

Altı Sigma ve Kayseri Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı Analitik Süreci

Six Sigma and Analytical Process in Biochemistry Laboratory of Kayseri City Hospital

Kübra Nazmiye Öztürk^{ID} Nahide Ekici Günay^{ID} Derya Koçer^{ID}

Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Kayseri, Türkiye

Received / Başvuru Tarihi: 25 Haziran 2024

Accepted / Kabul Tarihi: 20 Ağustos 2024

ÖZET

Amaç: Klinik laboratuvarlarda kullanılan Altı Sigma metodolojisi; istatistiksel hesaplamalara dayanan, süreç değişkenlerine odaklı, süreç performansı hakkında bilgi sağlayan bir kalite yönetim aracıdır. Bu çalışmada, laboratuvarımızda en çok kullanılan biyokimya ve immunoassay testlerinin analitik süreç performanslarını altı sigma metodolojisi kullanarak değerlendirerek düşük performanslı parametrelerin kalite hedef indeksini ölçmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi. Rutin biyokimyada en sık çalışılan 24 biyokimya ve 23 immunoassay olmak üzere 47 test parametresinin sigma değerleri hesaplandı. Yüzde bias için 2022 Aralık ayına ait dış kalite kontrol verileri, %CV değerleri için %CV1-%CV2 olmak üzere 2 düzey iç kalite kontrol verileri, TEa(Toplam izin verilebilir hata) oranları için CLIA(Clinical Laboratory Improvement Amendments)2019 ve RiliBAK(German Guidelines for Quality)'ın belirlediği değerlerden yararlanıldı. Düşük performans gösteren testlerin hata nedenleri, kalite hedef indeksi(QGI) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Laboratuvarımızda çalışılan biyokimya parametrelerinden sodyum, klor testlerinin en az bir düzeyinde sigma değerleri <3 iken; ALP, AST, CK, kreatinin, GGT, HDL, demir, LDH, magnezyum, fosfor, total protein, trigliserid, üre ve ürik asit testlerinde sigma değerleri ≥ 6 idi. İmmunoassay parametrelerinden DHEA-S testinin bir düzeyinde sigma değerleri <3 iken; AFP, CA15-3, CA125, CEA, CA19-9, serbest PSA, total PSA, ferritin, insülin, LH, progesteron, prolaktin, parathormon, testosteron, serbest T3, serbest T4, TSH ve B12 testlerinde en az bir düzey sigma değerleri ≥ 6 idi.

Sonuç: İncelenen testlerimizin büyük kısmı dünya standartlarında kaliteye sahipti ve iyileştirilmesi gereken kalitedeki parametrelerimiz de tespit edildi. Klinik laboratuvarların toplam kalitesinin parçası olan analitik performansın değerlendirilmesi, geliştirilmesi ve takip edilmesinde güvenilir bir yöntem olan sigma metodolojisi kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Klinik Biyokimya, Kalite yönetimi, Analitik süreç performansı, Altı sigma metodolojisi, Kalite Hedef İndeksi

Yazışma adresi: Kübra Nazmiye Öztürk

Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Kayseri, Türkiye

e-posta adresi: boyzrk1@gmail.com

Etik onay: Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Etik Kurulu 28.03.2024 tarihi ve 30/28.03.2024 sayılı kurul kararı

ABSTRACT

Aim: Six Sigma methodology used in clinical laboratories is a quality management tool based on statistical calculations, focusing on process variables and providing information about process performance. In this study, we aimed to evaluate the analytical process performances of the most commonly used biochemistry and immunoassay tests in our laboratory using six sigma methodology and to measure the quality goal index of low-performing parameters.

Materials and Methods: Sigma values of 47 test parameters, including 24 biochemistry and 23 immunoassays, which are most frequently performed in routine biochemistry, were calculated using the Roche Cobas 8000 autoanalyzer in the Central Laboratory of Kayseri City Education and Research Hospital. External quality control data for December 2022 for percentage bias, 2 levels of internal quality control data as %CV1-%CV2 for %CV values, values determined by CLIA 2019 and RiliBAK for TEa rates were used.

Results: While sigma values were <3 in at least one level of sodium and chlorine tests, sigma values were ≥ 6 in ALP, AST, CK, creatinine, GGT, HDL, iron, LDH, magnesium, phosphorus, total protein, triglyceride, urea and uric acid tests. Among immunoassay parameters, sigma values at one level of DHEA-S test were <3 , while sigma values at one level of AFP, CA15-3, CA125, CEA, CA19-9, free PSA, total PSA, ferritin, insulin, LH, progesterone, prolactin, parathormone, testosterone, free T3, free T4, TSH and B12 tests were ≥ 6 .

Conclusion: The vast majority of the tests we examined had world-class quality and the quality parameters that needed to be improved were also determined. Sigma methodology, a reliable method, can be used to evaluate, improve and monitor analytical performance, which is part of the total quality of clinical laboratories.

Key Words: Clinical Biochemistry, Quality management, Analytical process performance, Six sigma methodology, Quality Goal Index

GİRİŞ

Klinik karar vermede laboratuvar sonuçları hayati rol oynar. Bu nedenle doğru ve güvenilir test sonuçları sağlamak için uygun bir kalite yönetim sistemi takip etmek zorunludur. Klinik laboratuvarlarda kalite yönetim sisteminin kurulması ile laboratuvarların toplam test sürecindeki kalitelerinin takibi, performans ve verimliliğin artırılması ve süreçlerin iyileştirilmesi hedeflenmektedir (1,2). Toplam test süreci temel olarak 3 aşamadan oluşur ve laboratuvar hataları preanalitik (%46-68), analitik (%7-13) ve post-analitik (%18,5-47) hatalar olmak üzere test sürecinde herhangi bir zamanda meydana gelebilir. Hasta güvenliği açısından bu hata oranlarının en aza indirilmesi çok önemlidir (3).

