



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**TIBBİ BİYOKİMYA KLİNİĞİ**

**SODYUM VE POTASYUM ANALİTLERİ İÇİN HASTA BAZLI GERÇEK  
ZAMANLI KALİTE KONTROL DEĐERLENDİRMEŐİ**

**Dr. Kevser KAYA SEVİNÇ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2025**





**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**GAZİOSMANPAŞA EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**TİBBİ BİYOKİMYA KLİNİğİ**

**SODYUM VE POTASYUM TESTLERİ İÇİN HASTA BAZLI GERÇEK**  
**ZAMANLI KALİTE KONTROL DEđERLENDİRMEŐİ**

**Dr. Kevser KAYA SEVİNÇ**

**Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Nilhan Nurlu**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL 2025**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde her daim mesleki donanımıyla katkısını esirgemeyen, pozitif yaklaşımıyla paylaştığım problemlere öneriler sunan ve tez çalışması sürecinde hep yanımda olan hem bir abla hem de bir eğitici olarak gördüğüm tez danışmanım, klinik eğitim sorumlumuz, hocamız Doç. Dr. Nilhan Nurlu'ya

Eğitim sürecim boyunca bilgi ve mesleki deneyimlerini paylaşarak bizlere yol gösteren hocamız Doç. Dr. Abdülkadir Çat'a,

Enerjik ve anlayışlı tavrıyla hem mesleki hem de hayata dair kılavuzluk eden klinik idari sorumlumuz Uzm. Dr. Nilgün Bireroğlu'na ve diğer değerli uzmanlarımıza,

Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde birlikte çalışmamış olsak da tez sürecimde kıdemli bir ağabey olarak desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Kamil Taha Uçar'a,

Kısa süreli de olsa birlikte çalıştığım kıdemlim Uzm. Dr. Rana Saynaç'a ve diğer değerli asistan arkadaşlarıma,

Çözüm odaklı yaklaşımı ile bizlere her konuda yardımcı olan biyoloğumuz Aybala Özderdem'e ve burada isimlerini tek tek saymadığım değerli laboratuvar çalışma ekibimize,

Bugünlere gelmemde büyük desteği ve emeği olan anne-babam Nedime-Sabri Kaya'ya ve henüz tıp fakültesinde öğrenci olmasına rağmen mesleki vizyonu ile bana yol gösterici olan biricik kız kardeşim Elif Kaya'ya,

Son olarak hayat yolculuğunda birlikte yürüdüğüm ve asistanlık süresi boyunca destekçim olan çok sevgili eşim Muzaffer Sevinç'e teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|   |      |
|---|------|
| TEŞEKKÜR.....   | i    |
| İÇİNDEKİLER .....   | ii   |
| TABLO LİSTESİ.....  | iv   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....  | v    |
| SİMGELER VE KISALTMALAR.....  | vi   |
| ÖZET.....   | viii |
| ABSTRACT.....   | ix   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ.....   | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....   | 4    |
| 2.1. LABORATUVARDA KALİTE KONTROL .....   | 4    |
| 2.2. İÇ KALİTE KONTROL .....  | 4    |
| 2.3. DIŞ KALİTE DEĞERLENDİRME .....   | 4    |
| 2.4. HASTA BAZLI GERÇEK ZAMANLI KALİTE KONTROL.....   | 5    |
| 2.4.1. Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol Uygulamasına Neden İhtiyaç<br>Duyuyoruz? ..... | 5    |
| 2.4.2. Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol Özellikleri.....                               | 6    |
| 2.4.3. Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol Prosedür Oluşturma Adımları.....               | 7    |
| 2.4.3.1. Analit Seçimi ve Veri Düzenleme Adımı.....   | 8    |
| 2.4.3.1.1. Analit seçimi.....   | 8    |
| 2.4.3.1.2. Veri düzenleme.....  | 8    |
| 2.4.3.2. Uygulama Ayarları Oluşturma Adımı .....  | 9    |
| 2.4.3.2.1. Dahil etme/hariç tutma kriterleri .....  | 10   |
| 2.4.3.2.2. Kesme sınırları .....  | 10   |
| 2.4.3.2.3. Hesaplama Algoritması .....  | 11   |
| 2.4.3.2.4. Kontrol limitleri.....   | 13   |
| 2.4.3.3. Optimizasyon ve Doğrulama Süreci Adımı .....   | 14   |
| 2.4.3.3.1. Yapay hata eklenmesi ile simülasyon .....  | 14   |
| 2.4.3.3.2. Performans doğrulaması.....  | 15   |
| 2.4.3.4. Genel Kalite Kontrol Durumunun Değerlendirilmesi Adımı.....                            | 16   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....  | 18   |
| 3.1. ANALİT SEÇİMİ VE VERİLERİN DÜZENLENMESİ .....  | 18   |

|   |    |
|---|----|
| 3.1.1. Analit Seçimi.....   | 18 |
| 3.1.2. Veri Düzenleme .....   | 18 |
| 3.1.2.1. Veri miktarı .....   | 18 |
| 3.1.2.2. Veri bölme .....   | 19 |
| 3.1.2.3. Normallik Dağılımı .....                                       | 19 |
| 3.2. UYGULAMA AYARLARININ OLUŞTURULMASI .....                           | 20 |
| 3.2.1. Dahil Etme/ Hariç Tutma Kriterleri (Veri Dışlama Kriter-1) ..... | 20 |
| 3.2.2. Kesme Sınırları Oluşturma(Veri Dışlama Kriter-2).....            | 20 |
| 3.2.3. Hesaplama Algoritması .....                                      | 21 |
| 3.2.4. Kontrol Limitleri .....  | 26 |
| 3.3. OPTİMİZASYON VE PERFORMANS DOĞRULAMA .....                         | 26 |
| 3.4. KALİTE KONTROL DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ.....                    | 28 |
| 4. BULGULAR.....  | 30 |
| 4.1. VERİLERİ DÜZENLEME VE DAĞILIMIN NORMALLİĞİ .....                   | 30 |
| 4.1.1. Veri Dışlama Kriterleri .....                                    | 34 |
| 4.2. SİMÜLASYON VE UYGULAMA AYARLARI OLUŞTURMA.....                     | 36 |
| 4.3. PROSEDÜR OPTİMİZASYONU .....                                       | 40 |
| 4.3.1. İdeal HBGZKK Prosedür Parametreleri .....                        | 40 |
| 4.4. KALİTE KONTROL DEĞERLENDİRMESİ.....                                | 41 |
| 4.4.1. Sodyum Kontrol Seti (SKS).....                                   | 41 |
| 4.4.1.1. Örnek Grafikler (SKS) .....                                    | 41 |
| 4.4.1.2. SKS HBGZKK ve İKK Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi .....      | 44 |
| 4.4.2. Potasyum Kontrol Seti (PKS) .....                                | 45 |
| 4.4.2.1. Örnek Grafikler (PKS) .....                                    | 45 |
| 4.4.2.2. PKS HBGZKK ve İKK Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi .....      | 47 |
| 5. TARTIŞMA .....   | 49 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....   | 55 |
| 7. KAYNAKLAR .....  | 57 |
| EKLER.....  | 60 |

## TABLO LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| <b>Tablo 1.</b> HBGZKK ile İKK karşılaştırması .....   | 7  |
| <b>Tablo 2.</b> Büyük örneklerde dağılımın normal kabul edilme sınırları .....   | 9  |
| <b>Tablo 3.</b> Kesme Sınırı hesaplama yöntemleri .....  | 11 |
| <b>Tablo 4.</b> Kontrol Limiti hesaplamaları yöntemleri .....  | 13 |
| <b>Tablo 5.</b> Yapay bias için kullanılan TEa değerleri .....   | 21 |
| <b>Tablo 6.</b> Yöntem ve Kontrol setlerinin veri dağılımının normallik değerlendirmesi sonuçları .....                            | 30 |
| <b>Tablo 7.</b> Veri setlerinin dışlama kriterlerine göre örneklem sayıları .....  | 35 |
| <b>Tablo 8.</b> Veri setlerinin dahil etme/ hariç tutma kriterleri ve KS uygulaması sonrası tanımlayıcı istatistik sonuçları ..... | 35 |
| <b>Tablo 9.</b> Sanal günlerin ortalama ve SS değerleri .....  | 36 |
| <b>Tablo 10.</b> SYS ilk beş günlük NPed ve % FPR değerleri .....  | 38 |
| <b>Tablo 11.</b> Her iki analit yöntem setleri NPed ve % FPR değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri .....                      | 40 |
| <b>Tablo 12.</b> SKS Sanal günlerdeki İKK ve HBGZKK hata sayıları .....  | 45 |
| <b>Tablo 13.</b> PKS Sanal günlerdeki İKK ve HBGZKK hata sayıları .....  | 48 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|  |    |
|--|----|
| Şekil 1. Veri dağılımı, Yöntem ve Kontrol Seti.....                      | 19 |
| Şekil 2. Analyse-it genel menü görünümü.....                             | 22 |
| Şekil 3. Analyse-it tanımlayıcı istatistik menüsü.....                   | 23 |
| Şekil 4. Analyse-it ÜAHO grafiği oluşturma menüsü.....                   | 24 |
| Şekil 5. Örnek ÜAHO grafiği.....   | 25 |
| Şekil 6. Bir sanal gün için elde edilen grafik bilgilerinin şeması.....  | 26 |
| Şekil 7. Sodyum Yöntem Seti Normallik Histogram Grafikleri.....          | 31 |
| Şekil 8. Potasyum Yöntem Seti Normallik Histogram Grafikleri.....        | 32 |
| Şekil 9. Sodyum Kontrol Seti Normallik Histogram Grafikleri.....         | 33 |
| Şekil 10. Potasyum Kontrol Seti Normallik Histogram Grafikleri.....      | 34 |
| Şekil 11. Sodyum Yöntem Seti Örnek ÜAHO Grafiği .....                    | 39 |
| Şekil 12. Potasyum Yöntem Seti Örnek ÜAHO Grafiği .....                  | 39 |
| Şekil 13. Sodyum Kontrol Seti Örnek ÜAHO Grafiği (28. Sanal gün).....    | 42 |
| Şekil 14. Sodyum Kontrol Seti Örnek ÜAHO Grafiği (45. Sanal gün).....    | 42 |
| Şekil 15. Sodyum Kontrol Seti Örnek ÜAHO Grafiği (23. Sanal gün) .....   | 43 |
| Şekil 16. Sodyum Kontrol Seti Örnek ÜAHO Grafiği (47. Sanal gün) .....   | 43 |
| Şekil 17. Sodyum Kontrol Seti Örnek ÜAHO Grafiği (52. Sanal gün) .....   | 44 |
| Şekil 18. Potasyum Kontrol Seti Örnek ÜAHO Grafiği (33. Sanal gün) ..... | 46 |
| Şekil 19. Potasyum Kontrol Seti Örnek ÜAHO Grafiği (37. Sanal gün) ..... | 46 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ANPed:** Hata başlangıcından saptanmasına kadar etkilenen hasta sayısı ortalama değeri

**BV:** Biyolojik Varyasyon

**CLIA:** Clinical Laboratory Improvement Amendments

**CV:** Varyasyon Katsayısı

**CV<sub>G</sub>:** Bireyler Arası Varyasyon

**CV<sub>I</sub>:** Birey İçi Varyasyon

**DKD:** Dış Kalite Değerlendirme

**EFLM:** European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

**EWMA:** Exponentially Weighted Moving Average

**FPR:** Yanlış Pozitif Oranı (False Positive Rate)

**HBGZKK:** Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol

**HO:** Hareketli Ortalama

**IFCC:** International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

**ISO:** (International Organization for Standardization),

**İKK:** İç Kalite Kontrol

**İSE:** İyon Seçici Elektrot

**K:** Potasyum

**KL:** Kontrol Limiti

**KK:** Kalite Kontrol

**KS:** Kesme Sınırı

**LIS:** Laboratuvar İşletim Sistemi

**MNPed:** Hata başlangıcından saptanmasına kadar etkilenen hasta sayısı ortanca değeri

**Na:** Sodyum

**NO:** Normallerin Ortalaması

**NPed:** Hata başlangıcından saptanmasına kadar etkilenen hasta sayısı

**Ped:** Hata tespit olasılığı (Probability of error detection)

**PKS:** Potasyum Kontrol Seti

**PYS:** Potasyum Yöntem Seti

**RDD:** Referans Değişim Değeri

**SDI:** Standart Sapma İndeksi

**SKS:** Sodyum Kontrol Seti

**SS:** Standart Sapma

**SYS:** Sodyum Yöntem Seti

**TEa:** Total İzin Verilebilir Hata

**TV:** Hedef Değer

**ÜAHO:** Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama

**$\lambda$ :** Ağırlık faktörü

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, klinik karar süreçlerinde kritik öneme sahip Sodyum (Na) ve Potasyum (K) testleri için laboratuvarımıza özgü Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol (HBGZKK) prosedürünün geliştirilmesi ve hata tespit performanslarının değerlendirilmesi açısından İç Kalite Kontrol (İKK) ile karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak–Kasım 2023 döneminde COBAS 6000 analizöründe İyon Seçici Elektrot yöntemiyle çalışılan hasta sonuçları retrospektif olarak analiz edildi. Veriler iki set hâlinde ayrıldı: ilk 6 ay yöntem seti, son 5 ay kontrol seti olarak kullanıldı. HBGZKK prosedürü; dahil etme/hariç tutma kriterleri, kesme sınırları ve Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama (ÜAHO) algoritması temelinde kurgulandı. Yapay hata (bias) eklenerek ANPed/MNPed (ortalama/ ortanca etkilenen hasta sayısı) ve FPR (yanlış pozitif oran) ile performans doğrulaması yapıldı.

**Bulgular:** Her iki analiz için de HBGZKK prosedürü oluşturuldu ve geçerli bulundu. Belirlenen ideal parametrelerle %5 hedef FPR sağlandı. Bazı sanal günlerde HBGZKK'nin İKK'den daha erken alarm verdiği; ayrıca İKK'nin normal olduğu durumlarda da HBGZKK'nin hata sinyali oluşturabildiği gözlemlendi. Ayrıca HBGZKK'nin preanalitik sürece duyarlılığı da tespit edildi.

**Sonuç:** HBGZKK, laboratuvarlara özgü yapılandırılabilir ve gerçek zamanlı hata yakalama yeteneği ile İKK'yi tamamlayıcı etkili bir araçtır. Bu çalışmada elde edilen bulgular, HBGZKK'nin rutin kalite kontrol süreçlerine entegrasyonunun hasta güvenliğini artırmada katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol, İç Kalite Kontrol, Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama

## ABSTRACT

**Objective:** This study aimed to develop a laboratory-specific Patient-Based Real-Time Quality Control (PBRTQC) procedure for Sodium (Na) and Potassium (K) tests, which are critical in clinical decision-making processes, and to evaluate its error detection performance in comparison with traditional Internal Quality Control (IQC).

**Materials and Methods:** Patient results analyzed using the Ion-Selective Electrode (ISE) method on a COBAS 6000 analyzer between January and November 2023 were retrospectively reviewed. The data were divided into two sets: the first 6 months as the method set and the following 5 months as the control set. The PBRTQC procedure was designed based on inclusion/exclusion criteria, truncation limits, and the Exponentially Weighted Moving Average (EWMA) algorithm. Artificial bias was added, and performance validation was conducted using ANPed/MNPed (average/median number of patients affected before error detection) and FPR (false positive rate) metrics.

**Results:** A valid PBRTQC procedure was established for both analytes. The optimal parameters achieved the target FPR of 5%. On certain simulated days, PBRTQC triggered alarms earlier than IQC; furthermore, PBRTQC detected potential errors even when IQC results appeared within acceptable limits. The system also demonstrated sensitivity to pre-analytical variables.

**Conclusion:** PBRTQC is a configurable and real-time error detection tool tailored to individual laboratories, offering a complementary function to IQC. The findings of this study suggest that integrating PBRTQC into routine quality control processes can enhance patient safety.

**Keywords:** Patient-Based Real-Time Quality Control, Internal Quality Control, Exponentially Weighted Moving Average

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hasta güvenliği için uygun, doğru, zamanında ve güvenilir test sonuçlarını üretmek klinik laboratuvar uzmanlarının sorumluluğundadır. Laboratuvarlarda düzenli ve yaygın olarak kullanılan İç Kalite Kontrol (İKK) uygulamaları test sonuçlarının doğruluğunu ve kalitesini güvence altına alarak hasta güvenliğini sağlayan önemli araçlardan biridir (1).

Günümüzde İKK materyallerinin gerçek hasta numune matris özelliklerini göstermemesi ve genellikle otoanalizör marka ve modeline ait materyaller olması konusundaki tartışmalar bu araçların yetersizliğini vurgulamaktadır. Bu nedenle İKK uygulamaları, eksik gerçek hata tespitine, yüksek yanlış ret oranlarına ve dolayısıyla yanlış hasta sonuçlarının raporlanmasına ya da etkilenmemiş hasta sonuçlarının reddedilmesine yol açmaktadır (2). Ayrıca hasta numunesinden farklı matris yapısı, İKK'yi preanalitik hatalara duyarız kılmaktadır (3).

Geleneksel İKK uygulamaları süregelen bir hata izlemine yani iki kontrol çalışması arasındaki hata tespitini sağlayamaz. Klinik laboratuvarlarda İKK'nin belirli bir zaman dilimindeki süreç kontrolünü yapabildiği kabul edilse dahi, gerçek zamanlı bir hata izlemi gerçekleştiremediği bilinmektedir (2,3). Ayrıca 2018'de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki büyük laboratuvarları içeren bir anket çalışmasında, İKK kuralları veya sıklığını tanımlamak için standardize bir yaklaşımın olmadığı sonucu bildirilmiştir (4).

Her bir analit için kalite kontrol materyali gerekliliği ve ölçüm zorunluluğu İKK uygulamalarının maliyet ve zaman açısından olumsuz özellikleridir.

İç Kalite Kontrol uygulamaları konusunda bu söz konusu edilen dezavantajlar, klinik laboratuvar sorumlularını tamamlayıcı kalite kontrol araçları bulma konusunda araştırmaya teşvik etmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda, Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol (HBGZKK), test sürecinin performansını izlemek için iyi bir laboratuvar aracıdır. Bu konudaki son çalışmalar, klinik laboratuvarlarda HBGZKK'nin değerini kanıtlamış ve bu tekniğe olan güveni artırmıştır (5).

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol her yeni hasta sonucu ile güncel bir değerlendirme yaptığı için devamlı bir kalite denetim sistemi imkanı sağlar (6). HBGZKK sayesinde klinik pratikte önemli olabilecek hataların tespitini daha erken ve gerçek zamanlı olarak yapmak mümkündür (7,8). HBGZKK'nin preanalitik hatalara hassasiyet göstermesi; değerlendirmeyi zorlaştırması yönünden dezavantaj olsa da, preanalitik süreçteki hata kaynaklarının tespitine ışık tutması yönünden avantajlıdır (9).

Kalite kontrol materyali olarak hasta numunelerini kullanan bir prosedür olmasıyla İKK'nin değiştirilemezlik (matris problemleri) sorununu giderir (7). Diğer yandan HBGZKK yöntemleri hasta numunesi dışında farklı bir malzemeye ihtiyaç duymaz, sadece var olan hasta sonuçlarını hesaplamalarla değerlendirmeye dayanır. Böylelikle laboratuvar kalite kontrol (KK) maliyeti azaltılır (2).

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol prosedürleri her analit için ayrı ayrı oluşturulur. HBGZKK uygulaması hasta sonuçlarının işlenmesine ve değerlendirilmesine dayanır. Bu özelliği ile preanalitik (başvuran hasta popülasyonu, numunelerin taşınması ve kalitesi vb.) ve analitik (kullanılan analizörler ve yöntemler, ortam koşulları, çalışan personel vb.) süreçlerin tamamı için laboratuvara spesifik bir değerlendirme sağlar. Dolayısıyla her laboratuvarın kendine özgü HBGZKK prosedürlerini oluşturması gerekmektedir.

Bu bilgiler ışığında, geleneksel İKK uygulamaları için bir destekleyici niteliğinde KK yöntemlerinin kullanımı gündeme gelmiştir (7). Son dönemde HBGZKK uygulamalarında gerekli prosedürlerin aydınlatılması adına; Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) HBGZKK Çalışma Grubu, HBGZKK için rehber niteliğinde belgeler yayınlamıştır (5).

Her iki KK stratejisinin güçlü yönleri birbirini tamamlar. Böylece hem hasta güvenliği artar hem de başarılı bir HBGZKK planı ile, İKK'nin sıklığını ve maliyetini önemli ölçüde azaltabilir (3). HBGZKK'nin İKK programına entegre edildiği, her iki KK yöntemini birlikte kullanan laboratuvarlar mevcuttur. Kontrol dışı HBGZKK durumlarını İKK ile doğrulamak bu entegrasyona örnek verilebilir (6).

Çalışmamızda; klinik pratikte hızlı karar vermenin önemli olduğu Sodyum (Na) ve Potasyum (K) testleri için; laboratuvarımıza özgü HBZKK uygulaması prosedürü oluşturmak, HBZKK ve İKK'nin hata tespit yeteneğini karşılaştırarak değerlendirmek ve bu değerlendirme sonucunda HBZKK'nin İKK ile birlikte kullanımının yararlı olup olmadığı hakkında bir araştırma yapmak amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. LABORATUVARDA KALİTE KONTROL**

Sağlık hizmetlerinin önemli bir bölümü olan tıbbi laboratuvarlarda; doğru, güvenilir ve uygun zamanda sonuç vermek esas amaçtır. Bu doğrultuda günümüzde; her alanda olduğu gibi laboratuvarlarda da kalite standartlarına uygun bir işleyiş sürecine sahip olmanın önemi giderek artmaktadır. Tıbbi laboratuvarlara özgü yeterlilik ve kalite ile ilgili standartlar ISO 15189 standardına göre belirlenir (10).

Laboratuvar işleyişinde toplam test süreci preanalitik, analitik, postanalitik olarak sınıflandırılabilir. Analitik evrenin kalite kontrol (KK) değerlendirmesi, iki temel ve birbirini tamamlayıcı bileşen olan İç Kalite Kontrol (İKK) ve Dış Kalite Değerlendirme (DKD) ile yürütülür (11).

