

مدیریت کیفیت در بخش بیوشیمی

QUALITY MANAGEMENT IN BIOCHEMISTRY

دکتر رضا محمدی
DCLS, PhD



الزامات آزمایشگاه مرجع



الزامات آزمایشگاه مرجع

- فرایند انجام آزمایش

بندهای ۶۱ تا ۷۳

- فرایند اطمینان از کیفیت نتایج آزمایش

بندهای ۷۴ تا ۸۴



الزامات فرایند آزمایش: بند ۶۱

- انتخاب روش های مناسب براساس کاربرد بالینی آزمایش
 - توجه به ویژگی های عملکردی مورد نیاز پزشکان و بیماران
- حساسیت تشخیصی بالا برای بیماریابی
- ویژگی تشخیصی بالا برای تأیید تشخیص بیماری ها



الزامات فرایند آزمایش: بند ۶۹

- تصدیق (Verification) روش
- زمان انجام تصدیق
- پارامترهای مورد بررسی برای تصدیق



الزامات فرایند آزمایش: بند ۲۰

- صحت گذاری (Validation) روش
- زمان انجام صحت گذاری
- پارامترهای مورد بررسی برای صحت گذاری



الزامات فرایند آزمایش: بند ۷۱

• عدم قطعیت (Uncertainty)



الزامات فرایند آزمایش: بند ۷۲

- تهیه دستورالعمل های انجام آزمایش (SOP)
- انجام آزمایش های طبق دستورالعمل ها
- دسترسی کارکنان به دستورالعمل ها



الزامات فرایند آزمایش: بند ۱۳

• نگهداری سوابق مربوط به انجام آزمایش ها



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۷۴

- مدون نمودن سیاست ها و روش های انجام برنامه کنترل کیفیت و تفسیر نتایج
- برای روش های کیفی، نیمه کمی و کمی



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۷۵

- تسلط کارشناسان در اجرا و تفسیر نتایج کنترل کیفیت
- تسلط بر شناسایی خطاها و نحوه انجام اقدامات اصلاحی
- ارزیابی دانش و مهارت کارشناسان



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۷۶

- نظارت مستقیم مسئول فنی بر نحوه اجرای برنامه های کنترل کیفیت، تفسیر نتایج، شناسایی مشکلات و انجام اقدامات اصلاحی



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۷۷

- اجرای صحیح برنامه های کنترل کیفیت داخلی برای آزمایش های کمی
- تعیین میزان عدم دقت مجاز و خطای کل مجاز



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۷۱

- کنترل کیفیت نتایج براساس ارزیابی نتایج آزمایش بیماران



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۷۹

• برنامه کنترل کیفیت داخلی برای آزمایش های کیفی و نیمه کمی



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۱۰

- عدم گزارش نتایج آزمایش بیماران در صورت نقض قواعد کنترل کیفیت



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۱۱

- بازنگری سوابق اجرای برنامه های کنترل کیفیت توسط مسئول فنی و کارکنان



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۱۲

- شرکت در برنامه ارزیابی کیفیت خارجی
- تفسیر نتایج برنامه ارزیابی کیفیت خارجی و انجام اقدامات مقتضی



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۱۳

- استفاده از روش های جایگزین برای نشان دادن صحت نتایج برای آزمایش هایی که برنامه ارزیابی کیفیت خارجی ندارند



الزامات فرایند اطمینان از نتایج آزمایش: بند ۱۴

- اطمینان از همخوانی و مقایسه پذیری نتایج آزمایش هایی که با روش های مختلف انجام می شوند



برنامه چهار روزه مدیریت کیفیت در بیوشیمی

• روز اول: مفاهیم پایه

خطای آزمایش، خطای مجاز، عملکرد روش، کالیبراسیون

• روز دوم: صحه گذاری و تصدیق (۱)

عدم دقت و تورش

• روز سوم: صحه گذاری و تصدیق (۲)

دامنه مرجع، خصوصیات تشخیصی، روش کار استاندارد

• روز چهارم: پایش کیفیت

کنترل کیفیت داخلی، ارزیابی کیفیت خارجی

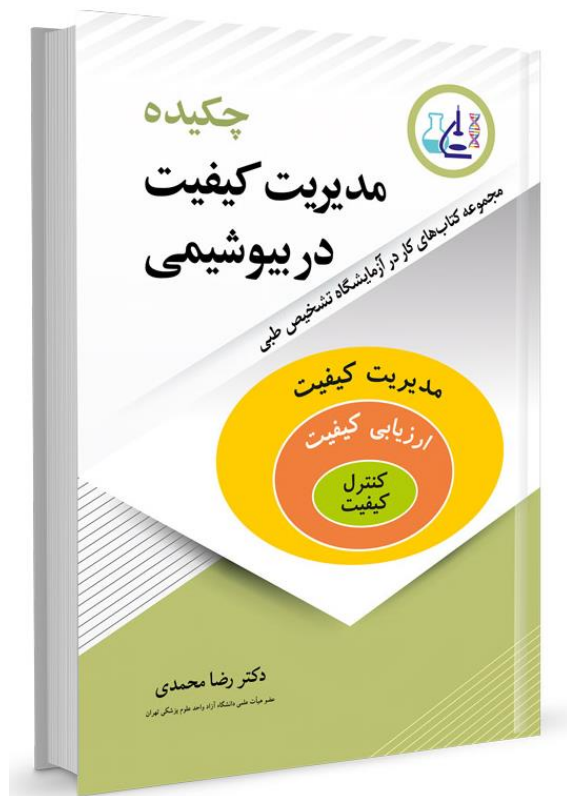


روز اول: مفاهیم پایه

- خطای آزمایش
- خطای مجاز
- عملکرد روش
- کالیبراسیون



مطالعه بیشتر



قسمت اول

خطاهای آزمایش



تعاریف و مفاهیم

• آنالیت (Analyte)

ماده‌ای که اندازه‌گیری می‌شود

• اندازه‌ده (Measurand)

خصوصیتی از ماده که اندازه‌گیری می‌شود



تعاریف و مفاهیم

- میزان درست (True Value)
- میزان هدف (Target Value)
- میزان هدف موردانتظار (Expected Target Value)
- میزان هدف مشاهده شده (Observed Target Value)
- میزان اندازه گیری شده (Measured Value)
- میزان تخصیص یافته (Assigned Value)



تعاریف و مفاهیم

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



خطاهای آزمایش

- خطای تصادفی (RE)
- خطای نظام‌مند (SE)
 - خطای نظام‌مند ثابت
 - خطای نظام‌مند متناسب
 - خطای نظام‌مند تصادفی
- خطای کل آزمایش (TAE)



خطای تصادفی



خطا تصادفی (Random Error)

• دقت (Precision)

میزان نزدیکی نتایج آزمایش‌های تکراری به میانگین آنها

• عدم دقت (Imprecision)

