

## ΤΟ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ EWMA ΣΤΟΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

### 1 Εισαγωγή

#### 1.1 Τα αναλυτικά σφάλματα και οι μέθοδοι ανίχνευσης τους

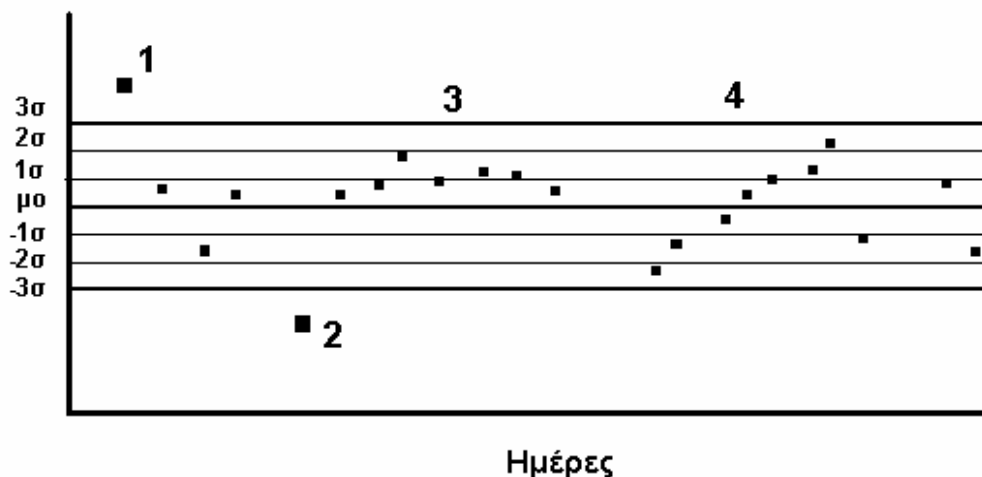
Ο καθημερινός εσωτερικός έλεγχος ποιότητας που διενεργείται από τους χειριστές των αυτόματων αναλυτών έχει σκοπό να ανιχνεύσει τα αναλυτικά σφάλματα που προκαλούν στην μείωση της επαναληψιμότητας των εξετάσεων. Πολλών ειδών τέτοια σφάλματα μπορεί να εμφανιστούν σε μια ανάλυση. Γενικά όμως τα αναλυτικά σφάλματα διακρίνονται στα συστηματικά και τα τυχαία σφάλματα. Τα τυχαία σφάλματα προσβάλλουν τόσο την επαναληψιμότητα όσο και την ακρίβεια των αναλύσεων, αφού προκαλούν μικρές ή μεγάλες εκτροπές από την «πραγματική τιμή». Αντίθετα στα συστηματικά σφάλματα, διατηρείται η επαναληψιμότητα, αλλοιώνεται όμως η ακρίβεια αφού παράγονται αποτελέσματα περιορισμένα σε μία στενή περιοχή η οποία όμως απέχει σημαντικά από την «πραγματική τιμή». Η «πραγματική τιμή» προσδιορίζεται από την διαδικασία του εξωτερικού ελέγχου ποιότητας.

Είναι πολύ εύκολο για το εργαστήριο να ανιχνεύσει τα τυχαία σφάλματα του αναλυτή του. Φτάνει να συγκρίνει τις τιμές ελέγχου του (controls) με τα όρια ελέγχου που αναγράφονται στα φυλλάδια της κατασκευάστριας εταιρείας του αναλυτή. Αντιθέτως η ανίχνευση των πολύ συχνότερων συστηματικών σφαλμάτων απαιτεί από το εργαστήριο την καθημερινή μελέτη κατάλληλων διαγραμμάτων ελέγχου καθώς και την χρήση ειδικών κριτηρίων ελέγχου.

Το πιο γνωστό διάγραμμα ελέγχου είναι το διάγραμμα Levey-Jennings (1, 2, 3, 4). Το διάγραμμα αυτό πήρε το όνομα του από τους Αμερικανούς χημικούς Levey και Jennings (3) οι οποίοι το 1950 μετέφεραν στην κλινική χημεία, το παλαιότερο διάγραμμα του Αμερικανού χημικού Shewhart (4, 1931). Το διάγραμμα αυτό βασίζεται στις ιδιότητες της κανονικής κατανομής των ημερήσιων τιμών ελέγχου και αποτελείται από επτά οριζόντιες ευθείες γραμμές οι οποίες ορίζονται από την μέση τιμή και την τυπική απόκλιση των ορίων ελέγχου. Η κεντρική ευθεία είναι η μέση τιμή ( $\mu$ ) των ορίων ελέγχου. Οι υπόλοιπες γραμμές είναι οι  $\mu \pm 1\sigma$ ,  $\mu \pm 2\sigma$ ,  $\mu \pm 3\sigma$  (Εικόνα 1). Κάθε ημερήσια τιμή ελέγχου που υπερβαίνει τα όρια ελέγχου ( $\mu \pm 3\sigma$ ) αποτελεί τυχαίο σφάλμα (Εικόνα 1, σφάλματα 1 & 2). Αντίθετα οι ημερήσιες τιμές ελέγχου που συγκεντρώνονται σε συγκεκριμένο τμήμα του διαγράμματος χωρίς όμως να υπερβαίνουν απαραίτητα τα όρια ελέγχου αποτελούν συστηματικό σφάλμα (Εικόνα 1, σφάλματα 3 & 4).

Τα συστηματικά σφάλματα διακρίνονται στις **μετατοπίσεις** και στις **εκτροπές**. Στις συστηματικές μετατοπίσεις **μετακινείται** η μέση τιμή των ημερήσιων τιμών ελέγχου σε υψηλότερο ή χαμηλότερο επίπεδο (Εικόνα 1, σφάλμα 3), ενώ στις συστηματικές εκτροπές γίνεται **βαθμιαία αύξηση ή μείωση** των ημερήσιων τιμών (Εικόνα 1, σφάλμα 4).

Για την ανίχνευση των διαφόρων ειδών συστηματικών σφαλμάτων θα πρέπει ο χειριστής του αναλυτή να μελετήσει όλα τα διαγράμματα Levey-Jennings για όλες τις εξετάσεις που διενεργεί. Η προσπάθεια αυτή απαιτεί κόπο και υποκειμενική κρίση και γι' αυτό έχει αντικατασταθεί σήμερα από τα κριτήρια Westgard (1, 2, 5). Αυτοί είναι 6 κανόνες που ανιχνεύουν χωριστά τυχαία και συστηματικά σφάλματα. Στα κριτήρια Westgard περιλαμβάνονται τα  $1_{3s}$ ,  $R_{4s}$  τα οποία δηλώνουν τυχαία σφάλματα, τα  $2_{2s}$ ,  $4_{1s}$ ,  $10_{\bar{x}}$  τα οποία δηλώνουν συστηματικά σφάλματα και το  $1_{2s}$  που αποτελεί προειδοποιητικό μήνυμα. Μειονέκτημα των κριτηρίων Westgard είναι ότι ο χειριστής του αναλυτή θα πρέπει να γνωρίζει την ακριβή σημασία τους προκειμένου να τα αξιολογήσει.



