



UNUTRAŠNJA I SPOLJNA KONTROLA KVALITETA REZULTATA U KLINIČKO-BIOHEMIJSKOJ LABORATORIJI

Milkovska Lidija¹, Pop-Kostova Ankica², Ruskovska Tatjana¹

¹Univerzitet "Goce Delčev" - Štip, Fakultet medicinskih nauka, Severna Makedonija

²Gradska opšta bolnica "8-mi Septembar" – Skoplje, Severna Makedonija

Sažetak

Kliničko-biohemijske laboratorije izrađuju specifične vrste laboratorijskih analiza, koje u velikoj meri zavise od adekvatne primene dobro definisanih standarda kvaliteta. U kliničko-biohemijskoj laboratoriji u Gradskoj opštoj bolnici „8-mi Septembar“ u Skoplju redovno se vrši unutrašnja kontrola svih biohemiskih parametara. Za potrebe ovog istraživanja, analizirani su rezultati koji su dobiveni tokom meseca juna 2019. za sledeće parametre: glukoza, ukupni holesterol, HDL-holesterol, LDL-holesterol, trigliceridi, ALT i AST. Analize su izvršene na biohemijskom analizatoru SIEMENS Dimension® RxL, nakon prethodno sprovedene periodične kalibracije. Vrednosti kontrolnih primeraka ne prelaze dozvoljena odstupanja, šta znači da je sistem pod kontrolom i da se može započeti svakodnevni rad, odnosno prihvataju se rezultati pacijenata. Rezultati jednogodišnje spoljne kontrole analitičkog kvaliteta dvadeset pojedinačno analiziranih izabranih parametara takođe su u okviru dozvoljenih odstupanja, što pokazuje da laboratorija postiže vrhunski kvalitet rada. Podaci istraživanja relevantni su za jednu od najvećih kliničko-biohemijskih laboratorija u Republici Severnoj Makedoniji i samim tim naglašavaju važnost redovnog sprovođenja unutrašnje i spoljne kontrole kvaliteta rezultata, kako bi se iz analiza dobili tačni rezultati od kojih zavise zdravlje i život pacijenata.

Autor za korespondenciju:

*Lidija Milkovska
Vilbeler land str.81, 60388 Frankfurt
Univerzitet "Goce Delčev" - Štip
Fakultet medicinskih nauka – studije
drugog ciklusa
Milkovska.L@outlook.de*

1.Uvod

Kliničko-biohemijske laboratorije izrađuju specifične vrste laboratorijskih analiza, koje u velikoj meri zavise od adekvatne primene dobro definisanih standarda kvaliteta. Stoga u novije vreme prevladava stanovište da ceo proces rada, počev od uzimanja uzoraka za analizu (pre-analitička faza), do izdavanja laboratorijskih rezultata (post-analitička faza), treba da bude u potpunosti definisan, standardizovan i kontroliran, kako bi se dobili validni rezultati. Rad u kliničko-biohemijskim laboratorijama može se podeliti u tri faze: pre-analitička, analitička i post-analitička. Rezultati testova primenjeni u kliničko-biohemijskim laboratorijama koriste se za dijagnozu različitih bolesti, određivanje prognoze bolesti i terapiju pacijenata.



Potpuna kontrola svih faza laboratorijskog procesa moguća je samo primenom celokupnog sistema upravljanja kvalitetom koji, zajedno sa dobrom laboratorijskom medicinskom praksom, osigurava izdavanje tačnih i validnih nalaza.

Analitičko upravljanje kvalitetom, koje je samo jedna od komponenti celokupnog sistema upravljanja kvalitetom, zasniva se na primeni statističke kontrole kvaliteta, kao i na proceni i standardizaciji laboratorijskih metoda i protokola. Da bi se osigurali visokokvalitetni rezultati, analitički postupak treba svakodnevno nadgledati ispitivanjem kontrolnih proizvoda sa normalnim i abnormalnim (patološkim) koncentracijama za svaki test. U slučaju da dođe do promene koja bi mogla da umanjí tačnost analize ili da stabilnost analize traje manje od 24 sata, treba izvršiti češće provere. U tom kontekstu treba napomenuti da su Levi i Jennings 1950. uveli statističku kontrolu kvaliteta rezultata, koja se primenjuje u kliničkim biohemijskim laboratorijama od 1960.