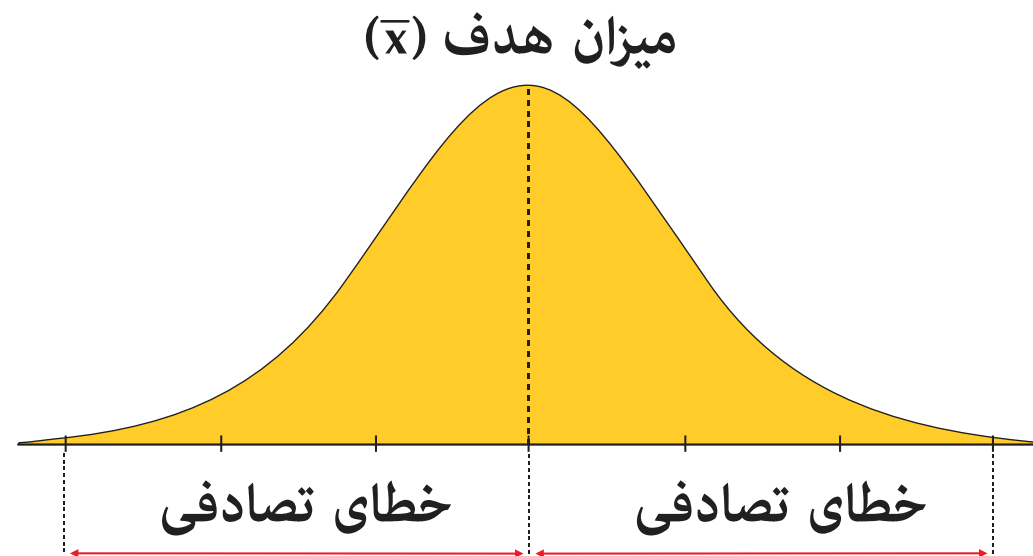
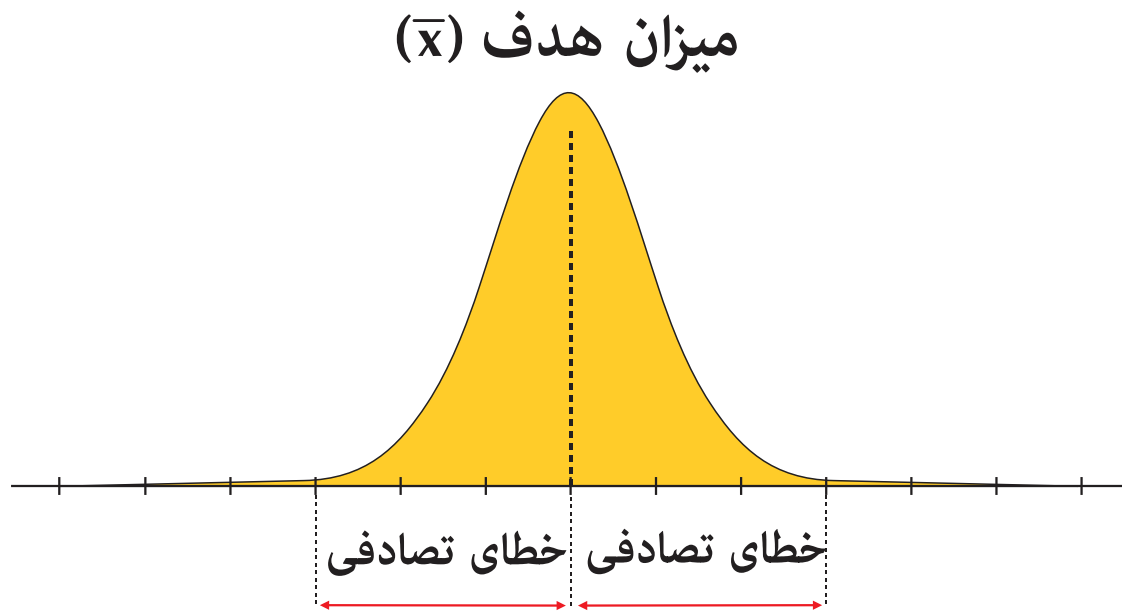
میزان پراکندگی نتایج آزمایش‌های تکراری در اطراف میانگین آنها

• خطای تصادفی (Random Error)

میزان اختلاف بین یک اندازه‌گیری از میانگین اندازه‌گیری‌ها



خطا تصادفی



شکل ۱-۱



انواع عدم دقت

جدول ۱-۱

انواع عدم دقت، متغیرهای مربوطه و مقدار مجاز پیشنهادی آنها نسبت به خطای کل مجاز

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



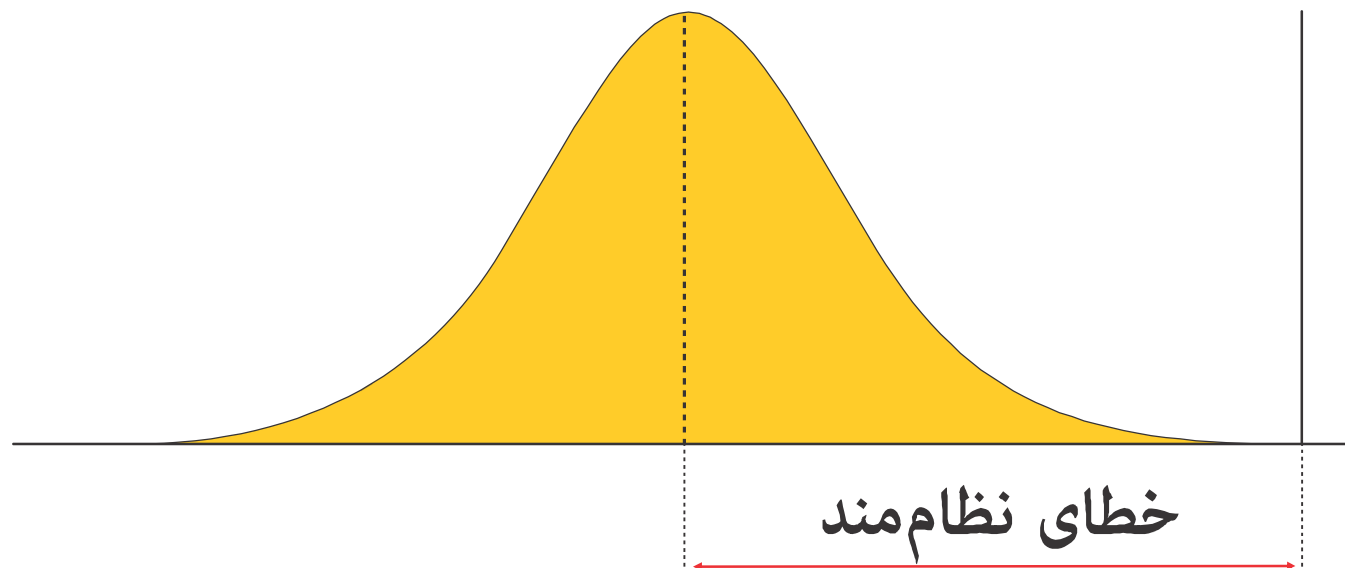
خطای نظام مند



خطای نظام مند (Systematic Error)

میزان درست (μ)

(میزان هدف همگروه یا تولیدکننده) میزان هدف ($\bar{x}$)



شکل ۱-۲



خطای نظام‌مند (Systematic Error)

• صحت (Trueness)

میزان نزدیکی میانگین نتایج آزمایش‌های تکراری به میزان درست

• تورش (Bias)

میزان اختلاف میانگین آزمایش‌های تکراری از میزان درست

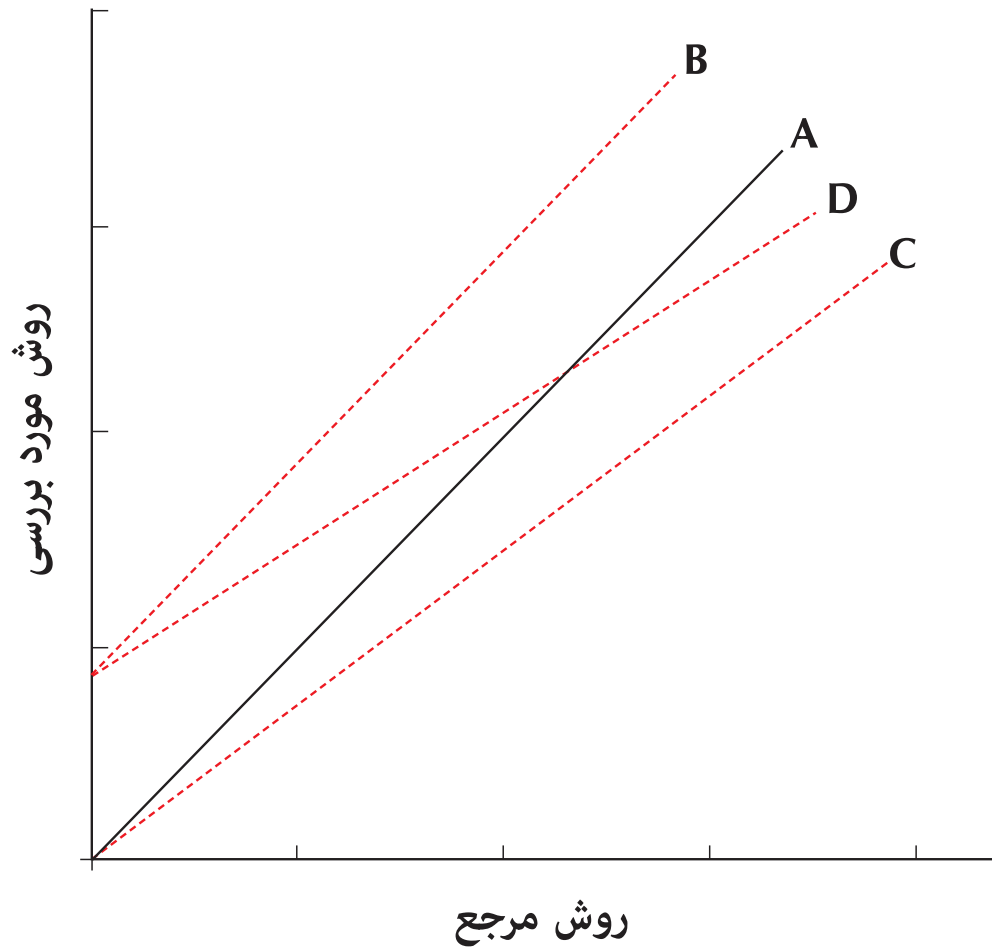
• خطای نظام‌مند (Systematic Error)