### **2.2. İÇ KALİTE KONTROL**

İç Kalite Kontrol uygulamaları; doğruluk ve kesinliğin günlük izlenmesinde, sağlayıcı firma tarafından temin edilen ve konsantrasyonu bilinen kontrol materyalleri kullanılarak gerçekleştirilen prosedürlerdir.

Belirli zaman aralıkları ile ölçümleri yapılan bu materyallerin bilinen değerleri ile kullanıcının ölçtüğü değerlerin karşılaştırılmasında kontrol grafikleri kullanılır. Kontrol grafiklerindeki sınırların belirlenmesinde temel hesaplama ölçütleri olarak ortalama ve standart sapma (SS) kullanılır.

Ölçümlerin hedeflenen kontrol sınırlarının dışında olması durumunda analitik ölçümlerde problem olduğu düşünülür ve hata kaynakları araştırılır. Bulunan hata kaynaklarına yönelik düzenleyici ve önleyici faaliyetler uygulanır (11).

### **2.3. DIŞ KALİTE DEĞERLENDİRME**

İç Kalite Kontrol'den farklı olarak değerlendirmede kullanılan malzemelerin konsantrasyonları kullanıcı tarafından bilinmemektedir. Farklı laboratuvarların aynı kontrol materyalini analiz etmesi sonucu elde edilen verilerin değerlendirme

raporlarına tüm katılımcılar ulaşır. DKD uygulamaları çoğunlukla aylık değerlendirme şeklinde programlanmıştır.

Kontrol sınırı değerlendirmesinde, SDI (standart sapma indeksi) kullanılır. SDI değeri “ $SDI = (Laboratuvar\ Sonucu - Grup\ Ortalaması) / grup\ standart\ sapması$ ” formülü ile hesaplanır ve burada grup terimi DKD programına katılan tüm laboratuvarları veya seçilmiş alt grupları (peer: eş) ifade eder (11).

## **2.4. HASTA BAZLI GERÇEK ZAMANLI KALİTE KONTROL (HBGZKK)**

Laboratuvarda rutin çalışılan hasta test sonuçları analitik performansın değerlendirilmesinde ve izlenmesinde kullanılabilen veri kaynaklarıdır. Bu değerlendirme ve izlemin gerçek zamanlı yapılabilmesi bu kontrol prosedürünü geleneksel İKK ve DKD’den farklı kılmaktadır. Ayrıca bu prosedür her laboratuvarın kendi çalışma koşullarına özgün bir yaklaşım sağlamaktadır (2,8).

### **2.4.1. Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol Uygulamasına Neden İhtiyaç Duyuyoruz?**

İç Kalite Kontrol uygulamalarının çeşitli sınırlamaları mevcuttur. Bu nedenle test sonuçlarının doğruluğu ve güvenilirliği için İKK’ye ek olarak hasta test sonuç verilerinin gerçek zamanlı olarak kullanılması önerilmektedir. Aşağıda İKK’nin kısıtlılıkları maddeler halinde belirtilmiştir (7):

- Değiştirilemezlik; kullanılan materyalin insan serumununkine benzer deneyler arası özellikler gösterme yeteneğinin sınırlı ve zayıf olması (12,13),
- Ardı ardına iki kontrol arası hata varlığında sonraki kontrol zamanına kadar hatayı tespit edememesi (2),
- İç Kalite Kontrol materyal maliyetlerinin yüksek olması (14),
- Biyolojik varyasyonun analitik varyasyonuna (BV/CV) oranının düşük olduğu testler için İKK’nin yeterince etkili olamaması (6),
- Hata toleransı küçük olan ve klinisyen tarafından hızlı bir şekilde karar verilmesi gereken testler için İKK’nin önemli hasta riskleri oluşturmasıdır (6).

## 2.4.2. Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol Özellikleri

### Olumlu Yönleri;

- Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol her yeni hasta sonucu ile yeni bir kontrol sonucu verdiği için süreğen bir kalite denetim sistemi imkanı sağlar (6).
- Düşük biyolojik varyasyona sahip testler için hata yakalama yeteneği yüksektir (6).
- Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol hasta sonuçlarına dayandığı için İKK'nin değiştirilemezlik problemi etkili şekilde ortadan kaldırılır (7).
- İç kalite kontrol için kullanılan malzemeler matris özellikleri bakımından hasta numunelerinden farklıdır (7,9). HBGZKK uygulaması bu nedenle eşsiz bir değerlendirme sağlamaktadır.
- İç Kalite Kontrol laboratuvar harcamalarında önemli bir paya sahiptir. HBGZKK, İKK yerine kullanılır ise bu maliyet ortadan kalkacaktır (7).
- İç Kalite Kontrol'ün maliyet etkin kullanımı test performanslarının yeterli sıklıkta değerlendirilmesini engellemektedir. Bu da İKK'nin hataları çabuk ve güvenilir şekilde yakalamasını yetersiz kılmaktadır. Böylelikle HBGZKK sayesinde hata tespiti daha erken mümkün olabilmektedir (7).
- Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol klinik pratikte önemli olabilecek hataların gerçek zamanlı tespitini sağlamaktadır (8).

### Olumsuz Yönleri;

- Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol karmaşık istatistikler içerdiği için kendine özel bir yazılım sistemi gerektirir (6,8).
- Preanalitik hatalara yüksek hassasiyet göstermesi dezavantajıdır (9).
- Günümüzde HBGZKK'nin İKK yerine değil de İKK ile birlikte kullanılması önerilmektedir (6,3).
- Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol; kullanımı için personel eğitimini gerektirmektedir (6).

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol ile İKK'nin karşılaştırılması Tablo 1'de yer almaktadır (2).

**Tablo 1.** HBGZKK ile İKK karşılaştırması

| <b>ÖZELLİKLER</b>                        | <b>HBGZKK</b>  | <b>İKK</b>                                    |
|--|--|---|
| <b>Değiştirilebilirlik</b>               | Değiştirilebilir   | Değiştirilemez                                |
| <b>KK sıklığı</b>                        | Sürekli  | Planlı periyotlarda                           |
| <b>KK seviyesi</b>                       | Hasta sonuçlarından elde edilen hareketli istatistiklere göre tek seviye                     | Çoklu seviye                                  |
| <b>Kontrol edilebilen test süreci</b>    | Preanalitik ve analitik  | Analitik                                      |
| <b>Hata saptama</b>                      | Bias (az sıklıkla belirsizlik)   | Belirsizlik ve bias                           |
| <b>Optimizasyon</b>                      | Deneme-yanılma/ güç fonksiyonu/TEa belirleme simülasyonu/ANPed/ bias saptama eğrileri        | Standart sapma/ sigmametrikler                |
| <b>Validasyon</b>                        | Güç fonksiyonu/ hareketli ortalama validasyon kartları/ hata saptama simülasyonları          | Güç fonksiyon Analizi/istatistiksel modelleme |
| <b>Sonuçların grafiksel gösterimi</b>    | Doğruluk grafiği/Levey-Jennings grafiği  | Levey-Jennings grafiği                        |
| <b>Sonuçların vermek üzere kullanımı</b> | Sonuçları kabul edip yayınlama veya reddetme (kurala bağlı kabul sonrası numuneyi salıverme) | Sonuçları kabul edip yayınlama veya reddetme  |
| <b>İşleyiş giderleri</b>                 | Sürekli değerlendirme için harcanan zaman ve emek  | KK materyali                                  |

*KK: Kalite Kontrol, İKK: İç Kalite Kontrol, HBGZKK: Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol, TEa: Total izin verilebilir hata, ANPed: Hata tespitinden önce etkilenen hasta sayılarının ortalama değeri*

### **2.4.3. Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol Prosedür Oluşturma Adımları**

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol uygulaması için her laboratuvarın uygun ayarları ve kendine özgü prosedürünü oluşturması gerekmektedir (7). Bu prosedür oluşturma aşaması için Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC: The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) bir kılavuz oluşturmuştur (2,15).

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol prosedürü; **analit seçimi ve veri düzenleme, uygulama ayarları oluşturma, optimizasyon ve doğrulama aşaması, genel KK durumunun değerlendirilmesi** adımlarından oluşur (7,5).

Özellikle hesaplama algoritması olmak üzere tüm adımları çalıştırabileceğimiz bir bilgisayar programı/yazılımı ihtiyacı bulunmaktadır (7). HBGZKK için özel bir yazılım hazırlanabilir veya mevcut olan **MATLAB, DATA INNOVATION, GOOGLE SHEET, ANALYSE-IT** gibi programlar tercih edilebilir (6). Ayrıca ilgili çalışmalarda R Studio Shiny arayüzü ve MedCalc yazılımı da HBGZKK uygulamasında kullanılmıştır (7,9,16).

Bir Microsoft Excel eklentisi olan **Analyse-it** programında hareketli istatistikler hazırlanabilir. Böylece özel bir yazılım hazırlamadan önce, HBGZKK'nin işleyişini öngörmek için düşük bütçeli bir çalışma yapılması mümkündür (6).

#### **2.4.3.1. Analit Seçimi ve Veri Düzenleme Adımı:**

##### **2.4.3.1.1. Analit seçimi:**

Sonuçların geniş aralık gösterdiği biyolojik değişkenliği yüksek analitler ve az sayıda çalışılan testler için HBGZKK geliştirmenin uygun olmadığı vurgulanmıştır (2).

Sonuçları geniş dağılım gösteren analitlerde HBGZKK'nin küçük hataları yakalama olasılığı azalır (3). Ölçüm aralığı dar olan analitlerde HBGZKK daha iyi performans gösterir (6).

Analitin patofizyolojik özelliklerini bilmek HBGZKK sonucunu yorumlamada katkı sağlar (2).

##### **2.4.3.1.2. Veri düzenleme:**

**Veri miktarı:** HBGZKK çalışması yaparken çok sayıda hasta sonucunun dahil edilmesi önerilir (2). Bu doğrultuda en az 6-12 aylık veri ile çalışmayı öneren yayınlar mevcuttur (2,5). Aynı zamanda tek bir cihazdan elde edilen verilerle

çalışmak birden fazla cihazdan gelen veriyi birleştirmekle kıyaslandığında daha yüksek hata yakalama oranına sahiptir (8).

**Veri bölme/gruplama:** HBGZKK uygulamasında verilerin iki gruba ayrılması tercih edilir (9). İlk veri grubu ile laboratuvara özgü ideal prosedür parametre ayarları belirlenir ve performans doğrulaması yapılır. Belirlenen bu ideal HBGZKK ayarları ile ikinci veri grubunu çalıştırarak oluşturulan KK prosedürünü uygulamak ve yararlılığını gözlemlemek amaçlanır (5,16).

**Dağılımın normalliği ve veri dönüştürme:** Bilimsel çalışmalarda örneklemin dağılımını test etmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk gibi resmi normallik testlerinden yararlanılır (17,18). Bununla birlikte büyük örneklerde küçük sapmalar dahi normallik testlerinin reddedilmesine sebep olabilir (18). Özellikle örneklem sayısı 300'ün üzerinde ( $n>300$ ) olan çalışmalarda normallik için Skewness (çarpıklık), kurtosis (basıklık) değerlerine bakılması ve histogram grafiğinin görsel değerlendirilmesi önerilir (17-20). Tablo 2'de büyük örneklerde dağılımın normal kabul edilebilmesi için gereken çarpıklık ve basıklık sınırları belirtilmiştir (19).

**Tablo 2.** Büyük örneklerde dağılımın normal kabul edilme sınırları

| Basıklık (Kurtosis) | Çarpıklık (Skewness) | Örneklem Genişliği |
|---------------------|----------------------|--------------------|
| < 7                 | < 2                  | > 300              |

Değerlendirme sonucunda dağılım normal veya normale yakın değil ise logaritma, karekök, Box-Cox gibi hesaplamalar ile veri dönüşümü uygulanır (3). Bunun sebebi HBGZKK'nin çok çarpık dağılıma sahip analitler için iyi performans gösterememesidir (2,6).

#### 2.4.3.2. Uygulama Ayarları Oluşturma Adımı:

Uygulama ayarları oluşturma adımı; verileri kategorize ederek preanalitik hataları azaltmak amacıyla belirlenen **dahil etme-hariç tutma kriterleri**, hasta

sonuçlarındaki aşırı değerlerin örnekleme normal dağılımdan uzaklaştırması ve yanlış alarmlara sebep olmasını engellemek için uygulanan **kesme sınırları (KS)**, hareketli istatistikler oluşturmak için gereken bir **hesaplama algoritması** ve bu algoritmaya ait düzenlenebilir bileşenler, kontrol dışı durumlarda alarm üretebilmesi için gereken **kontrol limitleri (KL)** bileşenlerinden oluşur (2,9,21).

#### **2.4.3.2.1. Dahil etme/hariç tutma kriterleri:**

Preanalitik faktörler HBGZKK'nin performansını etkiler (6). Etkileyen faktörler; haftanın günü, numunenin geldiği klinik, ayaktan/yatan hasta olması, numune alma ve taşıma koşulları, hemoliz veya lipemi bulunması, yaş, cinsiyet, ek özellikler şeklinde sıralanabilir (2,9).

Hasta sonuçlarına hariç tutma kriterleri uygulamak varyasyonu azaltır, böylece HBGZKK sistematik hatayı daha iyi tespit edebilir (2). Belirli bir popülasyonla çalışmak, hasta kaynaklarını gruplandırmak ve ona göre HBGZKK kuralları oluşturmak hatalı kontrol dışı alarm oranını azaltır. Ancak bu durum biyolojik varyasyonu büyük analitler için hata tespit yeteneğini de azaltır (22,23).

Ayrıca birden fazla cihaz değerlendirilirken ideal HBGZKK prosedürünün her cihaz için ayrı ayrı oluşturulması birleştirilmiş veri kullanmaktan daha iyi performans gösterir (24).

#### **2.4.3.2.2. Kesme sınırları:**

Hareketli istatistik oluştururken belirlenen kesme sınırları dışında kalan veriler hesaplama dahil edilmez (26).

Kesme sınırlarının amacı aşırı uçların sebep olacağı gereksiz alarmları önlemek ve veri dağılımını homojenize etmektir. Dar KS kullanımı, dışlama sırasında önemli sonuçların da kaybına yol açacağı için, hata tespitini engelleyebilir (2). KS olarak referans aralık kullanımı ise optimal olmayan sonuçların kaybına yol açar (24,26).

Kesme sınırları uygulanırken basit kaldırma ve vinsorizasyon (winsorization) yöntemleri mevcuttur. Vinsorizasyon terimi, KS oluşturulurken aşırı uçları dışarıda

bırakmak yerine belirlenen alt ve üst kesme sınırı ile değiştirmek anlamına gelir. Basit kaldırma ise aşırı uçları silmek ve çalışma dışında bırakmaktır (27).

Tablo 3'te örnek KS yöntemleri ve kısa açıklamaları gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Kesme Sınırı hesaplama yöntemleri

| KS Yöntemi          | Açıklama   | Kaynak |
|---------------------|--|--------|
| Referans aralığı    | Analitin klinik pratikte kullanılan referans aralığı KS olarak kabul edilir.   | (2,28) |
| Ortalama $\pm 4$ SS | Normal/normale yakın dağılımlarda örneklemin aritmetik ortalama ve standart sapma değeri hesaplanır, KS= Aritmetik ortalama $\pm 4$ SS olarak alt ve üst KS belirlenir.  | (25)   |
| Ortalama $\pm$ RDD  | EFLM Biyolojik Varyasyon Veri Tabanından elde edilen birey içi ( $CV_I$ ) ve bireyler arası ( $CV_G$ ) varyasyon değerleri ile hasta sonuçları ortalaması kullanılır.<br>$RDD = 2.76 \times (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ | (9)    |
| Yüzelik dilimler    | Verilere %2- 98 dilimler veya % 0, 1, 5, 20, 40 gibi pozitif ve negatif yönde kesmeler uygulanır.  | (7,16) |

KS: Kesme Sınırı, SS: Standart Sapma, EFLM: Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu, RDD: Referans Değişim Değeri,  $CV_I$ : Birey İçi Varyasyon,  $CV_G$ : Bireyler Arası Varyasyon

#### 2.4.3.2.3. Hesaplama Algoritması:

Hasta sonuçları kullanılarak hareketli istatistikler yapmak mümkündür (6). HBGZKK uygulamasında Normallerin Ortalaması (NO), Bull Algoritması, Hareketli Ortanca, Hareketli Ortalama (HO), Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama(ÜAHO; EWMA: Exponentially Weighted Moving Average) gibi algoritmalar ile hesaplamalar yapılır (5,24).

**Normallerin ortalaması (NO):** Belirlenen seri büyüklüğünün (hesaplamaya katılacak hasta sonucu sayısı) aritmetik ortalamasının hesaplanmasına dayanır.

Kesme sınırları kullanılır ve tekrar ortalama alınır. Bu kesme sınırları dahilinde alınan aritmetik ortalamanın, hesaplanan kontrol sınırları içerisinde olup olmadığı değerlendirilir (29).

**Bull Algoritması:** Bull ve arkadaşlarının hematoloji testleri için kullandığı bir NO varyasyonudur (30-32).

**Hareketli Ortalama (HO):** NO'dan farklı olarak her yeni hasta sonucu seriye eklenir, en eski hasta sonucu seriden çıkarılır ve yeni bir aritmetik ortalama hesaplanır (33).

**Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama (ÜAHO):** Eklenen sonuçların üstel ağırlıklı bir etki ile dahil edildiği bir hareketli ortalama algoritmasıdır. Uygulanan bu üstel ağırlıklı etki Ağırlık Faktörü ( $\lambda$ ) ile belirlenir. Ağırlık faktörünün alabileceği değer aralığı  $0 < \lambda \leq 1$  şeklindedir (34). ÜAHO formülü:

$$Z_i = \lambda \times X_i + (1 - \lambda) \times Z_{i-1}$$

$X_i$ : i'inci hasta sonucu

$Z_i$ : i'inci ÜAHO değeri

$\lambda$ : Ağırlık Faktörü

$Z_{i-1}$ :  $Z_i$ 'den bir önceki hasta sonucu ile hesaplanan ÜAHO değeri

Ön veri olarak belirlenen hasta sonucu grubunun ortalama değeri,  $i=1$  olduğunda ilk hasta sonucunun ÜAHO değeri ( $Z_0$ ) olarak kullanılır (16,35). Ağırlık faktörü azaldığında küçük kaymalar daha iyi tespit edilebilir ama bu durum büyük hataların geç tespitine sebep olabilir (16,36).

**Hareketli Ortanca (Medyan):** Hareketli Ortanca yaklaşımı aşırı uçların etkisini azaltır. Ancak medyanın standart hatasını hesaplamak zor olabilmektedir. Kontrol değerlendirmesi ise klasik Levey-Jennings kontrol tablosundan daha karmaşıktır (33). Ortanca değeri kullanan yöntem, ÜAHO yönteminden daha yüksek yanlış pozitif oranına sahiptir (9).

**Blok boyutu:** hesaplama yapılırken her yeni ortalama için kullanılan hasta sonucu sayısı olarak tanımlanır (2). ÜAHO için üstel ağırlık faktörü kullanılırken, blok boyutu ise ÜAHO dışındaki algoritmalar için kullanılır (37).

Sanal güne bölme: Laboratuvarında her gün için çalışılan test sayısı farklıdır. Sistematik bir algoritma çalışması için toplam hasta sonucu sayısı her biri aynı sayıda sonuç içeren sanal günlere bölünür.

#### 2.4.3.2.4. Kontrol limitleri:

Kontrol limitleri HBGZKK prosedüründe hareketli istatistik uygulanırken kontrol dışı sonuçları belirlemeye yarayan sınırlardır (2). Bu sınırlar için ilgili çalışmalardaki örnek hesaplamalar ve kaynakları Tablo 4’te belirtilmiştir.

Kontrol limiti belirlenirken hataların saptanmasını engellemeyecek kadar dar, ancak yanlış alarmlar ile rutin çalışmayı imkansız hale getirmeyecek kadar geniş sınırlar hedeflenir (2).

**Tablo 4.** Kontrol Limiti hesaplamaları yöntemleri

| KL Yöntemi                            | Açıklama   | Kaynak  |
|---------------------------------------|--|---------|
| <b>Simetrik</b>                       | HBGZKK sonuçlarının ortalamasına pozitif ve negatif yönde eşit uzaklıkta değerler ile sınırlar belirlemektir.  | (38)    |
| <b>Genel Yüzdeler Dilimler</b>        | Tüm HBGZKK sonuçlarının yüzdeler dilimlerinin kullanılmasıdır.   | (38)    |
| <b>Günlük Aşırılıkların Yüzdeleri</b> | Günlük minimum ve maksimum HBGZKK sonucu belirlenir, sonra dağılımın yüzdeler dilimleri hesaplanır. Hedeflenen FPR değerinin yarısı, örneğin FPR %10 ise %5’lik dilimler halinde; 5. yüzdeler dilim alt, 95. yüzdeler dilim üst KL’yi oluşturur. | (38)    |
| <b>Levey-Jennings</b>                 | Alt ve üst kontrol limitleri ‘aritmetik ortalama $\pm$ 1,2,3 SS’ olacak şekilde düzenlenebilir.  | (9)     |
| <b>KL formülü</b>                     | ÜAHO tabanlı istatistik kullanılan yayında ortalama, ağırlık faktörü, standart sapma kullanılan özel formül ile sınırlar belirlenmiştir.   | (16,39) |

HBGZKK: Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol, ÜAHO: Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama, KL: Kontrol Limitleri, SS: Standart Sapma

### **2.4.3.3. Optimizasyon ve Doğrulama Süreci Adımı:**

Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu Analitik Kalite Komitesi (IFCC and Laboratory Medicine Committee on Analytical Quality) HBGZKK'nin optimizasyonunu önermektedir (16). Optimizasyonda hedeflenen; düşük yanlış pozitif alarm ve yüksek hata tespiti oranıdır. Diğer bir ifade ile hata tespit hassasiyeti değerlendirilir (2).

Çoğu zaman optimizasyon büyük hatanın hızlı tespiti ile küçük hatanın veya total izin verilebilir hatanın (TEa) güvenilir tespitini dengelemek ister (5). Bu optimizasyon hasta verilerine yapay hata (bias) eklenerek yapılan simülasyon ve performans doğrulama kriterlerine göre ayarlama süreçlerini içerir (6,16).