U okviru ovog rada biće obrađen sistem kontrole kvaliteta rezultata kroz analizu sprovedene unutrašnje i spoljne kontrole rezultata u jednoj od najvećih kliničko-biohemijskih laboratorija u Republici Severnoj Makedoniji.

2. MATERIJALI I METODE

Praktični deo istraživačkog rada pripremljen je u Gradskoj opštoj bolnici „8-mi Septembar“ - Skoplje, u kliničko-biohemijskoj laboratoriji pod nadzorom šefa laboratorije i uz dozvolu Uprave bolnice.

Istraživanje uključuje redovne unutrašnje kontrole sledećih biohemijskih parametara - glukoze, ukupnog holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola, triglicerida, AST i ALT, i redovne spoljne kontrole parametara glukoza, ukupni holesterol, trigliceridi, AST i ALT. Analize su izvršene na biohemijskom analizatoru SIEMENS Dimension® RxL.

Sledeći elementi su važni za praćenje unutrašnje kontrole kvaliteta:

- Kontrolni materijal je korišćen u liofilizovanom obliku.
- Kontrole se rastvaraju vodom, prema preporukama proizvođača.
- Pažljivo se prate postupci rukovanja i stabilnosti kontrolnog materijala koje obezbeđuje proizvođač.
- Korišćeni materijal za kontrolu kvaliteta nije isti materijal koji se koristi za kalibraciju ili verifikaciju metode.

Spoljna kontrola kvaliteta je vršena na sledeći način:

- Korišćen je kontrolni materijal u liofilizovanom obliku proizvođača Bio-Rad.
- Čitav proces se odvija na taj način da se proizvođaču prethodno podnosi zahtev za registraciju laboratorije u sistem kontrole kvaliteta.
- Postoje 12 kontrolnih uzoraka za godinu dana koji se analiziraju pojedinačno, tj jedna kontrola mesečno.
- Procena rezultata dobija se mesečno.
- Na kraju godišnjeg ciklusa dobija se sumarna evaluacija.



3. KORIŠĆENJE STATISTIČKIH PARAMETARA ZA KONTROLU KVALITETA

Pri sprovođenju svakodnevne unutrašnje kontrole kvaliteta rezultata, vrednosti koje su date u sastavu materijala za kontrolu služe kao orijentacija. Statistički podaci kontrole kvaliteta za svaki laboratorijski test izračunavaju se iz baze podataka o kontroli kvaliteta, koja se dobija redovnom analizom kontrolnih uzoraka. Osnovni statistički parametri koje laboratoriji koriste su srednja vrednost (\bar{x}) i standardna devijacija (s). Uz njihovu pomoć vrši se procena tačnosti i preciznosti analitičkog sistema. Pri tome, srednja vrednost daje najbolju procenu ciljne vrednosti analitita za određeni nivo kontrole. Standardnom devijacijom se procenjuje koliko su numeričke vrednosti bliske jedna drugoj i koristi se za procenu preciznosti analitičkog sistema.

Pored toga, utvrđeni pragovi za svaki nivo kontrole su presudni za sistem kontrole kvaliteta i koriste se za konstrukciju Levi-Jennings-ovog dijagrama.

Levi-Jenningsov dijagram, koji je izrađen korišćenjem srednje vrednosti i standardne devijacije, koristi se za prikazivanje uzastopnih vrednosti kontrole kvaliteta. Prvi korak je izračunavanje granica za donošenje odluka. Ove granice su $\pm 1s$, $\pm 2s$ i $\pm 3s$ od srednje vrednosti.

Kada je analitički sistem pod kontrolom, približno 68% svih vrednosti kontrolnog uzorka je unutar $\pm 1s$.

