

Altı Sigma Kullanılarak Analitik Evrenin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Analytical Phase According to Six Sigma

Şerif Ercan

Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Kırklareli, Türkiye

Başvuru Tarihi: 26 Mart 2015

Kabul Tarihi: 19 Ağustos 2015

ÖZET

Amaç: Preanalitik, analitik ve postanalitik süreçlerin düzenli olarak değerlendirilmesi, doğru, kesin ve karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmek için oldukça önemlidir. Bu süreçlerin değerlendirilmesi genellikle kalite indikatörleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Bu çalışmada, kalite indikatörü olarak altı sigma kullanarak analitik evrenin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Rutin biyokimyada analizi en sık gerçekleştirilen 28 test parametresinin sigma değerleri, bias, varyasyon katsayısı ve toplam izin verilebilir hata (TEa) kullanılarak belirlendi. Bias, dış kalite kontrol verilerinden; varyasyon katsayısı ise iç kalite kontrol verilerinden yararlanılarak hesaplandı. TEa; Klinik Labortatuvar Geliştirme Yasası (CLIA) ve Ricos'un biyolojik varyasyon verilerine göre belirlendi.

Bulgular: CLIA TEa oranlarına göre en az bir düzey iç kalite kontrol numunesinde ALP, ALT, amilaz, CK, demir, HDL-kolesterol, magnezyum, trigliserid ve ürik asit testlerinin sigma değerleri 6'dan büyük olarak saptandı. Ricos'un biyolojik varyasyonuna dayalı TEa oranlarına göre ise ALT, amilaz, total bilirubin, direkt bilirubin, CK, demir, trigliserid, CRP ve üre testlerinin sigma değerleri 6'dan büyük idi. 3'den küçük sigma değerleri ise CLIA TEa oranları baz alındığında albümin, lityum ve üre testleri için; Ricos'un biyolojik varyasyon oranlarına göre ise albümin, kalsiyum, klor, kreatinin, glukoz, LDH, magnezyum, total protein, sodyum, total kolesterol, fosfor ve RF testleri için hesaplandı.

Sonuç: Aynı analizör ve aynı kontrol numunesinde analizi gerçekleştirilen testler dahi altı sigma konseptine göre farklı performans gösterebilmektedirler. Sigma değerine göre her test için ayrı iç kalite kontrol uygulaması tanımlanarak bir yandan performans iyileştirmesi bir yandan da yanlış iç kalite kontrol reddinin önlenebileceği düşünülmektedir. Ayrıca, sigma değerleri hesaplanırken iç kalite kontrol düzeyi ve TEa oranları için alınan referansa göre farklı değerlerin elde edilebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: toplam kalite yönetimi; kalite güvencesi; kalite indikatörleri

ABSTRACT

Background: The evaluation of pre-analytical, analytical and post-analytical phases is very important to obtain accurate, precise and comparable results. Quality indicators are generally used to evaluate these processes. The present study aimed to evaluate the analytical phase using six sigma.

Material and Methods: Sigma values of 28 biochemistry tests were determined using bias, variation coefficient and total allowable error (TEa). Bias and variation coefficient were calculated external quality

control and internal quality control data (IQC), respectively. TEa ratios were obtained from Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) and Ricos's Biological variation values.

Results: According to TEa ratio of CLIA, in at least one internal quality control sample, sigma values were determined to be greater than 6 for ALP, ALT, amylase, CK, iron, HDL-cholesterol, magnesium, triglyceride and uric acid. When used TEa of Ricos, sigma values of ALT, amylase, total bilirubin, direct bilirubin, CK, iron, triglycerides, CRP and urea were greater than 6. However; albumin, urea and lithium had sigma value smaller than 3 according to TEa of CLIA. When used TEa of Ricos, sigma values smaller than 3 were calculated for albumin, calcium, chloride, creatinine, glucose, LDH, magnesium, total protein, sodium, total cholesterol, phosphorus and RF.

Conclusion: Even if different test parameters are being analyzed in same IQC sample on same analyzer, different sigma values might be obtained. The determination of different IQC rule for each test according to sigma values may be both improve performance and reduce IQC false rejected. Moreover, sigma values may be change according to TEa and control levels.

Key words: total quality management; quality assurance; quality indicators.

GİRİŞ

Tanı ve tedavi yönetiminde tıbbi laboratuvarın karar verme sürecine etkisi yaklaşık %70 oranındadır (1). Bu oran göz önünde bulundurulduğunda, laboratuvar süreçlerindeki hataların hasta güvenliğini ne ölçüde etkileyeceği kolayca anlaşabilmektedir.

Genel kabul itibarıyla tıbbi laboratuvar süreçleri preanalitik, analitik ve postanalitik olarak adlandırılan üç evrede gerçekleşmektedir. Preanalitik evre, temel olarak istemi yapılacak testin seçimi ile başlayıp, testin çalışılacağı numunenin eldesi ve ardından numunenin analize hazır hale getirilmesi eylemlerini kapsamaktadır. Analitik evre, analize hazır hale getirilen numunenin uygun analitik yöntem ile analizinin gerçekleştirildiği evredir. Postanalitik evre ise, numunenin analizi sonucunda elde edilen test sonucunun bilgi yönetim sistemine aktarıldığı, sonuçların değerlendirildiği ve test istemini yapan klinisyene ulaştırıldığı evre olarak tanımlanmaktadır (2).

