

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Na sednici Nastavno-naučnog Veća Farmaceutskog fakulteta, održanoj 12.04.2022. godine, imenovana je Komisija za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom "**Primena *moving average* procedura kao dodatnog alata za kontinuiranu kontrolu kvaliteta analitičkog rada u medicinskoj laboratoriji**", kandidata doktora medicine - specijaliste kliničke biohemije Vere Lukić, studenta doktorskih akademskih studija na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu – modul Medicinska biohemija, u sastavu:

1. Dr sc. Aleksandra Topić – redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet
2. Dr sc. Violeta Dopsaj – redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet,
3. Dr sc. Sandra Šipetić Grujičić – redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

Mentor: Dr sc. Svetlana Ignjatović – redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Članovi Komisije su pregledali priloženu disertaciju i podnose Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Sadržaj doktorske disertacije

Doktorska disertacija je napisana na 123 strane, ima 18 tabela, 31 sliku i 118 literaturnih navoda. Sadržaj doktorske disertacije izložen je u sledećim poglavljima: Uvod, Ciljevi istraživanja, Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključci i Literatura.

Cilj ovog naučnog istraživanja bio je da se *moving average* (MA) procedure, po prvi put u Srbiji, primene kao dodatni alat za kontrolu kvaliteta (QC) analitičkog rada u medicinskoj laboratoriji

sa malim dnevnim obimom testiranja i da se ustanovi da li je MA procedure moguće integrisati u plan kontrole kvaliteta zasnovan na riziku. U tom smislu bilo je neophodno da se metod simulacije detekcije *bias*-a primeni na istorijski set laboratorijskih rezultata pacijenata i da se pomoću *MA Generator* softverske aplikacije odaberu, optimizuju i validuju MA procedure za deset biohemijskih analita. Zatim je bilo potrebno da se optimizovane MA procedure implementiraju u laboratorijski informacioni sistem (LIS) i primene u realnom vremenu u rutinskom radu laboratorije, a potom uspostavi protokol za postupanje sa MA alarmima. Takođe, jedan od ciljeva je bio da se izvrši klasifikacija ispitivanih testova na osnovu sigma metrike i nakon toga sačini plan kontrole kvaliteta zasnovan na riziku. Konačno, bilo je neophodno da se MA procedure integrišu u laboratorijski plan kontrole kvaliteta zasnovan na riziku.

U poglavlju **Materijal i metode** navedeni su podaci o materijalu korišćenom u studiji, kao i primenjenim metodama. Studija je dizajnirana kao retrospektivno analiziranje podataka iz LIS-a i podataka iz unutrašnje i spoljašnje QC. Za izvođenje studije dobijena je saglasnost Etičkog odbora Zavoda za zdravstvenu zaštitu radnika “Železnice Srbije” u Beogradu. Materijal su predstavljali rezultati pacijenata preuzeti iz LIS-a za 10 biohemijskih analita: albumin, AST (aspartat aminotransferaza), HDL-holesterol (holesterol iz lipoproteina visoke gustine, eng. *High-Density Lipoproteins*), hloridi, holesterol, kalcijum, kalijum, kreatinin, natrijum i ukupni proteini. Evidentiranje MA alarma i analiza njihovih uzroka vršena je na rezultatima pacijenata iz LIS-a. Za izradu plana kontrole kvaliteta zasnovanog na riziku korišćeni su rezultati unutrašnje i spoljašnje kontrole za ispitivane analite.

Izbor optimalnih MA procedura izvršen je metodom simulacije detekcije *bias*-a. Za svaki od 10 ispitivanih biohemijskih analita napravljen je izbor sledećih MA parametara: inkluzioni kriterijumi (granica odsecanja, eng. *truncation limit*), formula za izračunavanje (prosti MA ili ekspancijalno ponderisani MA - EWMA), veličina bloka ili ponderskog faktora (u zavisnosti od formule) i kontrolne granice. Simulacija *bias*-a je vršena na svakih 400 uzastopnih rezultata. Uvedene su sledeće veličine *bias*-a u rezultate svih ispitivanih analita: -50%, -40%, -30%, -20%, -10%, -5%, -3%, -1%, 1%, 3%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40% i 50%. Osim toga, za svaki analit dodatno je uveden *bias* veličine TEa (ukupna dozvoljena greška, eng. *Total Allowable Error*) za taj test, smatrajući TEa klinički značajnim *bias*-om. Dobijeni rezultati su predstavljani i analizirani pomoću MA krivih detekcije *bias*-a. Konstruisanje krivih za svaki analit je

ponavljano više puta kako bi se ispitao uticaj svih varijabli od interesa. Na istom grafiku je konstruisano više krivih kandidata, koje predstavljaju različite MA procedure za jedan analit, kako bi se moglo vršiti vizuelno poređenje različitih MA procedura. Na osnovu te vizuelne procene izvršen je izbor svih elemenata optimalne MA procedure: granice odsecanja, formula za izračunavanje, veličina bloka ili ponderskog faktora i kontrolne granice. Nakon izbora optimalne MA procedure za svaki od ispitivanih analita, izvršena je validacija odabranih procedura pomoću validacionih grafika. Sa tih grafikona očitani su medijana broja rezultata potrebnih za otkrivanje određenog *bias*-a, kao i minimalni i maksimalni broj rezultata u kojima će se sigurno otkriti određeni *bias*, iz čega je zaključeno da li je to moguće u okviru dnevnog broja testova koji laboratorija radi. Sva MA izračunavanja i simulacije, kao i optimizacija i validacija MA procedura izvedeni su pomoću namenske *online* aplikacije *MA Generator* (Huvaros B.V., Bloemendaal, The Netherlands).

Potom su izvršena programska podešavanja koja su omogućila implementaciju odabranih MA procedura u LIS i definisano generisanje MA alarma, kao upozorenja da je MA vrednost koja je izračunata za neki analit izvan zadatih kontrolnih granica. Performanse 10 implementiranih MA procedura procenjene su praćenjem pojave MA alarma. Za analizu MA alarma korišćeni su sledeći postupci: pregled rezultata pacijenata (sa traganjem za ekstremnom vrednošću i preanalitičkim problemima), ponovna analiza uzoraka pacijenata iz stabilnog perioda, analiza uzoraka unutrašnje kontrole, pregled poruka o nepravilnostima u radu i o održavanju analizatora.

