

# روش کار حسابگر تایید صحت؛ TRUTH VERIFICATION

CLSI P15-A(e)2;2005:

User Verification of Performance for Precision and Trueness

## توجه:

(۱) اجرای این حسابگر به ویرایش ۲۰۱۰ یا بالاتر برنامه‌ی Excel نیاز دارد.

(۲) چون این حسابگر در برنامه‌ی Excel تهیه شده است، ممکن است ابعاد صفحه‌ی باز شده همسان با صفحه‌ی نمایشگر نباشد. در این صورت لازم است پس از باز کردن برنامه با کاستن یا افزودن بر اندازه‌ی صفحه آن را طوری تنظیم کرد که مناسب نمایشگر باشد. برای این که هر بار مجبور به این کار نباشیم، می‌توان پیش از باز کردن برنامه، تیک Read-only را برداشت، صفحه را باز و اندازه‌ی آن را تنظیم و ذخیره کرد پس از بستن صفحه دوباره Read-only را تیک زد.

روش پیشنهادی EP15 برای تایید نامیزانی شامل دو شکل است: یکی با استفاده از نمونه‌های بیماران، و دیگری با استفاده از مواد مرجع دارای مقادیر مشخص.

## الف) تایید صحت با استفاده از نمونه‌های بیماران

اساس این روش، استفاده از محدوده‌ی اطمینان ۹۰٪ است. برای این کار آزمایشگاه باید روی هم ۲۰ نمونه را در یک دوره‌ی زمانی ۳ تا ۴ روزه (روزانه ۵ تا ۷ نمونه‌ی بیمار) با روش مورد بررسی و نیز روش مرجع آزمایش کند. سپس میانگین اختلاف‌ها را که برابر عدم صحت دیده شده در تجربه‌ی آزمایشگاه است و انحراف معیار اختلاف‌ها (Sdif) را تعیین کند. با داشتن Sdif می‌توان از رابطه‌ی زیر محدوده‌ی تایید ۹۰٪ را حساب کرد:

$$\text{Verification Interval}_{0.90} = B_{\text{claim}} \pm t_{\text{crit}}(\text{Sdif} / \sqrt{n})$$

چنانچه نامیزانی آزمایشگاه درون محدوده‌ی تایید قرار بگیرد، نمی‌توان ۹۰٪ مطمئن بود که نامیزانی دیده شده در تجربه‌ی کوتاهمدت قابل تعمیم به عملکرد بلندمدت وی در آینده خواهد بود و بنا بر این نمی‌توان با اطمینان ۹۰٪ گفت که نامیزانی آزمایشگاه بزرگتر از نامیزانی ادعایی است. در این صورت می‌توان نتیجه گرفت که عملکرد آزمایشگاه سازگار با ادعای سازنده است و بنا بر این، عملکرد آزمایشگاه تایید می‌شود و می‌تواند برای بررسی کیفیت روش سنجش و نیز تعیین برنامه‌ی پایش کیفیت، از نامیزانی ادعایی شرکت استفاده کند.

## مقایسه با روش CLIA 2003:

- در روش CLIA دست کم ۴۰ نمونه پیشنهاد شده است. در روش EP15 چون تعداد کمتری نمونه پیشنهاد شده است بنا بر این به جای محدوده‌ی اطمینان ۹۵٪ در روش CLIA، محدوده‌ی اطمینان ۹۰٪ جایگزین شده است تا خطای تایید کاذب ناشی از تعداد کم نمونه کاهش یابد.
- در روش CLIA با افزودن و کاستن حاصل عبارت  $t_{\text{crit}}(\text{Sdif} / \sqrt{n})$  به نامیزانی آزمایشگاه، "محدوده‌ی اطمینان" حساب می‌شود و نامیزانی ادعایی شرکت با آن مقایسه می‌شود؛ در حالی که در روش EP15 با افزودن و کاستن حاصل این عبارت به نامیزانی ادعایی، "محدوده‌ی تایید" حساب می‌شود و نامیزانی آزمایشگاه با آن مقایسه می‌شود. استفاده از هر یک از این دو روش به یک نتیجه می‌انجامد و تفاوتی ندارد.
- روش کار CLIA از دو راهکار جداگانه برای ادعای نامیزانی صفر و ادعای نامیزانی غیر از صفر تشکیل شده است؛ ادعای نامیزانی صفر با آزمون t بررسی می‌شود و ادعای نامیزانی غیر صفر با بررسی محدوده‌ی اطمینان. در روش کاری که برای حسابگر CLIA نوشته‌ام بیان کرده‌ام که به نظر اینجانب این تفکیک لازم نیست و می‌شد هر دو مورد را با حساب کردن محدوده‌ی اطمینان ارزیابی کرد. همچنانکه دیده می‌شود روش کار EP15 نیز همین کار را کرده است و بدون تفکیک، حساب کردن محدوده‌ی اطمینان را برای ارزیابی هر دو وضعیت پیشنهاد کرده است.