میزان اختلاف میانگین آزمایش‌های تکراری از میزان درست



انواع خطاهای نظام‌مند

- ثابت (Constant)
- نسبی (Proportional)



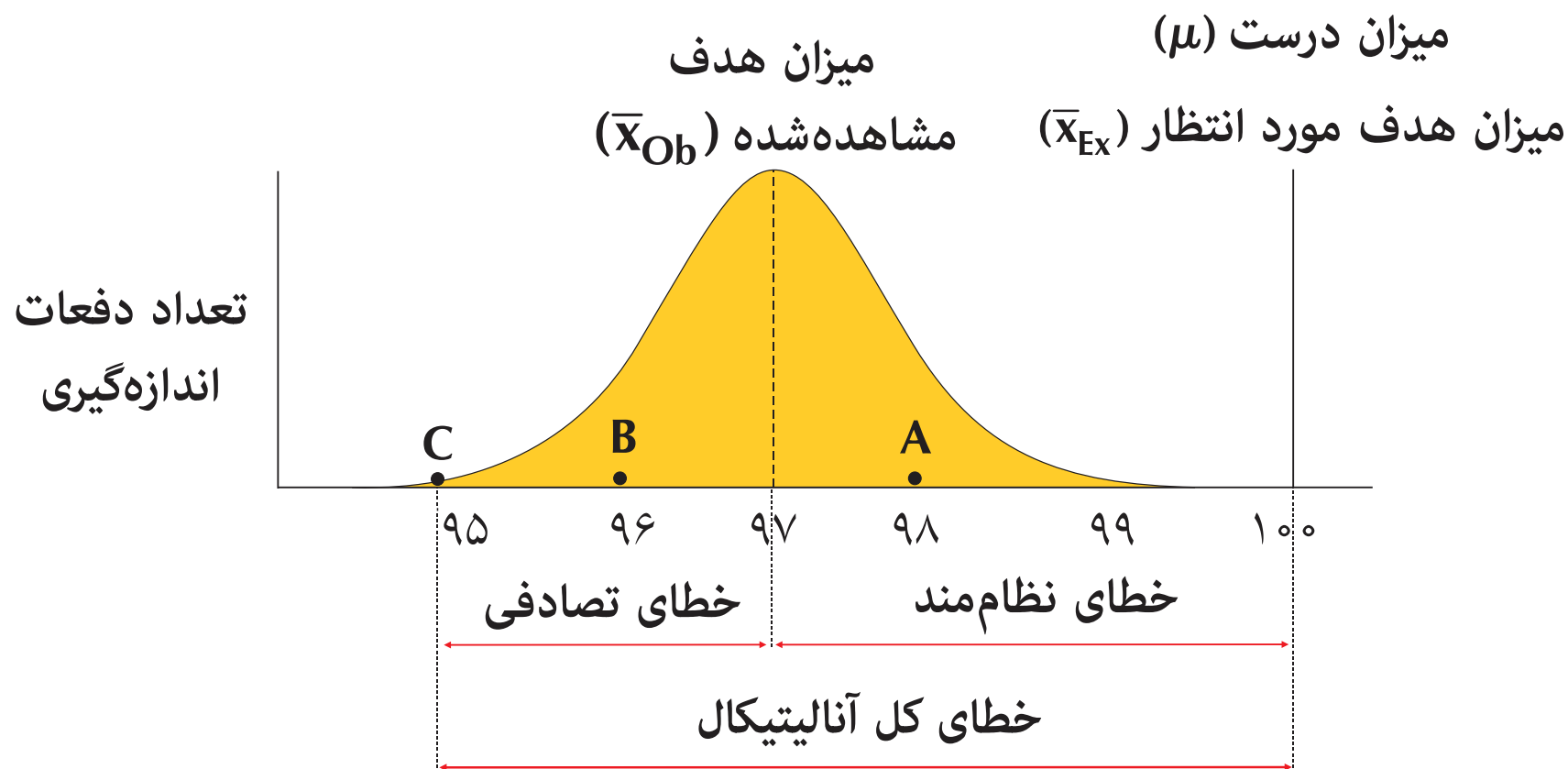
شکل ۱-۳



خطای کل



خطای کل آزمایش (Total Analytical Error)



شکل ۴-۱



خطاهای آزمایش

• درستی (Accuracy)

میزان نزدیکی یک اندازه‌گیری به میزان درست آن

• عدم قطعیت (Uncertainty)

میزان اختلاف یک اندازه‌گیری از میزان درست آن

• خطای کل آزمایش (Total analytical Error)

مجموع خطای تصادفی و نظام‌مند



خطای کل آزمایش

$$\text{TAE\%} = \text{Bias\%} + 2 \text{ CV\%}$$

$$\text{TAE} = \text{Bias} + 2 \text{ SD}$$



کاهش خطای کل با تکرار آزمایش

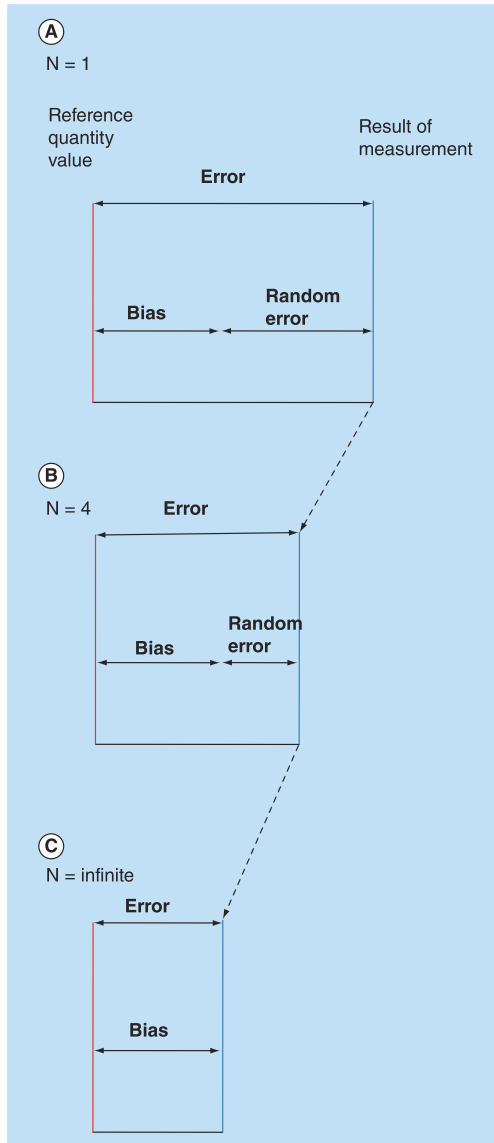


کاهش خطای کل با تکرار آزمایش

$$\text{TAE\%} = \text{Bias\%} + 2 \text{ CV\%}$$

$$\text{TAE\%} = \text{Bias\%} + \frac{2 \text{ CV\%}}{\sqrt{n}}$$

$$\text{Bias\%} = \text{TAE\%} - \frac{2 \text{ CV\%}}{\sqrt{n}}$$



قسمت دوم

خطای کل مجاز



خطای کل مجاز (ATE, TEa)

- میزان خطای قابل تحمل یک روش اندازه‌گیری که کاربرد بالینی آزمایش را از بین نمی‌برد
- وقتی روش اندازه‌گیری تحت کنترل قرار دارد، با ۹۵٪ اطمینان می‌توان که میزان درست در دامنه تعیین شده قرار دارد



تعیین خطای کل مجاز

- قابل اعتماد باشد
- قابل دستیابی باشد



راه‌های بیان میزان خطای کل مجاز

- یک محدوده غلطی مشخص

- مثلاً برای کلسیم به میزان $\pm 1.0 \text{ mg/dL}$

- درصدی از میزان هدف

- مثلاً برای **ALT** به میزان $\pm 15\%$

- دامنه‌ای براساس دقت روش

- مثلاً برای **TSH** به میزان $\pm 3SD$

- ترکیبی از موارد فوق

- مثلاً برای گلوکز به میزان $\pm 6 \text{ mg/dL}$ یا $\pm 10\%$



راه‌های تعیین خطای کل مجاز

- براساس نیاز پزشکی (Medical requirements)

NGSP, NCEP, NKDEP

- براساس تغییرات بیولوژیکی (Biological variation)

DBV, EBG

- براساس مقررات (Regulatory)

CLIA, RCPA

- براساس شرایط موجود (State of the art)

EQA, Kit insert



جدول ۲-۲ فهرست خطاهای مجاز پیشنهادی چند آنالیت مهم بیوشیمیایی

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

تعیین خطای کل
مجاز براساس
مراجع مختلف

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.



تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش

$$mTEa\% = \left(\frac{2 + \sqrt{n}}{3 \sqrt{n}} \right) TEa\%$$



تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش

مسئله ۴-۲:

مقدار هدف کراتینین موجود در یک نمونه کنترل کیفیت برای یک روش آزمایش خاص معادل 2.5 mg/dL است. در صورتی که نتیجه به دست آمده حاصل از یکبار آزمایش معادل 2.6 mg/dL باشد، الف) درصد خطای کل آزمایش را محاسبه کنید. ب) در صورتی که میزان خطای کل مجاز برابر 7% باشد، آیا این میزان خطای کل آزمایش قابل قبول است. ج) در صورتی که آزمایش شانزده بار انجام شده باشد، آیا میزان خطای کل آزمایش قابل قبول است؟



پاسخ:

الف) برای تعیین درصد خطای کل آزمایش میزان اندازه‌گیری شده (x_{Ob}) را از میزان هدف مورد انتظار (x_{Ex}) کسر نموده و سپس نسبت درصد آن به میزان هدف محاسبه می‌گردد:

$$TAE\% = \frac{x_{Ob} - x_{Ex}}{x_{Ex}} \times 100 \Rightarrow TAE\% = \frac{2,6 - 2,5}{2,5} \times 100 = 4\%$$

ب) از آنجایی که آزمایش یکبار انجام شده است، بنابراین ۴٪ خطای کل آزمایش به دست آمده با میزان خطای کل مجاز (۷٪) مقایسه می‌شود. میزان ۴٪ کمتر از میزان ۷٪ است، لذا خطای کل آزمایش قابل قبول می‌باشد.

ج) وقتی آزمایش شانزده بار انجام شود، ابتدا نیاز به محاسبه میزان $mTEa\%$ می‌باشد.

$$mTEa\% = \left(\frac{2 + \sqrt{16}}{3\sqrt{16}} \right) TEa\% \Rightarrow mTEa\% = (0,50) \times 4\% = 3,5\%$$

از آنجایی که خطای کل آزمایش ۴٪ بیش از $mTEa\%$ برابر ۳,۵٪ است، خطای کل آزمایش قابل قبول نمی‌باشد.