Laboratuvar hataları bu evrelere göre değerlendirildiğinde, hataların büyük çoğunluğunun %62 oranla preanalitik evrede, ardından %23 oranla postanalitik evrede ve %15 oranla analitik evrede gerçekleştiği belirlenmiştir (3).

Etkin laboratuvar hizmeti üretilmesi için bu üç evrenin her birinin sıkı bir şekilde kontrolünün gerekliliği kaçınılmazdır. Bu bağlamda, T.C. Sağlık Bakanlığı Performans Yönetimi Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı tarafından 2011 yılında yayınlanan Hastane

Hizmet Kalite Standartları kitabının Biyokimya, Mikrobiyoloji ve Patoloji Laboratuvar Hizmetleri bölümünde "Laboratuvar süreçlerine yönelik performans değerlendirmesi yapılmalıdır" şeklindeki kalite standardı ve "Preanalitik, analitik ve postanalitik süreçler ile ilgili aylık değerlendirme yapılmalıdır" şeklinde değerlendirme ölçütü yer almaktadır. Ancak; bu süreçlerin nasıl değerlendirileceğine dair tanımlama yapılmamıştır.

Preanalitik, analitik ve postanalitik süreçlerin değerlendirilmesinde her bir evreye özgü kalite indikatörlerinin kullanılması oldukça yaygındır. Kalite indikatörleri, bir sürecin kantitatif olarak değerlendirilmesini imkan kılmaktadır. Diğer bir ifadeyle, bir sürecin kalitesinin nicelik kazanmasını sağlayan araçlardır. Böylece, daha önceki laboratuvar verilerine ya da literatürden elde edilen verilere göre belirlenmiş hedef değerlerle kıyaslama yapılabilir. Bir sürece ait kalite indikatörüne ilişkin veri, belli bir zaman periyodunda sürekli olarak toplanır, analiz edilir ve hedef değer ile kıyaslanarak süreç performansı değerlendirilir (4). Ancak; preanalitik, analitik ve postanalitik süreçlere ilişkin uluslararası konsensüse varılmış kalite indikatörleri mevcut değildir.

Preanalitik evre için genel olarak reddedilen numune oranı kalite indikatörü olarak kullanılırken; postanalitik evre için süresinde verilmeyen sonuç oranı ve bildirilmeyen panik değer oranı kalite indikatörü olarak kullanılmaktadır. Analitik evrede ise, iç kalite ve dış kalite kontrol sonuçlarına ilişkin kalite

indikatörleri mevcuttur. Dış kalite kontrol (DKK) verileri

baz alınarak oluşturulan kalite indikatörüne, kabul edilemez performansa sahip DKK test sayısının toplam DKK test sayısına oranını yıllık olarak belirlenmesi örnek olarak verilebilir. İç kalite kontrol (İKK) verilerine dayanarak belirlenen kalite indikatörü olarak ise, belirlenmiş hedeften daha yüksek varyasyon katsayısına (CV) sahip İKK test sayısının toplam İKK test sayısına oranı örnek gösterilebilir (5).

Preanalitik, analitik ve postanalitik evrelerin değerlendirilmesine yönelik diğer bir yaklaşım, altı sigma konseptinin kullanılmasıdır.

Altı sigma, 1986 yılında sağlık hizmetleri dışında bir sektörde Bill Smith tarafından bir sürecin belirlenen hedeften sapmasını ölçme stratejisi olarak geliştirilmiştir (6). Altı sigma, bir sürecin performansını bir milyonda karşılaşılabilecek hata veya kusur (defekt) miktarı üzerinden değerlendirir. Altı sigma skalası 0 ile 6 arasında değişmekte olup, sigma değeri arttıkça sürece ait hata ihtimali azalır ve performans başarısı artar. Öyle ki, bir sigma milyonda 690000 hata ihtimalini ifade ederken, altı sigma milyonda 3,4 hata ihtimalini ifade etmektedir. Bir süreçte kabul edilebilir performans için beklenen en küçük sigma değeri üç olarak kabul edilmektedir (7).

Bir sürece dair sigma değeri belirlenirken genel olarak iki yol izlenmektedir. İlkinde, süreç gözlenir ve kusurlu ürünlerin toplam ürünlere oranı milyon cinsinden belirlenir. Akabinde, bu oran bir istatistiksel tablo ile karşılaştırılarak sigma değerine ulaşılır. Diğerinde ise, daha önceden belirlenmiş tolerans sınırı ve süreçte gözlenen varyasyon kullanılarak sigma değeri hesaplanır. İlk yol genellikle preanalitik ve postanalitik süreçlerde diğer yol ise analitik süreçlerde sigma değerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Analitik evre performansının değerlendirilmesinde İKK ve DKK verileri kullanılarak altı sigma konseptinin uygulanması hem analitik yöntem ve analizör hakkında objektif bilgi edinilmesini hem de İKK uygulamalarında gerekli düzenlemelerin yapılmasını sağlayacağı düşünülmektedir (8).

