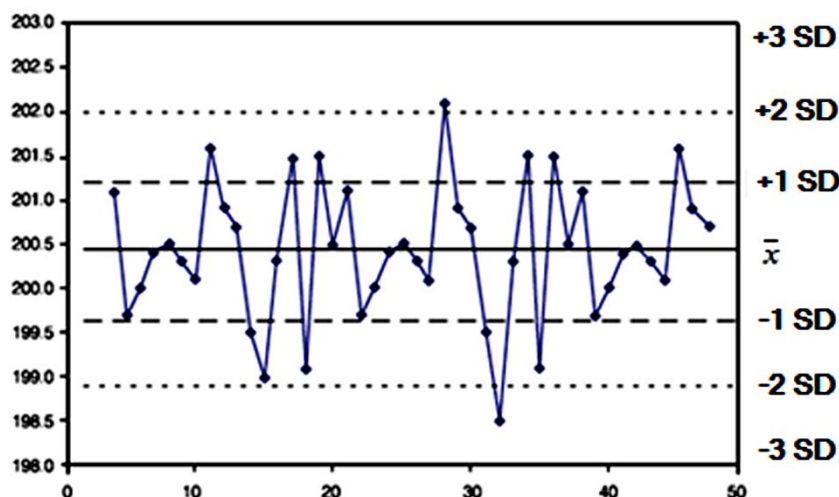
Σχήμα 11.7 Γενική διαγραμματική απεικόνιση ενός χάρτη ελέγχου.

Λόγω των τυχαίων σφαλμάτων, ένα σωστό αποτέλεσμα δεν είναι μία και μόνο τιμή, αλλά ένα αποδεκτό εύρος τιμών. Για το λόγο αυτό χρειάζεται να γίνεται σύγκριση του αποτελέσματος της ανάλυσης με αυτό που αναμένεται σύμφωνα με τη συμπεριφορά του δείγματος κατά το παρελθόν. Τη δυνατότητα αυτή την παρέχουν τα διαγράμματα ή χάρτες ελέγχου.

11.3.3 Κατασκευή Χαρτών Ελέγχου Levey – Jennings

Η κατασκευή του χάρτη ελέγχου Levey – Jennings (Levey & Jennings, 1951) βασίζεται στην υπόθεση ότι οι τιμές υπόκεινται σε μια τυχαία διακύμανση, η οποία ακολουθεί την κατανομή κατά Gauss, δηλαδή αναμένεται ότι το 68,2% των τιμών θα βρεθεί εντός του διαστήματος ± 1 SD, το 95,5% των τιμών θα βρεθεί εντός του διαστήματος ± 2 SD και το 99,7% εντός του ± 3 SD.

Στο Σχήμα 11.8 δίνεται ένας κλασικός χάρτης ελέγχου Shewart (Levey – Jennings), που λειτουργεί μόνο με δύο είδη ορίων: ± 2 SD από τη μέση τιμή, τα οποία ονομάζονται **προειδοποιητικά**, και ± 3 SD από τη μέση τιμή, τα οποία ονομάζονται **ελέγχου**. Στον οριζόντιο άξονα καταγράφονται οι ημέρες του μήνα και στον κάθετο άξονα οι συγκεντρώσεις της ουσίας σε κατάλληλες μονάδες. Όταν το αναλυτικό σύστημα είναι υπό έλεγχο, τα καθημερινά αποτελέσματα ελέγχου κατανέμονται ομοιόμορφα των δύο πλευρών της ευθείας της μέσης τιμής.



Σχήμα 11.8 Διάγραμμα Levey – Jennings.

11.3.4 Κριτήρια Westgard

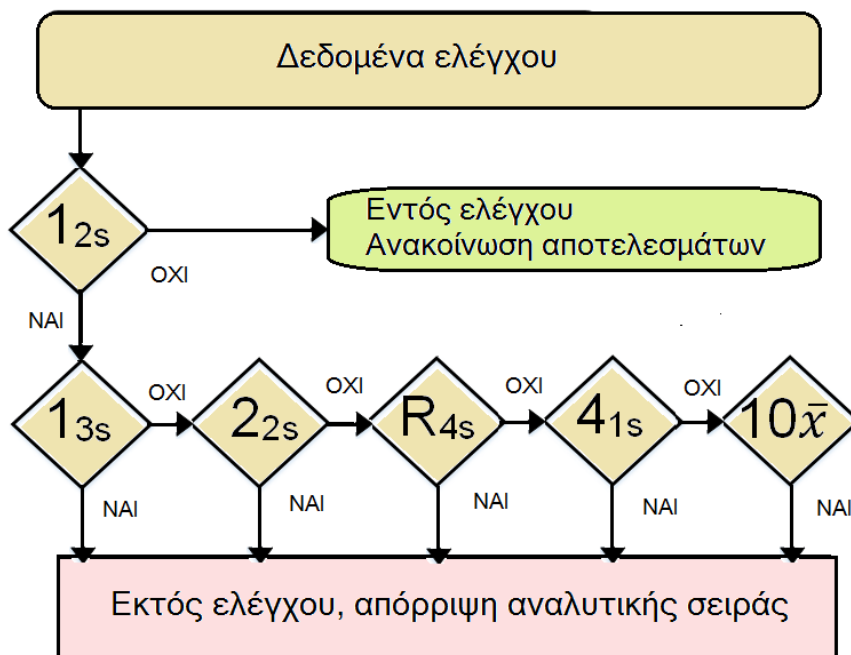
Από το 1981 στα κλινικά εργαστήρια χρησιμοποιούνται ευρέως τα κριτήρια του J. O. Westgard (ή κανόνες ελέγχου), με βάση τα οποία αυξάνεται η ευαισθησία του κλασικού χάρτη ελέγχου για την ανίχνευση τυχαίων και συστηματικών σφαλμάτων, χωρίς να αυξάνονται οι περιπτώσεις ψευδούς απόρριψης.

Χρησιμοποιείται ο κλασικός χάρτης ελέγχου, ο οποίος αξιολογείται με δύο είδη κριτηρίων του Westgard (Westgard Multirules) (Westgard et al., 1981):

- προειδοποιητικά κριτήρια (warning rules),
- κριτήρια για απόρριψη (rejection rules).

