

# Klinik Biyokimya Laboratuvarında Altı Sigma Metodolojisi ile Lipid Testlerinin Analitik Performansının Değerlendirilmesi

Dr. Berrin Berçik İNAL (1), Dr. Murat USTA (2), Dr. Hale ARAL (1), Dr. Ömer EMECEN (2),  
Dr. Mustafa ŞAHİN (2), Dr. Güvenç GÜVENEN (3)

## ÖZET

*Bu çalışmada, laboratuvarımızın internal ve eksternal kalite kontrol sonuçları kullanılarak lipid parametreleri (total kolesterol, trigliserid ve HDL-C) için altı sigma ve kritik sistematik hata ( $\Delta$ SEcrit) değerlerinin hesaplanması amaçlandı.*

*Total kolesterol, trigliserid ve HDL-C testleri Olympus AU2700 oto-analizörü ile çalışıldı. Bu üç parametrenin altı sigma değerlerini hesaplamak için internal ve eksternal kalite kontrol sonuçları;  $\Delta$ SEcrit hesaplanmasında eksternal kalite kontrol sonuçları kullanıldı.*

*Total kolesterol, trigliserid ve HDL-C'ün altı sigma değerleri internal kontrol seviye 1 için sırası ile 5.27, 10.47, 6.62 ; internal kontrol seviye 2 için sırası ile 6.07, 9.42, 6.6 olarak eksternal kontrol için altı sigma değerleri sırası ile 4.73, 12.8, 8.02 ;  $\Delta$ SEcrit değerleri sırası ile 3.68, 14.85, 6.27 olarak hesaplandı.*

*Altı sigma metodolojisinin endüstride olduğu gibi sağlık hizmetlerinde de kullanışlı olduğu gösterilmiştir. Bu metodoloji laboratuvar test sürecinin kontrol edilmesine, maliyetin azaltılmasına, kalite ve verimliliğin artırılmasına yardımcı olmaktadır.*

**Anahtar Kelimeler:** Altı Sigma, Kalite Kontrol, Total Kolesterol, Trigliserid, HDL-C, Kritik sistematik hata

## SUMMARY

**Assesment of Analytic Performance for Lipid Tests with Six Sigma Methodology in Clinical Laboratory**

*In this study six sigma and critical systematic error ( $\Delta$ SEcrit) the were calculated using internal and external control results for lipid parameters which have been measured in our laboratory.*

*The six sigma values of total cholesterol, triglyceride and HDL-C were calculated using quality control results; critical systematic error ( $\Delta$ SEcrit) was calculated using external control result. These parameters have been performed by using Olympus AU2700.*

*The six sigma values of total cholesterol, triglyceride and HDL-C were 5.27, 10.47, 6.62 for level 1 internal control; 6.07, 9.42, 6.6 for level 2 respectively. The six sigma values were 4.73, 12.8, 8.02;  $\Delta$ SEcrit values were 3.68, 14.85, 6.27 for external control respectively.*

*It has been shown that six sigma methodology is useful in the health care services as well as in the industry. It helps to manage laboratory testing processes to improve quality and productivity and reduce costs.*

**Key Words:** Six Sigma, Quality control, HDL-C, Triglyceride, Total cholesterol, Critical systematic error

## GİRİŞ

Altı sigma analitik süreç performansını tek bir rakam olarak gösteren istatistiksel bir terimdir. Altı sigma metodolojisinde temel fikir; analitik süreç içinde hataların saptanması, saptanan bu hataların sistematik olarak elimine edilmesi ve sonuçta olabildiğince sıfır hatayı amaçlamaktır (1,5). Bu yaklaşımda süreç içindeki değişkenlerin yanlışların temel kaynağı olduğu kabul edilir; sigma düzeyi ile her test sonucu başına hata, kalitesizlik maliyeti (tekrarlar, kaybedilen süre gibi) ve verimlilik gibi

karakteristikler arasında sıkı ilişki bulunur (5).

