



T.C.

Sağlık Bakanlığı
Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu
İstanbul Beyoğlu Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

TIBBİ BİYOKİMYA BÖLÜMÜ

EĞİTİM SORUMLUSU ve TEZ DANIŞMANI

Başasistan Dr. Nilhan NURLU AYAN

RUTİN BİYOKİMYA TESTLERİ ANALİTİK PERFORMANSININ BİYOLOJİK VARYASYON TOPLAM İZİN VERİLEBİLİR HATA (TEa) KRİTERLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Orhan Çakmak

UZMANLIK TEZİ

Bu çalışma, hastanemiz Eğitim Planlama Komisyonu tarafından
27/10/2015 tarihli ve 26 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

İSTANBUL-2017

TEŞEKKÜR

Öncelikle bana Biyokimya bölümünü sevdiren, her yeni fikrimi içtenlikle dinleyerek yorumlayan, mesleğimizin sadece teorik bilgiden ibaret olmayıp insan ilişkileri üzerine kurulu olduğunu gösteren, görevlendirdiği özellikli işlerle mesleğimde tecrübe kazanmamı sağlarken hatalarımı ve doğrularımı bana sabırla anlatan sevgilimi hocam Uzm. Dr. N. Özden Serin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Başasistanımız Uzm. Dr. Nilhan Nurlu Ayan'a; zevkle çalıştığım böyle güncel bir konuya beni yönlendirdiği, asistanlarına güncel çalışmaları fikir alışverişi içinde aktardığı, bunların yanında da bize bir abla yakınlığında olduğu ve sendelediğim zamanlarda beni destekleyerek ayağa kalkmamı sağladığı için teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca sorularıma ve sorunlarıma yanıt olan başta laboratuvar idari sorumlumuz sayın Uzm. Dr. Halime Erdem olmak üzere Uzm. Dr. Nilgün Birberoğlu, Uzm. Dr. Neval Aksoy, Uzm. Dr. Turgut Aktaş, Uzm. Dr. Serdar Türkmen ve ayrıca Uzm. Dr. Olça Taşyürek ve Uzm. Dr. Sibel Değim İlgar'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar işleyişin de bana çok şey öğreten, her yeni fikrimi canı gönülden dinleyen, benim için yeri her zaman ayrı olacak olan arkadaşım Dr. Zeynep Altun' a tez sürecinde de yanımda olduğu için teşekkür ederim.

Bana her zaman neye ihtiyacım olduğunu ve de ne yapabileceğini soran, her daim güler yüzlü, kendine has tavırlarıyla hiçbir zaman yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşım Dr. K. Taha Uçar'a teşekkür ederim.

Beni her daim destekleyip ihtiyacım olduğunda yardımına koşan sekreterimiz Belgin Uzun, Ömer Azdiken ve Aykut Arslan başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez projemi destekleyen Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Komisyonu'na teşekkür ederim.

Son olarak, asistanlık sürecimin her anı boyunca bana destek olup zorlukların üstesinden beraber gelmemizi sağlayan en yakın arkadaşım ve sevgili eşim Pınar Çakmak'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalite Kontrol Süreci ile İlgili Tanımlamalar:.....	3
2.2. İstatistiksel Kalite Kontrol Stratejilerinin Planlanması.....	12
2.2.1. Kalite Hedefleri ve Analitik Performans Limitlerini Belirleme	12
2.2.2. Kontrol Materyallerinin Seçimi	13
2.2.3. Aday Kalite Kontrol Stratejisini Belirleme	15
2.2.4. Kalite Kontrol Performans Tahmini	15
2.2.5. Kalite Kontrol Performansı İçin İstenen Hedefler.....	16
2.2.6. Biyolojik Varyasyonun Analitik Kalite Hedeflerindeki Yeri.....	17
2.2.6.1 Total Gözlenen Varyasyon Değerinin Hesaplanması.....	18
2.3. Biyolojik Varyasyonun Klinik Laboratuvarlarda Kullanımı.....	18
2.3.1. Pre-analitik evre ve biyolojik varyasyon bileşenlerinin belirlenmesi.	21
2.3.2. Analitik Evre Kalite Spesifikasyonlarının Belirlenmesi.....	22
2.3.3. Post-post ve Post Analitik Evrede Biyolojik Varyasyon.	24
2.3.3.1. Bireysellik indeksi (II)	24
2.3.3.2. Referans Değişim Değeri (RCV).....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Değerlendirilen Testler	28
3.2. Kalite Kontrol Prosedürünün Oluşturulması.....	28
3.3. Değer Dışlamada Kullanılan Kriterler.....	29
3.4. Laboratuvarın Rutin İç Kalite Kontrol Prosedürü.....	30
3.5. Çalışmada Kullanılan Kontrol Materyallerinin Özellikleri	30
3.6. Lot Numaralarının Takibi.....	31
3.7. Çalışma Yöntemi	32
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	46

6. SONUÇ.....	53
ÖZET.....	54
ABSTRACT.....	55
KAYNAKLAR.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	60



KISALTMALAR

Alb: Albümin

ALP: Alkalin fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

Aml: Amilaz

AQA: Analitik kalite güvencesi (*analytical quality assurance*)

AST: Aspartat aminotransferaz

BV: Biyolojik varyasyon

Ca: Kalsiyum

CK: Kreatin kinaz

Cl: Klor

CLIA: Klinik Laboratuvar Geliştirme Yasaları (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*)

CLSI: Klinik Standartlar ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (*The Clinical and Laboratory Standards Institute*)

CV: Değişkenlik katsayısı (varyasyon katsayısı)

D.Bil: Direkt Bilirübin

Fe: Demir

Fosf: Fosfor

GGT: Gama glutamin transferaz

Glu: Glukoz

GOST: Kalite için Rusya kılavuzları

HDL: HDL kolesterol

IPH Belçika: Kalite için Belçika kılavuzları (*Scientific Institute of Public Health Belgium*)

ISO: Standardizasyon için Uluslararası Organizasyon (*International Organization for Standardization*)

K: Potasyum

KPA: Kalite planlama araçları

Krea: Kreatinin

LDH: Laktat dehidrogenaz

LDL: LDL kolesterol

LIS: Laboratuvar enformasyon sistemi

Lip: Lipaz

Mg: Magnezyum

N: İstatistiksel olarak önerilen kontrol ölçüm sayısı

Na: Sodyum

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Proqramı (*the National Cholesterol Education Program*)

OPSpecs grafikleri: Operasyon spesifikasyon grafikleri

P_{ed}: Hata saptama olasılığı

P_{fr}: Hatalı ret olasılığı

RCPA: Kalite için Avustralasya kılavuzları (*The Royal College of Pathologists of Australasia*)

RE: Rastgele hata

RiliBAK: Kalite için Alman kılavuzları (*Richtlinien der Bundesärztekammer*)

s: Kontrol limitlerinin ifadesinde kullanılan standart sapma

SD: Standart Sapma

SDI: Standart sapma indeksi

SE: Sistemik hata

T. Kol: Total kolesterol

T.Bil: TotalBilirubin

TE: Toplam hata, toplam analitik hata (TAH)

TEa: İzin verilen toplam hata

Tg: Triglicerid

TP: Total protein

TTS: Toplam test süresi

UA: Ürik asit

σ : Sigma

\bar{X} : Aritmetik ortalama

ΔSE_{kritik} : Kiritik sistemik hata

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Biyolojik varyasyon nedenleri.....	19
Tablo 2: Testlerin birimleri ve laboratuvarımızdaki çalışma yöntemleri.....	33
Tablo 3: Testlerin, biyolojik varyasyon minimum ,desirable ve optimum spesifikasyonlarına göre; %TEa, % Bias ve %CV değerleri	34
Tablo 4: BV (Optimum,Desirable,Minimum) TEa Kabul Kriterini karşılayan seviye 1 ve 2 kontrol materyallerine ait testlerin sınıflandırılması	38
Tablo 5: BV Optimum TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 1 kontrol materyali testleri	39
Tablo 6: BV Optimum TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 2 kontrol materyali testleri	40
Tablo 7: BV Desirable TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 1 kontrol materyali testleri	41
Tablo 8: BV Desirable TEakabul kriterlerini karşılayan seviye 2 kontrol materyali testleri.....	42
Tablo 9: BV Minimum TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 2 kontrolmateryali testleri.....	43
Tablo 10: Hiçbir BV kriterini sağlayamayan seviye 1 kontrol materyali testleri.	44
Tablo 11: Hiçbir BV kriterini sağlayamayan seviye 2 kontrol materyali testleri.	44
Tablo 12: BV Optimum spesifikasyonunu karşılayan seviye 1 ve 2 kalite kontrol testleri için önerilen kalite kontrol prosedürü	45

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Toplam Test Sürecinde Oluşabilecek Total Gözlenen Varyasyon Bileşenleri.....	17
Şekil 2: BV Kalite Spesifikasyonlarına Göre 3 Basamaklı Model	22
Şekil 3: Her test için TEa konfigürasyonunun belirlenmesi	37
Şekil 4: Testlerin performans raporunun alınması	37

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Tıbbi Biyokimya; sağlık ve hastalık durumundaki biyokimyasal mekanizmalarla ilgilenen, tanı, ayırıcı tanı, prognoz ve tedavi için gereken laboratuvar testlerini sonuçlandıran ve bu testlerle ilgili klinisyenlere danışmanlık yapan tıpta uzmanlık alanıdır.

İstatistiksel veriler tıbbi kararların yaklaşık % 70'inin laboratuvar sonuçlarına dayanılarak verildiğini göstermektedir. Bu nedenle sağlık hizmetlerinin yürütülmesinde laboratuvar tıbbı büyük bir öneme sahiptir. Laboratuvar Tıbbı'nda verilen hizmetin kalitesi de ayrı bir önem taşımaktadır. Bu durum laboratuvar hizmetlerine önemli bir sorumluluk yüklemekte ve uygun biçimde yapılmasının önemini açıkça ortaya koymaktadır.

Sağlık alanında kalite sistemleri sürekli gelişim içindedir. Bu yüzden kalite yönetimi ile ilgili, her laboratuvarın kendi ihtiyaçlarına göre adapte edebileceği yeni sistemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Klinik laboratuvarlarda ölçüm işlemleri ile binlerce sonuç elde edilir. Bu sonuçlar; grup taramaları, hastalık tanı ve takibi, ayırıcı tanı gibi birçok amaçla kullanılmaktadır. Tüm laboratuvarlarda toplam test sürecinde; pre-analitik, analitik ve biyolojik varyasyon gibi birçok varyasyonla karşılaşmaktadır. Klinik laboratuvarlar güvenilir sonuçlar elde etmek için tüm varyasyon kaynaklarını en aza indirmeli ve laboratuvar sonucu verilene kadar tüm süreci iyi bir şekilde yönetmelidirler. Biyolojik varyasyon dışındaki tüm varyasyonlar için bu yönetim mümkün olabilmektedir.

Biyolojik varyasyonlar; Bir bireyde, her bir analitin homeostatik denge noktasında izlenen rastgele dalgalanmaları olarak tanımlanır. Yaş, cinsiyet, diyet, fiziksel egzersiz, gebelik, patolojik durum, tedavi, günlük, aylık ve mevsimsel değişimler vs. bu rastgele dalgalanmaları oluşturur.

Analitlerin biyolojik varyasyon verilerinin klinik laboratuvarlarda kullanımı oldukça kapsamlı ve değerlidir. Pre-pre-analitik ve pre-analitik evrelerde; örnek alım şekli zamanı ve sıklığının, analitik evrede; imprecizyon, bias, toplam hata gibi kalite spesifikasyonlarının, post ve post-post analitik evrede; popülasyona dayalı referans

aralık, bireysellik indeksi ve referans değişim değerlerinin belirlenmesi biyolojik varyasyon bileşenlerine dayalı olarak yapılabilir ve testlerin yorumlanması ve değerlendirilmesinde çok önemlidir.

Bu çalışmada amacımız laboratuvarımızda çalıştığımız 26 biyokimya testinin 6 aylık üçüncü parti kontrol verilerinin, biyolojik varyasyona dayalı analitik kalite spesifikasyonlarını (minimum, desirable, optimum) karşılayıp karşılayamayacağını ölçmektir. Bu amaç doğrultusunda, laboratuvarımızda bulunan cihaz ve kit firmasından bağımsız kontrol örnekleri (üçüncü parti kontrol) ile çalışmaya karar verdik. Stabilitate, klinik karar düzeyinde analit konsantrasyonu vb. koşullarını sağlayan kontrol örneklerinden 1 yıllık ihtiyacımızı satın aldık. Sonuçları, uluslararası laboratuvar sonuçlarının birlikte değerlendirildiği Unity Real Time® programı ve programa entegre çalışan Westgard Advisor™ yazılımını ile değerlendirdik.

Unity Real Time® programını aracılığıyla, iç kalite değerlendirmesinde olduğu gibi, her bir test için ortalama, standart sapma, varyasyon katsayısı (CV) değerlerimizi hesapladık. Bias tanımı, “Bir seri tekrar edilen ölçümlerden elde edilen ortalama değer ile beklenen gerçek değer ya da gerçek kabul edilen değer arasındaki farkı gösteren sistematik sapmadır” şeklindedir. Bu programlar ile çalışmamız; her bir test için hesapladığımız ortalama değerimizi, gerçek değer kabul ettiğimiz eş-grup laboratuvar ortalaması ile kıyaslama; diğer bir deyişle tek bir ölçüm sonucunun eş-grup laboratuvar ortalamasıyla kıyaslandığı dış kalite değerlendirmesinden farklı olarak gerçek bias değerlerimizi elde etme şansı verdi.

Her bir testin CV ve bias değerlerinin ve bu değerlerden hesaplanan toplam analitik hatasının, biyolojik varyasyonun her üç kalite spesifikasyonunun (minimum, desirable, optimum) gerektirdiği CV, bias ve toplam izin verilebilir hata sınırlarının içinde olup olmadığı ve hangi biyolojik varyasyon kalite spesifikasyonunun laboratuvarımız kullanımına daha uygun olabileceği belirlenmiştir.

GENEL BİLGİLER

Tıbbi laboratuvarlarda üretilen test sonuçlarının doğruluğu ve güvenilirliğinin nicel olarak ölçülmesi ve belgelendirilmesi laboratuvar uzmanlarının en önemli sorumluluk alanlarından birisidir. Laboratuvar ekibi doğru zamanda, doğru örnekten, doğru testi çalışarak, doğru sonucu klinisyene iletmelidir. Doğru ve zamanında sonuç vermek için analiz öncesi (preanalitik), sonrası (postanalitik) ve analiz süreçlerini (analitik) içeren toplam test süreci doğru yönetilmelidir. Bu süreçlerden analitik metotların performansının istatistiksel kontrolü, tipik olarak konsantrasyonu bilinen örneklerin analizi ve sonuçların bilinen değerlerle kıyaslanması ile izlenir. Bilinen değerler genellikle kabul edilebilir değerler aralığı ya da kontrol için üst ve alt sınırlar (kontrol limitleri) olarak tarif edilir. Analiz sonucunda elde edilen değerler; kontrol limitleri içinde yer aldığı anda, analitik metodun düzgün çalıştığından emin olunur. Kontrol limitlerinin dışında yer aldığı anda ise çalışan, analitik determinasyon sorunlarının varlığına karşı tetikte olmalıdır.

Rutinde, bu kontrol sürecini doğru şekilde yürütmek için;

- Her laboratuvar kendi kalite kontrol stratejisini (seçilecek kontrol materyalinin özellikleri, kontrol kuralları, günlük kontrol sayısı) belirlemeli,
- Oluşturulacak kalite kontrol prosedürü her laboratuvara özgün olmalı,
- Kalite kontrol sonucunda karşılaşılan sorunlara uygun şekilde çözüm üretilmelidir (1).

2.1. Kalite Kontrol Süreci ile İlgili Tanımlamalar

Altı sigma süreç kontrolü: Süreç performansının değerlendirilmesinde kullanılan, sürecin iyileştirilmesi için daha objektif kanıt sunan ve süreç değişkenliğinin sürecin tolerans limitleri içine uyan 6 sigma veya 6 standart sapmasınasahip olmayı hedefleyen niceliksel çalışma sistemidir (1).

Analit: Analitik prosedürde analiz edilen maddedir. Ölçülebilir miktarda bileşeni temsil etmek için kullanılan terimdir. Örneğin, “24 saat idrardaki protein miktarı” ifadesinde “protein” analittir (2).

Analitik ölçüm aralığı: Yöntemin, örneğe hiç müdahale edilmeden ölçebildiği konsantrasyon ya da diğer nicel ölçü aralığıdır. Doğrusallık deneyi ile test edilir. Eski tanımlamasında; "yöntemin rapor edilebilir aralığı" olarak adlandırılırdı (2).

Aritmetik ortalama (\bar{X}): Bir grup ölçüm değerinin toplanarak toplamın gruptaki ölçüm sayısına bölümü ile elde edilen değerdir (2, 3).

$$\bar{X} = \frac{\sum Xi}{n} \text{ şeklinde ifade edilir.}$$

X_i: Her bir ölçümün değeri

n: ölçüm sayısı

Bias: Bir seri tekrar edilen ölçümlerden elde edilen ortalama değer ile beklenen gerçek değer ya da gerçek kabul edilen değer arasındaki farkı gösteren sistematik sapmadır. Niceliksel bir değerdir; gerçeklik ile ters orantılıdır. Sistematik hatayı gösterir (2).

