

VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETO
FIZIOLOGIJOS, BIOCHEMIJOS IR
LABORATORINĖS MEDICINOS KATEDRA

MAGISTRO DARBAS

SIGMAMETRIJOS TAIKYMAS KOKYBEI KLINIKINĖS
CHEMIJOS LABORATORIJOJE GERINTI

Magistrantė ALINA PRODAN _____
(parašas)

Darbo vadovas

Dr. D. Vitkus VU MF, Fiziologijos,
biochemijos ir laboratorinės medicinos
katedra

(parašas)

VU MF Fiziologijos, biochemijos ir
laboratorinės medicinos katedros vedėja

hab.dr., prof. Z. Kučinskienė

leidžiama ginti

(parašas)

Darbo įteikimo data _____

Registracijos Nr. _____

SUMMARY

Study's author: Alina Prodan

Final medical biology Master's Degree study on „**Application of Sigma Metrics for Quality Improvement in Laboratory of Clinical Chemistry**“

Research adviser: Dr. Dalius Vitkus, Vilnius University, Medical Faculty, Department of Physiology, Biochemistry and Laboratory medicine. Reviewer: Assoc. Prof. Valerija Jablonskienė, Vilnius University, Medical Faculty, Department of PBLM

Introduction. Modern laboratory is seeking to perform higher number of tests, using fewer funds while still achieving highest quality. Six Sigma methodology is a concept of basic quality improvement geared towards a process standardization. Sigma-metrics is used in Six Sigma quality management as a universal measure of quality. This quality assessment approach based on analysis of quality requirements. Statistical results of quality control analysis have been widely used for Master's Degree study. Benefits of sigma-metrics for quality goals evaluation have been shown. The research presents quality requirement importance. Quality control procedures demonstrated significance for the quality of test.

Aim of the study – to assess application of sigma-metrics for quality improvement in laboratory of clinical chemistry.

Results. 12 of 20 researched analytes results did not meet the desirable quality goals. After applying sigma-metrics it was found, that ALAT and CK met the world class quality requirements. According to strict quality requirements (calcium - 2,4 %, chloride - 1,5 %, sodium - 0,9 %), sigma-metrics results were established: calcium and chloride - negative sigma, sodium- 0,6 sigma. After applying two control measurements, 8 of 20 study's results met the world class quality. After changing albumin's calibrator, albumin sigma results improved from negative to 3,9. For most analytes lowest sigma results were determined at low concentration levels.

Conclusions. Most of the studied clinical chemistry analytes quality control samples did not meet the recommended analytical quality goals. After applying sigma-metric quantitatively evaluated analysis quality requirements. Because of strict quality requirements, sigma values are very low. After applying of two control measurements per day, sigma-metric results improved significantly. The importance of calibration material has been established. The results of sigma-metric showed the differences between most of studied analytes results, appearing as a result of proportional deviation. **Keywords:** quality control, sigmamic, quality requirements, clinical chemistry, quality goals.

TURINYS

SUMMARY	2
LENTELIŲ IR PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS	4
SANTRUMPOS	5
ĮVADAS	6
DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI	7
1. LITERATŪROS APŽVALGA	8
1.1. KOKYBĖS SISTEMOS KOMPONENTAI.....	8
1.1.1. Kokybės valdymas	8
1.1.2. Kokybės kontrolė	11
1.1.3. Kokybės gerinimas.....	15
1.2. DARBO PROCESO KLINIKINĖS CHEMIJOS LABORATORIJOJE OPTIMIZAVIMAS	16
1.3. SIGMAMETRIJOS METODAS	17
1.3.1 Westgardo taisyklės	18
1.3.2 Sigmametrijos kokybės kontrolės priemonės.....	20
1.3.3 Normalizuota veiklos schema.....	22
2.TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI	23
3.TYRIMO REZULTATAI	27
3.1 KOKYBĖS CHARAKTERISTIKŲ TYRIMAS	29
3.2 SIGMAMETRIJOS VERTINIMAS	30
3.3 ANALIZĖS PROCESO KOKYBĘ ĮTAKOJANČIŲ VEIKSNIŲ TYRIMAS	33
3.4 SIGMAMETRIJOS ĮVERTINIMAS SKIRTINGŲ KONCENTRACIJŲ MĖGINIUOSE	37
4.TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS	38
IŠVADOS	42
PASIŪLYMAI	43
LITERATŪROS SĄRAŠAS	44

LENTELIŲ IR PAVEIKSLŲ SĄRAŠAS

1 lentelė. <i>Architect 1</i> variacijos koeficientų rezultatai.....	28
2 lentelė. Išorinio kokybės vertinimo duomenų analizė.....	30
3 lentelė. Sigmos verčių ryšys su klaidomis.....	33
1 pav. Klinikinės laboratorijos visuotinės kokybės vadybos procesų ratas.....	9
2 pav. Tradicinis paklaidų biudžeto modelis planuojant kokybę.....	10
3 pav. Gaisro detektoriaus reakcijos kreivė.....	12
4 pav. 1_{3s} Westgardo taisyklė.....	19
5 pav. 2_{2s} Westgardo taisyklė.....	19
6 pav. R_{1s} Westgardo taisyklė.....	20
7 pav. R_{4s} Westgardo taisyklė.....	20
8 pav. Sigmametrijos kreivės priklausomybė nuo kokybės kontrolės procedūrų.....	21
9 pav. Normalizuota veiklos schema.....	22
10 pav. Normalizuota veiklos schema, nusakanti kokybės reikalavimus.....	23
11 pav. <i>Architect 1</i> 1 pusmečio sigmametrijos rezultatai.....	32
12 pav. <i>Architect 1</i> sausio mėnesio sigmametrijos rezultatai.....	34
13 pav. Albumino normalizuotos veiklos schema.....	35
14 pav. ŠF normalizuotos veiklos schema.....	35
15 pav. ALAT normalizuotos veiklos schema.....	35
16 pav. ASAT normalizuotos veiklos schema.....	35
17 pav. PAM normalizuotos veiklos schema.....	35
18 pav. Bendrojo bilirubino normalizuotos veiklos schema.....	35
19 pav. Chloridų normalizuotos veiklos.....	36
20 pav. Kalcio normalizuotos veiklos schema.....	36
21 pav. Bendrojo cholesterolio normalizuotos veiklos schema.....	36
22 pav. Kreatininkinazės normalizuotos veiklos schema.....	36
23 pav. Kreatinino normalizuotos veiklos schema.....	36
24 pav. Gliukozės normalizuotos veiklos schema.....	36

SANTRUMPOS

A1 – integruota klinikinės chemijos ir imunochemijos sistema *Architect ci8200*(Abbott, JAV), pirmasis prietaisas

A2 – integruota klinikinės chemijos ir imunochemijos sistema *Architect ci8200*(Abbott, JAV) antrasis prietaisas

ALAT – alaninaminotransferazė

ASAT – aspartataminotransferazė

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

CV – variacijos koeficientas

DTL – didelio tankio lipoproteinų cholesterolis

DLP – didžiausia leidžiama paklaida

GGT – gama-glutamilttransferazė

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

ISE – jonams selektyvus elektrodas

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

KK – kreatininkinazė

LDH – laktatdehidrogenazė

LEAN – taupioji paslaugų ir gamybos procesų valdymo sistema

PAM – pankreatinė amilazė

ŠF – šarminė fosfatazė

VKV – visuotinė kokybės vadyba

ĮVADAS

Pagal tarptautinės standartizacijos organizacijos (ISO) apibrėžimą, kokybė - tai turimų charakteristikų visumos atitiktis reikalavimams laipsnis [1]. Reikalavimai dažniausiai nustatomi atsižvelgiant į vartotojų poreikius, norus ir lūkesčius [2]. Klinikinės chemijos laboratorijos dažniausi užsakovai yra gydytojai ir pacientai. Jų pagrindiniai lūkesčiai – greitai, kokybiškai ir už priimtina kainą gauti atlikto tyrimo rezultatą. Šiuolaikinė laboratorija siekia atlikti daugiau tyrimų, sunaudojant mažiau lėšų ir pasiekti geriausią kokybę [3]. Kokybė yra vertinama pagal rezultatų tikslumą, glaudumą, pakartojamumą, atkuriamumą ir teisingumą [4].

Pastaraisiais metais ypatingas dėmesys yra skiriamas pacientų saugumui sveikatos priežiūros sistemoje, todėl klinikinė laboratorija siekia pasiūlyti geresnes ir saugesnes paslaugas [5, 6]. Efektyviai klinikinės chemijos laboratorijos veiklai reikalinga kokybės valdymo sistema [7]. Svarbu pasirinkti tinkamą kokybės strategiją, nustatyti kokybės tikslus, pasirinkti kokybės kontrolę, planuoti, vertinti ir gerinti kokybę [8].

Šešių sigmų metodologija - tai bazinė kokybės gerinimo koncepcija, nukreipta į procesų standartizaciją, leidžiančių taupyti medžiagas, laiką bei užtikrinti geresnes paslaugas naudojant mažiau žmonių ir įrangos [9]. Sigmametrijos metodas yra naudojamas Šešių Sigmų kokybės valdyme, siekiant užtikrinti tinkamą kokybę [3]. Sigmametrijos metodas apibūdina sigmų skaičių (arba standartinį nuokrypį), proceso kokybės reikalavimus (visuminę paklaidą). Trys sigmos atitinka minimalius šiuolaikinius kokybės reikalavimus, šešios sigmos – pasaulinės klasės kokybę [3]. Šis metodas leidžia nustatyti tinkamas kokybės kontrolės procedūras, pagerinti metodo glaudumą ir tikslumą, keičiant kokybės kontrolės procedūras, įvertinti didžiausią leistiną netikslumą [10].

Šiame darbe buvo atlikta klinikinės chemijos tyrimų statistinė kokybės kontrolės rezultatų analizė. Klinikinės chemijos laboratorijos kokybei gerinti pritaikyta sigmametrija. Šis kokybės vertinimo būdas grindžiamas analizės kokybės reikalavimais ir yra labai aktualus.

DARBO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Darbo tikslas - išanalizuoti sigmametrijos metodo taikymo tikslingumą kokybei klinikinės chemijos laboratorijoje gerinti.

Darbo uždaviniai:

1. Ištirti ir įvertinti dažniausiai atliekamų klinikinės chemijos tyrimų kokybės kontrolės mėginių analizės rezultatų atitiktį rekomenduojamiems kokybės tikslams.
2. Įvertinti tirtų analičių sigmametrijos rezultatus, ištirti kokybės keliamų reikalavimų įtaką sigmametrijos rezultatams.
3. Išanalizuoti svarbiausius veiksnius, įtakojančius dažniausiai atliekamų klinikinės chemijos tyrimų analizės proceso kokybę.
4. Išnagrinėti sigmametrijos rezultatus skirtingų koncentracijų (aktyvumų) mėginiuose.

PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju VU, Medicinos fakulteto fiziologijos, biochemijos ir laboratorinės medicinos katedros dr. Daliui Vitkui už visapusišką pagalbą ir vertingus patarimus viso darbo metu.

1. LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. KOKYBĖS SISTEMOS KOMPONENTAI

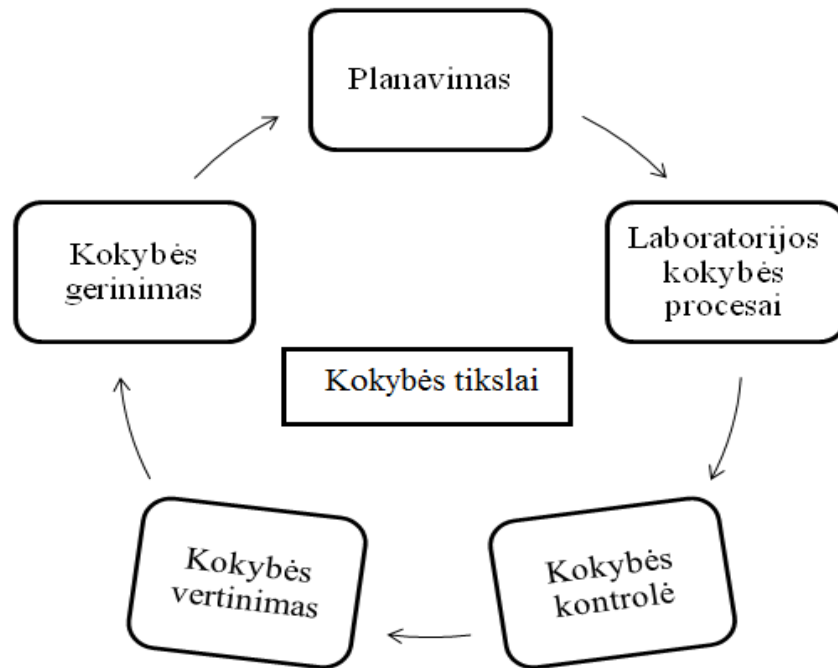
Remiantis tarptautine standartizacijos organizacija (ISO), kokybė - tai turimų charakteristikų visumos atitikties reikalavimams laipsnis [1]. Reikalavimai dažniausiai nustatomi atsižvelgiant į vartotojų poreikius, norus ir lūkesčius. Todėl kokybę būtų galima apibrėžti kitu terminu: kokybė - tai vartotojo patenkinimo lygis. Vartotojas yra asmuo, susidūręs su produktu arba procesu. Produkto savybės ir nedefektiškumas nulemia patenkinimo lygį. Nedefektiškumas yra atlikimo kokybė. Gerinant atlikimo kokybę, mažėja išlaidos [2].

Pagal LST EN ISO 9000:2007 (Kokybės vadybos sistemos) standartą - kokybės vadyba yra koordinuoti veiksmai, kreipiantys ir valdantys organizacijos veiklą, susijusią su kokybe. Kokybės vadybą sudaro keturios pagrindinės dalys: kokybės planavimas, kokybės valdymas, kokybės užtikrinimas ir kokybės gerinimas [1].

Visuotinės kokybės vadybos principus (VKV) sukūrė ir išplėtojo Crosby (1979), Juran (1980), Deming (1982), Feigenbaum (1983) ir kiti pramonės kokybės ekspertai [3]. VKV principus klinikinėms laboratorijoms suformulavo J.O. Westgard, R.W. Burnett, G.N. Bowers. Jie rėmėsi Demingo rato idėja: planuok, daryk, tikrink, veik (PDTV). Ši idėja apima plano sukūrimą, plano vykdymą, gautų duomenų analizę ir rezultato patikrinimą. Jei norimas rezultatas nepasiektas, reikia planuoti ir vykdyti likusius veiksmus, kol pasirodys norimas rezultatas [11]. Šešių Sigmų modelis panašus į VKV. Modelio pagrindiniai žingsniai yra: apibrėžti, matuoti, analizuoti, gerinti ir kontroliuoti (žr. 1 pav.). Žingsnis apibrėžti atitinka *planuok* žingsnį, matuoti – *daryk* žingsnį, analizuoti – *tikrink* žingsnį, gerinti – *veik* žingsnį. Lyginant su visuotine kokybės vadyba Šešių Sigmų modelis turi papildomą žingsnį – kontrolę, kuri yra svarbi šiuolaikinėje kokybės vadyboje. Kontrolė padeda nustatyti klaidas ir jas išspręsti [12].

1.1.1. Kokybės valdymas

Tarp sveikatos priežiūros paslaugų, klinikinės laboratorijos yra ypač svarbios, nes gydytojais priima sprendimus dažniausiai pagal laboratorinių tyrimų rezultatus. Laboratorija turi pateikti tikslius matavimo rezultatus, todėl atliekamų tyrimų kokybė tampa itin svarbi [13]. Kokybės vadyba padeda suprasti kokybės reikšmę. Kokybė yra bendrinis terminas. Norint aptarti kokybę, reikia turėti atskaitos tašką ir sukurti kokybės valdymo sistemą [7].



1 pav. Klinikinės laboratorijos visuotinės kokybės vadybos procesų ratas [8]

Pagrindiniai klinikinės laboratorijos kokybės valdymo komponentai yra [8] (žr.1 pav.):

- Laboratorijos kokybės procesai - tai strategijos ir procedūros, nurodančios laboratorinio darbo atlikimą: paciento parengimą ir ėminių paėmimą, jų gabenimą į laboratoriją, priėmimą, registravimą, paruošimą ir ištyrimą, naudojant tinkamą tyrimo metodą ir analizės sistemą, tyrimo rezultatų patvirtinimą ir perdavimą užsakovui.
- Kokybės kontrolė – tai procedūros, būtinos gaunamų tyrimų rezultatų kokybei stebėti, užtikrinant reikiamą paslaugų pacientui kokybę.
- Kokybės vertinimas – apibūdina didesnę kokybės charakteristikų įvairovę, paciento identifikavimą, ėminio atsekamumą, tyrimų atlikimo trukmę, rezultatų pateikimą užsakovui ir pan.
- Kokybės gerinimas – nustato laboratorijos matavimų ir stebėjimų įvertinimo gaires, problemų ir jų priežasčių atsiradimo, identifikavimo ir sprendimo būdus.
- Kokybės planavimas - apima korekcinių ir prevencinių veiksnių diegimo galimybes, laboratorijos struktūros ir procesų pokyčius, reikalingus kokybės tikslams pasiekti.
- Kokybės tikslai – nusako laboratorijos teikiamų paslaugų kokybės standartus, reikalavimus ir siekius.

Kokybės užtikrinimas yra visų kokybės valdymo procesų galutinis rezultatas. Šie procesai taikomi visuose laboratorinių tyrimų etapuose [3]. Priemonės, papildančios kokybės vadybos procesą ir prisidedančios prie geresnio visuotinio kokybės vadybos proceso sukūrimo, yra [3]:

- Laboratorijos akreditavimas pateikia išorinio audito įvertinimą apie laboratorijos kokybės sistemos atitikimą pasirinktam standartui. Akredituota įstaiga turi atitikti LST EN ISO standartus [14,15]. Lietuvoje veikiančių laboratorijų veikla turi būti vertinama, vadovaujantis LR SAM įsakymu [4].
- CLSI [16] ir ISO [1,14] pateikia gaires ir standartus, padedančius pagerinti laboratorijos veiklą.
- Šešių Sigmų metodas išplėtoja visuotinę kokybės vadybą ir pagerina kokybę. Šis metodas pateikia detalią planavimo metodiką, siekiant įgyvendinti kokybės tikslus.