Ουσιαστικά, τα κριτήρια αυτά καθορίζουν κατά πόσο η ανάλυση βρίσκεται «υπό έλεγχο» (αποδεκτή) ή εκτός ελέγχου (μη αποδεκτή). Σήμερα χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο η διαδικασία πολλαπλών κανόνων (multirule) του Westgard. Στη καθημερινή πρακτική είναι δυνατή η εφαρμογή τους, τόσο κατά τη χρήση ενός ορού ελέγχου, όσο και δύο ή και περισσότερων.

Στο Σχήμα 11.9 απεικονίζεται η διαδοχικότητα των κριτηρίων Westgard, βάσει της οποίας η αξιολόγηση ξεκινά από το 1_{2SD} κριτήριο, ενώ μετά από αυτό το κριτήριο, εφαρμόζονται διαδοχικά οι υπόλοιποι κανόνες και λαμβάνονται ανάλογα αποφάσεις για απόρριψη της αναλυτικής σειράς και για απομάκρυνση των πηγών σφαλμάτων.

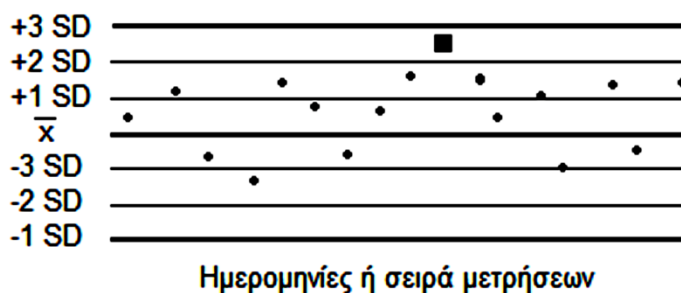


Σχήμα 11.9 Διάγραμμα για τη διαδικασία λήψης αποφάσεων με βάση τα κριτήρια (κανόνες).

11.3.5 Κριτήρια χρήσης ενός Υλικού Ελέγχου

Κριτήριο 1_{2SD}

Εάν ένα αποτέλεσμα ελέγχου βρίσκεται εκτός των ορίων $\bar{x} \pm 2SD$ (Σχήμα 11.10) θεωρείται ως προειδοποιητικό κριτήριο. Απαραίτητο είναι να ελεγχθούν τα υπόλοιπα δείγματα ελέγχου στις προηγούμενες αναλυτικές σειρές, καθώς χρησιμοποιούνται τα υπόλοιπα κριτήρια ελέγχου: 1_{3SD} , 2_{2SD} , $10\bar{x}$.



Σχήμα 11.10 Κανόνας 1_{2SD} : αποτέλεσμα ελέγχου εκτός των ορίων $\bar{x} \pm 2SD$

Κριτήριο 1_{3SD}

Εάν μία τιμή ελέγχου βρίσκεται εκτός των ορίων $\pm 3SD$ (Σχήμα 11.11), η αναλυτική σειρά απορρίπτεται, επειδή και αυτή είναι εκτός ελέγχου. Εφαρμόζεται μόνο σε μία αναλυτική σειρά. Αυτό το κριτήριο είναι ευαίσθητο για τυχαίο σφάλμα, αλλά μπορεί επίσης να δείξει και την ανάδειξη συστηματικού σφάλματος με ιδιαίτερα μεγάλο μέγεθος.



Σχήμα 11.11 Κανόνας 1_{3SD} : αποτέλεσμα ελέγχου εκτός των ορίων $\bar{x} \pm 3SD$.

Κριτήριο 2_{2SD}

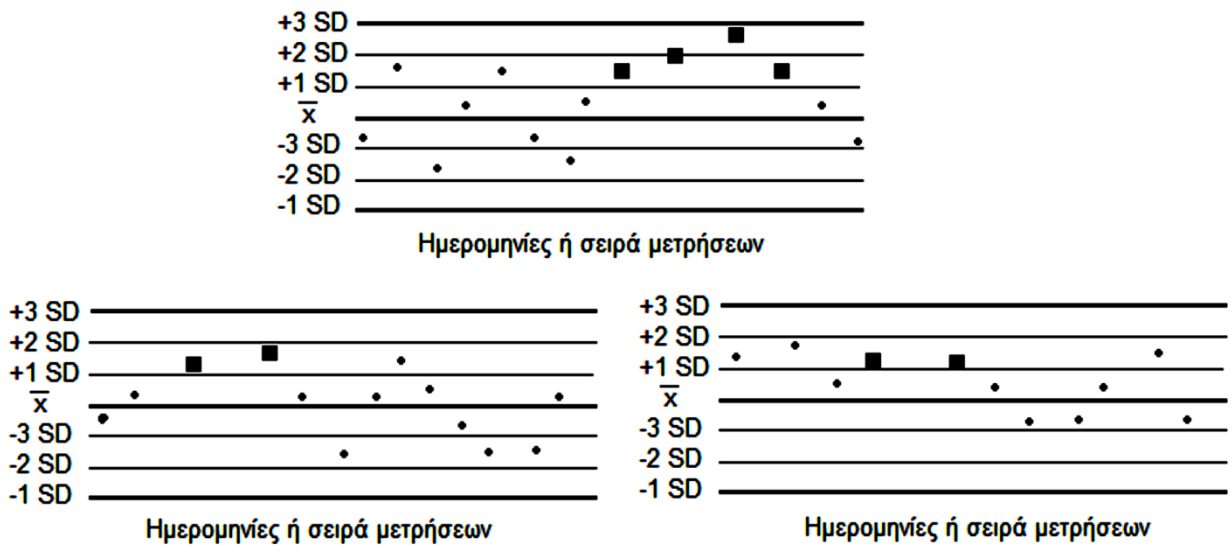
Εάν δύο διαδοχικά αποτελέσματα ελέγχου βρίσκεται εκτός των ίδιων ορίων $\pm 2SD$ (Σχήμα 11.12), η αναλυτική σειρά απορρίπτεται. Με αυτό το κριτήριο ανιχνεύεται τυχαίο σφάλμα.



Σχήμα 11.12 Κανόνας 2_{2SD} : δύο διαδοχικά αποτελέσματα ελέγχου εκτός των ορίων $\bar{x} \pm 3SD$. Επάνω με ένα δείγμα ελέγχου και κάτω με δύο.

