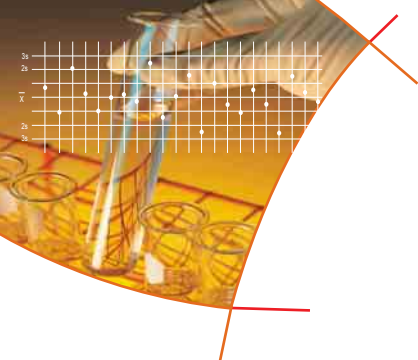


# Karty kontrolne

w medycznym laboratorium  
diagnostycznym

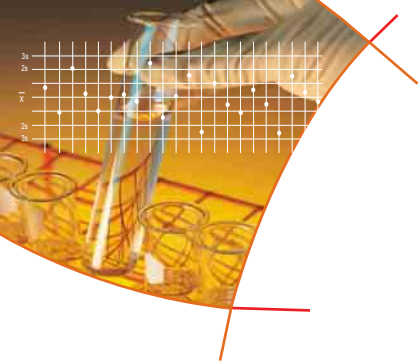


Wojciech Gernand  
Zakład Diagnostyki, Katedra Biochemii Klinicznej,  
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

ISBN 83-919371-9-4

# Spis treści

3	Wprowadzenie
5	Materiał kontrolny Stały skład materiału kontrolnego
6	Zmienność pomiędzy fiolkami Wartości nominalne
7	Pomiary wstępne
9	Obliczenia Sporządzanie karty kontrolnej Opis
10	Seria pomiarowa
12	Interpretacja
13	Reguły proste
14	Reguły złożone
21	Protokół
23	Algorytm Ocena reguł interpretacyjnych
30	Wybór reguły interpretacyjnej
31	Wskazówki ogólne Zasada Westgarda-Burnetta
32	Analiza wykresów funkcji mocy Tabele
35	Specjalistyczne oprogramowanie komputerowe Piśmiennictwo



## Wprowadzenie

Różnorodność czynników wpływających na wykonywane w laboratorium pomiary sprawia, że nie można raz na zawsze zagwarantować prawidłowego działania żadnej metody pomiarowej. Zmieniają się odczynniki, przeprowadzana jest kalibracja, a badania wykonywane są przez różne osoby. Wszystko to powoduje, że każda metoda pomiarowa narażona jest na zmianę precyzji i poprawności.

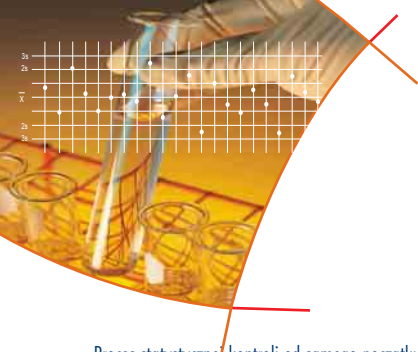
**Precyzja** jest to stopień zgodności pomiędzy niezależnymi wynikami badania otrzymanymi w ustalonych warunkach. Precyzja pomiarów opisywana jest za pomocą odchylenia standardowego (*standard deviation, SD*). Zgodnie z obowiązującą nomenklaturą metrologiczną, ilościowa informacja o precyzji, przedstawiona w postaci odchylenia standardowego, określana jest jako **nieprecyzyjność** (*imprecision, I*). Możliwe jest również posłużenie się współczynnikiem zmienności (*coefficient of variation, CV*), który stanowi miarę względną nieprecyzyjności (*1%*).

**Poprawność** jest to stopień zgodności między wartością średnią otrzymaną na podstawie dużej serii wyników badania a przyjętą wartością odniesienia. Poprawność jest zwykle wyrażana w kategoriach **obciążenia** (*bias, B*). Poprawność była przedstawiana jako „dokładność wartości średniej”. Zgodnie z obowiązującą nomenklaturą metrologiczną, używanie tego terminu nie jest zalecane.

Jedynym sposobem zapewnienia odpowiedniej precyzji i poprawności pomiarów jest wprowadzenie skutecznego systemu kontroli jakości. Celem kontroli wewnątrzlaboratoryjnej jest utrzymywanie metod pomiarowych na takim poziomie, by popełniane błędy analityczne, przypadkowe i systematyczne, nie przekraczały dopuszczalnych granic.

Naukowe podstawy statystycznej kontroli jakości opracował Walter A. Shewhart (1891–1967) – statystyk zatrudniony w latach dwudziestych i trzydziestych w Bell Telephone Laboratories w USA.

Shewhart twierdził, że celem przemysłu jest ustanowienie sposobów zaspokajania ludzkich potrzeb przy maksymalnej redukcji działań wymagających ludzkiego wysiłku. Używając metod naukowych, obejmujących także nowoczesne metody statystyczne, stwierdził, że możliwe jest określenie granic, w których wyniki ludzkich działań powinny się mieścić, aby działania te były uzasadnione ekonomicznie. Przekroczenie wyznaczonych granic wskazywać miało na pogorszenie się procedury, która pozostawała nieekonomiczna do momentu, gdy przyczyna problemów nie zostałaby usunięta. Shewhart sformułował tę myśl we wstępie do książki *Economic control of quality of the manufactured products* wydanej w Nowym Jorku w 1931 roku.



Proces statystycznej kontroli od samego początku miał na celu uzyskanie pożądanej jakości, która satysfakcjonowałaby ludzkie potrzeby przy minimalnych kosztach. Shewhart zidentyfikował najważniejsze elementy programu kontroli jakości:

- przewidywaną zmienność procesu;
- sposób wyznaczania wartości granicznych, które umożliwiłyby wykrywanie pojawiających się problemów;
- potrzebę wyeliminowania przyczyn problemów (działań naprawczych), stwierdzonych na podstawie przekroczenia wyznaczonych granic.

Dwadzieścia lat później Stanley Levey i Elmer R. „Al” Jennings wprowadzili metody statystycznej kontroli jakości w laboratoriach klinicznych. W roku 1950 opublikowali pracę *The use of control charts in the clinical laboratory* (Am J Clin Pathol 1950; 20: 1059-1066). Zalecenia Shewharta nakazujące zgromadzenie grupy pomiarów, obliczenie średniej, zakresu (maksymalnej różnicy), wykreślenie średniej oraz zakresu Levey i Jennings wykorzystali wykonując podwójne pomiary w surowicy zlewkowej. Tym sposobem Levey i Jennings zastosowali kartę kontrolną Shewharta w laboratorium klinicznym.

Richard J. Henry i Milton Segalove opisali w roku 1952 metodę alternatywną, w której stabilna, referencyjna próbka analizowana była wielokrotnie, a pojedyncze wyniki nanoszono bezpośrednio na kartę kontrolną. Ten rodzaj statystycznej kontroli jakości opartej na wykorzystaniu referencyjnej próbki, polegającej na nanoszeniu pojedynczych wyników kontroli bezpośrednio na kartę, znany jest obecnie pod nazwą karty Leveya i Jenningsa.

To jeszcze jeden przykład na działanie prawa eponimii Stiglera. Sformułowane przez statystyka Stephena Stiglera prawo głosi, że żadne naukowe odkrycie nie zostało nazwane na cześć oryginalnego odkrywcy. Levey i Jennings opisali zastosowanie karty Shewharta. Henry i Segalove przedstawili modyfikację karty Shewharta, którą stosujemy obecnie.

Idea kontroli jakości prowadzonej w oparciu o kartę kontrolną jest prosta, a jej praktyczna realizacja obejmuje kilka etapów. Konieczne jest:

- uzyskanie materiału kontrolnego o odpowiednich właściwościach;
- przebadanie wybranego materiału kontrolnego w rutynowych warunkach w celu scharakteryzowania oczekiwanej zmienności pomiarów i ustalenia oczekiwanego rozkładu wyników pomiarów kontrolnych;
- obliczenie wartości średniej i odchylenia standardowego z wyników pomiarów i wyznaczenie granic kontrolnych;

- sporządzenie karty kontrolnej;
- określenie długości kontrolowanej serii pomiarowej, liczby i miejsca materiałów kontrolnych w serii;
- zdefiniowanie odpowiednich reguł kontrolnych;
- opracowanie pisemnych wskazówek definiujących w sposób szczegółowy postępowanie kontrolne — dokument taki niezbędny jest do ujednoczenia postępowania kontrolnego w praktyce.

## Materiał kontrolny

Międzynarodowa Federacja Chemii Klinicznej (IFCC) definiuje materiał kontrolny jako próbkę, którą analizuje się wyłącznie w celu przeprowadzenia kontroli jakości. Próbka ta nie może służyć do kalibracji układu pomiarowego. Jeśli materiał kontrolny wykazuje podobieństwo do rutynowo badanych próbek pochodzących od pacjentów, uznać można, że wyniki uzyskiwane w materiale kontrolnym odzwierciedlają wiarygodność uzyskiwanych równoległe wyników oznaczeń rutynowych.

Podłoże w materiale kontrolnym jest substancją, z której ten materiał przygotowano, dodając doń określonych substancji badanych, konserwantów i innych środków podnoszących jakość materiału kontrolnego. Cechy użytego podłoża mogą zmieniać wyniki przeprowadzanych pomiarów kontrolnych — zmiana ta nazywana jest efektem podłoża (*matrix effect*).

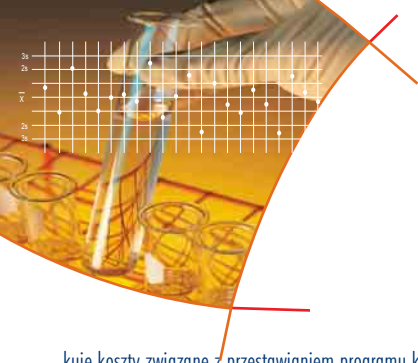
W warunkach idealnych materiał kontrolny powinien mieć takie samo podłoże jak próbka, którą badamy — wtedy materiał kontrolny będzie funkcjonował tak, jak prawdziwa próbka badana i wyeliminowany zostanie efekt podłoża.

Materiały kontrolne, nawet jeśli oparte na odpowiednim podłożu, poddawane są licznym zabiegom w czasie produkcji — może to zmieniać właściwości podłoża. Zabiegi te polegają na dodawaniu pewnych substancji w celu osiągnięcia odpowiedniego stężenia i stabilności oraz na dokonywaniu zmian fizycznych, np. liofilizacji. Mogą one powodować interferencje w procesie pomiarowym, takie jakich nie obserwuje się w świeżej ludzkiej próbce.

Przez wiele lat przyjmowano, że proces liofilizacji jest zupełnie nieszkodliwy i że nie zmienia właściwości fizykochemicznych badanego materiału. Obecnie wiadomo, że zmiany w podłożu wywołane liofilizacją są jedną z istotnych przyczyn niekompatybilności materiałów kontrolnych ze świeżymi próbkami pacjentów. Różnice te uwiadcniają się szczególnie przy niektórych technikach (np. suchej fazy), czy typach oznaczeń (np. przy oznaczaniu aktywności enzymów).

## Stały skład materiału kontrolnego

Pożądaną jest zaopatrywanie się w materiał kontrolny o tym samym numerze serii produkcyjnej w ilości wystarczającej na cały rok. Zapewnia to posługiwanie się materiałem o tym samym składzie jakościowym i ilościowym. Takie rozwiązanie umożliwia zachowanie ciągłości kontroli w długim okresie czasu, a także redu-



kuje koszty związane z przestawianiem programu kontroli na nową serię materiału kontrolnego.

Zazwyczaj nie jest konieczne kupowanie i przechowywanie całej serii materiału kontrolnego. Większość sprzedawców dzieli serię materiału kontrolnego na części i może dostarczać je regularnie co miesiąc, co dwa miesiące lub co kwartał. Producenci materiałów kontrolnych określają czas przez jaki dostępne są ich produkty pod postacią jednej serii produkcyjnej (shelf life).

## Zmienność pomiędzy fiolkami

Zmienność stabilnie funkcjonującej metody pomiarowej obserwowana przy kontroli jakości badań laboratoryjnych prawie w całości uzależniona jest od nieprecyzyjności metody oraz od zmienności materiału kontrolnego, która stanowi zazwyczaj małą część zmienności całkowitej.

Materiały kontrolne, które poddane zostały liofilizacji, muszą być rozpuszczone w wodzie lub w specjalnym rozpuszczalniku, dlatego bardzo ważna jest standaryzacja etapu rekonstrukcji materiału kontrolnego. Należy w tym celu używać najlepszych pipet automatycznych, dodawać wody dejonizowanej, a wszystkie czynności wykonywać dokładnie tak, jak podano w ulotce załączonej do materiału kontrolnego. Pozwoli to zminimalizować zmienność wyników kontrolnych zależną od etapu rekonstrukcji.

Obok materiałów liofilizowanych, dostępne są na rynku materiały kontrolne w postaci ciekłej. Nie wymagają one przeprowadzania rekonstrukcji – są gotowe do użycia. Zmienność wyników pomiędzy fiolkami jest w tym przypadku minimalna, praktycznie można ją pominąć. Dodatkowo materiały ciekłe są bardziej trwałe – zwykle nadają się do użycia przez 14-30 dni od momentu otwarcia. Materiały liofilizowane mają ten czas o wiele krótszy. Po rozpuszczeniu są zwykle trwałe do 48 godzin.

