## فهرست مطالب

**عنوان** **شماره صفحه**

۱-هدف ۲
۲-دامنه کاربرد ۲
۳-مسئولیت ۲
۴-اصطلاحات و تعاریف ۲
۵-شرح فعالیت ۴
۵-۱-کلیات ۴
۵-۲- تقسیم بندی روش های آزمایش در آزمایشگاه های تشخیص پزشکی ۵
۵-۳-مراحل ارزیابی از اقدامات آزمایشگاه برای تخمین عدم قطعیت ۸
۵-۴-جمع بندی ۱۶
۵-۵-سایر نکات قابل بررسی توسط تیم ارزیابی ۱۷
۶- مدارک مرتبط ۱۸
۷- مراجع ۱۸
۸-تغییرات ۱۹
۹-کارگروه تدوین ۱۹
۱۰-نسخه انگلیسیEnglish Version(Pages20-30)

Iranian Association of Clinical Laboratory Doctors
IACLD

## ۱- هدف

هدف از این مدرک، تشریح خط مشی و ضوابط نهاد اعتبار بخشی در خصوص الزامات مربوط به محاسبه و گزارش دهی عدم قطعیت اندازه گیری است که باید توسط آزمایشگاه های متقاضی اعتباربخشی رعایت شود. همچنین بیان گر نحوه ارزیابی اقدامات انجام شده در آزمایشگاه توسط ارزیابان و متخصصین فنی در فرآیند اعتباردهی است.

## ۲-دامنه کاربرد

این مدرک در نهاد اعتباربخشی انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران برای اجرای فرآیند اعتباربخشی آزمایشگاه های تشخیص پزشکی کاربرد دارد.

## ۳-مسئولیت

۳-۱-مسئولیت اجرای این مدرک، بر عهده مدیراجرایی است که بر اجرای فرآیند توسط تیم های ارزیابی حین ارزیابی نظارت دارد.

۳-۲ - مسئولیت نظارت کلی بر اجرای این مدرک، بر عهده مدیر نهاد اعتباربخشی می باشد.

## ۴- اصطلاحات و تعاریف

اصطلاحات و تعاریف بکار رفته در این مدرک براساس تعاریف و واژه های ارائه شده در استانداردها و مدارک زیر می باشد:

1- ISO/ IEC Guide 99: 2007, Vocabulary of metrology-Basic and general concepts and associated terms ( VIM )
2- (GUM 1995 with minor correction),JCGM 100: 2008, Evaluation of measurement data- Guide to the expression of uncertainty in measurement

۳-استاندارد ملی ایران ۴۷۲۳-واژه نامه اندازه شناسی، مفاهیم پایه و عمومی و اصطلاحات مربوط

سایر تعاریف و اصطلاحات پرکاربرد در موضوع عدم قطعیت، در راهنمای بیان عدم قطعیت اندازه گیری در آزمایشگاه پزشکی به شماره IACLD-G8:00 ارائه گردیده که تعدادی از آن ها به لحاظ استفاده در این مدرک، به شرح زیر نیز ارائه گردیده است:

**۴-۱- آزمایشگاه**

**Laboratory**

منظور آزمایشگاه تشخیص پزشکی است که متقاضی/دارای اعتباربخشی از نهاد اعتباربخشی است.

**۴-۲- نهاد اعتباربخشی**

**Accreditation Body**

منظور نهاد اعتباربخشی انجمن علمی دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران است که در این متن نهاد خوانده می شود.

**۴-۳- اندازه گیری**

**Measurement**

فرآیند تعیین یک یا چند مقدار کمیت که به طور تجربی و مستدل بتوان آن را به کمیت نسبت داد.

**۴-۴- اندازه ده**

**Measurand**

کمیتی که اندازه‌گیری می‌شود.

**۴-۵- نتیجه اندازه گیری**

**Measurement result**

مجموعه مقادیر کمی که به اندازه ده نسبت داده می شود و هر اطلاعات مرتبط قابل دسترس دیگر را به همراه دارد.

**۴-۶- آنالیت**

**Analyte**

ماده اندازه گیری شده از نمونه

**۴-۷- عدم قطعیت اندازه گیری هدف /عدم قطعیت هدف**

**Target uncertainty / Target measurement uncertainty Definitional uncertainty**

عدم قطعیت اندازه گیری که بعنوان حد بالایی مشخص شده و بر پایه استفاده مورد نظر از نتایج اندازه گیری انتخاب شده است.

**یادآوری**: روشی معمول که بطور گسترده برای تعیین عدم قطعیت هدف استفاده می شود شامل حد بالای قابل قبول برای عدم دقت[1] است که بر اساس نسبت تغییر بیولوژیکی درون فردی آنالیت (Intra – individual biological) تعیین می شود.

1- Imprecision

### ۴-۸- اهمیت عددی (ارقام معنادار)
**Numerical Significance**

فرمت عددی که اهمیت کاربردی دارد. ارقام معنا دار استفاده شده در یک اندازه گیری که بیان کننده درجه دقت اندازه گیری است.

### ۴-۹- عدم قطعیت اندازه گیری
**Measurement Uncertainty**

پارامتری غیر منفی است که پراکندگی مقادیر کمیت را که بر اساس اطلاعات مورد استفاده به اندازه ده نسبت داده شده، مشخص می کند.

### ۴-۱۰- ضریب پوشش
**Coverage factor**

عددی بزرگ‌تر از یک که برای به دست آوردن عدم‌قطعیت گسترده، عدم‌قطعیت اندازه‌گیری استاندارد مرکب در آن ضرب می-شود( JCGM 200:2008, 2.38).

یادآوری- ضریب پوشش را با نماد k نشان می دهند.

## ۵- شرح فعالیت

**طبق خط مشی IACLD :**

- تمام آزمایشگاه های متقاضی اعتباربخشی و یا اعتباربخشی شده باید عدم قطعیت اندازه گیری آزمون های کمی و نیمه کمی در اسکوپ مورد نظرشان را ارزیابی و گزارش کنند.
- محاسبه عدم قطعیت اندازه گیری بر اساس استاندارد ISO/TS 20914 انجام می شود .آزمایشگاه می تواند از رویکردهای دیگر نیز استفاده کند . سوابق عدم قطعیت در آزمایشگاه باید موجود باشد.
- ازمایشگاه باید روش اجرایی محاسبه عدم قطعیت را با در نظر گرفتن تقسیم بندی آزمون ها در بند**۵-۲** و الزامات تخمین عدم قطعیت مندرج در بند مذکور، مدون نموده و به کار بندد و به تناسب از مقادیر محاسبه و گزارش شده، استفاده نماید.
- محاسبه عدم قطعیت در آزمون کمی و نیمه کمی الزامی است .

### ۵-۱- کلیات

۵-۱-۱- با توجه به الزام استاندارد ISO 15189، دو منبع تغییر مربوط به محاسبه عدم قطعیت عبارتست از:

-تغییرات مربوط به کالیبراتور استفاده شده در روش آزمون آزمایشگاه ؛

-تغییرات تصادفی مربوط به تکرار آزمون بر روی همان نمونه در سیستم آزمون؛

مورد اخیر عدم دقت نامیده می شود.

۵-۱-۲- داده های حاصل برای این منظور، از داده های کنترل کیفیت داخلی آزمایشگاه بدست می آیند.

به عنوان مثال، مجموعه داده های تخمین عدم قطعیت آزمون شامل کارکنان مختلف در زمان های مختلف با تجهیزات مختلف می باشد.

تیم ارزیابی باید روش اجرایی تخمین عدم قطعیت اندازه گیری که آزمایشگاه ارائه می کند را مطابق با الزامات استاندارد ISO ۱۵۱۸۹ بررسی و تایید نماید. آزمایشگاه می تواند از هر دو روش بالا به پایین مطابق استانداردهایISO 21748:2017 و ISO/ TS20914:2019 و روش پایین به بالا مطابق استاندارد GUM:2008 منتشر شده توسط سازمان بین المللی اوزان و مقیاس ها استفاده کند که هر دو روش در مدرک راهنمای "بیان عدم قطعیت اندازه گیری در آزمایشگاه پزشکی" به شماره IACLD-G8 به تفسیر شرح داده شده و جهت کسب اطلاع از جزئیات و استفاده به این راهنما می توان رجوع کرد.

