



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
BİYOKİMYA KLİNİĞİ**

**LABORATUVARIMIZDA ÇALIŞILAN TÜMÖR
BELİRTEÇLERİNİN ANALİTİK PERFORMANSLARININ
SİGMA - METRİK YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ
VE ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİNİN HESAPLANMASI**

Dr. Fatih YAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM BEYAZIT
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
BİYOKİMYA KLİNİĞİ**

**LABORATUVARIMIZDA ÇALIŞILAN TÜMÖR
BELİRTEÇLERİNİN ANALİTİK PERFORMANSLARININ
SİGMA - METRİK YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ
VE ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİNİN HESAPLANMASI**

Dr. Fatih YAY

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail TEMEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, kendisinden çok şey öğrendiğim, eğitim sorumlumuz, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. İsmail TEMEL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık eğitimim süresince bilgi birikimlerini benimle paylaşan, her zaman yol gösterici olan kıymetli hocalarım Doç. Dr. Fatma UÇAR ve Doç. Dr. Gülfer ÖZTÜRK'e teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince destek ve hoşgörüsünden ötürü idari sorumlumuz Uzm. Dr. Ali YALÇINDAĞ'a teşekkür ederim.

Kliniğimizde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım; Ahmet GÜNEYK, Abdullah Ercan ARZUHAL, Nurgül ÖZCAN, Erdem BULUT ve Osman Fatih DOĞAN'a teşekkür ederim.

Deneyimlerimden faydalandığım uzmanlık eğitimimde katkıları olan biyokimya kliniğinin tüm çalışanlarına ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük fedakârlıkları olan, hayatımın her aşamasına karşılıksız destek veren canım anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Fatih YAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ.....	3
2.1.1. Ölçüm, Ölçüm Belirsizliği ve Hata Kavramları.....	3
2.1.2. Temel Kavramlar ve Tanımlar	4
2.1.3. Ölçüm Belirsizliği Hesaplama Yöntemleri	6
2.1.3.1. Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi (GUM)	6
2.1.3.2. NORDTEST Çevre Lab. Ölçüm Belirsizliği El Kitabı.....	7
2.1.4. Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması	10
2.1.4.1. Aşağıdan Yukarıya Yaklaşım	10
2.1.4.2. Yukarıdan Aşağıya Yaklaşım	11
2.1.5. Ölçüm Belirsizliğinin Raporlanması.....	14
2.2. KALİTE KONTROL	14
2.2.1. İç Kalite Kontrol	14
2.2.2. Dış Kalite Değerlendirme	15
2.2.3. Hasta Sonucu Kullanımı	15
2.3. KALİTE İNDİKATÖRLERİ	16
2.4. ALTI SİGMA METODOLOJİSİ.....	17
2.4.1. Sigma Kavramı.....	17
2.4.2. Altı Sigma Nedir?	17
2.4.3. Altı Sigma'nın Ortaya Çıkış Süreci	19
2.4.4. Altı Sigma ve Toplam Kalite Yönetimi	19
2.4.5. Altı Sigmanın Adımları.....	20

2.4.6. Tıbbi Laboratuvarlarda Altı Sigma Uygulaması.....	21
2.5. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ	24
2.5.1. Karsinoembriyonik Antigen (CEA).....	25
2.5.2. Alfa-fetoprotein (AFP).....	25
2.5.3. CA-125	25
2.5.4. CA 15-3.....	25
2.5.5. CA 19-9.....	26
2.5.6. İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG)	26
2.5.7. Total PSA/free PSA	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR.....	31
4.1. İç Kalite Kontrol Sonuçları	31
4.2. Dış Kalite Değerlendirme Sonuçları	33
4.3. Ölçüm Belirsizlikleri.....	37
4.3.1. Total İzin Verilebilir Hata Değerleri ve Ölçüm Belirsizlikleri	38
4.4. Sigma Skorları.....	40
4.4.1. Analitik Performansların Sigma Düzeyine Göre Derecelendirilmesi	42
4.4.2. Testlere Ait Normalize Metod Karar Çizelgeleri.....	43
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	58
KAYNAKLAR	59
ÖZGEÇMİŞ	66
EK: ETİK KURUL ONAYI	67

KISALTMALAR

AFP	: Alfa-fetoprotein
BV	: Biyolojik varyasyon
CA15-3	: Carcinoma Antigen 15-3
CA19-9	: Carcinoma Antigen 19-9
CA125	: Carcinoma Antigen 125
CEA	: Carcinoembryonic antigen
CI	: Confidence Interval
Clab_i	: Laboratuvarın referans ile elde ettiği ortalama sonuç
Cref_i	: Referansın değeri
CLIA	: Clinical Laboratory Improvement Amendments
CLSI	: Clinical and Laboratory Standards Institute
CRM	: Certified Reference Material
CV	: Coefficient of Variation
CV_A	: Analitik varyasyon katsayısı
CV_I	: Bireysel biyolojik varyasyon
CV₁	: İç kalite kontrol değerlendirmesinde 1. seviye kontrolün varyasyon katsayısı
CV₂	: İç kalite kontrol değerlendirmesinde 2. seviye kontrolün varyasyon katsayısı
DKD	: Dış Kalite Değerlendirme
DMAIC	: Control Define, Measure, Analyze, Improve, Control
EQA	: External Quality Assessment
GUM	: Guide to The Expression of Uncertainty in Measurement
HAMA	: Human Anti-Mouse Antibody
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
ISO	: International Organization for Standardization
İKK	: İç Kalite Kontrol
IQC	: Internal Quality Control
K	: Kapsam faktörü
kDa	: Kilodalton

Lab.	: Laboratuvar
L₁	: 1. Seviye İç Kalite Kontrol
L₂	: 2. Seviye İç Kalite Kontrol
Lyo	: Lyophilized
LTUM	: Long-Term Evaluation of The Uncertainty in Measurement
MEDx	: Method Evaluation Decision Chart
MUC1	: Mucin 1, cell surface associated
MU	: Ölçüm Belirsizliği
nLab	: Dış kalite kontrol verilerine ait ilgili ayın laboratuvar katılımcı sayısı
N	: Çalışılan İKK sayısı
Ort.	: Ortalama
P	: Probability for giving a rejection signal
ped	: Probability for error detection
PDCA	: Plan–Do–Check–Act;“Planla” “Uygula” “Kontrol Et” “Önlem Al”
Peer Gurup Ort.	: Dış kalite değerlendirmesinde ilgili ayın eş grup ortalaması
Pfr	: Probability of false rejection
PT	: Proficiency Testing
QC	: Kalite Kontrol
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
RIQAS	: Randox International Quality Assesment Scheme
RiliBÄK	: Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen
R_w	: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik
RCPA	: Royal College of Pathologists of Australasia
RCV	: Reference Change Value
RMS	: Root Mean Square
RSD	: Rölatif Standart Deviasyon
S_r	: Tekrarlanabilirlik ile ilgili standart sapma
Δ(SE_{cri})	: Critical Systematic Error
SQC	: Statistical Quality Control

S_R	: Laboratuvarlar arası yeniden üretilebilirlikle ilgili standart sapma
S_{Rw}	: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlikle ilgili standart sapma
SD	: Standart Deviasyon
TE	: Total Hata
TE_a	: Total İzin Verilebilir Hata
TAT	: Turnaround Time
TKY	: Toplam Kalite Yönetimi
u(bias)	: Bias değerlerinin belirsizlik bileşeni
u(cref)	: Referans değere ait belirsizlik bileşeni
u_c	: Kombine Standart Belirsizlik
u_x	: Standart Belirsizlik
U	: Genişletilmiş Belirsizlik
Um	: DKD'den alınan ölçüm belirsizliği

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.1.** Temel Kavramlar ve Tanımlar
- Tablo 1.2.** Metod Performansına İlişkin Kalitatif Terimlere ve Kantitatif Ölçütlere Genel Bakış
- Tablo 1.3.** Sigma Oranları
- Tablo 1.4.** Altı Sigma Projesine Genel Bakış
- Tablo 1.5.** Total İzin Verilebilir Hata (TEa) Kaynakları
- Tablo 2.1.** Beckman Coulter DXI 800-1.Analizör İKK Sonuçları
- Tablo 2.2.** Beckman Coulter Coulter DXI 800-2.Analizör İKK Sonuçları
- Tablo 2.3.** Beckman Coulter DXI 800-3.Analizör İKK Sonuçları
- Tablo 2.4.** Total PSA testine ait DKD Sonuçları
- Tablo 2.5.** Serbest PSA testine ait DKD Sonuçları
- Tablo 2.6.** AFP testine ait DKD Sonuçları
- Tablo 2.7.** CA15-3 testine ait DKD Sonuçları
- Tablo 2.8.** CA19-9 testine ait DKD Sonuçları
- Tablo 2.9.** CA-125 testine ait DKD Sonuçları
- Tablo 2.10.** CEA testine ait DKD Sonuçları
- Tablo 2.11.** Total β -HCG testine ait DKD Sonuçları
- Tablo 2.12.** Testlere Ait Ölçüm Belirsizlikleri
- Tablo 2.15.** Genişletilmiş Ölçüm Belirsizlikleri ve TEa Limitleri
- Tablo 2.16.** AFP testinin analitik sigma değerleri
- Tablo 2.17.** CA15-3 testinin analitik sigma değerleri
- Tablo 2.18.** CA19-9 testinin analitik sigma değerleri
- Tablo 2.19.** CA 125 testinin analitik sigma değerleri
- Tablo 2.20.** CEA testinin analitik sigma değerleri
- Tablo 2.21.** f-PSA testinin analitik sigma değerleri
- Tablo 2.22.** Total β -HCG testinin analitik sigma değerleri
- Tablo 2.23.** t-PSA testinin analitik sigma değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. Ölçüm hatası türleri, ölçüm sonucu ve ilişkili belirsizlik

Şekil 1.2. Bir ölçümde hata merdiveni

Şekil 1.3. Ölçüm Belirsizliği Modeli (Balık-Kılıçığı Diyagramı)

Şekil 1.5. Metod Karar Çizelgesi

Şekil 1.6. %10'luk TEa için Metod Karar Çizelgesi

Şekil 2.1. Biyolojik varyasyona göre belirlenmiş total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı

Şekil 2.2. RiliBÄK total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı

Şekil 2.3. Spanish Minimum total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı

Şekil 2.3. RCPA total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı

ÖZET

Yay F. Laboratuvarımızda Çalışılan Tümör Belirteçlerinin Analitik Performanslarının Sigma-Metrik Yöntemle Değerlendirilmesi ve Ölçüm Belirsizliklerinin Hesaplanması, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019

Amaç: Tümör belirteçleri, kanser tanısında, kanserli hastaların tedavi sonrası nüks, sekonder kanser oluşumu, morbidite ve mortalite tahmininde, klinisyenler tarafından yaygın olarak kullanılan test parametreleridir. Bu çalışmada, AFP, CEA, CA15-3, CA19-9, CA125, total- β HCG, total ve serbest PSA testlerinin laboratuvarımızdaki analitik performanslarını üç farklı analizörde, sigma-metrik yöntemle değerlendirmeyi ve her bir testin ölçüm belirsizliğini hesaplamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ölçüm belirsizliğini NORDTEST rehberine göre 'yukardan aşağı' yaklaşımla hesapladık. Bunun için, Nisan 2018 ile Ekim 2018 arasında çalışılmış yedi aylık iç kalite kontrol ve dış kalite değerlendirme (DKD) verilerini kullandık. Daha sonra elde ettiğimiz genişletilmiş belirsizlik değerlerini dört farklı total izin verilebilir hata kaynağından elde edilen total izin verilebilir hata (TEa) değerleriyle karşılaştırdık. Testlerin yedi aylık analitik süreç sigma değerlerini dört farklı kaynağın TEa değerlerini kullanarak hesapladık. Test performanslarını sigma seviyelerine göre guruplandırdık.

Bulgular: Genişletilmiş belirsizlik değerlerini biyolojik varyasyona göre belirlenmiş TEa değerleriyle karşılaştırdığımızda, belirsizlik değerlerinin %85,7'sinin TEa değerlerini aşmadığını gördük. RiliBÄK TEa değerleri için bu oranın %86,6; Spanish Minimum TEa değerleri için %11,1 ve RCPA TEa değerleri için %38,8 olduğunu gördük. Sigma değerleri, biyolojik varyasyona göre belirlenmiş TEa değerleri için, 3 sigma ve üzerinde değerlerin oranı %69; RiliBÄK TEa değerleri için; %53,3'tü. Spanish Minimum TEa değerlerine göre ilgili testlerin tamamı ve RCPA TEa değerlerine göre CA125'in tek bir analizördeki performansı hariç, test performansları 3 sigma değerinin altındaydı. Biyolojik varyasyona göre belirlenmiş TEa değerleri ve RiliBÄK TEa değerlerine göre, sigma değerlerini ve genişletilmiş belirsizlik değerlerini kullanarak yaptığımız değerlendirmenin ortak sonucu olarak

laboratuvarımızda AFP ve CA15-3 testlerinin genel olarak en düşük performansa sahip testler olduğunu gördük.

Sonuç: Tümör belirteçlerinin analitik performanslarını sigma-metrik yöntemle değerlendirmek bu testler için performansa uygun kalite kontrol kurallarının ve kalite kontrol sıklığının belirlenmesinde yol gösterici olacaktır. Bu da gereksiz kalite kontrol reddinin önüne geçecektir. Ayrıca, bu testlere ait belirsizlik değerlerini elde etmek ve gerektiğinde bunu hasta sonuç raporunda klinisyene sunmak, test sonucunu daha kullanılabilir, güvenilir ve değerli bir sonuç haline getirecektir.

Anahtar Kelimeler: sigma, tümör belirteçleri, ölçüm belirsizliği, analitik kalite



ABSTRACT

Yay F. Evaluation of the Analytical Performances of Tumor Markers Studying in our Laboratory with Sigma-Metric Method and Calculation of Measurement Uncertainties, Master Thesis On Medicine, Ankara Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital, Medical Biochemistry Clinic, Ankara, 2019

Objective: Tumor markers are the test parameters commonly used by clinicians in cancer diagnosis, and predicting recurrence, secondary cancer formation, morbidity and mortality of cancer patients after treatment. In this study, we aimed to evaluate the analytical performances of AFP, CEA, CA15-3, CA19-9, CA125, total- β HCG, total and free PSA tests in our laboratory by using sigma metrics for three different analyzers and to calculate the measurement uncertainty of each test.

Material And Method: We calculated measurement uncertainty with ‘top-down’ approach according to the NORDTEST guide. For this, we used a seven-month internal quality control and external quality assesment data which were studied between April 2018 and October 2018. Then, we compared the expanded uncertainty values to Total Allowable Error (TEa) values that we obtained from four different total allowable error sources. We calculated the sigma values of the tests in the seven-month analytical process using the TEa values of four different sources. We grouped test performances according to sigma levels.

Results: When we compare the expanded uncertainty values with the TEa values based on the biological variation, we found that 85,7% of the uncertainty values did not exceed the TEa values. We found that this rate is 86,6% for RiliBÄK TEa values, %11,1 for Spanish Minimum TEa values, and %38,8 for RCPA TEa values. The tests with 3 sigma and more were 69% for TEa values based on the biological variation and 53,3% to RiliBÄK TEa values. All of the test performances were less than 3 sigma level according to Spanish Minimum and RCPA TEa values; but except for the performance of CA125 on a single analyzer for RCPA TEa values. As a common result of our assessment using sigma values and expanded uncertainties according to TEa values based on biological variation and RiliBÄK TEa values, we found that the AFP and CA15-3 tests in our laboratory were generally the lowest performing tests in our study.

Conclusion: Evaluation of analytical performance of tumor markers by sigma-metric method will guide the determination of performance-based quality control rules and quality control frequency for these tests. This will prevent unnecessary quality control rejection. Furthermore, obtaining the uncertainty values of these tests and when they are necessary, presenting to the clinician in the patient outcome report will make the test result more usable, reliable and valuable.

Keywords: sigma, tumor markers, measurement uncertainty, analytical quality



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik laboratuvarların tanı ve tedavi ile ilgili kararlarda sürece %60-70 arasında değişen oranlarda etkisi olmaktadır [1]. Bu büyük etkiden dolayı laboratuvarların güvenilirliklerini, yetkinliklerini ve performanslarını kanıtlaması gerekmektedir. Bu kanıtlama yolları toplam test sürecini oluşturan preanalitik, analitik ve postanalitik evrelere göre değişkenlik gösterir [2].

Toplam test süreci, hastanın ihtiyaçları ile başlayan çok adımlı bir süreçtir [3]. Herhangi bir testin performansındaki dokuz adım, test istemi, örnek alımı, kimliklendirme (çeşitli aşamalarda), transport, seperasyon (veya hazırlık), analiz, raporlama, yorumlama ve klinisyenin karar verme aşamalarını içerir [4].

Total test sürecindeki hata oranları genellikle, süreç ortalaması ve belirtim limitleri arasında yer alan standart sapmaların sayısını ifade eden sigma konsepti kullanılarak tanımlanabilmektedir [5]. Sigma metrikleri ve kusurlar arasındaki korelasyon şu şekildedir: 1 sigma (σ), milyon sonuç başına 690 000 kusur veya hataya karşılık gelirken, 6 sigma milyon sonuç başına 3.4 kusura veya hataya karşılık gelir [6]. Altı Sigma, hataların nedenlerini belirleyerek ve onları ortadan kaldırarak üretim ve iş süreçlerindeki değişkenliği en aza indiren, süreç kalitesini iyileştirmeyi amaçlayan bir yönetim stratejisidir [3].

Ölçümler hatasız değildir. Ufak da olsa hatalar ölçüm sonucunda bir miktar belirsizlik oluşturur. Ölçüm belirsizliği olarak adlandırılan bu kavram, herhangi bir ölçümün sonucuyla ilgili olan şüpheyi yansıtır. Belirsizliği bilinmeyen bir ölçüm iyi olsa bile anlamsız olabilir [7]. O nedenle ölçüm sonucu verilirken ölçülen veya hesaplanan değerin belirsizliği daima ifade edilmek zorundadır. Yani ölçülen büyüklüğün gerçek değerinin belli bir olasılıkta bulunduğu aralık verilmelidir [8].

Tıbbi laboratuvarlarda yapılan herhangi bir ölçümün de, kendisiyle ilişkili bir değişkenliğe sahip olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Verilen hasta sonucu ölçülen miktar için en iyi tahmin olarak sunulur. Ölçüm belirsizliği aslında sonucun gerçekte ne kadar güvenilir olduğunu gösterir, yani ölçümün güven seviyesi hakkında bilgi verir [9].

Tıbbi laboratuvarlar - kalite ve yeterlilik için gereksinimler International Organization for Standardization (ISO) 15189 standardında, *“Laboratuvarlar, hasta numunelerinde ölçülen değerlerini raporlamak üzere kullanılan analiz aşamasında her bir ölçüm prosedürü için ölçüm belirsizliğini belirlemelidir. Laboratuvarlar, her bir ölçüm prosedürünün ölçüm belirsizliğine ilişkin performans gerekliliklerini tanımlamalı ve ölçüm belirsizliğinin tahminlerini düzenli olarak gözden geçirmelidir.”* ifadesi yer almaktadır [10].

ISO 15189 laboratuvarlar ve müşterileri için sonuçların amaca uygun olduğunu ve izlenebilir olduklarını garanti etmek amacıyla iyi bir ölçüm belirsizliği tahmininin gerekli olduğu fikrini ifade ederek, tıbbi laboratuvarların ölçümlerini ve sonuçlarını küresel bazda aktarılabilir veya karşılaştırılabilir yapmayı amaçlar [9].

Tümör belirteçleri, kanser hastalarına ait vücut sıvılarında veya doku örneklerinde normalden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabilen maddelerdir. Tümör belirteçleri, tarama, tanı, prognostik değerlendirme, tedavi tahmini ve/veya tedavi sonrası izlemi de içeren birçok yolla kanser yönetimine yardımcı olabilmektedir. Tümör belirteçleri klinikte, yeni ya da sekonder kanser gelişimi, nüks, progresyon ya da ölüm gibi klinik olarak önemli olayların ortaya çıkıp çıkmayacağını tahminiyle ilgili fikir veren belirteçlerdir. Bu sayede spesifik tedaviler uygulanarak bu risklerin azaltılması sağlanabilir [11]. Bu nedenle bu testlerinin analizlerinin hangi kalitede yapıldığının bilinmesi ve bu testlere ait ölçüm belirsizliğinin hesaplanarak ölçülen değerlerin alt ve üst sınırlarının belirlenerek gerektiğinde hasta sonuç raporunda verilmesi hasta yararı açısından önemlidir.

Bu çalışmada, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında analizi gerçekleştirilen Alfa-fetoprotein (AFP), CA15-3, CA19-9, CA125, Karsino-embriyonik antijen (CEA), total ve serbest prostat spesifik antijen (PSA) ve total β hCG (insan koryonik gonadotropin) testlerinin ölçüm belirsizliği ve analitik sigma skorları hesaplanmıştır. Bu amaçla geriye dönük olarak laboratuvar bilgi yönetim sisteminden elde edilen iç kalite kontrol sonuçları ve dış kalite değerlendirme programından elde edilen dış kalite değerlendirme sonuçları kullanılmıştır. Bu sayede ölçüm sonucu elde edilen değerlerin gerçekte hangi aralıkta olduğu ve ilgili testlerin analitik performansları belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ

2.1.1. Ölçüm, Ölçüm Belirsizliği ve Hata Kavramları

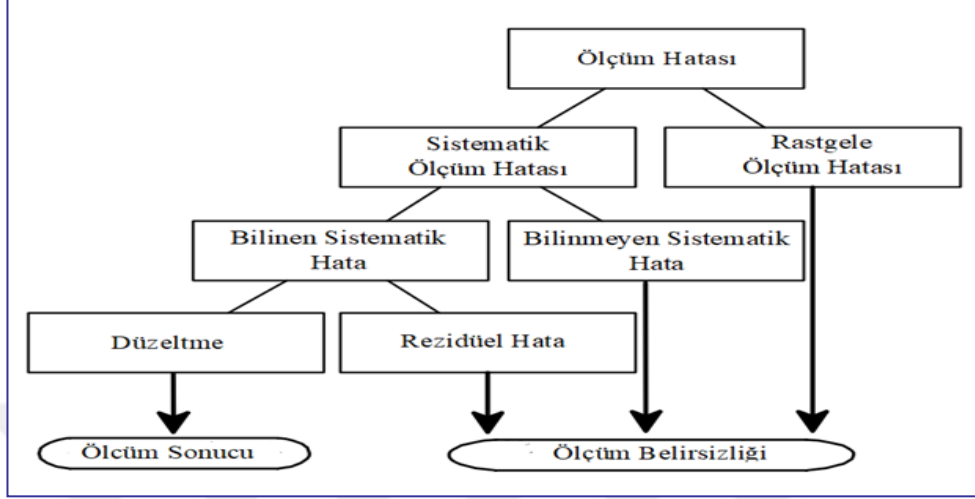
Bir ölçüm bize bir şeyin özelliği hakkında bilgi verir. Bir nesnenin ne kadar büyük, ne kadar ağır olduğunu veya ne kadar sıcak ya da ne kadar uzun olduğunu söyleyebilir ve o özellik için bir sayı değeri verir. Ölçümler her zaman bir çeşit ölçüm araçları kullanılarak yapılır; cetveller, kronometreler, tartılar ve termometreler birer ölçüm araçlarıdır. Ölçüm gibi görünen ancak ölçüm olmayan bazı süreçler vardır. Sayma normalde bir ölçüm olarak görülmez. Çoğu zaman, test de bir ölçüm değildir: bu türden testler normalde "evet / hayır" cevabına veya "geçer / başarısız" sonucuna yanıt verir. Ancak, ölçümler bir test sonucuna götüren sürecin parçası olabilir [12].

Ölçüm, ilgili büyüklük için değer belirleme sürecidir. Prensip olarak, bir ölçümün amacı ölçülenin gerçek değerini elde etmektir [13]. Ölçüm prosedürünü optimize etmek için bu prosedürlerle ilgili çok çaba harcansa bile ölçüm sonuçları gerçek değerinde sadece bir tahmini olacaktır ve gerçek değer neredeyse hiçbir zaman bilinmeyecektir. Bu nedenle, ölçülen değer gerçek değere ne kadar yakın olduğunu tam olarak bilemeyiz. Tahminimiz de her zaman onunla ilgili bazı belirsizliklere sahip olacaktır [14]. Ölçüm belirsizliği, herhangi bir ölçümün sonucuyla ilgili olan şüphedir [12].