تعیین خطای کل مجاز در هنگام تکرار آزمایش

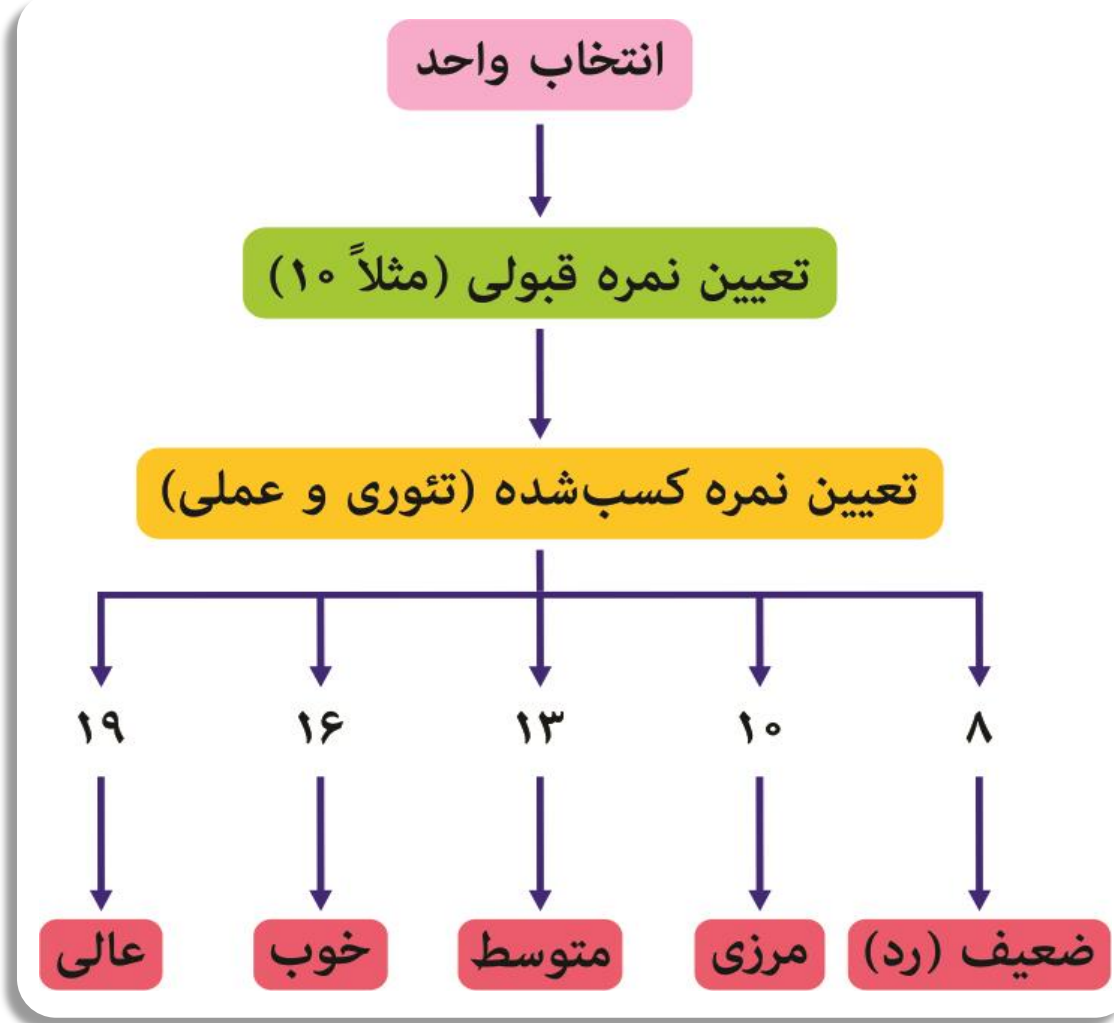


قسمت سوم

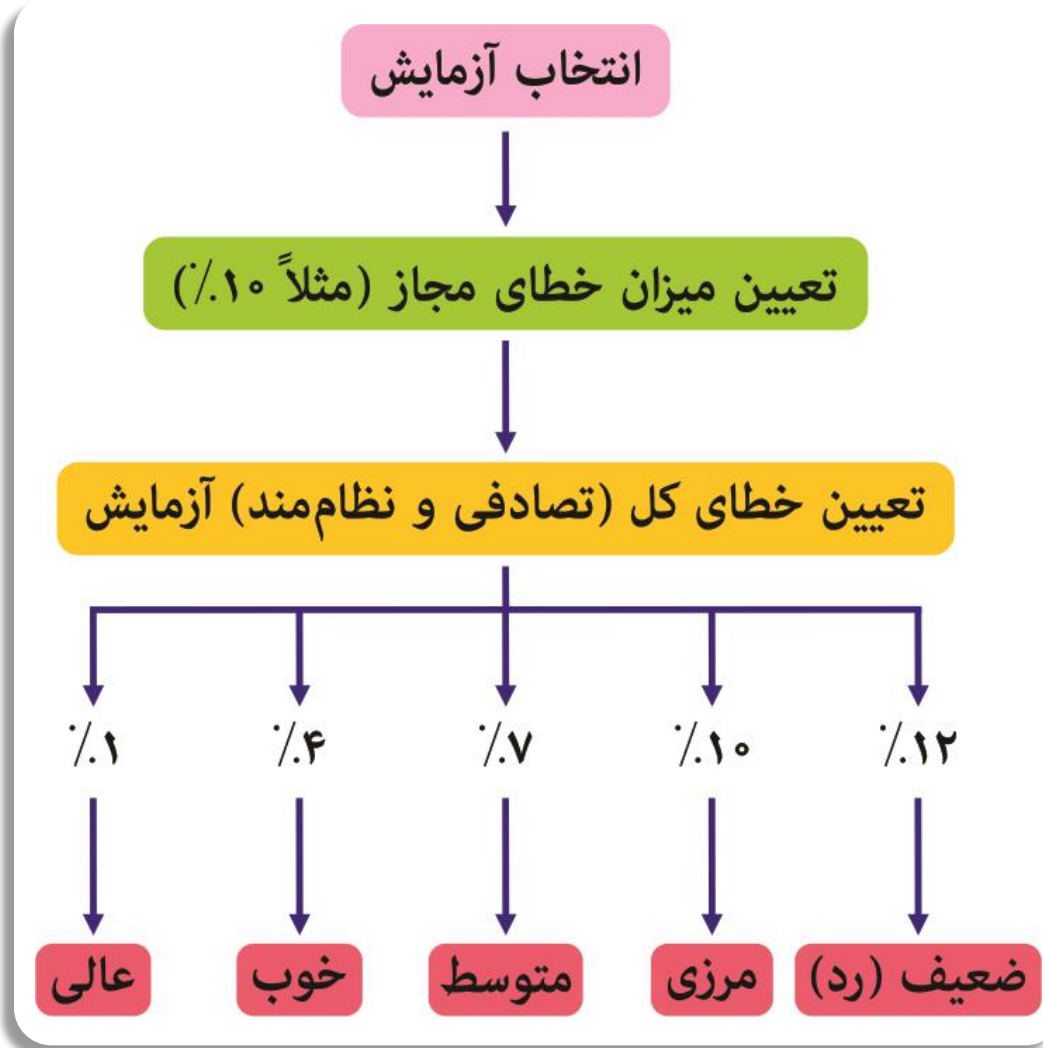
عملکرد روش



عملکرد یک دانشجو



عملکرد یک روش

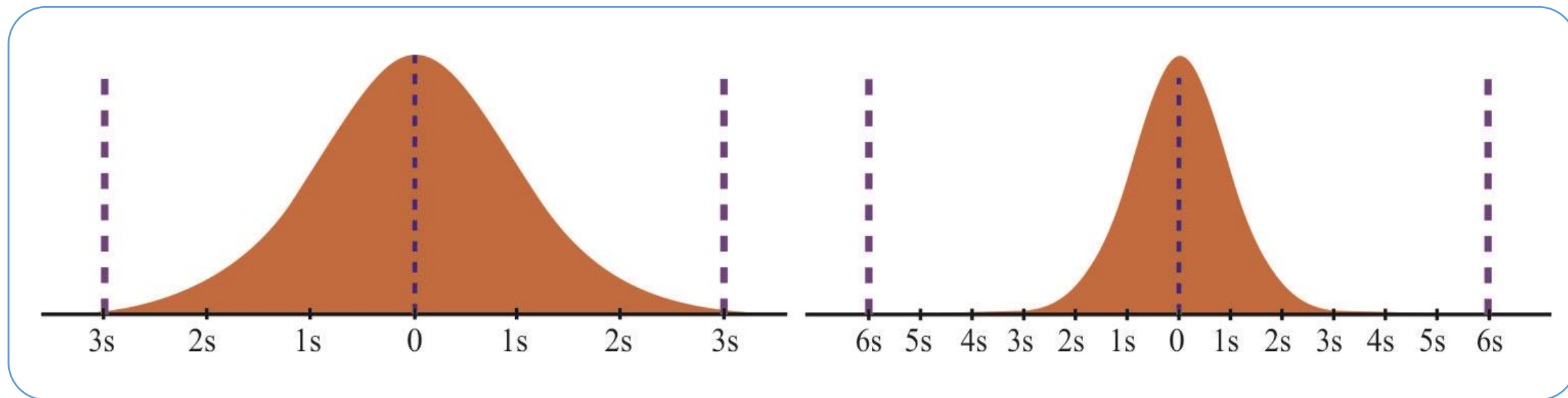


تعیین عملکرد روش

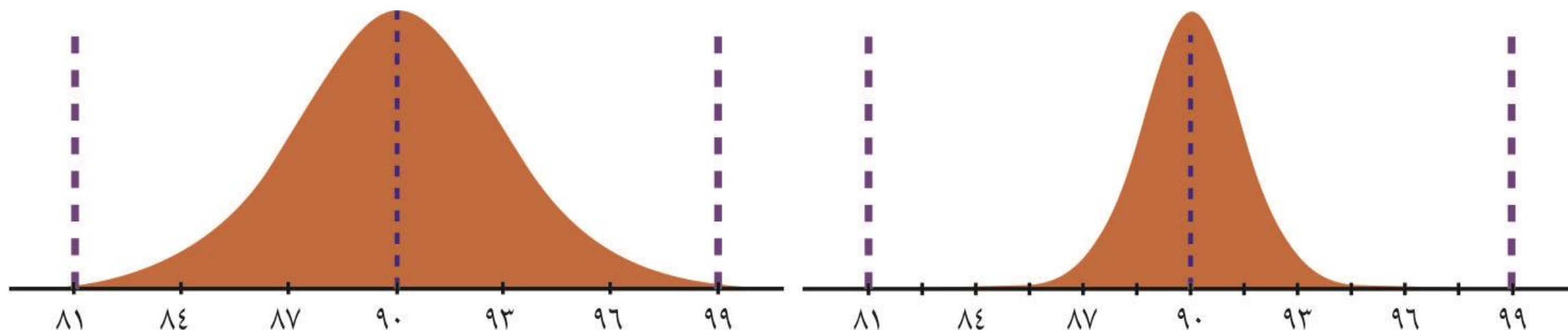
- خطای کل مجاز (TEa)
- خطای کل آزمایش (TAE)
- تعیین سیگمای روش



مفهوم سیگمای روش



مفهوم سیگمای روش



تعیین سیگمای روش

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

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



تعیین سیگمای روش

مسئله ۵-۲:

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



تعیین سیگمای روش

پاسخ:

$$\text{Sigma} = \frac{\text{TEa}\% - \text{bias}\%}{\text{CV}\%} \Rightarrow \text{Sigma} = \frac{\%9 - \%1,6}{\%2,7} = 2,7$$



تعیین سیگمای روش

مسئله ۶-۲:

در صورتی که در میزان هدف 58 U/L مقدار تورش و انحراف معیار یک روش اندازه‌گیری فعالیت آسپارتات ترانس آمیناز (AST) برابر $2/2 \text{ U/L}$ و $1/5 \text{ U/L}$ و میزان خطای مجاز آن 8 U/L تعیین شده باشد، سیگمای این روش در غلظت اشاره شده چقدر می‌باشد؟



تعیین سیگمای روش

پاسخ:

$$\text{Sigma} = \frac{\text{TEa} - \text{bias}}{\text{SD}} \Rightarrow \text{Sigma} = \frac{8 \text{ U/L} - 2,2 \text{ U/L}}{1,5 \text{ IU/L}} = 3,9$$