**۵-۲-تقسیم بندی روش های آزمایش در آزمایشگاه های تشخیص پزشکی**

بر اساس تقسیم بندی مراجع معتبر، آزمایشگاه ۴ دسته آزمایش را برای تعیین و یا تشخیص بیماری انجام می دهد. این تقسیم بندی در بندهای ۵-۲-۱ تا ۵-۲-۴ این روش اجرایی تشریح شده است.

تیم ارزیابی باید کلیه مستندات مرتبط با بررسی آزمایش های مندرج در دامنه کاربرد را که آزمایشگاه به منظور شناسایی و دسته بندی آن ها انجام داده، ارزیابی و از دسته بندی صحیح آن ها اطمینان حاصل نماید. در صورتی که ارزیاب بر اساس موارد ارائه شده، بطور فنی برآورده سازی الزامات را کافی تشخیص ندهد، این موضوع با مشورت با سرارزیاب بعنوان عدم انطباق به آزمایشگاه اعلام می شود.

این چهار دسته آزمایش که در جدول یک بصورت خلاصه الزامات محاسبه عدم قطعیت اندازه گیری مبتنی بر دسته بندی آزمون ارائه شده ، عبارتند از:

### ۵-۲-۱-دسته اول

روش هایی که نتایج آن برمبنای کیفی یا مقیاس اسمی یا به صورت طبقه بندی گزارش می شود و به عبارتی پاسخی وصفی برای درخواست آزمایش وجود دارد. این روش ها با استفاده از کیت انجام نمی‌شود و در این دسته عدم قطعیت اندازه گیری بی معنی است. زیرا بخش بزرگی از تغییر ناشی از صلاحیت فنی است و جزء ذاتی فرآیند اندازه گیری نیست.

**یادآوری**- این دسته از آزمون ها، شامل آزمون هایی نمی شود که نتایج آن ها در مقیاس ترتیبی نظیر یک مثبت-دو مثبت-سه مثبت-چهار مثبت(++++،+++ ،++ ،+)گزارش می گردد، بلکه شامل روش هایی مانند شناسایی وجود یا عدم وجود ارگانیسم ها است.

### ۵-۲-۲-دسته دوم

آزمون های کاملا شناخته شده ای که با استفاده از کیت ها یا معرف های آماده برای تعیین نتایج کیفی که بر پایه مقیاس ترتیبی هستند، انجام می شود. در این حالت عدم قطعیت با پیروی از روش های منتشر شده، برآورده سازی الزامات کارآیی (مانند مهارت آزمایی) محاسبه و گزارش بر طبق روش منتشر شده انجام می شود.

این بسته ها را مرجع قانونی تایید می کند که اطلاعات مرتبط با عدم قطعیت اندازه گیری برای آزمون مربوطه را در بر دارند.

### ۵-۲-۳-دسته سوم

آزمون های کاملا شناخته شده کمی و نیمه کمی که توسط مرجع قانونی تحت نظارت بوده و حاوی کلیه اطلاعات لازم در خصوص معرف ها و کتابچه راهنمای تجهیز اندازه گیری است.

در این دسته از روش ها، آزمایشگاه باید عدم قطعیت اندازه گیری را بر اساس معیارهای عملکردی مندرج در بروشور معرف های کیت، معیارهای عملکردی تجهیزات و داده های کنترل کیفی داخلی تعیین نماید.

در این دسته، برخی آزمون ها نتایج کیفی (منفی یا مثبت) را بر پایه مقادیر کمّی فراهم می کنند. اگر نقطه برش [۲] از پیش تعیین شده باشد، احتمال داشتن پاسخ های نامشخص با توجه به میزان عدم قطعیت اندازه گیری در آن حدود وجود دارد.

---

2-Cut-off point

از آنجا که در نتایج نزدیک به نقطه برش بیشترین ریسک وجود دارد، باید بعنوان پایه ای برای محاسبه عدم قطعیت روش آزمایش استفاده شوند.

در این صورت عدم قطعیت را می توان به صورت یک یا چند حالت زیر بیان کرد:

- بیان مرسوم عدم قطعیت[3] برای نمونه هایی در سطوح نزدیک به مقدار برش
- بیانی درخصوص میزان نتایج کاذب نزدیک به نقطه برش
- نرخ کلی درست بودن دسته بندی های مختلف و شناخته شده نمونه ها یا بعبارتی بیان ویژگی های کیفی آزمایش برای مقادیر مختلف نتایج (مثبت های حقیقی، منفی های حقیقی، حساسیت، اختصاصی بودن و غیره)

### ۵-۲-۴-دسته چهارم

آزمون های طراحی و توسعه یافته داخل آزمایشگاهی[4] که نتایج آن ها بصورت کمی می باشد.

برای این آزمون ها مقدار عدم قطعیت باید با استفاده از اطلاعات در دسترس و منتشر شده و یا با آزمایش های طراحی شده تخمین زده شود.

در این حالت نیز شبیه دسته سوم ممکن است برخی از نتایج آزمون نتایج کیفی باشند که بر اساس پاسخ های کمی ارائه شوند.

در این صورت الزامات مندرج در دسته سوم در خصوص نقاط برش در این بند نیز مصداق دارد.

جدول یک -خلاصه الزامات محاسبه عدم قطعیت اندازه گیری مبتنی بر دسته بندی آزمون

| دسته | طبقه بندی | توصیف | الزامات عدم قطعیت اندازه گیری | مثال |
|---|---|---|---|---|

3-Traditional UM statement
4- In-house developed tests

| بندی | | | | |
|---|---|---|---|---|
| دسته ۱ | آزمون های کیفی غیر وابسته به کیت | نتایج به صورت مثبت یا منفی گزارش می شود (کیفی) | محاسبه عدم قطعیت لازم نیست | مثبت و منفی ارگانیسم (مثل انگل ها) |
| دسته ۲ | آزمون تایید شده توسط مرجع قانونی | نتایج به صورت یک مثبت-دو مثبت-سه مثبت و... | با فرض مقیاس ترتیبی عدم قطعیت محاسبه نمی شود، در غیر اینصورت محاسبه عدم قطعیت ضرورت دارد. | اوروبیلینوژن در نوار آزمایش کامل ادرار |
| دسته ۳ | آزمون تایید شده توسط مرجع قانونی | نتایج به صورت مقدار اندازه گیری شده گزارش می شود (کمی) | مقدار عدم قطعیت با استفاده از دقت بلند مدت(s) با تنظیم بایاس به دست می آید | هر آزمونی که از طریق دستگاهی، به طور مستقیم نتیجه می دهد. (آزمون های کیفی مبتنی بر نقطه برش، قابل کمی شدن هستند) |
| دسته ۴ | آزمون تاییدشده توسط مرجع قانونی یا آزمون داخلی یا اصلاح شده داخلی (صحه گذاری شده) | نتایج به صورت مقدار اندازه گیری شده گزارش می شود (کمی) | مقدار عدم قطعیت با استفاده از دقت بلند مدت با تنظیم بایاس به دست می آید. اگر بایاس ممکن نباشد، مقدار عدم قطعیت مبتنی بر و سازگار با GUM محاسبه می شود. | هر آزمون طراحی و توسعه یافته به وسیله آزمایشگاه، که نتیجه آن به صورت کمی بیان می شود. هر آزمون اصلاح شده به وسیله آزمایشگاه که به صورت کمی بیان می شود. |

## ۵-۳- مراحل ارزیابی از اقدامات آزمایشگاه برای تخمین عدم قطعیت

ارزیاب باید با توجه به الزامات استاندارد ISO 15189:2012 مراحل و فرآیندهای زیر را در آزمایشگاه بررسی نماید و تصمیم بگیرد آیا در تمامی گستره عدم قطعیت، مقدار عدم قطعیت گزارش شده با توجه به دسته بندی های اشاره شده در بند ۵-۲ این روش اجرایی، مقدار صحیحی می باشد یا خیر.