Za svih 10 ispitivanih analita, izračunavanje sigma metrike izvršeno je po formuli: $\text{Sigma} = (\text{TEa} - \text{Bias}) / K_v$. Plan višestepene omeđene QC je za svaki ispitivani analit napravljen pomoću Westgardovog kalkulatora za učestalost izvođenja QC (*QC Frequency or Run Size Calculator*) koji je dostupan na http://tools.westgard.com/frequency_calculator3.shtml. Na osnovu sigma vrednosti ispitivani testovi su klasifikovani u 3 grupe za izradu kontrolne strategije: strategija visoke sigme ($\text{sigma} \geq 5,0$), strategija srednje sigme ($4,5 \leq \text{sigma} < 5,0$) i strategija niske sigme ($3,5 \leq \text{sigma} < 4,5$). Navedeni kalkulator dao je kontrolne procedure koje su kandidati za izradu kontrolne strategije zasnovane na riziku, zajedno sa veličinom serije rezultata koje treba “omeđiti” kontrolom. Na osnovu toga napravljeni su početni (*start-up*) QC plan koji će se izvoditi na početku svakog radnog dana pre početka analiziranja uzoraka pacijenata i QC plan za praćenje (*monitor*) koji će se izvoditi periodično tokom radnog dana.

U poglavlju **Rezultati**, prvo su prikazane karakteristike setova rezultata pacijenata na osnovu kojih je izvršen izbor, optimizacija i validacija MA procedura. Zatim su prikazani rezultati poređenja različitih MA procedura na osnovu krivih detekcije *bias*-a. Potom je detaljno prikazana sposobnost svake kandidatske MA procedure da otkriva *bias*-e različitih veličina. Zatim je dat pregled karakteristika odabranih MA procedura za svih 10 ispitivanih analita. Sledeći deo poglavlja **Rezultati** posvećen je prikazu MA alarma, kao i rezultatima detaljne analize svakog od njih. Potom je predstavljen algoritam proistekao kao rezultat te analize. Kada je u pitanju sigma metrika, u sledećem odeljku poglavlja **Rezultati** prikazane su sigma vrednosti sva 3 kontrolna nivoa svakog od 10 ispitivanih analita, kao i prosečna sigma vrednost svakog testa. Potom su prikazani rezultati kategorizacije ispitivanih testova na osnovu vrednosti sigma metrike. Nakon ovoga izneti su rezultati vezani za izradu QC plana zasnovanog na riziku: veličine serije za kandidatske QC procedure za 10 ispitivanih analita, a na kraju i integrisani višestepeni plan kontrole kvaliteta zasnovan na riziku.

Na kraju disertacije, dati su **Diskusija i Zaključci** koji proizilaze iz rezultata istraživanja i njihove analize.

B. Opis dobijenih rezultata

Simulacija detekcije *bias*-a izvršena je na ukupnom broju od 87.092 rezultata pacijenata za 10 ispitivanih analita. Karakteristike analiziranih setova podataka (broj rezultata korišćenih za MA kalkulacije, dnevni broj testova i opsezi koncentracija ispitivanih analita u rezultatima pacijenata) prikazani su tabelarno.

Kada su u pitanju rezultati procesa optimizacije MA procedura, za svaki od ispitivanih analita više kandidatskih krivih detekcije *bias*-a je konstruisano na istom grafiku. Svaka kriva je predstavljala različitu MA proceduru za jedan analit. Na osnovu toga, izvršeno je vizuelno poređenje različitih MA procedura. Na primer, za albumin je na osnovu krivih detekcije *bias*-a za proste MA procedure pokazano da su MA procedure bez granica odsecanja bile bolje nego one sa granicama odsecanja, zato što uvođenje donjeg limita odsecanja od 30 g/L nije popravilo detekciju malih *bias*-a, a onemogućilo je detekciju negativnih *bias*-a većih od 30%. Analogno je i kod EWMA procedura za albumin uočeno da uvođenje donje granice odsecanja ne dovodi do

poboljšanja karakteristika MA procedure. Poređenjem je zaključeno da za albumin prosta MA formula ima bolje performanse za otkrivanje *bias*-a nego EWMA.

Slično je pokazano za natrijum poređenjem različitih prostih MA i EWMA procedura. Uvođenje gornjeg limita odsecanja od 145 mmol/L dovelo je do beznačajnog poboljšanja u detekciji malih *bias*-a za natrijum, ali je značajno ugrozilo otkrivanje pozitivnih *bias*-a većih od 5%. Kada je za natrijum uvedena i donja granica odsecanja od 130 mmol/L, to je onemogućilo otkrivanje negativnih *bias*-a većih od 5%. Na kraju su odabrane dve kandidatske MA procedure za natrijum i upoređene na jednom grafiku na osnovu kojeg se došlo do zaključka da prosta MA procedura u ovom slučaju ima bolje performanse u domenu otkrivanja malih *bias*-a.

Poređenjem multiplih krivih detekcije *bias*-a za holesterol, uočeno je da proste MA procedure imaju bolje performanse u odnosu na EWMA, naročito kada je u pitanju otkrivanje pozitivnih *bias*-a. Zbog toga su proste MA procedure za holesterol dodatno testirane sa granicom odsecanja od 8 mmol/L. Međutim, to je dovelo do smanjene sposobnosti otkrivanja *bias*-a. Stoga su na kraju upoređene 2 krive kandidatkinje bez granica odsecanja (jedna iz MA, a druga iz EWMA grupe procedura) i to one koje su na prethodnim graficima procenjene kao najbolje.

Za razliku od albumina, natrijuma i holesterola, uvođenje granice odsecanja za kreatinin popravilo je performanse MA procedure, naročito kada je reč o pozitivnim *bias*-ima. Poređenje krivih detekcije *bias*-a za različite formule i ponderske faktore, pokazalo je da EWMA algoritam ima prednost nad prostim MA procedurama za kreatinin i da je ponderski faktor 0,1 bio optimalan za ovu kalkulaciju. Granica odsecanja od 150 $\mu\text{mol/L}$ se pokazala kao optimalna za kreatinin.

Poređenjem višestrukih prostih MA i EWMA krivih za AST bez granice odsecanja uočeno je da je otkrivanje pozitivnih *bias*-a gotovo nemoguće bez granica odsecanja, bez obzira na to da li se koriste MA ili EWMA procedure. Slično kao kod kreatinina, i u slučaju AST-a uvođenje gornje granice odsecanja (50 IU/L) dovelo je do poboljšanja sposobnosti otkrivanja *bias*-a, pre svega pozitivnih.

Analizom višestrukih prostih MA i EWMA krivih za kalijum, bez granice odsecanja i sa njom, odabrane su dve MA procedure kao najbolje za kalijum: EWMA, sa ponderskim faktorom 0,1 i

granicom odsecanja 6 mmol/L i EWMA sa ponderskim faktorom 0,1, bez granice odsecanja. Poređenje te dve kandidatske krive na istom grafikonu je pokazalo da za kalijum EWMA procedura sa gornjom granicom odsecanja od 6 mmol/L ima bolje performanse u otkrivanju pozitivnih *bias*-a, dok su se za negativne *bias*-e krive poklopile, odnosno njihove karakteristike pri otkrivanju negativnih *bias*-a su bile identične.

