

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

FARKLI SÜREÇ SİGMA DÜZEYLERİNE SAHİP BİYOKİMYA
TESTLERİNİN HASTA TEMELLİ KALİTE KONTROL UYGULAMASI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Sümeyye AYTEKİN GARİP

TRABZON-2024



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

FARKLI SÜREÇ SİGMA DÜZEYLERİNE SAHİP BİYOKİMYA
TESTLERİNİN HASTA TEMELLİ KALİTE KONTROL UYGULAMASI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ



Dr. Sümeyye AYTEKİN GARİP

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN

TRABZON 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince birçok konuda bilgi ve deneyimleri ile bana her türlü desteği veren danışmanım Dr. Öğr. üyesi Hüseyin YAMAN'a

Bilimsel açıdan gelişmemize katkı sağlayan, tecrübeleriyle ve bilgisiyle uzmanlık eğitimimizde bize yetkinlik katan değerli hocalarım Prof. Dr. Orhan DEĞER'e, Prof. Dr. Asım ÖREM'e, Prof. Dr. Süleyman Caner KARAHAN'a, Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU'na, Prof. Dr. Birgül VANİZÖR KURAL'a, Prof. Dr. Ahmet ALVER'e, Prof. Dr. Ahmet MENTEŞE'ye, Doç. Dr. Fulya BALABAN YÜCESAN'a;

Asistanlık sürecimde kendilerinden çok şey öğrendiğim Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Akif BİLDİRİCİ'ye, Uzm. Dr. Merve KATKAT'a, Dr. Sümeyye Şura AYAN'a, Dr. Ömer Faruk SAZ'a, Dr. Kevser AYAR'a, Dr. Firdevs Kevser ZIVALI'ya, Dr. Zeynep KESKİN'e, Dr. Zeynep Neyyire BEKMEZ'e, Dr. Betül TULUM'a, Dr. Oya Reyhan TOPÇU'ya ve biyokimya laboratuvarımızın değerli çalışanlarına,

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda görevli tüm araştırma görevlisi, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma,

Benim için büyük fedakarlıkları olan geniş ailem; Hafize&Ali AYTEKİN'e, Yüksel&Dursun GARİP'e, Hatice&Mustafa KAYA'ya, İclal AYTEKİN'e, Necati Enes GARİP'e

En çok da, benim zor günlerimde yanımda olan sevgili eşim Ömer GARİP'e, küçük can yoldaşım, kızım İpek GARİP'e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

.

Dr. Sümeyye AYTEKİN GARİP

Trabzon 2024

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ.....	XII
KISALTMALAR DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Laboratuvar da Kalite Kontrol	2
2.2. Analitik Performans Değerlendirilmesindeki Temel Kavramlar	2
2.3. İç Kalite Kontrol.....	4
2.4. Dış Kalite Kontrol	7
2.5. Altı Sigma.....	8
2.6. Hasta Temelli Kalite Kontrol	10
3. GEREÇ ve YÖNTEM	15
3.1. Analitlerin Seçilmesi ve Verilerin Elde Edilmesi	15
3.2. Testlerin Ölçüm Yöntemleri, Ölçüm Aralıkları ve Referans Aralıkları.....	17
3.3. Süreç Sigma Değeri Hesaplanması	17
3.4. Algoritmaların Veri Setlerine Uygulanması.....	17
3.4.1. Hareketli Ortalama	18
3.4.2. Hareketli Ortanca	18
3.4.3. Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama.....	18
3.5. Kontrol Limitlerinin Belirlenmesi.....	19
3.6. Güç Fonksiyon Analizinin Yapılması	19
3.7. Bias Belirleme Simülasyonu Uygulaması ve Grafikleri	19
3.8. En Uygun Algoritmaların Seçilmesi ve Performanslarının Değerlendirilmesi	20
3.9. 2022 Hasta Verileriyle Simülasyon.....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. Analitlerin Seçilmesi ve Verilerin Elde Edilmesi	22
4.2. Süreç Sigma Düzeyi Hesaplanması.....	22
4.3. Kontrol Limitlerinin Belirlenmesi.....	25

4.4. Güç Fonksiyon Analizinin Yapılması	27
4.5. Bias Belirleme Simülasyonu Uygulaması ve Grafikleri	27
4.6. En Uygun Algoritmaların Seçilmesi ve Performanslarının Değerlendirilmesi	30
4.7. 2022 Hasta Verileriyle Simülasyon.....	35
4.8. Optimal Algoritmaları Olan Testlerin Kontrol Limit, Güç Fonksiyon, Bias Simülasyon ve 2022 Simülasyon Grafikleri	40
4.8.1. Albumin	40
4.8.2. Demir	44
4.8.3. Kalsiyum	46
4.8.4. Magnezyum.....	50
4.8.5. Potasyum.....	56
4.8.6. Sodyum	63
4.8.7. Total Protein.....	68
4.9. Optimal Algoritması Olmayan Testler	75
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	87
7. KAYNAKLAR	89

ÖZET

FARKLI SÜREÇ SİGMA DÜZEYLERİNE SAHİP BİYOKİMYA TESTLERİNİN HASTA TEMELLİ KALİTE KONTROL UYGULAMASI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Klinik laboratuvarlar, raporlanan test sonuçlarının kalitesini ve doğruluğunu sağlama sorumluluğundadır. Toplam test süreci üç faza ayrılmış olup, analitik evrenin performansı iç kalite kontrol ve dış kalite değerlendirme programlarıyla değerlendirilmektedir. Ancak, bu kalite yönetim araçları yalnızca günlük veya aylık programları kapsamaktadır. Kalite kontrol aralarında, kalite sürekliliğinin izlenmesine ihtiyaç duyulmaktadır.

Amaç: Bu çalışmada, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılan bazı biyokimya testlerinin süreç sigma değerlerinin hesaplanması ve bu parametreler için hasta temelli kalite kontrol uygulama kurallarının belirlenmesi ve optimize edilmesi amaçlandı. Ayrıca, bu yöntemlerin geleneksel iç kalite kontrol uygulamalarını destekleyici olarak kullanılabilirliğinin, uygulanabilirliğinin ve yararlılığının değerlendirilmesi, testlerin süreç sigma değerleri ile algoritmalar arasındaki ilişkinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

Gereç ve Yöntem: CLIA 2024'ün toplam izin verilen hata limitleri ile, 2021 yılına ait klinik kimya parametrelerinin süreç sigma değerleri hesaplandı. 2021 yılı hasta verileri, Laboratuvar Bilgi Sistemi (LİS) üzerinden alınarak analiz tarihine göre sıralandı. Hasta verilerine farklı seri büyüklükleri ile hareketli ortalama ve hareketli ortanca algoritmaları, farklı katsayılar ile üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmaları uygulanarak kontrol limitleri belirlendi. Veri setlerine çeşitli %biaslar uygulanarak güç fonksiyonu ve bias simülasyon analizleri gerçekleştirilerek, en uygun algoritmalar belirlendi. Oluşturulan kontrol limitleri, 2022 yılında elde edilen hasta veri setlerine uygulanarak binde alarm sayısı hesaplandı ve süreç sigma ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Genel olarak, seri büyüklüğünün artması veya katsayının azalmasıyla birlikte alarm oluşturma olasılığının arttığı ancak alarmların daha geç hasta sayılarında olduğu gözlemlenmiştir. Hasta temelli kalite kontrol algoritmalarının, albümin, demir, kalsiyum, magnezyum, potasyum, sodyum, total protein testlerinde TEa hedeflerini yakalayabileceği; ancak ALT, BUN, inorganik fosfat, GGT, glukoz, kreatinin, LDH,

trigliserit, ürik asit testlerinde bu hedefleri yakalayamadığı gözlemlenmiştir. Testlerin pozitif ve negatif bias yönünde farklı algoritmalar seçilmiştir. En uygun algoritmanın belirlenmesinde test dağılımının normale yakınlığının önemli bir rol oynadığı görülmektedir. 2021 ve 2022 süreç sigma düzeylerinin birbirine yakın olmasına rağmen, kontrol limitlerinin bazı testlerde uymadığı tespit edilmiştir.

Sonuç ve Öneriler: HTKK algoritmaları uygulanmasında en önemli aşama kontrol limitleri belirlenmesidir. Testlerin normal dağılıma uyması için dışlama kriterleri, kesme limitleri, dönüşüm uygulanabilir. Süreç sigma düzeyleriyle algoritmaların gücü arasında ilişki bulunamamıştır. HTKK algoritmaları sadece süreç sigma düzeyi <4 olan testlerde değil tüm testlere uygulanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hasta temelli kalite kontrol uygulamaları, süreç sigma düzeyi, analitik performans

SUMMARY

EVALUATION OF BIOCHEMISTRY TESTS WITH DIFFERENT PROCESS SIGMA LEVELS VIA PATIENT-BASED QUALITY CONTROL IMPLEMENTATION

Introduction: Clinical laboratories are responsible for ensuring the quality and accuracy of reported test results. The total testing process is divided into three phases, and the performance of the analytical phase is evaluated with internal quality control and external quality assessment programs. However, these quality management tools only cover daily or monthly programs. There is a need for monitoring the continuity of quality control between quality control intervals.

Objective: This study aimed to calculate the process sigma values of some biochemical tests conducted at the Clinical Biochemistry Laboratory of KTU Faculty of Medicine Farabi Hospital and to establish and optimize patient-based quality control application rules for these parameters. Additionally, it aimed to assess the supportiveness, applicability, and usefulness of these methods as complementary to traditional internal quality control practices, as well as to determine the relationship between process sigma values of the tests and algorithms.

Materials and Methods: Considering the total allowable error limits of CLIA 2024, process sigma values were calculated for clinical chemistry parameters from the year 2021. Patient data from 2021 was obtained from the Laboratory Information System (LIS) and sorted according to the analysis date. Moving average and moving median algorithms with different series sizes, as well as exponentially weighted moving average algorithms with different coefficients, were applied to patient data to establish control limits. Various percentage biases were applied to the datasets to conduct power function and bias simulation analyses, determining the most suitable algorithms. The established control limits were then applied to patient data from the year 2022, and the number of alarms per thousand was calculated, examining their relationship with process sigma.

Results: In general, it has been observed that the probability of generating alarms increases as the sample size or coefficient decreases, but alarms occur in later patient counts. Patient-based quality control algorithms may achieve TEa targets in albumin, iron, calcium, magnesium, potassium, sodium, and total protein tests; however, they fail to achieve these

targets in ALT, BUN, inorganic phosphate, GGT, glucose, creatinine, LDH, triglyceride, and uric acid tests. Different algorithms have been selected for tests in the positive and negative bias directions. The proximity of test distribution to normality plays a significant role in determining the most suitable algorithm. Despite the similarity of process sigma levels between 2021 and 2022, it has been found that control limits do not fit with some tests.

Conclusion and Recommendations: The most important step in the implementation of patient-based quality control algorithms is determining the control limits. Exclusion criteria, truncation limits and transformation can be applied for tests to fit a normal distribution. No relationship was found between process sigma levels and the power of algorithms. It is recommended that patient-based quality control algorithms be applied not only to tests with process sigma levels <4 but to all tests.

Keywords: Patient-based quality control applications, process sigma level, analytical performance

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Hata türü, performans özellikleri ve bunların niceliksel ifadeleri arasındaki ilişkiler	3
Şekil 2: Westgard Sigma Kuralları	10
Şekil 3: Albumin testinin optimal algoritmaları olan MA100(A), MM75(B) ve EWMA0.01(C)'nin kontrol limit grafikleri	40
Şekil 4: Albumin testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri	41
Şekil 5: Albumin testinin optimal algoritmaları olan MA100(A), MM75(B) ve EWMA0.01(C)'nin bias simülasyon grafikleri	42
Şekil 6: Albumin testinin optimal algoritmaları olan MA100(A), MM50(B) ve EWMA0.02(C)'nin 2022 simülasyon grafikleri	43
Şekil 7: Demir testinin optimal algoritması MA100(A)'ün kontrol limit grafiği	44
Şekil 8: Demir testinin MA algoritmalarının güç fonksiyon grafiği	44
Şekil 9: Demir testinin optimal algoritması olan MA100'ün bias simülasyon grafiği	45
Şekil 10: Demir testinin optimal algoritması olan MA100'ün 2022 simülasyon grafiği	45
Şekil 11: Kalsiyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MM25(B) ve EWMA0.05(C)'in kontrol limit grafikleri	46
Şekil 12: Kalsiyum testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri	47
Şekil 13: Kalsiyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MM25(B) ve EWMA0.05(C)'in bias simülasyonu grafikleri	48
Şekil 14: Kalsiyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MM25(B) ve EWMA0.05(C)'in 2022 simülasyon grafikleri	49
Şekil 15: Magnezyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MA100(B), MM25(C), MM100(D), EWMA0.01(E) ve EWMA0.05(F)'in kontrol limit grafikleri	50
Şekil 16: Magnezyum testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri	52
Şekil 17: Magnezyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MA100(B), MM25(C), MM100(D), EWMA0.01(E) ve EWMA0.05(F)'in bias simülasyonu grafikleri	53
Şekil 18: Magnezyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MA100(B), MM25(C), MM100(D), EWMA0.01(E) ve EWMA0.05(F)'in bias simülasyonu grafikleri	55

Şekil 19: Potasyum testinin optimal algoritmaları olan MA75(A), MM75(B), MM100(C) ve EWMA0.02(D)'nin kontrol limit grafikleri	57
Şekil 20: Potasyum testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri	59
Şekil 21: Potasyum testinin optimal algoritmaları olan MA75(A), MM75(B), MM100(C) ve EWMA0.02(D)'nin bias simülasyon grafikleri.....	60
Şekil 22: Potasyum testinin optimal algoritmaları olan MA75(A), MM75(B), MM100(C) ve EWMA0.02(D)'nin 2022 simülasyon grafikleri	62
Şekil 23: Sodyum testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA75(B), MM10(C) ve EWMA0.2(D)'nin kontrol limit grafikleri	63
Şekil 24: Sodyum testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri	64
Şekil 25: Sodyum testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA75(B), MM10(C) ve EWMA0.2(D)'nin bias simülasyon grafikleri.....	66
Şekil 26: Sodyum testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA75(B), MM10(C) ve EWMA0.2(D)'nin 2022 simülasyon grafikleri	67
Şekil 27: Total Protein testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA100(B), MM75(C) MM100(D) ve EWMA0.01(E)'nin kontrol limit grafikleri	69
Şekil 28: Total Protein testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri	71
Şekil 29: Total protein testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA100(B), MM75(C) MM100(D) ve EWMA0.01(E)'nin bias simülasyon grafikleri	72
Şekil 30: Total protein testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA100(B), MM75(C) MM100(D) ve EWMA0.01(E)'nin bias simülasyon grafikleri	74
Şekil 31: Kreatinin testinin MA50(A), MM50(B) ve EWMA0.05(C) algoritmalarının kontrol limit grafikleri.....	76
Şekil 32: Kreatinin testinin MA50(A), MM50(B) ve EWMA0.05(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri.....	77
Şekil 33: Kreatinin testinin MA50(A), MM50(B) ve EWMA0.05(C) algoritmalarının bias simülasyon grafikleri	78

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: İKK sonuçlarını değerlendirmede Westgard kuralları	6
Tablo 2: DKK sonuçlarını değerlendirmede Cembrowski kuralları	7
Tablo 3: Süreç sigma değerleri ile başarı oranları arasındaki ilişki	8
Tablo 4:Çalışılan Testler İçin Kullanılan Kalite Kontrol Materyalleri ve Özellikleri	16
Tablo 5 :Çalışmaya Dahil Edilen Testlerin Ölçüm Yöntemleri ve Referans Aralıkları.....	17
Tablo 6:Optimal Algoritmayı Belirlemek için Puanlama Sistemi.....	20
Tablo 7:2021 ve 2022 yılları toplam ve ortalama hasta sonuç sayıları	22
Tablo 8: Testlerin 2021 yılı analitik performans özellikleri.....	23
Tablo 9: Testlerin 2022 yılı analitik performans özellikleri.....	24
Tablo 10: Hareketli Ortalama Algoritmaları için Belirlenen Kontrol Limitleri.....	25
Tablo 11: Hareketli Ortanca Algoritmaları için Belirlenen Kontrol Limitleri	26
Tablo 12: Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama Algoritmaları için Belirlenen Kontrol Limitleri	26
Tablo 13: Testlerin CLIA 2024 TEa seviyesinde Algoritmaların %Bias ile Alarm Oluşturma Yüzdeleri.....	28
Tablo 14: Testlerin CLIA 2024 TEa seviyesinde %bias ile algoritmaların en erken alarm oluşturduğu hasta sayısı.....	29
Tablo 15: Testlerin CLIA 2024 TEa seviyesindeki Optimal Algoritmalar ve Puanlamaları	33
Tablo 16: Optimal Hareketli Ortalama Algoritmalarını Oluşturabilecek %Bias Değerleri	36
Tablo 17: Optimal Hareketli Ortanca Algoritmalarını Oluşturabilecek %Bias Değerleri	37
Tablo 18: Optimal Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama Algoritmalarını Oluşturabilecek %Bias Değerleri	38
Tablo 19: 2022 Yılında Üretilen Hasta Sonuçlarına Algoritmaların Uygulanmasıyla Elde Edilen Binde Alarm Sayısı	39

KISALTMALAR DİZİNİ

SD	: Standart Sapma (Standard deviation)
CV	: Varyasyon Katsayısı (Coefficient of Variation)
İKK	: İç Kalite Kontrol
DKK	: Dış Kalite Kontrol
SDI	: Standart Sapma İndeksi
KK	: Kalite kontrol
LIS	: Laboratuvar Bilgi Sistemi (Laboratory Information System)
TEa	: İzin Verilen Toplam Hata (Total Allowable Error)
CLIA	: Clinical Laboratory Improvement Amendments
HTKK	: Hasta Temelli Kalite Kontrol
AON	: Normallerin Ortalaması (Average of Normals)
MA	: Hareketli Ortalama (Moving Average)
MM	: Hareketli Ortanca (Moving Median)
EWMA	: Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama (Exponentially Weighted Moving Average)
ANPed	: Hatanın başlangıcından tespitine kadar olan ortalama hasta örneği sayısı (Average number of patient results affected before error detection)
MNPed	: Hatanın başlangıcından tespitine kadar olan ortanca hasta örneği sayısı (Median number of patient results affected before error detection)
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BUN	: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume)
MCH	: Ortalama Hemoglobin Miktarı (Mean Corpuscular Hemoglobin)
MCHC	: Ortalama Hemoglobin Konsantrasyonu (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)
ISE	: İyon Spesifik Elektrod

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıbbi laboratuvarlar klinik karar verme sürecinde büyük etkiye sahiptir. Hastaneye kabul, taburcu ve ilaç tedavisine ilişkin kararların %60-70'i laboratuvar test sonuçlarına dayanmaktadır. Hatalı test sonuçları; yanlış tanı, daha ileri tetkikler, gereksiz tıbbi müdahale uygulaması ya da gerekli tıbbi müdahale uygulanmasında gecikmelere yol açabilmektedir. Bu etkiler nedeniyle, laboratuvar testlerinin ve raporlamanın kalitesi son derece önemlidir(1).

Toplam test süreci ise preanalitik, analitik ve post analitik evre olmak üzere üç evreye ayrılmıştır. Bu evrelerin her biri hata yapıp yapılmadığı analiz edilmeli, hata oranları mümkün olduğunca en aza indirilmelidir. Bu amaçla laboratuvarlarda rutin olarak iç kalite kontrol ve dış kalite değerlendirme programlarıyla analitik evre kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Ayrıca bir mühendislik uygulaması olan 6 sigma laboratuvarında uygulanmaya başlanmıştır.

Laboratuvarlarda kalite yönetim araçları gelişmeye devam etmektedir. Hasta verilerini kalite kontrol olarak kullanma fikri yaklaşık 60 yıl önce ortaya atılmıştır. Ancak her ne kadar faydaları kanıtlanmış olsa da pek çok laboratuvarında büyük ölçüde uygulanmamaktadır, bu uygulamada laboratuvarların kendine özgü optimize edilmiş kuralları belirlemesi zordur. Bununla birlikte, iç kalite kontrolün eksiklikleri, özellikle sürekli olmaması ve kalite kontrol materyallerindeki değiştirilemezlik (hasta örneğinin yerine geçebilme) sorunu devam etmektedir.

Bu çalışmada KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılan testlerin süreç sigma değerleri hesaplanacak, ayrıca bu testlerin Hasta temelli kalite kontrol yöntemlerinin, geleneksel iç kalite kontrol uygulamalarının destekleyicisi olarak kullanılabilirliğini, uygulanabilirliğini, yararlılığını belirlenecek ve her parametre için uygulama kurallarını belirleyip optimizasyonunu ve validasyonunu sağlanacak, süreç sigma değerleri ile algoritmalar arası ilişki belirlenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Laboratuvar Kalite Kontrol

Günümüzde klinik laboratuvarlar, verimli ve yüksek düzeyde otomasyona sahip bir çalışma alanıdır(2). Raporlanan laboratuvar test sonuçlarının kalitesini ve doğruluğunu sağlamak tıbbi laboratuvarların en önemli görevlerinden biridir(3).

Tıbbi laboratuvar performansı, toplam test süreci performansı ile değerlendirilmektedir. “ISO 15189:2022 Tıbbi Laboratuvarlar – Kalite ve Yeterlilik İçin Şartlar” rehberinde toplam test süreci; preanalitik, analitik, postanalitik ana başlıklarında incelenmektedir(4). Preanalitik evre, kronolojik sırayla, test isteminin klinisyen tarafından yapılması, hastanın hazırlanması, örneğin alınması, laboratuvara ve laboratuvar içinde taşınması işlemlerini içeren ve analiz başladığında sona eren süreçtir. Analitik evre, laboratuvar testlerinin analizinin gerçekleştirildiği aşamadır. Postanalitik evre ise test sonuçlarının otoanalizörlerden çıkmasıyla başlayıp sonuçların hasta yararına kullanılmasıyla biten süreci ifade etmektedir(5). Üç ana faza ayrılan toplam test sürecine ek olarak pre-preanalitik ve post-post analitik fazlar da eklenmiştir. Bu evrelerin her biri çok sayıda olası hata kaynağına sahiptir. Bu yüzden laboratuvarlarda üretilen sonuçların doğruluğunu sağlamak amacıyla her bir evrenin kalite gereksinimleri belirlenmeli ve bu evrelerdeki kalite belirteçleri sıkı bir şekilde denetlenmelidir.

Tıbbi laboratuvarlarda analitik kalite kontrolün sağlanması, laboratuvar sonuçlarının doğruluğunu ve güvenilirliğini garanti etmek açısından büyük öneme sahiptir. İç kalite kontrol (İKK) materyalleri ve dış kalite kontrol (DKK) programları, bu amaçla kullanılan iki temel araçtır.

2.2. Analitik Performans Değerlendirilmesindeki Temel Kavramlar

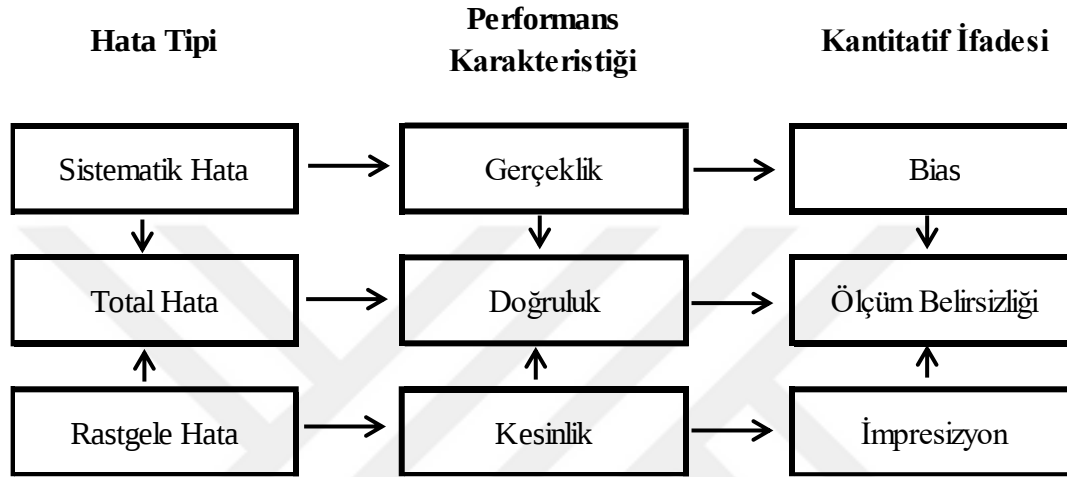
Kesinlik (Presizyon): Belli şartlar altında aynı materyalden elde edilen bağımsız ölçüm sonuçlarının dağılımıdır(6). Farklı çalışma şartlarına göre farklı tanımlar yapılabilir. Farklı şartlar denince zaman, kalibrasyon, operatör (teknisyen), cihaz söz konusudur. Çalışma şartlarında değişiklikler belirlenmelidir. Buna göre çalışma içi (between-run), gün içi (within-day), günler arası (between-day), cihaz içi (within-device), laboratuvar içi (within-laboratory) gibi adlandırmalar yapılır(7)

Kesinlik, standart sapma (SD) veya varyasyon katsayısı (CV) ile gösterilir. Ancak standart sapma, ölçülen değerlerin dağılımına bağlı çok değişkenlik gösterdiğinden CV tercih

edilir. CV, standart sapmanın (SD) ölçülen değerlerin aritmetik ortalamasına bölünmesi ile elde edilebilir Bu oran 100 ile çarpıldığında da %CV değerleri elde edilir.

Gerçeklik (Trueness): Çok sayıda ölçüm sonucundan elde edilen ortalama değerin gerçek değere yakınlığıdır(6). Gerçeklik genellikle bias olarak ifade edilir(7).

Doğruluk (Accuracy): Bir ölçüm sonucunun gerçek değere yakınlığıdır(6). ISO tarafından yapılan nitelendirmeye göre doğru (sistemik hatası olmayan) ve uyumlu (tutarlı, rastgele hatası olmayan) sonuç üreten ölçüm düzeyidir.



Şekil 1: Hata türü, performans özellikleri ve bunların niceliksel ifadeleri arasındaki ilişkiler

Rastgele Hata: Büyüklüğü ve yönü önceden kestirilemeyen, pozitif veya negatif yönde olabilen hatalardır (7).

Sistemik Hata: Daima aynı yönde olan hatadır. Yapılan çok sayıda ölçümün ortalamasının orijinal değerden uzaklığıdır. Rastgele hatanın tersine ya pozitifdir, ya da negatiftir. Tüm test sonuçlarının yüksek veya tüm test sonuçlarının düşük çıkmasına yol açar(7).

Toplam hata (total error, TE): Tüm hataları içinde toplayan bir kavramdır. Bir yöntem için gözlemlenen hem sistematik hem de rastgele hatayı kapsar. Hesaplamak için bias ve tutarsızlığın her ikisinin de aynı birimle verilmesi gerekir. Genellikle % olarak ifade edilir(8). Formülü;

$$\text{Toplam Hata} = \% \text{Bias} + z \text{ skoru} \times \% \text{CV}$$

Buradaki z-skoru %95 güven aralığı için 1,65 değerini alan katsayıdır.

Bias: Bir ölçümden veya bir seri tekrar ölçümden elde edilen toplam değerle gerçek veya gerçek olduğu kabul edilen değer arasındaki farktır(9). Aynı tekrarlanabilirlik koşulları altında olmak şartıyla, ölçülecek olan büyüklüğün sonsuz sayıda alınan ölçüm sonuçlarının ortalama değerinden aynı büyüklüğün gerçek değerinden çıkarılmasıyla elde edilir. Sistemik hatanın matematiksel ifadesi biastır.

$$Bias = \text{Ölçülen değer} - \text{Hedef değer}$$

$$\%Bias = \frac{\text{Ölçülen değer} - \text{Hedef değer}}{\text{Hedef değer}} \times 100$$

Standart Sapma (Standard Deviation, SD): Dağılımın genişliğini, her bir değer ortalamadan olan uzaklığını gösterir. “σ” simgesi ile de ifade edilmektedir. Sonuçların tekrarlanabilirliğinin bir ölçüsüdür(10).

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

x_i : Her bir ölçümün değeri

n: Veri sayısı

$\bar{x}$: verilerin aritmetik ortalaması

SD: Standart sapma

Değişkenlik Katsayısı/Varyasyon Katsayısı (Coefficient of Variation, CV): Standart sapmanın ortalamaya göre yüzde değişimini gösterir. Dağılım hakkında standart sapmaya göre konsantrasyondan bağımsız bilgi verir(11). CV dağılıma ışık tutan göreceli kesinlik ölçütüdür.

$$CV = \frac{SD}{\bar{x}}$$

İzin Verilen Toplam Hata (Allowable Total Error-% TEa): Bir testin sonuçlarında tolere edilebilecek maksimum hata miktarını ifade eder. Klinik laboratuvarlarda, her bir test için belirlenen TEa, testin klinik yararını etkilemeyecek ve sonuçların güvenilirliğini sürdürecektir şekilde belirlenmelidir(12). TEa'nın belirlenmesi önemlidir çünkü bu, laboratuvarda yapılan testlerin sonuçlarının ne kadar hassas ve güvenilir olması gerektiğini belirler. İzin verilen toplam hata, Sağlık Bakanlığı, Biyolojik Varyasyon, CLIA, Rilibak gibi ekollere göre seçilebilir(13).

2.3. İç Kalite Kontrol

İç Kalite Kontrol (İKK), laboratuvar testlerinin analitik performansının izlendiği ve değerlendirildiği istatistiksel yöntemlerdir(14). Bu uygulamalar, analitik fazdaki olası hataları tanımlayarak bu hataların düzeltilmesini ve test sonuçlarının güvenilirliğini sağlar(15). İç kalite kontrol uygulaması, sıvı veya liyofilize durumda uzun süre dayanıklı, bilinen konsantrasyona sahip örneklerin analiz edilmesi ve elde edilen sonuçların bilinen değerlerle karşılaştırılması

yoluyla takip edilir. İç kalite kontrol materyalleri reaktifler ve kalibratörleri ile birlikte çoğunlukla yüklenici firma tarafından temin edilir. Bu malzemeler genellikle laboratuvarın kullandığı cihazlarla uyumlu olan aynı markanın ürünleridir.

İç kalite kontrol uygulamasında analitik yöntemlerin performansı, konsantrasyonları bilinen örneklerin analiz edilmesi ve analiz sonucunda gözlenen değerlerin bilinen değerlerle karşılaştırılması ile izlenir(15). Bilinen değerler (kalite kontrol materyali üreticisi firma tarafından belirlenen), genellikle kabul edilen bir aralık veya kontrol sınırları olarak ifade edilir. Ölçülen değerler, kontrol sınırlarının içinde ise analitik yöntemin uygun çalıştığına, dışında ise uygun çalışmadığına karar verilir(16). Uygun çalışmadığında laboratuvar kontrol dışı analit için sonuç üretmeyi durdurur ve düzeltici-önleyici etkinlik gerçekleştirir(8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, klinik laboratuvarlar için düzenleyici ve denetleyici bir kuruluş olan "Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA)," İKK'nın önemini vurgular ve bu kapsamda belirli standartları belirler. CLIA, günlük İKK için minimum gereksinimleri günde en az bir kez ve en az iki seviye olmak üzere belirlemiştir (8). Ancak, bu temel gereksinimlere ek olarak, laboratuvarlar her test için ayrı ayrı İKK değerlendirmeleri yapmalı ve günlük İKK sıklığını ihtiyaca göre artırmalıdır. Kontrol örneklerinin çalışılma sıklığı, her testin kalite düzeyine, hassasiyetine ve laboratuvarın ihtiyaçlarına bağlı olarak değişebilir. Genellikle daha düşük sigma değerlerine sahip olan testler için daha sık kontrol ölçümü yapılması gerekebilir(8). Bu amaçla, günlük İKK sıklığını belirlemek için istatistiksel yöntemler önerilir ve farklı ülkelerde bu konuda rehberler mevcuttur.

Kontrol grafiklerinin değerlendirilmesi sırasında çalışmanın durdurulup devam edilmesi kararları Westgard tarafından geliştirilen bir dizi kural zinciri (Westgard kuralları) ile alınır(Tablo 1). Bu kurallar zinciri karar verme kriterlerini içermekte analitik sonuçların kontrol altında olup olmadığını değerlendirmektedir(17).

Tablo 1: İKK sonuçlarını değerlendirmede Westgard kuralları

Kural	Anlamı
1 _{2S}	Bir kontrol sonucunun ± 2 SD sınırları dışında olması.
1 _{3S}	Bir kontrol sonucunun $\pm 3SD$ sınırları dışında olması.
2 _{2S}	İki ardışık kontrol sonucunun ortalamadan aynı yönde ± 2 SD sınırları dışında olması.
R _{4S}	İki ardışık kontrolden birinin ortalamadan $+2SD$, diğerinin $-2SD$ sınırları dışında olması.
4 _{1S}	Dört ardışık kontrol sonucunun ortalamadan aynı yönde $\pm 1SD$ sınırları dışında olması.
10X	On ardışık kontrol sonucunun ortalamanın aynı yönünde yer alması.
8 _{1S}	Sekiz ardışık kontrol sonucunun ortalamadan aynı yönde $\pm 1SD$ sınırları dışında olması.

İKK, analitik kalite kontrol sürecinin temel bir parçasıdır. Ancak, bu sürecin etkinliğini etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bunlar arasında, kullanılan materyalin yüksek maliyeti, gerçekleştirilen testlerin maliyeti ve sürecin gerektirdiği işgücü ve zamanın kaybı önemli rol oynamaktadır(18). Ayrıca, kalite kontrol kurallarının uygulanmasında kişiler arasında farklılıkların olması da sorun teşkil edebilir. Kontrol materyalinin uygun koşullarda ve yerde saklanması gerekliliği de unutulmamalıdır; çünkü bu, kontrol materyalinin dayanıklılığını ve etkinliğini sağlar. Bununla birlikte, kontrol materyalinin çözüldüğünde dayanıksız olması ve farklı üretim serileri arasında oluşabilen varyasyonlar gibi faktörler, sürecin güvenilirliğini etkileyebilir. Bazı enzim ve proteinlerin insan kaynaklı olmaması ve insan serumundaki reaksiyonları oluşturmaması da değiştirilemez bir durumdur ve süreçte dikkate alınması gerekir. Bunun yanı sıra, sürecin "Run" içindeki değişiklikleri algılayamaması ve sık tekrar edilmesi gerekliliği gibi zorluklar da vardır. Son olarak, kontrol materyalindeki konsantrasyon veya aktivitelerin hastadaki analit düzeylerini ve klinik anlamı olan durumları yansıtmaması da dikkate alınması gereken bir faktördür. Bu nedenle, İKK sürecinin etkinliğini artırmak için bu tür zorlukların farkında olunmalı ve uygun stratejiler geliştirilmelidir(19).

2.4. Dış Kalite Kontrol

Dış Kalite Kontrol (DKK) programları, ulusal veya uluslararası DKK kuruluşları tarafından yürütülen, laboratuvarların analitik performanslarını benzer laboratuvarlarla karşılaştırmalı olarak değerlendirmek amacıyla oluşturulmuş programlardır. DKK programlarına katılan tüm laboratuvarlara belirli zaman aralıklarıyla aynı lot numarasına sahip, içindeki analit miktarı bilinmeyen örnekler gönderilir(20). DKK materyalleri, laboratuvarlar tarafından hasta örnekleri gibi işlenir ve sonuçları DKK merkezine gönderilir. Düzenleyici kuruluşlar, laboratuvarlara gönderilen raporlarında genellikle kapsamlı veri analizlerini, istatistiksel özetleri ve grafikleri sunarlar(21). Bu raporlar, laboratuvarların performansını değerlendirmelerine ve gerektiğinde düzeltici önlemler almasına yardımcı olur. Dış kalite kontrol sonuçları, temel olarak testin yeterliliğini değerlendirilmesi açısından önemli olmakla beraber, analitik bias ve ölçüm belirsizliği hesaplamaları için de kullanılabilir.

Dış kalite kontrol programlarında laboratuvar performanslarının değerlendirilmesi için Cembrowski kuralları geliştirilmiştir (Tablo 2). Her bir analit için bulunan ortalama ve standart sapma değerlerine göre laboratuvarların Standart Sapma İndeksi (SDI) değerleri bulunur. Bulunan SDI değerleri Shewhart grafiklerinde gösterilir.

Tablo 2: DKK sonuçlarını değerlendirmede Cembrowski kuralları

Kural	Anlamı
Tarama kuralı ($2/5_{1S}$)	Minimum 5 SDI değeri bulunan bir grafikte en az iki değerin +1 SDI'nın üstünde veya -1 SDI'nın altında olması; sistemik ve rastgele hata aranır.
Ortalama kuralı ($1,5S$)	Minimum 5 SDI değeri bulunan bir grafikte SDI'ların ortalaması +1,5 SDI'nın üzerinde veya -1,5 SDI'nın altında olması; sistematik hata aranır.
Rastgele hata kuralı (1_3S)	Bir tek değerin +3 SDI'nın üstünde veya -3 SDI'nın altında olması; rastgele hata aranır.
Rastgele hata kuralı (R_{4S})	En büyük ve en küçük SDI değerleri arasındaki farkın 4 SDI'dan büyük olması- rastgele hata aranır

DKK uygulamasının bazı dezavantajları bulunmaktadır. Bu süreç, sadece çalışma anındaki durumu gösterir ve kontrol aralarındaki süre uzadıkça, düzeltme faaliyetlerinin refleksi yavaşlayabilir. Ayrıca, katılımcı laboratuvar sayısının az olması, sürecin etkinliğini

azaltabilir ve istatistiksel değerlendirmelerin yetersiz olmasına sebep olabilir. Kontrol materyalinin dağıtımındaki zorluklar ve yüksek maliyeti de sürecin zorlukları arasındadır. Bu nedenle, laboratuvarların etkin kalite kontrolü sağlamak için bu dezavantajlar göz önünde bulundurulmalı ve uygun stratejiler geliştirilmelidir.

2.5. Altı Sigma

Sigma (σ), Yunan Alfabesi'nin on sekizinci harfi olup Altı Sigma kavramı da bu sigma harfinden köken almaktadır. Sigma, istatistikte bir değişkenlik ölçüsü olan standart sapmayı ifade ederken, iş yaşamında kuruluşun süreç ya da süreçlerinin ne kadar değişken olduğunu ne kadar hata yaptığını veya kayıplarının ne kadar olduğunu ifade etmektedir(22).

Altı Sigma (6σ) metodolojisi, sürekli kalite iyileştirmeyi hedefleyen ve iş süreçlerindeki hataları ve varyasyonları minimize etmeyi amaçlayan bir kalite yönetimi yaklaşımıdır.

Sigma değeri hata görülme sıklığını “milyon olasılıkta hata” olarak ifade eder(23). Sigma değerleri arttıkça daha az hata görülürken sürecin güvenilirliği artmakta, gereksiz harcamalar azalmakta ve işletme bütçesine pozitif katkı sağlanmaktadır. Ayrıca süreç güvenilirliğinin ve hizmet kalitesinin artışı müşteri memnuniyetini de arttırmaktadır. Kalite düzeyi vasat olan süreç veya ürünlerin performans değeri ortalama “dört sigma” düzeyinde iken “dünya standartlarındaki” performans “altı sigma” veya üzeri olarak ifade edilir(24).

Normal dağılıma uyan bir sürecin sigma ölçümü ile, sürecin hata üretme olasılığı öngörülebilir. Belli sigma değerlerine karşılık gelen “milyonda hata” olasılıkları ile verim yüzdeleri Tablo 3'te gösterilmiştir

Tablo 3: Süreç sigma değerleri ile başarı oranları arasındaki ilişki

Sigma(σ)	Performans Düzeyi	Başarı Oranı	*MFYO
1	Çok Kötü	30.9	690000
2	Kötü	69.2	308000
3	Sınırdan	93.3	66800
4	İyi	99.4	6210
5	Mükemmel	99.98	320
6	Dünya Standartlarında	99.99966	3.4

*Milyon fırsatta yanlış olasılığı

Milyondaki hata sayıları ile süreç sigma düzeyleri arasında parabolik bir ilişki mevcuttur. 2 sigmadan 3 sigmaya çıkmak için 5 kat; 3 sigmadan 4 sigmaya çıkmak için 26 kat; 5 sigmadan 6 sigmaya çıkmak için 68 kat iyileştirme yapılmalıdır(25).

Süreç sigma düzeyleri şu formülle hesaplanır(26):

$$\text{Süreç sigma} = \frac{\%TEa - |\%Bias|}{\%CV}$$

Belirlenen sigma düzeyine göre bir kalite kontrol (KK) takip stratejisi seçilir ve genel olarak daha yüksek sigma değerlerinde daha esnek kurallar kullanılırken düşük sigma değerlerinde ise daha sıkı kurallardan ya da çoğunlukla çoklu kural algoritmalarından faydalanılır(26). Daha sıkı KK uygulamaları arasında daha küçük hata durumlarında uyarı verecek kuralların seçilmesi, çoklu kural setinde ek kuralların kullanılması, KK'nin daha sık test edilmesi, ikiden fazla KK numunesi kullanılması ve hasta numunelerinin ölçüldüğü zaman aralığı için KK değerlendirmesi tamamlanana kadar hasta sonuçlarının yayınlanmaması yer alır. Daha sıkı KK'nin ölçüm prosedürü performansını iyileştirmeyeceğini, ancak hasta bakımı kararlarını etkileyen sonuçlar üretebilecek performanstaki daha küçük değişiklikleri belirlemeyi amaçlamaktadır(27).

