

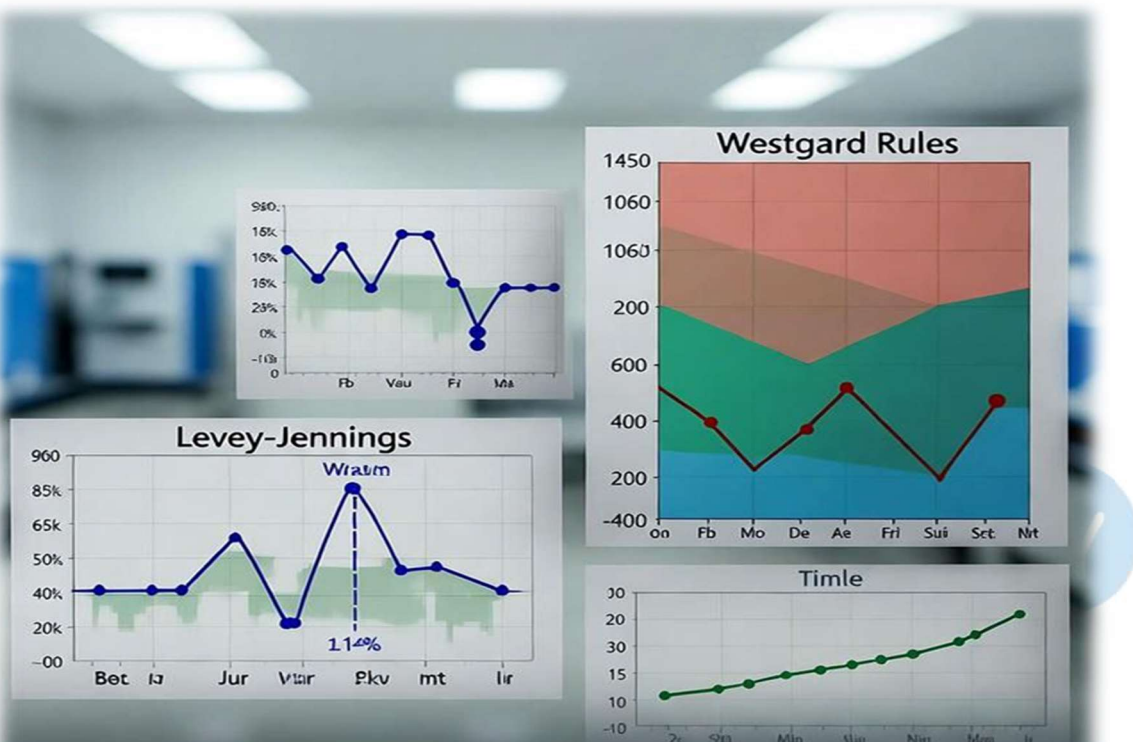
"اصول و کاربردهای کنترل کیفی داخلی در آزمایشگاههای پزشکی؛

رویکردی آماری و عملیاتی

گردآوری: دکتر علیرضا پوررضا

DCLS

آزمایشگاه دانش مشهد



Principles and Applications of Internal Quality Control in Medical Laboratories: A Statistical and Operational Approach

قسیم‌بندی دهگانه دوره "اصول کنترل کیفی داخلی، در پایه نمونه کنترل"

۱ | مبانی آماری کاربردی کنترل کیفی | تعریف و محاسبه $\bar{X}$ ، SD، CV، دقت (Precision)، صحت (Accuracy) و بایاس (Bias).

۲ | مفاهیم تضمین کیفیت (QA) و کنترل کیفی (QC) | تفاوت QC و QA، فازهای سه‌گانه خطا (Pre, Analytical, Post) و جایگاه QC داخلی.

۳ | انتخاب و مدیریت مواد کنترل کیفی | انتخاب ماتریکس، تعیین سطوح کنترلی (Levels)، روش تعیین مقادیر هدف و حدود مجاز.

۴ | نمودار کنترلی: Levey-Jennings | نحوه رسم نمودار، تعیین حدود کنترلی آماری ($\pm 1SD$, $\pm 2SD$, $\pm 3SD$) و کاربرد آن.

۵ | قوانین چندگانه Westgard: ابزاری برای کشف خطا | معرفی و کاربرد قوانین کلیدی Westgard ($1\ 2S$, $1\ 3S$, $2\ 2S$, $R\ 4S$, $4\ 1S$, $10\ \bar{X}$).

۶ | شناسایی و تفکیک انواع خطا | تفاوت تخصصی خطای تصادفی (Random Error) و خطای سیستماتیک (Systematic Error) بر اساس نمودار وستگارد.

۷ | مدیریت ریسک و تعیین حد مجاز خطا | TE_a (CLIA, Biological Variation, معرفی منابع TE_a (Ricos) و مفهوم خطای کل مجاز

۸ | کنترل کیفی توسط نتایج بیماران | (Patient Data QC) روش‌های پیشرفته مانند Delta Check و Mean of Normals (MON) و کاربرد آن‌ها در کشف خطای نمونه‌گیری.

۹ | اقدامات اصلاحی (Corrective Actions) و پیشگیرانه (Preventive Actions) | الگوریتم‌های عملی برای رفع انواع خطا، ثبت مستندات و تأیید مجدد سیستم.

۱۰ | کنترل کیفی در فاز Pre-Analytical (نمونه‌گیری) | تأثیر متغیرهای نمونه‌گیری، کنترل کیفی بصری (همولیز، لیپمی، ایکتر) و مدیریت نمونه.

شرح کامل، تخصصی و کاربردی بخش اول: مبانی آماری کاربردی کنترل کیفی

این بخش، ستون فقرات درک کنترل کیفی است. تدریس باید طوری باشد که ترس از آمار را از بین برده و آن را به ابزاری ساده و ملموس تبدیل کند.
1. مقدمه: چرا یک کارمند آزمایشگاه باید آمار بداند

* هدف: نشان دادن این موضوع که آمار، زبان کنترل کیفی است.

* شرح کاربردی:

* نتایج آزمایشگاهی در بدن بیمار همیشه در حال تغییر است (تغییرات بیولوژیک). ابزار ما باید بتواند تغییرات واقعی بیمار را از تغییرات ناشی از دستگاه یا اپراتور (خطای تحلیلی) تمایز دهد.

* آمارهای پایه‌ای (میانگین و انحراف معیار) این "خطا" یا "تغییرات غیرواقعی" را برای ما تعریف می‌کنند.

۲. مفاهیم آماری اساسی

الف. میانگین - (Mean) / $\{X\}$

* تعریف تخصصی: مرکز یا نقطه ثقل توزیع داده‌های یک ماده کنترل کیفی.

* کاربرد: در QC، میانگین نشان‌دهنده مقدار هدف (Target Value) ماده کنترل کیفی است؛ یعنی جایی که انتظار داریم نتیجه درستی (Accuracy) ما باشد.

* نکته تدریس: میانگین باید بر اساس حداقل ۲۰ روز کاری متوالی تعیین شود تا نماینده واقعی عملکرد کیت و دستگاه باشد. هرگونه جابجایی طولانی‌مدت میانگین، نشان‌دهنده خطای سیستماتیک است.

ب. انحراف معیار - (SD / Standard Deviation) ابزار اندازه‌گیری پراکندگی

* تعریف تخصصی: یک معیار آماری که میزان پراکندگی (Dispersion) داده‌ها را حول میانگین نشان می‌دهد.

* کاربرد: در QC، SD نشان‌دهنده خطای تصادفی است. هرچه SD کوچکتر باشد، دقت (Precision) اندازه‌گیری ما بالاتر است. تعیین‌کننده فواصل کنترلی ($1SD$, $2SD$, $3SD$) در نمودار Levey-Jennings است.

* نکته تدریس (بسیار مهم): در حالت ایده‌آل (توزیع نرمال)، حدود ۹۵.۵٪ از نتایج ما باید در محدوده $2SD$ و حدود ۹۹.۷٪ در محدوده $3SD$ قرار گیرند. نقض این محدوده‌ها نشان‌دهنده یک مشکل (خطا) است.

ج. ضریب تغییرات - (CV / Coefficient of Variation) مقایسه دقت

* فرمول:

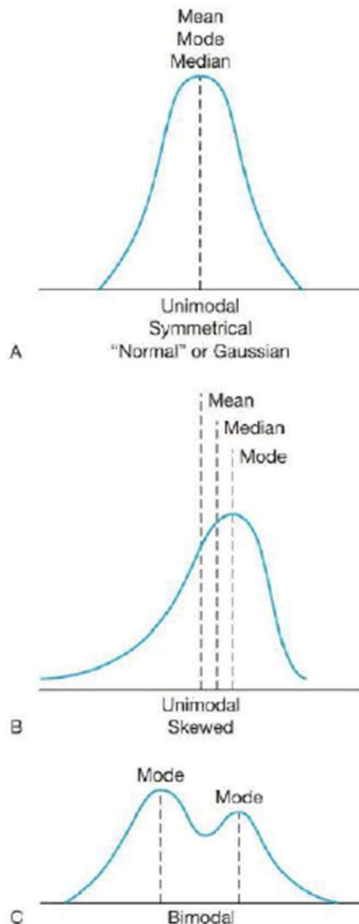
* کاربرد CV: یک معیار نسبی از دقت است. از آنجایی که SD را نسبت به مقدار میانگین (غلظت) نرمال می‌کند، ابزار ایده‌آلی برای مقایسه عملکرد است:

* مقایسه دقت یک تست در دستگاه‌های مختلف.

* مقایسه دقت یک تست با الزامات استاندارد (CV) مجاز.

* مقایسه دقت یک تست در سطوح مختلف غلظتی (معمولاً در غلظت‌های پایین، CV بالاتر است).

* نکته تدریس: از CV برای تصمیم‌گیری در مورد اینکه آیا دقت شما برای استفاده بالینی قابل قبول است یا خیر، استفاده کنید.



■ FIGURE 3-1 Modes of distribution. A. Unimodal symmetric ("normal" or Gaussian), B. unimodal skewed, and C. bimodal.

تحلیل تخصصی و محاسبه آمار توصیفی (سدیم)

داده‌ها شامل 20 اندازه‌گیری تکراری سدیم (Na) در یک نمونه واحد سرم هستند. این داده‌ها برای ارزیابی دقت (Precision) روش سدیم استفاده می‌شوند.

۱. محاسبه میانگین ($\bar{X}$)

میانگین حسابی، صحت (Accuracy) مرکز داده‌ها را نشان می‌دهد.

$$\text{Arithmetic Mean}(\bar{X}) = \frac{\sum X}{n}$$

$$\frac{42 + 141 + 141 + 140 + 139 + 138 + 140 + 140 + 141 + 139 + 139 + 141 + 140 + 140}{20}$$

$$\bar{X} = \frac{2800}{20} = 140.0 \text{ mmol/L}$$

۲. محاسبه مد (Mode)، میانه (Median) و دامنه (Range)

این معیارها به ترتیب غلظت‌های رایج، مرکز توزیع و پراکندگی کلی را نشان می‌دهند.

معیار	مقدار	محاسبه
دامنه (Range)	4 mmol/L	$X_{\max} - X_{\min} = 142 - 138 = 4 \text{ mmol/L}$
مد (Mode)	140 mmol/L	متداول‌ترین مقدار (تکرار 7 بار).
میانه (Median)	140 mmol/L	مقدار مرکزی (داده‌های مرتب‌شده: 138 → 142). (بین دهمین و یازدهمین مقدار مرتب‌شده، که هر دو 140 هستند).

۳. محاسبه انحراف معیار (s)، واریانس (s^2) و CV

این معیارها برای ارزیابی دقت (Precision) روش حیاتی هستند.

الف. واریانس (s^2 - Variance)

واریانس پراکندگی داده‌ها را بر حسب واحدهای مربعی اندازه‌گیری می‌کند.

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

$$s^2 = \frac{5.00}{19} \approx 0.263 \text{ (mmol/L)}^2$$

جزئیات: مجموع مجذور انحرافات ($\sum (X - \bar{X})^2$) برابر 5.00 است.

ب. انحراف معیار (s - Standard Deviation)

انحراف معیار خطای تصادفی مطلق را در واحد اصلی اندازه‌گیری (دقت مطلق) نشان می‌دهد.

$$\text{Standard Deviation}(s) = \sqrt{s^2}$$

$$s = \sqrt{0.263} \approx 0.513 \text{ mmol/L}$$

ج. ضریب تغییرات (CV - Percent Coefficient of Variation)

CV خطای تصادفی نسبی (دقت نسبی) را نشان می‌دهد.

$$\text{Percent CV} = \frac{s}{\bar{X}} \times 100$$

$$\text{CV} = \frac{0.513 \text{ mmol/L}}{140.0 \text{ mmol/L}} \times 100 \approx 0.366\%$$

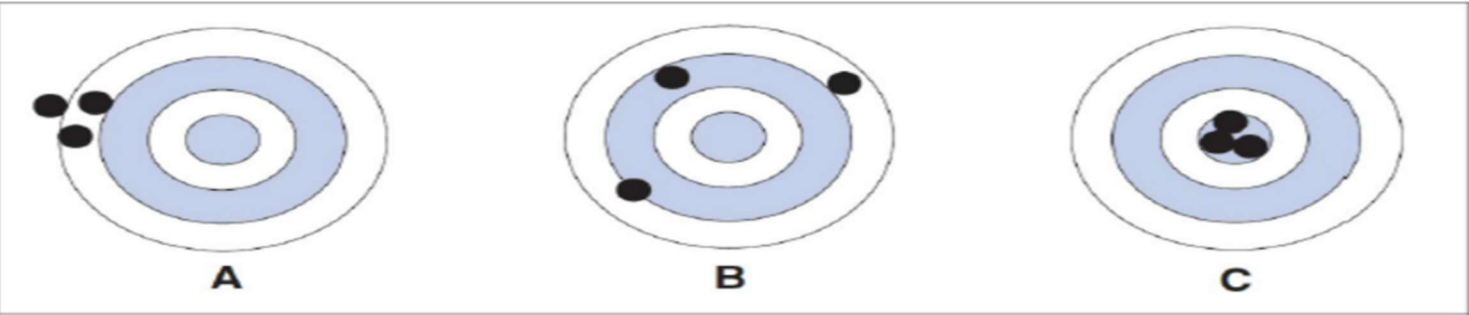


Figure 1-1. Relationship between accuracy and precision in diagnostic tests. The

تحلیل نمودارهای تصویر

نمودار	توصیف دقت (Precision)	توصیف صحت (Accuracy)	نتیجه گیری QC
A	بالا (High)	پایین (Low)	متد دارای خطای سیستماتیک (Bias) شدید است. نتایج تکرارپذیرند اما از مقدار واقعی دور هستند.
B	پایین (Low)	پایین (Low)	متد دارای خطای تصادفی (Random Error) بالاست (پراکندگی زیاد) و احتمالاً کمی Bias نیز دارد.
C	بالا (High)	بالا (High)	ایده آل (Ideal Performance): متد هم از نظر دقت (تکرارپذیری) و هم از نظر صحت (درستی) در بهترین حالت قرار دارد.

* دقت بالا، صحت پایین: تمام تیرها نزدیک به هم هستند، اما از مرکز فاصله دارند. (نمایانگر SD کوچک اما بایاس بزرگ).

تفاوت کلیدی: دقت (Precision) در برابر صحت (Accuracy)

دقت {SD} (Precision) یا {CV} خطای تصادفی | تکرارپذیری اندازه گیری ها (چقدر نتایج به هم نزدیک هستند؟ چقدر دستگاه سالم است؟)

صحت | (Accuracy) بایاس (Bias) | خطای سیستماتیک | نزدیکی نتیجه به مقدار واقعی (چقدر نتایج به هدف نزدیک هستند؟ چقدر کالیبراسیون درست است؟)

۳. مفاهیم آماری پایه در QC

مفهوم	تعریف تخصصی	کاربرد در QC	نکته تدریس کاربردی
میانگین ($\bar{X}$)	مرکز توزیع نرمال داده‌های QC (نقطه ثقل).	مقدار هدف (Target Value) که نشان‌دهنده صحت (Accuracy) مورد انتظار است.	بر اساس حداقل ۲۰ روز کاری متوالی تعیین شود. هر رانش طولانی‌مدت $\bar{X}$ ، خطای سیستماتیک است.
انحراف معیار (SD)	معیار پراکندگی داده‌ها حول $\bar{X}$.	معیار مطلق خطای تصادفی (Random Error). هرچه SD کوچک‌تر، دقت بالاتر. (Precision)	حدود ۹۵.۵٪ از نتایج باید درون $\pm 2SD$ و ۹۹.۷٪ درون $\pm 3SD$ قرار گیرند.
ضریب تغییرات (CV)	$CV(\%) = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100$	معیار دقت نسبی. ابزاری ایده‌آل برای مقایسه عملکرد: (۱) بین دستگاه‌های مختلف و (۲) بین غلظت‌های مختلف CV در غلظت‌های پایین بالاتر است).	برای تصمیم‌گیری در مورد اینکه آیا دقت روش، الزامات بالینی/استاندارد را برآورده می‌کند، استفاده می‌شود.



MEDICAL LABORATORY

DR. POURREZA

خلاصه تخصصی: ضریب تغییرات (CV) و عملکرد دقت گلوکز

۱. تعریف و اهمیت ضریب تغییرات (CV)

CV (Coefficient of Variation) یک معیار آماری حیاتی در آزمایشگاه است که به عنوان انحراف استاندارد نسبی (**Relative Standard Deviation**) شناخته می‌شود.

- **فرمول:** CV برابر است با انحراف استاندارد (s) تقسیم بر میانگین ($\bar{x}$)، ضربدر 100 تا به صورت درصد بیان شود.

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$$

- **اهمیت تخصصی:** CV امکان مقایسه دقت (**Precision**) روش‌های مختلف را در مقادیر غلظت متفاوت (و حتی برای آنالیت‌های مختلف با مقیاس‌های متفاوت) فراهم می‌کند. این معیار نشان‌دهنده خطای تصادفی نسبی یک روش است. هرچه CV کوچک‌تر باشد، دقت (تکرارپذیری) روش بهتر است.

۲. تحلیل عملکرد دقت اندازه‌گیری گلوکز (جدول 3-3)

جدول 3 – 3 عملکرد 4 روش اندازه‌گیری گلوکز را با استفاده از SD (خطای تصادفی مطلق) و CV % (خطای تصادفی نسبی) در 4 سطح غلظت متفاوت مقایسه می‌کند:

غلظت اندازه‌گیری	میانگین (mg/dL)	SD (mg/dL) (دقت مطلق)	%CV (دقت نسبی)	تحلیل عملکرد
بالا	Method) 240 (1)	12.2	5.1	بیشترین SD (بدترین دقت مطلق)، CV متوسط.
متوسط	Method) 180 (2)	8.1	4.5	بهترین دقت نسبی (CV پایین‌تر) در بین همه روش‌ها.
متوسط/پایین	Method) 120 (3)	6.5	5.4	SD خوب (دقت مطلق بهتر از روش 1 و 2)، اما CV ضعیف‌تر.
پایین	Method) 70 (4)	5.0	7.1	کمترین SD (بهترین دقت مطلق)، اما ضعیف‌ترین دقت نسبی (CV بالاتر) در کل جدول.

* دقت پایین، صحت بالا: تیرها پراکنده هستند، اما به طور متوسط در اطراف مرکز قرار دارند. (نمایانگر SD بزرگ و بایاس کوچک).

* کیفیت ایده‌آل: تمام تیرها در مرکز جمع شده‌اند (SD و بایاس کوچک).

مقدمه‌ای تخصصی بر آمار در آزمایشگاه بالینی

آمار آزمایشگاهی (Laboratory Statistics) ستون فقرات تضمین کیفیت (Quality Assurance - QA) و کنترل کیفیت (Quality Control - QC) در علوم تشخیصی است. هدف نهایی، تضمین دقت، صحت و قابلیت اطمینان داده‌هایی است که مبنای تصمیمات حیاتی پزشکی قرار می‌گیرند. استفاده صحیح از آمار به ما اجازه می‌دهد تا تغییرات طبیعی در فرایندهای بیولوژیکی و تغییرات ناشی از خطای اندازه‌گیری را از هم تفکیک کنیم.

مفاهیم بنیادین: جامعه، نمونه و انواع داده‌ها

۱. جامعه و نمونه (Population vs. Sample)

در آمار، جامعه (μ , σ) به تمام موجودیت‌ها یا اندازه‌گیری‌هایی گفته می‌شود که قصد تعمیم نتایج به آن‌ها را داریم (مثلاً تمام افراد مبتلا به دیابت در یک کشور). به دلیل محدودیت‌های عملی، ما معمولاً با یک نمونه (X , s) کار می‌کنیم که یک زیرمجموعه نماینده از آن جامعه است. داده‌هایی که ویژگی‌های نمونه را توصیف می‌کنند آماره (Statistic) مانند میانگین نمونه، (X) و داده‌هایی که ویژگی‌های جامعه را توصیف می‌کنند پارامتر (Parameter) مانند میانگین جامعه، (μ) نامیده می‌شوند. هدف، استفاده از آماره‌های نمونه برای استنباط پارامترهای جامعه است.

۲. طبقه‌بندی داده‌ها

نوع متغیر (داده) تعیین‌کننده نوع تست آماری مناسب است:

* داده‌های کیفی: (Qualitative Data)

* اسمی: (Nominal) صرفاً برای برچسب‌گذاری و دسته‌بندی استفاده می‌شوند و فاقد ترتیب هستند (مثل گروه خونی A یا B).

* ترتیبی: (Ordinal) داده‌هایی که رتبه یا ترتیب دارند اما فاصله بین رتبه‌ها معنی‌دار یا ثابت نیست (مثل رتبه‌بندی شدت درد: خفیف، متوسط، شدید).

* داده‌های کمی: (Quantitative Data)

* گسسته: (Discrete) مقادیری که فقط می‌توانند اعداد صحیح باشند و معمولاً حاصل شمارش هستند (مثل تعداد گلبول‌های سفید).

* پیوسته: (Continuous) مقادیری که می‌توانند هر مقدار کسری (اعشاری) را در یک محدوده بگیرند و حاصل اندازه‌گیری دقیق هستند (مثل غلظت گلوکز خون یا دما).

معیارهای اصلی: مرکزیت و پراکندگی

۱. معیارهای گرایش مرکزی (Measures of Central Tendency)

این معیارها نقطه‌ای را نشان می‌دهند که داده‌ها حول آن متمرکز شده‌اند:

* میانگین حسابی: (Mean) مجموع مقادیر تقسیم بر تعداد آن‌ها. این معیار بسیار به داده‌های پرت (Outliers) حساس است. (نمادهای $\bar{X}$ یا μ)

* میانه: (Median) مقدار میانی در یک مجموعه داده مرتب شده. از آنجایی که میانه تحت تأثیر داده‌های پرت قرار نمی‌گیرد،

* نما: (Mode) مقداری که بیشترین فراوانی تکرار را دارد.

۲. معیارهای پراکندگی (Measures of Dispersion)

این معیارها نشان می‌دهند که داده‌ها چقدر از مرکزیت خود فاصله دارند:

* واریانس: (Variance) متوسط مجذور انحراف هر نقطه از میانگین. (نمادهای s^2 یا σ^2)

* انحراف معیار: (Standard Deviation - SD) جذر واریانس. انحراف معیار رایج‌ترین مقیاس پراکندگی است و به صورت σ (برای جامعه) و s (برای نمونه) نمایش داده می‌شود. در کنترل کیفیت، $\pm 2s$ یا $\pm 3s$ برای تعیین حدود کنترل (Control Limits) استفاده می‌شود تا ۹۵٪ تا ۹۹.۷٪ از نتایج مورد انتظار را پوشش دهد.

کاربردها: آمار توصیفی و استنباطی

آمار توصیفی (Descriptive Statistics)

شامل سازماندهی، خلاصه کردن و نمایش داده‌ها (مثل رسم هیستوگرام یا محاسبه $\bar{X}$ و s)

آمار استنباطی (Inferential Statistics)

شامل تکنیک‌هایی برای تعمیم (استنباط) نتایج از نمونه به جامعه است. این بخش شامل تخمین زدن (مانند محاسبه بازه اطمینان ۹۵٪) و آزمون فرضیه (Hypothesis Testing) است. برای مثال، برای مقایسه میانگین دو گروه از t -test، برای مقایسه واریانس‌ها از F -test استفاده میشود.

این تست‌ها به ما می‌گویند که آیا تفاوت مشاهده شده بین گروه‌ها معنی‌دار است یا صرفاً به دلیل شانس رخ داده است.

مارهای توصیفی ابزارهایی هستند که برای خلاصه‌سازی و توضیح ویژگی‌های مجموعه داده‌ها استفاده می‌شوند. در متن و جدول بالا، چند مفهوم کلیدی معرفی شده‌اند:

۱. معیارهای تمایل مرکزی (Central Tendency)

این معیارها نشان می‌دهند که مرکز یا میانه داده‌ها کجا قرار دارد:

* میانگین (Mean) یا میانگین حسابی (Arithmetic Mean): مجموع تمام مشاهدات تقسیم بر تعداد آن‌ها. ساده‌ترین و پرکاربردترین معیار است، اما به شدت تحت تأثیر داده‌های پرت (Outliers) قرار می‌گیرد. در جدول ۹.۶۱ است.

* میانه (Median): مقداری است که داده‌های مرتب شده را به دو نیمه برابر تقسیم می‌کند؛ یعنی نیمی از داده‌ها از آن کمتر و نیمی بیشتر هستند. میانه کمتر از میانگین تحت تأثیر داده‌های پرت قرار می‌گیرد. در جدول ۹.۶ است.

* نما (Mode): مقداری است که بیشترین تکرار را در مجموعه داده دارد. این معیار برای داده‌های کیفی و کمی قابل استفاده است. در جدول ۹.۹ است (اگر بیشترین تکرار را داشته باشد).

۲. معیارهای پراکندگی (Dispersion)

این معیارها نشان می‌دهند که داده‌ها چقدر از مرکز خود دور یا پخش شده‌اند:

* دامنه (Range): تفاوت بین بزرگترین و کوچکترین مشاهده در مجموعه داده‌ها است. یک معیار ساده، اما فقط به دو مقدار نهایی وابسته است.

* انحراف معیار (Standard Deviation - s): پرکاربردترین معیار پراکندگی است و نشان می‌دهد که به طور متوسط داده‌ها چقدر از میانگین فاصله دارند. انحراف معیار بزرگ به معنای پراکندگی زیاد داده‌ها است. در جدول ۰.۲۳۳۱ است.

* واریانس (Variance - s^2): مجذور انحراف معیار است و پراکندگی را بر حسب واحدهای مجذور اندازه‌گیری می‌کند.

* ضریب تغییرات (Coefficient of Variation - CV): نسبت انحراف معیار به میانگین است که به صورت درصد بیان می‌شود. این معیار بسیار مفید است زیرا پراکندگی را مستقل از واحد اندازه‌گیری داده‌ها نشان می‌دهد و امکان مقایسه پراکندگی دو مجموعه داده مختلف را فراهم می‌کند. در جدول ۲.۴٪ است.

۳. شکل توزیع (Modes of Distribution)

شکل نمودار توزیع فراوانی داده‌ها، اطلاعاتی درباره نحوه تمرکز داده‌ها در اطراف معیارهای مرکزی می‌دهد:

* توزیع تک‌نمایی (Unimodal): توزیعی که تنها یک قله (حالت یا نما) دارد. اگر این توزیع متقارن باشد، میانگین، میانه و نما تقریباً برابر هستند (شکل A).

* توزیع دومانی (Bimodal) توزیعی که دو قله یا تمرکز مجزا دارد (شکل C) ، که ممکن است نشان‌دهنده وجود دو زیرجمعیت مختلف در داده‌ها باشد

★ **TABLE 3-4** A two-tailed paired-sample t-test for serum sodium measurements of 10 different patient samples by two different methods (Biosensor vs. ISE).

Sample Number	Biosensor	ISE
1	141	138
2	140	136
3	144	147
4	144	139
5	142	143
6	146	141
7	149	143
8	150	145
9	142	136
10	148	146
Bias = 3.2		
t = 3.402		
p = 0.008		

۱. توزیع نرمال و انحراف معیار

شکل ۲-۳، منحنی زنگوله‌ای توزیع نرمال را نشان می‌دهد. این منحنی برای توضیح چگونگی توزیع نتایج یک سری اندازه‌گیری استفاده می‌شود. در یک توزیع نرمال، بیشتر داده‌ها در اطراف میانگین (Mean) جمع می‌شوند. محور افقی با واحدهای انحراف معیار (σ) علامت‌گذاری شده است. همانطور که در نمودار نشان داده شده، حدود ۶۸.۳٪ از داده‌ها در محدوده $\pm 1\sigma$ ، حدود ۹۵.۵٪ در محدوده $\pm 2\sigma$ و حدود ۹۹.۷٪ در محدوده $\pm 3\sigma$ از میانگین قرار می‌گیرند. این مفهوم اساسی برای تعیین اینکه آیا یک نتیجه در محدوده قابل قبول است یا خیر، ضروری است.

۲. تعریف و اهمیت آماری Outliers (داده‌های پرت)

داده‌های پرت (Outliers) یک اندازه‌گیری یا مشاهده است که از لحاظ اندازه به طور قابل توجهی با سایر داده‌های نمونه یا جمعیت متفاوت است. در آمار آزمایشگاهی، وجود یک داده پرت می‌تواند منجر به تخمین‌های نادرست میانگین و انحراف معیار شود و در نتیجه نتیجه‌گیری‌های اشتباهی در مورد صحت یا دقت روش آزمایشگاهی ایجاد کند. برای تشخیص اینکه آیا یک مقدار واقعاً پرت است، از آزمون گپ (Gap Test) یا آزمون-Q Test استفاده می‌شود.

۳. بررسی آمار توصیفی (Descriptive Statistics)

در اینجا یک مثال عملی ارائه می‌دهد که در آن از یک CLS متخصص آزمایشگاه بالینی) خواسته شده تا آمارهای توصیفی مجموعه‌ای از ۲۰ نتیجه داده را تعیین کند. این آمارها شامل میانگین (Mean) ، انحراف معیار (Standard deviation) ، واریانس (Variance) ، درصد ضریب تغییرات (Percent coefficient of variation) ، میانه (Median) و مد (Mode) هستند. این محاسبات به آزمایشگاه کمک می‌کند تا دقت (Precision) و توزیع (Distribution) داده‌های خود را درک کند.

★ **TABLE 3-1** Terms and symbols associated with population and sample statistics.

Parameter	Statistic
μ	Arithmetic mean or average $\bar{x}$
σ	Standard deviation s
σ^2	Variance s^2
Z	Distribution of means t
$\mu \pm 1.96\sigma$	95% confidence interval $\bar{x} \pm t_{1-\alpha} s$

۴. دقت اندازه‌گیری و توزیع جمعیت

توزیع نرمال (Normal Distribution)

توضیح ساده:

EXAMPLE 3-2

Estimating a 95% CI for μ when σ is known

The laboratory staff is interested in the distribution of serum cholesterol levels for all females in the United States who are hypertensive and smoke. The distribution is approximately normal with an unknown mean, μ , and the standard deviation, σ , is 50 mg/dL. The laboratory staff is interested in estimating the mean serum cholesterol for this population. Before the staff members go out and select a random sampling, the probability that the interval $\bar{x} - 1.96(50/\sqrt{N})$ to $\bar{x} + 1.96(50/\sqrt{N})$ includes the true population mean, μ , is 0.95. The staff draws 14 samples from the population of hypertensive smokers, and these women have a mean cholesterol level of 220 mg/dL. Based on this sampling,

$$220 \text{ mg/dL} - 1.96(50/\sqrt{14}) = 199$$

$$220 \text{ mg/dL} + 1.96(50/\sqrt{14}) = 246$$

★ TABLE 3-5 Least squares regression analysis of creatinine Jaffe reaction measurements by two different methods.

Sample Number	Creatinine (mg/dL) Nonenzymatic Jaffe Reaction (x-axis)	Creatinine (mg/dL) Enzymatic Jaffe Reaction (y-axis)
1	0.9	0.9
2	1.1	1.0
3	1.0	0.8
4	1.3	1.2
5	0.4	0.3
6	0.1	0.2
7	1.5	1.6
8	5.2	4.8
9	0.8	0.8
10	0.4	0.4
11	4.4	4.2
12	3.5	3.9
13	1.0	0.8
14	2.8	2.6
15	2.5	2.2
16	2.4	2.0
17	0.7	0.8
18	1.1	0.9
19	1.1	1.0
20	0.5	0.6
Slope	0.9520	
Intercept	-0.0065	

در بسیاری از موارد، وقتی یک اندازه‌گیری خاص را روی تعداد زیادی نمونه انجام می‌دهیم، داده‌ها الگوی زنگوله‌ای شکلی را دنبال می‌کنند. این الگو به نام توزیع نرمال یا منحنی گاوسی شناخته می‌شود (همان شکلی که بالای صفحه دیده می‌شود). در این حالت، بیشترین داده‌ها در مرکز قرار می‌گیرند (که همان میانگین است) و هرچه از مرکز دور می‌شویم، تعداد داده‌ها کمتر می‌شود. این توزیع مبنای بسیاری از آزمون‌های آماری است.

توضیح تخصصی:

توزیع نرمال یک مدل احتمالاتی پیوسته برای توصیف پراکندگی داده‌ها است که توسط دو پارامتر میانگین (μ) و انحراف معیار (σ) به طور کامل تعریف می‌شود. فرمول مقیاس‌بندی Z-Score که در تصویر آمده $Z = (X - \mu)/\sigma$ به ما امکان می‌دهد که هر مشاهده‌ای (X) را در هر توزیع نرمالی به یک توزیع نرمال استاندارد (با میانگین 0 و انحراف معیار 1) تبدیل کنیم. مقدار Z نشان می‌دهد که یک داده خاص چقدر از میانگین دور است و بر اساس چند انحراف معیار فاصله دارد.

