



**T.C.**

**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ERCİYES ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ  
LABORATUVAR MERKEZİNDE PREANALİTİK HATA  
ORANLARI VE NÖRON SPESİFİK ENOLAZ – HEMOLİZ  
İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. FARUK ARDA**

**KAYSERİ-2019**



**T.C.**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ  
LABORATUVAR MERKEZİNDE PREANALİTİK HATA  
ORANLARI VE NÖRON SPESİFİK ENOLAZ – HEMOLİZ  
İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. FARUK ARDA**

**Danışman**

**Prof. Dr. KADER KÖSE**

**KAYSERİ-2019**

## İÇİNDEKİLER

|                                                    |     |
|----------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR.....                                      | i   |
| KISALTMALAR.....                                   | ii  |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                 | iii |
| TABLO LİSTESİ.....                                 | iv  |
| ÖZET.....                                          | v   |
| ABSTRACT.....                                      | vii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                               | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                             | 3   |
| 2.1. SAĞLIKTA KALİTE STANDARTLARI (SKS).....       | 3   |
| 2.2. TIBBİ LABORATUVARLAR.....                     | 4   |
| 2.3. TOPLAM TEST SÜRECİ (TTS).....                 | 5   |
| 2.4. LABORATUVAR HATALARI.....                     | 8   |
| 2.5. HEMOLİZ VE DİĞER GİRİŞİMLER.....              | 14  |
| 2.6. GİRİŞİMLERİN BELİRLENMESİ.....                | 24  |
| 2.7. KALİTE İNDİKATÖRLERİ.....                     | 26  |
| 2.8. AKCİĞER KANSERİ.....                          | 28  |
| 2.9. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ.....                    | 31  |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                            | 39  |
| 3.1. PREANALİTİK HATA ORANLARI .....               | 39  |
| 3.2. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ – HEMOLİZ İLİŞKİSİ..... | 42  |
| 4. BULGULAR.....                                   | 49  |
| 4.1. PREANALİTİK HATA ORANLARI .....               | 49  |
| 4.2. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ – HEMOLİZ İLİŞKİSİ..... | 64  |
| 5. TARTIŞMA.....                                   | 74  |
| 6. SONUÇLAR.....                                   | 92  |
| 7. KAYNAKLAR.....                                  | 99  |
| 8. EKLER.....                                      | 108 |
| 9.TEZ ONAY SAYFASI .....                           | 110 |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime başladığım andan itibaren, tezimin tamamlanmasına kadar geçen süre içinde, gerek mesleki bilgi ve becerilerimin oluşmasında gerek tezimin planlama ve uygulanmasında derin bilgilerinden müstefid olduğum, büyük bir fedakarlıkla çalışmalarımın her aşamasında desteğini esirgemeyen, araştırmayı sevdiren ve öğreten danışman hocam Sayın Prof. Dr. S. Kader Köse'ye teşekkür ederim.

Eğitimim süresince bilgilerinden istifade ettiğim biyokimya anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Sabahattin Muhtaroglu'na, zorluklarla karşılaştığım her an mesleki ve manevi desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Cevat Yazıcı hocama ve birlikte çalıştığım Prof. Dr. Gülden Başkol, Prof. Dr. Eser Kılıç, Prof. Dr. Aysun Çetin ve Dr. Öğr. Üyesi Didem Barlak Ketici hocalarıma ve Uzm. Dr. Abdulkaki Irmak, Uzm. Dr. Bilal Yücel ile Arş. Dr. Hatice Saraçoğlu, Arş. Dr. Hakan Kutlu ve Arş. Dr. Aykut Altınboğa arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Gönüllü toplamada yardımlarından dolayı Doç. Dr. Mevlüde İnanç'a teşekkür ederim.

İhtisasım süresince Merkez ve Araştırma Biyokimya laboratuvarlarında birlikte çalıştığım teknisyen arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

İhtisasım süresince benden manevi desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Elif Arda ve gün içerisindeki yorguluğumu alan alemimi şenlendiren canım oğlum Ali Eymen Arda'ya sevgilerimi, babam Fayik Arda ve annem Rükiye Arda'nın ellerini buz eder saygılarımı sunarım.

## KISALTMALAR

|                    |                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACS                | :Amerikan Kanser Derneği “ <i>American Cancer Society</i> ”                                                                                                                                                                                   |
| APUD               | :Amin prekürsör alımı ve dekarboksilasyon “ <i>Amine Precursor Uptake and Decarboxylation</i> ”                                                                                                                                               |
| BOS                | :Beyin-omurilik sıvısı                                                                                                                                                                                                                        |
| CAP                | :Amerikan Patologlar Derneği “ <i>College of American Pathologists</i> ”                                                                                                                                                                      |
| CLIA               | :Klinik Laboratuvar Geliştirme Talimatları “ <i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i> ”                                                                                                                                              |
| CLSI               | :Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü “ <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> ”                                                                                                                                          |
| DSÖ                | :Dünya sağlık Örgütü<br>:Enzim immün analiz “enzyme immunoassay; EIA”, enzime bağlı immünosorban analiz<br>“Enzyme linked immunosorbent assay; ELISA” ve elektrokemilüminesans immün analiz<br>“Electro-chemiluminescence immunoassay; ECLIA” |
| ECOG               | :Eastern Cooperative Oncology Group “ <i>Performans Skoru</i> ”                                                                                                                                                                               |
| EFLM               | :Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu “ <i>European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> ”                                                                                                            |
| EGTM               | :Tümör Belirteçleri için Avrupa Grubu “ <i>European Group for Tumor Markers</i> ”                                                                                                                                                             |
| HAMA               | :İnsan anti-fare antikorları “ <i>human animal monoclonal antibodies</i> ”                                                                                                                                                                    |
| HBYS               | :Hastane Bilgi Yönetim Sistemi                                                                                                                                                                                                                |
| Hb                 | :Hemoglobin                                                                                                                                                                                                                                   |
| IFCC               | :Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı federasyonu “ <i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i> ”                                                                                                 |
| IRMA               | :İmmünoradyometrik analiz “ <i>immunoradiometric assay</i> ”                                                                                                                                                                                  |
| KHAK               | :Küçük hücreli akciğer kanseri                                                                                                                                                                                                                |
| KHDAK              | :Küçük hücreli dışı akciğer kanseri                                                                                                                                                                                                           |
| LBS                | :Laboratuvar Bilgi Sistemi                                                                                                                                                                                                                    |
| LHSS <sup>TR</sup> | :Laboratuvar Hataları Sınıflandırma Sistemi                                                                                                                                                                                                   |
| MNE                | :Kas-spesifik enolaz “ <i>muscle-specific enolase</i> ”                                                                                                                                                                                       |
| NACB               | :Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi “ <i>The National Academy of Clinical Biochemistry</i> ”                                                                                                                                                   |
| NET                | :Nöroendokrin tümör                                                                                                                                                                                                                           |
| NNE                | :Nöronal olmayan enolaz “ <i>non-neuronal enolase</i> ”                                                                                                                                                                                       |
| NSE                | :Nöron spesifik enolaz                                                                                                                                                                                                                        |
| proGRP             | :Progastrin-releasing peptid                                                                                                                                                                                                                  |
| PTS                | :Pnömatik tüp sistemi                                                                                                                                                                                                                         |
| RIA                | :Radyoimmünoassay “ <i>radioimmunoassay</i> ”                                                                                                                                                                                                 |
| RCF                | :Nispi santrifüj kuvveti “ <i>Relative Centrifugal Force</i> ”                                                                                                                                                                                |
| <i>rpm</i>         | :Dakikada devir sayısı “ <i>rapid per minute</i> ”                                                                                                                                                                                            |
| SHGM               | :Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü                                                                                                                                                                                                            |
| SI                 | :Serum İndeksleri                                                                                                                                                                                                                             |
| SKS                | :Sağlıkta Kalite Standartları                                                                                                                                                                                                                 |
| TPA                | :Tripropil amin                                                                                                                                                                                                                               |
| TAT                | :”Geri” Dönüş Süresi “ <i>Turnaround Time</i> ”                                                                                                                                                                                               |
| TG                 | :Trigliserid                                                                                                                                                                                                                                  |
| TTS                | :Toplam test süreci                                                                                                                                                                                                                           |
| WG-LEPS            | :Laboratuvar hataları ve hasta güvenliği çalışma gurubu                                                                                                                                                                                       |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                                | Sayfa No |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Şekil 1:</b> Toplam Test Süreci ve Klinik laboratuvar Yönetimi.....                                                         | 5        |
| <b>Şekil 2:</b> Laboratuvar test sürecinin üç aşamasında hata türleri ve oranları.....                                         | 9        |
| <b>Şekil 3:</b> Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Lokalizasyonu.....                                                    | 28       |
| <b>Şekil 4:</b> Enolaz Reaksiyonu.....                                                                                         | 31       |
| <b>Şekil 5:</b> Elektrokemilüminesans İmmün Analiz Yönteminin Prensibi.....                                                    | 35       |
| <b>Şekil 6:</b> Elektrod Yüzeyinde Gerçekleşen ECLIA Reaksiyonu.....                                                           | 36       |
| <b>Şekil 7:</b> NSE Ölçümü için Çalışma Planı.....                                                                             | 45       |
| <b>Şekil 8:</b> ECLIA–Sandviç Yöntemi ile NSE Ölçümü.....                                                                      | 47       |
| <b>Şekil 9:</b> Hasta Grubunda Gerçek NSE Ölçümlerinin Referans A1 Ölçümüne<br>Göre <i>Bland –Altman</i> Grafiği .....         | 70       |
| <b>Şekil 10:</b> Kontrol Grubunda Gerçek NSE Ölçümlerinin Referans A1 Ölçümüne<br>Göre <i>Bland –Altman</i> Grafiği.....       | 70       |
| <b>Şekil 11:</b> Hasta Grubunda Düzeltilmiş NSE Ölçümlerinin Referans A1 Ölçümüne<br>Göre <i>Bland –Altman</i> Grafiği.....    | 72       |
| <b>Şekil 12:</b> Kontrol Grubunda Düzeltilmiş NSE Ölçümlerinin Referans A1 Ölçümüne<br>Göre <i>Bland –Altman</i> Grafiği ..... | 73       |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                                            | Sayfa No |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tablo 1:</b> Laboratuvar Test Sonuçlarını Etkileyen Preanalitik Değişkenler.....                                                                                        | 11       |
| <b>Tablo 2:</b> Laboratuvar Hataları için Hatalı İşlem Kodu Tablosu.....                                                                                                   | 15       |
| <b>Tablo 3:</b> Hemolize Yol Açan Faktörler.....                                                                                                                           | 17       |
| <b>Tablo 4:</b> Hemolizden Kaynaklanan Bazı Girişimler.....                                                                                                                | 21       |
| <b>Tablo 5:</b> Total Test Süreci için Kalite İndikatörleri.....                                                                                                           | 27       |
| <b>Tablo 6:</b> KHAK’da Başlıca Prognostik Faktörler.....                                                                                                                  | 30       |
| <b>Tablo 7:</b> ECOG Performans Durumu Sınıflaması.....                                                                                                                    | 30       |
| <b>Tablo 8:</b> NSE’nin Tümör Belirteci Olarak Kullanımı.....                                                                                                              | 34       |
| <b>Tablo 9:</b> <i>Child-Pugh</i> Sınıflaması .....                                                                                                                        | 43       |
| <b>Tablo 10:</b> Toplam Reddedilen Örnek Sayısının Yıllık Dönemlere Göre Analizi.....                                                                                      | 50       |
| <b>Tablo 11:</b> Hizmet Verilen Gruplarda Hata Oranlarının Dönemlere Göre Analizi.....                                                                                     | 50       |
| <b>Tablo 12:</b> Klinik Birimlerden Yapılan Test İsteklerinde, Reddedilen Örnek Sayısının Yıllık Dönemlere Göre Analizi.....                                               | 52       |
| <b>Tablo 13:</b> Erişkin Acil Ünitesinden Yapılan Test İsteklerinde, Reddedilen Örnek Sayısının Yıllık Dönemlere Göre Analizi.....                                         | 53       |
| <b>Tablo 14:</b> Çocuk Acil Ünitesinden Yapılan Test İsteklerinde, Reddedilen Örnek Sayısının Yıllık Dönemlere Göre Analizi.....                                           | 54       |
| <b>Tablo 15:</b> Klinik Birimlere ait Toplam Örneklerde LHSS <sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi.....                  | 55       |
| <b>Tablo 16:</b> Klinik Birimlerin Toplam Reddedilen Örneklerinde LHSS <sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi.....        | 56       |
| <b>Tablo 17:</b> Erişkin Acil Ünitesine ait Toplam Örneklerde LHSS <sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi.....            | 57       |
| <b>Tablo 18:</b> Erişkin Acil Ünitesinin Toplam Reddedilen Örneklerinde LHSS <sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi.....  | 58       |
| <b>Tablo 19:</b> Çocuk Acil Ünitesine ait Toplam Örneklerde LHSS <sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi .....             | 59       |
| <b>Tablo 20:</b> Erişkin Acil Ünitesinin Toplam Reddedilen Örneklerinde LHSS <sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi ..... | 60       |
| <b>Tablo 21:</b> Pıhtılı Örnek Hata Oranlarının Dönemlere Göre Analizi.....                                                                                                | 63       |
| <b>Tablo 22:</b> Çalışma Grubunun Yaş ve Cinsiyet Durumu.....                                                                                                              | 65       |
| <b>Tablo 23:</b> Çalışma Grubunun Serum NSE düzeyleri.....                                                                                                                 | 66       |
| <b>Tablo 24:</b> Çalışma Grubunun Düzeltilmiş Serum NSE Düzeyleri.....                                                                                                     | 67       |
| <b>Tablo 25:</b> Çalışma Grubunun Gerçek ve Düzeltilmiş Serum NSE Düzeyleri.....                                                                                           | 68       |
| <b>Tablo 26:</b> Hasta ve Kontrol Grubunda, Gerçek A1 Değerinin Tüm Tekrarlı Ölçüm Sonuçları ile Karşılaştırılması.....                                                    | 69       |
| <b>Tablo 27:</b> Hasta ve Kontrol Grubunda, Düzeltilmiş A1 Değerinin Tüm Tekrarlı Ölçüm Sonuçları ile Karşılaştırılması .....                                              | 71       |

# ERCIYES ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİ LABORATUVAR MERKEZİNDE PREANALİTİK HATA ORANLARI VE NÖRON SPESİFİK ENOLAZ – HEMOLİZ İLİŞKİSİ

## ÖZET

**Amaç:** Retrospektif ve prospektif olarak, iki aşamalı planlanan çalışmanın ilk kısmında, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (SHGM)’nün başlatmış olduğu sağlıkta kalite ve akılcı Laboratuvar kullanımına yönelik etkililik ve verimlilik çalışması kapsamında, Laboratuvar Merkezi Biyokimya Biriminde reddedilen biyolojik örnekler için tutulan kayıtların, retrospektif olarak taranması ve preanalitik hata oranlarının belirlenmesi amaçlanmıştır; çalışmanın prospektif aşamasında preanalitik hatalara örnek olarak; hemolizden en çok etkilenen testlerden biri olan nöron spesifik enolaz (NSE) düzeylerinin, hemolizle olan ilişkisi araştırılmıştır.

**Yöntem:** SHGM’nin çalışma başlattığı tarih baz alınarak, bir yıl öncesi ve iki yıl sonrası olmak üzere, üç yıllık dönem boyunca, klinik birimler, erişkin ve çocuk acil ünitelerinden yapılan her test isteği için, Biyokimya Laboratuvar Birimi adına kayıt altına alınmış olan toplam örnek sayılarıyla birlikte, preanalitik hata nedeniyle reddedilen örnek sayılarına ait kayıtlar, çalışma kapsamına alındı ve istatistiki olarak karşılaştırıldı. Ayrıca, elde edilen sonuçlar, IFCC’nin kalite indikatörleri ve performans düzeylerine göre de değerlendirildi.

Küçük hücreli akciğer kanserli hasta ve sağlıklı gönüllülerde, kan örneklerinin laboratuvara ulaşma süresi/yöntemi, santrifüjle serum elde edilme ve oda sıcaklığında bekletme süreleri gibi farklı deney modellerinde ölçülen NSE düzeylerinin hemoliz ile ilişkisi, istatistiki olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Laboratuvarda toplam reddedilen örnek sayısı, üç yıllık dönem boyunca, % 2.5’tu. Preanalitik hata oranı, klinik birimler (% 2.3)’e göre, erişkin (% 5.1→3.7) ve çocuk acil (% 5.5→2.9) ünitelerinde, üç yılın sonunda önemli ölçüde azaldı. Hata oranı; biyokimya, CBC ve koagülasyon testlerinde en yüksekti. Hata kodlarına göre en sık reddedilme nedenleri; pıhtılı, hemolizli ve yetersiz numune olarak belirlendi. IFCC Kalite İndikatörlerine göre performans düzeyi, sadece erişkin acile ait hatalı kimliklendirilmiş ve uygunsuz alınmış numune için düşük bulundu. NSE ölçümünde hemolize yol açan en önemli preanalitik faktör, kan örneklerinin pnömatik sistemle taşınması olarak bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmada en sık görülen hatalar, örnek alımı sırasında gerçekleştiğinden; hataların minimum seviyeye indirilmesinde, sorumlu personele düzenli eğitim verilmesinin gerekliliği sonucuna varıldı. Ayrıca, hasta güvenliği bakımından NSE sonuçlarının, laboratuvara manuel ulaştırılan örneklerde çalışılıp raporlanmasının gerektiği gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** Preanalitik hata, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (SHGM), Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) Hemoliz, Nron spesifik enolaz (NSE), Pnömatik tp sistemi (PTS).



**PREANALITIC ERROR RATIOS AND RELATIONSHIP OF NEURON  
SPECIFIC ENOLASE - HEMOLYSIS IN ERCİYES UNIVERSITY HOSPITAL  
LABORATORY CENTER**

**ABSTRACT**

**Aim:** This study was planned in two stages as retrospective and prospective. In the first part; it was aimed to retrospectively examine the records and to determine the preanalytical error rates for the biological samples that were rejected in the Laboratory Center Biochemistry Unit within the scope of the effectiveness and efficiency study, which was initiated by the General Directorate of Health Services (GDHS) for quality and rational laboratory use. In the prospective phase, as an example of preanalytical errors; the relationship between hemolysis and neuron-specific enolase (NSE) levels, one of the most affected by hemolysis, was investigated.

**Method:** The study was performed for each desired test from the clinical units, adult and pediatric emergencies units for one year before and two years after the date based on which the work started by GDHS, over a three-year period. The total number of samples recorded as Biochemistry Laboratory Unit and number of samples rejected due to preanalytical errors were statistically compared. In addition, the results were evaluated according to IFCC quality indicators and performance levels.

The association of NSE levels with hemolysis was evaluated statistically in different experiment models, such as blood cell samples time to reach the laboratory, time to obtain serum by centrifugation and time to stay at room temperature, in small cell lung cancer patients and healthy volunteers.

**Results:** Total number of samples rejected in the laboratory was 2.5% over a three-year period. The preanalytical error rate was significantly reduced at the end of three years in the adult (5.1→3.7%) and pediatric (5.5→2.9%) emergency units according to clinical units (2.3%). The most common reasons for rejection were clinical units, adult emergency and pediatric emergency respectively; a clotted sample, a hemolyzed sample and an inadequate sample, a hemolyzed sample, a clotted sample and a defective sample, a clotted sample, an inadequate sample and a hemolyzed sample. The error rate was the highest in biochemistry, CBC and coagulation tests. The most common reasons for rejection according to error codes were clotted, hemolyzed and inadequate samples. According to IFCC Quality Indicators, the performance level was found to be low only

for the mis-identified and inappropriate sample of adult emergency. The most important preanalytical factor leading to hemolysis in measuring NSE was found as the pneumatic transport of blood samples.

**Conclusion:** In this study, since the most common errors occur during sampling; in order to minimize errors, it was concluded that regular training should be provided to responsible personnel. Furthermore, in terms of patient safety, NSE results which were studied and reporting in samples manually delivered immediately to the laboratory were shown to be required.

**Key words:** Preanalytical error, General Directorate of Health Services (GDHS), International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC), hemolysis, neuron-specific enolase (NSE), pneumatic tube system (PTS),



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son yıllarda sağlık hizmetlerinde kalitenin iyileştirilmesine ve hasta güvenliğine olan ilgi giderek artmakta (1,2); Dünyada hasta bakım kalitesinin en üst düzeyde geliştirilmesi, güvenli bir hasta bakım çevresinin yaratılması, hasta ve çalışanlara yönelik risklerin en aza indirilmesi, gün geçtikçe önem kazanmaktadır (3). Uluslararası sağlık uygulamaları ve kalite çalışmaları ile ilgili alınan kararlar çerçevesinde; laboratuvar süreçleri de yer almaktadır Bu süreçte temel hedef; doğru, güvenilir ve kesin laboratuvar sonuçlarının zamanında hizmet alanlara sunulabilmesidir (4).

Benzer şekilde, Ülkemizde de sağlıkta uygulanan kalite çalışmaları içerisinde, laboratuvar süreçleri önemli bir yer tutmaktadır. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (SHGM) tarafından rehber niteliğinde yayımlanmış olan ve sağlıkta kalite sürecine ait temel bilgileri içeren “Sağlıkta Kalite Standartları (SKS)–Hastane”; Mart 2016 tarihinde güncellenmiş (*Versiyon-5; Revizyon-01*) ve laboratuvar süreçlerinden kaynaklanan hatalar sınıflandırılarak kodlanmış (Laboratuvar Hataları Sınıflandırma Sistemi; LHSS<sup>TR</sup>) ve bir laboratuvar standardı olarak tanımlanmıştır (5). Ayrıca SHGM, 23824201/663 sayılı ve “*Bazı Tıbbi Laboratuvar Testlerinin Kullanımına Yönelik Etkinlik ve Verimlilik çalışması*” başlıklı genelge ile 1 Ekim 2015 tarihinden itibaren, laboratuvar testlerinin akılcı kullanımına yönelik, tüm üniversite ve kamu hastaneleri ile özel hastaneleri kapsayan Türkiye çapında bir etkinlik ve verimlilik çalışması başlatmış bulunmaktadır (6).

Genel tıp pratiği içerisinde laboratuvar sonuçları, hastaya doğru tanı koymada, tedavi uygunluğunun izlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde önemli bir yere sahiptir. Araştırmalar, tıbbi kararların %70'inin laboratuvar sonuçlarına dayandığını ortaya koymaktadır (7,8). Laboratuvar süreci, temel olarak *preanalitik*, *analitik* ve *postanalitik* evreler olarak tanımlanmakta ve bu evrelerden her birindeki aksama, test sonuçlarında hatalara yol açabilmektedir (1,9). Test isteklerinden sonuçların raporlanıp, uygun yorumlanmasına kadar olan süreçte, ortaya çıkan eksiklik ya da kusur olarak tanımlanan laboratuvar hataları (10,11)'nin dağılımı; % 46–68, preanalitik; % 7–13, analitik ve % 18–47 oranında postanalitik evreye ait olarak bildirilmektedir (12).

İki aşamalı olarak planlanan bu çalışmanın ilk kısmında, Erciyes Üniversitesi (ERÜ) Sağlık Uygulama Merkezi Laboratuvar Merkezi Biyokimya Biriminde, üç yıllık dönemde (1.10.2014 – 30.9.2015; 1.10.2015 – 30.9.2016 ve 1.10.2016 – 30.9.2017) reddedilen biyolojik örnekler için tutulan kayıtlar, retrospektif olarak taranacaktır. Preanalitik süreçlere yönelik “*hatalı kimliklendirilmiş numune, kaybolan numune, tekrar alınan numune, uygunsuz alınmış numune, yetersiz numune, hemolizli/pıhtılı/lipemik numune*” gibi hatalar, kodlarına göre sınıflandırılacak ve SHGM'nin çalışma başlattığı “1 Ekim 2015” tarihi baz alınarak, bir yıl öncesi ve iki yıl sonrası dönemler, istatistiki olarak karşılaştırılacaktır. Elde edilen sonuçlara bağlı olarak, laboratuvar iş akışı içerisinde preanalitik hataların azaltılabilmesi için alınabilecek önlemler değerlendirilecektir.

Ayrıca, Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC) (13,14) tarafından preanalitik süreçler için belirlenen kalite indikatörleri ve performans düzeylerine göre; her hata kodu için performans karşılaştırması yapılacak; böylece Laboratuvar Merkezi Biyokimya Biriminin uluslararası kalite standartlarıyla harmonizasyonu (ne derece uyumlu olduğu) hakkında bir değerlendirme yapılacaktır.

Preanalitik olarak, en sık karşılaşılan hatalardan biri olan hemoliz, biyolojik numuneler için başlıca preanalitik reddetme nedenleri arasında bulunmaktadır (15). Anaerobik glikoliz reaksiyonlar zincirinde yer alan sitoplazmik enzim nöron spesifik enolaz (NSE)'in (16) serum düzeylerinin ölçümü, hemolizden en çok etkilenen laboratuvar testleri arasında yer almaktadır (17).

Çalışmanın bu kısmında, hemolizin NSE düzeylerine etkisi, küçük hücreli akciğer kanseri tanısıyla tedavi edilen hastalar ve sağlıklı gönüllülerde prospektif olarak çalışılacaktır. Kan örneklerinin laboratuvara ulaşma süresi/yöntemi, santrifüjle serum elde edilme ve oda sıcaklığında bekletme süreleri gibi farklı deney modellerinin, hemoliz ile ilişkisi ve NSE düzeyi üzerindeki muhtemel etkileri araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. SAĞLIKTA KALİTE STANDARTLARI (SKS)

Dünyada hasta bakım kalitesinin en üst düzeyde geliştirilmesi, güvenli bir hasta bakım çevresinin yaratılması, hasta ve çalışanlara yönelik risklerin en aza indirilmesi, kalite iyileştirme ve hasta güvenliğinin sürekliliğinin sağlanması amacıyla; bir dizi kalite sistemi geliştirilmiş ve bu sistemler aracılığı ile sağlık kurumlarının performansları değerlendirilmeye başlanmıştır (3).

Son yıllarda sağlık hizmetlerinde kalitenin iyileştirilmesine ve hasta güvenliği faaliyetlerine ilgi artmakta (1) ve uluslararası sağlık uygulamaları ve kalite çalışmaları ile ilgili alınan kararlar çerçevesinde; laboratuvar süreçleri de yer almaktadır. Bu süreçte temel hedef; doğru, güvenilir ve kesin laboratuvar sonuçlarının zamanında hizmet alanlara sunulabilmesidir. Gereksiz harcamalardan kaçınmak, hastalar için gereksiz riskleri azaltmak ve laboratuvar hizmetlerinin kullanımını iyileştirmek için; test talebini yönetme ihtiyacı, günümüzde “*doğru zamanda, doğru hastada, doğru test*” üçlemesiyle ifade edilmektedir (4).

Laboratuvar hizmetleri hem bireysel hem de toplum temelli sağlık hizmetlerinde önemli rol oynamakta ve klinik laboratuvarlar; hataları azaltmak, hasta güvenliğini sağlamak ve kalite kontrol prosedürleri, kalite güvence programları, laboratuvarların akreditasyonu ve eğitim programlarının belgelendirilmesi dahil olmak üzere, kaliteyi artırmak için birçok farklı yöntem kullanmaktadır (18-20).

Kâr amacı gütmeyen uluslararası kuruluşlar; güvenilir, izlenebilir ve karşılaştırılabilir laboratuvar sonuçları sağlamak amacıyla, tanı testleri için etkin performans özellikleri belirlemektedirler (13,14, 21-30).

Bu kuruluşlar arasında Uluslararası Standardizasyon Kuruluşu (*The International Organization for Standardization*; ISO) (21, 22); Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; IFCC) (13, 14, 23); Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (*European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; EFLM) (24, 25); Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (*Clinical and Laboratory Standards Institute*; CLSI) (26-28) veya Amerikan Patologlar Derneği (*College of American Pathologists*; CAP) (29) ve Klinik Laboratuvar Geliştirme Talimatları (*Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988*; CLIA'88) (30) gibi ulusal organlar sayılabilir.

Ülkemizde sağlık alanında, Sağlık Bakanlığı bünyesinde gerçekleştirilen kalite çalışmaları, çok eskilere dayanmamakla birlikte; 2003 yılında “*Sağlıkta Dönüşüm Programı*” kapsamında başlatılan ve son on yılda kurumsallaşan ve günümüze kadar gelen çalışmalara dayanmaktadır. Bu program, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün hasta güvenliği hedefleri, uluslararası gelişmeler, ülkenin sağlık sistemi yapısının ihtiyaç ve öncelikleri, ulusal/uluslararası çalışmalar ve yayınları esas almaktadır. “*Nitelikli ve etkili sağlık hizmeti için kalite ve akreditasyon*” hedefi ile yürütülen bu çalışmalar kapsamında; Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (SHGM) tarafından rehber niteliğinde yayımlanan ve Mart 2016 tarihinde (*Versiyon-5; Revizyon-01*) güncellenen “*Sağlıkta Kalite Standartları (SKS)–Hastane*”; sağlıkta kalite sürecine ait temel bilgileri içermektedir. Sağlık kurumlarında kalite çalışmaları, bugün geldiği nokta itibarıyla, Türkiye’de kamu, özel ve üniversite statüsünde sağlık hizmeti sunan tüm kurumları kapsamaktadır (5,6).

SKS-Hastane; kurumsal hizmetler, hasta ve çalışan odaklı hizmetler, sağlık hizmetleri, destek hizmetleri ve gösterge yönetimi kapsamında çok sayıda standart ve değerlendirme ölçütlerini içermekte ve laboratuvar süreçleri de SKS içerisinde yer almaktadır. Bu süreçte temel hedef; hizmet alanlara doğru, güvenilir ve kesin laboratuvar sonuçlarını zamanında sunabilmektir (5,6).

## **2.2. TIBBİ LABORATUVARLAR**

Laboratuvar tıbbı, sağlık hizmetleri konusunda son derece dinamik bir sektördür (31). “*Laboratuvar tıbbı*” terimi, öncelikle hastalardan alınan örnekler üzerinde, tanı testlerinin seçimi, sunumu ve yorumlanmasıyla ilgili disiplini ifade etmekte ve araştırma, uygulama, öğretim etkinlikleri ve kliniklere sunulan hizmeti kapsamaktadır (32).

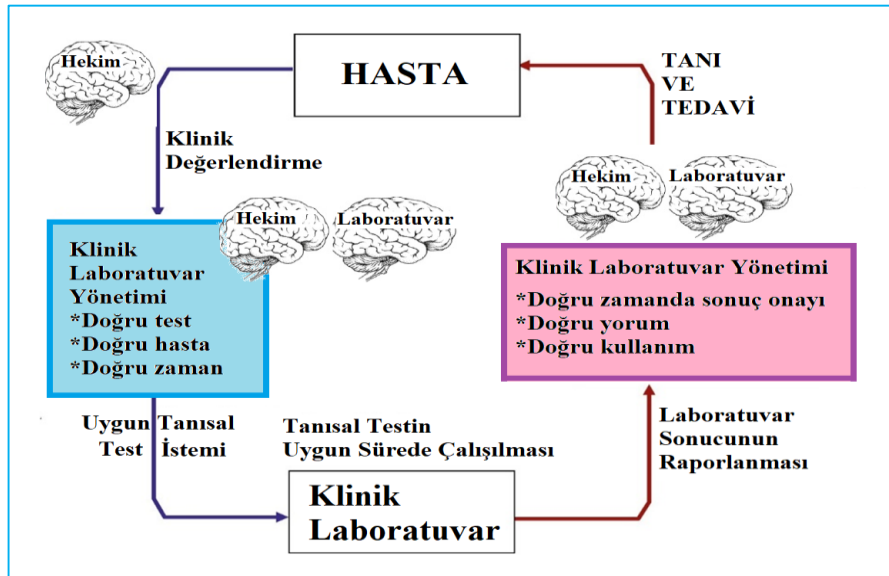
Laboratuvar tıbbında hastalıkların tanısı, ayırıcı tanısı ya da tanının dışlanması, tedavinin seçimi ve takibi, hastalığın seyri ve şiddetinin belirlenmesi, hastalığın sağaltımının izlenmesi, bulgu vermeyen bir hastalığın ortaya çıkarılması ya da toplum sağlığı açısından tarama yapılması; başka bir ifadeyle tanı, tedavi ve takip amacıyla laboratuvar testleri yapılmaktadır. Testler ayrıca fizyolojik bir rahatsızlığın ciddiyetini belirlemek ve izlemek için de kullanılmaktadır (18-20, 32).

Hasta güvenliği ve sağlıklı toplum açısından, sağlık sisteminin geliştirilmesinde merkezi rol oynayan tıbbi laboratuvarlar (1,7); sağlık hizmetlerinde kalite yönetimine odaklanan liderlerden olup, kantitatif istatistiksel kontrol yöntemlerinin de ilk kullanıldığı alanlardan birini oluşturmaktadır (1).

Klinisyenler, hasta öyküsü ve muayeneye göre, laboratuvar tanı testlerini daha objektif olarak değerlendirmekte ve yapılan araştırmalar, tüm tıbbi kararların % 60 –70’inin laboratuvar test sonuçlarına dayandığını ortaya koymaktadır. Günümüzde çok sayıda otomatize edilmiş, entegre laboratuvarlar, her yıl milyonlarca testi çalışabilir düzeye gelmiş bulunmaktadır (7,8).

### 2.3. TOPLAM TEST SÜRECİ

Toplam test süreci (TTS) veya toplam test döngüsü; yıllar önce Lundberg (33) tarafından açıklanan, “*beyinden beyine döngü*” kavramına dayanmaktadır (1,18). Lundberg (33)’e göre, klinisyenin aklındaki klinik soruyla başlayan TTS; test seçimi/istemi (*selection/ordering*), örnek toplama (*collection*), tanımlama (*identification*), laboratuvara taşıma (*transportation*), laboratuvarda ayırma veya hazırlama (*separation/ preparation*), analiz (*analysis*), klinisyene sonuç bildirme (*reporting*), klinisyenin yorumu ve karar vermesi (*interpretation and action*)’ne yol açan dokuz aşamadan oluşmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Toplam Test Süreci ve Klinik laboratuvar Yönetimi (34)

İlginçtir ki, “*beyinden beyine döngü*” kavramı, yaklaşık 40 yıl önce tanımlanmış olmasına rağmen; hekimler ve hastaların istekleri doğrultusunda kalite ve güvenliği sağlamada bir takım farklılıklar olsa da (18); günümüzde de çalışma modeli olarak kabul edilmektedir (35, 36). Şekil A, laboratuvar-klinik ara yüzünün kritik konularını vurgulayan iyi bilinen “*beyinden beyine döngü*” bağlamında, klinik laboratuvar yönetimi kavramını da temsil etmektedir (18, 34). (Şekil 1).

Geleneksel olarak TTS; *preanalitik*, *analitik* ve *postanalitik* olmak üzere üç aşamaya ayrılmaktadır (37). Ancak laboratuvar süreci; klinisyenin testi düşündüğü an başlayıp, sonucu alıp hasta yararına kullanmasıyla sonlandığı için; sırasıyla, ilk test seçimi ve klinisyen tarafından yapılan yorumlama ile ilgili etkinlikleri tanımlamak amacıyla, *pre-preanalitik* ve *post-postanalitik* süreç kavramları da, TTS’ye dahil edilmektedir (1,19, 35, 38). TTS, bu beş aşamaya göre sınıflandırıldığında; her evre için, aşağıda verilen tanımlar yapılabilir:

**Pre-preanalitik evre:** Laboratuvar dışında gerçekleşen bu evre; uygun test seçimi, istem yapılması, örneklerin toplanması, tanımlanması, etiketlenmesi, işlenmesi ve laboratuvara taşınması ve kabulü süreçlerini içerir ( 4, 19, 35).

**(Doğru) preanalitik evre:** Laboratuvarın kontrolünde gerçekleşen bu evrede, örnekleri analize hazırlamak için santrifüj, alikotlama, dilüsyon, sıralama ve örneklerin uygun yerlere gönderilmesi gibi işlemler yapılır (19,35)

*Pre-preanalitik* ve *doğru preanalitik* evre birlikte ele alındığında; test isteminden analize kadar geçen sürece karşılık gelmekte ve test isteklerinin yapılması, kimlik bilgilerinin doğrulanması, numune alımı ve laboratuvara uygun koşullarda transferi, numunenin laboratuvara kabulü, saklanması ve analize hazırlanışını içeren tüm aşamaları kapsamaktadır.

ISO 15189:2012 standardına göre, preanalitik evre; “klinisyenin isteğiyle başlayan, kronolojik olarak, test istemi, hastanın tanımlanması ve hazırlanması, birincil numunelerin alınması, laboratuvara ve laboratuvar içinde taşınmasını içeren, analiz işleminin başlamasıyla biten işlemler” olarak tanımlanmaktadır (21,22).

**Analitik evre:** Laboratuvara ulaşan örneklerin istenen testler için uygun ön işlemlerden geçirilip analiz edilmesini takiben, sonuçların onaylanmasına kadar geçen süreçtir (37). ISO 15189:2012 standardına göre, analitik evre; “ölçüm aşamasının özelliklerini ve değerini belirleme nesnesine sahip bir dizi işlem” olarak tanımlanmaktadır (22,22).

Laboratuvar test sonuçlarının güvenilirliğini sağlamak için, analitik evrenin tüm aşamalarında, doğruluk (*accuracy*), kesinlik (*presizyon*), duyarlılık (*sensitivite*), özgünlük (*spesifite*) ve doğrusallık (*linearite*) ölçütlerine karşılık gelen kalite kontrol çalışmaları yapılmalıdır (39).

**Postanalitik evre:** Laboratuvar test sonuçlarının onaylanmasından, sonucun hasta yararına kullanımına kadar geçen süreci ifade etmektedir. Analiz işlemleri sonrasında çıkan sonuçların kontrolü, onaylanması, yorumlanması, Laboratuvar Bilgi Sistemi (LBS) ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri (HBYS) adı verilen bilgisayar yazılım otomasyon sistemlerine aktarılması, kritik sonuçların belirlenmesi ve bildirilmesi, gerektiğinde konsültasyon hizmeti verilmesi aşamalarını içerir (37).

ISO 15189:2012 standardı, postanalitik evreyi “sonuçların gözden geçirilmesi, klinik materyallerin korunması ve saklanması, numune (ve atık) imhası ve inceleme sonuçlarının biçimlendirilmesi, yayınlanması, raporlanması ve saklanması dahil, analizi takip eden süreçler” olarak tanımlamaktadır (21, 22).

**Post-postanalitik evre:** Laboratuvarın kontrolü dışında gerçekleştirilen bu aşamada, laboratuvar sonuçları klinisyen tarafından değerlendirilmektedir. Sonuçları alan klinisyen, hastası hakkında yorumunu yapmakta; laboratuvar ve diğer kaynaklardan gelen bilgiler temelinde kararını vermektedir (35).

*Post-postanalitik* ve *postanalitik* evreler birlikte değerlendirildiğinde; bir kısmı laboratuvar da ve diğer kısmı laboratuvar dışında gerçekleşen bu süreçlerdeki temel hedef, sonuçların doğru ve zamanında raporlanmasıdır (37).

Diğer taraftan, TTS’nin tanımı ve kullanımı evrensel değildir; *preanalitik*, *analitik* ve *postanalitik* gibi temel terimlerin tanımı ve kapsamı bile, yetkililer arasında değişebilmektedir (1). Örneğin, Lippi ve ark (25, 36)’na göre; beş ana alana bölünebilen TTS, *pre-preanalitik* aşama ile başlar (esasen tanı amaçlı testler ile ilgilidir), daha sonra *preanalitik* faz (biyolojik numunelerin toplanması, işlenmesi, taşınması ve depolanması ile birlikte test öncesi hasta hazırlığını içerir) ile devam eder. *Analitik* (numune analizi), *postanalitik* (test sonuçlarının raporlanması) ve son olarak *post-postanalitik* aşama (sonuçların yorumu ve bunu takip eden klinik kararlarla ilgili olarak) ile sona erer. Başka bir ifadeyle, Lippi ve ark (25,36), *pre-preanalitik* aşamayı, sadece “test isteği” olarak değerlendirmektedir.

### 2.3.1. (Geri) Dönüş Süresi (Turnaround Time; TAT)

Laboratuvar sonuçlarının zamanında raporlanması, yetkin bir klinik laboratuvarın temel prensiplerindendir. (Geri) dönüş süresi (TAT); genelde hastadan örneğin alınması ile test sonucunun istemi yapan sağlık servisine raporlanması arasında geçen süre ya da örneğin laboratuvara kabulü ile sonuç raporlama arasında geçen zaman aralığı olarak tanımlanmaktadır (39). Diğer taraftan, amaca yönelik, birçok farklı TAT kavramı da mevcuttur.

Şöyle ki, TAT; çalışılan teste (örneğin: potasyum), önceliğe (acil/rutin), hizmet verilen hasta grubuna (klinik/poliklinik/acil) ve dahil edilen TTS evrelerine göre farklılaşabilse de (19); Lundberg (33) tarafından “*dokuz adım*” olarak tanımlanan TTS’nin, TAT kapsamına alınan evreleri, TAT’ın raporlanmasında en büyük değişiklik kaynağıdır. Örneğin, *Terapötik TAT*, tanı testlerinin istenmesiyle başlayıp, test sonuçlarına dayanan klinik kararların alınmasına kadar geçen süre olarak adlandırılmaktadır (38).

Ancak birçok laboratuvar, laboratuvar dışı adımlar için zamanlama verilerinin mevcut olmadığını savunarak; pratik amaçlara yönelik *laboratuvar TAT* (testin sıralanmasından sonuçların teslimine kadar geçen süre) tanımı yapmaktadır. Laboratuvarlar tarafından yaygın olarak kullanılan *laboratuvar TAT*, kendi içinde *preanalitik*, *analitik* ve *postanalitik* TAT şeklinde de gruplandırılabilir. *Preanalitik* TAT, test talebinden sonraki zamanı içerir ve numunenin kabulü ve taşınması işlemini kapsar; *analitik* TAT, bir sonuç elde etmek için geçen süreyi ve *postanalitik* TAT, analizin tamamlanmasından sonucun raporlanmasına kadar geçen süreyi içerir (38-40).

Analitik aşamadaki çeşitli adımların otomasyonu, elektronik sonuç raporlamasının giderek artması ve kritik değerler için otomatik elektronik uyarı sistemlerinin geliştirilmesi, sonuç raporlama için gereken sürenin azaltılmasına katkıda bulunmuştur. Sonuçlarının hızlı raporlanması, hasta bakımında verimliliği artırdığı gibi, sağlık durumunu etkilemese de, klinisyen ve hasta memnuniyetine katkı sağlamaktadır (19).

TAT, potansiyel olarak TTS’nin tüm evrelerini kapsayabileceğinden, laboratuvar için mükemmel bir performans göstergesi olabilir (1). Bu nedenle TAT; genellikle laboratuvar performansının kilit göstergesi olarak kabul edilmekte ve kalitenin iyileştirilmesi sürecinde, TAT takibinin yapılması önerilmektedir (19, 38).

Yaygın laboratuvar testlerinde, örnek kabulünden sonuç raporlamasına, 60 dakikadan daha az bir % 90 tamamlanma süresi, kabul edilebilir TAT için başlangıç hedefi olarak önerilmektedir (38). Tanı testlerinin klinik etkisi için büyük önem taşıyan TAT, aynı zamanda, analitik doğruluk ve doğru zamanda raporlama gereksinimini de birbirine bağlamaktadır (2).

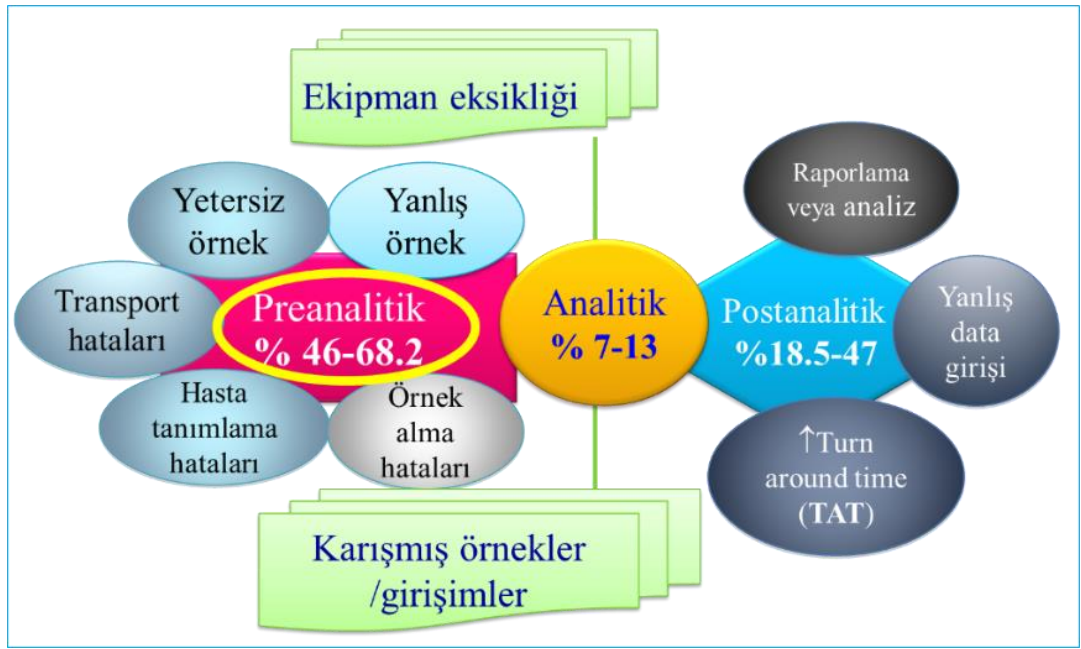
#### **2.4. LABORATUVAR HATALARI**

Klinisyenler laboratuvar analizlerinden kesin ve net bir sonuç beklerler. İstenen testlerin amacı da klinik belirsizliği, en aza indirmektir. Ancak, laboratuvar testleri, klinik karar vermeyi ve yönetilen bakımı olumsuz yönde etkileyebilecek muhtemel hataların oluşmasına yol açabilir (7, 11, 25).

Laboratuvar hataları, laboratuvar sürecinin herhangi bir bölümünde (klinikisyenlerin yaptığı test isteminden sonuçların raporlanıp yorumlanmasına kadar olan süreçte) meydana gelen ve laboratuvar hizmetlerinin kalitesini etkileyebilen eksiklik ya da kusurlar olarak tanımlanmaktadır (10, 25). Bu tanım, *pre*-preanalitik aşamadan *post*-postanalitik aşamaya kadar, TTS'nin tamamını kapsadığından; klinikisyenlerdeki tanı hatalarının esasen veya sadece “*analitik*” olduğu algısını da gidermektedir (36). Laboratuvar hataları, genellikle hastanın sağlık probleminin doğru ve zamanında açıklanamaması veya bu açıklamanın iletilmesinde eksiklik olarak da değerlendirilebilir (7).

Sağlık hizmetlerinde hatalar, hastalar için gerçek veya potansiyel olumsuz sonuçlara yol açtığından endişe vericidir. Genel anlamda bazı laboratuvar hataları, ciddi boyutlarda olabileceği gibi, bazıları da sadece numune tekrarı ile düzelebilecek hatalardır. Bu iki uç arasında dağılan hatalar, yanlış tanı ve tedaviye ya da gereksiz tanı prosedürlerinden doğabilen ağrılara ve hasta memnuniyetsizliğine yol açabilmektedir (10, 12, 41).

Son yıllarda toplanan kanıtlar, çoğu hatanın analitik fazın dışında kaldığını, preanalitik ve postanalitik adımların, hata riskine karşı daha savunmasız olduğunu göstermiştir (19,42). Lippi ve ark (36), TTS'de laboratuvar hatalarının genel sıklığının, yapılan tüm testlerin % 0.31'i kadar olabileceğini ve toplam hata sayısı, TTS'nin farklı aşamalarına göre sınıflandırıldığında; üçte ikisinin preanalitik aşamada ortaya çıkma eğiliminde olduğunu bildirmişlerdir. Plebani (10) de, preanalitik hata oranını % 46-68.2 olarak bildirmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Laboratuvar test sürecinin üç aşamasında hata türleri ve oranları (10)

Diğer taraftan Green (11)'e göre, klinik laboratuvar için, testin preanalitik aşamasında meydana gelen hatalar, toplam laboratuvar hatalarının % 75'ini oluşturabilir. Bunların % 26'sı, gereksiz takip araştırmalarına veya uygun olmayan tedavilere katkıda bulunan, hastanede kalış sürelerinin artmasının yanı sıra sağlık hizmetlerinden memnuniyetsizliği artıran, kısaca hasta bakımını olumsuz etkileyen hatalar olarak değerlendirilirken; yan etki ve yanlış tedavi gibi asıl veya potansiyel hasta zararının % 3-12 oranında meydana geldiği belirlenmiştir (11, 12, 25, 43).

