مدیریت کیفیت در بیوشیمی

Quality Management In Biochemistry

DCLS, PhD **دکتر رضا محمدی**

rmbiolab.com

برنامه چهار روزه مدیریت کیفیت در بیوشیمی

- روز اول: مفاهیم پایه

واژه‌ها، خطای آزمایش، خطای مجاز، عملکرد روش، کالیبراسیون

- روز دوم: صحه گذاری و تصدیق (۱)

عدم دقت و تورش

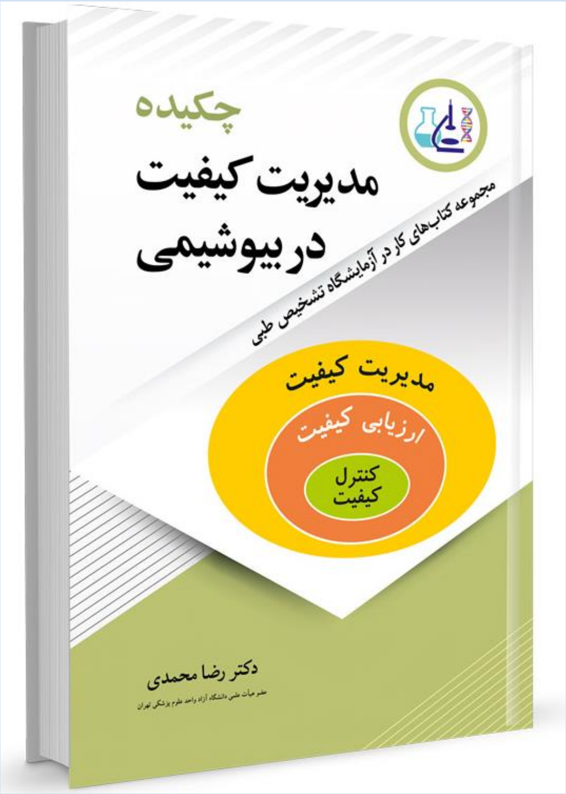
- روز سوم: صحه گذاری و تصدیق (۲)

دامنه مرجع، خصوصیات تشخیصی، روش کار استاندارد

- روز چهارم: پایش کیفیت

کنترل کیفیت داخلی، ارزیابی کیفیت خارجی

مطالعه بیشتر



روز اول : مفاهیم پایه

- واژه‌ها
- خطاهای آزمایش
- خطای مجاز
- عملکرد روش
- کالیبراسیون

قسمت اول

واژه‌ها

تعاریف و مفاهیم

- آنالیت (Analyte)
- اندازه‌ده (Measurand)

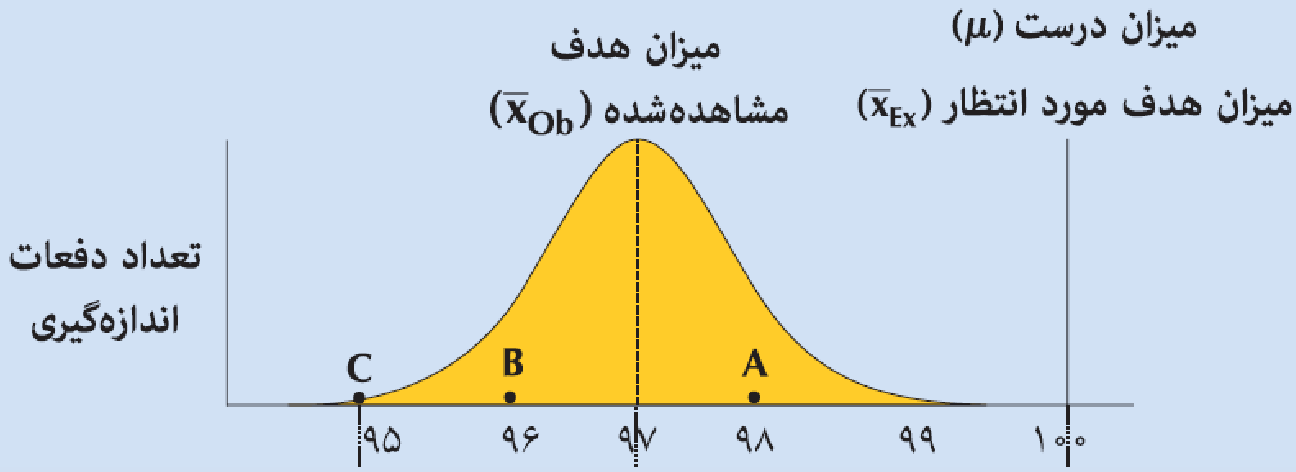
تعاریف و مفاهیم

- میزان درست **(True Value)**
- میزان هدف **(Target Value)**

میزان هدف موردانتظار **(Expected Target Value)**

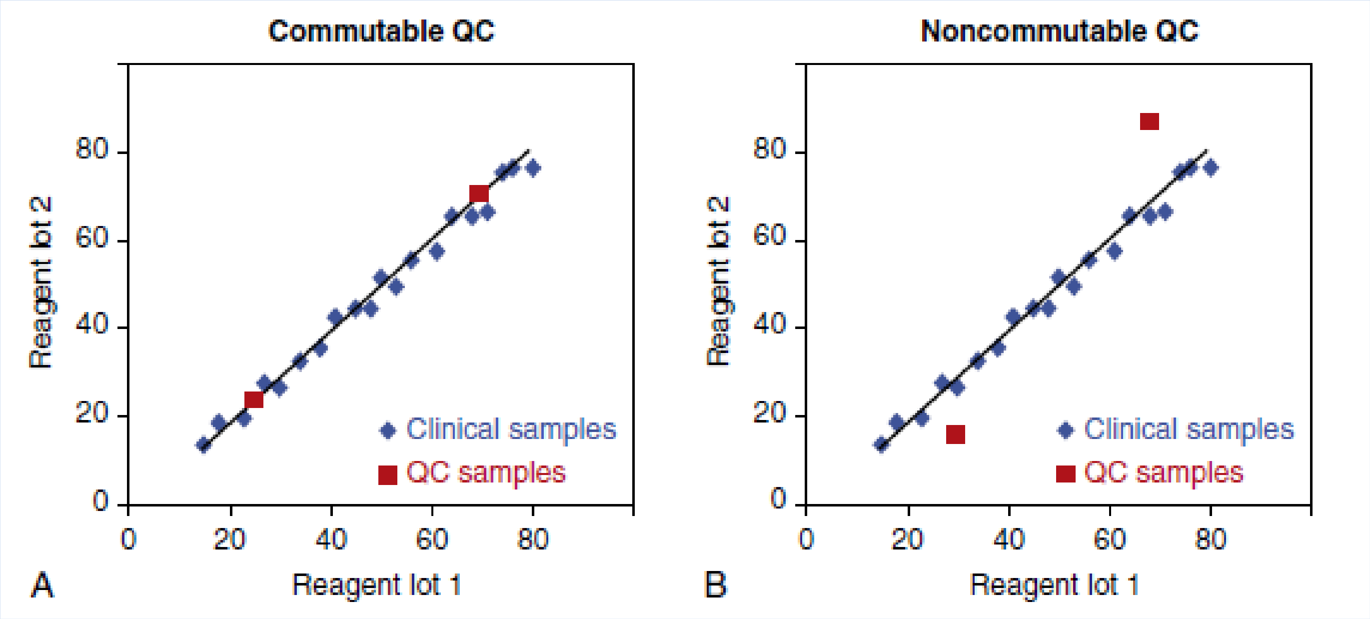
میزان هدف مشاهده‌شده **(Observed Target Value)**

- میزان اندازه‌گیری‌شده **(Measured Value)**
- میزان تخصیص‌یافته **(Assigned Value)**



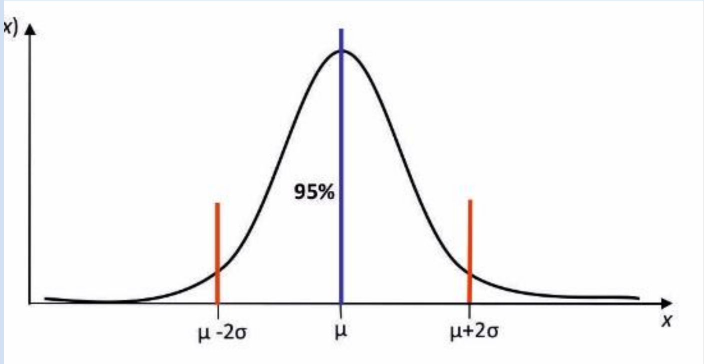
تعاریف و مفاهیم

- اثر زمینه‌ای (Matrix effect)
- نمونه هم‌رفتار (Commutable) و
نمونه ناهم‌رفتار (Non-commutable)



قضاوت‌های آماری و بالینی

- نیاز به شناخت مزایا و معایب آنها
- قطعی و صددرصد نیستند
- استفاده از دامنه اطمینان ٪۹۵
- استفاده از چند روش
- قضاوت نهایی براساس ارزیابی بالینی



قسمت دوم

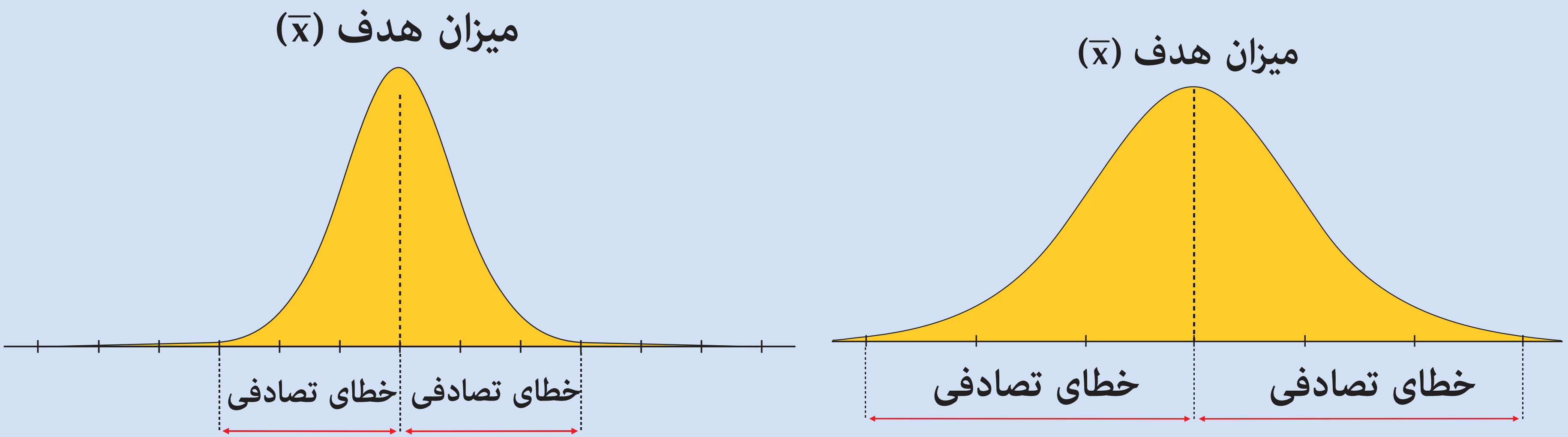
خطاهای آزمایش (Analytical Errors)

خطاهای آزمایش

- خطای تصادفی
- خطای نظام‌مند
- خطای کل

خطای تصادفی (Random Error)

خطای تصادفی



شکل ۱-۱

دقت، عدم‌دقت و خطای تصادفی

- دقت **(Precision)**:

نزدیکی نتایج حاصل از اندازه‌گیری‌های تکراری

- عدم‌دقت **(Imprecision)**:

پراکندگی نتایج حاصل از اندازه‌گیری‌های تکراری

بیان با **SD** یا **CV**

- خطای تصادفی **(Random Error)**:

میزان اختلاف بین یک اندازه‌گیری و متوسط اندازه‌گیری‌ها

$$\mathrm{RE} = \mathrm{x_i} - \overline{\mathrm{x}}$$

دقت، عدم‌دقت و خطای تصادفی

جدول ۲-۳ نتایج حاصل از اندازه‌گیری ۲۰ بار آزمایش تکراری اندازه‌گیری کلسترول یک نمونه

نوبت اندازه‌گیری	نتیجه (x_i) *	خطای تصادفی $(x_i - \bar{x})$ *
۱	۱۷۵	-۱
۲	۱۷۶	۰
۳	۱۷۴	-۲
۴	۱۷۳	-۳
۵	۱۷۳	-۳
۶	۱۸۰	+۴
۷	۱۷۶	۰
۸	۱۷۵	-۱
۹	۱۷۶	۰
۱۰	۱۸۰	+۴
۱۱	۱۷۳	-۳
۱۲	۱۷۸	+۲
۱۳	۱۷۵	-۱
۱۴	۱۷۷	+۱
۱۵	۱۷۷	+۱
۱۶	۱۷۳	-۳
۱۷	۱۷۸	+۲
۱۸	۱۷۸	+۲
۱۹	۱۷۴	-۲
۲۰	۱۷۹	+۳
میانگین $(\bar{x})$	۱۷۶	
انحراف معیار (SD)	۲٫۳	
ضریب تغییرات (%CV)	۱٫۳	

* واحد برحسب mg/dL می‌باشد.