Κριτήριο 4_{1SD}

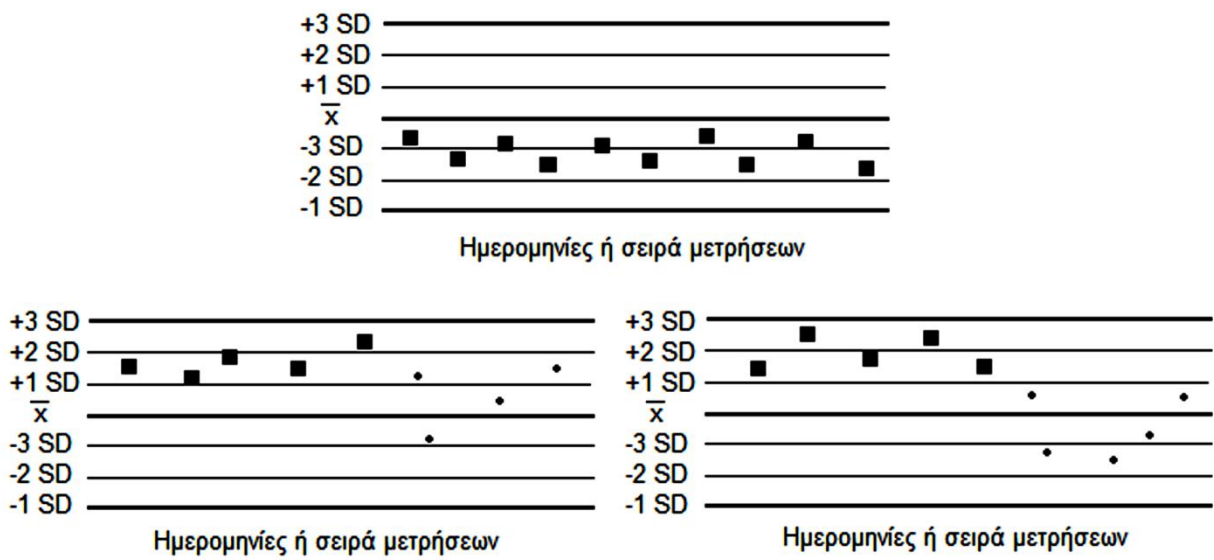
Τα τελευταία τέσσερα διαδοχικά αποτελέσματα ελέγχου ενός και αυτού υλικού ελέγχου βρίσκονται εκτός των ορίων $\pm 1SD$ (Σχήμα 11.13). Το κριτήριο είναι ευαίσθητο για συστηματικά σφάλματα. Με αυτό το κριτήριο η αναλυτική σειρά δεν απορρίπτεται. Το κριτήριο προειδοποιεί για την δημιουργία συστηματικού σφάλματος, για το οποίο είναι απαραίτητο να ελεγχθεί η βαθμονόμηση του οργάνου και η αναλυτική μέθοδος. Αυτό συνεπάγεται ότι πρέπει να γίνει και στο κριτήριο 1_{3SD} .



Σχήμα 11.13 Κανόνας 4_{1SD} : τέσσερα διαδοχικά αποτελέσματα ελέγχου εκτός των ορίων $\bar{x} \pm 1SD$. Επάνω με ένα δείγμα ελέγχου και κάτω με δύο.

Κριτήριο $10\bar{x}$

Δέκα διαδοχικές τιμές ελέγχου από τη μια και αυτή πλευρά της μέσης αριθμητικής (Σχήμα 11.14), χωρίς άλλες απαιτήσεις για το μέγεθος της απόκλισης. Το κριτήριο είναι ευαίσθητο για συστηματικό σφάλμα. Με βάση αυτό το κριτήριο η αναλυτική διαδικασία μπορεί να απορριφθεί. Απαιτείται άμεσος έλεγχος της βαθμονόμησης, καθώς και της υποστήριξης του οργάνου. Εφαρμόζονται ποικίλες παραλλαγές ορίων ελέγχου: 7, 8, 9 ή 12 τιμές μιας και αυτής πλευράς της μέσης αριθμητικής, τα οποία διαθέτουν διαφορετική ευαισθησία για τα συστηματικά σφάλματα.

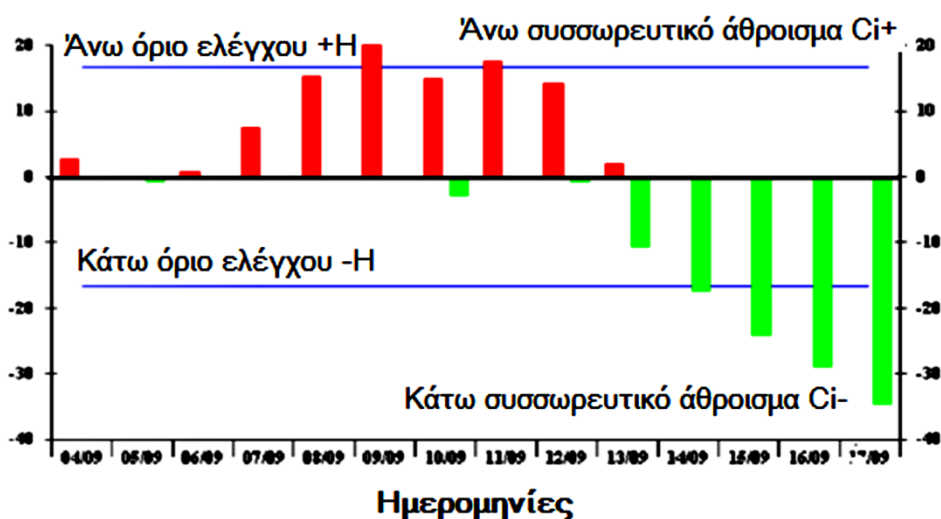


Σχήμα 11.14 Κανόνας $10\bar{x}$: δέκα διαδοχικά αποτελέσματα ελέγχου βρίσκονται από τη μία πλευρά της \bar{x} .