Bu çalışmada, biyokimya laboratuvarında analizi gerçekleştirilen 28 test parametresinin İKK ve DKK verileri kullanılarak hesaplanan sigma değerleri ile analitik performanslarını belirleyerek analitik evrenin değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Lüleburgaz Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 01 Kasım 2013 ile 30 Nisan 2014 tarihlerine arasında rutin laboratuvar işleyişinin ve sağlıkta kalite standartlarının bir gereği olarak uygulanan İKK ve DKK verileri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 28 test şunlardır: albumin, alkalen fosfataz (ALP), alanin aminotransferaz (ALT), amilaz, aspartat aminotransferaz (AST), direkt bilirubin, total bilirubin, kalsiyum, klor, total kolesterol, kreatin kinaz (CK), kreatinin, gama-glutamil transferaz (GGT), glukoz, HDL-kolesterol, demir, laktat dehidrogenaz (LDH), lityum, magnezyum, fosfor, potasyum, total protein, sodyum, trigliserit, üre, ürik asit, C-reaktif protein (CRP) ve romatoid faktör (RF).

Sigma Değerinin Hesaplanması

Sigma (σ) değeri, İKK verilerinden elde edilen varyasyon katsayısı (CV), DKK verilerinden elde edilen bias ve uluslararası kuruluşlar ile konunun otoritesi araştırmacılarının belirlemiş olduğu toplam izin verilebilir hata (TEa) kullanılarak, şu şekilde hesaplanmıştır.

$$\sigma = (\%TEa - \%Bias) \div \%CV$$

Varyasyon Katsayısının Belirlenmesi

Varyasyon katsayısı, bir veri setinden elde edilen standart sapmanın (SD) ortalamaya (\bar{x}) oranının yüzde olarak ifade edilmesidir ve şu şekilde hesaplanmıştır:

$$CV(\%) = (SD / \bar{x}) \times 100$$

Cobas c501 (Roche Diagnostik, Almanya) otoanalizöründe analizi gerçekleştirilen 28 test parametresinin 01 Kasım 2013 ile 30 Nisan 2014 tarihlerine ait İKK verileri laboratuvar bilgi yönetim sisteminden (WinSoftLis, Prestij Bilgisayar Sistemleri) elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen testlerin İKK analizi RF hariç aynı kontrol numunesinde gerçekleştirilmektedir. Doğru varyasyon analizi

amacıyla, verilerin elde edildiği tarih aralığı belirlenirken aynı lot numaralı (Roche Diagnostik, Normal Düzey: PCC1 16663100, Patolojik Düzey: PCC2 16726100; RF Normal Düzey: RFCO1 RF Patolojik Düzey: RFCO2) kontrol numunesinin kullanıldığı aralık seçildi. RF verileri ise iki farklı lot numaralı kontrol numunelerinden elde edildi; ancak iki lot numarası arasında oldukça düşük oranda hedef değer farklılığı vardı (Roche Diagnostik, RF Normal Düzey: RFCO1 669632 ve RFCO1 685684, RF Patolojik Düzey: RFCO2 669633 ve RFCO2 685685).

Laboratuvarımızda normal ve patolojik olmak üzere iki düzey İKK numunesi analizi gerçekleştirildiğinden dolayı iki düzey için ayrı ayrı olmak üzere veri setleri oluşturuldu. Her bir test için oluşturulan veri setinin histogramları incelenerek yanlış kontrol numunesinden kaynaklanan (normal düzey yerine patolojik düzey analizi gibi) uç değerler ayıklandı. Akabinde, ortalama ve standart sapma değerleri bulunarak CV değerleri yukarıdaki formüle göre hesaplandı.

Biasın Belirlenmesi

Bias, bir testin analiz sonucunda elde edilen değer ile referans değer arasındaki farktır. Bu çalışmada, referans değer olarak DKK programı tarafından her test için katılımcı laboratuvar sonuçları kullanılarak hesaplanan ortalama değeri kullanıldı.

Laboratuvarımız bu çalışmanın yapıldığı zaman periyodunda "Randox International Quality Assessment Scheme (RIQAS)" DKK programı üyeliğine sahip idi.

Kasım 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasında her ay için ayrı ayrı olmak üzere her bir testin % Bias değeri hesaplandı. %Bias değeri şu formülle belirlendi:

$$\%Bias = [(Test\ Sonucu - Testin\ DKK\ Ortalama\ Değeri) \div Testin\ DKK\ Ortalama\ Değeri] \times 100$$

Sigma değerinin hesaplandığı formülle kullanılmak üzere, her bir testin altı ay boyunca belirlenen %Bias değerlerinin ortalaması alındı.

Toplam İzin Verilebilir Hata Oranı

Toplam izin verilebilir hata (TEa), tanı veya tedavi sürecinde yararlanılan bir testin hasta

güvenliğini tehdit etmeyecek ölçüde doğruluk ve kesinliğinden verilebilecek taviz oranıdır. TEa, biyolojik varyasyon ve analitik yöntemin performansına göre belirlenmektedir.

