

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**

Dalius Vitkus

**LABORATORINIŲ TYRIMŲ KOKYBĖS UŽTIKRINIMO MODELIO  
SUKŪRIMAS, IŠBANDYMAS IR ĮDIEGIMAS**

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (07 B)

Vilnius, 2009

Disertacija rengta 2005–2009 metais Vilniaus universitete ir Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro Biochemijos laboratorijoje.

Mokslinė vadovė

prof. habil.dr. **Zita Aušrelė Kučinskienė** (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 07 B)

## TURINYS

Santrumpos.....	5
<b>1. ĮVADAS.....</b>	<b>6</b>
1.1. Problemos aktualumas.....	6
1.2. Darbo tikslas .....	8
1.3. Uždaviniai.....	8
1.4. Mokslinis naujumas.....	9
1.5. Praktinė darbo reikšmė.....	10
1.6. Ginamieji teiginiai.....	10
<b>2. LITERATŪROS APŽVALGA .....</b>	<b>12</b>
2.1. Kokybės samprata.....	12
2.1.1. Kokybės parametrų apibrėžimai ir matavimas.....	12
2.1.2. Kokybės standartai.....	13
2.2. Tradiciniai klinikinių laboratorijų kokybės užtikrinimo metodai .....	15
2.2.1. Vidaus kokybės kontrolė, jos tikslai ir kriterijai .....	15
2.2.2. Matavimo paklaidų tipai.....	18
2.2.3. Išorinio kokybės vertinimo programos ir analizės kokybės reikalavimai (kokybės tikslai).....	20
2.2.4. Matavimo rezultato kokybės matas – neapibrėžtis.....	25
2.3. Padalintų mėginių modelis analizinių procesų kontrolei .....	27
2.4. Pagrindiniai klinikinių laboratorijų kokybės vadybos elementai .....	28
2.5. Proceso gerinimas – LEAN vadybos koncepcija klinikinių laboratorijų kokybei gerinti.....	32
<b>3. TYRIMO MEDŽIAGOS IR METODAI.....</b>	<b>35</b>
3.1. Kraujo serumo mėginiai.....	35
3.2. <i>In vitro</i> diagnostikos medicinos prietaisai.....	36
3.2.1. Automatiniai biocheminiai analizatoriai.....	36
3.2.2. Kiti prietaisai .....	37
3.2.3. Kalibravimo ir kontrolinės medžiagos.....	37
3.3. Tyrimo metodai.....	38

3.4.	Statistinė duomenų analizė.....	39
<b>4.</b>	<b>REZULTATAI.....</b>	<b>41</b>
4.1.	Dažniausiai nustatomų analičių analizinių charakteristikų tyrimai .....	41
4.2.	Vidaus kokybės kontrolės rezultatai.....	45
4.3.	Padalintų mėginių tyrimai.....	49
4.4.	Proceso gerinimas.....	56
4.5.	Integruotų analizinių sistemų kokybės charakteristikų tyrimas .....	65
<b>5.</b>	<b>REZULTATŲ APTARIMAS.....</b>	<b>74</b>
<b>6.</b>	<b>IŠVADOS.....</b>	<b>81</b>
<b>7.</b>	<b>REKOMENDACIJOS.....</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>LITERATŪRA.....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>SPAUSDINTI DARBAI.....</b>	<b>96</b>

## SANTRUMPOS

ALAT – alaninaminotferazė

ASAT – aspartataminotferazė

CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) – Ligų kontrolės ir prevencijos centrai

CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) – Klinikinių laboratorijų tobulinimo programa

CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, anskčiau – NCCLS) – JAV Klinikinių ir laboratorijos standartų institutas

CV – variacijos koeficientas

EN – Europos norma

GGT –  $\gamma$ -glutamiltferazė

IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) – Tarptautinė klinikinės chemijos ir laboratorinės medicinos federacija

ISO (*International Organization for Standardization*) – Tarptautinė standartizacijos organizacija

LEAN – taupioji paslaugų ir gamybos procesų valdymo sistema

LST – Lietuvos standartas

RMSDI (*Running Mean of Standard Deviation Index*) – standartinio nuokrypio indekso 10 paskutinių rezultatų vidurkis

SDI – standartinio nuokrypio indeksas

SCE (*Scandinavian Committee for Enzymes*) – Skandinavijos fermentų komitetas

SWEDAC (*Swedish Board for Accreditation and Conformity Assessment*) – Švedijos akreditavimo ir atitikties įvertinimo taryba

ŠF (ALP) – šarminė fosfatazė

VKV – visuotinė kokybės vadyba

# 1. ĮVADAS

## 1.1. Problemos aktualumas

Pagal Tarptautinės klinikinės chemijos ir laboratorinės medicinos federacijos (angl. *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* – IFCC) apibrėžimą klinikinė chemija – tai disciplina, teikianti matavimų rezultatus ir stebėjimus, susijusius su liga, sveikatos priežiūra, ir šiuos duomenis perkeltanti į bendrą ir specifinę informaciją apie pacientą [1]. Šiandien laboratorijos gali atlikti daugiau nei 1000 klinikinės chemijos tyrimų, kurių rezultatai paprastai lemia gydytojų priimamus sprendimus. Todėl labai svarbu užtikrinti jų tikslumą, glaudumą, pakartojamumą ir atitiktį, ypač jei tam pačiam asmeniui tie patys tyrimai atliekami skirtingais prietaisais ar skirtingais metodais. Šiam tikslui yra būtina efektyvi kokybės sistema ir kokybės vertinimo būdai, veiksmingi ankstyvo galimų klaidų nustatymo metodai.

Pasaulio mokslinėje literatūroje kokybės vertinimo ir valdymo sistemoms nagrinėti skiriama daug dėmesio. Sukurta įvairių būdų klinikinės chemijos laboratorijose atliekamų tyrimų kokybei užtikrinti. Tačiau kiekvienas iš jų atskirai nėra pakankamai efektyvus rezultatų atitikčiai įvertinti ir užtikrinti, kai naudojami įvairūs prietaisai ir skirtingi metodai. Todėl yra diegiami tarptautiniai etalonai, ieškoma informatyvesnių statistinio duomenų apdorojimo ir įvertinimo būdų, bandomi nauji išoriniai kokybės vertinimo modeliai. Šios priemonės pirmiausia skirtos pagerinti rezultatų atkuriamumui atliekant tyrimus skirtingose laboratorijose ir/ar skirtingais metodais. Tačiau didesnėse laboratorijose, ypač tose, kurios turi nutolusių nuo centrinės laboratorijos padalinių, tiems patiems tyrimams atlikti gana dažnai naudojami tie patys metodai, bet skirtingi prietaisai. Net ir nedidelėse laboratorijose dažnai skiriasi prietaisai, naudojami dirbti dieną ir naktį. Tuomet tradicinių vidaus kokybės kontrolės metodų nepakanka, nes jie yra skirti tik konkrečiu analizatoriumi atliekamo konkretaus tyrimo kokybei įvertinti.

Lietuvoje jau beveik tris dešimtmečius klinikinės laboratorijos skatinamos diegti kokybės valdymo elementus, tačiau tas darbas daugiausia apsiriboja vidaus kokybės kontrolės atlikimu. Lietuvos klinikinėse laboratorijose per pastaruosius du dešimtmečius įvyko esminių pokyčių: nuo rankinių, menkai standartizuotų tyrimo metodų pereita prie automatizuotų, vietoje pačių pasigamintų reagentų naudojami komerciniai reagentų rinkiniai, kartu su jais pradėta taikyti labai daug naujų tyrimo metodų. Tačiau klinikinų laboratorijų kokybės užtikrinimo ir vertinimo aspektai ir toliau nagrinėjami tik praktiniu lygiu, tam dažniausiai taikant senus ir mažai veiksmingus būdus. Pasikeitus laboratorijų darbo sąlygoms, pasigendama mokslinio požiūrio į analizės kokybės reikalavimus (kokybės tikslus). Įvairiose laboratorijose tie patys tyrimai atliekami skirtingais tyrimo metodais, naudojant skirtingus prietaisus, todėl pacientui keliaujant iš vienos gydymo įstaigos į kitą neišvengiama rezultatų neatitikčių.

Lietuvoje nėra nacionalinės klinikinų laboratorijų išorinio kokybės vertinimo sistemos, todėl stokojama informacijos apie naudojamų metodų paplitimą, jų kokybinius rodiklius bei analizės rezultatų skirtumus.

Klinikinių laboratorijų darbe kokybės vertinimo ir užtikrinimo aspektų nagrinėjimas išlieka labai aktualus. Tai skatina ieškoti naujų analizės kokybės vertinimo modelių ir paklaidų prevencijos metodų, diegti mokslu pagrįstus analizės kokybės reikalavimus (kokybės tikslus).

Didėjant ekonominiam spaudimui ir griežtėjant užsakovų (gydytojų ir pacientų) reikalavimams, laboratorijos susiduria su užduotimi kiek įmanoma kokybiškai atlikti kuo daugiau tyrimų per trumpą laiką mažiausiomis išlaidomis. Todėl mokslo laimėjimai turi būti diegiami jau ne tik analizės procese, bet ir organizuojant visą laboratorijos darbą, planuojant ir valdant išteklius, dirbant su užsakovais. Lietuvoje šia tema mokslo darbų dar neatlikta.

## **1.2. Darbo tikslas**

Darbo tikslas – ištirti tradicinių klinikinių biocheminių tyrimų kokybės kontrolės metodų efektyvumą naudojant natūralius mėginius, įvertinti analizės rezultatus, gautus skirtingais prietaisais ir/ar skirtingais tyrimo metodais, atitiktį ir pasiūlyti biocheminių tyrimų kokybės užtikrinimo modelį tyrimų rezultatų neatitiktims nustatyti ir sumažinti, racionaliai naudojant laboratorijos išteklius.

## **1.3. Uždaviniai**

1. Ištirti grupės dažniausiai atliekamų klinikinės chemijos tyrimų natūralių mėginių analizės rezultatus, gautus skirtingais prietaisais ir/ar skirtingais tyrimo metodais, atitiktį rekomenduojamiems kokybės tikslams.
2. Ištirti ir įvertinti tos pačios grupės dažniausiai atliekamų klinikinės chemijos tyrimų kokybės kontrolės mėginių analizės rezultatus, gautus skirtingais prietaisais, ir palyginti juos su natūralių mėginių tyrimų rezultatais.
3. Išbandyti padalintų natūralių mėginių modelį skirtingais prietaisais tiriamų analizių kokybei įvertinti.
4. Ištirti laboratorijos veiklą, pasirinkti koncepciją procesams gerinti, įvertinti procesų gerinimo įtaką laboratorijos veiklos organizavimui ir kokybinėms analizės charakteristikoms.
5. Sukurti nesudėtingą, tinkamą praktinėms laboratorijoms klinikinės chemijos tyrimų kokybės užtikrinimo modelį tyrimų rezultatų neatitiktims nustatyti ir sumažinti, racionaliai naudojant laboratorijos išteklius.



#### 1.4. Mokslinis naujumas

Europos Sąjungos direktyvose pateikiami griežti *in vitro* diagnostikos prietaisų reikalavimai, kurie turėtų būti įgyvendinti prieš tiekiant prietaisus į rinką. Pastarojo meto publikacijose diskutuojama, kaip svarbu nuolat būti budriems stebint ir vertinant klinikiniais laboratoriniams tyrimams naudojamų prietaisų, reagentų, tyrimo metodų patikimumą bei diagnostinę vertę. Tam gali būti pagalbios efektyviai veikiančios vidaus kokybės kontrolės ir išorinio kokybės vertinimo sistemos. Tačiau tokie reikalavimai paprastai apsiriboja neatitikties konstatavimu, nepateikiant jokių neatitikties šalinimo rekomendacijų. Be to, moksliniai diagnostinių sistemų tyrimai dažniausiai atliekami tik šių sistemų kūrimo ar ankstyvojo pritaikymo stadijose. Praktinio – taikomojo – pobūdžio darbų yra gerokai mažiau ir jie dažnai atliekami remiantis prielaida, jog tinkamu ir patikimu prietaisų, tyrimo metodų, reagentų veikimu nereikia abejoti.

Šiame darbe buvo iširta ir įvertinta klinikinių biocheminių tyrimų kontrolinių ir natūralių mėginių analizės rezultatų, gautų naudojant skirtingus prietaisus ir/ar skirtingus tyrimo metodus, tarpusavio atitiktis.

Laboratorinių tyrimų kokybės klausimai nagrinėjami ir netradiciniu požiūriu – telkiant dėmesį ne tik į įprastą analizės kokybės užtikrinimą ir kontrolę, bet ir į procesų, vykstančių įvairiose laboratorijos vietose ir įvairiais tyrimo atlikimo etapais, optimizavimą. Pirmą kartą Lietuvoje klinikinės laboratorijos kokybei gerinti pritaikyta LEAN teorija – taupioji paslaugų ir gamybos procesų valdymo sistema.

Mokslo darbų apie klinikinių laboratorinių tyrimų kokybės vertinimą ir užtikrinimą, LEAN teorijos taikymą klinikinėse laboratorijose Lietuvoje nebuvo atlikta, todėl naujų analizės kokybės vertinimo modelių ir paklaidų prevencijos metodų paieška, mokslu grindžiamų analizės kokybės reikalavimų (kokybės tikslų) ir veiklos optimizavimo modelio diegimas yra labai aktualus ir pasižymi moksliniu naujumu.

## **1.5. Praktinė darbo reikšmė**

Padalintų mėginių modelio taikymas klinikinių biocheminių tyrimų kokybės kontrolei yra paprastas ir pigus būdas, leidžiantis įvertinti analizės rezultatų atitiktį. Prireikus jis papildo tradicinius kokybės kontrolės metodus, taikomus biochemijos laboratorijose, efektyvia kokybės užtikrinimo priemone. Padalintų mėginių tyrimus galima taikyti, kai laboratorijoje tam pačiam tyrimui atlikti naudojama skirtinga aparatūra ir/ar skirtingi tyrimo metodai. Šį modelį taip pat galima taikyti decentralizuotai atliekamų tyrimų kokybei vertinti, pavyzdžiui, bendrosios praktikos gydytojų kabinetuose ar stacionarinėse gydymo įstaigose, kai naudojami laboratoriniai diagnostikos prie ligonio prietaisai.

Padalintų mėginių modelis įdiegtas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro Biochemijos laboratorijoje.

LEAN teorija pagrįstas procesų gerinimo projektas, 2005–2008 metais vykdytas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro Biochemijos laboratorijoje, leido ne tik optimizuoti Biochemijos laboratorijos veiklą organizaciniu požiūriu, bet ir užtikrinti mokslu pagrįstų analizės kokybės reikalavimų (kokybės tikslų) įgyvendinimą praktikoje, atsižvelgiant į nuolat didėjančius užsakovų reikalavimus.

## **1.6. Ginamieji teiginiai**

1. Klinikinės chemijos tyrimų natūralių mėginių analizės rezultatai, gauti naudojant skirtingus prietaisus ir/ar skirtingus tyrimo metodus toje pačioje laboratorijoje, gali statistiškai patikimai skirtis.
2. Klinikinės chemijos tyrimų kokybės kontrolės rezultatai, gauti naudojant skirtingus prietaisus ir/ar skirtingus tyrimo metodus toje pačioje laboratorijoje, nebūtinai parodo natūralių mėginių analizės rezultatų skirtumus.

3. Padalintų natūralių mėginių tyrimai išryškina skirtingais prietaisais tiriamų analizių rezultatų skirtumus visame matavimo intervale.
4. Laboratorijos veiklos gerinimas optimizuojant joje vykstančius procesus turi įtakos kokybiniam laboratorijos veiklos rodikliams.
5. Kokybės užtikrinimo klinikinės chemijos laboratorijoje sistema turi apimti vidaus kokybės kontrolę, išorinį kokybės vertinimą, padalintų mėginių tyrimus ir proceso optimizavimą.

## 2. LITERATŪROS APŽVALGA

### 2.1. KOKYBĖS SAMPRATA

#### 2.1.1. Kokybės parametrų apibrėžimai ir matavimas

Terminą „kokybė“ vartoja įvairių profesijų atstovai, tačiau jį apibrėžti nėra lengva. Kokybės apibrėžimų yra daug, tačiau visus juos galima apibendrinti kuriuo nors vienu iš šių sakinių:

- specifikacijų atitikimas. Kokybė apibrėžiama kaip santykinis ydų nebuvimas;
- vartotojo reikalavimų tenkinimas. Kokybės lygis yra vartotojo pasitenkinimo gaminio parametrais ar paslaugos ypatybėmis lygis [2].

Tarptautinė standartizacijos organizacija (ISO) kokybę apibrėžia kaip „laipsnį, kuriuo būdingos charakteristikos atitinka reikalavimus“, kokybės užtikrinimą – kaip „kokybės vadybos dalį, kurios tikslas – suteikti pasitikėjimą, jog kokybės reikalavimai bus įvykdyti“, ir kokybės kontrolę – kaip „kokybės vadybos dalį, skirtą kokybės reikalavimams įvykdyti“ [3].

Kokybės užtikrinimo tikslas yra pasiekti, kad kartojamų tyrimų rezultatai laikui bėgant atitiktų vieni kitus tiek toje pačioje laboratorijoje, tiek skirtingose laboratorijose [4–6]. Tam buvo įdiegta sieties koncepcija [7]. Tarptautinis pagrindinių ir bendrųjų metrologijos terminų žodynas [8] sietį apibrėžia kaip „matavimo rezultato ar etalono reikšmės savybę, kuria jie gali būti susieti nepertraukiama palyginimų grandine su nustatytais pamatinėmis medžiagomis, dažniausiai nacionaliniais ar tarptautiniais etalonais, turinčiais žinomą neapibrėžtį.“

Laboratorinėje medicinoje ir, konkrečiai, klinikinėje chemijoje būtina įdiegti „analizės kokybės reikalavimų“ (kokybės tikslų) sąvoką, kuri apibrėžia pageidaujamas tyrimo metodo charakteristikas [9, 10]. Jei įmanoma, analizės kokybės reikalavimai turėtų būti įvertinti atsižvelgiant į specifinių klinikinių situacijų padarinius. Kai tokių galimybių nėra, analizės kokybės reikalavimai turėtų būti įvertinami bendrąja nauda klinikiniam sprendimams, remiantis

biologinės variacijos duomenimis bei klinicistų nuomonės analize, profesinių draugijų rekomendacijomis, įgaliotųjų institucijų ar išorinio kokybės vertinimo sistemų organizatorių nustatytais tyrimo kokybės reikalavimais, pagaliau šiuolaikiniais mokslo laimėjimais [11].

### **2.1.2. Kokybės standartai**

Europos Sąjunga jau daugelį metų ragina gamintojus ir paslaugų teikėjus gauti specialią pažymą, vadinamą ISO 9000 serijos sertifikatu, ir taip įrodyti, kad jie laikosi kokybės standarto. ISO 9000 serija tapo sėkmingiausia standartų šeima pasaulyje [2]. Joje kokybės reikalavimai pateikiami taip, kad visi suprastų, ką ir kaip reikia daryti. ISO 9000 serijos standartai užtikrina, kad produktai ar paslaugos buvo, yra ir bus tokie patys, kokie buvo, net ir tuomet, jei visi darbuotojai būtų pakeisti naujais. ISO sertifikatu pabrėžiamos įvairios procedūros, dokumentai ir gamybos ar paslaugų teikimo kontrolės procesai.

Įmonė norėdama gauti sertifikatą pagal ISO 9000, turi sukurti ir įdiegti kokybės sistemą, atitinkančią ISO reikalavimus. Ji turi pasisamdyti nepriklausomą vertintoją, kuris įvertintų laboratoriją pagal atitinkamą ISO 9000 serijos standartą [2]. Organizacijoje reikia įdiegti kokybės kontrolės sistemą, atitinkančią atliekamų darbų sritį. ISO standartai taip pat teikia rekomendacijų, kaip sudaryti kokybės vadovą bei įvairias procedūras. Kokybės vadovo tikslai:

- pateikti kokybės politiką bei reikalavimus,
- aprašyti kokybės sistemą,
- gerinti kokybės užtikrinimo veiksmus,
- laiduoti kokybės užtikrinimą keičiantis sąlygoms.

Kokybės vadovas turi atitikti visus standarto elementus, aprašyti visus valdymo aspektus. Procedūros – tai dokumentai, nurodantys, kaip reikia atlikti darbus, pareigas, reglamentuoja tarpusavio santykius, valdymą. Patį dokumentą turi rašyti tik kompetentingi žmonės [12–14].

Remiantis ISO 9000:2000 [15], akreditavimas – tai procedūra, kurios

metu autoritetinga įstaiga duoda formalų pripažinimą, kad juridinis asmuo yra kompetentingas atlikti aiškiai nurodytas užduotis. Akreditacijai naudojamos procedūros turi turėti teisiškai pagrįstą bazę [16]. Tyrimams (kuriems įmanoma) kalibruoti laboratorija privalo naudoti etaloninius tirpalus, susietus su paliudytosiomis pamatinėmis medžiagomis. Jei etaloniniai tirpalai tokia sietimi nepasižymi – tyrimus privaloma tikrinti dalyvaujant išorinio kokybės vertinimo sistemose, t. y. žiediniuose bandymuose [1, 17].

Klinikinių laboratorijų akreditavimas prasidėjo, kai JAV Kongresui buvo pateikta informacija, įrodanti nepatenkinamą tyrimų, atliekamų sveikatos priežiūros sektoriuje, kokybę [18]. Todėl Amerikos patologų kolegija 1961 m. inicijavo pirmąją akreditavimo schemą specialiai klinikinėms laboratorijoms. Šiandien jos vykdomą Akreditavimo programą pripažįsta Sveikatos priežiūros organizacijų akreditavimo jungtinė komisija (angl. *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations* – JCAHO) [19, 20]. Amerikos patologų kolegija laikoma viena autoritetingiausių klinikinių laboratorijų akreditavimą vykdančių organizacijų.

Europos klinikinėse laboratorijose kokybės sistemos pradėtos diegti devintajame praėjusio amžiaus dešimtmetyje pagal tuo metu galiojusią dokumentų – EN 45000 ir ISO/IEC 25 – reikalavimus [21, 22]. Pirmosios laboratorijos buvo akredituotos 1992 metais Švedijoje šios šalies akreditavimo organizacijos SWEDAC [23]. Nuo tada daugelis Europoje veikiančių laboratorijų įdiegė kokybės sistemas ir tapo akredituotos, o tokių laboratorijų skaičius auga eksponentiškai [24].

Yra išleista daug įvairių tarptautinių, nacionalinių, profesinių organizacijų rekomendacijų, kaip diegti kokybės sistemas ir paspartinti akreditavimo procesą [25–29].

Šiandien laboratorija, siekdama, kad jos rezultatai būtų pripažįstami, turi būti akredituota pagal LST EN ISO 15189:2007 „Medicinos laboratorijos. Ypatingieji kokybės ir kompetencijos reikalavimai“ [30] arba LST EN ISO/IEC 17025:2006 „Tyrimų, bandymų ir kalibravimo laboratorijų kompetencijai keliami bendrieji reikalavimai“ [31].

Lietuvoje klinikinių laboratorijų veikla vykdoma Lietuvos sveikatos priežiūros kokybės programą pagal Sveikatos apsaugos ministro 2007 m. gruodžio 5 d. įsakymą Nr. 998 „Dėl asmens sveikatos priežiūros įstaigų laboratorijų veiklos vertinimo“ [32] turi būti vertinama nustatytu periodiškumu. Vertinimo eiga panaši į atestaciją. Atestacija – tai procedūra, kurios metu trečia šalis duoda rašytinę garantiją, kad produktas, procesas ar paslaugos atitinka aiškius reikalavimus. Tačiau atestacija negarantuoja kokybės. Atestacija tik nurodo aprašytas procedūras [1].

## **2.2. TRADICINIAI KLINIKINIŲ LABORATORIJŲ**

### **KOKYBĖS UŽTIKRINIMO METODAI**

#### **2.2.1. Vidaus kokybės kontrolė, jos tikslai ir kriterijai**

Klinikinėse laboratorijose atliekami kokybiniai, pusiau kiekybiniai ir kiekybiniai įvairių biologinių medžiagų tyrimai. Kokybiniai tyrimai leidžia įvertinti tik mėginio tam tikro komponento buvimą ar nebuvimą. Tokio tyrimo pavyzdžiu galėtų būti krioglobulinų nustatymas laikant tiriamą mėginį vieną savaitę šaldytuve 2–8 °C temperatūroje. Tokio tyrimo atsakymas yra „teigiamas“ arba „neigiamas“. Pusiau kiekybiniais tyrimais tam tikro komponento „teigiamumo“ laipsnis yra įvertinamas apytiksliai. Čia pavyzdžiu galėtų būti vizualinis gliukozės nustatymas šlapime, naudojant tyrimo juosteles. Atsakymas pateikiamas kaip neigiamas, silpnai teigiamas, vidutiniškai teigiamas ir stipriai teigiamas, arba dažniausiai kaip 0, +, ++, +++. Abiem minėtais atvejais tyrimo rezultatas yra diskretusis dydis. Kiekybinio tyrimo atveju, kai matuojama kuri nors mėginio savybė ar jame esančios medžiagos koncentracija, naudojami įvairūs prietaisai ir matavimo rezultatams suteikiama skaitinė išraiška. Tokio matavimo pavyzdys gali būti bendrojo baltymo nustatymas kraujo serume. Šiuo atveju susiduriame su tolydžiojo kintamojo matavimu. Būtent tolydiesiems kintamiems dydžiams yra taikomos tradicinės kokybės kontrolės priemonės [33].