#### **2.4.3.3.1. Yapay hata (bias) eklenmesi ile simülasyon:**

Yapay hatayı simüle etmek için, incelenen hata miktarı ham/orijinal hasta sonuçlarına pozitif ve negatif yönde eklenir (5,40). Eklenecek bu yapay hata miktarı için; hata miktarını, %2'lik adımlarla negatif ve pozitif yönde olacak şekilde %50'ye kadar kullanan yayınlar olduğu gibi, TEa ve TEa'nın rasyonel ve tam sayı katları şeklinde kullanan yayınlar da mevcuttur (7,16). Hata saptama olasılığı (Ped: Probability of error detection) ve yanlış pozitif oranı (FPR: False positive rate) kalite kontrol çizelgesine göre hesaplanır (9).

Simülasyon için kullanılan sanal ve gerçek günlerdeki ham hasta sonuçlarına; yapay hatanın ilk eklendiği noktadan belirlenen kontrol limitlerini aşan ilk sonuca kadar geçen hasta sayısı, NPed (hata saptanmadan önce etkilenen hasta sayısı) değerini ifade eder. Her simülasyon için saptanan NPed değerlerinin aritmetik ortalaması ANPed, ortancası ise MNPed değeridir (5,7).

Yanlış pozitif oranı (FPR): HBGZKK uygulanırken bir çalışma grubunda KL'yi aşan hasta sayısı oranıdır (21). HBGZKK çalışmasında hedef bir FPR değeri belirlenir. İlgili literatürde FPR değerini %5 ve %10 belirleyen yayınlar mevcuttur (7,9).

Ortalama NPed (ANPed), Microsoft Excel kullanılarak saptanabilir ve hata algılama değerlendirmesi sağlar (5). Sistematik hata arttıkça hata saptama için gerekli hasta sayısı azalır. İstenen ANPed, İKK testleri arasında çalışılan hasta

sayısından veya belirlenen blok boyutundan küçük olmalıdır (5). ANPed genellikle FPR ile ters orantılı olup düşükse hatalı hasta sonucu raporlama riskinin de düşük olduğunu gösterir (3). Düşük ANPed değerine karşılık yüksek FPR riskini dengelemek gerekir (5).

#### **2.4.3.3.2. Performans doğrulaması:**

Performans doğrulaması için kullanılacak yöntemlerden aşağıda bahsedilmiştir (40):

**Güç fonksiyon analizi:** Hasta sonuçlarına analitik standart sapmanın katları eklenerek kontrol sınırlarını aşan ortalamaların oranları belirlenir. Sistemik hatanın boyutuna karşı belirlenen bu veriler tabloya dökülerek güç fonksiyon grafikleri oluşturulur (31).

**Total izin verilebilir hata saptama olasılığı:** Hasta sonuçlarına TEa kadar sistemik hata eklenir ve hata tespit olasılığı hesaplanır. Hata tespit olasılığı %90'ın üzerinde ise uygulama prosedürünün uygunluğu kabul edilir (3).

**Bias saptama eğrileri ve doğrulama çizelgeleri:** Doğrulama çizelgelerinde hasta sonuçlarından oluşan veri setine, farklı noktalarda çeşitli miktarlarda hatalar eklenir ve eklenen hataya karşılık gelen NPed belirlenir. Grafikte yatay eksen eklenen yapay hata miktarını, dikey eksen ise buna karşılık gelen minimum, maksimum hasta sayısını ve ANPed değerini gösterir. Bias saptama eğrisinde ise yatay eksen yine yapay hata miktarını gösterirken dikey eksen eklenen hatanın tespiti için gereken ortanca hasta sonuç sayısını (MNPed) temsil eder (21).

**Hata saptamanın doğruluğu ve özgüllüğü, Youden indeksi:** Youden indeksi özgüllük ve duyarlılığın toplamından 1 çıkarılması ile hesaplanan ve en yüksek 1 değerini alabilen istatistiksel bir ölçüttür. HBGZKK uygulamasında duyarlılık, hata tespit oranını; "1-özgüllük" ise yanlış alarm oranını yansıtır. Hata tespit oranının %100'e, FPR'nin ise %0'a en yakın olduğu HBGZKK prosedürü Youden indeksini 1'e en çok yaklaştırır ve ideal olandır (16).

**Ortalama NPed, MNPed, %95 NPed, toplam MNPed:** Hasta sonuçlarına çeşitli miktarlarda yapay hatalar eklenir ve her simülasyon için NPed (hata saptamadan önce etkilenen hasta sonucu sayısı) değeri hesaplanır. ANPed (NPed

değerlerinin ortalaması), MNPed (medyan (ortanca) NPed değeri), %95 NPed (tüm simülasyonların %95inde hatayı tespit etmek için yeterli sonuç sayısı), toplam MNPed (farklı her yapay hata için farklı bir MNPed hesaplanarak toplanması) değerleri belirlenir. Bu değerlerin herhangi biri seçilerek doğrulama için kullanılır. Değerler ne kadar küçükse kullanılan prosedür ayarları o kadar ideale yakındır (2,5,7).

#### **2.4.3.4. Genel Kalite Kontrol Durumunun Değerlendirilmesi Adımı:**

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol'ün kurulum ayarları, optimizasyon ve doğrulama süreci tamamladıktan sonra KK değerlendirmesi için gerçek zamanlı olarak çalıştırılır. Bu KK çalışması sırasında alarm oluşması durumunda uygulanacak kuralların varlığı gereklidir. HBGZKK'de alarmdan kurtarma kurallarının amacı; alarm veren cihazda sonuç raporunu durdurma, hatayı tespit etme ve sorun gidermedir (2).

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol bir alarm verdiğinde; alarmdan kurtarma kuralları şeklinde adlandırabileceğimiz izlenmesi gereken adımlar şu şekildedir (2,6):

- Çalışma durdurulur.
- Başka bir analizörde numune çalışılır ve sonuç kıyaslanır.
- İKK kontrol edilir.
- DKD kontrol edilir.
- Alarm vermiş olan cihazdaki diğer hasta sonuçları gözden geçirilir.
- Preanalitik aşama değerlendirilir.
- HBGZKK ayarları sıfırlanır ve çalışma yeniden başlatılır.

Rutin çalışma sırasında laboratuvarın işleyişini aksatmamak adına yanlış alarm oranı kabul edilebilir seviyede olmalıdır. Çalışılan analitin fizyolojik ve patofizyolojik özelliklerini bilmek HBGZKK alarmlarını yorumlamak için önemlidir. Preanalitik hatalar HBGZKK alarmına sebep olabilir. HBGZKK alarm verdiği halde hata saptanamamış ise sonuç değerlerinin dağılım değişkenliği (örneğin hafta sonu çalışmasındaki hasta popülasyonunun farklılığı) söz konusu olabilir (2).

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol yöntemi klinisyenlerin laboratuvar performansı tahminlerini değerlendirmede nesnel bir araç olarak kullanılabilir (2,29). İKK ve HBGZKK birlikte çalıştığında kit lot varyasyonu ve ışık kalibrasyonu gibi sistemlerdeki küçük değişiklikleri tespit etme ihtimali artar (9). HBGZKK uygulaması laboratuvara özgüdür ve her laboratuvarın kendine özgü prosedürleri belirlemesi gerekir (7).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih:12.04.2023, Sayı:46). Bu çalışma için gerekli olan Sodyum ve Potasyum sonuçlarını içeren 11 aylık gerçek hasta sonuçları laboratuvar işletim sisteminden (LİS) kronolojik sıra ile alındı. Ocak-Kasım 2023 tarihleri arasında ROCHE marka COBAS 6000 c501 model Biyokimya Otoanalizörü'nde İndirekt İyon Seçici Elektrot (İSE) yöntemi ile serum örneklerinde analiz edilen Sodyum ve Potasyum testleri çalışmaya dahil edildi. Çalışma istatistiği için Excel uzantılı Analyse-it 5.80.2 sürümü kullanıldı.

#### 3.1. ANALİT SEÇİMİ VE VERİLERİN DÜZENLENMESİ

##### 3.1.1. Analit Seçimi

Sodyum ve Potasyum analitlerinin tercih edilme sebepleri;

- Ölçüm aralığı nispeten dar olan analitler olmaları,
- Bu testlerin günlük veri sayılarının fazla olması (en çok istek yapılan testler arasında olduğundan) ,
- Elektrolit bozukluklarının hayati sonuçlar doğurabilmesi ve acil müdahale gerektirmesi şeklinde sıralanabilir (6).

##### 3.1.2. Veri Düzenleme

###### 3.1.2.1. Veri miktarı:

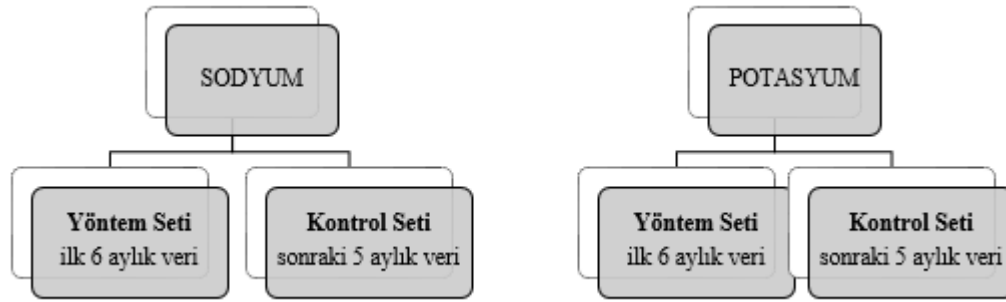
Farklı cihazlara ait verilerin bir arada değerlendirilmesinde, veri sayısının artmasına bağlı olarak kontrol limitleri (KL) genişler ve buna bağlı olarak hata yakalama oranı düşer. Buna ek olarak farklı cihazlarda oluşabilecek farklı hata kaynaklarını tespit etme ve karşılaştırmanın zor ve karmaşık olmasından ötürü veriler tek bir cihazdan elde edildi (8,9). Çalışmanın veri elde etme aşamasında 2023 Aralık ayından itibaren retrospektif olarak 11 aylık tüm hasta verileri kullanıldı.

### 3.1.2.2. Veri bölme:

Her laboratuvarın kendine özel bir Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol (HBGZKK) prosedürü geliştirmesi gerekir (2). Çünkü standart bir numuneden elde edilen sonuçlarla değil hasta örnekleri kullanılarak yapılan bir kalite kontrol değerlendirmesi söz konusudur. Bu prosedürü belirlemek için elde ettiğimiz veriler her iki analit için de **yöntem ve kontrol** olarak isimlendirdiğimiz iki sete bölündü (5,9).

**Yöntem Seti:** Laboratuvara özgü ideal prosedürü belirlemede ilk 6 aylık veri seti çalışmamızda **Yöntem Seti** olarak belirlendi.

**Kontrol Seti:** Yöntem Seti ile belirlediğimiz Hasta Bazlı Kalite Kontrol optimum prosedürünü değerlendirmek için geriye kalan 5 aylık hasta sonuçları kullanıldı ve bu grup **Kontrol Seti** olarak tanımlandı (Şekil 1).



Şekil 2. Veri dağılımı, Yöntem ve Kontrol Seti

### 3.1.2.3. Normallik Dağılımı:

Dağılımın normalliği Yöntem ve Kontrol Setleri için ayrı ayrı Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi. Ancak, HBGZKK prosedürü normal/normale yakın dağılımlarda daha iyi performans gösterdiğinden verilere dahil etme/hariç tutma kriterleri ve kesme sınırı (KS) uygulandı (2,6). Bu aşamalar aşağıda “Uygulama Ayarlarının Oluşturulması” başlığı altında ayrıntılandırıldı. Daha sonra dağılımın normalliği tekrar test edildi. Ayrıca, araştırmamızdaki gibi büyük örnekleme olan çalışmalarda normal/normale yakın dağılıma karar vermek için **çarpıklık (skewness)** ve **basıklık (kurtosis)** değerleri ve **histogram** grafiğinin dikkate alınması önerilir (17-20). Bu öneriler doğrultusunda çalışmaya dahil

edeceğimiz verilerin dağılımı normal/normale yakın olarak kabul edildi ve veri dönüştürme uygulanmadı.

### 3.2. UYGULAMA AYARLARININ OLUŞTURULMASI

#### 3.2.1. Dahil Etme/ Hariç Tutma Kriterleri (Veri Dışlama Kriter-1)

Hasta popülasyonunun homojen olması amacıyla uç değerlere neden olabilecek tanıya sahip Acil Servis, Yoğun Bakım Ünitesi, Palyatif Bakım Servisi, Covid Polikliniği hastalarına ait sonuçlar ve hemolizli, lipemik, ikterik örnek sonuçları bu 11 aylık hasta verilerinden çıkarılarak çalışmaya dahil edilmedi (2,9).

#### 3.2.2. Kesme Sınırları Oluşturma (Veri Dışlama Kriter-2)

Her iki analit için Yöntem ve Kontrol Setlerinde, ideal prosedürü belirlemede önemli bir adım olan kesme sınırları belirlendi.

**KS = Ortalama (Mean) ± 4xStandart Sapma (SS)** olarak uygulandı (7,25).

Daha sonra her iki analit için **Yöntem ve Kontrol setlerinde** ikinci kez normallik değerlendirmesi yapıldı. Böylelikle veriler normal dağılıma daha da yaklaşmış oldu. Kesme sınırı uygulandıktan sonra bu sınırlar dahilindeki hasta sonucu verilerine tanımlayıcı istatistik uygulandı.

Kesme sınırı dışındaki veriler atıldıktan sonra basıklık ve çarpıklık değerleri, dahil etme/hariç tutma kriterleri ve kesme sınırları uygulanmadan önceki haline göre sifıra daha da yaklaştı ve böylece histogram grafiğinde gözlenen dağılım normale daha çok yaklaştığından verilere dönüştürme uygulaması gerekli görülmedi.

**Sanal güne bölme (Veri Dışlama Kriter-3):** Dahil etme/hariç tutma kriterleri ve kesme sınırı uygulanmış Sodyum ve Potasyum Yöntem setleri kronolojik sırası bozulmadan 1000 hasta sonucu içeren 80 **sanal güne** bölündü (7,16). Kalan veriler 81. gün için 1000 hastayı tamamlayamadığından artık değer olarak çalışmadan dışlandı (Yöntem Setleri n =80000). Kontrol Setleri de aynı şekilde 1000 hastadan oluşan sanal günlere bölündü ve 74 sanal gün elde edilirken 75. günü

tamamlayamayan sonuçlar artık değer kabul edilerek çalışmaya alınmadı (Kontrol Setleri n=74000).

Sonuç olarak; 80 sanal günden oluşan bir Sodyum Yöntem Seti (SYS), bir Potasyum Yöntem Seti (PYS) ve 74 sanal günden oluşan bir Sodyum Kontrol Seti (SKS), bir Potasyum Kontrol Seti (PKS) elde edildi.

### 3.2.3. Hesaplama Algoritması

Yöntem setlerindeki (SYS ve PYS) her bir 1000 hasta sonucu içeren sanal gün için ayrı ayrı ortalama ve SS değeri belirlendi. Daha sonra her sanal gündeki ham gerçek hasta sonuçlarına, 100. hastadan sonra yapay bir hata (**yapay bias**) eklenerek Excel tabloları oluşturuldu. İlk 100 hasta sonucuna kadar yapay bias eklenmemesinin nedeni; ham hasta sonuçlarıyla ÜAHO (Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama) kontrol grafiğinin seyrini gözlemlemektir (5).

Yapay biasın miktarının ne kadar olacağı, [westgard.com](http://westgard.com) internet sitesinden elde edilen CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments; Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri) total izin verilebilir hata (TEa) limitlerine göre belirlendi (5). Güncellenen yeni değerler çalışma sırasında henüz resmileşmediğinden 2024 verisi kullanılmadı (28).

Tablo 5'te, kullanılan TEa değerleri gösterildi. Tabloda TV (Target Value; hedef değer) ile gösterilen terim, genellikle 10'dan fazla katılımcıdan oluşan bir peer (eş) grubunun ortalama sonucunu ifade eder, ancak hedef değer; kesin ve referans yöntemleriyle de belirlenebilir. Çalışmamızda; otoanalizörde çalışılarak onaylanan raporlanmış gerçek hasta sonuçları, TV olarak kabul edildi (28).

**Tablo 5.** Yapay bias için kullanılan TEa değerleri

| TEa       | Sodyum (Na) mmol/ L | Potasyum (K) mmol/ L |
|-----------|---------------------|----------------------|
| TEa       | TV ± 4              | TV ± 0,5             |
| TEa x 1/2 | 2                   | 0,25                 |
| TEa x 1   | 4                   | 0,5                  |
| TEa x2    | 8                   | 1                    |

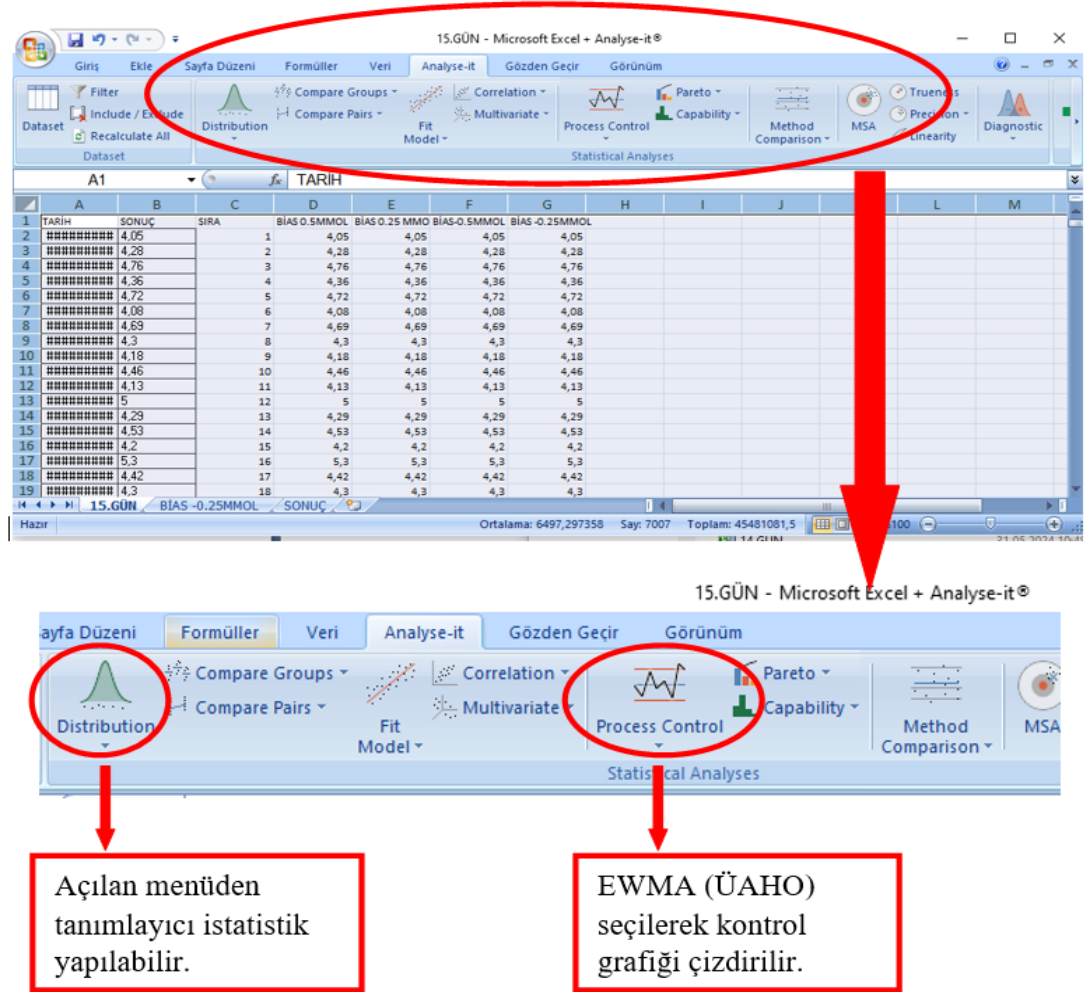
TEa: Total izin verilebilir hata, TV: Target Value

Sonrasında yapay bias olarak, TEa miktarının 1/2, 1 ve 2 katı, ham sonuca; aşağıdaki formülde belirtildiği gibi hem pozitif hem de negatif yönde eklendi (2,7,8,10).

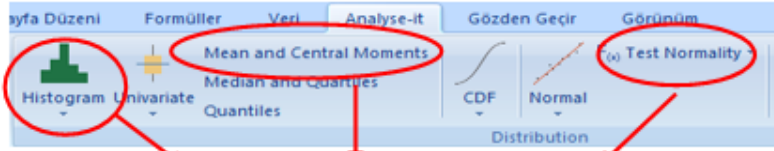
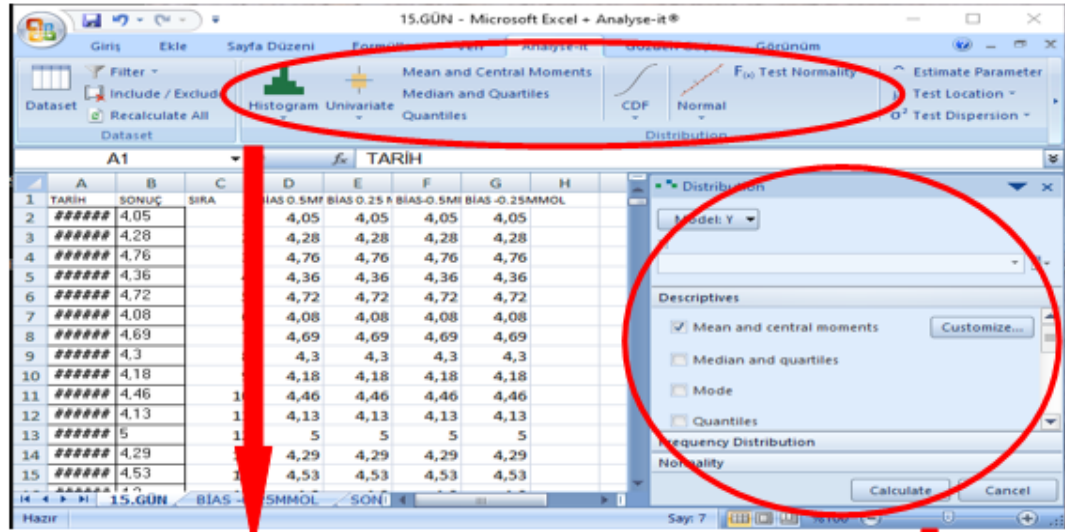
$$\text{Yapay biaslı sonuç} = \text{Ham sonuç} \pm \text{TEa} \times (1/2, 1, 2)$$

Daha sonra; oluşturulan ilk 100 hasta dışında ‘‘yapay bias’’ eklenmiş 1000 hasta sonucunu içeren bu Excel tabloları kullanılarak ve aşağıda ‘‘Kontrol Limiti’’ başlığında belirtilen şekilde kontrol limitleri de belirlenerek Analyze-it programında ÜAHO grafikleri çizildi.