Bu çalışmada Klinik Labortatuvar Geliştirme Yasası (Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA) (9) ve Carmen Ricos ve arkadaşları tarafından biyolojik varyasyona dayalı belirlenmiş olan TEa oranları kullanıldı (10). Tablo 1'de her bir referansın TEa değerleri yer almaktadır.

BULGULAR

%Bias Değerleri

Tablo 2'de Kasım 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasında DKK verilerinden yararlanılarak her bir aya ait hesaplanan %Bias değerleri ve sigma hesabında kullanılmak üzere belirlenen ortalama %Bias değeri yer almaktadır.

Her iki referansın TEa oranları ile karşılaştırıldığında tüm testlerin ortalama %Bias değerlerinin TEa oranlarından daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Tablo 1. CLIA ve Ricos'un biyolojik varyasyonuna dayalı toplam izin verilebilir hata oranları

Testler	CLIA'88 TEa oranları (%)	Ricos'un TEa oranları (%)
Albumin	10	4.07
ALP	30	12.04
ALT	20	24.48
Amilaz	30	14.6
AST	20	16.69
Direkt Bilirubin		44.5
Total Bilirubin	20	26.94
Kalsiyum		2.55
Klor	5	1.5
Total Kolesterol	10	9.01
CK	30	30.3
Kreatinin	15	8.87
GGT		22.11
Glukoz	10	6.96
HDL-kolesterol	30	11.63
Demir	20	30.7
LDH	20	11.4
Lityum	20	
Magnezyum	25	4.8
Fosfor		10.11
Potasyum	6	5.61
Total Protein	10	3.63
Sodyum	5	0.73
Trigliserit	25	25.99
Üre	9	15.55
Ürik Asit	17	11.97
CRP		56.6
RF		13.5

Tablo 2. Dış kalite kontrol verileri kullanılarak hesaplanan % bias değerleri

TESTLER	Kasım 2013 Bias(%)	Aralık 2013 Bias(%)	Ocak 2014 Bias(%)	Şubat 2014 Bias(%)	Mart 2014 Bias(%)	Nisan 2014 Bias(%)	Ortalama Bias (%)
Albumin (g/dL)	2.8	2.6	1.8	0.8	2.6	4.2	2.47
ALP (IU/L)	3.4	1.4	3	3.4	1.4	1.1	2.28
ALT (IU/L)	1.9	2.3	0.9	0.2	1.5	2.3	1.52
Amilaz (IU/L)		0.7		0.9	0.4	0.8	0.47
AST (IU/L)	4.1	4.6	5.5	3.2	0.4	0.2	3.00
D. Bilirubin (mg/dL)	0.5	2.2	4.9	1.6	2.8	1.5	2.25
T. Bilirubin (mg/dL)	4.4	1.9	4.8	2	1.4	4.3	3.13
Kalsiyum (mg/dL)	3.7	1.6	1.3	3.3	2.2	0.1	2.03
Klor (mmol/L)	1.6	0.2	2.2	1.1	1.2	1.1	1.23
T. Kolesterol (mg/dL)	1.1	1.7	2.6	0.9	0.7	1.7	1.45
CK (IU/L)	4	1	1.7	1.8	0.9	0.3	1.62
Kreatinin (mg/dL)	0.4	1.1	1.2	1.8	2.2	2	1.45
GGT (IU/L)	14.6	9.1	11.5	8.8	6.8	5.3	9.35
Glukoz (mg/dL)	1.8	0.2	2.2	1.9	2.9	2.3	1.88
HDL-Kol. (mg/dL)		0.1	3	3.9			1.17
Demir (µg/dL)	3.8	1.7	2.6	6	2.5	0.9	2.92
LDH (IU/L)	4.4	3.3	4.9	3	1	1	2.93
Lityum (mmol/L)	0.3	4.4		1			0.95
Magnezyum (mg/dL)	0.5	0.9	1.4	4.8	0.5	1.1	1.53
Fosfor (mg/dL)	0.4	3	1.7	2.3	1.1	2.2	1.78
Potasyum (mmol/L)	1.3	0.4	3.1	0.5	0.5	0.5	1.05
Total Protein (g/dL)	1.1	2.1	0.8	0.3	0.1	3.6	1.33
Sodyum (mmol/L)	0.6	0.1	1.3	0.2	0.2	0.6	0.50
Trigliserit (mg/dL)	3.3	0	1.2	1	1	3	1.58
Üre (mg/dL)	1.2	2	0.1	1.5	1.2	1.3	1.22
Ürik Asit (mg/dL)	0.2	2.9	1.8	2.4	0.9	1.3	1.58
CRP (mg/dL)	10	3.6	4.2	7.2	8	3.4	6.07
RF (IU/mL)	0.9	1.2	3.1	2.5	2.7	1.3	1.95

CV(%) Değerleri

Tablo 3'de Kasım 2013 ile Nisan 2014 tarihleri arasındaki İKK verilerinden yararlanılarak hesaplanan \bar{x} , SD ve CV(%) değerleri yer almaktadır.

