۱

برنامه‌های مدیریتی

بیش از یک قرن است که در صنعت برای پیشگیری از خطاها و تولید محصولاتی با کیفیت بالا از برنامه‌های کنترل کیفیت استفاده می‌شود. نتیجه این تلاش‌های طولانی-مدت کاهش قابل توجه خطاها در بسیاری از کارخانه‌ها و رساندن آنها به میزان بسیار ناچیز بوده است. متأسفانه این موضوع در مورد خدمات پزشکی صادق نیست، زیرا اجزاء تولیدکننده خطا یا نقص در خدمات پزشکی بسیار بیشتر از این اجزاء در بخش‌های صنعتی است. علی‌رغم این واقعیت‌ها، واضح است که کیفیت خدمات پزشکی مهمتر از کیفیت اکثر کالاهای دیگر است. به همین دلیل، در مقایسه با کارکنان بخش صنعت، لازم است کارکنان بخش خدمات مراقبتی-سلامتی[1] توجه بیشتری به کیفیت داشته باشند.

در میان خدمات مراقبتی-سلامتی، آزمایشگاه‌های بالینی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند، زیرا پزشکان اکثراً براساس نتایج آزمایش‌ها تصمیم می‌گیرند. لذا دریافت نتایج آزمایش صحیح برای پزشکان و بیماران بسیار مهم است. برای حفظ نتایج آزمایشگاهی صحیح نیاز به ارزیابی عملکرد آزمایشگاه می‌باشد.

سیستم‌های کیفیت در سازمان‌های مراقبتی-سلامتی در حال تکوین هستند. هم‌اکنون فشارهای عمومی و خصوصی بر روی ارتقاء کیفیت خدمات همراه با حفظ یا کاهش هزینه‌ها می‌باشد. برای **کاهش هزینه‌ها**[2] و **ارتقاء کیفیت**[3] (QI) نیاز به استفاده از سیستم‌های جدید مدیریت کیفیت است.

برای رسیدن به نتیجه مطلوب، لازم است هر سیستمی تحت کنترل قرار داشته باشد. در ابتدا از برنامه **کنترل کیفیت**[4] (QC) برای کنترل متغیرهای آزمایش استفاده شد. گرچه بعدها آمارها نشان دادند که بیشتر خطاهای آزمایش مربوط به خطاهای قبل و بعد آزمایش می‌باشند و تنها با داشتن یک برنامه کنترل کیفیت عالی، مشکلات برطرف نمی‌شوند. لذا بر این اساس برنامه **تضمین کیفیت**[5] (QA) مطرح گردید که به مسائل قبل و بعدآزمایش نیز می‌پردازد. امروزه برای کنترل فرایندها و خطاهای آزمایش، به‌جای برنامه‌های کنترل کیفیت و تضمین کیفیت از برنامه‌های فراگیر **مدیریت کیفیت**[6] (QM) استفاده می‌شود که به مسائل دیگری شامل تعیین اهداف، تعیین دستورالعمل‌ها و سیاست‌ها، ارزیابی کیفیت،

---

1. Healthcare services
2. Cost reduction
3. Quality improvement
4. Quality control
5. Quality assurance
6. Quality management

رفع مشکلات و ارتقاء کیفیت نیز می پردازند. **ارتقاء کیفیت** (QI) زمانی حاصل می‌شود که مشکلات دائماً شناسایی و برطرف گردند. مشکلات اساساً از فرایندهای ناقص[1]، و نه افراد ناقص[2]، حاصل می‌شوند. تجارب صنعتی نشان داده‌اند که ۸۵٪ مشکلات فرایندی هستند که تنها به‌دست مدیران حل می‌شوند و ۱۵٪ باقیمانده این مشکلات نیاز به عمل و بهبود عملکرد خود کارکنان دارند. لذا مشکلات کیفیتی اساساً مشکلات مدیریتی هستند، زیرا تنها مدیریت قدرت تغییر فرایند کاری را دارد.

تاکنون برنامه‌های مدیریت کیفیت متعددی ارائه شده‌اند که دو مورد از آنها در آزمایشگاه‌های بالینی بیشتر مورد توجه قرار دارند. این دو مورد شامل برنامه‌های **مدیریت کیفیت جامع** و **شش سیگمای لاغر** می‌باشند که در این فصل به آنها می‌پردازیم.

۱-۱ مدیریت کیفیت جامع (TQM)

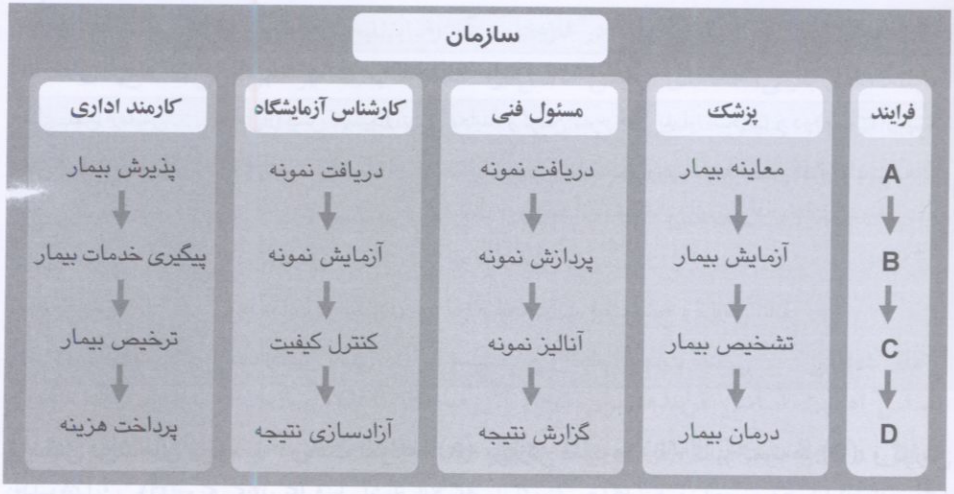
مدیریت کیفیت جامع در برابر مدیریت کیفیت سنتی

جدول ۱-۱ تفاوت‌های **مدیریت کیفیت سنتی**[3] و **مدیریت کیفیت جامع**[4] (TQM) را فهرست کرده است. مدیریت کیفیت جامع یک فلسفه مدیریتی را برای نمو سازمانی و همچنین یک فرایند مدیریتی را برای ارتقاء کیفیت در تمامی جنبه‌های کاری فراهم می‌سازد. این برنامه مدیریتی که توسط صنایع مختلف و بسیاری از سازمان‌های مراقبتی-سلامتی در حال استفاده می‌باشد، از سال ۱۹۹۰ وارد آزمایشگاه‌ها شده است. برنامه TQM توانایی زیادی برای افزایش کیفیت نتایج آزمایش‌ها دارد و از نظر اقتصادی نیز مقرون به صرفه می‌باشد. TQM بر تمامی فعالیت‌های آزمایشگاه نظارت کرده و آزمایشگاه را به‌صورت یک سازمان تحت نظر قرار می‌دهد. این برنامه اشتباهات را کاهش می‌دهد، از تکرار آزمایش‌ها جلوگیری

جدول ۱-۱ تفاوت‌های مدیریت کیفیت سنتی و مدیریت کیفیت جامع

مدیریت کیفیت سنتی	مدیریت کیفیت جامع
کیفیت هزینه‌بر است	کیفیت سبب کاهش هزینه‌ها می‌شود
متمرکز بر کیفیت قابل‌قبول است	متمرکز به کیفیت بدون خطا است
متمرکز بر بخش است	متمرکز بر سازمان است
متمرکز بر بازرسی است	متمرکز بر پیشگیری است
نقائص توسط کارکنان به‌وجود می‌آیند	نقائص ناشی از سازمان هستند
مدیریت کارکنان را کنترل می‌کند	به کارکنان قدرت و اختیار داده می‌شود
مشکلات توسط مدیران حل می‌شوند	مشکلات توسط گروه‌ها حل می‌شوند

1. Imperfect processes
2. Imperfect people
3. Traditional quality management
4. Total quality management



شکل ۱-۱ نگاه مدیریت کیفیت جامع به یک سازمان متشکل از فرایندها و مراحل مختلف. هر سازمان شامل مجموعه‌ای از فرایندها است و هر فرایند شامل مراحل متعدد می‌باشد. در اینجا چهار فرایند مربوط به یک بیمارستان (به‌عنوان یک سازمان) نشان داده شده است که هر فرایند آن شامل چهار مرحله A، B، C و D است. این فرایندها و مراحل آنها از دیدگاه یک پزشک، مسئول فنی، کارشناس آزمایشگاه و کارمند بخش اداری متفاوت است.

می‌کند، مصرف استانداردها و معرف‌ها را کم می‌کند، بار و زمان کاری پرسنل را کاهش می‌دهد و تأخیر در گزارش نتایج را به حداقل می‌رساند. اساس TQM بر این واقعیت استوار است که می‌بایست اطلاعات و مسئولیت‌ها طوری به کارکنان و مسئولین بخش‌ها داده شود که آنها قادر به شناسایی مشکلات و انجام اقدامات مقتضی جهت رفع آنها باشند.

فرایندها و سازمان

مجموعه فعالیت‌های مرتبطی که ورودی‌ها را به خروجی‌ها تبدیل می‌کنند، **فرایند**[1] نامیده می‌شود. یک **سازمان**[2] را می‌توان به‌عنوان مجموعه‌ای از فرایندها[3] در نظر گرفت. شکل ۱-۱ نگاه TQM به یک سازمان به‌عنوان مجموعه‌ای از فرایندها را نشان می‌دهد. از دیدگاه یک پزشک، در یک سازمان مراقبتی- سلامتی فرایندها شامل معاینه بیمار (A)، درخواست آزمایش (B)، تشخیص بیماری (C)، و درمان بیماری (D) می‌باشند. در همین سازمان، کارکنان اداری ممکن است فعالیت‌ها را براساس فرایندهایی برای پذیرش بیمار (A)، دنبال‌کردن خدمات بیمار (B)، مرخص‌کردن بیمار (C)، و پرداخت هزینه خدمات (D) نگاه کنند. به همین ترتیب مسئول فنی آزمایشگاه ممکن است مسئولیت‌های خود را

1. Process 2. Organization 3. System of porocesses

جدول ۲-۱ فرایند کل آزمایش

نام فعلی مرحله	نام پیشنهادی مرحله	اقدامات
قبل-قبل آزمایش	قبل‌آزمایش کلینیکال	معاینه و گرفتن شرح حال بیمار، انتخاب و درخواست آزمایش
قبل آزمایش	قبل‌آزمایش آنالیتیکال	تعیین‌هویت بیمار، جمع‌آوری نمونه (خون، ادرار و غیره)، انتقال نمونه به آزمایشگاه، پردازش و آماده‌سازی نمونه
حین‌آزمایش	حین‌آزمایش	انجام آزمایش
بعد آزمایش	بعدآزمایش آنالیتیکال	انجام محاسبات، ثبت نتایج و گزارش نتایج
بعد-بعد آزمایش	بعدآزمایش بالینی	تفسیر نتایج و انجام اقدامات مقتضی

براساس فرایندهای مربوط به دریافت نمونه‌ها (A)، پردازش نمونه‌ها (B)، آنالیز نمونه‌ها (C)، و گزارش نتایج آزمایش (D) درک کنند. کارشناسان آزمایشگاه ممکن است کار خود را به‌صورت فرایندهایی برای دریافت نمونه‌ها (A)، انجام آزمایش بر روی نمونه‌ها (B)، انجام کنترل کیفیت (C)، و آزادسازی[1] نتایج آزمایش بیمار (D) ببینند. مجموعه جامع یک سازمان مراقبتی-سلامتی مستلزم تعامل تمامی این فرایندها و بسیاری از فرایندهای دیگر است.

فرایند کل آزمایش[2]

آن چیزی که برای بیمار و کادر درمانی وی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، استفاده مفید از نتیجه آزمایش می‌باشد. متغیرهای متعددی بر کیفیت این نتیجه تأثیر می‌گذارند که ممکن است از مرحله آماده‌سازی بیمار جهت نمونه‌گیری تا مرحله گزارش نتیجه وجود داشته باشند. لذا در آزمایشگاه‌های بالینی، معمولاً فرایند کل آزمایش به سه مرحله **قبل‌آزمایش**، **حین‌آزمایش** و **بعدآزمایش** تقسیم می‌شود. البته باید توجه داشت که انتخاب و تفسیر آزمایش‌ها نیز در معرض خطا قرار دارند و لازم است در فرایند کل آزمایش به آنها نیز توجه شود. به همین دلیل اخیراً افزودن دو مرحله دیگر، شامل **قبل-قبل‌آزمایش** و **بعد-بعدآزمایش** به فرایند کل آزمایش پیشنهاد شده است.

فرایند کل آزمایش را می‌توان همانند یک فرایند چندمرحله‌ای در نظر گرفت که براساس نیاز بیمار به آزمایش شروع می‌شود و با انجام اقدامات مناسب بر روی وی خاتمه می‌یابد. تعداد این مراحل ممکن است برحسب نوع آزمایش و سازماندهی آزمایشگاه متفاوت باشد. جدول ۲-۱ فرایند کل آزمایش در یک آزمایشگاه بیمارستانی را به همراه اقدامات هر مرحله و نام‌های پیشنهادی برای آنها فهرست کرده است.

خطاهایی که در هر کدام از این مراحل رخ می‌دهند، ممکن است تأثیر منفی بر بیمار داشته باشند و برای یک رهیافت واقع‌گرانه لازم است خطاهای موجود در هر پنج مرحله در نظر گرفته شوند. هم‌اکنون،

1. Release 2. Total testing process

به استثناء فاز آنالیتیکال، کیفیت کار در فازهای دیگر رضایت‌بخش نمی‌باشد. طی دهه گذشته، در آزمایشگاه‌های بالینی، خطاهای آزمایش حاصل از دستگاه‌ها به مقادیر قابل‌قبولی کاهش‌یافته‌اند. این کیفیت بالای فاز آزمایش حاصل تلاش‌های پیوسته تولیدکنندگان بوده است، زیرا باید تولید محصولاتی با کیفیت بالا کنند تا قابل‌رقابت با محصولات تولیدکنندگان دیگر باشند. کارکنان آزمایشگاه می‌بایست در جهت ارتقاء کیفیت فازهای دیگر، به‌خصوص فاز قبل‌آزمایش، تلاش کنند تا نتایج صحیحی برای بیماران حاصل شود.

ساختار حمایتی

براساس اهمیت اساسی فرایندها برای انجام کار سازمان، TQM سازمان را به‌عنوان یک ساختار حمایتی[1] و نه یک ساختار فرمانی[2] می‌بیند. به‌عنوان یک ساختار حمایتی، فوری‌ترین فرایندهای مورد نیاز ارائه خدمات، موارد مربوط به خط‌مقدم[3] کارمندان هستند. نقش مدیران بالاتر در حمایت از کارمندان خط‌مقدم و تفویض اختیار[4] به آنان برای شناسایی و حل مشکلات فرایندهای کاری خود می‌باشد.

حل مشکلات

در صورتی‌که مشکل مربوط به فرایندهای دو بخش متفاوت باشد، به‌راحتی می‌توان اهمیت اختیاردهی را درک نمود. برای مثال، در صورتی‌که مشکلی در ارتباط بین مرحله A و مرحله B در شکل ۱-۱ رخ دهد، براساس ساختار مدیریتی سنتی این مشکل از کارمندان این خط به مدیر یا سوپروایزر قسمت، مسئول بخش، و مدیر سازمان کشانده می‌شود. سپس راه‌حل مشکل درست با همان تعداد رابط به خط اول برگشت می‌کند. در صورت درگیری مستقیم کارکنان خط و مدیران آنها، این مشکل سریع‌تر حل خواهد شد.

کیفیت و هزینه‌ها

در این فصل **کیفیت**[5] به‌صورت انطباق با نیازهای مصرف‌کنندگان و مشتریان تعریف می‌شود. به‌طور واضح‌تر، کیفیت اشاره به رفع نیازها و انتظارات مصرف‌کنندگان و مشتریان دارد. تمرکز بر مصرف‌کنندگان و مشتریان، به‌خصوص در صنایع خدماتی نظیر مراکز مراقبتی-سلامتی مهم است. مصرف‌کنندگان آزمایشگاه‌های مراقبتی-سلامتی اغلب شامل پرستاران و پزشکان هستند و مشتریان آنها شامل بیماران و بخش‌هایی نظیر بیمه‌ها می‌باشند که صورتحساب‌ها را پرداخت می‌کنند.

هزینه‌ها می‌بایست در زمینه کیفیت آورده شوند. در صورتی‌که کیفیت به معنی انطباق[6] با نیازها

1. Support structure 2. Commond structure 3. Frontline 4. Empower
5. Quality 6. Conformance

جدول ۳-۱ هزینه‌های کیفیت

هزینه‌های انطباق	هزینه‌های عدم‌انطباق
• **هزینه‌های پیشگیری**	• **هزینه‌های داخل آزمایشگاه**
آموزش کارمندان	نیاز به انجام آزمایش تکراری همراه با اتلاف زمان و مصرف مواد
نگهداری دستگاه‌ها	استفاده نامناسب از وسایل
کالیبراسیون دستگاه‌ها	
• **هزینه‌های ارزیابی**	• **هزینه‌های خارج آزمایشگاه**
کنترل کیفیت	شکایت‌ها
بازرسی	درخواست تکرار آزمایش

است، آنگاه «هزینه‌های کیفیت» می‌بایست به‌صورت هزینه‌های انطباق و هزینه‌های عدم انطباق در نظر گرفته شوند (جدول ۳-۱). **هزینه‌های انطباق** به دو دسته هزینه‌های پیشگیری[1] (با آموزش[2]، کالیبراسیون و نگهداری[3]) و هزینه‌های ارزیابی[4] (برای کنترل کیفیت و بازرسی[5]) تقسیم می‌شوند. به همین ترتیب، **هزینه‌های عدم‌انطباق**[6] شامل هزینه‌های داخلی (استفاده نامناسب از تجهیزات، نیاز به تکرار آزمایش همراه با اتلاف زمان و مصرف مواد) و هزینه‌های خارجی[7] (شکایت‌ها[8]، درخواست برای تکرار[9]) می‌باشند.

برای یک فرایند انجام آزمایش، کالیبراسیون مثال خوبی از هزینه کردن برای پیشگیری از مشکلات است. به همین شکل کنترل کیفیت هزینه‌ای برای ارزیابی نحوه اجرا است، تکرار دور کاری یک نارسایی داخلی برای اجرای آنالیتیکال ضعیف می‌باشد، و درخواست‌های تکراری برای آزمایش‌ها به‌دلیل کیفیت پایین آنالیز هزینه‌هایی برای نارسایی خارجی هستند.

شناخت کیفیت و هزینه‌ها منجر به دیدگاه جدیدی در مورد رابطه بین این دو مفهوم شده است: بهبود کیفیت سبب کاهش هزینه می‌شود. واضح است که با کیفیت آنالیتیکال بهتر، دورهای تکراری و درخواست‌های تکراری حذف می‌شوند. این تکرارها بیهوده هستند و با کاهش کارهای بیهوده، هزینه‌ها نیز کاهش پیدا می‌کنند. پدر این مفاهیم پایه ادوارد دمینگ[10] است که این تفکر را به شکل زیر مطرح نمود:

بهبود کیفیت سبب کاهش اتلاف‌ها و بهبود تولید محصولات می‌شود
که خود همراه با کاهش هزینه‌ها و فراهم‌سازی یک مزیت رقابتی است.

1. Prevention costs 2. Training 3. Maintenance 4. Appraisal costs 5. Inspection
6. Costs of nonconformance 7. External failure 8. Complaints 9. Repeat request 10. Edwards Deming

جدول ۴-۱ اجزاء شبکه مدیریت کیفیت جامع و وظایف آنها

اجزاء شبکه	وظایف
طراحی کیفیت (QP)	ابداع، انتخاب، صحه‌گذاری روش‌ها و فرایندها، انتخاب روش‌های کنترل کیفیت
فرایندهای آزمایشگاهی کیفیت (QLP)	تعیین سیاست‌های پرسنلی، تعیین روش‌های اجرای استاندارد، تعیین دستورالعمل جمع‌آوری نمونه
کنترل کیفیت (QC)	پایش فرایندهای کاری، جستجوی مشکلات و اصلاح آنها قبل از ارائه نتایج
ارزیابی کیفیت (QA)	تصدیق کیفیت فرایند کل آزمایش شامل جمع‌آوری نمونه، پردازش نمونه، گزارش نتایج و تفسیر گزارش نهایی؛ تصدیق صلاحیت و کفایت کارشناس آزمایشگاه
ارتقاء کیفیت (QI)	ارائه راهکارهای رفع مشکلات

اجزاء مدیریت کیفیت جامع

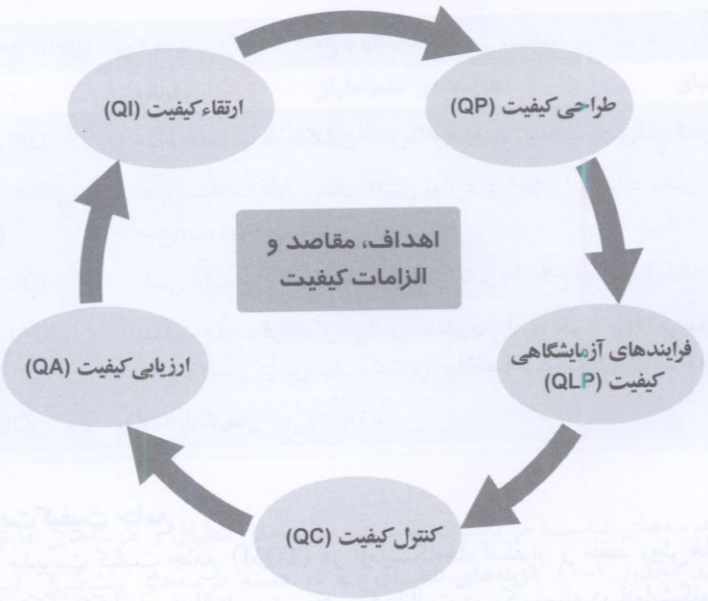
هدف نهایی مدیریت کیفیت جامع (TQM) در آزمایشگاه‌ها، استقرار و حفظ روش‌هایی است که نتایج آنها قابل تکرار (تکرارپذیر) باشند، یعنی وقتی یک آنالیت در یک نمونه در آزمایشگاه‌های مختلف با وسایل و روش‌های متفاوت اندازه‌گیری می‌شود، نتایج یکسانی به‌دست آید. این را **انتقال‌پذیری**[1] یا **تبدیل‌پذیری**[2] نتایج گویند. انتقال‌پذیری لازمه استفاده از مقادیر مرجع یکسان منطقه‌ای، ملی و جهانی توسط آزمایشگاه‌ها می‌باشد.

مدیریت کیفیت جامع شامل پنج جزء **طراحی کیفیت** (QP)، **فرایند آزمایشگاهی کیفیت** (QLP)، **کنترل کیفیت** (QC)، **ارزیابی کیفیت** (QA) و **ارتقاء کیفیت** (QI) می‌باشد (جدول ۴-۱) که مجموعاً **چهارچوب پنج-Q**[3] گفته می‌شوند (شکل ۲-۱). گرچه اولین مرحله در مدیریت کیفیت جامع، تعریف اهداف[4] و مقاصد[5] و تعیین الزامات کیفیت[6] برای جلب رضایت مشتری[7] می‌باشد. بدون این تعاریف، راهی برای اندازه‌گیری میزان تحقق کیفیت قابل‌قبول وجود ندارد.

طراحی کیفیت[8] (QP)

بعد از تعیین اهداف و مقاصد، مرحله بعد در چهارچوب مدیریت کیفیت، **طراحی کیفیت** است. این مرحله شامل ابداع، انتخاب و صحه‌گذاری روش‌ها و فرایندهای مورد استفاده در آزمایشگاه می‌باشد. بهترین روش‌های قابل دسترسی کدام موارد هستند؟ آیا این روش‌ها الزامات کیفیت را برطرف می‌کنند؟ انتخاب روش کنترل کیفیت نمونه‌ای از طراحی کیفیت می‌باشد. برای مثال، در این فرایند باید مشخص نمود چه نمونه کنترلی و با چه خصوصیاتی از نظر پایداری، حجم، تعداد و میزان آنالیت تهیه گردد.

1. Transferability 2. Commutability 3. Five-Q framework 4. Goals
5. Objectives 6. Quality requirements 7. Customer 8. Quality planning



شکل ۲-۱ چهارچوب مدیریت کیفیت جامع برای مدیریت در یک آزمایشگاه مراقبتی- سلامتی. این شبکه شامل پنج جزء QP، QLP، QC، QA و QI می‌باشد که به آن شبکه «پنج-Q» نیز گفته می‌شود. این پنج جزء در یک قوس پس‌نوردی با یکدیگر کار می‌کنند. براساس اهداف و برای حل مشکلات، QP طراحی را انجام می‌دهد و QLP نحوه اجرای استاندارد فرایندها را مشخص می‌کند. QC و QA مقیاس‌هایی را برای وارسی نحوه اجرای کارها فراهم می‌کنند و QI مکانیسم‌هایی را برای ردیابی خطاها و مشکلات و ارتقاء کیفیت امور آزمایشگاهی فراهم می‌سازد.

به‌خاطر داشته باشید که طرح برنامه‌ای است که شما را به کیفیت مورد نظر می‌رساند. برای مثال، تدارک برای یک سفر طولانی را در نظر بگیرید. شما باید تصمیم بگیرید که به چه شکلی به مقصد برسید. آیا از هواپیما، قطار یا اتوبوس استفاده کنید؟ از چه مسیری بروید؟ بدون طراحی رسیدن به یک هدف مشکل است. به همین ترتیب، برای اندازه‌گیری یک آنالیت خاص در سرم با کیفیت مورد نظر از چه روش یا کیتی برای رسیدن به اهداف کیفیتی تعیین‌شده، شامل دقت، درستی، و خطای کل، استفاده گردد.

فرایندهای آزمایشگاهی کیفیت[1] (QLP)

فرایندهای آزمایشگاهی کیفیت از طراحی کیفیت حاصل می‌شوند و نحوه انجام کارها در داخل آزمایشگاه را نشان می‌دهند. سیاست‌های پرسنلی[2] و روش‌های کار استاندارد[3] (SOPs)، دستورالعمل‌های جمع‌آوری

1. Quality laboratory process 2. Personnel policies 3. Standard operating procedures

نمونه[1] و دستورالعمل‌های نحوه اجرای کنترل کیفیت و تفسیر نتایج آنها در قلمرو QLP قرار می‌گیرند. این فرایندها می‌بایست بهترین راه برای انجام کار در آزمایشگاه باشند. گرچه باید توجه داشت که هیچ فرایندی کامل نیست و اجزاء باقیمانده شبکه مدیریتی در جهت پایش این فرایندها عمل کرده و در صورت انحراف از نیازهای کیفیتی تعیین‌شده، اصلاحات را فراهم می‌کنند.

کنترل کیفیت[2] (QC)

کنترل کیفیت ابزارهایی را برای جستجوی زودتر مشکلات و جلوگیری از خطاها قبل از تجاوز آنها از الزامات کیفیت فراهم می‌کند. به شکل دقیق‌تر، QC را می‌توان به‌صورت پایش فرایندهای کاری، آشکار-سازی مشکلات و اصلاح آنها قبل از ارائه نتایج تعریف نمود. QC به پایش فرایند آزمایش (مرحله واقعی اندازه‌گیری آنالیت در نمونه) می‌پردازد و برای فرایندهای قبل‌آزمایش و بعدآزمایش نمی‌باشد. کنترل فرایند آماری[3] یا کنترل کیفی آماری[4] روش اصلی پایش اجرای آنالیتیکال روش‌های آزمایشگاهی است که در آن از محاسبات آماری برای بیان نحوه اجرای روش‌ها و عملکرد وسایل استفاده می‌شود. تصدیق نحوه اجرا و عملکرد براساس مشخصات ازقبل‌تعیین‌شده[5] صورت می‌پذیرد.

با وجود اینکه QC بر روی روش‌های کنترلی آماری تأکید دارد، ولی شامل روش‌های وارسی غیرآماری نظیر وارسی خطی بودن، وارسی معرف‌ها و استانداردها و همچنین پایش درجه حرارت‌ها نیز می‌باشد.

ارزیابی کیفیت[6] (QA)

صحت گزارشات و گزارش به موقع جزء مسئولیت‌های آزمایشگاه است. هرچند، مسائل مختلفی در مراحل قبل، حین و بعد از آزمایش بر روی نمونه‌ها و نتایج آزمایش آنها تأثیر می‌گذارند. لذا لازم است **فرایند کل آزمایش** به شکل مناسبی مدیریت شود. **ارزیابی کیفیت** در آزمایشگاه شامل تمامی فعالیت‌هایی است که برای سنجش و پایش نحوه اجرای فرایند کل آزمایش انجام می‌شوند. ارزیابی کیفیت شامل تصدیق کیفیت جمع‌آوری نمونه، پردازش نمونه، گزارش نتایج و تفسیر گزارش نهایی توسط پزشک می‌باشد. ارزیابی کیفیت همچنین می‌بایست شامل تصدیق کاربرد آزمایش، زمان انجام آزمایش[7]، گزارش به موقع و همچنین صلاحیت[8] و کفایت[9] کارشناس آزمایشگاه باشد. کنترل کیفیت (QC) نیز که شامل آنالیز نمونه‌های کنترلی شناخته‌شده و نمونه‌های ناشناخته بیماران جهت ارزیابی مشکلات آنالیتیکال می‌باشد، جزء ارزیابی کیفیت می‌باشد.