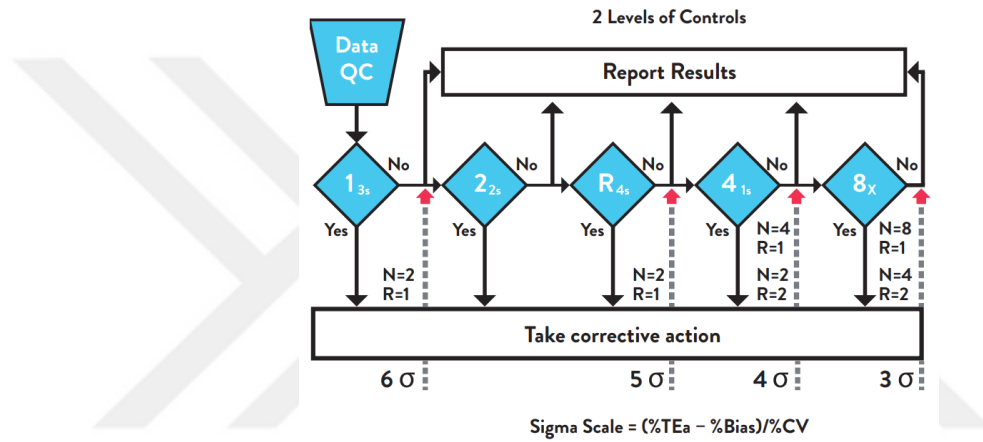
KK sonuçlarının yorumlanmasına yönelik kabul edilebilir aralık ve kurallar, kabul edilebilir derecede küçük bir yanlış uyarı oranıyla önemli bir analitik hata durumunu tespit etme olasılığına dayanmaktadır(27). Kontrol sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir kuraldan ya da kural algoritmasından beklenen en önemli özellik düşük yanlış ret olasılığına (Pfr) ve yeterli hata saptama olasılığına (Ped) sahip olmasıdır(28). İdeal olarak Pfr'nin 0.00 ve Ped'nin 1.00 olması beklenir ancak kontrol algoritmaların bu düzeylere ulaşması genelde mümkün olmadığından pratik uygulamada Pfr'nin 0.05'in altında olması ve Ped'nin 0.90 düzeyinde olması yeterlidir(29).

Hangi istatistiksel yaklaşım kullanılırsa kullanılsın, yanlış uyarılar ile bir hatayı tespit etme olasılığı arasındaki denge, birden fazla kural birlikte kullanıldığında iyileştirilir. KK sonuçlarını yorumlamak için kurallar oluştururken, istatistiksel süreç kontrolünün yalnızca bir ölçüm sisteminin, sistem istikrarlı bir çalışma koşulunda çalışırken beklenen değişkenliğe uygun sonuçlar ürettiğini doğrulayabileceğini unutmamak önemlidir. KK numunelerinin periyodik ölçümü, bir sonraki KK numunesi ölçülene kadar devam etmeyen rastgele olayları (örneğin numune pipetindeki geçici bir pıhtı, rastgele bir reaktif pipet hatası) tanımlamaz. KK kuralları, hasta sonuçları rapor edilmeden önce düzeltme gerektirecek kadar önemli olan bias ve kesinsizlik değişikliklerini tespit etmek için seçilir(27).

2014 yılında James O. Westgard "Basic quality management systems" kitabında belli sigma değer aralıklarına uygulanabilecek kural algoritmaları önermiştir. "Westgard Sigma Kuralları" olarak adlandırılan bu algoritmalarda ölçülen sigma değerine göre kullanılacak olan kurallar ya da çoklu kural dizileri ile çalışma dizisi sayıları ve bu çalışmalarda değerlendirilmesi

önerilen kontrol sayılarını içeren bilgiler bulunmaktadır. İki seviye kontrol ile takip edilen kontrol prosedürleri için önerilen Westgard sigma kuralları Şekil 1’de sunulmuştur. Şekildeki ‘‘R’’ harfi uygulanacak çalışma dizisi sayısını, ‘‘N’’ harfi ise verilecek kontrol sayısını belirtmektedir(30). Westgard sigma kurallarına göre belli sigma aralıklarına uygulanan kurallar, R ve N sayıları aşağıda belirtilmiştir;

- > 6 sigma: 1_{3s} (R:1, N:2)
- 5-6 sigma: $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$ (R:1, N:2)
- 4-5 sigma: $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ (R:2, N:2)
- 3-4 sigma: $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}/8_X$ (R:2, N:2)
- < 3 sigma: Çoklu kural uygulanır (R:4, N:2)



Şekil 2: Westgard Sigma Kuralları

2.6. Hasta Temelli Kalite Kontrol

Artan test hacmi nedeniyle, analitik hatayı etkili ve maliyet etkin bir şekilde tespit etmek için yeni stratejilere ihtiyaç vardır. Analitik hataları tespit etmek için hasta sonuçlarını kullanan uygulamalara hasta temelli kalite kontrol (HTKK) uygulamaları denir. HTKK, geleneksel KK tekniklerinden önce analitik hatanın başlangıcını tespit edebilen birçok tekniğe sahiptir (31).

Hasta sonuçları kalite kontrol tekniği olarak kullanımı 50 yıldan fazla süre önce literatürde tanımlanmıştır ve hematolojide 40 yıldan fazla bir süredir yaygın olarak kullanılmaktadır. Hoffman ve ark., 1965 yılında klinik kimyada hasta örneği sonucu ile KK tekniği üzerine ilk yayını yapanlar olmuşlardır ve normallerin ortalaması (AON) kullanımı üzerine çalışmışlardır(32). Bu kavramın temeli, birçok hasta örneğinin ortalamasının "normal" olacağı ve popülasyonun referans aralığı içinde olacağı düşüncesidir. Ardışık hasta örneklerinin üre ölçümlerinin ortalamasını belirlemişler, referans aralığının dışındaki sonuçlar hariç

tutulmuş ve kontrol sınırları on hasta örneği ortalamasının %95 güven aralıkları olmuştur. Ardından, farklı analitler (AST, glukoz) ve 10-50 arasında değişen seri büyüklükleri kullanılarak kavramın araştırılmasına devam edilmiştir(33-35). Eğer sistemik hata durumu meydana gelirse, örnek ortalamaları değiştiğini ve hatanın kaynağının araştırması gerektiğini belirtmişlerdir. Hematolojide HTKK uygulamalarının benimsenmesi, uygun maliyetli KK malzemesinin bulunamaması nedeniyle olmuştur. Dorsey, KK için hastanın MCH'sinin günlük ortalamasının kullanımını tanımlamışlar(36), Bull ve ark., MCV, MCH ve MCHC için ağırlıklı hareketli ortalama kavramını bir kesme limit tekniği kullanarak ilk kez tanıtmışlardır (37).

Geçmişte, arayüz veya diğer yazılım araçlarını kullanarak gerçek zamanlı karmaşık hesaplamaları gerçekleştirememek, HTKK tekniklerinin benimsenmesinde önemli bir kısıtlama olmuştur.(31). Daha yakın zamanlarda, arayüz programlarının kullanımı ve bu tekniklerin faydalarının daha iyi anlaşılmasının sağlanmasının ardından, bunların bir KK aracı olarak kullanımını araştırmaya artan bir eğilim olmuştur. Ancak, HTKK prosedürlerinin uygulanması karmaşıktır ve bu tekniklerin İKK kullanımının ötesinde avantajlarıyla ilgili sorular gündemdedir.(38)

Geleneksel İKK stratejileri, belirli bir analit konsantrasyonuna sahip ticari olarak hazırlanmış KK materyallerinin periyodik olarak analizine dayanır. Bu malzemeler genellikle farklı matrislerde, koruyucu maddeler içeren veya içermeyen şekilde hazırlanmıştır. Ancak, analitin farklı veya doğal olmayan formları, insan dışı kaynaklı enzimler veya insan kaynaklarından izolasyon sırasında modifiye edilmiş protein kompleksleri ile, beklenenden farklı bir ölçüm sinyali üretebilir(noncommutable). Sonuç olarak, hasta örneği matrisi, doğru bir şekilde yansıtılamaz(39). Direkt olarak hasta sonuçlarının KK olarak kullanılması bu farklılığın önüne geçilmesini sağlar.

HTKK algoritmalarında her hasta örneği potansiyel olarak KK sürecinin bir parçası haline gelir ve geleneksel KK'nin gözden kaçırabileceği hatalar zamanında tespit edilebilir(38). Sistemik hata meydana geldiğinde (örneğin, kalibrasyon veya reaktif lot değişimi nedeniyle kayma), hata bir sonraki İKK ile tespit edilene kadar devam eder. Pratikte, bazı testlerde, aralıklı hatalar ardışık hasta örneklerinde kayma oluşturabilmekte ve ardından bir sonraki KK'den önce kendiliğinden düzelebilmektedir (40) ve şu anda bunları tespit etmek için etkili bir geleneksel yol bulunmamaktadır.

Geleneksel KK'nin aksine, HTKK uygulamaları testin preanalitik aşamasındaki hataları tespit edebilir. Örneğin, hatalı flebotomi sonucu oluşan hemoliz, hatalı numune tüpü kullanımı (örneğin EDTA içeren tüpe alınması), kötü örnek hazırlığı (örneğin yanlış santrifüj edilmesi) gibi nedenler psödohiperkalemiye sebep olarak hasta sonuçlarında sapma yaratacaktır (41).

Geleneksel KK, göreceli olarak basit bir istatistik modeli tarafından tanımlanır: Gaussian dağılıma sahip iki veya daha fazla KK örneğinin tekrarlanan ölçümleridir. Hareketli ortalama (MA)/medyan istatistikleri daha karmaşıktır. Her yeni örneğin analizi, bir yeni KK etkinliğidir, hasta sonuçları normal olarak dağılmamaktadır ve birçok analitin sirkadiyen ritmi vardır. Bu nedenle analitin özelliklerini bilmek HTKK uygulamalarında önemlidir (31).

Analitlerin İKK materyalleri farklı konsantrasyonlara sahipken, HTKK genellikle bir seviyedeki (ortalama, medyan vb.) yalnızca hesaplanmış hedefe sahiptir (31).

Süreç sigma değeri <4 olan testlerde impresizyon daha fazla olacağından İKK ile analit performansın takip edilmesi yetersiz olabilecek, sürekli KK izlenmesine ihtiyaç duyulacaktır. Bu testlerde HTKK yöntemleri literatürde önerilmiştir (42–44).

HTKK uygulaması için, dahil etme ve hariç tutma kriterleri/ kesme limitleri, seri büyüklüğü veya ağırlık faktörü dahil hesaplama algoritması ve kontrol limitleri belirlenmelidir. Bunlar uygun optimizasyon ve validasyon çalışmaları ile her laboratuvara özel olarak oluşturulmalıdır (45). HTKK algoritmalarını uygulamada kullanılan terminoloji şunlardır(43):

- **Çalışma modu:** Toplu mod ve sürekli mod seçenekleri mevcuttur. Toplu modda, bir seri büyüklüğüne ulaşıldığında hesaplama gerçekleştirilir ve kontrol limitlerinin içindeyse tüm örnekler serbest bırakılır. Sürekli modda ise her yeni test sonucu için ayrı bir hesaplama yapılır. Sürekli mod, daha hızlı gerçek zamanlı hata tespitine olanak tanır ancak daha gelişmiş yazılım gerektirir. AON karakteristik olarak bir toplu mod algoritmasıdır, hareketli ortalama ise sürekli modda hesaplama yapar.
- **Seri büyüklüğü:** Hesaplama içine dahil edilen sonuç sayısıdır. Seri büyüklüğü arttıkça sonuçlar arasında varyasyonu azalarak küçük biasları tespit edilebilmeyi, küçük seri büyüklüğü ise hataları daha erken tespit edebilmeyi sağlar.
- **Ağırlık faktörü:** Yeni sonuçlara daha fazla ağırlık vermek için kullanılan 0 ile 1 arasında değişen katsayıdır. Ağırlık faktörü arttıkça hata tespiti hızlanır ancak daha az alarm oluşur.
- **HTKK teknikleri:** Farklı matematiksel hesaplamalar kullanan tekniklerdir. Her hesaplama algoritmasının kendine özgü özellikleri vardır ve tercih edilmesi, bu özelliklere dayanabilir. Ortalama hesaplamasının, normal dağılmış ve sonuçlarda düşük bir varyasyona sahip test sonuçları için uygun olduğu kabul edilirken, medyan hesaplamaları genellikle normal olarak dağılmamış test sonuçları ve daha aşırı sonuçlar veya aykırı değerler içeren testler için daha güçlüdür(46). Medyan

ve ortalama hesaplamaları için, bir parti boyutu seçilmesi gerekirken, EWMA için 0 ile 1 arasında bir ağırlık faktörü gereklidir.

- Normallerin Ortalaması (Average of Normals-AoN)
 - Hareketli Ortalama (Moving Average-MA)
 - Hareketli Medyan (Moving Median)
 - Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama (Exponentially Weighted Moving Average-EWMA)
 - Hareketli Standart Sapma (Moving standard deviation-MovSD)
 - Aykırı Sonuçların Hareketli Toplamı (Moving sum of outliers-MovSO)
- **Dışlama kriterleri:** Hastaların özelliklerine (demografik veri, servis-poliklinik) göre hasta sonuçlarını dışlanmasıdır. Hesaplama algoritmasından aykırı sonuç üreten sonuçları çıkarmayı amaçlar ve dahil edilen test sonuçlarındaki varyasyonu azaltır. Test sonuçlarındaki varyasyonun azaltılması, ortalama değerlerdeki varyasyonu azaltır ve daha sıkı kontrol limitlerinin uygulanmasını sağlar, böylece daha küçük sistemik hataların tespit edilmesine olanak tanır. Hastane bölümü (47,48), poliklinik/yatan hasta (48), hafta içi/hafta sonu(49), vb. dahil etme kriterleri herhangi bir değişkene dayanabilir. Ancak algoritma hesaplamalarından çok fazla sonucun dışlanması, algoritmanın daha az sıklıkla hesaplandığı ve alarmlarının gecikmiş olabileceği anlamına gelir(45).
 - **Kesme limitleri:** Hasta sonuç değerine göre sonuçların algorithmadan dışlanmasıdır. Uç değerleri ortadan kaldırarak popülasyonun varyasyonunu azaltır. Kesme sınırları kullanıldığında, aşırı sistemik hatalar, test sonuçları içeren tüm üretilen sistemik hataların dışlanması nedeniyle algılanamaz hale gelebilir(45,50).
 - **Kontrol limitleri:** HTKK alarımının tetiklendiği eşik değerlerdir. Bu sınırlar genellikle popülasyona dayalı SD kurallarına(51,52), referans değişim değerine(48), kalıp olarak kullanılan laboratuvar geçmiş laboratuvar sonuçlarına algoritmalar uygulandıktan sonra gözlemlenen minimum ve maksimum değerlerine(50) veya diğer ilgili istatistiksel yaklaşımlara(53) dayanır.
 - **Dönüşüm:** Özellikle çarpık dağılıma sahip olan verilerin logaritma, karekök, Box-Cox veya diğer hesaplama yöntemleriyle normal dağılıma dönüştürülmesidir. Popülasyon varyasyonunu azaltarak algorithmaya katkıda bulunur(54).

- **Optimizasyon:** Yanlış pozitif alarm sayısının düşük ve gerçek pozitif alarm sayısının yüksek olduğu algoritmanın oluşturulması için kuralların belirlenmesidir(45).
 - *Deneme-yanılma:* En yaygın kullanılan yöntemdir, istatistik veya kapsamlı veri analizi gerektirmez. Bu yaklaşım genellikle çok fazla alarmını kabul etmemeye dayanır ve bu gereklilik doğrultusunda dışlama kriterleri, hesaplama algoritması ve kontrol limitleri seçilir. Ancak, bu yöntemin kullanılması, algoritmaların bias saptama özellikleri hakkında herhangi bir içgörü kazanılmadığı anlamına gelir ve gerçekten optimal bir MA prosedürünün uygulanıp uygulanmadığına dair bir fikir edinilmez. (45).
 - *Grafiksel gösterim:* Kontrol limit grafiğinde algoritma değerlerini işaretleyerek bias tespitini göstermektir(55).
 - *Güç fonksiyon analizi:* Bias tespit olasılığı, veri setine sistematik hatanın eklenmesinden sonra alarm oluşturan algoritma değerlerinin yüzdesidir. Bu analiz öncelikle İKK kurallarının performansını detaylı bir şekilde incelemek ve optimal KK prosedürlerini elde etmek için tanımlanmıştır(56), daha sonra HTKK algoritmalarının performansını değerlendirmek için kullanılmıştır(57).
 - *TEa belirleme olasılığı:* Veri setine %TEa eklenerek bias simülasyonu yapılması ve %90'nın üstünde hata tespit olasılığı olan algoritmaların optimal algoritma seçilmesidir(51).
 - *Hatanın başlangıcından tespitine kadar olan ortalama veya ortanca hasta örneği sayısı (ANPed, MNPed):* Veri setine ara ara %TEa düzeyinde bias eklenerek çok kez simülasyonu yapılması ile hatanın kaçınıcı hastada tespit edildiği belirlenir. Elde edilen sonuçların ortalama veya ortanca değerleri optimizasyon ve validasyon için kullanılır(58).
 - *Bias saptama eğrileri:* Hata tespiti, sistematik hata tespiti için gereken test sonuçlarının sayısı kullanılarak simüle edilir. HTKK performansı, ortalama test sonucu sayısı (bias saptama eğrileri) veya hatayı %90, %95 veya %100 olasılıkla saptamak için gereken test sonucu sayısı (validasyon grafikleri) olarak sunulur (47,50).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda, 2023/121 protokol numaralı etik kurul onayı ile gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmadır.

3.1. Analitlerin Seçilmesi ve Verilerin Elde Edilmesi

Çalışmaya laboratuvarımız rutin biriminde bulunan Beckman Coulter AU5821 otoanalizöründe (Shizuoka, Japonya) analiz edilmiş testler dahil edilmiştir. Testler, firmanın orijinal kitleyle analiz edilmiş olup kalibrasyon ve iki seviye iç kalite kontrolleri yine aynı firma tarafından sağlanan kalibratör ve kontrol serumlar ile yapılmıştır. Bu otoanalizörün 2021 ve 2022 yıllarına ait iç kalite kontrol, dış kalite değerlendirme ve hasta sonuçları retrospektif olarak laboratuvar bilgi sistemi (LIS, Ventura Yazılım; ALIS) kayıtlarından retrospektif olarak elde edilmiştir.

Her bir test için iki seviye İKK materyali günlük çalışıldı (Tablo 4). Çalışmada İKK materyali olarak kullanılan Beckman Coulter Serum Control 1 ve 2 örneklerindeki konsantrasyon değerleri referans alınarak sırasıyla Seviye 1 ve Seviye 2 kalite kontrol materyali olarak adlandırıldı. Çalışmaya dahil edilen testler için İKK materyali olarak Seviye 1 için 1043, 1045; Seviye 2 için 1044, 1046 lot numaralı Beckman Coulter Serum Control (Clare, Ireland) örnekleri kullanıldı.

Bu çalışmada dış kalite kontrol materyali olarak laboratuvarımıza ihale usulü ile temin edilen BIO-RAD External Quality Assurance Services Clinical Chemistry (Monthly) dış kalite değerlendirme programına ait örnekler kullanıldı (Tablo 4). Dış kalite kontrol değerlendirme raporlarına katılımcısı olduğumuz dış kalite değerlendirme programının web sitesi üzerinden (www.qcnet.com) laboratuvara ait kullanıcı kodu ve şifre ile ulaşım sağlandı. DKK materyali olarak 211800 lot numaralı siklus 19, 211900 lot numaralı siklus 20, 212000 lot numaralı siklus 21 BIO-RAD External Quality Assurance Services Clinical Chemistry (Monthly) Program örnekleri (Irvine, USA) kullanıldı.

İç ve dış kalite kontrol verilerinden 2021 ve 2022 yıllarına ait süreç sigma değerleri hesaplandı. 2021 yılı ortalama süreç sigma değerlerine göre testler gruplara ayrıldı. Sigma değeri <4 olan testlerin hepsi; 4-6 arası ve 6 sigma üzeri testlerden günlük sonuç sayısı >150 üzeri olan, ölçüm yöntemi birbirinden farklı toplamda 16 test çalışmaya alındı.

Çalışmaya Ocak 2021-Aralık 2022 tarihleri arasındaki, rutin laboratuvarında bulunan analizörden elde edilen klinik kimya test parametrelerinin tüm hasta sonuçları dahil edildi. Sonuçlar hastanemizde kullanılan LIS'ten çalışma tarihine göre sıralı olarak alındı.

2021 yılı hasta verilerine hasta temelli kalite kontrol algoritmaları uygulandı. Çalışma sürecinde hangi testler için HTKK'nin uygun olduğu, uygun olan testlerde hangi algoritmalarla çalışılmanın en uygun olacağı belirlendi. 2022 yılı hasta verileriyle algoritmalar simüle edildi.

Tablo 4:Çalışılan Testler İçin Kullanılan Kalite Kontrol Materyalleri ve Özellikleri					
İÇ KALİTE KONTROL			DIŞ KALİTE KONTROL		
Ürün Adı	Örnek Türü ve Çalışılan Test Sayısı	Uygulama Sıklığı	Ürün Adı	Örnek Türü	Uygulama Sıklığı
Beckman Coulter Serum Control	Liyofilize, 2	Günlük	BIO-RAD External Quality Assurance Services Clinical Chemistry (Monthly) Program	Liyofilize	Aylık

3.2. Testlerin Ölçüm Yöntemleri, Ölçüm Aralıkları ve Referans Aralıkları

Tablo 5 :Çalışmaya Dahil Edilen Testlerin Ölçüm Yöntemleri ve Referans Aralıkları

Testin Adı	Ölçüm Yöntemi	Referans Aralık	Birim
Albumin	Fotometrik Kolorimetrik (BCG)	35-52	g/L
Demir	Fotometrik Kolorimetric (TPTZ (2,4,6-Tri-(2-piridil)-5-triazin))	K: 60-180 E: 70-180	µg/dL
Kalsiyum	Fotometrik Kolorimetrik (Arsenazo III)	8.8-10.6	mg/dL
Magnezyum	Fotometrik Kolorimetrik Test (Ksilidil mavisi)	1.7-2.55	mg/dL
Potasyum	İyon Spesifik Elektrod ile İndirekt	3.5-5.1	mmol/L
Sodyum	İyon Spesifik Elektrod ile İndirekt	136-146	mmol/L
Total Protein	Fotometrik Kolorimetrik (Biüret)	66-83	g/L
ALT	Kinetik-UV, Pridoksal-5'-fosfatsız	0-45	U/L
BUN*	Kinetik UV (Üreaz/Glutamat Dehidrogenaz)	6-20	mg/dL
İnorganik Fosfat	Fotometrik UV Test (Molibdat)	0-18 yaş: 4-7 >18yaş: 2.5-4.5	mg/dL
GGT	Kinetik Kolorimetrik (IFCC)	0-55	U/L
Glukoz	Enzimatik UV (Hekzokinaz/Glukoz-6-P Dehidrogenaz)	70-100	mg/dL
Kreatinin	Kinetik Kolorimetrik Jaffe (IFCC-izlenebilir)	K: 0.51-0.95 E: 0.67-1.17	mg/dL
LDH	Kinetik UV Test (IFCC)	0-248	U/L
Trigliserit	Enzimatik Kolorimetrik (Gliserol Kinaz-Gliserol Fosfat Oksidaz-Peroksidaz)	50-150	mg/dL
Ürik Asit	Enzimatik Kolorimetrik (Ürikaz-Peroksidaz)	2.6-7.2	mg/dL

*Laboratuvarımızda Üre ölçülmektedir. Sonuç 2,14'e bölünerek BUN olarak raporlanmaktadır.

3.3. Süreç Sigma Değeri Hesaplanması

İç kalite kontrol verilerinden elde edilen ortalama %CV, dış kalite kontrol verilen elde edilen ortalama %bias değerleri ve toplam izin verilebilir hata kaynağı olarak CLIA 2024 kriterleri (59) esas alınarak süreç sigma değeri şu formülle hesaplanmıştır(25):

$$\text{Süreç sigma} = \frac{\%TEa - |\%Bias|}{\%CV}$$

3.4. Algoritmaların Veri Setlerine Uygulanması

2021 yılına ait hasta verileri için her bir teste ait Excel tabloları oluşturuldu. Veriler, çalışma tarihine göre sıralandı ve analitik aralık dışındaki veriler ile reddedilen örnekler dışlandı. Daha sonra, farklı seri büyüklükleriyle hareketli ortalama, hareketli medyan ve farklı katsayılarla üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmaları tüm veri setine uygulandı. Algoritmanın dağılım grafiği zaman ekseninde çizildi.

3.4.1. Hareketli Ortalama

Hareketli ortalama (Moving Average-MA), veri setinde bir pencere boyunca hareket ettirilmesi ve bu pencere içindeki değerlerin aritmetik ortalamasının alınmasıyla hesaplanır. Algoritmaya dahil olabilecek yeni bir hasta sonucu çıktığında, pencere bir sonraki veri noktasına geçer ve işlem tekrarlanır(54). Seri büyüklüğü hesaplanacak ortalama dahil edilecek veri sayısını ifade eder. Bu çalışmada 10, 25, 50, 75 ve 100 seri büyüklükleri araştırıldı ve karşılaştırıldı.

$$MA_t = \frac{\sum_{(t-n)}^t x}{n}$$

t: hareketli istatistiğin hesaplandığı zaman

n: Seri büyüklüğü

x: Algoritmaya katılacak hasta sonucu

3.4.2. Hareketli Ortanca

Hareketli medyan (Moving Median-MM), hareketli ortalama olduğu gibi seçilen pencere büyüklüğündeki serinin ortanca değeri hesaplanır. Algoritmaya dahil olabilecek yeni bir hasta sonucu üretildiğinde penceredeki ilk hasta sonucu bırakılır, yeni hasta sonucu hesaplama dahil olur. Bu çalışmada 10, 25, 50, 75 ve 100 seri büyüklükleri veri setlerine uygulanmıştır.

$$MM_t = Ortanca(x_{t-n}, x_{t-n+1}, \dots, x_t)$$

t: hareketli istatistiğin hesaplandığı zaman

n: Seri büyüklüğü

x: Algoritmaya katılacak hasta sonucu

3.4.3. Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama

Üstel ağırlıklı hareketli ortalama (Exponential Weighted Moving Average- EWMA), bir zaman serisi içindeki verilerin belirli bir pencere boyunca hareket ettirilip, her veri noktasının ağırlığının belirlendiği ve bu ağırlıkların zamanla azaldığı bir ortalama türüdür(60). Daha fazla ağırlık verilen veriler, hesaplama sürecinde daha fazla etki yapar. Bu, son verilere daha fazla vurgu yapmak için kullanılan algoritma çeşididir. Bu çalışmada 0.01, 0.02, 0.05, 0.1 ve 0.2 katsayılar veri setlerine uygulanmıştır.

$$EWMA_t = (1 - \lambda).EWMA_{t-1} + \lambda.x_t$$

t: hareketli istatistiğin hesaplandığı zaman

λ : ağırlık katsayısı

x: Algoritmaya katılacak hasta sonucu

3.5. Kontrol Limitlerinin Belirlenmesi

Her bir analitin tüm algoritmaları için uygun alt ve üst kontrol limit belirlendi. Kontrol limitleri belirlenirken literatürde bulunan uç değerlerin veri setinden çıkarılması sonrasında uygulanan algoritmaların en küçük ve en büyük değerleri, ± 3 SD değerleri, 5.-95. yüzdeler dilimler gibi uygulamaların veri setinde azalmaya sebep olmasından dolayı 0.05. ve 99.95. yüzdeler dilimlerin kontrol limiti olarak belirlenmesine karar verildi.

3.6. Güç Fonksiyon Analizinin Yapılması

Kontrol limitleri belirlenmiş 2021 veri setine -%80, -%60, -%40, -%25, -%20, -%15, -%10, -%8, -%6, -%4, -%2, %2, %4, %6, %8, %10, %15, %20, %25, %40, %60, %80 ve %100 oranlarında bias değerleri uygulanarak veri setinde alarm oluşması sağlandı. Biaslı alarm sayısı toplam veri seti sayısına oranlanarak alarm bulma yüzdesi belirlendi(47), bu verilerle güç fonksiyon grafikleri çizildi. Güç fonksiyonu grafikleri, x ekseninde çalışılan bias ve y ekseninde oluşturulan alarmlarının %'si çizilerek oluşturuldu(56).

3.7. Bias Belirleme Simülasyonu Uygulaması ve Grafikleri

Algoritmaların bias belirlemesi için gereken hasta sonuçlarının sayısını araştırmak için 2021 veri setinin ardışık 10 noktasına 500 hasta biassız, 1000 hastaya -%80, -%60, -%40, -%25, -%20, -%15, -%10, -%8, -%6, -%4, -%2, %2, %4, %6, %8, %10, %15, %20, %25, %40, %60, %80 ve %100 oranlarında bias değerleri uygulanarak bias simülasyonu yapıldı, olası hatayı ortanca kaçınıcı hastada saptadığı tespit edildi(47). En küçük, en büyük, ortalama ve ortanca değerleriyle Box-Plot grafikleri çizildi(50).

3.8. En Uygun Algoritmaların Seçilmesi ve Performanslarının Değerlendirilmesi

Testlerin CLIA 2024 %TEa hedefleri esas alınarak algoritmaların alarm saptama yüzdesi ve en erken alarm oluşturduğu ortalama hasta sayısı literatüre önerdiğimiz puanlama sistemi ile puanlandı(Tablo 6). Algoritmaların aldığı toplam puan ile her testin negatif ve pozitif bias yönündeki optimal algoritmaları belirlendi.

Tablo 6:Optimal Algoritmayı Belirlemek için Puanlama Sistemi

Algoritmanın Alarm Saptama Yüzdesi (x)	Puan	Algoritmanın En Erken Alarm Oluşturduğu Ortanca Hasta Sayısı (y)
$x \geq \%95$	5 puan	$y \leq 20$
$\%95 > x \geq \%90$	4 puan	$20 < y \leq 30$
$\%90 > x \geq \%80$	3 puan	$30 < y \leq 50$
$\%80 > x \geq \%70$	2 puan	$50 < y \leq 80$
$\%70 > x \geq \%50$	1 puan	$80 < y \leq 100$
$x < \%50$	Algoritma uygun değil	$y > 100$

		Alarm larm Oluşturduğu Ortanca Hasta Sayısı (y)				
		5	4	3	2	1
Alarm Saptama Yüzdesi (x)	5	10	9	8	7	6
	4	9	8	7	6	5
	3	8	7	6	5	4
	2	7	6	5	4	3
	1	6	5	4	3	2

Optimal algoritması belirlenen testlerin kontrol limitleri, güç fonksiyon ve bias simülasyonu grafikleri oluşturuldu. Optimal algoritması belirlenemeyen testlerin dağılımının görülmesi için MA50, MM50, EWMA0.05 algoritmalarının kontrol limit grafikleri verildi, güç fonksiyon ve bias simülasyonu grafikleri verilmedi ancak örnek olması açısından sadece

kreatinin testi için bu grafikler kontrol limit grafiklerinde verilen algoritmaların grafikleri gösterildi.

3.9. 2022 Hasta Verileriyle Simülasyon

2022 yılı hasta verilerine algoritmalar 2021 veri setiyle oluşturulmuş kontrol limitleri uygulandı.

Ortalama, SD, %CV, %bias hesaplamaları ve sigma skorlarının hesaplanmasında, güç fonksiyon analizinin yapılmasında Microsoft Office Excel Professional Plus 2021 ve bias simülasyonu grafiklerinin oluşturulmasında Graphpad Prism9 ücretsiz deneme versiyonu kullanıldı.



4. BULGULAR

4.1. Analitlerin Seçilmesi ve Verilerin Elde Edilmesi

Çalışma için 01.01.2021-31.12.2022 tarihleri arasında testlerin tüm hasta sonuçları alındı. Bu sonuçlardan reddedilen ve lineer ölçüm aralıklarının dışında olan sonuçlar dışlandıktan sonra kalan toplam hasta sonuç sayıları ve ortalama günlük sonuç sayıları Tablo 7’de sunulmuştur.

Tablo 7:2021 ve 2022 yılları toplam ve ortalama hasta sonuç sayıları

Testin Adı	Lineer Ölçüm Aralığı	2021 Yılı Toplam Hasta Sonucu Sayısı	2022 Yılı Toplam Hasta Sonucu Sayısı	2021 Günlük Ortalama Sonuç Sayısı	2022 Günlük Ortalama Sonuç Sayısı
Albumin	15-60 g/L	87,740	165,168	355	658
Demir	10 – 1000 µg/dL	33,153	43,529	134	173
Kalsiyum	4 – 20 mg/dL	84,646	103,106	343	411
Magnezyum	0.5 – 22.5 mg/dL	66,869	82,643	271	329
Potasyum	1- 10 mmol/L	120,021	138,481	486	552
Sodyum	50 – 200 mmol/L	120,096	138,825	486	553
Total Protein	30 – 120 g/L	58,091	70,141	235	279
ALT	3-500 U/L	145,745	164,482	590	655
BUN	5-300 mg/dL	126,602	148,570	513	592
İnorganik Fosfat	1 – 20 mg/dL	59,637	77,646	241	309
GGT	5 - 1200 U/L	64,149	84,040	260	335
Glukoz	1 – 800 mg/dL	122,590	141,695	496	565
Kreatinin	0.06 – 25 mg/dL	157,832	178,250	639	710
LDH	25 - 1200 U/L	57,832	68,597	234	273
Trigliserit	10 – 1000 mg/dL	37,605	49,327	152	197
Ürik Asit	1.5 – 30 mg/dL	62,671	76,716	254	306

Bu tabloda tüm testlerde 2022 sonuç sayılarının 2021’e göre arttığı görülmektedir.

4.2. Süreç Sigma Düzeyi Hesaplanması

2021 ve 2022 yıllarına ait iç ve dış kalite kontrol verilerinden hesaplanan süreç sigma değerleri Tablo 8 ve 9’da verilmiştir.

Tablo 8: Testlerin 2021 yılı analitik performans özellikleri

Testin Adı	İç Kalite Kontrol				Dış Kalite Kontrol		Süreç Sigma (CLIA 2024)	TEa(CLIA 2024)
	Seviye 1		Seviye 2		Ortalama %CV	%Bias		
	Hedef Değer	%CV	Hedef Değer	%CV				
Albumin	23.6	1.96	45	1.65	1.81	1.74	3.46	%8
Demir	69.8	2.15	217	1.31	1.78	3.24	6.60	%15
Kalsiyum	8.8	1.78	12.5	1.50	1.65	1.08	4.51	1 mg/dL ^a
Magnezyum	2.58	1.74	4.06	1.87	1.81	1.77	7.33	%15
Potasyum	3.91	1.39	6.63	1.18	1.29	0.92	4.49	0.3 mmol/L ^a
Sodyum	121	1.05	153	0.91	0.98	0.94	2.00	4 mmol/L ^a
Total Protein	39.9	2.17	75.1	2.02	2.10	1.30	3.20	%8
ALT	43.6	2.91	124	2.22	2.59	1.72	5.13	%15 veya ± 6 U/L ^b
BUN	40.7	3.10	173	2.97	3.03	2.06	2.29	%9 veya ± 2 mg/dL ^b
Fosfat	6.7	2.80	11.6	3.08	2.94	4.69	1.80	%10 veya ± 0.3 mg/dL ^b
GGT	63.1	1.82	165	1.54	1.68	1.15	8.23	%15 veya ± 5 U/L ^b
Glukoz	96.8	1.60	234	1.70	1.65	2.56	3.30	%8 veya ±6 mg/dL ^b
Kreatinin	1.2	2.60	5.18	2.18	2.40	1.80	3.42	%10 veya ± 0.2 mg/dL ^b
LDH	149	3.50	546	2.75	3.15	2.38	4.01	%15
Trigliserit	146	2.92	330	3.02	2.97	5.28	3.28	%15
Ürik Asit	6.05	1.87	9.28	1.76	1.82	2.48	4.14	%10

a: Belirtilen testlerin CLIA 2024'e göre izin verilen toplam hata yüzdesi ilgili testin aylık DKK hedef değerine göre değişmektedir.

b: Belirtilen testlerin CLIA 2024'e göre izin verilen toplam hata yüzdesi ilgili testin aylık DKK hedef değerine belirlenir, hesaplanan yüzdelere büyük olan seçilir.

Tablo 9: Testlerin 2022 yılı analitik performans özellikleri

Testin Adı	İç Kalite Kontrol			Dış Kalite Kontrol	2021 Yılı Süreç Sigma (CLIA 2024)	2022 Yılı Süreç Sigma (CLIA 2024)	TEa (CLIA 2024)
	Seviye 1 %CV	Seviye 2 %CV	Ortalama %CV				
Albumin	1.82	1.61	1.72	2.20	3.46	3.37	%8
Demir	2.29	1.76	2.04	3.16	6.60	5.80	%15
Kalsiyum	1.62	1.41	1.52	1.77	4.51	5.40	1 mg/dL ^a
Magnezyum	2.04	1.95	1.99	1.53	7.33	6.76	%15
Potasyum	1.45	1.28	1.37	2.54	4.49	4.01	0.3 mmol/L ^a
Sodyum	1.15	1.04	1.09	1.71	2.00	1.22	4 mmol/L ^a
Total Protein	2.17	2.09	2.13	2.89	3.20	2.39	%8
ALT	3.06	2.34	2.72	2.22	5.13	4.69	%15 veya ± 6 U/L ^b
BUN	3.38	3.05	3.22	3.76	2.29	1.63	%9 veya ± 2 mg/dL ^b
Fosfat	3.35	3.50	3.43	4.02	1.80	1.75	%10 veya ± 0.3 mg/dL ^b
GGT	2.21	2.05	2.13	2.55	8.23	5.85	%15 veya ± 5 U/L ^b
Glukoz	1.59	1.62	1.61	3.29	3.30	2.93	%8 veya ±6 mg/dL ^b
Kreatinin	2.76	2.62	2.70	4.45	3.42	2.06	%10 veya ± 0.2 mg/dL ^b
LDH	4.13	2.89	3.57	2.36	4.01	3.54	%15
Trigliserit	3.08	2.85	2.96	3.39	3.28	3.92	%15
Ürik Asit	1.76	1.68	1.72	2.96	4.14	4.09	%10

a: Belirtilen testlerin CLIA 2024'e göre izin verilen toplam hata yüzdesi ilgili testin aylık DKK hedef değerine göre değişmektedir.

b: Belirtilen testlerin CLIA 2024'e göre izin verilen toplam hata yüzdesi ilgili testin aylık DKK hedef değerine belirlenir, hesaplanan yüzdelerden büyük olan seçilir.

Bu tablolarda bütün testler için her iki kontrol düzeyinde %CV ve %bias değerlerinin de beş yıl boyunca <5 olduğu görülmektedir.

4.3. Kontrol Limitlerinin Belirlenmesi

Her parametre için oluşturulan veri setlerine farklı seri büyüklükleriyle hareketli ortalama, hareketli ortanca ve farklı ağırlık faktörleriyle üstel ağırlıklı hareketli ortalama formülleri uygulandı ve kontrol limitleri belirlendi. MA ve MM algoritmalarında seri büyüklüğü arttıkça AKL'nin arttığı, ÜKL'nin azaldığı; EWMA algoritmalarında katsayı arttıkça AKL'nin azaldığı, ÜKL'nin arttığı bulunmuştur. Belirlenen kontrol limitleri Tablo 10, 11 ve 12'de verilmiştir.

