

مدیریت کیفیت در بیوشیمی

# Quality Management In Biochemistry

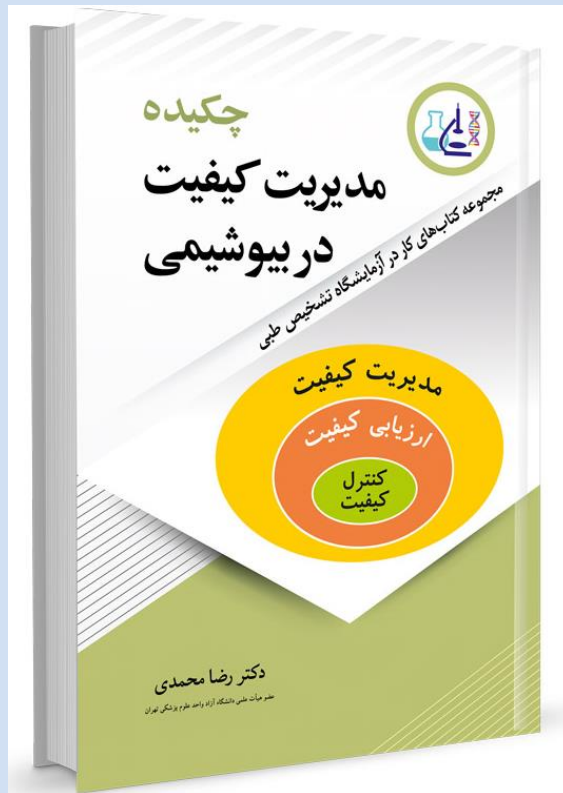
دکتر رضا محمدی *DCLS, PhD*

*[rmbiolab.com](http://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 (مطالعه مقایسه روش‌ها، نمونه شناخته شده)
- روز سوم: صحه گذاری و تصدیق (۲)  
بازیابی، تداخلات، فاصله اندازه گیری، قابلیت های آشکارسازی  
فاصله مرجع، خصوصیات تشخیصی، روش کار استاندارد
- روز چهارم: پایش کیفیت  
کنترل کیفیت داخلی، ارزیابی کیفیت خارجی، برنامه همگروه

# مطالعه بیشتر



# روز اول : مفاهیم پایه

- واژه‌ها و مفاهیم
- خطاهای آزمایش
- خطای کل مجاز
- عملکرد روش
- عدم دقت و تورش مجاز
- خطای مجاز تغییر یافته
- کالیبراسیون

# قسمت اول

واژه‌ها

# تعاریف و مفاهیم

- روش اجرایی اندازه‌گیری (Measurement Procedure; MP)
- سیستم اندازه‌گیری (Measuring System)
- روش (Method)

# تعاریف و مفاهیم

- روش اجرایی اندازه‌گیری قطعی (Definitive MP)
- روش اجرایی اندازه‌گیری مرجع (Reference MP)
- روش اجرایی اندازه‌گیری مقایسه‌ای (Comparative MP)
- روش اجرایی اندازه‌گیری مورد بررسی (Test MP)

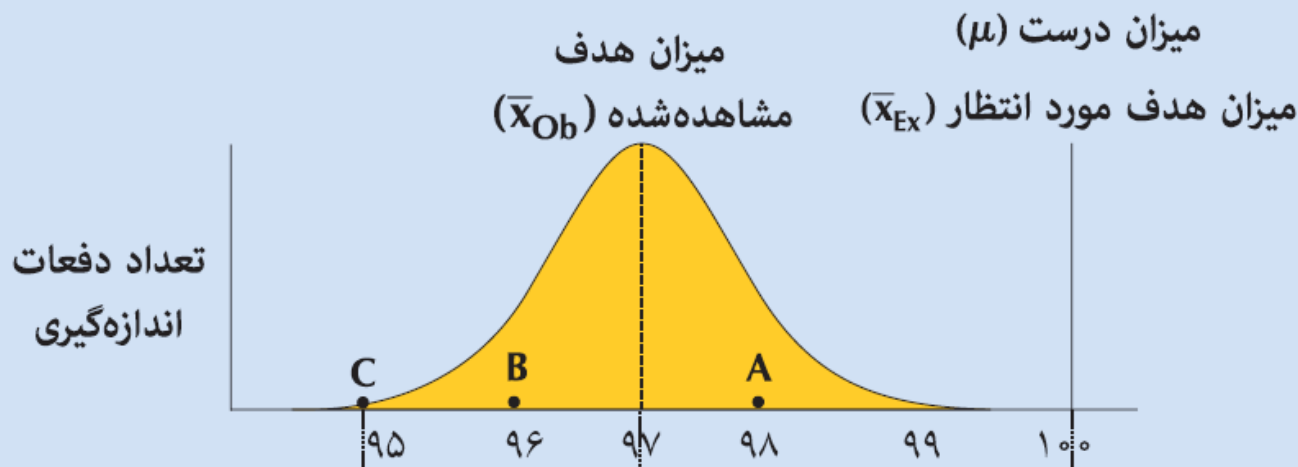
# تعاریف و مفاهیم

- آنالیت (Analyte)
- اندازه‌ده (Measurand)