آمار پارامتری و ناپارامتری (Parametric and Nonparametric Statistics)

توضیح ساده:

آزمون‌های آماری به دو دسته اصلی تقسیم می‌شوند:

* **آزمون‌های پارامتری:** این آزمون‌ها (مثل t-test و F-test) که در صفحه ذکر شده) بر این فرض تکیه دارند که داده‌های شما یک توزیع نرمال دارند و واریانس گروه‌های مختلف یکسان است. اگر این شرایط (که به آنها مفروضات گفته می‌شود) رعایت شوند، این آزمون‌ها قدرت بیشتری دارند.

* **آزمون‌های ناپارامتری:** اگر داده‌ها توزیع نرمال نداشته باشند (یعنی غیرنرمال باشند) یا از نوع داده‌های ترتیبی یا اسمی باشند (مثلاً رتبه‌بندی‌ها)، باید از این آزمون‌ها استفاده کرد. این آزمون‌ها به مفروضات کمتری نیاز دارند.

آمار استنباطی و آزمون فرضیه (Inferential Statistics and Hypothesis Testing)

توضیح ساده:

آمار استنباطی به ما کمک می‌کند تا با استفاده از داده‌های یک نمونه کوچک، درباره یک جامعه بزرگتر نتیجه‌گیری کنیم. هسته اصلی آن آزمون فرضیه است. ما یک ادعا (یا فرضیه) داریم؛ مثلاً می‌گوییم "هیچ تفاوتی بین دو گروه وجود ندارد." این می‌شود فرضیه صفر (H_0). فرضیه جایگزین (H_a) هم می‌گوید "تفاوت وجود دارد." آزمون آماری به ما می‌گوید که آیا شواهد کافی در داده‌های ما وجود دارد که فرضیه صفر را رد کنیم یا نه.

توضیح تخصصی:

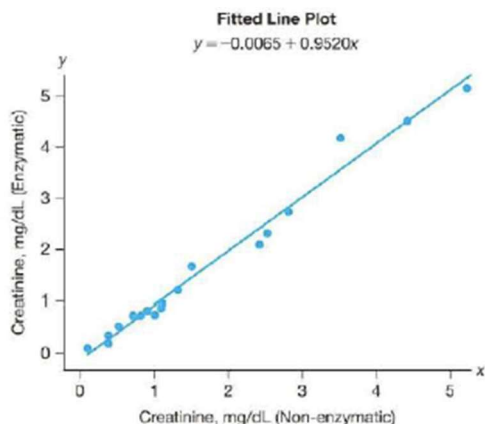


FIGURE 3-5 Fitted line plot for data from Table 3-5.

EXAMPLE 3-3

A set of data yields a linear regression equation of $Y = 0.972X + 0.171$ and a $S_{y \cdot x}$ of 0.240. For $\pm 2S_{y \cdot x}$ which represents the 95% confidence interval, the value of $S_{y \cdot x}$ is 0.480. If a future value of X is 6.5, the corresponding value of $\hat{y}$ is 6.49. The 95% CI of future values of $\hat{y}$ indicates that the value of y would lie within the range of 6.01–6.97.

آزمون فرضیه روشی رسمی برای ارزیابی پارامترهای جامعه (مثل میانگین) است. این فرآیند با بیان فرضیه صفر (H_0) و فرضیه جایگزین (H_a) یا فرضیه تحقیق آغاز می‌شود. فرضیه صفر معمولاً بیانگر عدم تفاوت یا عدم اثر است (مثلاً: $\mu_1 = \mu_2$). فرضیه جایگزین معمولاً بیانگر آنچه محقق می‌خواهد اثبات کند، است. با استفاده از آماره‌های آزمون (مانند t یا F) و مقایسه آنها با توزیع‌های نظری، می‌توان تصمیم گرفت که آیا فرضیه صفر باید در سطح معناداری مشخص (معمولاً $\alpha = 0.05$) رد شود یا رد نشود.

این مفاهیم، ابزارهای اساسی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و نتیجه‌گیری‌های معتبر در حوزه‌های آزمایشگاهی و کنترل کیفیت هستند. آیا مایلید درباره یکی از این بخش‌ها، مانند آزمون‌های پارامتری، بیشتر بدانید؟

مقدمه‌ای بر آمار آزمایشگاهی، روش‌ها و کنترل کیفیت

این صفحه از کتاب، مفاهیم کلیدی آماری را که معمولاً در آزمایشگاه‌ها برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و ارزیابی روش‌های توسعه‌یافته استفاده می‌شوند، پوشش می‌دهد. هدف اصلی این بخش کمک به درک نتایج و تصمیم‌گیری‌های مبتنی بر شواهد است.

بخش‌های اصلی و مفاهیم کلیدی

۱. اهمیت آزمون آماری (Statistical Testing)

این بخش به پرسش «آزمون آماری چه اهمیتی دارد؟» پاسخ می‌دهد.

* هدف: آزمون آماری به ما کمک می‌کند تا بفهمیم تفاوت مشاهده شده بین دو مجموعه داده (مثلاً دو روش اندازه‌گیری یا نتایج قبل و بعد از یک مداخله) به دلیل تصادف بوده یا یک تفاوت واقعی و معنی‌دار است.

* فرمول آماری: روش یا فرمول آماری مناسب بر اساس سناریو و نوع داده انتخاب می‌شود.

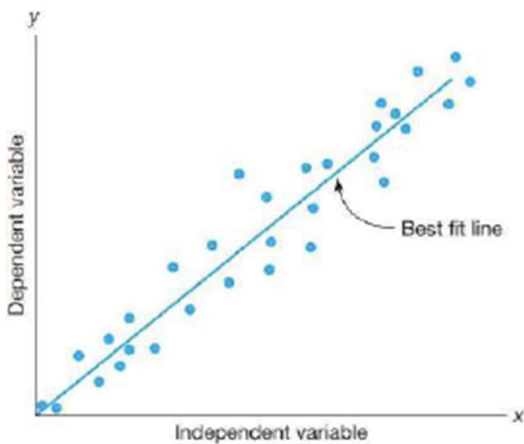
* اهمیت سطح معنی‌داری (α): این سطح، احتمال خطا در رد کردن فرضیه صفر (که می‌گوید تفاوتی وجود ندارد) را نشان می‌دهد. مقادیر رایج ۵٪ (0.05)، ۱٪ (0.01)، و ۰.۱٪ (0.001) هستند.

* مقدار p : این مقدار، احتمال مشاهده نتیجه فعلی یا نتیجه‌ای شدیدتر را، در صورتی که فرضیه صفر درست باشد (یعنی تفاوتی نباشد)، نشان می‌دهد.

* اگر $p < \alpha$ (مثلاً $p < 0.05$)، نتیجه معنی‌دار است و فرضیه صفر رد می‌شود. این یعنی تفاوت مشاهده شده احتمالاً واقعی است.

۲. آزمون‌های یک‌طرفه و دوطرفه (One-Tailed and Two-Tailed Tests)

این بخش نوع جهت‌گیری فرضیه را توضیح می‌دهد.



■ **FIGURE 3-4** Plot of independent variable and dependent variable using linear regression of least squares.

* آزمون یک‌طرفه: برای حالتی استفاده می‌شود که شما پیش‌بینی می‌کنید که تفاوت در یک جهت خاص خواهد بود (مثلاً پیش‌بینی می‌کنید روش A بیشتر از روش B باشد).

* آزمون دوطرفه: برای حالتی استفاده می‌شود که شما فقط می‌خواهید بدانید که آیا تفاوتی وجود دارد یا خیر، بدون تعیین جهت (مثلاً روش A متفاوت از روش B باشد).

* توصیه: در کاربردهای بالینی و آزمایشگاهی، معمولاً از آزمون‌های دوطرفه استفاده می‌شود، مگر اینکه دلایل قوی و علمی برای آزمون یک‌طرفه وجود داشته باشد.

۳. آزمون‌های t جفتی و ناجفتی (Paired and Unpaired t-Tests)

آزمون t یکی از پرکاربردترین آزمون‌ها برای مقایسه میانگین دو گروه است.

* آزمون t جفتی: (Paired t-Test)

* زمانی استفاده می‌شود که داده‌ها مرتبط یا جفت باشند.

* مثال: اندازه‌گیری یک پارامتر در همان نمونه یا همان فرد با استفاده از دو روش مختلف یا اندازه‌گیری قبل و بعد از یک درمان.

* هدف: بررسی تفاوت میانگین بین دو روش یا شرایط بر روی یک مجموعه مشترک از نمونه‌ها.

* آزمون t ناجفتی (Unpaired t-Test) یا آزمون t دو نمونه‌ای مستقل:

* زمانی استفاده می‌شود که داده‌ها نامرتب یا از دو گروه مستقل باشند.

* مثال: مقایسه میانگین قند خون در گروه بیماران A و گروه بیماران B دو گروه کاملاً جدا.

۴. آزمون (F-Test) F

* هدف: ارزیابی تفاوت بین واریانس (Standard Deviation Squared) دو مجموعه داده.

* اهمیت: قبل از انجام آزمون t ناجفتی، معمولاً آزمون F برای بررسی برابری واریانس‌های دو گروه انجام می‌شود.

۵. درجات آزادی (Degrees of Freedom - df)

* تعریف: تعداد اندازه‌گیری‌های مستقل که در محاسبه یک آماره (مثل t) نقش دارند.

* کاربرد: درجات آزادی برای پیدا کردن مقدار بحرانی یک آزمون آماری از جدول‌های توزیع آماری (مثل جدول t) استفاده می‌شود.

۶. اریبی یا سوگیری (Bias)

* تعریف: اریبی به تفاوت سیستماتیک بین نتایج به دست آمده و مقدار واقعی یا مورد انتظار اشاره دارد. این یک خطای سیستماتیک است.

* کاربرد در آزمایشگاه:

* در توسعه روش: اریبی، تفاوت بین میانگین اندازه‌گیری‌ها و مقدار مرجع (Reference Value) است.

* در مقایسه روش‌ها: اریبی، تفاوت بین میانگین اندازه‌گیری‌های روش جدید و روش استاندارد است.

جدول ارائه شده یک مثال از آزمون t جفتی دوطرفه را نشان می‌دهد که دو روش آزمایشگاهی مختلف (Biosensor) و (ISE) را برای اندازه‌گیری یک پارامتر در ۸ نمونه (شماره ۱ تا ۸) مقایسه می‌کند.

* نتایج کلیدی:

(t) * مقدار آماره {-3.2}:

(df) * درجات آزادی {7}: (ه معمولاً برابر است با تعداد جفت‌ها منهای ۱)

(p) * مقدار {0.008}:

* تفسیر نتیجه: (p=0.008)

* با توجه به اینکه {p = 0.008} کوچکتر از سطح معنی‌داری رایج {0.05} است، نتیجه معنی‌دار تلقی می‌شود.

* نتیجه‌گیری: می‌توان با اطمینان نتیجه گرفت که تفاوت آماری معنی‌داری بین نتایج به دست آمده از روش Biosensor و روش ISE وجود دارد.

آیا مایلید در مورد هر یک از این مفاهیم توضیحات بیشتری ارائه دهم؟

خطای معیار میانگین و سوگیری (بایاس)

یکی از بخش‌های اصلی این ارزیابی‌ها، محاسبه تفاوت‌ها بین دو روش است که تحت عنوان خطای معیار میانگین تفاوت‌ها (Standard Error of the Mean of Differences) شناخته می‌شود. این شاخص بیانگر میزان عدم قطعیت مرتبط با تخمین میانگین حقیقی تفاوت‌ها است و نشان می‌دهد که دقت تخمین میانگین چقدر است. علاوه بر این، سوگیری (Bias) یا همان اختلاف میانگین، مقیاسی برای صحت (Accuracy) روش اندازه‌گیری است. سوگیری نشان می‌دهد که میانگین مقادیر اندازه‌گیری شده چقدر با مقدار واقعی یا مرجع فاصله دارد؛ به عبارت دیگر، یک خطای سیستماتیک را نشان می‌دهد که می‌تواند به دلیل نقص در روش یا دستگاه باشد.

انحراف معیار و اندازه‌گیری پراکندگی

انحراف معیار (Standard Deviation) مقیاسی حیاتی برای سنجش دقت (Precision) یا پراکندگی مجموعه داده‌ها است. انحراف معیار تفاوت‌ها، نشان‌دهنده تغییرپذیری و پراکندگی خود تفاوت‌ها بین دو روش است و برای ارزیابی اینکه چگونه تفاوت‌ها حول میانگینشان توزیع شده‌اند، استفاده می‌شود. در زمینه آزمایشگاهی، انحراف معیار سرم (Standard Deviation of the mean) میزان پراکندگی یا تغییرپذیری مقادیر در یک مجموعه اندازه‌گیری را نشان می‌دهد. هر دو انحراف معیار (چه برای تفاوت‌ها و چه برای سرم)، ابزاری مهم برای کنترل کیفیت داخلی و خارجی و تعیین محدوده قابل قبول برای نتایج آزمایشگاهی هستند.

فاصله‌های اطمینان و نتیجه‌گیری آماری

در نهایت، مفهوم فاصله اطمینان (Confidence Interval) یا (CI) چارچوبی برای بیان احتمال قرار گرفتن مقدار حقیقی یک پارامتر در یک محدوده مشخص فراهم می‌کند. به طور معمول، یک فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI 95%) به این معنی است که اگر آزمایش‌ها به دفعات زیاد تکرار شوند، ۹۵٪ از فواصل اطمینان محاسبه‌شده حاوی مقدار حقیقی (True Value) پارامتر خواهند بود. از این فاصله‌ها برای نتیجه‌گیری‌های آماری استفاده می‌شود؛ مثلاً در مثال ۱-۳، از آزمون فرضیه (Hypothesis Testing) برای مقایسه دو دستگاه استفاده شده است. با توجه به مقادیر محاسبه شده، فرضیه صفر (H_0) رد شده و فرضیه جایگزین (H_a) پذیرفته می‌شود، که نشان می‌دهد تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین نتایج دو دستگاه وجود دارد. به این ترتیب، فاصله‌های اطمینان به تصمیم‌گیری در مورد پذیرش یا عدم پذیرش نتایج و روش‌های جدید کمک می‌کنند.

فاصله‌های اطمینان (Confidence Intervals - CI)

فاصله اطمینان یک ابزار کلیدی در آمار استنباطی است که به ما کمک می‌کند میانگین واقعی جامعه (مجهول) را بر اساس داده‌های یک نمونه تخمین بزنیم. فرض کنید شما می‌خواهید میانگین سطح کلسترول یک شهر را بدانید. شما نمی‌توانید از همه افراد نمونه بگیری، پس یک نمونه تصادفی را بررسی می‌کنید و یک میانگین نمونه به دست می‌آورید.

* توضیح تخصصی: فاصله اطمینان ۹۵٪ (یا هر سطح دیگری) محدوده‌ای (مثلاً بین ۱۹۹ تا ۲۴۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) را مشخص می‌کند که انتظار داریم میانگین واقعی جامعه (μ) با احتمال ۹۵٪ در آن محدوده قرار گیرد. این فاصله بر اساس میانگین نمونه، انحراف معیار نمونه و اندازه نمونه محاسبه می‌شود. به بیان دقیق‌تر، اگر این فرایند نمونه‌گیری و محاسبه فاصله اطمینان را صدها بار تکرار کنیم، تقریباً ۹۵٪ از فاصله‌های اطمینان ساخته شده، حاوی پارامتر واقعی جامعه (μ) خواهند بود.

* توضیح ساده: به زبان ساده، فاصله اطمینان یک "شرط بندی آگاهانه" است. وقتی می‌گوییم 95٪، یعنی 95٪ مطمئنیم که عدد واقعی که دنبالش هستیم (مثلاً میانگین کلسترول واقعی)، جایی در این بازه است که محاسبه کردیم.

۲. آزمون فرضیه و انواع خطاها (Hypothesis Testing and Types of Errors)

آزمون فرضیه روشی رسمی برای ارزیابی یک ادعا یا فرضیه درباره یک پارامتر جامعه (مثل میانگین) است. این فرآیند با تعریف دو فرضیه شروع می‌شود:

* فرضیه صفر: (H_0) فرضیه‌ای که ما آن را معتبر فرض می‌کنیم و برای رد کردن آن تلاش می‌کنیم (مثلاً: "تفاوت معنی‌داری وجود ندارد" یا $\mu_1 = \mu_2$).

* فرضیه جایگزین: (H_a) فرضیه‌ای که در صورت رد شدن فرضیه صفر، آن را می‌پذیریم (مثلاً: "تفاوت معنی‌داری وجود دارد" یا $\mu_1 \neq \mu_2$).

هنگام تصمیم‌گیری در مورد رد کردن یا نپذیرفتن فرضیه صفر، همیشه خطر اشتباه وجود دارد که به دو صورت اصلی تقسیم می‌شود:

الف) خطای نوع اول (Type I Error) یا (α)

* توضیح تخصصی: خطای نوع اول زمانی رخ می‌دهد که ما فرضیه صفر (H_0) را رد می‌کنیم، در حالی که در واقعیت، H_0 درست است.

* توضیح ساده: این مثل این است که به اشتباه نتیجه بگیریم داروی جدید اثر دارد، در حالی که در واقع هیچ تأثیری ندارد. این خطا به عنوان سطح معنی‌داری (Level of Significance) یا α نیز شناخته می‌شود (اغلب $\alpha = 0.05$). این α حداکثر ریسکی است که ما حاضریم برای رد اشتباه فرضیه درست، بپذیریم.

ب) خطای نوع دوم (Type II Error) یا (β)

* توضیح تخصصی: خطای نوع دوم زمانی رخ می‌دهد که ما فرضیه صفر (H_0) را نمی‌پذیریم (آن را رد نمی‌کنیم)، در حالی که در واقعیت، H_0 نادرست است (و H_a درست است).

* توضیح ساده: این مثل این است که به اشتباه نتیجه بگیریم داروی جدید اثر ندارد، در حالی که در واقع تأثیر واقعی و مفیدی دارد. این خطا به عنوان یک تفاوت واقعی بین نمونه‌ها یا جامعه‌ای که ما نتوانسته‌ایم آن را از نظر آماری تشخیص دهیم، تعریف می‌شود.

۳. بررسی فرضیه در نمونه‌های جفتی (Paired Samples Checkpoint)

بخش "Checkpoint 3-3" در تصویر به یک مطالعه بالینی اشاره می‌کند که در آن داده‌ها با استفاده از روش‌های جفتی (Paired Method) مقایسه شده‌اند. این روش معمولاً برای مقایسه دو اندازه‌گیری روی یک فرد واحد یا نمونه‌های مرتبط استفاده می‌شود (مثلاً، سطح کلسترول فرد قبل و بعد از یک رژیم غذایی). در این حالت، ما به جای دو میانگین مجزا (μ_1) و (μ_2)، به دنبال میانگین تفاوت‌ها (μ_d) هستیم.

* توضیح تخصصی: هدف این است که تعیین کنیم آیا میانگین تفاوت بین اندازه‌گیری‌های دو تکنیک ($X_1 - X_2$) به طور معنی‌داری با صفر تفاوت دارد یا خیر. فرضیه صفر در اینجا این است که $\mathbf{H_0: \mu_1 = \mu_2}$ یا $\mathbf{H_d = 0}$ تفاوت معنی‌داری بین دو تکنیک وجود ندارد). با محاسبه اختلاف معیار و سپس t-Test و p-value، تصمیم می‌گیریم که آیا اختلاف مشاهده شده به اندازه کافی بزرگ است که فرضیه صفر را با سطح معنی‌داری معینی (مانند $\alpha=0.05$) رد کنیم یا خیر.

توضیح تخصصی: آزمون F یک آزمون آماری است که برای مقایسه واریانس‌های (Variances) دو یا چند جامعه استفاده می‌شود. نسبت F به عنوان نسبت واریانس محاسبه می‌شود.

* توضیح ساده: در این آزمون، ما بررسی می‌کنیم که آیا پراکندگی یا توزیع داده‌های دو گروه به طور معنی‌داری با هم متفاوت است یا خیر. این آزمون اغلب به عنوان یک مرحله مقدماتی در آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده می‌شود تا تعیین کند که آیا گروه‌ها از نظر تغییرپذیری داخلی (واریانس) برابر هستند یا خیر.

آیا مایلید در مورد هر یک از این مفاهیم مثال‌های بیشتری ارائه دهم یا یکی از محاسبات (مانند مثال 95 CI) را به صورت مرحله به مرحله بررسی کنیم؟

تحلیل رگرسیون خطی ساده (Simple Linear Regression)

تحلیل رگرسیون یک تکنیک آماری بنیادی است که برای مدل‌سازی و بررسی رابطه بین یک متغیر وابسته و یک یا چند متغیر مستقل به کار می‌رود. هدف اصلی، پیش‌بینی مقادیر متغیر وابسته بر اساس مقادیر متغیرهای مستقل است.

رگرسیون خطی ساده ساده‌ترین نوع رگرسیون است که تنها رابطه بین دو متغیر پیوسته را بررسی می‌کند:

* متغیر وابسته (Dependent Variable) که معمولاً با Y نشان داده می‌شود و متغیری است که قصد پیش‌بینی آن را داریم (مانند "قیمت خانه" یا "عملکرد").

* متغیر مستقل (Independent Variable) که معمولاً با X نشان داده می‌شود و متغیری است که برای پیش‌بینی Y استفاده می‌شود (مانند "متراژ" یا "دوز دارو").

این مدل فرض می‌کند که رابطه بین X و Y یک رابطه خطی مستقیم است و به صورت معادله یک خط مستقیم نمایش داده می‌شود:
در این معادله:

Y : مقدار پیش‌بینی شده متغیر وابسته است.

a : عرض از مبدأ (Intercept) یا ثابت است که نشان می‌دهد اگر متغیر مستقل (X) برابر با صفر باشد، مقدار متغیر وابسته (Y) چقدر خواهد بود.

b : شیب خط (Slope) یا ضریب رگرسیون است که بیانگر میزان تغییر در Y به ازای هر واحد تغییر در X می‌باشد و جهت و قدرت رابطه خطی را نشان می‌دهد.

(ϵ یا جمله خطی): هرچند در معادله ساده‌ی بالا نشان داده نشده، اما در مدل واقعی، یک جمله‌ی خطا (Error Term) وجود دارد که نشان‌دهنده اختلاف بین مقدار واقعی Y و مقدار پیش‌بینی شده توسط خط است.

روش کمترین مربعات (Least Squares Method)

برای پیدا کردن بهترین خط رگرسیون که داده‌ها را مدل‌سازی می‌کند (یعنی یافتن مقادیر بهینه a و b)، از روشی به نام روش کمترین مربعات (یا OLS - Ordinary Least Squares) استفاده می‌شود.

ایده اصلی این روش این است که خطی را پیدا کنیم که کمترین فاصله مجموع مربعات عمودی را از تک تک نقاط داده داشته باشد. این فواصل عمودی را باقیمانده‌ها (Residuals) یا خطاها می‌نامند.

تخصصی‌تر: اگر خطای پیش‌بینی برای هر مشاهده را با e_i نشان دهیم، که برابر است با $e_i = Y_i - \{Y\}_i$: مقدار مشاهده شده منهای مقدار پیش‌بینی شده، روش کمترین مربعات به دنبال کمینه کردن عبارت زیر است:

با کمینه کردن مجموع مربعات خطا، خطی به دست می‌آید که به بهترین شکل ممکن، روند کلی داده‌ها را نمایش می‌دهد و برای پیش‌بینی استفاده می‌شود.

مفاهیم و فرضیات کلیدی

* متغیرها: در رگرسیون خطی ساده، متغیر مستقل (X) یک متغیر "ثابت" (Fixed) فرض می‌شود، به این معنی که مقادیر آن بدون خطا اندازه‌گیری شده‌اند.

* خط رگرسیون (Best Fit Line): خطی که از طریق روش کمترین مربعات برازش می‌شود، بهینه‌ترین نمایش خطی از رابطه بین دو متغیر است (همانطور که در نمودار نقطه‌ای شما مشخص است).

* کاربرد: تحلیل رگرسیون ابزاری حیاتی در آمار، مهندسی، اقتصاد و علوم اجتماعی برای سنجش قدرت رابطه و پیش‌بینی است. با داشتن این مدل، می‌توانیم پیش‌بینی کنیم که با تغییر متغیر مستقل، متغیر وابسته چقدر تغییر خواهد کرد.

آیا مایلید در مورد نحوه محاسبه پارامترهای a و b ، یا نحوه تفسیر جدول نتایج (مانند مثال کراتینین در تصویر) بیشتر بدانید؟

شرح کامل، تخصصی و کاربردی بخش دوم (مفاهیم تضمین کیفیت (QA) و کنترل کیفی (QC))

این بخش پایه فلسفی و ساختاری کل دوره را بنا می‌نهد و به شرکت‌کنندگان کمک می‌کند تا تفاوت وظایف خود در QC را از کل سیستم QA متمیز دهند.

بخش دوم: مفاهیم تضمین کیفیت (QA) و کنترل کیفی (QC)

چرخه تست تشخیصی (Diagnostic Test Cycle)

این ستون بیانگر فرایند کامل آزمایشگاه است و شامل مراحل سه‌گانه تحلیلی می‌باشد:

انتخاب تست‌ها (فاز قبل از قبل تحلیلی): (Pre-pre-analytical phase - شامل تصمیم‌گیری در مورد نوع آزمایش‌های لازم بر اساس فرضیه بالینی).



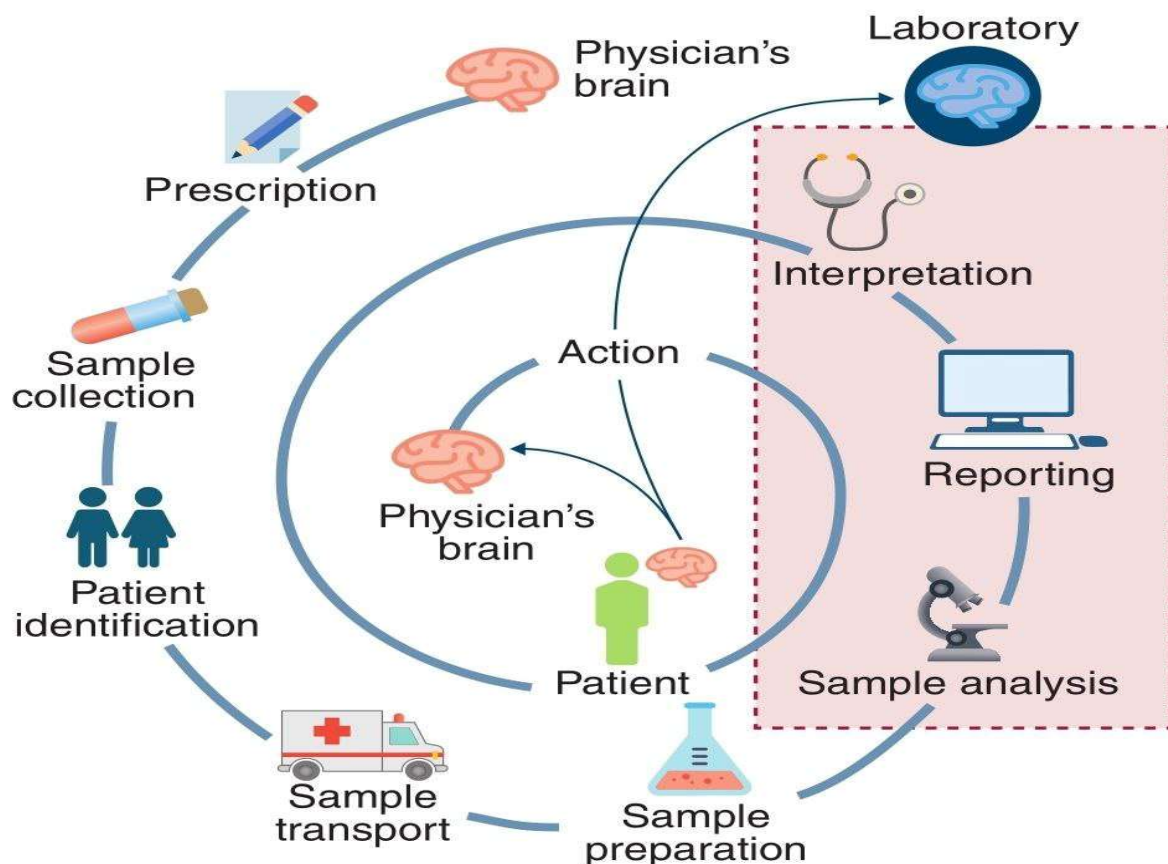


Fig. 2.2 The brain-to-brain loop. (Copyright EDISES 2021. Reproduced with permission)

۲. حلقه سیستمی مغز-به-مغز (Brain – to – Brain Loop)

این مدل (توسعه یافته توسط Lundberg/Shojania) یک دیدگاه چرخه‌ای، سیستمی و خطرمحور است که نقش آزمایشگاه را در یک حلقه بازخورد مستمر نشان می‌دهد و بر ارتباطات و خطای انسانی تمرکز دارد.

بخش حلقه	فازها و عملکرد	اهمیت تخصصی
فرایند بالینی / آزمایشگاهی	تجویز (درخواست آزمایش) → جمع‌آوری نمونه → آماده‌سازی → آنالیز (فاز تحلیلی) → گزارش‌دهی.	هدف اصلی این مدل تأکید بر خطاهای خارج از آزمایشگاه است. خطاهای Pre – analytical (مانند نمونه‌گیری اشتباه یا ID نادرست) در این بخش رخ می‌دهند.
حلقه بالینی / تشخیصی	مغز پزشک → تفسیر (ادغام نتایج با اطلاعات بیمار) → عمل (تصمیم‌گیری/درمان) → پیامد بیمار.	تأکید بر نقش شناختی پزشک و خطاهای Post – analytical (مانند تفسیر غلط). پیامد بیمار به عنوان یک بازخورد ورودی جدید به حلقه عمل می‌کند و چرخه را مستمر می‌سازد.

نتیجه‌گیری تخصصی: حلقه مغز-به-مغز تأکید می‌کند که تشخیص یک رویداد منفرد نیست، بلکه یک فرایند چرخه‌ای پیچیده است که از تفکر بالینی آغاز شده و به پیامد بیمار ختم می‌شود. بیشترین خطاهای تشخیصی در فازهای قبل و پس از آنالیز رخ می‌دهند، نه در عملکرد فنی دستگاه‌ها در فاز تحلیلی.

اجرای تحلیلی (فاز تحلیلی): (Analytical phase) - انجام واقعی آزمایش‌ها در آزمایشگاه.
تفسیر تست (فاز پس از پس تحلیلی): (Post-post-analytical phase) - ارزیابی نتایج تست و ارتباط آن‌ها با وضعیت بیمار.
توجه: معاینه و شرح حال بالینی (Examination and bedside anamnesis) نیز به عنوان بخشی از همین فرایند جمع‌آوری داده‌های تشخیصی محسوب می‌شوند.

۲. تشخیص بالینی (Clinical Diagnosis)

این بخش بیانگر فرایند شناختی و استنتاجی پزشک است که از داده‌های تست‌های تشخیصی استفاده می‌کند:

افتراقی (Differential): فهرستی از تمامی تشخیص‌های احتمالی.

فرضی (Hypothesized): محتمل‌ترین تشخیص بر اساس شواهد موجود (از جمله نتایج تست‌های آزمایشگاهی).

تأیید شده (Verified): تأیید فرضیه با استفاده از اطلاعات بیشتر.

نهایی (Final): تشخیص قطعی که مبنای شروع درمان قرار می‌گیرد.

۳. نظارت درمانی (Therapeutic Monitoring)

این مرحله به فرایند درمان و پیگیری آن مربوط است:

نمایش بالینی بیمار (Patient presentation): وضعیت جاری بیمار که تحت درمان قرار دارد.

اقدام درمانی (Therapeutic action): اجرای درمان‌های مشخص.

چرخه درمانی (Therapeutic cycle): کل فرایند درمان و پیگیری پاسخ بیمار به آن.

ارتباط تخصصی بین چرخه‌ها:

نتایج چرخه تست تشخیصی به شکل مستند و عینی، فرضیه‌های تشخیص بالینی را شکل می‌دهند. تشخیص نهایی بالینی، منجر به نظارت درمانی می‌شود. در حین نظارت درمانی، وضعیت جدید بیمار (Patient presentation) می‌تواند دوباره باعث بازگشت به چرخه تست تشخیصی شود تا اثربخشی درمان ارزیابی یا در صورت عدم پاسخ مناسب، تشخیص نهایی بازبینی شود. این ارتباطات نشان‌دهنده ماهیت پویا و تکرارپذیر فرایند تشخیص و درمان است.

علل احتمالی خطا در استدلال تشخیصی

علل احتمالی خطا در استدلال تشخیصی را در یک بستر آزمایشگاهی و مراقبت‌های بهداشتی فهرست می‌کند. در اینجا توضیح تخصصی و خلاصه به فارسی ارائه می‌شود:

۱. خطاهای دسترسی به مراقبت (Errors in access to care)

* توضیح: این خطاها ناشی از تاخیرهای بیمار در تشخیص علائم بیماری یا تاخیرها و موانع در دسترسی به سیستم بهداشتی و درمانی هستند.

۲. خطاهای فرایند جمع‌آوری اطلاعات (Errors in the information collection process)

* توضیح: شامل خطاها و/یا تاخیرها در درخواست تست‌های تشخیصی مناسب است.