Yapılan farklı çalışmalardan elde edilen sonuçları derleyen Plebani (12) tarafından laboratuvar hatalarının dağılımı, *pre*-preanalitik evrede % 46–68; preanalitik evrede % 3–5; analitik evrede % 7–13; postanalitik evrede % 13–20 ve *post*-postanalitik evrede % 25–46 olarak da bildirilmiştir. Bu verilerden de anlaşılabacağı gibi, preanalitik ve postanalitik evrelerden kaynaklanan ekstraanalitik hatalar, total laboratuvar hatalarının yaklaşık % 80-90'ını oluşturmaktadır (9,12, 36).

#### **2.4.1. Preanalitik Hata**

Preanalitik hata, analitik aşamadan önce oluşan ve numunelerin laboratuvara ulaşmasından önce (*pre*-preanalitik) ve/veya ulaştıktan sonra (*doğru* preanalitik) meydana gelebilecek hatalardır (43) ve test sonucunu etkileyebilecekleri gibi; zaman ve maddi kayıplara da neden olabilirler (44).

*Pre*-preanalitik evrede görülebilen başlıca hatalar arasında; hatalı test istekleri, istem girişi hataları, hatalı kimlik bilgileri tanımlanması, etiketleme hataları, uygun olmayan malzeme kullanımı (tüp, iğne ucu), uzun süreli turnike uygulamaları, yetersiz numune hacmi, uygun olmayan örnek/antikoagülan oranı (pıhtılı örnek), hemoliz, iv infüzyon giden damardan alınan örnekler, açlık/tokluk durumu, uygun olmayan zamanlarda alınan örnekler ve uygun olmayan koşullarda laboratuvara taşınan örnekler, tasnif ve yönlendirme hataları sayılabilir (12, 44, 45). Preanalitik evredeki hata kaynakları, laboratuvar işleyişi içinde sıralama ve yönlendirme, boşaltma, alikotlama, pipetleme ve etiketleme, santrifüjleme (süre ve/veya hız) hatalarıdır. (12).

Diğer taraftan, hatalar, en çok preanalitik evrede görülmekle birlikte, preanalitik hataların tanımlanması zordur; bu evredeki aşamaların büyük kısmının gerçekleştirilmesi ve kontrolü, laboratuvar personelinin sorumluluğunda değildir. Toplanan kanıtlar, klinik servislerde çalışan personelin laboratuvardakilerden önemli ölçüde daha yüksek hata riski altında olduğunu göstermektedir (19). *Pre*-preanalitik evreye ait işlemler, genellikle süreç sahibi tanımlanamadığı ve sorumluluk, laboratuvar ve klinik bölümler arasındaki sınırda/sınırın dışında kaldığı için, değerlendirme ve izleme yetersiz kalmaktadır (4, 42).

Sonuç olarak, süreçlerin çoğunun laboratuvarın doğrudan kontrolü dışında gerçekleşmesi ve hasta, klinisyen, flebotomist ve lojistik personel gibi farklı tarafların katılımı, preanalitik fazın kontrol altında tutulmasını önemli bir sorun haline getirmektedir (12).

Laboratuvar testlerindeki beklenmeyen sonuçların birçoğu, test prosedüründen değil de, birçok preanalitik değişkene bağlı, dış faktörlerden kaynaklandığından (11, 42), tespiti ve düzeltilmesi en zor olan preanalitik hatalar için odaklanma, önlemeye yönelik olmalıdır. Preanalitik hataların önlenmesi, sağlık ekibinin tüm üyeleri arasında, mükemmel bir iletişim ve işbirliği gerektirir (46).

Test öncesi hasta hazırlığının standardizasyonu; birçok potansiyel değişkenlik kaynağını içerdiğinden (25), analizden önce toplama, örnekleme ve işleme prosedürlerinin yanı sıra, test sonucunu doğrudan etkileyebilecek fizyolojik hasta değişkenleri açıkça anlaşılmalıdır (46). Preanalitik evrede sonuçları etkileyebilen preanalitik faktörler; *kontrol edilemeyen* ve *kontrol edilebilen* değişkenler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) ( 45-47).

**Tablo 1.** Laboratuvar Test Sonuçlarını Etkileyen Preanalitik Değişkenler

| Hasta kaynaklı kontrol edilemeyen değişkenler                       |                                                                                                |                   |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 1-Biyolojik varyasyonlar:                                           | Yaş; Cinsiyet; Irk                                                                             |                   |
| 2-Çevresel faktörler:                                               | Rakım (yükseklik); Hava sıcaklığı; Yaşanılan yerin coğrafi konumu                              |                   |
| 3-Uzun dönem döngüsel değişimler:                                   | Mevsimsel etkiler; Menstrüel siklus; Gebelik                                                   |                   |
| 4-Altta yatan tıbbi durumlar:                                       | Obezite; Körlük; Ateş; Şok ve Travma; Transfüzyon ve infüzyonlar                               |                   |
| Hasta kaynaklı kontrol edilebilen değişkenler                       |                                                                                                |                   |
| 1-Beslenme:                                                         | Protein/karbohidrat ağırlıklı beslenme; Yetersiz beslenme; Vejetaryenlik                       |                   |
| 2-Yaşam tarzı:                                                      | Alkol kullanımı; Sigara içimi; Kahve ve çay tüketimi                                           |                   |
| 3-İlaç ve benzerleri                                                | Tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar<br>Uyarıcılar; Bitkisel preparatlar<br>Keyfi ilaç kullanımı |                   |
| 4- Egzersiz ve süreklilik gösteren fizik aktivite (antrenman)       |                                                                                                |                   |
| 5- Uzun süreli yatak istirahati veya ve hareketsizlik               |                                                                                                |                   |
| 6-Sirkadiyen değişim (gün içi değişiklikler)                        |                                                                                                |                   |
| 7-Postür (numune alımı sırasında hastanın dik/yatar durumda olması) |                                                                                                |                   |
| Numune kaynaklı kontrol edilebilen değişkenler                      |                                                                                                |                   |
| Toplama süreci                                                      | Hazırlama (işleme - handling) süreci                                                           |                   |
| • Hastanın açlık/tokluk durumu                                      | • Hemoliz (in vitro)                                                                           | • Güneş ışığı     |
| • Kan alma zamanı ve bölgesi                                        | • Lipemi                                                                                       | • Buharlaştırma   |
| • IV infüzyonların varlığı                                          | • Santrifüj                                                                                    | • Etiketleme;     |
| • Turnike kullanımı                                                 | • İşlem süresi                                                                                 | • Alikotlama      |
| • Tüp ve antikoagülan seçimi                                        | • Ortam sıcaklığı                                                                              | • Taşıma şartları |

Bu nedenle, klinisyenler ve laboratuvar sorumluları; test sonuçlarını yorumlayabilmek için, *kontrol edilebilir* ve *edilemeyen* değişkenlerin, vücut sıvılarının bileşimi üzerindeki etkilerini göz önünde bulundurmalarıdır. Laboratuvar sonuçlarını hasta lehine güvenle kullanmak isteyen hekim, işe hastanın kliniğine uygun testleri istemekle başlamanın yanında, o testi etkileyebilecek “*preanalitik değişkenler*” olarak nitelenen koşulları dikkate alarak, örnek alımını sağlamalıdır. Hastanın kliniği ile uyumsuz laboratuvar sonuçlarının büyük çoğunluğunun nedeni, bu evredeki değişkenlere bağlı olacaktır (45, 46).

*Pre-preanalitik* ve *preanalitik* aşamalar birlikte değerlendirildiğinde, hataların ana kaynağı olarak; hasta hazırlığı, örnek toplama, örnek taşıma, örnek hazırlama ve örnek saklama adımları öne çıkmaktadır (35). Bunların içerisinde de, suboptimal flebotomi uygulaması veya kan toplama sistemlerindeki yanlışlıklar ilk sırada olup, çoğunlukla ihmal, kan tüplerinin uygun olmayan şekilde doldurulması/karıştırılması ve ekzojen sıvılarla kontaminasyondan kaynaklanmaktadır. Tüm bu faktörler daha sonra hemolizli örnekler, yanlış tüplerde toplanan kan, yetersiz kan tüpleri, pıhtılaşmış veya yanlış tanımlanmış örnekler gibi preanalitik sorunların üretilmesine katkıda bulunur (36, 44, 48).

#### **2.4.2. Analitik Hata**

Laboratuvar testinin en karmaşık bileşeni olarak kabul edilen analitik aşamada yüksek hata oranı beklentisi, yaygın bir varsayımdır. Analitik evrede, teknolojik gelişmelerle birlikte, otomasyon sistemlerinin kullanıma girmesi; beklentilerin aksine, analitik hata oranını azaltmaktadır (31, 46).

Analitik yöntemlerin standardizasyonundaki gelişmeler, otoanalizörlerin erken uyarı veren programlarla birleştirilmesi, iç ve dış kalite kontrol programları sayesinde, analitik süreçlerden kaynaklanan hatalar, preanalitik süreçlere göre azalmıştır (10, 12, 19). Son on yılda analitik hata oranlarındaki dramatik düşüş, en azından kısmen, analitik sürecin yönetimi için kalite spesifikasyonları ve indikatörlerin geliştirilmesi ve uygulanmasına bağlanmaktadır (31). Ancak, analitik süreçte “*sıfır hata*” düzeyine, henüz ulaşılmış değildir (47).

Bu evredeki başlıca hata kaynakları; cihazların günlük, haftalık ve aylık bakım programlarının aksatılması, cihaz kalibrasyonlarının zamanında yapılmaması, ekipman arızası, yetersiz ya da yanlış hacimde numune kullanılması, çalışma için gerekli sıcaklık, nem, havalandırma gibi ortam şartlarının sağlanmaması, çalışma öncesi ve sırasında iç kalite kontrol takibinin yapılmaması, hemoliz gibi girişimsel kaynakların bulunması, miadı geçmiş malzeme kullanılması, test prosedürlerine uyulmaması ve deneyimsiz personel şeklinde sıralanabilir (37, 41, 47).

Doğruluk (*accuracy*), hassasiyet (*precision*), duyarlılık (*sensitivity*), özgüllük (*specificity*) ve doğrusallık (*linearite*) gibi, metodun performans spesifikasyonlarının belirlenmesi ve doğrulanması aşamaları ve kalite kontrolü ile belirlenemeyen arıza, laboratuvar testinin analitik aşamasında oluşabilecek diğer hata alanlarıdır (37). Ek olarak, analitik girişimler nedeniyle reddedilen numuneler; zaman, işçilik ve sarf malzeme kaybına yol açarak maliyette artışa da neden olmaktadır (41, 47).

#### **2.4.3. Postanalitik Hata**

Postanalitik evrede görülebilecek başlıca hata kaynakları; sonuçların raporlanması ve yorumlanmasında yapılan hatalar ve diyalog hataları şeklinde üç ana başlıkta toplanabilir.

*Raporlama hataları*; analitik verilerin hatalı doğrulanması, gecikmiş (yüksek TAT) ya da hiç raporlanmamış sonuçlar, elle yazılan sonuçlarda aktarım hataları ya da okunaksız raporlar, kritik değerlerin bildirim hataları, yanlış hasta kimliği, yanlış veri girişi, sonuçların telefonla verilmesi, bilgisayar yazılım sistemleri (HBYS ve LBS) arasında uyumsuzluk, raporlarda test sonuçlarıyla ilgili referans değerlerinin belirtilmemesi ve raporlarda hasta ve numuneyle ilgili özelliklerin verilmemesi şeklinde sıralanabilir (12, 19, 37, 38).

*Sonuçların yorumlanmasında yapılan hatalara* örnek olarak; hastalar arasında bazı muhtemel fizyolojik ve bölgesel farklılıkların göz ardı edilmesi, aynı hastaya ait mevcut sonuçlarla karşılaştırma (*delta-check*) yapılmaması, başka laboratuvar veya bölgelerin ya da başka ülkelerin referans değerlerinin dikkate alınması verilebilir (19).

*Diyalog hataları* arasında, klinisyenin şüpheli/yanlış bulduğu sonuçları laboratuvara haber vermemesi, laboratuvar sorumlularının eleştiri kabul etmemesi ve klinisyen ile laboratuvar arasında diyalog eksikliği sayılabilir (19).

Birlikte değerlendirildiğinde; postanalitik aşamada kaliteyi etkileyen en önemli faktör, özellikle raporlamanın zamanlaması, anormal test sonuçlarının bildirilmesi ve ilgili bilgilerin raporlar ve yorumlar yoluyla sunulması ile ilgili olarak, laboratuvar uzmanları ve klinisyenler arasındaki zayıf iletişimidir. İletişimdeki aksaklıklar, hasta güvenliğini tehlikeye atan hataların ortaya çıkmasına ve kaynakların verimsiz kullanılmasına neden olmaktadır. Şöyle ki, rapordaki bilgilerin klinisyen tarafından yanlış anlaşılması, diğer faktörlerin yanı sıra, ciddi bir hastalığın tedavisini geciktirebilir ve sonuçları değiştirebilir (19).

Ayrıca, rapor biçimlendirme sırasında da hatalar ortaya çıkabilir. Yapılan araştırmalar, laboratuvar raporlarında verilen çoğu yorumun kabul edilebilir olmasına rağmen, bazılarının uygunsuz veya yanıltıcı olduğunu ve yanlış varsayımlara yol açabileceğini göstermiştir. Sonuçların doğru yorumlanması hasta sonuçları için çok önemlidir. Ölçüm birimleri eksik ya da uygun olmayan raporlar, sonuçların yanlış yorumlanmasına ve/veya hayati bilgilerin hafife alınmasına yol açabilir. Raporlarda yapılması gereken yorumların amacı; özellikle dinamik veya nadir test sonuçları rapor edildiğinde; önemli anormallikler mevcut olduğunda ve/veya analitik veya preanalitik faktörlerin yorumlamayı tehlikeye sokabileceği durumlarda, klinisyenlerin karmaşık verileri yorumlamasına yardımcı olmaktır (19)

#### **2.4.4. Post-postanalitik hata**

Geciken laboratuvar raporlarına tepki, yanlış yorumlama, uygun olmayan/yetersiz takip planı veya uygun konsültasyon kararının alınmaması, laboratuvar bilgilerinin tamamının kullanılmadığını göstermektedir. Son 30 yılda yapılan birçok çalışma, klinisyenlerin rutin test sonuçlarının % 25 – 60'ını görmezden geldiğini veya göz ardı ettiğini; acil servis tarafından talep edilen test sonuçlarının % 45'ine hiçbir zaman ulaşılmadığını belirlemiştir (35).

#### **2.4.5. Laboratuvar Hataları Sınıflandırma Sistemi (LHSS<sup>TR</sup>)**

SKS-Hastane kapsamında, laboratuvar süreçlerinden kaynaklanan hatalar sınıflandırılarak kodlanmakta (Laboratuvar Hataları Sınıflandırma Sistemi; LHSS<sup>TR</sup>) ve bir laboratuvar standardı (SBL15) olarak tanımlanmaktadır (5). LHSS<sup>TR</sup>, laboratuvar süreçlerinde gerçekleşen tıbbi hatalar ve ramak kala olayların kodlanmasını kolaylaştırmak ve standardize etmek amacıyla geliştirilen bir ulusal sınıflandırma sistemidir. Biyokimya laboratuvar birimlerinde karşılaşılabilecek hatalar, kodlarıyla birlikte, Tablo 2'de listelenmiştir.

### **2.5. HEMOLİZ ve DİĞER GİRİŞİMLER**

Pek çok laboratuvar test sonucunu etkileyen endojen bileşenler; hemoglobin, bilirubin ve lipidlerdir (27). Rutin laboratuvar tanılarında başlıca preanalitik hata nedeni olan hemolizin yanı sıra (15); bilirubin veya lipidler de, birçok laboratuvar testini etkileyerek yanlış tıbbi karara yol açabilen en yaygın hata nedenleri arasındadırlar (4, 28, 49). Yüksek serum bilirubin (ikter) veya lipid düzeyleri, bazı testlerde absorbans ölçümlerini engelleyebilen bulanıklığa neden olabilirler. Bu tür yükselmeler, akut/kronik karaciğer hastalığı, biliyer siroz, alkolizm veya birçok ilaca fizyolojik bir cevap şeklinde çeşitli koşullarda görülebilir (50).

**Tablo 2.** Laboratuvar Hataları için Hatalı İşlem Kodu Tablosu

| PREANALİTİK HATALAR                          | kod | ANALİTİK HATALAR                         | kod |
|----------------------------------------------|-----|------------------------------------------|-----|
| ▶Hatalı test istemi                          | L01 | ▶Miadı geçmiş kit tespiti                | L30 |
| ▶Test isteminde eksik/yanlış bilgi           | L02 | ▶Miadı geçmiş malzeme tespiti            | L31 |
| ▶Kayıtsız numune                             | L04 | ▶İsteği yapılan malzeme/kit gelmemesi    | L32 |
| ▶Hatalı kayıt                                | L05 | ▶Yanlış malzeme /kit gelmesi             | L33 |
| ▶Yanlış hastadan numune alınması             | L06 | ▶Malzeme transferinin uygun olmaması     | L34 |
| ▶Hatalı kimliklendirilmiş numune             | L07 | ▶Malzemenin uygun Saklanmaması           | L35 |
| ▶Kaybolan numune                             | L08 | ▶Laboratuvar ortam ısısının uygunsuzluğu | L36 |
| ▶Tekrar alınan numune                        | L09 | ▶Cihaz bakımlarının yapılmaması          | L37 |
| ▶Hatalı numune kabı/tüpü                     | L10 | ▶Cihaz arızası                           | L39 |
| ▶Boş numune kabı/tüpü (içinde numune yok)    | L11 | ▶Cihaz pipetasyon hatası                 | L40 |
| ▶Miadı geçmiş tüplere alınan numune          | L12 | ▶Numunenin yetersiz homojenizasyonu      | L41 |
| ▶Barkodsuz numune                            | L13 | ▶Test çalışma prosedürlerine uyulmaması  | L42 |
| ▶Alınamayan numune nedeniyle kayıt iptali    | L14 | ▶Uygunsuz dış kalite kontrol             | L44 |
| ▶Uygunsuz alınmış numune                     | L15 | ▶Uygunsuz kalite kontrol ile çalışılması | L45 |
| ▶Yetersiz numune                             | L16 | ▶İç kalite kontrol çalışılmaması         | L46 |
| ▶Hemolizli numune                            | L17 | ▶Uygunsuz inkübasyon sıcaklığı           | L47 |
| ▶Pıhtılı numune                              | L18 | ▶Uygunsuz inkübasyon süresi              | L48 |
| ▶Lipemik numune                              | L19 | ▶Uygunsuz boyama tekniği                 | L49 |
| ▶İkterik numune                              | L20 | ▶Uygunsuz dilüsyon                       | L50 |
| ▶Numunenin fiksatif içinde gönderilmemesi    | L21 | ▶Uygunsuz solüsyon kullanılması          | L51 |
| ▶Numune alma zamanının kaydedilmemesi        | L22 | POSTANALİTİK HATALAR                     |     |
| ▶Laboratuvara teslim edilmeyen numune        | L23 | ▶Sonucun yanlış değerlendirilmesi        | L52 |
| ▶Uygunsuz transfer koşulları                 | L24 | ▶Hatalı teknik onay                      | L53 |
| ▶Maksimum numune transfer süresinin aşılması | L25 | ▶Sonuçların sisteme hatalı girilmesi     | L54 |
| ▶Numunelerin karışması                       | L26 | ▶Hatalı rapor                            | L55 |
| ▶Reddedilmesi gereken numunenin kabulü       | L27 | ▶Hasta raporlarının kaybedilmesi         | L56 |
| ▶Otomasyon arızası                           | L28 | ▶Zamanında verilmeyen sonuç              | L57 |
| ▶Uygunsuz saklanmış numune                   | L29 | ▶Panik değerin geç bildirilmesi          | L58 |

**2.5.1. Hemoliz (LHSS<sup>TR</sup>: L17)**

Klasik olarak hemoliz; kandaki eritrositlerin yapı bütünlüğünü kaybedip parçalanmasıyla, başta hemoglobin (Hb) olmak üzere, lökosit, trombosit ve endotel gibi intraselüler bileşenlerin, hücre dışı alana salınması (15) ve numune hemolizi; serum veya plazmada değişken miktarda hücresiz Hb bulunması olarak tanımlanmaktadır (51).

Serbest ve ölçülebilir "normal" Hb konsantrasyonu; geleneksel olarak serumda 0.22 – 0.25 g/L ve plazmada 0.10 – 0.13 g/L arasında değişmektedir (51, 52). Hemoliz; yüksek bilirubin içermeyen ve ikterik olmayan örneklerde, serum veya plazmanın renginden anlaşılabılır (15). Kan örneklerinde "patolojik" hemoliz eşiğine dair kesin bir kanıt bulunmamasına rağmen; serbest Hb  $\geq 0.5$  g/L değerinin, hemolizden en çok etkilenen potasyum, LDH ve AST gibi testler için, klinik olarak anlamlı olabileceği kanısına varılmıştır. Bu eşik değeri (*cut-off*), flebotomi pratiğini izlemek için de kullanılmaktadır (51). Diğer taraftan, santrifüjü takiben serum veya plazma örneklerinde gözle görülebilen hemoliz, bazı laboratuvarlarda daha yüksek ya da daha düşük değerlerde tanımlanabilmektedir (43).

Hemoliz; *in vivo* veya *in vitro* (sahte) olabilir ve laboratuvar testlerinin doğruluğunu ve güvenilirliğini etkileyen en istenmeyen bir durumdur (50). Hemoliz vakalarının % 2-3'ünü oluşturan, korpüsküler veya ekstra-korpüsküler olabilen *in vivo* hemoliz; kalıtsal, kazanılmış ve iyatrojenik durumlar dahil, 50'den fazla nedenle ortaya çıkabilir. Başlıca *in vivo* hemoliz nedenleri arasında; metabolik bozukluklar (otoimmün hastalık, hemolitik anemi, hemoglobinopati, enzim defekti, karaciğer hastalıkları), transfüzyon reaksiyonları, yanıklar, ağır enfeksiyonlar ve sepsis, kimyasal (ilaç) ve fiziksel (mekanik kalp kapakçıkları) ajanlar sayılabilir (53).

***In vivo*** hemoliz, sağlık çalışanlarının tekniğine bağlı değildir. *In vivo* hemoliz şüphesi bulunan numunelerin reddedilmesi, hastanın takip ve tedavisini geciktirebileceğinden; laboratuvar, *in vivo* hemoliz açısından klinisyeni uyarmalıdır. Literatürde, *in vivo* hemolizlerin % 44'ünde laboratuvar uyarısıyla klinik tanıya gidildiği bildirilmektedir (53).

***In vitro*** hemoliz; nispeten fragil olan eritrositlerin travmaya uğramaları sonucu parçalanması; kan alma, örnekleme, taşıma, depolama, santrifüj ve test için hazırlık dahil, preanalitik fazın tüm aşamalarında gerçekleşebileceğinden; çok daha yaygın olarak görülür (51, 53, 54). Şöyle ki, klinik laboratuvarların verilerine göre, uygun olmayan ve reddedilen numunelerin % 40-70'inden sorumlu tutulan hemoliz; yetersiz örnek, pıhtılaşmış örnek ve hatalı örnek gibi diğer birçok preanalitik hatadan beş kat daha fazla sıklıkta görülmekte ve tek başına hemolizli örnek prevalansı % 3.3 olarak bildirilmektedir (48, 49, 55).

*In vitro* hemoliz nedenleri, prevalansı, girişim etkileri, ölçümü ve çözümler, CLSI (27, 28) tarafından yayımlanan kılavuzlarda tanımlanmıştır. Hemolize yol açan faktörler; hastanın durumu (fragil damarlar), örnekleri toplayan kişilerin becerisi (eğitim) ve lokal çevre şartları (sıcaklık, transport süresi) gibi faktörlere bağlı olarak değişmekle beraber; hemolizle ilgili veriler, hemolizin büyük oranda laboratuvarın kontrolü dışındaki alanlardan kaynaklandığını göstermektedir (27). Hemolize yol açan başlıca nedenler, Tablo 3'te gösterilmiştir (50, 53).

#### ***Flebotomi tekniği:***

CLSI (56) tarafından yayımlanan flebotomi, arteriyel ve kapiller kan alımı prosedürleri, sürekli olarak güncellenmekte ve böylece örnek tipleri, standardize edilmiş koşullar altında, güvenli bir şekilde alınmaktadır. Özellikle, acil, yoğun bakım ve doğum bölümlerinde olan kateterize edilmiş hastalarda veya yenidoğan, çocuk, geriatri ve onkoloji hastaları gibi küçük ve fragil damarlara sahip kişilerde, kan numuneleri alınırken, uygulamalar ve prosedürler dikkatlice incelenmelidir (15).

**Tablo 3. Hemolize Yol Açan Faktörler**

| ☪ Flebotomist/personel kaynaklı         |                                                 |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------|
| ▪ Bilgi eksikliği                       | ▪ Tecrübe-pratik yapma-eksikliği                |
| ☪ Flebotomi tekniği                     |                                                 |
| ▪ Kateter, iv kan alımı                 | ▪ Flebotomide kullanılan antiseptik             |
| ▪ Kılcal damardan kan alımı             | ▪ Kan toplama tüpünün seçimi                    |
| ▪ Damara girme yeri                     | ▪ Kan/antikoagülan oranı (az/çok doldurulmuş)   |
| ▪ İğne çapı                             | ▪ Aşırı karıştırma ve kuvvetli inversiyonlar    |
| ▪ Uzamış turnike uygulaması             | ▪ Tüplerin yeterince karıştırılmaması           |
| ▪ Flebotomistin aşırı güç uygulaması    | ▪ Kanın enjektörden tüpe kuvvetli aktarılması   |
| ☪ Numune transportu                     |                                                 |
| ▪ Acil/yoğum bakım ünite kanları        | ▪ Kurye Taşımacılığı                            |
| ▪ Dikey veya yatay taşınan tüpler       | ▪ Taşıma Süresi                                 |
| ▪ Pnömatik tüp sistemi ile taşıma       | ▪ Taşıma sırasında ve santrifüj öncesi sıcaklık |
| ☪ Numunelerin laboratuvarında işlenmesi |                                                 |
| ▪ Aşırı sıcak ortamda santrifüj         | ▪ Toplama ve santrifüjleme arasındaki süre      |
| ▪ Yüksek santrifüj hızı                 | ▪ Zayıf separatör bariyer bütünlüğü             |
| ▪ Santrifüjleme süresi                  | ▪ Numunenin yeniden santrifüjlenmesi            |
| ☪ Örneklerin saklanması                 |                                                 |
| ▪ Analiz sonrası saklama sıcaklığı      | ▪ Saklama süresi                                |

Yapılan çalışmalar, kalıcı kateterlerden veya iv başlangıcında toplanan numunelerde hemolizin daha çok olduğunu ve kan numunelerini venipunktür yoluyla toplamak suretiyle hemolizin azaltılabileceğini göstermektedir. Kılcal damarların aşırı sıkılması, hidrolik basınç artışına ve numunenin hemolizine neden olabilir. Ayrıca, kesi derinliğinin kontrol edilmediği manuel bir lansetin kullanılması da hemolize yol açabilir (27, 46).

Uygun olmayan ya da kirli/ıslak malzeme (tüp, iğne ucu) kullanılması da hemolize yol açabilir. Hastadan ne kadar hacimde kan alınacağı belirlenmeli, istenen testler için uygun sayıda ve türde tüp ve uygun iğne seçilmelidir. İğne numarası (çapı) çok büyük (örneğin 18G) olduğunda; kan damardan daha hızlı ve daha kuvvetli geleceğinden, hemolize ve damarın bozulmasına neden olabilir. Çap çok küçük (25G) olduğunda; eritrositler aşırı aspirasyon kuvvetiyle yırtılabilir. Kanın, büyük kuvvet altında son derece küçük bir açıklıktan geçmesi, eritrosit duvarının kaymasına neden olabilir. Bu nedenle, damar boyutuna, konumuna ve hasta durumuna uygun bir iğne çapı seçilmelidir. İğnenin ileri veya geri konumlandırılması, birkaç kez problama yapılması da hemolizle ilişkilendirilmektedir (47, 50).

Kullanılan tüp tipi, özellikle bazı fizyopatolojik durumlarda, kimyasal/fiziksel etkilerden dolayı hemolize neden olabilir. Kullanım kolaylığı ve düşük kontaminasyon riski nedeniyle; vakumlu tüpler, enjektörlere tercih edilmektedir. Hastanın damarına bağlı olarak, vakumu uygun tüpler seçilmeli; miadı dolmuş tüplerin vakumu azalabileceğinden, tüplerin son kullanma tarihi kontrol edilmelidir (50, 56).

Kan alımında, antekubital bölgedeki damarlar tercih edilmektedir. El damarları gibi antekubital alana alternatif bölgeler çok fragil olduğundan, kolayca travmatize olabilirler. Bu nedenle; 22G veya 23G iğne kullanılmalıdır. Hematom varlığında toplanan örnekler hatalı test sonuçlarına neden olabileceğinden, hematomdan mümkün olduğunca uzak bir venipunktür yapılması önerilmektedir (56).

Küçük çocuklarda hemoliz oranının yüksek olmasının nedeni, öncelikle küçük çaplı iğne kullanılması gereken damarlarından kaynaklanır; ayrıca sık karşılaşıldığı gibi, antekubital ven dışında alınan kan örneklerinde de hemoliz olabilir. Çocuk hastalarda, her kan alımında gerekli kan miktarını sınırlamak, özellikle önemlidir (56).

Antiseptik amaçlı kullanılan alkol, tamamen kurumadan damara girildiğinde, eritrositlerin yırtılmasına neden olabilir. Ayrıca alkolün tamamen kuruması, hastaya daha az yanma ve ağrı verir. Kanın herhangi bir şekilde suyla temas etmesi de hemolize yol açacaktır (53).

#### ***Turnike kullanımı:***

Turnike süresinin uzaması, interstisyel sıvının dokuya sızmasına ve hemokonsantrasyona neden olacaktır. Osmotik basınç, eritrositlerin yırtılmasına yol açacak kadar etkileyebilir. Turnike ilk yerleştirmeden en geç bir dakika sonra serbest bırakılmalıdır (56).

Kan alınırken, flebotomist tarafından uygulanan *aşırı güç* (doku travması) ve/veya kan toplama düzeneklerindeki dirsekler, hemolize yol açabilir. Şırınga transferi önerilmese de, kan toplama işlemi sırasında piston çekilirken ya da kan şırıngadan tüpe aktarılırken, fazla kuvvet uygulanması, eritrositlerin parçalanmasına neden olabilir. Boşaltma sırasında iğne çıkarılmalı ve kan püskürtülmemelidir (56).

Aşırı miktarda katkı (EDTA, potasyum oksalat gibi) içeren tüpler de, eritrositlerin parçalanmasına neden olabilir. Bu nedenle, tüpler doğru kan/antikoagülan oranı sağlayacak şekilde doldurulmalıdır. Diğer taraftan kanla yeterince karıştırılmayan katkı maddeleri, eritrositlerin yırtılmasına ve mikropıhtıların oluşumuna yol açabilir (53, 56).

Kan alımını takiben, katkı maddeli tüplerde aşırı karıştırma veya kuvvetli inversiyonlar, eritrositlerin patlamasına neden olabilir. Tüpler nazıkçe, üretici tarafından önerilen sayıda inversiyonla karıştırılmalı, kesinlikle çalkalanmamalıdır. Diğer taraftan, pıhtı aktivatörü içeren plastik serum tüpleri ve jel bazlı tüpler, aktivatörü kanla karıştırmak ve numunenin tamamen pıhtılaşmasını sağlamak amacıyla, beş kez altüst edilmelidir (50, 56).

#### ***Numune transportu:***

Kan alındıktan sonraki en önemli süreç, örneğin doğru, güvenli ve korunaklı bir şekilde laboratuvara ulaştırılmasıdır. Kan alınmış tüpler; tam pıhtı oluşumunu teşvik etmek, tüplerin çalkalanma/sallanmasını azaltmak, kontaminasyonu ve hemolizi önlemek amacıyla, dik pozisyonda tutulmalı ve taşınmalıdır (47).

**Kurye Taşımacılığı** sırasında kan örnekleri; aşırı sıcaklık ve uzun sürede teslim gibi uygun olmayan yöntemlerle taşınıyor olabilir (56).

**Pnömatik tüp sistemi (PTS) ile taşıma:** PTS, hastanelerde kan örneklerinin laboratuvara taşınması için, yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Günümüzde hastanelerde kullanılan PTS'lerde, birbirine ağ sistemiyle bağlanmış birçok istasyon arasındaki taşıyıcı platformla istenilen rotada hareket imkanı sağlanmaktadır. Başlangıç noktasından durma noktasına kadar olan rota ve diğer istasyonlar arasındaki entegrasyon, bilgisayar sistemiyle belirlenmekte ve sistem, kullanıcıların komutuyla çalışmaktadır (57).

PTS, hastanelerde kan örneklerinin laboratuvara taşınmasında, yaygın kullanılan bir yöntemdir. PTS'lerde, birbirine ağ sistemiyle bağlı birçok istasyon arasındaki taşıyıcı platformla istenilen rotada hareket imkanı sağlanmaktadır. Başlangıçtan durma noktasına kadar olan rota ve diğer istasyonlar arasındaki entegrasyon, bilgisayar sistemiyle belirlenmekte ve sistem, kullanıcıların komutuyla çalışmaktadır (57).

PTS ile gerçekleşen hızlı taşıma, laboratuvar personelinin zaman kaybını azalttığı gibi, TAT'ın iyileşmesine de katkı sağlamaktadır. Buna karşılık, PTS'nin neden olduğu *in vitro* hemolizin, önemli klinik bir etkiye sahip olmasa da, potasyum, LDH ve AST gibi bazı biyokimya parametrelerini ve hematoloji ve koagülasyon testlerini etkilediği gösterilmiştir (57).

PTS ile taşıma sırasında oluşan hemoliz; sistemin hızlanma ve/veya yavaşlamasına, uzunluğuna, açılara ve tüplerin yetersiz/uygunsuz yastıklanmasına (iç tamponlama) bağlı olabilir. Jel bariyeri olmayan düz serum örnekleri, hemolize karşı, diğer örnek türlerine göre daha duyarlı olabilir (58).

#### **Taşıma Süresi:**

Uzun süre eritrositlerle temasta bulunan serum veya plazma örneklerinde hemoliz olabilir. Tam kan örneklerinin iki saatten fazla 2°C ila 8°C arasında tutulması, hemolize yol açabilir. Aksi belirtilmediği sürece, serum/plazma, iki saat içerisinde hücrelerden ayrılmalıdır. Serum/plazma ve kan hücreleri arasında bir bariyer oluşturmak için, tercihan jel bazlı ayırıcı tüpler kullanılmalıdır (56).

#### **Taşıma sırasında ve santrifüj öncesi sıcaklık:**

Özellikle yüksek sıcaklıklarda ve donmuş tam kan örneklerinde, eritrositler parçalanır. Tam kan, serum veya plazması ayrılmadan, asla dondurmamalıdır. Numunenin “buzda” taşınması gerekiyorsa, numuneyi tutarlı bir sıcaklıkta (2–8°C) muhafaza etmek için, buz bulamacı (buz ve su karışımı) kullanılmalıdır. Her ne pahasına olursa olsun, yüksek sıcaklıklara (doğrudan güneş ışığı dahil) maruz kalmaktan kaçınılmalıdır (53, 56).

### ***Numunelerin laboratuvarda işlenmesi:***

Kaliteli bir örnek için, hücreleri plazma veya serumdan uygun şekilde ayırmak gerekir. Kan örneklerinin pıhtı oluşmadan santrifüjlenmesi ya da kan alımından santrifüj aşamasına kadar geçen sürenin uzaması da, hemolizle sonuçlanabilir.

Yüksek ya da 4°C altında ve uygunsuz hız ve uzun süre yapılan santrifüj sırasında, eritrositler parçalanabilir. Doğru santrifüj ayarları için, rotorun yarıçapı kullanılarak, nispi santrifüj kuvveti (*RCF*; g) ya da dakikada devir sayısı (*rpm*) hesaplanmalıdır. Plazma/serum için, 1000–1200 g'de 10–15 dakika santrifüj yeterlidir. Trombositler için, 2000–3000 g'de 15–30 dakika santrifüjleme gerekir. Santrifüj, genellikle 20°–22°C'de yapılmakla birlikte; sıcaklık artışında bozulabilecek analitler, 4°C'de santrifüjlenmelidir (50).

Serum/plazma eldesi için separatör jel içeren tüp kullanıldığında, jel ve numune arasında düz bir arayüz elde etmek için; kova rotor düzeninde santrifüj kullanılmalıdır. Sabit açılı rotor, otoanalizörlerdeki örnekleme işlemine müdahale edebilecek eğimli bir arayüzle sonuçlanır. Jelin uygun tabakalanmasını sağlamak için, santrifüj oda sıcaklığında yapılmalı; düşük sıcaklıkta jelin ayırıcılığı gerçekleşmeyebilir ya da santrifüjleme sırasında artan sıcaklıklar, jeli bozabilir. Ayrıca, santrifüjü takiben, serum veya plazmanın hücrelerle uzun süre temas etmesi ya da analiz öncesi yeniden santrifüjlenmesi sırasında, eritrositler tekrar serum/plazma ile temas halinde olacak ve parçalanmış hücreler serum/plazma içinde dağılacaktır (56).

### ***Numunelerin saklanması:***

Uzun süre depolama sonrası, analizden önce yeniden santrifüjleme gerektiğinde; sadece serum veya plazma alikotları santrifüjlenmelidir. Jel bazlı ayırıcı tüpler, ikinci bir santrifüjleme aşamasına tabi tutulduğunda, jel bariyeri açılabilir ve serum veya plazma, eritrositler ile temas edebilir (56).

### **2.5.2. Hemoliz girişim mekanizmaları**

Hemoliz, çeşitli biyolojik ve analitik nedenlerle laboratuvar testlerinin güvenilirliğini önemli ölçüde etkileyebilir (15). IFCC (13) tarafından, “*analitik girişim*”, kendi başına ölçüm sisteminde sinyal üretmeyen bir örnek bileşenin, neden olduğu sistematik ölçüm hatası” olarak tanımlanmaktadır. Ek bir tanım, “analitik sistemde bulunan bir maddenin, ölçülen değerin gerçek değerden sapmasına neden olması” olarak da yapılabilir (15). Hemolizden kaynaklanan girişimler; lizisin derecesi, analitin doğası, yöntemin özgüllüğü (analitik teknik) ve ölçüm yapılan cihaza bağlı gibi görünse de, birçok laboratuvar sonucunun bu girişimlerden ciddi şekilde etkilenebileceği bildirilmiştir (48, 52).

Hemoliz, yol açtığı biyolojik (*yalancı yüksek ve düşük değerler*), spektral ve kimyasal interferans mekanizmalarıyla test sonuçlarını etkilemektedir (Tablo 4) (15, 52).

**Tablo 4.** Hemolizden Kaynaklanan Bazı Girişimler

| BİYOKİMYASAL PARAMETRELER     |       |                      |                         |          |                      |
|-------------------------------|-------|----------------------|-------------------------|----------|----------------------|
| Testler                       | Sapma | Nedeni               | Testler                 | Sapma    | Nedeni               |
| ▪ LDH                         | ↑     | Selüler salınım      | ▪ Alkalen fosfataz      | ↓        | Analitik interferans |
| ▪ ALT; AST;                   | ↑     |                      | ▪ Bilirubin (neoatal)   | Değişken |                      |
| ▪ Asit fosfataz               | ↑     |                      | ▪ Bilirubin (total)     | ↓        |                      |
| ▪ Magnezyum;                  | ↑     |                      | ▪ Ürik asit             | ↓        |                      |
| ▪ Fosfor                      | ↑     |                      | ▪ Kolesterol            | ↓        |                      |
| ▪ Potasyum                    | ↑     |                      | ▪ Trigliserid           | ↓        |                      |
| ▪ Üre, amonyak                | ↑     |                      | ▪ GGT                   | ↓        |                      |
| ▪ Demir                       | ↑     | Analitik interferans | ▪ Glukoz                | ↓        | Dilüsyon             |
| ▪ Lipaz                       | ↑     |                      | ▪ Sodyum                | ↓        |                      |
| ▪ CK, CK-MB                   | ↑     |                      | ▪ Klorür                | ↓        |                      |
| ▪ Kreatinin                   | ↑     |                      | ▪ Albümin               | ↓        |                      |
| IMMUNOASSAY – HORMON TESTLERİ |       |                      |                         |          |                      |
| Testler                       | Sapma | Nedeni               | Testler                 | Sapma    | Nedeni               |
| ▪ PSA                         | ↑     | Analitik interferans | ▪ Nöron spesifik enolaz | ↑        | Selüler salınım      |
| ▪ Troponin I                  | ↑     |                      | ▪ Folat                 | ↑        |                      |
| ▪ Troponin T                  | ↓     |                      | ▪ Adrenokortikotropin   | ↓        | Proteoliz            |
| ▪ Kortizol                    | ↓     |                      | ▪ Gastrin               | ↓        |                      |
| ▪ Testosteron                 | ↓     |                      | ▪ Glukagon              | ↓        |                      |
| ▪ Vitamin B12                 | ↓     |                      | ▪ İnsülin               | ↓        |                      |
| ▪ Haptoglobin                 | ↓     |                      | ▪ Parathormon           | ↓        |                      |
| ▪ Homosistein                 | ↓     |                      | ▪ Kalsitonin            | ↓        |                      |

**Yalancı yüksek değerler:** Hemoliz varlığında eritrositlerin içeriği serum/plazmaya karıştığından; intraselüler eritrosit konsantrasyonu yüksek olan analitlerin serum/plazma konsantrasyonları, anormal yüksek bulunur. Şöyle ki, LDH, AST, ALT, aldolaz ve asit fosfataz aktiviteleri ile total protein, üre, amonyak, folat, potasyum, magnezyum, fosfat düzeyleri yükselir. Hemoliz sırasında, eritrositlerin yanı sıra, trombosit içeriğinin de açığa çıkmasıyla; potasyum, asit fosfataz, nöron spesifik enolaz (NSE) düzeyleri daha da çok artmaktadır. Hemolizli bir numunede, özellikle LDH 160 kat, AST 40 kat, folat 30 kat, potasyum 22-25 kat, fosfat 20 kat ve magnezyum üç kat daha fazla olabilir (27, 47).

**Yalancı düşük değerler:** Eritrosit içeriğinin plazma/seruma karışması, hacim artışına, dolayısıyla ekstraselüler ortamda daha yüksek oranda bulunan analitlerin dilüsyonuna neden olmaktadır. Sodyumun yanı sıra, klorür, glukoz ve albümin düzeyleri, olduğundan daha düşük ölçülür (15).

**Spektral interferans:** Hb, visibl ve uv spektruma yakın ışığı absorbladığından, özellikle Hb'nin güçlü absorbsiyon gösterdiği 415, 540 ve 570 nm dalga boylarında yapılan laboratuvar ölçümlerinde; optik absorbsiyonda artış veya kör değerindeki bir değişiklik nedeniyle, yöntem ve analitlerin konsantrasyonuna bağlı olarak spektrofotometrik girişimler olabilmektedir (15, 52).

Bu girişimler nedeniyle kolesterol, trigliserid (TG), kreatin kinaz (CK) ve CK-MB düzeyleri artarken; insülin, albümin ve bilirubin düzeyleri azalmaktadır. Demir, lipaz ve gama-glutamilttransferaz için hemoliz girişimi, muhtemelen spektral örtüşme ve hemolizat ile reaksiyon bileşenleri arasındaki kimyasal reaksiyondan kaynaklanmaktadır. Alkalen fosfataz aktivitesindeki azalma, alkali ortamda reaksiyon sırasında genellikle Hb'nin denatürasyonuna atfedilebilir. Yenidoğanların kapiller topuk numunelerinde, normal bilirubin düzeylerinde pozitif bir yanlılık ve orta/yüksek bilirubin düzeyinde negatif bir sapma olduğu tanımlanmıştır (15).

Fotometrik yöntemlere göre, immün yöntemlerde hemoliz girişimlerinin daha az olduğu bildirilmektedir. Bununla birlikte, *immunoassay*'lerde kullanılan reaktif antikorların daha az spesifik olması ve eritrositten salınan bileşiklerin bazıları ile çapraz reaksiyona girmesi durumunda da girişim olabilir. Alternatif olarak, salınan bileşiklerin bazıları analite bağlanabilir ve antikor bağlanma alanlarını inhibe edebilir. Diğer taraftan, küçük derecelerde hemoliz bile, insülin, glukagon, kalsitonin, parathormon, adrenokortikotropin ve gastrin gibi küçük polipeptidleri yok eden proteolitik enzimlerin salınımına yol açtığından, bu immünolojik testlere negatif girişim yapabilir (15, 52).

**Kimyasal interferans:** Psödo-peroksidaz aktivitesine sahip olan serbest Hb, oksidazları kullanarak hidrojen peroksit üretimine dayanan glukoz, ürik asit, kolesterol ve TG gibi birçok analitik testi negatif yönde etkiler. Ayrıca, psödo-peroksidaz aktivitesiyle diazonyum renk oluşumunu önlediğinden, *Jendrassik* ve *Grof* yöntemi gibi, bu prensibe dayanan bilirubin tayin yönteminde girişime neden olur. Diğer taraftan, eritrositlerden salınan adenilat kinaz; analitik girişim yoluyla CK ve CK-MB düzeylerini pozitif yönde interfere eder (52, 55).

Ayrıca, reaktiflerin bir veya daha fazla bileşeni ile reaksiyona girebilen Hb, farklı reaktif kaynaklarıyla farklı girişimler oluşturabilir. Hb'nin yanı sıra, eritrositlerin içermiş olduğu birçok yapısal protein, enzim, lipid ve karbonhidratlar da ölçüm reaktifleriyle etkileşime girebilir veya rekabet edebilir. Yüksek serum Hb seviyelerinde, hemolizin yol açtığı bu girişimler, aynı yönde olması gerekmeyen varyasyonlara da yol açabilir (27, 52).

Hemoliz; çoğunlukla kan örnekleme ve taşınması sırasında meydana gelse de; lipemi ve ikter, hastanın durumu ve özellikleri ile ilişkilendirildiğinden; tekrarlanan kan örnekleme ile kolayca çözülemezler (49).

### 2.5.3. Hiperbilirubinemi (LHSS<sup>TR</sup>: L20)

**İkter;** serum ve plazmada konjuge veya konjuge olmayan bilirubin düzeyinin yükselmesi olarak tanımlanır. Bilirubinin artmış üretimi ya da yetersiz ekskresyonu (hemolitik anemi, karaciğer hastalıkları, safra kanalı tıkanıklığı) sonucunda oluşabilir; albümin, kalsiyum, amilaz, üre, ürik asit ve diğer bazı testleri etkileyebilir (47, 49)

### ***Bilirubin girişim mekanizmaları***

**1. Spektral interferans:** Bilirubin, 340–500 nm dalga boylarında yüksek absorbans verdiğinden; hiperbilirubinemi durumunda yüksek arka plan (*background*) absorbansı, linearite aralığı bu dalga boylarında olan fotometrik analizler için, sınırlandırıcı bir faktör haline gelebilir (49). Ayrıca, güçlü asidik bir çözelti içinde, bilirubinin absorbansı, *uv* dalga boylarına kaydığından; bu dalga boylarında tayin edilen bazı analitlerin ölçümüne karışabilir. Örneğin, fosfomolibdat yöntemiyle çalışan *fosfat* ölçümünü interfere eder (55).

**2. Kimyasal interferans:** Hidrojen peroksit üreten oksidaz/peroksidaz bazlı reaksiyonları kullanan analizlerde; bilirubin, test sisteminde oluşturulan peroksit ile reaksiyona girdiğinden, sonuçların beklenenden daha düşük çıkmasına yol açabilir. Bu durum, glukoz, kolesterol, TG, kreatinin (*Jaffe* yöntemi) ve ürik asit ölçümü için kullanılan enzimatik yöntemler için geçerlidir (49).

