

Η ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΑΘΡΟΙΣΤΙΚΩΝ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ ΣΤΟΝ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ

1.1 Εισαγωγή

Η εμφάνιση των πλήρως αυτοματοποιημένων αναλυτών στα σύγχρονα διαγνωστικά εργαστήρια συνοδεύτηκε από την καθιέρωση μεθόδων ελέγχου της επαναληψιμότητας και της ακρίβειας των εκτελούμενων δοκιμασιών. Η παράλληλη εξέλιξη ηλεκτρονικών υπολογιστών και αναλυτών συνετέλεσε στην ανάπτυξη αυτομάτων συστημάτων ποιότητας που βασίζονταν στην στατιστική ανάλυση πολλαπλών μετρήσεων ειδικών δειγμάτων ελέγχου (controls).

Ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας (statistical quality control) διακρίνεται στον εσωτερικό (Internal Quality Control) και στον εξωτερικό (External Quality Control ή Proficiency Testing). Ο εσωτερικός έλεγχος ελέγχει την επαναληψιμότητα (precision) των τιμών ελέγχου, ενώ ο εξωτερικός την ακρίβεια (accuracy) (1,2). Πρώτη προτεραιότητα για το εργαστηριακό προσωπικό πρέπει να είναι ο εσωτερικός έλεγχος ποιότητας. Πρέπει να διενεργείται καθημερινά μία ή περισσότερες φορές ανάλογα με τον αριθμό των δειγμάτων. Χωρίς την επίτευξη ικανοποιητικής επαναληψιμότητας η περαιτέρω προσπάθεια για την επίτευξη της ακρίβειας είναι μάταιη. Ο εξωτερικός έλεγχος ποιότητας εκτελείται περιοδικά αλλά ταυτόχρονα σε πολλούς διαφορετικούς αναλυτές διαφορετικών εργαστηρίων (7,8,9).

Τα σφάλματα που καλείται να ανιχνεύσει ο εσωτερικός και εξωτερικός έλεγχος ποιότητας ονομάζονται αναλυτικά σφάλματα (analytical errors) (5). Αν και τα αναλυτικά σφάλματα, αποτελούν λιγότερο από το 10% των εργαστηριακών σφαλμάτων (σε αντίθεση με τα προ- και μετα- αναλυτικά σφάλματα) είναι τα σφάλματα για τα οποία ο χειριστής του αναλυτή καταβάλλει μεγάλο κόπο κάθε πρωί με την διαδικασία του «control».

Τα αναλυτικά σφάλματα διακρίνονται σε τυχαία και συστηματικά (4). Τα τυχαία σφάλματα (random errors) προσβάλλουν τόσο την επαναληψιμότητα όσο και την ακρίβεια των αναλύσεων, αφού προκαλούνται μικρές ή μεγάλες εκτροπές από την «πραγματική τιμή». Οφείλονται τόσο σε απροσδιόριστα αίτια όσο και στον «στατιστικό θόρυβο» (statistical noise) που ενυπάρχει σε οποιαδήποτε μέτρηση σε ένα ηλεκτρονικό ιατρικό μηχάνημα.

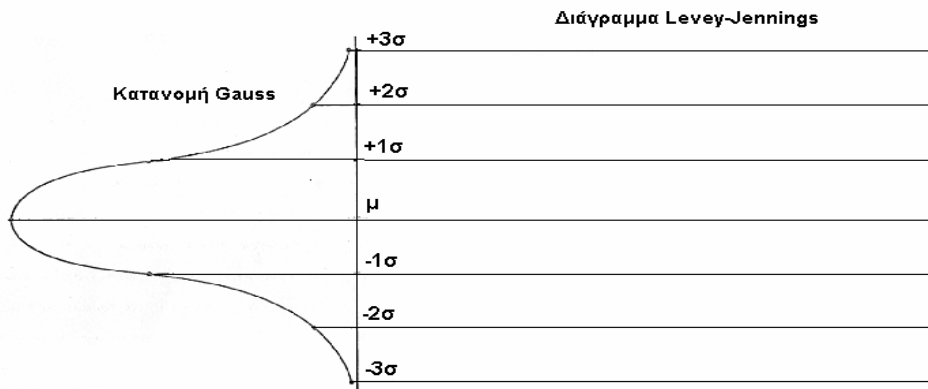
Στα συστηματικά σφάλματα (systematic errors ή bias) διατηρείται η επαναληψιμότητα αλλοιώνεται όμως η ακρίβεια αφού παράγονται αποτελέσματα περιορισμένα σε μία στενή περιοχή η οποία όμως απέχει σημαντικά από την «πραγματική τιμή». Τα συστηματικά σφάλματα διακρίνονται στις μετατοπίσεις (systematic shifts) και στις εκτροπές (systematic drifts). Στις συστηματικές μετατοπίσεις παρατηρείται απότομη μεταβολή της μέσης τιμής των δειγμάτων ελέγχου σε υψηλότερο ή χαμηλότερο επίπεδο, ενώ στις συστηματικές εκτροπές βαθμιαία αύξηση ή μείωση της μέσης τιμής τους (9,10,12).

Ένα αξιόπιστο σύστημα ελέγχου ποιότητας θα πρέπει να μπορεί να διακρίνει εγκαίρως την ύπαρξη αναλυτικών σφαλμάτων αλλά και να τα διακρίνει σε τυχαία ή συστηματικά. Τα συστηματικά σφάλματα εντοπίζονται δυσκολότερα από τα τυχαία αφού η ύπαρξη τους δεν σημαίνει κατ'ανάγκη και παραβίαση των ορίων ελέγχου της εξέτασης. Τα αθροιστικά διαγράμματα, που θα περιγραφούν σε αυτό το άρθρο αποκαλύπτουν τα μικρά και μεγάλα συστηματικά σφάλματα με ιδιαίτερα «θορυβώδη» τρόπο. Πρόκειται για διαγράμματα ελέγχου που ανακαλύφθηκαν στις δεκαετίες 60 και 70. Σύντομα όμως εγκαταλείφθηκαν και την θέση τους πήρε το πρακτικότερο διάγραμμα Levey-Jennings. Τελευταία όμως νέες εργασίες τα ξαναφέρνουν στο προσκήνιο (6, 10, 11, 22).

1.2 Διάγραμμα Levey-Jennings

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος εσωτερικού ελέγχου ποιότητας είναι το διάγραμμα Levey-Jennings. Καθιερώθηκε νωρίς στην χημική βιομηχανία στην δεκαετία του 1950 (10,19) και γρήγορα αποτέλεσε την standard μέθοδο στους αναλυτές. Προτερήματα του η απλή κατασκευή του και η ικανότητα να διακρίνει συστηματικά από τυχαία σφάλματα. Εδώ θα περιγραφθεί σε συντομία για να συγκριθούν τα αποτελέσματα του με τα αθροιστικά διαγράμματα.