Tablo 10: Hareketli Ortalama Algoritmaları için Belirlenen Kontrol Limitleri

Testin Adı	MA10		MA25		MA50		MA75		MA100	
	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL
Albumin	28.5	45.7	30.3	44.4	35.2	44.0	36.2	43.6	36.1	43.4
Demir	37.4	119.4	46.4	97.2	50.8	92.0	53.1	86.5	54.1	83.5
Kalsiyum	8.6	10.4	8.9	10.1	9.0	10.0	9.1	10.0	9.1	10.0
Magnezyum	1.7	2.6	1.8	2.4	1.8	2.4	1.8	2.3	1.8	2.2
Potasyum	3.8	5.0	4.0	4.7	4.1	4.6	4.1	4.6	4.2	4.6
Sodyum	132.1	142.5	133.0	141.8	133.0	141.8	133.0	141.8	133.0	141.8
Total Protein	59.5	77.5	62.5	74.9	63.9	73.9	65.1	73.3	65.1	73.3
ALT	11.9	93.4	14.5	67.2	16.5	56.7	17.3	55.0	17.7	53.5
BUN	9.8	41.1	11.6	31.0	12.9	27.4	13.4	25.5	13.8	24.7
İnorganik Fosfat	2.7	5.1	2.9	4.6	3.0	4.4	3.1	4.3	3.1	4.3
GGT	14.8	217.9	18.6	144.2	21.9	106.1	23.8	93.9	25.7	83.3
Glukoz	82.8	193.5	87.8	168.3	91.1	154.3	93.2	150.4	94.3	146.8
Kreatinin	0.4	3.3	0.5	2.7	0.6	2.1	0.6	1.8	0.6	1.8
LDH	153.2	483.8	166.7	410.4	173.7	374.0	175.4	350.7	175.1	328.1
Trigliserit	38.7	279.9	42.2	223.9	53.1	190.0	58.2	182.5	63.6	177.2
Ürik Asit	3.3	7.9	3.9	6.7	4.3	6.2	4.5	6.1	4.5	6.1

AKL: Alt Kontrol Limiti
ÜKL: Üst Kontrol limiti

Tablo 11: Hareketli Ortanca Algoritmaları için Belirlenen Kontrol Limitleri

Testin Adı	MM10		MM25		MM50		MM75		MM100	
	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL
Albumin	27.4	46.3	33.6	45.2	35.4	44.4	36.8	44.2	37.2	44.0
Demir	27.5	115.5	39	97	46.5	90	49.0	82.0	50.0	80.5
Kalsiyum	8.5	10.4	9	10.1	9.2	10.1	9.2	10	9.2	10
Magnezyum	1.7	2.2	1.8	2.2	1.8	2.1	1.8	2.1	1.9	2.1
Potasyum	4.2	4.6	4.0	4.7	4.1	4.6	4.1	4.6	4.2	4.6
Sodyum	132	142.5	133	142	134	142	134	142	135	142
Total Protein	58.8	77.6	63.3	75.7	65.4	74.8	65.9	74.2	66.5	74
ALT	10.0	51.0	12.0	34.0	13.5	28.0	14.0	26.0	14	24.5
BUN	8.5	32.6	10.0	22.0	11.0	19.1	12.0	18.0	12	17.0
İnorganik Fosfat	2.5	5.1	2.8	4.7	2.9	4.3	3.0	4.2	3	4.1
GGT	12.0	78.0	14.0	43.0	16.0	34.5	17.0	33.0	17.5	31.5
Glukoz	80.5	171.5	84.0	149.0	86.0	136.0	87.0	133.0	88.0	129.0
Kreatinin	0.3	1.9	0.4	1.2	0.5	1.0	0.5	0.9	0.6	0.9
LDH	146.0	430.9	146.0	430.9	159	324.4	164	306	165	282
Trigliserit	34.0	251	37.5	190	40.4	159	44	152	45	148.5
Ürik Asit	3.1	7.6	3.5	6.5	3.9	6	4.2	5.9	4.2	5.7

AKL: Alt Kontrol Limiti
ÜKL: Üst Kontrol limiti

Tablo 12: Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama Algoritmaları için Belirlenen Kontrol Limitleri

Testin Adı	EWMA0.01		EWMA0.02		EWMA0.05		EWMA0.1		EWMA0.2	
	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL	AKL	ÜKL
Albumin	37.2	42.9	36.7	43.3	33.8	44.0	30.2	44.7	28.6	45.7
Demir	57.0	81.6	54.6	85.2	50.0	93.5	45.2	103.9	36.1	120.8
Kalsiyum	9.1	9.9	9.1	10.0	9.0	10.1	8.8	10.2	8.5	10.5
Magnezyum	1.9	2.1	1.8	2.2	1.8	2.3	1.7	2.4	1.7	2.6
Potasyum	4.1	4.6	4.2	4.6	4.1	4.7	4.0	4.8	3.8	5.0
Sodyum	135.1	141.1	134.7	141.4	133.8	141.7	133.0	141.9	131.8	142.5
Total Protein	65.7	72.8	65.0	73.3	63.9	74.3	61.8	75.6	58.4	78.4
ALT	19.2	46.2	18.0	51.7	16.1	60.8	14.4	76.4	12.3	113.2
BUN	8.3	23.4	12.5	24.9	12.6	29.1	11.4	35.1	9.9	46.7
İnorganik Fosfat	3.1	4.1	3.1	4.2	3.0	4.5	2.9	4.8	2.6	5.2
GGT	28.1	75.6	25.9	90.9	22.0	124.1	19.0	166.3	15.7	255.6
Glukoz	97.9	138.9	94.7	146.1	90.8	159.8	83.6	165.5	83.0	210.4
Kreatinin	0.7	1.4	0.6	1.7	0.5	2.3	0.5	2.8	0.4	3.6
LDH	184.3	299.0	178.5	328.0	171.7	380.8	171.7	380.8	154.0	494.7
Trigliserit	87.2	165.2	69.3	177.5	53.6	207.0	44.5	247.4	39.7	306.7
Ürik Asit	4.7	5.9	4.5	6.0	4.2	6.4	3.8	7.1	3.4	8.1

AKL: Alt Kontrol Limiti
ÜKL: Üst Kontrol limiti

4.4. Güç Fonksiyon Analizinin Yapılması

Çalışmaya dahil edilen her test ve algoritma için veri setlerine negatif ve pozitif yönde %biaslar eklenerek algoritmanın alarm bulma yüzdeleri bulundu, bu verilerle güç fonksiyon grafikleri oluşturuldu. CLIA 2024 TEa %bias seviyelerindeki değerleri incelendi. Genellikle MA ve MM algoritmalarında seri büyüklüğü arttıkça alarm oluşturma yüzdesinin arttığı; EWMA algoritmalarında katsayı arttıkça arttıkça alarm oluşturma yüzdesinin azaldığı bulunmuştur. Tablo 13'te algoritmaların TEa seviyesindeki %bias ile alarm oluşturma yüzdeleri verilmiştir.

4.5. Bias Belirleme Simülasyonu Uygulaması ve Grafikleri

Veri setlerinin 10 farklı noktasına negatif ve pozitif yönde % biaslar eklenerek alarm oluşması için gereken en küçük, en büyük, ortalama ve ortanca hasta sayıları belirlendi. Bu verilerle bias simülasyon grafikleri oluşturuldu. Genellikle MA ve MM algoritmalarında seri büyüklüğü arttıkça en erken alarm oluşturduğu hasta sayısının arttığı; EWMA algoritmalarında katsayı arttıkça arttıkça en erken alarm oluşturduğu hasta sayısının azaldığı bulunmuştur. Negatif ve pozitif bias belirleme için gereken ortanca hasta sonuç sayıları Tablo 14'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 13: Testlerin CLIA 2024 TEa seviyesinde Algoritmaların %Bias ile Alarm Oluşturma Yüzdeleri

Testin Adı	Bias Yönü	MA10	MA25	MA50	MA75	MA100	MM10	MM25	MM50	MM75	MM100	EWMA0.01	EWMA0.02	EWMA0.05	EWMA0.1	EWMA0.2
Albumin	Negatif	0.4	0.5	6.2	12.8	10.5	0.3	2.4	3.2	6.6	9.6	32.3	18.8	2.4	0.6	0.4
	Pozitif	24.3	48.6	58.7	69.6	74.7	24.1	50.6	74.8	80.9	86.3	91.1	77	58.5	41.6	24.7
Demir	Negatif	0.7	2	3.7	6.5	7.9	0.3	0.8	4.8	7.0	8	16.3	9.6	3.7	2.1	0.5
	Pozitif	0.9	8.3	13.3	34.9	55.8	1.6	5.7	9.3	34.4	41.2	76.9	42.9	11.7	3.4	1.3
Kalsiyum	Negatif	41.1	96	99.9	100	100	16.5	97.0	100	100	100	99.6	99.6	99.4	82.8	25.1
	Pozitif	73.8	98.5	99.8	99.9	99.9	78.2	99.6	99.9	100	100	99.6	99.6	98.8	94.3	60.4
Magnezyum	Negatif	72.7	99.5	99.7	99.8	99.9	45.9	97.6	100	100	100	99.7	99.6	99.4	93.3	43.8
	Pozitif	0.7	19.6	14.7	45.5	91.4	49	69.8	84.7	93.6	98.7	99.6	86.5	9.2	0.7	0.4
Potasyum	Negatif	8.0	50.6	85.6	96.1	99.6	5.9	43.3	88.9	90.1	99.8	99.8	99.6	75.6	28.6	5.4
	Pozitif	10	54.2	91.2	97.7	99	10.1	56.7	91.3	95.5	96.5	99.7	99.1	81.7	30.7	5
Sodyum	Negatif	48.0	80.8	95.7	98.8	99.5	99.4	99.5	95.3	79.6	36.6	32.8	74.6	95.7	95.9	99.6
	Pozitif	70	88.8	94.1	96.9	97.5	99.4	97.6	92.1	85.9	70.3	67.2	89.6	91.2	93.3	93.6
Total Protein	Negatif	3.3	21.7	46.1	76.8	86.2	1.1	17.7	69.2	86.5	96.3	97.2	84.1	45.8	10.7	1.8
	Pozitif	18.2	56.3	80.1	88.9	45	24.7	58.5	80.4	91.4	94.8	98	92	70.1	41.4	10.5
ALT	Negatif	1.0	1.8	3.6	4	3.8	1	4.7	7.3	13.2	9.2	2.9	4.6	2.7	2	1.2
	Pozitif	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	0.4	1.3	3.4	7.6	0.3	0.2	0.3	0.3	0.2
BUN	Negatif	0.5	1	2.8	3.5	5.5	0.2	1.6	2.5	16.4	12.1	0.2	5	3.1	0.9	0.5
	Pozitif	0.2	0.3	0.4	0.6	0.7	0.1	0.2	1.2	2.8	13.7	0.5	0.6	0.3	0.2	0.1
Fosfat	Negatif	1.9	3.7	5.7	13.3	11.2	0.6	3.6	6.4	15.2	13.1	6.9	11.4	6.8	4.9	0.7
	Pozitif	0.6	1.1	1.4	2.6	1.8	0.6	0.3	0.7	1.1	2.8	14.8	7.2	1.1	0.6	0.4
GGT	Negatif	1.1	1.3	1.8	2.2	3.4	1.3	1.9	5.4	6.7	15.4	0.9	3.3	2.1	1.7	1.2
	Pozitif	0.1	0.1	0.4	0.4	0.6	0.2	0.8	2.4	2.4	3.6	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2
Glukoz	Negatif	2.3	3.4	4.7	6.7	7.9	2.8	8.4	12.5	18.2	26.7	11.7	8.6	5	3.8	2.1
	Pozitif	0.2	0.2	0.4	0.4	0.4	0.2	0.2	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3	0.2	0.1
Kreatinin	Negatif	0.4	0.6	2.9	1.1	0.6	0.2	0.2	0.5	0.1	11.6	0.9	1.7	0.4	0.2	0.2
	Pozitif	0.2	0.1	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.8	5.4	3.4	0.01	0.2	0.1	0.1	0.1
LDH	Negatif	7.7	16.0	23.2	23.5	19.7	9.2	18.2	25.3	41.7	48.1	45.9	31.2	20.7	16.6	8.1
	Pozitif	0.3	0.5	0.7	0.9	1.3	0.2	0.4	0.5	0.5	0.9	2	1.3	0.7	0.5	0.4
Trigliserit	Negatif	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2
	Pozitif	0.4	0.9	4.5	5.9	8.4	0.3	1	4.6	7	8.3	19.1	5.8	1.1	0.5	0.3
Ürik Asit	Negatif	0.4	1.5	10.1	28.7	26.9	0.6	0.5	3.1	15.8	14.8	64.9	30.5	4.1	1.2	0.6
	Pozitif	0.2	1	4	4.6	3.2	0.5	1.6	4.8	6.7	16.4	7.1	5.6	1.6	0.4	0.2

Tablo 14: Testlerin CLIA 2024 TEa seviyesinde %bias ile algoritmaların en erken alarm oluşturduğu hasta sayısı																
Testin Adı	Bias Yönü	MA10	MA25	MA50	MA75	MA100	MM10	MM25	MM50	MM75	MM100	EWMA0.01	EWMA0.02	EWMA0.05	EWMA0.1	EWMA0.2
Albumin	Negatif	1000	1000	262	256	309	1000	540	756	260	323	280	229	687	1000	1000
	Pozitif	23	23	43	54	63	20	24	39	60	64	93	46	27	24	17
Demir	Negatif	343	414	437	433	437	739	599	322	333	549	422	416	382	263	353
	Pozitif	265	49	83	68	79	69	268	209	79	104	169	58	50	100	54
Kalsiyum	Negatif	10	19	33	44	59	28	14	24	31	43	60	41	21	18	15
	Pozitif	10	14	20	30	34	9	12	24	27	39	48	24	12	11	9
Magnezyum	Negatif	15	19	29	35	41	20	16	25	33	39	34	28	18	15	17
	Pozitif	423	147	153	59	61	15	21	49	54	61	60	55	53	73	285
Potasyum	Negatif	27	30	35	49	57	55	39	39	55	56	64	44	25	27	27
	Pozitif	23	23	37	49	67	26	20	31	56	70	68	40	26	23	37
Sodyum	Negatif	9	19	31	48	62	9	9	9	9	9	49	41	24	11	11
	Pozitif	12	24	37	50	67	21	21	21	21	21	112	51	24	21	12
Total Protein	Negatif	70	60	46	62	78	381	77	51	57	68	97	76	37	68	160
	Pozitif	13	20	37	58	73	11	22	36	55	66	91	58	24	21	44
ALT	Negatif	247	801	464	633	630	250	1000	608	222	452	1000	871	336	227	205
	Pozitif	847	1000	1000	1000	1000	1000	1000	833	430	289	1000	1000	1000	740	605
BUN	Negatif	622	124	262	115	188	1000	238	298	128	223	1000	196	128	118	166
	Pozitif	972	1000	1000	1000	1000	1000	1000	988	1000	503	1000	1000	1000	1000	392
Fosfat	Negatif	379	154	146	159	154	449	164	384	551	441	948	206	152	125	186
	Pozitif	468	116	935	1000	937	351	1000	1000	1000	1000	327	380	580	408	138
GGT	Negatif	148	408	338	397	330	203	373	276	317	324	785	446	298	150	211
	Pozitif	1000	1000	1000	1000	1000	1000	407	443	615	470	1000	1000	1000	890	892
Glukoz	Negatif	133	165	214	300	223	117	137	202	223	133	350	210	145	112	129
	Pozitif	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	969
Kreatinin	Negatif	805	1000	1000	879	1000	841	1000	1000	869	603	657	733	1000	389	468
	Pozitif	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	537	447	1000	1000	1000	1000	966
LDH	Negatif	35	54	53	73	97	44	55	54	60	74	133	84	64	43	34
	Pozitif	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	901	248
Trigliserit	Negatif	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
	Pozitif	314	326	126	134	151	905	116	126	118	152	166	131	143	288	270
Ürik Asit	Negatif	349	618	183	152	118	607	773	366	181	198	140	163	228	289	454
	Pozitif	1000	667	601	1000	1000	602	428	360	490	505	1000	989	604	1000	998

4.6. En Uygun Algoritmaların Seçilmesi ve Performanslarının Değerlendirilmesi

Algoritmaların güç fonksiyon analizinden elde edilen alarm oluşturma yüzdesi ve bias simülasyonlarından elde edilen alarmı en erken alarm oluşturduğu hasta sayısına göre puanlama yapıldı. Test bazında negatif ve pozitif bias yönlerinde algoritmalarından toplamda aldığı puan en yüksek olan algoritma optimal algoritma seçildi. Eğer iki algoritma eşit puan almışsa güç fonksiyon analizinde en çok alarm oluşturan algoritma optimal algoritma olarak seçildi. Güç fonksiyon analizinde eşit puan alan algoritmalarından seri büyüklüğü daha küçük, katsayısı daha büyük olan algoritmalar seçildi. Algoritmaların toplamda aldığı puanlar Tablo 15'te gösterilmiştir.

Albumin testinde negatif bias yönünde optimal algoritma bulunamazken pozitif bias yönünde hareketli ortalama algoritmalarından MA50 4 puan, MA75 3 puan, MA100 4 puan almıştır. MA50 ve MA100'ün eşit puan almasından dolayı bu algoritmaların alarm oluşturma yüzdeleri karşılaştırılmış ve daha çok alarm oluşturan MA100 algoritması optimal algoritma seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM25, MM50, MM75, MM100 5'er puan almış, güç fonksiyon analizlerinden elde ettikleri puanlar karşılaştırılmıştır. MM75 ve MM100 alarm oluşturma yüzdelерinden 3'er puan aldığından seri büyüklüğü daha düşük olan MM75 algoritması optimal algoritma seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.01, EWMA0.02, EWMA0.05 5'er puan almış, en çok alarm oluşturan EWMA0.01 algoritması optimal algoritma seçilmiştir.

Demir testinde negatif bias yönünde optimal algoritma bulunamamıştır. Pozitif bias yönünde algoritmalarından MA100 3 puan alarak optimal algoritma seçilmiştir, hareketli medyan ve üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarında optimal algoritma bulunamamıştır.

Kalsiyum testinde negatif bias yönünde hareketli ortalama algoritmalarından MA25 10 puan, MA50 8 puan, MA75 8 puan, MA100 7 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan MA25 seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM25 10 puan, MM50 9 puan, MM75 8 puan, MM100 8 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan MM25 seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.01 7 puan, EWMA0.02 8 puan, EWMA0.05 9 puan, EWMA0.1 8 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan EWMA0.05 seçilmiştir. Pozitif bias yönünde ise hareketli ortalama algoritmalarından MA10 7 puan, MA25 10 puan, MA50 10 puan, MA75 9 puan,

MA100 8 puan almış olup, MA25 ve MA50 algoritmaları tam puan aldığından seri büyüklüğü en az olan MA25 algoritması optimal algoritma seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM10 7 puan, MM25 10 puan, MM50 9 puan, MM75 9 puan, MM100 8 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan MM25 seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.01 8 puan, EWMA0.02 9 puan, EWMA0.05 10 puan, EWMA0.1 9 puan, EWMA0.2 6 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan EWMA0.05 seçilmiştir.

Magnezyum testi negatif bias yönünde hareketli ortalama algoritmalarından MA10 7 puan, MA25 10 puan, MA50 9 puan, MA75 8 puan, MA100 8 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan MA25 seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM25 10 puan, MM50 9 puan, MM75 8 puan, MM100 8 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan MM25 seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.01 8 puan, EWMA0.02 9 puan, EWMA0.05 10 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan EWMA0.05 seçilmiştir. Pozitif bias yönünde ise hareketli ortalama algoritmalarından MA100 6 puan ile optimal algoritma seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM25 5 puan, MM50 6 puan, MM75 6 puan, MM100 7 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan MM100 seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.01 7 puan, EWMA0.02 5 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan EWMA0.01 seçilmiştir.

Potasyum testinde negatif bias yönünde hareketli ortalama algoritmalarından MA25 5 puan, MA50 6 puan, MA75 8 puan, MA100 7 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan MA50 seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM50 6 puan, MM75 6 puan, MM100 7 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan MM100 seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.01 7 puan, EWMA0.02 8 puan, EWMA0.05 6 puan almış olup optimal algoritma en yüksek puanı alan EWMA0.02 seçilmiştir. Pozitif bias yönünde ise hareketli ortalama algoritmalarından MA25 5 puan, MA50 7 puan, MA75 8 puan, MA100 7 puan almış olup, en yüksek puanı alan MA75 seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM25 6 puan, MM50, MM75 ve MM100 7'şer puan almış olup optimal algoritma daha çok alarm oluşturan MM75 ve MM100 arasından seri büyüklüğü daha düşük olan MM75 algoritması optimal algoritma seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.01 7 puan, EWMA0.02 8 puan, EWMA0.05 7 puan olup optimal algoritma en yüksek puanı alan EWMA0.02 seçilmiştir.

Sodyum testi negatif bias yönünde hareketli ortalama algoritmalarından MA25, MA50 ve MA75 8'er puan, MA100 7 puan almış olup güç fonksiyon analizlerinden MA25 3 puan, MA50 ve MA75 5'er puan almıştır. Optimal algoritma seçimi seri büyüklüğü daha küçük olan MA50 seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM10, MM25 ve MM50 10'ar puan, MM75 7 puan almıştır. MM10, MM25 ve MM50 algoritma puanlamasından tam puan aldığından en küçük seri büyüklüğü olan MM10 optimal algoritma seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.02 5 puan, EWMA0.05 9 puan, EWMA0.1 ve EWMA0.2 10'ar puan almış olup puanlamadan tam puan alan ve katsayısı en yüksek olan EWMA0.2 optimal algoritma seçilmiştir. Pozitif bias yönünde ise hareketli ortalama algoritmalarından MA10, MA25 MA50 ve MA100 7'şer puan, MA75 10 puan almış olup optimal algoritma MA75 seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından. MM10 ve MM25 9'ar puan, MM50 8 puan, MM75 7 puan, MM100 6 puan almıştır. MM10 ve MM25 güç fonksiyon algoritma puanlamasından tam puan aldığından en küçük seri büyüklüğü olan MM10 optimal algoritma seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.02 5 puan, EWMA0.05 ve EWMA0.1 8'er puan EWMA0.2 ise 9 puan olarak optimal algoritma seçilmiştir.

Total protein testinde negatif bias yönünde hareketli ortalama algoritmalarından MA 75 4 puan almış, MA100 ise 5 puan olarak optimal algoritma seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM100, üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.01 en çok puanı olarak optimal algoritma seçilmiştir. Pozitif bias yönünde MA25 ve MA50 6'şar puan almış, daha çok alarm oluşturan MA50 algoritması optimal algoritma seçilmiştir. Hareketli medyan algoritmalarından MM25 5 puan, MM50, MM75 ve MM100 6'şar puan almıştır. Güç fonksiyon algoritma puanlamasından MM50 3 puan, MM75 ve MM100 4'er puan almış olup en küçük seri büyüklüğü olan MM75 optimal algoritma seçilmiştir. Üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmalarından EWMA0.01, EWMA0.02 ve EWMA0.05 6'şar puan almış olup güç fonksiyon analizinden 5 puan alan EWMA0.01 optimal algoritma seçilmiştir.

ALT, BUN, inorganik fosfat, GGT, glukoz, kreatinin, LDH, trigliserit ve ürik asit testlerinde HTKK algoritmalarının CLIA 2024 TEa hedefini yakalayamadığı, optimal algoritma bulunamadığı görülmüştür.

Tablo 15: Testlerin CLIA 2024 TEa seviyesindeki Optimal Algoritmalar ve Puanlamaları

Testin Adı	Bias Yönü	MA10	MA25	MA50	MA75	MA100	MM10	MM25	MM50	MM75	MM100	EWMA0.01	EWMA0.02	EWMA0.05	EWMA0.1	EWMA0.2
Albumin	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	4(1)	3(1)	4*(2)	-	5(1)	5(2)	5*(3)	5(3)	5*(4)	5(2)	5(1)	-	-
Demir	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	3*(1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kalsiyum	Negatif	-	10*(5)	8(5)	8(5)	7(5)	-	10*(5)	9(5)	8(5)	8(5)	7(5)	8(5)	9*(5)	8(5)	-
	Pozitif	7(2)	10*(5)	10(5)	9(5)	8(5)	7(2)	10*(5)	9(5)	9(5)	8(5)	8(5)	9(5)	10*(5)	9(4)	6(1)
Magnezyum	Negatif	7(2)	10*(5)	9(5)	8(5)	8(5)	-	10*(5)	9(5)	8(5)	8(5)	8(5)	9(5)	10*(5)	9(4)	-
	Pozitif	-	-	-	-	6*(4)	-	5(1)	6(3)	6(4)	7*(5)	7*(5)	5(3)	-	-	-
Potasyum	Negatif	-	5(1)	6(3)	8*(5)	7(5)	-	-	6(3)	6(4)	7*(5)	7(5)	8*(5)	6(2)	-	-
	Pozitif	-	5(1)	7(4)	8*(5)	7(5)	-	6(1)	7(4)	7*(5)	7(5)	7(5)	8*(5)	7(3)	-	-
Sodyum	Negatif	-	8(3)	8*(5)	8(5)	7(5)	10*(5)	10(5)	10(5)	7(2)	-	-	5(2)	9(5)	10(5)	10*(5)
	Pozitif	7(2)	7(3)	7(4)	8(5)	7(5)	9*(5)	9(5)	8(4)	7(3)	6(2)	-	5(3)	8(4)	8(4)	9*(4)
Total Protein	Negatif	-	-	-	4(2)	5*(3)	-	-	3(1)	5(3)	7*(5)	6*(5)	5(3)	-	-	-
	Pozitif	-	6(1)	6*(3)	5(3)	-	-	5(1)	6(3)	6*(4)	6(4)	6*(5)	6(4)	6(2)	-	-
ALT	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BUN	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fosfat	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GGT	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glukoz	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kreatinin	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDH	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Trigliserit	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ürik Asit	Negatif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

* Optimal algoritma

Algoritmaların güç fonksiyon analizinden aldığı puanlar parantez içinde verilmiştir.

:- Belirtilen teste ait bu algoritmada optimal algoritma bulunamamıştır.

Alarm oluşturma olasılığının %90'ın uştünde ve en erken alarmin 30 hastanın altında oluştuğu %bias değerleri ile optimal olabilecek algoritmayı oluşturabilecek bias değerleri Tablo 16, 17 ve 18'de verilmiştir.

Albumin testi için MA50, MM25, MM50, EWMA0.02, EWMA0.05'in negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%25$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Demir testi için MA50, EWMA0.02 ve EWMA0.05'in negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%60$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Kalsiyum testi için MM50'nin negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritma olabileceği ve bu algoritmanın $\pm\%8$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Magnezyum testi için MM25 ve MM50'nin negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%20$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Potasyum testi için MM50, EWMA0.02 ve EWMA0.05'in negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%10$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Sodyum testi için MM50 MM75, MM100 ve EWMA0.05'in negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%4$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Total protein testi için MA50, MA75, MM50 ve EWMA0.05'in negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%15$ biası saptayabileceği bulunmuştur

BUN testi için MM25, MM50 ve MM75'in negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%80$ biası saptayabileceği bulunmuştur

İnorganik fosfat testi için MA25, MA50, MM50, EWMA0.02 ve EWMA0.05'in optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%40$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

GGT testi için MM50'nin negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritma olabileceği ve bu algoritmanın $\pm\%100$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Glukoz testi için MM50'nin negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritma olabileceği ve bu algoritmanın $\pm\%60$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Kreatinin testi için MM25 ve MM50'nin negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%100$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

LDH testi için MM50'nin negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritma olabileceği ve bu algoritmanın $\pm\%100$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Trigliserit testi için EWMA0.05'in negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritma olabileceği ve bu algoritmanın $\pm\%80$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

Ürik asit testi için MA50 MM50, EWMA0.02 ve EWMA0.05'nin negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal algoritmalar olabileceği ve bu algoritmaların $\pm\%40$ biası saptayabileceği bulunmuştur.

ALT testi için optimal olabilecek algoritma bulunamamıştır.

4.7. 2022 Hasta Verileriyle Simülasyon

Testlerin 2021 yılı verilerine göre belirlenmiş kontrol limitlerinin 2022 yılına uygulanmasıyla elde edilen alarm sayısı (%) ve 2021 süreç sigma düzeylerine göre alarm sayısı (%) Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 16: Optimal Hareketli Ortalama Algoritmalarını Oluşturabilecek %Bias Değerleri

Testin Adı	Bias Yönü	MA10		MA25		MA50		MA75		MA100	
		Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu
Albumin	Negatif	40	40	40	40	20	25	15	40	15	40
	Pozitif	25	8	20	8	20	20	20	20	20	20
Demir	Negatif	60	40	60	40	40	60	40	80	40	-
	Pozitif	-	80	80	40	60	60	40	60	40	60
Kalsiyum	Negatif	15	10	10	8	8	15	8	20	8	20
	Pozitif	20	6	8	6	8	8	8	10	8	20
Magnezyum	Negatif	20	10	15	10	15	15	10	20	10	25
	Pozitif	60	25	40	25	40	40	20	60	20	40
Potasyum	Negatif	20	8	15	8	10	15	8	15	8	20
	Pozitif	20	8	20	8	8	10	8	20	8	20
Sodyum	Negatif	6	4	6	4	4	6	4	6	4	8
	Pozitif	6	4	6	4	4	6	4	8	4	10
Total Protein	Negatif	20	15	15	15	15	15	10	15	10	15
	Pozitif	20	8	20	8	10	8	10	8	20	8
ALT	Negatif	80	40	80	60	60	80	60	80	60	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BUN	Negatif	60	40	60	20	40	60	40	60	40	60
	Pozitif	-	100	-	100	100	100	80	-	60	-
Fosfat	Negatif	40	25	40	20	25	40	20	40	20	60
	Pozitif	60	40	40	20	40	40	40	60	40	60
GGT	Negatif	80	40	80	60	80	80	80	-	60	-
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glukoz	Negatif	40	20	40	20	25	40	25	60	25	60
	Pozitif	-	60	80	60	60	80	60	100	60	-
Kreatinin	Negatif	80	60	80	60	60	60	60	80	60	80
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDH	Negatif	60	20	40	20	40	40	40	60	40	80
	Pozitif	-	-	-	100	100	-	80	-	80	-
Trigliserit	Negatif	80	80	80	80	80	-	80	-	60	-
	Pozitif	-	60	-	60	80	80	60	80	60	100
Ürik Asit	Negatif	60	40	40	25	25	40	20	40	20	40
	Pozitif	80	60	60	40	40	40	40	60	40	80

Tablo 17: Optimal Hareketli Ortanca Algoritmalarını Oluşturabilecek %Bias Değerleri

Testin Adı	Bias Yönü	MM10		MM25		MM50		MM75		MM100	
		Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu
Albumin	Negatif	40	40	25	20	20	25	15	-	15	-
	Pozitif	20	8	20	8	20	20	10	25	10	-
Demir	Negatif	80	60	60	40	40	40	40	60	40	80
	Pozitif	-	60	80	60	60	80	40	80	40	-
Kalsiyum	Negatif	15	10	10	8	8	8	8	15	8	-
	Pozitif	20	6	8	6	8	8	6	8	6	-
Magnezyum	Negatif	20	15	15	10	10	15	10	20	8	-
	Pozitif	25	10	20	10	20	20	20	40	10	-
Potasyum	Negatif	20	10	15	10	10	10	8	15	6	20
	Pozitif	20	8	20	6	8	10	8	20	8	40
Sodyum	Negatif	6	4	6	4	4	4	4	4	4	4
	Pozitif	6	4	6	4	4	4	4	4	4	4
Total Protein	Negatif	20	15	15	15	10	15	10	15	8	-
	Pozitif	20	6	20	8	10	10	10	40	8	-
ALT	Negatif	80	40	80	60	40	60	40	60	40	80
	Pozitif	-	-	-	-	80	-	60	-	60	-
BUN	Negatif	60	40	60	25	40	40	40	60	40	60
	Pozitif	-	80	80	60	60	80	40	80	40	-
Fosfat	Negatif	40	25	40	25	25	40	20	60	20	-
	Pozitif	80	40	60	40	40	40	40	80	25	-
GGT	Negatif	80	40	60	40	40	60	40	60	40	-
	Pozitif	-	-	-	80	80	100	80	-	60	-
Glukoz	Negatif	40	15	25	15	20	40	20	-	15	-
	Pozitif	100	60	80	60	60	60	60	-	40	-
Kreatinin	Negatif	80	60	60	60	40	40	40	60	25	80
	Pozitif	-	-	100	60	60	100	40	-	40	-
LDH	Negatif	40	20	40	20	40	40	25	40	25	-
	Pozitif	-	100	-	80	80	100	80	-	60	-
Trigliserit	Negatif	80	80	80	80	80	-	80	-	80	-
	Pozitif	-	80	-	60	80	100	60	-	60	-
Ürik Asit	Negatif	60	40	40	40	40	40	25	40	25	40
	Pozitif	100	40	60	40	40	40	40	80	25	100

Tablo 18: Optimal Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama Algoritmalarını Oluşturabilecek %Bias Değerleri

Testin Adı	Bias Yönü	EWMA0.01		EWMA0.02		EWMA0.05		EWMA0.1		EWMA0.2	
		Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu	Güç Fonksiyon	Bias Simülasyonu
Albumin	Negatif	15	40	15	25	25	25	40	40	40	40
	Pozitif	8	25	10	20	20	8	20	8	25	8
Demir	Negatif	25	80	40	60	40	60	60	40	60	40
	Pozitif	25	60	40	60	60	40	80	40	-	40
Kalsiyum	Negatif	8	20	8	15	10	8	15	8	15	10
	Pozitif	6	20	8	10	8	6	10	6	20	8
Magnezyum	Negatif	8	20	10	15	15	10	15	10	20	10
	Pozitif	20	40	20	40	25	25	40	25	60	40
Potasyum	Negatif	6	15	8	10	10	8	15	8	20	8
	Pozitif	6	20	8	10	10	8	20	8	25	10
Sodyum	Negatif	4	6	4	6	4	4	6	4	6	4
	Pozitif	4	20	4	8	4	4	6	4	6	4
Total Protein	Negatif	8	25	10	20	15	15	15	15	20	15
	Pozitif	8	20	8	20	10	8	20	8	20	10
ALT	Negatif	40	-	40	80	60	60	60	40	80	40
	Pozitif	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BUN	Negatif	40	-	40	60	40	40	60	40	60	25
	Pozitif	60	-	60	100	100	100	-	100	-	100
Fosfat	Negatif	20	80	20	40	25	25	40	25	40	20
	Pozitif	20	60	25	40	40	25	60	25	80	40
GGT	Negatif	60	-	60	-	80	60	80	60	80	40
	Pozitif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glukoz	Negatif	20	60	25	40	40	25	40	20	40	20
	Pozitif	40	100	60	80	60	60	80	60	-	60
Kreatinin	Negatif	40	80	40	60	60	60	60	40	80	40
	Pozitif	80	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDH	Negatif	25	60	25	40	40	25	40	20	60	20
	Pozitif	60	-	80	-	100	-	-	100	-	-
Trigliserit	Negatif	60	-	60	-	80	80	80	80	80	80
	Pozitif	40	80	60	60	80	60	-	80	-	60
Ürik Asit	Negatif	15	40	20	25	25	25	40	25	60	25
	Pozitif	20	60	25	40	40	40	60	40	100	40

Tablo 19: 2022 Yılında Üretilen Hasta Sonuçlarına Algoritmaların Uygulanmasıyla Elde Edilen Binde Alarm Sayısı

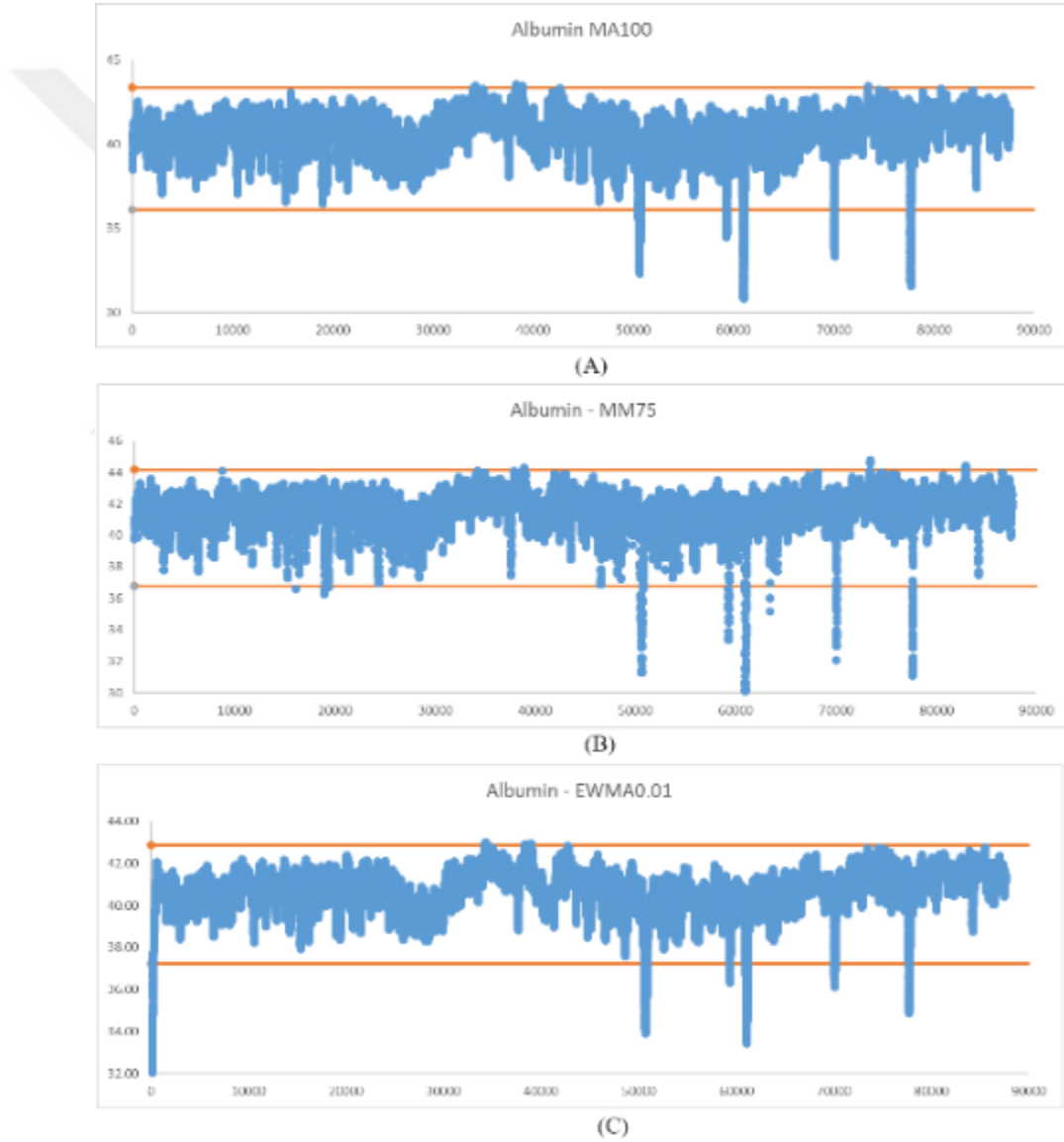
Testin Adı	2021 Yılı Süreç Sigma (CLIA 2024)	Süreç Sigmaya Göre Başarısızlık Oranı (%)	Bias Yönü	MA10	MA25	MA50	MA75	MA100	MM10	MM25	MM50	MM75	MM100	EWMA0.01	EWMA0.02	EWMA0.05	EWMA0.1	EWMA0.2
Albumin	3.46	25.588	Negatif	0.04	0.03	2.23	3.84	3.33	0.02	0.71	1.28	2.76	3.14	5.86	4.94	0.55	0.04	0.08
			Pozitif	0.63	0.47	0.21	0.46	0.57*	0.39	0.26	0.55	0.72*	0.99	2.07*	0.91	0.61	0.44	0.65
Demir	6.60	0.0034	Negatif	1.07	0.84	0.56	1.19	0.82	0.75	1.00	0.98	3.06	2.15	1.19	0.89	0.96	0.79	0.63
			Pozitif	2.01	3.46	2.45	5.33	8.52*	1.00	1.47	0.02	2.62	2.06	2.20	3.41	3.04	2.66	3.20
Kalsiyum	4.51	1.35	Negatif	6.29	12.08*	12.16	12.04	12.51	4.71	11.42*	12.79	11.67	11.10	12.40	11.86	11.19*	9.60	5.17
			Pozitif	0.26	0.7*	2.07	2.27	3.64	0.52	4*	2.52	7.57	6.54	5.39	3.21	1.50*	0.48	0.20
Magnezyum	7.33	0.0034	Negatif	0.73	0.50*	0.19	0.17	0.33	0.19	0.04*	0.50	0.62	0.44	0.11	0.33	0.48*	0.51	0.61
			Pozitif	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00*	0.13	0.11	0.05	0.53	1.87*	0.00*	0.00	0.00	0.04	0.15
Potasyum	4.49	1.35	Negatif	2.38	6.51	6.26	6.11*	9.13	97.18	3.58	6.11	3.55	8.95*	0.51	9.52*	7.19	4.41	1.93
			Pozitif	0.74	1.73	4.02	4.35*	4.83	121.85	10.96	21.41	13.38*	6.88	0.51	4.55*	2.53	1.14	0.63
Sodyum	2.00	308.538	Negatif	0.10	0.00	0.00*	0.00	0.00	0.01*	0.00	0.01	0.00	0.00	0.00	0.04	0.01	0.02	0.17*
			Pozitif	1.27	2.46	2.30	2.14*	1.60	1.81*	3.70	3.85	4.00	4.09	3.44	2.78	2.50	2.24	1.17*
Total Protein	3.20	35.93	Negatif	5.29	7.02	8.82	13.48	11.35*	4.52	7.43	13.43	14.31	16.35*	8.47*	9.43	9.16	6.79	3.37
			Pozitif	1.87	6.53	9.72*	12.09	10.13	2.18	5.52	6.39	9.62*	9.30	13.71*	10.23	7.69	4.28	0.78
ALT	5.13	0.131	Negatif	0.43	0.41	0.48	0.44	0.20	0.21	0.22	0.56	0.03	0.00	0.03	0.09	0.21	0.51	0.51
			Pozitif	0.37	0.35	0.34	0.08	0.00	0.64	1.12	1.54	1.92	2.07	0.02	0.15	0.33	0.29	0.34
BUN	2.29	211.855	Negatif	1.28	2.60	7.50	10.69	15.11	0.51	0.21	0.34	3.31	2.02	0.00	0.22	4.77	2.44	1.47
			Pozitif	1.59	4.16	2.83	2.30	2.36	2.04	8.69	5.49	9.87	18.50	1.74	2.26	2.55	1.87	0.79
Fosfat	1.80	382.089	Negatif	0.28	0.03	0.06	0.15	0.00	0.15	0.21	0.26	0.01	0.21	0.00	0.00	0.03	0.10	0.40
			Pozitif	0.39	0.48	0.00	0.00	0.00	0.46	0.03	0.14	0.01	0.06	0.01	0.00	0.19	0.33	0.61
GGT	8.23	0.0034	Negatif	1.64	2.18	3.52	5.09	9.02	0.55	0.20	1.32	1.86	6.51	6.62	7.87	5.18	3.69	2.03
			Pozitif	0.31	0.71	1.54	2.15	3.01	1.19	2.93	4.00	4.26	5.04	2.74	1.83	1.07	0.55	0.39
Glukoz	3.30	35.93	Negatif	3.58	5.16	8.90	13.86	16.08	2.87	4.51	10.64	12.24	21.17	32.76	15.85	9.02	0.50	2.92
			Pozitif	0.30	0.09	0.16	0.04	0.00	0.21	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.12	0.50	0.21
Kreatinin	3.42	28.716	Negatif	0.93	1.24	2.01	1.87	1.58	0.81	1.03	1.32	1.77	1.98	2.71	2.16	1.48	1.22	1.18
			Pozitif	0.34	0.45	0.46	0.36	0.00	0.35	0.85	0.14	0.44	0.50	0.57	0.39	0.38	0.38	0.40
LDH	4.01	6.21	Negatif	0.28	0.22	0.12	0.00	0.00	0.34	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	2.28	0.29
			Pozitif	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.06	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.07
Trigliserit	3.28	35.93	Negatif	0.47	0.35	0.00	0.00	0.00	0.59	0.47	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.16	0.34	0.45
			Pozitif	0.06	0.10	0.39	0.00	0.00	0.04	0.63	0.59	0.57	0.26	0.00	0.24	0.30	0.24	0.30
Ürik Asit	4.14	4.025	Negatif	0.18	0.08	1.87	4.55	6.28	0.74	0.17	0.04	2.86	0.98	7.91	4.06	0.71	0.22	0.31
			Pozitif	0.04	0.00	0.10	0.01	0.00	0.08	0.35	0.77	0.61	0.80	0.00	0.00	0.03	0.05	0.12

*Seçilen optimal algoritmalar kalın ifade edilmiştir.

