



**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**  
**Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi**  
**Biyokimya Kliniği**  
**Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. İsmail TEMEL**

**AYNI MARKA VE MODEL ÜÇ FARKLI ANALİZÖRDE ORJİNAL  
KİT KULLANILARAK ÇALIŞILAN BAZI BİYOKİMYASAL  
TESTLERİN AYLIK ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİ**

**Dr. Osman Fatih DOĞAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2017**





**T.C.**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**  
**Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Araştırma Uygulama Merkezi**  
**Biyokimya Kliniği**  
**Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. İsmail TEMEL**

**AYNI MARKA VE MODEL ÜÇ FARKLI ANALİZÖRDE ORJİNAL  
KİT KULLANILARAK ÇALIŞILAN BAZI BİYOKİMYASAL  
TESTLERİN AYLIK ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Osman Fatih DOĞAN**

**Tez Danışmanı**  
**Prof. Dr. İsmail TEMEL**

**ANKARA**  
**2017**

## TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi birikimini benimle paylaşan, her konuda yol gösteren, kendisinden çok şey öğrendiğim, eğitim sorumlumuz, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. İsmail TEMEL'e teşekkürü bir borç bilirim. Uzmanlık eğitimimin ilk yıllarında eğitim ve idari sorumlumuz olan değerli hocam Doç. Dr. Gönül ERDEN'e ve tez çalışmamda ve eğitimim süresince yardımını esirgemeyen kıymetli hocam Doç. Dr. Fatma UÇAR'a teşekkür ederim. Asistanlığım süresince desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen değerli idari sorumlumuz Uzm. Dr. Ali YALÇINDAĞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca yol gösterici olup, bilgi ve tecrübelerini paylaşan Doç. Dr. Gülfer ÖZTÜRK'e, Uzm. Dr. Tuba HANCI'ya, Uzm. Dr. A. Arzu EREN'e, Uzm. Dr. Şeyda ÖZDEMİR'e, Uzm. Dr. Emine Banu AKAY'a ve Uzm. Dr. Fevzi Nuri AYDIN'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım; Yakup DÜLGEROĞLU'na, Ahmet GÜNEYK'e, Abdullah Ercan ARZUHAL'e, Nurgül ÖZCAN'a, Erdem BULUT'a, Alpaslan ÖZTÜRK'e, Emine Figen ALAY'a, Fatih YAY'a ve Esra ÇETİN'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince eğitimime katkıları olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm teknisyen arkadaşlarıma ve Biyokimya Kliniği'nin değerli tüm çalışanlarına ayrıca teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük fedakârlıkları olan, hayatımın her aşamasında bana destek olan anneme, babama ve kardeşlerime; uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın sonuna kadar bana her konuda destek olan ve sabır gösteren sevgili eşim Cemile DOĞAN'a ve bitanecik kızım Aliye DOĞAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Osman Fatih DOĞAN

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ.....	3
2.1.1. Belirsizlik Hesaplarının Tarihçesi.....	3
2.1.2. Ölçüm Belirsizliği Kavramı.....	5
2.1.3. Ölçüm Belirsizliği ve İzlenebilirlik.....	10
2.1.4. Ölçüm Belirsizliği Rehberleri.....	11
2.1.4.1. Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi (GUM).....	11
2.1.4.2. EURACHEM/CITAC CG4 Rehberi – Analitik Ölçümlerde Belirsizliğin Hesaplanması.....	14
2.1.4.3. G104 - Testlerde Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması Rehberi ...	18
2.1.4.4. LAB12 - Testlerde Belirsizliğin İfade Edilmesi.....	19
2.1.4.5. Kantitatif Tıbbi Testlerde Ölçüm Belirsizliği - Laboratuvar Uygulama Rehberi.....	21
2.1.4.6. Valide Analitik Ölçümler (VAM) Projesi 3.2.1 - Ölçüm Belirsizliği Prensiplerinin Geliştirilmesi ve Harmonizasyonu.....	26
2.1.4.7. NORDtest - Çevre Laboratuvarlarında Ölçüm Belirsizliği Hesaplama Rehberi.....	29
2.1.5. Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması.....	31
2.1.5.1. Aşağıdan Yukarıya Yaklaşımı:.....	31
2.1.5.1.1. Ölçülen Büyüklüğün Tanımlanması.....	32
2.1.5.1.2. Ölçümün Modellenmesi.....	32
2.1.5.1.3. Belirsizlik Kaynaklarının Ortaya Konulması.....	33
2.1.5.1.4. Standart Belirsizliğin Hesaplanması.....	34
2.1.5.1.5. Kombine Standart Belirsizlik ( $u_c$ )'in Hesaplanması.....	38
2.1.5.1.6. Genişletilmiş Belirsizlik (U)'in Hesaplanması.....	39
2.1.5.2. Yukarıdan Aşağıya Yaklaşımı.....	40

2.1.5.2.1. Ölçülen Büyüklüğün Tanımlanması .....	40
2.1.5.2.2. Belirsizliğin Laboratuvar İçi Yeniden Üretilbilirlik ( $R_w$ ) Bileşenin Hesaplanması [ $u(R_w)$ ] .....	40
2.1.5.2.3. Belirsizliğin Bias Bileşenin Hesaplanması [ $u(\text{bias})$ ] .....	42
2.1.5.2.4. Kombine Standart Belirsizlik ( $u_c$ )'in Hesaplanması .....	43
2.1.5.2.5. Genişletilmiş Belirsizlik (U)'in Hesaplanması .....	44
2.1.6. Ölçüm Belirsizliğinin Raporlanması .....	44
2.1.7. Ölçüm Belirsizliği Hesaplamasında Kullanılan Araçlar .....	45
2.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN TESTLER .....	47
2.2.1. Total Protein .....	47
2.2.2. Albümin .....	47
2.2.3. Total Bilirubin .....	48
2.2.4. Direkt Bilirubin .....	49
2.2.5. Aspartat Aminotransferaz (AST) .....	49
2.2.6. Alanin Aminotransferaz (ALT) .....	50
2.2.7. Laktat Dehidrojenaz (LDH) .....	51
2.2.8. Kreatin Kinaz (CK) .....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	54
3.1. TEST PRENSİPLERİ .....	54
3.1.1. Total Protein .....	54
3.1.2. Albümin .....	54
3.1.3. Total Bilirubin .....	55
3.1.4. Direkt Bilirubin .....	55
3.1.5. Aspartat Aminotransferaz (AST) .....	55
3.1.6. Alanin Aminotransferaz (ALT) .....	56
3.1.7. Laktat Dehidrojenaz (LDH) .....	56
3.1.8. Kreatin Kinaz (CK) .....	56
3.2. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİNİN HESAPLANMASI .....	57
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	58
4. BULGULAR .....	59
4.1. İÇ KALİTE KONTROL SONUÇLARI .....	59
4.2. ANOVA ANALİZİ .....	61
4.3. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ HESAPLAMALARI .....	77
4.3.1. Total Protein .....	77
4.3.2. Albümin .....	78

4.3.3. Total Bilirubin .....	79
4.3.4. Direkt Bilirubin.....	80
4.3.5. AST .....	81
4.3.6. ALT .....	82
4.3.7. LDH .....	83
4.3.8. CK .....	84
4.4 TESTLERİN İMPRESİZYON - ANALİTİK HEDEF DEĞERLENDİRMESİ .	85
4.5 TESTLERİN BİAS - ANALİTİK HEDEF DEĞERLENDİRMESİ.....	86
4.6 TESTLERİN GENİŞLETİLMİŞ BELİRSİZLİK (U) - ANALİTİK HEDEF DEĞERLENDİRMESİ.....	87
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	88
<b>ÖZET</b> .....	106
<b>KAYNAKLAR</b> .....	107
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	114

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>%B</b>	: Biyolojik varyasyona göre istenen bias hedefi
<b>%I</b>	: Biyolojik varyasyona göre istenen impresizyon hedefi
<b>A1</b>	: Acil-1 analizörü
<b>A2</b>	: Acil-2 analizörü
<b>A2LA</b>	: American Association for Laboratory Accreditation
<b>AACB</b>	: Australasian Association of Clinical Biochemistry
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ADP</b>	: Adenosine Diphosphate
<b>AGH</b>	: Adequate Growth Hormone
<b>AIMS</b>	: Australian Institute of Medical Scientists
<b>Alb</b>	: Albümin
<b>ALP</b>	: Alkaline Phosphatase
<b>ALT</b>	: Alanine Transaminase
<b>ANOVA</b>	: Analysis of Variance
<b>AST</b>	: Aspartate Aminotransferase
<b>ATP</b>	: Adenosine Triphosphate
<b>B<sub>A</sub></b>	: Analitik bias hedefi
<b>BCG</b>	: Bromocresol Green
<b>BIPM</b>	: Bureau International des Poids et Mesures
<b>CIPM</b>	: Comité International des Poids et Mesures
<b>CITAC</b>	: Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry
<b>CK</b>	: Creatine Kinase
<b>CLIA</b>	: Clinical Laboratory Improvement Amendments
<b>CLSI</b>	: Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>CRM</b>	: Certified Reference Material
<b>CV</b>	: Coefficient of Variation
<b>CV<sub>A</sub></b>	: Analitik varyasyon katsayısı
<b>CV<sub>G</sub></b>	: Bireyler arası biyolojik varyasyon
<b>CV<sub>I</sub></b>	: Birey içi biyolojik varyasyon

<b>D. Bil</b>	: Direkt Bilirubin
<b>DKK</b>	: Dış Kalite Kontrol
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>DPD</b>	: Dichlorophenyldiazonium
<b>EA</b>	: European Accreditation
<b>EQAS</b>	: External Quality Assurance Services
<b>Eurachem</b>	: A Focus for Analytical Chemistry in Europa
<b>G6P-DH</b>	: Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz
<b>GH</b>	: Growth Hormone
<b>GHD</b>	: Growth Hormone Deficiency
<b>GUM</b>	: Guide to The Expression of Uncertainty in Measurement
<b>GZ</b>	: Grey Zone
<b>HK</b>	: Hekzokinaz
<b>IEC</b>	: International Electrotechnical Commission
<b>IFCC</b>	: International Federation of Clinical Chemistry
<b>IGF-1</b>	: Insulin-Like Growth Factor-1
<b>ILAC</b>	: International Laboratory Accreditation Cooperation
<b>IRP</b>	: International Reference Preparation
<b>ISO</b>	: International Organization for Standardization
<b>IUPAC</b>	: International Union of Pure and Applied Chemistry
<b>IUPAP</b>	: International Union of Pure and Applied Physics
<b>İKK</b>	: İç Kalite Kontrol
<b>JCGM</b>	: Joint Committee for Guides in Metrology
<b>k</b>	: kapsam faktörü
<b>L1</b>	: Level 1
<b>L2</b>	: Level 2
<b>LDH</b>	: Laktat dehidrojenaz
<b>LOD</b>	: Limit of Detection
<b>LOQ</b>	: Limit of Quantification
<b>MDH</b>	: Malat dehidrojenaz
<b>MI</b>	: Miyocardial Infarction
<b>NAD</b>	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide

<b>NADP</b>	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
<b>NATA</b>	: National Association of Testing Authorities
<b>NIST</b>	: National Institute of Standards and Technology
<b>NPAAC</b>	: National Pathology Accreditation Advisory Council
<b>NPL</b>	: National Physical Laboratory
<b>NT-proBNP</b>	: N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide
<b>OGTT</b>	: Oral Glikoz Tolerans Testi
<b>OIML</b>	: Organisation Internationale de Métrologie Légale
<b>Ort</b>	: Ortalama
<b>p</b>	: probability
<b>R</b>	: Rutin analizörü
<b>R<sub>w</sub></b>	: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik
<b>RCPA</b>	: Royal College of Pathologists of Australasia
<b>RMS</b>	: Root Mean Square
<b>RMSD</b>	: Root Mean Square Deviation
<b>RSB</b>	: Rölatif Standart Belirsizlik
<b>RSD</b>	: Relative Standard Deviation
<b>S<sub>R</sub></b>	: Laboratuvarlar arası yeniden üretilebilirliğe ilişkin standart sapma
<b>S<sub>Rw</sub></b>	: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirliğe ilişkin standart sapma
<b>SD</b>	: Standard Deviation
<b>SDI</b>	: Standard Deviation Index
<b>SDS</b>	: Standard Deviation Score
<b>SEM</b>	: Standard Error of Mean
<b>SI</b>	: Système International d'unités
<b>SKS</b>	: Sağlıkta Kalite Standartları
<b>T. Bil</b>	: Total Bilirubin
<b>T.C.</b>	: Türkiye Cumhuriyeti
<b>TAG 4</b>	: ISO Technical Advisory Group on Metrology
<b>Te<sub>a</sub></b>	: Total Allowable Error
<b>TP</b>	: Total Protein
<b>u(bias)</b>	: Bias değerlerinin belirsizlik bileşeni

<b>u(c<sub>ref</sub>)</b>	: Referans değere ait belirsizlik bileğeni
<b>u<sub>c</sub></b>	: Kombine Standart Belirsizlik
<b>u<sub>c</sub>(y)</b>	: y sonucuna ait kombine standart belirsizlik
<b>u(R<sub>w</sub>)</b>	: Laboratuvar ii yeniden retilbilirlikten hesaplanan belirsizlik bileğeni
<b>u<sub>x</sub></b>	: Standart Belirsizlik
<b>U</b>	: Genişletilmiş Belirsizlik
<b>UKAS</b>	: United Kingdom Accreditation Service
<b>VAM</b>	: Valid Analytical Measurement
<b>VIM</b>	: International Vocabulary of Metrology
<b>WG3</b>	: Working Group 3
<b>WHO</b>	: World Health Organization

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1</b>	Genel metrolojik terimler ve tanımları .....	7
<b>Tablo 2.2</b>	Temel istatistik kavramları ve tanımları.....	8
<b>Tablo 4.1</b>	Acil-1 analizörünün Ocak, Şubat ve Mart 2016 İKK-L1 ve İKK-L2 sonuçları.....	59
<b>Tablo 4.2</b>	Acil-2 analizörünün Ocak, Şubat ve Mart 2016 İKK-L1 ve İKK-L2 sonuçları .....	60
<b>Tablo 4.3</b>	Rutin analizörünün Ocak, Şubat ve Mart 2016 İKK-L1 ve İKK-L2 sonuçları .....	60
<b>Tablo 4.4</b>	Total Protein testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	61
<b>Tablo 4.5</b>	Total Protein testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	62
<b>Tablo 4.6</b>	Albümin testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	63
<b>Tablo 4.7</b>	Albümin testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	64
<b>Tablo 4.8</b>	Total Bilirubin testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	65
<b>Tablo 4.9</b>	Total Bilirubin testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	66
<b>Tablo 4.10</b>	Direkt Bilirubin testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	67
<b>Tablo 4.11</b>	Direkt Bilirubin testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	68
<b>Tablo 4.12</b>	AST testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	69
<b>Tablo 4.13</b>	AST testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	70

<b>Tablo 4.14</b>	ALT testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	71
<b>Tablo 4.15</b>	ALT testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	72
<b>Tablo 4.16</b>	LDH testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	73
<b>Tablo 4.17</b>	LDH testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	74
<b>Tablo 4.18</b>	CK testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	75
<b>Tablo 4.19</b>	CK testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları.....	76
<b>Tablo 4.20</b>	Acil-2 ve Rutin analizörleri Total Protein testi İKK ve DKK sonuçları .....	77
<b>Tablo 4.21</b>	Acil-2 ve Rutin analizörleri Total Protein testi ölçüm belirsizliği sonuçları .....	77
<b>Tablo 4.22</b>	Acil-2 ve Rutin analizörleri Albümin testi İKK ve DKK sonuçları ...	78
<b>Tablo 4.23</b>	Acil-2 ve Rutin analizörleri Albümin testi ölçüm belirsizliği sonuçları .....	78
<b>Tablo 4.24</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri Total Bilirubin testi İKK ve DKK sonuçları .....	79
<b>Tablo 4.25</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri Total Bilirubin testi ölçüm belirsizliği sonuçları .....	79
<b>Tablo 4.26</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri Direkt Bilirubin testi İKK ve DKK sonuçları .....	80
<b>Tablo 4.27</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri Direkt Bilirubin testi ölçüm belirsizliği sonuçları .....	80
<b>Tablo 4.28</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri AST testi İKK ve DKK sonuçları .....	81

<b>Tablo 4.29</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri AST testi ölçüm belirsizliği sonuçları .....	81
<b>Tablo 4.30</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri ALT testi İKK ve DKK sonuçları .....	82
<b>Tablo 4.31</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri ALT testi ölçüm belirsizliği sonuçları .....	82
<b>Tablo 4.32</b>	Acil-2 ve Rutin analizörleri LDH testi İKK ve DKK sonuçları.....	83
<b>Tablo 4.33</b>	Acil-2 ve Rutin analizörleri LDH testi ölçüm belirsizliği sonuçları .....	83
<b>Tablo 4.34</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri CK testi İKK ve DKK sonuçları .....	84
<b>Tablo 4.35</b>	Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri CK testi ölçüm belirsizliği sonuçları .....	84
<b>Tablo 4.36</b>	Testlerin analizörlere göre aylık %CV değerleri ve analitik impresizyon (%I) hedefleri kıyaslaması .....	85
<b>Tablo 4.37</b>	Testlerin analizörlere aylık %bias değerleri ve analitik bias (%B) hedefleri kıyaslaması.....	86
<b>Tablo 4.38</b>	Testlerin analizörlere göre aylık genişletilmiş belirsizlik değerleri ve analitik hedefler (%Te <sub>a</sub> ) kıyaslaması .....	87

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 2.1</b>	Gerçek değer, ölçülen değer, hata ve belirsizlik kavramları arasındaki ilişki .....	9
<b>Şekil 2.2</b>	Ölçüm belirsizliği ve izlenebilirlik .....	10
<b>Şekil 2.3</b>	Belirsizlik hesaplama aşamaları .....	16
<b>Şekil 2.4</b>	Belirsizlik kaynaklarının neden sonuç diyagramı .....	17
<b>Şekil 2.5</b>	Ölçüm belirsizliğinin bir laboratuvar metoduna uygulanması .....	26
<b>Şekil 2.6</b>	NORDtest'e göre ölçüm belirsizliği modeli .....	29
<b>Şekil 2.7</b>	İstem-analiz-raporlama döngüsündeki başlıca belirsizlik kaynakları .....	34
<b>Şekil 2.8</b>	Normal dağılım .....	37
<b>Şekil 2.9</b>	Dikdörtgen dağılım .....	37
<b>Şekil 2.10</b>	Üçgen dağılım .....	37
<b>Şekil 2.11</b>	U dağılımı .....	37
<b>Şekil 2.12</b>	Sonuçların üst sınıra yakın olduğu durumlarda uyumluluğun değerlendirilmesi .....	45
<b>Şekil 2.13</b>	Sonuçların alt sınıra yakın olduğu durumlarda uyumluluğun değerlendirilmesi .....	45
<b>Şekil 4.1</b>	Total Protein testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	61
<b>Şekil 4.2</b>	Total Protein testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	62
<b>Şekil 4.3</b>	Albümin testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	63
<b>Şekil 4.4</b>	Albümin testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	64
<b>Şekil 4.5</b>	Total Bilirubin testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	65

<b>Şekil 4.6</b>	Total Bilirubin testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	66
<b>Şekil 4.7</b>	Direkt Bilirubin testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	67
<b>Şekil 4.8</b>	Direkt Bilirubin testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	68
<b>Şekil 4.9</b>	AST testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	69
<b>Şekil 4.10</b>	AST testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	70
<b>Şekil 4.11</b>	ALT testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	71
<b>Şekil 4.12</b>	ALT testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	72
<b>Şekil 4.13</b>	LDH testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	73
<b>Şekil 4.14</b>	LDH testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	74
<b>Şekil 4.15</b>	CK testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	75
<b>Şekil 4.16</b>	CK testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi .....	76

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ölçüm sonuçlarının doğru değerlendirilmesi, sonuçların güvenilirliğine bağlıdır. Ölçülen büyüklüğün değeri, ölçümden ölçüme farklılık gösterir. Her ölçümün sonucunda elde edilen değer, az da olsa farklılık arz edebilir, bir başka deyişle belirsizlik içerir. Bu nedenle ölçüm sonucu verilirken, ölçülen veya hesaplanan değer belirsizliği bilinmelidir[1].

Ölçüm belirsizliği, geniş anlamıyla bir ölçüm sonucunun geçerliliği hakkında şüphe demektir[2]. Uluslararası Metroloji Sözlüğü [*International Vocabulary of Metrology (VIM)*]’nde ölçüm belirsizliği, elde edilen bilgiye dayanılarak ölçülene atfedilen büyüklük değerlerinin dağılımını niteleyen, negatif olmayan sayısal parametre olarak tanımlanmaktadır[3]. Dolayısıyla ölçüm belirsizliği, elde edilen değer hangi sınırlar içinde yer alacağını ve güven aralığını yansıtır[4].

Belirsizlik değeri ile verilen bir laboratuvar sonucu, referans aralık sınırlarına yakın sonuçların yorumlanmasını kolaylaştırır ve aynı numuneden çalışılan farklı laboratuvar sonuçlarının uyumlu olup olmadığını değerlendirmesine yardımcı olur[5].

Ölçüm belirsizliği, 1993’te Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi [*Guide to The Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)*] ile metroloji terminolojisine girmesine rağmen; tıbbi biyokimyacılar daha önce uluslararası kabul edilen primer standartları referans alarak, izlenebilirliği sağlamayı amaçlamış ve araştırmışlardır. Böylece toplam analitik hatanın çeşitli bileşenlerini belirlemek yoluyla aslında ölçüm belirsizliği tanımlanmıştır[6]. Tietz, 1979 yılında tıbbi biyokimyada ölçüm sistemini ayrıntılı olarak analiz etmiş, ölçüm sisteminin tanımlayıcı hiyerarşik yapısını, referans ve saha yöntemlerini, primer ve sekonder referans materyali ve kontrol materyali ile ilişkisini tanımlamıştır[7].

Biyokimya laboratuvarlarında kalite kapsamında değerlendirebileceğimiz akreditasyon uygulamaları batılı ülkelerde olduğu gibi ülkemizde

de yaygınlaşmaktadır[5]. Tıbbi laboratuvarlar – Kalite ve yeterlilik için şartlar [*International Organization for Standardization 15189 (ISO 15189)*] standardında, “Laboratuvar, hasta numuneleri üzerinden ölçülen büyüklük değerinin raporlanmasında kullanılan analiz aşamasında, her bir ölçüm prosedürü için ölçüm belirsizliğini belirlemelidir. Laboratuvar, her bir ölçüm prosedürünün ölçüm belirsizliği için performans şartlarını tanımlamalı ve düzenli olarak ölçüm belirsizliği tahminlerini gözden geçirmelidir.” ifadesi yer almaktadır[8].

Akreditasyon süreci ve son 15-20 yıl içerisinde metroloji alanındaki gelişmeler, tıbbi laboratuvarların ölçüm belirsizliği kavramıyla karşılaşmasına neden olmuştur[5]. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2015 yılında yayımlanarak yürürlüğe giren “Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) – Hastane” dökümanında, biyokimya laboratuvarları için kantitatif testlere yönelik ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesi opsiyonel standart olarak sunulmuştur[9]. Yakın gelecekte, ülkemizde biyokimya laboratuvarları için ölçüm belirsizliğinin hesaplanması ve rapor edilmesinin bir zorunluluk olması muhtemeldir.

Bu çalışmada, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil ve rutin biyokimya laboratuvarlarında çalışılan sekiz parametrenin (Total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, LDH ve CK) iç kalite kontrol (İKK) ve dış kalite kontrol (DKK) verileri kullanılarak aylık ölçüm belirsizliklerinin hesaplanması ve analitik hedeflere göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ

#### 2.1.1. Belirsizlik Hesaplarının Tarihçesi

1977 yılında, ölçüm belirsizliğinin ifade edilmesi konusunda uluslararası bir konsensüs olmadığını gören Uluslararası Ağırlık ve Ölçüm Komitesi [*Comité International des Poids et Mesures (CIPM)*], Uluslararası Ağırlık ve Ölçüm Dairesi [*Bureau International des Poids et Mesures (BIPM)*]’nden ulusal standartlar laboratuvarları ile birlikte bu soruna bir öneri getirmesini istemiştir[2].

BIPM, mevcut konuları kapsayan detaylı bir anket hazırlamış ve bu konuya ilgisi olduğu bilinen 32 ulusal metroloji laboratuvarına ve beş uluslararası organizasyona dağıtmıştır. 1979 yılının başlarında 21 laboratuvardan cevap alınmıştır[10]. Bu 21 laboratuvarın hemen hemen tamamı, ölçüm belirsizliğinin saptanmasında uluslararası kabul gören bir prosedürün seçiminin ve farklı belirsizlik bileşenlerinin bir araya getirilerek tek bir belirsizlik (*total uncertainty*) olarak ifade edilmesinin önemini vurgulamış; fakat uygulanacak yöntem konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır. Bunun üzerine BIPM, belirsizliğin özellikleri için her yerde aynı şekilde uygulanacak ve genel kabul görececek bir prosedürün belirlenmesi amacıyla 11 ulusal standartlar laboratuvarlarından uzmanların iştirak ettiği bir toplantı düzenlemiştir. Bu çalışma grubu, Deneysel Belirsizliklerin İfade Edilmesi Tavsiye Metni-1 [*Recommendation INC-1 (1980), Expression of Experimental Uncertainties*]’i oluşturmuştur[2].

INC-1’deki deneysel belirsizliğin ifadesine ilişkin öneriler şunlardır[2]:

1. Bir ölçüm sonucuna ait belirsizlik birçok bileşen içerebilir ve sayısal değerinin hesaplanma yoluna göre iki kategoriye ayrılır:
  - A. İstatistiksel metotlarla belirlenenler
  - B. Başka yöntemler kullanılarak belirlenenler

A ve B klasifikasyonu ve daha önceden kullanılan “rastlantısal” ve “sistemik” sınıflandırma arasında her zaman basit bir uyum yoktur. “Sistemik belirsizlik” terimi yanıltıcı olabilir ve kullanımından sakınılmalıdır.

Belirsizliğe ilişkin her rapor, bileşenlerinin tam listesini içermelidir ve her bir bileşenin sayısal değerinin elde edildiği metot belirtilmelidir.

2. A grubu bileşenleri, hesaplanan  $s_i^2$  varyansı (veya hesaplanan “standart sapma (SD)”  $s_i$ ) ve serbestlik derecesi  $v_i$  olarak karakterize edilir. Uygun olduğunda, kovaryanslar verilmelidir.
3. B grubu bileşenleri, olduğu varsayılan, varyanslara karşılık gelen yaklaşık değerler olarak düşünülebilecek  $u_j^2$  niceliği ile karakterize edilmelidir. Nicelik  $u_j^2$ , varyans;  $u_j$  ise SD gibi ele alınabilir.
4. Kombine (Birleşik) belirsizlik ( $u_c$ ), varyansların birleştirilmesinde kullanılan belirli yöntemler kullanılarak elde edilen rakamsal değerdir. Kombine belirsizlik ve bileşenleri, “SD” olarak ifade edilebilmelidir.
5. Belirli bir uygulama için, eğer genişletilmiş belirsizliği (U) saptamak üzere birleşik belirsizliği bir kat sayı ile çarpmak gerekiyorsa, bu kat sayı mutlaka ifade edilmelidir.

CIPM, INC-1 tavsiye metnini 1981 yılında kabul etmiştir ve 1986 yılında yeniden onaylamıştır[2]. CIPM, endüstrinin ve ticaretin genel gereksinimlerini daha iyi bildiği için ISO’dan, çalışma grubunun önerileri ışığında, ayrıntılı bir rehberin hazırlanmasını istemiş ve sorumluluğu ISO Metroloji Teknik Tavsiye Grubu [*ISO Technical Advisory Group on Metrology (TAG 4)*]’na vermiştir[3].

TAG 4 tarafından BIPM, Uluslararası Elektroteknik Komisyonu [*International Electrotechnical Commission (IEC)*], ISO ve Uluslararası Yasal Metroloji Organizasyonu [*Organisation Internationale de Métrologie Légale (OIML)*]’ndan gelen uzmanlardan TAG 4 başkanlığında çalışma grubu (ISO/TAG 4/WG 3) aşağıdaki iki amacı gerçekleştirmek için kurulmuştur[11]:

1. Belirsizlik özelliklerinin tespiti için gereken tüm bilgiyi geliştirip dağıtmak
2. Ölçüm sonuçlarının uluslararası karşılaştırmalarına temel oluşturmak

Bütün bu çalışmaların sonucunda, 1993 yılında hazırlanmış olan GUM rehberi dünyadaki metroloji merkezlerince kullanılmaktadır. Ulusal Standartlar ve Teknoloji Enstitüsü [*National Institute of Standards and Technology* (NIST)] ve Ulusal Fizik Laboratuvarı [*National Physical Laboratory* (NPL)] gibi kurumlarda bu dokümanın özetlenmiş hali bir kılavuz olarak kullanılmaktadır. Doküman, geniş kapsamlı olup yapılan ölçüm ve kalibrasyonlarda elde edilen sonuçların içerdiği belirsizliği hesaplayabilmek için genel bir yön belirlemektedir[3].

Yakın geçmişte, GUM ve VIM dokümanlarının devamı ve revizyonu sorumluluğunu yerine getirmek için, Metroloji Kılavuzları Ortak Komitesi [*Joint Committee for Guides in Metrology* (JCGM)] adıyla yeni bir uluslararası organizasyon kurulmuştur. Bu komitenin üyelerini BIPM, IEC, Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu [*International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC)], ISO, Uluslararası Kuramsal ve Uygulamalı Kimya Birliği [*International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC)], Uluslararası Kuramsal ve Uygulamalı Fizik Birliği [*International Union of Pure and Applied Physics* (IUPAP)], OIML ve Uluslararası Laboratuvar Akreditasyon Birliği [*International Laboratory Accreditation Cooperation* (ILAC)] oluşturmaktadır[11].

### **2.1.2. Ölçüm Belirsizliği Kavramı**

Test, kavram olarak birçok aktiviteyi belirtir; her test bir ölçüm değildir. Referans bir kitaptan bir şeye bakmak veya sıcak, soğuk gibi nominal nicelikler gibi... Ancak kendisi bir ölçüm olan veya ölçüm içeren bir test için ölçüm belirsizliği önemli bir konudur. Ölçümün amacı, ölçülen bir niceliğin değerini saptamaktır. Bir kan örneğindeki alkol konsantrasyonu, bir atmosfer

basınç altındaki suyun kaynama sıcaklığı veya bir plastik bileşiğin gerilme kuvveti gibi...[4]

Her ölçüm, kendisiyle ilişkili bir belirsizlik içerir. Cihazlar, kalibrasyon standartları, reaktifler mükemmel değildir. Aynı şekilde çevre şartları, prosedürler ve insanlar da mükemmel değildir ve değişkendir[4].

1990'lı yıllarda, ölçümlerin laboratuvarlar ve metotlar arası karşılaştırılabilmesi için, ölçüm belirsizliğinin uluslararası düzeyde kabul görmüş bir yaklaşımla ifade edilmesi ve hesaplanması gerektiği anlaşılmıştır[12]. GUM her ne kadar öncelikli olarak fizik alanındaki ölçümler için hazırlanmış bir doküman olsa da bu dokümandaki prensipler, biyolojik ve kimyasal ölçümlere de uyarlanabilir[12].

Bir ölçüm sonucu, belli bir olasılıkla, bu ölçüm ile beklenen tüm sonuçların bulunduğu bir aralığa ilişkin bilgi vermelidir. Bu; bir aralık, bir SD, varyasyon katsayısı (CV) veya ortalamanın standart hatası [Standard Error of Mean (SEM)] olarak verilebilir[13].

Ölçüm belirsizliğinin temel parametresi SD'dir ve ölçüm belirsizliği  $u$  ile sembolize edilir. Tablo 2.1'de bazı metrolojik terim ve bu terimlerin tanımları yer almaktadır[12].

Ölçüm belirsizliği kavramı, hata kavramından farklıdır. Bir ölçüm sonucuna ilişkin hata her zaman tek bir değerken; belirsizlik bir aralığı, dağılımı ifade eder[14]. Hatanın iki kısımdan oluştuğu varsayılır: rastlantısal hata ve sistematik hata. Bu kavramlar ve diğer temel istatistik kavramları ve tanımları tablo 2.2'de yer almaktadır[15, 16].