Στο διάγραμμα Levey-Jennings στον άξονα των χχ βρίσκονται οι ημερομηνίες εκτέλεσης της δοκιμασίας ενώ στον άξονα ψψ βρίσκονται οι τιμές των δειγμάτων ελέγχου (Εικόνα 2). Το διάγραμμα αποτελείται από επτά οριζόντιες γραμμές που αντιστοιχούν στις συγκεντρώσεις μ_0 , $\mu_0 \pm 1\sigma$, $\mu_0 \pm 2\sigma$, $\mu_0 \pm 3\sigma$. Όπου μ_0 είναι η μέση τιμή των ορίων ελέγχου και σ η τυπική τους απόκλιση. Σύμφωνα με την θεωρία της κατανομής Gauss αναμένεται μέσα στο εύρος $\mu_0 \pm 1\sigma$ το 68,3% των μετρήσεων, στο $\mu_0 \pm 2\sigma$ το 95,4% και στο εύρος $\mu_0 \pm 3\sigma$ το 99,7% (Εικόνα 1).



Εικόνα 1

Η δημιουργία του διαγράμματος Levey-Jennings από την κανονική κατανομή (Gauss)

Κατά την καθημερινή εφαρμογή της μεθόδου τοποθετείται πάνω στο διάγραμμα ένα σημείο που αντιστοιχεί στην ημερήσια συγκέντρωση του δείγματος ελέγχου. Ελέγχεται αν αυτό το σημείο είναι έξω από το ανώτερο όριο $\mu_0 \pm 3\sigma$, αλλά και αν τα σημεία εμφανίζουν κάποια συστηματική συμπεριφορά δηλ. συνεχόμενη αύξηση ή μείωση ή μετατόπιση π.χ. όλα τα σημεία βρίσκονται από την μία πλευρά της μέσης τιμής (1,2,3).

Οι σύγχρονοι αναλυτές σχεδιάζουν διαγράμματα Levey-Jennings για όλες τις εξετάσεις και τα δείγματα ελέγχου που χρησιμοποιούν. Η αξιολόγηση των διαγραμμάτων Levey-Jennings γίνεται με τα καθιερωμένα κριτήρια Westgard. Αυτοί είναι 6 κανόνες που διακρίνουν τυχαία και συστηματικά σφάλματα. Αυτά είναι: 1_{3s} , R_{4s} (ένδειξη τυχαίου σφάλματος), 2_{2s} , 4_{1s} , 10_x (ένδειξη συστηματικού σφάλματος) και 1_{2s} (προειδοποιητικό μήνυμα) (13, 14, 15, 16, 17, 18).

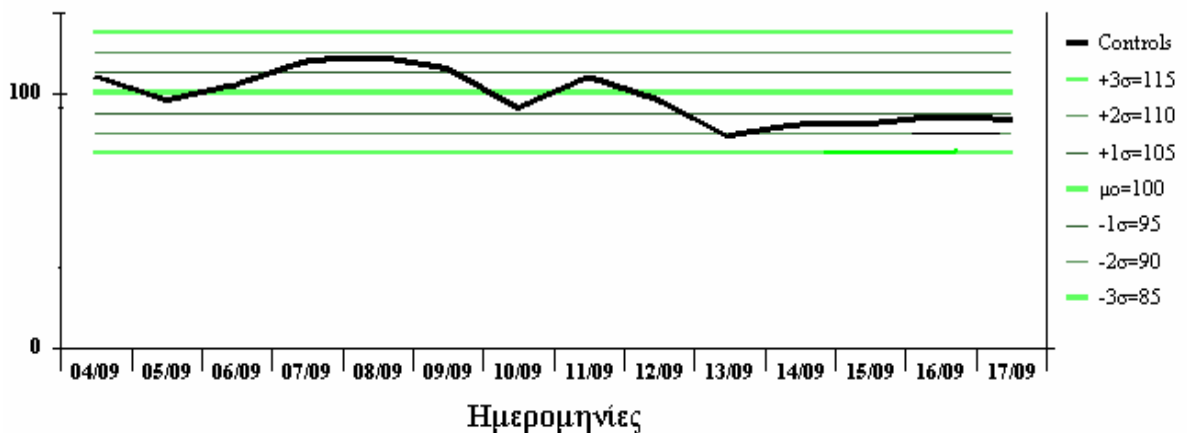
Παράδειγμα 1

Στον πίνακα 1 δίνεται ένα παράδειγμα δημιουργίας διαγράμματος Levey-Jennings από 15 συνεχόμενες τιμές ελέγχου γλυκόζης που ελήφθησαν από βιοχημικό αναλυτή σε διάστημα 2 εβδομάδων. Η μέση τιμή των ορίων ελέγχου ήταν $\mu_0=100$ mg/dl και η τυπική απόκλιση $\sigma=5$ mg/dl. Στην εικόνα 2 δίνεται το αντίστοιχο διάγραμμα Levey-Jennings. Το διάγραμμα δεν παραβιάζει κανένα από τους κανόνες Westgard αν και δημιουργεί υποψία συστηματικού σφάλματος μεταξύ των τιμών 3-4 και 9-14.

A/A	Ημερομηνίες	Τιμές ελέγχου γλυκόζης
1	04/09/2002	104
2	05/09/2002	98
3	06/09/2002	102
4	07/09/2002	108
5	08/09/2002	109
6	09/09/2002	106
7	10/09/2002	96
8	11/09/2002	104
9	12/09/2002	98
10	13/09/2002	89
11	14/09/2002	92
12	15/09/2002	92
13	16/09/2002	94
14	17/09/2002	93

Πίνακας 1

Τιμές ελέγχου γλυκόζης που ελήφθησαν από βιοχημικό αναλυτή σε διάστημα δύο εβδομάδων



Εικόνα 2

Διάγραμμα Levey-Jennings. Για την χάραξη των σημείων της καμπύλης χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές ελέγχου του πίνακα 1.

2.1 Το συσσωρευτικό αθροιστικό διάγραμμα - Cusum

Στην δεκαετία του 70 εμφανίστηκαν νέα διαγράμματα για τον εσωτερικό έλεγχο ποιότητας που βασίζονταν στην δημιουργία συσσωρευτικού αθροίσματος (cumulative sum – Cusum) από τις καθημερινές τιμές των δειγμάτων ελέγχου. Το διάγραμμα Cusum επινοήθηκε από τον Βρετανό χημικό Page το 1961 (6, 21). Χρησιμοποιήθηκε στην ανίχνευση μικρών εκτροπών (drifts) από την μέση τιμή των δειγμάτων ελέγχου. Το διάγραμμα Cusum μπορεί να διακρίνει μικρά συστηματικά σφάλματα που το Levey-Jennings δύσκολα εντοπίζει.