۳. خطاهای تفسیری (Interpretation errors)

* توضیح: این خطاها مربوط به عدم دقت یا ناتوانی در تفسیر اطلاعات بالینی، مانند سوابق پزشکی، نتایج آزمایشگاهی، تصاویربرداری و غیره، است.

۴. خطاهای یکپارچه‌سازی اطلاعات بالینی (Errors in the integration of clinical information)

* توضیح: شامل خطا در تولید فرضیه‌های تشخیصی، ناتوانی در وزن‌دهی و اولویت‌بندی اطلاعات جمع‌آوری‌شده در فرآیند تشخیص، و ناتوانی در تشخیص کافی علائم و نشانه‌های بالینی است.

۵. خطاهای تعریف تشخیص (Errors in defining the diagnosis)

* توضیح: به ناتوانی در سنجش اطلاعات بالینی مختلف و تأخیر در شناسایی محتمل‌ترین تشخیص و در پیگیری بیمار اشاره دارد.

۶. خطاهای ارتباطی (Communication errors)

* توضیح: این خطاها شامل ناتوانی و تأخیر در توضیح مشکل بالینی بیمار و برقراری ارتباط با او است.

به طور کلی، این خطاها طیف وسیعی از مراحل، از تعامل اولیه بیمار با سیستم مراقبت‌های بهداشتی تا جمع‌آوری، تفسیر، یکپارچه‌سازی، و اعلام نهایی تشخیص را در بر می‌گیرند.

آیا مایلید در مورد هر یک از این انواع خطاها اطلاعات بیشتری کسب کنید؟

۱. کیفیت در آزمایشگاه: از نتیجه تا بیمار

* هدف اصلی: تعریف کیفیت از منظر آزمایشگاهی و نقش آن در تصمیم‌گیری بالینی.

* شرح تخصصی:

* کیفیت در آزمایشگاه، صرفاً داشتن نتایج دقیق نیست؛ بلکه "رضایت مشتری" (پزشک و بیمار) از طریق ارائه نتایج صحیح، به‌موقع و با حداقل خطای ممکن است.

* نتیجه غیرکیفی (غلط): می‌تواند منجر به تشخیص نادرست، تأخیر در درمان، درمان غیرضروری و آسیب جدی به بیمار شود.

* کاربرد عملی: در تدریس باید تأکید کنید که کل سیستم کنترل کیفی یک ابزار کاهش ریسک برای اطمینان از صحت تصمیمات پزشکی است.

۲. تضمین کیفیت (Quality Assurance - QA)

* تعریف تخصصی: تضمین کیفیت یک رویکرد فعال (Proactive) و سیستم جامع مدیریتی است. QA مجموعه‌ای از فعالیت‌ها و برنامه‌ریزی‌هاست که برای جلوگیری از وقوع خطا قبل از رخ دادن آن طراحی شده است.

* چتر مدیریتی QA: کل فرآیند آزمایشگاه را پوشش می‌دهد:

* مدیریت نیروی انسانی: آموزش مستمر، ارزیابی شایستگی پرسنل.

* مدیریت تجهیزات: برنامه‌های نگهداری پیشگیرانه (PM)، کالیبراسیون و صحت‌سنجی (Validation).

* مدیریت مستندات: تدوین دستورالعمل‌های استاندارد (SOPs) و فرم‌ها.

* سنجش کیفیت خارجی: (EQA/PT) شرکت در برنامه‌های مقایسه‌ای بین‌آزمایشگاهی.

* تشبیه کاربردی QA: مانند طراحی ایمن یک خودرو است؛ تدابیر لازم از ابتدا اندیشیده شده تا تصادف رخ ندهد.

۳. کنترل کیفی (Quality Control - QC)

* تعریف تخصصی: کنترل کیفی یک رویکرد واکنشی/مداخله‌ای (Reactive) و مجموعه‌ای از تکنیک‌ها و فعالیت‌های عملیاتی است. QC بر تشخیص خطا در حین یا بلافاصله پس از انجام آزمایش تمرکز دارد.

* ابزارهای اصلی:

* استفاده از مواد کنترل (Control Samples)

* استفاده از نمودارهای کنترلی (مانند Levey-Jennings)

* اعمال قوانین آماری (مانند Westgard)

* کاربرد عملی (تمرکز اصلی دوره QC): (داخلی ابزار روزمره شماسات تا مطمئن شوید که عملکرد دستگاه و معرف‌ها در یک اجرای خاص (Analytical Run) قابل قبول است.

* تشبیه کاربردی QC: مانند استفاده از ترمز و کمر بند ایمنی در حین رانندگی است؛ ابزارهایی برای کاهش آسیب به محض وقوع مشکل.

۴. چرخه‌ی سه‌گانه فازهای آزمایش (TTP - Total Testing Process)

مهم‌ترین بخش این فصل، معرفی فرآیند جامع آزمایش و سهم خطا در هر مرحله است. این بخش، زمینه را برای اتصال QC تحلیلی به "پایه نمونه‌گیری" فراهم می‌کند.

افاز | فعالیت‌های کلیدی | نوع خطا و مثال کاربردی | درصد تقریبی سهم خطا|

۱ | **فاز پیش از آزمایش | (Pre-analytical) پذیرش**، آماده‌سازی بیمار، نمونه‌گیری، حمل‌ونقل و آماده‌سازی نمونه. | اشتباه در بیمار یا لوله، عدم رعایت ناشتایی، همولیز، لخته شدن، تأخیر در سانتریفیوژ. | ۶۰٪ - ۷۰٪ (بیشترین سهم)

۲ | **فاز آزمایشگاهی | (Analytical)** کالیبراسیون، کنترل کیفی داخلی (IQC)، اجرای آزمایش توسط دستگاه. | خرابی دستگاه، کالیبراسیون نادرست، تغییر کیفیت معرف، خطای اپراتور (پیپت کردن). | ۷٪ - ۱۵٪ (تمرکز اصلی QC داخلی).

۳ | **فاز پس از آزمایش | (Post-analytical)** تأیید نهایی، تفسیر، گزارش‌دهی، ذخیره‌سازی داده‌ها. | خطای وارد کردن دستی نتایج، تفسیر غلط، تأخیر در ارسال جواب بحرانی. | ۱۵٪ - ۲۰٪

* نکته تدریس (بسیار حیاتی): با وجود اینکه این دوره بر QC داخلی (فاز آزمایشگاهی) تمرکز دارد، باید تأکید کنید که اکثر خطاهای آزمایشگاه در فاز Pre-analytical رخ می‌دهند (۶۰-۷۰٪). بنابراین، هیچ QC داخلی‌ای نمی‌تواند نمونه‌ای را که به دلیل خطای نمونه‌گیری (مانند همولیز شدید) خراب شده است، "نجات دهد". این موضوع لزوم بخش دهم (کنترل کیفی در فاز Pre-Analytical) را توجیه می‌کند.

۵. کاربرد عملی (سوالات کلیدی برای کارآموزان)

در پایان این بخش، از کارآموزان بخواهید با مثال‌های عینی، تفاوت را بیان کنند:

"* اگر یک سرم کنترل را اندازه‌گیری کرده و نتیجه خارج از 2SD باشد (QC)، چه برنامه‌ای در QA می‌تواند از این اتفاق جلوگیری کند؟"

(پاسخ: برنامه نگهداری پیشگیرانه دستگاه، آموزش مستمر اپراتور.)

"* اگر دستورالعمل شما می‌گوید برای تست پتاسیم، لوله باید ظرف یک ساعت سانتریفیوژ شود (QA)، عدم رعایت این موضوع و وقوع همولیز، در کدام فاز خطا ایجاد می‌کند؟"

(پاسخ: فاز Pre-analytica نمونه‌گیری.)

با این ساختار، نه تنها مفاهیم را تعریف کرده‌اید، بلکه جایگاه QC را در کل سیستم کیفی و ارتباط آن با حیاتی‌ترین بخش فرآیند (نمونه‌گیری) را برای شرکت‌کنندگان روشن کرده‌اید.

بخش سوم: انتخاب و مدیریت مواد کنترل کیفی (QC Materials)

۱. هدف: چرا به مواد کنترل کیفی نیاز داریم؟

* خلاصه تخصصی: مواد کنترل کیفی (QC Samples) موادی هستند که برای شبیه‌سازی نمونه‌های بیمار استفاده می‌شوند. هدف، اطمینان از این است که سیستم آزمایشگاهی (شامل دستگاه، معرف و کالیبراسیون) به صورت پایدار و تکرارپذیر کار می‌کند و آماده گزارش نتایج بیمار است.

* تفاوت کلیدی:

* کالیبراتور (Calibrator): برای تعیین رابطه اندازه‌گیری (Calibration Curve) و صحت (Accuracy) سیستم استفاده می‌شود.
* ماده کنترل کیفی (Control): برای تأیید صحت کالیبراسیون و پایش دقت (Precision) و عملکرد پایدار سیستم در طول زمان استفاده می‌شود.

۲. ویژگی‌های حیاتی ماده کنترل کیفی (Matrix Matching)

مهم‌ترین چالش در انتخاب مواد کنترل، مطابقت دادن ماتریکس (Matrix) آن‌ها با نمونه‌های واقعی بیمار است.

* الف. ماتریکس (Matrix)

* شرح تخصصی: ماتریکس به معنی محیط بیولوژیک ماده کنترل (مانند سرم، پلاسما، ادرار یا خون کامل) است.

* کاربرد: ماتریکس ماده کنترل باید تا حد امکان شبیه به نمونه بیمار باشد تا در فرآیند آماده‌سازی نمونه، واکنش با معرف‌ها و رفتار در دستگاه، نتایج قابل اعتمادی ارائه دهد.

* نکته تدریس: بسیاری از مواد کنترل تجاری، محصولات لیوفیلیزه (خشک‌شده انجمادی) یا دارای افزودنی‌های تثبیت‌کننده هستند که ممکن است رفتار متفاوتی در برابر نمونه تازه بیمار داشته باشند. این تفاوت به عنوان Matrix Effect شناخته می‌شود و باید با انتخاب مواد با کیفیت به حداقل برسد.

* ب. ثبات و قابلیت ردیابی: (Stability & Traceability)

* ماده کنترل باید در طول عمر خود پایدار باشد تا تغییرات مشاهده‌شده در QC صرفاً ناشی از خطای دستگاه باشد، نه تخریب ماده کنترل.

* قابلیت ردیابی: باید مشخص باشد که مقادیر هدف (Target Values) ماده کنترل بر اساس کدام روش‌های مرجع استاندارد تعیین شده‌اند.

۳. استراتژی انتخاب سطوح کنترلی (Selecting Control Levels)

تعداد و غلظت مواد کنترل انتخاب‌شده، مستقیماً بر قابلیت کشف خطا تأثیر می‌گذارد.

* الف. تعداد سطوح (Levels)

* استاندارد: تقریباً برای تمام آنالیت‌ها، استفاده از حداقل دو سطح (Normal & Abnormal) ضروری است.

* سطح پایین (Low): معمولاً در محدوده پایین مرجع بیولوژیک یا نزدیک به مرز تصمیم‌گیری بالینی پایین.

* سطح بالا (High): معمولاً در محدوده بالا مرجع بیولوژیک یا نزدیک به مرز تصمیم‌گیری بالینی بالا.

* سطح سوم (Third Level): برای پایش نزدیک‌تر عملکرد در محدوده سمی (Toxic) یا بحرانی (Critical) مانند برخی داروها یا متابولیت‌ها توصیه می‌شود.

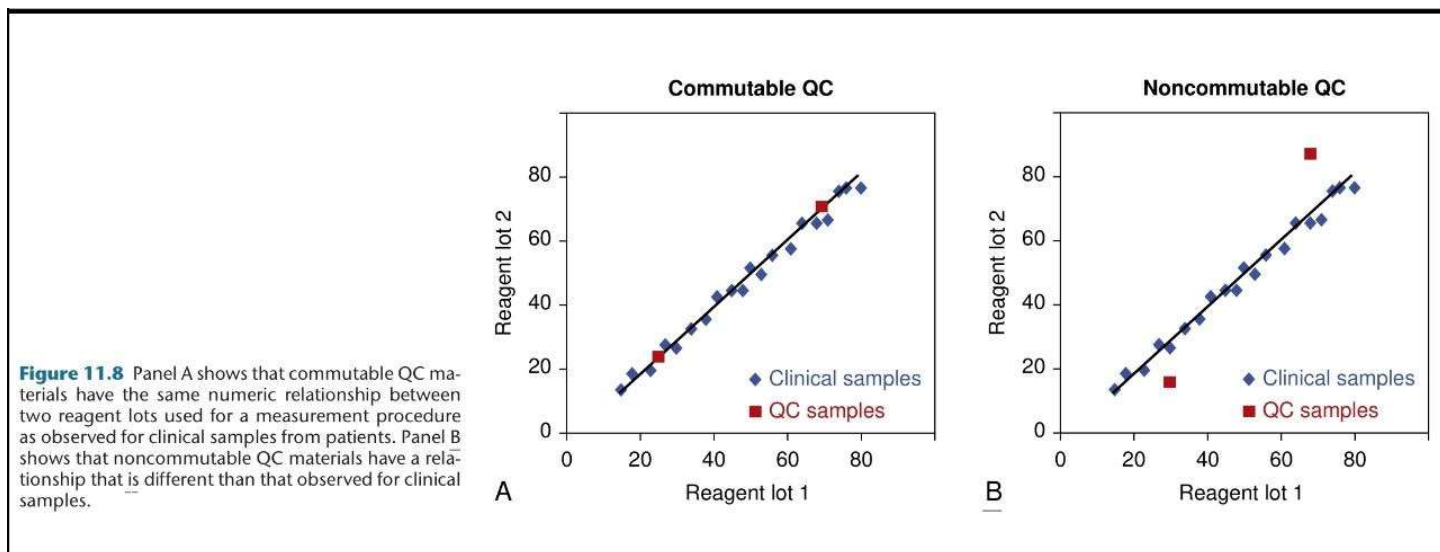
* ب. غلظت‌های بحرانی:

* کاربرد: سطوح کنترلی باید به گونه‌ای انتخاب شوند که غلظت‌های بالینی مهم (Critical Decision Limits) را پوشش دهند. به عنوان مثال:

* در گلوکز، سطحی که نشان‌دهنده هیپوگلیسمی یا دیابت است.

* در تروپونین، سطحی که برای تشخیص انفارکتوس میوکارد حیاتی است.

* نکته تدریس: به شرکت‌کنندگان پیام‌زید که کنترل کردن نقطه "نرمال" به تنهایی کافی نیست. نتایج بیمارانی که نیاز به درمان اورژانسی دارند، در محدوده بحرانی (سطح بالا یا پایین) هستند و سیستم باید در آن نقاط دقت لازم را داشته باشد.



یک مثال کاربردی برای شفاف‌سازی تفاوت بین QC قابل اندازه‌گیری (Commutable) و غیرقابل اندازه‌گیری (Noncommutable) می‌تواند کمک زیادی کند:

مثال کاربردی: اندازه‌گیری پروتئین با دستگاه آزمایشگاهی

فرض کنید شما در یک آزمایشگاه بیمارستانی هستید و میزان پروتئین خون بیماران را با یک دستگاه اندازه‌گیری می‌کنید.

۱. ماده کنترل کیفی (QC Material)

شما برای کنترل روزانه، یک لوله QC خریداری کرده‌اید. این ماده QC در واقع یک محلول پروتئین گاوی (برگرفته از گاو) است که در آزمایشگاه‌های تجاری تولید شده است، در حالی که نمونه‌های بیمار حاوی پروتئین انسانی هستند.

۲. تغییر در روش اندازه‌گیری (مشکل فنی)

ماه آینده، شرکت سازنده دستگاه، معرف (Reagent) جدیدی را برای اندازه‌گیری پروتئین به شما می‌دهد که کمی ترکیب شیمیایی متفاوتی دارد.

الف) سناریوی QC قابل اندازه‌گیری (Commutable)

* اگر QC شما قابل اندازه‌گیری باشد:

* این یعنی معرف جدید، هم پروتئین گاوی (QC) و هم پروتئین انسانی (نمونه بیمار) را به یک شکل می‌سنجد.

* نتیجه: وقتی شما معرف را عوض می‌کنید، مقدار اندازه‌گیری شده QC شما (مثلاً اگر قبلاً 50 mg/dL بود) به 55 mg/dL تغییر می‌کند. شما بلافاصله متوجه می‌شوید که پنج واحد سوگیری (Bias) در دستگاه ایجاد شده است و به سرعت نتایج بیماران را هم اصلاح می‌کنید.

* خلاصه: رفتار پروتئین گاوی (QC) و پروتئین انسانی (بیمار) مشابه است.

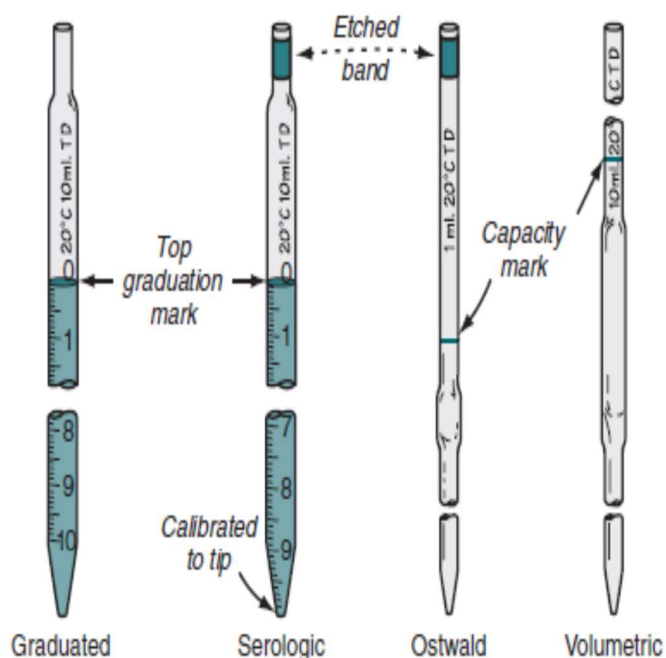


Fig. 7.1 Types of Manual Pipettes. TD, To deliver. (From Turgeon ML: *Linné & Ringsrud's clinical laboratory science: the basics and routine techniques*, ed 6, St. Louis, 2012, Mosby.)

assays are also done on cerebrospinal fluid (CSF), other body fluids, and swabs of various body exudates and discharges. The established protocol for each specific assay must be followed in terms of specimen collection requirements and conditions for the assay itself.

Inactivation of Complement

Some procedures require the use of inactivated serum. **Inactivation** is the process that destroys complement activity. Complement is known to interfere with the reactions of certain syphilis tests and complement components (e.g., C1q). It can agglutinate latex particles and cause a false-positive reaction in latex **passive agglutination assays**. Complement may also cause lysis of the indicator cells in **hemagglutination assays**.

Complement in body fluids can be inactivated by heating to 56°C for 30 minutes. When more than 4 hours has elapsed since inactivation, a specimen can be reactivated by heating it to 56°C for 10 minutes.

Pipettes

Pipettes are used in the immunology-serology laboratory for the quantitative transfer of reagents and the preparations of serial dilutions of specimens such as serum (Fig. 7.1). Although semiautomated pipettes have replaced traditional glass pipettes, traditional methods may be needed at times.

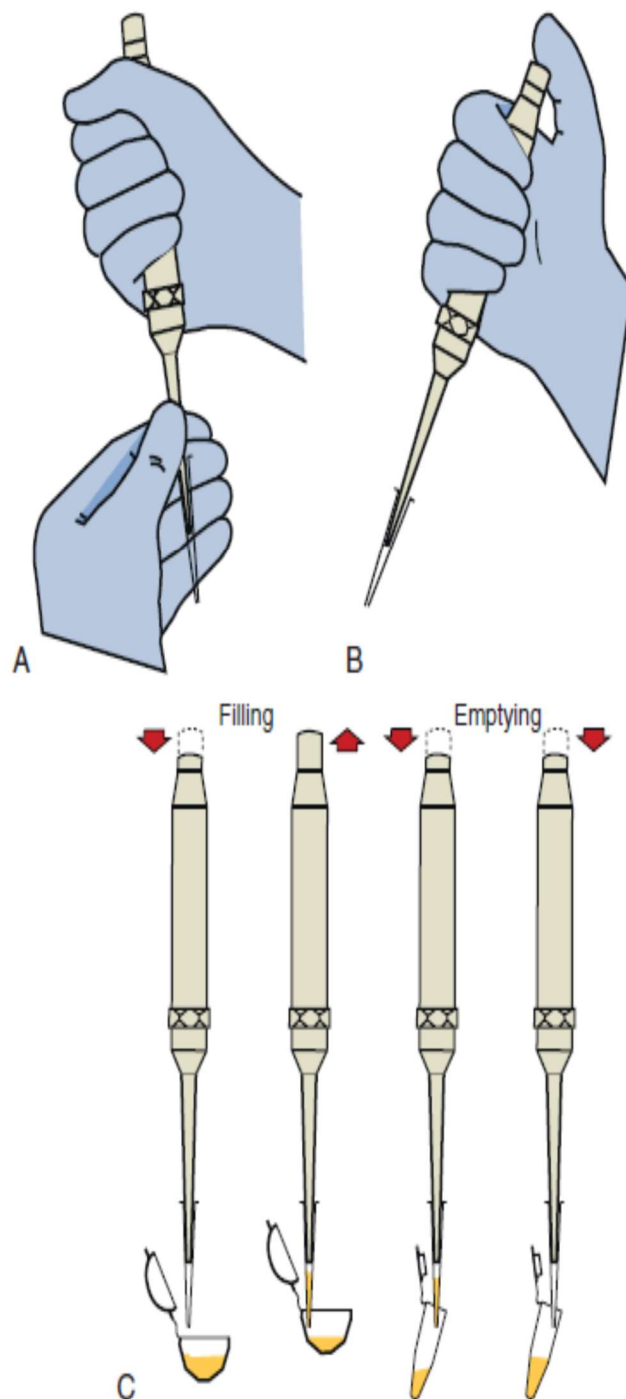


Fig. 7.2 Steps in Using Piston-Type Automatic Micropipette. A, Attaching proper tip size for range of pipette volume and twisting tip as it is pushed onto pipette to give an airtight, continuous seal. B, Holding pipette before use. C, Follow instructions for filling and emptying pipette tip. (From Kaplan LA, Pesce A: *Clinical chemistry: theory, analysis, correlation*, ed 5, St. Louis, 2010, Mosby.)

types or models are available, which allow volume delivery ranging from

کیفیت در هر آزمایشگاه بالینی است. برای سمپلرهای شما (10 لاند و 1000 لاند)، رایج‌ترین روش کنترل کیفی داخلی، روش وزن‌سنجی (Gravimetric Method) یا استفاده از آب مقطر است.  من این روش را گام به گام و به طور ساده برای هر دو سمپلر توضیح می‌دهم.

اصول اولیه: دقت (Precision) و صحت (Accuracy)

قبل از شروع، باید تفاوت این دو مفهوم را بدانید:

- **دقت (Precision):** نشان می‌دهد که اگر چندین بار یک حجم مشخص را با سمپلر برداریم، آیا نتایج به دست آمده چقدر به هم نزدیک هستند (تکرارپذیری). این با ضریب تغییرات یا CV% (Coefficient of Variation) سنجیده می‌شود.
- **صحت (Accuracy):** نشان می‌دهد که حجم اندازه‌گیری شده، چقدر به حجم واقعی (تنظیم‌شده) نزدیک است. این با درصد خطا یا Bias% (درصد عدم صحت) سنجیده می‌شود.

گام به گام: روش وزن‌سنجی برای کنترل دقت و صحت سمپلر

توجه: 1 لاند (λ) = 1 میکرولیتر (μL) است. در دمای اتاق (تقریباً 20°C تا 25°C) و فشار استاندارد، 1 میکرولیتر آب مقطر تقریباً برابر با 1 میلی‌گرم (mg) وزن دارد.

۱. آماده‌سازی شرایط و تجهیزات

- **دمای ثابت:** دمای اتاق و آب مقطر باید ثابت و ترجیحاً 20°C تا 25°C باشد. تغییر دما باعث تغییر چگالی آب و تبخیر می‌شود.
- **ترازو:** از یک ترازوی بسیار دقیق (میکروبالانس یا آنالیتیکال) با دقت حداقل 0.0001 گرم یا 0.1 میلی‌گرم استفاده کنید.
- **آب:** از آب مقطر یا دیونیزه با کیفیت بالا استفاده کنید.
- **ظرف توزین:** یک ظرف کوچک، سبک و درپوش‌دار (مانند پتری دیش یا ویال کوچک) استفاده کنید تا تبخیر به حداقل برسد.
- **سرسمپلر:** از سرسمپلر نو و مناسب با حجم سمپلر استفاده کنید.

۳. گام‌های اندازه‌گیری (با اعداد واقعی)

این مثال را برای سمپلر 1000 لاند در حجم 1000 μL فرض می‌کنیم:

گام	شرح عمل	مثال عددی
A	صفر کردن ترازو (Tare): ظرف توزین را روی ترازو قرار داده و صفر کنید.	وزن ظرف = 0.0000 گرم
B	آماده‌سازی سمپلر: سمپلر را روی 1000 μL تنظیم کنید.	حجم اسمی $1000 \mu L = (V_s)$
C	خیس کردن سرسمپلر (Pre-wetting): یک یا دو بار آب بردارید و دور بریزید.	-
D	برداشتن و توزین آب: 1000 μL آب بردارید و به سرعت درون ظرف توزین تخلیه کرده و درپوش را بگذارید.	-
E	ثبت وزن (W_1): وزن را دقیقاً ثبت کنید.	$W_1 = 0.9985$ گرم
F	تکرار: ظرف را دوباره صفر کنید و 9 بار دیگر این کار را تکرار کنید.	$W_1, W_2 = 1.0010, W_3 = 0.9995, \dots, W_{10} = 1.0005$ گرم

نکته: برای سمپلر $10 \mu L$ ، توزین‌ها بسیار حساس‌تر هستند. بهتر است از ظرف بسیار کوچک‌تر و با کمترین زمان ممکن برای ثبت وزن استفاده کنید. مثلاً برای $10 \mu L$ ، وزن‌ها حدود 0.0100 گرم خواهند بود.

۴. محاسبه دقت (%CV) و صحت (%Bias)

پس از انجام 10 تکرار، از فرمول‌های زیر استفاده کنید:

الف) محاسبه میانگین وزن‌ها و حجم اندازه‌گیری شده ($\bar{V}$)

1. میانگین وزن ($\bar{W}$): میانگین 10 وزن اندازه‌گیری شده را حساب کنید.

$$\bar{W} = \frac{\sum W_i}{10}$$

$$\text{مثال: } \bar{W} = \frac{0.9985 + 1.0010 + \dots + 1.0005}{10} = 1.0000 \text{ گرم}$$

2. محاسبه حجم اندازه‌گیری شده ($\bar{V}$): برای تبدیل وزن به حجم، باید آن را بر چگالی آب (Z-factor) در دمای اندازه‌گیری تقسیم کنید. (این عدد از جداول استاندارد استخراج می‌شود، مثلاً در $22^\circ C$ ، چگالی آب تقریباً 0.99777 گرم بر میلی‌لیتر است).

$$\bar{V} = \bar{W} \times Z \quad \bullet \text{ (اگر } \bar{W} \text{ بر حسب گرم باشد، } \bar{V} \text{ بر حسب میلی‌لیتر (یا } 1000 \mu L \text{) خواهد بود.)}$$

$$\text{مثال (فرض کنیم Z-factor برای } 22^\circ C \text{: } 1.0028 \text{ mL): } \bar{V} = 1.0000 \times 1.0028 = 1.0028 \text{ mL} \text{ یا } 1002.8 \mu L$$

ب) محاسبه دقت (%CV)

دقت یا ضریب تغییرات با استفاده از انحراف معیار (SD) اندازه‌گیری می‌شود:

1. انحراف معیار (SD):

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (W_i - \bar{W})^2}{n - 1}}$$

$$\bullet \text{ مثال: فرض کنید } SD = 0.0015 \text{ گرم.}$$

2. ضریب تغییرات (%CV):

$$CV\% = \frac{SD}{\bar{W}} \times 100$$

$$\bullet \text{ مثال: } CV\% = \frac{0.0015}{1.0000} \times 100 = 0.15\%$$

ج) محاسبه صحت (%Bias)

صحت یا درصد عدم صحت، خطای سیستماتیک سمپلر را نشان می‌دهد:

$$Bias\% = \frac{\bar{V} - V_s}{V_s} \times 100$$

- V_s : حجم اسمی (تنظیم شده)
- $\bar{V}$: میانگین حجم اندازه‌گیری شده
- مثال: $Bias\% = \frac{1002.8 \mu L - 1000 \mu L}{1000 \mu L} \times 100 = \frac{2.8}{1000} \times 100 = +0.28\%$

۵. تفسیر نتایج و اقدام (قبول یا رد)

نتایج $Bias\%$ و $CV\%$ را با استانداردهای پذیرش (معمولاً استانداردهای سازنده یا استانداردهای مرجع مثل ISO 8655) مقایسه کنید.

سمپلر	حجم اسمی (V_s)	حداکثر $CV\%$ قابل قبول (دقت)	حداکثر $Bias\%$ قابل قبول (صحت)	نتیجه مثال ما	تفسیر
1000 μL	1000 μL	approx 0.6%	$\approx 1.5\%$	$CV\% = 0.15\%$ و $Bias\% = +0.28\%$	قابل قبول
10 μL	10 μL	$\approx 3.0\%$	$\approx 3.0\%$	-	-

صادر کردن به «کاربرگ نگار»

اگر مقادیر شما بالاتر از حدود مجاز باشند، سمپلر نیاز به کالیبراسیون و تنظیم مجدد دارد.

نکات کلیدی برای سمپلرها

- سمپلر 10 μL (حجم کم): این سمپلر به دلیل حجم بسیار کم، بیشتر مستعد **خطای دقت** (تکرارپذیری پایین) است، زیرا تأثیر خطای تبخیر و تکنیک بیپینگ در حجم‌های کوچک بسیار بیشتر است.
- سمپلر 1000 μL (حجم زیاد): این سمپلر به دلیل بزرگتر بودن حجم، بیشتر مستعد **خطای صحت** (خطای سیستماتیک) است که معمولاً به تنظیم نبودن پیستون یا فرسودگی آن برمی‌گردد.

🌈 گام به گام: روش رنگ سنجی برای کنترل صحت سمپلر

۱. مواد مورد نیاز

- معرف رنگی: معمولاً از محلول‌های با جذب بالا و پایدار مانند یتاسیم دی‌کرومات ($K_2Cr_2O_7$) یا محلول‌های استاندارد آنزیمی (مانند گلوکز) استفاده می‌شود.
- رقیق‌کننده: آب مقطر یا بافر مناسب.
- اسپکتروفتومتر: دستگاهی که قابلیت اندازه‌گیری جذب نوری (Absorbance) را با دقت بالا داشته باشد.
- کووت: برای قرار دادن محلول در دستگاه.

۲. تهیه محلول‌های استاندارد و رسم منحنی کالیبراسیون (Calibration Curve)

این گام برای تعیین غلظت دقیق محلول اندازه‌گیری شده ضروری است:

- تهیه محلول مادر (Stock Solution): یک محلول رنگی با غلظت بالا و مشخص (مثلاً $1000 \mu g/mL$) آماده می‌کنید.
- تهیه سری استاندارد: چند رقت دقیق (حجم‌های بسیار دقیق و وزنی) از محلول مادر تهیه کنید تا یک سری غلظت استاندارد به دست آید (مثلاً $100, 200, 400, 600, 800 \mu g/mL$).
- اندازه‌گیری جذب: جذب نوری هر یک از این محلول‌های استاندارد را در طول موج مناسب (مثلاً $450 nm$ برای دی‌کرومات) با اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری و ثبت کنید.
- رسم منحنی: با استفاده از داده‌های غلظت (محور X) و جذب (محور Y)، منحنی کالیبراسیون را رسم کنید. این منحنی باید یک خط مستقیم باشد که رابطه غلظت و جذب را نشان می‌دهد.

۳. اندازه‌گیری با سمپلر (تست سمپلر)

هدف ما این است که ببینیم سمپلر چقدر دقیق حجم مقرر را برمی‌دارد.

مثال: تست سمپلر 10λ در حجم 10λ

گام	شرح عمل	مثال عددی و محاسبات
A	تنظیم سمپلر: سمپلر 10λ را روی 10λ تنظیم کنید.	حجم اسمی $10 \mu L = (V_s)$
B	تهیه محلول نمونه: یک حجم بزرگ (مثلاً $1000 \mu L$) از رقیق‌کننده (آب مقطر) را در یک و بال قرار دهید.	حجم رقیق‌کننده $(V_{diluent}) = 1000 \mu L$
C	برداشت و تخلیه: ۱۰ بار (برای افزایش دقت) 10λ از محلول مادر رنگی (با غلظت CS) را با سمپلر بردارید و در و بال حاوی رقیق‌کننده تخلیه کنید.	حجم کل برداشت شده: $10 \times 10 \mu L = 100 \mu L$
D	مخلوط کردن: محلول نهایی را به خوبی مخلوط کنید.	-
E	اندازه‌گیری جذب (A_{meas}): جذب نوری محلول نهایی را در همان طول موج استاندارد، اندازه‌گیری کنید.	$A_{meas} = 0.200$

۴. محاسبه حجم واقعی و صحت (Accuracy)

از طریق منحنی کالیبراسیون، از جذب اندازه‌گیری شده (A_{meas}) برای یافتن غلظت نمونه (C_{meas}) استفاده می‌کنیم.

الف) محاسبه غلظت اندازه‌گیری شده (C_{meas})

- با استفاده از معادله خط استاندارد ($A = mC + b$) که از منحنی کالیبراسیون به دست آمده است، غلظت نهایی محلول رنگی (C_{meas}) را محاسبه کنید.