Εικόνα 1

Συνύπαρξη τυχαίων και συστηματικών σφαλμάτων σε διάγραμμα Levey-Jennings. Τα τυχαία σφάλματα (αριθμ. 1 & 2) υπερβαίνουν τα όρια  $\mu \pm 3\sigma$  ενώ τα συστηματικά σφάλματα (αριθμ. 3 & 4) προκύπτουν είτε από την συγκέντρωση των τιμών στην περιοχή μεταξύ  $\mu$  και  $2\sigma$  (αριθμ. 3) είτε από την εκτροπή των τιμών ελέγχου προς μια κατεύθυνση (αριθμ. 4).

Στο άρθρο αυτό θα περιγραφεί μια εναλλακτική λύση για την ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων στους αυτόματους αναλυτές. Η μέθοδος αυτή είναι το διάγραμμα **EWMA** το οποίο στα Ελληνικά μεταφράζεται ως διάγραμμα **εκθετικού βαρυκεντρικού κινούμενου μέσου** (Exponentially Weighed Moving Average). Η μέθοδος αυτή απολύτως κατάλληλη για την ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων και ιδιαίτερα των **μικρών συστηματικών σφαλμάτων** που συνήθως περνούν απαρατήρητα (6). Εδώ αξίζει να αναφερθεί ότι τα μικρά συστηματικά σφάλματα μπορούν να ανιχνευτούν και με τα αθροιστικά διαγράμματα (7) τα οποία όμως έχουν μικρή διείσδυση στον χώρο της κλινικής χημείας.

## 2 Το διάγραμμα EWMA

### 2.1 Οι βασικές αρχές του διαγράμματος EWMA

Το διάγραμμα EWMA περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Roberts (8) το 1959. Από τότε χρησιμοποιήθηκε ευρέως σε βιομηχανικές εφαρμογές. Στην κλινική χημεία εμφανίστηκε πολύ αργότερα από τους Cembrowski et al (9) το 1975. Παρόλα όμως τα αναμφισβήτητα πλεονεκτήματα του, το διάγραμμα EWMA δεν διαδόθηκε γρήγορα στο χώρο των βιοχημικών εργαστηρίων και των κατασκευαστών αναλυτών. Πρόσφατες εργασίες (11, 12) αλλά και η διείσδυση της πληροφορικής στο χώρο των εργαστηρίων έχουν τονώσει το ενδιαφέρον για αυτή την μέθοδο ελέγχου ποιότητας.

Σε αντίθεση με το διάγραμμα Levey-Jennings, στο διάγραμμα EWMA δεν χρησιμοποιείται η ίδια η τιμή ελέγχου. Αντιθέτως οι τιμές ελέγχου ( $x_i$ ) μετασχηματίζονται σε τιμές  $z_i$  σύμφωνα με την παρακάτω εξίσωση:

$$z_i = \lambda x_i + (1-\lambda)z_{i-1} \quad \text{Εξίσωση 1}$$

Σύμφωνα με την προηγούμενη σχέση η τιμή  $z_i$  δεν εξαρτάται μόνο από την σημερινή τιμή ελέγχου ( $x_i$ ) αλλά και από τις προηγούμενες της ( $z_{i-1}$ ). Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **εξομάλυνση** (smoothing). Ο συντελεστής που καθορίζει την εξάρτηση κάθε τιμής  $z_i$  από την προηγούμενη της ονομάζεται **συντελεστής βαρύτητας** (weighting factor) και συμβολίζεται με το Ελληνικό γράμμα  $\lambda$ .

Καρκαλούσος Π., «Το διάγραμμα EWMA στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών κλινικής χημείας», *Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν., Ιουλ.-Σεπτ. 2005, 10(3):136-146.*

Στην διαδικασία εξομάλυνσης οφείλεται η δυνατότητα του διαγράμματος EWMA να ανιχνεύει μικρές μετατοπίσεις ή εκτροπές των τιμών ελέγχου γύρω από την τιμή στόχο δηλαδή συστηματικά σφάλματα.

Από την τιμή  $z_i$  προέρχεται ο χαρακτηρισμός **κινούμενος μέσος** και από τον συντελεστή βαρύτητας  $\lambda$  ο χαρακτηρισμός **βαρυκεντρικός**. Ο χαρακτηρισμός **εκθετικός** προέρχεται από τις **εκθετικές συναρτήσεις** υπολογισμού των ορίων ελέγχου της μεθόδου.

Σε αυτό το άρθρο θα περιγραφεί η μέθοδος EWMA αλλά και θα δοθούν υποδείξεις για την καθημερινή εφαρμογή της.

## 2.2 Η κατασκευή του διαγράμματος EWMA

Η κατασκευή του διαγράμματος EWMA απαιτεί την συνεχή επίλυση πολύπλοκων εξισώσεων. Πριν από οποιοδήποτε υπολογισμό είναι απαραίτητο να υπολογιστούν η μέση τιμή ( $\mu$ ) και η τυπική απόκλιση ( $\sigma$ ) των δειγμάτων ελέγχου που χρησιμοποιεί το εργαστήριο. Αν και είναι συνηθισμένη πρακτική για τον υπολογισμό των  $\mu$  και  $\sigma$  να χρησιμοποιούνται τα όρια ελέγχου της κατασκευάστριας εταιρείας του αναλυτή είναι προτιμότερο τα  $\mu$  και  $\sigma$  να υπολογίζονται μέσα στο ίδιο το εργαστήριο.

Όπως ειπώθηκε οι τιμές των υλικών ελέγχου τοποθετούνται στο διάγραμμα EWMA ως τιμές  $z_i$  οι οποίες υπολογίζονται από την εξίσωση 1. Η πρώτη τιμή της εξίσωσης 1 δηλαδή η πρώτη τιμή  $z_0$  είναι η τιμή στόχος των ορίων ελέγχου και συμβολίζεται ως CL (Central Limit). Η  $z_0$  ισούνται με την μέση τιμή  $\mu$  των ορίων ελέγχου. Όσο πιο εγγύτερες είναι οι τιμές  $z_i$  προς το CL τόσο ικανοποιητικότερες είναι και οι τιμές ελέγχου  $x_i$ . Σε αυτή την περίπτωση η εξέταση έχει την βέλτιστη επαναληψιμότητα. Ο συντελεστής βαρύτητας  $\lambda$  παίρνει τιμές από 0 μέχρι 1.

Το ανώτερο (Upper Control Limit ή UCL) και το κατώτερο όριο (Lower Control Limit ή LCL) ελέγχου δίνονται από τις εξισώσεις:

$$UCL = \mu + L\sigma \sqrt{\lambda[1 - (1 - \lambda)^{2i}]/(2 - \lambda)} \quad \text{Εξίσωση 2}$$

$$LCL = \mu - L\sigma \sqrt{\lambda[1 - (1 - \lambda)^{2i}]/(2 - \lambda)} \quad \text{Εξίσωση 3}$$

Το L είναι το εύρος των ορίων ελέγχου του διαγράμματος EWMA και είναι πολλαπλάσιο της τυπικής απόκλισης  $\sigma$  των ορίων ελέγχου. Συνήθως παίρνει τιμές 2, 2,5 ή 3. Το  $i$  είναι ο αύξοντας αριθμός της ημέρας. Όπως φαίνεται από τις εξετάσεις 2 και 3 τα UCL και LCL δεν έχουν σταθερή τιμή. Οι τιμές τους αυξάνουν μέρα με την μέρα σύμφωνα με την τιμή  $i$  μέχρι να σταθεροποιηθούν και να πάρουν τις ακόλουθες τιμές.