Το συσσωρευτικό άθροισμα (C) ορίζεται από την εξίσωση 1.

$$C_i = \sum_{j=1}^i (x_j - \mu_o) \quad \text{Εξίσωση 1}$$

Όπου x_i = ημερήσια τιμή ελέγχου
 μ_o = τιμή στόχος – μέση τιμή ορίων ελέγχου
 C_i = συσσωρευτικό άθροισμα

Από την εξίσωση 1 φαίνεται ότι οποιοδήποτε συστηματικό σφάλμα ($x_i - \mu_o \neq 0$) όσο μικρό και αν είναι θα δημιουργήσει ένα υπολογίσιμο συσσωρευτικό άθροισμα που θα αποκλίνει σημαντικά από την τιμή του μηδενός κάνοντας εμφανή την παρουσία του στο αντίστοιχο διάγραμμα (Εικόνα 3).

Η σημαντικότερη αδυναμία του cusum είναι ότι δεν παρέχει εγκαίρως την πληροφορία ότι η μέθοδος επανήλθε μέσα στα όρια ελέγχου εφόσον βέβαια το συστηματικό σφάλμα εξαλείφθηκε. Ο λόγος είναι ότι για να εξαλειφθεί η διαφορά $x_i - \mu_o > 0$ θα απαιτηθούν αρκετά αθροίσματα C_i από διαφορές αντίθετου πρόσημου $x_i - \mu_o < 0$ για να επανέλθει η καμπύλη στο μηδέν δηλ. στην μέση τιμή των ορίων ελέγχου. Για την καλύτερη εφαρμογή της μεθόδου Cusum έχουν δημιουργηθεί δύο παραλλαγές της εξίσωσης 1, τα διαγράμματα των οποίων ονομάζονται Tabular Cusum και Decision Limit Cusum.

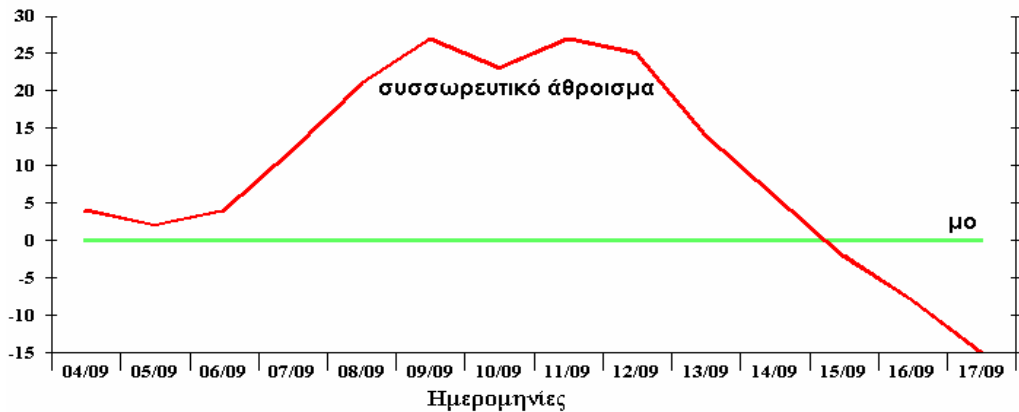
Παράδειγμα 2

Στον πίνακα 2 δίνεται ένα παράδειγμα υπολογισμού συσσωρευτικών αθροισμάτων C_i χρησιμοποιώντας τις τιμές γλυκόζης του πρώτου παραδείγματος. Ο υπολογισμός των C_i γίνεται με την εξίσωση 1. Π.χ. για τον υπολογισμό της τιμής 4 έχουμε $C_i = (104-100) + (98-100) + (102-100) + (108-100) = 12$. Τα συστηματικά σφάλματα, για τα οποία υπήρχε αρχικά υποψία στο διάγραμμα Levey-Jennings, στο διάγραμμα Cusum (Εικόνα 3) φαίνονται πλέον καθαρά. Η έντονα αυξητική τάση στις τιμές 1-4 καθώς και η καθοδική τάση μεταξύ των τιμών 9-14 αποκαλύπτουν εύκολα στον χρήστη την παρουσία συστηματικών σφαλμάτων.

A/A	Ημερομηνίες	Τιμές ελέγχου Γλυκόζης	Cusum C _i
1	04/09/2001	104	4
2	05/09/2001	98	2
3	06/09/2001	102	4
4	07/09/2001	108	12
5	08/09/2001	109	21
6	09/09/2001	106	27
7	10/09/2001	96	23
8	11/09/2001	104	27
9	12/09/2001	98	25
10	13/09/2001	89	14
11	14/09/2001	92	6
12	15/09/2001	92	-2
13	16/09/2001	94	-8
14	17/09/2001	93	-15

Πίνακας 2

Υπολογισμός συσσωρευτικών αθροισμάτων C_i από συνεχόμενες τιμές ελέγχου γλυκόζης



Εικόνα 3

Διάγραμμα Cusum. Για την δημιουργία της καμπύλης Cusum χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές της στήλης C_i του πίνακα 2. Ο υπολογισμός έγινε με την εξίσωση 1.

2.2 Συσσωρευτικό αθροιστικό διάγραμμα στηλών - Tabular Cusum

Σε αντίθεση με το διάγραμμα Cusum στο διάγραμμα Tabular Cusum (10) δημιουργούνται δύο συσσωρευτικά αθροίσματα τα C_i^+ , C_i^- . Ονομάζονται αντίστοιχα άνω και κάτω συσσωρευτικά αθροίσματα (one-sided upper and lower cusums) και υπολογίζονται από τις εξισώσεις 2 και 3.

$$C_i^+ = \max [0, x_i - (\mu_0 + K) + C_{i-1}^+] \quad \text{εξίσωση 2}$$

$$C_i^- = \max [0, (\mu_0 - K) - x_i + C_{i-1}^-] \quad \text{εξίσωση 3}$$

$$\text{Όπου } C_0^+ = C_0^- = 0.$$

Οι διαφορές $x_i - (\mu_0 + K)$ και $(\mu_0 - K) - x_i$ των εξισώσεων 2 και 3 είναι παρόμοιες με την διαφορά $x_i - \mu_0$ του αθροίσματος cusum. Διαφέρουν στην πρόσθεση πάνω στην μέση τιμή του σταθερού αριθμού K που ονομάζεται τιμή αναφοράς (reference value). Το μ_0 είναι η μέση τιμή των ορίων ελέγχου.