11.3.6 Ο Εσωτερικός Ποιοτικός Έλεγχος της Ορθότητας (ακρίβειας) (Συσσωρευτικό Αθροιστικό Διάγραμμα (Cusum chart, CUSUM))

Η χρήση της μεθόδου των συσσωρευτικών σφαλμάτων – CUSUM, (CUMmulative Sum) δίνει τη δυνατότητα γρήγορης ανίχνευσης συστηματικών λαθών (ακόμη και μικρών), σε αντίθεση με το διάγραμμα Levey-Jennings που ανιχνεύει τυχαία και συστηματικά σφάλματα (Westgard et al., 1977).

Οι καθημερινές διαφορές του υλικού ελέγχου από τη μέση τιμή της προηγούμενης περιόδου αθροίζονται, καθώς διατηρείται το αλγεβρικό πρόσημο. Με άλλα λόγια, το συσσωρευτικό άθροισμα είναι η τρέχουσα ολική τιμή που προκύπτει από το αλγεβρικό άθροισμα των τιμών, που λαμβάνονται από τη διαφορά των καθημερινών τιμών προσδιορισμού του υλικού ελέγχου από τη μέση τιμή του. Προτείνεται το όριο ελέγχου $+ 2,7SD$. Πάνω από αυτή τιμή θεωρείται ότι υπάρχει συστηματικό σφάλμα με βαθμό σημαντικότητας υπολογίσιμο στατιστικά (Σχήμα 11.15).



Σχήμα 11.15 Διάγραμμα CUSUM.

Παράδειγμα

Στο Πίνακα 11.1 δίνονται οι υπολογισμοί, απαραίτητοι για τη μέθοδο αυτή.

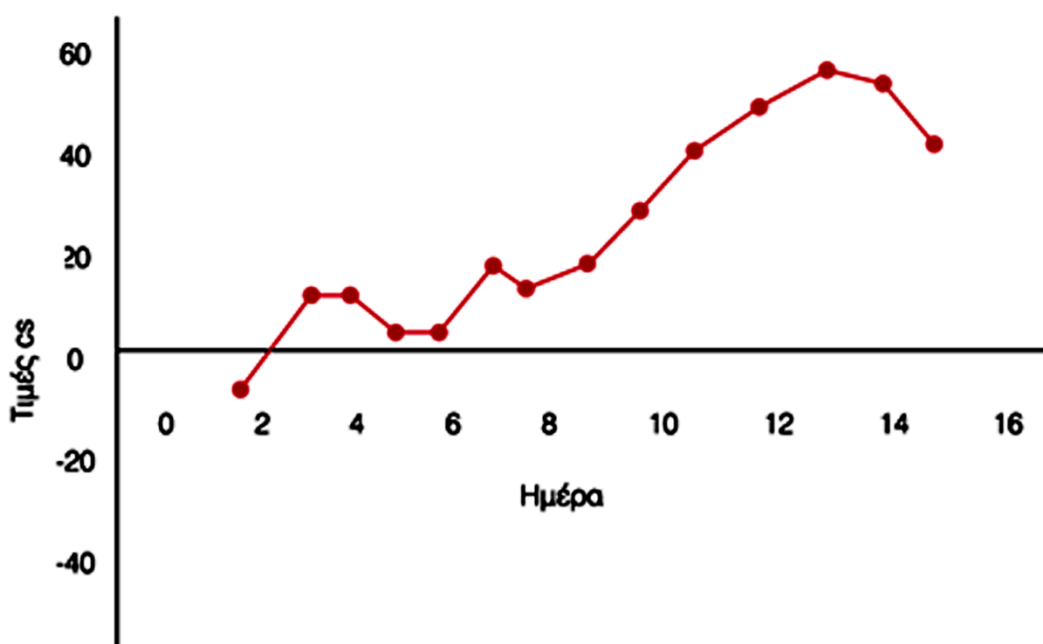
Ημέρα	Ληφθείσα τιμή (x_i)	$x_i - \bar{x}$	CUSUM
1	326	-14	
2	349	9	-5
3	355	15	10
4	340	0	10
5	333	-7	3
6	340	0	3
7	353	13	16
8	335	-5	11
9	345	5	16
10	355	15	31
11	349	9	40
12	347	7	47
13	345	5	52
14	333	-7	45
15	327	-13	32

Πίνακας 11.1 CUSUM – έλεγχος των αποτελεσμάτων προσδιορισμού του ουρικού οξέος (ενδεικτικά αποτελέσματα προηγούμενης περιόδου $\bar{x} = 340 \mu\text{mol/L}$, $SD = 15,7 \mu\text{mol/L}$).

Σχολιασμός:

Την 12^η ημέρα τίθεται σε ενέργεια το CUSUM: το σωρευτικό άθροισμα των διαφορών (47,00 $\mu\text{mol/L}$) είναι πάνω από το 2,7 SD (42,39 $\mu\text{mol/L}$) – είναι εμφανής η ύπαρξη συστηματικού σφάλματος, όταν στο ίδιο χρονικό διάστημα η ληφθείσα τιμή - 347 $\mu\text{mol/L}$, εκτιμώμενη με το κλασικό χάρτη ελέγχου είναι «υπό έλεγχο», γιατί βρίσκεται στο διάστημα 309 – 371 $\mu\text{mol/L}$ ($\bar{x} + 2SD$).

Στο Σχήμα 11.16, η απόκλιση από το στόχο απεικονίζεται γραφικά με τέτοιο τρόπο, ώστε κάθε σημείο που σημειώνεται να αντιστοιχεί στο σύνολο όλων των αποκλίσεων από την τιμή στόχο. Στον οριζόντιο άξονα καταγράφονται οι ημέρες, ενώ στον κάθετο το αθροιστικό ποσό της απόκλισης, π.χ. αν τα καθημερινά αποτελέσματα ενός ορού ελέγχου για μια ουσία είναι x_1, x_2, x_3 και \bar{x} η τιμή στόχος θα είναι $C_1 = x_1 - \bar{x}$, $C_2 = C_1 + (x_2 - \bar{x})$, $C_3 = C_2 + (x_3 - \bar{x})$.



Σχήμα 11.16 Διάγραμμα αθροιστικών συνόλων (CUSUM chart) με βάση τις τιμές του Πίνακα 11.1.

Με το **διάγραμμα CUSUM** (CUSUM chart) μεγιστοποιούνται οι τάσεις που δημιουργούνται από τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από ανάλυση σε ανάλυση και γίνονται πολύ πιο εμφανείς οι αποκλίσεις από τη τιμή στόχο. Με το διάγραμμα CUSUM ανιχνεύεται είτε μια εκτροπή, είτε μια μετατόπιση.