Pagrindinius kokybės kontrolės principus, tiesa, pritaikytus gamybai, 1931 metais suformulavo W. A. Shewhart [34, 35]. Buvo atliekami matavimai gaminių, kurie pagamti vienu ar keletu įrenginių, apskaičiuojamas šių matavimų vidurkis ir nurodomos matavimų ribos [36]. Vėliau buvo nustatomos tolerantiškumo ribos, leidusios suformuoti priimtino gaminio sąvoką, ir sudariusios testinio gaminių matavimo galimybes, siekiant nustatyti įrenginio funkcionalumo praradimą ir koreguoti atsiradusias problemas [37]. Per ilgą laiką šie principai buvo išplėtoti ir įdiegti klinikinėje chemijoje. 1950 metais S. Levey ir E. R. Jennings, diegdami kokybės kontrolės principus klinikinėje chemijoje, pirmieji pasiūlė naudoti kontrolines kortas [38]. Vėliau šią sistemą efektyviai pritaikė S. M. Sax (1967) [39], modifikavo J. R. Allen (1969) [40] ir patobulino G. F. Granis (1972–1976) [41, 42]. 1981 metais buvo suformuluotos J. O. Westgardo taisyklės [43–45]. Šių mokslininkų darbai ilgą laiką sudarė (iš dalies ir dabar sudaro) klinikinių laboratorijų kokybės programos pagrindą ir tikslus:

- įvertinti laboratorijoje atliekamų tyrimų tikslumą,
- nustatyti mėginių rezultatų kartojimąsi, sutapimą ir teisingumą [46].

Šiuos tikslus įgyvendina vidaus kokybės kontrolė. Ji turi būti:

- sisteminė (remtis bendrai priimtais standartais),
- nuolatinė (atliekama kasdien arba kiekvieną kartą, kai atliekamas tyrimas),
- objektyvi ir apimanti visą matavimo intervalą,
- atliekama realiomis laboratorijos sąlygomis,
- turi būti ne neigiama, o teigiama. Kokybės kontrolė turi labiau orientuotis gerinti analizės metodikos kritinius etapus, o ne nustatyti blogus laboratorijos veiksmus [47].

Vykdamas laboratorinių tyrimų kokybės kontrolę, ypač svarbūs šie statistiniai kriterijai [8, 46, 48, 49]:



- Tikslumas (angl. *accuracy*) – tyrimo rezultato ir sutartinės pamatinės vertės atitikimo artumas. Terminas „tikslumas“, taikant jį tyrimų rezultatų aibei, yra atsitiktinių ir bendrosios sistemingosios paklaidos ar visuminės sistemingosios paklaidos sandų visuma. Tikslumui užtikrinti, kur įmanoma, svarbu naudoti kalibravimo medžiagas, susietas su aukštesnės metrologinės eilės kalibravimo medžiagomis – paliudytosiomis pamatinėmis medžiagomis.
- Glaudumas (angl. *precision*) – nepriklausomų tyrimų rezultatų, gautų nurodytomis sąlygomis, tarpusavio atitikties artumas.
- Pakartojamumas (angl. *repeatability*) – tai glaudumas kartojimosi sąlygomis, kai analizės rezultatai gaunami per trumpą laiką tuo pačiu metodu analizuojant tokią pačią medžiagą toje pačioje laboratorijoje to paties operatoriaus, naudojančio tą pačią įrangą.
- Atitiktis (angl. *compliance*) – to paties matuojamojo dydžio matavimo rezultatų, gautų keičiant matavimo sąlygas, atitikimo artumas. Tam, kad galiotų terminas „atitiktis“, būtina apibrėžti, kokios sąlygos yra keičiamos. Matavimo sąlygos kis, kai keisis matavimo principas, matavimo metodas, matuotojas, matavimo priemonė, pamatinis etalonas, vieta, matavimo priemonės naudojimo sąlygos, laikas.
- Teisingumas (angl. *trueness*) – vidutinės vertės, gautos iš didelės tyrimų rezultatų serijos, ir sutartinės pamatinės vertės atitikties artumas. Teisingumo matas paprastai išreiškiamas visuminės sistemingosios paklaidos terminais.
- Atkuriamumas (angl. *reproducibility*) – tai glaudumas, kai analizės rezultatai yra gaunami tuo pačiu metodu analizuojant tą pačią medžiagą skirtingose laboratorijose, skirtingų operatorių, naudojančių skirtingą įrangą.

Analizės kokybei svarbūs veiksniai yra kokybės apibrėžimas, kokybės diegimas, kokybės kontrolė ir paklaidos, atsirandančios dėl išorinių ir vidaus,

nuolatinių ar kintančių veiksnių. Vidaus kokybės kontrolės sistemos gali apimti tik kintančius veiksnius, kurie, pavyzdžiui, priklauso nuo reagentų partijos variacijos (išoriniai veiksniai) ir laboratorijos darbo (vidiniai veiksniai) [47, 50].

Kuriant efektyvią vidaus kokybės kontrolės sistemą, svarbu atkreipti dėmesį į:

- kontrolinių medžiagų kokybę,
- galimų paklaidų dažnį ir tipą,
- kontrolinių medžiagų tipą ir jų kieki,
- kontrolinių matavimų pakartojimų skaičių,
- klaidos nustatymo tikimybę,
- klaidingo atmetimo tikimybę,
- gedimų šalinimo sistemas,
- paklaidų prevenciją [47, 50].

Laikoma, kad kontrolės rezultatai pasiskirsto pagal normalųjį skirstinį, o statistinės kontrolės taisyklės yra vertinamos atsižvelgiant į klaidingo atmetimo tikimybę  $P_{fr}$  ir klaidos nustatymo tikimybę  $P_{ed}$ . Mažos  $P_{fr}$  ir didelės  $P_{ed}$  derinys gali būti gautas atlikus keletą tos pačios kontrolinės medžiagos matavimų ir apskaičiavus jų vidurkį [47, 50].

Sukurti bendros kontrolės sistemos, vienodai tinkančios visiems matuojamiems parametrams ir tyrimo metodams, beveik neįmanoma; kita vertus, kiekvienam tyrimo metodui turi būti rasta patikima ir efektyvi vidaus kokybės kontrolės sistema [47, 50].

### **2.2.2. Matavimo paklaidų tipai**

Klinikinėse laboratorijose atliekami matavimai yra veikiami dviejų tipų paklaidų, tradiciškai vadinamų atsitiktinėmis ir sistemingosiomis paklaidomis [51, 52]. Pasak Metrologijos terminų žodyno, atsitiktinė paklaida – tai matavimo rezultato ir to paties matuojamojo dydžio be galo daug kartų kartojimosi sąlygomis atliktų matavimų vidurkio skirtumas; sistemingoji – to

paties matuojamojo dydžio be galo daug kartų kartojimosi sąlygomis atliktų matavimų vidurkio ir tikrosios matuojamojo dydžio vertės skirtumas [8]. Atsitiktinės paklaidos dažniausiai vertinamos pagal gautų matavimų rezultatų sklaidą, sistemingosios – pagal atsirandantį poslinkį [53]. Šioms paklaidoms aptikti taikomos įprastos vidaus kokybės kontrolės procedūros, naudojant žinomų koncentracijų kontrolines medžiagas, kurių matavimai tradiciškai atliekami bent kartą per parą. Tai leidžia įvertinti konkretaus tyrimo, atliekamo konkrečia aparatūra, rezultatų tikslumą ir kartojimąsi. Atsitiktinėms paklaidoms priskiriamos ir vadinamosios didelės klaidos arba riktai – vienkartinės tiriamojo komponento reikšmės, kurios neatitinka leidžiamų paklaidų ribų. Jas dažniausiai sukelia aplinkos veiksniai (elektriniai ir magnetiniai laukai, drėgmė, šviesa, oro srautai) ir žmogiškieji veiksniai (darbuotojo dėmesingumo stoka, neatidumas, metodikos nesilaikymas ir savijauta). Dideles klaidas kai kada gali lemti ir netinkamo matavimo metodo pasirinkimas [53].

Atsitiktinės paklaidos gali būti skirstomos į laboratorijoje įdiegto tyrimo metodo nuolatinę variaciją ir šios variacijos padidėjimą, nulemtą eksploatacinių savybių pokyčių, kuriuos sukelia reagentų, metodikos, vienkartinių priemonių pasikeitimai [53]. Šie pokyčiai kiekybiškai išreiškiami kaip netikslumo faktorius RE arba kaip Westgardo visuminės nuolatinės variacijos faktorius  $\Delta RE$ :

$$\Delta RE = (\Delta RE_w^2 + f^2)/(1 + f^2)^{1/2};$$

čia  $f = CV_b \times CV_w^{-1}$ ,  $CV_b$  – matavimo rezultatų variacijos koeficientas tarp matavimo serijų,  $CV_w$  – matavimo rezultatų variacijos koeficientas vienoje matavimo serijoje.

Taikant šį statistinį modelį atsižvelgiama tik į standartinio nuokrypio vienoje matavimų serijoje ( $S_w$ ) padidėjimą koeficientu  $\Delta RE_w$  ir laikoma, kad standartinis nuokrypis tarp matavimo serijų ( $S_b$ ) išlieka nepakitęs [43].

Sistemingosios paklaidos gali atsirasti dėl kalibravimo ir būti vienodos visiems tirtiems mėginiams arba dėl individualių (besikartojančių) nuokrypių, kuriuos sukelia nespecifinės reakcijos ar skirtinga paveikiųjų medžiagų įvairiuose mėginiuose įtaka. Pastarosios paklaidos kontrolinėms medžiagoms ir pacientų mėginiams dažniausiai skiriasi, todėl tradiciniais kokybės kontrolės

metodais negali būti aptiktos. Sistemingosios paklaidos, atsirandančios dėl nespacificinių reakcijų ar poveikiųjų medžiagų buvimo, gali būti aptinkamos tik specialiai tam skirtais kontrolės būdais, dažniausiai į mėginių dedant žinomą kiekį poveikiųjų medžiagų ar taikant padalintų mėginių modelį, taip pat dalyvaujant išorinio kokybės vertinimo programose [53, 54]. Vadinasi, tik „kalibravimo pobūdžio“ sistemingosios paklaidos gali būti nustatytos tradicinėmis vidaus kokybės kontrolės sistemomis. Šios paklaidos kiekybiškai išreiškiamos standartinio nuokrypio vienetais matuojamu visuminės sistemingosios paklaidos dydžiu  $\Delta SE$ , kuriuo visi atlikti matavimai yra pasislinkę [53].

### **2.2.3. Išorinio kokybės vertinimo programos ir analizės kokybės reikalavimai (kokybės tikslai)**

Be kasdienių vidaus kokybės kontrolės procedūrų, kiekviena laboratorija privalo dalyvauti išorinio kokybės vertinimo programose, kurios leidžia keletą kartų per metus gauti statistinį tos laboratorijos tyrimų rezultatų įvertinimą, palygintą su kitų toje pačioje programoje dalyvaujančių laboratorijų rezultatais. Tokiose išorinio kokybės vertinimo programose dalyvaujančios laboratorijos dažniausiai yra toli viena nuo kitos (dažnai skirtingose šalyse), todėl tyrimus atlieka nebūtinai tuo pačiu metu ir jiems atlikti dažnai naudoja ne tik skirtingą aparatūrą, bet ir skirtingus tyrimo metodus. Laboratorijos skiriasi laboratorinio darbo kultūra, todėl išorinio kokybės vertinimo programos dažniausiai suteikia tik bendrą statistinę informaciją apie jose dalyvaujančias laboratorijas, bet nebūtinai atskleidžia sistemingąsias paklaidas. Be to, jei laboratorija naudoja skirtingus tyrimo metodus ar skirtingus prietaisus, ji laisvai pasirenka, kuriuo metodu ar kuriuo analizatoriumi atliktų tyrimų rezultatus pateikti išoriniam vertinimui.

Pagal ISO apibrėžimą išoriniu kokybės vertinimu vadinama sistema, objektyviai patikrinanti laboratorijos gaunamus matavimų rezultatus ir

palyginanti su kitų laboratorijų, dalyvaujančių tame pačiame tyrime, rezultatais; pagrindinis tokio vertinimo uždavinys – nustatyti teisingumą [55]. Pateiktas apibrėžimas yra gana statiškas ir neapima svarbaus mokomojo aspekto, be to, įvertina tik dalyvaujančią laboratoriją, nors metodų patikrinimas yra ne mažiau svarbus išorinio kokybės vertinimo sistemų aspektas. Pastarąjį dešimtmetį išorinio kokybės vertinimo sistemų organizatoriai vis daugiau dėmesio skiria šių sistemų dalyviams mokyti ir metodams įvertinti, taip atsiliepdami į didėjančius laboratorijų poreikius [56].

Siekiant įvertinti analizės kokybę, reikia išmanyti tyrimų metodų charakteristikas. Tai reiškia, kad būtina įdiegti „analizės kokybės reikalavimų“ (kokybės tikslų) sąvoką, kuri išreiškia pageidaujamas tyrimo metodo charakteristikas [9, 56]. Tokios kokybinės išorinio kokybės vertinimo rezultatų charakteristikos yra išreiškiamos išsidėstymu ir dispersija. Išsidėstymą lemia tikroji reikšmė, kuri gali priklausyti arba nepriklausyti nuo naudojamo metodo. Atsižvelgiant į išorinio kokybės vertinimo programos modelį, dispersija apima atsitiktines paklaidas ir poslinkio laboratorinį sandą ar nuolatinį matavimo metodo poslinkį [56].

Yra įvairių nuomonių dėl to, kaip reikėtų išreikšti analizės kokybės reikalavimus – remiantis šiuolaikiniais mokslo laimėjimais rekomenduojamomis normos ribomis ar ekspertų nuomone, tačiau dažniausiai šios rekomendacijos remiasi biologinės variacijos modeliu, nes jis yra gerai išnagrinėtas, paprastas ir universalus [54, 57, 58]. Atsižvelgti į biologinę variaciją yra racionaliausia klinikiniu požiūriu, nes laboratoriniai tyrimai paprastai atliekami diagnostikos tikslais, o jų rezultatai kliniškai vertinami remiantis rekomenduojamomis normos ribomis arba stebint paciento būklės kitimus, kai biologinės variacijos įtaka yra svarbi nustatytiems pokyčiams teisingai įvertinti klinikinių reiškinių fone.

Rekomendacijose nurodomas didžiausias leidžiamas analizės netikslumas (variacijos koeficientas,  $CV_{anal}$ ):

$$CV_{anal} < 0,5 \times CV_I,$$

čia  $CV_I$  – vieno sveiko individo matuojamo laboratorinio rodiklio

biologinė variacija,

ir didžiausias leidžiamas matavimo poslinkis procentais, kai netikslumas yra nereikšmingas:

$$\text{Bias}_{\text{anal}} < 0,25 \times (\text{CV}_I^2 + \text{CV}_{\text{bs}}^2)^{1/2},$$

čia  $(\text{CV}_I^2 + \text{CV}_{\text{bs}}^2)^{1/2}$  – visuminė vieno sveiko individo matuojamo laboratorinio rodiklio biologinė variacija ir biologinė matuojamo laboratorinio rodiklio variacija tarp individų.

Šiose rekomendacijose taip pat pateikiama didžiausia visuminė sistemingoji paklaida  $\Delta\text{SE}$ , jei netikslumas yra nereikšmingas:

$$\Delta\text{SE} < 0,33 \times \text{CV}_I$$

čia visuminė sistemingoji paklaida  $\Delta\text{SE}$  suprantama kaip sistemingoji paklaida, atsirandanti tik dėl kalibravimo, pavyzdžiui, pasikeitus kalibravimo medžiagos partijai [47].

Išorinio kokybės vertinimo sistemoms šis modelis taip pat yra tinkamiausias, nors kai kuriais atvejais (pvz., vaistų koncentracijos, cholesterolio ar glikozilinto hemoglobino) priimtino ribos išorinio kokybės vertinimo sistemose remiasi klinikinėmis koncepcijomis, nes šių tyrimų klinikinė vertė yra aiškiai apibrėžta [56].

Daugeliu atvejų laboratorija nežino tikslios klinikinės situacijos, kai užsakomas atlikti vienas ar kitas tyrimas, todėl priimtino ribas rekomenduojama nustatyti remiantis biologiniu modeliu kaip bendriausiu, apimančiu tiek vieno individo variaciją, tiek skirtingų individų tarpusavio variaciją.

Nagrinėjant bet kurią laboratorijos pateiktą kiekybinį rezultatą klinikinių reiškinių fone ir jį lyginant su rekomenduojamomis normos ribomis, pravartu atsižvelgti į analizės variacijos įverčius, ypač jeigu kurio nors matuojamo dydžio vertė yra artima klinikinių sprendimų ribinei vertei. Jeigu gautas kiekybinis rezultatas yra mažiau nei per 1,96S nutolęs nuo klinikinių sprendimų ribinės vertės, tai negalima teigti, kad kartojant tyrimą nebus gautas analitiškai patvirtintinas rezultatas kitoje ribinės vertės pusėje (esant 95 % pasiklivimo lygmeniui). Kadangi kiekvienas matavimas pasižymi atsitiktine paklaida, tai

statistiškai du rezultatai turi būti nutolę vienas nuo kito:

$$2,77 \times CV_{\text{anal}} \text{ arba } (2^{1/2} \times 1,96CV_{\text{anal}}),$$

kad būtų galima teigti juos statistiškai reikšmingai besiskiriant analizės požiūriu [59].

Jei norime žinoti, ar du paciento rezultatai statistiškai reikšmingai skiriasi ir biologinės variacijos požiūriu, turime susumuoti analizės variacijos ir biologinės variacijos įtaką. Tada šie rezultatai turi būti nutolę vienas nuo kito

$$2,77 \times (CV_{\text{anal}}^2 + CV_I^2)^{1/2} \text{ [59]},$$

kad esant 95 % pasiklovimo lygmeniui būtų galima teigti, kad paciento būklė pakito.

Būtina atskirti klaidos nustatymo galimybes naudojant vidaus kokybės kontrolės programas ir išorinio kokybės vertinimo sistemas. Išorinio kokybės vertinimo sistemos negali pakeisti vidaus kokybės kontrolės, o tik ją papildo. Išorinio kokybės vertinimo sistemų nauda yra ta, kad jose sukauptas didelis duomenų skaičius leidžia daryti išvadas statistiniu pagrindu. Gautų rezultatų patikrinimas šiuo atveju yra retrospektyvus. Konkrečios laboratorijos tam tikros dienos rezultatų palyginimo su kitų laboratorijų rezultatais tenka kurį laiką palaukti, kol jie bus apibendrinti ir pateikti programoje dalyvaujančioms laboratorijoms. Todėl išorinis kokybės vertinimas negali turėti įtakos konkrečios laboratorijos tam tikrą dieną atliktų tyrimų rezultatų kokybei. Išorinio kokybės vertinimo sistemų objektas yra skirtingų laboratorijų rezultatų glaudumo apžvalga.

Išorinio kokybės vertinimo sistemos gali būti naudojamos įvertinti vieną ar kelias analizės užduotis:

- palyginime dalyvaujančios laboratorijos analizinės veiklos kokybę,
- visų dalyvaujančių laboratorijų rezultatų glaudumą,
- variaciją tarp laboratorijų,
- variaciją laboratorijos viduje,
- santykį tarp kalibravimo procedūros ir analizės rezultatų,

- santykį tarp komercinių reagentų ir analizės rezultatų,
- santykį tarp naudojamų prietaisų ir analizės rezultatų,
- tyrimo metodo charakteristikas (sietį, specifiškumą, tiesiškumą, nustatymo ribas, paveikiųjų medžiagų įtaką, glaudumą ir kt.),
- laboratorijoms išsiuntinės kontrolinės medžiagos komponentų koncentracijų patikimumą,
- konkrečios laboratorijos nuokrypį nuo tikėtinos reikšmės ar reikšmės, gautos taikant pamatinį matavimo metodą [60–65].

Kai kurios iš šių užduočių susikloja, bet kiekviena iš jų atspindi specifinius klausimus, į kuriuos kaip tik ir padeda atsakyti išorinio kokybės vertinimo sistemos.

Kaip jau buvo minėta, pastaruoju metu išorinio kokybės vertinimo sistemų organizatoriai vis daugiau dėmesio skiria šių sistemų dalyviams mokytį ir metodams įvertinti, tuo praplėsdami tradicinių išorinio kokybės vertinimo sistemų veiklos kryptis ir įtraukdami naujas. Tai:

- visuminis analizės kokybės įvertinimas, įskaitant ilgalaikį stebėjimą,
- specializuotų išorinio kokybės vertinimo sistemų, skirtų specifinėms analizės problemoms nagrinėti, diegimas,
- kokybės gerinimo įvertinimas,
- nenutrūkstama pagalba vidaus kokybės kontrolės programoms specialiai sukurtomis išorinio kokybės vertinimo schemomis,
- metodų nagrinėjimas supaprastintos išorinio kokybės vertinimo schemas būdu, naudojant detalią informaciją apie tyrimo metodus,
- tinkamų korekcinių veiksnių skatinimas, jei laboratorijos rezultatai labai nukrypsta nuo tikėtinų,
- bendrų rekomenduojamų normos ribų, kur jos galimos, naudojimo bei šiuolaikinės nomenklatūros ir vienetų diegimo skatinimas [56].

Be „oficialių“ išorinio kokybės vertinimo sistemų, egzistuoja ir keletas



komercinių, dažniausiai sugretintų su kontrolinių medžiagų įsigijimu. Šiose išorinio vertinimo sistemose paprastai dalyvauja tą patį metodą ir to paties gamintojo produktus naudojančios laboratorijos [56].

#### **2.2.4. Matavimo rezultato kokybės matas – neapibrėžtis**

Matavimo rezultatas yra galutinis tik tada, kai pateikiamas kartu su skaitine matavimo neapibrėžties išraiška. Neapibrėžtis yra reikalinga tam, kad būtų galima nuspręsti, ar rezultatas yra adekvatus numatytajai paskirčiai, ir įsitikinti, kad jis dera su kitais panašiais rezultatais [66, 67].

Matavimo neapibrėžtis – su matavimo rezultatu susijęs parametras, apibūdinantis sklaidą verčių, kurias pagrįstai būtų galima priskirti matuojamam dydžiui [68]. Kitaip tariant, neapibrėžtis yra su tyrimo rezultatu susijęs įvertis, apibūdinantis verčių sritį, kurioje turėtų būti tikroji dydžio vertė [68], ir pateikiantis kokybinį kiekybinio tyrimo rezultato įvertį [59]. Įvairios tarptautinės metrologijos ir standartizacijos organizacijos bendromis pastangomis yra parengusios „Matavimo neapibrėžčių išreiškimo nuorodas“ (angl. *Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement*, ISO/IEC Guide 98) [69]. Todėl LST EN ISO 15189:2007 „Medicinos laboratorijos. Ypatingieji kokybės ir kompetencijos reikalavimai“ [30] arba LST EN ISO/IEC 17025:2006 „Tyrimų, bandymų ir kalibravimo laboratorijų kompetencijai keliami bendrieji reikalavimai“ [31] reikalauja, kad akreditacijos siekiančios laboratorijos pateiktų akredituojamų matavimų neapibrėžčių įverčius.

Neapibrėžties samprata pirmiausia buvo pritaikyta fizikiniams matavimams, tokiems kaip ilgis, temperatūra, svoris ir kitiems. Klinikinėse laboratorijose atliekamų tyrimų neapibrėžties rezultatams gali turėti įtakos labai daug veiksnių, pavyzdžiui, netinkamas ėminio paėmimas, transportavimo sąlygos, biologinė variacija, vaistai ir kiti. Nors labai svarbu kiek įmanoma labiau sumažinti šių veiksnių įtaką, tačiau preanaliziniai ir poanaliziniai veiksniai neturi įtakos pačios analizės (analizinio proceso) neapibrėžčiai, todėl į preanalizinius ir poanalizinius veiksnius skaičiuojant matavimo neapibrėžtį

paprastai neatsižvelgiama [69]. Literatūroje aptinkama daug prieštaringų nuomonių, kaip išreikšti biologinių medžiagų matavimų neapibrėžtį, kokius teorinius ir praktinius žingsnius įgyvendinti [70, 71], tačiau vieningai sutariama dėl dviejų svarbiausių neapibrėžties sandų, būdingų klinikinėse laboratorijose atliekamiems rutiniams kiekybiniam tyrimams. Pirmasis neapibrėžties sandas – kalibravimo medžiagai, kuri naudojama laboratorijoje atliekamiems tyrimams kalibruoti, priskirtų verčių neapibrėžtis. Šią neapibrėžtį turi įvertinti kalibravimo medžiagos gamintojas ir pateikti vartotojui perkant šią medžiagą, tačiau ir dabar tai daro tik kai kurie gamintojai. Antrasis neapibrėžties sandas – tai neapibrėžtis, atsirandanti dėl atsitiktinės matavimo paklaidos, kuri yra neišvengiama bet kurio matavimo metu. Šis neapibrėžties sandas išreiškia sklaidą verčių, kai matuojamasis dydis tame pačiame mėginyje daug kartų matuojamas tuo pačiu metodu. Klinikiniuose laboratoriniuose tyrimuose ši sklaida vadinama netikslumu ir daug metų naudojama kaip svarbiausias kiekybinio matavimo pasikliovimo įvertis.

Praktiškai vertinant matavimų neapibrėžtį, geriausia naudoti netikslumo duomenis, gautus per gana ilgą laiką [72] (pvz., pusę metų) [69], kai įtakos rezultatams galėjo turėti kuo daugiau veiksnių: skirtingos kalibravimo medžiagų ir reagentų partijos, darbuotojų kaita, prietaisų techninė priežiūra, metų laikas. Tuomet nepamirštant, kad kontrolinės medžiagos ne visada pasižymi identiškomis natūraliems mėginiams analizinėmis savybėmis, netikslumas paprasčiausiai gali būti išreiškiamas per šį laikotarpį sukaupų vidaus kokybės kontrolės duomenų standartiniu nuokrypiu arba variacijos koeficientu.

Tais atvejais, kai rezultatai yra interpretuojami pagal referentines vertes, kurios buvo nustatytos kitu metodu, į neapibrėžties įvertį reikia įtraukti ir poslinkio sandą. Tam būtų geriausia naudoti visus kalibratoriaus sieties duomenis, kuriuos pateiktų gamintojas, tačiau jei tokių nėra, galima pasitelkti ilgalaikio išorinio kokybės vertinimo rezultatų poslinkio duomenis [69].