در این خصوص توجه به موارد زیر لازم است

-شناسایی صحیح و دقیقی از منابع و مولفه های عدم قطعیت

-بررسی نتایج کنترل کیفیت آزمایشات با استفاده از قوانین و الزامات مربوطه از جمله قوانین وستگارد، CLSI، ISO و...

-بررسی نتایج حاصله از مولفه های عدم قطعیتی که به غیر از نتایج کنترل کیفیت داخلی با مطالعه بر روی گرایش و انحراف استاندارد تجدیدپذیری داخل آزمایشگاهی انجام می شود.

### ۵-۳-۱-دسته بندی آزمایش ها

آزمایشگاه برای تمامی آزمایش های مندرج در دامنه کاربرد اعتباربخشی، باید مشخص نماید که مطابق ۴ دسته بندی مندرج در بند ۵-۲ این روش اجرایی، هر کدام از آزمایش ها در کدام دسته ۱ تا ۴ قرار می گیرند.

تیم ارزیابی همواره باید بررسی نموده و شواهدی را بدست آورد که این فرآیند طبقه بندی برای تمامی آزمایش ها در دامنه کاربرد اعتباردهی به درستی انجام شده است.

### ۵-۳-۲-تعریف اندازه ده برای هر آزمایش نیازمند تخمین عدم قطعیت

در خصوص آزمایش های دسته ۳ و ۴ مندرج در بند ۵-۲ این روش اجرایی، آزمایشگاه ها باید مشخص نمایند چه کمیتی توسط آزمون اندازه گیری می شود.

برای مثال تعدادی از آزمایش ها ویژگی اختصاصی [۵] آنالیتیکی بالایی دارند، لذا فقط ماده ای اندازه گیری می شود که برای اندازه گیری طرح شده است. تعدادی دیگر اختصاصی نبوده و منجر می شوند به واکنش متقاطع[۶] و مواد مداخله گر[۷] که در نهایت بر نتیجه نهایی تاثیر می گذارند.

برای تمامی آزمایش ها که در دسته های ۳ و ۴ مطابق بند ۵-۲ قرار می گیرند، آزمایشگاه باید مستندات زیر را ارائه و ارزیاب آن را بطور کامل بررسی نماید.

- روش آنالیز
- نمونه ای که روش برای اندازه گیری آن طراحی شده است

5-Specificity
6-Cross Reactivity
7-Interfering substances

- آن چه که در واقع اندازه گیری می شود (اندازه ده)
- هر نوع محدودیت تشخیصی برای روش
- هر واکنش متقاطع و مواد مداخله گر در آزمایش که بر تفسیر پزشکی / بالینی[8] مقدار تاثیرگذار باشد

موارد اخیر باید از منابع معتبر و شناسایی شده بدست آید.

برای مثال وقتی فعالیت آنزیمی اندازه گیری می شود، آزمایش لزوما سطح آنزیم را اندازه گیری نمی کند بلکه فعالیت آنزیم[9] را اندازه گیری می کند. همچنین برای آزمایش آلکالین فسفاتاز، چیزی که در واقع اندازه گیری می شود فعالیت آلکالین فسفاتاز است و نه مقدار خود آلکالین فسفاتاز. بنابر این در این مثال آلکالین فسفاتاز آنالیت است و فعالیت آلکالین فسفاتاز اندازه ده است.

در این مرحله تیم ارزیابی با بررسی کلیه آزمایش های مندرج در دامنه کاربرد اعتباردهی باید بررسی نماید آیا روش آزمون مورد استفاده به درستی انتخاب شده و موارد مرتبط با اجرای آزمون و تعیین نتیجه آزمون و اقداماتی که توسط کارکنان انجام میشود ، بخوبی درک شده و پرسنل از اهمیت فعالیت ها و خطاهای احتمالی و اثر آن بر نتیجه اندازه گیری آگاهی دارند، همچنین روش چه ویژگی هایی داشته و چه محدودیت هایی دارد، آیا اندازه ده بدرستی تعیین شده است.

ارزیاب همواره باید به این یادآوری توجه داشته باشد که تعیین مشخصات اندازه ده مستلزم آگاهی داشتن از کمیتی که اندازه گیری می شود، توصیف وضعیت آن، جسم یا ترکیب و ماده حامل آن کمیت و سایر مولفه های مربوطه می باشد.

همچنین ویژگی های روش آزمایش چیست؟ محدودیت های آن مشخص است؟ ویژگی های نمونه چیست؟

### ۵-۳-۳-شناسایی مولفه های عدم قطعیت

مطابق موارد اشاره شده در بند ۵-۱، کلیات، دو منبع عدم قطعیت در آزمون های کمی آزمایشگاه ممکن است وجود داشته باشد. این موارد عبارتند از:

**الف)** تغییرات نرمال یا عدم دقت همراه با تکرار آزمون:

8- clinical interpretation
9- Enzymatic activity

بنابراین اگر ماده مشخصی طی زمان، بدفعات اندازه گیری شود، انحراف استاندارد مقادیر اندازه گیری شده می تواند به عنوان عدم دقت روش آزمایش در نظر گرفته شود.

مثال :اگر ماده معلومی آزمایش شود، مقدار آن در مدت زمان تکرار به صورت ۱۰۰-۱۰۵-۱۱۰-۱۰۲-۱۰۶-۱۰۸-۱۰۷-۱۰۵و۱۰۳ درآمده باشد، انحراف استاندارد این مقادیر را به عنوان عدم دقت روش آزمون می توان در نظر گرفت.

( تعداد تکرارها باید بدرستی تعیین شود. )

الف-۱-با توجه به اینکه عدم دقت قابل پیش بینی ناشی از طبیعت و ذات فرآیند می باشد این پارامتر بعنوان تغییر علل رایج نامیده می شود. این مقدار نمی تواند حذف شود بلکه فقط می توان آن را کاهش داد.

الف-۲-اگر تغییر بر اساس علل معمول و رایج نبوده و قابل پیش بینی مطابق الگو نباشد، پیش از آن که اندازه گیری عدم دقت انجام شود، فرآیند باید بررسی شود تا به حالت تغییر رایج (کنترل آماری) آورده شود. در این قبیل موارد، تغییرات ناشی از علل قابل تعیین وجود داشته و باید حذف شوند.

**ب)** عدم قطعیت مربوط به کالیبراتور استفاده شده در روش آزمایش:

ب-۱-این عدم قطعیت باید توسط تامین کننده تجاری مشخص شود.

ب-۲-اگر کالیبراتور از تامین کننده تجاری تهیه نشده است، مقدار تخمینی عدم قطعیت اندازه گیری باید تعیین شود.

زمانی که هر دو منبع تغییر وجود دارد، عدم قطعیت سیستم آزمایش ممکن است شامل مجموع این منابع باشد. اما یادآوری کلیدی این است که سهم مولفه ها تعیین شود و در خصوص اهمیت سهم هر یک از اجزاء تصمیم گیری شود. البته در بیشتر موارد، سهم مربوط به کالیبراتور احتمالا ناچیز است.

در این مرحله تیم ارزیابی باید بررسی نماید مولفه های موثر در عدم قطعیت شامل مواردی که در فوق بدان ها اشاره شده است:

- به درستی تعیین و کمی شده اند،
- زمان لازم برای بررسی و تعیین عدم دقت روش، مناسب و کافی می باشد،
- نوع کالیبراتورها، اطلاعات مرتبط با آن و مندرج در اسناد و گواهینامه های معتبر به درستی بکارگرفته شده اند،
- کالیبراتورهای تامین شده از منابع معتبر دارای عدم قطعیت اندازه گیری تعریف شده در گواهینامه باشند،

-در صورتی که در مستندات مرتبط با کالیبراتور عدم قطعیت مناسبی برای آن گزارش نشده است، بررسی شود عدم قطعیت محاسبه شده یا در نظر گرفته شده برای آن به درستی تعیین شده است.