**Tablo 2.1** Genel metrolojik terimler ve tanımları

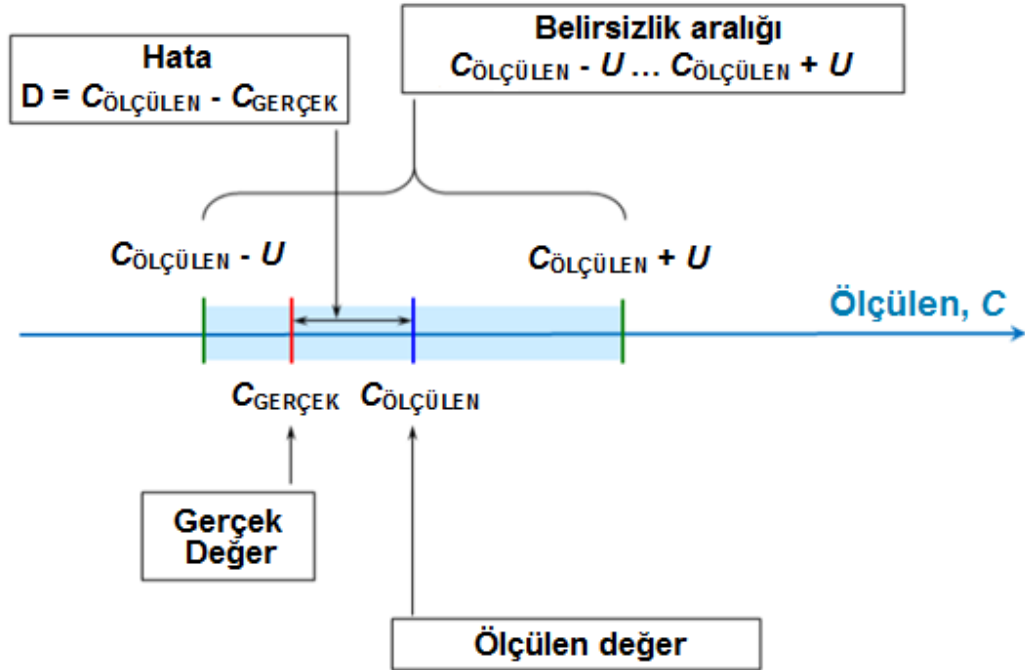
<b>Terim</b>	<b>Tanım</b>
Varyasyon katsayısı (CV)	Standart sapmanın aritmetik ortalamaya bölünmesiyle elde edilir. $CV=SD/X_{ortalama}$
Kombine standart ölçüm belirsizliği ( $u_c$ )	Bir ölçüm modelinin girdi büyüklükleriyle ilişkili bütün standart ölçüm belirsizliklerinin kullanımıyla elde edilen standart ölçüm belirsizliği
Kapsam faktörü	Genişletilmiş belirsizliği hesaplamak amacıyla kombine standart belirsizlikle çarpılan birden büyük sayı
Kapsam aralığı	Mevcut bilgiye dayalı olarak, beyan edilmiş olasılık ile ölçülene ait gerçek büyüklük değerler kümesini kapsayan aralık
Genişletilmiş ölçüm belirsizliği ( $U$ )	Kombine standart belirsizliğin birden büyük bir faktör ile çarpımı
Ölçülen	Ölçülmesi amaçlanan büyüklük
Ölçüm belirsizliği	Elde edilen bilgiye dayanılarak, ölçülene atfedilen büyüklük değerlerinin dağılımını niteleyen, negatif olmayan sayısal parametre
Büyüklik	Bir olgu, cisim veya maddeye ait olan ve miktarı sayı ve referans olarak ifade edilebilen özellik
Standart ölçüm belirsizliği ( $u$ )	Standart sapma olarak ifade edilen ölçüm belirsizliği
Gerçeklik	Sonsuz sayıda tekrarlanan ölçülen büyüklük değerlerinin ortalaması ile referans büyüklük değeri arasındaki uyuşmanın yakınlığı
Gerçek değer	Bir büyüklüğün tanımı ile tutarlı büyüklük değeri

**Tablo 2.2** Temel istatistik kavramları ve tanımları

<b>Terim</b>	<b>Tanım</b>
Aritmetik ortalama	Bir veri dizisinde ölçümsel değerlerin toplamının veri sayısına bölümüdür
Ortanca (Medyan)	Dağılımın orta noktasındaki değerdir
Tepe değeri (Mod)	Dağılımda en çok görülen, diğer bir deyişle en çok tekrarlanan değerdir
Standart sapma	Dağılımdaki her bir değer in ortalamadan olan uzaklığını gösterir. Standart sapma, ortalamadan sapmaların karelerinin toplamının serbestlik derecesine oranıdır
Varyans	Standart sapmanın karesidir
Varyasyon katsayısı	Standart sapmanın ortalamaya göre yüzde kaçlık bir değişim gösterdiğini belirtir
Standart hata	Bir sınamada seçilebilecek tüm örneklemelerden sadece bir tanesine dayalı kestirimlerin içerdiği hata oranıdır
Doğruluk	Bir sonucun gerçek değere veya gerçek kabul edilen değere ne kadar yakın olduğunun ölçüsüdür
Kesinlik	Belirlenmiş koşullarda elde edilen, birbirinden bağımsız sonuçların birbirine yakınlığını gösteren parametredir
Bias	Bir ölçümden elde edilen değer ile gerçek veya gerçek olduğu kabul edilen değer arasındaki farktır
Rastlantısal hata	Her fiziksel ve biyokimyasal ölçümde bulunan, düzeltilemeyen ve kontrol edilemeyen birçok değişkene bağlı hatalardır
Sistemik hata	Analiz sonucunu sabit ve belirli düzeyde değiştiren, nedeni bilinen ve ölçülebilen kesin değerlere sahip hatalardır

Prensip olarak, bir ölçümün amacı ölçülenin gerçek değerine ulaşmaktır; ancak ölçüm sonucu elde edilen değer, sadece gerçek değere ilişkin bir tahmin olacaktır ve gerçek değer (hemen hemen) hiçbir zaman bilinmeyecektir. Dolayısıyla ölçülen değer, gerçek değere ne kadar yakın olup olmadığı bilinemez ve ölçülen değer bir belirsizlik içerir[17].

Ölçülen değer ile gerçek değer arasındaki fark, hata olarak tanımlanır. Hata, pozitif veya negatif işaretli olabilirken; ölçüm belirsizliğinin negatif veya pozitif işaretli olması söz konusu değildir. Ölçülen değer gibi, hata da tarafımızca bilinemez. Bu nedenle ölçüm sonucunun kalitesini ve gerçek değer ile uyumunu karakterize etmek için pratikte kullanılamaz. Ölçüm sonucunun kalitesi, ölçüm belirsizliği ile karakterize edilir. Gerçek değer, ölçülen değer, hata ve belirsizlik kavramları arasındaki ilişki şekil 2.1’de görülmektedir[17].



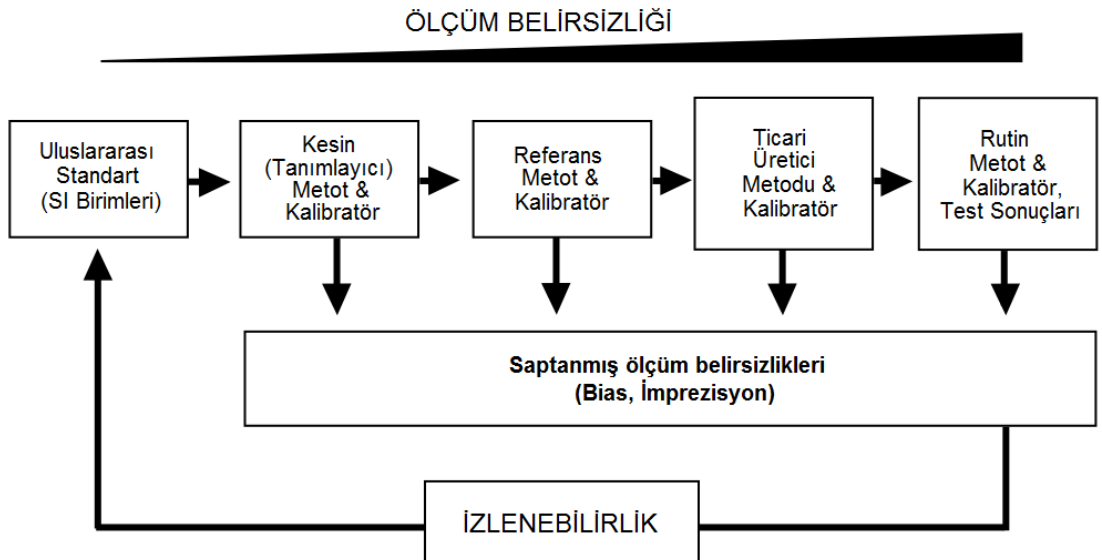
**Şekil 2.1** Gerçek değer, ölçülen değer, hata ve belirsizlik kavramları arasındaki ilişki

### 2.1.3. Ölçüm Belirsizliği ve İzlenebilirlik

İzlenebilirlik ve belirsizlik, tüm kantitatif ölçümlerin temel özelliklerini oluşturmaktadır. Bu tür ölçümler, bazı ölçekli veya tanımlı standartlara göre yapıldığı için, tanım olarak ilgili ölçek veya standarda göre izlenebilir denir[6].

İzlenebilirlik, bir ölçüm sonucunun, her biri ölçüm belirsizliğine katkıda bulunan kalibrasyonlardan oluşan belgelendirilmiş kesintisiz bir zincir aracılığı ile belirli bir referansa ilişkilendirilebilme özelliğidir[3]. Bilinen bir referans değere dayanan bu kesintisiz zincir, farklı laboratuvarların veya aynı laboratuvarın farklı zamanlardaki sonuçlarının karşılaştırılmasına ve aynı zamanda bu sonuçların ortak bir ölçüm skalasıyla ilişkilendirilmesine olanak sağlar. Önerilen ortak ölçüm skalası, SI ölçüm birimleridir[6].

Örneğin; tıbbi bir test yöntemi için tanımlanan birincil standart, uluslararası kabul görmüş bir hormon preparatı olsun ve bu preparat, ara referans basamaklara tabi tutularak ticari bir kite kalibrasyon değeri verilmiş olsun. Her ara referans basamağın ve kit kalibratörünün belirsizlik değeri bilindiğinde, bu kit ile elde edilen test sonuçlarının izlenebilirliği sağlanabilir (Şekil 2.2)[6].



Şekil 2.2 Ölçüm belirsizliği ve izlenebilirlik

## 2.1.4. Ölçüm Belirsizliği Rehberleri

### 2.1.4.1. Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi (GUM)

Bu rehber, çok sayıda farklı ölçüme uygulanabilecek, ölçüm belirsizliği hesaplanmasına ilişkin genel kuralları belirlemektedir. Rehberin temellerini, CIPM'nin Tavsiyeler 1 (CI-1981) ve 1980 yılında BIPM öncülüğündeki çalışma grubunun oluşturduğu INC-1 oluşturmaktadır[2].

Bu rehber; BIPM, IEC, ISO, OIML, IUPAC, IUPAP ve IFCC kuruluşlarından katılan uzmanlardan oluşan ortak bir çalışma grubu tarafından hazırlanmıştır. Bu kuruluşlara 2005 yılında ILAC da katılmıştır[2].

GUM adıyla ilk olarak 1993 yılında yayımlanmış olup, 1995 ve 2008 yıllarında revize edilmiştir.

GUM'ın kapsamı:

1. Ölçüm belirsizliğini değerlendirmek ve ifade etmek için birçok alandaki ölçümlere uygulanabilecek genel kuralları belirlemektedir. Dolayısıyla bu rehberdeki prensiplerin;
  - üretimde kalite kontrol ve kalite güvencesini sağlamak
  - yasa ve yönetmeliklere uymak ve uygulamak
  - bilim ve mühendislikte, temel ve uygulamalı araştırma-geliştirme çalışmalarını yürütmek
  - ulusal standartlara izlenebilirliği sağlamak için, ulusal ölçüm sistemindeki standartları ve enstrümanları kalibre etmek ve testleri çalışmak
  - referans materyalleri de içerecek şekilde, ulusal ve uluslararası fiziksel referans standartları geliştirmek, sürdürmek ve karşılaştırmakgibi durumlar dahil olmak üzere geniş yelpazedeki ölçümlere uygulanabilmesi amaçlamıştır[2].
2. Öncelikli olarak iyi tanımlanmış ve tek değerli fiziksel bir niceliğin ölçüm belirsizliği ile ilgilidir. Eğer ilgili fenomen, sadece değerlerin bir dağılımı olarak ifade edilebiliyorsa veya zaman gibi bir veya

birçok parametreye bağlıysa; bu durumda ilgili fenomenin tanımlanması için gerekli ölçülenler, bu dağılımı veya bu bağılılığı ifade eden bir dizi niceliktir[2].

3. Kavramsal tasarım ve deneylerin teorik analizi, ölçüm yöntemleri ve kompleks cihazlar ve sistemlere ilişkin ölçüm belirsizliklerini değerlendirmede de uygulanabilir. Çünkü bir ölçüm sonucu ve bu sonuca ait belirsizlik kavramsal ve tamamen hipotetik verilere dayalı olabilir[2].
4. Detaylı, teknoloji-spesifik talimatlardan ziyade; ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesi ve ifade edilmesi için genel kurallar sunar. Belli bir ölçüme ait belirsizliğin, örneğin; eldeki sonucun diğer benzer sonuçlarla uyumluluğu hakkında sonuca varmak, bir üretim sürecinde tolerans limitlerini belirlemek veya bir dizi eylemin güvenli bir şekilde yürütülebileceğinin kararını vermek gibi farklı amaçlar için nasıl kullanılabileceğini ele almaz[2].

GUM'a göre fiziksel bir niceliğin ölçüm sonucu raporlanırken, sonucun güvenilirliğinin değerlendirilebilmesi için, sonucun kalitesine ilişkin nicel bir gösterge olması zorunludur. Bu kalite göstergesi olmadığında, ölçüm sonuçları kendi aralarında veya bir standarda göre verilen referans değerler ile karşılaştırılmaz. Bu nedenle bir ölçüm sonucunun belirsizliğini değerlendirmek ve ifade etmek için, ilgili ölçüm sonucunun kalitesini karakterize etmede kolayca uygulanabilir, anlaşılabilir ve genel kabul gören bir prosedür gereklidir[1].

GUM'a göre bir ölçüm sonucunun belirsizliğini hesaplamak ve ifade etmek için ideal metot şu özellikleri taşımalıdır[1]:

- *evrensellik*: Yöntem, tüm ölçüm çeşitlerine ve ölçümlerde kullanılan tüm verilere uygulanabilir olmalıdır.

Belirsizliğin ifadesinde kullanılan gerçek nicelik de aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır[1]:

- *kendi içinde tutarlılık*: Ölçüm belirsizliği, belirsizliğe katkıda bulunan bileşenlerden, bileşenlerin gruplanış şekline veya alt bileşenlerine ayrılmış olmasından bağımsız olarak elde edilebilmelidir.
- *transfer edilebilirlik*: Bir ölçüm sonucunu ikinci bir ölçümde kullanmak gerektiğinde, birinci ölçümün belirsizliği doğrudan bu ikinci ölçümde kullanılabilir.

GUM'a göre ölçüm belirsizliğinin tayininde izlenecek yollar özet olarak şu şekildedir[1, 2]:

1. Eğer mümkünse, ölçülen ( $Y$ ) ile ölçülenin bağlı olduğu girdiler ( $X_1, X_2, \dots, X_N$ ) arasındaki matematiksel ilişki belirlenmelidir.

$$Y=f(X_1, X_2, \dots, X_N) \text{ gibi.}$$

Bu matematiksel ilişki, ölçüm belirsizliğine önemli katkıda bulunabilecek tüm düzeltmeleri ve düzeltme faktörlerini içerecek her niceliği ( $X_N$ 'ye kadar) kapsamalıdır.

2.  $X_1, X_2, \dots, X_N$  girdilerinin hesaplanan/ölçülen değerleri  $x_1, x_2, \dots, x_N$ , bir seri gözlemin istatistiksel analizi yapılarak ya da başka yollarla saptanmalıdır.
3. Her bir hesaplanan/ölçülen girdi değerinin ( $x_1, x_2, \dots, x_N$ ) standart belirsizliği [ $u(x_1), u(x_2), \dots, u(x_N)$ ] hesaplanmalıdır. Hesaplanan/ölçülen girdi değerinin standart belirsizliği istatistiksel analiz sonucu elde edilmişse Tip A; istatistiksel analiz dışında bir yol ile elde edilmişse Tip B standart belirsizlik kategorisine dahil edilir.
4. Eğer varsa, birbiriyle korele her girdiye ilişkin kovaryanslar hesaplanmalıdır.

5. 2. maddede bahsedilen girdilerin tahmini değerleri, 1. maddede belirtilen matematiksel ilişki ( $f$ ) kullanılarak ölçüm sonucu ki bu  $Y$ 'nin bir tahmini ( $y$ )'dir, hesaplanmalıdır.
6. Ölçüm sonucu ( $y$ )'nun kombine standart belirsizliği [ $u_c(y)$ ], standart belirsizlikler ve girdilere ilişkin kovaryanslar kullanılarak belirlenmelidir.
7. Eğer  $U$  hesaplanacaksa,  $u_c(y)$  bir kapsam faktörü ( $k$ ) ile çarpılmalıdır.  $k$ , arzu edilen güven aralığına göre 2-3 arasında değişen bir değerdir. Örneğin %95 güven aralığı için  $k=1,96 \cong 2$ 'dir.
8. Ölçüm sonucu ( $y$ ),  $u_c(y)$  veya  $U$  değeri ile raporlanmalıdır.

#### **2.1.4.2. EURACHEM/CITAC CG4 Rehberi – Analitik Ölçümlerde Belirsizliğin Hesaplanması**

1989 yılında kurulan Eurachem (*A Focus for Analytical Chemistry in Europa*), ölçüm belirsizliğine ilişkin ilk rehberini 1995 yılında yayımlamıştır. Bu rehber, 1993 yılında yayımlanan GUM rehberini esas almıştır. Eurachem ve 1993 yılında kurulan Analitik Kimyada Uluslararası İzlenebilirlik İş Birliği [*Cooperation on International Traceability in Analytical Chemistry (CITAC)*], bu rehberin ikinci baskısını 2000 yılında yayımlamıştır[18]. İkinci baskı özellikle kimya laboratuvarlarında gerçekteştirilen ölçüm belirsizliği hesaplamalarına ilişkin pratik uygulamalar ışığında hazırlanmıştır. Yine bu iki kuruluşun ortaklığıyla 2012 yılında yayımlanan üçüncü baskı, ikinci baskının genel özelliklerini taşımakla beraber, 2000 yılından bu yana ölçüm belirsizliği konusunda meydana gelen gelişmeleri de içermektedir[18].

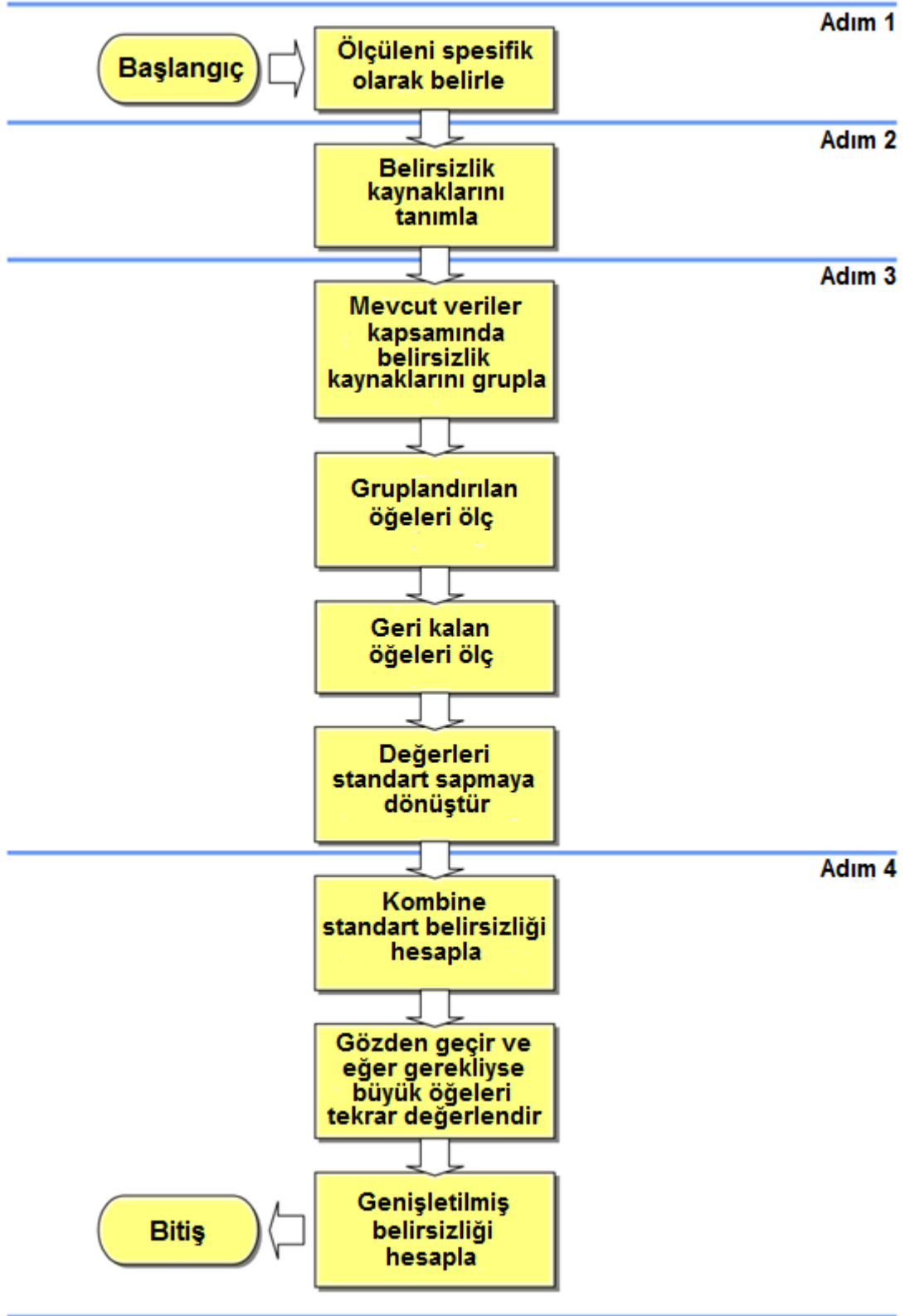
EURACHEM/CITAC CG4 rehberi;

1. GUM rehberinde ele alınan yaklaşım temelinde, kimyasal analizlerdeki ölçüm belirsizliğinin ifade edilmesi ve değerlendirilmesine ilişkin detaylı kılavuzluk göstermektedir. Rutin analizden temel araştırmalara, deneysel metotlardan rasyonel metotlara kadar birçok alanda kullanılabilir[18].

2. Referans materyallerin değerlerinin belirlendiği çoklu ölçümler, uyumluluk (kompliyans) değerlendirmelerindeki ölçümler ve düşük konsantrasyonların ölçümlerine ilişkin belirsizlik hesaplamalarını içermemektedir[18].
3. lüm belirsizliği hesaplamasında, aşağıda sıralanan kalite kontrol işlemlerinin nasıl kullanılacağına dair örnekler içermektedir[18]:
  - Metot geliştirme ve metot validasyonu bilgisi
  - Tek bir laboratuvara ait İKK sonuçları
  - Bir dizi yetkili laboratuvarda metot validasyon için yapılan ortak test çalışmalarına ilişkin sonuçlar
  - Laboratuvarların analitik yeterliliğinin değerlendirildiği DKK (yeterlilik testleri) sonuçları

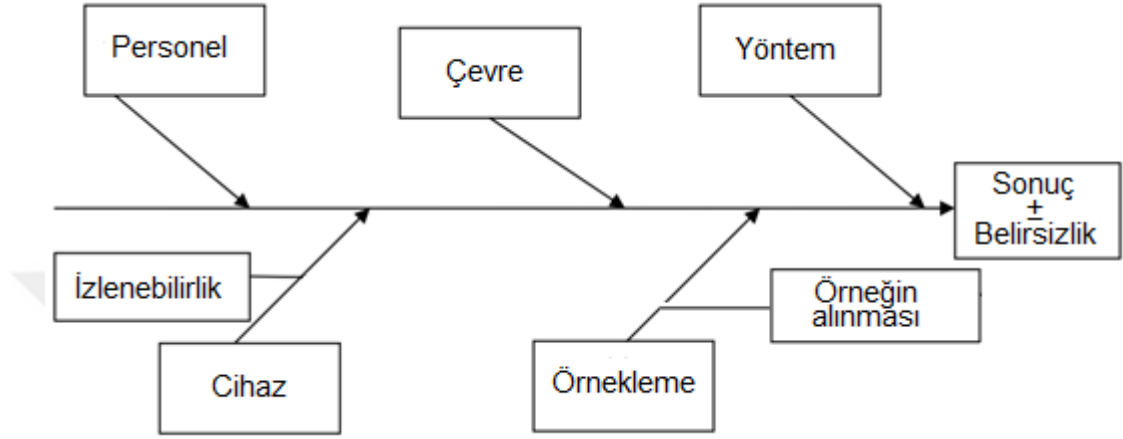
EURACHEM/CITAC CG4 rehberine göre, yaygın kullanım olarak belirsizlik kelimesi şüphe kavramı ile ilgilidir. lüm belirsizliği, bir yöntemin validasyonuna ilişkin şüphe anlamına gelmez; aksine belirsizlik bilgisi, bir ölçüm sonucunun geçerliliği konusundaki güveni ifade eder[18].

lüm belirsizliği hesaplamasında ilk adım; ölçülenin (*measurand*), girdilerle (lülen miktarlar, katsayılar, kalibrasyon standardı değerleri gibi) arasındaki ilişkiyi gösterecek şekilde açık olarak ifade edilmesidir. İkinci adımda, olası belirsizlik kaynakları listelenmelidir. Üçüncü adımda, ikinci adımda tanımlanan her bir potansiyel belirsizlik kaynağının belirsizlik değeri hesaplanmalıdır. Bunun için validasyon çalışmaları ve kalite kontrol verileri kullanılabilir. Dördüncü adımda ise uygun kurallara göre,  $u_c$  hesaplanır. Bu adımlar şekil 2.3'de şematik olarak gösterilmiştir[18].



Şekil 2.3 Belirsizlik hesaplama aşamaları

EURACHEM/CITAC CG4 rehberi, ölçüm belirsizliği hesaplamasının ikinci adımı olan olası belirsizliklerin listelenmesinde, neden sonuç diyagramı (Ishikawa veya balık kılıcı grafiği olarak da bilinir) oluşturulmasını önermektedir. Şekil 2.4'de örnek bir neden sonuç diyagramı görülmektedir[18, 19].



**Şekil 2.4** Belirsizlik kaynaklarının neden sonuç diyagramı

Belirsizlik kaynaklarının listelendiği bu yöntem, laboratuvarlarda yapılan belirsizlik hesaplaması için en uygun yöntem olarak değerlendirilmektedir. Ancak belirsizlik kaynaklarının seçimini ve ölçümünü ifade eden matematiksel formülün, analitik yöntemi bütünüyle kapsamadığı durumlarda, belirsizlik hesaplamasının yetersiz kalacağı öne sürülmüştür. Çünkü bir testin ölçüm belirsizliği, yöntemin standart prosedürüne ilişkin gerekli teknik adımların belirsizliklerinin toplamından oluşmaktadır. Bu rehberde göre, genellikle değerlendirilmesi zor olan çevresel etkenlerden kaynaklanan belirsizlikler bu hesaba katılmaz[18].

Tıbbi laboratuvarlarda uzun süre kullanılan ölçüm yöntemleri, farklı kalibratör ve ayıraçlar, operatörler, cihaz değişkenlikleri ve mevsimsel değişkenlikler gibi belirsizlik kaynaklarına maruz kalmaktadır. Rutin çalışma koşullarındaki bu belirsizlik kaynakları, test sonucunun impresizyonuna yansıdığından, ölçüm belirsizliğine bu impresizyonla ulaşılabilir[18]. G. H. White de uzun dönem İKK verisinden elde edilen %CV değerinin ölçüm belirsizliğini ifade edebileceğini savunmaktadır[6].

Laboratuvarlarda uzun süre kullanılan metotlar için, DKK verileri ölçüm belirsizliği hesaplamasında kullanılabilir. DKK materyalleri, sertifikalı referans materyaller [Certified Reference Material (CRM)]'e kıyasla rutin test materyallerine daha benzerdir; ancak CRM'ler gibi izlenebilir referans değerlerinin olmaması dezavantaj olarak söylenebilir[18].

EURACHEM/CITAC CG4 rehberine göre; bir laboratuvarın DKK programı verilerinin, ölçüm belirsizliği hesaplamasında sağlam bir temel teşkil etmesi için şu koşullar sağlanmalıdır[18]:

- DKK programındaki materyaller, olabildiğince rutin test materyallerinin karakteristiğinde (materyalin tipi, ölçülenin değer aralığı gibi) olmalıdır.
- Atanmış değerlerin (*assigned values*), uygun bir belirsizliği olmalıdır.
- Güvenilir bir hesaplama için, uygun bir zaman aralığında en az altı farklı çalışma önerilmektedir.
- Ortak değerler (*consensus values*) kullanıldığında, katılımcı laboratuvar sayısı yeterli olmalıdır.

#### **2.1.4.3. G104 - Testlerde Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması Rehberi**

Amerikan Laboratuvar Akreditasyonu Derneği [*American Association for Laboratory Accreditation (A2LA)*] tarafından ilk olarak 2002 yılında hazırlanıp yayımlanan rehber, 2014 yılında revize edilmiştir.

G104 rehberi, ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında 2008 yılında yayımlanan GUM rehberini esas almıştır. Bunun yanında belirsizlik hesaplamasında kontrol grafiklerinin kullanımı konusunda ek bir bölüm içermektedir[4].

Kontrol grafikleri, elde edilen kontrol değerlerinin, zamana karşı grafiğe aktarılarak beklenen/bilinen değerler ile karşılaştırılmalarını sağlayan görsel, basit ama işlevsel araçlardır[15].

Kontrol grafikleri, aşağıda sıralanan koşullar sağlandığında ölçüm belirsizliği hesaplamasında kullanılabilir[4]:

1. Kontrol örneği; sertifikalı veya başka şekilde bilinen veya kabul edilmiş bir değere sahip olmalıdır. Böylece ölçüm sürecindeki bias tanımlanabilir ve ölçüm sonuçlarının hesaplanmasında düzeltilebilir. Bias düzeltmelerine ilişkin bazı belirsizlikler olacaktır, bu nedenle bu belirsizliği tanımlamak ve hesaplamak gerekli olabilir.
2. İlgili analitin kontrol örneğindeki değeri ile rutin çalışmalar sırasında elde edilen değerler yakın olmalıdır, çünkü genel olarak ölçüm belirsizliği, test düzeyinin veya ölçülenin değerinin bir fonksiyonudur. Ölçüm belirsizliğini doğru bir şekilde değerlendirmek için kontrol örneklerinin farklı ölçüm seviyelerinde izlenmesi gerekli olabilir.
3. Kontrol örneklerinin ölçüm süreci, rutin örnekler (örnek hazırlanması gibi) ile aynı olmalıdır. Eğer değilse, ek belirsizlik bileşenlerinin dikkate alınması gerekebilir.
4. Ölçüm süreci, kontrol grafiğinde gösterildiği gibi istatistiksel olarak kontrol edilmelidir. Bunun için yeterli sayıda verinin toplanması zorunludur; ancak bu konuda genel kabul gören uygulanabilir kurallar yoktur.

Kontrol grafiği, ölçüm belirsizliğini değerlendirmek için genellikle güvenilir, basit bir araçtır. Bununla birlikte, nadiren çalışılan veya referans materyali bulunmayan testler için pratik değildir[4].

#### **2.1.4.4. LAB12 - Testlerde Belirsizliğin İfade Edilmesi**

LAB12 rehberi, Birleşik Krallık Akreditasyon Hizmeti [*United Kingdom Accreditation Service (UKAS)*] tarafından ilk olarak 2000 yılında hazırlanmış; 2016 yılında revize edilmiştir[20].

Belirsizliğin hesaplanmasına ve ifade edilmesine ilişkin genel yaklaşımın sunulduğu bu rehber, GUM'ı esas almıştır[20].

Akredite laboratuvarlarda belirsizliğin hesaplanması ve raporlanması için genel koşullar, ISO/IEC 17025 ve ISO 15189'da verilmiştir. Bu rehberde ise, bu koşulların nasıl yerine getirilebileceğine ilişkin rehberlik verilmektedir[20].

ISO/IEC 17025 ve ISO 15189, ölçüm belirsizliğini raporlama gerekliliğiyle, ölçüm belirsizliğini hesaplama gerekliliğini birbirinden ayırmaktadır[20]:

- Belirsizliğe ilişkin bilgi, test sonuçlarının geçerliliği veya uygulanması ile ilgiliyse, istem yapan için gerekliyse veya bir şartname sınırına uyumu etkiliyorsa raporlanması zorunludur.
- Laboratuvar içi geliştirilenler dâhil olmak üzere, kalibratörler için ölçüm belirsizliğinin hesaplanması ve testlerin ölçüm belirsizliğini hesaplamaya yönelik prosedürler ve bu prosedürlerin uygulanması gereklidir.

Bazı testler nitel özelliktedir; yani sonuçlar, testin tamamlanmasının ardından belirli bir fenomen, karakteristik veya olayın varlığı veya yokluğu açısından ifade edilir. Örneğin, bir basınçlı kap, belirli bir mesafeden belirli bir yüzeye düşürülerek test edilirse; sonuç sadece rüptüre olması veya olmamasıdır. Bu ifade ile ilgili bir belirsizlik olamaz; ancak temel test koşullarına ilişkin belirsizlik olacaktır. Bu örnekte, düşme yüksekliği için sayısal bir belirsizlik hesaplanabilir; ancak yüzeyin yapısı ile sonuç arasında açık bir matematiksel ilişki yoktur[20].

Bir test sonucunun belirsizliğinin ifade edilmesi, farklı laboratuvarlardan gelen veya bir laboratuvarın kendi içinde elde ettiği sonuçlarla veya standartlarda verilen referans değerlerle gerçekçi bir karşılaştırma olanağı sağlar. Bu bilgi, genellikle testlerin gereksiz tekrar edilmesini önleyebilir[20].