---

1. Specimen-collection guidelines
2. Quality control
3. Statistical process control
4. Statistical quality control
5. Pre-established specifications
6. Quality assessment
7. Turnaround time
8. Competency
9. Adequacy

کادر ۱-۱ مراحل و زیرفرایندها در فرایند کل آزمایش که می‌بایست در ارزیابی کیفیت مورد ارزیابی و تصدیق قرار گیرند

- **مرحله درخواست آزمایش توسط پزشک**
  آزمایش مناسب، نوشتن خوانا، تعیین‌هویت بیمار، اشاره به نیازهای خاص، توجه به هزینه و زمان انجام آزمایش
- **مرحله جمع‌آوری نمونه**
  شرایط مناسب بیمار، لوله یا ظرف مناسب، تعیین‌هویت بیمار، تهیه نمونه مناسب، حجم مناسب نمونه
- **مرحله نگهداری و پردازش نمونه**
  شرایط حمل، جداسازی سرم یا پلاسما، نگهداری نمونه در شرایط مناسب، آماده‌سازی نمونه برای آزمایش
- **مرحله انجام آزمایش**
  انتخاب روش مناسب، عملکرد مناسب دستگاه، کیفیت مناسب مواد و کیت‌ها، کنترل کیفیت روش، تعیین‌هویت نمونه، آزمایش بر روی نمونه مناسب، زمان انجام آزمایش
- **مرحله گزارش نتایج**
  انجام محاسبات، ثبت و گزارش نتایج، کنترل نهایی نتایج، زمان گزارش نتیجه
- **مرحله تفسیر نتایج**
  استفاده از دامنه مرجع مناسب، توجه به تغییرات بیولوژیکی، توجه به محدوده خطای مجاز، آشنایی با حساسیت و ویژگی تشخیصی روش

مراحل و زیرفرایندهای[1] یک آزمایش معمولی از زمان درخواست آزمایش تا تفسیر نتیجه آن که باید در ارزیابی کیفیت مورد توجه قرار گیرند، در کادر ۱-۱ فهرست شده‌اند. این مراحل و زیرفرایندها ممکن است در برخی آزمایشگاه‌ها قدری متفاوت باشند. بعد از مستندسازی، لازم است فرایندهایی که بیشترین حساسیت را نسبت به ایجاد خطا دارند، بیشتر مورد توجه قرار گیرند. در بسیاری موارد، فرایندهایی که بیشترین تعداد شکایت‌ها را دارند، مثلاً گم‌شدن نمونه‌ها یا تأخیر در گزارش نتایج، به‌عنوان مهمترین مسائل مطرح می‌گردند، در حالی‌که مراحل دیگر نظیر انتخاب مناسب آزمایش و قابلیت پذیرش نمونه ممکن است اهمیت بیشتری در رسیدن به مراقبت پزشکی مطلوب داشته باشند.

در گذشته به ارزیابی کیفیت، **تضمین کیفیت**[2] نیز گفته می‌شد که امروزه استفاده از آن توصیه نمی‌شود، زیرا «ارزیابی کیفیت» نام مناسبتری برای این فعالیت‌ها، در مقایسه با نام «تضمین کیفیت» می‌باشد.

ارتقاء کیفیت[3] (QI)

در صورتی‌که ارزیابی کیفیت نشان دهد که الزامات کیفیت حاصل نشده‌اند، آنگاه لازم است طی فرایندهای **ارتقاء کیفیت** (QI) علت مشکل تعیین شده و با طراحی کیفیت (QP) مشکل برطرف گردد. برای مثال، تصور کنید نتایج ارزیابی کیفیت (QA) در یک آزمایشگاه نشان دهند تعداد قابل‌توجهی از

1. Subprocesses 2. Quality Assurance 3. Quality improvement

نمونه‌ها همولیز هستند. آنگاه طی یک بررسی[1] که جزء فرایند QI می‌باشد، ممکن است مشخص گردد که این نمونه‌ها همگی مربوط به یک شماره خاص لوله‌های خلاء می‌باشند و یا حاصل عملکرد یکی از کارشناسان نمونه‌گیری است که به‌خوبی آموزش داده نشده است. وقتی مشکل شناسایی شد، آنگاه از طراحی کیفیت می‌توان برای تعیین معیارهایی جهت ارزیابی کیفیت لوله خلاء استفاده نمود و یا می‌توان کارشناس نمونه‌بردار را تحت آموزش لازم قرار داد.

گاهی مشکل در خارج آزمایشگاه قرار دارد. برای مثال، تصور کنید که پزشک اورژانس از عدم ارسال بـه موقع نتایج یک آزمایش اورژانس شکایت دارد. بررسی علل این مشکل ممکن است منجر به شناسایی عدم انتقال به موقع نمونه از بخش اورژانس به آزمایشگاه و یا زمان آزمایش بیش از زمان مورد انتظار پزشک برای دریافت جواب شود. در حالت اول باید مشکلات مربوط به انتقال نمونه از اورژانس به آزمایشگاه برطرف شود و در حالت دوم لازم است پزشک زمان مورد انتظار برای دریافت جواب را براساس زمان انتقال، پردازش و آزمایش نمونه تنظیم کند و یا از روش دیگری استفاده شود که زمان آزمایش کمتری داشته باشد.

۱-۲ شش سیگمای لاغر (LSS)

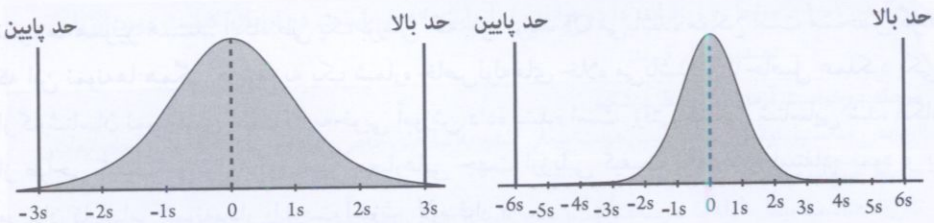
متدولوژی شش سیگما برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۸۰ توسط شرکت موتورولا ارائه شد ولی ریشه آن به دهه ۱۹۲۰ برمی‌گردد. در آن زمان، والتر شی‌وارت نشان داد که انحراف سه سیگما نسبت به میانگین را می‌توان بدون نیاز به هر اقدام پیشگیرانه‌ای پذیرفت. برای فناوری دهه ۱۹۲۰، ممکن است یک انحراف سه سیگمایی مناسب بوده باشد، ولی در دهه ۱۹۸۰ این میزان ناکافی بود. بیل اسمیت[2]، پدر شش سیگما، تصمیم به اندازه‌گیری تعداد نقص‌ها (خطاها) در هر یک میلیون، به‌جای هر هزار، فرصت نمود. موتورولا استانداردهای جدیدی را ابداع کرد و متدولوژی و تغییر فرهنگی مورد نیاز برای شش سیگما را فراهم نمود. به‌واسطه ماهیت انعطاف‌پذیر خود، از اواسط دهه ۱۹۸۰، مفهوم شش سیگما سریعاً با گذشت زمان به تکامل رسید.

مفهوم سنجش سیگما

عملکرد هر فرایند تحت تأثیر متغیرهایی قرار دارد که تمایل دارند کیفیت آن فرایند را تحت تأثیر قرار دهند. به همین ترتیب برای هر فرایند یک **محدوده قابل‌تحمل مجاز** تغییرات را می‌توان طوری تعریف نمود که کیفیت در داخل آن محدوده قابل‌قبول باشد.

سیگما یک سمبل ریاضی برای انحراف معیار (SD یا s) و **سنجش (عیار) سیگما**[3] یک برنامه اندازه‌گیری کیفیت عملکرد یک روش است. در **متدولوژی شش سیگما** هدف این است که شش

1. Investigation 2. Bill Smith 3. Sigma metric



شکل ۳-۱ مقایسه فرایندهای سه سیگما و شش سیگما. هر فرایندی (نظیر اندازه‌گیری میزان آنالیت موجود در یک نمونه) دارای یک محدوده خطای قابل‌تحمل است که با حد پایین و حد بالا مشخص می‌گردد. تعداد سیگما (انحراف معیار) بین میانگین فرایند با حد پایین یا حد بالای قابل تحمل مشخص‌کننده سیگمای فرایند است. این تعداد در مورد فرایندهای سه سیگما (چپ) و شش سیگما (راست) به‌ترتیب برابر ۳ و ۶ می‌باشد.

سیگما در این محدوده وجود داشته باشد. کاهش این تعداد نشانه کاهش کیفیت فرایند و افزایش سیگما نشانه افزایش کیفیت فرایند می‌باشد. شکل ۳-۱ نمودار مربوط به دو روش شش سیگما و سه سیگما را نشان می‌دهد.

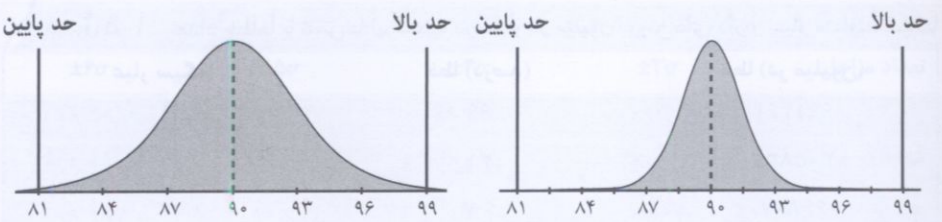
این مفاهیم همگانی هستند و آنها را می‌توان برای هر بخشی از صنعت، کسب و کار و خدمات مراقبت-سلامتی مورد استفاده قرار داد. میزان سیگما نشان می‌دهد که احتمال رخداد خطا چقدر است؛ هرچه میزان سیگما بیشتر باشد، احتمال وجود نقص یا جواب اشتباه کمتر است. بهترین فرایندها یا فرایندهای کلاس جهانی برای صنعت یا کسب و کار میزانی از سیگما را دارند که نشان می‌دهد در چنین فرایندی کمتر از ۳/۴ نقص یا خطا در هر میلیون محصول وجود دارد. هرچند در بخش مراقبت-سلامتی، سطح شش-سیگما ممکن است برای بسیاری از موارد کافی نباشد.

برای مثال، در بانک خون و یا سایر خدمات پزشکی بحرانی، یک خطا ممکن است کشنده یا غیرقابل‌برگشت باشد. لذا در خدمات پزشکی، میزان شش-سیگما نباید به‌عنوان هدف نهایی پذیرفته شود. ما باید تا آنجا که امکان دارد، تعداد نقص‌ها را کاهش دهیم؛ در واقع، سطح سیگما می‌بایست بیش از شش باشد. شعار ما باید «خطای صفر» باشد.

یک مثال کاربردی از مفهوم سنجش سیگما

برای هر روش اندازه‌گیری یک میزان خطای کل مجاز تعریف می‌شود که براساس آن می‌توان یک محدوده قابل‌تحمل خطا را تعیین کرد که خود شامل حد پایین مجاز و حد بالای مجاز است. سنجش سیگما تعیین می‌کند که چه تعداد سیگما در محدوده‌های قابل‌تحمل قرار می‌گیرند. هرچه این تعداد بیشتر باشد، روش مورد استفاده از کیفیت بهتری برخوردار است، و برعکس.

برای مثال، براساس رهنمودهای CLIA، محدوده قابل‌تحمل گلوکز در دامنه ۱۰٪ ± نسبت به میزان هدف گلوکز قرار دارد. بر این اساس، اگر میزان گلوکز هدف یک نمونه ۹۰ mg/dL باشد،



شکل ۴-۱ مقایسه دو روش اندازه‌گیری گلوکز سرم. شکل سمت چپ مربوط به یک روش سه سیگما و شکل سمت راست مربوط به یک روش شش سیگما می‌باشد. در صورتی‌که میانگین اندازه‌گیری تکراری یک نمونه با هر دو روش برابر ۹۰ mg/dL و محدوده قابل‌تحمل گلوکز ۱۰٪ در نظر گرفته شود، در صورتی که نتیجه آزمایش با هر کدام از روش‌ها بین ۸۱ mg/dL و ۹۹ mg/dL باشد، مورد قبول خواهد بود. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد. اختلاف این دو روش در میزان پراکندگی نتایج در اطراف میانگین می‌باشد که در مورد روش سه سیگما (با میزان انحراف معیار برابر ۳ mg/dL) به مراتب بیشتر از روش شش سیگما (با میزان انحراف معیار برابر ۱٫۵ mg/dL) است. همان طور که ملاحظه می‌گردد، شانس افتادن یک نتیجه در خارج محدوده قابل‌قبول در روش سه سیگما بیشتر از روش شش سیگما است.

محدوده قابل‌تحمل آن از ۸۱ mg/dL (حد پایین قابل‌تحمل) تا ۹۹ mg/dL (حد بالای قابل‌تحمل) تعیین می‌شود. حال دو آزمایشگاه A و B را در نظر بگیرید که SD روش آزمایش گلوکز آنها به‌ترتیب برابر ۳٫۰ و ۱٫۵ می‌باشد. همان‌طور که در شکل ۴-۱ نشان داده شده است، در محدوده‌های قابل‌تحمل روش اندازه‌گیری گلوکز این دو آزمایشگاه به‌ترتیب ۳σ و ۶σ قرار می‌گیرند و به همین دلیل این روش‌ها را به‌ترتیب سه سیگما و شش سیگما می‌نامند. در مدیریت کیفیت، سه سیگما کمترین سیگمای مجاز (حداقل سطح قابل‌قبول کیفیت) برای اجرای معمول است و شش سیگما به‌عنوان **کیفیت کلاس جهانی**[1] مورد پذیرش می‌باشد.

تعیین سیگمای روش

عیار (سنجش) سیگمای هر روش یا فرایند آزمایشگاهی را می‌توان تعیین و براساس آن کیفیت روش یا فرایند مورد نظر را مورد ارزیابی قرار داد. برای این منظور لازم است خطاها یا نقص‌های روش یا فرایند را اندازه‌گیری کنیم. اگر نتوانیم اندازه‌گیری کنیم، نمی‌توانیم بشناسیم، و اگر نتوانیم بشناسیم، نمی‌توانیم مدیریت کنیم. لذا شش سیگما به ما نحوه اندازه‌گیری و در نتیجه نحوه مدیریت آزمایشگاهی را نشان می‌دهد. برای ارزیابی کیفیت عملکرد یک روش یا فرایند براساس عیار سیگما دو رهیافت وجود دارد.

رهیافت اول: تعیین عیار سیگما براساس نتیجه کار

اولین متدولوژی مستلزم **بازرسی خروجی**[2] و شمارش خطاها یا نقص‌ها می‌باشد. این متدولوژی در

1. World class quality 2. Inspecting outcome

جدول ۵-۱ تعداد خطاها یا نقص‌ها (برحسب درصد و در میلیون) روش‌های دارای عیار متفاوت سیگما

عیار سیگما	خطا (درصد)	خطا (در میلیون)
۱	۶۹	۶۹۱۴۶۲
۲	۳۱	۳۰۵۸۳۸
۳	۶/۷	۶۶۸۰۷
۴	۰/۶۲	۶۲۱۰
۵	۰/۰۲۳	۲۳۳
۶	۰/۰۰۰۳۴	۳/۴
۷	۰/۰۰۰۰۱۹	۰/۱۹

ارزیابی تمامی خطاهای رخداده در فرایند کل آزمایش، به غیر از فاز آزمایش، مفید است. در این روش، خروجی هر فاز پایش می‌شود، خطاها یا نقص‌ها شمارش و در هر میلیون فرصت[1] (DPMO) محاسبه می‌گردند و سپس داده‌های حاصل با استفاده از یک چارت شش سیگمای استاندارد به سیگما متریک تبدیل می‌شوند. جدول ۵-۱ برخی موارد عیار سیگما را برحسب تعداد خطا درصد و در میلیون فهرست کرده است.

رهیافت دوم: تعیین عیار سیگما براساس اندازه‌گیری تغییرات

رهیافت دوم به‌خصوص برای فاز آزمایش مفید است. همان‌طور که قبلاً اشاره شد برای محاسبه میزان سیگما فرایند لازم است میزان خطای تصادفی، خطای نظام‌مند و میزان خطای کل مجاز محاسبه شود که در فصل ۳ به آن می‌پردازیم.

متریک-لاغر و شش سیگما

در ابتدا، لاغر و شش سیگما تفکرات مجزایی برای رسیدن به دو متریک مرتبط، یعنی زمان و خطا، بودند. لاغر برای **افزایش کارایی** فرایند از طریق حذف مراحل بیهوده و بی‌ارزش[2] طراحی شد و شش سیگما برای **افزایش کیفیت** فرایند از طریق کاهش تغییرپذیری بود. هدف لاغر کاهش زمان چرخه و هدف شش سیگما کاهش خطا بود. امروزه، سازمان‌ها این دو تفکر را با یکدیگر ادغام کرده‌اند تا به یک اثر هم‌افزای مثبت بر روی فرایند و اجرای کیفیت برسند.

حذف مراحل بی‌ارزش و کاهش تغییرات یک اثر هم‌افزا بر روی عملکرد روش دارد (جدول ۶-۱). فرض کنید برای انجام آزمایش یک نمونه، چهار مرحله وجود دارد و هر مرحله در سطح سه سیگما

1. Defects (errors) per million opportunities 2. Non-value-adding

جدول ۶-۱ راندمان عملکرد صحیح یک فرایند در مقادیر متفاوت عیار سیگما

تعداد مراحل	±۳σ	±۴σ	±۵σ	±۶σ
۱	٪۹۳٫۳	٪۹۹٫۳۸	٪۹۹٫۹۹۷	٪۹۹٫۹۹۹۹
۳	٪۸۲٫۷	٪۹۸٫۱۶	٪۹۹٫۹۳۱	٪۹۹٫۹۹۵۳
۴	٪۷۷٫۴	٪۹۷٫۵۶	٪۹۹٫۹۰۸	٪۹۹٫۹۹۳۰
۷	٪۶۱٫۶	٪۹۵٫۷۳	٪۹۹٫۸۳۹	٪۹۹٫۹۹۷۶
۱۰	٪۵۰٫۱	٪۹۳٫۹۶	٪۹۹٫۷۶۸	٪۹۹٫۹۹۶۶
۲۰	٪۲۵٫۱	٪۸۸٫۲۹	٪۹۹٫۵۳۶	٪۹۹٫۹۹۳۲
۴۰	٪۶٫۳	٪۷۷٫۹۴	٪۹۹٫۰۷۴	٪۹۹٫۹۸۶۴
۸۰	٪۱٫۶	٪۶۸٫۸۱	٪۹۸٫۶۱۴	٪۹۹٫۹۷۹۶
۱۰۰	٪۰٫۴	٪۶۰٫۷۵	٪۹۸٫۱۵۶	٪۹۹٫۹۷۲۸

انجام می‌شود که در آن ٪۹۳٫۳ موارد درست اندازه‌گیری شده و یا نتایج به موقع تحویل داده می‌شوند. در این حالت، فقط سه چهارم نتایج آزمایش‌ها صحیح و به موقع خواهند بود:

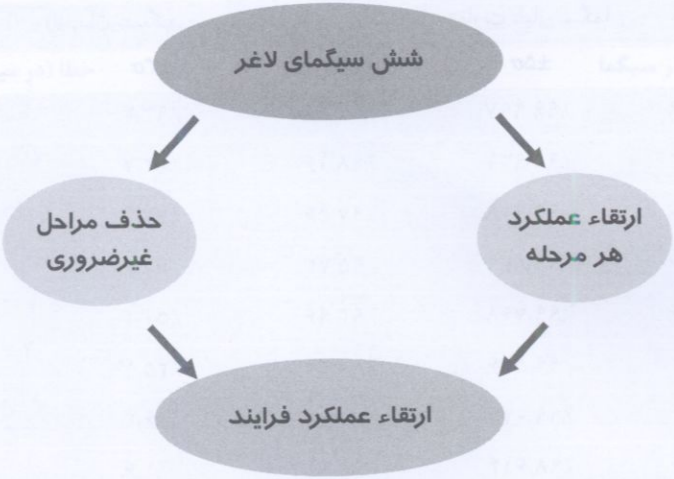
$$٪۹۳٫۳ \times ٪۹۳٫۳ \times ٪۹۳٫۳ \times ٪۹۳٫۳ = ٪۷۵٫۸$$

در صورتی‌که کیفیت هر مرحله این فرایند از نظر درستی و زمان به سطح چهار سیگما ارتقاء داده شود که در آن ٪۹۹٫۳۸ موارد درست اندازه‌گیری شده و یا به موقع تحویل داده می‌شوند، ٪۹۷٫۵۴ نتایج صحیح و به موقع خواهند بود.

$$٪۹۹٫۳۸ \times ٪۹۹٫۳۸ \times ٪۹۹٫۳۸ \times ٪۹۹٫۳۸ = ٪۹۷٫۵۴$$

حال به مثال دیگری توجه کنید که در آن انجام آزمایش شامل ۱۰ مرحله است. اگر سطح سیگما سه (٪۹۳ درست و به موقع) باشد، آنگاه با این تعداد، نیمی از آزمایش‌ها با پاسخ‌دهی غیرصحیح یا دیرهنگام خواهند بود. در این حالت برای افزایش راندمان فرایند آزمایش به سه طریق می‌توان عمل کرد (جدول ۶-۱ را ببینید):

۱. **ارتقاء عملکرد هر مرحله.** برای مثال، ارتقاء از سطح سه سیگمای ابتدایی به سطح چهار یا پنج سیگما سبب افزایش پاسخ‌های صحیح و به موقع از حدود ٪۵۰ به‌ترتیب به حدود ٪۹۴ و ٪۱۰۰ می‌شود.
۲. **حذف مراحل غیرضروری.** برای مثال با حذف سه مرحله از ده مرحله موجود و حفظ عملکرد هفت مرحله باقیمانده در همان سطح سه سیگما، میزان آزمایش‌های صحیح و به موقع به ٪۶۲ ارتقاء پیدا



شکل ۵-۱ تفکرات شش سیگمای لاغر. متدولوژی شش سیگما متمرکز بر افزایش کیفیت و متدولوژی لاغر متمرکز بر کاهش مراحل (حذف مراحل بیهوده) است.

خواهد کرد.

۳. **ارتقاء عملکرد هر مرحله به همراه حذف مراحل غیرضروری (مفهوم شش سیگمای لاغر).** برای مثال، حذف سه مرحله غیرضروری و ارتقاء عملکرد هفت مرحله باقیمانده از سطح سه سیگما به چهار سیگما، سبب گزارش صحیح و به موقع حدود ۹۶٪ نتایج می‌شود.

شکل ۵-۱ خلاصه‌ای از تفکرات شش سیگمای لاغر، هر کدام به‌صورت مجزا و همچنین در کنار یکدیگر، را آورده است. مطمئناً استفاده از این تفکرات سبب ارتقاء در عملکرد آزمایشگاه خواهد شد.

۱-۳ آموزش تکمیلی

برای ارزیابی خود مطالب زیر را مطالعه کنید.

کلمات یا عباراتی که برای دانشجو حائز اهمیت آموزشی هستند

مدیریت کیفیت سنتی، ص. ۲
مدیریت کیفیت جامع، ص. ۲
فرایند، ص. ۳
سازمان، ص. ۳
فرایند کل آزمایش، ص. ۴
مرحله قبل-قبل‌آزمایش، ص. ۴
مرحله قبل‌آزمایش، ص. ۴
مرحله حین‌آزمایش، ص. ۴
مرحله بعدآزمایش، ص. ۴
مرحله بعد-بعدآزمایش، ص. ۴
ساختار حمایتی، ص. ۵
کیفیت، ص. ۵

هزینه انطباق، ص. ۶
هزینه عدم‌انطباق، ص. ۶
انتقال‌پذیری، ص. ۷
تبدیل‌پذیری، ص. ۷
چهارچوب پنج-Q، ص. ۷
اهداف، ص. ۷
مقاصد، ص. ۷
الزامات کیفیت، ص. ۷
طراحی کیفیت، ص. ۷
فرایند آزمایشگاهی کیفیت، ص. ۸
کنترل کیفیت، ص. ۹
ارزیابی کیفیت، ص. ۹
تضمین کیفیت، ص. ۱۰
ارتقاء کیفیت، ص. ۱۰
محدوده قابل‌تحمل مجاز، ص. ۱۱
سیگما، ص. ۱۱
انحراف معیار، ص. ۱۱
سنجش (عیار) سیگما، ص. ۱۱
کلاس جهانی، ص. ۱۳
نقص در هر میلیون فرصت، ص. ۱۴
لاغر، ص. ۱۴

سؤالات چهار گزینه‌ای

۱. **کدام یک از جملات زیر مفهوم کیفیت در خصوص انجام کار را بیان می‌کند؟**

الف) کار را باید انجام داد.
ب) کار درست را باید انجام داد.
ج) کار را باید درست انجام داد.
د) کار درست را باید درست انجام داد.

۲. **تمامی گزینه‌ها در خصوص مدیریت کیفیت جامع صحیح هستند، به غیر از:**

الف) متمرکز بر کیفیت قابل‌قبول است.
ب) به کارکنان قدرت و اختیار داده می‌شود.
ج) متمرکز بر پیشگیری است.
د) متمرکز بر سازمان است.

۳. **انتخاب روش کنترل کیفیت در کدام مرحله از مدیریت کیفیت جامع (TQM) صورت می‌گیرد؟**

الف) طراحی کیفیت ب) کنترل کیفیت ج) تضمین کیفیت د) ارتقاء کیفیت

۴. **تمامی گزینه‌ها در خصوص متدولوژی شش سیگما صحیح هستند، به غیر از:**

الف) به‌دنبال افزایش کیفیت مراحل مختلف فرایند آزمایش است.
ب) سیگمای روش تحت تأثیر محدوده مجاز آزمایش قرار می‌گیرد.
ج) سیگما براساس تعداد نقص‌ها در هر میلیون فرصت قابل محاسبه است.
د) از طریق حذف مراحل غیرضروری عمل می‌کند.

۵. **در صورتی‌که میزان هدف آنالیت موجود در یک نمونه کنترل برابر ۱۶۰ mg/dL و انحراف معیار آن برابر ۴ mg/dL باشد، با توجه به خطای کل مجاز ۱۰٪ برای روش اندازه‌گیری این آنالیت، روش مورد**

نظر چند سیگما است؟

الف) ۲ ب) ۳ ج) ۴ د) ۵

۶. امروزه توصیه می‌شود حداقل سیگمای یک روش اندازه‌گیری چقدر باشد؟

الف) ۱ ب) ۲ ج) ۳ د) ۴

سؤالات تشریحی

۱. اختلاف تکرارپذیری[1]، تجدیدپذیری[2] و تبدیل‌پذیری[3] در چیست؟

۲. در صورتی‌که میزان انحراف معیار دو کیت A و B اندازه‌گیری اوره در غلظت میانگین ۲۰ mg/dL به‌ترتیب برابر ۰/۵۰ و ۰/۲۵ mg/dL باشد، با توجه به کل خطای مجاز تعیین‌شده ۱۰٪ برای اندازه‌گیری میزان اوره، سیگمای این دو روش به‌ترتیب چقدر می‌باشد؟

۳. منظور از لاغر در متدولوژی شش سیگمای لاغر چیست و آیا این واژه فارسی درست انتخاب شده است؟

پاسخ سؤالات چهار گزینه‌ای

	الف	ب	ج	د
۱	○	○	○	●
۲	●	○	○	○
۳	●	○	○	○

	الف	ب	ج	د
۴	○	○	○	●
۵	○	○	●	○
۶	○	○	●	○

پاسخ سؤالات تشریحی

۱. هر سه واژه تکرارپذیری، تجدیدپذیری و تبدیل‌پذیری اشاره به نتایج حاصل از انجام آزمایش‌های تکراری اندازه‌گیری یک آنالیت بر روی یک نمونه دارند. با این تفاوت که در تکرارپذیری شرایط در هنگام تکرار آزمایش، از نظر دستگاه، پرسنل و معرف، یکسان است. در تجدیدپذیری این شرایط ممکن است تا حدودی مثلاً از نظر پرسنل و یا شماره ساخت کیت تغییر نماید. هر دو واژه تکرارپذیری و تجدیدپذیری مربوط به یک آزمایشگاه هستند. برعکس، تبدیل‌پذیری اشاره به کسب نتایج یکسان در آزمایشگاه‌های مختلف و با استفاده از شرایط مختلف نظیر دستگاه، پرسنل، کیت و کالیبراسیون دارد.

۲. ابتدا میزان مطلق خطای مجاز را برحسب mg/dL محاسبه می‌کنیم:

$$۲۰\,mg/dL \times ٪۱۰ = ۲\,mg/dL$$

1. Repeatability 2. Reproduceability 3. Commutability

حال می‌توان با تقسیم میزان مطلق خطای مجاز بر انحراف معیار، سیگمای هر کدام از کیت‌ها را تعیین نمود:

$$\text{Sigma}_A = \frac{۲/۰}{۰/۵} = ۴ \quad ، \quad \text{Sigma}_B = \frac{۲/۰}{۰/۲۵} = ۸$$

به‌عبارت دیگر بین میزان میانگین ۲۰ mg/dL و حد پایین ۱۸ mg/dL یا حد بالای ۲۲ mg/dL برای کیت‌های A و B به‌ترتیب ۴ و ۸ انحراف معیار (SD) وجود دارد.

۳. در بسیاری از مواقع، وقتی کلمات فارسی برای واژه‌های انگلیسی انتخاب می‌شوند، عجیب و غریب به‌نظر می‌رسند و حتی ممکن است واژه انگلیسی مربوطه برای افراد انگلیسی زبان نیز عجیب و غریب باشد. اما وقتی به مفاهیم توجه می‌شود و به‌خصوص بعد از استفاده مکرر از آن می‌بینیم که این کلمات جایگاه خود را پیدا می‌کنند. لاغر به‌عنوان معادل فارسی کلمه انگلیسی *Lean* انتخاب شده است که در فرهنگ انگلیسی-فارسی حییم به لاغر، لُخم و بی‌چربی ترجمه شده است. در اینجا منظور حذف بخش‌های اضافی (چربی در انسان و مراحل مازاد در روش‌های اندازه‌گیری) برای رسیدن به کیفیت بهتر (سلامتی در انسان و سیگمای مناسبتر روش اندازه‌گیری) است. برای این ترجمه، واژه‌های ناب و خالص نیز پیشنهاد شده‌اند که به‌نظر مناسب می‌رسند، ولی به‌دلیل اتمام کار آماده‌سازی کتاب برای چاپ، امکان تغییر آن فراهم نشد. با این حال، شما فکر می‌کنید کدام یک از این واژه‌ها مناسبتر است و چرا؟ و آیا شما پیشنهاد بهتری برای معادل فارسی *Lean* دارید؟ لطفاً پاسخ‌های خود را به آدرس الکترونیکی **R.Mohammadi.bio@gmail.com** ارسال نمایید.