Στις εξισώσεις 2 και 3 τα αθροίσματα C_i^- , C_i^+ υπολογίζονται από τις διαφορές των τιμών ελέγχου x_i από την μέση τιμή μ_0 εφόσον αυτές είναι μεγαλύτερες από την τιμή αναφοράς K . Κάθε φορά που οι δύο διαφορές αλλάζουν πρόσημο το άθροισμα (C_i^- ή C_i^+) μηδενίζεται για να ξαναρχίσει να αυξάνει όταν οι διαφορές γίνουν ξανά μεγαλύτερες του μηδενός. Τα δύο αθροίσματα C_i^- , C_i^+ έχουν διαφορετικά πρόσημα οπότε για κάθε τιμή ελέγχου σχηματίζονται δύο αθροίσματα ένα κάτω (C_i^-) και ένα πάνω (C_i^+) από την μέση τιμή. Στο διάγραμμα Tabular τα δύο αθροίσματα C_i^- , C_i^+ σχεδιάζονται ως δύο διαφορετικές στήλες κάτω και πάνω από την μέση τιμή των ορίων ελέγχου μ_0 (Εικόνα 4).

Η σταθερά K υπολογίζεται είτε με την εξίσωση 4 είτε με την εξίσωση 5.

$$K = |\mu_1 - \mu_0| / 2 \quad \text{Εξίσωση 4}$$

$$K = k * \sigma \quad \text{Εξίσωση 5}$$

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.

Το μ_1 της εξίσωσης 4 είναι η ανώτατη επιτρεπτή τιμή των δειγμάτων ελέγχου. Δηλώνεται από τον χρήστη ως προσωπική προτίμηση ή με βάση προηγούμενη στατιστική μελέτη.

Στην εξίσωση 5 το σ είναι η σταθερή απόκλιση των ορίων ελέγχου και k ο αριθμός των τυπικών αποκλίσεων που αποτελούν το μέγιστο επιτρεπόμενο εύρος διακύμανσης των δειγμάτων ελέγχου γύρω από την μέση τιμή. Το k δηλώνεται από τον χρήστη ή υπολογίζεται από την εξίσωση 4. Και οι δύο εξισώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν εξίσου.

Παράδειγμα 3

Έστω ότι στο control Level 1 της γλυκόζης η μέση τιμή των ορίων ελέγχου είναι 100. Ο χρήστης θεωρεί ότι μια τιμή (από δείγμα ελέγχου ή δείγμα) που πρέπει να είναι 100 δεν μπορεί να γίνει ποτέ μεγαλύτερη από την τιμή 102,5. Δηλώνει επομένως $\mu_1=102,5$. Έτσι από την εξίσωση 4 έχουμε $K=(102,5-100)/2=1,25$.

Ο αριθμός των τυπικών αποκλίσεων k υπολογίζεται από την εξίσωση 5. Έτσι για $\sigma=5$ έχουμε $k=K/\sigma$ ή $k=1,25/5=0,25$

Με λίγα λόγια η σταθερά K εκφράζει το όριο ελέγχου της μεθόδου το οποίο ο οποίο δεν πρέπει να υπερβούν τα δείγματα ελέγχου. Το K όμως δεν σχεδιάζεται πάνω στο διάγραμμα παρά μόνο συμμετέχει στους υπολογισμούς των αθροισμάτων C_i^- , C_i^+ .

Αντίθετα το όριο ελέγχου που σχεδιάζεται στο Tabular Cusum συμβολίζεται ως H και ονομάζεται διάστημα απόφασης (decision interval). Το ανώτερο (H^+) και το κατώτερο όριο ελέγχου (H^-) σχεδιάζονται ως δύο ευθείες γραμμές παράλληλες προς την μέση τιμή μ_0 . Η τιμή του H δίνεται από την εξίσωση 6.

$$H=h * \sigma$$

Εξίσωση 6

Το h είναι ο αριθμός των σταθερών αποκλίσεων που δεν πρέπει να υπερβούν τα συσσωρευτικά αθροίσματα C_i^- , C_i^+ . Το h δηλώνεται από τον χειριστή του αναλυτή και έχει τιμή μεγαλύτερη από το k .

Φυσιολογικά ο χρήστης θα υπολογίσει πρώτα την τιμή K (συνήθως μέσω της τιμής μ_1 , βλ. εξίσωση 4) και κατόπιν την τιμή h του H . Οι σταθερές k και h θα πρέπει να έχουν μια λογική σχέση μεταξύ τους. Από τους πιο πολλούς συγγραφείς προτείνονται $k = 0,5$ και $h = 5$.

Το διάγραμμα Tabular Cusum λύνει αρκετά από τα προβλήματα του απλού διαγράμματος Cusum. Στην περίπτωση που η μέθοδος υπερβεί το όριο ελέγχου H η επιδιορθωτική δράση του χειριστή του αναλυτή θα φανεί αμέσως πάνω στο διάγραμμα αφού θα μηδενιστούν τα άνω και κάτω συσσωρευτικά αθροίσματα. Έτσι είναι δυνατόν να παρατηρηθεί εύκολα τότε η εξέταση επανήλθε μέσα στα όρια ελέγχου.

Παράδειγμα 4

Χρησιμοποιούνται πάλι οι τιμές γλυκόζης του πρώτου παραδείγματος. Για την δημιουργία των αθροισμάτων C_i^+ και C_i^- χρησιμοποιήθηκε ως τιμή αναφοράς το $K=1,25$ του παραδείγματος 2 και διάστημα απόφασης το $h = 3,34$ δηλ. $H=3,34*5=16,7$.

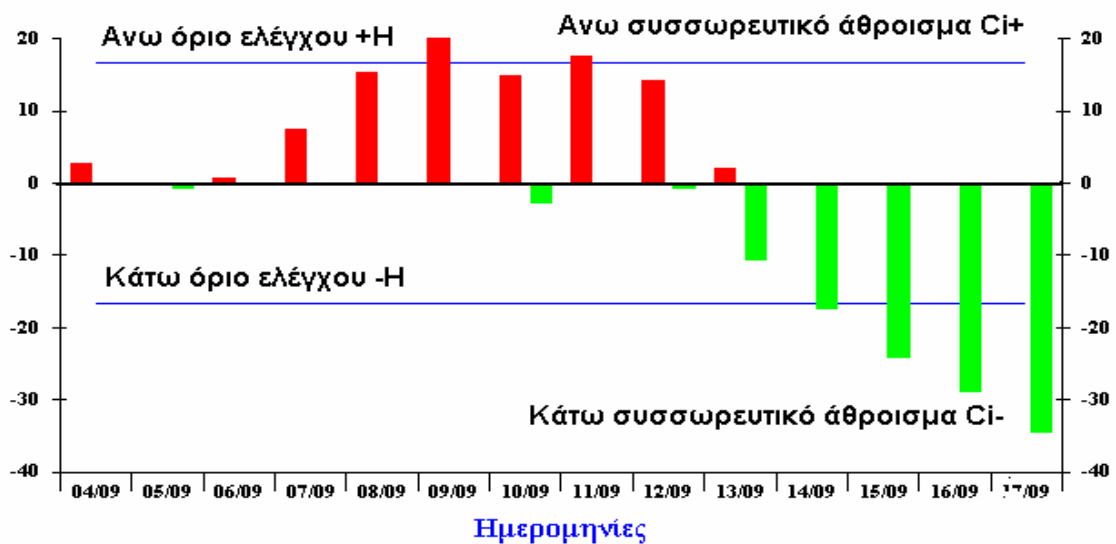
Π.χ. για την πρώτη τιμή (104) στον υπολογισμό της τιμής C_1^+ σχηματίζεται το άθροισμα $104-(100+1,25)+0 = 2,75$ (βλ. εξίσωση 2). Επειδή $2,75 > 0$ έχουμε $C_1^+ = 2,75$. Αντίστοιχα για το C_1^- έχουμε $(100+1,25)-104+0=-2,75$. Επειδή $-2,75 < 0$ έχουμε $C_1^- = 0$ (βλ. εξίσωση 3).

