

کنترل کیفی در آزمایشگاه

رقیه اصلانیان

کارشناس ارشد بیوشیمی

دانشگاه علوم پزشکی اردبیل

مقدمه

تاریخ شروع کنترل کیفی محصولات و فرآورده‌های تولیدشده، هم‌زمان با تولید محصولات شروع شده است. در ابتدا کنترل کیفی محصولات با نگاه کردن به ظاهر محصولات و تأیید ظاهری آن‌ها و بحث و گفتگو در مورد معایب و محاسن آن‌ها صورت می‌گرفت، اما پس از پیدایش محاسبات آماری و استفاده آن در علوم مختلف، قرن هفدهم به قرن کنترل کیفیت دستاوردهای صنعتی توسط آمار معروف شد. با این حال استفاده اصولی از آمار برای کنترل کیفیت محصولات از اوایل قرن بیستم شروع شد. در سال 1924 Walter.A Shewart از کارکنان شرکت تلفن بل با کمک چارت ابداعی خود محصولات کمپانی را از نظر کیفی کنترل می‌کرد؛ این چارت که به چارت شوارتز معروف گردید در کارخانه‌ها و آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی مورد استفاده قرار گرفت. استفاده از کنترل کیفی در صنعت در مقایسه با آزمایشگاه‌ها زودتر صورت گرفت و در آزمایشگاه‌ها کمی دیرتر، یعنی در سال 1953 معمول شد. از اواسط قرن بیستم برنامه کنترل کیفی خارجی نیز مرسوم شد و آزمایشگاه‌ها برای بررسی عملکرد خود نتایج آزمایش‌های خود را با آزمایشگاه‌های دیگر مقایسه می‌کردند.

هدف از کنترل کیفی

به‌طور کلی هدف هر آزمایشگاهی اخذ نتیجه صحیح و درست و اندازه‌گیری دقیق نمونه‌های آزمایشگاهی است و برای رسیدن به این هدف باید میزان و نوع تغییرات غیراستانداردی که در آزمایشگاه‌ها صورت می‌گیرد شناسایی شده و خطاهای آزمایشگاه به حداقل ممکن برسد. برای یافتن متدهای اندازه‌گیری صحیح، قابل دسترس، بی‌خطر و قابل تکرار در آزمایشگاه، روش‌های گوناگونی وجود دارد. گردآوری این روش‌ها به‌صورت اصولی و مستند برای ارتقاء کیفیت خدمات آزمایشگاهی لازم است. کنترل کیفی شامل طیف وسیعی از فعالیت‌ها است که اجرای آن‌ها در یک قالب منسجم و مستند باعث رسیدن آزمایشگاه به کیفیت مطلوب و مقبول می‌گردد.

اصول کنترل کیفی

برای دستیابی به سیستم سلامت کارآمد بایستی تمامی بخش‌های درگیر در این سیستم مورد توجه و کنترل قرار بگیرند. پزشکان برای انتخاب صحیح شیوه‌های درمانی نیازمند تشخیص درست می‌باشند؛ تشخیص نادرست ممکن است باعث تأخیر در درمان بیماران شده و یا در موارد نادر منجر به فوت آنان گردد. جامعه آزمایشگاهی به‌عنوان یکی از بخش‌های مهم سیستم سلامت در این زمینه وظیفه مهمی دارد و می‌تواند در تشخیص و درمان بیماران نقش مهمی را ایفاء نماید. در راستای ایفای این نقش و بالا بردن کیفیت خدمات آزمایشگاهی باید مبحث کنترل کیفی به کارکنان آزمایشگاه آموزش داده شده و بر اجرای آن نظارت کامل صورت گیرد. اجرای این موارد برای آزمایشگاه پرهزینه و زمان‌بر بوده و نیاز به افراد کارآموده دارد. متأسفانه برخی از آزمایشگاه‌ها خواهان انجام چنین کاری نیستند و آن را کاری بی‌هوده و اضافی تلقی می‌کنند، اما اجرای این موارد برای سلامتی و بالا بردن کیفیت کار آزمایشگاه ضروری بوده و شامل تمامی مراحل آزمایش از مرحله درخواست آزمایش توسط پزشک تا مرحله جوابدهی است. فرایند کنترل کیفی، تمامی فاکتورهای مؤثر بر نتایج آزمایش مانند تجهیزات و دستگاه‌ها، مواد و محلول‌ها، عوامل انسانی و محیطی را مورد نقد و بررسی قرار داده، صحت و دقت نتایج حاصله را تضمین نموده و توجیهات منطقی اقتصادی و هزینه‌ای را به دنبال دارد.

روش‌های تضمین کیفیت

سه متغیر عمده بر کیفیت پاسخها در آزمایشگاه اثر دارد که کنترل آن‌ها ضامن کیفیت است:

متغیرهای پیش از انجام آزمایش (preanalytical variable): شامل تقاضای آزمایش، شناسایی بیمار، آماده کردن بیمار، نمونه‌گیری، انتقال نمونه، نگهداری نمونه، پردازش و آماده‌سازی نمونه، تقسیم نمونه‌ها، تهیه لیست کاری، کارهای دفتری و نگهداری و بایگانی

متغیرهای حین آزمایش (analytical variable): شامل روش آزمایش، استاندارد و کالیبره کردن، ثبت روش‌ها و دستور کارها، کنترل معرف‌ها، تجهیزات و وسایل، کنترل کیفیت آزمایش انجام شده با روش‌های آماری و چارتهای کنترلی، بایگانی و نگهداری آن‌ها

متغیرهای پس از انجام آزمایش (post analytical variable): شامل وارد کردن پاسخها، تایپ و آماده نمودن جوابها، امضاء، درج مقادیر نرمال و بایگانی پاسخها

کنترل متغیرهای مؤثر بر کیفیت

کنترل متغیرهای پیش از انجام آزمایش: تحقیقات نشان می‌دهد حدود 45٪ خطاهای آزمایشگاه در این قسمت روی می‌دهد. از آنجائیکه مسئولیت دقت و صحت آزمایش‌ها بر عهده آزمایشگاه است و مسائل بسیاری ممکن است قبل از انجام آزمایش‌ها روی دهد که بر نتایج آن تأثیرگذار باشد و تعدادی از آن‌ها خارج از محیط آزمایشگاه صورت می‌گیرد، لذا شناسایی علل خطا و کاهش میزان آن نیاز به همکاری بخش‌های مختلف آزمایشگاه و در مراکز درمانی نیاز به همکاری افرادی خارج از محیط آزمایشگاه مانند پزشک و پرستار با آزمایشگاه دارد.

کنترل متغیرهای حین انجام آزمایش: حدود 10٪ خطاهای آزمایشگاهی در این بخش صورت می‌گیرد. برای رسیدن به نتیجه درست و صحیح و کاهش خطا در این مرحله نیاز به پرسنل کارآموده و آگاه است که بتوانند تمام فاکتورهای مؤثر در روند انجام آزمایش را شناسایی کرده و آن‌ها را مدیریت کنند. علاوه بر پرسنل فنی تمامی عوامل مؤثر بر فرایند اجرای آزمایش اعم از دستگاه‌ها، وسایل، معرف‌ها و عوامل محیطی نیز بر نتایج آزمایش تأثیر می‌گذارند.

کنترل متغیرهای پس از انجام آزمایش: 45٪ باقیمانده خطاهای آزمایشگاهی مربوط به این بخش است. مهم‌ترین خطایی که بعد از آزمایش روی می‌دهد تهیه گزارش از نتایج آزمایش است که بیشتر آن‌ها در بررسی نهایی توسط مسئول آزمایشگاه کشف می‌شود، اما برخی از آن‌ها نیز کشف‌نشده گزارش می‌گردد. مشکل دیگری که ممکن است در این قسمت به وجود بیاید دادن جواب آزمایش یک بیمار به بیمار دیگر است که برای رفع چنین خطاهایی استفاده از سیستم جوابدهی پیشرفته، آموزش پرسنل جوابدهی و دقت در چک نتایج بیماران تا حدودی می‌تواند پیشگیرانه باشد.