LAB12 rehberine göre; belirsizliğin hesaplanması şu aşamalardan oluşmaktadır[20]:

1. Ölçüleni etkileyebilecek tüm faktörler listelenmelidir.
2. Belirsizlik bileşenlerinin ön hesaplaması yapılmalıdır ve ihmal edilebilecek değerler hesaplamadan çıkarılmalıdır. İhmal edilebilecek değerlerin çıkarılmasında uygulanabilecek pratik bir kural, beşte bir kuralıdır. Bu kurala göre bir belirsizlik bileşeni, en büyük belirsizlik bileşeninin büyüklüğünün beşte birinden küçük ise ihmal edilebilir kabul edilir.
3. İhmal edilebilenler çıkarıldıktan sonra, her bir önemli belirsizlik kaynağının değeri hesaplanmalıdır ve ilgili belirsizlik bileşeni bir SD düzeyinde aynı birimle ifade edilmelidir.
4. Hesaplanan belirsizlik bileşenleri gözden geçirilerek birbirine bağlı bileşenler ve baskın bir bileşenin olup olmadığına karar verilmelidir.
5. Birbirine bağlı her bir belirsizlik bileşeni, cebirsel olarak yani pozitif mi negatif mi etki ettikleri hesaba katılarak ve böylece net bir değer elde edilerek eklenmelidir.
6. Baskın bir bileşen yokluğunda, bağımsız belirsizlik bileşenlerinin ve eğer varsa her bir birbirine bağlı belirsizlik bileşeninin(lerinin) net değerinin(lerinin) karelerinin toplamının karekökü hesaplanarak  $u_c$  saptanır.
7. Uygun güven aralığı göz önüne alınarak seçilen  $k$  ile  $u_c$  çarpılarak  $U$  hesaplanır.

#### **2.1.4.5. Kantitatif Tıbbi Testlerde Ölçüm Belirsizliği - Laboratuvar Uygulama Rehberi**

Avustralyalı Klinik Biyokimyacılar Derneği [*Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB)*] ile birlikte Avustralya Tıbbi Bilim Adamları Enstitüsü [*Australian Institute of Medical Scientists (AIMS)*], Ulusal Test

Otoritesi Birliği [*National Association of Testing Authorities (NATA)*], Ulusal Patoloji Akreditasyon Danışma Konseyi [*National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC)*] ve Avustralasya Kraliyet Patologları Koleji [*Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA)*] kurumlarından üyelerin oluşturduğu ölçüm belirsizliği çalışma grubu tarafından 2004 yılında yayımlanmıştır[6].

Bu rehber, ISO 15189 ve ISO/IEC 17025 standartlarında belirtilen ölçüm belirsizliği gerekliliklerinin patoloji laboratuvarlarınca karşılanmasına yardımcı olmak amacıyla pratik öneriler ve örnekler sunmaktadır[6].

Rutin kantitatif tanı yöntemlerinin ölçüm belirsizliğine katkıda bulunan iki majör belirsizlik kaynağı vardır[6]:

1. Rutin metotta kullanılan kalibratör metaryalindeki ölçülene atfedilen sayısal değere ilişkin bir belirsizlik vardır. Bu belirsizlik üretici firma tarafından verilmelidir veya kalibratör kullanıcı tarafından hazırlanmışsa laboratuvar tarafından hesaplanmalıdır.
2. Test prosedürü gerçekleştirilirken normalde oluşan rastgele hatalardan dolayı test sonucuyla ilgili bir belirsizlik vardır. Bu belirsizlik bileşeni, ilgili analiti içeren aynı numunenin tekrarlayan ölçümleri sonucunda elde edilen değerlerin dağılımının gösterilmesiyle ortaya konur. Tıbbi laboratuvarlarda bu dağılım, impresizyon olarak adlandırılır. Pratik olarak ölçüm belirsizliği hesaplamasında, rutin İKK uygulamalarından elde edilen impresizyon verilerinin (SD veya %CV) kullanımı önerilmektedir. Tıbbi laboratuvarcılar için, test sonuçlarının yorumlanmasını ve hasta yönetimini etkileme potansiyeli olan esas belirsizlik, tıbbi karar değerinin etrafında dağılım gösteren test sonuçlarıdır.

Ölçülenin, hem kalibratör değerine ve hem de impresizyonuna ilişkin belirsizlik değerleri biliniyorsa; bu iki belirsizlik değerinin varyanslarının karelerinin toplanmasıyla ölçüm belirsizliği hesaplanabilir[6]:

$$u_{(\text{ölçülen})} = \sqrt{(u_{\text{bias}})^2 + (u_{\text{impresizyon}})^2}$$

Ölçüm belirsizliği hesaplamasında, DKK verilerinden elde edilen impresizyon verilerinin kullanımı önerilmemektedir; çünkü İKK'ye kıyasla DKK daha az veri noktası içermektedir[6].

Testin raporlanabilir değer aralığına ve tıbbi kullanımına bağlı olmak üzere, ölçüm belirsizliği hesaplamasında impresizyon için birden fazla kalite kontrol düzeyi kullanılması ve kullanılan kontrol materyallerinin düzeyinin, tıbbi karar sınırına yakın olması daha uygundur[6].

Laboratuvarda uzun süredir kullanılan metotlar için, impresizyon değerlendirilmesinde en az altı aylık İKK verisinin hesaplanması ve yılda bir kez güncellenmesi önerilmektedir. Yeni metotlar için ise, en az iki farklı kalibratör ve reaktif grubunu içerecek şekilde her bir kontrol düzeyinden en az 30 veri noktasının hesaplanması önerilmektedir[6].

Rutin kullarımdaki bir metodun ölçüm belirsizliği hesaplandıktan sonra; metodun impresizyonu ile ilgili olmak üzere amacına uygunluğu, uygun bir tıbbi hedef ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Bazı ölçülenler için tıbbi veya fizyolojik olarak geçerli bir analitik hedef olmayabilir. Karşılaştırma amaçlı kullanılan hedef, test sonucunun tıbbi uygulamasıyla ilişkili olmalıdır. Bu şekilde bir hedef belirleme için uluslararası kabul görmüş bir yaklaşım, ölçülenin birey içi biyolojik varyasyonuna dayanır[6].

İmpresizyon için, birey içi biyolojik varyasyona dayanan üç seviye analitik hedef vardır[6, 21]:

- Optimum:  $CV_A \leq 0.25 \times CV_I$
- İstenen:  $CV_A \leq 0.50 \times CV_I$
- Minimum:  $CV_A \leq 0.75 \times CV_I$

$CV_A$  = Analitik varyasyon: Uzun dönem impresizyon verilerinden elde edilir. Seçilen kontrol seviyeleri mümkünse tıbbi karar sınırına yakın olmalıdır. Eğer  $CV_A$  farklı seviyelerde belirgin farklılık gösterirse, her bir seviye için ayrı  $CV_A$  hesaplamak önemli olabilir.

$CV_I$  = Birey içi biyolojik varyasyon: İlgili analitin birey içi biyolojik varyasyonundan elde edilir (JO Westgard, biyolojik varyasyon veri tabanı).

İmpresizyon için tıbbi ve teknik açıdan en uygun hedef, minimum olarak belirlenmelidir.  $CV_I$  verisi mevcut olmayan veya günümüz teknolojisi ile ulaşılması mümkün olmayan hedefe sahip analitler için, DKK programlarındaki rölatif performans, referans aralığa oran veya tıbbi görüş gibi başka kriterler kullanılabilir[6].

Eğer test sonuçları, farklı bir metottan elde edilen referans değerler veya tıbbi karar değerleri kullanılarak yorumlanıyorsa; ölçüm belirsizliği hesaplamasında ve uygun bir analitik hedef seçiminde, bias göz önüne alınmalıdır[6].

Bias için de,  $CV_I$ 'ya dayanan üç seviye analitik hedef vardır[21]:

- Optimum:  $B_A = < 0.125(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$
- İstenen:  $B_A = < 0.250(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$
- Minimum:  $B_A = < 0.375(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

$B_A$  = Analitik bias hedefi,  $CV_I$  = Birey içi biyolojik varyasyon,  
 $CV_G$  = Bireyler arası biyolojik varyasyon

Bias için tıbbi ve teknik açıdan en uygun hedef, minimum olarak belirlenmelidir.  $CV_I/CV_G$  verisi mevcut olmayan veya günümüz teknolojisi ile ulaşılması mümkün olmayan hedefe sahip analitler için başka kriterler düşünülebilir[6].

Uluslararası bir otorite tarafından analitik bir hedefin önerildiği metotlar için, önerilen hedef minimum şart olarak kabul edilmelidir[6].

Bias ve imprecizyonun ikisinin birden performans kriterlerini karşılaması gereken metotlar için, her iki parametrenin uygun olarak birleştirilmesiyle total izin verilebilir hata ( $Te_a$ ) hesaplanır.  $Te_a$  için üç seviye analitik hedef belirlenebilir[6, 21]:

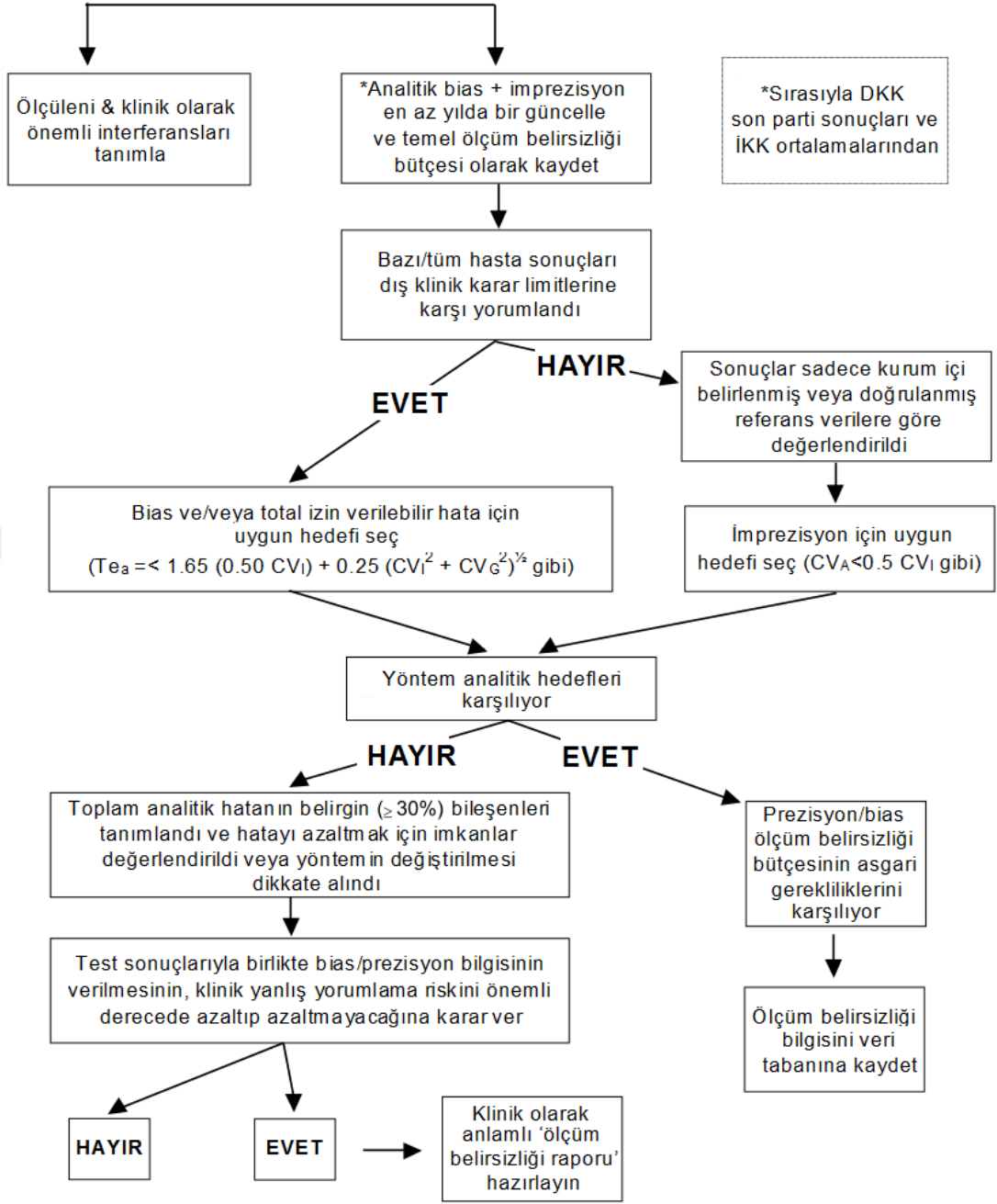
- Optimum:  $Te_a = < 1.65 (0.25 CV_I) + 0.125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

- İstenen:  $Te_a = < 1.65 (0.50 CV_I) + 0.250 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$
- Minimum:  $Te_a = < 1.65 (0.75 CV_I) + 0.375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

Klinisyenlere test sonucu ve belirsizlik değeri eğer mümkünse şu verilerle sunulmalıdır[6]:

- Ölçülen ve ölçüm birimi (analit ve ölçülen analitin özelliği; konsantrasyon mu, aktivite mi)
- Metodun prensibi
- Mevcutsa, bir uluslararası standarda göre izlenebilirliği (WHO veya IRP hormon preparatları gibi)
- Tanı amaçlı kullanımındaki sınırlamalar
- Tıbbi olarak önemli negatif ve pozitif interferanslar
- Belirtilen konsantrasyonda ve/veya kritik tıbbi karar limitlerindeki impresizyon
- Belirtilen konsantrasyonda ve/veya kritik tıbbi karar limitlerindeki  $Te_a$

Bazı spesifik yöntemler ve tıbbi uygulamalar için, test sonuçlarının belirsizlik değerleri ile birlikte verilmesi, tıbbi olarak yanlış yorumlama potansiyelini önemli oranda azaltabilir (örneğin; antikor spesifitesi, yakından ilişkili gruplarla çapraz reaksiyon veya tıbbi olarak önemli interferansların olduğu immünolojik yöntemler)[6]. AACB'ye göre ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesine ilişkin aşamalar aşağıdaki şekilde özet olarak sunulmuştur[6].



Şekil 2.5 Ölçüm belirsizliğinin bir laboratuvar metoduna uygulanması

#### 2.1.4.6. Valide Analitik Ölçümler (VAM) Projesi 3.2.1 - Ölçüm Belirsizliği Prensiplerinin Geliştirilmesi ve Harmonizasyonu

VAM (*Valid Analytical Measurement*) Projesi 3.2.1-Ölçüm belirsizliği prensiplerinin geliştirilmesi ve harmonizasyonu kapsamında, 2000 yılında 'Validasyon Verileriyle Belirsizliğin Değerlendirilmesi' adıyla bir protokol

hazırlanmıştır. Bu protokol, özellikle ölçüm belirsizliğinin belirsizlik kaynaklarının tanımlanması ve belirsizlik bileşenlerinin ölçülmesi/hesaplanması aşamalarına odaklanmış ve rutin validasyon çalışmalarından olan kesinlik, doğruluk (*trueness*) ve sağlamlık (*ruggedness*) çalışmaları sonucunda elde edilen verilerin, ölçüm belirsizliği hesaplamasında kullanımına ilişkin rehberlik sunmaktadır[22].

Ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında kullanılan aşamalar şunlardır[22]:

- Kesinlik çalışması
- Doğruluk çalışması
- Kesinlik ve doğruluk çalışmaları ile yeterince kapsanmayan diğer belirsizlik kaynaklarının belirlenmesi
- Diğer belirsizlik katkılarının değerlendirilmesi

Bir yöntemin belirsizliğinin hesaplanmasında hangi çalışmaların uygun olduğuna karar verirken dikkat edilecek kriter, kullanılacak validasyon çalışmalarının tüm metodu içermesi gerektiğidir[22].

Yöntemin kesinliği için gereken çalışmaların belirlenmesi, yöntemin kapsamına bağlıdır[22]:

1. Eğer yöntem, tek bir matriks tipinde, tek bir analit konsantrasyonunu kapsıyorsa; kesinlik çalışması, tek bir tipik örneğin tekrarlanan analizi ile yapılabilir. Örnek, minimum 10 kez çalışılmalıdır. Her analiz, örnek hazırlama basamaklarını da içerecek şekilde yöntemin eksiksiz bir uygulamasını kapsamalıdır. Yöntemin rutin çalışmasında farklı ayırıcılar ve kalibratörler kullanılıyorsa, farklı teknisyenler varsa; kesinlik çalışması bu koşulları içerecek şekilde farklı serilere yayılmalıdır[22].
2. Çoğu durumda bir metot, bir analitin bir dizi matriksteki bir dizi konsantrasyonunu belirler. Bu durumlarda kesinlik çalışması, bir dizi örnek içermelidir ve ayrı ayrı belirsizlik hesaplaması gerekir. Farklı matriks ve analit konsantrasyonuna ilişkin durumlar[22]:

- a. Tek analit konsantrasyonu, bir dizi örnek matrisi:** Her bir matris tipi için örnek hazırlanmalı ve her bir örnek en az 10 kez çalışılmalıdır. Eğer matris tipi çok fazla ise, pratik olması açısından her bir örnek için en az dört tekrar önerilmektedir.
- b. Tek bir örnek matrisi, bir dizi analit konsantrasyonu:** Kesinlik çalışması, metotta belirtilen tüm konsantrasyonları kapsayacak şekilde yapılmalıdır. Uygun analit konsantrasyonunu içeren örnekler yoksa en az üç konsantrasyonda (düşük, orta, yüksek) spiked örnekler hazırlanmalı ve her biri en az dört kez çalışılmalıdır.
- c. Bir dizi örnek matrisi, bir dizi analit konsantrasyonu:** Eğer matrisler benzer, konsantrasyonlar değişim gösteriyorsa; prezisyon çalışması b maddesindeki gibi; eğer tüm örnek matrisleri için konsantrasyon aralığı benzer ise, prezisyon çalışması a maddesindeki gibi uygulanabilir. Eğer analit konsantrasyonu metriksten matrikse büyük farklılıklar gösteriyorsa ilave çalışmalar gerekebilir. Metot, çok farklı örnek matrisleri ve analit konsantrasyonlarını kapsıyorsa, validasyon çalışmalarında deneyimli bir istatistik uzmanından, uygun çalışmaların tasarlanması konusunda yardım alınması tavsiye edilir.

Doğruluk çalışmasında, gözlenen değer ile beklenen değer oranlanır. Oran bire ne kadar yakın ise, metot için bias o kadar azdır. Doğruluk çalışması için, eğer varsa ve uygunsa, CRM'ler veya spiked örnekler ile geri kazanım çalışması yapılabilir. Geri kazanım ve geri kazanıma ilişkin belirsizliği değerlendirmek için gerekli deneysel çalışmalar, yöntemin kapsamına bağlı olacaktır[22].

Kesinlik ve doğruluk çalışmaları dışında kalan belirsizlik kaynakları, kalibrasyon sertifikaları ve üretici firma spesifikasyonları, literatürde

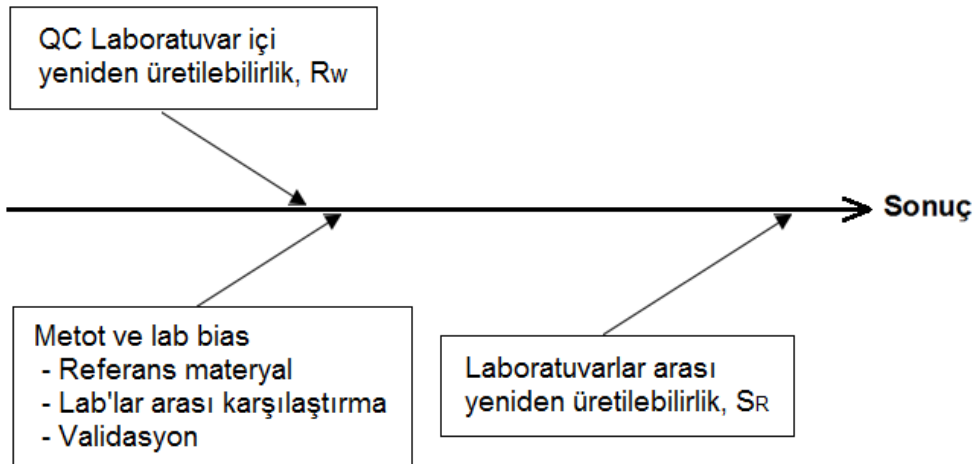
yayınlanan veriler ve özel olarak tasarlanmış deneysel çalışmalardan (sağlamlık çalışmaları gibi) elde edilebilecek veriler ile değerlendirilebilir[22].

#### 2.1.4.7. NORDtest - Çevre Laboratuvarlarında Ölçüm Belirsizliği Hesaplama Rehberi

Bu rehber İskandinav ülkelerindeki çevre laboratuvarlarında, rutin ölçümler için ölçüm belirsizliği kavramının uygulanmasına destek vermek amacıyla hazırlanmıştır. Aynı zamanda Avrupa Akreditasyon Rehberi [*European Accreditation (EA) Guideline*], Eurolab Teknik Raporu 1 (*Eurolab Technical Report No. 1*) ve ISO/DTS 21748 uyarınca, ağırlıklı olarak mevcut kalite kontrol ve validasyon verilerine dayanan, pratik, anlaşılabilir ve genel bir ölçüm belirsizliği hesaplaması sağlamaktır[23].

Rehberde sunulan pratik örnekler, çevre laboratuvarları uygulamalarından alınmış olsa da bu yaklaşım çok genel ve biyokimya alanında bulunan çoğu test laboratuvarı için geçerlidir[23].

Şekil 2.6'da laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik ( $R_w$ ) ile metot ve laboratuvar bias'ının kombine edildiği ölçüm belirsizliği modeli balık kılıçlı diyagramında görülmektedir. Alternatif olarak ISO 21748 uyarınca, kombine standart belirsizliğin direkt olarak laboratuvarlar arası yeniden üretilebilirlik ( $S_R$ ) ile hesaplanabileceği de diyagramda gösterilmiştir[23].



Şekil 2.6 NORDtest'e göre ölçüm belirsizliği modeli

$R_w$ 'ye ilişkin ölçüm belirsizliği [ $u(R_w)$ ]; hesaplamalarında;

- Tüm analitik süreci kapsayan stabil ve numunelerle benzer matrikse sahip kontrol örnekleri söz konusuysa; normal olarak biri düşük, diğeri yüksek konsantrasyonda kontrol örnekleri
- Tüm analitik süreci kapsamayan kontrol örnekleri söz konusuysa; kontrol örneklerinin yanı sıra değişen konsantrasyonlardaki gerçek numunelerin duplike analizleri
- Stabil olmayan kontrol örnekleri söz konusuysa; gerçek numunelerin duplike analizi

kullanılabilir[23].

Laboratuvarda bazı sistematik belirsizlik bileşenlerinin (reaktif değişimleri, re-kalibrasyonlar, farklı stok solüsyonları gibi) uzun dönem etkilerinin de değerlendirilebilmesi için, yeniden üretilebilirlik çalışmasında en az 50 sonucun olması ve yaklaşık bir yıllık zamanı kapsamaları önemlidir; fakat gereksinimler yöntemden yöntem farklılık gösterebilir[23].

Metot ve laboratuvara ait bias hesaplamasında;

- CRM, en az farklı beş günde analizi yapılarak
- En az altı dönemi içeren DKK verileri
- Geri kazanım çalışmaları

kullanılabilir[23].

GUM'a göre, bias istatistiksel olarak önemli ve CRM gibi güvenilir bir veriye dayanıyorsa; ilgili ölçüm sonucu bias'a göre düzeltilmelidir[2]. Ancak bias sıfır bile olsa, hesaplanmalı ve bir belirsizlik bileşeni olarak ele alınmalıdır[23].

$S_R$ , ilgili yöntem standart yöntem ile uyumlu çalışıyorsa (bias'ın kontrolü ve tekrarlanabilirliğin verifikasyonu ile), doğrudan standart yöntemin verisi olarak veya laboratuvarlar arası karşılaştırma ile elde edilebilir. Her iki durumda da  $S_R$  direkt olarak  $u_c$  olarak kabul edilir ( $S_R = u_c$ ). Ancak bu yaklaşım ölçüm belirsizliğinin, laboratuvarın kalitesine bağlı olarak yanlış

yüksek ya da örneğin homojen olmaması veya matris varyasyonları nedeniyle yanlış düşük değerlendirilmesine yol açabilir[23].

### **2.1.5. Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması**

Ölçüm belirsizliği iki farklı yaklaşımla hesaplanabilir[17, 24]:

- 1. Aşağıdan yukarıya yaklaşımı:** GUM yaklaşımı olarak da adlandırılır. Her bir potansiyel belirsizlik kaynağı tanımlanır ve büyüklüğü belirlenir.
- 2. Yukarıdan aşağıya yaklaşımı:** NORDtest rehberi esas alındığı için, NORDtest yaklaşımı olarak da adlandırılabilir. Metod validasyonu, laboratuvar içi (İKK gibi) ve laboratuvarlar arası veriler (DKK gibi) gibi mevcut laboratuvar test performans bilgilerinin kullanıldığı yaklaşımdır. Bu yaklaşımda, kullanılan kontrol materyallerinin, hasta numunelerine benzer şekilde davrandığı kabul edilmektedir.

Diğer yaklaşımlar, aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya yaklaşımlarının çeşitli kombinasyonlarını ve/veya modifikasyonlarını içerir. Her iki yaklaşımda da bias ayrıca değerlendirilmelidir ve bias'a ilişkin belirsizlik, diğer belirsizlik kaynaklarına oranla büyüklüğüne bağlı olarak  $u_c$ 'ye eklenir[24].

#### **2.1.5.1. Aşağıdan Yukarıya Yaklaşımı:**

Aşağıdan yukarıya yaklaşımıyla ölçüm belirsizliği hesaplamasında, sırasıyla şu aşamalar yerine getirilmelidir[17]:

1. Ölçülen büyüklüğün tanımlanması
2. Ölçümün modellenmesi
3. Belirsizlik kaynaklarının ortaya konulması
4. Standart belirsizliklerin hesaplanması
5. Kombine standart belirsizlik ( $u_c$ )'in hesaplanması
6. Genişletilmiş belirsizlik (U)'in hesaplanması

### 2.1.5.1.1. Ölçülen Büyüklüğün Tanımlanması

Ölçülen tanımlanırken; ölçülenin ne olduğu, ilgili metabolitlerin etkisi, benzer kimyasal moleküller ile çapraz reaksiyon olup olmayacağı ve klinik yorumu etkileyip etkilemeyeceği, analitik prensip, ölçüm birimi ve yöntemin tanısasal kısıtlılıkları açıkça belirtilmelidir[6].

Ölçülen ve analit kavramları birbirinden farklı kavramlardır. Örneğin; insan serumunda ALP ölçülürken, asıl ölçülen nicelik ALP'nin katalitik aktivitesidir. Bu nedenle ALP analit iken; serumdaki ALP'nin katalitik aktivitesinin miktarı, ölçülendir[24].

Ölçülenin tanımlanması aynı zamanda ölçüm prosedürü ve ölçümün modellenmesi için de temel oluşturmaktadır[17].

### 2.1.5.1.2. Ölçümün Modellenmesi

Modelleme, ölçülen (Y) ile ölçülenin bağlı olduğu girdiler ( $X_1, X_2, \dots, X_N$ ) arasındaki matematiksel ilişkinin ifade edilmesidir[2]:

$$Y=f(X_1, X_2, \dots, X_N) \text{ gibi}$$

Örneğin; belli bir  $t_0$  sıcaklığında direnci  $R_0$  olan ve direnç değeri sıcaklığa bağlı olarak  $\alpha$  katsayısıyla lineer değişen direncin iki ucuna potansiyel farkı V uygulandığında, t sıcaklığında direnç üzerindeki P gücü; V,  $R_0$ ,  $\alpha$  ve t değerleri kullanılarak şu şekilde ifade edilir[1]:

$$P=f(V, R_0, \alpha, t) \rightarrow V^2/R_0[1+\alpha(t-t_0)]$$

Eğer P farklı bir yöntemle ölçülürse, ilgili yönteme uygun bir eşitlikle modellenmesi gerekir[1].

Modeldeki girdiler arasındaki ilişki,  $u_c$  hesaplamasında, girdilerin belirsizliklerinin hangi kural veya kurallar ile birleştirileceğini belirleyecektir[24].

Denklemdaki girdilerin değerleri ( $x_1, x_2, \dots, x_N$ ) ya direkt ölçülen niceliklerdir ya da direkt ölçülen niceliklerden hesaplanarak elde edilir[2, 17].

Y için kestirilen y değeri,  $X_1, X_2, \dots, X_N$  için kestirilen  $x_1, x_2, \dots, x_N$  değerleri kullanılarak bulunur[1]:

$$y=f(x_1, x_2, \dots, x_N)$$

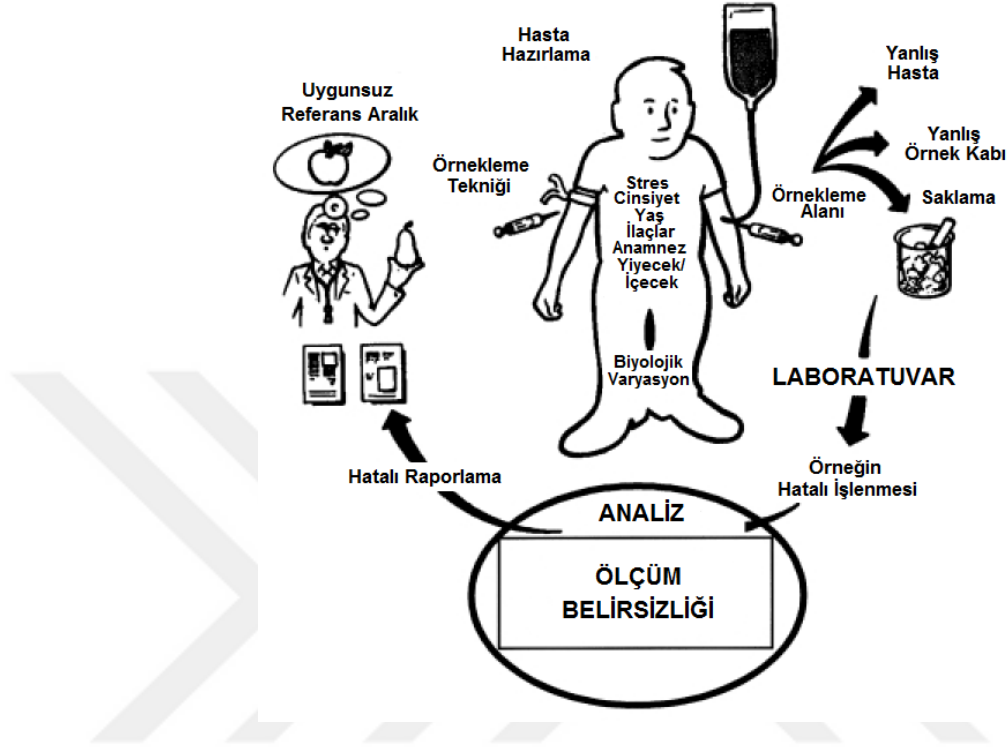
### 2.1.5.1.3. Belirsizlik Kaynaklarının Ortaya Konulması

Denklemden yer alan tüm girdilerden kaynaklanan belirsizlikler tespit edilmelidir[24].

EURACHEM/CITAC CG4 rehberine göre; belirsizliğin tipik kaynakları şunlardır[18]:

- **Örnekleme:** Örneğin alındığı yer, özel bir prosedürün olması, farklı örnekler arasındaki rastgele varyasyonlar, örnekleme prosedüründeki hata
- **Saklama koşulları:** Analiz öncesi örnek saklanıyorsa, saklama koşulları ve süresi
- **Kullanılan cihazın etkisi:** Kalibrasyondaki doğruluk sınırları, sıcaklık kontrolü, taşıma (*carry over*) etkisi olan bir otomatik analizör kullanılıyorsa
- **Reaktif saflığı:** Ana materyal ölçülmüş olsa bile, volümetrik bir solüsyonun konsantrasyonu tam olarak bilinemez; çünkü ölçüm prosedürüne ilişkin bazı belirsizlikler kalabilir. Birçok organik boyar maddesi, %100 saf değildir, izomer ve inorganik tuzlar içerebilir.
- **Ölçüm koşulları:** Sıcaklık, nem gibi...
- **Örnek etkisi:** Kompleks bir matristen ölçülenin geri kazanımı veya cihazın cevabı, matris kompozisyonundan etkilenir.
- **Hesaplama etkileri:** Kalibrasyon modelinin seçimi
- **Kör düzeltmesi:** Özellikle eser element analizinde önemli.
- **Teknisyen etkileri:** Teknisyen tarafından bir sayaç veya skaladan sürekli yüksek veya düşük okuma
- **Rastlantısal etkiler:** Tüm aşamalarda belirsizliğe katkıda bulunur.

Test sonuçlarını etkileyebilecek birçok hastalık dışı pre-analitik ve post-analitik etkiler söz konusu olabilir. Bu nedenle belirsizlik kaynağı olarak ele alınmaları gerekebilir (Şekil 2.7)[25, 26].



Şekil 2.7 İstem-analiz-raporlama döngüsündeki başlıca belirsizlik kaynakları

#### 2.1.5.1.4. Standart Belirsizliğin Hesaplanması

Her bir girdiye ( $x_1, x_2, \dots, x_N$ ) ilişkin hesaplanan SD, ilgili girdinin standart belirsizliği [ $u(x_1), u(x_2), \dots, u(x_N)$ ] olarak adlandırılır[2].

$$s(x_1)=u(x_1) \quad s(x_2)=u(x_2) \text{ vs.}$$

SD'nin, ortalamaya bölünmesi ile rölatif standart sapma (RSD) elde edilir. Bu standart belirsizlik birimsizdir ve rölatif standart belirsizlik (RSB) olarak tanımlanır[18].

$$s_x/X_{\text{ort}}=u_x/X_{\text{ort}}=\text{RSB}=\text{CV} \quad (1)$$

Münferit her değer gibi, bu değerlerden hesaplanan ortalama da random bir değerdir ve bu ortalama değerinin de SD'si hesaplanabilir. Bu durumda standart belirsizlik; ortalamasının standart sapmasının, ölçüm

sayısının kareköküne oranına eşittir ve bu standart hata olarak ifade edilir[17].

$$u_x = s_x / \sqrt{n} \quad (2)$$

Ölçüleni etkileyen her girdiye ilişkin belirsizlik bilgisi; laboratuvar içi çalışmalardan (metot validasyonu, İKK), cihaz üreticilerinden (spesifikasyonlar ve test sonuçları), sertifikalardan (kalibratör ve reaktifler için) ve literatürden (biyolojik varyasyon) sağlanabilir[24].

