

پایش کیفیت

دکتر مهین میخک

مسئول فنی آزمایشگاه مدل شهرک سلامت اصفهان

1403

مقدمه

✓ قلب تپنده آزمایشگاه کنترل کیفیت می باشد.

- قبل از استفاده از هر روش در آزمایشگاه باید آن روش در آزمایشگاه مورد ارزیابی و تایید قرار گیرد.
- هدف از انجام کنترل کیفیت چیست؟
- فراهم نمودن سطح مطلوبی از کیفیت (نتیجه قابل قبول از نظر دقت و صحت) بطوریکه خطاهای آنالیتیکال را ۱- کشف ۲- کاهش ۳- تصحیح نماید.

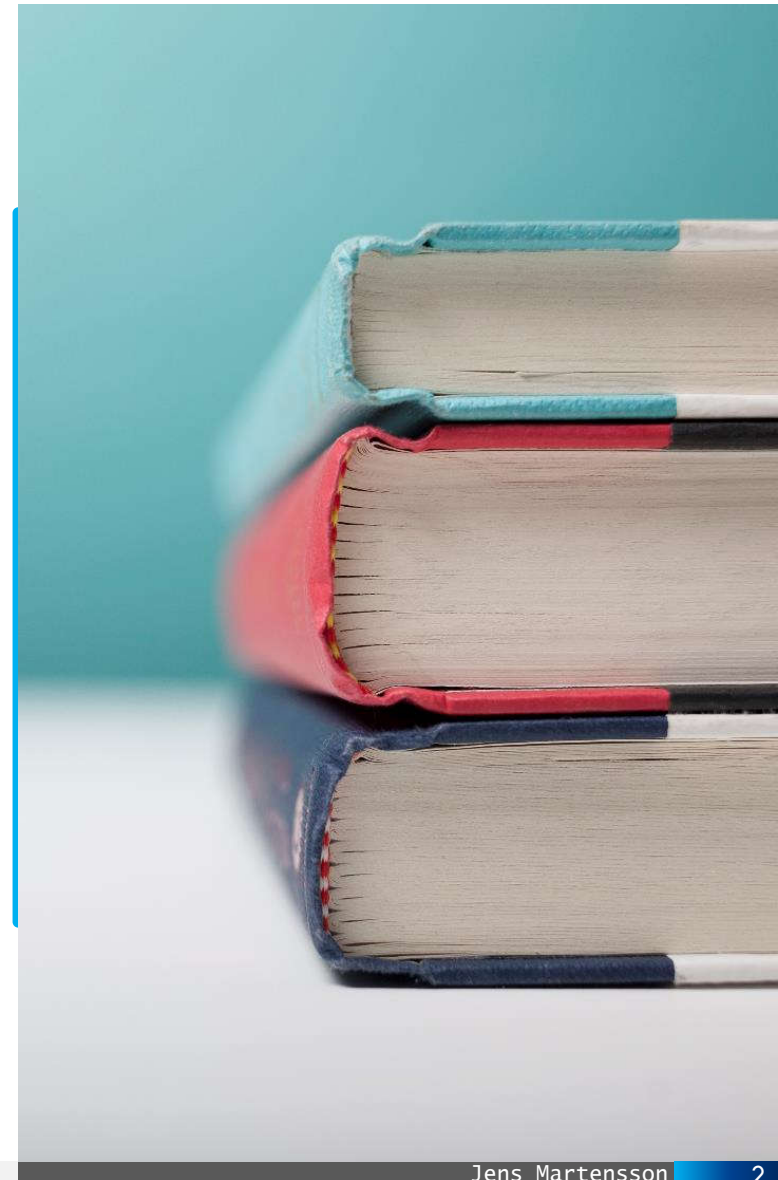
➤ ویژگی های برنامه کنترل کیفیت کارآ:

- ۱- داشتن قدرت کافی و بالا برای شناسایی و اندازه گیری خطاهای موجود
- ۲- غیر حساس بودن نسبت به خطاهای قابل قبول

مزیت: ۱- اطمینان بخشی به پزشک و بیمار ۲- کاهش و جلوگیری از هزینه تکرار آزمایش

روش های ارزیابی و کنترل:

۱- تجهیز ۲- روش ۳- کیت



مقدمه ...

تاریخچه :

❖ در دهه ۱۹۳۰ میلادی در صنعت دکتر شوآرت در موسسه بل آغاز گردید.

❖ در دهه ۴۰ و ۵۰ دکتر ادوارد دمینگ در صنعت ژاپن استفاده کرد.

❖ در آزمایشگاه توسط دکتر لوی و دکتر جنینگ در سال ۱۹۵۰ مفهوم کنترل کیفیت آماری معرفی گردید.

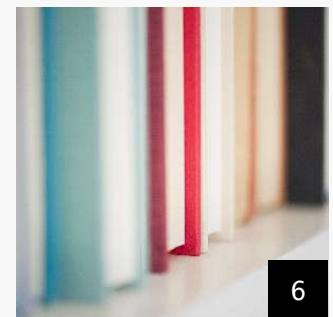
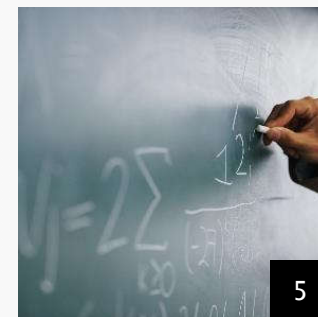
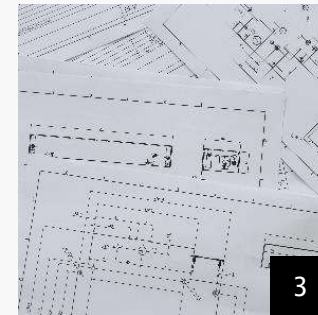
استفاده از نمونه بیمار + اندازه گیری دوبل

❖ محدودیت ها توسط هنری و سگالو رفع گردید.

استفاده از نمونه Pooled + تعرف نمودار لوی جنینگ در محدوده $\pm 2SD$

بعدها در صنعت از محدوده مجاز $3SD$ نیز بدلیل کاهش احتمال رد کاذب استفاده گردید.

❖ و در نهایت در نسل پنج از کنترل کیفیت مفاهیم ۶ سیگما (مشخص نمودن محدوده تحمل خطا) طراحی گردید.



مفاهیم کاربردی در کنترل کیفیت آماری

- میانگین: تقسیم مجموع داده ها بر تعداد داده ها

$$\mu \text{ or mean} = \frac{X_1 + X_2 + \dots + X_n}{n}$$

- میانگین هندسی: (متغیرمان از توزیع نرمال پیروی نکند.) ریشه n ام حاصل ضرب داده ها

$$GM = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \dots \cdot x_n}$$

- خطای استاندارد میانگین (SEM): میانگین واقعی یک جامعه در صورت نمونه برداری با ضریب اطمینان مورد نظر در محدوده ای با این فاصله از میانگین بدست آمده قرار می گیرد.

$$SE = \frac{SD}{\sqrt{n}}$$

$$s^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}$$

- واریانس: شاخص پراکندگی می باشد. میانگین مجذور انحرافات از میانگین

- انحراف از معیار: جذر واریانس

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{N - 1}}$$

ادامه مفاهیم کاربردی در کنترل کیفیت

- **ضریب تغییرات:** تقسیم انحراف معیار بر میانگین و بصورت درصد بیان می گردد.

$$CV\% = \frac{SD}{Mean} \times 100$$

- **تفاوت SD و CV؟**

حذف تاثیر تفاوت میانگین گروه ها

- **(Percision) دقت:** میزان نزدیکی نتایج حاصل از آزمایش های تکراری اندازه گیری یک آنالیت در یک نمونه با یک روش و در شرایط مشخص تعریف می شود

- **(Impercision) عدم دقت:** برای بیان دقت یک روش از معیارهای عدم دقت استفاده می شود.

- با استفاده از SD و CV٪ بیان می شود.

- دقت درون دور (Within Run Percision) یا تکرار پذیری (Repeatability) تعریف؟

- دقت شرایط تغییر یافته یا تجدیدپذیری (Reproducibility) تعریف؟

- درون آزمایشگاهی (Between Run Percision)

- بین آزمایشگاهی (Interlaboratory Percision) کاربرد در EQA

تغییر در هر یک از شرایط زیر:

- دستگاه
- محل انجام
- کاربر
- شیفت کاری
- سری ساخت
- کیت / کالیبراتور

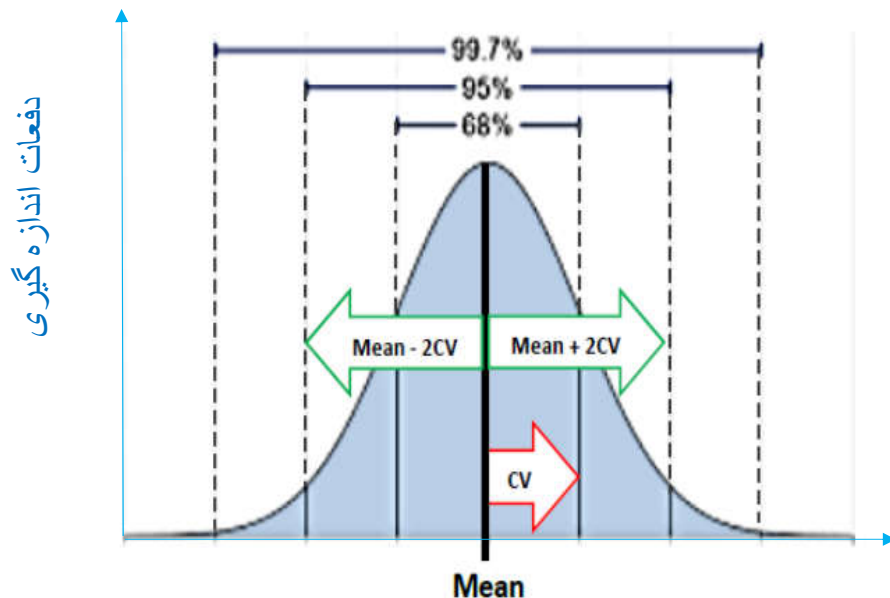
ادامه مفاهیم کاربردی در کنترل کیفیت

$$Bias = \frac{expected - observed}{expected} * 100$$

- درستی (Trueness)
- تورش (Bias)
- نزدیکی بین نتیجه حاصل از چندین باراندازه گیری با میزان روش مرجع را درستی گویند.
- تفاوت بین میزان متوسط و میزان درست را تورش گویند.
- صحت (Accuracy) و عدم قطعیت (Uncertainty)
- نزدیکی بین نتیجه حاصل از یک باراندازه گیری با میزان روش مرجع گویند.
- تحت تاثیر هر دو نوع خطای تصادفی و نظام مند قرار دارد.

توزیع نرمال یا GUSSIAN

به توزیعی متقارن از داده های جمعیت گویند که به شکل زنگوله ای می باشد و در آن میانگین، میان و مد برابر است. متغیرهای این معادله انحراف معیار و میانگین می باشد



نتیجه اندازه گیری

- $\text{Mean} \pm 1\text{SD}$ ۶۸/۲۶٪ مقادیر در محدوده ی
- $\text{Mean} \pm 1.64\text{SD}$ ۹۰٪ مقادیر در محدوده ی
- $\text{Mean} \pm 1.96\text{SD}$ ۹۵٪ مقادیر در محدوده ی
- $\text{Mean} \pm 2\text{SD}$ ۹۵/۵٪ مقادیر در محدوده ی
- $\text{Mean} \pm 3\text{SD}$ ۹۹/۷۴٪ مقادیر در محدوده ی
- $\text{Mean} \pm 4\text{SD}$ ۹۹/۹۸٪ مقادیر در محدوده ی

- هدف تعیین درصدی از نتایج است که در محدوده خطای مجاز قرار می گیرند.
- کفایت تنها ۹۵٪ از نتایج در این محدوده مجاز قرار گیرند.
- محدوده مجاز چیست؟ چگونه تعیین کنیم چند درصد از نتایج ما در محدوده مجاز هستند؟ محدوده مجاز چقدر است؟ اهمیت محاسبه خطای مجاز چیست؟

آشنایی با انواع خطاها

خطای تصادفی (Random Error)

- ۱- غیر قابل پیش بینی غیر قابل اندازه گیری است.
- ۲- به علت نامشخص بودن نمی توان حذف کرد ولی میتوان پیشگیری کرد.
- ۳- مسیر ثابت ندارد و دو طرفه (افزایشی یا کاهش) است.
- ۴- روی انحراف معیار (SD) تاثیر می گذارد.

□ عدم دقت ناظر بر خطاهای تصادفی می باشد

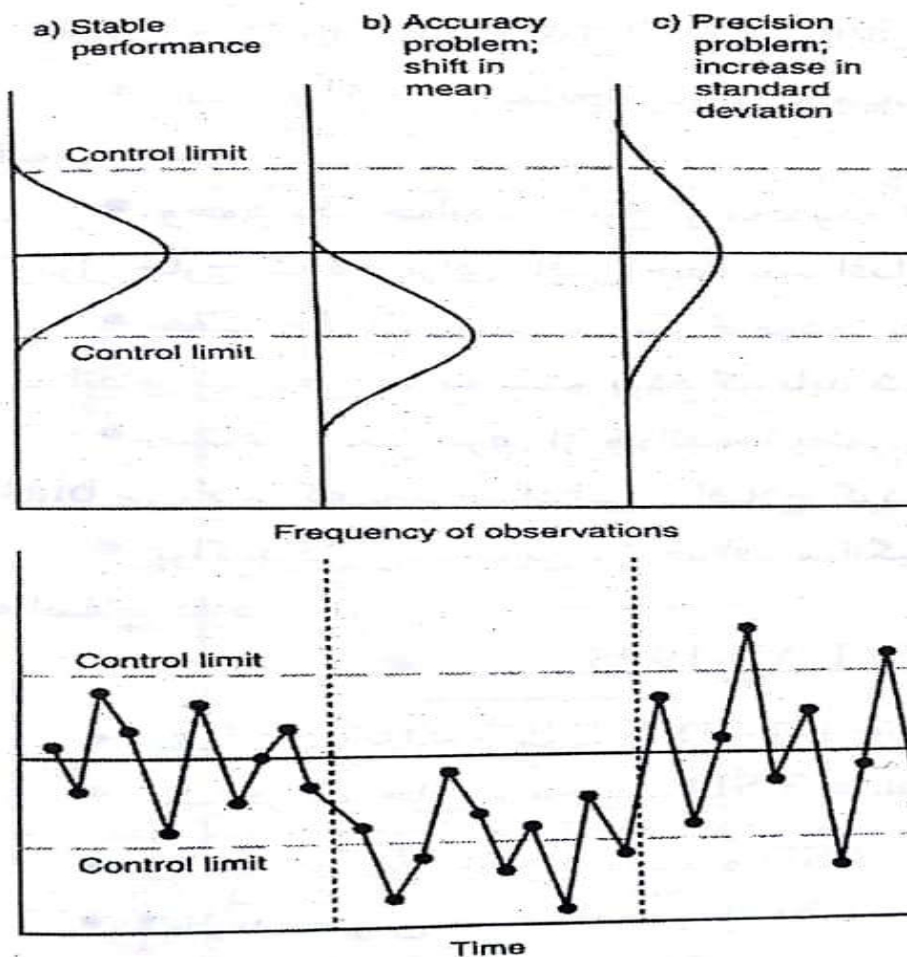
خطای نظام مند (Systematic Error)

- ۱- قابل پیش بینی و قابل اندازه گیری است.
- ۲- قابل اصلاح است.
- ۳- بطور ثابت و یکطرفه (در یک جهت از نمودار) است.
- ۴- تاثیر روی میانگین می گذارد.

□ تورش بیانگر خطای نظام مند بوده و گواهی کالیبراسیون میزان خطای

سیستمی را مشخص می نماید.

آشنایی با انواع خطا ...



نمودار a:

تکرار آزمایش نتایج در دو طرف میانگین پخش شده و پراکندگی مناسب

نمودار b:

تکرار آزمایش نتایج بطور ثابت بیشتر یا کمتر از میانگین قرار گرفته است و تغییر میانگین رخ داده است.