11.4 Ο Εξωτερικός Έλεγχος Ποιότητας

11.4.1 Ορισμός του Εξωτερικού ελέγχου Ποιότητας

Ο εξωτερικός ή διεργαστηριακός έλεγχος ποιότητας αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο παρακολούθησης της επίδοσης του εργαστηρίου και ελέγχου της εγκυρότητας του συνολικού ποιοτικού συστήματος.

Εφαρμόζεται από ένα κεντρικό φορέα κρατικό ή ιδιωτικό επιτρέποντας την αντικειμενική εκτίμηση της απόδοσης όλων των εργαστηρίων που συμμετέχουν στο πρόγραμμα με αποστολή των ίδιων δειγμάτων έλεγχου στα ενδιαφερόμενα εργαστήρια, τα οποία προσδιορίζουν προκαθορισμένες εξετάσεις ή παραμέτρους και αποστέλλουν τα αποτελέσματα πίσω στον φορέα.

11.4.2 Βασικοί στόχοι του Εξωτερικού Ελέγχου Ποιότητας

Οι βασικοί στόχοι του εξωτερικού ελέγχου ποιότητας είναι:

- ο έλεγχος της ακρίβειας των αποτελεσμάτων,
- η αναβάθμιση της εργασίας και της ποιότητας των εργαστηρίων,
- η εξασφάλιση επαναληπτικότητας των αποτελεσμάτων,
- ο εκσυγχρονισμός και η ευθυγράμμιση με τα υπόλοιπα εργαστήρια και τα παγκόσμια πρότυπα.

Ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας είναι προαιρετικός, εφαρμόζεται ως προς ένα εξωτερικό πρότυπο από έναν εξωτερικό φορέα και βασίζεται στα αποτελέσματα της ανάλυσης του ίδιου δείγματος σε τακτά χρονικά διαστήματα από έναν μεγάλο αριθμό εργαστηρίων. Η σύγκριση και η σύγκλιση των επιδόσεων μεταξύ των εργαστηρίων αποτελεί έναν από τους δύσκολους στόχους του εξωτερικού ελέγχου ποιότητας.

Κατά κανόνα, ο εσωτερικός ποιοτικός έλεγχος αφορά κυρίως την επαναληπτικότητα (τυχαία σφάλματα), ενώ ο εξωτερικός ποιοτικός έλεγχος σχετίζεται με την ακρίβεια (συστηματικά σφάλματα).

Ο εντοπισμός και η λήψη διορθωτικών μέτρων για την αποφυγή ή την εξάλειψη λαθών αποτελεί καθημερινή απασχόληση του επιστημονικού προσωπικού των εργαστηρίων. Προς αυτή τη κατεύθυνση συμβάλλουν συγκεκριμένα διεθνή πρότυπα (π.χ. ISO/IEC 15189: 2012).

11.4.3 Διεργαστηριακά Προγράμματα ELQA (Εξωτερικού Ελέγχου Ποιότητας Διαγνωστικών και Βιοαναλυτικών Εργαστηρίων)

Στο ΤΕΙ Θεσσαλίας, με φορέα υλοποίησης το Ερευνητικό Εργαστήριο Ελέγχου Ποιότητας Υπηρεσιών Υγείας, σχεδιάζονται, οργανώνονται και υλοποιούνται διεργαστηριακά προγράμματα για ιατρικά και βιοαναλυτικά εργαστήρια, με την επωνυμία «Προγράμματα ELQA».

Τα Προγράμματα ELQA πραγματοποιούνται στο σύνολό τους διαδικτυακά, μέσω του πληροφοριακού συστήματος τους, στην ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://elqa.teilar.gr>. Τα προσφερόμενα διεργαστηριακά προγράμματα είναι:

A. Για τα ιατρικά εργαστήρια:

- Πρόγραμμα Κλινικής Βιοχημείας
- Πρόγραμμα Ανοσολογίας
- Πρόγραμμα Αιματολογίας
- Πρόγραμμα HbA1c
- Πρόγραμμα Πήξης
- Πρόγραμμα Καρδιακών Δεικτών

B. Για τα βιοαναλυτικά εργαστήρια:

- Πρόγραμμα Φυσικοχημικών Παραμέτρων Ύδατος
- Πρόγραμμα Μικροβιολογικών Παραμέτρων Ύδατος
- Πρόγραμμα για Λύματα

Τα Διεργαστηριακά Σχήματα Ελέγχου Ικανότητας ELQA ικανοποιούν πλήρως τις απαιτήσεις του ΕΛΟΤ EN ISO/IEC 17043:2011, παρέχοντας στα ενδιαφερόμενα εργαστήρια τις πληροφορίες που αναφέρονται στο έγγραφο του ΕΣΥΔ ΠΔΙ/02/02/16-01-2014.

11.4.4 Αξιολόγηση των επιδόσεων των εργαστηρίων σε προγράμματα εξωτερικού ελέγχου ποιότητας

Στα Διεργαστηριακά Προγράμματα ELQA, το ίδιο δείγμα ελέγχου διανέμεται στα συμμετέχοντα εργαστήρια, τα οποία το αναλύουν ταυτόχρονα μέσα σε προκαθορισμένα χρονικά όρια. Στη συνέχεια, τα εργαστήρια καταχωρούν τα αποτελέσματά τους στο/στα προγράμματα που συμμετέχουν. Τα αποτελέσματα από τα συμμετέχοντα εργαστήρια υποβάλλονται ηλεκτρονικά σε κατάλληλες φόρμες μέσω του πληροφοριακού συστήματος του προγράμματος.

Τα Προγράμματα ELQA - Διεργαστηριακά Σχήματα Ελέγχου Ικανότητας για Διαγνωστικά & Βιοαναλυτικά Εργαστήρια αναλύουν τα αποτελέσματα των συμμετεχόντων εργαστηρίων σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα (βλέπε ISO/IEC 13528:2005). Τα αποτελέσματα αναλύονται συνήθως μαζί (λαμβάνοντας υπόψη τη διακύμανση της κάθε χρησιμοποιούμενης μεθόδου ανάλυσης), ώστε να υπολογιστεί η τιμή – στόχος για κάθε ελεγχόμενη εξέταση – παράμετρο. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται από τα συμμετέχοντα εργαστήρια αναλύονται από το εκάστοτε διεργαστηριακό πρόγραμμα το συντομότερο δυνατό, έτσι ώστε η τελική έκθεση αξιολόγησης να μπορεί να κοινοποιηθεί στα συμμετέχοντα εργαστήρια, το αργότερο, μέσα σε 4 εβδομάδες από την ημερομηνία λήξης της προθεσμίας υποβολής των αποτελεσμάτων.

Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιείται με τον υπολογισμό των SDI ή των z-scores, για τα Διαγνωστικά και τα Βιοαναλυτικά Εργαστήρια, αντίστοιχα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό τυχόν ακραίων τιμών. Για την περαιτέρω βοήθεια της ερμηνείας των αποτελεσμάτων δίνονται συνοπτικά στατιστικά στοιχεία και διαγράμματα.

Μετά την ολοκλήρωση του εκάστοτε διεργαστηριακού προγράμματος, συντάσσεται μία Έκθεση Αξιολόγησης, που αξιολογεί τις επιδόσεις του κάθε εργαστηρίου, ανά ελεγχόμενη εξέταση – παράμετρο. Η Έκθεση Επίδοσης συνήθως περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες:

- Εισαγωγή – γενικά στοιχεία
- Κύρια χαρακτηριστικά του προγράμματος
- Συγκεντρωτικό πίνακα με τις επιδόσεις του εργαστηρίου ανά ελεγχόμενη εξέταση - παράμετρο
- Αναλυτική στατιστική ανάλυση ανά εξέταση - παράμετρο, η οποία περιλαμβάνει περιγραφικά στατιστικά στοιχεία και διαγράμματα
- Τα ακραία αποτελέσματα (ακραία αποτελέσματα είναι αυτά που κρίνονται ασυμβίβαστα σύμφωνα με τις εκάστοτε τιμές – στόχους)
- Σχόλια και παρατηρήσεις των τεχνικών συμβούλων (σχετικά με τις πιθανές αιτίες εμφάνισης ακραίων αποτελεσμάτων, επίδραση των μεθόδων ανάλυσης των δειγμάτων ελέγχου στην συνολική απόδοση, κ.α.)

Δείγματα των εκθέσεων επίδοσης για διαγνωστικά και για βιοαναλυτικά Εργαστήρια υπάρχουν στην ηλεκτρονική διεύθυνση: <http://elqa.teilar.gr> (αριστερό κάθετο menu > επιλογή «Εκθέσεις Επίδοσης Εργαστηρίων»).

Συνοπτικά, αξιολογείται η επίδοση των εργαστηρίων με υπολογισμό κατάλληλων παραμέτρων, όπως των SDI ή των z-score, σύμφωνα με την εξίσωση:

$$z\text{-score} = (X_i - \text{Median}) / \text{normIQR} \text{ (Εξίσωση 7.15)}$$

όπου:

X_i το αποτέλεσμα του εργαστηρίου,

Median η διάμεση τιμή και

normIQR το τυποποιημένο ενδοτεταρτημοριακό εύρος.

Τα αποτελέσματα των οποίων οι απόλυτες τιμές z-score που είναι μεγαλύτερες του 3 θεωρούνται μη ικανοποιητικά. Αποτελέσματα με απόλυτες τιμές z-score μεταξύ 2 και 3 πρέπει να ελεγχθούν.

Στα Προγράμματα ELQA, η επίδοση των εργαστηρίων με βάση τις απόλυτες τιμές των z-score κρίνεται ως ακολούθως:

- αν $z\text{-score} \leq 0,25$ τότε η επίδοση είναι εξαιρετική,
- αν $0,25 < z\text{-score} \leq 0,68$ τότε η επίδοση είναι καλή,
- αν $0,68 < z\text{-score} \leq 2,0$ τότε η επίδοση είναι ικανοποιητική,
- αν $2,0 < z\text{-score} \leq 3,0$ τότε η επίδοση είναι ελεγχόμενη,
- αν $z\text{-score} > 3,0$ τότε η επίδοση είναι μη ικανοποιητική.

Για τις παραμέτρους με αποτελέσματα με απόλυτη τιμή z-score > 3 συνιστάται στα εργαστήρια να πάρουν διορθωτικά μέτρα για τον προσδιορισμό τους, με βάση το σύστημα ποιότητάς τους.

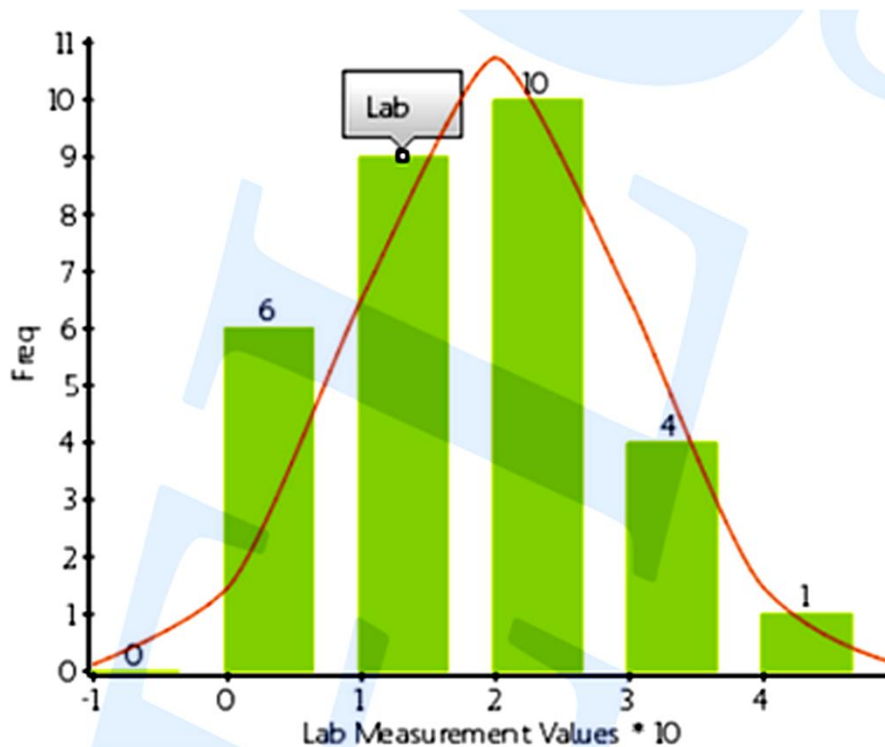
11.4.5 Διαγράμματα

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων – επιδόσεων των εργαστηρίων, εκτός από τα z-scores και τα συνοπτικά στατιστικά στοιχεία, πραγματοποιείται και με τη βοήθεια διαγραμμάτων. Τα δύο διαγράμματα που χρησιμοποιούνται πιο συχνά είναι το διάγραμμα τύπου Levey-Jennings των z-scores του εργαστηρίου και όλων των εργαστηρίων, το ιστόγραμμα των z-scores σε διάταξη, το διάγραμμα Youden, κ.α.

