

Πέτρος Λ. Καρκαλούςος

**ΕΙΣΑΓΩΓΗ
ΣΤΟ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΟ ΕΛΕΓΧΟ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ
ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ**

**Όμιλος Εταιρειών
Π. Ζαφειρόπουλος Α.Ε. – Β. Καραβίτης Α.Ε.**

ΑΘΗΝΑ 2006

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας αποτελεί καθημερινή μέριμνα του προσωπικού του εργαστηρίου κλινικής χημείας και ιδιαίτερα εκείνου που χειρίζεται αυτόματους αναλυτές. Το βιβλίο αυτό φιλοδοξεί να βοηθήσει τους χρήστες των αυτόματων αναλυτών στην καθημερινή τους επαφή με τις μεθόδους του στατιστικού ελέγχου ποιότητας δίνοντας έμφαση σε εκείνες τις μεθόδους που εφαρμόζονται καθημερινά μέσα στο ίδιο το εργαστήριο και είναι γνωστές ως εσωτερικός έλεγχος ποιότητας.

Για το σκοπό αυτό περιγράφεται σε συντομία το θεωρητικό υπόβαθρο του στατιστικού ελέγχου ποιότητας και καλύπτονται οι στατιστικές μεθοδολογίες που έχουν την δυνατότητα να εφαρμοστούν καθημερινά από το εργαστηριακό προσωπικό είτε αυτές χρησιμοποιούν ειδικά δείγματα ελέγχου είτε όχι. Ιδιαίτερα τονίζεται η σημασία και ο τρόπος επιλογής της καταλληλότερης στατιστικής μεθόδου ελέγχου και παρουσιάζονται σύγχρονες μεθοδολογίες που καλύπτουν το θέμα αυτό.

Φιλοδοξία του βιβλίου είναι να αποτελέσει ένα εγχειρίδιο αναφοράς για κάθε αναγνώστη που επιθυμεί να μελετήσει μελλοντικά την πλούσια σύγχρονη βιβλιογραφία. Στις σελίδες του παρουσιάζονται οι ξενόγλωσσοι στατιστικοί και τεχνικοί όροι που θα πρέπει να γνωρίζει κάθε μελετητής, ενώ στο τέλος του βιβλίου παρατίθεται ένα περιεκτικό αγγλικό λεξιλόγιο που περιέχει όλους τους όρους που χρησιμοποιούνται μέσα στο κείμενο και οι οποίες συναντιούνται συχνά στην ξένη βιβλιογραφία.

Σημειώνεται ότι σκοπίμως σε αυτό το βιβλίο αποφεύχθηκε η στατιστική και μαθηματική απόδειξη των μεθοδολογιών που αναπτύσσονται. Ο απαιτητικός αναγνώστης μπορεί να καλύψει το κενό καταφεύγοντας, εφόσον το επιθυμεί, στην επιλεγμένη βιβλιογραφία στο τέλος του βιβλίου.

Πέτρος Λ.
Καρκαλούσος
Αθήνα, 2006

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ο σκοπός του στατιστικού ελέγχου ποιότητας

Ήδη από την αρχαιότητα ο έλεγχος της ποιότητας των διαφόρων προϊόντων αποτελούσε βασική μέριμνα και φροντίδα των παραγωγών προς τους καταναλωτές. Ένα προϊόν θεωρείται ότι έχει «καλή ποιότητα» όταν ανταποκρίνεται στο σκοπό για τον οποίο δημιουργήθηκε και διαθέτει όλα εκείνα τα χαρακτηριστικά που καλύπτουν τις βασικές απαιτήσεις των καταναλωτών. Αυτή είναι η βασική έννοια του ελέγχου ποιότητας η οποία εξακολουθεί να ισχύει και στις μέρες μας.

Σήμερα όμως η επέκταση του διεθνούς εμπορίου σε όλα τα είδη των προϊόντων και τις υπηρεσίες και η αυτοματοποίηση της παραγωγής καθιστούν αναγκαίο τον ταχύ εντοπισμό των ελαττωματικών προϊόντων, ο οποίος επιτυγχάνεται πλέον με την βοήθεια ενός ιδιαίτερου επιστημονικού κλάδου, του **στατιστικού ελέγχου ποιότητας (Statistical Quality Control ή SQC)**.

Ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στις Η.Π.Α. στις αρχές του 20^{ου} αιώνα στην ταχέως αναπτυσσόμενη τότε αυτοματοποιημένη βιομηχανία όπου αντικατέστησε τον μεμονωμένο έλεγχο κάθε προϊόντος χωριστά με την τυχαία δειγματοληψία. Μέσα σε έναν αιώνα ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας αναπτύχθηκε γρήγορα σε ένα ιδιαίτερο κλάδο της στατιστικής επιστήμης με εφαρμογή πλέον σήμερα σε κάθε κλάδο αυτοματοποιημένης παραγωγής.

Αυτοματοποιημένος κλάδος παραγωγής είναι και η κλινική χημεία όπου τον ρόλο των «προϊόντων» τον έχουν οι τιμές που παράγονται από τους αυτόματους αναλυτές. Οι πρώτοι αυτόματοι βιοχημικοί και αιματολογικοί αναλυτές εμφανίστηκαν στη δεκαετία του 1950 και σχεδόν ταυτόχρονα άρχισαν να εφαρμόζονται σε αυτούς οι πρώτες στατιστικές μέθοδοι ελέγχου ποιότητας. Η εφαρμογή τους κρίθηκε απαραίτητη όχι μόνο λόγω του πλήθους των παραγόμενων αποτελεσμάτων αλλά και γιατί στην κλινική χημεία ο ακριβής προσδιορισμός της συγκέντρωσης των ουσιών κάθε δείγματος ήταν και είναι τεχνικά ανέφικτος. Στις μέρες μας ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας στην κλινική χημεία παρουσιάζει ραγδαία ανάπτυξη παράλληλη με εκείνη των αυτόματων αναλυτών.

1.2 Εργαστηριακά σφάλματα που ανιχνεύονται με το στατιστικό έλεγχο ποιότητας

Παρά το γεγονός ότι ο στατιστικός έλεγχος ποιότητας μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό λίγο έως πολύ κάθε είδους εργαστηριακού σφάλματος συνήθως χρησιμοποιείται μόνο για τον εντοπισμό των **αναλυτικών σφαλμάτων (analytical errors)**, δηλαδή των σφαλμάτων που συμβαίνουν κατά τη χημική ανάλυση πάνω στον αναλυτή. Είναι αυτονόητο ότι τα αναλυτικά σφάλματα πρέπει να εντοπιστούν εγκαίρως προτού τα εσφαλμένα αποτελέσματα φτάσουν στα χέρια του γιατρού ή του ασθενή.

Μερικά από τα πιο κοινά αναλυτικά σφάλματα είναι τα ακόλουθα:

- Βλάβη στον αναλυτή
- Λανθασμένη φυγοκέντρωση (λ.χ. στροφές ή χρόνος)

- Λανθασμένη προετοιμασία του δείγματος (λ.χ. έλλειψη απολευκωμάτωσης)
- Λανθασμένη «χημεία» στον αναλυτή
- Λανθασμένη αραίωση του δείγματος
- Κακή επαναληψιμότητα της αναλυτικής μεθόδου
- Έλλειψη ακρίβειας της αναλυτικής μεθόδου

Τα αναλυτικά σφάλματα αποτελούν ένα μικρό ποσοστό (μόλις το 10%) των συνολικών σφαλμάτων που συμβαίνουν σε ένα εργαστήριο. Το υπόλοιπο ποσοστό κατέχουν τα προ-αναλυτικά σφάλματα (60% περίπου) και τα μετα-αναλυτικά σφάλματα (30%). Όπως θα περιγραφεί παρακάτω, ο εντοπισμός των αναλυτικών σφαλμάτων γίνεται με τον συνδυασμό δύο διαφορετικών μεθοδολογιών που ονομάζονται εσωτερικός και εξωτερικός έλεγχος ποιότητας. Η ονομασία τους οφείλεται στην δυνατότητα αποκλειστικής διεκπεραίωσης τους μέσα στο εργαστήριο (εσωτερικός) ή όχι (εξωτερικός).