ب) محاسبه حجم اندازه‌گیری شده ($\bar{V}$)

از فرمول رقیق‌سازی (Dilution Formula) استفاده می‌کنیم:

$$C_{meas} \times (V_{total}) = C_S \times (\bar{V} \times n)$$

- C_{meas} : غلظت محلول نهایی (اندازه‌گیری شده)
- V_{total} : حجم کل محلول نهایی (+ $V_{diluent}$ حجم کل جذب شده)
- C_S : غلظت محلول مادر رنگی
- $\bar{V}$: میانگین حجم واقعی برداشت شده توسط سمپلر
- n : تعداد دفعات تکرار (در مثال ما $n = 10$)

با حل معادله برای $\bar{V}$ ، حجم واقعی برداشت شده را پیدا می‌کنیم:

$$\bar{V} = \frac{C_{meas} \times V_{total}}{C_S \times n}$$

ج) محاسبه درصد صحت (Bias%)

در نهایت، میزان خطا (صحت) سمپلر را محاسبه می‌کنیم:

$$Bias\% = \frac{\bar{V} - V_s}{V_s} \times 100$$

- V_s : حجم اسمی (تنظیم شده در سمپلر، $10 \mu L$)

⚠ محدودیت‌ها و نکته مهم

1. دقت (Precision) در روش رنگ‌سنجی

- روش رنگ‌سنجی کنترل دقت (CV%) را به خوبی روش وزن‌سنجی انجام نمی‌دهد. برای اندازه‌گیری دقت، باید کل فرآیند اندازه‌گیری (گام ۳ و ۴) را چندین بار تکرار کنید و سپس انحراف معیار جذب‌های نهایی (A_{meas}) را محاسبه کنید، که پیچیده‌تر و زمان‌برتر است. این روش بیشتر برای کنترل صحت (Accuracy) کاربرد دارد.

2. کنترل دمای بحرانی

- دمای آزمایش باید کاملاً کنترل شود، زیرا دمای محلول‌های رنگی و تغییرات آن می‌تواند بر جذب نوری تأثیر بگذارد و منجر به خطای اندازه‌گیری شود.

3. کاربرد برای سمپلرهای مختلف

- سمپلر $\lambda 10$: این روش عالی است، زیرا جذب نوری بسیار دقیق‌تر از توزین 10 میلی‌گرم در یک ترازوی معمولی است.
- سمپلر $\lambda 1000$: برای حجم‌های بالا، غلظت استاندارد شما باید بسیار رقیق باشد تا با حجم $\lambda 1000$ ، محلول نهایی جذب نوری در محدوده خطی داشته باشد. در کل، روش وزن‌سنجی بهترین روش برای سمپلر $\lambda 1000$ است، اما اگر ترازو نباشد، با غلظت‌سنجی دقیق می‌توان آن را انجام داد.

با توجه به داده‌های موجود در تصویر، محاسبات مربوط به تست فوتومتریک (استفاده از بلومتیلن یا همان متینیل آبی) برای سنجش دقت و صحت سمپلر در حجم‌های $20 \mu L$ ، $40 \mu L$ و $80 \mu L$ انجام شده است.

نحوه محاسبه: در این روش، ابتدا با استفاده از مقادیر OD (جذب نوری) استانداردها (حجم مشخصی از بلومتیلن در حجم کل معین) یک **منحنی استاندارد** رسم می‌شود تا رابطه بین OD خوانده شده و حجم واقعی (μL) به دست آید. سپس، ODهای سمپلر مورد آزمایش به حجم معادل تبدیل شده و محاسبات دقت و صحت بر روی حجم‌های اندازه‌گیری شده انجام می‌گیرد.

۱. تعیین منحنی استاندارد

با فرض اینکه اعداد جدول (۰.۴۷، ۹۸۰، ۲۰)، (۰.۹۰، ۹۶۰، ۴۰)، (۱.۹۰، ۹۲۰، ۸۰) نقاط استاندارد (حجم بلومتیلن، OD) هستند و رابطه خطی است:

رابطه ریاضی میان حجم (V) و OD:

$$V (\mu L) = m \times OD + b$$

با استفاده از نقاط استاندارد، معادله منحنی استاندارد به صورت تقریبی زیر به دست می‌آید:

$$V (\mu L) = 41.96 \times OD + 0.28$$

۲. محاسبات دقت و صحت برای هر حجم

الف) سمپلر $20 \mu L$

حجم اسمی (V_s): $20.00 \mu L$

داده‌های OD خوانده شده: 0.51, 0.55, 0.48, 0.59, 0.52

پارامتر	مقدار	واحد
میانگین حجم ($\bar{V}$)	22.48	μL
انحراف معیار (SD)	1.77	μL
دقت (Precision) - %CV	$\frac{1.77}{22.48} \times 100 = 7.87\%$	
صحت (Accuracy) - %Bias	$\frac{22.48 - 20.00}{20.00} \times 100 = +12.40\%$	

ب) سمپلر $40 \mu L$

حجم اسمی (V_s): $40.00 \mu L$

داده‌های OD خوانده شده: 1.01, 0.98, 1.02, 1.08, 1.10

پارامتر	مقدار	واحد
میانگین حجم ($\bar{V}$)	43.82	μL
انحراف معیار (SD)	2.15	μL
دقت (%CV - Precision)	$\frac{2.15}{43.82} \times 100 = 4.91\%$	
صحت (%Bias - Accuracy)	$\frac{43.82 - 40.00}{40.00} \times 100 = +9.55\%$	

صادر کردن به «کاربرگ‌نگار»

ج) سمپلر $80 \mu L$

حجم اسمی (V_s): $80.00 \mu L$

داده‌های OD خوانده شده: 1.98, 1.99, 1.44, 2.01, 2.10

پارامتر	مقدار	واحد
میانگین حجم ($\bar{V}$)	80.14	μL
انحراف معیار (SD)	11.39	μL
دقت (%CV - Precision)	$\frac{11.39}{80.14} \times 100 = 14.21\%$	
صحت (%Bias - Accuracy)	$\frac{80.14 - 80.00}{80.00} \times 100 = +0.18\%$	

۳. خلاصه و تفسیر نتایج ⚠

سمپلر	20 μL	40 μL	80 μL
دقت (%CV)	7.87%	4.91%	14.21%
صحت (%Bias)	+12.40%	+9.55%	+0.18%
 صادر کردن به «کاربرگ نگار» 			

تفسیر نتایج:

- حجم 20 μL و 40 μL : هم دقت (%CV) و هم صحت (%Bias) در هر دو حجم بسیار پایین و خارج از استانداردهای پذیرفته شده (مانند ISO 8655) هستند. سمپلر در این حجم‌ها تمایل دارد بیش از حد حجم‌برداری کند (%Bias مثبت و بالا) و تکرارپذیری ضعیفی دارد (%CV بالا). این حالت به احتمال زیاد ناشی از خرابی قطعات داخلی (مانند فنر یا پیستون) یا کالیبراسیون نامناسب است.
 - حجم 80 μL : در این حجم، صحت (%Bias) با +0.18% بسیار عالی است، اما دقت (%CV) با 14.21% بسیار ضعیف است. این نوسان شدید در دقت احتمالاً به دلیل وجود داده پرت 1.44 OD در اندازه‌گیری‌ها است که نشان‌دهنده یک خطای بزرگ در یکی از تکرارها (احتمالاً خطای تکنیک بیپتینگ یا خطای خوانش OD) است.
- اگر داده پرت حذف شود، دقت این سمپلر نیز می‌تواند بسیار خوب باشد، اما با احتساب تمام تکرارها، دستگاه در این حجم غیرقابل اعتماد است.

MEDICAL LABORATORY

DR. POURREZA

دستورالعمل استاندارد اجرایی (SOP): تست دقت دستگاه با دی‌کرومات پتاسیم

۱. اصل و هدف (Principle & Purpose)

اصطلاح	شرح
هدف	سنجش دقت (Precision) و تکرارپذیری کل سیستم شامل: ۱. دقت فوتومتر (نورسنجی)، ۲. دقت پمپ نمونه‌برداری (سمپلر)، ۳. دقت پمپ‌های معرف (R1، R2 و ...).
مینای علمی	محلول دی‌کرومات پتاسیم دارای جذب نوری بسیار پایدار، مشخص و غیروابسته به دما در محدوده طول موج‌های 340 تا 450 nm است. هرگونه نوسان در جذب اندازه‌گیری شده، مستقیماً به عدم دقت اجزای مکانیکی و نوری دستگاه نسبت داده می‌شود.
صادر کردن به «کاربرگ‌نگار»	

طول موج رایج	جذب نوری مطلوب
340 nm	0.500 تا 1.000 Abs
صادر کردن به «کاربرگ‌نگار»	

۲. آماده‌سازی معرف‌ها و محلول‌ها (Reagents Preparation)

این بخش تنها برای مرجع شما ذکر شده است:

۱. محلول استاندارد دی‌کرومات پتاسیم:

- غلظت توصیه شده معمولاً 40 تا 60 mg/L است، اما مهم‌تر از غلظت دقیق، جذب نوری نهایی آن است.
- دستورالعمل: مقدار مورد نیاز $K_2Cr_2O_7$ با درجه خلوص بالا را وزن کرده و در حلال مناسب (معمولاً آب دیونیزه یا اسید سولفوریک 0.005 M) حل کنید تا جذب نوری آن در طول موج 340 nm به محدوده 0.5 تا 1.0 Abs برسد.

۲. معرف‌های R1 و R2 (حلال خنثی):

- آب دیونیزه (Deionized Water) یا همان حلال اصلی که برای ساخت محلول دی‌کرومات استفاده کرده‌اید.

۳. برنامه ریزی دستگاه (Instrument Programming)

یک برنامه جدید (Assay) در اتوآنالایزر تعریف کنید:

پارامتر	تنظیم پیشنهادی	دلیل
نام آزمایش	$K_2Cr_2O_7$ Precision Test	مشخص بودن تست
طول موج اولیه	340 nm	نقطه پیک جذب برای $K_2Cr_2O_7$
نوع اندازه گیری	End-point (تک نقطه ای)	واکنش کینتیک ندارد.
بلانک	Water Blank (یا Reagent Blank)	بلانک را با حلال ست کنید.
واحد اندازه گیری	Absorbance یا Unitless	واحد مهم نیست، هدف ثبت تواسانات جذب است.
تنظیم کالیبراسیون	خطی (Linear)، ضریب $K = 1.0$	
حجم نمونه (Sample Vol)	حجم های معمول روتین (مثلاً $10 - 2 \mu L$)	
حجم معرف (Reagent Vol)	حجم های واقعی روتین (مانند $150 \mu L$ برای R1 و $50 \mu L$ برای R2)	نکته کلیدی: برای درگیر کردن و تست دقت پمپ های معرف، حجم ها باید فعال باشند.

صادر کردن به «کاربرگ نگار»

۴. اجرای آزمون (Test Execution)

این گام ها دقت کل سیستم (نوری + مکانیکی) را ارزیابی می کنند:

1. آماده سازی نمونه ها:

- کووت/کاب نمونه (Sample Slot): محلول استاندارد دی کرومات پتاسیم را در کووت/کاب نمونه بریزید.
- جایگاه معرف R1: در پورت معرف R1، آب دیونیزه یا حلال بریزید.
- جایگاه معرف R2: در پورت معرف R2، آب دیونیزه یا حلال بریزید.

2. تنظیم تکرار (Run Setup):

- دستگاه را برای خواندن نمونه دی کرومات پتاسیم به دفعات زیاد تنظیم کنید.
- تعداد تکرار لازم: حداقل 20 بار (Runs 20) باید به صورت متوالی و بدون وقفه اندازه گیری شود.

3. اجرا:

- برنامه $K_2Cr_2O_7$ را اجرا کنید.
- دستگاه در هر تکرار، نمونه دی کرومات را با مقادیر آب (از پورت های R1 و R2) رقیق کرده و جذب نوری آن را ثبت می کند.

۵. تحلیل نتایج (Data Analysis)

20 مقدار جذب نوری که توسط دستگاه ثبت شده است را استخراج کرده و وارد نرم‌افزار آماری (مانند Excel) کنید:

معیار	فرمول محاسبه	تعریف
میانگین ($\bar{C}$)	جمع 20 مقدار تقسیم بر 20	نقطه مرکزی جذب اندازه‌گیری شده.
انحراف معیار (SD)	Standard Deviation	میزان پراکندگی داده‌ها.
ضریب تغییرات ($CV\%$)	$CV\% = \frac{SD}{\bar{C}} \times 100$	درصد دقت دستگاه (هرچه کمتر، بهتر).

صادر کردن به «کاربرگ نگار»

۶. معیار پذیرش و کنترل کیفی (Acceptance Criteria)

پس از محاسبه $CV\%$ ، باید آن را با استاندارد پذیرفته شده مقایسه کنید:

1. **حد قابل قبول:** برای یک اتوآنالایزر بیوشیمی مدرن، $CV\%$ در تست‌های کنترل کیفی نباید از **1.0%** تجاوز کند.

2. **وضعیت دستگاه:**

- $CV\% < 0.5\%$: دقت عالی.
- $0.5\% \leq CV\% \leq 1.0\%$: دقت خوب و قابل قبول.
- $CV\% > 1.0\%$: دستگاه در بخش‌های پیپتینگ (نمونه یا معرف) یا فوتومتریک دچار مشکل است و باید عیب‌یابی شود.

● مراحل عیب‌یابی (Troubleshooting)

اگر $CV\%$ بالا بود، مراحل زیر را طی کنید:

- **تست فوتومتریک صرف:** برنامه را طوری تنظیم کنید که **حجم معرف‌ها صفر باشد** (اگر نرم‌افزار اجازه دهد) و تکرارها را انجام دهید. اگر $CV\%$ پایین آمد، مشکل از **پمپ‌های معرف** است.
- **بررسی نوری:** کووت‌ها و فیلترهای نوری را از نظر هرگونه آلودگی، خراش یا رسوب چک کنید.
- **کالیبراسیون سمپلر:** دقت پیپتینگ پروب نمونه و معرف را به صورت جداگانه با روش‌های گراویمتریک (وزنی) یا فتومتریک (مانند **تست آب رنگی**) بررسی و کالیبره کنید.

📄 دستورالعمل استاندارد اجرایی (SOP): کنترل دقت دستگاه سل کانتر

۱. اصل و هدف (Principle & Purpose)

- هدف: تعیین دقت و تکرارپذیری دستگاه سل کانتر در اندازه‌گیری پارامترهای اصلی (مانند RBC, WBC, MCV, PLT, HGB و...).
- مبنای علمی: با اندازه‌گیری یک نمونه کنترل تجاری با خواص سلولی و غلظت‌های پایدار (Stable Matrix) به صورت متوالی، میزان پراکندگی نتایج (ضریب تغییرات یا $CV\%$) محاسبه می‌شود تا عملکرد مکانیکی و هیدرولیکی (سیستم آسپیراسیون و شمارش) دستگاه ارزیابی شود.

۲. مواد و تجهیزات (Materials and Equipment)

ابزار/ماده	مشخصات
دستگاه سل کانتر	مورد آزمون (مثلاً 3-Part یا 5-Part Diff)
ماده کنترل کیفی (QC)	ماده کنترل تجاری دارای 3 سطح (Low, Normal, High) که با پارامترهای دستگاه شما کالیبره شده باشد.
محلول رقیق‌کننده (Diluent)	محلول سازگار با دستگاه (با تاریخ انقضای معتبر).
همولیزکننده (Lyse)	محلول سازگار با دستگاه (با تاریخ انقضای معتبر).
لوله EDTA	برای آسپیراسیون ماده کنترل.
اکسل یا نرم‌افزار QC	برای ثبت و تحلیل داده‌ها.

صادر کردن به «کاربر نگار»

۳. آماده‌سازی و برنامه دستگاه (Preparation and Instrument Setup)

- بررسی مواد مصرفی: اطمینان حاصل کنید که مخازن دیلوئنت، لایس و Waste در وضعیت مطلوب قرار دارند.
- اجرای شستشوی پس‌زمینه (Background Check): قبل از شروع تست، 2 تا 3 بار شستشوی پس‌زمینه را با دیلوئنت انجام دهید و اطمینان حاصل کنید که شمارش پس‌زمینه (Background Count) در تمامی پارامترها در محدوده استاندارد سازنده قرار دارد.
- انتخاب سطح کنترل: برای انجام تست دقت، معمولاً ماده کنترل در سطح نرمال (Normal Level) انتخاب می‌شود، مگر اینکه نیاز به سنجش دقت در محدوده‌های پاتولوژیک (Low/High) باشد.
- همگن‌سازی (Mixing):
 - ویال ماده کنترل را از یخچال خارج کرده و اجازه دهید به دمای اتاق ($18^{\circ}C$ تا $25^{\circ}C$) برسد.
 - ویال را به آرامی و به صورت چرخشی و بالا-پایین (Inversion and Rolling) حداقل 10 تا 15 بار همگن کنید. از تکان دادن شدید (Vigorous Shaking) خودداری کنید، زیرا باعث آسیب سلولی و ایجاد حباب می‌شود.

F. اجرای آزمون دقت (Precision Test Execution)

آزمون باید برای هر پارامتر کلیدی، حداقل 10 بار تکرار شود.

گام	دستورالعمل	ملاحظات تخصصی
4.1	آماده سازی لوله: ماده کنترل همگن شده را در یک لوله تمیز EDTA بریزید.	حجم باید کافی باشد تا پرپروب آسپیراسیون به راحتی آن را بردارد (حدود 1.5 میلی لیتر).
4.2	تنظیم Run Mode: دستگاه را در حالت "Control" یا "QC" تنظیم کنید و شماره لات و سطح مربوطه (مثلاً Normal) را وارد نمایید.	این کار به نرم افزار اجازه می دهد تا داده ها را برای تحلیل CV% گروه بندی کند.
4.3	شمارش اول (Discard Run): اولین آسپیراسیون را انجام دهید، اما نتیجه آن را در محاسبات وارد نکنید.	این ران به دلیل احتمالی بقایای دیلوئنت در لوله ها یا پرپروب، معمولاً دور انداخته می شود تا پایداری و همگن بودن سیال تضمین شود.
4.4	شمارش تکراری (Replicate Runs): بلافاصله 10 بار متوالی از همان نمونه کنترل در همان لوله آسپیراسیون کنید.	توصیه: اگر زمان بین شمارش ها زیاد شد (بیش از 5 دقیقه)، مجدداً نمونه را به آرامی همگن کنید.
4.5	ثبت نتایج: 10 مجموعه داده اندازه گیری شده برای تمامی پارامترهای اصلی (WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, PLT) را در جدول ثبت کنید.	

صادر کردن به «کاربرگ نگار»

5. تحلیل نتایج و معیارهای پذیرش (Data Analysis & Acceptance Criteria)

نتایج ثبت شده برای هر پارامتر (مثلاً 10 مقدار WBC، 10 مقدار PLT و...) باید تحلیل شوند:

1. محاسبه آماری: برای هر پارامتر، سه مقدار زیر را محاسبه کنید:

- میانگین ($\bar{X}$): جمع 10 مقدار تقسیم بر 10.
- انحراف معیار (SD): میزان پراکندگی داده ها.
- ضریب تغییرات (CV%): $CV\% = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100$

2. مقایسه با حد مجاز (Acceptance Limits):

پارامتر	CV% مجاز (استاندارد مرجع)	دلیل
WBC (گلبول سفید)	$\leq 3.5\%$	دقت بالا برای شمارش کم
RBC (گلبول قرمز)	$\leq 2.0\%$	دقت متوسط
HGB (هموگلوبین)	$\leq 1.5\%$	دقت بالا برای سنجش نوری
PLT (پلاکت)	$\leq 6.0\%$	دقت کم به دلیل سایز و فرگمنت ها (این معیار نباید بیشتر از 10 درصد شود)
MCV (حجم متوسط سلول)	$\leq 1.0\%$	پارامتر بسیار دقیق و مهم در همانولوژی

۶. اقدامات اصلاحی (Corrective Actions)

در صورت بالا بودن $CV\%$ برای هر پارامتر، اقدامات زیر را انجام دهید:

پارامتر	احتمال مشکل	اقدام اصلاحی
HGB	مشکل نوری، آلودگی کوپت یا لامپ	اجرای چرخه شستشوی قوی (Clean Cycle) دستگاه.
RBC/MCV/HCT	مشکل سیستم هیدرولیک، گرفتگی روزنه (Aperture Clog)	بررسی و انجام چرخه De-Clog و Flush کردن مجاری.
PLT	وجود حباب، گرفتگی جزئی، پروب کثیف	تمیز کردن پروب آسپیراسیون، بررسی دمای اتاق، همگن سازی مجدد دقیق نمونه.
WBC (همه پارامترها)	مشکل در آسپیراسیون یا اندازه گیری حجم	بررسی دقیق کالیبراسیون حجمی و شستشوی سیستم آسپیراسیون.



صادر کردن به «کاربرگ نگار»

- نکته نهایی: اگر $CV\%$ پس از انجام اقدامات اصلاحی همچنان در محدوده غیرمجاز قرار داشت، با نماینده خدمات پس از فروش شرکت سازنده تماس بگیرید.



MEDICAL LABORATORY

DR. POURREZA

(ب) سناریوی QC غیرقابل

اندازمگیری (Noncommutable)

* اگر QC شما غیرقابل اندازمگیری باشد:

- * این یعنی معرف جدید، نسبت به معرف قبلی، با پروتئین انسانی (نمونه بیمار) واکنش شیمیایی متفاوتی دارد و نتایج بیمار را تغییر می‌دهد، اما چون ساختار شیمیایی پروتئین گاوی (QC) متفاوت است، معرف جدید تغییری در اندازمگیری QC شما ایجاد نمی‌کند.
- * نتیجه: با وجود عوض شدن معرف، مقدار اندازمگیری شده QC شما همچنان 50 mg/dL باقی می‌ماند. شما فکر می‌کنید دستگاه به درستی کار می‌کند و نتایج بیماران را تأیید می‌کنید.
- * مشکل بزرگ: در حالی که QC شما 50 mg/dL را نشان می‌دهد، نتایج پروتئین بیماران شما به دلیل سوگیری جدید معرف، 5 mg/dL بیشتر از مقدار واقعی گزارش می‌شود. شما خطای بزرگی را در نتایج بیماران وارد کرده‌اید، بدون اینکه کنترل کیفی شما (QC) آن را تشخیص دهد.
- * خلاصه: رفتار پروتئین گاوی (QC) و پروتئین انسانی (بیمار) متفاوت است و QC قادر به تشخیص خطا در نمونه‌های بیمار نیست.

جمع‌بندی مثال

هدف اصلی QC این است که "نماینده" واقعی نمونه‌های بیمار باشد.

QC * قابل اندازمگیری: یک آینه دقیق است که مشکلات نمونه‌های بیمار را منعکس می‌کند.

QC * غیرقابل اندازمگیری: یک آینه معیوب است. ممکن است خودش خوب به نظر برسد، اما خطاهای واقعی در نمونه‌های بیمار را پنهان می‌کند.

به همین دلیل، متخصصان آزمایشگاه همیشه ترجیح می‌دهند از موادی استفاده کنند که تا حد امکان از نظر ماتریس (ساختار محیطی) و رفتار شیمیایی به نمونه‌های واقعی انسان نزدیک باشند تا خاصیت قابل اندازمگیری (Commutability) را داشته باشند.

شناسایی علل مختلف برای شیفت QC رو به پایین (Downward QC Shift)

شیفت QC رو به پایین به این معنی است که نتایج کنترل کیفی (Quality Control) به طور مداوم و پایدار پایین‌تر از میانگین مورد انتظار (Mean) قرار گرفته‌اند. در این سناریو، شیفت رو به پایین در تست کراتینین سرم، که یک تست بیوشیمیایی است و کنترل کیفی لیوفیلیزه (خشک‌شده با انجماد) دارد، می‌تواند ناشی از عوامل متعددی باشد. علل به طور کلی به دو دسته تقسیم می‌شوند: خطاهای سیستماتیک مربوط به آزمایش و مشکلات مربوط به آماده‌سازی و نگهداری ماده کنترل کیفی (QC).

الف) علل مرتبط با ماده کنترل کیفی (QC) یا رقیق‌سازی آن:

* رقیق‌سازی بیش از حد (Over-reconstitution) ماده QC:

* این شایع‌ترین علت این نوع شیفت است. اگر هنگام بازسازی ماده QC لیوفیلیزه، حجم بیشتری از رقیق‌کننده (Diluent) مورد نیاز (در اینجا 5.0 ml) به ویال اضافه شود، ماده کنترل رقیق‌تر از حد مجاز شده و غلظت واقعی کراتینین آن کمتر از حد انتظار خواهد بود. این امر به صورت یک شیفت دائمی رو به پایین در نتایج QC نمایان می‌شود.

* اشتباه در حجم‌پردازی رقیق‌کننده:

* استفاده از پپیت نامناسب، کالیبره نبودن پپیت، یا تکنیک نادرست پپیتینگ (که در سوالات بعدی به آن پرداخته می‌شود) در هنگام اضافه کردن 5.0 ml رقیق‌کننده می‌تواند منجر به حجم‌های بالاتر از حد مجاز شود.

* تبخیر از ماده QC آماده شده:

* اگر ماده کنترل پس از بازسازی به درستی درپوش‌گذاری یا نگهداری نشود، تبخیر تدریجی آب باعث افزایش غلظت می‌شد (که یک شیفت رو به بالا ایجاد می‌کرد). اما در مورد شیفت رو به پایین، آلودگی با آب (رقیق‌کننده اضافی) در حین استفاده یا نگهداری در دمای نامناسب که منجر به تجزیه ماده کنترل شده، می‌تواند مطرح باشد.

* تجزیه شیمیایی/ناپایداری ماده QC:

* ذرات کراتینین در ماده کنترل، در صورت نگهداری طولانی مدت یا نگهداری در دمای بالاتر از حد توصیه شده (چه قبل و چه بعد از بازسازی)، ممکن است به مرور زمان تجزیه شوند و غلظت واقعی کاهش یابد.

(ب) علل سیستماتیک مرتبط با دستگاه/معرف:

* خطای سیستماتیک در دستگاه آنالیزر: (Analyzer)

* به هم خوردن کالیبراسیون دستگاه به طوری که نتایج را به طور یکنواخت کمتر از حد واقعی بخواند (به عنوان مثال، مشکل در لامپ، کویت، یا سیستم نوری).

* مشکل در معرف‌ها: (Reagents)

* کاهش فعالیت معرف (معرف‌های تاریخ مصرف گذشته یا نگهداری نامناسب) یا تغییر در بچ نامبر (Lot Number) معرف‌ها که باعث کاهش حساسیت واکنش شود. تست کراتینین معمولاً با روش Jaffe انجام می‌شود و کاهش فعالیت معرف قلیایی یا اسید پیکریک می‌تواند غلظت را کمتر نشان دهد.

* تغییرات دمای انکوباسیون:

* اگر دمای انکوباسیون (مثلاً 37°C) در دستگاه به طور سیستماتیک کمتر از حد مورد نیاز باشد، سرعت واکنش‌های آنزیمی یا شیمیایی کند شده و غلظت کمتری گزارش می‌شود.

۲. تعیین نوع پیپت مناسب برای بازسازی ماده کنترل کیفی لیوفیلیزه

برای بازسازی دقیق ماده کنترل کیفی لیوفیلیزه با حجم دقیق 5.0 ml { از رفیق‌کننده، باید از پیپتی با دقت و صحت (Accuracy and Precision) بالا استفاده کرد.

مناسب‌ترین نوع پیپت برای حجم 5.0 ml { عبارت است از:

* پیپت حجمی (Volumetric Pipette) یا پیپت ژورّه: (Bulb Pipette)

* دلیل انتخاب: پیپت‌های حجمی برای انتقال یک حجم ثابت و دقیق طراحی شده‌اند. این پیپت‌ها دارای یک حباب بزرگ در مرکز و یک خط نشان (Mark) واحد هستند.

* مزیت: در میان تمام انواع پیپت، بالاترین دقت و صحت (Accuracy) را برای حجم اسمی خود ارائه می‌دهند. برای حجم 5.0 ml { استفاده از یک پیپت حجمی 5.0 ml { ایده آل‌ترین گزینه است.

* پیپت متغیر با حجم بالا: (High-Volume Variable Micropipette)

* دلیل انتخاب: اگر پیپت حجمی در دسترس نباشد، می‌توان از یک پیپت مکانیکی یا پیستونی با حجم متغیر (مانند 1000 µL { تا 5000 µL { یا 0.5 ml { تا 5.0 ml { استفاده کرد.

* مزیت: کاربری آسان‌تر و سریع‌تر.

* نکته مهم: دقت این نوع پیپت باید به طور مرتب کالیبره و تأیید شود تا اطمینان حاصل شود که حجم 5.0 ml { را با دقت کافی (معمولاً کمتر از 1% خطا) منتقل می‌کند.

نتیجه‌گیری: در محیط آزمایشگاه بالینی، اغلب از پیپت‌های حجمی (Volumetric) یا پیپت‌های پیستونی (Micropipettes) با حجم بالا برای حجم‌های دقیق بازسازی ماده QC استفاده می‌شود.

۳. بررسی یکسان بودن روش‌ها و تکنیک‌های پیپت کردن برای هر پیپت

پاسخ کوتاه: خیر، روش‌ها و تکنیک‌های پیپت کردن بسته به نوع پیپت (شیشه‌ای یا پیستونی) و هدف (حجم‌برداری یا انتقال) تفاوت‌های اساسی دارند.

تفاوت‌های اصلی در تکنیک‌های پیپت کردن:

| نوع پیپت | مثال | روش حجم‌برداری | (Aspiration) روش تخلیه | (Dispensing) نکات کلیدی تکنیک |

پیت‌های حجمی (ژوزه) شیشه‌ای | 5.0 | Volumetric Pipette | ml { استفاده از پوار (Pipette Bulb/Filler) برای ایجاد خلاء و کشیدن مایع تا خط نشان | (Mark) تخلیه با اجازه دادن به مایع تا به جاذبه تخلیه شود. آخرین قطره نباید دمیده شود (مگر اینکه پیت از نوع "Blow Out" باشد). | نگه داشتن عمودی پیت، خواندن منیسک (Meniscus) در سطح چشم، مرطوب‌سازی قبلی پیت-Pre wetting). |

میکروپیت‌های پیستونی | (Micropipettes) پیت 1000 μL { متغیر | فشار دادن پیستون تا نقطه توقف اول (First Stop) قبل از مکش. | روش فرورود: (Forward) تخلیه تا نقطه توقف اول و سپس تا نقطه توقف دوم (Second Stop) برای اطمینان از خروج کامل مایع. | استفاده از سر سمپلر (Tip) مناسب و محکم، عمودی نگه داشتن پیت هنگام مکش، فرو بردن نوک به عمق مناسب، عدم رها کردن سریع پلانجر (برای جلوگیری از تشکیل حباب). |

خلاصه تفاوت‌ها:

* مکانیسم: پیت‌های شیشه‌ای (مانند حجمی) بر اساس نیروی جاذبه و نیروی موئینگی عمل می‌کنند و برای حجم‌برداری نیاز به پوار دارند. میکروپیت‌های پیستونی از جابجایی هوا توسط پیستون برای مکش و تخلیه استفاده می‌کنند.

* تخلیه: در پیت‌های حجمی، آخرین قطره (که برای حفظ دقت در طراحی لحاظ شده) نباید خارج شود، اما در میکروپیت‌ها با استفاده از توقف دوم، تقریباً کل محتویات تخلیه می‌شود (تکنیک فرورود).

* دقت: دقت پیت‌های شیشه‌ای به مهارت کاربر در خواندن منیسک و کنترل تخلیه بستگی دارد؛ دقت میکروپیت‌ها به کالیبراسیون و تکنیک صحیح توقف اول و دوم بستگی دارد.

بنابراین، برای تضمین صحت نتایج بازسازی ماده QC، کاربر باید دقیقاً از تکنیک مناسب پیت مورد استفاده (به احتمال زیاد پیت حجمی برای 5.0 ml { یا یک میکروپیت پیستونی با حجم متغیر) آگاه باشد و آن را به درستی اجرا کند تا از رقیق‌سازی بیش از حد و در نتیجه، شیف‌ت رو به پایین QC جلوگیری شود.

۴. تعیین مقادیر هدف و حدود مجاز (Establishing Target Values & Ranges)

برای شروع استفاده از یک ماده کنترل جدید، باید آمارهای پایه آن را در آزمایشگاه خود به دست آورید.

* مرحله ۱: اجرای آزمایشی: (Pilot Run)

* ماده کنترل جدید را در حداقل ۲۰ روز کاری متوالی و تحت شرایط معمول اجرا کنید. این اجرا باید پس از هر کالیبراسیون موفق انجام شود.

* تعداد اندازه‌گیری: هر سطح کنترل باید حداقل یک بار در هر اجرا اندازه‌گیری شود.

* مرحله ۲: محاسبه آمارهای پایه:

* با استفاده از نتایج حداقل ۲۰ روز، میانگین $\{X\}$ و انحراف معیار $\{SD\}$ اولیه را محاسبه کنید

* این $\{X\}$ اولیه، مقدار هدف شما برای دوره بعد خواهد بود.

* مرحله ۳: تعیین حدود کنترلی:

* حدود کنترلی (Control Limits) خود را بر اساس SD محاسبه‌شده، تعیین کنید. معمولاً از حدود 2SD و 3SD استفاده می‌شود.

* نکته کاربردی: معمولاً در دوره‌های اولیه، SD کمی بزرگ است. پس از چند ماه پایش، باید SD را بازبینی و در صورت بهبود عملکرد سیستم، آن را کوچکتر و سخت‌گیرانه‌تر کنید تا نمودار کنترلی حساسیت بیشتری به خطای سیستماتیک پیدا کند.