$$UCL = \mu + L\sigma \sqrt{\lambda/(2 - \lambda)} \quad \text{Εξίσωση 4}$$

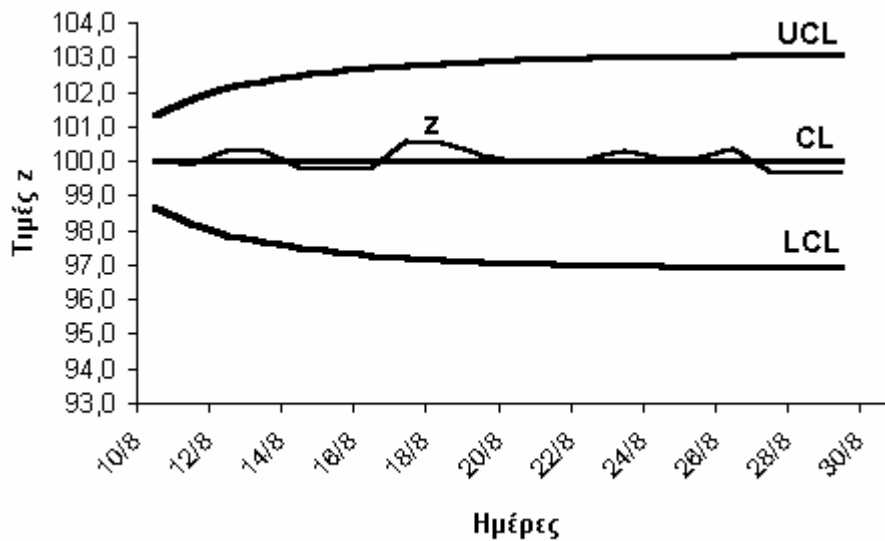
$$LCL = \mu - L\sigma \sqrt{\lambda/(2 - \lambda)} \quad \text{Εξίσωση 5}$$

## 2.2 Η σημασία του συντελεστή βαρύτητας $\lambda$

Ο συντελεστής  $\lambda$  καθορίζει την εξομάλυνση των ημερήσιων τιμών  $x_i$ . Εξομάλυνση ονομάζεται η διαδικασία απαλοιφής των διαφορών μεταξύ των τιμών ελέγχου  $x_i$  και η μετατροπή τους σε τιμές όσο το δυνατόν εγγύτερες προς την κεντρική τιμή CL. Ανάλογα με την τιμή του  $\lambda$  υπάρχει μικρή ή μεγάλη εξομάλυνση κατά την οποία οι τιμές  $z_i$  εξαρτώνται περισσότερο ή λιγότερο από τις προηγούμενες τιμές ελέγχου ( $x_{i-1}$ ). Π.χ. όταν  $\lambda = 0,3$  η τιμή  $z_i$  εξαρτάται κατά 30% από την τρέχουσα τιμή και κατά 70 % από τις προηγούμενες. Κατά συνέπεια η επιλογή του  $\lambda$  έχει μεγάλη επίδραση στην μορφή του διαγράμματος EWMA.

Καρκαλούσος Π., «Το διάγραμμα EWMA στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών κλινικής χημείας», *Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν., Ιουλ.-Σεπτ. 2005, 10(3):136-146.*

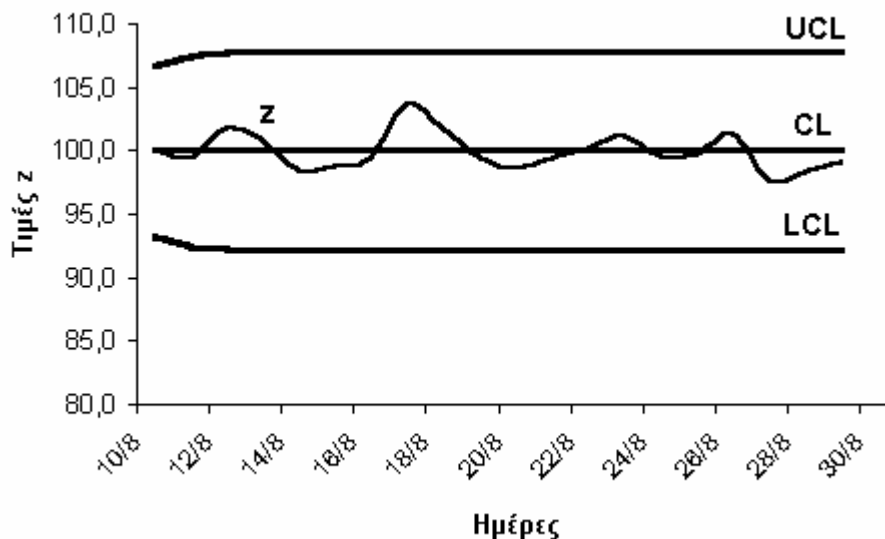
Σε μικρές τιμές  $\lambda$  δηλαδή όταν  $\lambda:0,1-0,3$  το διάγραμμα εξομαλύνεται πλήρως και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση **μικρών συστηματικών σφαλμάτων** (Εικόνα 2).



Εικόνα 2

Διάγραμμα EWMA με συντελεστές  $\lambda=0,1$  και  $L=2,7$ . Το διάγραμμα εμφανίζει την μέγιστη εξομάλυνση.

Σε μεσαίες τιμές  $\lambda$  δηλαδή όταν  $\lambda \approx 0,5$  το διάγραμμα εξομαλύνεται μερικώς και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση τόσο τυχαίων όσο και μεσαίων συστηματικών σφαλμάτων (Εικόνα 3).

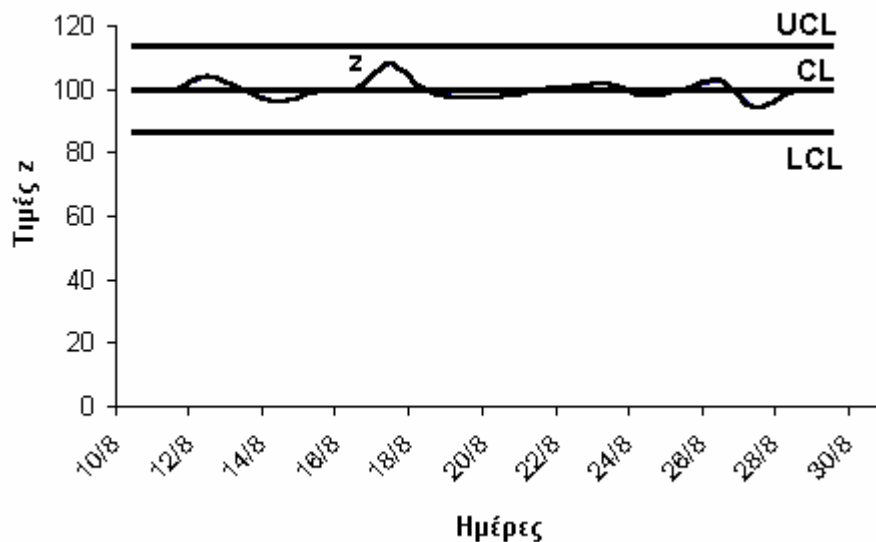


Εικόνα 3

Διάγραμμα EWMA με συντελεστές  $\lambda=0,5$  και  $L=2,7$ . Το διάγραμμα εμφανίζει μερική εξομάλυνση.