# تعاریف و مفاهیم

- میزان اندازه گیری شده یا مشاهده شده (Measured or Observed Value)
- میزان درست (True Value)
- میزان مرجع (Reference Value)
- میزان هدف (Target Value)
- میزان هدف مورد انتظار (Expected Target Value)
- میزان هدف مشاهده شده (Observed Target Value)
- میزان تخصیص یافته یا شناخته شده (Assigned or Known Value)

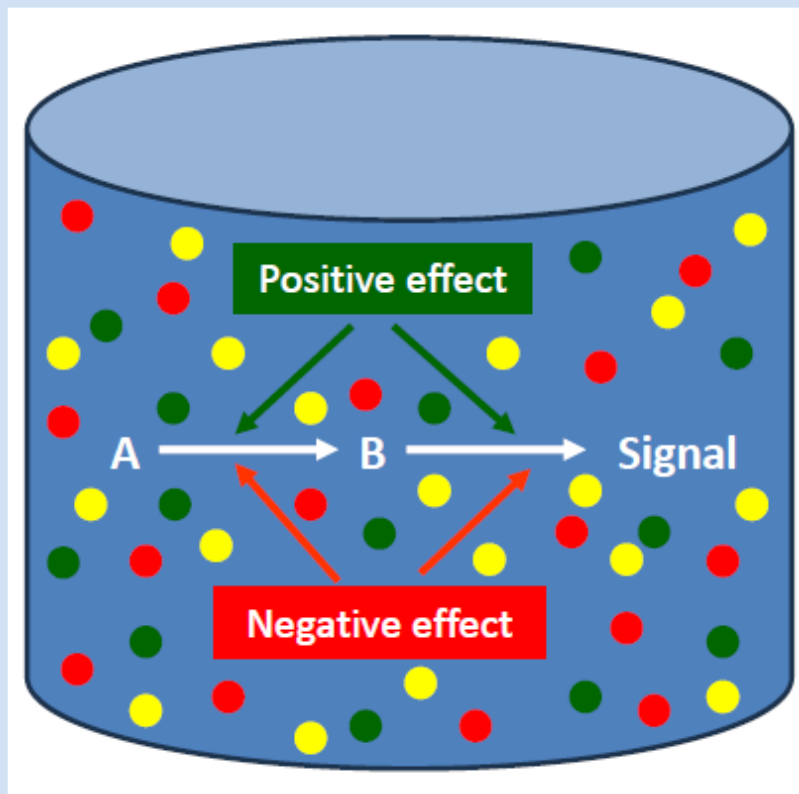


# تعاریف و مفاهیم

- اثر زمینه‌ای (Matrix effect)