### 2.3. PADALINTŲ MĖGINIŲ MODELIS ANALIZINIŲ PROCESŲ KONTROLEI

Apie tai, kad svarbu sukurti efektyvią ir mažiausių išteklių reikalaujančią laboratorijos vidaus kokybės užtikrinimo sistemą, skirtą pagerinti analiziniam rezultatų tikslumui, kai laboratorijoje naudojami skirtingi tyrimo metodai ar skirtinga aparatūra, pirmą kartą užsiminta dar 1979 metais. [73] Vėliau šios idėjos plėtotos JAV 1988 metų Klinikinių laboratorijų tobulinimo programoje (*Clinical Laboratory Improvement Amendments, CLIA*) [74,75]. 1994 metais JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centras (*Center for Disease Control and Prevention, CDC*) pradėjo tobulinti klinikinių laboratorijų analizinių procesų kontrolės protokolą, kuriuo siekiama nustatyti laboratorijų darbe ir bendrosios praktikos gydytojų kabinetuose atliekant tyrimus atsirandančių paklaidų dažnį ir pobūdį, naudojant padalintus mėginius (*split-specimen*) [76]. Iki šiol išbandyta keletas padalintų mėginių tyrimų modelių. Pirmajame iš jų siūloma surinkti tam tikrą kiekį (pvz., 60) savanorių donorų kraujo serumo mėginių, kuriuos padalinus į analizes porcijas ir užšaldžius, naudoti tam tikru periodiškumu tyrimams skirtinga aparatūra atlikti. [77] Kitame – tam pačiam pacientui imami trys kraujo ėminiai, kurių pirmasis tiriamas paciento laboratorijoje, antrasis siunčiamas į ekspertinę laboratoriją, o trečiasis užšaldomas kontroliniams tyrimams po tam tikro laiko abiejose laboratorijose atlikti [76, 78]. Abiem atvejais tiriamųjų analizių koncentracijai daug dėmesio neskiriama. Pritaikius tokį padalintų mėginių tyrimo modelį, gaunama informacija apie per tam tikrą laiką įvykusius analizinių sistemų pokyčius.

Labai detaliam padalintų mėginių modelio taikymas metodams palyginti ir poslinkiui įvertinti išdėstytas CLSI patvirtintose nuorodose EP9-A [79]. Pagal šias nuorodas turi būti surinkta mažiausiai 40 mėginių, pasiskirstančių per visą matavimo intervalą. Dviejose laboratorijose ar dviem lyginamais prietaisais kiekvienas mėginys turi būti pamatuojamas du kartus, iš viso atliekant 160 matavimų. Vėliau pritaikius Stjudento t-testą galima nustatyti, ar yra statistiškai reikšmingų skirtumų tarp gautų rezultatų ir, pasitelkus regresinę analizę,

apskaičiuoti koregavimo funkciją. Šios nuorodos yra labai universalios ir leidžia nustatyti, ar lyginamais metodais gaunami statistiškai ekvivalentiški rezultatai, tačiau yra gana sudėtingos naudoti nuolatos stebint dviejų prietaisų, kuriais atliekamas tas pats tyrimas, veikimą [79]. Todėl dažniausiai šį protokolą taiko IVD prietaisų gamintojai, siūlomą metodą lygindami su pamatiniu ar kitu anksčiau įvertintu metodu tam pačiam matuojamam dydžiui nustatyti.

## **2.4. PAGRINDINIAI KLINIKINIŲ LABORATORIJŲ KOKYBĖS VADYBOS ELEMENTAI**

Praėjusiais dešimtmečiais daugelyje laboratorijų buvo svarstomi tik vidaus kokybės kontrolės klausimai, apsiribojant dviejų skirtingų lygių kontrolinių medžiagų variacijos koeficiento pasibaigus einamajam mėnesiui apskaičiavimu ir kontrolės grafikų braižymu, o pastarąjį dešimtmetį jau ir Lietuvoje į laboratoriją pradėta žiūrėti platesniu žvilgsniu. Pasikeitus klinikinių laboratorijų veiklą reglamentuojančių teisės aktų nuostatoms, buvo atsigręžta į viso proceso – nuo paciento parengimo tyrimui ir ėminio paėmimo iki rezultato pateikimo užsakovui (gydytojui ar pačiam pacientui) – kokybę, ypatingą dėmesį skiriant pačios laboratorijos kokybei užtikrinti. Laboratorijos nuolatos buvo raginamos diegti kokybės valdymo sistemas, atsisakyti pasenusių tyrimo metodų, automatizuoti patį analizės procesą. Tiksliau kalbant, joms iškeliami uždaviniai didinti pacientų saugumą ir paslaugų kiekį, bet sykiu mažinti klaidų riziką ir veiklos sąnaudas.

Panagrinėkime svarbiausius visuotinės kokybės vadybos principus, taikytinus klinikinėse laboratorijose. Pagrindinis kokybės sistemos diegimo tikslas – užtikrinti, kad visi tyrimai užsakovui bus atlikti tokiu pačiu patikimumo lygmeniu, koks yra dabar, net jei būtų pakeisti visi darbuotojai ir visa technologinė įranga. Todėl laboratorijai tenka ne tik kontroliuoti analizės procesą, kaip buvo įprasta daugelį metų, bet ir pasirūpinti savo kaip sistemos funkcionavimu.

Bendrieji visuotinės kokybės vadybos principai (VKV), sukurti ir išplėtoti W. E. Demingo [80], J. M. Jurano [81], P. Crosby [82], A. V. Feigenbaum [83] ir kitų pramonės kokybės ekspertų, sudaro pagrindą, kurią papildžius naujomis priemonėmis kuriami ir klinikinių laboratorijų kokybės valdymo principai. Papildomos tradicinių VKV principų priemonės turi būti nagrinėjamos ir suprantamos būtent klinikinių laboratorijų kontekste ir jos turi padėti geriau valdyti kokybę. Bendruosius VKV principus su papildomomis priemonėmis klinikinėms laboratorijoms, išlaikydami W. E. Demingo rato (planuok, daryk, tikrink, veik) idėją, suformulavo J. O. Westgard, R. W. Burnett ir G. N. Bowers [84] (žr. 1 pav.). Kiek supaprastintus šiuos principus panagrinėkime detaliau.

**Laboratorijos kokybės dokumentai** – tai politikos ir procedūros, kurios nurodo, kaip privalu atlikti laboratorijos darbą: kaip parengti pacientą ir paimti ėminius, juos gabenti į laboratoriją, priimti, registruoti, paruošti ir ištirti naudojant tinkamą tyrimo metodą ir analizės sistemą, patvirtinti ir perduoti užsakovui tyrimų rezultatus.

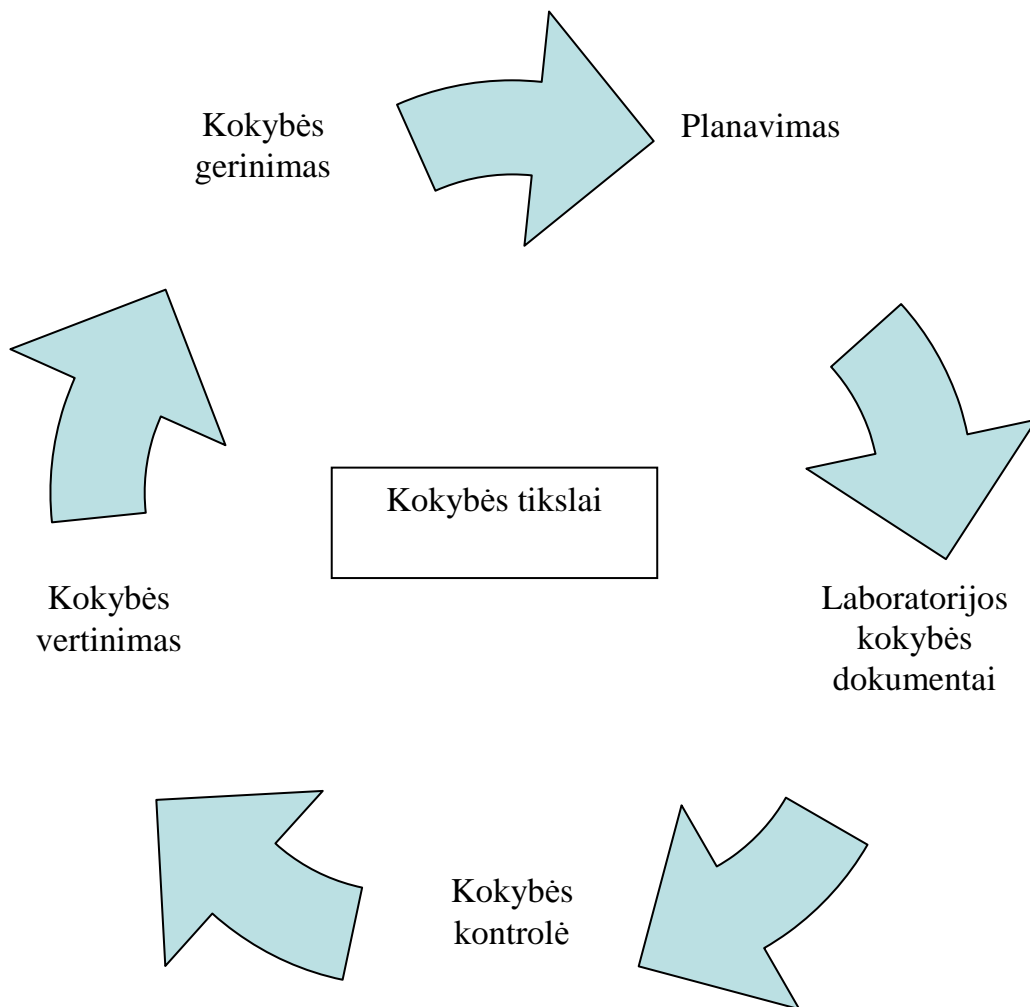
**Kokybės kontrolė** – tai procedūros, būtinos gaunamų tyrimų rezultatų kokybei stebėti, užtikrinant reikiamą pacientui paslaugų kokybę.

**Kokybės vertinimas** – apima didesnę įvairovę kokybės charakteristikų: paciento identifikavimą, ėminio atsekamumą, tyrimų atlikimo trukmę, rezultatų pateikimą užsakovui ir pan.

**Kokybės gerinimas** – nustato visos laboratorijos veiklos matavimų ir stebėjimų įvertinimo gaires, problemų ir jų priežasčių atsiradimo, atpažinimo ir sprendimo būdus.

**Kokybės planavimas** – apima reikalingų koregavimo ir prevencijos veiksmų diegimo galimybes, laboratorijos struktūros ir procesų pokyčius, reikalingus kokybės tikslams pasiekti.

**Kokybės tikslai** – nustato laboratorijos teikiamų paslaugų kokybės standartus, reikalavimus ir siekius.



**1 pav.** Klinikinės laboratorijos visuotinės kokybės vadybos procesų ratas

Visuotinės kokybės vadybos procesų klinikinėje laboratorijoje rato „tikrink“ žingsnis susideda iš dviejų komponentų: kokybės kontrolės ir kokybės vertinimo.

Šis kokybės vadybos modelis yra universalus ir gali būti taikomas bet kuriai laboratorijos veiklos sričiai. Šalia jo yra ir įvairių kitų įrankių, papildančių kokybės užtikrinimo būdus, tarp kurių šiandien dažniausiai naudojami procesų gerinimo metodai, atsisakant pridėtinės vertės nesukuriančios veiklos ir optimizuojant visą laboratorijos veiklą.

Įprasta išskirti tris laboratorinio tyrimo etapus: preanalizinį, analizinį ir poanalizinį. H. M. J. Goldschmidt su bendraautoriais [85] prieš keletą metų pasiūlė tyrimo procesą suskirstyti į smulkesnes dalis, jų pagrindu laikant tam tikrus patvirtinimo žingsnio reikalaujančius etapus:

**Administracinis patvirtinimas** – paciento rengimo tyrimui, jo duomenų, būklės ir klinikinės informacijos, reikalingos tyrimui atlikti, rinkimo etapas.

**Ėminio patvirtinimas** – paciento, kuriam reikalingas tyrimas, tinkamo ėminio paėmimo, gabenimo tinkamomis sąlygomis, mėginio paruošimo ir tinkamo jo panaudojimo tyrimui atlikti etapas.

**Techninis patvirtinimas** – teisingo rezultato gavimo etapas. Šiame etape būtina žinoti konkretaus tyrimo kokybės tikslus, patvirtinti matavimo metodo tikslumą ir glaudumą, sukurti ir įdiegti reikiamas kokybės kontrolės procedūras.

**Medicininis (paciento) patvirtinimas** – užtikrinimo, kad gautas rezultatas atitinka turimas apie pacientą žinias, dera su kitais to paties paciento tyrimų rezultatais, atsižvelgiant į tikėtiną individo ir populiacijos rezultatų variaciją, taip pat kritinių reikšmių pranešimo etapas.

**Klinikinis patvirtinimas** – užtikrinimo, kad atsižvelgiant į laboratorinių tyrimų rezultatus pacientas gaus tinkamą gydymą ir paslaugas, etapas.

Svarbu pažymėti, kad pirmasis ir paskutinis patvirtinimo etapai išėina už tradicinės laboratorijos veiklos ribų, todėl siekiant kokybės platesniu mastu būtinas glaudus laboratorijos specialistų bendradarbiavimas su gydytojais klinicistais. Išskirtinis laboratorijos dėmesys turėtų būti skiriamas techninio patvirtinimo etapui. Šiame etape būtina nustatyti, koku tikslumu turi būti atliktas tyrimas (įvertinti didžiausią leidžiamą paklaidą), eksperimentiškai patvirtinti taikomo tyrimo metodo glaudumą, išreiškiant jį variacijos koeficientu, ir tikslumą, nustatant poslinkį – skirtumą tarp matavimų rezultatų vidurkio ir priimtinos pamatinės vertės. Būtina patvirtinti taisykles, pagal kurias bus atliekami kokybės kontrolės matavimai: matavimų dažnį, kontrolinių medžiagų kiekį, gautų rezultatų vertinimo kriterijus ir kt., dažniausiai pasitelkiant tradicinius kokybės užtikrinimo metodus. Atlikus šiuos žingsnius,

svarbu sukurti ir patvirtinti bendrą kokybės kontrolės strategiją.

## **2.5. PROCESO GERINIMAS – LEAN VADYBOS KONCEPCIJA KLINIKINIŲ LABORATORIJŲ KOKYBEI GERINTI**

Ankstesniuose skyriuose detaliau buvo nagrinėjami kokybės kontrolės metodai, jų nauda ir trūkumai. Šiame skyriuje analizuojami ne kokybės kontrolės, o kokybės užtikrinimo būdai, pirmiausiai sudarantys galimybę gerinti kokybę, o paskui ją efektyviai matuoti ir kontroliuoti.

Daugelis laboratorijų susiduria su greitai besikeičiančios konkurencinės aplinkos arba įstaigos administracijos keliamu iššūkiu – „padaryk daugiau už mažiau“ [86]. Tai reiškia, kad laboratorija, siekdama patenkinti iškeltus uždavinius, turi minimaliomis išlaidomis pasiekti maksimalų rezultatą, kartu užtikrindama geriausią įmanomą kokybę [87]. Vadinasi, laboratorija nuo įprastos analizinio proceso kontrolės turi pereiti prie visos laboratorijos veiklos proceso valdymo ir jo optimizavimo [88]. Šią kryptį patvirtina P. Bonini ir bendradarbių [89] atlikta laboratorinės medicinos klaidų analizė, kurios išvadose teigiama, kad laboratorijos veiklos patikimumas negali būti užtikrintas vien tik kontroliuojant analizinio proceso tikslumą, nes 70–80 % klaidų padaroma preanalizinėje fazėje.

Tokio pobūdžio uždaviniai – pereiti nuo analizės proceso kontrolės prie viso laboratorijos darbo optimizavimo – klinikinių laboratorijų aplinkoje atrodo gana neįprasti ir nepažįstami. Tačiau pramonėje įvairūs proceso gerinimo būdai žinomi jau daugiau kaip 50 metų. Su panašiu uždaviniu, koks dabar iškyla didesnėms klinikinėms laboratorijoms, 1950 m. susidūrė ir vienas iš automobilių pramonės pasaulinių lyderių – „Toyota“ kompanija. Tuometinės rinkos sąlygos Japonijoje buvo labai blogos ir įmonė vos nebankrutavo, kadangi nesugebėjo rasti pagamintos produkcijos pirkėjų. Tačiau ši įmonė suprato, kad norėdama sėkmingai konkuruoti su kitais gamintojais ji turi būti konkurencinga, ypač vertinant išlaidų ir kokybės santykį [90].



Terminą LEAN pirmą kartą 1988 m. pavartojo J. Krafcik [91]. LEAN gamyba remiasi „Toyotos“ sukurta švaistymo (atliekų, jap. *muda*) naikinimo filosofija [92], kurios autorius Taichi Ohno nustatė septynias švaistymo sritis ir jas pašalino iš gamybos proceso, tuo būdu reikšmingai sutrumpindamas gamybos kelią [93]:

- transportavimas (produktų judėjimas, kuris iš tiesų nereikalingas procesui atlikti),
- inventoriūs (visi komponentai, reikalingi ir nebereikalingi gamybos procesui, yra toje pačioje aplinkoje),
- judesiai (žmonės ir prietaisai juda daugiau, nei to reikia atlikti procesui),
- laukimas (kito gamybos žingsnio),
- perprodukcija (gamyba be užsakymo),
- pertekliniai procesai (dėl blogų įrankių ar gaminio netobulumo atsirandantys veiksmi),
- defektai (pastangos, reikalingos stebėti ir aptikti defektus).

Iš esmės tai gamybos proceso etapai, kurie nesukuria vertės. Pastaraisiais metais įvairūs autoriai tokių procesų, arba „atliekų“, nurodo ir daugiau [94, 95], tačiau klasikinių septynių visiškai pakanka, kad LEAN filosofiją būtų galima taikyti klinikinės laboratorijos vadybos sistemai. T.P. Joseph [96] klinikinėje laboratorijoje išskiria keturias pagrindines vertės nesukuriančias veiklas:

- darbo laukimas,
- nereikalingas transportavimas,
- beprasmiški personalo judesiai,
- išteklių perteklius.

Atlikti tyrinėjimai taip pat parodė, kad siekiant padidinti laboratorijos veiklos efektyvumą labai svarbu tinkamas architektūrinis patalpų išdėstymas, leidžiantis veiklos efektyvumą ir kainas sumažinti 10–30 % [97].

LEAN laboratorija – tai laboratorija, kurioje LEAN koncepcija specialiai pritaikoma klinikiniam poreikiams, o svarbiausia – tai laboratorija, kurioje suprantama, kas svarbu pacientui, gydytojui ir kitiems laboratorijos paslaugų

vartotojams [98]. LEAN laboratorijos svarbiausi tikslai:

- pagerinti saugą,
- padidinti lankstumą tenkinant paciento, gydytojo ar kitų užsakovų poreikius,
- sumažinti ar visai pašalinti nereikalingus judesius, erdvę, išteklius ar nepakankamai panaudojamą įrangą,
- užtikrinti nuolatinį tolydų mėginių keliavimą ir paruošimą,
- didinti personalo atsakomybę,
- plėsti darbų apimtį mažinant savikainą ir trumpinant ciklo laiką nuo ėminio priėmimo iki tyrimo,
- užtikrinti vietą viskam ir padėti viską į numatytas vietas [99].

Anot T.P. Joseph [96], LEAN kultūra laboratorijoje gali būti pasiekta įdiegus 5S elementus (angl. *sort, straighten, shine, standardize, sustain*) – rūšiavimą, išrikiavimą, švytėjimą, standartizavimą, palaikymą. Praktikoje šie žodžiai reiškia netvarkos šalinimą ir nuosekliai organizuojamą veiklą, tvarką darbo vietoje ir minimalių išteklių buvimą joje, standartinių veiklos procedūrų tobulinimą ir diegimą, nuolatinį LEAN kultūros palaikymą [87, 96, 99]. D. Connors ir kt. [98] prie šių 5S elementų prideda dar 2S (angl. *safety, security*) – saugą ir saugumą, iš viso klinicinei laboratorijai siūlydami 7S elementus. Pastarieji du reiškia pavojaus darbuotojui mažinimą ir ergonomiškos bei saugios aplinkos tiek laboratorijos darbuotojui, tiek pacientui, įskaitant jo privatumą, užtikrinimą.

Kuriant ir vystant LEAN laboratoriją, labai svarbu tinkamai išanalizuoti esamus procesus ir tiksliai numatyti ateities poreikius, esamus ir modeliuojamus procesus pavaizduoti grafiškai ir išdėstyti juos reikiamose erdvėse. Reikėtų atlikti įvairių procesų (analizės ciklą, laiko nuo ėminio patekimo į laboratoriją iki atsakymo pateikimo užsakovui ir kt.) matavimus, taip pat nustatyti laboratorijos didžiausios apkrovos laiką [96].

### 3. TYRIMO MEDŽIAGOS IR METODAI

#### 3.1. Kraujo serumo mėginiai

Darbas atliktas Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Fiziologijos, biochemijos ir laboratorinės medicinos katedros mokymo ir mokslo bazėje – Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro Biochemijos laboratorijoje.

Visiems eksperimentams, kuriuose buvo naudoti natūralūs kraujo serumo mėginiai, buvo parinkti rutininiais tyrimams paimto pacientų kraujo serumo mėginių likučiai be hemolizės ir lipemijos pėdsakų. Kraujas tyrimams buvo imamas į tuščius stiklinius vakuuminius mėgintuvėlius, vėliau į plastikinius vakuuminius mėgintuvėlius su inertiniu skiriančiuoju geliu (BD, JAV) naudojant standartinę kraujo ėminių paėmimo metodiką.

Siekiant gauti pakankamus mėginių kiekius, buvo rinkti mėginių kaupiniai. Kaupiniai gauti maišant skirtingų pacientų, kurių pasirinktų analičių koncentracijos (aktyvumai) buvo artimos, mėginių likučius. Jei buvo galima gauti pakankamą kiekį serumo, kuriame yra didelė tiriamos analitės koncentracija (aktyvumas), serumas buvo skiedžiamas 0,9 % NaCl tirpalu mažesnėms koncentracijoms (aktyvumams) gauti. Paruoštuose kaupiniuose buvo tirti antikūnai prieš žmogaus imunodeficito 1, 2 tipo, hepatito C virusų antigenus (ŽIV 1/2, anti-HCV), hepatito B paviršinis antigenas (HbsAg), antikūnai prieš *Treponema pallidum*. Kaupiniai, kuriuose buvo rastas bent vienas iš šių infekcijų žymenų, buvo sunaikinti, o tie kaupiniai, kuriuose visi tirti infekcijų žymenys buvo neigiami, homogeniškai išmaišyti ir laikyti užšaldyti (-20 °C) temperatūroje iki tyrimo dienos. Tyrimo dieną mėginiai 1 valandą atšildyti kambario temperatūroje ir centrifuguoti 10 min. 2500g, siekiant pašalinti kaupinyje susidariusius precipitatus. Padalintų mėginių tyrimams buvo rinkti keturių skirtingų koncentracijų (aktyvumo) mėginiai, kurie buvo gaunami ir ruošiami taip pat, kaip ir kiti serumo mėginiai. Iš nucentrifuguotų kaupinių buvo ruošiami mėginiai skirtingiems analizatoriams ir

kiekvienam iš jų tiriama trimis pakartojimais. Eksperimentinių mėginių tyrimai buvo atliekami kartu su pacientų mėginių tyrimais, eksperimentinius mėginius atsitiktiniu būdu įterpiant į rutininių tyrimų seriją tuo pačiu metu.

### **3.2. *In vitro* diagnostikos medicinos prietaisai**

#### 3.2.1. Automatiniai biocheminiai analizatoriai

Siekiant sukaupti kuo daugiau objektyvesnių rezultatų, kiek įmanoma sumažinti subjektyvią gamintojo įtaką, atskiruose eksperimentų etapuose buvo naudojami skirtingi *in vitro* diagnostikos medicinos prietaisai:

- automatinis biocheminis analizatorius *OpeRA* (buv. *Bayer*, dabar *Siemens*, Vokietija),
- automatinis biocheminis analizatorius *Cobas Mira Plus* (*Roche Diagnostics*, Šveicarija),
- automatinis biocheminis analizatorius *Dimension RxL* (buv. *Dade Behring*, dabar *Siemens*, Vokietija),
- integruota klinikinės chemijos ir imunochemijos sistema *Architect ci8200* (*Abbott*, JAV).

Šiame darbe buvo siekiama nustatyti ir patikrinti nuo 1998 metų gamintų arba šiuo metu gaminamų ir įvairiuose laboratorijos raidos etapuose naudotų arba naudojamų automatinių biocheminių analizatorių ir reagentų veikimo charakteristikas. Gautais rezultatais jokių būdu nesiekama kurį nors gamintoją ir jo gaminamus *in vitro* diagnostikos medicinos prietaisus pateikti kaip geriausius ar kitaip skatinti juos naudoti. Todėl išlaikant konfidencialumą gamintojo atžvilgiu, kur įmanoma, *in vitro* diagnostikos medicinos prietaisai konkrečiai neįvardijami, nurodomi tik eksperimentų metu jiems suteikti kodai.

### 3.2.2. Kiti prietaisai

Mėginiams paruošti ir laikyti buvo naudojami įvairūs *in vitro* diagnostikos ir bendrosios paskirties laboratoriniai prietaisai:

- Centrifugos *Rottina 420* (*Hettich AG*, Vokietija) ir *Heraeus Labofuge 400* (*Thermo Scientific*, JAV),
- automatinio preanalizinio mėginių paruošimo sistema *Genesis FE500* (*Tecan*, Šveicarija)
- įvairaus tūrio laboratorinės automatinės pipetės (*Eppendorf*, Vokietija),
- šaldikliai,
- maišyklė (*Biosan*, Latvija)
- laboratoriniai plastiko gaminiai mėginiams rinkti ir laikyti (*Deltalab Eurotubo*, Ispanija).

### 3.2.3. Kalibravimo ir kontrolinės medžiagos

Komercinės įvairių gamintojų specifinės analizatorių ir nepriklausomos, t. y. kitų nei analizatoriai gamintojų pagamintos, kalibravimo medžiagos buvo naudojamos kalibruoti analizatorius substratams nustatyti. Pagrindiniai šių medžiagų gamintojai:

- *Bayer* (vėliau *Siemens*),
- *Randox Laboratories Ltd*,
- *Dade Behring* (vėliau *Siemens*),
- *Abbott*, JAV.

Fermentų aktyvumui nustatyti buvo naudojami gamintojo konkrečiam analizatoriui pateikti kalibravimo faktoriai.

Iš dalies vidaus kokybės kontrolei naudotos komercinės analizatoriams specifinės kontrolinės medžiagos, pagamintos *Bayer* (vėliau *Siemens*)

kompanijoje.