Değişkenlik katsayısı/ Varyasyon katsayısı(CV): Standart sapma mutlak bir değerdir ve ortalamanın büyüklüğünden etkilenir. Dağılım hakkında daha net bilgi sahibi olmak, değişkenlik katsayısı ile mümkün olur. CV dağılıma ışık tutan göreceli kesinlik ölçütüdür. Yüzde (%) olarak ifade edilir (2, 3).

$$\text{Formülü, } CV = \frac{SD}{\bar{X}} \times 100 \text{ biçimindedir.}$$

Dış kalite değerlendirme: Analit miktarları bilinmeyen örneklerin laboratuvarlarda analizi sonrası, bireysel laboratuvar sonuçlarının programa katılan diğer laboratuvar gruplarının sonuçlarıyla kıyaslandığı kalite programıdır (1).

Doğruluk (accuracy): Tek bir ölçüm sonucunun gerçek veya gerçek olduğu kabul edilen değere ne kadar yaklaştığının ölçütüdür. ISO 5725-1'de "Ölçüm doğruluğu, bias ve kesinlik terimlerinin her ikisi ile ifade edilir", denmektedir. Bu yolla toplam hatayı yansıtır. Sonuç olarak hem sistematik hem de rastgele hata ile ilişkilidir. Niteliksel bir veridir. Niceliksel olan ölçüm belirsizliği (*uncertainty of measurement*) ile ters orantılıdır (2).

Gerçeklik (trueness): Ölçümlerden elde edilen geniş bir sonuç dizisinin ortalamasının gerçek değere ne kadar yaklaştığının ölçütüdür. Gerçek değer,

referans ölçüm metoduyla elde edilir. Rutin parametrelerde genellikle tam bir gerçek değer yoktur. Bunun yerine pratikte, "kabul edilen referans değer" gerçek değer yerine kullanılır. Gerçeklik, sistematik hata ile ilişkilidir. ISO gerçeklik terimini, şu anda biraz farklı bir anlam kazanmış olan doğruluk teriminin yerine tanıtmıştır. Niteliksel bir veridir. Niceliksel olarak bias ile ifade edilir (2).

Güç fonksiyon grafikleri: Y ekseninde ret olasılığını ve X ekseninde hata büyüklüğünü gösteren grafiklerdir. İsmi; bir değişimi yani analitik metotta meydana gelen bir hatayı saptama olasılığını ifade eden istatistiksel güç konseptinden gelir. Aynı grafikte birçok güç eğrisinin beraber gösterimi, farklı kontrol kurallarının ve kontrol ölçüm sayısının ret karakteristiklerini kıyaslamayı sağlar (4).

Hasta sonuçları dizisi (*analytical run*): Kontrol sonuçlarının kabul edilebilirlik kararı verildikten sonra raporlanacak hasta sonuçlarının tamamıdır (1). Hasta örneklerinin çalışılacağı bu zaman aralığında ölçüm sisteminin doğruluk ve kesinliğinin stabil olması beklenilir. Gene bu zaman dilimi içinde ölçüm sürecini hataya açık hale getirebilecek durumlar ortaya çıkabilir ve bu durumların tespiti önemlidir (5).

Hatalı retler (*false rejection*): Metodun doğasından kaynaklanan belirsizlik haricinde hiçbir hata meydana gelmemişken, bir analitin çalışılmasının ne sıklıkla reddedildiğini tanımlayan karakteristik kalite kontrol prosedürüdür (1). Doğru seçilmemiş kontrol prosedürü ve dar aralıkta belirlenmiş kontrol limitleri sonucu ortaya çıkar. Testin analitik performansında sorun yoktur. Örneğin 2s kontrol kuralının ret kuralı olarak kullanımı ile hatalı retler artar. Bu yüzden bu kullanım genellikle önerilmez. 3s kontrol limitlerinin kullanımı hatalı alarmların sayısını %1 ya da aşağısına çeker; ancak gerçek alarmlar yani hata saptamada da azalma ortaya çıkar. Kontrol kurallarının seçimi ve gözlemlenecek kontrol sayısı, laboratuvarın kabul ettiği kalite hedeflerince belirlenmelidir (1).

Hatalı ret olasılığı (P_{fr}): Ölçüm prosedürünün stabil impresizyonu haricinde hiçbir hata meydana gelmemişken analitik bir çalışmanın reddedilme olasılığıdır. P_{fr} değerinin ideali 0.00'dır. Bu da hatalı retlerin % 0 oranında meydana gelmesi demektir. Ancak pratikte belirlenen P_{fr} hedef değeri 0.05 ya da daha azıdır. Bu da yalnızca %5'lik ya da daha az bir hatalı ret olasılığını işaret eder (4).

Hata saptama(*error detection*): Kontrol sonuçları metodun doğasından kaynaklanan belirsizliğe ek olarak hata içerdği zaman, bir analitin çalışılmasının ne sıklıkla reddedileceğini tanımlayan karakteristik kalite kontrol prosedürüdür (1).

Hata saptama olasılığı (P_{ed}): Ölçüm prosedürünün stabil impresizyonuna ek olarak bir hata ortaya çıktığı zaman analitik bir çalışmayı reddetme olasılığıdır. P_{ed} değerinin ideali 1.00'dir. Bu da hatayı %100 saptama olasılığı demektir. Ancak pratikte belirlenen P_{ed} hedef değeri 0.90'dır. Bu da %90'lık bir hata saptama olasılığını işaret eder (4).

ISO 9000: Standardizasyon için Uluslararası Organizasyon (*International Organization for Standardization*) tarafından oluşturulmuş kalite yönetimi için bir dizi uluslararası standarttır (1).

İstatistiksel kalite kontrol: İstatistiklerin kullanıldığı kalite kontrol bakış açısıdır (1). Stabil örneklerin ölçülüp, gözlemlenen sonuçların beklenen varyasyonu tanımlayan limitlerle kıyaslandığı ve bu şekilde ölçüm metodunun doğru çalıştığından emin olduğu bir prosedürdür (5).

İstatistiksel süreç kontrolü: Gözlemlenen performansın beklenen değişim aralığı içinde olup olmadığının istatistik kullanılarak gözlemlenmesidir (6).

İzin verilen toplam hata (TEa): Hem kesinlik (rastgele hata) hem bias (sistemik hata) için tek bir ölçümde ya da tek bir test sonucunda kabul edilebilir limitleri belirleyen analitik kalite spesifikasyonudur (5). Hedef TEa limitleri üç şekilde belirlenir: 1. Yayımlanmış profesyonel öneriler; 2. CLIA ve RiliBAK gibi örgütlerin belirlediği değerler; 3. Biyolojik varyasyon (BV) verileri. Laboratuvarlar kendilerine uygun kriteri hedef olarak belirlemelidir. Laboratuvarın her bir test için toplam hatalarının, kriter olarak kabul ettikleri TEa değerlerinden düşük olması hedeflenmelidir (7,8). Bu amaçla birçok ülke kendi ulusal TEa değerlerini belirlemiştir. Ülkemizde Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi tarafından bazı testler için TEa değeri yakın zamanda belirlenmiş olup, değerlerin laboratuvarlar tarafından uygulanması için Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 13/10/2016 tarihli 95966346 numaralı genelge yayımlanmıştır (9,10). Genelge, uygulamaya yönelik özet bir bilgilendirme ve ilgili 15 parametre için

belirlenmiş izin verilen toplam hata (% TEa) ve izin verilen en yüksek varyasyon katsayısı (% CV) değerlerini içermektedir.

Kalite kontrol: Kalite yönetiminin kalite gerekliliklerini yerine getirmeye odaklanmış bölümüdür (ISO 9000, 11).

Kalite kontrol planı: Özellikli bir test sisteminin kalitesini kontrol etmek ve amaçlanan hedeflerinin karşılanmasını sağlamak için oluşturulmuş pratik uygulamaları, kaynakları ve spesifik aktivitelerin bölümlerini tanımlayan belgedir (12).

Kalite kontrol prosedürü: Tıbbi laboratuvarlarda genellikle istatistiksel kalite kontrol prosedürüyle eş anlamlı olarak kullanılır. Belirli sayıda kontrol materyali ile belirli sayıda kontrol ölçümü yapılarak sonuçlar, belirlenmiş kontrol kuralı veya kontrol kuralı serisine göre değerlendirilir (11). Metodun doğru çalıştığını ve hasta sonuçlarının rapor edilebileceğini gösteren protokol ve materyallerdir. Kontrol ölçüm sayısı ve karar verme kriterleri (kontrol kuralları) ile tanımlanır (örneğin: 1_{3s}) (1).

Kalite kontrol stratejisi: Çalışılacak kontrol materyalinin sayısı, bu materyallerle yapılacak ölçüm sayısı, bu kontrol materyallerinin hasta sonuçları dizisinin neresinde çalışılacağı ve uygulanacak istatistiksel kontrol kurallarıdır (5).

Kesinlik (presizyon): Belirlenmiş koşullarda elde edilen, birbirinden bağımsız sonuçların birbirine yakınlığını gösteren parametredir. Kesinlik, standart sapma (SD) ya da değişkenlik katsayısı (CV) şeklinde sayısal olarak ifade edilir; bu değerlerle ters orantılıdır (2).

Kesinlikten uzaklaşma (impresizyon): Belirli koşullar altında elde edilen ölçümlerin bağımsız sonuçlarının dağılımıdır. Rastgele hataların dağılım ölçütüdür. Sayısal olarak standart sapma ya da değişkenlik katsayısı olarak ifade edilir (2).

Kontrol cetveli: Ölçüm prosedürünün kontrol içi ya da kontrol dışı olduğunun değerlendirilmesi ve kontrol kurallarının görüntülenmesi için kullanılan grafiksel metottur. Kontrol sonuçları zamana göre sıralanır. Sistemik ya da rastgele hataların gözlemlenebilmesi için kolaylık sağlar (11).

Kontrol dışı (out of control): Belirlenen kalite kontrol prosedürüne göre, kontrol sonuçlarının kabul edilemez olduğunu, sistemik ya da rastgele bir hatanın ortaya çıktığını ve hasta sonuçları dizisinin raporlanamayacağını gösteren karardır (1).

Kontrol içi (*in control*): Belirlenen kalite kontrol prosedürüne göre, kontrol sonuçlarının kabul edilebilir olduğunu ve hasta sonuçları dizisinin çalışılıp raporlanabileceğini gösteren karardır (1).

Kontrol kuralları: Kalite kontrol verilerini yorumlama ve kontrol durumu hakkında bir hükme varma için oluşturulmuş karar alma kriterleridir (1). Analitik hasta sonuçları dizisinin raporlanabilir ya da raporlanamaz olduğuna karar vermede kullanılırlar. Genellikle A_L şeklinde sembolize edilir. A, kullanılan kontrol ölçüm sayısını; L ise standart sapmanın katları şeklindeki kontrol limitlerini ifade eder (11).

Kontrol limitleri: Kontrol cetveline çizilen çizgilerdir. Çalışılan kontrol materyalinden elde edilen ortalama ve standart sapmanın belirli katlarına göre kontrol cetvelinin alt ve üst sınırlarını belirlerler (1). Sonuçların grafiksel olarak değerlendirilmesini sağlarlar. Temelde belirli bir kontrol limitini geçen kontrol sonucu veya nokta sayısına bakılır. Sonuçlar kontrol içi olduğunda hasta örnek sonuçları raporlanabilir. Kontrol dışı durumda hasta örnekleri çalışılmamalıdır (11).

Kontrol materyalleri: Kalite kontrol amacıyla kullanılan materyallere denir (1).

Levey-Jennings kontrol cetveli: Gözlemlenen değerlerin, kabul edilebilir bir değer aralığına karşı çizildiği basit grafiksel görüntüdür. Cetvelde alt ve üst kontrol limitleri için çizgiler genellikle ortalama ile artı ve eksi 3 standart sapmaya göre çizilir (1).

Ölçüm belirsizliği (*uncertainty of measurement*): Ölçülen büyüklüğün değerinin içinde yer almasının beklendiği değer aralığını karakterize eden parametredir (2).

Ölçülen büyüklük (*measurand*): Ölçüme tabi olan belirli miktardır. Ölçülen büyüklüğün özellikleri hakkında zaman, sıcaklık ve basınç gibi değerleri belirtme ihtiyacı duyulabilir. Yaygın olarak kullanılan analit terimi ölçüme bağlı somut varlıkları kastederken, ölçülen büyüklük ifadesi bütün miktarları kapsar (13).

Ölçüm hatası (*error of measurement*): Tek bir ölçüm sonucunda elde edilen değerden, ölçülen büyüklüğün gerçek değerinin çıkarılması ile elde edilen değerdir (3).

Ölçüm prosedürü: Karar verilen bir yönteme göre belirli ölçümlerin performansında kullanılan özellikleri tanımlanmış uygulama dizisidir (13).

Ölçümün impresizyonu (*imprecision of measurement*): Sadece rastgele hata ile ilişkilidir. Gerçeklik ile hiçbir ilişkisi yoktur (2).

Rastgele hata: Tekrarlanabilirlik durumları altında yürütülen, ölçülen aynı büyüklüğün sonsuz sayıdaki ölçümlerinden elde edilen ortalama sonuç ile belli bir ölçüm sonucu arasındaki farktır (13).

Rastgele hatalar; düzeltilemeyen ve kontrol edilemeyen non-spesifik birçok değişkene bağlı hatalardır. Operatörün kontrol edemediği pek çok değişkenden ileri gelir. Cihazın stabil olmaması, cihaz yıkamalarının yeterince yapılamaması, oda ve cihaz ısısındaki değişimler, basınç ve nem değişiklikleri, reaktif ve kalibratördeki tutarsızlıklar, reaktiflerdeki hava kabarcığının fark edilememesi, pipetleme, karıştırma, zamanlama gibi çalışma hataları, operatör hataları vb. faktörler rastgele hatalara yol açabilir. Bu faktörler farklı zamanlarda farklı örneklerde birbiri üzerine eklenebilir (14).

Bu hatalar, analizin kesinliğinin azalmasına ve sonuçların ortalama değer etrafında dağılmasına sebep olurlar. Rastgele hata ne kadar çok olur ise standart sapma o kadar büyür, dolayısıyla kesinlik de o kadar azalır. Rastgele hataların dağılımı normal dağılım eğrisine uyar. Buna göre pozitif ve negatif hataların meydana gelme olasılığı birbirine eşit olduğundan eğri simetrik ve ortalaması sıfırdır (15).

Sistemik hata: Tekrarlanabilirlik durumları altında yürütülen, ölçülen aynı büyüklüğün sonsuz sayıdaki ölçümlerinden elde edilen ortalama sonuç ile ölçülen büyüklüğün gerçek değeri arasındaki farktır (13). Sistemik hata, ölçüm hatasından rastgele hata çıkartılarak elde edilir (5).

Sistemik hata sebepleri cihazdan, kişiden ve yöntemden kaynaklanabilir. Cihazın yetersizliği, kalibrasyon yanlışlığı, azalan voltaj veya kirlenme sonucunda oluşan direnç artışından kaynaklanan hatalar; cihaz kaynaklı sistemik hatalardır. Kontrol örneklerinin düzgün çözülmemesi, reaktiflerdeki lot değişikliklerinin fark edilmemesi gibi durumlar bireysel dikkatsizlik kaynaklı sistemik hatalara örnektir. İyi çalışma teknikleriyle cihazdan ve kişiden kaynaklanan hatalar en aza indirilebilir. Ancak yöntemden kaynaklı hatayı belirlemek zordur. Bu nedenle bu tip hatalar tamamen ortadan kaldırılamazlar (15).

Hata aynı miktarda, tek yönde (sürekli yüksek ya da sürekli düşük) ve analit konsantrasyonu ile ilişkisiz ise buna sabit sistematik hata denir. Örneğin bütün örneklerde ya da reaktiflerde bulunan interfere edici maddeler, uygun olmayan şekilde örnek ya da reaktif körü hazırlanması gibi durumlar sabit sistematik hatalara sebep olabilir. Eğer hata tek yönlü ancak analitin konsantrasyonu ile ilişkili ise buna oransal sistematik hata denir. Uygunsuz kalibratör madde miktarı, sıklıkla orantılı hatalara neden olmaktadır (14,15).

Standart sapma (SD, *standard deviation*, SD): Dağılımın yaygınlığını gösteren en önemli ölçüttür. Dağılımdaki her bir değer in ortalamadan uzaklığını gösterir (2,3).

Formülü, $SD = \sqrt{\frac{\sum (X_n - \bar{X})^2}{n-1}}$ biçimindedir.

Tekrarlanabilirlik: Aynı koşullar altında yapılan ardışık ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığıdır. Çalışma grubu-içi (*within-run*) kesinliğin ölçütüdür (2).

Toplam Analitik Hata (TAH): Tüm hataları içinde toplayan bir kavramdır. Bir metot için gözlemlenen sistematik hata (bias) ve rastgele hatayı (impresizyon) kapsar. Hesaplama için bias ve impresizyonun her ikisinin de aynı birimle ifade edilmesi gerekir. Genellikle % ile ifade edilirler. Impresizyonun % ifadesi CV kullanılarak mümkün olmaktadırken biasın % ifadesi için;

$$\% \text{ bias} = (\text{laboratuvar ortalaması} - \text{hedef değer}) (100) / \text{hedef değer}$$

formülü kullanılır. Toplam hata ise;

$$\text{Toplam hata} = \% \text{ bias} + z\text{-skoru} \times \text{CV}$$

Bias: Gerçeklikten sapma belirteci;

CV: Metotta gözlemlenen impresizyon;

z: %95 güven aralığı için 1.65 değerini alan katsayı

formülüyle hesaplanır (16, 17) . Toplam analitik hata, karşılaşılabilecek en kötü hata durumunu temsil eder. Bias ve impresizyon aynı yönde hataya sebep olduklarında

ortaya çıkabilecek en büyük hatanın ifadesidir (18). İzin verilen toplam hata (TEa), tıbbi gerekliliklere göre belirlenir. Toplam analitik hatanın, izin verilen hata limitleri içinde saptanması gerekir (8).