Kokybės planavimo modeliai naudojami apibrėžti ryšiu tarp didžiausios leistinos paklaidos ir ikianalizinių, analizinių veiksnių. Tai atspindi „tradicinis paklaidų biudžeto“ modelis (žr. 2 pav.). Visuminė paklaida sudaryta iš dviejų komponentų: metodo poslinkio ir netikslumo. Analizės kokybės planavimo modelyje atsiranda papildoma figūra – kokybės kontrolė, kuri reikalinga nustatyti stabilaus metodo pokyčiams. Apatinė linija yra tokia pati kaip tradicinio paklaidų biudžeto, tačiau reikia užtikrinti metodo tinkamumą, siekiant norimos kokybės. Klinikiniame kokybės planavimo modelyje atsiranda kita figūra – ikianaliziniai veiksniai, tokie kaip individo biologinė variacija ir tai reikalauja papildomų išlaidų [17].



2 pav. Tradicinis paklaidų biudžeto modelis planuojant kokybę [17]

Planuojant kokybę laboratorijoje svarbu apibrėžti kokybės reikalavimus [17]. Analizės kokybės reikalavimai išreiškia pageidautinas tyrimo metodo charakteristikas [18]. Tolesni veiksmai yra: įvertinti metodą, pasirinkti tinkamą kokybės kontrolės procedūrą, priimti bendrą kokybės kontrolės strategiją, iš naujo įvertinti pokyčius [17].

1.1.2. Kokybės kontrolė

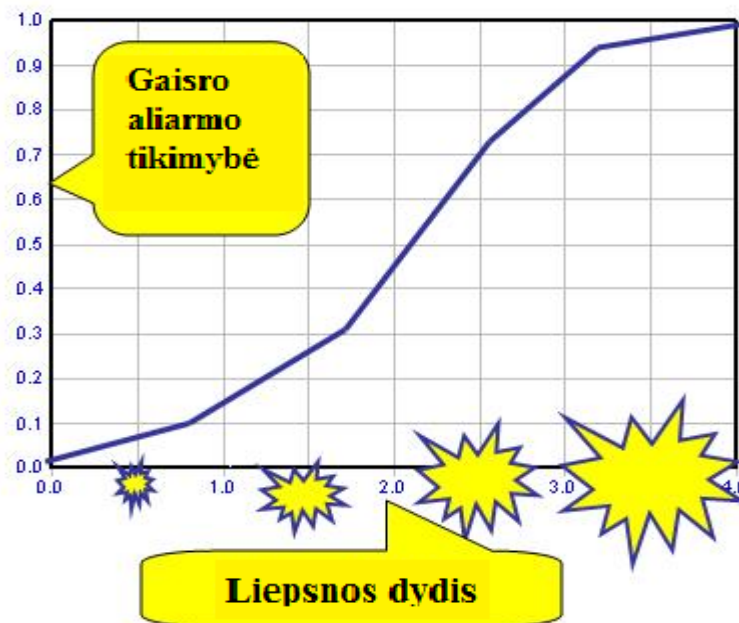
Pagal ISO apibrėžimą kokybės kontrole vadinama kokybės vadybos dalis, nukreipta įvykdyti kokybės reikalavimus [1]. LST EN ISO 15189 standarte ypatingas dėmesys skiriamas medicinos laboratorijų kokybės reikalavimams:

- 5.5.4 Laboratorijoje turi būti naudojamos tik įteisintos procedūros, kad būtų patvirtinta, jog tyrimo procedūros yra tinkamos numatomam naudojimui.
- 5.6.1. Laboratorija turi sukurti vidines kokybės valdymo sistemas, patvirtinančias, kad pasiekta numatyta rezultatų kokybė.
- 5.6.4. Laboratorija turi dalyvauti tarptautiniuose lyginamuosiuose tyrimuose, rengiamuose pagal išorines kokybės vertinimo programas [14].

Šios gairės dalyvauja analizės kokybės valdyme, ypač metodo patvirtinime, lyginant su kokybės tikslais ir statistinių duomenų įvertinime [7].

Išorinės ir vidaus kokybės kontrolių naudojimas padeda užtikrinti rezultatų tikslumą ir patikimumą, užtikrina kokybę laboratorijoje [14]. Vidaus kokybės kontrolės rezultatai leidžia įvertinti analizinės sistemos ir reagentų stabilumą, aptikti sisteminę paklaidą, ir tuo būdu įvertinti matavimų rezultatų pakartojamumą. Išorinis kokybės vertinimas suteikia informacijos apie rezultatų atkuriamumą ir naudojamo tyrimo metodo poslinkį [19].

Efektyvi kokybės kontrolė priklauso nuo kokybės kontrolės procedūros. Kiekviena procedūra turi tam tikrą jautrumą, kuris priklauso nuo konkrečių kontrolės taisyklių ir kontrolinių matavimų skaičiaus. Keičiant kontrolės taisykles ir kontrolinių matavimų skaičių, galima nustatyti mediciniškai svarbių klaidų tikimybę, atsižvelgiant į jų dydį. Kokybės kontrolės procedūrą galima prilyginti gaisro aliarmui [3] (žr.3 pav.). y – ašyje pavaizduota klaidingo aliarmo tikimybė, tikrasis gaisro aliarmas – x – ašyje. Esant mažai liepsnai sunku aptikti gaisrą, o gaisro aliarmas suveiks esant didelei liepsnai. Detektorius turi būti taip suprojektuotas, kad nustatytų norimo dydžio problemą. Kokybės kontrolės procedūroje taip pat siekiama mažos klaidingo atmetimo ir didelės klaidų nustatymo tikimybių [3].



3 pav. Gaisro detektoriaus reakcijos kreivė [3]

Klaidingo atmetimo tikimybė (P_{fr}) – tai matavimo procedūros atmetimo tikimybė, nesant klaidai, išskyrus atsitiktinę paklaidą. Idealu, kai P_{fr} yra lygi 0,00. Padidėjus P_{fr} iki 0,10, atmetimo šansas išauga iki 10 procentų. Ši situacija verčia operatorių kartoti kontrolinį matavimą, švaistyti laiką ir lėšas [3].

Klaidos nustatymo tikimybė (P_{ed}) apibrėžiama kaip analizės proceso atmetimo tikimybė, esant klaidai, be būdingo matavimo procedūros netikslumo ar atsitiktinės paklaidos. Idealu, kai P_{ed} yra lygi 1,00. Laboratorijai labai svarbu tinkamai pasirinkti kokybės kontrolės procedūrą, siekiant nustatyti mediciniškai svarbias klaidas [3].

Kuriant efektyvią vidaus kokybės kontrolės sistemą, dėmesys kreipiamas į: kontrolinių medžiagų kokybę, galimų paklaidų dažnį ir tipą, kontrolinių medžiagų tipą ir kiekį, kontrolinių matavimų kiekį, klaidos nustatymo ir klaidingo atmetimo tikimybes, gedimų šalinimo sistemas, paklaidų prevenciją [18].

Laboratorinių tyrimų vidaus kokybės kontrolė – tai priemonių sistema, padedanti įvertinti tyrimų rezultatų teisingumą, tikslumą, glaudumą, pakartojamumą ir atkuriamumą. Vidaus kokybės kontrolės tikslas – įvertinti viso analizės proceso ilgalaikį tikslumą ir pakartojamumą. Tinkamai atliekama vidaus kokybės kontrolė turi užtikrinti, kad nedelsiant bus nustatytos visos paklaidos, atsirandančios dėl sutrikusio prietaiso funkcionavimo, aplinkos sąlygų įtakos ir darbuotojo veiklos [4]. Pagal Metrologijos terminų žodyną, paklaida vadinamas matavimo rezultato ir matuojamojo dydžio tikrosios

vertės skirtumas; sisteminė paklaida – to paties matuojamojo dydžio be galo daug kartų sutapties sąlygomis atliktų matavimų vidurkio ir tikrosios matuojamojo dydžio vertės skirtumas; atsitiktinė paklaida – matavimo rezultato ir to paties matuojamojo dydžio be galo daug kartų sutapties sąlygomis atliktų matavimų skirtumas [20]. Atsitiktinės paklaidos dažniausiai vertinamos pagal gautų matavimų rezultatų sklaidą, sisteminės – pagal atsirandantį poslinkį. Atsitiktines paklaidas dažniausiai sukelia aplinkos ir žmogiškieji veiksniai, taip pat netinkamo matavimo metodo pasirinkimas (didelės klaidas). Sisteminės paklaidos gali atsirasti dėl kalibravimo arba dėl besikartojančių nuokrypių, kuriuos sukelia nespecifinės reakcijos ar skirtingų medžiagų įtaka mėginiams [21].

Vidaus kokybės kontrolė turi būti:

- Sisteminė (remtis bendrai priimtais standartais);
- Nuolatinė (atliekama kasdien arba kiekvieną kartą prieš atliekant tyrimą);
- 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 [22].

Kokybės vertinimo kriterijai yra:

- Tikslumas – matavimo rezultato ir priimtos bazinės (pamatinės) vertės atitikimo artumas.
- Glaudumas – nepriklausomų tyrimų rezultatų, gautų apibrėžtomis sąlygomis, atitikimo artumas.
- Pakartojamumas – glaudumas sutapties sąlygomis, kai nepriklausomi tokių pat ėminių nustatymo rezultatai yra gaunami toje pačioje laboratorijoje tuo pačiu metodu, to paties tyrėjo, tais pačiais prietaisais per trumpą laikotarpį.
- Atkuriamumas – glaudumas atitikties sąlygomis, kai tokie pat ėminių rezultatai yra gaunami tuo pačiu metodu skirtingose laboratorijose, skirtingų tyrėjų, skirtingais prietaisais.
- Teisingumas – nustatytų serijos rezultatų vidutinės vertės ir priimtos bazinės (pamatinės) vertės artumas [4].

Remiantis ISO apibrėžimu, išoriniu kokybės vertinimu vadinama sistema, objektyviai patikrinanti laboratorijos gaunamus matavimų rezultatus, lygindama su kitų

laboratorijų, dalyvaujančių tame pačiame tyrime, rezultatais. Pagrindinis uždavinys yra teisingumo nustatymas [14]. Išorinio kokybės vertinimo sistemos naudojamos įvertinti analizės tikslų aspektus:

- Dalyvaujančios laboratorijos analizinės veiklos kokybę;
- Visų dalyvaujančių laboratorijų rezultatų glaudumą;
- Variaciją tarp laboratorijų ir pačios 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;
- Laboratorijoms išsiuntinės kontrolinės medžiagos patikimumą;
- Konkrečios laboratorijos nuokrypį nuo tikėtinos reikšmės ar tikrosios reikšmės, gautos taikant pamatinį matavimo metodą [23].

Šiandien Europoje tradicinė išorinio kokybės vertinimo sistema yra tobulinama, įtraukiant naujas veiklos sritis: visuminį analizės kokybės įvertinimą, įskaitant ilgalaikį stebėjimą; specializuotų išorinio kokybės vertinimo sistemų, skirtų specifinėms analizės problemoms nagrinėti, diegimą; kokybės gerinimo įvertinimą; nenutrūkstamą pagalbą vidaus kokybės kontrolės programoms specialiai sukurtomis išorinio kokybės vertinimo schemomis; metodų nagrinėjimą supaprastintos išorinio kokybės vertinimo būdu; tinkamų korekcinų veiksnių skatinimą, esant laboratorinių rezultatų nuokrypiui nuo tikėtinų; bendrų rekomenduojamų normos ribų naudojimo skatinimą [23].

Analizės kokybei (kokybės tikslams) įvertinti naudojama biologinės variacijos koncepcija. Parengtos rekomendacijos didžiausiam leidžiamam analizės netikslumui (variacijos koeficientui), CV_{anal} :

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

kur $CV_{individo}$ yra sveiko žmogaus tiriamos analitės biologinė variacija, ir didžiausiam leidžiamam matavimo poslinkiui procentais, $Bias_{anal}$:

$$Bias_{anal} < 0,25 \times (CV_{individo}^2 + CV_{tarp\ individų}^2)^{1/2},$$

kur $(CV_{individo}^2 + CV_{tarp\ individų}^2)^{1/2}$ yra visuminė sveiko individo biologinė analitės variacija ir biologinė variacija tarp individų [22]. Tada didžiausia leistina paklaida (DLP) yra apskaičiuojama pagal formulę:

$$DLP = Bias_{anal} + 1,65 \times CV_{anal},$$

kur daugiklis 1,65 naudojamas 95 procentų pasikliautinajam intervalui [4,24,25].

1.1.3. Kokybės gerinimas

Pastaraisiais metais ypatingas dėmesys yra skiriamas pacientų saugumui sveikatos priežiūros sistemoje. Klinikinė laboratorija siekia pasiūlyti geresnes ir saugesnes paslaugas. LEAN koncepcija padeda pasiekti maksimalų rezultatą, naudojant minimalias išlaidas [5, 6].

LEAN terminą pirmą kartą 1988 metais pavartojo John Krafcik straipsnyje „LEAN gamybos sistemos triumfas“ [26]. LEAN remiasi „Toyotos“ švaistymo naikinimo filosofija, kurios autorius yra Taichii Ohno. Jis nustatė septynias švaistymo sritis ir sutrumpino gamybos kelią, pašalindamas jas iš gamybos proceso [27]:

- Transportavimas: produktų judėjimas, kuris iš tiesų nereikalingas procesui atlikti.
- Inventorius: visi komponentai, reikalingi ir nereikalingi gamybos procese, 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 veiksmai.
- Defektai: pastangos, reikalingos stebėti ir aptikti defektams.

LEAN metodas taikomas ne tik pramonėje, bet ir sveikatos priežiūros sistemoje. LEAN laboratorija – tai laboratorija, kurioje LEAN koncepcija pritaikoma klinikiniam poreikiams ir kurioje suprantama, kas svarbu pacientui, gydytojui ir kitiems laboratorijos paslaugų vartotojams [5]. LEAN laboratorija sutelkia dėmesį į saugumą, paciento ir gydytojo poreikius, darbuotojų atsakomybę, darbo tvarką. LEAN kultūra laboratorijoje gali būti pasiekta įdiegus 7S elementus (angl. *Sort, straighten, shine, standardize, sustain, safety, security*) – rūšiavimą, išrikiavimą, švytėjimą, standartizavimą, palaikymą, saugą ir saugumą. Praktikoje šie žodžiai reiškia netvarkos šalinimą ir nuosekliai organizuotą veiklą, tvarką darbo vietoje ir minimalių išteklių buvimą joje, standartinių veiklos procedūrų tobulinimą ir diegimą, darbo saugos ir paciento privatumo užtikrinimą, nuolatinį LEAN kultūros palaikymą [5, 28].

Šešios Sigmos yra filosofija, vizija, metodika, metrika ir tikslai, paremta realybe ir našumu. Šis metodas numato principus ir priemones, kurių pagalba galima išmatuoti laboratorinių procesų kokybę. Tai galingas įrankis, padedantis efektyviau planuoti ir valdyti duomenų šaltinius [6].

LEAN ir Šešių Sigmų derinys yra svarbus siekiant užtikrinti pageidautiną kokybę klinikinėje laboratorijoje, paciento poreikių patenkinimą ir darbuotojų saugumą. Naudojant Šešių Sigmų metodo principus pagerinama darbo procesų kokybė, o LEAN principus – darbas atliekamas greičiau [29].

Efektyvi priemonė, leidžianti gerinti kokybę yra išorinio kokybės vertinimo programos. Šios programos turi apimti naujus tyrimus, analites ar metodus ir leidžia gerinti teikiamas paslaugas. Išorinio kokybės vertinimo programos vykdomos išorinės, nepriklausomos ir nešališkos organizacijos. Laboratorijos programose turi dalyvauti rekomenduojamu dažniu, kad gautų maksimaliai įmanomą naudą. Rezultatai ir duomenų analizė leidžia objektyviai įvertinti rezultatus ir priimti tinkamus sprendimus [30].

1.2. DARBO PROCESO KLINIKINĖS CHEMIJOS LABORATORIJOJE OPTIMIZAVIMAS

Darbo procesas klinikinėje laboratorijoje yra suskirstytas į tris etapus: preanalizinį, analizinį, poanalizinį. Tyrimo procesas prasideda pacientui atvykus pas gydytoją ir baigiasi jam išvykus iš gydymo įstaigos. Todėl H.M.J Goldschmidt pasiūlė šiuos etapus suskirstyti į smulkesnes dalis: ikilaboratorinė preanalizė, laboratorinė preanalizė, analizė, laboratorinė poanalizė ir polaboratorinė poanalizė [31]. Laboratorinių tyrimų etapai reikalauja patvirtinimo:

- Administracinio patvirtinimo: paciento duomenų, būklės ir klinikinės informacijos, reikalingos tyrimui atlikti, rinkimo etape.
- Ėminio patvirtinimo: tinkamo mėginio paėmimo iš paciento, transportavimo tinkamomis sąlygomis, mėginio paruošimo ir tinkamo jo panaudojimo tyrimui atlikimo etape.
- Techninio patvirtinimo: teisingo rezultato gavimo etape. Šiame etape reikia patvirtinti matavimo metodo tikslumą ir glaudumą, parinkti tinkamas kokybės kontrolės procedūras.
- Paciento patvirtinimo: užtikrinimo, kad gautas rezultatas atitinka turimas apie pacientą žinias ir kritinių reikšmių pranešimo etape.
- Klinikinio patvirtinimo: užtikrinimo, kad atsižvelgiant į tyrimų rezultatus pacientas gaus tinkamą gydymą ir paslaugas, etape [32].

Kopmiuterinių programų plėtra palengvina paciento ir klinikinį patvirtinimus [32]. Automatizuotose laboratorijose diegiami moduliai, skirti mėginių identifikavimui. Dažniausiai naudojamas metodas yra unikalios numerio priskirimas (iki dešimties skait-

menų). Ryšys tarp mėginio ir paciento turi būti matomas viso proceso metu. Brūkšninis kodavimas yra apie 20 kartų greitesnis ir 20.000 kartų tikslesnis nei klaviatūrinis įrašas. Brūkšninio kodo ženklimas atliekamas prieš mėginio surinkimą [33]. Laboratorinių procesų valdymo sistema (*angl. Process Systems Manager*) skirta procesams konsoliduoti visuose laboratorinių tyrimų etapuose: nuo ėminio patekimo į laboratoriją iki archyvavimo. Ši programa skirta laboratoriniam darbui optimizuoti, su ėminiais ir mėginiais suderinant užsakymų įvedimą, tyrimų atlikimą, gautų rezultatų duomenų kaupimą, greitą tyrimo rezultatų perdavimą gydytojui [34].