انواع عدم‌دقت

جدول ۱-۱ انواع عدم‌دقت، متغیرهای مربوطه و مقدار مجاز پیشنهادی آنها نسبت به خطای کل مجاز

<table>
<tr><th colspan="2">عدم‌دقت</th><th>متغیرها</th><th>مقدار مجاز</th></tr>
<tr><td rowspan="3">درون-آزمایشگاهی</td><td>درون-دور</td><td>عمدتاً معرف و عملکرد دستگاه</td><td>یک چهارم</td></tr>
<tr><td>بین-دور</td><td>کارشناس، نمونه، معرف، کالیبراسیون، عملکرد دستگاه، دستورالعمل</td><td>یک سوم</td></tr>
<tr><td>کل</td><td>کارشناس، نمونه، معرف، کالیبراسیون، عملکرد دستگاه، دستورالعمل</td><td>یک سوم</td></tr>
<tr><td colspan="2">بین-آزمایشگاهی</td><td>علاوه‌بر متغیرهای فوق، تنوع در دستگاه و نحوه کالیبراسیون</td><td>یک دوم</td></tr>
</table>

کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: مسئله

مسئله ۲–۳:

میزان CV% یک روش اندازه‌گیری ۷٪ می‌باشد. در صورتی آزمایش به‌صورت دوتایی انجام شود، CV% چقدر خواهد شد؟

کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: حل مسئله

پاسخ:

میزان $\%CV$ یک روش آزمایش به اندازه $\sqrt{n}$ ام کاهش می‌یابد. پس

$$\%CV_{dup} = \frac{\%CV}{\sqrt{۲}} \Rightarrow \%CV_{dup} = \frac{٪۷}{\sqrt{۲}} = \frac{٪۷}{۱/۴۱} = ٪۵$$

کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: مسئله

مسئله ۳-۳:

عدم‌دقت یک روش اندازه‌گیری براساس درصد ضریب تغییرات برابر ۴٪ می‌باشد. با چند بار آزمایش می‌توان به‌ترتیب به عدم دقت ۲٪ و ۱٪ رسید؟

کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: حل مسئله

پاسخ:

برای این کاهش لازم است عدم‌دقت به‌ترتیب به یک‌دوم و یک‌چهارم کاهش یابد، پس

$$\frac{۱}{\sqrt{n}} = \frac{۱}{۲} \Rightarrow \sqrt{n} = ۲ \Rightarrow n = ۴$$

$$\frac{۱}{\sqrt{n}} = \frac{۱}{۴} \Rightarrow \sqrt{n} = ۴ \Rightarrow n = ۱۶$$

بدین‌ترتیب برای افزایش دو و چهار برابری دقت (یا کاهش عدم دقت به میزان یک‌دوم و یک‌چهارم) لازم است آزمایش تکراری به میزان به‌ترتیب ۴ و ۱۶ بار انجام شود.

کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: مسئله

مسئله ۴–۳:

در صورتی‌که بخواهیم دقت یک روش اندازه‌گیری را ۱۰ برابر افزایش دهیم، نیاز به چند بار آزمایش تکراری است؟

کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: حل مسئله

پاسخ:

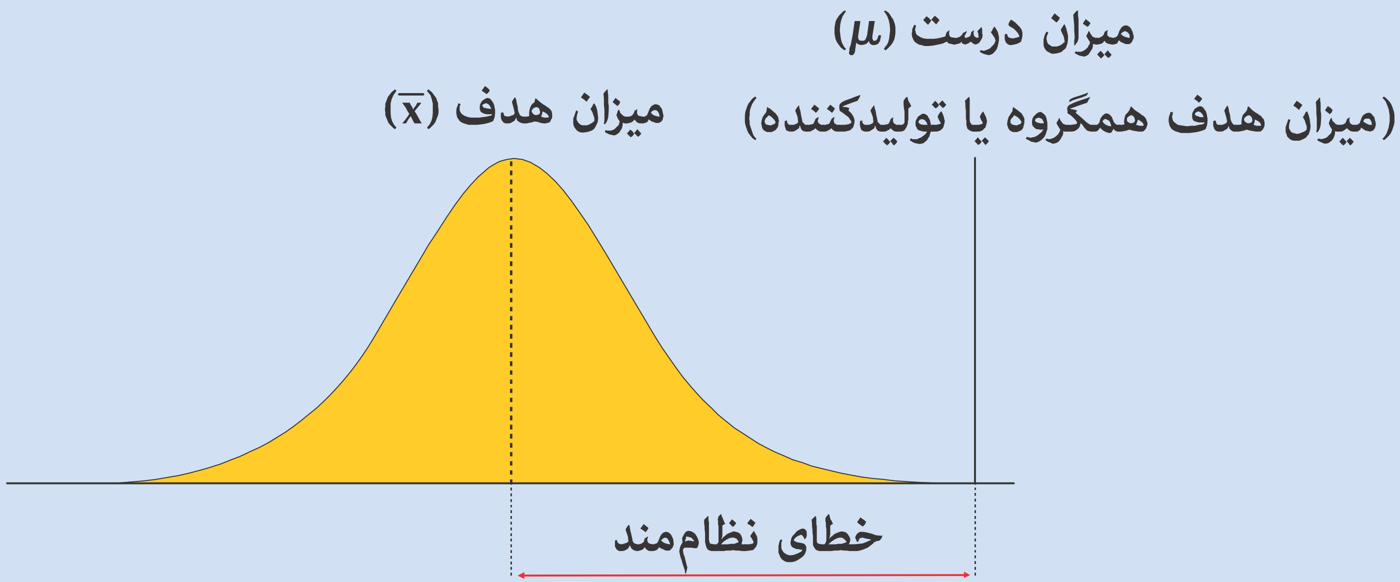
در این حالت داریم:

$$\sqrt{n} = ۱۰ \Rightarrow n = ۱۰۰$$

بدین‌ترتیب برای افزایش ۱۰ برابر دقت یک آزمایش، نیاز به انجام ۱۰۰ آزمایش تکراری می‌باشد!

خطای نظام‌مند (Systematic Error)

خطای نظام‌مند



شکل ۲-۱

درستی، تورش و خطای نظام‌مند

- درستی (Trueness):

نزدیکی میانگین نتایج آزمایش‌های تکراری به میزان درست

- تورش (Bias):

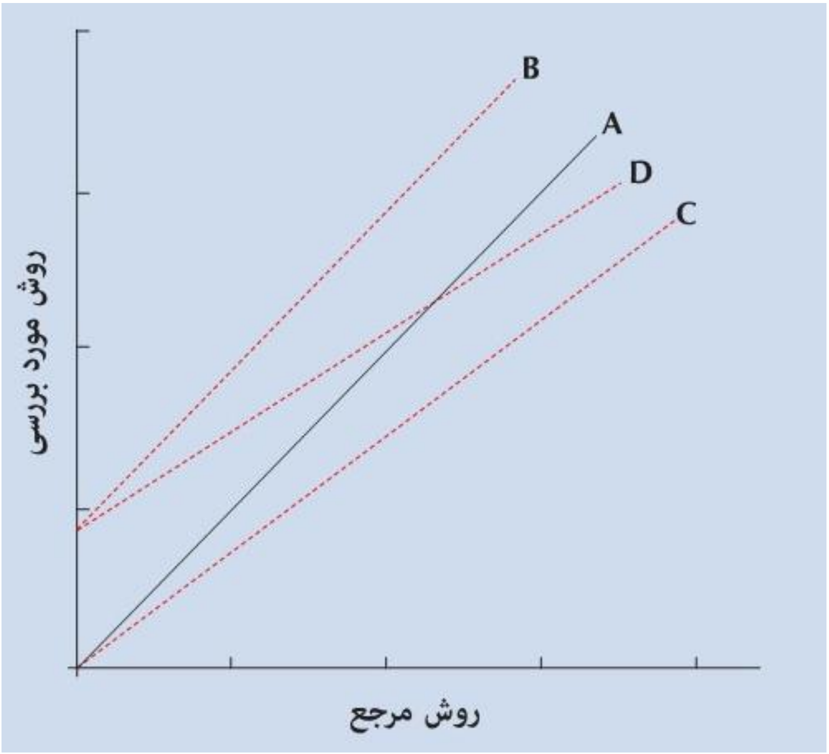
اختلاف میانگین نتایج آزمایش‌های تکراری از میزان درست

- خطای نظام‌مند (Systematic Error):

میزان اختلاف میانگین نتایج آزمایش‌های تکراری از میزان درست

$$\mathrm{SE\ or\ Bias} = \bar{\mathrm{x}} - \mu$$

انواع خطاهای نظام‌مند

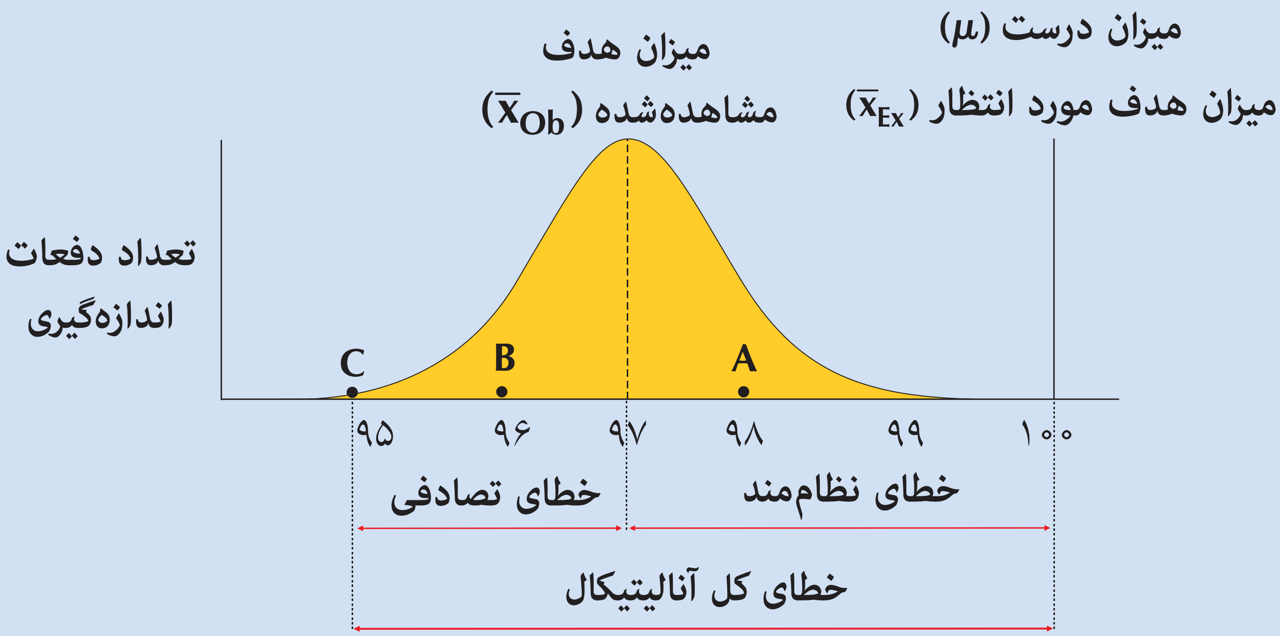


- ثابت (Constant)
- نسبی (Proportional)

خطای کل آزمایش

(Total Analytical Error; TAE)

خطای کل آزمایش



شکل ۴-۱

خطای کل آزمایش

- صحت (Accuracy)

میزان نزدیکی یک اندازه‌گیری به میزان درست آن

- عدم‌قطعیت (Uncertainty)

میزان اختلاف یک اندازه‌گیری از میزان درست آن

- خطای کل آزمایش (Total analytical Error)

مجموع خطای تصادفی و نظام‌مند

خطاهای آزمایش

جدول ۳-۳ خطاهای تصادفی، نظام‌مند و کل نتایج حاصل از ۲۰ بار اندازه‌گیری کلسترول یک نمونه با میانگین ($\overline{x}$) برابر ۱۷۶ mg/dL و میزان درست (μ) برابر ۱۷۸ mg/dL

نوبت اندازه‌گیری	نتیجه (x_i) *	خطای تصادفی ($x_i - \overline{x}$) *	خطای نظام‌مند	خطای کل ($x_i - \mu$)
۱	۱۷۵	−۱	−۲	−۳
۲	۱۷۶	۰	−۲	−۲
۳	۱۷۴	−۲	−۲	−۴
۴	۱۷۳	−۳	−۲	−۵
۵	۱۷۳	−۳	−۲	−۵
۶	۱۸۰	+۴	−۲	+۲
۷	۱۷۶	۰	−۲	−۲
۸	۱۷۵	−۱	−۲	−۳
۹	۱۷۶	۰	−۲	−۲
۱۰	۱۸۰	+۴	−۲	+۲
۱۱	۱۷۳	−۳	−۲	−۵
۱۲	۱۷۸	+۲	−۲	۰
۱۳	۱۷۵	−۱	−۲	−۳
۱۴	۱۷۷	+۱	−۲	−۱
۱۵	۱۷۷	+۱	−۲	−۱
۱۶	۱۷۳	−۳	−۲	−۵
۱۷	۱۷۸	+۲	−۲	۰
۱۸	۱۷۸	+۲	−۲	۰
۱۹	۱۷۴	−۲	−۲	−۴
۲۰	۱۷۹	+۳	۲	+۱