Bu çalışmada kendi laboratuvarımızın internal (düzey1 ve düzey 2) ve eksternal kalite kontrol sonuçlarını kullanılarak lipid parametreleri (total kolesterol, trigliserid ve HDL-C) için altı sigma ve kritik sistematik hata ( $\Delta$ SEcrit) değerlerinin hesaplanması amaçlandı. CLIA88'in bildirdiği kabul edilebilir performans, bireyler arası biyolojik varyasyona ve laboratuvarımızın kendi koşullarına göre (yirmi günlük internal kontrol değerleri) internal kalite kontrol seviye 1 ve 2 için SD(CV) değerleri hesaplandı (6). Sigma değerinin  $\geq 6$ , 4-6,  $\leq 4$  olmasına göre yüksek, normal ve düşük olarak değerlendirildi (5). Kritik sistematik hata hesaplaması ise standart sapmanın katları olarak ifade edilmekte ve altı sigmaya ben-

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Usmanı (1)

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Asistanı (2),

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı, Şefi (3),

**Tablo 1:** Total kolesterol, trigliserid ve HDL-C için CLIA88'e göre, biyolojik varyasyona göre ve laboratuvarımızın kendi koşullarına göre hesaplanan SD(CV) değerleri

|                            | Değer (mg/dL) | Firmanın Bildirdiği SD(CV) | CLIA88'e Göre SD(CV)* | Biyolojik Varyasyona Göre SD(CV)** | Günler Arası Hesaplanan Ortalama Değerler (mg/dL) | Laboratuvarımızın Günler Arası SD(CV) |
|----------------------------|---------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------------|---|---------------------------------------|
| Total Kolesterol (Düzye 1) | 148           | 10.5(7)                    | 3.7(2.5)              | 4(2.7)                             | 148.52  | 2.73(1.83)                            |
| Total Kolesterol (Düzye 2) | 283           | 19.75(6.9)                 | 7(2.5)                | 0.95(2.7)                          | 283.95  | 4.54(1.6)                             |
| Trigliserid (Düzye 1)      | 165           | 15(9.09)                   | 10.31(6.25)           | 17.24(10.4)                        | 153.27  | 2.63(1.71)                            |
| Trigliserid (Düzye 2)      | 319           | 28.75(9.01)                | 19.93(6.25)           | 33.34(10.45)                       | 309.31  | 7.22(2.34)                            |
| HDL-C (Düzye 1)            | 47.6          | 4.3(9.03)                  | 3.57(7.5)             | 1.69(3.55)                         | 43  | 1.32(3.07)                            |
| HDL-C (Düzye 2)            | 87.5          | 7.8(8.91)                  | 6.56(7.5)             | 3.1(3.55)                          | 81.88   | 2.92(3.57)                            |

\*CLIA88'in total kolesterol, trigliserid ve HDL-C için bildirdiği %TEa değerleri sırası ile %10, %25 ve %30'dur.

\*\* Westgard'in total kolesterol, trigliserid ve HDL-C için bildirdiği bireyler arası biyolojik varyasyonlar sırası ile %5.4, %20.9 ve %7.1'dir.

**Tablo 2:** İnternal ve eksternal kalite kontrol değerlerine göre hesaplanmış süreç sigma ve kritik sistematik hata (ΔSEcrit ) değerleri

|                  | İnternal Kalite Kontrol 1 (sigma) | İnternal Kalite Kontrol 2 (sigma) | Eksternal Kalite Kontrol (sigma) | Eksternal Kalite Kontrol (ΔSEcrit) |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|
| Total Kolesterol | 5.27                              | 6.07                              | 4.73                             | 3.68                               |
| Trigliserid      | 10.47                             | 9.42                              | 12.84                            | 14.85                              |
| HDL-C            | 6.62                              | 6.60                              | 8.02                             | 6.27                               |

zerlik göstermektedir. 3 ve üzeri değerler kabul edilebilir olarak değerlendirildi.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Olympus AU2700 (Olympus Life and Material Science GmbH, İrland) otoanalizöründe total kolesterol, trigliserid enzimatik renk testi ile ve HDL-C direk immünoinhibisyon metodu ile nicel olarak çalışıldı. İç ve dış kalite kontrol düzey verileri kullanılıp total kolesterol, trigliserid ve HDL-C için SD, CV ve ortalama değerleri; CLIA 88'in bildirdiği % TE<sub>a</sub> (Total Allowable Error) değerlerine göre (TE<sub>a</sub>/4), bireyler arası biyolojik varyasyona göre (%CVw/2), laboratuvarımızın kendi koşullarına göre (yirmi günlük internal kontrol değerleri) göre hesaplandı. CLIA88'in total kolesterol, trigliserid ve HDL-C için bildirdiği % TE<sub>a</sub> değerleri sırası ile % 10, % 25 ve % 30 idi. Westgard'ın bildirdiği total kolesterol, trigliserid ve HDL-C'nin bireyler arası biyolojik varyasyonları (%CVw)sırası ile %5.4, %20.9 ve %7.1 idi.