4.8. Optimal Algoritmaları Olan Testlerin Kontrol Limit, Güç Fonksiyon, Bias Simülasyon ve 2022 Simülasyon Grafikleri

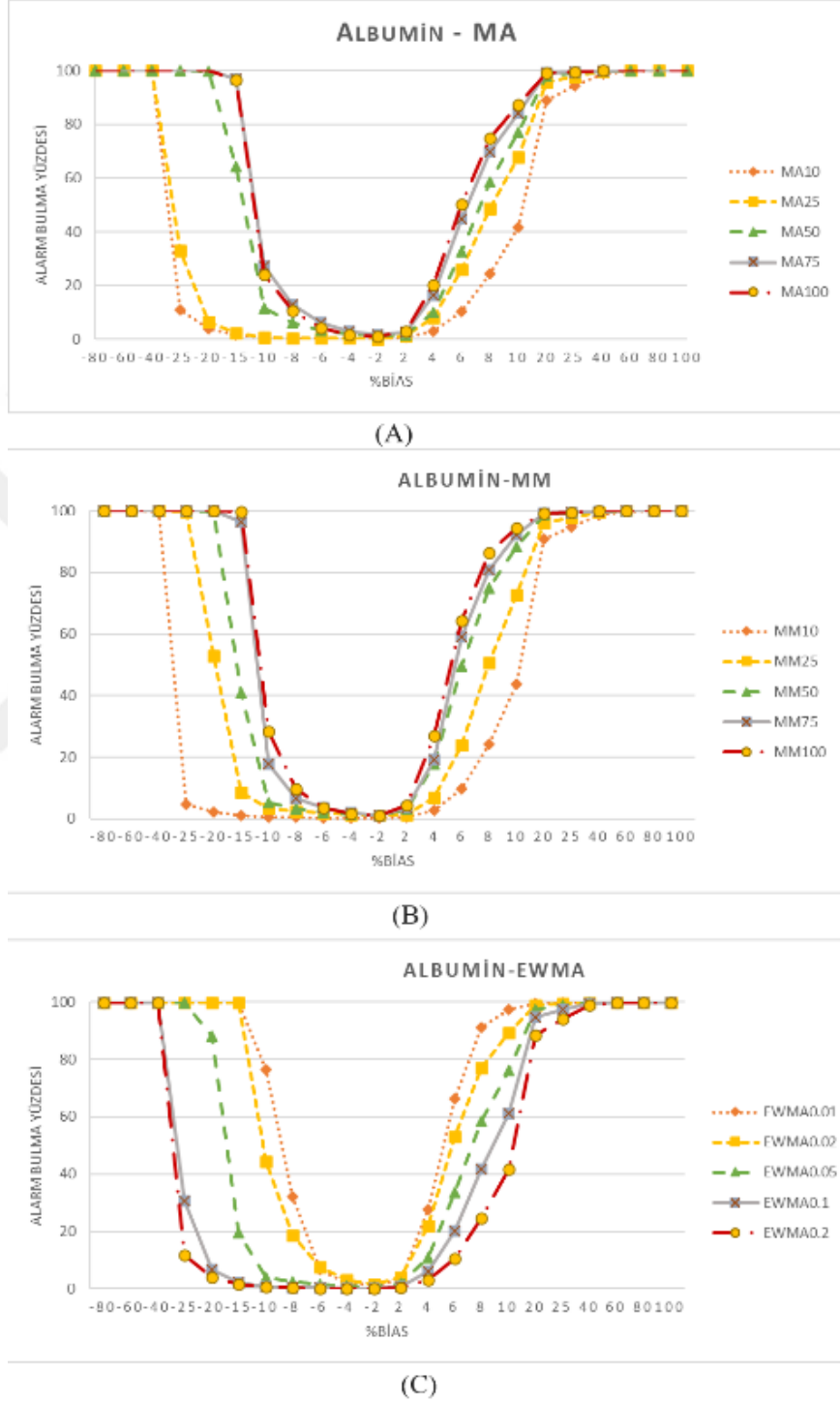
4.8.1. Albumin

Albumin için seçilen optimal algoritmalar olan MA100, MM75, EWMA0.01'in alt kontrol limitleri sırasıyla 36,1-36,8-37,2, üst kontrol limitleri sırasıyla 43,4-44,2-42,9 olarak bulunmuştur (Şekil 2 A, B, C). Testin 2021 ortalama günlük sonuç sayısı 355, 2022 ortalama günlük sonuç sayısı 658'dir.



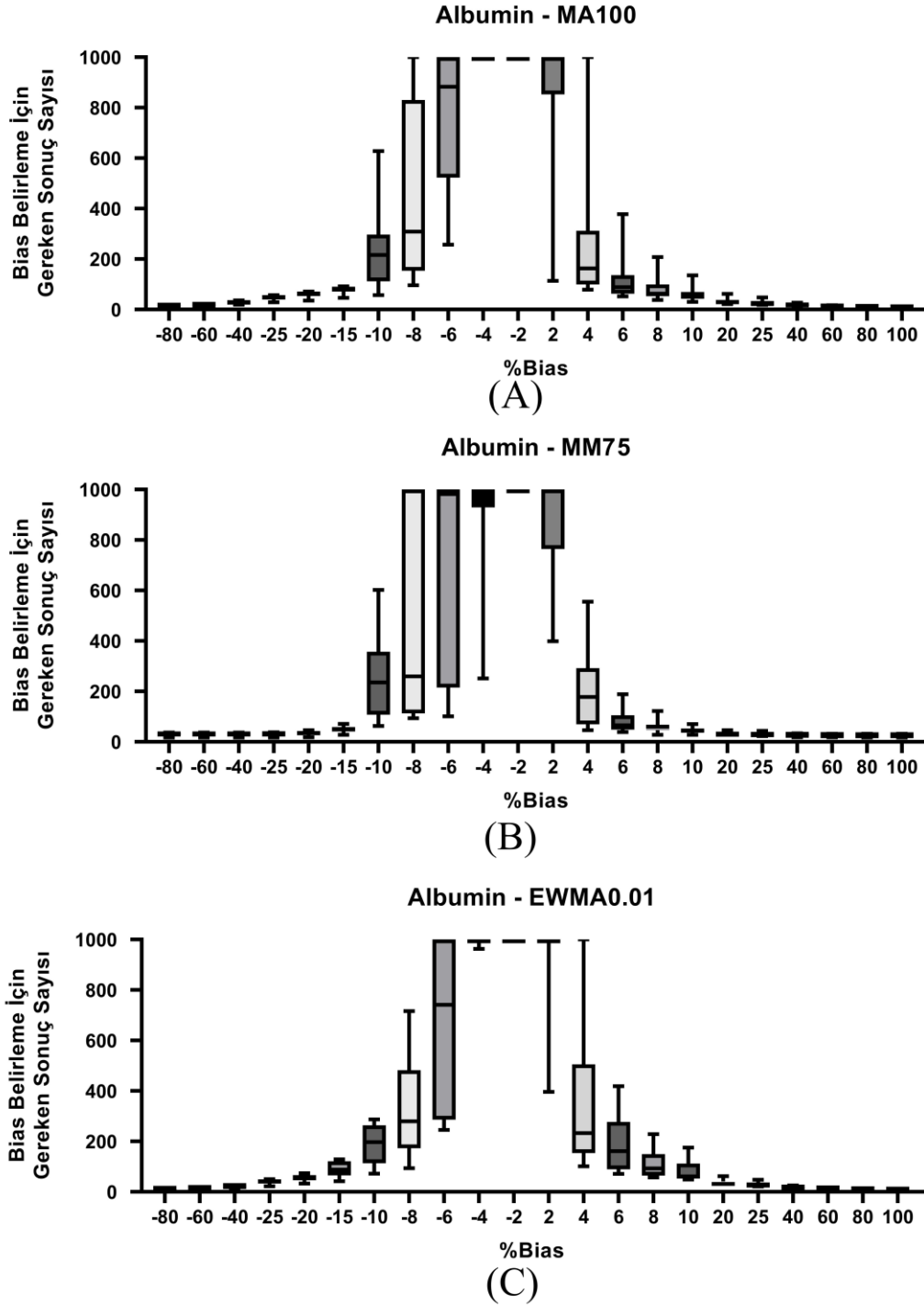
Şekil 3: Albumin testinin optimal algoritmaları olan MA100(A), MM75(B) ve EWMA0.01(C)'nin kontrol limit grafikleri

Algoritmalar albümin testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %8 biası negatif yönde bulamazken, pozitif yönde MA100 %74,7'sini MM75 %80,9'unu EWMA0,01 ise %91,1'ini bulmuştur (Şekil 3 A, B, C).



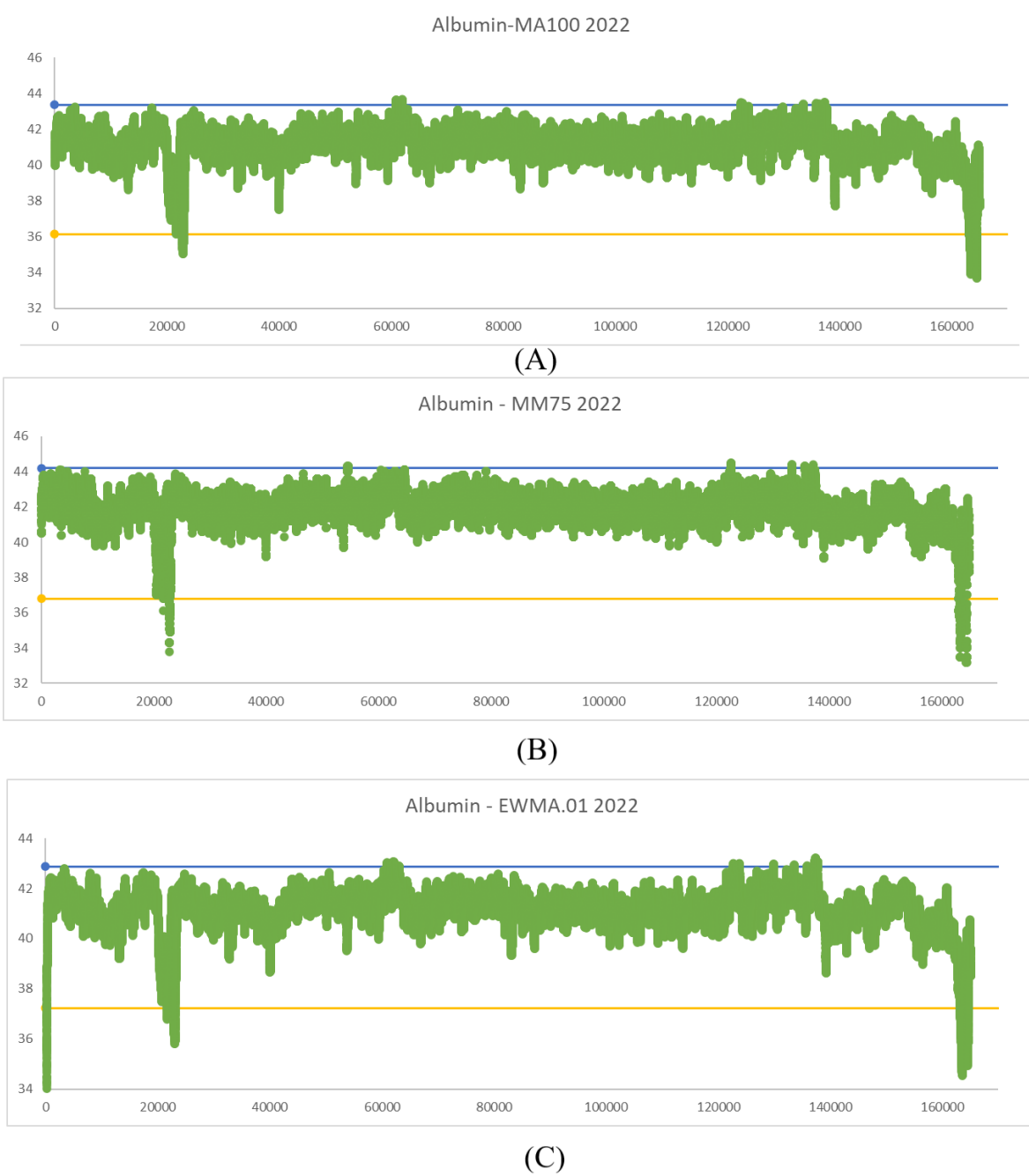
Şekil 4: Albumin testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri

Algoritmalar albümin testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %8 biası negatif yönde bulamazken, pozitif yönde MA100 ortanca 63. hastada MM75 ortanca 39. hastada, EWMA0,02 ortanca 46. hastada alarm oluşturmuştur (Şekil 4 A, B, C).



Şekil 5: Albumin testinin optimal algoritmaları olan MA100(A), MM75(B) ve EWMA0.01(C)'nin bias simülasyon grafikleri

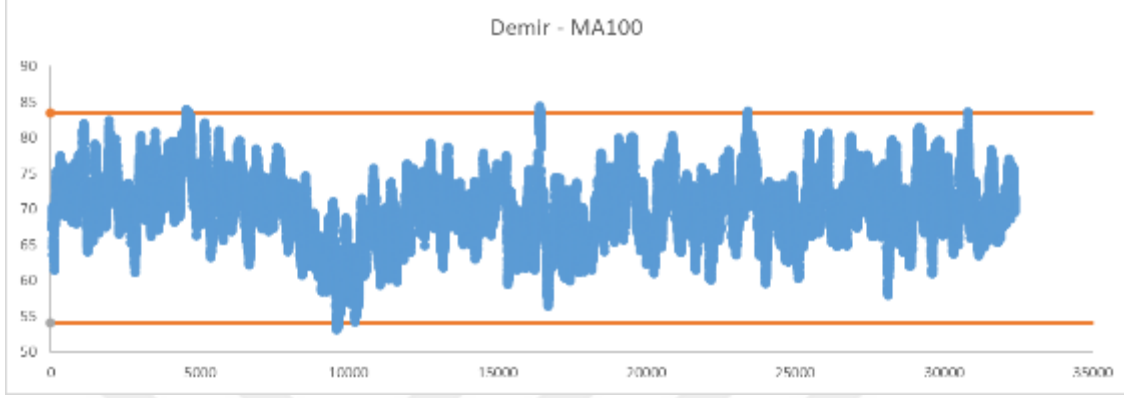
Albumin testinin 2021 yılı sigma değeri 3.46, bu sigma değerine göre hata sayısı %25,59'dur. Testin optimal algoritmaları 2022 hasta verilerine simüle edildiğinde pozitif bias yönünde MA100'de %0,57, MM75'te %0,72, EWMA0.01'de %2,07 alarm oluşturmuştur (Şekil 5 A, B, C).



Şekil 6: Albumin testinin optimal algoritmaları olan MA100(A), MM50(B) ve EWMA0.02(C)'nin 2022 simülasyon grafikleri

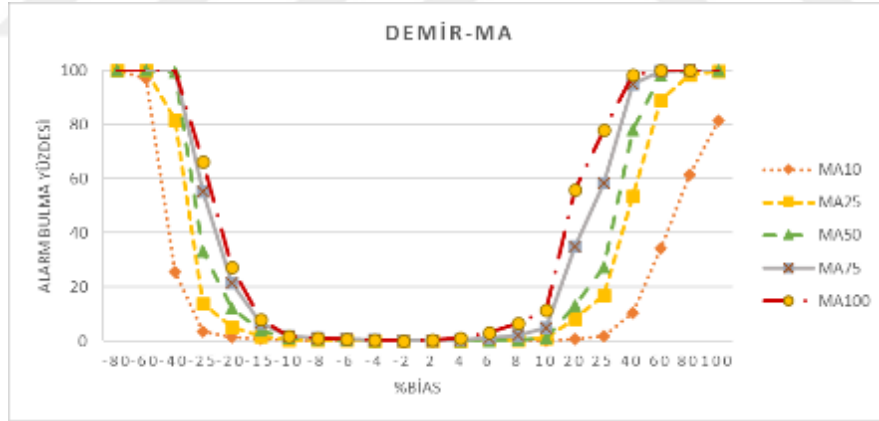
4.8.2. Demir

Demir testi için seçilen optimal algoritma olan MA100'ün kontrol limitleri 54,1-83,5 bulunmuştur (Şekil 6). Tesrin 2021 ortalama günlük sonuç sayısı 134, 2022 ortalama günlük sonuç sayısı 173'tür.



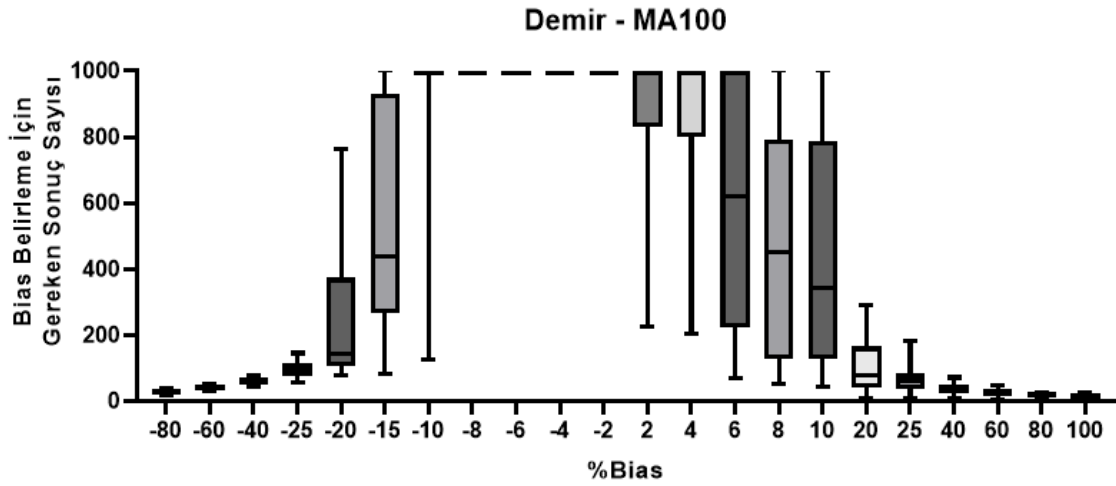
Şekil 7: Demir testinin optimal algoritması MA100(A)'ün kontrol limit grafiği

Algoritmalar demir testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %15 biası negatif yönde bulamazken, pozitif yönde MA100 %55,8'ini bulmuştur (Şekil 7).



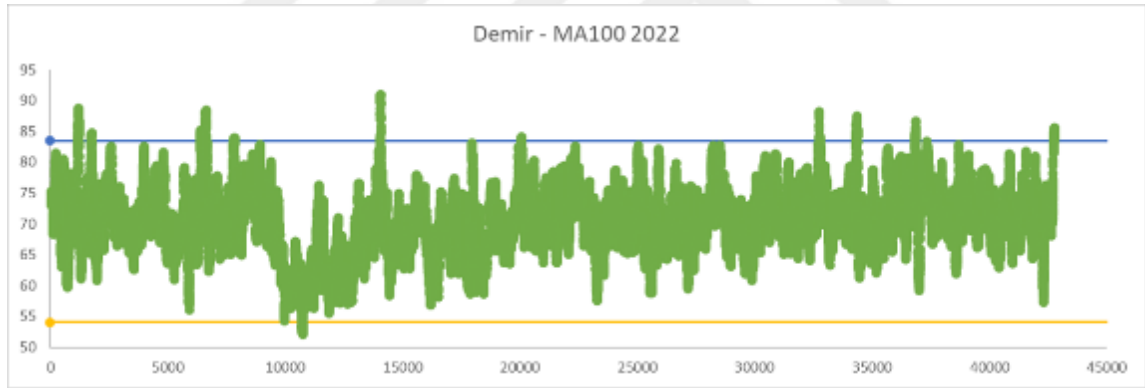
Şekil 8: Demir testinin MA algoritmalarının güç fonksiyon grafiği

Algoritmalar demir testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %15 biası negatif yönde bulamazken, pozitif yönde MA100 ortalanca 79. hastada alarm oluşturmuştur (Şekil 8).



Şekil 9: Demir testinin optimal algoritması olan MA100'ün bias simülasyon grafiği

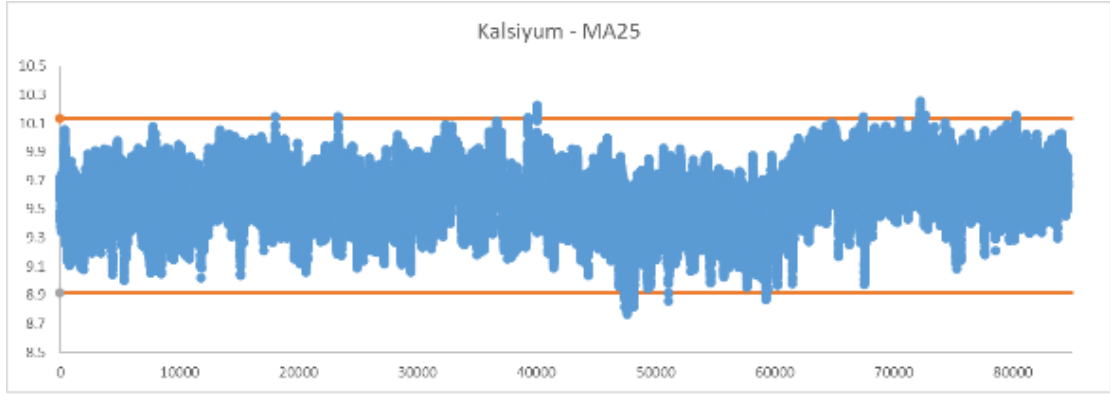
Demir testinin 2021 yılı sigma değeri 6.6, bu sigma değerine göre hata sayısı %0,0034'den daha azdır. Testin optimal algoritması MA100 2022 hasta verilerine simüle edildiğinde pozitif bias yönünde %8,52 alarm oluşmuştur (Şekil 9).



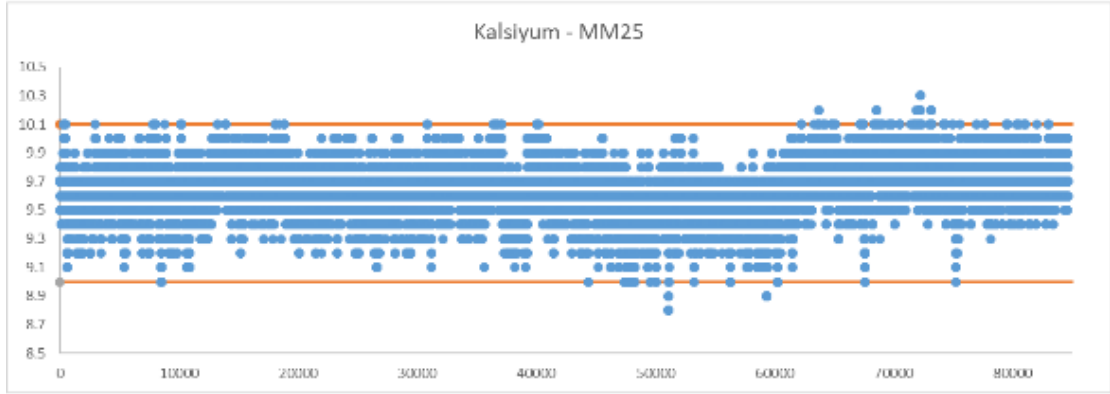
Şekil 10: Demir testinin optimal algoritması olan MA100'ün 2022 simülasyon grafiği

4.8.3. Kalsiyum

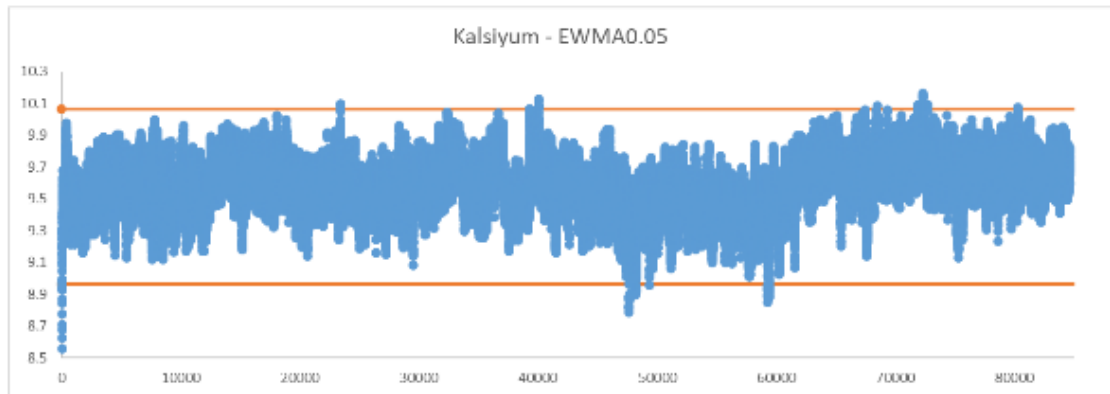
Kalsiyum için seçilen optimal algoritmalar MA25, MM25, EWMA0.05'in alt kontrol limitleri sırasıyla 8,9-9-9, üst kontrol limitleri sırasıyla 10,1-10,1-10,1 olarak bulunmuştur (Şekil 10 A, B, C). Testin 2021 ortalama günlük sonuç sayısı 343, 2022 ortalama günlük sonuç sayısı 411'dir.



(A)



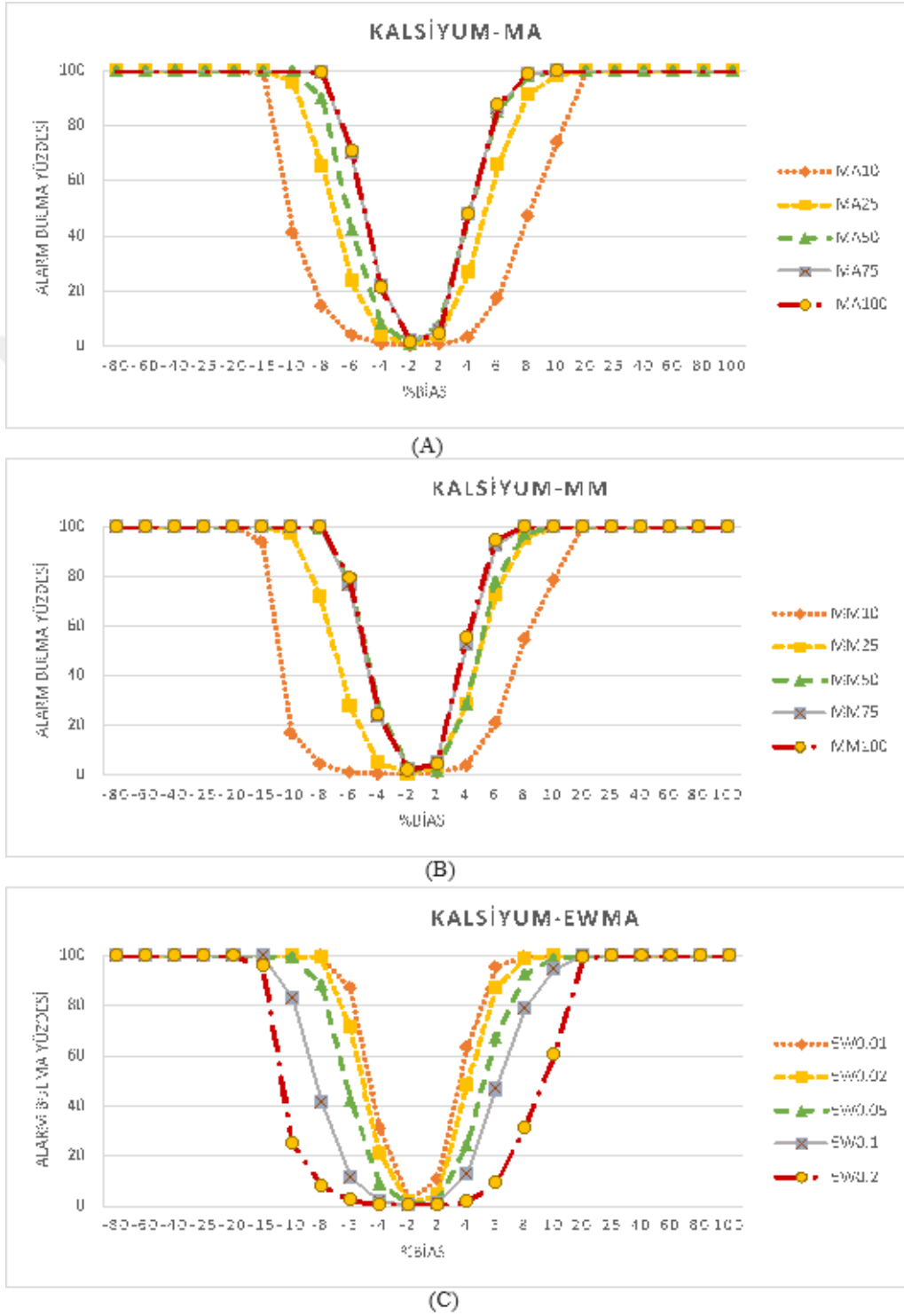
(B)



(C)

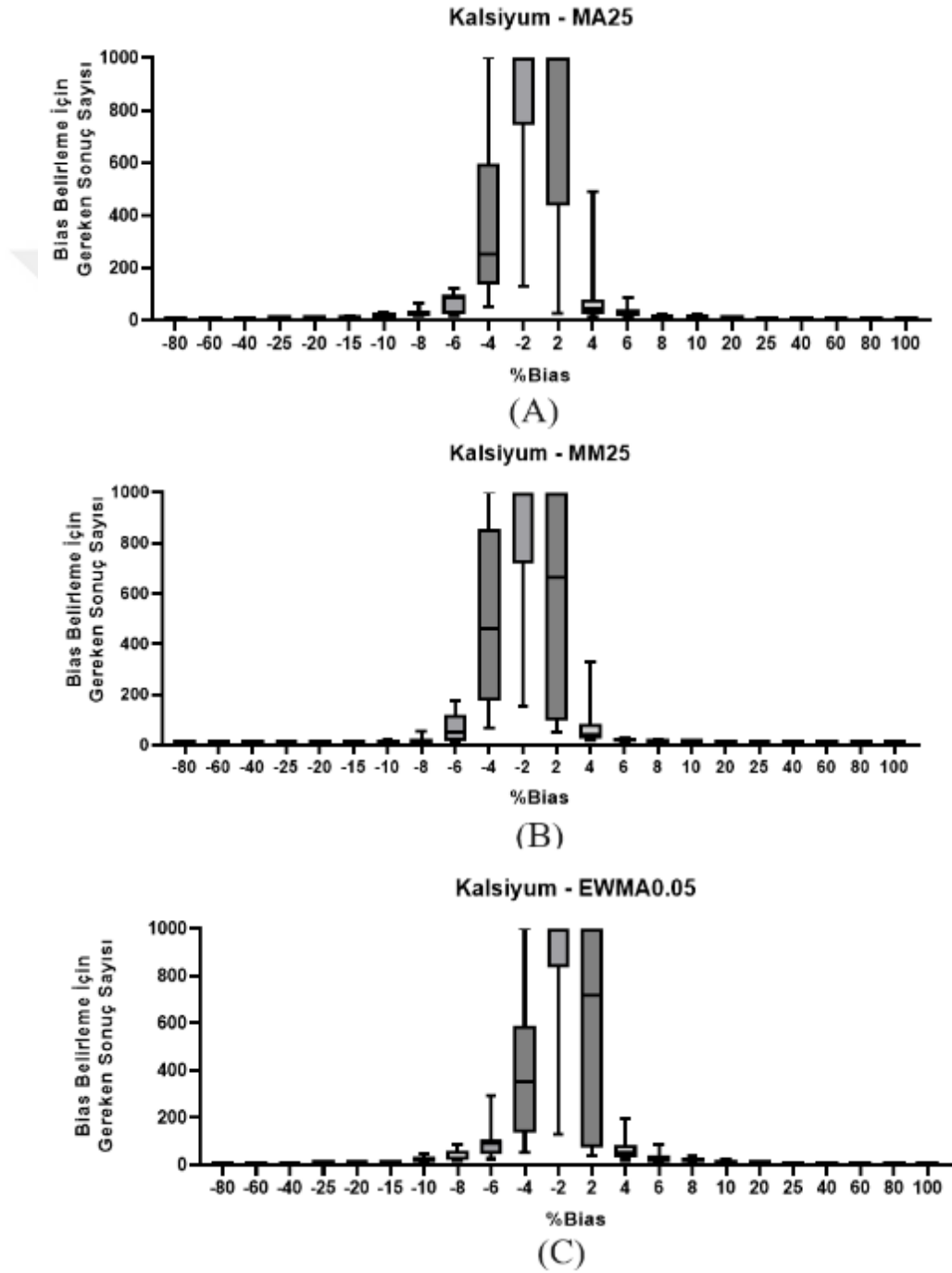
Şekil 11: Kalsiyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MM25(B) ve EWMA0.05(C)'in kontrol limit grafikleri

Kalsiyum testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan 1 mg/dL(yaklaşık %10) biası negatif yönde MA25 %96, MM25 %97, EWMA0.05 %99,4'ünü, pozitif yönde MA25 %98.5, MM25 %99,6, EWMA0.05 %98.8'ini bulmuştur(Şekil 11 A, B, C).



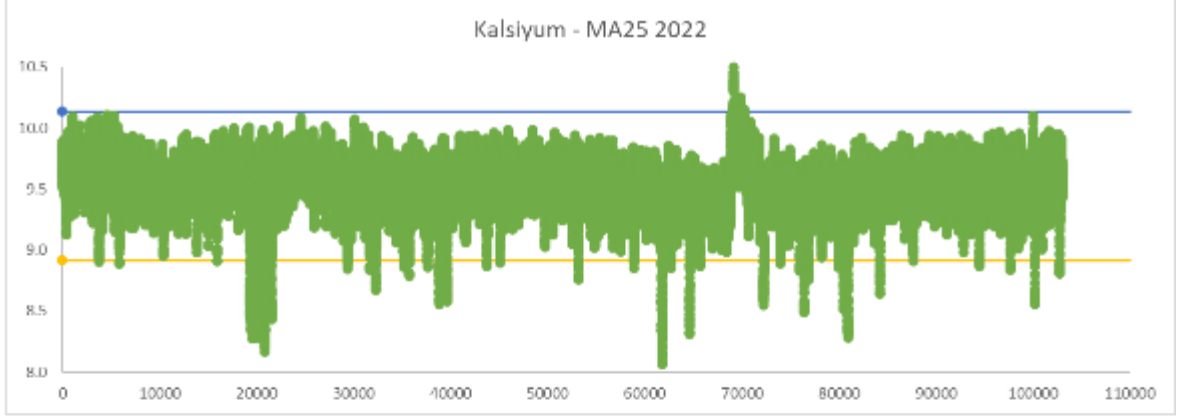
Şekil 12: Kalsiyum testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri

Algoritmalar kalsiyum testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan 1 mg/dL(yaklaşık %10) biası negatif yönde MA25 ortanca 19. hastada, MM25 ortanca 14. Hastada EWMA0.05 ortanca 21. hastada, pozitif yönde MA25 ortanca 19. hastada MM25 ortanca 14. hastada, EWMA0,05 ortanca 21. hastada alarm oluşturmuştur(Şekil 12 A, B, C).

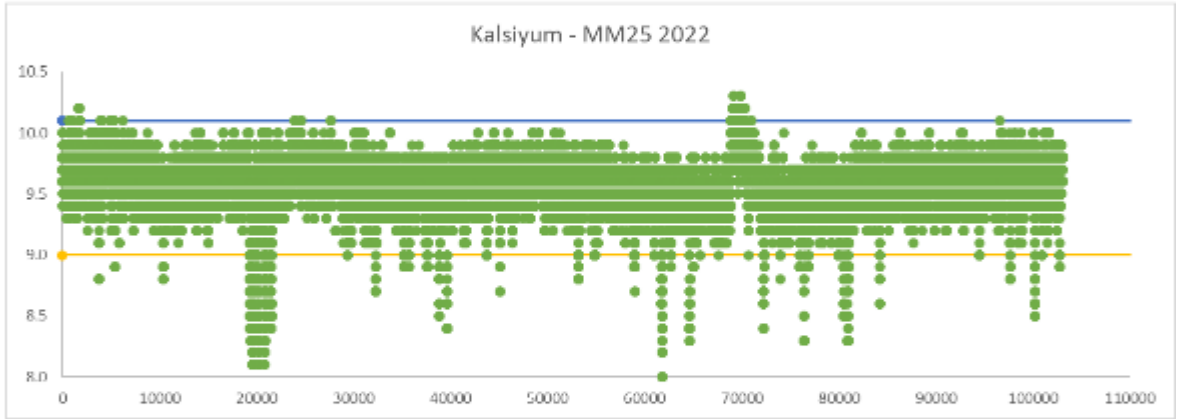


Şekil 13: Kalsiyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MM25(B) ve EWMA0.05(C)'in bias simülasyonu grafikleri

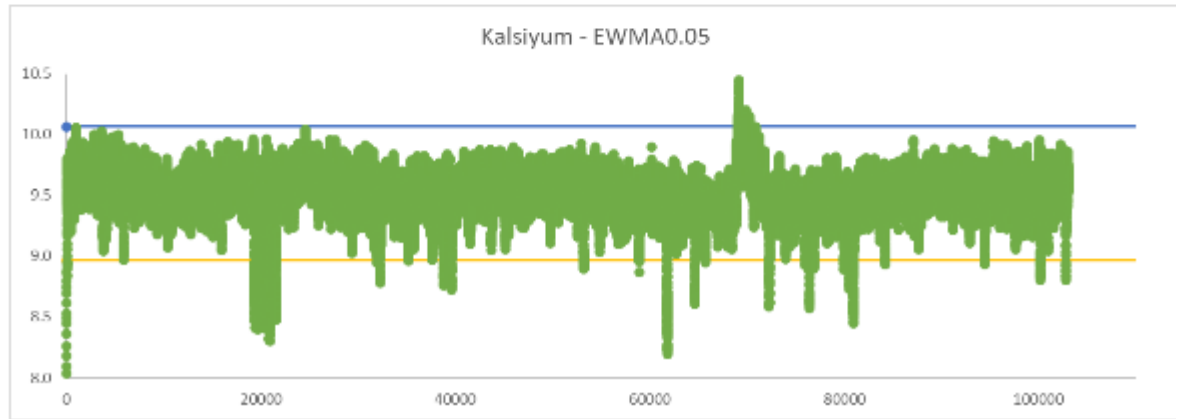
Kalsiyum testinin 2021 yılı sigma değeri 4.51 bu sigma değerine göre hata sayısı %1,35'tir. Testin optimal algoritmaları 2022 hasta verilerine simüle edildiğinde negatif bias yönünde MA25'te %12,08, MM25'te %11,42, EWMA0.05'te %11,19, pozitif bias yönünde MA25'te %0,7, MM25'te %4, EWMA0.05'te %1,5 alarm oluşmuştur (Şekil 13 A, B, C).