#### **2.5.4. Lipemi (LHSS<sup>TR</sup>: L19)**

**Lipemik serum;** lipidler kanda yüksek düzeyde bulunduğunda, serumun sütsü görünümde olmasını ifade eder ve lipemi, serum/plazma örneklerinde çıplak gözle görülebilen beyazımsı bulanıklık olarak tanımlanır. Alkol, hipotiroidizm diyabet, böbrek yetmezliği, pankreatit, siroz gibi hastalıklar (sekonder olarak) ya da parenteral beslenme, *iv* lipid infüzyonları, steroid ve östrojen gibi ilaçlar, lipemik seruma yol açabilirler (49, 59, 60).

Bulanıklığın en yaygın nedeni, TG'den zengin lipoprotein düzeylerindeki artıştır. Lipemik örneklerde genellikle TG düzeyi > 300 mg/dL'dir. Santrifüjden sonra, 4°C'de en az 12 saat bekletilen süpernatant üzerinde yüzen kremsi tabaka, şilomikron varlığını gösterir; buna karşılık, homojen bulanıklık, artan VLDL düzeyinden kaynaklanmaktadır (46, 55).

### ***Lipemik girişim mekanizmaları***

**1. Spektral interferans (ışık saçılması):** Lipeminin neden olduğu girişim, hemoliz ve ikterin yol açtığı girişimden farklıdır. Işık saçılma derecesi, lipid partiküllerinin sayısına, büyüklüğüne ve kırılma indisine bağlıdır. Şilomikronlar ve VLDL gibi büyük partiküller, ışığın en yüksek derecede dağılmasına neden olurlar. Lipemi, ışığın reaksiyon ortamından geçmesini önleyerek, enzimatik fotometrik ve nefelometrik ölçümlerde hataya neden olur. Girişim, analizin kör ölçüm yöntemine bağlı olarak pozitif veya negatif olabilir (59-61).

**2. Hacim kaybı etkisi (volüm kayması):** Lipidler, kendi hacmi kadar, plazmadaki suyun yerini aldıklarından, numune üst fazındaki su dağılımını değiştirebilirler. Numune hacminin suyunu azaltan lipoproteinler, "*çözücü yer değiştirme*" etkisine sahiptir. Çoğu analit, plazma/serumun sulu fazında çözündüğünden; hiperlipemi durumunda sıvı faz azalması nedeniyle, analitlerin görünür konsantrasyonu azalmakta; lipoproteinlerin plazma/serumda kapladığı hacim, analit miktarının hesaplanmasına dahil edilmektedir. Aksine, lipid-çözünür analitler için, konsantrasyonda belirgin bir artış vardır (59-61).

## 2.6. GİRİŞİMLERİN BELİRLENMESİ

Yakın zamana kadar, tıbbi laboratuvarlarda endojen girişimlerin varlığı; kişisel denetimle belirlenmiş ve genellikle anormal bir sonuç elde edildiğinde, numunenin uygun olup olmadığı gözle görülebilen girişimler için incelenmiştir (54).

Görsel tespitle yapılan lipemik, ikterik ve hemolizli numunelerin belirlenmesi, değişken ve güvenilir olup, sıklıkla yeterli duyarlılıkta değildir (27, 46, 54). Plazma veya serum örnekleri, renk tablosu ile karşılaştırılarak hemoliz derecesi belirlendiğinde; insan gözünün, özellikle ikterik olan neonatal numunelerde, ince farkı göremediği gösterilmiştir (63). Görsel numune incelemesi, oldukça öznel (subjektif) olduğundan çok fazla sakıncaları olduğu (49) ve hatta hasta güvenliğini tehlikeye atabileceği bildirilmektedir (64).

Renk görme; geleneksel olarak renkleri yansıyan, yayılan veya iletilen ışığın dalga boylarına göre ayırt etme yeteneği olarak tanımlanır. Renkleri tanımlamanın ve yoğunluğunu algılamamanın bireysel kabiliyeti, yerel çevre ve göreceli ışığa maruz kalma gibi birçok faktöre bağlıdır; ancak bazı genetik, anatomik ve patolojik durumlar, sonuçta bir kişinin gözlerini diğerlerinden daha yetenekli kılabilir. Tüm bu faktörler, farklı ortamlarda ve farklı kişiler arasında renk tanıma özelliğini oldukça heterojen hale getirir; bu nedenle görsel değerlendirmenin yanlış olabileceği hipotezini destekler (51).

Hemoliz derecesinin ölçülmesi, numunelerin ve test sonuçlarının uygun yönetimi için de temeldir. Testten önce örnek kalitesinin değerlendirilmesi, ISO 15189: 2012 (21,22), EFLM (25, 49) ve IFCC (62) gibi birçok uluslararası kuruluşlar tarafından da onaylandığı gibi, rutin veya acil laboratuvar tanımlarının temelini oluşturur. Hemolizin serumda veya plazmada doğru ve hızlı bir şekilde tanımlanması için, numune kalitesinin sistematik olarak izlenmesi gerekir (62).

Bu nedenle, günümüzde görsel tespit yerine, serum indekslerini bildiren otomatik sistemler kullanılmaktadır. Modern laboratuvar teknolojisi, bir dizi analitik girişimi otomatik olarak test edebilen ve düzeltebilen yazılıma sahip preanalitik modüller ve analizörlerden yararlanmakta ve böylece görsel değerlendirmenin sınırlarının aşılmasına yardımcı olmakta, görsel olarak tespit edilemeyen, ancak bazı ölçümler için hala uygun olmayan hafif girişimlerin tanınmasını kolaylaştırmaktadır (27, 28).

**Hemoliz, İkter ve Lipemi (HIL)**, birlikte “serum indeksleri (SI)” olarak adlandırılmaktadır (4, 49). Serum indeksleri; *hemoliz indeksi* (HI; hücre içermeyen Hb ölçümü); *ikterik indeks* (II; bilirubin gibi potansiyel girişimsel maddelerin ölçümü) ve *lipemik indeks* (LI; hiperlipidemiye bağlı turbidite ölçümü) şeklinde, ayrı ayrı da tanımlanabilir (61).

### 2.6.1. Serum İndeksleri (SI)

Son yıllarda laboratuvarların modernizasyonu ve yapılan uluslararası tanımlar, konuya yeni yaklaşımlar sağlamış ve CLSI (27, 28) tarafından SI'nın interferans mekanizmaları, kullanım amaçları, otomatize sistemlerde çalışılması, SI pozitif numunelerin yönetimi ve raporlanması konularını tanımlayan kılavuzlar yayımlanmıştır.

SI, hasta örneklerinde ikter, hemoliz veya lipemi (bulanıklık) düzeylerinin semikantitatif gösterimini sağlayan absorbans ölçüm hesaplamalarıdır. SI, analizörlerde spektral örtüşmeyi telafi etmek için multikromatik dalga boyu taramaları ve hesaplama formülleri kullanılarak tahmin edilmektedir. Bikromatik dalga boyu çiftleri, sırasıyla primer ve sekonder olarak, ikter için 480 ve 505 nm, hemoliz için 570 ve 600 nm ve lipemi için 660 ve 700 nm arasındadır. Hesaplama formülleri spektral çakışmanın telafi edilmesine yönelik düzeltmeleri içerir (51, 61).

Sağladığı teknik ve klinik avantajlarla SI; örnek kalitesini değerlendirmek için standart bir yöntem sunmakta, otomatik karar verme algoritmalarına kolayca dahil edilebilmekte ve böylece rutin aktiviteyi hafifletip laboratuvardan uygunsuz sonuç çıkmasının önüne geçerken, klinisyen ve laboratuvar arasındaki muhtemel anlaşmazlıkları önlemekte, aynı ve farklı laboratuvar çalışanları arasındaki davranışları standardize ve harmonizasyonu sağlamaktadır (49, 51, 54). SI, tekrarlanabilirliğin sağlanması ve hafif hemolizli örneklerin tespitindeki iyileşme nedeniyle, önem kazanmaktadır (54).

Ayrıca, SI ile numunelerin % 100'ü kontrol edilebildiğinden; raporlanan sonuçların kalitesi artmakta; analitik aşamada tek bir pipetleme basamağı ile zaman kaybı olmadan, hem analizden önce görsel kontrol sağlanmakta ve hem de numunelerin analizden sonra kontrolüne gerek kalmamaktadır. Analiz öncesi ve sonrası aşamalarda sadece % 0.9 NaCl kullanıldığından; minimal maliyetle sonuç elde edilebilmektedir (55).

Ancak, hiperlipemi için interferans çalışmaları yapmak kolay değildir. Çünkü lipid interferansını taklit edecek materyal bulmak zordur. Bu amaçla İntralipid® (soya yağı, yumurta sarısı fosfolipidleri ve gliserin içeren yağ emülsiyonu) kullanılsa da; hasta örneğindeki lipidler, İntralipid®'e göre çok daha komplekstir. Lipemik İndeks, partikül boyutuna bağlı ışık saçılımının ölçüsü olduğundan, TG konsantrasyonunu değil, numunenin bulanıklığını tahmin etmektedir (27, 59, 60).

Tüm Roche Cobas C sistemlerine uygulanabilen “*Serum Index Gen.2 (SI2) Programı*” ile bu girişimlerin belirlenmesi mümkündür. Otoanalizör, ölçülen SI değerlerini, her test için cihaza yüklenmiş HIL limitleri ile karşılaştırır. Bu sınırların altındaki potansiyel girişim, klinik açıdan önemsiz kabul edilir. SI üst limitleri, her test için ayrı ayrı tanımlanabilir. Ölçülen değerler testlerin belirlenen sınırlarının üstünde olduğunda, otoanalizör alarm verir. Her rapor, numunenin görünümünü belirten bir not içermektedir (55).

## 2.7. KALİTE İNDİKATÖRLERİ

Klinik laboratuvarlar, geleneksel olarak kalite tartışmasını teknik ya da analitik kaliteyle sınırlandırmakta, belirsizlik (hatalı ölçüm) ve yanlışlık hedeflerine odaklanmaktadır (2). Ancak, laboratuvarlar, doğru hastadan, doğru testin, yeterli analitik performans ile doğru olarak, zamanında ve doğru yorumlanarak sunulmasını sağlayabilmelidir (12, 19).

“*Kalite indikatörü*”, laboratuvar performansını değerlendirmek amacıyla kullanıldığında; laboratuvar testlerinin kalitesini ve etkinliğini ölçmek ve değerlendirmek için geliştirilmiş, TTS’nin tümüne odaklanan, bilimsel olarak belirlenen ve evrensel boyutta kabul görmüş ölçütler olarak tanımlanabilir (13,14, 26).

Kalite indikatörleri; ilişkili (gözlenen olaylara uygun), güvenilir (gerçeği yansıtan), kullanımı pratik, ölçülebilir, doğru (performans iyileştirilmede doğru bilgiyi sağlama), anlaşılır ve etkili olmalıdır (21, 22, 26). ISO 15189: 2012 standardı, hedeflerin belirlenmesi, yöntem, yorumlama, limitler, eylem planı ve ölçüm süresi de dahil olmak üzere, kalite indikatörlerini izleme sürecinin de planlanması gerektiğini vurgulamaktadır. (21, 22).

Kalite indikatörleri; test seçiminin uygunluğu da dahil olmak üzere, analitik öncesi aşamadaki tüm adımları kapsayacak şekilde tasarlanmalıdır. (TTS’de) hataların en aza indirilmesi; preanalitik, analitik ve postanalitik evrelerden oluşan üç alt sürecin, ayrı ayrı performansının kanıtlanmasıyla gerçekleşir (19).

Kalite iyileştirme girişimleri, hem “klasik (doğru)” preanalitik adımları ve hem de “*pre-preanalitik evre*” olarak adlandırılan ilk prosedürleri de dikkate almalıdır ki bunlar, genellikle ne klinik laboratuvar da ne de, en azından kısmen, laboratuvar personelinin kontrolünde yapılmaktadır (19, 35, 42).

TTS alt süreçlerine göre değişen her ölçüt boyutunda, performans hedefine ulaşmak için ölçümler yapılır. Şöyle ki, preanalitik evre için, hata yüzdeleri; analitik evre için, doğruluk ve tekrarlanabilirlik [bias, SD (standart sapma) veya CV (varyasyon katsayısı)]; postanalitik evre için, TAT, gecikmiş raporlar ve panik değer bildirimleri ölçülerek değerlendirilmektedir (13,14).

IFCC (13,14)’nin Laboratuvar Hataları ve Hasta Güvenliği” üzerine kurmuş olduğu Çalışma Grubu (WG-LEPS) tarafından belirlenen, preanalitik, analitik ve postanalitik süreçler için kalite indikatör modelleri, Tablo 5’te listelenmiştir. Aynı grup, kalite indikatörlerinin her biri için hedef performans düzeyi bildirmese de; performans düzeylerini, özelliklerine göre “*optimum, kabul edilebilir ve minimum*” olarak sınıflandırmaktadır. Bazı durumlarda, çalışmada gözlemlenen düşük değer nedeniyle tek bir performans düzeyi verilmekte, bazı kriterler için de, yanıt veren laboratuvar sayısının azlığı veya geniş bir değer aralığı bildirildiği için, performans düzeyi verilememektedir (Tablo 5) (1).

**Tablo 5. Total Test Süreci için Kalite İndikatörleri**

| Kod | Preanalitik Kalite İndikatörleri                                                                                                             | Performans Düzeyi |           |          |            |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|----------|------------|
|     |                                                                                                                                              | Optimum           | İstenilen | Minimum  | Reddedilen |
| 1   | Klinik şüphesi olan istek sayısı / toplam istek sayısı (%)                                                                                   | > 87              | 58–87     | 29–57    | < 29       |
| 2   | Klinik şüpheye uygun istek sayısı / klinik şüphe bildiren toplam istek sayısı (%)                                                            | > 97              | 65–97     | 32–64    | < 32       |
| 3   | Hekim kimliği olmayan istek sayısı / toplam istek sayısı (%)                                                                                 | < 5               | 5.0–6.0   | 6.1–8.0  | > 8.0      |
| 4   | Anlaşılmayan istek sayısı / toplam istek sayısı (%)                                                                                          | < 0.2             | 0.2–0.25  | 0.26–0.3 | > 0.3      |
| 5   | Hasta kimliğiyle ilgili hatalı istek sayısı / toplam istek sayısı (%)                                                                        | < 0.4             | 0.4–0.50  | 0.51–0.6 | > 0.6      |
| 6   | Hekim kimliğiyle ilgili hatalı istek sayısı / toplam istek sayısı (%)                                                                        |                   | < 0.1     |          |            |
| 7a  | Test girişiyle ilgili hatalı (eksik) istek sayısı / toplam istek sayısı (%)                                                                  | < 0.3             | 0.3–0.4   | 0.41–0.5 | > 0.5      |
| 7b  | Test girişiyle ilgili hatalı (fazla) istek sayısı / toplam istek sayısı (%)                                                                  |                   | < 0.1     |          |            |
| 7c  | Test girişiyle ilgili hatalı (yanlış yorumlanmış) istek sayısı / toplam istek sayısı (%)                                                     | < 0.2             | 0.2–0.25  | 0.26–0.3 | > 0.3      |
| 8   | Kabulü yapılmamış, kayıp örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)                                                                              | < 0.2             | 0.2–0.4   | 0.41–0.6 | > 0.6      |
| 9   | Uygunsuz kaplarda toplanan örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)                                                                            | < 0.07            | 0.07–0.13 | 0.14–0.2 | > 0.2      |
| 10  | Hemolizli örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)                                                                                             | < 1               | 1.0–1.5   | 1.6–2.0  | > 2.0      |
| 11  | Pıhtılı örnek sayısı / antikoagülanlı toplam örnek sayısı (%)                                                                                | < 0.5             | 0.5–1.0   | 1.1–2.0  | > 2.1      |
| 12  | Yetersiz hacimli örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)                                                                                      | < 0.4             | 0.4–0.8   | 0.81–1.2 | > 1.2      |
| 13  | Antikoagülan-örnek hacmi oranı uygunsuz örnek sayısı / toplam antikoagülanlı örnek sayısı (%)                                                | < 0.2             | 0.2–0.3   | 0.31–0.4 | > 0.4      |
| 14  | Taşıma sırasında hasarlanan örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)                                                                           |                   | < 0.1     |          |            |
| 15  | Uygunsuz(yanlış) etiketlenmiş örnek sayısı /toplam örnek sayısı (%)                                                                          | < 0.07            | 0.07–0.15 | 0.16–0.2 | > 0.2      |
| 16  | Uygunsuz (yanlış) saklanan örnek sayısı /toplam örnek sayısı (%)                                                                             |                   | < 0.1     |          |            |
|     | <b>Analitik Kalite İndikatörleri</b>                                                                                                         |                   |           |          |            |
| 17  | Yıllık dış kalite değerlendirme (DKD) programında kabul edilmeyen performans sayısı / yıllık toplam DKD performans sayısı (%)                |                   | 1.5–3     |          |            |
| 18  | DKD sonuçlarından, önceden düzeltildiği halde tekrarlayan uygunsuz performans sayısı (yıl) / toplam uygunsuz DKD performans sayısı (yıl) (%) |                   |           |          |            |
| 19  | Belirlenen hedeften daha yüksek % CV değeri olan yıllık test sayısı / toplam test sayısı (%)                                                 |                   |           |          |            |
| 20  | Cihaz hatası nedeniyle teslimi gecikmiş yıllık rapor sayısı / toplam rapor sayısı (%)                                                        |                   |           |          |            |
|     | <b>Postanalitik Kalite İndikatörleri</b>                                                                                                     |                   |           |          |            |
| 21  | Belirtilen süre dışında gönderilen rapor sayısı/toplam rapor sayısı (%)                                                                      | < 0.4             | 0.4–0.5   | 0.6–0.7  | > 0.7      |
| 22  | İletilen kritik değerlerin sayısı /iletilecek toplam kritik değer sayısı (%)                                                                 | > 96              | 77–96     | 58–76    | < 58       |
| 23  | Kritik değerleri iletmek için ortalama süre (dakika)                                                                                         | < 50              | 50–100    | 101–160  | > 160      |
| 24  | Hastanın sonucuna olumlu yönde etki eden yorum içeren rapor sayısı / yorum içeren toplam rapor sayısı (%)                                    |                   |           |          |            |
| 25  | Klinisyenler ile işbirliği halinde yayımlanan yıllık rehber sayısı                                                                           |                   |           |          |            |

## 2.8. AKCİĞER KANSERİ

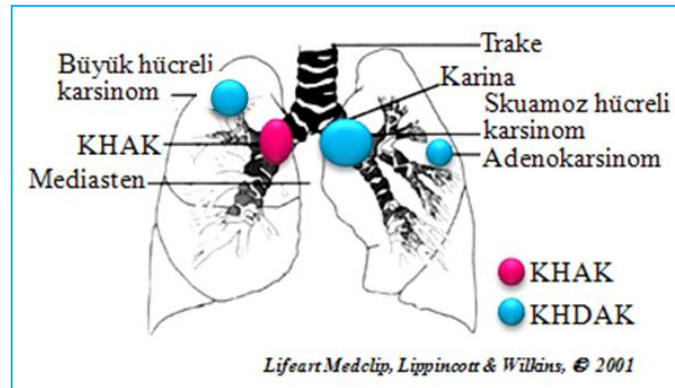
Akciğerler, ekstratorasik organlarda gelişen kanserlerin sık metastaz yaptığı bir organ olmakla beraber; primer akciğer kanseri de sık görülmektedir. Primer akciğer tümörlerinin yaklaşık % 95'i karsinom; geri kalanı karsinoidler, mezenkimal maligniteler, lenfomalar ve bazı benign lezyonlardır (65).

Akciğer kanseri; dünyada en sık görülen ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alan önemli bir sağlık sorunudur. Tanı konulduğunda, olguların çoğunun ileri evrede bulunması; ölüm oranını yükseltmektedir (65, 66). Akciğer kanseri insidansı ve mortalitesindeki eğilimler; sigara içme alışkanlıklarını ve/veya diğer çevresel veya mesleki karsinojenlere maruz kalmayı yansıtmaktadır (67).

Akciğer kanserinin, genetik duyarlılığı olan kişilerde, çevresel risk faktörlerine maruz kalınması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Sigara, en önemli etiyolojik faktör olarak kabul edilirken; mesleki olarak asbest, nikel, krom, arsenik, radon ve radyasyon maruziyeti, hava kirliliği ve hatta pasif sigara içiciliği de, çevresel diğer nedenler arasında gösterilmektedir (68).

Akciğer kanseri insidansı, erkek ve kadında 80 yaşa kadar giderek artar; ancak 40 yaşın altında nadir görülür. İnsidans hızı, 50 ila 60'lı yaşlarda pik yapmaktadır (68). Tanı anında hastaların % 50'sinden fazlası uzak metastaz yapmış ve dörtte birinde de kanser, bölgesel lenf nodlarına yayılmıştır. Akciğer kanserinin prognozu kötüdür. Tüm evrelerdeki akciğer kanserleri birlikte değerlendirildiğinde, beş yıllık sağkalım yaklaşık % 16'dır ve bu oran son 30 yıl içerisinde belirgin olarak değişmemiştir. Akciğere lokalize hastalıkta bile beş yıllık sağkalım, sadece % 45'tir (65).

Primer akciğer kanserleri, doğal seyir ve tedavi yaklaşımındaki farklılıklar nedeniyle, küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) şeklinde iki histolojik grupta sınıflandırılır. Akciğer kanserlerinin % 80–85'ini oluşturan KHDAK'nın en sık görülen alt tipleri; adenokarsinom, skuamoz hücreli karsinom ve büyük hücreli karsinomdur (Şekil 3) (65).



Şekil 3. Akciğer Kanserinin Histolojik Tiplerinin Lokalizasyonu

Diğer taraftan, birçok tümör birden fazla histolojik kanser türüne sahip olabilmekte; bazı olgularda, bu histolojik tiplerin kombinasyonu (örneğin; küçük hücreli karsinom ve adenokarsinom) ile karşılaşılmaktadır. Bu nedenle, hem KHAK ve hem de KHDAK, akciğerdeki ana histolojik karsinom türleri arasında çakışmaların olduğu heterojen grupları temsil etmektedir (69).

### 2.8.1. Küçük hücreli akciğer kanseri

Kötü diferansiye nöroendokrin tümör olarak kabul edilen KHAK, tüm akciğer kanserlerinin yaklaşık %14'ünü oluşturur (66). KHAK, diğer akciğer kanserlerine göre, daha erken evrede ve daha hızlı bir yayılma gösterebildiğinden, en agresif akciğer kanseri alt tipidir (70, 71).

KHAK, genellikle soluk gri renkli santral yerleşimli kütle şeklinde görülür. Tümör, akciğer parankimine ilerlemekte; hiler ve mediastinal lenf nodlarını erken dönemde tutmaktadır. Tümör “küçük” olarak adlandırılmakla beraber; neoplastik hücreler genellikle lenfositlerin iki katı büyüklüğündedir. Nekroz, varlığı değişmeyen bir bulgudur ve yoğun olarak görülebilir (65).

Hemen hemen tamamı sigara içenlerde görülen KHAK; hızlı büyümesi, erken metastaz yapması, kemoterapiye cevabının iyi olması ve buna karşılık cerrahi şansının çok az olması nedeniyle, KHDAK'den farklılaşmaktadır (66, 70). KHAK'da sıklıkla çeşitli nöroendokrin belirteçleri eksprese eden tümörler; paraneoplastik sendromlara yol açan bir dizi polipeptid hormon da salgırlar (65).

KHAK; hastalığın yayılma derecesine bağlı olarak, (*toraksa*)“sınırlı” veya “yaygın” şeklinde tanımlanmaktadır. Sınırlı tipte hastalık, genelde 1, 2 ve 3'üncü evrelerdedir ve ana tedavi yöntemi olarak, kemoterapiyi takiben radyoterapi uygulanır. Karşı akciğerde ve karaciğer, böbreküstü bezleri, beyin, kemik ve kemik iliği gibi uzak bölgelerde metastazlarla görülen yaygın tipte, evre sıklıkla 4'tür ve ana tedavi yöntemi sistemik kemoterapidir (66, 70).

KHAK hastalarının % 20–25'i sınırlı tiptedir. Tedavi, potansiyel olarak iyileştirici olsa da, beş yıllık sağkalım oranları, sınırlı tipte % 15–25'tir ve yaygın tipte % 5'ten küçüktür (72). İleri evre KHAK için bu oranlar, yaklaşık 9–10 aylık medyan sağkalım süresine karşılık gelmektedir. Bu nedenle, sadece erken teşhisi takiben zamanında uygun tedavi; KHAK hastaları için daha elverişli bir sonuç sağlama potansiyeline sahiptir (71).

### 2.8.2. KHAK için prognostik faktörler

Tablo 6'da gösterildiği gibi, KHAK için tanımlanan başlıca prognostik faktörler; hastaya, tümöre ve bazı biyokimyasal değerlere dayanmaktadır (70).

**Tablo 6. KHAK’da Başlıca Prognostik Faktörler (70)**

| FAKTÖR                 | AÇIKLAMA                                                                                                                     |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Hasta kaynaklı:      | Hastanın yaş, cinsiyet, ırk gibi özellikleri, kilosu ve performansı                                                          |
| • Tümör ilişkili:      | Tümörün evresi, metastaz olup olmaması, yerleri ve sayısı                                                                    |
| • Biyokimya değerleri: | Serum/plazma ya da tam kanda ölçülen biyokimyasal parametreler (bazı tümör belirteçleri, bazı enzim ve elektrolit düzeyleri) |

Prognozu etkileyen en önemli faktörler, tümörün evresi ve hastanın performans durumudur. Özellikle düşük performans skoru, %10’dan fazla kilo kaybı, hastalığın nüksetmesi ve hiponatremi; kötü prognoz belirteçleri arasında sayılabilir (65).

**Hastaların fonksiyonel performans durumu:** Doğu Onkoloji İşbirliği Grubu (*Eastern Cooperative Oncology Group*; ECOG) Sınıflaması (73); hastaların yaşam kalitesini değerlendirmek ve ayrıca “hasta, kemoterapiye dayanabilir mi, doz ayarı gerekli mi ve palyatif tedaviye ihtiyaç var mı” gibi şüpheli durumları açıklığa kavuşturmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır (Tablo 7).

**Tablo 7. ECOG Performans Durumu Sınıflaması (73)**

| Skor | TANIM                                                                                                                   |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1    | ► Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir.                                         |
| 2    | ► Ayakta ve kendi bakımını yapabilir, ancak herhangi bir işte çalışamaz ve günün % 50'den fazlasını ayakta geçirebilir. |
| 3    | ► Kendi bakımını yapmakta zorlanır; günün % 50'den fazlasını yatakta geçirir.                                           |
| 4    | ► Yatalak (kendi bakımını yapamaz, sandalye veya yatağa bağımlı); hastaneye yatması gerekebilir.                        |
| 5    | ► Ölüm.                                                                                                                 |

Performans durumu; uzun dönem prognoz hakkında bilgi verdiği gibi, hastaya uygulanacak tedavinin seçiminde de önemlidir. Genelde ECOG skoru 2’nin altında olan hastalar, kemoterapiyi tolere edebilmektedir (73).

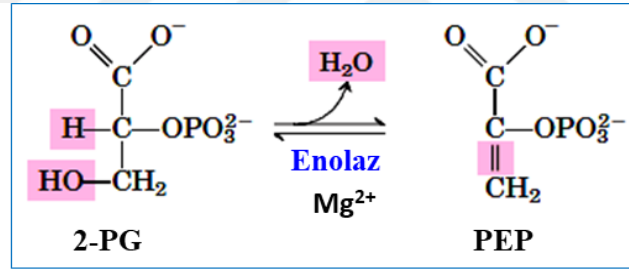
**KHAK için Tümör Belirteçleri:** Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi (*The National Academy of Clinical Biochemistry*; NACB), akciğer kanserinde serum tümör belirteçlerinin kullanımı için, bir kılavuz yayımlamıştır. Bu kılavuzda; yaygın olarak uygulanacak kaliteye sahip herhangi bir tümör belirtecinin olmadığı; ancak NSE ve/veya progastrin-releasing peptid (proGRP)’in, KHAK’nın ayırıcı tanısında, postoperatif gözetimde, hastalığın ileri dönemlerinde tedavinin izlenmesi ve nükslerin saptanmasında yardımcı olarak kullanılabilecekleri açıklaması yer almaktadır (67).

Ayrıca, NACB'den önce, Tümör Belirteçleri için Avrupa Grubu (*European Group for Tumor Markers*; EGTM) tarafından; NSE'nin orijini bilinmeyen akciğer tümörlü hastalarda ayırıcı tanı ve tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılabileceği önerisi yapılmıştır (69).

## 2.9. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ

NSE, glikolitik enzim enolaz (EC 4.2.1.11)'ın hücreye spesifik izoenzimlerinden biridir (72). Glikoliz veya fermentasyon yapabilen tüm doku ve organizmalarda bulunan enolaz; 1934 yılında Lohmann ve Meyerhof (74) tarafından keşfedilmiştir.

“Fosfopiruvat hidrataz”, “2-fosfo-D-gliserat hidrolaz” veya “2-fosfo-D-gliserat hidroliz” olarak da bilinen enolaz; anaerobik glikoliz reaksiyonlar zincirinde 9. sırada yer alan, 2-fosfogliserat (2PG) → fosfoenolpiruvat (PEP) dönüşümünü katalizleyen sitozolik bir enzimdir. Glukozun, pirüvata anaerobik dönüşümünü sağlayan enolaz reaksiyonu, ATP ve NADH gibi yüksek enerjili bileşiklerin oluşumuna da yol açar. Substrat miktarına bağlı olarak, reaksiyon tersine çevrilebilir; glukoneogenez sırasında enolaz, anabolik yönde, PEP → 2PG hidrasyonunu katalizler (72,75) (Şekil 4).



Şekil 4. Enolaz Reaksiyonu

Enolazın stabilitesi ve katalitik aktivitesi için, magnezyum (Mg<sup>2+</sup>) gibi iki değerli bir metal iyonuna da ihtiyaç vardır. Aktif bölgede bulunan iki Mg<sup>2+</sup> iyonu, substratın negatif yükünü dengeler. Mg<sup>2+</sup> iyonu, enzime sıkıca bağlı olmadığından; enolaz bir metalloenzim olarak değil; fakat “metal iyonuyla aktive olan enzim kompleksi” olarak tanımlanır (72,75) (Şekil 4).

### 2.9.1. Enolaz izoenzimleri ve dağılımı

Enolazın insanlarda her biri ayrı bir gen (*ENO1*, *ENO3*, *ENO2*) tarafından kodlanan ve sırasıyla alfa-(α), beta-(β), gama-(γ) olarak adlandırılan üç alt birimi vardır. Bu monomerler, bir araya gelerek αα, ββ, γγ homodimerleri ile αβ ve αγ heterodimerleri olmak üzere, biyokimyasal ve immünolojik olarak farklı, dokuya spesifik izozimleri oluşturabilirler. Enolazın organizmada dağılımı farklı olsa da; heterodimerlere göre homodimerler, daha yaygın olarak bulunurlar (72,75).

Enolaz izoformları, yüksek sekans özdeşliği ve benzer kinetik özellikler göstermekle beraber; her biri, molekülün dış yüzeyinde yer alan ve farklı hücre iskeleti elemanları veya diğer hücre bileşenleri ile temas yerleri olabilecek karakteristik kısa değişken bölgelere de sahiptirler (75).

Tüm fetal ve yetişkin memeli dokularında bulunan alfa-enolaz (izoenzim  $\alpha\alpha$ ); beyindeki astrositler ve glial hücreler dahil, karaciğer, böbrek, dalak, adipoz gibi birçok doku tipinde yüksek oranda sentezlenmektedir (72,75).

Doku gelişimi sırasında alfa-enolaz; iskelet ve kalp kaslarında, beta-enolaz ( $\alpha\beta$  ve  $\beta\beta$ ) izoenzimleriyle; nöronlar ile difüz nöroendokrin sistem hücrelerinde de, gama-enolaz ( $\alpha\gamma$  ve  $\gamma\gamma$ ) izoenzimleriyle yer değiştirebilmektedir. Gama-enolaz, bu nedenle NSE olarak da adlandırılmakta ve diğer enolazlar, genel olarak “*nöronal olmayan enolaz* (non-neuronal enolase; NNE)” başlığı altında toplanmaktadır (75). Beta-enolaz, kas dokusunda bulunan enolazın % 98’ini oluşturduğundan, kas-spesifik enolaz (muscle-specific enolase; MNE) olarak da adlandırılır (72,75).

### 2.9.2. Gama enolaz (NSE)

NSE, başlıca santral ve periferik nöronlarda ve nöroendokrin hücrelerde bulunan, moleküler kütlesi 78 kDa olan, 433 amino asit uzunluğunda, en asidik enolaz izozimidir (72,76).

NSE, ilk kez 1965 yılında Moore ve McGregor (77) tarafından “*solubl serebral protein*” olarak tanımlanmıştır. Sonraki çalışmalar NSE'nin, “*amin prekürsör alımı ve dekarboksilasyon* (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation; APUD) *hücreleri*” olarak da adlandırılan, periferik ve santral nöroendokrin hücrelerde de bulunduğunu ortaya koymuştur (72, 75, 76). APUD hücrelerine örnek olarak, bağırsak, akciğer, tiroid, hipofiz ve pineal bez, adrenal medulla, pankreas ve merkel hücreleri verilebilir. Bu hücreler; çeşitli peptidleri sentezleme ve salgılama yeteneği, salgı granüllerinin varlığı ve benzer bir enzim ve izoenzim (örneğin: L-dopa dekarboksilaz, NSE) paterni gibi, birçok ortak özellikleri paylaşırlar (75, 78).

Purkinje hücreleri, projeksiyon nöronlar, duyu ve otonomik nöronlar gibi granül içeren nöronal hücrelerin tamamında bulunan NSE; ayrıca eritrosit, trombosit, meme dokusu, prostat ve uterus gibi nöronal/nöroendokrin olmayan dokularda veya hücrelerde de bulunmaktadır (72, 75, 78).

Nörogenez sırasında, NNE'den NSE'ye geçiş, son hücre bölünmesi ve göçünden sonra meydana gelir ve NSE miktarı nöronal farklılaşma sırasında artar (79). Birçok nöron, ağırlıklı olarak  $\gamma\gamma$  alt birimlerini; buna karşılık bazı nöronlar ve çeşitli nöroendokrin hücreler,  $\gamma$  ve  $\alpha$  alt birimlerinin bir karışımını ( $\alpha\gamma$ -heterodimer) eksprese ederler (72, 80).

Nöron destek hücreleri olan mikroglia, oligodendrositler ve astrositlerde,  $\alpha\gamma$  izoformu eksprese edilir (80). Eritrosit ve trombosit gibi, nöronal olmayan hücrelerde de  $\alpha\gamma$  izoenzimi daha yüksek miktarlardadır. Ancak, eritrosit, trombosit ve lenfositlerde daha yaygın olarak NNE vardır (72, 81).

Olgun nöronlarda başlıca  $\gamma\gamma$  izoformu bulunur ve toplam solubl proteinin % 3-4'ünü oluşturur. Bu nedenle NSE, nöronal matürasyon ve farklılaşmanın iyi bir göstergesidir (72, 79)

### 2.9.3. NSE – Klinik Önemi

NSE; 1982 yılında Prinz ve Marangos (82) tarafından nöroendokrin neoplazmları için bir belirteç olarak tanımlandıktan sonra, klinik tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır.

**Ekstraselüler sıvılarda NSE:** Sağlıklı kişilerde NSE, büyük ölçüde nöronlarla sınırlı olup, bazal serum seviyeleri, eritrositlerden kaynaklanmaktadır (83).

Nöronal hücre hasarı veya ölümü ya da kan-beyin bariyerinin bozulması durumlarında; NSE, önce beyin-omurilik sıvısı (BOS)'na ve nihayetinde kan dolaşımına salınmaktadır (83). BOS ve serum NSE düzeyleri, serebral hasarın göstergesi olarak ve nörolojik bozuklukların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (83, 84).

**KHAK ve NSE:** Serum NSE düzeylerinin KHAK hastalarında yükseldiği, ilk defa Carney ve ark (85) tarafından gösterilmiş ve daha sonra KHAK ve NSE ilişkisi teyit edilmiştir (86). Carney ve ark (85), NSE ile hastalığın yayılımı arasında pozitif bir korelasyon olduğunu ve tedaviye cevabın izlenmesinde NSE düzeylerinin kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

NSE immünohistokimyası, KHAK'nın ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. NSE, biyopsi mümkün olmadığında ve diğer nöroendokrin tümörler dışlandığında, KHAK'nın ayırıcı tanısı, postoperatif gözetim, ileri evrelerde tedavi takibi ve nükslerin saptanması için, uzman gruplar (NACB; 67) ve (EGTM; 69) tarafından yardımcı bir belirteç olarak önerilmektedir (Tablo 8) (75).

KHAK'de NSE saptanabilirliği % 50–100 arasında değişmekte; fakat KHDAK'de, artmış NSE düzeyleri bildirilmiş olsa da; pozitif vakalar, % 16.0 gibi daha düşük oranlarda kalmaktadır (79, 86). KHAK'nın yanı sıra, artmış NSE düzeylerinin, diğer tümörler ve çeşitli klinik durumlarla da ilişkili olabildiği gösterilmiştir; ancak bunlar için henüz tam olarak kesinleşmiş ve birbirini teyit eden uzman görüşleri bulunmamaktadır (Tablo 8) (75).

NSE; karsinoid tümörler, melanom, seminom, feokromastoma, medüller tiroid karsinomu ve endokrin pankreatik tümörleri olan hastalarda da, tedavi etkinliğinin takibi için yardımcı bir serum belirteci olarak kullanılmaktadır.

**Tablo 8. NSE'nin Tümör Belirteci Olarak Kullanımı (75).**

| Biyolojik örnek | Nöroendokrin kanser                                                                                                                              | Kullanım amacı                                                                                                                                                                  | Klinik kullanım                        | Öneren uzman gruplar                                         |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Tümör dokusu    | KHAK                                                                                                                                             | Diğer akciğer kanseri tiplerinden ayrılması                                                                                                                                     | Var                                    | EGTM, NACB                                                   |
| Tümör dokusu    | Diğer nöroendokrin tümörler<br>-Nöroblastoma<br>-Endokrin pankreatik tümörler<br>-Seminom<br>-Medüller tiroid karsinoma<br>-Feokromositoma, vb.) | Nöroendokrin farklılaşma tanısı/saptanması                                                                                                                                      | Var                                    | (79)                                                         |
| Serum           | KHAK                                                                                                                                             | Biyopsi yapılamadığında, diğer akciğer kanseri tiplerinden ayrılması<br>Prognoz<br>Cerrahi sonrası gözetim<br>Tedavi etkinliğini izleme<br>Cerrahi sonrası nükslerin saptanması | Var<br>Bilinmiyor<br>Var<br>Var<br>Var | EGTM, NACB<br>EGTM, NACB<br>EGTM, NACB<br>EGTM, NACB<br>NACB |
| Serum           | KHDAK                                                                                                                                            | İlerlemiş evrede tedavinin takibi<br>Prognoz                                                                                                                                    | Yok<br>Bilinmiyor                      | NACB<br>NACB                                                 |
| Serum           | Testis kanseri (seminom)                                                                                                                         | Tanı                                                                                                                                                                            | Deneysel                               | EGTM                                                         |
| Serum           | karsinoid tümörler                                                                                                                               | Tanı<br>Tedavi etkinliğini izleme<br>Erken relaps tespiti                                                                                                                       | Bilinmiyor<br>Var<br>Var               | EGTM                                                         |
| Serum           | Medüller tiroid karsinoma                                                                                                                        | Tedavi etkinliğini izleme<br>Erken relaps tespiti                                                                                                                               | Var<br>Var                             | EGTM                                                         |
| Serum           | Feokromositoma                                                                                                                                   | Tedavi etkinliğini izleme<br>Erken relaps tespiti                                                                                                                               | Var<br>Var                             | EGTM                                                         |
| Serum           | Endokrin pankreatik tümörler                                                                                                                     | Tanı<br>Tedavi etkinliğini izleme<br>Erken relaps tespiti                                                                                                                       | Var<br>Var<br>Bilinmiyor               | EGTM                                                         |
| Serum           | Paraganglioma                                                                                                                                    | Tanı                                                                                                                                                                            | Bilinmiyor                             |                                                              |
| Serum           | Nöroblastoma                                                                                                                                     | Ayrıcı tanı<br>Prognoz<br>Tedavi etkinliğini izleme<br>Nükslerin saptanması                                                                                                     | Bilinmiyor<br>Evet<br>Evet<br>Evet     | ACS<br>EGTM                                                  |

ACS: Amerikan Kanser Derneği (American Cancer Society)

Genel olarak NSE düzeyi; tümör yükü, metastatik alan sayısı ve tedaviye yanıt ile ilişkilidir (72). NSE, tedavi etkinliğinin izlenmesinde kullanılan tek nöroendokrin tümör belirteçidir. Ekstraselüler sıvılarda yükselen NSE düzeyleri, kötü prognoz göstergesidir; tümör progresyonu veya rekürren hastalığa işaret edebilir ve kanserin uzak metastazlarla ilerleyen evreleri için tipik bir bulgu olup, ileri metastatik evrede olan hastalarda, en yüksek düzeydedir (72, 75, 79, 86).

### 2.9.5. NSE Ölçümü

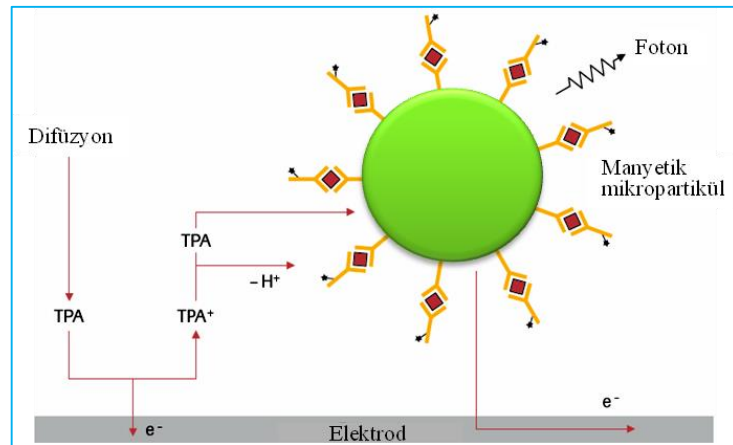
NSE'nin serebral hasarın ardından BOS ve kan dolaşımına salındığı gösterildiğinden; nöral beyin hasarının değerlendirilmesi için, biyolojik sıvılarda tayin edilen NSE konsantrasyonu yararlı bir parametre olabilir (86).

Enzimin temel olarak bulunduğu nöronlar ve nöroendokrin hücrelerin metabolizması ve *turnover* değişikliklerine bağlı bozukluklar hakkında bilgi edinmek amacıyla; NSE düzeyleri, genellikle serum örneklerinde ve daha az sıklıkla BOS, idrar, plevral eksüda veya assitlerde ölçülmektedir (72,75). Biyolojik sıvılarda NSE'nin yarı ömrünün yaklaşık 24 saat olduğu tahmin edilmektedir (72); ancak 30 saat olarak da bildirilmiştir (75,87).

Günümüzde, NSE düzeylerinin belirlenmesi, özellikle monoklonal antikorlar kullanılarak, radyoimmünoassay (*radioimmunoassay*; RIA), immünoradyometrik analiz (*immunoradiometric assay*; IRMA), enzim immün analiz (*enzyme immunoassay*; EIA), enzime bağlı immünosorban analiz (*enzyme linked immunosorbent assay*; ELISA) ve elektrokemilüminesans immün analiz (*electro-chemiluminescence immunoassay*; ECLIA) yöntemleri ile gerçekleştirilir (72, 71).

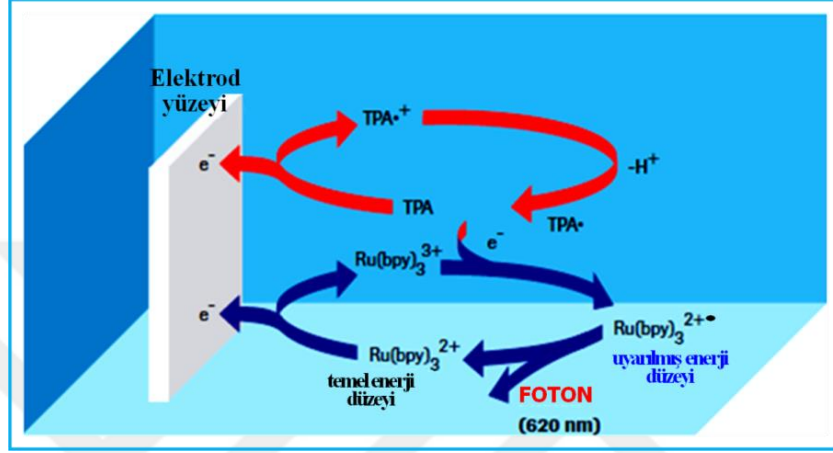
**NSE-ECLIA yöntemi:** Geniş bir ölçüm aralığı (0.05–370 ng/mL) ve kısa inkübasyon süresi (18 dakika) sunan bu kemilüminesans immün analiz yöntemi; tek aşamalı ve katı fazlı olup, sandviç prensibine dayanmaktadır. Yöntemde, insan beyninden saflaştırılan  $\gamma$ -enolaz ile immünize edilen farelerde yükseltilmiş,  $\gamma$ -enolaz için spesifik farklı epitoplara sahip, iki monoklonal antikor (18E5 ve DN84B10) kullanılmaktadır (86).

Biyolojik örnekler; biyotinlenmiş *NSE 18E5* ve rutenyum kompleksi [*Tris*(2,2'-bipiridil)rutenyum(II)-kompleks ( $Ru(bpy)_3^{2+}$ )] ile işaretlenmiş *DN84B10* monoklonal antikorlarıyla bir *sandviç kompleksi* oluştururlar. Kompleksin katı faza bağlanması, biyotin – streptavidin etkileşimi yoluyla, streptavidin kaplı mikropartiküller üzerinden gerçekleşir. Daha sonra reaksiyon karışımı ölçüm hücresine aspire edilirken, mikropartiküller elektrod yüzeyinde manyetik olarak yakalanırlar (86). Şekil 5 (88).



Şekil 5. Elektrokemilüminesans İmmün Analiz Yönteminin Prensibi

Ölçüm hücresine uygulanan voltajı takiben, elektrod yüzeyinde stabil prekürsörlerden üretilen yüksek derecede reaktif türler, birbirleriyle reaksiyona girerek, ışık yayarlar. Rutenyum kompleksi ve tripropilamin (TPA) kullanımına dayanan ECLIA'da; son kemilüminesans ürün, tespit adımı (*detection step*) sırasında oluşur.  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  emisyonu, TPA oksidasyon ürünü ve  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  arasındaki elektron transfer reaksiyonundan kaynaklanır. NSE düzeyi ile doğru orantılı olarak yayılan ışığın şiddeti, bir foton sayıcı (*photomultiplier*) ile ölçülür (86). (Şekil 6).



Şekil 6. Elektrod Yüzeyinde Gerçekleşen ECLIA Reaksiyonu

**Sonuçların değerlendirilmesi:** Genel olarak, ECLIA testleri için, cihaz üzerinde, lot-spesifik kit reaktifleri ve *master* kalibratörler (üreticinin çalışma kalibratörleri) kullanılarak, özel bir ana (*master*) kalibrasyon eğrisi oluşturulur (88). NSE için hazırlanan lot-spesifik *master* eğrinin sigmoidal şekli, dört parametrelili bir Rodbard fonksiyonu ile nitelenmektedir (86). Bu parametreler, analit için en düşük ve en yüksek konsantrasyonlara karşılık gelen, sırasıyla alt ( $p_1$ ) ve üst ( $p_4$ ) asimptotlar (yatay çizgiler), sigmoidal eğride maksimum genliğin yarısına karşılık gelen analit konsantrasyonu ( $p_2$ ) ve eğrinin eğim derecesi ( $p_3$ ) olarak tanımlanmaktadır (88).