Τα **προ-αναλυτικά σφάλματα** (*pre-analytical errors*) συμβαίνουν πριν από την ανάλυση του δείγματος στον αναλυτή. Πρόκειται για σφάλματα που συμβαίνουν συνήθως κατά την αμοληψία, την επεξεργασία του δείγματος και γενικά πριν τον αναλυτικό προσδιορισμό.

Τα πιο συνηθισμένα προ-αναλυτικά σφάλματα είναι τα παρακάτω:

- Ακατάλληλο δείγμα (λ.χ. αιμολυμένος ή λιπαιμικός ορός)
- Λανθασμένο σωληνάριο δείγματος (λ.χ. σωληνάριο με αντιπηκτικό EDTA για χρόνο Quick)
- Λανθασμένο δείγμα (λ.χ. πλάσμα αντί ορού, τυχαίο δείγμα ούρων αντί ούρων 24^{ώρου})
- Λανθασμένη ταυτότητα δείγματος
- Αναγραφή λανθασμένου ονόματος στο σωληνάριο αιμοληψίας
- Αίτηση από τον κλινικό ιατρό άλλης εξέτασης (λ.χ. εκ παραδρομής)
- Χρήση ακατάλληλου παραπτεμπτικού (λ.χ. ούρων αντί αίματος)
- Ακατάλληλη μέθοδος συντήρησης του δείγματος (λ.χ. κατάψυξη στα ούρα)
- Ελλιπή προετοιμασία του εξεταζόμενου (λ.χ. λάθος δίαιτα)
- Σφάλματα στην αιμοληψία (λ.χ. παρατεταμένη περίδεση για μέτρηση ασβεστίου)
- Προγραμματισμός στον αναλυτή άλλης εξέτασης
- Παρατεταμένη παραμονή του δείγματος πριν από την ανάλυση
- Προηγούμενες ιατρικές επεμβάσεις (λ.χ. η ψηλάφηση προστάτη αυξάνει το PSA)

Τα **μετα-αναλυτικά σφάλματα** (*post-analytical errors*) είναι σε μεγάλο βαθμό γραμματειακά και σχετίζονται με τη διαχείριση, την αρχειοθέτηση και την αποστολή των αποτελεσμάτων. Όπως και τα προ-αναλυτικά σφάλματα, έτσι και τα μετα-αναλυτικά δεν είναι εύκολα ανιχνεύσιμα και οδηγούν σε ολοκληρωπικώς εσφαλμένα αποτελέσματα (λ.χ. αποστολή σε έναν ασθενή αποτελεσμάτων άλλου ασθενούς, λανθασμένη αρχειοθέτηση των αποτελεσμάτων κατά την χειρόγραφη αντιγραφή τους σε βιβλία αντί για χρήση Η/Υ).

Τα πιο κοινά μετα-αναλυτικά σφάλματα είναι τα παρακάτω:

- Λανθασμένη αντιγραφή αποτελέσματος στο παραπτεμπτικό
- Λανθασμένη αντιγραφή ονόματος ασθενούς και αποτελεσμάτων στο αρχείο
- Υπερβολική καθυστέρηση στην αποστολή των αποτελεσμάτων
- Λανθασμένοι υπολογισμοί στις τιμές του αναλυτή λ.χ. λάθος πολλαπλασιασμός μετά από αραίωση
- Αποστολή αποτελεσμάτων σε άλλο αποδέκτη λ.χ. υποκατάστημα
- Απώλεια των αποτελεσμάτων πριν κρατηθεί για αυτά αντίγραφο