کنترل کیفی داخلی (IQC) WHO: هدف از کنترل کیفی داخلی را اطمینان از ثبات روزانه سیستم آزمایش تعریف می‌کند. کنترل کیفی داخلی در آزمایشگاه‌ها برای پایش روزانه دقت و صحت روش اندازه‌گیری به کار می‌رود.

کنترل کیفی داخلی در بخش بیوشیمی: بیوشیمی مهم‌ترین بخش آزمایشگاه محسوب می‌شود و لذا کیفیت کار انجام‌شده در این بخش در ارتقاء سطح خدمات آزمایشگاه بسیار مؤثر است. انجام کنترل کیفی در بخش بیوشیمی نیاز به مراحل گوناگون و گسترده‌ای دارد که تعدادی از آن‌ها با انتخاب نویسنده در این مبحث توضیح داده شده است.

نمونه کنترل

طبق نظر CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute) مواد کنترلی بایستی متفاوت از کالیبراتور باشند. ماده‌های کنترلی دارای محدوده غلظتی هستند که اغلب برای کنترل کیفیت روش آزمایشگاهی بکار می‌روند و نباید به‌عنوان جایگزین کالیبراتور استفاده شوند. کالیبراتورها دارای مقادیر مشخص هستند که برای کالیبراسیون استفاده می‌شوند. هر آزمایشگاهی باید نمونه کنترلی خود را در دو سطح نرمال و غیرنرمال اندازه‌گیری نماید؛ نمونه‌های کنترلی نرمال نمونه‌هایی هستند که غلظت آنالیت‌های آن در سطح نرمال قرار دارد و نمونه‌های کنترلی غیرنرمال نمونه‌هایی هستند که غلظت آنالیت‌های آن‌ها بالاتر یا پایین‌تر از سطح نرمال قرار دارد. مواد کنترلی در دو نوع لیوفیلیزه و مایع هستند که ممکن است از یک یا چند آنالیت با غلظت مشخص تشکیل شده باشند. هرکدام از انواع مواد کنترلی معایب و مزایای خود را دارند. کنترل‌های مایع محلول‌های آماده مصرف هستند و مشکلی در حجم‌رسانی ندارند، اما مواد موجود در این محلول‌ها ممکن است در برخی روش‌ها تداخل نموده و منجر به خطا گردند. کنترل‌های لیوفیلیزه نیز بایستی توسط وسایل حجمی مناسب و طبق دستور سازنده کنترل به حجم رسانده شوند، در غیراین‌صورت باعث بروز خطا می‌گردد. مواد کنترلی همچنین ممکن است به دو شکل دارای مقادیر مشخص (assayed) و فاقد مقادیر مشخص (unassayed) باشند که هر دو برای بررسی دقت بکار می‌روند.

غلظت ماده کنترلی

برای کنترل کیفی داخلی بهتر است از دو غلظت مختلف کنترل استفاده شود که عبارتند از:

1- غلظت مناسب برای تصمیم‌گیری پزشکی (appropriate medical decision): یعنی ماده کنترلی را

انتخاب کرد که غلظت ماده مورد آزمایش آن در اطراف مقادیری باشد که در تشخیص پزشکی مؤثر می‌باشند، مثلاً برای گلوکز ناشتا می‌توان دو غلظت 50 و 120 میلی‌گرم در دسی‌لیتر را انتخاب کرد که این دو مقدار در تشخیص هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی برای پزشک مهم است. مقادیر medical decision آزمایش‌های مختلف متفاوت است و باید با دقت انتخاب شوند.

2- غلظت در محدوده گزارش‌دهی روش آزمایشگاهی (reportable range): به‌عنوان مثال اگر سازنده کیت

گلوکز، محدوده اندازه‌گیری گلوکز را بین 30 تا 400 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در نظر گرفته، در این حالت بایستی کنترلی را انتخاب کرد که محدوده غلظتی آن برای گلوکز بین 40 تا 380 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باشد.

خواص مواد کنترلی

- 1- ثبات و پایداری: طرز تهیه و نگهداری مواد کنترلی راحت و آسان بوده و بعد از آماده شدن برای مدت طولانی قابل نگهداری باشد.
- 2- نمونه کنترل باید از لحاظ اقتصادی برای آزمایشگاه مقرون به صرفه بوده و دسترسی و خرید آن آسان و میزان مصرف کنندگان آن زیاد باشد.
- 3- مشابهت با نمونه انسانی مورد آزمایش: نمونه کنترل را ترجیحاً با توجه به نمونه انسانی مورد آزمایش انتخاب می کنند مانند کنترل های با پایه سرم، خون و پلاسما
- 4- نمونه کنترلی باید مطمئن بوده و عاری از آلودگی و عوامل بیماری زا باشد.
- 5- هموزن بودن: نمونه کنترل باید یکنواخت بوده و غلظت آنالیت های آن یکسان باشد، در عین حال فاقد مواد نگهدارنده مداخله گر باشد.
- 6- عدم وجود اثرات زمینه ای: بین سرم کنترل و معرف مورد استفاده بایستی همخوانی وجود داشته باشد و اثری از وجود اثرات زمینه ای نباشد.

کنترل کیفیت آماری

جمع آوری، تنظیم و محاسبه داده های حاصل از نتایج آزمایش ها و بالاخره نتیجه گیری از این داده ها پایه آمار در آزمایشگاه است که امروزه با کمک کامپیوتر صورت می گیرد. در کنترل کیفیت آماری نمونه کنترلی به عنوان نماینده یک گروه از بیماران در نظر گرفته می شود و همراه با نمونه بیماران و کاملاً مشابه آن آزمایش می شود و درستی و صحت اندازه گیری از روی مقادیر نمونه کنترلی ارزیابی می شود. اگر مقادیر به دست آمده از نمونه کنترلی در حد قابل قبول و در محدوده تعریف شده باشد نتایج آزمایش بیماران گزارش می شود، اما اگر خارج از محدوده تعریف شده باشد احتمال وجود خطا در سیستم آزمایش وجود دارد و تا زمان رفع خطا قادر به گزارش نتایج بیماران نخواهد بود.

میانگین Mean

میانگین، معدل یکسری از نتایج است و واحد آن همان واحد اندازه گیری نمونه می باشد. مقدار میانگین مواد کنترلی در واقع تخمینی از گرایش مرکزی توزیع نتایج کنترل است که در عملکرد مناسب و شرایط پایدار فراهم می شود. هرگونه تغییر در

صحت آزمایش مانند خطای سیستماتیک باعث تغییر در مقدار میانگین مواد کنترلی گردیده که با یک تغییر و رانش از توزیع مرکزی نتایج کنترل دیده می‌شود.
فرمول میانگین به صورت زیر است:

$$mean = \frac{\sum x_i}{n}$$

n = تعداد دفعات آزمایش

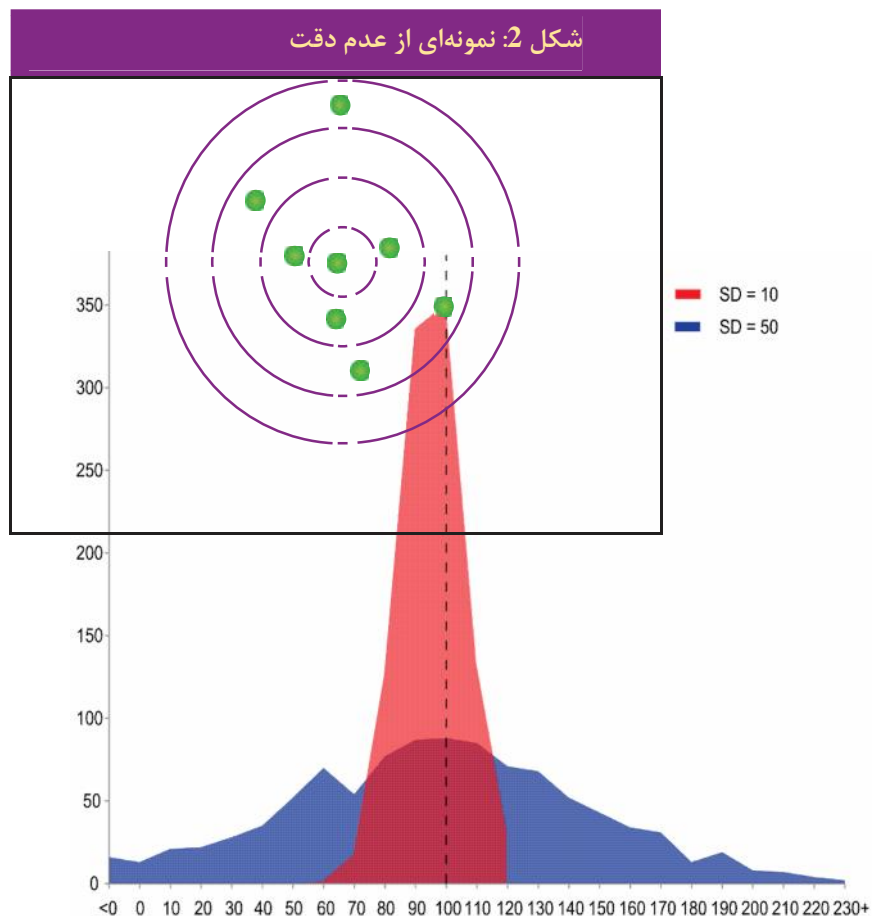
$$\sum x_i = \text{مجموع نتایج به دست آمده از نمونه کنترلی}$$

انحراف معیار (Standard deviation)

نشان‌دهنده پراکندگی موجود در نتایج است. واحد SD همان واحد اندازه‌گیری نمونه است، یعنی اگر واحد اندازه‌گیری برای نمونه مورد آزمایش میلی‌گرم بر دسی‌لیتر باشد، واحد انحراف معیار نیز همان میلی‌گرم بر دسی‌لیتر خواهد بود. انحراف معیار نماینده دقت و یا عدم دقت (precision or imprecision) در آزمایش و اندازه‌گیری نمونه است و با خطای راندوم مرتبط است درحالی‌که میانگین نشان‌دهنده مرکز تمایل و گرایش بوده و با صحت دستگاه و خطای سیستماتیک مرتبط است (شکل 1 و 2). SD بزرگ‌تر نشان‌دهنده خطای راندوم بزرگ‌تر و دقت پایین‌تر است اما SD کوچک‌تر باعث ایجاد منحنی توزیع نرمال باریک‌تر و تیزتر گردیده، خطای راندوم کمتر شده و باعث بهبودی دقت متد می‌گردد (شکل 3).

شکل 1: نمونه‌ای از صحت و دقت بالا

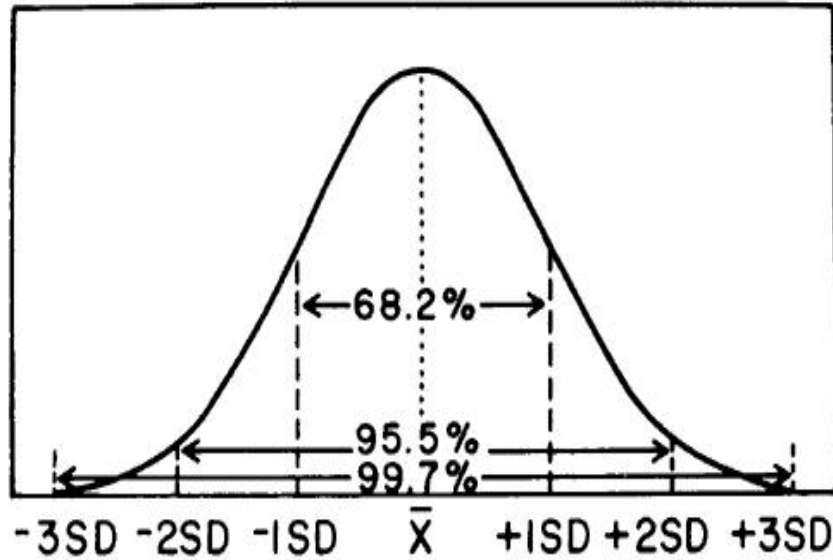




(شکل 3): مقایسه منحنی توزیع نرمال با مقادیر SD بزرگ تر و کوچک تر

همانطور که در شکل می‌بینید، منحنی توزیع با SD کوچک به صورت باریک و نوک‌تیز و با SD بزرگ به صورت پهن و گسترده است.

انحراف معیار را بر مبنای توزیع نرمال (Normal Distribution Curve) یا گوسین (Gaussian Curve) تفسیر می‌کنند (اگر آزمایشی برای چندین بار تکرار شود و نتایج توسط منحنی نشان داده شوند منحنی خاصی به وجود می‌آید که آن را منحنی پراکندگی طبیعی یا گوسین می‌گویند). در یک توزیع نرمال 68٪ نتایج حاصله بین میانگین و یک انحراف معیار ($\text{mean} \pm 1\text{SD} = 68\%$) قرار دارند، 95٪ نتایج بین میانگین و دو انحراف معیار ($\text{mean} \pm 2\text{SD} = 95\%$) و 99/7٪ نتایج بین میانگین و سه انحراف معیار قرار می‌گیرند ($\text{mean} \pm 3\text{SD} = 99.7\%$)، پس احتمال اینکه خواننده‌ای به‌طور اتفاقی خارج از محدوده $\text{mean} \pm 2\text{SD}$ باشد 5٪ و برای $\text{mean} \pm 3\text{SD}$ 0.3٪ می‌باشد (شکل 4).



(شکل 4): منحنی توزیع نرمال

انحراف معیار را با فرمول زیر محاسبه می کنند:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (xi - mean)^2}{n - 1}}$$

n = تعداد خواننده ها

xi = مقدار هر تک خواننده

mean = میانگین خواننده ها

ضریب تغییرات (CV (Coefficient of Variation

نشان دهنده درصد انحراف معیار به میانگین می باشد و با فرمول زیر محاسبه می شود:

$$CV\% = \frac{SD * 100}{mean}$$

SD متدی است که مقدار آن با میزان غلظت تغییر می‌کند، یعنی در مقادیر بالاتر غلظت SD بزرگ‌تر خواهد بود و در مقادیر پایین‌تر غلظت، مقدار آن کوچک‌تر خواهد شد، بنابراین SD را در سطح غلظت موردنظر برآورد می‌کنند و به دلیل اینکه CV نشان‌دهنده نسبت انحراف معیار به غلظت آن است برآورد بهتری را از عملکرد متد و فراتر از یک محدوده غلظت به ما نشان می‌دهد.

انواع خطاها

همانگونه که در مطالب قبلی اشاره شد دو نوع خطا در سیستم آزمایش وجود دارد؛ خطای سیستماتیک و خطای راندوم

خطای سیستماتیک

خطای سیستماتیک به صورت تفاوت مابین میانگین نتایج به دست آمده از آزمایش و مقادیر رفرنس تعریف می‌شود. به‌طور کلی خطای سیستماتیک با تغییر در میانگین نتایج کنترل دیده می‌شود. این تغییر در میانگین ممکن است به صورت تدریجی اتفاق بیافتد و نشان‌دهنده trend باشد و یا به یک‌باره اتفاق افتاده و نشان‌دهنده shift باشد.