Analitik hatalar hem laboratuvarlar hem de laboratuvar ekipmanı ve reaktif üreticileri tarafından gösterilen önemli çabalar sayesinde büyük ölçüde azaltılmıştır, bu nedenle laboratuvar hataları içinde en az görülen hata grubu olmasına rağmen; iyileştirilmesi gereken alanlardan biridir.

Rastgele veya sistematik olarak tanımlanan analitik hatalar, yanlılık (bias) ve belirsizlik (tekrarlanabilirlik, varyasyon katsayısı, CV) parametreleri ile gösterilir. Analitik hataların tam ve kesin olarak belirlenebilmesi için sigma ölçümleri kullanılabilir (4).

Klinik laboratuvarlarda kullanılan Altı Sigma metodolojisi; istatistiksel hesaplamalara dayanan, süreç değişkenlerine odaklı, süreç performansı hakkında bilgi sağlayan bir kalite yönetim aracıdır (5). Altı sigma yöntemi, sürecin mükemmellikten sapma derecesini gösterir ve değişkenler hata kaynağı olarak kabul edilir. Analitik performansın kalitesi "süreç sigma değeri" olarak adlandırılan tek bir sayı ile değerlendirilebilmektedir. Yüksek sigma seviyesi analitik hataların düşük olduğu ve test sonuçlarının kabul edilebilir olduğu anlamına gelirken düşük sigma seviyesi ise hata olarak kabul edilir ve sürecin güvenilirliği azalır (6).

Kalite hedef endeksi ise hem doğruluğun hem de kesinliğin ilgili kalite hedeflerini karşılama derecesini temsil eden ve sorunun hangisinden kaynaklanabileceğini belirten yeni bir parametredir (7).

Çalışılan her bir test için laboratuvar test performansının ve hata yapma oranının göstergesi olan sigma değerleri hesaplanıp, laboratuvarınızda test yönteminde gözlemlenen belirsizlik ve yanlışlığı koordinatları ile verebilen ve adeta bir harita görevi gören operasyonel süreç spesifikasyon (OPSpecs) grafikleri ile en uygun kalite kontrol prosedürü belirlenebilir. Metodun rastgele hatası ve sistematik hatasına karşılık gelen nokta operasyon (çalışma) noktası olarak tanımlanır (8,9,10).

Bu çalışmada, laboratuvarımızda en çok kullanılan biyokimya ve immunoassay testlerinin analitik süreç performanslarını altı sigma metodolojisi kullanarak değerlendirmeyi ve düşük performanslı parametrelerin QGI değerlerini ölçmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma için 30/28.03.2024 numaralı ve tarihli etik kurul onayı alındı. Bu çalışma Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi. Analizlerde Cobas 8000 (Roche Diagnostics®, Mannheim, Germany) otoanalizörü kullanıldı ve 01.12.2022-31.12.2022 tarihleri arasındaki 1 aylık bir sürenin verileri toplandı. Serum örneklerinde rutin biyokimyada en sık analiz edilen 24 biyokimya ve 23 immunoassay olmak üzere 47 test parametresinin seviye 1 ve 2 için ayrı ayrı olmak üzere sigma değerleri hesaplandı.

Testler biyokimya için; Na⁺, K⁺, Cl⁻, Mg, Ca²⁺, AST, ALT, ALP, LDH, GGT, glukoz, kolesterol, trigliserit, HDL, total protein, albümin, total bilirubin (Total Bil.), fosfor, üre, kreatinin, ürik asit, kreatin kinaz(CK), demir ve amilazdır. İmmunoassay için; insülin, ferritin, B12, folat, TSH, PTH, FSH, LH, PRL, serbest T3, serbest T4, β-hCG, estradiol (E2), testosteron, progesteron (Prog), AFP, DHEA-S, serbest PSA, total PSA, CEA, CA 19-9, CA 15-3 ve CA 125' dir. Kalite kontrol programımıza göre, her gün 2 düzey İKK örneği (Roche Diagnostics®, Germany) ve ayda bir düzey DKK örneği (RIQAS®, UK) çalıştırıldı.

Sigma (σ) metrikleri bias, CV ve toplam izin verilebilir hata (TEa) kullanılarak aşağıdaki formüle göre tahmin edilmiştir:

$$\sigma = (TEa\% - bias\%) / CV\%$$

TEa: Toplam izin verilebilir hata CV: varyasyon katsayısı

Yüzde bias için 2022 yılı Aralık ayına ait dış kalite kontrol verilerinden (DKK), %CV değerleri için ise %CV1-%CV2 olmak üzere aynı döneme ait 2 düzey iç kalite kontrol verilerinden (İKK) yararlanıldı (Seviye 1: Normal seviye İKK, Seviye 2: Patolojik seviye İKK). Toplam izin verilebilir hata (TEa) oranları için CLIA ve RiliBAK kuruluşlarının belirlediği değerler kullanıldı. Analitik süreç performans sigma düzeyi ≥ 6 olan parametrelerin "dünya standartlarında" performansa sahip olduğu, $<6 - \geq 5$ sigmanın "çok iyi", $<5 - \geq 4$ sigma "iyi", $<4 - \geq 3$ sigmanın "orta" ve <3 olan parametrelerin performansının ise "yetersiz kalitede ve geliştirilmesi gereken" performansa sahip olduğu kabul edildi (11,12).

Sigma metriklerine göre düşük performansların ardındaki nedeni anlamak için QGI değerleri hesaplandı (13). QGI değerleri analitik performansı <5 sigma olan parametreler için hesaplandı ve buna göre kötü performansın başlıca nedenleri belirlendi.

$$QGI = Bias / 1,5x CV$$

Altı Sigma kalitesinin altında kalan analitler için, $<0,8$ 'lik bir QGI oranı belirsizliği, $>1,2$ 'lik bir oran yanlışlığı gösterir ve 0,8-1,2 arasındaki bir QGI oranı hem belirsizliği hem de yanlışlığı gösterir(13).