Takođe, 95,5% svih vrednosti kontrolnog uzorka spadaju unutar $\pm 2s$, i približno 99,7% svih kontrolnih vrednosti je unutar $\pm 3s$. Budući da će samo 0,3% ili 3 od 1000 vrednosti biti izvan opsega $\pm 3s$, bilo koja vrednost izvan $\pm 3s$ povezana je sa značajnom greškom, u kom slučaju ne bi trebalo izdavati rezultate za pacijente.

4. PROCEDURA ZA SPOLJNU KONTROLU KVALITETA

Spoljna kontrola kvaliteta sastoji se iz postupaka koji se koriste za upoređivanje performansi različitih laboratorija, i zapravo se nadopunjuju sa unutrašnjom kontrolom (komplementarne su): unutrašnja kontrola kvaliteta potrebna je za svakodnevno praćenje tačnosti i preciznosti analitičke metode, a spoljna kontrola kvaliteta važna je za dugoročno praćenje analitičkih metoda.

Spoljna kontrola kvaliteta rezultata u jednoj kliničko-biohemijskoj laboratoriji vrši se na sledeći način:

- Učesnik u spoljnoj kontroli kvaliteta rezultata (a to je laboratorija) dobija određeni broj uzoraka kontrolnog materijala sa različitim koncentracijama utvrđenih parametara, koji su učesniku nepoznati.
- U pratećem dokumentu navedeni su parametri koje treba analizirati, u skladu sa prethodnom registracijom laboratorije.
- Laboratorija vrši analize u predviđenom roku i beleži rezultate sa njihovom numeričkom vrednošću, mernom jedinicom i metodom analize koji se koristi.



- Nakon toga popunjeni obrazac se vraća proizvođaču kontrolnog materijala.
- Komisija za kontrolu kvaliteta proizvođača kontrolnog materijala prikuplja podatke od svih učesnika i obrađuje ih statistički. Pritom će Komisija utvrditi odstupanja od stvarne vrednosti za svaku komponentu kontrolnog seruma.
- Na kraju ciklusa, laboratorija dobija sertifikat o kvalitetu. To je zvanični dokument koji važi određeno vreme, obično 12 meseca.

5. REZULTATI

5.1. Unutrašnja analitička kontrola kvaliteta

U ovaj deo predstavljeni su podaci jednomesečne unutrašnje kontrole analitičkog kvaliteta rezultata za odabrane parametre. Rezultati izrađenih unutrašnjih kontrola predstavljeni su tabelarno, za svaki parametar u posebnoj tabeli, a u rad ćemo umetnuti samo deo tih tabelarnih rezultata.

Tokom meseca juna 2019. unutrašnja kontrola glukoze izvršena je na ukupno 29 uzoraka i nisu utvrđena odstupanja preko dozvoljenih. Na primer, iz kontrole sprovedene 18. juna dobijen je rezultat 14,8 mmol/L kontrolnog uzorka glukoze, šta nam pokazuje da je u okviru dozvoljenih odstupanja koja su inače 14,5-17,2 mmol/L (Tabela 1 i Grafik 1).

Tabela 1. Deo unutrašnje kontrole glukoze

Redni broj	Datum	Kontrolni uzorak (mmol/L)	Dozvoljena odstupanja (mmol/L)
1.	31.05.2019	15.1	14.5-17.2
10.	09.06.2019	15.3	14.5-17.2
15.	14.06.2019	14.9	14.5-17.2
19.	18.06.2019	14.8	14.5-17.2
29.	28.06.2019	15.0	14.5-17.2