(A)



(B)

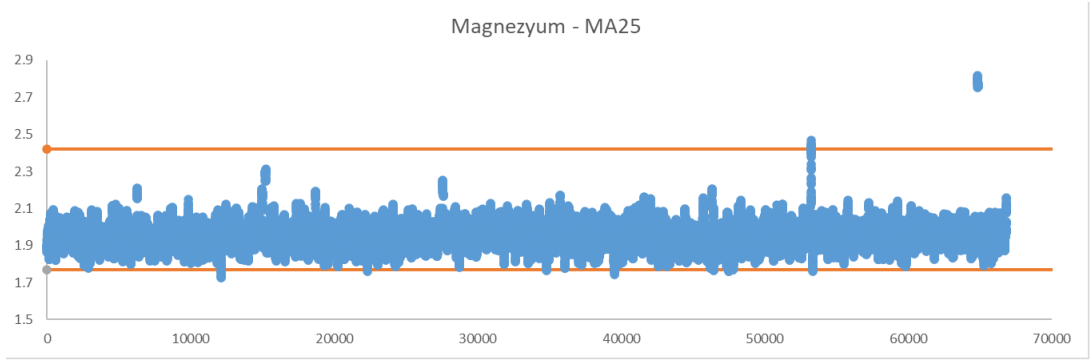


(C)

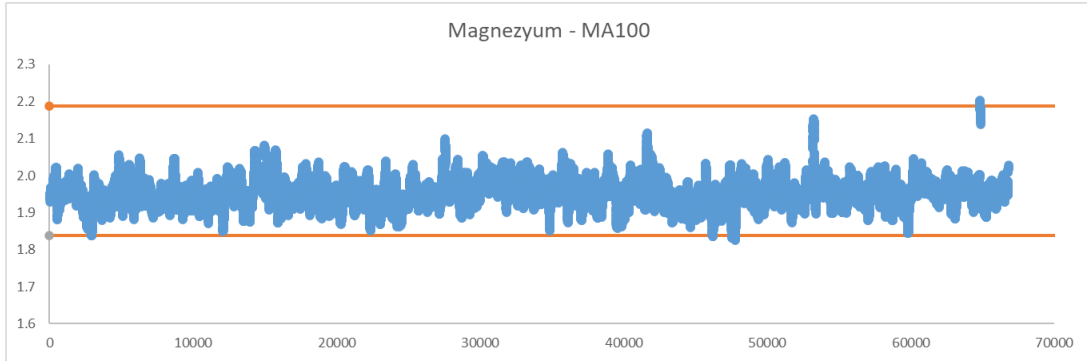
Şekil 14: Kalsiyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MM25(B) ve EWMA0.05(C)'in 2022 simülasyon grafikleri

4.8.4. Magnezyum

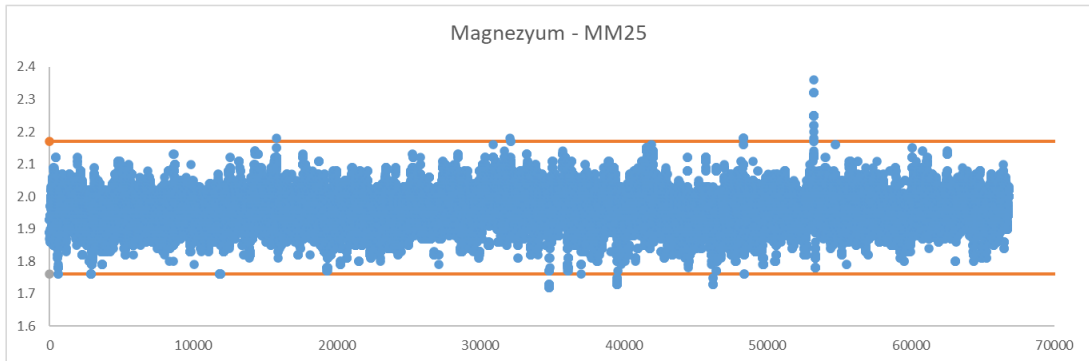
Magnezyum için negatif bias yönünde optimal algoritmalar olan MA25, MM25 ve EWMA0.05'in alt kontrol limitleri sırasıyla 1,8-1,8-1,8, üst kontrol limitleri sırasıyla 2,4-2,2-2,1-2,3 olarak, pozitif bias yönünde optimal algoritmalar olan MA100, MM100, EWMA0.01'in alt kontrol limitleri sırasıyla 1,8-1,9-1,9 üst kontrol limitleri sırasıyla 2,2-2,1-2,1 olarak bulunmuştur (Şekil 14 A, B, C, D, E). Testin 2021 ortalama günlük sonuç sayısı 271, 2022 ortalama günlük sonuç sayısı 329'dur.



(A)

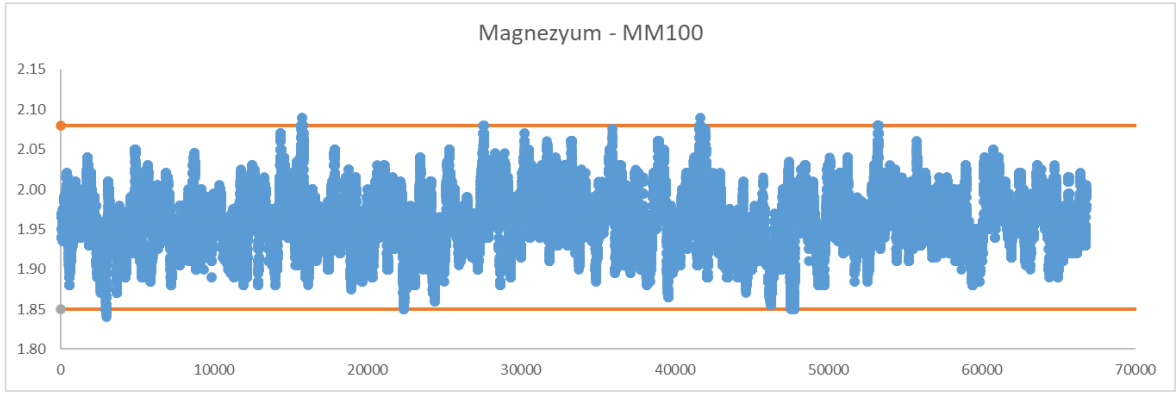


(B)

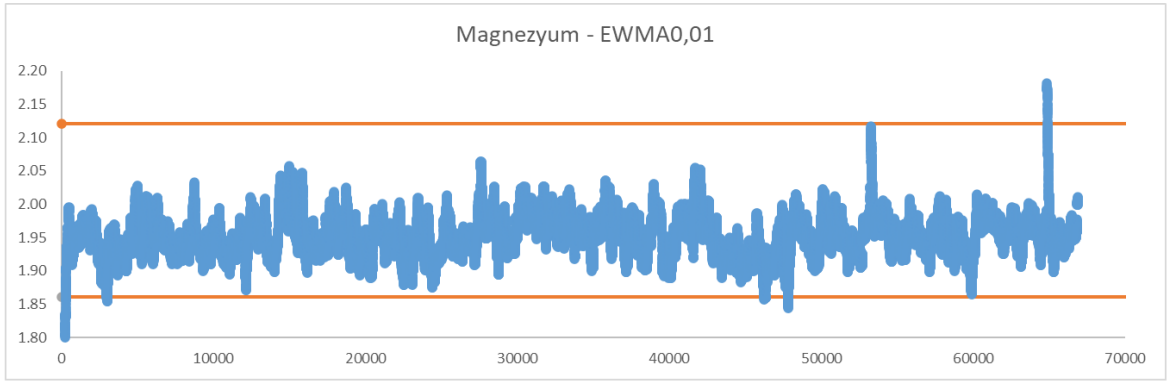


(C)

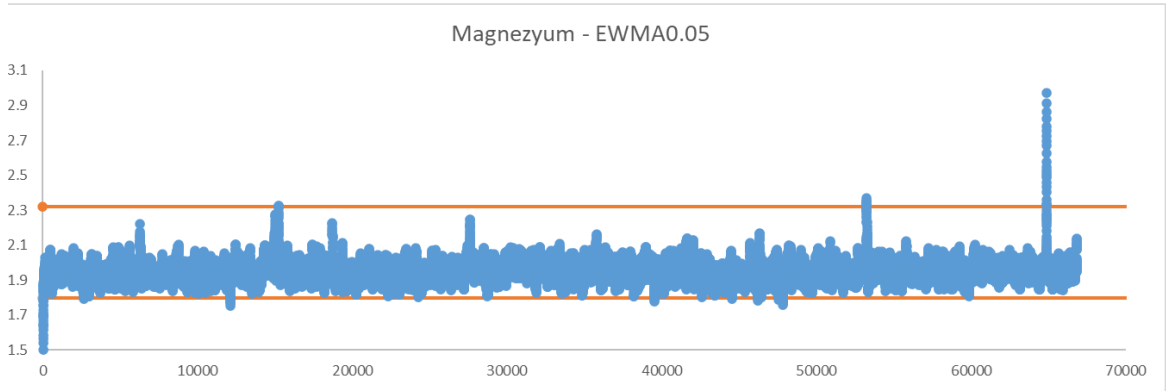
Şekil 15: Magnezyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MA100(B), MM25(C), MM100(D), EWMA0.01(E) ve EWMA0.05(F)'in kontrol limit grafikleri



(D)



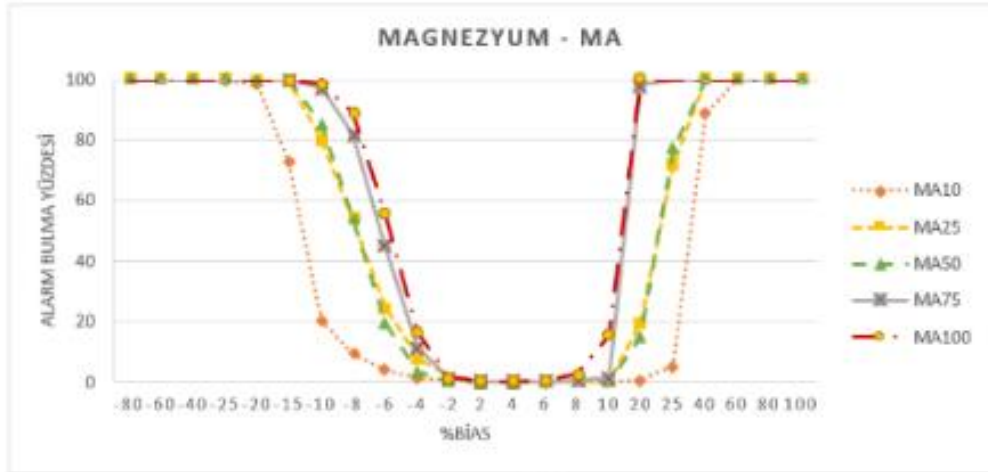
(E)



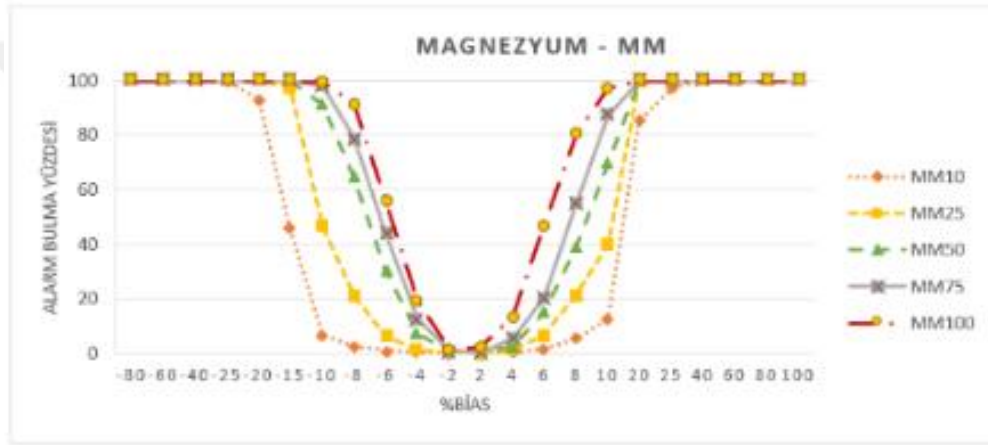
(F)

Şekil 14 devamı:Magnezyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MA100(B), MM25(C), MM100(D), EWMA0.01(E) ve EWMA0.05(F)'in kontrol limit grafikleri

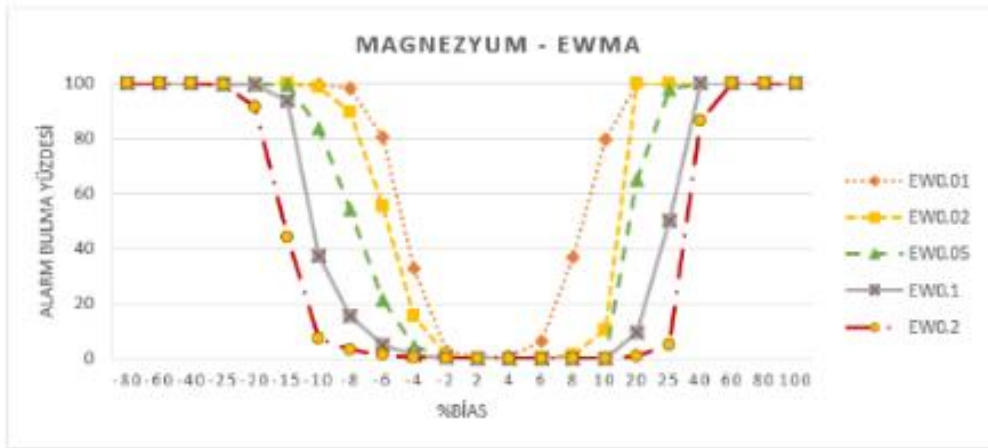
Algoritmalar magnezyum testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %15 olan biası negatif yönde MA25 %99,5, MM25 97,6 ve EWMA0.05 %99,4, pozitif yönde MA100, %91,4 MM100 %98,7 ve EWMA0.01 %99,6 oranında bulmuştur(Şekil 15 A, B, C)



(A)



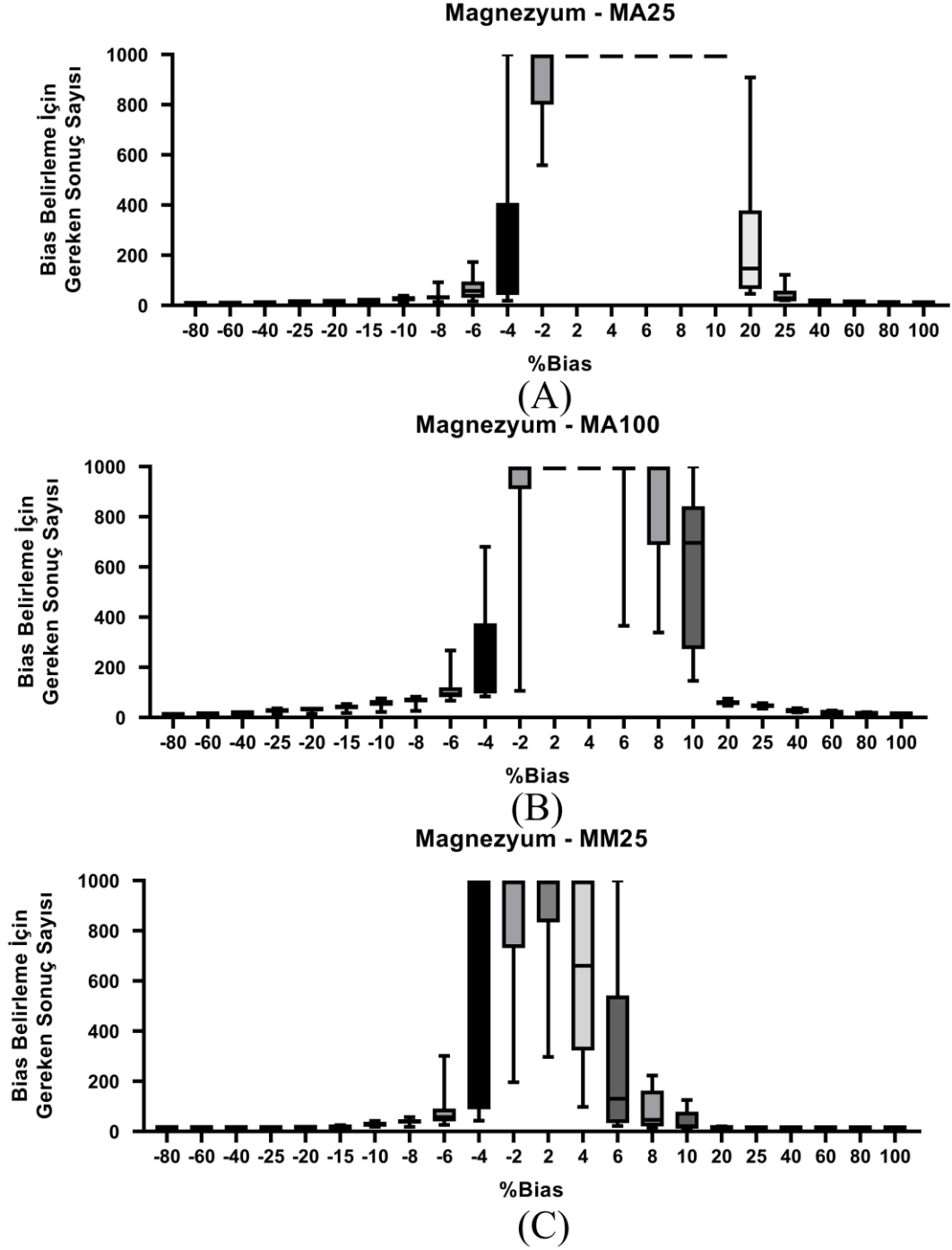
(B)



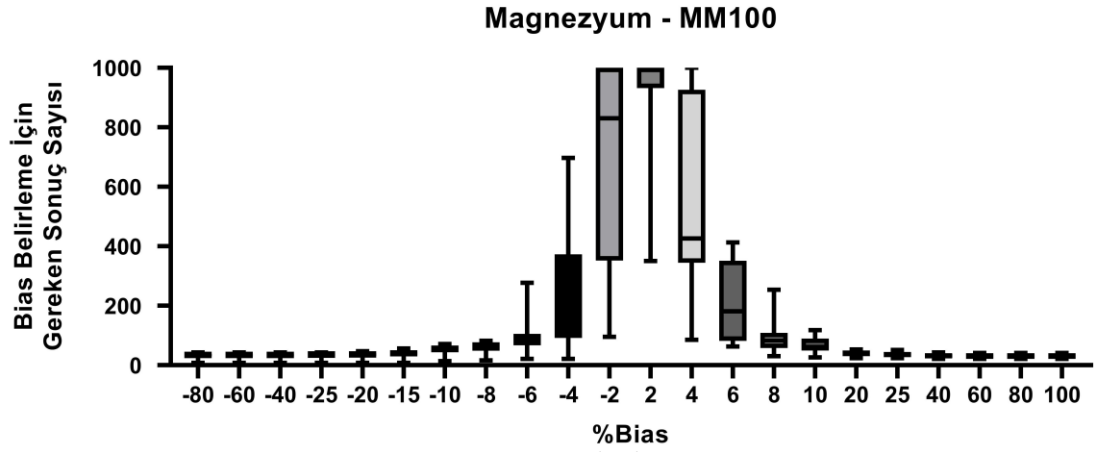
(C)

Şekil 16: Magnezyum testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri

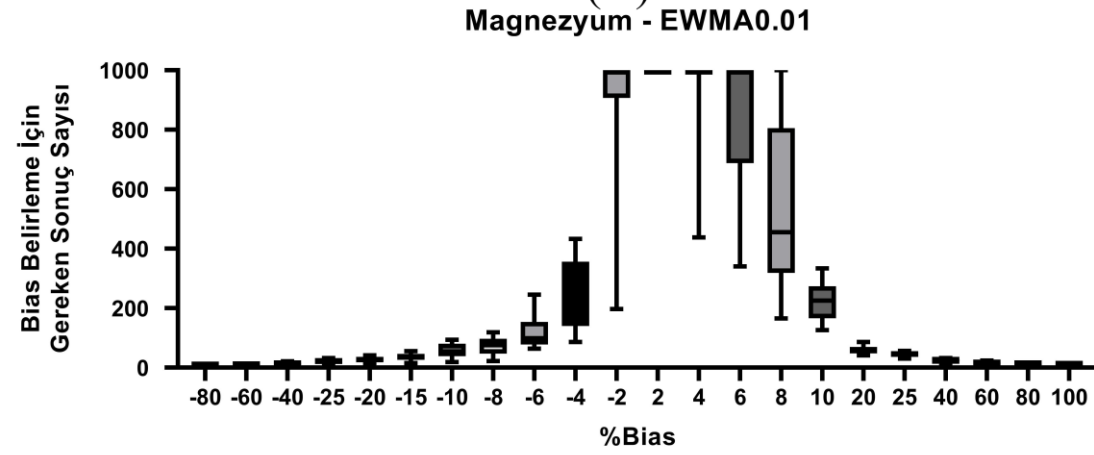
Magnezyum testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %15 biası negatif yönde MA25 ortanca 19. hastada, MM25 ortanca 16. hastada ve EWMA0.05 ortanca 18. hastada, pozitif yönde MA100 ortanca 61. hastada, MM100 ortanca 61. hastada ve EWMA0.01 ortanca 60. hastada alarm oluşturmuştur (Şekil 16 A, B, C, D, E).



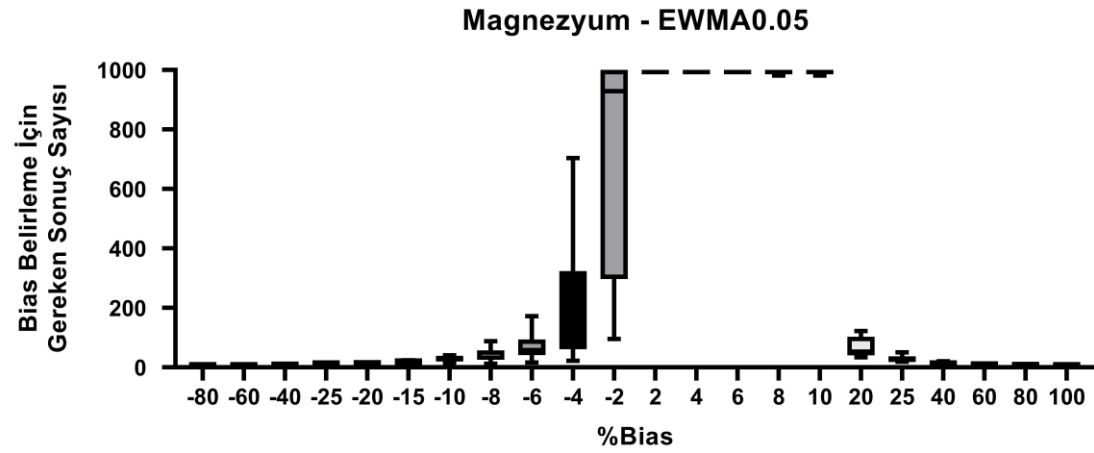
Şekil 17: Magnezyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MA100(B), MM25(C), MM100(D), EWMA0.01(E) ve EWMA0.05(F)'in bias simülasyonu grafikleri



(D)



(E)

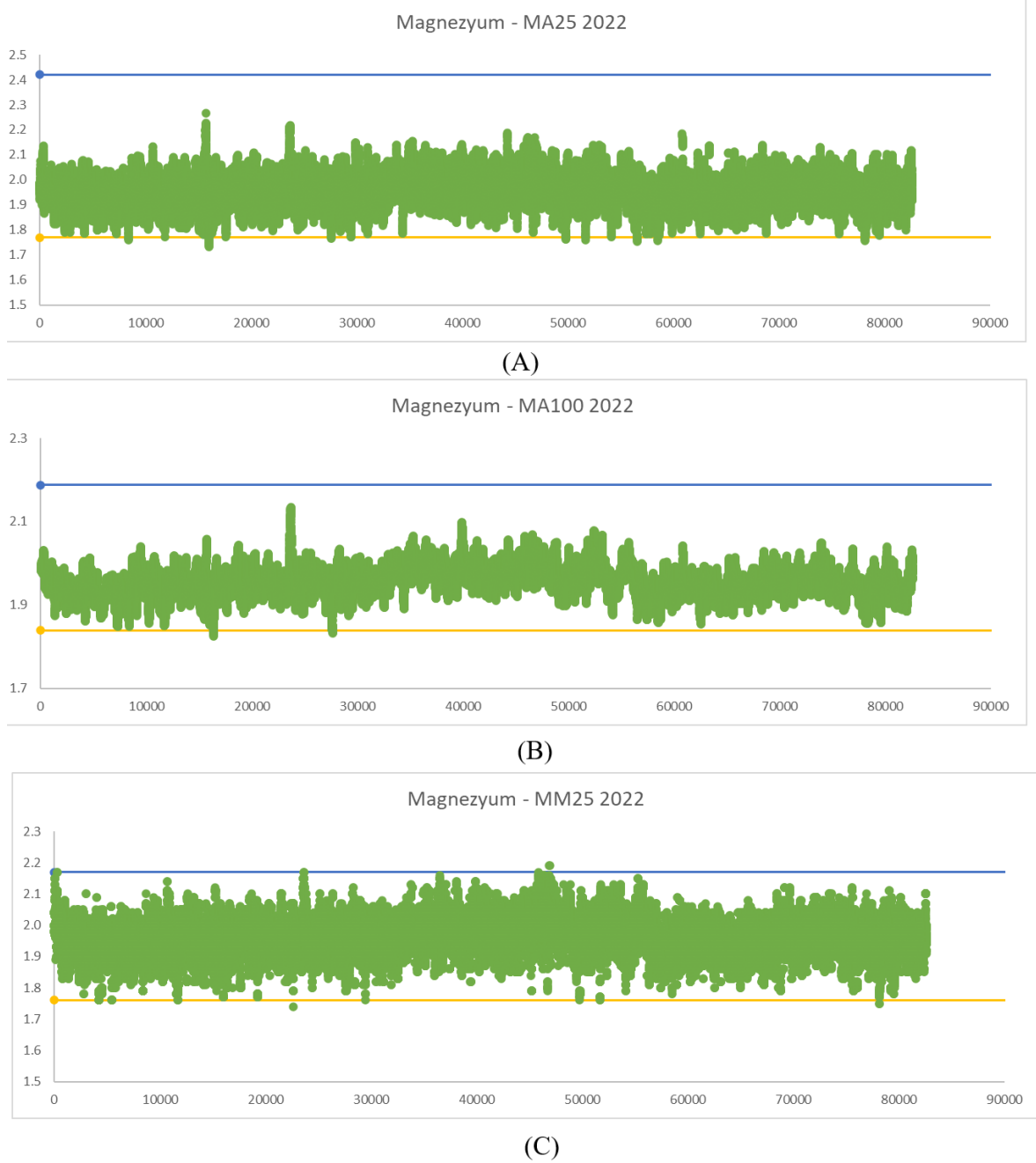


(F)

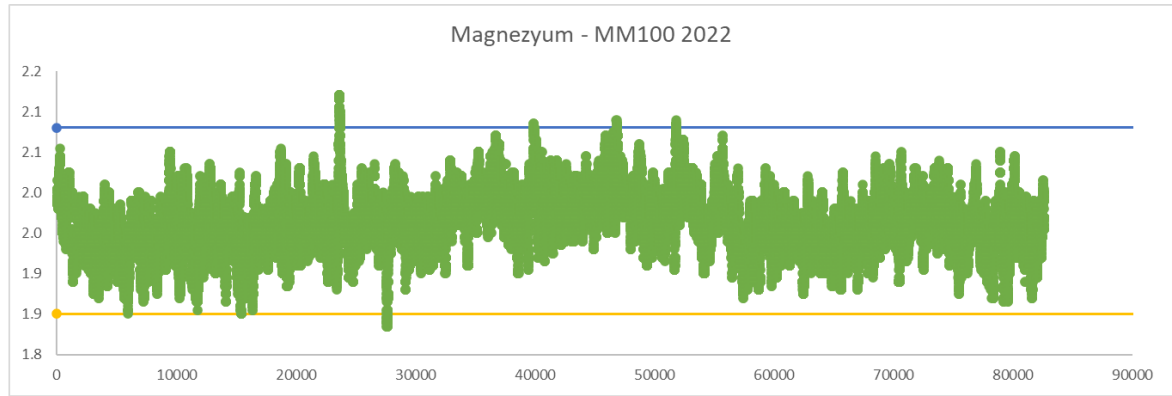
Şekil 16-devamı: Magnezyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MA100(B), MM25(C), MM100(D), EWMA0.01(E) ve EWMA0.05(F)'in bias simülasyonu grafikleri

Magnezyum testinin 2021 yılı sigma değeri 7.33, bu sigma değerine göre hata sayısı %0,0034'den daha azdır. Testin optimal algoritmaları 2022 hasta verilerine simüle

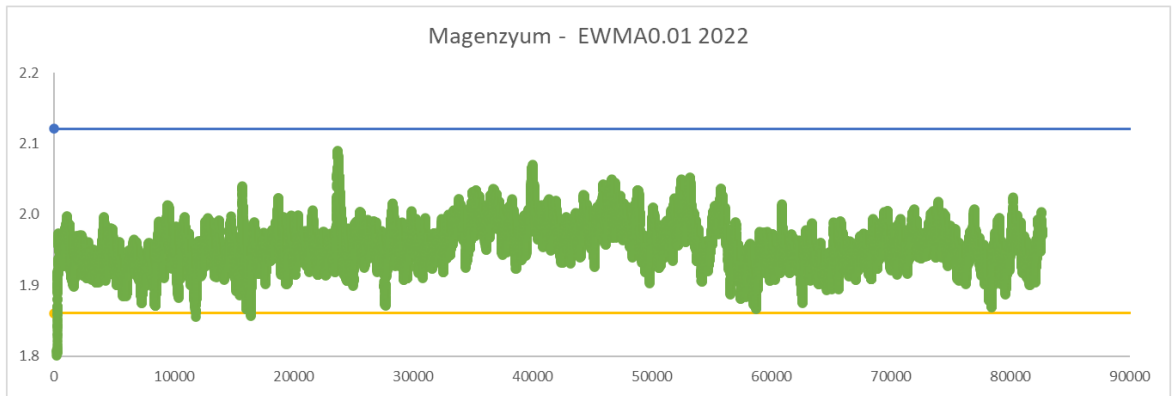
edildiğinde negatif bias yönünde MA25'te %0,5, MM25'te %0,04, EWMA0.05'te %0,48, pozitif bias yönünde MA100'de %0.00, MM100' de %1,87, EWMA0.01'de %0.00 alarm oluşmuştur (Şekil 17 A, B, C, D, E).



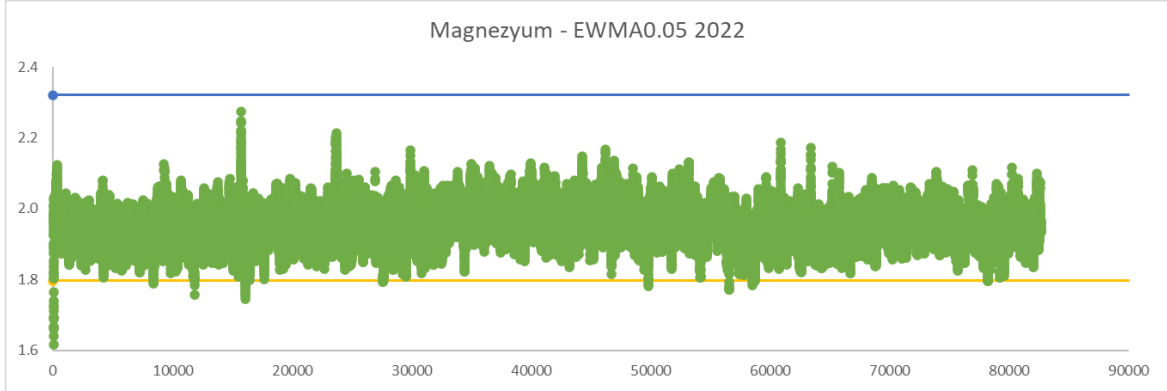
Şekil 18: Magnezyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MA100(B), MM25(C), MM100(D), EWMA0.01(E) ve EWMA0.05(F)'in bias simülasyonu grafikleri



(D)



(E)



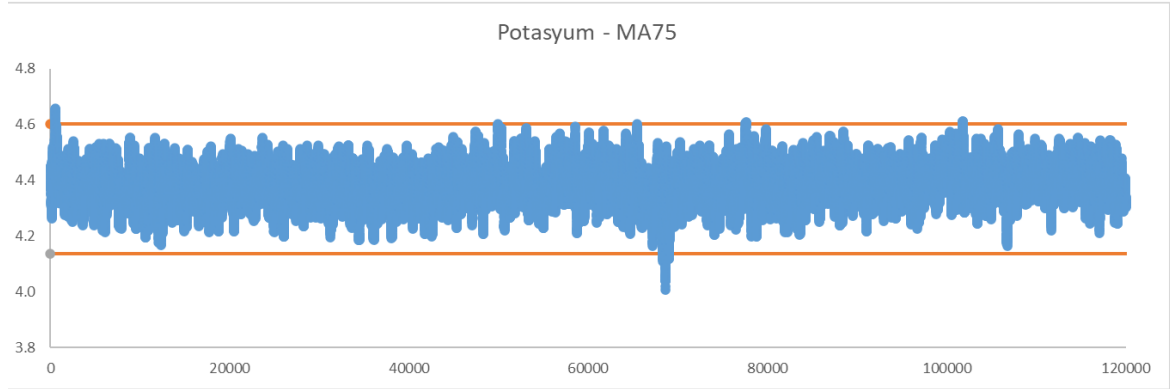
(F)

Şekil 17-devamı: Magnezyum testinin optimal algoritmaları olan MA25(A), MA100(B), MM25(C), MM100(D), EWMA0.01(E) ve EWMA0.05(F)'in bias simülasyonu grafikleri

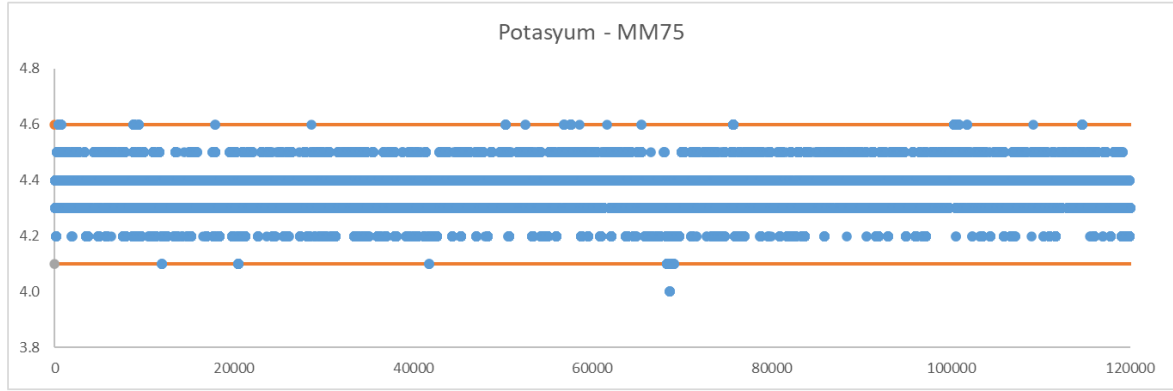
4.8.5. Potasyum

Potasyum için negatif bias yönünde optimal algoritmalar olan MA75, MM100 ve EWMA0.02'nin alt kontrol limitleri sırasıyla 4,1-4,2-4,2, üst kontrol limitleri sırasıyla 4,6-4,6-4,6 olarak, pozitif bias yönünde optimal algoritmalar olan, MM75'in alt ve üst

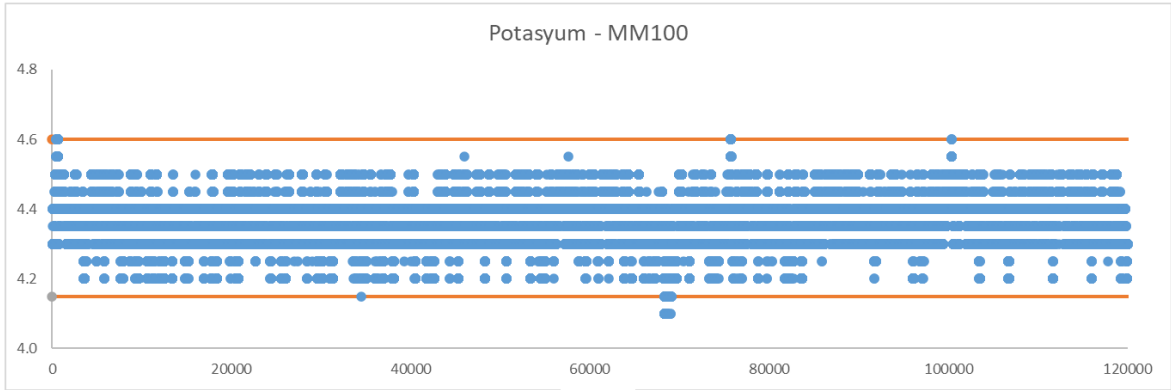
kontrol limitleri 4,1-4,6 olarak bulunmuştur (Şekil 18 A, B, C, D). Testin 2021 ortalama günlük sonuç sayısı 486, 2022 ortalama günlük sonuç sayısı 552'dir.



(A)

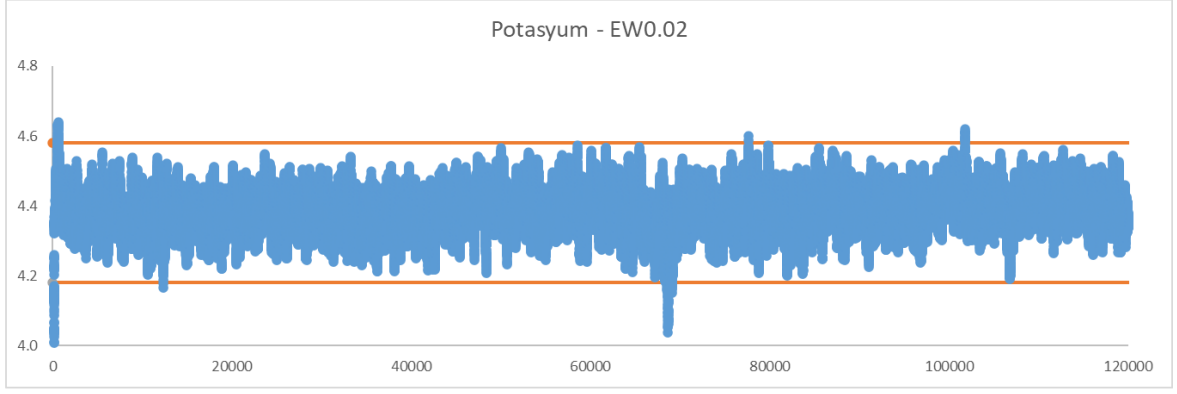


(B)



(C)

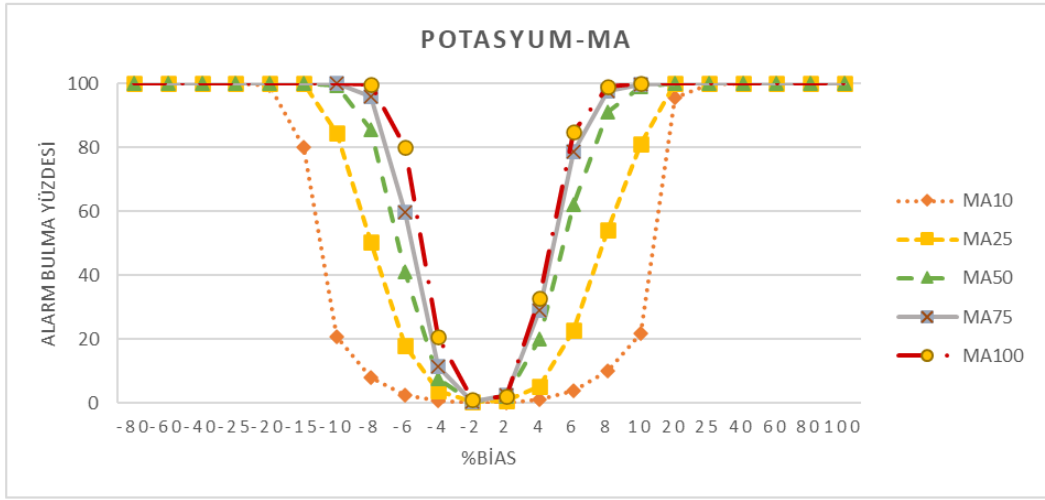
Şekil 19: Potasyum testinin optimal algoritmaları olan MA75(A), MM75(B), MM100(C) ve EWMA0.02(D)'nin kontrol limit grafikleri



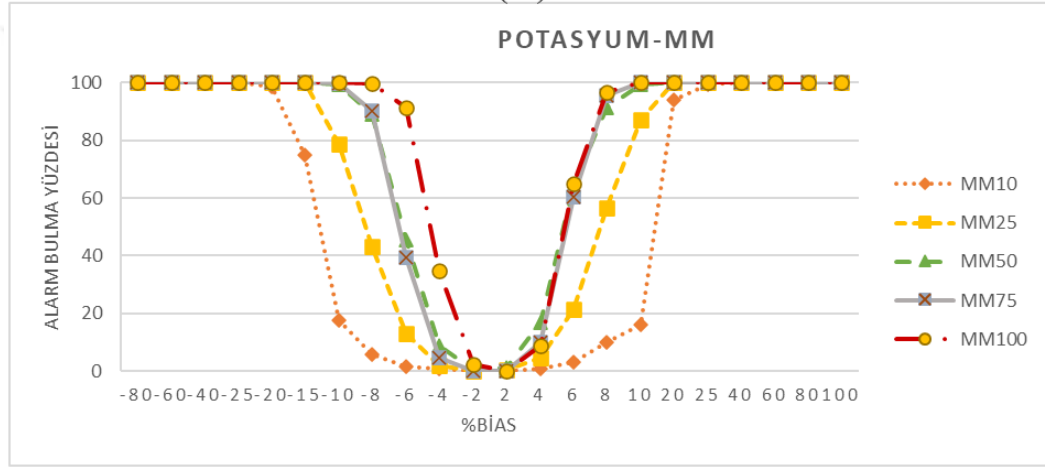
(D)

Şekil 18-devamı: Potasyum testinin optimal algoritmaları olan MA75(A), MM75(B), MM100(C) ve EWMA0.02(D)'nin kontrol limit grafikleri

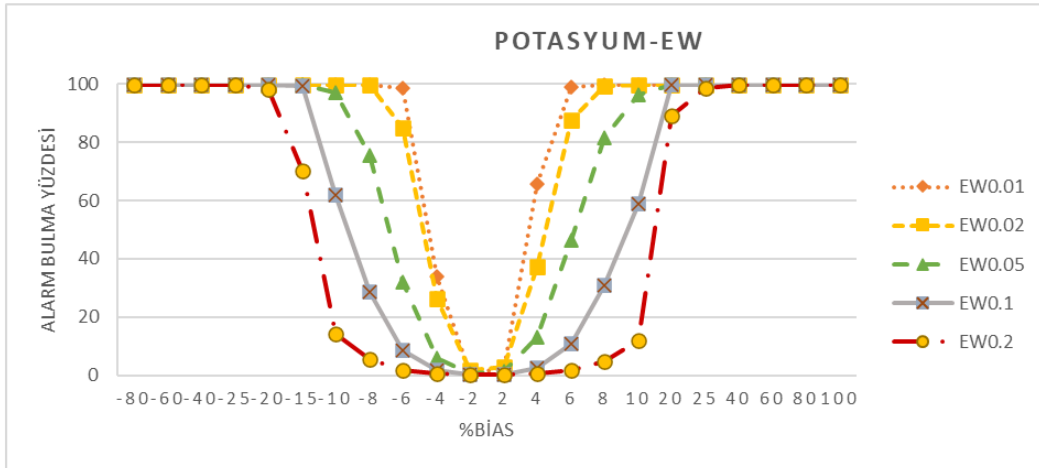
Potasyum testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan 0.3 mmol/L (yaklaşık %8) biası negatif yönde MA75 %96,1, MM100 99,8 ve EWMA0.02 %99,6, pozitif yönde MA75 %97,7, MM75 %95,5 ve EWMA0.02 %99,1 oranında bulmuştur(Şekil 19 A, B, C).