تعیین سیگمای روش

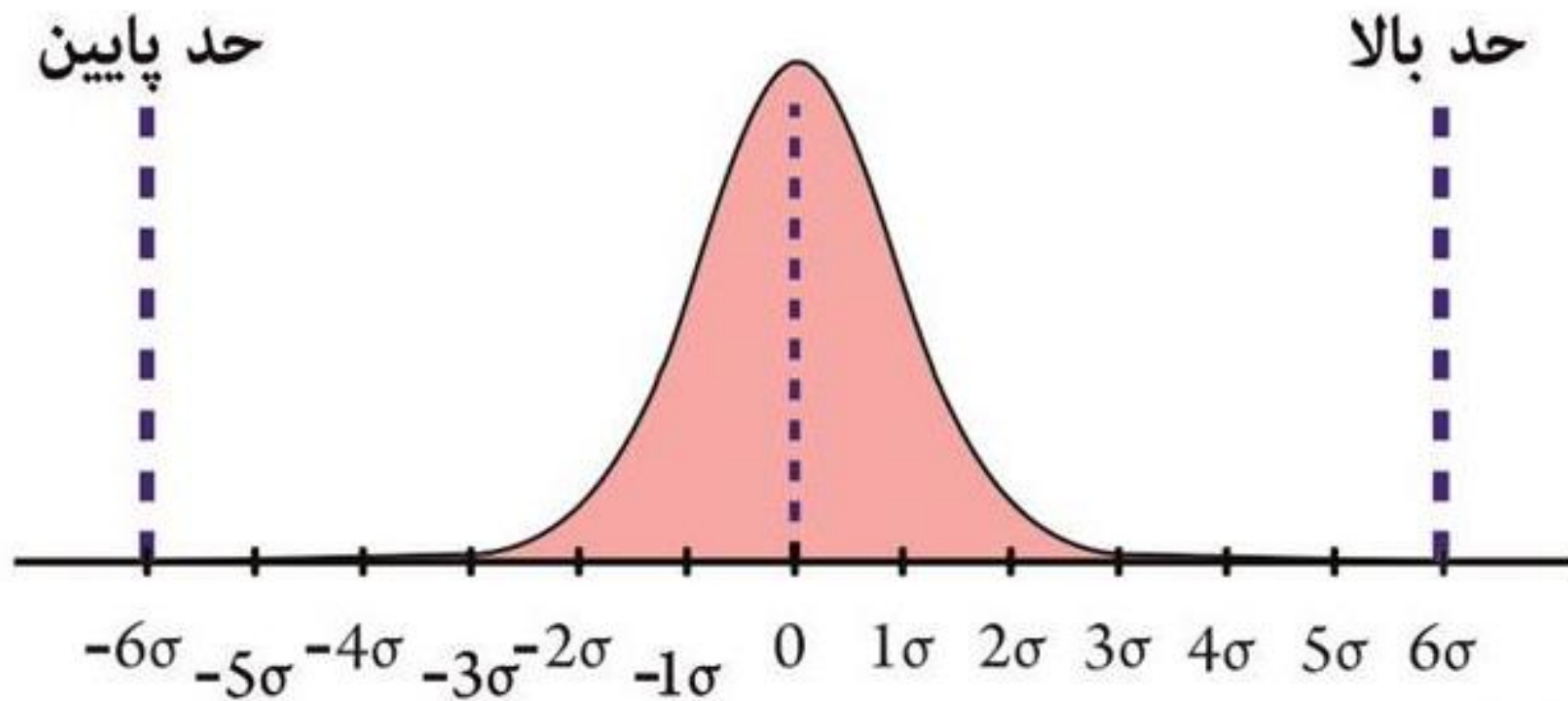
جدول ۲-۳

نتایج سنجش سیگمای روش‌های اندازه‌گیری چند آنالیت در یک آزمایشگاه تشخیصی طبی

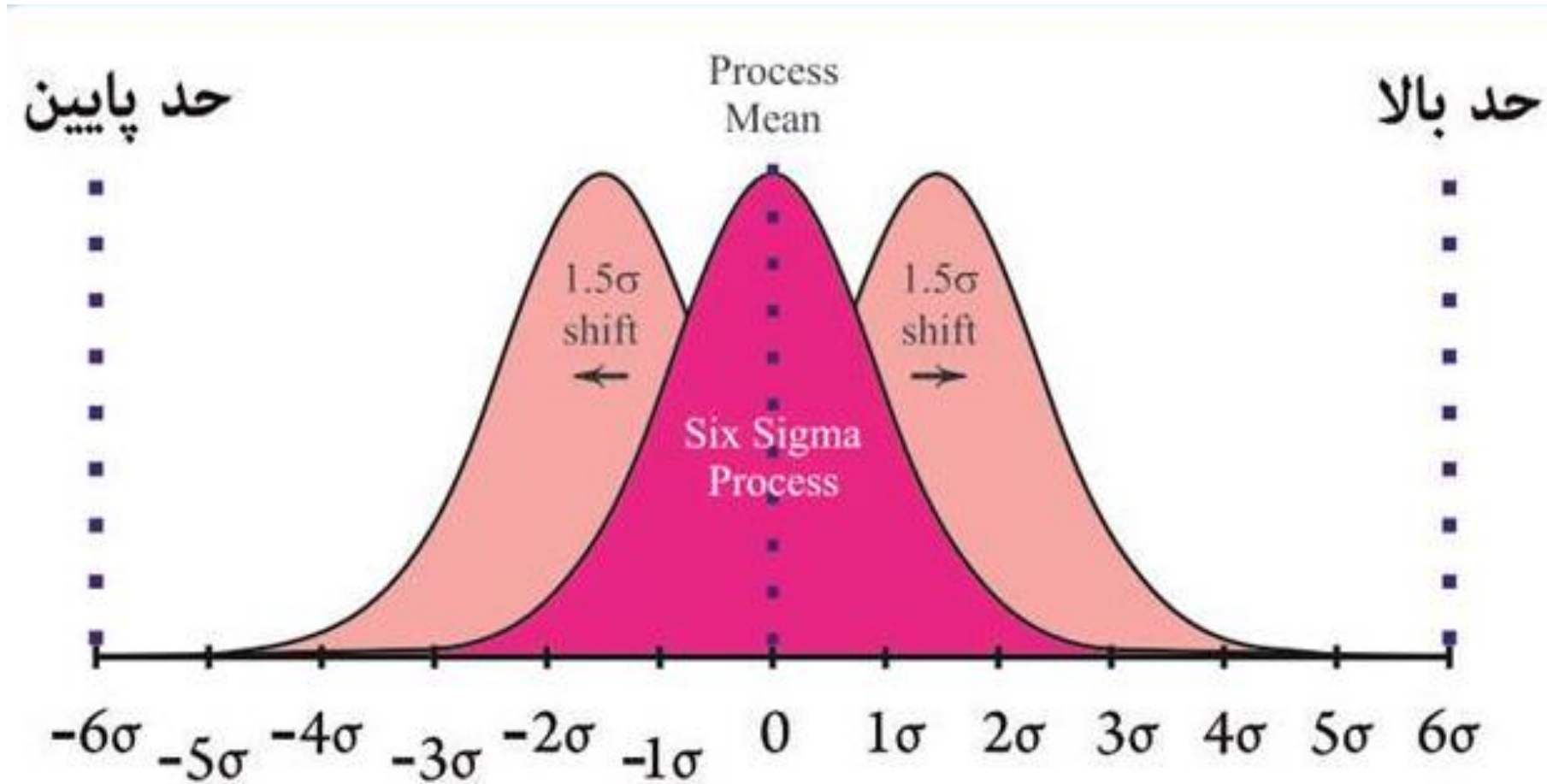
سیگما	CV%	Bias%	TEa%	آنالیت
۳,۸	۱,۷	۳,۵	۱۰	گلوکز
۱,۵	۳,۱	۴,۲	۹	اوره
۱۰,۹	۰,۸	۶,۳	۱۵	کراتینین
۸,۵	۲,۶	۲,۹	۲۵	تری‌گلیسرید



