Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 30, No.1, Spring 2020 **ORIGINAL ARTICLE**

Evaluation of biochemical methods performance in clinical laboratories: is this performance suitable for clinical application?

***Fereshteh Atabi*[1], *Reza Mohammadi*[2]**
[1] *Assistant Professor Department of Biochemistry and Biophysics, Faculty of advanced Sciences and technology, Tehran Medical Sciences Islamic Azad University, Tehran, Iran*
[2] *Assistant Professor Department of Biochemistry, Faculty of Medicine , Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

Abstract

Background: Clinical application of the test results are profoundly influenced by laboratory errors. Nowadays, the best way to evaluate the performance of a method is to determine its sigma scale according to total allowable error (TEa) and analytical errors, including random and systematic errors. In this study, the performance of the measuring kits for biochemical analytes belonging to Pars Azmoon Company, as the most commonly used kits in Iran, was evaluated by determining their deviation index (DI) and sigma scale.
Materials and methods: During the years 2013-17 and the 15th to 28th runs of the external quality assessment program (EQAP), commercial control materials were sent to about 2000 participating laboratories in each period. Based on the results of measuring the biochemical analytes by these laboratories, method performance of measuring methods was determined according to DI and sigma scale. For determining sigma scale, two different TEa was used.
Results: Based on the TEa introduced by the reference health laboratory of Iran, among the 21 analyzed analytes, DI of the 7, 11, and 3 analytes were acceptable (DI up to 2.0) for 100%, 90% and less than 90% of the reported results, respectively. In sigma scale evaluation of these methods according to TEa of reference health laboratory of Iran and CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments), 13 and 12 measuring methods were acceptable (sigma of at least 2.0), respectively.
Conclusion: Due to the importance of the test results in medical decision making, it is necessary to improve the performance of measuring methods.
Keywords: *Method performance, Biochemical analytes, Deviation index (DI), Sigma scale.*

Cited as: Atabi F, Mohammadi R. Evaluation of biochemical methods performance in clinical laboratories: is this performance suitable for clinical application? Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(1): **25-32.**

Correspondence to: Reza Mohammadi
Tel: *+98 21 22006660*
E-mail: rmohamadi@iautmu.ac.ir
ORCID ID: 0000-0001-8437-0217
Received: 18 May 2019; **Accepted:** 2 Jul 2019

Original Article

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۰، شماره ۱، بهار ۹۹، صفحات ۲۵ تا ۳۲

ارزیابی عملکرد روش‌های بیوشیمیایی در آزمایشگاه‌های بالینی؛ آیا این عملکرد برای استفاده بالینی مناسب است؟

فرشته عتابی[۱]، رضا محمدی[۲]

[۱] استادیار، گروه بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشکده علوم و فن‌آوری‌های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲]استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *کاربرد بالینی نتایج آزمایش‌ها به شدت تحت تأثیر خطاهای آزمایشگاهی قرار دارد. امروزه بهترین راهکار برای تعیین عملکرد یک روش اندازه‌گیری، تعیین سیگمای آن روش براساس میزان کل خطای مجاز و میزان خطاهای آزمایش شامل خطاهای تصادفی و نظام‌مند است. در این مطالعه، عملکرد کیت‌های اندازه‌گیری آنالیت‌های بیوشیمیایی پارس آزمون، به عنوان معمول‌ترین کیت‌های مورد استفاده در ایران، با تعیین شاخص انحراف استاندارد (DI) میزان سیگمای آنها مورد ارزیابی قرار گرفت.*

روش بررسی: *طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۶ و در دوره‌های ۱۵ تا ۲۸ برنامه ارزیابی کیفیت خارجی (EQAP)، نمونه‌های کنترل کیفیت تجارتی از به حدود ۲۰۰۰ آزمایشگاه شرکت‌کننده در هر دوره ارسال شد. سپس براساس نتایج حاصل از انجام آزمایش توسط این آزمایشگاه‌ها، عملکرد روش‌های اندازه‌گیری براساس شاخص انحراف (DI) و سیگمای روش تعیین شد. برای تعیین سیگمای روش از دو خطای کل مجاز متفاوت استفاده شد.*

یافته‌ها: *بر اساس خطای کل مجاز ارائه شده توسط آزمایشگاه مرجع ایران، از میان ۲۱ آنالیت مورد بررسی، DI مربوط به ۷، ۱۱ و ۳ آنالیت به ترتیب در ۱۰۰٪، بیش از ۹۰٪ و کمتر از ۹۰٪ موارد نتایج گزارش‌شده قابل‌قبول (DI حداکثر ۲,۰) بود. در ارزیابی با معیار سیگما و براساس خطاهای کل مجاز ارائه‌شده توسط آزمایشگاه مرجع ایران و CLIA (اصلاحات در بهبود آزمایشگاه بالینی) به ترتیب ۱۳ و ۱۲ روش اندازه‌گیری عملکرد قابل‌قبول (سیگمای حداقل ۲,۰) را داشتند.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به اهمیت نتایج آزمایش‌ها در تصمیم‌گیری‌های پزشکی، ارتقای عملکرد روش‌های اندازه گیری ضروری است.*