Toplam kalite yönetimi: Süreçlere ve bunları geliştirme safhalarına odaklanan yönetim yaklaşımıdır (1).

Toplam test süreci: Preanalitik, analitik ve postanalitik basamakları içeren laboratuvar test sonuçlandırma sürecidir (1).

Westgard çoklu kuralları: Test kontrol ölçümlerinde kullanılan, Dr. James O. Westgard ve ark. tarafından hata saptama oranlarını artırırken hatalı retleri azaltmayı hedefleyerek geliştirilmiş bir seri kontrol kuralıdır (1).

Yalın üretim: İsrar olarak kabul edilen aktiviteleri elimine ederek daha fazla kazanç elde etmeye odaklanmış kalite sürecidir (1).

2.2. İstatistiksel Kalite Kontrol Stratejilerinin Planlanması

İstatistiksel kalite kontrol prosedürlerinin verimli olması için özenli bir planlama gereklidir. Kalite kontrol planlaması;

- 1- Kalite hedefleri ve analitik performans limitlerini her bir test için belirleme,
- 2- Uygun kontrol materyallerini seçme,
- 3- Ölçüm yönteminin stabil performans özelliklerini belirleme,
- 4- Aday kalite kontrol stratejilerini belirleme,
- 5- Aday kalite kontrol stratejilerinin performans hedefi dışında kalan durumları saptama olasılığını öngörme,
- 6- Kalite kontrol performans özellikleri için istenen hedefleri belirtme,
- 7- Kalite kontrol performans hedeflerini karşılayacak veya ihlal edecek performans olasılıklarının kalite kontrol stratejilerinin seçme basamaklarını içermelidir (5).

2.2.1. Kalite Hedefleri ve Analitik Performans Limitlerini Belirleme

Laboratuvarların kalite hedeflerini belirlemesi ve test süreçleriyle ilgili klinik ve analitik kalite gerekliliklerini saptaması gerekir. Kalite hedefleri olmazsa,

- Ulaşılan kabul edilebilir kaliteyi belirleme,

- İyileştirme gerektiren alanları tanımlama,
- Belirli bir kalite seviyesine erişmeyi garanti edecek yeni süreçleri planlama ya da tasarlama, objektif olarak gerçekleştirilemez (1).

Analitik performans değerlendirmesi için, belirlenen kalite hedeflerine uygun tıbbi analitik performans limitleri seçilmelidir. Ancak bu kolay bir işlem değildir. Her bir yöntem ve her bir yöntemin her bir klinik uygulamasının kendisine ait, duruma en uygun performans limitleri olmalıdır.

Sistemik ve rastgele hatalar uygulamayı genellikle farklı etkiler. Bu nedenle bu iki hata tipi için kalite hedeflerinin bağımsız değerlendirilmesi daha pratik olacaktır. Sistemik hatalar, medikal tanı koydurucu kararlarda, özellikle de tanısallık limitleri olan testlerde daha derin etkiye sahiptir. Kılavuzlarda bir hastalık için spesifik, sayısal bir karar alma limiti belirlenmiş olabilir. Örneğin *the National Cholesterol Education Program (NCEP)* kılavuzunda, tanı koydurucu total kolesterol düzeyi 200 mg/dL olarak belirlenmiştir. Sistemik hata için analitik tolerans limitleri, karar alma düzeyinde oldukça sıkıyken karar alma değerlerinden uzak ölçümlerde daha az bağlayıcıdır (8).

2.2.2. Kontrol Materyallerinin Seçimi

Kalite kontrol amacıyla kullanılan materyallere “kontrol materyalleri” denir. Kullanılan ürünler;

- Stabil formda,
- Alikotlanmış ya da flakonlarda,
- Analizler için genişletilmiş bir zaman aralığının üzerinde stabil olmalıdır.
- Flakonlar arası varyasyon minimal olmalıdır ki tekrarlayan ölçümler arasındaki farklar analitik metodun kendisine atfedilebilsin.

Kontrol materyallerinin ilgili test örnekleriyle aynı matrisle sahip olması gerekir. Örneğin, analitik metotla serum analiz edilecekse protein matrisi kullanılmalıdır. İnsan kaynaklı materyaller daha çok tercih edilir. Ancak insan kaynaklı örnekler, sınırlı olarak elde edilebilir ve biyolojik tehlike oluştururlar. Bu yüzden hayvan kökenli olanların güvenlik ve ulaşılabilirlik açısından avantajları vardır.

Pratikte laboratuvarlar kontrol materyallerini kontrol ürünleri üreten şirketlerden satın alırlar. Bu ürünler genellikle liyofilize ya da dondurulmuş-kurutulmuş (*freze-dried*) formlarda temin edilir. Bu formlar, firmanın önerdiği şekilde dilüe edilerek kullanılır. İdrar, spinal sıvı, tam kan gibi matriksleri içeren materyaller de vardır.

Likit kontrol materyalleri, hazırlanma aşamasından kaynaklanan hataları elimine eder. Ancak bu materyallerin matriksi kullanılan metotla etkileşime girebilecek başka maddeler de içerir. Bu durum analitik hatalara yol açabilir.

Kontrol materyallerinin seçiminde şunlara dikkat edilmelidir:

1. **Ürünün matriksi:** İnsan serum çalışmaları için insan kaynaklı serum örnekleri kullanılmalıdır.
2. **Stabilite:** Laboratuvarlar genellikle bir yıllık miktarı tek seferde temin eder. Sık lot değişimi önerilmez, bu yüzden ürün stabilitesi önem kazanır.
3. **Lot numarası:** Farklı lot numarasına sahip örnekler, aynı materyalin farklı konsantrasyonlarını içerir. Değişen her lot numarası için ortalama ve standart sapma yeniden hesaplanmalıdır. Lot numarası değişimi olduğunda, 5 günlük kısa bir zaman aralığı içinde yeni ortalama değerlerin hesaplanması ve önceki lota ait CV değerlerinin kullanılarak yeni kontrol limitlerinin belirlenmesi de önerilmektedir. Aynı lot numarasına sahip örneklerin uzun süreli (önerilen 1 yıl) temini önemlidir (1,3).
4. **Alikotlu materyal ya da flakonların büyüklükleri:** Büyük boy flakonlar genellikle daha ucuzdur (bir mililitre başına düşünüldüğünde); ancak kullanılmayıp atılan materyal, maliyeti artırır.
5. **İki ya da üç seviye kontrol materyali** kullanılmalıdır. Analit konsantrasyonları normal ve anormal referans aralıklarında, tıbbi karar seviyesine yakın olmalıdır.

Kontrol materyalleri, içerdikleri analitlerin konsantrasyon ve aktivite değerlerinin belirtilip belirtilmemesine göre de ikiye ayrılır. Her iki tip örnek de tercih edilebilir. Değerleri belirtilmiş örnekler, gözlemlenmesi gereken değerler listesiyle birlikte gelir. Bu liste, yaygın kullanılan birçok metot ve tercihen referans metot için ortalama ve standart sapma değerlerini içerir. Hazırlanan bu listenin getirdiği iş yükü

dolayısıyla bu kontrol materyalleri daha pahalıdır. Öte yandan değerleri belirtilmemiş örnekler, sonuç bilgisi içermez. Laboratuvarın kendi istatistiğini çıkarması gerekir.

Değerlerin belirtilmiş olması, arzu edilen materyalin seçiminde kullanışlıdır. Bununla birlikte değerleri bilinen kontrol örnekleri kullanılsa bile, laboratuvarın ortalama ve standart sapma değerlerini kendisinin hesaplaması önerilir. Bu hesaplama istatistiksel kontrol prosedürlerinin karakteristik performansını iyileştirir (1).

2.2.3. Aday Kalite Kontrol Stratejisini Belirleme

Kalite kontrol stratejisi; kontrol materyallerinin seviye sayısının, bu materyaller ile yapılması gereken ölçüm sayısının, materyallerin analitik çalışmadaki yerinin ve uygulanan istatistiksel kalite kontrol kurallarının belirlenmesini içerir. Kalite kontrol stratejisinin uygunluğu, kalite gereksinimlerine ve ölçüm prosedüründe beklenen hatalara (örneğin hatanın sıklığına, büyüklüğüne ve tipine) bağlıdır. Alternatif birçok kalite kontrol stratejisi belirlenebilir ve değerlendirmede kullanılabilir (5).

2.2.4. Kalite Kontrol Performans Tahmini

Bir kalite kontrol prosedürünün performansı, olasılık hesaplamalarından veya bilgisayar simülasyon çalışmalarından tahmin edilebilir. Bu tahminlerin hata dağılımının şekli genellikle Gaussian dağılım (normal dağılım) olarak kabul edilir. Bir kalite kontrol prosedürünün performansının en doğru göstergesi; kontrol dışı durumların, kabul edilemez hasta test sonuçlarına yansıma olasılığını tahmin etme gücüdür. Bu durum; ortaya çıkan hatanın büyüklük ve tipine, zamanlamasına, ne kadar süre devam ettiğine ve seçilen kalite kontrol kuralları ile ölçüm sayılarının hata tespit olasılığına bağlıdır (5,19).

2.2.5. Kalite Kontrol Performansı İçin İstenen Hedefler

Kalite kontrol performans hedefleri, laboratuvarın kendisi tarafından belirlenir. Hedefleri belirlerken genel amaç, yanlış alarm olasılığını en aza indirirken hata tespit olasılığını en yüksek seviyede tutabilmektir.

İzin verilen toplam hata, hem kesinlik (rastgele hata) hem bias (sistemik hata) için tek bir ölçümde ya da tek bir test sonucunda kabul edilebilir limitleri belirleyen analitik kalite spesifikasyonudur (5). Hedef TEa limitleri yayımlanmış profesyonel önerilere; CLIA, Rilibak, RCPA, GOST, IPH Belçika gibi örgütlerin belirlediği değerlere ya da biyolojik varyasyon (BV) verilerine göre belirlenebilir. Laboratuvarlar kendilerine uygun kriteri hedef olarak belirlemelidir.

Biyolojik varyasyon (BV) verileri de TEa hedefi belirlemede kullanılabilir. BV temel alınarak impresizyon ve bias için minimum, arzu edilen (*desirable*) ve optimum hedeflerden laboratuvar koşullarına en uygun olanı seçilir. Arzu edilen (*desirable*) performans hedefi; BV için birçok laboratuvar tarafından sıklıkla tercih edilen kalite spesifikasyonudur. Seçilen BV hedeflerine uygun bias ve impresizyon değerlerinden aşağıda belirtilen formül aracılığıyla TEa kriteri hesaplanır (20).

$$TEa = z \times (\text{impresizyon hedefi \%}) + [\text{bias hedefi \%}]$$

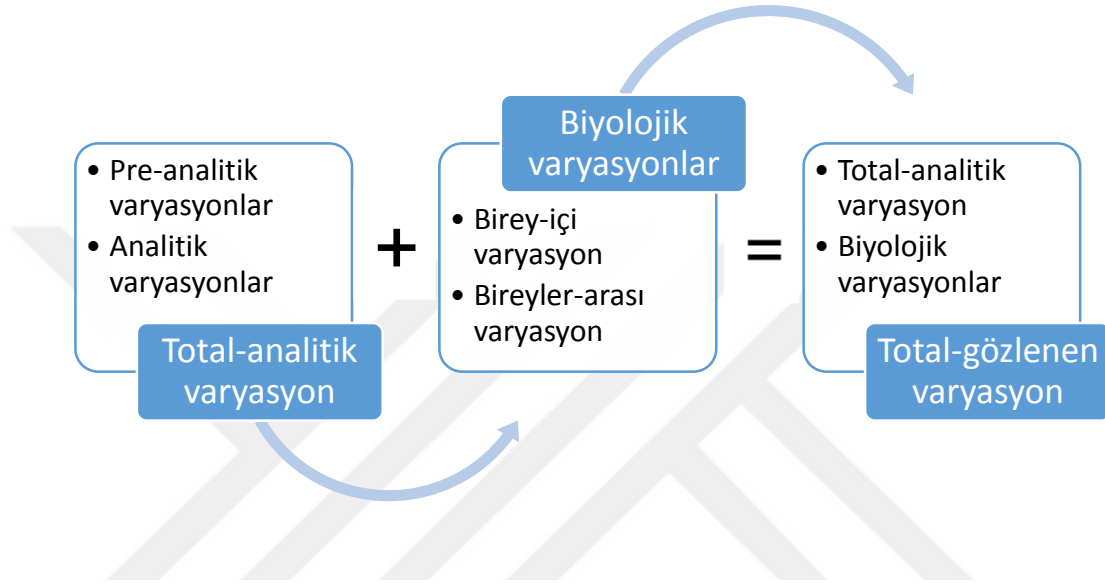
Aynı zamanda birçok ülke kendi ulusal TEa değerlerini belirlemiştir. Ülkemizde Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi tarafından bazı testler için TEa değeri yakın zamanda belirlenmiş olup, değerlerin laboratuvarlar tarafından uygulanması için Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından 13/10/2016 tarihli 95966346 numaralı genelge yayımlanmıştır (9,10). Genelge, uygulamaya yönelik özet bir bilgilendirme ve ilgili 15 parametre için belirlenmiş izin verilen toplam hata (% TEa) ve izin verilen en yüksek varyasyon katsayısı (% CV) değerlerini içermektedir.

2.2.6. Biyolojik Varyasyonun Analitik Kalite Hedeflerindeki Yeri

Pre-analitik, analitik, post-analitik evrelerden oluşan toplam test sürecinde oluşabilecek hata ve varyasyonlar eğer önlenemez ise hastanın test sonucuna yansiyarak hasta ile ilgili klinik kararı büyük ölçüde etkileyebilir. Hataların % 32-75'i pre-analitik, %7-13'ü analitik, %18-19'u post-analitik süreçlerde yapılmaktadır (21). Sözü edilen bu varyasyon ve hata kaynaklarının büyük bir bölümüne müdahale edilerek bu hataların test sonucuna en düşük seviyede yansımaları sağlanabilir. Tıbbi

laboratuvarlarda karşılaşılan tüm varyasyonlar toplamına Total Gözlenen Varyasyon denir. Total gözlenen varyasyon; Total analitik varyasyon ile biyolojik varyasyon toplamına eşittir. Total analitik varyasyon; Pre-analitik varyasyon ve Analitik varyasyon, Biyolojik varyasyon ise; Birey-içi, bireyler-arası varyasyon olmak üzere ikişer başlık altında incelenir (Şekil 1) (20).

Şekil 1. Toplam Test Sürecinde Oluşabilecek Total Gözlenen Varyasyon Bileşenleri



Pre-analitik varyasyonlar: Test isteminden, numunenin analizinin başladığı ana kadar olan tüm değişkenlikler pre-analitik varyasyonları oluşturur. Hasta örneğinin hatalı kimliklendirilmesi, yanlış veya yetersiz olması, durumu (lipemik, ikterik, hemolizli vb.), laboratuvara uygunsuz taşınması pre-analitik sürecin varyasyon nedenleridir.

Pre-analitik evre varyasyonları için hasta hazırlamada:

- Hazırlık diyeti
- Açlık-tokluk
- Biyolojik ritimler
- Fiziksel aktivite
- Örnek alımı öncesi dinlenme
- Stres
- Pozisyon

- Kullanılan ilaçlar
- Ksenobiyotikler
- Yükseklik durumları dikkat edilmesi veya sorgulanması gereken maddeler arasındadır.

Pre-analitik varyasyonları oluşturabilecek şartların iyileştirilmesi ve optimal düzeyde tutulması laboratuvarların yararlılığını, güvenilirliğini, etkinliğini arttırmada son derece önemlidir. Biyolojik varyasyon hesaplamalarının güvenilir olduğundan emin olmak için Pre-analitik faktörlerin yakından sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Eğer standart laboratuvar prosedürleri ve kılavuzlar takip edilirse pre-analitik varyasyon ihmal edilecek düzeye indirilebilir.

Analitik varyasyonlar: Analitik varyasyon numunenin cihaza girmesiyle başlayan ve analizi sırasında meydana gelen varyasyonlardır. Rastgele ve Sistemik varyasyon olmak üzere ikiye ayrılır.

Rastgele varyasyon: Ölçüm işlemi sırasında meydana gelen rastgele varyasyonlardır. Tahmin edilmesi ve önlenmesi güç varyasyonlardır. Bu varyasyonlar; cihaz, çevre, (ısı değişimleri, elektriksel değişimler), operatör ve kit kaynaklı olabilirler.

Sistemik varyasyon: Ölçüm işlemi sırasında sürekli meydana gelebilecek varyasyonlardır. Tahmin edilip önlenmesi daha kolay olan varyasyonlardır. Kit, kalibratör, sarf malzeme, cihaz ya da operatör kaynaklı olabilirler.

Her bir testin analitik hata olasılığı için nicel limitler belirlemek ve analiz sürecinin kontrolünü bu limitlere göre gerçekleştirmek bu evrede meydana gelebilecek değişkenlik oranlarını azaltacaktır.

Biyolojik varyasyon: Bir bireyde her bir analitin homeostatik denge noktasında izlenen rastgele dalgalanmaları olarak tanımlanır. Tablo 1' de biyolojik varyasyon nedenleri yer almaktadır.