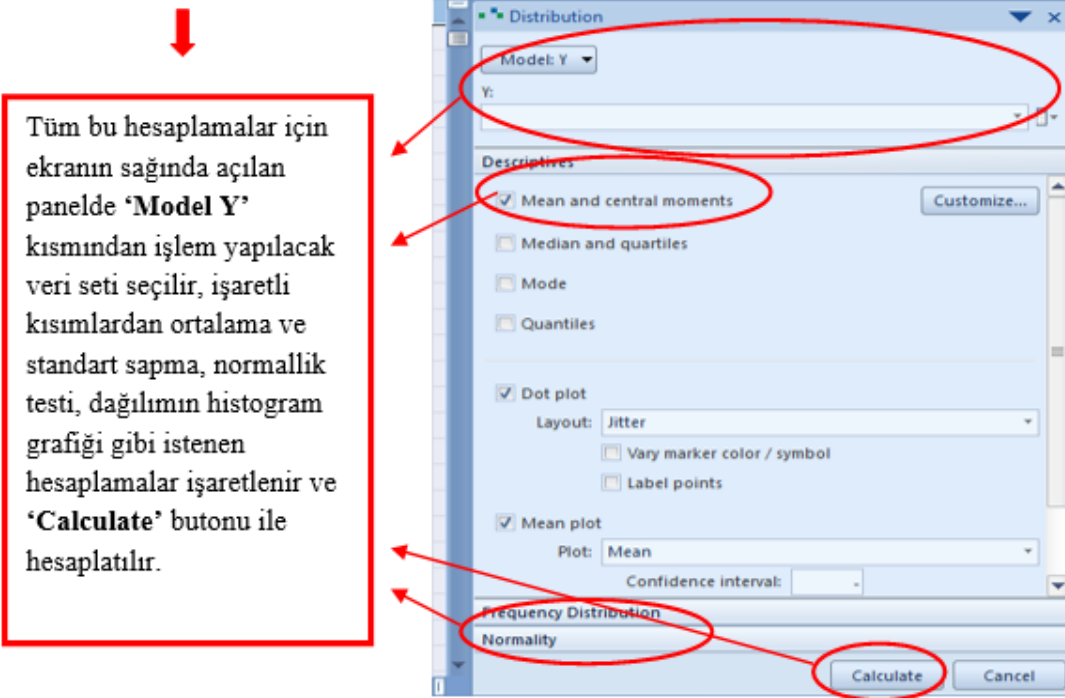
Aşağıda Şekil 2-5’te Analyze-it kullanılarak grafiklerin çizilmesi ile ilgili bilgilendirmeleri içeren görsellere yer verildi.



Şekil 2. Analyze-it genel menü görünümü, tanımlayıcı istatistik ve kontrol grafiği seçimi



Verilerin ortalama ve standart sapma hesaplaması, normallik testi uygulanması ve dağılımın histogram grafiği görünümü bu bölümlerden yapılır.



Tüm bu hesaplamalar için ekranın sağında açılan panelde 'Model Y' kısmından işlem yapılacak veri seti seçilir, işaretli kısımlardan ortalama ve standart sapma, normallik testi, dağılımın histogram grafiği gibi istenen hesaplamalar işaretlenir ve 'Calculate' butonu ile hesaplatılır.

Şekil 3. Analyze-it tanımlayıcı istatistik menüsü; histogram grafiği oluşturma, ortalama ve standart sapma hesaplatma, normallik testi inceleme çalışmaları

The screenshot shows the 'Process Control / Capability' panel in the Analyze-it software. The 'EWMA' control chart is selected. The 'Weight' is set to 0,2 and 'L' is set to 3. The 'Known process parameters' checkbox is checked. The 'Process' field is empty, and the 'Id (optional)' field is also empty. The 'Style' is set to 'Point + Line'. The 'Calculate' and 'Cancel' buttons are visible at the bottom of the panel.

'Id' bölümü için seçilen veri seti x eksenine işlenir ve genelde tarih ya da sıra gibi süreci ifade eder. 'Process' kısmı için ise kontrol ilerlemesi değerlendirilmek istenen veri seti (hasta sonuçları) seçilir.

'Weight' bölümüne ağırlık faktörü değeri girilir. 'L' ile belirtilen değer, programın gözlemlerin standart sapması ile çarparak kontrol limiti hesaplamada kullandığı katsayıdır. 'Reset' kısmı ise rutin çalışmada olduğu gibi kontrol dışı durumda yeniden başlamadan hesaplamaları sıfırlamak için işaretlenir.

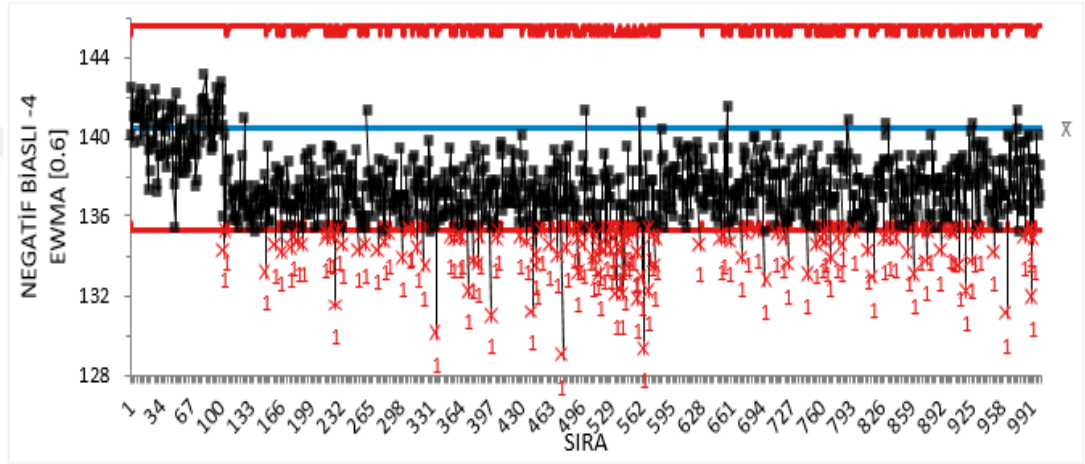
'Known Process parameters' bölümü işaretlenerek gözlemlenecek veri setinin yapay hata eklenmeden hesaplanmış olan ortalama ve standart sapma değerleri kontrol sınırı hesaplaması için kullanılabilir.

Şekil 4. Analyze-it ÜAHO grafiği oluşturma menüsü; 'Process Control' bölümü 'EWMA' (ÜAHO) sekmesi ile açılan ÜAHO yan paneli ve kısa açıklamaları

ÜAHO formülü:

$$Z_i = \lambda \times X_i + (1 - \lambda) \times Z_{i-1}$$

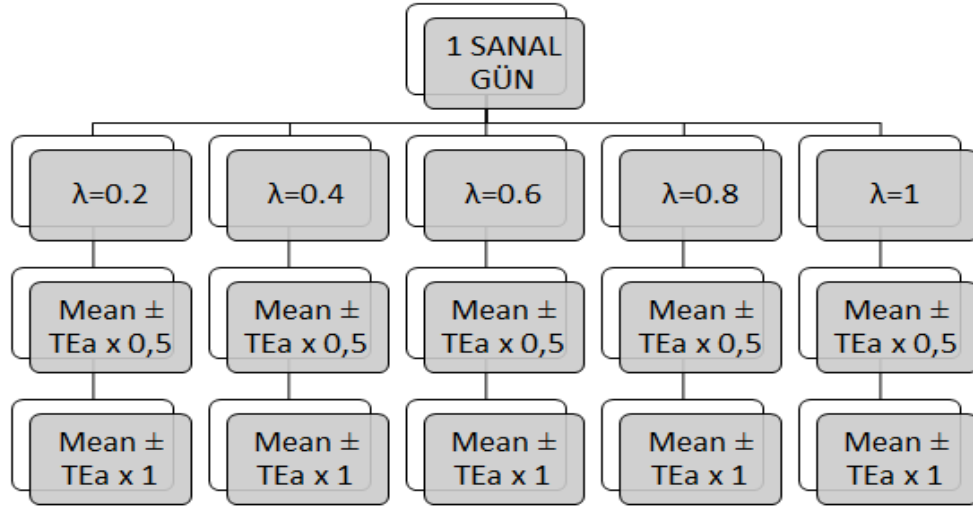
Örnek ÜAHO grafiği Şekil 5’te gösterildi. Grafikte 100. hastadan sonra negatif yönde eklenen yapay bias sonrası ÜAHO sonuçlarının yine negatif yönde “Kontrol Limitleri” dışına çıktığı ve kontrol dışı ÜAHO sonuçlarının yoğunlaştığı görüldü.



Şekil 5. Örnek ÜAHO grafiği, SYS 3. sanal gün negatif yönde 1 kat TEa yapay bias uygulanarak elde edilmiş sonuçlar

Her bir grafik 1000 hasta sonucu içeren 1 sanal günü temsil etmektedir. Grafiğin x eksenini hasta sonuçlarının kronolojik sırasını, y eksenini ise hasta sonuçlarının ÜAHO değerini göstermektedir. Yatay ekseninde  $\bar{x}$  ile ifade edilen **mavi çizgi hasta sonuçlarının ortalama (mean) değerini**, bunun alt ve üstünde kalan **kırmızı çizgiler ise kontrol limitlerini** göstermektedir. Kontrol limitlerini gösteren kırmızı çizgi üzerindeki minik ve sık çentikler rutin çalışmada kontrol dışı durumlarda yeniden başlamadan önce hesaplamaların sıfırlandığı “reset” durumlarını ifade etmektedir. Her bir siyah nokta her hastadan sonra hesaplanan ÜAHO değerini, kırmızı çizgilerin dışında kalan kırmızı çarpı işaretleri ise kontrol limiti dışına çıkan hasta ÜAHO sonuçlarını temsil etmektedir. ÜAHO formülünde yer alan ağırlık faktörü ( $\lambda$ ) ve uyguladığımız yapay bias değeri y ekseninin sol tarafında yer almaktadır.

Şekil 6’da gösterildiği üzere ÜAHO grafikleri 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1 olmak üzere 5 farklı ağırlık faktörü ( $\lambda$ ) uygulanarak elde edildi (7,16,21,37). Aşağıda farklı Ağırlık faktörü ( $\lambda$ ) ve farklı yapay hata miktarları uygulanarak 1 sanal gün için elde edilen grafik bilgilerinin açıklandığı bu şema verilmiştir.



Şekil 6. Farklı Ağırlık faktörü ( $\lambda$ ) ve farklı yapay hata miktarları uygulanarak 1 sanal gün için elde edilen grafik bilgilerinin şeması

### 3.2.4. Kontrol Limitleri

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol prosedüründe kontrol dışı durumları tespit etmek amacı ile kontrol limitleri belirlenmesi gerekliliğinden, uygulanacak KL yöntemi seçildi.

**KL = Ortalama  $\pm$  3xSS** olarak belirlendi (2,9,39).

### 3.3. OPTİMİZASYON VE PERFORMANS DOĞRULAMA

İlk 5 sanal günlük SYS’ye eklenen TEa miktarı  $\pm 1/2, 1, 2$  kat şeklindeydi. TEa x 2 miktarında yapay bias eklendiğinde, FPR’nin (yanlış pozitif oran) yaklaşık %50’yi bulması ve alarm sayısının çok fazla olması; 1 kat TEa eklenmesi halinde, klinik anlamlı ve kabul edilebilir düzeyin aşılması ve daha yüksek hata ile test etme gerekliliğinin kalmaması sebepleriyle çalışmaya hasta ham sonuçlarına TEa x (1/2, 1) yapay bias eklenerek devam edilmiştir (5).

Belirlenen prosedürlerle SYS ve PYS'deki sanal günlerden ÜAHO grafikleri oluşturuldu. Bir sanal gün için 20 grafik oluşturuldu. Bu grafikler negatif ve pozitif yönde **TEa x 1/2** ve **TEa x 1** miktarında yapay bias eklenmesiyle **4 farklı yapay bias grubu** kullanılarak ve her yapay bias grubu için **5 farklı ağırlık faktörü** uygulanarak oluşturuldu (Şekil 6). Toplamda her analitin yöntem seti (SYS ve PYS) için, ayrı ayrı 80 sanal gün ve her gün için 20 grafik oluşturularak 1600 grafik elde edildi.

Her bir grafik için **NPed** (Number of probability of error detection; etkilenen hasta sayısı) değeri hesaplandı. NPed; yapay hatanın eklendiği hastadan itibaren, kontrol limitlerini eklenen yapay bias yönünde aşan ilk hastaya kadar geçen hasta sayısı olarak tanımlanır (5,7,8).

Her bir sanal gün için ham hasta sonuçlarından elde edilen ortalama ve SS değeri grafiklerin kontrol limitini belirlemek için Analyse-it programında ilgili kısımda kullanıldı. Daha sonra yapay bias eklenmiş hasta sonuçlarından oluşturulmuş sanal günümüzün yeni hali olan Excel tablosu ile ÜAHO kontrol grafiği çizildi. Grafikte yapay biasın ilk eklendiği 101. hastadan sonra, aynı yönde kontrol limitini aşan ilk ÜAHO değerinin kaçınıcı sırada olduğuna bakıldı ve bu sıradan 100 çıkarıldı böylece hata başlangıcından alarm oluşana kadar etkilenen hasta sayısı (NPed) hesaplanmış oldu.

İdeal HBGZKK ayarı seçmede performans doğrulaması amacıyla Ortanca NPed (MNPed) ve Ortalama NPed (ANPed) değerleri kullanıldı (5,7,8,16,21). SYS ve PYS için ayrı ayrı 1600 grafikten elde edilen 1600 NPed değerinden, beş farklı ağırlık faktörü ( $\lambda$ ) değerinin her biri için ayrı ayrı 320 NPed değeri kullanılarak MNPed ve ANPed hesaplandı.

Aynı zamanda her sanal gün için kontrol limitlerini aşan kaç tane hasta ÜAHO değerleri olduğu hesaplandı ve bir sanal gündeki hasta sayısı olan 1000 değerine oranlanarak yanlış pozitif oranı (FPR) bulundu.

MNPed değeri ne kadar küçükse hata yakalama ihtimali o kadar yüksektir (2,5,7). Bununla birlikte HBGZKK prosedüründe kontrol limitlerini aşır alarm veren hasta oranı olarak tanımlayabileceğimiz yanlış pozitif oranı (FPR) değeri için hedef bir değer belirlenir (5,7,9). FPR ve NPed ters orantılıdır (3). Bu bilgiler

doğrultusunda, ideal HBGZKK prosedürü belirlenirken; düşük MNPed ve ANPed yani yüksek hata yakalama yeteneği ile günlük rutinde çok fazla alarm vererek pratikte çalışmayı imkansız hale getirmeyecek ölçüde düşük bir hedef FPR değeri seçmek amaçlandı (2,5).

Hedef FPR değeri %5 olarak belirlendi ve her bir sanal gün için NPed değerine karşılık ilgili grafikten hesaplanan bir % FPR değeri mevcuttu (9). Beş farklı  $\lambda$  değeri için % FPR değerlerinin de NPed değerlerinde olduğu gibi ortalaması ve ortancası hesaplandı.

Birinci setimiz olan yöntem setindeki tüm bu aşamalarla ideal HBGZKK parametreleri belirlenmiş oldu ve bu ideal parametrelerin kullanılacağı çalışmanın ikinci aşamasına (Kontrol Seti) geçildi.

### 3.4. KALİTE KONTROL DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmanın ikinci aşamasında son 5 aylık hasta sonuçlarından oluşan Kontrol veri setleri kullanıldı. Yetmiş dört sanal günden oluşan Kontrol Setlerine (SKS ve PKS) yapay hata eklenmedi. Ham hasta sonuçları kullanıldı.

Her bir sanal gün için aritmetik ortalama ve SS değeri hesaplandı. Yöntem Setlerinde belirlenen optimum ayarlar ve her sanal gün için kontrol limiti belirlemede o sanal güne ait aritmetik ortalama ve SS değeri kullanılarak ÜAHO grafikleri çizildi (5,7,16).

Çizilen grafiklerde Kontrol Limitlerini aşan ÜAHO sonuçları “**alarm**” olarak isimlendirildi ve kontrol setlerindeki her sanal gün için alarm sayısı hesaplanarak hedeflenen % 5 FPR değeri ile karşılaştırıldı.

Grafiklerde; alarm vermeden önceki ÜAHO sonuçlarında, belirgin yükselen veya alçalan eğimlerin olması “**HBGZKK hatası**” olarak kabul edildi ve her sanal gün için HBGZKK hatası olup olmadığı tespit edildi. Tespit edilen bu hataların grafikte 1000 hastalık sanal günde kaçınıcı sırada olduğuna bakıldı. Bu sıranın gerçek gündeki zaman dilimi karşılığı, o sanal güne ait Excel sayfasından belirlendi. Excel sayfasında; 1000 hastanın kronolojik sıralanmış ilgili analite ait test sonuçları, sonuç tarih ve saat bilgisi, bu sonuç saatine göre verilen sıra numarası yer almaktaydı.

Daha sonra, Kontrol Setini elde ettiğimiz tarih aralığı (Temmuz-Kasım 2023) boyunca her iki analit için uygulanan İç Kalite Kontrol (İKK) sonuçları gözden geçirildi. Kontrol dışı İKK sonuçları saptandı. İKK sonuçları Laboratuvar İşletim Sistemi'nden (LIS) ulaşılan Levey-Jennings grafiklerinde Westgard Kurallarına göre değerlendirildi ve  $1_{2s}$  kural ihlali, "**İKK Alarmı**"; diğer kural ihlalleri ( $1_{3s}$ ,  $2_{2s}$ ,  $R_{4s}$ ,  $10_x$ ), "**İKK Hatası**" olarak kabul edildi (11).

Sanal günlerde **HGBZKK hatası** saptanan sıranın gerçek zaman dilimindeki karşılığında **İKK hatası** olup olmadığı incelendi.

İKK sonuçları ile HGBZKK grafikleri hata yakalama açısından karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sırasında karşılaştırmanın daha doğru olması adına; gerçek günlerdeki İKK hatalarının hangi sanal günlere karşılık geldiği tespit edilerek gruplandırıldı ve değerlendirme sanal günler üzerinden yapıldı.

Böylece;

- Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol'ün alarm verdiği dönemler,
- Hangi yönde alarm verdiği,
- Alarm vermeden önceki hasta sonuçlarında grafikte belirgin bir yükselen/alçalan trend (hata) olup olmadığı,
- Alarmların sanal gündeki sırasından yola çıkılarak gerçek zaman diliminde hangi tarih ve saat ile eşleştiği,
- Bu tarih ve saatteki İKK sonuçları,
- İç Kalite Kontrol ve HGBZKK'nin hatayı daha erken tespit ettiği durumlar değerlendirildi.

Bu İKK ve HGBZKK hatalarının karşılaştırılması sonucunda tespit edilen hata sayıları, değerlendirmenin istatistiksel açıdan daha iyi gözlemlenmesi için çapraz tablo ile gösterildi.

Değerlendirmeden elde edilen tüm sonuçlar bulgular kısmında açıklandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. VERİLERİ DÜZENLEME VE DAĞILIMIN NORMALLİĞİ

Çalışmamızdaki 11 aylık hasta sonuçlarından oluşan Sodyum ve Potasyum verilerinin ilk 6 ayı Yöntem Seti ve sonraki 5 ayı Kontrol Seti normallik değerlendirmesine Tablo 6’da yer verildi. Kolmogorov-Smirnov testine göre veriler normal dağılıma uymadı ( $p < 0,05$ ). Bu nedenle veri setlerine dahil etme/hariç tutma kriteri ve kesme sınırı uygulandı. Bu uygulamalar öncesi (ilk) ve sonrası (son) normallik değerlendirmesi sonuçları ve sonuçlara ait basıklık ve çarpıklık değerleri tabloda belirtildi. Uygulanan kriterler sonrası basıklık ve çarpıklık değerleri normallik için önerilen değerlere (Çarpıklık sınırı  $< \pm 2$ , Basıklık sınırı  $< \pm 7$ ) yaklaştı.