(A)



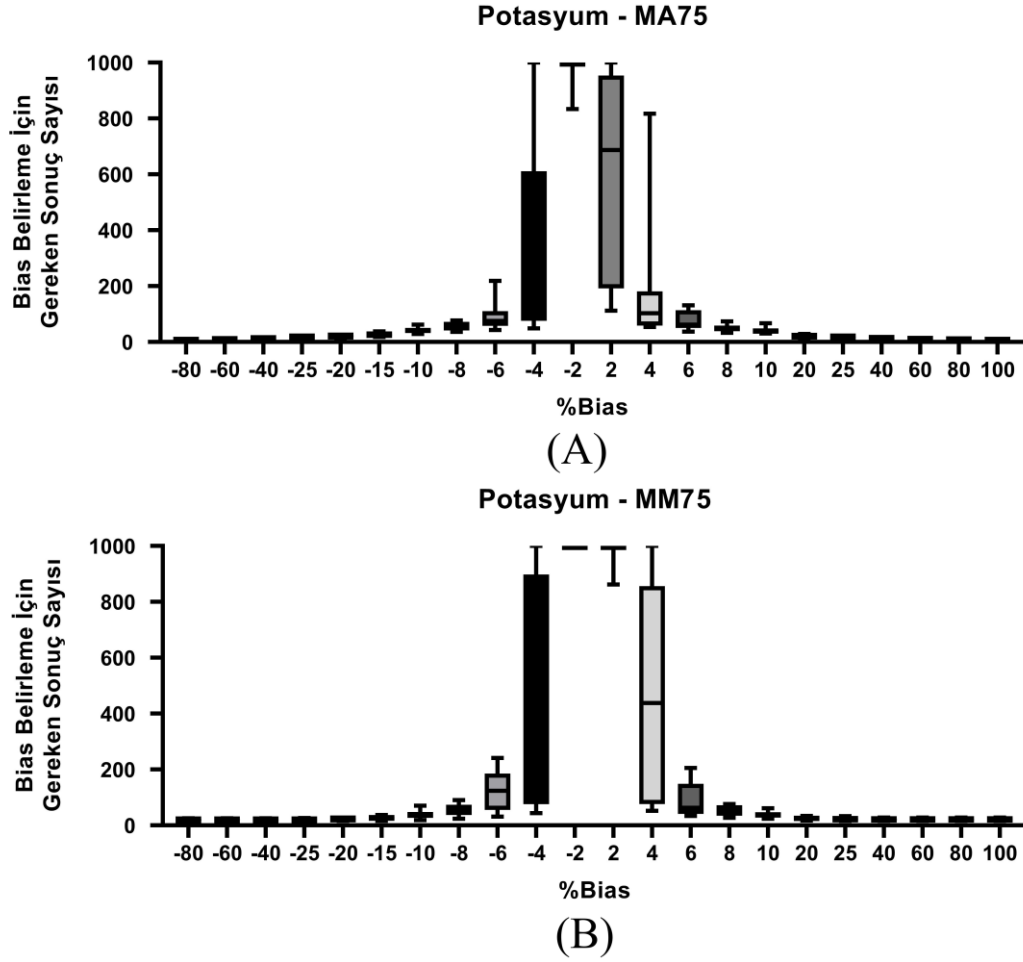
(B)



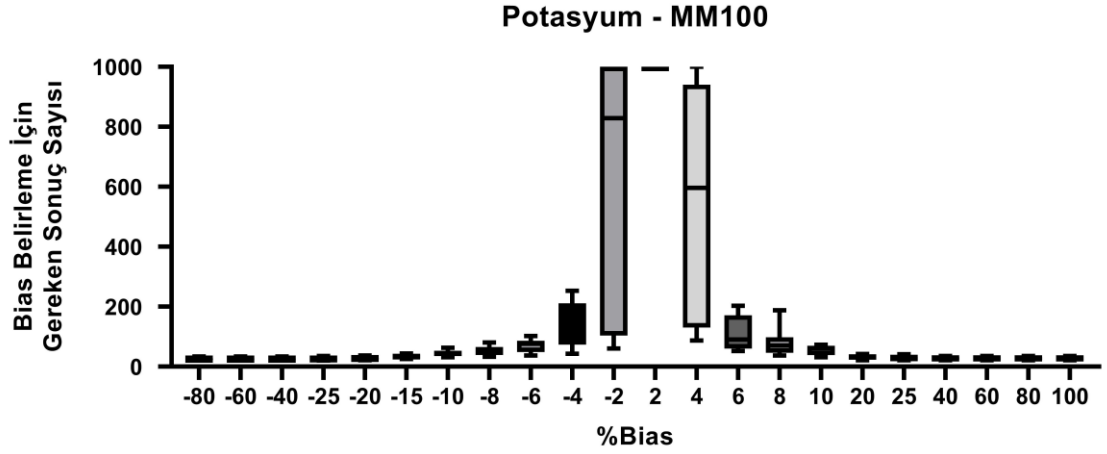
(C)

Şekil 20: Potasyum testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri

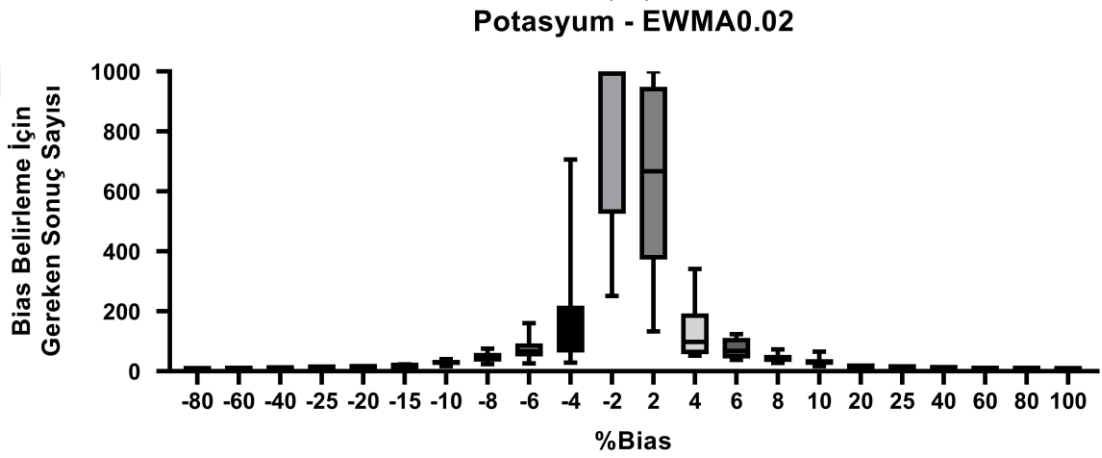
Potasyum testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan 0.3 mmol/L (yaklaşık %8) biası negatif yönde MA75 ortalanca 49. hastada, MM100 ortalanca 16. hastada ve EWMA0.02 ortalanca 18. hastada, pozitif yönde MA75 ortalanca 49. hastada, MM75 ortalanca 55. hastada ve EWMA0.02 ortalanca 44. hastada bulmuştur(Şekil 20 A, B, C, D).



Şekil 21: Potasyum testinin optimal algoritmaları olan MA75(A), MM75(B), MM100(C) ve EWMA0.02(D)'nin bias simülasyon grafikleri



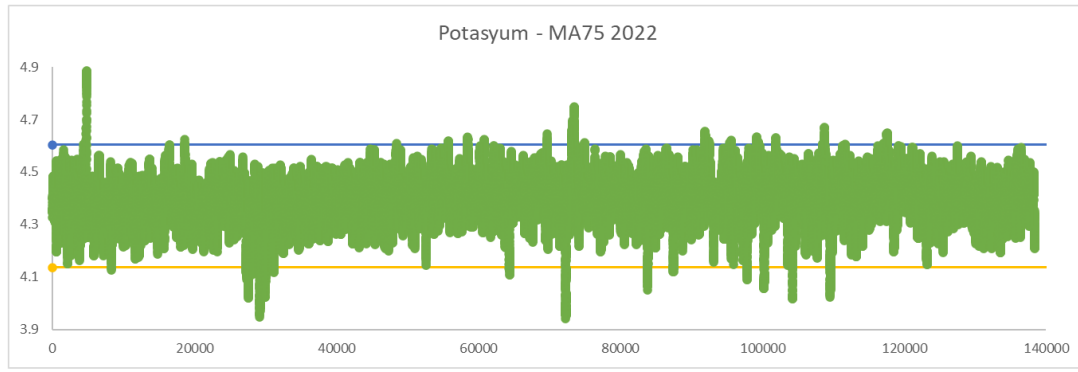
(C)



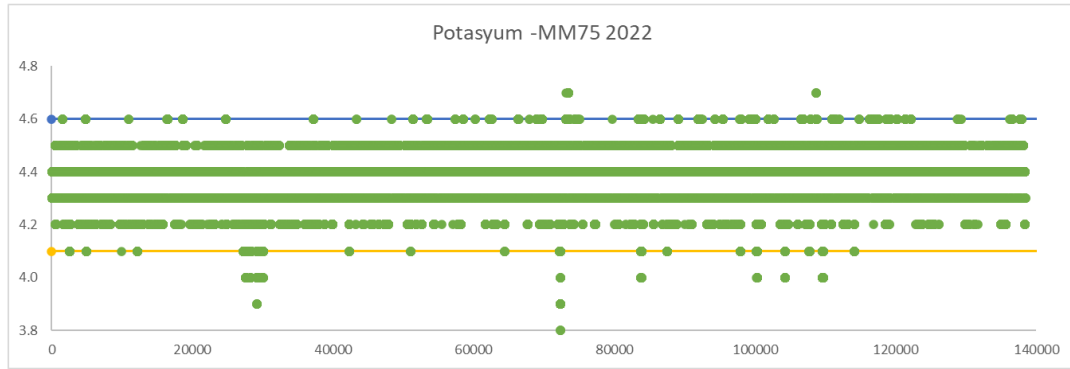
(D)

Şekil 20-devamı: Potasyum testinin optimal algoritmaları olan MA75(A), MM75(B), MM100(C) ve EWMA0.02(D)'nin bias simülasyon grafikleri

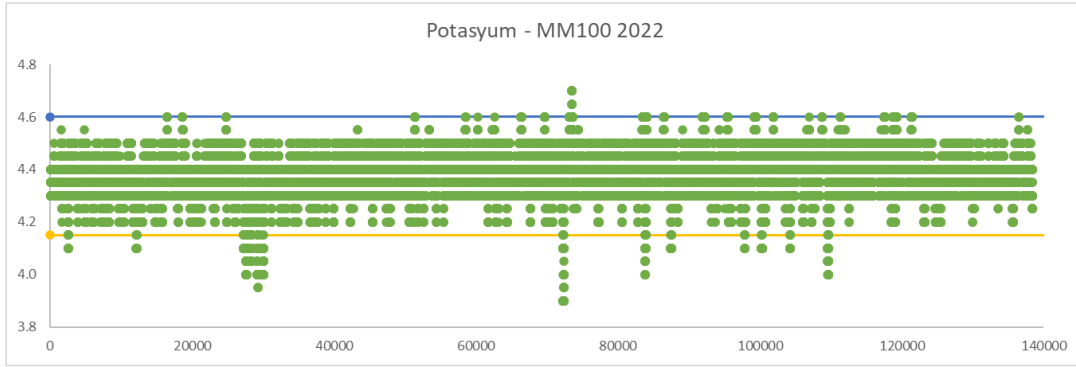
Potasyum testinin 2021 yılı sigma değeri 4.49, bu sigma değerine göre hata sayısı %1.35'tir. Testin optimal algoritmaları 2022 hasta verilerine simüle edildiğinde negatif bias yönünde MA75'te %6,11, MM100 %8,95, EWMA0.02'de %9,52, pozitif bias yönünde MA75'te %4,35, MM50'de %21,41, EWMA0.02'de %4,55 alarm oluşmuştur (Şekil 21 A, B, C, D).



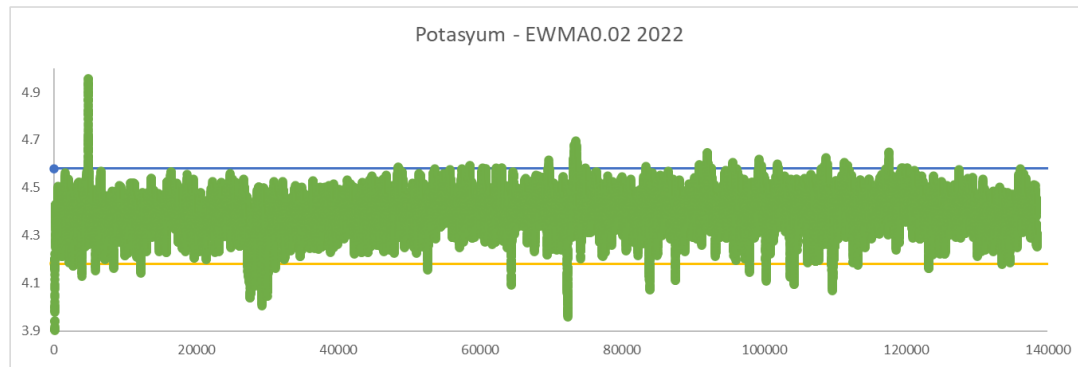
(A)



(B)



(C)

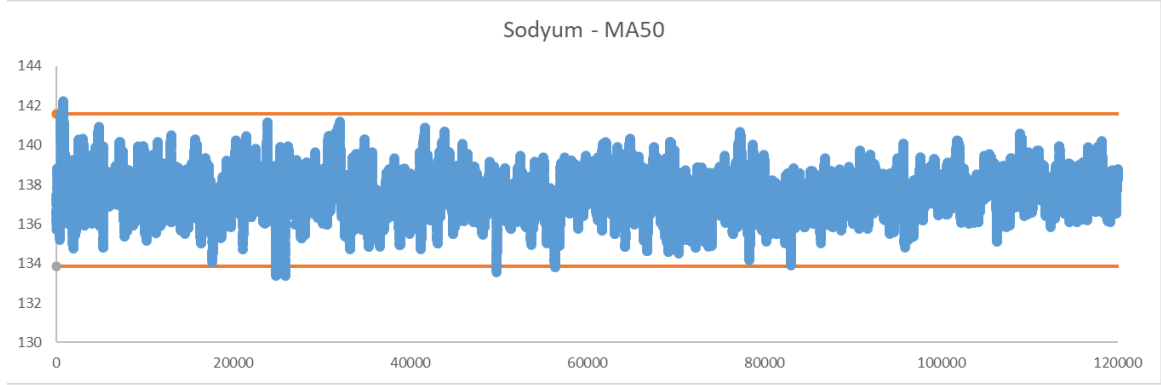


(D)

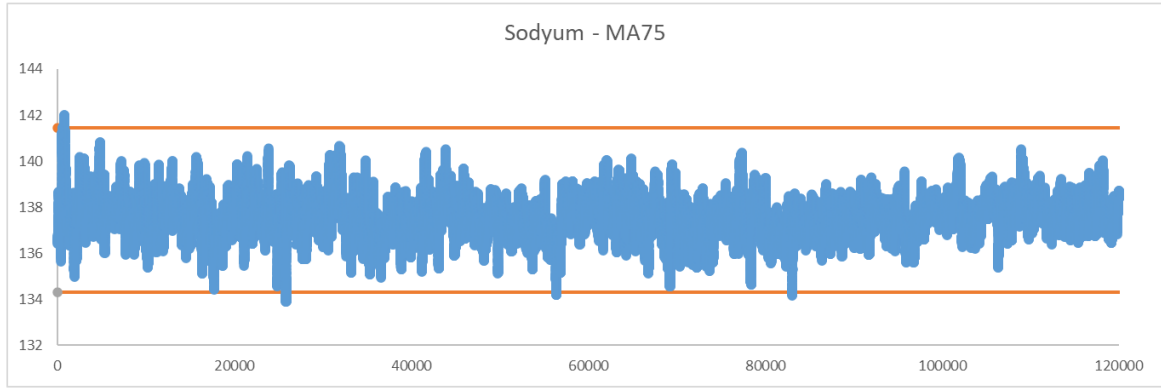
Şekil 22: Potasyum testinin optimal algoritmaları olan MA75(A), MM75(B), MM100(C) ve EWMA0.02(D)'nin 2022 simülasyon grafikleri

4.8.6. Sodyum

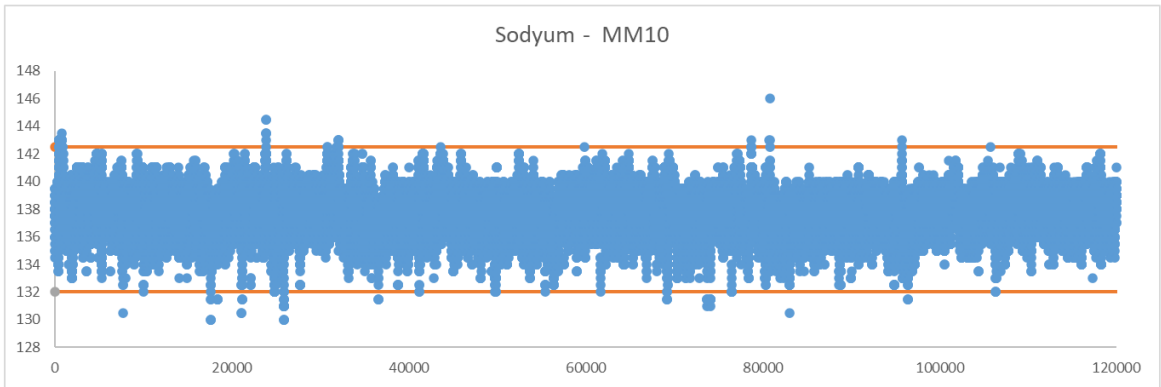
Sodyum için optimal algoritmalar olan MA50, MA75, MM10 ve EWMA0.2'nin alt kontrol limitleri sırasıyla 133-133-132-131,8, üst kontrol limitleri sırasıyla 141,8-141,8-142,5-142,5 olarak bulunmuştur (Şekil 22 A, B, C, D). Testin 2021 ortalama günlük sonuç sayısı 486, 2022 ortalama günlük sonuç sayısı 553'tür.



(A)

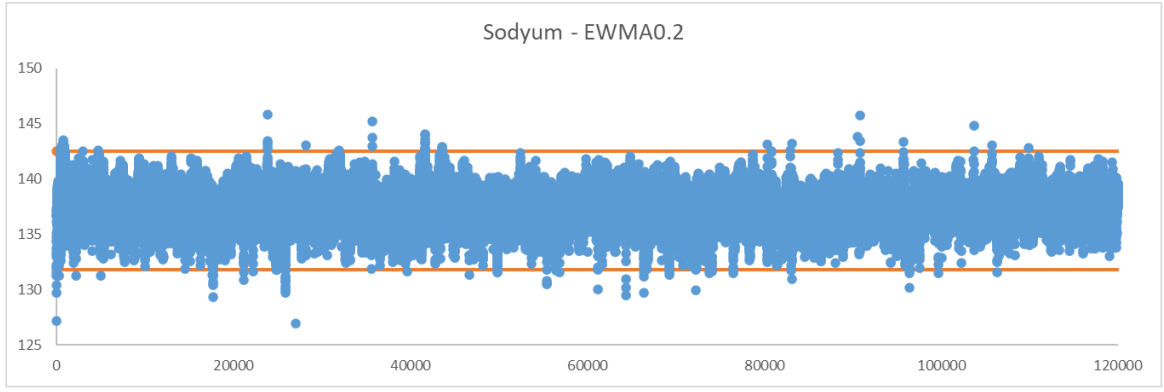


(B)



(C)

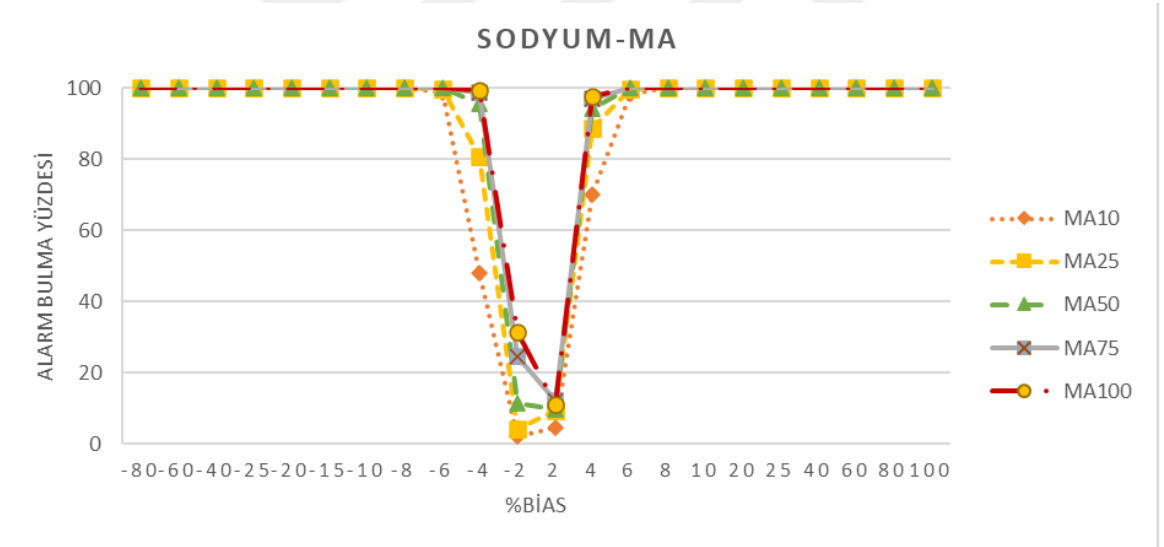
Şekil 23: Sodyum testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA75(B), MM10(C) ve EWMA0.2(D)'nin kontrol limit grafikleri



(D)

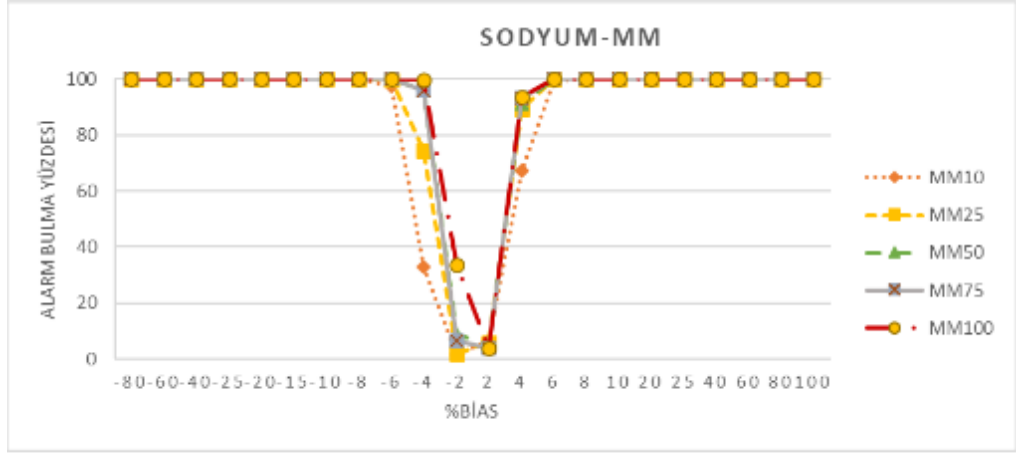
Şekil 22-devamı: Sodyum testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA75(B), MM10(C) ve EWMA0.2(D)'nin kontrol limit grafikleri

Sodyum testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan 4 mmol/L (yaklaşık %4) biası negatif yönde MA50 %95,7, MM10 %99,4 ve EWMA0.2 %99,6, pozitif yönde MA75 %96,9, MM75 %85,9 ve EWMA0.2 %93,6 oranında bulmuştur (Şekil 23 A, B, C).

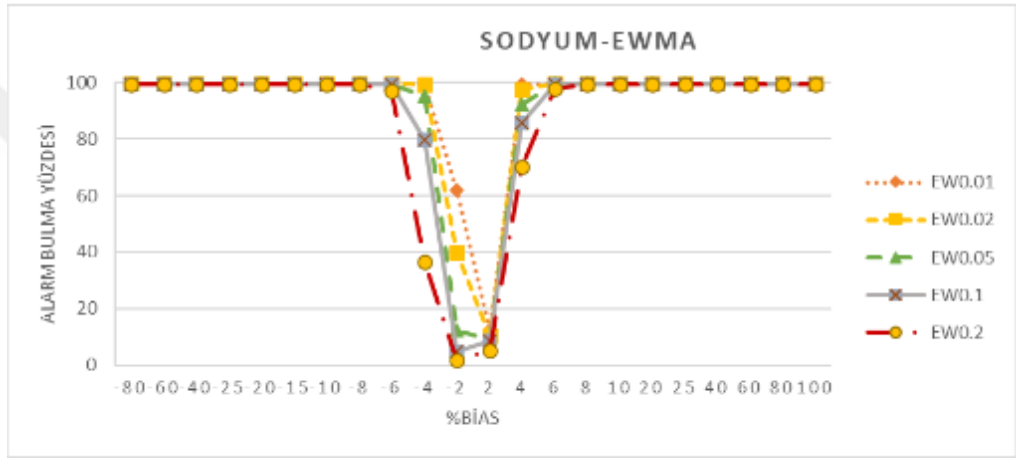


(A)

Şekil 24: Sodyum testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri



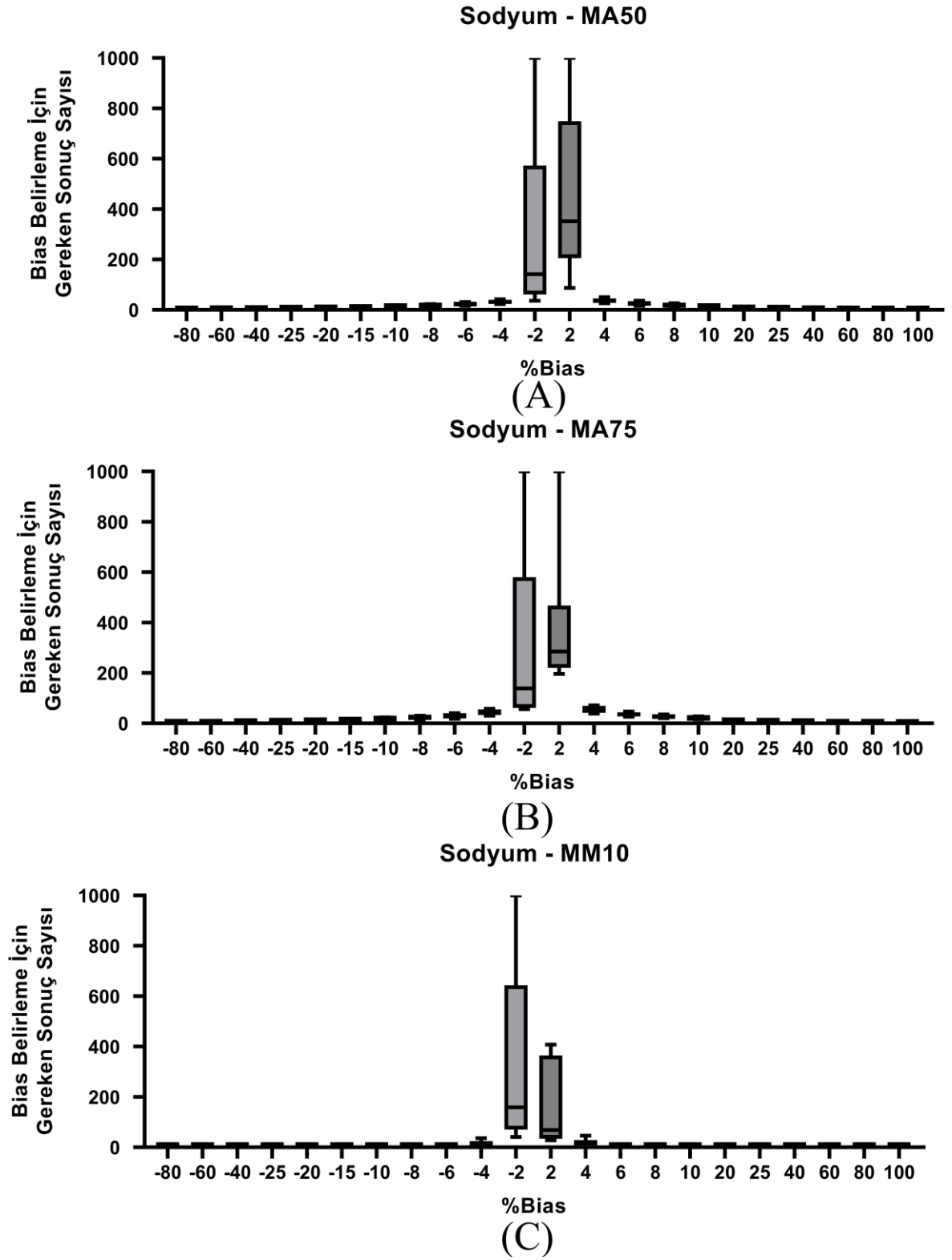
(B)



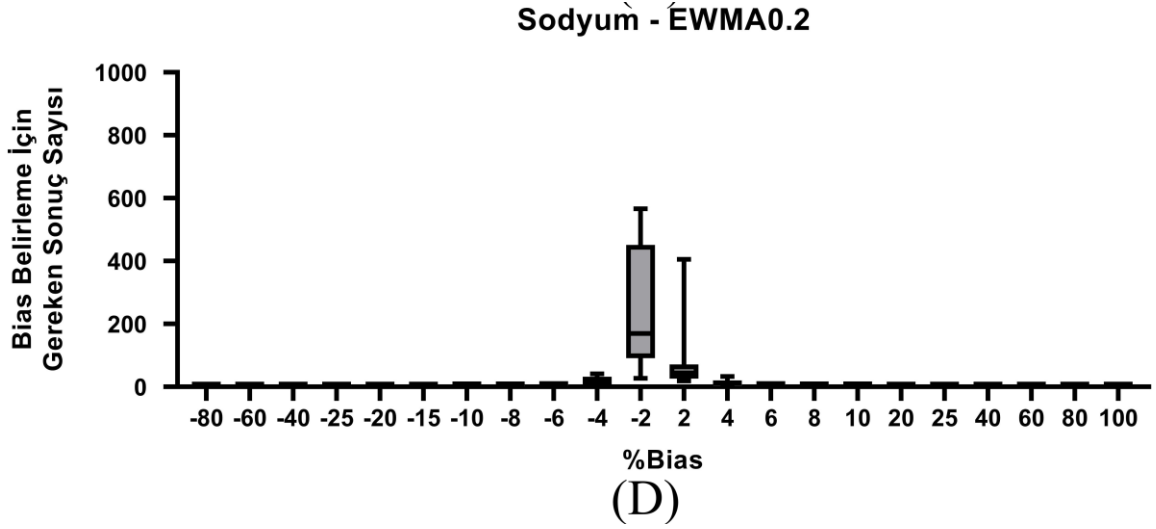
(C)

Şekil 23-devamı: Sodyum testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri

Sodyum testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan 4 mmol/L (yaklaşık %4) biası negatif yönde MA50 ortanca 31. hastada, MM10 ortanca 9. hastada ve EWMA0.2 ortanca 11. hastada, pozitif yönde MA75 ortanca 50. hastada, MM10 ortanca 21. hastada ve EWMA0.2 ortanca 12. hastada bulmuştur (Şekil 24 A, B, C, D).

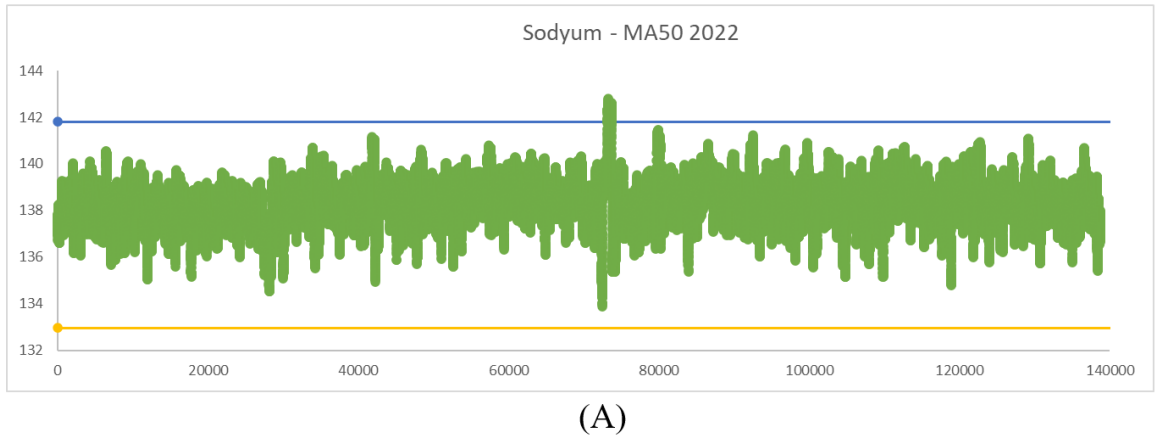


Şekil 25: Sodyum testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA75(B), MM10(C) ve EWMA0.2(D)'nin bias simülasyon grafikleri

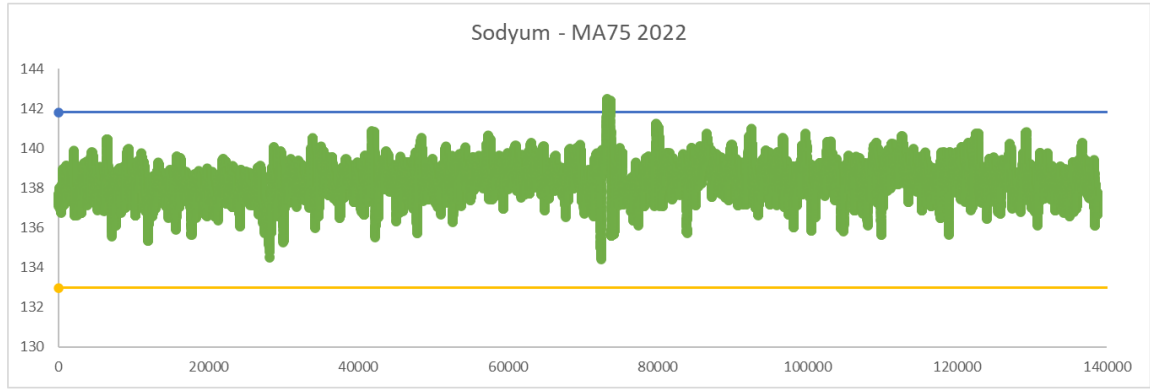


Şekil 24-devamı: Sodyum testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA75(B), MM10(C) ve EWMA0.2(D)'nin bias simülasyon grafikleri

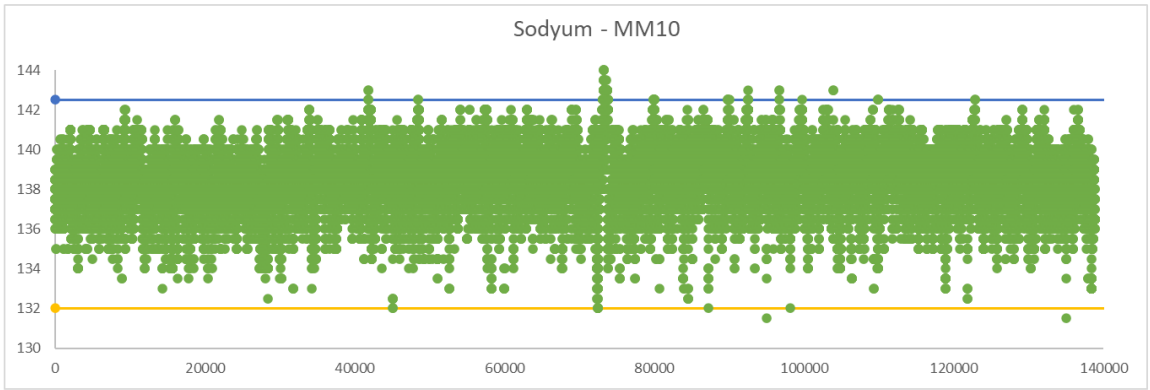
Sodyum testinin 2021 yılı sigma değeri 2, bu sigma değerine göre hata sayısı %308,538'dir. Testin optimal algoritmaları 2022 hasta verilerine simüle edildiğinde negatif bias yönünde MA50'de %0,00, MM10'da %0,01, EWMA0.2'de %0,17, pozitif bias yönünde MA75'te %2,15, MM10'da %1,81, EWMA0.2'de %1,17 alarm oluşmuştur(Şekil 25 A, B, C, D).