Matavimo rezultatai dažnai lemia gydytojų priimamus sprendimus. Todėl siekiant užtikrinti kokybę būtinas glaudus laboratorijos specialistų bendradarbiavimas su klinicistais [32]. Optimizuojant darbo procesą klinikinėje laboratorijoje, svarbu sukurti ir patvirtinti bendrą kokybės kontrolės strategiją. Būtina patvirtinti taisykles, naudojamas kokybės kontrolės matavimams: kontrolės matavimų dažnį, kontrolinių medžiagų kiekį, gautų rezultatų vertinimo kriterijus [3].

Visuose laboratorinių tyrimų etapuose gali atsirasti paklaidų, jei žmogaus įsikišimas į procesą yra didelis. Komercinių produktų kokybė yra labai aukšta, kadangi kokybės principus lengva įdiegti industrijos sektoriuje. Automatai padaro mažiau klaidų, lyginant su žmogaus darbu. Klinikinėje laboratorijoje siektina įdiegti aukštos kokybės technologijas, siekiant sumažinti paklaidų dažnumą. Šešių Sigmų metodas padeda išspręsti analizinio proceso problemas ir sumažinti paklaidų kiekį klinikinėje laboratorijoje [6].

Pagrindinis LEAN privalumas – optimizuoja darbo procesą, didina darbuotojų produktyvumą, pašalina švaistymo sritis iš proceso. Darbo proceso pagerėjimas priklauso nuo šiuolaikinės laboratorijos projektavimo efektyvumo. LEAN koncepcija klinikinėje laboratorijoje pagerina efektyvumą [35].

1.3. SIGMAMETRIJOS METODAS

Šešių sigmų metodas buvo įdiegtas 1980 metais telekomunikacijų bendrovėje „Motorola“, siekiant išspręsti kokybės problemas [36]. Šešių sigmų metodologija – tai kokybės filosofija, integruotas požiūris į kokybę. Ji teikia įrankius, metodus ir fundamentalias žinias kokybei gerinti. Tai bazinė kokybės gerinimo koncepcija, nukreipta į procesų standartizaciją, leidžiančių taupyti medžiagas, laiką bei pagaminti produktų ar paslaugų naudojant mažiau žmonių ir įrangos [9].

Sigmametrijos metodas yra naudojamas Šešių Sigmų kokybės valdyme. Šis meto-

das apibūdina sigmų skaičių (arba standartinį nuokrypį), analizės proceso kokybės reikalavimus (visuminę paklaidą). Trys sigmos atitinka minimalius šiandienos kokybės reikalavimus, šešios sigmos – pasaulinės klasės kokybę [3]. Paklaidų sistema yra svarbi medicinos laboratorijoje. Paklaidų matavimas padeda valdyti analizinį procesą ir užtikrina, kad visuminė paklaidą būtų pakankamai maža [7].

Sigmometrija yra kokybės priemonė, padedanti nustatyti ydingą paslaugą ar neteisingus analizės rezultatus. Naudojami du metodai, padedantys įvertinti laboratorinių procesų kokybę:

- Preanaliziniam ir poanaliziniam procesams skaičiuojamas defektų skaičius grupėje, defektų skaičius milijonui (DPM) ir paverčiama į sigmas, pritaikius sigmametrijos metodą.
- Analiziniam procesui sigma skaičiuojama pagal formulę, naudojant analizės netikslumą (s), matavimo poslinkį (bias) ir didžiausią leidžiamą paklaidą (TEa):

$$\text{Sigma} = (\text{TEa} - \text{bias})/s,$$

čia TEa – didžiausia leistina paklaida, bias – didžiausias leidžiamas matavimo poslinkis procentais, s – didžiausias leidžiamas analizės netikslumas procentais [37].

1.3.1 Westgardo taisyklės

Kokybės kontrolės duomenys apima grafinius ir statistinius metodus. 1950 metais Levey ir Jennings įdiegė statistinę kokybės kontrolę klinikinėje laboratorijoje. Jie pasiūlė naudoti kontrolinius grafikus. Šiuose grafikuose x-ašyje atidedamos datos, y-ašyje – aritmetinis kokybės kontrolių vidurkis ir standartinio nuokrypio ribos ($\pm S$). Atstumas nuo vidurkio yra matuojamas standartiniais nuokrypiais ($\pm 1S, \pm 2S, \pm 3S$). Atidėti taškai sujungiami ir gaunamos kontrolinės kreivės. Levey-Jennings kontroliniai grafikai leidžia nustatyti ir įvertinti analizės klaidas. Didelis nuokrypis siejamas su sisteminėmis paklaidomis, kurios vis pasikartoja. Nuokrypis galimas ir dėl atsitiktinių paklaidų. Žinant paklaidos tipą, lengviau ieškoti priežasties, kuri ją sukėlė. Kontroliniai grafikai palengvina kokybės planavimą ir valdymą [38].

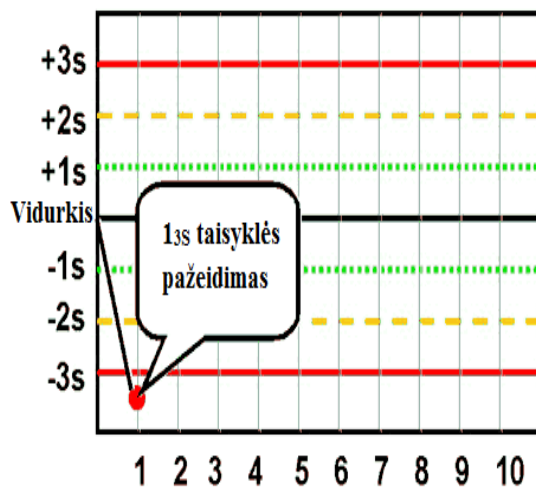
Westgardo taisyklės grindžiamos statistiniais metodais ir naudojamos analizuoti duomenis kontroliniuose grafikuose, siekiant aptikti atsitiktines ir sisteminės paklaidas. Jų pagalba yra programuojami automatizuotų analizatorių nustatymai, kad esant nepriimtinais paklaidai analizės procesas būtų sustabdytas ir klaidingas rezultatas atmestas. Westgardo taisyklių taikymas padeda aptikti klaidas ir sumažina klaidingo

atmetimo tikimybę. Naudojami kokybės kontrolės vertinimo kriterijai:

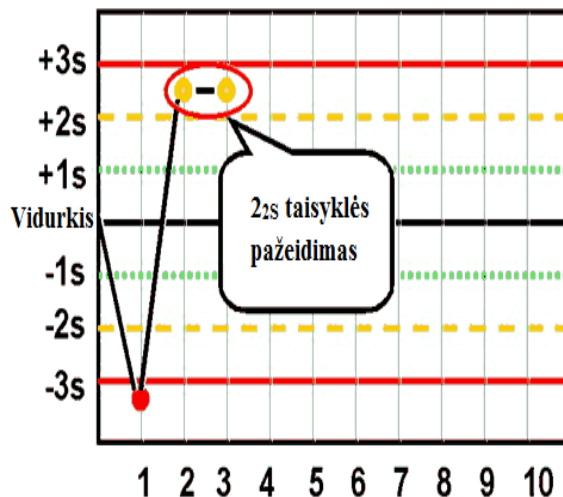
- Atmetimo taisyklė – kokybės kontrolės reikšmės viršijo nustatytas standartinio nuokrypio ribas. Analizės procesas sustabdomas, ieškoma klaida.
- Įspėjimo taisyklė – analizės procesas nesustabdomas, bet įspėjama apie galimas sisteminės paklaidas. Gauti tyrimų rezultatai yra patikimi.
- Kartojimo taisyklė – kokybės kontrolės reikšmės viršijo nustatytas standartinio nuokrypio ribas. Kartojamas kontrolinis matavimas [39].

Westgardo taisyklėse naudojami indeksai, apibrėžiantys standartinio nuokrypio ribas [38]:

1_{3s} taisyklė nurodo $\pm 3S$ ribas. Esant vienai reikšmei už $\pm 3S$ ribų įsigalioja atmetimo taisyklė (žr. 4 pav.)



4 pav. 1_{3s} Westgardo taisyklė



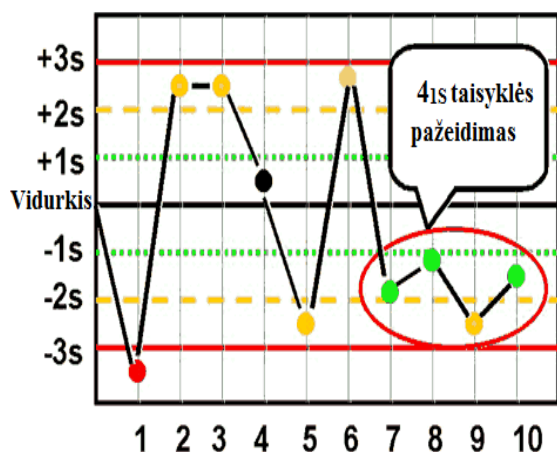
5 pav. 2_{2s} Westgardo taisyklė

1_{2s} taisyklė nurodo $\pm 2S$ ribas. Esant vienai reikšmei už $\pm 2S$ ribų įsigalioja įspėjimo taisyklė.

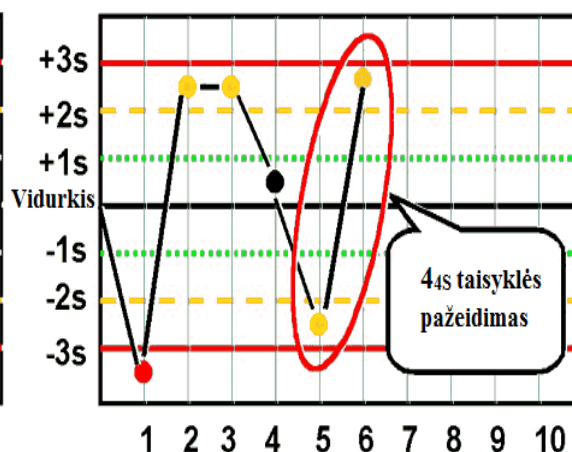
2_{2s} taisyklė: rezultatas atmetamas, kai dvi viena paskui kitą einančios reikšmės yra už $\pm 2S$ ribų (žr. 5 pav.).

R_{1s} taisyklė: rezultatas atmetamas, kai keturios viena paskui kitą einančios reikšmės yra už +1S ribos ar -1S ribos (žr. 6 pav.).

R_{4s} taisyklė: rezultatas atmetamas, kai viena reikšmė viršija +2S ribą, o kita - -2S ribą (žr. 7 pav.) [38].



6 pav. R_{1s} Westgardo taisyklė



7 pav. R_{4s} Westgardo taisyklė

Šios Westgardo taisyklės naudojamos matuojant dvi skirtingas kontrolines medžiagas. Matuojant tris skirtingas kontrolines medžiagas, naudojamas kelių taisyklių rinkinys. Parenkant taisykles svarbu sumažinti klaidingą atmetimą ir padidinti paklaidų nustatymo tikimybę [38].

1.3.2 Sigmametrijos kokybės kontrolės priemonės

Sigmametrijos metodas - tai priemonė, leidžianti nustatyti mediciniškai svarbias paklaidas. Paklaidos dydis priklauso nuo matavimo tikslumo ir glaudumo. Sisteminė paklaida apskaičiuojama pagal formulę:

$$\Delta SE = [(TE_a - \text{bias}) / SD] - 1,65,$$

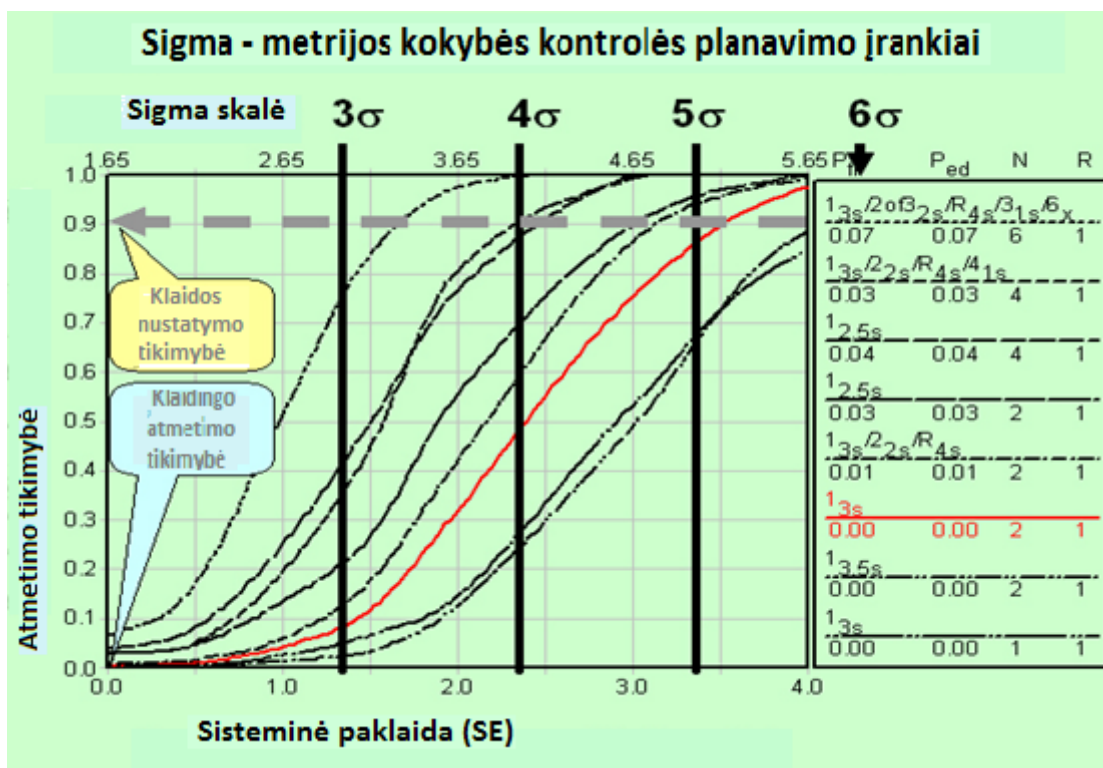
$$\Delta SE = \text{Sigma} - 1,65,$$

$$\text{Sigma} = \Delta SE + 1,65$$

čia ΔSE – didžiausia sisteminė paklaida, TE_a – didžiausia leistina paklaida, bias – didžiausias leidžiamas matavimo poslinkis procentais, SD – didžiausias leidžiamas analizės netikslumas procentais, 1,65 naudojamas 95 procentų pasikliautinajam intervalui [3].

8 paveiksle parodytas sigmų ryšys su kokybės kontrolės procedūromis, nustatant klaidas. Klaidos nustatymo tikimybė atidėta ant y-šies, sisteminės paklaidos – ant x-šies (apačioje), sigmos skalė – ant x-šies (viršuje). Klaidos nustatymo tikimybė (P_{ed}) yra 0,9 (arba 90 procentų klaidos nustatymas). Metodas su penkiomis sigmomis efektyviai kontroliuojamas 13s taisykle, naudojant du kontrolinius matavimus. Metodui su 3,8 sigmomis reikalingi keturi kontroliniai matavimai. Metodai, su mažesnėmis nei 3,8 sigmomis, reikalauja daugiau kokybės kontrolės matavimų, siekiant nustatyti

mediciniškai svarbias klaidas. Naudojant daugiau taisyklių ir šešis kontrolinius matavimus, galima sekti 3,3 sigmų metodo kokybę [40].



8 Pav. Sigmametrijos kreivės priklausomybė nuo kokybės kontrolės procedūrų

Šiandien dauguma laboratorijų savo praktikoje naudoja du kontrolinius matavimus. Tai neužtikrina klaidų aptikimo, esant metodui su mažesnėmis nei 4,8 sigmomis. Reikia tobulinti kokybės kontrolės procedūras, užtikrinti kokybės pasiekiamumą [3].

Kokybės kontrolės procedūrą sudaro:

1. Didžiausios leistinos paklaidos (TE_a) nustatymas;
2. Tinkamas kontrolinės medžiagos pasirinkimas, dviejų ar trijų lygių;
3. Kiekvieno kontrolės lygio vidurkio, standartinio nuokrypio (SD), analizės netikslumo nustatymas (CV);
4. Kokybės kontrolės strategijos nustatymas, kuriai atstovauja taisyklės, kontrolinės medžiagos lygiai, kontrolinių matavimų skaičius;
5. Kokybės kontrolės rezultatų, tokių kaip sisteminių klaidų nustatymo (P_{ed}) ir klaidingo atmetimo (P_{fr}) tikimybių, prognozavimas;
6. Kokybės kontrolės tikslų nurodymas, P_{ed} yra lygus 0,90 ar daugiau ir P_{fr} yra lygus 0,05 ar mažiau;

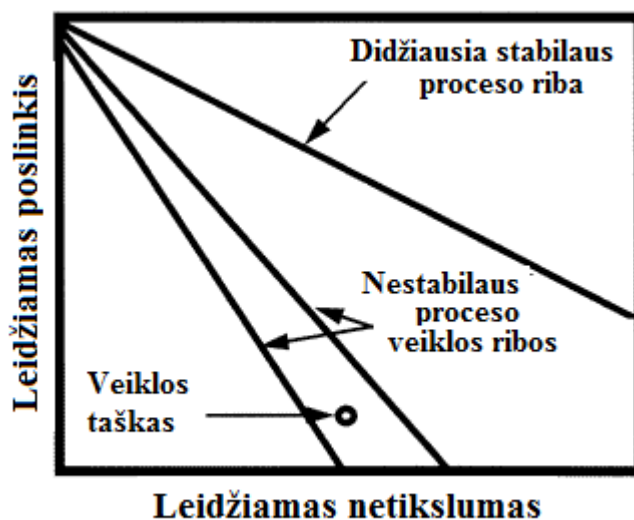
7. Kokybės kontrolės strategijos pasirinkimas. Tinkamos kokybės kontrolės taisyklės padidins klaidų nustatymą, sumažins klaidingą atmetimą ir lems mažiau išlaidų laboratorijoje [16].

Sigmametrijos priemonės padeda: apskaičiuoti sigmą, pažymėti vertes sigma-skaleje, įvertinti klaidų nustatymo tikimybę, parinkti kokybės kontrolės procedūras ($P_{ed}=0,90$ arba daugiau), palyginti klaidingo atmetimo tikimybes, parinkti tinkamą kokybės kontrolės procedūrą. Priemonių tikslas yra užtikrinti geriausią klaidų nustatymą ir mažiausią klaidingą atmetimą, nustatyti mažiausią kontrolinių matavimų skaičių ir paprasčiausias kontrolės taisykles [3].

