

## BÖLÜM 49

# MOLEKÜLER MİKROBİYOLOJİDE KALİTE KONTROL PROGRAMLARI



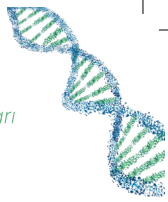
Ziya Cibali AÇIKGÖZ<sup>1</sup>

Ürün veya hizmetleri standartlar belirleyerek denetleme ve standart dışı olanı eleme bağlamında kalite kontrolü, yüzyıllarca geriye tarihlendirilebilir. Güncel anlamında kalite kontrolü ise ilk kez 1930'larda, endüstri alanında; istatistiği bu amaçla ilk kez kullanan *Shewart* tarafından uygulanmıştır. *Shewart*'ın, daha sonra Deming tarafından geliştirilip yaygınlaştırılan yöntemi, 1950'de *Levey* ve *Jennings* isimli iki patolog tarafından laboratuvara uyarlanmıştır. Öte yandan, özellikle II. Dünya Savaşı ortamında ihtiyaç duyulan hatasız ürün baskısı, standardizasyon çalışmalarını önce savunma sanayiinde, ardından ticari sektörlerde desteklemiş ve nihayet 1980'lerde ISO (*International Organization for Standardization*) kalite yönetim standardı ortaya çıkmıştır (son sürüm: ISO 9001:2015). ISO, laboratuvarları da kapsayan farklı alanlarda özel standartlar yayınlamıştır. Tıbbi laboratuvarlar için ISO 15189:2003 standardı (*Medical laboratories – Requirements for quality and competence*) geliştirilmiş; 2007 ve 2012'de iki kez revize edilmiştir. Avrupa Birliği Normalizasyon Komisyonu (CEN), ISO 15189:2012'yi, dünyanın diğer birçok ülkesi

gibi, tıbbi laboratuvarlar için akreditasyon standardı olarak kabul etmektedir. ABD ise tıbbi laboratuvar belgelendirme ve akreditasyonu için CLIA '88 (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) düzenlemelerini esas almaktadır<sup>1-3</sup>.

Bir tıbbi/klinik tanı laboratuvarı olan moleküler mikrobiyoloji laboratuvarının (MML) çalışmaları hem iyi laboratuvar uygulamaları (İLU/GLP) hem de iyi klinik uygulamalar (İKU/ GCP) şartlarını sağlamalıdır (İKLU/GCLP)<sup>4</sup>. Gerek ISO gerekse CLSI (*Clinical Laboratory Standards Institute*) tıbbi laboratuvarında kalite uygulamalarına ilişkin kapsamlı standartlar, kılavuzlar yayınlamıştır. Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında kalite uygulamaları için yol gösterici, söz konusu yayınlara ek olarak ASM (American Society for Microbiology) tarafından yapılan kimi önemli yayınları anmak gerekir<sup>2,3</sup>. Moleküler mikrobiyoloji testlerine yönelik CLSI standartları MM03-A2, MM06-A2, MM09-A2, MM10-A, MM12-A, MM13-A, MM14-A2, MM17-A, MM18-A, MM19-A, MM19-P, MM20-A, MM22-A olarak sıralanabilir<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. zcacikgoz@yahoo.com



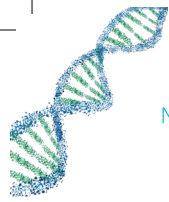
işlem sonuçlarının da izlenip kaydedilmesi gerekir. Tüm süreç bir rapor halinde yönetime sunulur ve risk yönetiminde öncelik tayininde kullanılır. Öncelik sırası; tekrarlama sıklığı, hastaya zarar verme potansiyeli, akreditasyonda sorun çıkarma riski, müşteri memnuniyeti, ekonomik maliyet şeklinde olmalıdır. Yüksek riskli tekrarlayan UD'ler sürekli iyileştirme için birer fırsat olarak değerlendirilmelidir <sup>2,3,7</sup>.