۱-٤ مراجع

1. C. Burtis and E. Ashwood. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry,* Fifth edition, Saunders, United States of America (2012).
2. R. McPherson and M. Pincus. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods,* Twenty Second edition, Saunders, Philadelphia (2011).
3. M. Bishop, E. Fody and L. Schoff. *Clinical Chemistry,* Sixth edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia (2010).
4. B. Singh, B. Goswami, V. Kumar, et al. *Application of Sigma Metrics for Assessment of Quality Assurance in Clinical Biochemistry Laboratory in India: A Pilot Study,* Ind J Clin Biochem. 2011; 26(2): 131-135.
5. A. Coskun, I. Unsal, et al. *Six Sigma as a Quality Management Tool: Evaluation of Performance in Laboratory Medicine, Qualty Management and Six Sigma,* A. Coskun. InTech (2010), Available at: http://www. Intechopen.com

6. S. Schweikhart and A. Dembe. *The Applicability of Lean and Six Sigma Techniques to Clinical and Translational Research.* Journal of Investigative Medicine, 2009; 57 (7): 748-755.

7. D. Nevalainen, L. Berte, et al. *Evaluating Laboratory Performance on Quality Indicators with Six Sigma Scale.* Arch Pathol Lab Med, 2000; 124: 516-519.

۲

متغیرهای فرایند آزمایش

آزمایشگاه همانند کارخانه‌ای است که مواد اولیه شامل نمونه‌های بیماران را با استفاده از معرف‌ها و دستگاه‌های خاص به محصولاتی شامل نتایج آزمایش تبدیل می‌کند. کار آزمایشگاهی را می‌توان به‌صورت مجموعه‌ای از فرایندها در نظر گرفت که هر کدام از آنها منابع بالقوه خطا هستند. در این فرایندها، عوامل مؤثر بر نتایج آزمایش‌ها تحت عنوان **متغیر**[1] مورد اشاره قرار می‌گیرند که در سه بخش شامل **قبل-آزمایش**[2]، **حین‌آزمایش**[3] و **بعدآزمایش**[4] قابل بررسی هستند. تعیین فرایندهای آزمایش و منابع بالقوه خطای آنها در هر آزمایشگاه مهم می‌باشد. این منابع ممکن است در هر آزمایشگاه تفاوت‌هایی را با آزمایشگاه‌های دیگر داشته باشند. بعد از تعیین این فرایندها، لازم است انواعی که بیشترین حساسیت را نسبت به خطا دارند، شناسایی شوند و بیشتر مورد توجه قرار گیرند. در بسیاری موارد، فرایندهایی نظیر گم‌شدن نمونه یا تأخیر در گزارش نتایج که منجر به بیشترین شکایت‌ها می‌شوند، به‌عنوان مهمترین فرایندها در نظر گرفته می‌شوند؛ با این وجود مراحل دیگری نظیر نامناسب بودن انتخاب آزمایش و قابل‌قبول‌بودن نمونه ممکن است اهمیت بیشتری داشته باشند.

مسئولیت گزارش صحیح و به موقع نتایج آزمایش عموماً برعهده آزمایشگاه است، ولی بسیاری از مشکلات مؤثر بر آنها ممکن است قبل و بعد از آزمایش نمونه رخ دهند و آزمایشگاه نقش چندانی در آنها نداشته باشد. در این فصل به بررسی متغیرهای آزمایش در سه بخش قبل‌آزمایش، حین‌آزمایش و بعدآزمایش می‌پردازیم و در پایان به جمع‌بندی در این زمینه اشاره خواهد شد.

۲-۱ متغیرهای قبل‌آزمایش

متغیرهای قبل‌آزمایش شامل تمامی عوامل مؤثر بر روی نتایج آزمایش از زمان درخواست تا قبل از انجام فرایند آزمایش می‌شوند (جدول ۲-۱). از آنجایی‌که بسیاری از این متغیرها مربوط به محیط خارج آزمایشگاه می‌باشند، تعیین روش‌های مؤثر پایش و کنترل آنها مشکل است. پایش متغیرهای قبل‌آزمایش نیاز به همکاری و حمایت افراد مختلف و گروه‌هایی در خارج از آزمایشگاه، شامل بخش‌های مختلف

---

1. Variable 2. Preanalytical 3. Analytical 4. Postanalytical

جدول ۱-۲ مراحل مختلف فرایند قبل‌آزمایش و خطاهای احتمالی

فرایند	خطاهای احتمالی
• **درخواست آزمایش**	ثبت غلط اطلاعات بیمار، آزمایش نامناسب، نوشتن ناخوانا، درخواست گران و با تأخیر، مشخص‌نکردن نیازهای خاص
• **گرفتن نمونه**	تعیین‌هویت غلط بیمار، آماده سازی نامناسب بیمار، زمان غلط نمونه‌گیری، تهیه نامناسب نمونه، لوله یا ظرف نامناسب، حجم کم نمونه
• **نگهداری و پردازش نمونه**	شرایط حمل نامناسب، نگهداری نامناسب، آماده‌سازی نامناسب

بیمارستانی، پزشکان، پرستاران و بیماران، دارد. لذا لازم است برحسب نوع متغیر، تمامی آنها اهمیت موضوع در جهت ارائه خدماتی با کیفیت بالا را بدانند.

درخواست آزمایش

نوع آزمایشی که در آزمایشگاه انجام می‌شود، معمولاً برحسب درخواست پزشکان تعیین می‌گردد. در صورتی‌که این درخواست نامناسب باشد می‌تواند مشکلاتی را برای خود پزشک، آزمایشگاه و بیمار، به‌خصوص در موارد اورژانس، به‌وجود آورد. در موارد اورژانس لازم است آزمایش‌هایی درخواست شوند که برای اقدامات اولیه پزشکی و همچنین تشخیص احتمالی یا تعیین وضعیت احتمالی بیمار مفید می‌باشند. درخواست غیرضروری در موارد اورژانس ممکن است مشکلاتی متعددی را به‌وجود آورند که مهمترین آنها عبارتند از: (۱) افزایش زمان آزمایش که می‌تواند اقدام درمانی را به تأخیر اندازد، (۲) افزایش کار آزمایشگاه که می‌تواند منجر به کاهش کیفیت کار شود، (۳) افزایش هزینه بیمار که می‌تواند محدودیت‌هایی را برای اقدامات ضروری‌تر فراهم کند، و بالاخره (۴) گمراهی پزشک یا تفسیر غلط احتمالاً به‌دلیل وجود مشکلات زمینه‌ای دیگر یا خطاهای آزمایشگاهی. دو مورد آخر در هنگام درخواست غیراورژانس نیز می‌توانند مشکل‌ساز باشند.

درخواست می‌بایست **خوانا** باشد. گاهی به‌دلیل درخواست غیرخوانا یا مبهم، آزمایش بیمار انجام نشده و یا به اشتباه به‌عنوان آزمایش دیگری پذیرش می‌شود. این موضوع خود سبب تأخیر در اقدامات پزشکی بعدی و احتمالاً صرف هزینه بیشتر توسط بیمار می‌شود.

اطلاعات بیمار شامل نام بایستی به شکل صحیح آورده شود. خطا در ثبت نام صحیح بیمار می‌تواند تعیین هویت وی در آزمایشگاه را دچار مشکل کند. گاهی ذکر **سابقه بیمار** در برگه درخواست مثلاً ابتلاء به پرکاری تیروئید یا تحت درمان با داروهای ضدانعقادی خوراکی می‌تواند به افزایش کارایی آزمایشگاه کمک کند. به‌علاوه، در صورتی‌که نیاز به **توجه خاص** آزمایشگاه باشد، مثلاً جستجوی پروتئین در ادرار با آزمایش کامل ادرار، ذکر موضوع لازم است.

پذیرش درخواست آزمایش

تعیین هویت بیمار در هنگام پذیرش درخواست‌های آزمایش اهمیت ویژه‌ای دارد. برای کاهش خطاهای احتمالی ناشی از خط ناخوانا، بهتر است نام بیمار از خود بیمار یا همراهان پرسیده شده و با نام ثبت‌شده در درخواست مطابقت داده شود. در هنگام ثبت **نوع آزمایش‌های درخواستی** در کامپیوتر می‌بایست از ثبت صحیح آنها اطمینان حاصل شود و اگر ابهامی در نوع آزمایش درخواستی وجود دارد، لازم است برای رفع آن با سوپروایزر یا مسئولین دیگر و نهایتاً فرد درخواست‌کننده صحبت شود.

ثبت **سن**، **جنس**، **سابقه بیماری** و **مصرف دارو** ضروری است. این اطلاعات می‌توانند به ارزیابی بهتر برخی نتایج کمک نموده و در صورت وجود تداخلات احتمالی ناشی از مصرف دارو، می‌بایست موضوع در گزارش نتایج آورده شود. گزارش نتایج برخی آزمایش‌ها نیاز به **اطلاعات خاصی** دارند که در هنگام پذیرش می‌بایست جمع‌آوری شوند. برای مثال، برای آزمایش کلیرانس کراتی‌نین نیاز به دانستن وزن و قد بیمار می‌باشد.

گاهی دستورالعمل‌های متفاوتی برای انجام یک آزمایش یا **اشکال متفاوت** یک آزمایش وجود دارند. برای مثال، آزمون تحمل گلوکز (GTT) ممکن است با مصرف مقادیر ۵۰، ۷۵ یا ۱۰۰ گرم گلوکز انجام شده و نیاز به تهیه خون وریدی در زمان‌های مختلف مثل حالت ناشتا و ۱، ۲ یا ۳ ساعت بعد از صرف گلوکز داشته باشد. در این موارد لازم است براساس نوع درخواست، پذیرش بیمار صورت گیرد و در صورت وجود ابهام موضوع با فرد درخواست‌کننده در میان گذاشته شود.

آماده‌سازی بیمار

تست‌های آزمایشگاهی تحت تأثیر فاکتورهای زیادی نظیر مصرف اخیر **غذا**، **الکل** یا **داروها** و همچنین **استعمال دخانیات**، **وضعیت بدن** در هنگام نمونه‌گیری و متغیرهای دیگر قرار می‌گیرند (فصل ۱۱). آماده‌سازی مناسب بیمار برای کیفیت مناسب نتایج آزمایش مهم است. گرچه مسئولیت این آماده‌سازی معمولاً به عهده افرادی در خارج آزمایشگاه می‌باشد، آزمایشگاه می‌بایست دستورالعمل‌ها و روش‌های آماده‌سازی بیمار و تهیه نمونه را تعیین کند. بهتر است این دستورالعمل‌ها و روش‌ها به‌صورت مکتوب در اختیار بیماران قرار داده شده و به‌صورت شفاهی نیز توضیح داده شوند. وقتی نمونه توسط آزمایشگاه تهیه می‌شود، مسئول خونگیری آزمایشگاه مستقیماً در این اطلاع‌رسانی شرکت می‌کند.

جمع‌آوری نمونه

فرایند تهیه نمونه منبع مهمی از خطاهای احتمالی است که برخی از این خطاها بسیار قابل‌توجه و گاهی حتی جبران‌ناپذیر می‌باشند. اولین مرحله در تهیه نمونه از بیماران، تطابق **هویت بیمار** با مشخصات ذکر شده در برگه پذیرش می‌باشد. بعد از این انطباق، براساس نوع آزمایش‌های درخواستی، **لوله‌ها و**

ظروف جمع‌آوری نمونه مناسب با زدن برچسب‌های حاوی نام بیمار، شماره پذیرش و نوع آزمایش درخواستی، آماده می‌شوند.

در صورت استفاده از **ماده ضدانعقاد**، لازم است از ضدانعقادی استفاده شود که تداخلی در روش آزمایش به‌وجود نیاورد. لوله‌ها و ظروف می‌بایست عاری از هر گونه **آلودگی** به **مواد مداخله‌کننده** بوده و در صورت نیاز با شستشوی اسیدی، کلسیم و عناصر کمیاب پاک شوند. برخی **لوله‌ها و ظروف پلاستیکی** امکان تبادل مواد با نمونه را دارند. برای مثال، برخی مواد پلاستیکی مقادیر کم برخی آنالیت‌ها را جذب می‌کنند و نباید برای آنالیت‌های دارای غلظت پایین، نظیر هورمون پاراتیروئید، مورد استفاده قرار گیرند. لذا انتخاب لوله‌ها یا ظروف نامناسب می‌تواند منبع مهمی برای خطاهای آزمایشگاهی باشد که می‌بایست در هنگام استفاده از آنها، حتی در سایر مراحل آزمایشگاهی شامل جداسازی، نگهداری و آزمایش، مورد توجه قرار گیرد. امروزه استفاده از لوله‌های پلاستیکی یکبار مصرف سبب حذف خطاهای ناشی از شستشوی نامناسب و همولیز شده است.

در هنگام نمونه‌گیری متغیرهای متعددی برای افزایش خطاهای احتمالی وجود دارند: (۱) **وضعیت بیمار** در حالات ایستاده، نشسته یا خوابیده می‌تواند سبب تغییر برخی آنالیت‌ها شود؛ (۲) **وجود استرس** به‌دلیل آزادسازی اپی‌نفرین، غلظت برخی آنالیت‌ها نظیر گلوکز را تغییر می‌دهد؛ (۳) نمونه‌گیری از **رگ نامناسب** سبب افزایش زمان نمونه‌گیری (احتمال ایجاد لخته و همولیز را بالا می‌برد) و احتمالاً تهیه حجم نمونه کمتر از میزان مورد نیاز می‌شود، به‌علاوه استفاده از رگی که از طریق آن بیمار در حال دریافت سرم می‌باشد، منبع مهمی از خطا است. (۴) **تکنیک غلط خونگیری** به‌دلیل استفاده نامناسب از گارو و زمان طولانی نمونه‌گیری می‌تواند منجر به تشکیل لخته، همولیز و تغییر غلظت برخی آنالیت‌ها گردد.

بعد از خونگیری، انتقال سریع آن به لوله‌های از قبل تعیین‌شده ضروری است. در صورتی‌که لوله حاوی ضدانعقاد باشد، **اختلاط مناسب** ضدانعقاد با خون و رعایت **نسبت خون به ضدانعقاد** مهم می‌باشد. استفاده از لوله‌های خلاء سبب بهبود این نسبت می‌شود.

یکی از راه‌های پایش و کنترل فرایند **جمع‌آوری** نمونه، داشتن یک تیم آزمایشگاهی آموزش‌دیده می‌باشد. افرادی که بر روی پردازش نمونه‌ها کار می‌کنند می‌بایست آموزش لازم برای جستجو و مستند-سازی مشکلات جمع‌آوری نمونه را داشته باشند. وارسی دلتا (ص. ۲۹۴) و عدم تطابق نتیجه آزمایش با وضعیت بالینی بیمار که ممکن است توسط پزشک گزارش شود، راه‌های دیگر پایش و کنترل این فرایند می‌باشند که لازم است بررسی شده و مستند گردند.

تحویل نمونه‌های ارسالی

گاهی نمونه در خارج آزمایشگاه تهیه شده و به آزمایشگاه ارسال می‌گردد. قبل از پذیرش، نوع نمونه و نام بیمار ثبت‌شده بر روی نمونه (در مرکز بیمارستانی که ممکن است در یک زمان چند نمونه از یک

بخش به آزمایشگاه ارسال گردد) با برگه درخواست **مطابقت** داده می‌شود. سپس **کیفیت** نمونه ارسالی از نظر جمع‌آوری در ظرف مناسب، حجم کافی نمونه، استفاده از ضدانعقاد مناسب، اختلاط مناسب نمونه با ضدانعقاد (عدم وجود لخته) مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در صورت مناسب بودن نمونه، پذیرش درخواست با ذکر «نمونه خارج آزمایشگاه[1]» صورت گرفته و سپس برچسب حاوی نام بیمار، شماره پذیرش و نوع آزمایش درخواستی بر روی آنها زده می‌شود.

در هنگام ارسال نمونه به آزمایشگاه، معمولاً **شرایط انتقال** و **پایداری آنالیت** پایش نمی‌شود. این در حالی است که شرایط نامناسب انتقال یا پایداری پایین برخی آنالیت‌ها می‌تواند مشکلات جدی را در خصوص نتایج به‌وجود آورند. بسیاری از آزمایشگاه‌ها توصیه‌هایی برای نگهداری و انتقال نمونه دارند. رد نمونه‌هایی که انتقال آنها واضحاً نامناسب است (مثلاً انتقال نمونه‌ای که می‌بایست فریز باشد، در شرایط گرم)، ضروری می‌باشد.

جداسازی نمونه‌ها

جداسازی و الیکوتینگ (تقسیم نمونه در ویال‌های مجزا)[2] نمونه‌های خون تحت کنترل مستقیم آزمایشگاه قرار دارد. مهمترین متغیرها شامل سانتریفوژ، ظروف مورد استفاده و پرسنل می‌باشند. برای کنترل متغیر-های این مرحله، لازم است پرسنل مربوطه آموزش‌های لازم را دیده باشند و دستورالعمل‌های مربوطه در دسترس قرار داشته باشند.

برای تهیه سرم یا پلاسما نیاز به جداسازی سلول‌های خون می‌باشد. در صورتی‌که هدف جداسازی **سرم** است، انعقاد کامل قبل از جداسازی ضروری است. در صورتی‌که از لوله‌های شیشه‌ای برای جمع‌آوری نمونه استفاده شود، تماس فاکتورهای خونی با شیشه سبب آغاز فرایند انعقاد می‌گردد. در این حالت ممکن است نمونه حدود ۱۵ دقیقه در ۳۷°C قرار داده شود تا از انعقاد کامل خون قبل از جداسازی اطمینان حاصل شود. هرچند باید توجه داشت که این اقدام ممکن است سبب تغییر برخی آنالیت‌ها، نظیر کاهش میزان گلوکز، شود. لذا در صورتی‌که این ناپایداری مهم می‌باشد، ممکن است بتوان (برحسب نوع آنالیت مورد اندازه‌گیری) از **پلاسمای** تهیه‌شده با ضدانعقاد استفاده نمود. در این حالت امکان سانتریفوژ نمونه بلافاصله بعد از تهیه آن وجود دارد. عوامل مؤثر بر کیفیت **سانتریفوژ** شامل سرعت، مدت و درجه حرارت سانتریفوژ می‌باشند. برحسب نوع آنالیت، لازم است این عوامل تعریف شده و تحت کنترل قرار گیرند.

امروزه در بسیاری از آزمایشگاه‌ها لوله‌های **پلاستیکی** جایگزین لوله‌های شیشه‌ای شده‌اند. از آنجایی‌که انعقاد خون در لوله‌های پلاستیکی نیاز به زمان بیشتری نسبت به لوله‌های شیشه‌ای دارد، تولیدکننده‌های لوله‌های پلاستیکی اغلب **مواد تسریع‌کننده انعقاد** را به این لوله‌ها اضافه می‌کنند تا نه تنها سرعت ایجاد لخته افزایش یابد، بلکه همچنین دیگر نیازی به قراردادن نمونه در ۳۷°C نباشد.

---

1. Out of Lab Sample 2. Aliquoting

جدول ۲-۲ مراحل مختلف فرایند حین‌آزمایش و خطاهای احتمالی

فرایند	خطاهای احتمالی
• **انتخاب روش آزمایش**	عدم توجه به نیازها، عدم توجه به امکانات، ارزیابی نامناسب روش
• **استفاده از دستگاه‌ها و وسایل**	عدم رعایت کامل دستورالعمل سازنده، عدم رعایت اصول نگهداری، عدم کنترل کیفیت، کالیبراسیون نامناسب
• **استفاده از مواد و کیت‌ها**	عدم رعایت کامل دستورالعمل سازنده، استفاده از کیت یا معرف نامناسب، استفاده از کالیبراتور نامناسب، تهیه و آماده‌سازی نامناسب معرف‌ها، کنترل کیفیت نامناسب روش
• **استفاده از نمونه بیمار**	آزمایش بر روی نمونه نامناسب یا اشتباه

به‌علاوه، این لوله‌ها ممکن است حاوی ژل‌ها یا گرانول‌های **جداکننده** باشند که بعد از جداسازی سرم از گلبول‌ها به‌طریق سانتریفوژ در بین این دو بخش نمونه قرار می‌گیرند و مانع اختلاط مجدد آنها می‌گردند. این موضوع سبب تسهیل در جداسازی سرم می‌شود.

نگهداری نمونه

در بسیاری موارد اندازه‌گیری آنالیت مورد نظر بلافاصله بعد از جداسازی سرم یا پلاسما صورت نمی‌گیرد. در این موارد لازم است نمونه در ظرف و شرایط مناسب نگهداری شود. درجه حرارت نامناسب نگهداری، تغییرات حرارتی مکرر (نظیر ذوب و آب کردن مکرر) و تبخیر (به‌دلیل نداشتن درپوش مناسب) از علل مهم خطاهای نگهداری هستند.

۲-۲ متغیرهای حین‌آزمایش

برای اطمینان از کیفیت اندازه‌گیری با روش‌های آنالیتیکال لازم است متغیرهای آنالیتیکال متعددی تحت کنترل قرار گیرند (جدول ۲-۲). روش‌های آنالیتیکال قابل‌اعتماد طی یک فرایند دقیق انتخاب[1]، ارزیابی[2]، استقرار[3]، نگهداری[4] و کنترل حاصل می‌شوند. خدمات آزمایشگاهی کارامد[5]، مؤثر[6] و غیرمنقطع[7] نیاز به دستورالعمل‌های متعددی دارد که هدف آنها جلوگیری از رخداد مشکلات است.

متغیرهای متعددی نظیر **کیفیت آب**، **کالیبراسیون** روش‌های آنالیتیکال وسایل شیشه‌ای و پی‌پت‌ها، ثبات **توان الکتریکی** و **درجه حرارت** حمام‌های گرم، یخچال‌ها، فریزرها و سانتریفوژها، می‌بایست پایش شوند، زیرا بر روی بسیاری از روش‌های آزمایشگاهی تأثیر می‌گذارند. به‌علاوه، برای هر روش آنالیتیکال، متغیرهای خاصی، نظیر همولیز یا برخی داروها، وجود دارند که مستقیماً بر روی آن روش تأثیر می‌گذارند، لذا نیاز به تهیه دستورالعمل‌هایی برای برخورد اختصاصی با این متغیرها می‌باشد.

1. Selection 2. Evaluation 3. Implementation 4. Maintenance 5. Efficient
6. Effective 7. Uninterrupted

انتخاب روش آزمایش

اغلب برای جستجو یا تعیین‌مقدار یک آنالیت در یک نمونه خاص روش‌ها و کیت‌های تجارتی متفاوتی وجود دارند. قبل از استفاده از این روش‌ها یا کیت‌ها لازم است مشخصات و ویژگی‌های آنها با نیازها و اهداف آزمایشگاه مورد ارزیابی قرار گیرند. پارامترهای انتخاب روش در دو گروه اصلی قرار می‌گیرند. پارامترهای **اعتمادپذیری**[1] شامل مواردی نظیر حساسیت، ویژگی، دامنه قابل‌گزارش آزمایش، حد آشکارسازی، بازیابی و دقت روش می‌باشند که در فصل ۵ به آنها پرداخته می‌شود. مسلماً بهترین روش‌ها آنهایی هستند که از اعتمادپذیری بالایی برخوردار می‌باشند. هرچند در بسیاری از موارد قابلیت اجرای این روش‌ها به‌دلیل نیاز به تجهیزات پیشرفته، نیاز به پرسنل ماهر و هزینه بالا، در تمامی آزمایشگاه‌های بالینی وجود ندارد. لذا لازم است **اجراپذیری**[2] یک روش براساس شرایط موجود در آزمایشگاه و هزینه‌ها تعیین گردد. در حالت مطلوب انتخاب روش به شکلی صورت می‌پذیرد که اعتمادپذیری و اجراپذیری مناسبی نسبت به نیازها و اهداف داشته باشند.

استفاده از دستگاه

در بخش بیوشیمی دستگاه‌ها و تجهیزات متعددی نظیر سانتریفوژ، فتومتر، اتوآنالیزور و فلیم فتومتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. حفظ، نگهداری و کالیبراسیون این دستگاه‌ها تضمین‌کننده عملکرد مناسب آنها می‌باشد. لذا لازم است طبق دستورالعمل شرکت سازنده، سرویس، کنترل و کالیبراسیون دوره‌ای آنها توسط فرد آموزش‌دیده به انجام برسد. همچنین لازم است فرد آزمایش‌کننده در هنگام کار با این دستگاه‌ها از دستورالعمل شرکت سازنده پیروی نموده و بتواند خطاهای احتمالی مربوط به عملکرد دستگاه را شناسایی و جهت رفع آنها اقدام نماید. دور و زمان نامناسب سانتریفوژ، منبع نوری نامناسب، درجه حرارت نامناسب واکنش در فتومتر یا اتوآنالیزور از علل اصلی خطاهای حین‌آزمایش می‌باشند که به آنها توجه کمتری می‌شود.

استفاده از وسایل

در روش‌های متعددی، به‌خصوص انواع دستی، نیاز به استفاده از وسایل حجمی نظیر پی‌پت و سمپلر می‌باشد. کالیبرنبودن این ابزارها تأثیر قابل‌توجهی بر روی نتایج آنالیز خواهد داشت. استفاده از وسایل آلوده نظیر لوله، نوک سمپلر و پی‌پت آلوده (مثلاً عدم استفاده از شستشوی اسیدی وسایل برای آزمایش کلسیم) یا استفاده نامناسب از این وسایل به‌دلیل عدم رعایت اصول کار با پی‌پت و سمپلر می‌تواند منجر به ایجاد اشکال در حجم انتقالی و یا انتقال آنالیت از یک نمونه به نمونه دیگر[3] گردد.

امروزه اکثر آزمایش‌ها متکی بر واکنش‌های آنزیمی و تعامل‌های آنتی‌ژن-آنتی‌بادی هستند که خود

---

1. Reliability 2. Practicality 3. Carry over

تحت تأثیر شرایط محیط، به‌خصوص درجه‌حرارت و pH، قرار می‌گیرند. حتی گاهی دامنه مرجعی که همراه با نتیجه حاصل گزارش می‌گردد، براساس درجه حرارت‌های متفاوت آزمایش، برای مثال در ۲۵°C یا ۳۵°C، می‌باشد. لذا لازم است این درجه حرارت‌ها در دامنه تعریف‌شده حفظ شوند.

مواد و کیت‌ها

هم‌اکنون تقریباً تمامی آزمایش‌های بیوشیمیایی با استفاده از کیت‌های تجارتی انجام می‌شوند. در صورت نگهداری مناسب، توجه به تاریخ انقضاء، رعایت روش پیشنهادی شرکت سازنده و استفاده از کالیبراتور مناسب، با این کیت‌ها می‌توان به نتایج قابل‌قبول رسید. برای پایش عملکرد روش آزمایش با این کیت‌ها از مواد کنترل استفاده می‌شود (فصل ۷). انتخاب و استفاده مناسب از این مواد برای ارزیابی قابل‌اعتماد روش، ضروری است.

گاهی علی‌رغم انتخاب صحیح روش و کیت آزمایش، استفاده مناسبی از آن نمی‌شود. عدم رعایت نسبت معرف‌ها، حجم معرف آماده‌شده و نمونه، درجه حرارت واکنش و زمان انجام واکنش از علل مهم کسب نتایج اشتباه می‌باشند.

به‌ندرت برای یک روش آزمایش نیاز به محلول‌سازی می‌باشد. این فرایند می‌بایست طبق اصول تعریف‌شده قبلی و با استفاده از وسایل مناسب صورت گیرد، در غیر این صورت احتمال خطا در آزمایش وجود دارد.

استفاده از نمونه بیمار

در صورت تهیه، پردازش و نگهداری مناسب نمونه، دو خطای احتمالی دیگر برای استفاده نامناسب از نمونه وجود دارد که در صورت وقوع جدی می‌باشند. یکی از این خطاها مربوط به اشکال در **تعیین هویت نمونه** مورد آزمایش می‌باشد. این خطا ممکن است به‌دلیل استفاده نمونه یک بیمار به‌جای نمونه بیمار دیگر و یا حتی آزمایش نمونه‌های مختلف یک بیمار به‌جای یکدیگر در هنگام گرفتن نمونه‌های سریال از یک بیمار رخ دهد. حالت اخیر را می‌توان در هنگام اندازه‌گیری گلوکز سرمی در بیمار دیابتی مشاهده نمود که برای کنترل دیابت در بیمارستان بستری بوده و هر چند ساعت نمونه جدیدی از وی به آزمایشگاه ارسال می‌گردد. با ثبت مشخصات کامل بیمار شامل نام، شماره پذیرش و زمان نمونه‌گیری بر روی لوله نمونه بیمار می‌توان از این خطاها جلوگیری نمود. استفاده از بار کُد راهکار مناسبتری است.

خطای دوم زمانی مشاهده می‌گردد که میزان آنالیت نمونه خارج از **دامنه قابل‌گزارش** آزمایش روش باشد و بدون توجه به این موضوع نتیجه گزارش گردد. وقتی میزان آنالیت بیش از دامنه قابل‌گزارش آزمایش قابل‌گزارش است، دو راهکار وجود دارد: (۱) استفاده از روش دیگری که میزان آنالیت مورد نظر در محدوده آزمایش آن قرار داشته باشد و (۲) رقیق‌سازی نمونه با محلول‌رقیق‌کننده مناسب که

جدول ۳-۲ مراحل مختلف فرایند بعدآزمایش و خطاهای احتمالی

فرایند	خطاهای احتمالی
• **گزارش نتایج**	اشتباه در استفاده از فرمول‌ها و تبدیل واحدها، خطای رونویسی (ثبت و تایپ نتایج)، عدم کنترل نتایج نهایی قبل از گزارش، گزارش ناخوانا، گزارش با تأخیر
• **تفسیر آزمایش**	عدم شناخت ویژگی و حساسیت تشخیصی، عدم شناخت تغییرات بیولوژیک،
	عدم آشنایی با محدوده خطای مجاز، عدم شناخت ویژگی و حساسیت آنالیتیکال، عدم استفاده از دامنه مرجع مناسب، نداشتن نتایج قبلی بیمار برای مقایسه

متداول‌تر است. وقتی میزان آنالیت کمتر از دامنه قابل‌گزارش آزمایش است، دو راهکار معمول عبارتند از: (۱) استفاده از روشی که قابلیت اندازه‌گیری پایین‌تر را دارد و (۲) گزارش نتایج به‌صورت کمتر از پایین‌ترین حد جستجوی روش. در صورتی‌که این مقادیر کمتر اهمیت بالینی دارند، راهکار اول بهتر است. برای مثال، کمترین حد قابل‌اندازه‌گیری برخی کیت‌های الایزا TSH برابر ۰٫۱ mIU/L می‌باشد. با این روش‌ها مقادیر کمتر از این میزان را می‌بایست به‌صورت ۰٫۱ mIU/L> گزارش نمود. هر چند برای تشخیص برخی موارد هیپرتیروئیدیسم اولیه نیاز به اندازه‌گیری این مقادیر پایین می‌باشد. این اندازه‌گیری را می‌توان با کیت‌هایی انجام داد که حد پایین جستجوی آنها ۰٫۰۱ mIU/L یا حتی کمتر است.