Süreç sigma = %TE<sub>a</sub>-%bias/CV formülüne göre internal ve eksternal kalite kontrol sonuçları kullanılarak iki şekilde değerlendirildi. Kritik sistematik hata (ΔSEcrit) eksternal kalite kontrol sonuçları kullanılarak,

[(TE<sub>a</sub>-bias)/s] – z formülüne göre değerlendirildi (2,4,5). TE<sub>a</sub> kabul edilebilir total hata, bias ölçüm prosedürünün stabil sistematik hatası, s ölçüm prosedürünün tekrarlanabilirliğinin (imprecision) ölçüsü ve z (1.65) %5'lik maksimum hata oranı olup sabit bir değerdir (2).

## SONUÇLAR

Firmanın total kolesterol, trigliserid ve HDL-C için bildirdiği internal kontrol düzeylerinin (düzey 1 ve düzey 2) değerleri Tablo1'de gösterilmiştir. Bireyler arası biyolojik değişkenlik katsayısına göre SD(CV) değerleri düzey 1 için sırası ile 4 (2.7), 17.24 (10.4) ve 1.69 (3.55); düzey 2 için sırası ile 0.95 (2.7), 33.34 (10.45) ve 3.1 (3.55) idi. CLIA88'in bildirdiği %TE<sub>a</sub>'ya göre SD(CV) değerleri düzey 1 için sırası ile 3.7 (2.5), 10.31 (6.25) ve 3.57 (7.5); düzey 2 için sırası ile 7 (2.5), 19.93 (6.25) ve 6.56 (7.5) idi. Laboratuvarımızın günler arası SD (CV) değerleri düzey 1 için sırası ile 2.73 (1.83), 2.63(1.71) ve 1.32 (3.07); düzey 2 için sırası ile 4.54 (1.6), 7.22 (2.34) ve 2.92 (3.57) idi.

İnternal kalite kontrol verilerinden total kolesterol, trigliserid ve HDL-C için elde edilen süreç sigma değerleri düzey 1 için sırası ile 5.27, 10.47 ve 6.62; düzey 2

için sırası ile 6.07, 9.42 ve 6.6 idi. Eksternal kalite kontrol verilerinden elde edilen süreç sigma değerleri 4.73, 12.84 ve 8.02 idi. Eksternal kalite kontrol verilerinden elde edilen  $\Delta$ SEcrit değerleri sırası ile 14.85, 3.68 ve 6.27 idi (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Klinik biyokimya kalitenin artırılması adına rutin de kullanılan kalite kontrol materyallerinin yanında laboratuvar performansının artırılması, daha iyi denetlenmesi adına da birçok yeni metodoloji çalışmaları mevcuttur. Biyokimya laboratuvarları kendi ölçümlerinin doğruluğunu takip etmek amacıyla iç ve dış kalite kontrol materyalleri kullanmaktadır. İhaleler sonucunda anlaşma yapılan firmalar teknik şartname gereği bu kontrol materyallerini en az iki düzey olmak şartıyla düşük ve yüksek değerler için ayrı ayrı sağlamak zorundadırlar. İç kalite kontrol materyalleri laboratuvarlarda hergün çalışılmakta, sonuç beklenen değerler içerisindeyse hasta numuneleri çalışılmaktadır. Biyokimya laboratuvarları bu iç kalite kontrol materyellerinin yanında dış kalite kontrol materyalleride kullanmaktadır. Firmalar bu dış kalite kontrol solüsyonlarını getirmekte, laboratuvarlarda değerini bilmediği bu solüsyonları belli periyodlarla (onbeş günde bir, aylık) çalışıp sonucunu diğer tüm dünya laboratuvarlarıyla karşılaştırmak üzere yurt dışındaki tek merkeze göndermektedirler. Bu uygulamalar şu an hemen hemen tüm laboratuvarların uyguladığı ve uygulanması gereken kalite gereklilikleridir.

Klinik biyokimya laboratuvarları bütün bu uygulamalarının yanında kalitenin artırılması doğrultusunda, akreditasyonun da gereği olarak yeni metodolojilerin arayışı içindedir. Ülkemizde akredite olmak isteyen laboratuvarlar için TÜRKAK'ın (Türkiye Akreditasyon Kurumu) şart koştuğu ISO 17025'in (International Organization for Standardization 17025) gerekliliklerinden olan ölçüm belirsizliği, metod validasyonu ve izlenebilirlik akredite olma sürecinde yapılması gereken uygulamalardır (2,7).