Τα διαγράμματα αυτά βοηθούν τον συντονιστή και τους τεχνικούς συμβούλους του προγράμματος στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων και είναι πολύ χρήσιμα για τα συμμετέχοντα εργαστήρια, τα οποία μπορούν πολύ εύκολα να δουν αν έχουν ακραίες τιμές στα αποτελέσματά τους και αν διαφέρουν τα αποτελέσματά τους από τα αποτελέσματα των άλλων εργαστηρίων.

A. Το ιστόγραμμα Κατανομής Συχνοτήτων

Το ιστόγραμμα κατανομής συχνοτήτων (Σχήμα 11.17) αποτελεί την απεικόνιση των τιμών όλων των εργαστηρίων και δημιουργείται από ένα κάθετο άξονα στον οποίο περιέχεται ο αριθμός των συμμετεχόντων εργαστηρίων και ένα οριζόντιο άξονα στον οποίο περιέχονται ομάδες συγγενών τιμών και τα όρια ελέγχου (μέση τιμή $\pm 2SD$). Το ύψος κάθε στήλης αντιπροσωπεύει τη συχνότητα με την οποία εμφανίζονται οι τιμές κάθε ομάδας. Η τιμή που αντιστοιχεί στη κορυφή είναι η μέση τιμή όλων των εργαστηρίων, αυτή αντιστοιχεί με τη τιμή στόχο και εκφράζει τη μέγιστη ακρίβεια.

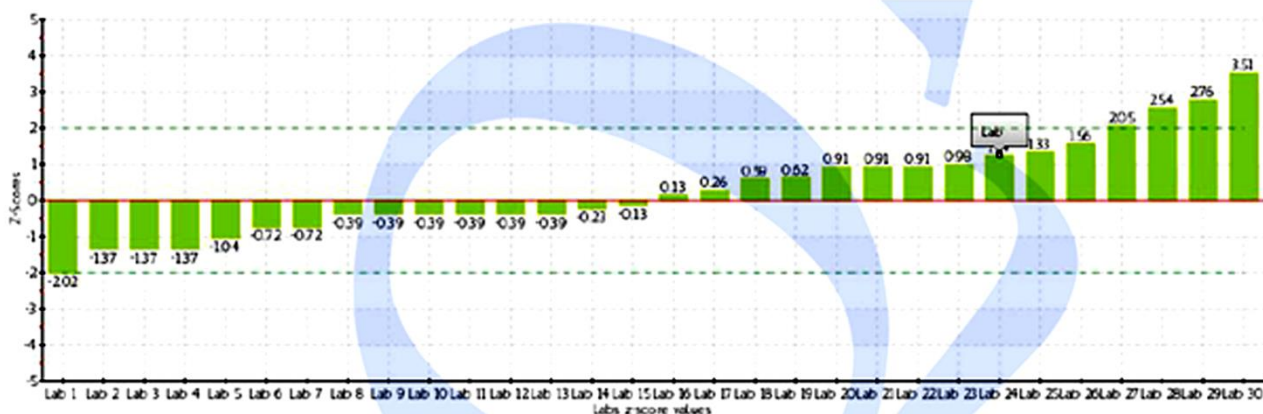


Σχήμα 11.17 Ιστόγραμμα κατανομής συχνοτήτων.

Στη περίπτωση που τα δεδομένα για τα εργαστήρια ομαδοποιούνται με βάση την αναλυτική μεθοδολογία και το είδος του αναλυτή, μπορεί στο ίδιο ιστόγραμμα να αναπαρασταθούν δύο ή περισσότερες διαφορετικές κατανομές με διαφορετική μέση τιμή και εύρος τιμών.

B. Ραβδόγραμμα Z-score σε διάταξη

Στο διάγραμμα αυτό παρουσιάζεται το z-score κάθε εργαστηρίου με μπάρες κατά σειρά μεγέθους (Σχήμα 11.18). Από αυτό, κάθε εργαστήριο μπορεί εύκολα να συγκρίνει τις επιδόσεις του σε σχέση με τα άλλα εργαστήρια.



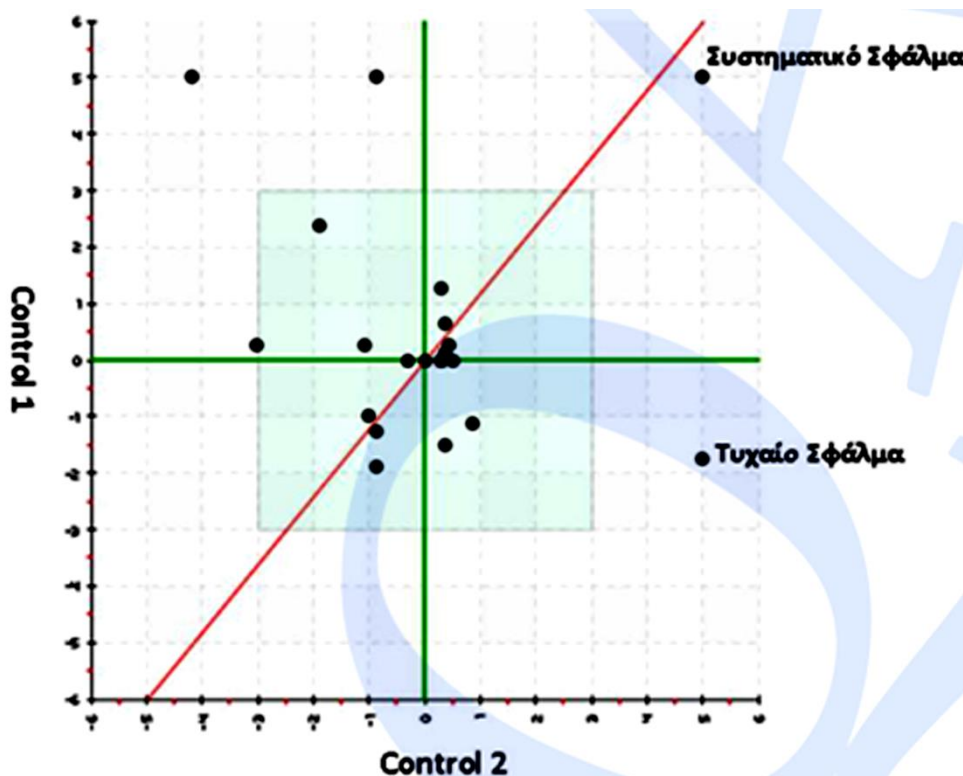
Σχήμα 11.18 Ραβδόγραμμα Z-score.