1.3.3 Normalizuota veiklos schema

Normalizuota veiklos schema remiasi matavimo proceso reikalavimais. Ji apibūdina metodo netikslumą ir poslinkį, kokybės kontrolę, kontroliuojančią metodo veiklą. Ši idėja pagrįsta Demingo veiklos koncepcija. Veiklos schema leidžia įvertinti metodo tinkamumą [3]. 1992 metais ši schema pasiūlyta diegti į klinikinę laboratoriją [41].

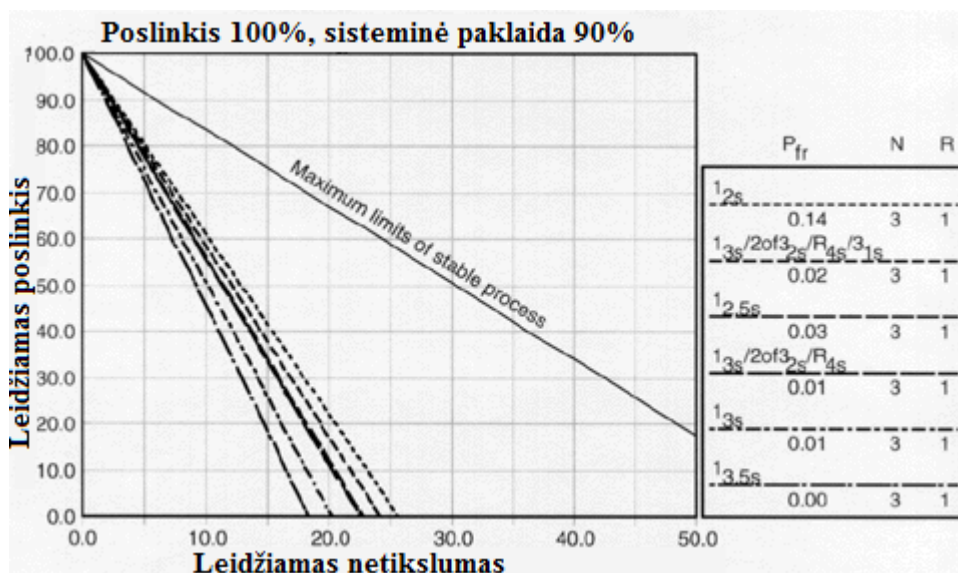
Normalizuota veiklos schema yra vaizdinė priemonė, rodanti ryšį tarp glaudumo ir matavimo tikslumo, atmetimo tikimybę, esant skirtingoms kontrolės taisyklėms ir skirtingiems kontroliniams matavimams [10]. Schema pavaizduota 9 paveiksle. Metodo poslinkis pavaizduotas y-ašyje, leidžiamas netikslumas- x-ašyje. Linijos atitinka skirtingas kokybės kontrolės procedūras ar taisykles ir kontrolinius matavimus (N). Individualaus metodo netikslumas ir poslinkis parodyti veiklos taške (operating point).



9 pav. Normalizuota veiklos schema

Normalizuotos veiklos schemeje pateikiama informacija apie:

- Kokybės reikalavimus, klaidų nustatymo tikimybę (P_{ed});
- Analizės kokybės užtikrinimą, klaidingo atmetimo tikimybę (P_{fr});
- Netikslumą ir poslinkį, leistiną skirtingoms kontrolės taisyklėms;
- Kontrolinių matavimų skaičių (žr.10 pav.).



10 pav. Normalizuota veiklos schema, nusakanti kokybės reikalavimus

Ši informacija yra svarbi laboratorinių tyrimų analizės kokybei. Normalizuota veiklos schema leidžia nustatyti tinkamas kokybės kontrolės procedūras, pagerinti metodo glaudumą ir tikslumą, keičiant kokybės kontrolės procedūras, įvertinti didžiausią leistiną netikslumą [10].

2. TYRIMO OBJEKTAS IR METODAI

Tyrimo objektas. Darbas atliktas Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centro Biochemijos laboratorijoje. Tyrimams parinktos dažnai klinikinės chemijos laboratorijose tiriamos analitės: alaninaminotransferazė (ALAT), albuminas, aspartataminotransferazė (ASAT), bendrasis baltymas, bendrasis bilirubinas, chloridai, bendrasis cholesterolis, didelio tankio lipoproteinų cholesterolis (DTL), gama-glutamilttransferazė (GGT), gliukozė, kalcis, kalis, kreatininas, kreatininkinazė (KK), laktatdehidrogenazė (LDH), natriis, pankreatinė amilazė (PAM), šarminė fosfatazė (ŠF), trigliceridai, šlapalas. Analitės 12 mėnesių buvo nustatomos dviem vienodais prietaisais – *Architect ci8200* (Abbott, JAV), naudojant gamintojo pagamintus reagentus ir kalibravimo medžiagas.

Vidaus kokybės kontrolei naudotos skystos nepriklausomo gamintojo multi-parametrinės liofilizuotos žmogaus kraujo serumo pagrindu paruoštos kontrolinės medžiagos: *Liquicheck Level 1, 2, 3 (Bio-Rad Laboratories Inc., JAV)*.

Išorinio kokybės vertinimo medžiagos buvo perkamos iš nepriklausomos išorinio kokybės vertinimo paslaugas teikiančios organizacijos *Labquality OY* (Suomija). Naudotos pamatinės medžiagos ir apdoroti savo savybėmis artimi natyviniais, žmogaus kraujo serumo mėginiai.

Tyrimo metodai. ALAT aktyvumui nustatyti naudotas fotometrijos (IFCC be piridoksal-5-fostato) metodas. Reakcijos metu alaninaminotransferazė katalizuoja grįžtamąjį L-alanino ir alfa-ketoglutarato peraminimą į piruvatą ir L-glutamą. Piruvatas dalyvaujant laktatdehidrogenazei (LDH) yra redukuojamas į laktatą, vykstant redukuoto β -nikotinamidadenindinukleotido (NADH) oksidacijai į β -nikotinamidadenindinukleotidą (NAD). Absorbcijos pokytis matuojamas 340 nanometrų diapazone ir yra tiesiogiai proporcingas ALT koncentracijai.

Albuminas reaguoja su bromkrezolio žaliuoju suformuodamas spalvotą junginį. Spalvos intensyvumas matuojamas 600 nanometrų bangos ilgiu ir yra tiesiogiai proporcingas albumino koncentracijai mėginyje.

ASAT aktyvumui nustatyti naudotas fotometrijos (IFCC be piridoksal-5-fostato) metodas. Reakcijos metu aspartataminotransferazė katalizuoja grįžtamąjį L-aspartato ir α -ketoglutarato peraminimą į oksaloacetatą ir L-glutamą. Oksaloacetatas dalyvaujant malato dehidrogenazei yra redukuojamas į malatą, vykstant redukuoto β -nikotinamid - adenindinukleotido (NADH) oksidacijai į β -nikotinamidadenindinukleotidą (NAD). Absorbcijos pokytis matuojamas esant 340 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas AST koncentracijai mėginyje.

Bendrojo baltymo koncentracija matuota biureto metodu. Reakcijos metu baltymo peptidų jungtys susiriša su vario jonais (šarminėje terpėje) suformuodami spalvotus peptidų - vario kompleksus. Absorbcijos pokytis matuojamas esant 560 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas baltymo koncentracijai mėginyje.

Bendrasis bilirubinas tirtas fotometrijos metodu. Reakcijos metu bilirubinas reaguoja su diazo reagentu ir dalyvaujant kofeinui, benzoatui ir acetatui, kaip greitikliams, suformuoja azobilirubiną. Azobilirubino spalvos intensyvumas matuojamas esant 520 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas bendrojo bilirubino koncentracijai mėginyje.

Chloridų koncentracijai nustatyti naudotas chlorido jonams jautrus elektrodas (ISE) – Ag/AgCL. Elektrodo paviršiuje sukuriama pusiausvyra, priklausanti nuo sidabro ir chlorido jonų. Patekus chlorido jonams, kinta sidabro jonų koncentracija elektrodo paviršiuje. Elektrodo potencialas kinta pagal Nernsto lygtį ir yra tiesiogiai susijęs su chlorido aktyvumu mėginyje. Susidaręs chlorido elektrodo potencialas yra lyginamas su natrio lyginamuoju elektrodu.

Bendrojo cholesterolio koncentracijai nustatyti naudotas cholesterolio reagentas. Reakcijos metu cholesterolio esterazė hidrolizuoja cholesterolio esterius į laisvą cholesterolį ir riebalų rūgštis. Cholesterolio oksidazė oksiduoja laisvą cholesterolį į cholesteną-3-vieną ir vandenilio peroksidą. Peroksidazė katalizuoja vandenilio peroksido reakciją 4-aminoantipirinu ir fenoliu, katalizinės reakcijos metu pagaminamas spalvotas chinonimino produktas. Spalvos intensyvumas matojamas esant 520 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas cholesterolio koncentracijai mėginyje.

DTL cholesterolio nustatymui naudotas reagentas, kuris soliubilizuoja tik DTL lipoproteinų daleles ir atpalaiduoja DTL cholesterolį reakcijai su cholesterolio esteraze ir cholesterolio oksidaze dalyvaujant chromogenams, susidarant spalvotam junginiui. Spalvos intensyvumas matojamas esant 560 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas DTL cholesterolio koncentracijai mėginyje.

GGT aktyvumas matuotas GLUCANA (Szasz modifikacija) metodu. Reakcijos metu γ -glutamiltans -ferazė katalizuoja gama-glutamilo grupės pernešimą iš bespalvio substrato γ -glutamil-p-nitroanilino į akceptorį glicilgliciną, pasigaminant spalvotam junginiui p-nitroanilinui. Absorbcijos pokytis matuojamas esant 410 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas GGT aktyvumui mėginyje.

Gliukozės koncentracija tirta heksokinazės metodu. Reakcijos metu heksokinazė katalizuoja fosfato grupės pernešimą iš adozintrifosfato (ATP) į gliukozę, suformuojant adozindifosfatą (ADP) ir gliukozės-6-fosfatą. Gliukozės-6-fosfatas yra oksiduojamas į fosfogliukonata, vykstant β -nikotinamidadenindinukleotido (NAD) redukcijai į redukuotą β -nikotinamidadenindinukleotidą (NADH) gliukozės-6-fosfato dehidrogenazei dalyvaujant kaip katalizatoriui. Absorbcijos pokytis matuojamas esant 340 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas gliukozės koncentracijai.

Kalcio koncentracijai nustatyti naudotas kalcio jonams jautrus elektrodas (ISE). Kalcio jonai elektrodo paviršiuje jungiasi su jonoforu. Įvykus reakcijai, elektrodo paviršiuje atsiranda potencialo pokyčiai. Šie potencialo pokyčiai yra lyginami su natrio lyginamuoju elektrodu. Analitės koncentracija apskaičiuojama pagal Nernsto lygtį.

Kalio koncentracijai nustatyti naudotas kalio jonams jautrus elektrodas (ISE). Kalio elektrodas susideda iš valinomicino membranos, selektyvios kalio jonams. Potencialo pokytis yra lyginamas su natrio lyginamuoju elektrodu. Pritaikius Nernsto lygtį apskaičiuojama kalio koncentracija tirpale.

Kreatininas tirtas modifikuotu Jaffe metodu. Kreatininas reaguoja su pikro rūgštimi suformuodamas geltonos spalvos kreatinino – pikrato kompleksą. Spalvos intensyvumas matuojamas esant 560 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas kreatinino koncentracijai mėginyje.

Kreatininkinazė tirta IFCC rekomenduotu metodu. Reakcijos metu kreatininkinazė katalizuoja fosfato grupės pernašą iš kreatinfosfato substrato į adenzindifosfatą (ADP). Adenzinotrifosfato (ATP) susidarymo greitis matuojamas pasitelkiant dvi susijusias reakcijas, katalizuojamas heksokinazės ir gliukozės 6-fosfato dehidrogenazės, kas sukelia redukuoto β -nikotinamidadenindinukleotido (NADH) pasigaminimą iš β -nikotinamidadenindinukleotido (NAD). Absorbcijos pokytis matuojamas esant 340 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas KK aktyvumui mėginyje.

LDH aktyvumas buvo tiriamas IFCC rekomenduotu metodu. Reakcijos metu LDH katalizuoja grįžtamąją L-laktato oksidaciją į piruvatą, vykstant β -nikotinamid - adenindinukleotido (NAD) redukcijai į β -nikotinamidadenindinukleotidą (NADH). Absorbcijos pokytis matuojamas esant 340 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas LDH aktyvumui mėginyje.

Natriui nustatyti naudotas natrio jonams jautrus elektrodas (ISE). Kuomet mėginio ir buferio mišinys susiliečia su elektrodu, tarp natrio jonų ir hidratuoto išorinio stiklo natrio elektrodo sluoksnio vyksta jonų mainų procesas. Vykstant jonų mainams, elektrodo paviršiuje formuojasi potencialo pokyčiai. Šis potencialas yra lyginamas su natrio lyginamuoju elektrodu ir pagal Nernsto lygtį apskaičiuojama natrio koncentracija.

PAM nustatyti naudotas maltoheptozido metodas. Pirmajame inkubacijos etape žmogaus seilių α -amilazę slopina du monokloniniai antikūnai. Po antros substrato inkubacijos α -amilazė suskaldo substratą į fragmentus, kurie toliau α -gliukozidazės hidrolizuojami, kol susidaro p-nitrofenolis ir gliukozė. Absorbcijos pokytis matuojamas esant 410 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas PAM aktyvumui mėginyje.

ŠF aktyvumas buvo tiriamas IFCC rekomenduotu suderintu metodu. Naudojamas 2-amino-2-metil-1-propanolio (AMP) buferis. Reakcijos metu šarminė fosfatazė katalizuoja bespalvio organinio fosfato esterio substrato p-nitrofenilfosfato hidrolizę į

geltonos spalvos produktą p-nitrofenolį ir fosfatą. Absorbcijos pokytis matuojamas esant 410 nanometrų bangos ilgiui ir yra tiesiogiai proporcingas ŠF aktyvumui .

Trigliceridai tirti fermentiniu metodu. Mėginyje esantys trigliceridai veikiant lipazei yra hidrolizuojami į glicerolį ir laisvasias riebalų rūgštis. Trijų susijusių fermentinių reakcijų seka, naudojant glicerolio kinazę, glicerofosfato oksidazę ir krienų peroksidazę sukelia 3,5-dichloro-2-hidroksibenzensulfonrūgšties susijungimą su 4-aminoantipirinu, susidarant raudonam chinono iminui. Spalvos intensyvumas matuojamas esant 520 nanometrų bangos ilgiu ir yra tiesiogiai proporcingas trigliceridų koncentracijai.

Šlapalui nustatyti naudota fermentinė reakcija. Reakcijos metu šlapalas konvertuojamas į amonio karbonatą. Reakciją katalizuoja fermentas ureazė.

Tyrimai atlikti 2009 10 01 – 2010 09 30 laikotarpiu. Analizės proceso kokybiniam pokyčiams įvertinti vykdyti trijų lygių rutininiai vidaus kokybės kontrolės matavimai, naudojant skystas kontrolines medžiagas (Bio-Rad Laboratories Inc., JAV). Gauti rezultatai analizuoti, nagrinėjant analičių biologinės variacijos koeficientus.

Statistinė duomenų analizė. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „SPSS Windows 16.0“ ir „Excel 2007“ programas. Apskaičiuota: aritmetinis vidurkis, paklaida, imties standartinis nuokrypis. Dviejų grupių vidurkiams palyginti taikytas porinis *Student* (t) testas. Statistiškai reikšmingais laikyti skirtumai, jei $p < \alpha$, reikšmingumo lygmenimi pasirenkant $\alpha = 0,05$.

Išorinio kokybės vertinimo programų rezultatai apdoroti jas vykdančiose organizacijose (*Labquality OY*, Suomija).

Sigmametrijos duomenims skaičiuoti naudota vertinimo programa „The Six Sigma Calculator“ (James Westgard, <http://www.westgard.com/six-sigma-calculators-2.htm>).

3. TYRIMO REZULTATAI

Tyrimams parinktos dažniausiai atliekamos klinikinės chemijos analizės: ALAT, albuminas, ASAT, bendrasis baltymas, bendrasis bilirubinas, chloridai, bendrasis cholesterolis, DTL cholesterolis, GGT, gliukozė, kalcis, kalis, kreatininas, KK, LDH, natris, PAM, ŠF, trigliceridai, šlapalas. Statistiniai kokybės kontrolės duomenys gauti integruotomis analizinėmis sistemomis *Architect ci8200*.

Tyrimai atlikti 2009-10-01 – 2010-09-30 ir 2011-01-01 – 31 laikotarpiais. Biocheminėje laboratorijoje per metus iš viso buvo atlikta 831 627 tyrimai. Laboratori-

joje buvo vykdomi rutininiai trijų lygių vidaus kokybės kontrolės matavimai, naudojant gamintojo rekomenduotus reagentus ir metodus. 2009 10 01 – 2010 09 30 laikotarpiu vykdyti trijų lygių vidaus kokybės kontrolės matavimai vieną kartą paroje, o 2011.01.01 – 31 laikotarpiu – du kartus paroje, naudojant skystas kontrolines medžiagas (*Bio-Rad Laboratories Inc.*, JAV). Gauti rezultatai analizuoti ir siekiant įvertinti matavimo rezultatų pakartojamumą naudoti tirtų analičių biologinės variacijos koeficientai (CV). Biologinės variacijos reikšmės lygintos su didžiausiu priimtiniu analizės netikslumu (kokybės tikslu) [42] – puse individo tiriamos analizės biologinės variacijos [22]:

$$CV_{\text{anal}} < 0,5 \times CV_{\text{individo}},$$

kur CV_{individo} yra sveiko žmogaus tiriamos analizės biologinė variacija.