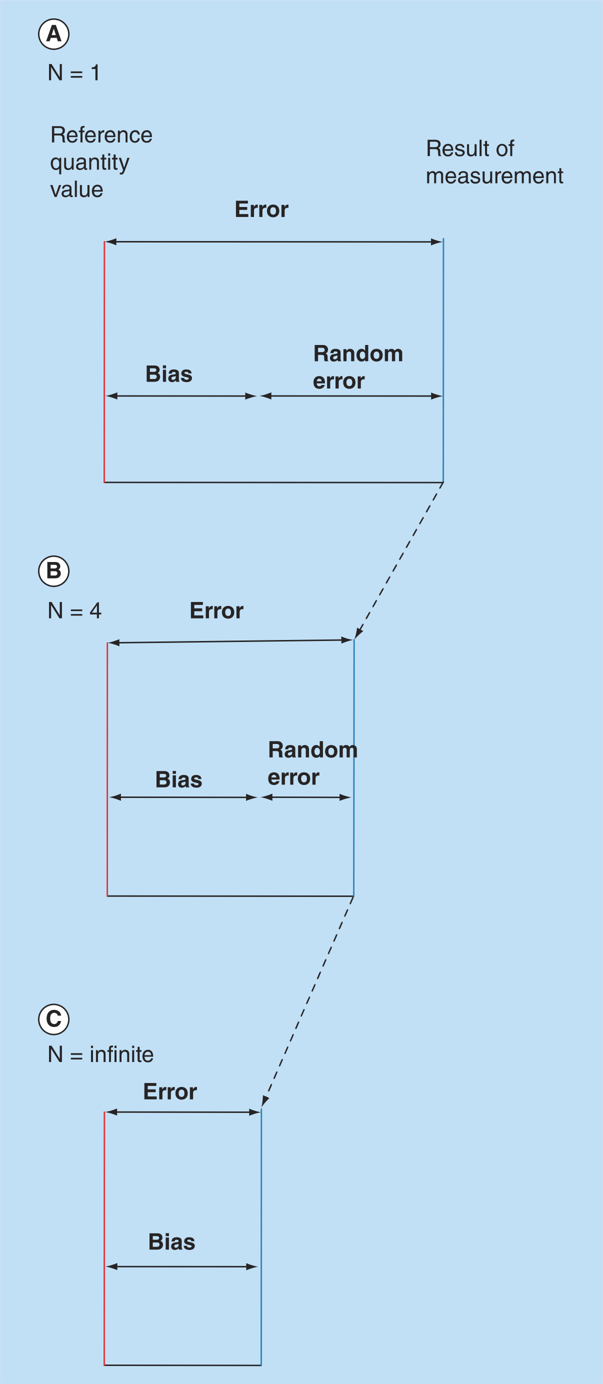
خطای کل آزمایش

TAE% = Bias% + z CV%

TAE = Bias + z SD

کاهش خطای کل با تکرار آزمایش

کاهش خطای کل با تکرار آزمایش



$$TAE\% = Bias\% + z\,CV\%$$

$$TAE\% = Bias\% + \frac{z\,CV\%}{\sqrt{n}}$$

$$Bias\% = TAE\% - \frac{z\,CV\%}{\sqrt{n}}$$

قسمت سوم

خطای کل مجاز

(Total Allowable Errors; TEa)

خطای کل مجاز

- میزان خطای قابل‌تحمل یک روش اندازه‌گیری که کاربرد بالینی آزمایش را از بین نمی‌برد
- وقتی روش اندازه‌گیری تحت‌کنترل قرار دارد، با ۹۵٪ اطمینان می‌توان که میزان درست در دامنه تعیین‌شده قرار دارد

تعیین خطای کل مجاز

- قابل اعتماد باشد
- قابل دستیابی باشد

راه‌های معمول بیان میزان خطای کل مجاز

- یک محدوده غلظتی مشخص

مثلاً برای کلسیم به میزان mg/dL ۱.۰ ±

- درصدی از میزان هدف

مثلاً برای ALT به میزان ۱۵٪ ±

- ترکیبی از موارد فوق

مثلاً برای گلوکز به میزان mg/dL ۶ ± یا ۱۰٪ ±

سؤالات یا ابهامات متداول

- معیارهای انتخاب خطای کل مجاز کدامند؟
- از چه منابعی می‌توانیم برای تعیین خطاهای مجاز استفاده کنیم؟
- آیا می‌توانیم از چند منبع برای روش‌های مختلف استفاده کنیم؟
- آیا می‌توانیم از چند خطای مجاز برای یک روش استفاده کنیم؟
- آیا می‌توانیم از خطای مجاز مختلف برای چند روش اندازه‌گیری یک آنالیت استفاده کنیم؟
- چه ارتباطی بین خطای کل مجاز و عملکرد روش وجود دارد؟
- مقادیر مجاز عدم‌دقت و تورش چطور تعیین می‌شوند؟
- خطای مجاز تغییریافته چیست؟

معیارهای انتخاب خطای مجاز

- منطبق با اهداف مورد نظر باشد.
- از نظر منبع معتبر باشد.
- از نظر بالینی قابل‌قبول باشد.
- از نظر عملی قابل‌دستیابی باشد.
- برای کنترل کیفیت، عملکرد روش مناسب باشد.

راه‌های تعیین خطای کل مجاز

- براساس نیاز پزشکی (Medical requirements)

NGSP, NCEP, NKDEP

- براساس تغییرات بیولوژیکی (Biological variation)

DBV, EBG

- براساس شرایط موجود (State of the art)

CLIA, RCPA

EQA/PT, Kit insert

تعیین خطای کل مجاز: براساس نیازهای پزشکی

جدول ۴-۳ میزان خطای کل مجاز (TEa) پیشنهادی برنامه‌های ملی (آمریکا) مرتبط با بیماری‌های دیابت، قلبی-عروقی و کلیوی براساس نیازهای پزشکی

آنالیت	سازمان تعیین‌کننده	میزان TEa
HbA_{1c}	NGSP	٪۶
تری‌گلیسرید	NCEP	٪۱۵
کلسترول	NCEP	٪۸/۹
HDL-C	NCEP	٪۱۳
LDL-C	NCEP	٪۱۲
کراتی‌نین	NKDEP	٪۷/۶

تعیین خطای کل مجاز: براساس تغییرات بیولوژیکی

$$\%CV_a = a\ \%CV_I \quad ; \qquad \%Bias_a = b\sqrt{(CV_I^2 + CVG^2)}$$

$$\%TEa = (z\ \%CV_A) + \%Bias$$

Model	a	b	Z	
			CI 95%	CI 99%
Optimal	0.25	0.125	1.65	2.33
Desirable	0.50	0.250	1.65	2.33
Minimal	0.75	0.375	1.65	2.33

تعیین خطای کل مجاز: براساس تغییرات بیولوژیکی

		BIOLOGICAL VARIATION		DESIRABLE SPECIFICATIONS			
	ANALYTE	CV_w	CV_b	Imp (%)	Bias (%)	TE_a (%) $p<0.05$	TE_a (%) $p<0.01$
P	Selenium	12.0	12.0	6.0	4.2	14.0	18.2
P	Serine	12.8	42.8	6.4	11.2	21.7	26.1
S	* Sex hormone binding globulin (SHBG)	13.05	36.4	6.5	9.7	20.4	24.9
S	* Sodium	0.6	0.7	0.3	0.2	0.7	0.9
U	* Sodium	28.7	16.7	14.4	8.3	32.0	41.7
U	Specific Gravity	0.4	1.0	0.2	0.3	0.6	0.7
S	T3-uptake	0.05		0.0			
P	* T3, Total	9.4	18.5	4.7	5.2	12.9	16.1
P	* T4, Free	7.1	9.1	3.6	2.9	8.7	11.2
P	Taurine	30.6	44.0	15.3	13.4	38.6	49.0
S	* Testosterone	9.25	22.1	4.6	6.0	13.6	16.8
P	* Testosterone	12.6	40.8	6.3	10.7	21.1	25.4
U	Testosterone	25		12.5			
S	Testosterone, free	9.3		4.7			
U	Testosterone, free	51.7		25.9			

تعیین خطای کل مجاز، براساس تغییرات بیولوژیکی: مسئله

مسئله ۵-۳:

در صورتی‌که $CV_I\%$ و $CV_G\%$ میزان آلفا-فتوپروتئین (AFP) به‌ترتیب برابر ۱۲٪ و ۴۶٪ باشد، درصد عدم‌دقت و تورش مجاز و همچنین درصد خطای کل مجاز با مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ و ۰/۰۱ چقدر خواهد بود؟

تعیین خطای کل مجاز، براساس تغییرات بیولوژیکی: حل مسئله

پاسخ:

$$\%CV_A = \frac{\%CV_I}{۲} \Rightarrow \%CV_A = \frac{\%۱۲}{۲} = \%۶$$

$$\%Bias = \frac{\sqrt{\%CV_I^۲ + \%CV_G^۲}}{۴} \Rightarrow \%Bias = \frac{\sqrt{۱۲^۲ + ۴۶^۲}}{۴} = \%۱۱/۹$$

$$\%TEa_{(p<0.05)} = (۱/۶۵ \times \%CV_A) + \%Bias \Rightarrow \%TEa_{(p<0.05)} = (۱/۶۵ \times ۶/۰) + ۱۱/۹ = \%۲۱/۸$$

$$\%TEa_{(p<0.01)} = (۲/۳۲ \times \%CV_A) + \%Bias \Rightarrow \%TEa_{(p<0.01)} = (۲/۳۲ \times ۶/۰) + ۱۱/۹ = \%۲۵/۸$$

تعیین خطای کل مجاز: براساس تغییرات بیولوژیکی

جدول ۵-۳ خطای مجاز محاسبه‌شده براساس تغییرات بیولوژیکی درون-فردی و بین-فردی

آنالیت	تغییرات بیولوژیکی $\%CV_I$	تغییرات بیولوژیکی $\%CV_G$	$\%CV_A$	%Bias	خطای مجاز آزمایش %TEa $(p < 0.05)$	خطای مجاز آزمایش %TEa $(p < 0.01)$
گلوکز (سرم)	۵/۶	۷/۵	۲/۸	۲/۳	۷/۰	۸/۸
HbA_{1c}	۱/۹	۵/۷	۰/۹	۱/۵	۳/۰	۳/۶
تری‌گلیسرید	۲۰/۶	۳۷/۲	۱۰/۵	۱۰/۷	۲۷/۹	۳۵/۰
کلسترول	۶/۰	۱۵/۳	۳/۰	۴/۱	۹/۰	۱۱/۱
کراتی‌نین سرم	۶/۰	۱۴/۷	۳/۰	۴/۰	۸/۹	۱۱/۰
کراتی‌نین ادرار، ۲۴ ساعته	۲۴/۰	۲۴/۵	۱۲/۰	۸/۶	۲۸/۴	۳۶/۴
AST	۱۲/۳	۲۳/۱	۶/۲	۶/۵	۱۶/۷	۲۰/۹
بیلی‌روبین تام	۲۱/۸	۲۸/۴	۱۰/۹	۹/۰	۲۷/۰	۳۴/۳
آهن	۲۶/۵	۲۳/۲	۱۳/۳	۸/۸	۳۰/۷	۳۹/۷
TSH، سرم	۱۹/۳	۲۴/۶	۹/۷	۷/۸	۲۳/۸	۳۰/۳
تیروکسین (T4)	۴/۹	۱۰/۹	۲/۵	۳/۰	۷/۰	۸/۷

تعیین خطای کل مجاز: براساس CLIA

Creatinine	TV ± 0.2 mg/dL or ± 10% (greater)	TV ± 0.2 mg/dL or ± 15% (greater)
Ferritin	TV ± 20%	None
Gamma glutamyl transferase	TV ± 5 U/L or ±15% (greater)	None
Glucose (excluding FDA home use)	TV ± 8%	TV ± 6 mg/dL or ± 10% (greater)
Hemoglobin A1c	TV ± 10%	None
Iron, total	TV ± 15%	TV ± 20%
Lactate dehydrogenase (LDH)	TV ± 15%	TV ± 20%
Magnesium	TV ± 15%	TV ± 25%
Phosphorus	TV ± 0.3 mg/dL or 10% (greater)	None