Analiza krivih detekcije *bias*-a pokazala je da su u slučaju ukupnih proteina EWMA procedure imale bolje karakteristike u odnosu na proste MA procedure. Za razliku od ukupnih proteina, proste MA procedure pokazale su se boljim nego EWMA kada su u pitanju bili kalcijum, HDL- holesterol i hloridi.

Korišćenjem validacionih grafika, za svaku odabranu MA proceduru su ustanovljeni detalji njene sposobnosti otkrivanja *bias*-a. Uz pomoć tih grafika takođe je bilo moguće precizno odrediti detalje otkrivanja *bias*-a za dve MA procedure između kojih je već uočena razlika u krivima detekcije *bias*-a, kao što je bio slučaj sa kalijumom. Odabrana MA procedura za kalijum je bila sposobna da otkrije *bias* veličine TEa malo brže, a manje *bias*-e između 10 i 18% mnogo brže u odnosu na drugu kandidatsku krivu. U ovom slučaju, detekcija pozitivnih *bias*-a većih od 40% je bila sporija, ali još uvek moguća u okviru dnevnog proseka broja testova u našoj laboratoriji.

Takođe, pomoću validacionih grafika, bilo je moguće definitivno izabrati između dve kandidatske procedure sa vrlo sličnim krivim detekcije *bias*-a, kao što je bio slučaj za natrijum.

Na osnovu očitavanja sa MA validacionih grafika, ustanovljene su MA procedure pomoću kojih je moguće otkriti klinički značajan *bias* u jednoj petini do jednoj četvrtini dnevne produkcije kalijuma, u jednoj petini do jednoj trećini dnevnog broja rezultata natrijuma i u okviru dnevne produkcije albumina (uprkos jako maloj učestalosti zahteva za ovaj test). Takođe, ustanovljene su MA procedure koje imaju sposobnost otkrivanja klinički značajnog *bias*-a u jednoj petini do jednoj polovini dnevnog broja testova HDL- holesterola, jednoj trećini do jednoj polovini za hloride, jednoj polovini do dve trećine dnevnog broja za kalcijum, jednoj polovini dnevne produkcije za ukupne proteine i u okviru dnevnog broja testova za AST. Za kreatinin, negativan klinički značajan *bias* je sigurno bilo moguće otkriti u jednoj trećini dnevne produkcije, dok je otkrivanje pozitivnog *bias*-a u okviru dve trećine dnevnog broja rezultata bilo izvesno u oko 50%

slučajeva. U slučaju holesterola, otkrivanje klinički značajnih negativnih *bias*-a je bilo sigurno u okviru dnevnog broja testova, a pozitivnih izvesno u 50% slučajeva u okviru jedne polovine dnevnog broja.

Uzimajući u obzir sve navedeno, odabrana je po jedna optimalna MA procedura za svaki od 10 ispitivanih biohemijskih analita. EWMA procedure su odabrane kao optimalne za kalijum ($\lambda=0,1$), kreatinin ($\lambda=0,1$) i ukupne proteine ($\lambda=0,05$), gde je λ veličina pondereskog faktora. Sa druge strane, proste MA procedure su bile optimalne za albumin (N=10), AST (N=100), HDL-holesterol (N=25), hloride (N=10), holesterol (N=10), kalcijum (N=10), i natrijum (N=25), gde je N veličina bloka. Gornja granica odsecanja primenjena je za AST (50 IU/L), kalijum (6 mmol/L) i kreatinin (150 μ mol/L).

Sposobnost odabranih MA procedura da otkrivaju klinički značajan *bias* definisana je brojem rezultata potrebnih za detekciju *bias*-a veličine TEa koji je očitao sa MA validacionih grafika. Međutim, tokom trajanja studije sprovedena je i racionalizacija laboratorijske dijagnostike, što je dovelo do dodatnog smanjenja dnevnog broja testova za većinu ispitivanih analita. Uprkos tome, analizom dobijenih rezultata je konstatovano da su i nakon tog smanjenja odabrane MA procedure bile sposobne da detektuju klinički značajan *bias* u okviru dnevnog broja testova. Rezultati su pokazali da će optimizovane MA procedure sigurno otkriti i pozitivan i negativan klinički značajan *bias* u okviru racionalizovanog dnevnog broja testova za 8 od 10 ispitivanih analita (albumin, AST, HDL-holesterol, hloridi, kalcijum, kalijum, natrijum i ukupni proteini), kao i negativan *bias* za kreatinin. Za pozitivan i negativan *bias* natrijuma i pozitivan *bias* kreatinina verovatnoća otkrivanja u okviru dnevnog broja testova iznosila je 50%. Povrh toga, pet od deset optimizovanih MA procedura (albumin, AST, holesterol, natrijum i ukupni proteini) je bilo sposobno da otkrije i *bias* veličine TEa bazirane na podacima o biološkoj varijaciji.

U periodu od 6 meseci, ukupno je generisano 73.059 MA vrednosti za 10 ispitivanih biohemijskih analita. Za to vreme registrovano je 17 MA alarma, što je predstavljalo 0,023% od ukupnog broja MA vrednosti. Najveći broj MA alarma po pojedinačnim analitima registrovan je za natrijum, dok za hloride i kalcijum nije bilo nijednog alarma. Za svaki MA alarm, LIS je dao tabelarni i grafički prikaz koji je pomogao u analizi uzroka alarma.

Svaki MA alarm je evaluiran prema algoritmu koji je obuhvatao pregled rezultata pacijenata za test na kome se alarm pojavio, traganje za ekstremnim vrednostima, analizu uzoraka unutrašnje QC, ponovnu analizu uzoraka pacijenata iz stabilnog perioda, pregled poruka o eventualnim nepravilnostima u radu analizatora, kao i zapisa o održavanju aparata. Takvom analizom otkriveni su sledeći uzroci MA alarma: u 9 slučajeva abnormalni rezultati pacijenata, u 2 slučaja preanalitički problem, takođe u 2 slučaja analitičko odstupanje i u 4 slučaja uzrok nije otkriven.

Kao deo evaluacije 2 alarma za natrijum koji su bili uzrokovani analitičkim odstupanjem, izvršena je rekalkibracija i zatim ponovo analizirani uzorci pacijenata od tog dana. Razlika u koncentracijama natrijuma između originalnih i retestiranih rezultata ni kod jednog pacijenta nije bila veća od 4 mmol/L što je CLIA definisala kao TEa za ovaj analit.

Kada su u pitanju rezultati izračunavanja sigma metrike, od 10 ispitivanih testova, njih pet (albumin, AST, HDL-holesterol, holesterol, kalijum) imalo je *patient-risk* sigma metriku veću od 5, dva testa između 4,5 i 5 (hloridi i kreatinin), dva testa (kalcijum i ukupni proteini) između 4 i 4,5, a najlošiji je bio natrijum sa izračunatom sigmom od 3,89.