## Wartości nominalne

O przydatności materiału kontrolnego w kontroli jakości decyduje to, czy zawiera on badaną substancję w odpowiednim stężeniu. Ważne jest, by prowadzona kontrola jakości dostarczała informacji o tym, jak funkcjonuje kontrolowana metoda w ważnych medycznie lub analitycznie punktach zakresu pomiarowego.



Niemożliwe jest kontrolowanie danej metody w całym, niekiedy bardzo szerokim zakresie pomiarowym – liczba stosowanych materiałów kontrolnych jest ograniczona. Badania z zakresu chemii klinicznej poddawane są kontroli przy użyciu dwóch materiałów kontrolnych. Badania hematologiczne, koagulologiczne, immunochemiczne i gazometryczne wymagają stosowania trzech materiałów kontrolnych. Stąd konieczność podjęcia decyzji o tym, jakie stężenia lub aktywności badanych parametrów powinny charakteryzować używane materiały kontrolne.

Z analitycznego punktu widzenia wskazane byłoby kontrolowanie metody w punktach zakresu pomiarowego, w których mogą pojawiać się nieprawidłowości – najczęściej tam, gdzie zaczyna i gdzie kończy się liniowość metody. W takim przypadku wartość nominalna jednego z materiałów kontrolnych powinna odpowiadać początkowej wartości zakresu pomiarowego, a wartość nominalna drugiego materiału – końcowej wartości zakresu pomiarowego. Takie rozwiązanie spotyka się najczęściej w laboratoriach chemicznych. Dodatkowo trzeci materiał kontrolny służy do weryfikacji jakości metody w punkcie środkowym zakresu pomiarowego.

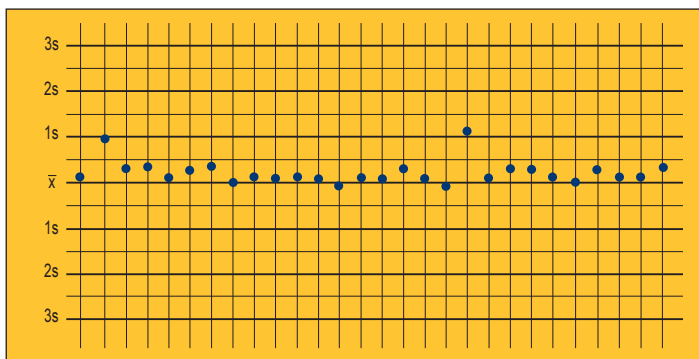
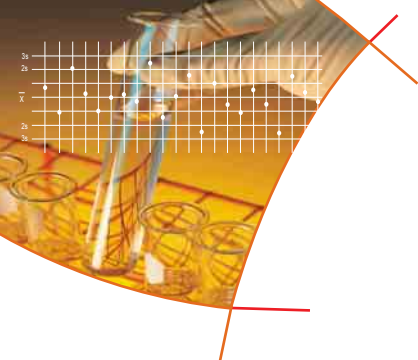
W praktyce klinicznej o wiele ważniejsza jest jednak jakość metod przy wartościach, przy których podejmowane są decyzje medyczne (decyzje o wdrożeniu leczenia, przeprowadzeniu operacji itp.). Dlatego konieczne jest kontrolowanie jakości metod pomiarowych w tych ważnych medycznie punktach.

Kontrolując na przykład funkcjonowanie metody pomiaru stężenia hemoglobiny można sprawdzić zakres liniowości metody (2,5-25,0 g/dl) i kontrolować jej precyzję i poprawność materiałami kontrolnymi o wartościach nominalnych np. 3,5 i 23,5 g/dl. Lepszym rozwiązaniem będzie jednak zastanowienie się nad tym, jakie stężenia hemoglobiny są w danym laboratorium ważne z praktycznego punktu widzenia. Okaże się bowiem, że istotniejsze jest kontrolowanie metody na poziomie:

- 4,5 g/dl – tam, gdzie zapada decyzja o leczniczym przetoczeniu krwi,
- 10,5 g/dl – tam, gdzie rozpoznaje się niedokrwistość,
- 17,0 g/dl – tam, gdzie rozpoznaje się nadkrwistość,
- 23,0 g/dl – tam, gdzie podejmuje się decyzję o przeprowadzeniu leczniczego upustu krwi.

## Pomiary wstępne

Wybrany materiał kontrolny posiada zazwyczaj metrykę, w której umieszczone są wartości nominalne kontrolowanych parametrów („*target values*”, „*expected values*”, „*assigned values*” itp.) oraz pewne zakresy, granice kontrolne („*control ranges*”, „*confidence limits*” itp.) wyznaczone przez producenta dla różnych metod pomiarowych. Wartości i granice umieszczone w metryce opisują jakość metod stosowanych przy opracowywaniu materiału kontrolnego w kilku lub kilkunastu laboratoriach referencyjnych producenta. Oznacza to, że prezentowane w metryce liczby odzwierciedlają także zmienność wynikającą z różnic pomiędzy laboratoriami. Stąd granice wyznaczone przez producenta są najczęściej zbyt szerokie dla indywidualnego laboratorium. Jeśli zostaną one użyte do wykreślenia karty kontrolnej, możliwe jest, że nie uda się wykryć istotnych błędów analitycznych (ryc. 1).



Ryc. 1: Zastosowanie przy wykreślaniu karty kontrolnej wartości zawartych w metryce materiału kontrolnego może sprawić, że przyjęte granice kontrolne będą **zbyt szerokie** w stosunku do rzeczywistej zmienności wyników obserwowanej w naszym laboratorium. Rozrzut wyników przedstawionych na zbyt szerokim wykresie wydaje się niewielki – powstaje złudzenie idealnej precyzji, istotne błędy analityczne stają się niewidoczne. Prawdłowo ok. 5% wyników kontrolnych powinno lokować się poza zakresem  $x \pm 2s$ .

Przed przystąpieniem do wykreślenia karty kontrolnej **konieczne jest ustalenie własnych granic kontrolnych** w oparciu o wyniki z wybranego materiału kontrolnego. W tym celu należy przeprowadzić szereg pomiarów w próbkach materiału kontrolnego umieszczanych obok rutynowo badanych próbek od pacjentów. Obserwowana zmienność wyników opisywać będzie precyzję metody pomiarowej osiąganą w naszym laboratorium. Minimalna liczba pomiarów wstępnych przeprowadzonych w materiale kontrolnym nie powinna być mniejsza od 20.

Ważne jest, by pomiary wstępne przeprowadzane były w dość długim okresie czasu. Uzyskane wyniki będą wtedy wiarygodną informacją o tym, jak funkcjonuje oceniana metoda w zmieniających się stale warunkach – przy zmianie odczynników, po kalibracji, gdy zmieniają się osoby wykonujące badanie. Minimalny okres pomiarów wstępnych nie powinien być krótszy od 10 dni. Najlepiej jest, gdy okres ten wynosi 20 dni. Zbyt krótki okres oceny wstępnej sprawia, że rzeczywista zmienność wyników pozostaje niedoszacowana.

# Obliczenia

Ustalenie granic kontrolnych, nanoszonych na kartę kontrolną rozpoczyna się od zebrania 20 wyników pomiarów przeprowadzonych w danym materiale kontrolnym w okresie oceny wstępnej metody pomiarowej. Wyniki te służą do obliczenia wartości średniej ( $\bar{x}$ ) i odchylenia standardowego ( $s$ ). Znając średnią i odchylenie standardowe, można obliczyć wartości wyznaczające granice kontrolne na karcie, np.  $\bar{x} \pm 2s$ ,  $\bar{x} \pm 2.5s$ ,  $\bar{x} \pm 3s$ ,  $\bar{x} \pm 3.5s$ . Granice kontrolne określone są w zależności od stosowanych reguł interpretacyjnych.

## Sporządzenie karty kontrolnej

Po wykonaniu wymienionych czynności przygotowawczych przystąpić można do wykreślenia karty kontrolnej Levey-Jenningsa. Konieczne jest:

- opisanie karty kontrolnej;
- wyskalowanie osi X;
- wyskalowanie osi Y;
- zaznaczenie linii dla wartości średniej i dla granic kontrolnych.

## Opis

Opis karty kontrolnej zawiera zazwyczaj:

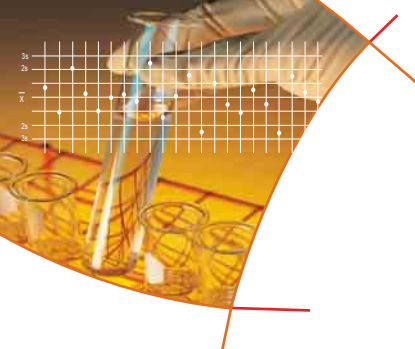
- nazwę kontrolowanej metody;
- jednostkę, w jakiej wyrażane są wyniki pomiarów;
- nazwę analizatora, na którym wykonywane są pomiary;
- nazwę stosowanego materiału kontrolnego;
- numer serii stosowanego materiału kontrolnego;
- bieżącą wartość średnią;
- bieżące odchylenie standardowe;
- informację o okresie czasu obejmowanym przez kartę.

Na osi X naniesione zostają liczby identyfikujące poszczególne serie pomiarowe poddawane kontroli. Jeżeli w ciągu jednego dnia przeprowadza się pomiary w jednej serii, liczby naniesione na osi X odpowiadają kolejnym dniom pracy laboratorium.

Na osi Y naniesione zostają liczby odpowiadające uzyskiwanym wynikom pomiarów. Najlepiej, gdy skala obejmuje zakres  $\bar{x} \pm 4s$ . Wtedy możliwe jest poprawne naniesienie większości uzyskiwanych wyników, także tych, które przekraczają granicę  $3s$ .

Po opisaniu osi X i Y nanosi się na kartę kontrolną granice kontrolne, które będą wykorzystywane przy interpretacji uzyskiwanych wyników, np.  $\bar{x} \pm 3s$ .

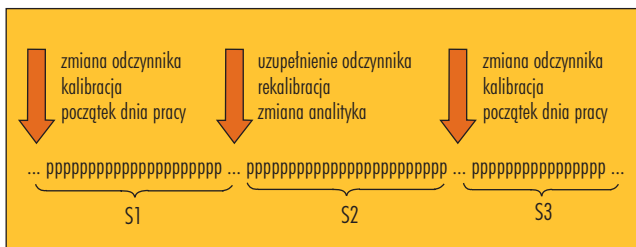
Karta gotowa jest już do użycia, jednak jej wykorzystanie uzależnione jest od sposobu, w jaki próbki materiału kontrolnego rozmieszczone zostaną wśród próbek od pacjentów.



## Seria pomiarowa

Drugim istotnym elementem postępowania kontrolnego, obok prawidłowego skonstruowania karty kontrolnej, jest odpowiednie rozmieszczenie próbek materiału kontrolnego wśród rutynowo badanych próbek od pacjentów. Decyduje to o efektywności postępowania kontrolnego, wpływając równocześnie na wielkość nakładów finansowych związanych z kontrolą.

Badania laboratoryjne wykonywane są w stale zmieniających się warunkach, co wpływa w mniejszym lub większym stopniu na precyzję i poprawność pomiarów. Niektóre zmiany pojawiają się w sposób dość regularny – przeprowadzana jest okresowa kalibracja układu pomiarowego, uzupełniane są odczynniki, zmieniają się osoby dokonujące pomiarów, pojawiają się dłuższe przerwy pomiędzy pomiarami wynikające z organizacji pracy lub sposobu gromadzenia próbek pochodzących od pacjentów. Zmiany te dzielą wszystkie wykonywane pomiary w pewien z góry przewidywalny sposób. Tworzą się grupy pomiarów wykonywanych w podobnych warunkach zewnętrznych – tzw. serie pomiarowe.



Ryc. 2: Badania wykonywane w próbkach pochodzących od pacjentów (... ppp...) podzielone są na serie pomiarowe (S1, S2, S3...) złożone z pomiarów przeprowadzanych w zbliżonych warunkach zewnętrznych.

Długość pojedynczej serii pomiarowej (ilość oznaczeń w serii) jest wielkością przyjmowaną arbitralnie, w zależności od ilości zgromadzonych do badania próbek, stabilności stosowanego układu pomiarowego, zużycia odczynników, sposobu organizacji pracy laboratorium itd. Serię pomiarową stanowić może kilka pomiarów, przeprowadzonych w warunkach dyżuru. Serią może być kilkadziesiąt pomiarów przepro-

wadzanych kolejno w ciągu jednego dnia pracy (bez modyfikowania układu pomiarowego). Przy dużej liczbie pomiarów, przeprowadzanych w sposób ciągły, pojedyncza seria pomiarowa może składać się z ponad stu pomiarów, a jej długość określana była przez podanie czasu, w jakim wykonywane są te pomiary.

Niezależnie od wielkości serii pomiarowej, postępowanie kontrolne oparte na wykorzystaniu karty kontrolnej zakłada, że do każdej serii dołączane są próbki materiału kontrolnego. Liczba próbek uzależniona jest od rodzaju kontrolowanego badania.