### e. Sürekli iyileştirme

İyileştirme fırsatlarını belirleyerek rutin çalışma ile bütünlüklü, programlı bir sürekli iyileştirme faaliyeti yürütmek, kalitenin temel unsurlarından biridir. İyileştirme fırsatları sorun (UD) çıkması beklenmeden, önleyici bir yaklaşımla belirlenmelidir. Söz konusu fırsatlar laboratuvar organizasyonundan, kuruluş misyon ve değerlerinden, risk analizlerinden, müşteri ve laboratuvar personeli geri bildirimlerinden, değerlendirme / denetleme sonuçlarından, UD'lerden, GZFT/ SWOT (Güçlü ve zayıf yönler, fırsatlar) analizlerinden, literatür takibinden devşirilebilir. Sürekli iyileştirme için farklı modeller kullanılabilir. En yaygın olanı PUKÖ / PDCA (Planla, uygula, kontrol et, önlem al/ *plan-do-check-act*) kapsamında; kök neden ortaya konup potansiyel bir çözüm belirlenir, sınırlı ölçekte uygulamaya konur; sonuçlar izlenip değerlendirilir ve buna göre plan yeniden ele alınıp gerekli değişikliklerle kapsamlı olarak tekrar uygulamaya konur. Personelin, izlenen sürekli iyileştirme politikası, amaçları ve uygulamaları ile ilgili olarak çeşitli vasıtalarla (periyodik bilgi-görüş alışverişi toplantıları, iyileştirme sonuçlarının laboratuvar ortamında sözlü/yazılı paylaşılması vb.) bilgilendirilmesi; uygun öneri ve geri bildirimleriyle sürece destek olmaları sağlanmalıdır <sup>2,3,7</sup>.

### Kaynaklar

- Westgard JO. QC Past, Present and Future. Historical Perspective on Laboratory QC: Where we've been and where we're going! (2011) <https://www.westgard.com/history-and-future-of-qc.htm>. Erişim tarihi 25 Temmuz 2022
- Anderson NL, Noble MA, Weissfeld AS, Zabransky RJ. Quality Systems in the Clinical Microbiology Laboratory. CUMITECH 3B, 2005, ASM Press, Washington DC.
- Carey RB, Bhattacharyya S, Kehl SC, Matukas LM, Pentel la MA, Salfinger M, et al. Practical Guidance for Clinical Microbiology Laboratories: Implementing a Quality Management System in the Medical Microbiology Laboratory. Clin Microbiol Rev 2018;31(3): 2-78.
- Viana RV, Wallis CL. Good Clinical Laboratory Practice (GCLP) for Molecular Based Tests Used in Diagnostic Laboratories, pp: 29-52. In: Işın Akyar (ed.), Wide Spectra of Quality control. 2011. Intech Open Access Publisher. Croatia.
- Lee R. Molecular Laboratory Design, QA/QC Considerations. APHL- NBS Molecular Training Workshop. July 9, 2013. [https://www.aphl.org/programs/newborn\\_screening/Documents/NBS-Molecular-Workshop-2013\\_Day2/LeeDesignAndQC.pdf](https://www.aphl.org/programs/newborn_screening/Documents/NBS-Molecular-Workshop-2013_Day2/LeeDesignAndQC.pdf). Erişim tarihi 25 Temmuz 2022.
- UK Standards for Microbiology Investigations: Quality Guidance 2: Quality assurance in the diagnostic infection sciences laboratory, pp: 4-23. 2021.** [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1005438/Q\\_2i8.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1005438/Q_2i8.pdf). Erişim tarihi 25 Temmuz 2022
- WHO.Laboratory Quality Management System, Handbook. 2011, France. <https://www.who.int/publications/item/9789241548274>. Erişim tarihi 25 Temmuz 2022
- Sabbath-Solitare M, Baptist SJ, Redondo TC. Framework for Quality Assurance in Molecular Diagnostics, pp: 227-236. In: William B. Coleman, Gregory J. Tsongalis (eds.) Molecular Diagnostics, For the Clinical Laboratorian. 2006, 2nd ed. Humana Press, New Jersey.
- Plebani M, Sciacovelli L, Aita A. Quality Indicators for the Total Testing Process. Clin Lab Med 2017;37(1): 187-205.
- Ramune Sepetiene. Quality Indicators in Laboratory Medicine. Am J Biomed Sci & Res 2021;14(6): 571-572.
- Bankowski MJ. Molecular Microbiology Test Quality Assurance and Monitoring, pp: 745-53. In:David H Persing et al (eds.) Molecular Microbiology Principles and Practices. 2016, 3rd.ed., ASM Press, Washington DC.
- Elder BL, Sharp SE. Competency Assessment in Clinical Laboratory. CUMITECH 39, 2003, ASM Press, Washington DC.
- Pelt-Verkuil E, Belkum A, Hays JP. Ensuring PCR Quality – Laboratory Organization, PCR Optimization and Controls, pp:183-212. In: Principles and Technical Aspects of PCR Amplification. 2008, 1st ed. Springer, Dordrecht.
- Sotoudeh Anvari M, Gharib A, Abolhasani M, Azari-Yam A, Hossieni Gharalari F, et al. Pre-analytical Practices in the Molecular Diagnostic Tests, A Concise Review. Iran J Pathol 2021;16(1): 1-19.
- U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Laboratuvar Quality Assurance. Quality Assurance/Quality Control Guidance for Laboratories Performing PCR Analyses on Environmental Samples. pp: 3-13. 2004. <https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-07/documents/epa-qaqc-PCR.pdf>. Erişim tarihi: 25 Temmuz 2022.
- UK Standards for Microbiology Investigations: Quality Guidance 4: Good practice when performing molecular amplification assays, pp:1-19. 2018. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/682533/Q4i5.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/682533/Q4i5.pdf)
- National Pathology Accreditation Advisory Council (Australian Government Department of Health). Requirements for Medical Testing of Microbial Nucleic Acids. 2nd. ed. 2013. <https://www1.health.gov.au/internet/main/>