Grafik 1. Unutrašnja kontrola glukoze

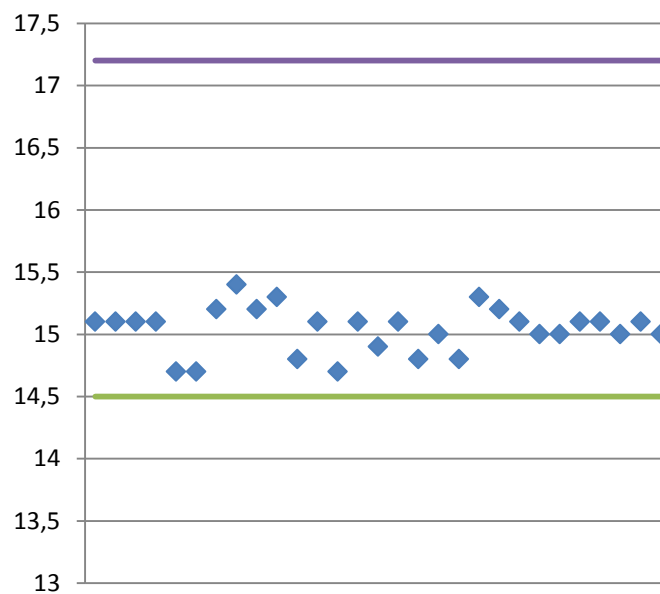




Tabela 2: Deo unutrašnje kontrole ukupnog holesterola

Redni broj	Datum	Kontrolni uzorak (mmol/L)	Dozvoljena odstupanja (mmol/L)
1.	31.05.2019	2.3	1.8-2.6
10.	09.06.2019	2.4	1.8-2.6
15.	14.06.2019	1.9	1.8-2.6
19.	18.06.2019	1.9	1.8-2.6
29.	28.06.2019	2.4	1.8-2.6

Grafik 2. Unutrašnja kontrola ukupnog holesterola

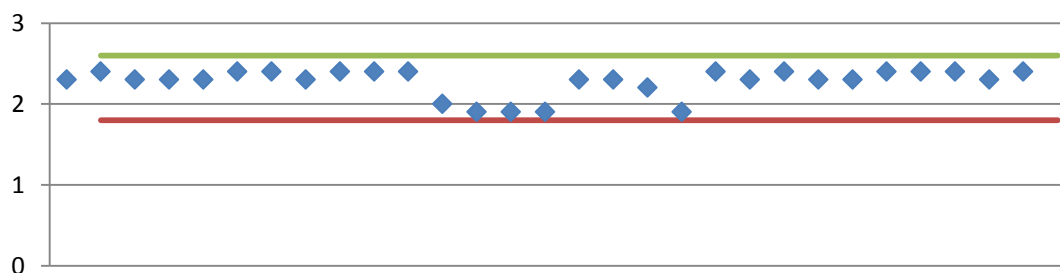
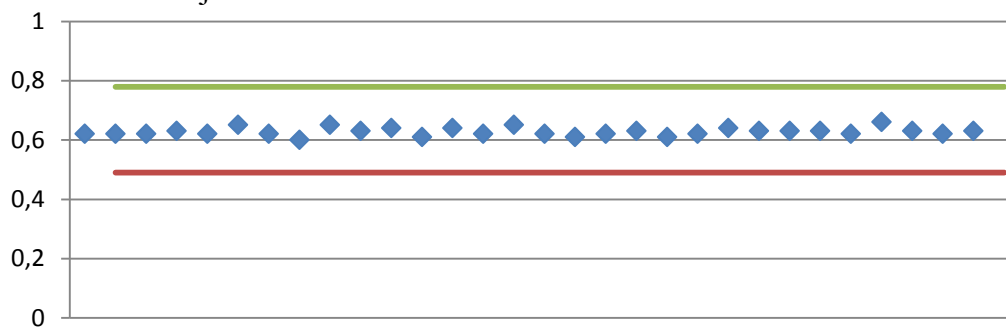


Tabela 3: Deo unutrašnje kontrole HDL-holesterola

Redni broj	Datum	Kontrolni uzorak (mmol/L)	Dozvoljena odstupanja (mmol/L)
1.	31.05.2019	0.62	0.49-0.78
10.	09.06.2019	0.63	0.49-0.78
15.	14.06.2019	0.65	0.49-0.78
19.	18.06.2019	0.63	0.49-0.78
29.	28.06.2019	0.62	0.49-0.78

Grafik 3. Unutrašnja kontrola HDL-holesterola





Tokom meseca juna 2019. izvršena je unutrašnja kontrola ukupnog holesterola, gde, dobijene vrednosti kontrolnih uzoraka kreću se u opsegu 1,9-2,4 mmol/L, šta pokazuje da nisu utvrđena odstupanja izvan dozvoljenih, t.j. 1,8-2,6 mmol/L (Tabela 2 i Grafik 2).