نمودار c:

تکرار آزمایش نتایج در دو طرف میانگین پخش شده و میانگین ثابت مانده است پراکندگی افزایش یافته است تغییر شکل نمودار از زنگوله ای به پهن

◀◀ منابع خطاهای تصادفی

بخش قابل توجهی از منابع خطاهای تصادفی شامل موارد زیر است:

- وجود حباب هوا در ظرف حاوی واکنش گر (Reagent)
- وجود حباب هوا در پی پتور نمونه یا واکنش گر (معرف)
- مخلوط نشدن عناصر تشکیل دهنده واکنش گر
- دمای ناپایدار
- شرایط ناپایدار انکوباسیون
- نوسانات جریان الکتریکی
- نوسانات کاری کاربر به هنگام برداشت حجم یا عدم رعایت زمان های واکنش
- نوسانات سرنگ ها و پروب ها
- نوسانات منبع نوری
- اشکال در نوک سمپلر (تیپ) یا سمپلر
- اشکال در پی پت کردن و حجم کردن
- نوسان در زمان قرائت نتایج آزمایش
- نوسان در زمان بندی مراحل مختلف انجام آزمون از یک لوله به لوله دیگر



◀◀ منابع خطای سیستماتیک

بخش قابل توجهی از منابع خطاهای سیستماتیک (نظاممند) شامل موارد زیر است:

- تغییر در شماره سری ساخت معرف
- تغییر در شماره سری ساخت کالیبراتور ←
- مقادیر نادرست کالیبراتور ←
- واکنش‌گرهای نامناسب، تاریخ گذشته یا اینکه به‌درستی تهیه نشده باشند.
- ناپایدار شدن یا غیرفعال شدن تدریجی واکنش‌گر به‌علت مجاورت طولانی با دمای اتاق، برخورد با نور یا گذشت زمان طولانی پس از مخلوط‌شدن واکنش‌گر با بافر مربوطه
- تغییر غلظت آنالیت‌ها در کالیبراتور ←

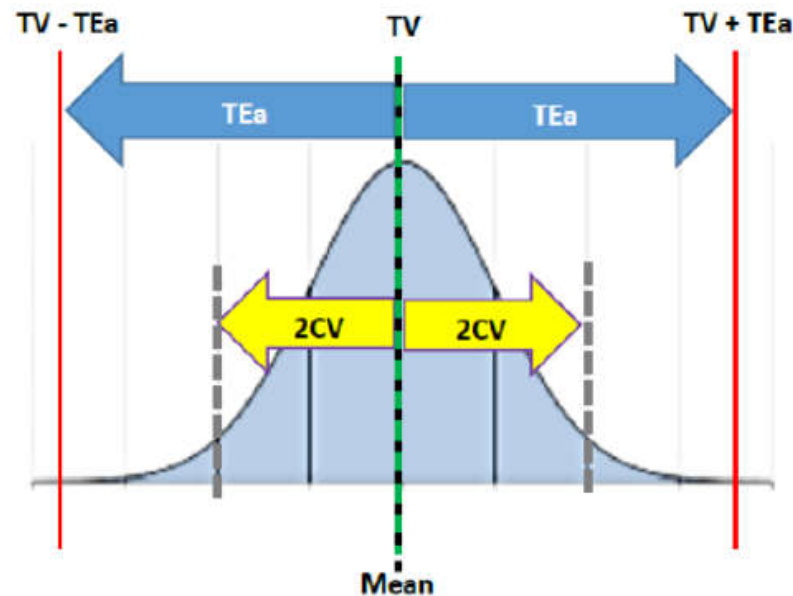
کالیبراسیون چیست؟

تعیین رابطه بین مقادیر یا ارزش‌های بدست آمده از یک ماده، با ارزش‌های مورد انتظار

- عدم رعایت شرایط مناسب نگهداری برای واکنش گر و کالیبراتور
- تغییر در حجم برداشت نمونه یا واکنش گر به واسطه عملکرد نامناسب سمپلرها یا پی پتورهای دستگاه
- تغییر در دمای انکوباتور یا بلوکهای واکنش
- تغییر در شدت منبع نور
- تغییر در اجرای روش به دلیل جابه جاشدن کاربران
- استفاده از استانداردهای غیر دقیق و نامناسب
- کالیبراسیون ضعیف یا نادرست سیستم
- بلانک نامناسب کووت یا واکنش گر
- آماده سازی نامناسب واکنش گرها
- افت سطح عملکرد سیستمهای آشکارساز (دکتورها)
- استهلاک قطعات الکتریکی، مکانیکی و اپتیک دستگاه
- تنظیم نادرست دمای حمامهای آب گرم
- نگهداری نامناسب دستگاهها

خطای کل مجاز

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



هدف ارزیابی عملکرد کلی سیستم است نه درستی یا نادرستی تک تک نتایج

$$\text{SE} + \text{RE} = \text{TAE}$$

کنترل کیفیت بر پایه نمونه کنترل

کنترل کیفیت داخلی (IQC): برای ارزیابی مرحله آنالیتیکال انجام می شود و هدف از انجام آن کسب اطمینان از پایداری اندازه گیری پس از کالیبراسیون روش می باشد.

• SOP IQC

- ۱- انتخاب نمونه کنترلی / تعداد
- ۲- تعیین مقادیر هدف با استفاده از پارامترهای آماری (CV، SD، Mean)
- ۳- استفاده از داده های حاصل از کنترل
- ۴- تفسیر نتایج با استفاده از نمودارها و بر اساس قوانین معیارهای پذیرش و پایش عملکرد
- ۵- مدیریت موارد عدم انطباق (غ ق ق) شامل : اقدام اصلاحی، بازنگری روش و اقدام پیشگیرانه

نمونه کنترل

تعریف: نمونه ای با محدوده غلظت مشخص و معلوم برای تشخیص خطاهای سیستمی و تصادفی

• **هدف**: ارزیابی عملکرد روش - عملکرد کاربر و شرایط محیطی می باشد.

مشخصات نمونه کنترلی

1. آنالیت مورد نظر در مقدار قابل اندازه گیری را داشته باشد.
2. پایدار باشد
3. در سطوح غلظتی مختلف موجود باشد (نرمال - بالا - پایین)
4. در محدوده تصمیم گیری پزشکی باشد. (بویژه در تست های کیفی)
5. **ماتریکس مشابه با نمونه بیمار** (سرم - پلاسما - ادرار - خون)
6. ویال هایی حاوی مقادیر با اختلاف ناچیز از آنالیت داشته باشد.
7. از نظر ملاحظات ایمنی از منبع انسانی نباشد.

• انواع نمونه های کنترلی

- لیوفیلیزه
- فریز شده
- محلول دارای نگهدارنده

منابع نمونه های کنترلی

۱- کنترل داخلی کیت

۲- کنترل تجاری

- (A) وابسته: توسط شرکت تولید کننده کیت یا دستگاه ساخته می شود. امکان آشکار سازی خطا میسر نخواهد بود
- (B) غیر وابسته (کنترل ثالث): آشکار سازی تداخلات و مشکلات را بطور مستقل فراهم می نماید.

۳- پولد (In House Control)

معایب کنترل های داخل کیت

- i. ماتریکس مشابه کالیبراتور دارای آنالیت خالص شده است
 - ii. دچار همان تغییراتی خواهد شد که در اثر گذشت زمان برای کیت اتفاق خواهد افتاد
 - iii. امکان وجود اثر زمینه (Matrix Effect) چرا؟
- عدم تشابه رفتاری با نمونه بیماران بدلیل تفاوت ماتریکس

مزایای کنترل های تجاری

- i. پایداری بیشتر
- ii. مشابه سرم (معمولا از پلاسمای دفیبرینه تهیه می گردد).

کالیبراتور

➤ نام دیگر کالیبراتور استاندارد می باشد.

➤ محلولی با غظت تعریف شده خاص، که مقدار آنالیت آن توسط یک روش مرجع اندازه گیری شده است.

- موارد استفاده:

✓ قبل از شروع بکار سیستم (کیت- آزمایش) استفاده می شود.

✓ راه اندازی سیستم

✓ کالیبر کردن تجهیز

نکته مهم: هیچگاه از کنترل و کالیبراتور بجای یکدیگر استفاده نگردد

- ثبات کالیبراتور با نمونه کنترل و بیمار متفاوت است.

- نگهداری سرم کنترل:

- تقسیم کردن در ویال های کوچکتر

- در دمای ۳۰- یا کمتر (۸۰-) نگهداری شود

نکته: نمونه های کنترلی برای تست های نیمه کمی و کیفی در محدوده Cut off انتخاب گردد

قوانین و ضوابط داوری سری های کاری

نمودار بر اساس میانگین و انحراف معیار نتایج رسم شده هر نقطه در فاصله ای از میانگین در بالا یا پایین خط افق مرکزی درج می گردد.

قوانین جهانی :

۱- لوی جنینگ : آلام های غلط زیاد دارد (2SD/3SD)

۲- WHO : برای یک سطح کنترل تعریف شده است (12S/22S/13S/41S/6X)

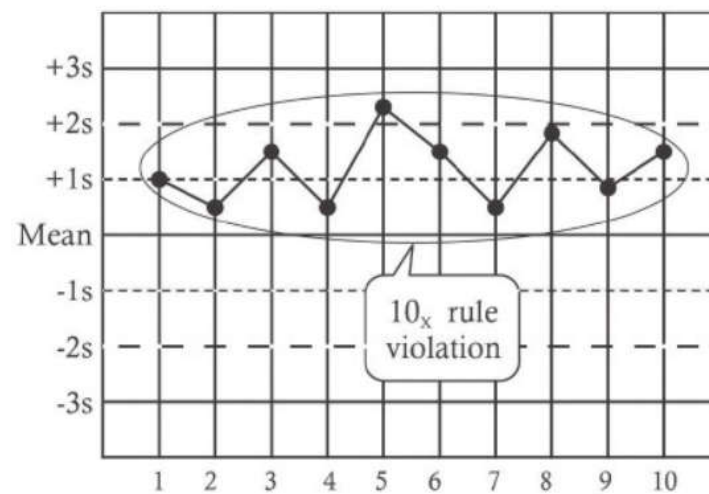
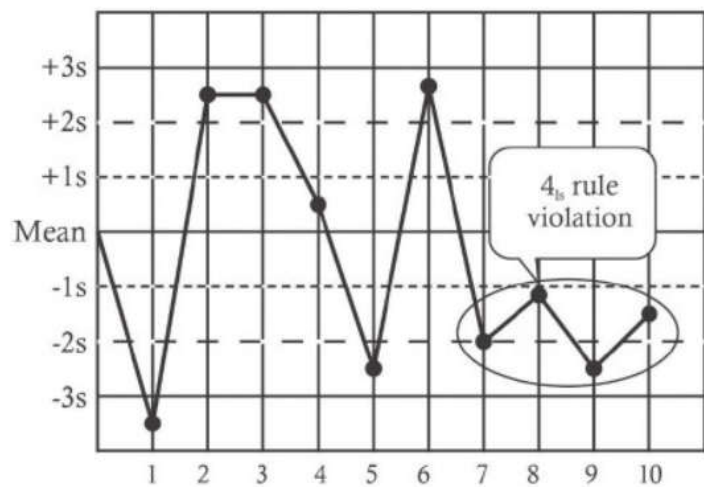
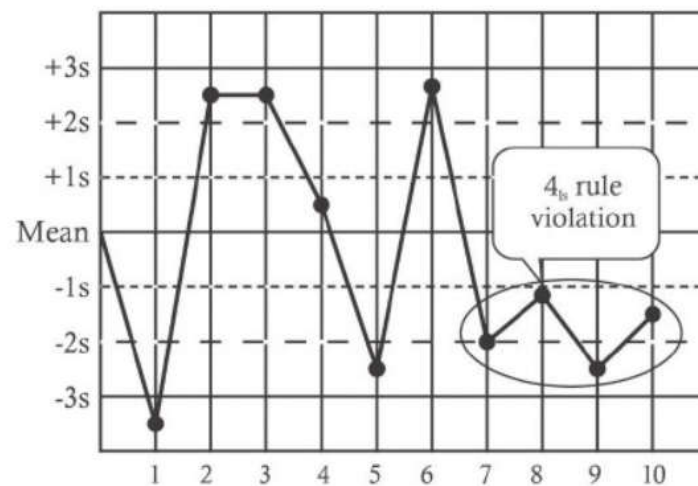
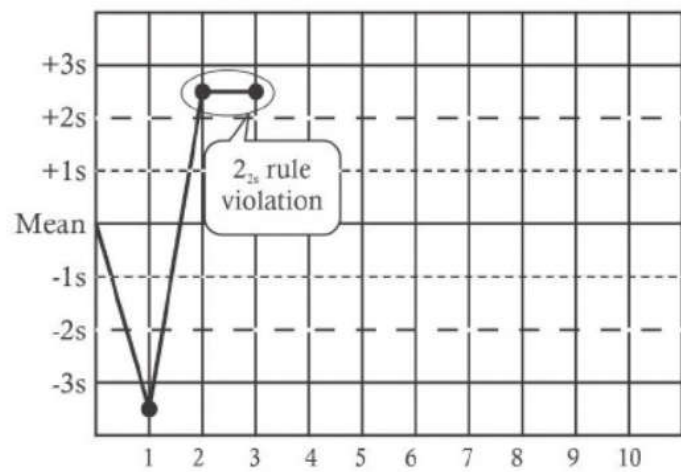
۳- قوانین چند گانه وستگارد :

ضابطه	نوع خطا	نحوه برخورد
12S	خطای راندوم	هشدار
13S	خطای راندوم یا سیستماتیک	ریجکت ران کاری + اقدام اصلاحی
22S	خطای سیستماتیک	ریجکت ران کاری + اقدام اصلاحی
R4S	خطای راندوم یا سیستماتیک	ریجکت ران کاری + اقدام اصلاحی
41S	خطای راندوم	ریجکت ران کاری + اقدام اصلاحی
10X	خطای سیستماتیک	ریجکت ران کاری + اقدام اصلاحی

قوانین مکملی وستگارد (در صورت استفاده از سیستم سیگماتریک کاربرد دارد)

6x/9x/31s/12x/2of32s/7T

خطاهای وستگارد



Trend & Shift

Trend •

- الگوی گرایش جهت دار و پیوسته چیست؟
- تغییرات تدریجی و مداوم که عمدتاً در اثر فرسودگی دستگاه / نگهداری ناصحیح دستگاه و یا محیط ایجاد میگردد

Shift / Drift •

- در اثر ایجاد تغییر مثل تغییر std / تغییر کاربر / تغییر روش
- پس از تغییر ثابت می شود

مدیریت عدم انطباق در صورت نقض قوانین

- خطاهای آنالیتیکی : عمدتاً در اثر نتیجه نامنطبق (Error) بدنبال عوامل مرتبط با تجهیز – معرف و متغیرهای زمان انجام آزمایش بوجود می آیند.
- تصادفی
- نظام مند
- خطاهای غیر آنالیتیکی : عمدتاً در اثر اشتباه (Mistake) مرتبط با عوامل انسانی در مرحله قبل و بعد از انجام آزمایش بوجود می آیند.
- تعیین نامناسب قوانین و معیارهای هایی مثل $sd / mean / sigma \text{ num}$
- تعداد نمونه کنترل
- نمونه کنترل بی کیفیت (آماده سازی – نگهداری)

۱- اشکال یابی

- ✓ آماده سازی (استفاده از پیپت حبابدار الزامیست)
- ✓ شرایط نگهداری نمونه کنترل
- ✓ پایداری نمونه کنترل
- ✓ ارزیابی مقادیر میانگین و انحراف معیار نمونه کنترل

1. ارزیابی نمونه کنترل

2. بررسی مجدد ضوابط و تعداد نمونه های کنترلی

3. بررسی مراحل انجام کار (SOP)

4. بررسی شرایط محیطی

5. بررسی سامانه اندازه گیری

و تجهیزات مورد استفاده

- ✓ بررسی بلانک اولیه تجهیز
- ✓ کنترل خروجی فتومتریک
- ✓ تمیز بودن پروب ها
- ✓ بررسی شرایط محیطی تجهیز در زمان انجام آزمایش
- ✓ تهیه نامناسب محلول های شست شوی دستگاه
- ✓ بررسی شیلنگ ها
- ✓ بررسی ولتاژ احتمالی بدنه دستگاه های متصل
- ✓ تمیز بودن ظروف محتوی محلول ها
- ✓ تخلیه اطلاعات انباشته شده در دستگاه

اهمیت انجام
اقدامات کنترل و
نگهداری تجهیزات

۲- انجام اقدامات اصلاحی و ثبت آن

- پرهیز از تکرار نمونه کنترل در گام اول
- پرهیز از کالیبراسیون مجدد در گام اول
- علت: همپوشانی عدم دقت و عدم صحت موجب اصلاح نتیجه و قابل قبول شدن عملکرد شود بدون شناسایی منبع خطا و در نهایت در نوبت های بعدی مجددا نتایج غیر قابل قبول کسب گردد.

۳- بررسی اثر بخشی و ثبت سوابق

- آزمایش مجدد نمونه کنترل و نمونه بیمار در صورت ایجاد تغییرات مثل کالیبراسیون، تغییر کیت، سرویس دستگاه و

آزمونهای آماری مقایسه روش ها

- T-test: بررسی اختلاف میانگین های دو جمعیت با دو روش

- Paired T- test: بررسی اختلاف میانگین های یک جمعیت با دو روش

- ۱- داده ها باید از توزیع نرمال پیروی کنند

- ۲- تحت تاثیر اختلاف میانگین ها قرار می گیرد.