Daugiausia vidaus kokybės kontrolei naudotos nepriklausomo gamintojo multiparametrinės liofilizuotos įvairiems analizatoriams tinkamos (angl. *commutable*) žmogaus kraujo serumo pagrindu paruoštos kontrolinės medžiagos:

- *Human Control Serum Level 2 (Randox Laboratories Ltd., Jungtinė Karalystė),*
- *Human Control Serum Level 3 (Randox Laboratories Ltd, Jungtinė Karalystė).*

Taip pat naudotos skystos nepriklausomo gamintojo multiparametrinės liofilizuotos įvairiems analizatoriams tinkamos (angl. *commutable*) žmogaus kraujo serumo pagrindu paruoštos kontrolinės medžiagos:

- *Liquicheck Level 1 (Bio-Rad Laboratories Inc., JAV)*
- *Liquicheck Level 2 (Bio-Rad Laboratories Inc., JAV)*
- *Liquicheck Level 3 (Bio-Rad Laboratories Inc., JAV)*

Išorinio kokybės vertinimo medžiagos buvo perkamos iš nepriklausomos išorinio kokybės vertinimo paslaugas teikiančios organizacijos *Labquality OY* (Suomija), taip pat iš RIQAS (*Randox International Quality Assessment Scheme, Randox Laboratories Ltd, Jungtinė Karalystė*). *Labquality* teikiamos išorinio kokybės vertinimo medžiagos buvo žmogaus kraujo serumo pagrindu paruoštos liofilizuotos arba skystos. Atskirose *Labquality* vykdomose išorinio kokybės vertinimo programose naudotos pamatinės medžiagos, taip pat natyviniai ir/ar apdoroti, savo savybėmis artimi natyviniams, žmogaus kraujo serumo mėginiai. RIQAS išorinio kokybės vertinimo medžiagos buvo žmogaus kraujo serumo pagrindu paruoštos liofilizuotos medžiagos.

### **3. 3. Tyrimo metodai**

Aspartataminotransferazės (ASAT) aktyvumui nustatyti naudotas  $\alpha$ -ketoglutarato, Asp / NADH, fotometrijos (IFCC/SCE be piridoksal-5-fosfato)

metodas, alaninaminotransferazės (ALAT) – Ala / NADH, fotometrijos (IFCC/SCE be piridoksal-5-fosfato) metodas. Reagentų gamintojai buvęs *Bayer*, vėliau *Siemens*, *bioMerieux* (Prancūzija), *Abbott*.

Šarminės fosfatazės aktyvumui nustatyti naudotas su IFCC rekomenduotu suderintas metodas (p-nitrofenilfosfatas, AMP buferis / pNP, fotometrija). Reagentų gamintojai – buvęs *Bayer*, vėliau *Siemens*, *Abbott*.

GGT aktyvumas matuotas GLUCANA,  $\gamma$ -glutamil-3-karboksi-4-nitroanilido (Szasz modifikacija) metodu. Reagentų gamintojai buvęs *Bayer*, vėliau *Siemens*, *Abbott*.

Gliukozės koncentracija tirta gliukozės oksidazės / 4-amino antipirino metodu (buv. *Bayer*, *Randox*), vėliau pamatiniu heksokinazės metodu (buvęs *Dade Behring*, dabar *Siemens*, *Abbott*).

Bendrojo baltymo koncentracija tirta biureto metodu (buvęs *Bayer*, vėliau *Siemens*, *Abbott*).

Albumino koncentracija matuota bromkrezolio žaliojo metodu (buvęs *Bayer*, vėliau *Siemens*, *Abbott*).

Bendrasis bilirubinas tirtas modifikuotu Jaffe metodu (*Abbott*, *Randox*) ir dimetilsulfoksido metodu (buvęs *Bayer*, vėliau *Siemens*).

### **3.4. Statistinė duomenų analizė**

Natūralūs, vidaus kokybės kontrolės ir išorinio kokybės vertinimo mėginiai, tirti ir stebėti 4 metus. Iš viso atlikta daugiau kaip 14000 matavimų, tarp jų per 8000 padalintų natūralių mėginių tyrimų.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „MS Excel for Windows“ ir „Statistica for Windows 6.0“ programų paketus. Skaičiuoti įprastiniai statistiniai vidaus kokybės kontrolės duomenys, statistiškai palyginti gautų rezultatų skirtumai taikant Studento  $t$  kriterijų. Statistiškai reikšmingais laikyti skirtumai, jei  $p < \alpha$ , reikšmingumo lygmenimi pasirenkant  $\alpha = 0,05$ .

Padalintų mėginių tyrimų duomenims analizuoti naudota klinikinės

chemijos tyrimų metodų vertinimo programos „Method validator software“ versija 1.1.10.0 (Philippe Marcuis, [www.multiqc.com](http://www.multiqc.com)) ir statistikos programa „Analyse-it for Microsoft Excel“ (*Analyse-it Software, Ltd*, Jungtinė Karalystė).

Skirtingų prietaisų rezultatams palyginti taikyta Passing–Bablok regresinė analizė [100–102], naudojama dviem klinikinės chemijos metodams palyginti. Passing–Bablok analizė įvertina abiejų lyginamų klinikinės chemijos metodų variaciją ir pateikia nuolinkį B ir atkirtą A su 95 % pasiklovimo intervalais. Intervalai naudojami įvertinti hipotezėms, kad  $A=0$  ir  $B=1$ . Jei 95 % pasiklovimo intervale yra A vertė, lygi nuliui, ir B vertė, lygi vienetui, daroma išvada, kad hipotezės teisingos. Jei 95 % pasiklovimo intervaluose šių verčių nėra, daroma išvada, kad yra pastovus (konstantinis) skirtumas tarp metodų, jei  $A \neq 0$ , arba kad yra proporcinis skirtumas tarp metodų, jei  $B \neq 1$ .

Išorinio kokybės vertinimo programų rezultatai apdoroti jas vykdančiose organizacijose RIQAS (*Randox International Quality Assessment Scheme, Randox Laboratories Ltd.*, Jungtinė Karalystė) ir Labquality (*Labquality OY*, Suomija).

Darbo krūvio modeliavimo analizė atlikta *Abbott GmbH & Co. KG* (Vokietija), naudojant programą „Accelerator“ (*Abbott, JAV*).



## 4. REZULTATAI

### 4.1. Dažniausiai nustatomų analičių analizinių charakteristikų tyrimai

Eksperimentiniams tyrimams atsitiktiniu būdu parinktos aštuonios dažniausiai atliekamos rutininės klinikinės chemijos analizės (substratai ir fermentai): albuminas, ASAT, ALAT, bendrasis baltymas, bendrasis bilirubinas, GGT, gliukozė, šarminė fosfatazė. Lyginamieji tyrimai atlikti dviem skirtingais laboratorijoje naudojamais analizatoriais, kurie užkoduoti BIO001 ir BIO002. BIO002 laikytas pagrindiniu, BIO001 – papildomu analizatoriumi. Tyrimai abiem analizatoriais atlikti taikant vienodus tyrimų metodus, tačiau naudojant skirtingų gamintojų reagentus. Kadangi analizatorius BIO001 yra atvira sistema, leidžianti laisvai pasirinkti reagentų gamintoją, jame naudoti ne analizatoriaus gamintojo reagentai. Analizatorius BIO002 yra iš dalies atvira sistema, juo tyrimai atlikti naudojant originalius analizatoriaus gamintojo reagentus. Tyrimams naudota komercinė kontrolinė medžiaga (*Randox*, JK). Per keturis mėnesius atlikta 40 matavimo serijų, kiekvienu analizatoriumi analizės tirtos po 320 kartų. Gautų duomenų statistinė analizė pateikiama 1-oje lentelėje. Skaičiuoti įprastiniai statistiniai vidaus kokybės kontrolės duomenys, statistiškai palyginti gautų rezultatų skirtumai taikant Stjudento t kriterijų. Gauti duomenys lyginti su kokybės tikslais pagal biologinės variacijos koncepciją. Pagal turimus ilgalaikius išorinio kokybės vertinimo duomenis įvertintas tų pačių tyrimų analizinis poslinkis. Suskaičiuota išplėstinė neapibrėžtis.

**1 lentelė.** Dažniausiai nustatomų analizių analizinių charakteristikų tyrimo rezultatai

Analitė	Duomenys, gauti analizatoriumi BIO001			Duomenys, gauti analizatoriumi BIO002			p	I, %	Poslinkis, bias		Priimtinas poslinkis, %	Išplėstinė neapibrėžtis U,	Suminė paklaida TE <sub>A</sub> , %	Didžiausia leidžiama paklaida TE, %
	X <sub>1</sub>	S <sub>1</sub>	CV <sub>A1</sub> , %	X <sub>2</sub>	S <sub>2</sub>	CV <sub>A2</sub> , %			RMS DI	%, tikėtinas				
ALAT, U/l	51,70	4,37	8,45	47,23	4,34	9,18	<0,01	12,2	1,15	10,6	12	10	25,7	32,1
Albuminas, g/l	44,94	1,79	<b>3,98</b>	42,76	0,64	1,48	<0,01	1,6	-0,79	1,17	1,3	2,7	3,8	3,9
ASAT, U/l	57,48	8,24	<b>14,33</b>	55,68	3,78	<b>6,79</b>	0,21	6,0	0,94	<b>6,38</b>	5,4	10	<b>17,6</b>	15,2
Bendrasis baltymas, g/l	62,20	1,64	<b>2,63</b>	61,26	0,95	<b>1,55</b>	<0,01	1,4	-0,44	0,68	1,2	2,35	3,2	3,4
Bendrasis bilirubinas, μmol/l	22,44	2,60	11,57	22,59	2,77	12,27	0,81	12,8	-1,07	<b>13,3</b>	10,0	6,9	<b>33,5</b>	31,1
GGT, U/l	58,23	2,34	4,01	60,08	1,33	2,21	<0,01	6,9	-0,03	0,13	10,8	3	3,8	22,2
Gliukozė, mmol/l	5,73	0,17	<b>2,96</b>	5,76	0,16	2,82	0,48	2,9	-0,13	0,7	2,2	0,36	5,4	6,9
ŠF, U/l	247,4	15,16	<b>6,13</b>	262,8	6,21	2,36	<0,01	3,2	-0,33	1,56	6,4	18	5,5	11,7

Kaip matyti iš 1 lentelės, ALAT, albumino, bendrojo baltymo, GGT ir šarminės fosfatazės rezultatai statistiškai reikšmingai skyrėsi ( $p < 0,01$ ), esant reikšmingumo lygmeniui  $\alpha = 0,05$ , o ASAT, bendrojo baltymo ir gliukozės atvejais statistiškai reikšmingo skirtumo negauta. Taigi darytina išvada, kad ASAT, bendrojo baltymo ir gliukozės tyrimus galima atlikti bet kuriuo iš nagrinėjamų dviejų analizatorių, tačiau ALAT, albumino, bendrojo baltymo, GGT ir šarminės fosfatazės – ne. Kartotinai tiriant šias analites, tyrimas turėtų būti atliekamas tuo pačiu analizatoriumi.

Siekiant įvertinti gautus rezultatus kokybės tikslų atžvilgiu, lentelėje pateikiamos apskaičiuotos variacijos koeficientų  $CV_{A1}$  ir  $CV_{A2}$  reikšmės lygintos su kokybės tikslu I, kuriuo išreiškiamas didžiausias priimtinas analizės netikslumas [103] – pusė individo tiriamos analizės biologinės variacijos [104]. Nustatyta, kad BIO001 analizatoriumi tirtų albumino, ASAT, bendrojo baltymo, gliukozės ir šarminės fosfatazės, o analizatoriumi BIO002 tirtų ASAT ir bendrojo baltymo variacijos koeficientai viršija I, todėl darytina išvada, kad visų šių analizių tyrimo metodų analizinės veikimo charakteristikos yra nepatenkinamos. Ypač reikėtų atkreipti dėmesį į ASAT ir bendrojo baltymo CV rezultatus, nes  $CV_{A1} > CV_{A2} > I$ . Galimos šios situacijos priežastys ir koregavimo veiksmai nagrinėjami rezultatų aptarimo skyrelyje.

Kadangi suminei paklaidai  $TE_A$  svarbūs du sandai – analizinis netikslumas CV ir poslinkis (bias), pastarojo įvertis skaičiuotas pagal 10 RIQAS išorinio kokybės vertinimo programos rezultatų poslinkį. Toks poslinkio nustatymo būdas pasirinktas todėl, kad substratų (albumino, bendrojo baltymo, bendrojo bilirubino ir gliukozės) kalibravimui naudojamo etalono neapibrėžties jo gamintojas nepateikia. 10 RIQAS išorinio kokybės vertinimo rezultatų gauta per 5 mėnesių laikotarpį, į kurį patenka ir 4 mėnesiai, per kuriuos buvo gauti lentelėje pateikti tyrimų duomenys. Poslinkis išreikštas dviem būdais:

Pirmasis– RIQAS pateikiamu RMSDI dydžiu – rezultatų standartinio nuokrypio indekso vidurkiu per 10 paskutinių programos ciklų, išreikštu standartinio nuokrypio S vienetų dydžiu. Dydis RMSDI gali įgauti teigiamą

reikšmę, jeigu laboratorijos išoriniam kokybės vertinimui pateiktų rezultatų vidurkis yra didesnis nei lyginamosios grupės rezultatų vidurkis, ir neigiamą, jei pateiktų rezultatų vidurkis yra mažesnis nei lyginamosios grupės rezultatų vidurkis. Praktiškai šis dydis nurodo, per kiek standartinių nuokrypių ir į kurią pusę nuo vidurkio vidutiniškai nukrypsta laboratorijos rezultatai išorinio kokybės vertinimo programose, lyginant su metodo grupe. Kadangi dydžiui RMSDI nėra apibrėžtų kokybės tikslų, apskaičiuotas poslinkis bias, išreikštas tikėtino poslinkio procentu (antrasis būdas):

$$\text{bias}_{\text{tikėtinas}} = (S_2 \times \text{RMSDI} / X_2) \times 100$$

Tuo tikslu daryta prielaida, kad lyginamoji išorinio kokybės vertinimo programos grupė yra pakankamai vienalytė, o jos rezultatų vidutinio standartinio nuokrypio ir laboratorijoje gautų rezultatų standartinio nuokrypio skirtumas yra nereikšmingas. Skaičiavimai atlikti tik BIO002 analizatoriaus rezultatams, nes išoriniam kokybės vertinimui buvo pateikiami tik šiuo analizatoriumi atliktų tyrimų rezultatai.

Iš gautų rezultatų matyti, kad ASAT ir bendrojo bilirubino poslinkiai viršijo didžiausio leidžiamo poslinkio ribas. Tai rodo, kad laboratorijoje taikomi šių analizių tyrimų rezultatai sistemiskai nukrypsta nuo tikėtinų verčių, o atsižvelgus į RMSDI vertės ženklą matyti, kad ASAT būdingas teigiamas sistemingas poslinkis (sistemingoji paklaida), bendrajam bilirubinui – neigiamas.

Suminė paklaida  $TE_A$  apskaičiuota taip:

$$TE_A = \text{Bias} + 1,65CV_{A2}$$

Nustatyta, kad ASAT ir bendrojo bilirubino  $TE_A$  viršijo didžiausią leidžiamą paklaidą. ASAT atveju tai lėmė abu sandai – netikslumas ir poslinkis, bendrojo bilirubino atveju – poslinkio sandas. Tikėtina, kad pastarąjį galima pagerinti pakeitus kalibravimo medžiagą, o ASAT atveju turėtų būti koreguojamas gamyklinis kalibravimo faktorius ir atliekama prietaiso techninė priežiūra.

Apskaičiuota analizatoriumi BIO002 atliktų tyrimų išplėstinė neapibrėžtis:

$$U = ((S_2)^2 + (\text{RMSDI} \times S_{\text{EQA}})^2)^{1/2};$$

čia  $S_{\text{EQA}}$  – išorinio kokybės vertinimo programoje gautas standartinis nuokrypis, tiriant artimiausios koncentracijos (aktyvumo) mėginius. Išplėstinė neapibrėžtis leidžia su 95 % pasiklovimu teigti, kad kitą kartą tiriant tą patį mėginį jo rezultato vertė bus intervale  $X \pm U$ .

## **4.2. Vidaus kokybės kontrolės rezultatai**

4.1 skyriuje pateikti duomenys buvo nagrinėjami atsižvelgiant į to paties laikotarpio ilgalaikės vidaus kokybės kontrolės duomenis. Visų aštuonių analizių vidaus kokybės kontrolės statistiniai duomenys pateikiami 2-oje lentelėje. Iš lentelės matyti, kad abiejų prietaisų albumino ir bendrojo baltymo ilgalaikės vidaus kokybės kontrolės variacijos koeficientai viršija rekomenduojamas vertes, gliukozės – prietaiso BIO002, šarminės fosfatazės – prietaiso BIO001.

Pagal prietaiso BIO002 gamintojo rekomendacijas vidaus kokybės kontrolei naudotos specifinės žmogaus serumo pagrindu pagamintos kontrolinės medžiagos, skirtos tik šio gamintojo prietaisams. Prietaise BIO001 naudotos nepriklausomo gamintojo įvairiems analizatoriams skirtos vidaus kokybės kontrolės medžiagos. Tai sudarė keblumą lyginant tarpusavyje abiejų prietaisų vidaus kokybės kontrolės rezultatus. Dėl to apsiribota tik bendromis pastabomis, kad prietaiso BIO001 ALAT ir bendrojo bilirubino abiejų kontrolinių medžiagų ilgalaikės kontrolės vidurkis buvo  $>1S$  nukrypęs nuo tikėtino vidurkio (gamintojo pateikta vertė), albumino, bendrojo baltymo ir gliukozės – vienos kontrolinės medžiagos, o prietaiso BIO002 mažai  $1S$  viršijantis nuokrypis buvo tik GGT patologinio kontrolinio serumo (KSP).

Pastebėta, kad albumino, bendrojo baltymo ir šarminės fosfatazės abiejų

gamintojų normalaus kontrolinio serumo (KSN) koncentracijų vertės buvo patologinės, BIO001 naudotos kontrolinės medžiagos tik gliukozės koncentracijos vertė buvo ribinė. Iš esmės tokios kontrolinės medžiagos neatitiko savo paskirties būti normalia kontroline medžiaga, t. y. joje esančių medžiagų koncentracijos (aktyvumai) turėjo būti sveiko individo rekomenduojamų normų ribose.

Išoriniam kokybės vertinimui buvo pateikiami tik analizatoriaus BIO002 duomenys, kurie ALAT (+1,15S), ASAT (+0,94S), bendrojo bilirubino (-1,07S) atvejais visiškai neatitiko vidaus kokybės kontrolės rezultatų tendencijų, nes juose nuokrypio nuo tikėtinų reikšmių nebuvo.

Dėl šių priežasčių neįmanoma objektyviai ir teisingai palyginti analizatoriais BIO001 ir BIO002 atliktų tyrimų rezultatų. Todėl atlikta padalintų mėginių matavimų serija.

**2 lentelė.** Vidaus kokybės kontrolės statistiniai duomenys

Analitė	Duomenys, gauti analizatoriumi BIO001								Duomenys, gauti analizatoriumi BIO002							
	KSN				KSP				KSN				KSP			
	Tikėtinas vidurkis	X	S	CV, %	Tikėtinas vidurkis	X	S	CV, %	Tikėtinas vidurkis	X	S	CV, %	Tikėtinas vidurkis	X	S	CV, %
ALAT, U/l	55	52,28	3,25	6,21	118	109,71	7,96	7,26	35	33,8	1,81	5,35	119	120,9	4,22	3,50
Albuminas, g/l	43,5	45,41	0,96	2,12	30,3	31,03	0,69	2,22	34	34,32	0,79	2,30	26	25,53	0,68	2,65
ASAT, U/l	51	52,52	2,26	4,30	133	130,61	4,77	3,65	38	38,4	2,10	5,46	177	178	6,13	3,44
Bendrasis baltymas, g/l	58,9	59,66	2,28	3,82	45,4	42,83	1,04	2,44	56	57,37	1,59	2,78	46	45,62	1,01	2,21
Bendrasis bilirubinas, $\mu\text{mol/l}$	27,7	24,29	1,46	6,02	83,2	88,29	5,73	6,49	8	7,91	0,64	8,09	86	88,33	5,57	6,31
GGT, U/l	51	52,31	2,70	5,17	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	33	33,3	1,05	3,15	100	97,09	2,79	2,87
Gliukozė, mmol/l	6,1	5,8	0,13	2,23	15,5	15,4	0,39	2,53	5,20	5,04	0,16	3,10	16,6	16,75	0,55	3,26
ŠF, U/l	232	230,59	14,63	6,34	411	400,34	16,35	4,08	236	233,7	6,34	2,71	402	406,9	11,8	2,90

n.d. – nėra duomenų (netirta dėl kontrolinės medžiagos netinkamumo)

### 3 lentelė. Padalintų mėginių tyrimų rezultatai

Gliukozė, mmol/l		Bendrasis baltymas, g/l		Albuminas, g/l		ŠF, U/l		ALAT, U/l		ASAT, U/l		GGT, U/l	
BIO002	BIO001	BIO002	BIO001	BIO002	BIO001	BIO002	BIO001	BIO002	BIO001	BIO002	BIO001	BIO002	BIO001
4,25	4,32	57,66	60,0	24,78	27,9	48	48	12	1	17	15	10	10
4,74	4,72	61,74	67,4	27,80	30,9	59	58	17	3	19	16	11	12
5,09	4,91	62,82	66,6	31,65	31,1	62	61	17	1	21	18	14	17
5,27	5,28	64,21	60,4	33,69	38,3	70	74	17	6	24	23	20	21
5,51	4,89	64,30	62,6	34,76	33,5	73	73	20	21	25	24	29	24
5,60	5,16	64,51	64,0	34,90	34,6	76	71	20	12	25	24	30	32
5,80	5,33	65,12	65,9	35,06	33,7	76	71	23	13	26	26	40	43
5,81	6,07	67,19	66,7	35,84	38,9	82	80	26	11	38	38	49	39
6,01	5,44	67,67	70,2	37,84	34,0	84	78	26	16	39	39	50	40
6,14	5,72	68,23	77,6	39,80	37,6	86	83	28	19	41	40	79	88
6,20	5,87	70,41	72,3	39,82	40,3	89	87	28	20	56	57	81	91
6,21	5,52	70,57	78,6	40,30	43,2	89	85	28	24	58	60	84	70
6,26	5,93	71,05	76,7	40,70	38,5	104	105	31	31	68	70	93	83
6,39	6,32	75,50	83,0	41,35	44,5	109	106	35	30	71	73	130	146
6,62	6,49	75,71	74,9	42,37	39,1	111	104	60	59	100	104	159	132
7,13	6,45	76,23	78,7	43,13	39,1	115	108	65	72	104	108	201	217
7,73	6,93	76,99	85,5	44,05	41,0	127	117	68	71	123	127	348	288
7,74	7,30	77,57	77,7	45,06	44,5	180	179	98	113	209	223	552	472
8,86	8,79	81,09	92,1	46,02	42,2	401	376	111	120	211	228	693	641
8,90	8,13	83,40	97,6	48,28	48,6	524	484	135	143	264	279	1278	1145



### 4.3. Padalintų mėginių tyrimai

Padalintų mėginių tyrimams serumo kaupiniai buvo ruošti pagal 3.1.1 poskyryje aprašytą metodiką. Kiekvienos analizės sukaupta po 20 mėginių taip, kad jie pasiskirstytų dažniausiai pasitaikančių verčių intervale. Padalintų mėginių tyrimų rezultatai pateikiami 3-ioje lentelėje.

Gautiems duomenims analizuoti naudota klinikinės chemijos tyrimų metodų vertinimo programos „Method validator software“ versija 1.1.10.0 (Philippe Marcuis, [www.multiqc.com](http://www.multiqc.com)) ir statistikos programa „Analyse-it“ (*Analyse-it Software, Ltd*, Jungtinė Karalystė). Išanalizuoti duomenys grafiškai vaizduoti dviem būdais: skirtumų grafiku, x ašyje pažymint tiriamos analizės koncentraciją (aktyvumą), y ašyje – skirtumą (BIO002–BIO001), ir Passing–Bablok regresinės analizės grafiku. Pastarajame x ašyje pažymima BIO002 prietaisu gauta tiriamos analizės koncentracija (aktyvumas), y ašyje – prietaisu BIO001 gauta tiriamos analizės koncentracija (aktyvumas). Punktyrinė linija vaizduoja idealią regresinės analizės tiesę, kurios nuolinkis yra lygus 1,0, o atkirta (angl. *intercept*) yra lygi 0 t. y. ši tiesė kerta koordinačių ašių susikirtimo tašką. Ištinė tiesė brėžiama pagal gautus rezultatus, kartu pateikiami pastarosios tiesės nuolinkio ir atkirtos duomenys bei jų 95 % pasiklivimo intervalai. Skirtumų grafike brėžiama tiesė, vaizduojanti vidutinį visų rezultatų porų, gautų abiem prietaisais, skirtumą ir jo 95 % pasiklivimo intervalą. Abu grafikai sudaro galimybę vaizdžiai iliustruoti gautus dviem analizatoriais tirtų padalintų mėginių skirtumus visame jų koncentracijų (aktyvumų) intervale. Analizuojant grafikus galima įvertinti ne tik atskirų koncentracijų (aktyvumų) tarpusavio atitikimo artumą, bet ir nustatyti skirtumų pobūdį: proporcinį, kai skirtumas kinta proporcingai koncentracijai (aktyvumui), ar nuolatinį, kai vienodas skirtumas matomas visame koncentracijų (aktyvumų) intervale. Proporcinis skirtumas išreiškiamas tiesės nuolinkiu, nuolatinis – atkirta. Rezultatų skirtumo priimtumas vertintas pagal „Analyse-it“ programa atliktą skirtumų analizę, atsižvelgiant į kiekvienos analizės didžiausią leidžiamą netikslumą ir poslinkį iš biologinės variacijos

duomenų bazės. Šių duomenų santrauka pateikiama 4-oje lentelėje. Vertinant padalintų mėginių tyrimų duomenis priimtinais laikyti tokie, kurių daugiau nei pusė taškų pateko į didžiausios leidžiamos paklaidos ribas pagal biologinės variacijos koncepciją.