Her ölçümün sonucuyla ilgili bir şüphe payı olduğundan, bu payın büyüklüğünü belirlemek üzere iki sayıya ihtiyaç duyulur: biri marjın veya aralığın genişliğidir. Diğeri bir güven seviyesidir ve bu "gerçek değer" in o aralık içinde olduğundan ne derece emin olduğumuzu belirtir [12].

"Hata" ve "belirsizlik" terimleri karışabilmektedir. Hata ölçülen değer ile gerçek değer arasındaki farktır. Bu nedenle, ister teorik olsun, isterse uygulama sonucu elde edilsin hata tek bir değerdir. Belirsizlik, ölçüm sonucuyla ilgili şüphenin bir ölçütüdür. Prensip olarak, bilinen bir hatanın değeri sonuca düzeltme olarak uygulanabilir. Ancak, değeri bilinmeyen herhangi bir hata, bir belirsizlik kaynağı olarak karşımıza çıkacaktır. Belirsizlik, bir aralık şeklinde ifade edilir. Genel olarak, belirsizlik değeri, bir ölçüm sonucunu düzeltmek için kullanılamaz [12,15]. Düzeltme sonrası yapılan bir analiz sonucu, tesadüfen ölçülen değere çok yakın olabilir ve

bundan dolayı sonuç ihmal edilebilir bir hataya sahiptir, ancak belirsizlik hala çok büyük olabilir [15]. Şekil 1.1 hata ve belirsizlik kavramları arasındaki bağlantıyı göstermektedir [16].



Şekil1.1. Ölçüm hatası türleri, ölçüm sonucu ve ilişkili belirsizlik

2.1.2. Temel Kavramlar ve Tanımlar

Tablo 1.1’de bazı temel kavramlar ve tanımlar yer almaktadır [12, 17- 20].

Tablo 1.2 ise metod performansına ilişkin kalitatif terimlere ve kantitatif ölçütlere genel bir bakış sunmaktadır [21].

Tablo 1.1. Temel Kavramlar ve Tanımlar

Analit	Ölçülmesi amaçlanan madde
Birleşik kombine standart belirsizlik (u_c)	Bir ölçüm modelinin girdi büyüklükleriyle ilişkili tüm ölçüm belirsizliklerinin kullanımıyla elde edilen standart ölçüm belirsizliği
Büyüklik	Bir olgu, cisim veya maddeye ait olan ve miktarı sayı ve referans olarak ifade edilebilen özellik
Gerçek Değer	Bir büyüklüğün tanımı ile tutarlı büyüklük değeridir. Belirsizlik yaklaşımında, büyüklüğü tanımlamak için tek bir gerçek büyüklük değeri yerine tanımla tutarlı bir gerçek büyüklük değerleri kümesinin olduğu kabul edilir.
Kabul edilen referans değeri	Aynı türdeki büyüklüklerin değerleri ile karşılaştırmak için temel olarak kullanılan büyüklük değeri
Ölçülen (Measurand)	Ölçülmesi amaçlanan büyüklük. Örneğin, analit glikoz ise, ölçülen glukoz konsantrasyonudur.

Tablo 1.1. Temel Kavramlar ve Tanımlar(*devamı*)

Ölçüm	Bir büyüklüğün değerinin bulunmasına yönelik işlemler dizisi.
Ölçüm belirsizliği	Elde edilen bilgiye dayanılarak, ölçülene atfedilen büyüklük değerlerinin dağılımını niteleyen, negatif olmayan sayısal parametre
Genişletilmiş Ölçüm Belirsizliği (U)	Birleşik standart belirsizliğin birden büyük bir faktör ile çarpımı
Standart belirsizlik	Standart sapma olarak ifade edilen belirsizlik
Doğruluk (Accuracy)	Ölçülen büyüklük değeri ile ölçülen gerçek büyüklük değeri arasındaki uyuşmanın yakınlığı. ‘Ölçüm doğruluğu’ kavramı bir büyüklük değildir ve bir sayısal büyüklük değeri ile gösterilmez.
Gerçeklik (Trueness)	Sonsuz sayıda tekrarlanan ölçülen büyüklük değerlerinin ortalaması ile referans büyüklük değeri arasındaki uyuşmanın yakınlığı
İzlenebilirlik	Bir ölçüm sonucunun, her biri ölçüm belirsizliğine katkıda bulunan kalibrasyonlardan oluşan belgelendirilmiş kesintisiz bir zincir aracılığı ile belirli bir referansa ilişkilendirilebilme özelliği
Kesinlik (Presizyon)	Belirli koşullar altında aynı veya benzer nesnelere üzerinde tekrarlanan ölçümler ile elde edilen büyüklük değerleri arasındaki uyuşmanın yakınlığı. Genellikle ölçüm kesinliği, standart sapma, varyans veya varyasyon katsayısı gibi tutarsızlık ölçütleri ile sayısal olarak ifade edilir.
Tekrarlanabilirlik (Repeatability) (S_r)	Aynı ölçüm prosedürü, aynı operatör ve aynı ölçüm sistemi ile, aynı uygulama koşulları altında, aynı yerde, ölçümlerin aynı veya benzer nesnelere üzerinde kısa bir zaman aralığında tekrarlanarak gerçekleştirilmesini içeren ölçüm kesinliği
Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (S_{Rw})	Tekrarlanabilirlik (S_r) ile tekrar üretilebilirlik (S_R) arasında bir ölçüttür. Belirli bir zaman dilimindeki (tercihen en az bir yıl) kontrol numuneleriyle belirlenebilir. İntermediet prezisyon (ara kesinlik) olarak da ifade edilebilir.
Tekrar üretilebilirlik (Reproducibility) (S_R)	Farklı yerde, farklı operatör ve ölçüm sistemleri kullanarak, aynı veya benzer nesnelere üzerinde tekrarlanan ölçümleri kapsayan ölçüm kesinliği
Bias	Bir seri tekrar ölçümden elde edilen ortalama değerle kabul edilen referans değeri arasındaki farklılıktır (ISO 3534-1). Bias gerçeğin bir ölçütüdür. Sistematik hatanın da tahminidir.

Tablo 1.2. Metod Performansına İlişkin Kalitatif Terimlere ve Kantitatif Ölçütlere Genel Bakış

Kalitatif Kavram	Kantitatif Ölçüm
Gerçeklik: Ortalama değer ile “gerçek” arasındaki yakınlık	Bias: Sistemik hatanın ölçüsü
Prezisyon: — Çalışma içi tekrarlanabilirlik — Ara kesinlik — Laboratuvarlararası yeniden üretilebilirlik	İmprezisyon (SD): Rasgele hataların dağılımının ölçüsü
Doğruluk: Tek bir ölçümün “doğru değere” yakınlığı	Ölçüm Hatası: Hem rasgele hem de sistemik hataları içerir

2.1.3. Ölçüm Belirsizliği Hesaplama Yöntemleri

2.1.3.1. Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi (GUM)

Bu rehber, detaylı, teknolojiye özel talimatlar yerine ölçümlerdeki belirsizliği değerlendirmek ve ifade etmek için genel kurallar sunmaktadır. Bu kılavuz, çeşitli doğruluk düzeylerinde ve birçok alanda -atölyeden temel araştırmalara kadar- ölçümdeki belirsizliği değerlendirmek ve ifade etmek için izlenebilecek genel kuralları belirler [22].

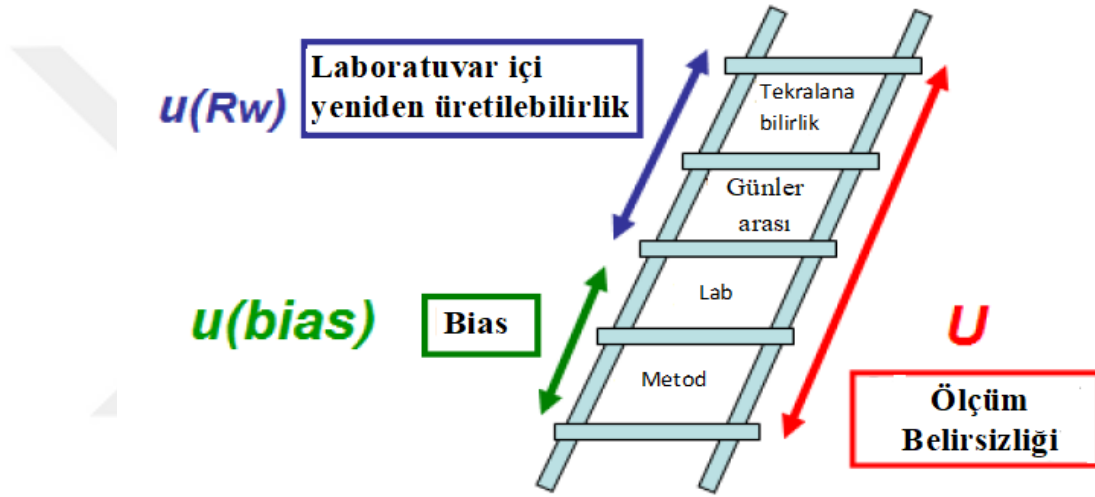
GUM’a göre fiziksel bir niceliğin ölçüm sonucu raporlanırken, sonucun güvenilirliğinin değerlendirilebilmesi için, sonucun kalitesine ilişkin nicel bir gösterge olması zorunludur. Bu kalite göstergesi olmadığında, ölçüm sonuçları kendi aralarında veya referans değerler ile karşılaştırılmaz. Bu nedenle bir ölçüm sonucunun belirsizliğini değerlendirmek ve ifade etmek için, ilgili ölçüm sonucunun kalitesini karakterize eden kolayca uygulanabilir, anlaşılabilir ve genel kabul gören bir prosedür gereklidir [22].

Bu rehberde belirsizlik değerlendirmesi kapsamlı olup, ilgili tüm ölçüm hatalarıyla ilgili hesaplama yapılır. Rastgele ve sistemik etkilerden kaynaklanan belirsizlikler benzer şekilde işlenir, yani ilgili olasılık dağılımlarının varyansı olarak ifade edilir ve sonra birleştirilir. Nihai sonuçların belirsizlikleri, standart sapmalar (standart belirsizlik) veya belirli bir kapsama faktörü kullanılarak standart sapmaların katları (genişletilmiş belirsizlik) olarak ifade edilir [19].

2.1.3.2. NORDTEST Çevre Lab. Ölçüm Belirsizliği El Kitabı

Bu el kitabı İskandinav ülkelerindeki çevresel test laboratuvarları için yazılmıştır. Amacı rutin ölçümler için GUM'daki prensipleri takip ederek ölçüm belirsizliği kavramını uygulayanlara destek vermektir. Bununla birlikte, GUM yaklaşımı çok genel olduğundan, bu rehberin amacı birçok analitik laboratuvara uygulanabilir şekilde ölçüm belirsizliği hesaplamasına yönelik pratik, anlaşılabilir ve ortak bir yaklaşım sağlamaktır [18].

Bu rehberde göre analiz sonucu için referans değerden olası sapmayı etkileyen hataların kaynakları bir merdivenle açıklanabilir, şekil 1.2 [18].



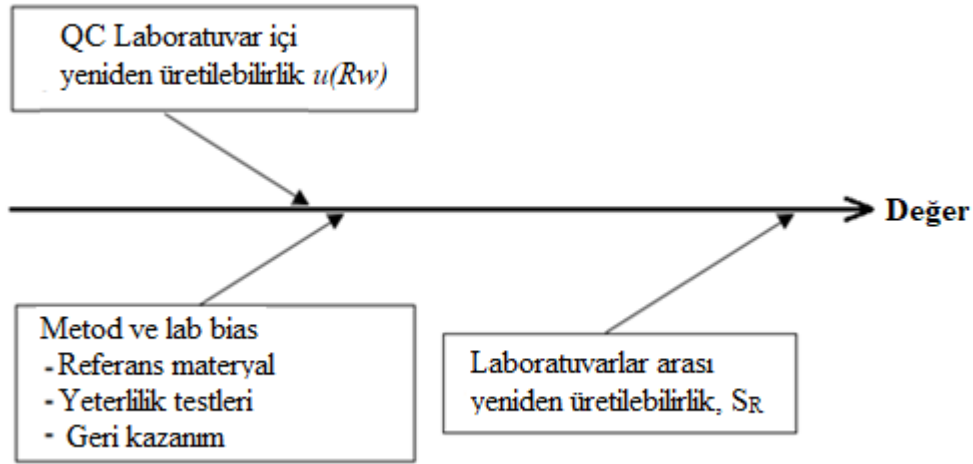
Şekil 1.2. Bir ölçümde hata merdiveni

- Adım 1 -Metod biası- kullanılan yöntemle ilgili olarak sistematik hata: Hangi laboratuvar kullanırsa kullansın, yöntemde mevcut olan sistematik hatalardan kaynaklanır. Laboratuvarlar arası çalışmalarla değerlendirilebilir [19].
- Adım 2 -Laboratuvar biası- laboratuvarın sistematik hatası: Laboratuvarla ilişkili ek sistematik hatalardan ve yöntemin uygulanmasından kaynaklanır. Bir laboratuvar sadece toplam biası tahmin edebilir [19].
- Adım 3 -Günler arası değişiklik- uzun bir süre boyunca laboratuvarında farklı günlerde tekrarlı çalışmalar arasında meydana gelen rastgele hata
- Adım 4 -Tekrarlanabilirlik- kısa bir süre içinde gerçekleştirilen tekrarlı çalışmalar arasında meydana gelen rastgele hata

Merdivendeki bu adımların her biri belirsizliğe katkıda bulunur. Ölçüm belirsizliği bu dört adımdan oluşur. Bu el kitabı, $u(\text{bias})$ hesabında, adım 1 ve 2'yi izlemek için sertifikalı referans materyallerin (veya sentetik kontrol örneklerinin), yeterlilik testlerinin veya geri kazanım testlerinin nasıl kullanılacağını gösterir [18].

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik için belirsizlik bileşeni $u(R_w)$ 3. ve 4. adımlardan oluşur. Kontrol numunesinin test numuneleri ile benzer matris ve konsantrasyona sahip olması ve bütün analitik süreci kapsamaması koşuluyla, $u(R_w)$, kontrol örneğinin uzun bir süre boyunca tekrarlanan ölçümleri kullanılarak tahmin edilebilir. Tekrarlanabilirlik, ayrıca, aynı analitik çalışmada analiz edilen rutin numunelerin tekrarlı çalışılmasıyla da tahmin edilebilir [18].

Şekil 1.3'te laboratuvar içi yeniden üretilebilirliğin (R_w) metot ve laboratuvar bias'ı tahminleriyle kombine edildiği ölçüm belirsizliği modeli balık kılıcı diyagramında görülmektedir. Bunun dışında ISO 21748'e göre, kombine standart belirsizlik (u_c) doğrudan laboratuvarlar arası yeniden üretilebilirlik (S_R) değerinden hesaplanabilir [18].



QC: Kalite kontrol

Şekil 1.3. Ölçüm Belirsizliği Modeli (Balık-Kılıcı Diyagramı)

Ölçüm belirsizliğinin R_w bileşeni [$u(R_w)$]; hesaplamalarında [18];

- Kontrol numuneleri tüm analitik süreci kapsıyorsa; biri normal konsantrasyonda, biri yüksek konsantrasyonda kontrol örnekleri kullanılır.
 $u(R_w) = S_{R_w}$
- Kontrol örnekleri tüm analitik süreci kapsamıyorsa; kontrol örneklerinin yanısıra farklı konsantrasyonlardaki gerçek numunelerin çift analizlerinden $u(R_w)$ şu şekilde hesaplanır:

$$u(R_w) = \sqrt{S_{R_w}^2 + S_r^2}$$

Tahminin, analitik zincirdeki tüm adımları ve her türlü matriksi kapsamı çok önemlidir. Kontrol örneği, test örnekleri ile aynı şekilde çalıştırılmalıdır. Test numuneleri çift çalışılıp ortalaması kullanılıyorsa, hesaplamalar için de çift çalışılan kontrol örneklerinin ortalaması kullanılmalıdır. Tahminin kısa vadede sistematik olan (farklı stok solüsyonları, yeni kritik reaktif grupları, ekipmanların yeniden kalibre edilmesi vb.) gibi bazı belirsizlik bileşenlerinin laboratuvar içindeki uzun vadeli varyasyonlarını da kapsamı önemlidir. Belirsizlik tahmini için iyi bir temsil gücüne sahip olmak ve böyle bir varyasyonu yansıtmak için, sonuçların sayısı ideal olarak 60'dan fazla olmalı ve en az bir yıllık bir zaman dilimini kapsamalıdır [18].

Metot ve laboratuvara ait bias hesaplamasında aşağıdaki yollar kullanılabilir;

- Bir ya da birkaç CRM'nin her biri, en az beş farklı günde analiz edilir
- Yeterlilik test sonuçlarından kaynaklanan biası görmek için, bir laboratuvar makul bir zaman aralığı içinde en az 6 kez bu programlara katılmalıdır. Bu durumda, yeterlilik testleri - Proficiency Testing (PT)'nden elde edilen sonuçlar, bias tahmini için referans materyallerle aynı şekilde kullanılır.
- Geri kazanım çalışmaları kullanılabilir [18].

Belirsizlik konusunda beklenti düşükse, S_R 'yi doğrudan doğruya U_c olarak kullanmak mümkün olabilir. Genişletilmiş belirsizlik (U) $=2S_R$. Bu değer laboratuvarın kalitesine bağlı olarak hatalı yüksek tahmin edilebilir ya da örneğin homojen olmaması veya matriks varyasyonları nedeniyle hatalı düşük tahmin edilebilir [18].

2.1.4. Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması

Ölçüm belirsizliği iki farklı yolla hesaplanabilir [23].

2.1.4.1. Aşağıdan Yukarıya Yaklaşım: GUM prensipleri kullanılır. Belirsizliği ifade etmek için bir testin kendi adımlarının ya da komponentlerinin standart sapmalar olarak ifade edilmiş belirsizlik değerini hesaplayarak birleştirir ve o sonuçla ilişkili genişletilmiş bir belirsizlik elde eder. Rutin tıbbi laboratuvarlarda tercih edilen bir metot değildir [23].

2.1.4.2. Yukarıdan Aşağıya Yaklaşım: Temel prensibi NORDTEST raporuna dayanır [30]. Metot validasyonu, laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası veriler gibi mevcut laboratuvar verileri kullanılır. Bu veriler kullanılarak tüm test metodu ya da sürecinin ürettiği standart belirsizlik tahmin edilir [23].

Tıbbi testlerde, test sonuçlarını önemli ölçüde etkileyebilecek pek çok belirsizlik söz konusudur (örneğin; kötü örnek toplama veya transport, biyolojik varyasyon gibi hastaya bağlı faktörler ve ilaçların varlığı, raporlama hataları vb.). Analiz öncesi ve sonrası bu faktörleri belirlemek ve en aza indirmek önemli olsa da, test prosedürünün kendi belirsizliğini etkilemeyecektir [24].

2.1.4.1. Aşağıdan Yukarıya Yaklaşım: GUM yöntemi; sekiz adımlı bir süreçtir [13]:

1. Ölçülen değer ölçüm sürecine göre tanımlanması, ölçümün modellenmesi
2. Girdi büyüklüklerini listeleme
3. Her bir girdi miktarı için belirsizliği elde etme
4. Girdi miktarlarındaki herhangi bir kovaryans / korelasyonu değerlendirme
5. Raporlanacak ölçüm değerinin hesaplanması
6. Belirsizlik bileşenlerini doğru bir şekilde birleştirme
7. Kombine belirsizliğin bir kapsama faktörü ile çarpılması
8. Sonucun doğru formatta raporlanması

2.1.4.2. Yukarıdan Aşağıya Yaklaşım:

Yukardan aşağı yaklaşımla ölçüm belirsizliği hesaplamasında, sırasıyla şu aşamalar yerine getirilmelidir [14]:

1. Analit ve Ölçülen Büyüklüğün Tanımlanması, Rölatif/Mutlak Hesaplama Kararının Verilmesi
2. Belirsizliğin Laboratuvar İçi Yeniden Üretilbilirlik (R_w) Bileşeninin Hesaplanması [$u(R_w)$]
3. Belirsizliğin Bias Bileşeninin Hesaplanması [$u(\text{bias})$]
4. Bileşenleri Standart Belirsizliğe Dönüştürme [$u(x)$]
5. Kombine Standart Belirsizlik (u_c)'in Hesaplanması
6. Genişletilmiş Belirsizlik (U)'in Hesaplanması

1. Analit ve Ölçülen Büyüklüğün Tanımlanması, Rölatif/Mutlak Hesaplama Kararının Verilmesi

2. Belirsizliğin Laboratuvar İçi Yeniden Üretilbilirlik (R_w) Bileşeninin Hesaplanması [$u(R_w)$]

Aynı prosedür kullanılarak aynı veya benzer numune aynı koşullar altında (genellikle aynı gün içinde) tekrarlanır, daha sonra elde edilen sonuçların standart sapması tekrarlanabilirlik standart sapması olarak adlandırılır ve S_r olarak gösterilir. Eğer aynı prosedür kullanılarak aynı veya benzer numunenin ölçümleri normal çalışma pratiğinde laboratuvarında gerçekleşen değişmiş koşullar altında tekrarlanırsa, sonuçların standart sapması laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik veya ara prezisyon olarak adlandırılır ve S_{Rw} olarak gösterilir [14].

S_{Rw} laboratuvardaki sonuçların uzun vadeli varyasyonlarını hesaba katan belirsizlik bileşenidir, laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik anlamına gelir [14].

Bir gün içinde sistematik olan bazı belirsizlik kaynakları, uzun dönem içinde rastlantısal hale gelecektir. Aynı kontrol örneği ile yapılan çalışma sonucunda elde edilen verilerin SD'si (S_{Rw}), belirsizliğin R_w bileşenini verir [14].

$$u(R_w) = S_{Rw}$$

Kontrol numunesinin tüm analitik süreci kapsadığı ve örneklere benzer matrikse sahip olduğu durumlarda ele alınan derişim seviyesine ait laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik, basitçe kontrol numunelerinin analizinden elde edilir [18].

Gerçekleştirilen analizlerin geniş bir konsantrasyon aralığını kapsadığı durumlarda farklı derişimlerde kontrol numuneleri de kullanılmalıdır [18].

Metodun toplam SD'si, en az iki seviye QC kullanarak aylık SD'lerden hesaplanır [23]:

$$SD = \sqrt{(SDL_1^2 + SDL_2^2)/2}$$

Burada (SD) L₁ ve (SD) L₂ her bir kontrol seviyesinin ortalama SD'sidir [23].

Eğer metodun kalite gereksinimlerine ve klinik karar limitlerine bağı olarak 2'den fazla seviye kullanılmışsa ortalama SD şu şekilde hesaplanır [23]:

$$SD = \sqrt{(n_1SD_1^2 + n_2SD_2^2 + \dots + n_xSD_x^2) / (n_1 + n_2 + \dots + n_x)}$$

Burada n ve x sırasıyla QC değerlerinin ve seviyelerinin sayısını, SD ortalama SD'yi ya da standart belirsizliği (us) ifade eder.

İki seviye kontrol numunesi kullanıldığında RSD (CV) [25]:

$$uRw^2 = (RSD_{normal\ kontrol}^2 + RSD_{patolojik\ kontrol}^2) / 2$$

Üç seviye kontrol numunesi kullanıldığında [26]:

$$uRw^2 = (RSD_{Level\ 1}^2 + RSD_{Level\ 2}^2 + RSD_{Level\ 3}^2) / 3$$

formülleriyle hesaplanabilir.

3. Belirsizliğin Bias Bileşeninin Hesaplanması [u(bias)]

Bias = Test sonucu - Referans değer [23].

Kabul edilebilir bir referans değer, dış kalite programından elde edilen peer grup ve tüm metodların ortalama değerinden elde edilebilir [23].