Trend: Trend به صورت افزایش یا کاهش پایدار در نتایج نمونه کنترلی در طی چهار روز یا بیشتر از چهار روز و یا افزایش و یا کاهش نتایج نمونه کنترلی فراتر از محدوده 2SD تعریف می‌شود. Trend باعث از دست رفتن اعتبار و اطمینان سیستم آزمایش می‌شود (شکل 5) و مواردی که باعث ایجاد آن می‌شود به صورت زیر است.

- 1- خرابی منبع نور دستگاه
- 2- انباشته شدن تدریجی ظرف نمونه یا محلول از گرد و غبار
- 3- انباشته شدن تدریجی سطح الکترودها از گرد و غبار
- 4- خراب شدن تدریجی مواد کنترلی
- 5- کهنه شدن و خرابی ریجنت‌ها
- 6- خراب شدن تدریجی محفظه انکوباسیون در مورد تست‌های آنزیمی

7- خراب شدن تدریجی اینتگریتی فیلتر نوری

8- خراب شدن تدریجی کالیبراسیون

Shift: تغییرات ناگهانی و یکباره در میانگین کنترل به صورت شیفت یا تغییر جهت ناگهانی تعریف می‌شود. شیفت در داده‌های QC نشان‌دهنده تغییرات مثبت یا منفی چشمگیر و ناگهانی در انجام آزمایش است. شیفت دقت آزمایش را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد، ولی نقاطی که از نتایج نمونه کنترل در این حالت به وجود می‌آید نشان‌دهنده تغییر در میانگین و به وجود آمدن میانگین جدید است (شکل 5). شیفت ممکن است به دلایل زیر اتفاق بیافتد:

1- تغییر در تهیه و فرمولاسیون ریجنت‌ها

2- تغییر در Lot number ریجنت‌ها

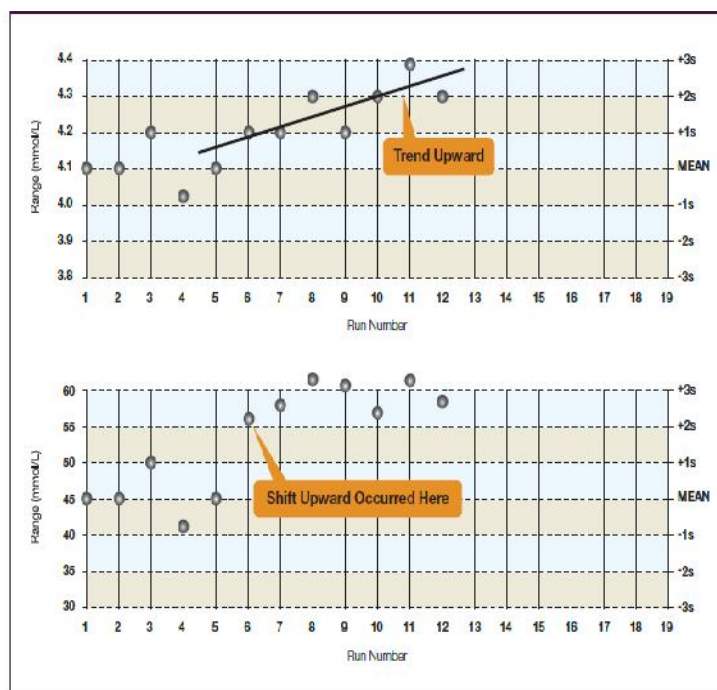
3- تغییر ناگهانی در انکوباسیون در مورد آزمایش‌های آنزیمی

5- تغییر در دما و رطوبت اتاق

6- نقص در سمپلینگ سیستم

7- نقص در سیستم توزیع ریجنت‌ها

8- کالیبراسیون غلط



(شکل 5): شکل بالا نشان‌دهنده Trend و شکل پایین شیفت را نشان می‌دهد

خطای راندوم

در کنترل کیفی هرگونه انحراف مثبت یا منفی از میانگین نتایج کنترل به عنوان خطای راندوم در نظر گرفته می شود، پس می توان نتیجه گرفت که خطای راندوم با انحراف معیار مرتبط بوده و با آن ارزیابی می شود. در خطاهای راندوم دقت آزمایش پایین است و در خطاهای سیستماتیک صحت آزمایش پایین می باشد. خطاهای راندوم برخلاف خطاهای سیستماتیک با تکرار آزمایش آشکار می شوند. شکل زیر نمایی شماتیک از خطای راندوم و سیستماتیک را نشان می دهد:



	نتایج A	نتایج B	نتایج C
صحت	پایین	بالا	پایین
دقت	بالا	بالا	پایین
خطای سیستماتیک	دارد	ندارد	دارد
خطای راندوم	ندارد	ندارد	دارد

(شکل 6): خطای سیستماتیک و راندوم

صحت (Accuracy): نشان دهنده دوری و نزدیکی مقدار اندازه گیری شده به مقدار واقعی است که هر دو با یک واحد اندازه گیری شده اند؛ صحت در واقع تفاوت مابین مقادیر واقعی با مقادیر اندازه گیری شده را نشان می دهد. بیشتر مرسوم است که

صحت را با خطای سیستماتیک مرتبط می‌دانند، اما CLSI اصطلاح عدم صحت (inaccuracy) را صحیح‌تر دانسته و آن را به‌عنوان خطای کل در نظر می‌گیرد که هم شامل خطای سیستماتیک و هم خطای راندوم است.

دقت (precision): دقت یک آزمایش در تکرارپذیری آزمایش مشخص می‌شود، درجه تغییر و نوسان در نتایج به‌دست‌آمده از تکرار یک آزمایش نشان‌دهنده دقت و یا عدم دقت یک سیستم اندازه‌گیری است. طبق نظر CLSI سنجش کمی دقت با مقادیر SD و CV انجام می‌شود که مقایسه نتایج آن با مقادیر رفرنس می‌تواند نشان‌دهنده دقت یا عدم دقت یک آزمایش باشد.

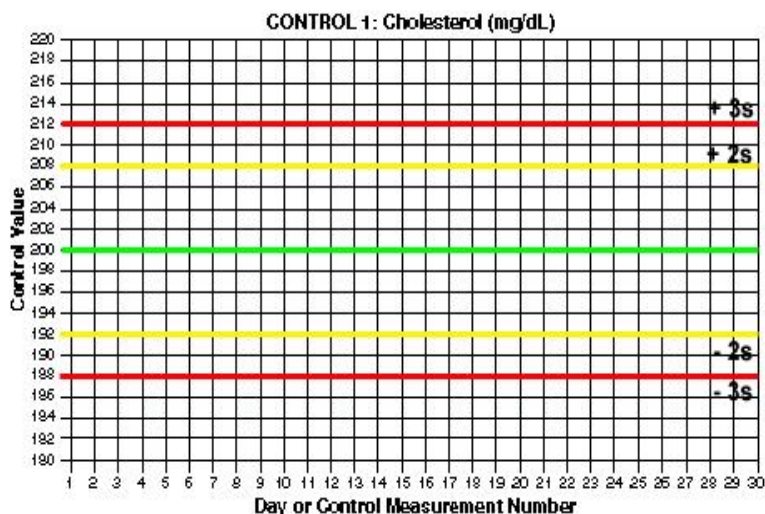
چارت‌های کنترلی

متداول‌ترین روش مقایسه نتایج به‌دست‌آمده از نمونه کنترل با مقادیر شناخته شده استفاده از چارت‌های کنترلی است. چارت‌های کنترل نمودارهای ساده‌ای هستند که نتایج به‌دست‌آمده از مواد کنترل نسبت به زمان انجام تست‌ها رسم می‌شوند. محدوده قابل قبول نتایج مثل حد بالا (upper limit) و حد پایین (lower limit) در این چارت‌ها مشخص می‌شود. اگر نتایج به‌دست‌آمده از نمونه کنترلی در محدوده قابل قبول قرار بگیرند یعنی روش کار درست بوده و نتایج کار تحت کنترل است، اما اگر نتایج به‌دست‌آمده از نمونه کنترلی خارج از محدوده قابل قبول قرار بگیرند نشان‌دهنده خطا و اشکال در سیستم آزمایش می‌باشد. محدوده قابل قبول یا محدوده تحت کنترل با تکرار تست‌ها بر روی نمونه کنترلی در روزهای پیاپی و محاسبات آماری مربوطه تعیین می‌شود. برای تفسیر چارت‌های کنترلی می‌توان از قوانین مختلفی که توسط WHO ، WESTGARD و Levey-Jenning وضع شده است استفاده کرد.