- ۳- تحت تاثیر تعداد نمونه قرار می گیرد.

- ۴- تحت تاثیر انحراف معیار اختلاف ها قرار می گیرد.

- ۵- بایاس دو روش ارزیابی می شود.

- F-test : بررسی اختلاف واریانس های دو جمعیت

- عدم دقت دو روش ارزیابی می شود.

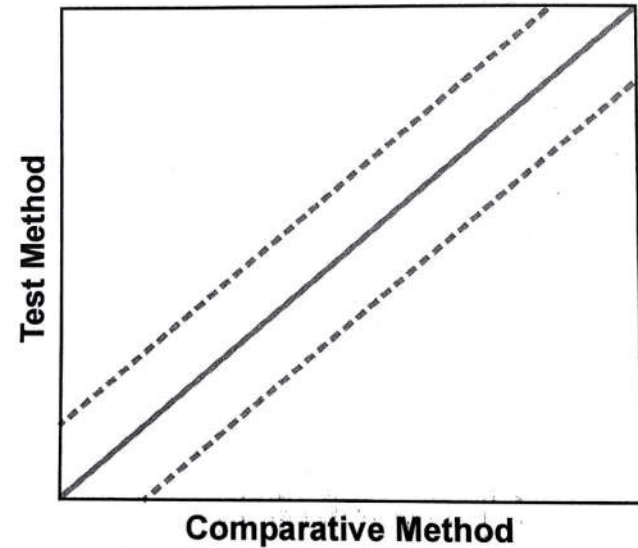
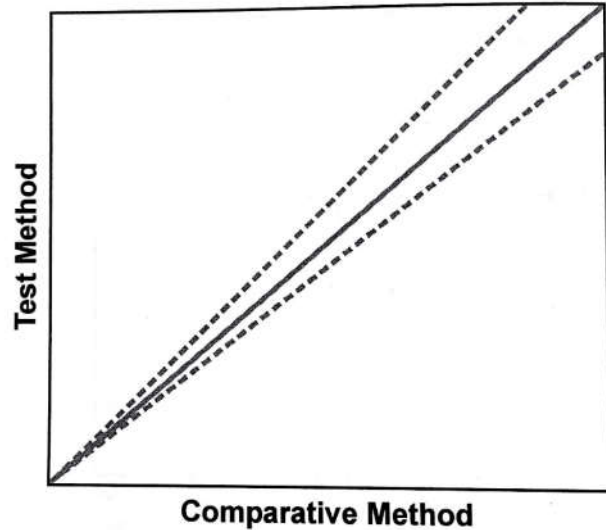
- تاثیر مقادیر بالا بر آنالیز نتایج بنابراین استفاده از نمونه های مشترک در دو روش مختلف

Linear Regression

- روش کار: ۵ روز ۸ نمونه بیمار مجموعاً ۴۰ نمونه با توزیع مناسب در محدوده قابل اندازه گیری هر دو روش (کاربرد: ارزیابی صحت کیت / ارزیابی بین دستگاهی)
- (حداقل ۱۰ نمونه مطابق دستورالعمل مرجع سلامت)
- هر چه تعداد نمونه ها بیشتر اثر خطاهای تصادفی کاهش می یابد.
- با حذف داده های پرت ضریب همبستگی تغییر می یابد.

$$Y = ax + b$$

a = شیب خط (Slope)
b = خطای نسبی (Intercept) عرض از مبدا



ادامه ...

ضریب همبستگی

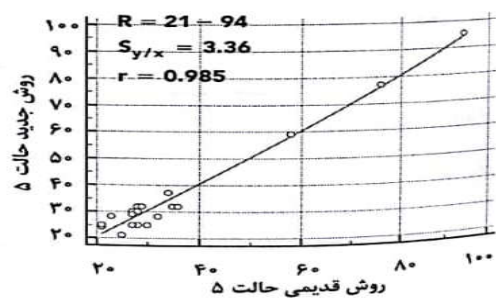
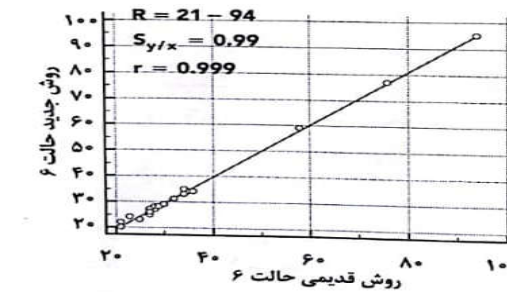
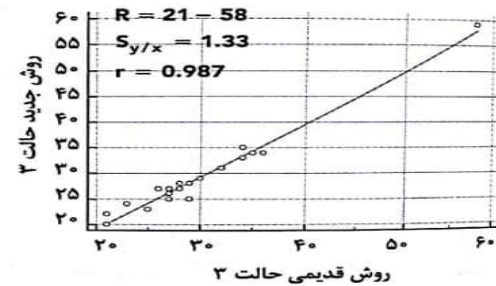
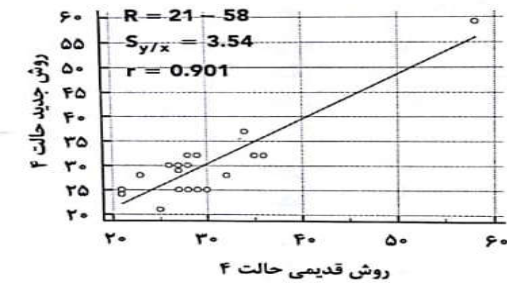
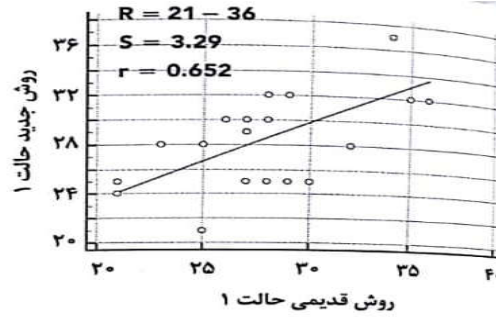
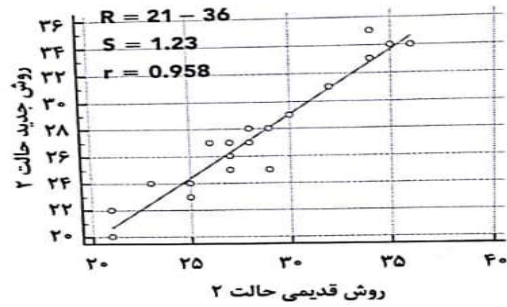
- از +۱ تا -۱ می تواند باشد و هرچه به +۱ نزدیکتر رابطه قویتر و هرچه به -۱ نزدیکتر رابطه عکس می باشد.
- در صورتیکه از ۰.۹۷۵ تا +۱ باشد استفاده از رگرسیون خطی امکان پذیر می باشد.

عوامل موثر در مقدار R :

- ✓ رابطه عکس با پراکندگی داده ها
- ✓ نسبت مستقیم با بازه یا دامنه تست

افزایش دامنه اندازه گیری و انجام دو تایی یا سه تایی آزمایشات

کاهش عدد R؟

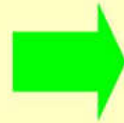
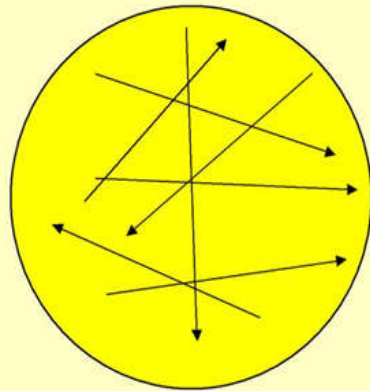


Quality

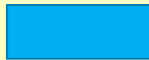
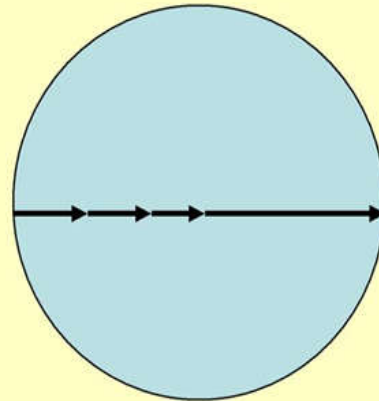
**“Quality is doing the right things
and doing those things right”**

“ Quality is everyone’s responsibility”

مجموعه بدون سیستم

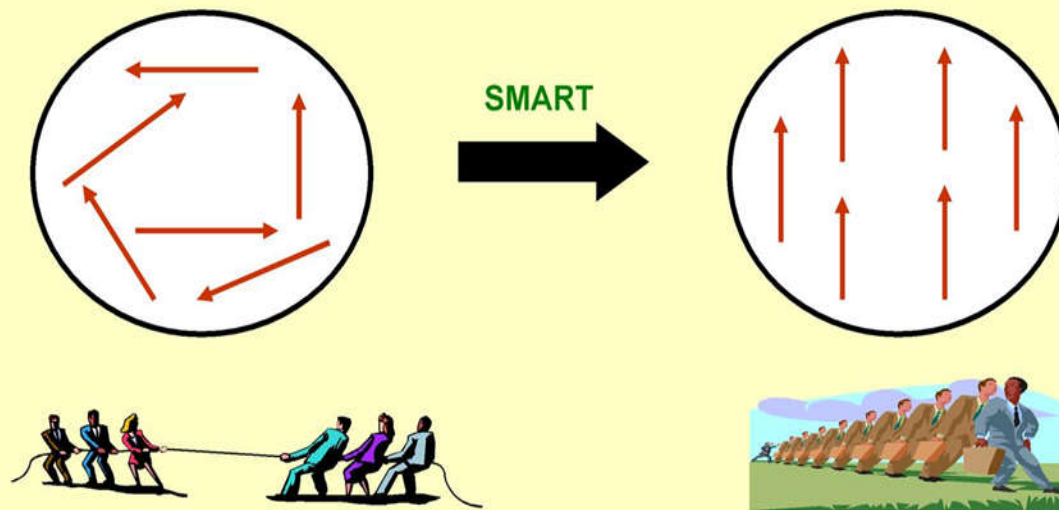


مجموعه دارای سیستم



هدف مندی در فرآیندها

جهت حرکت تمامی فرآیندها ، همراستا با اهداف کلان می باشد .



oo

WHAT IS QUALITY???

- Quality Control (**QC**)
- Quality Assurance(**QA**)
- Continuous Quality Improvement (**QI**)
- Quality System



Quality Control vs. Quality Assurance

Quality Control is **method control**

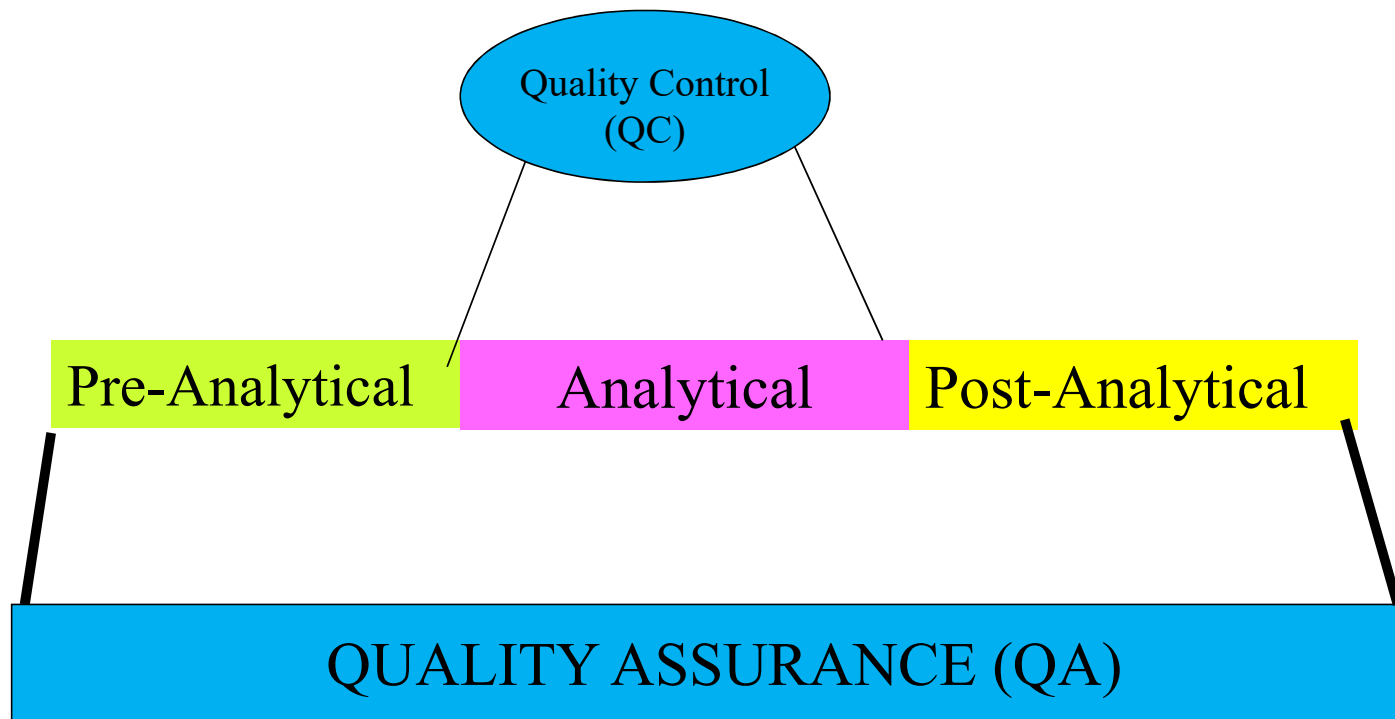
Quality Assurance is **process control**

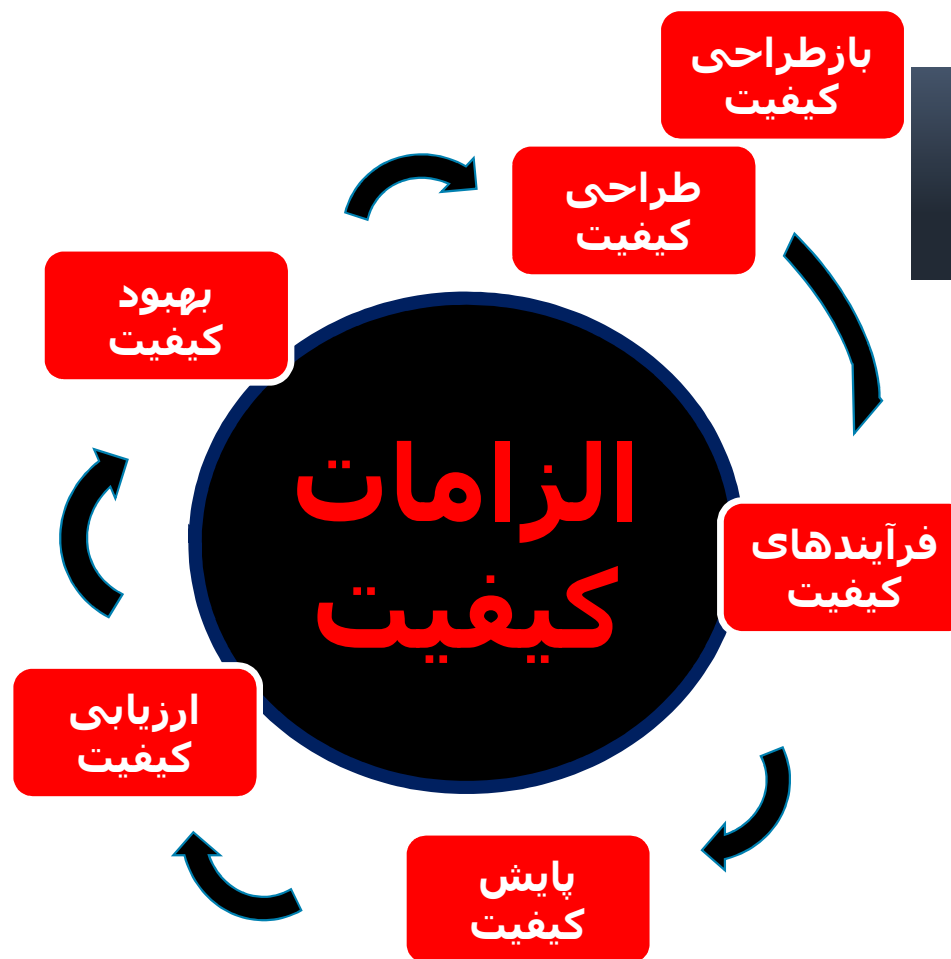
Quality System is the process of building quality into the entire system

