

## STRUČNO-METODOLOŠKO UPUTSTVO O SPROVOĐENJU SPOLJAŠNJE PROCENE KVALITETA RADA U MEDICINSKO-BIOHEMIJSKIM LABORATORIJAMA

### 1. NAMENA I CILJ

Stalno održavanje i poboljšanje kvaliteta medicinsko-biohemijskih usluga u interesu zdravlja bolesnika predstavlja jedno od osnovnih načela medicinsko-biohemijske delatnosti. Tako se učešćem medicinskih laboratorija u programima spoljašnje procene kvaliteta rada omogućava objektivna, nezavisna procena laboratorijskih rezultata i utvrđuje stepen međulaboratorijske uporedivosti. Takođe, ova aktivnost ima vrlo značajnu edukativnu ulogu i predstavlja profesionalnu obavezu koja ima za cilj standardizaciju svih faza laboratorijskog rada čime se postiže visok nivo kvaliteta laboratorijske dijagnostike i jedan je od preduslova harmonizacije laboratorijskih rezultata.

Osnovni cilj sprovođenja spoljašnje procene kvaliteta rada je da pruži informacije o tekućim analitičkim karakteristikama rada medicinsko-biohemijskih laboratorija (MBL). Iz ovih razloga kontrolni uzorak ne treba da ima drugačiji tretman od tretmana svakodnevnih uzoraka bolesnika. Učešće u spoljašnjoj proceni kvaliteta rada ne može samo po sebi da doprinese unapređenju kvaliteta rada medicinskih laboratorija bez efikasne primene unutrašnje kontrole analitičkih rezultata, kao i sveukupnog menadžmenta kvaliteta rada.

Jedan od uslova za dobijanje i održavanje akreditacije MBL prema zahtevima standarda SRPS 15189:2008 i SRPS ISO 17025:2006 je i učešće u programima spoljašnje procene kvaliteta čime laboratorija eksterno dokazuje svoju kompetentnost, između ostalog i Akreditacionom telu Srbije.

Odlukom Republičke stručne komisije za medicinsku i kliničku biohemiju Ministarstva zdravlja Republike Srbije učešće u nacionalnom programu spoljašnje procene kvalitete rada danas je obaveza svih MBL i predstavlja jedan od zadatih kriterijuma stručnog nadzora nad radom MBL.

Ovo stručno-metodološko uputstvo koje je izradila Republička stručna komisija za medicinsku i kliničku biohemiju se prevashodno odnosi na sprovođenje spoljašnje procene kvaliteta rada medicinskih laboratorija u oblasti biohemijskih analiza. Međutim, većina aspekata koji su ovde opisani mogu se takođe primeniti na EQA u drugim oblastima laboratorijske medicine.

### 2. DEFINICIJA SPOLJAŠNJE PROCENE KVALITETA RADA

Spoljašnja procena kvaliteta (engleski naziv: *External Quality Assessment, EQA*) predstavlja procenu kvaliteta rada medicinskih laboratorija od strane eksternih organizacija/agencija. S obzirom da je skraćenica EQA prepoznata u domaćoj i stranoj naučnoj i stručnoj javnosti, u daljem tekstu biće korišćena umesto skraćenice koja bi odgovarala srpskom nazivu.

Po definiciji EQA predstavlja određivanje performansi laboratorijskog ispitivanja putem međulaboratorijskih poređenja, u kojoj EQA program periodično šalje jedan ili više kontrolnih

uzoraka članovima grupe medicinskih laboratorija za analizu i/ili identifikaciju, a EQA program zatim upoređuje rezultate za svaku laboratoriju sa rezultatima drugih laboratorija u grupi i/ili sa dodeljenim vrednostima. EQA program ne mora da bude ograničen samo na procenu analitičke faze ukupnog procesa medicinske laboratorije već može da se proširi i uključuje i preanalitičku i postanalitičku fazu. Treba da se napomene da je termin EQA ekvivalentan i ne može se razlikovati od termina ispitivanje osposobljenosti (engleski naziv: *Proficiency Testing*, PT) koji se koristi od strane nekih organizacija i u nekim zemljama. EQA/PT se postiže kroz učestvovanje MBL u međulaboratorijskim poređenjima (engleski naziv: *Interlaboratory Comparison*, ILC). Takođe, paralelno sa korišćenjem izraza EQA/PT program koristi se i izraz EQA/PT šema. Međulaboratorijska poređenja su važno sredstvo pomoću kojeg MBL osiguravaju stalan kvalitet svoga rada i rezultata rada, kao i uporedivost sa rezultatima drugih laboratorija koje rade u istim oblastima.