Στην δεύτερη τιμή (98) για το άθροισμα C_1^+ υπολογίζεται $98-(100+1,25)+2,75 = -0,5$. Αφού $-0,5 < 0$ έχουμε $C_1^+ = 0$. Αντίστοιχα για το C_1^- έχουμε $(100-1,25)-98+0= 0,75$ επειδή $0,75 > 0$ έχουμε $C_1^- = 0,75$. Παρόμοια υπολογίζονται και οι υπόλοιπες τιμές του πίνακα 3.

Στο διάγραμμα της εικόνας 4 φαίνονται πολύ καθαρά τα συστηματικά σφάλματα που ανιχνεύτηκαν στο προηγούμενο διάγραμμα Cusum. Π.χ. η τιμή 6 είναι εκτός ελέγχου δηλ. μεγαλύτερη του $+H$ επειδή όμως η ανοδική τάση ξεκίνησε από την τιμή 4 ως συστηματικό σφάλμα θεωρούνται οι τιμές 4 έως 9. Επίσης συστηματικό σφάλμα υπάρχει μεταξύ των τιμών 10 και 14.

A/A	Ημερομηνίες	Τιμές ελέγχου Γλυκόζης	Tabular Cusum	
			C_i^+	C_i^-
1	04/09/2001	104	2,75	0
2	05/09/2001	98	0	0,75
3	06/09/2001	102	0,75	0
4	07/09/2001	108	7,5	0
5	08/09/2001	109	15,25	0
6	09/09/2001	106	20	0
7	10/09/2001	96	14,75	2,75
8	11/09/2001	104	17,5	0
9	12/09/2001	98	14,25	0,75
10	13/09/2001	89	2	10,5
11	14/09/2001	92	0	17,25
12	15/09/2001	92	0	24
13	16/09/2001	94	0	28,75
14	17/09/2001	93	0	34,5

Πίνακας 3
Υπολογισμός συσσωρευτικών αθροισμάτων C_i^+ και C_i^-
για την κατασκευή διανούματος Tabular Cusum



Εικόνα 4

Εικόνα 4

Διάγραμμα Tabular Cusum. Για την δημιουργία των ιστογραμμάτων C_i^+ και C_i^- χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές των στηλών C_i^+ και C_i^- του πίνακα 3. Ο υπολογισμός έγινε με τις εξισώσεις 2 και 3.

2.3 Συσσωρευτικό αθροιστικό διάγραμμα με επιλεγμένα όρια ελέγχου Decision limit Cusum

Το 1977 οι Westgard J., Groth T., Aronsson T. και Carl-Henric de Verdier πρότειναν ένα συνδυασμό των διαγραμμάτων Levey-Jennings και Cusum (12). Η νέα μέθοδος ονομάστηκε Decision Limit Cusum και παρουσιάζει αρκετές ομοιότητες με το διάγραμμα Tabular Cusum.

Στην μέθοδο Decision Limit Cusum η δημιουργία του συσσωρευτικού αθροίσματος ελέγχεται από δύο μεταβλητές: την τιμή K (όριο προειδοποίησης) και την τιμή H (όριο ελέγχου).

Η τιμή K προσδιορίζεται από τις εξισώσεις 4 και 5 του Tabular Cusum. Στο διάγραμμα Decision Limit Cusum η τιμή K αποτελεί το «όριο προειδοποίησης» πέρα από το οποίο αρχίζει να σχηματίζεται το συσσωρευτικό άθροισμα της μεθόδου. Για τιμές ελέγχου κάτω από K το συσσωρευτικό άθροισμα είναι μηδέν. Η τιμή H δηλώνεται από τον χρήστη ή υπολογίζεται με βάση πολύπλοκους στατιστικούς υπολογισμούς των Davies, Goldsmith (23) και Duncan (24). Πρακτικά για τον υπολογισμό του H χρησιμοποιείται η εξίσωση 6 του Tabular Cusum.

Κατά τον καθημερινό έλεγχο ποιότητας ελέγχεται αν οι ημερήσιες τιμές ελέγχου υπερβαίνουν την τιμή K. Αν ναι θεωρείται ότι η εξέταση έχει υπερβεί τα όρια ελέγχου οπότε και ξεκινάει η δημιουργία του συσσωρευτικού αθροίσματος CS (Cumulative Sum).

Αρχικά υπολογίζεται η διαφορά:

$$d_i = x_i - K \quad i=j, j+1 \quad \text{Εξίσωση 7}$$

Αν $d_i > 0$ δηλ. αν $x_i > K$ τότε οι διαφορές αυτές προστίθενται και δίνουν το άθροισμα CS.

$$CS_i = d_j + d_{j+1} + \dots + d_i \quad \text{Εξίσωση 8}$$

Το άθροισμα αυτό αυξάνει διαρκώς μέχρις ότου:

A) το πρόσημο του αθροίσματος αλλάξει. Αυτό σημαίνει ότι η διαδικασία άλλαξε κατεύθυνση δηλαδή η μέθοδος βρίσκεται πλέον μέσα στα όρια.

B) το συσσωρευτικό άθροισμα υπερβεί το όριο ελέγχου H οπότε η μέθοδος είναι πλέον «εκτός ορίων ελέγχου» και θα πρέπει να γίνουν επιδιορθωτικές ενέργειες (αλλαγή αντιδραστηρίου, βαθμονόμηση κ.α).

Σημειώστε ότι πριν υπερβεί μία τιμή ελέγχου το όριο προειδοποίησης K δεν γίνεται κανένας υπολογισμός.

Ένα διάγραμμα Decision Limit Cusum (Εικόνα 5) περιέχει εκτός από την καμπύλη CS και άλλες πέντε ευθείες που αντιστοιχούν στην τιμή μ_0 , τις τιμές $+K$ και $-K$ (όρια προειδοποίησης), και τις τιμές $+H$ και $-H$ (όρια ελέγχου). Τα συσσωρευτικά αθροίσματα παριστάνονται με μία κουκίδα. Φυσικά κουκίδες υπάρχουν μόνο μεταξύ των K και H.