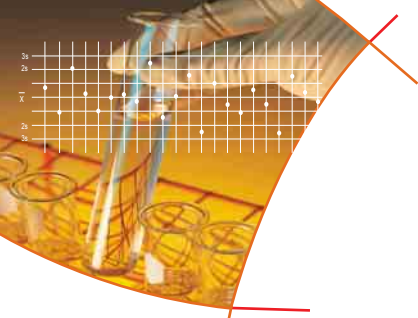
W sytuacji, gdy przeprowadzane pomiary nie są zbyt złożone, a obserwowana precyzja metody jest zadowalająca, zwykle do wykrycia istotnych błędów analitycznych wystarczające jest użycie dwóch materiałów kontrolnych. Nie wskazane jest wykonywanie tylko jednego pomiaru kontrolnego w serii.

Badania bardziej złożone wymagają większej liczby pomiarów kontrolnych. W optymalnej sytuacji, gdy precyzja metody pomiarowej jest zadowalająca, zwykle wystarczające jest włączenie do serii pomiarowej trzech materiałów kontrolnych.

Próbki materiału kontrolnego dołączone do serii pomiarowej mogą być w niej rozmieszczone w dwojaki sposób. Możliwe jest umieszczenie próbek na początku i na końcu serii pomiarowej – ujęcie serii „w nawias” pomiarów kontrolnych (*bracketing method*).

Stosowane obecnie układy pomiarowe charakteryzują się dość dużą stabilnością, dlatego częściej stosowanym rozwiązaniem jest przeprowadzanie oznaczeń kontrolnych na początku serii pomiarowej – wstępne dokonywanie oceny precyzji i poprawności metody, której zamierza się użyć do pomiaru próbek pochodzących od pacjentów (*nonbracketing method*). Wyniki pomiarów kontrolnych nanoszone są na kartę bezpośrednio po wykonaniu oznaczenia. Pozwala to zredukować liczbę powtórnych oznaczeń w próbkach od pacjentów w sytuacji, gdy wyniki kontrolne wykraczają poza dopuszczalne granice. Metoda ta zaburza jednak ciągłość wykonywania oznaczeń – konieczne jest wstrzymywanie dalszych pomiarów na czas oceny wyników z materiału kontrolnego.

Wyniki kontrolne pochodzące z każdej serii pomiarowej nanoszone są na odpowiednio przygotowane karty kontrolne. Każdy materiał kontrolny dołączany do serii wymaga przygotowania oddzielnej karty kontrolnej – wyniki kontrolne nanosi się więc na dwóch (badania biochemiczne) lub trzech (badania hematologiczne, koagulologiczne itd.) kartach kontrolnych równocześnie. Interpretacja tak naniesionych wyników polega na równoczesnej inspekcji wszystkich kart. Opinia na temat funkcjonowania kontrolowanej metody formułowana jest w oparciu o wszystkie wyniki kontrolne z serii. Ocenia się funkcjonowanie metody **w serii**. W pewnych sytuacjach przy ocenie metody bierze się pod uwagę również wyniki kontrolne uzyskane w poprzedniej lub w kilku poprzednich seriach pomiarowych. Jeśli opinia formułowana jest w oparciu o wyniki uzyskane w jednym materiale kontrolnym w kilku seriach, mówi się o ocenie metody **pomiędzy seriami**. Uwzględnienie wyników uzyskanych we wszystkich materiałach w kilku seriach pozwala na dokonanie oceny funkcjonowania metody **w seriach i pomiędzy seriami**. Wymienione określenia znajdują zastosowanie przy interpretacji wyników kontrolnych za pomocą reguł złożonych.



## Interpretacja

Przygotowanie poprawnie skonstruowanej karty kontrolnej jest wstępnym etapem postępowania kontrolnego. Wyniki pomiarów przeprowadzanych w odpowiednio rozmieszczonych próbkach materiału kontrolnego, nanoszone na kartę, dostarczają w sposób nieprzerwany informacji o funkcjonowaniu kontrolowanej metody pomiarowej. Rozpoczyna się „monitorowanie” metody, a zadaniem osoby nadzorującej jej funkcjonowanie jest interpretacja uzyskiwanych wyników kontrolnych.

Interpretacja polega na wydaniu opinii, czy metoda funkcjonuje prawidłowo, w granicach dopuszczalnego błędu (metoda pod kontrolą), czy może doszło do istotnego pogorszenia się precyzji lub poprawności i popełniane błędy pomiarowe przekraczają dopuszczalne granice (metoda poza kontrolą).

W niektórych laboratoriach uznaje się, że metoda jest poza kontrolą, gdy przynajmniej jeden wynik lokuje się poza granicę dwóch odchyłeń standardowych. Niekiedy uważa się, że jeden taki wynik jest jeszcze niewystarczający i uznaje się metodę za pozostającą poza kontrolą, gdy obydwa wyniki przekraczają granicę dwóch odchyłeń standardowych. Najczęściej przyjmuje się, że metoda jest poza kontrolą, gdy przynajmniej jeden wynik przekracza granicę trzech odchyłeń standardowych. Spotkać można również taki sposób interpretacji, w którym uznaje się metodę za pozostającą poza kontrolą, gdy obydwa wyniki przekraczają granicę trzech odchyłeń standardowych. Stosowane są też bardziej złożone reguły interpretacyjne, które pozwalają uznać metodę za pozostającą poza kontrolą, gdy np. 4 spośród 5 kolejnych oznaczeń przekroczy granicę 1s po tej samej stronie średniej, gdy 8 kolejnych oznaczeń lokuje się po tej samej stronie wartości średniej lub gdy 7 kolejnych oznaczeń wykazuje kształtowanie się trendu z tendencją do stopniowego spadku lub wzrostu uzyskiwanych wartości.

Tak duże zróżnicowanie stosowanych sposobów interpretacji prowadzić może do wielu nieporozumień, stąd zrozumiała jest konieczność wprowadzenia przejrzystej klasyfikacji możliwych do wykorzystania reguł.

James O. Westgard i wsp. przygotowując pracę poświęconą sposobom interpretacji stosowanym w ocenie wyników kontrolnych (*Performance characteristics of rules for internal quality control: Probabilities for false rejection and error detection. Clin. Chem. 1977; 23: 1857-67*), dokonali przeglądu obszernej literatury dotyczącej przemysłowej kontroli jakości, gromadząc informacje na temat różnych reguł. W celu ujednoczenia i uproszczenia sposobu zapisywania reguł autorzy zaproponowali wprowadzenie specjalnych skrótów, które są w chwili obecnej standardowym sposobem za-

pisywania reguł interpretacyjnych. Dzięki ich zastosowaniu długie opisy reguł zastąpione zostały kilkoma prostymi symbolami.

Przykładowo, zamiast obszernych wyjaśnień mówiących o tym, że stosuje się regułę interpretacyjną nakazującą uznać kontrolowaną metodę pomiarową za znajdującą się poza kontrolą w sytuacji, gdy przynajmniej jeden z wyników kontrolnych przekracza granicę trzech odchyłeń standardowych, zaznaczyć można w skrócie, że stosuje się regułę  $1_{3s}$ .

Stosowane skróty przyjmują ogólną postać:

$A_L$

gdzie  $A$  oznacza liczbę obserwacji danego rodzaju, a  $L$  granicę kontrolną, która została przekroczona. W przypadku reguły  $R_{4s}$  litera  $R$  pochodzi od angielskiego słowa *range*, oznaczającego zakres.

## Reguły proste

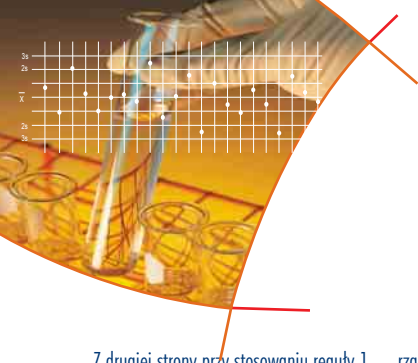
Najłatwiejszym sposobem oceny wyników kontrolnych jest sposób oparty na wykorzystaniu jednej prostej reguły interpretacyjnej. Tam, gdzie jest to wystarczające ze statystycznego punktu widzenia, stosować można regułę  $1_{2s}$ ,  $1_{2.5s}$ ,  $1_{3s}$  lub  $1_{3.5s}$ .

**Reguła  $1_{2s}$** , zastosowana w interpretacji wyników kontrolnych, powoduje uznanie metody za pozostającą poza kontrolą w sytuacji, gdy przynajmniej jeden wynik kontrolny uzyskany w serii pomiarowej wykracza poza granicę dwóch odchyłeń standardowych.

Postępując się regułą  $1_{2s}$ , należy pamiętać, że zgodnie z charakterem rozkładu normalnego wyników pomiarów kontrolnych, tylko 95,45% wyników mieści się w zakresie  $\bar{x} \pm 2s$ . Rozkład normalny wiąże się z tym, że 4,55% wyników wychodzi poza dwa odchylenia standardowe. Łatwo przewidzieć więc, że stosowanie reguły  $1_{2s}$  prowadzi do uzyskiwania dość dużej liczby fałszywych sygnałów o nieprawidłowościach w funkcjonowaniu kontrolowanej metody. W sytuacji, gdy metoda funkcjonuje w sposób idealny, zastosowanie reguły  $1_{2s}$  powoduje zbyt wiele tzw. fałszywych odrzuceń. Liczba fałszywych odrzuceń w sytuacji, gdy do każdej serii pomiarowej dołącza się dwa materiały kontrolne wynosi 9,63 %. Przy trzech materiałach kontrolnych liczba ta wzrasta do 14,09 %. Zgodnie z opinią Westgarda jest to wystarczający powód do tego, by zrezygnować ze stosowania reguły  $1_{2s}$  jako pojedynczej reguły interpretacyjnej. Reguła  $1_{2s}$  wykorzystywana jest jako reguła ostrzegawcza w sytuacji, gdy stosuje się reguły złożone.

**Reguła  $1_{2.5s}$** , stosowana w interpretacji wyników kontrolnych, powoduje uznanie metody za pozostającą poza kontrolą w sytuacji, gdy przynajmniej jeden wynik kontrolny uzyskany w serii pomiarowej wykracza poza granicę ustaloną na poziomie 2.5s.

Reguła  $1_{2.5s}$  stosowana jest jako pojedyncza reguła interpretacyjna w przypadku, gdy kontrolowana metoda charakteryzuje się wystarczającą precyzją i poprawnością. Oczywiście jest, że rozszerzenie granic kontrolnych z 2s do 2.5s powoduje nieco mniejszą wrażliwość reguły na pojawiające się nieprawidłowości w funkcjonowaniu metody. Reguła  $1_{2.5s}$  jest bardziej liberalna od reguły  $1_{2s}$ .



Z drugiej strony przy stosowaniu reguły  $1_{2,5S}$  rzadziej zdarzają się fałszywe odrzucenia. Jeśli metoda funkcjonuje w sposób prawidłowy, a kontrola prowadzona jest przy użyciu dwóch materiałów kontrolnych w serii, można spodziewać się ok. 3% fałszywych odrzuceń.

**Reguła  $1_{3S}$** , stosowana najczęściej w interpretacji wyników pomiarów kontrolnych, powoduje uznanie metody za pozostającą poza kontrolą w sytuacji, gdy przynajmniej jeden wynik kontrolny uzyskany w serii pomiarowej wykracza poza granicę  $3s$ .

Dalsze rozszerzenie granic kontrolnych powoduje dodatkowe zmniejszenie wrażliwości reguły na pojawiające się błędy pomiarowe. Reguła  $1_{3S}$  jest regułą liberalną. Odsetek fałszywych odrzuceń, obserwowany przy jej stosowaniu, nie przekracza 1%.

**Reguła  $1_{3,5S}$** , stosowana w interpretacji wyników kontrolnych, powoduje uznanie metody za pozostającą poza kontrolą w sytuacji, gdy przynajmniej jeden wynik kontrolny uzyskany w serii pomiarowej wykracza poza granicę  $3.5s$ .

Reguła  $1_{3,5S}$  jest najbardziej liberalną pojedynczą regułą interpretacyjną. Odsetek fałszywych odrzuceń, obserwowany przy jej stosowaniu, nie przekracza 1%.

## Reguły złożone

W roku 1981 na łamach *Clinical Chemistry*, miesięcznika publikowanego przez American Association for Clinical Chemistry, ukazała się praca, która zmodyfikowała sposób interpretacji wyników kontrolnych nanoszonych na karty kontrolne. Autorzy pracy – JO Westgard, PL Barry, MR Hunt i T Groth – zaproponowali, by w czasie interpretacji wyników pomiarów kontrolnych stosować kilka reguł równocześnie. Dzięki temu możliwe byłoby zwiększenie skuteczności postępowania kontrolnego, a równocześnie pojawiłaby się szansa na identyfikację charakteru zaburzeń w funkcjonowaniu metody pomiarowej.

Propozycja autorów pracy, polegająca na łącznym stosowaniu reguł  $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_x$ , spotkała się z powszechną akceptacją. Od nazwiska głównego jej twórcy ta złożona reguła interpretacyjna nazywana bywa regułą Westgarda, choć sam autor nie jest zwolennikiem tej nazwy. Obecnie pod nazwą reguły Westgarda opisywane są różnego rodzaju modyfikacje tej klasycznej reguły złożonej. Obok podstawowego zestawu ( $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_x$ ) widuje się regułę przystosowaną do trzech materiałów kontrolnych w serii pomiarowej ( $1_{3S}/2z3_{2S}/R_{4S}/3_{1S}/9_x$ ), regułę przystosowaną do czterech materiałów ( $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/8_x$  lub  $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/12_x$ ), regułę skróconą, interpretującą wyniki w pojedynczej serii ( $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}$ ).