Na osnovu toga, testovi su razvrstani u 3 grupe za izradu kontrolne strategije. Albumin, AST, HDL-holesterol, holesterol i kalijum svrstani su u kategoriju visoke sigme ($\sigma \geq 5,0$), hloridi i kreatinin su pripali srednjoj sigma kategoriji ($4,5 \leq \sigma < 5,0$), dok su kalcijum, natrijum i ukupni proteini bili u kategoriji niske sigma metrike ($3,5 \leq \sigma < 4,5$).

Rukovodeći se rezultatima veličine serije koje je *Run-size* kalkulator izračunao za različita kontrolna pravila izvršen je izbor *start-up* i *monitor* QC procedura. Kao *start-up* QC procedura za svih 10 testova odabrano je najjednostavnije višestruko pravilo koje odgovara svim ispitivanim testovima i koje podrazumeva 3 merenja. To je bilo 1:3s/ 2 od 3:2s/ 3:1s N3 višestruko kontrolno pravilo sa verovatnoćom lažnog odbacivanja $P_{fr} = 0,02$. Veličina serije izračunata za to kontrolno pravilo višestruko premašuje maksimalni dnevni broj testova za svih deset ispitivanih analita. Kao *monitor* QC procedura, koja će omeđiti kraj dnevne serije, za testove sa niskom sigma metrikom (kalcijum, natrijum, ukupni proteini) i kreatinin iz kategorije srednje sigme, odabrano je jednostruko QC pravilo sa jednim merenjem koje odgovara za sva ta 4 testa i to je 1:2s N1 sa verovatnoćom odbacivanja $P_{fr} = 0,05$. Kako bi veličina serije bila

istovremeno odgovarajuća za sva 4 testa (veličina serije za natrijum je granično odgovarajuća), nije bilo moguće odabrati pravilo sa manjom P_{fr} . S obzirom na sigma vrednosti ta 4 testa, odabranoj SQC *monitor* proceduri su pridodate i optimizovane MA procedure za te analite kako bi se povećala verovatnoća otkrivanja potencijalne greške u okviru dnevnog broja testova koje laboratorija izvodi. Za testove iz kategorije visoke sigma metrike (albumin, AST, holesterol, HDL-holesterol, kalijum) i hloride iz kategorije srednje sigme, kao *monitor* QC procedure su odabrane optimizovane MA procedure za te analite. Ta odluka zasnovana je na sigma vrednosti, veličini serije koja višestruko premašuje željeni interval izdavanja za te testove i sposobnosti optimizovanih MA procedura za te analite da otkrivaju *bias* kritične veličine. Uzimajući u obzir sve navedene rezultate, izrađen je višestepeni plan kontrole kvaliteta zasnovan na riziku. Ovaj plan objedinjuje tradicionalne i MA kontrolne procedure, te je stoga nazvan integrisanim. U njemu je za albumin, AST, hloride, HDL-holesterol, holesterol i kalijum, *monitor* QC procedura zamenjena MA procedurom. Sa druge strane, za kalcijum, kreatinin, natrijum i ukupne proteine MA procedura je pridodata *monitor* QC proceduri.

C. Uporedna analiza rezultata iz doktorske disertacije sa podacima iz literature

Laboratorijsko testiranje je jedan od ključnih segmenata dijagnostičkog procesa u savremenoj medicinskoj praksi (1, 2). Shodno tome, potencijalne laboratorijske greške mogu imati ogroman uticaj na ishod lečenja pacijenata (3). Tačnost izdatih laboratorijskih rezultata garantuje se adekvatno i dosledno sprovedenom kontrolom kvaliteta (eng. *Quality Control*, QC, *Statistical Quality Control*, SQC) koja predstavlja jedan od osnovnih principa na kojima počiva analitički rad medicinskih laboratorija (4). Tradicionalno se unutrašnja QC (eng. *Internal Quality Control*, IQC) analitičkog rada laboratorije sprovodi testiranjem komercijalno dostupnih kontrolnih materijala, čija je očekivana vrednost poznata unapred, u određenim vremenskim intervalima. Potom se na dobijene rezultate tih kontrolnih merenja primenjuje jedno ili više statističkih pravila, najčešće Westgardova kontrolna pravila, kojima se procenjuje da li je merna procedura u okviru prihvatljivih specifikacija performansi (4-7). Iako dobro razrađena decenijama unazad, tradicionalna QC ima i određenih nedostataka. To su, pre svega, intermitentnost izvođenja kontrole i pitanje komutabilnosti, ali i cena materijala i rada (8). Zbog toga se nameće potreba za

uvođenjem dodatnih kontrolnih mehanizama koji bi mogli prevazići ove nedostatke i obezbediti kontinuirani nadzor nad analitičkim procesom. Takođe, da bi se sprečilo izdavanje pogrešnih rezultata pacijenata ako dođe do greške između dva kontrolna merenja, postoji potreba za razvojem QC planova zasnovanih na upravljanju rizikom, kao što je preporučeno u smernicama C24-Ed4 *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions* - koje je 2016. godine objavio Institut za kliničke i laboratorijske standarde (*Clinical and Laboratory Standards Institute*, CLSI (9, 10)). Za ustanovljavanje QC plana zasnovanog na riziku potrebno je definisati: kontrolna pravila, broj kontrolnih merenja i njihovu učestalost (11). Plan se može izraditi kao višestepeni, u kome se razlikuju početni QC dizajn (eng. *start-up*) i QC dizajn za praćenje (eng. *monitor*). Početni dizajn definiše broj kontrolnih merenja i kontrolna pravila za prvi QC događaj (na početku radnog dana ili smene), a dizajn za praćenje definiše broj kontrolnih merenja i kontrolna pravila za naredne, “omeđujuće” QC događaje koji omogućavaju izdavanje rezultata pacijenata (9). Učestalost kontrolnih merenja u QC planu zasnovanom na riziku definiše se na osnovu parametra MaxE (N_{UF}) (eng. *Maximum Expected Number of Unreliable Final Patient Results*) koji predstavlja maksimalni očekivani broj neprihvatljivih rezultata pacijenata koji bi bili izdati tokom trajanja neotkrivenog stanja greške između dva kontrolna merenja (12). Izračunavanje ovog parametra je veoma kompleksno i stoga je on nepraktičan za rutinsko korišćenje u laboratorijama (13). Praktičan podatak koji je laboratorijama zapravo neophodan za ustanovljavanje QC učestalosti, jeste veličina serije (eng. *run size*), tj. broj uzoraka pacijenata između dva kontrolna merenja, čije je izračunavanje olakšano dostupnošću *online* kalkulatora za veličinu serije na Westgardovom veb sajtu (14). Za korišćenje ovog kalkulatora potrebno je poznavanje sigma metrike laboratorijskog testa. Sigma metrika predstavlja broj defekata u odnosu na milion procesa, što se u laboratorijskoj medicini obično smatra brojem netačnih ili pogrešnih rezultata ispitivanja izraženim kao odnos prema broju urađenih testova (15). Ona zapravo predstavlja verovatnoću sa kojom se očekuje da se dati broj netačnih rezultata, koji mogu prouzrokovati rizik od štete po pacijenta, pojavi kada se merna procedura izvodi po specifikacijama. Sigma metrika je skala od 1 do 6 koja je reper za klasifikovanje kvaliteta laboratorijskih testova. Vrednost sigma metrike 6 svrstava posmatrani merni proces u „svetsku klasu“ kvaliteta, 5 je „odlično“, 4 „dobro“, 3 „granično“, 2 „loše“ i 1 „neprihvatljivo“ (4). Da bi se sigma metrika uopšte mogla izračunati, potrebno je poznavati, pre svega – zahtev za kvalitet, a potom i nepreciznost i netačnost testa koji se ocenjuje (15). Sigma