Καρκαλούσος Π., «Το διάγραμμα EWMA στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών κλινικής χημείας», *Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν., Ιουλ.-Σεπτ. 2005, 10(3):136-146.*

Όταν  $\lambda=1$  το διάγραμμα EWMA συμπεριφέρεται όπως το διάγραμμα Levey-Jennings, δεν εμφανίζει καμία εξομάλυνση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση τυχαίων και μεγάλων συστηματικών σφαλμάτων. Σε αυτή την περίπτωση ισχύει  $z_i=x_i$  (Εικόνα 4). Τέλος όταν  $\lambda=0$  οι τιμές  $z_i$  και τα όρια UCL και LCL ισούνται με την μέση τιμή  $\mu$ .



Εικόνα 4

Διάγραμμα EWMA με συντελεστές  $\lambda=1$  και  $L=2,7$ . Οι τιμές προέρχονται από τον πίνακα 3. Η μεγάλη τιμή του συντελεστή βαρύτητας ( $\lambda=1$ ) μετατρέπει το διάγραμμα EWMA σε διάγραμμα Levey-Jennings.

Η επιλογή του  $\lambda$  γίνεται με βάση το μέγεθος της εκτροπής ή της μετατόπισης την οποία θέλουμε το διάγραμμα EWMA να είναι σε θέση εντοπίσει. Ο Crowder (10) μελέτησε την σχέση μεταξύ του συντελεστή βαρύτητας και του μεγέθους της μετατόπισης και το 1989 κάνοντας προσομοιώσεις σε Η/Υ πρότεινε δύο διαγράμματα που συσχετίζουν την μετατόπιση της μέσης τιμής με τον συντελεστή  $\lambda$  καθώς και τον  $\lambda$  με τον συντελεστή  $L$ . Στους πίνακες 1 και 2 δίνονται οι σημαντικότερες τιμές των δύο διαγραμμάτων.

Μέγεθος μετατόπισης	Συντελεστής βαρύτητας
0,5	0,05
1	0,15
1,5	0,25
2	0,4
2,5	0,6
3	0,75
3,5	0,85
4	0,9

Πίνακας 1

Πίνακας επιλογής του συντελεστή βαρύτητας  $\lambda$  ανάλογα με το μέγεθος της μετατόπισης που θέλουμε να ανιχνεύσουμε. Το μέγεθος της μετατόπισης μετριέται σε μονάδες τυπικής απόκλισης.

Καρκαλούσος Π., «Το διάγραμμα EWMA στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών κλινικής χημείας», *Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν., Ιουλ.-Σεπτ. 2005, 10(3):136-146.*

Στον πίνακα 1 δίνεται η αντιστοιχία μεταξύ της μετατόπισης της μέσης τιμής την οποία θέλουμε να ανιχνεύσουμε και του συντελεστή βαρύτητας. Οι τιμές της μετατόπισης στην πρώτη στήλη του πίνακα 1 εκφράζονται σε μονάδες τυπικής απόκλισης ( $\sigma$ ). Μετατοπίσεις μεγαλύτερες του  $1\sigma$  μπορούν να ανιχνευτούν με το διάγραμμα Levey-Jennings και τα κριτήρια Westgard. Όπως φαίνεται από τον πίνακα 1 όσο μικρότερη είναι η μετατόπιση που θέλουμε να ανιχνεύουμε, τόσο μικρότερο  $\lambda$  επιλέγεται. Στις πράξη επιλέγονται τιμές  $\lambda = 0,05$ ,  $\lambda = 0,1$  ή  $\lambda = 0,2$ . Ο Montgomery (6) προτείνει  $\lambda=0,1$  με  $L=2,7$ . Τιμές  $\lambda > 0,3$  πρέπει να αποφεύγονται γιατί σε αυτή την περίπτωση το διάγραμμα EWMA συμπεριφέρεται όλο και περισσότερο ως διάγραμμα Levey-Jennings.

Οι αντιστοιχίες των  $\lambda$  και  $L$  συνοψίζονται στον πίνακα 2. Χρησιμοποιώντας τις τιμές αυτές μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε το EWMA παράλληλα με τα Levey-Jennings (όρια ελέγχου  $\mu \pm 3\sigma$ ) και τα κριτήρια Westgard, τα πιο γνωστά συστήματα ελέγχου σήμερα. Επειδή τα κριτήρια Westgard είναι πιο ευαίσθητα από το Levey-Jennings, το EWMA για να έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με τα κριτήρια Westgard πρέπει να έχει μικρότερο  $L$  από αυτό που επιλέγεται για την αντιστοιχία με το Levey-Jennings.

Αντιστοιχία με κριτήρια Westgard	Αντιστοιχία με διάγραμμα Levey-Jennings	Συντελεστής βαρύτητας
<b>L</b>	<b>L</b>	<b><math>\lambda</math></b>
1,9	2,5	0,05
2,15	2,7	0,1
2,3	2,8	0,15
2,35	2,85	0,2
2,4	2,9	0,25
2,45	2,91	0,3
2,5	2,98	0,4
2,55	2,99	0,6
2,58	3	0,8
2,6	3	1

Πίνακας 2

Πίνακας επιλογής συντελεστή  $L$  ανάλογα με τον συντελεστή βαρύτητας που έχει επιλεγεί από τον πίνακα 1. Το μέγεθος του  $L$  μετρίεται σε μονάδες τυπικής απόκλισης.

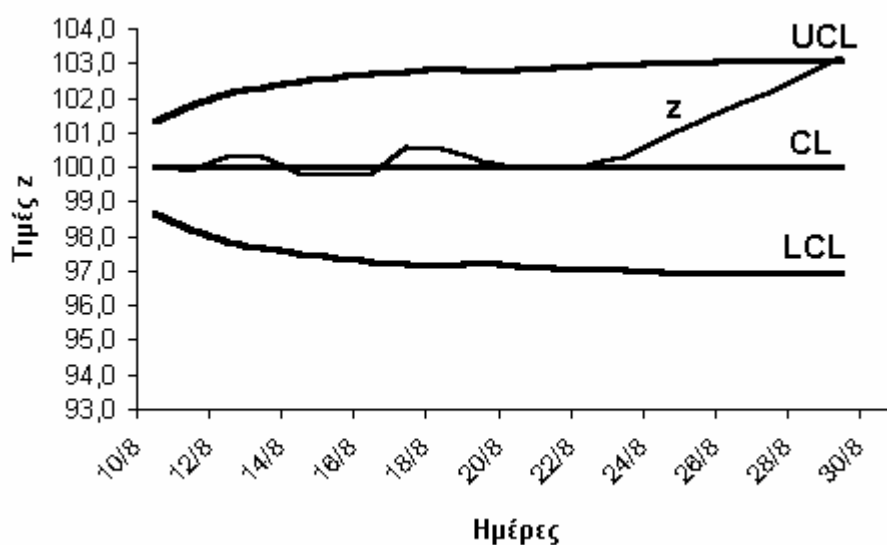
### 3 Παραδείγματα

Στα τέσσερα παραδείγματα που ακολουθούν φαίνονται οι δυνατότητες του διαγράμματος EWMA. Όλα τα παραδείγματα αφορούν 20 διαδοχικές ημερήσιες τιμές ελέγχου με μέση τιμή  $\mu=100$  mg/dl και τυπική απόκλιση  $\sigma=5$  mg/dl.