Belirsizliğin bias bileşeni; CRM kullanılarak, laboratuvarlar arası yeterlilik testlerine katılımı ve gerikazanım çalışmalarından hesaplanabilir [18].

$$u(bias) = \sqrt{RMS_{bias}^2 + u(Cref)^2}$$

RMS_{bias}, ortalama bias'ı ifade eder. Şu şekilde hesaplanır [18]:

$$RMS_{bias} = \sqrt{\sum_{i=1}^n (bias_i)^2 / n}$$

n, gerçekleştirilen bias belirlemelerinin sayısını (CRM sayısı, yeterlilik testi sayısı veya gerikazanım çalışması sayısı); her bir bias_i, ayrı ayrı belirlenen bias sonucunu ifade etmektedir ve şu şekilde hesaplanır [14]:

$$bias_i = Clab_i - Cref_i$$

Clab_i laboratuvarın referans numuneyi kullanarak gerçekleştirdiği analiz sonuçlarının ortalamasıdır [14]. NORDTEST'te PT numunelerinde daha uzun bir zaman aralığında birkaç kez ölçüm yapmak mümkün ise, bu ölçümlerin ortalama değerlerinin kullanılması önerilmektedir [18].

Cref_i ise referans numunenin değerini ifade eder [14].

u(Cref) hesabında ise şu aşamalar kullanılır:

Önce her bir PT için laboratuvarlar arası **S_{Ri}** ve laboratuvar sayısı **nLab_i** bulunur. Her PT için u(Cref_i) hesaplanır [18].

$$u(Cref_i) = S_{Ri} / \sqrt{nLab_i}$$

“Eğer PT, *U*'nun belirsizliğini (*U*) veriyorsa; ISO 13528'de tarif edilen prosedüre göre, S_R ve n Lab ile belirsizliğin hesaplanması yerine *U*/2'nin, her PT için u (Cref_i) olarak kullanılması önerilir” [18].

Sonra her bir PT'den elde edilen u(Cref_i) değerlerinin ortalaması alınarak u(Cref) hesaplanır [18].

$$u(Cref) = \sum_{i=1}^N u(Cref_i) / N$$

Burada N: PT sayısını ifade etmektedir.

4. Bileşenleri Standart Belirsizliğe [u(x)] Dönüştürme

u(bias) ve u(Rw)'nin hesaplanması [18].

5. Kombine Standart Belirsizlik (u_c)'in Hesaplanması

Standart belirsizlikler, karelerin toplamının karekökü alınarak birleştirilebilir. u_c, ölçüm sonucunun tahmini belirsizliğini standart sapmanın bir güven seviyesinde (yaklaşık% 68) açıklar [19].

$$u_c = \sqrt{u(bias)^2 + u(Rw)^2}$$

6. Genişletilmiş Belirsizlik (U)'in Hesaplanması

Genişletilmiş belirsizliği hesaplamak için (*U*), kombine belirsizlik (u_c) bir kapsama faktörü (k) ile çarpılır. k faktörü güven düzeyine göre belirlenir. Genellikle, % 95'lik bir güven düzeyine karşılık gelen k = 2 faktörü kullanılır [19].

$$U = u_c * k$$

2.1.5. Ölçüm Belirsizliğinin Raporlanması

GUM'da, ölçüm belirsizliği raporlanmasıyla ilgili olarak şu ifadelere yer verilmiştir: “Bir ölçümün sonucunu, genişletilmiş belirsizlik $U = k * u_c(y)$ ile birlikte rapor ederken;

- Ölçülenin “Y” nasıl ortaya çıktığını tanımlayın;
- Ölçüm sonucunu $Y = y \pm U$ olarak belirtin; y ve U 'nun birimlerini verin;
- Uygunsa, rölatif kombine standart belirsizliği de dahil edin $u_c(y) / |y|$, $|y| \neq 0$;
- U 'yu elde etmek için kullanılan k değerini verin [veya sonucun kullanım kolaylığı için, hem k hem de $u_c(y)$] verin;
- $y \pm U$ aralığı ile ilişkili yaklaşık güven seviyesini verin ve nasıl belirlendiğini belirtin.

Tahmini değerin (y) ve onun standart belirsizliğinin $u_c(y)$ veya genişletilmiş belirsizliğinin (U) değerleri çok fazla sayıda rakamla verilmemelidir. Genellikle, $u_c(y)$ ve U standart belirsizliklerinin en fazla iki haneyle ifade edilmesi yeterlidir, ancak bu değerler sonra başka hesaplamalarda kullanılacaksa yuvarlama hatalarından kaçınmak için diğer basamakların atılmaması gerekebilir.” [22]

2.2. KALİTE KONTROL

Laboratuvar kalitesi, rapor edilen test sonuçlarının doğruluğu, güvenilirliği ve güncelliği olarak tanımlanabilir. Laboratuvar sonuçları olabildiğince doğru olmalı, laboratuvar işlemlerinin tüm yönleri güvenilir olmalı ve klinik veya halk sağlığı için faydalı olabilmek amacıyla raporlama zamanında yapılmalıdır. Doğruluk ve güvenilirlikte yüksek düzeye ulaşmak için, laboratuvardaki tüm süreçlerin ve prosedürlerin mümkün olan en iyi şekilde gerçekleştirilmesi önemlidir [27].

2.2.1. İç Kalite Kontrol

Kalite kontrol numuneleri hasta numuneleriyle birlikte belirli aralıklarla ölçülür. QC (kalite kontrol) numunesinin değerleri kabul edilebilir olduğu sürece, QC numunesi ile aynı partide çalışılan numune sonuçları da muhtemelen güvenilir olacaktır [28].

Genel olarak yeterlilik için iki farklı konsantrasyon gereklidir. Farklı kontrol numuneleriyle süreç içindeki farklı varyasyon türleri tespit edilir. Mümkünse analitik ölçüm aralığını oluşturan sınırlara yakın seviyelerde performans değerlendirmesi

önemlidir. Çünkü kusurlar bu konsantrasyonları diğerlerinden daha önce etkileyecektir. Uygulamada ise laboratuvarlar sıklıkla ticari QC ürünlerinde bulunan konsantrasyonları kullanır. Ayrıca geçerli bir kalite kontrol numunesi bir ölçüm sırasında, aynı miktarda ölçülen gerçek bir hasta numunesi ile uyumlu olmalıdır. Bu numunelerin yanı sıra blankların (kör numuneleri) kullanılması da, analit nedeniyle olanların yanı sıra cihaz nedeniyle olan varyasyonları gösterecektir. Hedef değer belirlenmesi için genel olarak kabul edilen minimum protokol QC materyalinden 10 farklı günde en az 10 ölçüm yapılarak elde edilen ortalama değeri kullanmaktır [28,29].

Kalite kontrol sonuçları değerlendirilirken “2s” (yani 2 standart sapma veya 2 SD) kontrol limiti rutin olarak kullanılmaktadır. Westgard’a göre bunun dezavantajı kontrollerin sayısına bağlı olarak % 10-20’ye kadar yanlış reddetme oranları oluşturabilmesidir. Bu durum kontrollerde hatalı tekrarlara, haddinden fazla sorun giderme çabalarına ya da daha kötüsü laboratuvarların önemli analitik hataları artık tespit edemediği noktaya kadar kontrol limitlerini genişlettikleri geçici çözümlere yol açar [30].

2.2.2. Dış Kalite Değerlendirme

EQA (External Quality Assessment - dış kalite değerlendirme)/PT (Proficiency Testing - yeterlilik testi)'nin amacı laboratuvarlar arası performansı ve mümkünse bir laboratuvarın ölçüm prosedürlerinin beklenen performansa uygunluğunu değerlendirmek için sonuçları gerçek bir değerle karşılaştırmaktır. Bir analitik laboratuvarın kendi gerekliliklerine ve diğer laboratuvarların normlarına göre performansını izlemesi için en iyi yollardan biri, yeterlilik test programlarına düzenli olarak katılmaktır. Yeterlilik testi, laboratuvarlar arasında tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik performanslarının yanı sıra sistematik hatalar, yani biasın da belirlenmesine yardımcı olur. Yeterlilik testleri ve benzeri uygulamalar, ulusal ve uluslararası düzeylerde kalitenin izlenmesi için önemli bir araçtır [28,30].

2.2.3. Hasta Sonucu Kullanımı

Aynı ölçümde, bir hastanın test sonucu önceki sonucuyla kıyaslanarak da bazı laboratuvar hataları tanımlanabilir. Bu karşılaştırmaya ‘delta check’ denir. QC sürecinin bir parçası olarak hasta sonuçlarının bir diğer yaygın kullanımı da, aynı merkezdeki farklı cihazlar arasında ölçüm sonuçlarındaki tutarlılığının

doğrulanmasıdır. Ya da hasta sonuçları, ölçüm performansını izlemek için istatistiksel bir kalite kontrol süreci olarak da kullanılabilir. Yeterince hasta sonucu varsa hesaplanan ortalama (veya tercihen medyan) değer, ölçüm tutarlılığının bir göstergesi olarak kullanılabilir [29].

2.3. KALİTE İNDİKATÖRLERİ

Klinik laboratuvarların tanı ve tedavi ile ilgili kararlarda sürece %60-70 arasında değişen oranlarda etkisi olmaktadır [1].

Bu etki giderek artmakta ve bu durum laboratuvarlar üzerinde süreç değerlendirme ve iyileştirme çalışmaları konusunda baskıya yol açmaktadır. Laboratuvar performanslarının değerlendirilmesi, hastaların güvenliği ve bakımı için oldukça önemlidir. Bu amaçla genel olarak analitik kalite değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, hataların çoğu aslında preanalitik ve postanalitik aşamalarda meydana gelmektedir (analiz öncesi yaklaşık %55; analiz sürecinde %21; analiz sonrası %20). Bu nedenle, laboratuvarın performansı toplam test sürecine (test öncesi, test süreci ve test sonrası) göre değerlendirilmelidir. Yeni akreditasyon yönergeleri de, laboratuvarların yalnızca analitik aşamaya değil, toplam test sürecinin tüm adımlarıyla ilgili iyileştirme çabalarına odaklanmasını önermektedir [1,31].

Kalite indikatörleri, toplam test sürecini oluşturan her üç aşamayı da değerlendirir. “Kalite indikatörü” terimi, bir sistemin kalitesi hakkında bilgi vermeyi amaçlayan sistematik bir ölçüm sürecini ifade eder. Kalitenin önemli bir parçası olarak ölçüm kavramı, “Planla-kontrol et” (PDCA) döngüsü içinde kalite yönetiminin başlangıcına kadar uzanır. En uygun kalite indikatörlerini seçmek için genel olarak üzerinde anlaşılan bir süreç yoktur. Yönetim, müşteri ihtiyaçlarına, toplumsal önemlere ve gereksinimlere, bilinen laboratuvar zafiyetlerine (hastalar için yüksek risk, başarısızlığa, müdahaleye maruz kalmaya), bir kuruluşun misyonuna ve stratejik hedeflerine ve mevcut kaynaklarla ilgili bir bakış açısına sahip göstergeleri seçmelidir [32].

ISO 15189: 2012’de “Laboratuvar, analiz öncesi, analiz ve analiz sonrası süreçlerin kritik yönleri boyunca performansı izlemek ve değerlendirmek için kalite indikatörleri oluşturmalıdır. Hedeflerin, metodolojinin, yorumların, limitlerin, eylem planının ve ölçüm sürecinin belirlenmesini içeren kalite indikatörlerini izleme sürecini planlamalıdır.” denilmektedir [10].

Kalite indikatörlerinin kullanımıyla laboratuvarların doğruluğu, izlenebilirliği, standardizasyonu ve verimliliği sağlanmış olur [33].

Preanalitik kalite indikatörleriyle: hasta ve numune kimliklendirmesi, kan alım ve taşınım süreci, etiketleme süreçleri değerlendirilir [32]. Postanalitik kalite indikatörleri sonuç verme zamanı (Turnaround time), sonuç raporlarının doğruluğu, kritik değerlerin etkin ve zamanında bildirim, rapor yorumlanması ve klinisyenle işbirliği gibi başlıkları değerlendirir. Analitik aşamada kullanılan indikatörler ise iç kalite kontrol, dış kalite değerlendirme, cihaz etkinliği, sonuçların doğru aktarımı olarak belirlenebilir. Tüm bu eylemler sonucunda asıl hedef kalite indikatörü sonuçlarını yüzde (%) ve sigma değeri gibi sayısal verilerle standart hale getirmektir [34, 35].

2.4. ALTI SİGMA METODOLOJİSİ

2.4.1. Sigma Kavramı

Sigma, σ , Yunan alfabesinde bir harftir [36]. İstatistikte ise çok önemli bir ölçüt olan, standart sapmanın simgesidir. Kelime anlamı olarak sigma, sürecin kullanıcı beklentilerini karşılayacak mükemmellikten ne kadar uzakta olduğunu ifade eder [37].

Standart sapma ise bir dağılım, yayılma, sapma, farklılaşma ölçütüdür. Belirli koşullarda oluşan değerler arasında farklılaşma büyüdükçe standart sapma büyür ve farklılaşma azaldıkça da küçülür. Ayrıca sigma değeri hataların hangi sıklıkta oluştuğunu gösterir. Daha yüksek sigma değeri daha az hata olasılığı anlamına gelir [38].

2.4.2. Altı Sigma Nedir?

Altı Sigma, süreçlerin kalitesini iyileştirmek için çaba sarf eden ve kusurların tanımlanması ve kaldırılmasına odaklanan bir kalite yönetim stratejisidir [39]. Altı sigma metodolojisinde değişkenliklerin yanlışların temel kaynağı olduğu kabul edilir [40]. Altı sigma bu süreç değişkenliklerini değerlendiren, kanıtlanmış kalite teknik ve ilkelerinin hassas, odaklı ve oldukça etkili bir uygulamasıdır [36].

Tüm süreçlerin performansı "Sigma Skalası" kullanılarak değerlendirilebilir. Sigma Metrik ile kalitenin objektif olarak ölçülebilir olması sağlanmıştır. $\text{Sigma} = (\text{Süreç toleransı}) / (2 \times \text{süreç SD})$. Süreç toleransı adından da anlaşıldığı gibi sistemin tolere edebileceği, işlevselliğini etkilemeyecek düzeydeki hata miktarıdır. Tıbbi

laboratuvarlarda proses toleransı yerine kabul edilebilir toplam hata ifadesi kullanılır [41].

Altı sigma metodolojisinde kullanılan ünite, birim başına kusurdur. Sigma değeri, bir işlemde meydana gelen kusurların sıklığını gösterir. Bu nedenle, daha yüksek bir sigma değeri, daha düşük kusur ve daha düşük bir sigma değeri de daha yüksek sayıda kusur anlamına gelir [42]. Bir kusur, gereksiz süreçler ve hizmetler dahil olmak üzere memnuniyetsizliğe neden olan herhangi bir şey olarak kabul edilir [39]. Kalite seviyeleri ve 'sigma seviyeleri' arasındaki performans ilişkisi doğru orantılıdır [36]. Bir süreç, altı sigma seviyesinde çalışırken, 'dünya sınıfı' seviyelerinde performans gösterdiği söylenir. Başka bir deyişle, altı sigma seviyesinde gerçekleşen bir süreçte, mükemmellik sınırında yani milyon fırsat başına 3.4 kusur meydana gelmektedir [42]. Sigma ölçeğine göre kalite değerlendirmesinde kabul edilebilir rutin performans için izin verilen minimum sigma değeri 3'tür [43]. Tablo 1.3 kısa vadeli sigma oranlarını göstermektedir [44].

Tablo 1.3. Sigma Oranları

SİGMA	HATA(dpm)*
1	691462
2	308538
3	66807
4	6210
5	233
6	3.4

*dpm: defects per million (milyonda hata sayısı)

Milyonda hata sayısı ile sigma düzeyleri arasında parabolik bir ilişki vardır. 2 sigmadan 3 sigmaya çıkmak için 5 kat; 3 sigmadan 4 sigmaya çıkmak için 26 kat; 5 sigmadan 6 sigmaya çıkmak için 68 kat iyileştirme yapılmalıdır [40].

Altı sigmayı sadece kalite olarak ifade etmek zayıf kalır. Kalite gereksinimlerin karşılanmasını ifade ederken altı sigma bir organizasyonun kullanıcı değeri ve verimliliğinin artırılarak daha fazla para kazanmasına yardımcı olmakla ilgilidir. Altı Sigma'nın bu hedefini kalite ile birleştirmek için yeni bir kalite tanımı gerekmektedir. Kalite, potansiyel ve gerçek kalite olarak iki farklı şekilde ifade edilebilir. Potansiyel

kalite, her girişim sonucu elde edilen maksimum olası değeri ifade ederken; gerçek kalite, girişim başına eldeki mevcut değerdir. Potansiyel ve gerçek kalite arasındaki fark atıktır. Altı Sigma, kuruluşların ürün ve hizmetleri daha iyi, daha hızlı ve daha ucuza üretmelerine yardımcı olarak kaliteyi iyileştirmeye (yani, atıkları azaltmaya) odaklanır [36].

2.4.3. Altı Sigma'nın Ortaya Çıkış Süreci

1980 yılından sonra, Amerika Birleşik Devletleri'nde ve tüm dünyada kalite ve genel iş iyileştirme için istatistiksel yöntemlerin kullanımında büyük bir artış olmuştur. Kalite iyileştirmenin uygulanacağı çerçeveleri belirlemek için çeşitli yönetim sistemleri ortaya çıkmıştır. Bunlardan biri de, kalite iyileştirme faaliyetlerini yürütmek ve yönetmek için bir strateji olan toplam kalite yönetimi (TKY)'dir. TKY, çeşitli nedenlerden dolayı sadece ılımlı bir başarı elde etmiştir. Çünkü TKY kalite sisteminin iş hedefleriyle gerçek anlamda etkili bir entegrasyonu sağlayamamış ve çoğu zaman da değişkenlikleri azaltma araçlarının kullanımına yönelik çaba yetersiz kalmıştır. Bunun üzerine bir Motorola mühendisi olan Bill Smith, kaliteyi artırma ve ürünlerindeki kusurları azaltma ihtiyaçlarına cevap olarak 1986 yılında altı sigma programını geliştirdi. CEO, Bob Galvin, onun başarılarından etkilendi ve onun liderliğinde Motorola, üretim süreçleri ve sistemlerine odaklanmak üzere organizasyona altı sigma'yı uygulamaya başladı [45].

Altı Sigma, aslında tamamen yeni bir teknik değildi. Sigma TKY'den bir kısım kanıtlanmış teknik aldı ve bunları, bir grup teknik insanı eğitmek için kullandı [46].

2.4.4. Altı Sigma ve Toplam Kalite Yönetimi

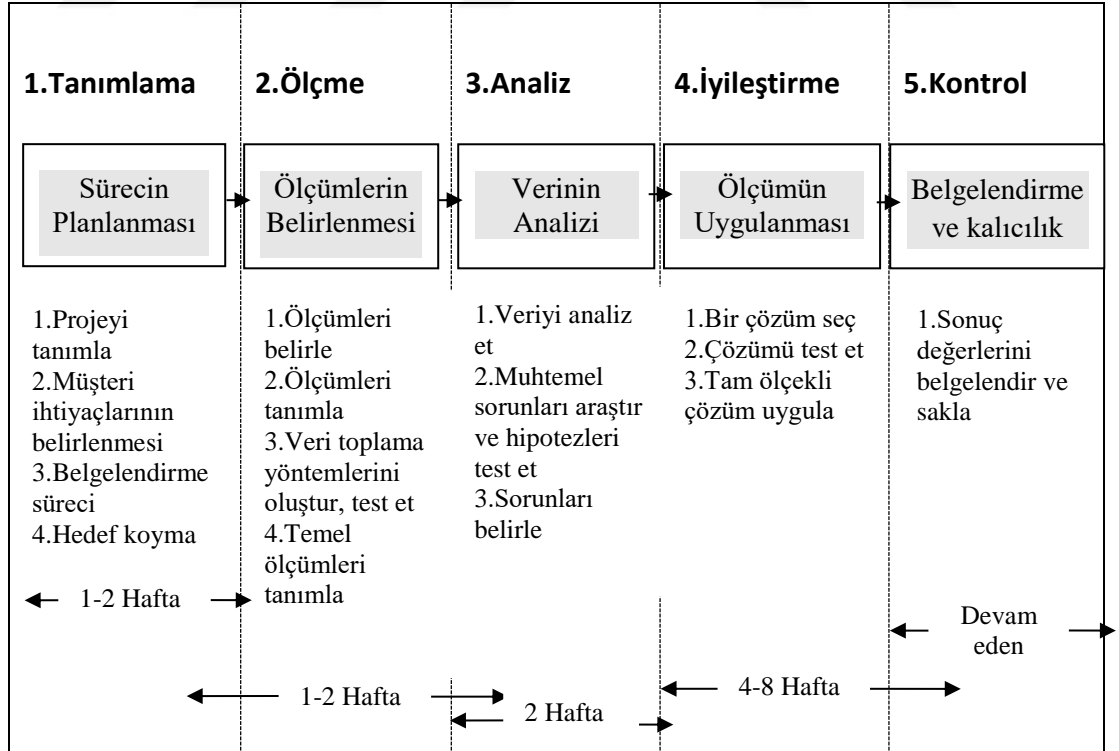
Altı sigma toplam kalite yönetiminin belirlenmesindeki karmaşıklığı büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır. Bilinen 400'den fazla TKY aracı olduğu varsayılmaktadır. Altı sigma çok az yöntem kullanarak faydalı olmaktadır [36].

TKY'den altı sigma'yı ayıran bazı temel başarı faktörleri şunlardır: İstatistik bilimine verilen önem, farklı seviyelerde yapılandırılmış eğitim planları (Şampiyon, uzman kara kuşak, kara kuşak ve yeşil kuşak), DMAIC (Tanımlama, Ölçme, Analiz, İyileştirme ve Kontrol) gibi problem çözme teknikleri, sürekli eğitim ve yıllık tasarruf planı [46].

2.4.5. Altı Sigmanın Adımları

Altı Sigma metodolojisinde “Tanımla, Ölç, Analiz Et, Geliştir ve Kontrol Altına Al” döngüsü uygulanır. Altı Sigma’daki “Tanımla” Toplam Kalite Yönetim Modeli’nde “Planla” basamağına, “Ölç” “Uygula” basamağına, “Analiz Et” “Kontrol Et” basamağına, “Geliştir” de “Önem Al” basamağına karşılık gelir. Altı Sigma metodolojisinde TKY modelindeki PUKÖ basamaklarına ek olarak “Kontrol Altına Al” basamağı vardır. Bu basamak son derece önemlidir, sürecin sürekli takip edilmesini ve daha önce tespit edilip sistemden çıkarılan kusurların ve hataların tekrarlanmasını önlemeyi amaçlar. Sürekli olarak hatalardan arındırıldığı ve daha da önemlisi bu hataların tekrarlanmasını önleyecek tedbirler alındığı için sistem de giderek kusursuzlaştırılmış olur. Böylece Altı Sigma metodolojisi ile sürekli bir ilerleme ve yenilenme sağlanır [41]. Tablo 1.4’te, bu önemli adımlar veya aşamalara ve her adımda gerçekleştirilen faaliyetlere genel bir bakış sunulmaktadır. Ayrıca her adım için gereken süreyi ifade etmektedir. Aşamalar arasında bazı örtüşmeler olabilecektir [47].

Tablo 1.4. Altı Sigma Projesine Genel Bakış



2.4.6. Tıbbi Laboratuvarlarda Altı Sigma Uygulaması

Klinik laboratuvar alanında, altı sigma uygulamaları iki kategoriye ayrılabilir:

1) Sorunları çözmek, hataları azaltmak ve laboratuvar kullanıcılarını daha iyi şekilde tatmin etmek için altı sigma metodolojisinin uygulanması; 2) Sigma ölçeğinde laboratuvar test performansının ölçülmesi [48].

Altı Sigma terminolojisinde, hata bir test sonucunun doğru ya da beklenen değer için belirlenen tolerans sınırlarını aşmasıdır. Altı sigma'daki “Altı”, bir işlemin gerçek değeri ile bu tolerans limitleri arasındaki boşluk veya mesafeyi ifade eder; amaç, 6 standart sapma (SD) bu alana sığana kadar sürecin ölçüm varyasyonunu sınırlamaktır [49].