چارت کنترلی Levey- Jenning

استفاده از چارت‌های کنترلی در آزمایشگاه‌ها برای اولین بار در سال 1950 توسط Levey و Jenning پایه‌گذاری شد. آن‌ها نشان دادند که روش‌های کنترلی که توسط shewart برای استفاده در صنعت مطرح گردیده بود، می‌تواند با محاسبه میانگین و محدوده برای استفاده در آزمایشگاه استفاده شود. در این چارت محور y نشان‌دهنده مقادیر نمونه کنترل بوده و محدوده $mean \pm 4SD$ را در برمی‌گیرد و محور x نشان‌دهنده روز یا تعداد نمونه کنترلی اندازه‌گیری شده است. اگر در هر سری کاری از یک نمونه کنترلی استفاده شود، محدوده کنترلی را $mean \pm 2SD$ در نظر می‌گیریم و اگر از دو نمونه کنترلی استفاده کنیم، محدوده کنترلی را $mean \pm 3SD$ در نظر می‌گیریم. چنانچه نتایج به‌دست‌آمده از نمونه کنترلی

در محدوده موردانتظار باشد، نتایج بیماران را گزارش می‌کنیم، اما اگر نتایج خارج از محدوده کنترلی باشد نشان‌دهنده خطا در سیستم آزمایش بوده و تا رفع مشکل قادر به گزارش نتایج بیماران نخواهیم بود.



(شکل 7): چارت Levey-Jenning برای کلسترول با میانگین 200 mg/dL

قوانین وستگارد

در سال 1981 دکتر James Westgard از دانشگاه Wisconsin مقاله‌ای در مورد کنترل کیفیت در آزمایشگاه‌ها منتشر کرد که پایه و اساس ارزیابی کنترل کیفی در آزمایشگاه‌ها قرار گرفت. در طرح وستگارد شش قانون پایه وجود دارد که عبارتند

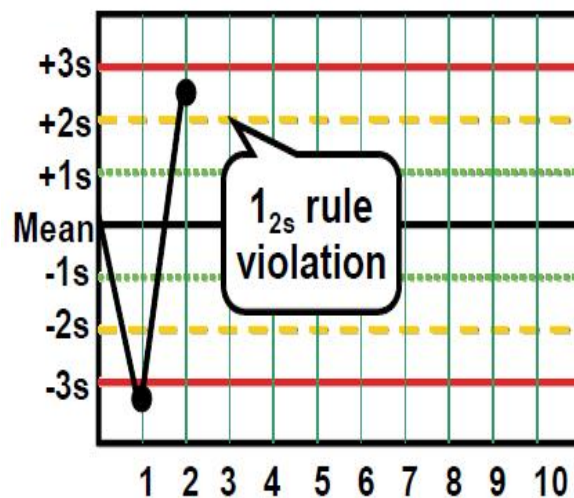
$$1_{2s}, 1_{3s}, 2_{2s}, R_{4s}, 3_{1s}, 4_{1s}$$

این قوانین ممکن است به صورت منفرد یا در ترکیب با هم جهت ارزیابی کنترل کیفی در آزمایشگاه‌ها استفاده شوند. وستگارد برای بیان قوانین خود از نمادهای اختصاری استفاده می‌کند؛ این قوانین به صورت N_L نشان داده می‌شوند که در آن N نشان‌دهنده تعداد کنترل و L نشان‌دهنده محدوده آماری است، به عنوان مثال 1_{3s} زمانی استفاده می‌شود که یک کنترل خارج از محدوده $\pm 3S$ قرار گرفته باشد؛ زمانی که $N=2$ باشد مفهوم آن این است که یک نمونه کنترل دوبار اندازه‌گیری شده یا دو نمونه کنترل متفاوت هر کدام یک‌بار اندازه‌گیری شده است. $N=3$ نشان‌دهنده این است که سه نمونه کنترل متفاوت هر کدام یک‌بار اندازه‌گیری شده، $N=4$ نشان‌دهنده این است که دو نمونه کنترل متفاوت هر کدام دوبار اندازه‌گیری شده و یا یک نمونه کنترل چهار بار اندازه‌گیری شده است. به طور کلی N تعداد نتایج نمونه کنترلی را نشان می‌دهد.

دلایل استفاده از قوانین چندگانه وستگارد

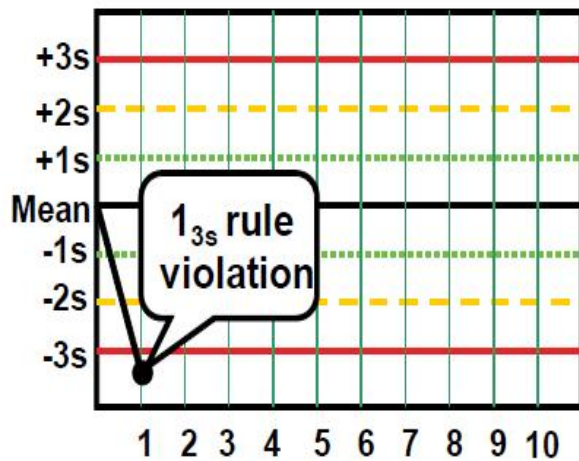
استفاده از قوانین چندگانه وستگارد در مقایسه با قوانین انفرادی پیچیده‌تر است، ولی عموماً قوانین چندگانه وستگارد عملکرد بهتری نسبت به قوانین انفرادی مانند 1_{2s} و 1_{3s} دارند. زمانی که از قانون 1_{2s} با چارت Levey-Jenning و محدوده آماری $\pm 2SD$ استفاده می‌شود، با افزایش تعداد N میزان رد کاذب افزایش می‌یابد؛ به‌عنوان مثال زمانی که $N=2$ است رد کاذب 9٪، برای $N=3$ میزان رد کاذب 14٪ و برای $N=4$ میزان رد کاذب حدود 18٪ می‌باشد و این بدان معنی است که حدود 10-12٪ نتایج اگر با این قانون تفسیر شوند بایستی کنار گذاشته شوند که باعث اتلاف وقت، انرژی و افزایش هزینه می‌گردد و اگر از قانون 1_{3s} با چارت Levey-Jenning و محدوده آماری $\pm 3SD$ استفاده شود میزان رد کاذب نتایج بسیار کاهش می‌یابد و برای $N=2-4$ به حدود 1٪ می‌رسد و در این حالت نیز احتمال تشخیص خطا کاهش می‌یابد. مزیت استفاده از قانون چندگانه وستگارد کاهش موارد رد کاذب و افزایش تشخیص خطا می‌باشد.

قانون 1_{2s} : این قانون با چارت لووی و جینینگ به کار می‌رود، به قانون هشدار معروف است و زمانی استفاده می‌شود که یک کنترل خارج از محدوده $\pm 2s$ قرار بگیرد. عموماً حدود 4/5٪ از نتایج کنترل در محدوده بین $\pm 2s$ و $\pm 3s$ قرار می‌گیرند. این قانون صرفاً فقط هشدار می‌دهد که در سیستم آزمایش ممکن است خطای سیستماتیک یا خطای راندوم وجود داشته باشد، در این حالت بایستی رابطه بین این نتیجه کنترل را با نتایج کنترل قبلی و حال حاضر مقایسه کرده و چنانچه رابطه‌ای یافت نشد و یا علل خطا شناسایی نشد چنین نتیجه‌گیری می‌شود که یک خطای راندوم بوده و نتایج بیماران قابل گزارش است.