Altı sigma metodolojisi toplam kalite yönetimi şemsiyesi altında iyileştirme amaçlı kullanılan yanlışların saptanması yolunu gösteren metodolojidir. Laboratuvarlar süreç performanslarını tek bir rakamla görebilirler ve söz konusu parametrenin kabul edilebilirliğini hiçbir ma-

liyet olmadan saptayabilirler. Laboratuvar uygulamalarında sıfır hata beklendiği için altı sigma uygulaması bu hatasızlaştırma sürecinde ve maliyetin düşürülmesinde önemli bir metodoloji olarak sunulmaktadır. Altı sigma uygulamasının Motorola ve General Electric gibi firmalara büyük kazanç getirdiği bildirilmektedir (8).

Lipidler laboratuvarımızda iç kalite kontrol materyalleri ve dış kalite kontrol materyalleri ile denetlenmektedir. Total kolesterol, HDL-C ve trigliserid LDL 'nin Friedwald formülü ( $LDL-C = Total\ kolesterol + HDL-C + Trigliserid / 5$ ) ile hesaplanmasında da gerekli olduğu için bu parametrelerin doğruluğu ve güvenilirliği ayrı bir önem kazanmaktadır. Bizim iç ve dış kalite kontrollerimiz kabul edilebilir sonuçlar içerisindeydi. Buna ek olarak altı sigma metodolojisi ile tek bir rakamla lipid parametrelerinde nerede olduğumuzu görmek istedik. Sonuç değerlendirirken  $\geq 6$ , 4-6,  $\leq 4$  sigma değerlerini sırasıyla iyi, normal ve düşük olarak değerlendirildi (5). Delta kritik değer ( $\Delta$ SEcrit) 3 ve üzeri değerler kabul edilebilir değerler olarak alınmaktadır. Bunlara göre trigliserid ve HDL-C değerlerimiz internal ve eksternal kalite kontrol değerleri ile yapılan hesaplamalarda mükemmel olarak gözlenmekte, total kolesterol değerleri ise kabul edilebilir sınırlar içerisindeydi. LDL'nin dış kalite kontrol materyellerinin rutinde az kullanılması çoğu laboratuvarlarda kullanılmaması, bu parametreyi hesaplarken kullanılan trigliserid, HDL-C ve total kolesterolün kalite kontrol açısından önemini daha da arttırmaktadır. Altı sigma hesabıyla kalite kontrol sürecini izlemek ise daha da faydalı olmaktadır.

Sonuç olarak altı sigma ve kritik sistematik hata ( $\Delta$ SEcrit), tüm laboratuvar süreç performansını tek bir değer olarak göstermektedir. Bu çalışmada klinik biyokimya laboratuvarlarında analitik süreç değerlendirilirken sigma ve kritik sistematik hata değerinin nasıl hesaplanacağına dair bir yaklaşım sunulmuştur. Elde ettiğimiz süreç sigma ve  $\Delta$ SEcrit değerleri laboratuvar test sürecini kontrol etmede yardımcı olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. GE, What is six sigma? <http://www.ge.com/sixsigma/Sixsigma.pdf> (Ağustos 2008)
2. Westgard JO, Smith FA, Mountain PJ, Boss S. Design and assessment of average of normals

- (AON) patient data algorithms to maximize run lengths for automatic process control. *J Clin Chem* 1996;42:1683-1688
3. **Westgard JO.** Desirable Specifications For Total Error, Imprecision, And Bias, Derived From Biologic Variation. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Ağustos 2008)
  4. **Westgard JO.** Six Sigma Quality Management and Requisite Laboratory QC <http://www.westgard.com/essay36.htm> (Ağustos 2008)
  5. **Aslan D, Demir S.** Six-Sigma Quality Management in Laboratory Medicine. *Turk J Biochem* 2005; 30(4): 272-278
  6. **Schultz EK, Aliferis C, Aronsky D.** Clinical Evaluation of Methods. Burtis CA, Ashwood ER, Brun DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 4th Ed. US: Elsevier Saunders, 2006: 353-407.
  7. **Y. Laleli TS** EN ISO/IEC 17025 Kapsamında Akreditasyona Teknik Hazırlık (Görüş) *Türk Biyokimya Dergisi* 2006; 31-2, 96-101.
  8. **Pyzdek T.** Motorola's Six Sigma Program <http://www.qualitydigest.com/dec97/html/motsix.html> (Ağustos 2008)
  9. **S L R Ellison, M Rosslein, A Williams.** Guide Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement EURACHEM/CITAC Second Edition: 2000