CV değerinin %5'ten küçük olması analitik yöntemin ve analizörün tekrarlanabilirliğinin iyi olduğunu göstermektedir. %10'dan büyük olması ise yetersiz performansa işaret etmektedir.

Bu çalışmada, patolojik düzey İKK CV(%) sonuçları tüm testler için %5'ten küçük olarak ve normal düzey İKK CV(%) sonuçları ise albümin, magnezyum, fosfor ve C-reaktif protein hariç diğer testler için %5'ten küçük belirlenmiştir. Buna ilaveten; albümin, magnezyum, fosfor ve C-reaktif protein

normal düzey İKK CV(%) sonuçları %5.1 ile %7.2 arasında olup %10'u aşmamıştır.

Sigma Değerleri

Tablo 4'te, ortalama %Bias, CV(%) ve TEa oranlarından yararlanılarak her bir test için hesaplanan sigma değerleri yer almaktadır. Sigma değerleri, iki düzey İKK için ayrı ayrı CV(%) değerleri hesaplandığı için her bir kontrol düzeyi için ayrı ayrı hesaplandı. Ayrıca, bu tabloda CLIA ve Ricos'un biyolojik varyasyonuna dayalı iki TEa referansı için ayrı ayrı hesaplanan sigma değerlerine yer verildi.

Testler, analitik performans karakteristiklerini belirlemek amacıyla sigma değerlerine göre dört gruba ayrıldı. Sigma değeri 0 ile 2.99 arasında olanlar grup 1; sigma değeri 3

Tablo 3. İç kalite kontrol verilerinden yararlanılarak hesaplanan %CV değerleri

TESTLER	Normal Düzey Kontrol			Patolojik Düzey Kontrol		
	Ortalama	SD	CV (%)	Ortalama	SD	CV(%)
Albumin	3.92	0.17	5.1	4.81	0.18	3.8
ALP	88.60	3.10	3.5	208.65	4.79	2.3
ALT	44.40	0.92	2.1	107.57	1.64	1.5
Amilaz	88.90	2.12	2.4	190.65	4.17	2.2
AST	50.10	1.66	3.3	136.89	4.43	3.2
Direkt Bilirubin	0.87	0.03	2.9	2.24	0.06	2.7
Total Bilirubin	0.92	0.05	5	3.74	0.12	3.1
Kalsiyum	8.73	0.22	2.6	13.24	0.33	2.5
Klor	74.31	0.90	1.2	102.51	1.21	1.2
Total Kolesterol	91.45	2.38	2.6	175.12	3.62	2.1
CK	166.80	3.53	2.1	278.68	5.12	1.8
Kreatinin	1.11	0.04	3.1	3.79	0.10	2.7
GGT	46.42	1.39	3	156.12	4.24	2.7
Glukoz	103.05	2.51	2.4	241.52	6.09	2.5
HDL-kolesterol	32.75	1.12	3.4	67.44	2.22	3.3
Demir	118.30	4.70	4	236.09	5.92	2.5
LDH	184.94	7.25	3.9	298.71	10.21	3.4
Lityum	0.95	0.07	6.9	2.15	0.08	3.5
Magnezyum	1.89	0.04	1.9	3.23	0.05	1.6
Fosfor	3.93	0.20	5.2	6.06	0.16	2.7
Potasyum	3.55	0.03	1	5.77	0.06	1
Total Protein	5.04	0.10	2	7.59	0.12	1.6
Sodyum	110.06	1.13	1	135.75	1.37	1
Trigliserit	108.75	2.34	2.2	211.58	4.79	2.3
Üre	39.04	0.85	2.2	120.14	3.20	2.7
Ürik Asit	4.88	0.10	2.1	6.77	0.13	1.9
CRP	0.89	0.07	7.2	3.94	0.09	2.3
RF	21.98	0.88	4	51.87	1.61	3.1

Tablo 4. %Bias, CV(%) ve TEa oranlarından yararlanılarak hesaplanan sigma değerleri

TESTLER	CLIA		Ricos	
	Sigma Normal	Sigma Patolojik	Sigma Normal	Sigma Patolojik
Albumin	1.48	1.98	0.31	0.42
ALP	7.92	12.05	2.79	4.24
ALT	8.80	12.32	10.93	15.31
Amilaz	12.30	13.42	5.89	6.42
AST	5.15	5.31	4.15	4.28
Direkt Bilirubin			14.57	15.65
Total Bilirubin	3.37	5.44	4.76	7.68
Kalsiyum			0.20	0.21
Klor	3.14	3.14	0.23	0.23
Total Kolesterol	3.29	4.07	2.91	3.60
Kreatinin Kinaz	13.51	15.77	13.66	15.93
Kreatinin	4.37	5.02	2.39	2.75
GGT			4.25	4.73
Glukoz	3.38	3.25	2.12	2.03
HDL-kolesterol	8.48	8.74	3.08	3.17
Demir	4.27	6.83	6.95	11.11
LDH	4.38	5.02	2.17	2.49
Lityum	2.76	5.44		
Magnezyum	12.35	14.67	1.72	2.04
Fosfor			1.60	3.09
Potasyum	4.95	4.95	4.56	4.56
Total Protein	4.34	5.42	1.15	1.44
Sodyum	4.50	4.50	0.23	0.23
Trigliserit	10.65	10.18	11.10	10.61
Üre	3.54	2.88	6.51	5.31
Ürik Asit	7.34	8.12	4.95	5.47
C-Reaktif Protein			7.02	21.97
Romatoid Faktör			2.89	3.73