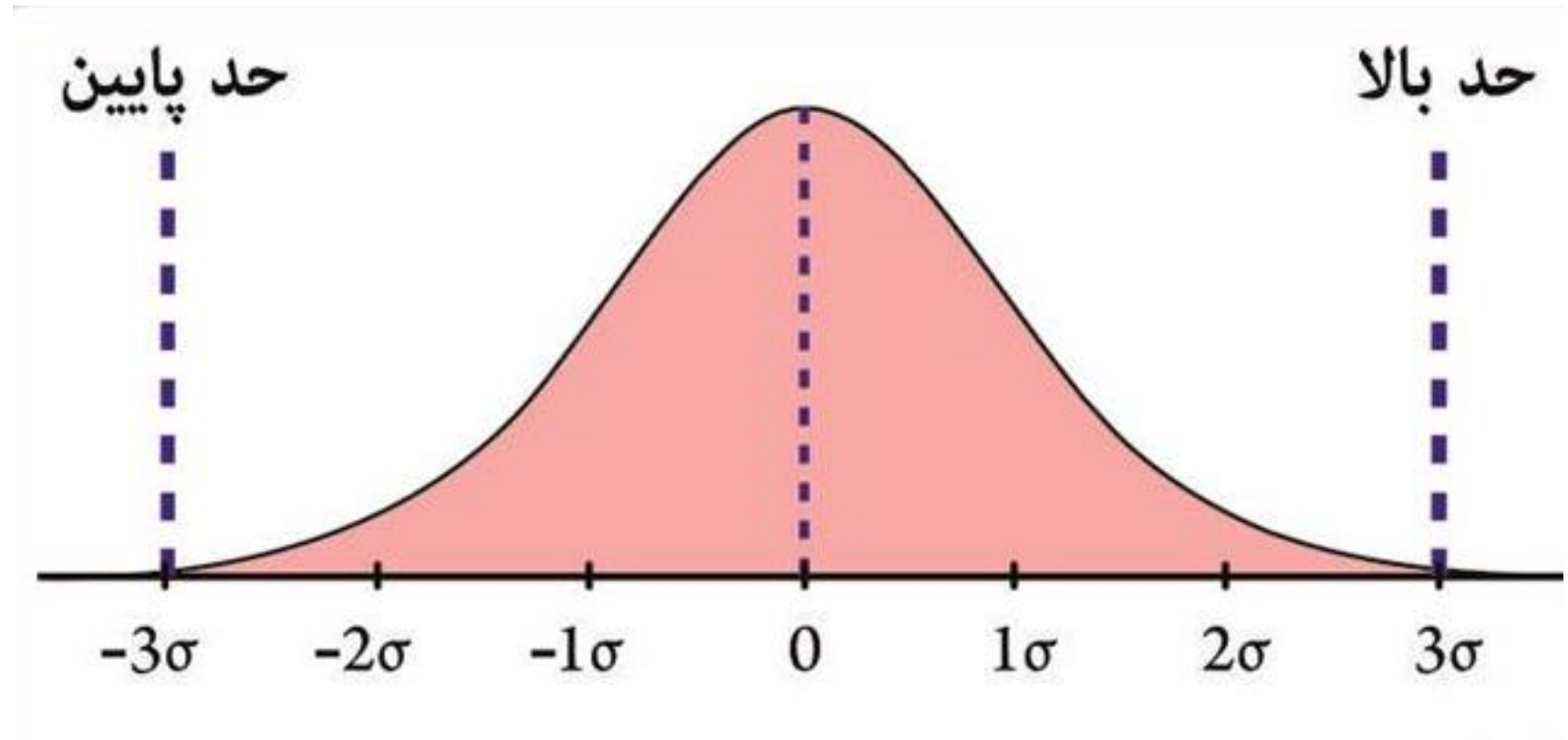
یک روش شش سیگما



یک روش شش سیگما



یک روش سه سیگما

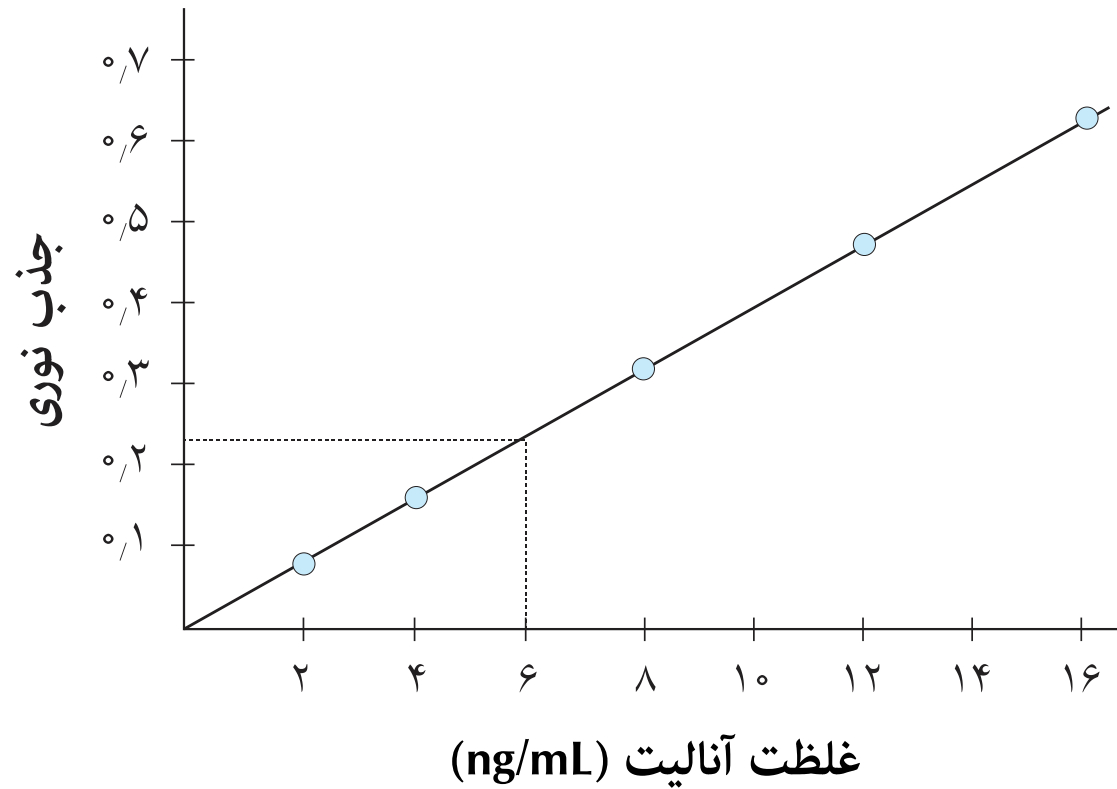


قسمت چہارم

کالیبراسیون و تصدیق کالیبراسیون



مفهوم کالیبراسیون

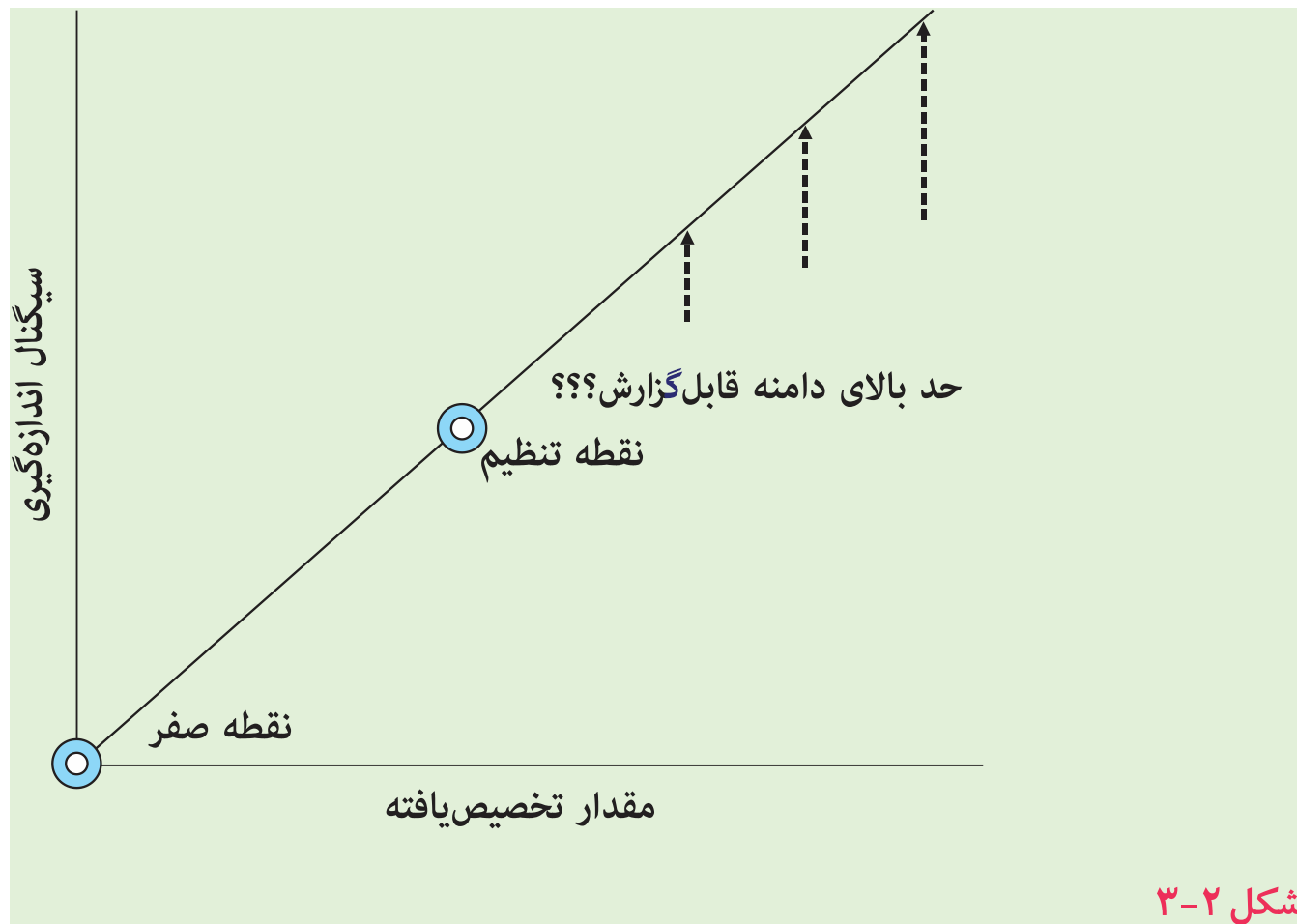


غلظت کالیبراتور (ng/mL)	میزان سیگنال (جذب نوری)
۲	۰/۰۸
۴	۰/۱۶
۸	۰/۳۲
۱۲	۰/۴۸
۱۶	۰/۶۴