Bu sigmoidal *master* kalibrasyon eğrisine ait veriler, her reaktif takımında bulunan lot-spesifik reaktif barkodunda saklanmaktadır. Rutin laboratuvarlarda, kullanıcılar tarafından ölçülen konsantrasyonları farklı iki kalibratörden elde edilen sonuçlar, cihaz üzerinde barkod etiketinden kodlanmış *master* kalibrasyon eğrisine ait verilerle matematiksel olarak birleştirilir. Cihazın bu kombinasyondan oluşturduğu lot kalibrasyonu, ölçülen NSE düzeylerinin güvenilir bir şekilde hesaplanmasında kullanılmaktadır (86).

Klinikte NSE ölçümleri; klinik semptomlar, görüntü sonuçları ve histopatoloji ile birlikte değerlendirilmelidir (71).

### 2.9.6. NSE düzeyini etkileyen faktörler

Farklı çalışmaların sonuçlarının genelleştirilebilmesi ve karşılaştırılabilmesi için, yayımlanan bildirimler; ölçüm yöntemi, reaktifler/kitler ve tekrarlanabilirlik gibi kantitatif sonuçları, numunelerin saklama koşullarını, uygulanan tedaviyi ve ulaşılan son klinik tabloyu tanımlamalıdır (89).

Preanalitik faktörler, raporlanan sonuçların kalitesi için çok önemlidir; hemoliz (90) gibi preanalitik faktörlerin yanı sıra; analitik faktörler (91) de ölçülen sonucu etkileyebilir. Ayrıca NSE, bazı çalışmalarda taze örneklerde (84) ölçülürken; retrospektif olarak donmuş örneklerde (92, 84) yapılan ölçümler de, farklı sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle, NSE düzeyini etkileyen başlıca faktörler arasında çalışılan yöntem, hemoliz, saklama koşulları, biyolojik varyasyon şeklinde sıralanabilir.

**Çalışılan yöntem:** Günümüzde, farklı üreticilerden ticari olarak temin edilebilen çok sayıda NSE immün analiz yöntemi olmasına rağmen, ortak bir standart yoktur (84).

NSE düzeylerinin farklı yöntemlerle ölçülebiliyor olması, NSE'nin tanısal gücünün çeşitli analiz yöntemleri arasında farklı olup olmadığı konusundaki belirsizliği artırmaktadır (71).

Çalışmalarda *cut-off* değerleri arasındaki farklılıklar; öncelikle yöntem farkına bağlı olduğundan (89); NSE ölçüm yöntemi, laboratuvar sonuçlarında belirtilmeli ve farklı yöntemlerle ölçülen NSE değerleri, özellikle tedavi takibi için yapılan seri ölçümlerde, hatalı yorumlara neden olabileceğinden, birbiriyle karşılaştırılmamalıdır (86).

**Hemoliz:** NSE ölçümü için en önemli sınırlama, NSE'nin hemolizli kan örneklerinde doğru bir şekilde ölçülememesidir (90, 93). Biyolojik örneklerdeki hemoliz düzeyi net olarak ortaya konulmadıkça, NSE sonuçları güvenilir değildir (90).

İmmünolojik yöntemlerle NSE ölçümünde kullanılan antikorlar, “ $\gamma$ ” alt birimi için spesifik olduğundan; hem  $\alpha\gamma$ - ve hem de  $\gamma\gamma$ -izoformlarını tanırlar. Bu nedenle NSE ölçümü, eritrosit ve trombosit gibi hücresel elementlere ve dolayısıyla, hemolize karşı çok hassastır (94). Bu durum, NSE'nin bir tümör belirteci ya da serebral hasar göstergesi olarak kullanımına engel teşkil etmektedir. Eritrositlerin parçalanması, serum/plazma NSE düzeyleri üzerinde büyük bir etkiye sahip olabilir; ancak trombositlerin zarar görmesi de, NSE düzeylerini önemli ölçüde yükseltebilir (81).

Hemoliz, NSE ölçümünü bu denli etkilediğinden, bir biyobelirteç olarak NSE değerlerinin yorumlanması ve klinik tablonun öngörülmesinde; NSE ölçümünden önce, preanalitik koşullardaki hemolizin dikkatli bir şekilde analiz edilmesi gerekmektedir (80, 90).

HI ölçümü, henüz rutine girmemiş olsa da; yüksek kapasiteli laboratuvarlarda bulunan analizörlerde, her örnekte otomatik HI değerlendirmesi yapılabilmekte ve serbest Hb için tanımlanmış eşik değerini aşan örnekler atılmaktadır (84, 92).

Verfaillie ve Delanghe (93), NSE tayininden önce, serum örneklerindeki hemolizi değerlendirmek amacıyla, Cobas 6000® e 601 (*Roche Diagnostics*) analizöründe, iki bikromatik okuma (570 ve 600 nm; 660 ve 700 nm)'nin absorbans değerlerini kullanarak, HI ölçmüşler ve HI değerini Hb konsantrasyonuna karşılık gelecek semi kantitatif bir değere çevirmişlerdir. Yaptıkları çalışmanın sonucuna göre, hemolizin NSE ölçümü üzerindeki etkisini telafi etmek amacıyla; "HI x 0.30 µg/L" faktörüyle bulunan değerin, ölçülen NSE konsantrasyonundan çıkarılmasını önermişlerdir (93).

**Saklama koşulları (sıcaklık ve süre):** NSE'nin stabil olmadığını gösteren verilere göre, ölçümün örnek alımını takiben altı ay içinde yapılması önerilmektedir (90). NSE kitinin üreticisi (*Roche Diagnostics*)'ne göre, serum örnekleri 15–25°C'de altı saat, 2–8°C'de 24 saat ve –20°C'de üç ay stabildir.

**Biyolojik varyasyon (cinsiyet ve yaş):** Test sonucunun biyolojik ve analitik varyasyonu arasındaki oran, istenen test performansını ve testin klinisyenler tarafından yorumlanmasını etkilemektedir (88).

ECLIA yöntemiyle ölçülen serum NSE düzeylerinde, sağlıklı erkekler ve kadınlar arasında ve cinsiyete göre bireysel varyasyonda fark olmadığı bildirilmektedir. Bu düşük bireysellik, NSE için tek bir popülasyona dayalı referans aralığının kullanılmasına izin vermektedir (95). ECLIA yönteminde referans aralık, yetişkinlerde değil, ama çocuklarda cinsiyet farkı olmaksızın, yaşa bağlı olarak değişmektedir. Çocuklar yaş aldıkça, NSE değerleri, yetişkinlerin düzeyine yaklaşmaktadır.

Sonuç olarak, ölçülen tüm NSE değerleri, klinik bağlamda dikkate alınmalı ve sonuçlar klinik tablo veya diğer testlerle uyumlu değilse; girişim veya artefakt yükselmelerden şüphelenilmelidir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

ERÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan (05.02.2016 tarih, karar no: 2016/69) ve ERÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından kabul edilen (Proje no: TTU-2016-6837) bu çalışma; ERÜ Sağlık Uygulama Merkezi Müdürlüğü, Bilgi İşlem Merkezi ve Medikal Onkoloji Bilim Dalınıdestekleriyle, ERÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Sağlık Uygulama Merkezi Laboratuvar Merkezi Biyokimya Biriminde yapıldı.

Çalışmanın yöntemi; “*Preanalitik Hata Oranları*”ve“*Nöron Spesifik Enolaz – Hemoliz İlişkisi*”şeklinde iki ana başlık altında toplandı.

#### 3.1. PREANALİTİK HATA ORANLARI

Sağlık Uygulama Merkezi Laboratuvar Merkezi Biyokimya Biriminde, ardışık üç yıllık dönem (1.10.2014 – 30.9.2015 ve 1.10.2015 – 30.9.2016 ile 1.10.2016 – 30.9.2017) süresince; reddedilen biyolojik örnekler için tutulan kayıtlar, retrospektif olarak tarandı.

##### 3.1.1. Laboratuvar İş Akışı

Laboratuvar Merkezi, karşılıklı bilgi alışverişini sağlamak amacıyla, bir ara yüz aracılığı ile HBYS ile bağlantılı LBS üzerinden, test isteklerini kayıt altına almakta ve test sonuçları, aynı şekilde, otomatik olarak LBS’ye aktarılmakta ve klinik onay LBS üzerinden verilmektedir.

Laboratuvar Merkezi günlük iş akışı içinde, kan alma üniteleri ve hastanenin klinik birimlerinden gelen örnekler, Örnek Kabul ve Tasnifleme Biriminde kayıt altına alınarak, ilgili laboratuvar birimlerine dağıtılmaktadır.

Ayrıca, Acil Ünitesinden gelen örnekler, doğrudan Acil Laboratuvarında işleme alınmaktadır. Örnek Kabul ve Tasnifleme Biriminden Biyokimya Laboratuvar Birimine yönlendirilen örnekler ve Acil Laboratuvarına gönderilen örnekler, analiz öncesi, laboratuvar personeli tarafından değerlendirilmekte ve uygun olmayanlar, preanalitik hata kapsamında, gerekçesi LBS'ye girilerek reddedilmektedir.

Reddedilen örnekler, SHGM'nin SKS-Hastane kapsamında belirlediği Laboratuvar Hataları (LHSS<sup>TR</sup>) için, Hatalı İşlem Kodu Tablosu (Tablo 2)'na uygun şekilde, preanalitik hata kodlarına göre kayıt altına alınmaktadır.

Preanalitik hataların belirlenip kayıt altına alınması, başlıca laboratuvar personelinin sorumluluğunda olup; tecrübe, bilgi birikimi ve dikkatli bir gözlem gerekmektedir. Şöyle ki, hemolizli/lipemik/ikterik örnekler, tamamen laboratuvar personelinin çıplak gözle değerlendirmesi sonucu sisteme girilmektedir. Pıhtılı örnek bildirimi, antikoagülanlı tüple gelen kan örneklerinde makro/mikro pıhtının görülmesiyle gerçekleşmektedir. IV mayi kontaminasyonu, serum örneklerine antikoagülan madde içeren kan kontaminasyonu, otoanalizörlerin problemlerini tıkayacak düzeyde viskozitesi yüksek, serum/plazma dışında vücut sıvısı varlığı ve özellikle koagülasyon çalışma grubu testlerinin çalışılacağı sitratlı tüplerdeki uygunsuz seviye gibi hatalar, tespit edilip sisteme uygunsuz numune hata koduyla kaydedilmektedir.

Diğer taraftan, barkod ve/veya kimliklendirme hataları, genelde laboratuvar sorumluları tarafından, test sonuçlarını raporlama aşamasında, *delta-check* sırasında ya da ilgili klinik birimlerin bildirimiyle kayıt altına alınmaktadır. Laboratuvar personeli tarafından kolaylıkla belirlenen hatalar arasında; istek yapıldığı halde laboratuvara gönderilmeyen örnek, boş tüp, barkodsuz örnek, kapağı açılmış/dökülmüş örnek, miktar olarak yetersiz örnek, soğuk zincire uyulmadan gönderilmiş örnekler yer alabilir.

Otoanalizörlerde, *serum indeksi* ile belirlenen hatalar, genelde örnekler laboratuvara kabul edilip ölçüme hazırlama aşamasında ya da ölçümden sonra tespit edilebildiğinden; bu aşamada yapılan örnek reddi ya da uyarı içeren sonuç raporları, preanalitik hata kapsamında değerlendirilmemektedir.

### 3.1.2. Çalışma Planı

Bu çalışmada, ardışık üç yıllık dönem süresi için, ERÜ Sağlık Uygulama Merkezi Müdürlüğünden alınan tarama iznini takiben; Hastane Bilgi İşlem Merkezi üzerinden Laboratuvar Merkezi Biyokimya Birimine gönderilen tüm örneklerin kayıtlarına ulaşıldı.

Retrospektif tarama işlemi sırasında; Bilgi İşlem Merkezinin *Master* yazılım programı, Windows XP işletim sistemi, Microsoft excel, monitör (seri no: HP LE2201w) ve bilgisayar kasası (üretim no: BOF31EA#AB8; seri no: TRF2500XYC) kullanıldı.

Tarama sonucunda elde edilen veriler, önce yıllık dönemlerine göre, *1.Dönem*(1.10.2014 – 30.9.2015), *2.Dönem*(1.10.2015 – 30.9.2016) ve *3.Dönem*(1.10.2016 – 30.9.2017) olmak üzere, üç büyük grupta toplandı. Daha sonra her dönem, kendi içinde, hizmet verilen hasta gruplarına göre, “klinik birimler, erişkin ve çocuk acil ünitelerine ait veriler” şeklinde yeniden gruplandırıldı. Hastane klinik birimleri ayrı ayrı değil, tek bir grup olarak kabul edildi. Klinikler, erişkin ve çocuk acilden Biyokimya Birimine gönderilen tüm örnekler, istek yapılan testlere göre, “rutin biyokimya, hormon, CBC, koagülasyon, sedimantasyon ve idrar testleri” şeklinde yeniden alt gruplara bölündü.

Her yıllık dönem, her hasta grubu ve her test isteği için, Biyokimya Laboratuvar Birimi adına kayıt altına alınmış olan toplam örnek sayılarıyla birlikte, preanalitik hata nedeniyle reddedilen örnek sayılarına ait kayıtlar, çalışma kapsamına alındı.

Ayrıca, preanalitik hata nedeniyle reddedilmiş olan örnekler, LHSS<sup>TR</sup> hatalı işlem kodları (Tablo 2)’na göre de değerlendirildi. Şöyleki, preanalitik hatalar, hatalı kimliklendirilmiş numune, kaybolan numune, tekrar alınan numune, uygunsuz alınmış numune, yetersiz numune, hemolizli numune, pıhtılı numune, lipemik numune, uygunsuz transfer koşulları gibi spesifik hata kaynaklarına göre sınıflandırılıp, bu hataların görülme sıklıkları belirlendi. Hatalı tüp, boş tüp, eksik/fazla alınmış örnek, iv mayi kontaminasyonu ve EDTA kontaminasyonuna bağlı hata kaynakları, “*uygunsuz alınmış numune*” ana başlığı altında toplandı.

Her üç dönem kayıtlarına göre yapılan istatistiki karşılaştırmalar sonucunda elde edilen veriler, SHGM’nin başlatmış olduğu laboratuvar testlerinin akılcı kullanımına yönelik etkinlik ve verimlilik açısından değerlendirildi.

Ayrıca, IFCC (13,14)'nin WG-LEPS çalışma grubu tarafından preanalitik süreçler için belirlenen kalite indikatörleri ve performans düzeyleri (Tablo 5)'ne göre; her bir hata kodu için performans karşılaştırması yapıldı. Böylece hata kodları bakımından, Laboratuvar Merkezi Biyokimya Biriminin uluslararası kalite standartlarıyla harmonizasyonu (ne derece uyumlu olduğu) hakkında bir değerlendirme yapıldı.

### 3.1.3 İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler “IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Armonk, New York, ABD)” paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Her grup ve alt gruplardaki örnek sayıları tablolarda “*n*” olarak gösterildi. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

Retrospektif kayıtlar kategorik değişkenlik gösterdiğinden; istatistiksel analiz için *Pearson Chi-Square* testi kullanıldı.

Ardışık üç yıllık dönemin herbirinde; klinik birimler, erişkin ve çocuk acilden gelen örneklerin toplamında, sayı ve yüzde olarak, reddedilen örnek sayısı üzerinden belirlenen preanalitik hata oranları, dönem bazında istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Hasta gruplarında (klinik birimler, erişkin ve çocuk acil), her dönem için ayrı ayrı istek yapılan test gruplarına göre belirlenen preanalitik hata oranlarının istatistiki karşılaştırması yapıldı.

Ayrıca her hasta grubunda, kodlarına göre kategorize edilen spesifik hata kaynakları için hata yüzdeleri hesaplandı ve hata sayısının, hem toplam örnek sayına ve hem de toplam hata sayısına yüzde oranı şeklinde ifade edildi. Bulunan yüzde hata oranları, istatistiki olarak karşılaştırıldı.

## 3.2. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ –HEMOLİZ İLİŞKİSİ

Prospektif olarak planlanan çalışmanın bu kısmında; KHAK hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda, serum NSE düzeyleri, farklı deney şartlarında ölçüldü. Şöyle ki, kan örneklerinin laboratuvara ulaşma süresi/yöntemi, santrifüjle serum elde edilme ve oda sıcaklığında bekletme sürelerinin, hemoliz ile ilişkisi araştırıldı.

### 3.2.1. Çalışma Grubu

**Gönüllü hasta grubu:** ERÜ Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalında, Şubat 2016–Mart 2018 tarihleri arasında, KHAK tanısı ile takip ve tedavileri sürdürülen hastalar çalışmaya alındı. Histopatolojik değerlendirme; Patoloji Anabilim Dalında KHAK'nın önceden tanımlanmış histolojik ve sitolojik kriterlerine göre yapıldı.

KHAK tanısı histopatolojik olarak doğrulanan hastalar, çalışmaya başlamadan önce klinik ve laboratuvar yönünden değerlendirildi. ECOG fonksiyonel performans durumu “0”, “1” veya “2” olan hastalar, çalışmaya dahil edilirken; “3” veya “4” olanlar, çalışmaya alınmadı (Tablo 7).

Klinik ve laboratuvar sonuçlarına göre; sağkalım süresinin bir aydan daha kısa olduğu öngörülen hastaların yanı sıra, diyabet, akut enfeksiyon, kronik böbrek yetmezliği ve/veya *Child-Pugh* sınıflaması (Tablo 9)’na göre siroz B veya C gibi sistemik hastalığı bulunan hastalar da, çalışma dışında bırakıldı.

**Tablo 9.** *Child-Pugh* Sınıflaması (96)

| Klinik ve Laboratuvar Kriterleri |       | PUANLAMA                              |                               |                                     |                      |
|----------------------------------|-------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
|                                  |       | 1                                     | 2                             | 3                                   |                      |
| •Hepatik ensefalopati            |       | Yok                                   | Grade I–II                    | Grade III–IV                        |                      |
| •Assit                           |       | Yok                                   | Hafif veya ilaçla bastırılmış | Orta–şiddetliveya tedaviye dirençli |                      |
| •Total bilirubin, mg/dL          |       | 1 – 4                                 | 4–10                          | 10<                                 |                      |
| •Serum albumin, g/dL             |       | 3.5<                                  | 2.8–3.5                       | < 2.8                               |                      |
| •Protrombin zamanı, uzama (sn)   |       | < 4                                   | 4 – 6                         | 6 <                                 |                      |
| •INR                             |       | < 1.7                                 | 1.7 – 2.3                     | 2.3 <                               |                      |
|                                  |       |                                       |                               |                                     |                      |
| Total puan                       | SINIF | TANIM                                 |                               | Bir yıl sağkalım (%)                | İki yıl sağkalım (%) |
| 5 – 6                            | A     | Hafif; İyi kompanse hastalık          |                               | 90 – 100                            | 85                   |
| 7 – 9                            | B     | Orta; Ciddi fonksiyonel bozukluk      |                               | 69 – 81                             | 57                   |
| 10 – 15                          | C     | Şiddetli; Dekompanse hastalık (siroz) |                               | 24 – 45                             | 35                   |

Yukarıda verilen dahil edilme/edilmeme kriterlerini taşıyan, 43 – 82 yaşları arasında, 21’ierkek ve 7’sikadın olmak üzere, toplam 28 hasta çalışmaya alındı.

**Gönüllü sağlıklı grubu:** Anamnez, fizik muayene ve laboratuvar bulgularıyla sağlıklı olduğu doğrulanan, ECOG performans durumu “0” veya “1” olan, son bir aydır vitamin ve/veya mineral preparatları dahil, hiçbir ilaç kullanmayan sağlıklı kişiler arasından, KHAK hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımına benzer şekilde seçilen 29 gönüllü (22 erkek, 7 kadın), kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı.

Çalışmaya katılmaya gönüllü hasta ve sağlıklı kişilere araştırmanın amacı, elde edilen verilerin gizli kalacağı ve kimseyle paylaşılmayacağı açıklandı ve yazılı bilgilendirilmiş olurları alındı.

KHAK hastaları ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerden, 12 saatlik açlığı takiben, sadece bir kez alınan kan örnekleri; *laboratuvara ulaşma süresi/yöntemi, serum elde edilme ve oda sıcaklığında bekletme süreleri* gibi, oluşturulan farklı deney şartlarında NSE ölçümünde kullanıldı.

### 3.2.2. NSE ölçümü

**Gerekli Malzemeler:** Otoanalizör (Roche Cobas C 6000® serisinden e 601 modülü; Roche Diagnostics; Mannheim, Germany), NSE kiti (katalog no: 12133113 122; Roche Cobas), sarı kapaklı jelli tüpler (serum separatör tüp; VACUETTE®; GreinerBio-One, Austria), soğutmalı santrifüj (Nüve NF 1200R; Nüve San. Ltd. Ankara, Türkiye), saf su cihazı (Krosclinic; Kros Teknolojik Ürünler San. ve Tic. AŞ İstanbul, Türkiye), eppendorf tüpler (ISOLAB; Laborgeräte GmbH, Wertheim, Germany), otomatik pipetler (SOCOREX; Socorex Isba S.A. Switzerland) ve pipet uçları (LABOSEL; Kocintok Laboratuvar malzemeleri Tic. San. AŞ. Ankara, Türkiye).

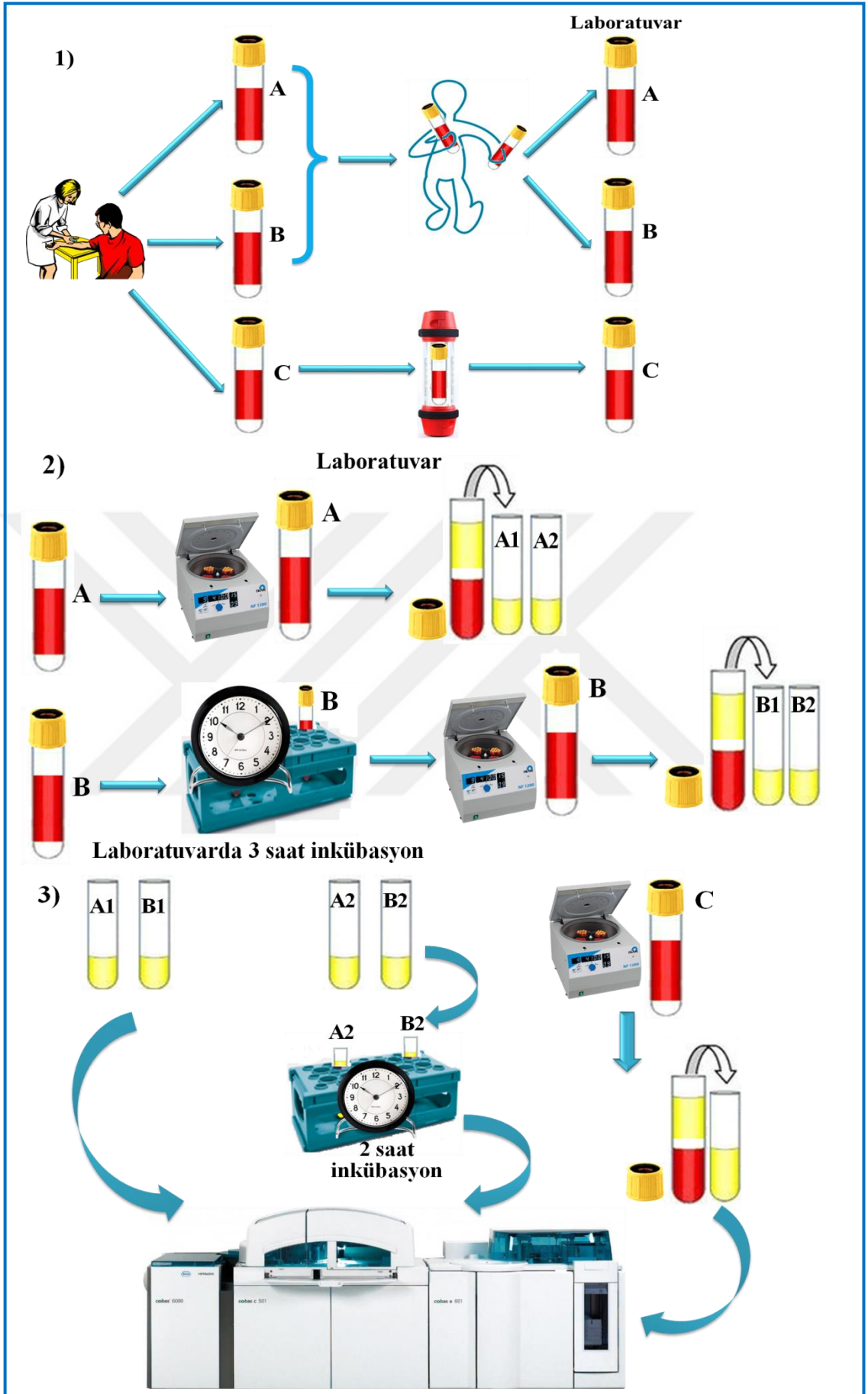
**Çalışma Planı:** NSE ölçümü; aşağıda verilen çalışma planına göre yapıldı:

1) Hasta ve sağlıklı gönüllülerin kan numuneleri, her birinde 2.0 mL olacak şekilde, üç adet sarı kapaklı jelli tüplere alındı (toplam 6.0 mL) ve tüpler “A”, “B”, “C” olarak etiketlendi. Kan alımını takiben, A ve B tüpleri, mümkün olabilen en kısa sürede (maksimum 15-30 dakika içinde) Laboratuvar Merkezi Biyokimya–Hormon Birimine elden ulaştırıldı. C tüpü ise rutin prosedüre uygun şekilde, pnömatik sistemle laboratuvara gönderildi (Şekil 7-1).

2) A tüpleri, laboratuvara ulaştığında, derhal 4°C ve 2000 g’de 10 dk santrifüjlendi ve elde edilen serum, iki ayrı tüpe bölünerek “A1” ve “A2” olarak etiketlendi.

B tüpleri, laboratuvara ulaştıktan üç saat sonra (ortalama rutin uygulama süresine yakın olacak şekilde), santrifüj edildi ve elde edilen serum iki ayrı tüpe bölünerek “B1” ve “B2” olarak etiketlendi (Şekil 7-2).

3) “A1” ve “B1” olarak işaretli serum örneklerinde, santrifüj işlemini takiben derhal NSE ölçümü yapıldı. “A2” ve “B2” olarak işaretli serum örnekleri, iki saat laboratuvar ortamında bekletildi ve daha sonra NSE ölçümü yapıldı. Pnömatik sistemle laboratuvara gönderilen “C” etiketli kan tüpü, rutin havuza karışmış olduğu için, rutin numunelere yapılan işlemlerin aynısı uygulandı ve sırası geldiğinde santrifüjlenerek elde edilen serum örneğinde NSE ölçümü yapıldı (Şekil 7-3).



Şekil 7. NSE Ölçümü için Çalışma Planı

**Yöntem:** Serum NSE düzeyleri, otoanalizörde (Roche Cobas C 6000®– e601), uygun ticari NSE kiti kullanılarak, üretici tarafından belirtilen prosedüre göre, ECLIA yöntemiyle *sandviç* prensibine göre tayin edildi.

İmmünolojik reaksiyon, katı faza bağlanma, reaksiyon karışımına uygulanan manyetik kuvvet ve elektrokimyasal potansiyel ile oluşan kemilünesans emisyonunun ölçüm basamaklarını ardışık olarak içeren ECLIA–*sandviç* yöntemi; üç ana başlık altında toplanabilir (Şekil 8):

- 1) İlk inkübasyon basamağında; serumda bulunan NSE, biyotinli monoklonal antikor (NSE 18E5) ve rutenyum kompleksi [*Tris*(2,2'-bipiridil)rutenyum(II)-kompleksi ( $Ru(bpy)_3^{2+}$ )] ile işaretlenmiş monoklonal antikor (DN84B10) olmak üzere kendisine spesifik iki farklı fare antikoruna ile bir *sandviç kompleksi* oluşturur.
- 2) İkinci basamakta; streptavidin-kaplı mikropartiküllerin inkübasyon ortamına eklenmesiyle, *sandviç kompleksi* streptavidin-biyotin üzerinden katı faza bağlanmış olur.
- 3) Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyinde manyetik olarak tutuldukları ölçüm hücresine aspire edilir. Daha sonra bağlanmamış reaktifler yıkama (ProCell) ile uzaklaştırılır. Elektrod üzerine uygulanan voltaj, kemilüminesans emisyonu (ışık yayılımı) uyarır ve daha sonra yayılan ışığın şiddeti, bir foton sayıcı (photomultiplier) ile ölçülür. Işık, serum örneğindeki NSE konsantrasyonuyla doğru orantılı olarak yayılmaktadır.

Sonuçlar, 2-noktalı kalibrasyon ile hazırlanan bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla cihaza yüklenmiş bulunan *master* kalibrasyon eğrisinden oluşturulan lot kalibrasyonu ile tayin edilir. Her numunenin analit düzeyi, otoanalizör tarafından otomatik olarak hesaplanır.

ECLIA yöntemi ile analiz yapan Cobas e 601 cihazında NSE kiti için referans aralık, 15.7–17.0 ng/mL (% 95 güven aralığı); ölçüm aralığı, 0.050–370 ng/mL ve fonksiyonel duyarlılık 0.25 ng/mL'dir.

**NSE ölçümünden önce yapılan işlemler:** Otoanalizöre NSE CalSet ile lot kalibrasyonu yapıldı ve cihaza hasta veya sağlıklı gönüllülerin serum örnekleri verilmeden önce, *PreciControl Tumor Marker* ile 1. ve 2. seviye kontroller, günlük olarak çalışıldı. Cobas 6000® e 601 (Roche Diagnostics) analizöründe, her serum örneğinde, iki bikromatik okuma (570 ve 600 nm; 660 ve 700 nm)'nın absorpsiyon değerlerini kullanarak, otomatik HI değerlendirmesi yapıldı.



### 3.2.3 İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler “IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Armonk, New York, ABD)” paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet karşılaştırmalarında, sırasıyla Student's *t* test ve *Pearson Chi-Square* testi kullanıldı. Kategorik olmayan verilerin normal dağılımını değerlendirmek için, *Shapiro Wilk* testi kullanıldı. Tablolarda gönüllü sayısı, “*n*” olarak gösterildi. İstatistiki karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

**A1, A2, B1, B2** ve **C** deney modellerinin her birinde, ölçümler çift yapılarak, ortalama NSE düzeyleri hesaplandı. Ayrıca, bumodellerin her birine HI [NSE (düzeltilmiş) = NSE(gerçek) – 0.3\*HI] düzeltmesi uygulanarak, **\*A1, \*A2, \*B1, \*B2** ve **\*C** şeklinde gösterilen düzeltilmiş NSE değerleri elde edildi.

Hasta grubunun gerçek ve düzeltilmiş değerlerinin normal dağılıma uymadığı; buna karşılık kontrol grubunun gerçek ve düzeltilmiş değerlerinin normal dağılım gösterdiği belirlendi.

Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi uygulanabilmesi için; hasta ve kontrol grubundaki gerçek ve düzeltilmiş tüm değerlerin logaritması alındı. Logaritmik veriler, tablolarda geometrik ortalama (% 95 bootstrap güven aralığı) olarak gösterildi.

Hasta ve kontrol gruplarından, sırasıyla **A1, A2, B1, B2, C** modelleri ve **\*A1, \*A2, \*B1, \*B2, \*C** modelleri ile elde edilen gerçek ve düzeltilmiş NSE düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesi, *tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi* ile yapıldı. Gerçek ve düzeltilmiş aynı NSE ölçümlerinin kendi içlerinde karşılaştırılmasında, *bağımlı iki örneklem t testi* kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubunun gerçek ve düzeltilmiş ölçümlerinin her birinde, referans kabul edilen NSE **A1/\*A1** değerlerinin, diğer ölçümlerle olan ilişkisi *Passing Bablok* tabloları ve *Bland Altman* grafikleri ile değerlendirildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmanın bulguları; “*Preanalitik Hata Oranları*” ve “*Nöron Spesifik Enolaz – Hemoliz İlişkisi*” şeklinde iki ana başlık altında toplandı.

### 4.1. PREANALİTİK HATA ORANLARI

Çalışmanın bu kısmında, SHGM’nin 1 Ekim 2015 tarihinde başlatmış olduğu laboratuvar testlerinin akılcı kullanımına yönelik etkinlik ve verimlilik çalışması kapsamında, Sağlık Uygulama Merkezi Laboratuvar Merkezi Biyokimya Biriminde ardışık üç yıllık dönem süresince, preanalitik hata nedeniyle reddedilen biyolojik örneklerin oranları üzerinden, bir performans değerlendirmesi yapıldı.

Üç yıllık dönemin belirlenmesinde, “1 Ekim 2015” tarihi baz alınarak; bir yıl öncesi ve iki yıl sonrasını kapsayan dönemler dikkate alındı. Bu değerlendirmeye göre, ardışık üç yıllık dönem “1.10.2014 – 30.9.2015”, “1.10.2015 – 30.9.2016” ve 1.10.2016 – 30.9.2017 olarak belirlendi.

Üç yılın sonunda, Hastane Bilgi İşlem Merkezi üzerinden, tüm klinik birimler ile erişkin ve çocuk acil ünitelerinden Laboratuvar Merkezi Biyokimya Birimine gönderildiği kayıt altına alınmış olan tüm biyolojik örneklerin verilerine ulaşıldı.

Retrospektif tarama sonucunda elde edilen bu verilerle yapılan istatistiki karşılaştırmalar; “*ardışık üç yıllık dönemde toplam preanalitik hata oranları*”, “*test isteklerine göre belirlenen hata oranları*” ve “*LHSS<sup>TR</sup> kodlarına göre preanalitik hata oranları*” şeklinde üç ana başlık altında toplandı. Retrospektif kayıtların hepsi, kategorik değişkenlik gösterdiğinden; tüm istatistiksel analizler, *Pearson Chi-Square* testi ile yapıldı.

Her dönem, her grup ve alt gruplarda, sayı ve yüzde olarak belirlenen preanalitik hata oranlarına ait istatistiki analiz sonuçları, Tablo 10–21’de gösterildi. Örnek sayıları tablolarda “n” olarak verildi ve anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4.1.1. Ardışık Üç Yıllık Dönemde Preanalitik Hata Oranları

Retrospektif tarama verileri; önce yıllık dönemlerine göre, sırasıyla *1.Dönem*, *2.Dönem* ve *3.Dönem* olmak üzere, üç büyük grupta toplandı. Her dönem için, ayrı ayrı kayıt altına alınmış bulunan toplam örnek sayısı ve bunların içerisinde preanalitik hata nedeniyle reddedilen örnek sayıları belirlendi. Yıllık dönemler arasında istatistiki karşılaştırma yapıldığında, dönemler arasında preanalitik hata oranı bakımından, anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Toplam Reddedilen Örnek Sayısının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

|                  | YILLIK DÖNEMLER         |                         |                         |       |
|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------|
| Örnek sayısı     | <i>1.Dönem</i><br>n (%) | <i>2.Dönem</i><br>n (%) | <i>3.Dönem</i><br>n (%) | p     |
| Reddedilen örnek | 36.035(2.5)             | 37.960(2.5)             | 39.667 (2.5)            | 0.107 |
| Toplam örnek     | 1.454.225 (100)         | 1.518.646 (100)         | 1.576.710 (100)         |       |

İstatistiki karşılaştırma: *Pearson Chi-Square* testi kullanıldı.

Her döneme ait toplam örnek ve reddedilen örnek sayıları, hizmet verilen hasta gruplarına göre, klinik birimlerden, erişkin ve çocuk acil ünitelerinden gönderilenler şeklinde yeniden gruplandırıldı. Bu gruplandırmada, klinik birimlerin hepsi, tek bir grup olarak kabul edildi. Bu grupların her biri yıllık dönemlere göre preanalitik hata oranları bakımından istatistiki olarak karşılaştırıldı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Hizmet Verilen Gruplarda Hata Oranlarının Dönemlere Göre Analizi

|                   | YILLIK DÖNEMLER            |                            |                            |         |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
| Örnek sayısı      | 1.Dönem<br>n (%)           | 2.Dönem<br>n (%)           | 3.Dönem<br>n (%)           | p       |
| • Klinik Birimler |                            |                            |                            |         |
| Reddedilen örnek  | 29.195 (2.2) <sup>a</sup>  | 32.200 (2.3) <sup>b</sup>  | 34.230 (2.4) <sup>b</sup>  | < 0.001 |
| Toplam örnek      | 1.304.289 (100)            | 1.357.560 (100)            | 1.419.989 (100)            |         |
| • Erişkin Acil    |                            |                            |                            |         |
| Reddedilen örnek  | 4686 (5.1) <sup>a</sup>    | 4212 (3.6) <sup>b</sup>    | 4067 (3.7) <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| Toplam örnek      | 110.522 (100) <sup>a</sup> | 117.843 (100) <sup>b</sup> | 108.758 (100) <sup>b</sup> |         |
| • Çocuk Acil      |                            |                            |                            |         |
| Reddedilen örnek  | 2154 (5.5) <sup>a</sup>    | 1548 (3.6) <sup>b</sup>    | 1370 (2.9) <sup>c</sup>    | < 0.001 |
| Toplam örnek      | 39.414 (100) <sup>a</sup>  | 43.243 (100) <sup>b</sup>  | 47.963 (100) <sup>c</sup>  |         |

İstatistiki karşılaştırma: *Pearson Chi-Square* testi kullanıldı.

Anlamlı bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayıları dönemlere ve dönem içine göre karşılaştırıldı.

Tablo 11’de gösterildiği gibi, klinik birimlerden gönderilen örneklerde, preanalitik hata oranının, yıllık dönemlere göre giderek yükseldiği belirlendi ( $p < 0.05$ ). *1.Dönem* ile karşılaştırıldığında; *2. ve 3.Dönem*’de preanalitik hata oranlarının daha yüksek olduğu ( $p < 0.05$ ); ancak her iki dönem arasında istatistiki anlamda fark olmadığı ( $p > 0.05$ ) görüldü. Buna karşılık, erişkin ve çocuk acil ünitelerinden gönderilen örneklerde, dönemlere göre anlamlı farklılıklar bulundu. Erişkin ve çocuk acil ünitelerinden gönderilen örneklerde, *1.Dönem* ile karşılaştırıldığında; hem *2.Dönem* ve hem de *3.Dönem*’de preanalitik hata oranlarının istatistiki anlamda azaldığı görüldü ( $p < 0.05$ ). *2.Dönem* ve *3.Dönem* hata oranları birbiriyle karşılaştırıldığında; erişkin acil ünitelerinden gönderilen örneklerde reddedilen örnek sayıları bakımından önemli bir fark olmadığı ( $p > 0.05$ ); buna karşılık çocuk acil ünitelerinden gönderilen örneklerde, *2. Dönem*’e göre, *3.Dönem*’de, preanalitik hata oranının daha da azaldığı belirlendi ( $p < 0.05$ ).

Ayrıca, aynı dönem içinde, klinik birimler, erişkin ve çocuk acil ünitelerinin preanalitik hata oranları karşılaştırıldığında; *1. ve 2.Dönem*’lerde hata oranının, klinik birimlere göre, erişkin ve çocuk acil ünitelerinde daha yüksek olduğu ( $p < 0.05$ ), ancak erişkin ve çocuk acil hata oranları arasında anlamlı fark olmadığı ( $p > 0.05$ ) belirlendi. *3.Dönem*’de de, benzer şekilde, erişkin ve çocuk acil ünitelerinde hata oranı, klinik birimlere göre daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). *3.Dönem*’de, acil üniteleri birbiriyle karşılaştırıldığında; erişkin acil ünitesine göre, çocuk acil ünitesinde preanalitik hata oranı daha düşük olarak tespit edildi (Tablo 11).

#### **4.1.2.Ardışık Üç Yıllık Dönemde Test İsteklerine Göre Hata Oranları**

Klinik birimlerden, erişkin ve çocuk acil ünitelerinden gönderilen toplam örnek ve reddedilen örnek sayıları, istek yapılan testlere göre, “rutin biyokimya, hormon, CBC, koagülasyon, sedimentasyon ve idrar testleri” şeklinde alt gruplara bölündü.

Klinik birimlerden yapılan test isteklerinde reddedilen örnek sayısının yıllık dönemlere göre yapılan analizi, Tablo 12’de gösterildi.

Dönem karşılaştırmalarında, biyokimya isteklerinde *1.Dönem*’e göre *2.Dönem*’de daha düşük ( $p < 0.05$ ) bulunan hata oranının, *3.Dönem*’de daha yüksek olduğu ( $p < 0.05$ ) belirlendi. Hormon isteklerinde, *1.Dönem*’e göre, *2. ve 3.Dönem*’lerde hata oranı daha yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ); buna karşılık CBC isteklerinde hata oranının önemli ölçüde giderek azaldığı belirlendi ( $p < 0.05$ )(Tablo 12).

**Tablo 12.** Klinik Birimlerden Yapılan Test İsteklerinde, Reddedilen Örnek Sayısının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

| Test isteği              | YILLIK DÖNEMLER            |                            |                            | p       |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------|
|                          | 1.Dönem<br>n (%)           | 2.Dönem<br>n (%)           | 3.Dönem<br>n (%)           |         |
| <b>• Rutin Biyokimya</b> |                            |                            |                            |         |
| Reddedilen örnek         | 17.874 (3.5) <sup>a</sup>  | 18.230 (3.4) <sup>b</sup>  | 22.725 (3.9) <sup>c</sup>  | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 515.056 (100) <sup>a</sup> | 538.881 (100) <sup>b</sup> | 577604 (100) <sup>c</sup>  |         |
| <b>•Hormon</b>           |                            |                            |                            |         |
| Reddedilen örnek         | 897 (0.5) <sup>a</sup>     | 1368 (0.7) <sup>b</sup>    | 1488 (0.7) <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 184.968 (100) <sup>a</sup> | 193.593 (100) <sup>b</sup> | 203.544 (100) <sup>b</sup> |         |
| <b>• CBC</b>             |                            |                            |                            |         |
| Reddedilen örnek         | 6.956 (1.9) <sup>a</sup>   | 8.256 (2.2) <sup>b</sup>   | 6.280 (1.6) <sup>c</sup>   | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 363.741 (100) <sup>a</sup> | 372.533 (100) <sup>b</sup> | 383004 (100) <sup>c</sup>  |         |
| <b>•Koagülasyon</b>      |                            |                            |                            |         |
| Reddedilen örnek         | 1139 (1.7) <sup>a</sup>    | 1938 (2.7) <sup>b</sup>    | 1283 (1.8) <sup>a</sup>    | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 43.181 (100) <sup>a</sup>  | 45.587 (100) <sup>b</sup>  | 45.537 (100) <sup>a</sup>  |         |
| <b>•Sedimentasyon</b>    |                            |                            |                            |         |
| Reddedilen örnek         | 1021 (1.1) <sup>a</sup>    | 1253 (1.2) <sup>b</sup>    | 982 (1) <sup>c</sup>       | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 97.101 (100) <sup>a</sup>  | 102.280 (100) <sup>b</sup> | 101.431 (100) <sup>c</sup> |         |
| <b>• İdrar</b>           |                            |                            |                            |         |
| Reddedilen örnek         | 1837 (1.8)                 | 1943 (1.9)                 | 2126 (2)                   | 0.087   |
| Toplam örnek             | 100.442 (100)              | 104.676 (100)              | 108.859 (100)              |         |

İstatistiki karşılaştırma: *Pearson Chi-Square* testi kullanıldı.

Anlamlı bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının yıllara göre karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Koagülasyon isteklerinde 1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de yüksek ( $p < 0.05$ ) bulunan hata oranının, 3.Dönem'de, azaldığı ( $p < 0.05$ ) ve istatistiki anlamda 1.Dönem hata oranı düzeyinde olduğu ( $p > 0.05$ ) gözlemlendi. Sedimentasyon isteklerinde 1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de daha düşük ( $p < 0.05$ ) bulunan hata oranının; 3.Dönem'de, daha da azaldığı ( $p < 0.05$ ) belirlendi. İdrar isteklerinde ise, hata oranında yıllık dönem karşılaştırmalarında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 12).

Diğer taraftan, her üç yıllık dönemde de, klinik birimlerden yapılan test istekleri içerisinde, en yüksek preanalitik hata oranının, sırasıyla % 3.5, % 3.4 ve % 3.9'luk oranlarla, rutin biyokimya testlerinde olduğu görüldü (Tablo 12).

Erişkin acil ünitesinden yapılan test isteklerinde reddedilen örnek sayısının yıllık dönemlere göre yapılan analizi, Tablo 13'te gösterildi.

Erişkin acil ünitesinden yapılan hormon ve sedimentasyon isteklerine ait preanalitik hata oranlarında, yıllık dönem karşılaştırmalarında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Erişkin Acil Ünitesinden Yapılan Test İsteklerinde, Reddedilen Örnek Sayısının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

| Test isteği              | YILLIK DÖNEMLER          |                           |                          | p       |
|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------|
|                          | 1.Dönem<br>n (%)         | 2.Dönem<br>n (%)          | 3.Dönem<br>n (%)         |         |
| <b>• Rutin Biyokimya</b> |                          |                           |                          |         |
| Reddedilen örnek         | 1634 (3.6) <sup>a</sup>  | 1588 (3.3) <sup>b</sup>   | 1737 (4) <sup>c</sup>    | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 45500 (100) <sup>a</sup> | 48579 (100) <sup>b</sup>  | 43556 (100) <sup>c</sup> |         |
| <b>•Hormon</b>           |                          |                           |                          |         |
| Reddedilen örnek         | 32 (1.9)                 | 60 (3.1)                  | 57 (2.1)                 | 0.031   |
| Toplam örnek             | 1709 (100)               | 1956 (100)                | 2731 (100)               |         |
| <b>• CBC</b>             |                          |                           |                          |         |
| Reddedilen örnek         | 2517 (8) <sup>a</sup>    | 1502 (4.6) <sup>b</sup>   | 1209 (4.1) <sup>c</sup>  | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 31272 (100) <sup>a</sup> | 32358 (100) <sup>b</sup>  | 29474 (100) <sup>c</sup> |         |
| <b>•Koagülasyon</b>      |                          |                           |                          |         |
| Reddedilen örnek         | 1292 (5.8) <sup>a</sup>  | 1005 (4.1) <sup>b</sup>   | 940 (3.9) <sup>b</sup>   | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 22391 (100) <sup>a</sup> | 24770 (100) <sup>b</sup>  | 24145 (100) <sup>b</sup> |         |
| <b>•Sedimentasyon</b>    |                          |                           |                          |         |
| Reddedilen örnek         | 6 (5.6)                  | 2 (1.5)                   | 4 (2.7)                  | 0.197   |
| Toplam örnek             | 108 (100)                | 132 (100)                 | 146 (100)                |         |
| <b>• İdrar</b>           |                          |                           |                          |         |
| Reddedilen örnek         | 205 (2.1) <sup>a</sup>   | 55 (0.5) <sup>b</sup>     | 120 (1.4) <sup>c</sup>   | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 9542 (100) <sup>a</sup>  | 10.048 (100) <sup>b</sup> | 8706 (100) <sup>c</sup>  |         |

İstatistiki karşılaştırma: *Pearson Chi-Square* testi kullanıldı.

Anlamli bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının yıllara göre karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Tablo 13'te gösterildiği gibi, erişkin acil ünitesinden yapılan rutin biyokimya isteklerinde 1.Dönem'e göre 2.Dönem'de daha düşük ( $p < 0.05$ ) bulunan preanalitik hata oranının, 3.Dönem'de çok daha yüksek olduğu ( $p < 0.05$ ) belirlendi. Buna karşılık CBC ve koagülasyon testi isteklerinde, preanalitik hata oranının giderek azaldığı; fakat bu azalmanın istatistiki bakımdan sadece CBC için anlamlı olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ). İdrar tetkiklerinde, 1.Dönem'e göre, 2. ve 3.Dönem'lerde azalan preanalitik hata oranının ( $p < 0.05$ ), 2.Dönem'e göre, 3.Dönem'de daha yüksek olduğu ( $p < 0.05$ ) bulundu (Tablo14).

Diğer taraftan, her üç yıllık dönemde de, erişkin acil ünitesinden yapılan test istekleri içerisinde, en yüksek preanalitik hata oranının, sırasıyla % 8, % 4.6 ve % 4.1'lik oranlarla, CBC isteklerinde olduğu görüldü (Tablo 13).