Norint sukaupti 20 mėginių, pasiskirstančių per tiesiškumo intervalą, reikia gana daug laiko, todėl ieškant paprastesnio ir nesunkiai įgyvendinamo būdo, analizuoti keturių koncentracijų (aktyvumų) mėginiai, kurių vienas būtų žemiau rekomenduojamos normos ribos (jei tokia nustatoma), bent vienas rekomenduojamos normos ribose, vienas – ties viršutine rekomenduojamos normos riba ir vienas virš rekomenduojamos normos ribų. Šių matavimų rezultatai analizuoti analogiškai, tačiau pateikiami tik regresinės analizės grafikai.

**4 lentelė.** Skirtumų priimtimumo analizė pagal „Analyse-it“ rezultatus

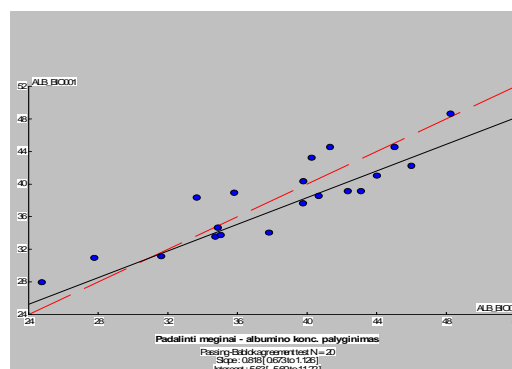
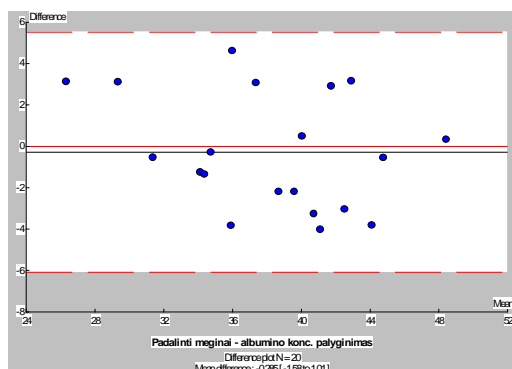
Analitė	20 padalintų mėginių rezultatas	4 padalintų mėginių rezultatas
ALAT	± (aktyvumo intervale <25 U/L skirtumas nepriimtinas)	± (aktyvumo intervale <25 U/L skirtumas nepriimtinas)
Albuminas	–	±
ASAT	+	+
Bendrasis baltymas	–	–
GGT	+	+
Gliukozė	–	±
Šarminė fosfatazė	+	+

Čia (–) – nepriimtinas, (+) – priimtinas skirtumas.

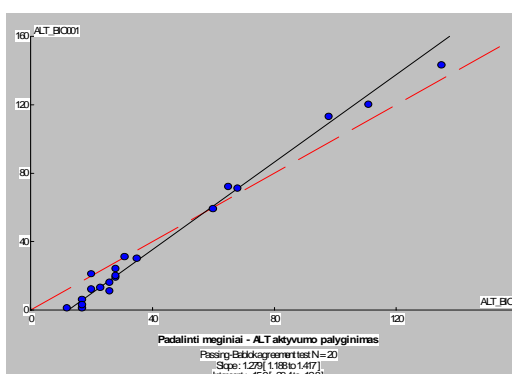
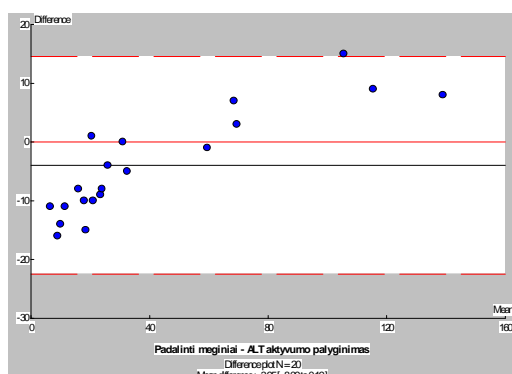
Kaip matyti iš 4 lentelės, tik albumino ir gliukozės atveju gaunami netapatūs rezultatai: 4 padalintų mėginių rezultatai yra abejotini, nes po du

taškus pateko į didžiausios leidžiamos paklaidos ribas, ir po du buvo už šių ribų. Atsižvelgiant į šiuos radinius, tolesniuose eksperimentuose analizuoti 5 padalinti mėginiai.

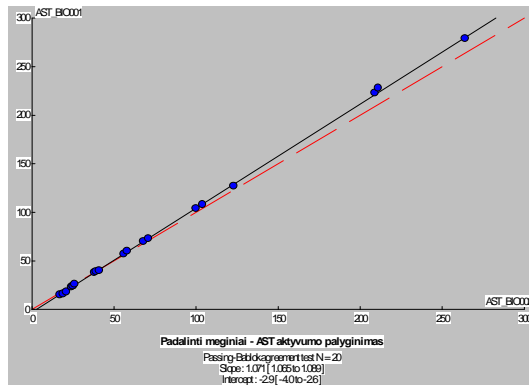
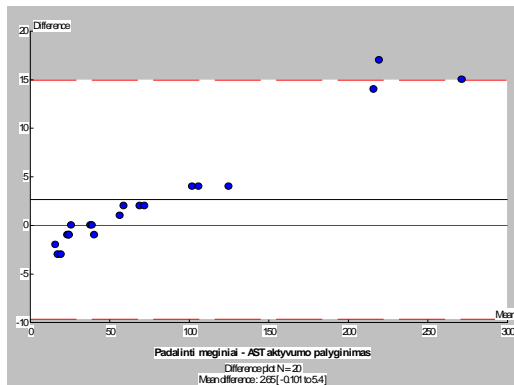
Padalintų mėginių tyrimai leidžia įvertinti ne tik vieno ar dviejų rezultatų tarpusavio atitikimą, kaip nagrinėjant vidaus kokybės kontrolės duomenis ar vieno kaupinio tyrimų rezultatus, bet viso tiesiškumo intervalo arba kliniškai svarbios jo dalies.



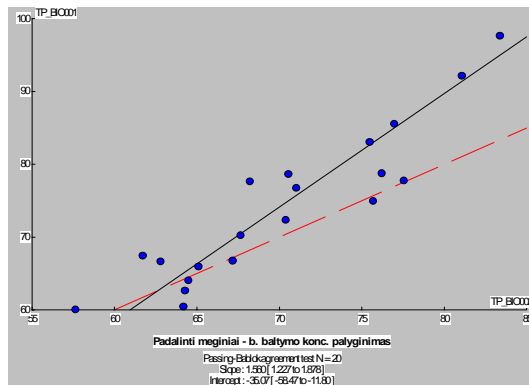
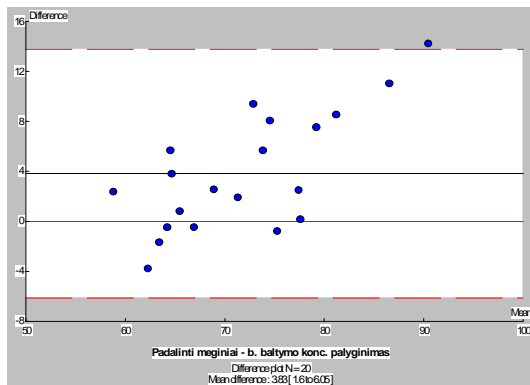
**2 pav.** Albumino koncentracijų padalintuose mėginiuose palyginimas: skirtumo BIO002–BIO001 grafikas (kairėje) ir Passing–Bablok regresinės analizės grafikas (dešinėje)



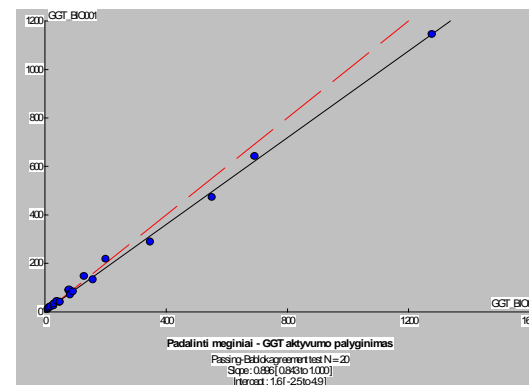
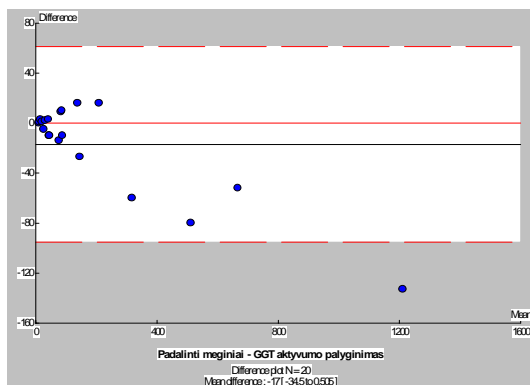
**3 pav.** ALAT aktyvumo padalintuose mėginiuose palyginimas: skirtumo BIO002–BIO001 grafikas (kairėje) ir Passing–Bablok regresinės analizės grafikas (dešinėje)



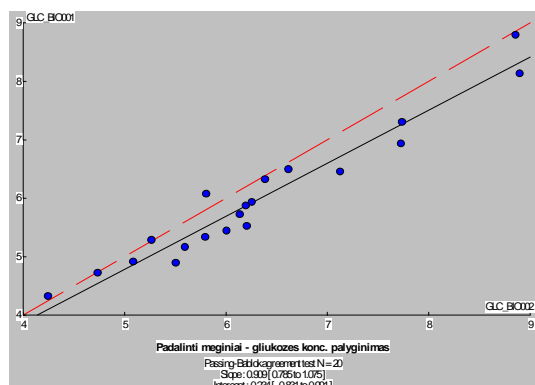
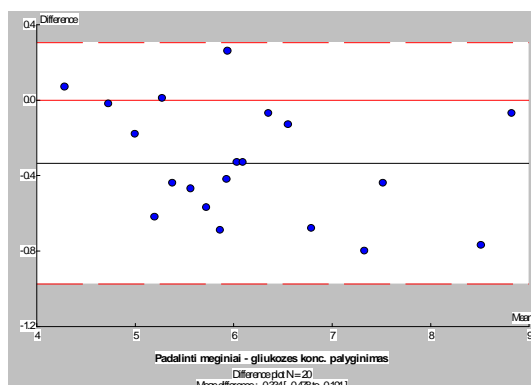
**4 pav.** ASAT aktyvumo padalintuose mėginiuose palyginimas: skirtumo BIO002–BIO001 grafikas (kairėje) ir Passing–Bablok regresinės analizės grafikas (dešinėje)



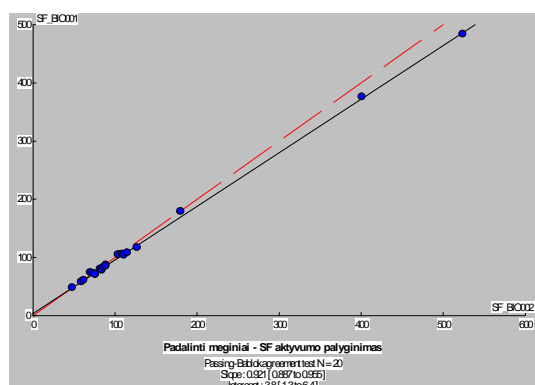
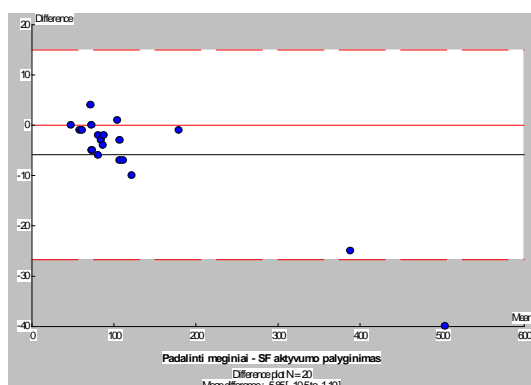
**5 pav.** Bendrojo baltymo koncentracijų padalintuose mėginiuose palyginimas: skirtumo BIO002–BIO001 grafikas (kairėje) ir Passing–Bablok regresinės analizės grafikas (dešinėje)



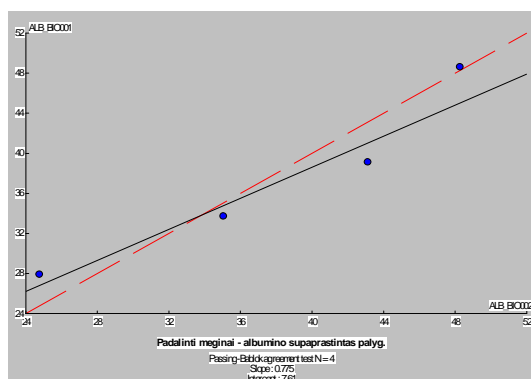
**6 pav.** GGT aktyvumo padalintuose mėginiuose palyginimas: skirtumo BIO002–BIO001 grafikas (kairėje) ir Passing–Bablok regresinės analizės grafikas (dešinėje)



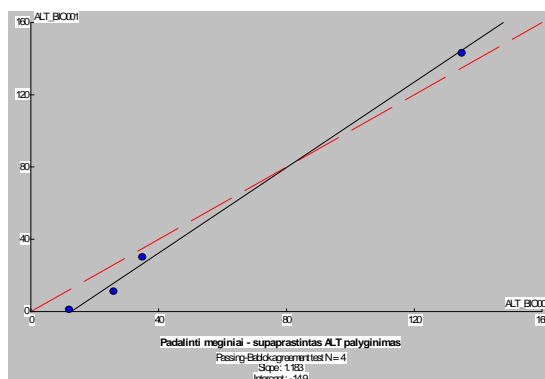
**7 pav.** Gliukozės koncentracijos padalintuose mėginiuose palyginimas: skirtumo BIO002–BIO001 grafikas (kairėje) ir Passing–Bablok regresinės analizės grafikas (dešinėje)



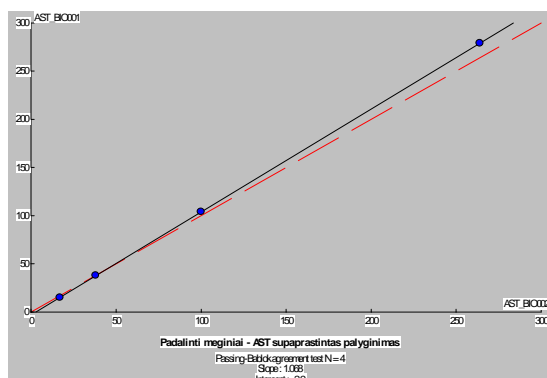
**8 pav.** ŠF aktyvumo padalintuose mėginiuose palyginimas: skirtumo BIO002–BIO001 grafikas (kairėje) ir Passing–Bablok regresinės analizės grafikas (dešinėje)



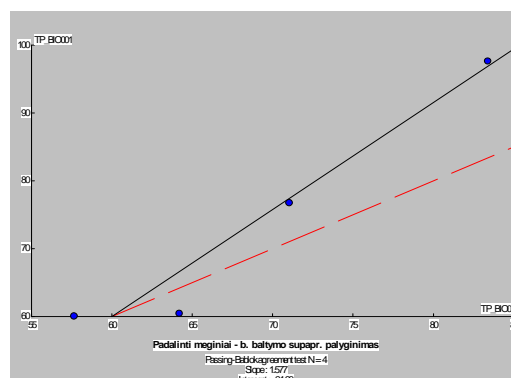
**9 pav.** Albumino koncentracijos padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas: Passing–Bablok regresinės analizės grafikas



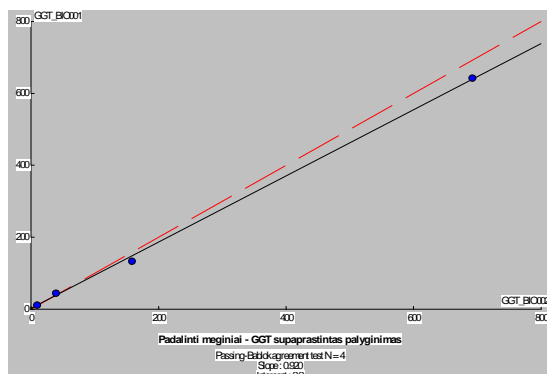
**10 pav.** ALAT aktyvumo padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas: Passing–Bablok regresinės analizės grafikas



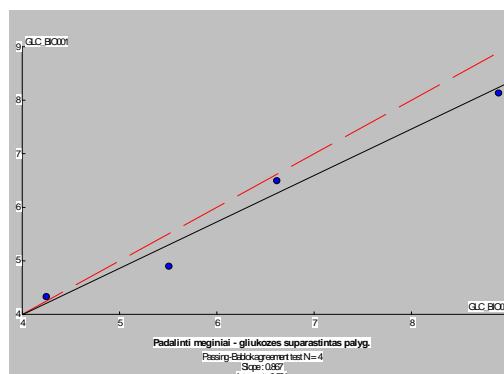
**11 pav.** ASAT aktyvumo padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas: Passing–Bablok regresinės analizės grafikas



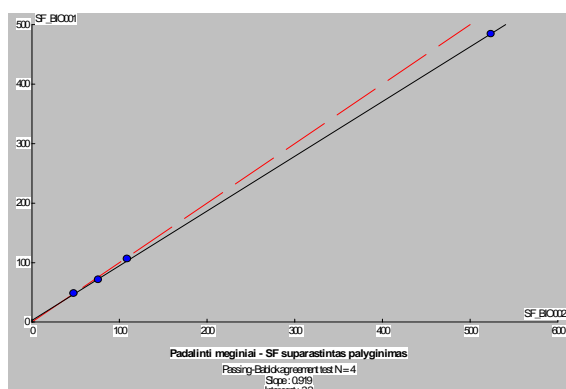
**12 pav.** Bendrojo baltymo koncentracijos padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas: Passing–Bablok regresinės analizės grafikas



**13 pav.** GGT aktyvumo padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas: Passing–Bablok regresinės analizės grafikas



**14 pav.** Gliukozės koncentracijos padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas: Passing–Bablok regresinės analizės grafikas



**15 pav.** ŠF aktyvumo padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas: Passing–Bablok regresinės analizės grafikas

#### 4.4. Proceso gerinimas

Atskaitos tašku laboratorijos veiklos mastams įvertinti pasirinkti 2005 metų duomenys. Tuo metu Laboratorinės diagnostikos centre (LDC) veikė penkios laboratorijos, kuriose per metus iš viso buvo atlikta 1 109 369 tyrimai. Tyrimų srautų pasiskirstymas pateikiamas 5-oje lentelėje

**5 lentelė.** 2005 m. LDC struktūra ir tyrimų srautai

Laboratorija	Tyrimų skaičius	Padaliniai, veikiantys atskirai nuo pagrindinės laboratorijos
Biochemijos laboratorija	750 815	Reanimacijos skyrių padalinys, radioimuninių tyrimų padalinys
Hematologijos ir bendrosios citologijos laboratorija	247 545	
Mikrobiologijos laboratorija	34 698	Virusų žymenų tyrimų padalinys, molekulinės diagnostikos padalinys
Klinikinės imunologijos laboratorija	15 027	
Kraujo perpylimo laboratorija	61 284	

Laboratorinės diagnostikos centre 2005 m. pabaigoje dirbo 145 darbuotojai. Tyrimai Biochemijos, Hematologijos ir bendrosios citologijos, Kraujo perpylimo laboratorijose buvo atliekami apskritą parą 7 dienas per savaitę, centrinėje Mikrobiologijos laboratorijoje – nuo 7 iki 19 valandos 7 dienas per savaitę, jos virusų žymenų tyrimų ir molekulinės diagnostikos padaliniuose, taip pat Klinikinės imunologijos laboratorijoje darbo dienomis nuo 7 iki 16 valandos, o transplantuojant organus šių laboratorijų darbuotojai kviečiami bet kuriuo metu. Šiuo laikotarpiu buvo įrengiamos naujos patalpos, į kurias buvo planuojama perkelti iki tol skirtingose Santariškių klinikų vietose veikusias laboratorijas.



Esamai situacijai objektyviai įvertinti atlikta LDC darbo srautų analizė. Šiai analizei pasirinkta savaitės diena ketvirtadienis, nes remiantis anksčiau turėtais statistiniais duomenimis manyta, jog darbo srautai šią dieną geriausiai atspindi vidutinę darbo dieną laboratorijoje. Atliekant darbo srautų analizę, analizuotas į laboratorijas per 24 valandas patekusių mėginių srautas ir mėginių skaičiaus pasiskirstymas per parą, stebėti procesai visoje laboratorijoje nuo mėginio patekimo į laboratoriją iki jo atidavimo į trumpalaikį archyvą ir/ar sunaikinimo atlikus visus tyrimus, kaip nustatyta laboratorijos Kokybės vadove.

Gauti labai kompleksiški duomenys, todėl apsiribota tik detalio Biochemijos laboratorijos srautų analize. Pagal gautus Biochemijos laboratorijos darbo krūvio duomenis atlikta darbo krūvio modeliavimo analizė (naudota programa „Accelerator“, *Abbott*, JAV) ir nustatytos procesų gerinimo sritys.

Iš 16 paveiksle pateiktos informacijos ir mėgintuvėlių srautų biochemijos laboratorijoje schemos matyti, kad mėgintuvėlis laboratorijoje turi pereiti 24 etapus (schemoje pavaizduota rusva spalva), o informacija – 13 etapų (mėlyna spalva). Rankinį techninį darbą laboratorijos darbuotojas turi atlikti 37 etapuose, iš kurių penkiuose yra pavojus užsikrėsti, dvylikoje gali įvykti reikšminga žmogaus klaida.

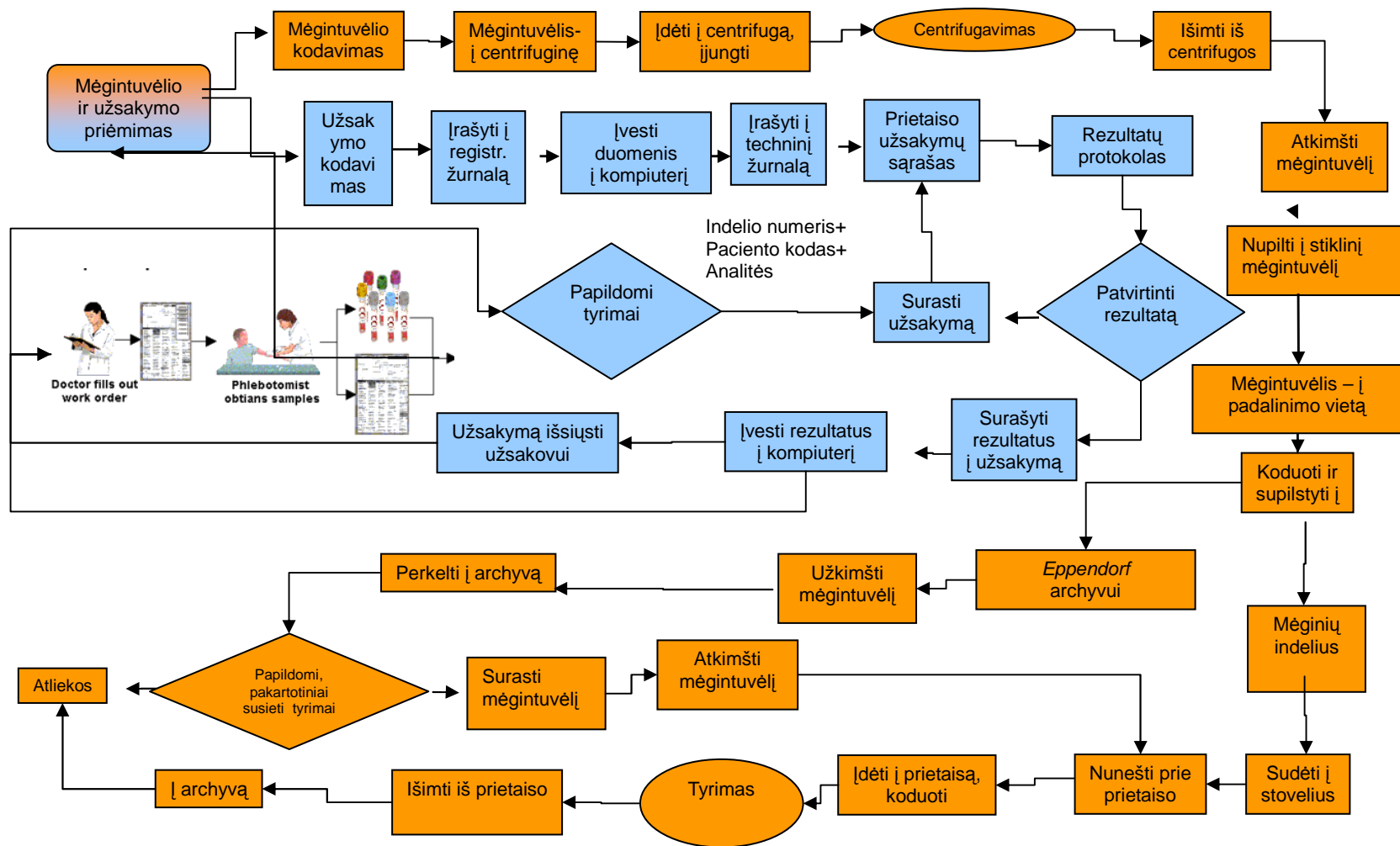
17 paveiksle duomenys apie mėgintuvėlių (raudona spalva) ir informacijos (mėlyna spalva) kelią Laboratorinės diagnostikos centre pavaizduoti naujų LDC patalpų plane.

Iš pastarosios schemos aiškiai matyti, kad ir naujose patalpose, neatlikus esminių proceso pertvarkos žingsnių, nebus pasiekta daugiau efektyvumo, o kartu nebus galimybės užtikrinti kokybiškesnių paslaugų teikimo užsakovui.