Belirsizlik bileşenleri, sayısal değerinin hesaplanma şekline göre iki gruba ayrılır[4, 27]:

- **Tip A Belirsizlik:** Bir seri gözlemin istatistiksel yöntemler aracılığıyla değerlendirildiği belirsizlik grubudur. Tekrarlanan ölçümlerden elde edilen bir dizi sonuç, rastlantısal hata sebebi ile birbirinden az da olsa farklılık gösterir. Tip A belirsizlikler, normal dağılım ile ifade edilirler.
- **Tip B Belirsizlik:** Ölçüm belirsizliğinin istatistiksel yöntem dışında bir yolla değerlendirildiği belirsizlik grubudur. Belirsizlik bilgisine, daha önce yapılmış ölçüm verilerinden, ilgili malzeme ve cihazların işleyişi ve özellikleriyle ilgili deneyimlerden, üretici spesifikasyonlarından, kalibrasyon sertifikalarından, kitaplardan edinilen referans verilerden elde edilebilir.

$u_c$  hesaplanırken, istatistiksel olmayan tip B belirsizlik bileşenlerini, istatistiksel olan tip A belirsizlik bileşenleriyle birleştirmek için; tip B belirsizlik bileşenleri, istatistiksel belirsizlik bileşenleriymiş gibi davranılır. Bu amaçla, istatistiksel olmayan belirsizlik bileşenleri için olasılık dağılım fonksiyonları ve her bir dağılım tipine ilişkin standart belirsizliği hesaplamak için formüller geliştirilmiştir[4].

En çok karşılaşılan dağılım tipleri ve standart belirsizlik formülleri[4, 24]:

- a. **Normal Dağılım:** En yaygın ve en önemli sürekli olasılık dağılımıdır. İki parametre ile gösterilir: Dağılımın merkezini gösteren ortalama ve dağılımın genişliğini belirleyen SD'dir

(Şekil 2.8). Bu dağılım formunda, tip B belirsizlik bileşeni şu şekilde standart belirsizliğe çevrilir:

Örneğin, bir sertifikada veya referansta, bir niceliğin sonucu  $x_i \pm a$  şeklinde verilmiş olsun.  $x_i$ , niceliğin değeri;  $a$  ise belli bir güven aralığında veya bir  $k$  faktörü ile çarpılarak verilmiş belirsizlik değeridir. Standart belirsizlik değerinin hesaplanması:

1.  $a$ , belli bir güven aralığında verilmişse;

$$u_x = a/t \quad (3)$$

$t$  değeri,  $t$  tablosundaki değeridir. Örneğin %95 güven aralığı için yeterli serbestlik derecesinin olduğu varsayılırsa,  $t$  değeri 1.96'dır.

2. Sertifika veya referans sahibi tarafından  $k$  faktörü belirtilmişse;

$$u_x = a/k \quad (4)$$

**b. Dikdörtgen Dağılım:** B tipi belirsizlikler için diğer yaygın bir dağılım formudur. Ne zaman ki asıl dağılım formu bilinmiyorsa; dikdörtgen dağılım, varsayılan dağılımdır (Şekil 2.9). Bu durumda standart belirsizlik,  $x_i \pm a$  şeklinde sonucu verilen bir nicelik için,  $a/\sqrt{3}$ 'tür.

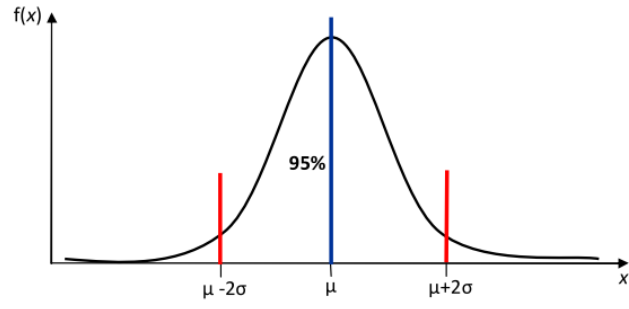
$$u_x = a/\sqrt{3} \quad (5)$$

**c. Üçgen Dağılım:** Değerlerin uç noktalara kıyasla ortalamaya yakın olma olasılığının daha yüksek olduğu dağılım formudur (Şekil 2.10). Standart belirsizlik,  $x_i \pm a$  şeklinde sonucu verilen bir nicelik için,  $a/\sqrt{6}$ 'dir.

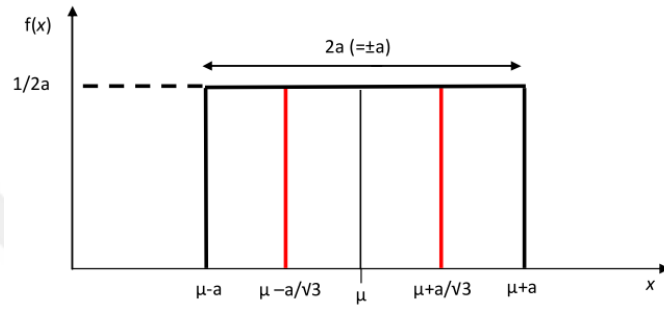
$$u_x = a/\sqrt{6} \quad (6)$$

**d. U Dağılımı:** Bir ölçülene ait en olası değer, belirtilen sınırlarda veya yakınında olduğu durumlarda geçerli bir dağılım formudur (Şekil 2.11). Örneğin oda sıcaklığı, termostatta ayarlanan noktadan maksimum izin verilen sapmaya yakın olma eğilimindedir. Standart belirsizlik,  $x_i \pm a$  şeklinde sonucu verilen bir nicelik için,  $a/\sqrt{2}$ 'dir.

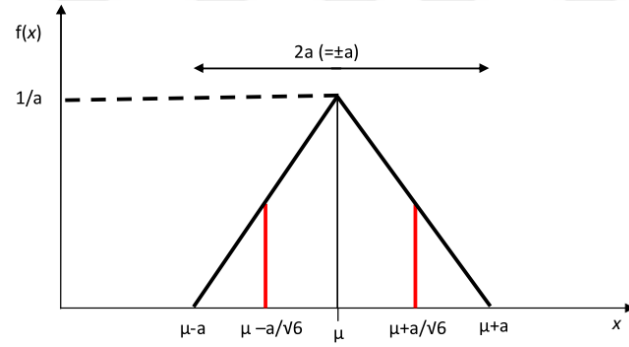
$$u_x = a/\sqrt{2} \quad (7)$$



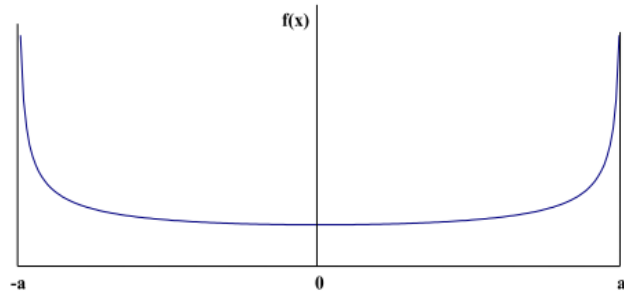
**Şekil 2.8** Normal dağılım



**Şekil 2.9** Dikdörtgen dağılım



**Şekil 2.10** Üçgen dağılım



**Şekil 2.11** U dağılımı

### 2.1.5.1.5. Kombine Standart Belirsizlik ( $u_c$ )'in Hesaplanması

$u_c$ , belirsizliğin yayılması kanununa göre hesaplanır[2].

Bu kanuna göre, bir sonucun  $u_c(y)$  ile[2];

- Birbirinden bağımsız girdiler arasındaki ilişki:

$$u_c^2(y) = \sum_{i=1}^N \left( \frac{\partial f}{\partial x_i} \right)^2 u^2(x_i) \quad (8)$$

- Birbirine bağımlı girdiler ( $x_i, x_j$ ) arasındaki ilişki:

$$u_c^2(y) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{\partial f}{\partial x_i} \frac{\partial f}{\partial x_j} u(x_i, x_j) \quad (9)$$

$f$ , ölçülen ( $Y$ )'in sonucu olan  $y$ 'nin  $x_i$ 'ye (2. formülde  $x_i$  ve  $x_j$ 'ye göre) göre hesaplanmasını ifade etmektedir[24].

$u(x_i)$  ve  $u(x_j)$ , her bir belirsizlik bileşeni için standart belirsizliği ifade etmektedir[24].

Formüldeki kısmi türevler  $\partial f/\partial x_i$  ve  $\partial f/\partial x_j$  sensitivite katsayısı olarak adlandırılmaktadır. Sensitivite katsayıları,  $y$ 'nin,  $x_i$ 'ye bağlı olarak nasıl değiştiğini ifade eder. Mümkün oldukça, her bir belirsizlik bileşeni için sensitivite katsayısı hesaplanır ve  $u_c$  hesaplamasına dahil edilir[24].

Alternatif olarak pratik olması açısından  $u_c$ , aşağıdaki basit kurallar ile hesaplanabilir[24]:

- **Kural 1:** Sadece toplama ve çıkarma işlemlerini içeren modeller için, örneğin  $y=(a+b+c+\dots)$  veya  $y=(a+b)-(c+d)$ ,  $u_c(y)$ :

$$u_c[y(a,b,c,\dots)] = \sqrt{u(a)^2 + u(b)^2 + u(c)^2 \dots} \quad (10)$$

- **Kural 2:** Sadece çarpma ve bölme işlemlerini içeren modeller için, örneğin  $y=(a \times b \times c \dots)$  veya  $y=a/(b \times c \dots)$ ,  $u_c(y)$ :

$$u_c(y) = y \times \sqrt{(u(a)/a)^2 + (u(b)/b)^2 + (u(c)/c)^2 \dots} \quad (11)$$

$u(a)/a$  ve diğeri, RSB'dir. Formül, RSB ile yazılırsa;

$$u_c(y) = y \times \sqrt{(RSB_a)^2 + (RSB_b)^2 + (RSB_c)^2 \dots} \quad (12)$$

Bazı durumlarda, bu kurallar sırayla uygulanarak  $u_c(y)$  bulunur. Örneğin  $y = a + (b/c)$  ise, önce  $c$  ve  $b$ 'den gelen belirsizlikler birleştirilir (kural 2); sonra bu belirsizlik,  $a$ 'dan gelen belirsizlik ile birleştirilir (kural 1)[18].

#### 2.1.5.1.6. Genişletilmiş Belirsizlik (U)'in Hesaplanması

$u_c(y)$ , evrensel olarak ölçümlerdeki belirsizliği tanımlamasına rağmen; bu değer ölçülen büyüklüğün dağılımını gösterdiğinde, güvenilirlik düzeyi sadece %68.27'dir. Pratikte ise, daha yüksek güvenilirlik düzeylerine gereksinim vardır. Bu durumlarda ölçümlerdeki belirsizliği ifade etmek için genişletilmiş belirsizlik kavramı kullanılır[1].

$U$ ,  $u_c(y)$ 'nin bir  $k$  faktörü ile çarpılmasıyla elde edilir[2].

$$U = k \times u_c(y) \quad (13)$$

Bu durumda ölçüm sonucu,  $Y = y \pm U$  olarak verilebilir ve  $Y$ 'nin en uygun değerinin daha yüksek bir güvenilirlik düzeyiyle  $y - U$  ile  $y + U$  aralığında bulunduğu söylenilebilir[1]:

$$y - U \leq Y \leq y + U$$

" $k$ " faktörü seçilirken dikkate alınması gereken konular; gerekli güven aralığı, temel dağılımlara ilişkin bilgi ve rastlantısal etkileri hesaplamak için kullanılan değerlerin bilgisidir[18].

$k=1$ , yaklaşık %68;  $k=2$ , yaklaşık %95;  $k=3$  ise yaklaşık %99'luk bir güven aralığı sağlar. Kalibrasyon ve test raporlarında sıklıkla  $k=2$  kullanılmaktadır. Bu değer, belirsizlik bütçesine tip B belirsizlik bileşenleri hakimse veya tip A belirsizlik bileşenleri 30 veya daha fazla tekrarlayan ölçümlerle belirlenmişse uygundur[4].

Tip A belirsizliğin hâkim olduğu ve serbestlik derecesinin 30'dan düşük olduğu durumlarda,  $k$  faktörü için daha büyük bir değer gerekir. Uygun  $k$  değeri, student t-dağılımına ve ölçümün serbestlik derecesine bağlıdır[4].

### 2.1.5.2. Yukarıdan Aşağıya Yaklaşımı

Yukarıdan aşağıya yaklaşımıyla ölçüm belirsizliği hesaplamasında, sırasıyla şu aşamalar yerine getirilmelidir[17]:

1. Ölçülen büyüklüğün tanımlanması
2. Belirsizliğin laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik ( $R_w$ ) bileşeninin hesaplanması [ $u(R_w)$ ]
3. Belirsizliğin bias bileşeninin hesaplanması [ $u(\text{bias})$ ]
4. Kombine standart belirsizlik ( $u_c$ )'in hesaplanması
5. Genişletilmiş belirsizlik ( $U$ )'in hesaplanması

#### 2.1.5.2.1. Ölçülen Büyüklüğün Tanımlanması

Ölçülen büyüklüğün tanımlanmasında aşağıdan yukarıya yaklaşımı için bahsedilen özellikler, yukarıdan aşağıya yaklaşımı için de geçerlidir.

#### 2.1.5.2.2. Belirsizliğin Laboratuvar İçi Yeniden Üretilirlik ( $R_w$ ) Bileşeninin Hesaplanması [ $u(R_w)$ ]

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (intermediate prezisyon) bileşeni; uzun dönemde (birkaç ay, tercihen bir yıl), rastlantısal tüm belirsizlik kaynaklarını hesaba katmaktadır. Böylece bir gün içinde sistematik olan bazı belirsizlik kaynakları, uzun dönem içinde rastlantısal olacaktır[17].

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik ( $R_w$ ) çalışmasının ideal olanı; aynı örnek (matriks, konsantrasyon, homojenite), aynı laboratuvar, aynı ölçüm prosedürü, farklı günler (tercihen bir yıllık), farklı operatörler ve farklı reaktif serilerini kapsayacak şekilde olanıdır[17].

Aynı kontrol örneği ile yapılan çalışma sonucunda elde edilen verilerin SD'si ( $s_{Rw}$ ), belirsizliğin  $R_w$  bileşenini verir[17]:

$$u(R_w) = s_{Rw} \quad (14)$$

Eğer tekrarlanabilirlik çalışmasını aynı kontrol örneğiyle yapmak mümkün değilse; uzun dönem prezisyon, toplanmış (*pooled*) SD ile

hesaplanabilir. Toplanmış SD; hem tekrarlanabilirlik hem de laboratuvar içi yeniden üretilebilirliği hesaplamak için kullanılabilir[17].

Her biri tekrarlanarak ölçülen farklı kontrol örnekleri ile yapılan çalışmada, toplanmış SD için genel formül[17]:

$$S_{\text{pooled}} = \sqrt{\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2 + \dots + (n_k - 1)s_k^2}{n_1 + n_2 + \dots + n_k - k}} \quad (15)$$

k, çalışılan örnek sayısı;  $s_1, s_2, \dots$  her bir örneğin SD'si;  $n_1, n_2, \dots$  her bir örnekle yapılan ölçüm sayısıdır.

Her bir örnek ile yapılan ölçüm sayısı aynı ise[17];

$$S_{\text{pooled}} = \sqrt{\frac{s_1^2 + s_2^2 + \dots + s_k^2}{k}} \quad (16)$$

Bu durumda;  $s_{R_w} = S_{\text{pooled}} = u(R_w)$ 'dir.

Belirsizliğin, mutlak bir değer yani ölçülen nicelik ile aynı birimde SD olarak mı ya da rölatif bir değer yani ölçülen niceliğin değerine oranla CV olarak mı ifade edileceği kararlaştırılmalıdır. Deteksiyon limitine yakın düşük konsantrasyonlarda, standart belirsizliğin kullanımı; orta ve daha yüksek konsantrasyonlarda ise rölatif belirsizliğin kullanımı önerilmektedir[17].

%CV değerleri kullanılarak ortalamaya oranlı yani birimsiz olarak  $u(R_w)$  şu şekilde hesaplanabilir[5]:

$$R_w = \sqrt{\%CV_1^2 + \%CV_2^2 + \%CV_3^2 \dots + \%CV_n^2} / n \quad (17)$$

$\%CV_1, \%CV_2, \dots$  her bir iç kalite kontrol materyalinden elde edilen varyasyon katsayısı; n, toplamda kullanılan kontrol sayısıdır.

Belirsizliğin  $R_w$  bileşenini standart belirsizliğe [ $u(R_w)$ ] çevirmek için;  $R_w$  değeri, k faktörüne bölünür. %95'lik güven aralığı için k faktörü 2 alınır[5]:

$$u(R_w) = R_w / 2 \quad (18)$$

### 2.1.5.2.3. Belirsizliğin Bias Bileşeninin Hesaplanması [u(bias)]

Belirsizliğin bias bileşeni; aynı numunelerin referans yöntem ile tekrarlanan analizi, CRM'lerin tekrarlanan analizi, tekrarlanan laboratuvarlar arası karşılaştırmalı ölçümler ve tekrarlanan geri kazanım çalışmalarından hesaplanabilir[17].

Tıbbi laboratuvarlar için en uygun ve hesaplaması en kolay yöntem, ilgili analite ait DKK verileriyle yapılan hesaplamadır. Geçmişe yönelik varsa üç yıla ait veriler ya da en az bir yıllık DKK verileri, bias bileşenine ilişkin belirsizlik hesaplamasında yeterli olacaktır[5].

$$u(\text{bias}) = \sqrt{\text{RMS}_{\text{bias}}^2 + u(\text{Cref})^2} \quad (19)$$

$\text{RMS}_{\text{bias}}$ , ortalama bias'ı ifade eder. Şu şekilde hesaplanır[23]:

$$\text{RMS}_{\text{bias}} = \sqrt{\sum (\text{bias}_i)^2 / n} \quad (20)$$

n, gerçekleştirilen bias belirlemelerinin sayısını; her bir  $\text{bias}_i$ , ayrı ayrı belirlenen bias sonucunu ifade etmektedir ve şu şekilde hesaplanır[17]:

$$\text{bias}_i = \text{Clab}_i - \text{Cref}_i \quad (21)$$

$\text{Clab}_i$ , laboratuvarın ilgili referans arcılığıyla (referans olarak DKK kullanılmışsa, laboratuvarın DKK programı aracılığıyla gönderilen materyalleri çalışarak spesifik bir analit için elde ettiği sonuçların her biri) elde ettiği ortalama sonucu;  $\text{Cref}_i$  ise, ilgili referansın değerini (referans olarak DKK kullanılmışsa, laboratuvarın peer grup ortalaması) ifade eder[17].

$u(\text{Cref})$ , ilgili referans ile elde edilen referans değerlerin ortalama standart belirsizliğidir ve şu şekilde hesaplanır[17]:

$$u(\text{Cref}) = \sqrt{\sum u(\text{Cref}_i)^2 / n} \quad (22)$$

Burada  $u(\text{Cref}_i)$ , referans materyal analizinden elde edilen bireysel ölçüm sonucunun standart belirsizliğidir. CRM analizi, geri kazanım çalışması veya referans bir yöntem ile yapılan analiz sonucu,  $u(\text{Cref}_i)$  makul bir şekilde bulunabilir. Ancak katılımcıların ortalama değerinin referans değer olarak kullanıldığı laboratuvarlar arası karşılaştırmalarda, referans değere ilişkin

güvenilir bir belirsizlik bulunamaz. Bu durumda en iyi hesaplama, uç değerlerin çıkarılmasından sonra ortalamanın standart sapması olacaktır[17]:

$$u(Cref_i) = s_i / \sqrt{n_i} \quad (23)$$

$s_i$ , uç değerlerin çıkarılmasından sonra katılımcıların karşılaştırmada kullanılan bireysel SD değeridir.  $n_i$  ise, hesaplama katılan katılımcı sayısıdır.

Bias'ı belirlemek için tek bir CRM kullanıldığında,  $u(bias)$  şu şekilde hesaplanmaktadır[17]:

$$u(bias) = \sqrt{RMS_{bias}^2 + s_{bias}^2/n + u(Cref)^2} \quad (24)$$

$s_{bias}$ , elde edilen bias değerlerinin standart sapması;  $n$  ise toplamda belirlenen bias değerlerinin sayısını ifade etmektedir.

#### 2.1.5.2.4. Kombine Standart Belirsizlik ( $u_c$ )'in Hesaplanması

$u(bias)$ 'ın, impresizyon çalışmasından elde edilen  $u(R_w)$ 'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme için objektif olarak student t-testi kullanılabilir veya sübjektif bir yaklaşımla, örneğin " $u(bias) < \%10u(R_w)$  ise,  $u(bias)$ 'ı ihmal et." denilebilir[24].

Bias'ın anlamlılığı, %95 güven aralığında tek yönlü student t-testi ile değerlendirilebilir.  $t$  değeri, şu şekilde hesaplanır[24]:

$$t = bias / u(bias) \quad (25)$$

Hesaplanan  $t$  değeri, %95'lik kritik  $t$  değeri ile kıyaslanabilir ve eğer  $t > t_{kritik}$  ise, "bias anlamlı değildir." diyen yokluk hipotezi reddedilir[24].

$u_c$  hesaplanırken[24]:

1. Ölçüm prosedürü bias için düzeltilmemiş veya  $u(bias) < \%10u(R_w)$  ise bias ihmal edilir veya bias değerlendirilmemiş ise;

$$u_c = u(R_w) \quad (26)$$

2.  $u(bias)$ ,  $u(R_w)$ 'ye göre istatistiksel olarak anlamlı bulunduysa;

$$u_c = \sqrt{u(bias)^2 + u(R_w)^2} \quad (27)$$

### 2.1.5.2.5. Genişletilmiş Belirsizlik (U)'in Hesaplanması

Aşağıdan yukarıya yaklaşımında olduğu gibi, yukarıdan aşağıya yaklaşımında da U,  $u_c$ 'nin bir k faktörü ile çarpılmasıyla hesaplanır:

$$U = u_c \times k.$$

### 2.1.6. Ölçüm Belirsizliğinin Raporlanması

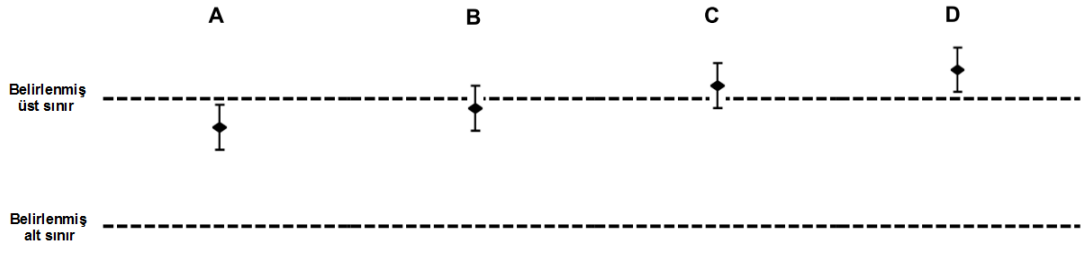
Bir ölçüm sonucu raporunda, asgari olarak bulunması gerekenler[4]:

1. Ölçülenin nasıl tanımlandığının, birim veya yüzde olarak açıklaması
2. Ölçüm sonucunun  $y \pm U$  şeklinde ve y ve U'nun birimleriyle verilmesi
3. U hesaplanırken kullanılan k değerinin verilmesi
4.  $y \pm U$  aralığına ilişkin yaklaşık güven aralığının verilmesi

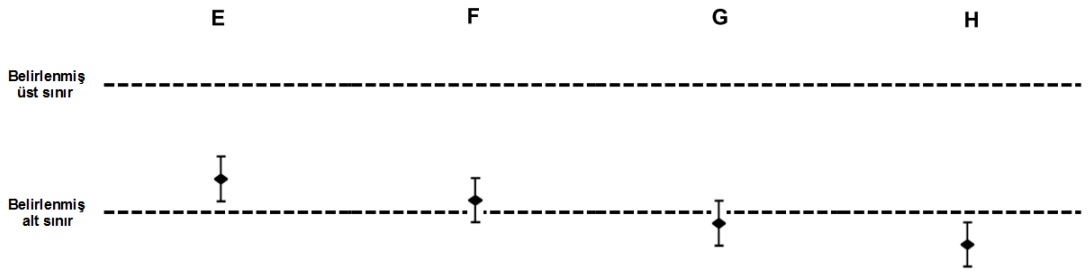
Belirsizlikler,  $\pm$  şeklinde her iki yöne doğru ya ölçülenin biriminde ya da ölçülenin belli bir yüzdesi olarak ifade edilebilirler[1].

Raporlanan belirsizlik değerindeki rakamların sayısı her zaman pratik ölçüm kapasitesini yansıtmalıdır. Ölçüm işlemleri göz önüne alınacak olursa, ondalık kısmında iki anlamlı rakam vermek genel olarak yeterlidir. Belirsizlikler, ilgili ölçülen gözetilmek üzere uygun rakama yuvarlanarak verilmelidir. Gerektiğinden az rakamla raporlama yapılması, belirsizlik doğurma ve önemli farklılıkları gizleme tehlikesi taşır. Gerektiğinden fazla yuvarlama yapılması ise transkripsiyon hatalarına neden olabilir[1, 28].

Laboratuvarın raporladığı sonuç, çoğunlukla bir limit değerle karşılaştırılarak karar verilir. Sonucun belirsizlik olmadan raporlanmasında karar vermek kolaydır. Limitin maksimum veya minimum olarak verilmesine göre, sonuç uygun veya uygun değil kararı verilebilir. Sonuç belirsizlikle birlikte verildiğinde, karar vermek daha zordur. Bu durumda sonucun değerlendirilmesinde aşağıdaki durumlar ile karşılaşılabilir[20, 29]:



**Şekil 2.12** Sonuçların üst sınıra yakın olduğu durumlarda uyumluluğun değerlendirilmesi



**Şekil 2.13** Sonuçların alt sınıra yakın olduğu durumlarda uyumluluğun değerlendirilmesi

- Şekil 2.12’de A durumunda ve Şekil 2.13’te E durumunda, ölçülen sonuç belirsizlik intervaliyle dahi belirlenmiş sınırlar içindedir. Dolayısıyla sonuç spesifikasyonla uyumludur denilebilir.
- Şekil 2.12’de B ve C durumlarında ve Şekil 2.13’te F ve G durumlarında, ölçülen sonuç belirsizlik intervaliyle belirlenmiş sınırları geçmektedir. Dolayısıyla %95 güven aralığında sonuç spesifikasyonla uyumludur veya uyumsuzdur denilemez.
- Şekil 2.12’de D durumunda ve Şekil 2.13’te H durumunda, ölçülen sonuç belirsizlik intervaliyle dahi belirlenmiş sınırların dışındadır. Dolayısıyla sonuç spesifikasyonla uyumsuzdur denilebilir.

### 2.1.7. Ölçüm Belirsizliği Hesaplamasında Kullanılan Araçlar

GUM’un ölçüm belirsizliğine yaklaşımı, belirsizlik bileşenlerinin her biri için varyansların hesaplanması ve belirsizliğin aşağıdan yukarıya doğru değerlendirilmesidir. Her belirsizlik bileşeninin  $u_c$ ’ye rölatif katkısının gözden geçirilmesi, o teste ait en büyük belirsizlik kaynağını tespit etmeyi sağlar. İlgili

testin ölçüm belirsizliğini azaltmak için belirsizliğe en fazla katkı yapmış belirsizlik bileşenine yönelik çözümler üretilebilir. Aşağıdan yukarıya yaklaşımı, bir yazılım programı kullanılmadığında klinik laboratuvarlar için karışık ve yorucu bulunmuştur[30].

Ölçüm belirsizliğinin laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası impresizyon çalışmalarından elde edilen sonuçlar ile hesaplandığı yukarıdan aşağıya yaklaşımı ile spesifik bir belirsizlik bileşeninin,  $u_c$ 'ye etkisi değerlendirilemez[30].

GUM'un sunduğu yaklaşımın, çoklu nokta kalibrasyonu gibi çoklu belirsizlik bileşenleri söz konusu olduğunda yetersiz kaldığı belirtilerek daha iyi stratejiler sunduğuna inanılan şu üç seçenek sunulur[30]:

**1. Monte Carlo yöntemi:** Monte Carlo yöntemi, x ve y veri noktalarının olası varyasyonlarının bilinmesine dayanır. Örneğin bir x noktasının konsantrasyonunun belirsizliği, tartmanın ve seyreltmenin belirsizliklerinin birleştirilmesinden hesaplandığı; y noktasının varyasyonunun ise pik büyüklüğüyle ilişkili olduğu ve aynı çözeltinin n kez enjeksiyonu ile belirlendiği varsayıldığında, x'e bağlı y varyasyonları bu yöntemle hesaplanabilir[30].

**2. Bir yazılım programı kullanmak:** Literatürde GUM Workbench (Metrodata GmbH) yazılım programı kullanılarak yapılan bazı ölçüm belirsizliği çalışmaları vardır. Ayrıca belirsizlik için çok sayıda yazılım programı mevcuttur[31, 32]:

- Measurement Software Toolkit - GUM Tree (MSL Industrial Research Limited)
- Metas. Unclib - An Advanced Measurement Uncertainty Calculator (METAS)
- MUSE (ETH Measurement Uncertainty Research Group)
- PyPI Uncertainties (Python)
- Effichem Method Validation Software
- Uncertainty Sidekick (Integrated Sciences Group)

- 3. Deneylemlerle belirsizliği saptamak:** Bir stok çözeltilisi hazırlanarak ve tüm aşamalar (standart çözeltilinin hazırlanması, kalibrasyon fonksiyonunun düzenlenmesi, örnek enjeksiyonu) n kez tekrar edilerek bir örnekteki analit konsantrasyonu hesaplanır. Sonuçların SD'si, kalibrasyonun SD'si olarak kabul edilir[30].

## **2.2. ÇALIŞMAYA DÂHİL EDİLEN TESTLER**

Çalışmaya total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, LDH ve CK testleri dâhil edilmiştir.

### **2.2.1. Total Protein**

Total serum proteini, dolaşımdaki tüm proteinlerin toplamıdır ve kanın başlıca bileşenlerinden birini oluşturur. Total protein ölçümleri, karaciğer, böbrek veya kemik iliği ve ayrıca diğer metabolik bozukluklar ve beslenme bozuklukları da dâhil olmak üzere çeşitli hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılır. Total serum proteininde referans aralıklara göre bir sapma, disproteinemi veya su dengesinde bir bozukluk olduğunu gösterir. Her iki durum, ek olarak serum protein elektroforezi ve hematokrit düzeyinin belirlenmesi ile ayırt edilebilir[33].

### **2.2.2. Albümin**

Total proteinin %55-65'ini temsil eden albümin, insan plazmasında en çok bulunan proteindir. Yarı ömrü yaklaşık olarak 15 ila 19 gündür. Primer biyolojik fonksiyonları; oldukça çeşitli tipte ligandların bağlanması ve taşınması, plazma onkotik basıncının korunması ve bir endojen aminoasit kaynağı olarak işlev görmesidir. Albümin; serbest yağ asitleri, bilirubin, kalsiyum, tiroid hormonu ve steroid hormonlar, ilaçlar ve tiol içeren bileşiklerin plazmada taşınmasını sağlar. Hiperalbuminemi nadir görülen bir durumdur ve şiddetli dehidratasyon ve venöz stazdan (uzamış turnike zamanı gibi) kaynaklanır. Hipoalbuminemi, karaciğer hastalıklarında görülen sentez bozukluğundan; doku tahribatı ve inflamasyon sonucunda ortaya çıkan katabolizma artışından; malabsorbsiyon sendromları veya beslenme bozukluğu sonucunda ortaya çıkan düşük aminoasit absorpsiyonundan;

nefrotik sendrom, enteropati veya yanıklarda gözlemlendiği gibi protein kaybından ve asitte olduğu gibi değişmiş dağılımdan kaynaklanabilir. Şiddetli hipoalbüminemi, intravasküler onkotik basınçta ciddi bir dengesizlik yaratarak ödem oluşmasına neden olur. Albümin konsantrasyonu ölçümleri, kalsiyum ve magnezyum düzeylerinin anlaşılması ve yorumlanması açısından son derece önemlidir[34, 35].

### 2.2.3. Total Bilirubin

Günlük üretilen bilirubinin %80-85'i yaşlanan eritrositlerin parçalanması ile açığa çıkan hemoglobinden, geriye kalan %15-20'si ise miyoglobin, sitokromlar, peroksidazlar gibi hem içeren proteinlerin parçalanmasından ve yetersiz eritropoez sonucunda kemik iliğinden kaynaklanır. Bilirubinin üretimi, kan dolaşımından hepatositlere alımı, metabolizması ve safra yollarına atılımı ile ilgili basamaklardan birinin veya bir kaçının etkilendiği çeşitli hastalıklar bulunmaktadır. Patolojiye bağlı olmak üzere; konjuge olmayan, konjuge bilirubin veya her ikisinin de artışı, hiperbilirubinemi olarak adlandırılır.

Hiperbilirubinemi aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- **Pre-hepatik Sarılık:** Baskın olarak konjuge olmayan hiperbilirubinemi ile birlikte görülen pre-hepatik kökenli hastalıklar arasında talasemi, orak hücreli anemi gibi korpusküler hemolitik anemiler, ABO ve Rh uyumsuzluğuna bağlı kan transfüzyonu reaksiyonu gibi ekstrakorpusküler hemolitik anemi, yenidoğan sarılığı ve yenidoğan hemolitik hastalığı yer almaktadır.
- **Hepatik Sarılık:** Baskın olarak konjuge hiperbilirubinemi ile birlikte görülen hepatik kökenli hastalıklar arasında akut ve kronik viral hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom yer almaktadır.
- **Post-hepatik Sarılık:** Baskın olarak konjuge hiperbilirubinemi ile birlikte görülen post hepatik kökenli hastalıklar arasında ekstrahepatik kolestaz ve karaciğer nakli reddi yer almaktadır.