ELEMENTS OF A QUALITY ASSURANCE PROGRAM

عناصر اصلی یک برنامه تضمین کیفیت

- 1- تعهد مدیریت و کارکنان **COMMITMENT**
- 2- تسهیلات و منابع ضروری جهت **FACILITIES AND RESOURCES**
استقرار کیفیت
- 3- صلاحیت فنی کارکنان **TECHNICAL COMPETENCE**
- 4- دستور العمل های فنی استاندارد **TECHNICAL PROCEDURES**
- 5- مکانیسم حل مسئله **PROBLEM-SOLVING MECHANISM**





**ارزشیابی
روش**

Designing a QC Program

- Establish written policies and procedures
- Train all staff
- Design forms
- Assure complete documentation and review
- Assure proper controls, standards, chemicals and storage
- Equipment control and maintenance
- Corrective action procedures
- Periodic Internal audits

TABLE 2-1**An Overview of Qualitative Terms
and Quantitative Measures Related
to Method Performance**

Qualitative Concept	Quantitative Measure
Trueness	Bias
Closeness of agreement of mean value with “true value”	A measure of the systematic error
Precision	Imprecision (SD)
Repeatability (within run)	A measure of the dispersion of random errors
Intermediate precision (long term) Reproducibility (interlaboratory)	
Accuracy	Error of Measurement
Closeness of agreement of a single measurement with “true value”	Comprises both random and systematic influences

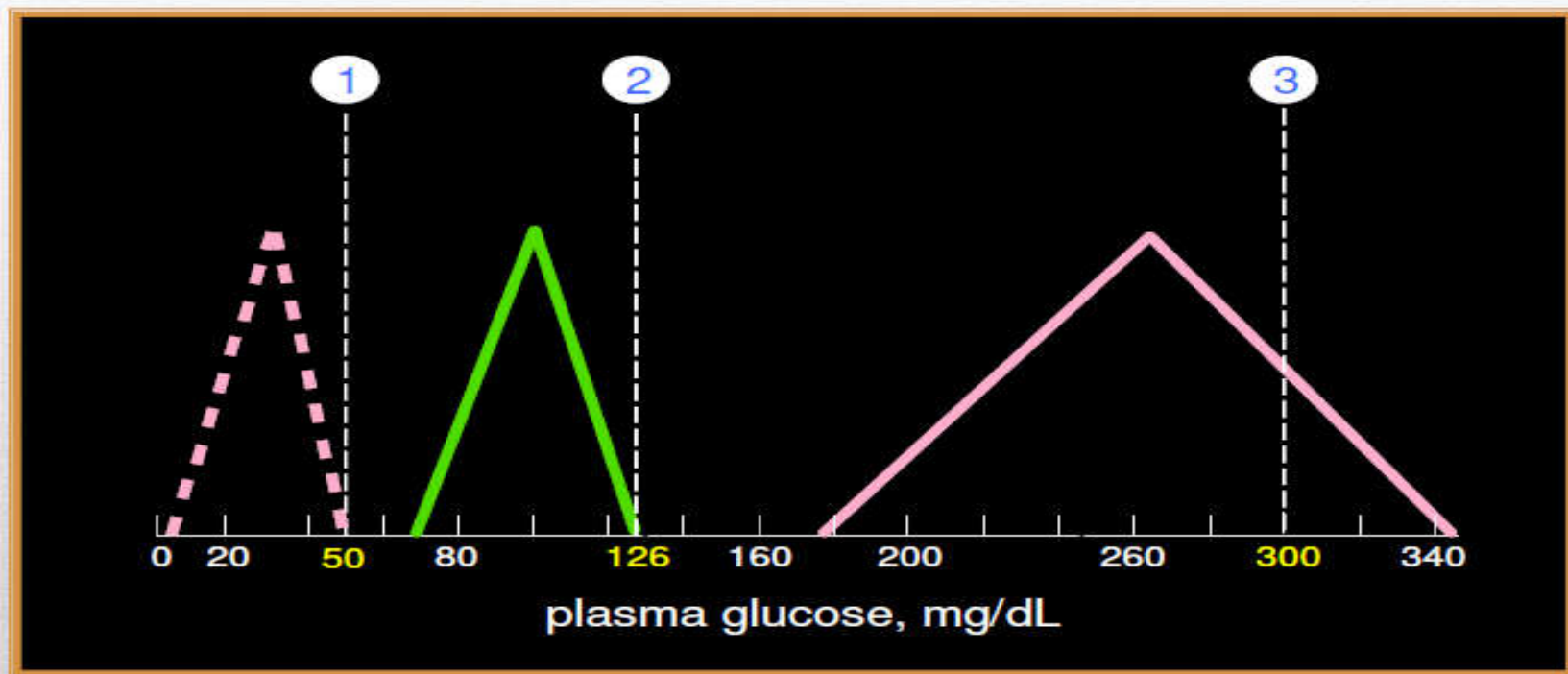
DECISION LEVEL (X_C)

Any concentration of the analyte that is critical for medical interpretation — whether for

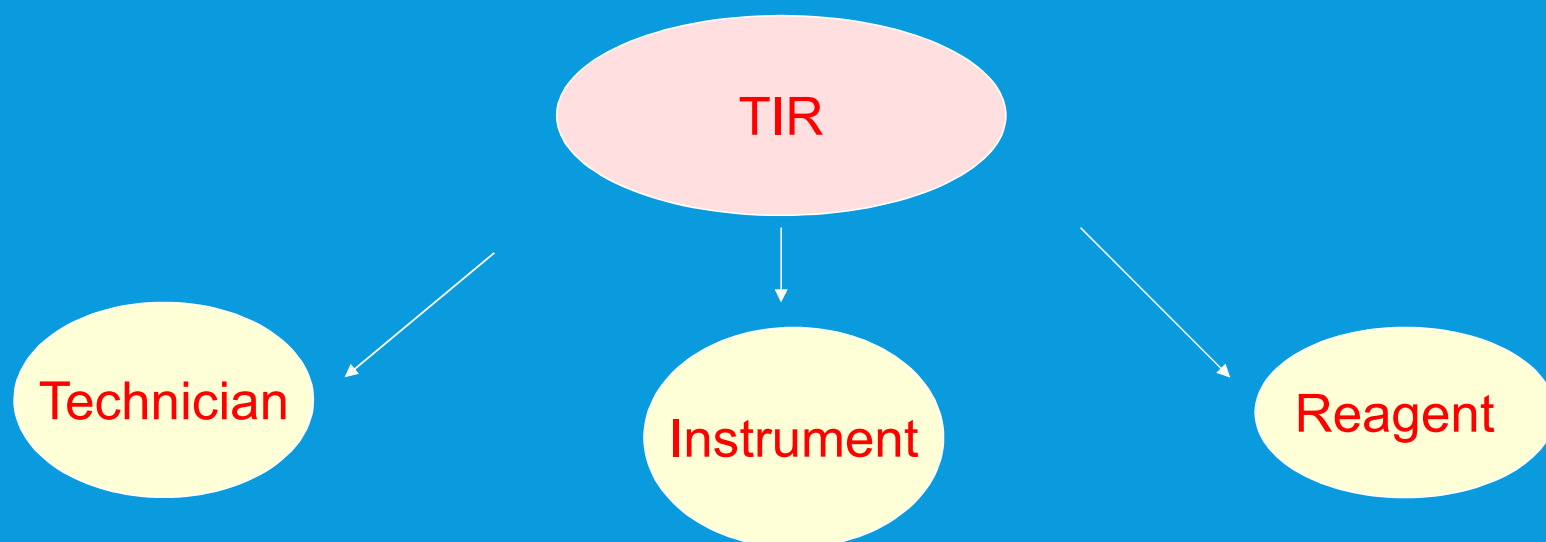
- diagnosis,
- monitoring, or
- therapeutic decisions.

Laboratory data are most carefully interpreted at these decision level concentrations.

DECISION LEVELS FOR GLUCOSE



چگونه از بروز خطا جلوگیری و یا آن را شناسایی کنیم



ERROR

- Random Error

- Systematic Error

پیدا کردن علل سیستماتیک ساده تر از
راندوم است

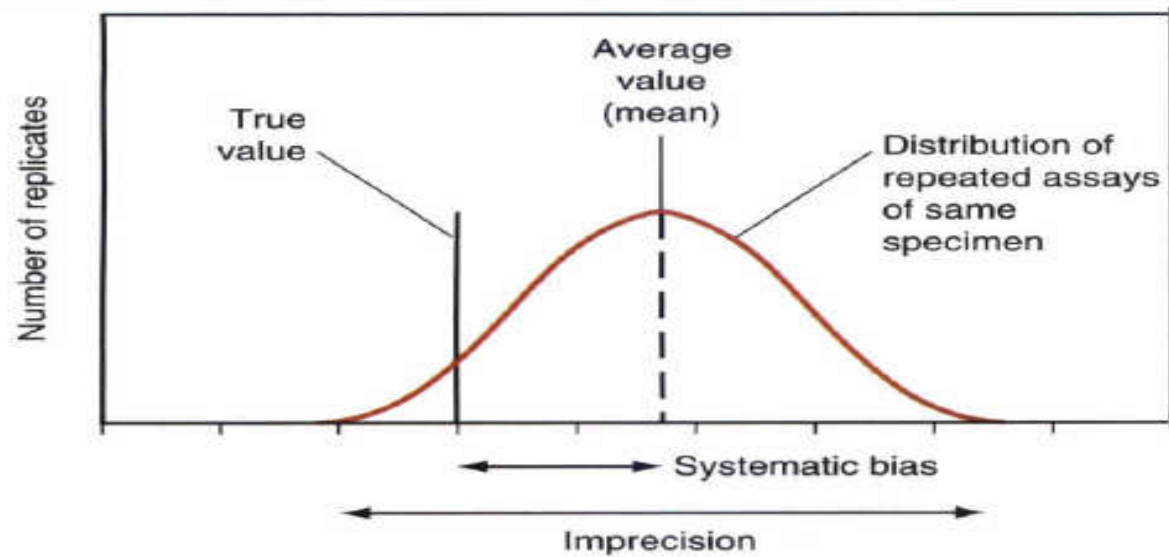
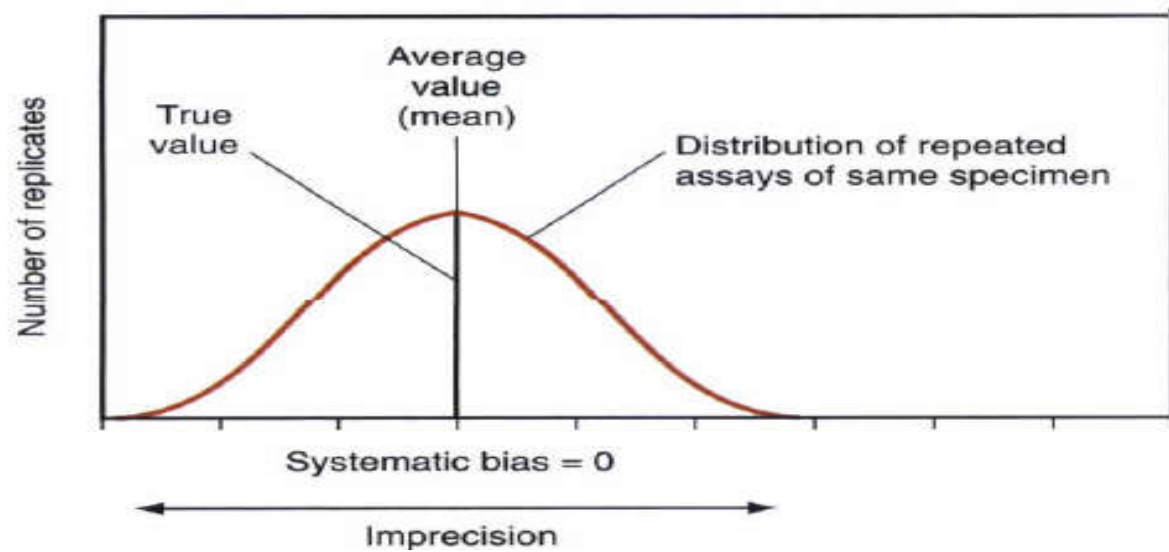
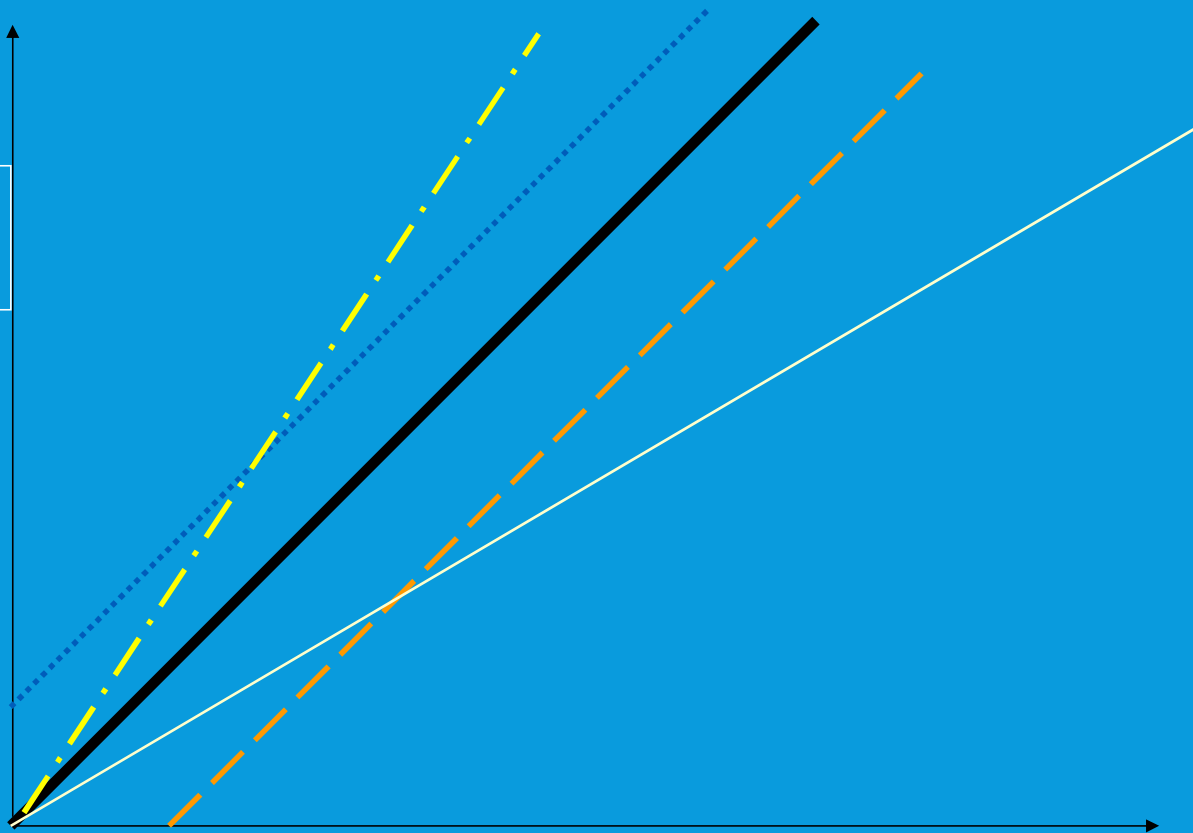


Figure 10-1 Illustration of imprecision and systematic bias (accuracy).