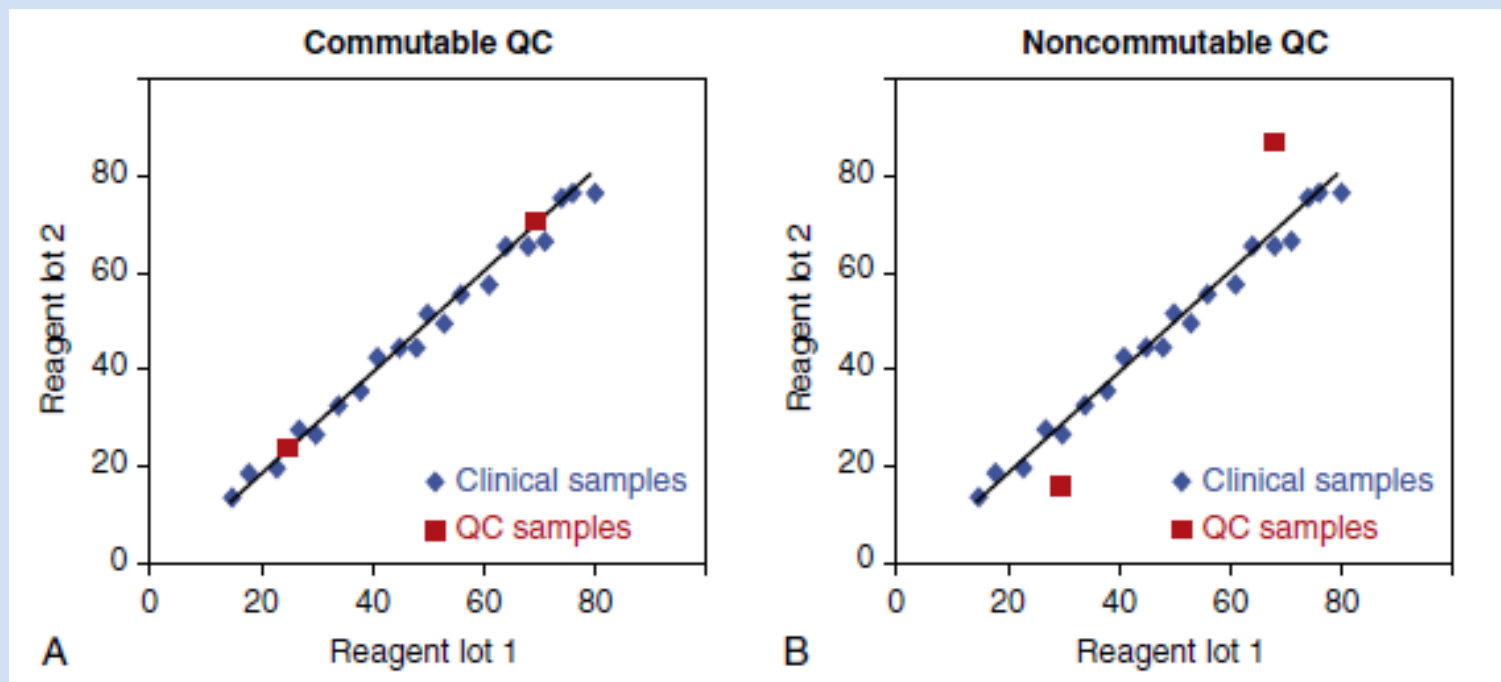
- در نمونه بیمار

- در نمونه کنترل



# تعاریف و مفاهیم

- نمونه هم‌رفتار (Commutable)
- نمونه ناهم‌رفتار (Non-commutable)



# تعاریف و مفاهیم

- خطاهای آزمایش: پایدار (ذاتی، نویز)، ناپایدار (بحرانی، سیگنال)
- قضاوت عملکرد: آماری و بالینی
- خطاهای قضاوت

نوع I (آلفا): در آشکارسازی خطا

نوع II (بتا): در رد کاذب

نوع III: در بکارگیری روش نامناسب

- نیاز به شناخت مزایا و معایب آنها

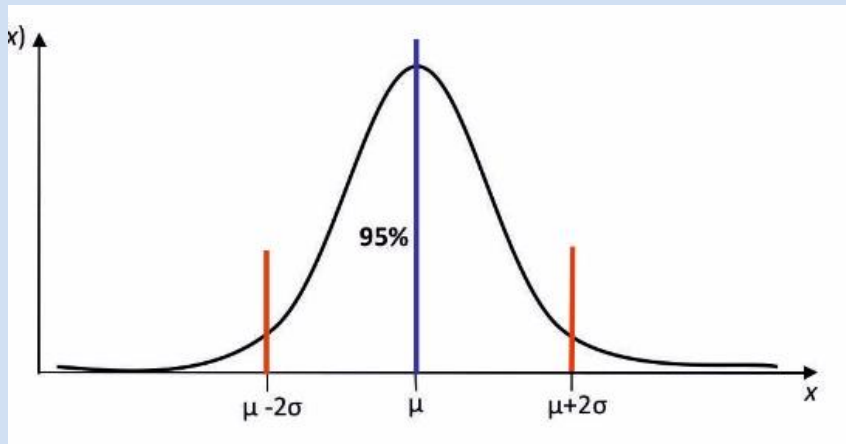
- قطعی و صد درصد نیستند

- استفاده از دامنه اطمینان ۹۵٪

(عدم قطعیت)

- استفاده از چند روش

- قضاوت نهایی براساس ارزیابی بالینی



# تعاریف و مفاهیم

- دامنه (Range)  
تفاوت بین مقادیر حداقل و حداکثر
- فاصله یا بازه (Interval)  
محدوده بین مقادیر حداقل و حداکثر (شامل اعداد بین آنها)

## قسمت دوم

خطاهای آزمایش (Analytical Errors)