تعیین خطای کل مجاز: براساس RCPA

ENDOCRINE	Reviewed January 2012
AFP	± 2 up to 17 kIU/L; 12% > 17 kIU/L
Aldosterone	± 24 up to 160 pmol/L; 15% > 160 pmol/L
Androstenedione	± 1.5 up to 10 nmol/L; 15% > 10 nmol/L
CA125	± 6 up to 50 kU/L; 12% > 50 kU/L
CEA	± 0.6 up to 5.0 µg/L; 12% > 5.0 µg/L
Cortisol	± 15 up to 100 nmol/L; 15% > 100 nmol/L
DHEA Sulphate	± 1.2 up to 10.0 µmol/L; 12% > 10.0 µmol/L
Ferritin	± 4.0 up to 27.0 µg/L; 15% > 27.0 µg/L
Folate	± 1.5 up to 6.0 nmol/L; 25% > 6.0 nmol/L
FSH	± 1.0 up to 10.0 IU/L; 10% > 10.0 IU/L
Growth Hormone	± 1 up to 7 mU/L; 15% > 7 mU/L
hCG	± 1 up to 10 IU/L; 10% > 10 IU/L
Homocysteine	± 1.5 up to 15.0 µmol/L; 10% > 15.0 µmol/L
17-Hydroxyprogesterone	± 2.0 up to 10.0 nmol/L; 20% > 10.0 nmol/L
Insulin	± 0.6 up to 5.0 mU/L; 12% > 5.0 mU/L
LH	± 1.5 up to 10.0 IU/L; 15% > 10.0 IU/L
Oestradiol	± 25 up to 100 pmol/Ll; 25% > 100 pmol/L

تعیین خطای کل مجاز

جدول ۶–۳ فهرست خطاهای مجاز پیشنهادی چند آنالیت مهم بیوشیمیایی

آنالیت	CLIA	Medical	EBG	DBV
گلوکز	٪۱۰	–	٪۵/۵	٪۷/۰
HbA_{1c}	–	(NGSP) ٪۶	–	٪۳/۰
اوره	٪۹	–	٪۱۵/۷	٪۱۵/۶
اسید اوریک	٪۱۷	–	٪۱۰/۹	٪۱۲/۰
کراتی‌نین	٪۱۵	(NKDEP) ٪۷/۶	٪۶/۴	٪۸/۹
کلسترول	٪۱۰	(NCEP) ٪۹	٪۸/۶	٪۹
تری‌گلیسرید	٪۲۵	(NCEP) ٪۱۵	٪۳۵	٪۲۶
آسپارتات ترانس‌آمیناز	٪۲۰	–	٪۱۸	٪۱۶/۷
آلبومین	٪۱۰	–	٪۳/۴	٪۴/۰۷

تعیین مقادیر مجاز عدم‌دقت و تورش: موارد نیاز

جدول ۱. ارزیابی عملکرد یک دانشجو در یک واحد درسی با نمره قبولی ۱۵ و ضریب ۲ برای امتحان تئوری

حالات	امتحان تئوری	امتحان عملی	کل	ارزیابی از نظر نمرات مجزا	
				غیر مهم	مهم
حالت ۱	۵	۵	۱۵	قبول	قبول: کسب نمره قبولی تئوری و عملی
حالت ۲	۷	۱	۱۵	قبول	رد: عدم کسب نمره قبولی عملی
حالت ۳	۴	۷	۱۵	قبول	رد: عدم کسب نمره قبولی تئوری
حالت ۴	۴	۴	۱۲	رد	رد: عدم کسب نمره قبولی تئوری و عملی

تعیین مقادیر مجاز عدم‌دقت و تورش: موارد نیاز

جدول ۲. ارزیابی عملکرد یک روش اندازه‌گیری با خطای کل مجاز ۱۵٪ و ضریب ۲ برای خطای تصادفی

حالات	میزان %CV	میزان %Bias	کل	ارزیابی از نظر خطاهای مجزا	
				غیرمهم	مهم (برای ارزیابی عملکرد روش)
حالت ۱	۵	۵	۱۵	قبول	قبول: کسب نمره قبولی تئوری و عملی
حالت ۲	۴	۷	۱۵	قبول	رد: %Bias بیش از حد مجاز
حالت ۳	۶	۳	۱۵	قبول	رد: %CV بیش از حد مجاز
حالت ۴	۶	۶	۱۸	رد	رد: %CV و %Bias بیش از میزان مجاز

تعیین مقادیر مجاز عدم‌دقت و تورش: منابع

- براساس تغییرات بیولوژیک
- براساس منابع دیگر

تعیین مقادیر مجاز عدم‌دقت و تورش: منابع

جدول ۹–۳ رهنمودهای NCEP برای خطای اندازه‌گیری قابل‌قبول آنالیت‌های لیپیدی و حداقل عیار سیگمای این روش‌های اندازه‌گیری

آنالیت	خطای کل	تورش	ضریب تغییرات	سیگمای روش
تری‌گلیسرید	۱۵ ≥	۵ ≥	۵ ≥	۲/۰
کلسترول	۹ ≥	۳ ≥	۳ ≥	۲/۰
HDL-C	۱۳ ≥	۵ ≥	*۴ ≥	۲/۰
LDL-C	۱۲ ≥	۴ ≥	۴ ≥	۲/۰

* برای HDL-C با غلظت ۴۲ mg/dL یا بیشتر.

تعیین مقادیر مجاز عدم‌دقت و تورش: منابع

جدول ۳. محدوده‌های عملکرد قابل‌قبول پیشنهادی برای روش اندازه‌گیری چند آنالیت

Analyte	TEa	$Bias_a$	CV_a
HbA1c	≤ 9	≤ 3	≤ 3
Triglyceride	≤ 15	≤ 5	≤ 5
Total Cholesterol	≤ 9	≤ 3	≤ 3
HDL-Cholesterol	≤ 15	≤ 5	≤ 5
Apo A-I	≤ 15	≤ 5	≤ 5
Apo B	≤ 15	≤ 5	≤ 5

تعیین مقادیر مجاز عدم‌دقت و تورش: مقادیر مستقل

- با در نظرگرفتن سهم برابر مقادیر مجاز عدم‌دقت و تورش
- با رابطه $TEa = Bias_a + z\ Cv_a$

تعیین مقادیر مجاز عدم‌دقت و تورش: مقادیر وابسته

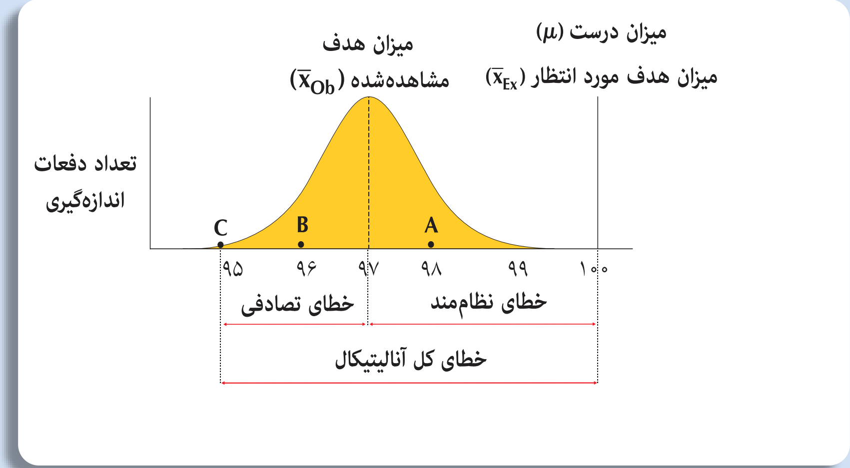
- با در نظرگرفتن مقدار پارامتر متقابل در آزمایشگاه
- برای میزان تورش مجاز با رابطه

$$Bias_a = TEa - z\ CV$$

- برای میزان عدم‌دقت مجاز با رابطه

$$CV_a = (TEa - Bias)/z$$

خطای مجاز تغییریافته (Modified Allowable Error)



- کاربرد خطاهای مجاز

  برای یکبار آزمایش

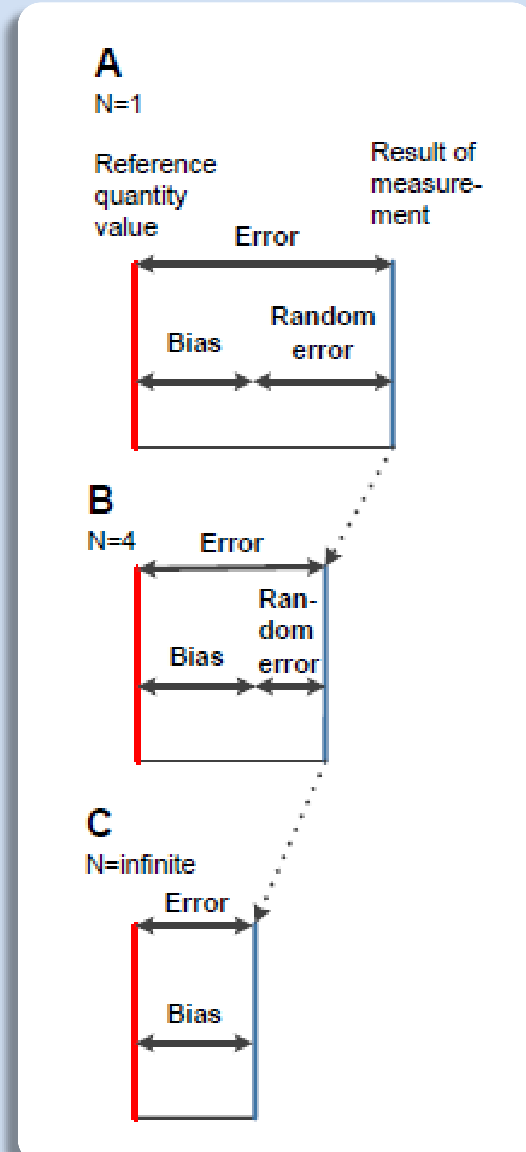
  برای بدترین حالت

- در صورت تکرار آزمایش نیاز به تغییر خطای مجاز

  کاهش مقادیر مجاز خطای کل و عدم‌دقت

  عدم تغییر تورش مجاز

خطای مجاز تغییریافته Modified Allowable Error)



$$\mathrm{mTEa} = \frac{z + \sqrt{n}}{(z + 1)\sqrt{n}} \times \mathrm{TEa}$$

تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش

$$\%mTEa = \left(\frac{۲ + \sqrt{n}}{۳\sqrt{n}}\right) \%TEa$$

تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش: مسئله

مسئله ۶-۳:

مقدار هدف کراتی‌نین موجود در یک نمونه کنترل کیفیت برای یک روش آزمایش خاص معادل ۲٫۵ mg/dL است. در صورتی‌که نتیجه به‌دست آمده حاصل از یکبار آزمایش معادل ۲٫۶ mg/dL باشد، الف) درصد خطای کل آزمایش را محاسبه کنید. ب) در صورتی‌که میزان خطای کل مجاز برابر ۷٪ باشد، آیا این میزان خطای کل آزمایش قابل‌قبول است. ج) در صورتی‌که آزمایش به‌صورت دوتایی انجام شده باشد، آیا میزان خطای کل آزمایش قابل‌قبول است؟ د) در صورتی‌که آزمایش ۱۶ بار تکرارشده باشد، آیا میزان خطای کل آزمایش قابل‌قبول است؟

تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش: حل مسئله

پاسخ:

الف) برای تعیین درصد خطای کل آزمایش میزان اندازه‌گیری‌شده (V_M) را از میزان هدف (V_T) مورد نظر کسر نموده و سپس نسبت درصد آن به میزان هدف محاسبه می‌گردد:

$$\%TAE = \frac{V_M - V_T}{V_T} \times ۱۰۰ \Rightarrow \%TAE = \frac{۲/۶ - ۲/۵}{۲/۵} \times ۱۰۰ = \%۴$$

تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش: حل مسئله

ب) از آنجایی‌که آزمایش یکبار انجام شده است، بنابراین ۴٪ خطای کل آزمایش به‌دست آمده با میزان خطای کل مجاز (۷٪) مقایسه می‌شود. میزان ۴٪ کمتر از میزان ۷٪ است، لذا خطای کل آزمایش قابل‌قبول می‌باشد.

تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش: حل مسئله

ج) وقتی آزمایش دو بار انجام شود، نیاز به محاسبه میزان %mTEa می‌باشد.

$$\%mTEa = \left(\frac{۲ + \sqrt{۲}}{۳\sqrt{۲}}\right) \%TEa \Rightarrow \%mTEa = (۰/۸۱) \times ٪۷ = ٪۵/۶$$

از آنجایی‌که خطای کل آزمایش ۴٪ کمتر از %mTEa برابر ٪۵/۶ است، خطای کل آزمایش قابل‌قبول می‌باشد.

تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش: حل مسئله

د) وقتی آزمایش شانزده بار انجام شده است، داریم:

$$\%mTEa = \left(\frac{۲+\sqrt{۱۶}}{۳\sqrt{۱۶}}\right)\%TEa \Rightarrow \%mTEa = (۰/۵۰) \times ٪۷ = ٪۳/۵$$

از آنجایی‌که خطای کل آزمایش ۴٪ بیشتر از mTEa% برابر ۳/۵٪ است، خطای کل آزمایش قابل‌قبول نمی‌باشد.

