

# Koagülasyon Testlerinde Altı Sigma Yöntemi ve Değerlendirilmesi

SIX SIGMA MANAGEMENT AND EVALUATION IN COAGULATION TESTS

 Mert ÜGE<sup>1</sup>,  Mehmet Hicri KÖSEOĞLU<sup>2</sup>,  Serap ÇUHADAR<sup>1</sup>,  Figen NARİN<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup> İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

## ÖZ

**Amaç:** Altı sigma metodolojisi laboratuvarında kalite yönetiminin sürdürülebilirliğini ve test performansının değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu çalışmada protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) testlerinin, analitik kalite performansını değerlendirebilmek için sigmametrik hesabı yapmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda Aralık, Ocak ve Şubat 2020-2021 tarihleri arasında PT ve APTT testlerinin performansı, üç aylık iç ve dış kalite kontrol verilerinin ortalaması ile sırasıyla hesaplanarak değerlendirilmiştir. Sigma değerleri, total izin verilebilir hata kriterleri Clinical Laboratory Improvement Amendments 2019 baz alınarak hesaplanmıştır. Düşük performans gösteren testlerin hata nedenleri, kalite hedef indeksi ile değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** PT testi için normal ve yüksek düzeyde ortalama sigma değerleri sırasıyla 4,05, 3,56; APTT testi için ise normal ve yüksek düzeyde ortalama sigma değerleri sırasıyla 4,51, 4,31 idi. Kalite hedef indeksi, PT testi için normal ve yüksek düzeyde sırasıyla 0,19, 0,16; APTT testi için normal ve yüksek düzeyde sırasıyla 0,41, 0,36 idi.

**Sonuç:** Laboratuvarımızdaki koagülasyon testleri sigma metodolojisi ile değerlendirildiğinde iyi düzeyde bir performans gösterdiği belirlenmiştir. Analitik performansı artırmak için uygun kalite kontrol prosedürleri uygulanmalıdır. Doğru ve güvenilir bir hasta sonucu verebilmek amacıyla düzenli aralıklarla iyileştirme çalışmaları yapılması, aynı zamanda uygun bilgisayar programları ile otomatik olarak kalite kontrol uygulamalarının sürekliliği sağlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Altı sigma, Kalite, Koagülasyon testleri

## Mert ÜGE

Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi  
Biyokimya Ana Bilim Dalı, İzmir

E-posta: mertuge6@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-3055-0455>

### ABSTRACT

Six sigma methodology is a method that enables the sustainability of quality management and evaluation of test performance in the laboratory. In this study, we aimed to make sigma calculations to evaluate the analytical quality performance of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) tests.

**Methods:** The performance of PT and APTT tests between December, January and February 2020-2021 at Katip Celebi University Atatürk Training And Research Hospital Medical Biochemistry Laboratory was calculated using average three-month internal and external quality control data. Sigma values were calculated based on the total allowable error criteria of Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 2019. Error causes of the underperforming tests were evaluated with the quality goal index (QGI).

**Results:** Sigma values for PT at normal and high levels were 4.05 and 3.56 while for APTT were 4.51. and 4.31. Quality target index for PT at normal and high levels were 0.19, 0.16, and for APTT were 0.41 and 0.36, respectively.

**Conclusion:** Coagulation tests in our laboratory showed a good performance when evaluated with the sigma methodology. Appropriate quality control procedures should be implemented to improve analytical performance. Improvement studies can be carried out at regular intervals in order to provide an accurate and reliable patient result, as well as automatic quality control application with appropriate computer programs.

**Keywords:** Coagulation tests, Quality, Six sigma

Günümüzde kalite yönetim sistemi, ISO (International Organization for Standardization) 15189 tarafından "Kurumu, kalite açısından yönlendiren ve kontrol eden yönetim sistemi" olarak tanımlanmaktadır. Klinik laboratuvarlarda kalite yönetim sisteminin kurulması ile performans ve verimliliğin artırılması, süreçlerin iyileştirilmesi hedeflenmektedir. Bu tanım içerisinde genel yönetim faaliyetleri, pre-analitik, analitik, post-analitik süreçler ve sürekli iyileştirme kavramları yer almaktadır (1). Testin performansına uygun kalite kontrol (QC) prosedürlerinin seçilmesi ile hata tespitini en yüksek düzeye çıkarmak ve yanlış reddi azaltmak amacıyla CLIA ("Clinical Laboratory Improvement Amendments") bir takım önerilerde bulunmaktadır. Amaçlanan sistemin doğru çalışıp çalışmadığının, hasta test sonuçlarının güvenilir olup olmadığının tespit edilmesidir (2, 3).