Każda z wymienionych reguł złożonych utworzona została przez połączenie kilku reguł prostych. Zanim jednak zostaną one przedstawione, warto zapoznać się z rolą reguły  $1_{2S}$  w sytuacji, gdy stosowane są reguły złożone.

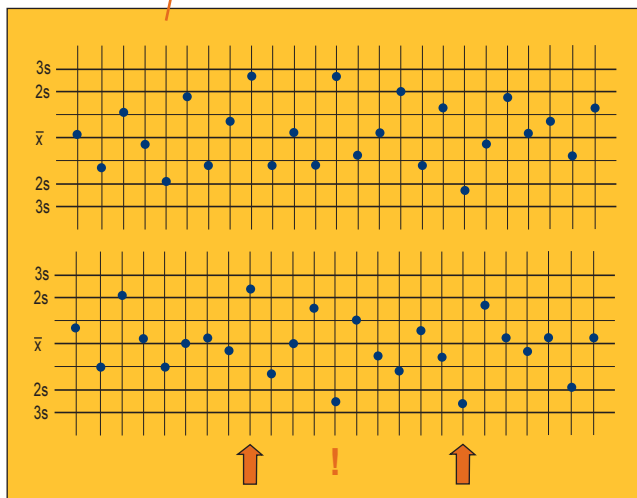
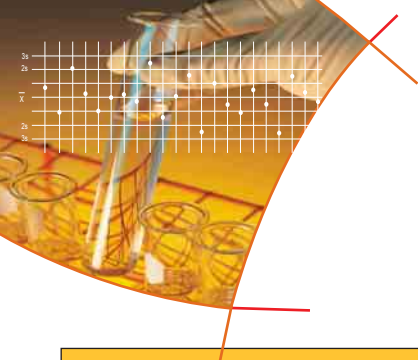
Duża ilość fałszywych odrzuceń (ok. 9 % przy dwóch materiałach kontrolnych w serii) sprawia, że reguła  $1_{2S}$  nie wchodzi w skład reguł złożonych jako reguła strzygająca o jakości metody. Jej rola sprowadza się raczej do ostrzegania osoby interpretującej wyniki pomiarów kontrolnych o możliwych nieprawidłowościach w funkcjonowaniu kontrolowanej metody. Reguła  $1_{2S}$  ma charakter **reguły ostrzegawczej** – jej przekroczenie nie jest w tym przypadku powodem do uznania, że metoda znajduje się poza kontrolą, lecz skłania do uważnego przeanalizowania wyników kontrolnych i sprawdzenia, czy nie doszło do naruszenia jednej z reguł tworzących regułę złożoną –  $1_{3S}$ ,  $2_{2S}$ ,  $R_{4S}$ ,  $4_{1S}$  lub  $10_x$ .

Znaczenie reguły  $1_{2S}$  zmienia się wraz z upowszechnieniem się komputerowej analizy wyników pomiarów kontrolnych. Na początku lat osiemdziesiątych, gdy procedury kontrolne realizowane były najczęściej bez pomocy komputerów, zastosowanie reguły  $1_{2S}$  miało na celu ułatwienie wizualnej oceny dużej liczby wyników nanoszonych na karty kontrolne. Postępowanie sprowadzało się do poszukiwania wśród stale gromadzonych dużych ilości wyników kontrolnych wyniku przekraczającego dwa odchylenia standardowe. Dopiero tego rodzaju wynik skłaniał interpretatora do sprawdzenia reguł  $1_{3S}$ ,  $2_{2S}$ ,  $R_{4S}$ ,  $4_{1S}$  lub  $10_x$ , których przekroczenie powodowało uznanie metody za pozostającą poza kontrolą. Obecnie coraz częściej interpretacja wyników przeprowadzana jest w sposób automatyczny, przez co, zgodnie z opinią Westgarda, zbyteczne staje się wykorzystywanie reguły  $1_{2S}$ . Tam jednak, gdzie nie korzysta się z komputerów, reguła  $1_{2S}$  zachowuje funkcję reguły ostrzegawczej.

Opisana wcześniej **reguła  $1_{3S}$**  wchodzi w skład większości reguł złożonych. Przy jej naruszeniu należy uznać, że metoda pomiarowa pozostaje poza kontrolą, wstrzymać wykonywanie badań, ustalić przyczynę stwierdzonej nieprawidłowości i usunąć ją. Pomocne w przedstawionym postępowaniu może być pamiętanie o tym, że naruszenie reguły  $1_{3S}$  w większości przypadków świadczy o pojawieniu się istotnego zaburzenia precyzji.

Drugim elementem reguły złożonej jest **reguła  $2_{2S}$** , która zakłada, że metoda pomiarowa znajduje się poza kontrolą w sytuacji, gdy dwa kolejne wyniki przekraczają dwa odchylenia standardowe **po tej samej stronie wartości średniej**.

W pierwszej kolejności regułę  $2_{2S}$  stosuje się w odniesieniu do wyników kontrolnych uzyskanych w jednej serii pomiarowej. Stwierdzenie, że dwa kolejno uzyskane wyniki z dwóch materiałów kontrolnych umieszczonych w tej samej serii pomiarowej przekraczają granicę dwóch odchylenia standardowych po tej samej stronie wartości średniej, świadczy o wystąpieniu istotnego zaburzenia poprawności.



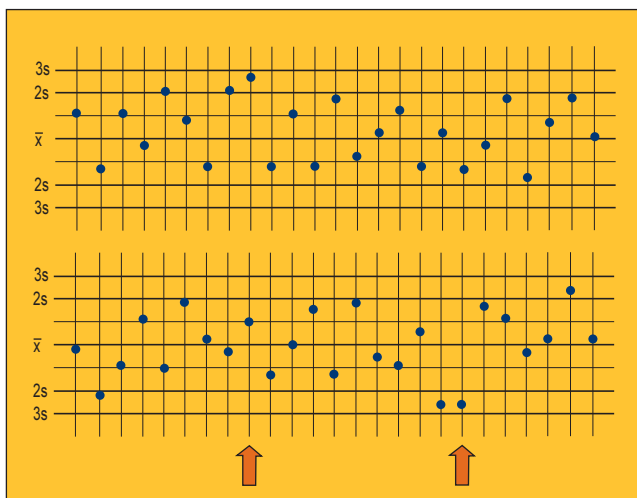
Ryc. 3: W pierwszej kolejności regułę  $2_{2S}$  sprawdza się w serii. Serie pomiarowe, w których doszło do naruszenia reguły  $2_{2S}$  zaznaczone zostały strzałkami. W serii oznaczonej wykrzyknikiem doszło również do przekroczenia granicy dwóch odchyłeń standardowych w obydwu materiałach kontrolnych, jednak wyniki lokują się po przeciwnych stronach wartości średniej (reguła naruszona w tej serii to reguła  $R_{4S}$ , omówiona dalej).

Reguła  $2_{2S}$  stosowana jest także pomiędzy seriami. Stwierdzenie, że dwa wyniki, uzyskane w tym samym materiale kontrolnym w dwóch kolejnych seriach, przekraczają granicę dwóch odchyłeń standardowych po tej samej stronie wartości średniej, świadczy o pogorszeniu się poprawności (ryc. 4).

Przekroczenie reguły  $2_{2S}$ , niezależnie od tego, czy nastąpiło w serii, czy pomiędzy seriami, powoduje, że kontrolowana metoda pomiarowa uznana zostaje za pozostającą poza kontrolą. Konieczne staje się zidentyfikowanie przyczyny systematycznego zawyżenia lub zaniżenia uzyskiwanych wyników i wyeliminowanie jej przed rozpoczęciem pomiarów rutynowych.

Często obserwowanym problemem przy wykorzystaniu reguły  $2_{2S}$  jest mylenie jej z regułą  $R_{4S}$ . Reguła  $2_{2S}$  zakłada, że wyniki przekraczają  $2s$  po tej samej stronie wartości średniej. W regule  $R_{4S}$  wyniki układają się po przeciwnych stronach. Reguła  $2_{2S}$  wskazuje na zaburzenie poprawności, reguła  $R_{4S}$  na zaburzenie precyzji – dostrzeże-

nie tej różnicy ułatwia w znacznym stopniu poszukiwanie przyczyn obserwowanych nieprawidłowości. Problemy z poprawnością i z precyzją wynikają z działania odrębnych czynników.

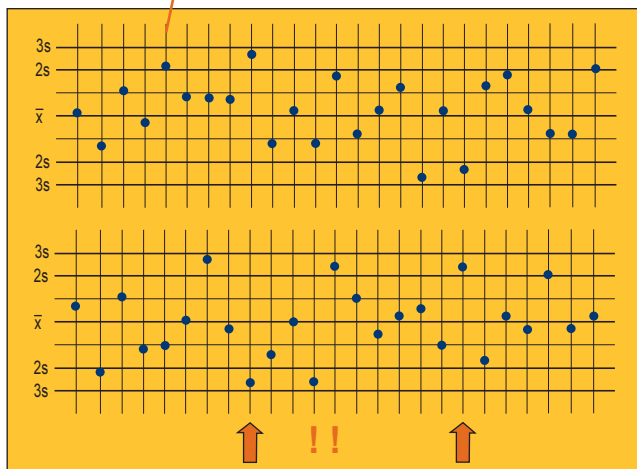
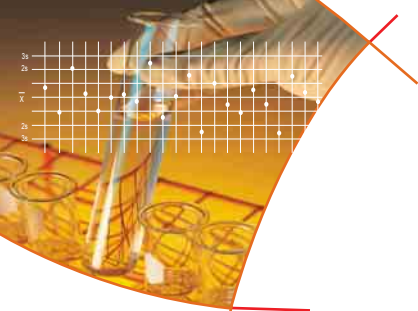


Ryc. 4: Reguła  $2_{2S}$  stosowana jest także pomiędzy seriami. Dwukrotne przekroczenie granicy dwóch odchyłeń standardowych w tym samym materiale kontrolnym nakazuje odrzucić wskazane przez strzałki serie pomiarowe.

Trzecim elementem tworzącym regułę złożoną jest **reguła  $R_{4S}$** , zakładająca, że metoda pomiarowa znajduje się poza kontrolą, gdy dwa wyniki kontrolne uzyskane w serii przekraczają granicę dwóch odchyłeń standardowych po przeciwnych stronach wartości średniej (ryc. 5).

Pierwotnie nie ograniczono zastosowania reguły  $R_{4S}$  do interpretacji wyników w serii i stosowano ją również pomiędzy seriami. Dokładniejsza analiza możliwych do napotkania sytuacji spowodowała, że w chwili obecnej regułę  $R_{4S}$  stosuje się **wyłączenie** do wyników uzyskiwanych w jednej serii pomiarowej. Wynika to z dążenia autorów reguły złożonej do powiązania każdego elementu reguły z jednoznacznie określonym zaburzeniem jakości – np. reguła  $2_{2S}$  związana jest z zaburzeniem poprawności, reguła  $1_{3S}$  z zaburzeniem precyzji itd. Reguła  $R_{4S}$  oceniana w serii wskazuje na nadmierny błąd przypadkowy, jednak przy interpretacji prowadzonej pomiędzy seriami związek ten nie jest już tak oczywisty. Możliwe jest bowiem pojawienie się dużego błędu systematycznego pomiędzy dwiema seriami (np. w wyniku błędnej kalibracji), który powodując przesunięcie drugiego wyniku o ponad  $4s$  w stosunku do pierwszego sugerował będzie pojawienie się błędu przypadkowego (ryc. 5).

Niestety wielu twórców programów komputerowych, które służą do analizy wyników pomiarów kontrolnych, zaniedbuje tę zasadę, dopuszczając stosowanie reguły  $R_{4S}$  pomiędzy seriami.

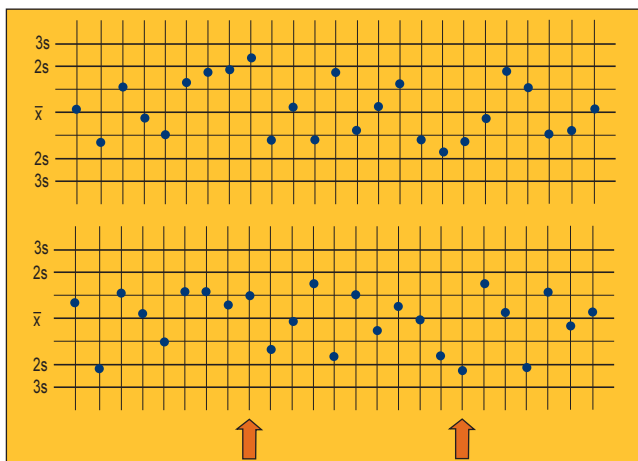


Ryc. 5: Reguła  $R_{4S}$  stosowana jest wyłącznie w serii. Przekroczenie granicy dwóch odchyleń standardowych po przeciwnych stronach wartości średniej nakazuje odrzucić wskazane przez strzałki serie pomiarowe. W miejscach zaznaczonych wykrzyknikami na dolnej karcie kontrolnej doszło do naruszenia reguły  $R_{4S}$  pomiędzy seriami (opis w tekście).