معیارهای تجربی

TABLE 11.5

Example for Selected Chemistry Analytes of Empirical Criteria for Patient Test Result Agreement between Repeated Measurements and for Agreement Among Results for a Single Patient Sample Measured on Multiple Instruments

Analyte	Acceptance Criteria (Difference between Results)
Albumin	0.4 g/dL
ALP	10 U/L or 10%*
ALT	10 U/L or 10%*
Amylase	15 U/L or 10%*
AST	10 U/L or 10%*
Bilirubin, total	0.3 or 10%*
Calcium, total	0.5 mg/dL
Chloride	4 mmol/L
Cholesterol	5%
CK	10 U/L or 10%*
CO_2	4 mmol/L
Creatinine	0.2 mg/dL or 10%*
GGT	10 U/L or 10%*
Glucose	6 mg/dL or 5%*
Iron	10 µg/dL or 10%*
Lactate	0.32 mmol/L
LD	10 U/L or 10%*
Lipase	10 U/L or 10%*
Magnesium	0.3 mg/dL
Phosphorus	0.4 mg/dL
Potassium	0.3 mmol/L
Protein, total	0.4 g/dL
Sodium	4 mmol/L
Triglycerides	10%
Urea nitrogen (BUN)	3 mg/dL or 10%*
Uric acid	0.4 mg/dL

معیارهای تجربی و متکی بر خطای مجاز توافق نتایج

جدول ۱-۸ معیارهای تجربی برای توافق نتیجه آزمایش نمونه بیماران در هنگام انجام آزمایش تکراری (با یک روش) و یا آزمایش با روش‌های (دستگاه‌ها یا معرف‌های) مختلف

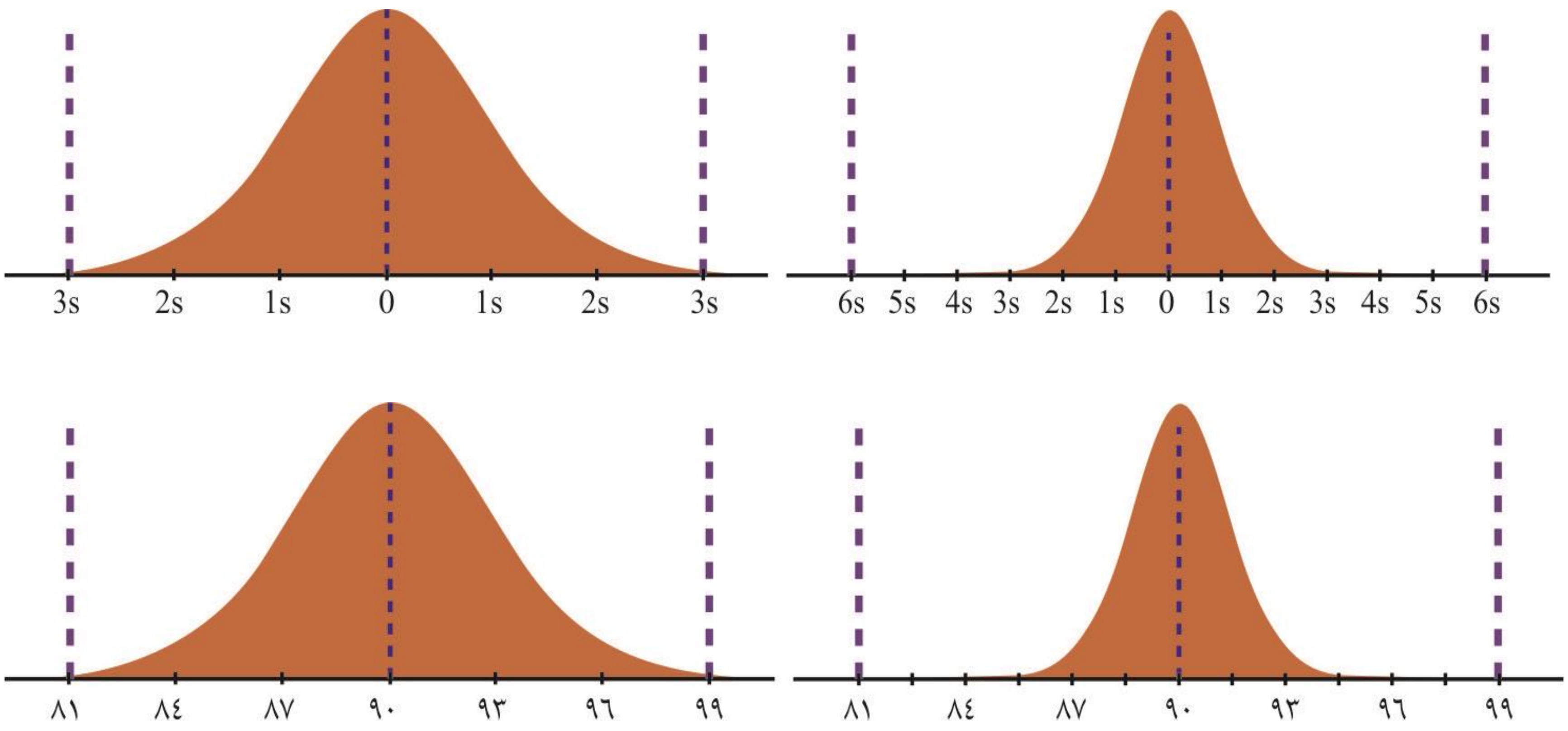
آنالیت	حداکثر اختلاف قابل‌قبول براساس		
	برای ۵ نمونه	CLIA برای n نمونه**	DBV برای n نمونه**
گلوکز	۶ mg/dL یا ۵٪ *	۱۰٪	۷/۰٪
اوره	–	۹٪	۱۵/۶٪
کراتی‌نین	۰/۲ mg/dL یا ۱۰٪ *	۱۵٪	۸.۹٪
اسید اوریک	–	۱۷٪	۱۲/۰٪
تری‌گلیسرید	۱۰٪	۲۵٪	۲۶٪
کلسترول	۵٪	۱۰٪	۹٪
HDL-C	–	۳۰٪	۱۱/۶٪
پروتئین، تام	۰/۴ g/dL	۱۰٪	۳/۶٪
آلبومین	۰/۴ g/dL	۱۰٪	۴/۱٪
بیلی‌روبین، توتال	۰/۳ mg/dL یا ۱۰٪ *	۲۰٪	۲۶/۹٪
آلانین آمینوترانسفراز	۱۰ U/L یا ۱۰٪ *	۲۰٪	۲۷/۵٪
آسپارتات ترانس‌آمیناز	۱۰ U/L یا ۱۰٪ *	۲۰٪	۱۶/۷٪
فسفاتاز قلیایی	۱۰ U/L یا ۱۰٪ *	۳۰٪	۱۲/۰٪
گاما-گلوتامیل‌ترانسفراز	۱۰ U/L یا ۱۰٪	–	۲۲/۱٪
آمیلاز	۱۵ U/L یا ۱۰٪	۳۰٪	۱۴/۶٪
لیپاز	۱۰ U/L یا ۱۰٪	–	۳۷/۹٪
لاکتات دهیدروژناز	۱۰ U/L یا ۱۰٪	۲۰٪	۱۱/۴٪
کراتین‌کیناز	۱۰ U/L یا ۱۰٪	۳۰٪	۳۰/۳٪
کلسیم، توتال	۰/۵ mg/dL	۱ mg/dL	۲/۶٪
فسفر	۰/۴ mg/dL	–	۱۰/۱٪
منیزیم	۰/۳ mg/dL	–	۴/۸٪
آهن	۱۰ µg/dL یا ۱۰٪	۲۰٪	۳۰/۷٪
سدیم	۴ mmol/L	۴ mmol/L	۰/۷٪
پتاسیم	۰/۳ mmol/L	۰/۵ mmol/L	۵/۶٪
کلر	۴ mmol/L	۵٪	۱/۵٪

قسمت چهارم

عملکرد روش

(Method Performance)

مفهوم سیگمای روش



تعیین عملکرد روش براساس سنجش سیگما

$$\text{Sigma} = \frac{\%\text{TEa} - \%\text{bias}}{\%\text{CV}}$$

$$\text{Sigma} = \frac{\text{TEa} - \text{bias}}{\text{SD}}$$

تعیین عملکرد روش براساس سنجش سیگما: مسئله

مسئله ۷–۳:

میزان خطای مجاز روش اندازه‌گیری اوره برابر ۹٪ در نظر گرفته شده است. الف) در صورتی‌که مقادیر درصد تورش و درصد ضریب تغییرات حاصل از به‌ترتیب برنامه ارزیابی کیفیت خارجی و کنترل کیفیت داخلی به‌ترتیب ۱٫۶٪ و ۲٫۷٪ باشد، سیگمای روش چقدر است؟

تعیین عملکرد روش براساس سنجش سیگما: حل مسئله

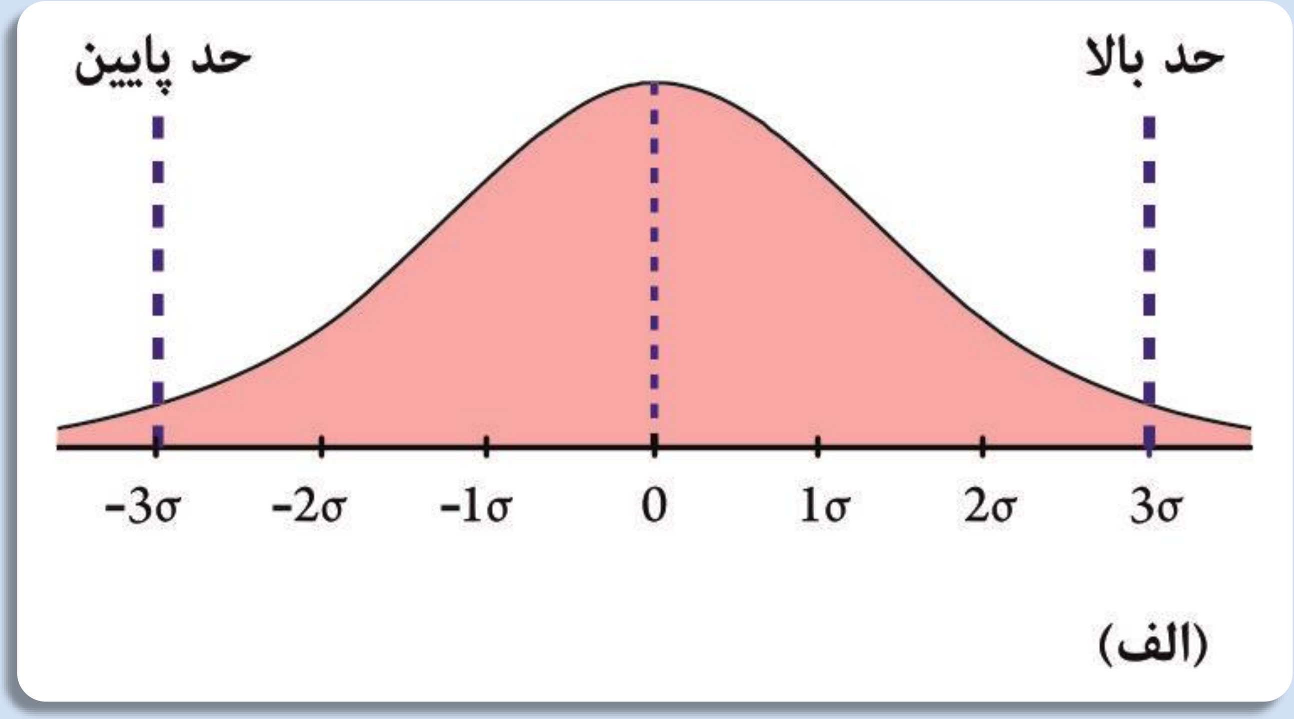
پاسخ:

$$\text{Sigma} = \frac{\%\text{TEa} - \%\text{bias}}{\%\text{CV}} \Rightarrow \text{Sigma} = \frac{٪۹ - ٪۱{,}۶}{٪۲{,}۷} = ۲{,}۷$$