# خطاهای آزمایش

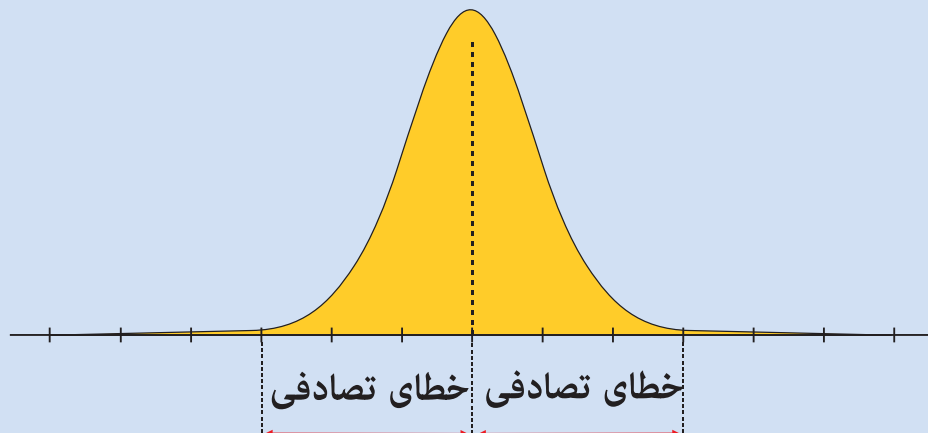
- خطای تصادفی
- خطای نظام‌مند
- خطای کل

**خطای تصادفی (Random Error)**

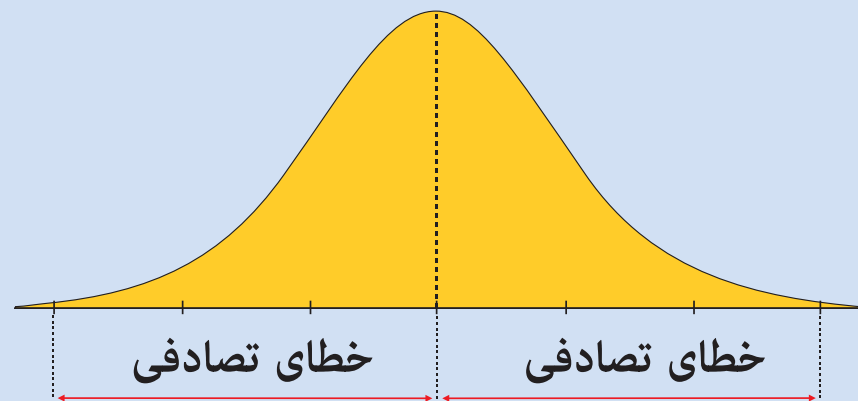


# خطای تصادفی

میزان هدف ( $\bar{x}$ )



میزان هدف ( $\bar{x}$ )



شکل ۱-۱

# دقت، عدم دقت و خطای تصادفی

- دقت (Precision):

نزدیکی نتایج حاصل از اندازه گیری های تکراری

- عدم دقت (Imprecision):

پراکندگی نتایج حاصل از اندازه گیری های تکراری

بیان با SD یا CV

- خطای تصادفی (Random Error):

میزان اختلاف بین یک اندازه گیری و متوسط اندازه گیری ها

$$RE = x_i - \bar{x}$$

# دقت، عدم دقت و خطای تصادفی

جدول ۲-۳ نتایج حاصل از اندازه گیری ۲۰ بار آزمایش تکراری اندازه گیری کلسترول یک نمونه		
نوبت اندازه گیری	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 می باشد.

# انواع عدم دقت

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

عدم دقت	متغیرها	مقدار مجاز
درون - آزمایشگاهی	درون - دور	عمدتاً معرف و عملکرد دستگاه
	بین - دور	کارشناس، نمونه، معرف، کالیبراسیون، عملکرد دستگاه، دستورالعمل
	کل	کارشناس، نمونه، معرف، کالیبراسیون، عملکرد دستگاه، دستورالعمل
بین - آزمایشگاهی	علاوه بر متغیرهای فوق، تنوع در دستگاه و نحوه کالیبراسیون	
		یک چهارم
		یک سوم
		یک سوم
		یک دوم

# کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: مسئله

مسئله ۲-۳:

میزان  $\%CV$  یک روش اندازه‌گیری  $7\%$  می‌باشد. در صورتی آزمایش به صورت 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 می یابد. پس

$$\%CV_{\text{dup}} = \frac{\%CV}{\sqrt{2}} \Rightarrow \%CV_{\text{dup}} = \frac{7\%}{\sqrt{2}} = \frac{7\%}{1.41} = 5\%$$

# کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: مسئله

مسئله ۳-۳:

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

# کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: حل مسئله

پاسخ:

برای این کاهش لازم است عدم دقت به ترتیب به یک دوم و یک چهارم کاهش یابد، پس

$$\frac{1}{\sqrt{n}} = \frac{1}{2} \Rightarrow \sqrt{n} = 2 \Rightarrow n = 4$$

$$\frac{1}{\sqrt{n}} = \frac{1}{4} \Rightarrow \sqrt{n} = 4 \Rightarrow n = 16$$

بدین ترتیب برای افزایش دو و چهار برابری دقت (یا کاهش عدم دقت به میزان یک دوم و یک چهارم) لازم است آزمایش تکراری به میزان به ترتیب ۴ و ۱۶ بار انجام شود.



# کاهش خطای تصادفی با تکرار آزمایش: مسئله

مسئله ۳-۴:



در صورتی که 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:

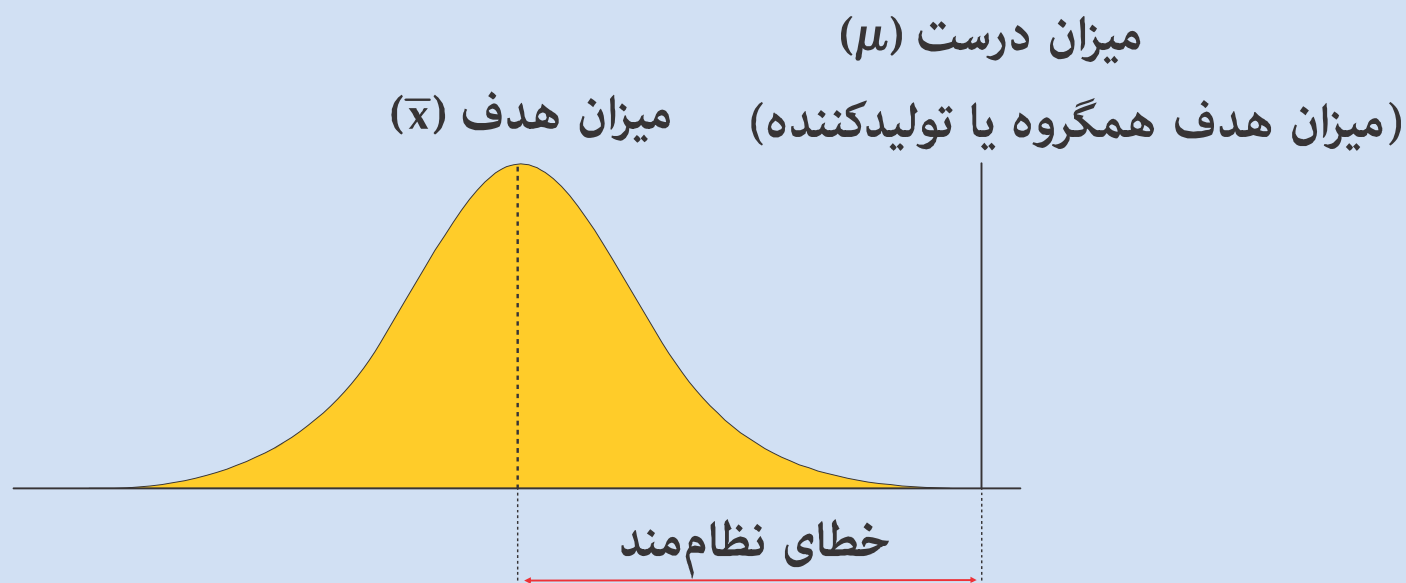
در این حالت داریم:

$$\sqrt{n} = 10 \Rightarrow n = 100$$

بدین ترتیب برای افزایش ۱۰ برابر دقت یک آزمایش، نیاز به انجام ۱۰۰ آزمایش تکراری می باشد!

**خطای نظام‌مند (Systematic Error)**

# خطای نظام مند



شکل ۱-۲

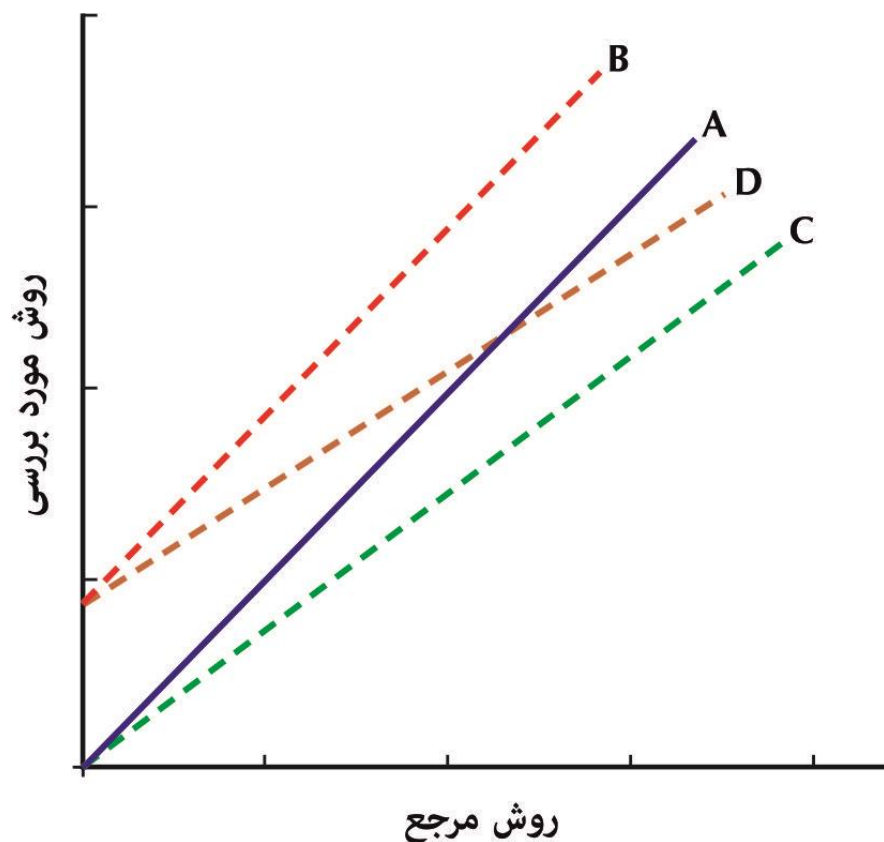
# درستی، تورش و خطای نظام‌مند

- **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

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

# انواع خطاهای نظام مند

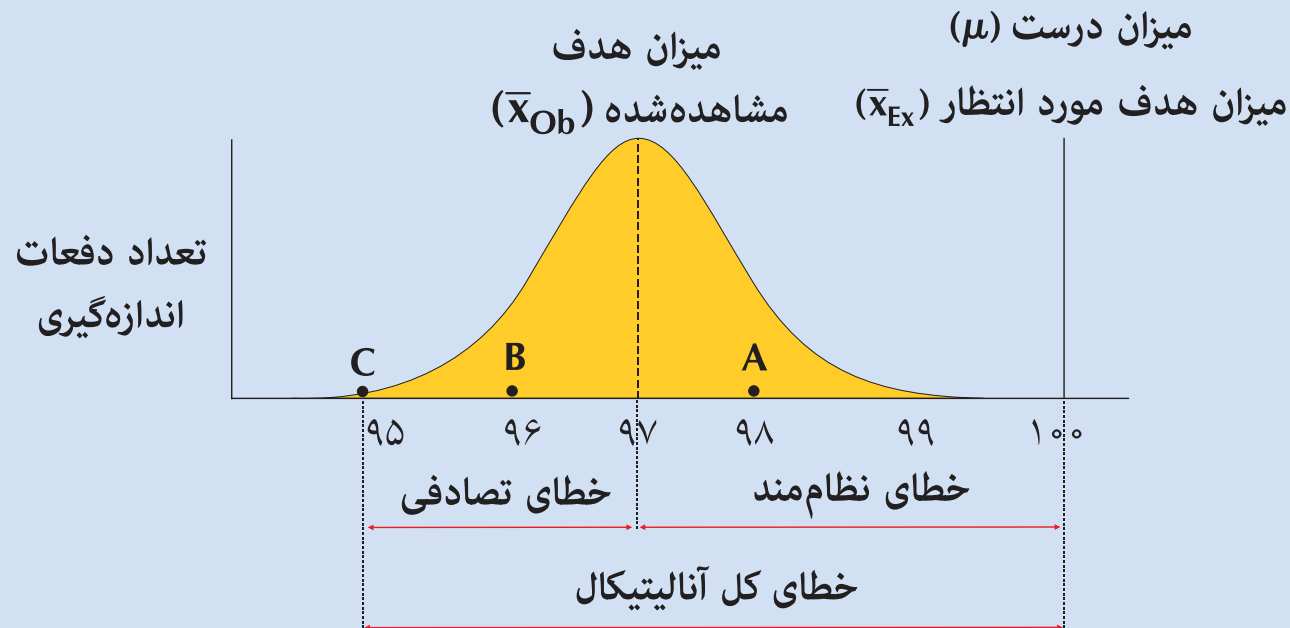