Çalışmaya dahil edilen biyokimya ve immunoassay panellerindeki tüm testlerin kalibrasyonunda ve İKK analizlerinde, reaktiflerin orijinal kalibratörleri ve kontrol örnekleri kullanıldı.

İstatistiksel analiz

Bias, CV, Sigma ve QGI değerlerinin hesaplamaları Microsoft Office Excel 2021 yazılımı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

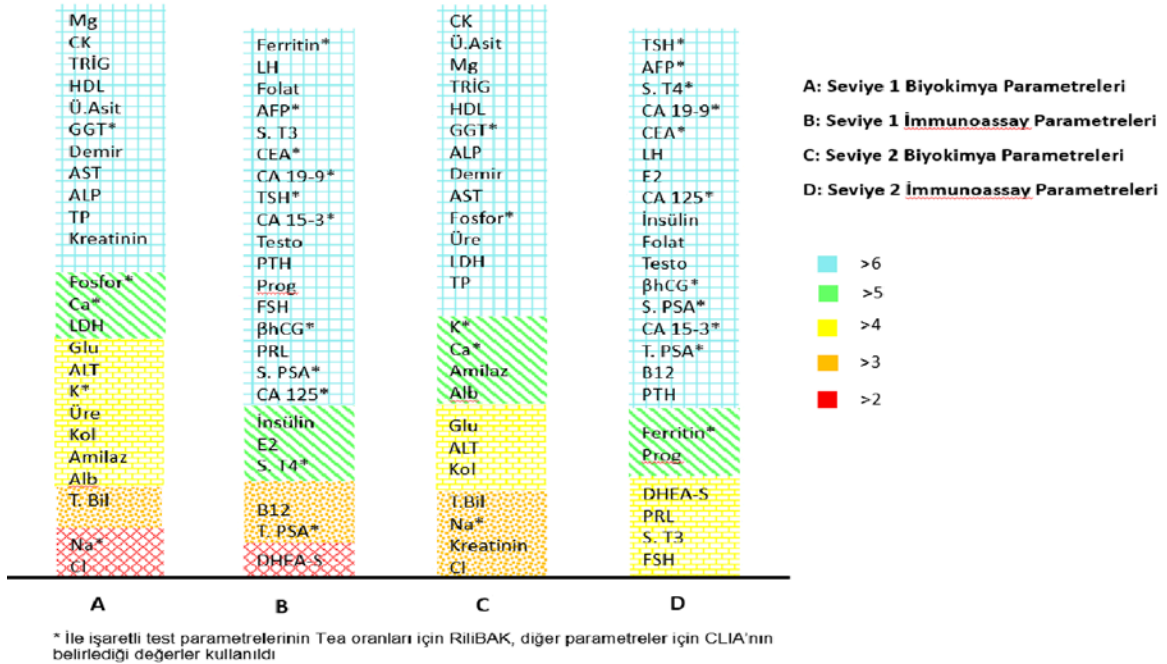
Laboratuvarımızda çalışılan biyokimya parametrelerinden sodyum, klor testlerinin en az 1 düzey İKK numunesinde sigma değerleri <3 iken; ALP, AST, CK, kreatinin, GGT, HDL, demir, LDH, magnezyum, fosfor, total protein, trigliserid, üre ve ürik asit testlerinde sigma değerleri ≥ 6 idi. İmmunoassay parametrelerinden DHEA-S testinin 1 düzey İKK numunesinde sigma değerleri <3 iken; AFP, CA15-3, CA125, CEA, CA19-9, serbest PSA, total PSA, ferritin, insülin, LH, progesteron, prolaktin, parathormon, testosteron, serbest T3, serbest T4, TSH ve B12 testlerinde en az 1 düzey sigma değerleri ≥ 6 idi (Tablo 1 ve 2).

Tablo 1'de 24 biyokimya parametresi iç ve dış kalite kontrol verilerinden elde edilen sigma değerleri, Tablo 2'de 23 immunoassay parametresi iç ve dış kalite kontrol verilerinden elde edilen sigma değerleri detaylıca verilirken, Şekil 1'de 47 test parametresine ait sigma düzeyleri çubuk grafik ile belirtilmiştir. Altı Sigma Metodu Karar Grafiği Şekil 2'de gösterilmiştir. Seviye 1 ve seviye 2 biyokimya ve seviye 1 ve seviye

2 immunoassay parametreleri sigma düzeyleri operasyon süreç spesifikasyon grafikleri ile gösterilmiştir (Şekil 3A-3B-3C-3D).

Kullanılan TEa oranlarına göre 4'ten küçük sigma değeri hesaplanan normal seviye sodyum, klor, DHEA-S, Total Bil, B12, T.PSA, patolojik seviye total bilirubin, Na, Cl, kreatinin parametreleri için uygulanması gereken kurallar Tablo 3'te belirtilmiştir.

Sigma değerlerine göre düşük performansların ardındaki nedeni anlamak için, sigma <5 olan parametreler için DKK verilerinden elde edilen bias değerleri kullanılarak QGI değerleri hesaplandı ve Tablo 4'te gösterildi. En az bir seviyede 40 parametrenin performansı çok iyi veya mükemmeldi. On dört parametre (Na, Cl, DHEA-S, total bilirubin, kreatinin, B12, glukoz, ALT, kolesterol, K, üre, prolaktin, serbest T3, FSH) en az bir seviyede kesinlik sorunları sergiledi. Buna karşın iki parametrede (DHEA-S ve albümin) bir seviyede doğruluk ve kesinlik sorunları varken; iki parametre (total PSA ve amilaz) ise bir seviyede doğruluk sorunları gösterdi (Tablo 4).