Το διάγραμμα αυτό έχει όρια – γραμμές (επάνω και κάτω) στις τιμές ± 3 , έτσι ώστε οι ακραίες τιμές να είναι αναγνωρίσιμες με σαφήνεια (τα εργαστήρια των οποίων η μπάρα επεκτείνεται πέρα από τις cut-off γραμμές). Τα πλεονεκτήματα αυτών των διαγραμμάτων είναι ότι μέσω αυτών για κάθε εργαστήριο προσδιορίζονται με σαφήνεια οι ακραίες τιμές του.

Γ. Διάγραμμα Youden

Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιούνται δύο δείγματα ελέγχου διαφορετικών συγκεντρώσεων υπολογίζονται δύο τιμές SDI, μία για κάθε δείγμα ελέγχου (Youden, 1959). Η απεικόνιση των δύο τιμών SDI δίνεται με το διάγραμμα Youden. Αυτό χρησιμοποιεί τη γραφική αναπαράσταση των δύο διαφορετικών δειγμάτων ελέγχου για να απεικονίσει την ακρίβεια και την επαναληπτικότητα.

Το διάγραμμα Youden είναι ένα τετράγωνο διάγραμμα του οποίου οι τέσσερις πλευρές περιέχουν ανά δύο τα όρια τιμών -4 SDI έως $+4$ SDI για κάθε ένα από τα δύο δείγματα ελέγχου (Σχήμα 11.19). Η τιμή κάθε εργαστηρίου συμβολίζεται με μία **κουκίδα** (σημείο). Οι κουκίδες στο κέντρο αντιστοιχούν στα εργαστήρια με την μεγαλύτερη δυνατή ακρίβεια. Οι κουκίδες που βρίσκονται συγκεντρωμένες σε κάθε μία από τις δύο διαγώνιους του τετραγώνου αντιστοιχούν σε εργαστήρια με την καλύτερη μεταξύ τους αναπαραγωγιμότητα.



Σχήμα 11.19 Διάγραμμα Youden.

Ως οδηγός για την ερμηνεία των διαγραμμάτων Youden:

- σημεία (τελείες) που βρίσκονται κοντά στην διαγώνιο (45°) και μέσα στο τετράγωνο με όρια $\pm 2SD$ δείχνουν αποδεκτά αποτελέσματα,
- σημεία (τελείες) που βρίσκονται κοντά στην διαγώνιο (45°), αλλά έξω από το τετράγωνο με όρια $\pm 2SD$ δείχνουν συστηματικό σφάλμα,
- σημεία που βρίσκονται μακριά από τη διαγώνιο (45°) δείχνουν τυχαίο σφάλμα.

Πηγές φωτογραφιών με προέλευση το διαδίκτυο

- Σχήμα 11.9 <https://www.westgard.com> (τελευταία προσπέλαση 1/4/2015).

Αναφορές

1. ΓΑΛΑΝΗΣ, Π. (2009) Πολυμεταβλητή ανάλυση επιδημιολογικών δεδομένων. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 26(3), p. 407-22.
2. ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ, Π. (2007) Τα διαγράμματα ελέγχου στο εξωτερικό έλεγχο ποιότητας. *Ιατρική επιθεώρηση ΙΚΑ*, 11(7), p. 35-41.
3. ΚΑΡΚΑΛΟΥΣΟΣ, Π. (2007) Εφαρμογή της μεθόδου Delta Check σε διάφορους τύπους αναλυτών. *Δελτίο Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας*, 52(4), p. 206-16.
4. ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ, Α. & ΠΛΑΓΕΡΑΣ, Π. (2012) *Εξειδικευμένα Θέματα Κλινικής Χημείας*. Αθήνα: Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.
5. YOUNDEN, W. (1959) Graphical diagnosis of interlaboratory test results. *Industrial Quality Control*, 1, 239-50.
6. KLAUS, D. & LLOYD, C. (1998) Guidelines for calibration in analytical chemistry. *Pure & Appl Chem*, 70(4), p. 893-1014.

7. KANAGASABAPATHY, A. & KUMARI, S. (2000) *Guidelines on Standard Operating Procedures for Clinical Chemistry*. New Delhi: WHO.
8. KARKALOUSOS, P. & EVANGELOPOULOS, A. (2011) *Quality control in clinical laboratories*. In: *Applications and Experiences of Quality Control*. Zagreb: Intech Books.
9. KARKALOUSOS, P. (2007) The schemes of External quality control in laboratory medicine in Balkans. *Journal of Medical Biochemistry*, 26(3), p. 245-47.
10. SHEWHART, W. (1931) *Economic control of quality of manufactured product*. New York: Van Nostrand-Reinhold.
11. SYNDERMAN, W. (1992) The history of proficiency testing/quality control. *Clin Chem*, 38(7), p. 1205-9.
12. WESTGARD, J., GROTH, T., ARONSON, T. DE VERDIER, C. (1977) A multirule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem*, 23(10), p. 1881-7.
13. WESTGARD, J., GROTH, T., HAINLINE, A. (1981) A multirule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem*, 27(3), p. 493-501.
14. <https://www.westgard.com> (τελευταία προσπέλαση 1/4/2015).