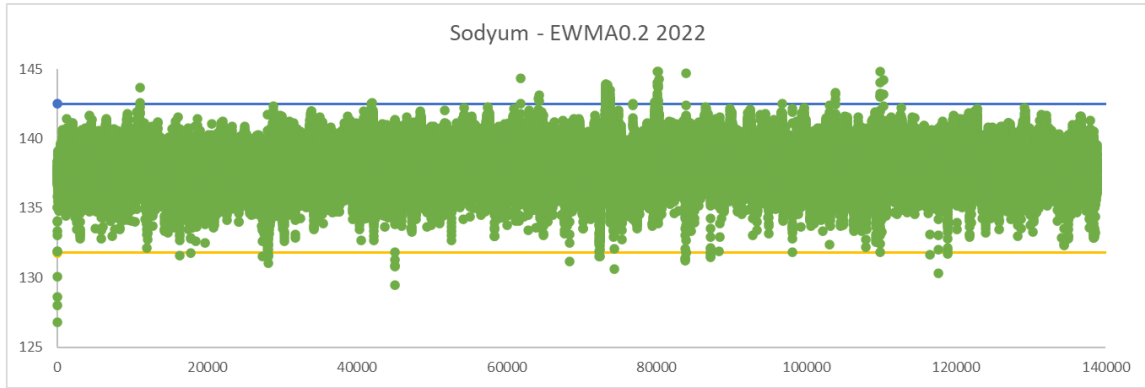
Şekil 26: Sodyum testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA75(B), MM10(C) ve EWMA0.2(D)'nin 2022 simülasyon grafikleri



(B)



(C)

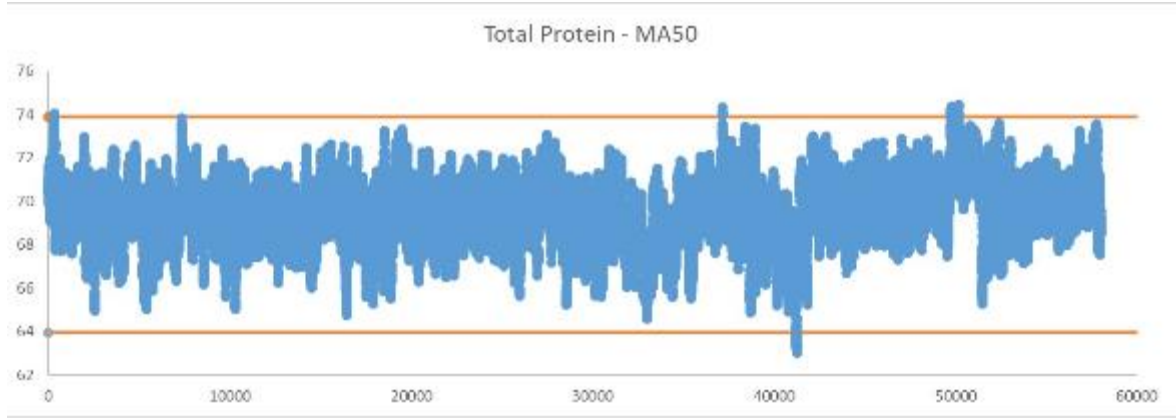


(D)

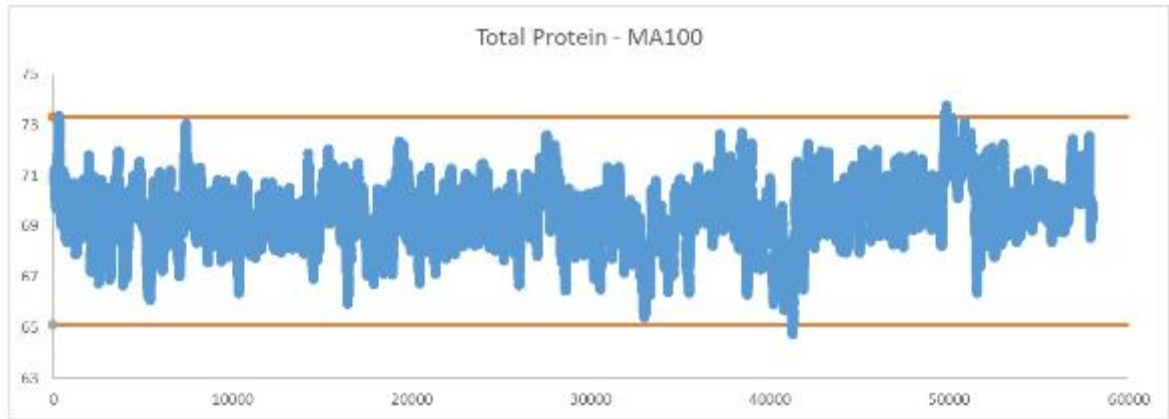
Şekil 25-devamı: Sodyum testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA75(B), MM10(C) ve EWMA0.2(D)'nin 2022 simülasyon grafikleri

4.8.7. Total Protein

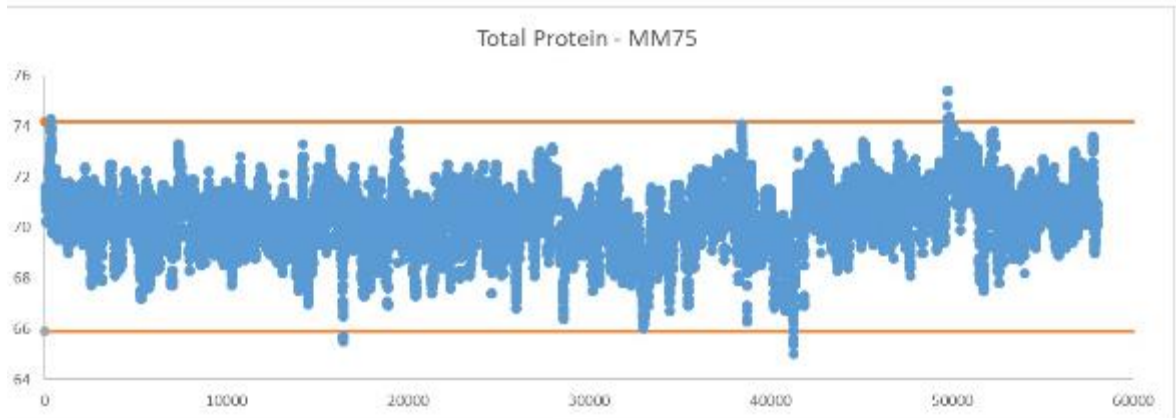
Total protein için optimal algoritmalar olan MA50, MA100, MM75, MM100 ve EWMA0.01'in alt kontrol limitleri sırasıyla 63,9-65,1-65,9-66,5-65,7, üst kontrol limitleri sırasıyla 73,9-73,3-74,2-74-72,8 olarak bulunmuştur (Şekil 26 A, B, C, D, E). Testin 2021 ortalama günlük sonuç sayısı 235, 2022 ortalama günlük sonuç sayısı 279'dur.



(A)

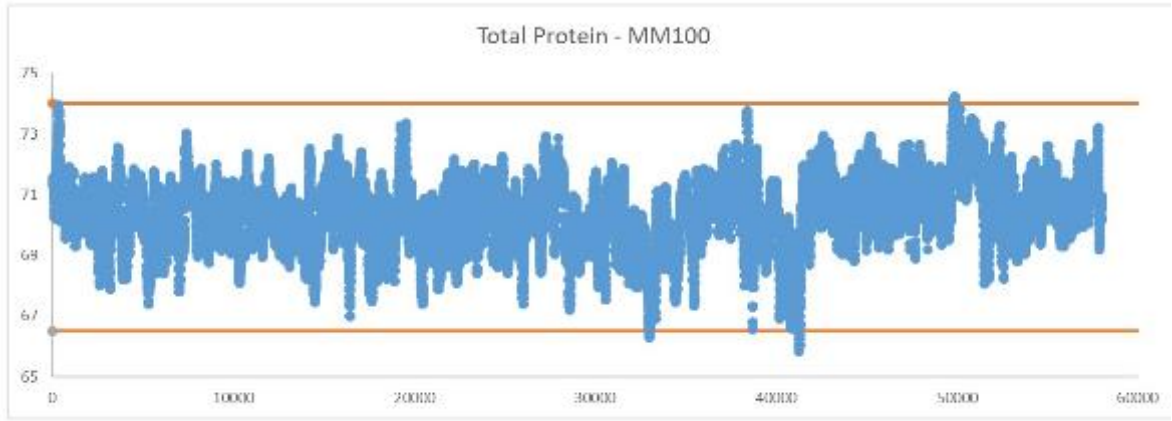


(B)

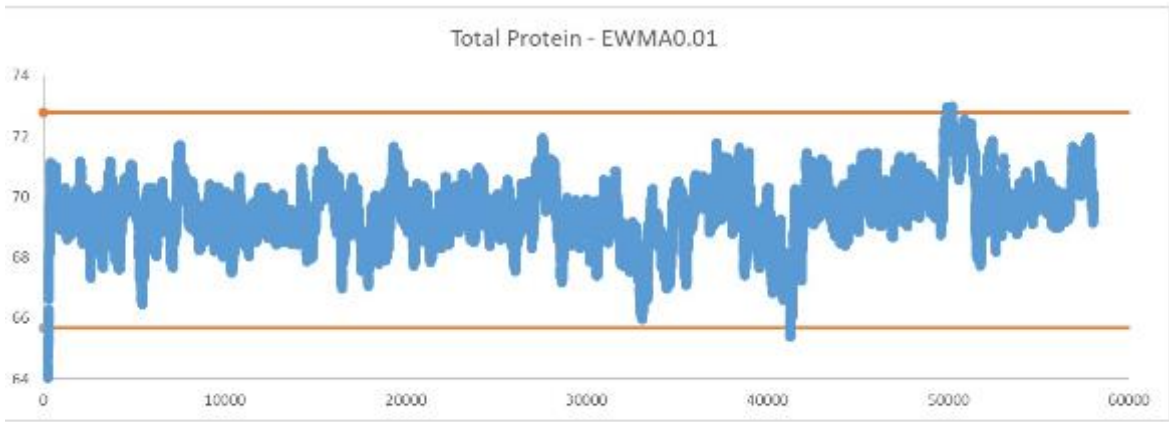


(C)

Şekil 27: Total Protein testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA100(B), MM75(C) MM100(D) ve EWMA0.01(E)'nin kontrol limit grafikleri



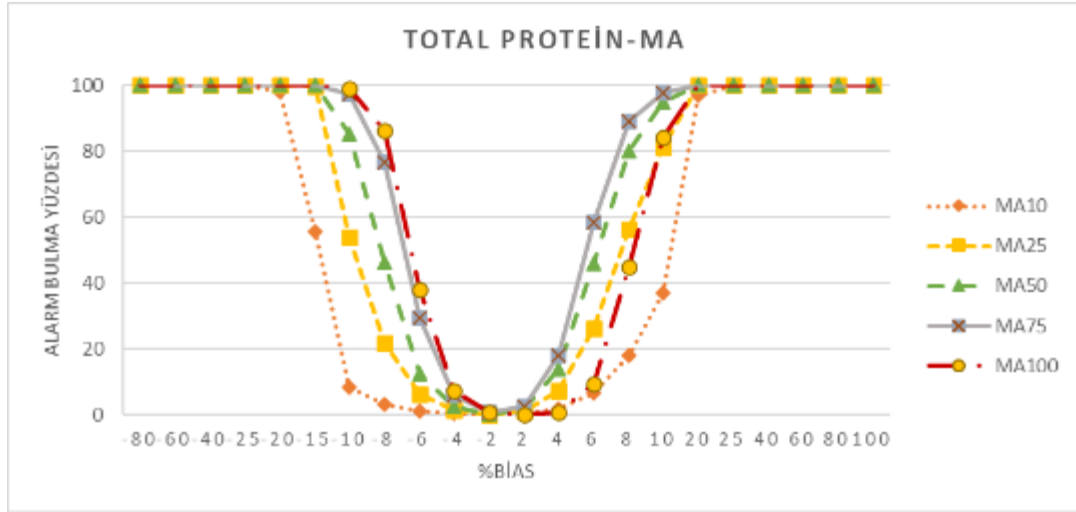
(D)



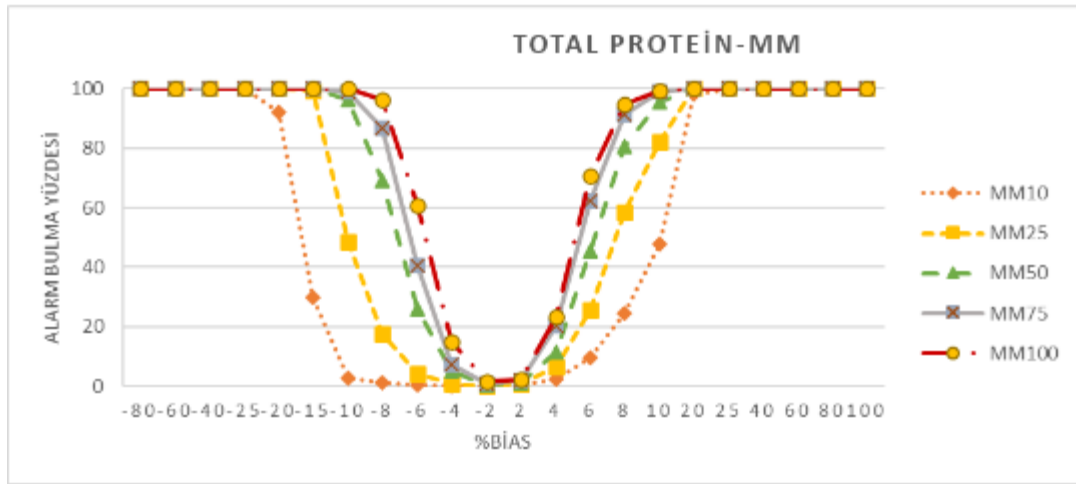
(E)

Şekil 26-devamı: Total Protein testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA100(B), MM75(C) MM100(D) ve EWMA0.01(E)'nin kontrol limit grafikleri

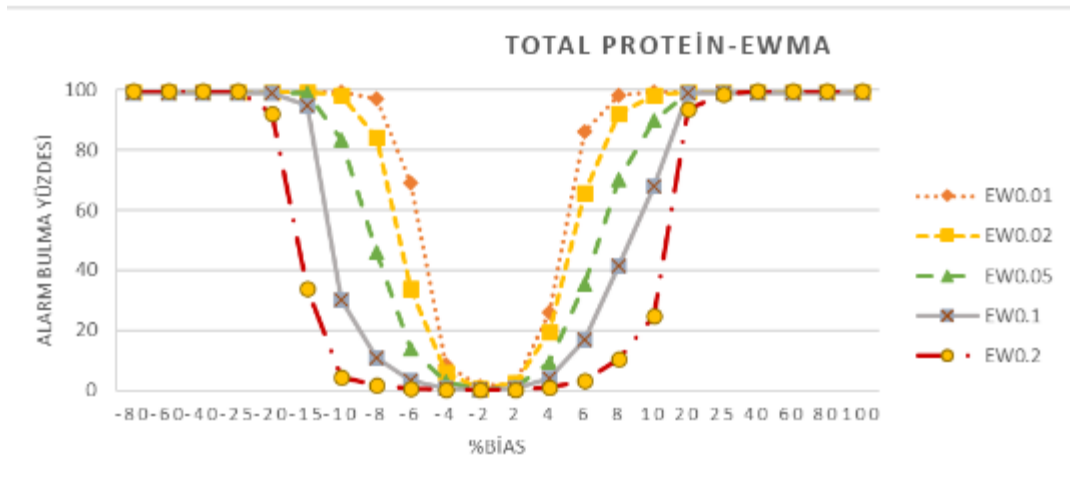
Total protein testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %8 biası negatif yönde MA100 %86,2, MM100 %96,3 ve EWMA0.01 %97,2, pozitif yönde MA50 %80,1, MM75 %91,4 ve EWMA0.01 %98 oranında bulmuştur (Şekil 27 A, B, C).



(A)



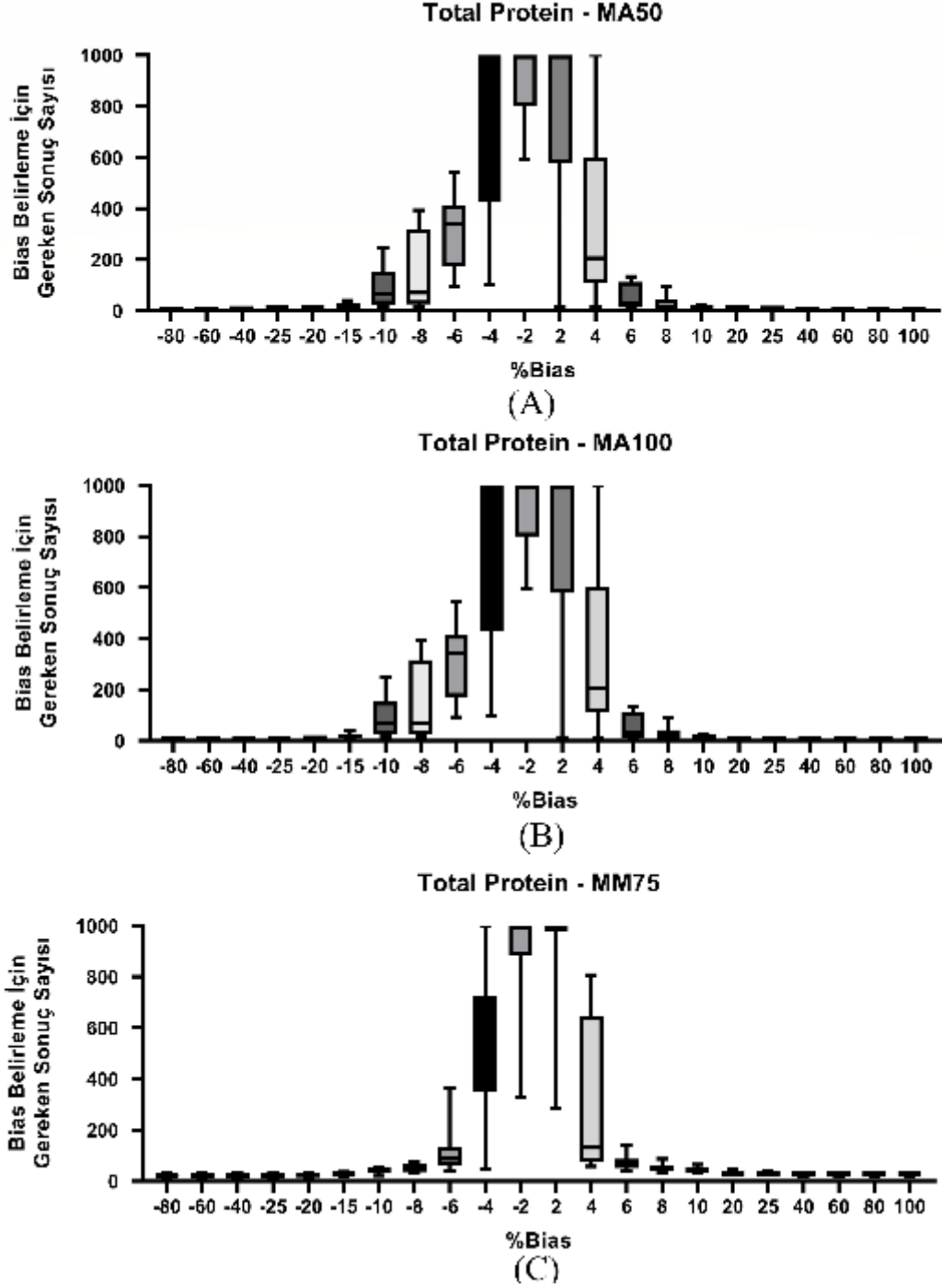
(B)



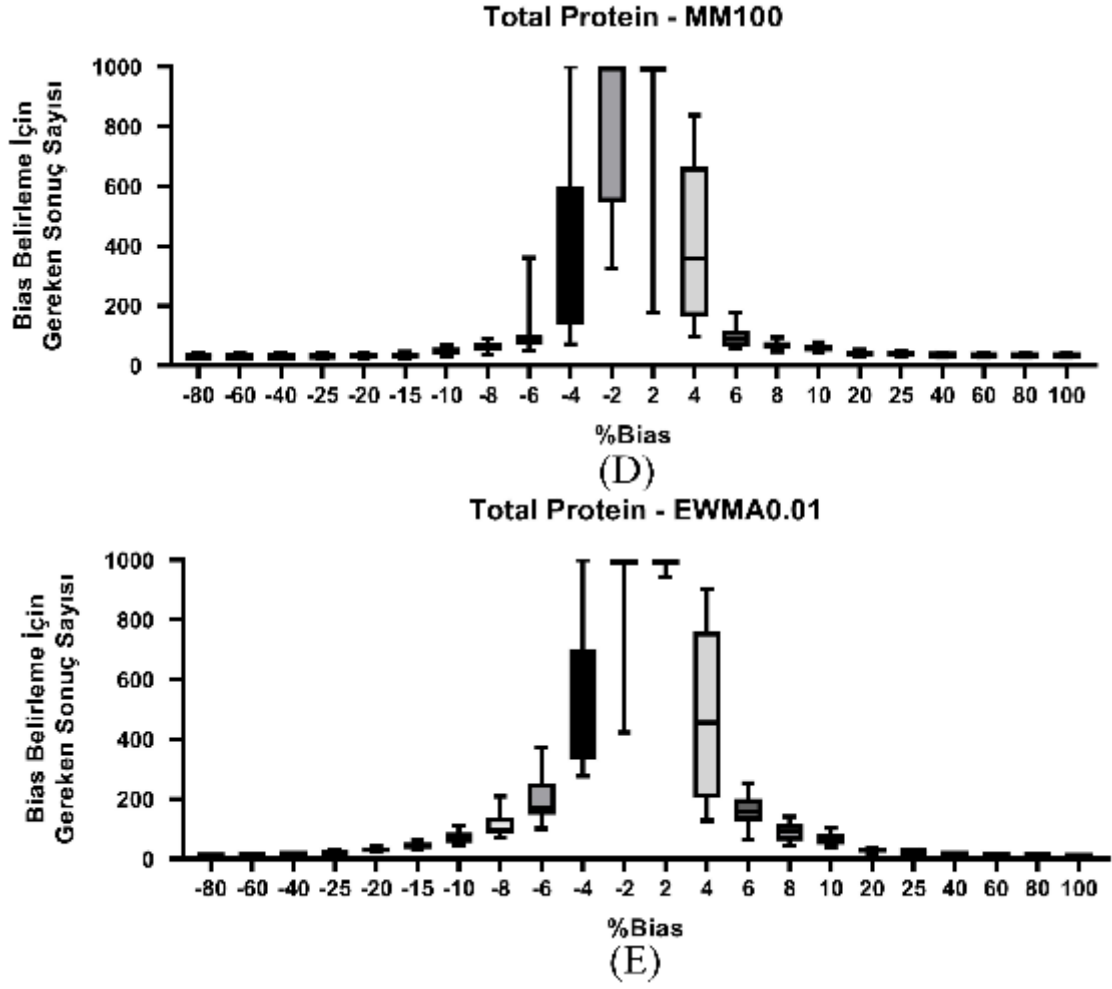
(C)

Şekil 28: Total Protein testi MA(A), MM(B) ve EWMA(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri

Total protein testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %8 biası negatif yönde MA100 ortalanca 78. hastada, MM100 ortalanca 68. hastada ve EWMA0.01 ortalanca 97. hastada, pozitif yönde MA50 ortalanca 46. hastada, MM75 ortalanca 60. hastada ve EWMA0.01 ortalanca 91. hastada bulmuştur (Şekil 28 A, B, C, D, E).

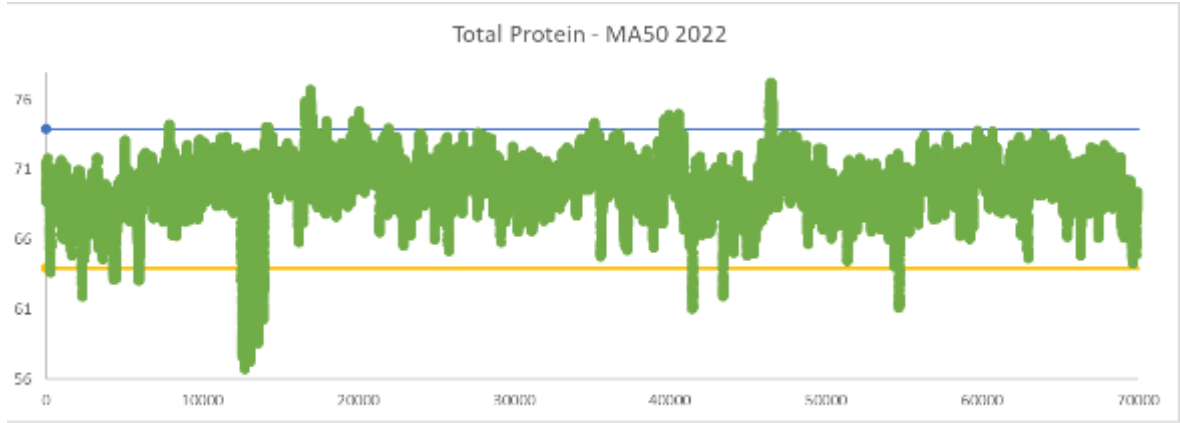


Şekil 29: Total protein testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA100(B), MM75(C) MM100(D) ve EWMA0.01(E)'nin bias simülasyon grafikleri

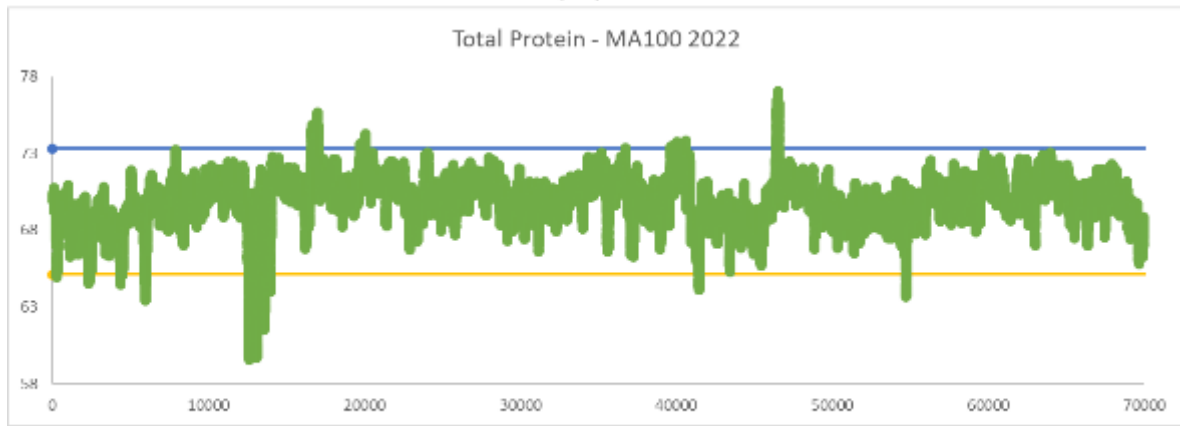


Şekil 28-devamı: Total Protein testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA100(B), MM75(C) MM100(D) ve EWMA0.01(E)'nin bias simülasyon grafikleri

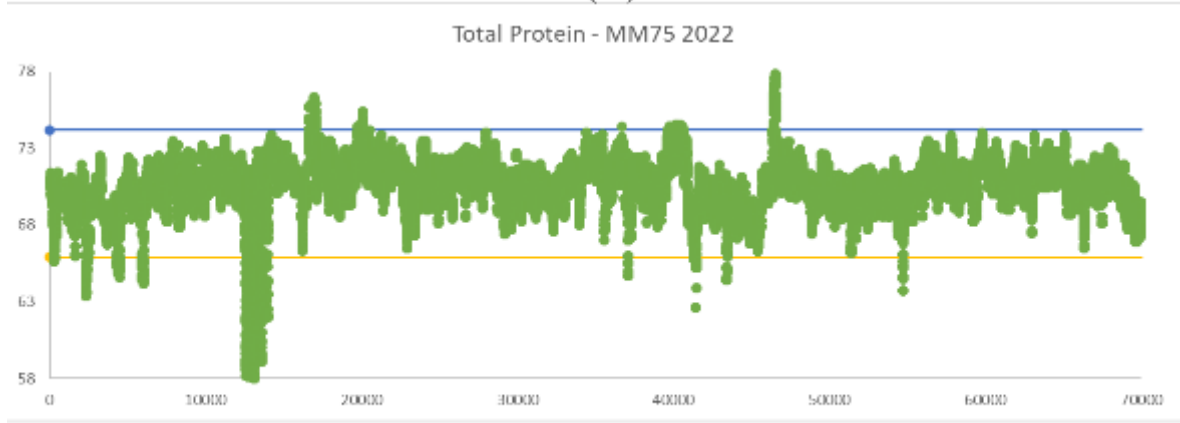
Total protein testinin 2021 yılı sigma değeri 3,2, bu sigma değerine göre hata sayısı %35,93'tür. Testin optimal algoritmaları 2022 hasta verilerine simüle edildiğinde negatif bias yönünde MA100'de %11,35, MM100'de %16,35, EWMA0.01'de %8,47, pozitif bias yönünde MA50'de %9,72, MM75'te %9,62, EWMA0.01'de %13,71 oranında alarm oluşmuştur (Şekil 29 A, B, C, D, E).



(A)

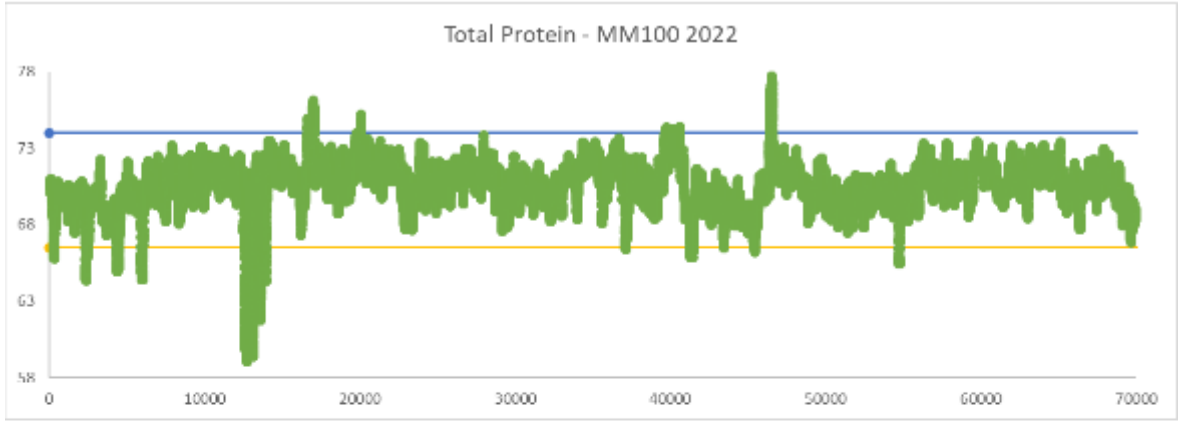


(B)

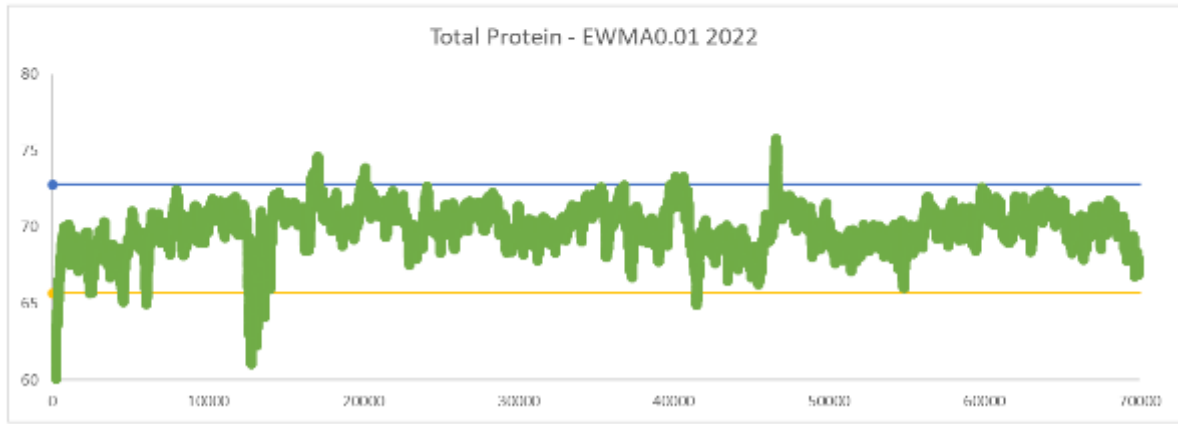


(C)

Şekil 30: Total protein testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA100(B), MM75(C) MM100(D) ve EWMA0.01(E)'nin bias simülasyon grafikleri



(D)



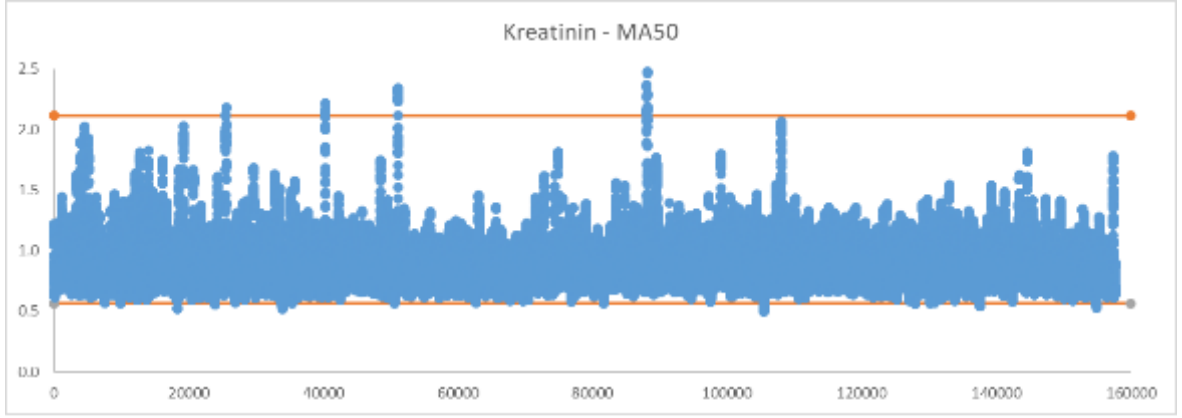
(E)

Şekil 30-devamı: Total protein testinin optimal algoritmaları olan MA50(A), MA100(B), MM75(C) MM100(D) ve EWMA0.01(E)'nin bias simülasyon grafikleri

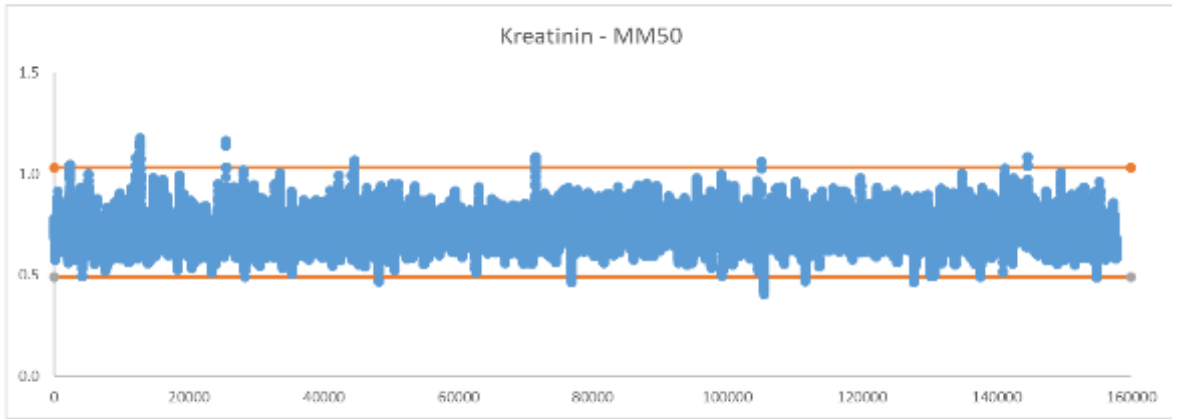
4.9. Optimal Algoritması Olmayan Testler

ALT, BUN, inorganik fosfat, GGT, glukoz, kreatinin, LDH, trigliserit, ürik asit testlerinde hasta temelli kalite kontrol uygulamaları ile hiçbir seri büyüklüğü ve katsayıda optimal algoritma bulunamamıştır. Bu testlerden kreatinin testinin verileri örnek olarak verilmiştir.

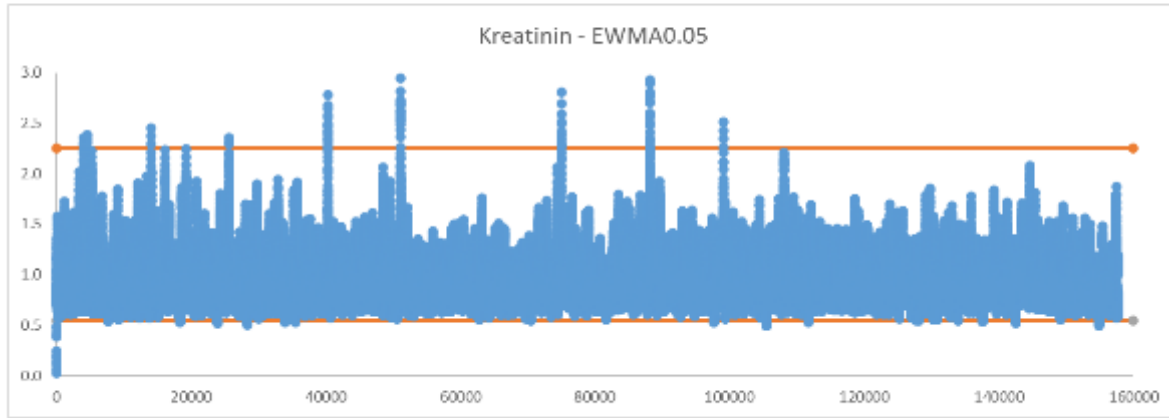
Kreatinin için MA50, MM50 ve EWMA0.05'in alt kontrol limitleri sırasıyla 0,6-0,5-0,5, üst kontrol limitleri sırasıyla 2,1-1-2,3 olarak bulunmuştur (Şekil 30 A, B, C). Testin 2021 ortalama günlük sonuç sayısı 639, 2022 ortalama günlük sonuç sayısı 710'dur.



(A)



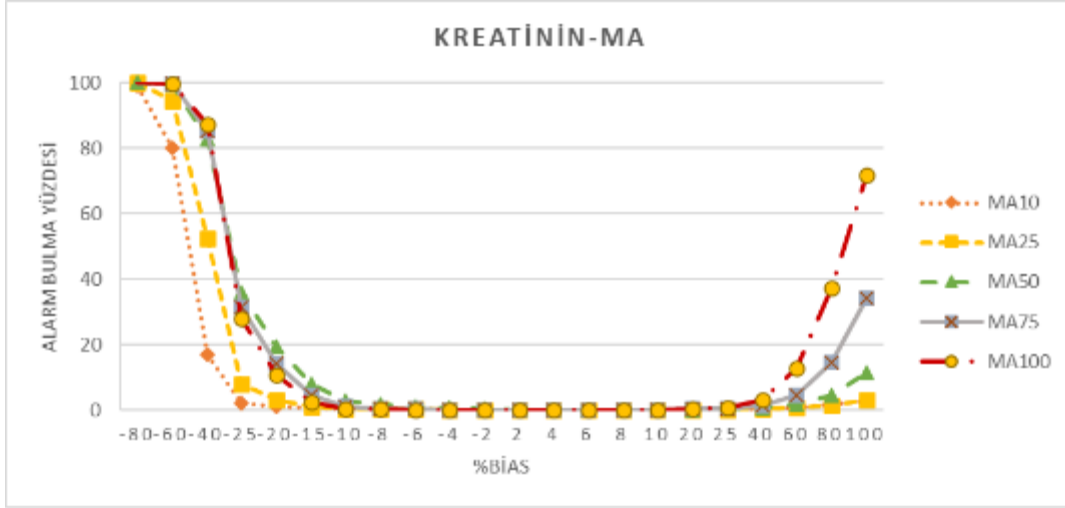
(B)



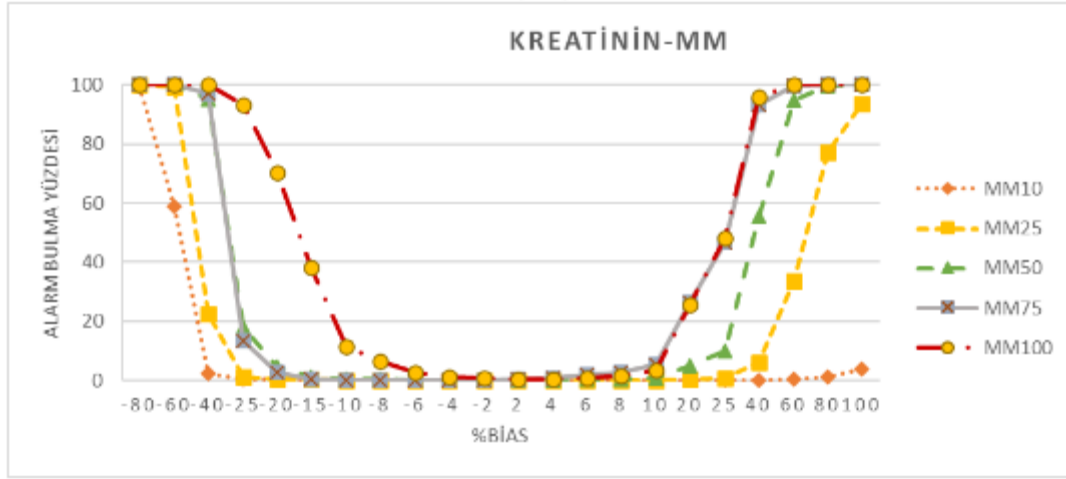
(C)

Şekil 31: Kreatinin testinin MA50(A), MM50(B) ve EWMA0.05(C) algoritmalarının kontrol limit grafikleri

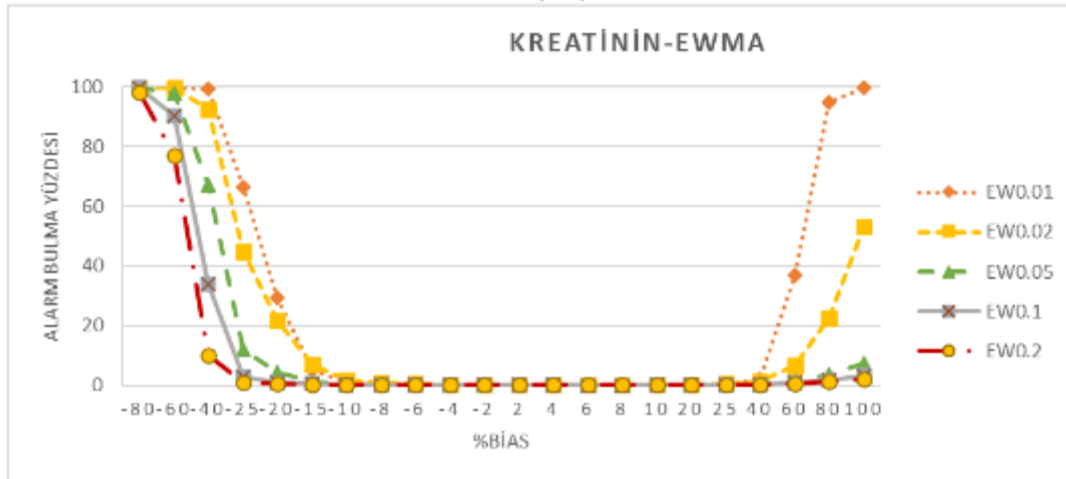
Kreatinin testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %10 biası negatif yönde MA50 %2,9, MM50 %0,5 ve EWMA0.05 %0,4 oranında, pozitif yönde MA50 %0,2, MM75 %0,8 ve EWMA0.05 %0,5 oranında bulmuştur(Şekil 31 A, B, C).