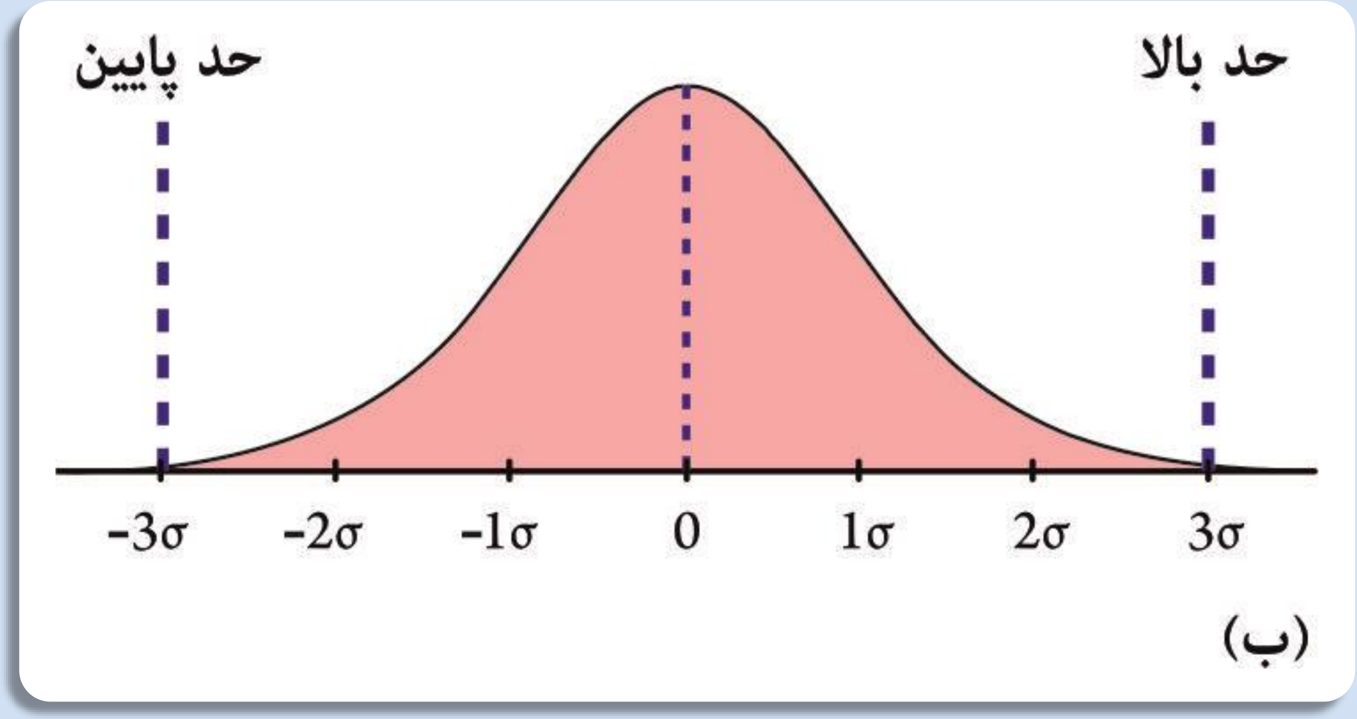
تعیین عملکرد روش براساس سنجش سیگما

Analyte	TEa%	Bias%	CV%	Sigma
Glucose	10	2.5	1.5	5
Creatinine	7.6	4.7	1.9	1.5
Creatinine	15	4.7	1.9	5.4
Estradiol	20	3.7	4.5	3.6
CA 125	18	3.0	3.8	3.9