Klinik laboratuvarında, bir analitik test sürecinin gerektirdiği kalite yani tolerans sınırları izin verilen toplam hata (TEa) belirlenmelidir. TEa, bir test sonucuna toplam etkiyi hesaplamak için bir yöntemin imprecizyonunu ve biasını birleştiren bir modeldir. İzin verilebilir toplam hata, imprecizyonun ve biasın ne kadarlık bir kombinasyonun hasta bakımı açısından tolere edilebileceğini ifade eder [30].

Westgard'a göre analitik aşamada laboratuvar test sonuçları için, kusurların belirlenmesi ve tespit edilmesi daha zordur. Çünkü bir numune ne kadar çalışılırsa çalışılsın o test sonucunun gerçek değerinin ne olması gerektiği referans metotla çalışılmadan bilinemez. Gerçek değeri bilmeden de, bir test süreci tarafından kaç tane kusur üretildiğini saymanın aslında bir yolu yoktur. Ancak bir sürecin sigma düzeyini belirlemek için başka bir yöntem varyasyonu ölçmektir [30].

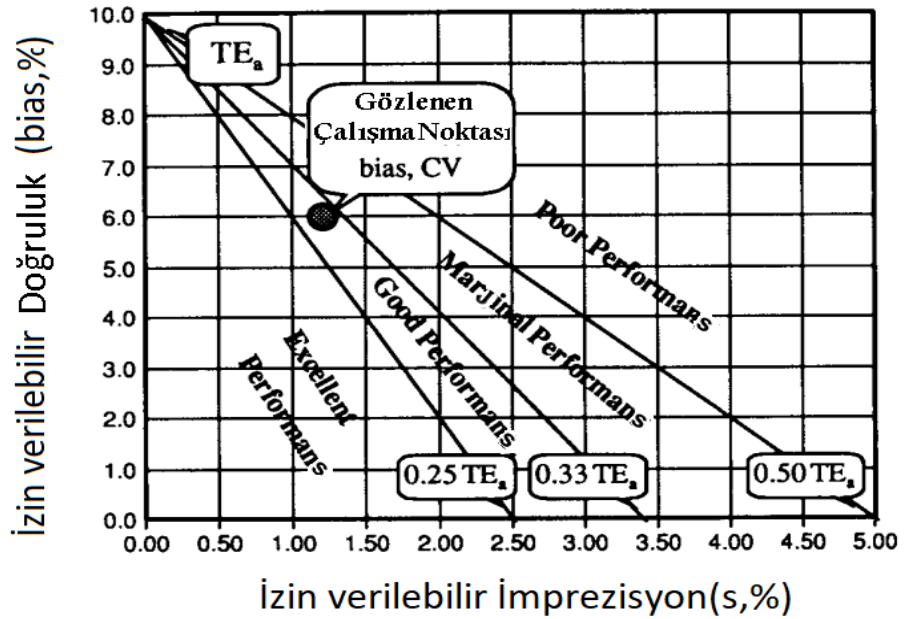
Laboratuvarlar için, kontrollerin günlük ölçümüyle varyasyon saptanabilir. Çoklu kontrol sonuçları ile testlerin standart sapması belirlenebilir ve presizyon (değişkenlik katsayısı, % CV) hesaplanabilir [30]. Bias; EQA aracılığıyla ya da referans materyallerle hesaplanabilir [50].

Sigma metrik aşağıdaki denklemle matematiksel olarak hesaplanabilir [50]:

$$\text{Sigma-metrik} = (\% \text{TEa} - \% \text{bias}) / \% \text{CV}$$

Yüksek sigma değerleri problemleri tespit etmek için basit QC prosedürleri ile izlenebilen test süreçlerini tanımlar, bu durumda Westgard'a göre analistlerin becerileri yüksek kalitede test sonucu elde etmek için kritik değildir. Düşük sigma değerleri varlığında ise istenen kalitenin elde edilmesini sağlamak için çok yetenekli ve deneyimli analistlere ihtiyaç vardır [51].

Metot değerlendirme çalışmalarında karar verme sürecinde metod değerlendirme karar çizelgeleri- method evaluation decision chart (MEDx) kullanılır. Bir test için MEDx çizelgesi şu şekilde hazırlanır; analitik kalite gereksinimi için TEa tanımlanır. TEa hedef değerin ya da karar seviyesi konsantrasyonun yüzdesi olarak ifade edilir. Grafik kağıdı alınır; y eksenine izin verilebilir bias % olarak işaretlenir ve 0 dan TEa kadar bir skala işaretlenir; x eksenine ise izin verilebilir imprecizyon (s, %) olarak işaretlenir ve skala 0 dan 0.5 TEa'ya kadar işaretlenir. Çizelgede 3 farklı TE (total hata) kriteri oluşturulur. Bias + 2s TE kriteri için y eksenindeki TEa'dan x eksenindeki 0.5 TEa'ya kadar; bias + 3s TE kriteri için için y eksenindeki TEa'dan x eksenindeki 0.33 TEa'ya kadar; bias + 4s kriteri için y eksenindeki TEa'dan x eksenindeki 0.25 TEa'ya kadar çizgi çekilir. Bölgeler zayıf (poor), sınırda (marjinal), iyi (good) ve mükemmel (excellent) olarak işaretlenir. İmprezisyon'un x ve inaccuracy'nin y eksenlerinde çizilmesiyle elde edilen imprecizyon ve inaccuracy'nin kombine tahmini yöntemin gözlenen çalışma noktasını lokalize eder. Şekil 1.5 %10 TEa için metod karar çizelgesini göstermektedir [52].

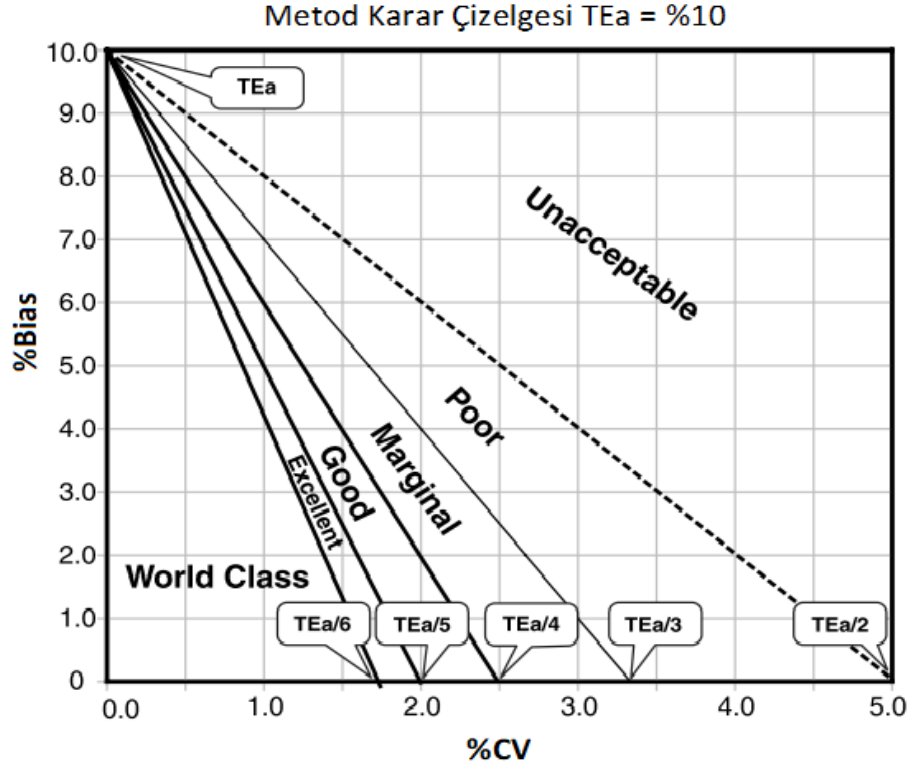


Şekil 1.5. Metod Değerlendirme Karar Çizelgesi, y ekseninde izin verilebilir doğruluk ve x ekseninde izin verilebilir imprecizyonu göstermektedir. Yukardan aşağıya doğru belirlenen TE kriterleri şu şekildedir: bias+2s, bias+3s, bias+4s

Alternatif olarak, laboratuvarlar ayrıca y ekseninde %0 – 100 ve x ekseninde %0 –50 arasında ölçeklendirilmiş normalleştirilmiş grafikler (normalized method decision chart) de kullanabilirler. Çalışma noktasının koordinatları, tanımlanan hata

hedefinin yüzdesi olarak hesaplanır. Normalize metot karar çizelgelerinin avantajı, farklı kalite gereksinimleri olan farklı testlerin aynı grafikte gösterilebilmesidir [53].

Şekil 1.6'da gösterilen %10 TEa için metot karar çizelgesinde; TEa/2 çizgisi 2 sigma, TEa/3 çizgisi 3 sigma, TEa/4 çizgisi 4 sigma, TEa/5 çizgisi 5 sigma, TEa/6 çizgisi 6 sigma seviyesine karşılık gelir [54, 55].



Şekil 1.6. %10'luk TEa için Metod Karar Çizelgesi: Çapraz çizgiler, soldan sağa, 6-sigma, 5-sigma, 4-sigma, 3-sigma ve 2-sigma kalitesini temsil eder.

2.5. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, kanser önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. 2008 yılında 12.7 milyon olan kanser insidansı 2012 yılında 14,1 milyona yükselmiştir ve bu eğilimin devam etmesi ve yeni vaka sayısının %75 artması beklenmektedir [56]. Bu bağlamda, erken tanı, hedefe yönelik tedavi ve etkin takip, kansere bağlı ölümleri azaltmada kritik öneme sahiptir [57].

Güncel onkolojik yaklaşımda erken tanı, uygun prognostik değerlendirme ve asemptomatiklerde malignite taraması giderek önem kazanmaktadır. Bu nedenle tümör belirteçleri de tedavi sonrası takibi de kapsayan kanser yönetiminin tüm aşamalarında artan bir rol üstlenmektedir [58]. Tümör belirteçleri, kanserli hastaların doku, serum, idrar veya diğer vücut sıvılarında normalden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabilen moleküllerdir [59]. Bu belirteçler, büyük oranda kanser hücrelerinde veya normal hücrelerde pasif genlerin yeniden aktivasyonu sonucu üretilebilirler [60].

İdeal bir serum tümör belirteci: yüksek sensitiviteye, spesifisiteye, pozitif prediktif değere, negatif prediktif değere [60], sağlıklıları tümörlü hastalardan ayıran %100 doğruluğa sahip olmalı, neoplastik ve neoplastik olmayan hastalıkları ayırabilmeli ve tümör volümü ve boyutuyla pozitif korelasyon göstermeli, erken rekürrensi tahmin etmeli ve prognostik değere sahip olmalı, erken evre tümörü saptayabilecek yüksek sensitiviteye sahip olmalı, tek bir malignite tipine spesifik olmalı ve kolay analiz edilebilmelidir [61]. Tümör belirteçlerinden yalnızca birkaçı zamanla test edilmiş ve klinisyenler için tanı veya yönetim algoritmalarına girebilmiştir [58].

Tümör belirteçlerinin ölçümü genellikle immünokimyasal analizler kullanılarak yapılır [62]. Laboratuvarlar ölçüm sırasında beklenmedik değişiklikler için sonuçları gözden geçirmeli ve belirlenen yerlerde doğrulama testleri yapmalıdır. Doğrulama çalışmaları alikot tüpü yerine doğrudan ilk numune kullanılarak yapılmalıdır [63]. Heterofil antikor ya da insan anti-fare antikorları (HAMA) interferansında: farklı metodla çalışma, dilüsyon çalışmaları, heterofil bloke edici antijenler, polietilen glikolle ayırma gibi yollara başvurulmalıdır [64]. Beklenmeyen düşük ya da normal sonuçlarda “hook effect” göz önünde bulundurulmalıdır [63]. “Carry-over” numuneden önce çok yüksek konsantrasyonlu bir numune analiz

edildiğinde ortaya çıkan potansiyel bir problemdir. Bu durum için de metot kontrol edilmelidir [64]. Tümör rekürrensini erken tespiti için sensitivitesi yüksek testler seçilmelidir [63].

Tümör belirteçleri için analitik kalite gereksinimleri: test standardizasyonu, iç ve dış kalite değerlendirme ve interferanslarla ilgilidir [64]. Tümör belirteçleriyle ilgili sonuçlar her zaman klinik durum ve istenme nedeni zemininde yorumlanmalıdır [63].

2.5.1. Karsinoembriyonik Antigen (CEA)

Bu onkofetal glikoprotein, normal mukozal hücrelerde eksprese edilir ve adenokarsinomda, özellikle kolorektal kanserde aşırı eksprese edilir [65]. CEA'nın yükselmiş seviyeleri ayrıca tükürük bezi tümörleri, yani glandüler farklılaşmaya sahip karsinomlar gibi başka malignitelere de görülür ve ayrıca skuamöz hücreli karsinomlarda da görülebilir [61]. Sigara içmek, inflamatuvar bağırsak hastalığı, hepatit, siroz, pankreatit, gastrit gibi benign durumlarda da artış gösterebilir [59].

2.5.2. Alfa-fetoprotein (AFP)

AFP, albümin ile homolog 70 kDa büyüklüğünde bir glikoproteindir. Fetal sirkülasyonda albüminle benzer rolü vardır [66].

Serum AFP ölçümü primer hepatosellüler karsinom, hepatoblastoma, embriyonal karsinom, teratom, koryokarsinom ve yolk sac karsinomunun tanısında, prognozunda ve izlenmesinde klinik olarak önemlidir [61].

2.5.3. CA-125

CA 125, fetal gelişim sırasında normal olarak çöломik epitelyumda eksprese edilen bir glikoproteindir [65]. Over kanseri başta olmak üzere, meme; servikal; endometriyal; hepatosellüler; akciğer; non-Hodgkin lenfoma; pankreas; periton; uterus kanserlerinde de artış gösterir [59]. Endometriozis, akut pankreatit, siroz, peritonit, inflamatuvar pelvik hastalık, asit (malign olmayan) gibi durumlar da yüksek serum CA 125 seviyelerine neden olabilir [66].

2.5.4. CA 15-3

CA 15-3, MUC1 geni tarafından kodlanan bir transmembran glikoproteindir. Genellikle uzak metastaz yapan meme veya diğer adenokarsinomlarda artış gösterir [66]. Akut hepatitlerde, dermatolojik hastalıklarda, kronik karaciğer hastalığında, kronik böbrek yetmezliği gibi benign durumlarda da artış gösterebilir [59].

2.5.5. CA 19-9

Hücre içi adezyon molekülü olan CA 19-9'un yükselmiş seviyelerine, öncelikle pankreas ve safra yolları kanseri olan hastalarda rastlanır [65]. Kolon ve gastrik kanserlerde de artış gösterebilir [66].

2.5.6. İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG)

hCG, kovalent olarak bağlanmamış 2 glikozile alt birimden (alfa ve beta zincirleri) oluşan bir heterodimerdir [66]. Yükselmiş hCG seviyeleri en sık gebelik, testiküler yetmezlik, esrar kullanımı, germ hücreli tümörler ve gestasyonel trofoblastik hastalık ile ilişkilidir [59,65].

2.5.7. Total PSA/free PSA

PSA, 237 amino asit içeren 28.4 kDa'luk tek zincirli bir kimotripsin benzeri serin proteaz olup, glandüler kallikrein ailesinin bir üyesidir [66]. Dolaşımında serbest enzim olarak ya da α -1-antikimotripsin veya α -2-makroglobulin ile kompleks halinde bulunur. Prostat kanserinde, benign prostat hipertrofisiyle kıyaslandığında, kompleks PSA'ya göre (free; total oranı) serbest PSA konsantrasyonları daha düşüktür [67]. PSA düzeyi, prostat kanseri, prostatit, benign prostat hipertrofisi (BPH) ve prostat travmasında ve ayrıca ejakülasyon sonrasında yükselebilir [61].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için 17.12.2018 ve 57/10 no.'lu etik kurul onayı 'EK'de sunulmuştur.

3.2. Araştırma Parametreleri

Bu çalışmada tümör belirteçleri olarak; AFP, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CEA, total PSA, serbest PSA ve total β hCG testleri kullanıldı.

3.3. Analizör ve Yöntem

İç kalite kontrol (İKK) ve dış kalite değerlendirme (DKD) numuneleri Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında, 3 farklı Beckman Coulter DXI 800 (California; USA, 2014) otoanalizöründe, kemilüminesans yöntemle analiz edildi.

3.4. Kalite Kontrol Numuneleri

Tüm testler için AutonomTM – immunoassay Lyo (SERO, Billingstad, Norway) Level 1 (Lot:1608805) ve Level 2 (Lot:1608806) iç kalite kontrol numuneleri kullanıldı. Dış kalite değerlendirme numuneleri olarak Randox QC (Crumlin, UK) kullanıldı.

3.5. Verilerin Toplanması

Nisan 2018 ile Ekim 2018 arasında çalışılmış yedi aylık iki farklı seviyedeki iç kalite kontrol sonuçları 'Laboratuvar Bilgi Sisteminden' **retrospektif** olarak elde edildi.

Nisan 2018'den Ekim 2018'e kadar yedi aylık her bir aya ait DKD verileri RIQAS (Randox International Quality Assessment Scheme)'dan **retrospektif** olarak elde edildi. Ancak **serbest PSA** testinin **Eylül** ayına ait DKD verisinde dilüsyon hatası nedeniyle net sonuç elde edilemediği için bu aya ait DKD verileri çalışma dışı bırakıldı; bu test için altı aylık DKD verisi kullanıldı.

3.6. Verilerin İşlenmesi ve Hesaplamalar

İKK sonuçlarının normal dağılım gösterip göstermediğinin belirlenmesinde "**Kolmogorow-Smirnov**" testi; uç değerlerin ayıklanmasında ise "**Grubbs testi**" kullanıldı. Ortalama, SD, %CV, ortalama %bias hesaplamaları, ölçüm belirsizliği hesaplamasının tüm aşamaları, 'sigma-metrik'lerin hesaplanması ve normalize metod

karar çizelgelerinin oluşturulmasında “Microsoft Office Excel 2016” programı kullanıldı.

3.7. Ölçüm Belirsizliklerinin Hesaplanması

Ölçüm belirsizliği hesaplamasında; AFP, CA 15-3, CA 19-9, CA 125, CEA, total β hCG, total PSA testleri için yedişer aylık İKK ve DKD; serbest PSA testi için ise yedi aylık İKK ve altı aylık DKD verileri kullanılarak NORDTEST rehberinde belirtildiği şekilde yukardan aşağı yaklaşımla üç analizör için ayrı ayrı ölçüm belirsizlikleri hesaplandı. Bunun için şu adımlar takip edildi:

- 1) Analit ve birimi tanımlandı. Rölatif belirsizlik hesaplanmasına karar verildi.
- 2) Belirsizliğin $u(R_w)$ bileşeni için rölatif S_{Rw} değeri kullanıldı ve şu formülle hesaplandı:

$$\%Rölatif(S_{Rw}) = \sqrt{\frac{(CV_1^2 + CV_2^2)}{2}}$$

- 3) Bias şu yollarla hesaplandı:

Aylık bias_i olarak %bias_i kullanıldı;

$$\%bias_i = \frac{100x(Lab.sonucu - Peer grup ort.)}{Peer grup ort.}$$

$$\text{Ortalama bias; RMS}_{bias} = \sqrt{\sum_{i=1}^7 (\%bias_i)^2 / 7}$$

NOT: Hesaplamalar % değerler üzerinden yapıldığı için RMS_{bias} hesabında %bias_i kullanıldı.

Aylık; $u(Cref_i) = Um/2$ (Um DKD'den alındı).

$$\text{Ortalama; } u(Cref) = \sum_{i=1}^7 u(Cref_i) / 7$$

NOT: Serbest PSA için altı aylık DKD verileri kullanıldı.

- 4) Bileşenler standart belirsizliğe dönüştürüldü:

$$u(bias) = \sqrt{RMS_{bias}^2 + u(Cref)^2}$$

$$u(R_w) = S_{Rw}$$

NOT: S_{Rw} hesabında "Guidance on measurement uncertainty for medical

laboratories" kılavuzunda belirtilen $SD = \sqrt{(SDL_1^2 + SDL_2^2)}/2$

formülü esas alındı ve % rölatif (S_{Rw}) hesabında kullanıldı [23].

5) Kombine Standart Belirsizlik (u_c) Hesaplanması:

$$u_c = \sqrt{u(\text{bias})^2 + u(\text{Rw})^2}$$

6) Geniştirilmiş Belirsizlik (U) Hesaplanması:

$$U = u_c * 2$$

3.8. Analitik Evrenin Sigma Metrik Yöntemle Değerlendirilmesi

3.8.1. Total İzin Verilebilir Hata (TEa) Kaynakları

Biyolojik varyasyona göre belirlenmiş, RiliBÄK, Spanish Minimum ve RCPA total izin verilebilir hata kaynaklarından, testler için mevcut olanlar kullanıldı. AFP, CEA ve t-PSA testleri için bu dört kaynağın tümüne ait TEa değerleri kullanıldı. CA15-3 testi için biyolojik varyasyona göre belirlenmiş ve RiliBÄK; CA19-9 testi için biyolojik varyasyona göre belirlenmiş; CA125 testi için biyolojik varyasyon göre belirlenmiş ve RCPA; f-PSA testi için biyolojik varyasyona göre belirlenmiş hata kaynakları ve RCPA; total β HCG testi için ise RiliBÄK ve RCPA total izin verilebilir hata kaynakları kullanıldı. %TEa değerleri Westgard'ın sitesinden elde edildi, Tablo 1.5 [68- 71].

Tablo 1.5. Total İzin Verilebilir Hata (TEa) Kaynakları

Analit	Total İzin Verilebilir Hata Kaynakları ve %TEa Değerleri			
	Biyolojik Varyasyon	RiliBÄK*	Spanish** Minimum	RCPA ***
AFP	21,9	24	20	20
CEA	24,7	24	16	20
CA125	35,4	-	-	20
CA15-3	20,8	24	-	-
CA19-9	46,03	-	-	-
Total β -Hcg	-	30	-	15
Total PSA	33,6	25	17	15
Free PSA	33,6	-	-	15

*RiliBÄK (Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen),

**Spanish Minimum (İspanyol minimum total izin verilebilir hata değerleri)

***RCPA (The Royal Collage of Pathologists of Australasia)

3.8.2. Ortalama %Bias (%Bias_{ort})'ın Belirlenmesi:

Her bir aya ait %bias şu şekilde hesaplandı; laboratuvarımızın DKD sonucu, aynı analizör ve yöntemle çalışan laboratuvarların ortalama değerinden (peer grup ortalaması) çıkarılarak bias değeri elde edildi. Hesaplanan bias değeri peer grup ortalamasına bölünüp yüzle çarpıldı. Serbest PSA testi için 6 aya ait %bias; diğer testler için 7 aya ait %bias değeri elde edildi.

Her analizör için, testlerin %bias'larının aritmetik ortalaması alındı. Aritmetik ortalama hesabında %bias'ların mutlak değerleri kullanıldı.

3.8.3. CV'nin Belirlenmesi:

Analizörlerin her biri için iki seviyede İKK sonuçlarının herbirine ait CV değerleri ayrı ayrı hesaplandı. %CV (%Rölatif Standart Sapma) değerini hesaplamak için aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\%CV = \%RSD = \frac{SD}{Ort.} \times 100$$

3.8.4. Sigma Skorunun Hesaplanması:

Her bir kontrol seviyesi ve kullanılan her bir TEa kaynağı için testlerin sigma skorları aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı.

$$Sigma(\sigma) = (\%TEa - \%Bias_{ort})/\%CV$$

Elde edilen sigma değerleri, World Class (Dünya standartlarında, >6 σ), Excellent (Mükemmel, 5-6 σ), Good (İyi, 4-5 σ), Marginal (sınırdaki, 3-4 σ), Poor (Zayıf, 2-3 σ) ve Unacceptable (Kabul edilemez, <2 σ) olarak derecelendirildi. Sigma değerlerinin dağılımı 'Normalize Metot Karar Çizelgeleri' kullanılarak gösterildi.