Konjenital hiperbilirubinemiler arasında konjuge olmayan hiperbilirubinemiler olan Crigler-Najjar sendromu ile Gilberts sendromu ve konjuge hiperbilirubinemiler olan Dubin-Johnson ve Rotor sendromu yer almaktadır. Konjenital hiperbilirubinemiler ve konjenital olmayan hiperbilirubinemi arasındaki ayırım, bilirubin fraksiyonlarının ölçümü ve normal karaciğer enzim aktivitelerinin tespit edilmesi ile gerçekleştirilir[33, 34].

#### **2.2.4. Direkt Bilirubin**

Sudaki zayıf çözünebilirliği nedeniyle konjuge olmayan bilirubin (indirekt bilirubin) albümine bağlı halde karaciğere aktarılır. Hepatositlerin içinde, daha sonra tüm diğer safra bileşenleriyle birlikte safra ile atılan bilirubin mono- ve diglukuronid (direkt bilirubin) açığa çıkaracak şekilde glukuronik asitle hızla konjuge olur. Pre-hepatik sarılık (örneğin, hemolitik anemi ve yenidoğan sarılığı) esas olarak konjuge olmayan bilirubin ile ilişkiliyken; direkt bilirubin değerlendirilmesi hepatik ve post-hepatik sarılığın belirlenmesinde faydalıdır. Baskın olarak konjuge hiperbilirubinemi ile birlikte görülen hepatik kökenli hastalıklar arasında akut ve kronik viral hepatit, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom yer almaktadır. Baskın olarak konjuge hiperbilirubinemi ile birlikte görülen post hepatik kökenli hastalıklar arasında ekstrahepatik kolestaz ve karaciğer nakli reddi yer almaktadır[33, 34].

#### **2.2.5. Aspartat Aminotransferaz (AST)**

AST, amino gruplarının aktarılması yoluyla  $\alpha$ -keto asitlerin geri çevrilebilir bir şekilde aminoasitlere dönüşümünü katalize eden bir aminotransferazdır. Reaksiyon için koenzim olarak pridoksal fosfat kullanır. Hücrelerde hem mitokondriyal hem de sitoplazmik yerleşimli formları mevcuttur. En yüksek aktiviteyi karaciğer ve iskelet kasında gösteren AST, karaciğer, kalp kası, iskelet kası, beyin, böbrekler, akciğerler, pankreas, eritrositler ve lökositler de dâhil olmak üzere çok çeşitli hücre ve dokularda bulunmaktadır. AST ölçümü; özellikle hepatobiliyer hastalıklar ve iskelet kası hasarının tanı ve izleminde önemlidir. Viral hepatitte ve hepatik nekrozla ilişkili karaciğer hastalığında klinik belirtiler (sarılık gibi) ortaya çıkmadan dahi serum AST aktivitesi artmaktadır. Üst referans sınırın 100 katına kadar çıkan

değerler görülmekle beraber, sıklıkla 10 ila 40 kat artmış AST düzeyleri ile karşılaşılmaktadır. AST/ALT oranı (De Ritis oranı) karaciğer tahribatına ilişkin iyi bir göstergedir. AST/ALT<1,0 düzeyindeki oranlar orta şiddetli karaciğer tahribatının göstergesidir ve özellikle inflamatuvar yapıya sahip hastalıklarla ilişkilidir. AST/ALT >1,0 düzeyindeki oranlar, genellikle nekrozun söz konusu olduğu şiddetli karaciğer hastalığının göstergesidir. Ekstrahepatik kolestaz, progresif müsküler distrofi, dermatomyozit, hemolitik hastalık, miyokardiyal infarkt (MI) sonrası ve ağır kas hasarının eşlik ettiği yaralanmalarda yüksek AST düzeyleri tespit edilebilir. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, antiepileptik ilaçlar ve sistatinler gibi bazı ilaçların uygulanmasından sonra hafif veya orta düzeyde AST artışı görülebilir. İmmünglobulinler ile ilişkili olarak AST (makro-AST) aktivitesinde artış bildiren bazı çalışmalar mevcuttur. Bu kişiler, tipik olarak asemptomatik ve persistan serum AST aktivite artışı ile karakterizedir. Klinik olarak önemi olmamakla beraber, gereksiz ileri tetkik uygulamalarından kaçınmak için makro-AST tanısını koymak önemlidir[33, 34, 36].

#### **2.2.6. Alanin Aminotransferaz (ALT)**

ALT, amino gruplarının aktarılması yoluyla  $\alpha$ -keto asitlerin geri çevrilebilir bir şekilde aminoasitlere dönüşümünü katalize eden bir aminotransferazdır. Reaksiyon için koenzim olarak pridoksal fosfat kullanır. Karaciğerdeki özgün ALT aktivitesi kalp ve iskelet kasındakinden yaklaşık 10 kat fazla olduğu için yüksek serum ALT aktivitesi esas olarak parankimal karaciğer hastalığına dair bir gösterge olarak kabul edilmektedir. ALT, hepatositlerin sitozolünde bulunmaktadır ve yüksek serum düzeyleri hepatosit plazma membranının bütünlüğündeki bozulmayı göstermektedir. ALT, AST'ye göre hepatobiliyer hastalık açısından daha yüksek bir tanısal hassasiyete sahiptir. Üst referans sınırından 50 kat büyük aktiviteler esasen akut viral hepatit, akut karaciğer perfüzyon bozuklukları ve karbon tetraklorür gibi toksin maruziyetine bağlı akut karaciğer nekrozuyla ilişkilidir. Hepatit, mononükleoz ve siroz da dâhil olmak üzere karaciğerle ilgili çeşitli hastalıklarda yüksek serum ALT düzeyleri görülebilir. Viral hepatit ve diğer

karaciğer hastalığı formlarında sarılık gibi açıkça görülen klinik semptomlardan önce yüksek ALT düzeyleri tespit edilebilir. Üst referans sınırından 15 kat daha yüksek düzeyler daima viral, toksik veya sirkülatuar kökenli akut hepatoselüler nekroz göstergesidir. Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar, antibiyotikler, antiepileptik ilaçlar ve sistatinler gibi bazı ilaçların uygulanmasından sonra hafif veya orta düzeyde ALT artışı görülebilir[33, 34, 36].

### **2.2.7. Laktat Dehidrojenaz (LDH)**

Bir  $NAD^+$  oksidoredüktazı olan laktat dehidrojenaz,  $NAD^+$ 'ı hidrojen akseptörü olarak kullanmak suretiyle laktatın geri çevrilebilir bir şekilde pirüvata oksidasyonunu katalize eder. Vücudun tüm hücrelerinde mevcuttur ve değişmez bir şekilde yalnızca hücre sitoplazmasında bulunur. Enzim, 134.000 dalton seviyesinde bir moleküler ağırlığa sahiptir ve 2 tipte (M ve H) 4 peptid zincirinden oluşmaktadır. Serumdaki ölçülebilir total LDH, alt ünite bileşimleri temelinde ayırt edilen LDH-1'den LDH-5'e kadarki 5 izoenzimin aktivitelerinden oluşur. Farklı bir altıncı LDH izoenzimi olan LDH-X ( $LDH_C$  olarak da bilinir) postpubertal dönemde görülebilmektedir. Çok ağır hastaların serumunda tanımlanan yedinci LDH izoenzimi ise LDH-6 olarak adlandırılır. LDH-1 ve LDH-2, özellikle kalp, böbrekler ve eritrositlerde baskın olarak bulunurken; LDH-4 ve LDH-5, daha çok karaciğer ve iskelet kasında bulunur. Dokudaki LDH konsantrasyonu plazmadakinden 500 kat daha yüksek olduğu için, dokunun küçük bir miktarında tahribat meydana gelmesi bile serumdaki LDH aktivitesinde önemli bir artışa yol açabilir.

LDH enzimi birçok dokuda bulunduğu için, MI, hepatit, hemoliz ve akciğer-kas hastalıkları gibi farklı klinik durumlarda aktivitesinde artış görülebilmektedir. Ancak klinik olarak özellikle hematolojik ve onkolojik durumlarda önemlidir. Hemolitik anemilerde LDH konsantrasyonu önemli derecede yükselir. Megaloblastik anemilerde üst referans sınırın 50 katına kadar yükselmeler görülebilir. LDH düzeyi, lösemide hastalık aktivitesini izlemeye ve Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomada yaşam süresini değerlendirmede yararlıdır. Malignansilerde sıklıkla artmış LDH aktivitesi

görülür (özellikle karaciğer metastazlı hastaların çoğunda ve tipik olarak LDH-1 artışının görüldüğü germ hücreli tümörlerde). MI'da LDH aktivitesinde 3-4 kat yükselme görülebilir; ancak MI tanısında yerini kardiyak troponinlere bırakmıştır. Miyokardit, kardiyak ritim bozuklukları, kardiyoversiyon ve prostetik kapak kullanımında da LDH aktivitesinde artışlar meydana gelebilir. Prostetik kapak kullanımıyla ortaya çıkan kronik hemoliz, LDH düzeyindeki artıştan sorumludur. Karaciğer tahribatında LDH aktivitesinde yükselmeler gözlenmiştir; ancak bu yükselmeler aminotransferaz aktivitesindeki yükselmeler kadar değildir ve klinik kullanımı kısıtlıdır. Duchenne'de klinik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce müküler distrofiye bağlı LDH aktivitesi yükselmeleri görülmüştür ve hastalığın seyri esnasında aktivite yaklaşık 5 kat artabilir. Yüksek LDH aktivitesine yol açabilecek diğer hastalıklar arasında böbrek enfarktüsü, Kore hemarajik humması, kronik glomerüler hastalık, şok ve pulmoner embolizm/enfarktüs yer almaktadır. Makro-LDH, persistan artmış LDH aktivitesiyle karakterize, nadir bir durumdur. LDH düzeyi, in vitro hemolizin en sensitif indikatörlerinden biridir[16, 33, 37].

### **2.2.8. Kreatin Kinaz (CK)**

CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2) ve CK-MM (CK-3) izoenzimlerini oluşturmak üzere birleşen M-kas ve/veya B-beyin alt ünitelerinin oluşturduğu bir dimerik enzim olan CK, kreatinin ATP tarafından geri dönüşümlü fosforilasyonunu katalize eder. Bu üç izoenzim ya hücrenin sitoplazmasında bulunur ya da miyofibriler yapıyla ilişkilidir. CK-BB izoenzimi daha çok beyin, gastrointestinal sistem ve mesanede görülür. CK-MB izoenziminin en fazla bulunduğu doku kalp kasıdır. CK-MM izoenzimi ise esas olarak iskelet kasında olmakla birlikte kalp kasında da düzeyi yüksektir. Bu izoenzimlerden hem immünolojik hem de elektroforetik mobilite açısından farklılık gösteren dördüncü CK izoenzimi mitokondriyal CK (CK-Mt) olarak adlandırılır ve mitokondrinin iç ve dış membranları arasında lokalizedir. CK enzimi, makro-CK olarak adlandırılan makromoleküler formda da bulunabilir. Yatan hastaların yaklaşık %6'sının serumunda bulunmakla beraber, bu hastaların

çok azında artmış CK aktivitesine neden olur. Sağlıklı kişilerde, fizyolojik kas dokusu turnover'inin sonucu olarak, ölçülen serum CK aktivitesinin hemen hemen tamamını CK-MM izoenzimi oluşturur. Serum CK düzeyleri, iskelet ve kalp kasında hasar, inflamasyon ve nekroz gelişen hemen her hastada yüksektir. CK aktivitesi, tüm musküler distrofi tiplerinde oldukça artmıştır. Progresif musküler distrofilere (özellikle Duchenne) en yüksek serum CK düzeyleri, infant ve çocukluk döneminde görülür ve hatta hastalık klinik olarak ortaya çıkmadan yüksek düzeyler görülebilir. CK düzeyleri, hastanın yaşı ilerledikçe fonksiyonel kas kitlesi azaldığı için tipik olarak düşüş gösterir. Viral miyozit, polimiyozit ve benzeri kas hastalıklarında da CK aktivitesi yüksektir; ancak myasthenia gravis, multiple skleroz, poliomyelit ve parkinson gibi nörolojik kas hastalıklarında CK aktivitesi artış göstermez. Akut rabdomiyolizde ağır kas hasarı nedeniyle serum CK düzeyi üst referans sınırının 200 katına kadar çıkabilir. Kas dokusunda direkt travma yaratan intramusküler enjeksiyon ve cerrahi müdahalelerde de serum CK aktivitesi artar. Statinler, fibratlar, antiretroviraller ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri gibi ilaçlar da farmakolojik dozlarında CK aktivitesinde artışa yol açar. CK aktivitesi, hem CK-MM hem de CK-MB izoenzimlerinde dikkat çekici bir artışla birlikte miyokard tahribatının ardından yükselir. Ancak günümüzde MI tanısında, kalp dokusuna daha spesifik olan kardiyak troponin I ve T'nin kullanımı, bu enzimlere göre daha etkin ve avantajlıdır[16, 33, 38].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'ndan; rutin laboratuvarına ait bir; acil laboratuvarına ait iki biyokimya otoanalizörü olmak üzere toplamda üç AU5800 (Beckman Coulter, Inc. Brea, CA, USA) otoanalizörü dâhil edildi.

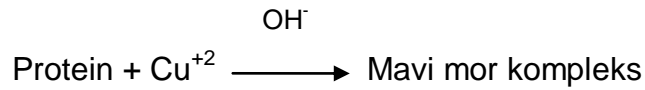
Her bir analizör için, Ocak - Mart 2016 tarihleri arasındaki Beckman Coulter Kalite Kontrol Serumları [seviye-1 (Lot:0033) ve seviye-2 (Lot:0036)] kullanılarak elde edilen İKK verileri ve hastanemiz biyokimya laboratuvarının dâhil olduğu BIO-RAD EQAS programına ait Mart 2015 - Mart 2016 tarihleri arasındaki aylık DKK verileri kullanıldı.

#### 3.1. TEST PRENSİPLERİ

Çalışmaya dâhil edilen testler: Total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, LDH ve CK.

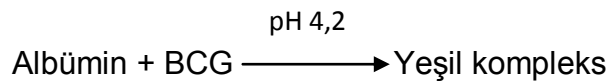
##### 3.1.1. Total Protein

Alkalin çözeltideki küprük ( $\text{Cu}^{+2}$ ) iyonları, en az iki peptid bağı içeren polipeptidler ve proteinlerle reaksiyona girerek mor renkli bir kompleks açığa çıkarırlar. Kompleksin 540/660 nm'deki absorbansı, numunedeki protein konsantrasyonuyla doğru orantılıdır.



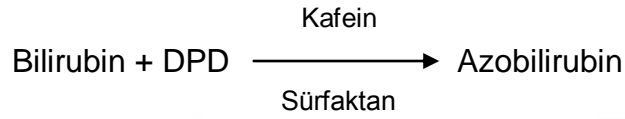
##### 3.1.2. Albümin

Bromkrezol yeşili (BCG) albüminle reaksiyona (pH 4,2) girdiğinde renkli bir kompleks oluşur. Albümin-BCG kompleksinin absorbansı bikromatik olarak (600/800 nm) ölçülür ve numunedeki albümin konsantrasyonu ile orantılıdır.



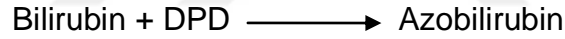
### 3.1.3. Total Bilirubin

Kararlı bir diazonyum tuzu olan 3,5-diklorofenil diazonyum tetrafloroborat (DPD), konjuge bilirubinle doğrudan ve konjuge olmayan bilirubinle bir akseleratör mevcudiyetinde azobilirubin oluşturacak şekilde reaksiyona girer. 540 nm'deki absorbans total bilirubin konsantrasyonu ile orantılıdır. Endojen serum interferansını azaltmak için ayrı bir numune körü ile ölçüm gerçekleştirilir.



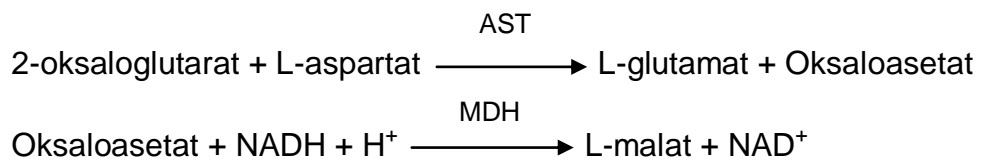
### 3.1.4. Direkt Bilirubin

Kararlı bir diazonyum tuzu olan DPD bir asit ortamında direkt (konjuge) bilirubin ile doğrudan bağlanarak azobilirubin oluşturur. 570 nm'deki absorbans numune içindeki direkt bilirubin ile orantılıdır.



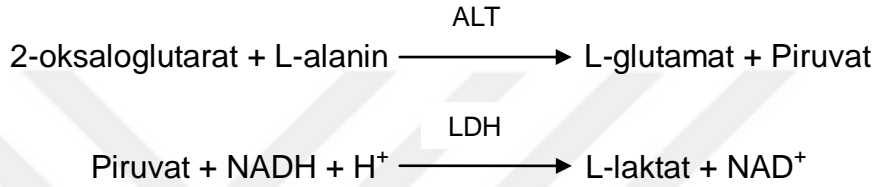
### 3.1.5. Aspartat Aminotransferaz (AST)

Yöntem, IFCC tavsiyelerine dayanmaktadır. Bu yöntemde AST, aspartat ve 2-oksaloqlutaratın transaminasyonunu katalize eder ve L-glutamat ve oksaloasetat oluşur. Reaksiyon karışımına piridoksal fosfat eklenmesi AST'nin maksimum katalitik etkisini garanti eder. Oksaloasetat, malat dehidrojenaz (MDH) tarafından L-malata indirgenirken eş zamanlı olarak NADH de NAD<sup>+</sup>'a dönüştürülür. NADH tüketimi nedeniyle absorbanstaki azalma 340 nm'de ölçülür ve numunedeki AST aktivitesiyle orantılıdır. Endojen pirüvat, inkübasyon dönemi sırasında LDH reaksiyonu ile temizlenir.



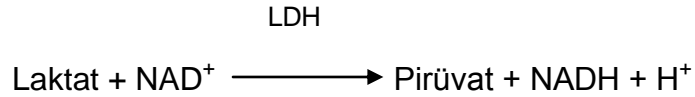
### 3.1.6. Alanin Aminotransferaz (ALT)

Yöntem, IFCC tavsiyelerine dayanmaktadır. ALT, alanindeki amino grubunu pirüvat ve glutamat oluşturacak şekilde 2-oksaloqlutarata aktarır. Reaksiyon karışımına piridoksal fosfat eklenmesi ALT'nin maksimum katalitik etkisini garanti eder. Pirüvat, NADH kullanılarak LDH ile katalize edilen bir reaksiyona girer ve laktat ile NAD<sup>+</sup> açığa çıkar. NADH tüketimi nedeniyle absorbanstaki azalma 340 nm'de ölçülür ve numunedeki ALT aktivitesiyle orantılıdır. Endojen pirüvat inkübasyon dönemi sırasında temizlenir.



### 3.1.7. Laktat Dehidrojenaz (LDH)

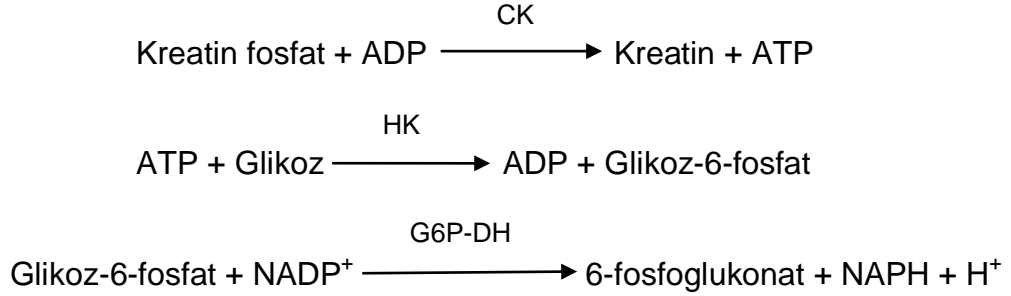
Yöntem, IFCC tavsiyelerine dayanmaktadır. LDH, NAD<sup>+</sup>'in NADH'ye indirgenmesi ile eş zamanlı olarak laktatın pirüvata oksidasyonunu katalize eder. NADH artışı 340 nm'de ölçülür ve numunedeki enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.



### 3.1.8. Kreatin Kinaz (CK)

Yöntem, IFCC tavsiyelerine dayanmaktadır. CK, kreatin fosfattan bir fosfat grubunun adenosin difosfat (ADP)'a kreatin ve adenosin trifosfat (ATP) ürünlerini açığa çıkaracak şekilde aktarılmasını geri dönüşümlü bir şekilde katalize eder. Oluşan ATP, glikozdan glikoz-6-fosfat ve ADP üretmek için kullanılır. Bu reaksiyon, maksimum aktivite için magnezyum iyonlarını gerektiren heksokinaz (HK) tarafından katalize edilir. Glikoz-6-fosfat, nikotinamid adenin dinükleotid (NADP)'in eş zamanlı olarak indirgenmesi ile birlikte meydana gelen glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6P-DH) enzimi ile oksidize olur ve NADPH ile 6-fosfoglükonat açığa çıkar. NADPH oluşumuna

bağlı olarak 340/660 nm'deki absorbans artış oranı numunedeki CK aktivitesi ile doğru orantılıdır.



### 3.2. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİNİN HESAPLANMASI

Çalışmaya dâhil edilen testlerin her bir biyokimya analizörü için Ocak, Şubat ve Mart 2016 aylarına ait aylık ölçüm belirsizlikleri, NORDtest rehberinde sunulan yukarıdan aşağıya yaklaşımla hesaplandı.

Her testin her bir analizöre ait Ocak 2016 ayına ilişkin ölçüm belirsizliği hesaplamasında, ilgili testin Ocak 2016 İKK verileri ve Mart 2015 - Ocak 2016 tarihleri arasındaki 11 adet DKK verisi kullanıldı.

Her testin her bir analizöre ait Şubat 2016 ayına ilişkin ölçüm belirsizliği hesaplamasında, ilgili testin Şubat 2016 İKK ve Mart 2015 - Şubat 2016 tarihleri arasındaki 12 adet DKK verisi kullanıldı.

Her testin her bir analizöre ait Mart 2016 ayına ilişkin ölçüm belirsizliği hesaplamasında, ilgili testin Mart 2016 İKK verileri ve Mart 2015 - Mart 2016 tarihleri arasındaki 13 adet DKK verisi kullanıldı.

Her testin ilgili analizör ve ayına ait 1. ve 2. seviye İKK verilerinden %CV'leri hesaplandı. Bu %CV'ler formül 17'de kullanılarak  $R_w$  hesaplandı.  $R_w$  değerinden de formül 18 ile  $u(R_w)$  hesaplandı.

Her testin ilgili analizör ve ayına ait belirsizliğin bias bileşeni  $u(\text{bias})$ , formül 19 ile hesaplandı.

$$u(\text{bias}) = \sqrt{\text{RMS}_{\text{bias}}^2 + u(\text{Cref})^2} \quad (19)$$

Formül 19'da kullanılan  $\text{RMS}_{\text{bias}}$  bileşeni, formül 20 ile hesaplandı.  $\text{RMS}_{\text{bias}}$  hesaplanırken kullanılan her bir DKK katılımına ait bias değeri,

formül 21 ile hesaplandı. Formül 21’de  $C_{ref_i}$  olarak, laboratuvarın bulunduğu peer grup ortalaması alındı. Formül 21 ile hesaplanan bias değeri, peer grup ortalamasına bölünerek %bias değeri bulundu ve  $RMS_{bias}$  hesaplanmasında kullanılan formül 20’de, bias değerleri yerine %bias değerleri kullanıldı:

$$\%bias = (C_{lab_i} - C_{ref_i} / C_{ref_i}) \times 100$$

Formül 19’da kullanılan  $u(C_{ref})$  bileşeni, formül 23 ile hesaplandı. Tüm hesaplamalar % değerler üzerinden yapıldığından,  $u(C_{ref})$  hesaplamasında SD yerine, ilgili DKK katılımına ait peer grubun %CV değeri kullanıldı. DKK katılımlarına ait %CV değerlerinin ve katılımcı sayılarının ortalamaları alınarak formül 23’te kullanıldı:

$$u(C_{ref}) = \%CV_{ort} / \sqrt{n_{ort}}$$

Her testin ilgili analizör ve ayına ait  $u_c$ , formül 27 ile hesaplandı.

Her testin ilgili analizör ve ayına ait U, %95 güven aralığı için  $k=2$  alınarak formül 13 ile hesaplandı.

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Testlerin her bir analizördeki aylık İKK verilerinde ortalama, SD ve %CV değerleri hesaplandı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini test etmek için *Kolmogorov-Smirnov* testi kullanıldı. Uç değerleri tespit etmek için, *Grubbs*’ın iki yönlü *outlier detection* testinden yararlanıldı.

Testlerin İKK-L1 ve İKK-L2 verileri kullanılarak analizörlere ve aylara göre karşılaştırılmasında, *Two Way ANOVA* testi kullanıldı. İstatistiksel farklılığın önemliliğini test etmek için p eşik değeri  $< 0.05$  olarak alındı. İstatistiksel analizlerin hesaplanmasında Microsoft Excel ve MedCalc istatistik programlarından yararlanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. İÇ KALİTE KONTROL SONUÇLARI

Çalışmaya dâhil edilen testlerin her bir analizöre göre Ocak, Şubat ve Mart 2016 aylarına ait birinci seviye (L1) ve ikinci seviye (L2) İKK sayı (N), ortalama (Ort), SD, %CV değerleri Tablo 4.1, 4.2 ve 4.3'te verilmiştir.

**Tablo 4.1** Acil-1 analizörünün Ocak, Şubat ve Mart 2016 İKK-L1 ve İKK-L2 sonuçları

Test	İKK <sup>1</sup>	Acil-1 Analizörü											
		Ocak				Şubat				Mart			
		N	Ort	SD	% CV	N	Ort	SD	% CV	N	Ort	SD	% CV
TP <sup>2</sup> (g/dL)	L1 (3.6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	L2 (7.59)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alb (g/dL)	L1 (2.18)	48	2.29	0.08	3.71	50	2.25	0.07	3.10	57	2.23	0.13	5.77
	L2 (4.43)	48	4.35	0.11	2.50	48	4.29	0.10	2.23	53	4.28	0.15	3.43
T.Bil (mg/dL)	L1 (1.46)	73	1.38	0.11	8.29	68	1.36	0.11	8.31	59	1.41	0.05	3.62
	L2 (6.2)	74	6.21	0.31	4.99	70	6.05	0.24	3.99	71	6.1	0.39	6.41
D.Bil (mg/dL)	L1 (1.2)	78	1.05	0.14	12.94	70	1.07	0.10	9.17	68	1.08	0.06	5.87
	L2 (5.06)	79	4.94	0.34	6.89	67	4.93	0.25	5.15	72	4.86	0.25	5.23
AST (U/L)	L1 (48.5)	65	48.69	1.50	3.08	54	48.57	0.84	1.72	66	50.14	1.90	3.80
	L2 (148)	61	142.1	2.73	1.92	59	140.1	3.12	2.23	67	143.4	6.23	4.34
ALT (U/L)	L1 (43.6)	65	46.12	1.33	2.88	57	45.56	0.82	1.81	67	46.01	1.45	3.15
	L2 (133)	63	130.5	2.43	1.86	59	127.6	3.23	2.53	65	128.4	4.03	3.14
LDH (U/L)	L1 (147)	58	151	6.10	4.05	60	142	7.95	5.61	65	145	10.89	7.50
	L2 (544)	64	557	19.92	3.58	59	551	17.55	3.19	65	558	28.91	5.19
CK (U/L)	L1 (167)	66	156	10.69	6.86	70	150	12.50	8.34	85	154	10.95	7.12
	L2 (400)	66	412	13.71	3.33	69	394	17.94	4.55	79	396	20.76	5.24

1 Parantez içinde verilen değerler, L1 ve L2 kontrollerin üretici firma tarafından verilen ortalama değerleridir.

2 Total protein testi, acil laboratuvarında sadece Acil-2 analizöründe çalışılmaktadır.

**Tablo 4.2** Acil-2 analizörünün Ocak, Şubat ve Mart 2016 İKK-L1 ve İKK-L2 sonuçları

Test	İKK <sup>1</sup>	Acil-2 Analizörü											
		Ocak				Şubat				Mart			
		N	Ort	SD	% CV	N	Ort	SD	% CV	N	Ort	SD	% CV
TP (g/dL)	L1 (3.6)	72	3.85	0.13	3.44	65	3.84	0.11	2.98	67	3.82	0.11	2.80
	L2 (7.59)	72	7.36	0.20	2.74	67	7.34	0.21	2.82	60	7.15	0.16	2.26
Alb (g/dL)	L1 (2.18)	77	2.36	0.07	2.82	74	2.39	0.04	1.85	71	2.45	0.07	2.92
	L2 (4.43)	77	4.44	0.10	2.16	74	4.5	0.09	1.92	71	4.62	0.15	3.33
T.Bil (mg/dL)	L1 (1.46)	95	1.34	0.15	10.81	99	1.36	0.18	13.03	81	1.45	0.11	7.94
	L2 (6.2)	86	6.08	0.25	4.11	98	6.1	0.42	6.94	86	6.29	0.42	6.61
D.Bil (mg/dL)	L1 (1.2)	92	1.05	0.12	11.72	96	1.04	0.14	13.01	86	1.1	0.09	8.36
	L2 (5.06)	85	4.91	0.30	6.11	103	4.83	0.40	8.22	86	5	0.27	5.41
AST (U/L)	L1 (48.5)	85	48.6	1.44	2.96	77	49.1	1.31	2.68	84	48.74	1.47	3.01
	L2 (148)	85	142	3.11	2.19	77	141	3.00	2.13	83	139.3	3.99	2.86
ALT (U/L)	L1 (43.6)	85	47.25	1.34	2.85	76	47.45	0.84	1.77	83	45.83	1.55	3.39
	L2 (133)	85	135.1	2.92	2.16	77	133.5	2.38	1.78	83	127.8	4.67	3.66
LDH (U/L)	L1 (147)	85	143	10.68	7.48	78	144	10.03	6.99	79	137	9.46	6.88
	L2 (544)	85	556	22.60	4.06	81	555	30.72	5.53	76	519	29.75	5.73
CK (U/L)	L1 (167)	94	151	12.88	8.53	82	157	13.13	8.35	87	155	11.16	7.18
	L2 (400)	97	401	29.78	7.42	84	411	19.89	4.84	89	399	24.78	6.21

1 Parantez içinde verilen değerler, L1 ve L2 kontrollerin üretici firma tarafından verilen ortalama değerleridir.

**Tablo 4.3** Rutin analizörünün Ocak, Şubat ve Mart 2016 İKK-L1 ve İKK-L2 sonuçları

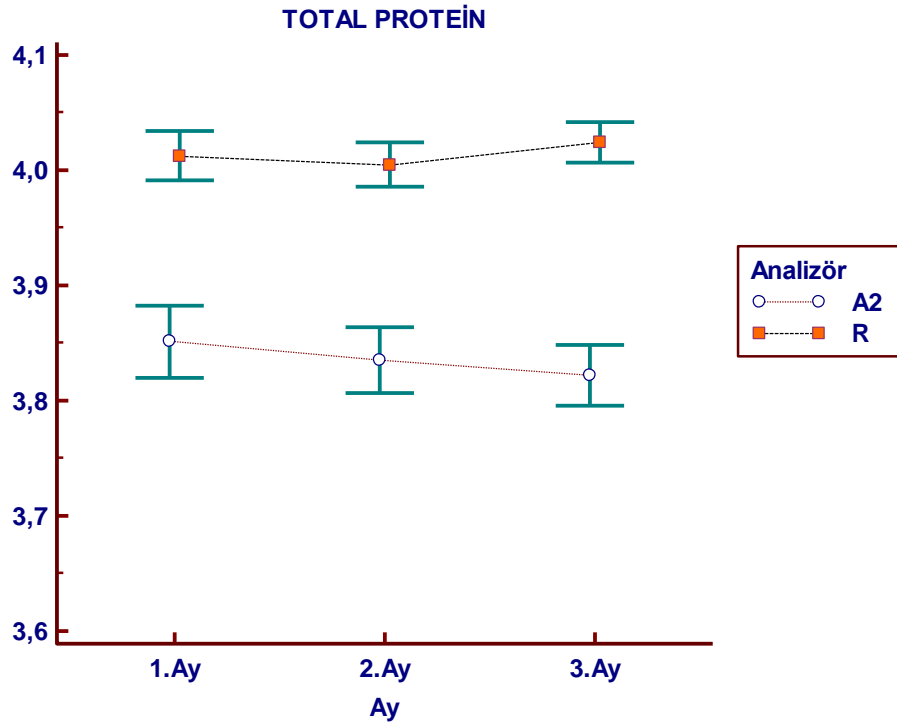
Test	İKK <sup>1</sup>	Rutin Analizörü											
		Ocak				Şubat				Mart			
		N	Ort	SD	% CV	N	Ort	SD	% CV	N	Ort	SD	% CV
TP (g/dL)	L1 (3.6)	40	4.01	0.07	1.66	43	4	0.06	1.57	52	4.02	0.06	1.56
	L2 (7.59)	40	7.57	0.11	1.41	45	7.62	0.11	1.49	51	7.62	0.14	1.89
Alb (g/dL)	L1 (2.18)	39	2.33	0.06	2.40	35	2.34	0.04	1.78	50	2.35	0.04	1.80
	L2 (4.43)	44	4.54	0.11	2.50	43	4.54	0.09	1.93	46	4.53	0.07	1.54
T.Bil (mg/dL)	L1 (1.46)	38	1.44	0.03	2.12	39	1.44	0.03	2.23	53	1.43	0.04	2.98
	L2 (6.2)	41	6.19	0.09	1.49	44	6.18	0.14	2.25	54	6.13	0.19	3.14
D.Bil (mg/dL)	L1 (1.2)	35	1.14	0.02	1.76	42	1.14	0.03	2.93	51	1.11	0.03	2.44
	L2 (5.06)	38	5.11	0.1	1.93	48	5.07	0.15	3.01	51	4.95	0.12	2.39
AST (U/L)	L1 (48.5)	41	49.73	1.36	2.74	43	49.28	1.35	2.74	49	49	1.58	3.23
	L2 (148)	40	142.8	1.89	1.32	47	143.6	3.33	2.32	45	143.3	2.46	1.71
ALT (U/L)	L1 (43.6)	41	45.98	1.19	2.60	43	45.86	1.36	2.96	49	45.84	1.34	2.93
	L2 (133)	42	128.1	1.74	1.36	47	128.5	2.66	2.07	50	128.7	2.97	2.31
LDH (U/L)	L1 (147)	37	145	3.41	2.35	44	146	2.60	1.78	49	148	4.12	2.79
	L2 (544)	40	540	10.99	2.04	45	547	11.64	2.13	49	549	12.71	2.31
CK (U/L)	L1 (167)	39	158	4.22	2.68	42	157	4.07	2.59	47	156	3.17	2.02
	L2 (400)	44	397	7.67	1.93	46	399	8.28	2.07	42	400	5.49	1.37

1 Parantez içinde verilen değerler, L1 ve L2 kontrollerin üretici firma tarafından verilen ortalama değerleridir.

## 4.2. ANOVA ANALİZİ

Her bir testin Ocak (1.Ay), Şubat (2.Ay) ve Mart (3.Ay) 2016 aylarına ait L1 ve L2 İKK verileri kullanılarak analizörlere ve aylara göre çift yönlü ANOVA testi yapıldı. Şekillerde parantez içinde verilen değerler, üretici firma tarafından verilen L1 ve L2 kontrollerinin ortalama değerleridir.