(A)



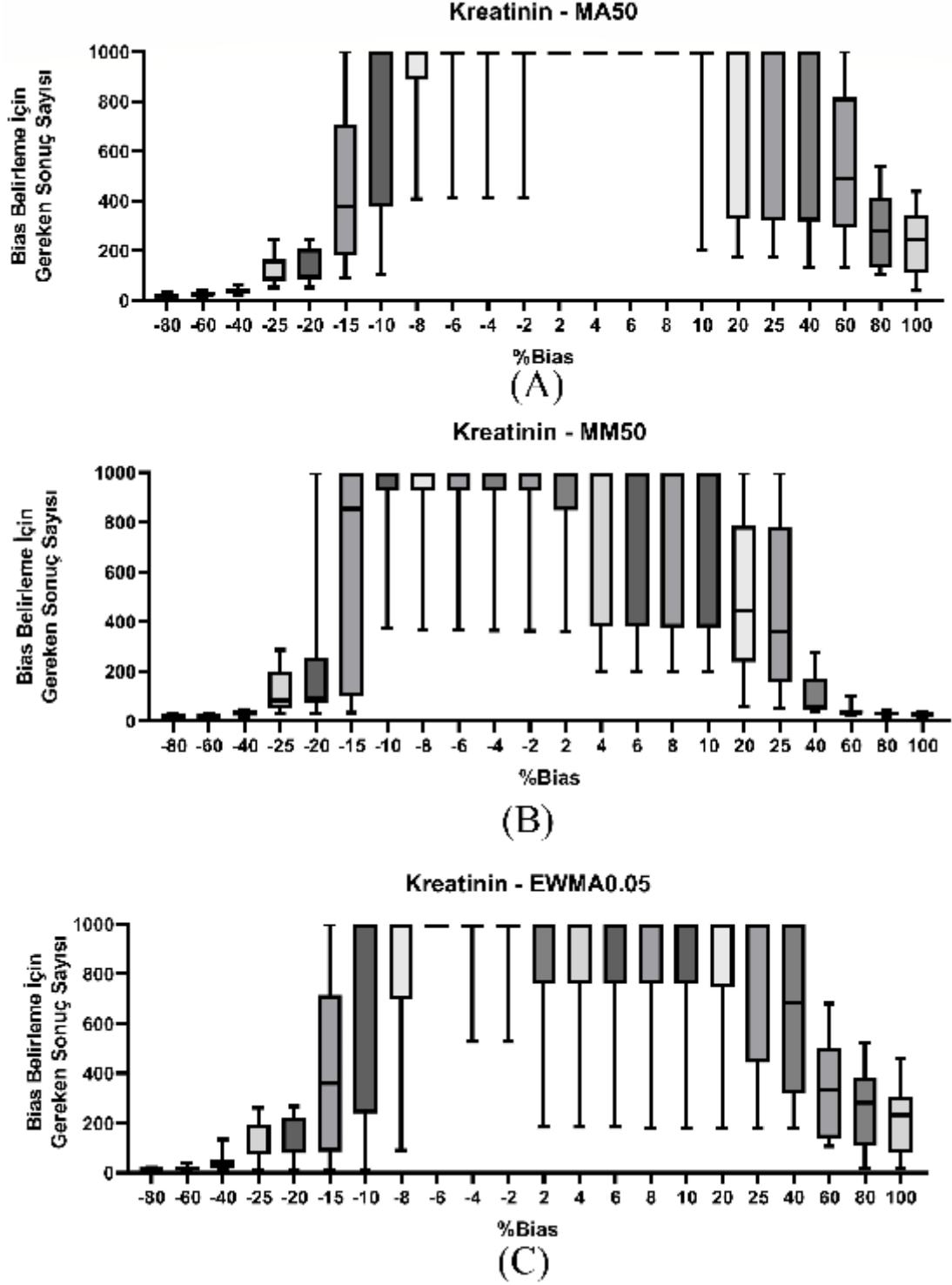
(B)



(C)

Şekil 32: Kreatinin testinin MA50(A), MM50(B) ve EWMA0.05(C) algoritmalarının güç fonksiyon grafikleri

Kreatinin testinin CLIA 2024 TEa hedefi olan %10 biası negatif ve pozitif yönde MA50, MM50 ve EWMA0.05 algoritmalarının hiçbir zaman bulamadığı görülmüştür (Şekil 32 A, B, C).



Şekil 33: Kreatinin testinin MA50(A), MM50(B) ve EWMA0.05(C) algoritmalarının bias simülasyon grafikleri

5. TARTIŞMA

Hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde büyük rol oynayan laboratuvar test sonuçlarının doğruluğu ve güvenliğinin sağlanması laboratuvar uzmanlarının görevidir. Preanalitik, analitik ve postanalitik evre olmak üzere 3'e ayrılan toplam test sürecinde evrelerin her birinde çok sayıda olası hata kaynağı mevcuttur. Bu nedenle, her bir evrenin kalite gereksinimleri belirlenmeli ve bu evrelerdeki kalite belirteçleri sıkı bir şekilde denetlenmelidir. Bu evrelerden en az hata kaynağı olarak analitik evrenin olduğu gösterilmiştir. Bu durum, analitik evrenin kalite kontrolünde iç kalite kontrol (İKK) materyalleri ve dış kalite kontrol (DKK) programları ile sıkı bir şekilde takip edilmesinden kaynaklanmaktadır.

İç kalite kontrol uygulaması, bilinen konsantrasyona sahip örneklerin analiz edilmesi ve elde edilen sonuçların bilinen değerlerle karşılaştırılması yoluyla takip edilir. Genellikle her çalışma başlangıcında bir defa verilir ve her iki iç kalite kontrol çalışması arasında analitik performansın değişmediği kabul edilir. Dış kalite kontrol uygulaması ise ulusal veya uluslararası dış kalite kontrol kuruluşları tarafından yürütülen, laboratuvarların analitik performanslarını benzer laboratuvarlarla karşılaştırmalı olarak değerlendirmek amacıyla oluşturulmuş programlardır. Dış kalite kontrol çalışmaları, ayda bir, 15 günde bir gibi uzun bir zaman dilimini kapsar ve dış kalite kontrol çalışmasının bütün ayın performansını yansıttığı varsayılır.

Altı sigma metodolojisi ise iç kalite kontrol verilerinden elde edilen %CV, dış kalite kontrol verilerinden elde edilen %bias ile hesaplanan bir kalite yönetim aracıdır. Her sigma düzeyinin sahip olduğu milyon fırsatta hata olasılığı vardır.

Hasta temelli kalite kontrol uygulamaları (HTKK) ise her laboratuvarın ek bir maliyet olmadan uygulayabileceği kalite kontrol uygulamasıdır. İKK ve DKK'dan farklı olarak hasta sonuçlarını kullandığı için matriks etkisi yoktur ve sürekli kalite izlemi yapılmaktadır. HTKK algoritmaları laboratuvara özgüdür, her laboratuvar kendi laboratuvarı ve cihazı için algoritma kurallarını belirlemelidir.

Bu çalışmada bazı biyokimya parametrelerinin süreç sigma düzeyleri hesaplandı, bu analitlerle HTKK yöntemleri farklı algoritmalar ile değerlendirildi, en uygun algoritmayı belirlendi ve geçerliliğini test edildi. Optimize edilen algoritmaların farklı yıldaki performansını değerlendirildi ve süreç sigma değerleri ile algoritmalar arası ilişkiyi belirlendi. Optimize edilen algoritmalar ile farklı yıldaki hata oranının süreç sigma değerleri

ile uyumu değerlendirildi. Çalışmamız geniş HTKK algoritma çeşitliliğine sahiptir ve HTKK-süreç sigma düzeyini değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.

HTKK algoritmaları matematiksel hesaplamalara dayandığından farklı teknikler, farklı seri büyüklükleri ve farklı katsayılarla algoritmalar çeşitlendirilebilir. Bu çalışmada literatürde en çok kullanılan hareketli ortalama, analitlerin dağılımından uç değerlerden daha az olumsuz etkilenecek olan hareketli ortanca, üretilen hasta sonuçlarından en yeni olana daha fazla ağırlık verilen üstel ağırlıklı hareketli ortalama algoritmaları üzerinde çalışıldı, birbirleriyle karşılaştırıldı. MA ve MM algoritmalarında 10-100 arasında farklı seri büyüklükleri, EWMA algoritmasında 0,01-0,2 arasında farklı katsayılar algoritmalar optimize edildi.

HTKK algoritmaları uygulamada en önemli aşama uygun kontrol limitlerinin belirlenmesidir. Bununla ilgili literatürde belirlenmiş kural yoktur. Bu çalışmada hareketli ortalama ve hareketli medyan algoritmaları üzerinde çalıştığımızdan dağılımını birbirinden farklı olan analitlere algoritmaların cevabını belirleyebilmek için uç değerler dışlanmadan yüzdelik dilimlerle kontrol limiti belirledik. Seri büyüklüğü arttıkça ve katsayı azaldıkça alt kontrol limitlerinin artarak üst kontrol limitlerinin azalarak kontrol limitlerinin daraldığı bulunmuştur.

Güç fonksiyon analizi ile sistematik bir hataya algoritmanın alarm oluşturma olasılığını değerlendirdik. Uç değerleri olmayan testlerin daha düşük bias yüzdelerinde daha çok alarm oluşturabildiğini bulduk. Seri büyüklüğü arttıkça ve katsayı azaldıkça algoritmaların alarm bulma olasılığı artmaktadır.

Bias simülasyonu analizi ile olası bir biası saptayacağı en küçük hasta sayısını değerlendirdik. Normale yakın dağılan testlerin olası biası daha küçük hasta sayılarında saptayabileceğini bulduk. Seri büyüklüğü arttıkça ve katsayı azaldıkça algoritmaların daha büyük hasta sayılarında, daha geç alarm oluşturmuştur.

Optimal algoritmaların seçiminde laboratuvarın ihtiyacı, günlük ortalama sonuç sayısı analiz edilmelidir. Algoritmaların alarm saptama olasılığı ve alarmı bulduğu hasta sayısı birbiriyle zıt ilişkidir. Uygun seri büyüklüğü bu verilerle seçilmelidir. Bu çalışmada optimal algoritma seçiminde kullandığımız puanlama sistemini önermekteyiz. Bu puanlama sisteminde algoritmanın alarm oluşturma olasılığı ile alarm zamanlaması arasında denge kurularak en uygun algoritmanın seçilmesi sağlanmaya çalışılmıştır. Algoritmaların aldığı puan arttıkça günlük kullanıma uygulanabilirliği artmaktadır.

Albumin:

van Rossum ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak kesme limitleri (≥ 20 g/L) uygulanmıştır. Günlük ortalama sonuç sayıları 56,7 ve 38,6 olan iki adet AU5811 ile analiz edilen testin süreç sigma değeri 1.6 olarak bulunmuştur. Seri büyüklüğü olarak 25 seçilmiş, kontrol limitleri 29,16-43,6 olarak belirlenmiştir. Bu kurallarla yapılan algoritma simülasyonunda 100 günde 4 adet alarm oluşmuş, alarmlar detaylıca incelenmiştir(49).

Ng ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında “simulating annealing” uygulamasının albumin testinde algoritma geliştirilmesi açısından yararı olduğunu, biası daha küçük hasta sayılarında bulunduğunu ifade etmişlerdir. 23 seri büyüklüğü ile 3,5-11,8 g/dL kesme limitleri uygulamanın optimize edilmiş algoritma olduğunu belirlemişlerdir (48).

van Rossum ve ark.'nın yaptığı EWMA çalışmasında kesme limitleri uygulamanın ve kesme limitlerinin büyüklüğünün algoritma gücüne etkisini araştırmış, kesme limiti kullandığında küçük biasların daha erken alarm oluşturduğunu, ancak büyük biasların saptanamadığını bulmuştur. Optimal algoritma olarak ≥ 20 g/L kesme limiti ile 0.05 katsayısını kullanmayı önermişlerdir (50)

Bizim çalışmamızda albumin testinde negatif bias yönünde optimal algoritma bulunamamıştır. Bunun nedeni bu testin sola çarpık dağılması olduğunu düşünmekteyiz. Pozitif bias yönünde ise optimal algoritmalar dahil hiçbir algoritma 5 puan üstü alamamıştır. Albumin testinde optimal olabilecek algoritma testin CLIA 2024 TEa hedefini yakalayamamıştır ancak $\pm 25\%$ biası saptayabilecek algoritmalar mevcuttur. Testin süreç sigma düzeyi 2022 veri setinde bulunan alarm sayısı arasında ilişki bulunamamıştır. Testin 2021 ve 2022 yıl hasta sonuç grafiklerinde negatif yönde hasta sonuçlarının yoğunlaştığı kontrol limitlerini aşan zamanlar olmuştur, bu zamanlarda testin analitik hatası olup olmadığı incelenmelidir. HTKK uygulamaları albumin testinin kalite kontrol yönetimine sınırlı katkısı olduğu bulunmuştur.

Demir:

van Rossum ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında demir ortalama günlük sonuç sayısının azlığı ve uç değerlerin varlığı nedeniyle çalışmadan dışlanmış(49).

Ng ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında “simulating annealing” uygulamasının demir testinde algoritma geliştirilmesi açısından yararı olduğunu, biası daha küçük hasta sayılarında bulunduğunu ifade etmişlerdir. 42 seri büyüklüğü ile 0,6-158 $\mu\text{g/dL}$ kesme limitleri uygulamanın optimize edilmiş algoritma olduğunu belirlemişlerdir (48).

Demir testlerinde negatif bias yönünde optimal algoritma bulunamamıştır. Bunun nedeni bu testin sola çarpık dağılması olduğunu düşünmekteyiz. Pozitif bias yönünde ise tek bir algoritma 3 puan almıştır. Günlük ortalama sonuç sayısının 173 olması optimal algoritması olan MA100 ile olası hatayı saptayamadan günlük sonuçların tamamlanması anlamına gelebilmektedir. Bu da HTKK algoritmalarının demir testine daha az uygun olduğunu göstermektedir. Bu testte optimal olabilecek algoritma testin CLIA 2024 TEa hedefini yakalayamamıştır ancak $\pm\%60$ biası saptayabilecek algoritmalar mevcuttur. Testin süreç sigma düzeyi dünya sınıfı performans olmasına rağmen HTKK algoritma simülasyonunda fazlaca alarm saptanmıştır.

Kalsiyum:

van Rossum ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında kesme limitleri uygulanmadan algoritma kuralları belirlenmiştir. Günlük ortalama sonuç sayıları 42,8 ve 32 olan iki adet AU5811 ile analiz edilen testin süreç sigma değeri 1 olarak bulunmuştur. Seri büyüklüğü olarak 50 seçilmiş, kontrol limitleri 2,2-2,54 olarak belirlenmiştir. Bu kurallarla yapılan algoritma simülasyonunda 100 günde 9 adet alarm oluşmuş, alarmlar detaylıca incelendiğinde örneklerden birinin preanalitik hata nedeniyle çok düşük kalsiyum sonucu olan bir örnek olduğunu belirtmişlerdir(49).

Ng ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında “simulating annealing” uygulamasının kalsiyum testinde algoritma geliştirilmesi açısından değişiklik yaratmadığını, ifade etmişlerdir. Ayaktan ve yatan hastalarda kalsiyum değerlerinin dağılımının birbirinden farklı olması algoritmaların daha az güçlü olmasına sebep olmuştur. 43 seri büyüklüğü ile 5.6-24.2 mg/dL kesme limitleri ve 7,8-9,8 mg/dL kontrol limiti uygulamanın optimize edilmiş algoritma olduğunu belirlemişlerdir (48).

Kalsiyum testinde negatif ve pozitif bias yönünde ortak optimal seçilen algoritmalar 9 ve üstü puan almıştır. Ortalama günlük sonuç sayısının 400'ün üzerinde olması çalışma başlangıcında verilen İKK'nın yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. CLIA 2024 TEa hedefinde başarılı olmuştur. Bu testin günlük sürekli olarak kalite kontrolünün izlenmesine İKK uygulamalarına HTKK algoritmaları destek olacaktır. Testin süreç sigma düzeyi iyi performansta ve HTKK algoritmaları optimize edilmiş olmasına rağmen 2022 yılı simülasyonu ile fazlaca alarm oluşmuştur. Testin 2022 yılı simülasyon grafiklerinde negatif yönde hasta sonuçlarının yoğunlaştığı, kontrol limitlerini aşan zamanlar olmuştur, bu zamanlarda testin analitik hatası olup olmadığı incelenmelidir. Bunun yıllar arasında hasta

sonuçlarının farklılık göstermesinden kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. HTKK algoritmaları yerleşik uygulama aşamasında dahi optimize edilmeye ihtiyaç duymaktadır.

Magnezyum:

van Rossum ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında kesme limiti <2 mmol/L (4,8 mg/dL) uygulanmıştır. Günlük ortalama sonuç sayıları 40,9 ve 38,1 olan iki adet AU5811 ile analiz edilen testin süreç sigma değeri 3,4 olarak bulunmuştur. Seri büyüklüğü olarak 25 seçilmiş, kontrol limitleri 0,67-1,02 mmol/L (1,6-2,4 mg/dL) olarak belirlenmiştir. Bu kurallarla yapılan algoritma simülasyonunda 100 günde 3 adet alarm oluşmuş, alarmların incelemesi yapılamamıştır (49).

Ng ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında “simulating annealing” uygulamasının magnezyum testinde algoritma geliştirilmesi açısından değişiklik yaratmadığını ifade etmişlerdir. 69 seri büyüklüğü, 0.06-1.38 mmol/L (0.15-3,3 mg/dL) kesme limitleri ve kontrol limitleri 0.68-0.9 mmol/L olarak uygulamanın optimize edilmiş algoritma olduğunu belirlemişlerdir (48).

Bu çalışmada magnezyum testinde negatif bias yönünde optimal algoritmalar tam puan olarak seçilmiştir, pozitif bias yönünde algoritmalar ise daha düşük puanlar almışlardır. Bunun 2021 yılı kontrol limit grafiklerinde de aykırı değer olarak görülen hasta sonuçlarına bağlı olduklarını düşünmekteyiz. Algoritmanın negatif ve pozitif bias yönünde farklı puanlar almasından dolayı farklı algoritmalar seçilmiştir.

Potasyum:

van Rossum ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında kesme limiti <6 mmol/L uygulanmıştır. Günlük ortalama sonuç sayıları 161,6 ve 138,1 olan iki adet AU5811 ile analiz edilen testin süreç sigma değeri 4.5 olarak bulunmuştur. Seri büyüklüğü olarak 50 seçilmiş, kontrol limitleri 3,8-4,43 mmol/L olarak belirlenmiştir. Bu kurallarla yapılan algoritma simülasyonunda 100 günde 6 adet alarm oluşmuş, alarmların incelemesi yapıldığında sebep bulunamamıştır (49).

Ng ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında “simulating annealing” uygulamasının potasyum testinde algoritma geliştirilmesi açısından değişiklik yaratmamıştır. 39 seri büyüklüğü, ≤ 12 mmol/L kesme limitleri ve 3,5-4,5 mmol/L kontrol limiti uygulamanın optimize edilmiş algoritma olduğunu belirlemişlerdir (48).

van Rossum ve ark.'nın yaptığı EWMA çalışmasında kesme limitleri uygulamanın ve kesme limitlerinin büyüklüğünün algoritma gücüne etkisini araştırmış, kesme limiti kullandığında küçük biasların daha erken alarm oluşturduğunu, ancak büyük biasların

saptanamadığını bulmuştur. Optimal algoritma olarak ≤ 6 mmol/L kesme limiti ile 0.05 katsayısını kullanmayı önermişlerdir (50).

Bu çalışmada potasyum testinde negatif ve pozitif bias yönünde optimal algoritmalar 7 ve üstü puan alarak seçilmişlerdir. Ortalama günlük sonuç sayısının 500'ün üzerinde olması çalışma başlangıcında verilen İKK'nın yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. CLIA 2024 TEa hedefinde başarılı olmuştur. Bu testin günlük sürekli olarak kalite kontrolünün izlenmesinde HTKK algoritmaları İKK uygulamalarına destek olacaktır. Testin süreç sigma düzeyi iyi performans olmasına rağmen HTKK algoritma simülasyonunda fazlaca alarm saptanmıştır.

Sodyum:

van Rossum ve ark'nın yaptığı MA çalışmasında kesme limitleri uygulanmadan algoritma kuralları belirlenmiştir. Günlük ortalama sonuç sayıları 142,9 ve 124,2 olan iki adet AU5811 ile analiz edilen testin süreç sigma değeri 1.1 olarak bulunmuştur. Seri büyüklüğü olarak 25 seçilmiş, kontrol limitleri 133,48-140,72 mmol/L olarak belirlenmiştir. Bu kurallarla yapılan algoritma simülasyonunda 100 günde 14 adet alarm oluşmuş, alarmların incelemesi yapıldığında bir alarmda, İKK'de de uygunsuz sonuç elde edilmiştir. ISE'de sorun olduğu belirlenmiş ve onarım sonrası hatalı hasta sonuçları düzeltilmiştir (49).

Ng ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında "simulating annealing" uygulamasının sodyum testinde 30 seri büyüklüğü, 120-183 mmol/L kesme limitleri ve 134-142 mmol/L kontrol limiti uygulamanın optimize edilmiş algoritma olduğunu belirlemişlerdir. Gerçek zamanlı olarak bu algoritmayı uyguladıklarında çalışma devam ederken hasta sonuçlarında bir ISE elektrodu kaynaklı sorunu test kalibrasyonu ile çözmüşlerdir (48).

van Rossum ve ark'nın yaptığı EWMA çalışmasında kesme limitleri uygulamanın algoritma gücüne etkisini araştırmış, kesme limiti kullandığında küçük biasların daha erken alarm oluşturduğunu, ancak büyük biasların saptanamadığını bulmuştur. Optimal algoritma olarak kesme limiti olmadan 0.05 katsayısını kullanmayı önermiştir (50).

Man ve ark. tarafından yapılan çalışmada, sodyum testini potasyum ve klor testleriyle ön gruplandırma yapılmıştır. Bu ön sınıflandırma yaklaşımı, %4 bias tespit etmek için geleneksel olarak kullanılan EWMA algoritmasında ortalama olarak gereken sonuç sayısını 55.8'den 5'e düşürerek %90'ın üzerinde bir performans iyileşmesi sağlamıştır(61).

Sodyum testinde optimal algoritmalar 8 ve üstü puan alarak seçilmişlerdir. Negatif ve pozitif bias yönünde birbirinden farklı algoritmalar optimal algoritma olarak bulunmuştur. Ortalama günlük sonuç sayısının 500'ün üzerinde olması çalışma başlangıcında verilen

İKK'nın yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. CLIA 2024 TEa hedefinde başarılı olmuştur. Bu testin günlük sürekli olarak kalite kontrolünün izlenmesinde HTKK algoritmaları İKK uygulamalarına destek olacaktır. Testin süreç sigma düzeyi kötü performans olmasına rağmen HTKK algoritma simülasyonunda alarm saptanmamıştır. Bunun yıllar arasında hasta sonuçları arasındaki uyumdan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Total Protein:

van Rossum ve ark'nın yaptığı MA çalışmasında kesme limitleri uygulanmadan algoritma kuralları belirlenmiştir. Günlük ortalama sonuç sayıları 15,2 ve 14,2 olan iki adet AU5811 ile analiz edilen testin süreç sigma değeri 6.9 olarak bulunmuştur. Seri büyüklüğü olarak 25 seçilmiş, kontrol limitleri 60-77,5 g/L olarak belirlenmiştir. Bu kurallarla yapılan algoritma simülasyonunda 100 günde alarm oluşmamıştır (49).

Ng ve ark.'nın yaptığı MA çalışmasında "simulating annealing" uygulamasının total protein testinde algoritma geliştirilmesi açısından yararı olduğunu, biası daha küçük hasta sayılarında bulunduğunu ifade etmişlerdir. 13 seri büyüklüğü, 5,9-11,4 mg/dL kesme limitleri ve 6,4-8 mg/dL kontrol limiti uygulamanın optimize edilmiş algoritma olduğunu belirlemişlerdir. Ayaktan ve yatan hastalarda total protein değerlerinin dağılımının birbirinden farklı olması algoritmaların daha az güçlü olmasına sebep olmuştur. (48).

Total protein testinde optimal algoritmalar 5-7 arasında puan alarak seçilmişlerdir. Negatif ve pozitif bias yönünde birbirinden farklı algoritmalar optimal algoritma olarak bulunmuştur. CLIA 2024 TEa hedefinde başarılı olmuştur. Bu testin günlük sürekli olarak kalite kontrolünün izlenmesinde HTKK algoritmaları İKK uygulamalarına destek olacaktır.

van Rossum ve ark'nın yaptığı MA çalışmasında kesme limitleri uygulanmadan algoritma kuralları belirlenmiştir. Günlük ortalama sonuç sayıları 15,2 ve 14,2 olan iki adet AU5811 ile analiz edilen testin süreç sigma değeri 6.9 olarak bulunmuştur. Seri büyüklüğü olarak 25 seçilmiş, kontrol limitleri 60-77,5 g/L olarak belirlenmiştir. Bu kurallarla yapılan algoritma simülasyonunda 100 günde alarm oluşmamıştır (49)

van Rossum ve ark'nın yaptığı MA çalışmasında ALT testinde kesme limiti <50 U/L uygulanmıştır. Günlük ortalama sonuç sayıları 107.1 ve 74,4 olan iki adet AU5811 ile analiz edilen testin süreç sigma değeri 9,4 olarak bulunmuştur. Seri büyüklüğü olarak 50 seçilmiş, kontrol limitleri 17,1-27,8 U/L olarak belirlenmiştir. Bu kurallarla yapılan algoritma simülasyonunda 100 günde 2 adet alarm oluşmuş, alarmlardan birinin incelemesi yapıldığında sebep bulunamamıştır (49).

Li ve ark. yaptığı çalışmada büyük biyolojik varyasyona sahip testlerde test sonuçlarını birbirine oranlamanın MA, MM ve EWMA algoritmaları üzerindeki rolünü araştırmıştır. ALT/AST, kreatinin/sistatin, LDH/hidroksibütirat dehidrogenaz oranlarının tek analit algoritmalarına göre sistematik hatayı daha erken tespit ettiğini, rastgele hatalarda ise teste ve algoritmaya göre değişen farklılıklar olduğunu belirtmişlerdir (62).

Man ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ALT testi AST ve GGT testleriyle ön gruplandırma yapılmıştır. Bu ön gruplandırma yaklaşımı, %16 bias tespit etmek için kullanılan EWMA algoritmasında ortalama olarak gereken sonuç sayısını oransal biasta 366,8'ten 138,8'e düşürerek %62,13 performans iyileşmesi sağlarken sabit biasta performansı düşürmüştür(61). Kreatinin testini üre ve sistatin-C testleri ile ön gruplandırmak ise %12 oransal biasta %48,62 performansta iyileşme gösterirken sabit biasta önemli bir değişiklik yaratmamıştır.

ALT, BUN, inorganik fosfat, GGT, glukoz, kreatinin, LDH, trigliserit, ürik asit testlerinde hasta temelli kalite kontrol uygulamaları ile hiçbir seri büyüklüğü ve katsayıda optimal algoritma bulunamamıştır. Bunun testlerin normal dağılıma uymamasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz. Bu testlerde CLIA 2024 TEa hedefinde başarılı olunmasa da daha yüksek bias değerlerinde optimal algoritma bulunabildiği, ortak bir algoritma seçilecekse bu algoritmanın MM50 olduğunu düşünmekteyiz.

HTKK algoritmalarında testin dağılımı uygun algoritmaların bulunabilirliğini büyük oranda etkilemektedir. Kontrol limitleri mümkün olduğunca analitin dağılımında normal dağılan bölgeyi kapsamalıdır. Uç değerlerin kesme limitleriyle atılması, verilerin dönüştürülmesi, uç değer sonuç üretilebilecek servis-polikliniklerin dışlanması algoritmaları güçlendireceğinden kullanımını önermekteyiz.

HTKK algoritmaları ile süreç sigma düzeyleri arasında ilişki olmadığını, HTKK algoritmalarının süreç sigmadan bağımsız olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmamızda KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılan bazı biyokimya testlerinin süreç sigma düzeyleri hesaplandı, HTKK algoritmalarından MA, MM ve EWMA ile optimizasyon, validasyon ve simülasyon çalışmaları yapıldı. Bu uygulamalar literatürde en çok uygulanan algoritmalar olduğu için seçildi. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve önerilerimiz şunlardır:

- HTKK algoritmaları uygulamada en önemli aşama uygun kontrol limitlerinin belirlenmesidir. Bununla ilgili literatürde belirlenmiş kural yoktur. Algoritmaların optimize edileceği veri setlerinin dikkatlice incelenerek kontrol limitleri belirlenmesini önermekteyiz.
- HTKK algoritmalarında testin dağılımı uygun algoritmaların bulunabilirliğini büyük oranda etkilemektedir. Kontrol limitleri mümkün olduğunca analitin dağılımında normal dağılan bölgeyi kapsamalıdır. Uç değerlerin kesme limitleriyle atılması, verilerin dönüştürülmesi, uç değer sonuç üretilebilecek servis-polikliniklerin dışlanması algoritmaları güçlendireceğinden kullanımını önermekteyiz.
- Optimal algoritmaların seçiminde laboratuvarın ihtiyacı, günlük ortalama sonuç sayısı analiz edilmelidir. Algoritmaların alarm saptama olasılığı ve alarmı oluşturduğu hasta sayısı birbiriyle zıt ilişkidir. Uygun seri büyüklüğü bu verilerle seçilmelidir. Optimal algoritma seçiminde kullandığımız puanlama sistemini önermekteyiz. Bu puanlama sisteminde algoritmanın alarm oluşturma olasılığı ile alarm zamanlaması arasında denge kurularak en uygun algoritmanın seçilmesi sağlanmaya çalışılmıştır. Algoritmaların aldığı puan arttıkça günlük kullanıma uygulanabilirliği artmaktadır.
- Bazı testlerde negatif ve pozitif yönde farklı optimal algoritma seçilmiştir. Bunun analitin dağılımından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz.
- Bazı testlerde simülasyon aşamasında yıllar arasında kontrol limitlerinin uymadığını, bazı testlerde gereğinden az bazılarında fazlaca alarm oluştuğunu tespit ettik. HTKK algoritmaları yerleşik uygulama aşamasında dahi optimize edilmeye ihtiyaç duymaktadır.

- Bazı testlerde TEa hedefinde başarılı olunmasa da daha yüksek bias değerlerinde optimal algoritma bulunabildiği, ortak bir algoritma seçilecekse bu algoritmanın MM50 olduğunu düşünmekteyiz.
- HTKK algoritmaları ile süreç sigma düzeyleri arasında ilişki olmadığını, HTKK algoritmalarının süreç sigmadan bağımsız olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sınırlamaları:

- Bazı testlerin kontrol limit ve simülasyon grafiklerinde belirgin sapmalar olduğu görülmüştür. Bu sapmalar art arda gelen patolojik örneklerden kaynaklanabileceği gibi analitik hatadan da kaynaklanmış olabilir. Bazı sapmaların ise büyük hasta popülasyonunu etkilediği görülmektedir, bu reaktif lot değişikliği, kalibrasyon eğrisinin hasta sonuçlarını etkileyecek kadar farklı olması kaynaklı olabilir. Çalışmamız retrospektif olduğundan algoritmaların optimize edildiği veri setlerinde reaktif, kalibratör, elektrot lot değişiklikleri takip edilmedi.
- Her test ve algoritma için ortak kontrol limiti belirlendi. Ancak bu kuralın bazı testlerde uygun bir kural olmadığı görülmüştür. Kontrol limitlerine veri seti incelendikten sonra karar verilmelidir.
- Verilerin normal dağılıma uyması için kesme limitleri, dışlama kriterleri ve dönüşüm uygulanmadı.
- Zaman kısıtlılığı nedeni ile prospektif çalışma yapılamadı.

7. KAYNAKLAR

1. Plebani, M. (2006). Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 44(6), 750-759.
2. Kazmierczak, S. C. (2003). Laboratory quality control: using patient data to assess analytical performance.
3. van Rossum, H. H. (2022). Technical quality assurance and quality control for medical laboratories: a review and proposal of a new concept to obtain integrated and validated QA/QC plans. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 59(8), 586-600.
4. ISO EN. 15189 (2022) Medical laboratories—particular requirements for quality and competence.
5. Rifai N. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, Sixth Edition. 2018
6. Menditto, A., Patriarca, M., & Magnusson, B. (2007). Understanding the meaning of accuracy, trueness and precision. *Accreditation and quality assurance*, 12, 45-47.
7. Yücel, D. (2014). *Pratik Metot Validasyonu ve Verifikasyonu*.
8. CLSI. *Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions*. CLSI guideline C24, 4th ed. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
9. ISO 5725-1:2023-Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results
10. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ. *Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi*. Ankara: Türk Biyokimya Derneği; 2000.
11. Cembrowski, G. S. (2001). *Basic Planning for Quality: Training in Analytical Quality Management for Healthcare Laboratories*. James O. Westgard. Madison, WI: Westgard QC, Inc., 2000, 272 pp. ISBN 1-886958-13-0.
12. Westgard, S., Bayat, H., & Westgard, J. O. (2018). Analytical Sigma metrics: a review of Six Sigma implementation tools for medical laboratories. *Biochemia medica*, 28(2), 174-185.
13. Xia, J., Chen, S. F., Xu, F., & Zhou, Y. L. (2018). Quality specifications of routine clinical chemistry methods based on sigma metrics in performance evaluation. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 32(3), e22284.

14. Ohman, S. (1997). Quality control for the clinical chemistry laboratory. *Quality Assurance (San Diego, Calif.)*, 5(2), 79-93.
15. Dechert, J., & Case, K. E. (1998). Multivariate approach to quality control in clinical chemistry. *Clinical chemistry*, 44(9), 1959-1963.
16. Westgard, J. O., Groth, T., Aronsson, T., Falk, H., & De Verdier, C. H. (1977). Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection. *Clinical chemistry*, 23(10), 1857-1867.
17. <https://www.westgard.com/mltirule.htm>. [Erişim: Mayıs 4, 2024].
18. Howanitz, P. J., Tetrault, G. A., & Steindel, S. J. (1997). Clinical laboratory quality control: a costly process now out of control. *Clinica Chimica Acta*, 260(2), 163-174.
19. van Rossum, H. H. (2020). When internal quality control is insufficient or inefficient: consider patient-based real-time quality control!. *Annals of Clinical Biochemistry*, 57(3), 198-201.
20. Steindel, S. J., Howanitz, P. J., & Renner, S. W. (1996). Reasons for proficiency testing failures in clinical chemistry and blood gas analysis: a College of American Pathologists Q-Probes study in 665 laboratories. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 120(12), 1094-1101.
21. Greaves, R. F. (2017). The central role of external quality assurance in harmonisation and standardisation for laboratory medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(4), 471-473.
22. Dağlioğlu, G., Öztürk, Ö. G., & Tamer, İ. N. A. L. (2019). Klinik laboratuvarlarda kalite yönetimi: altı sigma prosedürünün uygulanması. *Cukurova Medical Journal*, 44, 272-280.
23. Kalra, J., & Kopargaonkar, A. Quality improvement in clinical laboratories: A six sigma concept. *Pathol Lab. Med Open J.* 2016; 1 (1): 11-20.
24. Nevalainen, D., Berte, L., Kraft, C., Leigh, E., Picaso, L., & Morgan, T. (2000). Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 124(4), 516-519.
25. Aslan, D., & Demir, S. (2005). Laboratuvar Tıbbında Altı-Sigma Kalite Yönetimi. *Türk Biyokimya Dergisi*.
26. Guo, X., Zhang, T., Gao, X., Li, P. T. Y., Wu, Q., Wu, J., ... & Cheng, X. (2018). Sigma metrics for assessing the analytical quality of clinical chemistry assays: a comparison of two approaches. *Biochimica Medica*, 28(2), 204-214.

27. McPherson, Richard A. and Pincus, Matthew R., "Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 24th edition (2021)
28. Abbott Learning Guide Series, Six Sigma-based Quality Control. Abbott Diagnostics; 2016.
29. Westgard, J. O. (2003). Internal quality control: planning and implementation strategies. *Annals of clinical biochemistry*, 40(6), 593-611.
30. Westgard, J. O., & Westgard, S. A. (2016). Quality control review: implementing a scientifically based quality control system. *Annals of clinical biochemistry*, 53(1), 32-50.
31. Badrick, T., Bietenbeck, A., Katayev, A., van Rossum, H. H., Loh, T. P., Cervinski, M. A., & International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Analytical Quality. (2020). Implementation of patient-based real-time quality control. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 57(8), 532-547.
32. Hoffmann, R. G., & Waid, M. E. (1965). The "average of normals" method of quality control. *American journal of clinical pathology*, 43(2), 134-141.
33. Owen, J. A., & Campbell, D. G. (1968). Laboratory quality control using patients' results. *Clinica Chimica Acta*, 20(2), 327-334.
34. Kilgariff, M., & Owen, J. A. (1968). An assessment of the "average of normals" quality control method. *Clinica Chimica Acta*, 19(2), 175-179.
35. Amador, E. (1968). Quality control by the reference sample method: Error detection as a function of the variability of the control data. *American Journal of Clinical Pathology*, 50(3), 360-368.
36. Dorsey, D. B. (1963). Quality control in hematology. *American journal of clinical pathology*, 40(5), 457-464.
37. Bull, B. S., Elashoff, R. M., Heilbron, D. C., & Couperus, J. (1974). A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. *American Journal of Clinical Pathology*, 61(4), 473-481.
38. Badrick, T., Bietenbeck, A., Cervinski, M. A., Katayev, A., van Rossum, H. H., & Loh, T. P. (2019). Patient-based real-time quality control: review and recommendations. *Clinical chemistry*, 65(8), 962-971.
39. Miller, W., Erek, A., Cunningham, T. D., Oladipo, O., Scott, M. G., & Johnson, R. E. (2011). Commutability limitations influence quality control results with different reagent lots. *Clinical chemistry*, 57(1), 76-83.

40. van Rossum, H. H., & Kemperman, H. (2017). Moving average for continuous quality control: time to move to implementation in daily practice?. *Clinical Chemistry*, 63(5), 1041-1043.
41. Loh, T. P., Bietenbeck, A., Cervinski, M. A., van Rossum, H. H., Katayev, A., Badrick, T., & International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Analytical Quality. (2020). Recommendation for performance verification of patient-based real-time quality control. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(8), 1205-1213.
42. van Rossum, H. H., & van den Broek, D. (2019). Design and implementation of quality control plans that integrate moving average and internal quality control: incorporating the best of both worlds. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(9), 1329-1338.
43. Bietenbeck, A., Cervinski, M. A., Katayev, A., Loh, T. P., van Rossum, H. H., & Badrick, T. (2020). Understanding patient-based real-time quality control using simulation modeling. *Clinical Chemistry*, 66(8), 1072-1083.
44. van Rossum, H. H., Bietenbeck, A., Cervinski, M. A., Katayev, A., Loh, T. P., & Badrick, T. C. (2021). Benefits, limitations and controversies on patient-based real-time quality control (PBRTQC) and the evidence behind the practice. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 59(7), 1213-1220.
45. van Rossum, H. H. (2019). Moving average quality control: principles, practical application and future perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 57(6), 773-782.
46. Wilson, A., Roberts, W. L., Pavlov, I., Fontenot, J., & Jackson, B. (2011). Patient result median monitoring for clinical laboratory quality control. *Clinica Chimica Acta*, 412(15-16), 1441-1446.
47. van Rossum, H. H., & Kemperman, H. (2016). A method for optimization and validation of moving average as continuous analytical quality control instrument demonstrated for creatinine. *Clinica Chimica Acta*, 457, 1-7.
48. Ng, D., Polito, F. A., & Cervinski, M. A. (2016). Optimization of a moving averages program using a simulated annealing algorithm: the goal is to monitor the process not the patients. *Clinical chemistry*, 62(10), 1361-1371.
49. Van Rossum, H. H., & Kemperman, H. (2017). Implementation and application of moving average as continuous analytical quality control instrument

demonstrated for 24 routine chemistry assays. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(8), 1142-1151.

50. van Rossum, H. H., & Kemperman, H. (2017). Optimization and validation of moving average quality control procedures using bias detection curves and moving average validation charts. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(2), 218-224.

51. Fleming, J. K., & Katayev, A. (2015). Changing the paradigm of laboratory quality control through implementation of real-time test results monitoring: for patients by patients. *Clinical biochemistry*, 48(7-8), 508-513.

52. Carey, R. N. (2013). Patient population controls. *Clinics in laboratory medicine*, 33(1), 139-146.

53. Liu, J., Tan, C. H., Loh, T. P., & Badrick, T. (2016). Verification of out-of-control situations detected by “average of normal” approach. *Clinical biochemistry*, 49(16-17), 1248-1253.

54. Badrick, T., Cervinski, M., & Loh, T. P. (2019). A primer on patient-based quality control techniques. *Clinical biochemistry*, 64, 1-5.

55. Bull, B. S., Elashoff, R. M., Heilbron, D. C., & Couperus, J. (1974). A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. *American Journal of Clinical Pathology*, 61(4), 473-481.

56. Westgard, J. O., & Groth, T. (1979). Power functions for statistical control rules. *Clinical chemistry*, 25(6), 863–869.

57. Cembrowski, G. S., Chandler, E. P., & Westgard, J. O. (1984). Assessment of “average of normals” quality control procedures and guidelines for implementation. *American journal of clinical pathology*, 81(4), 492-499.

58. Ye, J. J., Ingels, S. C., & Parvin, C. A. (2000). Performance evaluation and planning for patient-based quality control procedures. *American journal of clinical pathology*, 113(2), 240-248.

59. <https://www.westgard.com/clia-a-quality/quality-requirements/1002-2024-clia-requirements.html> [Ocak 2024'te erişildi].

60. Linnet, K. (2006). The exponentially weighted moving average (EWMA) rule compared with traditionally used quality control rules. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 44(4), 396-399.

61. Man, D., Mu, R., Zhang, K., Zhou, Z., & Kang, H. (2023). Patient-based pre-classified real-time quality control (PCRTQC). *Clinica Chimica Acta*, 549, 117562.
62. Li, Y., Chen, X., & Zhao, Y. (2024). The effect of ratios upon improving patient-based real-time quality control (PBRTQC) performance. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 62(4), 646-656.