## مثال:

سازنده‌ی یک روش سنجش کلسترول در بروشور کیت مدعی است که روش وی دارای عدم صحت به میزان ۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است. آزمایشگاه برای تایید کارکردش، ۲۰ نمونه‌ی بیمار را با این روش آزمایش کرده است و نتایج به دست آمده را با نتایج حاصل از روش مرجع مقایسه کرده است و نامیزانی برابر ۴ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر و Sdif برابر ۴.۳۳ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر حساب کرده است. با توجه به این که مقدار احتمال ۹۰٪ برای این مثال ۲.۸۶۱ است:

$$VI_{0.90} = B_{claim} \pm t_{crit}(S_{dif} / \sqrt{n})$$

$$VI_{0.90} = 2 \pm 2.861(4.33 / \sqrt{20}) = -0.77 \text{ to } 4.77$$

چون ۴ که نامیزانی آزمایشگاه است در محدوده‌ی تایید به دست آمده قرار می‌گیرد، بنا بر این نمی‌توان ۹۰٪ مطمئن بود که نامیزانی آزمایشگاه بیش از مقدار ادعایی است، و عملکرد آزمایشگاه تایید می‌شود.

### ❖ استفاده از حسابگر

برای استفاده از این حسابگر، باید نتایج حاصل از سنجش با روش آزمایشگاه و روش مرجع در جدول وارد شود. در مثال زیر یک روش سنجش کلسترویل با نامیزانی ادعایی ۲ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بررسی شده است. نتایج سنجش ۲۰ نمونه‌ی بیمار در ۱۰ روز در جدول وارد شده است:

روز	شماره	نتیجه‌ی آزمون	نتیجه‌ی مرجع
1	1	130	125
	2	128	120
2	3	145	140
	4	155	156
3	5	165	163
	6	190	191
4	7	195	190
	8	200	196
5	9	210	205
	10	205	200
	11	235	230
6	12	220	214
	13	250	251
7	14	265	266
	15	275	278
8	16	310	300
	17	330	315
	18	350	333
10	19	340	330
	20	290	275

پس از وارد کردن این داده‌ها باید مقابل خانه‌ی "نامیزانی ادعایی" مقدار مطلق عدم صحت را وارد کرد (توجه شود که حتما باید "مقدار مطلق" عدم صحت وارد شود و به شکل "درصد" وارد نشود):

نامیزانی ادعایی:	2
نامیزانی دیده شده:	5.500
مرزهای اطمینان	
مرز بالا:	9.146
مرز پایین:	1.854
مرزهای تایید	
مرز بالا:	5.646
مرز پایین:	-1.646
داوری:	<b>تایید شده</b>
مدت بررسی:	10 روز

با وارد کردن نامیزانی ادعایی، مرزهای تایید حساب شده و نامیزانی آزمایشگاه با آن مقایسه می‌شود. در این مثال نامیزانی آزمایشگاه ۰.۵ واحد است که درون مرزهای -۱.۶۴۶ تا ۰.۶۴۶ قرار می‌گیرد و بنابر این کارکرد آزمایشگاه تایید می‌شود.

### ب) تایید صحت با استفاده مواد مرجع

در این روش، آزمایشگاه باید یک ماده‌ی مرجع را به مدت ۳ تا ۵ روز، روزی ۲ بار در یک دور بسنجد. سپس محدوده‌ی تایید را تعیین و مقدار اسمی ماده‌ی مرجع (assigned value) را با آن مقایسه کند. در زیر با یک مثال این روش بیان شده است.

#### مثال:

سازنده‌ی یک روش سنجش AST در بروشور کیت مدعی است که روش وی دارای عدم صحت به میزان ۲IU/L- است. آزمایشگاه یک ماده‌ی مرجع با مقدار اسمی ۴۰ و انحراف معیار ۰.۱۵ (S<sub>RM</sub>) تهیه کرده است و آن را در مدت ۵ روز روی هم ۱۰ بار سنجیده است. میانگین و انحراف معیار نتایج آزمایشگاه به ترتیب ۳۷.۷ و ۰.۹۵ شده است. برای داوری در باره‌ی عملکرد آزمایشگاه، باید انحراف معیار میانگین (SEM)، انحراف معیار ترکیبی (Combined SD) و مرزهای تایید را به روش زیر حساب کرد:

$$SEM = SD / \sqrt{n} = 0.95 / \sqrt{15} = 0.3$$

$$\text{Combined SD} = \sqrt{(SEM^2 + S_{RM}^2)} = \sqrt{(0.3^2 + 0.15^2)} = 0.33$$

$$t_{0.90(n=15)} = 3.25$$

$$\text{Verification Limits} = \text{Mean} \pm t_{0.90} \times \text{Combined SD} = 37.7 \pm 3.25 \times 0.33 = 36.7 \text{ to } 38.8$$

چون مقدار اسمی ماده‌ی مرجع یعنی ۴۰ درون مرزهای تایید قرار نمی‌گیرد بنا بر این عملکرد آزمایشگاه تایید نمی‌شود.