metrika meri kvalitet testa objektivno i kvantitativno, kombinujući pri tome 3 tradicionalna elementa koji se koriste za evaluaciju performansi testa: TEa, *bias* i preciznost (16).

U traganju za dodatnim kontrolnim mehanizmima koji bi prevazišli nedostatke tradicionalne QC i istovremeno ojačali nadzor nad testovima sa niskom sigma metrikom, u savremenoj laboratorijskoj praksi se razmatra ideja kontrole kvaliteta u realnom vremenu zasnovane na rezultatima pacijenata (eng. *Patient-Based Real-Time Quality Control*, PBRTQC). Ovaj koncept kontrole kvaliteta podrazumeva korišćenje u kontrolne svrhe samih rezultata pacijenata koje laboratorija svakodnevno generiše (17).

Jedan od mogućih načina korišćenja rezultata pacijenata u svrhu kontrole kvaliteta analitičkog rada jeste pokretni prosek (eng. *moving average*, MA) (5, 18). Pokretni prosek podrazumeva izračunavanje prosečne vrednosti iz dobijenog seta rezultata pacijenata i dalje korišćenje te vrednosti u kontrolne svrhe. Naziva se pokretnim, jer se vrši preračunavanje MA vrednosti svaki put kada se sa analizatora primi novi rezultat, odnosno podaci se kontinuirano ažuriraju i evaluiraju, kako se uzorci pacijenata analiziraju. Za definisanje MA procedure potrebno je odabrati: formulu za izračunavanje, veličinu serije ili ponderskog faktora, granice odsecanja i kontrolne granice (19). Najčešće korišćeni algoritmi za izračunavanje MA vrednosti su: prosti MA, eksponencijalno ponderisani MA (eng. *exponentially weighted moving average*, EWMA) i Bulov algoritam (XB) (20).

Ova doktorska disertacija pokazala je prednosti primene MA procedura u laboratoriji koja radi na primarnom nivou zdravstvene zaštite, jer su karakteristike takve populacije pacijenata rešile neke poteškoće sa kojima su se drugi istraživači susretali. Kao prvo, nije bilo potrebe za razdvajanjem rezultata ambulantnih i stacionarnih pacijenata (21). Takođe, primetna je razlika u medijani, kao i u minimalnim i maksimalnim vrednostima analiziranih setova podataka u poređenju sa drugim istraživačima, što je posledica homogenosti vrednosti u populaciji sa kojom radi laboratorija primarnog nivoa zdravstvene zaštite (22). Pored toga, nije bilo neželjenog efekta vikenda na MA procedure koji je uočljiv u bolničkim laboratorijama, gde se ekstremne vrednosti uglavnom javljaju vikendom (18, 23). Sve ovo je u saglasnosti sa zapažanjima drugih autora da u laboratorijama na primarnom nivou zdravstvene zaštite MA procedure mogu pokazati bolje performanse nego u bolnicama (19).

Prilikom izbora parametara algoritma za izračunavanje, najvažniji nalazi ove doktorske disertacije su se odnosili na ponderske faktore ili veličinu bloka i granice odsecanja. Naime, studija je pokazala da ni mali ponderski faktori u EWMA, niti veliki blokovi u prostom MA, nisu uvek najbolja opcija. Takođe je potvrđeno da se konstantna veličina bloka ne može definisati kao univerzalni model (23). Na primeru AST-a u ovoj studiji je pokazano da veliki blokovi ne odlažu početak “rada” PBRTQC, kao što se to nekada tvrdi (24).

Kada su u pitanju inkluzioni kriterijumi, pojedini autori tvrde da je za adekvatno otkrivanje greške pomoću PBRTQC neophodno definisati granice odsecanja za svaku kontrolnu proceduru, čime se eliminiše efekat heterogenosti rezultata u populaciji pacijenata (25). Međutim, za razliku od njih, a u skladu sa Van Rosumovim rezultatima, ovom studijom je ustanovljeno da postavljanje granice odsecanja može odložiti otkrivanje velikih *bias*-a zbog isključenja određenog broja rezultata iz MA proračuna (19, 23). Pri tome, gornja granica odsecanja odlaže otkrivanje velikih pozitivnih, a donja granica otkrivanje velikih negativnih *bias*-a. U ovom slučaju, u populaciji koja nema mnogo ekstremnih vrednosti, najbolja detekcija *bias*-a se postiže sa najširim inkluzionim kriterijumima. Ovaj rad je pokazao da granice odsecanja ne treba posmatrati kao obavezni parametar MA procedure, već se potreba za njima mora procenjivati za svaki analit ponaosob, a u zavisnosti od populacije pacijenata sa kojima laboratorija radi. U konkretnom slučaju, optimalne procedure za AST, kalijum i kreatinin bile su upravo one sa granicama odsecanja.

Za razliku od tradicionalne QC, uspostavljanje PBRTQC procedura se vrši pojedinačno za svaku laboratoriju i to ne pomoću standardne statistike već pomoću simulacionih analiza, što dalje otežava laboratorijama pristup metodama za optimizaciju (26). Pošto ne postoji precizna definicija optimalne MA procedure, u ovom radu je optimizacija izvedena na osnovu dva kriterijuma: 1) da se uspostavi MA procedura za svaki analit koja bi bila sposobna da otkrije klinički značajan *bias* u okviru dnevnog broja testova, koji inače ne bi bio otkriven do sledećeg merenja kontrolnog uzorka; 2) da MA procedura bude sposobna da otkrije sve *bias*-e veće od TEa, pošto su svi oni, naravno, klinički značajni (27, 28). Kombinovanjem ova dva kriterijuma, načinjeni su individualni kompromisi za svaki analit. Interesantno je da je u ovoj studiji testirana sposobnost otkrivanja TEa zasnovane i na CLIA podacima i na biološkoj varijaciji i da su

rezultati u saglasnosti sa mišljenjem drugih autora da su analitičke specifikacije zasnovane na biološkoj varijaciji teško dostižne (29, 30).