ile 3.99 arasında olanlar grup 2; sigma değeri 4 ile 5.99 arasında olanlar grup 3 ve sigma değeri 6 ve daha büyük olanlar grup 4 olarak adlandırıldı. Grup 1, amaç için yetersiz kalitede performansı; grup 2, amaç için uygun kalitede performansı; ancak daha sıkı kontrol kuralları ile takip edilmesi gerekliliğini; grup 3, amaç için uygun kalitede performansı ve grup 4 ise çok iyi kalite performansını (dünya sınıfı kalite) ifade etmektedir (11).

Her bir testin, kontrol düzeyine ve TEa oranı için alınan referansa göre dahil edildiği grup Tablo 5'te gösterilmiştir.

CLIA'da yer alan TEa oranları baz alınarak hesaplanan sigma değerleri arasında hem

normal hem de patolojik düzey kontrol için albümin testinin 3'ten küçük olduğu; ayrıca sadece normal düzey kontrol için lityum ve sadece patolojik düzey kontrol için üre testinin 3'ten küçük sigma değerine sahip olduğu belirlenmiştir.

Ricos'un biyolojik varyasyonuna dayalı TEa oranları baz alınarak sigma değerleri hesaplandığında, hem normal hem de patolojik düzey kontrol için albümin, kalsiyum, klor, kreatinin, glukoz, laktat dehidrogenaz, magnezyum, total protein ve sodyum testlerinin sigma değerleri 3'ten küçük bulunmuştur. Ayrıca, yalnızca normal düzey kontrol için total kolesterol, fosfor ve RF testlerinin sigma değeri 3'ten küçük hesaplanmıştır.

Tablo 5. Sigma değerlerine göre testlerin ait olduğu gruplar

SİGMA DEĞERLERİNE GÖRE OLUŞTURULAN GRUPLAR	CLIA		Ricos	
	Normal Düzey Kontrol İçin Testler	Patolojik Düzey Kontrol İçin Testler	Normal Düzey Kontrol İçin Testler	Patolojik Düzey Kontrol İçin Testler
Grup 1 (0-2.99)	Albumin	Albumin	Albumin	Albumin
	Lityum	Üre	Kalsiyum	Kalsiyum
			Klor	Klor
			Kreatinin	Kreatinin
			Glukoz	Glukoz
			T.Kolesterol	LDH
			Magnezyum	Magnezyum
			T.Protein	T.Protein
			Sodyum	Sodyum
			Fosfor	
Grup 2 (3-3.99)	T.Bilirubin	Glukoz	ALP	
	Klor	Klor	LDH	
	T.Kolesterol		RF	
	Glukoz		HDL-K	HDL-K
	Üre			Fosfor
	AST	AST		T.Kolesterol
	Kreatinin	Kreatinin		RF
	Demir	T.Kolesterol		
	T.Protein	T. Protein		
	Potasyum	Potasyum		
Grup 3 (4-5.99)	LDH	Lityum	AST	AST
	Sodyum	Sodyum	Amilaz	ALP
		T.Bilirubin	T.Bilirubin	GGT
		LDH	GGT	Üre
		ALT	Potasyum	Potasyum
		ALP	Ürik Asit	Ürik Asit
		CK		
		Trigliserid		
		HDL-K		
		Magnezyum		
Grup 4 (≥6)	Ürik Asit	Ürik Asit		
	Amilaz	Amilaz		
		Demir		

Tablo 6. Sigma değerlerine göre önerilen kontrol kuralları

Sigma Değeri	Performans Tanımlaması	Kontrol Kuralı
<3	Amaç için yetersiz kalite	$1_{3S} / 2_{2S} / R_{4S} / 4_{1S}$
3-3.99	Amaç için uygun kalite; ancak sıkı kontrol kuralları ile takip edilmeli	$1_{3S} / 2_{2S} / R_{4S} / 4_{1S}$
4-5.99	Amaç için uygun kalite	$1_{2,5S}$
≥ 6	Dünya sınıfı kalite	1_{3S}

TARTIŞMA

Doğru tanı ve tedavi uygulamaları için tıbbi laboratuvarlar doğru, kesin ve karşılaştırılabilir sonuçlar üretmek zorundadırlar. Bu amaç doğrultusunda, preanalitik, analitik ve postanalitik süreçlerin her birinin sürekli olarak denetlenebilir ve geliştirilebilir olması gerekmektedir.

