

قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی و هم‌رفتاری

محمد عابدینی - مدیر فنی آزمایشگاه کالیبراسیون شرکت اندازه‌نگاشت، mhoabedini@gmail.com

مقدمه

اندازه‌گیری فرایندی است که بر اساس نتیجه آن درباره کیفیت و کمیت هر پارامتر قابل اندازه‌گیری در هر فعالیتی می‌توان تصمیم‌گیری کرد. تصمیم‌گیری‌های خاص در حوزه‌های مختلفی مانند کنترل و تضمین کیفیت، برآورده‌سازی الزامات قانونی و تحقیقات و توسعه و مانند این‌ها متکی بر نتایجی هستند که از اندازه‌گیری‌ها به دست می‌آیند. نتیجه‌ای که به دست می‌آید تحت اثر عوامل و شرایط گوناگونی است که در فرایند اندازه‌گیری وجود دارند. تعریف عوامل و شرایط اثرگذار باعث می‌شود که نتیجه اندازه‌گیری با آن عوامل و شرایط پذیرفته شود. مفهومی به نام اعتبار نتیجه اندازه‌گیری به این موضوع مربوط می‌شود. نتایج اندازه‌گیری‌ها در سراسر جهان باید قابلیت مقایسه با یکدیگر داشته باشند. قابل مقایسه بودن نتایج با یکدیگر اعتماد به آن‌ها بیش‌تر می‌کند. با قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی نتایج اندازه‌گیری با یکدیگر قابل مقایسه می‌شوند.

با کالیبره کردن دستگاه‌های اندازه‌گیری با استانداردهای اندازه‌گیری مانند دستگاه‌های مرجع و یا مواد مرجع قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی ایجاد می‌شود.

قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی

مقایسه‌پذیری نتایج الزام می‌دارد که کاربران مختلف برای کمیت‌های یکسان به مرجع‌های یکسانی دسترسی داشته باشند. فرض کنیم کاربران آزمایشگاه A دستگاه اندازه‌گیری یا ماده‌ای را اندازه‌گیری می‌کنند که استانداردهای اندازه‌گیری (شامل دستگاه‌های مرجع و مواد مرجع) خود را با کمیتی با مقدار x_1 کالیبره کرده و نتیجه اندازه‌گیری را به دست می‌آورند. این نتیجه را با $y_1 = f_1(x_1)$ نمایش می‌دهیم. اگر همین دستگاه یا ماده را کاربران آزمایشگاه B اندازه‌گیری کنند که دستگاه‌ها و مواد مرجع خود را با مقدار x_2 کالیبره کرده باشند، نتیجه اندازه‌گیری آن‌ها را در این آزمایشگاه می‌توان با $y_2 = f_2(x_2)$ نشان داد [1]. گفته می‌شود که در آزمایشگاه A، کمیت y_1 به x_1 و در آزمایشگاه B، کمیت y_2 به x_2 از نظر اندازه‌شناختی قابلیت ردیابی دارند.

این دو نتیجه را نمی‌توان به یکدیگر ارتباط داد و آن‌ها را با یکدیگر مقایسه کرد. این دو نتیجه زمانی با هم ارتباط برقرار می‌کنند که کاربران آزمایشگاه‌های A و B پیش‌تر هر دو استانداردهای اندازه‌گیری خود را با استاندارد مرجعی مانند x_0 کالیبره کرده باشند. در این صورت نتیجه اندازه‌گیری y_1 با مقدار مرجع x_0 قابل مقایسه می‌شود. همچنین نتیجه اندازه‌گیری y_2 نیز با مقدار مرجع x_0 قابل مقایسه می‌شود. این موضوع نشان می‌دهد که این دو نتیجه با یکدیگر هم می‌توانند مقایسه شوند. در این جا هر دو نتیجه اندازه‌گیری به مقدار x_0 قابلیت ردیابی پیدا می‌کنند. این موضوع باعث مقایسه‌پذیری نتایج اندازه‌گیری می‌شود و مقیاس‌های نسبتی از این مقایسه‌پذیری به وجود می‌آیند. قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی باعث می‌شود که در سراسر جهان نتایج اندازه‌گیری درباره کمیت‌های یکسان با هر نوع دستگاهی که اندازه‌گیری شوند، با یکدیگر قابلیت مقایسه داشته باشند. مقایسه‌پذیری نتایج اعتماد کاربران و مصرف‌کنندگان را نسبت به نتایج اندازه‌گیری بیش‌تر می‌کند.