1 lentelė. *Architect I* variacijos koeficientų rezultatai

Analitė	Tiriamos analizės koncentracijos vidurkis matavimo vienetais			6 mėnesių variacijos koeficientas, %			Kokybės tikslai (netikslumas), %
	1 lygis	2 lygis	3 lygis	1lygis	2 lygis	3 lygis	
Albuminas	25,7	35,5	44,3	10,0	8,45	8,29	1,6
ŠF	29,6	171,2	336,9	7,3	3,1	3,3	3,2
ALAT	19,4	78,9	178,3	7,0	3,3	2,6	12,2
ASAT	37,2	98,4	226,8	3,3	1,9	2,7	6,0
PAM	26,9	116,4	256,6	5,3	4,8	3,6	5,9
B. bilirubinas	7,4	46,8	104,9	8,99	7,7	8,2	11,9
Kalcis	1,5	2,5	3,2	2,4	1,7	2,1	1,0
Chloridai	76,9	99,9	119,4	2,1	1,8	1,84	0,6
B. cholesterolis	2,8	4,4	6,7	2,5	1,4	1,7	2,7
KK	91,3	282,5	743,3	3,1	2,7	2,7	11,4
Kreatininas	54,3	169,2	624,5	2,3	2,5	2,4	2,7
Gliukozė	3,3	6,7	20,5	2,3	2,1	2,34	2,9
DTL choles.	1,5	2,3	3,5	7,2	4,9	4,9	3,6
LDH	104,9	159,5	361,2	8,8	16,4	9,5	4,3
B. baltymas	39,6	54,0	70,3	2,7	1,7	1,6	1,4
Šlapalas	5,5	14,4	24,9	3,1	2,5	3,5	6,2
GGT	30,2	86,1	135,0	5,2	3,9	4,5	6,9
Kalis	2,2	3,9	7,2	3,0	2,5	1,9	2,4
Trigliceridai	1,04	1,4	2,2	7,4	4,8	4,1	10,5
Natris	111,4	140,8	154,8	1,5	1,3	1,2	0,4

Iš 1 lentelės matyti, kad albumino, ŠF (1 ir 3 lygiai), kalcio, chloridų, DTL, LDH, bendrojo baltymo, kalio (1 ir 2 lygiai), natrio variacijos koeficientai viršija rekomenduojamus kokybės tikslus. Ypač albumino ir LDH CV rezultatai viršija rekomenduojamas vertes. Daroma išvada, kad visų šių analičių tyrimo metodų veikimo

charakteristikos yra nepatenkinamos. Likusių tirtų analizių CV neviršijo rekomenduojamų verčių.

3.1 KOKYBĖS CHARAKTERISTIKŲ TYRIMAS

Siekiant įvertinti analizės proceso kokybinius pokyčius, 12 mėnesių vykdyta trijų lygių rutininė vidaus kokybės kontrolė. Tirtas laikotarpis padalintas į du periodus: I ir II. Nagrinėti 6 mėnesių statistiniai vidaus kokybės kontrolės duomenys ir pateikti 1 lentelėje (žr. *PRIEDE*). Tirtų analizių variacijos koeficientai lyginti su rekomenduojamu netikslumo matu (kokybės tikslais), gautu iš Ricós biologinių duomenų bazės [43].

Iš 1 lentelės (žr. *PRIEDE*) matyti, kad abiejų prietaisų ŠF (1 lygis), chloridų, bendrojo baltymo ir natrio variacijos koeficientai viršijo rekomenduojamas vertes per tirtą laikotarpį. Per I pusmetį kokybės tikslų neatitiko ir albumino, kalcio, DTL (1 lygis), LDH (1 lygis), kalio, per II pusmetį – albumino (A2), kalcio (A2), kreatinino (1,3 lygiai), LDH (2 lygis) variacijos koeficientai.

Nustatyta, kad analizės netikslumas buvo nuo 0,6 iki 16,4 procentų. Kalcio (A1) analizės netikslumas buvo geriausias, laktatdehidrogenazės (A1) – blogiausias.

Natrio, chloridų, bendrojo baltymo, albumino rekomenduojamas analizės netikslumas yra labai mažas, todėl jį sunku užtikrinti net ir šiuolaikiniais prietaisais. Nagrinėjant šarminės fosfatazės atvejį pastebėta, kad tyrimams naudoti reagentai nepasižymi dideliu stabilumu atidarius pakuotę.

Tyrimo metu buvo palygintas prietaisų A1 ir A2 netikslumo įvertinimas. Statistiškai reikšmingų skirtumų negauta, išskyrus ALAT ir DTL.

Išoriniam kokybės vertinimui pasirinkta *Labquality* (Suomija) vykdoma programa, kurioje naudojamos pamatinės medžiagos arba tikrosios tiriamų analizių vertės nustatomos pamatiniais metodais. Buvo vertintas naudojamo tyrimo metodo poslinkis, kuris gali įgauti teigiamą reikšmę, jeigu laboratorijos pateiktų rezultatų vidurkis yra didesnis nei tikrojo dydžio vertė, ir neigiamą, jei pateiktų rezultatų vidurkis yra mažesnis. Matavimo poslinkio vidurkis apskaičiuotas pagal 12 mėnesių išorinio kokybės vertinimo programų rezultatus, padalinus juos į pusmečius (žr. 2 lent.).

Per visą tirtą laikotarpį kalcio rezultatai nukrypo nuo tikėtinos reikšmės. Per I pusmetį albumino, bendrojo bilirubino, LDH ir kalio, per II pusmetį – ALAT, LDH, kalio, per sausio mėnesį – ŠF, chloridų, bendrojo cholesterolio poslinkiai viršijo priimtina poslinkio ribą.

2 lentelė. Išorinio kokybės vertinimo duomenų analizė.

Analitė	Matavimo poslinkio vidurkis, % *	Priimtas poslinkis, %
Albuminas	8,5 ; 2,2; 0	±5
ŠF	11,6; 6,5; 14,5	±12
ALAT	10,7; 14,3 ; 6,4	±12
ASAT	6,2; 4,0; 7,3	±12
PAM	6,7; 3,3; 2,9	±12
Bendrasis bilirubinas	14,7 ; 6,1; -0,7	±12
Kalcis	3,7; 3,9; -4,4	±3
Chloridai	1,6; 1,2; 5,4	±2
Bendrasis cholesterolis	0,8; 2,6; 10,4	±5
KK	6,7; 7,1; 0,7	±12
Kreatininas	2,1; 6,9; -7,6	±8
Gliukozė	1,5; 1,9; 0,4	±6
DTL choles.	6,5; 9,7; 1,1	±10
LDH	12,8; 12,6 ; -2,6	±12
Baltymas	0,9; 1,8; 0,4	±5
Šlapalas	2,4; 4,7; -5,2	±10
GGT	9,6; 10,1; -8,6	±12
Kalis	4,1; 4,8 ; -0,5	±4
Trigliceridai	7,4; 4; -9,3	±15
Natris	1; 1,5; -0,1	±2

* – I ir II pusmečio, sausio mėnesio poslinkio vidurkiai

Kaip matyti iš 2 lentelės rezultatų, mažiausias poslinkis buvo albumino (0 %), didžiausias – bendrojo bilirubino (14,7 %). Mažiausi matavimo poslinkiai buvo per sausio mėnesį, šių tirtų analizių: albumino, gliukozės, bendrojo baltymo, natrio. Remiantis šiais rezultatais galima teigti, kad šių analizių rezultatų atkuriamumas ir poslinkis yra geriausias.

Nustatyta, kad rekomenduojamų kokybės tikslų neatitiko šios tyrinėtos analizės: albuminas, ŠF, ALAT (II pusmetis), bendrasis bilirubinas (I pusmetis), kalcis, chloridai, kreatininas, DTL, LDH, bendrasis baltymas, kalis, natris.

3.2 SIGMAMETRIJOS VERTINIMAS

Siekiant įvertinti analizės proceso kokybės reikalavimus (kokybės tikslus) buvo skaičiuota visų tirtų analizių sigmometrija, naudojant vertinimo programą „The Six Sigma Calculator“ (James Westgard, <http://www.westgard.com/six-sigma-calculators-2.htm>). Analiziniam procesui sigma apskaičiuota pagal formulę, naudojant analizės

netikslumą (s), matavimo poslinkį (bias) ir didžiausią leidžiamą paklaidą (TEa):

$$\text{Sigma} = (\text{TEa} - \text{bias})/s \text{ [37].}$$

Sigmos apskaičiavimui naudoti: tirtos analizės biologinės variacijos koeficientas (CV), išorinio kokybės kontrolės vertinimo programų rezultatų poslinkis (bias) ir didžiausia leistina paklaida (TEa), gauta iš Ricós biologinių duomenų bazės [43]. Didžiausia leistina paklaida (TEa) apskaičiuota pagal formulę [4,24,25]:

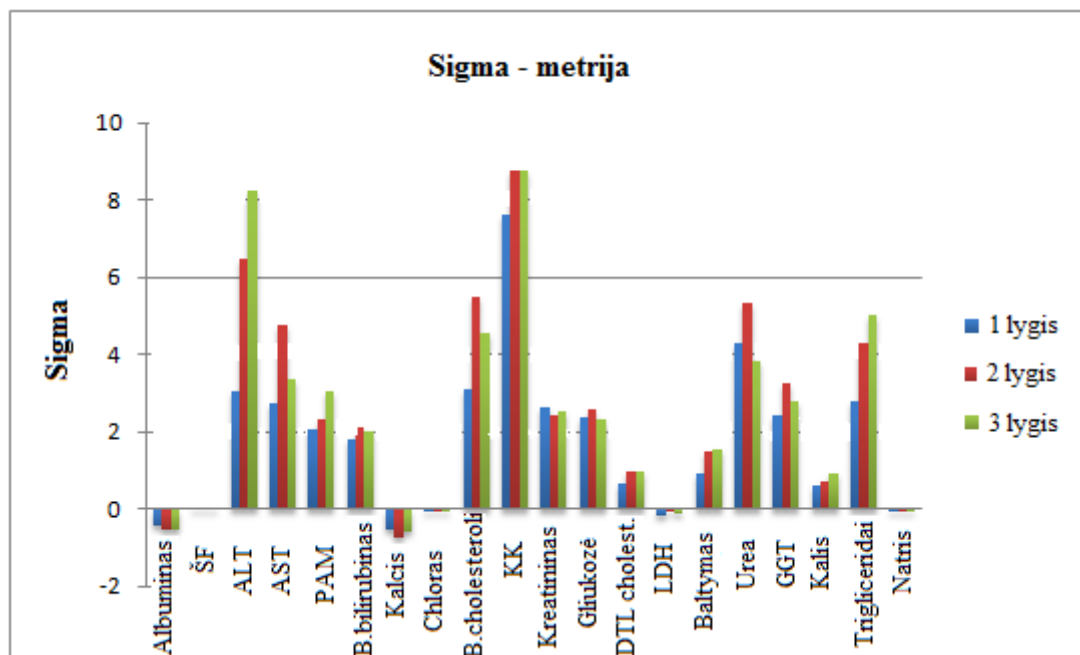
$$\text{DLP} = \text{Bias}_{\text{anal}} + 1,65 \times \text{CV}_{\text{anal}} .$$

Sigmametrijos duomenys pateikti 1 ir 2 lentelėse (žr. *PRIEDE*). Per visą tirtą laikotarpį buvo atliekami trijų lygių vidaus kokybės kontrolės matavimai vieną kartą paroje, pritaikant 1_{2S} Westgardo taisyklę. 1_{2S} taisyklė nurodo $\pm 2S$ (standartinis nuokrypis) ribas. Esant vienai reikšmei už $\pm 2S$ ribų įsigalioja išpėjimo taisyklė – analizės procesas nesustabdomas, bet išpėjama apie galimas sisteminės paklaidas [38, 39].

Sigmametrijos metodas apibūdina sigmų skaičių (arba standartinį nuokrypį), proceso kokybės reikalavimus (visuminę paklaidą). Trys sigmos atitinka minimalius kokybės reikalavimus (kokybės tikslus), šešios sigmos – pasaulinės klasės kokybę [3].

11 paveiksle grafiškai pavaizduoti I pusmečio sigmametrijos duomenys. Tik ALAT (2 ir 3 lygiai) ir kreatininkinazė atitiko pasaulinės klasės kokybę. Pagal II pusmečio duomenis ALAT (2,3 lygiai –A1), ASAT (2,3 lygiai), PAM (A1), bendrojo bilirubino, KK, GGT ir trigliceridų sigmų reikšmės viršijo šešias sigmas (žr. *PRIEDE* 1 lent.). Minimalius kokybės reikalavimus I pusmetį atitiko 7 iš 20 tirtų analizių, II pusmetį – 4 analizės.

I pusmečio sigmametrijos rezultatai svyravo nuo neigiamos iki 8,7 (A1) ir 10 (A2) sigmų vertės. II pusmečio sigmametrijos rezultatai svyravo nuo neigiamos iki 17 (A1) ir 11 (A2) sigmų vertės. Albuminas (I pusmetis), kalcis, chloridai (I pusmetis), LDH, natris buvo nekontroliuojami dėl neigiamos sigmos (žr. *PRIEDE* 1 lent.). Sigmametrijos metodas priklauso nuo metodo veiklos. Jei variacijos koeficientas ir poslinkis viršija rekomenduojamas vertes, tai sigmos vertė bus žema. Albumino, kalcio ir LDH CV ir poslinkis viršija rekomenduojamas vertes, todėl jų sigmos vertės yra neigiamos.



11 pav. Architect 1 1 pusmečio sigmametrijos rezultatai

Sigmametrija leidžia kiekybiškai įvertinti analizės proceso atitiktį kokybės tikslams. Esant griežtiems kokybės reikalavimams (kalcio – 2,4 %, chloridų – 1,5, natrio – 0,9 %), tinkama kokybė nėra pasiekama net šiuolaikinių technologijų pagalba. Tai atspindi žemi sigmų rezultatai: kalcis – neigiama sigma, chloridai – neigiama sigma, natrias – 0,6 sigmos. Plačios kokybės tikslų ribos (ALAT – 32,1 %, bendrasis bilirubinas – 31,1 %, KK – 30,3 %) informatyviai atitinka kokybės keliamus reikalavimus. Šios tirtos analizės turėjo aukštus sigmos rezultatus: ALAT – 8,9 sigmos, bendrasis bilirubinas – 9,6 sigmos, KK – 21 sigmos (žr. PRIEDE 1 lent.).

Sigmametrijos metodas leidžia nustatyti neteisingus tyrimų rezultatus, parodo klaidingų tyrimų skaičių [3] (žr. 3 lent.). Yra glaudus ryšys tarp sigmos ir sisteminės paklaidos (ΔSE) [3]:

$$\text{Sigma} = \Delta SE + 1,65.$$

3 lentelėje pateikiamas sigmų verčių ryšys su klaidomis per visą tirtą laikotarpį. Mažiausiai klaidų padaryta ALAT (5,8 sigmos), PAM (5,7 sigmos), KK (10,7 sigmos), GGT (5,5 sigmos) ir trigliceridų (8,7 sigmos) matavimuose. Šios tirtos analizės atitiko pasaulinės klasės kokybę. Chloridų (0,1 sigma), kalio (0,7 sigmos), natrio (neigiama sigma) rezultatai buvo klaidingi ir tai patvirtino klinacistų keliamas abejones.

3 lentelė. Sigmos verčių ryšys su klaidomis

Analitė	Tyrimų skaičius	Tikėtinos klaidos	Tikėtinas klaidų skaičius milijonui	Sigma
Albuminas	2 463	>2 000	>812 018	-0,5
	2 464	600	243 605	2,2
ŠF	17 051	13 000	762 419	0,8
ALAT	29 891	0,3	10	5,8
ASAT	26 897	5	186	5,1
PAM	815	0,015	18	5,7
Bendras bilirubinas	19 298	5	259	5,0
Kalcis	7 335	>7 000	>954 329	-1,3
Chloridai	54 660	50 260	919 502	0,1
Cholesterolis	17 989	85	4 725	4,1
KK	4 189	<0,1	<20	10,7
Kreatininas	55 802	28 000	501 774	1,5
Gliukozė	68 013	5 530	81 308	2,9
DTL	15 605	11 900	762 576	0,8
LDH	6 502	>6 000	>922 793	-0,1
Bendrasis baltymas	7 723	5 300	762 576	1,1
Šlapalas	24 238	33	1 361	4,5
GGT	15 785	0,5	32	5,5
Kalis	54 660	43 100	788 511	0,7
Trigliceridai	16 018	<0,04	<2	8,7
Natris	54 660	>51 000	>933 041	-0,4

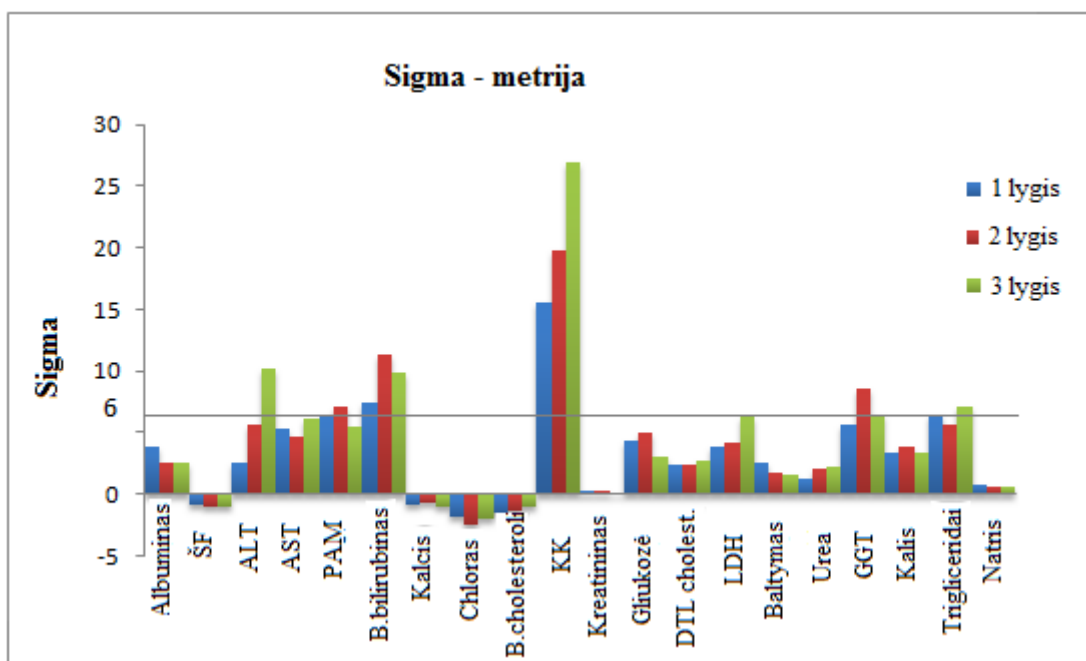
3.3 ANALIZĖS PROCESO KOKYBĘ ĮTAKOJANČIŲ VEIKSNIŲ TYRIMAS

Kokybės kontrolės procedūros padeda užtikrinti kokybės pasiekiamumą [3]. Klinikinės chemijos laboratorijoje buvo siekiama pagerinti analizės procesą, todėl buvo peržiūrėta kokybės kontrolės procedūra ir padidintas kontrolinių matavimų skaičius. Per sausio mėnesį buvo atliekami trijų lygių vidaus kokybės kontrolės matavimai du kartus per parą. Sausio mėnesio statistiniai vidaus kokybės kontrolės duomenys pateikti 2 lentelėje (žr. *PRIEDE*). Įvedus du kontrolinius matavimus albumino ir kalio netikslumas, išreikštas variacijos koeficientu, sumažėjo. ŠF (A2), kalcio, chloridų, kreatinino (3 lygis), DTL (1,2 lygiai), bendrojo baltymo (2,3 lygiai) ir natrio CV iš esmės nepakito (žr. *PRIEDE* 2 lent.).