**Tablo 6.** Yöntem ve Kontrol setlerinin veri dağılımının normallik değerlendirmesi sonuçları

| Veri Seti İsmi | Veri sayısı | Çarpıklık* | Basıklık**  | P*** değeri      |
|----------------|-------------|------------|-------------|------------------|
| <b>SYS ilk</b> | 132548      | 0,1        | <b>11,8</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>SYS son</b> | 80157       | -0,7       | 1,4         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PYS ilk</b> | 131125      | 0,5        | 4,2         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PYS son</b> | 80215       | 0,1        | 0,9         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>SKS ilk</b> | 115672      | -0,2       | <b>7,6</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>SKS son</b> | 74508       | -0,6       | 2,1         | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PKS ilk</b> | 114601      | 0,9        | <b>20,2</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PKS son</b> | 74256       | 0,1        | 1,1         | <b>&lt;0,001</b> |

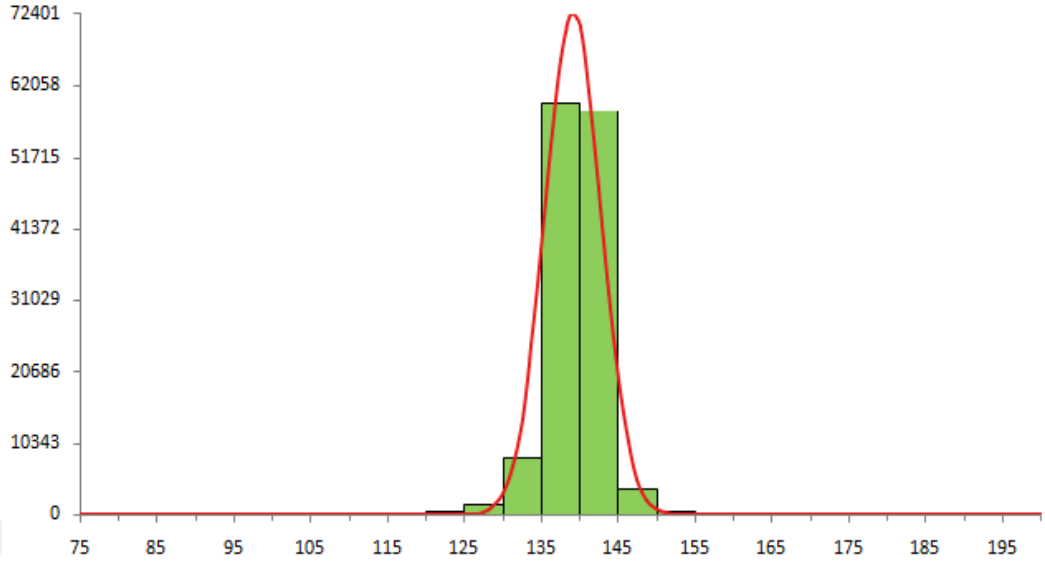
SYS: Sodyum Yöntem Seti, PYS: Potasyum Yöntem Seti, SKS: Sodyum Kontrol Seti, PKS: Potasyum Kontrol Seti.

\*: Normallik için önerilen Çarpıklık sınırı  $< \pm 2$

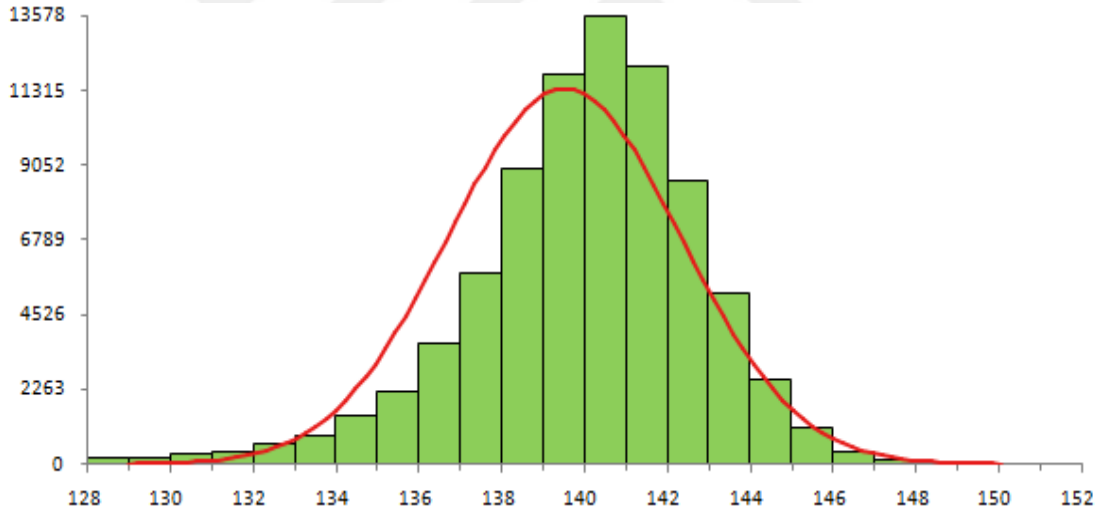
\*\*: Normallik için önerilen Basıklık sınırı  $< \pm 7$

\*\*\*: Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanıldı.

Her iki analit için veri setlerine dahil etme/hariç tutma kriteri ve kesme sınırı uygulanmadan önceki ve sonraki normallik histogram dağılımları Şekil 7-10’da gösterildi.

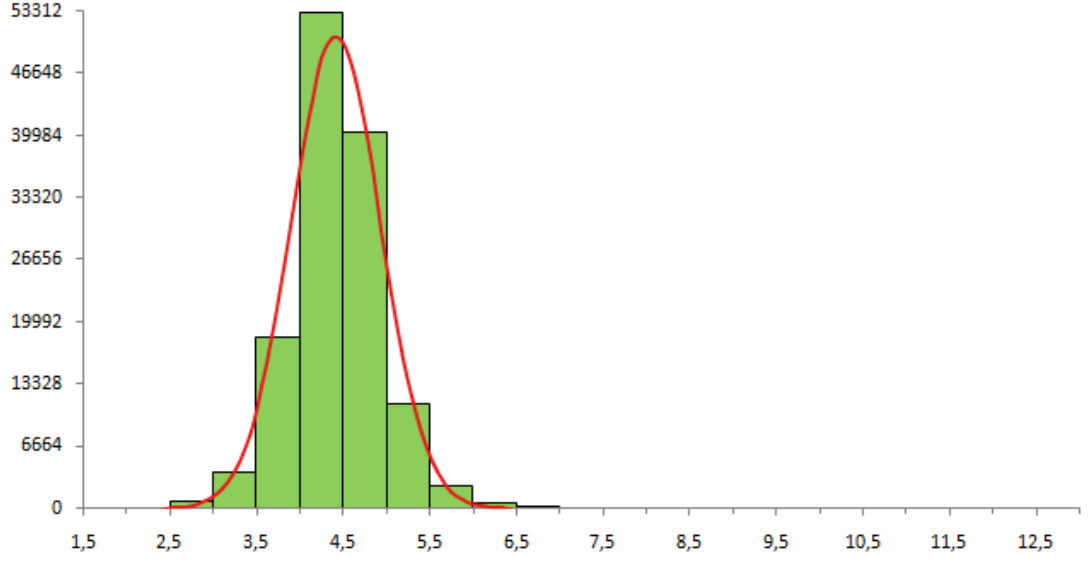


**Şekil 7A**

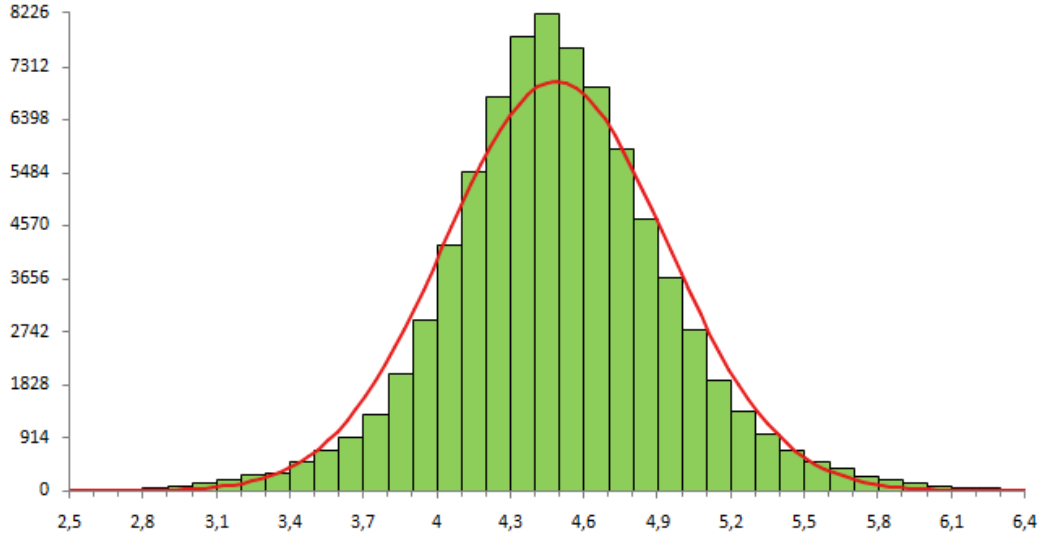


**Şekil 7B**

*Şekil 7. Sodyum Yöntem Seti, dahil etme / hariç tutma kriterleri ve kesme sınırları uygulanmadan önceki (A) ve sonraki (B) örneklem dağılımının histogram grafiği*

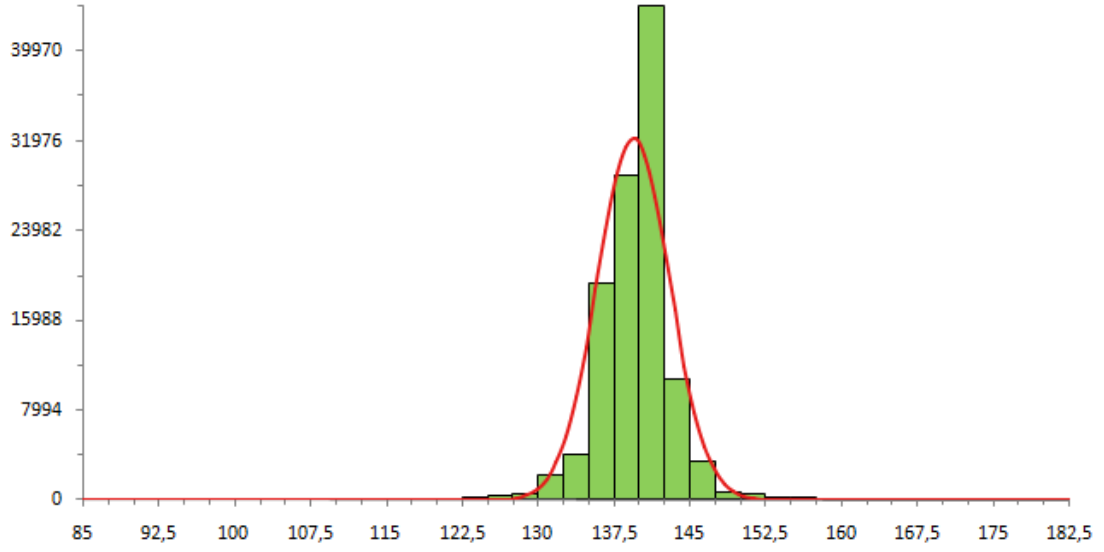


**Şekil 8A**

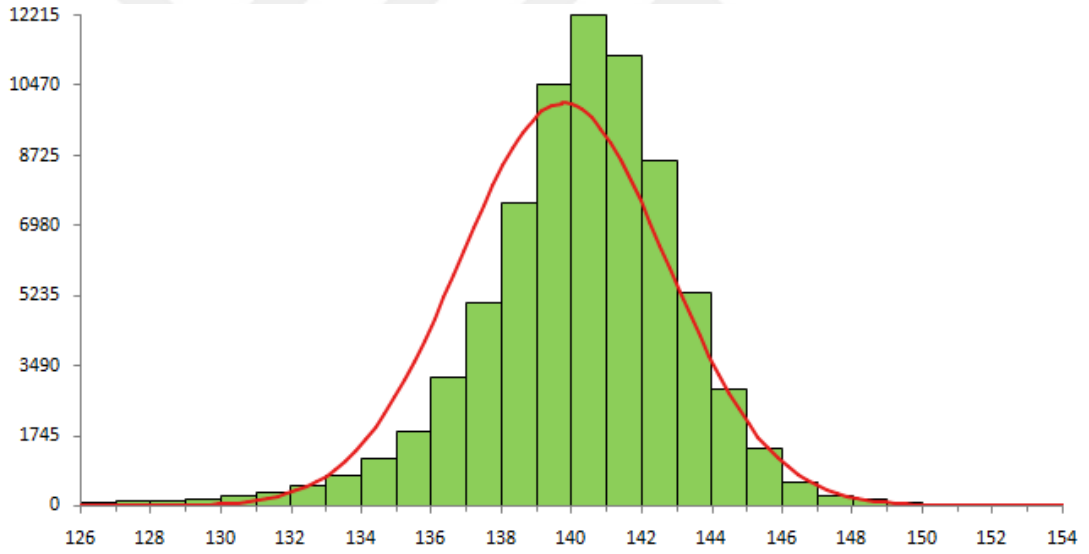


**Şekil 8B**

*Şekil 8. Potasyum Yöntem Seti, dahil etme / hariç tutma kriterleri ve kesme sınırları uygulanmadan önceki (A) ve sonraki (B) örneklem dağılımının histogram grafiği*

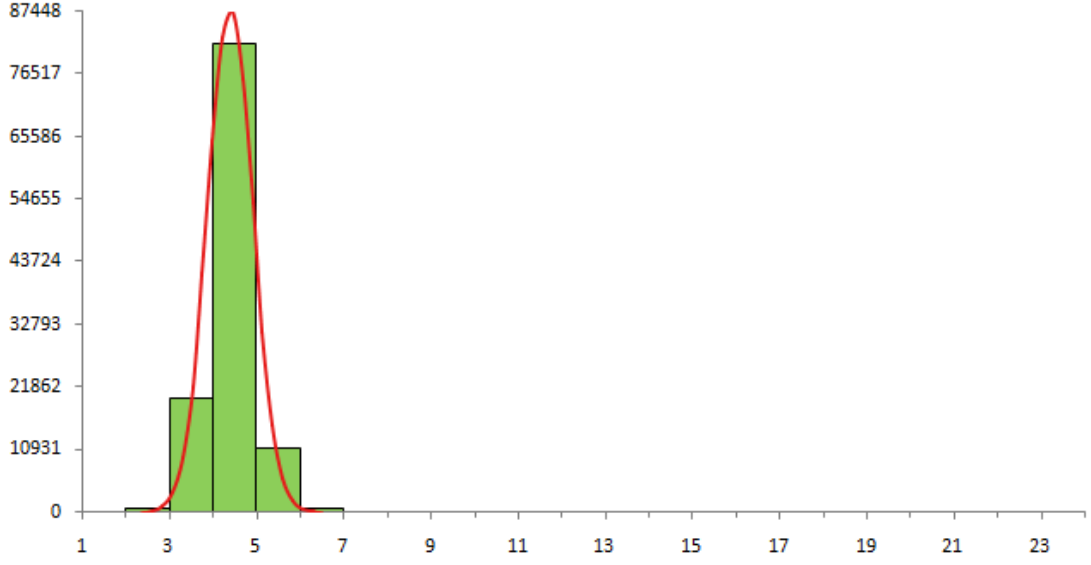


**Şekil 9A**

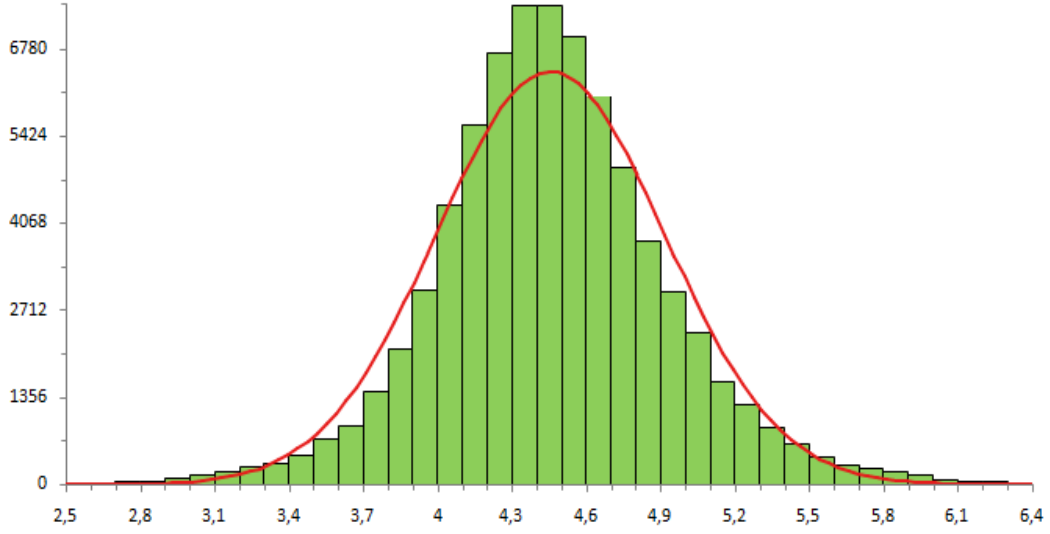


**Şekil 9B**

*Şekil 9. Sodyum Kontrol Seti, dahil etme / hariç tutma kriterleri ve kesme sınırları uygulanmadan önceki (A) ve sonraki (B) örneklem dağılımının histogram grafiği*



**Şekil 10A**



**Şekil 10B**

*Şekil 10. Potasyum Kontrol Seti, dahil etme / hariç tutma kriterleri ve kesme sınırları uygulanmadan önceki (A) ve sonraki (B) örneklem dağılımının histogram grafiği*

#### 4.1.1. Veri Dışlama Kriterleri

Çalışma verilerini normal dağılıma yaklaştırmak için uygulanan Kriter 1, 2 ve sonrasında sanal güne bölme işlemi (Kriter 3) sonucunda elde edilen veri setlerine ait örneklem sayıları Tablo 7’de belirtildi. Tabloda belirtilen:

**Kriter 1:** Dahil etme/ hariç tutma kriterleri

**Kriter 2:** Kesme sınırları oluşturma

**Kriter 3:** Sanal güne bölme ve artık veriyi dışlama şeklinde ifade edildi.

Tablo 8’de ise, Kriter 1 ve 2 sonrası tanımlayıcı istatistik sonuçları verildi.

**Tablo 7.** Veri setlerinin dışlama kriterlerine göre örneklem sayıları

| ANALİT            | SODYUM |        | POTASYUM |        |
|-------------------|--------|--------|----------|--------|
| Veri Seti         | SYS    | SKS    | PYS      | PKS    |
| Ham veri sayısı   | 132548 | 115672 | 131125   | 114601 |
| Kriter 1          | 80716  | 74843  | 80332    | 74416  |
| Kriter 2          | 80157  | 74508  | 80215    | 74256  |
| Kriter 3          | 80000  | 74000  | 80000    | 74000  |
| Artık veri sayısı | 157    | 508    | 215      | 256    |

*SYS: Sodyum Yöntem Seti, SKS: Sodyum Kontrol Seti, PYS: Potasyum Yöntem Seti, PKS: Potasyum Kontrol Seti*

**Tablo 8.** Veri setlerinin dahil etme / hariç tutma kriterleri ve kesme sınırları uygulaması sonrası tanımlayıcı istatistik sonuçları

| Veri Seti | Veri sayısı (n) | Ortalama $\pm$ SS |
|-----------|-----------------|-------------------|
| SYS       | 80157           | 139,5 $\pm$ 2,8   |
| PYS       | 80215           | 4,48 $\pm$ 0,45   |
| SKS       | 74508           | 139,8 $\pm$ 3,0   |
| PKS       | 74256           | 4,46 $\pm$ 0,46   |

*SYS: Sodyum Yöntem Seti, SKS: Sodyum Kontrol Seti, PYS: Potasyum Yöntem Seti, PKS: Potasyum Kontrol Seti, SS: Standart Sapma*

## 4.2. SİMÜLASYON VE UYGULAMA AYARLARI OLUŞTURMA

Tüm veri setlerindeki her bir sanal gün için ayrı ayrı belirlenen ortalama ve standart sapma (SS) değerleri Tablo 9’da paylaşıldı.