U postojećoj literaturi su objavljene različite metode validacije PBRTQC procedura (19, 30, 31). Ranije su za optimizaciju i validaciju MA procedura korišćeni vizuelna evaluacija i *Power Function* analiza (23, 32). U novije vreme, Sampson i saradnici (33) su opisali CUSUM logističku regresiju za uspostavljanje kontrolnih procedura na osnovu rezultata pacijenata, dok su Ng i saradnici (21) predstavili „algoritam simuliranog kaljenja”. Takođe su opisane i verovatnoća detekcije TEa i prosečan broj rezultata pacijenata pogođenih pre otkrivanja greške (31). Međutim, u ovoj doktorskoj disertaciji je korišćena metoda simulacije detekcije *bias*-a zasnovana na krivima detekcije *bias*-a i validacionim graficima, koju je opisao Van Rosum (19, 22). Prvi razlog za to bio je činjenica da ova metoda omogućava lako razumljiv grafički uvid u sposobnost odabrane MA procedure da otkrije klinički značajan *bias* u okviru dnevnog broja testova, što je kritična karakteristika kontrolnog postupka za laboratoriju sa relativno malim obimom testiranja (22, 34). Drugi razlog je dostupnost namenske *online* aplikacije (*MA Generator*) (35, 36).

Ova studija je istakla 2 ključna tehnička preduslova za rutinsku upotrebu PBRTQC koncepta u medicinskim laboratorijama: dostupnost namenskog softvera za izbor optimalnih MA procedura i njihovu validaciju, a potom dostupnost LIS-a koji omogućava adekvatnu implementaciju MA. Iz literature je već poznato da su upravo ta dva faktora glavni izazovi široj primeni PBRTQC (17, 37-39). Vodeći se preporukama u kojima su Loh i saradnici (40) sistematizovali karakteristike koje LIS treba da poseduje, u ovoj doktorskoj disertaciji je pokazano da je PBRTQC takođe dostižna i u laboratorijama čiji LIS inicijalno nema opciju za to.

Kada su u pitanju MA alarmi, u skladu sa literaturnim podacima (41, 42) ova studija je pokazala da PBRTQC alarm može biti uzrokovan ekstremnim rezultatima pojedinih pacijenata ili analizom materijala koji ne potiče od pacijenata i da se ovakve situacije rešavaju isključivanjem ovih uzoraka iz daljih kalkulacija (17). Takve situacije ne treba smatrati lažnim alarmima, već dokazom da su MA kontrolne procedure sposobne da otkrivaju različite vrste laboratorijskih grešaka, odnosno da kontrolišu sve faze procesa testiranja. Prosečna učestalost MA alarma u ovoj studiji nije dovela do zamora alarmima, što je jedan od ključnih zahteva za uključivanje MA

u svakodnevnu laboratorijsku praksu (17, 41). Procenat pojave MA alarma u odnosu na ukupan generisani broj MA vrednosti bio je u saglasnosti sa rezultatima koje su objavili drugi autori (18, 31). Kao i u radu van Rosuma, MA alarmi su se najčešće javljali na natrijumu (31). Iako nije bilo kršenja kontrolnih pravila tradicionalne QC koja bi zahtevala korektivne mere, ipak su za dva alarma na natrijumu uočeni mali pomaci u poređenju sa prethodnim kontrolnim merenjem. Ovo može ukazivati na to da je, za neke testove, PBRTQC osetljivija od tradicionalne QC u otkrivanju *bias*-a. Iz ove naučne studije proističe da je uspostavljanje protokola za postupanje sa MA alarmima izuzetno zahtevan zadatak, ali podaci iz članaka drugih autora koji ukazuju na uštedu troškova i vremena koju to donosi, sugerišu da je vredno investirati u protokole za obradu MA alarma (43).

Što se tiče integrisanja PBRTQC u plan tradicionalne SQC, ova naučna studija je pokazala da sama PBRTQC nije dovoljna, ali da svakako zaslužuje svoje mesto u rutinskom radu laboratorije, kao dodatak tradicionalnoj kontroli, što je saglasno mišljenju drugih autora (5, 17, 42). Kao što su opisali Li i saradnici (24) i u ovoj studiji je kao *start-up* kontrola na početku radnog dana korišćena tradicionalna QC sa pravilima odabranim shodno sigma metrici testova, a nakon toga je bila aktivna PBRTQC kao alat za kontinuiranu kontrolu analitičkog sistema u realnom vremenu. Međutim, za razliku od van Rosuma i saradnika (30) koji su PBRTQC priključivali tradicionalnoj QC kod testova sa sigma vrednošću manjom od 4, u ovoj doktorskoj disertaciji je prikazana potencijalna upotreba MA kontrolnih procedura kod testova sa različitim vrednostima sigma metrike. Što se tiče *monitor* SQC procedura, one su za testove iz kategorije visoke sigma metrike zamenjene MA procedurama. Kod testova sa niskom sigma metrikom (u ovom slučaju natrijum, kalcijum i ukupni proteini) MA procedure su takođe dobile svoje mesto, ali kao dopuna definisanoj *monitor* SQC proceduri. Rezultati ovog rada su u skladu sa literaturnim stavom da tradicionalna QC ostaje osnova QC plana, ali se ona uspešno dopunjuje i ojačava MA procedurama (26). Takođe su u saglasnosti sa Westgardovim stanovištem (44) da su tradicionalna QC i MA najbolje kada se koriste zajedno i da samo tako one predstavljaju put ka unapređenju ukupnog kvaliteta laboratorijskog testiranja.

D. Zaključak - obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

Savremene strategije za uspostavljanje dijagnostičke izvrsnosti neizbežno uključuju i laboratorijsku dijagnostiku (45). S tim u vezi, sa naročitom pažnjom se ističe potreba za strogom kontrolom kvaliteta u medicinskim laboratorijama, kako bi se mogućnost greške u izdatim rezultatima pacijenata svela na minimum. Imajući u vidu nedostatke od kojih pati tradicionalna QC (8), poslednjih godina velika pažnja stručne javnosti je usmerena ka uvođenju PBRTQC kao dodatnog kontrolnog mehanizma koji bi mogao obezbediti kontinuirani nadzor nad analitičkim procesom (5, 17, 46), kao i razvoju QC planova zasnovanih na upravljanju rizikom (9).