Kaip matyti iš 2 lentelės išorinio kokybės vertinimo rezultatų, mažiausi matavimo poslinkiai per sausio mėnesį buvo šių tirtų analičių: albumino, gliukozės, bendrojo baltymo, natrio. Tirtų analičių albumino, ALAT, LDH, kalio matavimo poslinkis per sausio mėnesį sumažėjo ir neviršijo priimtinos poslinkio ribos. Remiantis šiais rezultatais galima teigti, kad šių analičių rezultatų atkuriamumas pagerėjo.

ŠF, kalcio, chloridų, bendrojo cholesterolio rezultatai nukrypo nuo tikėtino dydžio vertės. Ypač didelis poslinkis buvo šarminės fosfatazės ir bendrojo cholesterolio atveju.

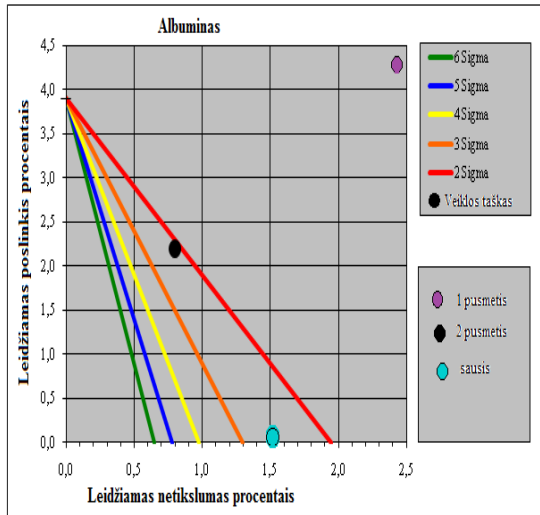
Siekiant įvertinti tirtų analizių kokybės reikalavimus (kokybės tikslus), apskaičiuota sigmametrija (žr. *PRIEDE* 2 lent.). Sigmametrijos rezultatai grafiškai pavaizduoti 12 paveiksle, x ašyje pažymint analizę ir y ašyje – sigmos vertę. Sausio mėnesio sigmametrijos rezultatai svyravo nuo neigiamos iki 26,9 (A1) ir 42 (A2) sigmos verčių. Pasaulinės klasės kokybę atitiko ALAT (3 lygis – A1; 2,3 lygiai – A2), ASAT (3 lygis), PAM, bendrasis bilirubinas, KK, LDH (3 lygis – A1), GGT, trigliceridai. Minimalius kokybės reikalavimus atitiko gliukozė (3 lygis), šlapalas (1 lygis – A2). Neigiamas sigmos vertes turėjo ŠF, kalcis, chloridai, bendrasis cholesterolis.



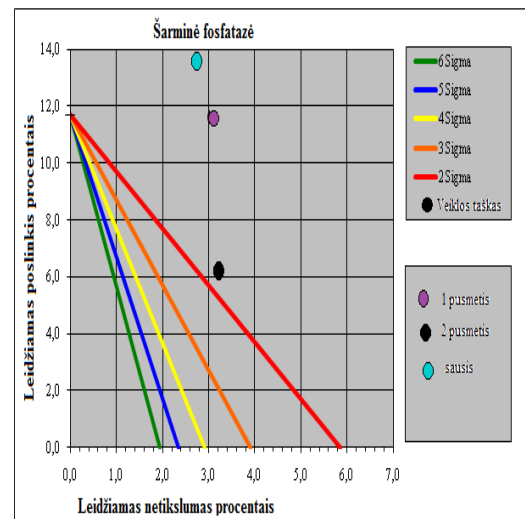
12 pav. *Architect 1* sausio mėnesio sigmametrijos rezultatai

Įdiegus du kontrolinius matavimus, pasaulinės klasės kokybę atitiko 8 iš 20 tirtų analizių. Sigmametrijos rezultatai pagerėjo, lyginant su I ir II pusmečio sigmametrijos rezultatais (ALAT, KK). Tai parodo, kad tinkamos kokybės kontrolės procedūros pagerina analizės proceso kokybę.

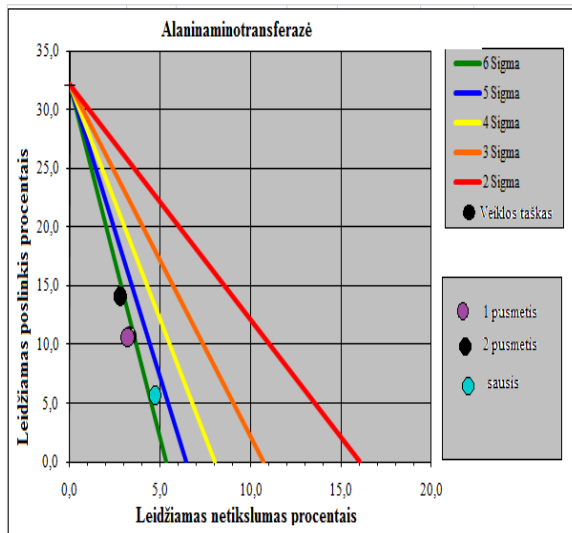
Išanalizuoti prietaiso A1 sigmametrijos duomenys grafiškai pavaizduoti normalizuotos veiklos schemose (žr. 13-24 pav.). Sigmametrijos modeliavimo analizė atlikta naudojant programą „Six Sigma MEDx chart“ http://www.westgard.com/downloads/cat_view/53-worksheets. Analizuojant grafikus galima įvertinti tirtų analizių I, II laikotarpių ir sausio mėnesio sigmametrijos rezultatus: x ašyje pažymint tirtos analizės leidžiamą netikslumą (procentais), y ašyje – leidžiamą poslinkį (procentais). Vertinant sigmametrijos duomenis priimtinais laikyti tokie, kurių sigmos vertė yra šeši ir daugiau.



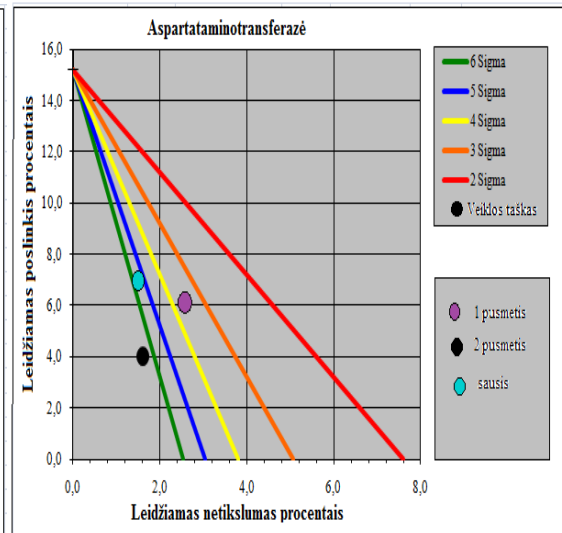
13 pav. Albumino normalizuotos veiklos schema



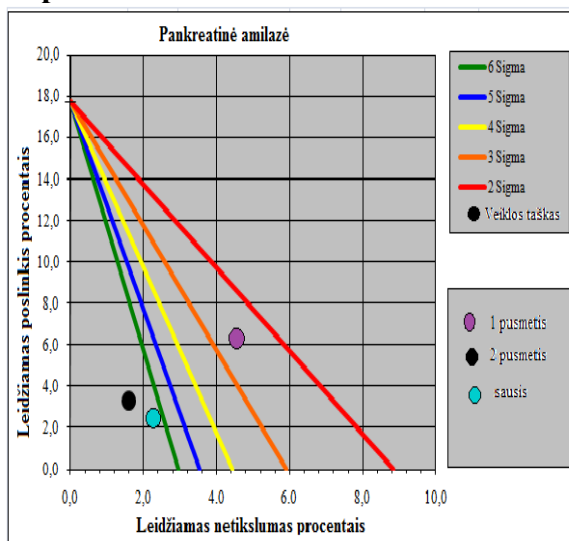
14 pav. ŠF normalizuotos veiklos schema



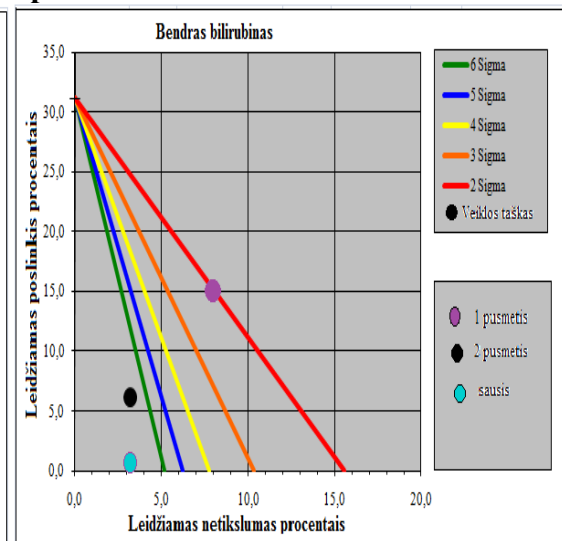
15 pav. ALAT normalizuotos veiklos schema



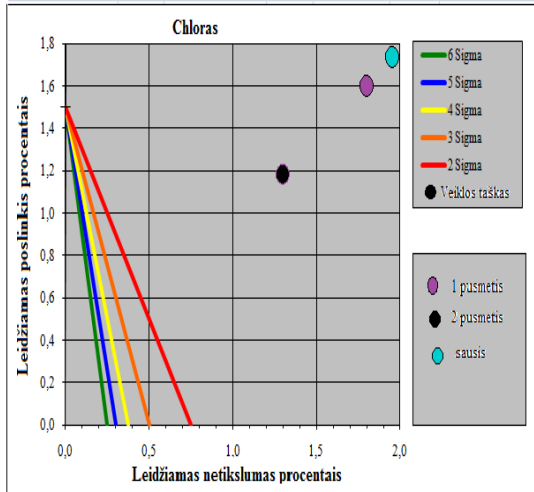
16 pav. ASAT normalizuotos veiklos schema



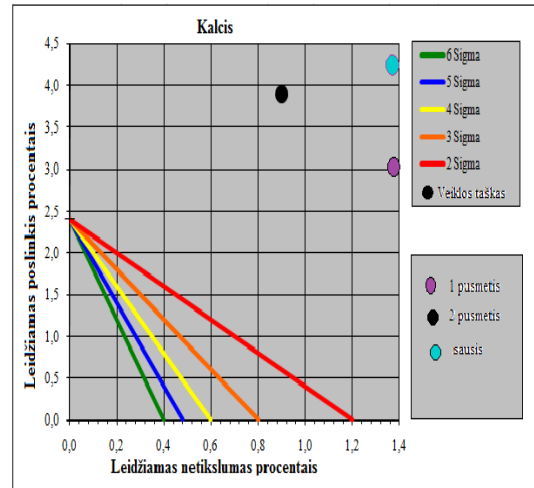
17 pav. PAM normalizuotos veiklos schema



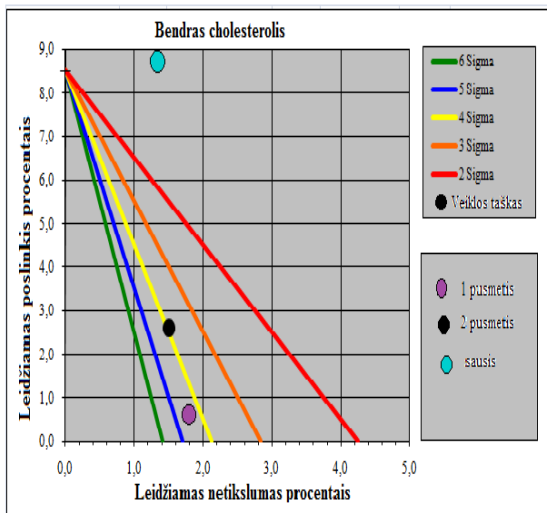
18 pav. Bendrojo bilirubino normalizuotos veiklos schema



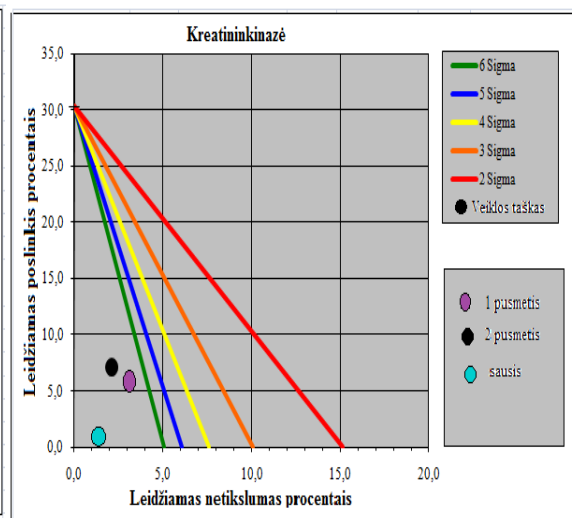
19 pav. Chloridų normalizuotos veiklos schema



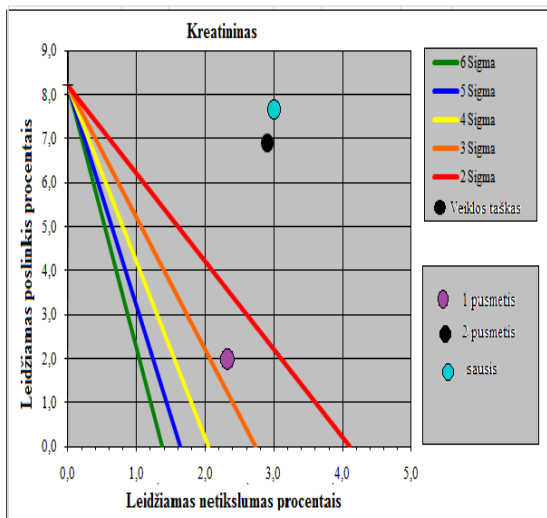
20 pav. Kalcio normalizuotos veiklos schema



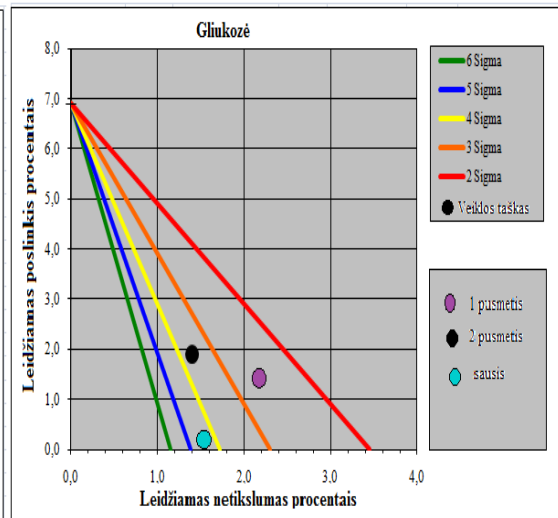
21 pav. Bendrojo cholesterolio normalizuotos veiklos schema



22 pav. Kreatininkinazės normalizuotos veiklos schema



23 pav. Kreatinino normalizuotos veiklos schema



24 pav. Gliukozės normalizuotos veiklos schema

Analizės kokybei svarbus veiksnys yra sisteminės paklaidos, atsirandančios dėl kalibravimo nuokrypio. Tai parodė albumino atvejais. Per I pusmetį albumino netikslumas procentais buvo 10; 8,45; 8,25, matavimo poslinkis – 8,5 %. Gamintojas atsižvelgė į išorinio kokybės vertinimo programų rezultatus ir įvertinęs poslinkį pakeitė kalibravimo medžiagą. Per tolimesnį laikotarpį gauta normali albumino rezultatų variacija. Sausio mėnesį ji buvo lygi nuliui (2 lentelė). Sigmametrijos rezultatus smarkiai įtakoja sisteminės paklaidos, atsirandančios dėl kalibravimo poslinkio. Per I pusmetį gauta neigiama albumino sigma, per II pusmetį (pakeitus kalibravimo medžiagą) – 2 sigmos, per sausio mėnesį – 3,9 sigmos.

3.4 SIGMAMETRIJOS ĮVERTINIMAS SKIRTINGŲ KONCENTRACIJŲ MĖGINIUOSE

Tyrimo metu buvo nagrinėti tirtų analizių sigmametrijos rezultatai skirtingų kontrolinių serumų koncentracijų mėginiuose. 11 paveiksle pavaizduoti I pusmečio sigmametrijos rezultatai. Daugumai analizių (albuminui, ŠF, ALAT, ASAT, PAM, bendrajam bilirubinui, chloridams, bendrajam cholesteroliui, KK, gliukozei, DTL, bendrajam baltymui, GGT, kaliui, trigliceridams) žemos koncentracijos mėginiuose nustatyta žemesnė sigma, lyginant su aukštesnių lygių koncentracijomis. Ypač ALAT aktyvumui didelę įtaką turi kontrolinių serumų lygiai. Esant žemam aktyvumui gaunama nedidelė sigma (3 sigmos), o esant aukštam aktyvumui – didžiausia sigma (8,2 sigmos). Albumino, ŠF, chloridų, kreatinino, natrio analizinis veikimas buvo vienodas visame tiesiškumo intervale. ALAT, ASAT, KK, trigliceridų analizinis veikimas skirtinguose intervaluose veikė skirtingai.

Sausio mėnesio sigmametrijos rezultatai pavaizduoti 12 paveiksle. ALAT, bendrajam bilirubinui, bendrajam cholesteroliui, KK, DTL, LDH, GGT, kaliui, šlapalui žemos koncentracijos mėginiuose nustatyta žemiausia sigma, lyginant su aukštesnių lygių koncentracijomis. Koncentracijų lygiai smarkiai įtakojo ALAT ir KK aktyvumus. Esant žemam ALAT aktyvumui gaunama nedidelė sigma (2,5 sigmos), o esant aukštam aktyvumui – didelė sigma (10,2 sigmos). Visų lygių KK sigmametrijos rezultatai (15,6; 19,7; 26,9) atitiko pasaulinės klasės kokybę. ŠF, kalcio, kreatinino, DTL, natrio analizinis veikimas buvo vienodas visame tiesiškumo intervale. ALAT, bendrojo bilirubino, KK, gliukozės, LDH, GGT analizinis veikimas skirtinguose intervaluose veikė skirtingai.