Όπως παρατηρεί ο αναγνώστης η μέθοδος Decision Limit Cusum εμφανίζει πολλές ομοιότητες με την μέθοδο Tabular Cusum κυρίως σε ότι αφορά τα όρια K και H. Έχει όμως ένα σημαντικό πλεονέκτημα. Το διάγραμμα του Decision Limit Cusum μπορεί να σχεδιαστεί μαζί με το διάγραμμα Levey-Jennings. Επιλέγοντας κατάλληλα K και H μπορούν να αξιοποιηθούν τα όρια $\pm 1\sigma$, $\pm 2\sigma$, $\pm 3\sigma$ του Levey-Jennings και να σχεδιαστεί ένα κοινό διάγραμμα το οποίο θα έχει την δυνατότητα ανίχνευσης τόσο τυχαίων όσο

και μικρών συστηματικών σφαλμάτων. Στο νέο διάγραμμα το Decision Limit Cusum ανιχνεύει μικρά συστηματικά σφάλματα ενώ το διάγραμμα Levey-Jennings τυχαία και μεγάλα συστηματικά σφάλματα.

Αξιοσημείωτο είναι ακόμα ότι στο διάγραμμα Decision Limit Cusum μπορούν να εφαρμοστούν κριτήρια ελέγχου ποιότητας παρόμοια με αυτά του Levey-Jennings. Ο Westgard χρησιμοποίησε για τα κριτήρια αυτά παρόμοια ορολογία με τα γνωστά του κριτήρια. Συμβολίζονται ως $CS_n h^k$ όπου n: αριθμός τιμών ελέγχου ανά ημέρα (συνήθως είναι 1), K το όριο προειδοποίησης και H το όριο ελέγχου. Τα κριτήρια που προτάθηκαν ήταν $CS1^{1s}_{2,7s}$, $CS1^{1s}_{3s}$, $CS1^{0,8s}_{3s}$, $CS1^{0,6s}_{3s}$, και $CS1^{0,5s}_{5,1s}$. Ύστερα από μελέτη καμπύλων ισχύος¹ (20) οι συγγραφείς πρότειναν ως καλύτερο κριτήριο το $CS1^{0,5s}_{5,1s}$ το οποίο εξασφαλίζει την μικρότερη πιθανότητα για λάθος απόρριψη σωστής τιμής ελέγχου αλλά και την μεγαλύτερη πιθανότητα για την ανίχνευση υπαρκτού σφάλματος. Συχνότερο κριτήριο είναι το $CS1^{1s}_{2,7s}$ που έχει την δυνατότητα να συνδυαστεί με το διάγραμμα Levey-Jennings και να σχεδιαστούν κοινές ευθείες μαζί του πάνω στο ίδιο διάγραμμα.

Παράδειγμα 5

Στον πίνακα 4 υπολογίζονται τα συσσωρευτικά αθροίσματα CS χρησιμοποιώντας τις τιμές γλυκόζης του παραδείγματος 1. Για τον προσδιορισμό του K χρησιμοποιήθηκε $k = 1$ δηλ. $K = k \cdot \sigma$ ή $K = 5$. Συνεπώς τα όρια προειδοποίησης που θα σχεδιαστούν πάνω στο διάγραμμα είναι $K^+ = \mu_0 + K = 105$ και $K^- = \mu_0 - K = 95$. Αντίστοιχα για το όριο ελέγχου H χρησιμοποιείται η σταθερά $h = 2,6$ δηλ. $H = 2,6 \cdot 5 = 13,5$. Δηλαδή $H^+ = 113,5$ και $H^- = 86,5$.

Π.χ. για τον υπολογισμό της πρώτης τιμής CS_1 υπολογίζεται η διαφορά $d_1 = x_1 - K$ δηλ. $d_1 = 104 - 105 = -1$. Επειδή $d_1 < 0$ η διαφορά d_1 δεν προστίθεται στο CS. Το ίδιο θα συμβεί και με την δεύτερη (98) και τρίτη τιμή (102). Αντίθετα η τέταρτη τιμή (108) είναι μεγαλύτερη του K^+ οπότε $d_4 > 0$ και η δημιουργία του CS ξεκινάει. Δηλαδή $CS = d_4 = 3$. Η επόμενη τιμή (109) είναι επίσης μεγαλύτερη από το K αφού $d_5 = 109 - 105 = 4$. Το CS αυξάνει ακόμα παραπάνω και γίνεται $CS = d_4 + d_5 = 7$.

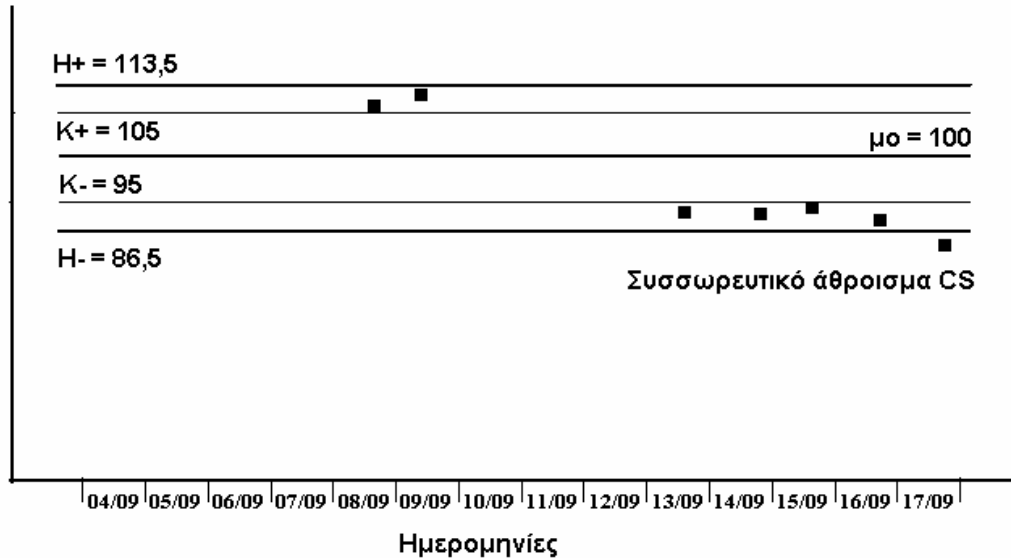
A/A	Ημερομηνίες	Τιμές ελέγχου γλυκόζης	Decision Limit CS
1	04/09/2001	104	0
2	05/09/2001	98	0
3	06/09/2001	102	0
4	07/09/2001	108	3
5	08/09/2001	109	7
6	09/09/2001	106	8
7	10/09/2001	96	0
8	11/09/2001	104	0
9	12/09/2001	98	0
10	13/09/2001	89	-6
11	14/09/2001	92	-9
12	15/09/2001	92	-12
13	16/09/2001	94	-13
14	17/09/2001	93	-15

Πίνακας 4

¹ Οι καμπύλες ισχύος (power functions) δείχνουν την σχέση μεταξύ της πιθανότητας για ανίχνευση σφάλματος και το μέγεθος του αναλυτικού σφάλματος το οποίο θέλουμε να ανιχνεύσουμε.