Kişisel (birey-içi) varyasyon; analitin gerçek değerinden kişisel ölçümlerin zaman içinde farklılaşmasıdır.

Kişiler arası (bireyler-arası) varyasyon; analitin gerçek değerinden kişilerin ölçümlerinin farklılığıdır (20,22,23).

Bu değerler matematiksel olarak varyasyon katsayısı (coefficient of variation, % CV) ile gösterilir ve birey-içi varyasyon için CV_w , bireyler-arası varyasyon için CV_b şeklinde kullanılırlar (24).

Tablo 1. Biyolojik varyasyon nedenleri (20)

BİYOLOJİK VARYASYON NEDENLERİ	
• Yaş	• Organ büyüklüğü
• Vücut kitlesi	• Stres
• İlaçlar	• Gebelik
• Cinsiyet	• Ritim (günlük, aylık, mevsimsel)
• Genetik	• Tütün
• İmmobilizasyon	• Pozisyon
• Laktasyon	• Fiziksel aktivite
• Menopoz	• Obezite

2.2.6.1.Total Gözlenen Varyasyon Değerinin Hesaplanması

Bir test sonucuna ne derece güvenileceğini belirlemek için test sonuçlarını etkileyen varyasyonlar değerlendirilmelidir. Test sonucunu etkileyen faktörlerin kaynağı; Pre-analitik, Analitik ve Birey-içi varyasyonlar olduğu için Total Varyasyon bunların toplamına eşittir. Eğer standart laboratuvar prosedürleri ve kılavuzlar takip edilirse pre-analitik varyasyon ihmal edilebilecek düzeye indirebilir ve bu durumda Total varyasyon; Analitik Varyasyon ile Birey-içi varyasyonlar toplamının kareköküne eşit olur (24).

Total Varyasyon (SD_T^2): Analitik Varyasyon (SD_A^2)+ Birey-içi Varyasyon (SD_w^2)

$$SD_T^2 = SD_A^2 + SD_w^2$$

$$SD_T = (SD_A^2 + SD_w^2)^{1/2}$$

CV; Standart sapmanın ortalamaya göre % değişimine eşit olduğu için SD yerine CV kullanılabilir.

$$CV_T = (CV_A^2 + CV_w^2)^{1/2}$$

2.3.Biyolojik Varyasyonun Klinik Laboratuvarlarda Kullanımı

Tıbbi laboratuvarlarda ölçüm işlemleri bir dereceye kadar varyasyona sahiptir. Güvenilir sonuçlar elde edebilmek ve sonuçların doğru olarak yorumlanabilmesi için biyolojik varyasyon kavramı dikkate alınmalıdır. Günlük laboratuvar uygulamalarında biyolojik varyasyon verileri TTS'nin her evresinde kullanılabilir. Bu bağlamda:

Pre-analitik Evrede Biyolojik Varyasyon Verileri Kullanımı;

- Test seçimi,
- Örneklem zamanının belirlenmesi,
- Örneklemenin zaman aralığının belirlenmesi,
- Belirli bir bileşeni analiz etmek için en uygun örneğin belirlenmesinde önemlidir.

Analitik Evrede Biyolojik Varyasyon Verileri Kullanımı;

Analitik performans için hedeflenen:

- Kesinlik (Tekrarlanabilirlik , %CV),
- Bias,
- Total izin verilebilir hata (TEa) gibi kalite spesifikasyonlarının belirlenmesinde önemlidir.

Post-analitik Evrede Biyolojik Varyasyon Verileri Kullanımı;

- Tek bir ölçüm sonucunun değerlendirilmesi:
 - Bireysellik İndeksi (II)' ne göre populasyona dayalı referans aralığı (RI) kullanılabilirliğinin değerlendirilmesidir.
- Seri ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi
 - Hastanın ölçülen ardışık iki test sonucu arasındaki farkın, referans değişim değeri (RCV) hesaplanarak yorumlanmasıdır.

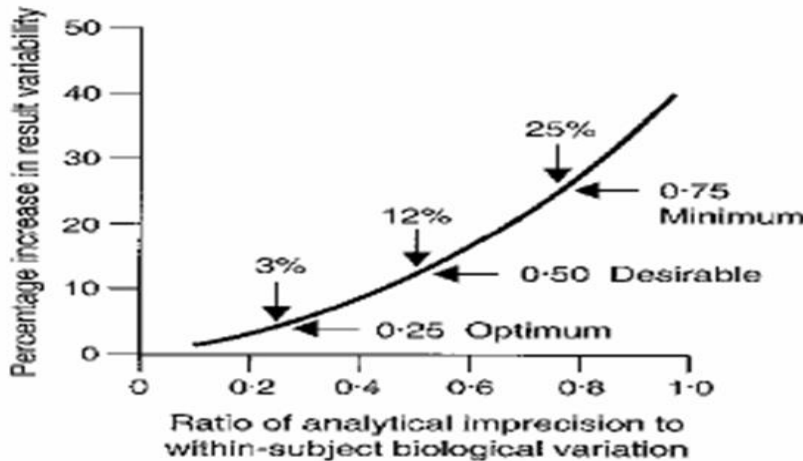
2.3.1.Pre-analitik evre ve biyolojik varyasyon bileşenlerinin belirlenmesi

Biyolojik varyasyon hesaplamalarının güvenilir olduğundan emin olmak için pre-analitik faktörlerin yakından sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Pre-analitik faktörler kontrol altına alındığında ve analitik varyasyon en aza indirgenebildiğinde, birey-içi biyolojik varyasyon (CV_w) ve bireyler-arası biyolojik varyasyon (CV_b) verilerini saptayabilme olanağı oluşacaktır (20,22,23).

2.3.2.Analitik Evre Kalite Spesifikasyonlarının Belirlenmesi

Biyolojik varyasyon verilerinden elde edilebilecek bir diğer sonuç da kalite hedeflerinin veya standartların belirlenmesidir (16). %CV, % Bias ve Total izin verilebilir hatanın (TEa) kalite spesifikasyonu için üç basamaklı bir model uygulanır (Şekil 2) (20).

Şekil 2. BV Kalite Spesifikasyonlarına Göre 3 Basamaklı Model



% CV_A (analitik varyasyon katsayısı) için BV'a Göre Kalite Spesifikasyonu;

- $CV_A < 0.25 CV_w \rightarrow$ Optimum performans
- $CV_A < 0.5 CV_w \rightarrow$ Desirable performans
- $CV_A < 0.75 CV_w \rightarrow$ Minimum performans

% B_A (analitik bias) için BV'a Göre Kalite Spesifikasyonu;

- $B_A < 0.125(CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} \rightarrow$ Optimum performans
- $B_A < 0.250(CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} \rightarrow$ Desirable performans
- $B_A < 0.375(CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} \rightarrow$ Minimum performans

TEa (total izin verilebilir hata) için BV'a Göre Kalite Spesifikasyonu;

$$TEa = Bias + 1.65 CV_A$$

formülünden yukarıdaki spesifikasyonların her birisi için BV'a göre CV ve bias değerleri kullanılarak aşağıda belirtildiği gibi hesaplanabilir(20).

- $TEa < 0.125 (CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} + 1.65 (0.25CV_w) \rightarrow$ Optimum performans
- $TEa < 0.250 (CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} + 1.65 (0.5CV_w) \rightarrow$ Desirable performans
- $TEa < 0.375 (CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} + 1.65 (0.75CV_w) \rightarrow$ Minimum performans

Bir analit için toplam hata o analit için toplam izin verilebilir hata (TEa) sınırlarından düşük ise sistemin tanıs olarak yeterliliğini söylemek mümkündür.

Analitik varyasyon farklı numuneler ve farklı istatistiksel teknikler kullanılarak hesaplanabilir.

Kalite kontrol (KK) numuneleri; Standardize edilmiş, uzun süre stabil olan numunelerdir ve analitik sistemlerin günlük stabilitelerini kontrol etmek için

kullanılabilir. Fakat KK numunelerinin matriksi hasta numunelerinden farklı ve maliyetinin yüksek olması dezavantajlarıdır (22).

Hasta numuneleri; Ucuzdurlar ve matriks sorunu yaşanmaz fakat stabil değildir. Test sonuçları bilinemez ve her gün farklı bir hasta örneği seçilmesi gerekmektedir (22).

Hasta numuneleri ile çalışılacaksa sağlıklı bireyler seçilmeli ve örnek toplama işlemi sırasında normal yaşam biçimlerini sürdürmelidirler. Bireyler sağlık açısından çalışma süresince değerlendirilmeli, uygun olmayan bireyler çalışmadan çıkarılmalıdır. Pre-analitik süreçler sıkı bir şekilde kontrol altına alınmalıdır (numunelerin alınması, saklanması ve işlenmesi vs. gibi). Örnekleme aralığı bir günden az olamaz, ancak bunun dışında bir zaman aralığı kısıtlaması yoktur (günlük, haftalık, aylık vs. olabilir) (25). Denek sayısının en az 10 ve numune sayısının 5 olması önerilir. Numuneler analiz edilinceye kadar kararlı koşullarda saklanmalıdır. Numuneler çift çalışmalı ve mümkünse tek seferde çalışma tamamlanmalıdır. Varyasyon komponentleri (analitik, birey-içi ve bireyler-arası varyasyon), çalışma tamamlandıktan sonra Nested (Hierrarchical) ANOVA (Analysis of Variance) ile elde edilen sonuçlardan hesaplanır (26).

2.3.3.Post-post ve Post Analitik Evrede Biyolojik Varyasyon

Popülasyona dayalı referans aralık kliniklerde test sonuçlarının yorumlanmasının temelini oluşturmaktadır. Oysa referans aralığı topluma yöneliktir. Şahısların kendi içindeki dağılımı birbirinden cins, ırk, bölge vs. olarak farklıdır. Özellikle yüksek bireysellik gösteren analitlerin ve ardışık ölçüm sonuçları arasında anlamlı bir değişikliğin olup olmadığının değerlendirilmesinde referans aralığının kullanımı sınırlı olacaktır (27).

- Tek bir ölçüm sonucunun yorumu
- Bireysellik indeksi (II); Popülasyona dayalı referans aralığının (RI) kullanılabilirliği

- Seri ölçümlerin yorumu
- Referans değışim değeri (RCV)

2.3.3.1. Bireysellik indeksi (II)

Bireysellik indeksi (II, Index of Individuality), test sonuçlarının popülasyona dayalı referans aralık ile karşılaştırılarak değerlendirilmesinin uygunluğu hakkında bilgi veren bir parametredir. Birey-içi biyolojik varyasyonun bireyler-arası biyolojik varyasyona oranı ile belirlenir ve test sonuçlarının değerlendirilmesinde referans aralığının kullanılabilir olup olmadığını gösterir.

$$II = CV_w / CV_b$$

İndeks sonucu küçüldükçe bireysellik artar. $II \leq 1$ (maksimum sensitivite ≤ 0.6) altındaki değerlerde analitin belirgin bir kişisel değışimi vardır ve tek bir ölçüm sonucunu popülasyona dayalı referans aralık ile karşılaştırmak uygun olmayacaktır. $II \geq 1$ (maksimum sensitivite ≥ 1.4) ise bireysellik azalır ve sonuçların referans aralığa göre yorumlanmasının daha uygun olacağı kabul edilir.

Sonuç olarak, tek bir ölçüm sonucunun bireysellik indeksi 1' in üzerinde olan analitler için popülasyona dayalı referans aralıkları ile karşılaştırmak yeterlidir. Benzer şekilde tanı için yüksek sensitiviteye sahip bir test yüksek bireysellik indeksine sahip olduğu için popülasyona dayalı referans aralıkları ile karşılaştırmak yerinde olacaktır (27,28).

2.3.3.2. Referans Değışim Değeri (RCV)

Referans değışim değeri (RCV, Reference Change Value) veya kritik fark (CD, Critical Value) hastanın takibi sırasında ardışık iki sonuç arasında klinik anlamlılık olup olmadığını belirlemek için Harrison ve Yakasa tarafından geliştirilmiştir. Bir hastanın izlemi sırasında Referans değışim değeri belirlenmesi

önem arz etmektedir. Hasta takibinde maksimum sensitiviteye sahip olan bir test en düşük RCV değerine sahip olmalıdır. RCV değeri hesaplanırken hem analitik hem de biyolojik varyasyonları dikkate almak gerekir. Referans Değişim Değerinin ardışık iki sonuç arasında tıbben önemli değişiklikler gösteren sayısal değer formülü aşağıda ifade edildiği gibidir (20,27,28).

$$(RCV) = 2^{1/2} \times z \times (CV_A^2 + CV_W^2)^{1/2}$$

$2^{1/2}$; ardışık 2 test sonucu olduğu için

z skoru; % 95 olasılık için 1.96

CV_A ; Analitik kesinlik-tekrarlanabilirlik

CV_W ; Birey-içi biyolojik varyasyon (20)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı test performansı, son olarak 2014 yılında Dr. Carmen Ricos ve ark. tarafından güncellenip belirlenen Biyolojik Varyasyon (BV) (Minimum, Desirable ve Optimum) kabul kriterlerine göre değerlendirilmiş; rutin çalışılan biyokimya testlerinin BV'un hangi kalite spesifikasyonunu karşılayabildiği saptanmıştır. Bu süreçte de çalışılan testlerin doğruluğu, kesinliği ve güvenilirliğini saptamak, kalitenin sürdürülebilirliğini belgelemek ve kaliteyi iyileştirmek hedeflenmiştir (29). Bu doğrultuda Unity Real Time® ve Westgard Advisor® yazılımları ile programda kullanılacak iki seviyeli Bio-Rad Lyphochek® Assayed Chemistry kontrol materyali, Eğitim Planlama Komisyonu onayıyla hastanemiz tarafından satın alınmıştır.

Çalışma, laboratuvarımızda bulunan Beckman Coulter AU 5800 biyokimya analizöründe 03.02.2016 - 03.08.2016 tarihleri arasında 6 ay süreyle yürütülmüştür. CLSI C24-A3 kılavuzu da; ortalama, standart sapma ve kontrol limitlerinin belirlenmesinde 3-6 aylık zaman aralığında elde edilen kümülatif verilerin kullanımını önermektedir (3,5). Çalışma süresini belirleme ve veri değerlendirmesinde kullanılacak yöntemin seçiminde, bu öneri dikkate alınmıştır.

Çalışma sürecinde başlangıç verileri bir aylık sürede 20 iş günü içinde her bir seviye için 40 ölçümle toplanmış ve bu verilerden başlangıç ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Birden çok cihaz çalışması, cihaz performansında değişiklikler, cihaz bakım gereklilikleri, reaktif ve kalibratör lot numarası değişiklikleri vb. birçok değişkeni gözlemleyebilmek adına 6 aylık bir değerlendirme süresi belirlenmiştir. Ortalama ve standart sapma değerleri, eklenen yeni verilerle kümülatif ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Kümülatif kontrol limitlerinin uzun dönem test performansının daha iyi göstergesi olduğu bilinmektedir (3). Her bir test için kontrol kuralları ve kontrol ölçüm sayıları Westgard Advisor yazılımı ile testlerin analitik CV ve bias değerlerine göre belirlenmiştir. Unity Real Time®

yazılımına kontrol ihlallerini otomatik saptama komutu verilmiş, böylelikle kontrol sayı ve kuralları rutinde uygulanarak kural ihlallerine zamanında gerekli müdahalede bulunulmuş ve yapılan müdahale kayıt altına alınmıştır. Tüm süreçte CLIA protokolleri sırasıyla takip edilmiş; 26 test için % Bias, % CV ve TAH hesaplanmıştır. Karşılaştırma için Biyolojik Varyasyon kabul kriterleri kullanılmıştır.

3.1. Değerlendirilen Testler

Çalışma için planlanan kontrol prosedürü ile Beckman Coulter AU 5800 analizöründe çalışılan tüm testler 6 ay süreyle izlenmiştir; değerlendirme rutin biyokimya cihazında çalışılan 26 test üzerinden yapılmıştır. Bu testler; Albümin (Alb), Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalın fosfataz (ALP), Aspartat aminotransferaz (AST), Amilaz (Aml), Total Bilirübin (T.Bil), Direkt Bilirübin (D.Bil), Klor (Cl), Kalsiyum (Ca), Demir (Fe), Total kolesterol (T.Kol), Kreatinin (Krea), Magnezyum (Mg), Fosfor (Fosf), Gama glutamil transferaz (GGT), Glukoz (Glu), Kreatin kinaz (CK), HDL kolesterol (HDL), LDL kolesterol (LDL), Laktat dehidrogenaz (LDH), Lipaz (Lip), Potasyum (K), Total protein (TP), Sodyum (Na), Trigliserid (Tg) ve Ürik asit (UA)'dir (9).

Bio-Rad kontrol materyallerinde Na, Cl, Alb, HDL, T.Kol, TP ve Tg parametrelerinin analit konsantrasyonları 2. seviye kontrol materyalinde düşük, 1. seviyede yüksek iken; diğer parametrelerin analit konsantrasyonları 1. seviyede düşük, 2. seviye yüksektir (22).

3.2. Kalite Kontrol Prosedürünün Oluşturulması

Programa tanımlı Westgard Advisor™ hesaplayıcısı, istenilen zaman aralığında istenilen parametreler için % Bias,% CV, Δ SE (kritik sistematik hata) ve sigma (σ) değerlerini hesaplayabilmektedir. Bu veriler doğrultusunda en iyi test performansının sağlandığı analitik kalite güvencesinde (% *analytical quality assurance* % AQA) en uygun P_{ed} ve P_{fr} değerine göre gerekli kontrol kuralı ve kontrol

ölçüm sayısını, hem OPSpecs hem de kritik hata grafikleri yardımıyla otomatik olarak belirleyebilmektedir.