Autorzy reguły złożonej zwracają uwagę na to, że stosowanie składowej  $R_{4S}$  powinno ograniczać się do sytuacji, w których liczba materiałów kontrolnych umieszczanych w serii nie przekracza czterech. Przy większej liczbie (np. przy  $N = 6$ ) stosowanie reguły  $R_{4S}$  powoduje, że odsetek fałszywych odrzuceń przekracza 5%.

Czwartym elementem wchodzącym w skład reguły złożonej, gdy dostępne są co najmniej cztery wyniki pomiarów kontrolnych, jest **reguła  $4_{1S}$** , która zakłada, że metoda pomiarowa znajduje się poza kontrolą w sytuacji, gdy cztery kolejno uzyskane wyniki przekraczają granicę jednego odchylenia standardowego po tej samej stronie wartości średniej. Reguła  $4_{1S}$  może być stosowana w serii, jeśli kontrolujemy pomiary za pomocą czterech materiałów kontrolnych. Najczęściej jednak stosowana jest pomiędzy seriami oraz w seriach i pomiędzy seriami (ryc. 6). Niezależnie od sposobu wykorzystania, reguła wskazuje na zaburzenie poprawności.

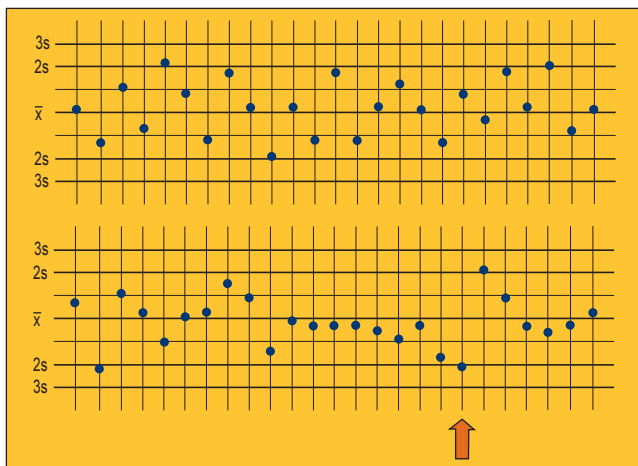
Piątym składnikiem reguły złożonej jest reguła  $10_x$ , zakładająca, że metoda jest poza kontrolą, jeśli dziesięć kolejno uzyskanych wyników układa się po tej samej stronie wartości średniej. Reguła  $10_x$  stosowana bywa zarówno pomiędzy seriami (w jednym materiale kontrolnym), jak też w seriach i pomiędzy seriami (w dwóch mate-



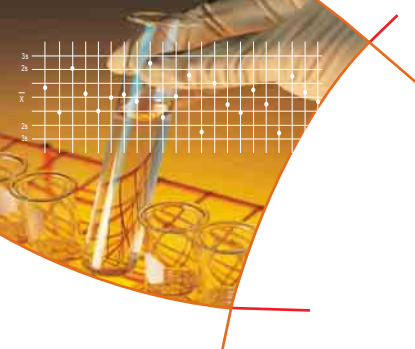
Ryc. 6: Najczęściej reguła  $4_{15}$  stosowana jest pomiędzy seriami (w jednym materiale kontrolnym) lub w seriach i pomiędzy seriami.

riałach kontrolnych). Systematyczne przesunięcie dziesięciu kolejnych wyników wskazuje na problem z poprawnością (ryc. 7). Zaburzenie to jest jednak niewielkie, dlatego różne są poglądy na temat roli reguły  $10_x$  w regule złożonej.

W klasycznym ujęciu stwierdzenie dziesięciu kolejnych wyników kontrolnych po tej samej stronie wartości średniej prowadziło do uznania metody za będącą poza kontrolą. Wkrótce jednak uznano, że błąd systematyczny wykrywany przez tę regułę jest niewielki i możliwe jest traktowanie jej jako reguły ostrzegawczej (podobnie jak reguły  $1_{25}$ ). W jeszcze bardziej liberalnym podejściu proponowane jest wyłączenie reguły  $10_x$  z reguły złożonej.



Ryc. 7: Reguła  $10_x$  stosowana pomiędzy seriami. Dziesięć kolejnych wyników uклада się po tej samej stronie wartości średniej w jednym materiale kontrolnym – w klasycznym ujęciu nakazuje to odrzucić wskazaną przez strzałkę serię pomiarową. Reguła  $1_{25}$  jest tu regułą ostrzegawczą.

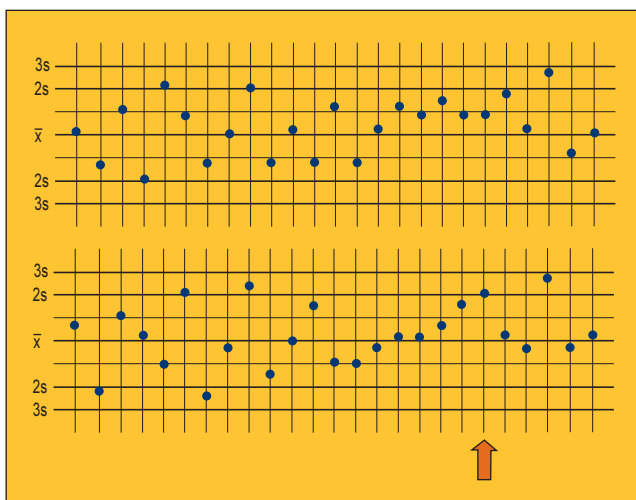


Wymienione powyżej reguły ( $1_{3S}$ ,  $2_{2S}$ ,  $R_{4S}$ ,  $4_{1S}$ ,  $10_X$ ) tworzą klasyczną regułę złożoną. Różnorodność stosowanych w praktyce rozwiązań sprawia jednak, że zdarzają się sytuacje, w których konieczne staje się nieznaczne zmodyfikowanie opisanych reguł. I tak przy stosowaniu trzech materiałów kontrolnych w serii:

- reguła  $2_{2S}$  przyjmuje postać reguły 2 z  $3_{2S}$ ;
- reguła  $4_{1S}$  zostaje skrócona do reguły  $3_{1S}$  lub wydłużona do reguły  $6_{1S}$ ;
- reguła  $10_X$  przekształcana jest w regułę  $9_X$ .

Z kolei prowadzenie kontroli za pomocą czterech materiałów kontrolnych w serii wymaga przekształcenia reguły  $10_X$  w regułę  $8_X$  lub  $12_X$ . Wynika to z konieczności interpretowania wyników pochodzących z całej serii pomiarowej równocześnie. Stosowanie reguły  $10_X$  w sytuacji, gdy w serii znajdują się cztery materiały kontrolne, prowadziłoby do konieczności interpretowania 2,5 serii.

Opisane do tej pory reguły, pozwalające wykryć zaburzenie poprawności ( $2_{2S}$ , 2 z  $3_{2S}$ ,  $3_{1S}$ ,  $4_{1S}$ ,  $6_{1S}$ ,  $8_X$ ,  $9_X$ ,  $10_X$  i  $12_X$ ), wskazują na równoczesne przesunięcie



Ryc. 8: Reguła  $7_T$  pozwala wykryć zaburzenie poprawności występujące w postaci trendu. Strzałką zaznaczono serię wymagającą wdrożenia postępowania naprawczego. W tym przypadku również wykorzystano regułę  $1_{2S}$  jako regułę ostrzegawczą.

wszystkich wyników kontrolnych w tym samym kierunku (ang. *shift*). Poprawność pomiarów może zmieniać się także w nieco inny sposób, prowadząc do stopniowego, pojawiającego się np. z dnia na dzień, zawyżania lub zaniżania wyników. W takiej sytuacji mówi się o wystąpieniu trendu, a regułą umożliwiającą jego wykrycie jest reguła  $7_T$ .

Reguła  $7_T$  zakłada, że metoda pomiarowa znajduje się poza kontrolą, jeśli siedem kolejno uzyskanych wyników wykazuje stałą tendencję wzrostową lub malejącą. Reguła  $7_T$  stosowana jest pomiędzy seriami (ryc. 8).

Reguła  $7_T$  wskazuje na stopniowo nasilające się zmiany układu pomiarowego. Mogą to być na przykład zmiany wynikające ze stopniowego rozkładania się stosowanych odczynników lub zmiany w materiale stosowanym do kalibracji układu pomiarowego.

## Protokół

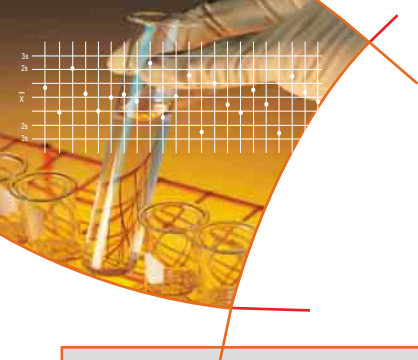
Przegląd wykorzystywanych w praktyce reguł interpretacyjnych pozwala uzmysłowić sobie, jak trudnym zadaniem może być ujednoczenie postępowania kontrolnego. Nie wystarcza bowiem stwierdzenie, że kontrola wewnątrzlaboratoryjna prowadzona jest w oparciu o karty kontrolne. Konieczne jest określenie:

- ile materiałów kontrolnych umieszczanych jest w serii pomiarowej;
- jak długie są serie pomiarowe;
- która z reguł stosowana jest przy interpretacji wyników kontrolnych;
- które elementy reguły złożonej stosowane są w serii;
- które elementy reguły złożonej stosowane są pomiędzy seriami;
- kiedy wyniki pomiarów uznawane są za wiarygodne;
- kiedy uznaje się, że metoda jest poza kontrolą i wymaga wdrożenia postępowania naprawczego.

Jednym ze sposobów standaryzacji postępowania jest opracowanie dla każdej metody pomiarowej odpowiedniego protokołu, który zawierałby wszystkie wymienione powyżej informacje.

Przykładowy protokół zawierać może następujące elementy:

1. Procedura:
  - reguła  $1_{2S}$  – używana jest jako reguła ostrzegawcza
  - reguła  $1_{3S}/2_{2S}/R_{4S}/4_{1S}/10_x$  – używana jest jako reguła złożona wykluczająca serię pomiarową;
2. Seria pomiarowa składa się z dwóch próbek kontrolnych umieszczanych za kalibratorami oraz z 40-60 próbek badanych;
3. Pomiarowi poddaje się jedną próbkę kontrolną na poziomie A oraz jedną próbkę kontrolną na poziomie B;
4. Interpretacja reguły ostrzegawczej:
  - jeśli wyniki z obydwu materiałów kontrolnych mieszczą się w granicach



$x \pm 2s$ , wykonuje się pomiary w całej serii, a wyniki wydaje się jako wiarygodne; jeśli jeden wynik kontrolny przekracza granicę  $2s$ , należy przejrzeć dane zgodnie z poniższymi zaleceniami i wstrzymać wykonywanie badań, jeśli chociaż jedna z reguł została naruszona;

5. Sprawdzenie reguł w serii:

należy przejrzeć wyniki z bieżącej serii, stosując regułę  $1_{3s}$  do każdego materiału kontrolnego oraz  $2_{2s}$  i  $R_{4s}$  do obydwu materiałów tężnie (nie można zastosować reguł  $4_{1s}$  i  $10_x$  z uwagi na obecność tylko dwóch próbek kontrolnych w serii);

6. Sprawdzenie reguł pomiędzy seriami – w materiałach:

należy zastosować regułę  $2_{2s}$  w każdym z materiałów, patrząc na dwie ostatnie serie; następnie należy sprawdzić regułę  $4_{1s}$  w każdym z materiałów, patrząc na ostatnie cztery serie; dalej należy sprawdzić regułę  $10_x$  w każdym z materiałów, patrząc na dziesięć ostatnich serii;

7. Sprawdzenie reguł w seriach i pomiędzy seriami:

należy sprawdzić regułę  $4_{1s}$  w dwóch ostatnich seriach i w obydwu materiałach; na koniec konieczne jest sprawdzenie reguły  $10_x$  w pięciu ostatnich seriach w obydwu materiałach;

8. Jeśli żadna z reguł nie została naruszona, należy przystąpić do wykonania oznaczeń w próbkach od pacjentów i wydać wyniki jako znajdujące się pod kontrolą; naruszenie którejkolwiek reguły świadczy o istotnym zaburzeniu w funkcjonowaniu metody – pomiary zostają wstrzymane;

9. Jeśli metoda znajdzie się poza kontrolą, należy przeanalizować całą procedurę pomiarową i skorygować problem.

Przedstawiony protokół jest tylko przykładem, który w szczegółowy sposób opisuje poszczególne etapy interpretacji wyników pomiarów kontrolnych przeprowadzanej za pomocą reguły złożonej.

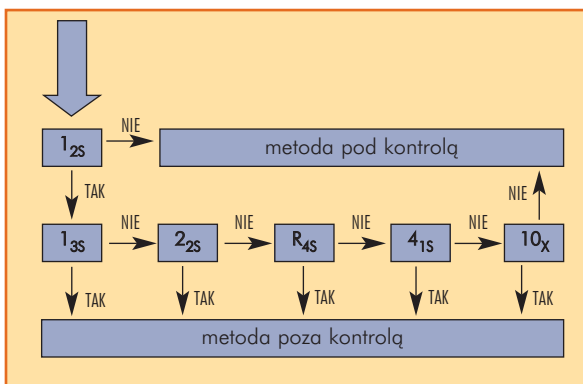
W sytuacji, gdy wystarczające jest zastosowanie reguły prostej, takiej jak np. reguła  $1_{3s}$ , protokół ulega znacznemu skróceniu.