### 3. ORGANIZACIJA EQA PROGRAMA

Organizacija EQA programa obuhvata grupu ljudi i kapaciteta sa uređenim rasporedom odgovornosti, ovlašćenja i odnosa. Većina EQA programa u svetu se danas organizuju od strane nacionalnih profesionalnih udruženja ili ovlašćenih državnih agencija, kao i komercijalnih kompanija. EQA programi se međusobno razlikuju po organizaciji i načinu prikazivanja rezultata, kao i po broju i vrsti medicinskih laboratorija koji u njima učestvuju. Bez obzira na razlike koje postoje između EQA programa, postoje opšti zahtevi koje treba da ispuni organizator EQA programa. Pre svega organizator EQA programa, kao i osoblje koje učestvuje u izvođenju ne sme da bude pod bilo kakvim komercijalnim, finansijskim i drugim unutrašnjim ili spoljašnjim pritiscima koji mogu da utiču na kvalitet njihovog rada. Takođe, potrebno je da postoji poverljivost podataka u svim etapama EQA programa, a o njenom očuvanju neophodno je upoznati sve MBL-učesnike. To se najbolje ostvaruje dodelom tzv. kodnog broja/šifre MBL-učesnika, koji se koristi u svim daljim prepiskama. Potrebno je da se pripremi i lista s vezom kodni broj – MBL-učesnik s kojom treba da bude upoznat minimalan broj osoba uključenih u rad EQA programa. Treba da se naglasi da je svako falsifikovanje i zloupotreba rezultata u neskladu sa naučnim pristupom i dovodi do pogrešnih procena. Naime, MBL-učesnice ne smeju međusobno da razmenjuju rezultate određivanja/ispitivanja, kao i da ne pokušavaju da dobiju informacije od organizatora EQA programa. Takođe, potrebno je da postoji tačno utvrđen protokol kome se prosleđuju podaci o lošim rezultatima.

EQA program treba da bude organizovan tako da njegovo sprovođenje teče kontinuirano, bez većih prekida i da bude otvoren za bilo koju MBL. Poželjno je postojanje EQA programi koji pokrivaju spoljašnju procenu kvaliteta rada MBL na primarnom nivou zdravstvene delatnosti pri čemu je najbolje da obuhvataju klinički najfrekventnije parametre. Kroz modularni pristup neophodno je postepeno proširenje na EQA programe koji pokrivaju spoljašnju procenu kvaliteta rada MBL na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene delatnosti u zavisnosti od dostupnosti prihvatljivog kontrolnog materijala i visini materijalnih troškova. Za određene oblasti iz visokospecijalizovanih medicinskih laboratorijskih usluga preporučuje se učešće u međunarodnim programima spoljašnje procene kvaliteta rada.

Odabir i odobrenje za organizaciju EQA programa, kao i odgovorne osobe/rukovodioca EQA programa je važan proces koji može da utiče na kvalitet i uspešnost programa. Organizator EQA programa mora da raspolaže odgovarajućim resursima za obavljanje svih aktivnosti potrebnih za njegovo sprovođenje. Potrebno je da rukovodilac EQA programa pored odgovarajuće kvalifikacije/obuke ima i uspostavljenu reputaciju i autoritet u oblasti koju program pokriva. Neophodno je da odgovorna osoba/rukovodilac EQA programa podnosi izveštaj o sprovođenju programa, najmanje jednom godišnje organizatoru programa, Republičkoj stručnoj komisiji za medicinsku i kliničku biohemiju, odnosno resornom ministarstvu.

Organizator EQA programa je u obavezi da kontinuirano vrši evaluaciju korisnosti programa koji se sprovodi, prikladnost i kvalitet kontrolnih uzoraka koji se koriste kroz stalnu komunikaciju sa MBL-učesnicima EQA programa. U tu svrhu se preporučuju periodični skupovi sa MBL-učesnicima EQA programa.