4. TYRIMO REZULTATŲ APTARIMAS

Efektyviai klinikinės chemijos laboratorijos veiklai reikalinga kokybės valdymo sistema [7]. Svarbu pasirinkti tinkamą kokybės strategiją, nustatyti kokybės tikslus, pasirinkti kokybės kontrolę, planuoti, vertinti ir gerinti kokybę [8].

Tyrimams pasirinktos dažniausiai atliekamos klinikinės chemijos analizės: ALAT, albuminas, ASAT, bendrasis baltymas, bendrasis bilirubinas, chloridai, bendrasis cholesterolis, DTL cholesterolis, GGT, gliukozė, kalcis, kalis, kreatininas, KK, LDH, natris, PAM, ŠF, trigliceridai, šlapalas. Jos buvo tirtos dviem vienodais prietaisais, naudojant to paties gamintojo rekomenduojamus reagentus. Šiame darbe buvo nagrinėjami: analizės proceso kokybės tikslai (kokybės reikalavimai) ir veiksniai, įtakojantys analizės proceso kokybę; sigmametrijos metodas; kontrolinių serumų įtaka sigmametrijai.

Išorinės ir vidaus kokybės kontrolių naudojimas padeda užtikrinti rezultatų tikslumą ir patikimumą, užtikrina kokybę laboratorijoje [14]. Vidaus kokybės kontrolės rezultatai leidžia įvertinti analizinės sistemos ir reagentų stabilumą, aptikti sisteminę paklaidą, ir tuo būdu įvertinti matavimų rezultatų pakartojamumą. Išorinis kokybės vertinimas suteikia informacijos apie rezultatų atkuriamumą ir naudojamo tyrimo metodo poslinkį [19]. Analizės kokybei (kokybės tikslui) įvertinti naudojama biologinės variacijos (CV) koncepcija [22]. Siekiant įvertinti gautus rezultatus kokybės tikslų atžvilgiu, biologinės variacijos reikšmės lygintos su didžiausiu priimtiniu analizės netikslumu (kokybės tikslu) [42] – pusė individo tiriamos analizės biologinės variacijos [22].

Pagal 3.1 skyriuje nagrinėjamus vidaus kokybės kontrolės rezultatus matyti, kad analizės netikslumas buvo nuo 0,6 iki 16,4 procentų. Kalcio (A1) analizės netikslumas (0,6 proc.) buvo geriausias, laktatdehidrogenazės (A1) – blogiausias (16,4 proc.).

Ilgalaikiai išorinio kokybės vertinimo rezultatai buvo naudojami siekiant įvertinti tyrimo metodo poslinkį. Siekiant geriau įvertinti analizės poslinkį, vykdyta *Labquality* (Suomija) išorinio kokybės vertinimo programa, kurioje naudojamos pamatinės medžiagos arba tikrosios tiriamų analizių vertės nustatomos pamatiniais metodais. Kaip matyti iš 2 lentelės rezultatų, mažiausias poslinkis procentais buvo albumino (0) per sausio mėnesį, didžiausias – bendrojo bilirubino (14,7) per I pusmetį.

Pagal 3.1 skyriuje nagrinėjamus vidaus kokybės kontrolės ir išorinio kokybės vertinimo rezultatus nustatyta, kad rekomenduojamų kokybės tikslų neatitiko šios analizės: albuminas, ŠF, ALAT (II pusmetis), bendrasis bilirubinas (I pusmetis), kalcis,

chloridai, kreatininas, DTL, LDH, bendrasis baltymas, kalis, natriis.

Šis tyrimas patvirtino, kad vidaus kokybės kontrolės rezultatai leidžia įvertinti matavimų rezultatų pakartojamumą, o išorinis kokybės vertinimas suteikia informacijos apie rezultatų atkuriamumą ir naudojamo tyrimo metodo poslinkį [19]. Kokybės kontrolė suteikia naudingos informacijos, tačiau nenurodo būdų, skirtų kokybės reikalavimų atitikčiai pagerinti.

Siekiant gauti tikslius laboratorinių tyrimų rezultatus, siūloma pritaikyti analizės proceso sigmometriją [44]. Sigmametrijos metodas apibūdina sigmų skaičių (arba standartinį nuokrypį), proceso kokybės reikalavimus (visuminę paklaidą). Trys sigmos atitinka minimalius kokybės reikalavimus, šešios sigmos – pasaulinės klasės kokybę [3]. Siekiant įvertinti analizės proceso kokybės reikalavimus (kokybės tikslus) buvo apskaičiuota visų tirtų analizių sigmometrija. Pagal 3.2 skyriaus duomenis nustatyta, kad tik ALAT (2 ir 3 lygiai) ir kreatininkinazė per I pusmetį atitiko pasaulinės klasės kokybę. Pagal II pusmečio duomenis ALAT (2,3 lygiai –A1), ASAT (2,3 lygiai), PAM (A1), bendrojo bilirubino, KK, GGT ir trigliceridų sigmų reikšmės viršijo šešias sigmas (žr. *PRIEDE* 1 lent.).

Analiziniam procesui sigma skaičiuojama pagal formulę:

$$\text{Sigma} = (\text{TE}_a - \text{bias})/s,$$

čia TE_a – didžiausia leistina paklaida, bias – didžiausias leidžiamas matavimo poslinkis procentais, s – didžiausias leidžiamas analizės netikslumas procentais [37]. Klinikinės chemijos laboratorijos kokybės tikslus išreiškia didžiausia leistina paklaida (TE_a) [45]. Rekomenduojami kokybės reikalavimai yra pateikiami C. Ricós ir jo bendradarbių nuolat atnaujinamoje biologinių duomenų bazėje [43].

Sigmametrijos metodas leidžia kiekybiškai įvertinti atitiktį kokybės tikslams [45]. Tai patvirtina 3.2 skyriaus sigmametrijos rezultatai. Atskirų analizių kokybės reikalavimai nustatyti remiantis biologinės variacijos duomenimis yra labai griežti. Todėl net esant mažam netikslumui ir poslinkiui, sigmos rezultatas yra neįtikėtina mažas [45]. Esant griežtiems kokybės reikalavimams (kalcio – 2,4 %, chloridų – 1,5 %, natrio – 0,9 %), norimą kokybę pasiekti sudėtinga net šiuolaikinių technologijų pagalba. Tai atspindi žemi sigmų rezultatai: kalcis – neigiama sigma, chloridai – neigiama sigma, natriis – 0,6 sigmos. Esant plačioms kokybės tikslų riboms (ALAT – 32,1 %, bendrojo bilirubino – 31,1 %, KK – 30,3 %) gaunami daugiau nei puikūs sigmametrijos rezultatai. Šios tirtos analizės pasižymėjo itin aukštais sigmos rezultatais: ALAT – 8,9 sigmos, bendrasis

bilirubinas – 9,6 sigmos, KK – 21 sigmos (žr. *PRIEDE* 1 lent.).

Sigmametrijos metodas - tai priemonė, leidžianti nustatyti mediciniškai svarbių klaidų tikėtiną skaitinį įvertį. Paklaidos dydis priklauso nuo matavimo tikslumo ir glaudumo [3]. 3 lentelėje pateikiamas sigmų verčių ryšys su klaidomis per visą tirtą laikotarpį. Mažiausiai klaidų padaryta ALAT (5,8 sigmos), PAM (5,7 sigmos), KK (10,7 sigmos), GGT (5,5 sigmos) ir trigliceridų (8,7 sigmos) matavimuose. Šios tirtos analizės atitiko pasaulinės klasės kokybę. Chloridų (0,1 sigma), kalio (0,7 sigmos), natrio (neigiama sigma) rezultatai galėjo iš esmės būti klaidingi ir tai patvirtino klinikistų keliamas abejones dėl laboratorijos rezultatų atitikties klinikinėms situacijoms.

Per visą tirtą laikotarpį buvo atliekami trijų lygių vidaus kokybės kontrolės matavimai vieną kartą per parą, pritaikant 1_{2S} Westgardo taisyklę. 1_{2S} taisyklė nurodo $\pm 2S$ (standartinis nuokrypis) ribas. Esant vienai reikšmei už $\pm 2S$ ribų įsigalioja išpėjimo taisyklė – analizės procesas nesustabdomas, bet išpėjama apie galimas sistemines paklaidas [38, 39]. Westgardo taisyklių pagalba yra programuojami automatizuotų analizatorių nustatymai, kad esant nepriimtinais paklaidai analizės procesas būtų sustabdytas ir klaidingas rezultatas atmestas [39].

Tyrimo metu buvo siekiama pagerinti analizės procesą. Svarbu pasirinkti tinkamas kokybės kontrolės procedūras, siekiant užtikrinti naudojamo metodo tikslumą ir teisingumą [46]. Sigmametrijos priemonių tikslas yra užtikrinti geriausią klaidų nustatymą ir mažiausią klaidingą atmetimą, nustatyti mažiausią kontrolinių matavimų skaičių ir paprasčiausias kontrolės taisykles [3,46].

Tuo tikslu buvo peržiūrėta kokybės kontrolės procedūra ir padidintas kontrolinių matavimų skaičius. Per sausio mėnesį buvo atliekami trijų lygių vidaus kokybės kontrolės matavimai du kartus per parą. Pagal 3.3 skyriaus duomenis pasaulinės klasės kokybę atitiko ALAT (3 lygis – A1; 2,3 lygiai – A2), ASAT (3 lygis), PAM, bendrasis bilirubinas, KK, LDH (3 lygis – A1), GGT, trigliceridai. Sigmametrijos rezultatai pagerėjo, lyginant su I ir II pusmečio sigmametrijos rezultatais. Nustatyta, kad tinkamos kokybės kontrolės procedūros pagerina analizės proceso kokybę, kadangi efektyvesnis kontrolės procesas leidžia greičiau aptikti analizės sistemos funkcionalumo sutrikimus.

Sigmametrinė analizė padeda nustatyti naudojamų metodų veikimo charakteristikas, padeda pasirinkti tinkamą metodą, atitinkantį kokybės reikalavimus [45]. Metodas su penkiomis sigmomis efektyviai kontroliuojamas naudojant du kontrolinius matavimus. Metodui su 3,8 sigmomis reikalingi keturi kontroliniai

matavimai. Metodai, su mažesnėmis nei 3,8 sigmomis, reikalauja daugiau kokybės kontrolės matavimų, siekiant nustatyti mediciniškai svarbias klaidas. Naudojant daugiau taisyklių ir šešis kontrolinius matavimus, galima sekti 3,3 sigmų metodo kokybę. Metodui su mažesne nei 3 sigmos reikalinga peržiūrėti kokybės strategiją ir pasirinkti tinkamą metodą [40]. Šiandien dauguma laboratorijų savo praktikoje naudoja du kontrolinius matavimus. Tai neužtikrina klaidų aptikimo, esant metodui su mažesnėmis nei 4,8 sigmomis. Reikia tobulinti kokybės kontrolės procedūras, užtikrinti kokybės pasiekiamumą [3].

Tyrimo metu nustatyta, kad analizės kokybei svarbus veiksnys yra sisteminės paklaidos. Sisteminės paklaidos gali atsirasti dėl kalibravimo arba dėl besikartojančių nuokrypių, kuriuos sukelia nespacificinės reakcijos ar skirtingų medžiagų įtaka mėginiams [21]. 3.3 skyriuje pateiktas albumino atvejis, atspindintis fiksuotą poslinkį, nulemtą kalibravimo poslinkio. Per I pusmetį albumino netikslumas procentais buvo 10; 8,45; 8,25, matavimo poslinkis – 8,5 %. Gamintojas tai pripažino ir pakeitė kalibravimo medžiagą. Siekiant pagerinti analizės proceso naudojamų metodų veikimo charakteristikas svarbus glaudus bendradarbiavimas su gamintojais [47]. Per tolimesnį laikotarpį gauta normali albumino rezultatų variacija. Sausio mėnesį ji buvo lygi nuliui (2 lentelė). Sigmametrijos rezultatus taip pat smarkiai įtakoja sisteminės paklaidos. I-ajame pusmetyje gauta neigiama albumino sigma. Pakeitus kalibravimo medžiagą ir susiejus ją su nauja pamatine medžiaga, albumino sigmos rezultatas pagerėjo iki 2 sigmų, per sausio mėnesį – iki 3,9 sigmos.

Sigmametrijos rezultatai atskleidė svarbias proporcinio skirtumo tendencijas, būdingas daugumai analizių (albuminui, ŠF, ALAT, ASAT, PAM, bendrajam bilirubinui, chloridams, bendrajam cholesteroliui, KK, gliukozei, DTL, bendrajam baltymui, GGT, kaliui, trigliceridams). Tai reiškia, kad didėjant analitės koncentracijai (aktyvumui) gaunamas ir didesnis sigmametrijos rezultatas. Šioms analitėms žemos koncentracijos mėginiuose nustatyta žemiausia sigma, lyginant su aukštesnių lygių koncentracijomis. ALAT aktyvumui didelę įtaką turi proporcinis nuokrypis. Esant žemam aktyvumui gaunama nedidelė sigma (3 sigmos), o esant aukštam aktyvumui – didžiausia sigma (8,2 sigmos). Galima teigti, kad daugumos tyrinėtų analizių atveju sudėtinga su pakankamu tikslumu išmatuoti aktyvumą (koncentraciją) žemo aktyvumo (koncentracijos) mėginiuose.

IŠVADOS

1. Tyrinėtų klinikinės chemijos analičių vidaus kokybės kontrolės ir išorinio kokybės vertinimo mėginių rezultatai padėjo įvertinti svarbias analizės proceso charakteristikas - netikslumą, rezultatų atkuriamumą ir naudojamo tyrimo metodo poslinkį. Nustatyta, kad dvylikos iš dvidešimties tyrinėtų analičių rezultatai neatitiko rekomenduojamų kokybės tikslų.
2. Sigmametrijos metodas leido kiekybiškai įvertinti analizės proceso atitiktį kokybės reikalavimams (kokybės tikslams):
 - a. Pasaulinės klasės kokybę atitiko dviejų iš dvidešimties tyrinėtų analičių rezultatai.
 - b. Nustatyta, kad esant labai griežtiems biologinės variacijos koncepcija pagrįstiems kokybės reikalavimams (kalcio, chloridų, natrio), pageidaujama kokybė gali būti nepasiekama net šiuolaikinių technologijų pagalba ir tai atspindėjo žemi sigmų rezultatai. Esant plačioms kokybės tikslų riboms (ALAT, bendrojo bilirubino, KK) gaunami labai aukšti sigmos rezultatai.
3. Išanalizuoti svarbūs veiksniai, turintys reikšmingos įtakos analizės proceso kokybei:
 - a. Įdiegus du kontrolinius matavimus per parą, sigmametrijos rezultatai pagerėjo. Pasaulinės klasės kokybę atitiko aštuonių iš dvidešimties tirtų analičių rezultatai.
 - b. Nustatyta kalibravimo medžiagos svarba. Pakeitus albumino kalibravimo medžiagą ir susiejus ją su nauja pamatine medžiaga, albumino sigmos rezultatai pagerėjo nuo neigiamos iki 3,9.
4. Sigmametrijos rezultatai išryškino atliekamų tyrimų rezultatų skirtumus, atsirandančius dėl proporcinio nuokrypio. Daugumai tyrinėtų analičių žemos koncentracijos mėginiuose nustatyti žemiausi sigmos rezultatai. Nustatyta, kad proporcinio nuokrypio tendencija ypač svarbi ALAT aktyvumui. Esant žemam aktyvumui gautos 3 sigmos, o esant aukštam aktyvumui – 8,2 sigmos.

PASIŪLYMAI

Remiantis darbe sukauptais duomenimis, rekomenduojame sigmametrijos metodą taikyti kaip papildomą kiekybinį klinikinės chemijos tyrimų kokybės vertinimo rodiklį, vaizdžiai atspindintį kliniškai svarbių klaidų, galinčių atsirasti analizės procese, dažnį.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. LST EN ISO 9000:2007 lt, en. Kokybės vadybos sistemos. Pagrindai ir aiškinamasis žodynas, (ISO 9000:2005). Vilnius: Lietuvos standartizacijos departamentas; 2007.
2. Kaziliūnas A. Kokybės vadyba. Vilnius: Mykolo Romerio universitetas, 2007. 18-27 p.
3. Westgard JO. Assuring the Right Quality Righth. Madison, 2007. 23-44,209-212.p.
4. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas Nr. V-998. Asmens sveikatos priežiūros įstaigų laboratorijų kokybės reikalavimų aprašas. Valstybės žinios 2007; 131: 5311.
5. Interneto nuoroda: Connors D, Herhold R, Dronzek R, Rogers A. Leaning the Lab. Improving the Effectiveness of a Clinical Laboratory. <http://www.scribd.com/doc/6812453/Lean-Laboratory-Application-VG> [žiūrėta 2011-03-29].
6. Coskun A. Quality Management and Six Sigma. Sciyo, 2010. p.247-259./
7. Westgard JO. Managing quality vs. measuring uncertainty in the medical laboratory. Clin Chem Lab Med 2010; 48(1): 31–40.
8. Westgard JO, Burnett RW, Bowers GN. Quality management science in clinical chemistry: a dynamic framework for continuous quality improvement. Clin Chem 1990; 36: 1712-1716.
9. Godfrey B. Why Six Sigma? Quality Progress, 2002; 6: 3-4.
10. Westgard JO. Charts of operational process specifications ("OPSspecs charts") for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing criteria. Clin Chem 1992; 38: 1226-1233.
11. Westgard JO, Barry PL, Tomar RH. (1991). Implementing total quality management (TQM) in healthcare laboratories. CLMR 1991; 5: 353-370.
12. Gras JM, Philippe M. Application of the Six Sigma concept in clinical laboratories: a review. Clin Chem Lab Med 2007; 45: 789-796.
13. Coskun A. Six Sigma and laboratory consultation. Clin Chem Lab Med 2007; 45:121–123.
14. LST EN ISO 15189:2007. Medicinos laboratorijos. Ypatingieji kokybės ir kompetencijos reikalavimai (ISO 15189:2007). Vilnius: Lietuvos standartizacijos departamentas; 2008.