Şekil 1. Sigma düzeylerinin çubuk grafikleri ile gösterilmesi
Figure 1. Representation of sigma levels with bar graphs

Tablo 1. Biyokimya iç ve dış kalite kontrol verilerinden hesaplanan sigma değerleri
Table 1. Sigma values calculated from biochemistry internal and external quality control data

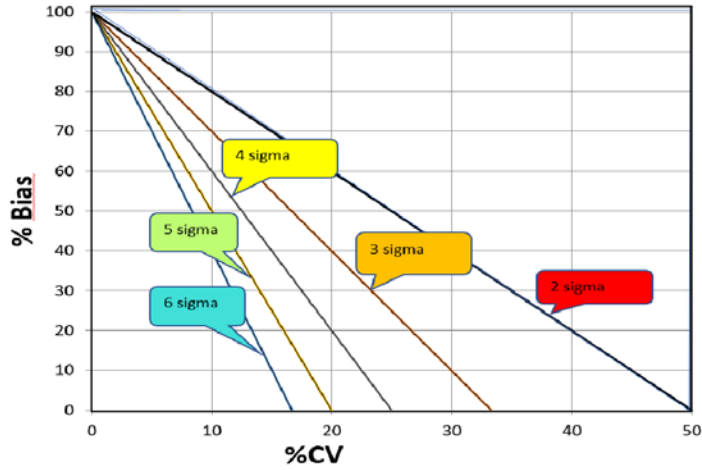
TEST ADI	İKK DÜZEYLERİ	CV (%)	BİAS (%)	TEA (%)	SİGMA
Albumin (g/dL)	Seviye 1	1,8	2,5	10	4,16
	Seviye 2	1,5			5
ALP (IU/L)	Seviye 1	4	1,1	30	7,22
	Seviye 2	3			9,63
ALT (IU/L)	Seviye 1	4	0,7	20	4,82
	Seviye 2	4			4,82
AST (IU/L)	Seviye 1	2	4,6	20	7,7
	Seviye 2	2			7,7
Amilaz (IU/L)	Seviye 1	5	9,2	30	4,16
	Seviye 2	4			5,2
Total Bil. (mg/dl)	Seviye 1	6,26	1	20	3,03
	Seviye 2	4,79			3,96
Ca (mg/dl)	Seviye 1	1,79	0,9	10*	5,08
	Seviye 2	1,67			5,45
Cl (mmol/L)	Seviye 1	2	0,3	5	2,35
	Seviye 2	1,5			3,13
Kolesterol (mg/dL)	Seviye 1	2	1,6	10	4,2
	Seviye 2	2			4,2
Total CK (IU/L)	Seviye 1	2	4,6	30	12,7
	Seviye 2	1			25,4
Kreatinin (mg/dL)	Seviye 1	2,09	2	15	6,22
	Seviye 2	3,83			3,39
GGT (IU/L)	Seviye 1	2	1,7	21*	9,65
	Seviye 2	2			9,65
Glu (mg/dL)	Seviye 1	2	0,2	10	4,9
	Seviye 2	2			4,9
HDL (mg/dL)	Seviye 1	2	9,1	30	10,45
	Seviye 2	2			10,45
Demir (µg/dL)	Seviye 1	2	2,1	20	8,95
	Seviye 2	2			8,95
LDH (IU/L)	Seviye 1	4	0	20	5
	Seviye 2	3			6,66
Mg (mg/dL)	Seviye 1	1,69	1,5	25	13,9
	Seviye 2	1,7			13,82
Fosfor (mg/dL)	Seviye 1	2,14	3,5	16*	5,84
	Seviye 2	1,68			7,44
K (mmol/L)	Seviye 1	1,58	0,7	8*	4,62
	Seviye 2	1,28			5,7
Na (mmol/L)	Seviye 1	1,6	0,4	5*	2,87
	Seviye 2	1,3			3,54
Total protein (g/dL)	Seviye 1	1,5	0,3	10	6,46
	Seviye 2	1,5			6,46
Trigliserid (mg/dL)	Seviye 1	2	3,4	25	10,8
	Seviye 2	2			10,8
Üre (mg/dL)	Seviye 1	1,9	0,5	9	4,47
	Seviye 2	1,2			7,08
Ürik Asit (mg/dL)	Seviye 1	1,6	1,2	17	9,88
	Seviye 2	1,1			14,36

* ile işaretli test parametrelerinin Tea oranları için RiliBAK, diğer parametreler için CLIA'nın belirlediği değerler kullanıldı.