۵. مدیریت و ردیابی لات (Lot Management)

* لات (Lot/Batch): به مجموعه‌ای از مواد کنترل گفته می‌شود که همگی در یک فرآیند تولید و با یک ماتریکس ساخته شده‌اند و تا پایان تاریخ انقضا باید مقادیر آماری یکسانی داشته باشند.

* انتقال مقادیر: (Lot-to-Lot Transition) هنگام تغییر لات ماده کنترل، باید از روش‌های استاندارد برای اطمینان از صحت مقادیر لات جدید استفاده کنید:

* اجرای همزمان: (Parallel Testing) ماده کنترل لات قدیمی و لات جدید را برای حداقل ۲۰ روز همزمان با هم اجرا کنید.

* این کار به شما کمک می‌کند تا بایاس (Bias) بین دو لات را شناسایی کنید و اطمینان حاصل شود که SD لات جدید با عملکرد قبلی سیستم شما سازگار است.

این بخش، پایه‌ای مستحکم برای ورود به مباحث نمودارهای کنترلی و قوانین وستگارد (بخش‌های بعدی) ایجاد می‌کند.

بخش چهارم: نمودار کنترلی: Levey-Jennings اصول ترسیم و تفسیر

نمودار (L-J) Levey-Jennings قلب کنترل کیفی آماری در آزمایشگاه است. این نمودار به ما اجازه می‌دهد تا پراکندگی روزانه نتایج کنترل را نسبت به میانگین مورد انتظار مشاهده کرده و به سرعت خطاهای سیستماتیک و تصادفی را تشخیص دهیم.

۱. Levey-Jennings: ساختار و هدف

* تعریف تخصصی: نمودار L-J یک نمودار کنترلی (Control Chart) است که نتایج اندازه‌گیری روزانه ماده کنترل کیفی (QC) را به صورت متوالی و در طول زمان نمایش می‌دهد. این نمودار، عملکرد دستگاه را در برابر حدود کنترلی آماری (Statistical Control Limits) که توسط خود آزمایشگاه بر اساس SD تعیین شده‌اند، مقایسه می‌کند.

* هدف کاربردی:

* پایش دیداری: امکان مشاهده فوری الگوها و روندهایی که نشان‌دهنده خطا هستند.

* تشخیص خطا: تعیین اینکه آیا یک اجرای آزمایشگاهی (Analytical Run) در محدوده قابل قبول (In Control) هست یا باید رد (Out of Control) شود.

۲. ترسیم نمودار: اجزای کلیدی

هر نمودار L-J شامل سه عنصر اصلی است که بر اساس آمارهای محاسبه‌شده در بخش سوم {X} و SD تعیین می‌شوند:

| جزء نمودار | پایه آماری | کاربرد |

| خط مرکزی (X) | {X} (Mean Line) میانگین | مقدار هدف (Target Value) یا مقدار ایده‌آلی که سیستم در آن صحت (Accuracy) دارد |

| حدود هشدار | 2SD (Warning Limits) | حدود خارجی که اگر یک نقطه از آن عبور کند، هشدار داده و نشان‌دهنده احتمال بالای خطای تصادفی است |

| حدود کنترلی | 3SD (Control Limits) | حدود خارجی که عبور از آن، نشان‌دهنده وقوع خطا است. اگر نقطه‌ای از این حدود عبور کند، اجرا رد (Reject) می‌شود |

* نکته تخصصی (توزیع نرمال): به کارآموزان یادآوری کنید که اگر سیستم کاملاً "در کنترل" باشد و تنها تحت تأثیر خطای تصادفی طبیعی قرار داشته باشد، انتظار داریم:

* تقریباً ۶۸.۳٪ از نقاط بین 1SD باشند.

* تقریباً ۹۵.۵٪ از نقاط بین 2SD باشند.

* تقریباً ۹۹.۷٪ از نقاط بین 3SD باشند.

۳. تفسیر نمودار: شناسایی انواع الگوهای خطا

مهم‌ترین بخش تفسیر، تشخیص الگوهای غیرتصادفی است که نشان‌دهنده وقوع خطا در سیستم هستند.

الف. تغییر سطح - (Shift) نشانگر خطای سیستماتیک

* شرح الگو: جابه‌جایی ناگهانی و طولانی‌مدت نتایج QC از خط مرکزی ($\bar{X}$) به یک سمت (مثلاً ۶ نقطه متوالی بالای $\{X\}$).

* علت اصلی: خطای سیستماتیک. (Systematic Error)

* علل کاربردی: کالیبراسیون جدید نادرست، تخریب یا تغییر Lot معرف، خرابی فیلتر یا لامپ دستگاه.

* اقدام فوری: اجرای بیمار باید متوقف شود، علت بایاس (Bias) بررسی و دستگاه مجدداً کالیبره شود.

ب. روند - (Trend) نشانگر خطای سیستماتیک تدریجی

* شرح الگو: حرکت تدریجی نتایج QC در یک جهت (صعودی یا نزولی) و در طول زمان (مثلاً ۶ نقطه متوالی با افزایش تدریجی).

* علت اصلی: خطای سیستماتیک تدریجی. (Progressive Systematic Error)

* علل کاربردی: گرم شدن تدریجی لامپ دستگاه، کهنه شدن معرف، کاهش تدریجی قدرت کالیبراتور، کاهش تدریجی دقت پیمت‌ها.



* اقدام فوری: قبل از رسیدن به حدود کنترلی، باید بررسی و اقدام اصلاحی (معمولاً کالیبراسیون یا نگهداری پیشگیرانه) انجام شود.

قواعد کنترل کیفیت وستگارد

نام قاعده (Control) (Rule Designations)	تفسیر	حساسیت به خطا
1_{2s}	یک مشاهده کنترل از میانگین بیشتر از $\pm 2s$ انحراف معیار ($\pm 2s$) فاصله داشته باشد.	به عنوان یک هشدار (Warning) استفاده می‌شود.
1_{3s}	یک مشاهده کنترل از میانگین بیشتر از $\pm 3s$ انحراف معیار ($\pm 3s$) فاصله داشته باشد.	رد نتایج بیمار توصیه می‌شود؛ این قاعده به خطای تصادفی (Random Error) حساس است.
2_{2s}	دو مشاهده کنترل متوالی (Consecutive) از یک سمت میانگین (هر دو بالای $+2s$ یا هر دو پایین $-2s$) فراتر روند.	رد نتایج بیمار توصیه می‌شود؛ این قاعده به خطای سیستماتیک (Systematic Error) حساس است.
R_{4s}	یک مشاهده کنترل از میانگین بالاتر از $+2s$ و مشاهده دیگری از میانگین پایین‌تر از $-2s$ باشد (در یک ران یا اجرا، نه لزوماً بین ران‌ها).	رد نتایج بیمار توصیه می‌شود؛ این قاعده به خطای تصادفی حساس است.
4_{1s}	چهار مشاهده کنترل متوالی از میانگین بیشتر از $\pm 1s$ انحراف معیار ($\pm 1s$) فاصله داشته باشند.	رد نتایج بیمار توصیه می‌شود؛ این قاعده به خطای سیستماتیک حساس است.
10_x	ده مشاهده کنترل متوالی در یک طرف میانگین قرار گیرند (بدون نیاز به شرطی در مورد اندازه انحراف).	رد نتایج بیمار توصیه می‌شود؛ این قاعده به خطای سیستماتیک حساس است.
7_T	ران آزمایش باید رد شود هرگاه اندازه‌گیری‌های کنترل به صورت پیشرونده (Trend) در یک جهت (یا به طور فزاینده بالا یا به طور فزاینده پایین) حرکت کنند.	به خطای سیستماتیک حساس است. (اگرچه در ستون حساسیت به خطا ذکر نشده، اما ماهیت آن نشان‌دهنده خطای سیستماتیک است).

DR. POURREZA

ج. افزایش پراکندگی - (Increased Scatter) نشانگر خطای تصادفی

* شرح الگو: نوسان شدید نقاط، به طوری که نقاط متعددی از حدود $2SD$ عبور می‌کنند، اما همچنان در اطراف $\{X\}$ متمرکز هستند.

* علت اصلی: افزایش خطای تصادفی. (Increased Random Error)

* علل کاربردی: اختلاط نامناسب ماده کنترل، حباب هوا در معرف یا پروب، نوسانات دمایی در انکوباتور، توزیع نادرست نمونه (Pipetting Error).

* اقدام فوری: بررسی و رفع نوسانات محیطی/فنی، بررسی دقیق پمپ‌ها و پروب‌های نمونه‌برداری.

۴. گام‌های عملی در حین تدریس (سرمشق)

* رسم دستی: یک نمودار L-L را روی تخته ترسیم کنید.

* ثبت داده: ۱۰ نقطه داده فرضی را ثبت کنید (۵ نقطه در کنترل، ۵ نقطه ایجاد کننده Shift).

- * تفسیر مشارکتی: از کارآموزان بخواهید با دیدن الگوی ۵ نقطه اول، پیش‌بینی کنند که در نقطه ششم چه اتفاقی خواهد افتاد.
- * بحث و نتیجه‌گیری: پس از تشخیص الگو (مثلاً یک Shift)، یک دقیقه توقف کنید و بپرسید: "اگر این اتفاق در گلوکز یا پتاسیم رخ داده باشد، عواقب بالینی آن چیست؟" (این کار مبحث آماری را به بالینی پیوند می‌زند).
- این رویکرد، نمودارهای L-J را از یک ابزار آماری خشک به یک ابزار آشکارساز خطا و کاهش‌دهنده ریسک بالینی تبدیل خواهد کرد.

بخش پنجم: قوانین چندگانه - Westgard (Westgard Multi-Rules) ابزاری برای کشف خطا

۱. مقدمه: چرا Levey-Jennings به‌تنهایی کافی نیست؟

* شرح تخصصی: نمودار Levey-Jennings یک ابزار دیداری عالی است، اما قوانین آماری مشخصی برای جلوگیری از دو مشکل کلیدی نیاز دارد:

- * **خطای آلفا (alpha Error/False Rejection):** اجرای تحلیلی که در واقع خوب است. حساسیت بیش از حد
- * **خطای بتا (beta Error/False Acceptance):** پذیرش یک اجرای تحلیلی که در واقع دارای خطا است. حساسیت پایین.

* **فلسفه Westgard:** قوانین وستگارد مجموعه‌ای از قوانین آماری هستند که به‌طور همزمان اعمال می‌شوند تا حساسیت (Sensitivity) به خطاهای واقعی را بالا برده و ویژگی (Specificity) کاهش خطای آلفا را حفظ کنند.

۲. معرفی قوانین کلیدی وستگارد (با تمرکز بر کاربرد)

قوانین وستگارد بر اساس عملکرد ماده کنترل در یک یا دو سطح کنترل و در یک یا چند اجرای متوالی (Run) تعریف می‌شوند.

الف. قوانین ردکننده - (Rejection Rules) حتماً اجرا را متوقف کنید!

۱ | انحراف سه‌گانه | 1_{-3} | یک نقطه کنترلی از $3SD$ عبور کند. | تصادفی (بزرگ) و سیستماتیک | فوری‌ترین و مهم‌ترین قانون رد. نشان‌دهنده یک رویداد بحرانی است.

۲ | انحراف دوگانه $2S$ | دو نقطه کنترلی متوالی در یک جهت یا دو سطح کنترلی (همان اجرا) از $2SD$ عبور کنند. | سیستماتیک | حساسیت بسیار بالا برای تشخیص شیفت‌های کوچک.

۳ | دامنه ۴ انحراف | R_{4S} | دامنه (اختلاف) بین دو نقطه کنترلی در یک اجرای مشخص، از $4SD$ مثلاً یک نقطه بالای $+2SD$ و دیگری پایین $-2SD$ تجاوز کند. | تصادفی | بهترین قانون برای تشخیص افزایش خطای تصادفی (Piping Error, Temperature Fluctuation)

ب. قوانین هشداردهنده/ردکننده - (Warning/Trend Rules) مراقب باشید!

۴ | انحراف یکسان $1S$ | چهار نقطه کنترلی متوالی (در یک سطح یا دو سطح) از $1SD$ عبور کرده باشند. | سیستماتیک تدریجی | تشخیص روند (Trend) قبل از رسیدن به محدوده خطرناک.

۱۰ | نقطه میانگین | $10_{\bar{X}}$ | ده نقطه کنترلی متوالی (در یک سطح یا دو سطح) در یک سمت خط مرکزی ($\bar{X}$) قرار گیرند. | سیستماتیک | حساس‌ترین قانون برای تشخیص شیفت‌های کوچک (Small Shifts) که ممکن است از نظر بالینی مهم باشند.

* نکته تخصصی (تفکیک $2S$ | 1_{-2} قانون $2SD$) یک نقطه خارج از $2SD$ یک قانون هشدار (Warning Rule) است. به تنهایی منجر به رد اجرا نمی‌شود، اما باعث می‌شود بلافاصله قوانین ردکننده (مانند $2_{-2}S$ و R_{4S}) برای همان اجرا بررسی شوند.

۳. استراتژی اعمال قوانین وستگارد (The Westgard Flowchart)

موفقیت در استفاده از وستگارد به ترتیب اجرای صحیح قوانین بستگی دارد. کارآموزان باید یاد بگیرند که قوانین را با یک ترتیب منطقی و کارآمد بررسی کنند:

* بررسی اولیه (1_2): آیا نقطه جدید از 2SD عبور کرده است؟

* اگر خیر: اجرا پذیرفته می‌شود. (In Control)

* اگر بله: هشدار صادر می‌شود و بلافاصله به گام ۲ بروید.

* بررسی رد (1_3): آیا نقطه جدید از 3SD عبور کرده است؟

* اگر بله: اجرا رد می‌شود. اقدامات اصلاحی را شروع کنید.

* بررسی الگوهای سیستماتیک و تصادفی (2_2 و R_{4S})

* آیا نقطه جدید به همراه نقطه قبلی قانون 2_2 را فعال می‌کند؟

* آیا اختلاف نقطه جدید با نقطه مقابل در سطح دیگر، قانون R_{4S} را فعال می‌کند؟

* اگر بله: اجرا رد می‌شود.

* بررسی روندهای طولانی مدت (1_4 و $10_{\bar{X}}$)

* حتی اگر اجرا پذیرفته شد، باید همیشه الگوهای تدریجی مانند 1_4 و $10_{\bar{X}}$ را بررسی کرد. اگر این قوانین فعال شدند، اجرا هنوز پذیرفته است، اما باید اقدام پیشگیرانه (Preventive Action) مثلاً کالیبراسیون یا بررسی معرف قبل از اجرای بعدی در نظر گرفته شود.

۴. کاربرد عملی و بالینی (تفسیر نوع خطا)

* اگر R_{4S} فعال شد: احتمالاً خطای تصادفی است. اقدام اصلاحی باید بر روی دقت سیستم (Pipetting, Mixing, Temperature) متمرکز شود.

* اگر $10_{\bar{X}}$ یا 2_{2S} فعال شد: احتمالاً خطای سیستماتیک است. اقدام اصلاحی باید بر روی صحت سیستم (کالیبراسیون، بررسی Lot معرف، تاریخ انقضا) متمرکز شود.

* نکته حیاتی: پس از فعال شدن هر قانون ردکننده، نتایج بیماران در آن اجرا باید نگهداری شوند و پس از رفع خطا، مجدداً اجرا (Rerun) و تأیید شوند. هیچ نتیجه‌ای از یک اجرای "Out of Control" نباید گزارش شود.

این بخش، کارآموزان را به تصمیم‌گیرندگان آگاه در مواجهه با مشکلات روزمره QC تبدیل می‌کند.

استاد گرامی،

از آنجایی که در مرحله قبل شرح بخش پنجم (قوانین وستگارد) ارائه شد، و با توجه به رویکرد ترتیبی شما، در اینجا شرح کامل، تخصصی و کاربردی بخش ششم دوره با عنوان "شناسایی و تفکیک انواع خطا" را به عنوان الگوی تدریس شما ارائه می‌دهم.

این بخش، جنبه‌های تشخیصی QC را تقویت کرده و توانایی پرسنل را در تبدیل یک "نقض قانون" به یک "اقدام اصلاحی هدفمند" افزایش می‌دهد.

بخش ششم: شناسایی و تفکیک انواع خطا (خطای تصادفی و سیستماتیک)

این بخش تمرکز دارد بر اینکه چگونه می‌توان از طریق الگوهای نموداری و نقض قوانین وستگارد، نوع دقیق خطا و علت ریشه‌ای آن را تشخیص داد. این تشخیص، کلید یک اقدام اصلاحی سریع و مؤثر است.

۱. تفکیک انواع خطا: دو دشمن اصلی کیفیت

خطاهای آزمایشگاهی که بر نتایج QC تأثیر می‌گذارند، به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند که هر کدام ریشه‌های متفاوتی در سیستم آزمایشگاهی دارند:

الف. خطای تصادفی (S_r - Random Error)

* تعریف تخصصی: انحرافات که در هر اندازه‌گیری به صورت غیرقابل پیش‌بینی رخ می‌دهند. این خطاها باعث کاهش دقت (Precision) می‌شوند، اما لزوماً میانگین را جابه‌جا نمی‌کنند.

* مشاهده در نمودار: L-J

* افزایش پراکندگی: (Increased Scatter) نوسان شدید و نامنظم نقاط حول خط میانگین.

* قوانین وستگارد فعال:

: 1_{3S} * اگر نقطه مورد نظر به دلیل یک رویداد ناگهانی (مثل حباب هوا) به صورت انفرادی از $3SD$ خارج شود.

: $4S_R$ * قوی‌ترین نشانگر. نشان‌دهنده اختلاف بیش از $4SD$ در یک اجرا (معمولاً بین دو سطح QC) است.

* علل کاربردی و ریشه‌ای:

* مراحل دستی: خطای پیمت کردن (Pipetting Error) دستی یا خودکار.

* مشکلات محیطی: نوسانات ناگهانی برق یا دما.

* خطای اپراتور: اختلاط نامناسب معرف یا ماده کنترل.

* تجهیزات: گیر کردن سرنگ‌های نمونه‌برداری یا مشکلات نویز (Noise) الکترونیکی در آشکارساز دستگاه.

ب. خطای سیستماتیک (Systematic Error - S_s)

* تعریف تخصصی: انحرافات که به صورت مداوم در یک جهت (مثبت یا منفی) رخ می‌دهند و باعث کاهش صحت (Accuracy) یا ایجاد بایاس (Bias) می‌شوند.

* مشاهده در نمودار: L-J

* شیفت: (Shift) جابه‌جایی ناگهانی و پایدار نقاط به یک سمت (مثلاً ۶ نقطه متوالی بالای میانگین).

* روند: (Trend) حرکت تدریجی و مداوم نقاط به سمت بالا یا پایین.

* قوانین وستگارد فعال:

: 10_{X} * قوی‌ترین و حساس‌ترین نشانگر Shift کوچک.

: 2_{2S} * نشان‌دهنده یک شیفت بزرگتر و ناگهانی‌تر.

: 4_{1S} * نشان‌دهنده یک Trend.

* علل کاربردی و ریشه‌ای:

* کالیبراسیون: کالیبراسیون ناموفق یا استفاده از کالیبراتور نامعتبر.

* معرف‌ها: تغییر Lot معرف، انقضای معرف، یا آماده‌سازی نامناسب بافرها.

* تجهیزات: تغییر تدریجی عملکرد لامپ دستگاه، تغییر حجم پیمت‌های داخلی دستگاه (که نیاز به PM دارند)، یا تغییر دمای انکوباتور.

۲. سرمشق کاربردی: الگوریتم تشخیصی خطا (Error Diagnosis Algorithm)

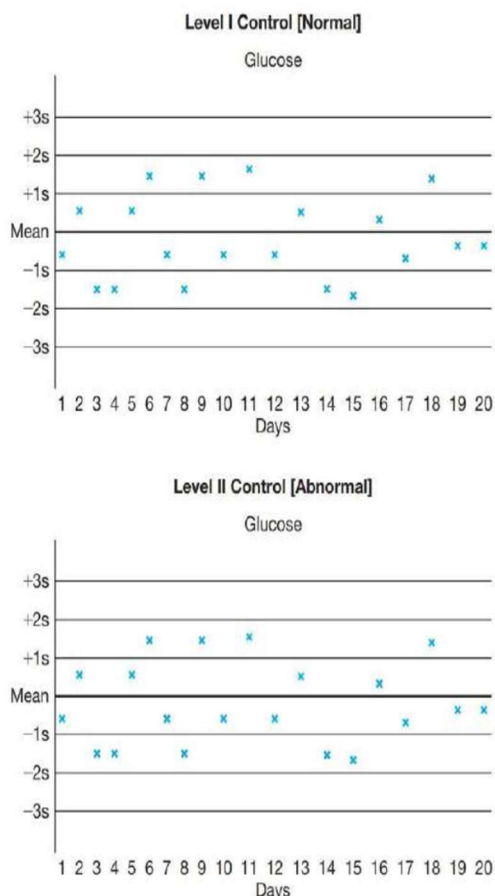
شرکت‌کنندگان باید یاد بگیرند که چگونه از نقض قانون، به علت اصلی برسند.

|قانون نقض‌شده | نوع خطای احتمالی | گام‌های اولیه تشخیصی|

|---|---|---|

| 1_{3S} | تصادفی بزرگ یا سیستماتیک ناگهانی | ۱. تکرار سریع تست QC. ۲. اگر تکرار QC در کنترل بود، احتمالاً خطای تصادفی است. اگر تکرار مجدداً خارج بود، علت سیستماتیک را جستجو کنید |.

| $4S_R$ | تصادفی شدید | ۱. لوله‌های QC را بررسی کنید (لخته، حباب). ۲. عملکرد پیمت دستگاه را بررسی کنید. ۳. نوسانات لحظه‌ای دما/برق را چک کنید |.



■ **FIGURE 3-10** Levey-Jennings quality-control charts for normal and abnormal concentrations of glucose in blood.

۱. کنترل سطح I: [عادی/نرمال]

این نمودار نتایج ماده کنترل با غلظت عادی (نرمال) گلوکز را نشان می‌دهد.

- **وضعیت کلی:** داده‌ها به طور کلی حول خط میانگین پراکنده شده‌اند و اکثر نقاط در محدوده $\pm 2s$ قرار دارند.
- **تحلیل و تفسیر:**
 - روزهای ۳ و ۴: دو نقطه متوالی زیر خط $-1s$ و $-2s$ قرار دارند.
 - روزهای ۷ تا ۱۰: یک روند کوچک دیده می‌شود که نقاط نزدیک به هم و در محدوده $\pm 1s$ قرار گرفته‌اند.
 - روز ۱۸: یک نقطه نزدیک به $+2s$ قرار دارد.
 - **نتیجه‌گیری:** پراکندگی مشاهده‌شده در این نمودار، عمدتاً در محدوده قابل قبول است، اما الگوهای جزئی می‌توانند نشان‌دهنده خطای تصادفی کوچک باشند.

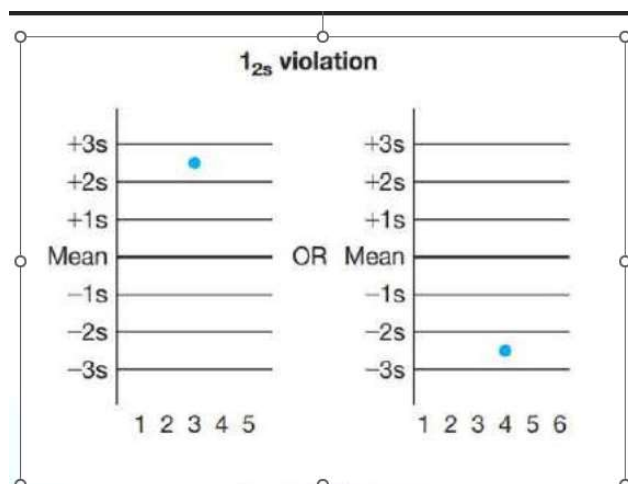
۲. کنترل سطح II: [غیرعادی/پاتولوژیک]

این نمودار نتایج ماده کنترل با غلظت غیرعادی (پاتولوژیک یا بالا/پایین) گلوکز را نشان می‌دهد.

- **وضعیت کلی:** این نمودار نیز پراکندگی مناسبی حول میانگین دارد.
- **تحلیل و تفسیر:**
 - روزهای ۳ و ۴: همانند نمودار بالا، دو نقطه متوالی زیر خط $-1s$ و $-2s$ قرار دارند.
 - روزهای ۱۰ تا ۱۲: سه نقطه متوالی به صورت خوشه‌ای در محدوده $+1s$ تا $+2s$ قرار گرفته‌اند که می‌تواند نشان‌دهنده شروع یک "روند" (Trend) یا خطای سیستماتیک جزئی باشد.
 - روزهای ۱۵ تا ۱۷: دو نقطه متوالی زیر $-1s$ و $-2s$ قرار دارند (قاعده 2_2 نقض نشده است).
 - روز ۱۸: یک نقطه نزدیک به $+2s$ قرار دارد.
 - **نتیجه‌گیری:** این نمودار نیز به طور کلی نشان‌دهنده عملکرد تحت کنترل است، اما الگوهای محلی در روزهای ۱۰ تا ۱۲ و ۱۵ تا ۱۷ نیاز به بررسی و نظارت دقیق‌تر برای احتمال وجود خطای سیستماتیک کوچک دارند.

$$10_{\bar{X}}$$

یا $2_{\bar{X}} | S$ (شیفت) | ۱. تاریخ کالیبراسیون را چک کنید (آیا بایاس از آن زمان شروع شده است؟). $Lot/2$. تاریخ انقضای معرف را بررسی کنید. ۳. آیا در آن روز کنترل‌های سایر دستگاه‌ها هم شیفت کرده‌اند؟ | $1S | 4_{\bar{X}}$ (روند) | $1/Trend$. برنامه نگهداری پیشگیرانه (PM) دستگاه را بررسی کنید. ۲. آیا دستگاه به سرویس منظم نیاز دارد؟ ۳. آیا معرف در حال کهنه شدن است؟



خلاصه تخصصی نقض قاعده 1.28

قاعده 1.28 یکی از قواعد اساسی کنترل کیفیت وستگارد است و به شرح زیر تفسیر می‌شود:

- نام قاعده: 1.28
- تعریف نقض: زمانی رخ می‌دهد که یک (1) مشاهده کنترل کیفیت، از خط میانگین به علاوه یا منهای دو انحراف معیار ($\pm 2s$) فراتر رود.

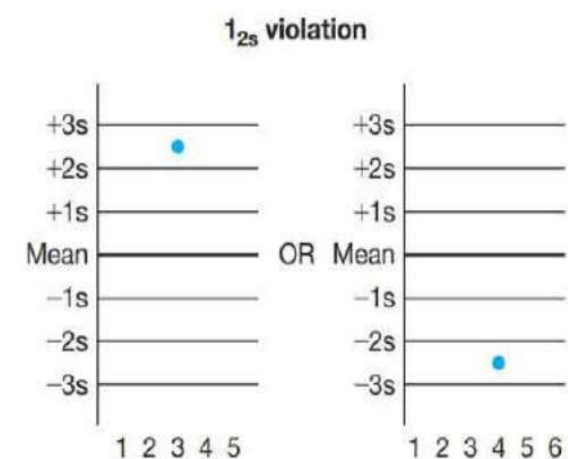
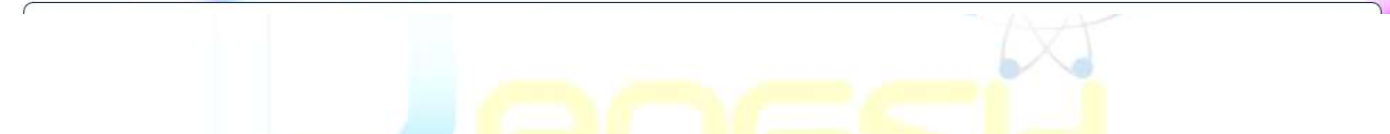
نمایش گرافیکی

تصویر دو حالت نقض را نشان می‌دهد:

1. حالت اول (سمت چپ):
 - در نقطه شماره ۳ (مشاهده سوم)، مقدار اندازه‌گیری شده بالاتر از خط $+2s$ و در محدوده بین $+2s$ و $+3s$ قرار گرفته است.
2. حالت دوم (سمت راست):
 - در نقطه شماره ۴ (مشاهده چهارم)، مقدار اندازه‌گیری شده پایین‌تر از خط $-2s$ و در محدوده بین $-2s$ و $-3s$ قرار گرفته است.

اهمیت و تفسیر

- نوع اخطار: نقض 1.28 معمولاً به عنوان یک هشدار (Warning) تلقی می‌شود.
- اقدام آزمایشگاهی: این نقض به تنهایی معمولاً منجر به رد (Rejection) نتایج بیماران نمی‌شود، بلکه نشان‌دهنده شروع یک مشکل احتمالی است و آزمایشگاه را ملزم می‌کند تا نتایج را با سایر قواعد وستگارد (مانند 2.28 یا R_{4s}) بررسی کند.
- نکته: اگر این نقض با نقض قواعد سخت‌گیرانه‌تر (مانند $1.3s$ یا 2.28) همراه شود، آنگاه ران (Run) آزمایش باید رد شده و نتایج بیمار گزارش نشوند.



خلاصه تخصصی نقض قاعده 1.28

قاعده 1.28 یکی از قواعد اساسی کنترل کیفیت وستگارد است و به شرح زیر تفسیر می‌شود:

- نام قاعده: 1.28
- تعریف نقض: زمانی رخ می‌دهد که یک (1) مشاهده کنترل کیفیت، از خط میانگین به علاوه یا منهای دو انحراف معیار ($\pm 2s$) فراتر رود.

نمایش گرافیکی

تصویر دو حالت نقض را نشان می‌دهد:

1. حالت اول (سمت چپ):
 - در نقطه شماره ۳ (مشاهده سوم)، مقدار اندازه‌گیری شده بالاتر از خط $+2s$ و در محدوده بین $+2s$ و $+3s$ قرار گرفته است.
2. حالت دوم (سمت راست):
 - در نقطه شماره ۴ (مشاهده چهارم)، مقدار اندازه‌گیری شده پایین‌تر از خط $-2s$ و در محدوده بین $-2s$ و $-3s$ قرار گرفته است.

اهمیت و تفسیر

- نوع اخطار: نقض 1.28 معمولاً به عنوان یک هشدار (Warning) تلقی می‌شود.
- اقدام آزمایشگاهی: این نقض به تنهایی معمولاً منجر به رد (Rejection) نتایج بیماران نمی‌شود، بلکه نشان‌دهنده شروع یک مشکل احتمالی است و آزمایشگاه را ملزم می‌کند تا نتایج را با سایر قواعد وستگارد (مانند 2.28 یا R_{4s}) بررسی کند.
- نکته: اگر این نقض با نقض قواعد سخت‌گیرانه‌تر (مانند $1.3s$ یا 2.28) همراه شود، آنگاه ران (Run) آزمایش باید رد شده و نتایج بیمار گزارش نشوند.

این تصویر، نقض (Violation) قاعده کنترل کیفیت 1_{3s} و ستگارد را در نمودار لوی-جینینگر نشان می‌دهد.

خلاصه تخصصی نقض قاعده 1_{3s}

قاعده 1_{3s} یکی از حیاتی‌ترین قواعد کنترل کیفیت و ستگارد است که برای تشخیص خطای تصادفی بزرگ به کار می‌رود و به شرح زیر تفسیر می‌گردد:

- نام قاعده: 1_{3s}
- تعریف نقض: زمانی رخ می‌دهد که یک (1) مشاهده کنترل کیفیت، از خط میانگین به علاوه یا منهای سه انحراف معیار ($\pm 3s$) فراتر رود.

نمایش گرافیکی

تصویر دو حالت نقض را نشان می‌دهد:

1. حالت اول (سمت چپ):

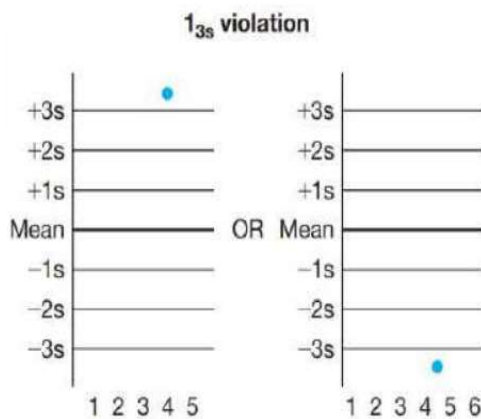
- در نقطه شماره 4 (مشاهده چهارم)، مقدار اندازه‌گیری شده بالاتر از خط $+3s$ قرار گرفته است.

2. حالت دوم (سمت راست):

- در نقطه شماره 5 (مشاهده پنجم)، مقدار اندازه‌گیری شده پایین‌تر از خط $-3s$ قرار گرفته است.

اهمیت و تفسیر

- نوع خطا: نقض 1_{3s} نشان‌دهنده وقوع یک خطای تصادفی (Random Error) بسیار بزرگ یا یک خطای سیستماتیک بزرگ و ناگهانی است. این نوع خطاها معمولاً ناشی از مشکلات ناگهانی مانند حباب هوا، خرابی لوله‌های انتقال، تغییر ناگهانی دما، یا خطای بزرگ در پیت کردن نمونه کنترل هستند.
- اقدام آزمایشگاهی: این نقض به طور قاطع نشان می‌دهد که سیستم در وضعیت خارج از کنترل (Out-of-Control) قرار دارد. در صورت نقض 1_{3s} ، رد (Rejection) نتایج بیماران در آن ران آزمایش اجباری است. آزمایشگاه باید فوراً اجرای آزمایش را متوقف کند، علت خطا را شناسایی و برطرف نماید و سپس کنترل‌های جدید را اجرا کند تا از بازبایی وضعیت تحت کنترل مطمئن شود.