Στο **πρώτο παράδειγμα** υποθέτουμε ότι η μέση τιμή των ημερήσιων τιμών ελέγχου είναι  $\bar{x}=100$  mg/dl και η τυπική απόκλιση  $SD=3$  mg/dl. Η εξέταση της γλυκόζης έχει λοιπόν άριστη επαναληψιμότητα. Για τους υπολογισμούς των  $z_i$ , UCL και LCL χρησιμοποιήθηκαν διαδοχικά τρεις διαφορετικοί συντελεστές βαρύτητας:  $\lambda=0,1$  (Εικόνα 2),  $\lambda=0,5$  (Εικόνα 3) και  $\lambda=1$  (Εικόνα 4) διατηρώντας παντού σταθερό  $L=2,7$ .

Παρατηρείται ότι όσο μεγαλύτερο είναι το  $\lambda$  τόσο πιο γρήγορα σταθεροποιούνται τα όρια UCL και LCL. Έτσι όταν  $\lambda=0,1$ , τα UCL και LCL παραμένουν εκθετικά και στις 20 τιμές (Εικόνα 2). Αντίθετα όταν  $\lambda=0,5$  τα UCL και LCL σταθεροποιούνται γρήγορα στην 4<sup>η</sup> τιμή (Εικόνα 3) ενώ όταν  $\lambda=1$  τα UCL και LCL έχουν πάντα σταθερές τιμές υπολογισμένα από τις εξισώσεις 4 και 5 (Εικόνα 4).

Στο **δευτέρο παράδειγμα** έχουν αλλαχθεί οι 5 τελευταίες τιμές έτσι ώστε η μέση τιμή των ημερήσιων τιμών ελέγχου να μετατοπιστεί κατά  $0,4\sigma$  δηλαδή να γίνει  $\mu_1=102,1$  mg/dl. Ο αναγνώστης μπορεί να δει την σύγκριση μεταξύ των διαγραμμάτων EWMA (Εικόνα 5) και Levey-Jennings (Εικόνα 6). Στους υπολογισμούς των παραμέτρων του EWMA χρησιμοποιήθηκαν οι σταθερές  $\lambda=0,1$  και  $L=2,7$ . Παρατηρείστε ότι στο διάγραμμα EWMA τα  $z_i$  βγαίνουν έξω από το ανώτερο όριο UCL στην τελευταία τιμή ενώ αντίθετα στο Levey-Jennings η καμπύλη των ημερήσιων τιμών παραμένει πάντα εντός των ορίων  $\mu \pm 3\sigma$ . Αν ο χρήστης του Levey-Jennings χρησιμοποιεί τα κριτήρια Westgard τότε θα δει να παραβιάζεται το κριτήριο  $4_{1s}$ .

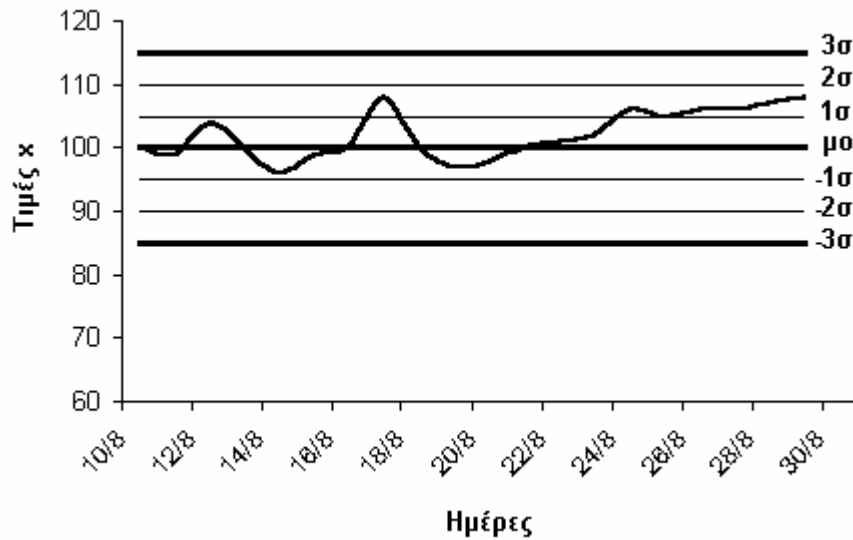


Εικόνα 5

Διάγραμμα EWMA με συντελεστές  $\lambda=0,1$  και  $L=2,7$ . Η ύπαρξη μικρής μετατόπισης της μέσης τιμής στις τελευταίες τιμές ( $0,4\sigma$ ) θέτει στο διάγραμμα την τιμή  $z_{20}$  μεγαλύτερη του UCL.

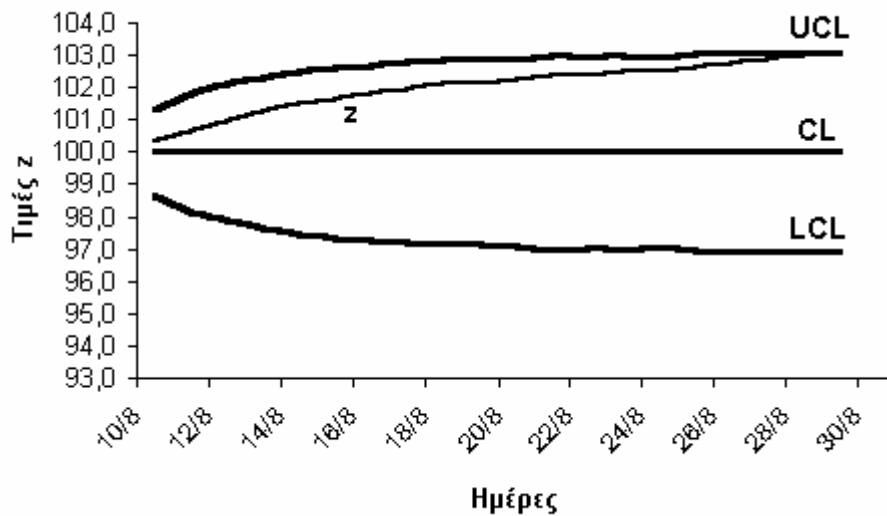
Στο **τρίτο παράδειγμα** δημιουργείται μια μικρή μετατόπιση της μέσης τιμής κατά  $0,7\sigma$  αυξάνοντας ισόποσα όλες τις τιμές ελέγχου της γλυκόζης. Η νέα μέση τιμή είναι  $\mu_2=103,4$  mg/dl. Ως συντελεστής βαρύτητας επιλέγεται  $\lambda=0,1$  γεγονός που σημαίνει ότι σύμφωνα με τον πίνακα 1 το EWMA θα μπορεί να ανιχνεύσει μετατοπίσεις μεγέθους τουλάχιστον  $0,5\sigma$ . Πράγματι παρά την πολύ μικρή μετατόπιση η καμπύλη  $z$  του διαγράμματος EWMA (Εικόνα 7) υπερβαίνει το ανώτερο όριο, σε αντίθεση με το Levey-Jennings στο οποίο όλες οι τιμές είναι εντός των ορίων ενώ επιπλέον δεν παραβιάζεται κανένα κριτήριο Westgard (Εικόνα 8). Χρησιμοποιείται και εδώ  $L=2,7$ .