همان‌طور که گفته شد برای قابلیت مقایسه‌پذیری نتایج اندازه‌گیری در سطح آزمایشگاه‌های مختلف و در سطح تولید در سراسر جهان برای اندازه‌دهی‌های یکسان لازم است نتایج به دست آمده به مرجع پذیرفته شده‌ای ارجاع داده شود. ارجاع نتایج به دست آمده به مرجع پذیرفته شده‌ای مفهوم قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی را مطرح می‌کند. قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی به این صورت تعریف شده است [2].

قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی

¹ Validity

² Metrological traceability

خاصیتی از نتیجه اندازه‌گیری که بدان وسیله نتیجه اندازه‌گیری را از طریق زنجیره ناگسسته مستند شده‌ای از کالیبراسیون‌ها می‌توان به مرجعی ارتباط داد که هر یک در عدم قطعیت اندازه‌گیری سهیم هستند.

در این تعریف منظور از واژه مرجع یکای اندازه‌گیری یا روش اندازه‌گیری است. در مفهوم قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی ایجاد سلسله مراتب کالیبراسیون ضروری به نظر می‌رسد.

ممکن است در اندازه‌گیری خاصی بیش از یک کمیت ورودی وجود داشته باشد، در این صورت برای هر یک از آن‌ها باید قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی تعریف شود. میزان ایجاد قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی در این گونه موارد متناسب با سهم نسبی هر یک در نتیجه اندازه‌گیری است. قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی کافی بودن عدم قطعیت اندازه‌گیری را برای هدف اندازه‌گیری تضمین نمی‌کند.

سازمان ILAC عناصر زیادی را برای تایید قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی در نظر گرفته است. این عناصر استاندارد اندازه‌گیری بین‌المللی یا استاندارد اندازه‌گیری ملی، عدم قطعیت اندازه‌گیری مستند شده، روش اندازه‌گیری مستند شده، صلاحیت فنی تایید شده، قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی به SI و بازه‌های کالیبراسیون هستند.

با توجه به روش اندازه‌گیری، قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی به مرجع‌های مختلفی مانند دستگاه‌های مرجع و یا مواد مرجع مرتبط می‌شود. روش‌های اندازه‌گیری برقراری قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی را مشخص می‌کنند. با توجه به این موضوع قابلیت ردیابی ممکن است به یکاهای SI و یکاهای غیر SI برقرار شود [3]. آنچه که مهم است این است که ایجاد قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی تحت اثر عوامل و شرایط تعریف شده انجام می‌گیرد. این موضوع ضرورت محاسبه عدم قطعیت اندازه‌گیری^۳ را بیان می‌کند. همچنین چگونگی اثرگذاری یا مقدار عددی هر یک از این عوامل و شرایط نیز برای ایجاد قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی مهم هستند. این حالت ضرورت صحت‌گذاری^۴ در ایجاد قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی را نشان می‌دهد.

اعتماد به نتایج اندازه‌گیری در آزمایشگاه‌های پزشکی و در نتیجه مراقبت از بیمار از طریق مواد مرجع شرط لازم به شمار می‌رود. یکی از کاربردهای مواد مرجع استفاده از آن‌ها در ایجاد قابلیت ردیابی است. برای این کار در سطح آزمایشگاه‌ها از این مواد برای کالیبراسیون و ارزیابی صحت^۵ دستگاه‌های پزشکی در شرایط بهره‌برداری استفاده می‌شود. مواد مرجع و ماده مرجع تایید شده به صورت زیر تعریف شده اند [2].

ماده مرجع^۶

ماده‌ای که یک یا چند خاصیت آن به اندازه کافی همگن و پایدار بوده و برای استفاده‌های مورد نظر در اندازه‌گیری یا در آزمایش خواص اسمی (کیفی) مناسب است.