۳-۲ متغیرهای بعدآزمایش

گاهی علی‌رغم تلاش‌های انجام‌شده در جهت کنترل متغیرهای قبل‌آزمایش و حین‌آزمایش، عدم توجه مناسب به متغیرهای بعدآزمایش می‌تواند منجر به گزارش نتایج اشتباه گردد که در برخی موارد خطای حاصل بسیار بزرگ و جدی است. متغیرهای بعدآزمایش شامل تمامی عواملی می‌شوند که بعد از انجام آنالیز وارد عمل شده و بر روی نتایج و کاربرد بالینی آنها تأثیر می‌گذارند. متغیرهای بعد از آزمایش را می‌توان به دو بخش شامل متغیرهای مربوط به **گزارش نتایج** و **تفسیر نتایج** تقسیم نمود (جدول ۳-۲).

گزارش نتایج

کنترل متغیرهای مربوط به گزارش نتایج مستلزم توجه پرسنل مربوطه به اهمیت و اثرات قابل‌توجه آنها بر روی صحت نتایج می‌باشد. در بسیاری از موارد دقت نامناسب و یا بی‌توجهی در این بخش منجر به گزارش نتایج اشتباهی می‌شود که گاهی جبران آن مشکل است.

اشتباه در استفاده از فرمول‌ها و تبدیل واحدها

با پیشرفت تکنولوژی، به‌ندرت نیاز به محاسبات آزمایشگاهی می‌باشد. امروزه اطلاعات مورد نیاز به سیستم اندازه‌گیری داده شده و نتایج محاسبه‌شده دریافت می‌گردد. هرچند گاهی نیاز به انجام محاسبات

ریاضی بر روی نتایج دریافتی قبل از گزارش آنها می‌باشد. در این موارد استفاده از فرمول مناسب، توجه به فاکتور رقت و تبدیل واحدها مهم می‌باشد. با چند مثال ساده می‌توان اهمیت موضوع را بهتر روشن نمود.

مثال اول: از کلیرانس کراتی‌نین برای ارزیابی عملکرد گلومرول‌های کلیوی استفاده می‌شود. فرمول تعیین کلیرانس کراتی‌نین به‌صورت زیر می‌باشد:

$$\text{Creatinine Clearance}_{(mL/min)} = \frac{U_{(mg/dL)} \times V_{(mL/min)}}{S_{(mg/dL)}} \times \frac{1/73_{(m^2)}}{A_{(m^2)}}$$

در این فرمول

۱. S اشاره به غلظت کراتی‌نین نمونه سرم دارد که با روش‌های متداول براساس واحد mg/dL اندازه‌گیری می‌شود.

۲. U اشاره به غلظت کراتی‌نین نمونه ادرار دارد که برای اندازه‌گیری آن از همان روش اندازه‌گیری کراتی‌نین در نمونه سرم استفاده می‌شود. هرچند به‌دلیل غلظت بسیار بالای کراتی‌نین نمونه ادرار که فراتر از دامنه آزمایش روش می‌باشد، لازم است نمونه قبل از آزمایش به میزان مثلاً ۱ به ۲۰ یا ۱ به ۵۰ رقیق شود. لذا نتیجه به‌دست آمده باید در فاکتور رقت (در این مثال، ۲۰ یا ۵۰) ضرب گردد.

۳. V اشاره به حجم ادرار برحسب mL/min (میلی‌لیتر در دقیقه) دارد. برای تبدیل واحد mL/24h به mL/min لازم است حجم ادرار ۲۴ ساعته برحسب میلی‌لیتر بر عدد ۱۴۴۰ (تعداد دقایق موجود در ۲۴ ساعت یا ۶۰ × ۲۴) تقسیم شود.

۴. A سطح بدن برحسب مترمربع (m^2) است که بایستی برحسب وزن و قد بیمار تعیین گردد. برای این منظور ممکن است از فرمول ریاضی (ص. ۴۵۶) یا جداول معتبر استفاده گردد.

مثال دوم: در اغلب آزمایشگاه‌های بالینی، میزان LDL-C (LDL–کلسترول) به‌طور مستقیم اندازه‌گیری می‌شود. با این حال ممکن است برخی آزمایشگاه‌ها میزان LDL-C را به‌طور غیرمستقیم با استفاده از فرمول فریدوالد از مقادیر TC (کلسترول تام)، HDL-C (HDL–کلسترول) و TG (تری‌گلیسرید) برآورد کنند:

$$\text{LDL}-\text{C} = \text{TC} - \left(\text{HDL}-\text{C} + \frac{\text{TG}}{5}\right)$$

استفاده از این فرمول برای مقادیر TG تا ۴۰۰ mg/dL می‌باشد. لذا استفاده از آن در موارد TG بالاتر سبب گزارش نتایج اشتباه می‌شود.

مثال سوم: گاهی واحد نتیجه به‌دست‌آمده با یک روش متفاوت از واحد مورد استفاده در گزارش نتیجه مورد نظر می‌باشد. لذا تبدیل واحد ضروری است. برای مثال، در اندازه‌گیری کلسیم یونیزه به روش ISE از واحد mmol/L استفاده می‌شود، درحالی‌که گزارش نتایج اغلب براساس mg/dL می‌باشد که باید تبدیل شود.

ثبت و تایپ نتایج

خطاهای رونویسی[1] شامل اشتباهاتی هستند که در هنگام ثبت نتایج در فهرست کار[2] یا تایپ آنها در گزارش نهایی رخ می‌دهند. گاهی این خطاها ناشی از ثبت ناخوانا یا در محل نامناسب می‌باشند. خطا در ثبت صحیح اعشار یا صفر می‌تواند بسیار اثرگذار باشد. برای مثال، عدد ۶٫۰ ممکن است به اشتباه ۶۰ ثبت شود (یک خطای ۹۰۰٪!). با استفاده از سیستم‌های کامپیوتری و برنامه‌های نرم‌افزاری پیشرفته امکان انتقال مستقیم اطلاعات و بدون دخالت پرسنل از سیستم آزمایش به سیستم گزارش-دهی وجود دارد. علاوه‌بر کاهش خطا، با این روش سرعت انتقال اطلاعات افزایش و بار کاری پرسنلی نیز کاهش می‌یابد. در اکثر موارد سیستم‌های گزارش‌دهی کامپیوتری مجهز به برنامه‌های هشداردهنده می‌باشند که گزارش نتایج غیرطبیعی مثلاً کلسیم سرمی ۱۲ mg/dL یا نتایج غیرممکن مثلاً کلسیم سرمی ۹۶ mg/dL را هشدار می‌دهند؛ نتیجه اخیر که در فرد زنده رخ نمی‌دهد ممکن است ناشی از خطا در ثبت اشتباه نتیجه فوق به‌جای نتیجه صحیح ۹٫۶ mg/dL باشد.

عدم کنترل نتایج نهایی قبل از گزارش

قبل از گزارش، لازم است نتایج حاصل از آزمایش به دقت مورد بررسی قرار گیرند. این بررسی در سطوح مختلف و توسط فرد آزمایش‌کننده، مسئول بخش و مسئول فنی آزمایشگاه صورت می‌گیرد. کنترل نتایج ممکن است براساس ارتباط نتایج به‌دست آمده با وضعیت بالینی بیمار، نتیجه قبلی بیمار یا نتایج سایر آزمایش‌ها و یا از طریق کنترل خطاهای احتمالی مربوط به محاسبات ریاضی و تایپ صورت گیرد. با این روش امکان شناسایی و اصلاح برخی خطاها فراهم می‌گردد. در واقع، کنترل نتایج توسط کارشناس بخش قبل از آزادسازی[3] آنها، بخشی از تضمین کیفیت می‌باشد.

گزارش با تاخیر

در حالات اورژانس، سرعت انجام آزمایش‌ها و گزارش نتایج از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. گاهی گزارش با تأخیر سبب کاهش یا از بین رفتن ارزش و کاربرد بالینی نتیجه آزمایش می‌گردد. لذا لازم است آزمایشگاه برنامه مشخصی برای انجام و گزارش آزمایش‌های اورژانس داشته باشد.

تفسیر نتایج آزمایش

استفاده بالینی صحیح نتیجه گزارش‌شده یک روش آزمایشگاهی، وابسته به شناخت پارامترهای آنالیتیکال و پارامترهای تشخیصی روش و همچنین تغییرات بیولوژیکی آنالیت می‌باشد.

در فصل ۵ با نحوه ارزیابی روش‌های آزمایشگاهی و **پارامترهای آنالیتیکال** آشنا می‌شویم. شناخت

---

1. Transcription errors 2. Work list 2. Release

ویژگی آنالیتیکال و حساسیت آنالیتیکال به همراه محدوده خطای مجاز روش از عوامل مؤثر در تفسیر نتایج روش می‌باشند. روش‌های آزمایشگاهی غربالگری حساسیت آنالیتیکال بالایی دارند ولی به‌دلیل ویژگی پایین ممکن است همراه با نتایج مثبت کاذب باشند. لذا تأیید نتایج مثبت این روش‌ها با روش‌های تأییدی ضروری است که ویژگی بالایی دارند.

تقریباً در تمامی موارد، تفسیر نتایج آزمایش‌های بیوشیمی براساس مقایسه این نتایج با مقادیر مرجع یا حد جداسازی می‌باشد که خود تعیین‌کننده **پارامترهای تشخیصی** هستند (فصل ۶). دامنه مرجع و کات‌آف تأثیر قابل‌توجهی در میزان کارایی تشخیصی یک روش آزمایشگاهی، شامل حساسیت تشخیصی و ویژگی تشخیصی، دارند. حتی در هنگامی‌که فرایندهای قبل‌آزمایش و حین‌آزمایش براساس استانداردهای قابل‌قبول انجام می‌شوند، استفاده از دامنه مرجع یا حد جداسازی نامناسب بر روی کیفیت نتایج تأثیر خواهد گذاشت.

در هنگام تفسیر نتایج همچنین می‌بایست به **تغییرات بیولوژیکی** آنالیت مورد نظر توجه شود و در صورت وجود، از مقایسه این نتایج با نتایج قبلی بیمار استفاده کرد. در فصل ۶ اثرات تغییرات بیولوژیکی در تعیین دامنه مرجع و حد جداسازی و به‌دنبال آن اثر دامنه مرجع و کات‌آف بر پارامترهای تشخیصی مورد بررسی قرار می گیرند.

۲-٤ جمع‌بندی

هدف از انجام آزمایش‌های بالینی، ارزیابی وضعیت پاتوفیزیولوژیکی یک بیمار در جهت کمک به تشخیص و یا پایش درمان بیماری وی می‌باشد. برای اینکه نتیجه آزمایش برای تصمیم‌گیری پزشکی ارزشمند باشد، لازم است خطای کل آزمایش آنقدر کوچک باشد تا این نتیجه وضعیت بیمار را به‌خوبی نشان دهد. خطای کل آزمایش تحت تأثیر عوامل زیر قرار می‌گیرد:

۱. تغییرپذیری **قبل‌آزمایش** در هنگام جمع‌آوری، انتقال، پردازش و نگهداری نمونه و یا تغییرات بیولوژیکی/فیزیولوژیکی درون-فردی

۲. تغییرپذیری **حین‌آزمایش** به‌دلیل خطاهای تکنیکی یا مواد مداخله‌گری نظیر داروها یا سایر ترکیبات غیرمعمول در نمونه بیمار

۳. تغییرپذیری **بعدآزمایش** به‌دلیل خطا در محاسبه، ثبت اشتباه یا استفاده از دامنه مرجع نامناسب.

امروزه در بخش بیوشیمی اکثر آزمایشگاه‌های بالینی از دستگاه‌های خودکار (اتوآنالیزورها) برای انجام آزمایش‌ها استفاده می‌شود که می‌توانند در یک فاصله زمانی کوتاه تعداد زیادی آزمایش را انجام دهند. به‌همین دلیل کار معمولی آزمایشگاه کاهش قابل‌توجهی پیدا کرده است. لذا امروزه وظایف کارشناسان آزمایشگاه از انجام آزمایش‌های دستی به حفظ، نگهداری و کالیبراسیون این دستگاه‌ها، کنترل کیفیت داخلی و ارزیابی کیفیت خارجی روش اندازه‌گیری، و توجه به خطاهای قبل‌آزمایش، حین‌آزمایش و بعد-آزمایش تغییریافته است. بدیهی است که آموزش این کارشناسان نیز نیاز به چنین تغییری دارد.

۵-۲ آموزش تکمیلی

برای ارزیابی خود مطالب زیر را مطالعه کنید.

کلمات یا عباراتی که برای دانشجو حائز اهمیت آموزشی هستند

متغیر، ص. ۲۱
متغیرهای قبل‌آزمایش، ص. ۲۱
درخواست آزمایش، ص. ۲۲
نوع آزمایش، ص. ۲۲
درخواست خوانا، ص. ۲۲
اطلاعات بیمار، ص. ۲۲
سابقه بیمار، ص. ۲۲
توجه خاص، ص. ۲۲
مصرف دارو، ص. ۲۳
پذیرش درخواست، ص. ۲۳
آماده‌سازی بیمار، ص. ۲۳
جمع‌آوری نمونه، ص. ۲۳
ماده ضدانعقاد، ص. ۲۴
وضعیت بیمار، ص. ۲۴
رد نمونه، ص. ۲۵
جداسازی نمونه، ص. ۲۵
تسریع‌کننده انعقاد، ص. ۲۵
جداکننده، ص. ۲۶
متغیرهای حین‌آزمایش، ص. ۲۶
اعتمادپذیری، ص. ۲۷
اجراپذیری، ص. ۲۷
کالیبراسیون، ص. ۲۷
حفظ و نگهداری، ص. ۲۷
دامنه قابل‌گزارش، ص. ۲۷
متغیرهای بعدآزمایش، ص. ۲۹
محاسبات آزمایشگاهی، ص. ۲۹
خطای رونویسی، ص. ۳۱
کنترل نتایج، ص. ۳۱
گزارش با تأخیر، ص. ۳۱
تفسیر نتایج، ص. ۳۱
پارامترهای آنالیتیکال، ص. ۳۱
پارامترهای تشخیصی، ص. ۳۲
تغییرات بیولوژیکی، ص. ۳۲

سؤالات چهار گزینه‌ای

۱. **تمامی موارد زیر از نتایج درخواست آزمایش‌های غیرضروری هستند، به غیر از:**

الف) تأخیر در انجام اقدام درمانی
ب) ایجاد محدودیت در انجام اقدامات ضروری
ج) گمراهی بیشتر پزشک در تفسیر نتایج
د) ارزیابی مناسبتر وضعیت بیمار

۲. **در هنگام استفاده از لوله‌های یکبار مصرف کدام مورد یک مشکل جدی‌تر است؟**

الف) جذب برخی ترکیبات موجود در نمونه
ب) تأخیر در انعقاد نمونه
ج) ضرورت استفاده از تسریع‌کننده انعقاد
د) ضرورت استفاده از ژل جداکننده

۳. **آزمایش GTT با ۷۵ گرم گلوکز و گرفتن نمونه‌های خون ناشتا، نیم ساعت، یک ساعت و دو ساعت**
الف) فقط برای افراد غیربارادار انجام می‌شود.
ب) فقط برای افراد باردار انجام می‌شود.
ج) ممکن است برای هر دو گروه باردار و غیرباردار درخواست شود.
د) فرقی برای افراد باردار و غیرباردار ندارد.

۴. **تمامی موارد زیر از عوامل مؤثر بر کیفیت سانتریفوژ هستند، به غیر از**
الف) مدت زمان سانتریفوژ
ب) حجم نمونه مورد سانتریفوژ
ج) درجه حرارت سانتریفوژ
د) نیروی سانتریفوژ

۵. **کدام مورد از عوامل تعیین اجراپذیری در هنگام انتخاب یک روش آزمایش است؟**
الف) حساسیت آنالیتیکال
ب) ویژگی آنالیتیکال
ج) دامنه قابل‌گزارش
د) هزینه تمام‌شده

۶. **خطای رونویسی اشاره دارد به**
الف) خطا در درخواست آزمایش
ب) خطا در پذیرش آزمایش
ج) خطا در ثبت نتایج
د) خطا در محاسبات

سؤالات تشریحی

۱. چگونه می‌توان به پزشکان در تفسیر نتایج کمک نمود؟

۲. میزان اندازه‌گیری‌شده کلسترول تام (TC)، تری‌گلیسرید (TG) و HDL-کلسترول (HDL-C) یک بیمار به‌ترتیب برابر ۱۸۵، ۴۷۵ و ۴۵ mg/dL می‌باشد. براساس معادله فریدوالد، میزان LDL-کلسترول (LDL-C) این بیمار چقدر می‌باشد؟

پاسخ سؤالات چهار گزینه‌ای

	الف	ب	ج	د
۱	○	○	○	●
۲	●	○	○	○
۳	○	○	●	○

	الف	ب	ج	د
۴	○	●	○	○
۵	○	○	○	●
۶	○	○	●	○

پاسخ سؤالات تشریحی

۱. با استفاده از کات‌آف یا دامنه مرجع مناسب و همچنین از طریق آگاه‌سازی پزشک در خصوص

حساسیت تشخیصی و ویژگی تشخیصی آزمایش درخواستی به همراه تغییرات بیولوژیکی آنالیت مورد نظر می‌توان به پزشک در تفسیر مناسب‌تر نتایج آزمایش کمک نمود.

۲. فرمول فریدوالد برای مقادیر تری‌گلیسرید تا ۴۰۰ mg/dL می‌باشد. لذا با توجه به اینکه میزان تری‌گلیسرید بیمار مورد نظر ۴۷۵ mg/dL است، از این فرمول نمی‌توان برای برآورد HDL-C استفاده کرد.

۲-۶ مراجع

1. C. Burtis and E. Ashwood. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, Fifth edition, Saunders, United States of America (2012).
2. R. McPherson and M. Pincus. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, Twenty Second edition, Saunders, Philadelphia (2011).
3. M. Bishop, E. Fody and L. Schoff. *Clinical Chemistry*, Sixth edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia (2010).
4. S. Narayanam. *The Preanalytic Phase: An Important Component of Laboratory Medicine.* Am J Clin Pathol. 2000; 113: 429-452.
5. G. Lippi, G. Salvagno, et al. *Postural Change During Venous Blood Collection Is a Major Source of Bias in Clinical Chmistry Testing.* Clinica Chimica Acta. 2015; 440: 164-168.
6. A. Coskun, I. Unsal, et al. *Six Sigma as a Quality Management Tool: Evaluation of Performance in Laboratory Medicine, Qualty Management and Six Sigma,* A. Coskun. InTech (2010), Available at: http://www. Intechopen.com

۳

خطاهای آزمایش

انجام هر کار با برنامه‌ای برای رسیدن به یک **هدف**[1] مشخص است که از قبل تعیین‌شده می‌باشد. رسیدن به این هدف مستلزم رعایت **الزاماتی**[2] است که برای این منظور تعیین شده‌اند. برای مثال وقتی میزان گلوکز موجود در یک نمونه اندازه‌گیری می‌شود، هدف تعیین میزان گلوکز این نمونه به شکلی است که بسیار نزدیک به میزان درست گلوکز موجود در نمونه باشد. برای این منظور لازم است الزاماتی رعایت شوند که مهمترین آنها شامل نمونه‌گیری مناسب از بیمار، جداسازی و نگهداری مناسب سرم تا زمان آزمایش، استفاده از یک روش اندازه‌گیری صحیح و دقیق، و نهایتاً ثبت و گزارش نتیجه می‌باشد.

وقتی یک الزام رعایت می‌شود، می‌گوییم **انطباق**[3] وجود دارد. پس **عدم‌انطباق**[4] اشاره به عدم رعایت یک الزام دارد که مانع از رسیدن به هدف می‌شود. **نقص**[5] اشاره به نتیجه حاصل از عدم رعایت یک الزام دارد. در مثال فوق، گزارش نتیجه غلط یا دیرهنگام گلوکز بیمار یک نقص می‌باشد که ممکن است به‌دلیل عدم رعایت الزامات یا عدم‌انطباق در هر کدام از مراحل فرایند نمونه‌گیری، آماده‌سازی، آزمایش و گزارش نتیجه رخ داده باشد.

در کار آزمایشگاه احتمال تولید **نتایج نامنطبق**[6] وجود دارد. این نتایج به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: (۱) **خطا**[7] نتیجه نامنطبق با «معنی آماری» است که اغلب ناشی از عوامل غیرانسانی، مثلاً عوامل مربوط به دستگاه یا معرف، می‌باشد که منجر به اندازه‌گیری «غلط[8]» در آزمایشگاه می‌شوند. (۲) **اشتباه**[9] شامل نتایج نامنطبق «بدون معنی آماری» است و مربوط به خطاهای انسانی می‌باشد. اکثر نتایج نامنطبق قبل‌آزمایش و بعدآزمایش از نوع اشتباه هستند، در حالی‌که نتایج نامنطبق حین‌آزمایش اغلب از نوع خطا می‌باشند. در این فصل به دسته‌بندی خطاهای حین‌آزمایش و نحوه برخورد با آنها می‌پردازیم.

۳-۱ انواع خطاهای آزمایش

میزان واقعی آنالیتی که در یک نمونه وجود دارد را **میزان درست**[10] گویند که با روش‌های قطعی تعیین می‌شود (فصل بعد) که در دسترس آزمایشگاه‌های تشخیص طبی قرار ندارند. برای مثال، وقتی گفته

---

1. Goal
2. Requirements
3. Conformity
4. Non-conformity
5. Defect
6. Nonconforming results
7. Error
8. Wrong
9. Mistake
10. True value

می‌شود میزان درست کلسترول موجود در یک نمونه سرم معادل ۱۸۰ mg/dL است، این به معنی آن است که با یک روش دارای کارایی ۱۰۰٪ اگر کلسترول موجود در ۱۰۰ mL این سرم تخلیص و سپس با یک روش فاقد خطا اندازه‌گیری شود، وزن آن ۱۸۰ mg خواهد بود. در عمل امکان تعیین میزان درست کلسترول در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی معمولی وجود ندارد و به‌جای آن با استفاده از روش‌های شیمیایی یا آنزیمی میزان کلسترول موجود در نمونه براساس میزان شرکت آنها در این واکنش‌های شیمیایی یا آنزیمی اندازه‌گیری و یا به‌عبارت بهتر برآورد می‌شود. حال اگر در شرایطی که تصور می‌کنیم عملکرد روش اندازه‌گیری مطلوب است، میزان کلسترول موجود در نمونه فوق را طی آزمایش‌های تکراری اندازه‌گیری کنیم، میانگین نتایج حاصل را **میزان هدف**[1] می‌گویند که یک جایگزین قابل‌دسترسی برای **میزان درست**[2] در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی است.

وقتی میزان آنالیت با یک روش معمول آزمایشگاهی اندازه‌گیری می‌شود، نتیجه به‌دست‌آمده را **میزان اندازه‌گیری‌شده**[3] یا **مشاهده‌شده**[4] گویند. اختلاف میزان مشاهده‌شده از میزان درست را **خطای آزمایش** گویند. مجموع خطاهایی که در مورد یک آزمایش رخ می‌دهند را **خطای کل**[5] گویند. این خطاها در دو گروه اصلی شامل انواع **خطای نظام‌مند**[6] و **خطای تصادفی**[7] قرار می‌گیرند. برای شناسایی منابع خطا و کاهش بزرگی آنها، دانستن اجزاء مختلف خطا با ارزش می‌باشد.

خطای تصادفی

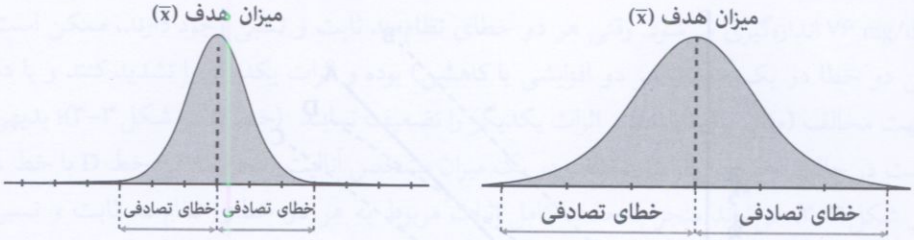
خطای تصادفی (RE) معیاری از تفاوت مقادیر حاصل از اندازه‌گیری‌های تکراری یک آنالیت در یک نمونه با یک روش و در شرایط مشخص می‌باشد. وقتی میزان آنالیت یک نمونه به صورت تکراری اندازه‌گیری می‌شود، پراکندگی نتایج حاصل از این اندازه‌گیری‌ها در اطراف میانگین (میزان هدف) حاصل، انعکاسی از میزان خطای تصادفی روش اندازه‌گیری مورد نظر می‌باشد (شکل ۱-۳). خطای تصادفی بزرگی (میزان) مشخصی ندارد، قابل‌پیش‌بینی نیست و ممکن است مثبت یا منفی باشد.

خطای نظام‌مند

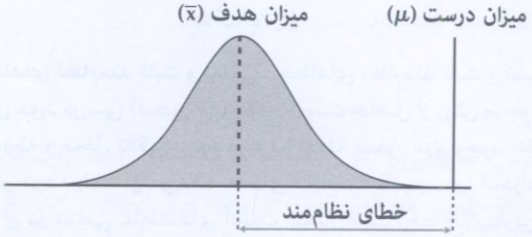
خطای نظام‌مند (SE) معیاری از توافق یا نزدیکی میانگین مقادیر اندازه‌گیری تکراری (میزان هدف) یک آنالیت و میزان درست آن می‌باشد (شکل ۲-۳). از آنجایی معمولاً امکان دسترسی به نمونه‌ای وجود ندارد که میزان درست آنالیت آن مشخص باشد، می‌توان از میزان هدف دیگری استفاده نمود که ممکن است به سه طریق به‌دست آید: (۱) آزمایش تکراری آنالیت موجود در یک نمونه کنترل تجارتی توسط آزمایشگاه‌های استفاده‌کننده از روش اندازه‌گیری یکسان (ارزیابی کیفیت خارجی؛ فصل ۹ را ببینید)،

---

1. Target value
2. True value
3. Measured value
4. Observed value
5. Total error
6. Systematic error
7. Random error



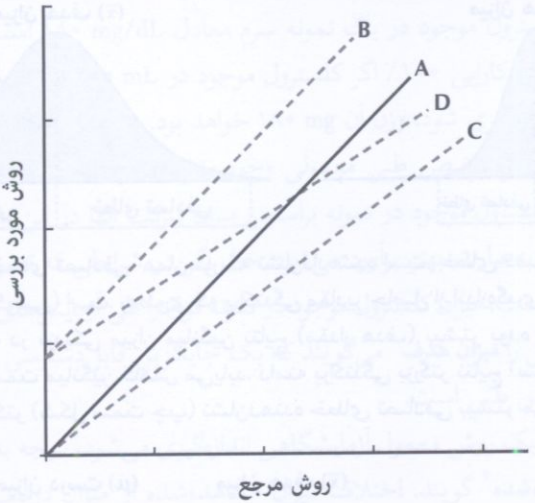
شکل ۱-۳ توزیع خطای تصادفی. همان‌طور که نشان‌داده‌شده است، خطای تصادفی روش‌های اندازه‌گیری دارای توزیع طبیعی (گوسی) است. به‌طوری که پراکندگی مقادیر حاصل از اندازه‌گیری‌های تکراری میزان آنالیت موجود در یک نمونه در نزدیکی میزان میانگین نتایج (مقدار هدف) بیشتر بوده و با دورشدن از میانگین، به‌طور قرینه در دو سمت میانگین کاهش می‌یابد. دامنه پراکندگی بزرگتر نتایج (سمت راست) در مقایسه با دامنه پراکندگی کوچکتر (شکل سمت چپ) نشان‌دهنده خطای تصادفی بیشتر می‌باشد.



شکل ۲-۳ تعیین میزان خطای نظام‌مند. میزان خطای نظام‌مند معادل اختلاف مقدار میانگین (مقدار هدف) تعیین‌شده آزمایشگاه از میزان درست آنالیت موجود در نمونه می‌باشد. در عمل به‌دلیل عدم دسترسی به میزان درست، از میزان هدف همگروه و یا تولیدکننده نمونه (برای سیستم‌های بسته) استفاده می‌شود.

(۲) آزمایش تکراری آنالیت موجود در یک مخلوط سرمی تازه توسط آزمایشگاه‌های استفاده‌کننده از روش‌های مختلف، ولی فقط برای آنالیت‌هایی نظیر گلوکز، HbA_{1c}، کراتی‌نین، کلسترول و یا تری‌گلیسرید که نتایج آنها نباید وابسته به روش اندازه‌گیری باشد. و (۳) استفاده از نمونه‌های کنترل کیفیت تجارتی که مقادیر هدف آنالیت‌های آنها برای کیت و دستگاه مورد نظر (سیستم بسته) در شرایط مطلوب توسط تولیدکننده این نمونه‌ها تعیین شده است. برای مثال، آزمایشگاهی که از دستگاه بسته ایمونولایت ۲۰۰۰ برای تعیین میزان TSH نمونه کنترل رندوکس استفاده می‌کند، می‌تواند از میزان هدف ارائه‌شده برای ایمونولایت ۲۰۰۰ برای تعیین خطای نظام‌مند خود استفاده کند.