15. LST EN ISO/IEC 17025:2006. Tyrimo, bandymų ir kalibravimo laboratorijų kompetencijai keliami bendrieji reikalavimai (ISO/IEC 17025:2005). Vilnius: Lietuvos standartizacijos departamentas, 2006.
16. CLSI C24-A3. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions. Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2005.
17. Westgard JO. Error budgets for quality management: Practical tools for planning and assuring the analytical quality of laboratory testing processes. Clin Lab Manag Review 1996; 10: 377-403.
18. Hyltoft Petersen P, Ricós C, Stöckl D, Libeer J-C, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Thienpont L. Discussion paper from the members of the external quality assessment (EQA) working group A on the analytical quality goals in laboratory medicine. Clin Chem Clin Biochem 1996; 34: 983-999.
19. Vitkus D, Gogelienė L. Padalintų mėginių tyrimai – klinikinės chemijos laboratorijos kokybės užtikrinimo dalis. Laboratorinė medicina 2009; 11 (2):99-103.
20. Tarptautinis pagrindinių ir bendrųjų metrologijos terminų žodynas. Vilnius: Mokslo ir enciklopedijų leidybos inst., 1998. p. 96.
21. Dybkaer R. Result, error and uncertainty. Scand J Clin Lab Invest 1995; 55: 97-118.
22. Hyltoft Petersen P, Ricós C, Stöckl D, Libeer J-C, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Thienpont L. Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. EQA news 2000; 11(1): 115-131.
23. Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG, Petersen PH, Ricós C, Stock D, Thienpont L. Characterization and classification of external quality assessment schemes (EQA) according to objectives such as evaluation of method and participant bias and standard deviation. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996; 34: 665-678.
24. Ricós C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 491-500.
25. Fraser CG. Biological variation: From principles to practice. Washington, DC: AACC Press; 2001.

26. Krafcik J. Triumph of the lean production system. Sloan Management Review 1988: 41–52.
27. Ohno T. Toyota production system: beyond large scale production. Portland, OR: Productivity Press, 1988.
28. Coons J, Courtois H. Lean lab puts patient safety first. Medical Laboratory Observer 2009 (May).
29. George M, Rowlands R, Kastle B. What is lean six sigma? McGraw Hill, New York, 2004.
30. LABQUALITY – išorinio kokybės vertinimo paslaugos. Laboratorinė medicina 2009; Specialusis leidinys.
31. Goldschmidt HM. A review of autovalidation software in laboratory medicine. Accred Qual Assur 2002; 7: 431-440.
32. Oosterhuis WP, Ulenkate HJLM, Goldschmidt HMJ. Evaluation of LabRespond, a New Automated Validation System for Clinical Laboratory Test Results. Clin Chem 2001; 46: 1811-1817.
33. Paszko C, Turner E. Laboratory Information Management Systems, Second Edition. New York: Marcel Dekker Inc., 2001. 28 p.
34. Petrauskienė R, Šapeliienė M, Kadišaitė D. Procesų valdymo optimizavimas Vilniaus miesto Universitetinės ligoninės laboratorijoje. Medicinos teorija ir praktika 2008; 14(1): 142-145.
35. Joseph TP. Design a Lean laboratory layout. Medical Laboratory Observer, 2006 February: 24-31.
36. Harry M, Schroeder R. Six Sigma strategy: the breakthrough management strategy revolutionizing the world's top corporations, 1st ed. New York: Doubleday, 2000. 299 p.
37. Interneto nuoroda: Westgard SA, Westgard JO. The quality of lab testing: part I. Myths vs metrics. <http://www.westgard.com/essay69.htm> [žiūrėta 2011-03-02].
38. Interneto nuoroda: Westgard JO. „Westgard rules“ and multirules. <http://www.westgard.com/westgard-rules-and-multirules.htm>[žiūrėta 2011-03-13]
39. Interneto nuoroda: Westgard JO. What's the role of a rule? <http://www.westgard.com/the-role-of-rules.htm> [žiūrėta 2011-03-13].
40. Westgard JO. Quality control: How labs can apply Six Sigma principles to quality control planning. Clin Lab News 2006(Jan):

41. Westgard JO. Analytical quality assurance through process planning and quality control. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 765-769.
42. Fraser C, Hyltoft Peterson P. The Establishment and Dissemination of Quality Goals. *Frontiers in Laboratory Practice Research* 1995: 251-256.
43. Interneto nuoroda: Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter- individual biologic variation. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> [žiūrėta 2011-04-22].
44. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, editors. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*, 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier and Saunders, 2006. 2412 p.
45. Westgard JO. Six Sigma Metric Analysis for Analytical Testing Processes. *Abbottdiagnostic* 2009; 10.
46. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 593–611.
47. Gras JM, Philippe. Application of the Six Sigma concept in clinical laboratories: a review. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 789–96.

PRIEDAS

1 lentelė. 2009.10.01-2010.03.31, 2010.04.01-2010.09.30 kokybės kontrolės rezultatai

Analitė	DLP (TE) %	p*	Poslin- kio vidur- kis, %	Architect 1		Architect 2		Kon- trolės lygis
				Variaci- jos koe- ficientas, %	Sig- ma	Variaci- jos koe- ficientas, %	Sig- ma	
Albumi- nas, g/l	3,9	0,045	8,5	10,0	-0,46	11,0	-0,87	1 lygis
				8,45	-0,54	8,6	-0,57	2 lygis
				8,29	-0,55	8,2	-0,56	3 lygis
			2,2	0,8	2,12	8,5	0,2	1 lygis
				0,7	2,43	2,9	0,59	2 lygis
				0,9	1,89	3,2	0,53	3 lygis
ŠF, U/l	11,7	0,004	11,6	7,3	0,01	8,3	0,01	1 lygis
				3,1	0,03	4,0	0,02	2 lygis
				3,3	0,03	2,9	0,03	3 lygis
			6,5	6,9	0,75	8,6	0,6	1 lygis
				3,2	1,62	3,8	1,37	2 lygis
				2,5	2,08	3,4	1,53	3 lygis
ALAT, U/l	32,1	0,11	10,7	7,0	3,06	8,5	2,52	1 lygis
				3,3	6,48	3,6	5,94	2 lygis
				2,6	8,23	2,7	7,93	3 lygis
			14,3	8,8	2,02	10,9	1,63	1 lygis
				2,9	6,14	3,6	4,94	2 lygis
				2,0	8,9	4,1	4,34	3 lygis
ASAT, U/l	15,2	0,001	6,2	3,3	2,73	3,0	3	1 lygis
				1,9	4,74	2,0	4,5	2 lygis
				2,7	3,33	3,0	3	3 lygis
			4,0	2,5	4,48	2,8	4	1 lygis
				1,4	8	1,6	7	2 lygis
				1,6	7	3,6	3,11	3 lygis
PAM, U/l	17,7	0,007	6,7	5,3	2,08	4,9	2,24	1 lygis
				4,8	2,29	3,4	3,24	2 lygis
				3,6	3,06	3,7	2,97	3 lygis
			3,3	1,8	8	5,0	2,88	1 lygis
				1,5	9,6	3,6	4	2 lygis
				1,6	9	4,9	2,94	3 lygis
Bendrasis bilirubi- nas, µmol/l	31,1	0,04	14,7	8,99	1,82	9,2	1,78	1 lygis
				7,7	2,13	7,7	2,13	2 lygis
				8,2	2	7,9	2,08	3 lygis
			6,1	3,7	6,76	7,3	3,42	1 lygis
				2,6	9,62	3,5	7,14	2 lygis
				3,2	7,81	4,0	6,25	3 lygis
Kalcis, mmol/l	2,4	0,004	3,7	2,4	-0,54	2,3	-0,57	1 lygis
				1,7	-0,76	1,6	-0,81	2 lygis
				2,1	-0,62	2,1	-0,62	3 lygis
			3,9	0,9	-1,67	2,2	-0,68	1 lygis
				0,6	-2,5	2,7	-0,56	2 lygis
				1,0	-1,5	3,3	-0,45	3 lygis

2009.10.01- 2010.03.31 , 2010.04.01- 2010.09.30 kokybės kontrolės rezultatai

Analitė	DLP (TE), %	p*	Poslin- -kio vidur- -kis, %	Architect 1		Architect 2		Kontro- lės lygis
				Variaci- jos koe- ficientas, %	Sig- ma	Variaci- jos koe- ficientas, %	Sigma	
Chloridai, mmol/l	1,5	0,000	1,6	2,1	-0,05	1,7	-0,06	1 lygis
				1,8	-0,06	1,5	-0,07	2 lygis
				1,84	-0,05	1,7	-0,06	3 lygis
			1,2	1,9	0,16	1,6	0,19	1 lygis
				1,0	0,3	1,1	0,27	2 lygis
				1,3	0,23	1,3	0,23	3 lygis
Bendrasis choles- terolis, mmol/l	8,5	0,000	0,8	2,5	3,08	2,8	2,75	1 lygis
				1,4	5,5	1,4	5,5	2 lygis
				1,7	4,53	1,7	4,53	3 lygis
			2,6	1,4	4,21	2,1	2,81	1 lygis
				1,5	3,93	1,9	3,11	2 lygis
				1,9	3,11	2,0	2,95	3 lygis
KK, U/l	30,3	0,001	6,7	3,1	7,61	3,9	9,78	1 lygis
				2,7	8,74	3,0	10	2 lygis
				2,7	8,74	2,7	8,74	3 lygis
			7,1	2,1	11	4,7	4,94	1 lygis
				3,4	6,82	2,6	8,92	2 lygis
				1,1	21	1,6	14	3 lygis
Kreatini- nas, µmol/l	8,2	0,000	2,1	2,3	2,65	2,8	2,18	1 lygis
				2,5	2,44	2,6	2,35	2 lygis
				2,4	2,54	3,0	2,03	3 lygis
			6,9	3,5	0,37	3,0	0,43	1 lygis
				2,7	0,48	3,1	0,42	2 lygis
				2,9	0,45	3,3	0,39	3 lygis
Gliukozė, mmol/l	6,9	0,000	1,5	2,3	2,35	2,4	2,25	1 lygis
				2,1	2,57	1,7	3,18	2 lygis
				2,34	2,31	2,1	2,57	3 lygis
			1,9	1,7	2,94	2,9	1,72	1 lygis
				1,4	3,57	2,7	1,85	2 lygis
				1,3	3,85	4,9	1,02	3 lygis
DTL cho- lesterolis, mmol/l	11,1	0,07	6,5	7,2	0,64	3,8	1,21	1 lygis
				4,9	0,94	3,4	1,35	2 lygis
				4,9	0,94	2,6	1,77	3 lygis
			9,7	2,0	0,7	6,1	0,23	1 lygis
				1,9	0,74	3,5	0,4	2 lygis
				2,3	0,61	5,4	0,26	3 lygis
LDH, U/l	11,4	0,003	12,8	8,8	-0,16	5,5	-0,25	1 lygis
				16,4	-0,09	3,9	-0,36	2 lygis
				9,5	-0,15	2,1	-0,67	3 lygis
			12,6	4,3	-0,28	6,9	-0,17	1 lygis
				16,4	-0,07	6,0	-0,2	2 lygis
				8,1	-0,15	2,4	-0,5	3 lygis

2009.10.01- 2010.03.31 , 2010.04.01- 2010.09.30 kokybės kontrolės rezultatai

Analitė	DLP (TE) %	p*	Poslin- kio vidur- kis, %	Architect 1		Architect 2		Kontro- lės lygis
				Variaci- jos koefi- cientas, %	Sigma	Variaci- jos koefi- cientas, %	Sigma	
Bendrasis baltymas, g/l	3,4	0,000	0,9	2,7	0,93	4,0	0,63	1 lygis
				1,7	1,47	2,8	0,89	2 lygis
				1,6	1,56	3,1	0,81	3 lygis
			1,8	2,4	0,67	2,0	0,8	1 lygis
				2,2	0,73	1,8	0,89	2 lygis
				1,7	0,94	1,4	1,14	3 lygis
Šlapalas, mmol/l	15,7	0,000	2,4	3,1	4,29	2,7	4,93	1 lygis
				2,5	5,32	2,7	4,93	2 lygis
				3,5	3,8	3,4	3,91	3 lygis
			4,7	2,6	4,23	3,3	3,33	1 lygis
				2,3	4,78	2,6	4,23	2 lygis
				2,3	4,78	2,9	3,79	3 lygis
GGT, U/l	22,2	0,007	9,6	5,2	2,42	5,9	2,14	1 lygis
				3,9	3,23	5,5	2,29	2 lygis
				4,5	2,8	6,4	1,97	3 lygis
			10,1	2,0	6,05	2,4	5,04	1 lygis
				1,6	7,56	1,8	6,72	2 lygis
				1,1	11	2,0	6,05	3 lygis
Kalis, mmol/l	5,8	0,003	4,1	3,0	0,6	6,9	0,25	1 lygis
				2,5	0,7	4,8	0,35	2 lygis
				1,9	0,9	2,1	0,81	3 lygis
			4,8	2,0	0,5	2,6	0,38	1 lygis
				0,8	1,25	2,0	0,5	2 lygis
				1,0	1	1,4	0,71	3 lygis
Trigliceridai, mmol/l	27,9	0,011	7,4	7,4	2,77	7,2	2,85	1 lygis
				4,8	4,27	7,0	2,93	2 lygis
				4,1	5	6,2	3,31	3 lygis
			4	2,6	9,19	2,9	8,24	1 lygis
				1,7	14	2,1	11	2 lygis
				1,4	17	2,4	9,96	3 lygis
Natris, mmol/l	0,9	0,000	1,0	1,5	-0,1	1,6	-0,06	1 lygis
				1,3	-0,1	1,3	-0,08	2 lygis
				1,2	-0,1	1,6	-0,06	3 lygis
			1,5	1,1	-0,6	1,4	-0,43	1 lygis
				0,7	-0,9	1,1	-0,55	2 lygis
				0,8	-0,8	1,2	-0,5	3 lygis

p* - A1 ir A2 prietaisų kokybės tikslų atitikčių palyginimas

2 lentelė. 2011.01.01- 2011.01.31 kokybės kontrolės rezultatai

Analitė	DLP (TE), %	Poslinkis, %	Architect 1		Architect 2		Kontrolės lygis
			Variacijos koeficientas, %	Sigma	Variacijos koeficientas, %	Sigma	
Albuminas, g/l	3,9	0,0	1,0	3,9	1,1	3,55	1 lygis
			1,5	2,6	1,0	3,9	2 lygis
			1,5	2,6	1,2	3,25	3 lygis
ŠF, U/l	11,7	14,5	3,2	-0,88	10,1	-0,28	1 lygis
			2,8	-1	7,6	-0,37	2 lygis
			2,8	-1	8,5	-0,33	3 lygis
ALAT, U/l	32,1	6,4	10,1	2,54	7,5	3,43	1 lygis
			4,6	5,59	3,2	8,03	2 lygis
			2,5	10,2	1,6	16,0	3 lygis
ASAT, U/l	15,2	7,3	1,5	5,27	2,3	3,43	1 lygis
			1,7	4,65	1,8	4,39	2 lygis
			1,3	6,08	1,1	7,18	3 lygis
PAM, U/l	17,7	2,9	2,3	6,43	2,4	6,17	1 lygis
			2,1	7,05	2,1	7,05	2 lygis
			2,7	5,48	1,9	7,79	3 lygis
Bendrasis bilirubinas, μmol/l	31,1	-0,7	4,1	7,41	9,0	3,38	1 lygis
			2,7	11,3	2,1	14,5	2 lygis
			3,1	9,81	3,1	9,81	3 lygis
Kalcis, mmol/l	2,4	-4,4	2,3	-0,87	1,4	-1,43	1 lygis
			2,7	-0,74	1,0	-2	2 lygis
			2,0	-1,0	1,6	-1,25	3 lygis
Chloridai, mmol/l	1,5	5,4	2,2	-1,77	1,4	-2,79	1 lygis
			1,6	-2,44	1,0	-3,9	2 lygis
			2,0	-1,94	1,2	-3,25	3 lygis
Bendrasis cholesterolis, mmol/l	8,5	10,4	1,2	-1,58	1,3	-1,46	1 lygis
			1,4	-1,38	1,1	-1,73	2 lygis
			1,8	-1,06	1,7	-1,12	3 lygis
KK, U/l	30,3	0,7	1,9	15,6	1,8	16,4	1 lygis
			1,5	19,7	1,0	29,6	2 lygis
			1,1	26,9	0,7	42	3 lygis

2011.01.01- 2011.01.31 kokybės kontrolės rezultatai

Analitė	DLP (TE), %	Poslinkis, %	Architect 1		Architect 2		Kontrolės lygis
			Variacijos koeficientas, %	Sigma	Variacijos koeficientas, %	Sigma	
Kreatininas, $\mu\text{mol/l}$	8,2	-7,6	2,5	0,24	2,4	0,25	1 lygis
			3,0	0,2	2,4	0,25	2 lygis
			3,3	0,18	3,1	0,19	3 lygis
Gliukozė, mmol/l	6,9	0,4	1,5	4,33	1,1	5,91	1 lygis
			1,3	5,0	1,3	5,0	2 lygis
			2,1	3,1	1,9	3,42	3 lygis
DTL cholesterolis, mmol/l	11,1	1,1	4,3	2,33	7,1	1,41	1 lygis
			4,3	2,33	7,0	1,43	2 lygis
			3,6	2,78	7,9	1,27	3 lygis
LDH, U/l	11,4	-2,6	2,3	3,83	5,7	1,54	1 lygis
			2,1	4,19	4,6	1,91	2 lygis
			1,4	6,29	2,1	4,19	3 lygis
Bendrasis baltymas, gt/l	3,4	0,4	1,2	2,5	3,4	0,88	1 lygis
			1,7	1,76	2,8	1,07	2 lygis
			1,9	1,58	2,4	1,25	3 lygis
Šlapalas, mmol/l	15,7	-5,2	8,7	1,21	3,4	3,09	1 lygis
			5,3	1,98	3,8	2,76	2 lygis
			4,9	2,14	4,4	2,39	3 lygis
GGT, U/l	22,2	-8,6	2,4	5,67	2,1	6,48	1 lygis
			1,6	8,5	1,4	9,71	2 lygis
			2,1	6,48	1,6	8,5	3 lygis
Kalis, mmol/l	5,8	-0,5	1,6	3,31	2,1	2,52	1 lygis
			1,4	3,79	1,5	3,53	2 lygis
			1,6	3,31	1,2	4,42	3 lygis
Trigliceridai, mmol/l	27,9	-9,3	2,9	6,41	2,9	6,41	1 lygis
			3,3	5,64	2,3	8,09	2 lygis
			2,6	7,15	2,9	6,41	3 lygis
Natris, mmol/l	0,9	-0,1	1,0	0,8	1,4	0,57	1 lygis
			1,4	0,57	1,0	0,8	2 lygis
			1,4	0,57	1,1	0,73	3 lygis