Çocuk acil ünitesinden yapılan test isteklerinde reddedilen örnek sayısının yıllık dönemlere göre yapılan analizi, Tablo 14'te gösterildi.

**Tablo 14.** Çocuk Acil Ünitesinden Yapılan Test İsteklerinde, Reddedilen Örnek Sayısının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

| Test isteği              | YILLIK DÖNEMLER           |                           |                           | p       |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
|                          | 1.Dönem<br>n (%)          | 2.Dönem<br>n (%)          | 3.Dönem<br>n (%)          |         |
| <b>• Rutin Biyokimya</b> |                           |                           |                           |         |
| Reddedilen örnek         | 307 (2.4) <sup>a</sup>    | 276 (2.1) <sup>a</sup>    | 252 (1.5) <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 12.879 (100) <sup>a</sup> | 13.463 (100) <sup>a</sup> | 16.385 (100) <sup>b</sup> |         |
| <b>•Hormon</b>           |                           |                           |                           |         |
| Reddedilen örnek         | 10 (4.1)                  | 6 (3)                     | 6 (2.3)                   | 0.497   |
| Toplam örnek             | 246 (100)                 | 198 (100)                 | 266 (100)                 |         |
| <b>• CBC</b>             |                           |                           |                           |         |
| Reddedilen örnek         | 1217 (9.5) <sup>a</sup>   | 691 (5) <sup>b</sup>      | 780 (4.9) <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 12.787 (100) <sup>a</sup> | 13.916 (100) <sup>b</sup> | 15.963 (100) <sup>b</sup> |         |
| <b>•Koagülasyon</b>      |                           |                           |                           |         |
| Reddedilen örnek         | 226 (12.8) <sup>a</sup>   | 183 (9.2) <sup>b</sup>    | 72 (3.5) <sup>c</sup>     | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 1772 (100) <sup>a</sup>   | 1980 (100) <sup>b</sup>   | 2054 (100) <sup>c</sup>   |         |
| <b>•Sedimentasyon</b>    |                           |                           |                           |         |
| Reddedilen örnek         | 292 (15.2) <sup>a</sup>   | 285 (14.1) <sup>a</sup>   | 133 (6.4) <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| Toplam örnek             | 1924 (100) <sup>a</sup>   | 2026 (100) <sup>a</sup>   | 2071 (100) <sup>b</sup>   |         |
| <b>• İdrar</b>           |                           |                           |                           |         |
| Reddedilen örnek         | 102 (1)                   | 107 (0.9)                 | 127 (1.1)                 | 0.277   |
| Toplam örnek             | 9806 (100)                | 11.660 (100)              | 11.234 (100)              |         |

İstatistiki karşılaştırma: *Pearson Chi-Square* testi kullanıldı.

Anlamli bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının yıllara göre karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Tablo 14’te görüldüğü gibi, çocuk acil ünitesinden yapılan rutin biyokimya ve sedimentasyon isteklerinde, 1.Dönem ve 2.Dönem arasında, preanalitik hata oranı bakımından anlamlı bir fark olmadığı ( $p > 0.05$ ); fakat 3.Dönem’de hata oranının önemli ölçüde azaldığı ( $p < 0.05$ ) belirlendi. Koagülasyon testlerine ait isteklerde preanalitik hata oranının üç yıllık dönem içerisinde, önemli ölçüde azaldığı görüldü ( $p < 0.05$ ). Buna karşılık, CBC isteklerindeki hata oranının 1.Dönem’e göre, 2. ve 3.Dönem’lerde azaldığı ( $p < 0.05$ ); ancak bu azalmanın 2. ve 3.Dönem birbiriyle karşılaştırıldığında önemli olmadığı ( $p > 0.05$ ) tespit edildi. Çocuk acil ünitesinden yapılan hormon ve idrar isteklerine ait preanalitik hata oranlarında, yıllık dönem karşılaştırmalarında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ ) (Tablo 14).

Diğer taraftan, her üç yıllık dönemde de, çocuk acil ünitesinden yapılan test istekleri içerisinde, en yüksek preanalitik hata oranının, sırasıyla % 15.2, % 14.1 ve % 6.4’lük oranlarla, sedimentasyon isteklerinde ve hemen ardından, 1. ve 2.Dönem’de sırasıyla % 12.8 ve % 9.2’lik oranlarla koagülasyon testinde olduğu görüldü (Tablo 14).

#### 4.1.3.Üç Yıllık Dönemde LHSS<sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranları

Üç ardışık dönem boyunca, preanalitik hata nedeniyle reddedilmiş olan örnekler, hata kaynaklarına göre, tekrar değerlendirildi. Bu süreçte görülme sıklığı en yüksek olanlar, LHSS<sup>TR</sup> hatalı işlem kodları (Tablo 2) dikkate alınarak; kendi içlerinde hatalı kimliklendirilmiş numune (L07), kaybolan numune (L08), tekrar alınan numune (L09), uygunsuz alınmış numune (L15), yetersiz numune (L16), hemolizli numune (L17), pıhtılı numune (L18), lipemik numune (L19) ve uygunsuz transfer koşulları (L24) şeklinde, hata kodlarına göre gruplandırıldı.

Kodları belirlenen hataların, hem ardışık üç dönem boyunca klinik birimler, erişkin ve çocuk acil ünitelerinden gönderilen toplam biyolojik örnekler göre yüzde oranı hesaplandı ve hem de bu süre içinde preanalitik hata nedeniyle reddedilen toplam örnek sayısı üzerinden yüzde hata oranları belirlendi.

Klinik birimlerden gönderilen ve kayıt altına alınmış olan, üç ardışık dönem için sırasıyla 1.304.289, 1.357.560 ve 1.419.989 olarak belirlenen toplam örnek sayıları,“(kodu bilinen hata sayısı/toplam örnek sayısı)\*100” formülü üzerinden, kodlarına göre yüzde hata oranlarını belirlemede kullanıldı. Her dönem için hesaplanan yüzde hata oranları, istatistiki olarak karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 15’te gösterildi.

**Tablo 15.** Klinik Birimlere ait Toplam Örneklerde LHSS<sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

| LHSS <sup>TR</sup> Hata Kodu           | YILLIK DÖNEMLER         |                         |                         |         |
|----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
|                                        | 1.Dönem<br>n (%)        | 2.Dönem<br>n (%)        | 3.Dönem<br>n (%)        | p       |
| •L07 (Hatalı kimliklendirilmiş numune) | 981 (0.1) <sup>a</sup>  | 483 (0.03) <sup>b</sup> | 209 (0.01) <sup>c</sup> | < 0.001 |
| • L08 (Kaybolan numune)                | 5433 (0.4) <sup>a</sup> | 4982 (0.3) <sup>b</sup> | 5946 (0.4) <sup>a</sup> | < 0.001 |
| • L09 (Tekrar alınan numune)           | 3465 (0.3) <sup>a</sup> | 2630 (0.2) <sup>b</sup> | 1644 (0.1) <sup>c</sup> | < 0.001 |
| • L15 (Uygunsuz alınmış numune)        | 1256 (0.1) <sup>a</sup> | 3537 (0.3) <sup>b</sup> | 3881 (0.3) <sup>b</sup> | < 0.001 |
| • L16 (Yetersiz numune)                | 8795(0.7)               | 8983 (0.7)              | 9632 (0.7)              | 0.213   |
| • L17(Hemolizli numune)                | 5367 (0.4) <sup>a</sup> | 6735 (0.5) <sup>b</sup> | 7895 (0.6) <sup>c</sup> | < 0.001 |
| • L18 (Pıhtılı numune)                 | 3676 (0.4) <sup>a</sup> | 4483 (0.4) <sup>b</sup> | 4079 (0.3) <sup>c</sup> | < 0.001 |
| • L19 (Lipemik numune)                 | 308 (0.02) <sup>a</sup> | 148 (0.01) <sup>b</sup> | 129 (0.01) <sup>b</sup> | < 0.001 |
| • L24 (Uygunsuz transfer koşulları)    | 58 (0.004) <sup>a</sup> | 52 (0.004) <sup>a</sup> | 43 (0.003) <sup>b</sup> | < 0.001 |

İstatistiki karşılaştırma: Pearson Chi-Square analizi kullanıldı.

Anlamlı bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının yıllara göre karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Tablo 15'e göre; klinik birimlerden gönderilen toplam biyolojik örneklerin içinde tespit edilen preanalitik hatalardan, hatalı kimliklendirilmiş numune (L07), tekrar alınan numune (L09) ve lipemik numune (L19) oranlarının, yıllar içerisinde azaldığı ( $p < 0.05$ ); buna karşılık, uygunsuz alınmış numune (L15) ve hemolizli numune (L17) oranlarının giderek yükseldiği ( $p < 0.05$ ) belirlendi. 1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de önemli ölçüde azalan ( $p < 0.05$ ) kaybolan numune (L08) oranının, 3. Dönem'de önemli ölçüde yeniden yükseldiği ( $p < 0.05$ ) görüldü. Buna karşılık, 1. Dönem'e göre, 2.Dönem'de daha yüksek ( $p < 0.05$ ) bulunan pıhtılı numune (L18) oranının, 3. Dönem'de azaldığı ( $p < 0.05$ ) saptandı. Diğer taraftan uygunsuz transfer koşulları (L24)'nda, sadece 3.Dönem'de bir azalma olduğu ( $p < 0.05$ ); yetersiz numune (L16) oranında ise, her üç dönem süresince anlamlı bir değişiklik olmadığı ( $p > 0.05$ ) belirlendi.

Aynı işlemler, toplam reddedilen preanalitik hata sayıları üzerinden tekrarlandı. Ardışık üç dönem için sırasıyla 29.195, 32.200 ve 34.230 olarak belirlenen toplam reddedilen örnek sayıları, “(kodlu bilinen hata sayısı/toplam reddedilen örnek sayısı)\*100” formülü üzerinden, kodlarına göre yüzde hata oranlarını belirlemede kullanıldı. Her dönem için hesaplanan yüzde hata oranları, istatistiki olarak karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 16'da gösterildi.

**Tablo 16.** Klinik Birimlerin Toplam Reddedilen Örneklerinde LHSS<sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

| LHSS <sup>TR</sup> Hata Kodu          | YILLIK DÖNEMLER           |                          |                           |         |
|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|
|                                       | 1.Dönem<br>n (%)          | 2.Dönem<br>n (%)         | 3.Dönem<br>n (%)          | p       |
| •L07(Hatalı kimliklendirilmiş numune) | 981 (3.4) <sup>a</sup>    | 483 (1.5) <sup>b</sup>   | 209 (0.6) <sup>c</sup>    | < 0.001 |
| •L08 (Kaybolan numune)                | 5433 (18.6) <sup>a</sup>  | 4982 (15.5) <sup>b</sup> | 5946 (17.4) <sup>c</sup>  | < 0.001 |
| •L09 (Tekrar alınan numune)           | 3465 (11.9) <sup>a</sup>  | 2630 (8.2) <sup>b</sup>  | 1644 (4.8) <sup>c</sup>   | < 0.001 |
| •L15 (Uygunsuz alınmış numune)        | 1256 (4.7) <sup>a</sup>   | 3537 (10.3) <sup>b</sup> | 3881 (11.3) <sup>c</sup>  | < 0.001 |
| •L16 (Yetersiz numune)                | 8795(30.1) <sup>a</sup>   | 8983 (27.9) <sup>b</sup> | 9632 (28.1) <sup>b</sup>  | < 0.001 |
| •L17 (Hemolizli numune)               | 5367 (18.3) <sup>a</sup>  | 6735 (20.9) <sup>b</sup> | 7895 (23.06) <sup>c</sup> | < 0.001 |
| •L18 (Pıhtılı numune)                 | 3676 (12.59) <sup>a</sup> | 4483 (13.9) <sup>b</sup> | 4079 (11.9) <sup>c</sup>  | < 0.001 |
| •L19 (Lipemik numune)                 | 308 (1) <sup>a</sup>      | 148 (0.4) <sup>b</sup>   | 129 (0.3) <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| •L24 (Uygunsuz transfer koşulları)    | 58 (0.1) <sup>a</sup>     | 52 (0.1) <sup>a</sup>    | 43 (0.1) <sup>b</sup>     | < 0.001 |

İstatistiki karşılaştırma: Pearson Chi-Square testi kullanıldı.

Anlamlı bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının yıllara göre karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Tablo 16’da sunulan hata kaynakları oranlarının, Tablo 15’in verilerine paralel olduğu görüldü. Başka bir ifadeyle, klinik birimlere ait total örnek sayısı ve total reddedilen örnek sayısı başına verilen hata oranları, üç yıllık dönem süresince aynı yönde değişiklik gösterdi. Fakat yetersiz numune (L16)’de total örnek sayısına göre dönemler arasında fark bulunmazken; reddedilen örnek sayısı başına, dönemler arasında istatistiksel olarak fark bulundu ( $P < 0.05$ ). 1.Dönem’e göre 2.Dönem’de daha düşük ( $P < 0.05$ ) saptanan yetersiz numune (L 16) oranının, 3. Dönem’de arttığı ( $P < 0.05$ ) bulundu.

Diğer taraftan, Tablo 15 ve Tablo 16’da görüldüğü gibi; yetersiz numune (L16) oranının, sunulan preanalitik hatalar içerisinde en yüksek hata oranı (% 30.1)’na sahip olduğu; ikinci sırada da hemolizin yer aldığı (% 23.06) gözlemlendi.

Erişkin acil ünitesinden gönderilen ve kayıt altına alınmış olan, üç ardışık dönem için sırasıyla 110.522,117.843ve 108.758 olarak belirlenen toplam örnek sayıları, “(kodu bilinen hata sayısı/toplam örnek sayısı)\*100” formülü üzerinden, kodlarına göre yüzde hata oranlarını belirlemede kullanıldı. Her dönem için hesaplanan yüzde hata oranları, istatistiki olarak karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 17’de gösterildi.

**Tablo 17.** Erişkin Acil Ünitesine ait Toplam Örneklerde LHSS<sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

| LHSS <sup>TR</sup> Hata Kodu           | YILLIK DÖNEMLER          |                          |                         |         |
|----------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|
|                                        | 1.Dönem<br>n (%)         | 2.Dönem<br>n (%)         | 3.Dönem<br>n (%)        | p       |
| •L07 (Hatalı kimliklendirilmiş numune) | 824 (0.7) <sup>a</sup>   | 734 (0.6) <sup>b</sup>   | 792 (0.7) <sup>b</sup>  | < 0.001 |
| • L08 (Kaybolan numune)                | 169 (0.2) <sup>a</sup>   | 206 (0.2) <sup>a</sup>   | 97 (0.1) <sup>b</sup>   | < 0.001 |
| • L09 (Tekrar alınan numune)           | 130 (0.1) <sup>a</sup>   | 198 (0.2) <sup>b</sup>   | 108 (0.1) <sup>a</sup>  | < 0.001 |
| • L15 (Uygunuz alınmış numune)         | 240 (0.2) <sup>a</sup>   | 398 (0.3) <sup>b</sup>   | 282 (0.3) <sup>b</sup>  | < 0.001 |
| • L16 (Yetersiz numune)                | 418 (0.4) <sup>a</sup>   | 315 (0.3) <sup>b</sup>   | 460 (0.4) <sup>a</sup>  | < 0.001 |
| • L17 (Hemolizli numune)               | 1370 (1.24) <sup>a</sup> | 1270 (1.08) <sup>b</sup> | 1486 (3.2) <sup>c</sup> | < 0.001 |
| • L18 (Pıhtılı numune)                 | 1125 (1.02) <sup>a</sup> | 1131 (1.0) <sup>a</sup>  | 938 (0.86) <sup>b</sup> | < 0.001 |
| • L19 (Lipemik numune)                 | 6 (0.005) <sup>a</sup>   | 16 (0.013) <sup>b</sup>  | 20 (0.018) <sup>b</sup> | < 0.001 |
| • L24 (Uygunuz transfer koşulları)     | 210 (0.19) <sup>a</sup>  | 244 (0.21) <sup>b</sup>  | 192 (0.17) <sup>c</sup> | < 0.001 |

İstatistiki karşılaştırma: Pearson Chi-Square testi kullanıldı.

Anlamli bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının yıllara göre karşılaştırılması sonucu elde dildi.

Tablo 17'ye göre; erişkin acil ünitesine ait preanalitik hatalar içerisinde, kaybolan numune (L08) ve pıhtılı numune (L18) oranlarının, giderek düşme eğiliminde olduğu ( $p < 0.05$ ); buna karşılık uygunsuz alınmış numune (L15) ve lipemik numune (L19) oranlarında, yıllar içerisinde artış olduğu ( $p < 0.05$ ) belirlendi. 1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de daha yüksek ( $p < 0.05$ ) bulunan tekrar alınan numune (L09) ve uygunsuz transfer koşulları (L24)'nin, 3.Dönem'de daha düşük olduğu ( $p < 0.05$ ); buna karşılık, 1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de daha düşük olan yetersiz numune (L16) ve hemolizli numune (L17) oranlarının, 3.Dönem'de daha yüksek olduğu ( $p < 0.05$ ) tespit edildi. Hatalı kimliklendirilmiş numune (L07)'nin, 1.Dönem'e göre 2. ve 3. Dönem'lerde düşme eğiliminde olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ).

Aynı işlemler, toplam reddedilen preanalitik hata sayıları üzerinden tekrarlandı. Ardışık üç dönem için sırasıyla 4686, 4212 ve 4067 olarak belirlenen toplam reddedilen örnek sayıları, “(kodu bilinen hata sayısı/toplam reddedilen örnek sayısı)\*100” formülü üzerinden, kodlarına göre yüzde hata oranlarını belirlemede kullanıldı. Her dönem için hesaplanan yüzde hata oranları, istatistiki olarak karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 18’de gösterildi.

**Tablo 18.** Erişkin Acil Ünitesinin Toplam Reddedilen Örneklerinde LHSS<sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

| LHSS <sup>TR</sup> Hata Kodu           | YILLIK DÖNEMLER           |                          |                          |         |
|----------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------|
|                                        | 1.Dönem<br>n (%)          | 2.Dönem<br>n (%)         | 3.Dönem<br>n (%)         | p       |
| •L07 (Hatalı kimliklendirilmiş numune) | 824 (17.6) <sup>a,b</sup> | 734 (17.4) <sup>b</sup>  | 792 (19.5) <sup>a</sup>  | < 0.001 |
| • L08 (Kaybolan numune)                | 169 (3.6) <sup>a</sup>    | 206 (4.9) <sup>b</sup>   | 97 (2.4) <sup>c</sup>    | < 0.001 |
| • L09 (Tekrar alınan numune)           | 130 (2.8) <sup>a</sup>    | 198 (4.7) <sup>b</sup>   | 108 (2.7) <sup>a</sup>   | < 0.001 |
| • L15 (Uygunsuz alınmış numune)        | 240 (5.1) <sup>a</sup>    | 398 (9.4) <sup>b</sup>   | 282 (6.9) <sup>c</sup>   | < 0.001 |
| • L16 (Yetersiz numune)                | 418 (8.9) <sup>a</sup>    | 315 (7.5) <sup>b</sup>   | 460 (11.3) <sup>c</sup>  | < 0.001 |
| • L17 (Hemolizli numune)               | 1370 (29.2) <sup>a</sup>  | 1270 (30.2) <sup>a</sup> | 1486 (36.6) <sup>c</sup> | < 0.001 |
| • L18 (Pıhtılı numune)                 | 1125 (19.9) <sup>a</sup>  | 1131 (26.9) <sup>b</sup> | 938 (23.1) <sup>c</sup>  | < 0.001 |
| • L19 (Lipemik numune)                 | 6 (0.1) <sup>a</sup>      | 16 (0.4) <sup>b</sup>    | 20 (0.5) <sup>b</sup>    | < 0.001 |
| • L24 (Uygunsuz transfer koşulları)    | 210 (4.4) <sup>a</sup>    | 244 (5.8) <sup>b</sup>   | 192 (4.7) <sup>c</sup>   | < 0.001 |

İstatistiki karşılaştırma: Pearson Chi-Square testi kullanıldı

Anlamlı bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının yıllara göre karşılaştırılması sonucu elde dildi.

Tablo 18'e göre; erişkin acil ünitesinden gönderilen ve reddedilmiş olan toplam örnekler içerisinde, kodu belirlenen hata oranları, ardışık üç dönem süresince değerlendirildiğinde; kaybolan numune (L08), tekrar alınan numune (L09), uygunsuz alınmış numune (L15), pıhtılı numune (L18) ve uygunsuz transfer koşullarında (L24) oranların, 1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de daha yüksek ( $p < 0.05$ ) olduğu; ancak 3.Dönem'de düşme eğiliminde olduğu ( $p < 0.05$ ) belirlendi.

Yetersiz numune (L16), hemolizli numune (L17), lipemik numune (L19) oranlarının yıllar içerisinde giderek yükseldiği ( $p < 0.05$ ) gözlemlendi. 1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de daha düşük ( $p < 0.05$ ) bulunan hatalı kimliklendirilmiş numune (L07) oranının, 3.Dönem'de daha yüksek olduğu ( $p < 0.05$ ) belirlendi. Üçüncü dönemin sonunda, % 36.6'lık bir oranla, hemolizin en yüksek hata oranına sahip olduğu saptandı (Tablo 18).

Çocuk acil ünitesinden gönderilen ve kayıt altına alınmış olan, üç ardışık dönem için sırasıyla 39.414, 43.243 ve 47.963 olarak belirlenen toplam örnek sayıları, “(kodu bilinen hata sayısı/toplam örnek sayısı)\*100” formülü üzerinden, kodlarına göre yüzde hata oranlarını belirlemede kullanıldı. Her dönem için hesaplanan yüzde hata oranları, istatistiki olarak karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 19'da gösterildi.

**Tablo 19.** Çocuk Acil Ünitesine ait Toplam Örneklerde LHSS<sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

| LHSS <sup>TR</sup> Hata Kodu            | YILLIK DÖNEMLER          |                        |                        |         |
|-----------------------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------|---------|
|                                         | 1.Dönem<br>n (%)         | 2.Dönem<br>n (%)       | 3.Dönem<br>n (%)       | p       |
| • L07 (Hatalı kimliklendirilmiş numune) | 301 (0.8) <sup>a</sup>   | 234 (0.2) <sup>b</sup> | 232 (0.2) <sup>b</sup> | < 0.001 |
| • L08 (Kaybolan numune)                 | 61 (0.2) <sup>a</sup>    | 127 (0.3) <sup>b</sup> | 86 (0.2) <sup>a</sup>  | < 0.001 |
| • L09 (Tekrar alınan numune)            | 78 (0.2) <sup>a</sup>    | 56 (0.1) <sup>b</sup>  | 35 (0.1) <sup>c</sup>  | < 0.001 |
| • L15 (Uygunsuz alınmış numune)         | 88 (0.2) <sup>a</sup>    | 102 (0.2) <sup>a</sup> | 41 (0.1) <sup>b</sup>  | < 0.001 |
| • L16 (Yetersiz numune)                 | 524 (1.3) <sup>a,b</sup> | 636 (1.5) <sup>b</sup> | 574 (1.2) <sup>a</sup> | < 0.001 |
| • L17 (Hemolizli numune)                | 39 (0.1)                 | 37 (0.09)              | 71 (0.15)              | 0.052   |
| • L18 (Pıhtılı numune)                  | 585 (1.5) <sup>a</sup>   | 342 (0.8) <sup>b</sup> | 328 (0.7) <sup>b</sup> | < 0.001 |
| • L19 (Lipemik numune)                  | 0 (0)                    | 3 (0.2)                | 2 (0.1)                | 0.109   |
| • L24 (Uygunsuz transfer koşulları)     | 11 (0.027)               | 11 (0.025)             | 5 (0.01)               | 0.433   |

İstatistiki karşılaştırma: Pearson Chi-Square testi kullanıldı.

Anlamlı bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının yıllara göre karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Tablo 19’a göre; çocuk acil ünitesinden gönderilen toplam örneklerde; hatalı kimliklendirilmiş numune (L07), tekrar alınan numune (L09), uygunsuz numune (L15) ve pıhtılı numune (L18) oranlarının, üç yıllık dönemde düşme eğiliminde olduğu ( $p < 0.05$ ); buna karşılık kaybolan numune (L08) ve yetersiz numune (L16) oranlarının giderek yükseldiği ( $p < 0.05$ ) belirlendi. Diğer taraftan, hemolizli numune (L17), lipemik numune (L19) ve uygunsuz transfer koşulları (L24)’na ait oranlarda, üç dönem süresince istatistiki bakımdan anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Aynı işlemler, toplam reddedilen preanalitik hata sayıları üzerinden tekrarlandı. Ardışık üç dönem için sırasıyla 2154, 1548 ve 1370 olarak belirlenen toplam reddedilen örnek sayıları, “(kodu bilinen hata sayısı/toplam reddedilen örnek sayısı)\*100” formülü üzerinden, kodlarına göre yüzde hata oranlarını belirlemede kullanıldı. Her dönem için hesaplanan yüzde hata oranları, istatistiki olarak karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 20’de gösterildi.

**Tablo 20.** Erişkin Acil Ünitesinin Toplam Reddedilen Örneklerinde LHSS<sup>TR</sup> Kodlarına Göre Preanalitik Hata Oranlarının Yıllık Dönemlere Göre Analizi

| LHSS <sup>TR</sup> Hata Kodu           | YILLIK DÖNEMLER         |                         |                           |         |
|----------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
|                                        | 1.Dönem<br>n (%)        | 2.Dönem<br>n (%)        | 3.Dönem<br>n (%)          | p       |
| •L07 (Hatalı kimliklendirilmiş numune) | 301 (14)                | 234 (15.1)              | 232 (2.6)                 | 0.057   |
| • L08 (Kaybolan numune)                | 61 (2.8) <sup>a</sup>   | 127 (8.2) <sup>b</sup>  | 86 (6.3) <sup>a</sup>     | < 0.001 |
| • L09 (Tekrar alınan numune)           | 78 (3.6)                | 56 (3.6)                | 35 (2.6)                  | 0.172   |
| • L15 (Uygunsuz numune)                | 88 (4.1) <sup>a</sup>   | 102 (6.6) <sup>b</sup>  | 41 (3) <sup>a</sup>       | < 0.001 |
| • L16 (Yetersiz numune)                | 524 (24.3) <sup>a</sup> | 636 (41.1) <sup>b</sup> | 574 (41.9) <sup>b</sup>   | < 0.001 |
| • L17 (Hemolizli numune)               | 39 (1.8) <sup>a</sup>   | 37 (2.4) <sup>a</sup>   | 71 (5.2) <sup>b</sup>     | < 0.001 |
| • L18 (Pıhtılı numune)                 | 585 (27.2) <sup>a</sup> | 342 (22.1) <sup>b</sup> | 328 (23.9) <sup>a,b</sup> | < 0.001 |
| • L19 (Lipemik numune)                 | 0 (0)                   | 3 (0.2)                 | 2 (0.1)                   | 0.109   |
| • L24 (Uygunsuz transfer koşulları)    | 11 (0.5)                | 11 (0.7)                | 5 (0.4)                   | 0.433   |

İstatistiki karşılaştırma: Pearson Chi-Square testi kullanıldı.

Anlamlı bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının yıllara göre karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Tablo 20’ye göre; çocuk acil ünitesine ait toplam reddedilmiş örnekler içerisinde, yetersiz numune (L16) ve hemolizli numune (L17) oranının giderek yükselmekte olduğu ( $p < 0.05$ ); buna karşılık, pıhtılı numune (L18) oranının giderek azalmakta olduğu ( $p < 0.05$ ) belirlendi. 1.Dönem’e göre, 2.Dönem’de daha yüksek ( $p < 0.05$ ) bulunan kaybolan numune (L08) ve uygunsuz alınmış numune (L15) oranlarının, 3.Dönem’de daha düşük olduğu ( $p < 0.05$ ) bulundu. 3.Dönem’in sonunda, en yüksek orana sahip olan preanalitik hata, % 41,9’luk oranla, yetersiz numune olarak belirlendi (Tablo 20).

IFCC'nin WG–LEPS çalışma grubu tarafından preanalitik süreçler için belirlenen kalite indikatörleri ve performans düzeyleri (Tablo 5)'ne göre; bu çalışmada kodlarıyla değerlendirilen preanalitik hata oranlarını karşılaştırmak için, Tablo 5'in ilgili kalite indikatörlerini içeren küçük bir tablo hazırlandı (Tablo 5–A).

**Tablo 5–A. Preanalitik Süreç İçin Önerilen Bazı Kalite İndikatörleri**

| Kod | Preanalitik Kalite İndikatörleri                                      | Performans Düzeyi |           |          |            |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|----------|------------|
|     |                                                                       | Optimum           | İstenilen | Minimum  | Reddedilen |
| 4   | Anlaşılmayan istek sayısı / toplam istek sayısı (%)                   | < 0.2             | 0.2–0.25  | 0.26–0.3 | > 0.3      |
| 5   | Hasta kimliğiyle ilgili hatalı istek sayısı / toplam istek sayısı (%) | < 0.4             | 0.4–0.50  | 0.51–0.6 | > 0.6      |
| 8   | Kabulü yapılmamış, kayıp örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)       | < 0.2             | 0.2–0.4   | 0.41–0.6 | > 0.6      |
| 9   | Uygunsuz kaplarda toplanan örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)     | < 0.07            | 0.07–0.13 | 0.14–0.2 | > 0.2      |
| 10  | Hemolizli örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)                      | < 1               | 1.0–1.5   | 1.6–2.0  | > 2.0      |
| 11  | Pıhtılı örnek sayısı / antikoagülanlı toplam örnek sayısı (%)         | < 0.5             | 0.5–1.0   | 1.1–2.0  | > 2.1      |
| 12  | Yetersiz hacimli örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)               | < 0.4             | 0.4–0.8   | 0.81–1.2 | > 1.2      |
| 14  | Taşıma sırasında hasarlanan örnek sayısı / toplam örnek sayısı (%)    |                   | < 0.1     |          |            |

Üç yıllık dönem boyunca, klinik birimlerde sırasıyla, % 0.1; % 0.03 ve % 0.01 olarak (Tablo 15) belirlenen hatalı kimliklendirilmiş numune (L07) oranları, IFCC'nin 5. kalite performans düzeyi ile karşılaştırıldığında; hepsinin de “*optimum*” düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinde sırasıyla, % 0.7; % 0.6 ve % 0.7 olarak (Tablo 17) belirlenen, hatalı kimliklendirilmiş numune (L07) oranları, IFCC'nin 5. kalite performans düzeyi ile karşılaştırıldığında; 2.Dönem’de “*minimum*”; 1. ve 3. Dönem’lerde “*rededilen*” performans düzeyi olarak değerlendirildi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, sırasıyla % 0.8; % 0.2 ve % 0.2 olan (Tablo 19) hatalı kimliklendirilmiş numune (L07) oranlarının, 1.Dönem’de “*rededilen*”; 2. ve 3.Dönem’lerde “*optimum*” düzeyde olduğu belirlendi.

Klinik birimlerde üç dönem boyunca, sırasıyla % 0.4; % 0.3 ve % 0.4 olarak (Tablo 15) bulunan kaybolan numune (L08) oranları, IFCC'nin 8. kalite performans düzeyi ile karşılaştırıldığında; her üç dönemde de “*istenilen*” performans düzeyinde oldukları görüldü. Erişkin acil ünitesinde sırasıyla, % 0.2; % 0.2 ve % 0.1 olarak (Tablo 17) belirlenen, kaybolan numune (L08) oranlarının, “*istenilen*” performans düzeyinde oldukları belirlendi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, sırasıyla % 0.2; % 0.3 ve % 0.2 olan (Tablo 19) kaybolan numune (L08) oranlarının, “*istenilen*” performans düzeyine sahip oldukları görüldü.

Klinik birimlerde üç dönem boyunca, sırasıyla % 0.1; % 0.3 ve %0.3 olarak (Tablo 15) bulunan uygunsuz alınmış numune (L15) oranlarının, IFCC'nin 9. kalite performans düzeyi ile karşılaştırıldığında; 1.Dönem'de "istenilen"; 2. ve 3.Dönem'lerde "reducedilen" performans düzeyi olarak değerlendirildi. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde, ardışık üç dönem süresince % 0.2; % 0.3 ve % 0.3 olarak (Tablo 17) bulunan uygunsuz alınmış numune (L15) oranları, 1.Dönem'de "minimum"; 2. ve 3.Dönem'lerde "reducedilen" performans düzeyi olarak değerlendirildi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, sırasıyla % 0.2; % 0.2 ve % 0.1 olan (Tablo 19) uygunsuz alınmış numune (L15) oranlarının, üç dönem süresince 1. ve 2.Dönem'lerde "minimum" ve 3. Dönem'de "istenilen" performans düzeyine sahip oldukları görüldü.

Üç yıllık dönem boyunca, klinik birimlerde sırasıyla, % 0.4; % 0.5 ve % 0.6 olarak (Tablo 15) belirlenen, hemolizli numune (L17) oranları, IFCC'nin 10. kalite performans düzeyi ile karşılaştırıldığında; hepsinin de "optimum"düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde, ardışık üç dönem süresince % 1.24; % 1.08 ve % 3.2 olarak (Tablo 17) bulunan hemolizli numune (L17) oranları, 1. ve 2.Dönem'de "istenilen" performans düzeyinde bulunurken; 3.Dönem'de "reducedilen" performans düzeyinde olduğu tespit edildi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, sırasıyla % 0.1; % 0.09 ve % 0.15 olan (Tablo 19) hemoliz oranlarının, her üç dönemde de "optimum" performans gösterdiği belirlendi.

Bu çalışmadaki preanalitik hata kaynaklarından olan pıhtılı numune (L18) oranını, Tablo 5-A'da yer alan, 11. kalite indikatörü ile karşılaştırmak amacıyla; pıhtılı numune sayıları, " $(\text{pıhtılı örnek sayısı} / \text{antikoagülanlı toplam örnek sayısı}) * 100$ " formülü üzerinden, yeniden değerlendirildi. Her dönem için hizmet verilen tüm hasta gruplarında hesaplanan pıhtılı örnek yüzde hata oranları, istatistiki olarak karşılaştırıldı ve sonuçlar Tablo 21'de gösterildi.

Tablo 21'e göre; klinik birimlerin pıhtılı numune (L18) oranı, IFCC-kalite indikatörlerinin performans düzeyine göre, 1. ve 3.Dönem'lerde "istenilen" düzeyde; buna karşılık, 2.Dönem'de "minimum" olarak bulundu. Erişkin ve çocuk acil üniteleri için, ilk dönem "reducedilen" performans düzeyinde olan pıhtılı numune (L18) oranının, 2. ve 3.Dönem'lerde, "minimum" performans düzeyine yükseldiği belirlendi.

**Tablo 21. Pıhtılı Örnek Hata Oranlarının Dönemlere Göre Analizi**

|                             | <b>YILLIK DÖNEMLER</b>     |                            |                            |          |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| <b>Pıhtılı Örnek sayısı</b> | <b>1.Dönem<br/>n (%)</b>   | <b>2.Dönem<br/>n (%)</b>   | <b>3.Dönem<br/>n (%)</b>   | <b>p</b> |
| <b>• Klinik Birimler</b>    |                            |                            |                            |          |
| Reddedilen örnek            | 3700 (0.9) <sup>a</sup>    | 4506 (1.1) <sup>b</sup>    | 4088 (0.9) <sup>a</sup>    | < 0.001  |
| Toplam örnek                | 406.772 (100) <sup>a</sup> | 418.130 (100) <sup>b</sup> | 428.551 (100) <sup>a</sup> |          |
| <b>• Erişkin Acil</b>       |                            |                            |                            |          |
| Reddedilen örnek            | 1125 (2.1) <sup>a</sup>    | 1131 (1.9) <sup>a</sup>    | 938 (1.7) <sup>b</sup>     | < 0.001  |
| Toplam örnek                | 53.663 (100)               | 57.128 (100)               | 53.619 (100)               |          |
| <b>• Çocuk Acil</b>         |                            |                            |                            |          |
| Reddedilen örnek            | 561(3.7) <sup>a</sup>      | 319(2) <sup>b</sup>        | 319(1.7) <sup>b</sup>      | < 0.001  |
| Toplam örnek                | 14.559(100)                | 15.896 (100)               | 18.007(100)                |          |

İstatistiki karşılaştırma: *Pearson Chi-Square* testi kullanıldı.

Anlamlı bulgular: <sup>a,b,c</sup> Reddedilen örnek sayılarının dönemlere ve dönem içine göre karşılaştırılması sırasında elde edildi.

Klinik birimlerde üç dönem boyunca, sırasıyla % 0.7; % 0.7 ve % 0.7 olarak (Tablo 15) bulunan yetersiz numune (L16) oranları, IFCC'nin 12. kalite performans düzeyi ile karşılaştırıldığında; hepsinin de “*istenilen*” düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde, ardışık üç dönem süresince % 0.4; % 0.3 ve % 0.4 olarak (Tablo 17) bulunan yetersiz numune (L16) oranları, 2.Dönem’de “*optimum*”; 1. ve 3.Dönem’lerde “*istenilen*” performans düzeyi olarak değerlendirildi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, sırasıyla % 1.3; % 1.5 ve % 1.2 olan (Tablo 19) yetersiz numune (L16) oranlarının, 3.Dönem’de “*minimum*”; 1. ve 2.Dönem’lerde “*reddedilen*” performans düzeyine sahip oldukları görüldü.

Klinik birimlerde üç dönem boyunca, sırasıyla % 0.004; % 0.004 ve % 0.003 olarak (Tablo 15) bulunan uygunsuz transfer koşulları (L24) oranının, IFCC'nin 14. kalite performans düzeyi ile karşılaştırıldığında; hepsinin de “*istenilen*” düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinde sırasıyla, % 0.19; % 0.21 ve % 0.17 olarak (Tablo 17) belirlenen, uygunsuz transfer koşulları (L24) oranının, “*istenilen*” performans düzeyinin dışında kaldığı belirlendi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, sırasıyla % 0.027; % 0.025 ve % 0.01 olan (Tablo 19) uygunsuz transfer koşulları (L24) oranının, üç dönem süresince “*istenilen*” performans düzeyine sahip oldukları görüldü.

## 4.2. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ – HEMOLİZ İLİŞKİSİ

Prospektif olarak planlanan çalışmanın bu kısmında; hemolize çok duyarlı bir test olan NSE için; en uygun muhtemel preanalitik süreçlere yönelik oluşturulan farklı deney modelleri, istatistiki yöntemlerle karşılaştırıldı.

Hasta grubu olarak; ERÜ Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalında, Şubat 2016 –Mart 2018 tarihleri arasında, KHAK tanısı ile takip ve tedavileri sürdürülen 28 gönüllü hastanın yanı sıra, kontrol grubu olarak sağlıklı 29 gönüllü çalışmaya alındı.

KHAK hastaları ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gönüllülerden sadece bir kez alınan kan numuneleri; *laboratuvara ulaşma süresi/yöntemi, serum elde edilme ve oda sıcaklığında bekletme süreleri* gibi, oluşturulan farklı deney şartları için; NSE ölçümünde kullanıldı.

Farklı deney modelleriyle KHAK hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde ölçülen NSE düzeylerine ait verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram, q–q grafikleri ve *Shapiro–Wilk testi* ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Küresellik varsayımı *Mauchly testi* ile değerlendirildi. NSE ölçümleri pozitif çarpık bir dağılıma sahip olduğu için, bu ölçümlere logaritmik dönüşüm (10 tabanında) uygulandı. Veriler geometrik ortalama ve bootstrap (1000 örneklem) güven aralığı ile özetlendi.

Normal dağılıma uyan veriler, tablolarda ortalama ve standart sapma ( $X \pm SD$ ) şeklinde verildi. Logaritması alınan veriler, tablolarda geometrik ortalama (%95 bootstrap güven aralığı) olarak ifade edildi. Her gruptaki gönüllü sayısı, tablolarda “n” olarak gösterildi. İstatistiki karşılaştırmalarda anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

### 4.2.1. Klinik bulgular

Çalışma grubuna ait klinik veriler, Ek Tablo I ve II’de gösterildi. Bu verilerden elde edilen grup ortalama değerleri, istatistiki olarak karşılaştırıldı.

KHAK tanısı ile takip ve tedavileri sürdürülen toplam 28 hastada cinsiyet dağılımı, 21 erkek (% 75) ve 7 kadın (% 25) olarak ve erkek/kadın (E/K) oranı 3 olarak belirlendi. Yaş dağılımı 43–82 yıl arasında değişen toplam hastaların yaş ortalaması  $61.6 \pm 10$  yıl olarak hesaplandı. 47 – 82 yaşlar arasında olan erkek hastaların yaş ortalaması,  $62 \pm 9$  yıl ve 43 – 79 yaşlar arasındaki kadın hastaların,  $60.4 \pm 13$  yıl olarak bulundu.

Kontrol grubunu oluşturan 29 sağlıklı gönüllünün 22'si (% 76) erkek ve 7'si (% 24) kadındı. Erkek/kadın (E/K) oranı, 3.14 olarak bulundu. Yaş dağılımı 36 – 73 yıl arasında değişen kontrol grubunun yaş ortalaması,  $57.3 \pm 9$  yılolarak belirlendi. Yaşları 36 – 70 yıl arasında olan sağlıklı gönüllü erkeklerin yaş ortalaması  $56.4 \pm 8$  yıl ve yaş dağılımı 43 – 73 yıl arasında olan sağlıklı gönüllü kadınlarda ortalama yaş,  $60 \pm 13$  yıl olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet durumu, Tablo 22'de gösterildi.

**Tablo 22. Çalışma Grubunun Yaş ve Cinsiyet Durumu**

| KONTROL       |    |     |                    | HASTA |     |                    |
|---------------|----|-----|--------------------|-------|-----|--------------------|
|               | n  | %   | Ortalama yaş (yıl) | n     | %   | Ortalama yaş (yıl) |
| <b>Kadın</b>  | 7  | 24  | $60 \pm 13$        | 7     | 25  | $60.4 \pm 13$      |
| <b>Erkek</b>  | 22 | 76  | $56.4 \pm 8$       | 21    | 75  | $62 \pm 9$         |
| <b>Toplam</b> | 29 | 100 | $57.3 \pm 9$       | 28    | 100 | $61.6 \pm 10$      |

İstatistiki karşılaştırma:

Yaş ortalamalarının karşılaştırılması: Student's *t* testi (*p*: 0.09)

Cinsiyet dağılımının karşılaştırılması: *Pearson Chi-Square* testi (*p*: 0.94)

Yaş ortalamaları bakımından, erkek ve kadın hastalar arasında, erkek ve kadın kontroller arasında, yine benzer şekilde, hasta ve kontrol grupları (erkek, kadın, toplam) arasında, istatistiki bir farkın olmadığı belirlendi. Çalışma grupları cinsiyete göre karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark bulunamadı (*p* > 0.05) (Tablo 22).

#### 4.2.2. Çalışma grubunun serum NSE düzeyleri

Hasta ve sağlıklı gönüllülerde serum NSE düzeyinin tayin edildiği, *laboratuvara ulaşma süresi/yöntemi, serum elde edilme ve oda sıcaklığında bekletme süreleri* gibi farklı deney modellerine karşılık gelen tüpler;

- A1:** Laboratuvara ulaşma, santrifüj ve ölçüm aşamaları, mümkün olan en kısa sürede gerçekleştirilen tüpler (*referans olarak kullanıldı*),
- A2:** Mümkün olan en kısa sürede laboratuvara ulaşp, santrifüj edildikten sonra; içerdiği serum örneği, laboratuvar ortamında iki saat bekletilen tüpler,
- B1:** Tam kan halinde laboratuvarıda üç saat bekletildikten sonra; santrifüjle ayrılan serum örneğinde derhal NSE ölçümü yapılan tüpler,
- B2:** Hem tam kan halinde ve hem de serum eldesinden sonra, laboratuvarıda ölçüm öncesi bekletilen tüpler,

**C:** Normal rutin prosedüre uygun olarak ölçüm yapılan tüpler, şeklinde tanımlandı.

Hasta ve sağlıklı gönüllülerin serum NSE düzeyleri, Tablo 23'te gösterildi. Tablo'da görüldüğü gibi, KHAK hastalarında, **A1**, **A2**, **B1**, **B2** ve **C** modellerine göre, tekrarlı ölçülen NSE düzeylerinin, kendilerine karşılık gelen tüm kontrol grubu NSE düzeylerinden, önemli ölçüde daha yüksek olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 23.** Çalışma Grubunun Serum NSE düzeyleri

|           | <b>HASTA(n: 28)</b><br><b>NSE (ng/mL)</b> | <b>KONTROL(n: 29)</b><br><b>NSE (ng/mL)</b> |
|-----------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>A1</b> | 69.97 (50.68 – 97.63) <sup>a</sup>        | 14.15 (12.81 – 15.83) <sup>a</sup>          |
| <b>A2</b> | 71.28 (51.94 – 99.33) <sup>b</sup>        | 15.63 (14.04 – 17.52) <sup>b</sup>          |
| <b>B1</b> | 74.42 (54.41 – 102.35) <sup>c</sup>       | 17.76 (15.29 – 20.55) <sup>bc</sup>         |
| <b>B2</b> | 77.30 (56.45 – 105.25) <sup>c</sup>       | 19.55 (16.91 – 22.11) <sup>c</sup>          |
| <b>C</b>  | 77.34 (56.55 – 105.06) <sup>bc</sup>      | 19.04 (16.91 – 21.56) <sup>c</sup>          |
| <b>p</b>  | < 0.001                                   | < 0.001                                     |

Veriler geometrik ortalama (% 95 bootstrap güven aralığı) olarak gösterildi.

İstatistiki karşılaştırma:

Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

Anlamli Bulgular: <sup>a,b,c</sup> NSE değerlerinin hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı

Karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Hasta ve kontrol grubu NSE düzeyleri, kendi içlerinde de istatistiki olarak karşılaştırıldı. Hasta grubunun **A1** değeri, diğer ölçüm modellerinin her birinden, istatistiki anlamda daha düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). **B1** ve **B2** değerlerinden önemli ölçüde düşük ( $p < 0.05$ ) bulunan **A2** değerinin, istatistiki anlamda, **C** değerinden farklı olmadığı ( $p > 0.05$ ) saptandı. **B1**, **B2** ve **C** değerleri arasında istatistiki anlamda bir fark olmadığı belirlendi ( $p > 0.05$ )(Tablo 23).

Kontrol grubunun **A1** değeri, hasta grubunda olduğu gibi, diğer ölçüm modellerinin her birinden, istatistiki anlamda daha düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). **A2** değerinin, **B2** ve **C** değerlerine göre istatistiki anlamda daha düşük olduğu ( $p < 0.05$ ); buna karşılık, **A2** ve **B1** değerleri arasında ve **B1**, **B2** ve **C** değerleri arasında, istatistiki anlamda bir fark olmadığı ( $p > 0.05$ ) belirlendi (Tablo 23).

Ayrıca, Hasta ve kontrol gruplarında, **A1**, **A2**, **B1**, **B2** ve **C** modellerine göre tayin edilen her NSE düzeyine, otoanalizörde belirlenen HI değerleri üzerinden bir düzeltme işlemi uygulandı. Cihazdan elde edilen HI ve NSE (gerçek) düzeylerine uygulanan “*NSE (ölçülen) – 0.3\*HI*”formülü (93) ile **\*A1**, **\*A2**, **\*B1**, **\*B2** ve **\*C**” şeklinde sembolize edilen düzeltilmiş NSE değerleri elde edildi.

Hasta ve kontrol gruplarının düzeltilmiş Serum NSE Düzeyleri Tablo 24'te verildi.

**Tablo 24.** Çalışma Grubunun Düzeltilmiş Serum NSE Düzeyleri

|            | <b>HASTA(n: 28)</b><br><b>NSE (ng/mL)</b> | <b>KONTROL(n: 29)</b><br><b>NSE (ng/mL)</b> |
|------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>*A1</b> | 66.35 (47.12 – 93.93) <sup>a</sup>        | 10.27 (9.30 – 11.35) <sup>a</sup>           |
| <b>*A2</b> | 67.21 (47.78 – 95.26) <sup>b</sup>        | 11.14 (10.07 – 12.38) <sup>b</sup>          |
| <b>*B1</b> | 69.55 (50.03 – 97.45) <sup>c</sup>        | 13.39 (11.95 – 14.92) <sup>c</sup>          |
| <b>*B2</b> | 72.22 (51.96 – 100.22) <sup>c</sup>       | 14.84 (13.08 – 16.63) <sup>d</sup>          |
| <b>*C</b>  | 71.93 (51.92 – 99.46) <sup>abc</sup>      | 14.69 (12.87 – 16.86) <sup>d</sup>          |
| <b>p</b>   | < 0.001                                   | < 0.001                                     |

Veriler geometrik ortalama (% 95 bootstrap güven aralığı) olarak gösterildi.