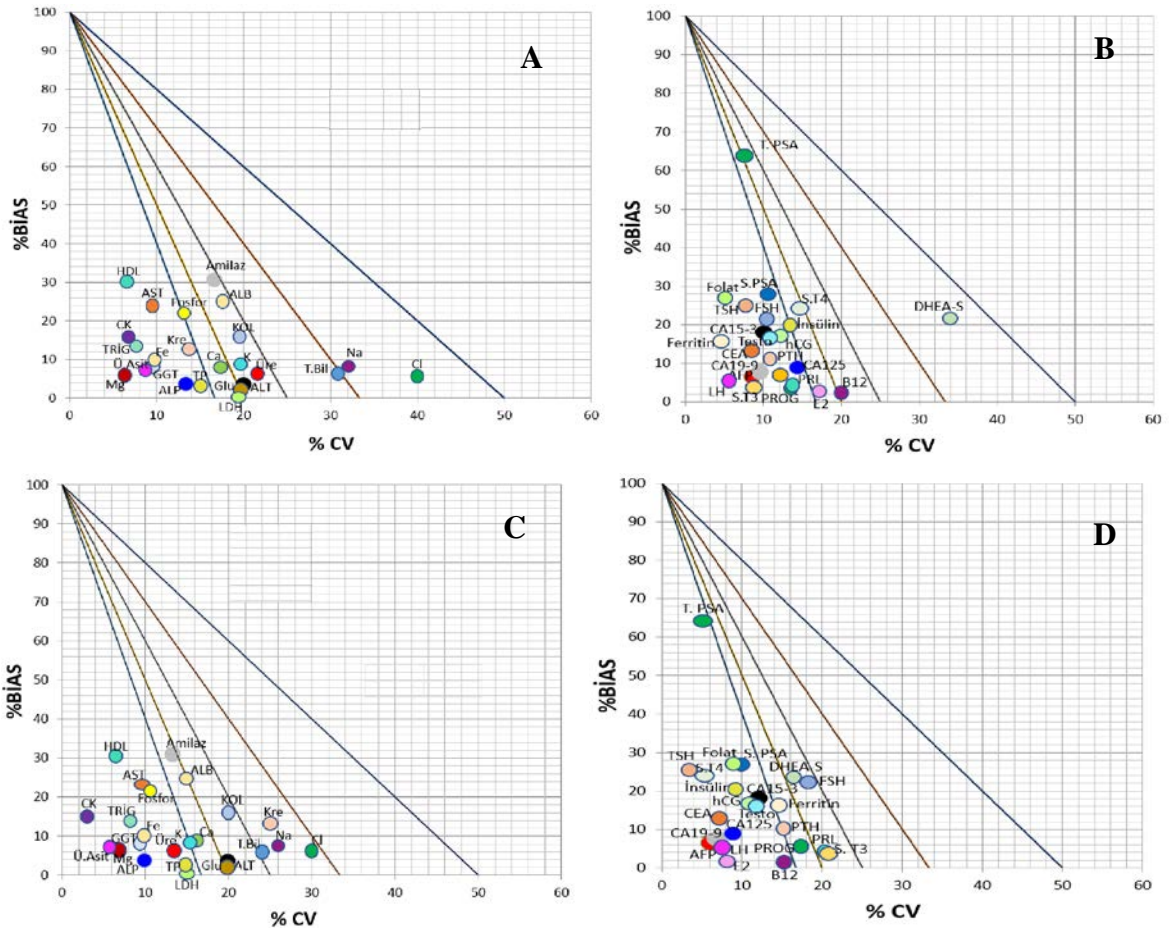
Tablo 2. Immunoassay iç ve dış kalite kontrol verilerinden hesaplanan sigma değerleri
Table 2. Sigma values calculated from immunoassay internal and external quality control data

TEST ADI	İKK DÜZEYLERİ	CV (%)	BİAS (%)	TEA (%)	SİGMA
AFP (µg/L)	Seviye 1	2,08	1,5	24*	10,81
	Seviye 2	1,47			15,30
CA 125 (IU/ml)	Seviye 1	3,47	2,1	24*	6,31
	Seviye 2	2,14			10,23
CA 15-3 (IU/ml)	Seviye 1	2,45	4,3	24*	8,04
	Seviye 2	2,92			6,75
CA 19-9 (IU/ml)	Seviye 1	2,31	1,8	24*	9,61
	Seviye 2	1,69			13,13
CEA (µg/L)	Seviye 1	2,02	3,1	24*	10,35
	Seviye 2	1,64			12,74
DHEA-S (µg/L)	Seviye 1	8,55	5,6	25	2,27
	Seviye 2	3,99			4,86
Ferritin (µg/L)	Seviye 1	1,21	4	25*	17,36
	Seviye 2	3,60			5,83
Folat (µg/L)	Seviye 1	1,57	8,2	30	13,8
	Seviye 2	2,73			7,98
FSH (IU/L)	Seviye 1	2,7	5,3	25	7,29
	Seviye 2	4,52			4,35
®-Hcg (IU/L)	Seviye 1	3,68	5,2	30*	6,73
	Seviye 2	3,21			7,72
İnsülin (mIU/L)	Seviye 1	3,41	5,1	25	5,84
	Seviye 2	2,38			8,36
LH (IU/L)	Seviye 1	1,43	1,4	25	16,5
	Seviye 2	1,89			12,49
Estradiol (ng/L)	Seviye 1	4,17	0,7	25	5,82
	Seviye 2	1,92			12,65
Progesteron (µg/L)	Seviye 1	3,1	1,6	25	7,55
	Seviye 2	4,47			5,23
PRL (µg/L)	Seviye 1	3,55	1,1	25	6,73
	Seviye 2	5,12			4,67
S. PSA (µg/L)	Seviye 1	2,77	6,8	25*	6,57
	Seviye 2	2,50			7,28
T. PSA (µg/L)	Seviye 1	1,88	16	25*	4,79
	Seviye 2	1,38			6,52
PTH (µg/L)	Seviye 1	3,47	3,1	30	7,75
	Seviye 2	4,41			6,1
S. T3 (ng/L)	Seviye 1	2,29	1	25	10,48
	Seviye 2	5,23			4,59
S. T4 (ng/L)	Seviye 1	2,88	4,6	20*	5,35
	Seviye 2	1,1			14
B12 (ng/L)	Seviye 1	5	0,4	25	4,92
	Seviye 2	3,85			6,39
Testosteron (µg/L)	Seviye 1	2,66	4,1	25	7,85
	Seviye 2	2,67			7,82
TSH (mIU/L)	Seviye 1	1,92	6	24*	9,37
	Seviye 2	0,97			18,56

* ile işaretli test parametrelerinin Tea oranları için RiliBAK, diğer parametreler için CLIA'nın belirlediği değerler kullanıldı.