Za vođenje i usmeravanje ukupnog rada EQA programa odgovorno je telo/komisija sastavljena od odgovarajućih stručnjaka.

Sprovođenje EQA programa zahteva stalna novčana sredstva kako za nabavku kontrolnih materijala, poštanske troškove, administrativno i profesionalno vreme za rukovođenje programom. Neophodno je da postoji dogovor na nivou resornog Ministarstva oko načina finansiranja od strane države, učesnika ili na neki drugi način. Sprovođenje programa može da bude potpomognuto priložima učesnika i/ili državnih/javnih fondova na neprofitnoj osnovi.

Preporučuje se da organizator EQA programa ispunjava specifične zahteve kompetentnosti potrebne za akreditaciju njihovih programa prema međunarodnom standardu ISO/IEC 17043 *Conformity Assessment – General requirements for proficiency testing*.

Pre početka EQA programa organizator treba da ima u vidu sledeće:

- Oblast koju pokriva EQA program (na primer medicinska biohemija, analiza sedimenta urina, laboratorijska hematologija, laboratorijska koagulacija, tumorski markeri, hormoni, HbA<sub>1c</sub>, itd);
- Broj MBL-učesnika (preporučuje se dovoljno veliki broj);
- Geografsku oblast koju pokriva EQA program;
- Da li je poverljivost osigurana i ko je zadužen za poverljivost?
- Listu parametara/analita koji su uključeni u EQA program;
- Vrstu i oblik kontrolnog materijala (serum ili drugi materijal; tečan/liofilizovan);
- Koja je frekvencija distribucije kontrolnih uzoraka u toku godinu dana?
- Kakvo se obrtno vreme očekuje (broj dana)?
- Ko je zadužen za dizajn izveštaja koji se šalje MBL-učesnicima?
- Da li organizator ima pristup kompjuterima i softveru koji olakšava čuvanje izveštaja?
- Kvalitet kontrolnih uzoraka, prvenstveno njihova stabilnost, homogenost, kao i da postoji što je moguće veća sličnost sa kliničkim uzorcima;
- Organizaciona pitanja vezana za kontrolne materijale (Da li se kupuju? Da li su donirani od strane proizvođača?; itd.)
- Kako će se vršiti distribucija kontrolnog materijala?
- Kakve su poštanske regulative koje se odnose na slanje bioloških uzoraka?
- Da li je neophodno da se plati pre slanja rezultata?
- Kako se rezultati zapisuju?
- Kako se vrši izračunavanje?
- Koji se kriterijumi koriste za određivanje "prihvatljivih rezultata"?
- Kakav je dizajn izveštaja koji se šalje MBL-učesniku?
- Da li je učešće obavezno prema zakonu?
- Organizaciona pitanja vezana za troškove (Koliki je budžet za EQA program?; Koliko iznosi period koji pokriva budžet?; Da li MBL-učesnik treba da plati učešće i koliko?; Da li je sponzor specifikovao uslove?)

#### **4. MATERIJALI KOJI SE KORISTE U EQA PROGRAMU**

U EQA programu pored kontrolnih materijala mogu da se koriste potrošni materijali, reagensi i kalibracioni materijali.

Internacionalna federacija za klinički hemiju i laboratorijsku medicinu (IFCC) definiše kontrolne materijale kao "uzorke ili rastvore koji se određuju u cilju kontrole, a ne za kalibraciju". Izbor odgovarajućeg kontrolnog materijala zavisi od broja određivanih parametara, kao i od primenjenih metoda za njihovo određivanje. Pri izboru se mora voditi računa o faktorima kao što su uticaj matriksa, stabilnost, varijacije od bočice do bočice, da li se radi o kontrolnim materijalima sa "određenim" vrednostima ili ne, nivou (koncentraciji) parametara ili problemima vezanim za njihov pretretman.

Izraz "matriks" se odnosi na supstancu ili osnovu od koje je kontrolni materijal pripremljen, kao i na sve aditive, konzervanse koji su dodati u toku pripreme. U idealnom slučaju kontrolni materijal treba da sadrži isti matriks kao i uzorak koji se koristi za određivanje (puna krv, serum/plazma, likvor, urin itd.). Generalno se preporučuju materijali humanog porekla. U kontrolnim materijalima koncentracije analita treba da su u normalnim i patološkim granicama, koje odgovaraju koncentracijama kritičnim za medicinsku interpretaciju rezultata.