4. BULGULAR

4.1. İç Kalite Kontrol Sonuçları

Çalışmada kullanılan tümör belirteçlerinin her üç analizöre ait; 7 aylık iki seviyeli İKK sonuçları Tablo 2.1, Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Beckman Coulter DXI 800-1. Analizör İKK Sonuçları

Analit	Seviye	N	Ort	SD	%CV
AFP (µg/L)	1	141	6.39	0.46	7.23
	2	142	219.39	16.37	7.46
CEA (µg/L)	1	141	3.34	0.21	6.26
	2	143	24.91	1.63	6.55
CA15-3 (U/mL)	1	145	16.78	1.35	8.07
	2	144	31.08	2.30	7.41
CA19-9 (U/mL)	1	142	17.69	1.03	5.80
	2	141	33.33	1.74	5.22
CA125 (U/mL)	1	146	34.55	1.83	5.31
	2	147	58.57	3.48	5.94
HCG (U/L)	1	141	4.05	0.23	5.65
	2	141	417.07	22.17	5.32
Total PSA (µg/L)	1	142	3.31	0.18	5.31
	2	148	23.83	1.54	6.48
Serbest PSA (µg/L)	1	147	0.96	0.07	6.78
	2	146	7.44	0.54	7.26

N: Çalışılan İKK sayısı, Ort: Ortalama

Tablo 2.2. Beckman Coulter DXI 800-2. Analizör İKK Sonuçları

Analit	Seviye	N	Ort	SD	%CV
AFP (µg/L)	1	134	6.37	0.43	6.76
	2	133	218.65	15.67	7.16
CEA (µg/L)	1	135	3.29	0.21	6.30
	2	136	24.59	1.47	5.96
CA15-3 (U/mL)	1	137	16.89	0.86	5.11
	2	137	31.60	1.76	5.58
CA19-9 (U/mL)	1	144	16.93	1.45	8.58
	2	138	32.83	2.04	6.21
CA125 (U/mL)	1	139	34.67	1.84	5.29
	2	139	58.77	2.78	4.73
HCG (U/L)	1	137	4.08	0.27	6.73
	2	135	418.68	20.12	4.81
Total PSA (µg/L)	1	136	3.26	0.19	5.70
	2	135	22.72	1.41	6.19
Serbest PSA (µg/L)	1	138	0.93	0.06	6.18
	2	141	7.36	0.55	7.46

N: Çalışılan İKK sayısı, Ort: Ortalama

Tablo 2.3. Beckman Coulter DXI 800-3. Analizör İKK Sonuçları

Analit	Seviye	N	Ort	SD	%CV
AFP (µg/L)	1	141	6.52	0.57	8.76
	2	141	213.34	20.23	9.48
CEA (µg/L)	1	150	3.37	0.30	9.06
	2	150	25.49	2.26	8.88
CA15-3 (U/mL)	1	153	16.97	1.62	9.55
	2	149	31.03	2.95	9.52
CA19-9 (U/mL)	1	141	16.82	1.15	6.86
	2	147	32.77	2.48	7.58
CA125 (U/mL)	1	142	34.96	2.01	5.75
	2	142	59.96	3.31	5.52
HCG (U/L)	1	136	4.05	0.23	5.73
	2	139	416.32	26.41	6.34
Total PSA (µg/L)	1	144	3.31	0.21	6.41
	2	144	23.21	1.64	7.06
Serbest PSA (µg/L)	1	148	0.98	0.08	8.26
	2	148	7.41	0.53	7.12

N: Çalışılan İKK sayısı, Ort: Ortalama

4.2. Dış Kalite Değerlendirme Sonuçları

Çalışmamızda yer alan tümör belirteçlerinin her üç analizöre ait; DKD sonuçları 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10 ve 2.11 no.'lu tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 2.4. Total PSA testine ait DKD Sonuçları

Ay	Analizör	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	Bias	%Bias
Nis.18	1	10.1	10.95	0.07	0.82	-8.21
	2	10.1			-0.90	-8.21
	3	9.9			-1.03	-9.40
May.18	1	22.3	20.41	0.11	1.87	9.15
	2	18.2			-2.23	-10.94
	3	20.5			0.10	0.48
Haz.18	1	1.3	1.37	0.01	-0.04	-2.99
	2	1.4			0.00	-0.07
	3	1.5			0.09	6.49
Tem.18	1	11.5	13.06	0.07	-1.53	-11.72
	2	12.0			-1.06	-8.12
	3	13.3			0.27	2.07
Ağu.18	1	1.7	1.67	0.01	0.00	0.24
	2	1.7			-0.01	-0.36
	3	1.5			-0.20	-11.76
Eyl.18	1	28.3	27.31	0.14	0.96	3.51
	2	25.4			-1.91	-7.00
	3	27.7			0.37	1.35
Eki.18	1	1.8	1.69	0.01	0.06	3.73
	2	1.6			-0.11	-6.34
	3	1.8			0.12	7.29

Tablo 2.5. Serbest PSA testine ait DKD Sonuçları

Ay	Analizör	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	Bias	%Bias
Nis.18	1	12.9	12.09	0.09	0.79	6.50
	2	11.5			-0.57	-4.75
	3	11.5			-0.59	-4.91
May.18	1	19.6	21.70	0.31	-2.10	-9.67
	2	19.5			-2.17	-9.99
	3	19.6			-2.10	-9.67
Haz.18	1	1.6	1.66	0.01	-0.11	-6.63
	2	1.5			-0.18	-10.84
	3	1.7			0.00	0.00
Tem.18	1	12.0	14.15	0.11	-2.18	-15.42
	2	13.8			-0.33	-2.35
	3	13.1			-1.06	-7.50
Ağu.18	1	2.0	2.00	0.01	-0.02	-0.80
	2	2.2			0.18	9.22
	3	2.2			0.18	9.22
Eki.18	1	1.9	2.05	0.01	-0.11	-5.23
	2	1.9			-0.12	-5.72
	3	2.1			0.03	1.61

Tablo 2.6. AFP testine ait DKD Sonuçları

Ay	Analizör	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	Bias	%Bias
Nis.18	1	63.7	66.18	0.44	-2.48	-3.75
	2	59.1			-7.13	-10.77
	3	73.2			6.97	10.53
May.18	1	244.8	232.75	1.61	12.09	5.19
	2	249.6			16.85	7.24
	3	227.7			-5.01	-2.15
Haz.18	1	11.7	12.82	0.09	-1.13	-8.78
	2	12.0			-0.79	-6.13
	3	12.4			-0.46	-3.55
Tem.18	1	53.7	55.64	0.33	-1.96	-3.52
	2	57.0			1.31	2.36
	3	56.6			0.98	1.76
Ağu.18	1	11.8	11.40	0.08	0.40	3.52
	2	12.2			0.83	7.29
	3	10.0			-1.41	-12.36
Eyl.18	1	179.2	188.52	1.31	-9.36	-4.97
	2	170.3			-18.23	-9.67
	3	156.0			-32.55	-17.27
Eki.18	1	11.5	11.56	0.07	-0.07	-0.58
	2	12.0			0.42	3.66
	3	12.0			0.39	3.40

Tablo 2.7. CA 15-3 testine ait DKD Sonuçları

Ay	Analizör	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	Bias	%Bias
Nis.18	1	16.8	19.28	0.15	-2.48	-12.87
	2	18.4			-0.88	-4.57
	3	16.5			-2.78	-14.43
May.18	1	35.6	34.80	0.24	0.81	2.31
	2	35.6			0.81	2.31
	3	34.2			-0.59	-1.71
Haz.18	1	7.9	8.38	0.07	0.07	-5.74
	2	8.5			0.12	1.42
	3	7.9			-0.48	-5.74
Tem.18	1	20.7	20.63	0.15	0.07	0.35
	2	20.4			-0.23	-1.10
	3	23.2			2.57	12.47
Ağu.18	1	10.9	9.48	0.09	1.43	15.04
	2	10.2			0.73	7.65
	3	8.4			-1.08	-11.35
Eyl.18	1	43.6	39.03	0.26	4.57	11.70
	2	44.7			5.67	14.52
	3	32.2			-6.83	-17.51
Eki.18	1	9.2	9.44	0.07	-0.24	-2.56
	2	9.8			0.36	3.79
	3	9.3			-0.14	-1.50

Tablo 2.8. CA19-9 testine ait DKD Sonuçları

Ay	Analizör	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	Bias	%Bias
Nis.18	1	111.4	106.05	0.64	5.35	5.04
	2	109.2			3.15	2.97
	3	102.2			-3.85	-3.63
May.18	1	236.2	230.20	1.49	6.00	2.61
	2	225.0			-5.20	-2.26
	3	220.4			-9.80	-4.26
Haz.18	1	28.5	28.06	0.15	0.44	1.55
	2	28.7			0.64	2.27
	3	28.2			0.14	0.48
Tem.18	1	97.3	92.90	0.61	4.40	4.74
	2	90.7			-2.20	-2.37
	3	97.2			4.30	4.63
Ağu.18	1	24.8	25.82	0.18	-1.02	-3.96
	2	26.1			0.28	1.08
	3	28.0			2.18	8.43
Eyl.18	1	254.8	221.75	1.35	33.05	14.90
	2	241.4			19.65	8.86
	3	230.9			9.15	4.13
Eki.18	1	24.1	25.26	0.13	-1.16	-4.60
	2	27.0			1.74	6.88
	3	25.4			0.14	0.55

Tablo 2.9. CA-125 testine ait DKD Sonuçları

Ay	Analizör	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	Bias	%Bias
Nis.18	1	103.4	95.92	0.57	7.48	7.80
	2	95.9			-0.02	-0.02
	3	94.9			-1.02	-1.06
May.18	1	198.3	209.74	0.98	-11.44	-5.46
	2	198.8			-10.94	-5.22
	3	224.0			14.26	6.80
Haz.18	1	18.0	18.68	0.10	-0.68	-3.65
	2	17.4			-1.28	-6.86
	3	18.6			-0.08	-0.44
Tem.18	1	99.0	98.15	0.50	0.85	0.87
	2	96.1			-2.05	-2.09
	3	96.5			-1.65	-1.68
Ağu.18	1	20.1	19.56	0.11	0.54	2.77
	2	18.8			-0.76	-3.88
	3	17.2			-2.36	-12.06
Eyl.18	1	228.5	219.71	0.94	8.79	4.00
	2	224.7			4.99	2.27
	3	201.7			-18.01	-8.20
Eki.18	1	22.2	20.21	0.12	1.99	9.87
	2	21.1			0.89	4.42
	3	21.9			1.69	8.38

Tablo 2.10. CEA testine ait DKD Sonuçları

Ay	Analizör	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	Bias	%Bias
Nis.18	1	22.2	20.34	0.11	1.86	9.12
	2	20.0			-0.32	-1.60
	3	22.2			1.85	9.07
May.18	1	48.3	48.08	0.28	0.18	0.37
	2	43.7			-4.38	-9.12
	3	53.1			4.98	10.35
Haz.18	1	3.8	4.09	0.03	-0.27	-6.67
	2	3.8			-0.33	-8.14
	3	4.0			-0.07	-1.78
Tem.18	1	20.4	21.74	0.12	-1.37	-6.29
	2	21.1			-0.64	-2.93
	3	21.5			-0.28	-1.28
Ağu.18	1	3.8	3.78	0.02	0.05	1.30
	2	4.1			0.36	9.49
	3	4.0			0.17	4.47
Eyl.18	1	54.0	52.25	0.31	1.77	3.39
	2	50.9			-1.31	-2.50
	3	52.5			0.27	0.52
Eki.18	1	4.0	3.90	0.02	0.06	1.51
	2	4.0			0.06	1.51
	3	4.5			0.59	15.10

Tablo 2.11. Total β -HCG testine ait DKD Sonuçları

Ay	Analizör	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	Bias	%Bias
Nis.18	1	22.9	22.50	0.09	0.43	1.90
	2	21.8			-0.74	-3.30
	3	22.2			-0.33	-1.48
May.18	1	386.1	370.54	2.05	15.52	4.19
	2	359.2			-11.30	-3.05
	3	385.6			15.06	4.07
Haz.18	1	14.8	15.75	0.09	-0.94	-5.99
	2	15.2			-0.53	-3.39
	3	15.1			-0.69	-4.41
Tem.18	1	12.0	12.87	0.07	-0.87	-6.78
	2	12.0			-0.83	-6.47
	3	12.9			0.04	0.29
Ağu.18	1	5.6	5.94	0.04	-0.31	-5.15
	2	5.5			-0.42	-7.01
	3	5.2			-0.72	-12.06
Eyl.18	1	197.8	203.44	1.05	-5.60	-2.75
	2	186.4			-17.01	-8.36
	3	199.1			-4.39	-2.16
Eki.18	1	5.7	5.90	0.03	-0.16	-2.78
	2	5.1			-0.80	-13.62
	3	5.5			-0.41	-7.01

4.3. Ölçüm Belirsizlikleri

Çalışmamızda yer alan tümör belirteçlerinin, her üç analizör için, belirsizlik bileşenleri, kombine belirsizlik ve genişletilmiş belirsizlik değerleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Tablo 2.12. Testlere Ait Ölçüm Belirsizlikleri

Analit	Analizör	u _{Rw}	u(Cref)	RMS bias	u(bias)	u _c	U
AFP	1	7.35	0.28	4.90	4.90	8.83	17.67
	2	6.97	0.28	7.29	7.29	10.08	20.17
	3	9.13	0.28	9.21	9.21	12.97	25.94
CA15-3	1	7.75	0.07	9.05	9.05	11.91	23.83
	2	5.35	0.07	6.69	6.69	8.57	17.13
	3	9.53	0.07	10.94	10.94	14.51	29.02
CA19-9	1	5.52	0.33	6.72	6.73	8.70	17.40
	2	7.48	0.33	4.66	4.67	8.82	17.64
	3	7.23	0.33	4.50	4.51	8.52	17.03
CA125	1	5.63	0.24	5.68	5.68	8.00	16.01
	2	5.02	0.24	4.11	4.12	6.49	12.99
	3	5.64	0.24	6.90	6.90	8.91	17.82
CEA	1	6.40	0.06	5.11	5.11	8.19	16.39
	2	6.14	0.06	6.08	6.08	8.64	17.28
	3	8.97	0.06	7.95	7.95	11.99	23.97
f-PSA	1	7.03	0.05	8.62	8.62	11.12	22.23
	2	6.85	0.05	7.78	7.78	10.36	20.73
	3	7.71	0.05	6.60	6.60	10.15	20.30
β-HCG	1	5.49	0.24	4.55	4.56	7.13	14.26
	2	5.85	0.24	7.35	7.35	9.39	18.79
	3	6.05	0.24	5.83	5.83	8.40	16.80
t-PSA	1	5.93	0.03	6.80	6.80	9.02	18.04
	2	5.95	0.03	6.99	6.99	9.18	18.36
	3	6.74	0.03	6.85	6.85	9.61	19.22

f-PSA: free PSA(serbest PSA), t-PSA: Total PSA

4.3.1. Total İzin Verilebilir Hata Değerleri ve Ölçüm Belirsizlikleri

Testlerin genişletilmiş belirsizlik değerlerini (U), TEa limitleriyle karşılaştırılarak analitik hedef değerlendirilmesi yaptık.

AFP testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; birinci analizörde dört TEa kaynağına göre de total izin verilebilir hata değerlerinin altında bulduk; 2. analizörde Spanish Minimum ve RCPA'ya ait TEa total izin verilebilir hata değerlerinin üzerinde bulduk; 3. analizörde ise, dört kaynağın tümü için belirlenen TEa değerlerinin üzerinde bulduk.

CA 15-3 testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; birinci analizörde biyolojik varyasyona göre belirlenmiş TEa değerinin üzerinde bulduk; 2. analizörde hem biyolojik varyasyona göre belirlenmiş hem de RiliBÄK'a ait TEa değerlerinin altında bulduk; 3. analizörde ise her iki kaynak için de TEa değerlerinin üzerinde bulduk.

CA 19-9 testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; analizörlerin üçü için de biyolojik varyasyona göre belirlenmiş TEa değerlerinin altında bulduk.

CA 125 testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; analizörlerin üçü için de RCPA'ya ait ve biyolojik varyasyona göre belirlenmiş TEa değerlerinin altında bulduk. **CEA** testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; 1. ve 2. analizörde sadece Spanish Minimum TEa değerlerinin üzerinde bulduk. 3. analizörde ise hem Spanish Minimum hem de RCPA'ya ait TEa değerlerinin üzerinde bulduk. **f-PSA** testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; biyolojik varyasyona göre belirlenmiş TEa değerinin altında, RCPA'ya ait TEa değerinin ise üzerinde bulduk. **Total β HCG** testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; 1. analizör için RiliBÄK ve RCPA'ya ait TEa değerlerinin altında; 2. ve 3. analizörde ise RCPA'ya ait TEa değerlerinin üzerinde bulduk. **Total PSA** testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; her üç analizörde de, biyolojik varyasyon ve RiliBÄK'a ait TEa değerlerinin altında bulduk, ancak Spanish Minimum ve RCPA'ya ait TEa değerlerinin üzerinde bulduk. Tablo 2.15'de TEa değerleri ve hesapladığımız genişletilmiş ölçüm belirsizlikleri yer almaktadır.

Tablo 2.15. Genişletilmiş Ölçüm Belirsizlikleri ve TEa limitleri

Analit	Analizör	% U	% TEa			
			Biyolojik Varyasyon	RiliBÄK	Spanish Minimum	RCPA
AFP	1	17.67	21.90	24	20	20
	2	20.17 ^{3,4}				
	3	25.94 ^{1,2,3,4}				
CA15-3	1	23.83 ¹	20.80	24	-	-
	2	17.13				
	3	29.02 ^{1,2}				
CA19-9	1	17.40	46.03	-	-	-
	2	17.64				
	3	17.03				
CA125	1	16.01	35.40	-	-	20
	2	12.99				
	3	17.82				
CEA	1	16.39 ³	24.70	24	16	20
	2	17.28 ³				
	3	23.97 ^{3,4}				
f-PSA	1	22.23 ⁴	33.60	-	-	15
	2	20.73 ⁴				
	3	20.30 ⁴				
β-HCG	1	14.26	-	30	-	15
	2	18.79 ⁴				
	3	16.80 ⁴				
PSA	1	18.04 ^{3,4}	33.60	25	17	15
	2	18.36 ^{3,4}				
	3	19.22 ^{3,4}				

¹:Biyolojik varyasyona göre belirlenen total izin verilebilir hatayı aşan değerler

²: RiliBÄK'a ait total izin verilebilir hatayı aşan değerler

³: Spanish Minimum total izin verilebilir hatayı aşan değerler

⁴: RCPA'ya ait total izin verilebilir hatayı aşan değerler

4.4. Sigma Skorları

Çalışmamızda yer alan tümör belirteçlerinin, total izin verilebilir hata kaynaklarına göre 7 aylık analitik süreç sigma skorları 2.16, 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21, 2.22 ve 2.23 no.'lu tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 2.16. AFP testinin analitik sigma değerleri

Analizör	%CV ₁	%CV ₂	%bias _{sort}	BV		RiliBÄK		Sp.Min.		RCPA	
				L ₁	L ₂	L ₁	L ₂	L ₁	L ₂	L ₁	L ₂
1	7.23	7.46	4.33	2.43	2.35	2.72	2.64	2.17	2.10	2.17	2.17
2	6.76	7.16	6.73	2.24	2.12	2.55	2.41	1.96	1.85	1.96	1.85
3	8.76	9.48	7.29	1.67	1.54	1.91	1.76	1.45	1.34	1.45	1.34

BV: Biyolojik varyasyon, Sp. Min: Spanish Minimum (İspanyol minimum)

Tablo 2.17. CA15-3 testinin analitik sigma değerleri

Analizör	%CV ₁	%CV ₂	%bias _{Sort}	BV		RiliBÄK	
				L ₁	L ₂	L ₁	L ₂
1	8.07	7.41	7.23	1.68	1.83	2.08	2.27
2	5.11	5.58	5.05	3.08	2.82	3.71	3.40
3	9.55	9.52	9.24	1.21	1.21	1.54	1.55

BV: Biyolojik varyasyon

Tablo 2.18. CA19-9 testinin analitik sigma değerleri

Analizör	%CV ₁	%CV ₂	%bias _{sort}	BV	
				L ₁	L ₂
1	5.80	5.22	5.34	7.02	7.79
2	8.58	6.21	3.81	4.92	6.80
3	6.86	7.58	3.73	6.17	5.58

BV: Biyolojik varyasyon

Tablo 2.19. CEA testinin analitik sigma değerleri

Analizör	%CV ₁	%CV ₂	%bias _{sort}	BV		RiliBÄK		Sp.Min.		RCPA	
				L ₁	L ₂	L ₁	L ₂	L ₁	L ₂	L ₁	L ₂
1	6.26	6.55	4.09	3.29	3.15	3.18	3.04	1.90	1.82	2.54	2.43
2	6.30	5.96	5.04	3.12	3.30	3.01	3.18	1.74	1.84	2.37	2.51
3	9.06	8.88	6.08	2.05	2.10	1.98	2.02	1.09	1.12	1.54	1.57

BV: Biyolojik varyasyon, Sp. Min: Spanish Minimum (İspanyol minimum)

Tablo 2.20. CA 125 testinin analitik sigma değerleri

Analizör	%CV ₁	%CV ₂	%bias _{ort}	BV		RCPA	
				L ₁	L ₂	L ₁	L ₂
1	5.31	5.94	4.92	5.74	5.13	2.84	2.54
2	5.29	4.73	3.54	6.02	6.74	3.11	3.48
3	5.75	5.52	5.52	5.20	5.41	2.52	2.62

BV: Biyolojik varyasyon

Tablo 2.21. f-PSA testinin analitik sigma değerleri

Analizör	%CV ₁	%CV ₂	%bias _{ort}	BV		RCPA	
				L ₁	L ₂	L ₁	L ₂
1	6.78	7.26	7.37	3.87	3.61	1.12	1.05
2	6.18	7.46	7.14	4.28	3.55	1.27	1.05
3	8.26	7.12	5.49	3.41	3.95	1.15	1.34

BV: Biyolojik varyasyon

Tablo 2.22. Total β -HCG testinin analitik sigma değerleri

Analizör	%CV ₁	%CV ₂	%bias _{ort}	RiliBÄK		RCPA	
				L ₁	L ₂	L ₁	L ₂
1	5.65	5.32	4.22	4.56	4.85	1.91	2.03
2	6.73	4.81	6.46	3.50	4.90	1.27	1.78
3	5.73	6.34	4.50	4.45	4.02	1.83	1.66

BV: Biyolojik varyasyon

Tablo 2.23. t-PSA testinin analitik sigma değerleri

Analizör	%CV ₁	%CV ₂	%bias _{ort}	BV		RiliBÄK		Sp.Min.		RCPA	
				L ₁	L ₂	L ₁	L ₂	L ₁	L ₂	L ₁	L ₂
1	5.31	6.48	5.65	5.26	4.31	3.64	2.99	2.14	1.75	1.76	1.44
2	5.70	6.19	5.86	4.87	4.48	3.36	3.09	1.95	1.80	1.60	1.48
3	6.41	7.06	5.55	4.37	3.98	3.03	2.76	1.79	1.62	1.47	1.34

BV: Biyolojik varyasyon, Sp. Min: Spanish Minimum (İspanyol minimum)

4.4.1. Analitik Performansların Sigma Düzeyine Göre Derecelendirilmesi

Çalışmamızda yer alan tümör belirteçlerinin, total izin verilebilir hata kaynaklarına göre elde edilen sigma değerleri, World Class (Dünya standartlarında, $>6\sigma$), Excellent (Mükemmel, $5-6\sigma$), Good (İyi, $4-5\sigma$), Marginal (sınırdaki, $3-4\sigma$), Poor (Zayıf, $2-3\sigma$) ve Unacceptable (Kabul edilemez, $<2\sigma$) olarak derecelendirildi. Analizörlere ve total izin verilebilir hata kaynaklarına göre testlerin performans dereceleri normalize metod karar çizelgeleri kullanılarak gösterilmiştir.