3.3. Değer Dışlamada Kullanılan Kriterler

Her bir kontrol seviyesinde, çalışılan her bir test için 6 aylık sürede n=100 ile n=250 arasında değişen ölçüm sayılarına ulaşılmıştır. Ortalama değerde sapmaya neden olmaması ve standart sapmanın yanlış yüksek saptanmaması için uç değerlerin dışlanmasına karar verilmiştir. Elde edilen ölçüm sayısına göre n=100-200 arasındaki ölçüm sayılarında z-skoru 3.47 ve n=200-400 arasındaki ölçüm sayılarında z-skoru 3.66'yı geçen uç değerler dışlanmıştır (1). Z-skoru; “z = (ölçümden elde edilen değer - ortalama) / SD” formülü ile Unity Real Time programı tarafından otomatik hesaplanmaktadır. Bu dışlamanın haricinde kontrol dışı alarmı veren test sonuçları da ortalama ve standart sapma hesaplamalarına katılmamış, düzeltici faaliyet sonrası tekrarlanan ölçüm sonuçları değerlendirmeye alınmıştır.

Ayrıca ilk değerlendirmeler, kontrol örnekleri çalışılmaya başlandıktan bir ay sonra 21. iş gününde gerçekleştirildiğinden, bazı testlerdeki sistematik sapma ancak bir ayın sonunda fark edilebilmiştir. Geçen bu sürede, üre ve total kolesterol testleri; laboratuvar rutin kontrol prosedürüne göre kontrol içi durumdayken, bir ay sonundaki ilk değerlendirmede bu testlerde yüksek sistematik hata olduğu saptanmıştır. Bu yüzden, ilgili testlere kalibrasyon verilerek kalibrasyon sonrası değerler başlangıç verileri olarak kabul edilmiştir. Kreatinin testinde ise, rutin kontrol prosedürüne göre - 1 SD kontrol limitlerinde sonuçlar elde edilmekteyken, Unity Real Time® programı verilerine göre açıklanamayan çok yüksek negatif bias değerleri gözlemlenmekteydi. Cihaz firması ile yürütülen çalışma sonucunda, sorunun yanlış metoda ait kalibrasyon değerlerinin cihaza tanımlanması kaynaklı olduğu fark edilmiş ve 20 Nisan 2016 tarihinde doğru kalibrasyon değerleri tanımlanmıştır. Aynı şekilde doğru kalibrasyon sonrası değerler, başlangıç verileri olarak kabul edilmiştir. Bu sebeplerden dolayı, total kolesterol ilk ay, kreatinin değerlendirmesinde ise ilk üç ay

verileri eksiktir. Total kolesterol değerlendirmesi 5 ay, kreatinin değerlendirmesi ise 3 aya ait kümülatif veriler üzerinden yapılmıştır.

3.4. Laboratuvarın Rutin İç Kalite Kontrol Prosedürü

Laboratuvarımızda biyokimya testlerinin rutin iç kalite kontrol değerlendirmesi; Beckman Coulter® marka kontrol materyalleri ile firmanın önerdiği ortalama ve standart sapma değerlerine göre yapılmaktadır. Unity Real Time® programı ve programda kullanılan Bio-Rad marka kontrol materyalleri, çalışma amacıyla rutin prosedüre ek olarak kullanılmıştır. Çalışmada belirlenen kontrol kurallarına göre hata saptandığında, cihazın rutin işleyişine müdahale edilerek hata kaynağı araştırılmış ve düzeltici faaliyet gerçekleştirilmiştir. Ancak hasta örneklerinin çalışılma ve raporlanma kararı, laboratuvarın günlük rutin prosedürüyle sorumlu uzman denetiminde olduğundan; gün içi hasta sonuçlarında farklılıkların ortaya çıkmaması ve uzman denetimindeki hasta sonuçları dizisinde (*analytical run*) karışıklıkların meydana gelmemesi için çalışmada kullanılan programın kontrol dışı uyarısına yapılan müdahaleler gün sonunda gerçekleştirilmiştir.

3.6. Çalışmada Kullanılan Kontrol Materyallerinin Özellikleri

İnsan serumu kaynaklı Bio-Rad Lyphochek® biyokimya kontrol materyalleri liyofilize halde temin edilmektedir ve 2-8°C'de son kullanma tarihine kadar stabildir. Kontrol materyalleri, üretici firmanın direktiflerine uygun olarak volümetrik cam pipet yardımıyla rutinde kullanılan deiyonize 5 ml. su ile çözdürülmüş, kapakları sıkıca kapatıldıktan sonra 30-45 dakika oda sıcaklığında ara sıra nazikçe alt üst edilerek bekletilmiştir. Üretici firma; çözdürülmüş formdaki örneklerin, 2-8°C'de saklanması koşuluyla 7 gün stabil olduğunu beyan etmektedir (5). Ancak daha önce yaptığımız ön çalışma deneyimleri, +4°C'de saklanılan çözdürülmüş örneklerde 5. günden sonra şüpheli kesinlik problemleri ortaya çıktığını göstermiştir. Bu nedenle çalışmamızda, çözdürülen örnekler çözdürme işlemini takiben porsiyonlara ayrılmış; porsiyonların ağzı parafilm ile kapatılarak örnekler -20°C'de saklanmıştır. Her iş günü

sabahı, cihaz rutin bakımı ve kontrol prosedürünün tamamlanmasının ardından, oda sıcaklığında 45-50 dk bekletilmiş, ardından en az 7-8 kez alt üst edilmiş kontrol örnekleri, hasta örneği gibi çalışılmıştır.

Kullanılan Westgard Advisor programı; her seviye için ayrı kontrol kuralı ve kontrol ölçüm sayısı belirleyebilmektedir. Çoklu ölçümler; sadece program tarafından N=4 ya da N=6 kontrol ölçüm sayıları önerilen kontrol seviyesinde gerçekleştirilmiş; çoklu ölçüm önerilen testin diğer kontrol düzeyinde farklı bir ölçüm sayısı önerilmediyse tek sefer ölçüm yapılmıştır. Örneğin kreatinin testinin performans değerlendirilmesi için sadece 2. seviyede N=4 kontrol ölçüm sayısı öneriliyorsa, bu test 2. seviye kontrolde iki sefer; 1. seviye kontrolde tek sefer çalışılmıştır. Çoklu ölçümler için ayrı porsiyonlar aynı prosedürle oda ısısında çözdürülmüştür. Örneklerin çalışılması, her iki seviye kontrol materyali ve kontrol ölçüm sayısına göre değişen sayıdaki porsiyonlarında eş zamanlı gerçekleştirilmiştir. Her bir porsiyon cihazda tek bir sefer çalışılmış; böylelikle örneklerin tekrarlayan ölçümlerinin önüne geçilerek, ölçümlerde standardizasyonun yakalanması hedeflenmiştir. Bu işlemlerin hepsi her seferinde aynı kişi tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.6. Lot Numaralarının Takibi

Çalışma süresince Unity Real Time® programı üyeleriyle birlikte aynı lot numaralı kontrol materyali kullanılmış, lot değişikliği meydana gelmemiştir. Reaktif ve kalibratör lot değişiklikleri rutin işlemin bir parçası olarak kabul edilmiştir.

3.7. Çalışma Yöntemi

Çalışma başlangıcında her bir test, çalışma yöntemi, cihazı ve kontrol örneği lotu Unity Real Time® programına tanımlanmıştır. Çalışmamızda yer alan testlerin yöntemleri, birimleri, çalışma materyali ve lot numarası Tablo 2'de gösterilmiştir. Günlük üçüncü parti kontrol sonuçlarını LIS aracılığıyla cihazdan programa aktaran

bağlantı yazılımı ayrı bir bütçe gerektirdiğinden, sonuç verileri programa elle girilmiştir. Manuel veri girişinden kaynaklanabilecek hatalara karşın sonuçlar tekrar kontrol edilmiştir.

Tablo 2. Testlerin birimleri ve laboratuvarımızdaki çalışma yöntemleri

Test Adı	Testin Birimi	Çalışma Yöntem
Alb	g/dL	Kolorometrik BCG
ALT	IU/L	IFCC (ve/veya PLP Aktivasyon)
ALP	IU/L	IFCC AMP Buffer
AML	IU/L	CNP-Trioz CNPG3
AST	IU/L	IFCC (ve/veya PLP Aktivasyon)
D.bil	mg/dL	Kolorometrik Diazo metot
T.bil	mg/dL	Kolorometrik Diazo metot
Cl	mEq/L	ISE indirect
Ca	mg/dL	Kolorometrik Arsenoazo III
HDL	mg/dL	Enzimatik immünoinhibisyon
T.Kol	mg/dL	-CHO-POD
CK	IU/L	Kreatin kinaz/Modifiye IFCC metot
Krea	mg/dL	Modifiye Jaffe, Kinetik
GGT	IU/L	G-Glutamil karboksi nitroanalide
Glu	mg/dL	Heksokinaz
Fe	µg/dl	Kolorometrik TPTZ
LDH	IU/L	LDH (L-P) IFCC
Lip	IU/L	Enzimatik 1,2-digiserid
Mg	mEq/L	Xylidyl blue
K	mEq/L	ISE indirekt
Fosf	mg/dL	Fosfomolibdat
TP	g/dL	Büret
LDL	mg/dL	Enzimatik immünoinhibisyon
Na	mEq/L	ISE indirekt
Tg	mg/dL	GPO-POD
U.A	mg/dL	Urikaz

Albümin(Alb), Alanin aminotransferaz(ALT), Alkalın fosfataz(ALP), Aspartat aminotransferaz(AST), Amilaz(Aml), Total Bilirübin (T.Bil), Direk Bilirübin (D.Bil), Klor(Cl), Kalsiyum(Ca), Demir(Fe), Total kolestrol(T.Kol), Kreatin (Krea), Magnezyum(Mg), Fosfor(Fosf), Gama glutamin transferaz (GGT), Glukoz(Glu), Kreatin kinaz(CK), HDL kolesterol(HDL), LDL kolesterol(LDL), Laktat dehidrogenaz(LDH), Lipaz(Lip), Potasyum(K), Total protein(TP), Sodyum(Na), Trigliserid (Tg) ve, Ürik asit(UA), g/dL(gram/desilitre), mg/dL(miligram/desilitre), mEq/L(miliekivalan/litre) , IU/L(Uluslararası birim/litre), µg/dl(mikrogram/desilitre)

Tablo 3' te çalışmamızda yer alan testlerin; BV Minimum, Desirable ve Optimum spesifikasyonlarına ait %TEa, % Bias ve %CV değerleri yer almaktadır.

Tablo 3. Testlerin, biyolojik varyasyon minimum, desirable ve optimum spesifikasyonlarına göre; %TEa, % Bias ve %CV değerleri

Test Adı	Minimum Spesifikasyonlar			Desirable Spesifikasyonlar			Optimum Spesifikasyonlar		
	CV(%)	B(%)	TEa(%)	CV(%)	B(%)	TEa(%)	CV(%)	B(%)	TEa(%)
Alb	2,4	2,1	6,1	1,6	1,43	4,07	0,8	0,7	2,0
ALT	14,6	17,2	41,2	9,7	11,48	27,48	4,9	5,7	13,7
ALP	4,8	10,1	18,1	3,23	6,72	12,04	1,6	3,4	6,0
AML	6,5	11,1	21,9	4,4	7,4	14,6	2,2	3,7	7,3
AST	9,2	9,8	25,0	6,15	6,54	16,69	3,1	3,3	8,3
D.bil	27,6	21,3	66,8	18,4	14,2	44,5	9,2	7,1	22,3
T.bil	16,4	13,4	40,4	10,9	8,95	26,94	5,5	4,5	13,5
Cl	0,9	0,7	2,2	0,6	0,5	1,5	0,3	0,3	0,75
Ca	1,4	1,3	3,6	1,05	0,82	2,55	0,5	0,4	1,3
HDL	5,5	8,4	17,4	3,65	5,61	11,63	1,8	2,8	5,8
T.Kol	4,5	6,2	13,5	2,98	4,1	9,01	1,5	2,1	4,5
CK	17,1	17,3	45,5	11,4	11,5	30,3	5,7	5,8	15,2
Krea	4,5	5,9	13,4	2,98	3,96	8,87	2,8	3,2	7,7
GGT	10,1	16,6	33,2	6,7	11,06	22,11	3,4	5,5	11,1
Glu	4,2	3,5	10,4	2,8	2,34	6,96	1,4	1,2	3,5
Fe	20,0	13,2	46	13,3	8,8	30,7	6,7	4,4	15,3
LDH	6,5	6,5	17	4,3	4,3	11,4	2,2	2,2	5,7
Lip	24,2	17,0	56,8	16,1	11,31	37,88	8,1	5,7	19
Mg	2,7	2,8	7,2	1,8	1,8	4,8	0,9	0,9	2,4
K	3,5	2,7	8,4	2,3	1,81	5,61	1,2	0,9	2,8
Fosf	6,1	5,1	15,2	4,08	3,38	10,11	2,0	1,7	5,1
TP	2,1	2,0	5,4	1,38	1,36	3,63	0,7	0,7	1,8
LDL	5,9	8,2	17,8	3,9	5,46	11,9	2,0	2,7	6,0
Na	0,5	0,3	1,1	0,3	0,23	0,73	0,2	0,1	0,37
Tg	14,9	14,4	39	9,95	9,57	25,99	5,0	4,8	13
U.A	6,5	7,3	18	4,3	4,87	11,97	2,2	2,4	6,0

Albümin(Alb), Alanin aminotransferaz(ALT), Alkalın fosfataz(ALP), Aspartat aminotransferaz(AST), Amilaz(Aml), Total Bilirübin (T.Bil), Direk Bilirübin (D.Bil), Klor(Cl), Kalsiyum(Ca), Demir(Fe), Total kolesterol(T.Kol), Kreatinin (Krea), Magnezyum(Mg), Fosfor(Fosf), Gama glutamin transferaz (GGT), Glukoz(Glu), Kreatin kinaz(CK), HDL kolesterol(HDL), LDL kolesterol(LDL), Laktat dehidrogenaz(LDH), Lipaz(Lip), Potasyum(K), Total protein(TP), Sodyum(Na), Trigliserid (Tg) ve Ürik asit(UA),

% TEa , % B ve % CV için desirable spesifikasyonlarına ait değerlerin tümü Biyolojik Varyasyon datalarından elde edilmiştir (29).

Minimum spesifikasyon % TEa , % B ve % CV; Albümin (Alb), Amilaz (Aml), Kalsiyum (Ca), Klor (Cl), Magnezyum (Mg), LDL kolesterol (LDL), Total protein (TP), Sodyum (Na), Potasyum (K) testlerine ait değerler doğrudan Biyolojik Varyasyon datalarından elde edilmiştir (30). Geri kalan Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalin fosfataz (ALP), Aspartat aminotransferaz (AST), Total Bilirubin (T.Bil), Direk Bilirubin (D.Bil), Demir (Fe), Total kolestrol (T.Kol), Kreatinin (Krea), Fosfor (Fosf), Gama glutamin transferaz (GGT), Glukoz (Glu), Kreatin kinaz (CK), HDL kolesterol (HDL) Laktat dehidrogenaz (LDH), Lipaz (Lip), Trigliserid (Tg) ve Ürik asit (UA) testlerine ait değerler Biyolojik Varyasyon Desirable datalarındaki verilerden aşağıdaki formüllerde yerine konarak hesaplanmıştır (29).