Protokół postępowania kontrolnego pomaga uporządkować sposób interpretacji wyników kontrolnych. Ma podstawowe znaczenie w praktycznym szkoleniu personelu laboratorium.



# Algorytm

Pewnym ułatwieniem w wykorzystaniu reguły złożonej może być zastosowanie graficznie opracowanego algorytmu postępowania opublikowanego w cytowanej już pracy Westgarda i wsp. z 1981 r. (ryc. 9).



Ryc. 9: Algorytm ułatwiający wykorzystanie reguły złożonej Westgarda przy interpretacji wyników kontrolnych.

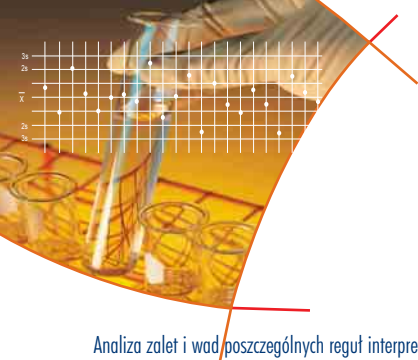
## Ocena reguł interpretacyjnych

Projektowanie skutecznie funkcjonującego programu kontroli jakości polega na umiejętnym połączeniu trzech podstawowych informacji na temat:

- precyzji i poprawności ocenianej metody,
- wielkości całkowitego dopuszczalnego błędu pomiaru,
- efektywności możliwych do wykorzystania reguł interpretacyjnych.

Konieczne jest znalezienie takiej reguły interpretacyjnej, która przy określonej precyzji i poprawności metody pozwoli z dużym prawdopodobieństwem rozstrzygnąć, czy uzyskiwane wyniki mieszczą się w granicach całkowitego dopuszczalnego błędu – czy metoda rzeczywiście znajduje się pod kontrolą, czy funkcjonuje prawidłowo, czy może doszło do poważnego zaburzenia, a uzyskiwane wyniki przestały być wiarygodne. Pewność tego rozstrzygnięcia decyduje o wartości całego postępowania kontrolnego.

Stosowane w praktyce reguły interpretacyjne nie są równorzędne. Jedne z nich pozwalają wykrywać wiele nawet najdrobniejszych nieprawidłowości, inne wrażliwe są tylko na bardzo poważne zaburzenia w funkcjonowaniu kontrolowanych metod. Pierwsze wykrywają dużo istotnych błędów analitycznych, dostarczając równocześnie wielu fałszywych sygnałów wtedy, gdy metoda pracuje stabilnie, drugie wykrywają o wiele mniej błędów, przy czym liczba fałszywych sygnałów jest odpowiednio mniejsza. Jedne reguły są restrykcyjne, inne liberalne.



Analiza zalet i wad poszczególnych reguł interpretacyjnych staje się prostsza dzięki zastosowaniu dwóch statystycznych pojęć, charakteryzujących omawiane reguły:

- prawdopodobieństwa wykrycia błędu (*probability of error detection* – PED);
- prawdopodobieństwa fałszywego odrzucenia (*probability of false rejection* – PFR).

PED jest statystycznym wskaźnikiem opisującym regułę interpretacyjną, określającym prawdopodobieństwo wykrycia przy jej zastosowaniu istotnego zaburzenia w funkcjonowaniu kontrolowanej metody pomiarowej.

W warunkach idealnych stosowana reguła interpretacyjna powinna być na tyle efektywna, by możliwe było wykrywanie wszystkich istotnych błędów analitycznych. PED powinno więc wynosić 100%.

W rzeczywistości możliwe jest osiągnięcie tak dużego wskaźnika PED, jednak związane to jest z koniecznością umieszczania w serii wielu materiałów kontrolnych i stosowania bardzo restrykcyjnych reguł, z dużą liczbą fałszywych odrzuceń. Postępowanie takie nie znajduje żadnego racjonalnego uzasadnienia.

W praktyce oczekuje się, że stosowana reguła interpretacyjna pozwoli wykryć co najmniej 90% ważnych analitycznie błędów systematycznych oraz 80% błędów przypadkowych.

Przedstawiając oczekiwania formułowane wobec PED warto zaznaczyć, że są one w dużym stopniu uzależnione od stabilności metody pomiarowej. Miarą stabilności metody jest częstość występowania istotnych z analitycznego punktu widzenia błędów, w literaturze poświęconej kontroli jakości określana symbolem  $f$  (od angielskiego słowa *frequency* oznaczającego częstość, częstotliwość). Wartość  $f$  oznacza ilość istotnych analitycznie błędów pojawiających się w określonej liczbie serii pomiarowych. W praktyce wyróżnia się trzy rodzaje metod:

- metody o małej stabilności, w których  $f$  przekracza 10%;
- metody o średniej stabilności, w których  $f$  mieści się w granicach 2-10%;
- metody o dużej stabilności, w których  $f$  jest mniejsze od 2%.

Kontrolując metody o małej i średniej stabilności, należy posługiwać się regułami interpretacyjnymi zapewniającymi PED rzędu 90%. Metody o dużej stabilności umożliwiają złagodzenie zasad kontrolnych. Jeśli istotne analitycznie błędy występują rzadziej niż 2 razy na 100 serii pomiarowych, w pełni zadowalające jest PED wynoszące 50%. Przy skrajnie stabilnych metodach ( $f < 1\%$ ) wystarczające jest PED równe 25%.

Statystyczna natura prowadzonej kontroli jakości sprawia, że nawet przy idealnie funkcjonującej metodzie pomiarowej zdarzają się wyniki kontrolne przekraczające

przyjęte granice. Wyniki te stanowią fałszywy sygnał, nakazujący dopatrywać się nieprawidłowości, gdy w rzeczywistości pomiary przebiegają w sposób stabilny. PFR jest parametrem określającym prawdopodobieństwo pojawienia się takich fałszywych sygnałów przy prawidłowo funkcjonującej metodzie pomiarowej.

W warunkach idealnych reguła interpretacyjna nie powinna być źródłem fałszywych odrzuceń – PFR powinno wynosić 0%. Jednakże dążenie do redukcji PFR prowadzi równocześnie do obniżenia PED. W praktyce oczekuje się więc, że PFR nie będzie przekraczać 5%.

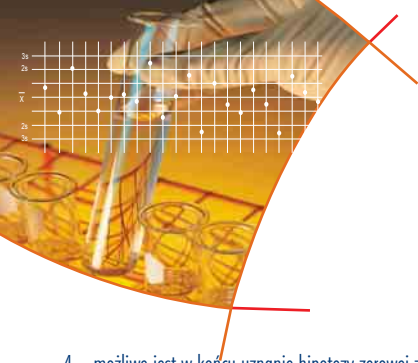
PFR jest wartością statką dla każdej reguły interpretacyjnej. Jego wzrost obserwuje się wraz ze zwiększaniem się liczby materiałów kontrolnych umieszczanych w serii pomiarowej (tabela 1).

Tabela 1: Prawdopodobieństwa fałszywych odrzuceń obliczone dla wybranych reguł interpretacyjnych.

Liczba materiałów kontrolnych w serii (N)	Prawdopodobieństwo fałszywego odrzucenia serii – PFR [%]					
	$1_{2S}$	$1_{3S}$	$2_{2S}$	$3_{1S}$	$4_{1S}$	$10_x$
1	4,94	0,20	–	–	–	–
2	9,63	0,40	0,12	–	–	–
3	14,09	0,60	0,25	0,79	–	–
4	18,33	0,80	0,37	1,46	0,13	–
5	22,37	1,00	0,49	2,13	0,23	–
6	26,20	1,19	0,61	2,79	0,34	–
10	39,73	1,98	1,10	5,40	0,76	0,20

Koncepcja wprowadzenia wskaźników PED i PFR do oceny stosowanych reguł interpretacyjnych wywodzi się z teorii testowania hipotez statystycznych. Większość testów statystycznych ma na celu poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, czy przyjęta hipoteza wyjściowa (zwana przez statystyków hipotezą zerową –  $H_0$ ) powinna zostać uznana za prawdziwą, czy powinna być odrzucona. Nie trudno przewidzieć, że powstają cztery następujące sytuacje:

1. możliwe jest uznanie hipotezy zerowej za prawdziwą w sytuacji, gdy rzeczywistość jest ona prawdziwa (nie zostaje popełniony błąd);
2. możliwe jest uznanie hipotezy zerowej za fałszywą w sytuacji, gdy w rzeczywistości jest ona prawdziwa (zostaje popełniony błąd pierwszego rodzaju, zwany też błędem alfa);
3. możliwe jest uznanie hipotezy zerowej za prawdziwą w sytuacji, gdy w rzeczywistości jest ona fałszywa (zostaje popełniony błąd drugiego rodzaju, zwany też błędem beta);



4. możliwe jest w końcu uznanie hipotezy zerowej za fałszywą w sytuacji, gdy rzeczywiście jest ona fałszywa (nie zostaje popełniony błąd).

Dla poprawnej oceny testu statystycznego niezbędne jest więc sprawdzenie wielkości błędu pierwszego i drugiego rodzaju. Z tego względu wprowadzone zostało pojęcie *mocy testu statystycznego*. Przez moc testu rozumie się prawdopodobieństwo odrzucenia hipotezy zerowej w sytuacji, gdy jest ona fałszywa (sytuacja czwarta). Znajomość mocy jest konieczna dla pełnego określenia wartości testu statystycznego. Wyczuwamy intuicyjnie, że z dwóch testów ten jest lepszy, który ma większą moc, tj. który przy tym samym prawdopodobieństwie błędu pierwszego rodzaju częściej odrzuca hipotezę fałszywą. Najlepszy jest test najmocniejszy, to znaczy taki, który prowadzi do najczęstszego odrzucenia hipotezy fałszywej.

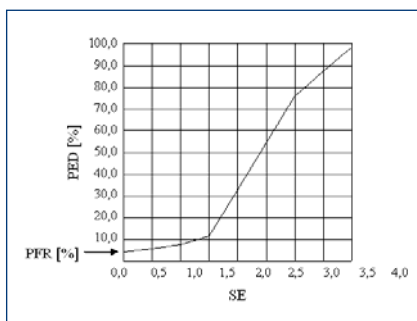
Chcąc przetłumaczyć przedstawione informacje statystyczne na język kontroli jakości, możemy przyjąć, że hipotezą zerową jest twierdzenie, że kontrolowana metoda pomiarowa funkcjonuje prawidłowo. Testem statystycznym oceniającym hipotezę zerową jest w tym przypadku reguła interpretacyjna, np.  $1_{3\sigma}$ . I znowu możliwe są w praktyce cztery sytuacje:

1. brak wyników przekraczających  $3s$  w sytuacji, gdy metoda funkcjonuje prawidłowo (nie zostaje popełniony błąd);
2. obecność wyników przekraczających  $3s$  w sytuacji, gdy metoda funkcjonuje prawidłowo (błąd pierwszego rodzaju, błąd alfa);
3. brak wyników przekraczających  $3s$  w sytuacji, gdy metoda nie funkcjonuje prawidłowo (błąd drugiego rodzaju, błąd beta);
4. obecność wyników przekraczających  $3s$  w sytuacji, gdy metoda nie funkcjonuje prawidłowo (nie zostaje popełniony błąd).

PFR jest więc w tym przypadku prawdopodobieństwem wystąpienia drugiej z wymienionych sytuacji – wskazuje na możliwość popełnienia błędu pierwszego rodzaju. PED z kolei określa prawdopodobieństwo wystąpienia sytuacji czwartej, odpowiada więc mocy testu statystycznego.

Dzięki pracom Foxa, Pearsona, Hartleya i Keulsa możliwe stało się graficzne przedstawienie opisanych zależności. Skonstruowali oni tzw. wykresy funkcji mocy (*power function graphs*) – diagramy zestawiające moc testów statystycznych oraz wielkość popełnianych błędów. Westgard i wsp. wykorzystali te wykresy do oceny i porównywania praktycznej przydatności reguł interpretacyjnych.

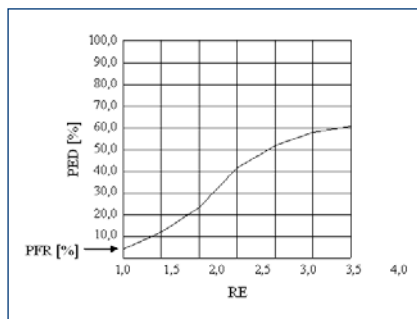
Dla każdej reguły interpretacyjnej możliwe jest skonstruowanie dwóch wykresów funkcji mocy: wykresu oceniającego zdolność wykrywania krytycznych błędów systematycznych oraz wykresu oceniającego zdolność wykrywania krytycznych błędów przypadkowych. Wykres oceniający zdolność wykrywania krytycznych błędów systematycznych przedstawia zmiany prawdopodobieństwa wykrycia błędu systematycznego (PED) zależne od wielkości tego błędu (ryc. 10).