روش دیگر بررسی خطای نظام‌مند مطالعه مقایسه روش‌ها است (فصل ۶) که طی آن نمونه‌های بالینی با دو روش (یکی مرجع و دیگری روش مورد بررسی) مورد آزمایش قرار گرفته و اختلاف آنها به‌عنوان خطای نظام‌مند در نظر گرفته می‌شود. خطاهای نظام‌مند همیشه یک جهت (مثبت یا منفی) دارند و قابل‌پیش‌بینی می‌باشند. این خطاها به دو دسته تقسیم می شوند (شکل ۳-۳). **خطای نظام‌مند**



شکل ۳-۳ شناسایی خطاهای نظام‌مند ثابت و نسبی. خطاهای نظام‌مند ثابت و نسبی را می‌توان با رسم نمودار نتایج حاصل از روش مورد بررسی (محور y) و نتایج درست حاصل از روش مرجع (محور x) شناسایی نمود. خط A با زاویه ۴۵ درجه و محل تلاقی با محور y در نقطه صفر، عدم وجود خطای نظام‌مند روش مورد بررسی نسبت به روش مرجع را نشان می‌دهد. خطای نظام‌مند ثابت سبب انحراف خط در یک جهت می‌شود که میزان انحراف آن در تمامی غلظت‌های آنالیت یکسان است (خط B). بهترین راه برای تعیین‌مقدار این انحراف، استفاده از محل تلاقی y می‌باشد؛ در این حالت شیب خط تغییر نمی‌کند. خطای نظام‌مند نسبی سبب تغییر شیب می‌شود (خط C). در این حالت، محل تلاقی y در مبداء قرار دارد. وقتی هر دو خطای نظام‌مند ثابت و نسبی وجود دارند و این دو در دو جهت مخالف هستند (خط D)، در یک میزان آنالیت (محل تلاقی خط D با خط A) اثرات یکدیگر را خنثی نموده و علی‌رغم وجود این دو خطا، نتیجه روش مورد بررسی با نتایج روش مرجع برابر می‌شود.

ثابت[1] در هر غلظتی از آنالیت به میزان مشخص و ثابتی وجود دارد (خط B در شکل ۳-۳). برای مثال، یک روش آزمایش اندازه‌گیری میزان اوره سرم ممکن است در هر مقداری از آنالیت، میزان اندازه‌گیری‌شده را ۵ mg/dL بیش از میزان درست برآورد کند؛ در این حالت مقادیر درست ۲۰، ۴۰ و ۸۰ mg/dL سه نمونه با این روش به‌ترتیب ۲۵، ۴۵ و ۸۵ mg/dL اندازه‌گیری می‌شود. **خطای نظام‌مند نسبی**[2] شکل دیگری از خطای نظام‌مند است که سبب می‌شود میزان اندازه‌گیری‌شده آنالیت به میزان یک درصد مشخص کمتر یا بیشتر از میزان درست آنالیت مورد نظر باشد (خط C در شکل ۳-۳). برای مثال، وقتی گفته می‌شود که خطای نظام‌مند نسبی یک روش اندازه‌گیری اوره ۵-٪ است، این به معنی آن است که نتایج اندازه‌گیری‌شده در تمامی مقادیر آنالیت به میزان ۵٪ کمتر از میزان درست آن می‌باشند؛ در این حالت مقادیر درست ۲۰، ۴۰ و ۸۰ mg/dL سه نمونه با روش مورد نظر به‌ترتیب ۱۹، ۳۸ و

1. Constant systematic error 2. Proportional systemtic errors

۷۶ mg/dL اندازه‌گیری می‌شود. وقتی هر دو خطای نظام‌مند ثابت و نسبی وجود دارند، ممکن است این دو خطا در یک جهت (هر دو افزایشی یا کاهشی) بوده و اثرات یکدیگر را تشدید کنند و یا در جهت مخالف (مثال فوق) باشند و اثرات یکدیگر را تضعیف نمایند (خط D در شکل ۳-۳)؛ بدیهی است در حالت اخیر این اثرات مخالف در یک میزان مشخص آنالیت (محل تلاقی خط D با خط A در شکل ۳-۳) می‌تواند منجر به حذف کامل اثرات مربوط به هر دو خطای نظام‌مند ثابت و نسبی شده و میزان اندازه‌گیری‌شده با میزان درست برابر گردد.

مسئله ۱-۳:

در صورتی‌که میزان خطای نظام‌مند ثابت یک روش اندازه‌گیری اوره برابر ۵ mg/dL و خطای نظام‌مند نسبی آن برابر ۵-٪ باشد، در چه غلظتی از آنالیت این دو خطا اثر یکدیگر را خنثی نموده و میزان آنالیت اندازه‌گیری‌شده برابر میزان درست آن خواهد بود؟

پاسخ:

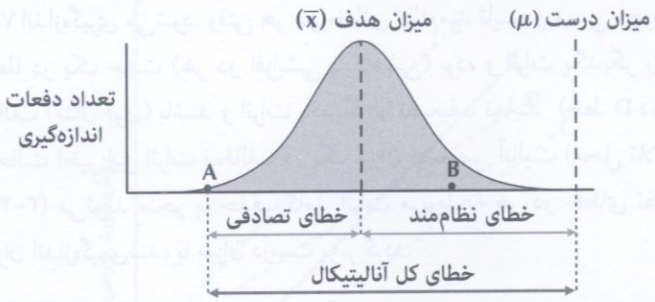
از آنجایی‌که این روش اندازه‌گیری به‌واسطه خطای نظام‌مند ثابت میزان آنالیت را ۵ mg/dL بیشتر و به‌واسطه خطای نظام‌مند نسبی ۵٪ کمتر نشان می‌دهد، برای اینکه این دو خطا اثر یکدیگر را خنثی کنند، لازم است غلظت آنالیت ۱۰۰ mg/dL باشد تا ۵٪ کاهش آن (معادل ۵ mg/dL) افزایش ۵ mg/dL ناشی از خطای نظام‌مند ثابت را خنثی‌کند.

شکل دیگری از خطای نظام‌مند وجود دارد که به آن **خطای نظام‌مند تصادفی**[1] گفته می‌شود. این خطا نتیجه تداخلات مربوط به نمونه است که ممکن است در مورد یک نمونه مشاهده شود و در نمونه دیگر مشاهده نگردد. برای مثال، تصور کنید که داروی A که در درمان یک بیماری خاص کاربرد دارد در روش اندازه‌گیری یک آنالیت خاص تداخل نموده و سبب افزایش کاذب نتیجه می‌شود. حال در صورتی‌که بیماری که این آزمایش بر روی سرم وی انجام می‌شود، تحت درمان با داروی A قرار داشته باشد، یک تورش مثبت را در آزمایش نشان می‌دهد؛ این تورش در مورد بیمارانی که داروی مذکور را مصرف نکرده‌اند مشاهده نمی‌گردد.

خطای برجسته

نوع دیگری از خطاهای آزمایش وجود دارند که به‌راحتی نمی‌توان آنها را با روش‌های کنترل کیفی آماری آشکار نمود. این خطاها را **خطاهای برجسته**[2] (GE) گویند و جزء اشتباهات طبقه‌بندی می‌شوند. این

1. Random Systematic Error 2. Gross error



شکل ۴-۳ اجزاء خطای کل و محاسبات مربوطه. محور عمودی تعداد دفعات اندازه‌گیری یک آنالیت در یک نمونه را نشان می‌دهد و محور افقی معرف نتیجه حاصل از هر آزمایش می‌باشد. عدم‌دقت (خطای تصادفی) معمولاً یک توزیع گوسی (طبیعی) در اطراف میزان متوسط (هدف) را نشان می‌دهد. میزان پراکندگی نتایج در اطراف میانگین با انحراف معیار (SD) مشخص می‌گردد. اختلاف بین میزان متوسط و میزان درست یک آنالیت معرف خطای نظام‌مند است. نتایج آزمایش تحت تأثیر هر دو خطای نظام‌مند و تصادفی قرار می‌گیرند. در بدترین حالت ممکن، خطای تصادفی در جهت خطای نظام‌مند است (نقطه A) و خطای کل شامل مجموع هر دو خطای نظام‌مند و تصادفی می‌باشد. در بهترین حالت ممکن، خطای تصادفی در خلاف جهت خطای نظام‌مند است (نقطه B) و خطای کل معادل اختلاف دو خطای نظام‌مند و تصادفی است. (محاسبات جدول ۳-۳ را ببینید).

خطاها ممکن است ناشی از عدم تهیه مناسب مواد و محلول‌ها یا انحلال نامناسب نمونه‌های لیوفلیزه باشند. برای مثال، وقتی قرار است برای آماده‌سازی محلول کار یک حجم از معرف یک با دو حجم معرف دو مخلوط شود، عدم رعایت این نسبت نوعی اشتباه است.

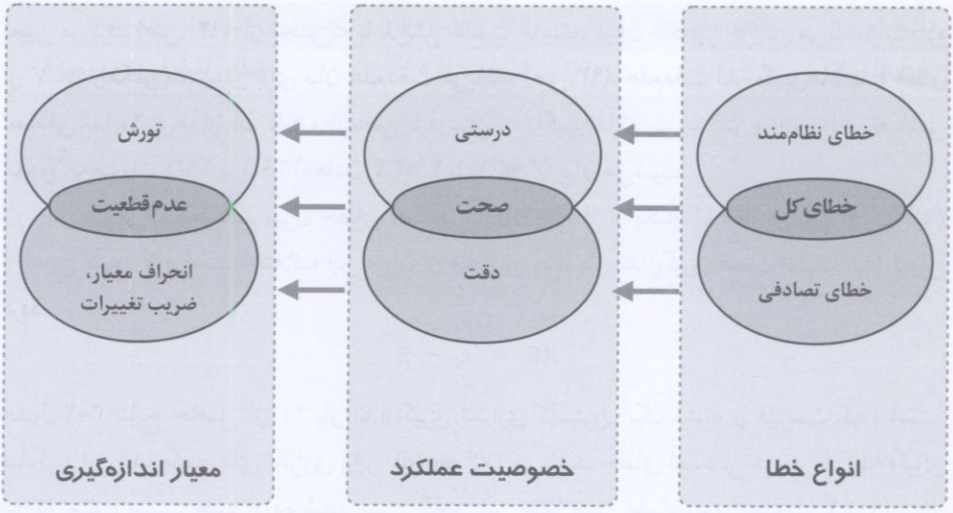
خطای کل آزمایش

آن چیزی که در ارزیابی یک روش اهمیت دارد، اثر کلی اجزاء خطا یا **خطای کل آزمایش**[1] (TAE) می‌باشد. خطای کل نشان می‌دهد که وقتی در بدترین حالت اجزاء تصادفی و نظام‌مند در یک جهت قرار دارند، بزرگی خطاها چقدر می‌باشد. در این حالت خطای کل آزمایش برابر مجموع خطاهای نظام‌مند و تصادفی است که در ادامه به آن می‌پردازیم. از آنجایی‌که در آزمایشگاه‌های بالینی معمولاً اندازه‌گیری یکبار انجام می‌شود، خطای کل بهتر از خطای نظام‌مند می‌تواند صحت آزمایش را نشان دهد.

۳-۲ پارامترهای بیان خطاهای آزمایش

با استفاده از محاسبات آماری می‌توان خطاهای تصادفی و نظام‌مند را اندازه‌گیری نمود (شکل ۴-۳)، ولی خطای برجسته قابل‌اندازه‌گیری نیست. در گذشته‌ای نه چندان دور، از **دقت** و **صحت** به‌عنوان دو معیار برای ارزیابی به‌ترتیب خطاهای تصادفی و نظام‌مند استفاده می‌شد. هرچند امروزه سازمان بین‌المللی

1. Total Analytical Error



شکل ۵-۳ پارامترهای کیفی و کمّی عملکرد روش. انواع خطاها به همراه خصوصیات عملکردی و معیارهای اندازه‌گیری آنها نشان داده شده‌اند. جدول ۱-۳ را نیز ببینید.

جدول ۱-۳ پارامترهای کیفی و کمّی ارزیابی اجرای روش

پارامتر کیفی	مفهوم	پارامتر کمّی	معیاری از خطای
دقت	نزدیکی نتایج تکراری یک آزمایش	عدم دقت	تصادفی
درستی	نزدیکی میانگین نتایج تکراری به میزان درست	تورش	نظام‌مند
صحت	نزدیکی نتیجه یک اندازه‌گیری به میزان درست	عدم‌قطعیت	تصادفی و نظام‌مند

استانداردسازی[1] (ISO) استفاده از مفهوم **درستی** را به جای «صحت» ارائه داده است که تنها تحت تأثیر خطاهای نظام‌مند قرار می‌گیرد و «صحت» معیاری از هر دو نوع خطای «تصادفی و نظام‌مند» می‌باشد. دقت، درستی و صحت سه مفهوم کیفی عملکرد (اجرای) روش[2] هستند که به‌ترتیب با معیارهای کمّی **عدم‌دقت**، **تورش** و **عدم‌قطعیت** مورد ارزیابی قرار می‌گیرند (شکل ۵-۳ و جدول ۱-۳).

دقت و عدم‌دقت

دقت[3] را می‌توان به‌صورت میزان نزدیکی نتایج حاصل از آزمایش‌های تکراری اندازه‌گیری یک آنالیت در یک نمونه با یک روش و در شرایط مشخص تعریف نمود.

برای بیان دقت یک روش معمولاً از معیارهای آماری **عدم‌دقت**[4]، شامل انحراف معیار (SD) یا درصد ضریب تغییرات (%CV)، استفاده می‌شود که بر اساس انجام آزمایش‌های تکراری بر روی یک نمونه

1. International Organization of Standardization 2. Method performance 3. Precision 4. Imprecision

تعیین می‌گردد (ص. ۹۳). از آنجایی‌که با افزایش غلظت آنالیت، میزان SD نیز افزایش می‌یابد، استفاده از CV% راهکار مناسبتری برای بیان عدم‌دقت می‌باشد (ص.۹۳). عدم‌دقت اندازه‌گیری‌ها تنها با **خطای تصادفی** اندازه‌گیری‌ها ارتباط دارد و ارتباطی با درستی اندازه‌گیری‌ها ندارد. حداکثر میزان خطای تصادفی معمولاً به‌صورت ۲SD یا ۳SD (معادل ۲ CV% یا ۳ CV%) بیان می‌شود.

در صورتی‌که بخواهیم میزان خطای تصادفی (RE) حاصل از یکبار اندازه‌گیری یک آنالیت (x_i) را تعیین کنیم، لازم است اختلاف این میزان از میانگین چند بار اندازه‌گیری همان آنالیت ($\bar{x}$) تعیین گردد:

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

جدول ۲-۳ نتایج حاصل از ۲۰ بار اندازه‌گیری تکراری کلسترول یک نمونه را فهرست کرده است. میانگین این اندازه‌گیری‌های تکراری برابر ۱۷۶ mg/dL می‌باشد. خطای تصادفی در هر بار اندازه‌گیری نیز در ستون سمت چپ آورده شده است. گاهی این خطا صفر است (نوبت‌های۲، ۷ و ۹) و در مواردی به بیشترین میزان (۴+ در نوبت‌های ۶ و ۱۰) می‌رسد. پراکندگی نتایج در اطراف این میانگین که انعکاسی از عدم‌دقت روش است را می‌توان با استفاده از مقادیر انحراف معیار و درصد ضریب تغییرات، به‌ترتیب برابر ۲٫۳ mg/dL و ۱٫۳٪، بیان نمود.

وقتی اندازه‌گیری دقت یک روش طی یک دوره زمانی کوتاه و در شرایط یکسان از نظر کارشناس، روش، معرف، دستگاه و شرایط کار صورت می‌گیرد، از واژه تکرارپذیری[1] برای اشاره به دقت روش استفاده می‌شود که با **دقت درون-دور**[2] ارتباط دارد. وقتی اندازه‌گیری دقت یک روش در شرایط تغییریافته، برای مثال از نظر کارشناس، شماره ساخت معرف، کالیبراتور، دستگاه یا محل انجام، صورت می‌گیرد، از واژه تجدیدپذیری[3] استفاده می‌شود که خود دو نوع است:

- **دقت بین-دور**[4] که به آن **دقت حدواسط**[5]، **دقت درون-آزمایشگاهی**[6] و **دقت طولانی-مدت**[7] نیز گفته می‌شود، دقت روش اندازه‌گیری یک آنالیت در داخل یک آزمایشگاه و در شرایط متفاوت از نظر کارشناس (مثلاً کارشناس شیفت صبح و کارشناس شیفت شب)، تغییر شماره ساخت معرف و تغییر شماره ساخت کالیبراتور طی یک مدت زمان طولانی (مثلاً یک سال) می‌باشد. این زمان باید آنقدر طولانی باشد که به‌خوبی عدم‌دقت حاصل از تغییر کارشناس یا معرف را منعکس کند.
- **دقت بین‌آزمایشگاهی**[8] اشاره به اندازه‌گیری تکراری یک آنالیت در یک نمونه کنترل و با یک روش در آزمایشگاه‌های مختلف دارد. این نوع دقت معمولاً در ارزیابی کنترل خارجی[9] (EQA) مورد بررسی قرار می‌گیرد.

---

1. Repeatability
2. Within-run precision
3. Reproducibility
4. Between-run precision
5. Intermediate precision
6. Whitin-laboratory
7. Long-term
8. Interlaboratory precision
9. External Quality Assessment

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.

کاهش خطای تصادفی از طریق تکرار آزمایش

یکی از خطاهای معمول اندازه‌گیری آنالیت‌ها در آزمایشگاه‌های تشخیص طبی، خطای تصادفی روش یا پراکندگی نتایج نسبت به مقدار هدف مورد نظر می‌باشد. برای کاهش خطای تصادفی یک روش اندازه‌گیری می‌توان از انجام آزمایش‌های تکراری استفاده نمود. کاهش عدم دقت حاصل از تکرار یک آزمایش نسبت عکس با مجذور تعداد دفعات آزمایش $(1/\sqrt{n})$ دارد. در این حالت میزان افزایش دقت به اندازه $\sqrt{n}$ می‌باشد.

مسئله ۲-۳:

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

پاسخ:

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

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

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؟

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.

مسئله ۴-۳:

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

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!

درستی و تورش

درستی[1] به‌صورت نزدیکی میانگین نتایج حاصل از اندازه‌گیری‌های تکراری یک آنالیت ($\bar{x}$) و میزان درست آن (μ) بیان می‌شود. تفاوت بین این میزان متوسط و میزان درست را **تورش**[2] گویند که انعکاسی از میزان خطای نظام‌مند (SE) روش اندازه‌گیری است:

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

در مثال فوق، در صورتی‌که میزان درست کلسترول نمونه مورد آزمایش برابر ۱۷۸ mg/dL باشد، با توجه به میانگین برابر ۱۷۶ mg/dL، میزان خطای نظام‌مند برابر است با:

$$Bias = ۱۷۶ - ۱۷۸ = -۲ mg/dL$$

این به معنی است که به‌طور متوسط روش مورد استفاده میزان کلسترول را ۲ mg/dL کمتر از میزان درست نشان می‌دهد. در عمل معمولاً امکان دسترسی به میزان کاملاً درست[3] وجود ندارد و به‌جای آن یک میزان مرجع مورد قبول[4] مورد توجه قرار دارد که میزان درستی است که در عمل قابل تعیین است.

صحت و عدم‌قطعیت

صحت[5] اشاره به نزدیکی نتیجه حاصل از یکبار اندازه‌گیری آنالیت و غلظت درست آن آنالیت دارد. صحت تحت تأثیر هر دو نوع خطای نظام‌مند و تصادفی قرار می‌گیرد و به‌همین دلیل انعکاسی از **خطای آنالیتیکال کل** (TAE) می‌باشد.

$$TAE = x_i - \mu$$

1. Trueness 2. Bias 3.Exact true value 4. Accepted reference value 5. Accuracy

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 (μ) 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

جدول ۳-۳ محاسبات مربوط به خطای تصادفی، خطای نظام‌مند و خطای کل مربوط به مثال جدول ۲-۳ را فهرست کرده است. همانطور که ملاحظه می‌گردد، خطای کل حاصل جمع‌جبری خطاهای تصادفی و نظام‌مند می‌باشد. به‌طوری‌که وقتی این دو خطا در خلاف یکدیگر هستند، اثرات یکدیگر را تعدیل کرده و گاهی حتی سبب حذف یکدیگر می‌شوند؛ نتایج حاصل از نوبت‌های ۱۲، ۱۷ و ۱۸ اندازه‌گیری به‌خوبی این موضوع را نشان می‌دهند. برعکس، وقتی این خطاها در جهت یکدیگر می‌باشند، اثرات یکدیگر را تشدید می‌کنند؛ نتایج حاصل از نوبت‌های اندازه‌گیری ۴، ۵، ۱۱ و ۱۶ این موضوع را

نشان می‌دهند.

برای تعیین خطای کل یک روش، مجموع هر دو خطای نظام‌مند و تصادفی تعیین‌شده آن روش در بدترین وضعیت در نظر گرفته می‌شوند؛ در این وضعیت، تصور بر این است که وقتی حداکثر خطای نظام‌مند و تصادفی وجود دارد و این دو خطا در یک جهت می‌باشند، اختلاف نتیجه به‌دست‌آمده از میزان درست چقدر می‌باشد. از آنجایی‌که آزمایشگاه‌ها معمولاً هر آزمایش را فقط یکبار انجام می‌دهند، خطای کل یک روش به‌صورت مجموع تورش و مضربی از میزان SD یا CV بیان می‌شود که این مضرب ممکن است ۲ یا ۳ باشد. برای دامنه اطمینان ۹۵٪، مضرب معمولاً ۲ در نظر گرفته می‌شود:

$$TAE = Bias + ۲SD \quad \text{یا} \quad \%TAE = \%Bias + ۲\%CV$$

صحت که خود یک اصطلاح کیفی است، به‌طور معکوس با **عدم‌قطعیت**[1] اندازه‌گیری ارتباط دارد. مفهوم عدم‌قطعیت برای استفاده‌کننده نهایی نتایج (یعنی، پزشک و بیمار) می‌باشد که دلواپس خطای کل آزمایش هستند و علاقه‌ای به دانستن تصادفی یا نظام‌مندبودن این خطا ندارد. در واقع، عدم‌قطعیت اندازه‌گیری پارامتری برای بیان میزان پراکندگی یا دامنه مقادیر حاصل از اندازه‌گیری یک آنالیت در یک نمونه با یک روش می‌باشد. برای مثال، وقتی نتیجه اندازه‌گیری میزان کلسترول موجود در یک نمونه برابر ۲۰۰ mg/dL است و عدم‌قطعیت استاندارد (SD یا CV) روش اندازه‌گیری مربوطه برابر ۴ واحد یا ۲٪ است، عدم‌قطعیت بسط‌یافته آن از ۱۹۲ تا ۲۰۸ mg/dL (دامنه اطمینان ۹۵٪ یا ۲SD) می‌باشد. همان‌طور که مشاهده می‌گردد، به‌نظر می‌رسد این مفهوم شبیه عدم‌دقت است، ولی برآورد عدم‌قطعیت شامل تورش نیز می‌باشد، لذا به خطای کل نزدیکتر است.

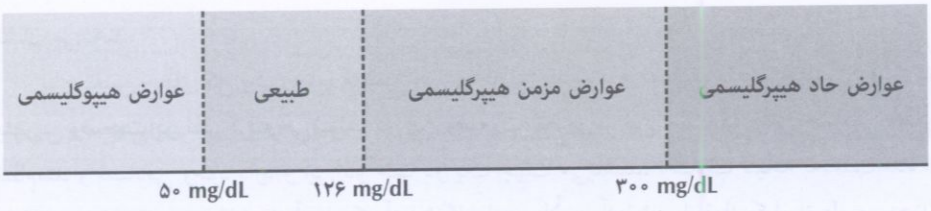
۳-۳ خطای کل مجاز یا استانداردهای عملکرد

در قسمت قبل دیدیم که هر روش اندازه‌گیری دارای یک خطای کل می‌باشد که شامل مجموع خطاهای تصادفی و نظام‌مند است. برای اینکه نتیجه یک روش اندازه‌گیری بتواند برای استفاده بالینی معتبر باشد، لازم است این خطا در یک محدوده قابل‌تحمل، تحت عنوان **خطای کل مجاز** (ATE[2] یا TEa[3]) قرار گیرد. از آنجایی‌که خطای مجاز یک مفهوم منفی را به‌دنبال دارد، به‌جای آن استفاده از عبارت مثبت **استانداردهای عملکرد**[4] پیشنهاد شده است.

تعیین استاندارد عملکرد روش در سطوح تصمیم‌گیری

پزشکان اغلب از نتایج آزمایش برای تعیین وضعیت بیماران و تصمیم‌گیری در خصوص انجام اقدامات پیشگیرانه یا درمانی استفاده می‌کنند. این تصمیم‌گیری معمولاً در مقادیری از میزان آنالیت صورت می‌گیرد که

1. Uncertainty 2. Allowable total error 3. Total error allowed 4. Performance standards



شکل ۶-۳ سطوح تصمیم‌گیری مقادیر سرمی گلوکز. مقدار mg/dL ۵۰ برای تشخیص هیپوگلیسمی، مقدار mg/dL ۱۲۶ برای تشخیص دیابت و مقدار بیش از mg/dL ۳۰۰ برای تشخیص نیاز به اقدام درمانی جدی افراد دیابتی مهم هستند.

در جداسازی جمعیت بیماران از غیربیماران و یا تقسیم‌بندی جمعیت بیماران به دو دسته نیازمند اقدامات درمانی شدید (تهاجمی) و غیرنیازمند این اقدامات مهم می‌باشند. همان‌طور که در شکل ۶-۳ نشان داده شده است، مقادیر گلوکز mg/dL ۵۰، mg/dL ۱۲۶ و mg/dL ۳۰۰ برای تفکیک به‌ترتیب بیماران در معرض عوارض هیپوگلیسمی، بیماران در معرض عوارض مزمن هیپرگلیسمی و بیماران دیابتی نیازمند اقدامات جدی مهم می‌باشند. لذا برای تعیین عملکرد استاندارد یک روش اندازه‌گیری گلوکز لازم است خطای مجاز روش در این سطوح تصمیم‌گیری مشخص شوند.

راه‌های بیان میزان خطای کل مجاز

وقتی محدوده‌ای برای خطای کل مجاز یک روش تعیین می‌شود، این به معنی آن است که وقتی روش اندازه‌گیری تحت‌کنترل قرار دارد، با ۹۵٪ اطمینان می‌توان گفت که میزان درست آنالیت اندازه‌گیری‌شده در دامنه تعیین‌شده قرار دارد. راه‌های مختلفی برای بیان این دامنه وجود دارد که عبارتند از:

- **یک محدوده غلظتی مشخص.** برای مثال ممکن است محدوده خطای کل مجاز روش اندازه‌گیری کلسیم mg/dL ۰٫۲± تعیین شود. این به معنی آن است که اگر میزان کلسیم اندازه‌گیری شده برابر mg/dL ۹٫۴ باشد، با ۹۵٪ اطمینان میزان درست آنالیت در دامنه ۹٫۲ تا mg/dL ۹٫۶ قرار دارد.
- **درصدی از میزان هدف.** برای مثال ممکن است این دامنه برای آزمایش تعیین فعالیت آلانین ترانس‌آمیناز (ALT) سرمی ۱۵٪± تعیین گردد. لذا در صورتی‌که میزان اندازه‌گیری‌شده فعالیت ALT یک نمونه سرم برابر U/L ۴۰ باشد، آنگاه با ۹۵٪ اطمینان میزان درست این فعالیت در دامنه ۳۴ تا U/L ۴۶ می‌باشد.
- **دامنه‌ای براساس دقت روش.** برای این منظور معمولاً از محدوده ۲SD± یا ۳SD± استفاده می‌شود. برای مثال، ممکن است از محدوده ۳SD± برای آزمایش TSH استفاده شود. در صورتی‌که SD روش اندازه‌گیری TSH برابر mIU/L ۰٫۵ باشد، این به معنی آن است که اگر میزان TSH اندازه‌گیری‌شده یک نمونه سرم برابر mIU/L ۴٫۵ است، با ۹۵٪ اطمینان میزان درست TSH

این نمونه در دامنه ۳٫۰ تا ۶ mIU/L قرار دارد. از این روش بیشتر در ارزیابی کیفیت خارجی استفاده می‌شود.

- **استفاده از چند محدوده مجاز.** در موارد نادری ممکن است بیش از یک روش استفاده شود. برای مثال براساس معیارهای مهارت‌آزمایی عملکرد قابل‌قبول CLIA، خطای کل مجاز اندازه‌گیری گلوکز نمونه سرم ۱۰٪± یا ۶ mg/dL± تعیین شده و از معیاری استفاده می‌شود که خطای کل مجاز بالاتری دارد. لذا در سطح تصمیم‌گیری ۵۰ mg/dL، خطای کل مجاز برابر ۶ mg/dL یا ۱۲٪ در نظر گرفته می‌شود، در حالی‌که در سطح تصمیم‌گیری پزشکی ۱۲۵ mg/dL خطای کل مجاز معادل ۱۲٫۵ mg/dL یا ۱۰٪ می‌باشد.

تعریف خطای کل مجاز

رهیافت‌های مختلفی برای تعیین خطای کل مجاز یک روش اندازه‌گیری وجود دارد. آزمایشگاه‌ها می‌توانند براساس اهداف تعیین‌شده خود، یکی از این رهیافت‌ها را برای تعیین خطای کل مجاز روش‌های اندازه‌گیری خود انتخاب کنند.

براساس نیازهای پزشکی

روش سنتی[1] تعیین TEa براساس مشورت با پزشکان و نیازهای آنها در جهت افزایش کارایی بالینی روش‌های اندازه‌گیری پزشکی است. از این نظر، میزان TEa میزان خطای قابل تحملی است که کاربرد پزشکی نتیجه آزمایش را بی‌اعتبار نسازد و تأثیری بر روی تصمیم‌گیری پزشکی نداشته باشد.

گاهی TEa براساس نیازهای پزشکی توسط سازمان‌ها یا انجمن‌های مختلف تعیین می‌شود. جدول ۳-۴ شش آنالیت مهم مرتبط با بیماری‌های شایع دیابت، قلبی-عروقی و کلیوی را فهرست کرده است که میزان TEa آنها توسط این مراکز تعیین شده است.

یکی از این موارد تعیین محدوده عملکرد قابل‌قبول روش‌های اندازه‌گیری HbA_{1c} توسط برنامه ملی استانداردسازی گلیکوهموگلوبین (NGSP) می‌باشد که مورد تأیید انجمن دیابت آمریکا (ADA) و کالج پاتولوژیست‌های آمریکا (CAP) نیز قرار دارد. تعیین‌مقدار HbA_{1c} نقش مهمی در تشخیص و پایش دیابت دارد. لذا عملکرد آنالیتیکال روش‌های اندازه‌گیری HbA_{1c} می‌بایست اعتبار لازم برای این کاربردها را داشته باشند. براساس مطالعات انجام شده، نتایج HbA_{1c} کمتر از ۷٪ در بیماران دیابتی نشانه کنترل گلیسمیک خوب است و نیاز به تغییر روش درمان یا مدیریت دیابت وجود ندارد. گرچه نتایج بیش از ۸٪ کنترل گلیسمیک ضعیف و نیاز به تغییر روش درمان یا مدیریت دیابت را نشان می‌دهند. در صورتی‌که نتیجه درست یک بیمار ۷٫۵٪ باشد، عملکرد روش اندازه‌گیری HbA_{1c} می‌بایست

1. Traditional

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

NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; NCEP, National Cholesterol Education Program; NKDEP, National Kidney Disease Education Program.