خلاصه تخصصی نقض قاعده R_{4s}

قاعده R_{4s} یکی از قواعد حیاتی و ستگارد است که به طور خاص برای تشخیص خطای تصادفی بزرگ به کار می‌رود و بر اساس اختلاف بین دو نقطه متوالی کنترل است.

- نام قاعده: R_{4s}
- تعریف نقض: زمانی رخ می‌دهد که اختلاف (Range) بین دو مشاهده کنترل کیفیت متوالی (یا دو نقطه در یک ران آزمایش) بیشتر از 4 انحراف معیار ($4s$) باشد. این وضعیت زمانی پیش می‌آید که یک نقطه بالاتر از $+2s$ و نقطه بعدی پایین‌تر از $-2s$ قرار گیرد.

نمایش گرافیکی

تصویر دو نمونه از نقض قاعده R_{4s} را نشان می‌دهد:

1. حالت اول (سمت چپ):

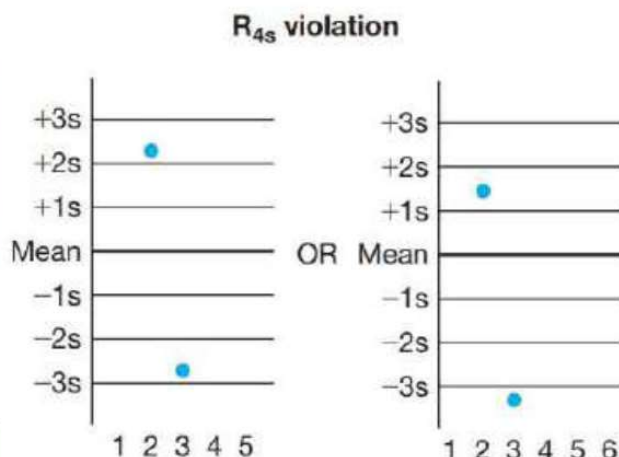
- مشاهده شماره 2: مقدار اندازه‌گیری شده بالاتر از خط $+2s$ قرار دارد.
- مشاهده شماره 3: مقدار اندازه‌گیری شده پایین‌تر از خط $-2s$ قرار دارد.
- اختلاف: فاصله عمودی بین این دو نقطه متوالی، به وضوح بیشتر از $4s$ است (چون نقطه اول تا میانگین $> 2s$ و نقطه دوم تا میانگین $< -2s$ فاصله دارد).

2. حالت دوم (سمت راست):

- مشاهده شماره 2: مقدار اندازه‌گیری شده بالاتر از خط $+1s$ (اما نزدیک به $+2s$) قرار دارد.
- مشاهده شماره 3: مقدار اندازه‌گیری شده پایین‌تر از خط $-3s$ قرار دارد.
- اختلاف: در این حالت نیز اختلاف بین دو نقطه متوالی، بیشتر از $4s$ است.

اهمیت و تفسیر

- نوع خطا: نقض R_{4s} تقریباً همیشه نشان‌دهنده وقوع خطای تصادفی (Random Error) بزرگ است. این خطاها اغلب به دلیل مشکلات حاد و ناگهانی در فرآیند مانند پیت کردن نادرست، خطای ابراتور، وجود حباب هوا در معرف‌ها یا نمونه‌ها، یا نوسانات شدید برق/دما رخ می‌دهند.
- اقدام آزمایشگاهی: نقض این قاعده نشان می‌دهد که سیستم در وضعیت خارج از کنترل (Out-of-Control) قرار دارد. در صورت نقض R_{4s} ، رد (Rejection) نتایج بیماران در آن ران آزمایش توصیه می‌شود و باید فوراً علت خطا شناسایی و برطرف گردد. این قاعده به دلیل تشخیص خطاهای تصادفی بزرگ، یک قانون رد کننده (Rejection Rule) بسیار مهم محسوب می‌شود.



● خلاصه تخصصی نقض قاعده $2s$

قاعده $2s$ یکی از قواعد کلیدی کنترل کیفیت وستگارد است و قویاً نشان‌دهنده وقوع خطای سیستماتیک است.

- نام قاعده: $2s$
- تعریف نقض: زمانی رخ می‌دهد که دو (2) مشاهده کنترل کیفیت متوالی، از خط میانگین به علاوه یا منهای دو انحراف معیار ($\pm 2s$) فراتر روند. بسیار مهم است که هر دو نقطه در یک طرف میانگین باشند.

نمایش گرافیکی

تصویر دو حالت نقض را نشان می‌دهد که هر دو نمایانگر وقوع یک شیفت (Shift) هستند:

1. حالت اول (سمت چپ):

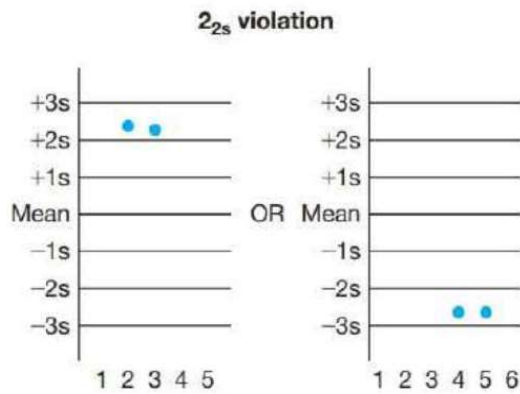
- در مشاهده‌های متوالی شماره ۲ و ۳، مقادیر اندازه‌گیری شده هر دو بالاتر از خط $+2s$ قرار گرفته‌اند.
- این حالت نشان‌دهنده یک شیفت (انحراف) ناگهانی یا تدریجی در میانگین عملکرد سیستم به سمت بالا است.

2. حالت دوم (سمت راست):

- در مشاهده‌های متوالی شماره ۴ و ۵، مقادیر اندازه‌گیری شده هر دو پایین‌تر از خط $-2s$ قرار گرفته‌اند.
- این حالت نشان‌دهنده یک شیفت (انحراف) ناگهانی یا تدریجی در میانگین عملکرد سیستم به سمت پایین است.

اهمیت و تفسیر

- نوع خطا: نقض $2s$ به شدت نشان‌دهنده وقوع خطای سیستماتیک (Systematic Error) است. این خطاها معمولاً ناشی از مشکلاتی مانند تغییر در معرف‌ها (کیت‌ها)، کالیبراسیون نامناسب، یا تغییر در منبع نور/دمای دستگاه هستند که باعث می‌شوند نتایج به طور مداوم در یک جهت خاص شیفت کنند.
- اقدام آزمایشگاهی: نقض این قاعده نشان می‌دهد که سیستم در وضعیت خارج از کنترل (Out-of-Control) قرار دارد. در صورت نقض $2s$ ، رد (Rejection) نتایج بیماران در آن ران آزمایش توصیه می‌شود و اجرای آزمایش باید متوقف شود تا زمانی که علت خطای سیستماتیک شناسایی و برطرف گردد.



● خلاصه تخصصی نقض قاعده $10x$

قاعده $10x$ یکی از قواعد حساس وستگارد است که به طور خاص برای شناسایی خطای سیستماتیک طولانی‌مدت یا کوچک به کار می‌رود.

- نام قاعده: $10x$
- تعریف نقض: زمانی رخ می‌دهد که ده (10) مشاهده کنترل کیفیت متوالی، در یک طرف خط میانگین (Mean) قرار گیرند. (نیازی نیست که از خطوط انحراف معیار عبور کنند).

نمایش گرافیکی (تصویر مثال کوچک‌شده)

تصویر ارائه شده یک مثال کوچک‌شده (با 5 مشاهده) از این نقض است که الگو و جهت شیفت را نشان می‌دهد. اگرچه این نمودارها تنها 5 یا 6 نقطه را نشان می‌دهند، اما مفهوم نقض را به خوبی منتقل می‌کنند:

1. حالت اول (سمت چپ):

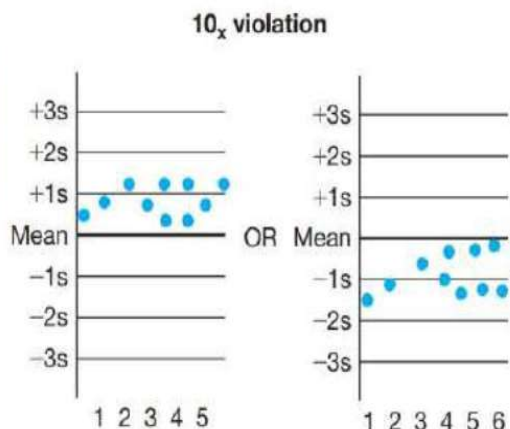
- پنج مشاهده متوالی (شماره‌های 1 تا 5) همگی بالای خط میانگین قرار گرفته‌اند.
- در حالت $10x$ واقعی، این الگو باید ده نقطه متوالی ادامه یابد.
- این حالت نشان‌دهنده یک شیفت (انحراف) کوچک و مداوم به سمت بالا است.

2. حالت دوم (سمت راست):

- شش مشاهده متوالی (شماره‌های 1 تا 6) همگی پایین خط میانگین قرار گرفته‌اند.
- در حالت $10x$ واقعی، این الگو باید ده نقطه متوالی ادامه یابد.
- این حالت نشان‌دهنده یک شیفت (انحراف) کوچک و مداوم به سمت پایین است.

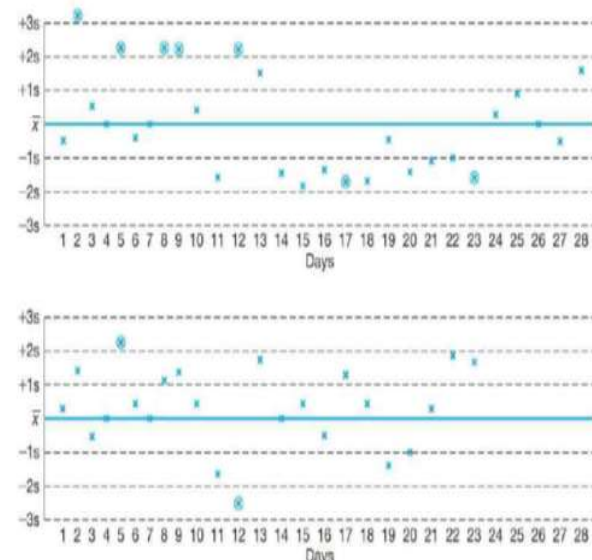
اهمیت و تفسیر

- نوع خطا: نقض $10x$ نشان‌دهنده وقوع خطای سیستماتیک (Systematic Error) است. این قاعده نسبت به خطاهای سیستماتیکی که اندازه کوچکی دارند اما به طور مداوم بر نتایج تأثیر می‌گذارند (و ممکن است توسط قواعد سخت‌گیرانه‌تر مانند $2s$ نادیده گرفته شوند) بسیار حساس است.
- اقدام آزمایشگاهی: وجود 10 نقطه متوالی در یک سمت میانگین نشان می‌دهد که میانگین واقعی اندازه‌گیری‌ها دچار شیفت شده است. در صورت نقض $10x$ ، رد (Rejection) نتایج بیماران در آن ران آزمایش توصیه می‌شود و باید علت خطای سیستماتیک (مانند تغییر تدریجی در کالیبراسیون یا پایداری معرف) شناسایی و برطرف گردد.



۱. نمودار بالا: ارزیابی سطح کنترل (احتمالاً Level I)

این نمودار نشان دهنده الگویی از پراکندگی داده‌ها است که در آن نقض‌های مختلف و ستگارد مشاهده می‌شود:



! Examples of data plotted on Levey-Jennings graphs with the rule interpretation

• نقض 1_{3s} (خطای تصادفی):

- روز ۲: یک نقطه کاملاً بالاتر از $+3s$ قرار گرفته است. (همان نقض روز ۲ در جدول ۱۱-۳ که منجر به رد شد).

• نقض 2_{2s} (خطای سیستماتیک):

- روز ۸ و ۹: دو نقطه متوالی بالاتر از $+2s$ قرار گرفته‌اند. (این نقض در جدول ۱۱-۳ در روز ۹ آمده و منجر به رد شد).

• نقض R_{4s} (خطای تصادفی بزرگ):

- روز ۱۲: یک نقطه نزدیک به $+2s$ و سپس یک نقطه در روز ۱۳ پایین‌تر از $-2s$ قرار دارد. (این نقض در جدول ۱۱-۳ در روز ۱۲ آمده و منجر به رد شد).

• نقض 4_{1s} (خطای سیستماتیک):

- روز ۲۴ تا ۲۷: چهار نقطه متوالی (یا مجموعه‌ای از چهار نقطه متوالی) در یک طرف میانگین و فراتر از $\pm 1s$ قرار دارند. (این نقض در جدول ۱۱-۳ در روز ۱۶ آمده است؛ اگرچه ترتیب روزها در جدول ممکن است با نمودار کمی متفاوت باشد، الگو واضح است).

• نقض $10_{\bar{x}}$ (خطای سیستماتیک):

- روزهای ۱۲ تا ۲۱: یک زنجیره طولانی از نقاط وجود دارد که عمدتاً زیر خط میانگین قرار گرفته‌اند، که نشان دهنده یک شیفت سیستماتیک کوچک به سمت پایین است. (این نقض در جدول ۱۱-۳ در روز ۲۳ آمده است).

۲. نمودار پایین: ارزیابی سطح کنترل (احتمالاً Level II)

این نمودار نیز نتایج یک سطح کنترل دیگر را نشان می‌دهد. در اینجا به وضوح نقض 2_{2s} مربوط به جدول ۱۱-۳ در روز ۵ (که شامل Level II بود) قابل مشاهده است:

• نقض 2_{2s} (خطای سیستماتیک):

- روزهای ۲ و ۳: دو نقطه متوالی بالاتر از $+2s$ قرار دارند. (اگرچه این نقاط بالاتر از $+2s$ هستند، اما نقاط مشخص شده با علامت دایره و ضربدر در نمودار بالا بهتر با جدول مطابقت دارند).
- نقض در روز ۱۲: نقطه در روز ۱۲ پایین‌تر از $-2s$ است، که در ترکیب با نقطه روز قبل یا بعد می‌تواند R_{4s} را تشکیل دهد.

نتیجه‌گیری کلی

این نمودارها مثال‌های بصری مهمی از چگونگی ظاهر شدن خطاهای آماری در کنترل کیفیت آزمایشگاهی را ارائه می‌دهند. تجزیه و تحلیل الگوهای نقاط در نمودار لوی-جینینگز (مانند شیفت‌ها، روندها و نقاط پرت) به آزمایشگاه‌ها اجازه می‌دهد تا با استفاده از قواعد و ستگارد، به سرعت اختلال عملکرد دستگاه را تشخیص داده و پیش از گزارش نتایج نادرست بیماران، اقدامات اصلاحی لازم را انجام دهند.

2 Examples of data plotted on Levey-Jennings graphs with the rule interpretation

جدول ۳-۱۲: منابع خطای تصادفی و خطای سیستماتیک

این جدول، دلایل و منابع متداول خطاهای آماری (تصادفی و سیستماتیک) را که بر نتایج آزمایش‌های بالینی تأثیر می‌گذارند، خلاصه می‌کند. شناسایی نوع خطا برای انجام اقدامات اصلاحی مؤثر در آزمایشگاه حیاتی است.

۱. خطای تصادفی (Random Error - RE)

خطای تصادفی خطایی است که در جهت یا اندازه قابل پیش‌بینی نیست و معمولاً بر دقت (Precision) نتایج تأثیر می‌گذارد.

منبع خطا	توضیح
تکنیک اپراتور (Operator technique)	خطاهای فردی یا متغیر در نحوه کار پرسنل (مانند سرعت متفاوت خواندن، تفاوت‌های دیداری).
استفاده از آب نامرغوب (Use of non-reagent-grade water)	آلودگی یا ناخالصی در آب مورد استفاده برای تهیه محلول‌ها.
بازسازی نادرست مواد کنترل (Incorrect reconstitution of control material)	خطا در افزودن حجم دقیق رقیق کننده به مواد کنترل پودری.
منبع تغذیه (Power supply)	نوسانات یا قطعی‌های موقتی برق که بر عملکرد دستگاه تأثیر می‌گذارد.
اشتباهات پیمت‌کشی (Pipetting mistakes)	خطاهای ناگهانی و غیرقابل کنترل در هنگام استفاده از پیمت.
مشکلات پیمت‌های خودکار (Automated pipette problems)	نقص موقتی در عملکرد مکانیکی یا الکترونیکی پیمت‌های دستگاه.

DR. POURREZA

۲. خطای سیستماتیک (Systematic Error - SE)

خطای سیستماتیک خطایی است که جهت و اندازه ثابتی دارد و معمولاً بر صحت (Accuracy) نتایج تأثیر می‌گذارد و باعث شیفت (Shift) یا روند (Trend) در داده‌ها می‌شود.

منبع خطا	توضیح
عدم تراز صحیح پیت‌ها (Improper alignment of sample or reagent pipettes)	تنظیمات نادرست یا خم شدن پیت‌های دستگاه.
اتاقک‌های انکوباتور ناپایدار (Unstable incubator chambers)	نوسان یا تغییر دمای انکوباتور که بر واکنش‌های وابسته به دما تأثیر می‌گذارد.
تغییر بچ معرف (Change of reagent lot)	تغییر در کیفیت یا غلظت معرف‌ها با تعویض بسته‌بندی.
تغییر بچ کالیبراتور (Change in calibrator lot)	تغییر در کیفیت یا غلظت کالیبراتور جدید.
خراب شدن معرف‌ها در حین استفاده (Deterioration of reagents in use)	کاهش پایداری معرف‌ها به دلیل استفاده طولانی‌مدت یا نگهداری نامناسب.
خراب شدن مواد کنترل در حین استفاده (Deterioration of control material while in use)	کاهش پایداری مواد کنترل پس از بازسازی یا در حین نگهداری روزانه.
تبخیر نمونه در طول آنالیز (Evaporation of sample during analysis)	کاهش حجم نمونه که منجر به غلظت کاذب می‌شود.
فیلتر کثیف یا تخریب فیلتر تک‌رنگ (Dirty filter or gradual delaminating of monochromatic filter)	کاهش یا تغییر در نور عبوری دستگاه اسپکتروفتومتر.
تغییر اپراتور آزمایش (Change in test operator)	تغییر بین اپراتورهایی که تکنیک‌های کمی متفاوت دارند.
کالیبراسیون اخیر (Recent calibration)	در صورت نادرست بودن کالیبراسیون، تمامی نتایج دچار شیفت می‌شوند.
خراب شدن منبع نور (Deteriorating light source)	کاهش تدریجی شدت نور دستگاه.
جابجایی نادرست مواد کنترل (Incorrect handling of control material)	نگهداری مواد کنترل در دمای نامناسب یا قرار گرفتن در معرض نور.

۳. تفسیر نمودار: شناسایی انواع الگوهای خطا

مهم‌ترین مهارت در QC، تشخیص الگوهای غیرتصادفی است که نشان‌دهنده وقوع خطا در سیستم هستند.

الگوی J-L	نام الگو	نوع خطا	علل کاربردی (فنی)
تغییر سطح (Shift)	جابجایی ناگهانی و طولانی‌مدت به یک سمت $\bar{X}$ (مثلاً 6 نقطه متوالی بالای $\bar{X}$).	خطای سیستماتیک (Systematic Error) (- SE)	Calibration جدید نادرست، تغییر Lot معرف، مشکل فنی در Pipetting یا Photometer.
روند (Trend)	حرکت تدریجی نتایج در یک جهت (صعودی یا نزولی) و در طول زمان (مثلاً 6 نقطه متوالی افزایشی).	خطای سیستماتیک تدریجی (Progressive SE)	کهنه شدن Reagent، کاهش تدریجی Power لامپ دستگاه، تخریب تدریجی Control Material.
افزایش پراکندگی (Increased Scatter)	نوسان شدید و غیرقابل پیش‌بینی نقاط، به طوری که نقاط متعددی از $\pm 2SD$ عبور می‌کنند.	خطای تصادفی (Random Error) (RE)	جابجایی Air در پروب نمونه‌برداری، نامناسب مواد، نوسانات Temperature محیط یا انکوباتور.

۴. چرخه‌ی سه‌گانه فازهای آزمایش (TTP - Total Testing Process)

این مدل نشان می‌دهد که QC داخلی تنها بخشی از مدیریت کیفیت است و مهم‌تر اینکه، بیشترین خطا در خارج از فاز تحلیلی رخ می‌دهد:

فاز	فعالیت‌های کلیدی	درصد تقریبی سهم خطا	نقش QC داخلی
۱. فاز پیش از آزمایش (Pre-analytical)	نمونه‌گیری، آماده‌سازی بیمار، حمل و نقل.	۶۰٪ - ۷۰٪ (بیشترین سهم)	خارج از کنترل مستقیم QC داخلی، نیاز به QC بصری دارد.
۲. فاز تحلیلی (Analytical)	کالیبراسیون، اجرای IQC، اجرای آزمایش.	۷٪ - ۱۵٪ (کمترین سهم)	تمرکز اصلی QC داخلی و قوانین Westgard.
۳. فاز پس از آزمایش (Post-analytical)	تأیید نهایی، گزارش‌دهی، تفسیر نتایج بحرانی.	۱۵٪ - ۲۰٪	پایش با ابزارهای QA (مانند Delta Check - که در بخش ۸ پوشش داده می‌شود).

خلاصه علل شیفیت رو به پایین در کنترل کیفی (QC) تست کراتینین سرم

شیفیت رو به پایین در نتایج QC، یعنی کاهش مداوم نتایج نسبت به میانگین مورد انتظار، می‌تواند به دلایل زیر رخ دهد. این علل به دو دسته تقسیم می‌شوند:

1. مشکلات مرتبط با ماده کنترل کیفی (QC)

- رقیق‌سازی بیش از حد: اضافه کردن حجم بیش از حد رقیق‌کننده (مثلاً بیش از 5.0 میلی‌لیتر) به ماده QC لیوفیلیزه، باعث کاهش غلظت کراتینین و شیفیت رو به پایین می‌شود.
- پیشگیری: استفاده از پیپت کالیبره‌شده و رعایت دقیق پروتکل بازسازی.
- خطای پیپتینگ: پیپت غیرکالیبره یا تکنیک نادرست باعث اضافه شدن رقیق‌کننده بیش از حد می‌شود.
- پیشگیری: کالیبراسیون منظم پیپت‌ها و آموزش تکنیک صحیح.
- تجزیه ماده QC: نگهداری نادرست (دمای بالا یا انقضای تاریخ) باعث تجزیه کراتینین و کاهش غلظت آن می‌شود.
- پیشگیری: نگهداری در دمای 2-8 درجه سانتی‌گراد و بررسی تاریخ انقضا.
- آلودگی یا تبخیر: آلودگی با آب یا رقیق‌کننده اضافی باعث کاهش غلظت می‌شود.
- پیشگیری: استفاده از ظروف دربسته و کنترل شرایط نگهداری.

2. خطاهای سیستماتیک دستگاه یا معرف‌ها

- خطای کالیبراسیون دستگاه: کالیبراسیون نادرست یا نقص در سیستم نوری (لامپ، کووت) باعث گزارش نتایج پایین‌تر می‌شود.
- پیشگیری: کالیبراسیون منظم و بررسی اجزای دستگاه.
- مشکل معرف‌ها: معرف‌های تاریخ‌گذشته یا آلوده حساسیت واکنش را کاهش می‌دهند.
- پیشگیری: استفاده از معرف‌های معتبر و بررسی تاریخ انقضا.
- تداخلات محیطی: دما یا رطوبت نامناسب آزمایشگاه روی نتایج اثر می‌گذارد.

پیوند با نمونه‌گیری (Pre-Analytical Link)

* نکته حیاتی: اگر در یک روز، QC تمامی تست‌های بیوشیمی خوب است، اما نتیجه یک بیمار خاص به صورت غیرمنطقی بالا یا پایین است، به جای شک به فاز تحلیلی، باید به خطای نمونه‌گیری (Pre-Analytical Error) مشکوک شد. (مانند Delta Check مثبت، همولیز، یا لخته).

* نتیجه‌گیری برای پرسنل QC: داخلی شما، فقط فاز تحلیلی را تضمین می‌کند. کنترل کیفی جامع شامل بازرسی بصری نمونه، بررسی مشخصات بیمار و استفاده از تکنیک‌های پایش نتایج (بخش ۸) برای کشف خطاهای قبل از آزمایش است. این بخش، کارآموزان را از حالت "پراتور" به حالت "عیب‌یاب" (Troubleshooter) ارتقا می‌دهد.

از آنجایی که در مرحله قبل شرح بخش ششم (شناسایی و تفکیک انواع خطا) ارائه شد، و با توجه به رویکرد ترتیبی شما، در اینجا شرح کامل، تخصصی و کاربردی بخش هفتم دوره با عنوان "مدیریت ریسک و تعیین حد مجاز خطا" ($\{TE_a\}$) را به عنوان الگوی تدریس ارائه می‌دهم.

این بخش، QC را از یک فرآیند داخلی صرف، به یک ابزار مدیریت ریسک بالینی و انطباق با استانداردهای کیفیت تبدیل می‌کند.

بخش هفتم: مدیریت ریسک و تعیین حد مجاز خطا TE_a

۱. مفهوم حد مجاز خطای کلی ($\{TE_a\}$ - Total Allowable Error)

* تعریف تخصصی $\{TE_a\}$: حداکثر میزان خطای (مجموع خطای تصادفی و سیستماتیک) است که یک سیستم تحلیلی می‌تواند داشته باشد، بدون اینکه نتایج آن بر تصمیم‌گیری بالینی پزشک تأثیر منفی بگذارد.

* فرمول مفهومی

TE_a حد بالایی است که TE آزمایشگاه شما نباید از آن تجاوز کند.

* کاربرد عملی TE_a : استاندارد مرجع شما برای ارزیابی عملکرد است. اگر خطای کل آزمایشگاه (شامل SD شما و Bias شما نسبت به مقدار مرجع) بیشتر از TE_a شود، کیفیت نتایج از نظر بالینی قابل قبول نیست.

۲. منابع تعیین حد مجاز خطا ($\{TE_a\}$)

آزمایشگاه‌ها نمی‌توانند به صورت دلخواه TE_a را تعیین کنند. باید از منابع علمی و رگولاتوری پذیرفته‌شده استفاده شود.

|منبع| $\{TE_a\}$

CLIA | Clinical Laboratory Improvement Amendments: استانداردهای فدرال آمریکا. به دلیل الزام قانونی در برخی

مراجع، بسیار رایج است. | مزیت: ساده‌ترین راهکار، به آسانی قابل دسترسی است. محدودیت: به‌روزرسانی کند و اغلب سخت‌گیرانه نیست. |

| Biological Variation (BV) | تغییرات بیولوژیک درون فردی و بین فردی: مبتنی بر طبیعت و نیازهای فیزیولوژیک بدن انسان. | مزیت: مبنای علمی قوی و بالینی‌ترین رویکرد. بر اساس اینکه چقدر یک آنالیت به صورت طبیعی در بدن فرد تغییر می‌کند، حد خطا تعیین می‌شود. |

| Ricos | مقالات علمی که از رویکرد Biological Variation استفاده کرده‌اند و نتایج خود را منتشر کرده‌اند. | مزیت: کاربردی، نتایج بر اساس BV را جمع‌آوری و منتشر می‌کند. |

| استاندارد: EQA/PT | External Quality Assessment/Proficiency Testing: مقادیری که سازمان‌های ارزیابی کیفی خارجی (مانند Labquality) برای پذیرش عملکرد در نظر می‌گیرند. | مزیت: اجبار قانونی برای شرکت و موفقیت در این برنامه‌ها. محدودیت: فقط در زمان‌های مشخص انجام می‌شود و پایش روزانه نیست. |

* نکته تدریس (اولین انتخاب): در تدریس، تأکید کنید که Biological Variation (BV) علمی‌ترین مبنا برای تعیین TE_a است، زیرا نتایج شما باید بتواند تغییرات واقعی بیمار را از خطای تحلیلی تمیز دهد.

بر اساس راهنماهای استاندارد (مانند CLSI EP09 برای (accuracy و EP05 برای (precision، قدم به قدم فرآیند را شرح می‌دهم. این فرآیند برای آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی طراحی شده و نیاز به تجهیزات استاندارد مانند آنالایزر شیمی بالینی (مثل روش آنزیمی hexokinase برای گلوکز) دارد. اگر آزمایشگاه شما کوچک است، از کیت‌های تجاری و کنترل کیفیت (QC) استفاده کنید.

قدم به قدم اندازه‌گیری خطای کل گلوکز:

1. آماده‌سازی و انتخاب روش اندازه‌گیری:

- روش اندازه‌گیری گلوکز را مشخص کنید (مثلاً روش آنزیمی گلوکز اکسیداز یا hexokinase روی دستگاه اتوماتیک مانند Roche Cobas یا Siemens Dimension).
- تجهیزات را کالیبره کنید (با استفاده از استانداردهای کالیبراتور).
- مواد لازم: نمونه‌های QC سطوح پایین، متوسط و بالا گلوکز، مثلاً از Bio-Rad یا Randox، نمونه‌های بیمار (حداقل 40 نمونه برای اعتبار سنجی).
- اهداف را تعریف کنید: مثلاً TE باید کمتر از TE_a مجاز (مانند 7.9% بر اساس NACB) باشد.

2. ارزیابی دقت: (Precision - Imprecision)

- نمونه‌های QC را در سطوح مختلف (مثلاً سطح پایین: 50 mg/dL، متوسط: 100 mg/dL، بالا: 300 mg/dL) انتخاب کنید.
- هر نمونه را حداقل 20 بار در یک روز (برای within-run precision) و 20 بار در روزهای مختلف (برای between-run precision) اندازه‌گیری کنید.
- میانگین (Mean)، انحراف استاندارد (SD) و ضریب تغییرات ($CV = (SD / Mean) \times 100\%$) را محاسبه کنید.
- هدف CV: باید کمتر از 3.3% باشد (بر اساس استانداردهای NACB برای گلوکز).

3. ارزیابی صحت: (Accuracy - Bias)

- نتایج روش خود را با روش مرجع مقایسه کنید (مثلاً نمونه‌های شناخته‌شده از CAP proficiency testing یا QC با مقادیر هدف).
- حداقل 40 نمونه بیمار را اندازه‌گیری کنید و نتایج را با مقادیر مرجع مقایسه کنید.
- Bias = (Mean - مرجع) / (مرجع × 100%)
Bias را محاسبه کنید
- از تحلیل رگرسیون (مثلاً Deming regression) برای بررسی همبستگی استفاده کنید (هدف: شیب ≈ 1، رهگیری ≈ 0، ضریب همبستگی: $r > 0.99$).
- هدف Bias: کمتر از 2.5% (برای گلوکز).

4. محاسبه خطای کل: (Total Error)

- از فرمول استاندارد استفاده کنید: $TE = |Bias| + 1.96 \times CV$ در درصد، برای اطمینان 95%.
- این مقدار را با TEa مجاز مقایسه کنید (برای گلوکز، $TEa \approx 7.9\%$ بر اساس NACB یا 10% بر اساس CLIA).
- اگر $TE > TEa$ ، روش را تنظیم کنید (مثلاً کالیبراسیون مجدد یا بررسی تداخلات مانند همولیز یا لیپمی).
- اگر TE مجاز بود، روش را تأیید کنید، علت را بررسی کنید (مثلاً تداخلات یا خطای اپراتور).

6. کنترل مداوم :

- پس از اعتبار سنجی، از QC روزانه استفاده کنید و Westgard rules را برای نظارت بر TE اعمال کنید.
- هر 6 ماه اعتبار سنجی را تکرار کنید.

مثال کاربردی:

فرض کنید در آزمایشگاه شما از روش hexokinase برای گلوکز استفاده می‌کنید. یک نمونه QC با مقدار هدف 100 mg/dL دارید.

قدم 2: (Precision) نمونه را 20 بار اندازه‌گیری می‌کنید. نتایج: 98, 99, 101, 100, 102, ... (میانگین = 100 mg/dL, SD 100).
 $CV = (2 / 100) \times 100\% = 2\%$

قدم 3: (Bias) مقایسه با روش مرجع: میانگین روش شما 100 mg/dL، مرجع 98 × 98 / (100 - 98) = 98 mg/dL.
 $Bias = 100 - 98 = 2$
 $100\% \approx 2.04\%$

قدم 4: $TE = |2.04| + 1.96 \times 2 = 2.04 + 3.92 = 5.96\%$

نتیجه: $TE = 5.96\% < 7.9\%$ (مجاز)، پس روش معتبر است.

منابعی که می‌توان حداکثر خطای مجاز

(Total Allowable) تست‌های آزمایشگاهی بالینی را از آنها استخراج کرد، معمولاً شامل موارد زیر هستند:

منابع قانونی و نظارتی (Regulatory and Proficiency Testing)

CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments): * این یک قانون فدرال در ایالات متحده است که استانداردها و الزامات کیفیت برای تمام آزمایشگاه‌های بالینی آمریکا را تعیین می‌کند. مقادیر $\{TE\}_a$ تعیین شده توسط CLIA یکی از پرکاربردترین منابع هستند.

* سازمان‌های ارزیابی کیفیت خارجی و آزمون‌های کفایت بالینی (Proficiency Testing - PT/External Quality Assessment - EQA):

CAP (College of American Pathologists): * این سازمان حرفه‌ای اغلب حدود قابل قبول عملکرد $\{TE\}_a$ را در برنامه‌های آزمون کفایت بالینی خود تعریف می‌کند.