### ۵-۳-۴-داده های کنترل کیفیت برای تعیین میانگین عدم دقت طولانی مدت ~~و تحلیل bias آزمایشگاه~~

اگر فرآیند کنترل کیفی همه مراحل و اجزای درگیر در آزمایش نمونه بیمار را شامل شود، برای آزمایشگاه عدم دقت از طریق محاسبه انحراف استاندارد و ضریب تغییر[10] تخمین زده می شود.

این داده ها در طول زمان به بهترین نحو ممکن در سراسر شرایط عملیاتی روتین جمع آوری می شوند که تا حد ممکن با اعتمادترین تخمین عدم قطعیت اندازه گیری را فراهم آورد.

انحراف استاندارد یا ضریب تغییر، اطلاعات کنترل کیفی همراه با روش اجرایی آزمایش را ارائه می دهد.

- برای روش های ایجاد شده، در مدت یک الی شش ماه داده های کنترل کیفیت داخلی برای محاسبه انحراف استاندارد یا ضریب تغییر جمع آوری شود.
- برای استفاده از روش های جدید حداقل ۳۰ نقطه داده برای هر سطح کنترل کیفی با استفاده از حداقل ۲ سطح غلظتی از ماده کنترلی اگر کاربرد دارد، مناسب است.، مناسب است.
- در این مورد بررسی ها از عدم قطعیت با تحلیل آماری کوتاه مدت تا طولانی مدت می تواند ادامه داشته باشد.
- عدم قطعیت اندازه گیری در سطح اطمینان ۹۵٪ گزارش می شود. ( $\pm$ 2SD )
- بطور معمول اطلاعات جمع آوری شده بیشتر و در بازه های زمانی طولانی تر، نتایج قابل اعتمادتری را ارائه می دهد.

~~ضروری است تحلیل بایاس اندازه گیری از طریق استفاده از مواد مرجع ، روش های مقایسه ای با متد مرجع یا نتایج برنامه EQA انجام شود.~~

در این مرحله تیم ارزیابی بررسی می نماید که آیا زمان کافی و مناسب و تعداد نقاط کافی برای بررسی عدم دقت و تعیین انحراف استاندارد مورد نظر بدرستی تعیین شده و اقدامات لازم در خصوص مطالعه سایر پارامتر آماری مرتبط نظیر بایاس

10- coefficient of variation (CV)

اندازه گیری و ... مناسب است. همچنین در تعیین سطح اطمینان و بکارگیری ضرایب مورد نظر احتیاط های لازم انجام شده است.

به منظور تعیین بایاس از ماده مرجع معتبر یا از نتایج برنامه های کنترل کیفیت خارجی EQA استفاده شده است.

همچنین بررسی شود آزمایشگاه چه جوانبی برای افزایش زمان و تعداد نقاط لازم برای این مطالعه را بررسی نموده و برای این منظور چه اقدامی نموده است.

### ۵-۳-۵-تعیین عدم قطعیت هدف

در این مرحله تیم ارزیابی باید بررسی نماید آیا عدم قطعیت هدف تعیین گردیده است و درصورت مثبت بودن آیا بدرستی تعیین شده و بکار گرفته می شود، همچنین بازه ارائه شده عدم قطعیت با توجه به مقادیر مرجع و عدم قطعیت هدف مناسب است یا ارائه چنین مقدار عدم قطعیتی می تواند منجر به ایجاد شک در ارائه نتایج و انجام عملیات و اقدامات بعدی برای بیمار باشد و در صورت وجود مغایرت دو عدم قطعیت با یکدیگر ، اقدامات آزمایشگاه را بررسی کند.

### ۵-۳-۶-تعیین اهمیت ارقام معنا دار[11] عدم قطعیت تخمینی و نتایج پزشکی

مقدار عددی محاسبه شده نه تنها نتیجه آزمون را گزارش بلکه اعتبار نتیجه را نیز تعیین می کند. یادآوری مهم دراین مرحله ارزیابی و بررسی اطلاعات عدم دقت است. بطور معمول برای دقت پایین معمولا تعداد ارقام معنا دار کمتری استفاده می شود. با بیانی دیگر، در تغییرات زیاد ۱۱۰ به مقدار زیادی شبیه ۱۰۷ می باشد. ولی درتغییرات کم، مقدار ۱۱۰ می تواند خیلی با عدد ۱۱۰/۵تفاوت داشته باشد. آزمایشگاه باید اصولی را برای تغییر داده هایش ایجاد کند که اختلاف معناداری را در ارزش مقادیر ایجاد می کند.

در این مرحله تیم ارزیابی باید بررسی نماید بازه ارائه شده عدم قطعیت با توجه به مقادیر مرجع و عدم قطعیت هدف مناسب است یا ارائه چنین مقدار عدم قطعیتی می تواند منجر به ایجاد شک در ارائه نتایج و انجام عملیات و اقدامات بعدی برای بیمار

12-Numerical significance

شود. در صورتی که مقدار عدم قطعیت با توجه به این شرط برای تعداد زیادی دفعات آزمایش تکرار شده است آیا سوابق این آزمایشگاه و تحلیل های آماری وجود دارد.

### ۵-۳-۷-ارتباط با پزشک برای استفاده مناسب از مقدار عدم قطعیت اندازه گیری

در بسیاری موارد تخمین عدم قطعیت اندازه گیری را می توان در مراقبت از بیمار استفاده کرد. لذا آزمایشگاه باید نتایجی را که می تواند تاثیر زیادی بر تفسیر و متعاقبا مدیریت بیمار داشته باشد تعیین نماید. در این مورد باید در صورت نیاز، عدم قطعیت در گزارشات واقعی بیمار لحاظ شود. انتظار می رود در صورت نیاز و برای آگاهی بیشتر و شفافیت موضوع روش های اجرایی در آزمایشگاه وجود داشته باشد که اهمیت اطلاعات مرتبط با عدم قطعیت را که برای استفاده پزشکی بسیار پرمعنی می باشد، اطلاع رسانی نماید.

مفهوم عدم قطعیت اندازه گیری در آزمایشگاه، بیانگر اطمینان از صلاحیت آزمایشگاه است.

تیم ارزیابی با بررسی مقادیر عدم قطعیت محاسبه شده برای هر آزمایش که با استفاده از متدهای بالا به پایین یا پایین به بالا آن ها را تعیین نموده است، شواهدی در خصوص درج این مقادیر در نتایج آزمایش یا هر روش دیگری را بررسی می نماید. در این خصوص روش اجرایی برای آگاه سازی بیماران از مقدار عدم قطعیت و روش استفاده از آن تدوین شده و مورد استفاده قرار می گیرد. در این روش هموارد باید اهمیت عدم قطعیت و روش های بکارگیری و استفاده از آن مشخص شده باشد.

### ۵-۳-۸-پایش عدم قطعیت محاسبه شده

در هر مقدار محاسبه شده ای، ممکن است تغییراتی نسبت به زمان به وجود آید. هر چقدر داده های بیش تری نسبت به زمان جمع آوری شوند، بهتر می توان به پایداری مقادیر محاسبه شده پی برد. بنابراین برای هر آزمایشی با مقدار عدم قطعیت تعیین شده برنامه پایش پیوسته باید در نظر گرفته شود.

این برنامه بر اساس طرح نمونه گیری[۱۲] انجام می شود و آزمایشگاه باید تعیین کند چه زمان، کجا و چگونه اطلاعات کنترل کیفی جمع آوری و بازنگری می شود. در این خصوص می توان از نتایج مهارت آزمایی ( آزمون مهارت ) و ارزیابی خارجی کیفیت نیز استفاده نمود.

### ۵-۳-۸-۱-مولفه های برنامه پایش

- طرح نمونه برداری

آزمایشگاه باید مشخص نماید چه تعداد اندازه گیری برای یک نمونه باید انجام شود. همچنین آزمایشگاه باید تعیین کند چه وقت، کجا و چگونه داده های کنترل کیفیت جمع آوری خواهد شد. به طور کلی باید همه داده های کنترل کیفیت و مهارت آزمایی برای ارزیابی مقدار ایجاد شده عدم قطعیت اندازه گیری به کار برده شود. بنابر این عدم قطعیت اندازه گیری بر پایه این داده ها تنظیم خواهد شد.