**Şekil 4.1** Total Protein testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.4** Total Protein testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

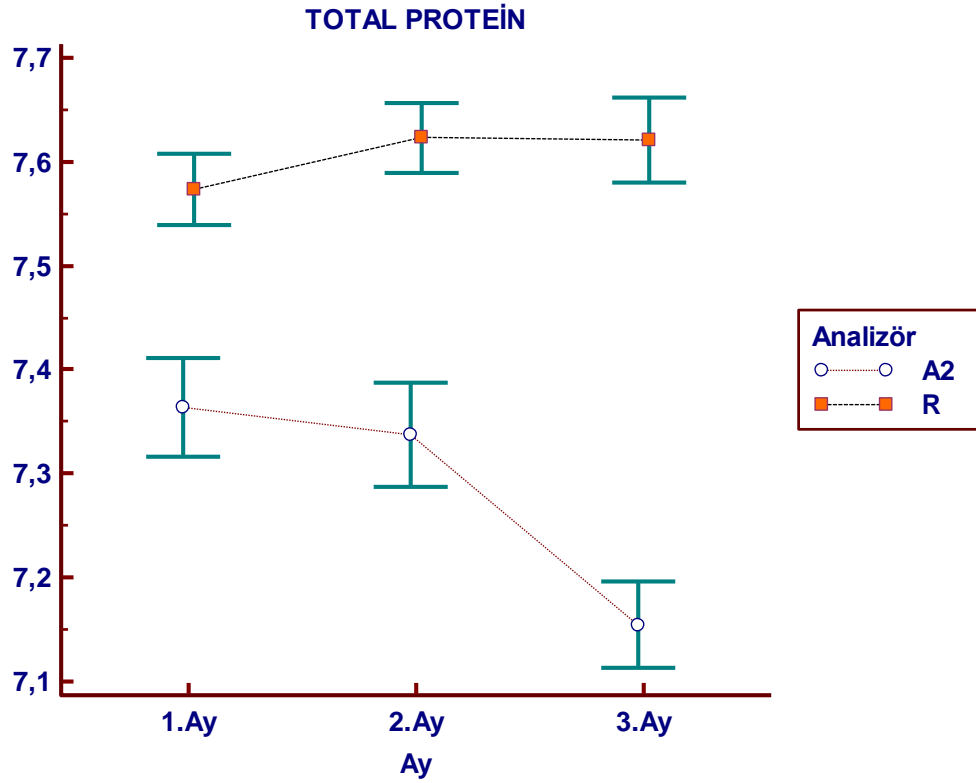
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (112)	2 (3,92)	0,012	1,000	A2 (204)	R (4,01)	-0,178	<0,0001
	3 (3,92)	0,009	1,000				
2 (108)	1 (3,93)	-0,012	1,000	R (135)	A2 (3,84)	0,178	<0,0001
	3 (3,92)	-0,003	1,000				
3 (119)	1 (3,93)	-0,009	1,000				
	2 (3,92)	0,003	1,000				

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

Total protein İKK L1 verileri analizörlere göre kıyaslandığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında ise fark bulunamadı.

**Şekil 4.2** Total Protein testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.5** Total Protein testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

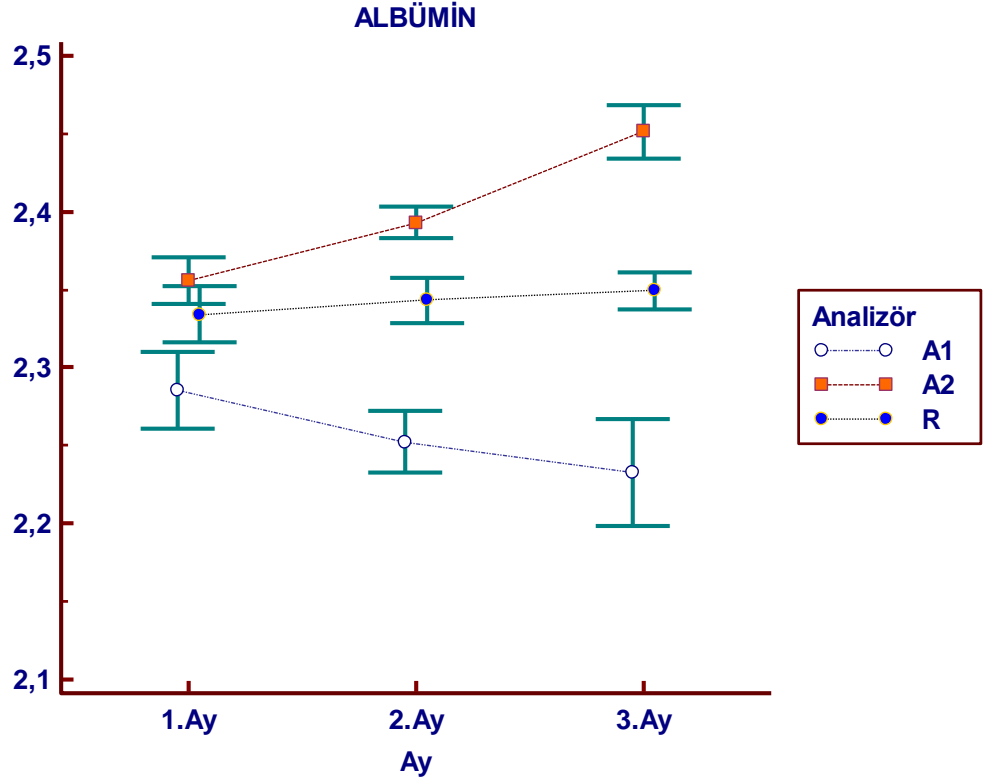
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (112)	2 (7,48)	-0,011	1,000	A2 (199)	R (7,61)	-0,320	<0,0001
	3 (7,39)	0,081	<b>0,0015</b>				
2 (112)	1 (7,47)	0,011	1,000	R (136)	A2 (7,29)	0,320	<0,0001
	3 (7,39)	0,092	<b>0,0002</b>				
3 (111)	1 (7,47)	-0,081	<b>0,0015</b>				
	2 (7,48)	-0,092	<b>0,0002</b>				

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

Total protein İKK L2 verileri analizörlere göre kıyaslandığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında, 1. ve 2. aylar arasında fark yokken; diğer aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

**Şekil 4.3** Albümin testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.6** Albümin testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

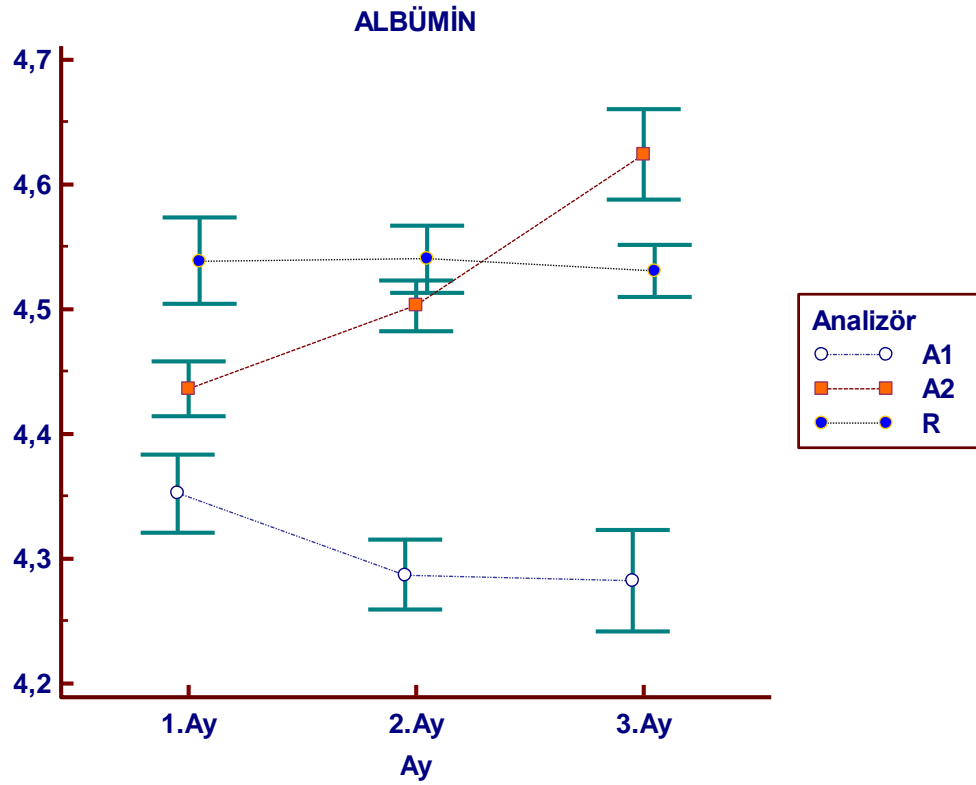
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (164)	2 (2,33)	-0,005	1,000	A1 (155)	A2 (2,40)	-0,143	<0,0001
	3 (2,35)	-0,02	<b>0,0483</b>		R (2,34)	-0,085	<0,0001
2 (159)	1 (2,33)	0,005	1,000	A2 (222)	A1 (2,26)	0,143	<0,0001
	3 (2,35)	-0,02	0,2004		R (2,34)	0,058	<0,0001
3 (178)	1 (2,33)	0,02	<b>0,0483</b>	R (124)	A1 (2,26)	0,085	<0,0001
	2 (2,33)	0,02	0,2004		A2 (2,40)	-0,058	<0,0001

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

Albümin İKK L1 verileri analizörlere göre kıyaslandığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında, 1. ve 3. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken; diğer aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

**Şekil 4.4** Albümin testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.7** Albümin testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

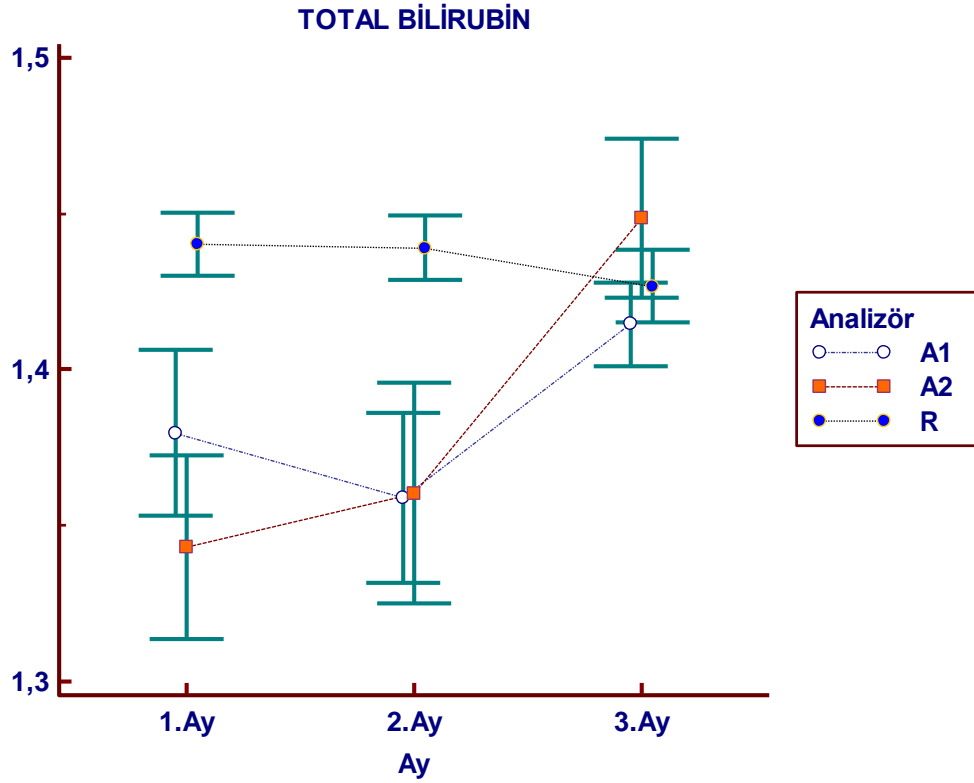
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (169)	2 (4,44)	-0,001	1,000	A1 (149)	A2 (4,52)	-0,213	<0,0001
	3 (4,48)	-0,037	<b>0,0097</b>		R (4,54)	-0,229	<0,0001
2 (165)	1 (4,44)	0,001	1,000	A2 (222)	A1 (4,31)	0,214	<0,0001
	3 (4,48)	-0,036	<b>0,0130</b>		R (4,54)	-0,015	0,6270
3 (170)	1 (4,44)	0,037	<b>0,0097</b>	R (133)	A1 (4,31)	0,229	<0,0001
	2 (4,44)	0,036	<b>0,0130</b>		A2 (4,52)	0,015	0,6270

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

Albümin İKK L2 verileri analizörlere göre kıyaslandığında Acil-1 ile Acil-2 ve Acil-1 ile Rutin analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında, 1. ve 2. aylar arasında fark yokken; diğer aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

**Şekil 4.5** Total Bilirubin testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.8** Total Bilirubin testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

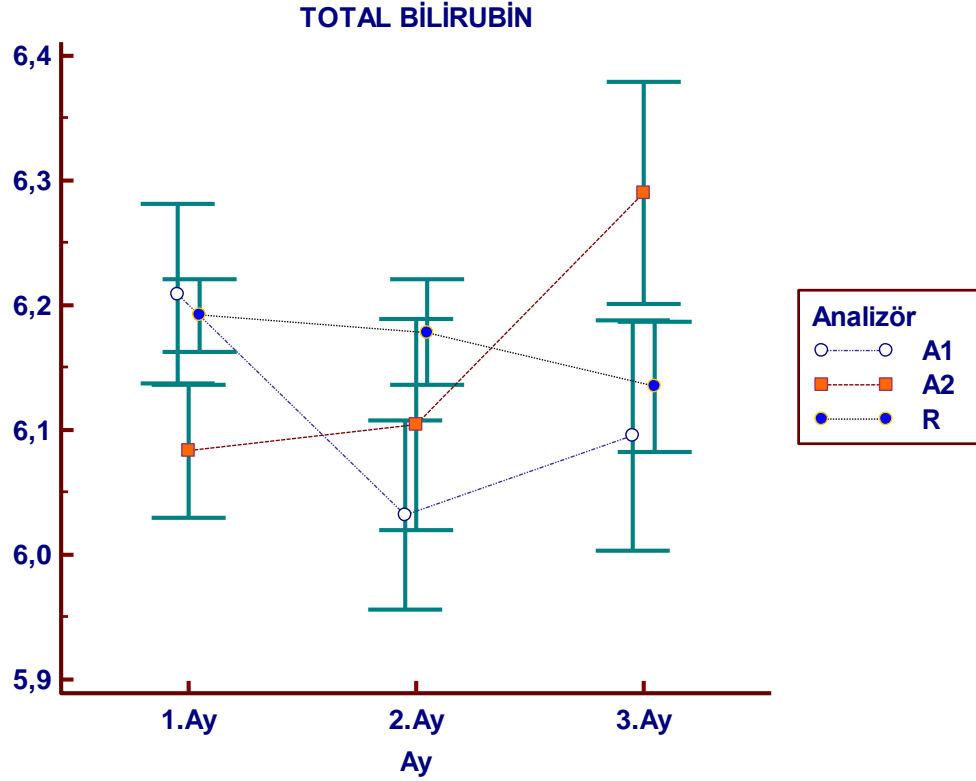
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (206)	2 (1,39)	0,002	1,000	A1 (200)	A2 (1,38)	0,0003	1,000
	3 (1,43)	-0,042	<b>0,0019</b>		R (1,44)	-0,051	<b>0,0004</b>
2 (206)	1 (1,39)	-0,002	1,000	A2 (275)	A1 (1,38)	-0,0003	1,000
	3 (1,43)	-0,044	<b>0,0011</b>		R (1,44)	-0,051	<b>0,0002</b>
3 (193)	1 (1,39)	0,042	<b>0,0019</b>	R (130)	A1 (1,38)	0,051	<b>0,0004</b>
	2 (1,39)	0,044	<b>0,0011</b>		A2 (1,38)	0,051	<b>0,0002</b>

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

Total bilirubin İKK L1 verileri analizörlere göre kıyaslandığında Rutin ile Acil-1 ve Acil-2 analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında, 1. ve 2. aylar arasında fark yokken; diğer aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

**Şekil 4.6** Total Bilirubin testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.9** Total Bilirubin testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

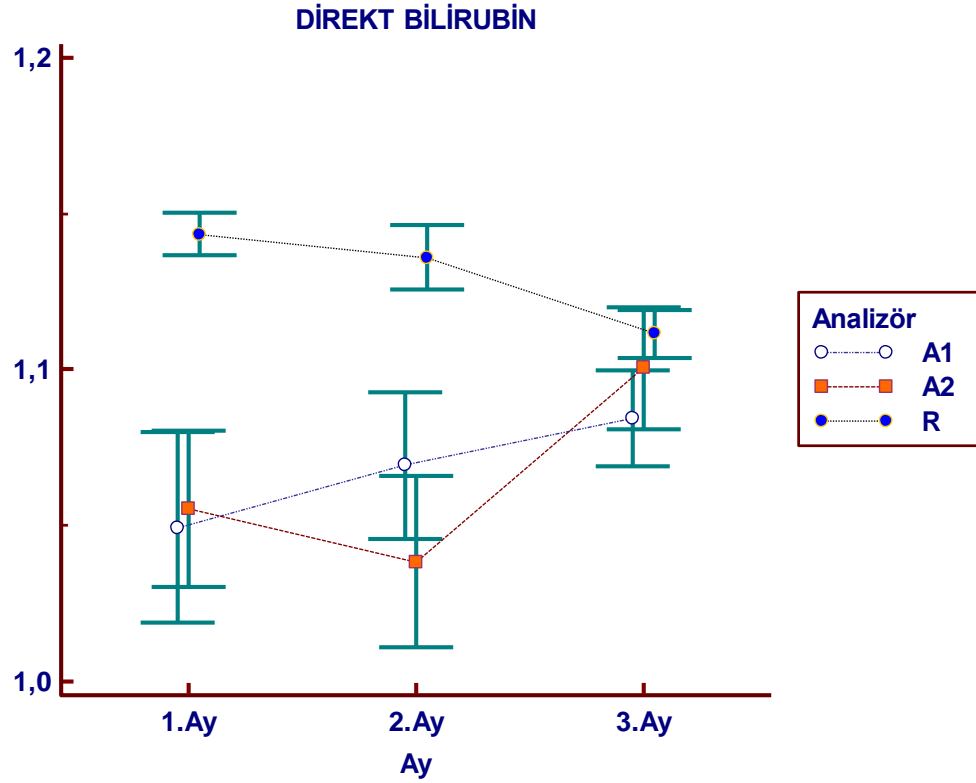
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (201)	2 (6,11)	0,057	0,2795	A1 (215)	A2 (6,16)	-0,047	0,3473
	3 (6,17)	-0,012	1,000		R (6,17)	-0,056	0,3440
2 (212)	1 (6,16)	-0,057	0,2795	A2 (270)	A1 (6,11)	0,047	0,3473
	3 (6,17)	-0,068	0,1121		R (6,17)	-0,009	1,000
3 (211)	1 (6,16)	0,012	1,000	R (139)	A1 (6,11)	0,056	0,3440
	2 (6,11)	0,068	0,1121		A2 (6,16)	0,009	1,000

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

Total bilirubin İKK L2 verileri analizörler ve aylara göre kıyaslandığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulunamadı.

**Şekil 4.7** Direkt Bilirubin testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.10** Direkt Bilirubin testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

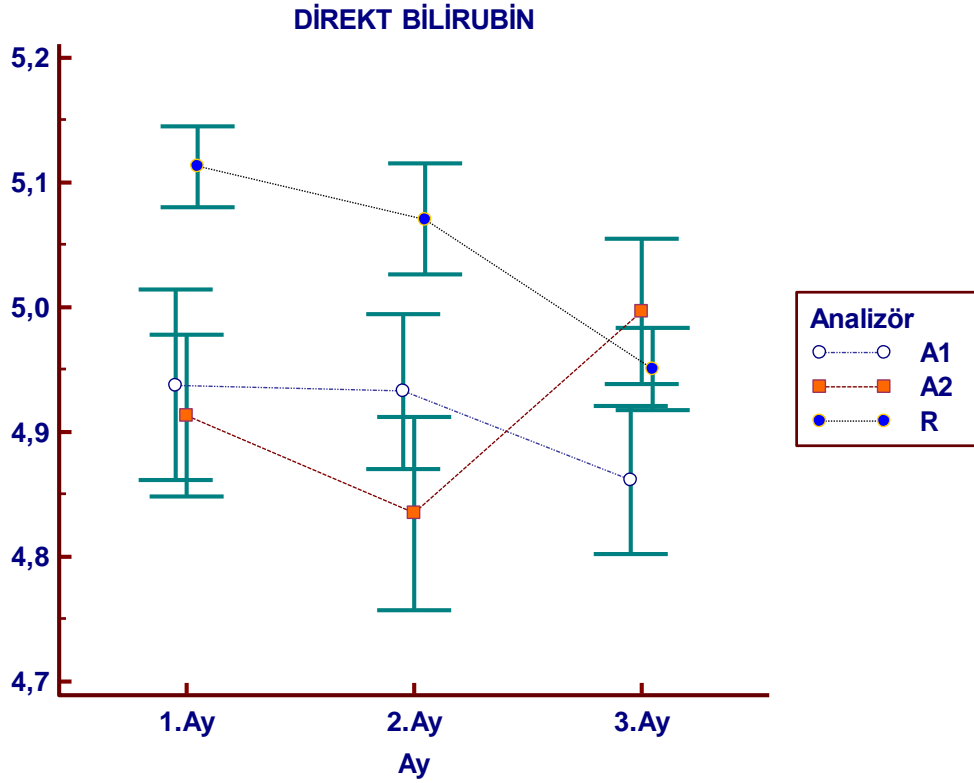
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (204)	2 (1,08)	0,002	1,000	A1 (216)	A2 (1,07)	0,003	1,000
	3 (1,01)	-0,016	0,3833		R (1,13)	-0,063	<0,0001
2 (208)	1 (1,08)	-0,002	1,000	A2 (273)	A1 (1,07)	-0,003	1,000
	3 (1,01)	-0,018	0,2665		R (1,13)	-0,066	<0,0001
3 (205)	1 (1,08)	0,016	0,3833	R (128)	A1 (1,07)	0,063	<0,0001
	2 (1,08)	0,018	0,2665		A2 (1,07)	0,066	<0,0001

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

Direkt bilirubin İKK L1 verileri analizörlere göre kıyaslandığında Rutin ile Acil-1 ve Rutin ile Acil-2 analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında ise fark bulunamadı.

**Şekil 4.8** Direkt Bilirubin testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.11** Direkt Bilirubin testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

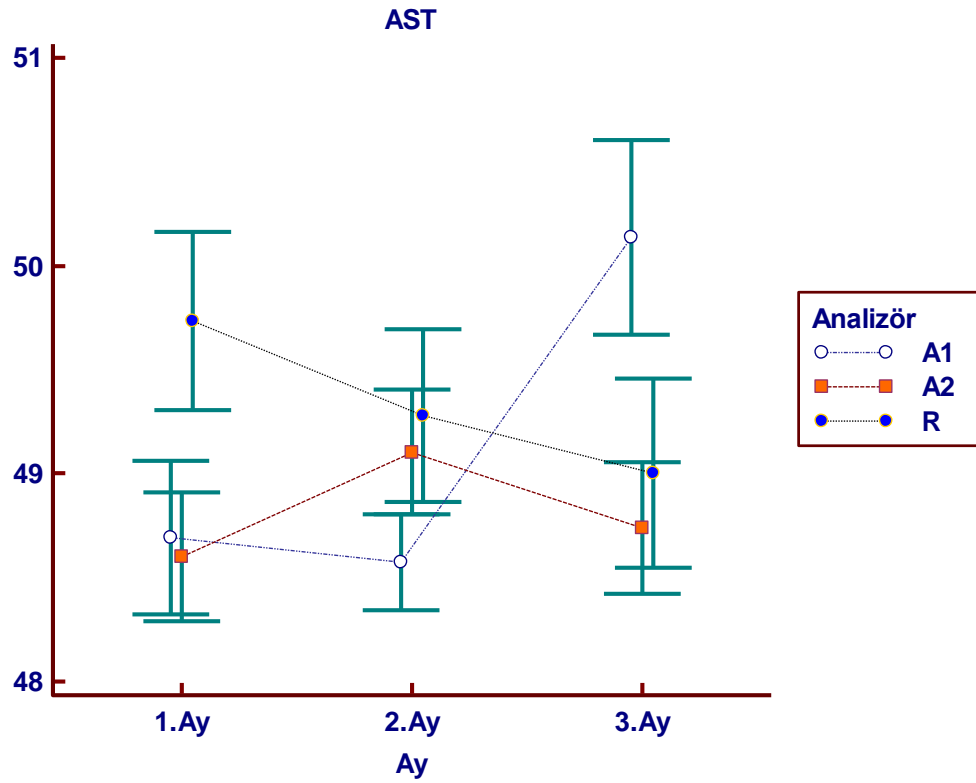
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (202)	2 (4,95)	0,042	0,4528	A1 (218)	A2 (4,92)	-0,004	1,000
	3 (4,94)	0,052	0,2300		R (5,05)	-0,134	<b>0,0001</b>
2 (218)	1 (4,99)	-0,042	0,4528	A2 (274)	A1 (4,91)	0,004	1,000
	3 (4,94)	0,001	1,000		R (5,05)	-0,13	<b>&lt;0,0001</b>
3 (209)	1 (4,99)	-0,052	0,2300	R (137)	A1 (4,91)	0,134	<b>0,0001</b>
	2 (4,95)	-0,001	1,000		A2 (4,92)	0,13	<b>&lt;0,0001</b>

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

Direkt bilirubin İKK L2 verileri analizörlere göre kıyaslandığında Rutin ile Acil-1 ve Rutin ile Acil-2 analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında ise fark bulunamadı.

Şekil 4.9 AST testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



Tablo 4.12 AST testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

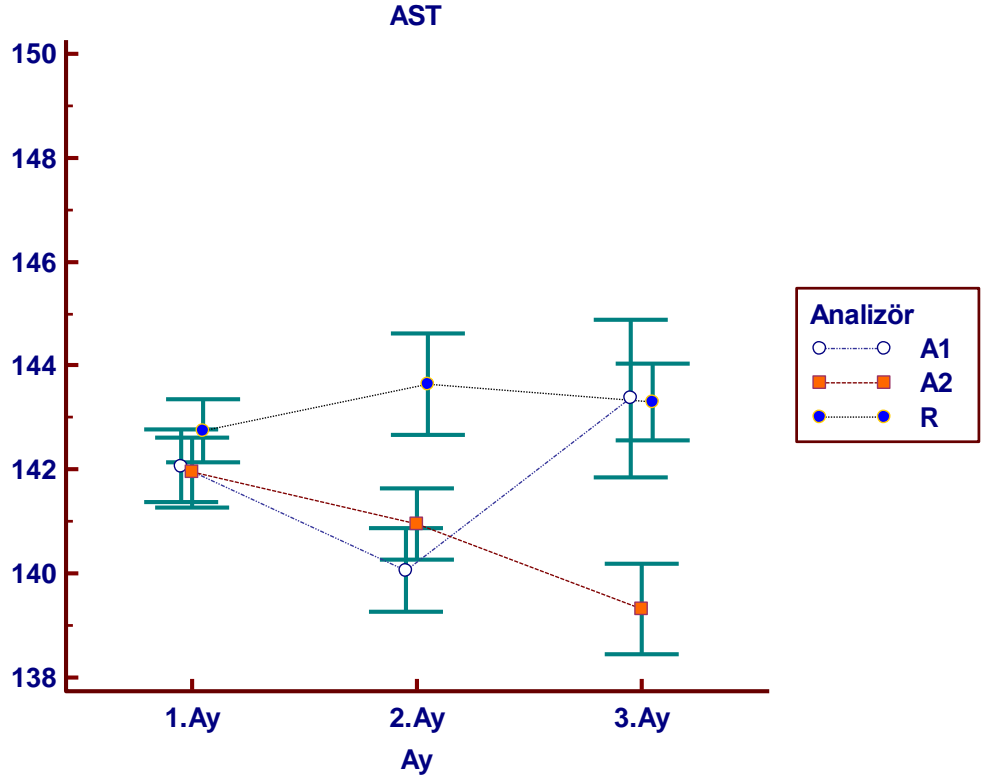
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (191)	2 (49)	0,02	1,000	A1 (185)	A2 (49)	0,32	0,0728
	3 (49)	-0,28	0,1900		R (49)	-0,20	0,6655
2 (174)	1 (49)	-0,02	1,000	A2 (246)	A1 (49)	-0,32	0,0728
	3 (49)	-0,31	0,1462		R (49)	-0,52	<b>0,0027</b>
3 (199)	1 (49)	0,28	0,1900	R (133)	A1 (49)	0,20	0,6655
	2 (49)	0,31	0,1462		A2 (49)	0,52	<b>0,0027</b>

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

AST İKK L1 verileri analizörlere göre kıyaslandığında Rutin ile Acil-2 analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken; diğer analizörler arasında fark bulunamadı. Aylara göre kıyaslandığında ise fark bulunamadı.

**Şekil 4.10** AST testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.13** AST testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

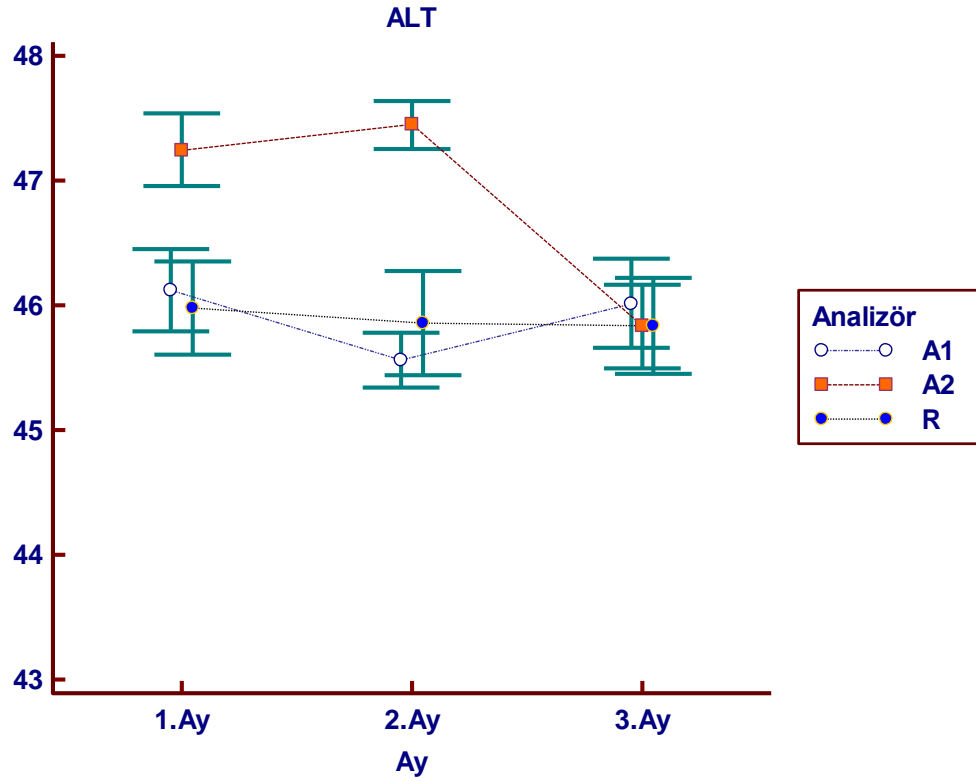
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (186)	2 (142)	0,70	0,2190	A1 (187)	A2 (141)	1,09	<b>0,0060</b>
	3 (142)	0,26	1,000		R (143)	-1,39	<b>0,0024</b>
2 (183)	1 (142)	-0,70	0,2190	A2 (245)	A1 (142)	-1,09	<b>0,0060</b>
	3 (142)	-0,44	0,7652		R (143)	-2,48	<b>&lt;0,0001</b>
3 (195)	1 (142)	-0,26	1,000	R (132)	A1 (142)	1,39	<b>0,0024</b>
	2 (142)	0,44	0,7652		A2 (141)	2,48	<b>&lt;0,0001</b>

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

AST İKK L2 verileri analizörlere göre kıyaslandığında istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında ise fark bulunamadı.