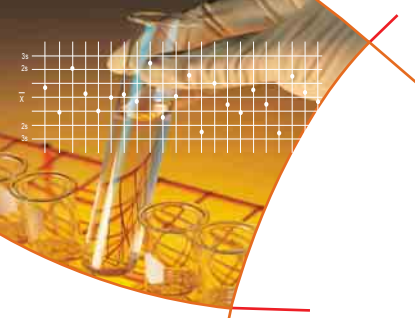
Ryc. 10: Wykres funkcji mocy pozwalający ocenić zdolność reguły interpretacyjnej do wykrywania błędów systematycznych. SE – krytyczny błąd systematyczny wyrażony jako wielokrotność współczynnika zmienności opisującego nieprecyzyjność metody pomiarowej.

Wielkość błędu systematycznego (SE) wyrażana jest tu jako wielokrotność współczynnika zmienności opisującego nieprecyzyjność kontrolowanej metody. Miejsce, w którym wykres przecina oś Y, odpowiada wielkości PFR. Z wykresu odczytać można, że przedstawiona hipotetyczna reguła interpretacyjna pozwala wykryć 30% błędów systematycznych równych wielkością 2 współczynnikom zmienności, ponad 50% błędów systematycznych o wielkości 2.5 współczynników zmienności oraz prawie 90% błędów systematycznych o wielkości 3.5 współczynników zmienności.

Drugi wykres, oceniający zdolność wykrywania krytycznych błędów przypadkowych, przedstawia zmiany prawdopodobieństwa wykrycia błędu przypadkowego (PED) zależne od wielkości tego błędu (ryc. 11).

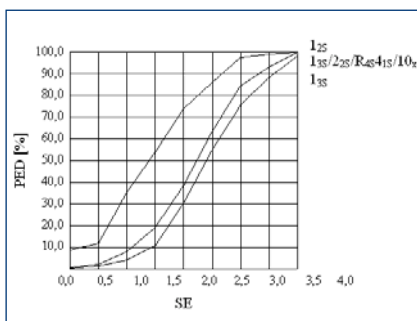


Ryc. 11: Wykres funkcji mocy pozwalający ocenić zdolność reguły interpretacyjnej do wykrywania krytycznych błędów przypadkowych. RE – krytyczny błąd przypadkowy wyrażony jako wielokrotność współczynnika zmienności opisującego nieprecyzyjność metody pomiarowej.

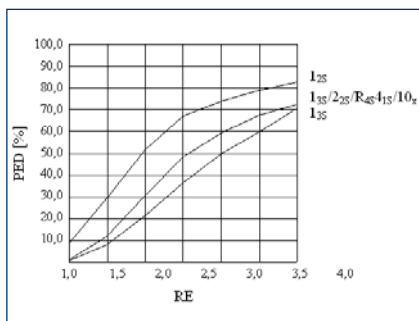


Wielkość błędu przypadkowego (RE) wyrażana jest tu jako wielokrotność współczynnika zmienności opisującego nieprecyzyjność kontrolowanej metody. Miejsce, w którym wykres przecina oś Y, odpowiada wielkości PFR. Z wykresu odczytać można, że przedstawiona reguła pozwala wykryć 23% błędów przypadkowych przy podwojeniu nieprecyzyjności i ponad 50% błędów przypadkowych przy jej potrojeniu. Płaski przebieg wykresu pozwala zaobserwować, że wykrywanie krytycznych błędów przypadkowych jest zadaniem trudniejszym niż wykrywanie krytycznych błędów systematycznych.

Ryciny 12 i 13 przedstawiają porównanie zdolności reguł interpretacyjnych do wykrywania krytycznych błędów systematycznych i przypadkowych. W przykładzie wykorzystano wykresy sporządzone dla  $N = 2$ .



Ryc. 12: Porównanie zdolności wybranych reguł do wykrywania krytycznych błędów systematycznych.



Ryc. 13: Porównanie zdolności wybranych reguł do wykrywania krytycznych błędów przypadkowych.

Na kilku poprzednich stronach przedstawione zostały wybrane wykresy funkcji mocy. Mają one dla analityka istotną wartość poznawczą, ukazując w przejrzysty sposób, jak zmienia się zdolność wykrywania krytycznych błędów systematycznych i przypadkowych zależnie od przyjętej reguły interpretacyjnej i liczby stosowanych materiałów kontrolnych. Oprócz tego wykresy są też podstawowym narzędziem pozwalającym ocenić efektywność stosowanego programu statystycznej kontroli jakości.

W celu wykorzystania wykresów funkcji mocy do oceny efektywności postępowania kontrolnego konieczne jest określenie wielkości błędu uznawanego za istotny błąd analityczny – tzw. błędu krytycznego.

Prawidłowo funkcjonująca metoda pomiarowa dostarcza wyników, które zawsze obciążone są pewnym błędem – można go nazwać błędem podstawowym. Jeśli nie dochodzi do poważniejszych zaburzeń w funkcjonowaniu metody, a uzyskiwane wyniki kontrolne mieszczą się w granicach błędu podstawowego, mówi się, że metoda funkcjonuje w sposób stabilny.

Pojawienie się czynnika zaburzającego funkcjonowanie metody pomiarowej sprawia, że do błędu podstawowego dołącza się pewien błąd dodatkowy. Niespodziewanie wzrasta obserwowane odchylenie standardowe lub różnica będąca miarą błędu systematycznego. Wzrost ten może być niewielki, wręcz nieistotny z analitycznego punktu widzenia. Zdarza się jednak, że dołączający się błąd wielokrotnie zwiększa obserwowane nieprecyzyjność lub obciążenie – dochodzi do istotnej destabilizacji funkcjonowania metody, uzyskiwane wyniki przestają być wiarygodne – metoda znajduje się poza kontrolą.

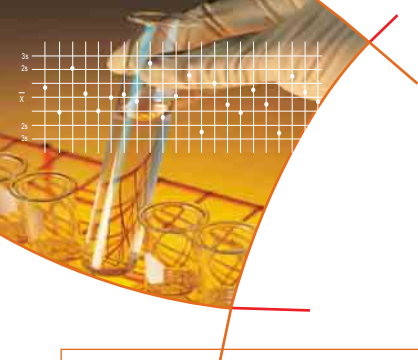
Z praktycznego punktu widzenia ważne jest ustalenie, gdzie leży granica oddzielająca metodę pod kontrolą od metody poza kontrolą. Inaczej mówiąc, konieczne jest określenie wielkości błędu krytycznego – najmniejszego błędu świadczącego o istotnym zaburzeniu funkcjonowania metody pomiarowej.

Postępując się wykresami funkcji mocy, błąd pomiarowy (systematyczny lub przypadkowy) wyrażamy jako wielokrotność współczynnika zmienności opisującego wyjściową nieprecyzyjność. Np. błąd systematyczny SE wynoszący na wykresie 2,0 oznacza błąd równy wartości 2CV. Podobnie błąd przypadkowy RE wynoszący 3,0 oznacza trzykrotny wzrost wyjściowego współczynnika zmienności. Stąd wzory służące do obliczania wielkości błędów krytycznych zostały skonstruowane tak, by wyniki również stanowiły wielokrotność wyjściowego CV.

Krytyczny błąd systematyczny obliczany jest na podstawie wzoru:  
gdzie:

$$SE_C = \frac{TE_A - B\%}{1\%} - 1,65$$

$SE_C$  – krytyczny błąd systematyczny wyrażony jako wielokrotność 1%;  
 $TE_A$  – całkowity błąd dopuszczalny [%];  
B% – obciążenie metody [%];  
1% – nieprecyzyjność metody [%].



Krytyczny błąd przypadkowy obliczany jest na podstawie wzoru:

$$RE_C = \frac{TE_A - B\%}{1,65 \times 1\%}$$

gdzie:

$RE_C$  – krytyczny błąd przypadkowy wyrażony jako wielokrotność 1%;

$TE_A$  – całkowity błąd dopuszczalny [%];

$B\%$  – obciążenie metody [%];

1% – nieprecyzyjność metody [%].

Znając wielkość krytycznego błędu, możemy sprawdzić zdolność wybranej reguły interpretacyjnej do jego wykrycia. W tym celu posługujemy się odpowiednimi wykresami funkcji mocy, na które nanosimy obliczoną wartość.

## Wybór reguły interpretacyjnej

Nagromadzenie informacji na temat precyzji i poprawności metody, wielkości całkowitego dopuszczalnego błędu pomiaru, kilkunastu możliwych do wykorzystania reguł interpretacyjnych, błędów krytycznych, prawdopodobieństwa wykrycia błędów, prawdopodobieństwa fałszywych odrzuceń, wykresów funkcji mocy i stabilności metod pomiarowych sprawia, że konieczne staje się pewne uporządkowanie tej wiedzy, wprowadzenie kilku prostych zasad umożliwiających wybór optymalnej reguły interpretacyjnej dla każdej z metod poddawanych kontroli.

Istotne jest wyraźne dostrzeżenie jednego, dość oczywistego faktu. Otóż metody pomiarowe stosowane w laboratorium różnią się między sobą precyzją, poprawnością oraz wielkością całkowitego dopuszczalnego błędu pomiaru, dlatego niezasadnione jest stosowanie jednej reguły interpretacyjnej w stosunku do wszystkich kontrolowanych metod. Nie można np. zalecać stosowania reguły  $1_{35}$  do wszystkich wykonywanych w laboratorium pomiarów, ponieważ tam, gdzie błąd krytyczny jest niewielki, efektywność reguły (PED) będzie niewystarczająca, zwłaszcza przy małej stabilności metody. Z drugiej strony stosowanie reguł bardziej restrykcyjnych, np. reguły  $1_{25}$ ,



w stosunku do wszystkich metod pomiarowych, prowadzić może do nadmiernej ilości fałszywych odrzuceń (PFR) przy dużym błędzie krytycznym. Postępowanie kontrolne staje się wówczas nieekonomiczne.

Zadanie osoby tworzącej program kontroli jakości polega na umiejętnym dobraniu reguły dla każdej metody pomiarowej.

Przystępując do wyboru reguły interpretacyjnej warto pamiętać o tym, że istnieje kilka możliwych do wykorzystania rozwiązań, które różnią się stopniem złożoności. Wybierać można:

- kierując się ogólnymi wskazówkami na temat zasad wybierania reguł;
- wykorzystując uproszczoną zasadę Westgarda-Burnetta;
- przeprowadzając analizę wykresów funkcji mocy;
- korzystając z odpowiednio skonstruowanych tabel;
- wykorzystując specjalistyczne oprogramowanie komputerowe.

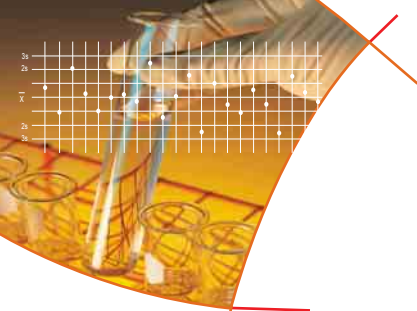
## Wskazówki ogólne

Zapoznanie się z efektywnością (PED, PFR) wybranych reguł interpretacyjnych pozwala sformułować pewne wnioski, przydatne podczas planowania postępowania kontrolnego:

1. Należy ograniczyć stosowanie reguły  $1_{2S}$  do niezbędnego minimum – wynika to z nadmiernej liczby fałszywych odrzuceń (przy  $N=2$  PFR=9%). Tam, gdzie jest to możliwe, powinno się zrezygnować ze stosowania tej reguły.
2. Stosując regułę  $1_{3S}$ , można ograniczyć liczbę fałszywych odrzuceń, należy jednak sprawdzić, czy reguła ta zapewnia wystarczające prawdopodobieństwo wykrycia błędu (PED). Wskazane jest obliczenie wielkości błędu krytycznego dla kontrolowanej metody i sprawdzenie, przy pomocy wykresu funkcji mocy, jak przedstawia się PED.
3. Reguły złożone z dwoma lub czterema materiałami kontrolnymi w serii umożliwiają utrzymanie odpowiedniej proporcji pomiędzy prawdopodobieństwem wykrycia błędu a prawdopodobieństwem fałszywych odrzuceń.
4. Reguła  $1_{2.5S}$  charakteryzuje się efektywnością zbliżoną do efektywności reguł złożonych. Wykazuje wysokie PED przy względnie niskim PFR.
5. W przypadku, gdy trudno jest osiągnąć zadowalające prawdopodobieństwo wykrycia błędu w jednej serii pomiarowej, wskazane jest zastosowanie reguły złożonej, pozwalającej interpretować wyniki z kilku serii.

## Zasada Westgarda-Burnetta

Bardziej ilościowym ujęciem wymienionych powyżej wskazówek jest zasada Westgarda-Burnetta. Zgodnie z tą zasadą stosowanie dwóch lub trzech materiałów kontrolnych w serii oraz reguły złożonej lub reguły  $1_{2.5S}$  zapewnia wystarczający poziom kontroli wewnątrzlaboratoryjnej (PED > 50%) pod warunkiem, że nie występuje żaden stały błąd systematyczny (B% = 0%), a nieprecyzyjność nie przekracza jednej czwartej całkowitego dopuszczalnego błędu pomiaru).