- بر اساس این طرح نمونه گیری، نوع مناسب نمودار آماری می تواند برای پایش استفاده شود.

این داده ها بهترین داده های جمع آوری شده در مدت زمان مشخص در شرایط هر چه نزدیک تر به شرایط عملیاتی متعارف محسوب می شود که برای فراهم کردن مقدار قابل اعتماد برای عدم قطعیت اندازه گیری به کار می رود.

- آزمایشگاه پزشکی باید تعداد اندازه گیری هایی را که تکرار می کند، تعیین کند.

برای مثال ، ممکن است نمودار $\bar{X}$ (میانگین) از تعداد معینی از اندازه گیری ها تشکیل شده باشد، مانند ۵ اندازه گیری در یک سطح کنترل کیفیت. براساس این طرح نمونه برداری، نوع مناسبی از نمودار آماری را مانند $\bar{X}/R$ (نمودار میانگین و گستره) یا نمودار xmR (نمودار اندازه گیری های منفرد و گستره متحرک Individual measures and moving range chart)، می توان برای پایش استفاده کرد.

### ۵-۳-۸-۲-قواعد پایش

---

13-Sampling plan

-آزمایشگاه باید قواعد آماری را برای تضمین از این که آزمایش های پایش شده در حالت کنترل آماری هستند (با نمایش فقط تغییر رایج) به کار گیرد.

-هر گاه تغییرات فرآیندی بیش از تغییرات رایج باشد، مقادیر عدم دقت، مانند انحراف استاندارد و ضریب تغییر بی معنی هستند.

- توصیه می شود نتایج غیر قابل قبول در آزمون مهارت منجر به بازنگری عدم قطعیت اندازه گیری شود، مگر این که علت خاص منابع عامل تغییر شناسایی شود.

**۵-۳-۸-۳-اقدامات لازم برای حفظ عدم قطعیت اندازه گیری جاری**

- آزمایشگاه باید برای حالتی که عدم قطعیت خارج از کنترل آماری عمل می کند، اقداماتی را تعریف نماید.

-توصیه می شود برای تضمین کنترل آماری، اقدام اصلاحی شامل این باشد که آزمایش چگونه دوباره اصلاح و پایش شود.

- این اقدام هم چنین باید تعیین حل مشکلات مرتبط با مقدار عدم قطعیت اندازه گیری باشد.

-به عنوان نتیجه گیری، آزمایشگاه پزشکی مسؤلیت استقرار رویکرد محاسبه عدم قطعیت برای آزمایش هایی که عدم قطعیت اندازه گیری در آن ها موضوعیت دارد را با لحاظ کردن برازش هدف بالینی برعهده دارد و باید طرح پایشی را برای اطمینان از پکپارچگی و روزآمد بودن مقادیر عدم قطعیت اندازه گیری اجرا کند.

تیم ارزیابی باید بررسی نماید، که آیا آزمایشگاه روش مدونی برای کشف علت یا علل خارج از کنترل آماری بودن آزمایش ها دارد. همچنین سوابق اقدامات اصلاحی در صورت خارج از کنترل بودن آزمایش ها را بررسی نماید. همچنین بررسی نماید که آیا آزمایشگاه عدم قطعیت اندازه گیری آزمایش ها را برحسب تغییراتی که در عدم دقت رخ داده است، یا متعاقب اخذ نتایج تحلیلی برنامه مهارت آزمایی(ارزیابی کیفیت خارجی) ، به روزآوری کرده است و اطلاع رسانی به موقع به مشتریان را انجام داده است.

**۵-۴-جمع بندی**

جدول زیر بطور خلاصه بیان کننده استقرار موفق برنامه محاسبه عدم قطعیت اندازه گیری در آزمایشگاه است که حاصل موارد مندرج در بندهای فوق می باشد.

ارزیاب می تواند این مراحل را در محل آزمایشگاه بررسی کرده و نتایج بررسی و شواهد به دست آمده را در چک لیست ارزیابی درج نماید.

جدول -مراحل کلیدی در استقرار برنامه تخمین عدم قطعیت اندازه گیری آزمایشگاه های پزشکی

| اقدامات ضروری | خروجی اقدام |
|---|---|
| تقسیم بندی آزمایش ها | • نوع آزمایش ها بر اساس دسته های ۱ تا ۴ مستند شود.<br>• آزمایش های مربوط به دسته بندی ۳ و ۴ نیاز به محاسبه عدم قطعیت دارند.<br>• آزمایش های دسته ۲ به شواهد تطابق با آزمون و دستورالعمل گزارش دهی نیاز دارند. |
| برای آزمون های دسته ۳ یا ۴، اندازه ده روش به علاوه محدودیت ها و تداخل های مهم روش تعیین شود. | • برای آزمون های دسته ۳ یا ۴، اندازه ده روش همراه با محدودیت ها و تداخل های مهم روش مستند شود.<br>• محدودیت ها و تداخلات باید از منابع معتبر شناخته شده باشند. |
| برای آزمایش ها دسته ۳ و ۴، مولفه های عدم قطعیت مشخص شود. | • مولفه های عدم قطعیت آزمایش ها دسته ۳ و ۴، مستند شود.<br>بطور معمول این روش ممکن است از داده های عدم دقت کنترل کیفی طولانی مدت بدست آید. همچنین ممکن است از اطلاعات عدم قطعیت منتشر شده کالیبراتور باشد. |
| برای آزمایش ها دسته ۳ و ۴، سوابق میانگین عدم دقت طولانی مدت داده های کنترل کیفی و در صورت نیاز عدم قطعیت کالیبراتور برای استفاده در تخمین عدم قطعیت بکارگرفته شود. | • مقدار عدم قطعیت برای دسته آزمایش ها ۳ و ۴ مستند شود. |
| در موارد قابل کاربرد، عدم قطعیت هدف برای هر آزمایش تعیین شود. | • اعتماد لازم برای مقدار اندازه گیری گزارش شده برای اهداف مختلف پزشکی متفاوت است. |
| در موارد قابل کاربرد، عدم قطعیت اندازه گیری با مقدار هدف مقایسه شود. | • هنگامی که عدم قطعیت هدف برآورده نشود بازنگری مولفه های موثر بر عدم دقت و قدرت تفکیک آزمون مستند شود. |
| برای عدم قطعیت تعیین شده ارقام معنادار برای انعکاس عدم قطعیت روش، شناسایی و مشخص شود. | • تعیین ارقام معنادار مستند شود. |
| هماهنگی دسترسی به اطلاعات عدم قطعیت اندازه گیری با پزشکان انجام شود. | • برای ارائه اطلاعات عدم قطعیت اندازه گیری به متخصصین بالینی هر جا که لازم باشد، شناسایی مناسب مولفه های عدم قطعیت اندازه گیری در گزارش آزمون بررسی شود. |
| عدم قطعیت محاسبه شده در طول زمان پایش شود. | • بر اساس داده های جمع آوری شده و نتایج تحلیل های آماری بر طبق مبنای مستمر این پایش مستند شود. |

### ۵-۵-سایر نکات قابل بررسی توسط تیم ارزیابی

علاوه بر موارد مندرج در فوق تیم ارزیابی با هدایت و سرپرستی سرارزیاب سایر موارد در تخمین عدم قطعیت اندازه گیری و محاسبات مربوطه را بشرح زیر بررسی می نماید.

۵-۵-۱- بررسی محاسبات آماری شامل تعیین میانگین، انحراف استاندارد یا ضریب تغییر، رگرسیون، تعیین توابع توزیع، تعیین مقادیر مقسوم علیه، تعیین انحراف استاندارد / عدم قطعیت استاندارد نسبی، تعداد ارقام مهم[۱۳] در محاسبات و .....