Tokom meseca juna 2019. izvršena je unutrašnja kontrola HDL-holesterola. Dobijene kontrolne vrednosti kreću se od 0,60-0,66 mmol/L, šta potvrđuje da nisu otkrivena odstupanja od opsega dozvoljenih, 0,49-0,78 mmol/L (Tabela 3 i Grafik 3).

Tokom meseca juna 2019. izvršena je unutrašnja kontrola LDL-holesterola. Dobijene vrednosti kontrolnih uzoraka kreću se u rasponu od 1,35-1,61 mmol/L, šta je u opsegu dozvoljenih odstupanja 1,25-1,87 mmol/L (Tabela 4 i Grafik 4).

Tokom meseca juna 2019. godine izvršena je unutrašnja kontrola analitičkog kvaliteta triglicerida, čije su kontrolne vrednosti 29 uzoraka u rasponu od 0,93-1,00 mmol/L, šta nije van dozvoljenih odstupanja od 0,80-1,09 mmol/L, (Tabela 5 i Grafik 5).

Istog meseca sprovedena je i unutrašnja kontrola ALT. Pri tome, dobijene vrednosti uzorka koji se kontroliše, od 94-106 U/L, pokazuju nam da su unutar dozvoljenog odstupanja, koje se kreće od 85-124 U/L (Tabela 6 i Grafik 6).

Tabela 4: Deo unutrašnje kontrole LDL-holesterola

Redni broj	Datum	Kontrolni uzorak (mmol/L)	Dozvoljena odstupanja (mmol/L)
1.	31.05.2019	1.35	1.25-1.87
10.	09.06.2019	1.40	1.25-1.87
15.	14.06.2019	1.46	1.25-1.87
19.	18.06.2019	1.47	1.25-1.87
29.	28.06.2019	1.58	1.25-1.87

Grafik 4: Unutrašnja kontrola LDL-holesterola

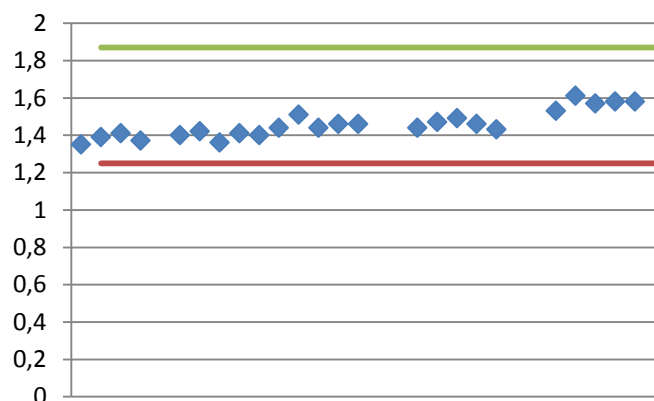




Tabela 5: Deo unutrašnje kontrole triglicerida

Redni broj	Datum	Kontrolni uzorak (mmol/L)	Dozvoljena odstupanja (mmol/L)
1.	31.05.2019	0.97	0.80-1.09
10.	09.06.2019	0.96	0.80-1.09
15.	14.06.2019	0.99	0.80-1.09
19.	18.06.2019	0.97	0.80-1.09
29.	28.06.2019	0.96	0.80-1.09