(شکل 6): قانون 1_{2s}

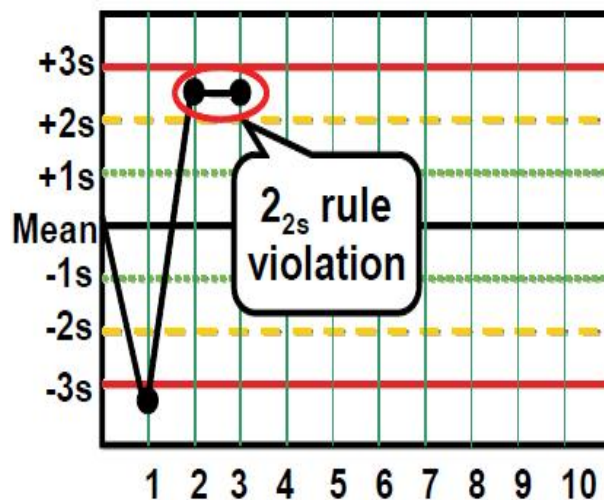
قانون 1_{3s}: این قانون با چارت لووی جینینگ به کار می‌رود و نشان می‌دهد که اگر یک کنترل خارج از محدوده $\pm 3s$ قرار گرفته باشد باعث رد نتایج شده و نشان‌دهنده خطای رانندوم و یا شروع خطای سیستماتیک است.



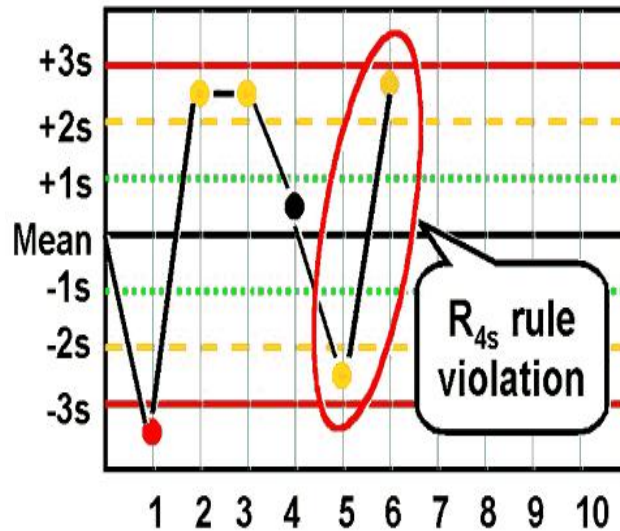
(شکل 7): قانون 1_{3s}

قانون 2_{2s}: این قانون نشان‌دهنده خطای سیستماتیک است و زمانی باعث رد نتایج می‌شود که اولاً دو نتیجه از نمونه کنترل به صورت متوالی بزرگ‌تر از $\pm 2s$ باشند و ثانیاً این دو نتیجه نمونه کنترل در یک سمت میانگین قرار بگیرند.

(شکل 8): قانون 2_{2s}

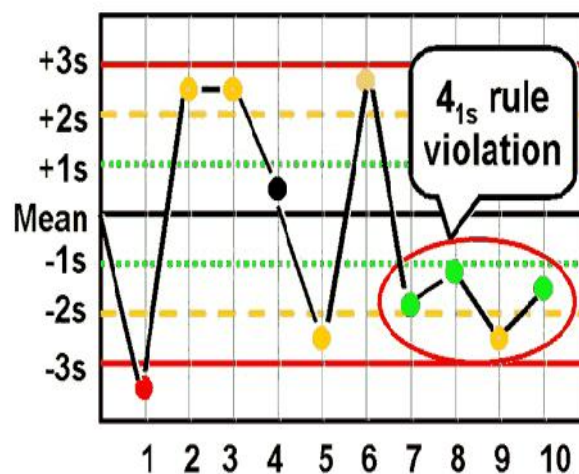


قانون R_{4s} : این قانون نشان‌دهنده خطای رانوم بوده و زمانی استفاده می‌شود که در یک سری کاری اختلاف بین دو نتیجه کنترل حداقل $4s$ باشد، به‌عنوان مثال نتیجه نمونه کنترل نرمال در محدوده $+2s$ و نتیجه نمونه کنترل غیرنرمال در محدوده $-2s$ قرار گرفته باشد. اختلاف این دو نتیجه $4s$ بوده و باعث رد نتایج می‌گردد.



(شکل 9): قانون R_{4s}

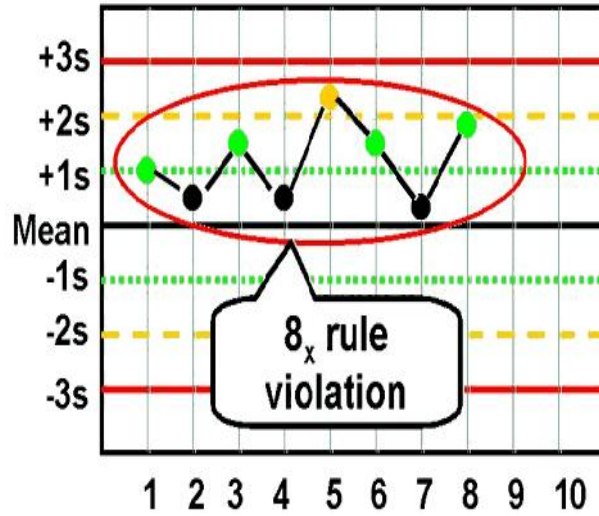
قانون 4_{1s} : وقتی نتایج نمونه کنترل چهار بار به‌صورت متوالی در یک سمت میانگین قرار گرفته و فراتر از محدوده $-1s$ یا $+1s$ باشد از این قانون استفاده کرده و باعث رد نتایج می‌شود.



(شکل 10): قانون 4_{1s}

قانون 8_x : وقتی هشت خوانده متوالی در یک سمت میانگین قرار گرفته باشد از این قانون استفاده کرده و باعث رد نتایج

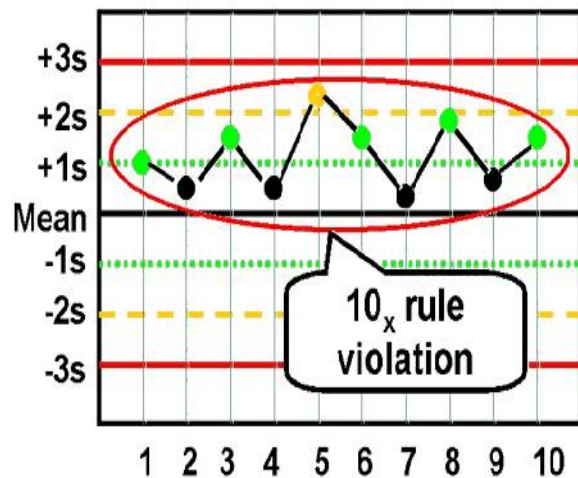
می شود.



(شکل 11): قانون 8_x

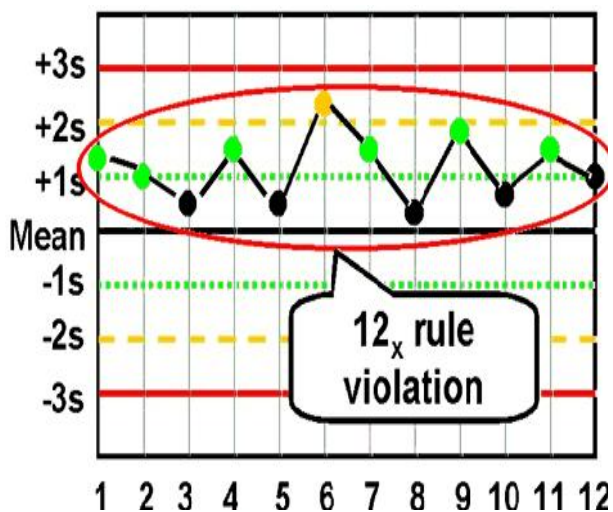
قانون 10_x : وقتی ده خوانده متوالی در یک سمت میانگین قرار گرفته باشد از این قانون استفاده کرده و باعث رد نتایج

می گردد.