نتیجه
مشاهده شده



نتیجه مورد انتظار

Calibration Bias and Random Bias

For an individual measurement, the total error is the deviation of x_i from the true value, that is,

$$\text{Total error of } x_i = \text{Cal-Bias} + \text{Random-Bias}_i + \epsilon_i$$

CV در محدوده
خطای مجاز؟

QC Procedure

تغییر

2. تهیه کیت، سرم کنترل و ...
- Cumulative SD
3. QC انتخاب روش
4. انتخاب قوانین

Using valid QC
result in the
calculation of SD

Source	Time interval for fluctuation	Likely statistical distribution
Pipet volume	Short	Gaussian
Instrument temperature control	Short or long	Gaussian or other
Electronic noise in the measuring system	Short	Gaussian
Calibration cycles	Short to long	Gaussian or shift (periodic step)

Establishing QC target value

after opening		
Calibrator deterioration in storage	Long	Drift
Calibrator deterioration after opening	Intermediate	Cyclic, periodic drift/step
Control material deterioration in storage	Long	Drift
Control material deterioration after opening	Intermediate	Cyclic, periodic drift/step
Environmental temperature and humidity	Variable	Variable
Reagent lot changes	Intermediate to long	Shift (random step)
Calibrator lot changes	Intermediate to long	Shift (random step)
Instrument maintenance	Variable	Gaussian, cyclic or shift (periodic step)
Deterioration of instrument components	Variable	Variable

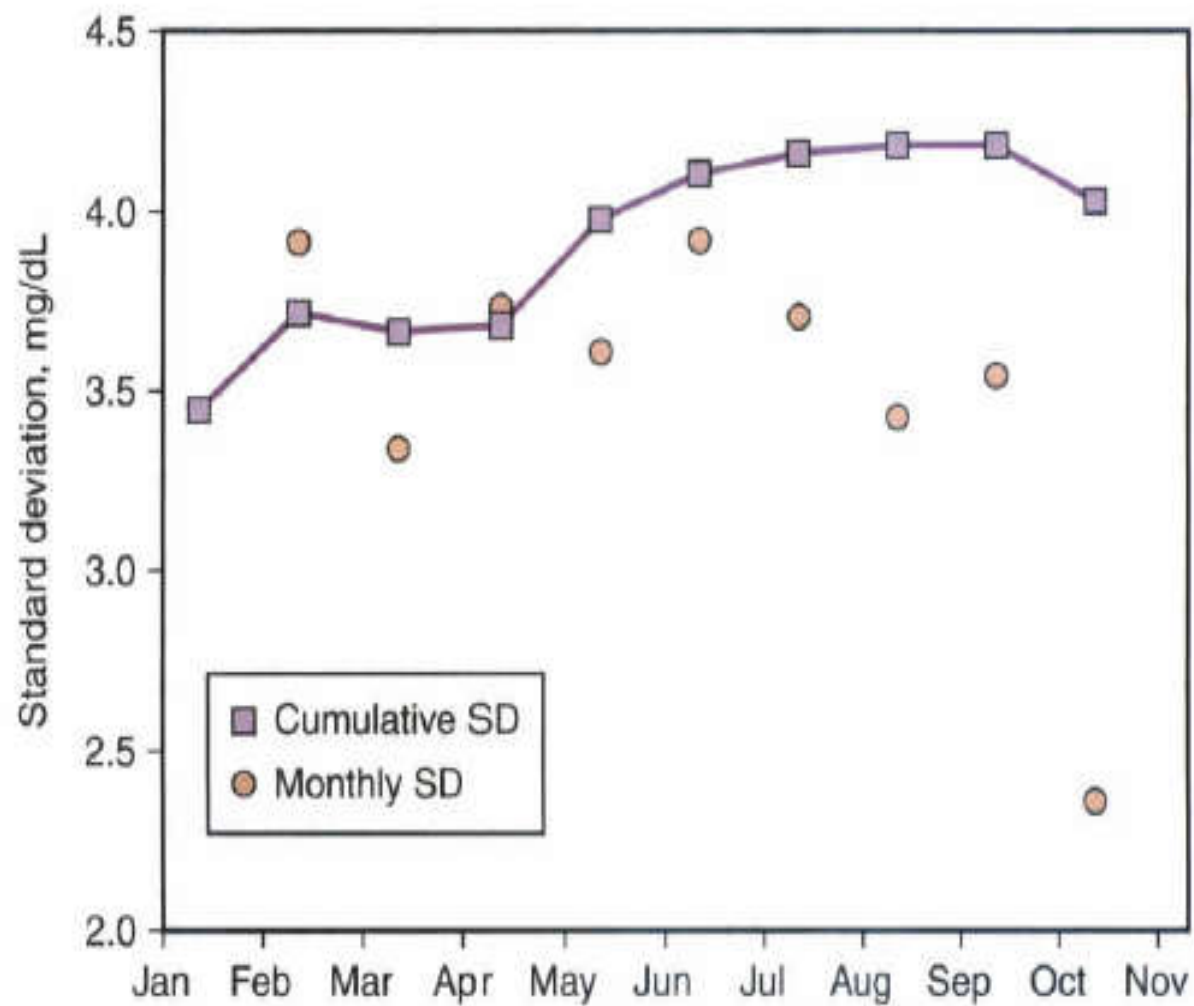


Figure 10-5 Cumulative SD vs. single monthly values calculated from the data in Figure 10-7.

Modern "Westgard Rules" N= of 2 and 4

Date: _____

Tech: _____

Random Error

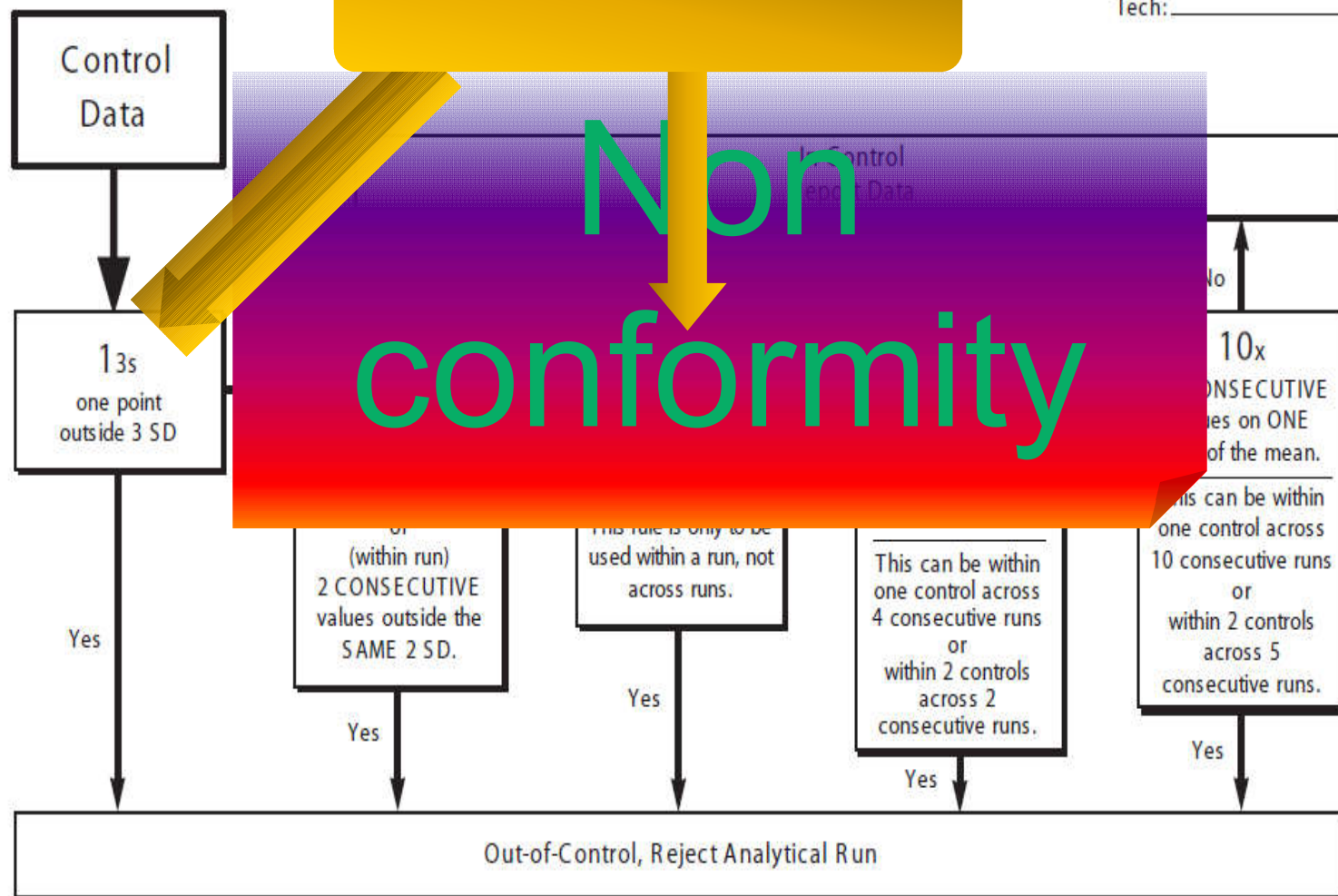
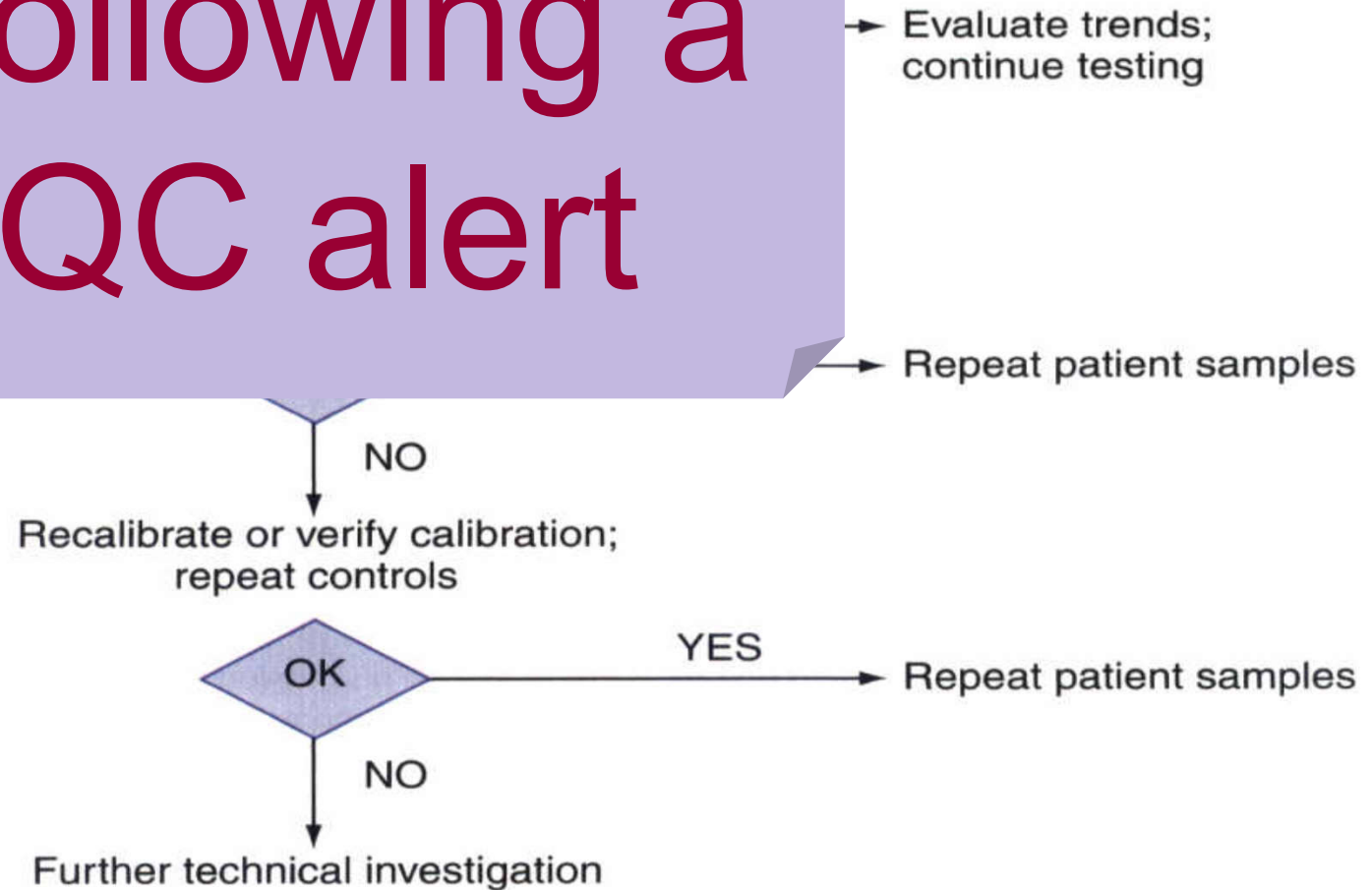


TABLE 6.3 Abbreviation Nomenclature for Quality Control Evaluation Rules

Rule	Meaning	Detects
1_{2S}	One observation exceeds 2 SDs from the target value. The 1_{2S} rule is not recommended except for low sigma measurement procedures because it has a high false-alert rate.	Bias or imprecision
1_{3S}	One observation exceeds 3 SDs from the target value.	Bias or large imprecision
2_{2S} ($2_{2.5S}$)	Two sequential observations, or observations for two QC samples measured at approximately the same time, exceed 2 SDs (or 2.5 SDs) from the target value in the same direction.	Bias
$2\text{of}3_{2S}$	Two observations for three QC samples measured at approximately the same time exceed 2 SDs from the target value in the same direction. Note that this type of rule is used when three QC materials are used for a measurement procedure.	Bias
R_{4S}	Range between observations for two QC samples measured at approximately the same time, or for two sequential observations of the same QC sample, exceeds 4 SDs.	Imprecision
10_x or 10_m	Ten sequential observations for the same QC sample are on the same side of the target value (x or mean). The 10_x rule is not recommended because it has an excessive false-alert rate.	Not recommended
8_{1S} ($8_{1.5S}$)	Eight sequential observations for the same QC sample exceed 1 SD (or 1.5 SD) in the same direction from the target value.	Bias trend
CUSUM	CUSUM of SDI for the current and previous results.	Bias trend
EWMA	EWMA for the current and previous results with newer results having more influence (weight).	Bias trend

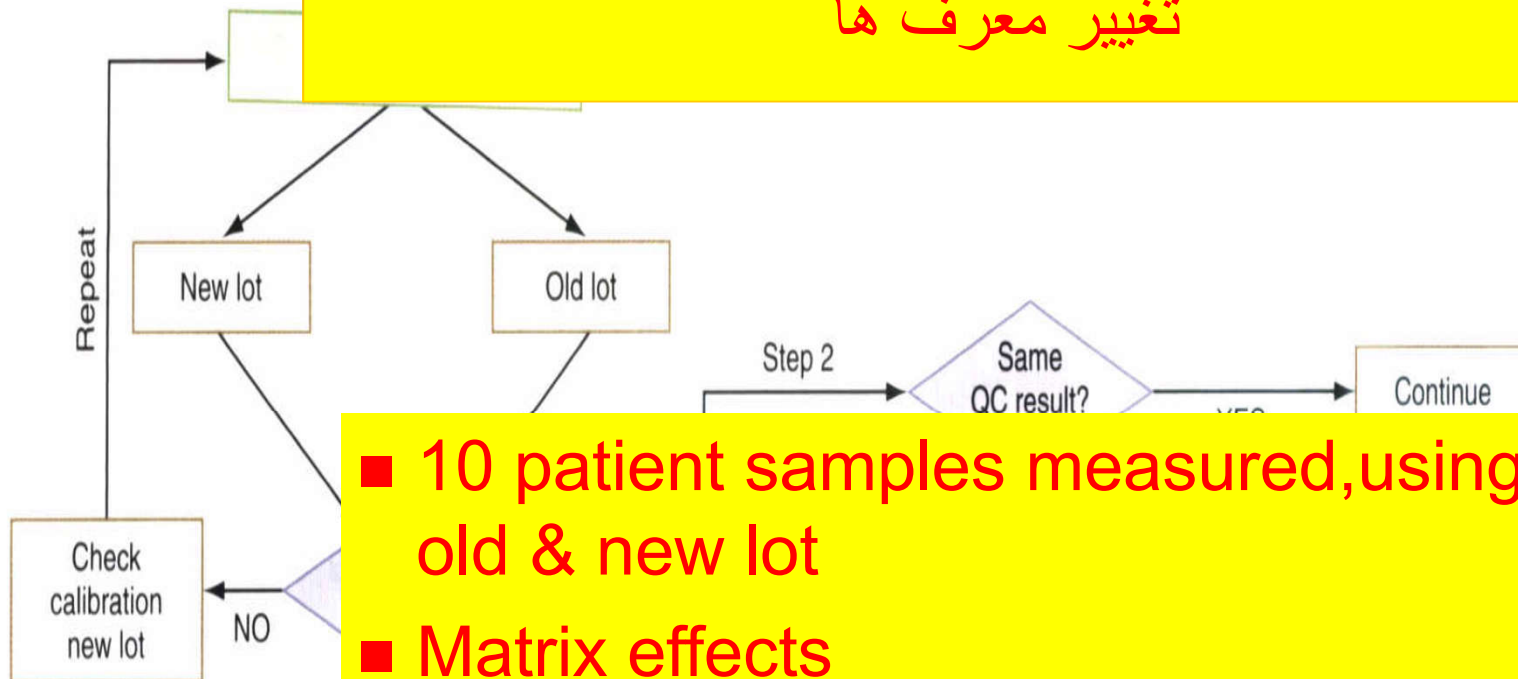
CUSUM, Cumulative sum; *EWMA*, exponentially weighted moving averages; *QC*, quality control; *SD*, standard deviation; *SDI*, standard deviation interval.