Καρκαλούσος Π., «Το διάγραμμα EWMA στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών κλινικής χημείας», *Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν.*, Ιουλ.-Σεπτ. 2005, 10(3):136-146.



Εικόνα 6

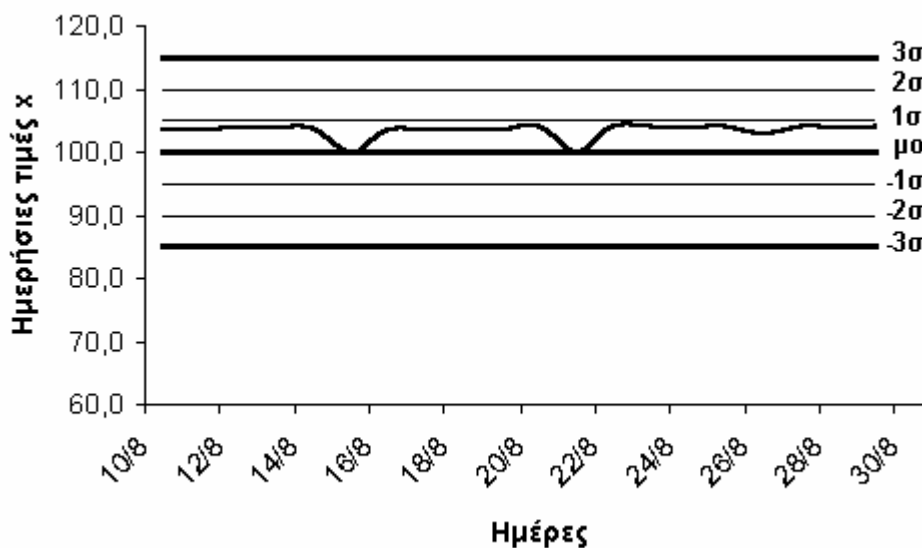
Διάγραμμα Levey-Jennings. Παρά την μικρή μετατόπιση στο τέλος του διαγράμματος (0,4σ) οι ημερήσιες τιμές διατηρούνται εντός των ορίων  $\mu \pm 3\sigma$  ενώ παραβιάζεται το κριτήριο Westgard  $4_{1s}$ .



Εικόνα 7

Διάγραμμα EWMA με συντελεστές  $\lambda=0,1$  και  $L=2,7$ . Η ύπαρξη μικρής μετατόπισης της μέσης τιμής (0,7σ) σε όλες το μήκος της σειράς προκαλεί συνεχή αύξηση των τιμών  $z_i$  και τελικά παραβίαση του ανώτερου ορίου UCL.

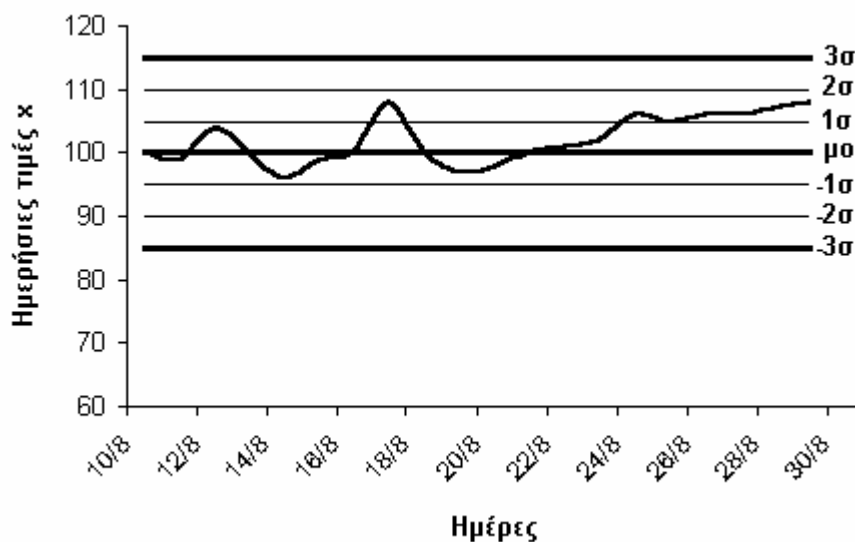




Εικόνα 8

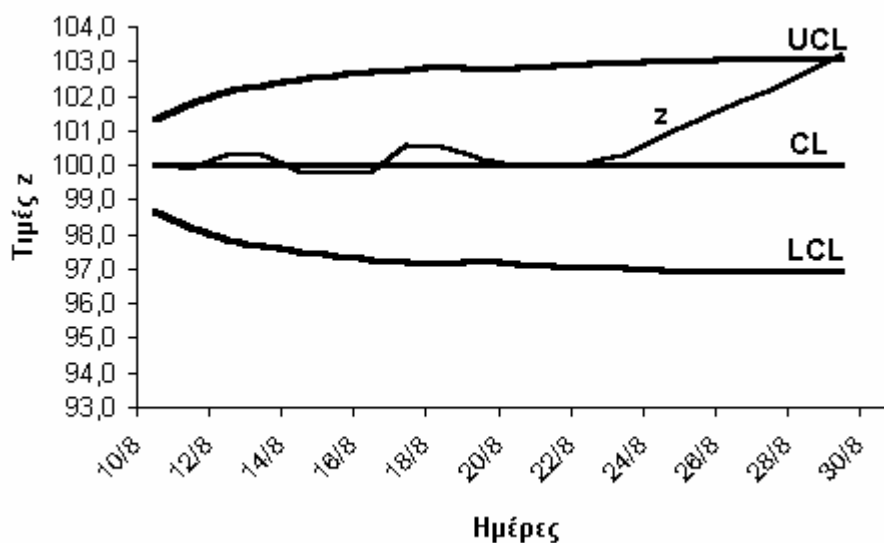
Διάγραμμα Levey-Jennings. Παρά την μικρή μετατόπιση της μέσης τιμής ( $0,7\sigma$ ) τα όρια ελέγχου  $\mu\pm 3\sigma$  δεν παραβιάζονται όπως και κανένα από τα κριτήρια Westgard.

Στο **τέταρτο παράδειγμα** προκαλείται μια μικρή εκτροπή των ημερήσιων τιμών προς τα πάνω. Αντικαθίστανται η 5<sup>η</sup> ως 10<sup>η</sup> τιμή γλυκόζης με νέες τιμές που εμφανίζουν μικρή αύξηση και κατασκευάζεται νέο διάγραμμα EWMA χρησιμοποιώντας  $\lambda=0,1$  και  $L=2,7$ . Η μικρή αυτή εκτροπή δεν παραβιάζει κανένα κριτήριο Westgard αλλά και καμία ημερήσια τιμή δεν βγαίνει εκτός των ορίων  $\mu\pm 3\sigma$  στο διάγραμμα Levey-Jennings (Εικόνα 9). Αντίθετα στο διάγραμμα EWMA η καμπύλη υπερβαίνει το ανώτερο όριο UCL (Εικόνα 10).



Εικόνα 9

Διάγραμμα Levey-Jennings. Παρά την μικρή εκτροπή της μέσης τιμής τα όρια ελέγχου  $\mu\pm 3\sigma$  δεν παραβιάζονται όπως και κανένα από τα κριτήρια Westgard.