Toplam kalite yönetiminde rağbet gören ana akımlardan Deming yaklaşımında Planla-Uygula-Kontrol Et-Önlem A1 temel modeli baz alınmaktadır (4). Deming modeline uyarlanan ve tıbbi laboratuvarlarda uygulanmak üzere geliştirilen Tanımla-Ölç-Analiz Et-İyileştir-Kontrol

Et (DMAIC) modeli Altı Sigma metodolojisinde kullanılmaktadır (5).

Altı sigma, hataları ön plana çıkararak hata oranlarını düşürmeyi hedefleyen kalite geliştirme yaklaşımıdır. Bir süreçteki değişkenliği anlamaya yardımcı olur. Bu uygulamadan beklenen faydalar arasında yüksek hız, verimlilik, artan kapasite ve üretkenlik yer almaktadır. Altı Sigma metodolojisi, bir süreç veya laboratuvar test sonucunun ölçülmesi gerektiği her yerde uygulanabilmektedir. Sigma sembolü ( $\sigma$ ) Yunan alfabesinin on sekizinci harfidir. Sürecin mükemmelliğe yakınlığını gösterir ve standart sapmanın (SD) istatistiksel ifadesidir. Kantitatif ifadesi hata veya kusur olarak kabul edilir. Sigma değeri ne kadar yüksekse kusur da o kadar düşük anlamına gelmektedir (6-8).

Westgard'ın geliştirdiği kalite hedef indeksi (QGI) tekrarlanabilirlik (kesinlik) ve doğruluk bileşenlerinden oluşmaktadır ve formülü  $QGI = \text{Bias} / 1,5 \text{ CV}$  şeklindedir. Sigma değerinin altıdan küçük olan ölçümlerinde hata nedenini belirlemek için kullanılır ve  $<0,8$  QGI skoru

kesinliğin iyileştirilmesi gerektiğini, >1,2 QGI skoru doğruluğun iyileştirilmesi gerektiğini, 0,8-1,2 arasındaki QGI skoru ise hem kesinliğin hem doğruluğun iyileştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Westgard'ın laboratuvarlar için uyarladığı, Westgard kuralları ile altı sigmanın birleşimi olan "Westgard Sigma Kurallarında" çalışmamızdaki iki testin (PT ve APTT) iki seviyede üç aylık ortalama %CV, %Bias değerleri, %TEa oranları ve sigma düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Her iki test için %TEa oranları 15'dir. PT testinin normal ve yüksek düzey için sigma değerleri sırasıyla 4,05 ve 3,56 olarak hesaplanmıştır. APTT testinin normal ve yüksek düzey için sigma değerleri sırasıyla 4,51 ve 4,31 olarak hesaplanmıştır.

Kalite hedef indeksi (QGI), PT ve APTT için % CV ve Bias değerleri hesaplandıktan sonra Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm sonuçlar için QGI değerinin <0,8 olduğu görülmüştür. PT testi normal düzeyi metod karar grafiğinde performansı iyi, yüksek düzeyi marginal-orta olarak değerlendirilmiştir. APTT testinin normal ve yüksek düzeyi metod karar grafiği performansı iyi olarak değerlendirilmiştir. Sigma değerine uygun kalite kontrol prosedürleri Tablo 3'te gösterilmiştir. Amaç laboratuvarlarda kalitenin sağlanması ve sürdürülebilirliğidir (9, 10).

Bu çalışmada koagülasyon testleri protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının (APTT) sigma düzeyi hesaplanmış, CLIA 2019'daki izin verilen toplam hata kriterleri ile değerlendirilmiştir. Her parametrede analitik kaliteyi sağlamak için kalite hedef indeksi belirlenmiş olup, testlerin performansını arttırmak ve kusur sayısını azaltmak için uygun QC prosedürleri hedeflenmiştir.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda PT ve APTT koagülasyon testlerinin iç ve dış kalite kontrol verileri ile Aralık 2020, Ocak-Şubat 2021 tarihleri arasındaki 3 aylık döneme ait sigma düzeyleri hesaplandı. HemosIL (Bedford, MA, USA) marka normal (Lot no: N0101345) ve yüksek kontrol (Lot no: N0101349) materyalleri kullanıldı. İç kalite kontrol materyali ACL TOP700 (Bedford, MA, USA) cihazı ile çalışıldı ve sonuçlar cihaz üzerinden retrospektif olarak elde edildi. Tüm

hesaplamalarda Microsoft Office Excel 2010 programı kullanıldı.