به گونه‌ای باشد که سبب قرارگیری اشتباه بیمار در یکی از گروه‌های نیازمند و غیرنیازمند به تغییر روش درمان یا مدیریت دیابت نگردد. لذا میزان خطای مجاز این روش می‌بایست حداکثر معادل ٪۰٫۵ میزان مطلق HbA_{1c} (یعنی ٪۰٫۵ ± ٪۷٫۵ یا محدوده قابل قبول ٪۷ تا ٪۸) باشد که معادل خطای کل ٪۶٫۷ می‌باشد. بر این اساس NGSP خطای کل مجاز روش‌های اندازه‌گیری HbA_{1c} را ٪۶ تعیین کرده است تا اعتبار کاربرد بالینی آنها حفظ شود.

براساس تغییرات بیولوژیکی

میزان آنالیت موجود در یک فرد ممکن است طی زمان دستخوش تغییرات بیولوژیکی شود که ممکن است وابسته به تغییرات دوره‌ای آن آنالیت (مثلاً کورتیزول صبح نسبت به کورتیزول شب یا استرادیول روز سوم دوره ماهیانه خانم‌ها نسبت به استرادیول زمان تخمک‌گذاری) و یا عوامل دیگری نظیر فعالیت و استرس باشد. از این **تغییرپذیری درون-فردی**[1] ($\%CV_I$) می‌توان برای تعیین تغییرپذیری (عدم‌دقت) مجاز آزمایش ($\%CV_A$) استفاده نمود. برای این منظور داریم:

$$\%CV_A = \frac{\%CV_I}{۲}$$

برای مثال، تغییرات درون-فردی گلوکز، اوره، کراتی‌نین، تری‌گلیسرید و کلسترول به‌ترتیب برابر ٪۵٫۷، ٪۱۲٫۳، ٪۵٫۳، ٪۲۰٫۹ و ٪۵٫۴ برآورد شده است، لذا عدم‌دقت مورد نظر این آنالیت‌ها به‌ترتیب ٪۲٫۹، ٪۶٫۲، ٪۲٫۷، ٪۱۰٫۵ و ٪۲٫۷ در نظر گرفته می‌شود.

1. Intra-individual or within-individual

تغییرپذیری بین-فردی[1] ($\%CV_G$) شکل دیگر تغییرپذیری بیولوژی است که به‌دلیل تفاوت میزان یک آنالیت در نمونه‌های مربوط به افراد مختلف ایجاد می‌شود. با استفاده از رابطه زیر می‌توان از $\%CV_G$ برای تعیین درصد تورش مجاز استفاده نمود:

$$\%Bias = \frac{\sqrt{\%CV_I^2 + \%CV_G^2}}{4}$$

برای تعیین خطای کل مجاز براساس تغییرات بیولوژیکی درون-فردی و بین-فردی، از رابطه زیر استفاده می‌شود:

$$\%TEa = (Z \times \%CV_A) + \%Bias$$

در آن مقدار Z برای مقادیر p کمتر از ۰٫۰۵ و ۰٫۰۱ به‌ترتیب برابر ۱٫۶۵ و ۲٫۳۲ می‌باشد. به‌عبارت دیگر، وقتی هدف در نظرگرفتن ۹۵٪ سطح زیر منحنی است، از ۱٫۶۵ استفاده می‌شود و وقتی هدف در نظر گرفتن ۹۹٪ این سطح می‌باشد، از ۲٫۳۲ استفاده می‌گردد. در عمل، بیشتر از ضریب ۱٫۶۵ استفاده می‌گردد.

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؟

پاسخ:

$$\%CV_A = \frac{\%CV_I}{2} \Rightarrow \%CV_A = \frac{\%12}{2} = \%6$$

$$\%Bias = \frac{\sqrt{\%CV_I^2 + \%CV_G^2}}{4} \Rightarrow \%Bias = \frac{\sqrt{12^2 + 46^2}}{4} = \%11{,}9$$

$$\%TEa_{(p<0.05)} = (1{,}65 \times \%CV_A) + \%Bias \Rightarrow \%TEa_{(p<0.05)} = (1{,}65 \times 6{,}0) + 11{,}9 = \%21{,}8$$

$$\%TEa_{(p<0.01)} = (2{,}32 \times \%CV_A) + \%Bias \Rightarrow \%TEa_{(p<0.01)} = (2{,}32 \times 6{,}0) + 11{,}9 = \%25{,}8$$

جدول ۵-۳ خطای مجاز محاسبه‌شده چند آنالیت مهم بیوشیمی براساس تغییرات بیولوژیکی آنها را فهرست کرده است.

1. Inter-individual or between-individual

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

آنالیت	تغییرات بیولوژیکی		خطای مجاز آزمایش			
	$\%CV_I$	$\%CV_G$	$\%CV_A$	%Bias	%TEa ($p < 0.05$)	%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

براساس مقرارت

طبق تعریف **مقرارتی**[1] خطای کل مجاز میزان خطای قابل‌تحملی است که الزامات یک سازمان مقرارتی[2] نظیر CLIA'88 را رعایت کند. از این روش معمولاً برای برنامه‌های ارزیابی کیفیت خارجی (EQAP) استفاده می‌شود. برای مثال، دامنه اجرای قابل‌قبول CLIA برای روش‌های اندازه‌گیری آلبومین، کلسترول، اسید اوریک و هورمون محرک تیروئید (TSH) سرم به‌ترتیب برابر ۱۰٪±، ۱۰٪±، ۱۷٪± و ۳SD± نسبت به میزان هدف می‌باشد.

موانع تعیین میزان خطای کل مجاز

در قسمت قبل دیدیم که روش‌های مختلفی برای تعیین خطای مجاز روش اندازه‌گیری یک آنالیت خاص وجود دارد. در اغلب موارد، این روش‌ها منتهی به خطاهای مجاز مختلف برای یک آنالیت خاص می‌شوند. جدول ۶-۳ فهرستی از میزان خطای مجاز پیشنهادی برای روش اندازه‌گیری چند آنالیت معمول را فهرست کرده است.

1. Regulatory 2. Regulatory body

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

CLIA, Clinical Laboratory Improvement Amendments; EBG, European Biologic Goals; DBG, Desirable Biological Variation; NGSP, National Glycohemoglobin Standardization Program; NKDEP, National Kidney Disease Education Program; NCEP, National Cholesterol Education Program.

برای آنکه نتیجه یک آزمایش کاربرد بالینی خود را حفظ کند، نباید خطای کل مجاز آن روش زیاد بزرگ باشد. از طرف دیگر، راه‌اندازی و حفظ یک روش اندازه‌گیری با خطای کل مجاز پایین هزینه بالایی دارد. لذا در هنگام تعیین میزان خطای کل مجاز یک روش باید توجه داشت که این میزان **قابل‌دفاع**[1] و **قابل‌حصول**[2] باشد. برای مثال، به روش اندازه‌گیری سدیم سرم توجه کنید که دامنه مرجع آن ۱۴۴-۱۳۶ mmol/L می‌باشد. اگر میزان خطای کل مجاز روش ۲SD± و میزان SD روش نیز ۳ mmol/L در نظر گرفته شده باشد، با ٪۹۵ اطمینان می‌توان گفت که میزان سدیم سرمی که با این روش ۱۴۰ mmol/L گزارش شده است، می‌تواند از ۱۳۴ تا ۱۴۶ mmol/L متفاوت باشد که کل دامنه مرجع و بخشی از محدوده غیرطبیعی خارج این دامنه را شامل می‌شود. واضح است که تصمیم‌گیری پزشکی براساس میزان سدیم سرم اندازه‌گیری‌شده با این روش مشکل است. برعکس، اگر میزان خطای کل مجاز روش ۲SD± و میزان SD روش نیز ۰٫۲ mmol/L در نظر گرفته شده باشد، با ٪۹۵ اطمینان می‌توان گفت که میزان سدیم سرمی که با این روش ۱۴۰ mmol/L گزارش شده است، می‌تواند از ۱۳۹٫۶ تا ۱۴۰٫۴ mmol/L متفاوت باشد که برای تصمیم‌گیری پزشکی بسیار مناسب است، ولی هزینه راه‌اندازی و حفظ چنین روشی بالا می‌باشد که ممکن است مانع استفاده از آن در آزمایشگاه‌های بالینی گردد.

1. Defensible 2. Attainable

تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش

قبلاً دیدیم (ص. ۴۹) خطای کل آزمایش (TAE) را می توان با استفاده از رابطه زیر تعیین نمود:

$$\%TAE = \%Bias + ۲\%CV$$

از طرف دیگر زمانی میزان TAE% قابل قبول است که کمتر و یا حداکثر برابر TEa% باشد.

$$\%TAE \leq \%TEa$$

این موضوع زمانی صادق است که آزمایش فقط یکبار انجام شود که در آن هر دو خطای تصادفی و نظام‌مند نقش دارند. اما همان طور که قبلاً دیدیم (ص. ۴۶) با انجام آزمایش‌های تکراری (به میزان n بار) می‌توان میزان خطای تصادفی و در نتیجه CV% را به میزان $\sqrt{n}$ کاهش داد. در این حالت لازم است میزان TAE%کمتر از یا حداکثر برابر mTEa% (درصد **خطای کل مجاز تغییریافته**) باشد:

$$\%TAE \leq \%mTEa$$

که در آن برای میزان mTEa% داریم:

$$\%mTEa = \%Bias + \frac{۲\%CV}{\sqrt{n}}$$

در صورتی که میزان مجاز هر کدام از پارامترهای Bias% و CV% را معادل یک‌سوم TEa% در نظر بگیریم، خواهیم داشت:

$$\%mTEa = \frac{۱}{۳}\%TEa + \frac{۲}{۳\sqrt{n}}\%TEa$$

این معادله را می‌توان به‌صورت زیر ساده نمود:

$$\%mTEa = \left(\frac{۱}{۳} + \frac{۲}{۳\sqrt{n}}\right)\%TEa \quad \Rightarrow \quad \%mTEa = \left(\frac{۲+\sqrt{n}}{۳\sqrt{n}}\right)\%TEa$$

وقتی آزمایش فقط یکبار انجام می‌شود، داریم:

$$\%mTEa = \left(\frac{۲+\sqrt{۱}}{۳\sqrt{۱}}\right)\%TEa \quad \Rightarrow \quad \%mTEa = \%TEa$$

وقتی تعداد تکرارها بسیار زیاد شود، نهایتاً mTEa% به یک‌سوم TEa% کاهش می‌یابد که معادل میزان مربوط به تورش روش می‌باشد.

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؟

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:

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

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.

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

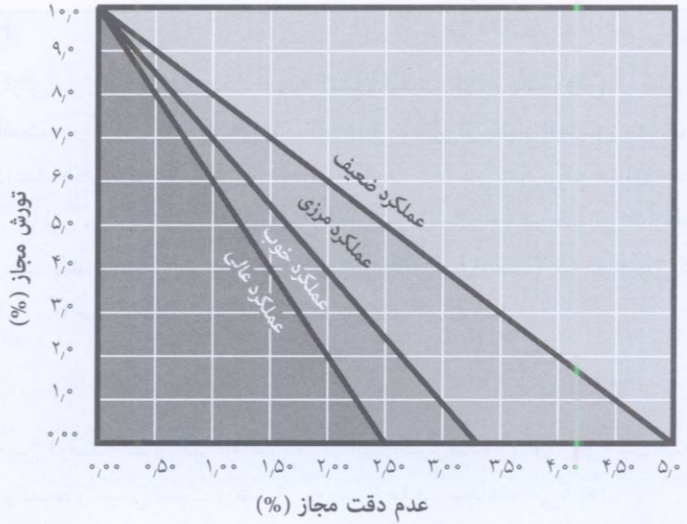
$$\%mTEa = \left(\frac{۲ + \sqrt{۲}}{۳\sqrt{۲}}\right) \%TEa \Rightarrow \%mTEa = (۰٫۸۱) \times ٪۷ = ٪۵٫۶$$

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

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.



شکل ۷-۳ نمودار ارزیابی عملکرد یک روش با خطای کل مجاز ۱۰٪. محور عمودی (مربوط به تورش مجاز) تا ۱۰٪ و محور افقی (مربوط به عدم‌دقت مجاز) تا ۵٪ تقسیم‌بندی می‌شوند. از نقطه ۱۰٪ در محور عمودی خطوطی به نقاط ۵٪، ۳٫۳٪ و ۲٫۵٪ رسم می‌شود که سبب تفکیک نواحی با عملکرد ضعیف، قابل‌قبول (مرزی)، خوب و عالی می‌گردد.

۳-٤ طبقه‌بندی روش‌های آزمایش براساس عملکرد آنها

تعیین عملکرد روش‌های آزمایش براساس میزان خطاهای تصادفی و نظام‌مند و مقایسه این میزان با خطای کل مجاز صورت می‌گیرد. برای این منظور دو راهکار، شامل استفاده از نمودار تصمیم‌گیری روش و تعیین سیگمای روش، وجود دارد.

نمودار تصمیم‌گیری روش

روش قدیمی تعیین عملکرد روش‌های آزمایش، **نمودار تصمیم‌گیری روش**[1] (MDC) می‌باشد که به آن **نمودار مشخصه‌های عملکردی فرایند**[2] یا **مشخصه‌های عملکرد**[3] (OPSpecs) نیز گفته می‌شود. مراحل رسم این نمودار به شرح زیر می‌باشد (شکل ۷-۳):

۱. محور y برای تورش و محور x برای عدم‌دقت روش در نظر گرفته می‌شود.
۲. کل خطای مجاز (برحسب درصد) بر روی محور y و نیمی از کل خطای مجاز (برحسب درصد) بر روی محور x تعیین می‌گردد.
۳. از بالاترین میزان خطای مجاز بر روی محور y خطوطی به‌ترتیب تا ۰٫۵۰، ۰٫۳۳ و ۰٫۲۵ کل خطای مجاز در محور x رسم می‌شود.

1. Method decision chart 2. Operational process specification 3. Operating specifications

جدول ۳-۷ خصوصیات مربوط به شش کیت اندازه‌گیری آلبومین با کل خطای مجاز ۱۰٪ (شکل ۳-۸ را ببینید)

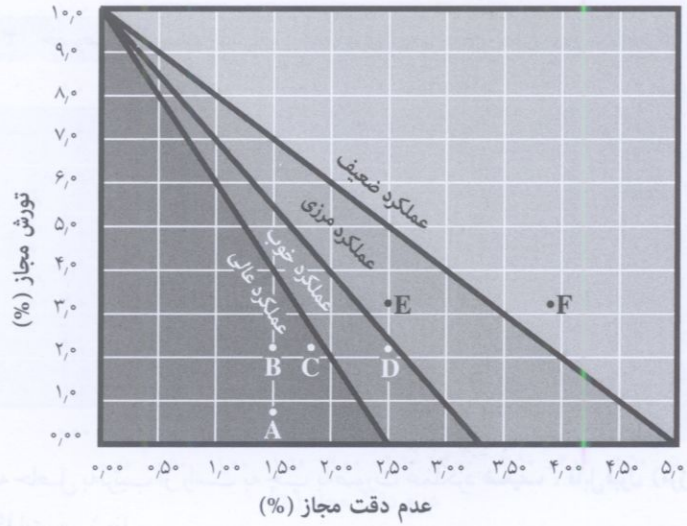
کیت	%CV	%Bias	عملکرد
F	۳٫۹	۳٫۲	ضعیف
E	۲٫۵	۳٫۲	قابل‌قبول (مرزی)
D	۲٫۵	۲٫۲	خوب
C	۱٫۸	۲٫۲	عالی
B	۱٫۵	۲٫۲	عالی
A	۱٫۵	۰٫۸	عالی

۴. چهار ناحیه حاصل به‌ترتیب از راست به چپ به‌صورت عملکرد **ضعیف**[1]، **قابل‌قبول (مرزی)**[2]، **خوب**[3] و **عالی**[4] نامگذاری می‌شوند.

۵. براساس میزان خطای تصادفی و نظام‌مند روش مورد نظر، موقعیت عملکردی آن روش، تحت عنوان **نقطه عملکرد**[5]، در یکی از چهار ناحیه فوق تعیین می‌گردد.

برای درک بهتر نحوه ترسیم نمودار OPSpces بهتر است به یک مثال کاربردی اشاره شود. تصور کنید شش کیت A تا F اندازه‌گیری آلبومین سرم را در اختیار دارید. براساس میزان خطای تصادفی و نظام‌مند هر کدام از این کیت‌ها که براساس مطالعات صحه‌گذاری روش تعیین شده‌اند (فصل ۶) و همچنین میزان خطای مجاز روش اندازه‌گیری آلبومین سرم که ۱۰٪ در نظر گرفته شده است، می‌توان عملکرد این کیت‌ها را تعیین نمود. خصوصیات مربوط به عملکرد این شش کیت در جدول ۳-۷ و شکل ۳-۸ آورده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد درصد ضریب تغییرات و تورش کیت F به‌ترتیب برابر ۳٫۹٪ و ۳٫۲٪ می‌باشد که سبب قرارگیری عملکرد این کیت در محدوده ضعیف می‌شود. با کاهش CV% به ۲٫۵٪ در کیت E، عملکرد روش در محدوده قابل‌قبول قرار می‌گیرد. وقتی میزان تورش نیز کاهش‌یافته و به ۲٫۲٪ می‌رسد، عملکرد کیت D خوب ارزیابی می‌گردد. با ثابت ماندن میزان تورش، ولی با کاهش CV% از ۲٫۵٪ به ۱٫۸٪ و ۱٫۵٪ در کیت‌های به‌ترتیب C و B، عملکرد روش ارتقاء قابل‌توجهی پیدا کرده و در منطقه عالی قرار می‌گیرد. عملکرد کیت A نیز با CV% و درصد تورش به‌ترتیب ۱٫۵٪ و ۰٫۸٪ در منطقه عالی قرار می‌گیرد. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد، علی‌رغم ارتقاء کیفیت کیت‌های C تا A، ولی موقعیت عملکرد هر سه در نمودار تصمیم‌گیری روش در یک ناحیه (ناحیه عملکرد عالی) قرار می‌گیرد. در ادامه خواهیم دید که براساس روش تعیین سیگمای روش می‌توان عملکرد این سه کیت را به شکل متفاوت طبقه‌بندی نمود (سؤال تشریحی ۱-۳ را ببینید).

1. Poor performance
2. Acceptable (marginal) performance
3. Good performance
4. Excellent performance
5. Operating point



شکل ۸-۳ مقایسه عملکرد شش کیت اندازه‌گیری آلبومین با خطای کل مجاز ۱۰٪. نمودار ارزیابی عملکرد روش همانند حالت اشاره شده در شکل ۷-۳ ترسیم می‌شود. اطلاعات مربوط به هر کدام از این کیت‌ها در جدول ۷-۳ خلاصه شده است و عملکرد هر کدام از آنها در داخل محدوده مورد نظر نمودار نشان داده شده است.

تعیین سیگمای روش

با مفهوم شش سیگما در فصل ۱ آشنا شدیم. امروزه برای ارزیابی عملکرد یک روش اندازه‌گیری و همچنین انتخاب معیارهای کنترلی این روش، تعیین سنجش (عیار) سیگمای روش توصیه می‌شود.

نحوه محاسبه سنجش سیگما به‌طریق ریاضی

برای سنجش سیگمای روش‌های آنالیز آنالیت‌های مختلف می‌توان از معادله زیر استفاده کرد:

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

که برای آن می‌توان **خطای کل مجاز** (TEa) را براساس معیارهای اشاره شده (ص. ۵۱)، **تورش نظام‌مند** را براساس نتایج ارزیابی کیفیت خارجی (ص. ۳۳۸) یا مقادیر هدف نمونه‌های کنترل غیروابسته برای سیستم‌های اندازه‌گیری بسته (ص. ۱۵۴) و **ضریب تغییرات** را از نتایج کنترل کیفیت داخلی (ص. ۲۴۴) و یا صحه‌گذاری روش (ص. ۹۴) به‌دست آورد.

مسئله ۷-۳:

میزان خطای مجاز روش اندازه‌گیری اوره برابر ۹٪ در نظر گرفته شده است. در صورتی که 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؟

پاسخ:

$$\text{Sigma} = \frac{\%TEa - \%bias}{\%CV} \Rightarrow \text{Sigma} = \frac{٪۹ - ٪۱٫۶}{٪۲٫۷} = ۳٫۷$$

به‌جای استفاده از مقادیر درصد خطای کل مجاز، تورش و ضریب تغییرات، برای تعیین سیگمای روش همچنین می‌توان از مقادیر مطلق آنها استفاده نمود؛ در این حالت لازم است به‌جای CV% از میزان انحراف معیار یا SD استفاده شود:

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

برای اینکه مقادیر سیگمای حاصل از هر دو روش با یکدیگر توافق داشته باشند، لازم است مقادیر مطلق خطای کل مجاز، تورش و انحراف معیار در مقادیر یکسانی از آنالیت (معمولاً در سطح تصمیم‌گیری) تعیین شده باشند.

مسئله ۸-۳:

میزان خطای مجاز روش اندازه‌گیری اوره مسئله ۷-۳ در سطح تصمیم‌گیری ۴۴ mg/dL برابر ۴ mg/dL در نظر گرفته شده باشد. الف) در صورتی‌که در میزان هدف ۴۴ mg/dL مقدار تورش و انحراف معیار روش به‌ترتیب برابر ۰٫۷ mg/dL و ۱٫۲ mg/dL باشد، سیگمای روش چقدر است؟ ب) در صورتی‌که در میزان هدف ۵۸ mg/dL مقدار تورش و انحراف معیار روش به‌ترتیب برابر ۰٫۹ mg/dL و ۱٫۶ mg/dL باشد، سیگمای روش چقدر است؟ ج) چه تفسیری برای نتایج حاصل از حالات الف و ب دارید؟

پاسخ:

الف)

$$\text{Sigma} = \frac{TEa - bias}{SD} \Rightarrow \text{Sigma} = \frac{۴\ mg/dL - ۰٫۷\ mg/dL}{۱٫۲\ mg/dL} = ۲٫۸$$

ب) در صورتی‌که از همان میزان کل خطای مجاز ۴ mg/dL برای غلظت ۵۸ mg/dL نیز استفاده شود، خواهیم داشت

$$\text{Sigma} = \frac{TEa - bias}{SD} \Rightarrow \text{Sigma} = \frac{۴\ mg/dL - ۰٫۹\ mg/dL}{۱٫۶\ mg/dL} = ۱٫۹$$

جدول ۸-۳ نتایج سنجش سیگمای روش‌های اندازه‌گیری چند آنالیت در یک آزمایشگاه تشخصی طبی

آنالیت	%TEa	%Bias	%CV	سیگما
گلوکز	۱۰	۳٫۵	۱٫۷	۳٫۸
اوره	۹	۴٫۲	۳٫۱	۱٫۵
کراتی‌نین	۱۵	۶٫۳	۰٫۸	۱۰٫۹
تری‌گلیسرید	۲۵	۲٫۹	۲٫۶	۸٫۵

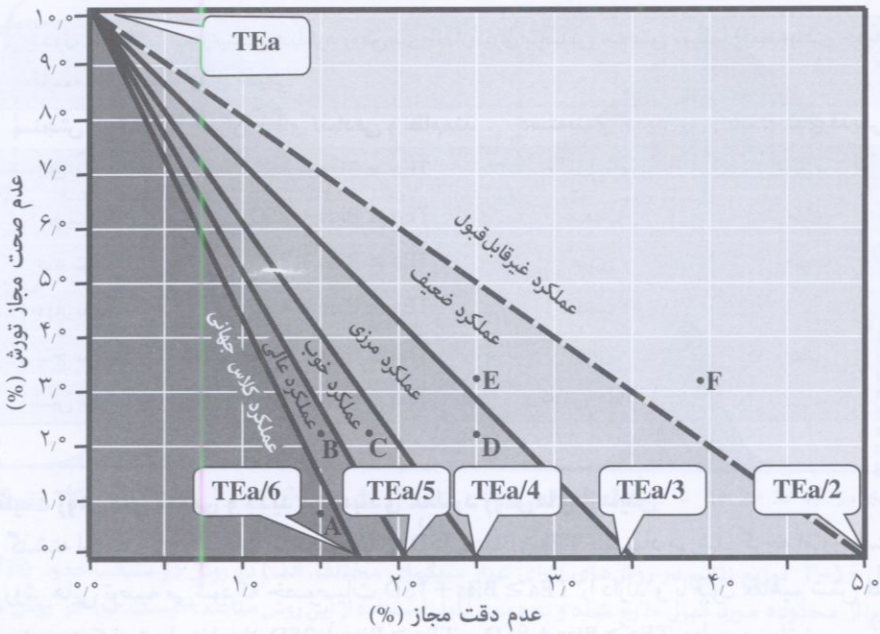
جدول ۹-۳ رهنمودهای NCEP برای خطای اندازه‌گیری قابل‌قبول آنالیت‌های لیپیدی و حداقل عیار سیگمای این روش‌های اندازه‌گیری

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.

ج) اختلاف سیگمای به‌دست‌آمده در حالات الف و ب به‌دلیل کاهش عملکرد روش در میزان هدف ۵۸ mg/dL و در مقایسه با میزان هدف ۴۴ mg/dL نیست. میزان خطای روش اندازه‌گیری در هر دو این مقادیر هدف یکسان است. به‌طوری‌که وقتی میزان خطا به‌صورت درصد بیان می‌شود، تورش در هر دو حالت حدود ۱٫۶٪ و درصد ضریب تغییرات حدود ۲٫۷٪ می‌باشد که منجر به نتیجه سیگمای یکسان در هر دو مقدار هدف می‌شود. لذا استفاده از درصد خطاها برای تعیین روش مناسبتر است و در صورت استفاده از مقادیر مطلق برای بیان خطای کل مجاز، لازم است مقادیر هدف روش‌های کنترلی در سطح تصمیم‌گیری یکسان باشند.

جدول ۸-۳ نتایج سنجش سیگمای روش‌های اندازه‌گیری چند آنالیت بیوشیمیایی متداول را در یک آزمایشگاه نشان می‌دهد. در جدول ۹-۳ خطاهای مجاز آزمایش‌های متداول لیپیدهای خون ملاحظه می‌گردند که NCEP پیشنهاد نموده است. در این جدول همچنین سیگمای روش‌های اندازه‌گیری مربوطه در بدترین حالت قابل‌قبول (حداکثر خطای تصادفی و نظام‌مند مجاز) محاسبه و آورده شده است. همانطور که ملاحظه می‌گردد، در این حالت، سیگمای روش‌های اندازه‌گیری برابر ۲ می‌باشد که براساس سیستم مدیریتی سنجش سیگما ضعیف در نظر گرفته می‌شود.



شکل ۹-۳ نمودار تعیین عیار سیگمای یک روش. اساس تهیه این نمودار همانند تهیه نمودار تعیین عملکرد یک روش براساس خطای کل مجاز می‌باشد. در صورتی‌که این نمودار مربوط به یک روش اندازه‌گیری با خطای کل مجاز ۱۰٫۰٪ باشد، آنگاه خطوطی از خطای نظام‌مند ۱۰٫۰٪ بر روی محور عمودی، به نقاط ۵٫۰٪، ۳٫۳٪، ۲٫۵٪، ۲٫۰٪ و ۱٫۷٪ بر روی محور افقی (مربوط به خطای تصادفی) رسم می‌شود که نواحی ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶ سیگما را به‌ترتیب از راست به چپ از یکدیگر جدا می‌کنند. موقعیت عملکرد شش کیت A تا F شکل ۸-۳ نیز نشان داده شده است.

نحوه تعیین سنجش سیگما با استفاده از نمودار تصمیم‌گیری روش

اساس تعیین سیگمای یک روش با استفاده از نمودار تصمیم‌گیری روش همانند تعیین عملکرد یک روش با این نمودار می‌باشد (شکل ۹-۳). در واقع این نمودار همانند قبل رسم می‌شود و از نقطه حداکثر میزان خطای نظام‌مند بر روی محور y خطوط موربی رسم می‌شود تا محور x را قطع کنند. محل این تلاقی‌ها با استفاده از نسبت خطای کل مجاز به سیگمای مورد نظر تعیین می‌گردد. برای مثال، در صورتی‌که خطای کل مجاز برابر ۱۰٪ باشد، برای ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶ سیگما به‌ترتیب برابر ۵٫۰، ۳٫۳، ۲٫۵، ۲٫۰ و ۱٫۷ خواهد بود. نواحی ایجادشده به‌ترتیب از راست به چپ مربوط به نواحی ۱، ۲، ۳، ۴، ۵ و ۶ سیگما می‌باشد. براساس سنجش سیگمای عملکرد روش‌های اندازه‌گیری را می‌توان به شش دسته، شامل چهار دسته قبلی ضعیف، مرزی، خوب و عالی به همراه دو دسته جدید **غیرقابل‌قبول**[1] و **کلاس جهانی**[2]، تقسیم نمود. جدول ۱۰-۳ نحوه دسته‌بندی عملکرد روش‌های اندازه‌گیری براساس سنجش سیگما را آورده و این دسته‌بندی را با دسته‌بندی قدیمی مقایسه کرده است.