**Tablo 9.** Sanal günlerin ortalama ve SS değerleri

| Sanal Gün | SYS (Ort ± SS) | PYS (Ort ± SS) | SKS (Ort ± SS) | PKS (Ort ± SS) |
|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 1.        | 140,1 ± 3,2    | 4,51 ± 0,46    | 139,6 ± 3,1    | 4,42 ± 0,49    |
| 2.        | 140,1 ± 2,9    | 4,54 ± 0,46    | 139,9 ± 2,7    | 4,42 ± 0,43    |
| 3.        | 140,4 ± 2,6    | 4,57 ± 0,43    | 139,3 ± 2,9    | 4,38 ± 0,47    |
| 4.        | 139,6 ± 2,8    | 4,54 ± 0,46    | 139,6 ± 2,7    | 4,44 ± 0,44    |
| 5.        | 139,4 ± 2,8    | 4,51 ± 0,41    | 139,3 ± 3,2    | 4,41 ± 0,44    |
| 6.        | 140,1 ± 2,8    | 4,49 ± 0,41    | 141,2 ± 3,0    | 4,41 ± 0,39    |
| 7.        | 140,0 ± 2,9    | 4,50 ± 0,46    | 139,5 ± 3,2    | 4,35 ± 0,50    |
| 8.        | 139,4 ± 2,6    | 4,50 ± 0,42    | 139,5 ± 2,5    | 4,45 ± 0,42    |
| 9.        | 139,6 ± 3,2    | 4,53 ± 0,42    | 139,8 ± 2,7    | 4,38 ± 0,44    |
| 10.       | 139,1 ± 3,1    | 4,47 ± 0,55    | 139,6 ± 2,9    | 4,39 ± 0,49    |
| 11.       | 140,1 ± 3,2    | 4,56 ± 0,44    | 139,1 ± 2,8    | 4,41 ± 0,44    |
| 12.       | 139,8 ± 3,0    | 4,51 ± 0,46    | 140,0 ± 2,8    | 4,39 ± 0,43    |
| 13.       | 139,4 ± 2,5    | 4,51 ± 0,43    | 140,2 ± 2,7    | 4,46 ± 0,48    |
| 14.       | 139,2 ± 2,9    | 4,46 ± 0,49    | 139,4 ± 3,0    | 4,43 ± 0,49    |
| 15.       | 138,9 ± 2,7    | 4,47 ± 0,43    | 141,0 ± 3,2    | 4,44 ± 0,45    |
| 16.       | 139,4 ± 2,8    | 4,50 ± 0,43    | 140,1 ± 3,0    | 4,38 ± 0,48    |
| 17.       | 140,1 ± 3,0    | 4,49 ± 0,48    | 139,5 ± 3,0    | 4,46 ± 0,46    |
| 18.       | 139,5 ± 2,6    | 4,48 ± 0,44    | 139,4 ± 2,9    | 4,43 ± 0,44    |
| 19.       | 138,6 ± 2,9    | 4,48 ± 0,47    | 140,1 ± 3,1    | 4,45 ± 0,44    |
| 20.       | 140,2 ± 2,7    | 4,50 ± 0,47    | 140,1 ± 2,7    | 4,48 ± 0,42    |
| 21.       | 139,7 ± 2,8    | 4,53 ± 0,46    | 139,8 ± 2,7    | 4,47 ± 0,44    |
| 22.       | 139,4 ± 2,6    | 4,46 ± 0,45    | 140,0 ± 3,0    | 4,47 ± 0,45    |
| 23.       | 138,8 ± 2,8    | 4,39 ± 0,50    | 139,7 ± 3,0    | 4,43 ± 0,44    |
| 24.       | 139,2 ± 2,5    | 4,47 ± 0,44    | 139,8 ± 2,7    | 4,42 ± 0,42    |
| 25.       | 139,2 ± 3,0    | 4,41 ± 0,44    | 139,3 ± 3,2    | 4,44 ± 0,47    |
| 26.       | 139,7 ± 2,9    | 4,45 ± 0,45    | 140,0 ± 3,0    | 4,42 ± 0,48    |
| 27.       | 139,7 ± 2,8    | 4,44 ± 0,43    | 140,2 ± 2,7    | 4,43 ± 0,42    |
| 28.       | 140,1 ± 2,5    | 4,50 ± 0,41    | 139,9 ± 3,3    | 4,44 ± 0,51    |
| 29.       | 140,3 ± 2,7    | 4,48 ± 0,46    | 139,4 ± 2,9    | 4,40 ± 0,43    |
| 30.       | 139,2 ± 2,7    | 4,45 ± 0,48    | 140,3 ± 3,0    | 4,40 ± 0,44    |
| 31.       | 138,3 ± 2,7    | 4,52 ± 0,42    | 139,5 ± 3,0    | 4,47 ± 0,46    |
| 32.       | 139,8 ± 2,6    | 4,47 ± 0,43    | 139,6 ± 2,7    | 4,48 ± 0,40    |
| 33.       | 139,6 ± 2,8    | 4,47 ± 0,45    | 140,2 ± 2,9    | 4,48 ± 0,44    |
| 34.       | 139,7 ± 2,6    | 4,52 ± 0,45    | 140,4 ± 2,7    | 4,52 ± 0,44    |
| 35.       | 139,7 ± 2,4    | 4,53 ± 0,43    | 139,4 ± 3,2    | 4,47 ± 0,51    |
| 36.       | 139,5 ± 3,1    | 4,47 ± 0,49    | 139,6 ± 2,6    | 4,48 ± 0,43    |
| 37.       | 139,8 ± 2,6    | 4,53 ± 0,43    | 140,0 ± 3,1    | 4,47 ± 0,45    |
| 38.       | 139,5 ± 2,6    | 4,51 ± 0,41    | 139,9 ± 2,9    | 4,46 ± 0,46    |

SYS: Sodyum Yöntem Seti, SKS: Sodyum Kontrol Seti, PYS: Potasyum Yöntem Seti, PKS: Potasyum Kontrol Seti, SS: Standart Sapma, Ort: Ortalama

**Tablo 9:**Sanal günler ortalama ve SS değerleri (devamı)

| Sanal | SYS (Ort ± SS) | PYS (Ort ± SS) | SKS (Ort ± SS) | PKS (Ort ± SS) |
|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 39.   | 139,3 ± 2,5    | 4,52 ± 0,43    | 139,7 ± 2,7    | 4,41 ± 0,48    |
| 40.   | 139,5 ± 2,9    | 4,51 ± 0,48    | 140,6 ± 2,9    | 4,52 ± 0,42    |
| 41.   | 137,3 ± 2,5    | 4,49 ± 0,47    | 140,4 ± 3,0    | 4,53 ± 0,45    |
| 42.   | 138,8 ± 2,8    | 4,49 ± 0,47    | 139,6 ± 3,2    | 4,48 ± 0,48    |
| 43.   | 139,2 ± 2,5    | 4,45 ± 0,50    | 140,1 ± 3,1    | 4,50 ± 0,47    |
| 44.   | 139,5 ± 2,6    | 4,48 ± 0,46    | 139,9 ± 2,9    | 4,51 ± 0,48    |
| 45.   | 137,1 ± 2,5    | 4,47 ± 0,46    | 140,1 ± 3,2    | 4,47 ± 0,52    |
| 46.   | 139,4 ± 2,6    | 4,48 ± 0,46    | 139,9 ± 3,0    | 4,55 ± 0,44    |
| 47.   | 139,3 ± 2,7    | 4,43 ± 0,46    | 140,0 ± 2,9    | 4,54 ± 0,49    |
| 48.   | 139,1 ± 2,7    | 4,48 ± 0,46    | 139,8 ± 3,1    | 4,46 ± 0,50    |
| 49.   | 138,9 ± 2,7    | 4,47 ± 0,46    | 139,3 ± 3,1    | 4,51 ± 0,44    |
| 50.   | 138,8 ± 2,9    | 4,44 ± 0,46    | 139,1 ± 2,8    | 4,55 ± 0,45    |
| 51.   | 139,2 ± 2,7    | 4,48 ± 0,43    | 139,2 ± 2,6    | 4,49 ± 0,45    |
| 52.   | 139,1 ± 3,4    | 4,39 ± 0,49    | 139,8 ± 2,6    | 4,52 ± 0,50    |
| 53.   | 139,5 ± 2,7    | 4,45 ± 0,45    | 136,6 ± 3,1    | 4,50 ± 0,45    |
| 54.   | 139,6 ± 2,9    | 4,57 ± 0,47    | 139,3 ± 2,7    | 4,52 ± 0,42    |
| 55.   | 139,6 ± 3,3    | 4,46 ± 0,48    | 140,1 ± 2,7    | 4,48 ± 0,45    |
| 56.   | 139,4 ± 3,3    | 4,51 ± 0,43    | 139,6 ± 2,8    | 4,42 ± 0,47    |
| 57.   | 139,5 ± 2,7    | 4,48 ± 0,43    | 139,3 ± 2,9    | 4,48 ± 0,44    |
| 58.   | 139,9 ± 2,9    | 4,51 ± 0,47    | 139,8 ± 2,5    | 4,47 ± 0,45    |
| 59.   | 140,0 ± 2,6    | 4,47 ± 0,41    | 140,2 ± 2,6    | 4,49 ± 0,45    |
| 60.   | 139,6 ± 2,7    | 4,50 ± 0,44    | 139,3 ± 2,8    | 4,43 ± 0,49    |
| 61.   | 139,6 ± 2,7    | 4,52 ± 0,42    | 138,8 ± 2,9    | 4,44 ± 0,47    |
| 62.   | 139,4 ± 3,3    | 4,47 ± 0,48    | 139,5 ± 2,9    | 4,49 ± 0,42    |
| 63.   | 140,2 ± 2,5    | 4,60 ± 0,44    | 140,1 ± 2,6    | 4,49 ± 0,45    |
| 64.   | 139,1 ± 3,0    | 4,46 ± 0,49    | 138,8 ± 3,1    | 4,42 ± 0,51    |
| 65.   | 139,0 ± 2,5    | 4,48 ± 0,43    | 140,2 ± 3,0    | 4,55 ± 0,46    |
| 66.   | 139,7 ± 2,5    | 4,53 ± 0,47    | 139,6 ± 2,6    | 4,46 ± 0,49    |
| 67.   | 138,8 ± 2,8    | 4,50 ± 0,44    | 139,9 ± 2,9    | 4,44 ± 0,50    |
| 68.   | 139,7 ± 2,7    | 4,49 ± 0,45    | 139,2 ± 3,0    | 4,42 ± 0,50    |
| 69.   | 139,4 ± 3,0    | 4,47 ± 0,44    | 139,9 ± 2,7    | 4,49 ± 0,45    |
| 70.   | 139,7 ± 2,6    | 4,48 ± 0,45    | 139,6 ± 3,3    | 4,44 ± 0,47    |
| 71.   | 138,6 ± 2,8    | 4,46 ± 0,50    | 139,4 ± 3,2    | 4,45 ± 0,47    |
| 72.   | 139,8 ± 2,7    | 4,54 ± 0,42    | 139,1 ± 3,7    | 4,42 ± 0,53    |
| 73.   | 139,2 ± 2,5    | 4,42 ± 0,45    | 139,5 ± 3,1    | 4,45 ± 0,48    |
| 74.   | 139,5 ± 2,6    | 4,43 ± 0,46    | 139,7 ± 3,4    | 4,45 ± 0,46    |
| 75.   | 139,9 ± 2,8    | 4,44 ± 0,43    | -*             | -*             |
| 76.   | 140,5 ± 2,5    | 4,53 ± 0,44    | -*             | -*             |
| 77.   | 139,3 ± 3,3    | 4,45 ± 0,46    | -*             | -*             |
| 78.   | 139,4 ± 2,5    | 4,41 ± 0,47    | -*             | -*             |
| 79.   | 139,4 ± 2,8    | 4,41 ± 0,48    | -*             | -*             |
| 80.   | 139,5 ± 3,1    | 4,47 ± 0,47    | -*             | -*             |

SYS: Sodyum Yöntem Seti, SKS: Sodyum Kontrol Seti, PYS: Potasyum Yöntem Seti, PKS: Potasyum Kontrol Seti, SS: Standart Sapma, -\*: kontrol seti 74 günden oluşmaktadır.

Sodyum Yöntem Seti'nin ilk 5 sanal günü ham verilere, TEa (total izin verilebilir hata) miktarının 1/2, 1, 2 katları yapay biaslar eklenerek oluşturulan Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama (ÜAHO) grafiklerinden elde edilen NPed (hata başlangıcından alarm verilene kadar etkilenen hasta sayısı) ve % FPR (yanlış pozitif oranı) sonuçlarının ortalama ve ortanca değerlerine Tablo 10'da yer verildi.

**Tablo 10.** SYS ilk beş günlük NPed ve % FPR değerleri

| Ağırlık faktörü ( $\lambda$ ) | Sodyum için eklenen TEa(mmol/L) | NPed  |       | % FPR        |             |
|-------------------------------|---------------------------------|-------|-------|--------------|-------------|
|                               |                                 | ANPed | MNPed | Ortalama     | Ortanca     |
| 0,2                           | 2                               | 37,6  | 29    | 5,7          | 5,6         |
|                               | 4                               | 3,4   | 3     | 18,78        | 18,8        |
|                               | 8                               | 2,4   | 2     | <b>53,82</b> | <b>54,4</b> |
|                               | -2                              | 16,8  | 12    | 4,94         | 5,5         |
|                               | -4                              | 4,2   | 6     | 16,5         | 16,6        |
|                               | -8                              | 2     | 2     | <b>50,3</b>  | <b>50,2</b> |
| 0,4                           | 2                               | 43,2  | 38    | 3,68         | 3,5         |
|                               | 4                               | 9     | 3     | 16,62        | 16,9        |
|                               | 8                               | 1,8   | 2     | <b>53,4</b>  | <b>54,1</b> |
|                               | -2                              | 64    | 13    | 4,0          | 4,2         |
|                               | -4                              | 4,4   | 5     | 13,96        | 14,3        |
|                               | -8                              | 2,2   | 2     | <b>49,4</b>  | <b>48,7</b> |
| 0,6                           | 2                               | 165,8 | 57    | 2,16         | 2,1         |
|                               | 4                               | 18,2  | 5     | 11,98        | 12,3        |
|                               | 8                               | 1,6   | 1     | <b>51,72</b> | <b>52,6</b> |
|                               | -2                              | 68    | 25    | 3,2          | 3,5         |
|                               | -4                              | 8,2   | 4     | 10,44        | 11,7        |
|                               | -8                              | 2,2   | 2     | <b>47,08</b> | <b>46,4</b> |
| 0,8                           | 2                               | 221,6 | 129   | 1,2          | 1,2         |
|                               | 4                               | 19    | 9     | 7,34         | 7,7         |
|                               | 8                               | 1,6   | 1     | <b>48,78</b> | <b>49,1</b> |
|                               | -2                              | 90    | 59    | 2,28         | 2,2         |
|                               | -4                              | 9,8   | 4     | 7,9          | 9,0         |
|                               | -8                              | 2,2   | 2     | <b>41,72</b> | <b>40,9</b> |
| 1                             | 2                               | 436,2 | 258   | 0,82         | 0,9         |
|                               | 4                               | 39,2  | 25    | 3,66         | 3,9         |
|                               | 8                               | 4,4   | 1     | <b>41,64</b> | <b>44,1</b> |
|                               | -2                              | 102,4 | 68    | 2,0          | 1,9         |
|                               | -4                              | 12,8  | 9     | 5,98         | 7,1         |
|                               | -8                              | 2,2   | 2     | <b>33,5</b>  | <b>32,3</b> |

*SYS: Sodyum Yöntem Seti, NPed: Hata başlangıcından alarm verilene kadar etkilenen hasta sayısı, MNPed: Ortanca NPed, ANPed: Ortalama NPed, FPR: Yanlış pozitif oranı*

İlk 5 sanal günden sonrakilere, TEa miktarının 1/2, 1 katları şeklinde yapay bias eklenerek çalışmaya devam edilmesinin sebepleri 'Gereç ve Yöntemler'



### 4.3. PROSEDÜR OPTİMİZASYONU

İdeal HBGZKK prosedürünü belirlerken her bir  $\lambda$  değeri için; düşük MNPed (ortanca NPed) ve ANPed (ortalama NPed) yani yüksek hata yakalama yeteneği ile günlük rutinde çok fazla alarm vererek pratikte çalışmayı imkansız hale getirmeyecek ölçüde düşük bir hedef FPR değeri Tablo 11’den seçildi: Her iki analit için de  $\lambda=0,2$  en küçük MNPed ve ANPed değerine sahipken FPR değeri en yüksekti. Her iki analit için en küçük FPR değerine sahip  $\lambda=1$  değeri için ise MNPed ve ANPed en yüksek değere sahipti. Tablo 11’deki veriler incelendiğinde ve hedef %5’lik FPR göz önünde bulundurulduğunda seçilebilecek en küçük MNPed ve ANPed değerine sahip **ideal  $\lambda$  değeri Sodyum için 0,8 ve Potasyum için 0,4** olarak belirlendi.

**Tablo 11.** Her iki analit yöntem setleri NPed ve % FPR değerlerinin ortalama ve ortanca değerleri

| $\lambda$ | SODYUM    |              |              |               | POTASYUM  |              |               |                |
|-----------|-----------|--------------|--------------|---------------|-----------|--------------|---------------|----------------|
|           | MNPed     | ANPed        | Ortanca %FPR | Ortalama %FPR | MNPed     | ANPed        | Ortanca % FPR | Ortalama % FPR |
| 0,2       | 8         | 22,05        | 10,35        | 12,10         | 12        | 29,94        | 8,45          | 7,18           |
| 0,4       | 10        | 28,6         | 7,65         | 10            | <b>16</b> | <b>37,69</b> | <b>5,65</b>   | <b>5,47</b>    |
| 0,6       | 13,5      | 38,27        | 5,2          | 7,62          | 24        | 47,68        | 4             | 3,99           |
| 0,8       | <b>20</b> | <b>55,71</b> | <b>4,1</b>   | <b>5,29</b>   | 32,5      | 57,43        | 2,95          | 2,98           |
| 1         | 36        | 340          | 2,7          | 3,47          | 41,5      | 69,72        | 2,05          | 2,25           |

NPed: Hata başlangıcından alarm oluşana kadar etkilenen hasta sayısı, MNPed: Ortanca NPed, ANPed: Ortalama NPed, % FPR: Yanlış alarm oranı,  $\lambda$ : Ağırlık Faktörü

#### 4.3.1. İdeal HBGZKK Prosedür Parametreleri

- Kesme Sınırı (KS) = Aritmetik Ortalama  $\pm$  4SS
- Kontrol Limiti (KL) = Aritmetik Ortalama  $\pm$  3SS

- 1000 hastalık sanal gün
- ÜAHO ve
- Ağırlık faktörü ( $\lambda$ ): Sodyum için 0,8, Potasyum için 0,4 seçilerek oluşturulan HBGZKK prosedürü ile çalışmanın ikinci aşamasına geçildi.

#### **4.4. KALİTE KONTROL DEĞERLENDİRMESİ**

Çalışmanın ikinci aşamasında kontrol setleri HBGZKK açısından değerlendirildi ve İKK ile karşılaştırma yapıldı. Bu değerlendirmeler sırasında gerçek günlerdeki İKK hatalarının hangi sanal günlere karşılık geldiği tespit edilerek, değerlendirme sanal günler üzerinden yapıldı.

##### **4.4.1. Sodyum Kontrol Seti (SKS)**

###### **4.4.1.1. Örnek Grafikler (SKS):**

Sodyum Kontrol Seti'ne ait örnek sanal günlerin grafikleri aşağıdaki şekillerde gösterildi. Grafiklerin üzerinde, HBGZKK hatası olarak değerlendirilen eğimler ve hafta sonu kavisleri işaretlendi.

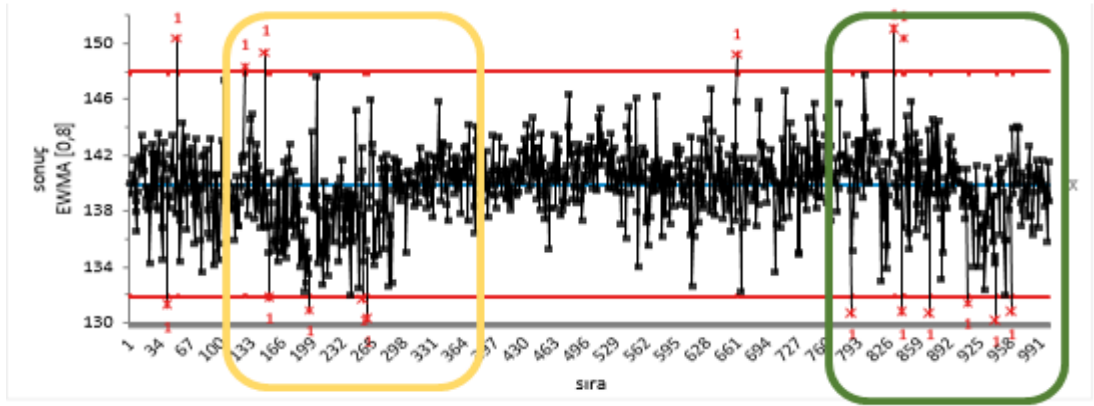
Şekil 13'te 28. sanal güne yer verildi ve bu sanal gün gerçek hafta sonu günleri içeriyordu. Aynı zamanda hem İKK hatası hem de HBGZKK hatası saptandı. Ancak bu İKK ve HBGZKK hataları farklı yönde tespit edildi. Grafiğin alt kısmında ise sıralı şekilde kaçınıcı hastada ve hangi ÜAHO değeri ile Kontrol Limitleri dışına çıktığının listesine yer verildi.

Şekil 14'te yine gerçek gün karşılığı olarak hafta sonunu içeren fakat İKK ve HBGZKK hatası olmayan 45. sanal gün gösterildi.

Şekil 15'te yer alan 23. sanal gün sadece hafta içi günleri içermekteydi, hem İKK hem de HBGZKK hatası mevcuttu ve hatalar aynı yönde saptandı.

Şekil 16'da hafta içi günlerinden oluşan 47. sanal güne ait grafik paylaşıldı. Bu sanal günde HBGZKK hata saptadı ancak İKK hata tespitinde bulunmadı.

Şekil 17'de yine hafta içi günlerinde oluşan 52. Günde hem HBGZKK hem de İKK hata olmadığını saptadı.

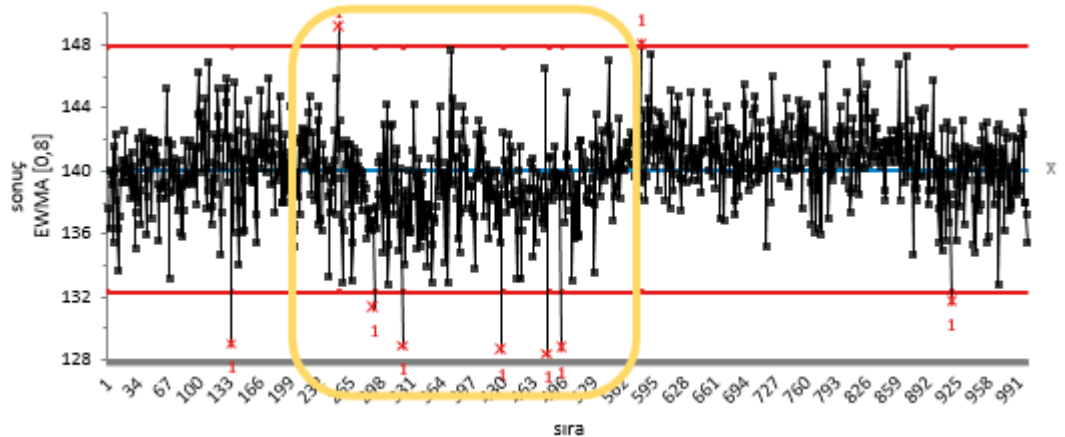


Out-of-control signals

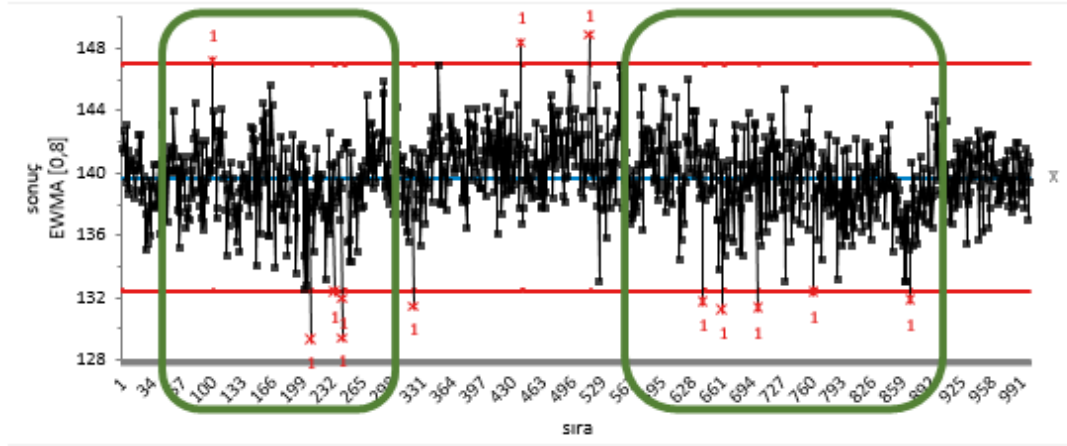
| sıra | Statistic | Value | Broken rule |
|------|-----------|-------|-------------|
| 41   | EWMA      | 131   | 1           |
| 52   | EWMA      | 150   | 1           |
| 125  | EWMA      | 148   | 1           |
| 148  | EWMA      | 149   | 1           |
| 152  | EWMA      | 132   | 1           |
| 196  | EWMA      | 131   | 1           |
| 254  | EWMA      | 132   | 1           |
| 259  | EWMA      | 130   | 1           |
| 660  | EWMA      | 149   | 1           |
| 785  | EWMA      | 131   | 1           |
| 831  | EWMA      | 151   | 1           |
| 840  | EWMA      | 131   | 1           |
| 841  | EWMA      | 150   | 1           |
| 870  | EWMA      | 131   | 1           |
| 911  | EWMA      | 131   | 1           |
| 942  | EWMA      | 130   | 1           |
| 959  | EWMA      | 131   | 1           |

1: 1 point is outside the control limits.