Υπολογισμός συσσωρευτικού αθροίσματος CS για την παρασκευή διαγράμματος Decision Limit

Στην εικόνα 5 φαίνονται πολύ καθαρά τα σημεία με τα συστηματικά σφάλματα. Οι τιμές των συστηματικών σφαλμάτων (5-6 και 10-14) απομονώνονται καθαρότερα ακόμα και από τα προηγούμενα αθροιστικά διαγράμματα. Από αυτές η τιμή 14 είναι εκτός των ορίων ελέγχου. Ο χρήστης θα πρέπει εκεί να σταματήσει και να προβεί σε επιδιορθωτικές κινήσεις.



Εικόνα 5

Διάγραμμα Decision Limit Cusum. Για την χάραξη των σημείων CS χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές της στήλης CS του πίνακα 4. Ο υπολογισμός έγινε με τις εξισώσεις 7 και 8.

Συζήτηση

Αναμφισβήτητα το διάγραμμα Levey-Jennings και τα κριτήρια Westgard είναι σήμερα αναντικατάστατα, άλλωστε κυριαρχούν στο λογισμικό όλων των σύγχρονων αναλυτών. Παρόλα αυτά το Levey-Jennings απαιτεί κάποια προσοχή στην εφαρμογή του.

Για να εφαρμοστεί σωστά το Levey-Jennings, απαιτείται ο υπολογισμός των ορίων ελέγχου να γίνεται πάνω στον ίδιο τον αναλυτή. Ο υπολογισμός της μέσης τιμής και της τυπικής απόκλισης των ορίων ελέγχου γίνεται ύστερα από 20-30 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις όλων των εξετάσεων που τρέχουν στον αναλυτή. Αν και η παραπάνω οδηγία συστήνεται από τους όλους τους κατασκευαστές αναλυτών, λίγα εργαστήρια κάνουν πραγματικά τους απαιτούμενους υπολογισμούς. Άλλωστε και αν ακόμα γίνουν σωστοί υπολογισμοί είναι δυνατόν τα νέα όρια να μην είναι ικανοποιητικά και γρήγορα να αντικαθίστανται από «εμπειρικές τιμές».

Άλλωστε, τα τελευταία χρόνια, η μεγάλη τεχνολογική πρόοδος των αναλυτών δημιούργησε προβλήματα στην εφαρμογή των Levey-Jennings. Λόγω της μεγάλης αυτοματοποίησης των μηχανημάτων και της βελτίωσης των μεθόδων μειώθηκε δραματικά ο συντελεστής μεταβλητότητας (CV) των εκτελούμενων εξετάσεων. Ως επακόλουθο είναι πολλές φορές τα όρια που προσδιορίζονται για το Levey-Jennings να είναι πολύ «στενά» και να μην έχουν κλινική σημασία. Έτσι η υπέρβαση των ορίων αυτών δεν σημαίνει κατά ανάγκη ότι τα αποτελέσματα των ασθενών είναι λάθος. Αυτό σε πολλά εργαστήρια μειώνει την εμπιστοσύνη του προσωπικού στην πρακτικότητα των Levey-Jennings.

Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις τα «ξεχασμένα» διαγράμματα Cusum μπορούν να έρθουν ξανά στην επικαιρότητα και να χρησιμοποιηθούν παράλληλα με το Levey-Jennings. Το γεγονός ότι δίνουν

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.

την δυνατότητα στον χρήστη να ορίσει ο ίδιος όρια ελέγχου με κλινική σημασία τα καθιστά ιδιαίτερα πρακτικά. Το πιο χρήσιμο, αλλά και πιο δύσκολο, στην εφαρμογή του είναι το Decision Limit Cusum αφού μπορεί να συνδυαστεί με το Levey-Jennings πάνω στο ίδιο διάγραμμα. Γνωστοί κατασκευαστές controls άλλωστε το υποστηρίζουν (11). Μειονέκτημα των αθροιστικών διαγραμμάτων είναι οι πολύπλοκοι υπολογισμοί που απαιτούν την χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή. Σίγουρα όμως όχι ανέφικτο στο σύγχρονο εργαστήριο. Τονίζεται ότι η χρήση των διαγραμμάτων Cusum περιορίζεται στα συστηματικά σφάλματα. Στα τυχαία και μεγάλα συστηματικά σφάλματα το διάγραμμα Levey-Jennings και τα κριτήρια Westgard είναι αποτελεσματικότερα.

Υποσημείωση

Οι υπολογισμοί και τα γραφήματα που παρουσιάζονται στο άρθρο προέρχονται από λογισμικό που κατασκεύασε ο συγγραφέας. του πίνακα 2. Ο υπολογισμός έγινε με την εξίσωση 1.

Περίληψη

Η μεγάλη πρόοδος των αυτόματων αναλυτών τα τελευταία 30 χρόνια συνδυάστηκε με την ανάπτυξη στατιστικών μεθόδων ελέγχου για την επίτευξη καλής επαναληψιμότητας και τον περιορισμό τυχαίων και συστηματικών σφαλμάτων. Πολλές μέθοδοι ελέγχου της επαναληψιμότητας (εσωτερικός έλεγχος ποιότητας) μεταφέρθηκαν από την χημική βιομηχανία στα εργαστήρια κλινικής χημείας. Αυτή που επικράτησε ήταν η μέθοδος των Αμερικανών χημικών Levey και Jennings που βασίζονταν στις ιδιότητες της κατανομής Gauss που εμφανίζουν οι τιμές των δειγμάτων ελέγχου.

Στην ιστορία της κλινικής χημείας δοκιμάστηκαν και άλλες μέθοδοι εσωτερικού ελέγχου ποιότητας οι οποίες βασίζονταν στην δημιουργία συσσωρευτικών αθροισμάτων (Cusum) των διαφορών των ημερήσιων τιμών ελέγχου από την μέση τιμή-στόχο των ορίων. Υπάρχουν δύο βασικές παραλλαγές Cusum το Tabular Cusum και το Decision Limit Cusum. Και οι δύο μέθοδοι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές για την ανίχνευση μικρών συστηματικών σφαλμάτων που πολλές φορές περνάνε απαρατήρητα στο διάγραμμα Levey-Jennings.