$\%CV < 0.75CV_w \rightarrow$ Minimum spesifikasyon

$\%B < 0.375(CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} \rightarrow$ Minimum spesifikasyon

$\%TEa < 0.375 (CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} + 1.65 (0.75CV_w) \rightarrow$ Minimum spesifikasyon

%TEa: İzin verilen toplam hata; test için belirlenmiş bir kalite gerekliliği

%Bias: Gerçeklikten sapma belirteci

%CV: Metotta gözlemlenen impresizyon

CV_w: Birey-içi Biyolojik Varyasyon

CV_b: Bireyler-arası Biyolojik Varyasyon

1.65: %95 güven aralığı için bu değeri alan katsayı

Biyolojik Varyasyon Optimum spesifikasyon % TEa , % B ve % CV; Albümin (Alb), Amilaz (Aml), Kalsiyum (Ca), Klor (Cl), Magnezyum (Mg), LDL kolesterol (LDL), Total protein (TP), Sodyum (Na), Potasyum (K) testlerine ait değerler doğrudan Biyolojik Varyasyon datalarından elde edilmiştir (31). Geri kalan Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalin fosfataz (ALP), Aspartat aminotransferaz (AST),

Total Bilirubin (T.Bil), Direk Bilirubin (D.Bil), Demir (Fe), Total kolesterol (T.Kol), Kreatinin (Krea), Fosfor (Fosf), Gama glutamin transferaz (GGT), Glukoz (Glu), Kreatin kinaz (CK), HDL kolesterol (HDL), Laktat dehidrogenaz (LDH), Lipaz (Lip), Trigliserid (Tg) ve Ürik asit (UA) testlerine ait değerler Biyolojik Varyasyon Desirable datalarındaki verilerden aşağıdaki formüllerde yerine konarak hesaplanmıştır (29).

$$\%CV < 0.25CV_w \rightarrow \text{Optimum spesifikasyon}$$

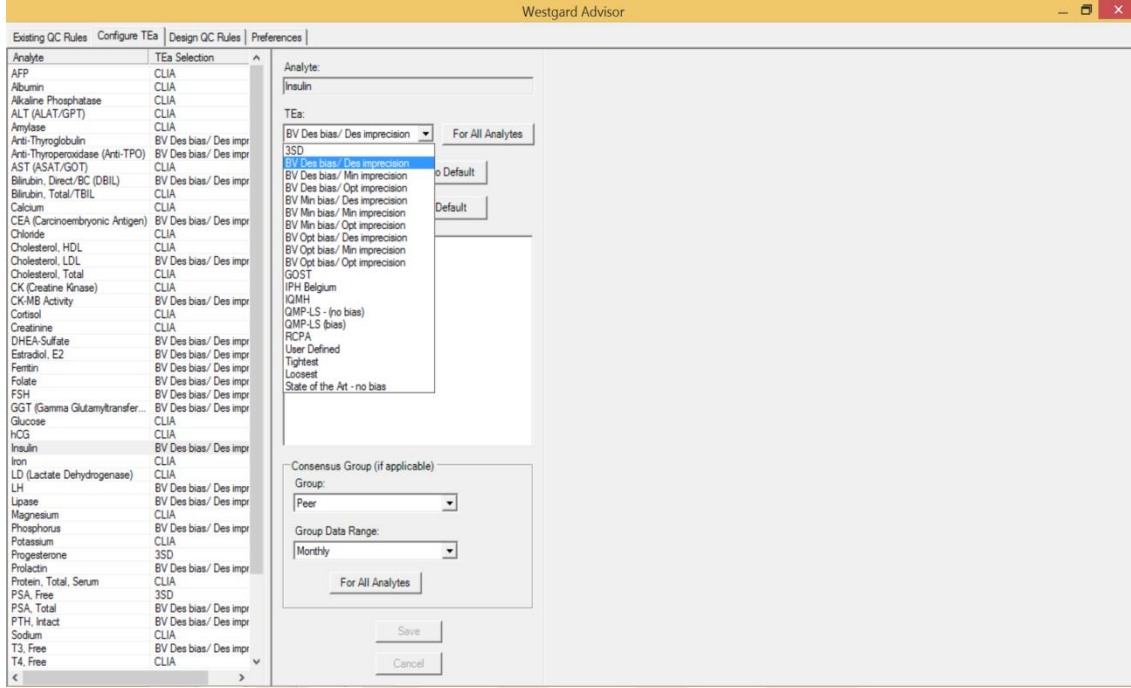
$$\%B < 0.125(CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} \rightarrow \text{Optimum spesifikasyon}$$

$$\%TEa < 0.125(CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2} + 1.65(0.25CV_w) \rightarrow \text{Optimum spesifikasyon}$$

Değerlendirme Westgard Advisor yazılımından alınan raporlar üzerinden gerçekleştirilmiştir. TAH, %CV, %bias değerlerinin detaylı incelenebilmesi için 03.02.16-03.08.16 tarih aralıklarına ait kümülatif raporlar oluşturulmuştur. Çalışmamız CLIA protokollerine göre takip edilmiştir. Bütün testler için TAH, %CV, %bias hesaplanmış ve karşılaştırma için Biyolojik Varyasyon kabul kriterleri (Minimum, Desirable ve Optimum) kullanılmıştır. Her bir testin her seviyesi için toplam analitik hata (TAH) " $TAH = \% bias + 1.65 \times CV$ " formülü excel programına tanımlanarak hesaplanmıştır. Bu hesaplamadaki % bias değeri, değerlendirme sonucu elde edilen bias değerlerinin mutlak değeri olarak alınmıştır. 1.65; %95 güven aralığı için bu değeri alan katsayıdır. Elde edilen bu raporlarda; seçilen seviye için gözlemlenen % bias, %CV değerleri ile Biyolojik Varyasyon; Minimum, Desirable ve Optimum kabul kriterlerine göre önerilen kontrol kural ve sayıları yer almaktadır.

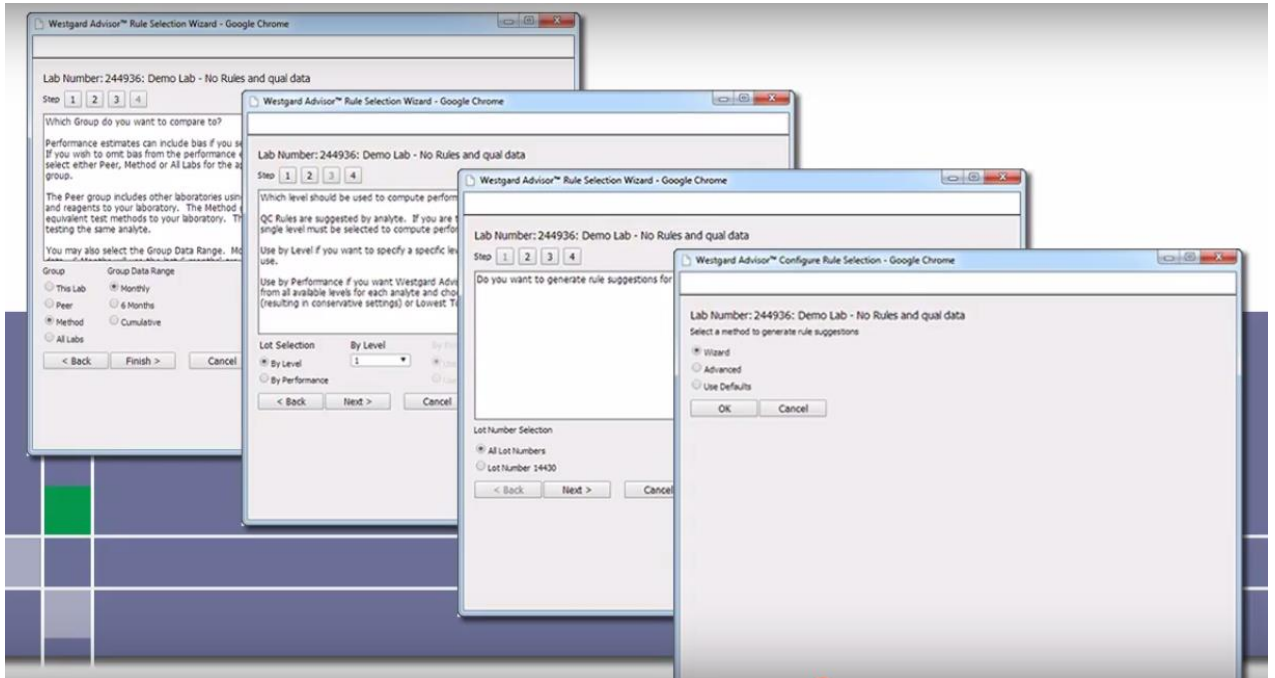
Raporlar elektronik ortamda temel iki basamak olarak hazırlanmış ve kaydedilmiştir. İlk basamakta kullandığımız yazılım programından Şekil 3'de gösterildiği gibi her test için BV spesifikasyonlarına göre TEa seçilmiştir.

Şekil 3. Her test için TEa konfigürasyonunun belirlenmesi



İkinci basamak ise Şekil 4'te gösterildiği gibi; yazılım programından kıyaslamaların yapılacağı grubun, KK seviyesinin, çalışmanın gerçekleştirildiği tarihin seçilip, bunlara göre testlerin performans raporunun alınmasından oluşmuştur

Şekil 4. Testlerin performans raporunun alınması



4. BULGULAR

6 aylık değerlendirme sonucu CLIA protokolleri takip edilerek rutin biyokimya laboratuvarımızda çalıştığımız seviye 1 ve seviye 2 kontrol materyallerine ait testler karşılamış oldukları BV (Minimum, Desirable, Optimum) TEa Kabul Kriterlerine göre toplu halde tablo 4' te sunulmuştur.

Tablo 4. BV (Optimum, Desirable, Minimum) TEa Kabul Kriterini karşılayan seviye 1 ve 2 kontrol materyallerine ait testlerin sınıflandırılması

Biyolojik Varyasyon Kabul Kriterleri	Seviye 1	Seviye 2
Optimum Spesifikasyon TEa	ALT, D.Bil, T.Bil, HDL, T.Kol, CK, GGT, Fe, Lip, Tg, U.A	ALT, AML, AST, D.Bil, T.Bil, CK, Krea, GGT, Fe, Lip, Tg, U.A
Desirable Spesifikasyon TEa	AML, AST, Glu, LDH, Mg, K, Fosf, LDL	ALP, Ca, HDL, Glu, LDH, Mg, K, Fosf
Minimum Spesifikasyon TEa	—	T. Kol

Seviye 1 ve 2 kontrol materyallerine ait testlerin; Tablo 5 ve 6 de BV optimum spesifikasyonu, tablo 7 ve 8 de BV desirable spesifikasyonu kriterlerini karşılayanları sırasıyla % CV, % Bias ve % TAH ve TEa kıyaslamalarıyla birlikte verilmiştir.

Laboratuvarların her bir test için toplam hatalarının (TAH), kriter olarak kabul edilen TEa değerlerinden düşük olması hedeflenmelidir (12, 22). Tablo 5 incelendiğinde; BV optimum TEa kabul kriterlerine göre seviye 1 kontrol materyali performans değerlendirmemizin sonucunda; ALT, D.bil, T.Bil, HDL, T.Kol, CK, GGT, Fe, Lip, Tg, ve U.A olmak üzere toplam 11 testin TAH değerleri BV optimum TEa değerlerinin altında bulunmuştur. Bununla birlikte 11 testten; ALT, T. Bil, HDL, GGT,

Fe, Tg olmak üzere sadece 6 test hem optimum % bias hem de optimum %CV hedef değerlerini yakalayabilmiştir.

Optimum spesifikasyonları yakalayamayan değerler ***kalin punto ve italik*** olarak belirtilmiştir.

Tablo 5: BV Optimum TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 1 kontrol materyali testleri

Test Adı	Seviye 1 %CV	Optimum % CV	Seviye 1 % Bias	Optimum % Bias	Seviye 1 TAH	Optimum TEa
ALT	3,04	4,9	6,33	5,7	11,35	13,7
D.Bil	2,98	9,2	0,171	7,1	5,09	22,3
T.Bil	1,3	5,5	4,68	4,5	6,83	13,5
HDL	2,06	1,8	-0,032	2,8	3,43	5,82
T.Kol	1,16	1,5	0,032	2,1	1,95	4,5
CK	1,4	5,7	-5,37	5,8	7,68	15,2
GGT	1,61	3,4	2,38	5,5	5,04	11,1
Fe	1,35	6,7	-5,78	4,4	8,01	15,3
Lip	4,16	8,1	-0,369	5,7	7,23	19
Tg	3,29	5,0	-5,03	4,8	10,46	13
U.A	1,6	2,2	-1,44	2,4	4,08	6,0

Tablo 6 incelendiğinde; BV optimum TEa kabul kriterlerine göre seviye 2 kontrol materyali performans değerlendirmemizin sonucunda; ALT, AST, Aml, D.Bil, T.Bil, Krea, CK, GGT, Fe, Lip, Tg, ve U.A olmak üzere toplam 12 testin TAH değerleri BV optimum TEa değerlerinin altında bulunmuştur. Buna karşın sadece;

ALT, AST, Aml, D.Bil, T.Bil, CK, GGT, Tg, ve U.A olmak üzere 9 testin hem optimum %bias hem de optimum %CV hedef değerlerinin altında bulunmuştur. Optimum spesifikasyonları yakalayamayan değerler ***kalin punto ve italik*** olarak belirtilmiştir.

Tablo 6: BV Optimum TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 2 kontrol materyali testleri

Test Adı	Seviye 2 %CV	Optimum % CV	Seviye 2 % Bias	Optimum % Bias	Seviye 2 TAH	Optimum TEa
ALT	1,57	4,9	1,49	5,7	4,08	13,7
Aml	1,49	2,22	0,30	3,7	2,76	7,3
AST	1,64	3,1	0,94	3,3	3,65	8,3
D.Bil	2,53	9,2	-3,79	7,1	7,96	22,3
T.Bil	1,52	5,5	-1,93	4,5	4,44	13,5
CK	0,97	5,7	-0,52	5,8	2,12	15,2
Krea	2,11	2,8	-3,47	3,2	6,95	7,70
GGT	1,57	3,4	-1,06	5,5	3,65	11,1
Fe	2,73	6,7	-6,12	4,4	10,62	15,3
Lip	3,73	8,1	-9,20	5,7	15,35	19
Tg	3,54	5,0	-0,78	4,8	6,62	13
U.A	1,98	2,2	1,24	2,4	4,51	6,0

Tablo 7'de BV desirable kabul kriterlerine göre seviye 1 kontrol materyali performansı değerlendirilmiştir. Aml, AST, Glu, LDH, Mg, K, LDL ve Fosf olmak

üzere toplam 8 testin TAH değerleri BV Desirable TEa değerlerinin altında bulunmuştur. Bu testlerden BV desirable TEa ile birlikte desirable % bias ve % CV hedef değerleri karşılayan sadece Fosf ve LDH testleri olmuştur. Desirable spesifikasyonlarını yakalayamayan değerler ***kalin punto ve italik*** olarak belirtilmiştir.

Tablo 7: BV Desirable TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 1 kontrol materyali testleri

Test Adı	Seviye 1 %CV	Desirable % CV	Seviye 1 % Bias	Desirable % Bias	Seviye 1 TAH	Desirable TEa
Aml	1,65	4,4	8,41	7,4	11,13	14,6
AST	2,61	6,15	-8,31	6,54	12,62	16,69
Glu	2,09	2,8	-3,45	2,34	6,90	6,96
LDH	3,76	4,3	-0,29	4,3	6,49	11,4
Mg	1,87	1,8	-1,55	1,8	4,64	4,8
K	1,03	2,3	2,54	1,81	4,24	5,61
Fosf	2,73	4,08	-2,64	3,38	7,14	10,11
LDL	4,85	3,9	3,53	5,46	11,53	11,9

Tablo 8' de BV Desirable Kabul Kriterlerine göre seviye 2 kontrol materyali performansı değerlendirilmiştir. ALP, Ca, HDL, Glu, LDH, Mg, Fosf, K olmak üzere toplam 8 testin TAH değerleri BV Desirable TEa değerlerinin altında bulunmuştur. Bu

testlerden BV desirable TEa, % bias ve % CV hedef değerlerini karşılayanlar ise sadece HDL, LDH, Fosf, K testleridir. Desirable spesifikasyonları yakalayamayan değerler ***kalın punto ve italik*** olarak belirtilmiştir.

Tablo 8: BV Desirable TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 2 kontrol materyali testleri

Test Adı	Seviye 2 %CV	Desirable % CV	Seviye 2 % Bias	Desirable % Bias	Seviye 2 TAH	Desirable TEa
ALP	4,70	3.23	4,63	6.72	12,39	12,04
Ca	1,34	1.05	0,22	0.82	2,43	2,55
HDL	3,42	3.65	-1,92	5.61	7,56	11,63
Glu	1,87	2.8	-2,75	2.34	5,84	6,96
LDH	2,70	4.3	-2,41	4.3	6,87	11,4
Mg	1,92	1.8	-0,68	1.8	3,84	4,8
K	1,31	2.3	1,58	1.81	3,74	5,61
Fosf	2,49	4.08	1,38	3.38	5,49	10,11

Tablo 9' da BV **minimum** TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 2 kontrol materyali performansı değerlendirilmiştir. Sadece T.Kol testinin TAH ve % CV değerleri BV minimum spesifikasyonlarını yakalamıştır. T.Kol % bias değeri minimum

spesifikasyonunu yakalayamadığından ***kalin punto ve italik*** olarak belirtilmiştir. Seviye 1 kontrol materyali BV Minimum TEa karşılayabilen herhangi bir test yoktur.

Tablo 9: BV Minimum TEa kabul kriterlerini karşılayan seviye 2 kontrol materyali testleri

Test Adı	Seviye 2 %CV	Minimum % CV	Seviye 2 % Bias	Minimum % Bias	Seviye 2 TAH	Minimum TEa
T.Kol	1,48	4,5	-7,67	6,2	10,11	13,5

Tablo 10 ve 11; 6 aylık kümülatif performans değerlendirmesi sonucu hiçbir BV kriterini karşılayamamış testleri göstermektedir. Seviye 1 ve 2 kontrol materyali değerlendirmesi sırasıyla tablo 10 ve 11'de yer almaktadır. Altı aylık kümülatif gözlem boyunca her iki seviye kontrol materyali için Alb, TP, Cl ve Na testlerine ait hiçbir TAH değeri, hedef BV TEa kriterlerini sağlayamamıştır. Bununla birlikte seviye 1 kontrol materyali analizi sonrası Alb, TP, Cl ve Na testlerine ek olarak Ca, Krea ve ALP testleri TAH değerleri, BV hedef TEa değerlerini yakalayamamıştır.