- ثابت (Constant)
- نسبی (Proportional)



خطای کل آزمایش

**(Total Analytical Error; TAE)**

# خطای کل آزمایش



شکل ۴-۱



# خطای کل آزمایش

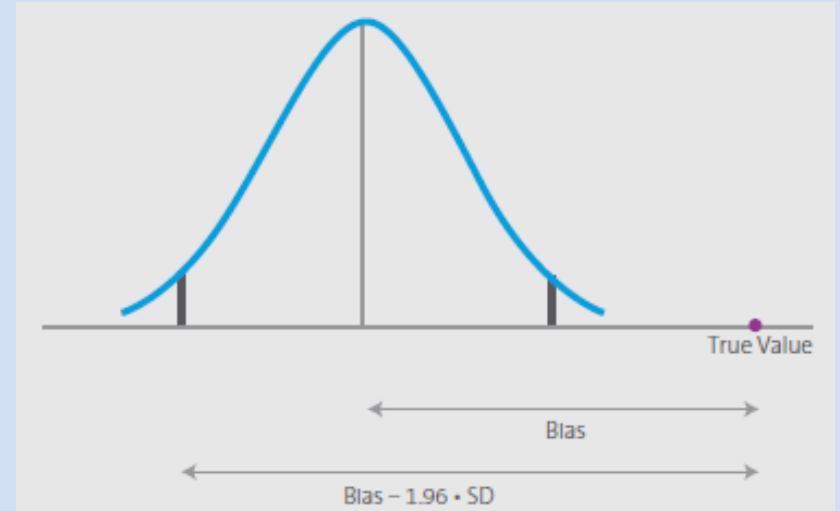
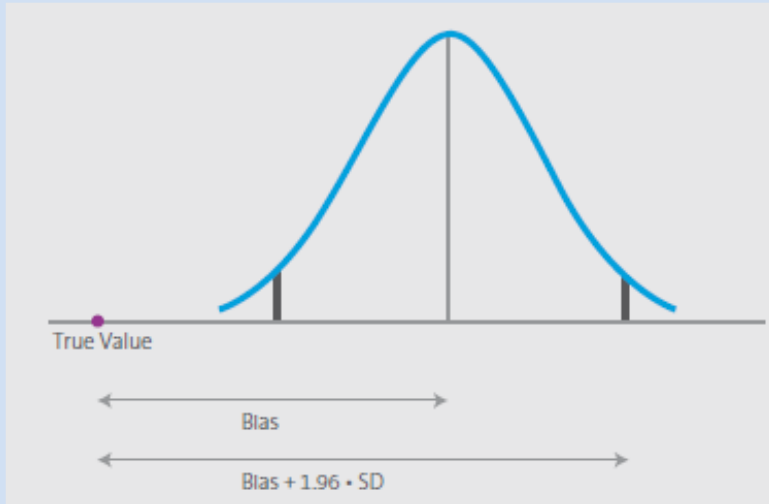
- **صحت (Accuracy)**  
میزان نزدیکی یک اندازه‌گیری به میزان درست آن
- **عدم قطعیت (Uncertainty)**  
میزان اختلاف یک اندازه‌گیری از میزان درست آن
- **خطای کل آزمایش (Total analytical Error)**  
مجموع خطای تصادفی و نظام‌مند