Biyolojik varyasyona göre belirlenmiş total izin verilebilir hata değerleri için; **CA19-9 testi** birinci analizörde, her iki kontrol seviyesinde; 2. analizörde yüksek kontrol seviyesinde; 3. analizörde ise düşük kontrol seviyesinde ‘Dünya standartlarında’ performans gösterdi. **CA125 testi** her iki kontrol seviyesinde 1. ve 3. analizörde ‘mükemmel’, 2. analizörde ise ‘Dünya standartlarında’ performans gösterdi.

t-PSA düşük kontrol seviyesinde ve sadece birinci analizörde ‘mükemmel’ performans gösterdi; birinci analizör için yüksek kontrol seviyesinde, 2. analizörde her iki kontrol seviyesinde ‘İyi’ performans sergiledi. 3. analizörde ise düşük kontrol seviyesinde ‘İyi’ performans, yüksek kontrol seviyesinde ‘sınırdaki’ performans sergiledi. **CA15-3 testi**, 1. ve 3. analizörlerde, her iki kontrol seviyesinde de ‘kabul edilemez’ performans gösterdi; sadece 2. analizörde; düşük kontrol seviyesinde ‘sınırdaki’ performans, yüksek kontrol seviyesinde ‘zayıf’ performans gösterdi.

AFP testi, üçüncü analizörde her iki seviyede ‘kabul edilemez’ performans gösterdi. 1. ve 2. analizörde ise ‘zayıf’ performans sergiledi. **CEA testi**, 1. ve 2. analizörde her iki seviyede de ‘sınırdaki’ performans gösterdi. 3. analizörde ise ‘zayıf’ performans sergiledi. **f-PSA testi** ise 2. analizörde düşük kontrol seviyesindeki ‘iyi’ performans dışında, bu testin diğer performansları ‘sınırdaki’ idi (Şekil 2.1).

RiliBÄK’a ait total izin verilebilir hata değerlerine göre; **β -HCG testi** 1. ve 3. analizörde ‘iyi’ derecede performans gösterdi, 2. analizörde ise sadece düşük kontrol seviyesinde ‘sınırdaki’ performans, yüksek seviyede ‘iyi’ performans gösterdi.

CEA testi 1. ve 2. analizörlerde her iki kontrol seviyesinde de ‘sınırdaki’ performans sergiledi. 3. analizörde yüksek kontrol seviyesinde ‘zayıf’ performans, düşük kontrol seviyesinde ‘kabul edilemez’ performans sergiledi. **AFP testi** 1. ve 2. analizörde, her iki kontrol seviyesinde de ‘zayıf’; 3. analizörde ‘kabul edilemez’ performans sergiledi.

CA15-3 testi ise her iki kontrol seviyesinde; 1. analizörde zayıf, 2. analizörde ‘sınırdan’, 3. analizörde ise ‘kabul edilemez’ performans sergiledi. **t-PSA**; birinci ve üçüncü analizörde yüksek kontrol seviyelerinde ‘zayıf’ performans; düşük kontrol seviyelerinde ‘sınırdan’ performans sergiledi. 2. analizörde ise; her iki kontrol seviyesinde de ‘sınırdan’ performans gösterdi (Şekil 2.2).

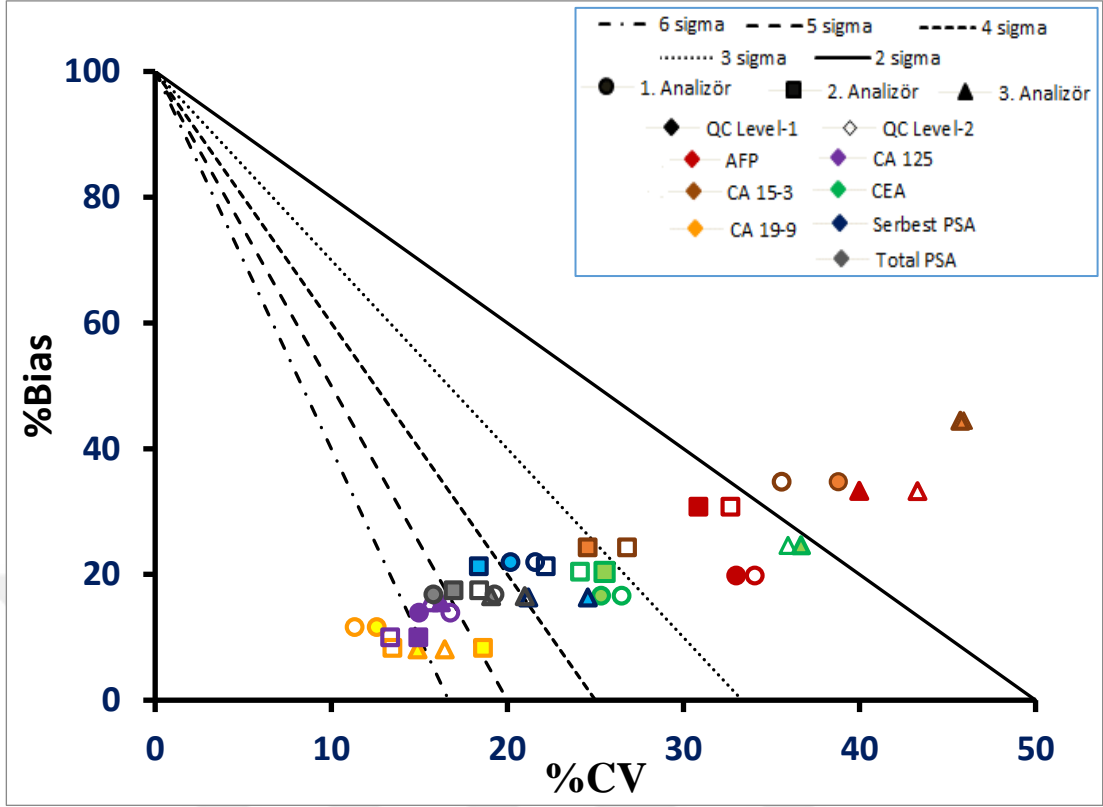
İspanyol minimum (Spanish minimum) total izin verilebilir hata değerlerine göre; sadece birinci analizörde; **AFP**’nin her iki kontrol seviyesinde ve **t-PSA** düşük seviyesinde ‘zayıf’ performans görüldü, bunun dışındaki performanslar ‘kabul edilemez’ olarak elde edildi (Şekil 2.3).

RCPA’ya ait total izin verilebilir hata değerlerine göre; sadece ikinci analizör için **CA-125** testi her iki kontrol seviyesinde ‘sınırdan’ performans sergiledi, diğer iki analizörde bu test ‘zayıf’ performans sergiledi. **AFP** testi 1. analizörde her iki kontrol seviyesinde, **CEA** testi 1. ve 2. analizörde her iki kontrol seviyesinde; **β -HCG** 1. analizörde yüksek kontrol seviyesinde ‘zayıf’ performans gösterdi. Diğer performanslar, bu total izin verilebilir hata kaynağına göre ‘kabul edilemez’ idi (Şekil 2.4).

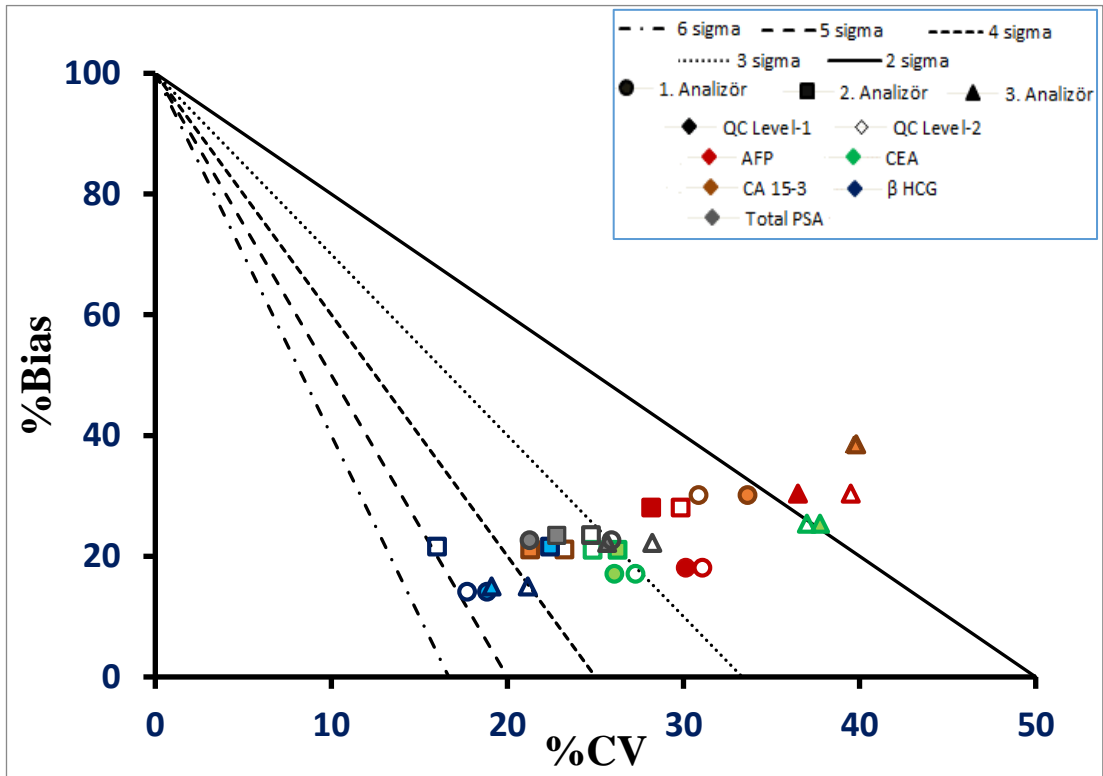
4.4.2. Testlere Ait Normalize Metod Karar Çizelgeleri

Çalışma parametrelerine ait sigma seviyelerinin her üç analizörde ve her iki kontrol seviyesindeki dağılımı normalize metod karar çizelgeleri kullanılarak gösterilmiştir.

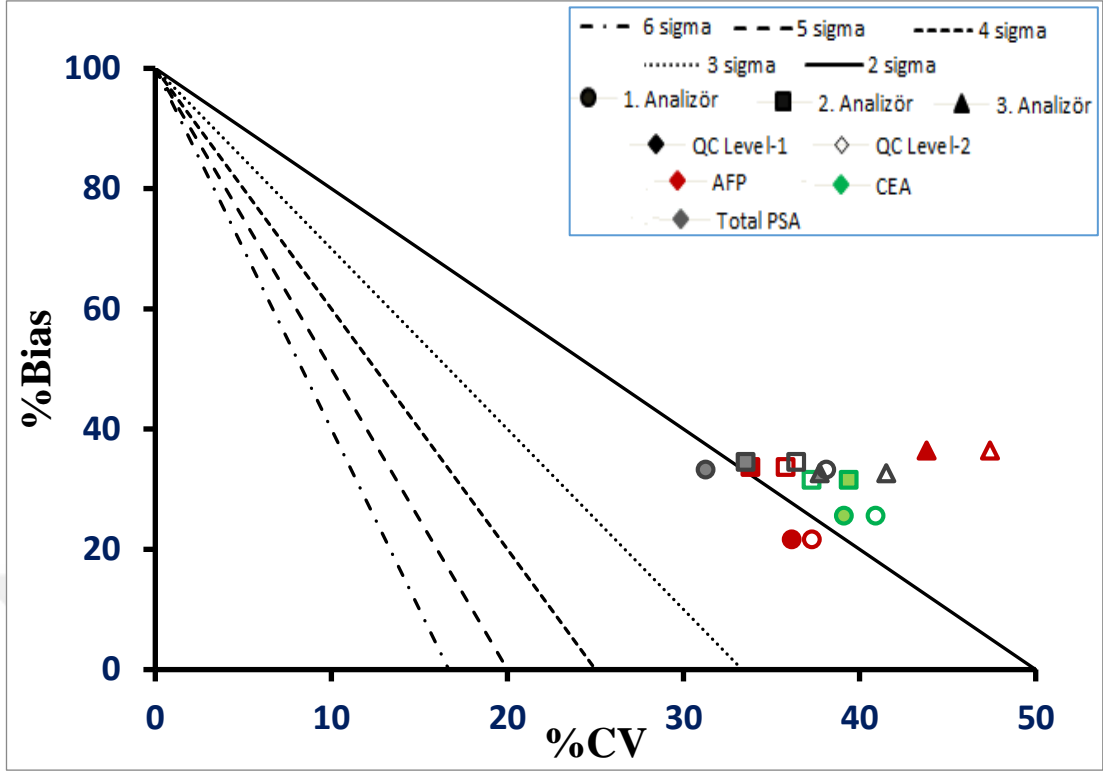
Biyolojik varyasyona göre belirlenmiş total izin verilebilir hata kaynağına göre hesaplanan sigma değerlerinin dağılımı Şekil 2.1’de, RiliBÄK total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı Şekil 2.2’de, İspanyol minimum total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı Şekil 2.3’te, RCPA total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı Şekil 2.4’te gösterilmiştir.



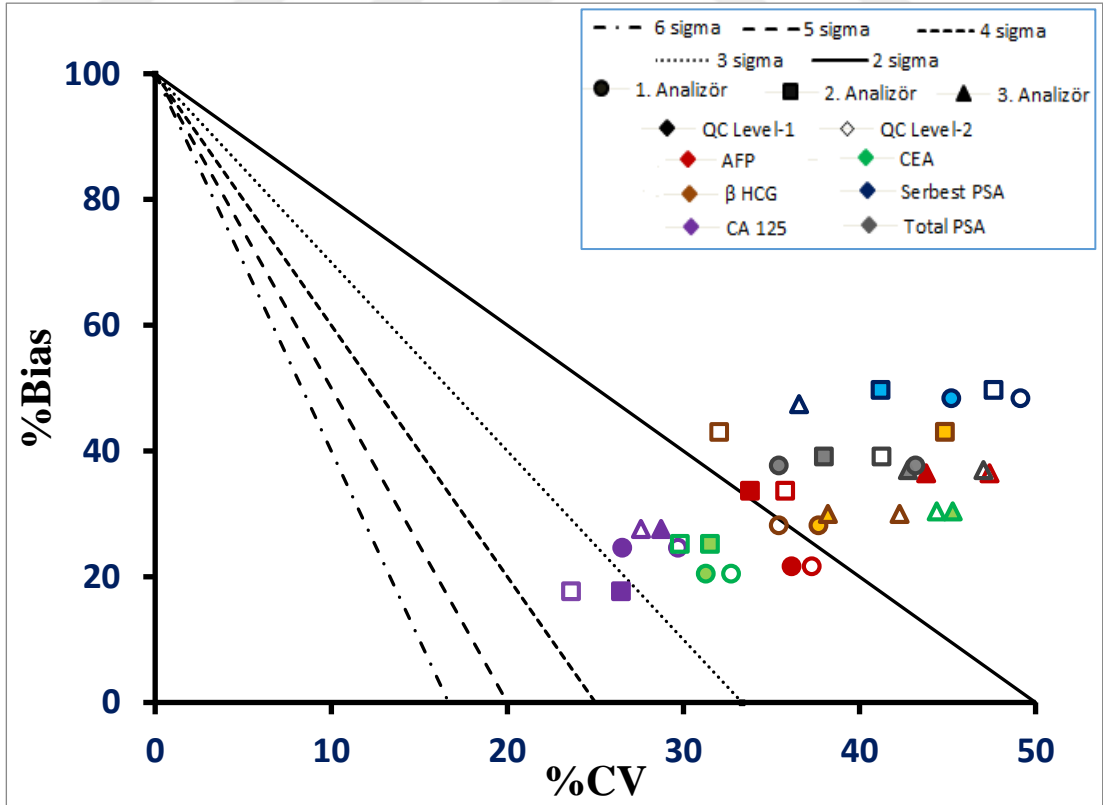
Şekil 2.1. Biyolojik varyasyona göre belirlenmiş total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı



Şekil 2.2. RiliBÄK total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı



Şekil 2.3. İspanyol minimum total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı



Şekil 2.4. RCPA total izin verilebilir hata kaynağına göre sigma değerlerinin dağılımı

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, üç analizör ve yedi tümör belirteci (AFP, CA15-3, CA19-9, CA125, CEA, f-PSA ve PSA) testinin tamamı göz önüne alındığında, 21 genişletilmiş belirsizlik değerinden 18'inin, yani %85.7'sinin biyolojik varyasyona göre belirlenmiş total izin verilebilir hata değerlerinin altında olduğunu gördük. Sadece AFP testinin bir analizörde ve CA15-3 testinin iki analizörde TEa değerlerini aştığını gördük.

RiliBÄK TEa değerlerine göre genişletilmiş belirsizlik değerleri karşılaştırıldığında; üç analizör ve beş test (AFP, CA15-3, CEA, β HCG ve t-PSA) göz önüne alındığında; 15 genişletilmiş belirsizlik değerinden 13'ünün, yani %86.6'sının total izin verilebilir hata değerlerinin altında olduğunu gördük. Sadece AFP testinin ve CA15-3 testinin bir analizörde TEa değerlerini aştığını gördük.

İspanyol minimum TEa değerlerine göre AFP, CEA ve t-PSA testlerine ait 9 genişletilmiş belirsizlik değerinden sadece 1 tanesinin, yani %11.1'inin izin verilebilir hata değerlerini aşmadığını gördük.

RCPA kriterlerine göre ise AFP, CA125, CEA, f-PSA, β HCG ve PSA testlerine ait 18 genişletilmiş belirsizlik değerinden 7'sinin yani %38.8'inin izin total verilebilir hata değerlerini aşmadığını gördük.

Bu durumda İspanyol minimum ve RCPA en katı kriterler olarak karşımıza çıktı. Biyolojik varyasyona göre belirlenmiş hedefler ve RiliBÄK hedefleri, testlerimizin çoğu için kabul edilebilir genişletilmiş belirsizlik değerlerine sahip olduğumuzu gösterdi.

Matar ve arkadaşları IQC verilerine gerek duymadan sadece EQA sonuçlarını kullanarak ölçüm belirsizliğini belirlemenin alternatif bir yolunu doğrulamak amacıyla yaptıkları çalışmada CA-125, CA15-3, CA19-9, CEA ve total PSA ya ait 90.persentil 'the long-term evaluation of the uncertainty in measurement – ölçümdeki belirsizliğin uzun vadeli değerlendirilmesi (LTUM)' Ricos TEa'yi geçmemiştir. AFP için ise sınırdaki bir değer söz konusudur. Bu testler için 90.persentil LTUM sırasıyla; 18.3, 15.5, 20.1, 18.2, 22.4 bulunmuştur. AFP; 22 hcG; 19, fPSA; 18.8 bulunmuştur. Ortanca (50.persentil) LTUM'lar yaklaşık; AFP, CA-125, CA15-3, CEA ve PSA, f-PSA ve hCG için sırasıyla; 11.6, 11, 10.7, 11.1, 12.5, 11.3, 12.4 ve 10.4'tü ve hepsi biyolojik varyasyon analitik hedeflerinin altındaydı. MU(measurement uncertainty -

ölçüm belirsizliği)' nin uzun vadeli değerlendirilmesi olarak tanımlanmış olan bu basit ve pratik yöntemde (LTUM), EQA programlarındaki katılımcılar tarafından elde edilen veriler ile hedef değerler arasındaki doğrusal regresyon kullanılmaktadır [72].

Qin ve arkadaşlarının Pekin Klinik Laboratuvar Merkezi PT/EQA programlarına katılan 142 laboratuvardan elde ettikleri 24 aylık verilerden altı adet seçilmiş PT verisini kullandıkları çalışmada; yüzde 50 (ortanca) ve yüzde 90'lık MU'ları tahmin etmeyi amaçladılar. 90.persentil MU değerleriyle; Abbott cihaz gurubunda PSA ve CA15-3; Roche cihaz gurubunda CA15-3, Beckman cihaz gurubunda CEA ve AFP; Ricos TEa değerlerini aştı. 50.persentil MU değerleri için ise; sadece Abbott cihaz gurubuna ait CA15-3 ve PSA testleri Ricos TEa değerlerini aştı [73].

Bir dizi parametre ölçümlerin belirsiz olmasına katkıda bulunur. Bunlar, bias, kesinlik, standart belirsizlik (SD veya CV), sensitivite, spesifisite, tekrarlanabilirlik, yeniden üretilebilirlik ve verifikasyon gibi parametrelerdir. İzlenebilirlik ve standardizasyon bunlarla yakından bağlantılı kavramlardır. Bu bağlamda, Beck SC ve Lock RJ'ye göre immünolojik testler için bilinen bir standart, uluslararası kalibratör veya referans belirleme çalışmalarındaki eksiklik göz önüne alındığında, potansiyel riskleri en aza indirmek için iç ve dış kontrol prosedürlerini de dikkatle incelemek gerekmektedir [74].

Ölçüm belirsizliği hem karmaşık hem de sürekli gelişen bir konudur. Bilim insanları, ölçüm hatalarının türlerini ve onları meydana getiren kaynakları belirlemeye ve bir veri kümesi içinde mevcut rezidü ölçüm belirsizliğinin derecesini belirlemeye büyük özen göstermektedirler [19]. Ölçüm miktarındaki belirsizlik, hem ölçülen miktarın değerini hem de onu etkileyen faktörlerle ilgili eksik bilgimizden kaynaklanır [13]. Ancak analitik bir sonuç belirsizliği hakkında bilgi sahibi olmadan doğru bir şekilde yorumlanamaz [19]. ISO 15189'a göre "Ölçüm belirsizlikleri, bir ölçüm prosedürünün standart işleminde makul bir şekilde mümkün olduğu kadar çok rutin değişiklik içeren, ara kesinlik koşullarında, kalite kontrol malzemelerinin ölçümü ile elde edilen değerler kullanılarak hesaplanabilir. Pratik ölçüm belirsizliği tahminleri faydalarına örnek olarak; hasta değerlerinin laboratuvar tarafından belirlenen kalite hedeflerine uygun olduğunu ve hasta değerinin aynı tipte bir önceki değerle veya klinik karar değeriyle anlamlı bir şekilde karşılaştırılması verilebilir." [10].

Tıbbi laboratuvarlar için ölçüm belirsizliğinin hesaplamaları, rutin yöntemlerin uluslararası kabul görmüş standartlara göre izlenebilirliğini pratik bir şekilde gerçekleştirecek ve hasta sonuçlarının laboratuvarlar arasında karşılaştırılabilirliğini sağlayacaktır. Ancak günümüzde izlenebilirlik az sayıda analitik yöntemle sınırlı kalmıştır. Laboratuvarlar, analitik yöntemlerin kalitesini belirlemek, korumak ve test sonuçlarının klinik kullanım için uygun olmasından sorumludur. Ölçüm belirsizliği ayrıca bir analitik yöntemin neyi ölçtüğünü, analitik hedefin yerine getirilip getirilmediğini belirler ve bir test sonucunun güvenilirliğiyle ilgili fikir verir [24].

Ölçüm belirsizliğinin kullanımına yönelik olarak, 2015 yılında, dünya çapında 85'den fazla ülkeden 550'den fazla laboratuvar Westgard QC, Inc. Tarafından düzenlenen Küresel Ölçüm Belirsizlik Anketine katıldı. Amerika Birleşik Devletleri dışındaki diğer ülkelerle ilgili ana sonuçlar, çoğu laboratuvarın (%64) yapılan testler için MU'yi değerlendirdiği ve hesapladığı; ancak çoğunun (%85), test sonuçlarına ve laboratuvar raporlarına ölçüm belirsizliğini dahil etmediği yönündeydi [75].

Farklı materyal gruplarından elde edilen ölçüm sonuçlarını karşılaştırırken, farklılıklar test prosedürünün kendi gizli varyasyonları içinde kalmışsa, performanstaki gerçek farklılıkları göstermeyecektir. Bu durumda ölçüm belirsizliğinin hesaba katılarak sonucun yorumlanması gerekir. Bu nedenle bir sonucun belirsizliği, o sonucun ne kadar kaliteli ya da kalitesiz olduğunu da ifade eder. Bir ölçüm veya test sonucunda toplam belirsizliğine katkıda bulunan bileşenlerin bilinmesi, sonuçların geçerli kılıp kılmayacağını belirleme olanağı sağlar ve bu bilgi ayrıca prosedürlerin iyileştirilmesi gereken yönlerini de gösterebilir [76].