Preanalitik ve postanalitik evre ile kıyaslandığında, analitik evrede daha az hataya rastlanmaktadır. Bu durumun, hem analitik yöntemler ve analizör teknolojisindeki gelişmelerden hem de daha sınırlı ve kontrol edilebilir teknik personel müdahalesinden dolayı olduğu düşünülmektedir (12). Analitik evre, başlıca İKK ve DKK uygulamaları ile değerlendirilmektedir; ancak konsensüse varılmış kalite indikatörleri mevcut değildir. Bu çalışmada, kalite indikatörü olarak sigma değerleri kullanılarak analitik performans değerlendirildi.

CLIA'da yer alan TEa oranları baz alınarak hesaplanan sigma değerleri arasında hem normal hem de patolojik düzey kontrol için ALP, ALT, amilaz, CK, HDL-kolesterol, Mg, trigliserid ve ürik asit testlerinin 6'dan büyük olduğu; ayrıca sadece patolojik düzey kontrol için demir testinin 6'dan büyük sigma değerine sahip olduğu belirlenmiştir. Ricos'un biyolojik varyasyonuna dayalı TEa oranları baz alınarak sigma değerleri hesaplandığında, hem normal hem de patolojik düzey kontrol için ALT, direkt bilirubin, CK, demir, trigliserid ve C-reaktif protein testlerinin sigma değerleri 6'dan büyük bulunmuştur. Ayrıca, yalnızca patolojik düzey kontrol için amilaz ve total bilirubin ile yalnızca normal düzey kontrol için üre testinin sigma değeri 6'dan büyük hesaplanmıştır.

Sigma değerlerinin kalite indikatörü olarak kullanılması başlıca iki yarar sağlamaktadır.

İlk olarak, altı sigma konsepti sayesinde kontrol altında olduğu düşünülen bir sistemde güvenli olmayan sonuç ihtimalini belirleme fırsatı yakalanabilmektedir. Sigma değeri küçük testlerin düşük analitik performans sergiledikleri düşünülerek daha sıkı takip edilmeleri ve iyileşme göstermedikleri takdirde analitik yöntemin detaylı değerlendirilmesi gerekliliği ortaya çıkacak ve belki de yöntem değişikliği kararı alınabilecektir. Sigma değerleri kullanımının diğer yararı ise, kontrol uygulamalarında düzenleme yapma fırsatı vermesidir. Örneğin, sigma değeri ≥ 6 olan testler için $1_{3,5S}$ İKK kuralının uygulanması önerilmektedir. Bu sayede, yanlış İKK reddinin azaltılarak hem maliyet hem de sonuç verme sürelerinde gecikmeye neden olan zaman kaybının azaltılabileceği düşünülmektedir. Westgard tarafından sigma değerlerine göre uygulanması önerilen İKK kuralları Tablo 6'da gösterilmiştir (8). Nitekim, bu çalışmada 28 test parametresinden CLIA TEa oranlarına göre 4'den büyük sigma değeri hesaplanan 18 test parametresi için laboratuvarımızda güncel olarak kullanılan 1_{2S} İKK değerlendirme kuralının daha esnek kurallarla değiştirilebileceği belirlenmiştir.

Sigma değerleri analitik performansın değerlendirilmesi ve İKK uygulamalarının düzenlenmesinde etkin bir şekilde kullanılabilir olmasıyla birlikte sigma değeri hesaplanırken iki etkenin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. İlk olarak, seçilen TEa referansına göre farklı sigma değerlerinin elde edilme durumudur. Örneğin, Tablo IV'te de görüldüğü gibi, HDL-kolesterol testi için Ricos'un biyolojik varyasyonuna dayalı TEa oranları baz alınarak sigma değerleri hesaplandığında düşük performans elde edilmişken CLIA TEa değerlerine göre "Dünya sınıfı kalitede" performans elde

edilmiştir. İkinci olarak, İKK numunesinin düzeyine dolayısıyla analit konsantrasyonuna bağlı olarak farklı sigma değerlerinin elde edilme durumudur. Öyle ki, Ricos'un biyolojik varyasyonuna dayalı TEa oranları baz alınarak sigma değerleri hesaplandığında, ALP testinin normal düzey İKK numunesi için 2.79 sigma değeri elde edilmişken patolojik düzey İKK için 4.24 sigma değeri elde edilmiştir.

Literatürde farklı biyokimya otoanalizörlerinde rutin biyokimya testlerinin altı sigma performansının belirlendiği sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Nanda ve ark (13). Cobas Integra otoanalizöründe bazı rutin biyokimya testleri için altı sigma değerlerini belirledikleri çalışmalarında, AST, ALT, ALP, total bilirubin ve ürik asit test parametreleri için 6'dan büyük; total protein, albümin, total kolesterol ve klor testleri için ise 3'den küçük sigma değerleri hesaplamışlardır. Bu veriler, bizim çalışmamız ile kıyaslandığında total kolesterol ve klor için hesaplanan 3'den küçük sigma değerinin bizim çalışmamızda 3'den büyük olduğu görülmektedir. Albumin ise her iki çalışmada da 3'den küçük bulunmuştur.