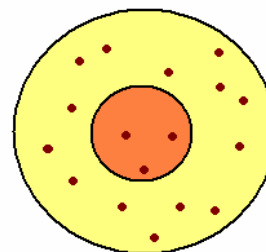
Ο αποτελεσματικός έλεγχος όλων των ειδών των εργαστηριακών σφαλμάτων εξασφαλίζεται μόνο με ένα επιστημονικά τεκμηριωμένο πλάνο διοίκησης του εργαστηρίου. Αυτός ο τρόπος διοίκησης ονομάζεται **διοίκηση ολικής ποιότητας (total quality management)**. Η πιστή εφαρμογή των αρχών της διοίκησης ολικής ποιότητας, των μεθόδων στατιστικού ελέγχου ποιότητας, καθώς και πλήθους άλλων γραφειοκρατικών οδηγιών μπορεί να οδηγήσει στην απόκτηση από μέρους του εργαστηρίου του πιστοποιητικού διαπίστευσης **ISO 15189: 2003**. Το πιστοποιητικό αυτό αποτελεί βεβαίωση για τον αποτελεσματικό περιορισμό όλων των ειδών των εργαστηριακών σφαλμάτων.

1.3 Τα είδη των αναλυτικών σφαλμάτων

Τα αναλυτικά σφάλματα οφείλονται σε αιτίες που εμφανίζονται τυχαία ή συστηματικά και σε αυτές οφείλεται η διάκριση τους σε *τυχαία* ή *συστηματικά* σφάλματα.

Τα **τυχαία σφάλματα (Random Errors ή RE)** οφείλονται τόσο σε προσδιορισμένες όσο και σε απροσδιόριστες αιτίες. Οι τελευταίες συνιστούν το λεγόμενο **ενδογενές σφάλμα (inherent error)** το οποίο ενυπάρχει σε οποιαδήποτε αναλυτική μέτρηση σε οποιοδήποτε αυτόματο αναλυτή.

Τα τυχαία σφάλματα μειώνουν την **επαναληψιμότητα (repeatability)** των μετρήσεων, η έλλειψη της οποίας πέρα από ένα συγκεκριμένο όριο περιορίζει την ιατρική σημασία των αναλυτικών προσδιορισμών. Οι τεχνικές του στατιστικού ελέγχου ποιότητας στοχεύουν στον περιορισμό των τυχαίων σφαλμάτων έτσι ώστε αυτά να μην ξεπερνούν το ενδογενές σφάλμα.

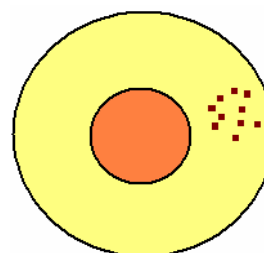


Εικόνα 1

Τα τυχαία σφάλματα μειώνουν την επαναληψιμότητα των ρίψεων με αποτέλεσμα ο σκοπευτής να αδυνατεί να σταθεροποιήσει τις βολές.

Τα **συστηματικά σφάλματα (Systematic Errors ή SE)** οφείλονται πάντα σε συγκεκριμένες αιτίες και κατά συνέπεια διορθώνονται ευκολότερα από τα τυχαία. Στα συστηματικά σφάλματα οι τιμές εμφανίζουν μια συγκεκριμένη τάση λ.χ. είναι όλες μεγαλύτερες ή όλες μικρότερες από την τιμή - στόχο.

Τα συστηματικά σφάλματα μειώνουν την **ακρίβεια (accuracy)** των μετρήσεων, η έλλειψη της οποίας (**bias**) πέρα από ένα συγκεκριμένο όριο οδηγεί σε εντελώς εσφαλμένα αποτελέσματα. Οι τεχνικές του στατιστικού ελέγχου ποιότητας στοχεύουν στην πλήρη εξάλειψη συστηματικών σφαλμάτων.



Εικόνα 2

Παρά την καλή επαναληψιμότητα η επιτυχία των ρίψεων μηδενίζεται, αφού η έλλειψη ακρίβειας συγκεντρώνει τις ρίψεις σε συγκεκριμένη περιοχή έξω από το στόχο.

Το ενδογενές σφάλμα δηλαδή η μικρή τυχαία διακύμανση των τιμών είναι αδύνατο να αποφευχθεί. Υπολογίζεται εύκολα όταν επαναληφθεί μια μέτρηση στον αναλυτή πολλές φορές. Παρατηρείται τότε ότι τα διαδοχικά αποτελέσματα δεν συμπίπτουν παρά το γεγονός

ότι ο μέσος όρος τους από ένα σημείο και μετά σταθεροποιείται. Κατά συνέπεια το μέγεθος των τυχαίων σφαλμάτων (**ΔRE**) είναι πάντα διάφορο του μηδενός ($\Delta RE \neq 0$).