RCPA (The Royal College of Pathologists of Australasia): * این کالج نیز حدود عملکرد مجاز (Allowable Limits of Performance - ALP) را منتشر می‌کند.

* وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی و سازمان‌های مرتبط در ایران: ممکن است مقررات و دستورالعمل‌های ملی برای حدود مجاز خطا در آزمایشگاه‌های داخلی وجود داشته باشد.

منابع مبتنی بر تغییرات بیولوژیکی (Biological Variation)

* جداول تغییرات بیولوژیکی (Biological Variation Data): این رویکرد یکی از مدل‌های قوی و علمی برای تعیین $\{TE\}_a$ است و بر اساس تغییرات طبیعی (درون-فردی و بین-فردی) یک آنالیت در بدن انسان محاسبه می‌شود. این منابع معمولاً سه سطح کیفیت (بهینه - Optimum، مطلوب - Desirable، و حداقل - Minimum) را برای خطا تعریف می‌کنند.

* اطلاعات منتشر شده توسط گروه‌های تخصصی: مانند توصیه‌های منتشر شده توسط ریکوس (Ricos) و همکاران.

توصیه‌های حرفه‌ای و استانداردهای تخصصی

* استانداردهای بین‌المللی مانند: ISO: مانند استانداردهای سری ISO 15189 که به الزامات کیفیت و صلاحیت در آزمایشگاه‌های پزشکی می‌پردازد، اگرچه ممکن است مستقیماً $\{TE\}_a$ را تعیین نکند، اما چارچوب کیفی را مشخص می‌کند.

* نشریات و مقالات تخصصی: مقالاتی که نتایج کنفرانس‌های استراتژیک (مانند کنفرانس‌های استکهلم 1999 یا میلان 2014) را در مورد سلسله مراتب اهداف کیفیت (Quality Goals) منتشر می‌کنند، منابع مهمی برای انتخاب $\{TE\}_a$ هستند.

نکته مهم:

آزمایشگاه‌ها معمولاً می‌توانند از یک یا چند منبع برای تعیین $\{TE\}_a$ استفاده کنند، به ویژه اگر یک منبع مشخص برای همه تست‌ها وجود نداشته باشد یا حدود تعیین‌شده مناسب شرایط بالینی یا امکانات آزمایشگاه نباشد. توصیه می‌شود که انتخاب $\{TE\}_a$ بر اساس یک سلسله مراتب از اهداف کیفیت انجام شود که در اولویت اول شامل پیامدهای بالینی و در اولویت‌های بعدی شامل تغییرات بیولوژیکی، توصیه‌های حرفه‌ای و در نهایت الزامات نظارتی باشند.

	ANALYTE	CLIA %TEa	RCPA %TEa	Riliback %TEa	CAP %TEa	BV %TEa	BV %CV	BV %Bias
P	ACTH	-	10%	-	-	-	-	-
U	Adrenaline	-	33%	-	-	-	-	-
S	AFP	%20	20%	%17	3 SD	%21.9	%6.1	%11.8
S	Albumin	%8	10%	%12.5	%10	%4.1	%1.6	%1.4
U	Albumin	-	10%	%15	3 SD	%40.6	%14.8	%16.3
S	Alkaline Phosphatase	%20	15%	%11	%30	%12	%3.2	%6.7
S	Alpha-1 antitrypsin	%20	-	-	3 SD	%9.2	%3	%4.3
S	Amylase	%10	15%	-	%30	%14.6	%4.4	%7.4
S	ASO-Antistreptolysin O	3SD	-	-	2 SD	-	-	-
S	B-HCG	%18	15%	%17	3 SD	-	-	-
S	Bilirubin Direct	-	20%	-	%20	%44.5	%18.4	%14.2
S	Bilirubin Total	%20	10%	%22	%20	%26.9	%10.9	%9
B	Blood Lead	%10	-	-	%10	-	-	-
P	C protein	-	-	-	-	%18.7	%2.9	%13.9
S	C3 Complement	%15	-	-	3 SD	%8.4	%2.6	%4.1
S	C4 Complement	%20	-	-	3 SD	%16	%4.5	%8.6
S	CA 19.9	-	15%	-	-	%46	%8	%32.9
S	CA 125	%20	20%	-	-	%35.4	%12.4	%15
S	CA 15.3	-	15%	%16	-	%20.8	%3.1	%15.8
S	Calcium	1 mg/dL	0.1 mmol/L	%6	1 mg/dL	%6.1	%2.7	%1.7
U	Calcium U 24h	-	0.2 mmol/L	%8.5	%31	%34.1	%13.8	%11.4
S	Carbamazepine	%20	10%	%12	%25	-	-	-
S	Ceruloplasmin	-	-	-	3 SD	%7.9	%2.9	%3.1
S	CEA	%15	20%	%14	3 SD	%24.7	%6.4	%14.3
S	Chloride	%5	3 mmol/L	%4.5	%5	%15	%0.6	%0.5
S	Cholesterol	%10	5%	%7	%10	%9	%3	%4.1
S	CK-MB	%25	15%	-	3 SD	%24.1	%9.9	%7.8
S	Copper	-	-	-	-	%7.5	%2.4	%3.6
S	Cortisol	%20	15%	%18.5	%25	%22.8	%7.6	%10.3
S	CPK	%20	15%	%11	%30	%30.3	%11.4	%11.5
S	Creatinine	%10	10%	%11.5	%15	%8.9	%3	%4
U	Creatinine U 24	-	10%	%12	%17	%28.4	%12	%8.6
S	CRP	%30	-	%13.5	2 SD	%56.6	%21.1	%21.8
B	D-Dimer	-	-	-	%30	%28	%11.7	%8.8
S	DHEAs	-	10%	-	-	%13.1	%3.2	%7.8
S	Digoxin	%15	10%	%17.5	%20	-	-	-
B	ESR	-	-	-	3 SD	-	-	-
S	Estradiol	%30	20%	%22	%30	%26.9	%11.3	%8.3
S	Estriol Total	-	10%	-	%25	-	-	-
S	Estrogen	-	-	-	2.5 SD	-	-	-
S	Ethosuximide	-	10%	-	%15	-	-	-
S	Ferritin	%20	30%	%13.5	3 SD	%16.9	%7.1	%5.2
P	Fibrinogen	%20	-	-	%20	%19.3	%7.1	%7.7
S	Folic Acid	%30	30%	-	3 SD	%39	%12	%19.2
S	Free BHCG	-	15%	-	3 SD	-	-	-
S	Free PSA	-	15%	-	%30	-	-	-
S	Free T3	-	3 pmol/L	%13	-	%11.3	%4	%4.8
S	Free T4	%15	15%	%13	3 SD	%8	%2.9	%3.3
S	Free Testosterone	-	-	-	%30	-	%4.7	-
S	FSH	%18	20%	%14	3 SD	%21.2	%5.5	%12.1
S	GGT	%15	15%	%11.5	3 SD	%22.1	%6.7	%11.1
S	Growth Hormone	-	20%	-	-	-	-	-
S	Glucose	%8	10%	%11	%10	%7	%2.8	%2.3
U	Glucose Urine	-	10%	%11	%10	-	-	-
B	G6PD	-	-	-	-	%38.5	%16.4	%11.4
B	Hb	%4	3%	%5	%7	%4.2	%1.4	%1.8
B	Hb A1c	%8	5%	%10	%25	%3	%0.9	%1.5
B	Hb A2	-	-	-	-	%2.5	%0.4	%1.9
S	HbC Ab	Pos / Neg	-	-	-	-	-	-
S	HbEAb	Pos / Neg	-	-	-	-	-	-
S	HbEAg	Pos / Neg	-	-	-	-	-	-
S	HbSAb	Pos / Neg	-	-	-	-	-	-
S	HbSAg	Pos / Neg	-	-	-	-	-	-
S	HCV Ab	Pos / Neg	-	-	-	-	-	-
B	Hct	%4	-	%5	%6	%4	%1.4	%1.7
S	HDL-Chol	%20	10%	-	%30	%11.6	%3.7	%5.6

	ANALYTE	CLIA %TEa	RCPA %TEa	Riliback %TEa	CAP %TEa	BV %TEa	BV %CV	BV %Bias
S	IgA	%20	-	%12	%15.5	%13.5	%2.7	%9.1
S	IgE	%20	20%	-	3 SD	-	-	-
S	IGF-1	-	15%	-	-	%24	%7.3	%11.9
S	IgG	%20	-	%10	%25	%8	%2.3	%4.3
S	IgM	%20	-	%13	3 SD	%16.8	%3	%11.9
S	Inhibin-A	-	-	-	%20	-	-	-
S	Insulin	-	25%	-	%25	%32.9	%10.6	%15.5
S	Iron	%15	5 µmol/L	-	%20	%30.7	%13.3	%8.8
S	LDH	%15	15%	%9	%20	%11.4	%4.3	%4.3
S	LDL- Chol	%20	-	-	-	%11.9	%3.9	%5.5
S	LH	%20	20%	-	%25	%27.9	%11.5	%8.9
S	Lipase	-	20%	-	%30	%37.9	%16.1	%11.3
S	Lithium	%15	0.2 mmol/L	%6	%20	-	-	-
S	Magnesium	%15	3 mmol/L	%7.5	%25	%4.8	%1.8	%1.8
B	MCH	-	-	-	-	%2.5	%0.7	%1.4
B	MCHC	-	-	-	-	%1.3	%0.5	%0.4
B	MCV	-	-	-	3 SD	%2.4	%0.7	%1.3
S	Myoglobin	-	-	-	%30	%19.6	%7	%8.2
U	Noradrenaline	-	10%	-	-	-	-	-
S	PAPP-A	-	-	-	-	%15.1	%6.3	%4.7
S	Phosphorus	%10	10%	%9	%10.7	%10.1	%4.1	%3.4
U	Phosphorus	-	2.5 mmol/L	%11.5	%23	%22.1	%9	%7.2
B	Platelet	%25	-	%8.5	%25	%13.4	%4.6	%5.9
S	Potassium	0.3 mEq/L	0.2 mEq/L	%4.5	0.5 mEq/L	%5.6	%2.3	%1.8
U	Potassium	-	10%	%8.5	%29	%28.4	%12.2	%8.2
S	Prolactin	-	20%	-	%30	%29.4	%11.5	%10.5
S	Progesterone (17 OH)	%25	25%	%22	3SD	%29.7	%9.8	%13.5
S	Protein Total	%8	5%	%6	%10	%3.6	%1.4	%1.4
S	PSA	%20	15%	%15.5	%30	%33.6	%9.1	%18.7
P	PT	%15	-	%15	%15	%5.3	%2	%2
P	PTT	%15	-	%11.5	%15	%4.5	%1.4	%2.3
S	PTH	%30	25%	-	3 SD	%30.2	%13	%8.8
S	Pro BNP	%30	-	-	%20	%13	%5	%4.7
B	RBC	%4	-	%4	%6	%4.4	%1.6	%1.7
B	RDW	-	-	-	-	%4.6	%1.8	%1.7
B	Retic	-	-	-	%30	%16.8	%5.5	%7.8
S	RF	3SD	-	-	2 SD	%13.5	%4.3	%6.5
S	SGOT (AST)	%15	15%	%11.5	%20	%16.7	%6.2	%6.5
S	SGPT (ALT)	%15	15%	%11.5	%20	%27.5	%9.7	%11.5
S	Sodium	4 mEq/L	3 mEq/L	%3	4 mEq/L	%0.7	%0.3	%0.2
U	Sodium	-	10%	%6.5	%26	%32	%14.4	%8.3
P	S Protein	-	-	-	-	%20.7	%2.9	%15.9
S	T3	%30	20%	%16	3 SD	%9.2	%3.5	%3.5
S	T3 uptake	%18	-	-	%7	-	-	-
S	T4	%20	15%	%12.5	%20	%7	%2.5	%3
S	Testosterone	%30	20%	%20.5	%30	%13.6	%4.6	%6
S	TIBC	%20	10 µmol/L	-	%20	-	-	-
S	TPO	-	-	-	-	%46.2	%5.7	%36.9
S	Triglyceride	%15	10%	%9	%25	%26	%10	%9.6
S	Troponin I	%30	10%	%20	%30	%27.9	%7	%16.3
S	Troponin T	%30	10%	%21	%10	%48.9	%15.3	%23.7
S	TSH	%20	15%	%13.5	3 SD	%23.7	%9.7	%7.8
S	UE3	-	20%	-	%25	-	-	-
S	Urea	%9	10%	%10.5	%9	%15.6	%6.1	%5.6
S	Uric Acid	%10	0.84 mg/dl	%7	%17	%12	%4.3	%4.9
S	Valproic acid	%20	10%	%11.5	%25	%19.1	%5.3	%10.4
S	Vit B-12	%25	20%	-	%30	%30	%7.5	%17.7
S	Vitamin A	-	10%	-	-	-	-	-
P	Vitamin B1	-	-	-	-	%7.2	%2.4	%3.2
B	Vitamin B2	-	-	-	-	%7.7	%2.9	%2.9
B	Vitamin B6	-	-	-	-	%26.4	%10	%9.9
S	Vitamin D3	-	15%	-	-	-	-	-
B	Vitamin E	-	10%	-	-	%11.9	%3.8	%5.6
B	Vitamin K	-	-	-	-	%45.9	%19	%14.5
B	WBC	%10	-	%6.5	%15	%15.5	%5.7	%6.1
S	Zinc	-	-	-	-	%11	%4.7	%3.3



اگر TE بیشتر بود (مثلاً 10%)، کالیبراتور را چک کنید یا نمونه‌ها را مجدد اندازه‌گیری کنید.

۳. مدیریت ریسک و انتخاب قوانین وستگارد

انتخاب مجموعه‌ای از قوانین وستگارد (مانند 1_{3S} به تنهایی یا مجموعه پیچیده‌تر $1_{2S}/2_{1S}/4_{1S}/4_{2S}/R_{2S}$) یک فرآیند مدیریت ریسک است.

* آنالیت‌های حساس (High Risk): برای تست‌هایی که تغییر کوچک در آن‌ها می‌تواند آسیب جدی به بیمار بزند (مانند تروپونین، پتاسیم، داروهای درمانی)، باید از قوانین سخت‌گیرانه‌تر (با حساسیت بالاتر به خطا، مانند 2_{2S} و 10_S) استفاده شود.

* آنالیت‌های غیرحساس (Low Risk): برای تست‌هایی که TE_a آن‌ها بزرگ است و تغییرات کوچک در آن‌ها ریسک کمی دارد (مانند پروتئین تام)، می‌توان از قوانین ساده‌تر (مانند 1_{3S} به تنهایی) استفاده کرد.

* مفهوم: Sigma Metric

* تعریف

* کاربرد: این معیار، عملکرد دستگاه را بر اساس TE_a و آمارهای خودتان (Bias و SD) ارزیابی می‌کند.

* قاعده کلی: سیستم‌هایی با 6σ عالی نیاز به QC کمتری دارند. سیستم‌هایی با 3σ قابل قبول (نیاز به قوانین وستگارد پیچیده و سخت‌گیرانه‌تری دارند).

۴. کاربرد عملی: تدوین برنامه QC هدفمند

به شرکت‌کنندگان بیاورید که چگونه بر اساس TE_a ، برنامه QC خود را تدوین کنند:

* محاسبه آمارهای خودی Bias و SD را برای هر آنالیت محاسبه کنید (از EQA و IQC).

* تعیین TE_a : از منبعی مانند Ricos یا CLIA برای هر آنالیت استفاده کنید.

* محاسبه Sigma Metric: هر آنالیت را محاسبه کنید.

* انتخاب Rule Set:

* اگر 5σ می‌توان از قوانین ساده‌تر (مانند 1_{3S}) استفاده کرد.

* اگر $4\sigma < \sigma$ باید از قوانین چندگانه کامل وستگارد استفاده کرده و تلاش برای بهبود SD (دقت) یا Bias (صحت) افزایش یابد.

این رویکرد، QC را از یک فعالیت روزمره به یک ابزار استراتژیک برای مدیریت بالینی ریسک تبدیل می‌کند.

با توجه به اینکه می‌خواهید خطای کل (Total Error - TE) برای اندازه‌گیری گلوکز را در آزمایشگاه خودتان محاسبه کنید، این کار بخشی از فرآیند اعتبار سنجی روش (Method Validation) است. خطای کل شامل مجموع انحراف سیستماتیک (Bias) و خطای تصادفی (Imprecision) است و معمولاً با فرمول $TE = |Bias| + 1.96 \times CV$ که CV ضریب تغییرات است محاسبه می‌شود. این بر اساس استانداردهای CLSI و CAP انجام می‌شود تا مطمئن شوید روش شما دقت کافی برای تصمیم‌گیری‌های بالینی دارد.

من بر اساس راهنماهای استاندارد (مانند CLSI EP09 برای accuracy و EP05 برای precision)، قدم به قدم فرآیند را شرح می‌دهم. این فرآیند برای آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی طراحی شده و نیاز به تجهیزات استاندارد مانند آنالایزر شیمی بالینی (مثل روش آنزیمی hexokinase برای گلوکز) دارد. اگر آزمایشگاه شما کوچک است، از کیت‌های تجاری و کنترل کیفیت (QC) استفاده کنید.

قدم به قدم اندازه گیری خطای کل گلوکز:

1. آماده سازی و انتخاب روش اندازه گیری:

- روش اندازه گیری گلوکز را مشخص کنید (مثلاً روش آنزیمی گلوکز اکسیداز یا hexokinase روی دستگاه اتوماتیک مانند Roche Cobas یا Siemens Dimension).
- تجهیزات را کالیبره کنید (با استفاده از استانداردهای کالیبراتور).
- مواد لازم: نمونه های QC سطوح پایین، متوسط و بالا گلوکز، مثلاً از Bio-Rad یا Randox، نمونه های بیمار (حداقل 40 نمونه برای اعتبار سنجی)، و روش مرجع (اگر ممکن، مقایسه با روش استاندارد مانند HPLC، اما اگر نه، از مقادیر هدف QC استفاده کنید).
- اهداف را تعریف کنید: مثلاً TE باید کمتر از TEa مجاز (مانند 7.9% بر اساس NACB) باشد.

2. ارزیابی دقت: (Precision - Imprecision)

- نمونه های QC را در سطوح مختلف (مثلاً سطح پایین: mg/dL 50، متوسط: mg/dL 100، بالا: mg/dL 300) انتخاب کنید.
- هر نمونه را حداقل 20 بار در یک روز (برای within-run precision) و 20 بار در روزهای مختلف (برای between-run precision) اندازه گیری کنید.
- میانگین (Mean)، انحراف استاندارد (SD) و ضریب تغییرات ($CV = (SD / Mean) \times 100\%$) را محاسبه کنید.
- هدف CV: باید کمتر از 3.3% باشد (بر اساس استانداردهای NACB برای گلوکز).

3. ارزیابی صحت: (Accuracy - Bias)

- نتایج روش خود را با روش مرجع مقایسه کنید (مثلاً نمونه های شناخته شده از CAP proficiency testing یا QC با مقادیر هدف).
- حداقل 40 نمونه بیمار را اندازه گیری کنید و نتایج را با مقادیر مرجع مقایسه کنید.
- Bias = (Mean محاسبه کنید - Mean روش شما) / (مرجع $\times 100\%$)
- از تحلیل رگرسیون (مثل Deming regression) برای بررسی همبستگی استفاده کنید (هدف: شیب ≈ 1 ، رهگیری ≈ 0 ، ضریب همبستگی $r > 0.99$).
- هدف Bias: کمتر از 2.5% (برای گلوکز).

4. محاسبه خطای کل: (Total Error)

- از فرمول استاندارد استفاده کنید: $TE = |Bias| + 1.96 \times CV$ در درصد، برای اطمینان 95%.
- این مقدار را با TEa مجاز مقایسه کنید (برای گلوکز، $TEa \approx 7.9\%$ بر اساس NACB یا 10% بر اساس CLIA).
- اگر $TE > TEa$ ، روش را تنظیم کنید (مثل کالیبراسیون مجدد یا بررسی تداخلات مانند همولیز یا لیپمی).

5. تحلیل داده ها و گزارش:

- داده ها را در نرم افزاری مانند Excel یا Minitab تحلیل کنید (محاسبه میانگین، SD، رگرسیون).
- نتایج را مستند کنید: مثلاً نمودار scatter plot برای مقایسه روش ها.

- اگر TE مجاز بود، روش را تأیید کنید؛ **иначе** ، علت را بررسی کنید (مثل تداخلات یا خطای اپراتور).

6. کنترل مداوم:

- پس از اعتبار سنجی، از QC روزانه استفاده کنید و Westgard rules را برای نظارت بر TE اعمال کنید.
- هر 6 ماه اعتبار سنجی را تکرار کنید.

مثال کاربردی:

فرض کنید در آزمایشگاه شما از روش hexokinase برای گلوکز استفاده می‌کنید. یک نمونه QC با مقدار هدف 100 mg/dL دارید.

قدم 2: (Precision) نمونه را 20 بار اندازه‌گیری می‌کنید. نتایج: 98, 99, 101, 100, 102, ... (میانگین = 100 mg/dL, SD 100 = 2 mg/dL). پس $CV = (2 / 100) \times 100\% = 2\%$.

قدم 3: (Bias) مقایسه با روش مرجع: میانگین روش شما 100 mg/dL ، مرجع $98 \times 98 / (100 - 98)$ mg/dL. Bias = 2.04%. $100\% \approx 2.04\%$.

قدم 4: (TE) $TE = |2.04| + 1.96 \times 2 = 2.04 + 3.92 = 5.96\%$.

نتیجه (مجاز): $TE = 5.96\% < 7.9\%$ ، پس روش معتبر است.

اگر TE بیشتر بود (مثل 10%)، کالیبراتور را چک کنید یا نمونه‌ها را مجدد اندازه‌گیری کنید. برای محاسبات دقیق‌تر، از نرم‌افزار استفاده کنید. اگر داده‌های واقعی دارید، می‌توانم کمک کنم محاسبه کنم!

سؤال این است که آیا منظور شما از «دقیقاً 100 نمی‌خواند» این است که دستگاه شما مقدار کالیبراتور گلوکز با مقدار هدف 100 mg/dL را بالاتر یا پایین‌تر از این مقدار نشان می‌دهد؟ و آیا می‌خواهید بدانید که چه مقدار انحراف (خطا) از مقدار هدف 100 mg/dL در آزمایشگاه تشخیص پزشکی مجاز است؟ پاسخ من بر این فرض است که شما در مورد **خطای کل مجاز - Total Allowable Error (TEa)** برای اندازه‌گیری گلوکز در آزمایشگاه بالینی سؤال می‌کنید، و دستگاه شما یک آنالایزر شیمی بالینی (نه گلوکومتر POC) است.

خطای مجاز برای کالیبراتور گلوکز (100 mg/dL)

بر اساس استانداردهای بین‌المللی مانند **CLSI** ، **NACB** ، و **CLIA** ، خطای کل مجاز (TEa) برای گلوکز در آزمایشگاه‌های بالینی به شرح زیر است:

1. استاندارد **NACB** توصیه‌شده برای کیفیت بالا:)

- خطای کل مجاز (TEa) برای گلوکز **7.9%** است.
- برای کالیبراتور 100 mg/dL ، این یعنی:
- خطا تا $7.9 \pm$ mg/dL مجاز است.
- محدوده مجاز: **92.1 تا 107.9 mg/dL**

2. استاندارد **CLIA** برای (Proficiency Testing)

- خطای مجاز برای گلوکز $10 \pm \text{mg/dL}$ یا $10 \pm \%$ (هر کدام که بزرگتر باشد).
- برای 100 mg/dL ، $10 \pm \%$ برابر است با $10 \pm \text{mg/dL}$.
- محدوده مجاز: **90 تا 110 mg/dL**

3. توضیح عملی:

- اگر دستگاه شما مقداری بین **92.1 تا 107.9 mg/dL** بر اساس (NACB یا **90 تا 110 mg/dL** بر اساس (CLIA نشان دهد، در محدوده مجاز است و نیازی به تنظیم فوری نیست.
- NACB - سختگیرانه‌تر است و برای آزمایشگاه‌هایی که کیفیت بالا را هدف دارند، مناسب‌تر است CLIA. بیشتر برای ارزیابی‌های قانونی استفاده می‌شود.

قدم‌های عملی برای بررسی:

1. بررسی مقدار خوانده‌شده:

- فرض کنید دستگاه شما برای کالیبراتور 100 mg/dL مقدار 105 mg/dL نشان می‌دهد:
- خطا $= |105 - 100| = 5 \text{ mg/dL}$
- درصد خطا $= (100 / 5) \times 100\% = 5\%$
- این مقدار (5%) کمتر از TEa مجاز (7.9% یا 10%) است، پس قابل قبول است.
- اگر مقدار مثلاً 115 mg/dL باشد (خطا $= 15 \text{ mg/dL}$ ، 15%)، خارج از محدوده مجاز است.

2. اقدامات در صورت خطای غیرمجاز:

- کالیبراسیون مجدد: کالیبراتور را دوباره اجرا کنید و مطمئن شوید که شرایط (دما، زمان نگهداری کالیبراتور، و (pipetting درست است.
- بررسی QC: نمونه‌های کنترل کیفیت (QC) را در سطوح مختلف اجرا کنید تا ببینید آیا مشکل در کالیبراسیون است یا دستگاه.
- بررسی تداخلات: مطمئن شوید که نمونه کالیبراتور تحت تأثیر عوامل محیطی (مثل همولیز، لیپمی، یا دمای نامناسب) نیست.
- تکرار آزمایش: حداقل 3 بار کالیبراتور را اندازه‌گیری کنید و میانگین بگیرید تا خطای تصادفی کاهش یابد.

3. اگر دستگاه همچنان خارج از محدوده خواند:

- دستورالعمل‌های دستگاه (SOP) را بررسی کنید.
- با سازنده کالیبراتور یا دستگاه تماس بگیرید.
- از یک کالیبراتور دیگر یا روش مرجع (اگر در دسترس است) برای مقایسه استفاده کنید.

مثال کاربردی:

-کالیبراتور: 100 mg/dL

-مقدار خوانده شده توسط دستگاه: 94 mg/dL

-خطا: $mg/dL 6 = |94 - 100|$ ، درصد خطا $= \frac{6}{100} \times 100\% = 6\%$

-بررسی: $6\% > 7.9\%$ (NACB) و 10% (CLIA) ، پس در محدوده مجاز است.

-نتیجه: دستگاه شما معتبر است و نیازی به تنظیم نیست.

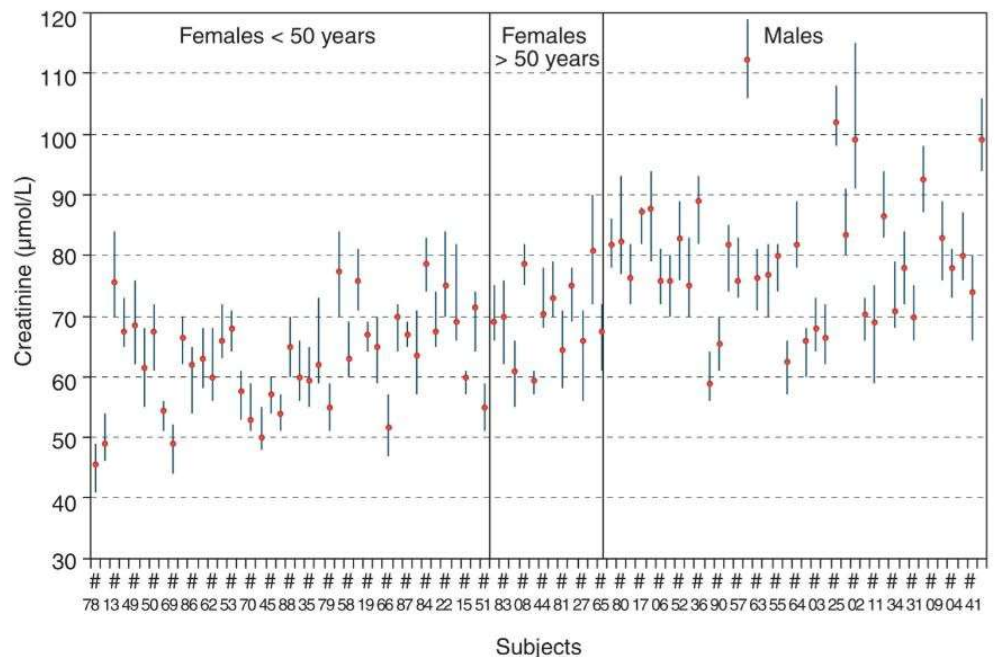
نکات اضافی:

-اگر از دستگاه **Point-of-Care (POC)** مثل گلوکومتر استفاده می‌کنید، استاندارد ISO 15197:2013 اعمال می‌شود که ± 15 mg/dL برای مقادیر > 100 mg/dL مجاز است (یعنی 85 تا 115 mg/dL برای 100 mg/dL).

-برای اطمینان، همیشه از نمونه‌های QC در کنار کالیبراتور استفاده کنید و Westgard Rules را برای کنترل کیفیت روزانه اعمال کنید.

-اگر مقدار خوانده شده به طور مداوم خارج از محدوده است (مثلاً همیشه 110 mg/dL) ، ممکن است Bias سیستماتیک وجود داشته باشد که نیاز به کالیبراسیون یا سرویس دستگاه دارد.

Fig. 7.1 Biological variability of creatinine in serum of 90 subjects with physiological renal function, subjected to sampling once a week for 10 consecutive weeks. The data are divided by gender and, within the same group, sorted by increasing age (from 20 to 69 years for women and from 20 to 59 years for men). The horizontal line indicates the median, and the vertical line indicates the range of dispersion of the values (maximum-minimum) of each subject



***تغییرات درون فردی (CV_i):** طول خطوط عمودی برای هر فرد نسبتاً کوتاه است. این نشان می‌دهد که غلظت کراتینین در یک فرد، حتی در ۱۰ هفته، نوسانات کمی دارد. این یعنی CV_i برای کراتینین پایین است.

* **تغییرات بین فردی (CV_g):** تفاوت بین خطوط افقی (نقاط تنظیم میانگین فردی) در میان افراد مختلف بسیار زیاد است. به عنوان مثال، در گروه "Females < 50 years" برخی افراد دارای میانگین کراتینین حدود ۴۰ μmol/L هستند، در حالی که برخی دیگر حدود ۷۰ μmol/L دارند. این نشان می‌دهد که CV_g برای کراتینین بالا است.

* **نتیجه‌گیری عملی:** از آنجایی که CV_i بسیار کوچک‌تر از CV_g است (شاخص فردیت پایین است)، کراتینین یک آنالیت با فردیت بالا در نظر گرفته می‌شود.

* مفهوم بالینی: تفسیر نتایج کراتینین یک بیمار با مقایسه آن با نتایج قبلی خود او (به جای مقایسه با دامنه مرجع کل جمعیت) بسیار حساس‌تر و موثرتر است. تغییر کوچک در کراتینین فرد می‌تواند نشان‌دهنده تغییر قابل توجهی در عملکرد کلیه باشد. امیدوارم این توضیحات کامل و مفید باشد. اگر سوال خاصی در مورد هر بخش از متن یا نمودار دارید، لطفاً بپرسید

بخش هشتم: کنترل کیفی توسط نتایج بیماران (Patient Data QC)

۱. مقدمه: چرا به نتایج بیماران نیاز داریم؟

* خلاصه تخصصی: کنترل کیفی داخلی (IQC) فقط فاز تحلیلی را کنترل می‌کند و تنها یک نقطه از عملکرد دستگاه (غلظت‌های QC) را ارزیابی می‌کند.

* نقش Patient Data QC: این روش‌ها بر تغییرات بیولوژیک مورد انتظار در نتایج بیمار تمرکز دارند و به طور خاص برای کشف خطاهای سیستماتیک کوچک (Small Shifts) که قوانین وستگارد ممکن است در آن‌ها تأخیر داشته باشند، و همچنین کشف خطاهای فاز پیش از آزمایش (Pre-analytical Errors) که QC داخلی قادر به شناسایی آن‌ها نیست، طراحی شده‌اند.

۲. تکنیک‌های کلیدی Patient Data QC

دو روش اصلی و کاربردی برای کنترل کیفی مبتنی بر داده‌های بیمار وجود دارد:

الف. کنترل توسط میانگین نتایج نرمال (Mean of Normals - MON)

* تعریف تخصصی: در این روش، میانگین نتایج آنالیت‌ها برای گروهی از بیماران که دارای نتایج در محدوده مرجع (Reference Range) هستند، در طول زمان پایش می‌شود.

* فلسفه: اگرچه نتایج هر بیمار نوسان دارد، میانگین نتایج تعداد زیادی بیمار نرمال، به دلیل قوانین آماری (قانون اعداد بزرگ)، باید در یک مقدار پایدار باقی بماند.

* کاربرد عملی:

* تشخیص شیفت (Shift): اگر یک شیفت کوچک و پایدار در دستگاه رخ دهد (مثلاً به دلیل کالیبراسیون ضعیف)، QC داخلی ممکن است آن را با تأخیر نشان دهد. اما MON بلافاصله میانگین نتایج بیماران را جابه‌جا کرده و یک هشدار سیستماتیک سریع را صادر می‌کند.

* اجرا: معمولاً نیاز به نرم‌افزار QC پیشرفته دارد. باید یک میانگین هدف (Target Mean) برای جمعیت نرمال آزمایشگاه تعریف شود و میانگین روزانه نتایج روی یک نمودار کنترل شود.

* نکته تدریس: این روش برای آنالیت‌هایی که حجم نمونه‌های نرمال آن‌ها بالاست (مانند سدیم، کلرید، پروتئین) و توزیع نتایج آن‌ها نسبتاً محدود است، بسیار موثر است.