## Analiza wykresów funkcji mocy

Przedstawione powyżej wskazania mogą być pomocne przy wybieraniu reguły interpretacyjnej, mają one jednak bardzo ogólny charakter. Wydaje się, że pozostawiają spory margines dowolności przy wyborze reguły, a w niektórych przypadkach mogą być trudne do wykorzystania.

Tam, gdzie wykonuje się wiele bardzo zróżnicowanych badań, konieczne jest posługiwanie się konkretnymi zasadami, które pozwolą w szybkim czasie ocenić i wybrać odpowiednią regułę interpretacyjną, a dokonany wybór uzasadnić danymi o charakterze ilościowym.

Postępowanie takie możliwe jest dzięki prawidłowo przeprowadzonej analizie wykresów funkcji mocy.

Zastosowanie wykresów funkcji mocy w codziennej praktyce laboratoryjnej może początkowo wydawać się uciążliwym zadaniem. Duża liczba wykresów (do tej pory opracowano ich ok. 100), przedstawiających różne reguły, różną liczbę materiałów kontrolnych oraz dwa typy krytycznych błędów analitycznych, powodować może obawy przed zbytnią złożonością postępowania.

Dla uproszczenia całej procedury zaleca się obecnie posługiwanie się wykresami funkcji mocy sporządzonymi dla krytycznych błędów systematycznych. Wybierając regułę interpretacyjną należy kierować się jej efektywnością w stosunku do **krytycznego błędu systematycznego**.

Postępowanie rozpoczyna się od zgromadzenia informacji na temat całkowitego dopuszczalnego błędu oraz bieżącej precyzji i poprawności metody pomiarowej. W drugim etapie dokonuje się obliczenia wielkości krytycznego błędu systematycznego. Następnie obliczone wartości nanosi się na odpowiednio wybrane wykresy funkcji mocy dla krytycznego błędu systematycznego, po czym ocenia się wielkość PED i PFR dla poszczególnych reguł i ilości materiałów kontrolnych. Wybór polega na znalezieniu reguły zapewniającej jak największe PED przy jak najmniejszym PFR i przy jak najmniejszej liczbie materiałów kontrolnych w serii.

## Tabele

Metody pomiarowe poddawane kontroli jakości różnią się między sobą wielkością krytycznego błędu systematycznego. Wynika to z różnych proporcji pomiędzy obser-

wowaną nieprecyzyznością i obciążeniem metody a całkowitym dopuszczalnym błędem pomiaru. Zróżnicowanie to pozwala wyodrębnić trzy rodzaje metod:

- metody z  $SE_C > 3,0$ ;
- metody z  $SE_C: 2,0 - 3,0$ ;
- metody z  $SE_C < 2,0$ .

Metody, w których krytyczny błąd systematyczny przekracza trzykrotną wartość podstawowego współczynnika zmienności, kontrolowane są zwykle za pomocą łagodnych reguł. Granice kontrolne są tu ustawione szeroko, łatwo osiąga się wysokie prawdopodobieństwo wykrycia błędu przy małym odsetku fałszywych odrzuceń.

Ich przeciwieństwem są metody o krytycznym błędzie systematycznym mniejszym od dwóch współczynników zmienności. W tym przypadku kontrola wymaga stosowania restrykcyjnych reguł interpretacyjnych, z trudem uzyskuje się PED większe od 90%, często obserwuje się fałszywe odrzucenia.

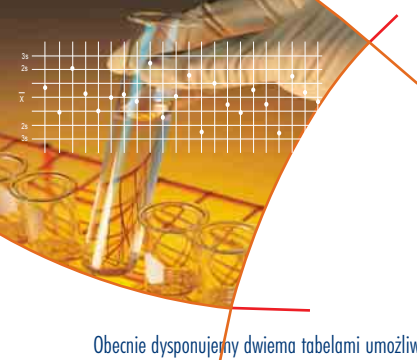
Trzecią grupę stanowią metody o pośredniej wartości  $SE_C$ .

Każda z kontrolowanych metod charakteryzuje się również określoną stabilnością, wyrażaną przy pomocy wskaźnika  $f$ . Wyróżnia się metody o małej ( $f > 10\%$ ), średniej ( $10\% > f > 2\%$ ) i dużej ( $f < 2\%$ ) stabilności.

Przedstawione powyżej podziały pozwalają w praktyczny sposób sklasyfikować kontrolowane metody. Dzięki tego rodzaju klasyfikacji wyodrębnionych zostaje dziewięć rodzajów metod pomiarowych, którym przypisać można optymalne reguły interpretacyjne. Uporządkowane informacje mogą być zestawione w formie tabeli. Znając wielkość krytycznego błędu systematycznego i wskaźnika  $f$ , można w szybki sposób określić, która z reguł powinna być wykorzystana w trakcie kontroli danej metody pomiarowej.

Wielkość krytycznego błędu systematycznego jest zwykle łatwa do ustalenia. Jeśli dostępne są dane na temat precyzji i poprawności metody oraz znana jest wielkość całkowitego dopuszczalnego błędu, postępowanie polega na przeprowadzeniu prostego obliczenia, zgodnie ze wzorem przedstawionym wcześniej. Pewną trudność sprawiać może określenie stabilności metody pomiarowej. Niedostępne są dane literaturowe na ten temat. Producenci odczynników i aparatury pomiarowej również nie udostępniają takich informacji. Zwykle najbardziej wiarygodnym źródłem danych jest własna dokumentacja kontroli jakości. Uważne przeanalizowanie historii kontrolowanej metody pozwala ustalić częstotliwość, z jaką pojawiają się istotne analityczne błędy, odpowiadające wielkością błędowi krytycznemu lub większe. Jeśli błędy te pojawiają się w dokumentacji rzadko, rzadziej niż 2 razy na 100 serii pomiarowych, można uznać, że metoda charakteryzuje się dużą stabilnością ( $f < 2\%$ ). Często pojawiające się istotne błędy analityczne, występujące częściej niż 10 razy na 100 serii pomiarowych, świadczą o małej stabilności metody ( $f > 10\%$ ). W sytuacji, gdy ilość obserwowanych problemów jest umiarkowana (2-10 na 100 serii), mówi się o średniej stabilności metody ( $10\% > f > 2\%$ ).

Jeśli mamy do czynienia z zupełnie nową metodą pomiarową, wartość  $f$  musi być oszacowana po upływie pewnego czasu, dlatego bezpieczne jest przyjęcie wstępnego założenia o małej stabilności metody. Założenie to powinno być po pewnym czasie zweryfikowane.



Obecnie dysponujemy dwiema tabelami umożliwiającymi wybór sposobu przeprowadzania kontroli wewnątrzlaboratoryjnej. Jedna służy do wyboru reguł prostych (tabela 2), druga do wyboru reguł złożonych (tabela 3).

Tabela 2: Zestawienie krytycznych błędów systematycznych, stabilności metod i odpowiadających im optymalnych reguł prostych.

$SE_C$	mała stabilność $f > 10\%$	średnia stabilność $10\% > f > 2\%$	duża stabilność $f < 2\%$
$< 2,0$	$1_{2S} N = 3-4$ $1_{2.5S} N = 6-8$	$1_{2S} N = 2$ $1_{2.5S} N = 4$	$1_{2.5S} N = 2$ $1_{3S} N = 4$
$2,0 - 3,0$	$1_{2S} N = 2$ $1_{2.5S} N = 4$	$1_{2.5S} N = 2$ $1_{3S} N = 4$	$1_{3S} N = 2$ $1_{3.5S} N = 4$
$> 3,0$	$1_{2.5S} N = 2$ $1_{3S} N = 4$	$1_{3S} N = 2$ $1_{3.5S} N = 4$	$1_{3S} N = 1$ $1_{3.5S} N = 2$

Tabela 3: Zestawienie krytycznych błędów systematycznych, stabilności metod i odpowiadających im optymalnych reguł złożonych.

$SE_C$	mała stabilność $f > 10\%$	średnia stabilność $10\% > f > 2\%$	duża stabilność $f < 2\%$
$< 2,0$	$1_{3S}/2_{2S}R_{4S}/4_{1S}/6_X$ $N = 6$	$1_{3S}/2_{2S}R_{4S}/4_{1S}/8_X$ $N = 4$	$1_{3S}/2_{2S}R_{4S}/4_{1S}$ $N = 2$
$2,0 - 3,0$	$1_{3S}/2_{2S}R_{4S}/4_{1S}/8_X$ $N = 4$	$1_{3S}/2_{2S}R_{4S}/4_{1S}$ $N = 2$	$1_{3S}/2_{2S}R_{4S}/(4_{1S})^*$ $N = 2$
$> 3,0$	$1_{3S}/2_{2S}R_{4S}/4_{1S}$ $N = 2$	$1_{3S}/2_{2S}R_{4S}/(4_{1S})^*$ $N = 2$	$1_{3S}/(4_{1S})^*$ $N = 2$

\* reguła  $(4_{1S})$  ma w tym przypadku charakter reguły ostrzegawczej

Patrząc na tabele, można się przekonać, że metody wymagające stosowania najbardziej restrykcyjnych reguł to metody o małej stabilności i niskiej wartości błędu krytycznego (w obydwu przypadkach lewa górna część tabeli). Najbardziej liberalne reguły mogą być stosowane przy dużej stabilności metody i dużej wartości błędu krytycznego (prawa dolna część tabeli).

Wybór reguły interpretacyjnej przeprowadzany z wykorzystaniem tabel jest zadaniem dość prostym. Wystarczy odszukać określone wcześniej wartości  $SE_c$  i  $f$  i odnaleźć odpowiadającą im regułę interpretacyjną.

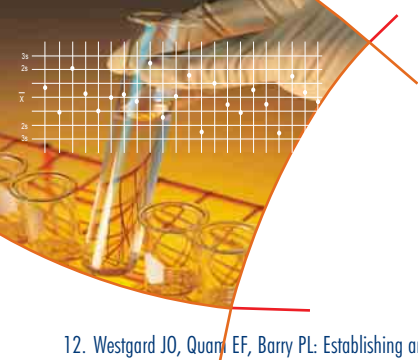
## Specjalistyczne oprogramowanie komputerowe

Złożone procedury związane z wyborem optymalnych reguł interpretacyjnych mogą być przeprowadzane w sposób automatyczny, dzięki specjalistycznym programom, takim jak QC Validator® v. 1.1, QC Validator® v. 2.0, czy EZ Rules 3 dostępnym w sprzedaży na stronie [www.westgard.com](http://www.westgard.com).

Podstawą działania programów są odpowiednio skonstruowane bazy danych zawierające informacje na temat prawdopodobieństwa wykrycia błędów i prawdopodobieństwa fałszywych odrzuceń przy stosowaniu różnych reguł prostych i złożonych. Informacje te prezentowane są graficznie w postaci wykresów funkcji mocy, wykresów błędów krytycznych oraz specjalnych kart OPS służących do planowania postępowania kontrolnego.

## Piśmiennictwo

1. Antes-Maciejczyk B, Panek E: Kontrola jakości badań w diagnostyce laboratoryjnej. Wyd. ŚAM w Katowicach 1990.
2. Gernand W: Podstawy kontroli jakości badań laboratoryjnych. CPM, Lublin 2000.
3. Henry RJ, Segalove M: The running of standards in clinical chemistry and the use of the control chart. *J Clin Pathol* 1952; 27: 493-501.
4. Hyltoft Petersen P, Ricos C, Stockl D, Libeer J-C, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Thienpont L: Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 983-999.
5. Levey S, Jennings ER: The use of control charts in the clinical laboratory. *Am J Clin Pathol* 1950; 20: 1059-66.
6. NCCLS C24-A2: Statistical quality control for quantitative measurements: principles and definitions. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne 1999.
7. Rogulski J: Wewnętrzna kontrola jakości. *Diag Lab* 1998; 34 (1): 9-24.
8. Shewhart WA: Economic Control of Quality of Manufactured Product. New York; D. Van Nostrand Company, Inc., 1931.
9. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T: A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem* 1981; 27: 493-501.
10. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, Falk H, deVerdier C-H: Performance characteristics of rules for internal quality control: Probabilities for false rejection and error detection. *Clin Chem* 1977; 23: 1857-67.
11. Westgard JO, Groth T: Power functions for statistical control rules. *Clin Chem* 1979; 25: 863-69.



12. Westgard JO, Quam EF, Barry PL: Establishing and evaluating QC acceptability criteria. *Med Lab Observ* 1994; 26 (2): 22-26.
13. Westgard JO, Stein B: An automatic process for selecting statistical QC procedures to assure clinical or analytical quality requirements. *Clin Chem* 1997; 43: 400-403.
14. Wewnętrznlaboratoryjna kontrola analitycznej wiarygodności wyników badań laboratoryjnych (IQC) – zalecane standardy. Centralny Ośrodek Badań Jakości w Diagnostyce Laboratoryjnej. *Diag Lab* 2003; 39, Supl. nr 1.



ISBN 83-919371-9-4

**bioMérieux Polska Sp. z o.o.**  
ul. Zeromskiego 17  
01-882 Warszawa  
tel.: (48) 22 569 85 00  
Fax: (48) 22 569 85 54

[www.biomerieux.pl](http://www.biomerieux.pl)  
[www.biomerieux.com](http://www.biomerieux.com)