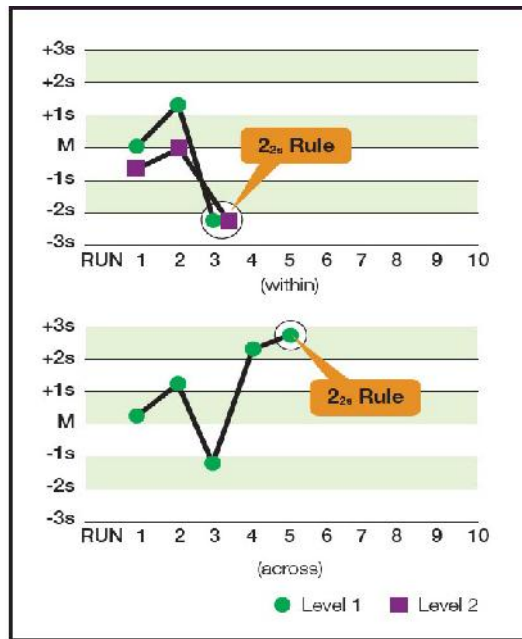
شکل 12): قانون 10_x

قانون 12_x : زمانی از این قانون استفاده می‌شود که دوازده خواننده متوالی در یک سمت میانگین قرار بگیرد و باعث رد نتایج می‌شود.



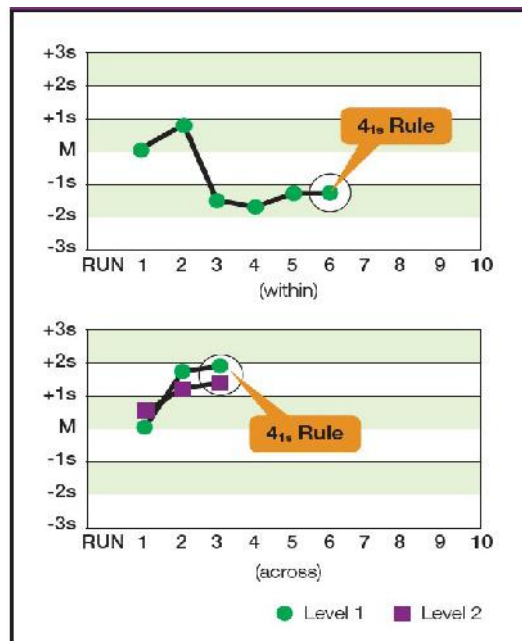
شکل 13): قانون 12_x

توجه: قانون‌های 2_{2s} , 8_x , 10_x , 12_x , 4_{1s} , R_{4s} زمانی بکار می‌روند که یک یا دو نوع نمونه کنترلی متفاوت یک یا دو بار در یک سری کاری استفاده شوند. در شکل‌های زیر استفاده از یک یا دو نوع نمونه کنترلی متفاوت به تصویر کشیده شده است:



(شکل 14): قانون 2σ زمانی استفاده می‌شود که دو خواننده از یک نمونه کنترلی و یا دو خواننده از دو نمونه

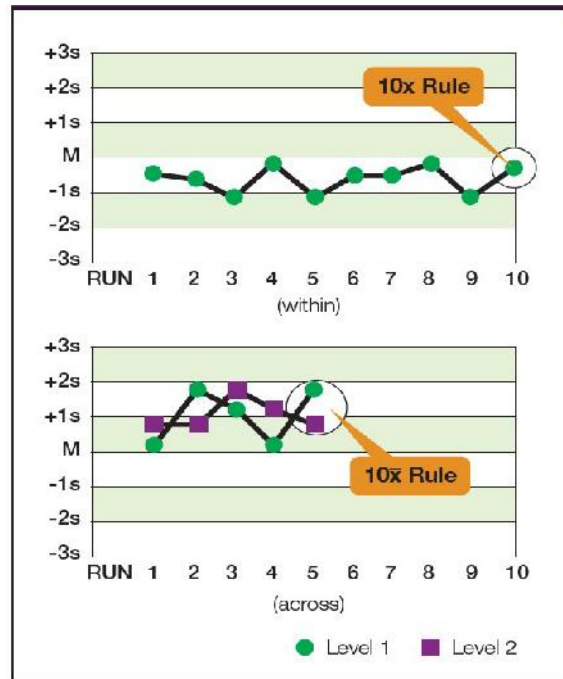
کنترلی یکی با مقادیر نرمال و دیگری غیرنرمال به صورت متوالی خارج از محدوده $\pm 2\sigma$ باشند



(شکل 15): قانون 4σ زمانی استفاده می‌شود که چهار خواننده از یک نوع نمونه کنترلی مثلاً نمونه کنترلی نرمال و

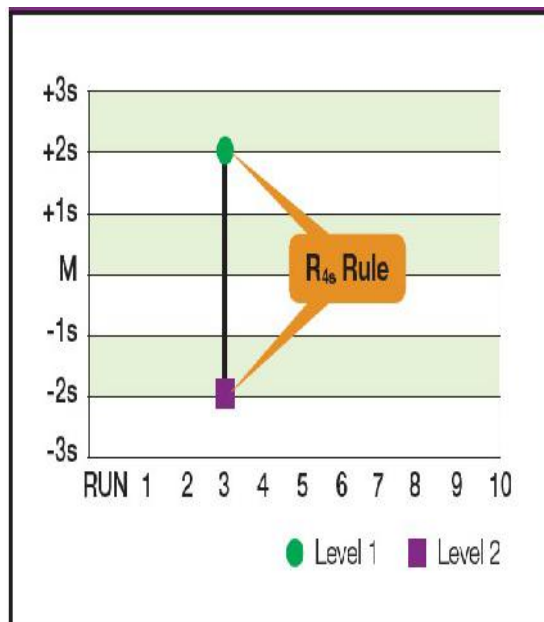
یا دو خواننده از دو نوع نمونه کنترلی مثلاً دو خواننده از نمونه کنترلی نرمال و دو خواننده از نمونه کنترلی غیرنرمال

فراتر از محدوده $\pm 1\sigma$ قرار بگیرد



(شکل 16): قانون 10x، در این شکل ده خوانده متوالی از یک نمونه کنترل و با ده خوانده از دو نوع نمونه کنترل،

هرکدام پنج خوانده در یک سمت میانگین قرار گرفته‌اند



(شکل 17): قانون R_{4s} ، در این شکل دو خواننده از دو نوع نمونه کنترل خارج از محدوده $\pm 2S$ قرار گرفته است

جدول زیر به طور خلاصه رابطه قوانین وستگارد با خطاها را نشان داده است:



نوع خطا	قانون وستگارد
رد کاذب	1_{2s}
خطای راندوم	$1_{3s}, R_{4s}$
خطای سیستماتیک	$2_{2s}, 4_{1s}, 10_x$

زمانی که از سه نمونه کنترلی متفاوت مانند نمونه کنترلی با غلظت بالا، پایین و نرمال استفاده می‌شود، می‌توان از قوانین

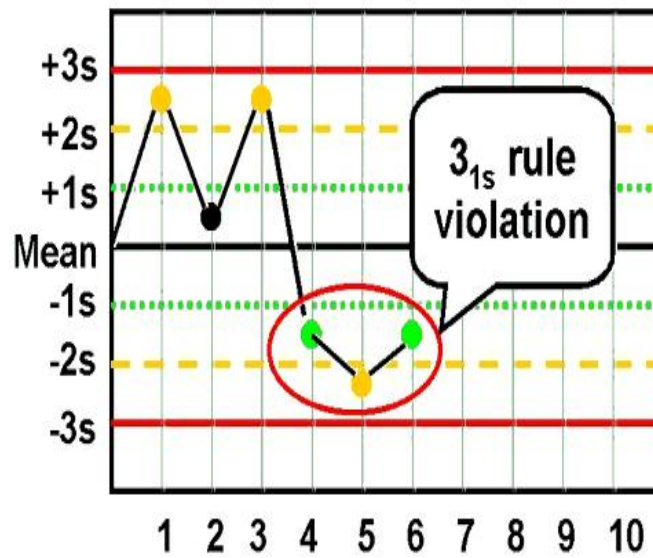
مختص آن‌ها استفاده کرد که در زیر به تعدادی از آن‌ها اشاره شده است:

قانون $2_{of}3_{2s}$: وقتی دو خواننده از سه خواننده نمونه کنترل بزرگ‌تر از $-2S$ و یا $+2S$ باشد باعث رد نتایج می‌شود.