Matriks etkisi, interferanslar, referans materyalleri, kütle ve hacim belirsizlikleri, çevresel faktörler, ölçümün yöntemi ve operatörü gibi birçok faktör ölçüm belirsizliğine katkıda bulunabilir. Ancak rutin bir yöntemde toplam ölçüm belirsizliğine katkıda bulunan iki ana belirsizlik kaynağından söz edilir; kalibratör materyalindeki ölçüte ait sayısal değerle ilgili belirsizlik ve test sürecini gerçekleştirirken meydana gelen rastgele hatalardan dolayı o test sonucunun değeri ile ilgili belirsizlik. Kalibratör materyalindeki belirsizlik, mevcut değerlerin hangi yöntemle elde edildiğine bağlıdır ve birçok yöntem için GUM'da açıklanan aşağıdan yukarıya yaklaşımlar gerekli olacaktır. Diğer belirsizlik bileşeni ise aynı numunenin bir test metodu ile tekrarlı ölçümleri sonucu elde edilen değerlerin dağılımı ile

gösterilmektedir. Tıbbi laboratuvarlarda bu dağılıma imprecizyon denir. Belirsizlik tahmininin hem kalibratör için hem de bir test prosedürünün rutin analitik kesinliği için bilinmesi durumunda, test sonuçlarının ölçüm belirsizliğinin toplam tahmini, iki tahmin toplanarak hesaplanabilir [24].

Genel bir prensip olarak, bir test yönteminin prezisyonuna ilişkin analitik hedef bireysel biyolojik varyasyonun yarısının altındaysa ($CV_A < 0.5CV_I$) test klinik tanı ve izleme için uygun şekilde kullanılabilir demektir. Ancak tanıyla ilgili kararlar, referans aralıkla ya da klinik cut-off değerleriyle karşılaştırılarak yapıldığı için; analitik belirsizlik miktarı elde edilen test sonucuyla, karşılaştırma için kullanılan özel cut-off lar arasındaki mesafeyi değiştirecektir. Bu mesafe 1.96 SD'den düşükse, analiz tekrarının geçerli bir sonuç vereceği varsayılır [24].

Ölçüm belirsizliği, sayısal bir sonuç değeri yorumlanırken, aynı miktar için başka bir sonuçtan önemli ölçüde farklı olup olmadığı konusunda yardımcı olmaktadır. Daha açık bir ifadeyle, ölçüm belirsizliği, ilk sonuç ile bir testin tekrarlanan sonucu arasında farklılık boyutunun sınırlarını göstermektedir [77].

Bu amaçla sayısal verilerle ifade edilen hasta sonuçları şu şekillerde karşılaştırılabilir: Aynı hastanın sonucunun, bir önceki sonucuyla karşılaştırılması, bir referans aralıkla karşılaştırma, klinik karar noktasıyla karşılaştırma. MU kavramının laboratuvar tıbbına uygulanmasındaki ana sorun "gerçek değer" kavramının farklı anlamlara gelmesidir. Bu üç karşılaştırma yöntemi için gerçek değerler birbirinden farklı olabilir. Yani MU tahmini için gerçek değer yönteme, laboratuvara, kullanılan referans materyale göre değiştiğinden, bir test kullanımı için elde edilen MU başka bir kullanım için uygun olmayabilir ve hatalı klinik kararlara yol açabilir [77].

MU, test sonuçlarının amacına bağlı olarak, kesinlik veya kesinlik, bias ve bias belirsizliğinin kombinasyonu ile tahmin edilebilir. Bir test hasta izlemi için kullanılacaksa (tümör belirteçleri, immüno-supresif ilaçlar gibi) sadece imprecizyon; referans aralıkla karşılaştırma amacıyla kullanılan testlerde (hormonlar gibi) sadece imprecizyon, bir klinik karar noktasına göre karşılaştırma yapılan testlerde ise (glukoz, iyonlar gibi); imprecizyon, bias ve bias belirsizliği komponentleri klinik olarak önemlidir. Bu nedenle hasta izlemi için kullanılan tümör belirteçlerinde ölçüm belirsizliğine dahil edilen bileşenlerden klinik olarak önemli olan imprecizyon olacaktır [77, 78].

Padoan ve arkadaşları; varsayılan bir klinik karar verme cut-off' una göre hem ölçüm belirsizliğini, hem de RCV'yi dikkate alarak bazı önemli varyasyonlar hesaplamışlardır. Tümör belirteçleri için MU'yu sadece analitik varyasyon kullanarak hesaplamışlar ve ölçüm belirsizliklerini CEA testi için; 1.4 ug/L, CA15-3 testi için: 3,2 kU/L, CA125 testi için 9.2 kU/L, CA19-9 testi için: 5,2 kU/L, tPSA testi için: 1 µg/L olarak belirlemişlerdir. Ayrıca, RCV ve MU'yu kullanarak klinik karar seviyelerdeki varyasyonları da hesaplamışlardır [78].

Ölçüm belirsizliği hesaplama yaklaşımlarından; "Aşağıdan yukarıya" yaklaşımda; ölçüm belirsizliği kaynaklarının tümünü belirlenme gereksinimi, özellikle klinik laboratuvarlarda bu yöntemin uygulanmasını zorlaştırır. Ölçümdeki tüm bileşenlerin hatalarını belirlemek uzun ve pahalı bir işlem olabilir [25]. "Yukarıdan aşağıya" ya da ampirik yaklaşım, MU'ya doğruluğun ve kesinliğin katkılarını kabul ederek yöntemin tamamının performansına dayanır [19]. Bu yaklaşım, ağırlıklı olarak mevcut kalite kontrol ve validasyon verilerine dayanan, pratik ve anlaşılabilir bir ölçüm belirsizliği hesabı sunar [18].

Lee ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, aşağıdan-yukarı yaklaşım ve yukardan aşağı yaklaşımla hesapladıkları ölçüm belirsizliklerini karşılaştırmışlardır. Glukoz testi için, belirledikleri bir düşük ve bir yüksek konsantrasyonda ölçüm belirsizliği hesaplamışlar ve iki seviye için de her iki yaklaşımı için benzer sonuçlar elde etmişlerdir. İki yaklaşımın yaklaşık olarak eşdeğer olduğu ve birbirlerinin yerine kullanılabileceği, dolayısıyla klinik laboratuvarların basit yukarıdan aşağıya yaklaşımla ölçüm belirsizliğini belirleyebileceği sonucuna varmışlardır [79].

Belirli bir ölçüm prosedürü için MU'nun klinik olarak kabul edilebilir sınırlar dahilinde olması önemlidir, böylece sonuçlar hasta yönetimi için uygun kalite ve güvenilirlikte olacağından rahatlıkla kullanılabilir. MU hedefleri, ilgili analitin fizyolojisine, numune tipine ve sonuçların klinik kullanımına bağlı olarak biyolojik varyasyona, uzman grup tavsiyelerine veya profesyonel görüşlere göre belirlenmiş olabilir. Mevcut rutin teknolojilerin performansları her zaman MU hedeflerinin gerçekleşmesi için yeterli olamayabilir [80].

Ölçüm belirsizliğinin test sonuçlarının kalitesi hakkında da nicel bir bilgi sağladığı bilinmektedir [22, 24]. Testlerin kalitesi hakkında bilgi sağlayan bir diğer

yöntem de hedeften sapmaları ya da hataları milyonda oranlar olarak ifade eden altı sigma metodolojisidir [40, 44, 47].

Çalışmamızda, biyolojik varyasyona göre belirlenmiş hedeflere göre 3 sigma ve üzerinde değerlerin oranı %69; RiliBÄK hedeflerine göre ise bu oran; %53.3'tü. Spanish Minimum'a göre ilgili testlerin tamamı ve RCPA hedeflerine göre CA125'in tek bir analizördeki performansı hariç, test performansları 3 sigma değerinin altındaydı.

Biyolojik varyasyona göre belirlenmiş total izin verilebilir hata değerlerine göre; yedi tümör belirteci testi, iki seviye QC ve üç analizör göz önüne alındığında, toplam 42 sigma değerinden; 6'sı (%14.2) 6 sigma üzerinde; 6'sı (%14.2) 5-6 sigma arasında, 6'sı (%14.2) 4-5 sigma arasında; 11'i (%26) 3-4 sigma arasında; 7'si (%16.6) 2-3 sigma arasında; 6'sı (%14.2) da 2 sigma değerinin altında performans sergiledi. Testlere göre bakıldığında en iyi performansa sahip testler olarak CA19-9 ve CA125 göze çarpmaktaydı. Her üç analizör için de, CA-125 testi 5 sigma ve üzerinde, CA 19-9 testi 4 sigma ve üzerinde performans gösterdi. En başarısız testlerin genel olarak AFP ve CA15-3 olduğu göze çarpmaktaydı. Çünkü AFP testinin hiçbir performansı 3 sigma üzerinde değildi. CA15-3'ün de 6 performansından sadece 1 tanesi 3 sigma üzerindeydi. Diğer testlerde 3 sigma üzerindeki performanslar bu TEa hata kaynağı için daha yüksek orandaydı.

RiliBÄK'a ait TEa değerleri için; 30 sigma değerinden 5'i (%16.6) 4-5 sigma arasında, 11'i (%36.6) 3-4 sigma arasında, 9'u (%30) 2-3 sigma arasında ve 5'i (%16,6) de 2 sigma değerinin altında performans gösterdi. En başarılı test olarak, 4-5 sigma değerleriyle β HCG testi göze çarpmaktaydı. En başarısız testlerin genel olarak AFP ve CA15-3 olduğu göze çarpmaktaydı. Çünkü AFP testinin hiçbir performansı 3 sigma üzerinde değildi. CA15-3'ün de 6 performansından sadece 2 tanesi 3 sigma üzerindeydi. Diğer testlerde 3 sigma üzerindeki performanslar bu TEa hata kaynağı için daha yüksek orandaydı.

İspanyol minimum kriterlerine göre ise, 18 sigma değerinden 3'ü (%16.6) 2-3 sigma arasındaydı, 15 sigma değeri (%83.3) 2 sigmanın altındaydı.

RCPA kriterlerine göre; 36 sigma değerinin sadece 2'si (%5.5) 3 sigma üzerindeydi; 11'inin (%30.5) 2-3 sigma arasında, 23'ününün (%63.8) 2 sigma değerinin altında olduğu görüldü.

Liu ve arkadaşları; tümör belirteci analizi için AIA2000 otomatik kemilüminesans analizörü kullanarak elde edilen sigma metrik değerlendirme sonuçlarını bizim çalışmamızda olduğu gibi farklı TEa kaynaklarına göre belirlemişlerdir. Biyolojik varyasyona göre belirlenen TEa kaynağı için CA-125 testinin her iki seviyesinde de 6 sigmanın üzerinde performans elde etmişlerdir. Bu TEa kaynağına göre; CA19-9 testi 5-6 sigma arasında; CEA testi 4-5 sigma arasında; AFP, CA 15-3, t-PSA testleri ise 3-4 sigma arasında performans sergilemiştir. RiliBÄK'a ait toplam izin verilebilir hata değerlerine göre; AFP, CEA, CA 125, CA15-3 testlerine ait sigma değerleri 4-5 arasındaydı. CA19-9 testi 3-4 sigma arasında, t-PSA testi ise 3 sigmanın altında performans sergiledi. RCPA'ya göre ise; testlerin tamamı 4 sigmanın altında performans sergiledi. AFP, CEA, CA125 testleri 3-4 sigma arasında; CA15-3 testi 2-3 sigma arasında ve t-PSA testi 2 sigmanın altında performans gösterdi [81].

Westgard S ve arkadaşlarının Abbott sistemini kullanarak yaptıkları bir çalışmada; 13 immünokimyasal testten 6'sının altı sigma kalitesinde dördünün beş sigma kalitesinde, iki metodun dört sigma kalitesinde ve bir metodun da üç sigma kalitesinde olduğu görülmüştür. Yani metotların %76'dan fazlası, Excellent (Mükemmel) veya World Class (Dünya Standartlarında) kalitede idi. Ricos total izin verilebilir hata kaynağını kullanarak sigma değerlerini CA125 için 6.2, CA15-3 için 5.39, CA19-9 için 4, f-PSA için de 5.88 bulmuşlardır. β hCG için Rilibak TEa kaynağını kullanarak sigma seviyesini; 5.48 bulmuşlardır [82].

Altı Sigma, süreç kalitesi ve verimliliğinde iyileşme sağlamak için gerekli olan detayları ortaya koymaktadır. Süreç, gereken performansın ne olduğunun net bir şekilde anlaşılmasıyla başlar. Daha sonra, problemlerin temel nedenlerini ortaya çıkarmak, analiz etmek ve önlemek için çeşitli istatistiksel araçlar uygular [83].

Altı sigma'yı tam anlamıyla uygulayan ilk sağlık kuruluşlarından biri Commonwealth Health Corporation'dur. Uygulama 1998'de olumlu sonuç vermiş; radyoloji bölümündeki iş hacmi %33 oranında artmış ve radyoloji prosedürü başına maliyet %21,5 oranında azalmıştır [84].

Ancak Coşkun'a göre sağlık sektöründe, altı sigma hedefi birçok durum için yeterli olmayabilir. Örneğin, kan bankacılığında veya diğer kritik sağlık hizmetlerinde,

bir hata ölümcül veya geri dönüşü olmayan sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle, tıbbi hizmetlerde, altı sigma seviyesi nihai amaç olmayacaktır [85].

Laboratuvarlar kalite kontrolü ve hata konusunda her zaman ön saflarda yer edinmiş alanlardır. Kalite kontrol ve hata oranları açısından, laboratuvar tıbbı diğer birçok sağlık hizmetlerinden çok daha iyi bir sicile sahiptir. Bazı araştırmalar, analitik fazda, ortalama hata oranının %0.002 kadar düşük olduğunu göstermektedir; bu, 5 sigma seviyesinde bir performansa karşılık gelmektedir. Bir karşılaştırma yapmak gerekirse, enfeksiyonların ve ilaç hatalarının oranları üç sigmaya daha yakındır, yani hata oranları klinik laboratuvarlardan 3000 kat daha fazladır [86].

Altı sigma, klinik bir tanı laboratuvar test sürecinin üç aşamasında da yaygın olarak uygulanabilir. Preanalitik aşamada, istemler, hasta tanımlama, numune toplama ve taşıma ile ilgili süreçlerin kalitesini artırmak için kullanılabilir. Analitik aşamada ise laboratuvar test hatalarını azaltma, yanlış yorumlama, yanlış okuma ve sonuçların yanlış değerlendirilmesi konularında uygulama alanları bulabilir [42]. Plebani, çoğu hatanın analitik faz öncesi faktörlerden (toplam hataların %46-68'si) kaynaklandığını, analitik faz sonrası hataların ise toplam hataların %18.5 - %47'sini oluşturduğunu ifade etmektedir [1].

Stroobants ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, analiz, analiz öncesi ve analiz sonrası süreci kapsayan çalışma için toplam hata sıklığı %20 olarak bulunmuştur, bu da yaklaşık 2,4 sigma düzeyine karşılık gelir [87].

Sadece ekstra analitik faza odaklı bir çalışmada İnal ve arkadaşları, yalın altı sigma metodolojisini uygulayarak, pre analitik süreçte boşa harcanan süreyi 3 saat 45 dakikadan 22,5 dakikaya düşürmüş ve günde 3 saat 22,5 dakika tasarruf sağlamışlardır. Ayrıca, altı sigma uygulamasıyla tıbbi hatalarda ve potansiyel biyolojik risklerde de %30'dan %3'e düşüş gözlemişlerdir (P <0.0001). Çalışmanın sonunda, ayrıca, ortalama TAT'ta 9 dk düşüş sağlamışlar (% 99 CI: 8-11 dk) ve bu başarıyı da, bir sonraki ay sürdürmüşlerdir. Yani, yalın sigma uygulamasından sonra TAT istatistiğini 68 dk'dan 59 dk'ya iyileştirmişlerdir [39].

Sawalakhe ve arkadaşları altı sigma stratejisinin test laboratuvarına uygulanmasında bazı zorluklar ve engeller olduğunu ileri sürmüşlerdir. En önemli zorluk altı sigma kuşak programına (eğitim) yapılan yatırımdır, ikincisi ise işlem performansına ilişkin temel verileri elde etmedeki zorluk ya da eksikliklerdir. Test

laboratuvarlarında önemli miktarda veri mevcuttur ancak sorun, bu verilerin analiz için hazır olmamasıdır. Sawalakhe ve arkadaşları son on yılda, klinik laboratuvarlarda, cihazlara bağlı analitik hataların kabul edilebilir seviyelere indirildiğini bulmuşlardır. Analitik fazın yüksek kalitesinin, pazarda rekabet edebilmek için yüksek kaliteli cihazlar üretme çabalarının bir sonucu olduğunu ileri sürmüşlerdir [88].

Westgard, 2018 Mayıs ve Eylül ayları arasında büyük bir altı sigma anket çalışması düzenlemiştir. Yapılan anket çalışmasında laboratuvarların neredeyse %90'ı altı sigma'yı duymuş, ancak yarıdan daha azının laboratuvarında altı sigma'yı kullanmakta olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durumda %40'ın üzerinde laboratuvar, altı sigmayı kullanmaktadır. Bu rakam Westgard'a göre oldukça iyimserdir ve gerçekçi değildir. Bu anket çalışması verilerine göre laboratuvarların %21.94'ü altı sigmayı 'performans değerlendirmesi' için kullandığını ifade etmiştir. Laboratuvarların yaklaşık %10'u tekrarları, kontrol sayısını, kural sayısını azaltmak için altı sigma kullandığını ifade etmiştir. Yine bu anket çalışmasına göre sigma metrikleri hesaplamak için en popüler hedefler CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*) hedefleriydi. Bunu 2014 "Ricos hedefleri" ve Avustralya RCPA hedefleri takip etti [89].

Sigma metrikler, çalışma başına gereken kontrol sayısı ve testlerin performansını izlemek için hangi Westgard kurallarının gerekli olduğu konusunda bilgi sağlar. 'Westgard Kuralları', sigma metrik hesaplandıktan sonra yöntemin kalitesine uygun olarak belirlenir. Sigma ne kadar yüksek olursa, çalışma başına daha az kontrol ve Westgard kuralı gerekecektir. Aslında bu yolla oluşturulacak QC programının hedefi, klinik öneme sahip hataların en az %90'ını tespit etmek ve yanlış QC reddinin de az sayıda (<5%) olmasını sağlamaktır. Sigma değeri 5 veya daha iyi olan yöntemler için daha az kontrol gerekir ve QC kuralı hatası daha az meydana gelir ve bu yöntemlerin sayısı ne kadar yüksekse, yöntemlerin performansını izlemek için gereken reaktiflerin, sarf malzemelerinin ve kontrol malzemesinin maliyeti de o kadar düşük olacaktır [90].

'Westgard sigma kuralları' tıbbi laboratuvarlar için pratik bir kullanım sunmaktadır. Buna göre 6 sigma kalitesi sadece tek bir kontrol kuralı gerektirir. Bu 1_{3s} kuralıdır. Her çalışmada, her bir seviye için 2 kontrol ölçümü yapılır, $N=2$ ve $R=1$ tek çalışmada 2 kontrol ölçümünü ifade eder [91].

5 sigma kalitesi 3 kurala ihtiyaç duyar: $1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s}$ ve her çalışmada 2 kontrol ölçümü yapılır ($N=2, R=1$). 4 sigma kalitesi ek olarak dördüncü bir kurala daha ihtiyaç duyar: $1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s}$ çoklu kuralı. Bu kuralda tercih edilen her çalışmada 4 kontrol ölçümü ($N=4, R=1$) ya da 2 çalışmada 2 kontrol ölçümüdür ($N=2, R=2$). İkinci durumda gün içi çalışma ikiye bölünür ve her bir çalışma 2 kontrolle yapılır. 4 sigmanın altındaki kalite 8x kuralını da içeren çoklu kurallara ihtiyaç duyar. Bu, 2 çalışmanın her birinde 4 kontrol ölçümü ile uygulanabilir ($N = 4, R = 2$) veya alternatif olarak 4 çalışmadan her birinde ($N = 2, R = 4$) 2 kontrol ölçümü ile uygulanabilir. İlk seçenek, bir günlük çalışmayı 2'ye bölerek 4 kontrol ölçümünü, ikinci seçenek ise bir günlük çalışmayı 4 çalışmaya bölmeyi ve her birini 2 kontrolle çalışmayı ifade eder [91].

Laboratuvar test performansının sigma ölçeğinde değerlendirilmesi, sadece QC kurallarının tanımlanmasında yararlı olmakla kalmaz, aynı zamanda kaliteyi günlük olarak izlemek için de önemlidir: eğer bir testin sigma düzeyi aniden düşerse, bu temel bir analitik sorunu gösterebilir [48].

Klinik laboratuvarlarda, kalite kontrol verileri genellikle Levy-Jennings çizelgeleri olarak adlandırılan kontrol çizelgeleriyle değerlendirilir. Analitik bir çalışmanın ne zaman reddedilmesi gerektiğine karar vermek için çok çeşitli kontrol kuralları kullanılır. Westgard'a göre bir iç kalite kontrol sistemi tasarlanırken veya mevcut sistemlerin performansını optimize ederken farklı kontrol kurallarının analitik süreçteki sorunları tespit etme yeteneği ile ilgili bilgiler, birincil önceliği oluşturmalıdır. Bazı kontrol kuralları analitik süreçteki rastgele değişikliklere bazıları da, sistematik değişikliklere duyarlı olabilir. Bazıları laboratuvarın verimliliğini azaltabilecek çok sayıda yanlış ret sinyali verebilir ve hatta daha ciddi bir durum olarak, analistlerin o kalite kontrol sistemine karşı tepkisizleşmelerine neden olabilir [92].

Bir kontrol kuralının performansı, reddetme sinyali (p) verme olasılığı ile karakterize edilebilir. Bununla ilgili iki durum vardır: (a) yanlış reddetme olasılığı denilen, analitik yöntemin rastgele hatası hariç hiçbir analitik hata bulunmadığında bir ret sinyali verme olasılığı (pfr) ve (b) analitik bir hata mevcut olduğunda yani bir sistematik değişim veya yöntemin SD'sindeki artış gibi ek bir hata meydana geldiğinde bir reddetme sinyali verme olasılığı; buna hata tespiti olasılığı (ped) denir [92].

Yöntemin rastgele analitik değişkenlik dışında hiçbir hata olmadığındaki performansı ideal olarak, Pfr'nin sifıra yakın olmasıdır. Westgard'a göre doğru IQC prosedürü, tıbbi açıdan önemli hataları en az 0.90 olasılıkla saptama olasılığına ve maksimum %5 yanlış reddetme olasılığına sahip olmalıdır. Yanlış reddedilme için ideal olasılık da 0 olacaktır, bu da yanlış reddedilmenin asla gerçekleşmeyeceği anlamına gelir [93].

Westgard, uygulamada, maksimum Pfr'nin %5 olmasını, istenen daha yüksek bir hedef için %1 veya daha az olmasını ve daha da yüksek bir hedef için de %0.1'i tavsiye etmektedir, ayrıca Westgard, 2s kontrol limitinin kullanımından kaçınılması gerektiğini ifade eder; çünkü yanlış reddetme olasılığı, çalışma başına bir kontrol ölçümü olduğunda yaklaşık %4,5, çalışma başına iki için % 9, çalışma başına üç için %14 ve dört için %18'dir. Hata tespiti için ideal olasılık olan 1'in yakalanması; bu, IQC prosedürünün daima hatayı tespit edeceği anlamına gelir. Ped, meydana gelen hatanın boyutuna bağlıdır. Buradaki asıl amaç, tıbbi açıdan önemli hatalar için yüksek bir Ped elde etmektir. Bu kritik sistematik hata, kalite gereksinimi, yöntem kesinliği ve bias bilindikten sonra, hesaplanabilir. Altı sigma kalite yönetimi, $\Delta(SE_{crit})$ ile doğrudan ilişkili bir kapasite endeksidir ve IQC prosedürü doğrudan ölçüm prosedürünün bu kapasitesine göre şekillenecektir [93]. $\Delta(SE_{crit}) = \text{Sigma-metrik} - 1.65$. Bu ilişki, güç fonksiyon grafiklerinin sigma-metrik olarak yeniden ölçeklenmesini sağlar ve uygun kontrol kurallarının ve kontrol ölçüm sayısının seçilmesini daha hızlı ve kolay hale getirir [94].