#### اشکال:

اشکالی که به نظر اینجانب بر این روش وارد است آن است که به نظر می‌رسد نویسندگان EP15 فراموش کرده‌اند که بناست سازگاری عملکرد آزمایشگاه با عملکرد سازنده تایید شود و بنا بر این بررسی شود که مرزهای تایید عدم صحت ادعایی را در بر می‌گیرند یا نه؛ حال آن که در این روش کار عدم صحت ادعایی جایی ندارد. به روش آمده در بالا در واقع به جای بررسی عدم صحت ادعایی، عدم صحت نداشتن آزمایشگاه بررسی می‌شود.

راهکار درست به نظر اینجانب آن است که ابتدا مقدار اسمی ماده‌ی مرجع با توجه به عدم صحت ادعایی سازنده اصلاح شود و سپس با مرزهای تایید مقایسه شود. برای مثال بالا:

$$\text{Corrected AV} = \text{AV} + \text{Bclaimed} = 40 + (-2) = 38$$

همانطور که دیده می‌شود مقدار اسمی اصلاح شده درون مرزهای تایید قرار می‌گیرد و بنا بر این نامیزانی آزمایشگاه بیش از نامیزانی ادعایی سازنده نیست و عملکرد آزمایشگاه تایید می‌شود.

به آگاهی همکاران بزرگوار می‌رسانم که اینجانب این نکته را همراه حسابگری که ابتدا مقدار اسمی را اصلاح و سپس بررسی می‌کند در آذر ماه ۹۲ برای CLSI فرستادم. در پاسخی که از ایشان دریافت کردم آمده است که نظر اینجانب را به کمیته‌ی بازبینی EP15 فرستاده‌اند. نظر به موقعیت پاسخ دهنده، Ron Quicho مدیر ارشد پروژه‌ی استانداردهای CLSI، به نظر می‌رسد که اشکال بیان شده به جاست.

### ❖ استفاده از حسابگر

حسابگری که تقدیم می‌گردد از نظر اشکال یادشده در بالا اصلاح شده است.

این حسابگر دارای ۱۰ ردیف برای وارد کردن نتایج دو بار سنجش کنترل تا ۵ روز است. در زیر نتایج سنجش یک ماده‌ی مرجع لپاز به وسیله‌ی آزمایشگاه آورده شده است:

	Replicate	Result
Day 1	1	66
	2	67
Day 2	1	69
	2	69
Day 3	1	68
	2	69
Day 4	1	70
	2	70
Day 5	1	68
	2	69

پس از وارد کردن این نتایج، باید مقدار اسمی ماده‌ی مرجع و عدم قطعیت آن را در خانه‌های مربوط وارد کرد. اگر برای این مثال، فعالیت لیباز در ماده‌ی مرجع استفاده شده  $65 \text{ IU/L}$  با عدم قطعیت  $1 \text{ IU/L}$  باشد، و عدم صحت ادعایی شرکت سازنده‌ی کیت لیباز برابر  $3\%$  باشد:

ماده‌ی مرجع	
مقدار اسمی: 65	
عدم قطعیت (SD): 1	
نامیزانی ادعاشده:	? U or %
مقدار	3
مقدار اسمی اصلاح شده: 66.95	
بررسی	
میانگین:	68.500
انحراف معیار:	1.27
مرزهای تایید	
مرز بالا:	70.161
مرز پایین:	66.839
داوری: <b>تایید شده</b>	

همانطور که دیده می‌شود میانگین نتایج آزمایشگاه  $68.5$  و مرزهای تایید  $66.8$  تا  $70.1$  است. اگرچه مقدار اسمی ماده‌ی مرجع درون این مرزهای تایید قرار نمی‌گیرد اما چون خود سازنده مدعی  $3\%$  نامیزانی است بنا بر این باید مقدار اصلاح شده با مرزهای تایید مقایسه شود. مقدار اسمی اصلاح شده با در نظر گرفتن  $3\%$  نامیزانی  $66.95$  است که درون مرزهای تایید قرار می‌گیرد و بنا بر این کارکرد آزمایشگاه تایید می‌شود.

- در این حسابگر امکان وارد کردن عدم صحت ادعایی به دو شکل مقدار و یا درصد وجود دارد. چنانچه عدم صحت به صورت مقدار بیان شده است باید جلوی عنوان "Specify U or %" نشانه‌ی U گذاشت.
- در صورتی که عدم صحت منفی است باید با علامت منفی وارد شود.
- چنانچه سازنده مدعی است که روش وی عدم صحت ندارد باید عدد صفر را به عنوان مقدار عدم صحت وارد کرد. در شکل زیر مثال بالا با فرض ادعای عدم صحت نمایش داده شده است:

ماده‌ی مرجع	
مقدار اسمی:	65
عدم قطعیت (SD): 1	
نامیزانی ادعا شده:	? : U or %
مقدار	0
مقدار اسمی اصلاح شده:	65
بررسی	
میانگین:	68.500
انحراف معیار:	1.27
مرزهای تایید	
مرز بالا:	70.161
مرز پایین:	66.839
<b>دوری: تایید نشده!</b>	

در پایان می‌توان با مراجعه به صفحه‌ی گزارش، مشخصات لازم را وارد بر روی برگه‌ی A4 گزارش چاپ کرد.

با احترام،

حسن بیات – ۹۲/۱۰/۱۸