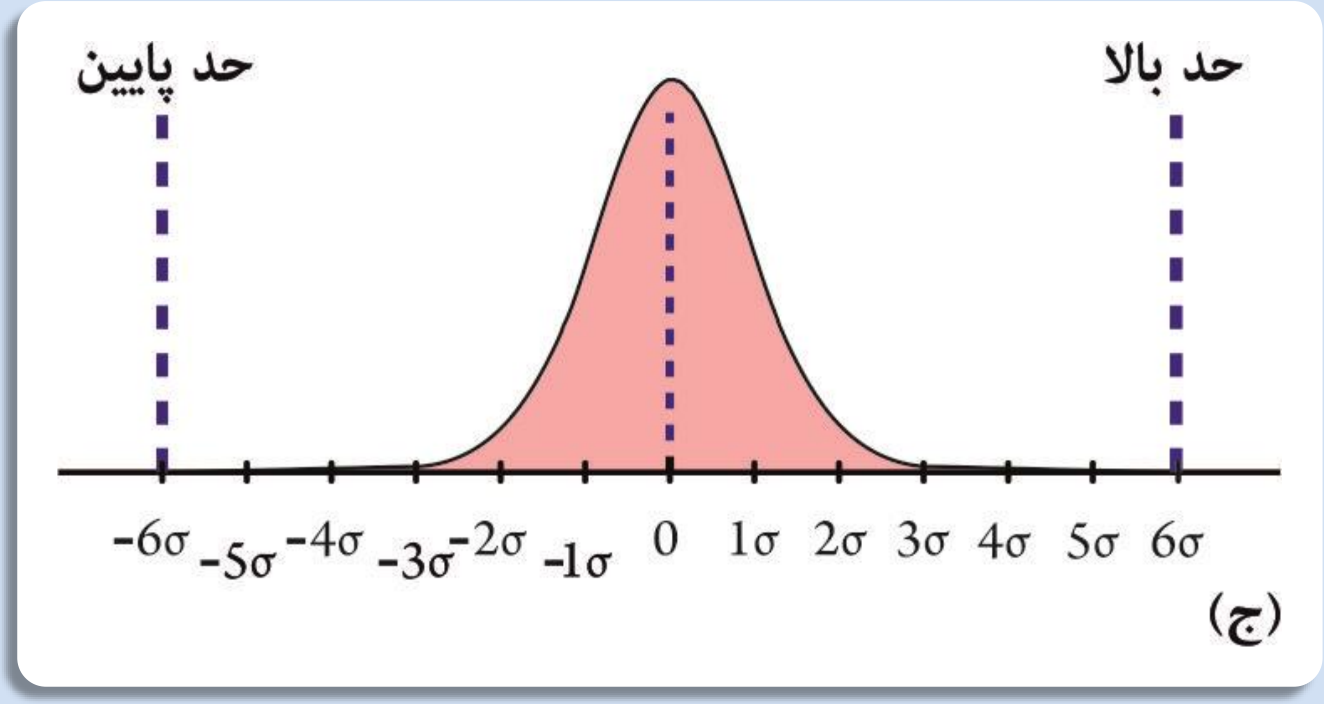
تعیین عملکرد روش براساس سنجش سیگما



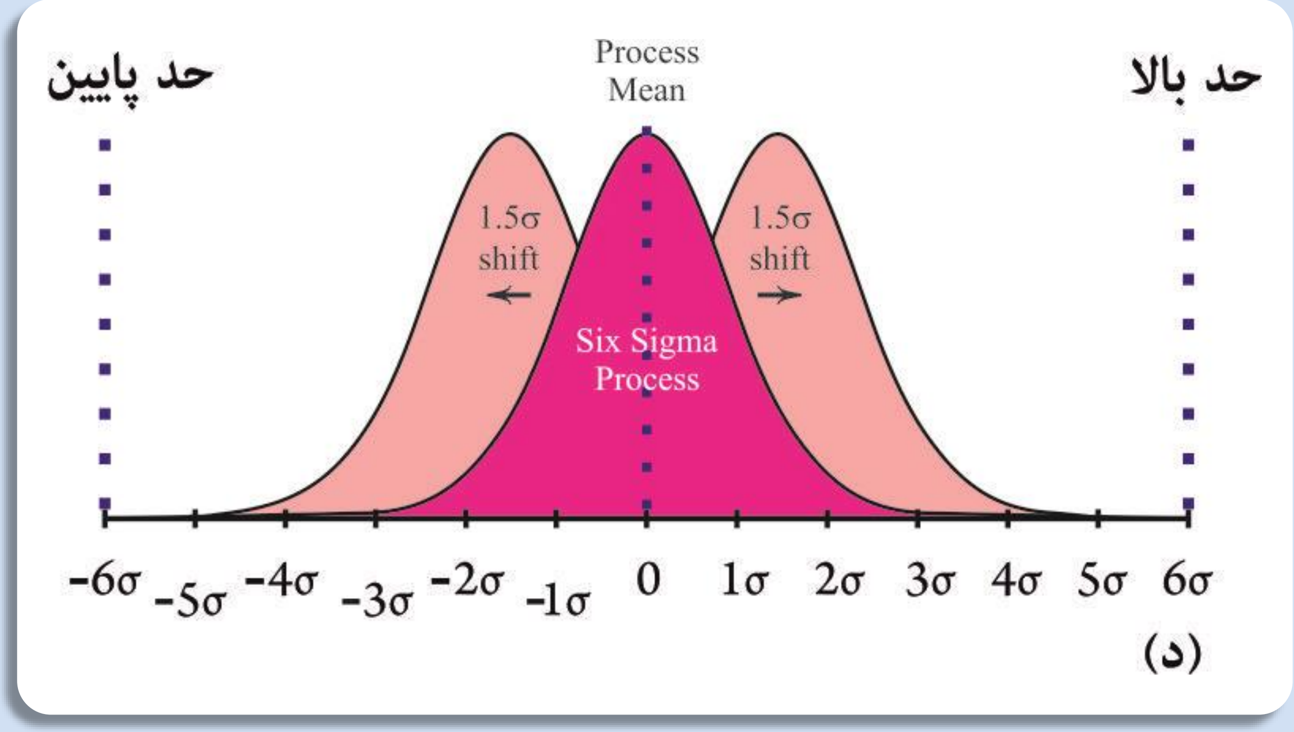
تعیین عملکرد روش براساس سنجش سیگما



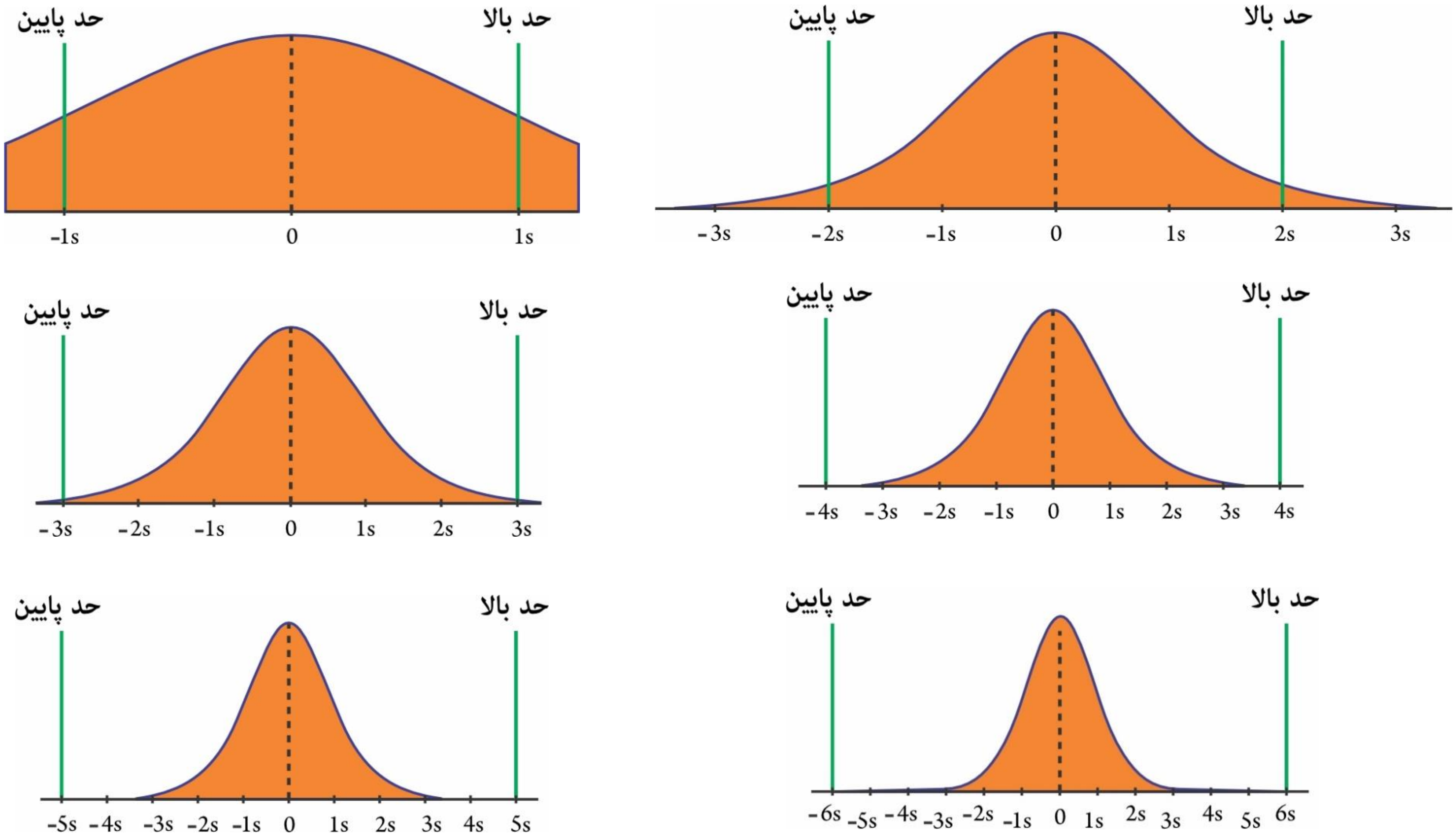
تعیین عملکرد روش براساس سنجش سیگما



تعیین عملکرد روش سنجش سیگما



تعیین عملکرد روش براساس سنجش سیگما



قسمت پنجم

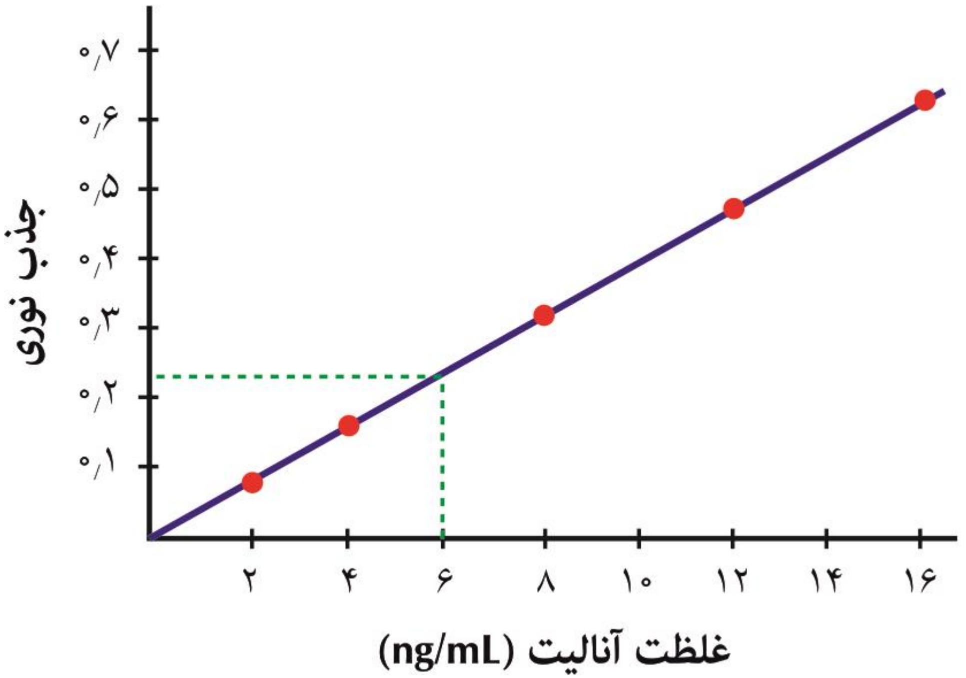
کالیبراسیون و سلسله‌مراتب کالیبراسیون

(Calibration and Calibration Verification)

کالیبراسیون

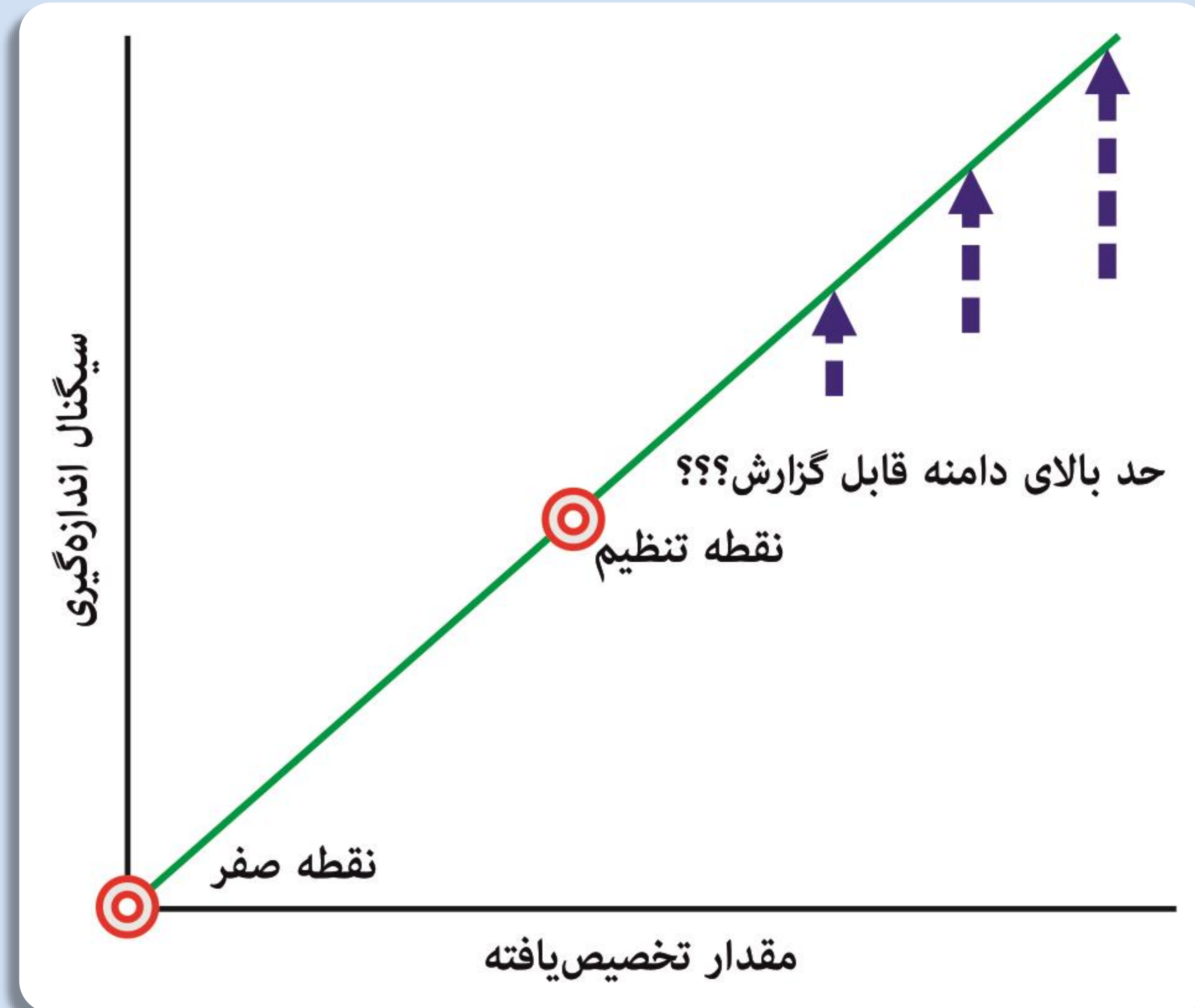
- فرایندی که به‌واسطه آن سیگنال حاصل از اندازه‌گیری یک آنالیت با یک روش، دستگاه یا معرف خاص به غلظت آن آنالیت در نمونه مورد اندازه‌گیری تبدیل می‌شود
- استفاده از استاندارد یا کالیبراتور
- رسم منحنی استاندارد یا کالیبراسیون

منحنی استاندارد یا کالیبراسیون

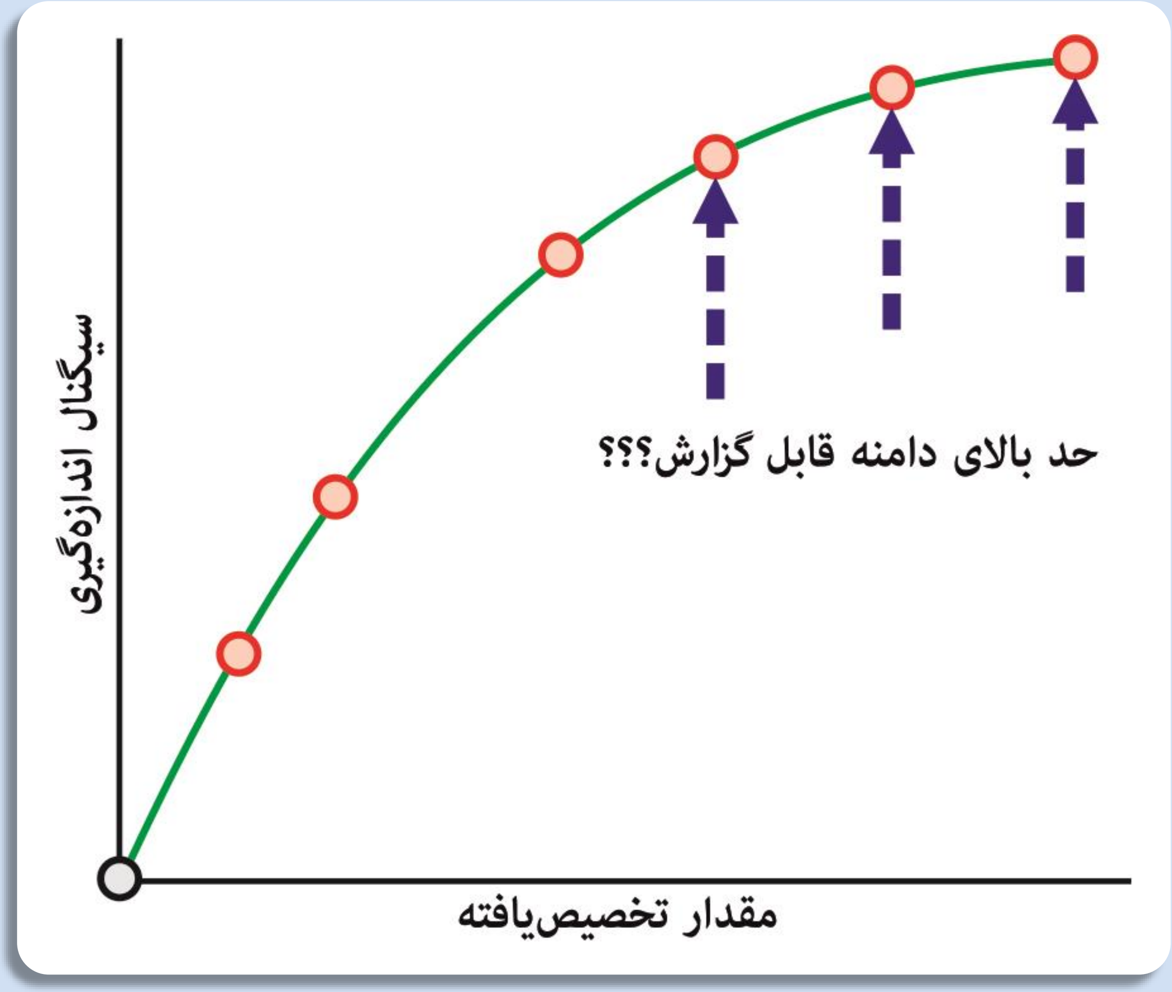


غلظت کالیبراتور (ng/mL)	میزان سیگنال (جذب نوری)
۲	۰٫۰۸
۴	۰٫۱۶
۸	۰٫۳۲
۱۲	۰٫۴۸
۱۶	۰٫۶۴