واژگان کلیدی: *عملکرد روش، آنالیت‌های بیوشیمیایی، شاخص انحراف (DI)، مقیاس سیگما.*

مقدمه

تست‌های آزمایشگاهی در غربالگری، تشخیص و پایش بیماری‌های مختلف نقش به سزایی دارند. کارایی بالینی این آزمایش‌ها وابسته به عملکرد روش‌های اندازه‌گیری مورد استفاده در تعیین مقدار صحیح میزان آنالیت (ماده اندازه‌گیری‌شونده) موجود در نمونه های بیولوژیکی مختلف، نظیر سرم، پلاسما، ادرار و مایع مغزی-نخاعی (CSF) است. هر روش اندازه‌گیری دارای خطای آزمایشی (آنالیتیکالی) است که به دو نوع تصادفی (راندوم) و نظام‌مند (سیستماتیک) تقسیم می‌شود (۱, ۲). خطای تصادفی شکلی از خطای آزمایش است که فاقد جهت و میزان مشخص است، به‌طوری که در یک زمان ممکن است وجود داشته باشد و در زمان دیگر وجود نداشته باشد و در یک زمان کاهنده و در زمان دیگر افزاینده باشد. برای تعیین‌مقدار این خطا از انجام آزمایش‌های تکراری بر روی یک نمونه استفاده می‌شود و میزان

آدرس نویسنده مسئول: تهران، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران، دکتر رضا محمدی (**email**: : rmohamadi@iautmu.ac.ir)
ORCID ID: 0000-0001-8437-0217
تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۲/۲۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/٤/۱۱

عدم‌دقت روش اندازه‌گیری متناسب با میزان پراکندگی نتایج اطراف میانگین مقادیر است که در بیان آن از انحراف معیار (SD) و درصد ضریب تغییرات (CV%) استفاده می‌شود (۲). خطای نظام‌مند دارای میزان و جهت ثابتی است، به طوری که این خطا منجر می شود که مقادیر اندازه گیری‌شده مقدار ثابتی بالاتر و یا پایین‌تر، مثلاً همیشه ۲ واحد بیشتر و یا ۳ واحد کمتر، از میزان مورد انتظار باشد. برای بیان خطای نظام‌مند از تورش یا بایاس (Bias) استفاده می‌شود که مقدار آن معادل اختلاف بین میانگین نتایج آزمایش‌های تکراری و مقدار درست آنالیت موجود در نمونه است (۱, ۲). برای تعیین مقدار درست یک آنالیت موجود در یک نمونه نیاز به یک روش قطعی است که فاقد خطا است و به‌درستی می‌تواند مقدار آنالیت موجود در نمونه را تعیین کند. چنین روشی یا اصلاً وجود ندارد و یا دسترسی به آن محدود است. به همین دلیل در عمل، تعیین تورش واقعی یک روش اندازه‌گیری غیرعملی است و در اغلب موارد به‌جای اندازه گیری تورش واقعی، از اندازه‌گیری تورش نسبی استفاده می‌شود. در این حالت از مقدار آنالیتی به عنوان میزان درست استفاده می‌شود که ممکن است با یک روش مرجع و یا یک روش ظاهراً مناسب‌تر به‌دست آمده باشد و یا میانگین نتایج از اندازه‌گیری آنالیت توسط آزمایشگاه‌های خبره و یا آزمایشگاه‌های استفاده‌کننده از روشِ یکسان حاصل شده باشد (۳).

برای محاسبه میزان خطای کل آزمایش (TAE) معمولاً از رابطه (۱-۱) استفاده می‌شود (۴, ۵).