Grafik 5: Unutrašnja kontrola triglicerida

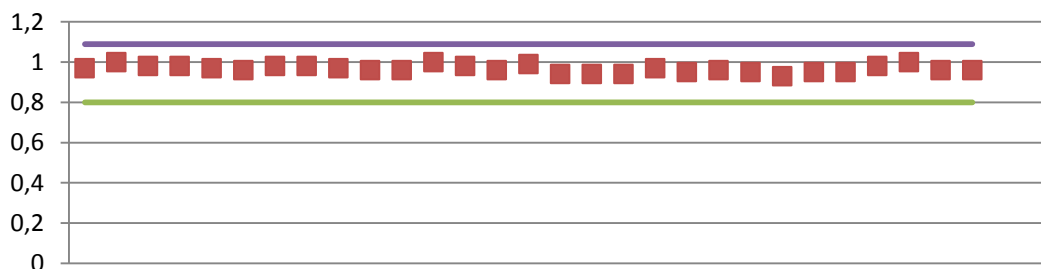


Tabela 6: Deo unutrašnje kontrole ALT

Redni broj	Datum	Kontrolni uzorak (U/L)	Dozvoljena odstupanja (U/L)
1.	31.05.2019	105	85-124
10.	09.06.2019	101	85-124
15.	14.06.2019	102	85-124
19.	18.06.2019	100	85-124
29.	28.06.2019	103	85-124

Grafik 6: Unutrašnja kontrola ALT

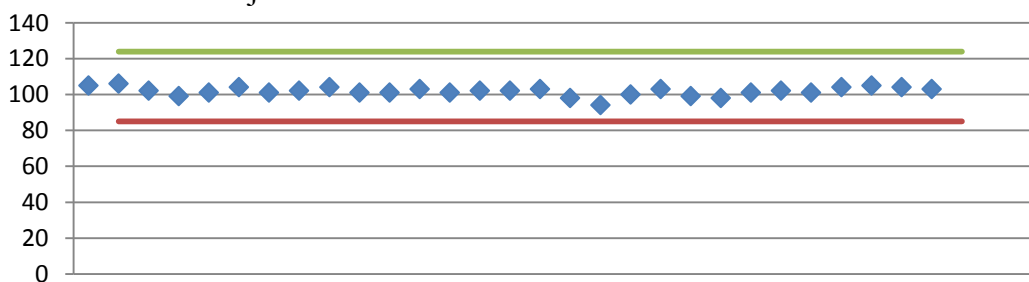




Tabela 7: Deo unutrašnje kontrole AST

Redni broj	Datum	Kontrolni uzorak (U/L)	Dozvoljena odstupanja (U/L)
1.	31.05.2019	207	189-239
10.	09.06.2019	211	189-239
15.	14.06.2019	206	189-239
19.	18.06.2019	198	189-239
29.	28.06.2019	198	189-239

Grafik 7: Unutrašnja kontrola AST

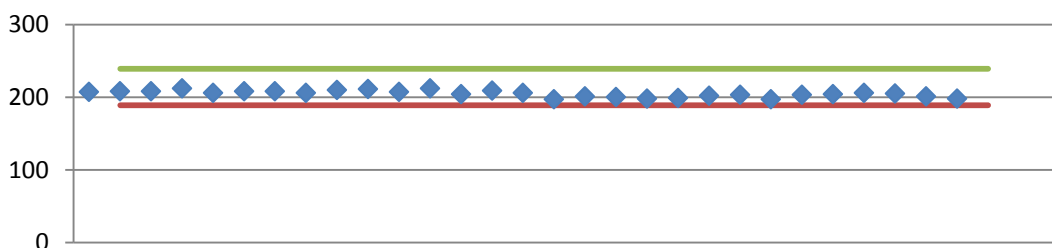
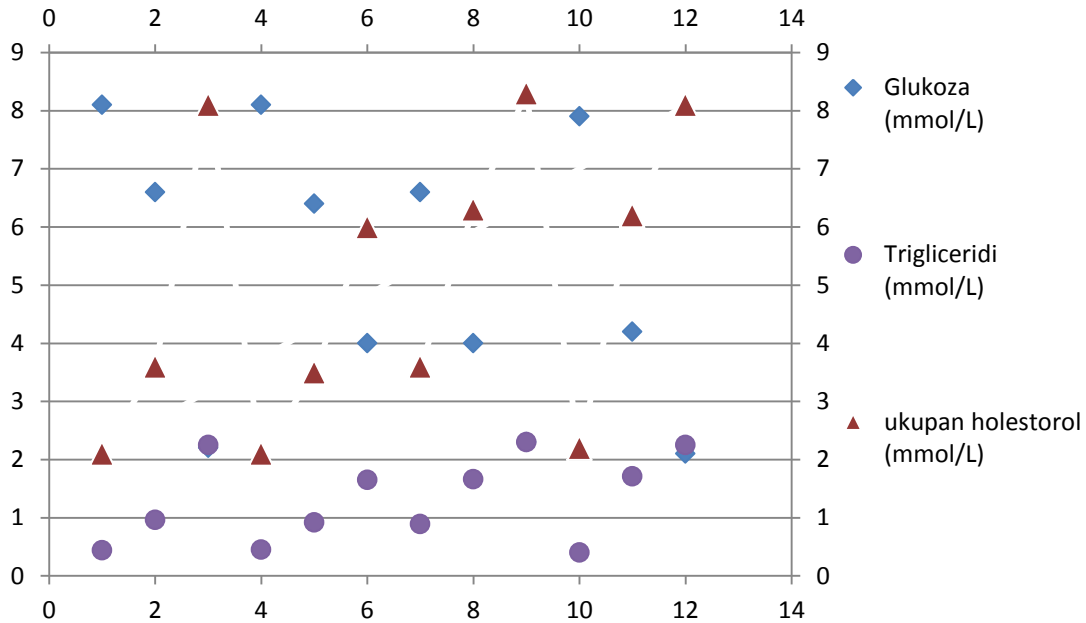