ب. کنترل توسط اختلاف (Delta Check)

* تعریف تخصصی: اختلاف بین نتیجه فعلی یک آنالیت در بیمار، با نتیجه قبلی همان آنالیت در همان بیمار (با یک فاصله زمانی مشخص) بررسی می‌شود. اگر اختلاف از یک حد آستانه (Delta Limit) تجاوز کند، نتیجه جدید به عنوان مشکوک علامت‌گذاری می‌شود.

* فلسفه: تغییرات بیولوژیک در بدن انسان تدریجی است. تغییرات ناگهانی و شدید (مثلاً ۱۰٪ افزایش پتاسیم در دو ساعت) معمولاً ناشی از یک خطای آزمایشگاهی یا خطای حیاتی نمونه‌گیری است، نه یک تغییر بیولوژیک واقعی.

* کاربرد عملی:

* کشف خطای (Pre-analytical نمونه‌گیری): قوی‌ترین ابزار برای این منظور. مثال: اگر پتاسیم بیمار قبلاً ۴.۰ mEq/L بوده و امروز ۱۰.۲ mEq/L باشد، احتمالاً این نتیجه ناشی از همولیز شدید در نمونه‌گیری یا خطای جابجایی نمونه است، نه عملکرد بد دستگاه.

* کشف خطای رونویسی: اگر پرسنل نتیجه بیمار دیگری را به اشتباه به نام بیمار فعلی وارد کنند.

* نکته تدریس Delta Limit: باید بر اساس تغییرپذیری بیولوژیک درون فردی (Intra-individual Variation) و با مشورت بالینی تعیین شود. اگر حد آستانه کوچک باشد، هشدارهای کاذب افزایش می‌یابد.

۳. ترکیب IQC و Patient Data QC

نکته اصلی تدریس این است که این دو روش رقیب نیستند، بلکه مکمل یکدیگر هستند.

روش | QC تمرکز اصلی | نوع خطای اولیه قابل کشف | قدرت کشف خطای | Pre-analytical
(IQC | نمودار | (Levey-Jennings عملکرد معرف و دستگاه | سیستماتیک و تصادفی فاز تحلیلی | پایین |
(Delta Check | داده‌های بیمار | ثبات هویت بیمار و نمونه | خطای نمونه‌گیری، خطای جابجایی | بالا |
(MON | داده‌های بیمار | پایداری میانگین عملکرد | شیف‌های کوچک سیستماتیک | متوسط |
* فلوچارت تصمیم‌گیری:

QC * داخلی (IQC) خارج از کنترل است: توقف اجرا، اقدامات اصلاحی فاز تحلیلی

QC * داخلی (IQC) در کنترل است، اما Delta Check فعال می‌شود: بررسی فوری نمونه بیمار (همولیز، لخته، برچسب)، تکرار نمونه‌گیری در صورت لزوم. این موضوع تأیید می‌کند که مشکل در نمونه بوده و دستگاه خوب کار کرده است.

۴. اقدامات اصلاحی ناشی از Patient Data QC

* فعال شدن MON: نشان‌دهنده یک مشکل سیستماتیک در کالیبراسیون یا پایداری معرف است. اقدام اصلاحی شبیه به نقض قانون $10_{\bar{X}}$ است.

* فعال شدن Delta Check: پرسنل باید:

- * نتیجه جدید را تأیید نکنند.
- * نمونه فعلی را از نظر کیفی (همولیز، لخته) بررسی کنند.
- * سابقه بیمار را بررسی کنند.
- * در صورت شک بالا، درخواست نمونه‌گیری مجدد کنند.

این بخش، پرسنل را به سمت یک رویکرد Holistic در QC سوق می‌دهد که کل فرآیند آزمایش (از نمونه‌گیری تا گزارش) را پوشش می‌دهد.

استاد گرامی،

از آنجایی که در مرحله قبل شرح بخش هشتم (کنترل کیفی توسط نتایج بیمار) (Patient Data QC - ارائه شد، در اینجا شرح کامل، تخصصی و کاربردی بخش نهم دوره با عنوان "اقدامات اصلاحی (Corrective Actions) و پیشگیرانه (Preventive Actions)" را به عنوان الگوی تدریس شما ارائه می‌دهم.

این بخش حیاتی، حلقه نهایی سیستم QC است که دانش آماری و قوانین را به فرآیند حل مشکل (Troubleshooting) و بهبود مستمر تبدیل می‌کند.

۲. Delta Check: پایش یکپارچگی نمونه بیمار

- **تعریف تخصصی:** مقایسه نتیجه‌ی فعلی یک آنالیت در بیمار با آخرین نتیجه‌ی گزارش شده‌ی وی (در یک بازه زمانی تعریف شده).
- **کاربرد: Delta Check** برای شناسایی **تغییرات ناگهانی و غیرمعمول** در نتایج بیمار که بعید است ریشه‌ی بیولوژیکی داشته باشند، به کار می‌رود.
- **نقض قانون (Positive Delta):** اگر اختلاف بین نتیجه فعلی و نتیجه قبلی از یک حد مجاز تعیین شده تجاوز کند، احتمالاً نشان‌دهنده‌ی یکی از موارد زیر است:
 1. **اشتباه نمونه‌گیری:** (Sample Mix-up) جابه‌جایی نمونه بیمار با بیمار دیگر.
 2. **خطای پیش‌تحلیلی:** مانند نمونه‌گیری سخت، رقیق شدن نمونه، یا Short Draw.
 3. **خطای دستگاهی:** نقص ناگهانی و شدید در عملکرد دستگاه (مثلاً 1gs ناگهانی و غیرقابل توضیح).
 4. **خطای وارد کردن داده‌ها:** (Clerical Error) اشتباه در وارد کردن دستی نتایج قبلی.
- **نکته تدریس:** حد **Delta** نباید یک عدد دلخواه باشد. بهترین روش تعیین آن بر اساس **مجموع تغییرات بیولوژیکی درون فردی و تغییرات تحلیلی (SD)** است تا فقط تغییراتی که از نظر بالینی غیرممکن هستند را رد کند.



MEDICAL LABORATORY

DR. POURREZA

۳. Mean of Normals (MON): پایش بایاس سیستماتیک

- **تعریف تخصصی:** محاسبه‌ی میانگین روزانه نتایج گروه بزرگی از بیمارانی که نتایج آن‌ها در محدوده مرجع (Reference Range) قرار دارد.
- **فرضیه:** اگرچه نتایج بیماران مختلف در طول روز متغیر است، اما میانگین یک گروه بزرگ از نتایج "نرمال" نباید در طول زمان تغییر کند.
- **کاربرد:**
 - **کشف شیفت‌ها و روندهای سیستماتیک کوچک:** MON به ویژه برای کشف Bias (خطای سیستماتیک) های کوچک و ظریف که ممکن است توسط IQC با سطوح کنترل دور از خط برش بالینی، نادیده گرفته شوند، بسیار حساس است.
 - **مناسب برای:** آنالیت‌هایی که حجم تست بالا و محدوده‌ی مرجع ثابتی دارند (مانند سدیم، کلرید، پروتئین تام).
 - **الگوریتم پایش:** MON روزانه بر روی یک نمودار کنترل رسم می‌شود و قوانین آماری (معمولاً قوانینی مشابه Westgard مانند $10\bar{x}$ یا $2s$) بر روی آن اعمال می‌گردد. جابه‌جایی پایدار در MON نشان‌دهنده یک Shift Bias در سیستم است.



۴. پیوند عملی و جایگاه این تکنیک‌ها در مدیریت ریسک

- **پوشش خطا: Patient Data QC** تنها ابزاری است که در زمان واقعی می‌تواند خطاهای Pre – analytical (مانند جابه‌جایی نمونه) را شناسایی کند و ریسک گزارش نتایج فاجعه‌بار را به حداقل می‌رساند.
- **الگوریتم تصمیم‌گیری در آزمایشگاه:**
 1. اجرای IQC: (پایش فاز تحلیلی).
 2. تأیید نتایج IQC: (تأیید صحت دستگاه).
 3. اجرای Patient Data QC (Delta Check): نتایج بیماران باید از Delta Check عبور کنند.
 4. اجرای Patient Data QC (MON): پایش روزانه جهت اطمینان از عدم وجود Bias سیستماتیک پنهان.
- **نتیجه‌گیری برای کارآموزان:** اتکای صرف به کنترل کیفی سرمی، آزمایشگاه را در برابر ۶۰٪ - ۷۰٪ خطاهای پیش‌تحلیلی آسیب‌پذیر می‌کند. MON و Delta Check، ستون‌های فقرات نظارت جامع و مبتنی بر ریسک هستند.

بخش نهم: اقدامات اصلاحی (Corrective) و پیشگیرانه (Preventive)

۱. تعریف و تمایز اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه

این بخش باید با تفکیک واضح این دو مفهوم، که سنگ بنای سیستم مدیریت کیفیت (QA) هستند، آغاز شود:

اقدام | هدف | زمان انجام | مثال کاربردی

اقدام اصلاحی | (Corrective Action - CA) رفع علت ریشه‌ای یک خطای مشاهده‌شده (نقض قانون Westgard) برای جلوگیری از تکرار مجدد آن. | پس از وقوع خطا (واکنشی). | کالیبره کردن مجدد دستگاه پس از یک شیفت (Shift) در QC.

اقدام پیشگیرانه | (Preventive Action - PA) حذف علل بالقوه خطا، قبل از اینکه خطا رخ دهد. | قبل از وقوع خطا (فعال). | تعویض قطعات دستگاه طبق برنامه نگهداری پیشگیرانه (PM) یا تنظیم مجدد قوانین QC پس از مشاهده روند (Trend).

* نکته تدریس QC: داخلی صرفاً یک محرک است. هدف نهایی QC، ثبت، بررسی و انجام CA و PA است. اگر پس از یک خطای QC، فقط تست تکرار شود اما علت آن رفع نشود، فرآیند QC تکمیل نشده است.

۲. اقدامات اصلاحی (CA) در مواجهه با خطاهای تحلیلی

اقدامات اصلاحی باید بر اساس نوع خطا (تصادفی یا سیستماتیک) که در بخش‌های ۵ و ۶ تشخیص داده شد، هدفمند باشند.

الف. الگوریتم CA برای خطای سیستماتیک (Systematic Error - Shift/Trend)

* بررسی کالیبراسیون: آیا دستگاه به تازگی کالیبره شده است؟ آیا کالیبراتور منقضي شده یا اشتباه آماده شده است؟ (شایع‌ترین علت شیفت ناگهانی).

* بررسی معرف: (Reagent) آیا Lot معرف تغییر کرده؟ آیا معرف به درستی مخلوط شده یا دمای نگهداری آن رعایت نشده است؟

* بررسی سخت‌افزار دستگاه: در صورت روند (Trend) طولانی‌مدت، باید قطعات دستگاه (مانند لامپ اسپکتروفتومتر، سنسور دما، پمپ پیپت) بررسی شوند.

* تأیید مجدد: (Re-Verification) پس از انجام اقدام اصلاحی (مثلاً کالیبراسیون مجدد)، QC باید دوباره اجرا شود. اگر نتایج QC در کنترل (In Control) قرار گرفت، می‌توان نتایج بیماران را گزارش کرد.

ب. الگوریتم CA برای خطای تصادفی (Random Error - R_{4S})

* بررسی ماده: QC: آیا ماده QC به درستی مخلوط شده بود؟ آیا حباب هوا یا لخته در لوله QC وجود داشت؟

* بررسی محیط کار: آیا نوسان برق، لرزش میز دستگاه یا تغییر ناگهانی دما وجود داشت؟

* بررسی اپراتور/دستگاه: آیا خطای پیپت دستی یا اتوماتیک رخ داده است؟ (تنظیم و سرویس پروب نمونه‌برداری).

* نکته حیاتی: هرگونه اقدام اصلاحی، از جمله تاریخ و علت آن، باید به دقت در دفتر ثبت QC یا نرم‌افزار ثبت شود تا قابلیت ردیابی (Traceability) حفظ شود.

۳. اقدامات پیشگیرانه (PA) برای بهبود مستمر

PA شامل فعالیت‌هایی است که هدف آن‌ها بهبود (SD دقت) و (Bias صحت) سیستم شماس است.

محرک | PA اقدام پیشگیرانه توصیه شده

$1S_4$ یا $10_{X\}$ فعال شد | انجام کالیبراسیون پیشگیرانه قبل از اینکه QC به حد $3SD$ \ برسد |

CV یا SD آزمایشگاه بالا است | آموزش مجدد پرسنل در مورد پیپت کردن و آماده‌سازی نمونه. بررسی برنامه نگهداری پروب‌ها و سرویس دستگاه |.

نتایج EQA/PT ضعیف است | تغییر Lot یا برند معرف در صورت امکان. تأیید مجدد متد و پارامترهای دستگاه |.

Delta Check | مکرر فعال می‌شود | آموزش مجدد پرسنل نمونه‌گیری در مورد تکنیک رگ‌گیری، ترتیب پر کردن لوله‌ها و زمان سانتریفیوژ (پیوند با فاز). (Pre-analytical).

۴. برخورد با نتایج بیماران در هنگام خطا

* قانون طلایی: نتایج هیچ بیماری از یک اجرای تحلیلی که "رد شده است" نباید گزارش شود.

* فرآیند بازپردازش: (Rerunning)

* پس از اجرای موفق (QC در کنترل)، ابتدا نمونه‌های بحرانی بیمار (Critical Samples) دوباره آزمایش شوند.

* اگر نتایج بحرانی تأیید شد، کل سری نمونه‌های بیمار دوباره آزمایش شوند یا به صورت علمی تأیید گردند.

* اگر نمونه کافی برای تکرار تست بیمار نبود، باید با هماهنگی بخش پذیرش، درخواست نمونه‌گیری مجدد داده شود.

این بخش، کارآموزان را موظف می‌کند که QC را به عنوان یک تعهد قانونی و اخلاقی به صحت نتایج در نظر بگیرند.

استاد گرامی،

از آنجایی که در مرحله قبل شرح بخش نهم (اقدامات اصلاحی و پیشگیرانه) ارائه شد، در اینجا شرح کامل، تخصصی و کاربردی بخش دهم دوره با عنوان "کنترل کیفی در فاز (Pre-Analytical نمونه‌گیری)" را به عنوان الگوی ارائه می‌دهم.

این بخش، نقطه اوج دوره است که QC تحلیلی را به اصلی‌ترین منبع خطا در آزمایشگاه (فاز پیش از آزمایش) پیوند می‌زند.

بخش دهم: کنترل کیفی در فاز (Pre-Analytical نمونه‌گیری)

۱. مقدمه: چرا فاز Pre-analytical حیاتی است؟

* واقعیت آماری: ۶۰٪ تا ۷۰٪ از کل خطاهای آزمایشگاهی در فاز پیش از آزمایش رخ می‌دهند. هیچ سیستم کنترل کیفی داخلی (IQC) یا دستگاه تحلیلی پیشرفته‌ای نمی‌تواند نمونه‌ای را که به دلیل خطای نمونه‌گیری یا آماده‌سازی آسیب دیده است، "نجات دهد".

* هدف این بخش: ارائه ابزارها و روش‌های QC غیر آماری برای شناسایی و جلوگیری از خطاهایی که منشأ بیولوژیک یا فرآیندی دارند.

۲. متغیرهای نمونه‌گیری که کیفیت را تحت تأثیر قرار می‌دهند

کیفیت نمونه به شدت تحت تأثیر عملکرد پرسنل نمونه‌گیری و شرایط بیمار است.

* آماده‌سازی بیمار:

* ناشتایی: عدم رعایت ناشتایی می‌تواند بر نتایجی مانند گلوکز، تری‌گلیسیرید و آنالیت‌های دارای تغییرات غذایی تأثیر بگذارد.

* ورزش یا استرس: می‌تواند بر نتایج LDH، CPK و هورمون‌ها تأثیر بگذارد.

* فرآیند رگ‌گیری:

* تورنیکه (Tourniquet): نگه داشتن طولانی‌مدت تورنیکه (بیش از ۱ دقیقه) منجر به هموکنسنتراسیون (Hemoconcentration) و افزایش کاذب آنالیت‌های بزرگ (مانند پروتئین تام، کلسیم، آهن) می‌شود.

* ترتیب پر کردن لوله‌ها (Order of Draw): عدم رعایت ترتیب (مانند آلودگی لوله‌های EDTA به لوله‌های بعدی) می‌تواند باعث خطاهای بحرانی (مانند افزایش پتاسیم کاذب) شود.

* حمل و نقل و نگهداری:

* سانتریفیوژ: تأخیر در سانتریفیوژ لوله‌های پتاسیم (به دلیل خروج از سلول) یا لوله‌های قند (به دلیل گلیکولیز) باعث خطاهای سیستماتیک می‌شود.

۳. کنترل کیفی دیداری (Visual QC) نمونه‌ها

این یک QC سریع و غیر آماری است که باید بلافاصله پس از سانتریفیوژ توسط مسئول فنی انجام شود:

- * الف. همولیز: (Hemolysis)
 - * شرح: پارگی گلبول‌های قرمز و آزاد شدن هموگلوبین در سرم/پلاسما (مایع قرمز/صورتی).
 - * تأثیر کیفی: افزایش کاذب شدید پتاسیم (به دلیل غلظت بالای درون سلولی)، LDH و فسفات. همچنین در بسیاری از تست‌های فتومتریک (مانند بیلی‌روبین) تداخل (Interference) ایجاد می‌کند.
- * ب. لیپمی: (Lipemia)
 - * شرح: وجود ذرات چربی (مانند تری‌گلیسیرید) در سرم/پلاسما مایع شیری/کدر.
 - * تأثیر کیفی: ایجاد کدورت که در بسیاری از تست‌های فتومتریک باعث تداخل (Interference) و حجم‌گیری کاذب می‌شود. این حالت معمولاً در نمونه‌های غیرناشتا رخ می‌دهد.
- * ج. ایکتریک: (Icteric)
 - * شرح: حضور بیلی‌روبین بالا (مایع زرد تیره/نارنجی).
 - * تأثیر کیفی: اگرچه نشان‌دهنده پاتولوژی بیمار است، غلظت‌های بالا می‌تواند در برخی تست‌های خاص (مانند تست‌های مبتنی بر اکسیداسیون-احیا) تداخل ایجاد کند.
 - * اقدام عملی: در صورت مشاهده همولیز یا لیپمی شدید، باید نتیجه را در گزارش قید کرده یا در صورت تداخل شدید، درخواست نمونه‌گیری مجدد داده شود.

۴. اقدامات پیشگیرانه (PA) برای کنترل فاز Pre-analytical

تنها راه بهبود QC در این فاز، اجرای قوی اقدامات پیشگیرانه (PA) و پایش مستمر است:

- * استانداردسازی SOPs: ایجاد و اجباری کردن دستورالعمل‌های استاندارد (SOPs) واضح برای نحوه آماده‌سازی بیمار، ترتیب پر کردن لوله‌ها، و حداکثر زمان مجاز بین نمونه‌گیری تا سانتریفیوژ.
- * ارزیابی مهارت پرسنل: انجام ارزیابی‌های منظم و مستقیم (Observation) از تکنیک رگ‌گیری پرسنل نمونه‌گیری.

* پایش شاخص‌های کیفیت: (Quality Indicators - QIs)

- * محاسبه نرخ خطا: به صورت دوره‌ای، درصد نمونه‌های همولیز شده یا درصد نمونه‌هایی که نیاز به نمونه‌گیری مجدد دارند را محاسبه کنید.
- * هدف: تعیین نرخ هدف (مثلاً همولیز کمتر از ۰.۵٪) و تلاش برای رسیدن به آن.
- * استفاده از Delta Check: همانطور که در بخش ۸ ذکر شد، استفاده از Delta Check قوی‌ترین ابزار نرم‌افزاری شما برای گرفتن خطاهای Pre-analytical است که از بازرسی چشمی عبور کرده‌اند (مثلاً جابجایی نمونه).
- این بخش، تأکید می‌کند که کیفیت در آزمایشگاه از کنار تخت بیمار آغاز می‌شود و مسئولیت کنترل کیفی، بر عهده تمام پرسنل، از پذیرش تا گزارش‌دهی است.

معيار سيگما (Sigma Metric)

مطلب ارائه شده در مورد «عملکرد یک روش اندازه‌گیری برای کاربرد پزشکی در نظر گرفته شده آن» و به طور خاص، استفاده از معيار سيگما (Sigma Metric) در آزمایشگاه‌های بالینی است.

معيار سيگما چیست؟

معيار سيگما یک ابزار آماری مهم در مدیریت کیفیت است که برای ارزیابی عملکرد روش‌های اندازه‌گیری (تست‌ها و آزمایش‌ها) در آزمایشگاه‌های بالینی به کار می‌رود.

هدف اصلی:

* ارزیابی عملکرد آزمایش: به آزمایشگاه‌ها کمک می‌کند تا ببینند دقت و صحت (صحت شامل دقت و اریبی است) یک تست خاص تا چه حد برای کاربرد بالینی در نظر گرفته شده آن مناسب است.

* تعیین نیاز کیفی: به تعیین معیارها و الزامات کیفی مورد نیاز برای یک تست کمک می‌کند.

* بهینه‌سازی کنترل کیفیت (QC): برای تعیین فرکانس بهینه و قوانین کنترل کیفیت (QC rules) مورد نیاز برای تضمین کیفیت نتایج استفاده می‌شود.

نحوه محاسبه:

شکل ۱۱.۱۰ یک مفهوم آماری مهم در مدیریت کیفیت به نام سیستم سیگما (Sigma System) را نشان می‌دهد. این مفهوم، به خصوص در حوزه‌هایی مانند تست‌های آزمایشگاهی یا فرایندهای تولید، برای ارزیابی عملکرد یک فرایند در مقایسه با نیازمندی‌های کیفی (تحمل‌های خطا) به کار می‌رود.

تشریح اجزای شکل ۱۱.۱۰
شکل از دو نمودار مجزا، الف (A) و ب (B)، تشکیل شده است که هر دو یک توزیع نرمال (شکل زنگوله) را نشان می‌دهند.

۱. توزیع نرمال (منحنی زنگوله)

* منحنی: این منحنی نشان‌دهنده توزیع واریابی (Distribution of variability) یا پراکندگی نتایج در یک فرایند اندازه‌گیری است. قله منحنی نماینده میانگین نتایج است (که در اینجا بر روی صفر متمرکز شده است).

* پراکندگی (واریابی): پهنای منحنی نشان‌دهنده انحراف معیار (Standard Deviation) یا σ (سیگما) است. هرچه منحنی باریک‌تر باشد، فرایند دقیق‌تر و واریابی آن کمتر است.

* مقیاس سیگما (Sigma Scale): محور افقی بر اساس مضرب‌های انحراف معیار (σ) مدرج شده است (از -۶ تا +۶). هر واحد در این مقیاس معادل یک انحراف معیار است.

۲. حد خطای مجاز (TE_a Limit)

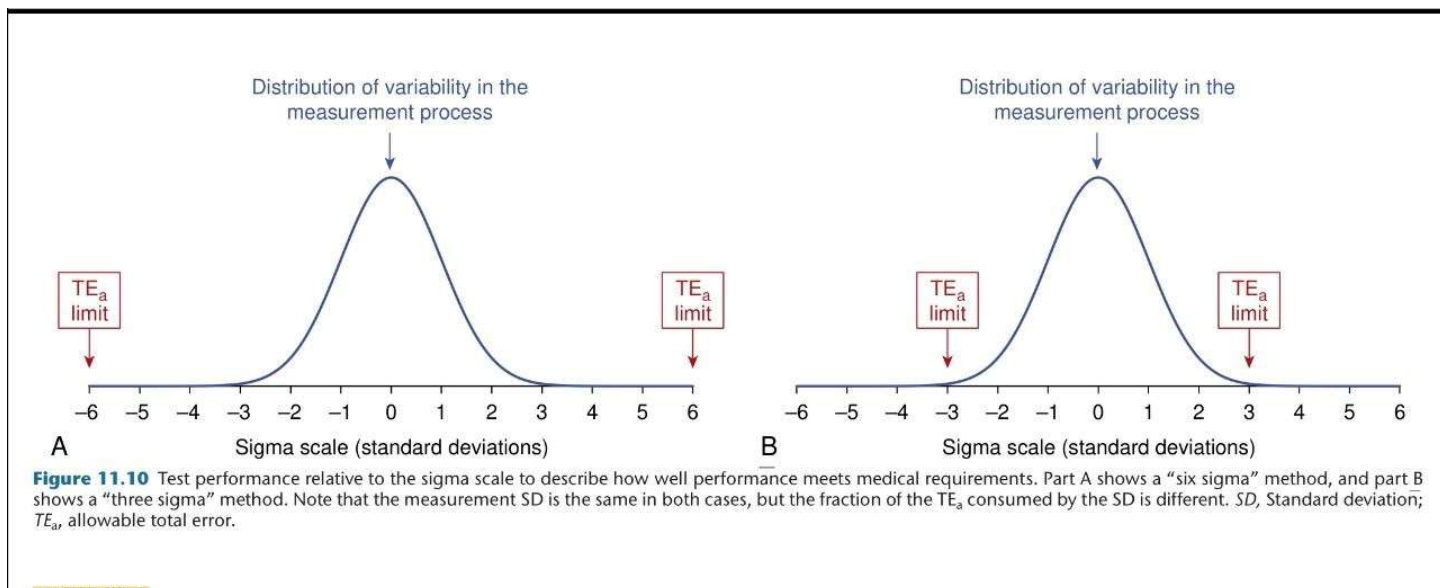
* فلش‌های قرمز رنگ: این فلش‌ها حدود مجاز کل خطا (Total Allowable Error) یا TE_a را نشان می‌دهند که یک نیازمندی پزشکی یا کیفی است. این حدود، مشخص می‌کنند که نتایج یک اندازه‌گیری تا چه حد می‌توانند از مقدار هدف (میانگین یا صفر) منحرف شوند و همچنان قابل قبول باشند.

شکل، تفاوت بین عملکرد فرآیند در دو سطح کیفی مختلف (۳ سیگما و ۶ سیگما) را توضیح می‌دهد:

الف: سیستم ۳ سیگما ("Three Sigma" method)

* در این حالت، حدود خطای مجاز (TE_a) بر روی مقادیر تقریبی $3 \pm$ سیگما (σ) فرآیند اندازه‌گیری قرار گرفته است.

* معنی: این بدان معناست که کل پهنای مجاز خطا (TE_a) تقریباً برابر با ۶ برابر انحراف معیار فرآیند (6σ) است.



۳. محاسبه معیار سیگما

اکنون این مقادیر را در فرمول معیار سیگما قرار می‌دهیم:

$$\text{Sigma} = \frac{(TE_a - |\text{Bias}|)}{CV}$$

$$\text{Sigma} = \frac{(9\% - 2\%)}{2.5\%}$$

$$\text{Sigma} = \frac{7\%}{2.5\%}$$

$$\text{Sigma} = 2.8$$

کاهش ناپایداری (خطای تصادفی) به معنی بالا بردن دقت و تکرارپذیری روش است.

اقدام اصلاحی | هدف | چگونگی اجرا

---|---|---

کنترل شرایط محیطی | کاهش نوسانات تصادفی | اطمینان از پایداری دما و شرایط نگهداری معرف‌ها (Reagents) و کنترل‌ها. پرهیز از نور مستقیم یا نوسانات شدید حرارتی در محل دستگاه.

بهره‌وری تکنسین | استانداردسازی فرآیند | آموزش مستمر و استانداردسازی تکنیک‌های کاری اپراتورها، به‌ویژه در مورد مراحل دستی (مانند آماده‌سازی نمونه، پیپت کردن)، برای کاهش خطای انسانی.

استفاده از سیستم‌های اتوماتیک | کاهش {CV} دستی | استفاده حداکثری از اتوماسیون (Automation) برای کاهش خطای ناشی از پیپت‌های دستی و افزایش دقت و تکرارپذیری.

۳. تأثیر معیار سیگما بر کنترل کیفیت (QC)

وقتی شما با کاهش Bias و {CV} ، معیار سیگما را به ۶ می‌رسانید، بزرگترین مزیت این است که:

TABLE 11.2

Probability of Acceptable or Erroneous Results Based on the Sigma Scale^a

Sigma Value	Percent of Results within Specification	Percent of Results With an Error (Defect)	Errors (Defects) Per Million Opportunities
1	68	32	317,311
2	95.5	4.5	45,500
3	99.7	0.3	2,700
4	99.994	0.006	63
5	99.99994	0.00006	0.6
6	99.9999998	0.0000002	0.002

^aThe values in this table are based on a Gaussian statistical distribution and do not include the “1.5 sigma shift” frequently introduced to recognize that many manufacturing processes have been observed to have a long-term drift approximately ± 1.5 SD when operating in a stable condition. The 1.5 sigma shift is not used for QC rules design.

* کاهش چشمگیر کنترل کیفیت: شما می‌توانید از یک برنامه QC بسیار ساده استفاده کنید (مانند $1_{3.5s}$ یا 1_{4s}) و فرکانس انجام QC را کاهش دهید.

* هزینه کمتر، کیفیت بالاتر: این امر منجر به کاهش تعداد QC های غیرضروری، صرفه‌جویی در مواد مصرفی و زمان اپراتور می‌شود، در حالی که اطمینان از تشخیص خطا در نتایج بیمار در بالاترین سطح ممکن است.

نکته کلیدی:

برای رسیدن به شش سیگما، باید {CV} و Bias در مجموع کمتر از یک ششم $\{TE\}_a$ باشند. این تنها زمانی ممکن است که یک روش اندازه‌گیری ذاتاً قوی را انتخاب کرده و سپس آن را به طور بی‌نقص مدیریت و کالیبره کنید.

۲. مرحله بهبود مستمر: استراتژی‌های کاهش خطا

پس از انتخاب روش مناسب، تمرکز بر کاهش منابع خطا برای رساندن عدد سیگما به 6 است.

الف. کاهش اریبی (Bias Reduction - خطای سیستماتیک)

کاهش اریبی بیشترین تأثیر را در افزایش معیار سیگما دارد.

- کالیبراسیون دقیق: اطمینان از استفاده از مواد استاندارد و قابل ردیابی (Traceable) برای حفظ **Accuracy**.
- ردیابی اریبی: مقایسه دوره‌ای نتایج داخلی با یک روش مرجع معتبر و تصحیح هرگونه انحراف مشاهده‌شده.
- نگهداری پیشگیرانه (PM): اجرای منظم برنامه PM برای جلوگیری از مشکلات سخت‌افزاری دستگاه (مانند پروب یا لامپ) که منجر به خطای سیستماتیک می‌شوند.

ب. کاهش ناپایداری (CV Reduction - خطای تصادفی)

به منظور افزایش دقت و تکرارپذیری روش.

- کنترل شرایط محیطی: حفظ پایداری دما و شرایط نگهداری معرف‌ها و کنترل‌ها برای کاهش نوسانات تصادفی.
- بهره‌وری تکنسین: استانداردسازی تکنیک‌های کاری اپراتورها، به‌ویژه در مراحل دستی (ببیت کردن)، برای کاهش خطای انسانی.
- استفاده از اتوماسیون: حداکثرسازی استفاده از سیستم‌های خودکار برای جایگزینی مراحل دستی و افزایش دقت و تکرارپذیری.

در ادامه، یک نمونه واقعی و کاربردی از محاسبه سیگما متریک (Sigma Metric) برای تست گلوکز در یک آزمایشگاه تشخیص طبی** به صورت گام به گام، با دو حالت (۳ سیگما و ۶ سیگما)** آورده‌ام. این توضیح دقیقاً مطابق روش استاندارد CLSI EP15 و Westgard QC تنظیم شده است.

✍ مثال واقعی: ارزیابی عملکرد تست گلوکز

⚙ اطلاعات پایه از کنترل کیفی (مثال واقعی)

پارامتر	مقدار
میانگین کنترل (Mean)	mg/dL 100
انحراف معیار (SD)	mg/dL 2
Bias (تفاوت میانگین آزمایشگاه با میانگین گروه هم‌تا)	3%
TEa (Total Allowable Error) از CLIA	±10%

◆ گام ۱: محاسبه %CV

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

$$2\% = 100 \times \frac{2}{100} = \%CV$$



◆ گام ۲: وارد کردن داده‌ها در فرمول سیگما

فرمول اصلی سیگما متریک:

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

✅ حالت ۱: عملکرد عالی (۶ سیگما)

داده‌ها	مقدار
TEa	10%
Bias	2%
CV	1.3%

$$6.15 = \frac{2 - 10}{1.3} = \Sigma$$

◆ نتیجه: سیستم در محدوده ۶ سیگما (عالی) است

✍ خطاهای تصادفی و سیستماتیک تقریباً حذف شده‌اند

✅ قوانین Westgard 1s کافی است (کنترل ساده)

⚠ حالت ۲: عملکرد ضعیف‌تر (۳ سیگما)

مقدار	داده‌ها
10%	TEa
3%	Bias
2.3%	CV

$$3.04 = \frac{3 - 10}{2.3} = \Sigma$$

◆ نتیجه: سیستم در محدوده ۳ سیگما (مرزی) است

📊 احتمال بروز خطا بیشتر است

⚙ نیاز به قوانین کنترلی شدیدتر دارد:

- $1_2s \rightarrow$ هشدار
- $2_2s, R_4s, 4_1s, 10_x \rightarrow$ قواعد حذف (Rejection Rules)

📖 تفسیر عملی

محدوده سیگما	کیفیت روش	توضیح
$3 >$	غیرقابل قبول	نیاز به بررسی فوری
4-3	قابل قبول با قوانین سختگیرانه QC	کنترل دوبل یا روزانه
6-4	خوب	کنترل استاندارد کافی است
$6 <$	عالی	حداقل کنترل نیاز است



DR.POURREZA