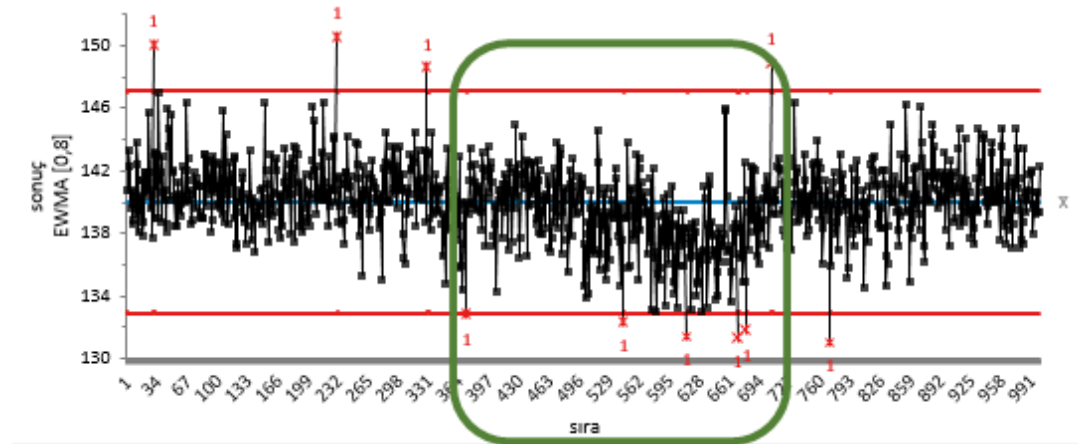
**Şekil 13.** Sodyum Kontrol seti 28. Sanal gün ÜAHO grafiği; sarı renk ile işaretli bölüm hafta sonu kavisini gösterirken, yeşil renk ile işaretli bölüm ise hem HBGZKK hatası saptanan hem de yönleri uyumsuz olmasına rağmen İKK hatası olan zaman dilimidir.



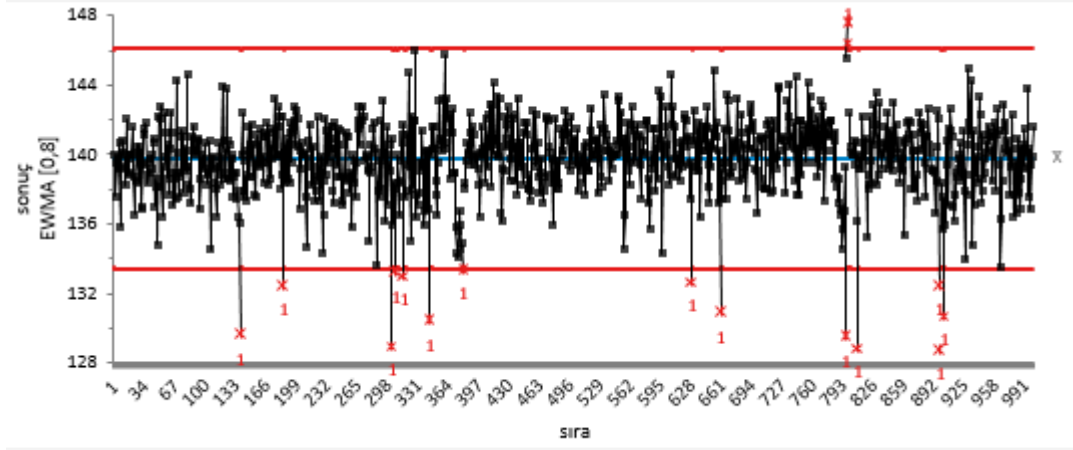
**Şekil 14.** Sodyum Kontrol seti 45. Sanal gün ÜAHO grafiği; hafta sonu kavisi sarı renkle işaretlenmiş olup, İKK ve HBGZKK hatası mevcut değildir.



**Şekil 15.** Sodyum Kontrol seti 23. Sanal gün ÜAHO grafiği; yeşil renkli işaretler HBGZKK hatası saptanan bölümleri gösterirken, aynı sanal gün içinde İKK hatası (Seviye 1:-7,6SD, Seviye 2:-5SD) mevcuttur.



**Şekil 16.** Sodyum Kontrol seti 47. Sanal gün ÜAHO grafiği; bu sanal gün hafta içi günlerini içerir, yeşil renkli kısımda HBGZKK hatası tespit edilmiş olup, İKK hatası mevcut değildir.



**Şekil 17.** Sodyum Kontrol Seti 52. Sanal gün ÜAHO grafiği; hafta içi günleri içeren bu sanal günde İKK ve HBGZKK hatası saptanmamıştır.

#### 4.4.1.2. Sodyum Kontrol Seti HBGZKK ve İKK Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi:

Sodyum Kontrol Seti değerlendirmesine ve İKK ile karşılaştırmasına dair bulgular aşağıda maddeler halinde sıralandı.

1. Hedeflenen %5'lik FPR değerinin 74 sanal günün hiçbirinde aşılmadığı görüldü.
2. Yetmiş dört sanal günün her birinde kontrol limitlerini aşan alarmlar mevcuttu.
3. Sanal günlerin 36 tanesinde; HBGZKK hatası olarak adlandırdığımız yukarı veya aşağı yönlü eğimler ve ardından gelen alarmlar bulunduğu tespit edildi.
4. Bu 36 günün 8 tanesinde İKK hatası da mevcut olup, İKK hataları 8 sanal günün 7 tanesinde iki seviyede, 1 tanesinde ise tek seviyede saptandı.
5. Sekiz sanal güne denk gelen İKK hatalarının her biri için bir önceki sanal günde HBGZKK hatası gözlemlendi.
6. Sadece 1 sanal günde İKK alarmı olarak kabul ettiğimiz  $1_{2s}$  kural ihlali mevcuttu ve aynı sanal günde HBGZKK hatası mevcuttu.
7. Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol ve İKK hatalarının ortak olduğu bu 8 sanal günün 3 tanesinde hataların pozitif/ negatif yönü uyumsuzdu.
8. Sanal günlerin 23 tanesinin içinde gerçek tarihi hafta sonu olan zaman dilimleri yer aldığı tespit edildi. Bu zaman dilimlerine karşılık gelen grafik görünümünün

ortak özelliğinin; birbirini izleyen azalan ve ardından artan hafif eğimlerden oluşan kavis görünümü olduğu saptandı.

9. İç kalite kontrol ve HBGZKK'nin sanal günlerdeki hata yakalama sayılarına karşılaştırmalı olarak Tablo 12'de yer verildi. Tabloda da görüldüğü üzere; İKK'nin hata yakaladığı 8 sanal günün her birinde HBGZKK de hata yakaladı. Diğer yandan HBGZKK; İKK'nin hata saptamadığı 66 sanal günden 28 tanesinde hata saptarken 38 tanesinde ise hata olmadığını tespit etti.

**Tablo 12.** SKS Sanal günlerdeki İKK ve HBGZKK hata sayıları

|        |          | İKK      |          | TOPLAM |
|--------|----------|----------|----------|--------|
|        |          | HATA VAR | HATA YOK |        |
| HBGZKK | HATA VAR | 8        | 28       | 36     |
|        | HATA YOK | 0        | 38       | 38     |
| TOPLAM |          | 8        | 66       | 74     |

*SKS: Sodyum Kontrol Seti, İKK: İç Kalite Kontrol, HBGZKK: Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol*

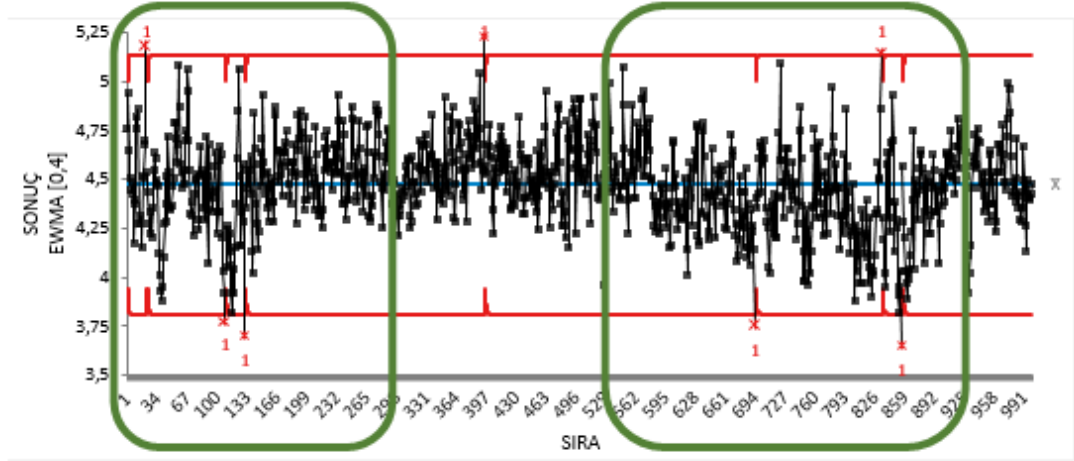
#### 4.4.2. Potasyum Kontrol Seti (PKS)

##### 4.4.2.1. Örnek Grafikler (PKS):

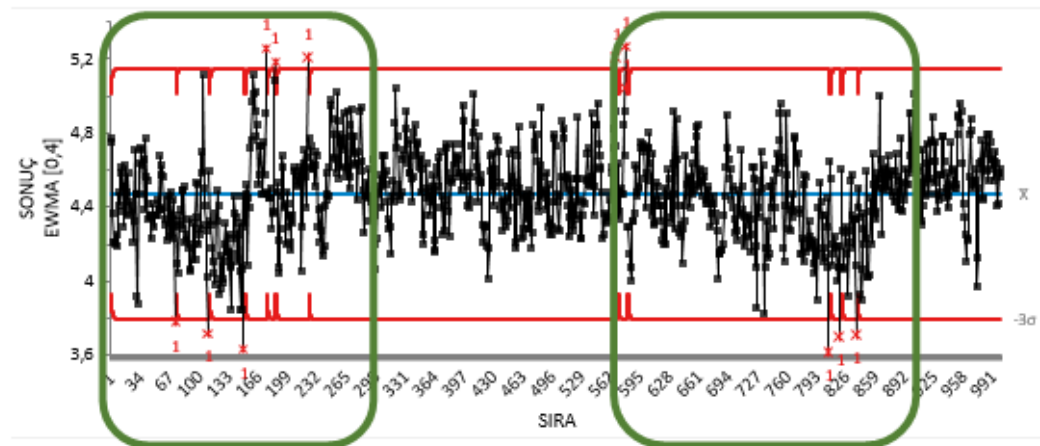
Potasyum Kontrol Seti'ne ait örnek sanal günlerin grafikleri aşağıdaki şekillerde gösterildi. Grafiklerin üzerinde, HBGZKK hatası olarak değerlendirilen eğimler ya da alarmlar işaretlendi.

Şekil 18’de gerçek günlerdeki karşılığı hafta içi günleri olan 33. Sanal güne ait grafik gösterildi. İşaretli kısımda HBGZKK hatası saptandı ve aynı zamanda 33. Sanal günde İKK hatası da mevcuttu.

Şekil 19’da ise İKK hatası saptanmadığı halde HBGZKK hatası olan ve hafta içi gerçek günlerini içeren 37. Sanal gün paylaşıldı.



**Şekil 18.** Potasyum Kontrol seti 33. Sanal gün ÜAHO grafiği; bu sanal gün hafta içi günlerini içerir, yeşil renkle işaretlenen yerlerde HBGZKK hatası tespit edilmiş olup, aynı yönlü İKK hatası (Seviye 1: -3 SD, Seviye 2: -3,14 SD) da mevcuttur.



**Şekil 19.** Potasyum Kontrol seti 37. Sanal gün ÜAHO grafiği; bu sanal gün hafta içi günlerini içerir, yeşil renkle işaretlenen yerlerde HBGZKK hatası tespit edilmiş olup, İKK hatası mevcut değildir.

#### **4.4.2.2. Potasyum Kontrol Seti HBGZKK ve İKK Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi:**

Potasyum Kontrol Seti değerlendirmesine ve İKK ile karşılaştırmasına dair bulgular aşağıda maddeler halinde sıralandı.

1. Hedeflenen %5'lik FPR değeri 74 sanal günün hiçbirinde aşılmadı.
2. Yetmiş dört sanal günün her birinde kontrol limitlerini aşan alarmlar mevcuttu.
3. Yetmiş dört sanal günün 32 tanesinde İKK hatası mevcut olup İKK hataları 32 sanal günün 7 tanesinde iki seviyede, 25 tanesinde ise tek seviyede saptandı.
4. Yetmiş dört sanal günün 54 tanesinde; HBGZKK hatası tespit edildi. Bu 54 günün 28 tanesinde İKK hatası da mevcuttu.
5. Diğer bir ifadeyle; İKK hatası olan 32 sanal günün 28 tanesinde aynı zamanda HBGZKK hatası da mevcuttu.
6. Sanal günlerin 4 tanesinde İKK alarmı olarak kabul ettiğimiz  $1_{2s}$  kural ihlali bulunmaktaydı. Aynı zamanda bu sanal günlerde HBGZKK hatası da saptandı.
7. İç kalite kontrol ve HBGZKK hatalarının ortak olduğu bu 32 sanal günün 10 tanesinde hataların pozitif / negatif yönü uyumsuzdu.
8. Sanal günlerin 23 tanesinin içinde gerçek tarihi hafta sonu olan zaman dilimleri saptandı ve bu zaman dilimlerinde Sodyum analitinde olduğu gibi kavis görünümü mevcuttu.
9. İç kalite kontrol ve HBGZKK'nin sanal günlerdeki hata yakalama sayılarına karşılaştırmalı olarak Tablo 13'te yer verildi. Tabloda paylaşıldığı gibi; İKK'nin hata yakaladığı sanal günlerin 4 tanesinde HBGZKK hata yakalayamadı. İKK'nin hata saptamadığı 42 sanal günden 26'sında HBGZKK hata saptarken 16 tanesinde ise hata olmadığını tespit etti.

**Tablo 13.** PKS Sanal günlerdeki İKK ve HBGZKK hata sayıları

|        |          | İKK      |          | TOPLAM |
|--------|----------|----------|----------|--------|
|        |          | HATA VAR | HATA YOK |        |
| HBGZKK | HATA VAR | 28       | 26       | 54     |
|        | HATA YOK | 4        | 16       | 20     |
| TOPLAM |          | 32       | 42       | 74     |

PKS: Potasyum Kontrol Seti, İKK: İç Kalite Kontrol, HBGZKK: Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol

## 5. TARTIŞMA

Klinik pratikte doğru, zamanında ve güvenilir test sonuçlarını üretmek hasta güvenliği için önemlidir. Laboratuvarlarda düzenli ve yaygın olarak kullanılan İç Kalite Kontrol (İKK) uygulamaları test sonuçlarının doğruluğunu ve kalitesini güvence altına alarak hasta güvenliğini sağlayan önemli araçlardan biri olmakla birlikte; değiştirilemezlik (matris etkisi), süregelen olmayan değerlendirme, maliyet gibi olumsuz özellikleri nedeniyle laboratuvar uzmanlarını tamamlayıcı KK araçları kullanmaya yönlendirmiştir. Bu bağlamda Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol (HBGZKK); değiştirilemezlik problemini ortadan kaldırması, devamlı ve gerçek zamanlı bir değerlendirme sağlaması, ek maliyet gerektirmemesi sebebiyle özellikle son dönemde üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı bir KK aracıdır.

Çalışmamızda rutinde kullandığımız İKK uygulamalarının destekleyicisi olarak Sodyum ve Potasyum testleri için HBGZKK prosedürleri oluşturulması ve sonrasında oluşturduğumuz bu prosedürler ile laboratuvarımıza özgü bir KK değerlendirmesi hedeflenmiştir. Ardından bu testler için HBGZKK ve İKK'nin hata tespit yetenekleri karşılaştırılmıştır.

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol uygulamasında genel bir prosedürü tüm testler için kullanmak yerine her analit için ayrı ayrı optimizasyon gereklidir (2). Daha önce yapılmış olan çalışmalar, içlerinde Sodyum ve Potasyum analitlerinin de bulunduğu en sık istek yapılan analitlere yer vermişlerdir (7,9,16). Ayrıca, Badrick ve ark.'nın 2020 yılındaki yayınında küçük ölçüm aralığına sahip analitlerde HBGZKK'nin iyi sonuç verdiği ve elektrolitler gibi hızlı sonuç alınması beklenen testlerde İKK'nin yeterli olmadığı vurgulanmıştır (6). Bireyler arası biyolojik varyasyonu büyük testlerde HBGZKK'nin hata saptama yeteneğinin azaldığına Lu ve ark.'nın çalışmasında yer verilmiştir (9). Bu bilgiler doğrultusunda bizim çalışmamızda hızlı sonuç almanın klinik karar için önemli olduğu, en sık istek yapılan testler arasında bulunan, ölçüm aralığı ve bireyler arası biyolojik varyasyonu nispeten küçük testler olan Sodyum ve Potasyum analitlerinde HBGZKK incelenmiştir. Çalışmamızda iki testte de HBGZKK performansı yüksek

bulunmuştur. Ancak bireysellik indeksi farklı olan testlerle yapılacak karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Örnekleme genişliğinin büyük olmasının çalışmayı kolaylaştırdığından Badrick ve ark.'nın 2019 yılına ait yayınında bahsedilmiştir (2). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde Lu ve ark. 6 aylık veri, Topçu ve ark. 12 aylık veri, Bietenbeck ve ark. her analit için 460.000 sonuç kullanmıştır. Loh ve ark. ise en az 6 aylık verinin kullanımını önermiştir. Bizim çalışmamızda ise retrospektif olarak 11 aylık veri kullanılmıştır. Bu süre zarfındaki veri sayısı bize hasta sonuçlarını 2 gruba bölerek prosedür yöntemi belirlemek ve belirlenen prosedürle KK değerlendirmesi yapmak için ayrı veri setleri oluşturma imkanı sağlamıştır. Benzer şekilde ilgili çalışmalarda da kullanılan hasta sonuçları 2 sete ayrılarak değerlendirilmiştir (5,7,9,16).

Literatürde HBGZKK'nin çok çarpık dağılımlarda iyi bir performans göstermediğinden bahsedilmiş olup bu durumda; Box-cox, logaritmik dönüşüm gibi veri dönüştürme veya kesme sınırları (KS) uygulanması önerilmiştir (2,6,16). Bizim çalışmamızda ise belirlediğimiz veri dışlama kriterleri veri setlerine uygulanmıştır ve dağılım normal-normale yakın hale getirilmiştir. Böylelikle verileri dönüştürmeye gereksinim duymadan orijinal verilerle çalışma yürütülmüştür..

Lu ve ark. veri dışlama stratejilerinin yetersiz olduğu durumlarda HBGZKK'nin hata algılama başarısının düştüğünü bildirmiştir (9). Loh ve ark. ise, dışlama kriterlerinin laboratuvara özel olarak belirlenmesinin önemini vurgulamıştır (5). Bizim çalışmamızda; Acil Servis, Yoğun Bakım Ünitesi, Palyatif Bakım Servisi, Covid Polikliniği hastalarına ait sonuçlar dışlanarak ve KS uygulanarak aşırı uçlar atılmıştır, böylece uç değerlerin dışlanması ile yalancı alarmlar azaltılmıştır.

Çalışmamızda, HBGZKK uygulamasında kesme sınırları olarak ortalama  $\pm 4$  SS (standart sapma) sınırı kullanılmıştır. Bu yaklaşım, uç değerlerin etkisini azaltarak ölçüm dağılımının merkezini daha doğru temsil etmeyi amaçlamaktadır. Lu ve ark. Biyolojik Varyasyonlara dayalı olarak belirlenen KS kullanmıştır (9). Bietenbeck ve ark. ise farklı kesme oranları (örneğin %5, %1 gibi) ile simülasyon yaparak, %20 dışlama gibi nispeten geniş sınırların hata tespitinde etkinliği düşürebileceğini göstermiştir (7). Bizim çalışmamızda kullanılan ortalama  $\pm 4$  SS

sınırı, aşırı değerlerin dışlanmasında etkili olmuş ve yalancı pozitiflik oranını azaltırken gerçek sapmaları ayırt etmede yeterli duyarlılık sağlamıştır. Bu bulgu, literatürde önerilen veri ön işleme yaklaşımlarıyla uyumludur ve laboratuvar bazlı adaptasyonun önemini bir kez daha ortaya koymaktadır.

Bizim çalışmamızda, HBGZKK uygulaması için ÜAHO (Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama) algoritması tercih edilmiştir. Bietenbeck ve ark. ise simülasyon temelli çalışmalarında, farklı algoritmaları karşılaştırmış ve ÜAHO'nun parametrik ayarlara (örneğin kesme sınırları, blok boyutu) hassasiyeti sayesinde yüksek performans sergilediğini ortaya koymuştur (7). Topçu ve ark. ise ÜAHO algoritmasının optimal parametre kombinasyonlarını Youden indeksi ile belirlemiş ve gerçek hasta verileriyle algoritmanın yüksek hata saptama oranı (>%90) ve kabul edilebilir yalancı pozitiflik düzeyi (<%10) sağladığını göstermiştir (16). Bu bulgular doğrultusunda, çalışmamızda ÜAHO'nun seçimi, literatürde önerilen küçük sistematik hatalara karşı yüksek duyarlılık sağlaması ve daha düşük yalancı alarm kapasitesine dayandırılmıştır.