$$TAE=Bias + 2CV \qquad (۱-۱)$$

جهت ارزیابی عملکرد یک روش اندازه‌گیری، میزان خطای کل آزمایش با میزان خطای مجاز(TEa) مقایسه می‌شود. TEa خود به صورت میزانی از خطای آزمایش تعریف می‌شود که در صورت وقوع، کاربرد بالینی نتیجه آزمایش را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. میزان TEa یک روش اندازه‌گیری ممکن است براساس نیازهای پزشکی، تغییرات بیولوژیکی درون-فردی یا بین‌فردی و یا توسط سازمان‌های تنظیم‌کننده نظیر CLIA در ایالات متحده تعیین شود (۶). میزان TEa تعیین‌شده برای روش اندازه‌گیری یک آنالیت، برحسب منبع آن می‌تواند بسیار متفاوت باشد (۷). برای مثال، میزان TEa تعیین‌شده روش اندازه‌گیری کراتی‌نین براساس NKDEP (برنامه آموزشی ملی بیماری کلیوی؛ در ایالات متحده)، RCPA (کالج سلطنتی پاتولوژیست‌های استرالیا)، DBV (تغییرات بیولوژیکی دلخواه) و CLIA به ترتیب برابر ۷/۶ ، ۸/۰ ، ۸/۹ و ۱۵/۰ درصد تعیین شده است (۸). این موضوع می‌تواند در ارزیابی عملکرد یک روش اندازه‌گیری تأثیر قابل‌توجهی داشته باشد؛ به طوری که با استفاده از TEa یک منبع ممکن است عملکرد یک روش قابل‌قبول و عالی تعیین شود، در حالی که براساس TEa منبع دیگر، این روش قابل‌قبول نبوده و رد شود.

امروزه ساده‌ترین روش تعیین عملکرد یک روش اندازه‌گیری، تعیین سیگمای روش اندازه‌گیری براساس میزان %TEa تعیین‌شده و مقادیر %CV و %Bias آن روش اندازه‌گیری است (۷, ۹-۱۲). هرچه میزان سیگما بالاتر باشد، آن روش از عملکرد بهتری برخوردار است. در این راستا، حداقل سیگمای قابل قبول ۳ می باشد و مقادیر بالاتر ۴، ۵ و ۶ سیگما به ترتیب نشانه عملکرد خوب، عالی و فوق‌العاده (کلاس جهانی) هستند. البته باید به این موضوع نیز توجه داشت که براساس خطاهای مجاز ارائه‌شده توسط NCEP (برنامه آموزشی ملی کلسترول، در ایالات متحده) و DBV، مقادیر سیگمای به ترتیب ۲/۰ و ۱/۶۵ نیز قابل قبول است. در برخی مطالعات، حداقل عملکرد قابل‌قبول ۲ در نظر گرفته شده است (۱۳).

وستگارد و همکارانش در سال ۲۰۰۶ براساس نتایج کسب‌شده در برنامه مهارت‌آزمایی (PT) ایالات متحده که نوعی برنامه ارزیابی کیفیت خارجی (EQA) است، عملکرد روش‌های اندازه‌گیری تعدادی از آنالیت‌ها، از جمله آنالیت‌های بیوشیمیایی گلوکز، کلسترول و کلسیم، را براساس معیارهای عملکرد قابل‌قبول CLIA و روش سیگمامتریک تعیین و گزارش کردند (۱۴). مطالعه حاضر مورد مشابه و تا حدودی کاملتری است که براساس نتایج ۱۴ دوره برنامه ارزیابی کیفیت خارجی (EQAP) ایران و با شرکت نزدیک به یک هزار آزمایشگاه در طی حدود ۵ سال (از سال ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۶) برای ۲۱ آنالیت معمول بیوشیمیایی صورت گرفته است.

مواد و روشها

ارسال نمونه‌های کنترل

برنامه ارزیابی کیفیت خارجی (EQAP) سالانه ۳ بار در ایران انجام می‌شود و در حال حاضر در هر دور آن حدود ۲۰۰۰ آزمایشگاه از سرتاسر کشور در آن شرکت می‌کنند. نمونه‌های ارسالی هر دوره در بخش بیوشیمی شامل نمونه‌های تجارتی لیوفیلیزه هستند که قبل از ارسال توسط آزمایشگاه صحه‌گذار، از نظر یکنواختی و پایداری آنالیت‌ها صحه‌گذاری و تأیید می‌شوند. برای آزمون یکنواختی ۱ درصد از ویال‌های کنترل ارسال شونده در هر دوره، ابتدا طبق دستورالعمل تولیدکننده نمونه کنترل، بازسازی شده و سپس طبق دستورالعمل تولیدکننده روش اندازه‌گیری به صورت دوتایی(douplicate) مورد آزمایش قرار گرفته و %CV این آزمایش‌های تکراری با %CV مجاز (یک