Westgard'a göre pratikte, önemli tıbbi karar konsantrasyonlarının her biri için sigma hesaplamak uygun bir yaklaşımdır; yani tanı ve tedavi için önemli olan konsantrasyonlarda sigma değeri hesaplamak gerekli bir durumdur. Daha sonra en fazla kullanılan sigma değeri ya da sigma değerlerinin ortalaması istatistiksel kalite kontrol (SQC) tasarımına kılavuzluk etmek için kullanılır. Böylece sigma ölçümünün bir risk prediktörü olarak kullanılması söz konusudur. Ayrıca hasta ağırlıklı sigma şeklinde alternatif bir hesaplama şekli önerilmiştir. Burada önerilen tıbbi karar konsantrasyonu yerine hasta popülasyonunda görülen değer için sigma hesaplanması gerekliliğidir. SQC prosedürlerini belirlemek için hesaplanan kritik hatalar güç eğrileri üzerinde çizilebilir. Kritik hatalarla sigma arasındaki ilişki, güç fonksiyon grafiklerinin

sigma-metrik olarak ölçeklenmesini sağlar ve uygun kontrol kurallarının ve kontrol ölçüm sayısının seçilmesini kolaylaştırır [94].

Coşkun'a göre hasta bazlı kalite yönetimi için, hastaneye kabulden, hasta taburcu oluncaya kadar tüm aşamalar incelenmelidir. Bununla birlikte her testin biyolojik olarak farklı olduğu; sigma değerini elde etmeden önce biyolojik değişkenlik yüzdesinin çıkarılması gerektiğini belirtmektedir. Coşkun, ayrıca, hasta bazlı altı sigma hedefine ulaşmak için "laboratuvar konsültasyonu"nun gerekli olduğunu ifade etmektedir [95].

Tümör belirteçleri, kanser tanısında, tedavi sürecinde ve tedavi sonrası takipte klinik olarak önemli bir role sahiptir [58]. Çalışmamızın bir eksik yönü hataların çoğunun kaynağı olan analiz dışındaki süreç için, bir performans değerlendirmesi yapmamış olmamızdır. Ekstra analitik faz birçok parametre için olduğu gibi tümör belirteçleri için de önemli bir evredir. Bu evrelerde ortaya konulan süreçlerin, belirlenen hedeflerin ne kadar dışında olduğunun kalite indikatöleri gibi çeşitli araçlar kullanılarak belirlenmesi ve böylelikle tam bir altı sigma metodolojisinin uygulanması kanser hastalarının bakım sürecinde yarar sağlayacaktır.

Böylelikle test isteminden, klinisyenin karar vermesi işlemine kadar sürecin tamamında aksayan noktalar tespit edilecek ve gerekli iyileştirmeler yapılacaktır. Tüm bunların gerçekleşmesi için laboratuvar kayıtlarının düzenli tutulması ve laboratuvar dışı personellerin de sürece katılımı gerekecektir [1, 33- 35].

Tümör belirteçlerinin klinik önemi göz önünde bulundurulduğunda, hasta sonuç raporunda verilen değer, gerçekte hangi değerler kümesi içerisinde olduğunu ortaya koymadan klinisyene sunulması, o sonucun kullanılabilirliğini ciddi oranda azaltacaktır [24, 78]. Kanser takibinde kritik role sahip bu önemli testlerin bir önceki sonuçla karşılaştırılması sırasında, ölçüm belirsizliği göz önünde bulundurularak bir değerlendirme yapılması, alınan kararların daha sağlıklı olmasını sağlayacaktır [77].

Genellikle hasta izlemi amacıyla kullanılan tümör belirteçlerinin, imprecizyon değerleri önemli olduğu için [78, 79], NORDTEST'te belirtildiği gibi ölçüm belirsizliği hesaplamasını en az bir yıllık iç kalite kontrol verileriyle yapmak [18], hastanın uzun bir dönem boyunca takibinde önceki sonuçlarıyla karşılaştırma yaparken daha etkili bir kullanım sunacaktır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak; birçoğu duyarlılığı düşük testlerden oluşan tümör belirteçlerinin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması ve bu testlere, performans değerlendirmesi amacıyla altı sigma metodolojisinin uygulanması test kalitesiyle ilgili değerli bilgiler sağlayacaktır. Ayrıca laboratuvarlar açısından, belirsizlik değerlerinin toplam izin verilebilir hatalara göre değerlendirilmesi, bu değerleri aşan testlerin ve/veya analizörlerin ortaya konulmasını sağlayacaktır. Böylece hedeflerin gerisinde kalan test veya analizörlerin tespiti daha kolay hale gelecek, iyileştirme yapılması gereken alanlara odaklanılacaktır. Bunun yanı sıra bu uygulamalar klinik kullanımda bu testlerin değerini artıracaktır. Ayrıca laboratuvar tıbbı açısından, sigma değerlerine göre belirlenecek istatistiksel kalite kontrol prosedürleri sayesinde kritik hataların tespiti daha kolay hale gelebilecektir. Doğru kalite kontrol uygulaması sayesinde de hatalı iç kalite kontrol reddi azaltılıp gereksiz kalite kontrol analizlerinin önüne geçilerek hem zaman açısından hem de mali açıdan tasarruf sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine?. Clin Chem Lab Med 2006;44(6):750–9.
2. Emekli Dİ, Güçlü K, Turna G, İlanbey B, Nar R, Çiçek EA. Klinik Laboratuvarlarda Analitik Süreç Değerlendirilmesi: Altı Sigma Metodolojisi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2016; 14(2):79-86.
3. Adiga US, Preethika A, Swathi K. Sigma metrics in clinical chemistry laboratory-A guide to quality control. Al Am een J Med Sci 2015;8(4):281-7.
4. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. Jama 1981;245(17):1762-3.
5. Hawkins R. Managing the pre-and post-analytical phases of the total testing process. Ann Lab Med 2012;32(1):5-16.
6. Nanda SK, Lopamudra R. Quantitative application of sigma metrics in medical biochemistry. Journal of clinical and diagnostic research 2013;7(12):2689-91
7. Mondal P K. Understanding Uncertainty of Measurement. Conference paper. New Delhi: Northern Regional Quality Control Conference; 2010.
(https://www.researchgate.net/publication/306514959_Understanding_Uncertainty_of_Measurement) Aralık 2018'de erişildi.
8. Sadikhov E, Kangı R, Uğur S. Ölçüm Belirsizliği. 1. Baskı. Kocaeli: Ulusal Metroloji Enstitüsü; 1995.
9. Plácido R. Estimating Measurement Uncertainty In the Medical Laboratory. Thesis. Cranfield University; 2016.
(https://dspace.lib.cranfield.ac.uk/bitstream/handle/1826/11258/Placido_R_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y), Aralık 2018'de erişildi.
10. Medical laboratories — Requirements for quality and competence. ISO 15189, third edition, 2012.
11. Sturgeon C. Tumor Markers. Rifai N, Horvath AR, Witter CT eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Sixth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier saunders; 2018. p.436.
12. Bell S. A Beginner's Guide to Uncertainty of Measurement Measurement. Good Practice Guide No. 11 (Issue 2), Teddington, Middlesex, United Kingdom: National Physical Laboratory; 1999.
(<https://www.dit.ie/media/physics/documents/GPG11.pdf>), Aralık 2018'de erişildi.
13. G104 - Guide for Estimation of Measurement Uncertainty In Testing. A2LA; 2014.
(https://portal.a2la.org/guidance/est_mu_testing.pdf), Aralık 2018'de erişildi.
14. Leito I, Jalukse L, Helm I. Estimation of measurement uncertainty in chemical analysis (analytical chemistry) course; 2016
(https://sisu.ut.ee/sites/default/files/measurement/files/estimation_of_measurement_uncertainty_printout_2016-2.pdf), Aralık 2018'de erişildi.

15. Ellison SLR, Williams A. EURACHEM-CITAC Guide CG 4 - Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. 3rd Edition. 2012. www.eurachem.org(Aralık 2018'de erişildi.)
16. European Federation of National Associations of Measurement, Testing and Analytical Laboratories Technical Report No. 1/2006. Guide to the Evaluation of Measurement Uncertainty for Quantitative Test Results. Paris; 2006.
(http://www.eurolab.org/documents/EL_11_01_06_387%20Technical%20report%20-%20Guide_Measurement_uncertainty.pdf), Aralık 2018'de erişildi.
17. Linnet K, Moons KGM, and Boyd JC, Statistical Methodologies in Laboratory Medicine: Analytical and Clinical Evaluation of Laboratory Tests. Rifai N, Horvath AR, Witter CT eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Sixth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier saunders; 2018. p:12
18. Magnusson B, Näykki T, Hovind H, Krysell M, Sahlin E. Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories - NORDEST, NT Techn Report 537. Edition 4. Taastrup; 2017. (www.nordtest.info), Aralık 2018'de erişildi.
19. Guidance Document on Measurement Uncertainty for Laboratories performing PCDD/F and PCB Analysis using Isotope Dilution Mass Spectrometry. Eppe G, Schaechtele A, Haedrich J, Fernandes eds. Working Group for Measurement Uncertainty in PCDD/F and PCB Analysis; 2017.
(https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/animal-feed-guidance_document_pcdd-f_pcb_en.pdf), Aralık 2018'de erişildi.
20. Uluslararası Metroloji Sözlüğü - Temel ve Genel Kavramlar, ilgili terimler(VIM), (www.ume.tubitak.gov.tr/sites/images/uluslararasi_metroloji_sozlugu.pdf), Aralık 2018'de erişildi
21. Linnet K, Moons KGM, and Boyd JC, Statistical Methodologies in Laboratory Medicine: Analytical and Clinical Evaluation of Laboratory Tests. Rifai N, Horvath AR, Witter CT eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. Sixth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier saunders; 2018. p:17
22. JCGM 100: 2008. GUM 1995 with minor corrections
www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf), Aralık 2018'de erişildi
23. Allen L, Crawford L. Guidance on measurement uncertainty for medical laboratories. version 1.0. Toronto, Institute for Quality Management in Healthcare. Institute for Quality Management in Healthcare; 2014.
(<http://www.demarcheiso17025.com/private/Guidance%20on%20Measurement%20Uncertainty%20for%20Medical%20Laboratories.pdf>), Aralık 2018'de erişildi
24. White GH, Farrance I. Uncertainty of measurement in quantitative medical testing: a laboratory implementation guide. The Clinical Biochemist Reviews 2004;25(4):1-24.
25. Çelebiler A, Serin H, Güleç D, Karaca B. Yöntem Bildirisi. Klinik biyokimya laboratuvarında ölçüm belirsizliği: pratik uygulama. Turk J Biochem 2011;36 (4):362-6.

26. Ayyildiz SN. Research Article The importance of measuring the uncertainty of second-generation total testosterone analysis. *Int J Med Biochem* 2018;1(1):34-9.
27. Laboratory Quality Management System, WHO, CLSI, CDC, HANDBOOK; 2011. (https://www.who.int/ihr/publications/lqms_en.pdf), Aralık 2018'de erişildi.
28. CITAC/EURACHEM GUIDE, Guide to Quality in Analytical Chemistry An Aid to Accreditation; 2002. (http://www.citac.cc/CITAC_EURACHEM_GUIDE.pdf), Aralık 2018'de erişildi.
29. Miller WG, Sandberg S, Quality Control of the Analytical Examination Process. Rifai N, Horvath AR, Witter CT eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Sixth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier saunders; 2018. p:12
30. Westgard S, MS, Westgard QC. *Six Sigma Metric Analysis for Analytical Testing Processes*, Abbott Laboratories; 2016. (https://www.corelaboratory.abbott/sal/whitePaper/SixSigma_WP_MAATP_ADD-00058830.pdf), Aralık 2018'de erişildi.
31. Aslan D, Sert S, Aybek H, Yılmaztürk G. Klinik Laboratuvarlarda Toplam Laboratuvar Performansının Değerlendirilmesi: Normalize OPSpec Grafikleri, Altı Sigma ve Hasta Test Sonuçları. *Turk J Biochem* 2005;30(4):296-305.
32. CLSI, QMS12-A Development and Use of Quality Indicators for Process Improvement and Monitoring of Laboratory Quality; Approved Guideline; 2010.
33. Plebani M, Laura S, Ada A. Quality indicators for the total testing process. *Clinics in laboratory medicine* 2017;37(1):187-205.
34. İnal BB, Tıbbi Laboratuvarlarda Kalite İndikatörleri: Analitik Aşama, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, TBD Laboratuvar Yönetimi Sempozyumu, Ekim 2014, Malatya
35. Sciacovelli L, O'Kane M, Skaik YA, Caciagli P, Pellegrini C, Rin GD, Ivanov A, et al. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(5):835–44.
36. Pyzdek T. *The Six Sigma Hand book Revised and Expanded A Complete Guide for Green Belts, Black Belts, and Managers at All Levels*. United States of America: The McGraw-Hill Companies; 2003.
37. Kansoy O, Dirgar E. Altı Sigma Nedir?. *e-Journal of New World Sciences Academy Qualitative Studies* 2009;4(1):14-23
38. Öztürk A. *Kalite Yönetimi ve Planlaması*. Bursa, Ekin Basım Yayın Dağıtım; 2009.
39. İnal TC, Ozturk OG, Kibar F, Cetiner, Matyar S, Daglioglu G, Yaman A. Lean six sigma methodologies improve clinical laboratory efficiency and reduce turnaround times. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(1):1-5.
40. Aslan D, Demir S. Derleme, Çağrılı. Laboratuvar tıbbında altı-sigma kalite yönetimi. *Turk J Biochem.* 2005;30 (4):272-8.
41. Coşkun A. Mükemmellik Tutkusu: Toplam Kalite Yönetimi ve Altı Sigma. *Bilim Teknik Dergisi.* 2009;42(502):70-5.

42. Kalra J, Kopargaonkar A. Quality improvement in clinical laboratories: A six sigma concept. *Pathol Lab Med Open J* 2016;1(1): 11-20.
43. Singh B, Goswami B, Gupta VK, Chawla R, Mallika V. Application of sigma metrics for the assessment of quality assurance in clinical biochemistry laboratory in India: a pilot study. *Ind J Clin Biochem* 2011;26(2):131-5.
44. <https://www.westgard.com/sixsigtable.htm>
45. Montgomery DC, Woodall WH. An overview of six sigma. *International Statistical Review* 2008;76(3):329-46.
46. Basu R, Wright N. *Quality Beyond Six Sigma*. First ed. Typeset by Replika Press Pvt. Ltd, India Printed and bound in Great Britain: Butterworth-Heinemann An imprint of Elsevier Science; 2003.
47. Harmon P. *Business Process Change: A Guide for Business Managers and BPM and Six Sigma Professionals*. Second Edition. USA: Morgan Kaufmann Publishers is an imprint of Elsevier; 2007. p:325
48. Gras JM, Philippe M. Application of the Six Sigma concept in clinical laboratories: a review. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(6):789-96.
49. Westgard S. Prioritizing risk analysis quality control plans based on Sigma-metrics. *Clinics in laboratory medicine* 2013;33(1):41-53.
50. Westgard S, Bayat H, Westgard JO. Analytical Sigma metrics: A review of Six Sigma implementation tools for medical laboratories. *Biochemia medica* 2018;28(2):174-85.
51. <https://www.westgard.com/essay40.htm>
52. Westgard JO. A method evaluation decision chart (MEDx chart) for judging method performance. *Clinical laboratory science: journal of the American Society for Medical Technology* 1995;8(5):277-83.
53. Westgard JO, Westgard S. Total Analytic Error, From Concept to Application. *Clinical Laboratory News*; 2013.
(<https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2013/september/total-analytic-error>)
54. Westgard S, MS, Westgard QC. *Six Sigma Metric Analysis for Analytical Testing Processes*. Abbott MS: 2009
(https://www.smartlabtools.com/uploads/MS_09_7907_v4_Six_Sigma_Whitepaper_060109_FI_NAL_070110.pdf), Aralık 2018'de erişildi.
55. <http://tools.westgard.com/method-decision.shtml>
56. Stewart BW, Wild CP eds. *World Cancer Report 2014* International Agency for Research. Lyon: WHO; 2014.
57. Gravey F, Davy JB, Grandhomme F, Allouche S. Serum Tumor Markers: Comparison between Guidelines and the Clinical Practice in a University Hospital Center. *J Clin Exp Pathol* 2015;5(5):1-5.
58. Sharma S. Tumor markers in clinical practice: General principles and guidelines. *Indian journal of medical and paediatric oncology: official journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology* 2009;30(1):1-8

59. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. *Bmj* 2009;339:852-8
60. Malati T. Tumour markers: An overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007;22(2):17-31.
61. Babu GS, Supriya AN, Kumar NGR, Swetha P. Tumor markers: An overview. *Journal of Orofacial Sciences* 2012;4(2):87-95.
62. Sturgeon C. Standardization of tumor markers—priorities identified through external quality assessment. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2016;76(245):94-9.
63. Serum Tumour Marker Requesting, Testing and Reporting of Results, The Royal of Pathologists of Australasia 2016.
(<https://www.rcpa.edu.au/getattachment/58c3c4a6-ef0e-44e3-85ba-3faa69eeb7a6/Serum-Tumour-Marker-Requesting,-Testing-and-Report.aspx>), Aralık 2018’de erişildi.
64. Sturgeon M, Diamandis E eds. *Laboratory Medicine Practice Guidelines, Use of Tumor Markers in Clinical Practice: Quality Requirements*. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry, Inc; 2009.
65. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *American family physician* 2003;68(6): 1075-88.
66. Duffy MJ, McGing P, *Guidelines for the use of tumour markers*. Fourth edition. Ireland: Scientific Committee of the Association of Clinical Biochemists in Ireland (ACBI); 2010.
(<http://www.acbi.ie/downloads/guideline-tumour-markets-4th.pdf>), Aralık 2018’de erişildi.
67. Sturgeon C. Tumor Markers. Rifai N, Horvath AR, Witter CT eds. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Sixth edition, St. Louis, Missouri. Elsevier saunders; 2018.p.441.
68. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, Minchinela J, Perich C, Simon M. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500. güncellenme tarihi 2014.
(<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>), Aralık 2018’de erişildi.
69. German Medical Association. "Revision of the “guideline of the German Medical Association on quality assurance in medical laboratory examinations—RILIBAEK”." *J Lab Med* 2015;39(1):26-
(<https://www.westgard.com/downloads/other-downloads/67-rilibaek-official-english-2015-translation/file.html>), Aralık 2018’de erişildi.
70. Spanish Minimum Consensus Performance Specifications.
(<https://www.westgard.com/minimum-consensus-specifications.htm>), Aralık 2018’de erişildi.
71. RCPA Allowable Limits of Performance for Biochemistry. (<https://www.westgard.com/rcpa-biochemistry.htm>), Aralık 2018’de erişildi.
72. Matar G, Poggi B, Meley R, Bon C, Chardon L, Chikh K, et al. Uncertainty in measurement for 43 biochemistry, immunoassay, and hemostasis routine analytes evaluated by a method using only external quality assessment data. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(11):1725-36.

73. Qina Y, Zhoua R, Wang W, Yin H, Yang Y, Yue Y. Uncertainty evaluation in clinical chemistry, immunoassay, hematology and coagulation analytes using only external quality assessment data. *Clin Chem Lab Med* 2018.
74. Beck SC, Lock RJ. Uncertainty of measurement: an immunology laboratory perspective. *Annals of clinical biochemistry* 2015;52(1):7-17.
75. <https://www.westgard.com/mu-global-survey.htm>
76. Guidance Document for Estimation of Measurement Uncertainty in Non-Destructive Testing, Accreditation Scheme For Laboratories, Guidance Notes NDT 001, Feb 04, The SAC Accreditation Programme is managed by SPRING Singapore, (<https://www.sac-accreditation.gov.sg>'dan erişilebilir.)
77. Jones GRD. Measurement uncertainty for clinical laboratories—a revision of the concept. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(8):1303-7.
78. Padoana A, Sciacovelli L, Aitaa A, Antonellia G, Plebania M. Measurement uncertainty in laboratory reports: A tool for improving the interpretation of test results. *Clinical biochemistry* 2018.
79. Lee JH, Choi H, Youn JS, Cha YJ, Song W, Park AJ. Comparison between bottom-up and top-down approaches in the estimation of measurement uncertainty. *Clin Chem Lab Med* 2014;53(7):1025-32.
80. White GH. Basics of estimating measurement uncertainty. *The Clinical Biochemist Reviews* 2008;29(1):S53-60.
81. Liu Q, Fu M, Yang F, Liang W, Yang C, Zhu W, et al. Application of Six Sigma for evaluating the analytical quality of tumor marker assays. *Journal of clinical laboratory analysis* 2018.
82. Westgard S, Petrides V, Schneider S, Berman M, Herzogenrath J, Orzechowski A. Assessing precision, bias and sigma-metrics of 53 measurands of the Alinity ci system. *Clinical biochemistry* 2017;50(18):1216-21.
83. Woodard TD. Addressing variation in hospital quality: is Six Sigma the answer?. *Journal of Healthcare Management* 2005;50(4):226-36.
84. Van Den Heuvel J, Does RJMM, Verver JPS. Six Sigma in healthcare: lessons learned from a hospital. *International Journal of Six Sigma and Competitive Advantage* 2005;1(4): 380-8.
85. Coskun, Abdurrahman, Inal, Unsal I, Serteser M. Six Sigma as a quality management tool: Evaluation of performance in laboratory medicine. *Quality Management and Six Sigma*. InTech 2010.
86. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Annals of clinical biochemistry* 2010;47(2):101-10.
87. Stroobants AK, Goldschmidt HM, Plebani M. Error budget calculations in laboratory medicine: linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. *Clin Chim Acta* 2003; 333:169–76
88. Sawalakhe PV, Deshmukh SV, Lakhe RR. Evaluating Performance of Testing Laboratory using Six Sigma 2016;1(1):6-13.

89. <https://www.westgard.com/2018-global-six-sigma-survey-results.htm>
90. Litten J. Applying sigma metrics to reduce outliers. *Clinics in laboratory medicine* 2017;37(1): 177-86.
91. <https://www.westgard.com/westgard-sigma-rules.htm>
92. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, Falk H, de Verdler C-H. Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection. *Clinical chemistry* 1977;23(10):1857-67.
93. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. *Annals of clinical biochemistry* 2003;40(6):593-611.
94. Westgard JO, Westgard S. Six sigma quality management system and design of risk-based statistical quality control. *Clinics in laboratory medicine* 2017;37(1):85-96.
95. Coskun A. Six Sigma and laboratory consultation. *Clinical Chemical Laboratory Medicine* 2007;45(1):121-3.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Fatih YAY

Doğum Tarihi ve Yeri: 29.08.1990

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni Durumu: BEKAR

Telefon: 0537 993 14 10

E-Posta: fatihyaygazi@gmail.com

Mezun Olduğu Üniversite / Fakülte: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri: Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, ANKARA, 2015 - ..., Karaçoban İlçe Devlet Hastanesi, ERZURUM, 2014

Ünvanları: Asistan Tabip, Tabip

Dernek Üyelikleri: Türk Klinik Biyokimya Derneği

Yabancı Diller: İngilizce

EK: ETİK KURUL ONAYI



**T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi**




KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 17.12.2018

KARAR NO : 57/10

Hastanemiz Biyokimya Kliniğinde **Prof. Dr. İsmail TEMEL** sorumluluğunda yapılması planlanan **Dr. Fatih YAY'** a ait "**Laboratuvarımızda Çalışılan Tümör Belirteçlerinin Analitik Performanslarının Sigma Metrik Yöntemle Değerlendirilmesi ve Ölçüm Belirsizliklerinin Hesaplanması**" konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.


Prof. Dr. S. İbrahim AKDAĞ
Başkan Yard.

Prof. Dr. Güleser SAYLAM
Başkan

Uz. Dr. S. Dinçer YETİŞ
Üye

Prof. Dr. Fatih YALÇINKAYA
Üye

Doç. Dr. Huriye Hayat GÜVEN
Üye

Yrd. Doç. Dr. Burcu KÜÇÜK BİÇER
Üye

Prof. Dr. Sibel ÖRSEL
Üye

Doç. Dr. Jülide ERGİL
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİCEN UĞUR
Üye

Av. Harun KOZAN
Üye

B.M.M. Burcu DEMİR
Üye

Hülya BALA
Üye