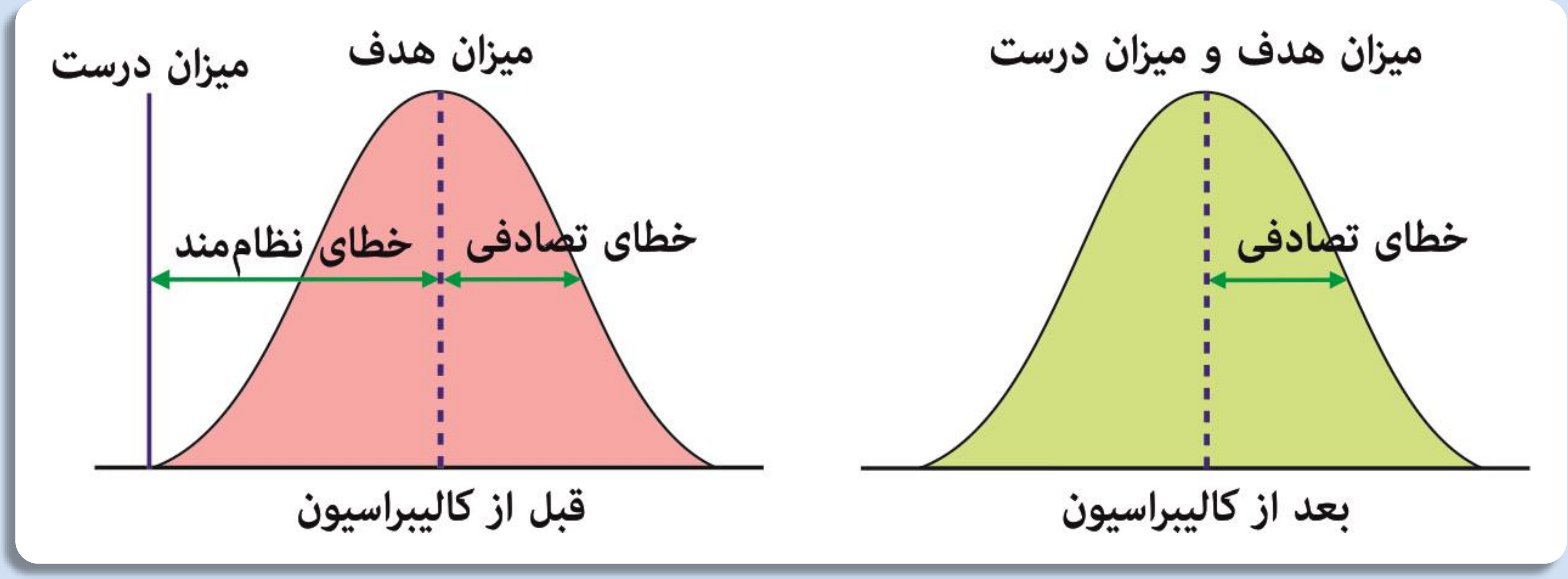
کالیبراسیون دو–نقطه‌ای



کالیبراسیون چند–نقطه‌ای



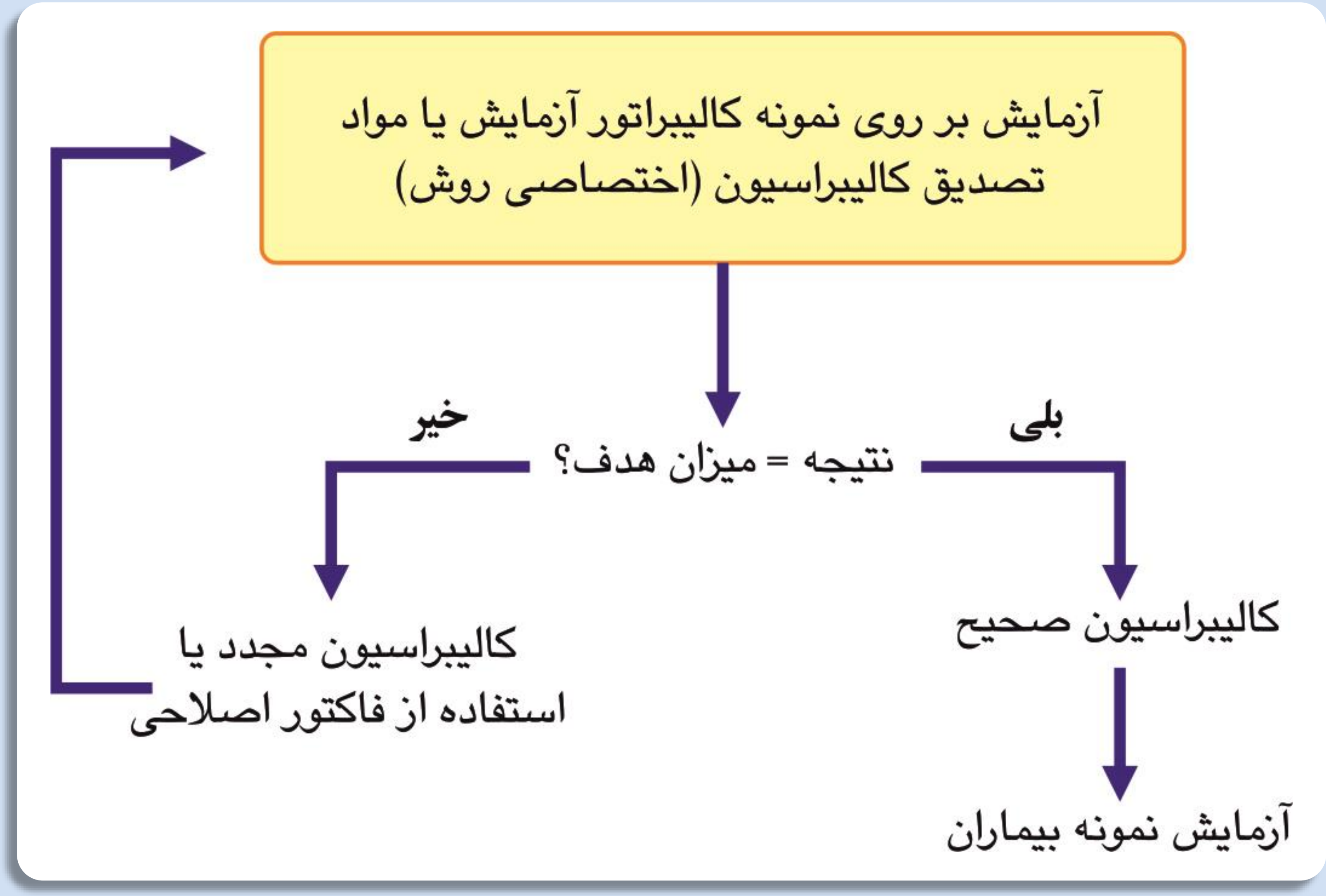
اصلاح خطای نظام‌مند با کالیبراسیون مجدد



تصدیق کالیبراسیون

کادر ۱–۴ زمان انجام تصدیق کالیبراسیون
طبق مقرارت CLIA حداقل هر شش ماه یک بار
طبق دستورالعمل سازنده در فواصل زمانی کوتاه‌تر
طبق تجربیاتی که احتمال یک تغییر تدریجی را مطرح می‌کنند، در فواصل زمانی کوتاه‌تر
وجود نتایج غیرقابل‌قبول نتایج کنترل کیفیت داخلی که با راهکارهای دیگر قابل حل نباشند
بعد از تغییر شماره ساخت معرف‌ها و در صورت عدم تأیید کالیبراسون براساس نمونه بیماران
بعد از تعمیر سیستم اندازه‌گیری و قبل از استفاده مجدد برای آزمایش نمونه بیماران

تصدیق کالیبراسیون



نمونه‌های مناسب برای کالیبراسیون و کالیبراسیون مجدد

- کالیبراتورهای فراهم‌شده توسط شرکت تولیدکننده روش یا دستگاه که مقادیر تخصیص‌یافته مشخصی دارند

نمونه‌های مناسب برای تصدیق کالیبراسیون

- نمونه‌های مهارت‌آزمایی (PT) دارای مقادیر شناخته‌شده
- نمونه بیماران دارای مقادیر شناخته‌شده

حاصل از اندازه‌گیری با روش‌های دیگر دارای کالیبراسیون صحیح

- کالیبراتورهای فراهم‌شده توسط تولیدکننده روش یا دستگاه
- نمونه‌های کنترل تجارتی وابسته دارای مقادیر شناخته‌شده فراهم‌شده توسط تولیدکننده روش یا دستگاه
- نمونه‌های کنترل تجارتی آزمون‌شده غیروابسته برای سیستم بسته

نمونه‌های نامناسب برای کالیبراسیون و تصدیق کالیبراسیون

- مواد مرجع ملی یا بین‌المللی

مگر آنکه تبدیل‌پذیری آنها با نمونه بیماران تصدیق شده باشد

- نمونه‌های کنترل کیفیت غیروابسته برای سیستم باز

این نمونه‌ها برای

۱) کنترل کیفیت داخلی مناسب هستند، به شرط آنکه مقادیر میانگین و انحراف معیار در آزمایشگاه تعیین شود

۲) برنامه‌های ارزیابی کیفیت خارجی مناسب هستند، به شرط آنکه از میانگین و انحراف معیار هم‌گروه استفاده شود

اهمیت سلسله مراتب کالیبراسیون و ردیاب‌پذیری

- توافق (Agreement) بین نتایج حاصل از اندازه‌گیری یک آنالیت در نمونه بیماران با روش‌ها و دستگاه‌های مختلف ضروری است

سلسله مراتب کالیبراسیون خصوصیات فیزیکی

- ترازو
- وسایل حجمی
- دماسنج
- ساعت
- طول موج اسپکتروفتومتر

سلسله مراتب کالیبراسیون روش‌های اندازه‌گیری:
طبقه‌بندی روش‌ها

- روش اندازه‌گیری قطعی (Definitive)
- روش اندازه‌گیری مرجع (Reference)
- روش اندازه‌گیری انتخاب‌شده (Selected)
- روش معمول (Routine)

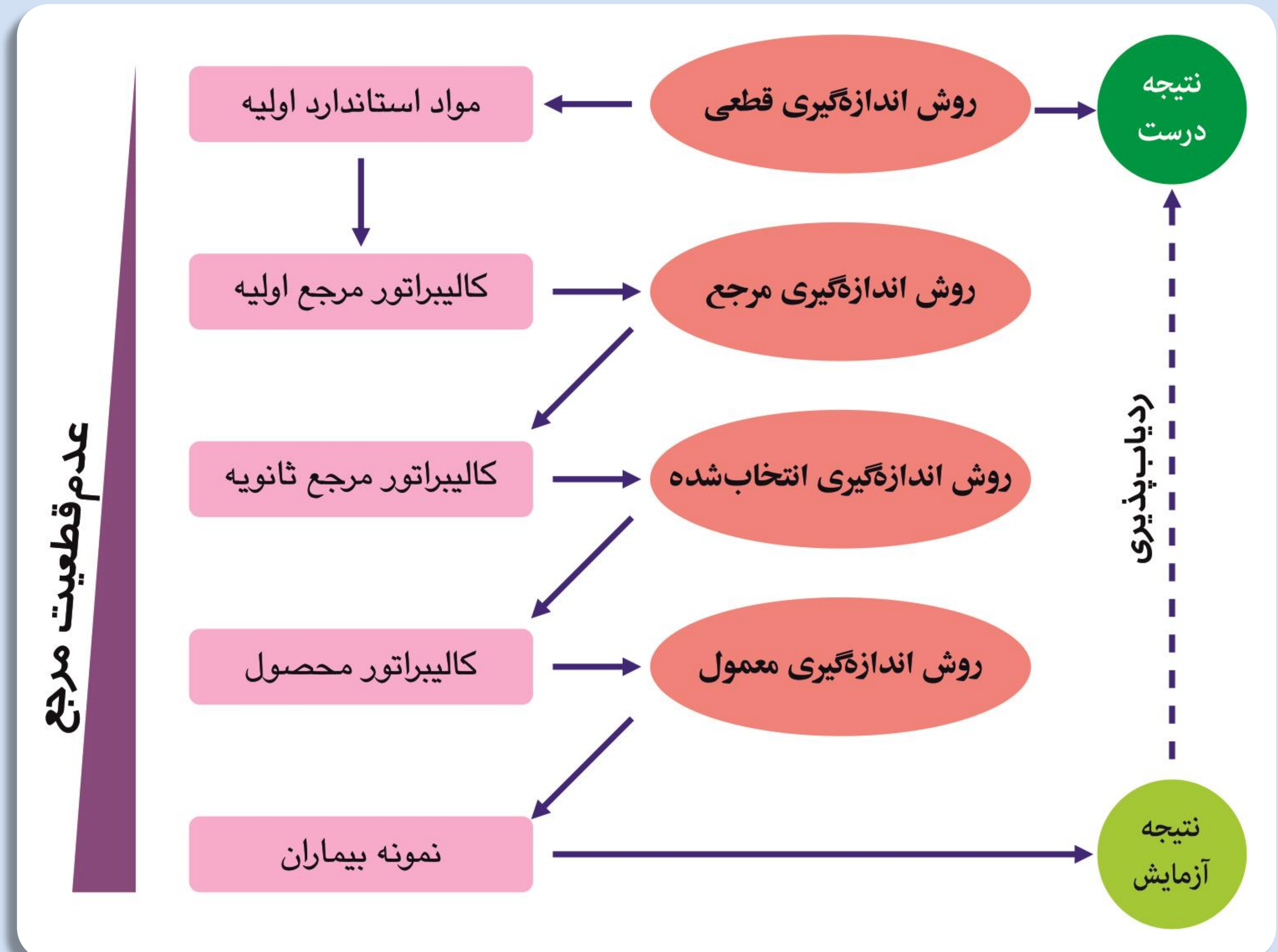
سلسله مراتب کالیبراسیون روش‌های اندازه‌گیری:
ردیاب‌پذیری و عدم‌قطعیت

- ردیاب‌پذیری (Traceability):

  برقراری ارتباط بین میزان مشاهده‌شده (Observed Value) و میزان درست (True Value) با استفاده از یک زنجیر پیوسته مقایسه اندازه‌گیری‌ها

- عدم‌قطعیت (Uncertainty)

سلسله مراتب کالیبراسیون روش‌های اندازه‌گیری



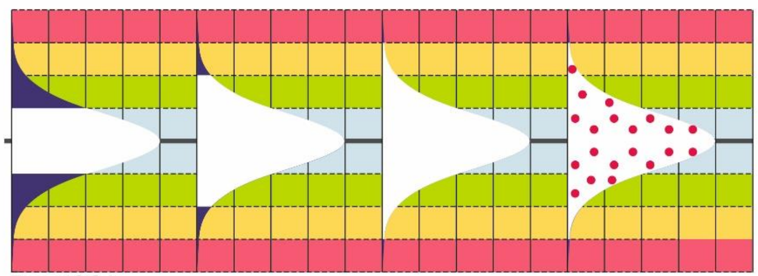
LABORATORY SCIENCE BOOK SERIES

CD INCLUDED

Quality Management in Biochemistry

A Practical Approach

R. Mohammadi *Ph.D.*



RasadQC.ir

ISBN:978-964-970-569-9

9 789649 705699

آییژ