Kontrolne materijale treba nabavljati od proizvođača koji su specijalizovani u njihovoj proizvodnji. Komercijalno su dostupni kao tečni ili liofilizovani materijali koji se rekonsituišu dodavanjem vode ili specifičnog diluenta. Kontrolni materijali u tečnom stanju ne zahtevaju rekonstituciju. Varijacija od bočice do bočice je znatno manja nego kod proizvoda u liofilizovanom stanju a stabilnost im je mnogo duža (14 do 30 dana). Međutim, ovi kontrolni materijali su skuplji i ponekad sadrže aditive i konzervanse koji mogu da budu izvor grešaka kod nekih metoda ili instrumenata. Postoje kontrolni materijali sa "određenom" (engleski naziv: *assayed*) i "neodređenom" (engleski naziv: *unassayed*) vrednošću. Kontrolni materijali sa "određenom" vrednošću su skuplji, jer dolaze sa listom očekivanih vrednosti parametara određenih na različitim analizatorima ili sa referentnim metodama.

## 5. DEFINISANJE KRITERIJUMA PRIHVATLJIVOSTI REZULTATA EQA PROGRAMA

Rezultat koji je poslat od strane individualne MBL-učesnika u EQA programu se procenjuje i poredi ili sa „target“ vrednošću dobijenoj od strane referentne laboratorije ili sa „konsenzus“ vrednošću koja se dobija iz svih rezultata poslatih od MBL-učesnika, što je zastupljeniji način procene. Pored izraza „konsenzus“ vrednost koristi se i izraz na engleskom jeziku „trimmed mean value“. „Konsenzus“ vrednost je matematički jednaka srednjoj vrednosti svih rezultata koji ostanu posle odbacivanja ekstremnih vrednosti (engleski naziv: *outliers*) koje iskrivljuju distribuciju i utiču na srednju vrednost. Praktično iskustvo je pokazalo da se „konsenzus“ vrednost slaže sa „pravom“ vrednošću u EQA programima koji imaju veliki broj MBL-učesnika, odnosno ukoliko je za njeno izračunavanje upotrebljen veliki broj vrednosti. Takođe, „konsenzus“ vrednost nije validna u slučaju da MBL-učesnici za dati parametar imaju veliko analitičko odstupanje (engleski naziv: *analytical bias*).

U EQA programima u Evropi kao kriterijum prihvatljivosti dobijenih rezultata koriste se različite ciljne vrednosti zavisno od organizatora i nameni programa i mogu da budu definisani prema veličini biološke varijacije, aktualnom stanju struke, kliničkim kriterijumima ili kombinaciji navedenog. Preporučuje se da dozvoljeno odstupanje od "konsenzus" vrednosti uključuje biološku varijaciju (prosečnu intraindividualnu i interindividualnu biološku varijaciju). Ovaj koncept podrazumeva da parametri sa niskom biološkom varijacijom imaju uzak interval prihvatanja rezultata, za razliku od parametara koji se odlikuju visokom biološkom varijacijom koji imaju širok interval prihvatanja rezultata. Ukoliko je biološka varijacija za dati parametar velika, a kliničke potrebe su vrlo značajne zbog ranog otkrivanja bolesti ili praćenja efikasnosti terapije, a primjenjuju se analitičke metode koje imaju nisku analitičku varijaciju, u tom slučaju potrebno je da se definišu optimalne ciljne vrijednosti.

## 6. EVALUACIJA EQA REZULTATA

Postoji veliki broj stilova i formata koji se koriste za predstavljanje rezultata EQA programa. Osnovni zahtev je da izveštaj bude jasan, koncizan i razumljiv za sve MBL-učesnike.