Şekil 2. Altı sigma metodu karar grafiği
Figure 2. Six sigma method decision graph



Şekil 3. **A.** Seviye 1 biyokimya parametreleri sigma düzeylerinin Opspecs grafiğinde gösterilmesi, **B.** Seviye 1 immunoassay parametreleri sigma düzeylerinin OPSpecs grafiğinde gösterilmesi, **C.** Seviye 2 biyokimya parametreleri sigma düzeylerinin Opspecs grafiğinde gösterilmesi, **D.** Seviye 2 immunoassay parametreleri sigma düzeylerinin OPSpecs grafiğinde gösterilmesi

Figure 3. **A.** Representation of sigma levels of Level 1 biochemistry parameters, **B.** Representation of sigma levels of Level 1 immunoassay parameters in Opspecs graph, **C.** Representation of sigma levels of Level 2 biochemistry parameters, **D.** Representation of sigma levels of Level 2 immunoassay parameters in Opspecs graph

Tablo 3. Sigma değerlerine göre uygulanması önerilen kalite kontrol prosedürleri

Table 3. Recommended quality control procedures according to sigma values

TEST	SİGMA DEĞERİ	KONTROL KURALI	R (ÖLÇÜM SAYISI)	N (KONTROL SAYISI)
Na (Seviye1), Cl (Seviye1), DHEA-S (Seviye1)	<3	$1_{3S}, 2_{2S}, R_{4S}, 4_{1S}, 8_x$	2 veya 4	R=2 ise N=4 R=4 ise N=2
Total Bil. (Seviye1 ve2), B12 (Seviye1), T.PSA (Seviye1), Na (Seviye2), Cl (Seviye2), Kreatinin (Seviye2)	3-3,99	$1_{3S}, 2_{2S}, R_{4S}, 4_{1S}, 8_x$	2 veya 4	R=2 ise N=4 R=4 ise N=2
Glu (Seviye1 ve 2), ALT (Seviye1 ve 2), Kol (Seviye1 ve 2), K (Seviye1), Amilaz (Seviye1), Üre (Seviye1), Alb (Seviye1), DHEA-S (Seviye2), PRL (Seviye2), S.T3 (Seviye2), FSH (Seviye2)	4-4,99	$1_{3S}, 2_{2S}, R_{4S}, 4_{1S}$	1 veya 2	R=1 ise N=4 R=2 ise N=2
Fosfor (Seviye1), Ca (Seviye1 ve 2), LDH (Seviye1), K (Seviye2), Amilaz (Seviye2), Alb (Seviye2), İnsülin (Seviye1), E2 (Seviye1), S.T4 (Seviye1)	5-5,99	$1_{3S}, 2_{2S}, R_{4S}$	1	2
Kalan parametreler	≥6	1_{3S}	1	2

Tablo 4. Sigma <5 olan parametreler için DKK verilerinden elde edilen bias değerleri kullanılarak hesaplanan QGI

Table 4. QGI calculated using bias values obtained from EQA data for parameters with sigma <5

TEST	SİGMA DEĞERİ		QGI		PROBLEM
	Seviye 1	Seviye 2	Seviye 1	Seviye 2	
Na	2,87	3,54	0,17 ^a	0,21 ^a	Belirsizlik (seviye 1 ve 2)
Cl	2,35	3,13	0,1 ^a	0,13 ^a	Belirsizlik (seviye 1 ve 2)
DHEA-S	2,27	4,86	0,44 ^a	0,94 ^b	Belirsizlik(seviye 1). Belirsizlik ve yanlışlık (seviye 2).
Total Bil.	3,03	3,96	0,11 ^a	0,14 ^a	Belirsizlik (seviye 1 ve 2)
Kreatinin	6,22	3,39		0,35 ^a	Belirsizlik (seviye 2)
B12	4,92	6,39	0,05 ^a		Belirsizlik (seviye 1)
T.PSA	4,79	6,52	5,67 ^c		Yanlışlık (seviye 1)
Glu	4,9	4,9	0,07 ^a	0,07 ^a	Belirsizlik (seviye 1 ve 2)
ALT	4,82	4,82	0,12 ^a	0,12 ^a	Belirsizlik (seviye 1 ve 2)
Kol	4,2	4,2	0,53 ^a	0,53 ^a	Belirsizlik (seviye 1 ve 2)
K	4,62	5,7	0,3 ^a		Belirsizlik (seviye 1)
Amilaz	4,16	5,2	1,23 ^c		Yanlışlık (seviye 1)
Üre	4,47	7,08	0,18 ^a		Belirsizlik (seviye 1)
Alb	4,16	5	0,93 ^b		Belirsizlik ve yanlışlık (seviye 1)
PRL	6,73	4,67		0,14 ^a	Belirsizlik (seviye 2)
S. T3	10,48	4,59		0,13 ^a	Belirsizlik (seviye 2)
FSH	7,29	4,35		0,78 ^a	Belirsizlik (seviye 2)

^abelirsizlik, ^bbelirsizlik ve yanlışlık, ^cyanlışlık

TARTIŞMA

Bu çalışma, laboratuvar analitik test performansının değerlendirilmesinde aynı anda hem sigma seviyelerinin, hem QGI indeksinin ve ayrıca da OPSpecs grafiklerinin kullanıldığı ve incelenen test sayısı ve çeşitliliği

bakımından oldukça geniş kapasiteye sahip ilk çalışmadır. Laboratuvar süreçleri içinde en az hatanın görüldüğü analitik evre İKK ve DKK uygulamaları ile değerlendirilmektedir. Bu çalışmada, kalite indikatörü olarak sigma değerleri, QGI ve OPSpecs kullanılarak analitik performans değerlendirildi. Kayseri

Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı 80.000-90.000 test/gün kapasitesine sahip bir laboratuvardır ve dolayısıyla bu kadar büyük bir laboratuvar da test sonuçlarının doğruluğu daha da önem kazanmaktadır. Kalite indikatörü olarak altı sigma yönteminin kullanılmasının önemli avantajları vardır. Öncelikle, altı sigma yöntemi ile kontrol altında olduğu düşünülen bir sistemde güvenli olmayan sonuç ihtimalini belirleme fırsatı yakalanabilmektedir (6). Sigma değerleri kullanımının başka bir yararı ise, kontrol uygulamalarında düzenleme yapmaya imkan vermesidir.