# خطاهای آزمایش

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

نوبت اندازه‌گیری	نتیجه ( $x_i$ ) *	خطای تصادفی ( $x_i - \bar{x}$ ) *	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: مدل وستگارد



$$TAE = |Bias| \pm t \cdot SD_{WL}$$

$$TAE\% = Bias\% + 2 CV\%$$

$$TAE = Bias + 2 SD$$

# خطای کل آزمایش: برآورد مستقیم (EP21)

- براساس مشاهده مستقیم اختلاف بین نتایج حاصل از آزمایش بر روی نمونه‌های بیماران با استفاده از روش‌های اجرایی اندازه‌گیری مقایسه‌ای و مورد بررسی مزایا

کل فاصله آنالیتیکال را در نظر می‌گیرد  
نمایش تأثیر اثرات ماتریکسی نمونه بیماران

# خطای کل آزمایش: برآورد مستقیم (EP21)

Table A1. Observed Patient Results and Difference Values (Units are mmol/L)

Rank	Candidate Measurement Procedure	Comparative Measurement Procedure			Difference
		Rep 1	Rep 2	Average	
1	136	140	140	140	-4
2	133	138	136	137	-4
3	157	160	162	161	-4
4	130	133	135	134	-4
5	128	132	132	132	-4
6	136	137	141	139	-3
7	134	140	134	137	-3
8	148	149	153	151	-3
9	141	144	144	144	-3
10	147	150	150	150	-3
11	133	134	138	136	-3
12	137	145	135	140	-3
13	137	140	137	140	-3
14	139	144	140	142	-3
15	139	141	141	141	-2
16	136	134	142	138	-2
17	133	136	134	135	-2
18	141	142	144	143	-2
19	148	149	151	150	-2
20	143	145	145	145	-2
21	143	145	145	145	-2
22	158	161	159	160	-2
23	137	139	139	139	-2
24	134	138	134	136	-2
25	134	134	138	136	-2
26	145	151	145	148	-2
27	148	151	149	150	-2
28	144	145	145	145	-2
29	140	142	142	142	-2
30	131	130	134	132	-1
31	138	137	141	139	-1
32	139	141	139	140	-1
33	136	138	136	137	-1
34	138	137	141	139	-1
35	135	138	134	136	-1
36	144	146	144	145	-1
37	131	130	134	132	-1

Table A1. (Continued)

Rank	Candidate Measurement Procedure	Comparative Measurement Procedure			Difference
		Rep 1	Rep 2	Average	
38	127	130	126	128	-1
39	145	145	149	147	-1
40	133	136	130	134	-1
41	137	138	138	138	-1
42	140	140	140	140	-1
43	139	140	140	140	-1
44	142	143	143	143	-1
45	140	140	140	140	-1
46	150	150	152	151	-1
47	135	136	136	136	-1
48	145	147	145	146	-1
49	137	138	138	138	-1
50	145	145	149	147	-1
51	138	140	137	139	-1
52	137	139	137	138	-1
53	145	145	146	146	0
54	136	135	137	136	0
55	132	132	132	132	0
56	147	147	147	147	0
57	132	134	130	132	0
58	152	153	151	152	0
59	142	144	140	142	0
60	145	146	144	145	0
61	147	146	148	147	0
62	148	146	149	148	0
63	136	136	136	136	0
64	140	139	141	140	0
65	130	132	128	130	0
66	144	144	144	144	0
67	143	145	141	143	0
68	149	148	150	149	0
69	155	158	154	156	0
70	142	141	143	142	0
71	142	140	140	142	0
72	132	132	132	132	0
73	135	137	135	136	0
74	146	147	145	146	0

# خطای کل آزمایش: برآورد مستقیم (EP21)

Table A1. (Continued)

Rank	Candidate Measurement Procedure	Comparative Measurement Procedure			Difference
		Rep 1	Rep 2	Average	
75	148	147	149	148	0
76	136	139	133	136	0
77	145	144	144	144	0
78	131	131	131	131	0
79	158	157	159	158	0
80	145	145	147	146	0
81	144	141	145	143	1
82	148	148	144	147	1
83	141	142	138	140	1
84	139	137	139	138	1
85	138	140	134	137	1
86	147	144	148	146	1
87	139	136	140	138	1
88	137	138	134	136	1
89	148	144	148	147	1
90	151	151	149	150	1
91	148	148	144	147	1
92	141	139	141	140	1
93	145	145	143	144	1
94	155	152	156	154	1
95	144	141	145	143	1
96	144	143	143	143	1
97	158	158	156	157	1
98	143	145	139	142	1
99	141	143	137	140	1
100	143	140	144	142	1
101	138	134	138	136	2
102	147	145	145	145	2
103	148	148	144	146	2
104	145	144	142	143	2
105	139	137	137	137	2
106	142	140	140	140	2
107	149	145	148	147	2
108	142	140	140	140	2
109	154	152	152	152	2
110	139	137	137	137	2
111	149	145	149	147	2

Table A1. (Continued)