Tabela 8: Podaci iz spoljne kontrole kvaliteta

Red.br	Datum	Glukoza (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	Trigliceridi (mmol/L)	Ukupni holesterol (mmol/L)
1.	30.07.2018	6.6	113	621	0.89	3.6
2.	29.08.2018	4.0	634	97	1.66	6.3
3.	24.09.2018	2.3	350	30	2.30	8.3
4.	29.10.2018	7.9	32	256	0.44	2.2
5.	27.11.2018	4.2	594	96	1.71	6.2
6.	17.12.2018	2.1	335	33	2.25	8.1
7.	25.01.2019	8.1	31	248	0.44	2.1
8.	21.02.2019	6.6	104	622	0.96	3.6
9.	25.03.2019	2.2	320	32	2.25	8.1
10.	25.04.2019	8.1	30	249	0.45	2.1
11.	27.05.2019	6.4	104	104	0.92	3.5
12.	20.06.2019	4.0	591	101	1.65	6.0



Grafik 8. Podaci iz spoljne kontrole kvaliteta za glukozu, trigliceride i ukupni holesterol



I na kraju, ali ne i najmanje važno izvršena je i unutrašnja analitička kontrola kvaliteta za AST. Naime, rezultati kontrola su 197-212 U/L i oni su u opsegu dozvoljenih odstupanja 189-239 U/L (Tabela 7 i Grafik 7).

5.2.Spoljna kontrola analitičkog kvaliteta

U ovom odeljku ćemo prezentirati rezultate jednogodišnje eksterne kontrole analitičkog kvaliteta rezultata za odabrane parametre – glukoza, AST, ALT, trigliceridi i ukupni holesterol. Obzirom da za svakog parametra ima ukupno 12 podataka, oni će biti prikazani u potpunosti za sve parametre u Tabeli 8, kao i za glukoza, trigliceride i ukupnog holesterola u Grafikonu 8.

Naime, kada se kontroliše analitički proces, podaci o kontroli kvaliteta prate Gaussovu krivu, gde približno 99,7% rezultata su u opsegu $\pm 3s$. Rezultati izvan ovog opsega smatraju se van kontrole. Podaci o kontroli kvaliteta veći od $\pm 2s$, ali u granicama od $\pm 3s$, uvek ne ukazuju na to da merenje treba odbiti, jer će približno 4% važećih vrednosti podataka biti između $\pm 2s$ i $\pm 3s$.