Varyasyon katsayısı (%CV), toplamda 62 normal, 63 yüksek düzey olmak üzere iki seviye çalışılarak  $\%CV = SD / \text{Mean (Ortalama)}$  formülü ile hesaplandı. Randox International Quality Assessment Scheme (RIQAS) dış kalite kontrol programından aylık elde edilen veriler ile  $\%Bias = ((\text{Hedef değer} - \text{Laboratuvar ortalaması}) / (\text{Hedef değer})) * 100$  hesaplandı. Üç aylık bias verilerinin ortalaması sigma hesabında kullanıldı. Sigma değeri  $((\%TEa - \%Bias) / \%CV)$  formülü ile hesaplandı (11). Total izin verilebilir hata oranları (TEa) CLIA 2019'un önerileri dikkate alınarak hesaba dahil edildi (12). Ayrıca PT ve APTT'nin test performansı, her iki düzey için metod karar grafiğinde gösterildi (13). QGI,  $\%Bias / (1,5 * CV)$  formülü ile hesaplandı (9).

Bu çalışmanın girişimsel olmayan etik kurul onayı (karar no:0317) 24.06.2021 tarihinde kurumumuzdan alınmıştır.

#### BULGULAR

Çalışmamızdaki iki testin (PT ve APTT) iki seviyede üç aylık ortalama %CV, %Bias değerleri, %TEa oranları ve sigma düzeyleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** PT ve APTT testlerinin üç aylık hesaplanan % CV (normal ve yüksek düzey), % Bias, Sigma düzeyleri ve total izin verilebilir hata değerleri

TEST	%TEa (CLIA)	İKK <sub>1</sub> (Normal Düzey)			İKK <sub>2</sub> (Yüksek Düzey)		
		% CV <sub>1</sub>	% Bias <sub>1</sub>	Sigma <sub>1</sub>	% CV <sub>2</sub>	% Bias <sub>2</sub>	Sigma <sub>2</sub>
PT	15	3,46	1,00	4,05	3,93	1,00	3,56
APTT	15	2,93	1,80	4,51	3,06	1,80	4,31

İKK: İç kalite kontrol

TEa: İzin verilebilir toplam hata

Her iki test için %TEa oranları 15'dir. PT testinin normal ve yüksek düzey için sigma değerleri sırasıyla 4,05 ve 3,56 olarak hesaplanmıştır. APTT testinin normal ve

#### 4 Koagülasyon Testlerinde Altı Sigma Yöntemi

yüksek düzey için sigma değerleri sırasıyla 4,51 ve 4,31 olarak hesaplanmıştır.

Kalite hedef indeksi (QGI), PT ve APTT için % CV ve Bias değerleri hesaplandıktan sonra Tablo 2'de gösterilmiştir.