(شکل 18): قانون $2\sigma/3\sigma$

قانون 3σ : زمانی که سه خوانده نمونه کنترلی به طور متوالی بزرگتر از محدوده $+1\sigma$ یا -1σ باشد

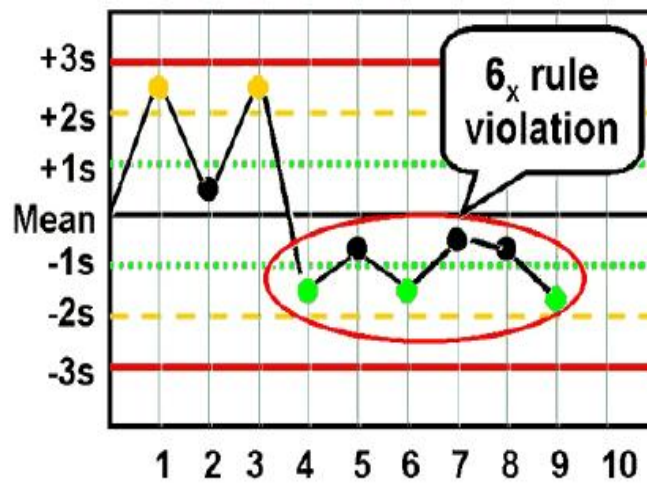
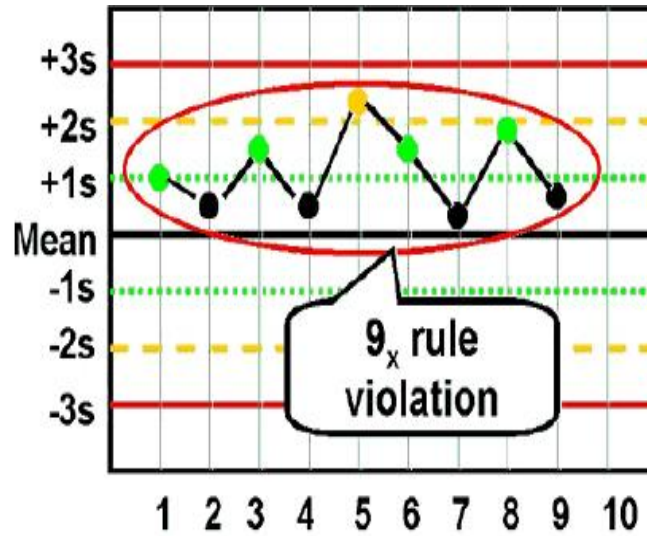
و باعث رد نتایج می شود.



(شکل 19): قانون 3σ

قانون 6_x: زمانی که شش نتیجه نمونه کنترل به صورت متوالی در یک سمت میانگین قرار بگیرد باعث رد نتایج می گردد.

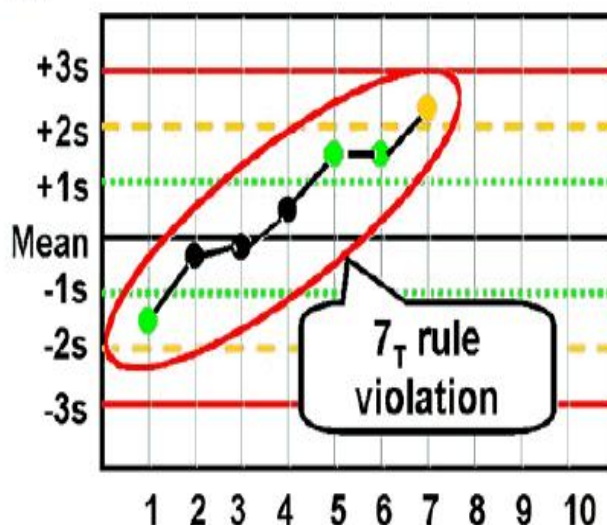
(شکل 20): قانون 6_x



قانون 9_x: زمانی که 9 خوانده متوالی نمونه کنترلی در یک سمت میانگین قرار بگیرد باعث رد نتایج می شود.

(شکل 20): قانون 9_x

در اروپا قوانین مشابه دیگری نیز به کار می‌رود مانند قانون 7_T . این قانون زمانی کاربرد دارد که هفت خواننده متوالی نتایج کنترل به صورت تدریجی روند افزایشی یا کاهشی پیدا کند و باعث رد نتایج می‌شود.



(شکل 21): قانون 7_T

منابع:

- 1- James O. Westgard, Phd, and Sten A. Westgard, MS. The Quality of Laboratory Testing Today An Assessment of Metrics for Analytic Quality Using Performance Data From Proficiency Testing Surveys and the CLIA Criteria for Acceptable Performance. American Society for Clinical Pathology, 2006: p. 343-354.
- 2- James O. Westgard University of Wisconsin–Madison, Torgny Lars Groth Uppsala University. Multi-rule Shewhart Chart for Quality Control in Clinical Chemistry. PubMed, April 1981: p. 493-501.
- 3- James O. Westgard, P.H.D., and Donald A. Wiebe', Laboratory Process Specifications for Assuring Quality in the U.S. National Cholesterol Education Program CLINICALCHEMISTRY, (1991..37,,: p. 656-661.
- 4- Accuracy and Precision Goals in Clinical Chemistry Testing: Can They Be Defined by Medical Relevance? CLINICAL CHEMISTRY,, 1993. 39.
- 5- Richard Pang, Phd., FACB, et al., A Practical Guide to Internal Quality Control (IQC) for Quantitative Tests in Medical Laboratories Proposed Guidelines. Hong Kong Association of Medical Laboratories Ltd., September 2009.
- 6- WESTGARD, J., WESTGARD RULES" AND MULTIRULES. 2016

7- James O. Westgard, P., et al., Basic QC Practices FOURT EDITION Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories. 2016

8- Greg Cooper, C., MHA and M.o.C.S.a. Practices, Basic Lessons in Laboratory Quality Control. Bio-Rad Laboratories, Inc. Quality Systems Division, 2008

9- Patricia L. Barry, B., MT(ASCP)., Basic QC Practices QC: The Levey-Jennings Control Chart

10- Westgard, j., Glossary of QC Terms. www.westgard.com, 2016

11- کتاب کنترل کیفیت در آزمایشگاه‌های پزشکی. آزمایشگاه مرجع سلامت. دکتر فریده رضی و همکاران.

12- کتاب مدیریت کنترل کیفیت متعادل برای آزمایشگاه‌های تشخیص پزشکی. دکتر اکبر ملک‌پور، دکتر شکوه یوسفی

13- کتاب آشنایی با مفاهیم پایه و آمار کاربردی، صحت‌گذاری روش‌ها و عدم قطعیت در آزمایشگاه پزشکی. دکتر حسین دارآفرین و همکاران

14- کتاب جامع تجهیزات آزمایشگاهی و فرآورده‌های تشخیصی. دکتر حمیدرضا سقاء و همکاران