Αντιθέτως δεν υπάρχει δικαιολογία για την ύπαρξη συστηματικών σφαλμάτων. Το μέγεθος των συστηματικών σφαλμάτων (**ΔSE**) πρέπει να είναι πάντα ίσο με το μηδέν ($\Delta SE = 0$).

Τα συνηθέστερα αίτια των τυχαίων σφαλμάτων είναι τα ακόλουθα:

- Μεταβολή στις συνθήκες της αντιδράσεως (λ.χ. θερμοκρασία επώασης, χρόνος επώασης)
- Ακάθαρτα σκεύη (λ.χ. κυβέττες, πιπέττες)
- Λανθασμένοι υπολογισμοί (λ.χ. σε αραιώσεις, μετατροπές μονάδων μέτρησης)
- Βλάβη αναλυτή (λ.χ. φωτόμετρο)
- Ακατάλληλο δείγμα (λ.χ. λιπαιμικός, αιμολυμένος ορός)

Τα συνηθέστερα αίτια των συστηματικών σφαλμάτων είναι τα ακόλουθα:

- Λανθασμένη βαθμονόμηση του αναλυτή
- Αλλοίωση προτύπων βαθμονόμησης
- Αλλοίωση αντιδραστηρίων
- Λανθασμένο μήκος κύματος
- Λανθασμένη «χημεία» στον αναλυτή
- Υπολογιστικά λάθη (λ.χ. αραιώσεις ή μετατροπές μονάδων μέτρησης)
- Βλάβη του αναλυτή (λ.χ. χαλασμένη αντλία ή φωτόμετρο)

1.4 Το ολικό αναλυτικό σφάλμα

Το **ολικό αναλυτικό σφάλμα** (***Total analytical Error*** ή ***TE***) είναι η συσσώρευση όλων των ειδών των αναλυτικών σφαλμάτων. Ισούται με το άθροισμα του συστηματικού και του τυχαίου σφάλματος σύμφωνα με την σχέση:

$$TE = \text{συστηματικό σφάλμα} + \text{τυχαίο σφάλμα} \quad \text{ή} \quad TE = \Delta RE + \Delta SE$$

Η τιμή που υπολογίζεται σε μία μέτρηση μπορεί να θεωρηθεί ως το άθροισμα της πραγματικής τιμής και του ολικού αναλυτικού σφάλματος, ισχύει δηλαδή η σχέση:

$$\text{Υπολογιζόμενη τιμή} = \text{πραγματική τιμή} + \text{ολικό αναλυτικό σφάλμα}$$

Το ολικό αναλυτικό σφάλμα κάθε ανάλυσης οφείλει πάντα να είναι μικρότερο από το **ανώτερο επιτρεπτό ολικό αναλυτικό σφάλμα** (***Total Error allowable*** ή ***TEa***) του συγκεκριμένου αναλύτη. Το TEa είναι το ανώτερο επιτρεπτό σφάλμα κατά τον προσδιορισμό ενός αναλύτη πέρα από το οποίο μειώνεται δραματικά η ιατρική σημασία των αποτελεσμάτων. Εκφράζεται σε επί τοις εκατό. Τιμές TEa για κάθε ουσία που μετράται στον ανθρώπινο οργανισμό έχουν προσδιοριστεί από ευρωπαϊκές και αμερικανικές επιστημονικές ομάδες.

Κατά συνέπεια για να γίνει αποδεκτή μια αναλυτική μέθοδος θα πρέπει να ισχύει η σχέση: **$TE < TEa$** .

Στο παράρτημα στο τέλος του βιβλίου δίνονται τα TEa του γνωστού αμερικανικού προτύπου CLIA. Το πρότυπο αυτό καθώς και άλλα αντίστοιχα ευρωπαϊκά πρότυπα μπορεί να βρει εύκολα ο αναγνώστης στο διαδίκτυο.