جدول ۱. آنالیت‌ها به همراه دامنه تعداد اعضاء و میانگین مقادیر هر همگروه

آنالیت	دامنه تعداد اعضاء همگروه	دامنه مقادیر میانگین وزن‌دارشده
آلبومین	۸۵۳ – ۶۳۲	۲/۷۵ – ۵/۹۶ g/dL
آلکالن فسفاتاز (ALP)	۱۲۵۶ – ۹۴۰	۱۵۸ – ۵۹۷ U/L
آلانین ترانس‌امیناز (ALT)	۱۲۵۶ – ۹۵۰	۳۰/۸ – ۱۵۵/۴ U/L
آمیلاز	۵۶۳ – ۳۹۸	۶۹ – ۳۵۱ U/L
آسپارتات ترانس‌آمیناز (AST)	۱۲۵۰ – ۹۳۳	۳۸ – ۲۳۴ U/L
بیلی‌روبین مستقیم	۱۰۹۵ – ۷۹۰	۰/۲۸ – ۱/۲۰ mg/dL
بیلی روبین تام	۱۱۰۱ – ۸۱۳	۴/۶۷ – ۱/۰۴ mg/dL
کلسیم (Ca)	۹۸۸ – ۶۶۹	۹/۳ – ۱۲/۷ mg/dL
کلسترول	۱۲۰۹ – ۸۷۰	۱۰۲ – ۲۵۴ mg/dL
کراتین کیناز (CK)	۹۲۷ – ۶۹۲	۶۳ – ۴۷۰ U/L
کراتی‌نین	۱۲۳۹ – ۸۸۹	۱/۰ –۵/۳ mg/dL
گاما گلوتامیل ترانسفراز (GGT)	۲۲۲ – ۱۳۹	۳۳ – ۱۳۸ U/L
گلوکز	۱۲۵۲ – ۸۹۸	۷۸ – ۲۷۶ mg/dL
کلسترول-لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)	۷۷۳ – ۵۶۲	۲۵ – ۶۷ mg/dL
آهن (Fe)	۱۰۶۳ – ۷۴۵	۶۱ – ۲۱۷ µg/dL
لاکتات دهیدروژناز (LDH)	۸۸۹ – ۶۶۶	۲۵۶ – ۷۱۶ U/L
فسفر	۱۰۰۶ – ۷۲۲	۳/۴ – ۸/۸ mg/dL
پروتئین	۷۱۶ – ۵۳۹	۴/۳ – ۹/۶ g/dL
تری‌گلیسرید	۱۲۰۸ – ۸۶۳	۹۰ – ۳۷۸ mg/dL
اوره	۱۲۷۵ – ۸۹۱	۸۹۱ – ۱۲۷۵ mg/dL
اسید اوریک	۱۱۷۰ – ۸۳۵	۴/۷ – ۱۱/۴ mg/dL

چهارم خطای کل مجاز تعیین‌شده در هر روش اندازه گیری) مقایسه می‌شود. برای آزمون پایداری، یک ویال برای سه روز در ۳۷ درجه سانتی‌گراد، یک ویال برای سه روز در ۲۰- درجه سانتی‌گراد و یک ویال در ۴ درجه سانتی‌گراد تا اتمام دوره (حدود ۲ ماه بعد) قرار داده می‌شود تا شوک‌های حرارتی و سرمایی احتمالی در هنگام انتقال آنها در فصول تابستان و زمستان و همچنین اطمینان از پایداری نمونه تا پایان دوره مورد ارزیابی و صحه‌گذاری قرار گیرد. بعد از صحه‌گذاری و تأیید یکنواختی ویال‌های نمونه کنترل، ارسال این نمونه‌ها با رعایت زنجیره سرد و ایمنی به آزمایشگاه‌های شرکت‌کننده ظرف حداکثر ۲ هفته انجام می‌شود.

انجام آزمایش و گزارش نتایج

آزمایشگاه‌های شرکت‌کننده مؤظف هستند پس از دریافت نمونه-های کنترل، آن را مطابق دستورالعمل بازسازی کنند و همانند نمونه بیماران و طبق دستورالعمل تولیدکننده روش آن را از نظر آنالیت‌های درخواستی مورد آزمایش قرار دهند. سپس نتایج از طریق وب‌سایت EQAP در زمان تعیین‌شده گزارش می‌شوند.

آنالیز نتایج گزارش‌شده آزمایشگاه‌ها

پس از اتمام مهلت گزارش نتایج، آنالیز نتایج ارسالی به کمک نرم‌افزار EQAP صورت می‌گیرد. در اولین اقدام، آزمایشگاه‌ها براساس کیت مورد استفاده به همگروه‌هایی (Peer groups) تقسیم می‌شوند که تمامی اعضاء آن از یک کیت استفاده می‌کنند. علت این تقسیم‌بندی وجود اثر زمینه‌ای در نمونه‌های کنترل تجارتی است که سبب می‌شود نتیجه برحسب کیت مورد استفاده تغییر کند (۱۵, ۱۶). در ادامه میانگین (X) و انحراف معیار (SD) هر همگروه تعیین شده و سپس با حذف نتایج خارج از محدوده (X±2.5 SD) به عنوان داده‌های پرت، میانگین وزن‌دارشده (weighted mean) به عنوان میزان هدف مورد انتظار هر همگروه تعیین می‌گردد. برای ارزیابی عملکرد هر آزمایشگاه، میزان شاخص انحراف استاندارد SDI یا DI آزمایشگاه با استفاده از رابطه (۲-۱) محاسبه می‌شود (۱۷):