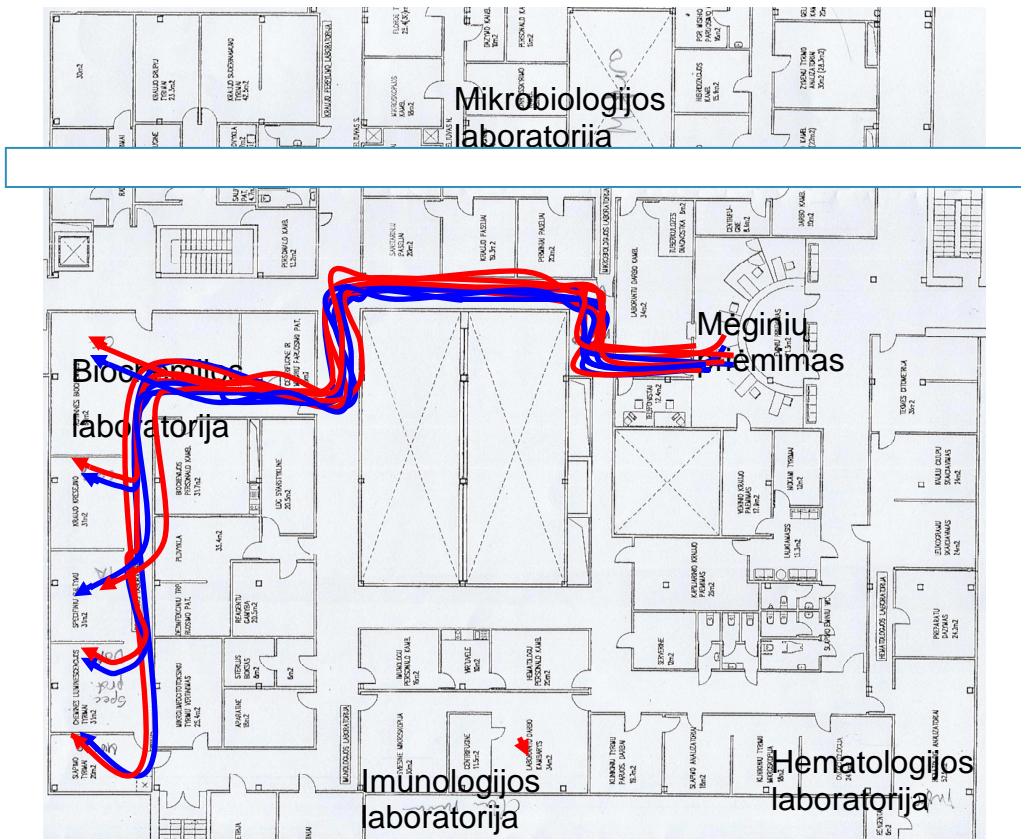
Nustatyta, kad tyrimai laboratorijoje atliekami 9 analizatoriais, naudojamos aštuonios skirtingos kompiuterio programos, valdančios prietaisus, jie nėra sujungti į bendrą tinklą, nors veikia gerai išvystyta laboratorijos informacinė sistema.

Apskaičiuota, kad vidutinė skubaus tyrimo rezultato pateikimo

užsakovui trukmė svyruoja vidutiniškai nuo 1 val. 10 min. mažiausios apkrovos metu iki 2 val. 20 min. esant didžiausiai apkrovai. Vidutinė rutininio tyrimo rezultato pateikimo užsakovui trukmė yra apytiksliai 4 val.

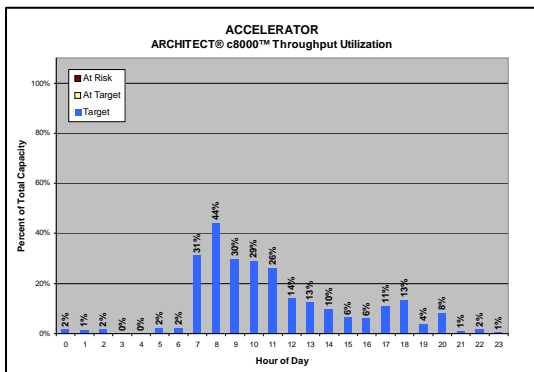


16 pav. Biochemijos laboratorijos informacijos ir mėgintuvėlių srautų schema

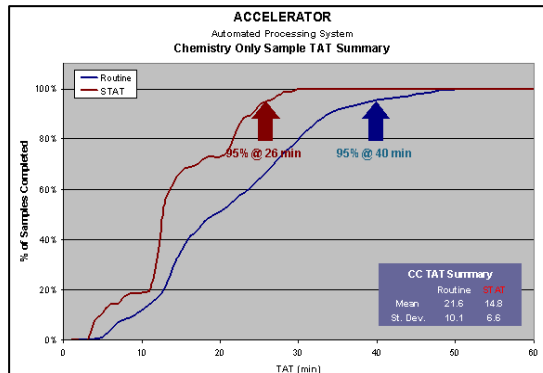


17 pav. Prognozuojami informacijos ir mėgintuvėlių srautai naujose LDC patalpose

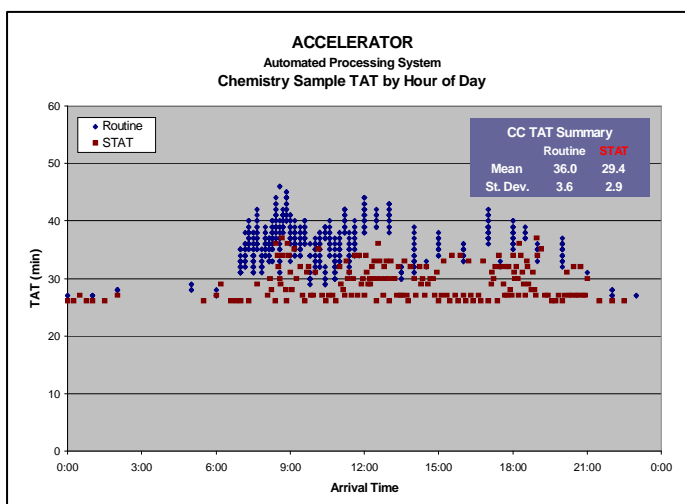
## Pajėgumo planavimas



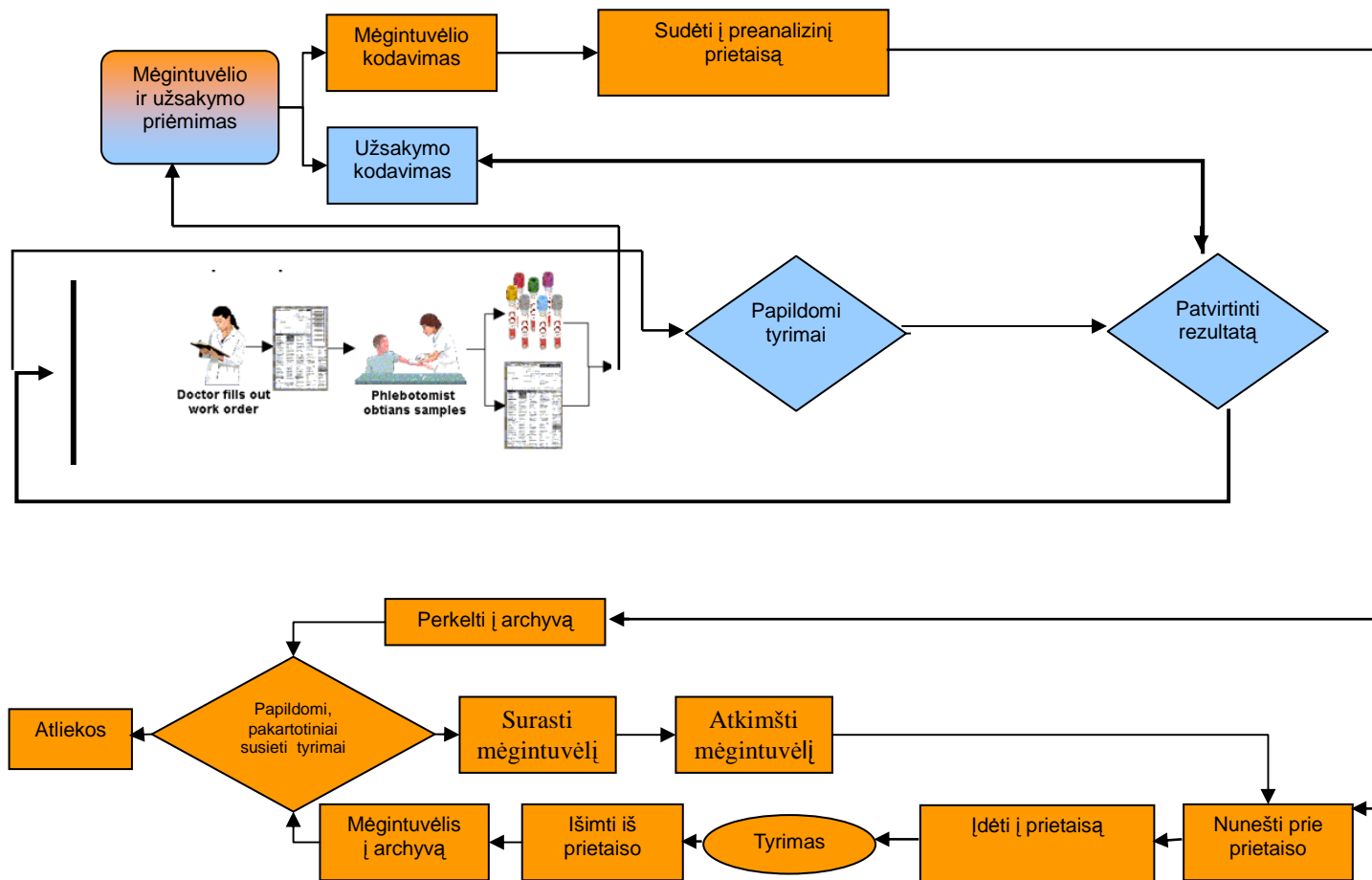
## Efektyvumas



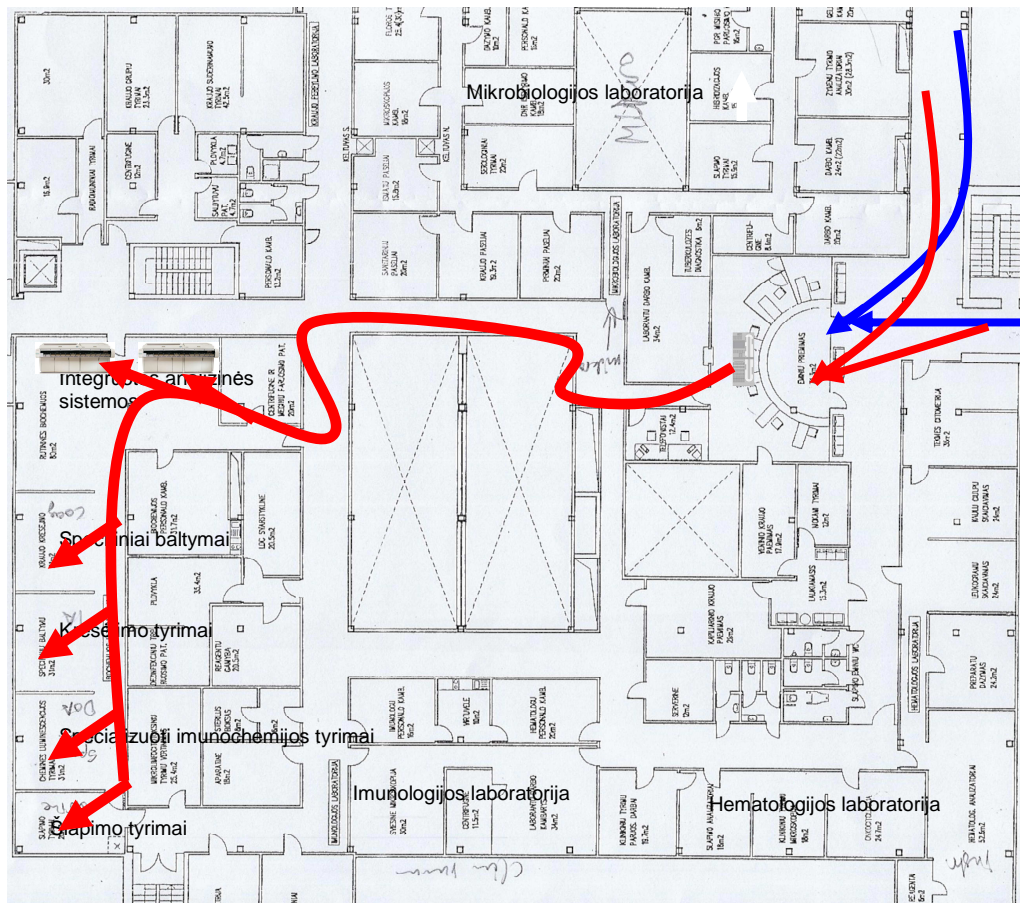
## Rezultatų išdavimo laiko analizė



## 18 pav. Darbo krūvio modeliavimo analizė



19 pav. Informacijos ir mėgintuvėlių srautų schema, pritaikius LEAN koncepciją



20 pav. Optimizuotas informacijos ir mėgintuvėlių srautas naujoje laboratorijoje

Apibendrinus gautą informaciją, nustatytos procesų gerinimo kryptys:

- skirtingų laboratorijos sričių – mikrobiologijos ir imunochemijos – sujungimas (konsolidacija);
- biochemijos ir imunochemijos instrumentų integravimas;
- informacijos srautų judėjimo efektyvumo didinimas įdiegiant mėginių brūkšninį kodavimą, sujungiant prietaisus į bendrą tinklą per tarpinę programą (angl. *middleware*);
- preanalizinių procesų automatizavimas įdiegiant robotinę mėginių ruošimo sistemą.

Pagal gautus Biochemijos laboratorijos darbo krūvio duomenis atlikta darbo krūvio modeliavimo analizė.

Darbo krūvio ir jo modeliavimo optimizuotos laboratorijos sąlygomis analizė pateikiama 3 paveiksle. Nustatyta, kad vidutiniškai per parą laboratorijoje ištiriama 750 mėginių, tarp kurių 25 % yra skubūs. Didžiausias į laboratoriją patenkančių mėginių skaičius registruojamas tarp 8 ir 9 val. Vidutiniškai vienu trečdaliu mažiau mėginių per valandą gaunama iki 7 val. ryto ir nuo 9 iki 12 val. Fiksuotas dar vienas nežymus mėginių srauto padidėjimas 17–18 val.

Paaiškėjo, kad optimizavus procesą ir įdiegus dvi identišką konsoliduotas analizines sistemas, jomis būtų galima ištirti 96 % į laboratoriją patenkančių mėginių. Planiniai tyrimai vidutiniškai būtų atliekami per 36 min., o skubūs – per 29,4 min. nuo jų patekimo į laboratoriją, didžiausios apkrovos laiku – atitinkamai per 46 ir 37 min. 95 % skubių klinikinės chemijos tyrimų būtų galima atlikti per 26 min., 95 % planinių klinikinės chemijos tyrimų – per 40 min. Esant didžiausiai prietaisų apkrovai būtų išnaudojama 44 % jų galimybių.

Kaip matyti 4 paveiksle, įdiegus LEAN koncepciją mėgintuvėlio kelias laboratorijoje sutrumpėjo iki 13 etapų, o informacijos – iki 3–4 etapų.



#### 4.5. Integruotų analizinių sistemų kokybės charakteristikų tyrimas

Igyvendinus 4.4 skyriuje nagrinėtą Biochemijos laboratorijos veiklos optimizavimo planą, analizės proceso kokybiniams pokyčiams įvertinti 12 mėnesių vykdyta trijų lygių rutininės klinikinės chemijos tyrimų vidaus kokybės kontrolės stebėseną. Kokybės kontrolės matavimai buvo atlikti sustiprintos budros sąlygomis naujomis integruotomis analizinėmis sistemomis 1–3 kartus per parą, tyrimus atliekant gamintojo rekomenduotais reagentais ir metodais. Gauti duomenys buvo palyginti su tų pačių kontrolinių medžiagų tyrimų, atliktų įvairiose pasaulio laboratorijose per tą patį laikotarpį, kumuliaciniais rezultatais ir iki tol naudoto analizatoriaus, pakeitusio analizatorius BIO001 ir BIO002, vieno mėnesio vidaus kontrolės rezultatais. Įvairių laboratorijų kumuliacinių rezultatų statistinis apdorojimas vykdytas bendradarbiaujant su kompanija *Bio-Rad Laboratories* (JAV). Vaizdumui pateiktas ir nagrinėjamų analičių individo biologinės variacijos koeficientas kaip rekomenduojamas didžiausio netikslumo matas (kokybės tikslas). Kompleksiniai palyginimo duomenys teikiami 6 lentelėje.

Kaip matyti iš 6 lentelės, daugumos nagrinėjamų analičių netikslumas, išreikštas variacijos koeficientu, pradėjus naudoti naujas analizės sistemas sumažėjo: aspartataminotransferazės (ASAT), bendrojo bilirubino,  $\gamma$ -gliutamilttransferazės (GGT), gliukozės, šarminės fosfatazės, o bendrojo baltymo iš esmės nepakito. Apskaičiuoti laboratorijos CV lyginant su kumuliaciniu įvairių laboratorijų CV, kuris visų šių analičių, išskyrus šarminę fosfatazę, yra didesnis nei laboratorijos CV. Nagrinėjant šarminės fosfatazės analizės charakteristikas pastebėta, kad tyrimams naudojami reagentai (Tarptautinės klinikinės chemijos ir laboratorinės medicinos federacijos (IFCC) metodas) nepasižymi dideliu stabilumu atidarius pakuotę. Todėl siūlyta atidarytą pakuotę dalinti analizinėmis porcijomis ir reagentus naudoti trumpesnę laiką, tačiau ryškesnių stabilumo gerėjimo pokyčių negauta.

**6 lentelė.** Integruotų analizinių sistemų 12 mėnesių kontrolės lyginamieji duomenys

Analitė		Kontrolė 1			Kontrolė 2			Kontrolė 3			I, %	Analizatorius BIO003	
		Kumu- liacinė	BIO004	BIO005	Kumu- liacinė	BIO004	BIO005	Kumu- liacinė	BIO004	BIO005		KS1	KS2
ALAT, U/l	Priskirtoji vertė	22,2			83,1			187				35	138
	Vidurkis	19,6	20,0	19,4	74,9	76,3	75,8	174,9	168,6	168,9		34,7	134
	S	1,93	1,64	2,69	3,39	6,34	7,73	6,61	15,6	19,9		2,2	5,3
	CV	9,8	8,2	<b>13,8</b>	4,5	8,31	10,2	3,8	9,2	11,8	12,2	6,48	3,92
	N	1896	202	213	962	225	198	1680	236	212		27	27
Albuminas, g/l	Priskirtoji vertė	27,2			36,9			46,6				41	27,4
	Vidurkis	27,4	27,6	27,7	37,4	37,4	37,2	47,6	47,4	47,2		40,98	27,56
	S	0,54	0,72	1,85	0,66	0,51	0,68	0,90	0,73	0,64		0,97	0,77
	CV	<b>2,0</b>	<b>2,6</b>	<b>6,69</b>	<b>1,84</b>	<b>1,37</b>	<b>1,84</b>	<b>1,90</b>	1,53	1,36	1,6	<b>2,37</b>	<b>2,80</b>
	N	242	234	231	351	220	194	246	228	217		24	24
ASAT, U/l	Priskirtoji vertė	36,9			100			240				38	152
	Vidurkis	36,3	35,4	34,6	95,4	93,1	91,4	230,6	212,8	207,5		39,2	148,7
	S	1,05	0,85	0,75	2,80	6,05	2,62	6,15	12,1	9,04		2,9	7,0
	CV	2,9	2,3	2,18	2,9	<b>6,5</b>	2,8	2,7	5,6	4,35	6,0	<b>7,29</b>	4,7
	N	1902	232	223	958	219	195	1685	231	213		27	27

Analitė		Kontrolė 1			Kontrolė 2			Kontrolė 3			I, %	Analizatorius BIO003	
		Kumu- liacinė	BIO004	BIO005	Kumu- liacinė	BIO004	BIO005	Kumu- liacinė	BIO004	BIO005		KS1	KS2
Bendrasis baltymas, g/l	Priskirtoji vertė	39,3			53,8			70,2				62	45,7
	Vidurkis	39,28	39,33	39,1	53,28	53,27	53,07	70,12	69,73	69,44		61,01	45,67
	S	0,76	1,24	1,3	0,77	1,53	1,19	0,8	1,32	1,30		0,97	1,31
	CV	<b>1,9</b>	<b>3,15</b>	<b>3,35</b>	1,4	<b>2,89</b>	<b>2,25</b>	1,1	<b>1,88</b>	<b>1,88</b>	1,4	<b>1,59</b>	<b>2,87</b>
	N	2047	235	225	1304	224	197	1806	235	221		27	27
Bendrasis bilirubinas, μmol/l	Priskirtoji vertė	9,33			57,1			134				26,4	85,10
	Vidurkis	7,74	8,27	8,17	45,7	51,6	51,8	113,9	118,5	118,1		23,88	85,43
	S	0,98	0,73	0,74	5,90	3,43	3,35	11,54	7,12	6,96		2,39	8,06
	CV	12,7	8,82	9,11	<b>12,9</b>	6,65	6,47	10,1	6,01	5,89	12,8	10,01	9,43
	N	1004	242	258	625	223	230	934	237	216		27	27
GGT, U/l	Priskirtoji vertė	29			83,8			133				35	138
	Vidurkis	29,9	29,08	29,2	85,86	83,7	83,9	137,6	131,7	131,8		34,5	128,2
	S	1,6	1,23	1,36	5,6	4,09	4,23	6,47	5,55	5,8		3,5	10,5
	CV	5,3	4,25	4,65	6,5	4,88	5,04	4,7	4,2	4,4	6,9	<b>10</b>	<b>7,6</b>
	N	1597	233	229	1072	216	203	1345	233	216		27	27

Analitē		Kontrolē 1			Kontrolē 2			Kontrolē 3			I, %	Analizatorius BIO003	
		Kumu- liacinē	BIO004	BIO005	Kumu- liacinē	BIO004	BIO005	Kumu- liacinē	BIO004	BIO005		KS1	KS2
Gliukozē, mmol/l	Priskirtoji vertē	3,38			6,65			20,5				6,2	15,0
	Vidurkis	3,37	3,33	3,35	6,66	6,62	6,66	20,7	20,2	20,4		5,92	14,6
	S	0,06	0,06	0,07	0,11	0,12	0,14	0,33	0,36	0,40		0,47	0,66
	CV	2,0	1,82	2,19	1,7	1,9	2,19	1,6	1,79	1,99	2,9	<b>5,1</b>	<b>4,5</b>
	N	2063	230	227	1297	216	198	1789	235	215		30	30
Šarminē fosfatazē, U/l	Priskirtoji vertē	33,1			184			367				188	372
	Vidurkis	30,7	29,3	28,9	181,1	183,5	161,1	368,2	343,7	319,9		183,5	360
	S	2,18	2,16	2,46	5,95	22,9	10,0	7,64	13,4	16,3		23	44,1
	CV	<b>7,1</b>	<b>7,4</b>	<b>8,7</b>	<b>3,3</b>	<b>12,48</b>	<b>6,23</b>	2,1	<b>3,9</b>	<b>5,12</b>	3,2	<b>12,48</b>	<b>12,25</b>
	N	1849	225	200	1112	219	187	1607	229	217		27	27

Nestandartinis yra bendrojo baltymo atvejis. Bendrasis baltymas tradiciškai kraujo serume nustatomas Biureto metodu. Tai labai gerai žinoma reakcija, tačiau akivaizdu, kad jos analizinis tikslumas yra ribotas, bent jau lyginant su individo bendrojo baltymo koncentracijos biologine variacija. Kadangi pastaroji yra labai maža – 2,7 %, net šiuolaikinė technologija vargiai gali atitikti rekomenduojamą didžiausią netikslumą –  $CV < 0,5CV_I$ . Panašus yra ir albumino (tirta bromkrezolio žaliojo metodu) atvejis. Nors variacijos koeficientas ir sumažėjo, tačiau užtikrinti  $CV < 1,6$  nepavyko žemutinėje rekomenduojamos normos ir patologiškai sumažėjusio albumino koncentracijų ribose.

ALAT ilgalaikis variacijos koeficientas padidėjo, nors neviršijo rekomenduojamo kokybės tikslo – pusės individo biologinės variacijos koeficiento I (ASAT)=12,2 %. Atkreiptinas dėmesys, kad su IFCC rekomendacijomis suderintas metodas be piridoksalfosfato, kuris taikomas laboratorijoje, jau daugiau kaip penkerius metus yra griežtai kritikuojamas dėl to, kad jis neatitinka šiuolaikinės IFCC standartizacijos. Daugelyje laboratorijų jis vis dar naudojamas dėl mažesnės savikainos, tačiau tik darant kompromisus kokybės sąskaita.

Buvo palygintas analizatoriais A1 ir A2 gautų rezultatų sutapimas. Statistiškai reikšmingų skirtumų negauta. Šarminės fosfatazės atveju dėl reagento nestabilumo pastebėtas vidurkių skirtumas, tačiau dėl didelio standartinio nuokrypio šis skirtumas statistiškai nepatikimas.

Išoriniam kokybės vertinimui per nagrinėjamą laikotarpį pasirinkta *Labquality* (Suomija) vykdoma Bendrosios klinikinės chemijos programa B ir C, kurioje naudojamos pamatinės medžiagos arba tikrosios tiriamų analičių vertės nustatomos pamatiniais metodais, kur jie egzistuoja. Stebėti ir analizuoti išorinio kokybės vertinimo programų rezultatai, sukaupti per 15 mėnesių (7 lentelė). Bendrojo baltymo, bendrojo bilirubino, GGT ir gliukozės per visą šį laikotarpį gauta normali rezultatų variacija, šarminės fosfatazės gauti pavieniai riktai, matomas nedidelis poslinkis (vidutiniškai (-7) U/l arba (-8,25 %)) nuo metodo grupės. ALAT ir ASAT atveju nuolat gaunami nepatenkinami mažo

aktyvumo mėginių rezultatai (<15 U/l), kai šią ribą viršijantys rezultatai yra priimtini, nors taip pat matoma neigiamo poslinkio tendencija. Albumino per analizuojamą laikotarpį visi rezultatai buvo vidutiniškai 14,5 % arba 6 g/l didesni nei metodo grupės rezultatai ir viršijo priimtina nuokrypio ribą.