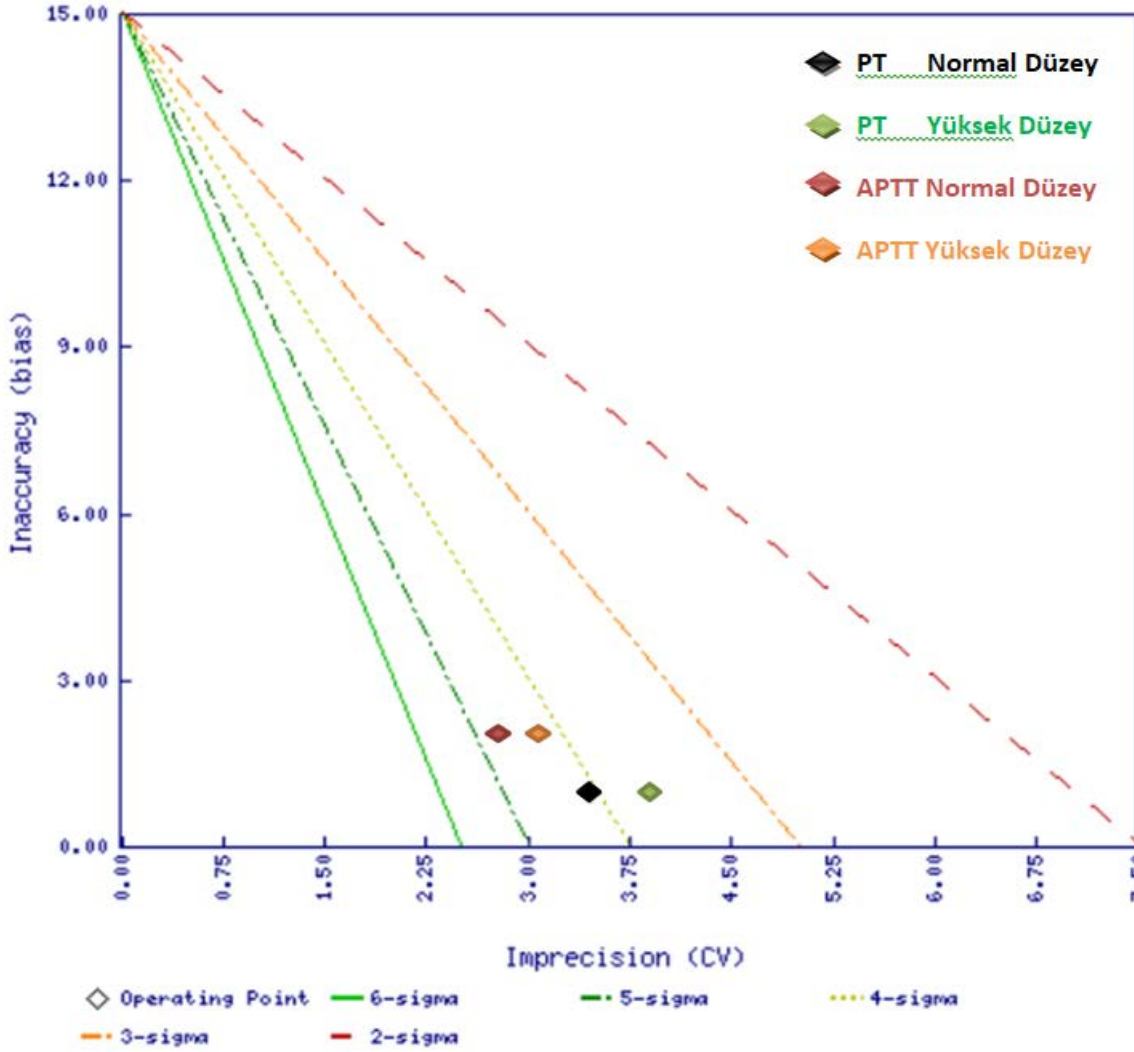
**Tablo 2.** PT ve APTT testlerinin üç aylık kalite hedef indekslerinin değerlendirilmesi

QGI	3 AYLIK ORTALAMA	YORUM	
<0,8	PT (normal):	0,19	Kesinlikte hata
	PT (yüksek):	0,16	Kesinlikte hata
	APTT (normal):	0,41	Kesinlikte hata
	APTT (yüksek):	0,35	Kesinlikte hata
0,8-1,2	-	-	
>1,2	-	-	

QGI: Kalite Hedef İndeksi

Tüm sonuçlar için QGI değerinin <0,8 olduğu görülmüştür. PT testi normal düzeyi metod karar grafiğinde performansı iyi, yüksek düzeyi marginal-orta olarak değerlendirilmiştir.

Şekil 1. PT ve APTT testlerinin her iki düzeyde performanslarının metod karar grafiği ile gösterilmesi



APTT testinin normal ve yüksek düzeyi metod karar grafiği performansı iyi olarak değerlendirilmiştir. Sigma değerine uygun kalite kontrol prosedürleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. PT ve APTT testleri için uygun kalite kontrol prosedürleri

TEST	Sigma Değeri	Kontrol Kuralı	R (Ölçüm Sayısı)	N (Kontrol sayısı)
PT Yüksek	<4	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8x$	2 veya 4	R=2 ise N=4 R=4 ise N=2
PT Normal APTT Normal APTT Yüksek	4-4,99	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$	1 veya 2	R=1 ise N=4 R=2 ise N=2
-	5-5,99	$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$	1	2
-	$\geq 6$	$1_{3s}$	1	2