(۲-۱)

$$DI = \frac{\text{Lab result} - \text{Weighted mean}}{SD_{Adj}}$$

که در آن SD_{Adj} اشاره به SD تنظیم‌شده دارد که براساس ضریب تغییرات انتخاب‌شده (CCV) ارائه‌شده توسط آزمایشگاه مرجع سلامت ایران، میانگین وزن‌دارشده همگروه و رابطه (۳-۱) محاسبه می‌شود (۱۷) :

$$SD_{Adj} = \frac{CCV\% \times \text{Weighted mean}}{100} \quad (۳-۱)$$

براساس میزان DI عملکرد آزمایشگاه‌ها به سه دسته خوب (DI تا ۱/۰)، متوسط (DI بیش از ۱/۰ تا ۲/۰) و ضعیف (DI بیش از ۲/۰) تقسیم می‌شود.

تعیین سیگمای روش

سیگمای یک روش اندازه‌گیری را می‌توان با استفاده از رابطه (۴-۱) براساس میزان خطای کل مجاز TEa ، تورش و ضریب تغییرات تعیین کرد (۷, ۱۱, ۱۸):

$$Sigma = \frac{TEa\% - Bias\%}{CV\%} \quad (۴-۱)$$

به دلیل نامشخص‌بودن میزان تورش، همانند مطالعه انجام‌شده توسط وستگارد برای تعیین سیگمای ملی در ایالات متحده، میزان تورش صفر در نظر گرفته شده و به همین دلیل فرمول تعیین سیگما به صورت رابطه (۵-۱) ساده می‌شود (۱۴):

$$Sigma = \frac{TEa\%}{CV\%} \quad (۵-۱)$$

در این مطالعه برای تعیین TEa% از میزان دو برابر CCV% ارائه‌شده توسط آزمایشگاه مرجع سلامت ایران (۱۷) و از خطای کل مجاز پیشنهادی CLIA (۸) برای مقایسه با معیارهای موجود در ایالات متحده استفاده شد.

با توجه به تنوع بسیار زیاد کیت‌های مورد استفاده برای اندازه‌گیری کیت‌های بیوشیمیایی در ایران که براساس نتایج EQAP قابل‌بررسی است و در مورد برخی از آنالیت‌ها به بیش از ۲۰ کیت می‌رسد، در این مطالعه فقط میزان CV% مربوط به کیت پارس آزمون استفاده شد که به‌طور متوسط بیش از نیمی از

جدول ۲. عملکرد آزمایشگاه‌های شرکت‌کننده براساس میزان شاخص انحراف استاندارد (DI) و ضریب تغییرات انتخاب‌شده (CCV%)

آنالیت	میانگین CV% همگروه	میزان CCV% ارائه‌شده	عملکرد آزمایشگاه‌های شرکت‌کننده براساس میزان DI		
			خوب (درصد)	متوسط (درصد)	ضعیف (درصد)
آلبومین	۶/۴	۷/۵	۷۶/۶	۲۱/۹	۱/۵
آلکالن فسفاتاز (ALP)	۱۰/۴	۱۵/۵	۸۵/۸	۱۶/۱	۰/۰
آلانین ترانس‌امیناز (ALT)	۸/۲	۱۷/۰	۹۴/۸	۵/۲	۰/۰
آمیلاز	۹/۳	۱۱/۵	۸۲/۱	۱۷/۳	۰/۸
آسپارتات ترانس‌آمیناز (AST)	۸/۰	۱۲/۵	۸۶/۷	۱۳/۳	۰/۰
بیلی‌روبین مستقیم	۲۱/۹	۱۹/۲	۶۸/۹	۲۳/۶	۷/۴
بیلی روبین تام	۱۶/۶	۱۹/۲	۷۷/۸	۲۰/۶	۱/۶
کلسیم (Ca)	۵/۵	۴,۰	۵۷/۲	۳۰/۱	۱۲/۹
کلسترول	۴/۹	۷/۶	۸۷/۹	۱۲/۱	۰/۰
کراتین کیناز (CK)	۹/۹	۱۸/۵	۹۲/۱	۷/۹	۰/۰
کراتی‌نین	۱۰/۲	۸/۹	۶۳/۵	۲۹/۷	۶/۸
گاما-گلوتامیل ترانسفراز (GGT)	۹/۱	۱۵/۷	۸۹/۹	۱۰/۱	۰/۰
گلوکز	۴/۷	۷/۷	۸۸/۹	۱۱/۱	۰/۰
کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)	۱۳/۱	۱۲/۰	۶۶/۵	۲۷/۱	۶/۶
آهن (Fe)	۱۰/۹	۱۵/۰	۸۴/۳	۱۵/۱	۰/۷
لاکتات دهیدروژناز (LDH)	۸/۷	۸/۰	۶۸/۴	۲۶/۱	۵/۷
فسفر	۹/۹	۷/۸	۶۲/۰	۲۸/۵	۹/۵
پروتئین	۹/۱	۳/۹	۴۲/۴	۳۲/۴	۲۵/۳
تری‌گلیسرید	۷/۲	۷/۶	۷۶/۲	۲۱/۶	۲/۲
اوره	۸/۰	۵/۷	۵۷/۸	۳۰/۴	۱۱/۹
اسید اوریک	۷/۱	۷/۷	۷۷/۲	۲۱/۱	۱/۶