U ovoj doktorskoj disertaciji, opisan je proces optimizacije i validacije MA kontrolnih procedura te njihova implementacija u laboratorijski informacioni sistem koji prethodno nije imao opciju PBRTQC. Pored toga, napravljen je i primenjen algoritam za postupanje sa MA alarmima. Konačno, sačinjen je višestepeni QC plan zasnovan na riziku i u njega su integrisane prethodno optimizovane MA procedure. Do sada su i ustanovljavanje optimalnih MA procedura i izrada QC plana zasnovanog na riziku razmatrani u bolničkim i univerzitetskim laboratorijama sa velikim dnevnim brojem testova (18, 19, 38). Ovo istraživanje predstavlja prvu studiju u do sada dostupnoj literaturi koja je u medicinskoj laboratoriji sa malim dnevnim obimom testiranja uspešno definisala MA procedure za biohemijske analite i integrisala ih u QC plan zasnovan na riziku.

Zaključci izvedeni na osnovu rezultata ove studije ukazuju da je metod simulacije detekcije *bias*-a pogodan za optimizaciju i validaciju MA kontrolnih procedura. Uočene karakteristike MA procedura za različite analite otvaraju mogućnost za dalja istraživanja u cilju boljeg razumevanja performansi ovog tipa kontrole i njihove primene na što veći broj laboratorijskih testova. Prvi put je MA kao kontrolni alat primenjen u laboratoriji sa malim obimom testiranja i pokazano je da je pomoću njega moguće otkrivati klinički značajan *bias* i na manje frekventnim testovima, odnosno da se MA može koristiti kao dodatni alat za analitičku kontrolu kvaliteta u realnom vremenu. Pored toga, ovo je i prvo istraživanje u Srbiji koje je ispitivalo primenu MA procedura na biohemijske analite. Dodatno, ovom studijom je obuhvaćena i izrada višestepenog QC plana zasnovanog na riziku, koja do sada takođe nije u literaturi obrađivana na primeru laboratorija sa malim obimom testiranja. Konačno, rezultati ove doktorske disertacije upućuju na mogućnost

integracije MA procedura kao dodatnog alata u QC plan zasnovan na riziku u medicinskim laboratorijama. Ovo i buduća istraživanja, mogu rezultovati uvođenjem dodatnih kontrolnih mehanizama u rutinsku laboratorijsku praksu i, što je još važnije, doprineti boljim kliničkim ishodima za pacijente.

Literatura:

1. Vogeser M, Seger C. Irregular analytical errors in diagnostic testing – a novel concept. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56:386–96.
2. Hallworth MJ. The ‘70% claim’: what is the evidence base? *Ann Clin Biochem.* 2011;48:487–8.
3. Ngo A, Gandhi P, Miller WG. Frequency that Laboratory Tests Influence Medical Decisions. *J Appl Lab Med.* 2017;1:410–4.
4. Miller GW, Sandberg S. Quality Control of the Analytical Examination Process. In: Rifai N, Horvath AR, Wittwer CT (eds.) *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics.* 6th ed. St. Louis: Elsevier Inc.; 2018. p. 121–156.
5. Badrick T, Cervinski M, Loh TP. A primer on patient-based quality control techniques. *Clin Biochem.* 2019;64:1–5.
6. Katayev A, Fleming JK. Past, present, and future of laboratory quality control: patient-based real-time quality control or when getting more quality at less cost is not wishful thinking. *J Lab Precis Med.* 2020;5:28.
7. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR, Groth T. A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. *Clin Chem.* 1981;27:493–501.
8. Bennett ST. Continuous improvement in continuous quality control. *Clin Chem.* 2016;62:1299–301.
9. Westgard JO, H. Bayat H, Westgard SA. Planning risk-based SQC schedules for bracketed operation of continuous production analyzers. *Clin Chem.* 2018;64:289–96.
10. Parvin CA. What's New in Laboratory Statistical Quality Control Guidance? The 4th Edition of CLSI C24, *Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions.* *J Appl Lab Med.* 2017;1:581–4.

11. Westgard JO, Westgard SA. Establishing evidence-based statistical quality control practices. *Am J Clin Pathol*. 2019;151:364–70.
12. Yago M, S. Alcover S. Selecting statistical procedures for quality control planning based on risk management. *Clin Chem*. 2016;62:959–65.
13. Parvin CA. Assessing the impact of the frequency of quality control testing on the quality of reported patient results. *Clin Chem*. 2008;54:2049–54.
14. Westgard JO, Bayat H, Westgard SA. Planning SQC strategies and adapting QC frequency for patient risk. *Clin Chim Acta*. 2021;523:1–5.
15. Westgard S, Bayat H, Westgard JO, Analytical sigma metrics: A review of six sigma implementation tools for medical laboratories, *Biochem Med (Zagreb)*. 2018;28:020502.
16. Hens K, Berth M, Armbruster D, Westgard S. Sigma metrics used to assess analytical quality of clinical chemistry assays: importance of the allowable total error (TEa) target. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:973–80.
17. Badrick T, Bietenbeck A, Cervinski MA, Katayev A, van Rossum HH, Loh TP, on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Analytical Quality. Patient- based real-time quality control: review and recommendations. *Clin Chem*. 2019;65:962–71.
18. Rossum HHV, Kemperman H. Implementation and application of moving average as continuous analytical quality control instrument demonstrated for 24 routine chemistry assays. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(8): 1142–1151.
19. van Rossum HH, Kemperman H. A method for optimization and validation of moving average as continuous analytical quality control instrument demonstrated for creatinine. *Clin Chim Acta*. 2016;457:1–7.
20. Smith FA, Kroft SH. Exponentially Adjusted Moving Mean Procedure for Quality Control: An Optimized Patient Sample Control Procedure. *Am J Clin Pathol*. 1996;105:44–51.
21. Ng D, Polito FA, Cervinski MA. Optimization of a moving averages program using a simulated annealing algorithm: The goal is to monitor the process not the patients. *Clin Chem*. 2016;62:1361–71.

22. van Rossum HH, Kemperman H. Optimization and validation of moving average quality control procedures using bias detection curves and moving average validation charts. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:218–24.
23. Cembrowski GS, Chandler EP, Westgard JO. Assessment of “Average of Normals” Quality Control Procedures and Guidelines for Implementation. *Am J Clin Pathol.* 1984;81:492–9.
24. Li Y, Yu Q, Zhang X, Chen X. Comparison and optimization of various moving patient-based real-time quality control procedures for serum sodium. *J Clin Lab Anal.* 2021;35:e23985.
25. Coşkun A, Çavuşoğlu C, Serteser M, Serdar M, Kilercik M, Aksungar F, et al. Truncation limits of patient-based real-time quality control: a new model derived from between-subject biological variations. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59:e133–e136.
26. van Rossum HH, Bietenbeck A, Cervinski MA, Katayev A, Loh TP, Badrick TC. Benefits, limitations, and controversies on patient-based real-time quality control (PBRTQC) and the evidence behind the practice. *Clin Chem Lab Med.* 2021; 59:1213–20.
27. van Rossum HH. Moving average quality control: Principles, practical application and future perspectives. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:773–82.
28. Theodorsson E. Validation and verification of measurement methods in clinical chemistry. *Bioanalysis.* 2012;4:305–20.
29. Keleş M. Evaluation of the clinical chemistry tests analytical performance with Sigma Metric by using different quality specifications - Comparison of analyser actual performance with manufacturer data. *Biochem Med (Zagreb).* 2022;32:010703.
30. van Rossum HH, van den Broek D. Design and implementation of quality control plans that integrate moving average and internal quality control: Incorporating the best of both worlds. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:1329–38.
31. Loh TP, Bietenbeck A, Cervinski MA, van Rossum HH, Katayev A, Badrick T. Recommendation for performance verification of patient-based real-time quality control. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58:1205–13.