منظور از خواص اسمی پارامترهای توصیف کننده کیفی ماده است. مواد مرجع با مقدار اختصاص داده شده یا بدون آن می‌تواند برای کنترل دقت اندازه‌گیری به کار رود در حالی که مواد مرجع با مقدار اختصاص داده شده می‌تواند برای کالیبراسیون یا کنترل صحت اندازه‌گیری به کار برده شود. در تعریف ماده مرجع عینیت یا وجود ماده و خواص اسمی در نظر گرفته شده است. به عنوان مثال ویسکوزیته دینامیکی آب برای کالیبراسیون ویسکومترها و سرم انسانی بدون مقدار اختصاص یافته برای غلظت مقدار ماده کلسترول ذاتی، فقط به عنوان موادی برای کنترل دقت اندازه‌گیری به کار می‌رود.

ترکیب DNA با در نظر گرفتن ترتیب نوکلوتید (nucleotide sequence) و اوره محتوی اندروستندیون^۹ (19-androstenedione) مثال‌هایی هستند که خواص اسمی ماده مرجع را بیان می‌کنند.

^۱Measurement uncertainty

^۲Validation

^۳Trueness

^۴Reference material

مواد مرجعی وجود دارند که مقادیر اختصاص یافته به آنها از نظر اندازه‌شناختی به یکای اندازه‌گیری بیرون از سیستم یکاها قابلیت ردیابی دارند. موادی مانند واکسن به جای قابلیت ردیابی به یکاهای SI به یکاهای بین‌المللی (IU) به وسیله سازمان بهداشت جهانی (WHO) قابلیت ردیابی دارند.

اگر در اندازه‌گیری معینی، ماده مرجعی برای کالیبراسیون به کار برده شده باشد، در آن اندازه‌گیری نمی‌توان آن ماده را برای تضمین کیفیت به کار برد. بر عکس این هم درست است، یعنی اگر ماده‌ای برای تضمین کیفیت در فرایندی استفاده شده باشد، نمی‌توان از آن در آن فرایند به عنوان ماده کالیبراسیون استفاده کرد. ماده مرجع تایید شده^۷

ماده مرجعی همراه با برگی صادر شده از سازمان مجاز که مقادیر یک یا چند خاصیت مشخص شده را با عدم قطعیت‌ها و قابلیت ردیابی‌های مرتبط را با استفاده از روش‌های معتبر فراهم می‌کند. مثال - سرم انسانی با مقدار عددی اختصاص یافته برای غلظت کلسترول و عدم قطعیت اندازه‌گیری مرتبط بیان شده در گواهینامه همراه، به عنوان کالیبراتور یا ماده کنترل صحت اندازه‌گیری به کار برده می‌شود. محتوای گواهینامه مواد مرجع مطابق با ISO Guide 31, 2000 داده می‌شود. همچنین روش‌های تولید و تایید مواد مرجع تایید شده در مدارکی مانند ISO Guide 35 و ISO Guide 34 داده شده است.

اگر مواد مرجع به صورت مواد مرجع تایید شده (CRM) به کار روند، اطلاعات کامل آنها در گواهینامه همراه از طرف سازنده داده شده است که بر طبق آن عمل می‌شود. ممکن است از مواد مرجع دیگری هم استفاده شود که گواهینامه همراه ندارند. این دسته از مواد باید به اندازه کافی همگن و پایدار باشند تا تضمین شود که مقدار عددی خاصیت نسبت داده شده و عدم قطعیت آن برای هر کالیبراسیونی معتبر است. اگر از این مواد برای قابلیت ردیابی اندازه‌شناختی استفاده شود باید اطمینان حاصل شود که تا حد امکان این مواد بتوانند صحت را از ماده مرجع (RM) به روشی که به طور متعارف استفاده می‌شود، انتقال دهد. به این مواد کالیبراتور هم گفته می‌شود. اگر ماده مرجعی چنین خاصیتی داشته باشد گفته می‌شود که ماده مرجع دارای خاصیت همرفتاری^۸ دارد [3].

ماده مرجع همرفتار به صورت زیر تعریف شده است [2].

همرفتاری ماده مرجع^۹

خاصیتی از ماده مرجع و ماده مشخص شده دیگر که با دو روش اندازه‌گیری معین رابطه‌ای بین نتایج به دست آمده برای این دو ماده به دست می‌آید.