İstatistiki karşılaştırma:

Tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

Anlamli Bulgular: <sup>a,b,c</sup> NSE değerlerinin hasta ve kontrol grubunda ayrı ayrı karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Tablo 24'e göre; Hasta grubunda **\*A1** NSE düzeyinin, istatistiki anlamda **\*A2**, **\*B1** ve **\*B2** değerlerinden daha düşük olduğu ( $p < 0.05$ ); buna karşılık **\*A1** ile **\*C** NSE değerleri arasında önemli bir fark olmadığı ( $p > 0.05$ ) belirlendi. **\*B1** ve **\*B2** değerlerinden daha düşük ( $p < 0.05$ ) bulunan NSE **\*A2** değerlerinin, NSE **\*C** ile istatistiki anlamda farklı olmadığı ( $p > 0.05$ ) saptandı. NSE değerleri bakımından **\*B1**, **\*B2** ve **\*C** modelleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

Kontrol grubunda da, NSE **\*A1**'in, diğer tüm NSE değerlerinden anlamlı şekilde daha düşük ( $p < 0.05$ ) olduğu belirlendi. **\*A2**'nin **\*B1** ve **\*B2** ve **\*C** değerlerinden; **\*B1**'in **\*B2** ve **\*C** değerlerinden daha düşük ( $p < 0.05$ ) olduğu; buna karşılık **\*B2** ve **\*C** arasında istatistiki anlamda fark olmadığı ( $p > 0.05$ ) bulundu (Tablo 24).

Çalışma grubunun gerçek ve düzeltilmiş NSE değerleri, birlikte Tablo 25'te verildi.

Tablo 25'te görüldüğü gibi, hem hasta ve hem de sağlıklı gönüllülerde, farklı deney modellerinin her birinde, birbirine karşılık gelecek şekilde, gerçek ve düzeltilmiş serum NSE değerleri arasındaki farkların, istatistiki bakımdan anlamlı olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ).

**Tablo 25.** Çalışma Grubunun Gerçek ve Düzeltilmiş Serum NSE Düzeyleri

| HASTA GRUBU – NSE DEĞERLERİ   |                                     |            |                                     |          |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|----------|
| (n: 28)                       | Gerçek Değerler<br>NSE (ng/mL)      | (n: 28)    | Düzeltilmiş Değerler<br>NSE (ng/mL) | <i>p</i> |
| <b>A1</b>                     | 69.97 (50.68 – 97.63) <sup>a</sup>  | <b>*A1</b> | 66.35 (47.12 – 93.93) <sup>b</sup>  | < 0.001  |
| <b>A2</b>                     | 71.28 (51.94 – 99.33) <sup>a</sup>  | <b>*A2</b> | 67.21 (47.78 – 95.26) <sup>b</sup>  | < 0.001  |
| <b>B1</b>                     | 74.42 (54.41 – 102.35) <sup>a</sup> | <b>*B1</b> | 69.55 (50.03 – 97.45) <sup>b</sup>  | < 0.001  |
| <b>B2</b>                     | 77.30 (56.45 – 105.25) <sup>a</sup> | <b>*B2</b> | 72.22 (51.96 – 100.22) <sup>b</sup> | < 0.001  |
| <b>C</b>                      | 77.34 (56.55 – 105.06) <sup>a</sup> | <b>*C</b>  | 71.93 (51.92 – 99.46) <sup>b</sup>  | < 0.001  |
| KONTROL GRUBU – NSE DEĞERLERİ |                                     |            |                                     |          |
| (n: 29)                       | Gerçek Değerler<br>NSE (ng/mL)      | (n: 29)    | Düzeltilmiş Değerler<br>NSE (ng/mL) | <i>p</i> |
| <b>A1</b>                     | 14.15 (12.81 – 15.83) <sup>a</sup>  | <b>*A1</b> | 10.27 (9.30 – 11.35) <sup>b</sup>   | < 0.001  |
| <b>A2</b>                     | 15.63 (14.04 – 17.52) <sup>a</sup>  | <b>*A2</b> | 11.14(10.07 – 12.38) <sup>b</sup>   | < 0.001  |
| <b>B1</b>                     | 17.76 (15.29 – 20.55) <sup>a</sup>  | <b>*B1</b> | 13.39 (11.95 – 14.92) <sup>b</sup>  | < 0.001  |
| <b>B2</b>                     | 19.55 (16.91 – 22.11) <sup>a</sup>  | <b>*B2</b> | 14.84 (13.08 – 16.63) <sup>b</sup>  | < 0.001  |
| <b>C</b>                      | 19.04 (16.91 – 21.56) <sup>a</sup>  | <b>*C</b>  | 14.69 (12.87 – 16.86) <sup>b</sup>  | < 0.001  |

Veriler geometrik ortalama (% 95 bootstrap güven aralığı) olarak gösterildi.

İstatistiki karşılaştırma:

Bağımlı iki örneklem *t* testi kullanıldı.

Anlamlı Bulgular: <sup>a,b</sup> Her satırdaki gerçek NSE ile düzeltilmiş NSE değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edildi.

Gerçek ve düzeltilmiş NSE ölçümlerinin yapıldığı hasta ve kontrol gruplarında; **A1** ve **\*A1** modellerine göre tayin edilen NSE düzeyleri, “referans değer” olarak kabul edildi. Diğer tüm modellerle yapılan NSE ölçüm sonuçlarını, referans **A1/\*A1** değeri ile karşılaştırmak amacıyla, *Passing Bablok* tabloları ve *Bland – Altman* grafikleri hazırlandı.

Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen gerçek NSE **A1** değerlerinin, diğer deney modelleriyle ölçülen gerçek NSE değerleri ile karşılaştırılması, Tablo 26’da verildi.

Tablo 26’da; Hasta grubunun **A1–A2** değerlendirmesinde “ $A1 = 0.5149 + 0.9903A2$ ”; **A1–B1** için, “ $A1 = -2.6130 + 0.9897 B1$ ”; **A1–B2** için “ $A1 = -2.8878 + 0.9756 B2$ ” ve **A1–C** için, “ $A1 = -3.2922 + 0.9962 C$ ” regresyon denklemleri kullanıldı.

**A2** ölçümünün **A1**’e göre karşılaştırılmasında oransal hata; **B1**’in **A1**’e göre, **B2**’nin **A1**’e göre ve **C**’nin **A1**’e göre değerlendirilmesinde sabit hata bulundu ve böylece **A2**, **B1**, **B2** ve **C** modellerinin **A1**’den farklı olduğu saptandı. Bu farklılıklar, *Bland – Altman* grafiği ile gösterildi (Şekil 9).

**Tablo 26.** Hasta ve Kontrol Grubunda, Gerçek **A1** Değerinin Tüm Tekrarlı Ölçüm Sonuçları ile Karşılaştırılması

|                 | <b>HASTA GRUBU</b>   |                 | <b>KONTROL GRUBU</b> |                 |
|-----------------|----------------------|-----------------|----------------------|-----------------|
|                 | <b>HATA TÜRÜ</b>     |                 | <b>HATA TÜRÜ</b>     |                 |
| <b>DEĞİŞKEN</b> | <b>Sabit</b>         | <b>Oransal</b>  | <b>Sabit</b>         | <b>Oransal</b>  |
| <b>A1 – A2</b>  |                      |                 |                      |                 |
| Katsayı         | – 515                | 0.99            | 0.5                  | 0.91            |
| % 95 GA         | 0.8901 – 0.0253      | 0.9819 – 0.9951 | 1.0024 – 1.9933      | 0.8079 – 1.0142 |
| Yorum           | Hata yok             | Hata var        | Hata yok             | Hata yok        |
| <b>A1 – B1</b>  |                      |                 |                      |                 |
| Katsayı         | 2.61                 | 0.99            | 1.68                 | 0.7             |
| % 95 GA         | – 3.7235 – /–1,3395  | 0.9677 – 1.0040 | 5.1467 – 5.6031      | 0.4532 – 1.0367 |
| Yorum           | Hata var             | Hata yok        | Hata yok             | Hata yok        |
| <b>A1 – B2</b>  |                      |                 |                      |                 |
| Katsayı         | 2.89                 | 0.97            | 0.72                 | 0.63            |
| % 95 GA         | – 4.7688 – /– 1.2091 | 0.9417 – 1.0036 | 4.7600 – 4.9660      | 0.4363 – 0.9200 |
| Yorum           | Hata var             | Hata yok        | Hata yok             | Hata var        |
| <b>A1 – C</b>   |                      |                 |                      |                 |
| Katsayı         | 3.29                 | 0.99            | 0.75                 | 0.7             |
| % 95 GA         | – 5.0266 – /– 1.4307 | 0.9636 – 1.0125 | 4.7006 – 3.6036      | 0.5180 – 0.9841 |
| Yorum           | Hata var             | Hata yok        | Hata yok             | Hata var        |

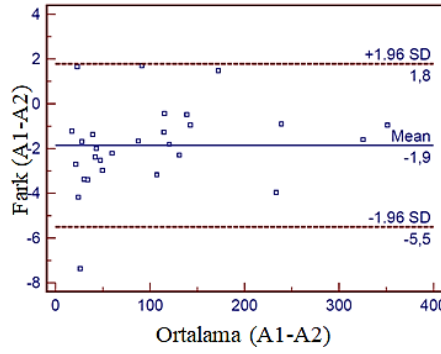
Kontrol grubunda, **A1–A2** değerlendirmesinde “ $A1 = 0.4966 + 0.9102 A2$ ”; **A1–B1** için, “ $A1 = 1.6821 + 0.7040 B1$ ”; **A1–B2** için “ $A1 = -2.8878 + 0.9756 B2$ ” ve **A1–C** için, “ $A1 = -3.2922 + 0.9962 C$ ” regresyon denklemleri kullanıldı (Tablo 26).

**A2** ölçümünün **A1**’e göre ve **B1** ölçümünün **A1**’e göre değerlendirilmesinde sabit ve oransal hata saptanmadı. Ancak Şekil 10’da verilen *Bland – Altman* grafiğinde **A1** ile **A2** ve **A1** ile **B1** ölçümlerinin birbirinden farklı olduğu bulundu (Tablo 26).

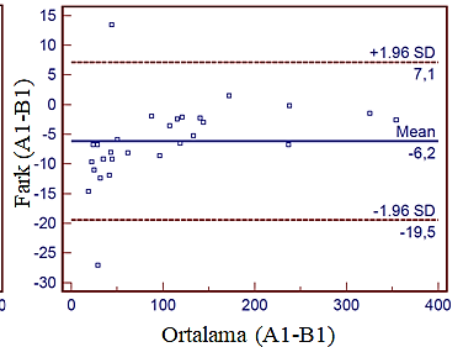
**B2** ölçümünün **A1**’e göre ve **C** ölçümünün **A1**’e göre değerlendirilmesinde; oransal hata saptandı ve böylece **B2** ve **C** modellerinin **A1**’den farklı olduğu saptandı (Tablo 26).

Hasta ve kontrol gruplarında ölçülen gerçek NSE **A1** değerlerinin, diğer deney modelleriyle ölçülen NSE değerleri ile karşılaştırılmasını gösteren *Bland–Altman* grafikleri; hasta grubu için Şekil 9 ve kontrol grubu için, Şekil 10’da verildi.

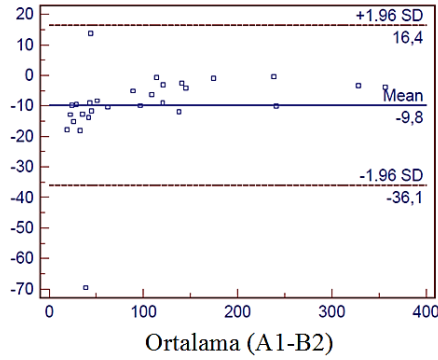
Şekil 9 ve 11’de verilen grafiklerdeki **A1–A2**, **A1–B1**, **A1–B2** ve **A1–C** ölçümleri arasındaki farkların, her ne kadar  $\pm 1.96$  SD aralığında olsa da; sıfır etrafında sistematik dağılımı olduğu, rassal dağılmadığı gösterildi. Böylece ölçümler arası fark ile ölçüm ortalamaları arasında ilişki saptandı ve ikili ölçümlerin arasında uyum bulunmadığı ve birbirinin yerine kullanılamayacağı şeklinde yorumlandı.



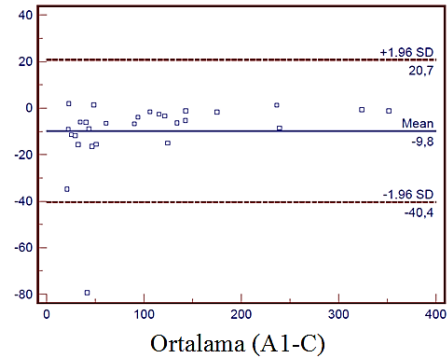
**9-A.** Hastalarda Gerçek (A1-A2)'nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği



**9-B.** Hastalarda Gerçek (A1-B1)'in Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

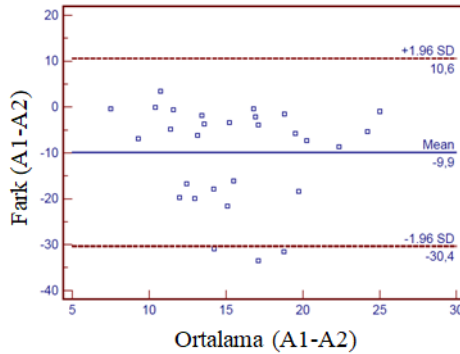


**9-C.** Hastalarda Gerçek (A1-B2)'nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

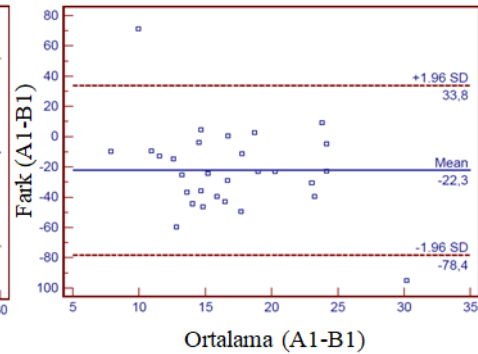


**9-D.** Hastalarda Gerçek (A1-C)'nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

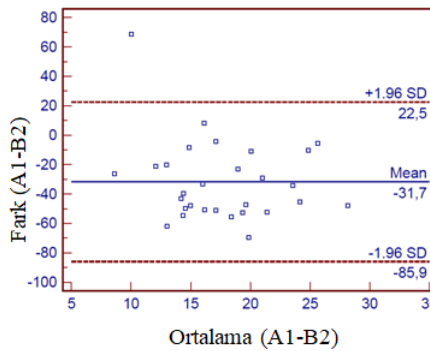
**Şekil 9.** Hasta Grubunda Gerçek NSE Ölçümlerinin Referans A1 Ölçümüne Göre Bland –Altman Grafiği



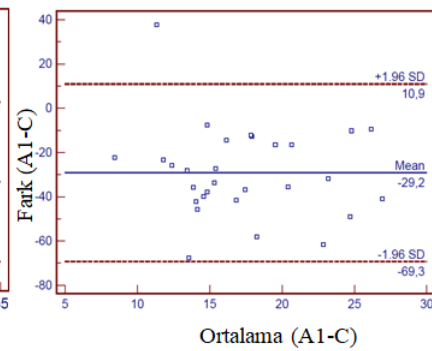
**10-A.** Kontrollerde Gerçek (A1-A2)'nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği



**10-B.** Kontrollerde Gerçek (A1-B1)'in Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği



**10-C.** Kontrollerde Gerçek (A1-B2)'nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği



**10-D.** Kontrollerde Gerçek (A1-C)'nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

**Şekil 10.** Kontrol Grubunda Gerçek NSE Ölçümlerinin Referans A1 Ölçümüne Göre Bland –Altman Grafiği

Tüm ikili ölçüm farkı ortalamalarında negatif bias saptanması, genel olarak diğer ölçümlerin A1 ölçümüne göre yüksek olduğunu gösterdi. Ancak negatif biasın sırasıyla en fazla (A1–C), (A1–B1), (A1–B2) ve (A1–A2) grafiklerinde görülmesi, A1 ölçümünden en uzak ölçümlerin, sırasıyla A2, B1, B2 ve C olduğunu gösterdi (Şekil 9) (Şekil 10).

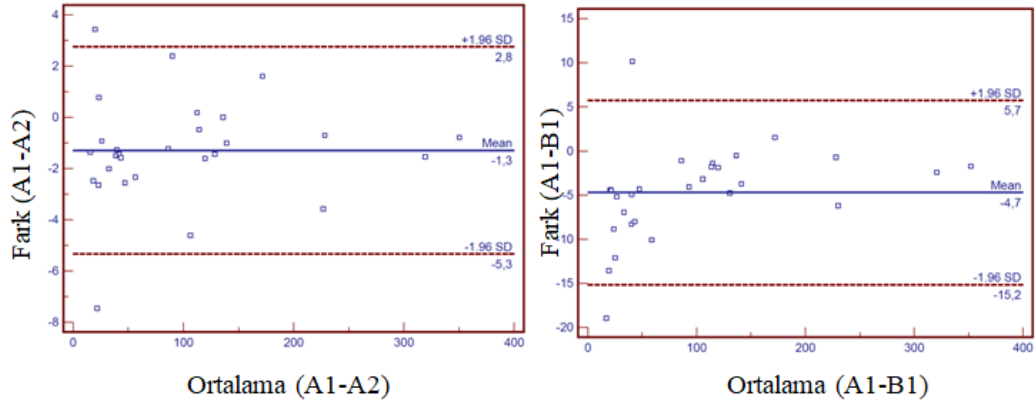
Hasta ve kontrol gruplarının düzeltilmiş NSE \*A1 değerlerinin, diğer deney modelleriyle bulunan NSE değerleri ile karşılaştırılması, Tablo 27’de verildi.

**Tablo 27.** Hasta ve Kontrol Grubunda, Düzeltilmiş A1 Değerinin Tüm Tekrarlı Ölçüm Sonuçları ile Karşılaştırılması

|                  | HASTA GRUBU       |                 | KONTROL GRUBU   |                 |
|------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                  | HATA TÜRÜ         |                 | HATA TÜRÜ       |                 |
| DEĞİŞKEN         | Sabit             | Oransal         | Sabit           | Oransal         |
| <b>*A1 – *A2</b> |                   |                 |                 |                 |
| Katsayı          | 0.23              | 0.99            | 0.52            | 0.9             |
| % 95 GA          | – 0.5299 – 0.1501 | 0.9842 – 0.9966 | 0.7009 – 2.8417 | 0.6696 – 1.0179 |
| Yorum            | Hata yok          | Hata var        | Hata yok        | Hata yok        |
| <b>*A1 – *B1</b> |                   |                 |                 |                 |
| Katsayı          | – 1.88            | 0.99            | 0.97            | 0.69            |
| % 95 GA          | 2.5315 –/– 0.7178 | 0.9736 – 1.0032 | 2.0766 – 3.7094 | 0.4861 – 0.9604 |
| Yorum            | Hata var          | Hata yok        | Hata yok        | Hata yok        |
| <b>*A1 – *B2</b> |                   |                 |                 |                 |
| Katsayı          | 2.6               | 0.98            | 1.88            | 0.54            |
| % 95 GA          | 3.6193 –/– 1.3793 | 0.9666 – 1.0087 | 1.5011 – 4.3971 | 0.3515 – 0.8259 |
| Yorum            | Hata var          | Hata yok        | Hata yok        | Hata var        |
| <b>*A1 – *C</b>  |                   |                 |                 |                 |
| Katsayı          | 2.38              | 0.99            | 2.79            | 0.49            |
| % 95 GA          | 3.1373 –/– 0.9253 | 0.9788 – 1.0133 | 0.4834 – 4.6972 | 0.3678 – 0.7218 |
| Yorum            | Hata var          | Hata yok        | Hata yok        | Hata var        |

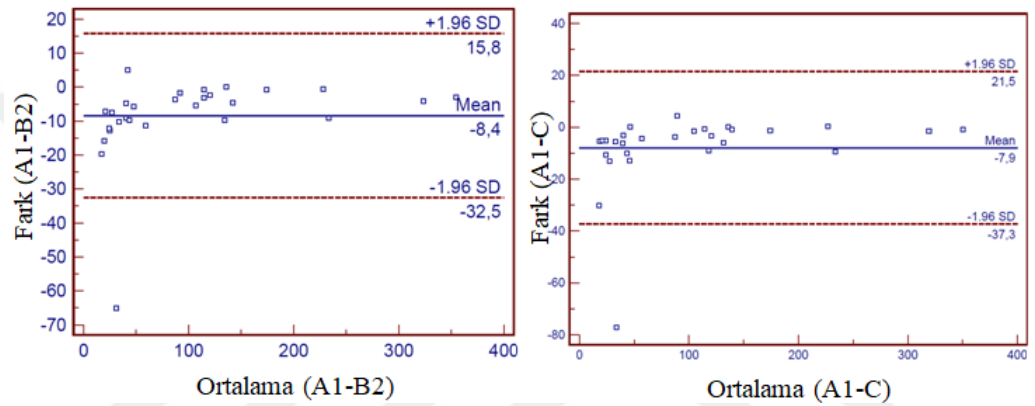
Tablo 27’de; Hasta grubuna ait \*A1–\*A2 değerlendirmesinde “ $A1=0.5232+0.8992 A2$ ”; \*A1–\*B1 için, “ $A1= -1.8770+0.9888B1$ ”; A1–B2 için “ $A1= -2.6010+0.9821 B2$ ” ve \*A1–\*C için, “ $A1= -2.3805+0.9982 C$ ” regresyon denklemleri kullanıldı.

A2 ölçümünün A1’e göre karşılaştırılmasında oransal hata; B1’in A1’e göre, B2’nin A1’e göre ve C’nin A1’e göre değerlendirilmesinde sabit hata bulundu ve böylece A2, B1, B2 ve C modellerinin A1’den farklı olduğu saptandı. Bu farklılıklar, Bland–Altman grafiği ile gösterildi (Şekil 11).



**11-A.** Hastalarda Düzeltilmiş (A1-A2)’nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

**11-B.** Hastalarda Düzeltilmiş (A1 - B1)’in Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği



**11-C.** Hastalarda Düzeltilmiş(A1 - B2)’nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

**11-D.** Hastalarda Düzeltilmiş (A1 - C)’nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

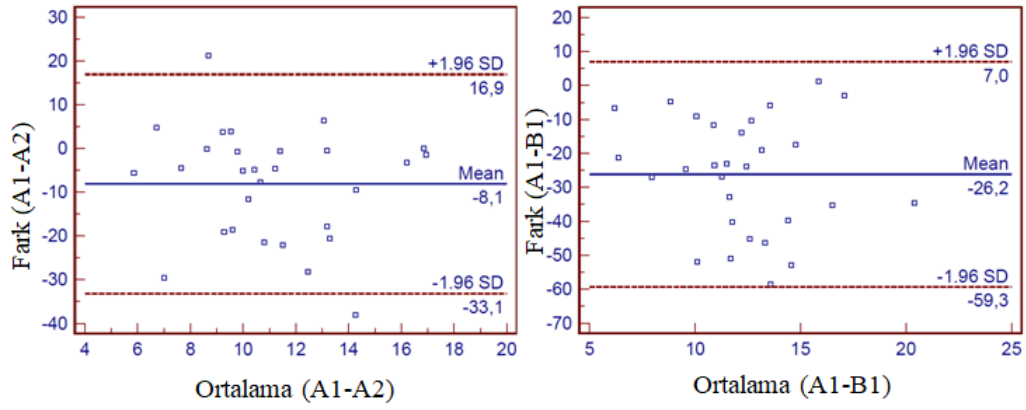
**Şekil 11.** Hasta Grubunda Düzeltilmiş NSE Ölçümlerinin Referans A1 Ölçümüne Göre *Bland –Altman* Grafiği

Kontrol grubunda  $*A1 - *A2$  için, “ $A1 = -0.2271 + 0.9910 A$ ”;  $*A1 - *B1$  için, “ $A1 = 0.9683 + 0.6904 B1$ ”;  $A1 - B2$  için “ $A1 = 1.8780 + 0.5420 B2$ ” ve  $*A1 - *C$  için, “ $A1 = 2.7916 + 0.4959 C$ ” metod karşılaştırma denklemleri kullanıldı (Tablo 27).

$*A2$  ölçümünün  $*A1$ ’e göre ve  $*B1$  ölçümünün  $*A1$ ’e göre değerlendirilmesinde sabit ve oransal hata saptanmadı. Ancak Şekil12’da verilen *Bland–Altman* grafiğinde  $A1$  ile  $A2$  ve  $A1$  ile  $B1$  ölçümlerinin birbirinden farklı olduğu bulundu (Tablo 27).

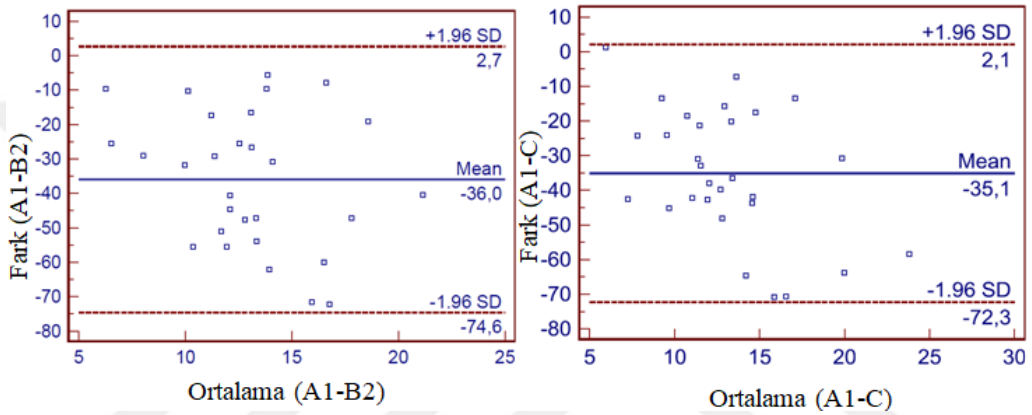
$*B2$  ölçümünün  $*A1$ ’e göre ve  $*C$  ölçümünün  $*A1$ ’e göre değerlendirilmesinde; oransal hata saptandı ve böylece  $*B2$  ve  $*C$  modellerinin  $*A1$ ’den farklı olduğu belirlendi (Tablo 27).

Kontrol grubunda düzeltilmiş verilere ait farklılıklar, *Bland–Altman* grafiği ile gösterildi (Şekil 12).



**12-A.** Kontrollerde Düzeltilmiş (A1-A2)'nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

**12-B.** Kontrollerde Düzeltilmiş (A1 - B1)'in Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği



**12-C.** Kontrollerde Düzeltilmiş (A1 - B2)'nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

**12-D.** Kontrollerde Düzeltilmiş (A1 - C)'nin Ortalamaya Karşı Fark Değerlerinin Saçılım Grafiği

**Şekil 12.** Kontrol Grubunda Düzeltilmiş NSE Ölçümlerinin Referans A1 Ölçümüne Göre *Bland–Altman* Grafiği

Düzeltilme uygulanan kontrol grubu grafiklerinde saptanan negatif bias düzeltilme uygulanmayan hasta grubu grafiklerine göre azalma gösterdi. Bu durum ölçümlerin A1 ölçümüne yaklaştığını gösterse de aradaki fark tamamen kapanmadığı göstermektedir.

Şekil 11 ve 12’de verilen grafiklerdeki **A1–A2**, **A1–B1**, **A1–B2** ve **A1–C** ölçümleri arasındaki farkların, her ne kadar  $\pm 1.96$  SD aralığında olsa da; sıfır etrafında sistematik dağılımı olduğu, rassal dağılmadığı gösterildi. Böylece ölçümler arası fark ile ölçüm ortalamaları arasında ilişki saptandı ve ikili ölçümlerin arasında uyum bulunmadığı ve birbirinin yerine kullanılamayacağı şeklinde yorumlandı. Düzeltilmiş hasta ve kontrol grubu grafiklerinde saptanan negatif biaslar, gerçek hasta ve kontrol grubu grafiklerine göre azalma gösterdi. Bu durum ölçümlerin **A1** ölçümüne yaklaştığını gösterse de, aradaki farkın tamamen kapanmadığı görülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Kalite, bir ürünün veya hizmetin, kullanıcı veya müşterinin ihtiyaç ve beklentilerini karşılama kabiliyeti olarak tanımlanabilir (1). İyi olduğunda görünmeyen kalitenin, kötü ya da yetersiz olduğunda; yok sayılması ya da göz ardı edilmesi imkânsızdır (97). Tıpta, hiç bitmeyen bir arayış olarak nitelendirilen kalite, laboratuvar tıbbında “*tamamlanmamış bir yolculuk*” olarak tanımlanmakta (2) ve kalite sistemleri klinik laboratuvar yönetiminin temelini oluşturmaktadır (46).

DSÖ (3) tarafından yapılan kalite güvencesi tanımına göre; laboratuvarlar, doğru hastadan, doğru testin, yeterli analitik performans ile doğru olarak, zamanında ve doğru yorumlanarak sunulmasını sağlayabilmelidir. İyi bir kalite güvence programı; önleyici faaliyetler, değerlendirme prosedürleri ve düzeltici faaliyetleri kapsamalı; önleyici faaliyetlerin başında da, hataların, özellikle preanalitik hataların önlenmesi yer almaktadır.

TTS sürecinde, güvenilir kalite indikatörlerinin tanımı, uygulanması ve izlenmesi, preanalitik aşama da dahil olmak üzere, testin çeşitli aşamalarında kırılganlığın azaltılması için temel bir çözümdür. Yaklaşık 10 yıl önce, IFCC (13)’nin Eğitim ve Yönetim Bölümü tarafından kurulan WG-LEPS Çalışma Grubu; laboratuvar tıbbında hatalar konusundaki çalışmaları teşvik etmeyi, veri toplamayı ve hasta güvenliğini artırmak için stratejiler ve prosedürler önermeyi amaçlamaktadır. Kısa süre sonra, Avrupa’da EFLM tarafından preanalitik faz için bir Çalışma Grubu (WG-PRE) kurulmuştur (98). WG-PRE faaliyetleri, laboratuvar uzmanları ve sağlık çalışanları için resmi öneriler, kılavuzlar ve eğitim materyali üreterek preanalitik fazın kırılganlığını azaltmaya yönelik olmaktadır.

Laboratuvarların kalite sistemini değerlendirmek ve izlemek için standart kalite indikatörleri kullanımının, sistematik ve şeffaf bir yaklaşımla, TTS'nin kontrolünün korunmasında değerli olabileceği varsayımına dayanarak; laboratuvar tıbbında kalite indikatörleri projesinin geliştirilmesi, WG-LEPS'in en önemli ve üretken inisiyatiflerinden biri olmuştur (14).

Uzmanlar paneli tarafından, 2017'de düzenlenen bir Konsensüs Konferansında, 12'si preanalitik sürece ait 22 kilit süreçte 45 performans ölçütünü içeren 2013 yılı-kalite indikatörleri listesinin iyileştirilmesi ve basitleştirilmesine karar verilmiştir (31).

Kalite indikatörleri, geleneksel olarak sağlık kalitesinin performans beklentileri olarak tanımlanmaktadır. Genellikle, belirli bir sağlık hizmetinin en iyi uygulamaya göre yapılıp yapılmadığını ve uygulamalardaki değişikliklerin beklenen sonuçlara ulaşmada gerçekten etkili olup olmadığını değerlendirmek veya izlemek için kullanılır. İndikatörlerin laboratuvar tıbbındaki tarihçesi yıllar önce başlamış olsa da, preanalitik aşamayı da içeren TTS'de kullanılması gereken indikatörlerin sayısı ve türü hakkında, son yıllarda genel bir fikir birliğine varılmış bulunmaktadır (31, 42).

Yeni bir konsensüs konferansında, IFCC-WG-LEPS ve EFLM-WG-PRE gruplarının ortak toplantısında; 28 preanalitik kalite indikatörü içeren yeni bir dizi önlemler önerilmiştir (23). Bu indikatörler, genel anlamda toplam kalite ve hasta güvenliğini artırmak için hasta merkezli olmalıdır. “Laboratuvar hatası” tanımına uygun olup, ilk *pre-preanalitik* (test talebi ve hasta/numune tanımlama) ve *post-postanalitik* (onay veri iletişimi, uygun sonuçların yorumlanması ve kullanılması) adımlarına kadar, tüm TTS için elverişli olmalıdır (19,31).

Ancak, bu indikatörlerin uygulama prosedürleri kendi içinde farklılık gösterebilir. Çünkü her laboratuvarın olay kayıt yolu, veri toplama sıklığı, ölçümlerin tipi, hata izleme ve veri toplamaya personel katkısı, süreç değerlendirme, indikatörleri kaydetmede kullanılan yöntemler farklılık gösterebilmektedir (13, 19, 26, 42). Diğer taraftan, indikatörlerin tanımlanması ve yönetiminde kullanılan farklı yöntemler nedeniyle, farklı laboratuvarların sonuçlarını karşılaştırmak da, zorlaşmaktadır (42).

Geçtiğimiz birkaç on yıl boyunca, laboratuvar uzmanları, toplam test sürecinin analitik öncesi ve analitik sonrası ve analitik aşamasındaki kalite yönetimi ve kalite iyileştirmeye odaklanmıştır. Laboratuvar tıbbında kalite, toplam test sürecindeki her

bir adımın doğru bir şekilde gerçekleştirildiğinin garantisi olarak tanımlanabilir, böylece değerli karar verme ve etkili hasta bakımı sağlanır (35).

Genel tıp pratiği içerisinde laboratuvar sonuçları; hastaya doğru tanıyı koymada, tedavinin uygunluğunun izlenmesinde ve prognozun öngörülmesinde hayati öneme sahip olsa da (8, 37), “*beyinden beyine döngü*” kavramı için, büyük tehdit ve zorluklar, temel olarak beş faktörden kaynaklanmaktadır. Bunlar, TTS’deki hataların niteliği, günümüzde test sonuçlarının doğrudan hastalara veriliyor olması, alternatif test imkanları, laboratuvar-klinik arayüzündeki zorlukların artması ve iş yoğunluğuna rağmen laboratuvar tıbbında personel sayısının giderek azalması şeklinde sıralanabilir (18).

En fazla hatanın meydana geldiği aşamayı belirlemek, laboratuvarların kalite geliştirme çabalarına odaklanmalarını sağlamakta; preanalitik değişkenlik ve daha az derecede postanalitik süreçler, kalitenin iyileştirilmesinin hasta bakımı üzerinde önemli pozitif etkiye sahip olacağı ve doğru ve zamanında test sonuçlarının alınmasına yardımcı olacağı alanları oluşturmaktadır (46).

Preanalitik hatalar; uygun olmayan veya yanlış terapötik müdahaleler, gereksiz takip araştırmaları ve her biri laboratuvar hizmetlerinin klinik ve ekonomik etkinliğini olumsuz yönde etkileyen tanıda gecikmeler dahil, bir dizi hasta güvenliği riskine katkıda bulunurlar (11, 25, 43).

Pre-analitik aşamada önerilen kalite göstergeleri, kimliklendirme ve numune ile ilgili problemler olmak üzere gruplandırılmalıdır (4). Başlıca *kimliklendirme problemleri* arasında etiketlenmemiş örnekler, yeterince etiketlenmemiş numuneler, yanlış etiketlenmiş örnekler, bazen “tüpte yanlış kan” olarak adlandırılan yanlış hasta olduğundan şüphelenilen örnekler sayılabilir. En yaygın yanlış kimlik belirleme olayları, yanlış etiketleme, yanlış eşleştirme ve etiketlenmemiş örneklerdir. Yanlış kimliklendirme; hastalar için gereksiz teşhis prosedürleri, tanı veya tedavideki gecikmeler ve fiziksel zararlar sonuçlanabileceği için önemli sonuçları olabilir (42). Numune ile ilgili problemler; hemoliz ve yetersiz miktardaki örnekler ve pıhtılı örnekler, hataların primer nedenidir. Diğerleri arasında, ikterik/lipemik örnekler, eksik/fazla seviyede doldurulmuş tüpler, kayıp/laboratuvara ulaşmamış örnekler ve taşıma sırasında hasar görmüş ya da yanlış depolanmış örnekler olarak sıralanabilir. Yatan hastalar için hata oranları, daima poliklinik hastalarından anlamlı derecede daha yüksek olmaktadır (4, 42).

Bu çalışma, SHGM'nin başlatmış olduğu sağlıkta kalite ve akılcı laboratuvar kullanımına yönelik etkililik ve verimlilik çalışması kapsamında, Laboratuvar Merkezi Biyokimya Biriminde reddedilen biyolojik örnekler için tutulan kayıtların, retrospektif olarak taranması ve preanalitik hata oranlarının belirlenmesi amacıyla yapıldı. SHGM'nin çalışma başlattığı tarih baz alınarak, bir yıl öncesi ve iki yıl sonrası olmak üzere, üç yıllık dönem boyunca, klinik birimler, erişkin ve çocuk acil ünitelerinden yapılan her test isteği için, Biyokimya Laboratuvar Birimi adına kayıt altına alınmış olan toplam örnek sayılarıyla birlikte, preanalitik hata nedeniyle reddedilen örnek sayılarına ait kayıtlar tarandı. Ayrıca, elde edilen sonuçlar, IFCC (13,14)'nin kalite indikatörleri ve performans düzeylerine göre de değerlendirildi.

Bu çalışmada toplam örnek bazında, ardışık üç yıllık dönemde, dönemler arasında preanalitik hata oranı bakımından, anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ve reddedilme sıklığı her üç dönem için de % 2.5 olarak saptandı. Preanalitik hata oranının, klinik birimlere göre, erişkin ve çocuk acil ünitelerinde daha yüksek olduğu; ancak ilk iki dönem için erişkin ve çocuk acil hata oranlarında fark olmasa da, son dönemde çocuk acil ünitesinde hata oranı daha düşük bulundu.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda total preanalitik hata sıklığı, % 0.2 – 0.83 (97–99), % 0.94–1.9 (100) ve % 5.4 (101) olarak bildirilmektedir. Benzer şekilde, yurtdışında yapılan çalışmalarda da hata oranı, % 0.2–0.83 (102, 103, 104) ve % 0.94–1.9 (54,105,106) olarak bulunmuş ya da % 0.053 (41) gibi çok daha düşük bir oran verilmiştir.

Bu çalışmada hizmet verilen hasta grupları, kendi içlerinde dönem bazında karşılaştırıldıklarında; klinik birimlerden gelen örneklerde hata oranında yıllar içerisinde artış olduğu; buna karşılık erişkin ve çocuk acil ünitelerinden gönderilen toplam örneklerde, 1.Dönem'de % 5.1 ve % 5.5 olan preanalitik hata oranının, 2. ve 3. Dönem'lerde, sırasıyla % 3.6; % 3.7 ve % 3.6; % 2.9 oranlarında azaldığı belirlendi. Diğer taraftan, bu üç grubun dönem bazında birbirleriyle karşılaştırmalarında; preanalitik hata oranı, klinik birimlere göre, erişkin ve çocuk acil ünitelerinde daha yüksek; ancak ilk iki dönem için erişkin ve çocuk acil hata oranlarında fark olmasa da, son dönemde çocuk acil ünitesinde daha düşük bulundu.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda acil ünitesindeki reddedilen örnek sıklığı % 1.14–1.95 olarak bildirilirken (107,100); Aykal ve ark (99), % 0.9 gibi daha düşük bir oran

bildirmişlerdir. Buna karşılık, reddedilen örnek sıklığını erişkin acil için, % 5.87 (106) ve çocuk acil için, % 1.1 (108) olarak bildiren çalışmalar da vardır. Bu çalışmanın bulguları da literatür verileri arasında kalmaktadır.

Aynı klinik laboratuvarında ve aynı izleme sistemini kullanarak 10 yıllık bir süre içinde laboratuvar hatalarının türünü ve sıklığını izleyen Carraro ve Plebani (41), 1997'de araştırmanın ilk bölümünde % 0.47 olarak yayımladıkları hata oranının, ancak 10 yıl sonra % 0.31'e düştüğünü bildirmişlerdir. Giménez-Marín ve ark (109), hata oranının 5 yıllık bir süre zarfında yaklaşık % 20 azaldığını belirlemişlerdir. Bu çalışmada da acil ünitelerinde hata oranlarında görülen azalma, bir iyileşme sürecinin belirtisi olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada klinik birimler ve erişkin acil ünitesine ait biyokimya isteklerinde, reddedilme sıklığı, benzer şekilde, üç dönem için sırasıyla, % 3.5, % 3.4, % 3.9 ve % 3.6, % 3.3 ve % 4 olarak bulundu. Tüm test istekleri içinde, en yüksek hata oranının biyokimya testlerinde olduğu saptandı. Buna karşılık çocuk acil ünitesinden yapılan rutin biyokimya isteklerinde, 3.Dönem'in sonunda, hata oranının önemli ölçüde azaldığı (% 1.5) belirlenerek; bu durum iyileşme süreci olarak değerlendirildi.

Arıkan ve ark (101) yaptıkları çalışmada, biyokimya isteklerinde reddedilen örnek sıklığını % 4.8 oranında bildirirken, başka çalışmalarda bu oran, % 1.16 (54) ve % 0.26 (98) gibi daha düşük olarak da bildirilmiştir. Bu çalışmanın bulguları da literatür verileri arasında kalmaktadır.

Bu çalışmada klinik birimlerden gelen hormon isteklerinde, 1.Dönem'e göre, 2. ve 3.Dönem'lerde hata oranı daha yüksek ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla, % 0.5, % 0.7 ve % 0.7 olarak bulundu. Erişkin ve çocuk acil ünitelerinden yapılan hormon isteklerinde, 3.Dönem'in sonunda, preanalitik hata oranlarının önemli ölçüde azaldığı ve bu durumun iyileşme süreci adına olumlu bir bulgu olduğu varsayıldı. Bu çalışmayla uyumlu olarak, literatürde de hormon isteklerine ait hata oranları % 0.05 (98) ve % 2.6 (101) olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada hizmet verilen hasta gruplarının hepsinde, CBC isteklerinden kaynaklanan hata oranlarının, ardışık üç dönem boyunca kademeli olarak azaldığı ve klinikler, erişkin ve çocuk acil olarak, 3. Dönem'in sonunda sırasıyla, % 1.6, % 4.1 ve % 4.9 olduğu belirlendi.

Türkiye’de yapılan çalışmalarda CBC için hata oranı, % 0.24 (98), % 7.8 (101) ve %15 (100) olarak bildirilirken, Upreti ve ark (110), % 0.91 ve Romero ve ark (9), % 5.07 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmanın bulguları da, literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada hizmet verilen hasta gruplarının hepsinde, koagülasyon isteklerinde hata oranlarının, 3. *Dönem*’in sonunda sırasıyla, gittikçe azaldığı görüldü ve hata oranları, 3. 3. *Dönem*’in sonunda, klinik birimler, erişkin ve çocuk acil olarak, sırasıyla, % 1.8, % 3.9 ve % 3.5 olarak belirlendi.

Yapılan çalışmalarda, koagülasyon testleri için hata sıklığı, % 5.76 (98), % 2 (99) olarak bildirilmiş; ayrıca toplam preanalitik hata sıklığı içerisinde koagülasyon testlerinin hata sıklığı % 20 (100) ve % 33.4 (111) olarak bildirilmiştir. Literatürün çok daha altında kalan bu çalışmanın bulguları, olumlu bir gelişme olarak değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada klinik birimler ile erişkin ve çocuk acil ünitelerinden gelen sedimentasyon isteklerinde; 3.*Dönem*’in sonunda, hata oranlarının azaldığı ve sırasıyla % 1, % 2.7 ve % 6.4 olduğu bulundu. Türkiye’de yapılan çalışmalarda bu oran % 1.8 (100) ve % 4.2 (98) olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada klinik birimler ve yetişkin acilden gelen idrar istekleri preanalitik hata oranlarında üç yıllık dönemin sonunda artış olduğu; buna karşılık çocuk acil ünitesinden yapılan idrar tetkiklerindeki hata oranlarında, üç yıl boyunca değişiklik olmadığı (% 1, % 0.9 ve % 1.1) belirlendi. Literatürde de bu oran % 0.14 olarak bildirilmektedir (98).

Üç ardışık dönem boyunca, preanalitik hata nedeniyle reddedilmiş olan örnekler, hata kaynaklarına göre, tekrar değerlendirilmek amacıyla, hem toplam örnek sayısı başına ve hem de toplam reddedilen örnek sayısı başına hata yüzdeleri hesaplanarak, karşılaştırıldı.

Hastanın tanımlanmasındaki hatalar; tanının gecikmesine, ek laboratuvar testlerine ve hastanın yanlış tedavi almasına neden olabilir (1). CLSI (26, 56) yönergeleri; hastaların adının, adresinin, kimlik numarasının ve/veya doğum tarihinin özellikle belirtilmesi, herhangi bir tutarsızlığın kaydedilmesi ve rapor edilmesi gerektiğini

söylemektedir. Eğer hastanın bilinci yerinde değilse ve acil müdahale gerekiyorsa, bu uygulama hastanın hayatını korumak için geçerli olmayabilir.

Bu çalışmada, klinik birimlerde, hatalı kimliklendirilmiş numune (L07) sıklığı üç dönem içinde gittikçe azaldı ve üç ardışık dönem için sırasıyla, % 0.1, % 0.03 ve % 0.01 olarak bulundu. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde üç yıl boyunca hemen hemen değişmeyen hata oranı, çocuk acil ünitesinde önemli ölçüde azaldı ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla % 0.8, % 0.2 ve % 0.2 olarak bildirildi.

Literatürde, hatalı kimliklendirilmiş numune (L07) oranı ile ilgili, geniş bir dağılım olduğu görülmektedir. Hata oranını % 0.016 – 1.93 arasında veren çalışmaların (29, 104, 112, 113) yanı sıra; % 3.2 – 9 olarak (41,114) ve hatta % 26.81 (114) olarak da bildirenler mevcuttur. Hatta kimliklendirme hatasının en yaygın hata türü olduğunu öne süren çalışmalar da vardır (1, 41). Bir çalışmada da kimliklendirme hatalarının % 50'sinin barkodlama hatasından kaynaklandığı bildirilmiştir (29).

EFLM'nin WG-PRE Çalışma Grubu (25, 49) yayımlarında, tüp etiketleme ve hasta tanımlamanın, flebotominin en kritik adımları olduğuna değinilmiş, Avrupa çapında hasta ve numune tanımlamasında bir birliktelik sağlanması, farkındalığın artırılması ve bunun pratiğe geçirilmesi gerektiğinin altı çizilmiştir. Aslında, örneklerin yanlış tanımlanması, hastalar için gereksiz teşhis prosedürleri, tanı veya tedavideki gecikmeler ve fiziksel zararlar sonuçlanabileceği için önemli sonuçlar doğurabilir (42).

Bu çalışmada klinik birimler, erişkin ve çocuk acil ünitelerinin hepsinde, üç yıllık dönem boyunca, kaybolan numune (L08) oranının dalgalanmalar, iniş ve çıkışlar gösterdiği belirlendi. 3.Dönem'in sonunda, klinikler, yetişkin ve çocuk acil ünitelerinde, kaybolan numune oranları, sırasıyla % 0.4, % 0.1 ve % 0.2 olarak bulundu.

Romero ve ark (111) yaptıkları çalışmada, kaybolan numune (L08) sıklığını, % 2.47 olarak bildirmişlerdir. Bu oranı % 6.4 (104) ve % 1.7 (114) olarak bildiren çalışmalar da vardır. Literatüre göre, bu çalışmanın bulguları, tüm dalgalanmalara rağmen, daha uygun görünmektedir.