- publishing.nsf/Content/D05BD7C6BD25EDD4CA257B-F0001A0423/\$File/Reqmts%20Microb%20Nuc%20Acids%202013.pdf. Erişim tarihi: 25 Temmuz 2022.
18. Wood R, Barber G. Laboratory Accreditation Standards, pp:49-57. In: Schuller M, Sloots TP, James GS, Halliday CL, Carter IWJ (eds), PCR for Clinical Microbiology. 2010, 1st ed. Springer, Dordrecht.
  19. Ferreira-Gonzalez A, Garrett CT. Laboratory-Developed Tests in Molecular Diagnostics, pp: 247-256. In: Coleman WB, Tsongalis GJ (eds), Molecular Diagnostics For the Clinical Laboratorian. 2006, 2nd ed. Humana Press, New Jersey.
  20. Holden MJ, Madej RM, Minor P, Kalman LV. Molecular diagnostics: harmonization through reference materials, documentary standards and proficiency testing. *Exp Rev of Mol Diagn* 2011;11(7): 741-755.
  21. Allen L, Crawford L. Guidance on measurement uncertainty for medical laboratories. Institute for Quality Management in Healthcare, Toronto, ON, Canada. 2014. <http://www.demarcheiso17025.com/private/Guidance%20on%20Measurement%20Uncertainty%20for%20Medical%20Laboratories.pdf>. Erişim tarihi: 25 Temmuz 2022.
  22. Ellison SLR, Williams A. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. EURACHEM CITAC Guide CG 4, 2012. [https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012\\_P1.pdf](https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf)
  23. Rundell CA. Upgrading Quality Control in Molecular Diagnostics. 2008. <https://www.westgard.com/qc-molecular-diagnostics.htm>. Erişim tarihi: 25 Temmuz 2022.
  24. Centers for Medicare & Medicaid Services. Individualized Quality Control Plan (IQCP). [https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Individualized\\_Quality\\_Control\\_Plan\\_IQCP](https://www.cms.gov/Regulations-and-Guidance/Legislation/CLIA/Individualized_Quality_Control_Plan_IQCP). Erişim tarihi: 25 Temmuz 2022.
  25. Westgard S, Bayat H, Westgard JO. Analytical Sigma metrics: A review of Six Sigma implementation tools for medical laboratories. *Biochem Med (Zagreb)* 2018;28(2): 020502.
  26. Newton DW, Vandepoele N, Yundt-Pacheco JC, Gauthier D, Bachman MA. Management of Cytomegalovirus, Epstein-Barr Virus, and HIV Viral Load Quality Control Data Using Unity Real Time. *J Clin Microbiol* 2022;19;60(1): e0167521.
  27. Westgard S, Lucic D. Sigma Metrics for Assessing Accuracy of Molecular Testing. *Clin Microbiol News* 2015;37(13): 103-110.
  28. Farook S, Siddiqui TA, MondalP, Anwar S. Quality Assurance in the molecular diagnostic laboratory. *Bangladesh J Med Microbiol* 2021;15(1): 30-34
  29. Burd EM. Validation of laboratory-developed molecular assays for infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3): 550-76.