Following a QC alert



Verifying QC evaluation parameters following a reagent lot. Changes

تغيير معرف ها



- 10 patient samples measured, using both old & new lot
- Matrix effects
- Regression analysis

→ Keep evaluation rules
• Method SD remains the same

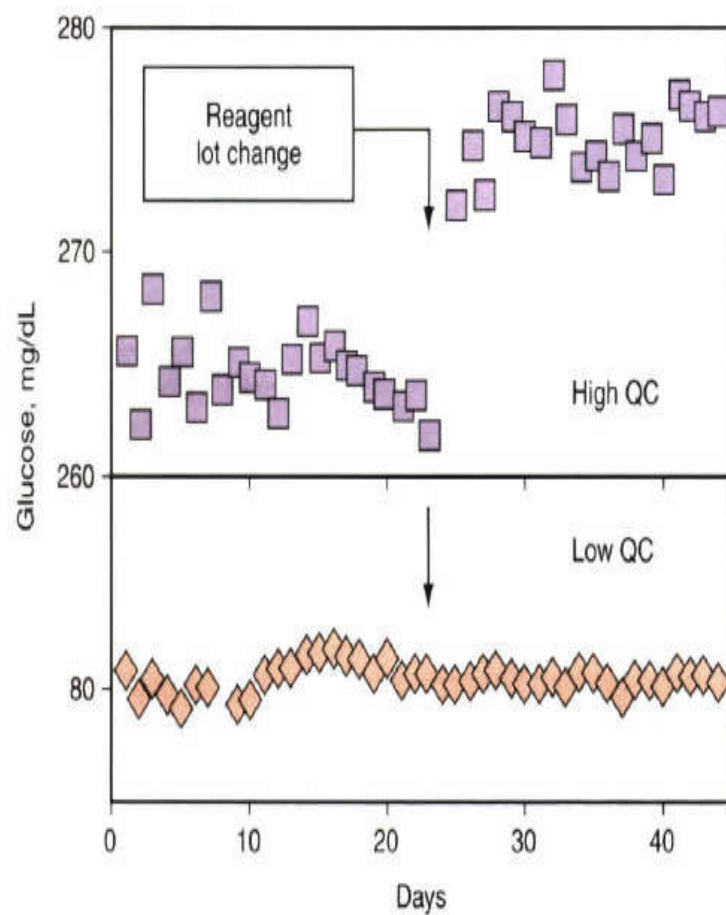


Figure 10-9 Levey-Jennings (Shewhart) graph showing impact of a reagent lot change on matrix interaction with QC materials. (Reprinted with permission from Miller WG: Quality Control. In Clarke WA, Dufour DR: (eds); Contemporary practice in clinical chemistry, Washington DC, AACC Press, 2006.)

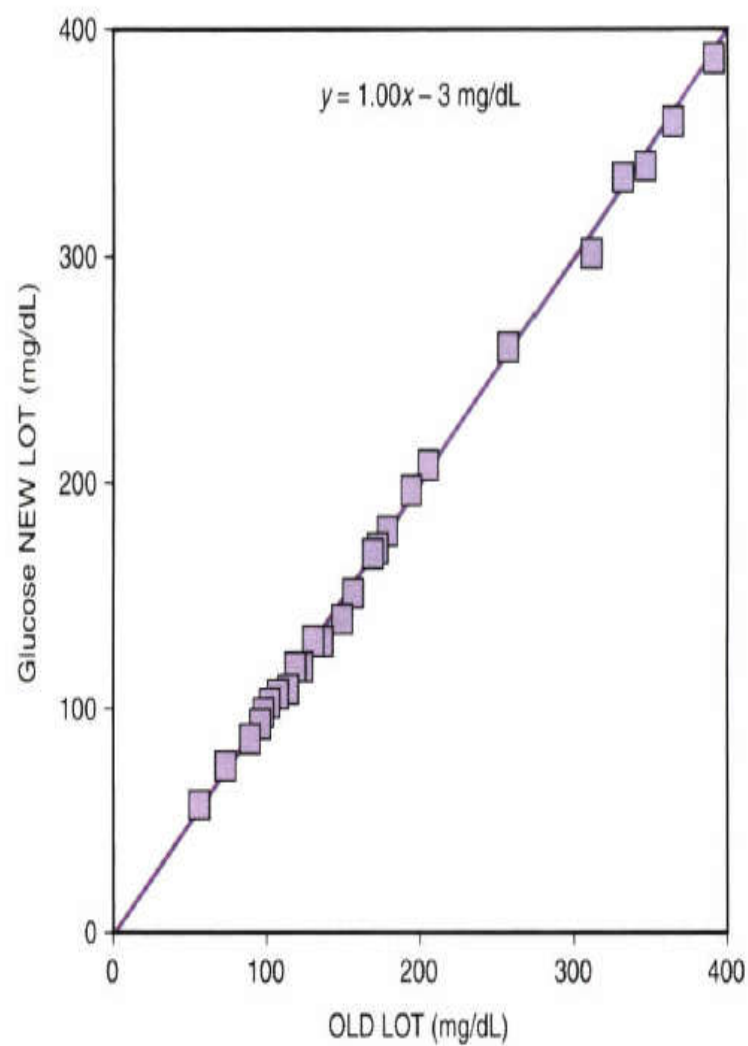


Figure 10-10 Deming regression analysis of results from a patient sample comparison between old and new lots of reagent.

VERIFYING METHOD PERFORMANCE FOLLOWING USE OF A NEW LOT OF CALIBRATOR

تغییر کالیبراتور

- No change in matrix interaction &
- No change in result.
- Packaged method include reagent , calibrator & QC material could fail to identify QC result & require to assay patient samples with the old & new kit to verify consistency of patient results.

تغییر سرم کنترل

The target value for the new lot of serum control with the cumulative SD of the previous lot

ارزشیابی یعنی برآورد انحراف:

- نتایجی که تولید خواهیم کرد چقدر با مقدار واقعی/خلاف خواهد داشت؟
- آیا این مقدار انحراف به اندازه‌ای هست که به کاربرد جواب آسیب بزند یا نه؟

مراجع تعیین خطای مجاز

- ❖ CLIA

<http://www.westgard.com/clia.htm>

- ❖ European Recommendations for Biologic Goals for Imprecision and Inaccuracy

<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

- ❖ RCPA Quality requirements

<http://www.westgard.com/rcpa-australasian-quality-requirements.htm>

- ❖ Rililbak – German Guidelines for Quality

- ❖ ???

انتخاب کیت

CLIA

ضروری

▶ خطی بودن؛ گسترهی قابل گزارش

▶ نوسان؛ تکرارپذیری

▶ نامیزانی

در صورت
نیاز

▶ مداخله‌گرها و بازیافت

▶ مرز تشخیص

EXPERIMENTS FOR ESTIMATING ANALYTICAL ERRORS

Type of Analytic Error	Evaluation Experiment	
	Preliminary	Final
Random Error	Replication Within run	Replication Between runs
Constant Error	Interference	Comparison of Methods
Proportional Error	Recovery	

انواع خطا

• اتفاقی

بررسی تکرارپذیری

• سامانمند (منظم)

مقایسه با روش
مقیاس

➤ ثابت

➤ نسبی

بررسی تکرارپذیری:

❖ علت‌های خطای تصادفی:

- پی‌پت کردن
- زمانبندی روش‌های دستی: تفاوت در تکنیک کارکنان
- هم‌زدن
- تشکیل حباب در دستگاه‌های اتوماتیک: نبود نور
- یک‌دستی، ناپایداری دستگاه
- دمای پیرامون و شرایط واکنش
- تغییر کاربر

بررسی خطای تصادفی

عواملی که باید در نظر گرفت:

- طول ارزیابی: درون دوری، درون روزی، روز به روز یا بین روزی

- زمینه: سرم، پلاسما، ادرار، CSF، مایع سروزی

- تعداد سطحها

**برآورد خطای ما
قابل اطمینان باشد**

- تعداد سنجش: دست کم 20 تا

- نوع نمونه: استاندارد، کنترل تجاری، نمونه‌های بیماران

محاسبه ها:

$$s = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{x})^2}{(n - 1)}}$$

➤ تکرار سنجش یک ماده:

$$S = \sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$$

➤ نمونه‌های دوتایی بیماران:

$$CV = (S/X)100$$

داوری:

❖ کوتاه مدت (یک دوره یا یک روزه): پیش درآمد؛ بهترین اجرای یک روش

$$CV < \frac{1}{4} ATE$$

❖ تکرارپذیری بلند مدت: بررسی اصلی تکرارپذیری

$$CV < \frac{1}{3} ATE$$

ANALYTICAL GOALS

- Clinical usefulness: HbA_{1c} 0.5
- Biological variation:
 - Intra-individual or within-individual
 $CV_A < 0.5 \times CV_I$
 - Inter-individual or between-individual
 $\text{Bias} < 0.25 \times (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$
 $TE = \text{Bias} + 1.65 \times CV_A$
- Regulatory bodies: CLIA
 $\text{Bias} < 0.33 \times CV_I$

ویژگی های روش مقیاس

➤ رسیدن رد آن به یک روش و/یا ماده‌ی

مرجع **ردیاب پذیر بودن؛ TRACEABILITY**

➤ خطای روش مورد ارزیابی

عدم قطعیت؛ MEASUREMENT

UNCERTAINTY

➤ رفتارش با نمونه‌ی مورد مقایسه

همسان با روش ما باشد

تبادل پذیری؛ COMMUTABILITY

سلسله مراتب ردیابی پذیری روش های روزمره



عواملی که باید در نظر گرفت

- تبادل پذیری نمونه؛ نمونه‌ی بیماران
- کیفیت نمونه مهمتر است از تعداد؛ اگر
- سطح‌های تصمیم
- سطح نمونه‌ها در تمام گستره‌ی مهم
- تعداد نمونه
- نظر بالینی
- گسترده باشد، 20 نمونه هم کافی
- است
- دست کم
- اگر اساس سنجش فرق می‌کند، باید
- به صورت دوتایی 100 تا 200 نمونه استفاده شود تا اثر
- مداخله‌گرها بررسی شود.

محاسبه‌ها

❖ اطمینان از کافی بودن تعداد داده ها برای برآورد خطا

❖ محاسبه و برآورد خطا

بازهی
سنجش:

❖ **کوچک:** کلسیم، سدیم، پتاسیم

❖ **بزرگ:** گلوکز، تریگلیسرید، HCG

محاسبه ها: 1) بازه ی سنجش کوچک

❖ اطمینان پذیری

آزمون t-student

❖ محاسبه ی نامیزانی

حساب کردن اختلاف
میانگین ها

$$\text{Bias} = \bar{Y} - \bar{X}$$

$$SD_{\text{diff}} = \sqrt{\frac{\sum [(Y_i - X_i) - \text{bias}]^2}{N - 1}}$$

محاسبه ها: 1) بازه ی سنجش کوچک است

❖ اطمینان پذیری با آزمون t

Y (آزمون)	X (مرجع)	d: Y - X
y1	x1	y1 - x1
y2	x2	y2 - x2
y3	x3	y3 - x3
...	...	...
yn	xn	yn - xn

$$\text{Bias} = \bar{Y} - \bar{X}$$

$$\text{SDdiff} = \sqrt{(\sum (d - \text{Bias})^2) / (N - 1)}$$

$$t = \text{Bias} * (N / \sqrt{\text{SDdif}})$$

پیدا کردن t بحرانی برای احتمال
مورد نظر از جدول توزیع t

اگر t بزرگتر است از t بحرانی:
اختلاف معنی دار است

محاسبه ها: 2) بازه‌ی سنجش وسیع است

گزینه نباشد؛

معادله‌ی
بازگشت
(Regression)