Tablo 10: Hiçbir BV kriterini sağlayamayan seviye 1 kontrol materyali testleri

Test Adı	Seviye 1 %CV	Minimum % I	Seviye 1 % Bias	Minimum % Bias	Seviye 1 TE	Minimum TEa
Alb	2	2,4	-5,84	2,1	9,14	6,1
ALP	4,91	4,8	10,5	10,1	18,60	18,1
Cl	0,89	0,9	2,15	0,7	3,62	2,2
Ca	1,21	1,4	-1,69	1,3	3,69	3,6
Krea	2,66	4,5	-12,9	5,9	17,29	13,4
TP	1,92	2,1	-3,06	2,0	6,23	5,4
Na	0,96	0,5	2,5	0,3	4,08	1,1

Tablo 11: Hiçbir BV kriterini sağlayamayan seviye 2 kontrol materyali testleri

Test Adı	Seviye 2 %CV	Minimum % CV	Seviye 2 % Bias	Minimum % Bias	Seviye 2 TAH	Minimum TEa
Alb	1,74	2,4	3,70	2,1	6,57	6,1
Cl	1,16	0,9	0,49	0,7	2,40	2,2
TP	2,21	2,1	4,01	2,0	7,66	5,4
Na	1,05	0,5	1,61	0,3	3,34	1,1

Tablo 12 'de BV optimum spesifikasyonu hedefini tutturana testler için önerilen kalite kontrol prosedürü verilmiştir. Optimum spesifikasyon TEa, CV ve bias değerleri diğer spesifikasyonların değerleri ile karşılaştırılınca en dar aralığa sahiptir. Tablo 13'te bu kriterleri sağlayabildiğimiz testlerin performansının sürdürülmesi için önerilen kalite kontrol kural(lar)ı, gereken kalite kontrol ölçüm sayısı (N), hata saptama olasılığı (Ped) ve hatalı ret olasılığı (Pfr) değerleri yer almaktadır.

Tablo 12. BV Optimum spesifikasyonunu karşılayan seviye 1 ve 2 kalite kontrol testleri için önerilen kalite kontrol prosedürü

Test	Seviye 1				Seviye 2			
	Önerilen kural	N	Ped	Pfr	Önerilen kural	N	Ped	Pfr
ALT	1-2s	4	0,369	0,171	1-5s	2	0,984	0
D.Bil	1-5s	2	0,948	0	1-5s	2	0,933	0
T.Bil	1-5s	2	0,998	0	1-5s	2	1	0
HDL	1-3s/2-2s/R-4S/4-1s/8-X	4	0,500	0,039	1-3s/2-2s/R-4S/4-1s/8-X	4	NA	0,039
CK	1-4s	2	0,991	0	1-5s	2	1	0
GGT	1-3s	2	0,949	0,006	1-4s	2	0,947	0
Fe	1-4s	2	0,994	0	1-3s/2-2s/R-4S/3-1s/12-X	6	0,948	0,089
Lip	1-3s/2-2s/R-4S/4-1s	2	0,955	0,012	1-2s	4	0,500	0,171
TG	1-2s	4	0,369	0,171	1-3s/2-2s/R-4S/3-1s/12-X	6	0,968	0,089
U.A	1-3s/2-2s/R-4S/4-1s/8-X	4	0,500	0,039	1-2s	4	0,369	0,171

TARTIŞMA

Hastaneye başvuran bireylerin yaklaşık % 80'inden laboratuvar tetkiki istenmektedir (32). Bu durum göz önüne alındığında her bir testin toplam test süreci kalitesinin artırılarak, hataların önlenmesi büyük önem arz etmektedir. Tekrar test istemi, gereksiz tedavi girişimleri, para, zaman, iş gücü kaybı ve laboratuvara güvensizlik gibi problemlerin azalması da TTS kalitesinin artırılmasıyla mümkündür.

Laboratuvar yetkilileri TTS'ni etkileyen hata kaynaklarını tespit etmek ve düzeltmekle sorumludurlar. Analitik hatalar TTS'inde oluşabilecek hataların % 21'ini oluştursa da bu hataların yönetimi pre-analitik ve post-analitik hataların yönetiminden daha kolay olabilmektedir (21,33). Çünkü analitik kalite yönetiminde kalite kontrol prosedürleri ve bir takım kalite planlama araçları tanımlanmıştır.

Laboratuvarların DKK değerlendirmelerinden elde edilen bias ve analitik CV'lerinden hesaplanan TAH, analitik kalite spesifikasyonu olarak tanımlanmıştır. Hesaplanan bu TAH'nın rastgele ve sistematik hatayı (impresizyon ve bias) kapsadığı ve laboratuvar tarafından hedeflenmiş olan TE_a (CLIA, BV, Rilibak, vs.) değerini aşarsa performansın kabul edilmemesi gerektiği belirtilmiştir. DKK materyalleri bilinmeyen konsantrasyonları içerdiği için İKK materyallerine göre biasa (yanlılığa) daha az izin verir. Bununla birlikte çoğu laboratuvar, bias değerlendirmesini pahalı ve uygulanması zor olarak nitelendirmektedir. Yeterli sayıda veri mevcudiyetinde, hesaplanarak elde edilen bias, laboratuvarlar tarafından yapılacak düzeltici aktivitelerle elimine edilebilir. Bu durumda, kılavuz; laboratuvarın kontrol prosedür tanımlamalarını, biası “sıfır” varsayarak yapmalarını önermiştir. Ancak kalite kontrol prosedür uygulamaları, laboratuvar ölçüm prosedürünün uygulanması sırasında başlangıç baz çizgisinden kayma ve sapmaları belirleyecek özellikte olmalıdır (5). Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmada, kendi ölçüm yöntemlerimizin daha kısa zamanda; biasını hesaplamak ve düzeltici aktivitelerini sağlamak amaçlı İKK (üçüncü parti kontrol) verilerinin kullanılması irdelenmiştir. Bu bağlamda her test için her gün eş gruptan elde edilmiş bias değerleri kıymetli olabilir. Örneğin; günlük girilen verilerin sonuçlandırıldığı bir karşılaştırma raporundan elde edilen bias değerleriyle sorunun cihaz, kişi ya da yöntemden mi kaynaklandığı

üzerine bir beyin fırtınası yapılabilir. Ancak bu bias değerlerinin, içindeki madde konsantrasyonları bilinen kontrol serumlarıyla yapılması ayrıca biasa (yanlılık) neden olabilir.

Biyolojik varyasyon dışındaki tüm analitik kalite spesifikasyonları sadece analitik evrede TAH ile belirlenen TEa kıyaslamasında kullanılmaktadır. Biyolojik varyasyon verilerinin klinik laboratuvarlarda kullanımı TTS'nin her evresinde mümkün olabilmektedir. Ancak farklı örnek tiplerinde, sağlık ve hastalık durumlarında biyolojik varyasyon verilerinin gerek sağlanması ve artırılması gerekse güncellenmesi için bu konuda yapılacak çok sayıda nitelikli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilecek verilerin; analitlerin birey-içi ve bireyler-arası ve ayrıca sağlık ve hastalık durumlarındaki değişkenliğini saptaması gerektiğinden çalışmaların metodolojisi, standardizasyonu ve sürdürülebilirliği oldukça zor ve zahmetlidir.

Analitik kalite performansının değerlendirilmesinde BV'a göre 3 farklı kalite spesifikasyonu opsiyonunun olması laboratuvarlar için önemli bir avantajdır. BV minimum spesifikasyonu (min impresizyon/min bias) en geniş sınırlara sahip olduğundan laboratuvarlar tarafından gerçekleştirilmesi en kolay olan hedef olarak bilinmektedir. Öte yandan BV desirable spesifikasyonu (des impresizyon/des bias) genel olarak her laboratuvarın gerçekleştirmeyi hedeflediği bir spesifikasyondur. BV optimum spesifikasyonu (opt impresizyon/opt bias) ise en dar sınırlara sahip ve gerçekleştirilmesi en zor olanıdır. Ayrıca BV optimum spesifikasyon hedeflerinin sağlanabildiği testlerde diğer spesifikasyonları (minimum ve desirable) ve BV desirable spesifikasyon hedeflerinin sağlanabildiği testlerde ise BV minimum hedefleri zaten gerçekleştirdiği bilinmektedir ve çalışmamızın test performans sınıflamaları bu bilgiye göre yapılmıştır (34). Gerçekleştirilmesi en güç olan optimum spesifikasyonu sağlayan testlerin kalite hedefinin sürdürülmesi için gereken kalite kontrol prosedürü (kalite kontrol ölçüm sayısı, uygulanacak kalite kontrol kuralları ve kuralların hata saptama ve ret olasılıkları) verilmiştir. Laboratuvarımızda bu testler için TEa hedefinin BV optimum spesifikasyonuna göre devam ettirilmesi ve genel olarak laboratuvarların gerçekleştirmek istediği BV desirable hedefinin sağlandığı testlerin analitik kalitesinin sürdürülmesi uygun ve faydalı olabilir. BV minimum spesifikasyonu sağlayan ve hiçbir BV kriterini karşılayamayan testlerin ise en

azından BV desirable spesifikasyon kriterlerini sağlaması için gereken prosedürlerin geliştirilmesi ve uygulanması yaptığımız bu çalışma sonrası hedeflerimiz arasında yer almaktadır.

Çalışmamızda her iki kontrol seviyesi için laboratuvarımızın analitik CV ve/veya biası, BV 'a göre izin verilebilir CV ve/veya biastan daha yüksek bulunsa dahi temel olarak BV kriterlerine göre $TAH < TEa$ hedefi belirlenmiş ve değerlendirmeler bunun üzerinden yapılmıştır.

Bu çalışmada CV_w ve CV_b ve bunlardan hesaplanan toplam izin verilebilir CV değerleri BV datalarından elde edilmiştir. **Seviye 1** kontrol materyali için 11 test (ALT, D.bil, T.bil, HDL, T.Kol, CK, GGT, Fe, Lip, Tg, U.A) BV optimum, 8 test (Aml, AST, Glu, LDH, Mg, K, Fosf, LDL) ise BV desirable TEa değerlerini karşılamıştır. Alb, ALP, Cl, Ca, Krea, TP ve Na; 7 test ise hiçbir BV kabul kriterlerini karşılayamamıştır.

Seviye 2 kontrol materyali için 12 test (ALT, Aml, AST, D.bil, T.bil, CK, Krea, GGT, Fe, Lip, Tg, U.A) BV optimum, 8 test (ALP, Ca, HDL, Glu, LDH, Mg, K, Fosf) ise BV desirable, 1 test (T.Kol) ise BV minimum TEa değerlerini karşılamıştır. 4 test: (Alb, Cl, TP ve Na) ise hiçbir BV kabul kriterlerini karşılayamamıştır.

Çalışmamızda her iki kontrol seviyesi için Alb, Cl, TP ve Na parametreleri kabul edilemez performans göstermiştir ($TAH > TEa$). Ayrıca seviye 1 kontrol materyali için ALP, Ca, Krea test performansları da kabul edilebilir sınırlar dışında bulunmuştur ($TAH > TEa$).

Öte yandan, bu çalışmada diğer daha geniş analitik kalite hedef kriterleri yerine (CLIA, Türkiye, vs.) biyolojik varyasyona dayalı daha katı analitik kalite hedefleri seçilmiştir. Biyolojik varyasyona dayalı kalite hedeflerinin bazıları sürekli değişen laboratuvar kaynakları ve "güncel yaklaşımlar (state of the art)" göz önünde bulundurulduğunda gerçekçi olmayabilir. Örneğin; Fraser, kesinlik, bias ve total hata limitlerini biyolojik varyasyondan faydalanılarak hesaplanmaktadır (20). Fakat kesinlik, bias ve total hata limitlerinden oluşan üç aşamalı bu model ile, var olan metodoloji ve teknoloji kullanılarak Tg gibi bazı testlerde genel kalite spesifikasyonları kolaylıkla karşılanabilirken Ca, Na ve Cl gibi bazı testlerde karşılanamayabilir.

Analitik evre performansının altı sigma kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada HDL testi için sigma değerleri TEa kriterleri biyolojik varyasyona göre seçilerek hesaplandığında düşük performans, CLIA' ya göre seçilerek hesaplandığında ise oldukça iyi bir performans göstermiştir (35).

Bal C. ve ark. (36) yaptıkları bir çalışmada aynı marka ve model üç ayrı cihazda 10 adet biyokimya parametresinin internal ve eksternal kalite kontrol verilerinden faydalanarak ölçüm belirsizliklerini hesaplamışlar ve hesapladıkları bu değerleri Fraser ve CLIA'nın % TEa değerleriyle karşılaştırmışlardır. Her üç cihazda da Alb, Na, TP ve Krea testlerinde, biyolojik varyasyon temelli kalite spesifikasyonlarını karşılayamamalarının nedenini hedeflenen TEa limitlerinin düşük olmasına bağlamışlardır. Benzer şekilde biz de çalışmamızda her iki kontrol seviyesi için Alb, Na, TP, Cl, testlerinde BV TEa hedeflerini karşılayamazken, çalışmamız öncesi laboratuvarımızda belirlediğimiz CLIA TEa hedeflerini karşılayabildik.

"Güncel yaklaşım" konsensusuna göre indirekt iyon selektif elektrot yöntemi ile çalışılan Na ve Cl gibi elektrolitlerin BV TEa kriterlerini karşılamalarının oldukça zor olduğu yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (37,38). Biz de çalışmamızda bu elektrolitler için biyolojik varyasyon TEa kriterlerini aştık. Ancak, temizlik sisteminin gözden geçirilmesi, bakım protokollerinin artırılması, su arındırma ve sarf malzemelerinin incelenmesi, vb. gibi detayların daha iyi denetlenmesiyle bu parametreler için istenilen hedeflere ulaşmak mümkün olabilir (38).

Çalışmamızda kontrol örneklerindeki analit konsantrasyonuna bağlı olarak her iki seviye için farklı TAH değerleri elde edilmiştir. Seviye 1 kontrol materyali için BV TEa kalite spesifikasyonlarını karşılayamayan 7 test, seviye 2 için ise 4 test mevcuttur. Örneğin çalışmamızda ALP ve Ca testlerinin seviye 1 kontrol örneği sonuçları biyolojik varyasyon minimum spesifikasyonu TEa değerini karşılayamamıştır. Analitik evre performansının altı sigma kullanılarak değerlendirildiği ve bias değerlerinin 6 aylık DKK sonuçlarından hesaplandığı bir çalışmada; ALP testinin İKK örneği normal düzey sigma değeri: 2.79, patolojik düzey sigma değeri: 4.24 olarak bulunmuştur (35).

Biswas S.S. ve ark. (39) iki farklı analizörde ortak çalışılan 10 biyokimya parametresinin impresizyon, bias ve TAH'ını değerlendirdikleri çalışmalarında ALP

testi için BV kalite spesifikasyonunu karşılayamamışlardır. Aynı analitin farklı konsantrasyonlarındaki CV ve TAH değerlerinin hesaplanması zahmetli ve maliyetli olsa da o analitin performansının kontrolünde daha güvenilir bir değerlendirme sağlamaktadır. Buna ilave olarak çalışmamızda İKK sonuçlarının eş grup ortalamaları ile günlük olarak karşılaştırıldığı laboratuvarlar-arası program değerlendirmelerinden aylık bias değerleri hesaplanmıştır. Biasın bu şekilde değerlendirilmesinin, DKK sonuçlarından elde edilen bias değerlendirmesine göre, erken farkındalık sağlanması ve böylece ileriye yönelik düzeltici faaliyetlerin geliştirilmesi açısından daha faydalı ve güvenilir olabileceğini düşünmekteyiz.

Analitik parametrelerin istatistiksel hesaplamaları sırasında dikkat edilecek noktalardan birisi de virgülden sonraki ondalık basamakların doğru alınması gerekliliğidir. Özellikle konsantrasyonu düşük olan Krea, K, Alb gibi parametrelerin istatistiksel hesaplamaları yapılırken virgülden sonra en az iki basamak kullanılmasının akılcı bir yaklaşım olacağı bildirilmiştir (40). Çalışmamızda Krea ve Alb testleri için CV ve bias hesaplanırken virgülden sonra bir basamak kullanılmıştır. Bu testler için kalite spesifikasyonunu yakalayamamızın sebeplerinden birisi de hesaplama sırasında dikkat edilmesi gereken bu detay olabilir. Ayrıca Krea testi değerlendirilirken kalibrasyon hatalarından dolayı sadece 3 aylık kümülatif veriler kullanılabilmiştir. Bu da Krea performansının değerlendirilmesindeki kısıtlarımızdan birisi olabilir.

Ünsal İ. ve ark. (41) aynı matrikse ait kontrol numunesi kullanarak yapmış oldukları iç ve dış kalite değerlendirmesini sundukları çalışmada seviye 1 kontrol materyali için T.Kol, Glu, Ca, Cl, K, Mg, Na ve GGT; seviye 2 kontrol materyali için T.Kol, Glu, UA, Krea, Ca, Cl, Na, ve CK testlerinde her hangi bir BV TEa değerini karşılayamamışlardır. Bu bulgular çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Pilar Fernandez-Calle ve ark. (38) tarafından 2013 yılında gerçekleştirilen çalışmada, cihaz değişimi nedeniyle laboratuvara yeni gelen iki biyokimya analizörünün validasyon değerlendirilmesi yapılmıştır. Bu amaçla, çalışılan 30 analitin varyasyon katsayısı (CV), yüzde bias (% bias) ve toplam hata (TE) değerleri hesaplanmış ve BV kriter olarak kabul edilmiştir. Çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi Bio-Rad marka kontrol materyalleri ile Unity Real Time yazılımı kullanılmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi bias değerlendirmesinde gerçek değer,

üçüncü parti kontrollerden elde edilen kümülatif eş-grup ortalaması olarak alınmıştır. Her bir test için BV kriterleri belirlenmiş (minimum, desirable, optimum), bias ve impresizyon ayrı ayrı değerlendirilmiştir. CLSI kılavuzlarındaki bu tip çalışmalarda kullanılacak kontrol materyalinin hasta örneklerine olabildiğince benzer yapıda olması ve klinik karar düzeyinde analit konsantrasyonu içermesi gerektiği çalışmada ayrıca vurgulanmıştır. Biyolojik varyasyon temelli ISO 15189 laboratuvar akreditasyon çalışmalarında Na, Cl ve Mg testlerinin her iki seviye kontrol materyali için TEa değerlerini karşılayamamıştır. Aynı çalışmada Alb, ALP, Ca, Cre, Glu, K, Fosf, testleri BV TEa değerlerini karşılamış olmasına rağmen bias veya CV değerlerinden herhangi birisini karşılayamamıştır.