Εικόνα 10

Διάγραμμα EWMA με συντελεστές  $\lambda=0,1$  και  $L=2,7$ . Η ύπαρξη μικρής εκτροπής στο μέσο της σειράς προκαλεί συνεχή αύξηση της τιμής  $z_i$  και παραβίαση του ανώτερου ορίου UCL.

#### 4 Συζήτηση

Το ερώτημα που θα έχει προφανώς ο αναγνώστης, είναι γιατί να χρησιμοποιήσει κάποιος το διάγραμμα EWMA και να μην παραμείνει στο διάγραμμα Levey-Jennings και στα κριτήρια Westgard. Άλλωστε ειπώθηκε προηγουμένως ότι το EWMA χρησιμεύει κυρίως για την ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων σε αντίθεση με το Levey-Jennings και τα κριτήρια Westgard που ανιχνεύουν τόσο συστηματικά όσο και τυχαία σφάλματα. Το EWMA πλεονεκτεί όμως σε αρκετά σημεία έναντι του Levey-Jennings και των κριτηρίων Westgard.

Για να χρησιμοποιήσει ο χρήστης ενός αναλυτή με αποτελεσματικότητα τα διαγράμματα Levey-Jennings θα πρέπει να τα μελετάει μετά από κάθε νέα τιμή ελέγχου για να δει από το σχήμα της καμπύλης το τυχόν συστηματικό σφάλμα (Εικόνες 1, 6, 8, 9). Καλώς ή κακώς όμως λίγοι εργαστηριακοί βλέπουν πάντα όλα τα διαγράμματα οπότε βασίζονται συνήθως μόνο στα **μηνύματα** του αναλυτή. Σε αυτή την περίπτωση για να αποκαλυφθεί το συστηματικό σφάλμα θα πρέπει οι τιμές ελέγχου να υπερβούν τα όρια ελέγχου  $\mu \pm 3\sigma$ . Αυτό θα γίνει μόνο αν η μετατόπιση ή εκτροπή της μέσης τιμής ημερήσιων τιμών ελέγχου είναι πολύ μεγάλη γιατί τότε μόνο μια ημερήσια τιμή ελέγχου υπάρχει περίπτωση να υπερβεί τα τόσο ευρέα όρια ελέγχου. Οι Neubauer (11, 12) και Montgomery (6) αναφέρουν ότι το Levey-Jennings δεν μπορεί να ανιχνεύσει μετατοπίσεις μικρότερες της μιας τυπικής απόκλισης. Αντιθέτως το EWMA συστήνεται για την ανίχνευση συστηματικών σφαλμάτων **μικρότερα του  $1\sigma$** .

Από την άλλη μερικά τα κριτήρια Westgard δεν μπορούν να ανιχνεύσουν μικρές εκτροπές ή μετατοπίσεις που δεν μπορούν να εντοπιστούν από τα  $2_{2s}$ ,  $4_{1s}$ ,  $10_{\bar{x}}$ . Στο δεύτερο παράδειγμα η μικρή μετατόπιση της μέσης τιμής ( $0,4\sigma$ ) παραβιάζει το κριτήριο  $4_{1s}$  σε αντίθεση με το τρίτο παράδειγμα όπου η ακόμα μεγαλύτερη μετατόπιση ( $0,7\sigma$ ) δεν παραβιάζει κανένα κριτήριο. Επίσης ούτε η μικρή εκτροπή του τέταρτου παραδείγματος παραβιάζει κάποιο από τα κριτήρια Westgard. Φαίνεται λοιπόν ότι τα κλασικά κριτήρια Westgard δεν μπορούν να εντοπίσουν όλων των μεγεθών τα συστηματικά σφάλματα ιδιαίτερα δε τις εκτροπές.

Καρκαλούσος Π., «Το διάγραμμα EWMA στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών κλινικής χημείας», *Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν., Ιουλ.-Σεπτ. 2005, 10(3):136-146.*

Από τον Cembrowski (9) που πρώτος χρησιμοποίησε το EWMA για την ανίχνευση εκτροπών μέχρι τους Crowder (10) και Neubauer (11, 12) που το πρότειναν για την ανίχνευση μεταποτίσεων, σήμερα αρκετοί πλέον ερευνητές προτείνουν το EWMA για καθημερινή εφαρμογή στο βιοχημικό εργαστήριο. Παρόλα αυτά, διεθνώς η διείσδυση του στον χώρο της κλινικής χημείας είναι ακόμα μικρή, την στιγμή που στην βιομηχανία το EWMA αποτελεί σήμερα ένα βασικότατο εργαλείο εκτίμησης της ποιότητας αυτοματοποιημένων κατασκευών. Μειονέκτημα του EWMA είναι σίγουρα οι πολύπλοκοι υπολογισμοί που απαιτεί, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την προμήθεια ή την κατασκευή ειδικού λογισμικού. Πολλά στατιστικά πακέτα έχουν ενσωματώσει σήμερα το EWMA στις εφαρμογές τους (π.χ Minitab).

Παρά όμως τους πολύπλοκους υπολογισμούς του η καθημερινή χρήση του EWMA είναι απλούστατη. Το διάγραμμα EWMA δεν έχει πολλές γραμμές όπως το Levey-Jennings και ο χρήστης του δεν χρειάζεται να απομνημονεύσει δυσνόητα κριτήρια ελέγχου όπως τα κριτήρια Westgard. Αρκεί η παραβίαση των ορίων UCL και LCL από το  $z$  και έχει φανερωθεί το συστηματικό σφάλμα.

Για όλους αυτούς τους λόγους τα διαγράμματα EWMA χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στο χώρο της κλινικής χημείας (13, 14, 15). Πρόσφατη εργασία των Winkel και Zhang (16) προτείνει την αποκλειστική χρήση του διαγράμματος EWMA, και συγκεκριμένα μιας παραλλαγής του το EWMAST, στις περιπτώσεις όπου οι τιμές ελέγχου εμφανίζουν αυτοσυσχέτιση δηλαδή για κάποιο αδιευκρίνιστο λόγο εμφανίζουν σαφή συσχέτιση μεταξύ τους μεταξύ διαδοχικών ημερών. Άλλες εργασίες προτείνουν την χρήση του διαγράμματος EWMA όχι μόνο για τον έλεγχο ποιότητας αυτόματων αναλυτών αλλά και για την παρακολούθηση σφαλμάτων που συμβαίνουν στο χώρο της μικροβιολογίας (17) και της αιματολογίας (18).

Προτείνεται η παράλληλη χρησιμοποίηση του EWMA με το διάγραμμα Levey-Jennings. Επιλέγοντας για το EWMA  $\lambda=0,2$  και  $L=2,7$  και για το Levey-Jennings όρια  $\mu\pm 3\sigma$  μπορούμε να αποκτήσουμε μια μέθοδο ελέγχου που θα εντοπίζει χωριστά συστηματικά και τυχαία σφάλματα όλων των μεγεθών. Συγκεκριμένα μπορούμε να διακρίνουμε τις εξής περιπτώσεις:

- Παραβίαση των ορίων ελέγχου EWMA και Levey-Jennings σημαίνει μεγάλο συστηματικό σφάλμα.
- Παραβίαση των ορίων ελέγχου EWMA και όχι του Levey-Jennings σημαίνει μικρό συστηματικό σφάλμα.
- Παραβίαση των ορίων ελέγχου Levey-Jennings και όχι του EWMA σημαίνει τυχαίο σφάλμα.