## TARTIŞMA

Laboratuvarda Altı Sigma Metodolojisi, kalite güvencesi için analitik kaliteyi ve laboratuvar performansını artıran, kalite yönetim tekniklerini geliştirmeye dayalı bir uygulamadır. Analitik kalite değerlendirme çalışmaları tıbbi karar açısından önemli olan testlerde daha fazla yer almalıdır. Tıbbi laboratuvarların sonuçları klinik kararları çoğunlukla etkilemektedir. Bu bağlamda laboratuvar performansı, doğru test sonucunun sağlanması yönünde kritik önem taşımaktadır. Altı Sigma uygulaması, sürecin hız ve verimliliğini artırır, daha az sayıda kusur oluşmasını sağlar (6). Analitik sistem, iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol verileri ile günlük ve aylık olmak üzere değerlendirilmektedir. Her ikisi de analitik performansı etkilemekte ve sigma hesabında kullanılmaktadır (14).

PT ve APTT testlerinin sigma metoduyla performansının değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Shaikh ve ark. (15) Sysmex CS-2000i (Japan) cihazı ile yaptıkları çalışmada PT testinin sigma değerlerini normal ile patolojik seviyede 2,5 ve 1,9 bulmuşlardır. Culej ve ark. (16) Siemens Healthcare Diagnostics (Germany) cihazı ile yaptıkları altı aylık çalışmada, PT testi için normal ve patolojik sigma değerleri

sırasıyla 3,7 ve 3,1; APTT testi için ise sırasıyla 2,7 ve 3,4 olarak bulunmuşlardır. Her iki çalışmada da CLIA'88 %TEa kriterleri kullanılmıştır. Çalışmamızda CLIA 2019'daki %TEa kriterleri baz alınarak PT testi için normal ve yüksek seviyede sigma değerleri 4,05 ve 3,56; APTT testi için ise sırasıyla 4,51 ve 4,31 olarak bulundu. CLIA 2019'daki %TEa oranı her iki test için CLIA 88'e göre değişmemektedir. El-Neanaey ve ark. Sysmex CA 1500 (Siemens,Hamburg,Germany) analizöründe yaptıkları bir çalışmada PT ve APTT testlerinin sigma değerleri hesaplanmıştır. Elde ettikleri bulgulara göre her iki testin normal ve patolojik düzeyde sigma değerleri >3 olarak bulunmuştur (17). Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında farklı sigma değerlerinin elde edilmesi; laboratuvarlardaki kalite kontrol materyalleri ve reaktiflerin fiziksel saklama koşulları, farklı otoanalizör ve reaktif kullanılmasıyla açıklanabilmektedir.

PT testi için normal düzey sigma değeri <4 hesaplandığından, Westgard'ın  $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8x$  çoklu kuralları uygulanmalıdır. Kalite kontrol ölçümü 2 kez yapılacaksa 4 farklı seviyede, 4 kez ölçüm yapılacaksa 2 farklı seviyede kalite kontrol materyali kullanılmalıdır. PT yüksek düzey, APTT normal ve yüksek düzey sigma değerleri 4 – 4,99 aralığında hesaplandığı için Westgard

13s/22s/R4s/41s çoklu kuralları uygulanmalıdır. Kalite kontrol ölçümü bir kez yapılacaksa 4 farklı seviyede, iki kez ölçüm yapılacaksa 2 farklı seviyede kalite kontrol materyali kullanılmalıdır (10).

Çalışmamızda PT testinin normal ve yüksek seviyede farklı sigma değerlerine sahip olduğu gözlenmiştir. Sigma hesabında ortak paydada her iki seviye için aynı BİAS değeri kullanılması nedeniyle bu farklılığın yüksek kontrol seviyesindeki %CV'lerin artışı nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Her iki testin normal ve yüksek düzey kontrol seviyesindeki performansı tek bir metod grafiğinde değerlendirildi. PT ve APTT testleri analitik performansı bu grafiğe göre değerlendirildiğinde orta-iyi olarak yorumlanabilir.