Izveštaj o proceni bi trebalo da sadrži sledeće:

- naziv kontrolnog uzorka za koji se izveštaj šalje
- datum određivanja kontrolnog uzorka
- datum poslatog izveštaja
- šifru/kodni broj MBL
- naziv parametra za koji se izveštaj šalje
- naziv metode kojom je određen dati parametar
- jedinice kojom je izražena vrednost parametra
- poslata vrednost za dati parametar od strane MBL-učesnika
- poređenje rezultata MBL-učesnika sa svim rezultatima (u obliku histograma raspodele rezultata)
- poređenje rezultata MBL-učesnika sa relevantnom metodom/instrumentom (u obliku histograma raspodele rezultata)
- statistička obrada rezultata (tabelarni prikaz) koja bi trebalo da sadrži:
  - "konsenzus" vrednost
  - dozvoljeno odstupanje
  - standardnu devijaciju
  - koeficijent varijacije
  - informaciju o dugoročnoj proceni

Informacija o dugoročnoj proceni može da bude iskazana preko indeksa standardne devijacije (SDI) koji se takođe označava i kao "**z**" skor. Primenom sistema skorova omogućeno je da MBL-učesnik poredi svoje izvođenje sa izvođenjem ostalih laboratorija u isto vreme, kao i sa svojim prethodnim izvođenjem. U tumačenju rezultata preko SDI MBL treba da se pridržavaju sledećeg:

ukoliko je SDI od 0 do 0,5  $\Rightarrow$  rezultat je odličan

ukoliko je SDI od 0,5 do 2  $\Rightarrow$  rezultat je dobar

ukoliko je SDI veći od 2  $\Rightarrow$  rezultat je loš

Takođe, na osnovu vrednosti SDI odgovorna osoba/rukovodilac EQA programa podnosi jednom godišnje izveštaj Republičkoj stručnoj komisiji za medicinsku i kliničku biohemiju, odnosno resornom ministarstvu o lošim rezultatima. Rezultati se smatraju prihvatljivim ako je vrednost SDI za 80% pojedinačnih rezultata od ukupnog broja rezultata u jednom ciklusu EQA programa manja od 2. Za parametre koji imaju mali broj MBL-učesnika, odnosno koji imaju veliko analitičko odstupanje rezultati se smatraju prihvatljivim ako je 80% pojedinačnih vrednosti od svih određivanja unutar dozvoljenog odstupanja od „konsenzus“ vrednosti.

## 7. LITERATURA

1. Fundamentals for external quality assessment (EQA). International Federation of Clinical Chemistry, 1996.
2. Ricos C, Baadenhuijsen H, Libeer JC, Petersen PH, Stockl D, Thienpont L, Fraser CG. External quality assessment: currently used criteria for evaluating performance in european countries, and criteria for future harmonization. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996; 34: 159-165.

3. Libeer JC. External quality assessment in clinical laboratories. European perspectives: today and tomorrow. Universiteit Antwerpen, Universitaire Instelling Antwerpen, Department Farmaceutische Wetenschappen, 1993.
4. SRPS 15189:2008 – Medicinske laboratorije – posebni zahtevi za kvalitet i kompetentnost, Institut za standardizaciju Srbije, 2008.
5. SRPS ISO 17025:2006 Opšti zahtevi za kompetentnost laboratorija za ispitivanje i etaloniranje, Institut za standardizaciju Srbije, 2006.
6. Pravila o učešću u MLP i šemama za ispitivanje osposobljenost – ATS – PA 02, Akreditaciono telo Srbije, 2009.
7. ISO/IEC 17043 Conformity Assessment – General requirements for proficiency testing. ISO 2010.
8. ISO 9000:2000 Quality management systems-Fundamentals and vocabulary
9. ISO Guide 43-1: 1997(E) Proficiency testing by interlaboratory comparisons – Part 1: Development and operation of proficiency testing Schemes.
10. ISO Guide 43-2: 1997(E) Proficiency testing by interlaboratory comparisons – Part 2: Selection and use of proficiency testing Schemes by laboratory accreditation bodies.
11. Ignjatović S. Sprovođenje unutrašnje kontrole kvaliteta analitičkih rezultata u kliničko-biohemijskim laboratorijama. U: Majkić-Singh N. Medicinska biohemija, drugo izdanje, Društvo medicinskih biohemičara Srbije, Beograd, 2006; 99-106.
12. Vodnik. T, Majkić-Singh N. Međunarodni standard za primenu "proficiency testing" (PT). International Journal "Total Quality Management & Excellence" 2010;38:275-281.
13. Westgard JO, Klee GG. *Quality management*. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2006:485–529.
14. Sciacovelli L, Zardo L, Secchiero S, Plebani M. Quality specifications in EQA schemes: from theory to practice. Clin Chim Acta 2004;346:87-97.