۵-۵-۲-بررسی جدول بودجه عدم قطعیت و درج مقادیر داخل آن، در صورت کاربرد

۵-۵-۳- صحه گذاری نرم افزار به کار گرفته شده

۵-۵-۴-ارائه (محاسبه) مقدار عدم قطعیت گسترده همراه با سایر اطلاعات تکمیلی مورد نیاز آن از جمله سطح اطمینان و ضریب پوشش

۵-۵-۵-درج عدم قطعیت در گزارش نتایج آزمون با لحاظ نمودن تعداد ارقام مهم و دادن اطلاعات کافی در خصوص سطح اطمینان یا ضریب پوشش

۵-۵-۶-برقراری قابلیت ردیابی عدم قطعیت محاسبه شده، محاسبات و تجزیه و تحلیل انجام شده با مقادیر درج شده در گزارش آزمون نهایی

۵-۵-۷-مقایسه عدم قطعیت اندازه گیری با عدم قطعیت هدف و رابطه بین آن

۵-۵-۸-بررسی صلاحیت افراد درگیر در تعیین روش و محاسبه عدم قطعیت اندازه گیری

۵-۵-۹-اطمینان از برآورده سازی الزامات مندرج در سند خط مشی عدم قطعیت اندازه گیری

۵-۵-۱۰-سایر موارد به تشخیص سرارزیاب و سایر اعضاء تیم ارزیابی

### ۶- مدارک مرتبط

14-Siginificant digit

- راهنمای بیان عدم قطعیت اندازه گیری در آزمایشگاه پزشکی به شماره مدرک IACLD-G8:00

## ۷-مراجع


7-1-ISO/IEC17011:2017: Conformity assessment — Requirements for accreditation bodies accrediting conformity assessment bodies

7-2- ISO 15189:2012, Medical laboratories - Requirements for quality and competence

7-3-JCGM 100: 2008, Evaluation of measurement data -Guide to the expression of uncertainty in measurement

(GUM 1995 with minor correction)

7-4 ISO/TS 20914-Technical Specification: Medical Laboratories-Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty, 2019

7-5 ILAC-G17:01/2021, ILAC Guidelines for Measurement Uncertainty in Testing

7-6- A2LA P903:2020, Policy on estimating measurement uncertainty for ISO 15189 testing laboratories.


## ۸-تغییرات

| ردیف | تاریخ | صفحه /بند | تغییرات |
|---|---|---|---|
| | | | |

## ۹-کارگروه تهیه و تجدید نظر مدرک

| کارگروه تهیه/تجدیدنظر مدرک | |
|---|---|
| تهیه/تجدید | کارگروه |
| مهندس شادی ادریس | (اسامی به ترتیب حروف الفبا)<br>دکتر ناصر الماسی - دکتر صغری روحی -دکترعلی شیرین- مهندس محمد عابدینی-دکتر اعظم کارخانه -مهندس نرگس نفیسی |

**1- Purpose**

# روش اجرایی ارزیابی عدم قطعیت اندازه گیری در آزمایشگاه پزشکی

# p: Estimation of uncertainty measurement in medical laboratories

This document has been developed to describe the policy and rules of the Accreditation Body (AB) for estimation and reporting uncertainty in the operation of medical laboratories. Also shows the evaluation technique by assessors and technical experts in the accreditation process.

## 2- Scope

This document is used in IACLD for accreditation of medical laboratories.

## 3- Responsibilities

3-1- The Executive manager is responsible for the implementation of this document, which supervises the implementation of the assessment process by the assessment teams during the assessment.

3-1 The Accreditation Executive manager is responsible for the implementation of this document.

3-2 The Accreditation Manager is responsible for general supervision over the implementation of this document.

3-2- The Accreditation Body manager is responsible for general supervision over the implementation of this document.

## 4- Terms and definitions

For this document the terms and definitions are given in;

1- ISO/ IEC Guide 99: 2007, Vocabulary of Metrology-Basic and general concepts and associated terms )VIM)

2- GUM 1995 with minor correction, JCGM 100: 2008, Evaluation of measurement data- Guide to the expression of uncertainty in measurement

3- Guide to the expression of uncertainty in measurement in medical laboratories; IACLD-G8:00

And the following applies.

### 4-1- Laboratory

A medical laboratory is accredited or applicant for accreditation by AB.

### 4-2- Accreditation Body

Iranian Association of Clinical Laboratory Doctors (IACLD) Accreditation Body (AB)

### 4-3- Measurement

Process of experimentally obtaining one or more quantity values that can reasonably be attributed

to a quantity

### 4-4- Measurand

Quantity intended to be measured

**4-5- Measurement result**

Result of measurement

Set of quantity values being attributed to a measurand together with any other available relevant Information

**4-6- Analyte**

The substance measured from a sample. The characteristic of the substance that is measured is called the measurand, defined below.

**4-7- Target uncertainty / Target measurement uncertainty**

Measurement uncertainty is specified as an upper limit and decided based on the intended use of the measurement results

Note; One widely used method to determine Target Uncertainty is to define the upper acceptable limit for imprecision as a proportion of the intra-individual biological variation of the analyte.

**4-8- Numerical Significance**

Figures of a number that have practical meaning. The number of significant figures used in a measurement expresses the degree of precision of the measuring system.

**4-9- Measurement Uncertainty**

The non-negative parameter, characterizing the dispersion of the quantity values attributed to a measurand, is based on the information used. (VIM: 2012, definition 2.26)

**4-10- Coverage factor**

A number larger than one by which a combined standard measurement uncertainty is multiplied to

obtain an expanded measurement uncertainty (JCGM 200:2008, 2.38)

NOTE; A coverage factor is usually symbolized by k.

**5- Procedure**

According to IACLD policy;

- All accredited, or applying for accreditation laboratories shall evaluate and report the uncertainty of measuring quantitative and semi-quantitative tests in their intended scope.
- The measurement uncertainty is estimated according to ISO/TS 20914. The laboratory can use other approaches as well. Uncertainty estimation records shall be available in the laboratory.
- The laboratory shall document and use the measurement uncertainty procedure, taking into account the classification of tests and the requirements explained in paragraph 5.2, and use the measurement uncertainty and reported values.
- Uncertainty estimation in quantitative and semi-quantitative tests is necessary.

**5-1- General**

5-1-1- According to the requirement of standard ISO 15189, there are 2 sources of variation that contribute to Measurement Uncertainty(UM) in the medical laboratory.

- Variation associated with the calibrators used in the medical laboratory methods.
- Random variation associated with repetitive testing of the same sample in the test system.

  This is also called imprecise.

5-1-2- Internal quality control data of the laboratory, is used for this purpose.

For example; the uncertainty estimation dataset includes different employees at different times with different equipment.

The assessment team shall review and approve the measurement uncertainty estimation procedure, provided by the laboratory, to the requirements of ISO 15189. The laboratory can use both the top-bottom method according to ISO 21748:2017 and ISO/TS 20914:2019 or the bottom-up method according to GUM:2008 published by the International Organization for Weights and Measures. Both of them are described in the "Statement of Uncertainty of Measurement in a Medical Laboratory" numbered IACLD-G8. Additional information is given in this guide.

**5-2- classification of procedures in medical laboratories**

The laboratory performs 4 categories of tests to determine or diagnose the disease based on the classification of valid authorities. This classification is described in sections 5-2-1 to 5-2-4 of this document.

The assessment team shall evaluate all documents related to identifying and classifying tests in the scope and ensure that all tests are classified correctly.

If the assessor does not technically consider the fulfillment of the requirements to be sufficient based on the presented items, the assessor in consultation with the assessment team leader will issue a non-conformity.

These 4 categories of tests, which estimation uncertainty are in summary presented in Table 1, are as follows;

5-2-1- Category 1

Methods that are reported on a qualitative basis, or a categorical or nominal scale. In other words, there is an attribute answer to the examination inquiry. These methods are not kit-driven. Here, UM is not meaningful because variation is due in large part to technical competency and not inherent in the measurement process itself.

Note;

This category does not include methods that are reported on an ordinal scale, such as +, ++, +++, or ++++. It does include such an examination to determine the identification of a bacterial organism.

5-2-2- Category 2

Well-recognized test methods use kits or prepared reagents to determine qualitative results on an ordinal scale. Here the lab satisfies the need for uncertainty estimates by following the published method, meeting performance requirements (such as proficiency tests), and reporting under the published method.

These packages are approved by the legal authority, which contains information related to measurement uncertainty for the relevant test.

5-2-3- Category 3

Well-recognized quantitative and semi-quantitative methods that are governed by a legal authority approved test systems, including package inserts for reagents and instrument manuals for equipment.