در این تعریف ماده مرجع معمولاً کالیبراتور و ماده مشخص شده دیگر معمولاً نمونه‌های متعارف هستند. اگر ماده‌ای به عنوان همرفتار انتخاب شود، پایداری آن به طور منظم باید پایش شود.

همرفتاری خاصیتی از ماده مرجع RM است که به نزدیک بودن توافق بین نتایج برای ماده مرجع و نتایج نمونه‌های بالینی مربوط می‌شود هرگاه حداقل با روش اندازه‌گیری شود. مواد مرجعی که در برنامه‌های قابلیت ردیابی کالیبراسیون استفاده می‌شوند خاصیت اصلی آنها برای کالیبراسیون بوده و برای کالیبراسیون مناسب هستند. به همین ترتیب همرفتار بودن نمونه‌های کنترل صحت یا کنترل کیفیت خارجی برای ارزیابی صحت نتایج نمونه‌های بالینی مهم هستند.

در زیر مهم‌ترین مولفه‌های طراحی آزمایش‌های مواد همرفتار برای ارزیابی همرفتاری داده می‌شود. در این طراحی می‌توان یک نمونه بالینی انتخاب کرد. همچنین می‌توان چند نمونه بالینی انتخاب کرد. روش‌های اندازه‌گیری که همرفتاری بررسی می‌شود، باید مناسب برای این بررسی باشند. در روش اندازه‌گیری انتخاب شده معیارهای بررسی باید تعریف شوند تا بتوان همرفتار بودن ماده را نشان داد.

ارزیابی همرفتاری مواد مرجع

^۷Certified reference material

^۸Commutability

^۹Commutability of reference material

همرفتاری موادی که به عنوان مواد همرفتار انتخاب می‌شود، باید ارزیابی شود تا بتواند به عنوان ماده مرجع برای فرایند اندازه‌گیری پذیرفته شود. با اجرای مراحل زیر می‌توان همرفتاری مواد مرجع را ارزیابی کرد [4].

۱- انتخاب ماده مرجعی برای ارزیابی

۲- انتخاب مواد همرفتار یا نمونه‌های بالینی

۳- انتخاب حداقل دو روش اجرایی برای اندازه‌گیری همرفتاری

۴- اندازه‌گیری پارامتر یا کمیت اندازه‌گیری شونده در ماده مرجع و نمونه‌های بالینی با استفاده از هر یک از روش‌های اندازه‌گیری انتخاب شده

۵- تعریف معیارهای ارزیابی همرفتاری. این معیارها باید مبتنی بر تصمیم‌های پزشکی با استفاده از نتایج آزمون‌های آزمایشگاهی باشد. از روش‌های آماری برای این تصمیم‌گیری‌ها استفاده می‌شود.

خطاهای اندازه‌گیری

اختلاف در نتایج در بین روش‌های اندازه‌گیری جهت بررسی همرفتاری بین ماده مرجع و نمونه‌های بالینی ناشی از منابع زیر است [4].

۱- تغییرات تصادفی در عملیات اندازه‌گیری درون اجرا^۱ که از تغییرات در شرایط عملکردی آزمایش ناشی می‌شود.

۲- تغییرات تصادفی در عملیات اندازه‌گیری برون اجرا^۱ که از خطای تصادفی ناشی از برهم‌کنش شرایط عملکردی و کالیبراتور ناشی می‌شود. خطاهای کالیبراسیون در این تغییرات نقش زیادی می‌توانند داشته باشند.

۳- خطاهای مقادیر کالیبراتورها

۴- نامناسب انتخاب کردن الگوی کالیبراسیون. مثلاً الگوی کالیبراسیون بین پاسخ یا نتیجه کالیبراسیون و غلظت ممکن است خطی باشد در حالی که در واقع رابطه بین آن دو غیر خطی بوده است.

۵- یکسان نبودن پاسخ به کمیت‌های اثرگذار بین کالیبراتورها و نمونه‌های بالینی که اندازه‌گیری می‌شوند.

۶- یکسان نبودن پاسخ در برابر کمیت‌های اثرگذاری که در بین نمونه‌های بالینی متفاوت است.