Rank	Candidate Measurement Procedure	Comparative Measurement Procedure			Difference
		Rep 1	Rep 2	Average	
112	151	149	149	149	2
113	147	143	147	145	2
114	147	148	143	145	2
115	138	135	137	136	2
116	140	140	136	138	2
117	152	150	150	150	2
118	136	135	133	133	3
119	139	129	133	130	3
120	152	147	151	149	3
121	144	144	138	141	3
122	145	143	141	142	3
123	146	143	142	142	4
124	154	151	149	150	4
125	148	145	143	144	4

Abbreviation: rep, replicate.

$$\text{Low Rank Position} = 0.5 + n \cdot P_{\text{LOW}} = 0.5 + 125(0.025) = 3.625$$

$$\text{High Rank Position} = 0.5 + n \cdot P_{\text{HIGH}} = 0.5 + 125(0.975) = 122.375$$

# خطای کل آزمایش: برآورد مستقیم (EP21)

Table A2. Low Rank Position Extract (Units are mmol/L)

Rank	Candidate Measurement Procedure	Comparative Measurement Procedure			Difference
		Rep 1	Rep 2	Average	
1	136	140	140	140	-4
2	133	138	136	137	-4
3	157	160	162	161	-4
4	130	133	135	134	-4

Abbreviation: rep, replicate.

The low rank position = 3.625 is nonintegral; therefore, the corresponding low TAE limit is interpolated between rank positions 3 and 4. This is done as follows.

$$\text{Low TAE Limit} = (1 - 0.625)(\text{value at Row 3}) + 0.625(\text{value at Row 4}) \quad (\text{A3})$$

$$\text{Low TAE Limit} = (1 - 0.625)(-4 \text{ mmol/L}) + 0.625(-4 \text{ mmol/L}) = -4 \text{ mmol/L} \quad (\text{A4})$$

# خطای کل آزمایش: برآورد مستقیم (EP21)

Table A3. High Rank Position Extract (Units are mmol/L)

Rank	Candidate Measurement Procedure	Comparative Measurement Procedure			Difference
		Rep 1	Rep 2	Average	
121	144	144	138	141	3
122	145	143	141	142	3
123	146	143	141	142	4

Abbreviation: rep, replicate.

The high rank position = 122.375 is nonintegral; therefore, the corresponding high TAE limit is interpolated between rank positions 122 and 123. This is done as follows.

$$\text{High TAE Limit} = (1 - 0.375)(\text{value at Row 122}) + 0.375(\text{value at Row 123}) \quad (\text{A5})$$

$$\text{High TAE Limit} = (1 - 0.375)(3 \text{ mmol/L}) + 0.375(4 \text{ mmol/L}) = 3.375 \text{ mmol/L} \quad (\text{A6})$$



# خطای کل آزمایش: برآورد مستقیم (EP21)

Table A4. Assessment of TAE Estimate Against ATE Goal

	TAE Limit	ATE Limit	Conclusion
Low	-4 mmol/L	-4 mmol/L	Pass
High	3.4 mmol/L	4 mmol/L	Pass

# کاهش خطای کل با تکرار آزمایش



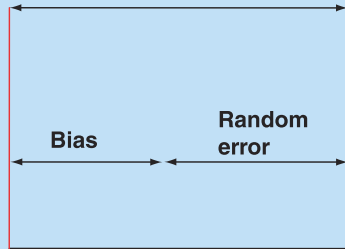
(A)

N = 1

Reference  
quantity  
value

Result of  
measurement

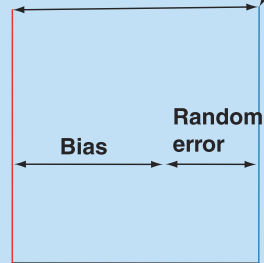
Error



(B)

N = 4

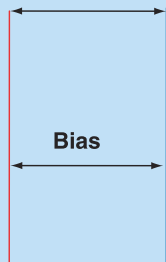
Error



(C)

N = infinite

Error



کاهش خطای کل با تکرار آزمایش

$$\text{TAE\%} = \text{Bias\%} + z \text{ CV\%}$$

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

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

## قسمت سوم

خطای کل مجاز

(Total Allowable Errors; TEa)

# خطای کل مجاز

- میزان خطای قابل تحمل یک روش اندازه گیری که کاربرد بالینی آزمایش را از بین نمی برد
- وقتی روش اندازه گیری تحت کنترل قرار دارد، با ۹۵٪ اطمینان می توان که میزان درست در دامنه تعیین شده قرار دارد

# تعیین خطای کل مجاز

- قابل اعتماد باشد
- قابل دستیابی باشد

# راه‌های معمول بیان میزان خطای کل مجاز

- یک محدوده غلطی مشخص  
مثلاً برای کلسیم به میزان  $\pm 1.0 \text{ mg/dL}$
- درصدی از میزان هدف  
مثلاً برای **ALT** به میزان  $\pm 15\%$
- ترکیبی از موارد فوق  
مثلاً برای گلوکز به میزان  $\pm 6 \text{ mg/dL}$  یا  $\pm 10\%$

# 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 تغییر یافته چیست؟



# معیارهای انتخاب خطای مجاز

- منطبق با اهداف مورد نظر باشد.
- از نظر منبع معتبر باشد.
- از نظر بالینی قابل قبول باشد.
- از نظر عملی قابل دستیابی 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*