Πρώτο μέλημα των χρηστών των μεθόδων Cusum είναι να ορίσουν την τιμή πέρα από την οποία η εξέταση θα θεωρείται «εκτός ορίων». Η τιμή αυτή (συμβολίζεται μ_1) επιλέγεται να έχει κλινική σημασία και απέχει συγκεκριμένο αριθμό τυπικών αποκλίσεων από την μέση τιμή-στόχο της μεθόδου. Από την τιμή μ_1 υπολογίζεται ο συντελεστής K ο οποίος με διαφορετικό τρόπο στις δύο μεθόδους Tabular και Decision Limit επηρεάζει την έναρξη και τον υπολογισμό του συσσωρευτικού αθροίσματος. Επιπλέον από την τιμή K και με την εφαρμογή ειδικών στατιστικών αναλύσεων υπολογίζονται τα όρια των μεθόδων (συμβολίζονται H). Η παραβίαση του H αποκαλύπτει το συστηματικό σφάλμα της εξέτασης. Πιο ενδιαφέρον διάγραμμα Cusum θεωρείται το Decision Limit Cusum επειδή μπορεί να συνδυαστεί με το Levey-Jennings.

Λέξεις κλειδιά: Εσωτερικός έλεγχος ποιότητας, Αναλυτές, Κλινική χημεία, Cusum, Tabular Cusum, Decision Limit Cusum, Levey Jennings

THE USE OF CUMMULATIVE SUMS IN INTERNAL QUALITY CONTROL SYSTEMS FOR CLINICAL CHEMISTRY ANALYZERS

Summary

In the last thirty years the rapid development of automatic analyzers have been combined with the development of statistical quality control methods. These methods improved the precision and repeatability of the tests and they reduced random and systematic errors. The imprecision's quality methods transported to the laboratories of clinical chemistry from the chemical industry. The chart control of the American chemists Levey and Jennings is the most accepted method of them. It is based on the principles of Gauss distribution of the daily control values.

An other group of internal quality control methods is based on the calculation of cumulative sums (Cusum) of the differences of the daily control values from the mean of the control limits. Three cusum methods exists: the simple Cusum diagram, the Tabular Cusum and the Decision Limit Cusum. All methods are specifically efficient on finding small systematic errors, which most of times are invisible in Levey Jennings diagrams.

First duty of the method's users is to define the value beyond which the tests will be considered as "out of limits". The value limit (symbol μ_1) has been chosen as medically important. The number μ_1 estimates the variable K. It is the distance between the limit μ_1 and the mean-target value of the method. It is measured in standards deviations. This variable effects the starting and the calculation of the cumulative sum with a different way in both methods (Tabular Cusum and Decision Limit). The upper and lower limits of the methods (H) are calculated from variable K and some special statistical methods. The violation of H reveals the presence of systematic error. In this case the exam has not good performance. The most interesting Cusum diagram is Decision Limit Cusum because it can be plotted on the same diagram with Levey-Jennings.

Key words: Internal quality controls, Analyzer, Clinical Chemistry, Cusum, Tabular Cusum, Decision Limit Cusum, Levey-Jennings.

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.

Βιβλιογραφία

1. Κτένας Ε., Βιοστατιστική – Αρχές Επιδημιολογίας, Εκδόσεις Zymel, Αθήνα, 1992, σελ. 87-88.
2. Τριχόπουλου Δ. Ιατρική Στατιστική, Έκδοση Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα, 1975, σελ. 32-35.
3. Τσαχαγέα Χ., Βιομετρία, Έκδοση ΟΑΕΔ, Αθήνα, 1988, σελ. 152-154.
4. Σίσκος Π., Διαμαντής Ε., Παπαναστασίου-Διαμαντή Α. Μαθήματα Κλινικής Χημείας. Εκδόσεις Λύχνος, Αθήνα, 1987 σελ. 376-394.
5. Ζουλλιέν Ζ., Διασφάλιση ποιότητας στο Εργαστήριο, Κείμενο φροντιστηρίου στο 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας, Αθήνα, 1998.
6. Montgomery D., Introduction to statistical quality control. 3rd ed. New York, 1996, σελ.314-317.
7. Πρότυπο ISO 5725-1: Ακρίβεια (αληθείς τιμές και επαναληψιμότητα) των αναλυτικών μεθόδων και αποτελεσμάτων. Μέρος 1: Γενικές αρχές και ορισμοί., 1994
8. Πρότυπο ISO 5725-2, Ακρίβεια (αληθείς τιμές και επαναληψιμότητα) των αναλυτικών μεθόδων και αποτελεσμάτων. Μέρος 2: Βασικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της επαναληψιμότητας και της αναπαραγωγιμότητας προτύπων αναλυτικών μεθόδων, 1994.
9. Sunderman Sr., The History of Proficiency Testing/Quality Control, *Clin. Chem* 1992, 38/7: 1205-1209.
10. Montgomery D., Introduction to statistical quality control. 3rd ed. New York, 1996, σελ. 317-324.
11. Basic & Intermediate Systems of Quality Control for the Clinical Laboratory. Έκδοση Biorad, Ιούνιος 1997, σελ. 1-30.
12. Westgard J., Torgny G., Torsten A., Carl-Henric de Verdier. Combined Shewart-Cusum Control Chart for Improved Quality Control Chemistry. *Clin Chem.* 1977, 23/10: 1881-1887.
13. Westgard J., Tongry G., A multirule Shewart Chart for quality control in clinical chemistry. *Clin. Chem.*, 1981 27/3: 493-501.
14. Westgard J., Selecting Appropriate Quality-Control Rules, *Clin. Chem.* 1994, 40/3: 499-500.
15. Parvin C., Comparing the power of Quality-Control Rules to Detect Persistent Systematic Error. *Clin Chem.* 1992, 38/3: 358-363.
16. Parvin C., Comparing the power of quality-control rules to detect persistent random error, *Clin. Chem.* 1992, 38/3: 364-369.
17. Wood R., A simulation study of the Westgard multi-rule quality-control system for clinical laboratories, *Clin. Chem.* 1990, 36/3: 462-465.
18. Bishop J., Nix A., Comparison of Quality-Control Rules Used in Clinical Chemistry Laboratories, *Clin. Chem.* 1993, 39/8: 1638-1649.
19. Levey, S. and Jennings E., The use of control charts in the clinical laboratory. *Am. J. Clin. Pathol.* 1950, 20: 1059.
20. Westgard J., Groth T., Power functions for statistical control rules., *Clin. Chem.* 1979, 25/6: 863-869.
21. Page E., Cumulative Sum Control Charts, *Technometrics*, 1961: Vol 3.
22. Hawkins D., Cumulative Sum Control Charting: An Underutilized SPC Tool, *Quality Engineering*, 1993, Vol 5.
23. Davies O. and Goldsmith P., *Statistical Methods in Research and production*, 4th revised Hafner Publishing Co., New York, 1972.
24. Duncan A., *Quality control and industrial statistics*, 3rd ed. Richard D. Irwin, Inc Homewood, Ill., 1965: p 419.