آزمایشگاه‌های کشور از آن استفاده می‌کنند. برای تعیین CV% کیت پارس آزمون برای یک آنالیت خاص، ابتدا میزان CV% این کیت برای آن آنالیت در هر دوره به توان دو رسانده شد، سپس میانگین ۱۴ دوره تعیین شد و در نهایت جذر مقدار بدست‌آمده گرفته شد.

یافته‌ها

جدول ۱ فهرست آنالیت‌های مورد بررسی به همراه دامنه تعداد اعضاء و دامنه غلظت میانگین وزن‌دارشده مربوط به همگروه پارس آزمون طی دوره‌های EQAP-15 تا EQAP-28 را نشان داده است. غلظت آنالیت‌ها در طی این دوره‌ها به‌گونه‌ای بود که دامنه مقادیر با اهمت بالینی (مقادیر پایین، طبیعی و بالا) را در بر می‌گرفت و به همین دلیل می‌تواند معیاری از عملکرد روش در کل دامنه اندازه‌گیری باشد.

جدول ۲ میانگین CV% روش اندازه‌گیری آنالیت‌های معمول بیوشیمیایی با استفاده از کیت پارس آزمون به همراه CCV% پیشنهادی آزمایشگاه مرجع سلامت برای تعیین DI آزمایشگاه‌های شرکت‌کننده و عملکرد آزمایشگاه‌ها براساس میزان DI دریافتی را فهرست کرده است.

جدول ۳ میزان سیگمای روش اندازه‌گیری پارس آزمون را براساس میانگین CV% چهارده دوره EQAP و دو خطای مجاز تعیین‌شده توسط آزمایشگاه مرجع سلامت ایران و CLIA را فهرست کرده است. در اینجا خطای مجاز آزمایشگاه مرجع معادل ۲ برابر میزان CCV% ارائه‌شده (جدول ۲ را ببینید) تعیین شده است. میزان خطای کل مجاز روش اندازه‌گیری بیلی‌روبین توسط CLIA معادل ۲۰ درصد برای مقادیر بیشتر از ۲/۰ mg/dL و برای مقادیر کمتر معادل ۰/۴ mg/dL تعیین شده است. با توجه به این که متوسط میانگین وزن‌دارشده بیلی‌روبین غیرمستقیم EQAP-15 تا EQAP-28 معادل ۰/۶۶ mg/dL بود، خطای کل مجاز پیشنهادی TEa در این مقدار معادل ۶۰/۱ درصد محاسبه شد.

جدول ۳. عملکرد روش اندازه‌گیری براساس میزان سیگما

آنالیت	براساس آزمایشگاه مرجع سلامت		براساس CLIA	
	خطای کل مجاز (درصد)	سیگما	خطای کل مجاز (درصد)	سیگما
آلبومین	۱۵/۰	۲/۳	۱۰/۰	۱/۶
آلکالن فسفاتاز (ALP)	۳۱/۰	۳/۰	۳۰/۰	۲/۹
آلانین ترانس‌آمیناز (ALT)	۳۴/۰	۴/۲	۲۰/۰	۲/۴
آمیلاز	۲۳/۰	۲/۵	۳۰/۰	۳/۲
آسپارتات ترانس‌آمیناز (AST)	۲۵/۰	۳/۱	۲۰/۰	۲/۵
بیلی‌روبین مستقیم	۳۸/۴	۱/۷	۶۰/۱	۲/۷
بیلی روبین تام	۳۸/۴	۲/۳	۲۰/۰	۱/۲
کلسیم (Ca)	۸/۰	۱/۴	۹/۴	۱/۷
کلسترول	۱۵/۲	۳/۱	۱۰/۰	۲/۰
کراتین کیناز (CK)	۳۷/۰	۳/۷	۳۰/۰	۳/۰
کراتی‌نین	۱۷/۸	۱/۷	۱۵/۰	۱/۵
گاما-گلوتامیل ترانسفراز (GGT)	۳۱/۴	۳/۴	ارائه‌نشده	-
گلوکز	۱۵/۴	۳/۳	۱۰/۰	۲/۱
کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C)	۲۴/۰	۱/۸	۳۰/۰	۲/۳
آهن (Fe)	۳۰/۰	۲/۷	۲۰/۰	۱/۸
لاکتات دهیدروژناز (LDH)	۱۶/۰	۱/۸	۲۰/۰	۲/۳
فسفر	۱۵/۶	۱/۶	ارائه‌نشده	-
پروتئین	۷/۸	۱/۲	۱۰/۰	۱/۱
تری‌گلیسرید	۱۵/۲	۲/۱	۲۵/۰	۳/۴
اوره	۱۱/۴	۱/۴	۹/۰	۱/۱
اسید اوریک	۱۵/۴	۲/۲	۱۷/۰	۲/۴