The medical laboratory must determine their uncertainty of measurement based on the reagent package insert performance criteria as well as the instrument performance criteria, and would typically use the internal quality control data to estimate the uncertainty of measurement.

Some test results provide a qualitative result (positive or negative) based on quantitative responses. If the cut-off point is pre-determined, the possibility of having "indeterminate" responses exists to account for the UM in the establishment of the cut-off.

The results closest to the cut-off are most at risk and should be used as the basis for determining the UM of the examination method.

In these cases, UM may be expressed as any one or more of the following:

- Traditional UM statement for samples at levels near the cut-off value.
- A statement about false classification rates for results near the cut-off.
- Overall rates of correctness for different known classes of samples (known positives, known negatives, sensitivity, specificity, etc.)

5-2-4- Category 4

In-house developed tests that generate quantitative data.

For these methods, UM must be estimated using available data, published information, and/or designed experiments.

Similar to Category 3, some test results provide a qualitative result (positive or negative) based on quantitative responses.

In these cases, the requirements of category 3, regarding the cut-off point also apply.

Table 1; Summary of Measurement Uncertainty Calculation Requirements Based on Category of Testing

| Category | Classification | Description | MU requirement | Example |
|---|---|---|---|---|
| Category 1 | FDA-cleared or approved or Lab Developed Test (LDT) (validated) | Results reported as Pos / Neg (Qualitative) | No MU required. | RPR agglutinin test |
| Category 2 | FDA-cleared or approved | Results reported as +1,+2, | No MU required. | Urobilinogen on a Urinalysis strip |
| Category 3 | FDA-cleared or approved | Results reported as a measured quantity (Quantitative) | MU estimate using long-term imprecision (s) with adjustment for bias | Any test on a device that gives a direct readout as a quantity. Qualitative tests based on a Quantifiable absorbance cutoff. |
| Category 4 | Modified FDA-or approved Test or LDT or Lab Modified Test | Results reported as a measured quantity (Quantitative) | MU estimate using long-term imprecision(s) with adjustment for bias. When this is not possible, MU estimate based on and consistent with the Guide to Uncertainty of Measurement (GUM) | Any test developed by the laboratory expresses the result as a quantity. Any test that is modified by the laboratory expresses the result as a quantity. |

**5-3- Assessment measurement uncertainty estimation in laboratory**

The assessor shall, following the requirements of ISO 15189: 2012, checks the following steps and processes in the laboratory and decide whether in the uncertainty range, the uncertainty reported according to the categories referred to in paragraph 5-2 of this procedure is the correct or not.

In this regard, it is necessary to pay attention to the following:

- Appropriate identification of sources and components of uncertainty
- Check the quality control results of tests using the relevant rules and requirements, including Westgard rules, CLSI, ISO,…
- Check of the results obtained from the components of uncertainty, other than internal quality control results, is done by inter-laboratory studying the bias and reproducibility standard deviation.

5-3-1- Classification of experiments

For all tests within the scope of the accreditation application, the laboratory shall determine which test falls into categories 1 to 4 in Section 5.2 of this procedure.

The assessment team shall review and verify that this classification process has been performed correctly for all tests in the scope of the accreditation application.

5-3-2- Define the Measurand for Each Examination Requiring UM Estimates

For each Category 3 and 4 examination in clauses 5-2, the medical laboratory must specify what is being measured by the test method.

For example, many examinations have high analytical specificity and thus measure only the substance they are designed to measure. However, some examinations are not as specific and thus tend toward cross-reactivity and interfering substances which will be included in the final value. So, for each Category 3 and 4 examinations in clause "5-2", documentation must exist that identifies:

- The analytical method was used.
- The substance the method is designed to measure.
- What is measured (the measurand)?
- Any diagnostic limitations to the method.
- Any cross-reacting and interfering substances that impact the clinical interpretation of the values.
    - These should be known from credible and identifiable sources.

For example, when measuring enzymatic activity, the examination does not necessarily directly measure the level of the enzyme, but rather the activity of the enzyme. So, in examinations for Alkaline Phosphatase, Alkaline Phosphatase activity is what is measured, not the Alk Phos level itself. Thus, Alk Phos is the analyte, and Alk Phos activity is the measurand.

The assessor shall keep in mind that determining the characteristics of measurand requires knowing the quantity being measured, describing its status, body or composition, and the carrier of that quantity and other relevant components.

Also, what are the characteristics of the test method? Are its limitations clear? What are the characteristics of the sample?

5-3-3- Identify the Components of UM

As noted earlier, there are two sources of uncertainty in quantitative clinical laboratory testing that may exist. These include:

a) The normal variation or imprecision associated with running the method repetitively.

So, if a known substance is assayed, its value may be, over time: 100, 105, 110, 102, 106, 108, 109, 107, 105, and 103. The standard deviation of these values can be termed the imprecision of the examination method.

(The number of repetitions must be determined correctly).

a-1) This can be termed "common cause variation" because it is predictable and inherent to the process. It cannot be eliminated, only reduced.

a-2) If the variation is not a common cause, that is, it is not predictable in pattern, the process must be evaluated to bring it into a state of common cause variation (statistical control) before an imprecision measure can be made. In this case, assignable cause variation is present and must be eliminated.

b) The uncertainty associated with the calibrator used in the examination method.

b-1) This UM should be provided by the commercial supplier.

b-2) If the calibrator is not obtained from a commercial supplier, a UM estimate must be determined.

When both sources of variation exist, the UM of the examination system may consist of a total of these sources. The key is to determine what the contribution of the components is and then decide what contribution is significant. In many cases, the calibrator will most likely result in a negligible contribution.

At this stage, the assessment team shall check the uncertainty components, as described above;

- Properly determined and quantified.
- The time required to check and determine the imprecise of the procedure is appropriate and sufficient.
- The types of calibrators and their technical specifications, valid documents, and certificates have been used correctly.
- The calibrator's certificates provided by the externally competent supplier, include measurement uncertainty.
- If the documentation related to the calibrator does not include appropriate uncertainty, check that the uncertainty has been estimated or intended to have been determined correctly.

5-3-4- Record Mean Long-Term Imprecision QC Data as UM Estimate

For medical laboratory examinations, imprecision estimates such as standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) provide the UM estimate required, if the QC process includes all the steps and components involved in examining patient samples.

These data are best collected over time across as many routine operating conditions as possible to provide the most reliable estimate of UM.

The SD or the CV represents the Quality Control data associated with the examination procedures.

- For established methods collect at least 1 to 6 months' worth of internal QC data to calculate SD or CV
- For new methods use at least 30 data points for each level of QC using at least 2 different lots of calibrators and reagents, where applicable.
- This provides a short-term UM. Continue to evaluate until the long term can be established.
- For UM purposes UM represents the 95% confidence interval. (±2.0 SD)
- In general, the more data collected, the more reliable the estimate.

At this stage, the assessment team shall check whether sufficient time and appropriate repetition, to check the imprecise and determine the standard deviation is suitable, and the necessary action to study other relevant statistical parameters such as bias and ... appropriate. Also, necessary precautions have been taken in determining the level of confidence and applying the desired coefficients.

To determine the bias, valid reference material or the results of EQA external quality control programs have been used.

Also, check what aspects the laboratory has considered increasing the time and number of repetitions required for this study and what action it has taken for this purpose.

5-3-5- Determine Target uncertainty

At this stage, the assessment team shall check whether the target uncertainty has been determined and if so, whether it has been correctly determined and used. Also, regarding reference data and target uncertainty, uncertainty can lead to doubts about reported results and subsequent operations and actions for the patient. If there is a discrepancy between two uncertainties, check the laboratory actions.

5-3-6- Determine the Numerical Significance of UM Estimates and Clinical Results

The significant numbers are used to represent not only the value of a result but also the certainty with which the result was determined. The key is to evaluate the imprecision data. Generally, the larger the imprecision value (SD or CV) the fewer significant digits that should be used. In other words, with great variation, 110 can look a lot like 107. But, with very little variation, 110 can be very different from 110.5. The medical laboratory must establish, based on its variation data, what represents a meaningful difference in values.