QGI, sigma değeri  $< 6$  olan testlerin analitik performansını etkileyen eksikliklerin belirlenmesine yardımcı olur. Bu eksiklikler bias, kesinlik ve bunların kombinasyonları ile oluşabilir (9). Kalite hedef indeksi ile her iki düzeyin hata nedeni saptanmaya çalışıldı. Elde ettiğimiz sigma değerleri içerisinde düşük performans gösteren test bulunmamıştır. İndeks bulgularına göre tüm seviyelerde her iki test için  $QGI < 0,8$  olarak sonuçlandırıldığından daha iyi sigma değerleri elde edebilmek amacıyla tekrarlanabilirlik (%CV) iyileştirme çalışmaları yapılmalıdır. İç kalite kontrol sürecindeki hatalar nedeniyle yüksek %CV değerleri elde edilmiştir. Hatalar cihaz kaynaklı ise ısı, nem ve optik kısımların gözden geçirilmesi, kit/kontrol materyalinin uygun hazırlanması, kit miad takibi ve personel eğitimi gibi konular üzerinde durulması gerektiğini düşünmekteyiz. Günlük kontrol ve ölçüm sayılarının, kalite kontrol prosedürlerine uygun bir şekilde yapılması ile hedeflenen % CV değerlerine ulaşmak mümkündür.

Sonuç olarak düzenli aralıklarla, uygun bilgisayar programları ve otomasyon desteği ile sigma hesabının yapılması analitik kalite performansını artıracaktır. Laboratuvarlarda altı sigma metodunun uygulanması ve sonuçların değerlendirilmesi ile kalite kontrol süreçlerinin izlenebilirliği sağlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Tuncel P. Kalite Yönetim Sisteminin Kurulması. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi. Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım. İzmir 2019;111-112.
2. Shah S, Saini R, Singh SB, Aggarwal O, Goel AK. Six sigma metrics and quality control in clinical laboratory. Int J Med Res Rev. 2014;2:140-9.
3. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. Ann Clin Biochem. 2003;40:593-611.
4. Deming WE. Editor. Out of the Crisis. 2th ed. Cambridge,MA:MIT; 1986.
5. Westgard JO, Burnett RW, Bowers GN. Quality management science in clinical chemistry: a dynamic framework for continuous improvement of quality. Clin Chem. 1990;36:1712-1716.
6. Nanda SK, Ray L. Quantitative application of sigma metrics in medical biochemistry. J Clin Diagn Res. 2013;7:2689-91.
7. Deveci İ, Erdem S. Altı Sigma Yaklaşımı. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi. Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım. İzmir 2019;197-204.
8. Pande P. S, Neuman R. P, & Cavanagh R. R. (2003). The Six Sigma way: How GE, Motorola, and other top companies are honing their performance. USA: America Media International, p.456.
9. Westgard JO, Westgard SA. The quality of laboratory testing today: an assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance. Am J Clin Pathol. 2006;125:343-54.
10. Introducing Sigma Rules. James O. Westgard, Sten A. Westgard [Erişim tarihi: Eylül 2019] Erişim adresi:<https://www.westgard.com/westgard-sigma-rules.htm>.
11. The Six sigma calculators. [Erişim tarihi: Eylül 2019] Erişim adresi: <https://www.westgard.com/six-sigma-calculators.htm>.
12. CMS, CDC, HSS. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) Proficiency testing regulations related to analytes

- and acceptable performance. Fed Reg 2019;84:1536-1567. [Erişim tarihi: Eylül 2019] Erişim adresi: <https://www.westgard.com/2019-clia-requirements.htm>.
13. Westgard QC Method Decision Chart. [Erişim tarihi: Eylül 2019] Erişim adresi: <http://tools.westgard.com/method-decision.shtml>.
  14. Mao X, Shao J, Zhang B, Wang Y. Evaluating analytical quality in clinical biochemistry laboratory using six sigma. *Biochem Med.* 2018;28:2.
  15. Shaikh M, Ali S, Rashid A, Karim F, Moiz B. Performance evaluation of a coagulation laboratory using sigma metrics. *Int J Health Care Qual Assur.* 2018;31(6):600-8.
  16. Culej J, Mihic L. I, Unic A. Analytical quality of prothrombin time and activated partial thromboplastin time using six sigma. *clinical chemistry and laboratory medicine.* Walter de Gruyter GmbH. 2017;S701-S701.
  17. Ahmed El-Neanaey W, AbdEllatif NM, Abdel Haleem Abo Elwafa R. Evaluation of Sigma metric approach for monitoring the performance of automated analyzers in hematology unit of Alexandria Main University Hospital. *Int J Lab Hematol.* 2021;00:1-6. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13660>.