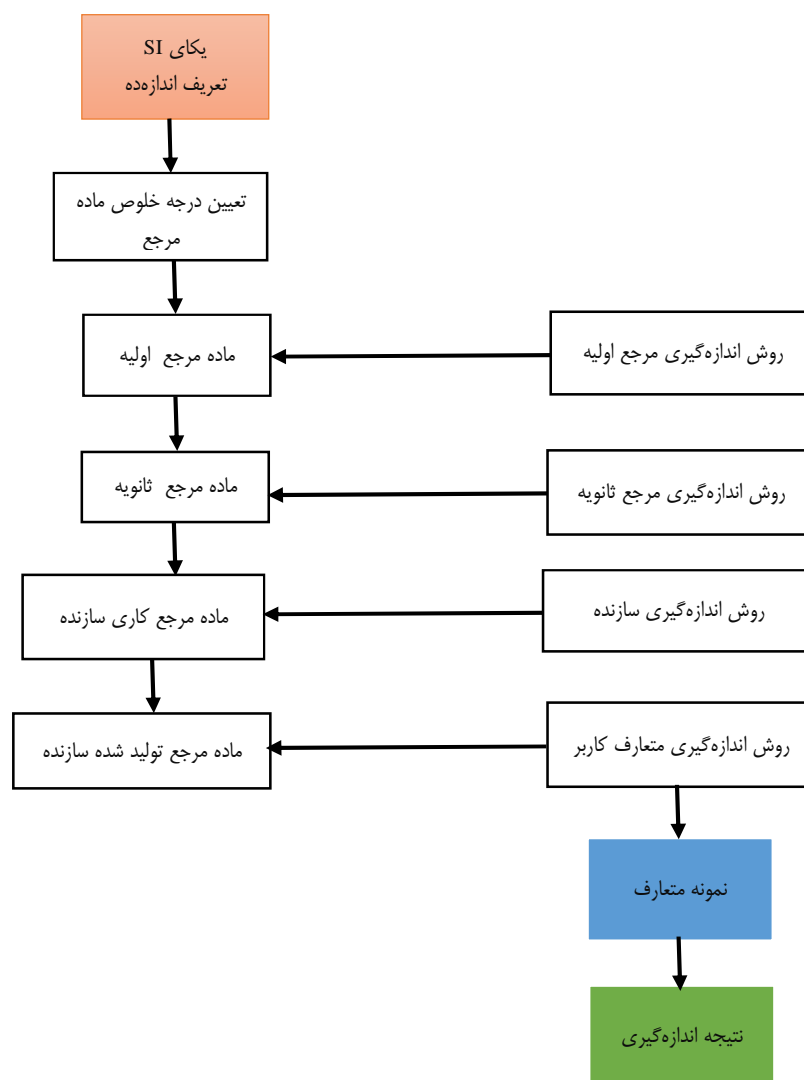
۷- اختلاف در گزینش پذیری اندازه

اگر ماده مرجعی در پاسخ به روش‌های اندازه‌گیری با نمونه‌های بالینی همرفتار باشد، ماده مرجع را می‌توان به عنوان ماده مرجع کالیبراسیون برای برقراری قابلیت ردیابی به کار برد. با این کار بدون در نظر گرفتن روش اندازه‌گیری اختلاف‌های سیستماتیک بین نتایج نمونه‌های بالینی برای تولید نتایج معادل در حدود بیان شده از بین می‌رود.

در نمونه خاصی از نمونه بالینی خطای نمونه ممکن است سیستماتیک باشد و با تکرار کاسته نشود، ولی در تعداد بیش‌تری از نمونه‌های بالینی خطاهای انفرادی نمونه‌های بالینی به صورت تغییرپذیری تصادفی ظاهر شود. این مزیت انتخاب نمونه‌ها بیش از یک نمونه است. در شکل زیر قابلیت ردیابی مواد مرجع نشان داده شده است.

¹Within run

²Between run



منابع

- 1) EURACHEM/CITAC Guide: Traceability in Chemical Measurement, A guide to achieving comparable results in chemical measurement, 2003
- 2) JCGM 200: International vocabulary of metrology –Basic and general concepts and associated terms(VIM), 3rd edition, 2012.
- 3)CLSI EP30-A, Characterization and Qualification of Commutable Reference Materials for Laboratory Medicine, 2010.
- 4) IFCC Working Group Recommendations for Assessing Commutability Part 1: General Experimental Design, 2018