32. Bull BS, Elashoff RM, Heilbron DC, Couperus J. A Study of Various Estimators for the Derivation of Quality Control Procedures from Patient Erythrocyte Indices. *Am J Clin Pathol.* 1974;61:473–81.
33. Sampson ML, Gounden V, van Deventer HE, Remaley AT. CUSUM-Logistic Regression analysis for the rapid detection of errors in clinical laboratory test results. *Clin Biochem.* 2016;49:201–7.
34. Westgard SA, Bayat H, Westgard JO. A multi-test planning model for risk based statistical quality control strategies. *Clin Chim Acta.* 2021;523:216–23.
35. van Rossum HH, Huijsman MN, Meeues C, van den Broek D. Optimization and validation of moving average quality control for the INR and aPTT coagulation tests. *J Lab Precis Med.* 2020;5:27–7.
36. MA generator. Dostupno na: www.huvaros.com.
37. Cervinski MA. Pushing Patient-Based Quality Control Forward through Regression. *Clin Chem.* 2021;67:1299–300.
38. van Rossum HH, van den Broek D. Ten-Month Evaluation of the Routine Application of Patient Moving Average for Real-Time Quality Control in a Hospital Setting. *J Appl Lab Med.* 2020;5:1184–93.
39. van Rossum HH. When internal quality control is insufficient or inefficient: Consider patient-based real-time quality control! *Ann Clin Biochem.* 2020;57:198-201.
40. Loh TP, Bietenbeck A, Cervinski MA, Katayev A, van Rossum HH, Badrick T. Recommendations for laboratory informatics specifications needed for the application of patient- based real time quality control. *Clin Chim Acta.* 2019;495:625–9.
41. van Rossum HH, Kemperman H. Moving average for continuous quality control: time to move to implementation in daily practice? *Clin Chem.* 2017;63:1041–3.
42. Badrick T, Bietenbeck A, Katayev A, van Rossum HH, Loh TP, Cervinski MA, on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Analytical Quality. Implementation of patient-based real-time quality control. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57:532-547.
43. Fleming JK, Katayev A. Changing the paradigm of laboratory quality control through implementation of real-time test results monitoring: For patients by patients. *Clin Biochem.* 2015;48:508–13.

44. Bayat H, Westgard SA, Westgard JO. Multirule Procedures vs Moving Average Algorithms for IQC: An appropriate comparison reveals how best to combine their strengths. Clin Biochem. 2022;102:50–5.
45. Lubin IM, Astles JR, Shahangian S, Madison B, Parry R, Schmidt RL, et al. Bringing the clinical laboratory into the strategy to advance diagnostic excellence. Diagnosis. 2021;8:281–94.
46. Badrick T, Bietenbeck A, Cervinski MA, Katayev A, Loh TP, van Rossum HH. Introducing the WG on patient based real time quality control. IFCC e-news. 2019;9:8–10.

E. Objavljeni rezultati koji čine deo doktorske disertacije:

1. Lukić V, Ignjatović S. Optimizing moving average control procedures for small-volume laboratories: can it be done?. Biochem Med (Zagreb). 2019;29:030710. DOI: 10.11613/BM.2019.030710. (IF 2019: 2,114; rang časopisa: M22; IF 2018: 2,202; rang časopisa: M22; IF 2017: 3,653; rang časopisa: M21)
2. Lukić V, Ignjatović S. Moving average procedures as an additional tool for real-time analytical quality control: challenges and opportunities of implementation in small-volume medical laboratories. Biochem Med (Zagreb). 2022;32:010705. DOI: 10.11613/BM.2022.010705 (IF 2020: 2,313; rang časopisa: M22)
3. Lukić V, Ignjatović S. Integrating moving average control procedures into a risk-based quality control plan. Biochem Med (Zagreb). 2022;32. DOI: 10.11613/BM.2022.020711 – aktivan od 15.06.2022. (IF 2020: 2,313; rang časopisa: M22)

F. Mišljenje i predlog

Na osnovu svega izloženog smatramo da ova doktorska disertacija predstavlja značajan naučni doprinos za oblast medicinske biohemije. Po prvi put u dostupnoj literaturi je pokazano da je optimalne MA procedure moguće definisati i u medicinskim laboratorijama koje imaju mali dnevni obim testiranja. Uspešno je primenjena simulacija detekcije *bias*-a čime je pokazano da je taj metod pogodan za specifično definisanje svih parametara MA procedura koje mora biti

izvršeno u svakoj pojedinačnoj laboratoriji. Takođe, po prvi put je u Srbiji je MA kontrolni alat primenjen na biohemijske analite. Odabrane MA procedure uspešno su integrisane u laboratorijski QC plan zasnovan na riziku, rukovodeći se pri tom kategorijom sigma metrike kojoj test pripada, ali i sposobnošću MA procedure za otkrivanje klinički značajnog *bias*-a u okviru dnevnog broja izvođenja testova u laboratoriji. Time je ovo naučno istraživanje pokazalo da je u medicinskoj laboratoriji sa malim dnevnim obimom testiranja moguće uspešno implementirati kontrolne procedure bazirane na rezultatima pacijenata u svakodnevnom radu laboratorije i tako ojačati QC plan i dodatno unaprediti kvalitet izdatih laboratorijskih rezultata.

Rezultati ove doktorske disertacije publikovani su u tri rada u međunarodnim časopisima, jedan kategorije M21 i dva kategorije M22.

Stoga predlažemo Nastavno-naučnom Veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati ovaj izveštaj i uputi ga Veću naučnih oblasti medicinskih nauka radi dobijanja saglasnosti za javnu odbranu doktorske disertacije pod nazivom „**Primena *moving average* procedura kao dodatnog alata za kontinuiranu kontrolu kvaliteta analitičkog rada u medicinskoj laboratoriji**“, kandidata doktora medicine – specijaliste kliničke biohemije Vere Lukić.

Beograd, 10.05.2022.

1. Dr sc. Aleksandra Topić – redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

-
2. Dr sc. Violeta Dopsaj – redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

-
3. Dr sc. Sandra Šipetić Grujičić – redovni profesor, Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet
-