Bu çalışmada biyokimya ve immunoassay testlerimizin büyük kısmının "dünya standartlarında" performansına sahip olduğu görülürken, "iyileştirilmesi gereken" kalitedeki parametrelerimiz olduğu da tespit edildi. Çalıştığımız test parametrelerinin sigma düzeylerine göre Westgard tarafından uygulanması önerilen İKK kuralları gösterilmiştir (Tablo 3). Çalışmamızda 47 test parametresinin seviye 1 ve 2 değerleri için kullanılan TEa oranlarına göre sigma düzeyi ≥ 6 olan 36 test parametresi için laboratuvarımızda güncel olarak kullanılan 1_{2S} kuralının daha esnek kurallarla değiştirilebileceği belirlenmiştir. Kullanılan TEa oranlarına göre sigma düzeyi < 4 hesaplanan normal seviye sodyum, klor, DHEA-S, Total Bil, B12, T.PSA, patolojik seviye Total Bil, Na, Cl, kreatinin parametreleri için 1_{3S} , 2_{2S} , R_{4S} , 4_{1S} , 8_x çoklu kuralları uygulanmalıdır. Westgard' a göre İKK ölçümü 2 kez yapılacaksa 4 farklı seviyede, 4 kez ölçüm yapılacaksa 2 farklı seviyede kalite kontrol materyalinin kullanılması önerilmektedir. Ayrıca 4-4,99 sigma değerine sahip olan ve 5-5,99 sigma değerine sahip olan parametrelere uygulanması önerilen çoklu kalite kontrol kuralları ve ölçümü yapılması gereken kalite kontrol materyali sayısı Tablo 3'te detaylı şekilde verilmiştir (14).

Literatür incelendiğinde laboratuvarların kendi sigma seviyelerini takip ederek analitik hata oranlarını azaltmaya çalıştığı görülmüştür. Gülbahar ve ark. farklı marka klinik kimya analizörlerinin analitik performanslarını altı sigma seviyesi ile değerlendirmişler

ve OPSpecs grafikleri ile test yönteminde gözlemlenen belirsizliği ve yanlışlığı koordinatları ile belirtmişlerdir. Birçok testin ≥ 6 sigma değerine sahip olduğunu, ancak kabul edilebilir minimum performans sınırı olarak kabul edilen < 3 sigma değerine sahip testlerin de olduğunu tespit etmişlerdir (15). Nanda ve ark. 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 ; total protein, albümin, total kolesterol ve klor testleri için ise < 3 sigma değerleri hesaplamışlardır (16). Laboratuvarlar arasında CLIA ve RILIBAK kriterlerine göre, elde edilen sigma değerlerinin farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir (12, 13, 15, 16). Bu durumun muhtemel nedeni, analizler sırasında kullanılan otoanalizör, reaktif, kalibratör ve kontrol numunelerinin çeşitliliğine bağlı çalışma koşullarındaki farklılıklar olarak bildirilmiştir. Bu sonucun bir diğer nedeni, analitik sistemlerdeki testlerin bias ve CV değerlerindeki farklılıklar olabilir. Sigma seviyesini hesaplamak için kullanılan formülde bias ve CV değerlerini etkileyen tüm sistematik ve rastgele hataların sonucu etkileyebileceği düşünülmektedir.

Literatürde QGI indeksinin incelendiği az sayıda çalışma vardır. Çevlik ve ark. Beckman Coulter AU5800 otoanalizöründe 17 parametrenin analitik performanslarını altı sigma seviyesi ile değerlendirmişler ve düşük performanslı testler için (< 5 sigma) QGI indeksine bakmışlardır. On bir parametre (albümin, ALP, AST, demir, inorganik fosfat, glukoz, Ca, total bilirubin, total kolesterol, total protein, trigliserit ve ürik asit) kesinlik sorunları sergilerken; 2 parametre (AST ve kreatinin) doğruluk ve kesinlik açısından sorunlar olduğunu göstermiştir (12). Kumar ve ark. ise Vitros 4600 otoanalizöründe 16 biyokimyasal parametrenin performansını sigma seviyeleri ile değerlendirmişler ve < 6 sigma seviyesine sahip tüm parametreler için QGI indeksini hesaplamışlardır. Sigma < 3 olan parametreler için QGI indeksi hesaplandığında; üre, albümin ve potasyum

için sorunun belirsizlikten, ancak kolesterol için sorunun yanlışlıktan kaynaklanabileceğini göstermiştir (13). Bu çalışmada QGI indeksine göre 14 parametre (Na, Cl, DHEA-S, total bilirubin, kreatinin, B12, glukoz, ALT, kolesterol, K, üre, prolaktin, serbest T3, FSH) en az bir seviyede kesinlik sorunları sergiledi. Buna karşın 2 parametre (DHEA-S ve albümin) bir seviyede doğruluk ve kesinlik sorunları gösterirken; 2 parametre (total PSA ve amilaz) ise bir seviyede doğruluk sorunları gösterdi. Tüm bu sistematik ve rastgele hataları azaltmak için çeşitli düzeltici ve önleyici faaliyetler gerçekleştirdik. Örneğin; biası azaltmak için kalibrasyon sıklıkları artırıldı veya CV'yi azaltmak için çalışanların hizmet içi eğitimleri yenilendi. Cihaz kaynaklı hatalar için, ısı, nem ve optik kısımların gözden geçirilmesi, kit/kontrol materyalinin uygun hazırlanması, kit miad takibi gibi konular dikkate alındı. Günlük kontrol çalışma sayılarının, kalite kontrol prosedürlerine daha uygun bir şekilde yapılması sağlandı.