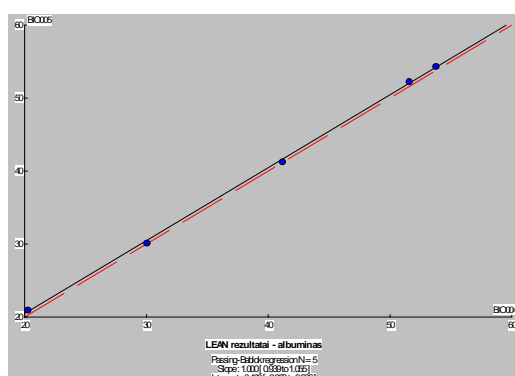
**7 lentelė.** Integruotų analizinių sistemų išorinio kokybės vertinimo duomenų analizė.

Analitė	Vidutinis nuokrypis per 15 mėn. (poslinkis), %	Priimtinas nuokrypis, %
ALAT	-12,85 (-22,7 ir -2,9)*	± 12
Albuminas	14,5	± 5
ASAT	- 11,2 (-15,4 ir -7,1) *	± 12
Bendras baltymas	0,2	± 5
Bendras bilirubinas	-2,3	± 12
Gliukozė	1,5	± 6
GGT	-4,8	± 12
Šarminė fosfatazė	-8,25	± 12

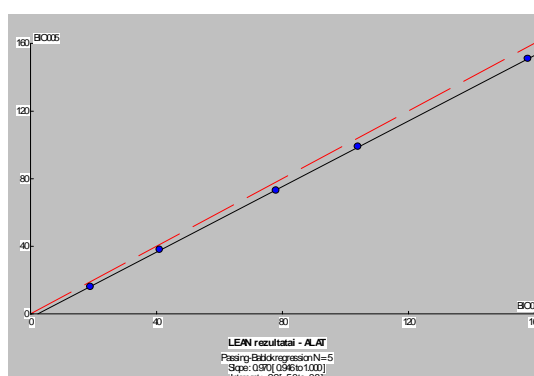
\* – vidutinis nuokrypis skirtingas esant skirtingam aktyvumui

Integruotų analizinių sistemų veikimo charakteristikoms įvertinti taip pat taikyti padalintų mėginių tyrimai. Atsižvelgiant į ankstesnių eksperimentų rezultatus ir siekiant rasti kuo paprastesnį ir kartu pakankamai veiksmingą padalintų mėginių tyrimo būdą, buvo tiriami penkių skirtingų koncentracijų (aktyvumų) mėginių kaupiniai. Tyrimų duomenys pateikti 8 lentelėje ir pavaizduoti grafiškai Passing–Bablok regresinės analizės grafikais (21–28 pav.). Iš grafikų matyti, kad visų analizių, išskyrus šarminės fosfatazės, gauti rezultatai artimi idealiems: regresijos kreivių nuolinkis svyruoja tarp 0,97 ir 1,00. Tačiau šarminės fosfatazės regresinės analizės tiesės nuolinkis tik 0,863 rodo ryškius dviejų identiškų analizinių sistemų rezultatų proporcingus

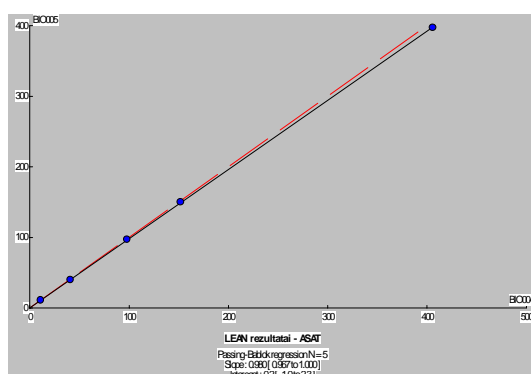
skirtumus. Iš esmės padalintų mėginių tyrimų duomenys patvirtina ir gerai papildo praplėstos vidaus kokybės kontrolės duomenis, kurie taip pat atskleidė šarminės fosfatazės proporcinio skirtumo tendenciją. Vis dėlto vidaus kokybės kontrolei paprastai naudojamos dviejų lygių kontrolinės medžiagos ir iš turimų rezultatų būtų galima manyti, kad žemutiniame rekomenduojamos normos ribų intervale abiejų sistemų rezultatai gerai sutampa, o „kontrolės 2“ arba „kontrolės 3“ rezultatai nesuteikia informacijos apie kliniškai svarbią sritį (apie 150 U/l).



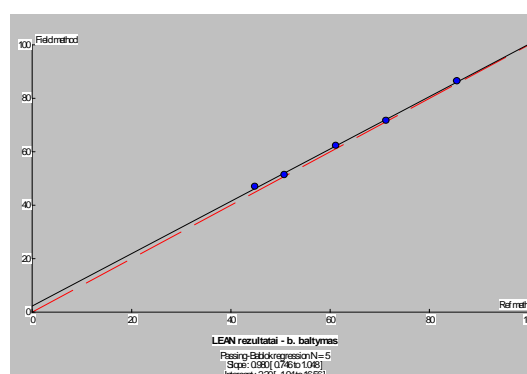
**21 pav.** Albumino koncentracijos padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas, įgyvendinus LEAN koncepciją



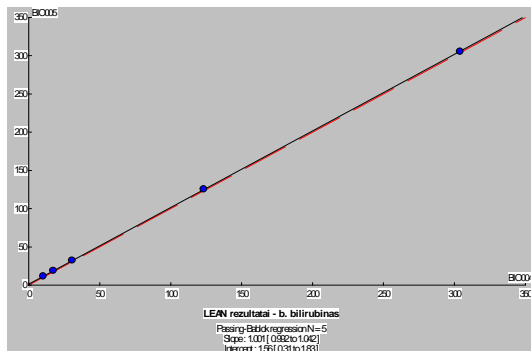
**22 pav.** ALAT aktyvumo padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas, įgyvendinus LEAN koncepciją



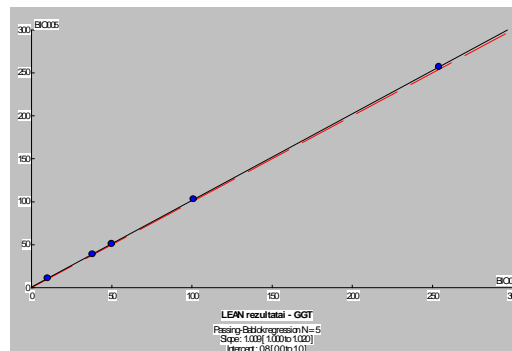
**23 pav.** ASAT aktyvumo padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas, įgyvendinus LEAN koncepciją



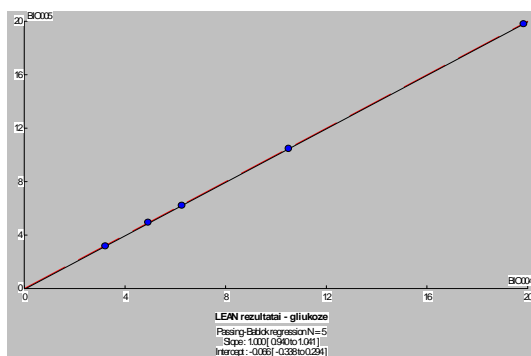
**24 pav.** Bendrojo baltymo koncentracijos padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas, įgyvendinus LEAN koncepciją



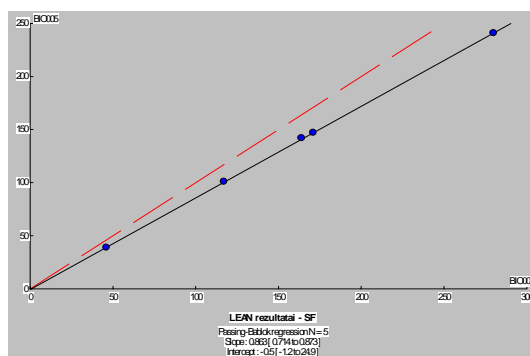
**25 pav.** Bendrojo bilirubino koncentracijos padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas, įgyvendinus LEAN koncepciją



**26 pav.** GGT aktyvumo padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas, įgyvendinus LEAN koncepciją



**27 pav.** Gliukozės konc. padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas, įgyvendinus LEAN koncepciją



**28 pav.** ŠF aktyvumo padalintuose mėginiuose supaprastintas palyginimas, įgyvendinus LEAN koncepciją



**8 lentelė.** Integruotų analizinių sistemų padalintų mėginių tyrimų duomenys

Gliukozė, mmol/l		Bendrasis baltymas, g/l		Albuminas, g/l		ŠF, U/l		ALAT, U/l		ASAT, U/l		GGT, U/l		Bendrasis bilirubinas, μmol/l	
BIO004	BIO005	BIO004	BIO005	BIO004	BIO005	BIO004	BIO005	BIO004	BIO005	BIO004	BIO005	BIO004	BIO005	BIO004	BIO005
3,23	3,16	44,9	46,9	20,30	20,90	46	39	19	16	11	11	10	11	10,2	11,6
4,93	4,93	50,8	51,3	30,07	30,07	117	101	41	38	41	40	38	39	17,3	19,0
6,27	6,19	61,2	62,2	41,20	41,20	164	142	78	73	98	97	50	51	30,6	32,2
10,51	10,45	71,3	71,6	51,60	52,17	171	147	104	99	152	150	101	103	123,4	125,4
19,85	19,79	85,6	86,4	53,80	54,27	280	241	158	151	406	397	254	257	304,1	305,4

## 5. REZULTATŲ APITARIMAS

Pradėti tyrinėjimus klinikinės chemijos laboratorijos kokybės valdymo srityje paskatino gydytojų klinikistų, kasdien naudojančių ir vertinančių laboratorijos pateiktus rezultatus, nuolat išsakomos abejonės ir užduodami pagrįsti klausimai apie ligonio tyrimų rezultatų kitimus, kurie neretai yra kliniškai nepaaiškinami. Nagrinėjant tokius abejones keliančius faktus pirmiausia tradiciškai buvo žiūrima į vidaus kokybės kontrolės rezultatus, kurie neretai neduodavo jokie atsakymo į klausimą, o kartais parodydavo priešingą tendenciją nei gautas kliniškai nepaaiškinamas rezultatas. Šiais atvejais buvo peržiūrimi išorinio kokybės vertinimo programų rezultatai, kurie dalį abejonių išsklaidydavo, dalį dar labiau sustiprindavo. Vidaus kokybės kontrolės ir išorinio kokybės vertinimo rezultatai būdavo vertinami vadovaujantis galiojančiuose teisės aktuose nurodytomis didžiausiomis leidžiamomis paklaidų ribomis, kurios buvo vienintelis laboratorinių tyrimų kokybės matas, nors kartais atrodydavo nepasiekiamos. Jokių kitų kriterijų (analizės kokybės tikslų) kokybei klinikinės chemijos laboratorijoje vertinti Lietuvoje nebuvo taikoma.

Pasaulio literatūroje buvo daug rašoma apie kokybės tikslų nustatymą ir būdus, kaip juos pasiekti taikant įvairias vidaus kokybės kontrolės formas, pasitelkiant statistikos metodus ir išorinį kokybės vertinimą, diegiant kokybės valdymo sistemas [47, 54, 56, 103–109]. Daugelis siūlomų kokybės valdymo ir užtikrinimo metodų atrodė labai sudėtingi ir menkai pritaikomi kasdien naudoti laboratorijoje, todėl ieškota kiekvienai laboratorijai lengvai įgyvendinamo modelio, leidžiančio be didelių investicijų ir papildomų pastangų pagerinti užsakovui teikiamų paslaugų kokybę. Tyrinėjimus paskatino ir dalyvavimas Europos Sąjungos remiamame projekte „QLAB+: informacinės sistemos klinikinių laboratorijų kokybės užtikrinimui ir akreditavimui“ (1998–2000) [110–112].

Todėl, kaip aprašyta 4.1 skyriuje, pasirinktos bene dažniausiai tiriamos aštuonios analitės, kurios laboratorijoje buvo tiriamos dviem skirtingais

analizatoriais, naudojant skirtingų gamintojų reagentus, tačiau tyrimams atlikti taikant tuos pačius metodus, ir buvo lyginami abiem analizatoriais gaunami tų pačių tyrimų rezultatai. Kaip matyti iš 1 lentelėje pateiktų rezultatų, statistiškai reikšmingų skirtumų negauta tik trims iš aštuonių analizių (ASAT, bendrajam bilirubinui ir gliukozei). Šie rezultatai patvirtino klinicistų keliamas abejones, tačiau tradiciniu laboratorijos požiūriu, kai vertinami tik vidaus kokybės kontrolės rezultatai, kokybės kontrolės tyrimams atlikti naudojant gamintojo rekomenduotas kontrolines medžiagas, buvo visiškai priimtini. Visų nagrinėjamų analizių kokybės kontrolės rezultatai buvo gamintojo rekomenduojamose ribose, variacijos koeficientai neviršijo teisės aktuose [113] nustatytų paklaidų ribų, kuriomis atsižvelgta tik į analizės variaciją.

Pagal 2.2.3 skyriuje nagrinėjamą biologinės variacijos koncepciją laboratorinių tyrimų analizės kokybės reikalavimai (kokybės tikslai) apima du sandus: didžiausią leidžiamą analizės netikslumą (variacijos koeficientą,  $CV_{anal}$ ) ir matavimo poslinkį, t. y. nuolatinį tyrimo rezultatų vidurkio ir sutartinės tikrosios dydžio vertės skirtumą [68]. Lietuvos laboratorijose į pastarąjį sandą dėmesio nebuvo kreipiama. Objektyviai įvertinti poslinkio sandą taikytiems eksperimentiniams lyginamiesiems tyrimams iš tiesų yra sudėtinga, nes naudotų gamintojo rekomenduotų kalibravimo medžiagų arba kalibravimo faktoriaus neapibrėžtis nežinoma. Tuo atveju vienintelis galimas poslinkio įvertis lieka išorinio kokybės vertinimo rezultatų ilgalaikis poslinkis. Tačiau poslinkį vertinti remiantis išorinio kokybės vertinimo rezultatais yra gana keblu pirmiausia dėl to, kad daugelyje programų vidurkiui nustatyti iki šiol naudojami tik statistiniai metodai ir vidutinė reikšmė tėra visų programoje dalyvaujančių laboratorijų statistiškai apdorotų rezultatų vidurkis, o ne tikroji vertė, nustatyta pamatiniu metodu, be to, finansiniais sumetimais laboratorijos išoriniam kokybės vertinimui paprastai pateikia tik vieno prietaiso rezultatus. Tokia pati situacija buvo ir pradiniu tyrimų etapu, todėl detaliam analizuoti tik BIO002 analizatoriaus rezultatai.

Kadangi Lietuvoje laboratorijų akreditavimas iki šiol nėra privalomas, jos neskaičiuoja ir neteikia užsakovui matavimo nepibrėžčių. Mūsų tyrime

matavimo neapibrėžtis buvo skaičiuota tik BIO002 prietaisu atliktų tyrimų, nes BIO001 atveju nebuvo žinomi visi neapibrėžties sandai. Apskaičiuota išplėstinė ALAT ir ASAT neapibrėžtis 10 U/l reiškia, kad tikroji tiriamo kaupinio ALAT vertė turėtų būti  $47,23 \pm 10$  U/l, o ASAT –  $55,68 \pm 10$  U/l. Abiejų tyrimų rekomenduojamos normos ribos yra  $<40$  U/l. Vadinasi, yra didelė tikimybė, kad ALAT rezultatas kitą kartą matuojant tokį patį mėginį gali būti normos ribose. Kaip matyti iš 1 lentelės, panaši situacija yra ir tiriant bilirubiną.

Matavimo neapibrėžties taikymas kelia daug diskusijų [52,67]. Kadangi matavimo neapibrėžčiai, kaip ir analizės kokybės tikslams, biologinės variacijos koncepcijos požiūriu yra svarbūs du sandai – analizės netikslumas, išreiškiamas kontrolinės medžiagos tyrimų ilgalaikiu variacijos koeficientu, ir poslinkis, galima pagrįstai suabejoti tokių skaičiavimų nauda kliniciams. Labai tikėtina, kad išraiška ALAT  $47,23 \pm 10$  U/l pateiktas rezultatas ir po kurio laiko gautas rezultatas ALAT  $51,70 \pm 10$  U/l, sukeltų dar daugiau painiavos nei iki šiol (ALAT 47 U/l ir ALAT 52U/l). Kita vertus, poslinkis yra svarbus tuomet, kai jis yra skirtingas naudojant skirtingus prietaisus arba skirtingus tyrimo metodus. Todėl, jei tyrimas atliekamas tuo pačiu prietaisu arba matomas tik metodo poslinkis, nepriklausantis nuo naudojamo prietaiso, poslinkio sandas tampa nereikšmingas ir jį galima pašalinti. Tuomet lemiamas yra analizės netikslumas. Tokiu atveju rekomendacijose siūlomas didžiausias priimtinas skirtumas tarp dviem prietaisais atliktų tyrimų yra

$$(A-B/A) \times 100 < 0,33 \times CV_I;$$

čia  $(A-B/A) \times 100$  yra dviem prietaisais gautų rezultatų skirtumas procentais.

Nagrinėjamu ALAT atveju  $9,6 \% > 8,0 \%$  ( $CV_{I\text{ALAT}} = 24,3 \%$ ), todėl skirtumas yra nepriimtinas.

Čia nagrinėjami eksperimentiniai rezultatai atlikti tiriant vienos koncentracijos arba vieno aktyvumo mėginius skirtingais prietaisais. Visoms nagrinėjamoms analitėms būdinga tiesinė koncentracijos (aktyvumo) priklausomybė nuo optinio tankio, o tai reiškia, kad pagal vieną tašką negalima spręsti apie tiesių tarpusavio atitikimą. Vidaus kokybės kontrolė, kuri atliekama

naudojant bent jau dvi kontrolines medžiagas, turėtų padėti išspręsti šią problemą. Tačiau 4.2 skyriuje pateikti pagal gamintojo rekomendacijas atliktos vidaus kokybės kontrolės rezultatai atskleidė ir jo trūkumus. Vidaus kokybės kontrolė nėra veiksminga, jei skirtingiems prietaisams naudojamos skirtingos kontrolinės medžiagos, gamintojo priskirtosios analizių vertės nebūtinai yra tikrosios vertės, nustatytos pamatiniais metodais arba susietos su pamatinėmis medžiagomis, kai kurios iš jų neatitinka gamintojo deklaracijų apie jose esančių medžiagų lygį (normalų ar patologinį).

Išorinio kokybės vertinimo rezultatai, pateikti 1 lentelėje RMSDI dydžiu (rezultatų standartinio nuokrypio indekso vidurkiu per 10 paskutinių išorinio vertinimo programos ciklą, išreikštu standartinio nuokrypio  $S$  vienetų dydžiu), leidžia įvertinti poslinkį, išreikštą standartinio nuokrypio vienetų  $S$  skaičiumi. Šis dydis ne tik atspindi naudojamo tyrimo metodo poslinkį, bet ir jo kryptį ir galėtų būti taikomas skirtingais prietaisais atliekamų tyrimų poslinkiui įvertinti. Tačiau išoriniam kokybės vertinimui pateikiant tik vieno prietaiso rezultatus jo vertė tampa mažesnė. Kita vertus, rutininės klinikinės chemijos išorinio kokybės vertinimo programose taip pat dažniausiai tiriamas vienas mėginys, todėl jo nepakanka visam tiesiškumo intervalui įvertinti.

Padalintų mėginių tyrimus plačiai taiko gamintojai ir tos laboratorijos, kurios pačios kuria ir diegia naujus tyrimo metodus ir patvirtina jų tinkamumą numatytajai paskirčiai. Mūsų tikslas buvo padalintų mėginių tyrimus pritaikyti „išplėtotai“ vidaus kokybės kontrolei, t. y. palyginti tyrimų rezultatus, gautus skirtingais prietaisais tiriant tuos pačius natūralius mėginius. Tokį pasirinkimą lėmė tradicinių kokybės užtikrinimo priemonių – vidaus kokybės kontrolės ir išorinio kokybės vertinimo – trūkumai. Padalintų mėginių tyrimai šiam tikslui praktiškai nebuvo taikyti. Artimiausi šiuo požiūriu yra A. Kallnerio vadovaujamos grupės darbai, kur padalintų mėginių tyrimai taikyti suderinant skirtingų laboratorijų atliekamus matavimus [114].

Padalintų mėginių tyrimai atskleidė labai svarbias proporcinio skirtumo tendencijas, būdingas visoms tirtoms analitėms. Tai reiškia, kad didėjant analitės koncentracijai (aktyvumui) gaunamas ir didesnis skirtumas tarp

skirtingais analizatoriais atliktų tyrimų rezultatų. Padalintų mėginių tyrimų rezultatus apdorojus tinkama statistine programa, tokia kaip „Analyse-it“ ar kita, skirta klinikinės chemijos metodams vertinti, gaunama vertingos informacijos apie skirtingais prietaisais arba skirtingais metodais atliktų tyrimų rezultatų tarpusavio atitikimą statistiniu pagrindu pagal pasirinktus analizės kokybės reikalavimus (kokybės tikslus).

Padalintų mėginių tyrimai tradicinių kokybės užtikrinimo būdų teikiamą informaciją apie taikomo tyrimo metodo variaciją ir poslinkį kitų metodų arba metodo grupės vidurkio atžvilgiu papildo duomenimis apie skirtingais prietaisais (ar skirtingais metodais) toje pačioje laboratorijoje atliekamų tyrimų tarpusavio atitikimo artumą. Tačiau nei tradiciniai kokybės užtikrinimo metodai, nei padalintų mėginių tyrimai iš esmės negali pagerinti pačios kokybės, o tik leidžia ją matuoti pasirinkus tinkamus kokybės tikslus. Tai patvirtina ir mūsų atlikti padalintų mėginių tyrimai, kartu taikant vidaus kokybės kontrolės ir išorinio kokybės vertinimo priemones. Vidaus kokybės kontrolės rezultatai leidžia įvertinti analizinės sistemos ir reagentų stabilumą, aptikti sisteminę paklaidą, atsirandančią dėl kalibravimo ir kitų veiksnių įtakos ir tuo būdu įvertinti pakartojamumą, išorinis kokybės vertinimas suteikia informacijos apie rezultatų atkuriamumą, o padalintų mėginių tyrimai yra atkuriamumo pačioje laboratorijoje matas. Visus šiuos rodiklius pavadinkime kokybės indikatoriais [115]. Kiekvienas kokybės indikatorius gali ne tik nurodyti laboratorijos veiklos trūkumus, bet ir būtinus koregavimo veiksmus, kuriuos pritaikius pagerėtų kurio nors iš kokybės indikatorių išraiška. Tačiau kaip parodė atlikti tyrimai, laboratorijoje gali susiklostyti tokia situacija, kad visi kokybės indikatoriai rodo laboratorijos veiklos trūkumus. Tokiomis aplinkybėmis pavienių problemų sprendimas nepagerins bendro laboratorijos rezultato. Todėl kompleksinėms laboratorijos problemoms spręsti geriausiai tiktų taip pat kompleksinės priemonės.

Mes pasiūlėme taikyti proceso gerinimo priemones, kurios aprašytos 4.4 skyriuje. Nors LEAN koncepcijos pagrindas yra pridėtinės vertės nesukuriančios veiklos pašalinimas [116–118], taip sukuriant efektyviausią

būdą pasiekti norimą rezultatą, ypatingą dėmesį skyrėme analizės kokybės tikslams pasiekti. Nuorodų literatūroje apie LEAN taikymą analizės kokybės tikslams kol kas labai nedaug [119, 120]. Atlikti tyrinėjimai parodė, kad vienoje laboratorijoje naudojant skirtingus prietaisus sunku užtikrinti analizės proceso ir kokybės tikslumą. Todėl mūsų idėja buvo taip optimizuoti laboratorijos veiklą, kad kuo daugiau tyrimų būtų galima atlikti vienodais prietaisais, naudojant vienodus reagentus, vidaus kokybės kontrolę atliekant nepriklausomo gamintojo vienodomis kontrolinėmis medžiagomis. Atlikus darbo krūvio modeliavimą nustatyta, kad racionaliausia būtų instaliuoti dvi identiškąs integruotas analizines sistemas, skirtas vienu metu atlikti rutininės klinikinės chemijos ir imunochemijos tyrimams vienoje platformoje, tačiau sistemų nejungiant į mėginių transportavimo konvejerį.

Siekiant tiksliau įvertinti analizės poslinkį, išorinio kokybės vertinimo programoms keltas reikalavimas, kad jos naudotų pamatines medžiagas arba tikrosios tiriamų analizių vertės būtų nustatomos pamatiniais metodais, jei tokie yra patvirtinti. Integruotų analizinių sistemų veikimo charakteristikų tyrimo rezultatai aptarti 4.5 skyriuje, todėl čia aptarsime tik kai kurias problemas. Pirma – nors daugumos nagrinėtų analizių analizės variacijos koeficientas pagerėjo, palyginti su ankstesniu, tačiau šiuolaikinės technologijos dar ne visada gali užtikrinti jo atitiktį analizės kokybės reikalavimams (kokybės tikslams), ypač tų analizių, kurių biologinė individo variacija yra labai maža. Antra – pradėjus dalyvauti išorinio kokybės vertinimo programoje, kurioje yra pateikiamos tikrosios analizių vertės, nustatytos pamatiniais metodais, išryškėjo poslinkio problema. Ji ypač didelė albumino atveju. Nuolatinis apie 6 g/l poslinkis į didesnę koncentraciją yra kliniškai reikšmingas net atliekant rodiklio dinamikos tyrimus, ypač žemutiniame ir viršutiniame rekomenduojamos normos intervale arba kartu tiriant ir bendrojo baltymo koncentraciją, kuriai joks poslinkis nebūdingas. Fiksuotas poslinkis yra nulemtas kalibravimo poslinkio, kuris darbo pabaigoje buvo pripažintas ir gamintojo. Trečia – ALAT ir ASAT mažo aktyvumo mėginių poslinkis yra nepriimtinais didelis, nors vidutinio ir didesnio aktyvumo mėginių poslinkis yra

nereikšmingas. Ketvirta – buvo tikėtasi, kad naudojant vienodas analizines sistemas padalintų mėginių tyrimų rezultatai bus identiški. Daugumai analizių iš tiesų tai pavyko pasiekti, tačiau šarminės fosfatazės atveju gaunamas biologinės variacijos koncepcijos požiūriu nepriimtinas natūralių mėginių rezultatų skirtumas. Panaši tendencija išryškėja ir tiriant vidaus kokybės kontrolės mėginius, tačiau ne taip aiškiai.