  30. U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Quality Control Samples for Methods Using PCR. Quality Assurance/Quality Control Guidance for Laboratories Performing PCR Analyses on Environmental Samples, pp: 35-43. 2004. <https://www.epa.gov/sites/default/files/2015-07/documents/epa-qaqc-PCR.pdf>. Erişim tarihi: 25 Temmuz 2022.
  31. Smith M. Validating Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) Assays. *Encyclopedia of Virology 2021*: 35-44.
  32. Burd EM. Validation of laboratory-developed molecular assays for infectious diseases. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(3): 550-76.
  33. Izzotti A, Grasselli E, Barbaresi M, Bixio M, Colombo M, Pfeffer U, et al. Development of an integrated environmental monitoring protocol for SARS-CoV-2 contamination. Applications at the IRCSS San Martino Polyclinic Hospital in Genoa, Italy. *Environ Res* 2022;209: 112790.
  34. Remillard EM, Taylor LK, Layschock J, Van Cuyk S, Omberg KM. Detecting laboratory DNA contamination using polyester-rayon wipes: a method validation study. *J Microbiol Methods* 2013;92(3): 358-65.
  35. Stirling S. Quality Control in PCR, pp: 21-23. In: Bartlett JMS, Stirling D (eds), PCR Protocols: Methods in Molecular Biology. 2003, 2nd ed. Humana Press. (e-Book).
  36. Norman KL, Dinauer DM. Practices of Sequencing Quality Assurance, pp: 766- 783. In: Persing DH et al (eds), Molecular Microbiology Principles and Practices. 2016, 3rd. ed., ASM Press, Washington DC.
  37. Endrullat C, Glökler J, Franke P, Frohme M. Standardization and quality management in next-generation sequencing. *Appl Transl Genom* 2016;10: 2-9.
  38. Hume S, Nelson TN, Speevak M, McCready E, Agatep R, Feilotter H, et al. *J Med Genet* 2019;56: 792–800.
  39. Made RM. Proficiency Testing and External Quality Assessment for Molecular Microbiology. In: Persing DH et al (eds), Molecular Microbiology Principles and Practices, pp:754-765. 2016, 3rd.ed. ASM Press, Washington DC.
  40. Dufraing K, Lierman E, Vankeerberghen A, et al. External quality assessment for molecular diagnostic laboratories in Belgium: Can we improve it? *Accred Qual Assur* 2020;25: 39-49.
  41. EA-4/21 INF: 2018. Guidelines for the assessment of the appropriateness of small interlaboratory comparisons within the process of laboratory accreditation. <https://european-accreditation.org/wp-content/uploads/2018/10/ea-4-21-inf-rev00-march-18.pdf>. Erişim tarihi: 29 Ekim 2022.
  42. EURACHEM. Selection, Use and Interpretation of Proficiency Testing (PT) Schemes by Laboratories. 2021. <https://www.eurachem.org/index.php/publications/guides/usingpt>. Erişim tarihi: 25 Temmuz 2022.
  43. Kessler HH, Raggam RB. Quality assurance and quality control in the routine molecular diagnostic laboratory for infectious diseases. *Clin Chem Lab Med* 2012;50(7): 1153-9.