Üğ e ve ark. ACL TOP700 cihazında çalışılan PT ve APTT koagülasyon testlerinin 3 aylık bir döneme ait sigma düzeylerini ve QGI indeksini hesaplamışlar, PT ve APTT'nin test performanslarını her iki düzey için metod karar grafiğinde gösterilmiştir (17). Üğ e ve arkadaşlarının çalışmasında analitik test performansının değerlendirilmesinde her üç yöntemi de kullanıyor olması ile çalışmamıza benzerdir ancak incelenen parametre sayısının kısıtlı olması ile biyokimya ve immunoassay parametrelerinin dahil edilmemesi çalışmamızdan farklı yönleridir. Çalışmamızda Şekil 3'de biyokimya ve immunoassay parametrelerinin sigma düzeyleri OPSpecs grafikleri ile de

gösterilmiştir. OPSpecs grafiklerinde operasyon (çalışma) noktasının konumuna bakmak yeterlidir. Örneğin; şekil 3A' da Na, Cl ve total bilirubin parametrelerinin daha ilk bakışta temelde kesinlik sorunları sergilediği; Na, Cl <3 sigma, total bilirubin <4 sigma olmak üzere buldukları sigma seviyeleri net bir şekilde gözlemlenmektedir. Yine şekil 3B'de total PSA'nın ilk bakışta temelde doğruluk sorunları gösterdiği görülmektedir. Operasyon noktası, laboratuvarında test yönteminde gözlemlenen belirsizlik ve yanlışlığı koordinatları ile gösterirken aynı zamanda test parametresinin bulunduğu sigma seviyesini de işaret ederek adeta bir harita görevi görmektedir (8). Literatürde, laboratuvar analitik test performansının değerlendirilmesinde incelenen test sayısı bakımından, aynı anda hem sigma seviyelerinin hem QGI indeksinin ve ayrıca da OPSpecs grafiklerinin kullanılması nedeniyle çalışmamıza benzer bir genişlikte başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. İleriki çalışmalarda daha uzun süreyi kapsayan sigma değerlerinin hesaplanması planlanmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma bir durum tespiti çalışmasıdır. Düzenli aralıklarla uygun bilgisayar programları ve otomasyon desteği ile analitik evrenin değerlendirilmesi amacıyla sigma değerlerinin kalite indikatörü olarak kullanılması hem İKK hem de DKK verilerinin entegrasyonunu sağlaması bakımından oldukça yararlıdır. Bu prosedürü kullanırken çalışılan cihazın marka/modeli, kullanılan kontrol materyalinin markası, hesaplamada hangi kuruluşun TEa standartlarının kullanıldığı ve bias hesaplanırken DKK verilerinden yararlanılıp yararlanılmadığı gibi faktörlerin değerlendirme sonuçlarını etkileyeceği dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Verma M, Dahiya K, Ghalaut V S, Dhupper V. Assessment of quality control system by SIGMA metrics and quality goal index ratio: A roadmap towards preparation for NABL. World J Methodol. 2018;8(3):44.
2. Tuncel P. Kalite Yönetim Sisteminin Kurulması. Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. editör, Tıbbi Laboratuvar Yönetimi. İzmir: Meta Basım; 2019;111-12
3. Kazmierczak S C. Laboratory Quality Control: Using Patient Data to Assess Analytical Performance. Clin Chem Lab Med. 2003;41(5):617.
4. Westgard S, Bayat H, Westgard JO. Analytical Sigma metrics: A review of Six Sigma implementation tools for medical laboratories. Biochem Med (Zagreb). 2018;28(2):020502.
5. Aslan D, Demir S. Laboratuvar tıbbında altı- sigma kalite yönetimi. Türk Biyokimya Der. 2005; 30(4):272-78.

6. Hens K, Berth M, Armbruster D, Westgard S. Sigma metrics used to assess analytical quality of clinical chemistry assays: importance of the allowable total error (TEa) target. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:973–80.
7. Parry DM. Its Use in Benchmarking and Improving Sigma Quality Performance of Automated Analytic Tests. <https://www.westgard.com/guest34.htm#QGI>
8. Westgard JO. Charts of operational process specifications ("OPSpecs charts") for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing criteria. *Clin Chem* 1992;38:1226-33.
9. Linnet K, Boyd JC. Selection and Analytical Evaluation of Methods – With Statistical Techniques. In: Burtis CA, Bruns DE, eds. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 7th ed. Missouri: Saunders an imprint of Elsevier Inc.; 2015. p.6-30.
10. Westgard JO, Barry PL, Carr J, Ehrmeyer SS, Gordon J, Kelley TW, Plaut D, Quam EF, Rundell C, Statland BE, Westgard S. Chapter 16 How do you select the right QC?. *Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories*. 3rd ed. Madison: Westgard Quality Corporation Inc.; 2010. p.229-48.
11. Westgard JO, Westgard SA. The quality of laboratory testing today an assessment of a σ metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance. *Am J Clin Pathol* 2006;125:343–54.
12. Çevlik T, Haklar G. Six sigma evaluation of 17 biochemistry parameters using bias calculated from internal quality control and external quality assurance data. *J Med Biochem*. 2024 Jan 25;43(1):43-9.
13. Kumar V B, Mohan T. SIGMA metrics as a tool for evaluating the performance of internal quality control in a clinical chemistry laboratory. *J Lab Physicians* 2018;10(02):194.
14. Introducing Sigma Rules. James O. Westgard, Sten A. Westgard [Erişim tarihi: Eylül 2019] Erişim adresi:<https://www.westgard.com/westgardsigma-rules.htm>.
15. Gülbahar Ö, Kocabıyık M, Çıracı M, Demirtaş C, Uçar, F, Bayraktar, N et al. (2018). The use of six sigma methodology to evaluate the analytical performances of clinical chemistry analyzers. *Turkish Journal of Biochemistry* 2018;43(1):1-8.
16. Nanda SK, Ray L. Quantitative Application of Sigma Metrics in Medical Biochemistry. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):2689–91.
17. Üçe M, Köseoğlu MH, Çuhadar S, Narin F. Koagülasyon Testlerinde Altı Sigma Yöntemi ve Değerlendirilmesi. *DEU Tıp Derg*. 2022;36(1):1-8.