Kontrol limitlerinin (KL) belirlenme yöntemleri HBGZKK uygulamalarında farklılık göstermektedir. Badrick ve ark. bu limitlerin standart sapma (SS), toplam izin verilebilir hata (TEa) veya referans aralıklarına dayalı olarak tanımlanabileceğini belirtmiştir (2). Lu ve ark. Levey-Jennings grafiklerinde  $\pm 1, 2, 3$  SS sınırlarını kullanmıştır (9). Topçu ve ark. ise ÜAHO algoritmasıyla yürütülen çalışmada sabit SS yerine simülasyonla optimize edilen L katsayılarını tercih etmiştir (16). Bietenbeck ve ark. ise simetrik limitler, genel yüzdellikler ve uç yüzdellikler olmak üzere üç farklı KL belirleme yöntemini karşılaştırmalı olarak incelemiştir ve uç yüzdellikler yöntemi daha iyi performans göstermiştir (7). Bu doğrultuda, çalışmamızda kullanılan ortalama  $\pm 3$  SS limiti; hem istatistiksel olarak dengeli hata tespiti sağladığı hem de yalancı pozitiflik oranını sınırladığı için uygun bulunmuştur.

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol sistemlerinin etkili çalışabilmesi için algoritmaların hasta sonuçlarının zamansal davranışına göre optimize edilmesi gerekmektedir (2,16). Bu süreçte ÜAHO gibi algoritmalar sıkça tercih edilmekte olup, prosedür seçiminde blok büyüklüğü, kesme sınırları ve özellikle ağırlık faktörü ( $\lambda$ ) kritik rol oynamaktadır (2,16). Yüksek  $\lambda$  değerleri hataları geç algılama riskini

artırırken, düşük değerler yanlış pozitif alarmları artırabilir (16). Bizim çalışmamızda da farklı ağırlık faktörleri ve TEa düzeylerinde yapılan simülasyonlarda, ANPed ve MNPed (alarm öncesi etkilenen hasta sayısının ortalama ve ortanca değerleri) ile FPR (yanlış pozitif oran) dengesi gözetilerek en uygun  $\lambda$  değerlerinin belirlenmesi bu yaklaşımı desteklemiştir. Bu optimizasyon sürecinde hasta ham sonuçlarına TEa x 1/2, TEa x 1 ve TEa x 2 miktarında yapay biaslar eklenerek simülasyonlar yapılmıştır. Ancak TEa x 2 miktarında yapay bias eklendiğinde FPR değerinin aşırı arttığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle çalışmaya, klinik anlamlılık açısından yeterli değerlendirmeyi sağlayabilecek TEa x 1/2 ve TEa x 1 yapay bias miktarları kullanılarak devam edilmiştir.

Bu optimizasyonun temel amacı, düşük yanlış pozitif oranı ile yüksek hata algılama oranı arasında denge kurmaktır. Çalışmamızda da literatür doğrultusunda; FPR hedef değeri olan %5 aşılmadan, düşük ANPed ve MNPed ile etkili hata tespiti sağlanması temeline dayanan optimizasyon ve doğrulama çalışması yapılarak laboratuvarımıza özgü ideal HBGZKK uygulama ayarlarına karar verilmiştir (2,5,7). Bu ayarlar hem klinik açıdan anlamlı sapmaların yakalanmasını, hem de laboratuvar rutininde alarm yorgunluğunun önlenmesini kolaylaştırmıştır. Bulgularımız, HBGZKK'nin düşük MNPed değerleri yakalaması ve hedeflenen %5 FPR düzeyini aşmamasıyla, hata tespiti açısından yüksek performans gösterdiğini ortaya koymuştur.

HBGZKK sistemlerinin optimizasyon ve doğrulama süreçleri tamamlandıktan sonra klinik laboratuvarlarda etkin biçimde uygulanabilmesi için bazı yapısal gereksinimler bulunmaktadır. Bunlar arasında güçlü bir Laboratuvar İşletim Sistemi (LIS), veri işleme kabiliyeti olan yazılımlar ve bu süreci yönetecek istatistiksel bilgiye sahip personel yer almaktadır (6). Bu yazılım ihtiyacının bir sebebi HBGZKK'nin kurulum aşamasında ideal prosedürler oluşturulurken çoklu simülasyon çalışmaları yapılması gerekliliğidir. Bizim çalışmamızda bu amaçla Analyse-it programı kullanılmıştır. Bu simülasyon çalışmaları için HBGZKK'ye özelleşmiş manuel bilgi girişini en aza indirecek arayüzlerin oluşturulması ile simülasyon çalışmaları daha hızlı ve pratik şekilde yapılacaktır. İki analiz ile yürütülen çalışmamızın zorluklarından biri simülasyon çalışmasının fazla zaman almasıdır. Diğer yandan analizör sonuç ekranı ve rapor onaylama bilgisayarı arasında

bağlantıyı sağlayacak bir yazılımın olması ile HBGZKK uygulaması tam olarak “gerçek zamanlı” çalıştırılabilir. Böyle bir yazılıma sahip olmamız ve çalışmayı retrospektif planlamamız ve yürütmemiz dolayısıyla HBGZKK uygulamamızın tam anlamıyla gerçek zamanlı olamaması çalışmamızın kısıtları arasındadır.

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol, gerçek hasta verilerine dayalı olarak test sürecini sürekli izleme yaklaşımıyla, klasik İKK'nin tamamlayıcısı olarak önemli bir rol üstlenmektedir. HBGZKK, hasta sonuçlarının zamansal dağılımını analiz ederek küçük sistematik sapmaları ya da preanalitik hataları hızlı biçimde yakalayabilme potansiyeline sahiptir. Özellikle İKK ölçümleri arasında oluşabilecek hata risklerini azaltmada etkilidir (2,16). Bizim çalışmamızda da, bazı sanal günlerde HBGZKK'nin İKK'den daha erken alarm veya hata verdiği ve İKK'nin normal sonuç verdiği zaman dilimlerinde potansiyel hataları gösterebildiği gözlemlenmiştir. Öte yandan HBGZKK'nin İKK'ye göre daha sık alarm verdiği ancak bazı durumlarda preanalitik etkiler nedeniyle yanlış pozitif alarm üretebildiği görülmüştür. Bu durumun, HBGZKK'nin preanalitik değişkenlere (örneğin hafta sonu etkisi, numune kaynağı) olan duyarlılığından kaynaklandığı düşünülmüştür.

İç Kalite Kontrol, cihaz performansını değerlendirmek için dışsal ve standart materyaller kullanır, ancak bu materyaller hasta örnekleriyle aynı biyolojik özellikleri taşımadığından “değiştirilemezlik” sorunları oluşturabilir (2,5). HBGZKK ise gerçek hasta verileri üzerinden yürütüldüğünden, matris kaynaklı sapmaları daha erken saptama avantajına sahiptir (2,8,16). Çalışmamız sonucunda sözü edilen bu durumun, HBGZKK'nin İKK'ye göre preanalitik sürece karşı daha hassas alarm ve hata üretme yeteneğinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Bununla birlikte, HBGZKK'nin bazı kısıtlılıkları nedeniyle İKK'nin yerini tamamen alması mümkün değildir. Hasta grubunun heterojenliği, düşük test sayısı ya da yüksek biyolojik varyasyon gibi durumlar HBGZKK performansını olumsuz etkileyebilir (2,5,6,8). Ayrıca, HBGZKK'nin uygulanması yazılım desteği, istatistiksel bilgi ve eğitilmiş personel gerektirir; bu da her laboratuvar için pratik olmayabilir (6,8). Nitekim bizim çalışmamızda da HBGZKK kurulum sürecinde Analyse-it yazılım programı kullanılmış ve algoritmaların uygulanması belirli teknik bilgi gerektirmiştir. İKK'nin, ani büyük sistem hatalarını hızla tespit edebilme ve

uluslararası hukuki zorunluluklar, akreditasyon koşulları, kalite standartlarına uygunluğu gibi avantajları nedeniyle, kalite kontrol süreçlerinde temel yapı taşı olmaya devam edeceği açıktır (2,5). Bu nedenle her iki yöntemin birlikte, stratejik ve laboratuvara özel biçimde kullanılması hasta güvenliğini en üst düzeye çıkaracaktır (2,6,8,16).

Gerçek hasta verilerine dayalı ve gerçek zamanlı değerlendirme sağlayabilen HBGZKK uygulaması laboratuvar pratiğinde hata kaynakları açısından yönlendirici olacaktır. Çalışmamızda HBGZKK hatası olarak adlandırdığımız ÜAHO grafiklerindeki eğim ve ardından gelen alarmlar; sistematik bir hatanın varlığı veya bu eğimin oluşmasına sebep olan ardı ardına çalışılan hastalara ait preanalitik süreçte hatalar olabileceği şeklinde değerlendirilmiştir. Diğer yandan pozitif veya negatif yönlü herhangi bir eğim olmaksızın kontrol limiti dışına çıkan hasta ÜAHO sonuçları HBGZKK alarmı olarak tanımlanmıştır. Bu alarmların, hastaya özgü bir durumdan kaynaklı olabileceği gibi rastgele hata veya preanalitik hata olabileceği de düşünülmüştür. Tüm bu hata kaynaklarının aydınlatılması açısından preanalitik sürecin aşamalarının kontrol edilmesi, hastaya ait eski sonuçların değerlendirilmesi, hastanın aldığı tanı ve tedavi değişikliklerinin öğrenilmesi, yararlı olacaktır. Tüm bu süreçler ve İKK sonuçları normal ise HBGZKK alarm veya hatasının analitik kaynaklı bir hata olabileceğinin düşünülmesi uygun olacaktır. Çalışmamızın retrospektif olması bu aşamaları gerçekleştirmemizi engellemiştir. Ancak tam anlamıyla “gerçek zamanlı” yapılacak çalışmalarda HBGZKK sadece bir KK aracı olmakla kalmayıp klinisyen-laboratuvar uzmanı arasındaki konsültasyona klinik karar açısından katkıda bulunacaktır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol (HBGZKK) uygulamasının, Sodyum ve Potasyum testlerinde kullanılabilirliği laboratuvarımıza özgü olarak değerlendirilmiş ve mevcut iç kalite kontrol (İKK) sistemine potansiyel katkısı incelenmiştir. Bulgular, HBGZKK prosedürünün belirli parametrelerle optimize edildiğinde düşük yanlış pozitif oranıyla çalışabildiğini ve bazı durumlarda İKK'ye kıyasla hataları daha erken saptayabildiğini göstermiştir. Ayrıca, HBGZKK'nin preanalitik süreçlere duyarlılığı sayesinde rutin İKK uygulamalarıyla fark edilemeyen hatalara karşı tamamlayıcı bir kontrol mekanizması sunduğu tespit edilmiştir.

Hasta Bazlı Gerçek Zamanlı Kalite Kontrol ve İç Kalite Kontrol sistemlerinin karşılaştırmalı değerlendirmesi sonucunda, her iki yöntemin farklı güçlü yönleri olduğu ve birbirlerini tamamladığı görülmüştür.

Gerçek zamanlı olarak her yeni hasta sonucunu değerlendirme avantajı sayesinde HBGZKK hata tespitinde daha erken uyarı verebilmekte ve özellikle İKK'nin duyarsız kaldığı preanalitik hatalara karşı daha hassas davranmaktadır. Ayrıca, hasta sonuçlarını doğrudan kullandığı için değiştirilemezlik sorununu ortadan kaldırmakta ve ek kontrol materyali gerektirmediği için maliyet açısından da avantaj sunmaktadır.

Olumsuz özellik olarak; HBGZKK karmaşık istatistiksel altyapı, yazılım desteği ve veri analizi gerektirmektedir. Ayrıca, test frekansı düşük olan analizlerde ya da heterojen hasta gruplarında sistemin güvenilirliği azalabilmektedir. Öte yandan, İKK sistemleri, analizör veya reaktif kaynaklı büyük sistematik hataları doğrudan ve daha net biçimde tespit edebilmekte, düzenli periyotlarla yürütüldüğü için standardize bir kalite güvencesi sağlamaktadır.

Bu çalışmada, her iki kalite kontrol yönteminin karşılıklı olarak güçlü ve zayıf yönlerinin bulunduğu, birlikte kullanıldığında ise laboratuvar performansını artırarak hasta güvenliğini daha etkin biçimde sağlayabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

HBGZKK'nin İKK'ye entegrasyonu; hata yakalama sıklığını artırırken, İKK'nin sahip olduğu düzenleyici güvenceyi (hukuki zorunluluklar, akreditasyon koşulları, kalite standartları) tamamlayıcı nitelikte olmaktadır. Dolayısıyla, ideal kalite kontrol yaklaşımı, bu iki yöntemin birlikte ve sistematik biçimde kullanılması ile sağlanabilir.

Bu entegrasyonun sağlıklı biçimde gerçekleştirilebilmesi için öncelikle HBGZKK uygulamalarının, Laboratuvar İşletim Sistemleri (LIS) veya analizör yazılımlarıyla uyumlu çalışabilecek özel yazılım desteği ile desteklenmesi gerekmektedir. Veri toplama, işleme ve kontrol grafikleri oluşturma gibi süreçlerin otomatikleştirilmesi, hatasız ve sürdürülebilir bir uygulama için önem arz etmektedir. Ayrıca, HBGZKK prosedürlerinin uygulanması ve yorumlanması; istatistiksel yaklaşımlar ve algoritmik değerlendirmeler içerdiğinden, laboratuvar personeline yönelik eğitim programları planlanmalı ve bu sistemlerin günlük pratikte nasıl kullanılacağına dair rehberlik sağlanmalıdır. Entegrasyon sürecinde HBGZKK'nin, İKK ile birlikte yorumlanabileceği senaryolar tanımlanmalı; alarm ve hata durumlarında hangi adımların izleneceği ve her iki sistemin birbirini nasıl doğrulayacağına dair protokoller oluşturulmalıdır. Böyle bir yapı, hem analitik hem de preanalitik hataların erken ve güvenilir şekilde tespitini mümkün kılarak hasta güvenliğine doğrudan katkı sağlayacaktır.

Bu sonuçlar doğrultusunda, laboratuvarlara özgü HBGZKK prosedürlerinin geliştirilmesi ve rutin kalite kontrol süreçlerine entegre edilmesi, hasta güvenliği ve test doğruluğu açısından önemli katkılar sunacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Ng VL, Snyder AE, Yundt-Pacheco J. *CLSI EP23-ED2:2023 CLSI EP23ED2PD:2022 Laboratory Quality Control Based on Risk Management*. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.
2. Badrick T, Bietenbeck A, Cervinski MA, Katayev A, van Rossum HH, Loh TP. Patient-based real-time quality control: Review and recommendations. *Clin Chem*. 2019;65(8):962–971. Fleming JK, Katayev A. Changing the paradigm of laboratory quality control through implementation of real-time test results monitoring: For patients by patients. *Clin Biochem*. 2015;48(7–8):508–513.
3. Fleming JK, Katayev A. Changing the paradigm of laboratory quality control through implementation of real-time test results monitoring: For patients by patients. *Clin Biochem*. 2015;48(7–8):508–13.
4. Rosenbaum MW, Flood JG, Melanson SEF, Baumann NA, Marzinke MA, Rai AJ, et al. Quality control practices for chemistry and immunochemistry in a cohort of 21 large academic medical centers. *Am J Clin Pathol*. 2018;150(2):96–104.
5. Loh TP, Bietenbeck A, Cervinski MA, van Rossum HH, Katayev A, Badrick T; on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Analytical Quality. Recommendation for performance verification of patient-based real-time quality control. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(8):1205–1213.
6. Badrick T, Bietenbeck A, Katayev A, van Rossum HH, Cervinski MA, Ping Loh T. Patient-Based Real Time QC. *Clin Chem*. 2020;66(9):1140-1145.
7. Bietenbeck A, Cervinski MA, Katayev A, Loh TP, van Rossum HH, Badrick T. Understanding Patient-Based Real-Time Quality Control Using Simulation Modeling. *Clin Chem*. 2020;66(8):1072-1083.
8. Zhou Q, Loh TP, Badrick T, Lim CY. Impact of combining data from multiple instruments on performance of patient-based real-time quality control. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(2):020705.
9. Lu Y, Yang F, Wen D, Shi K, Gu Z, Lu Q, et al. Assessment of patient-based real-time quality control on comparative assays for common clinical analytes. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(9):e24651.
10. Wheeler SE, Bietenbeck A, Katayev A, van Rossum HH, Cervinski MA, Loh TP, et al. Quality standards and internal quality control practices in medical laboratories: an IFCC global survey of member societies. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(12):2094–2101.
11. Aslan D, editör. Klinik Kimyada Temel İlkeler: *Tietz Klinik Biyokimya Kitabı*'ndan çeviri ( 5. Baskı ). Ankara: Palme Yayıncılık; 2005. s. 286–298.
12. Miller WG, Erek A, Cunningham TD, Oladipo O, Scott MG, Johnson RE. Commutability limitations influence quality control results with different reagent lots. *Clin Chem*. 2011;57(1):76–83.

13. Rej R, Jenny RW, Breaudiere JP. Quality control in clinical chemistry: characterization of reference materials. *Talanta*. 1984;31(10B):851–862.
14. Nilsson G, Budd JR, Greenberg N, Delatour V, Rej R, Panteghini M, et al. IFCC working group recommendations for assessing commutability part 2: using the difference in bias between a reference material and clinical samples. *Clin Chem*. 2018;64(3):448–454.
15. Loh TP, Cervinski MA, Katayev A, Bietenbeck A, van Rossum H, Badrick T; on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee on Analytical Quality. Recommendations for laboratory informatics specifications needed for the application of patient-based real time quality control. *Clin Chim Acta*. 2019;495:625–629.
16. Topcu Dİ, Çubukçu HC. Optimization of patient-based real-time quality control based on the Youden index. *Clin Chim Acta*. 2022;534:50–56.
17. Kim HY. Statistical notes for clinical researchers: assessing normal distribution (2) using skewness and kurtosis. *Restor Dent Endod*. 2013;38(1):52–54.
18. Demir S. Comparison of normality tests in terms of sample sizes under different skewness and kurtosis coefficients. *Int J Assess Tools Educ*. 2022;9(2):397–409.
19. Matore MEE, Khairani AZ. The pattern of skewness and kurtosis using mean score and logit in measuring adversity quotient (AQ) for normality testing. *Int J Future Gener Commun Netw*. 2020;13(1):688–702.
20. Field, A. *Discovering statistics using SPSS*. London: SAGE Publications, 2009.
21. van Rossum HH, Kemperman H. Optimization and validation of moving average quality control procedures using bias detection curves and moving average validation charts. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(10):e287–e296.
22. Goossens K, Van Uytanghe K, Twomey PJ, Thienpont LM. Monitoring laboratory data across manufacturers and laboratories—a prerequisite to make “Big Data” work. *Clin Chim Acta*. 2015;445:12–18.
23. Song C, Zhou J, Xia J, Ye D, Chen Q, Li W. Optimization and validation of patient-based real-time quality control procedure using moving average and average of normals with multi-rules for TT3, TT4, FT3, FT4, and TSH on three analyzers. *J Clin Lab Anal*. 2020;34:e23314.
24. Hoffmann RG, Waid ME. The “average of normals” method of quality control. *Am J Clin Pathol*. 1965;43(2):134–141.
25. Ng D, Polito FA, Cervinski MA. Optimization of a moving averages program using a simulated annealing algorithm: the goal is to monitor the process not the patients. *Clin Chem*. 2016;62(10):1361–1371.
26. Westgard JO, Smith FA, Mountain PJ, Boss S. Design and assessment of average of normals (AON) patient data algorithms to maximize run lengths for automatic process control. *Clin Chem*. 1996;42(10):1683–1688.
27. Wilcox RR. *Introduction to robust estimation and hypothesis testing*. 4th Ed. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2016.

28. Westgard JO. 2019 CLIA Acceptance Limits for Proficiency Testing [Internet]. Westgard QC; 2019 [cited 2023 Dec]; [about 4 p.]. Available from: <https://www.westgard.com/clia-a-quality/2019-clia-requirements.html>
29. İnal BB, Usta M, Aral H, Tuhral C, Tonbaklar Bilgi P, Güvenen G. Application of average of normals (AON) for evaluation of short-term analytic performance of vitamin B12 measurements. *Turk J Biochem.* 2010;35(1):67–71.
30. Bull BS, Elashoff RM, Heilbron DC, Couperus J. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. *Am J Clin Pathol.* 1974;61(4):473–81.
31. Cembrowski GS, Chandler EP, Westgard JO. Assessment of “Average of Normals” quality control procedures and guidelines for implementation. *Am J Clin Pathol.* 1984;81(4):492–9.
32. Smith FA, Kroft SH. Exponentially adjusted moving mean procedure for quality control: an optimized patient sample control procedure. *Am J Clin Pathol.* 1996;105(1):44–51.
33. Badrick T, Cervinski M, Loh TP. A primer on patient-based quality control techniques. *Clin Biochem.* 2019;68:1–7.
34. Linnet K. The exponentially weighted moving average (EWMA) rule compared with traditionally used quality control rules. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(4):396–9.
35. Montgomery DC. Introduction to statistical quality control. 7th ed. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2013. pp. 413–439.
36. Carson PK, Yeh AB. Exponentially weighted moving average (EWMA) control charts for monitoring an analytical process. *Ind Eng Chem Res.* 2008;47(2):405–11.
37. Hansun S. A new approach of moving average method in time series analysis. *Int J Comput Appl.* 2014;100(4):1–7.
38. Algeciras-Schimmich A, Bruns DE, Boyd JC, Bryant SC, La Fortune KA, Grebe SKG. Failure of current laboratory protocols to detect lot-to-lot reagent differences: findings and possible solutions. *Clin Chem.* 2013;59(8):1187–94.
39. Lucas JM, Saccucci MS. Exponentially weighted moving average control schemes: properties and enhancements. *Technometrics.* 1990;32(1):1–12.
40. van Rossum HH, van den Broek D. Design and implementation of quality control plans that integrate moving average and internal quality control: incorporating the best of both worlds. *Clin Chem Lab Med.* 2019;57(10).