❖ ممکن است نامیزان
❖ هر سطح تصمیم
❖ برای هر سطح دست
❖ **راه ساده‌تر؟**

محاسبه ها: 2) بازه ی سنجش وسیع است

Y (آزمون)	X (مرجع)
y ₁	x ₁
y ₂	x ₂
y ₃	x ₃
...	...
y _n	x _n

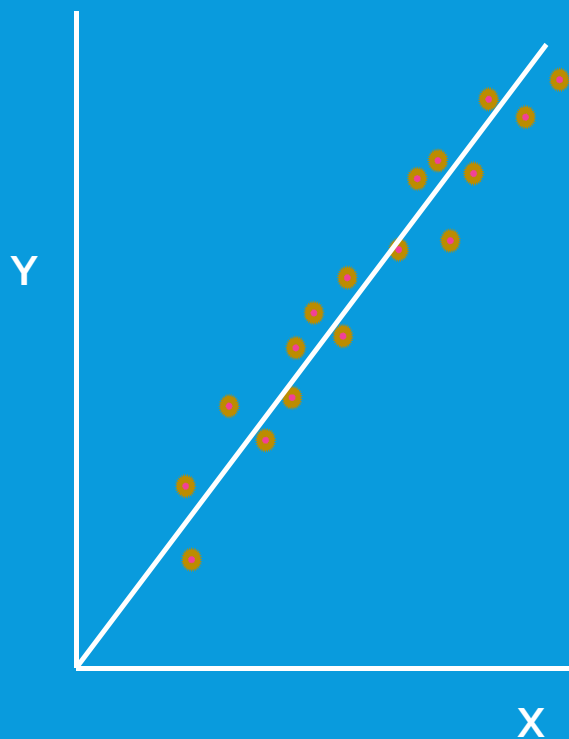


تفسیر معادله‌ی خط بازگشت $Y = A$

$$A = 0$$

$$B = 1$$

$$Y = X$$



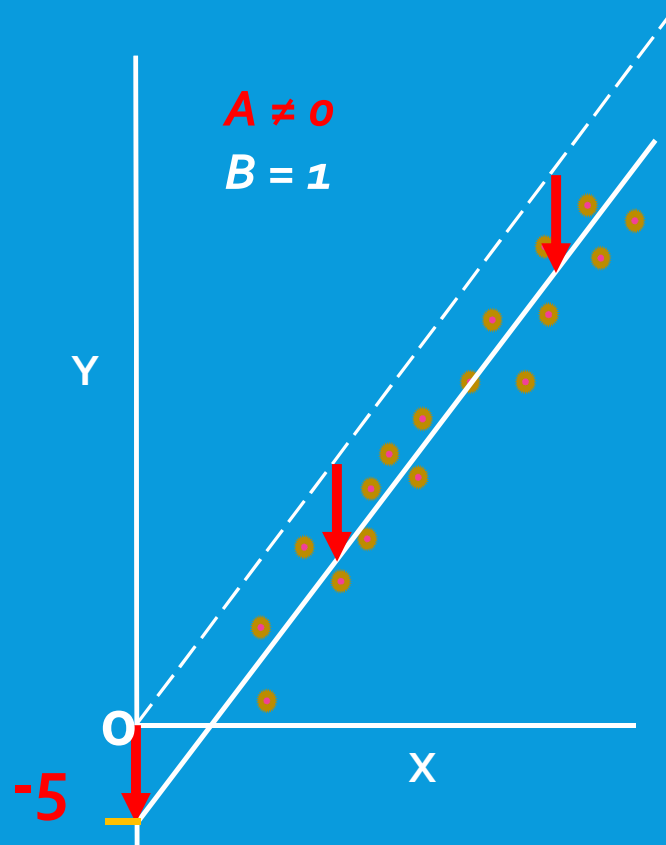
A: نمایانگر خطای سامانمند **ثابت**

$$\text{Constant SE} = A$$

B: نمایانگر خطای سامانمند **نسبی**

$$\text{Proportional SE} = B$$

فقط خطای سامانمند ثابت



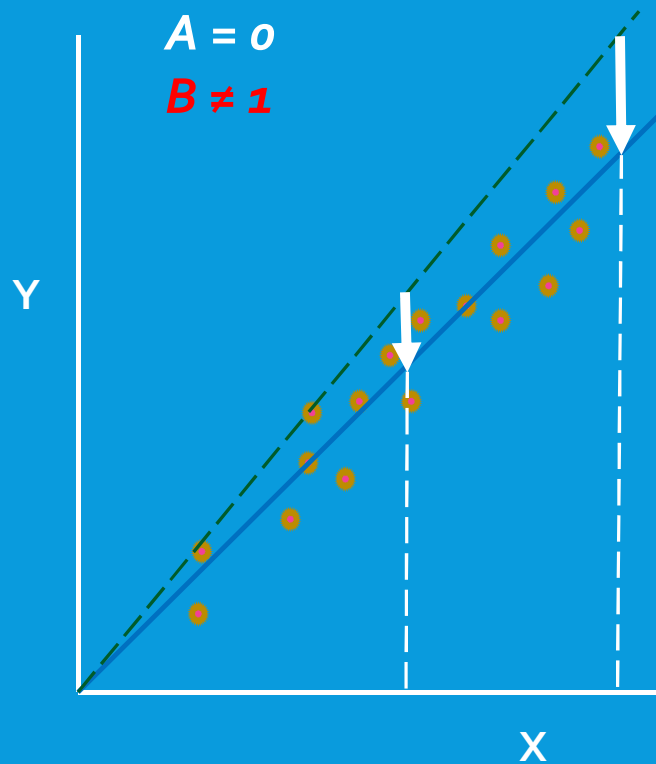
$$Y = A + BX$$

$$Y = -5 + X$$

CE $A = -5$

PE $B = 1$

فقط خطای سامانمند نسبی



$$Y = A + BX$$

$$Y = 0.8X$$

$$CE = 0$$

$$PE = 0.8 - 1 = -0.2$$

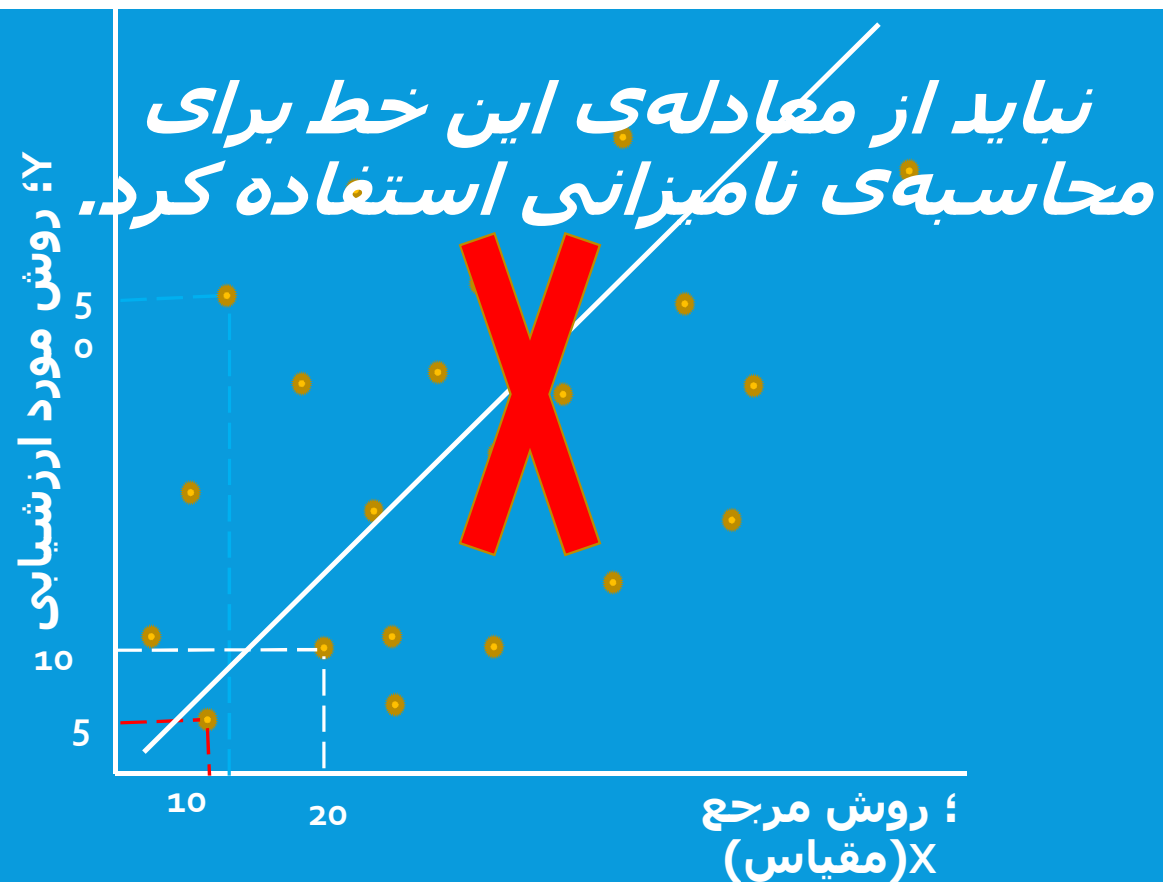
$$= -20\%$$

پرسش

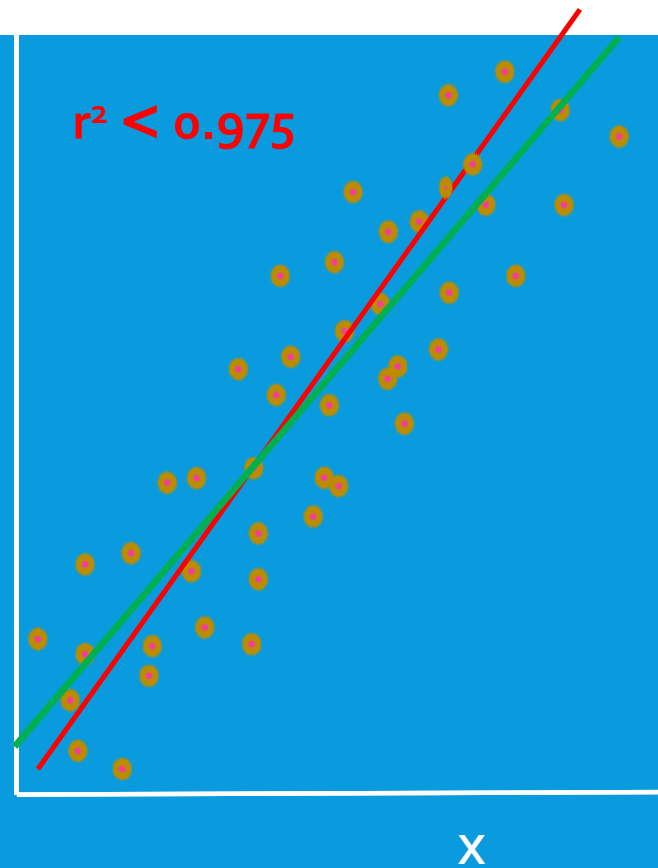
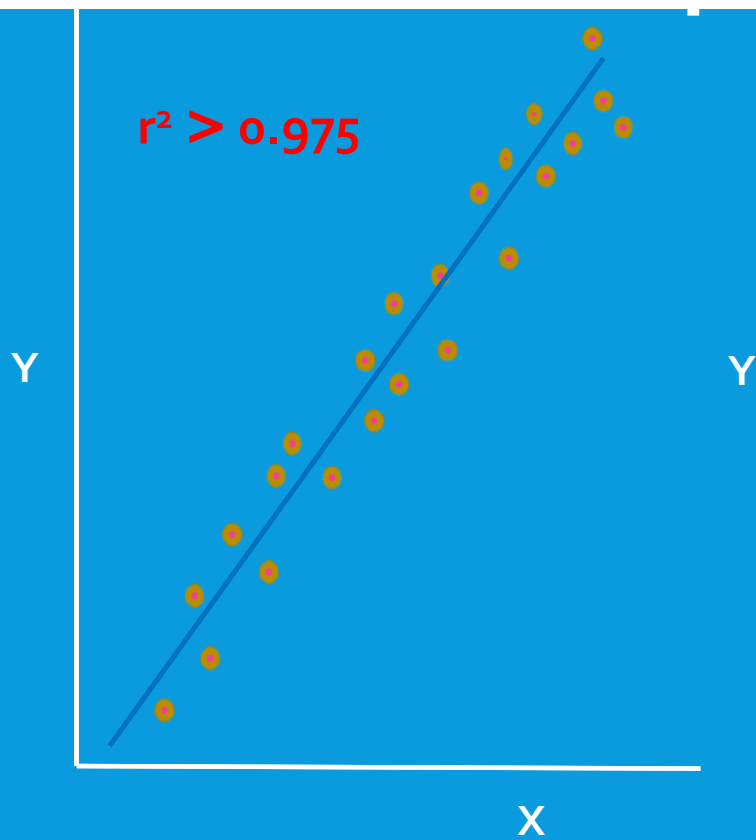
اگر $r^2 < 0.975$ شد
چه؟

همبستگی ضعیف

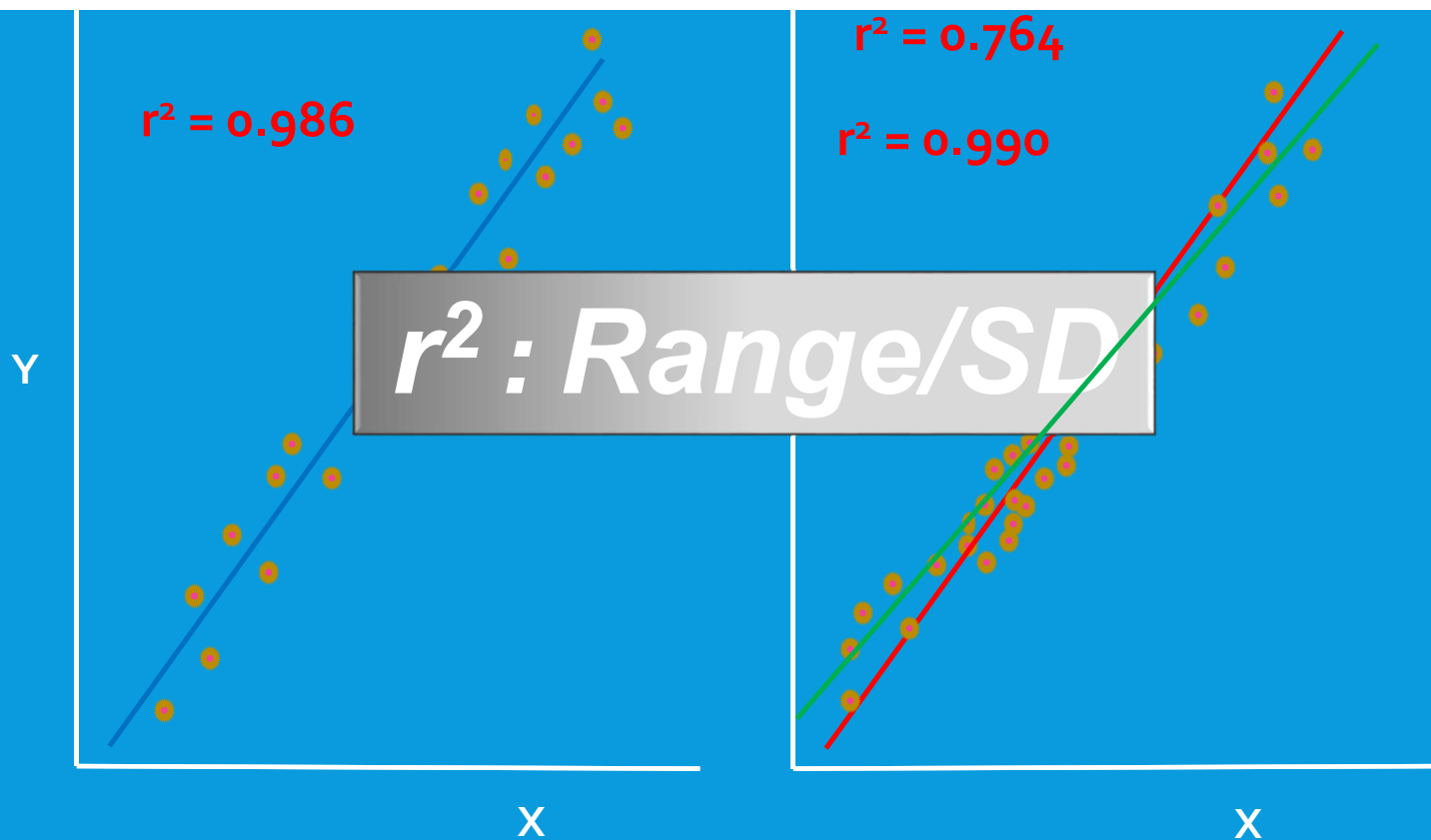
$$r^2 = 0.65$$



چرا $r^2 < 0.975$ نوسان بالای نتایج



چرا $r^2 < 0.975$ انباشته بودن نتایج



اگر ادامه‌ی بررسی و افزایش نمونه‌ها ممکن نبود؟

➤ دسته‌بندی داده‌ها و آزمون t
جداگانه برای هر سطح تصمیم‌گیری

➤ میانگین داده‌ها نزدیک به سطح
تصمیم‌گیری؟ آزمون t میانگین و
محدود کردن دایره‌ی به پیرامون
میانگین

$$r^2 > 0.975$$

برآورد «نامیزانی» از معادله‌ی خط
بازگشت "قابل اطمینان" است

$$Y = A + BX$$

$$Y_c = A + BX_c$$

داوری

❖ حساب کردن خطای کل سنجش:

$$TAE = B + 2CV$$

❖ مقایسه با خطای کل مجاز:

$$TAE < ATE ?$$

❖ حساب کردن عیار سیگما:

$$SM = (ATE - B) / CV$$

طراحی برنامه‌ی پایش کیفیت

▪ پایش کیفیت:

➤ گذاشتن **سد** سر راه خطرهای خراب شدن کار

➤ گذاشتن **زنگ** هشدار

▪ پایش کیفیت آماری **SQC**

اجزای زنگ ماده کنترل آماري:

- مرزهای پذیرش/رد
- معیارهای تفسیر

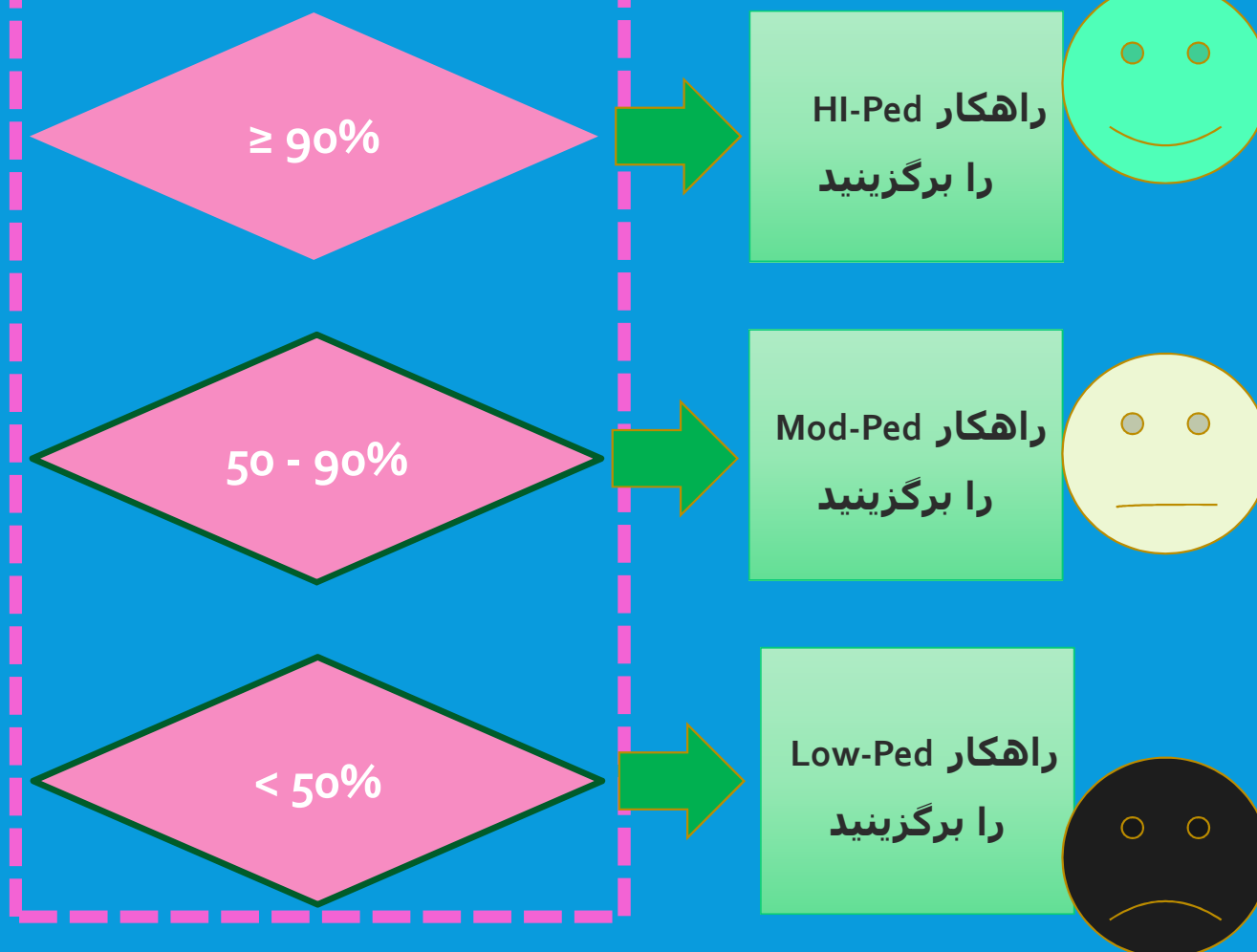
ویژگی‌های یک زنگ هشدار عملی:

$P_{ed} \geq 90\%$

$P_{fr} \leq 5\%$

روند تهیه برنامه‌ی پایش کیفیت:

Ped ?