Ceylan B. ve ark. (36) 3 farklı cihazda biyokimya parametrelerinin ölçüm belirsizliğini hesapladıkları çalışmalarında Alb, Na, TP ve Krea A, B ve C cihazları için hesaplanan %TEa değerleri BV %TEa değerlerinden yüksek bulunmuştur. Bu çalışmayla paralel olarak çalışmamızda Alb, Na, TP ve Cl her iki seviye kontrol numenesi için hesaplanan %TEa değerleri Fraser'ın BV % TEa değerlerinden yüksek bulundu.

Hasta güvenliği açısından; farklı klinik laboratuvarlardan elde edilen aynı analite ait ölçüm sonuçları; laboratuvar, yöntem ve zamana bakılmaksızın karşılaştırılabilir olmalıdır. Ülkemizde bu amaçla Tıbbi Laboratuvar Daire Başkanlığı tarafından Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi kurulmuştur. Bu komite tarafından bazı testler için analitik performansın izleminde kullanılacak izin verilen toplam hata ve izin verilen en yüksek varyasyon katsayısı değerleri belirlenmiş ve 13/10/2016 tarihli 95966346 numaralı genelge ile bu değerlerin tüm ülke laboratuvarlarında kullanımına geçilmiştir (10). Bu şekilde analitik performansta standardizasyon ve yüklenici cihaz ve kit firması, yöntem vb. değişkenlerden bağımsız test sonuçlarında harmonizasyon sağlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla laboratuvarımız da dahil olmak üzere ülkemizdeki çok sayıda laboratuvar da genelgede yayınlanan TEa ve izin verilebilir CV değerleri hedef alınarak analitik performans değerlendirmeleri yapılmaktadır. Ancak bu genelge ekinde yer alan % CV, bias ve TAH hesaplama yöntemlerinin bulunduğu kılavuzda her bir analit için 2 seviyeli kontrol materyalinden tek bir CV ve TAH değeri elde etmek amacıyla önerilen $TotalCV = \sqrt{(Düzey\ 1)^2 + (Düzey2)^2}$ formülü sonucu elde edilen ortalama

% CV değeri her iki seviyenin CV değerinden yüksek olduğundan testlerin TAH ları da yüksek bulunmaktadır. Bu bağlamda Türkiye için hedeflenecek TEa değerleri diğer TEa değerlerine göre yüksek olarak belirlenmiştir. Dolayısıyla her bir testin iki seviyeli kontrolünden hesaplanan tek TAH değeri çoğunlukla TEa değerinin altında kalmaktadır. Bu durum da özellikle bazı hataların gözden kaçmasına neden olabilmektedir. Çalışmamız sonucunda; her bir testin İKK rneklerinin her bir düzeyi için hesaplanan CV ve TAH değerlerinin belirlenen izin verilebilir CV ve TEa hedefleriyle ayrı ayrı karşılaştırılması gerekliliğini düşünmekteyiz. Ayrıca BV her bir spesifikasyonu (minimum, desirable, optimum) için tanımlanmış ayrı ayrı izin verilebilir CV ve bias değerleri bulunmaktadır. Bu durum; TAH ve TEa değerlendirmelerine ek olarak test sonucunda oluşabilecek hatanın kaynağıyla (rastgele ve/veya sistematik) ilgili bilgi sahibi olmamız konusunda oldukça önemli olabilir.

6. SONUÇ

Analitik performans için hedeflenen kalite spesifikasyonlarının CV, bias ve TEa sınırlarının BV'a dayalı olarak belirlenmesi oldukça değerlidir. Çünkü bu değerler testin birey-içi ve bireyler-arası değişkenliğine bağlı olarak saptandığından teste özgül bir hedef tanımlamaktadır. Ayrıca BV 'un her bir spesifikasyonu için TEa değerlendirmesine ek olarak izin verilebilir bias ve CV sınırlarının ayrı ayrı tanımlanmış olması hata kaynağına yönelik daha objektif fikir verebilmektedir.



RUTİN BİYOKİMYA TESTLERİ ANALİTİK PERFORMANSININ BİYOLOJİK VARYASYON TOPLAM İZİN VERİLEBİLİR HATA (TEa) KRİTERLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Tıbbi laboratuvarlarda üretilen test sonuçlarının doğruluğu ve güvenilirliğinin nicel olarak ölçülmesi ve belgelendirilmesi laboratuvar uzmanlarının en önemli sorumluluk alanlarından birisidir. Toplam izin verilebilir hata (TEa), bir test sonucu için kabul edilebilir limitleri belirleyen analitik kalite spesifikasyonudur. Bir testin toplam hatasının, TEa'yı geçmesi, o testin kalitesinin kabul edilemez durumda olduğunu ve düzeltici faaliyet gerektirdiğini gösterir.

Bu çalışmada amacımız laboratuvarımızda çalıştığımız 26 biyokimya testinin 6 aylık kümülatif üçüncü parti kontrol verilerinin, % CV, % bias ve % TEa değerlerinin, biyolojik varyasyona dayalı analitik kalite spesifikasyonlarını (minimum, desirable, optimum) karşılayıp karşılayamayacağını ölçmek ve hangi biyolojik varyasyon kalite spesifikasyonunun laboratuvarımız kullanımına daha uygun olabileceğini belirlemektir.

Çalışma; laboratuvarımızda bulunan Beckman Coulter AU 5800 biyokimya analizöründe, BV' a göre TEa değerleri belirlenen testler üzerinde, 3. parti kontroller ve Unity Real Time yazılımı kullanılarak 03.02.2016 - 03.08.2016 tarihleri arasında 6 ay süreyle yürütülmüştür.

Laboratuvarımızda bu çalışma öncesi TEa CLIA kriterlerine göre belirlenmiş ve 26 test için hedef TEa değerleri karşılanmaktaydı. BV minimum spesifikasyonu (min imprecizyon/min bias) en geniş sınırlara sahip olduğundan laboratuvarlar tarafından gerçekleştirilmesi en kolay hedef olarak bilinmektedir. Ayrıca BV optimum spesifikasyon hedeflerinin sağlanabildiği testlerde diğer spesifikasyonları (minimum ve desirable) ve BV desirable spesifikasyon hedeflerinin sağlanabildiği testlerde ise BV minimum hedefleri zaten gerçekleştirdiği bilinmektedir ve çalışmamızın test performans sınıflamaları bu bilgiye göre yapılmıştır. Sadece seviye 2 kontrol serumu Total kolesterol testinde minimum spesifikasyonu ancak yakalanabilmiş, BV kriterleri içerisinde en dar sınırlara sahip ve gerçekleştirilmesi en zor olan optimum spesifikasyonu ise her iki kontrol seviyesi için 9 testte (ALT, D.Bil, T.Bil, CK, GGT, Fe, Lip, Tg, U.A), karşılanmıştır. Bunların dışındaki testlerde ise genel olarak her laboratuvarın gerçekleştirmeyi hedeflediği desirable spesifikasyon karşılanmıştır.

Analitik performans için hedeflenen kalite spesifikasyonlarının ve CV, bias ,TEa sınırlarının BV' a dayalı olarak belirlenmesi oldukça değerlidir. Çünkü bu değerler testin birey-içi ve bireyler-arası değişkenliğine bağlı olarak saptanır ve böylece teste özgü bir hedef tanımlamaktadır. Ayrıca BV 'un her bir spesifikasyonu için TEa değerlendirmesine ek olarak izin verilebilir. Bias ve CV sınırlarının ayrı ayrı tanımlanması hata kaynağına yönelik daha objektif fikir verebilmektedir. Çoğunlukla daha dar aralıklara sahip BV kriterlerinin ve buna göre oluşturulan kontrol prosedürlerinin kullanımı bazı hataların erken tespit ve müdahalesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: İzin verilen toplam hata (TEa), Biyolojik Varyasyon , analitik performans değerlendirmesi

EVALUATION OF ANALYTIC PERFORMANCE OF ROUTINE BIOCHEMISTRY TESTS BY BIOLOGICAL VARIATION TOTAL ALLOWABLE ERROR (TEA) CRITERIA

ABSTRACT

Quantitative measurement and documentation of the correctness and reliability of test results produced in medical laboratories is one of the most important areas of responsibility of laboratory specialists. Allowable total error (TEa) is an analytical quality specification that sets limits which are acceptable in a single test result. The total error of a test should not exceed the TEa. If so, corrective or improving action should be taken.

In this study, we aimed to determine whether the % CV,% bias and % TEa values of the 6-month cumulative third-party control data of 26 biochemical tests we run in our laboratory can meet analytical quality specifications (minimum, desirable, optimum) based on biological variation and which biologic variation quality specification might be more appropriate for our laboratory use.

The study was realized in Beckman Coulter AU5800 biochemistry analyzer which is in routine use in our laboratory, on tests whose TEa values were defined by the Committee, using third party controls and Unity Real Time software during six months between the dates of 3rd of February and 3rd of August 2016.

In our laboratory before this study TEa was determined according to CLIA criteria and target TEa values were met for 26 tests. The BV minimum specification (min impression / min bias) is known to be the easiest target to be performed by laboratories because of it's the widest limits. It is also known that if BV optimum specification targets fulfill other specifications (minimum and desirable) can be achieved in the tests like this if BV desirable specification targets fulfill BV minimum targets can be achieved in the tests and the test performance classifications of our work are based on this information. Only the level 2 control serum was detectable minimum specification in total cholesterol test, the optimum specification, which has the narrowest limits within the BV criteria and which is the most difficult to implement, is met by 9 tests (ALT, D.Bil, T.Bil, CK, GGT, Fe, Lps, Tg, U.A) for both control levels. Outside of these tests, the desirable specification that general each laboratory is aiming to fulfill have met.

It is very valuable to determine the quality specifications targeted for analytical performance and BV, bias, TEa limits are based on BV. Because these values are determined by the intra-individual and inter-individual variability of the test so they define a specific target for test. In addition, BV may be allowed to evaluate TEa for each specification. Separately definition of Bias and CV limits can give a more objective idea of error source. Often the use of BV criteria with narrower intervals and the control procedures created accordingly can provide early detection and intervention of some errors.

Keywords: Total allowed error (TEa), Biological Variation, analytical performance evaluation

KAYNAKLAR

1. Carl A. Burtis, PhD and David E. Bruns, MD (Ed.).Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics (Seventh Edition). USA. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.2015; Chapter 7 “Quality Management”.
2. Carl A. Burtis, PhD and David E. Bruns, MD (Ed.).Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics (Seventh Edition). USA. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.Chapter 2 “Selection and Analytical Evaluation of Methods – With Statistical Techniques”.2015.
3. James O. Westgard, Ph.D. Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories (3rd Edition). USA. Westgard Quality Corporation.2010; Chapter 13.
4. James O. Westgard, Ph.D. Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories (3rd Edition). USA.: Westgard Quality Corporation.2010; Chapter 15 .
5. Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline (Third Edition). CLSI C24-A3. Wayne, Pennsylvania: s.n. 2006; Vol. 26, No. 25.
6. James O. Westgard, Ph.D. Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories (3rd Edition). USA.: Westgard Quality Corporation.2010; Chapter 2.
7. Bio-Rad Blackboard Training Videos – Total Allowable Error (TEa) <<https://www.youtube.com/watch?v=Z-cj6b76sEs>>
8. Carl A. Burtis, PhD; Edward R. Ashwood, M.D. and David E. Bruns, MD (Ed.). Tietz Textbook of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics(5th Edition). USA.: Saunders, an imprint of Elsevier Inc.2012;Chapter 8.
9. Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi Ön Çalışma Sonuçları<http://www.turkiyokimyadernegi.org.tr/dosyalar/belgeler/kongre/malatya_2014/MUHITTIN_A_SERDAR.pdf>
10. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı; 95966346 numaralı ve İzin Verilen Toplam Hata Sınırları konulu,13/10/2016 tarihli genelge. <<http://www.laboratuvar.saglik.gov.tr/Eklenti/2581,genelge-201618izin-verilen-toplam-hata-sinirlaripdf.pdf?0>>

11. James O. Westgard, Ph.D. Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories (3rd Edition). USA. Westgard Quality Corporation.2010; Chapter 2.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory Quality Control Based on Risk Management CLSI EP23P.2010. Wayne, Pennsylvania.
13. ISO. International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology. VIM93. 1993.Geneva: International Organization for Standardization.
14. Alataş Ö, Çolak Ö, Köseoğlu M, Orçun A, Türkmen S.Laboratuvar Organizasyonu Yönetimi ve Kalite.2004; Türk Klinik Biyokimya Derneği.
15. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ.Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. Türk Biyokimya Derneği.
16. <<https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2013/september/total-analytic-error>>
17. Bio-Rad Blackboard Training Videos – Total Error
<<https://www.youtube.com/watch?v=8OHjqGKfiqY>>
18. James O. Westgard, Ph.D. Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories (3rd Edition). USA. Westgard Quality Corporation.2010; Chapter 14.
19. Parvin CA, Gronowski AM. Effect of analytical run length on quality-control(QC) performance and the QC planing process. Clin Chem. 1997;43:2149-2154.
20. Fraser Callum G. Practice, Biological Variation: From Principals to Practice. 2001. Washington, DC: AACC.
21. Error budget calculations in laboratory medicine: linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. Stroobants AK, GoldschmidtHMJ, Plebani M. Clinica Chimica 333(2),169-176.
22. Coşkun A. Teoriden Pratiğe Biyolojik Varyasyon. TBD Biyolojik varyasyon ve uygulamaları kursu.19 Mayıs 2016.Adana.
23. Haklar G. Biyolojik Varyasyonlar. KBUD Preanalitik Evre 2014 Sempozyumu. 21-22 Mart 2014. Abant.
24. <<http://www.bio-rad.com/en-uk/category/quality-control-products>>
25. Biosca C, Ricós C, Jiménez CV, Lauzurica R, Galimany R. Are equally spaced collections necessary to assess biological variation? Evidence from renal transplant recipients. Clin Chim Acta. 2000; 301:79-85.
26. <<http://www.biochemia-medica.com/content/application-biological-variation-%E2%80%93-review>>
27. Öztürk G.Ö. Biyolojik Varyasyonun Klinik Laboratuvarlarda Kullanımı. TBD Biyolojik varyasyon ve uygulamaları kursu.19 Mayıs 2016. Adana.

28. <<https://www.westgard.com/faq-ri-bv.htm>>
29. <<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>>
30. < <https://www.westgard.com/minimum-biodatabase1.htm>>
31. < <https://www.westgard.com/optimal-biodatabase1htm.htm>>
32. Klinik laboratuvarlarda toplam laboratuvar performansının değerlendirilmesi: Normalize OPSpecs grafikleri, altı sigma ve hasta test sonuçları. Aslan D, Sert S, Aybek H, Yılmaztürk G. Türk Biyokimya Dergisi 2005;30(4):296-305.
33. Premetrological (pre-analytical) variation of some biochemical Quantities. Arderiu XF, Frieyro GA, Navarro LG, Lacambra MJC, . Clin Chem Lab Med 1999;37(10):987-989.
34. Bio-Rad Blackboard Training Videos-Biological Variation Part 8<<https://www.youtube.com/watch?v=J6VHTeONN3A>>
35. Ercan Ş. Altı Sigma Kullanılarak Analitik Evrenin Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi.[Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]2015; 13(2): 59-68 777.
36. Bal C. , Serdar M.A, Güngör O.Y. , Çelik H.T. , Abuşoğlu S. , Uğuz N. , Erden G., Yıldırım kaya M. Biyokimya parametrelerinin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 2014; 39(4):538–543.
37. Ricós C, Ramón F, Salas A, Buño A, Calafell R, Morancho J, et al; Interdisciplinary Expert Committee for Quality Specifications in Clinical Laboratory. Minimum analytical quality specifications of inter-laboratory comparisons: agreement among Spanish EQAP organizers. Clin Chem Lab Med 2011;50:455-61.
38. Fernandez-Calle P, Pelaz S, Oliver P, Alcaide MJ, Gomez-Rioja R, Buno A, Iturzaeta JM. The importance of having a flexible scope ISO 15189 accreditation and quality specifications based on biological variation--the case of validation of the biochemistry analyzer Dimension Vista. Biochem Med (Zagreb). 2013;23(1):83-95.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23457769>.
39. S. S. Biswas • M. Bindra • V. Jain • P. Gokhale(2015). Evaluation of Imprecision, Bias and Total Error of Clinical Chemistry Analysers. Ind J Clin Biochem (Jan-Mar 2015) 30(1):104–108.
40. Dağlıoğlu G. Uzmanlık Tezi. Klinik Laboratuvarlarda Kalite Yönetimi: Altı Sigma Protokolünün Uygulanması.2009.
41. Unsal İ., Coskun A., Serteser M., Inal T. C., Ozpinar A.(2010).Toward standardization of quality assessment in laboratorymedicine by using the same

matrix samples for both internal and external quality assessment. *Accred Qual Assur* (2010) 15:621–627.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Orhan ÇAKMAK

Doğum Tarihi ve Yeri: 09.10.1982- İzmir

Medeni Durumu: Evli

Adres: Halide Edip Adivar M. Tanyolu S. No:13/7 Şişli-İSTANBUL

Telefon: +90 533 388 17 98

E-posta: dr.orhancakmak@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi ve Yılı: Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi – 2011

Yabancı Diller: İngilizce