**Şekil 4.11** ALT testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.14** ALT testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

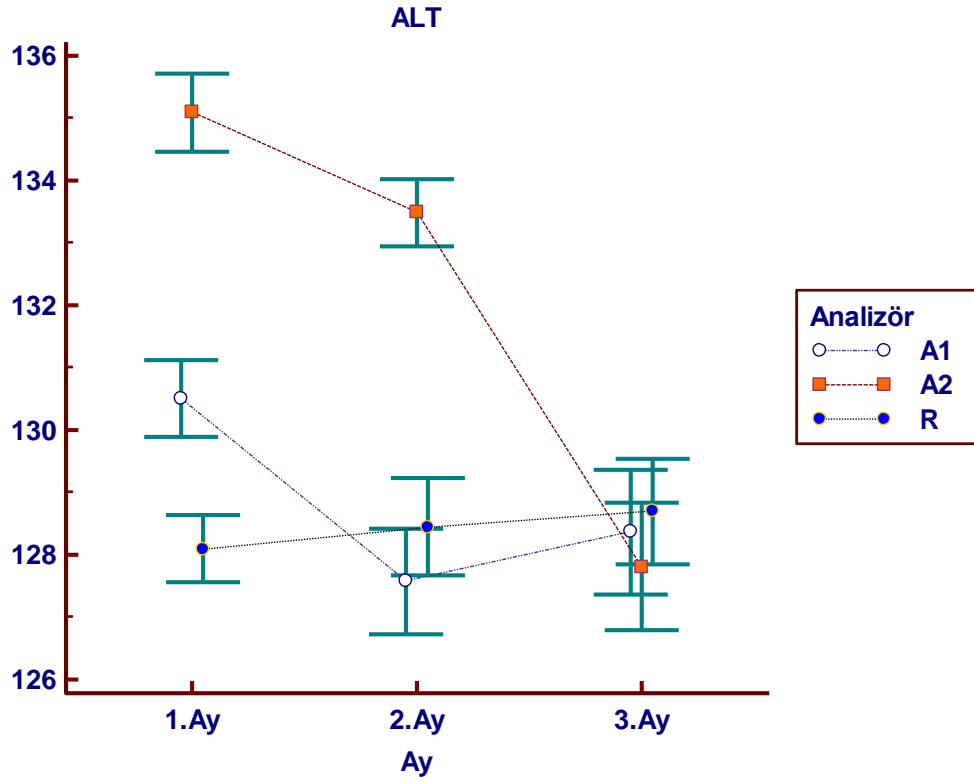
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (191)	2 (46)	0,16	0,7571	A1 (189)	A2 (47)	-0,94	<0,0001
	3 (46)	0,55	0,0001		R (46)	0,01	1,000
2 (176)	1 (47)	-0,16	0,7571	A2 (244)	A1 (46)	0,94	<0,0001
	3 (46)	0,40	0,0113		R (46)	0,95	<0,0001
3 (199)	1 (47)	-0,55	0,0001	R (133)	A1 (46)	-0,01	1,000
	2 (46)	-0,40	0,0113		A2 (47)	-0,95	<0,0001

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

ALT İKK L1 verileri analizörlere göre kıyaslandığında Acil-2 ile Acil-1 ve Acil-2 ile Rutin analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında ise fark bulunamadı.

**Şekil 4.12** ALT testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.15** ALT testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

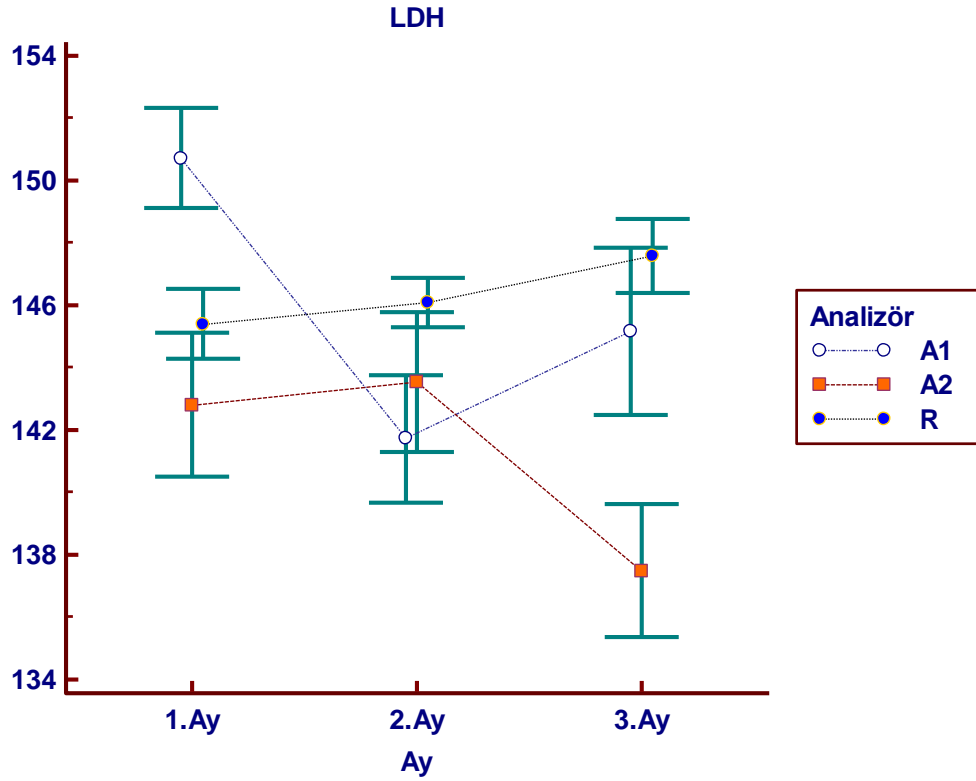
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (190)	2 (130)	1,39	<b>0,0002</b>	A1 (187)	A2 (132)	-3,31	<b>&lt;0,0001</b>
	3 (128)	2,94	<b>&lt;0,0001</b>		R (128)	0,40	0,7927
2 (183)	1 (131)	-1,39	<b>0,0002</b>	A2 (245)	A1 (129)	3,31	<b>&lt;0,0001</b>
	3 (128)	1,55	<b>&lt;0,0001</b>		R (128)	3,72	<b>&lt;0,0001</b>
3 (198)	1 (131)	-2,94	<b>&lt;0,0001</b>	R (139)	A1 (129)	-0,40	0,7927
	2 (130)	-1,55	<b>&lt;0,0001</b>		A2 (132)	-3,72	<b>&lt;0,0001</b>

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

ALT İKK L2 verileri analizörlere göre kıyaslandığında, Acil-2 ile Acil-1 ve Acil-2 ile Rutin analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında, istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark olduğu tespit edildi.

**Şekil 4.13** LDH testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.16** LDH testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

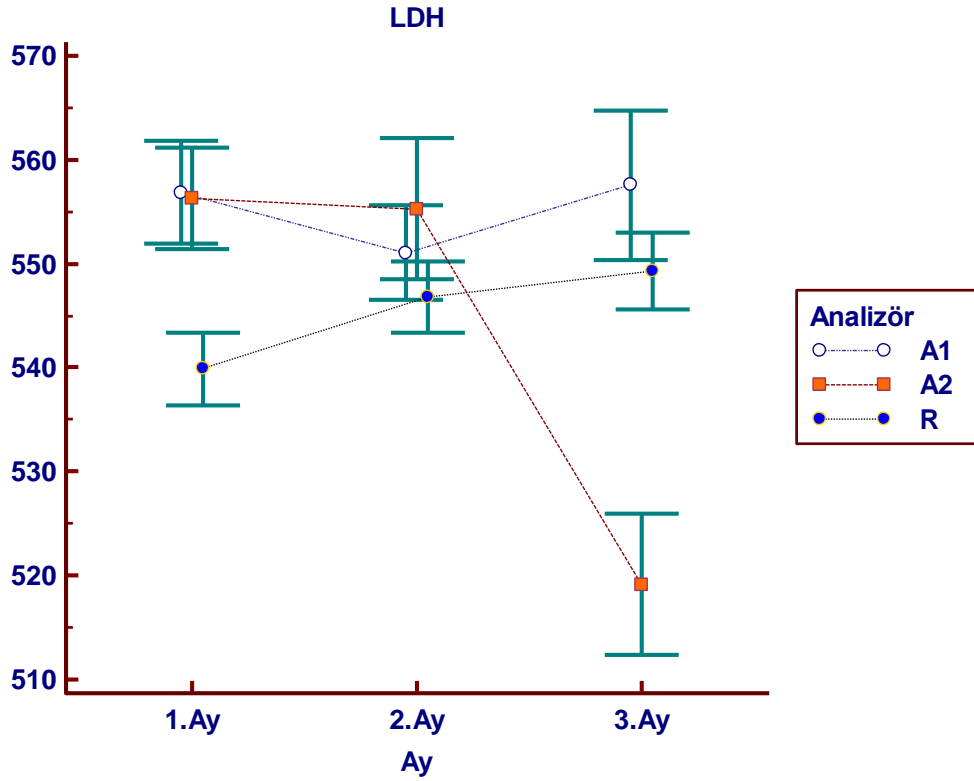
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (180)	2 (144)	2,54	<b>0,0196</b>	A1 (183)	A2 (141)	4,59	<b>&lt;0,0001</b>
	3 (143)	2,90	<b>0,0047</b>		R (146)	-0,48	1,000
2 (182)	1 (146)	-2,54	<b>0,0196</b>	A2 (242)	A1 (146)	-4,59	<b>&lt;0,0001</b>
	3 (143)	0,36	1,000		R (146)	-5,07	<b>&lt;0,0001</b>
3 (193)	1 (146)	-2,90	<b>0,0047</b>	R (130)	A1 (146)	0,48	1,000
	2 (144)	-0,36	1,000		A2 (141)	5,07	<b>&lt;0,0001</b>

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

LDH İKK L1 verileri analizörlere göre kıyaslandığında, Acil-2 ile Acil-1 ve Acil-2 ile Rutin analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında, 2. ve 3. aylar arasında fark yokken; diğer aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Şekil 4.14 LDH testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



Tablo 4.17 LDH testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

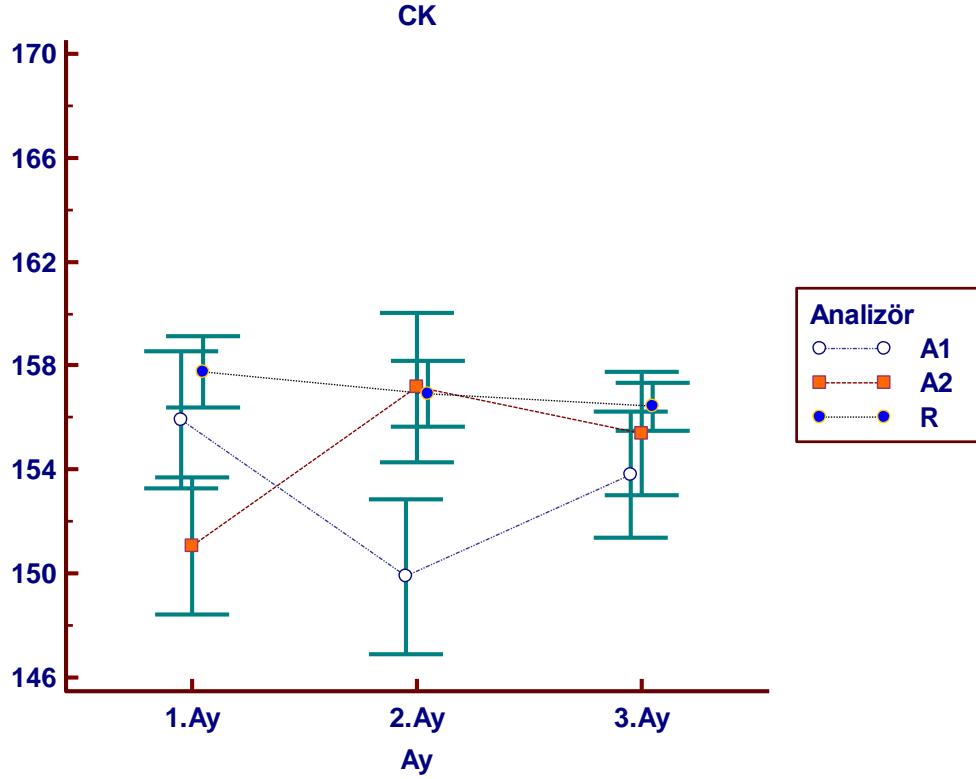
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (189)	2 (551)	-0,03	1,000	A1 (188)	A2 (544)	11,61	<0,0001
	3 (542)	9,00	<b>0,0009</b>		R (545)	9,82	<b>0,0006</b>
2 (185)	1 (551)	0,03	1,000	A2 (242)	A1 (555)	-11,61	<0,0001
	3 (542)	9,04	<b>0,0008</b>		R (545)	-1,80	1,000
3 (190)	1 (551)	-9,00	<b>0,0009</b>	R (134)	A1 (555)	-9,82	<b>0,0006</b>
	2 (551)	-9,04	<b>0,0008</b>		A2 (544)	1,80	1,000

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

LDH İKK L2 verileri analizörlere göre kıyaslandığında, Acil-1 ile Acil-2 ve Acil-1 ile Rutin analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi. Aylara göre kıyaslandığında, 1. ve 2. aylar arasında fark yokken; diğer aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

**Şekil 4.15** CK testi İKK-L1 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.18** CK testi İKK-L1 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

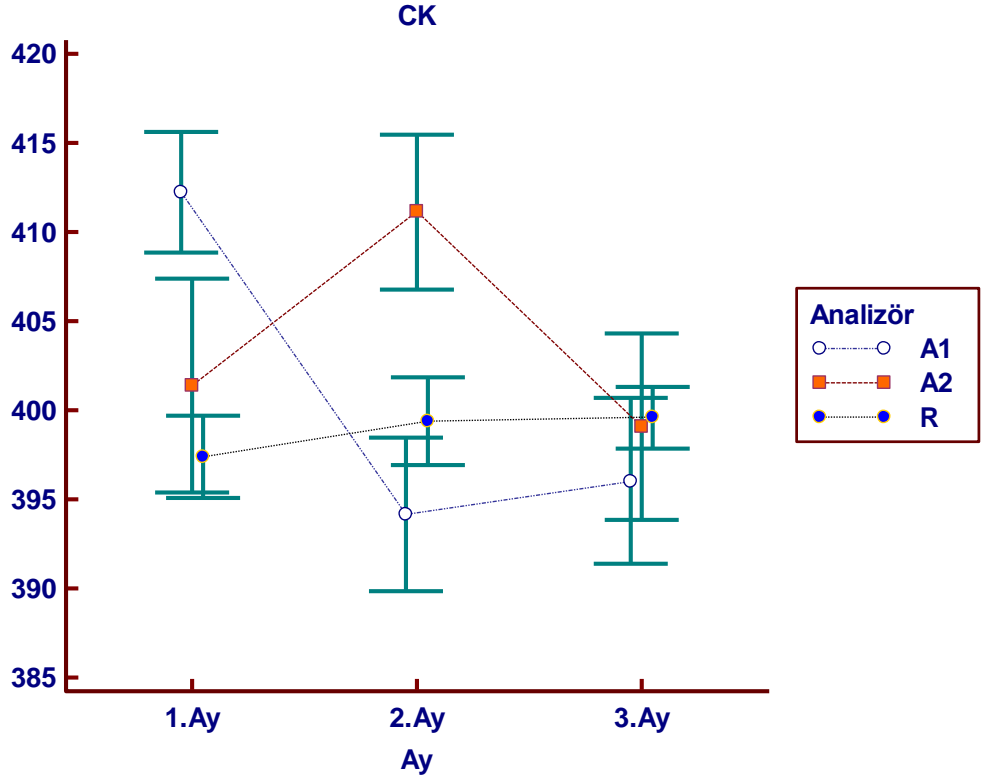
Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (199)	2 (155)	0,25	1,000	A1 (217)	A2 (155)	-1,33	0,5450
	3 (155)	-0,29	1,000		R (157)	-3,84	<b>0,0046</b>
2 (194)	1 (155)	-0,25	1,000	A2 (263)	A1 (153)	1,33	0,5450
	3 (155)	-0,54	1,000		R (157)	-2,51	0,0942
3 (215)	1 (155)	0,29	1,000	R (128)	A1 (153)	3,84	<b>0,0046</b>
	2 (155)	0,54	1,000		A2 (155)	2,51	0,0942

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

CK İKK L1 verileri analizörlere göre kıyaslandığında Rutin ile Acil-1 analizörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken; diğer analizörler arasında fark bulunamadı. Aylara göre kıyaslandığında ise fark bulunamadı.

**Şekil 4.16** CK testi İKK-L2 sonuçlarının aylar ve analizörlere göre iki yönlü ANOVA analizi



**Tablo 4.19** CK testi İKK-L2 sonuçlarının aylara ve analizörlere göre kıyasları

Ay*	Kıyas (Ay)#	Ort. Arası Fark	p	Analizör*	Kıyas (Analizör)#	Ort. Arası Fark	p
1 (207)	2 (402)	2,09	0,9523	A1 (214)	A2 (404)	-3,05	0,2997
	3 (398)	5,43	<b>0,0278</b>		R (399)	2,01	1,000
2 (199)	1 (404)	-2,09	0,9523	A2 (270)	A1 (401)	3,05	0,2997
	3 (398)	3,34	0,3252		R (399)	5,06	0,0557
3 (210)	1 (404)	-5,43	<b>0,0278</b>	R (132)	A1 (401)	-2,01	1,000
	2 (402)	-3,34	0,3252		A2 (404)	-5,06	0,0557

\* Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayda / ilgili analizörde çalışılan İKK sayısı

# Parantez içinde verilen değerler, ilgili ayın / ilgili analizörün İKK ortalama değerleridir.

CK İKK L2 verileri aylara göre kıyaslandığında, 1. ve 3. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken; diğer aylar arasında fark bulunamadı. Analizörlere göre kıyaslandığında ise fark bulunamadı.

### 4.3. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ HESAPLAMALARI

Çalışmaya dâhil edilen testlerin cihazlara göre Ocak, Şubat ve Mart 2016 aylarına ait ölçüm belirsizliği sonuçları,  $u_c$  ve  $U$  olarak tablolarda verilmiştir. Ayrıca Belirsizlik hesaplamalarında kullanılan  $u(R_w)$ , bias, %bias,  $u(Cref)$ ,  $RMS_{bias}$ ,  $u(bias)$  değerleri ile L1 ve L2 İKK verilerinin %CV-L1, %CV-L2 değerleri ve bunlardan hesaplanan  $R_w$  değeri; DKK verilerine ait ilgili ayın laboratuvar sonucu ( $Lab_{sonuç}$ ), DKK peer grup laboratuvar katılımcılarının ortalama sayısı ( $N_{ort}$ ) ve ortalama %CV değeri ( $\%CV_{ort}$ ) ve ilgili ayın peer grup ortalaması ( $Peer\ Grup_{ort}$ ) da tablolarda verilmiştir.

#### 4.3.1. Total Protein

**Tablo 4.20** Acil-2 ve Rutin analizörleri Total Protein testi İKK ve DKK sonuçları

Acil-2 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	$R_w$	$Lab_{sonuç}$	$N_{ort}$	$Peer\ Grup_{ort}$	$\%CV_{ort}$
Ock.16	3.44	2.74	3.11	7.84	421	7.89	2.39
Şbt.16	2.98	2.82	2.90	6.31	425	6.43	2.36
Mrt.16	2.80	2.26	2.54	4.16	426	4.73	2.34

Rutin Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	$R_w$	$Lab_{sonuç}$	$N_{ort}$	$Peer\ Grup_{ort}$	$\%CV_{ort}$
Ock.16	1.66	1.41	1.54	8.36	421	7.89	2.39
Şbt.16	1.57	1.49	1.53	6.47	425	6.43	2.36
Mrt.16	1.56	1.89	1.73	4.81	426	4.73	2.34

**Tablo 4.21** Acil-2 ve Rutin analizörleri Total Protein testi ölçüm belirsizliği sonuçları

Acil-2 Analizörü								
Ay	$u(R_w)$	bias	%bias	$u(Cref)$	$RMS_{bias}$	$u(bias)$	$u_c$	$U$
Ock.16	1.55	-0.05	-0.63	0.12	2.52	2.52	2.96	5.93
Şbt.16	1.45	-0.12	-1.87	0.11	2.47	2.48	2.87	5.74
Mrt.16	1.27	-0.57	-12.05	0.11	4.10	4.10	4.29	8.59

Rutin Analizörü								
Ay	$u(R_w)$	bias	%bias	$u(Cref)$	$RMS_{bias}$	$u(bias)$	$u_c$	$U$
Ock.16	0.77	0.47	5.96	0.12	2.35	2.35	2.47	4.94
Şbt.16	0.77	0.04	0.62	0.11	2.25	2.26	2.38	4.77
Mrt.16	0.87	0.08	1.69	0.11	2.22	2.22	2.38	4.76

### 4.3.2. Albümin

Albümin testi için DKK çalışması, acil laboratuvarında sadece Acil-2 analizöründe yapıldığı için belirsizlik hesaplamaları Acil-2 ve Rutin analizörler için yapılmıştır.

**Tablo 4.22** Acil-2 ve Rutin analizörleri Albümin testi İKK ve DKK sonuçları

Acil-2 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.82	2.16	2.51	4.92	472	4.77	2.65
Şbt.16	1.85	1.92	1.89	3.99	476	3.94	2.63
Mrt.16	2.92	3.33	3.13	2.77	478	2.91	2.62

Rutin Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.40	2.50	2.45	4.98	472	4.77	2.65
Şbt.16	1.78	1.93	1.86	3.92	476	3.94	2.63
Mrt.16	1.80	1.54	1.68	2.94	478	2.91	2.62

**Tablo 4.23** Acil-2 ve Rutin analizörleri Albümin testi ölçüm belirsizliği sonuçları

Acil-2 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.26	0.15	3.14	0.12	3.94	3.94	4.14	8.27
Şbt.16	0.94	0.05	1.27	0.12	3.79	3.79	3.91	7.81
Mrt.16	1.57	-0.14	-4.81	0.12	3.88	3.88	4.18	8.37

Rutin Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.23	0.21	4.40	0.12	2.73	2.73	2.99	5.99
Şbt.16	0.93	-0.02	-0.51	0.12	2.62	2.62	2.78	5.56
Mrt.16	0.84	0.03	1.03	0.12	2.53	2.53	2.67	5.33

### 4.3.3. Total Bilirubin

**Tablo 4.24** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri Total Bilirubin testi İKK ve DKK sonuçları

Acil-1 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	8.29	4.99	6.84	8.91	482	8.5	3.12
Şbt.16	8.31	3.99	6.52	6.19	486	5.93	3.07
Mrt.16	3.62	6.41	5.21	2.66	487	2.75	3.06

Acil-2 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	10.81	4.11	8.18	8.55	482	8.5	3.12
Şbt.16	13.03	6.94	10.44	6.47	486	5.93	3.07
Mrt.16	7.94	6.61	7.31	2.6	487	2.75	3.06

Rutin Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.12	1.49	1.83	8.81	482	8.5	3.12
Şbt.16	2.23	2.25	2.24	5.8	486	5.93	3.07
Mrt.16	2.98	3.14	3.06	2.73	487	2.75	3.06

**Tablo 4.25** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri Total Bilirubin testi ölçüm belirsizliği sonuçları

Acil-1 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	3.42	0.41	4.82	0.14	3.71	3.71	5.05	10.09
Şbt.16	3.26	0.26	4.38	0.14	3.77	3.77	4.98	9.97
Mrt.16	2.60	-0.09	-3.27	0.14	3.73	3.73	4.55	9.10

Acil-2 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	4.09	0.05	0.59	0.14	2.63	2.64	4.87	9.73
Şbt.16	5.22	0.54	9.11	0.14	3.64	3.64	6.37	12.73
Mrt.16	3.65	-0.15	-5.45	0.14	3.81	3.81	5.28	10.56

Rutin Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	0.92	0.31	3.65	0.14	2.61	2.62	2.77	5.55
Şbt.16	1.12	-0.13	-2.19	0.14	2.58	2.58	2.82	5.63
Mrt.16	1.53	-0.02	-0.73	0.14	2.49	2.49	2.92	5.85

#### 4.3.4. Direkt Bilirubin

**Tablo 4.26** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri Direkt bilirubin testi İKK ve DKK sonuçları

Acil-1 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	12.94	6.89	10.37	2.06	452	2.12	5.29
Şbt.16	9.17	5.15	7.44	1.63	456	1.63	5.23
Mrt.16	5.87	5.23	5.56	0.96	457	0.951	5.18

Acil-2 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	11.72	6.11	9.35	2.11	452	2.12	5.29
Şbt.16	13.01	8.22	10.88	1.61	456	1.63	5.23
Mrt.16	8.36	5.41	7.04	0.95	457	0.951	5.18

Rutin Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	1.76	1.93	1.85	2.29	452	2.12	5.29
Şbt.16	2.93	3.01	2.97	1.66	456	1.63	5.23
Mrt.16	2.44	2.39	2.42	0.93	457	0.951	5.18

**Tablo 4.27** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri Direkt bilirubin testi ölçüm belirsizliği sonuçları

Acil-1 Analizörü								
Ay	u(Rw)	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	5.18	-0.06	-2.83	0.25	5.07	5.08	7.25	14.51
Şbt.16	3.72	0.00	0.00	0.24	4.85	4.86	6.12	12.24
Mrt.16	2.78	0.01	0.95	0.24	4.67	4.68	5.44	10.88

Acil-2 Analizörü								
Ay	u(Rw)	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	4.67	-0.01	-0.47	0.25	5.17	5.18	6.97	13.95
Şbt.16	5.44	-0.02	-1.23	0.24	4.96	4.97	7.37	14.74
Mrt.16	3.52	0.00	-0.11	0.24	4.77	4.77	5.93	11.86

Rutin Analizörü								
Ay	u(Rw)	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	0.92	0.17	8.02	0.25	3.01	3.02	3.16	6.32
Şbt.16	1.49	0.03	1.84	0.24	2.93	2.94	3.30	6.59
Mrt.16	1.21	-0.02	-2.21	0.24	2.88	2.89	3.14	6.27

#### 4.3.5. AST

**Tablo 4.28** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri AST testi İKK ve DKK sonuçları

Acil-1 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	3.08	1.92	2.57	554	321	569	3.66
Şbt.16	1.72	2.23	1.99	381	323	399	3.64
Mrt.16	3.80	4.34	4.08	163	325	173	3.62

Acil-2 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.96	2.19	2.60	553	321	569	3.66
Şbt.16	2.68	2.13	2.42	385	323	399	3.64
Mrt.16	3.01	2.86	2.94	153	325	173	3.62

Rutin Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.74	1.32	2.15	588	321	569	3.66
Şbt.16	2.74	2.32	2.54	389	323	399	3.64
Mrt.16	3.23	1.71	2.58	172	325	173	3.62

**Tablo 4.29** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri AST testi ölçüm belirsizliği sonuçları

Acil-1 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.28	-15.00	-2.64	0.20	3.47	3.47	3.70	7.41
Şbt.16	1.00	-18.00	-4.51	0.20	3.57	3.57	3.71	7.42
Mrt.16	2.04	-10.00	-5.78	0.20	3.78	3.79	4.30	8.61

Acil-2 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.30	-16.00	-2.81	0.20	3.68	3.69	3.91	7.82
Şbt.16	1.21	-14.00	-3.51	0.20	3.67	3.67	3.87	7.73
Mrt.16	1.47	-20.00	-11.56	0.20	4.76	4.77	4.99	9.98

Rutin Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.08	19.00	3.34	0.20	2.76	2.77	2.97	5.94
Şbt.16	1.27	-10.00	-2.51	0.20	2.74	2.75	3.03	6.06
Mrt.16	1.29	-1.00	-0.58	0.20	2.64	2.65	2.95	5.89

#### 4.3.6. ALT

**Tablo 4.30** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri ALT testi İKK ve DKK sonuçları

Acil-1 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.88	1.86	2.42	32	342	29.9	3.97
Şbt.16	1.81	2.53	2.20	199	345	207	3.89
Mrt.16	3.15	3.14	3.15	398	346	415	3.82

Acil-2 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.85	2.16	2.53	33	342	29.9	3.97
Şbt.16	1.77	1.78	1.78	208	345	207	3.89
Mrt.16	3.39	3.66	3.53	387	346	415	3.82

Rutin Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.60	1.36	2.07	32	342	29.9	3.97
Şbt.16	2.96	2.07	2.55	206	345	207	3.89
Mrt.16	2.93	2.31	2.64	403	346	415	3.82

**Tablo 4.31** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri ALT testi ölçüm belirsizliği sonuçları

Acil-1 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.21	2.10	7.02	0.21	4.04	4.04	4.22	8.44
Şbt.16	1.10	-8.00	-3.86	0.21	4.02	4.03	4.18	8.35
Mrt.16	1.57	-17.00	-4.10	0.21	4.03	4.04	4.33	8.66

Acil-2 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.26	3.10	10.37	0.21	6.14	6.14	6.27	12.54
Şbt.16	0.89	1.00	0.48	0.21	5.88	5.88	5.95	11.90
Mrt.16	1.76	-28.00	-6.75	0.21	5.95	5.95	6.21	12.42

Rutin Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.04	2.10	7.02	0.21	5.68	5.68	5.77	11.55
Şbt.16	1.28	-1.00	-0.48	0.21	5.44	5.44	5.59	11.18
Mrt.16	1.32	-12.00	-2.89	0.21	5.28	5.29	5.45	10.90

#### 4.3.7. LDH

LDH testi için DKK çalışması, acil laboratuvarında sadece Acil-2 analizöründe yapıldığı için belirsizlik hesaplamaları Acil-2 ve Rutin analizörler için yapılmıştır.

**Tablo 4.32** Acil-2 ve Rutin analizörleri LDH testi İKK ve DKK sonuçları

Acil-2 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	7.48	4.06	6.02	940	254	931	4.44
Şbt.16	6.99	5.53	6.30	701	256	676	4.40
Mrt.16	6.88	5.73	6.33	335	256	371	4.37

Rutin Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.35	2.04	2.20	968	254	931	4.44
Şbt.16	1.78	2.13	1.96	706	256	676	4.40
Mrt.16	2.79	2.31	2.56	359	256	371	4.37

**Tablo 4.33** Acil-2 ve Rutin analizörleri LDH testi ölçüm belirsizliği sonuçları

Acil-2 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	3.01	9.00	0.97	0.28	3.73	3.74	4.80	9.60
Şbt.16	3.15	25.00	3.70	0.27	3.73	3.74	4.89	9.78
Mrt.16	3.17	-36.00	-9.70	0.27	4.48	4.49	5.49	10.98

Rutin Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.10	37.00	3.97	0.28	3.23	3.24	3.42	6.85
Şbt.16	0.98	30.00	4.44	0.27	3.35	3.36	3.50	7.00
Mrt.16	1.28	-12.00	-3.23	0.27	3.34	3.35	3.59	7.17

#### 4.3.8. CK

**Tablo 4.34** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri CK testi İKK ve DKK sonuçları

Acil-1 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	6.86	8.34	7.64	468	303	427	4.21
Şbt.16	8.34	4.55	6.72	712	307	695	4.17
Mrt.16	7.12	5.24	6.25	169	307	168	4.14

Acil-2 Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	8.53	7.42	7.99	424	303	427	4.21
Şbt.16	8.35	4.84	6.82	754	307	695	4.17
Mrt.16	7.18	6.21	6.71	166	307	168	4.14

Rutin Analizörü							
Ay	%CV-L1	%CV-L2	R <sub>w</sub>	Lab <sub>Sonuç</sub>	N <sub>ort</sub>	Peer Grup <sub>ort</sub>	%CV <sub>ort</sub>
Ock.16	2.68	1.93	2.34	451	303	427	4.21
Şbt.16	2.59	2.07	2.34	732	307	695	4.17
Mrt.16	2.02	1.37	1.73	168	307	168	4.14

**Tablo 4.35** Acil-1, Acil-2 ve Rutin analizörleri CK testi ölçüm belirsizliği sonuçları

Acil-1 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	3.82	41.00	9.60	0.24	6.85	6.85	7.85	15.69
Şbt.16	3.36	17.00	2.45	0.24	6.60	6.60	7.41	14.81
Mrt.16	3.13	1.00	0.60	0.24	6.34	6.34	7.07	14.14

Acil-2 Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	4.00	-3.00	-0.70	0.24	2.83	2.84	4.90	9.80
Şbt.16	3.41	59.00	8.49	0.24	3.65	3.66	5.00	10.00
Mrt.16	3.36	-2.00	-1.19	0.24	3.52	3.53	4.87	9.74

Rutin Analizörü								
Ay	u(R <sub>w</sub> )	bias	%bias	u(Cref)	RMS <sub>bias</sub>	u(bias)	u <sub>c</sub>	U
Ock.16	1.17	24.00	5.62	0.24	5.06	5.07	5.20	10.40
Şbt.16	1.17	37.00	5.32	0.24	5.08	5.09	5.22	10.45
Mrt.16	0.86	0.00	0.00	0.24	4.89	4.89	4.97	9.93

#### 4.4 TESTLERİN İMPRESİYON - ANALİTİK HEDEF DEĞERLENDİRMESİ

Çalışmaya dâhil edilen testlerin analizörlere göre Ocak, Şubat ve Mart 2016 aylarına ait %CV değerleri, biyolojik varyasyona göre istenen (*desirable*) impresizyon (%) hedefleri ile kıyaslanmıştır[39].