راهکار سرانگشتی وستگارد برای انتخاب AQCS بسته به کیفیت اجرا

❖ 6 سیگما:

- $N = 2$
- معیار: $3.5s$ یا $3.s$

❖ 5 سیگما:

- $N = 2$
- معیار: $3s$ برای بالای 5 سیگما و $2.5s$ برای زیر 5 سیگما

❖ 4 سیگما:

- $N = 4$
- معیار: $2.5s$ یا «چندقانونی»؛ چندقانونی بهتر است و می‌توان از مزیت افزودن قانون "پس‌نگر" نیز بهره‌مند شد

راهکار سرانگشتی وستگارد برای انتخاب AQCS بسته به کیفیت اجرا

• زیر 4 سیگما:

▪ حداکثر QC ممکن:

$N=6; 1:3s/2\sigma fs:2s/R_4s/3:1s/6X; Pfr=6-7\%$

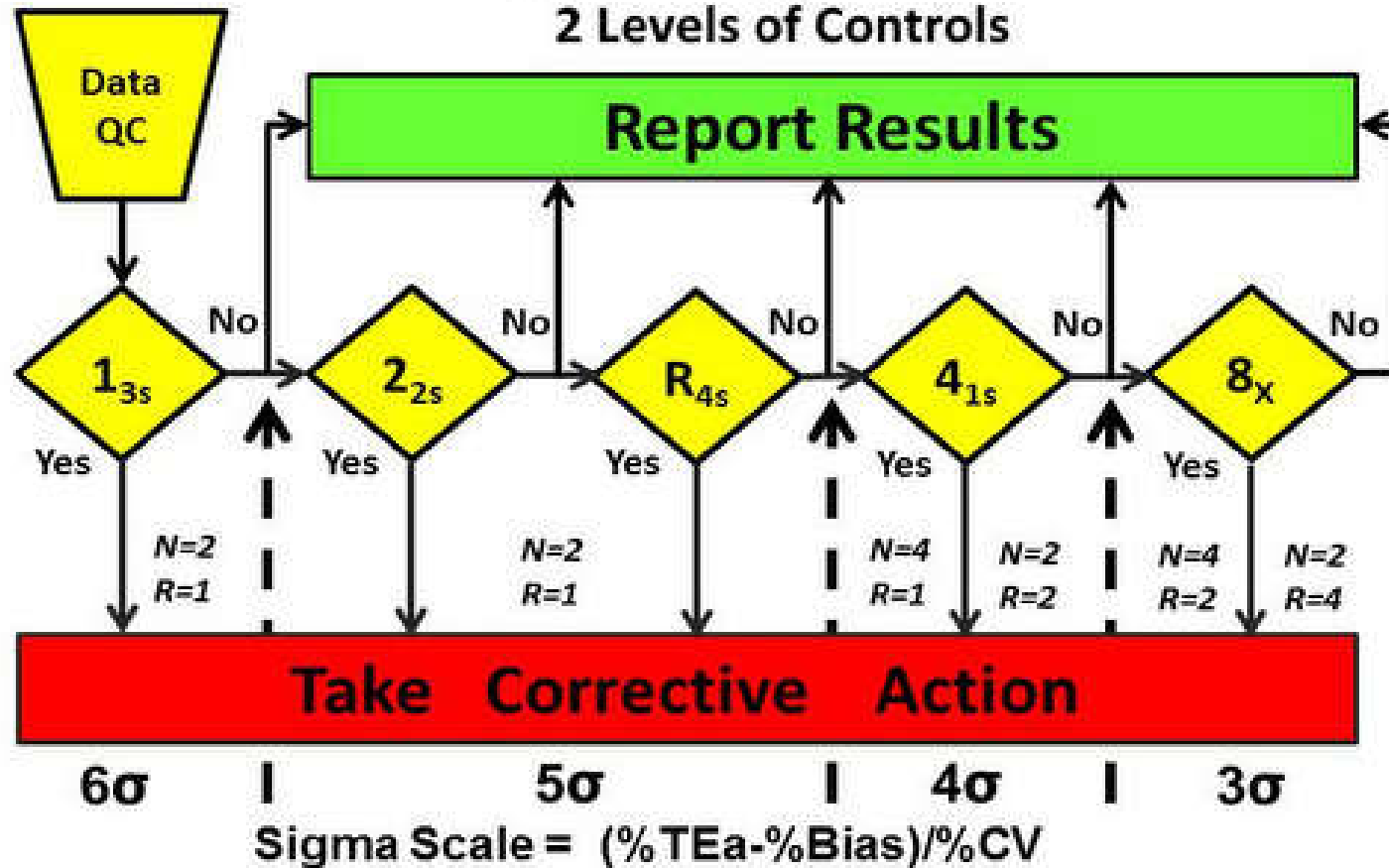
▪ حداکثر نگهداری پیشگیرانه

▪ بررسی‌های اختصاصی دستگاه و کارکرد

▪ باتجربه‌ترین کارمند

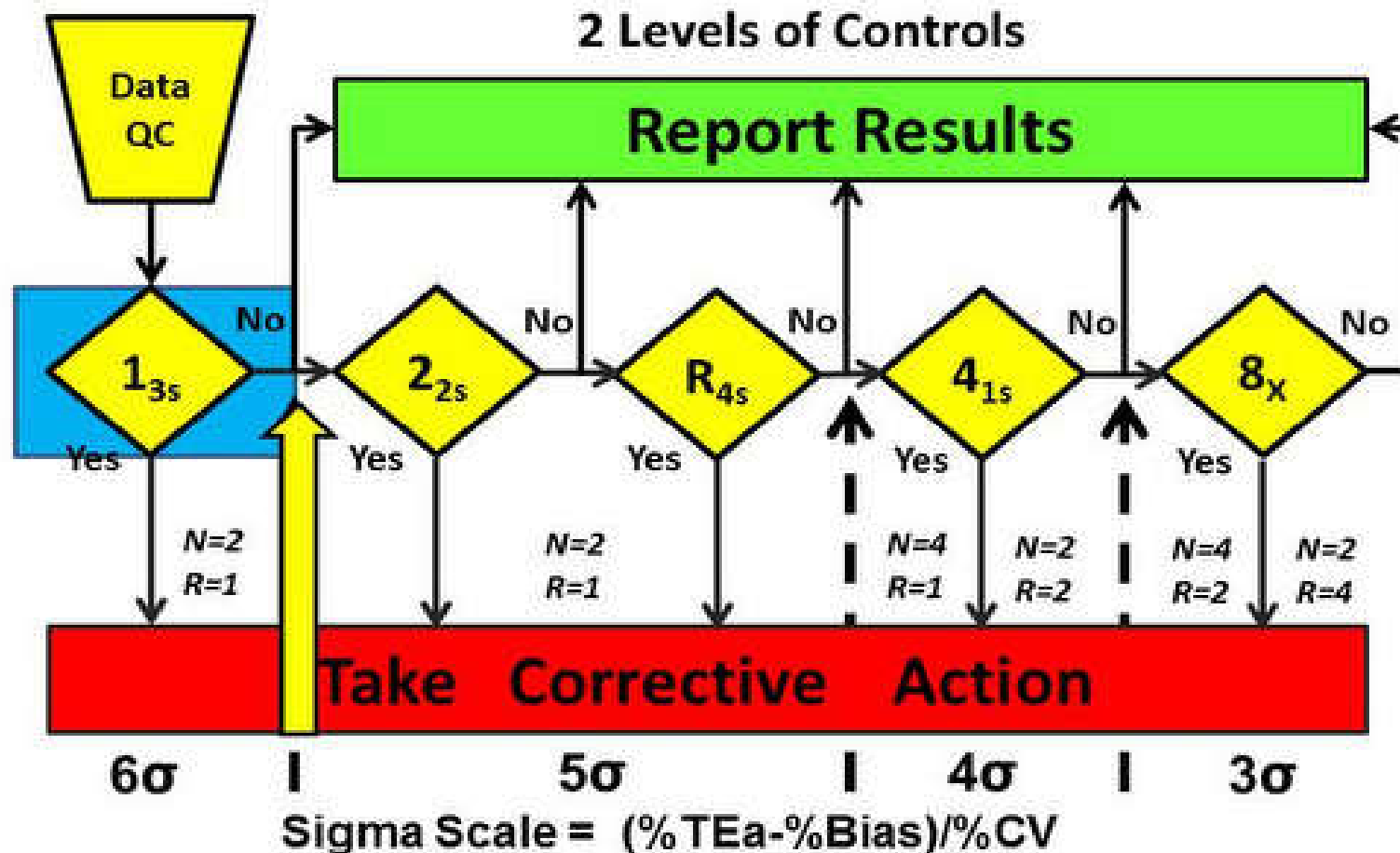
Westgard Sigma Rules TM

2 Levels of Controls



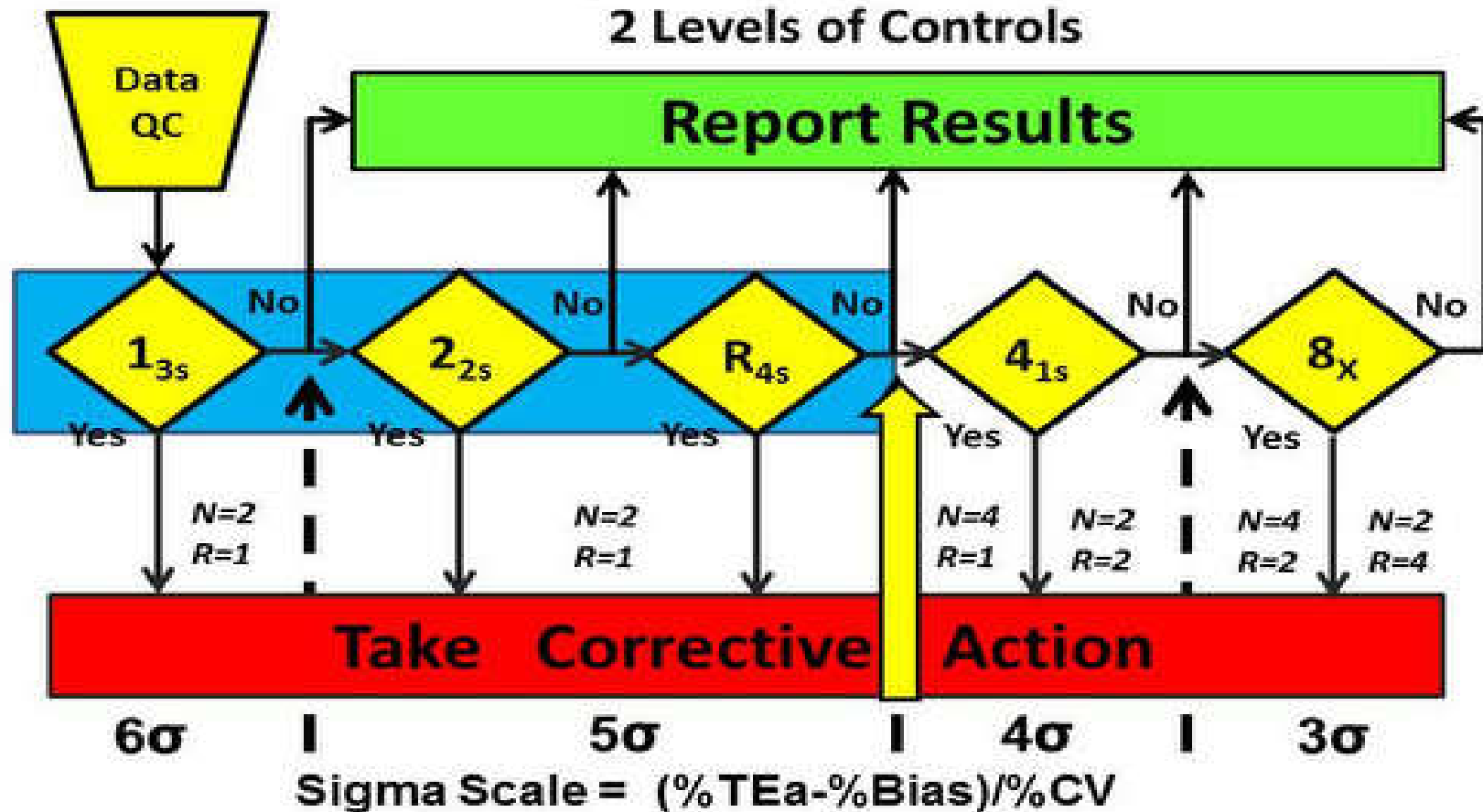
Westgard Sigma Rules™

2 Levels of Controls



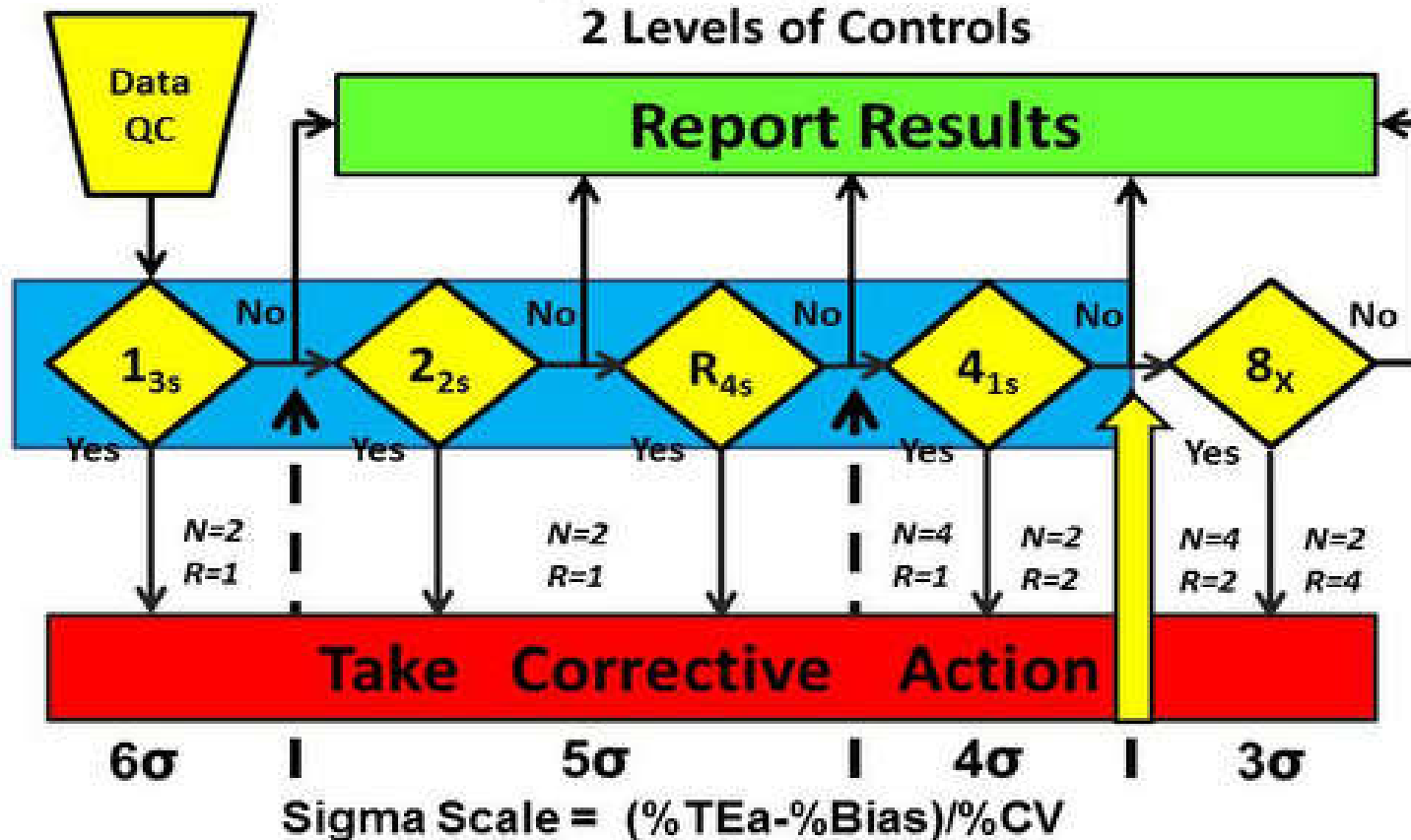
Westgard Sigma Rules™

2 Levels of Controls



Westgard Sigma Rules TM

2 Levels of Controls



با تشکر