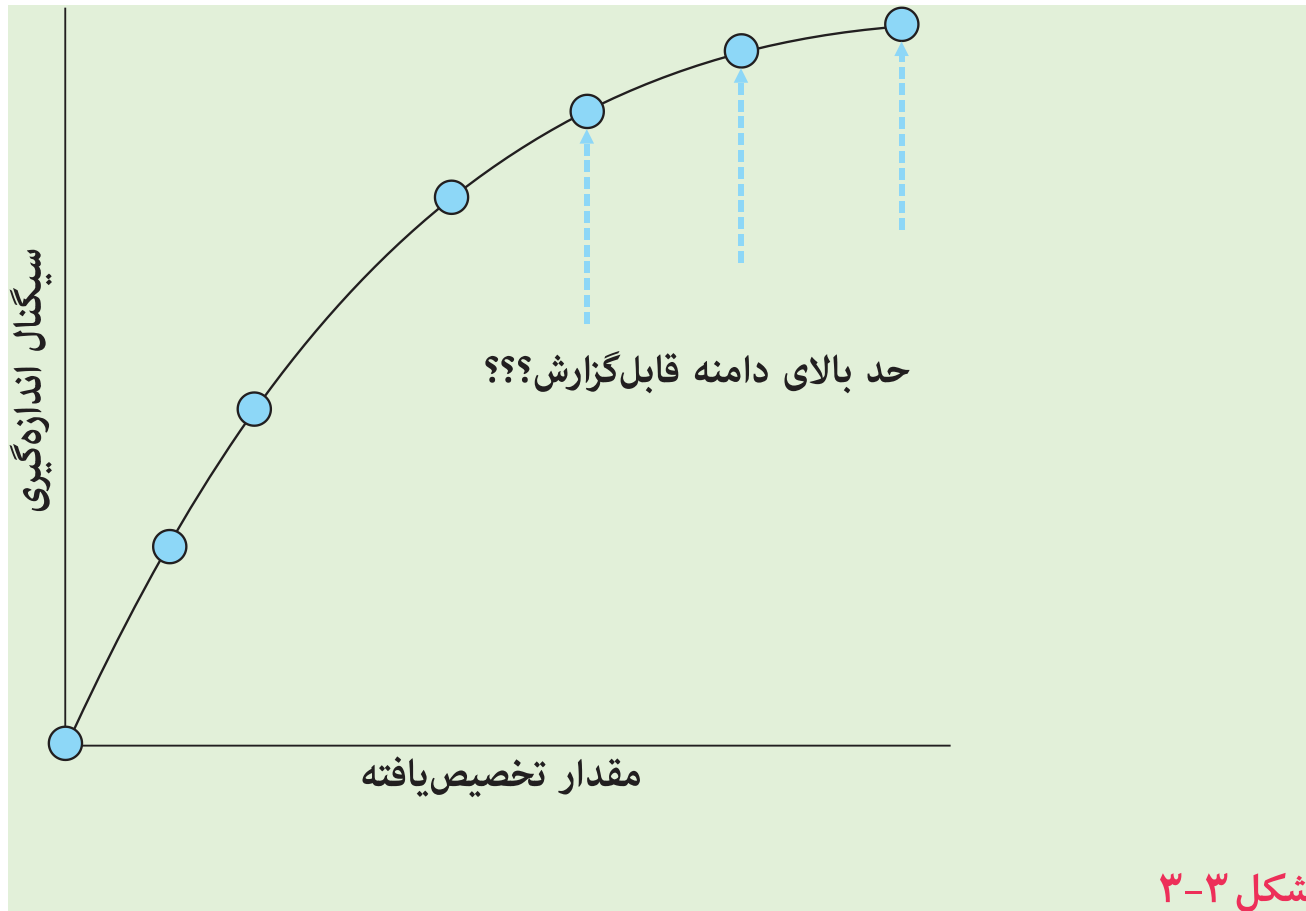
منحنی کالیبراسیون:

کالیبراسیون دو-نقطه‌ای

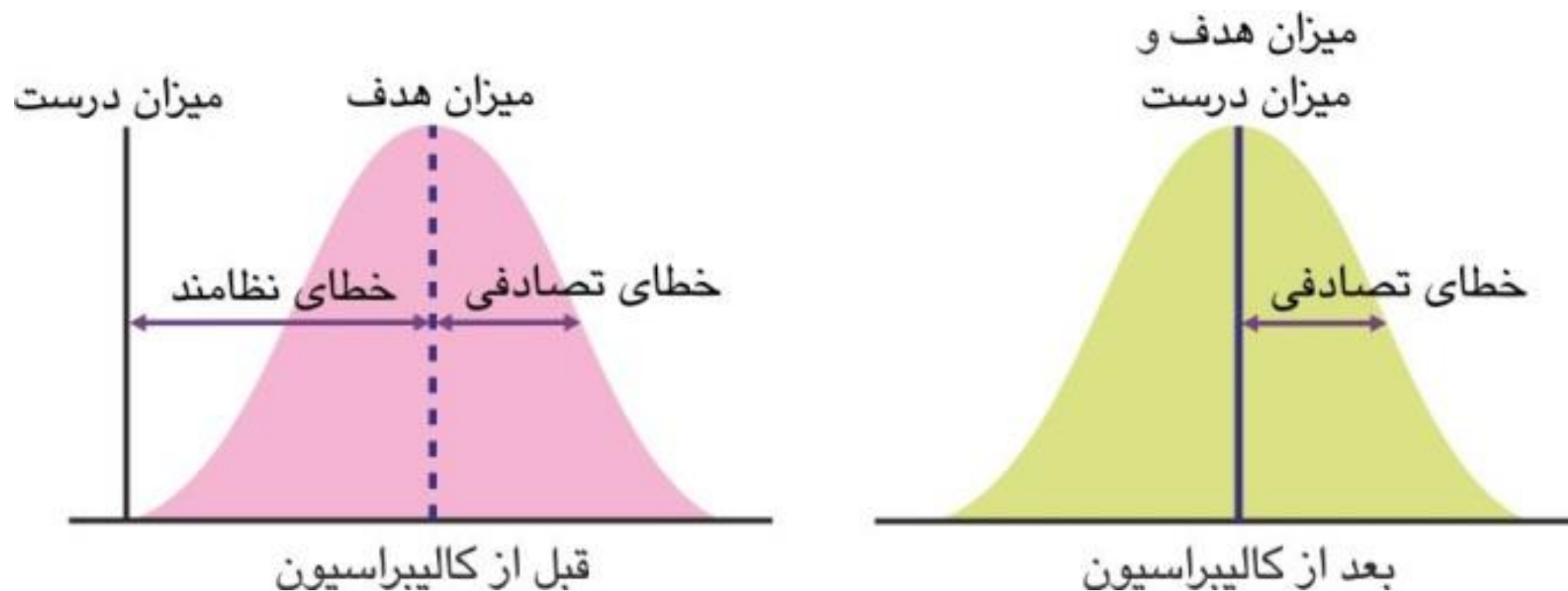


منحنی کالیبراسیون:

کالیبراسیون چند-نقطه‌ای



اصلاح خطای نظام مند با کالیبراسیون مجدد



مواد مورد استفاده برای کالیبراسیون

• کالیبراتور معرفی شده توسط تولیدکننده روش



زمان‌های انجام کالیبراسیون یا تصدیق کالیبراسیون

کادر ۱-۳ زمان انجام تصدیق کالیبراسیون

- طبق مقرارت CLIA حداقل هر شش ماه یکبار
- طبق دستورالعمل سازنده در فواصل زمانی کوتاه‌تر
- طبق تجربیاتی که احتمال یک تغییر تدریجی را مطرح می‌کنند، در فواصل زمانی کوتاه‌تر
- وجود نتایج غیرقابل قبول نتایج کنترل کیفیت داخلی که با راهکارهای دیگر قابل حل نباشند
- بعد از تغییر شماره ساخت معرف‌ها و در صورت عدم تأیید صحت کالیبراسون براساس نمونه بیماران
- بعد از تعمیر سیستم اندازه‌گیری و قبل از استفاده مجدد برای آزمایش نمونه بیماران



تصدیق کالیبراسیون



شکل ۵-۳

اصول تصدیق کالیبراسیون

- استفاده از نمونه‌های مناسب
- اطمینان از کیفیت مناسب نمونه‌ها
- استفاده صحیح از نمونه‌ها



نمونه‌های مناسب برای تصدیق کالیبراسیون

- نمونه کالیبراتور
- مواد تصدیق کالیبراسیون
- نمونه‌های مربوط به مهارت آزمایی
- نمونه بیماران دارای مقادیر شناخته شده
- نمونه‌های کنترل تجارتي غير وابسته برای سیستم بسته



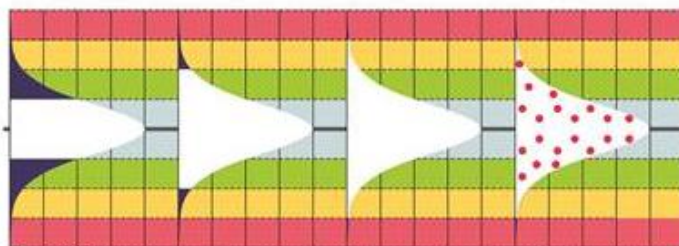


LABORATORY SCIENCE
BOOK SERIES



Quality Management in Biochemistry
A Practical Approach

R. Mohammadi *Ph.D.*



RasadQC.ir



www.Ejahesh.com