Diğer bir çalışmada, Singh ve ark. (14) Olympus AU 400 biyokimya analizöründe test ettikleri AST, CK, amilaz ve trigliserid için 6'dan büyük; üre, total kolesterol, HDL-kolesterol, sodyum ve potasyum içinse 3'den küçük sigma değerleri elde etmişlerdir. Bu veriler ile bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler karşılaştırıldığında 6'dan büyük sigma değerinde performans gösteren testler uyumlu iken 3'den küçük sigma değeri bizim çalışmamızda sadece üre testinin patolojik düzey kontrolünde belirlendi.

Chaudhary ve ark.(15) ise ILAB-650 (Instrumentation Laboratory, USA) klinik kimya otoanalizöründe bazı rutin biyokimya testleri için 4 aylık zaman diliminde belirledikleri sigma değerleri glukoz, ALP, total protein, trigliserid, HDL-kolesterol, amilaz ve ürik asit için 3'den büyük ve AST, ALT ve total kolesterol için 3'den küçük bulunmuştur. Ayrıca, hiçbir test için 6'dan büyük sigma değeri bildirilmemiştir.

Bu çalışmalar benzer zaman periyodu içinde gerçekleştirilmiş ve izin verilebilir toplam hata için CLIA kriterleri baz alınmıştır. Çalışmamızda CLIA kriterlerine göre her bir test için elde edilen sigma değerleri, bu çalışmalar ile kıyaslandığında uyum ve farklılık gösteren testlerin her çalışma için farklı olduğu görülmüştür. Bu durumun muhtemel nedeni olarak, analiz sırasında kullanılan otoanalizör, reaktif, kalibratör ve kontrol numunelerinin başkalığına bağlı operasyonel koşullardaki farklılık görülmektedir.

Sonuç olarak, analitik evrenin değerlendirilmesi amacıyla sigma değerlerinin kalite indikatörü olarak kullanılması, hem İKK hem de DKK verilerinin entegrasyonunu sağlama bakımından oldukça yararlı olduğu görülmektedir. Aynı analizör üzerinde aynı İKK numunesi ile analizi gerçekleştirilen testler dahi farklı analitik performans gösterebilmektedirler. Dolayısıyla, İKK uygulamalarının sigma değerlerine göre her teste özgü olarak oluşturulması gerekli görülmektedir. Böylece, bir yandan performans iyileştirmesi bir yandan da yanlış iç kalite kontrol reddinin önlenebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, sigma değeri hesaplanırken toplam izin verilebilir hata oranı için seçilen referans ve İKK numune düzeyinin oldukça önemli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

TEŞEKKÜR

İç ve dış kalite kontrol uygulamaları için tanımlanmış talimatlara uyma konusunda göstermiş oldukları titizlikten dolayı tüm laboratuvar teknik personeline teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Plebani M. Errors in Clinical Laboratories or Errors in Laboratory Medicine? Clin Chem Lab Med 2006; 44(6):750-9
2. Karkalousos P, Evangelopoulos A. Quality Control in Clinical Laboratories, Applications and Experiences of Quality Control. In: Ivanov O, eds. Applications and Experiences of Quality Control. 1st ed. Rijeka:In Tech; 2011. p.351-60
3. Paolo C, Plebani M. Errors in a Stat Laboratory: Types and Frequencies 10 Years Later. Clin Chem 2007; 53(7):1358-42

4. Shahangian S, Snyder S. Laboratory Medicine Quality Indicators. *Clin Chem* 2009; 131(3):418-31
5. Plebani M, Sciacovelli L, Marinova M, Marcuccitti J, Chiozza ML. Quality Indicators in Laboratory Medicine: A Fundamental Tool for Quality and Patient Safety. *Clin Biochem* 2013;46(13-14):1170-4
6. Schweikhart S, Dembe A. The Applicability of Lean and Six Sigma Techniques to Clinical and Translational Research. *J Investig Med* 2009; 57(7):748-55
7. Coşkun A, Unsal İ, Serteser M, Inal T (2010). Six Sigma as a Quality Management Tool: Evaluation of Performance in Laboratory Medicine. In: Coşkun A, eds. *Quality Management and Six Sigma*. 1st ed. Rijeka:Sciyo; 2010. p.247-62
8. Westgard J, Westgard S. 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(3):343-54
9. Linnet K, Boyd JC (2006). Selection and Analytical Evaluation of Methods-With Statistical Techniques. In: Burtis CA, Edward RA, David EB, eds. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th Ed. Missouri:Elsevier Inc; 2006. p.353-407
10. Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59(7):491-500.
11. Carey RN, Cembrowski GS, Garber CC, Zaki Z. Performance Characteristics of Several Rules for Self-interpretation of Proficiency Testing Data. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:997-1003
12. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Chiozza ML. Harmonization of pre-analytical quality indicators. *Biochem Med* 2014;24(1):105-13
13. Nanda SK, Ray L. Quantitative Application of Sigma Metrics in Medical Biochemistry. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):2689-91
14. Singh B, Goswami B, Gupta VK, Chawla R, Mallika V. Application of Sigma Metrics for the Assessment of Quality Assurance in Clinical Biochemistry Laboratory in India: A Pilot Study. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(2):131-5
15. 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(3):17-20

Yazışma adresi:

Şerif Ercan
Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya,
Kırklareli
E-mail: serifercan@yahoo.com.tr