At this stage, the assessment team shall check reported uncertainty, regarding reference data and target uncertainty, is suitable, or whether reporting such uncertainty can lead to doubts about reported results and subsequent operations and activities for the patient. If the amount of uncertainty due to this condition is repeated a large number of times, are there any records and statistical analyses in the laboratory?

5-3-7- Interface with Clinicians on the Appropriate Use of UM Estimates

In many cases, UM estimates can contribute to patient care. Thus, in consulting with clinicians, the medical laboratory must determine these results that could significantly impact clinical interpretation and subsequent patient management. It should also consider if it is necessary to include UM estimates in actual patient reports. As a result, it is expected that procedures exist in the medical laboratory for informing clinicians of significant UM information in a way that will be meaningful for clinical use. The expression of the UM concept is at the discretion of the medical laboratory such as a confidence expression. Now that there is an understanding of the activities necessary to establish UM estimates, attention will now turn to the monitoring of the UM.

The assessment team checks uncertainty values for each test, using up-bottom or bottom-up methods, and mentions it in test results or any other method. In this regard, the executive procedure for informing patients about the amount of uncertainty and the method of using it is developed and used. In this procedure, the importance of uncertainty, the methods of its application, and its use shall be specified.

5-3-8- Monitoring UM Estimates

As with any estimate, changes can occur with time. As more data are collected over time, the more stable the estimate becomes. Thus, for each examination with a UM estimate, an ongoing monitoring program must be in place.

5-3-8-1- Components of a Monitoring Program

- Sampling Plan
- The medical laboratory must determine when, where, and how QC data will be collected.

Generally, all QC and PT data should be used to evaluate the established estimate of UM. The

UM would then be adjusted based on these data.

- These data are best collected over time across as many routine-operating conditions as possible

  to provide the most reliable estimate of UM.

- The medical laboratory must determine how many measurements will be part of the sample. For example, perhaps the x-bar (mean) will be comprised of a certain amount of measurements, like 5 measures of one level of QC. Or perhaps each measurement will be tracked. Based on this sampling plan, the appropriate type of statistical chart can be used for monitoring, for example, an x-bar/R (average and range chart) or an xmR (individual measures and moving range chart).

- Rules of Monitoring
- The medical laboratory must apply statistical rules to ensure that the examinations monitored are in a state of statistical control (exhibiting only common cause variation).
- When a process is exhibiting more than common cause variation, measures of imprecision, such as standard deviation and coefficient of variation are meaningless.
- Unacceptable results in proficiency tests should lead to a review of UM unless a special cause source of variation is identified
- Actions to maintain currency of UM
- The medical laboratory must define actions it will take when examinations with UM concerns are not functioning within a state of statistical control.
- This includes root cause analysis and subsequent corrective action.
- This corrective action should consist of how the examination will be again monitored to ensure statistical control.
- This action should also include how problems with the UM estimate will be communicated.
- This action should also include how the new UM estimate will be re-established, documented,

and communicated after statistical control is again achieved.

- The medical laboratory must define how it will communicate and document changes in the estimate of UM when imprecision improves, about a smaller standard deviation or coefficient of variation.

In conclusion, the medical laboratory has the responsibility to establish UM estimates for applicable

examinations about fitness for clinical use. As part of that establishment, the medical laboratory must implement a monitoring plan to ensure the integrity of its UM estimates.

The assessment team shall check whether the laboratory has a documented procedure to determine out of statistical control of the test's cause(s). Also check corrective actions records, when the tests are out of control.

The assessment team shall check whether the laboratory has updated the measurement uncertainty of the tests in terms of changes that have occurred in the imprecise, or after obtaining the analytical results of the testing program (external quality assessment), and timely notification to customers. have given.

**5-4- Conclusion**

The following table summarizes the successful implementation of the measurement uncertainty calculation program in the laboratory, which is the result of the items mentioned in the above paragraphs.

The assessor can review these steps at the laboratory and enter the results of the review and the evidence obtained in the evaluation checklist.

Table 2; Key steps in establishing a program to estimate the measurement uncertainty of medical laboratories

| Necessary action | Action output |
|---|---|
| Classification of experiments | • Classification of tests in categories 1 to 4<br>• Categories 3 and 4 of tests, need to estimate |

| | |
|---|---|
| | the uncertainty.<br>• Category 2 of tests, requires evidence of compliance with the test method and reporting instruction. |
| Category 3 or 4 of the tests, determine measurand, limitation, and cross-contamination. | • Category 3 or 4 of tests, determine measurand, limitation, and cross-contamination.<br>• Limitation and cross-contamination shall be known from valid documents. |
| Category 3 or 4 of the tests determine uncertainty components. | • Category 3 or 4 of tests, documented uncertainty components.<br>• Typically, this method may be derived from long-term quality control imprecise data. There may also be derived from calibrator uncertainty information. |
| Category 3 or 4 of tests, records of the average long-term imprecise of quality control data, and, if necessary, the calibrator uncertainty should be used for estimating uncertainty. | • Category 3 or 4 of the tests, documented the value of uncertainty. |
| If applicable, determine the target uncertainty for each test. | • The confidence level for the reported measuring value, varies for different medical purposes. |
| If applicable, compare measurement uncertainties with target uncertainties. | • When the target uncertainty is not fulfilled, review the components affecting the imprecise and resolution of the test, documented. |
| Identify numerical significance for estimated uncertainties. | • Documentation of numerical significance. |
| Access to measurement uncertainty information is done with physicians coordinating. | • Where necessary, for present measurement uncertainty information to clinicians, proper identification of measurement uncertainty components in the test report must be checked. |
| Estimated uncertainty is monitored over time. | • Monitoring must be documented on an ongoing basis, based on the data collected and the results of statistical analysis. |

**5-5- Other points to be considered by the assessment team**

In addition to the above, the assessment team under the guidance and supervision of the assessment team leader cheeks other cases in the measurement uncertainty estimation and related calculations as follows.

5-5-1- Examining statistical calculations including determining the mean, standard deviation or coefficient of variation, regression, the distribution functions, the denominator, the relative standard deviation/standard uncertainty, the number of important digits in the calculations and…

5-5-2- If applicable, Check the uncertainty budget.

5-5-3- Software validation used

5-5-4- Expanded uncertainty estimation, along with other additional information required, including the level of confidence and coverage factor

5-5-5- mention uncertainty in the test report by considering the numerical significance and giving sufficient information about the level of confidence or coverage factor

5-5-6- Establishing traceability of estimated uncertainty, calculations, and analysis performed with the mentioned values in the test report

5-5-7- Comparison of measurement uncertainty with target uncertainty and the relationship between them.

5-5-8- checking the competence of personnel involved in determining the procedure and estimating the measurement uncertainty

5-5-9- Ensuring that the requirements of the measurement uncertainty policy document are met

5-5-10- Other cases are at the discretion of the leader of the assessment team and assessors.

## 6-Related documents

Guidelines to the expression of uncertainty measurement in medical laboratories IACLD-G8:00.

## 7-References

7-1- ISO/IEC17011:2017: Conformity assessment - Requirements for accreditation bodies accrediting conformity assessment bodies

7-2- ISO 15189:2012, Medical laboratories - Requirements for quality and competence

7-3- JCGM 100: 2008, Evaluation of measurement data -Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM 1995 with a minor correction)

7-4- ISO/TS 20914-Technical Specification: Medical Laboratories-Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty, 2019

7-5- ILAC-G17:01/2021, ILAC Guidelines for Measurement Uncertainty in Testing

7-6- A2LA P903:2020, Policy on estimating measurement uncertainty for ISO 15189 testing laboratories.

## 8-Changes

| Changes | page/ clause | Date | No |
|---|---|---|---|
| General | General | 2021.10. | |

## 9-Working group

| Working Group | Preparation Revision |
|---|---|
| Mr. Mohammad Abedini-Dr Naser Almasi-Dr. Amir Jahanbani-<br>Dr. Azam Karkhaneh-Ms. Narges Nafisi- Dr.Soghra Rouhi | Ms. Shadi Edris |