Vadinasi, pritaikius LEAN valdymo filosofiją, įdiegus biologine variacija pagrįstą vidaus kokybės kontrolę, išorinį kokybės vertinimą ir padalintų mėginių tyrimus optimizuota klinikinės chemijos laboratorijos veikla pagerino analizės kokybę ir užsakovų lūkesčių tenkinimą. Panašių rezultatų yra pasiekusios ir kitos laboratorijos, įdiegusios LEAN koncepciją [121–124]. LEAN idėjos klinikinės chemijos laboratorijai Lietuvoje buvo pritaikytos pirmą kartą. LEAN į klinikinės laboratorijas tik įžengia visame pasaulyje [125].

Sukurta ir išbandyta klinikinės chemijos laboratorijos kokybės vertinimo modelį sudaro biologinės variacijos koncepcija grindžiama vidaus kokybės kontrolė, išorinis kokybės vertinimas, kuriam naudojamos pamatinės medžiagos arba tikrosios tiriamų analizių vertės nustatomos pamatiniais metodais, padalintų mėginių tyrimai, atliekami atkuriamumui laboratorijoje įvertinti, ir veiklos gerinimas taikant LEAN vadybos koncepciją. Šis modelis buvo įdiegtas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro Biochemijos laboratorijoje.



## 6. IŠVADOS

1. Nustatyta, kad klinikinės chemijos tyrimų natūralių mėginių analizės rezultatai, gauti naudojant skirtingus prietaisus toje pačioje laboratorijoje, gali būti statistiškai patikimai skirtingi. Penkių iš aštuonių tyrinėtų analičių rezultatai neatitiko rekomenduojamų kokybės tikslų.
2. Tyrinėtų klinikinės chemijos analičių vidaus kokybės kontrolės ir išorinio kokybės vertinimo mėginių rezultatai atspindėjo svarbias analizės proceso kokybines charakteristikas – variaciją ir poslinkį. Tiriant natūralius mėginius nustatyta, kad šių charakteristikų nepakanka rezultatų skirtumams tarp skirtingais prietaisais atliekamų tyrimų visame tiesiškumo intervale įvertinti.
3. Išbandyti padalintų natūralių mėginių tyrimai, apimantys kliniškai svarbiausius verčių intervalus, išryškino skirtingais prietaisais atliekamų tyrimų rezultatų skirtumus, atsirandančius dėl proporcinio arba pastovaus nuokrypio.
4. Pritaikius LEAN koncepciją optimizuoti Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro Biochemijos laboratorijos veiklos procesai turėjo reikšmingos įtakos laboratorijos veiklos kokybiniam rodikliams:
  - a. Automatizavus preanalizinį mėginių ruošimą ir informacijos srautų tėkmę, sumažėjo rankinio darbo, kartu ir tikimybė atsirasti žmogaus klaidoms, kvalifikuotų ir kompetentingų darbuotojų žinios ir kompetencijos kreipiamos į medicininių rezultatų patvirtinimą ir laboratorijos veiklos kokybės gerinimą;
  - b. Skubių tyrimų rezultatų atidavimo laikas sutrumpėjo iki 40–50 min., o 95 % skubių tyrimų rezultatų užsakovui pateikiama vidutiniškai per 1 valandą;

- c. Daugumos nagrinėjamų analizių netikslumas, išreikštas variacijos koeficientu, pradėjus naudoti naujas analizės sistemas sumažėjo: aspartataminotransferazės (ASAT), bendrojo bilirubino,  $\gamma$ -gliutamilttransferazės (GGT), gliukozės ir šarminės fosfatazės.
5. Sukurtą ir išbandytą klinikinės chemijos laboratorijos kokybės užtikrinimo modelį sudaro:
- ♦ biologinės variacijos koncepcija pagrįsta vidaus kokybės kontrolė;
  - ♦ išorinis kokybės vertinimas, kuriam naudojamos pamatinės medžiagos arba tikrosios tiriamų analizių vertės nustatomos pamatiniais metodais;
  - ♦ padalintų mėginių tyrimai, atliekami atkuriamumui laboratorijoje įvertinti;
  - ♦ veiklos gerinimas taikant LEAN vadybos koncepciją.

## 7. REKOMENDACIJOS

Sukurtas ir išbandytas kokybės užtikrinimo klinikinės chemijos laboratorijoje modelis, kurį sudaro biologinės variacijos koncepcija pagrįsta vidaus kokybės kontrolė, išorinis kokybės vertinimas, kuriam naudojamos pamatinės medžiagos arba tikrosios tiriamų analičių vertės nustatomos pamatiniais metodais, padalintų mėginių tyrimai, atliekami atkuriamumui laboratorijoje įvertinti, ir veiklos gerinimas taikant LEAN vadybos koncepciją, buvo įdiegtas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro Biochemijos laboratorijoje.

Rekomenduojame visoms klinikinės chemijos (biochemijos) laboratorijoms dalyvauti tokiose išorinio kokybės vertinimo programose, kuriose naudojamos pamatinės medžiagos arba tikrosios tiriamų analičių vertės nustatomos pamatiniais metodais. Tai leistų kiekvienai laboratorijai teisingai įvertinti atliekamų tyrimų poslinkį ir pradėti taikyti neapibrėžties skaičiavimus.

Visoms laboratorijoms, kuriose naudojami skirtingi tyrimo metodai ar daugiau nei vienas prietaisas toms pačioms analitėms tirti, rekomenduojame taikyti padalintų natūralių mėginių tyrimus analizatorių rezultatų sutapimui visame tiesiškumo intervale įvertinti.

Didesnėms laboratorijoms siūlytume optimizuoti laboratorijos procesus pagal LEAN vadybos koncepciją. Tai leistų racionaliau naudoti išteklius, mažinti veiklos sąnaudas, greičiau ir kokybiškiau atlikti tyrimus.

## 8. LITERATŪRA

1. Libeer JC. Effect of accreditation schemes on the setting of quality specifications by laboratories. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 59(7): 575–8.
2. Barczyk C. C. Visuotinės kokybės vadyba: teorinis požiūris. Vilnius: Technika, 1998. 256 p.
3. Quality management systems – Fundamentals and vocabulary, EN ISO 9000:2000. Brussels: CEN/CENELEC; 2000.
4. Aspevall O. Diagnosis of urinary tract infections: aspects of quality assurance and communication of concepts. Stockholm: Repro Print AB, 2001. 128 p.
5. Zschunke A. Global comparability of analytical results. *Accred Qual Assur* 1998; 3: 393–7.
6. Zschunke A. The role of reference materials. *Accred Qual Assur* 2000; 5: 441–5
7. EURACHEM/CITAC Guide Traceability in Chemical Measurement. 2003, p. 37. Prieiga per internetą: [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org)
8. Tarptautinis pagrindinių ir bendrųjų metrologijos terminų žodynas. Vilnius: Mosklo ir enciklopedijų leidybos institutas, 1998. 96 p.
9. Kallner A, McQueen M, Heuck C. The Stockholm Consensus Conference on quality specifications in laboratory medicine, 25–26 April 1999. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 59(7): 475–6.
10. Aronsson T, Bjornstad P, Leskinen E, Uldall A, de Verdier C-H. Present analytical quality in the nordic clinical chemistry laboratories. Assessing quality requirements in clinical chemistry. The Nordic clinical chemistry project (NORDKEM). Helsinki, 1980, p. 11–18.
11. Dybkaer R. Truth, accuracy, error and uncertainty. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 1993; 98(3): 215–20.
12. LST EN ISO 9004:2001. Kokybės vadybos sistemos. Veiklos gerinimas, rekomendacijos. Vilnius: Lietuvos standartizacijos departamentas, 2001.

13. LST EN ISO 9000:2007 lt, en. Kokybės vadybos sistemos. Pagrindai ir aiškinamasis žodynas (ISO 9000:2005). Vilnius: Lietuvos standartizacijos departamentas, 2007.
14. LST ISO/TR 10013:2003. Kokybės vadybos sistemos dokumentų rengimo vadovas. Vilnius: Lietuvos standartizacijos departamentas, 2003.
15. LST EN ISO 9001:2008. Kokybės vadybos sistemos. Reikalavimai. Vilnius: Lietuvos standartizacijos departamentas, 2008.
16. Burnett D. Understanding accreditation in laboratory medicine. ABC Venture Publications 1996. 310 p.
17. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory quality management QC ↔ QA. Chicago: SCP Press, 1989. 289 p.
18. Locke JW. Development of laboratory accreditation in the United States. Review. *Accred Qual Assur* 1998; 3: 356–61.
19. Batjer JD. The College of American Pathologists laboratory accreditation programme. *Clin Lab Haematol* 1990; 12 (Suppl 1):135–8.
20. Roberts JS, Coale JG, Redman R. A history of the Joint Commission on Accreditation of Hospitals. *JAMA* 1987; 258: 936–940.
21. ISO/IEC Guide 25:1990 General requirements for the competence of calibration and testing laboratories. ISO, Geneva.
22. EN 45001:1989 General criteria for the operation of testing laboratories. CEN/CENELEC, Brussels.
23. Kallner A. Accreditation of medical laboratories. Some reflections from the Nordic horizon. *Clin Chim Acta* 2001; 309: 163–165.
24. Huisman W, Horvath AR, Burnett D, Blaton V, Czikkely R, Vitkus D, et al. Accreditation of medical laboratories in the European Union. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(2): 268–275.
25. Dybkær R, Jordal R, Jørgensen PJ, Hansson P, Hjelm M, Kaihola H-L, Kallner A, Rustad P, Uldall A, de Verdier C-H. A quality manual for the clinical laboratory including the elements of a quality system. Proposed guidelines. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53 suppl.: 212.

26. Loeber JG, Slagter S. Code of practice for implementation of a quality system in laboratories in the health care sector (1991), CCKL Secretariat, Bilthoven, Netherlands.
27. European cooperation for Accreditation of Laboratories (EAL) (1997) Accreditation for Medical Laboratories. EAL-G25/ECLM-1. Edition 1.
28. WHO/EURO – ECCLS Guidelines on Good Practice in Clinical Laboratories. Part I Clinical chemistry (1991) World Health Organization, Regional Office for Europe. European Committee for Clinical Laboratory Standards.
29. European Communities Confederation of Clinical Chemistry (ECCCC) (1996) Essential Criteria for Quality Systems of Clinical Biochemistry Laboratories in the EU. Working Group on Harmonisation of Quality Systems and Accreditation, EC4.
30. LST EN ISO 15189:2007. Medicinos laboratorijos. Ypatingieji kokybės ir kompetencijos reikalavimai. Vilnius: Lietuvos standartizacijos departamentas, 2008.
31. LST EN ISO/IEC 17025:2006 Tyrimo, bandymų ir kalibravimo laboratorijų kompetencijai keliami bendrieji reikalavimai (ISO/IEC 17025:2005). Vilnius: Lietuvos standartizacijos departamentas, 2006.
32. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2007 m. gruodžio 5 d. įsakymas Nr. V-998 „Dėl asmens sveikatos priežiūros įstaigų laboratorijų veiklos vertinimo“ (Žin., 2007, Nr. 131-5311).
33. Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 17th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1984. 1502 p.
34. Deming WE. Walter A. Shewhart, 1891–1967. American Statistician 1967; 21: 39–40.
35. Bayart D. Walter Andrew Shewhart, Statisticians of the Centuries. Ed. Heyde CC, Seneta E. New York: Springer 2001; 398–401.
36. Shewhart WA. Economic control of quality of the manufactured product. Van Nostrand, New York, NY, 1931.

37. Shewhart WA. Statistical method from the viewpoint of quality control. Ed. Deming WE. Washington, The Graduate School, the Department of Agriculture. 1939: 155 p.
38. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. *Amer J Clin Pathol* 1950; 20: 1059.
39. Sax SM, Dorman L, Libenson DD, Moore JJ. Design and Operation of an Expanded System of Quality Control. *Clin Chem* 1967; 13: 825–33.
40. Allen JR, Earp R, Farrell ECh,Jr, Grümer HD. Analytical Bias in a Quality Control Scheme. *Clin Chem* 1969; 15: 1039–44.
41. Grannis GF, Miller WG. On the design of clinical chemistry quality-control sera. *Clinical Chemistry* 1976; 22: 500–12.
42. Grannis GF, Caragher TE. Quality control programs in clinical chemistry. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1977; 7: 327.
43. Westgard JO, Groth T, de Verdier C-H. Principles for developing improved quality control procedures. *Quality control in clinical chemistry – efforts to find an efficient strategy*. Helsinki, 1984: 19–42.
44. Westgard JO. The needs for a system of quality standards for modern quality management. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 59(7): 483–6.
45. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in medical chemistry. *Clin Chem* 1981; 27: 483–501.
46. LST ISO 5725–1+AC:2002 Matavimo metodų tikslumas (teisingumas ir glaudumas) ir įvertinimo rezultatai. 1 dalis. Bendrieji principai ir apibrėžimai.
47. Hyltoft Petersen P, Ricos C, Stockl D, Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser C, Thienpont L. Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. *EQA news* 2000; 11(1): 115–31.
48. Hyltoft Petersen P, Ricos C, Stockl D, Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser C, et al. Discussion paper from the members of the External

- Quality Assessment (EQA) Working Group A an analytical quality goals in laboratory medicine. Compendium on advanced external quality assurance in clinical chemistry. Ed. by A. Uldal. Herlev, 2000. 150 p.
49. Quality control in clinical chemistry – efforts to find an efficient strategy. Ed. by De Verdier C-H, Aronsson T, Nyberg A. Helsinki: NORDKEM, 1984. 241 p.
50. Groth T. Methods and approaches to determine “optimal” quality for clinical chemical data. Assessing quality requirements in clinical chemistry. The Nordic clinical chemistry project (NORDKEM). Helsinki, 1980, p. 47–63.
51. Hyltoft Petersen P, Blaabjerg O, Irjala K, Icen A, Bjoro K. The Nordic Protein Project. In: Petersen PH, Blaabjerg O, Irjala K, eds. Assessing quality in measurements of plasma proteins. The Nordic Protein Project and related projects. Helsinki, 1994; p. 87–116.
52. Kallner A. Quality specifications based on the uncertainty of measurement. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 513–6.
53. Dybkaer R. Result, error and uncertainty. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 97–118.
54. Stockl D, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Libeer JC, Hyltoft Petersen P, Ricos C. Desirable routine analytical goals for quantities assayed in serum. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 157–69.
55. Harmonised Proficiency Testing Protocol. Quality assurance systems in chemical analysis. Cooperation of the International Standardizing Organizations AQAC, ISO, and IUPAC. Geneva: ISO/REMCO N 231, 1991: 1–46.
56. Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Ricos C, Stockl D, Thienpont L. Characterization and classification of external quality assessment schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of methods and participant bias and standard deviation. *EQA news*. 2000; 11(1): 99–112.



57. Hyltoft Petersen P, de Verdier C-H, Groth T, Fraser CG, Blaabjerg O, Horder M. The influence of analytical bias on diagnostic misclassifications. *Clin Chim Acta* 1997; 260(2): 189–206.
58. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 491–500.
59. White GH, Farrance I. Uncertainty of Measurement in Quantitative Medical Testing – A Laboratory Implementation Guide. *Clin Biochem Rev* 2004; 25 Suppl (ii), S1–24
60. Hamlin WB. The history of evaluation criteria for CAP surveys. *Clin Chem* 1993; 7: 1456–60.
61. ISO/IEC (1997) Guide 43-1 Proficiency testing by interlaboratory comparisons, Part 1: Development and operation of proficiency testing schemes, 2nd. ed. International Organization for Standardization, Geneva.
62. Libeer J-C. Role of external quality assurance schemes in assessing and improving quality in medical laboratories. *Clin Chim Acta* 2001; 309: 173–7.
63. Keenlyside RA, Collins CL, Hancock JS, MariBeth CG, Cohn RD, Menoff AL, Dodd LG, Kurtycz DFI, Hear TL, Baker EL. Do proficiency test results correlate with the work performance of screeners who screen Papanicolaou smears. *Am J Clin Pathol* 1999; 112: 769–76.
64. Thomson AH, Watson ID, Wilson JF, Sweeney G, Dawkins CE, Smith BL, Williams J, Capps NE, Toseland PA. An audit of therapeutic drug monitoring service provision by laboratories participating in an external quality assessment scheme. *Ther Drug Monit* 1998; 3: 248–52.
65. Optimal Analytical Performance for POCT, Fraser CG. *eJIFCC*, vol 13, no.1. Prieiga per internetą: <<http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no1/1301200106.htm>> (May 2002).

66. Background to Uncertainty of Measurement. National Institute of Standards and Technology. Prieiga per internetą: <[www.physics.nist.gov](http://www.physics.nist.gov)>.
67. Kallner A. Uncertainty in measurement, introduction and examples. eJIFCC vol. 13, no. 1. Prieiga per internetą: <<http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no1/1301200103.htm>> (May 2002).
68. Valiukėnas V., Žilinskas P.J. Penkiakalbis aiškinamasis metrologijos terminų žodynas. Vilnius: Mokslo ir enciklopedijų leidybos institutas, 2006. 1163 p.
69. Uncertainty of measurement. Part 3: Guide to the expression of uncertainty in measurement (GUM: 1995).
70. Krouwer JS. *Point*. Critique of the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement Method of Estimating and Reporting Uncertainty in Diagnostic Assays. Clin Chem 2003; 49: 1818–21.
71. Kristiansen J. Counterpoint. The Guide to Expression of Uncertainty in Measurement Approach for Estimating Uncertainty: An Appraisal. Clin Chem 2003; 49: 1822–9.
72. Kallner A. The Uncertainty Concept and its Implications for Laboratory Medicine. Biochimica 2007; 32: 25–9.
73. Tietz NW. A model for a comprehensive measurement system in clinical chemistry. Clin Chem 1979; 25: 833–9.
74. Boone DJ. Literature review of research related to the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988. Arch Pathol Lab Med 1992; 116: 694–700.
75. Cembrowski GS, Carey RN. Adding value to proficiency testing programs. Clin Chem 2000; 46: 7–8.
76. Myers GL, Kimberly MM, Waymack PW, Smith SJ, Cooper GR, Sampson EJ. A reference method laboratory network for cholesterol: a model for standardization and improvement of clinical laboratory measurements. Clin Chem 2000; 46: 1762–72.

77. Thienpont L, Van Nuwenborg JE, Stockl D. Intrinsic and routine quality of serum total potassium measurement as investigated by split-sample measurement with an ion chromatography candidate reference method. *Clin Chem* 1998; 44(4): 849–57.
78. Shahangian S, Cohn RD, Gaunt EE, Krolak JM. A system to monitor a portion of the total testing process in medical clinics and laboratories: feasibility of a split–specimen design. *Clin. Chem* 1999; 45: 269–80.
79. NCCLS. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline EP9-A ISBN 1-56238-472-4.
80. Deming WE. *Out of the Crisis*. MIT Press, 1986. 507 p.
81. Juran JM. *Architect of Quality: The Autobiography of Dr. Joseph M. Juran*. 1<sup>st</sup> ed. 2004. 379 p.
82. Crosby P. *Quality is Free: the Art of Making Quality Certain*. New York: McGraw-Hill, 1979. 309p.
83. Feigenbaum AV. *Total Quality Control*. McGraw-Hill Professional, 2004. 896 p.
84. Westgard JO, Burnet RW, Bowers GN. Quality management science in clinical chemistry: a dynamic framework for continuous quality improvement. *Clin Chem* 1990; 36: 1712–16.
85. Oosterhuis WP., Ulenkate HJLM, Goldschmit HMJ. Evaluation of LabRespond, a New Automated Validation System for Clinical Laboratory test Results. *Clin Chem* 2001; 46: 1811–17.
86. Zito JS, Stewart DA. LEAN Deploys at Centrex Clinical Labs, [www.mlo-online.com](http://www.mlo-online.com), March 2008, 32–5.
87. Borgert N. Adapting Lean Management and Six Sigma Techniques in the Clinical Lab. *Clinical Lab Products*, [www.clpmag.com](http://www.clpmag.com), February 2006, 1–5.

88. Riebling N.B, Tria L. Laboratory Toolbox for Process Improvement. Six Sigma at North Shore – Long Island Jewish Health System. Labmedicine 2008; 39: 7–14
89. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in Laboratory Medicine. Clin. Chem. 2002; 48: 691–8.
90. Smertinas O. „Toyotos“ gamybos sistema: kelias iš duobės – švaistymo naikinimas. Prieiga per internetą: <[www.dataminer.lt](http://www.dataminer.lt)>.
91. Krafcik J. Triumph of the Lean Production System. Solan Management review, 1988.
92. Liker JK. The Toyota Way. New York: McGraw-Hill; 2004.
93. Ohno T. Toyota Production System: Beyond Large Scale Production. Portland, OR: Productivity Press; 1988.
94. Bicheno J, Holweg M. The Lean Toolbox – The Essential Guide to Lean Transformation, Picsie Books, 2008. 308 p.
95. Womack JP, Jones DT. Lean Thinking. Free Press, 2003. 352 p.
96. Joseph TP. Design a Lean laboratory layout. Medical laboratory Observer 2006 (February).
97. Balle F, Balle M. The Gold Mine, a novel of lean turnaround. Brookline, MA: Lean Enterprise Institute, 2005.
98. Connors D, Herhold R, Dronzek R, Rogers A. LEANING THE LAB. Improving the Effectiveness of a Clinical Laboratory. [www.scribd.com/doc/6812453/Lean-Laboratory-Application-VG](http://www.scribd.com/doc/6812453/Lean-Laboratory-Application-VG).
99. Coons J, Courtois H. Lean lab puts patient safety first. Medical laboratory Observer 2009 (May).
100. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. J Clin Chem Clin Biochem 1983; 21: 709–20.
101. Passing H, Bablok W. Comparison of Several Regression Procedures for Method Comparison Studies and Determination of Sample Sizes. J Clin Chem Biochem 1984; 22(6): 431–45.

102. Passing H, Bablok W. A General Regression Procedure for Method Transformation. *J Clin Chem Biochem* 1988; 26(11): 783–90.
103. Fraser C, Hyltoft Petersen P. The Establishment and Dissemination of Quality Goals. *Frontiers in Laboratory Practice Research* 1995; 251–6.
104. Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, Derived From Biologic Variation. Prieiga per internetą: <[www.westgard.com](http://www.westgard.com)>.
105. Buttner J. The Need for Accuracy in Laboratory Medicine. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 981–88.
106. Ricos C, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Libeer JC, Hyltoft Petersen P, Stockl D, Thienpont L. External quality assessment: Currently used criteria for evaluating performance in European Countries, and criteria for future harmonization. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 159–65.
107. Stockl D, Franzini C, Kratochila J, Middle J, Ricos C, Siekmann L, Thienpont L. Analytical Specifications on Reference Methods. Compilation and critical discussion. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 319–37.
108. Middle JG, Libeer JC, Malakov V, Penttila I. Characterisation and evaluation of external quality assessment scheme serum. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36(2): 119–30.
109. Current CLIA Regulations (Including all changes through 01/24/2004). Prieiga per internetą: <<http://wwwn.cdc.gov/clia/regs/toc.aspx>>.
110. Solberg HE, Gleditsch JG. Open laboratory information systems: a case study. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 33–46.
111. Solberg HE, Gleditsch JG, Groth T. Initial problem specification, including user requirements and review of European and international guidelines. QLAB+ deliverable DW2.1. Public report.

112. Solberg HE. IT support for Quality Assurance and Accreditation of Clinical Labs. The QLAB+ Project. Prieiga per internetą: <[www.biomedica.net/worldlab99sm/abstracts/sat8solberg1.html](http://www.biomedica.net/worldlab99sm/abstracts/sat8solberg1.html)> .
113. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2008 m. gruodžio 11 d įsakymas Nr. 737 „Dėl asmens sveikatos priežiūros įstaigų laboratorijų atestavimo“ (Žin. 1998, 111–3092)
114. Kallner A, Pettersson T, Groth T, Khorovskaya L. Comparison of results of measurements with a simplified approach useful for harmonisation and quality assessment of measurements. Presented at the 21 AACC Clinical Chemistry Congress, Chicago in July 2001.
115. Sciacovelli L, Plebani M. Errors in Laboratory Medicine and Patient Safety. Clin Chim Acta 2009; 404(1): 79–85.
116. Borgert N. Adapting Lean management and Six Sigma techniques in the clinical lab. Clinical Lab Products. 2006 Feb; 30–1.
117. DiIulio R. Lean labs reduce blunders, process improvements result in fewer errors. CLP Magazine. 2007 Feb; 34–7.
118. Graban BM, Padgett BM. Lean laboratories; competing with methods from Toyota. LabMedicine. 2008; 39(11): 645–8.
119. Zidel TG, SanLuis R. Lean tools principles to improve lab performance. Advance for Administrators of the Laboratory. 2009; 17(2): 62.
120. Hinesly D. Using Lean techniques to cut the fat. Clinical Lab Products. 2006 July.
121. Walters PM-L. Paving the way for Six Sigma. AABB. 2005 Sep/Oct; 20-3.

122. Jackson MM, Woeste EM. Using Lean Six Sigma to reduce patient wait times. *LabMedicine* 2008; 39(3): 134–6.
123. Parham S. How blood systems is using Six Sigma for process improvement. *AABB News*. 2006 January/February.
124. Riebling MM, Tria MS. Six Sigma project reduces analytical errors in an automated lab. *MLO*. 2005 Jun; 22–3.
125. Wennecke Gitte. Kaizen – LEAN in a week: how to implement improvements in healthcare settings within a week. *MLO*. 2008 Aug; 28–31.

## 9. SPAUSDINTI DARBAI

1. Vitkus D. Kokybės valdymo klinikinės chemijos laboratorijoje metodai – tradiciniai ir modernieji. *Laboratorinė medicina* 2009; 11(1): 26–32.
2. Vitkus D, Gogelienė L. Padalintų mėginių tyrimai – klinikinės chemijos laboratorijos kokybės užtikrinimo dalis. *Laboratorinė medicina* 2009; 11(2): 99–103.
3. Vitkus D, Coj A. LEAN vadybos koncepcija medicinos laboratorijų kokybei gerinti. *Laboratorinė medicina* 2009; 11(2): 93–8.
4. Huisman W, Horvath AR, Burnett D, Blaton V, Czikkely R, Vitkus D, et al. Accreditation of medical laboratories in the European Union. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(2): 268–275.