### Περίληψη

Το διάγραμμα «Exponentially weighting moving average» ή EWMA αν και επινοήθηκε το 1959 μόλις πρόσφατα προτάθηκε ως διάγραμμα ελέγχου για τον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας στους αναλυτές κλινικής χημείας. Το EWMA διαφέρει από το διάγραμμα Levey-Jennings στο ότι το ανώτερο και το κατώτερο όριο ελέγχου είναι εκθετικές συναρτήσεις και οι ημερήσιες τιμές ελέγχου εξομαλύνονται. Οι εξομαλυσμένες τιμές (τιμές  $z$ ) εξαρτώνται τόσο από την τρέχουσα τιμή ελέγχου όσο και από τις προηγούμενες. Το ποσοστό αυτό εξαρτάται από τον συντελεστή βαρύτητας  $\lambda$  με τον οποίο οι ημερήσιες τιμές πολλαπλασιάζονται. Τα ανώτερα και τα κατώτερα όρια ελέγχου εξαρτώνται τόσο από τον  $\lambda$  όσο και από τον συντελεστή  $L$ . Ο συντελεστής  $L$  καθορίζει την απόσταση των ορίων ελέγχου από την κεντρική τιμή στόχο.

Στην καθημερινή εφαρμογή του το EWMA μπορεί να χρησιμοποιηθεί παράλληλα με το διάγραμμα Levey-Jennings. Σε αυτή την περίπτωση το Levey-Jennings θα ανιχνεύει τυχαία και μεγάλα συστηματικά σφάλματα ενώ το EWMA όλων των ειδών τα συστηματικά σφάλματα και ιδιαίτερα τις μικρές μετατοπίσεις της μέσης τιμής. Η παράλληλη χρήση των EWMA και Levey-Jennings μπορεί να αντικαταστήσει την καθημερινή εφαρμογή των κριτηρίων Westgard.

Λέξεις κλειδιά: Εκθετικός βαρυκεντρικός κινούμενος μέσος, συστηματικό σφάλμα, συντελεστής βαρύτητας, εσωτερικός έλεγχος ποιότητας, αναλυτές.

## THE USE OF EWMA DIAGRAM IN INTERNAL QUALITY CONTROL OF CLINICAL CHEMISTRY ANALYZERS

### Summary

The control chart EWMA («Exponentially weighting moving average») invented in 1959. Although its large industrial application, it introduced into the field of the internal quality control of clinical chemistry just recently. EWMA differs dramatically from the widely used Levey-Jennings chart because its upper and lower control limits are exponential functions and it converts the daily control values into “smoothed” values. The smoothed values ( $z$ ) depend on the daily control value and also on the previous ones. The percentage of today and previous control values which are contained into the value  $z$  depends on the weighting factor  $\lambda$  with which the daily values are multiplied. The upper and lower control limits of EWMA diagram depend on the weighting factor and the coefficient  $L$ . Coefficient  $L$  specifies the distance between the control limits and the central value-target of the chart. The correlation between  $\lambda$  and  $L$  have already been studied and useful tables and diagrams are at the user's disposal. Both coefficients depend on the size of the shift of the controls mean value which the user wants to detect. The values 0,1 as  $\lambda$  and 2,7 as  $L$  are the most appropriate EWMA coefficients for most cases.

The EWMA chart is ideal for the detection of small systematic errors. Such errors are the shifts of controls mean value and the drift of daily control values towards one direction up or down. Especially it is appropriate for the detection of small shifts lower than one standard deviation. Such small shifts cannot be detect from the limits of Levey-Jennings chart and many times are also unsighted from the Westgard rules.

Despite its complicated calculations and the need of computer power, its daily use is very simple. EWMA can be plotted together with Levey-Jennings chart. In this case Levey-Jennings diagram will detect random and large systematic errors and EWMA all kinds of systematic errors. Such combination will reduce the use of Westgard rules and it will make the detection of analytical errors a quite simple process.

Keywords: EWMA, Systematic errors, Weighting factor, Internal quality control, Clinical chemistry, analyzers.

## Βιβλιογραφία

1. Καρκαλούσος Π., Μέθοδοι εσωτερικού ελέγχου της ποιότητας που χρησιμοποιούνται στους αναλυτές του ΙΚΑ, Ιατρική Επιθεώρηση ΙΚΑ, Οκτ.-Δεκ. 2005, 10(4):13-19.
2. Καρκαλούσος Π., Ο εντοπισμός των αναλυτικών σφαλμάτων στον βιοχημικό αναλυτή ILAB 600, Ιατρική Επιθεώρηση ΙΚΑ, Οκτ.-Δεκ. 2005, 10(4):41-49.
3. Levey S and Jennings E., The use of control charts in the clinical laboratory. *Am. J. Clin. Pathol.* 1950, 20, 1059.
4. Shewhart W, Economic control of quality of manufactured product. Van Nostrand, New York, N. Y., 1931.
5. Westgard J, Tongry G. et al, A multirule Shewhart Chart for quality control in clinical chemistry. *Clin. Chem.*, 1981 27/3: 493-501.
6. Montgomery D, Introduction to statistical quality control. 3<sup>rd</sup> ed. New York, 1996, p. 332-343.
7. Καρκαλούσος Π., Η χρήση του αθροιστικών διαγραμμάτων στον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας των αναλυτών κλινικής χημείας, *Εφαρμ. Κλιν. Μικροβ. Εργ. Διαγν.*, Οκτ.-Δεκ 2002, 7(4): 181-191.
8. Roberts S. Control chart tests based on geometric moving averages. *Technometrics* 1959:1:239-250.
9. Cembrowski S, Westgard J, Eggert A, Toren C. Trend detection in control data: optimization and interpretation of Trigg's technique for trend analysis. *Clin Chem* 1975, 21:1396-1405.
10. Crowder S, Design of exponentially weighted moving average schemes. *J Qual Technol* 1989; 21:155-62.
11. Neubauer A, The EWMA control chart: properties and comparison with other quality-control procedures by computer simulation. *Clin Chem* 1997, 43(4) 594-601.
12. Neubauer A, Wolter C, Falkner C, Neumeier D, Optimizing frequency and number of controls for automatic multichannel analyzers, *Clin Chem* 1998, 44(5) 1014-1023.
13. Shehab L, Schegel E, Applying quality control charts to the analysis of single-subject data sequences, *Hum Factors* 2000: 42(4): 604-616.
14. Marquis P, Masseyeff R, Evaluating an internal quality control procedure: application to multidimensional control, *Ann Bio Clin* 2002: 60/5 607-616.
15. Shehab L, Schegel E, Applying quality control charts to the analysis of single-subject data sequences, *Hum Factors* 2000: 42(4): 604-616.
16. Winkel P, Zhang F, Serial correlation of quality control data – on the use of proper control charts, *Scand J Clin Invest* 2004: 64: 195-204.
17. Morton A, Whitby M, Mclaws M, Dobson A, McEtwin S, Looke D, Stackelroth J, Sartor A, The application of statistical process control charts to the detection and monitoring of hospital-acquired infections, *J Qual Clin Pract* 2001: 21(4):112-117.
18. Perrota P, Ozcan C, Whitbread J, Finch S, Applying a novel statistical process control model to platelet quality monitoring, *Tranfusion* 2002: 42(8) 1059-1063.