بحث

برای ارزیابی کیفت آزمایش‌هایی که در آزمایشگاه‌های بالینی ایالات متحده انجام می‌شوند، وستگارد و همکارانش، نتایج چند برنامه مهارت آزمایی (PT) ملی را براساس TEa ارائه‌شده توسط CLIA مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه آزمایش‌های مختلفی مورد بررسی قرار گرفتند که سه آزمایش آن شامل گلوکز، کلسترول و کلسیم بودند که در مطالعه ما نیز مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین سیگمای روش‌های اندازه‌گیری این آنالیت‌های بیوشیمیایی به ترتیب معادل ۳/۰، ۳/۱ و ۲/۹ به‌دست آمد که در مقایسه با میانگین بدست‌آمده در مطالعه ما، به ترتیب ۲/۱، ۲/۰ و ۱/۷، عملکرد بهتری را نشان می‌دهد.

وستگارد و همکارانش همچنین در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۴، کیفیت روش‌های اندازه‌گیری HbA1c را به طریق سیگما متریک و براساس یکی از برنامه‌های سال ۲۰۱۴ مهارت‌آزمایی (PT) کالج پاتولوژی آمریکا (CAP) در سال ۲۰۱۴ مورد ارزیابی قرار دادند. آنها گزارش کردند که در این برنامه که نوعی برنامه ارزیابی کیفیت خارجی است، عملکرد حدود دو سوم روش‌ها در حدود دو سیگما و بسیاری از آنها در حدود ۱/۵ سیگما است (۱۲). مطالعه تقریباً مشابهی را ما در سال ۲۰۱۸ انجام دادیم که براساس آن، نتایج تقریباً مشابهی حاصل شد (۱۷).

زیوژی گو و همکارانش در سال ۲۰۱۷ از روش سیگما متریک برای ارزیابی عملکرد سه سیستم اندازه‌گیری Beckman AU5800، Roche C8000 و Siemens Dimension در اندازه‌گیری میزان ده آنالیت بیوشیمیایی معمول، شامل آلبومین، آلانین ترانس آمیناز، بیلی‌روبین تام، گلوکز، کراتی‌نین، اوره، پتاسیم، سدیم کلر و کلسیم، در چین استفاده کرند. همانند مطالعه ما، آنها در این مطالعه از دو TEa ارائه‌شده توسط CLIA و یک سازمان داخلی استفاده کردند. ژنوزی گو و همکارانش برای تعیین مقادیر CV% و bias% از پنج نمونه مهارت‌آزمایی (PT) با مقادیر هدف شناخته‌شده استفاده کردند. در صورتی که میانگین سیگمای این نمونه‌ها برای هر کدام از اندازه‌گیری‌ها تعیین شود، به استثنای میانگین سیگمای روش Roche C8000 که برای اوره معادل ۳/۰ بدست آمد، همگی بیش از ۳/۰ بودند (۱۰). این در حالی است که میانگین سیگمای چهارده دوره EQAP روش اندازه‌گیری پارس آزمون کمتر از ۳ و به غیر از آلانین ترانس‌آمیناز و گلوکز، حتی کمتر از ۲ بود.

دلایل مختلفی برای اختلاف سیگمای روش‌های اندازه‌گیری ۷ آنالیت در مطالعه مطالعه زیوژی گو و مطالعه ما وجود دارد: ۱. نتایج مطالعه زیوژی در یک آزمایشگاه بیمارستانی به دست آمدند، در حالی که در مطالعه ما سیگمای حاصل مربوط به عملکرد آزمایشگاه‌های مختلف است، ۲. مطالعه زیوژی با استفاده از سیستم‌های بسته انجام شد، در حالی که کیت پارس آزمون بر روی سیستم‌های باز و دستگاه‌های متنوع نصب می‌شوند که خود سبب افزایش خطا به‌واسطه تنوع دستگاه‌ها و عملکرد کارشناسان می‌شود، ۳. در مطالعه ما میزان بایاس صفر در نظر گرفته شده است، در حالی در مطالعه زیوژی گو براساس میزان هدف نمونه‌های PT محاسبه شده است.