6. ZAKLJUČAK

1. Iz svega ovoga sledi zaključak da sprovođenje unutrašnje i spoljne kontrole kvaliteta u kliničko-biohemijskim laboratorijama je investicija u pružanju pouzdanih rezultata pregleda pacijenata. Ako je kontrolna vrednost prihvatljiva, izdaju se pouzdani rezultati pacijentima, a ako nije prihvatljiva, preduzimaju se odgovarajuće mere za prevazilaženje problema.
2. Budući da postoje mnoge varijable koje su važne tokom analitičkog procesa, laboratorija treba voditi sopstvenu statistiku i primenjivati svoj sistem kontrole kvaliteta. Sustinske vrednosti koje su važne za ovu svrhu su srednje vrednosti i standardne devijacije. Pomoću ovih parametara može se utvrditi da li su rezultati dobijeni za pacijente prihvatljivi i mogu li se izdati.
3. U okviru ovog rada smo dobili relevantne podatke iz jedne od najvećih kliničko-biohemijskih laboratorija u R. S. Makedoniji i naglasili smo značaj redovnog sprovođenja unutrašnje i spoljne kontrole kvaliteta rezultata, kako bi se dobili tačni rezultati iz analiza, od kojih u krajnoj liniji zavisi zdravlje i život pacijenata.
4. Vrednosti kontrola biohemijskih parametara AST, ALT, ukupnog holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola, triglicerida i glukoze ne prelaze dozvoljene granice, šta znači da je sistem pod kontrolom i da se može započeti svakodnevni rad, t.j. rezultati od pacijenata su prihvaćeni.
5. Kontrolni rezultati spoljne kontrole tokom jedne godine, isporučeni i verifikovani od strane proizvođača Bio-Rad, unutar su dozvoljenih odstupanja.

7. LITERATURA

1. Parvin CA. Assessing the impact of the frequency of quality control testing on the quality of reported patient results. *Clin Chem*, 54:2049-54; 2008.
2. Westgard JO, Barry PL. Cost-effective quality control: managing the quality and productivity of analytical processes. Washington DC: AACC Press, 1986.
3. Carl A, Burtis AC, Ashwood RE, Bruns EA. *Clinical Chemistry and molecular diagnostic*; 2012.
4. International Organization for Standardization. Medical laboratories - particular requirements for quality and competence. ISO 15189. International Organization for standardization, Geneva; 2007.
5. Management Involvement in Quality presented to the Lake Charles, LA Chapter of the American society of Quality Control; May 1988.
6. Quality Improvement in the Chemical Industry presented at the south eastern Regional ASQC Conference, Atlanta, GA; October 1987.
7. Application of SPC Techniques to Laboratory Analysis presented at ANTEC, Los Angeles, CA, May 1987, published in the Conference Proceedings and reprinted in *Journal of Vinyl Technology*, Sept. 1987.
8. NATA (National Association of Testing Authorities), AS 4633 (ISO 15189), Australia.
9. CAP (College of American Pathologists), Chemistry and Toxicology Accreditation Checklist, United States.



INTERNAL AND EXTERNAL QUALITY CONTROL OF RESULTS IN CLINICAL-BIOCHEMICAL LABORATORY

Milkovska L¹, Pop-Kostova A², Ruskovska T¹,

¹Goce Delcev University - Stip, Faculty of Medical Sciences, North Macedonia

²General City Hospital “8th September” - Skopje, North Macedonia

ABSTRACT

Clinical-biochemical laboratories run specific types of laboratory analyzes, which largely depend on the adequate application of well-defined quality standards. The clinical-biochemical laboratory at the General City Hospital “8th September” in Skopje regularly performs internal control of all biochemical parameters. For the needs of this research, we analysed the results that were obtained during the month of June 2019. for the following parameters: glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, ALT and AST. Analyzes were performed on a SIEMENS Dimension® RxL biochemical analyzer, after a periodic calibration. The values of the control samples do not exceed the allowed deviations, which means that the system is under control and that daily work can be started, i.e. the patient's results are accepted. The results of one-year external control of analytical quality of twenty individually analyzed selected parameters are also within the allowed deviations, which shows that the laboratory achieves top quality. These data are relevant for one of the largest clinical-biochemical laboratories in the Republic of North Macedonia and thus emphasize the importance of regular internal and external quality control of results, in order to obtain accurate results of which the health and life of patients depend.

Corresponding author:

***Lidija Milkovska
Vilbeler land str.81, 60388 Frankfurt
Goce Delcev University, Stip
Faculty of Medical Sciences
Milkovska.L@outlook.de***