1. Poor performance 2. World class performance

جدول ۱۰-۳ دسته‌بندی عملکرد روش‌های اندازه‌گیری براساس سنجش سیگما (دسته‌بندی جدید) و مقایسه آن با دسته‌بندی قدیمی

سنجش سیگما	میزان خطای تصادفی و نظام‌مند	دسته‌بندی جدید	دسته‌بندی قدیمی
یک سیگما	TEa ≥ Bias + 1SD	غیرقابل‌قبول	ضعیف
دو سیگما	TEa ≥ Bias + 2SD	ضعیف	مرزی
سه سیگما	TEa ≥ Bias + 3SD	مرزی	خوب
چهار سیگما	TEa ≥ Bias + 4SD	خوب	
پنج سیگما	TEa ≥ Bias + 5SD	عالی	عالی
شش سیگما	TEa ≥ Bias + 6SD	کلاس جهانی	

مقایسه روش‌های قدیمی و جدید دسته‌بندی عملکرد روش‌های آزمایش

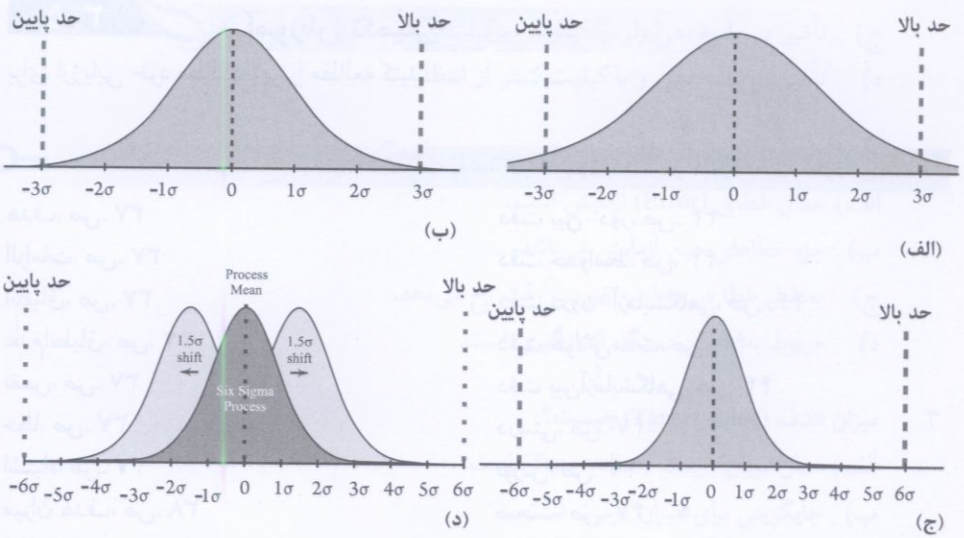
در گذشته استفاده از روش‌هایی با خصوصیات TEa≥Bias+۲SD پیشنهاد می‌شد. گرچه امروزه استفاده از روش‌هایی توصیه می‌شود که خصوصیات TEa ≥ Bias + ۴SD را دارند و با قبول مفاهیم شش سیگما در مدیریت کیفیت، استفاده از TEa ≥ Bias + ۵SD و TEa ≥ Bias + ۶SD مطرح می‌باشد.

همان‌طور که در جدول ۱۰-۳ و همچنین اشکال ۷-۳ تا ۹-۳ نشان داده شده است، روش‌هایی که قبلاً در گروه‌های عملکردی ضعیف، مرزی و خوب دسته‌بندی می‌شدند، امروزه در گروه‌های عملکردی به‌ترتیب غیرقابل‌قبول، ضعیف و مرزی قرار می‌گیرند. علاوه‌بر این، گروه قدیمی عالی امروزه خود به سه گروه خوب، عالی و کلاس جهانی تقسیم شده است. این تغییر در دسته‌بندی تأکیدی بر لزوم ارتقاء کیفیت عملکرد روش‌های آزمایش به‌منظور ارتقاء کیفیت ارائه خدمات مراقبتی-سلامتی و همچنین تسهیل در نحوه کنترل این روش‌ها می‌باشد.

تعیین شدت کنترل یک روش براساس سنجش سیگمای آن

سنجش سیگمای یک روش اندازه‌گیری تعیین‌کننده شدت مورد نیاز کنترل کیفیت آن روش می‌باشد (شکل ۱۰-۳). یک روش دارای **عملکرد غیرقابل‌قبول** (یک سیگما) نیاز کیفیتی را برطرف نکرده و برای کار معمولی در آزمایشگاه قابل‌قبول نیست. روشی که **عملکرد ضعیف** (دو سیگما) دارد تا قبل از ارائه مدیریت کیفیت شش سیگما قابل‌قبول بود، ولی امروزه با این روش نمی‌توان به کیفیت مورد انتظار دست یافت (شکل ۱۰-۳، الف). وقتی یک روش دارای **عملکرد مرزی** (سه سیگما) به‌خوبی کار می‌کند، می‌تواند کیفیت مورد نیاز را فراهم کند، ولی رسیدن به این کیفیت مشکل است و نیاز به استفاده از کاربرهای خوب-آموزش‌دیده، کاهش چرخش پرسنلی، حفظ و نگهداری سختیگرانه‌تر، پایش کیفیت با

1. World class performance



شکل ۱۰-۳ توزیع نتایج در روش‌های دارای عیار سیگمای مختلف. الف) در روش دو سیگما حدود ۵٪ این نتایج از محدوده مورد قبول خارج شده و به همین دلیل استفاده از این روش مناسب نیست. **ب)** در روش سه سیگما، ۹۹٪ داده‌ها در داخل محدوده مجاز قرار دارد، ولی کوچکترین خطا منجر به خروج این نتایج از محدوده می‌شود. لذا در صورت استفاده از آن نیاز به قوانین کنترلی سختگیرانه می‌باشد. **ج)** در روش شش سیگما، توزیع مقادیر عمدتاً در وسط محدوده مجاز بوده و فاصله زیادی تا حدود پایین و بالای مجاز دارد. **د)** لذا حتی با یک تورش معادل ۱٫۵ سیگما، نتایج روش شش سیگما همچنان در محدوده قابل‌قبول قرار خواهند داشت.

استفاده از ۴ تا ۸ نمونه کنترل در هر دور کاری و پایش دقیق نتایج بیماران دارد (شکل ۱۰-۳، ب).

یک روش با **عملکرد خوب** (چهار سیگما) را به‌خوبی می‌توان با استفاده از ۲ تا ۴ نمونه کنترل در هر دور کاری و بکارگیری قواعد چندگانه وستگارد و یا یک قاعده $1_{2.5S}$ مدیریت نمود. وقتی روش **عملکرد عالی** (پنج سیگما) دارد، براحتی با استفاده از دو نمونه کنترل در هر دور کاری و بکارگیری یک قاعده $1_{2.5S}$ یا 1_{3S} قابل‌مدیریت مدیریت می‌باشد. برای توضیحات بیشتر به فصل ۷ قسمت ۵-۷ مراجعه کنید.

وقتی روش **عملکرد کلاس جهانی** (شش سیگما) دارد، براحتی با استفاده از یک یا دو نمونه کنترل در هر دور کاری و یک قاعده کنترلی 1_{3S} یا $1_{3.5S}$ مدیریت می‌شود. در روش 6σ (شکل ۱۰-۳، ج) محدوده اطمینان قابل‌توجهی بین نمودار طبیعی روش و حدود پایین و بالای خطای مجاز وجود دارد. این روش می‌تواند بدون اینکه از محدوده قابل‌تحمل خارج شود، به اندازه $1٫5\sigma$ به سمت چپ یا راست جابه‌جا شود (شکل ۱۰-۳، د). در این حالت نیاز به کنترل کیفیت با شدت کمتر (تعداد نمونه کنترل کمتر و محدوده کنترل وسیع‌تر) می‌باشد.

۳-۵ آموزش تکمیلی

برای ارزیابی خود مطالب زیر را مطالعه کنید.

کلمات یا عباراتی که برای دانشجو حائز اهمیت آموزشی هستند

هدف، ص. ۳۷
الزامات، ص. ۳۷
انطباق، ص. ۳۷
عدم‌انطباق، ص. ۳۷
نقص، ص. ۳۷
خطا، ص. ۳۷
اشتباه، ص. ۳۷
میزان هدف، ص. ۳۸
میزان درست، ص. ۳۸
میزان اندازه‌گیری‌شده، ص. ۳۸
میزان مشاهده‌شده، ص. ۳۸
خطای آزمایش، ص. ۳۸
خطای تصادفی، ص. ۳۸
خطای نظام‌مند، ص. ۳۸
خطای نظام‌مند ثابت، ص. ۴۰
خطای نظام‌مند نسبی، ص. ۴۰
خطای برجسته، ص. ۴۱
خطای کل آزمایش، ص. ۴۲
دقت، ص. ۴۳
عدم‌دقت، ص. ۴۳
تکرارپذیری، ص. ۴۴
تجدیدپذیری، ص. ۴۴
دقت درون-دور، ص. ۴۴
دقت بین-دور، ص. ۴۴
دقت حدواسط، ص. ۴۴
دقت درون-آزمایشگاهی، ص. ۴۴
دقت طولانی‌مدت، ص. ۴۴
دقت بین‌آزمایشگاهی، ص. ۴۴
درستی، ص. ۴۷
تورش، ص. ۴۷
صحت، ص. ۴۷
خطای آنالیتیکال کل، ص. ۴۷
عدم‌قطعیت، ص. ۴۹
خطای کل مجاز، ص. ۴۹
استانداردهای عملکرد، ص. ۴۹
سطوح تصمیم‌گیری، ص. ۴۹
نیاز پزشکی، ص. ۵۱
تغییرات بیولوژیکی، ص. ۵۲
تغییرپذیری درون-فردی، ص. ۵۲
تغییرپذیری بین-فردی، ص. ۵۳
مقررات، ص. ۵۴
قابل‌دفاع، ص. ۵۵
قابل‌حصول، ص. ۵۵
عملکرد روش، ص. ۵۸
نمودار تصمیم‌گیری روش، ص. ۵۸
سیگمای روش، ص. ۶۰

سؤالات چهار گزینه‌ای

۱. **تمامی موارد زیر از علل عدم‌انطباق هستند، به غیر از**

الف) پاسخ‌دهی به موقع و با کیفیت مورد انتظار

ب) پاسخ‌دهی به موقع ولی با کیفیت کمتر از انتظار

ج) تأخیر در پاسخ‌دهی ولی با کیفیت مورد انتظار
د) تأخیر در پاسخ‌دهی و با کیفیت کمتر از انتظار

۲. **کدام گزینه در مورد «اشتباه Mistake» صحیح می‌باشد؟**
الف) همان خطای (Error) آزمایش است.
ب) جزء خطاهای حین آزمایش می‌باشد.
ج) به‌دلیل خطا در محاسبه ضریب رقت رخ می‌دهد.
د) مربوط به خطای دستگاه اندازه‌گیری است.

۳. **میزان هدف (Target value) چیست؟**
الف) همان میزان درست (True value) است.
ب) جایگزینی برای میزان درست است.
ج) حاصل اندازه‌گیری یک بار آنالیت در نمونه کنترل است.
د) حاصل اندازه‌گیری یک بار آنالیت در نمونه بیمار است.

۴. **بیماری دارویی را مصرف می‌کند که سبب افزایش کاذب یک آنالیت خاص در یک روش اندازه‌گیری مشخص می‌شود. این نوع خطا را چه می‌نامند؟**
الف) نظام‌مند ثابت ب) نظام‌مند نسبی ج) نظام‌مند تصادفی د) تصادفی ذاتی

۵. **در صورتی‌که مقادیر درست و هدف یک آنالیت به‌ترتیب برابر ۴۲ و mg/dL ۴۴ باشد و در یک بار اندازه‌گیری میزان آنالیت این نمونه نتیجه mg/dL ۴۳ به‌دست آید، میزان خطای تصادفی این اندازه‌گیری برابر است با**
الف) mg/dL ۱- ب) mg/dL ۱+ ج) mg/dL ۲- د) mg/dL ۲+

۶. **برای تعیین خطای کل آزمایش معمولاً از کدام رابطه استفاده می‌شود؟**
الف) Bias + CV ب) Bias + 2 CV ج) 2Bias + CV د) 2Bias + 2 CV

۷. **مفهوم امروزی صحت (Accuracy) کدام است؟**
الف) نزدیکی نتایج حاصل از اندازه‌گیری تکراری آنالیت موجود در یک نمونه به میزان هدف
ب) نزدیکی نتایج حاصل از اندازه‌گیری تکراری آنالیت موجود در یک نمونه به میزان درست
ج) نزدیکی نتایج حاصل از یک بار اندازه‌گیری آنالیت موجود در یک نمونه به میزان هدف
د) نزدیکی نتایج حاصل از یک بار اندازه‌گیری آنالیت موجود در یک نمونه به میزان درست

۸. **دقت حدواسط اشاره دارد به**

الف) دقت بین-آزمایشگاهی ب) دقت درون-آزمایشگاهی

ج) دقت درون-دور د) دقت درون-روز

۹. **در صورتی‌که براساس نمودار تصمیم‌گیری روش، عملکرد یک روش اندازه‌گیری در ناحیه خوب قرار گیرد، در روش تعیین سیگما این عملکرد در کدام ناحیه قرار می‌گیرد؟**

الف) ضعیف ب) قابل‌قبول ج) خوب د) عالی

۱۰. **تمامی موارد زیر از خصوصیات خطاهای تصادفی هستند، به غیر از:**

الف) بزرگی آن مشخص نیست. ب) جهت مشخصی دارد.

ج) قابل‌پیش‌بینی نیست. د) ممکن است منفی یا مثبت باشد.

۱۱. **حداقل میزان سیگمای یک روش اندازه‌گیری دارای عملکرد مرزی چقدر است؟**

الف) ۱ ب) ۲ ج) ۳ د) ۴

۱۲. **در صورتی‌که خطای کل مجاز روش اندازه‌گیری یک آنالیت خاص برابر ۱۱٪ و هر دو مقادیر تورش و عدم‌دقت آن برابر ۲٪ باشد، عملکرد این روش براساس سنجش سیگما کدام مورد خواهد بود؟**

الف) ضعیف ب) مرزی ج) خوب د) عالی

سؤالات تشریحی

۱. عملکرد شش کیت اندازه‌گیری آلبومین اشاره‌شده در جدول ۷-۳ و شکل ۹-۳ را براساس سیگمای روش تعیین نموده و با نتایج حاصل از تعیین عملکرد این روش‌ها با استفاده از نمودار تصمیم‌گیری روش با یکدیگر مقایسه نمایید.

۲. همان‌طور که دیدیم، وقتی برای اندازه‌گیری یک آنالیت از آزمایش‌های تکراری استفاده می‌شود، میزان خطای کل مجاز کاهش می‌یابد. با چند بار آزمایش تکراری می‌توان این میزان را به یک دوم میزان خطای کل مجاز کاهش داد؟

۳. در صورتی‌که براساس DBV (Desirable Biological Variation) درصد ضرایب تغییرات درون-فردی و بین-فردی آهن سرم به‌ترتیب برابر ۲۶/۵٪ و ۲۳/۲٪ باشد، مقادیر درصد عدم‌دقت، تورش و خطای کل مجاز روش اندازه‌گیری با مقادیر p کمتر از ۰/۰۵ و ۰/۰۱ چقدر خواهد بود؟

پاسخ سؤالات چهار گزینه‌ای

	الف	ب	ج	د
۱	●	○	○	○
۲	○	○	●	○
۳	○	●	○	○
۴	○	○	●	○
۵	●	○	○	○
۶	○	●	○	○

	الف	ب	ج	د
۷	○	○	○	●
۸	○	●	○	○
۹	○	●	○	○
۱۰	○	●	○	○
۱۱	○	○	●	○
۱۲	○	○	●	○

پاسخ سؤالات تشریحی

۱. عملکرد تعیین‌شده شش کیت اندازه‌گیری آلبومین با میزان خطای مجاز ۱۰٪ و با دو روش نمودار تصمیم‌گیری روش و تعیین سیگمای روش در جدول ۱۱-۳ خلاصه شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد، تعیین عملکرد روش براساس تعیین میزان سیگمای روش سختگیرانه‌تر از تعیین عملکرد براساس نمودار تصمیم‌گیری روش می‌باشد که لازمه ارتقاء کیفیت روش‌های اندازه‌گیری است.

جدول ۱۱-۳ نتایج ارزیابی عملکرد شش کیت اندازه‌گیری آلبومین با استفاده از نمودار تصمیم‌گیری روش (شکل ۹-۳ را ببینید) و تعیین سیگمای روش در حالتی‌که میزان خطای مجاز کل برابر ۱۰٪ است

کیت	عدم‌دقت (٪)	تورش (٪)	عملکرد روش		
			نمودار تصمیم‌گیری روش	سیگمای روش	
				میزان سیگما	عملکرد
F	۳٫۹	۳٫۲	ضعیف	۱٫۷	غیرقابل‌قبول
E	۲٫۵	۳٫۲	قابل‌قبول (مرزی)	۲٫۷	ضعیف
D	۲٫۵	۲٫۲	خوب	۳٫۱	قابل‌قبول (مرزی)
C	۱٫۸	۲٫۲	عالی	۴٫۳	خوب
B	۱٫۵	۲٫۲		۵٫۲	عالی
A	۱٫۵	۰٫۸		۶٫۱	کلاس جهانی

۲. رابطه بین درصد خطای کل مجاز برای یک بار آزمایش (%TEa) و درصد خطای کل مجاز تغییریافته حاصل از آزمایش‌های تکراری (%mTEa) به‌صورت زیر می‌باشد:

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

در صورتی‌که %mTEa برابر نصف %TEa باشد، خواهیم داشت:

$$\frac{۱}{۲}\%TEa = \left(\frac{۲+\sqrt{n}}{۳\sqrt{n}}\right)\%TEa \Rightarrow ۴+۲\sqrt{n} = ۳\sqrt{n}$$

$$\sqrt{n} = ۴ \Rightarrow n = ۱۶$$

.۳

$$\%CV_A = \frac{\%CV_I}{۲} \Rightarrow \%CV_A = \frac{٪۲۶/۵}{۲} = ٪۱۳/۳$$

$$\%Bias = \frac{\sqrt{\%CV_I^۲ + \%CV_G^۲}}{۴} \Rightarrow \%Bias = \frac{\sqrt{۲۶/۵^۲ + ۲۳/۲^۲}}{۴} = ٪۸/۸$$

$$\%TEa_{(p<0.05)} = (۱/۶۵ \times \%CV_A) + \%Bias \Rightarrow \%TEa_{(p<0.05)} = (۱/۶۵ \times ۱۳/۳) + ۸/۸ = ٪۳۰/۷$$

$$\%TEa_{(p<0.01)} = (۲/۳۲ \times \%CV_A) + \%Bias \Rightarrow \%TEa_{(p<0.01)} = (۲/۳۲ \times ۱۳/۳) + ۸/۸ = ٪۳۹/۷$$

۳-۶ مراجع

1. C. Burtis and E. Ashwood. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, Fifth edition, Saunders, United States of America (2012).
2. R. McPherson and M. Pincus. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, Twenty Second edition, Saunders, Philadelphia (2011).
3. J. Westgard. *Basic Method Validation*, Third edition, Westgard QC, Inc (2008).
4. J. Westgard and S. Westgard. *The Quality of Laboratory Testing Today, An Assessment of Sigma Metrics fo Analytic Quality Using Performance Data From Proficiency Testing Surveys and the CLIA Criteria for Acceptable Performance.* Am J Clin Pathol 2006; 125: 343-354.
5. M. Bishop, E. Fody and L. Schoff. *Clinical Chemistry*, Sixth edition, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia (2010).
6. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) Proficiency Limits. Available at: www. Westgard.com
7. European Biologic Goals. Available at: www. Westgard.com
8. Desirable Biological Variation (DBV), Updated for 2014: Available at: www. Westgard.com
9. Braga F. and Panteghini M. *Standardization and analytical goals for glycated hemoglobin measurement.* Clin Chem Lab Med 2013; 51:1719-1726.
10. S. Izquierdo and F. Bernabeu. *Procedures for Validation of Diagnostic Methods in Clinical Laboratory Accredited by ISO 15189, Modern Approaches to Quality Control*, Dr A. Badr. InTech (2011), Available at: http://www. Intechopen.com
11. A. Coskun, I. Unsal, et al. *Six Sigma as a Quality Management Tool: Evaluation of Performance in Laboratory Medicine, Qualty Management and Six Sigma*, A. Coskun. InTech (2010), Available at: http://www. Intechopen.com

۴

کالیبراسیون

در فصل قبل با مفاهیم دقت، درستی و صحت اندازه‌گیری‌ها آشنا شدیم. برای اندازه‌گیری یک آنالیت، **روش‌ها** یا تجهیزات مختلفی وجود دارند که با استفاده از **مواد** یا **معرف‌های** مختلف کار می‌کنند. نتیجه استفاده از این ابزارهای مختلف، روش‌های متفاوت اندازه‌گیری یک آنالیت می‌باشد که دقت، درستی و صحت متفاوتی دارند. در آزمایشگاه‌های بالینی، با استفاده از مواد کنترل کیفیت طی فرایندی تحت عنوان **کنترل کیفیت آماری** خطاهای حین آزمایش مورد جستجو قرار می‌گیرند و بخش عمده‌ای از این خطاها که از نوع نظام‌مند می‌باشند، طی فرایندی به‌نام **کالیبراسیون** اصلاح می‌شوند. برای کالیبراسیون اغلب نیاز به موادی تحت عنوان کالیبراتور یا استاندارد می‌باشد. در این فصل به موضوع کالیبراسیون و سلسله مراتب کالیبراسیون پرداخته می‌شود.

۴-۱ کالیبراسیون و تصدیق کالیبراسیون

برای اندازه‌گیری یک آنالیت معمولاً از یک واکنش شیمیایی یا ایمونوشیمیایی استفاده می‌شود که همراه با تولید سیگنالی، نظیر چگالی نوری (OD)، متناسب با غلظت آنالیت موجود در نمونه می‌باشد. لذا لازم است به‌طریقی سیگنال تولیدی به غلظت آنالیت مورد نظر تبدیل شود.

کالیبراسیون: اصول و مفاهیم

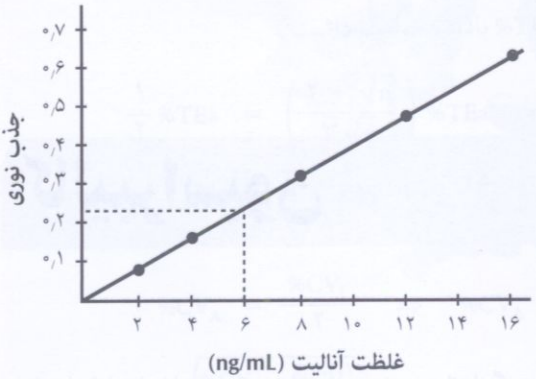
کالیبراسیون[1] فرایندی است که به‌واسطه آن سیستم اندازه‌گیری یک آنالیت خاص به شکلی تنظیم می‌شود که سیگنال حاصل از این اندازه‌گیری را بتوان با غلظت آن آنالیت مرتبط نمود. برای مثال، در روش‌های رنگ‌سنجی معمولاً از تعیین چگالی نوری (OD) برای تعیین غلظت آنالیت مورد نظر در نمونه استفاده می‌شود. در این نوع اندازه‌گیری‌ها، سیستم اندازه‌گیری طوری کالیبر یا تنظیم می‌شود که می‌توان میزان OD حاصل را به غلظت آنالیت مورد نظر تبدیل نمود.

برای تبدیل سیگنال آزمایش به میزان آنالیت مورد نظر از نمونه‌هایی تحت عنوان **کالیبراتور** یا **استاندارد**

---

1. Calibration

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



شکل ۱-۴ منحنی استاندارد یا کالیبراسیون. برای تهیه این منحنی‌ها معمولاً چند نمونه استاندارد یا کالیبراتور با مقادیر مختلف آنالیت مورد آزمایش قرار می‌گیرند (جدول سمت راست). سپس در یک دستگاه مختصات، میزان آنالیت موجود در نمونه‌های کالیبراتور بر روی محور افقی و سیگنال حاصل از آنها بر محور عمودی مشخص می‌گردد. در ادامه نقاط حاصل از مقادیر آنالیت و سیگنال هر نمونه کالیبراتور در این دستگاه مختصات تعیین و با اتصال این نقاط به یکدیگر، منحنی کالیبراسیون حاصل می‌گردد. در صورتی‌که همانند حالت نشان‌داده‌شده در اینجا، ارتباط بین میزان آنالیت و سیگنال از نوع مستقیم باشد، منحنی از نوع صعودی خواهد. برعکس، اگر این ارتباط از نوع معکوس باشد (با افزایش میزان آنالیت، میزان سیگنال کاهش یابد)، منحنی از نوع نزولی خواهد بود (نشان داده نشده است). با استفاده از میزان سیگنال نمونه بیماران و منحنی کالیبراسیون می‌توان میزان آنالیت موجود در نمونه را تعیین نمود. برای مثال، در صورتی‌که سیگنال (در اینجا جذب نوری) برابر ۰٫۲۴ باشد، میزان آنالیت آن معادل ng/mL ۶ به‌دست می‌آید.

استفاده می‌شود که دارای مقادیر تخصیص‌یافته[1] یا مقادیر شناخته‌شده[2] آنالیت مورد نظر هستند. سپس براساس سیگنال تولیدی و میزان آنالیت موجود در نمونه‌های کالیبراتور، منحنی رسم می‌شود که با استفاده از آن می‌توان سیگنال حاصل از انجام آزمایش بر روی نمونه بیماران را به مقادیر آنالیت موجود در این نمونه‌ها تبدیل نمود.

در صورتی‌که نمودار نتایج حاصل از آزمایش بر روی چندین نمونه استاندارد یا کالیبراتور در برابر غلظت‌های آنها رسم گردد، **منحنی استاندارد** یا **منحنی کالیبرسیون** به‌دست می‌آید (شکل ۱-۴). در بسیاری از موارد نمودار کالیبراسیون از نوع **خطی** است و امکان رسم آنها با استفاده از دو غلظت متفاوت، معمولاً در دو انتهای دامنه اندازه‌گیری ممکن می‌باشد. لذا به این نوع کالیبراسیون، **کالیبراسیون دو-نقطه‌ای**[3] گفته می‌شود. در اتوآنالیزوها معمولاً از کالیبراسیون دو-نقطه‌ای استفاده می‌شود که حتی ممکن است یکی از این نقاط مربوط به کالیبراتور صفر باشد (شکل ۲-۴). در اینجا فرض بر این است که یک رابطه خطی بین سیگنال و میزان آنالیت در دامنه بین صفر و نقطه تنظیم دوم (کالیبراتور دوم) وجود دارد. اما این رابطه تا چه غلظتی از آنالیت خطی باقی می‌ماند؟ برای پاسخ به این سؤال لازم است، دامنه

1. Assigned value 2. Known value 3. Two-point calibration

شکل ۲-۴ کالیبراسیون دو نقطه‌ای. از این کالیبراسیون معمولاً در اتوآنالیزورها استفاده می‌شود. اغلب یکی از کالیبراتورها دارای غلظت صفر و کالیبراتور دیگر دارای یک غلظت بالا (نقطه تنظیم) می‌باشد. برای تعیین اینکه آیا رابطه خطی در بالای نقطه تنظیم نیز وجود دارد، نیاز به آزمایش خطیت می‌باشد.

قابل‌گزارش روش با آزمایش خطی‌بودن یا خطیت[1] تعیین گردد (ص. ۱۶۴).

وقتی نمودار کالیبراسیون غیرخطی است، نیاز به استفاده از تعداد بیشتر کالیبراتور می‌باشد و به آن **کالیبراسیون چند-نقطه‌ای**[2] گفته می‌شود. این کالیبراسیون به‌خصوص در روش‌های ایمونواسی مشاهده می‌گردد که اغلب منحنی کالیبراسیون سهمی دارند. برای افزایش صحت منحنی لازم است از ۳ تا ۵ و یا حتی تعداد بیشتری نمونه کالیبراتور با غلظت‌های مختلف استفاده شود (شکل ۳-۴).

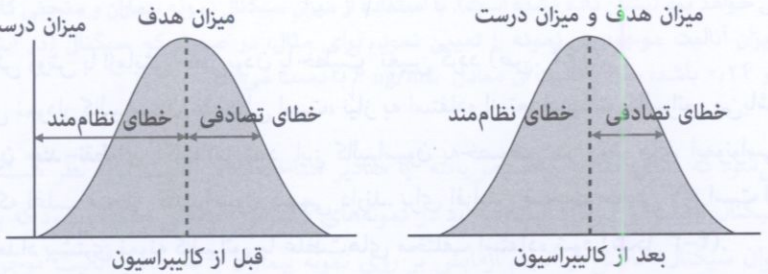
کالیبراسیون مجدد و تصدیق کالیبراسیون

میزان اندازه‌گیری‌شده و میزان درست یک آنالیت ممکن است به‌دلیل خطای تصادفی یا نظام‌مند باشد. با **کالیبراسیون مجدد**[3] امکان حذف خطای نظام‌مند وجود دارد، ولی این اقدام تأثیری بر خطای تصادفی ندارد (شکل ۴-۴).

همان‌طور که در ادامه خواهیم دید، در فواصل زمانی منظم و شرایط خاص نیاز به ارزیابی وضعیت کالیبراسیون سیستم اندازه‌گیری می‌باشد. در این موارد، ابتدا بهتر است **تصدیق کالیبراسیون**[4] انجام شود که طی آن نمونه‌هایی با غلظت‌های شناخته‌شده در دامنه قابل‌گزارش همانند نمونه بیماران مورد آزمایش قرار می‌گیرند. در صورتی‌که نتایج در محدوده قابل‌قبول قرار داشتند، وضعیت کالیبراسیون سیستم

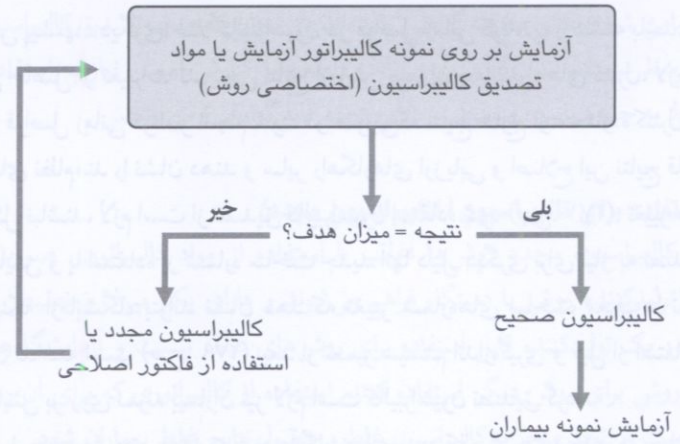
1. Linearity 2. Multi-point calibration 3. Recalbration 4. Calibration verification

شکل ۳-۴ نمودار کالیبراسیون چند-نقطه‌ای. در اینجا از هفت کالیبراتور استفاده شده است. همانطور که ملاحظه می‌گردد در قسمت بالایی نمودار شیب منحنی و به‌عبارت دیگر حساسیت روش کاهش می‌یابد: افزایش سیگنال نسبت به افزایش غلظت آنالیت ناچیز است.