با وجود این که به دلایل فوق، شاید مقایسه مطالعه فعلی با مطالعه زیوژی گو دارای اشکالاتی باشد، ولی به دلیل این که مطالعه مشابه مطالعه ما کمتر انجام شده است و یا نتایج آنها کمتر در دسترس قرار دارد، این مقایسه تا حدودی می‌تواند مفید باشد. از طرف دیگر، آن چیزی که برای پزشکان از اهمیت ویژه برخوردار است، کیفیت بالای نتایج گزارش‌شده، بدون توجه به روش اندازه‌گیری و استفاده از سیستم‌های اندازه‌گیری باز و بسته، است تا بتوانند براساس آن تصمیم مناسب‌تری برای بیماران خود بگیرند.

برای تصمیم‌گیری مناسب‌تر پزشکی، ارتقای عملکرد روش‌های اندازه‌گیری ضروری است. در این راستا، جایگزینی سیستم‌های اندازه‌گیری باز با سیستم‌های بسته به میزان قابل‌توجهی به این ارتقای کیفیت کمک می‌کند. هرچند، به دلیل هزینه‌های به مراتب بالاتر سیستم‌های بسته، این جایگزینی مستلزم اصلاح تعرفه‌های ارائه خدمات آزمایشگاهی و همچنین حمایت از برنامه‌هایی نظیر تجمیع آزمایشگاه‌ها و راه‌اندازی شبکه‌های آزمایشگاهی با مدیریت یکپارچه است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه براساس اطلاعات EQAP و با مجوز کتبی انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی انجام شده است. از مسئولین و کارمندان این انجمن، به خصوص سرکار خانم جلیلی، که همکاری لازم را داشتند، تشکر و قدردانی می‌کنیم.

REFERENCES

1. Biswas S, Bindra M, Jain V, Gokhale P. Evaluation of imprecision, bias and total error of clinical chemistry analysers. Ind J Clin Biochem 2015;30:104-8.

2. Lumsden J. Laboratory test method validation. Rev Med Veterinaire 2000;151:623-30.

3. Theodorsson E, Magnusson B, Leito I. Bias in clinical chemistry. Bioanalysis 2014;6:2855-75.

4. McGuinness C, Seccombe DW, Frohlich JJ, Ehnholm C, Sundvall J, Steiner G, et al. Laboratory standardization of a large international clinical trial: the DAIS experience. Clin Biochem 2000;33:15-24.

5. Theodorsson E. Quality assurance in clinical chemistry: a touch of statistics and a lot of common sense. J Med Biochem 2016;35:103-12.

6. McPherson RA, Pincus MR, Editors. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods E-book. New York: Elsevier Health Sciences; 2017.

7. Hens K, Berth M, Armbruster D, Westgard S. Sigma metrics used to assess analytical quality of clinical chemistry assays: importance of the allowable total error (TEa) target. Clin Chem Lab Med 2014;52:973-80.

8. Westgard J. CLIA Requirements for Analytical Quality. Avialable from: https://www.westgard.com/clia.htm. [Accessed at: 2019]

9. Jegede FE, Mbah HA, Aminu M, Yakubu TN, Torpey K. Evaluation of laboratory performance with quality indicators in infectious disease hospital, Kano, Nigeria. Open J Clin Diag 2015;5:1.

10. Guo X, Zhang T, Gao X, Li PTY, Wu Q, Wu J, et al. Sigma metrics for assessing the analytical quality of clinical chemistry assays: a comparison of two approaches. Biochem Med 2018;28:204-14.

11. Chaudhary NG, Patani SS, Sharma H, Maheshwari A, Jadhav PM, Maniar MA. Application of six sigma for the quality assurance in clinical biochemistry laboratory–a retrospective study. Int J Res Med 2013;2:17-20.

12. Westgard JO, Westgard SA. Assessing quality on the Sigma scale from proficiency testing and external quality assessment surveys. Clin Chem Lab Med 2015;53:1531-5.

13. Huysal K, Budak YU. Application of sigma metrics for the assessment of quality assurance using the MQ-2000 PT HbA1c analyzer. Biochem Med 2015;25:416-20.

14. Westgard JO, Westgard SA. An assessment of σ metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance. Am J Clin Pathol 2006;125:343-54.

15. Mohammadi R, Norozi V. HbA1c External Quality Assessment: Commutable vs Noncommutable Samples. Biomed Pharmacol J 2016;9:163-8.

16. Miller WG. Specimen materials, target values and commutability for external quality assessment (proficiency testing) schemes. Clin Chim Acta 2003;327:25-37.

17. Sudhakar B, Reddy AS, Fallerio J. Comparison of three methods for measurement of blood HbA1c as to reliability. Int J Bioassays 2014;3:3000-4.

18. Mao X, Shao J, Zhang B, Wang Y. Evaluating analytical quality in clinical biochemistry laboratory using Six Sigma. Biochem Med 2018;28:253-56.