Bu çalışmada klinik birimlere göre, tekrar alınan numune (L09) oranlarının, yıllar içerisinde azaldığı ve sıklığının üç dönem için sırasıyla % 0.3, % 0.2 ve % 0.1 olarak

bulundu. Erişkin acil’de, 1.Dönem’e göre, 2.Dönem’de yüksek bulunan tekrar alınmış numune (L09)’nin, 3.Dönem’de düşük olduğu ve üç dönemdeki sıklığı sırasıyla % 0.1, % 0.2 ve % 0.1 olarak bulundu. Çocuk acil ünitesinden gelen örneklerde, tekrar alınan numune (L09) oranlarının, üç yıllık dönem süresince düşme eğiliminde olduğu belirlendi ve sıklığı sırasıyla % 0.2, % 0.2 ve % 0.1 olarak saptandı. Diğer taraftan, klinik birimlerde, üç dönem için giderek yükselen uygunsuz alınmış numune (L15) oranlarının sırasıyla % 0.1, % 0.3 ve % 0.3 olduğu bulundu. Erişkin acil ünitesinde, oranların yükselişte; buna karşılık çocuk acilde düşme eğiliminde olduğu belirlendi.

Türkiye’de yapılan bir çalışmada, reddedilen örnekler içerisindeki uygunsuz numune sıklığı (L15) % 16 olarak bildirilmiştir (100). Bazı çalışmalarda reddedilen örnekler içinde uygunsuz numune sıklığı % 4.3–23.59 olarak (41, 106, 110, 127, ); başka bir çalışmada (114) ise % 47.04 olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada klinik birimlere göre, yetersiz numune (L16) oranında üç dönem bazında fark bulunmayıp sıklık ise her üç dönem için aynı (% 0.7) bulundu. Erişkin ve çocuk acil ünitelerinden gelen örneklerde yetersiz numune (L16) oranının, üç yıl boyunca dalgalanma gösterdiği ve üç yılın sonunda sırasıyla, % 0.4 ve % 1.2 olduğu bulundu. Literatürde yetersiz numune oranı olarak verilen değerler % 12.5 - 15.6 (98, 107) arasındadır. Hatta acilde, % 24.87 ve 26.45 oranlarına kadar çıkabilmektedir (100).

Yurtdışında yapılan çalışmalarda, reddedilen örnekler içerisindeki yetersiz numune sıklığı % 7 – 29.8 olarak bildirilmiştir (41,108, 114–117). Acil ünitesine ait yetersiz numune sıklığı, % 2.9 gibi düşük (104) ya da % 34 – 40.7 gibi yüksek (106, 118) oranlarda bildirilmektedir. Başka bir çalışmada, laboratuvara ulaşan 96.328 örnekteki yetersiz numune sıklığı, % 0.08 olarak bildirilmiştir (105). Licheinsten ve ark (108) tarafından, çocuk acilden gelen örneklerden reddedilenler içerisindeki yetersiz numune sıklığı, % 22.3 olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmada klinik birimlere göre, hemolizli numune (L17) oranlarının üç dönemde giderek yükseldiği belirlendi ve sıklığı sırasıyla % 0.4, % 0.5 ve % 0.6 olarak bulundu. Erişkin acilde üç dönemin sonunda yüksek bulunan hemoliz oranı (% 3.2), çocuk acil ünitesinden gelen örneklerde, üç dönem boyunca önemli bir değişiklik (% 0.1, % 0.09 ve % 0.15) olmadığı gözlemlendi.

Türkiye’de yapılan bazı çalışmalarda reddedilen örnekler içerisindeki hemolizli numune sıklığı % 12- 26 olarak bildirilmiştir (101,119, 120). Küme ve ark (100), acil servise gelen örneklerde reddedilme oranını, eğitim öncesi ve sonrası dönem için, sırasıyla % 20.43 ve 16.59 olarak bildirmiştir. Aykal ve ark (99)’a göre; en sık görülen preanalitik hata nedeni, hemolizdir.

Literatür taraması yapıldığında; çok sayıda çalışmada örnek reddedilme nedenleri içerisinde, hemolizin sıklığı % 11.5 – 70 arasında yer almaktadır (4,15,41,44, 54,103,114,117,121).Buna karşılık, Ashavaid ve ark (113), 26.638 hasta örneğinde yaptığı çalışmada, hemolizli örnek reddedilme sıklığını % 0.006 olarak bildirmiştir. Michael ve ark (122) geniş kapsamlı, 104 laboratuvarın katıldığı bir çalışmada hemoliz oranını % 68 olarak bulmuşlardır. Yetişkin acilden gelen örneklerde hemoliz oranı, % 68.1 (15), % 10.12 (123), % 19.8 (124), olarak ve çocuk acilden % 33.7 (108) olarak bildirilmişlerdir.

Chawla ve ark (105), bir yıl içerisinde kliniklerden laboratuvara gelen 96.328 örneğin % 1.9’unda preanalitik hata saptamışlar ve bu hataların % 1.1’inin hemoliz kaynaklı olduğunu bildirmişlerdir. Polikliniklerden gelen hastalar için hata oranı, % 1.2’lik sıklıkla, yetersiz numune olarak belirlenmiştir. Bhavsar ve ark (125), 6 aylık sürede rutin biyokimya istekleriyle ilgili TTS değerlendirmesinde, en yüksek hata oranının preanalitik aşamada olduğunu ve hemoliz (% 10.7) ile lipemi (% 12.4) nin numune reddinde ilk sırada yer alan faktörler olduğunu bildirmişler ve preanalitik hatalar ile hatalı laboratuvar sonuçları arasında kesin bir korelasyon olduğunu öne sürmüşlerdir.

Söderberg ve ark (126)’na göre, HI kullanımı, preanalitik kalitenin bir ölçüsüdür. Çalışmalarında, acil ünitelerinin hemolizli numunelere önemli katkılarda bulunduğunu bildirmişlerdir. *Cut-off* değeri olarak 0.15mg/L gibi düşük serbest Hb kullansalar da, bazı temel sağlık ortamlarında hemoliz oranlarının diğerlerine göre 6 kat daha yüksek olduğunu gösterebilmişlerdir. Acil servislerde hemoliz oranı % 31.1 iken, birinci basamak sağlık kurumlarında % 10,4 olarak bulmuşlardır.

Bu çalışmada klinik birimler, erişkin acil ve çocuk acil ünitelerinden gelen pıhtılı örnek (L18) sayısının üç yıl içerisinde giderek azaldığı ve 3.*Dönem*’de sırasıyla hata oranlarının % 0.3, % 0.86 ve % 0.7 olduğu tespit edildi. Türkiye’de yapılan

Çalışmalarda pıhtılı numune sıklığı, % 10.5 – 19.4 (98,107); % 30.4 (101) ve % 41.2, (100) olarak bulunmuştur.

Bazı çalışmalarda (41, 54, 103, 110, 118) laboratuvara kabulü yapılan örneklerden iade alınanların içinde, pıhtılı örnek sıklığı % 10.5–24 olarak bildirilirken; bir kısmında, % 30–55.8 gibi daha yüksek sıklık bildirilmektedir (104, 106, 117). Salvagno ve ark (127), acil servisten gelen örneklerden iade alınanların içerisinde pıhtılı örnek sıklığını % 9.8 olarak; Lichenstein ve ark (108) da ocuk acilden gelen örneklerde 33.7 olarak bildirmişlerdir.

Bu çalışmada klinik birimlere göre, lipemik numune (L19) oranları, yıllar içerisinde azaldı ve sıklığı üç dönem için sırasıyla % 0.02, % 0.02 ve % 0.01 olarak bulundu. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde üç yıl içinde bir artış olmakla beraber; ocuk acil ünitesinden gelen örneklerde, üç dönemin sonunda, lipemik numune (L19) oranları farklılık göstermedi ve sıklığı sırasıyla % 0, % 0.2 ve % 0.1 olarak geldi. Türkiye’de yapılan bir çalışmada (101), lipemik örnek reddedilme sıklığı, % 13.1 olarak bulunurken; yurtdışında yapılan çalışmalarda % 0.3 (127) ve % 0.7 (114) olarak bildirilmiştir. Romero ve ark (9) da 2007 ve 2009 yıllarında ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda, lipemik örnek sıklığını, sırasıyla % 0.8 ve % 1.8 olarak bildirmişlerdir.

Numunelerin taşınması, laboratuvarında depolanması ve her iki durumu da kapsayan koşullar, test sonucuna farklı etkileri olan önemli preanalitik faktörler olarak uzun süredir bilinmektedir. Bu çalışmada klinik birimler ve erişkin acilden gelen örneklerde uygunsuz transfer koşulları (L24) olan numune sayısında *3.Dönem*’in sonunda azalma olduğu görüldü. ocuk acil ünitesinden gelen örneklerde, üç yıllık dönem süresince belirgin bir fark olmadığı saptandı.

Ashakiran ve ark (128), üç aylık bir dönem için yaptıkları çalışmada, sırasıyla % 4.2, % 7.3 ve % 5.9 oranlarında numune transportunda gecikme bildirmişlerdir. Başka çalışmalarda transport hatası nedeniyle reddedilen örnek sıklığı % 20.39 (41) ve ocuk acilden gelen örnekler için, % 21.3 olarak bildirilmiştir (108).

Bu çalışmada başlıca hata kaynağı olarak belirlenen preanalitik faktörler, ayrıca IFCC’nin WG-LEPS alışma Grubu (13,14) tarafından preanalitik süreçler için belirlenen kalite indikatörleri ve performans düzeylerine göre de değerlendirildi.

IFCC'nin 5. kalite performans düzeyine göre; üç yıllık dönem boyunca, klinik birimlerde hatalı kimliklendirilmiş numune oranlarının, “*optimum*” düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinde hatalı kimliklendirilmiş numune oranları, 2. *Dönem*'de “*minimum*”; 1. ve 3.*Dönem*'lerde “*reddedilen*” performans düzeyi olarak değerlendirildi. Çocuk acil'de, hatalı kimliklendirilmiş numune oranlarının, 1. *Dönem*'de “*reddedilen*”; 2. ve 3.*Dönem*'lerde “*optimum*” düzeye iyileştiği görüldü.

IFCC'nin 8. kalite performans düzeyine göre; klinik birimlerde, erişkin ve çocuk acil ünitelerinde kaybolan numune oranlarının her üç dönem için de “*istenilen*” performans düzeyinde oldukları belirlendi.

IFCC'nin 9. kalite performans düzeyine göre; klinik birimlerde ve erişkin acil ünitesinde uygunsuz alınmış numune oranları, 1.*Dönem*'de “*istenilen*”; 2. ve 3.*Dönem*'lerde “*reddedilen*” performans düzeyi olarak değerlendirildi. Buna karşılık; çocuk acil ünitesine ait örneklerde uygunsuz alınmış numune oranlarının, 1. ve 2. *Dönem*'lerde “*minimum*” ve 3.*Dönem*'de “*istenilen*” performans düzeyine sahip olup bir iyileşme olarak değerlendirildi.

IFCC'nin 10. kalite performans düzeyine göre; üç yıllık dönem boyunca, klinik birimlerde ve çocuk acil ünitesinde, hemolizli numune oranlarının, “*optimum*” düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde performans, 1. ve 2.*Dönem*'de “*istenilen*” düzeyde bulunurken; 3.*Dönem*'de “*reddedilen*” düzeyde olduğu tespit edildi.

IFCC'nin 11. kalite performans düzeyine göre; pıhtılı numune oranı, klinik birimler için, 1. ve 3.*Dönem*'lerde “*istenilen*” düzeyde, 2.*Dönem*'de “*minimum*” olarak bulundu. Erişkin ve çocuk acil üniteleri için, ilk dönem “*reddedilen*” performans düzeyinde olan pıhtılı numune oranının, 2. ve 3.*Dönem*'lerde, “*minimum*” performans düzeyine yükseldiği şeklinde değerlendirildi.

IFCC'nin 12. kalite performans düzeyine göre; klinik birimlerde üç dönem boyunca, yetersiz numune oranlarının, “*istenilen*” düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde, yetersiz numune oranları, 2.*Dönem*'de “*optimum*”; 1. ve 3. *Dönem*'lerde “*istenilen*” performans düzeyi olarak değerlendirildi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, yetersiz numune oranlarının, 3.*Dönem*'de “*minimum*”; 1. ve 2.*Dönem*'lerde “*reddedilen*” performans düzeyine sahip oldukları görüldü.

IFCC'nin 14. kalite performans düzeyine göre; klinik birimlerde, erişkin ve çocuk acil ünitelerinde üç dönem boyunca, uygunsuz transfer koşulları oranlarının, "istenilen" düzeyde olduğu belirlendi.

Yapılan literatür taraması sonucunda, bu çalışma, kaynaklarına göre preanalitik hataların, kalite indikatörleri ve performans düzeyleri ile değerlendirildiği ilk çalışma gibi görünmektedir.

Bu çalışmanın prospektif kısmında; hemolize çok duyarlı bir test olan NSE için; preanalitik süreçlere yönelik oluşturulan farklı deney modelleri, muhtemel hemoliz riski açısından, istatistiki yöntemlerle değerlendirildi.

Normal rutin yöntemle tayin edilen (gerçek) NSE düzeyleri, literatürle uyumlu olarak, sağlıklı gönüllülere göre, KHAK hastalarında (ortalama: 69.97 ng/mL vs 14.15 ng/mL) yüksek bulundu.

NSE; 1982 yılında Prinz ve Marangos (82) tarafından nöroendokrin neoplazmları için bir belirteç olarak tanımlandıktan sonra; Carney ve ark (85), yeni tanı almış ve henüz tedavi görmemiş KHAK hastalarında, yüksek serum NSE düzeylerini bildiren ilk araştırmacı grubu olmuştur. Daha sonra yapılan çalışmalarla, KHAK'da evreleme, tedaviyi izleme ve nüksleri öngörmeye serum NSE düzeyi, bir belirteç olarak kullanılmaya başlanmıştır (71, 86). Bu çalışmada, Medikal Onkoloji hastalarında gerçek NSE değerlerinin yüksek olması, KHAK tanısını da güçlendirmektedir.

Diğer taraftan, Serum NSE düzeyleri, *in vivo* ve *in vitro* hemoliz şartlarında da yükselmektedir. NSE'nin hemolize çok duyarlı olması nedeniyle, bir belirteç olarak, NSE sonuçlarının güvenilirliği de azalmaktadır (17).

Vücut sıvıları içindeki NSE'nin  $\alpha\gamma$ -izoformu, eritrositlerde ve trombositlerde de eksprese edilmektedir. Trombositlerde bulunan NSE, beyin düzeyine eşdeğerdir. Trombositler yüksek miktarda  $\alpha\alpha$ ,  $\alpha\gamma$  ve  $\gamma\gamma$ -izoenzimlerini içerirler. Eritrositlerde, bu düzeyin ancak % 10'u bulunmaktadır. Serebral proteinlerin, dolaşımdaki kan hücrelerinde sentezlenebiliyor olması, klinik bir öneme sahiptir; az miktarda eritrosit lizisi bile, yüksek serum immünoreaktivite seviyeleri üretebilir (81). NSE, eritrositlerin solubl kısmında bulunduğundan; ozmotik lizisle Hb'e paralel olarak serbest bırakılabilir (81, 129). İmmünolojik yöntemlerle NSE ölçümünde kullanılan

antikorlar,  $\alpha\gamma$ - ve  $\gamma\gamma$ -izoformlarını tanıdıklarından; NSE ölçümü, eritrosit ve trombosit gibi hücresel elementlere ve dolayısıyla, hemolize karşı çok hassastır (130).

Literatürde NSE-hemoliz ilişkisine odaklanan çalışmalar; *in vivo* olarak ortaya çıkan (129, 131, 132) veya serum/plazma örneklerine eritrosit lizatı ilavesiyle *in vitro* olarak taklit edilen (17, 85, 129, 130, 132,) hemolizin, NSE düzeylerini *yanlış pozitif* bir şekilde artırdığını göstermektedir. *In vivo* hemolize bağlı olarak, özellikle cerrahi müdahale gerektiren durumlarda ve ekstrakorporeal dolaşım sırasında, NSE düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir (129).

Tablo 3'te verildiği gibi, *in vitro* hemolize yol açan birçok preanalitik faktör, NSE ölçümleri için de risk oluşturmaktadır. NSE tayininde, biyolojik örneklerin işlenmesinden itibaren, ölçüm aşamasına kadar, preanalitik koşulların iyi tanımlanmış olması gerekir. *In vitro* hemoliz, biyolojik örneklerin alınması, laboratuvarda taşınması veya santrifüjlenmesi gibi, preanalitik fazın tüm aşamalarında gerçekleşebilir (130). *In vitro* hemoliz, şiddetinin derecesiyle orantılı olarak serum NSE düzeylerini yükseltmekte ve hemoliz sonrası NSE salınımı ile serbest Hb düzeyi arasında güçlü bir doğrusallık bulunmaktadır (17, 129).

*In vitro* şartlarda, Hb konsantrasyonu 0.0 – 20.4  $\mu\text{mol/L}$  olacak şekilde, sağlıklı kişilerin kanlarıyla hazırlanan hemolizat havuzundan kontrol serumuna eklemeler yapıldığında; NSE düzeyinin 8.1  $\mu\text{g/L}$ 'den 36.8  $\mu\text{g/L}$  yükseldiği gözlenmiştir (132). Benzer şekilde, Beaudeau ve ark (131) tarafından, normal plazmaya artan miktarlarda eklenen eritrosit lizatlarıyla *in vitro* hemoliz şartları oluşturulduğunda; NSE düzeylerindeki artışın, maksimum yükleme noktasında dört katına çıktığı gözlenmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, NSE ölçümünden önce, 540 nm dalga boyunda absorbanları  $> 0.3$  OD olarak ölçülen serum örneklerinin, değerlendirmeye alınmaması gerektiği öne sürülmektedir (124).

Hemolizin önlenmesi için, kan örnekleri alındıktan sonra, 60 dakika içinde hücrelerin plazma veya serumdan ayrılması önemlidir (133, 134). Santrifüjlemeden önce tam kanı uzun süre bekletmek, hücrelerden NSE salınımına neden olduğundan; sonuçlar % 40 oranında yüksek çıkmaktadır (134).

Bu çalışmada da bir deney modeli olarak kullanılan, kan örneklerinin santrifuj öncesi laboratuvar ortamında üç saat bekletilmesi; hem hasta ve hem de sağlıklı gönüllülerin serum NSE düzeylerinin yükselmesine neden olmuştur.

Çıplak gözle görülmeyen çok hafif hemoliz bile, hatalı yüksek immünreaktivite üreterek NSE seviyelerini artırabileceğinden (17) ve görsel olarak yapılan hemoliz değerlendirmesi yanıltıcı olduğundan; örneklerin analizinden önce hemoliz indeksi (HI) yapılması önerilmektedir (17, 130). Ramont ve ark (17), hemolizli tüm serum ve BOS örneklerindeki NSE düzeylerinde anlamlı bir artış ve bu artış ile HI arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Planche ve ark (130), serbest Hb konsantrasyonu için, hem spektrofotometrik ve hem de hemolitik indeksin otoanalizör (Modular®; Roche Diagnostics) ile indirekt ölçümüne dayanan iki hemoliz değerlendirme yöntemini karşılaştırdıklarında; iyi bir korelasyon ( $r: 0.997$ ) elde etmişlerdir. Hemolizin NSE ölçümü üzerine etkisi, *in vitro* olarak, eşik NSE değeri olan serum örneklerine, hemolizat eklenerek gösterilmiş ve NSE düzeylerinin, HI artışına paralel şekilde, örneğin HI: 10 için, NSE’de % 150 oranında bir artış olduğunu göstermişlerdir.

Giovanella ve ark (135), KHAK hastalarında hemoliz-NSE ilişkisini değerlendirmek amacıyla, hemolizli serum örneği ile yaptıkları seri dilüsyonlar sonucunda, hemolizin ortalama NSE düzeyini % 114 oranında artırdığını ve hemoliz konsantrasyonunda %1’lik bir değişikliğin bile, NSE sonuçlarında % 60’a kadar, büyük değişimlere yol açtığını göstermişlerdir.

Literatürde, NSE-hemoliz ilişkisini değerlendirmek ve hemolizin NSE düzeyleri üzerine yalancı pozitif etkisini düzeltmek amacıyla HI çalışılması önerilmektedir. Streitberger ve ark (124), NSE ölçümü yapılacak hemolizli serum örneklerinde serbest Hb eşik değeri  $> 500$  mg/L olarak kabul etmekle beraber; Hb yarı ömrü, NSE yarı ömründen daha kısa olduğu için, zamana göre değişen HI’nin ölçülmesi gerektiğini bildirilmişlerdir.

Verfaillie ve Delanghe (93), çıplak gözle tespit edemedikleri hemoliz için, NSE tayininden önce, her serum alikotunda, eritrosit NSE’nin girişimini belirlemek amacıyla, Cobas 6000®e601(Roche Diagnostics) analizöründe, HI ölçmüşler ve HI değerini Hb konsantrasyonuna karşılık gelecek şekilde semikantitatif bir değere çevirmişlerdir. NSE/HI oranına göre NSE düzeylerini değerlendirdiklerinde; NSE ve

hemolitik indeks arasında doğrusal bir korelasyon ( $r^2=0.9989$ ) olduğunu göstermişlerdir. Düşük hemoliz derecesine rağmen, % 13 - % 30 arasında değişen girişim nedeniyle, hemolizin NSE ölçümü üzerindeki etkisini gidermek amacıyla, “HI x 0.30 µg/L” faktörüyle bulunan değerin, ölçülen NSE konsantrasyonundan çıkarılmasını önermişlerdir.

Bu çalışmada da Verfaillie ve Delanghe (93) tarafından önerilen düzeltme faktörü kullanılmış ve KHAK hastaları ile sağlıklı gönüllülerin, düzeltilmiş serum NSE değerleri elde edilmiştir.

Gerçek NSE düzeylerine göre, düzeltilmiş NSE değerleri de, KHAK hastalarında sağlıklı gönüllülerin değerlerinden daha yüksek bulundu. Dahası, sağlıklı gönüllülere göre, gerçek ve HI'ye göre düzeltilen NSE düzeyleri, uygulanan tüm deney modellerinde daha yüksek bulundu.

Hasta ve kontrol gruplarında; referans modele göre, en kısa sürede laboratuvara ulaştırılıp, bekletilmeden santrifüjlenen ve hemen ölçüm yapılan NSE düzeyleri, diğer tüm deney modelleri ile ölçülen NSE değerleri ile karşılaştırıldı. KHAK hastalarından alınan kan örneklerinin, PTS ile laboratuvara taşınması ya da manuel laboratuvara ulaştırılan örneklerin, santrifüj öncesi/sonrası uzun süre bekletildiği modellerde; serum NSE düzeylerinde, yalancı bir yükseklik olduğu belirlendi.

Serum NSE düzeylerini en fazla etkileyen değişkenler, hem hasta ve hem de sağlıklı gönüllülerde, sırasıyla kan örneklerinin PTS ile taşınması ve santrifüj öncesi uzun süre bekletilmesi olarak bulundu.

Bu çalışmada, KHAK hastalarında, NSE düzeylerinin yüksek bulunmasında, en önemli faktörün PTS ile taşıma olduğu istatistiki olarak gösterilip literatür taraması yapıldığında; PTS ile NSE düzeyi ilişkisini ortaya koyan bu çalışmanın, literatürde ilk ve tek olduğu belirlendi.

Diğer taraftan, literatürde, kan örneklerini PTS ile taşımanın hemolizle ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu araştırmalardan PTS'nin etkisi yok (136-141) ya da var (142, 143) şeklinde iki zıt görüş ortaya çıkmaktadır.

Şöyle ki, Çakırca ve Erdal (136), kan örneklerinin laboratuvara taşınma şeklinin, rutin biyokimya testleri üzerine etkisini, hemoliz üzerinden araştırdıkları çalışmalarında; manuel taşıma ile kauçuk yastık olan ve olmayan PTS'leri birbiriyle

karşılaştırmışlar ve manuel taşıma ile kauçuk yastığı olan PTS arasında, anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Hemoliz için izin verilen eşiği geçen örneklerin yüzdelerini; manuel taşıma, kauçuk yastık olan ve olmayan PTS'ler için sırasıyla, %10, % 8 ve % 47 olarak belirleyen araştırmacılar, kan örneklerinin hemolizini önlemek için, PTS'nin kauçuk yastıkla kullanılmasını önermişlerdir.

Benzer şekilde, birçok çalışma, rutin biyokimya (137, 141), CBC, sedimentasyon, koagülasyon (138, 139) ve kan gazı (140) testleri üzerinde PTS ile manuel taşıma arasında, hemoliz açısından fark olmadığını bildirmişlerdir. Dahası, PTS ile taşınan kan örneklerinde, numune reddi oranını %1'in altında bulan Tóth ve ark (144), PTS'nin TAT'ı kısalttığını ve bu nedenle taşımının PTS ile yapılmasını önermişlerdir. Benzer öneri Pupek ve ark (145) tarafından da yapılmakta; her ne kadar bazı testleri etkilese de, PTS'nin rutin kimya, hematoloji, koagülasyon ve kan gazı (şırınga ve kılcal tüpte) testleri için güvenilir bir taşıma yöntemi olarak kabul edilebileceği öne sürülmektedir.

Diğer taraftan Kara ve ark (142) ile Mullins ve ark (143), kurye ve PTS ile taşınan kan örneklerindeki hemoliz oranlarını karşılaştırdıklarında, özellikle PTS'nin potasyum ve LDH düzeylerini artırdığını (142,143) bildirmişlerdir. Ayrıca, antikoagülanlı tüplerde, jel bazlı tüplere kıyasla değişimin daha fazla olduğu da bildirilmektedir (143, 146, 147). Kapoula ve ark (57) da, meta-analiz ile 24 çalışmayı değerlendirdiklerinde hemolizden etkilenen testler için ana faktörün, PTS'nin hızı ve katettiği mesafe olduğu sonucuna varmışlardır.

Tiwari ve ark (148), manuel taşıma ile hız (3 vs 2m/sn) ve alınan mesafe (215/225/>225 m)'ye göre PTS'yi karşılaştırdıklarında; hemoliz açısından, PTS hızının kat edilen mesafeden daha etkili olduğunu göstermişlerdir. Evliyaoğlu ve ark (146) da, benzer sonuçlara ulaşmışlardır.

NSE ölçümünün preanalitik sürecinde, santrifüj öncesi ve sonrası bekletmeyle ilgili bir çalışmaya da rastlanmamıştır. Ancak Ergin ve ark (149) tarafından yapılan ilginç bir çalışmada, santrifüj olan ve olmayan kan örnekleri ya laboratuvar ortamında iki saat bekletilmiş ya da aynı süre içinde araba ile dolaştırılmış ve bu sürenin sonunda yapılan PT ve aPTT ölçümlerinde, santrifüj edilmeden laboratuvarında bekletilen ya da arabayla dolaştırılan tüm örneklerde, referans değerlerin üzerine çıkıldığı

belirlenmiştir. Bu çalışmada, santrifüj edilmeden uzun süre bekletilen örneklerde, NSE düzeyi referans modele göre çok daha yüksek bulunmuştur.

Bu çalışma, yapılan literatür taramasına göre, NSE ölçümünde preanalitik süreçlerin hemolizle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Ancak yine de ideal NSE değerleri, kan örneklerinin olabildiğince hemolizsiz alınması, örneklerin laboratuvara elden ulaştırılması, santrifüj öncesi ve sonrası bekleme süresinin minimum seviyede tutulması ile elde edilmektedir.

NSE testi için hemolizli numunelerin basitçe reddedilip reddedilmediği veya NSE sonuçlarının genelleştirilmiş veya bireyselleştirilmiş bir formülle düzeltilip düzeltilmediğine bakılmaksızın, NSE testi için gönderilen tüm serum örneklerinde numune hemoliz derecesi doğru olarak ölçülmelidir.

EFLM'nin WG-PRE çalışma grubu tarafından yapılan önerilere göre; pratik kullanımına ilişkin olarak, HI değeri analitik olarak anlamlı bir *bias* üretmediğinde (HI, test için interferans sınır değerinin altında), ölçülen test sonuçları, talep eden klinisyenlere rapor edilmelidir (49).

HI değerleri, analitik ve klinik olarak anlamlı *bias* arasındaki bir analit varyasyonu ile ilişkilendirildiğinde (yani varyasyon, referans değişim değeri [RCV]'ni geçmediğinde), sonuçlar açıklanabilir. *Bias*'ın klinik olarak anlamlı olmadığı test sonuçlarının zamanında iletilmesi, özellikle kritik veya hayati tehlikesi olan hastalardaki en hızlı ve uygun terapötik önlemlerin belirlenmesi için sıklıkla gerekli olabilir (48, 49).

Hemolizli olarak tanımlanan örnek, için, üç potansiyel yaklaşım önerilebilir (49):

(a) Hemoliz için veri düzeltme, (b) Hemolizden kaynaklanan potansiyel girişimin, standart bir göstergeyle test sonuçlarının rapor edilmesi ve (c) klinisyenlerin uyarılması ve yeni örnek toplanması.

(a) *Hemoliz için veri düzeltme*: Hemolizin homojen olmadığı, bireyler arası varyasyonun çok geniş olduğu ve ayrıca eritrositlerin bazı biyolojik özelliklerine (yani hacim, büyüklük heterojenitesi vb.) ve girişim mekanizmasına da güçlü bir şekilde bağlı olduğu gerekçeleriyle; serum ya da plazma Hb konsantrasyonu üzerinden, hemolize duyarlı testlerin sonuçlarını ayarlamak için düzeltici formüllerin kullanılması, yanlış ve yanıltıcı kabul edilmekte ve kesinlikle önerilmemektedir (48,49).

(b) Hemolize duyarlı testlerin sonuçları, verilerin potansiyel olarak değişme (pozitif/negatif ) yönünü açıklayan ve başka bir örnek alma ihtiyacını ortaya koyan bir yorumla birlikte yayınlanabilir. Test sonucu klinisyenle paylaşarak, ortak karar verilebilir. Potansiyel intravasküler (*in vivo*) hemoliz için, klinisyen uyarılmalıdır (49).

(c) *Klinisyenlerin uyarılması ve yeni örnek toplanması*: HI değerleri daha da yüksek kritik kesim değerlerine ulaşırsa (yani hücresiz Hb konsantrasyonu  $\geq 10$  g/L'ye karşılık gelen H indeksi), laboratuvar verileri güvenilir olamaz ve örnek son derece hemolizli olduğundan, laboratuvar sonuçları verilmemeli, yeni örnek toplanmalıdır (49). Laboratuvar personeli, hemoliz tespit edildiğinde yeni örnekler sormalıdır. Yeni bir numune alınamıyorsa, sorunu klinisyene iletmek laboratuvar uzmanının sorumluluğundadır. Serum endekslerinden elde edilen veriler, toplama işleminin kalitesini izlemek için kullanılabilir (54).

Sonuç olarak, laboratuvar pratiğinde preanalitik hataların en sık, pıhtılı örnek ve örnek hacmindeki problemlerden ve hemolizden kaynaklandığı söylenebilir. Ayrıca örnek alınan tüm birimlerdeki personele ve laboratuvar teknisyenlerine her ay düzenli olarak preanalitik hatalar konusunda eğitim verilmesi, laboratuvar hizmetlerindeki preanalitik hatalara bağlı işgücü ve ekonomik kayıpların önlenmesine katkıda bulunabilir. Bu hataların en aza indirilmesi için hem laboratuvar içi ve hem de kliniklerde eğitici faaliyet planlaması ve düzenleyici önleyici faaliyet formlarının kullanılması önerilebilir.

Preanalitik hataların önlenmesi, sağlık ekibinin tüm üyeleri arasında, örnek toplayan flebotomisten, test laboratuvarına taşınması için numuneleri seçen kurye ve numuneyi alan personele mükemmel bir iletişim ve işbirliği gerektirir. Biyolojik örneklerin toplanması, taşınması, hazırlanması ve taşınması prosedürlerinde yer alan sağlık personelinin eğitimi, preanalitik değişkenlerin örnek kalitesi üzerindeki etkilerini anlamada çok önemlidir

TTS, laboratuvar tıbbındaki hataları tanımlamak ve azaltmak için kullanılan benzersiz bir çerçevedir ve laboratuvar uzmanlarının klinik laboratuvarların duvarlarının içinde ve dışında hasta güvenliğini sağlamada lider olması gerektiği asla unutulmamalıdır.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, “*Preanalitik Hata Oranları*” ve “*Nöron Spesifik Enolaz – Hemoliz İlişkisi*” şeklinde iki ana başlık altında toplandı.

### 6.1. PREANALİTİK HATA ORANLARI

Çalışmanın ilk kısmında, SHGM’nin laboratuvar testlerinin akılcı kullanımına yönelik etkinlik ve verimlilik çalışması başlattığı, “1 Ekim 2015” tarihi baz alınarak, bir yıl öncesi ve iki yıl sonrası olacak şekilde, üç yıllık dönem (1.10.2014 – 30.9.2015, 1.10.2015 – 30.9.2016 ve 1.10.2016 – 30.9.2017) boyunca tüm klinik birimlerden, erişkin ve çocuk acil ünitelerinden gönderilen toplam biyolojik örneklerden, Laboratuvar Merkezi Biyokimya Biriminde reddedilen örnekler için tutulan kayıtlar, retrospektif olarak tarandı. Reddedilen örnekler, hizmet verilen hasta gruplarından yapılan test isteklerine göre yeniden sınıflandırıldı. Ayrıca, reddedilen örneklerin içerisinde, görülme sıklığı en yüksek olan preanalitik hata kaynakları,  $LHSS^{TR}$  hatalı işlem kodlarına göre de gruplandırıldı.

Retrospektif tarama sonucunda elde edilen bu üç yıllık döneme ait veriler, istatistiki olarak karşılaştırıldı ve sonuçlar aşağıda verildi:

- Toplam örnek bazında, ardışık üç yıllık dönemde, dönemler arasında preanalitik hata oranı bakımından, anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ve reddedilme sıklığı her üç dönem için de % 2.5 olarak bulundu.

- ▶ Klinik birimlerden gönderilen örneklerde, preanalitik hata oranının, yıllık dönemlere göre gittikçe artış gösterdiği ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla % 2.2, % 2.3 ve % 2.4 olarak bulundu.
- ▶ Erişkin acil ünitesinden gönderilen toplam örneklerde, preanalitik hata oranının, *1.Dönem'e göre 2. ve 3. Dönem'lerde* azaldığı belirlendi ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla, % 5.1, % 3.6 ve % 3.7 olarak bulundu.
- ▶ Çocuk acil ünitesinden gönderilen örneklerde, preanalitik hata oranının üç yıllık dönemde, önemli ölçüde giderek azaldığı belirlendi ve reddedilme sıklığı ardışık üç dönem için, sırasıyla % 5.5, % 3.6 ve % 2.9 olarak bulundu.
- ▶ Preanalitik hata oranının, klinik birimlere göre, erişkin ve çocuk acil ünitelerinde daha yüksek olduğu; ancak ilk iki dönem için erişkin ve çocuk acil hata oranlarında fark olmasa da, son dönemde çocuk acil ünitesinde hata oranı daha düşük bulundu.
- ▶ Klinik birimler biyokimya isteklerinde *1.Dönem'e göre 2.Dönem'de* daha düşük olan preanalitik hata oranının, *3.Dönem'de* daha yüksek olduğu belirlendi ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla % 3.5, % 3.4 ve % 3.9 olarak bulundu. Tüm test istekleri içinde, en yüksek hata oranının biyokimya testlerinde olduğu saptandı. Klinik birimlerden gelen hormon isteklerinde, *1.Dönem'e göre, 2. ve 3.Dönem'lerde* hata oranı daha yüksek bulundu ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla, % 0.5, % 0.7 ve % 0.7 olarak bulundu.
- ▶ Klinik birimlerden gelen CBC isteklerinde, *1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de* yüksek bulunan hata oranının, *3.Dönem'de* azaldığı bulundu ve reddedilme sıklığı üç yıl için sırasıyla % 1.9, % 2.2 ve % 1.6 olarak bulundu.
- ▶ Klinik birimlerden gelen koagülasyon isteklerinde, *1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de* yüksek bulunan hata oranının, *3.Dönem'de* azaldığı bulundu ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla, % 1.7, % 2.7 ve % 1.8 olarak belirlendi.
- ▶ Klinik birimlerden gelen sedimantasyon isteklerinde *1.Dönem'e göre, 2.Dönem'de* daha düşük bulunan hata oranının; *3.Dönem'de* daha da azaldığı belirlendi ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla % 1.1, % 1.2 ve % 1 olarak bulundu.

- ▶ Klinik birimlerden gelen idrar isteklerinde preanalitik hata oranının üç yıllık dönemde, giderek arttığı belirlendi ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla % 1.8, % 1.9 ve % 2 olarak bulundu.
- ▶ Erişkin acil ünitesinden yapılan biyokimya isteklerinde, *1.Dönem*'e göre *2.Dönem*'de daha düşük bulunan preanalitik hata oranının, *3.Dönem*'de çok daha yüksek olduğu belirlendi ve reddedilme sıklığı üç yıl için sırasıyla % 3.6, % 3.3 ve % 4 olarak bulundu.
- ▶ Erişkin acil ünitesinden yapılan hormon isteklerinde *1.Dönem*'e göre *2.Dönem*'de daha yüksek bulunan preanalitik hata oranının, *3.Dönem*'de tekrar düşüş gösterdiği belirlendi ve reddedilme sıklığı üç yıl için sırasıyla % 1.9, % 3.1 ve % 2.1 olarak bulundu.
- ▶ Erişkin acil ünitesinden yapılan tüm istekler içerisinde, en yüksek hata oranına sahip olan CBC'de, preanalitik hata oranının giderek azaldığı bulundu ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla, % 8, % 4.6 ve % 4.1 olarak saptandı.
- ▶ Erişkin acil ünitesinden yapılan koagülasyon testi isteklerinde, preanalitik hata oranının giderek azaldığı bulundu ve reddedilme sıklığı üç yıl için sırasıyla % 5.8, % 4.1 ve % 3.9 olarak belirlendi.
- ▶ Sedimantasyon isteklerine ait preanalitik hata oranlarında, yıllık dönem karşılaştırmalarında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi.
- ▶ Erişkin acil ünitesinden istek yapılan idrar tetkiklerinde, *1.Dönem*'e göre, 2. ve *3.Dönem*'lerde azalan preanalitik hata oranının, *2.Dönem*'e göre, *3.Dönem*'de daha yüksek olduğu bulundu ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla, % 2.1, % 0.5 ve % 1.4 olarak hesaplandı.
- ▶ Çocuk acil ünitesinden yapılan rutin biyokimya isteklerinde, *1.Dönem* ve *2.Dönem* arasında, preanalitik hata oranı bakımından fark olmadığı; fakat *3.Dönem*'de hata oranının önemli ölçüde azaldığı belirlendi ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla % 2.4, % 2.1 ve % 1.5 olarak bulundu.
- ▶ Çocuk acil ünitesinden yapılan koagülasyon testlerine ait isteklerde, preanalitik hata oranının üç yıllık dönem içerisinde, önemli ölçüde azaldığı görüldü ve reddedilme sıklığı üç yıl için sırasıyla % 12.8, % 9.2 ve % 3.5 olarak bulundu.

- ▶ Çocuk acil ünitesinden yapılan sedimantasyon isteklerinde, *1.Dönem* ve *2.Dönem* arasında, preanalitik hata oranı bakımından anlamlı bir fark olmadığı; fakat *3.Dönem*'de hata oranının önemli ölçüde azaldığı belirlendi ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla % 15.2, % 14.1 ve % 6.4 olarak bulundu.
- ▶ Çocuk acil ünitesinden yapılan CBC isteklerindeki hata oranının *1.Dönem*'e göre, *2.* ve *3.Dönem*'lerde azaldığı; ancak *2.* ve *3.Dönem*'lerde bu azalmanın önemli olmadığı ( $p > 0.05$ ) tespit edildi ve reddedilme sıklığı üç dönem için sırasıyla % 9.5, % 5 ve % 4.9 olarak bulundu.
- ▶ Çocuk acil ünitesinden yapılan hormon ve idrar isteklerine ait preanalitik hata oranlarında, yıllık dönem karşılaştırmalarında anlamlı bir fark olmadığı belirlendi.
- ▶ Çocuk acil ünitesinden yapılan test istekleri içerisinde, en yüksek preanalitik hata oranının sedimantasyon isteklerinde ve hemen ardından koagülasyon testinde olduğu belirlendi.
- ▶ Klinik birimlere göre, hatalı kimliklendirilmiş numune (L07), tekrar alınan numune (L09) ve lipemik numune (L19) oranlarının, yıllar içerisinde azaldığı; buna karşılık, uygunsuz alınmış numune (L15) ve hemolizli numune (L17) oranlarının giderek yükseldiği belirlendi.
- ▶ Klinik birimlere göre, *1.Dönem*'e göre, *2.Dönem*'de önemli ölçüde azalan kaybolan numune (L08) oranının, *3. Dönem*'de yeniden yükseldiği görüldü. Buna karşılık, pıhtılı numune (L18) ve uygunsuz transfer koşulları (L24) oranının, sadece *3.Dönem*'de bir azalma olduğu; diğer yandan yetersiz numune (L16) oranında ise, her üç dönem süresince anlamlı bir değişiklik olmadığı belirlendi.
- ▶ Klinik birimlerde, üç dönem boyunca istatistiki anlamda değişmeyen yetersiz numune (L16) oranının, sunulan preanalitik hatalar içerisinde en yüksek hata oranı (% 30.1)'na sahip olduğu; ikinci sırada da hemolizin yer aldığı (% 23.06) gözlemlendi.
- ▶ Erişkin acil ünitesine göre, pıhtılı numune (L18) oranlarının, giderek düşme eğiliminde olduğu; buna karşılık lipemik numune (L19) oranlarında, yıllar içerisinde artış olduğu ( $p < 0.05$ ) belirlendi.

- ▶ Erişkin acil’de, *1.Dönem*’e göre, *2.Dönem*’de yüksek bulunan uygunsuz transfer koşulları (L24) ve tekrar alınmış numune (L09)’nin, *3.Dönem*’de düşük olduğu; buna karşılık, *2.Dönem*’de düşük olan hatalı kimliklendirilmiş (L07) oranının, *3.Dönem*’de yüksek olduğu tespit edildi. *1. ve 2.Dönem*’lerde yüksek olan kaybolan numune (L08) *3. Dönem*’de daha düşük bulundu. *1.Dönem*’e göre *2.Dönem*’de düşük olan yetersiz numune (L16) ve hemolizli numune (L17), *3.Dönem*’de tekrar artış gösterdi. *2. ve 3.Dönem*’lerde yüksek olan uygunsuz alınmış numune oranının *1.Dönem*’de daha düşük olduğu saptandı. *3.Dönem*’in sonunda, % 36.6’lık bir oranla, hemolizin en yüksek hata oranına sahip olduğu saptandı.
- ▶ Çocuk acil ünitesinden gelen örneklerde, hatalı kimliklendirilmiş numune (L07), tekrar alınan numune (L09), uygunsuz alınmış numune (L15) ve pıhtılı numune (L18) oranlarının, üç yıllık dönem süresince düşme eğiliminde olduğu belirlendi.
- ▶ Çocuk acil ünitesinden gelen örneklerde, kaybolan numune (L08) ve yetersiz numune (L16) oranlarının giderek yükseldiği belirlendi. Diğer taraftan, hemolizli numune (L17), lipemik numune (L19) ve uygunsuz transfer koşulları (L24)’na ait oranlarda, üç dönem süresince istatistiki bakımdan anlamlı bir değişiklik gözlenmedi.
- ▶ Çocuk acil ünitesinden gelen örneklerde, üçüncü dönemin sonunda, en yüksek orana sahip olan preanalitik hata, % 41,9’luk oranla, yetersiz numune olarak belirlendi.
- ▶ IFCC’nin 5. kalite performans düzeyine göre; üç yıllık dönem boyunca, klinik birimlerde hatalı kimliklendirilmiş numune oranlarının, “*optimum*” düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinde hatalı kimliklendirilmiş numune oranları, *2. Dönem*’de “*minimum*”; *1. ve 3. Dönem*’lerde “*reddedilen*” performans düzeyi olarak değerlendirildi. Çocuk acil’de, hatalı kimliklendirilmiş numune oranlarının, *1. Dönem*’de “*reddedilen*”; *2. ve 3. Dönem*’lerde “*optimum*” düzeyde olduğu belirlendi.
- ▶ IFCC’nin 8. kalite performans düzeyine göre; klinik birimlerde üç dönem boyunca, kaybolan numune oranları, “*istenilen*” performans düzeyinde bulundu. Erişkin ve çocuk acil ünitelerinde kaybolan numune oranlarının da, “*istenilen*” performans düzeyinde oldukları belirlendi.
- ▶ IFCC’nin 9. kalite performans düzeyine göre; klinik birimlerde uygunsuz alınmış numune oranları, *1.Dönem*’de “*istenilen*”; *2. ve 3.Dönem*’lerde “*reddedilen*”

performans düzeyi olarak değerlendirildi. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde, uygunsuz alınmış numune oranları, 1.Dönem’de “*minimum*”; 2. ve 3.Dönem’lerde “*reddedilen*” performans düzeyi olarak değerlendirildi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, uygunsuz alınmış numune oranlarının, 1. ve 2. Dönem’lerde “*minimum*” ve 3.Dönem’de “*istenilen*” performans düzeyine sahip oldukları görüldü.

- ▶ IFCC’nin 10. kalite performans düzeyine göre; üç yıllık dönem boyunca, klinik birimlerde, hemolizli numune oranlarının, “*optimum*” düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde performans, 1. ve 2.Dönem’de “*istenilen*” düzeyde bulunurken; 3.Dönem’de “*reddedilen*” düzeyde olduğu tespit edildi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde hemoliz oranlarının, her üç dönemde de “*optimum*” performans gösterdiği belirlendi.
- ▶ IFCC’nin 11. kalite performans düzeyine göre;pıhtılı numune oranı, klinik birimler için, 1. ve 3. Dönem’lerde“*istenilen*”düzeyde, 2.Dönem’de “*minimum*” olarak bulundu. Erişkin ve çocuk acil üniteleri için, ilk dönem “*reddedilen*” performans düzeyinde olan pıhtılı numune oranının, 2 ve 3. Dönem’lerde, “*minimum*” performans düzeyine yükseldiği belirlendi.
- ▶ IFCC’nin 12. kalite performans düzeyine göre; klinik birimlerde üç dönem boyunca, yetersiz numune oranlarının, “*istenilen*”düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinden gelen örneklerde, yetersiz numune oranları, 2. Dönem’de “*optimum*”; 1. ve 3. Dönem’lerde “*istenilen*” performans düzeyi olarak değerlendirildi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, yetersiz numune oranlarının, 3. Dönem’de “*minimum*”; 1. ve 2. Dönem’lerde “*reddedilen*” performans düzeyine sahip oldukları görüldü.
- ▶ IFCC’nin 14. kalite performans düzeyine göre; klinik birimlerde üç dönem boyunca, uygunsuz transfer koşulları oranlarının, “*istenilen*” düzeyde olduğu belirlendi. Erişkin acil ünitesinde belirlenen oranların, “*istenilen*” performans düzeyinin dışında kaldığı belirlendi. Çocuk acil ünitesine ait örneklerde, uygunsuz transfer koşulları oranlarının, üç dönem süresince “*istenilen*” performans düzeyine sahip oldukları görüldü.

## 6.2. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ – HEMOLİZ İLİŞKİSİ

Hemolizin NSE düzeyleri üzerindeki etkisi, KHAK tanısıyla tedavi edilen hastalar ve sağlıklı gönüllülerde prospektif olarak çalışıldı.

NSE için; en uygun muhtemel preanalitik süreçlere yönelik oluşturulan, *kan örneklerinin laboratuvara ulaşma süresi/yöntemi, serum elde edilme ve oda sıcaklığında bekletme süreleri* gibi farklı deney modellerinin hemoliz ile ilişkisi araştırıldı. İstatistiki yöntemlerle karşılaştırılan farklı deney modellerinden elde edilen sonuçlar, aşağıda sunuldu:

- ▶ KHAK hastalarında ölçülen gerçek ve HI'ya göre düzeltilmiş serum NSE düzeylerinin, sağlıklı gönüllülere göre, tüm deney modellerinde daha yüksek olduğu belirlendi.
- ▶ Gerçek ve düzeltilmiş NSE ölçümlerinin yapıldığı hasta ve kontrol gruplarında; **A1** ve **\*A1** modellerine göre tayin edilen referans NSE düzeyleri, diğer tüm deney modelleri ile ölçülen NSE değerleri ile karşılaştırıldı. KHAK hastalarından alınan kan örneklerinin, PTS ile laboratuvara taşınması ya da manuel laboratuvara ulaştırılan örneklerin, santrifüj öncesi/sonrası uzun süre bekletilmesi modellerinde; serum NSE düzeylerinde, yalancı bir yükseklik olduğu belirlendi.
- ▶ Serum NSE düzeylerini en fazla etkileyen değişkenler, sırasıyla kan örneklerinin PTS ile taşınması ve santrifüj öncesi bekletilmesi olarak bulundu.
- ▶ Sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinin de, PTS ile taşınması, manuel taşınan örneklerin santrifüj öncesi/sonrası bekletilmesi, NSE sonuçlarında yalancı yüksekliğe yol açtı. Hasta grubuyla aynı şekilde, serum NSE düzeyini en çok etkileyen değişkenler, sırasıyla kan örneklerinin PTS ile taşınması ve santrifüj öncesi bekletilmesi olarak bulundu.