شکل ۴-۴ اصلاح خطای نظام‌مند با کالیبراسیون مجدد. نمودار سمت چپ مربوط به نتایج اندازه‌گیری تکراری یک آنالیت در یک نمونه یا نمونه‌های مشابه (نظیر ویال‌های مختلف یک نمونه کنترل) می‌باشد. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد، این نتایج در اطراف میانگین پراکندگی دارند (خطای تصادفی) و میزان میانگین نتایج نیز از میزان درست اختلاف دارد (خطای نظام‌مند). منحنی سمت راست، انطباق میزان میانگین با میزان درست را بعد از کالیبراسیون مجدد نشان می‌دهد (حذف خطای نظام‌مند). این در حالی است که تغییری در پراکندگی نتایج در اطراف میانگین بعد از کالیبراسیون مجدد رخ نداده است (عدم‌حذف خطاهای تصادفی).

اندازه‌گیری اثبات و مستندسازی می‌شود. در صورتی‌که نتایج غیرقابل‌قبول بودند، آنگاه با کالیبراسیون مجدد لازم است وضعیت کالیبراسیون اصلاح گردد (شکل ۵-۴). در واقع کالیبراسیون ارتباط بین محتوای آنالیت و سیگنال اندازه‌گیری سیستم را تعیین می‌کند و تصدیق کالیبراسیون تأیید می‌کند که تنظیمات جاری کالیبراسیون همچنان معتبر هستند.



شکل ۵-۴ تصدیق کالیبراسیون. همانند نمونه بیماران آزمایش بر روی نمونه‌های کالیبراتور یا مواد مربوط به تصدیق کالیبراسیون انجام می‌شود. در صورتی‌که نتایج در محدوده قابل‌قبول بودند، کالیبراسیون تأیید می‌گردد، در غیر این صورت نیاز به کالیبراسیون مجدد می‌باشد. گاهی به‌جای کالیبراسیون مجدد از فاکتور اصلاحی استفاده می‌شود. در هر صورت نیاز به تصدیق مجدد کالیبراسیون است.

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 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

آزمایشگاه می‌بایست معیارهایی را برای توافق مقدار هدف کالیبراتور تعیین کند. برای این منظور می‌توان از معیارهایی نظیر دامنه ۱SD ± یا ۱٫۵ SD ± و یا mTEa% (ص. ۵۶) استفاده نمود.

زمان‌هایی که نیاز به تصدیق کالیبراسیون یا کالیبراسیون مجدد وجود دارد

کادر ۱-۴ زمان‌هایی را فهرست کرده است که نیاز به تصدیق کالیبراسیون یا کالیبراسیون مجدد می‌باشد. طبق مقررات[1] CLIA، کالیبراسیون یا تصدیق کالیبراسیون حداقل هر شش ماه لازم است، مگر آنکه شرکت

1. Regulations

تولیدکننده روش پیشنهاد دیگری، مثلاً کالیبراسیون در فواصل زمانی کوتاه‌تر، را داشته باشد. گاهی براساس تجربیات قبلی حاصل از تغییرات تدریجی نتایج آزمایش بیماران و یا نمونه‌های کنترل، لازم است تصدیق کالیبراسیون در فواصل زمانی کوتاه‌تر انجام شود. در صورتی‌که نتایج خارج از محدوده کنترل کیفیت داخلی وجود یک خطای نظام‌مند را نشان دهند و سایر راهکارهای ارزیابی و اصلاح این نتایج قادر به شناسایی و اصلاح مشکل نباشند، لازم است از تصدیق کالیبراسیون استفاده شود (ص. ۲۷۱). تغییر معرف‌های مورد استفاده در آزمایش و یا استفاده از شماره ساخت جدید آنها دلیل دیگری برای نیاز به تصدیق کالیبراسیون است، مگر اینکه آزمایشگاه بتواند نشان دهد که تغییر شماره‌های ساخت معرف‌ها تأثیری بر نتیجه آزمایش بیماران نداشته است (ص. ۲۷۹). بعد از تعمیر سیستم اندازه‌گیری و قبل از استفاده مجدد از آن برای انجام آزمایش بر روی نمونه بیماران نیز لازم است کالیبراسیون تصدیق گردد.

وقتی کالیبراسیون روش تصدیق می‌شود، آنگاه نیازی به کالیبراسیون مجدد نمی‌باشد. وقتی این کالیبراسیون تصدیق نگردد، آنگاه نیاز به کالیبراسیون مجدد می‌باشد (شکل ۵-۴ را ببینید). گاهی ممکن است به‌جای کالیبراسیون، از فاکتورهای اصلاحی استفاده شود که سبب تغییر میزان خوانده‌شده به میزان صحیح می‌شود. بعد از کالیبراسیون مجدد، دوباره لازم است تصدیق کالیبراسیون انجام و مورد تأیید قرار گیرد. بعد از این اقدامات می‌توان از سیستم برای اندازه‌گیری نمونه بیماران استفاده کرد.

موادی که برای کالیبراسیون و تصدیق کالیبراسیون مناسب هستند

مواد و نمونه‌های مختلفی برای کالیبراسیون و تصدیق کالیبراسیون در دسترس قرار دارند که نحوه صحیح استفاده از آنها در رسیدن به کالیبراسیون صحیح مهم می‌باشد.

مواد مورد استفاده برای تصدیق کالیبراسیون

برای تصدیق کالیبراسیون می‌توان از مواد دارای مقادیر شناخته‌شده مختلفی، شامل **نمونه مهارت‌آزمایی (PT)** دارای مقادیر شناخته‌شده، **نمونه بیماران** دارای مقادیر شناخته‌شده (حاصل از اندازه‌گیری با روش‌های دیگر دارای کالیبراسیون صحیح)، **کالیبراتورها**، **کنترل‌های تجارتی وابسته** استفاده نمود. برای این منظور **کنترل‌های تجارتی غیروابسته آزمون‌شده دارای مقادیر مختص روش یا کیت مورد نظر و سیستم بسته** نیز مفید هستند؛ گرچه این نمونه‌ها برای سیستم باز مناسب نمی‌باشند (صفحه بعد).

برخی تولیدکننده‌های روش موادی را اختصاصاً برای تصدیق کالیبراسیون آزمون تولید می‌کنند. لازم است به این موضوع توجه داشت که این مواد معمولاً خصوصیات ماتریکسی و مقادیر هدفی دارند که تنها در روش‌های اختصاصی اشاره شده کاربرد دارند و نمی‌توانند برای هر روش دیگر به‌کار روند. این مواد تصدیق کالیبراسیون ممکن است حاوی مقادیر هدف تخصیص‌یافته‌ای باشند که برای شماره‌های معرف اشاره شده اختصاصی باشند و یا ممکن است حاوی مقادیری باشند که توسط تولیدکننده جهت

استفاده برای تمامی شماره‌های معرف گواهی[1] شده‌اند. از آنجایی‌که هدف تصدیق کالیبراسیون وارسی تولید نتایج صحیح توسط سیستم اندازه‌گیری در سرتاسر دامنه قابل‌گزارش است، نیاز به استفاده از سه سطح (در نقاط مربوط به حدود پایین، متوسط و بالای دامنه قابل‌گزارش) می‌باشد.

مواد مورد استفاده برای کالیبراسیون (کالیبراسیون مجدد)

کالیبراسیون و کالیبراسیون مجدد روش‌ها اغلب با استفاده از مواد کالیبراتوری صورت می‌گیرند که توسط شرکت تولیدکننده روش یا دستگاه فراهم می‌شوند و دارای یک میزان تخصیص‌یافته مشخص هستند. کالیبراتور یک تولیدکننده قابل استفاده برای روش‌های دیگر نیست و آزمایشگاه‌ها نباید از مواد کالیبراتور یک روش برای روش دیگر استفاده کنند. استفاده از کالیبراتوری که برای آن روش اختصاصاً طراحی نشده است می‌تواند منجر به کالیبراسیون غلط و حصول نتایج غلط بیماران شود.

موادی‌که برای کالیبراسیون و تصدیق کالیبراسیون مناسب نیستند

مواد مرجع ملی و بین‌المللی

در بعضی موارد ممکن است مواد مرجع ملی و بین‌المللی کالیبراسیون در دسترس قرار داشته باشند. در اکثر موارد، این مواد مرجع برای استفاده با روش‌های اندازه‌گیری مرجع می‌باشند و ممکن است برای استفاده مستقیم برای روش‌های معمول مناسب نباشند. لذا آزمایشگاه‌ها نباید از مواد مرجع ملی و بین‌المللی برای کالیبراسیون یا تصدیق کالیبراسیون یک روش معمول استفاده کنند، مگر آنکه تبدیل‌پذیری[2] آن با نمونه‌های بیمار بومی برای روش معمول مورد نظر تصدیق شده باشد. در صورتی‌که ماده مرجع قابل تبدیل نباشد، امکان کالیبراسیون غلط آن روش معمول و کسب نتایج غلط برای بیماران وجود دارد.

نمونه‌های کنترل کیفیت نوع-سوم

به دلیل تداخلات ماتریکسی (ص. ۲۳۷) نمونه‌های کنترل کیفیت نوع-سوم[3] (نمونه‌هایی که توسط تولیدکننده‌ای غیر از تولیدکننده روش) برای تصدیق کالیبراسیون و ردیاب‌پذیری مناسب نیستند، مگر این که مقادیر هدف برای روش یا کیت مورد نظر در سیستم بسته تعیین‌شده باشد. از نمونه‌های QC نوع-سوم می‌توان به‌عنوان نمونه کنترل در برنامه‌های ارزیابی کیفیت داخلی یا خارجی استفاده کرد. برای استفاده در برنامه کنترل کیفیت داخلی، لازم است مقادیر هدف و انحراف معیار (SD) این نمونه‌ها در آزمایشگاه تعیین شوند. در صورتی‌که از مواد کنترل کیفیت نوع-سوم در برنامه ارزیابی کیفیت خارجی استفاده شود، از میانگین مقادیر همگروه می‌توان برای تأیید مطابقت نحوه استفاده از یک روش اختصاصی با سایر استفاده‌کننده‌های این روش استفاده نمود.

---

1. Certified 2. Commutability 3. Third-party QC material

برخی دستگاه‌ها توسط کارخانه کالیبر می‌شوند

در بعضی موارد، برای مثال دستگاه‌های آزمایش بر بالین، روش‌ها طی فرایند تولید کالیبره می‌شوند و آزمایشگاه این کالیبراسیون را تصدیق می‌کند. در هر حالت، قابلیت ردیابی صحت نتیجه با بالاترین درجه سیستم مرجع، توسط تولیدکننده روش فراهم می‌شود. ماده کالیبراتور تولیدکننده روش و مقادیر هدف تخصیص-یافته برای کسب نتایج صحیح در هنگام آزمایش نمونه‌های بیماران با آن روش خاص طراحی می‌شوند.

۴-۲ سلسله‌مراتب کالیبراسیون و ردیاب‌پذیری

برای اندازه‌گیری میزان یک آنالیت موجود در یک نمونه ممکن است از روش‌ها، کیت‌ها و تجهیزات مختلفی استفاده شود. لازم است بین نتایج حاصل از این روش‌ها، کیت‌ها و تجهیزات **توافق**[1] وجود داشته باشد و در بهترین حالت نتایج یکسانی حاصل گردد. برای اطمینان از توافق بین اندازه‌گیری با روش‌های معمول می‌بایست به مفهوم **ردیاب‌پذیری**[2] و **سلسله مراتب کالیبراسیون**[3] توجه شود.

سلسله مراتب کالیبراسیون خصوصیات فیزیکی

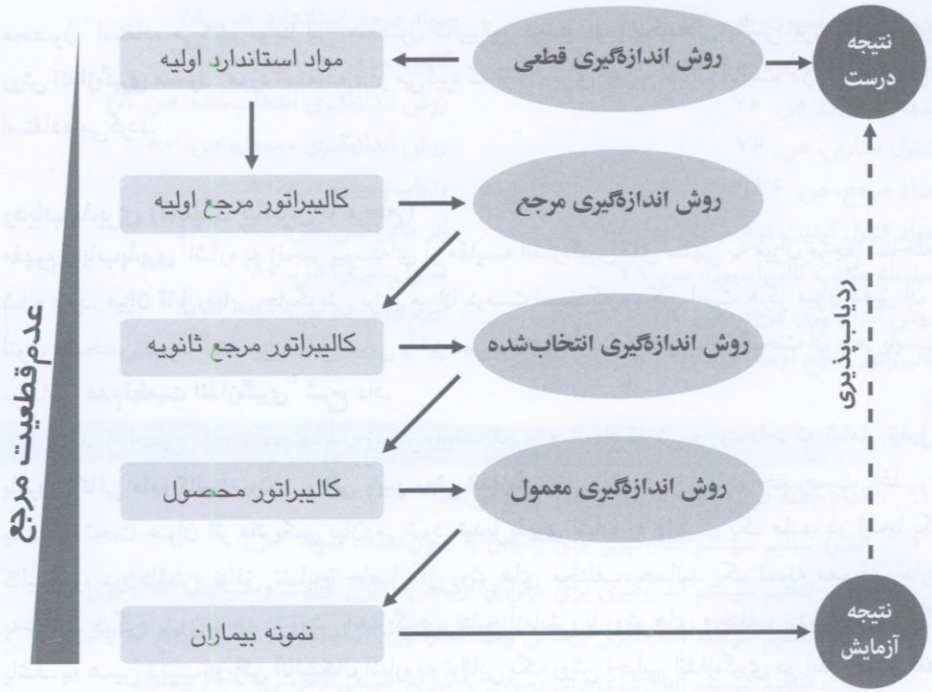
در فیزیک، سلسله مراتب کالیبراسیون به‌خوبی تعیین شده است و در هر آزمایشگاهی، مثلاً برای ترازو، وسایل حجمی، دماسنج، ساعت و طول‌موج‌های اسپکتروفتومتر مورد استفاده قرار می‌گیرد. برای مثال، درجه حرارت یخچال توسط ترمومتر خود یخچال قابل‌اندازه‌گیری است. ولی از کجا می‌توان مطمئن شد که درجه حرارت تعیین‌شده صحیح است. برای رسیدن به این اطمینان، معمولاً از ترمومتر دیگری استفاده می‌شود که خود با ترمومتر استاندارد دیگری کالیبر شده است و گواهی کالیبراسیون دارد.

سلسله مراتب روش‌های اندازه‌گیری و کالیبراسیون آنها

در مورد بسیاری از آنالیت‌ها یک سلسله‌مراتب از روش‌ها، شامل روش‌های اندازه‌گیری مرجع، انتخاب-شده و معمول وجود دارد. **روش اندازه‌گیری مرجع**[4] یک روش اجرایی کاملاً شناخته‌شده با بالاترین کیفیت آنالیتیکال می‌باشد. این روش با استفاده از کالیبراتور مرجع اولیه‌ای[5] کالیبر می‌شود که خود مستقیماً با انحلال میزان دقیقاً مشخصی (از طریق توزین) از خالص‌ترین (با خلوص حداقل ۹۹٫۹۸٪) پودرهای شیمیایی استاندارد آن، تحت عنوان «مواد مرجع استاندارد[6]» (SRM) در حجم دقیقاً مشخصی از حلال تهیه می‌گردد. برای کمّیت‌های شیمیایی از واحد پایه SI، یعنی مول، استفاده می‌شود.

سپس از روش اندازه‌گیری مرجع برای تعیین میزان آنالیت موجود در کالیبراتور مرجع ثانویه[7] استفاده می‌شود که خود برای کالیبراسیون **روش اندازه‌گیری انتخاب‌شده**[8] توسط تولیدکننده‌ها مورد استفاده قرار

1. Agreement
2. Traceability
3. Calibration hierarchy
4. Reference measurment procedure
5. Primary reference calibrator
6. Standard Reference Material
7. Secondary reference calibrator
8. Selected measurment procedure



شکل ۶-۴ سلسله‌مراتب کالیبراسیون. با استفاده از یک زنجیر پیوسته مقایسه اندازه‌گیری‌ها، ارتباطی بین میزان مشاهده‌شده حاصل از روش اندازه‌گیری معمولی مورد استفاده در آزمایشگاه و میزان مرجع تعیین‌شده توسط روش اندازه‌گیری مرجع برقرار می‌شود که به آن ردیاب‌پذیری گفته می‌شود. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد، به‌واسطه خطاهای تصادفی و نظام‌مند، از بالا به پایین عدم‌قطعیت روش اندازه‌گیری افزایش می‌یابد.

می‌گیرد (شکل ۶-۴). ماتریکس (زمینه) این مواد همانند ماتریکس نمونه‌های مورد استفاده در روش‌های اندازه‌گیری معمول (برای مثال، سرم انسانی) می‌باشد. کالیبراتورهای مرجع ثانویه معمولاً از کیفیت آنالیتیکال بالایی برخوردار هستند و در صورتی‌که قرار باشد این مواد برای کنترل درستی روش‌های معمول مورد استفاده قرار گیرند، لازم است تبدیل‌پذیری آنها با نمونه‌های بالینی تصدیق گردد. در غیر این صورت، استفاده از آنها محدود به روش‌های اندازه‌گیری انتخاب‌شده‌ای خواهد که برای آنها تهیه شده‌اند. در گواهی آنالیز لازم است عنوان شود که این مواد مرجع ثانویه برای کدام روش‌ها از نظر تبدیل‌پذیری با نمونه‌های بالینی تصدیق شده‌اند. در صورتی‌که هیچ نوع اطلاعاتی در خصوص تبدیل‌پذیری وجود نداشته باشد، لازم است تصور شود که این مواد مرجع با نمونه‌های بالینی تبدیل‌پذیر نیستند و تصدیق تبدیل‌پذیری با روش‌های مورد نظر جزء مسئولیت‌های مصرف‌کننده می‌باشد.

در ادامه، تولیدکننده از روش اندازه‌گیری انتخاب‌شده برای تعیین کمّیت آنالیت مورد نظر در کالیبراتور

محصول[1] استفاده می‌کند. نهایتاً این محصول کالیبراتور توسط آزمایشگاه‌های بالینی برای کالیبراسیون **روش اندازه‌گیری معمول**[2] مورد استفاده قرار می‌گیرد که از آن برای تعیین میزان آنالیت در نمونه بیماران استفاده می‌گردد.

ردیاب‌پذیری (قابلیت پیگیری تا مرجع)

مفهوم **ردیاب‌پذیری**[3] اشاره به زنجیر پیوسته‌ای از مقایسه اندازه‌گیری‌های منتهی به میزان مرجع شناخته‌شده دارد. **میزان قابل‌ردیابی** جایگزینی برای میزان درست است که ممکن است هرگز میزان دقیق آن را نتوان مشخص نمود. البته میزان قابل‌ردیابی را نیز نمی‌توان دقیقاً شناخت و میزان صحت آن را می‌بایست براساس **عدم‌قطعیت اندازه‌گیری**[4] شرح داد.

دو دلیل اصلی برای شکسته‌شدن زنجیر ردیاب‌پذیری و ایجاد تورش وجود دارد که شامل **تبدیل‌پذیری ناکافی ماده کالیبراسیون** و **ویژگی پایین روش اندازه‌گیری** می‌باشند. اثر این دو خصوصیت اغلب با یکدیگر تحت عنوان **اثر ماتریکس** بیان می‌شود. **تبدیل‌پذیری** اشاره به قابلیت یک ماده، در اینجا یک کالیبراتور، در داشتن توافق نتایج حاصل از روش‌های مختلف، همانند یک نمونه معمولی، دارد؛ به‌عبارت دیگر، بدون توجه به روش اندازه‌گیری، نتایج آزمایش با روش‌های مختلف نزدیک به یکدیگر باشد. به همین ترتیب، **ویژگی آنالیتیکال** اشاره به توانایی یک روش اجرایی اندازه‌گیری در اندازه‌گیری فقط کمّیتی دارد که قرار است اندازه‌گیری شود؛ به‌عبارت دیگر، ترکیبات دیگر در روش اندازه‌گیری تداخل نکنند.

تاکنون ردیاب‌پذیری فقط ۲۵ تا ۳۰ آنالیت بیوشیمیایی، شامل الکترولیت‌ها، برخی متابولیت‌ها (گلوکز، کراتی‌نین، و اسید اوریک)، استروئیدها و برخی هورمون‌های تیروئیدی، تا واحد SI تعیین شده است. در مورد پروتئین‌های پلاسمایی، یک **ماده سرمی مرجع انسانی**[5] همراه با غلظت‌های جرمی گواهی‌شده[6] دوازده پروتئین سرمی در دسترس قرار دارد. در مورد پروتئین‌های هورمونی، تنوع ساختمانی موجود در آنها، ردیاب‌پذیری را مشکل می‌سازد.

۴-۳ آموزش تکمیلی

برای ارزیابی خود مطالب زیر را مطالعه کنید.

کلمات یا عباراتی که برای دانشجو حائز اهمیت آموزشی هستند

کالیبراتور، ص. ۷۱
استاندارد، ص. ۷۱
منحنی استاندارد، ص. ۷۲
منحنی کالیبراسیون، ص. ۷۲
کالیبراسیون، ص. ۷۲
کالیبراسیون مجدد، ص. ۷۳

1. Product calibrator
2. Routine measurment procedure
3. Traceability
4. Uncertainty of measurement
5. Human reference serum material
6. Certified mass concentrations

تصدیق کالیبراسیون، ص. ۷۳
نمونه مهارت‌آزمایی، ص. ۷۶
نمونه بیماران، ص. ۷۶
کنترل تجارتی، ص. ۷۶
مواد مرجع، ص. ۷۶
مواد کنترل کیفیت نوع-سوم، ص. ۷۷
سلسله مراتب کالیبراسیون، ص. ۷۸
روش اندازه‌گیری مرجع، ص. ۷۸
کالیبراتور مرجع اولیه، ص. ۷۸
مواد مرجع استاندارد، ص. ۷۸
کالیبراتور مرجع ثانویه، ص. ۷۸
روش اندازه‌گیری انتخاب‌شده، ص. ۷۸
روش اندازه‌گیری معمول، ص. ۸۰
ردیاب‌پذیری، ص. ۸۰
اثر ماتریکس، ص. ۸۰
تبدیل‌پذیری، ص. ۸۰
عدم‌قطعیت، ص. ۸۰

سؤالات چهار گزینه‌ای

۱. **کدام جمله فرایند کالیبراسیون را بهتر بیان می‌کند؟**

الف) تنظیم سیستم اندازه‌گیری برای رسیدن به میزان هدف نمونه کنترل

ب) تنظیم سیستم اندازه‌گیری برای برقراری ارتباط به میزان آنالیت و سیگنال اندازه‌گیری

ج) تنظیم سیستم اندازه‌گیری براساس واحد اندازه‌گیری اشاره‌شده در دامنه مرجع اندازه‌گیری

د) تنظیم سیستم اندازه‌گیری برای رسیدن به توزیع طبیعی (گوسی) نتایج بیماران

۲. **با فرایند کالیبراسیون می‌توان**

الف) پراکندگی توزیع داده‌های مربوط به نمونه کنترل را کاهش داد.

ب) پراکندگی توزیع داده‌های مربوط به نمونه کنترل را حذف نمود.

ج) تورش موجود در روش اندازه‌گیری را از بین برد.

د) هر دو نوع خطای تصادفی و نظام‌مند روش را حذف کرد.

۳. **کدام گزینه در خصوص تصدیق کالیبراسیون صحیح است؟**

الف) منظور همان کالیبراسیون مجدد است.

ب) در فواصل زمانی مشخص توصیه می‌شود.

ج) با تغییر شماره ساخت نمونه کنترل ضروری است.

د) با تغییر شماره ساخت معرف ضروری است.

۴. **تمامی نمونه‌های زیر برای تصدیق کالیبراسیون مناسب هستند، به غیر از:**

الف) نمونه بیماران دارای مقادیر شناخته‌شده

ب) نمونه‌های کنترل تجارتی وابسته دارای مقادیر شناخته‌شده

ج) نمونه‌های کنترل تجارتی غیروابسته برای سیستم باز
د) کالیبراتورهای پیشنهادی شرکت تولیدکننده

۵. **کدام گزینه در خصوص کالیبراسیون مجدد صحیح است؟**
الف) می‌تواند با استفاده از هر نوع کالیبراتوری انجام شود.
ب) با استفاده از مواد مرجع قابل انجام است.
ج) به‌صورت روزانه ضروری است.
د) در صورت عدم تصدیق کالیبراسیون ضروری است.

۶. **تمامی موارد زیر از مشکلات ردیاب‌پذیری هستند، به غیر از:**
الف) تبدیل‌پذیری ناکافی ماده کالیبراسیون ب) ویژگی پایین روش اندازه‌گیری
ج) تنوع ساختمانی آنالیت د) دقت پایین روش‌های اندازه‌گیری

سؤالات تشریحی

۱. برای تهیه منحنی کالیبراسیون روش ایمونواسی اندازه‌گیری یک آنالیت هورمونی از هفت کالیبراتور با غلظت‌های مختلف استفاده شده است. غلظت کالیبراتورهای مورد استفاده به همراه جذب نوری (OD) مربوطه در جدول ۱-۴ خلاصه شده است. بهتر است از چه میزانی به‌عنوان حد بالای قابل گزارش استفاده شود؟

جدول ۱-۴ نتایج حاصل از انجام آزمایش بر روی هفت کالیبراتور روش اندازه‌گیری یک آنالیت هورمونی

شماره	غلظت (mIU/L)	جذب‌نوری (OD)
۱	۰	۰٫۰۱
۲	۲	۰٫۷۹
۳	۴	۱٫۱۸
۴	۸	۱٫۴۰
۵	۱۶	۱٫۶۰
۶	۲۴	۱٫۷۰
۷	۳۲	۱٫۷۵

۲. چرا ردیاب‌پذیری در مورد آزمایش TSH مشکل است؟

۳. یک آزمایشگاه تشخیص طبی برای اندازه‌گیری میزان فریتین از یک تکنیک الایزا تولید داخل استفاده می‌کند. آیا این آزمایشگاه می‌تواند از نمونه کنترلی که میزان هدف فریتین آن برای تکنیک الایزا تعیین شده است برای تصدیق کالیبراسیون استفاده کند؟

۴. یک آزمایشگاه تشخیص طبی برای اندازه‌گیری میزان TSH از سیستم بسته ایمونولایت ۲۰۰۰ استفاده می‌کند. آیا این آزمایشگاه می‌تواند از نمونه‌های کنترل رندوکس که دارای مقادیر هدف تعیین‌شده برای این سیستم می‌باشد برای تصدیق کالیبراسیون استفاده کند؟

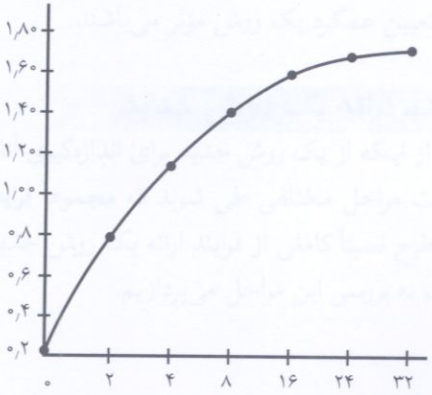
پاسخ سؤالات چهار گزینه‌ای

	الف	ب	ج	د
۱	○	●	○	○
۲	○	○	●	○
۳	○	●	○	○

	الف	ب	ج	د
۴	○	○	●	○
۵	○	○	○	●
۶	○	○	○	●

پاسخ سؤالات تشریحی

۱. منحنی کالیبراسیون این روش ایمونواسی در شکل ۷-۴ آورده شده است. همان‌طور که ملاحظه می‌گردد، شیب منحنی از غلظت ۱۶ mIU/L به بعد کاهش قابل‌توجهی پیدا کرده است. لذا این روش اندازه‌گیری در بالای غلظت ۱۶ mIU/L فاقد حساسیت آنالیتیکال لازم می‌باشد و بهتر است از این میزان به‌عنوان حد بالای قابل‌گزارش استفاده شود. با استفاده از آزمون خطیت (خطی-بودن) این موضوع را می‌توان بهتر مورد ارزیابی قرار داد (ص. ۱۶۵).



شکل ۷-۴ منحنی کالیبراسیون مربوط به داده‌های جدول ۱-۴. به کاهش شیب منحنی و در نتیجه کاهش حساسیت آنالیتیکال روش اندازه‌گیری در غلظت بالای ۱۶ mIU/L توجه نمایید.

۲. به‌طور کلی آنالیت‌هایی که ساختمان پروتئینی و به میزان بیشتر در مورد آنالیت‌هایی نظیر TSH که ساختمان گلیکوپروتئینی دارند، تغییرات ساختمانی به‌دلیل وجود پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی و همچنین تغییرات اسید آمینه‌ای و کربوهیدراتی بعد از سنتز، سبب تنوع ساختمانی آنها می‌گردد. این تنوع ساختمانی همراه با تغییرات آنتی‌ژنیکی است که خود منجر به تنوع واکنش‌ها با آنتی‌بادی‌های مورد استفاده در روش‌های ایمونواسی اندازه‌گیری این آنالیت‌ها می‌گردد.

۳. به‌دلیل تداخلات ماتریکس (ص. ۲۳۷) نتایج حاصل از تعیین‌مقدار فریتین این نمونه کنترل نوع-سوم با کیت‌های مختلف الایزا می‌تواند بسیار متفاوت باشد و به همین دلیل نمی‌توان از آن برای تصدیق کالیبراسیون استفاده کرد. این موضوع در خصوص آنالیت‌های غیرهورمونی، نظیر گلوکز یا آمینوترانسفرازها نیز صادق است.

۴. علی‌رغم اینکه نمونه کنترل رندوکس برای سیستم اندازه‌گیری ایمونولایت ۲۰۰۰ یک نمونه کنترل نوع-سوم است، ولی از آن می‌توان برای تصدیق کالیبراسیون استفاده کرد، زیرا در بروشور این کنترل مقادیر هدف مختص سیستم اندازه‌گیری ایمونولایت ۲۰۰۰ وجود دارد.

٤-٤ مراجع

1. C. Burtis and E. Ashwood. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry,* Fifth edition, Saunders, United States of America (2012).
2. R. McPherson and M. Pincus. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods,* Twenty Second edition, Saunders, Philadelphia (2011).
3. J. Westgard. *Basic Method Validation,* Third edition, Westgard QC, Inc (2008).
4. G. Koumantakis. *Traceability of Measurement Results.* Clin Biochem Rev Vol 29 Suppl (i) August 2008 l S61.