## 7. KAYNAKLAR

1. Hawkins R. Managing the pre-and post-analytical phase of total testing process. *Ann Lab Med* 2012; 32: 5–16.*doi:10.3343/alm.2012.32.1.5.*
2. Plebani M. Quality and future of clinical laboratories: the Vico's whole cyclical theory of the recurring cycles. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 901–8. *doi:10.1515/cclm-2018-0009*
3. WHO. Laboratory Quality Management System: Handbook. Version 1.1. WHO Press World Health Organization, Switzerland 2011.*ISBN 978 92 4 154827 4*
4. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Padoan A, Chiozza ML. Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. *Clin Chim Acta* 2014; 432: 44–8. *doi:10.1016/j.cca.2013.07.033.*
5. Sağlıkta Kalite Standartları–Hastane. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı (2. Baskı). Pozitif Matbaa, Ankara, 2016, ss XIV, 18, 22, 38, 53,54, 277–290; 420–422. *ISBN: 978–975–590–558–7*
6. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Bazı Tıbbi Laboratuvar Testlerinin Kullanımına Yönelik Etkinlik ve Verimlilik çalışması. 23824201/663 sayılı genelge. Erişim: [http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-98769/h/bazi-tibbi-labratuvar-testlerinin – kullanimina-yonelik-e-.pdf](http://www.saglik.gov.tr/TR/dosya/1-98769/h/bazi-tibbi-labratuvar-testlerinin-kullanimina-yonelik-e-.pdf)
7. Plebani M, Lippi G. Improving diagnosis and reducing diagnostic errors: the next frontier of laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2016; 54: 1117–8. *doi:10.1515/cclm-2016-0217.*
8. Lippi G, Baird GS, Banfi G, et al. Improving quality in the preanalytical phase through innovation, on behalf of the European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG–PRE). *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 489–500. *doi:10.1515/cclm-2017-0107.*
9. Romero A, Cobos A, López–León A, Ortega G, Muñoz M. Preanalytical mistakes in samples from primarycare patients. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 1549–52.
10. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 750–9
11. Green SF. The cost of poor blood specimen quality and errors in preanalytical processes. *Clin Biochem* 2013; 46: 1175–9. *doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.001*
12. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem* 2010; 47: 101–10.*doi:10.1258/acb.2009.009222*

13. Sciacovelli L, Plebani M. The IFCC Working Group on laboratory errors and patient safety. *Clin Chim Acta* 2009; 404:79–85.*doi:10.1016/j.cca.2009.03.025*
14. Sciacovelli L, O'Kane M, Skaik YA, et al; IFCC WG–LEPS. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. Preliminary data from the IFCC Working Group Project "Laboratory Errors and Patient Safety". *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 835–44. *doi:10.1515/CCLM.2011.128*.
15. Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, et al. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:764–72. *doi:10.1515/CCLM.2008.170*.
16. Isgro MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. In: Scatena R (ed) *Advances in Cancer Biomarkers. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 867. Springer, Dordrecht 2015; pp 125–43. *doi: 10.1007/978-94-017-7215-0\_9*
17. Ramont L, Thoannas H, Volondat A, Chastang F, Millet M, Maquart F: Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebro spinal fluid and serum: implications clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1215–7.
18. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 829–33. *doi:10.1309/AJCPR28HWHSSDNON*
19. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A. Quality Indicators for the Total Testing Process. *Clin Lab Med* 2017; 37: 187–205.*doi: 10.1016/j.cll.2016.09.015*.
20. Plebani M, Lippi G. Uncertainty, quality, safety and accreditation in laboratory medicine. *J Lab Precis Med* 2017; 2: 80.*doi: 10.21037/jlpm.2017.09.06*
21. International Organization for Standardization. ISO15189:2012: Medical laboratories: particular requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2012.
22. Antonelli G, Padoan A, Aita A, Sciacovelli L, Plebani M. Verification of examination procedures in clinical laboratory for imprecision, trueness and diagnostic accuracy according to ISO 15189:2012: a pragmatic approach. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1501–8.
23. Sciacovelli L, Lippi G, Sumarac Z, et al. Working Group “Laboratory Errors and Patient Safety” of International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Quality Indicators in Laboratory Medicine: the status of the progress of IFCC Working Group "Laboratory Errors and Patient Safety" project. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 348–57. *doi: 10.1515/cclm-2016-0929*.
24. Plebani M. EFLM Task Force on Performance Specifications for the extra-analytical phases. Performance specifications for the extra-analytical phases of laboratory testing: Why and how. *Clin Biochem* 2017; 50: 550–4. *doi:10.1016/j.clinbiochem.2017.02.002*.
25. Lippi G, Simundic AM. European Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG–PRE). The EFLM strategy for harmonization of the preanalytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 1660–6.*doi:10.1515/cclm-2017-0277*.
26. CLSI. Development and use of quality indicators for process improvement and monitoring of laboratory quality; Approved Guideline. CLSI Document QMS12–A. Vol.30 No 24; Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010. ISBN: 1–56238–738–3.

27. CLSI. Hemolysis, icterus, and lipemia/turbidity indices as indicators of interference in clinical laboratory analysis; Approved Guideline. CLSI Document C56–A.Vol.32 No 10; Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.*ISBN: 1–56238–799–5*.
28. CLSI. Interference Testing in Clinical Chemistry. 3rd Ed. CLSI guideline EP07. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.*ISBN:1–56238–846–0*.
29. College of American Pathologists. Laboratory accreditation program. Laboratory general check list. Northfield, IL: College of American Pathologists, 2010.
30. U.S. Dept. Of Health and Human Services. Medicare, Medicaid, and CLIA Programs: Regulation implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA). Final rule. Fed Regist 1992; 57: 7002–186.  
[https://www.acponline.org/system/files/documents/running\\_practice/mle/clia-and-your-lab.pdf](https://www.acponline.org/system/files/documents/running_practice/mle/clia-and-your-lab.pdf)
31. Plebani M, Astion ML, Barth JH, et al. Harmonization of quality indicators in laboratory medicine. A preliminary consensus. Clin Chem Lab Med. 2014; 52: 951–8.  
*doi:10.1515/cclm–2014–0142*.
32. Bruns AD, Rousseau FA, Burtis CA. Clinical Chemistry, Molecular Diagnostics, and Laboratory Medicine. In: Burtis AC, Bruns AD, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th Edition. Elsevier Saunders, 2015; 1–3.  
*ISBN: 9781455741656*
33. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. JAMA 1981; 245: 1762–3
34. Plebani M. Clinical laboratory: bigger is not always better. Diagnosis (Berl). 2018; 5: 41–6. *doi: 10.1515/dx–2018–0019*.
35. Plebani M. Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. Clin Biochem Rev 2012; 33: 85–8.
36. Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C. Are we getting better at the preanalytical phase or just better at measuring it? J Lab Precis Med 2018; 3: 11.*doi:10.21037/jlpm.2018.01.03*
37. Hammerling JA. A review of medical errors in laboratory diagnostics and where we are today. Lab Med 2012; 43: 41–4.*doi:10.1309/LM6ER9WJR1IHQAU*
38. Hawkins RC. Laboratory turnaround time. Clin Biochem Rev 2007; 28: 179–94.
39. Guder WG, Narayanan S (eds). Pre-Examination Procedures in Laboratory Diagnostics: Preanalytical Aspects and Their Impact on the Quality of Medical Laboratory Results. (1st ed). Walter de Gruyter GmbH, Berlin/Boston 2015; 11–398.*ISBN: 978–3–11–033165–3*
40. Klee GG, Westgard JO. Quality Management. In: Burtis AC, Bruns AD, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th Edition. Elsevier Saunders, 2015; 90–101. *ISBN: 9781455741656*
41. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequency 10 years later. Clin Chem 2007; 53: 1338–42.
42. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Chiozza ML. Harmonization of pre-analytical quality indicators. Biochem Med (Zagreb) 2014; 24: 105–13.*doi:10.11613/BM.2014.012*.
43. West J, Atherton J, Costelloe SJ, Pourmahram G, Stretton A, Cornes M. Preanalytical errors in medical laboratories: a review of the available methodologies of data collection and analysis. Ann Clin Biochem 2017; 54: 14–9.*doi: 10.1177/0004563216669384*
44. Lippi G, Guidi GC. Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. Clin Chem Lab Med 2007; 45: 720–7.
45. Haverstick DM, Groszback AR. Specimen collections, Processing, and Other Preanalytical Variables. In: Burtis AC, Bruns AD (eds), Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics (7th ed). Elsevier Saunders 2015; 72–88.
46. Plumhoff EA, Masoner D, Dale JD. Preanalytic laboratory errors: Identification and

prevention. Mayo Clin Commun 2008; 33: 1–8. <http://preq.in/images/Mayo.pdf>

47. Guder WG, Narayanan S, Wisser H, Zawta B. Diagnostic Samples: From the Patient to the Laboratory. The Impact of Preanalytical Variables on the Quality of Laboratory Results, (4th updated Ed). Wiley–WCH Verlag GmbH 2009; 6–50, 78–82, 86–90. ISBN 978–3–527–32307–4
48. Lippi G, von Meyer A, Cadamuro J, Simundic AM. Blood sample quality. Diagnosis (Berl) 2019; 26; 6: 25–31. doi:10.1515/dx-2018-0018.
49. Lippi G, Cadamuro J, von Meyer A, Simundic AM; European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) Working Group for Preanalytical Phase (WG–PRE). Practical recommendations for managing hemolyzed samples in clinical chemistry testing. Clin Chem Lab Med 2018; 56: 718–27. doi: 10.1515/cclm-2017-1104
50. EPSC (European Preanalytical Scientific Committee), Major causes of haemolytic specimens in clinical laboratories. Available at: [www.specimencare.com](http://www.specimencare.com) A Global Preanalytical Research Centre sponsored by BD.
51. Lippi G, Cadamuro J. Visual assessment of sample quality: quo usque tandem? Clin Chem Lab Med 2018; 56: 513–5. doi: 10.1515/cclm-2017-0867
52. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC. Influence of hemolysis on routine clinical chemistry testing. Clin Chem Lab Med 2006;44:311–6. doi: 10.1515/CCLM.2006.054
53. Lippi G, Cervellin G, Favaloro EJ, Plebani M. *In vitro* and *in vivo* hemolysis. An unresolved dispute in laboratory medicine. Berlin, Germany: Walter de Gruyter GmbH, 2012.  
Simundic AM, Topic E, Nikolac N, Lippi G. Hemolysis detection and management of hemolyzed specimens. Biochem Med 2010; 20: 154–9. doi: 10.11613/BM.2010.018
54. Simundic AM, Topic E, Nikolac N, Lippi G. Hemolysis detection and management of hemolyzed specimens. Biochem Med 2010; 20: 154–9. doi: 10.11613/BM.2010.018
55. Roche Diagnostics. Serum indices: Reduction of clinical errors in laboratory medicine. [http://www.rochediagnostics.cz/download/program/Serum%20Indices\\_maly.pdf](http://www.rochediagnostics.cz/download/program/Serum%20Indices_maly.pdf). 2012. [www.rochediagnostics.fr/Htdocs/media/pdf/actualites/2b\\_SI\\_Brochure\\_2007.pdf](http://www.rochediagnostics.fr/Htdocs/media/pdf/actualites/2b_SI_Brochure_2007.pdf) (Last accessed: September 2014).
56. CLSI. Collection of diagnostic blood specimens. 7th ed. Approved Standard GP41. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2017. ISBN: 1–56238–812–6.
57. Kapoula GV, Kontou PI, Bagos PG. The impact of pneumatic tube system on routine laboratory parameters: a systematic review and meta-analysis." Clin Chem Lab Med 2017; 26; 55:1834–44. doi:10.1515/cclm-2017-0008.
58. Sodi R, Darn SM, Stott A. Pneumatic tube system induced haemolysis: assessing sample type susceptibility to haemolysis. Ann Clin Biochem 2004; 41: 237–40.
59. Mainali S, Davis SR, Krasowski MD. Frequency and causes of lipemia interference of clinical chemistry laboratory tests. Pract Lab Med 2017; 8:1–9. Plumdoi:10.1016/j.plabm.2017.02.001
60. Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. Biochem Med (Zagreb) 2014; 24:57–67. doi: 10.11613/BM.2014.008.
61. Lippi G, Plebani M, Simundic A. Special issue: Quality in laboratory diagnostics: from theory to Practice. Biochem Med 2010; 20: 126–30. doi: 10.11613/BM.2010.014
62. Sciacovelli L, Panteghini M, Lippi G, Sumarac Z, Cadamuro J, Galoro CA, et al. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus

statement on behalf of the IFCC Working Group “Laboratory Error and Patient Safety” and EFLM Task and Finish Group “Performance specifications for the extra-analytical phases”. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1478–88.

63. Simundic AM, Nikolac N, Ivankovic V, Ferenc-Ruzic D, Magdic B, Kvaternik M, Topic E. Comparison of visual vs. automated detection of lipemic, icteric and hemolyzed specimens: Can we rely on a human eye? *Clin Chem Lab Med* 2009; 47:1361–5.*doi: 10.1515/CCLM.2009.306*
64. Luksic A, Nikolac Gabaj N, Miler M, Dukic L, Bakliza A, Simundic A. Visual assessment of hemolysis affects patient safety. *Clin Chem Lab Med* 2018; 56: 574–81.
65. Husain AN. Lung. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds), *Robbins Basic Pathology* (9th ed). Elsevier, Philadelphia 2014, pp 459–517.
66. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup>ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(Suppl): e78S–e92S. *doi: 10.1378/chest.12-2350*.
67. Stieber P, Hatz R, Holdenrieder S, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Guidelines for the use of tumor markers in lung cancer. Section 3P. AACC press; 2006. [cited 2015 Jan 25].  
Available at <http://www.nacb.org> or <https://www.researchgate.net/publication/242354126>
68. Horn L, lovly CM, Johnson DH. Neoplasms of the Lung. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Joseph Loscalzo J (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine* (19<sup>th</sup>ed). McGraw–Hill Education, New York 2015, pp 506–22.
69. Stieber P, Aronsson AC, Bialk P, et al. Tumor markers in lung cancer: EGTM recommendations. *Anticancer Res* 1999; 19: 2817–9.  
Available at <https://www.egtm.eu/about-tumormarkers/lung-cancer>
70. Cascone T, Gold KA, Glisson BS. Small Cell Carcinoma of the Lung. In: Kantarjian H, Wolff R (eds), *The MD Anderson Manual of Medical Oncology* (3<sup>rd</sup>ed). McGraw–Hill Education, New York 2016, pp 323–42.
71. Huang L, Zhou J–G, Yao W–X, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of serum neuron-specific enolase for early small cell lung cancer screening. *Oncotarget* 2017;8:64358–72.*doi:10.18632/oncotarget.17825*.
72. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. In: Scatena R (ed) *Advances in Cancer Biomarkers. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 867. Springer, Dordrecht 2015; pp 125–43. *doi:10.1007/978-94-017-7215-0\_9*
73. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649–55. *doi: 10.1097/00000421-198212000-00014*.
74. Lohman K, Meyerhof O. Über die enzymatic scheumwand lung von phosphoglyzerin säure in brenztraubensäure und phosphorsäure (Enzymatic transformation of phosphoglyceric acid into pyruvic and phosphoric acid). *Biochem Z* 1934; 273: 60–72.
75. Vizin T, Kos J. Gamma-enolase: a well-known tumour marker, with a less-known role in cancer. *Radiol Oncol* 2015; 49: 217–26.*doi: 10.1515/raon-2015-0035*
76. Nakamura H, Nishimura T. History, molecular features, and clinical importance of conventional serum biomarkers in lung cancer. *Surg Today* 2017; 47: 1037–59. *doi: 10.1007/s00595-017-1477-y*.
77. Moore BW, McGregor T. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J Biol Chem* 1965; 240: 1647–53.

78. Lamerz R. NSE (neuron-specific enolase)  $\gamma$ -enolase. In: Thomas L, editor. Clinical laboratory diagnostics: use and assessment of clinical laboratory results. 1st. edition. Frankfurt/Main, Germany: TH-Books Verlagsgesellschaft; 1998. p. 979–81
79. Kasprzak A, Zabel M, Biczysko W. Selected markers (chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin, protein gene product 9.5) in diagnosis and prognosis of neuroendocrine pulmonary tumours. *Pol J Pathol* 2007; 58: 23–33.
80. Haque A, Polcyn R, Matzelle D, Banik NL. New insights into the role of neuron-specific enolase in neuro-inflammation, neurodegeneration, and neuroprotection. *Brain Sci* 2018; 8:pii: E33.[doi:10.3390/brainsci8020033](https://doi.org/10.3390/brainsci8020033).
81. Day IN, Thompson RJ. Levels of immune reactive aldolase C, creatine kinase-BB, neuronal and non-neuronal enolase, and 14-3-3 protein in circulating human blood cells. *Clin Chim Acta* 1984 31; 136: 219–28.
82. Prinz RA, Marangos PJ. Use of neuron specific enolase as a serum marker for neuroendocrine neoplasms. *Surgery* 1982; 97:887–9.
83. Kawata K, Liu CY, Merkel SF, Ramirez SH, Tierney RT, Langford D. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring? *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 68: 460–73.  
[doi:10.1016/j.neubiorev.2016.05.009](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.009).
84. Rundgren M, Cronberg T, Friberg H, Isaksson A. Serum neuron specific enolase –impact of storage and measuring method. *BMC Res Notes* 2014; 7: 726.  
[doi: 0.1186/1756-0500-7-726](https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-726).
85. Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, et al. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet* 1982; 13: 583–5.  
[doi:10.1016/S0140-6736\(82\)91748-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)91748-2)
86. Muley T, Ebert W, Stieber P, et al. Technical performance and diagnostic utility of the new Elecsys neuron-specific enolase enzyme immunoassay. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41: 95–103.
87. Johnsson P, Blomquist S, Lühns C, et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 750–4
88. Berding C, Ciesiolka T, Fischer A, Ehrhardt V. Procedures of standardization of clinical chemistry and immuno assays from Roche Diagnostics. Roche Diagnostics AG, Switzerland 2010; pp: 1–104.[06484271001 @ 1010 – 5.CD](https://doi.org/10.1007/978-3-7089-2710-1_5)
89. Mlynash M, Buckwalter MS, Okada A, et al. Serum neuron-specific enolase levels from the same patients differ between laboratories: assessment of a prospective post-cardiac arrest cohort. *Neurocrit Care* 2013;19:161–6.[doi:10.1007/s12028-013-9867-5](https://doi.org/10.1007/s12028-013-9867-5).
90. Ramont L, Thoannas H, Volondat A, Chastang F, Millet M, Maquart F: Effects of hemolysis and storage condition on neuron-specific enolase (NSE) in cerebro spinal fluid and serum: implications clinical practice. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1215–7.
91. Stern P, Bartos V, Uhrova J, et al. The comparability of different neuron-specific enolase immunoassays and its impact on external quality assessment system. *Klin Biochem Metab* 2007; 15: 21–6.
92. Stammet P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2104–14.
93. Verfaillie CJ, Delanghe JR. Hemolysis correction factor in the measurement of serum neuron-specific enolase. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 891–2.
94. Planche V, Brochet C, Bakkouch A, Bernard M. [Importance of hemolysis on neuron-

specific enolase measurement]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010; 68: 239–42.

doi: 10.1684/abc.2010.0422.

95. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Dolci A, Panteghini M. Biological variation of neuro–endocrine tumor markers chromogranin A and neuron–specific enolase. *Clin Biochem* 2013; 46: 148–51. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.09.005.
96. Working Subgroup for Clinical Practice Guidelines for Primary Biliary Cirrhosis. Guidelines for the management of primary biliary cirrhosis. *Hepatol Res* 2014; 44: 71–90. doi: 10.1111/hepr.12270. ISSN 1872–034X.
97. Dikmen ZG, Pınar A, Akbıyık F. Specimen rejection in laboratory medicine: Necessary for patient safety? *Biochem Med* 2015; 25: 377–85.
98. Özcan O, Güreşer AS. Sources of preanalytical errors and the role of training in error prevention. *Dicle Medical Journal* 2012; 39: 524–30  
doi:10.5798/diclemedj.0921.2012.04.0194
99. Güzin AG, Yeğin A, Aydın Ö, Yılmaz N, Ellitaş HY. The impact of educational interventions on reducing the rejection rates in the preanalytical phase. *Türk J Biochem* 2014; 39: 562–6. doi:10.5505/tjb.2014.47113
100. Küme T, Şişman AR, Özkaya A, Çoker C. Acil Servisten Laboratuvara Gönderilen örneklerle Ait Preanalitik Hatalar. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2009; 7: 49–55
101. Arıkan Z, Aksu M, Madenci ÖÇ. Birinci basamak sağlık kurumlarından halk sağlığı laboratuvarına gönderilen örneklerle ait preanalitik hatalar. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2016; 1
102. Rattan A, Lippi G. Clin 327 frequency and type of preanalytical errors in a laboratory medicine department in India. *Chem Lab Med* 2008; 46: 1657-9.
103. Alsina MJ, Alvarez V, Barba N, et al. Preanalytical quality control program – an overview of results (2001-2005 summary). *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 849-54. <http://dx.doi.org/10.1515/CCLM.2008.168>
104. Grecu DS, Vlad DC, Dumitrascu V. Quality indicators in the preanalytical phase of testing in a stat laboratory. *Lab Med* 2014;45(1):74-81.
105. Chawla R, Goswami V, Tayal D, Mallika V. Identification of the types of preanalytical errors in the clinical chemistry laboratory:1 year study of GB Pant Hospital. *Lab Med* 2010; 41: 89-92.
106. Ying Li H, Yang YC, Huang WF, et al. Reduction of preanalytical errors in laboratory by establishment and application of training system. *J Evid Based Med* 2014 ; 7: 258-62. doi: 10.1111/jebm.12125.
107. Zeytinli Akşit M, Yalçın H, Tonbaklar Bilgi P ve ark. Acil laboratuvarımızda preanalitik kaynaklı ret nedenlerinin değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi* 2016; 26: 41-5 doi:10.5222/terh.2016.041
108. Lichenstein R, O'Connell K, Funai T, et al. Laboratory Errors in a Pediatric Emergency Department Network: An Analysis of Incident Reports. *Pediatr Emerg Care* 2016 Oct; 32: 653–7.
109. Giménez-Marín A, Rivas-Ruiz F, Pérez-Hidalgo Mdel M, Molina-Mendoza P. Pre-analytical errors management in the clinical laboratory: a five-year study. *Biochem Med (Zagreb)*. 2014; 24: 248-57. doi:10.11613/BM.2014.027.
110. Upreti S, Bansal R, Jeelani N, Bharat V. Types and frequency of preanalytical errors in haematology lab. *J Clin Diagn Res* 2013 ; 7: 2491-3. doi:10.7860/JCDR/2013/6399.3587.
111. Romero A, Muñoz M, Ramos JR, Campos A, Ramírez G. Identification of preanalytical mistakes in the stat section of the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 974-5.
112. Carraro P, Zago T, Plebani M. Exploring the Initial Steps of the Testing Process: Frequency and Nature of Pre-Preanalytic Errors. *Clin Chem* 2012; 58: 3638–42.
113. Ashavaid TF, Dandekar SP, Bhambhwani BK, Bhambhwani VR. Influence of blood specimen collection method on various preanalytical sample quality indicators. *Indian J Clin Biochem* 2008; 23: 144-9.

114. Wiwanitkit V. Types and frequency of preanalytical mistakes in the first Thai ISO 9002:1994 certified clinical laboratory, a 6-month monitoring. *BMC Clin Pathol* 2001; 1: 5.
115. Jacobsz LA, Zemlin AE, Roos MJ, Erasmus RT. Chemistry and haematology sample rejection and clinical impact in a tertiary laboratory in Cape Town. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 2047-50.
116. Kirchner MJ, Funes VA, Adzet CB, et al. Quality indicators and specifications for key processes in clinical laboratories: a preliminary experience. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45: 672-7.
117. Zarbo RJ, Jones BA, Friedberg RC, et al. Q-tracks: a College of American Pathologists program of continuous laboratory monitoring and longitudinal tracking. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126:1036-44.
118. Atay A, Demir L, Cuhadar S, ve ark. Clinical biochemistry laboratory rejection rates due to various types of preanalytical errors. *Biochem Med* 2014; 24: 376–82.
119. Yiğitbaşı T, Şentürk AŞ, Baskın Y, ve ark. Hemolizin rutin acil biyokimya testlerine etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2010; 8:105-10.
120. Güvenç Y. Poliklinik, Servis ve Acil Kanlarında Numune Red Analizi: Eğitim ve Yeni Yaklaşımlar. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2017; 15
121. Bhat V, Tiwari M, Chavan P, Kelkar R. Analysis of laboratory sample rejections in the preanalytical stage at an oncology center. *Clin Chim Acta* 2012; 413: 1203–6.
122. Michael P, Cornes MP, Atherton j, et al. Monitoring and reporting of preanalytical errors in laboratory medicine: the UK situation. *Annals of Clinical Biochemistry* 2016; 53: 279–84.
123. Davidson DF. A survey of some pre-analytical errors identified from the Biochemistry Department of a Scottish hospital. *Scott Med J* 2014 ; 59: 91-4. doi: 10.1177/0036933014529056.
124. Streitberger KJ, Leithner C, Wattenberg M, et al. Neuron-specific enolase predicts poor outcome after cardiac arrest and targeted temperature management: a multicenter study on 1,053 patients. *Critical Care Med* 2017;456(7), p 1145–1151.
125. Bhavsar M, Javia H, Chinawale C, Bhimani N, Rita Shah R. Pre-analytical errors in clinical chemistry laboratory of a tertiary care hospital. *Int J Sci Res* 2018; 7: 27-9.
126. Söderberg J, Jonsson P.A, Wallin A, Grankvist K, Hultdin J. Haemolysis index – an estimate of preanalytical quality in primary health care. *Clin Chem Lab Med*; 2009; 47: 940-4.
127. Salvagno GL, Lippi G, Bassi A, Poli G, Guidi GC. Prevalence and type of pre-analytical problems for inpatients samples in coagulation laboratory. *J Eval Clin Pract* 2008 ;14: 351-3. doi:10.1111/j.1365-2753.2007.00875.x.
128. Ashakiran S, Sumati ME, Murthy NK. A study of pre-analytical variables in clinical biochemistry laboratory. *Clin Biochem* 2011; 44: 944–5.
129. Johnsson P, Blomquist S, Lühns C et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extra corporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 750-4.
130. Planche V, Brochet C, Bakkouch A, Bernard M. [Importance of hemolysis on neuron-specific enolase measurement]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2010; 68: 239–42.
131. Beaudeau JL, Léger P, Dequen L, Gandjbakhch I, Coriat P, Foglietti MJ. Influence of hemolysis on the measurement of S-100beta protein and neuron-specific enolase plasma concentrations during coronary artery bypass grafting. *Clin Chem* 2000; 46: 989–90.
132. Mercer DW, Virji MA, Barry GE, Piper ML. New solid-phase enzyme immunoassay of neuron-specific enolase in serum: effect of storage temperature, lipemia, icterus, and hemolysis. *Clin Chem* 1990; 36: 1519.
133. Kasprzak A, Zabel M, Biczysko W. Selected markers (chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin, protein gene product 9.5) in diagnosis and prognosis of neuroendocrine pulmonary tumours. *Pol J Pathol* 2007; 58: 23–33.
134. Wolter W, Luppä P, Breul J, et al. Humoral Tumor marker: Praxis-orientierte Vorschläge für ihren effizienten Einsatz. *Dtsch Ärztebl* 1996; 93: C2333–9.

135. Giovannella L, Ceriani L, Bandera M, Garancini S. Immunoradiometric assay of chromogranin A in the diagnosis of small cell lung cancer: comparative evaluation with neuron-specific enolase. *Int J Biol Mark* 2001; 16: 50\_/5.
136. Cakirca G, Erdal H. The Effect of Pneumatic Tube Systems on the Hemolysis of Biochemistry Blood Samples. *J Emerg Nurs* 2017 ; 43: 255-8. *doi:10.1016/j.jen.2016.09.007*.
137. Enko D, Mangge H, Münch A, et al. Pneumatic tube system transport does not alter platelet function in optical and whole blood aggregometry, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, platelet count and fibrinogen in patients on anti-platelet drug therapy. *Biochem Med (Zagreb)* 2017; 27: 217-24. *doi: 10.11613/BM.2017.023.P*
138. Koçak FE, Yöntem M, Yücel O, Cilo M, Genç O, Meral A. The effects of transport by pneumatic tube system on blood cell count, erythrocyte sedimentation and coagulation tests. *Biochem Med (Zagreb)* 2013; 23: 206-10.
139. Lee AJ, Suk Suh H, Jeon CH, Kim SG. Effects of one directional pneumatic tube system on routine hematology and chemistry parameters; A validation study at a tertiary care hospital. *Pract Lab Med* 2017; 9: 12-7. *doi:10.1016/j.plabm.2017.07.002. eCollection 2017 Dec*.
140. Zanner R, Moser N, Blobner M, Luppä PB. [Transport of blood gas samples: is the pneumatic tube system safe?]. *Anaesthesist* 2006 ; 55: 1099-104.
141. Fernandes CM, Worster A, Eva K, Hill S, McCallum C. Pneumatic tube delivery system for blood samples reduces turnaround times without affecting sample quality. *J Emerg Nurs* 2006 Apr; 32:139-43.
142. Kara H, Bayir A, Ak A, ve ark. Hemolysis associated with pneumatic tube system transport for blood samples. *Pak J Med Sci* 2014; 30: 50-8. *doi: 10.12669/pjms.301.4228*
143. Mullins GR, Bruns DE. Air bubbles and hemolysis of blood samples during transport by pneumatic tube systems. *Clin Chim Acta* 2017; 473: 9-13.
144. Tóth J, Lenkey Á, V Oláh A, et al. [Pneumatic tube system for transport of laboratory samples: preanalytical aspects]. *Orv Hetil* 2014; 155: 1113-20.
145. Pupek A, Matthewson B, Whitman E, Fullarton R, Chen Y. Comparison of pneumatic tube system with manual transport for routine chemistry, hematology, coagulation and blood gas tests. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1537-44. *doi:10.1515/cclm-2016-1157*.
146. Evliyaoğlu O, Toprak G, Tekin A, Başaralı MK, Kiliñ C, Colpan L. Effect of pneumatic tube delivery system rate and distance on hemolysis of blood specimens. *J Clin Lab Anal* 2012; 26: 66-9. *doi:10.1002/jcla.21484*.
147. Böckel-Frohnhöfer N, Hübner U, Hummel B, Geisel J. Pneumatic tube-transported blood samples in lithium heparinate gel separator tubes may be more susceptible to haemolysis than blood samples in serum tubes. *Scand J Clin Lab Invest* 2014; 74: 599-602.
148. Tiwari A, Pandey P, Dixit S, Raina V. Speed of sample transportation by a pneumatic tube system can influence the degree of hemolysis. *Clin Chem Lab Med* 2012; 50: 471-4.
149. Ergin M, Erdogan S, Akturk O, Erel O. The effects of transport by car on coagulation tests. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55: 1943-7. *doi:10.1515/cclm-2016-0824*.

**Ek Tablo 1: KHAK Hasta Grubunun Demografik Özellikleri ve NSE Değerleri ile Hemoliz İndeksleri**

|    | Cin | Yaş<br>(Yıl) | A1.1       | A1.2        | A2.1        | A2.2        | B1.1       | B1.2       | B2.1       | B2.2       | C1.1       | C1.2        |
|----|-----|--------------|------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| 1  | E   | 61           | 129,H:7    | 130,H:7     | 132,H:10    | 133,H:10    | 137,H:9    | 136,H:9    | 145,H:19   | 147,H:19   | 138,H:10   | 138,H:10    |
| 2  | K   | 50           | 27.92,H:5  | 27.14,H:5   | 28.34,H:6   | 27.65,H:6   | 29.84,H:7  | 29.08,H:7  | 30.72,H:8  | 29.87,H:8  | 31.6,H:6   | 30.42,H:6   |
| 3  | E   | 57           | 105.6,H:5  | 104.8,H:5   | 109.4,H:6   | 108.2,H:6   | 109.7,H:6  | 108.8,H:6  | 114.6,H:9  | 110,H:9    | 107,H:5    | 107,H:5     |
| 4  | E   | 57           | 173.8,H:0  | 173,H:0     | 171.5,H:0   | 170.2,H:0   | 171.5,H:0  | 170.2,H:0  | 175.2,H:0  | 175.1,H:0  | 176,H:4    | 176.9,H:4   |
| 5  | K   | 77           | 30.32,H:24 | 29.14,H:24  | 31.13,H:25  | 30.38,H:25  | 34.42,H:28 | 32.89,H:28 | 36.08,H:30 | 35.18,H:30 | 35.31,H:34 | 33.46,H:34  |
| 6  | E   | 79           | 228.7,H:21 | 229.1,H:21  | 240.3,H:24  | 236,H:24    | 245,H:26   | 245,H:26   | 252,H:30   | 254,H:30   | 245,H:15   | 240,H:15    |
| 7  | E   | 82           | 21.3,H:12  | 21.04,H:12  | 21.85,H:11  | 21.65,H:11  | 23.21,H:10 | 23.43,H:10 | 24.01,H:10 | 24.16,H:10 | 23.47,H:13 | 23.1H:13    |
| 8  | E   | 58           | 17.22,H:6  | 17.05,H:6   | 17.07,H:6   | 17.63,H:6   | 19.63,H:5  | 20.08,H:5  | 20.53,H:6  | 20.43,H:6  | 24.63,H:13 | 24.12,H:13  |
| 9  | K   | 64           | 23.84,H:4  | 23.54,H:4   | 24.97,H:5   | 24.44,H:5   | 26.62,H:6  | 26.25,H:6  | 27.87,H:6  | 27.23,H:6  | 26.94,H:4  | 26.08,H:4   |
| 10 | E   | 65           | 22.52,H:10 | 21.87,H:10  | 22.62,H:12  | 22.9,12H:12 | 24.79,H:12 | 24.71,H:12 | 25.52,H:12 | 25.52,H:12 | 22.82,H:6  | 22.63,H:6   |
| 11 | E   | 58           | 39.11,H:2  | 38.88,H:2   | 39.68,H:2   | 39.43,H:2   | 44.02,H:7  | 43.83,H:7  | 44.75,H:9  | 44.87,H:9  | 41.75,H:2  | 41.2,H:2    |
| 12 | E   | 53           | 42.01,H:4  | 43.18,H:4   | 43.11,H:5   | 43.82,H:5   | 46.6,H:6   | 46.85,H:6  | 48.15,H:8  | 47.58,H:7  | 48.22,H:16 | 52.35,H:16  |
| 13 | E   | 63           | 112.5,H:0  | 114.4,H:0   | 116,H:3     | 114.7,H:3   | 115.4,H:4  | 118,H:4    | 113.5,H:5  | 116,H:5    | 116,H:8    | 118,H:8     |
| 14 | K   | 79           | 238.2,H:37 | 237.6,H:37  | 239.7,H:38  | 240.4,H:38  | 238,H:32   | 238.5,H:32 | 238,H:33   | 239.5,H:33 | 234.5,H:26 | 235.2,H:26  |
| 15 | E   | 69           | 139.4,H:10 | 137.9,H:10  | 138.7,H:12  | 139.6,H:12  | 142.5,H:13 | 141.3,H:13 | 143.1,H:22 | 141.4,H:22 | 147.2,H:37 | 145.8,H:37  |
| 16 | E   | 70           | 91.92,H:3  | 92.16,H:3   | 91.42,H:5   | 89.48,H:5   | 100.1,H:17 | 100.5,H:17 | 103,H:30   | 100.2,H:30 | 94.24,H:26 | 96.92,H:26  |
| 17 | K   | 53           | 120.5,H:2  | 118.24,H:2  | 122.14,H:3  | 120.92,H:3  | 122.7,H:4  | 121.21,H:4 | 123.85,H:5 | 122.14,H:5 | 124.3,H:3  | 122.5,H:3   |
| 18 | E   | 61           | 46.53,H:14 | 47.01,H:14  | 48.67,H:16  | 47.50,H:16  | 40.61,H:9  | 41.17,H:9  | 40.34,H:10 | 41.27,H:10 | 55.14,H:19 | 54.52,H:19  |
| 19 | E   | 68           | 114.6,H:9  | 115.4,H:9   | 116.1,H:10  | 114.9,H:10  | 122.3,H:28 | 123.2,H:27 | 128.3,H:33 | 123.3,H:32 | 133.2,H:36 | 134.4,H:36  |
| 20 | E   | 53           | 25.52,H:15 | 24.9,H:15   | 26.58,H:15  | 27.53,H:15  | 32.46,H:18 | 33.48,H:18 | 51.13,H:35 | 52.8,H:35  | 57.75,H:40 | 58.45,H:40  |
| 21 | E   | 54           | 347.9,H:2  | 351.3,H:2   | 353,H:6     | 352.9,H:6   | 358.2,H:12 | 359.4,H:12 | 365.2,H:12 | 361.8,H:12 | 353.4,H:6  | 354.2,H:6   |
| 22 | K   | 57           | 325.5,H:21 | 320.8,H:21  | 330.4,H:22  | 324.7,H:22  | 327.3,H:10 | 328.1,H:10 | 336.3,H:10 | 331.5,H:10 | 326.2,H:12 | 323.6,H:12  |
| 23 | E   | 72           | 49.12,H:8  | 48.25,H:8   | 51.13,H:9   | 49.21,H:9   | 51.82,H:11 | 51.32,H:11 | 53.14,H:13 | 52.81,H:13 | 48.53,H:6  | 47.62,H:6   |
| 24 | E   | 67           | 142,H:10   | 141.78,H:10 | 143.31,H:11 | 143.18,H:11 | 146.18,H:8 | 145.89,H:8 | 148.21,H:9 | 147.43,H:9 | 144,H:12   | 143.18,H:12 |
| 25 | E   | 47           | 87.74,H:5  | 86.18,H:5   | 88.64,H:6   | 88.12,H:6   | 88.92,H:7  | 88.23,H:7  | 91.78,H:9  | 91.14,H:9  | 93.14,H:14 | 92.82,H:14  |
| 26 | E   | 54           | 41.74,H:8  | 41.24,H:8   | 42.85,H:10  | 42.16,H:10  | 44.15,H:12 | 43.84,H:12 | 45.65,H:13 | 45.18,H:13 | 45.41,H:17 | 45.23,H:17  |
| 27 | E   | 55           | 59.16,H:10 | 58.88,H:10  | 60.54,H:11  | 60.17,H:11  | 64.17,H:9  | 63.89,H:9  | 65.72,H:10 | 65.11,H:10 | 63.2,H:17  | 62.82,H:17  |
| 28 | K   | 43           | 33.65,H:5  | 33.14,H:5   | 34.62,H:6   | 34.32,H:6   | 36.92,H:7  | 36.22,H:7  | 38.13,H:8  | 37.54,H:8  | 35.51,H:6  | 35.26,H:6   |

**Ek Tablo 2: Sağlıklı Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri ve NSE Değerleri ile Hemoliz İndeksleri**

|    | Cin | Yaş<br>(Yıl) | A1.1       | A1.2       | A2.1       | A2.2       | B1.1       | B1.2       | B2.1       | B2.2       | C1.1       | C1.2       |
|----|-----|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 1  | E   | 55           | 12.8,H:10  | 12.68,H:11 | 14.09,H:12 | 13.05,H:10 | 19.88,H:12 | 18.18,H:13 | 22.39,H:14 | 20.58,H:16 | 17.58,H:13 | 18.24,H:12 |
| 2  | K   | 47           | 13.72,H:26 | 13.24,H:25 | 16.98,H:28 | 16.49,H:30 | 6.27,H:0   | 6.51,H:0   | 6.51,H:1   | 6.65,H:0   | 9.12,H:12  | 9.27,H:10  |
| 3  | E   | 67           | 12.24,H:8  | 11.83,H:8  | 16.21,H:15 | 16.7,H:16  | 18.31,H:17 | 16.3,H:18  | 20.57,H:19 | 19.7,H:20  | 18.17,H:15 | 17.11,H:14 |
| 4  | E   | 59           | 18.38,H:20 | 17.57,H:21 | 21.5,H:23  | 20.61,H:24 | 23.12,H:24 | 22.12,H:25 | 24.84,H:27 | 23.15,H:26 | 21.3,H:25  | 20.89,H:24 |
| 5  | K   | 43           | 10.69,H:9  | 10.78,H:8  | 12.3,H:11  | 13.93,H:10 | 12.65,H:5  | 11.85,H:6  | 13.73,H:6  | 12.91,H:7  | 14.11,H:10 | 13.87,H:12 |
| 6  | K   | 49           | 14.7,H:09  | 13.75,H:10 | 20.5,H:11  | 19.44,H:10 | 20.59,H:6  | 17.67,H:5  | 27.14,H:11 | 21.67,H:10 | 21.14,H:11 | 20.18,H:9  |
| 7  | E   | 50           | 16.86,H:19 | 16.72,H:17 | 17.58,H:19 | 17.3,H:20  | 20.34,H:20 | 17,H:18    | 21.88,H:20 | 20.47,H:22 | 24.52,H:20 | 23.67,H:22 |
| 8  | E   | 47           | 21.58,H:25 | 21.21,H:27 | 23.87,H:27 | 22.89,H:29 | 29.75,H:33 | 24.17,H:30 | 36.29,H:46 | 33.58,H:41 | 33.51,H:20 | 29.37,H:22 |
| 9  | K   | 69           | 13.34,H:13 | 13.25,H:15 | 13.53,H:15 | 13.59,H:14 | 22.86,H:24 | 21.28,H:27 | 23.8,H:30  | 23.21,H:29 | 17.84,H:11 | 17.16,H:10 |
| 10 | K   | 72           | 11.13,H:12 | 11.1,H:12  | 11.79,H:14 | 11.58,H:13 | 17.15,H:20 | 15.8,H:19  | 17.46,H:23 | 16.94,H:22 | 17.18,H:14 | 16.97,H:12 |
| 11 | E   | 70           | 19.04,H:11 | 18.83,H:10 | 20.41,H:13 | 19.78,H:12 | 18.9,H:10  | 18.07,H:9  | 21.35,H:13 | 20.8,H:14  | 22.3,H:14  | 22.42,H:15 |
| 12 | E   | 52           | 23.77,H:37 | 23.41,H:40 | 25.17,H:38 | 24.58,H:39 | 24.83,H:38 | 24.62,H:40 | 26.54,H:41 | 25.74,H:39 | 26.18,H:38 | 25.88,H:40 |
| 13 | E   | 58           | 18.6,H:7   | 18.72,H:6  | 19.33,H:7  | 18.6,H:7   | 29.74,H:12 | 27.9,H:14  | 30.41,H:13 | 28.82,H:15 | 31.45,H:16 | 30.08,H:14 |
| 14 | E   | 56           | 13.86,H:8  | 12.92,H:9  | 13.87,H:9  | 13.85,H:8  | 17.17,H:14 | 16.82,H:13 | 18.78,H:16 | 18.58,H:14 | 20.87,H:13 | 19.98,H:11 |
| 15 | E   | 61           | 11.53,H:5  | 11.57,H:6  | 11.84,H:6  | 11.57,H:7  | 15.21,H:7  | 14.46,H:8  | 17.52,H:9  | 17.01,H:8  | 15.53,H:6  | 15.12,H:5  |
| 16 | K   | 67           | 11.06,H:4  | 10.85,H:4  | 10.48,H:5  | 10.83,H:4  | 17.18,H:12 | 17.11,H:13 | 17.95,H:18 | 18.35,H:17 | 17.54,H:10 | 17.21,H:12 |
| 17 | K   | 73           | 10.5,H:6   | 10.34,H:6  | 10.67,H:7  | 10.21,H:6  | 11.85,H:9  | 11.21,H:8  | 13.64,H:11 | 12.8,H:10  | 13.24,H:8  | 13.11,H:7  |
| 18 | E   | 58           | 12.96,H:10 | 12.93,H:8  | 15.04,H:10 | 15.9,H:9   | 18.17,H:12 | 21.79,H:13 | 27,H:18    | 26.48,H:17 | 24.25,H:16 | 22.87,H:15 |
| 19 | E   | 62           | 25.08,H:28 | 24.59,H:26 | 25.4,H:26  | 24.98,H:28 | 21.81,H:17 | 23.61,H:19 | 25.74,H:21 | 27.03,H:20 | 26.62,H:20 | 28.14,H:21 |
| 20 | E   | 61           | 7.47,H:5   | 7.52,H:7   | 7.43,H:6   | 7.59,H:5   | 7.92,H:3   | 8.61,H:5   | 9.64,H:9   | 9.75,H:7   | 9.13,H:4   | 9.6,H:4    |
| 21 | E   | 65           | 15.04,H:17 | 14.94,H:16 | 15.21,H:16 | 15.78,H:17 | 14.42,H:5  | 14.23,H:5  | 23.36,H:25 | 25.17,H:27 | 17.06,H:7  | 17.59,H:8  |
| 22 | E   | 53           | 16.99,H:12 | 16.63,H:11 | 16.88,H:15 | 16.79,H:13 | 19.87,H:15 | 22.55,H:20 | 14.97,H:5  | 15.95,H:4  | 18.93,H:10 | 19.18,H:10 |
| 23 | E   | 61           | 14.17,H:13 | 14.3,H:13  | 16.16,H:15 | 17.32,H:18 | 15.02,H:12 | 14.57,H:9  | 15.84,H:12 | 15.12,H:11 | 15.64,H:10 | 15.12,H:9  |
| 24 | E   | 66           | 19.49,H:33 | 19.53,H:34 | 21.73,H:35 | 20.25,H:34 | 25.55,H:30 | 27.60,H:30 | 27.14,H:31 | 27.98,H:32 | 26.52,H:28 | 27.16,H:27 |
| 25 | E   | 56           | 11.51,H:9  | 11.29,H:10 | 13.16,H:11 | 13.79,H:10 | 17.87,H:12 | 18.63,H:12 | 18.84,H:13 | 18.24,H:13 | 16.84,H:10 | 15.87,H:10 |
| 26 | E   | 53           | 8.92,H:4   | 9.04,H:6   | 9.56,H:7   | 9.68,H:5   | 15.12,H:12 | 18.14,H:14 | 17.23,H:16 | 16.8,H:16  | 18.05,H:23 | 18.28,H:21 |
| 27 | E   | 52           | 11.22,H:16 | 12.11,H:17 | 14.43,H:23 | 16.07,H:27 | 12.89,H:14 | 14.2,H:16  | 14.43,H:16 | 14.18,H:18 | 17.13,H:29 | 17.81,H:30 |
| 28 | E   | 36           | 15.94,H:18 | 15.88,H:17 | 20.97,H:25 | 22.5,H:26  | 22.08,H:10 | 27.53,H:14 | 27.99,H:14 | 26.02,H:15 | 31.05,H:26 | 28.82,H:25 |
| 29 | E   | 53           | 16.46,H:12 | 17.24,H:13 | 17.23,H:13 | 16.92,H:14 | 16.82,H:9  | 16.54,H:10 | 17.08,H:10 | 17.85,H:11 | 19.14,H:17 | 18.74,H:15 |

## **9. TEZ ONAY SAYFASI**

Dr. Faruk Arda'nın ‘‘Erciyes Üniversitesi Hastaneleri Laboratuvar Merkezi’nde Preatalitik Hata Oranları ve Nöron Spesifik Enolaz – Hemoliz İlişkisi’’ konulu tezi 28/03/2019 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı  
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Prof. Dr. Sema Kader KÖSE (Danışman)

Doç. Dr. Çiğdem KARAKÜKÇÜ