**Tablo 4.36** Testlerin analizörlere göre aylık %CV değerleri ve analitik impresizyon (%) hedefleri kıyaslaması

Analizör	Testler	Aylar						Analitik Hedef (%)
		Ocak		Şubat		Mart		Biyolojik Varyasyon
		%CV-L1	%CV-L2	%CV-L1	%CV-L2	%CV-L1	%CV-L2	
Acil-1	TP*	-	-	-	-	-	-	1.38
	Alb	3.71	2.50	3.10	2.23	5.77	3.43	1.60
	T.Bil	8.29	4.99	8.31	3.99	3.62	6.41	10.90
	D.Bil	12.94	6.89	9.17	5.15	5.87	5.23	18.40
	AST	3.08	1.92	1.72	2.23	3.80	4.34	6.15
	ALT	2.88	1.86	1.81	2.53	3.15	3.14	9.70
	LDH	4.05	3.58	5.61	3.19	7.50	5.19	4.30
	CK	6.86	8.34	8.34	4.55	7.12	5.24	11.40
Acil-2	TP	3.44	2.74	2.98	2.82	2.80	2.26	1.38
	Alb	2.82	2.16	1.85	1.92	2.92	3.33	1.60
	T.Bil	10.81	4.11	13.03	6.94	7.94	6.61	10.90
	D.Bil	11.72	6.11	13.01	8.22	8.36	5.41	18.40
	AST	2.96	2.19	2.68	2.13	3.01	2.86	6.15
	ALT	2.85	2.16	1.77	1.78	3.39	3.66	9.70
	LDH	7.48	4.06	6.99	5.53	6.88	5.73	4.30
	CK	8.53	7.42	8.35	4.84	7.18	6.21	11.40
Rutin	TP	1.66	1.41	1.57	1.49	1.56	1.89	1.38
	Alb	2.40	2.50	1.78	1.93	1.80	1.54	1.60
	T.Bil	2.12	1.49	2.23	2.25	2.98	3.14	10.90
	D.Bil	1.76	1.93	2.93	3.01	2.44	2.39	18.40
	AST	2.74	1.32	2.74	2.32	3.23	1.71	6.15
	ALT	2.60	1.36	2.96	2.07	2.93	2.31	9.70
	LDH	2.35	2.04	1.78	2.13	2.79	2.31	4.30
	CK	2.68	1.93	2.59	2.07	2.02	1.37	11.40

\* Total protein testi acil laboratuvarında sadece Acil-2 analizöründe çalışıldığından %CV değerleri %I hedefleri ile kıyaslanmamıştır.

#### 4.5 TESTLERİN BİAS - ANALİTİK HEDEF DEĞERLENDİRMESİ

Çalışmaya dâhil edilen testlerin analizörlere göre Ocak, Şubat ve Mart 2016 aylarına ait %bias değerleri, biyolojik varyasyona göre istenen bias hedefleri (%B) ile kıyaslanmıştır[39].

**Tablo 4.37** Testlerin analizörlere göre aylık %bias değerleri ve analitik bias (%B) hedefleri kıyaslaması

Analizör	Testler	Aylar			Analitik Hedef (%B)
		Ocak	Şubat	Mart	Biyolojik Varyasyon
Acil-1	TP*	-	-	-	1.36
	Alb*	-	-	-	1.43
	T.Bil	4.82	4.38	3.27	8.95
	D.Bil	2.83	0.00	0.95	14.20
	AST	2.64	4.51	5.78	6.54
	ALT	7.02	3.86	4.10	11.48
	LDH*	-	-	-	4.30
	CK	9.60	2.46	0.60	11.50
Acil-2	TP	0.63	<b>1.87</b>	<b>12.05</b>	1.36
	Alb	<b>3.14</b>	1.27	<b>4.81</b>	1.43
	T.Bil	0.59	<b>9.11</b>	5.45	8.95
	D.Bil	0.47	1.23	0.11	14.20
	AST	2.81	3.51	<b>11.56</b>	6.54
	ALT	10.37	0.48	6.75	11.48
	LDH	0.97	3.70	<b>9.70</b>	4.30
	CK	0.70	8.49	1.19	11.50
Rutin	TP	<b>5.96</b>	0.62	<b>1.69</b>	1.36
	Alb	<b>4.40</b>	0.51	1.03	1.43
	T.Bil	3.65	2.19	0.73	8.95
	D.Bil	8.02	1.84	2.21	14.20
	AST	3.34	2.51	0.58	6.54
	ALT	7.02	0.48	2.89	11.48
	LDH	3.97	<b>4.44</b>	3.23	4.30
	CK	5.62	5.32	0.00	11.50

\* Total protein testi acil laboratuvarında sadece Acil-2 analizöründe çalışıldığından ve Albümin ile LDH testlerinin DKK çalışmaları sadece Acil-2 analizöründe yapıldığından bu üç testin Acil-1 analizörü için %bias değerleri %B hedefleri ile kıyaslanmamıştır.

#### 4.6 TESTLERİN GENİŞLETİLMİŞ BELİRSİZLİK (U) - ANALİTİK HEDEF DEĞERLENDİRMESİ

Çalışmaya dâhil edilen testlerin analizörlere göre Ocak, Şubat ve Mart 2016 aylarına ait U değerleri, CLIA'88 %Te<sub>a</sub> ve biyolojik varyasyona göre istenen %Te<sub>a</sub> ile kıyaslanmıştır[39, 40]. Buna göre, parametrelerimizin tamamının ölçüm belirsizliği CLIA'88 hedeflerini karşılamıştır. Tüm aylar ve tüm analizörlere TP ve Alb testleri hariç tüm parametrelerimizin ölçüm belirsizliği biyolojik varyasyon hedefleri içerisinde kalmıştır (Tablo 4.38).

**Tablo 4.38** Testlerin analizörlere göre aylık genişletilmiş belirsizlik değerleri ve analitik hedefler (%Te<sub>a</sub>) kıyaslaması

Analizör	Testler	Aylar			Analitik Hedefler (%Te <sub>a</sub> )	
		Ocak	Şubat	Mart	CLIA'88	Biyolojik Varyasyon
Acil-1	TP*	-	-	-	10	3,63
	Alb*	-	-	-	10	4,07
	T.Bil	10,09	9,97	9,10	20	26,94
	D.Bil	14,51	12,24	10,88	20	44,50
	AST	7,41	7,42	8,61	20	16,69
	ALT	8,44	8,35	8,66	20	27,48
	LDH*	-	-	-	20	11,40
	CK	15,69	14,81	14,14	30	30,30
Acil-2	TP	<b>5,93</b>	<b>5,74</b>	<b>8,59</b>	10	3,63
	Alb	<b>8,27</b>	<b>7,81</b>	<b>8,37</b>	10	4,07
	T.Bil	9,73	12,73	10,56	20	26,94
	D.Bil	13,95	14,74	11,86	20	44,50
	AST	7,82	7,73	9,98	20	16,69
	ALT	12,54	11,90	12,42	20	27,48
	LDH	9,60	9,78	10,98	20	11,40
	CK	9,80	10,00	9,74	30	30,30
Rutin	TP	<b>4,94</b>	<b>4,77</b>	<b>4,76</b>	10	3,63
	Alb	<b>5,99</b>	<b>5,56</b>	<b>5,33</b>	10	4,07
	T.Bil	5,55	5,63	5,85	20	26,94
	D.Bil	6,32	6,59	6,27	20	44,50
	AST	5,94	6,06	5,89	20	16,69
	ALT	11,55	11,18	10,90	20	27,48
	LDH	6,85	7,00	7,17	20	11,40
	CK	10,40	10,45	9,93	30	30,30

\* Total protein testi acil laboratuvarında sadece Acil-2 analizöründe çalışıldığından ve Albümin ile LDH testlerinin DKK çalışmaları sadece Acil-2 analizöründe yapıldığından bu üç testin Acil-1 analizörü için ölçüm belirsizlikleri hesaplanmamıştır.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Laboratuvarlar, sağlık hizmetinde merkezi rol üstlenirler. Bir araştırmaya göre, laboratuvar harcamaları tüm sağlık harcamalarının sadece %2,3'ünü oluşturmasına rağmen; laboratuvar sonuçları, tıbbi kararların verilmesinde %70 oranında etkili olmaktadır[35].

Laboratuvarın amacı:

- Hastalık veya hastalığa neden olan faktörleri saptama
- Klinik tanıyı dışlama ya da doğrulama
- Prognozu belirleme
- Hasta yönetimine rehberlik etme
- Tedavinin etkinliğini takip etme

konularında klinisyene ve diğer sağlık profesyonellerine bilgi sağlamaktır[41].

Tıbbi laboratuvarlarda yapılan ölçümler, büyük oranda kimyasal tepkimelerden oluştuğu için, genel olarak bu tepkimelerin özelliklerini taşırlar. Bu nedenle kimyasal tepkimeler için kabul edilen “İki veya daha fazla molekülün uygun enerji düzeyinde, uygun şartlarda ve üç boyutlu olarak çarpışması sonucu oluşurlar.” ilkesi, laboratuvar ölçümleri için de geçerlidir. Şartlar ne kadar standardize edilmiş olursa olsun, ölçüm tekrarlarında aynı sonuca ulaşmanın istatistiksel olasılığı çok zayıftır. Bir başka deyişle, tekrarlayan ölçümlerin sonuçları bir dağılım olacaktır ve bu dağılım da ölçülene ilişkin belirsizlik olarak ifade edilmektedir[5].

Tıbbi laboratuvar testlerinde ölçüm belirsizliği, bir test sonucunun gerçeğliğine ilişkin kuşkuyu ifade etmektedir. VIM'e göre ölçüm belirsizliği, ölçülene atfedilebilecek değerlerin dağılımını karakterize eden negatif olmayan bir parametredir[42].

Ölçüm belirsizliği, bir test sonucunun klinik öneminin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlar. Dolayısıyla hastanın klinik tanımına katkıda bulunur. Bir ölçüme ilişkin belirsizlik değerinin bilinmesiyle, bu ölçümün klinik

amaçlarla kullanımının uygunluğunun ve normal test prosedüründe meydana gelebilecek değişimin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olur. Böylece test süreci içinde açıklanamayan değişimlerin klinik yorum üzerindeki olumsuz etkileri minimize edilebilir[42].

Araştırmalar sonucunda, tıbbi laboratuvarlarda küçük ölçüm belirsizliklerinin, sağlık hizmetleri maliyetinin artmasına etkisi olduğu tespit edilmiştir. Research Triangle Park ve Mayo Clinic tarafından 1999-2004 yılları arasında yapılan araştırma, bu konuda çarpıcı bir örnek oluşturmaktadır. Bu çalışma, kandaki kalsiyum düzeylerinin ölçümünde kalibrasyon hatalarının, ABD sağlık sistemi maliyetlerini yılda 60 ila 190 milyon dolar arasında etkileyebileceğini değerlendirmektedir. Bu çalışma, bir yıl içinde Mayo Clinic'te serum kalsiyum testleri yapılan 89.000'den fazla hastanın verileriyle yapılmıştır ve kalibrasyon hatalarının hasta başına 8 ila 89 dolar arasında sağlık masraflarına ek bir yük getirdiğini göstermiştir[43].

Tıbbi laboratuvar akreditasyonunda en uygun ve en çok itibar gören referans, ISO 15189 akreditasyonudur[5]. ISO 15189, 5.5.1.4 maddesine göre, "Laboratuvar, hasta numuneleri üzerinden ölçülen büyüklüğün değerinin raporlanmasında kullanılan analiz aşamasında etkili olan her bir ölçüm prosedürü için, ölçüm belirsizliğini ifade etmelidir." şartını koşmaktadır[42].

Akreditasyon amaçlı veya iyi laboratuvar uygulamaları kapsamında düşünüldüğünde, ölçüm belirsizliği kavramının önemi her geçen gün artmaktadır.

Çalışmamızda total protein, albümin, total bilirubin, direkt bilirubin, AST, ALT, LDH ve CK testlerinin, NORDtest rehberinde sunulan yukarıdan aşağıya yaklaşımıyla analizörlere göre aylık ölçüm belirsizlikleri hesaplandı. Analizörlerin birbirleri arasındaki uyumu ve aylara göre analitik uyumları iki yönlü ANOVA analizi ile değerlendirildi. Her bir analizörde her testin İKK verilerinden hesaplanan aylık impresizyon değerleri (%CV-L1 ve %CV-L2), Westgard'ın sitesinde belirtilen impresizyon hedefleri ile kıyaslandı. Aynı şekilde, her testin DKK verilerinden elde edilen aylık %bias değerleri de

Westgard'ın sitesinde belirtilen bias hedefleri ile kıyaslandı. Hesaplanan genişletilmiş belirsizlik değerleri (U) ise, CLIA'88 ve biyolojik varyasyona göre %Te<sub>a</sub> hedefleri ile kıyaslandı.

Total protein testinin hem Acil-2 hem de Rutin analizöründe aylık İKK-L1 ortalama değerleri, firma-L1 kontrolünün ortalama değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (Şekil 4.1; p<0,0001). İKK-L2 verilerine göre, Acil-2 analizörünün aylık ortalama değerleri, firma-L2 kontrolünün ortalama değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken (p<0,0001); Rutin analizörünün aylık ortalama değerleri, istatistiksel olarak farklı değildi (Şekil 4.2). Firma değerleri ile İKK ortalaması arasındaki farklar, DKK sonuçları açıklanmadan önce dahi, laboratuvar sonuçlarımızın DKK peer grubuna göre belirli bir pozitif veya negatif biasa sahip olup olmadığını gösterebilir.

Total protein testi İKK-L1 sonuçlarına göre, aylar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına rağmen (Tablo 4.4); her üç ayda da %CV-L1 değeri, %I hedefini aştığı için klinik olarak önem taşımaktadır (Tablo 4.36). İKK-L2 sonuçlarına göre, 1. ve 2. ayın ortalamaları arasında fark yokken; diğer ayların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 4.5); ancak fark olsun veya olmasın her üç ayın %CV-L2 değeri, %I hedefini aştığı için klinik olarak önem taşımaktadır (Tablo 4.36).

Total protein testinin hem Acil-2 hem de Rutin analizöründe aylık U (k=2) değerleri, CLIA'88 hedefini karşılarken; biyolojik varyasyona göre %Te<sub>a</sub> hedefini karşılamamıştır (Tablo 4.38). Bu kalite hedefleri dışında, T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2016 yılında yayımlanan "İzin verilen toplam hata sınırları" konulu genelgesinde total protein için belirlenen hedef %15'dir[44]. Tıbbi Laboratuvar Tetkiklerinde Kalite Güvencesi Hakkında Alman Tabipleri Birliği Kılavuzu (Rilibäk)'na göre total protein için belirlenen hedef (%RMSD) %6'dır[45]. RCPA'ya göre total protein için izin verilebilir performans limiti [*Allowable Limits of Performance (ALP)*] %5'tir[46]. Rutin analizörünün aylık U değerleri, bu üç hedefi karşılamıştır. Acil-2 analizörünün aylık U değerleri, Sağlık Bakanlığı'nın hedefini karşılarken; RCPA hedefini karşılamamıştır.

Acil-2 analizörünün 1. ve 2. aydaki U değerleri, Rilibäk hedefini karşılarken; 3. aydaki U değeri, karşılamamıştır. Bu durumun nedeni, Acil-2 analizörünün 3. aydaki %bias değerinin 12,05 olması görülmektedir (Tablo 4.37).

Albümin testinin her üç analizörde aylık İKK-L1 ortalama değerlerinin her üçü de firma-L1 kontrolünün ortalama değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Şekil 4.3;  $p < 0,0001$ ). Acil-2 ve Rutin analizörlerinde İKK-L2 aylık ortalama değerlerinin her üçü de, firma-L2 kontrolünün ortalama değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken ( $p < 0,0001$ ); Acil-1 analizöründe üç aylık ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Şekil 4.4;  $p < 0,0001$ ).

Albümin testinin sadece Rutin analizöründe 3. ay %CV-L2 değeri, %I hedefini karşılamış; diğer tüm durumlarda %I hedefi karşılanamamıştır (Tablo 4.36).

Her üç analizörün aylık U değerleri, CLIA'88 hedefini karşılarken; biyolojik varyasyona göre %Te<sub>a</sub> hedefini karşılamamıştır (Tablo 4.38). Albümin testi için Sağlık Bakanlığı hedefi %15, Rilibäk hedefi %12,5 ve RCPA hedefi %6'dır. Rutin analizörünün aylık U değerleri, bu üç hedefi karşılamıştır. Acil-2 analizörünün aylık U değerleri, Sağlık Bakanlığı ve Rilibäk hedeflerini karşılarken; RCPA hedefini karşılamamıştır.

Hem total protein hem de albümin, birey içi biyolojik varyasyonları düşük olan parametrelerdir. Bu düşüklük, her iki parametrenin gün içi veya ritimsel değişimler açısından stabil olması ve vücut tarafından belli bir aralıkta sabit tutulacak şekilde sentez edilmeleri ile açıklanabilir[47]. Biyolojisi ve sıkı homeostatik kontrolü nedeniyle albümin ölçümü yüksek analitik kalite gerektirmektedir. Muhtemelen, mevcut referans materyaller yüksek belirsizlik düzeylerine sahip oldukları için ticari yöntemler halen yüksek impresizyon göstermektedir[48]. Bu durum, çalışmamızda total protein ve albüminin aylık ölçüm belirsizliklerinin biyolojik varyasyona göre belirlenen %Te<sub>a</sub> hedefini karşılayamamasının en önemli sebeplerinden biri olarak gösterilebilir.

Total bilirubin testinin Acil-1 ve Acil-2 analizörlerindeki aylık İKK-L1 ortalamaları, firma-L1 kontrolünün ortalamasından anlamlı derecede

düşükken (Şekil 4.5;  $p < 0,0001$ ); Rutin analizörünün aylık İKK-L1 ortalamaları istatistiksel olarak farklı değildi. İKK-L2 verilerine göre, Acil-1 analizörünün aylık ortalamaları, firma-L2 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken (Şekil 4.6;  $p = 0,0362$ ); Acil-2 ve Rutin analizörlerinin aylık ortalamaları istatistiksel olarak farklı değildi.

Total bilirubin testinin sadece Acil-2 analizöründe 2. ay %CV-L1 değeri, %I hedefini aşmıştır (Tablo 4.36). Bu nedenle bu durum dışında, analizörlerin aylık ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark olup olmaması klinik açıdan önemli değildir.

Her üç analizörün aylık U değerleri, hem CLIA'88 hem de biyolojik varyasyona göre %Te<sub>a</sub> hedeflerini karşılamıştır (Tablo 4.38). Total bilirubin testi için Rilibäk hedefi %13, RCPA hedefi %12'dir. Acil-1 ve Rutin analizörlerinin aylık U değerleri, bu iki hedefi karşılamıştır. Acil-2 analizörünün sadece 2. aydaki U değeri, RCPA hedefini karşılamamış; diğer aylardaki U değerleri bu iki hedefi karşılamıştır. Total bilirubin testinin Acil-2 analizöründe 2. ay hem %B (Tablo 4.37) hem de %I hedefini (Tablo 4.38) karşılamaması bu durumu açıklamaktadır.

Direkt bilirubin testinin her üç analizördeki aylık İKK-L1 ortalamaları, firma-L1 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Şekil 4.7;  $p < 0,0001$ ). İKK-L2 verilerine göre, Acil-1 ve Acil-2 analizörlerinin aylık ortalamaları, firma-L2 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken (Şekil 4.8;  $p < 0,0001$ ); Rutin analizörünün aylık ortalamaları, istatistiksel olarak farklı değildi.

Direkt bilirubin testinin her üç analizörde ve her üç ayda %CV-L1 ve %CV-L2 değerleri, %I hedefini karşılamıştır (Tablo 4.36).

Her üç analizörün aylık U değerleri, hem CLIA'88 hem de biyolojik varyasyona göre %Te<sub>a</sub> hedeflerini karşılamıştır (Tablo 4.38). Direkt bilirubin testi için RCPA hedefi %20'dir. Üç analizörün aylık U değerleri, bu hedefi karşılamıştır. Direkt bilirubin CV<sub>i</sub>'si yüksek bir analit olduğu için analitik hedeflerinin geniş tutulmuş olması dolayısıyla her üç analizörde tüm aylarda

%B ve %I hedeflerinin karşılanmış olması, bu üç analitik hedefin karşılanmasını açıklamaktadır.

AST testinin her üç analizördeki aylık İKK-L1 ortalamaları, firma-L1 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak farklı değildi (Şekil 4.9). İKK-L2 verilerine göre, her üç analizörün aylık ortalamaları, firma-L2 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Şekil 4.10;  $p < 0,0001$ ).

AST testinin her üç analizörde ve her üç ayda %CV-L1 ve %CV-L2 değerleri, %I hedefini karşılamıştır (Tablo 4.36).

Her üç analizörün aylık U değerleri, hem CLIA'88 hem de biyolojik varyasyona göre %Te<sub>a</sub> hedeflerini karşılamıştır (Tablo 4.38). AST testi için Sağlık Bakanlığı hedefi %20, Rilibäk hedefi %11,5 ve RCPA hedefi %12'dir. Üç analizörün aylık U değerleri, bu hedefleri karşılamıştır. Tüm hedefleri karşılamasına rağmen, Acil-2 analizörünün 3. ay U değeri, diğer iki aya kıyasla daha yüksek hesaplanmıştır (Tablo 4.38). Yine aynı analizör ve ayda %bias değerinin diğer aylara göre yüksek olması ve %B hedefinin karşılanamaması bu durumu açıklamaktadır.

ALT testinin her üç analizördeki aylık İKK-L1 ortalamaları, firma-L1 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (Şekil 4.11;  $p < 0,0001$ ). İKK-L2 verilerine göre, her üç analizörün aylık ortalamaları, firma-L2 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Şekil 4.10;  $p < 0,0001$  ve Acil-2 için  $p = 0,0292$ ).

İKK-L1 verilerine göre, ayların ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yokken; İKK-L2 verilerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı. Ancak ALT testinin her üç analizörde ve her üç ayda %CV-L1 ve %CV-L2 değerleri, %I hedefini karşıladığı için cihazların aylık ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark olup olmaması klinik açıdan önemli değildir (Tablo 4.36).

Her üç analizörün aylık U değerleri, hem CLIA'88 hem de biyolojik varyasyona göre %Te<sub>a</sub> hedeflerini karşılamıştır (Tablo 4.38). ALT testi için Sağlık Bakanlığı hedefi %20, Rilibäk hedefi %11,5 ve RCPA hedefi %12'dir.

Acil-1 analizörünün aylık U değerleri, bu üç hedefi karşılamıştır. Acil-2 analizörünün aylık U değerleri, Sağlık Bakanlığı hedefini karşılamış; Rilibäk hedefini karşılamamıştır. Acil-2 analizörünün sadece 2. ay U değeri, RCPA hedefini karşılamıştır. Rutin analizörünün aylık U değerleri, Sağlık Bakanlığı ve RCPA hedeflerini karşılamış; sadece 1. ay U değeri, Rilibäk hedefini karşılamamıştır.

LDH testinin Acil-2 analizöründeki aylık İKK-L1 ortalamaları, firma-L1 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşükken (Şekil 4.13;  $p < 0,0001$ ); Acil-1 ve Rutin analizörlerinin ortalamalarından istatistiksel olarak farklı değildi. İKK-L2 verilerine göre, Acil-1 analizörünün aylık ortalamaları, firma-L2 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekken (Şekil 4.14;  $p < 0,0001$ ); Acil-2 ve Rutin analizörlerinin ortalamalarından istatistiksel olarak farklı değildi.

LDH testinin Acil-1 analizöründe 2. ay %CV-L1 değeri ile 3. ay %CV-L1 ve %CV-L2 değerleri, %I hedefini karşılamamıştır. Acil-2 analizöründe sadece 1. ay %CV-L2 değeri ve Rutin analizöründe her üç aydaki %CV-L1 ve %CV-L2 değerleri, %I hedefini karşılamıştır (Tablo 4.36).

Her üç analizörün aylık U değerleri, hem CLIA'88 hem de biyolojik varyasyona göre %Te<sub>a</sub> hedeflerini karşılamıştır (Tablo 4.38). LDH testi için Sağlık Bakanlığı hedefi %21, Rilibäk hedefi %9 ve RCPA hedefi %8'dir. Rutin analizörünün aylık U değerleri, bu üç hedefi karşılamıştır. Acil-2 analizörünün aylık U değerleri, Sağlık Bakanlığı hedefini karşılarken; Rilibäk ve RCPA hedeflerini karşılamamıştır. Bu durum, Acil-2 analizöründe %CV-L1 ve %CV-L2 değerlerinin Rutin analizörüne göre daha yüksek olmasıyla uyum göstermektedir.

CK testinin her üç analizördeki aylık İKK-L1 ortalamaları, firma-L1 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (Şekil 4.15;  $p < 0,0001$ ). İKK-L2 verilerine göre, her üç analizörün aylık ortalamaları, firma-L2 kontrolünün ortalamasından istatistiksel olarak farklı değildi (Şekil 4.16).

İKK-L1 verilerine göre aylık ortalamalar arasında istatistiksel olarak fark yokken; İKK-L2 verilerine göre sadece 1. ve 3. ay ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (Tablo 4.19;  $p=0,0278$ ). Ancak CK testinin her üç analizörde ve her üç ayda %CV-L1 ve %CV-L2 değerleri, %I hedefini karşıladığı için aylar arasında istatistiksel olarak fark olup olmaması klinik açıdan önemli değildir (Tablo 4.36).

Her üç analizörün aylık U değerleri, hem CLIA'88 hem de biyolojik varyasyona göre %Te<sub>a</sub> hedeflerini karşılamıştır (Tablo 4.38). CK testi için Rilibäk hedefi %11, RCPA hedefi %12'dir. Acil-2 ve Rutin analizörlerinin aylık U değerleri, bu hedefleri karşılar; Acil-1 analizörünün aylık U değerleri, bu hedefleri karşılamamıştır.

İKK verilerine göre genel olarak, testlerin aylık ortalamaları ile firma kalite kontrol serumlarının ortalaması arasında pozitif veya negatif yönde biaslar mevcuttu. Bu biasların aydan aya artış ya da azalma göstermesinin, laboratuvarın analitik koşullarındaki değişimlere bağlı olabileceği düşünülmüştür (teknisyen farklılıkları, lot farklılıkları, cihaz bakım ve parça değişimleri, ortam nem ve ısı değişimleri gibi). Ancak aradaki biasın hedef bias değerinden daha az olması, hatanın analitik açıdan önemli olmadığı yönünde değerlendirilmiş; hedef biastan daha yüksek olması durumunda, düzeltilmesi gereken önemli hata olarak kabul edilmiş ve gerekli düzeltici önlemler alınmıştır.

İzin verilebilir belirsizlik sınırlarını saptamada en yaygın konsept, belirsizlik sınırlarını, biyolojik varyasyonla ilişkilendirmek veya sınırları en son teknolojiye (*state-of-art*) dayandırmaktır. En son teknoloji, genellikle seçilen bir grup tıbbi laboratuvar tarafından sağlanan verilere dayanır. Şeffaflığı ve bilimsel temeli nedeniyle, biyolojik varyasyona dayanan yaklaşım tercih edilmelidir. Şu ana kadar, tüm öneriler, biyolojik ve analitik varyasyon arasında doğrusal bir ilişki üzerine kurulmuştur. Bu durum bazen rutin testler için çok katı veya aşırı izin verilen sınırlara neden olmaktadır[49]. Çalışmamızda %4-5'ler civarında belirsizlik değerleri bulduğumuz total protein testi, biyolojik varyasyona göre belirlenen %Te<sub>a</sub> hedeflerini

karşılamazken; CK enziminin %15'lere varan belirsizlik değerlerinin, biyolojik varyasyon ile belirlenen %Te<sub>a</sub> hedeflerini karşılaması, buna iyi bir örnek teşkil etmektedir. Haeckel ve arkadaşlarının daha gerçekçi sınırlar sunduğuna inandıkları yaklaşım, biyolojik ve analitik varyasyon arasında lineer olmayan bir ilişkiye ve bilimsel olarak biyolojik varyasyonun yerini alabileceğine inandıkları referans aralığından türetilen ampirik biyolojik varyasyona (CV<sub>Empirical</sub>) dayanmaktadır. Bu yaklaşıma göre, bazı testlerin izin verilebilir genişletilmiş belirsizlik sınırları (%pU, k=1,96) şunlardır: Albümin %7,56; total bilirubin %14,21; AST %12,41; ALT %12,41; CK %14,52'dir[49]. Belirsizlik hesaplarımızın sonuçlarına göre, albümin testi için Rutin analizörünün aylık U (k=2) değerleri albümin hedefini karşılarken; Acil-2 analizörünün aylık U değerleri karşılamamıştır. Total bilirubin ve AST testleri için her üç analizörün aylık U değerleri, total bilirubin ve AST hedeflerini karşılamıştır. ALT testi için Acil-1 ve Rutin analizörlerinin her üç aydaki U değerleri, Acil-2 analizörünün ise sadece 2. ay U değeri ALT hedefini karşılamıştır. CK testi için Acil-2 ve Rutin analizörlerinin her üç aydaki U değerleri, Acil-1 analizörünün ise sadece 3. ay U değeri CK hedefini karşılamıştır.

Eurachem/CITAC Rehberi - Kimyasal Ölçümlerde Hedef Belirsizliği Saptama ve Kullanma (*Eurachem/CITAC Guide - Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement*) rehberinde, hedef ölçüm belirsizliği değerini saptamak için validasyon çalışmalarından elde edilebilecek deteksiyon limiti [*Limit of Detection* (LOD)], kantifikasyon limiti [*Limit of Quantification* (LOQ)], tekrarlanabilirlik ve geri kazanım çalışmalarının veya DKK programlarında verilen SDI (*Standard Deviation Index*) değerlerinin kullanılabileceği belirtilmiştir[50].

Bal ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, laboratuvarlarında bulunan aynı marka ve model üç biyokimya analizöründe çalıştıkları 10 biyokimya parametresinin her bir analizör için ölçüm belirsizliğini NORDtest rehberinde sunulan yukarıdan aşağıya yaklaşımıyla hesaplamışlardır. Albümin testi için hesapladıkları U (k=2) değerleri %7,35; %6,49 ve %6,47'dir[51]. Çalışmamızda albümin testi için hesapladığımız Acil-2 analizörünün U değerleri bu çalışmaya göre biraz daha yüksekken; Rutin analizörünün U

değerleri daha düşüktür. Bal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada total protein testi için hesapladıkları U (k=2) değerleri sırasıyla %8,40; %8,51 ve %8,39'dur[51]. Çalışmamızda total protein için hesapladığımız U (k=2) değerleri Acil-2 analizörünün 3. ayı haricinde bu çalışmaya göre daha düşüktür. Özellikle Rutin analizörünün aylık U değerleri, hemen hemen Bal ve arkadaşlarının hesapladığı U değerlerinin yarısı kadardır. Bal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada AST testi için hesapladıkları U (k=2) değerleri sırasıyla %8,57; %7,06 ve %7,05'dir[51]. Çalışmamızda AST testi için hesapladığımız Acil-1 analizörünün her üç ayındaki ve Acil-2 analizörünün 1. ve 2. ay U (k=2) değerleri, bu çalışmayla benzerlik gösterirken; Rutin analizörünün aylık U değerleri, bu çalışmadan daha düşüktür. Bal ve arkadaşları,  $RMS_{bias}$  hesaplamasında, grup içi bias ile birlikte gruplar arası bias'ı da eklemişlerdir. Biz çalışmamızda  $RMS_{bias}$  hesaplamasında sadece peer gruba göre belirlediğimiz %bias'ı kullandık.

Ölçüm belirsizliği sıklıkla ölçülenin konsantrasyonuyla değişim gösterdiğinden; kalibrasyon aralığındaki farklı konsantrasyon düzeyleri için belirsizlik değerinin hesaplanması gerekli olabilir[52]. Çalışmamızda NORDtest yaklaşımına göre belirsizliğin  $R_w$  bileşenini  $[u(R_w)]$ , İKK uygulamalarında çalışılan her kontrol seviyesinin formül 17'de gösterildiği gibi kombine edilmesiyle hesapladık. Bu şekilde %CV kullanarak, belirsizlik hesaplamalarını konsantrasyondan bağımsız hale getirmeye çalıştık. Yine de çalışmaya dâhil ettiğimiz her testin hem İKK-L1 hem de İKK-L2 düzeylerine ait ölçüm belirsizliklerini ayrı ayrı hesaplamak daha uygun olabilirdi.

Ölçüm belirsizliği hesaplamalarında presizyon, geri kazanım çalışmaları gibi performans parametrelerinin kullanımı, belirsizliğin hızlı bir şekilde değerlendirilmesine imkân sağlar. Ancak bu yaklaşımın başlıca dezavantajı, belirsizliğin ana kaynaklarının nerede bulunduğu konusunda çok az bilgi vermesidir. Eğer belirsizlik, yöntemin kullanım amacına uygunsa, bu durum bir sorun yaratmayacaktır; ama başlangıçta hesaplanan belirsizlik için bir düzeltmeye veya yöntemin iyileştirilmesine ihtiyaç varsa, ana belirsizlik kaynaklarının ayrı ayrı tespit edilmesi gerekecektir[53].

Kallner'e göre belirsizlik kavramı, total hata kavramına basit ve somut bir alternatif sunabilir ve böylece ölçümlerin doğasında olan varyasyonu tanımlamak için "hata" kavramının kullanımından kaçınma imkânı sağlayabilir[13]. Westgard'a göre, total analitik hata kavramı, doğruluğun; ölçüm belirsizliği kavramı ise izlenebilirliğin ölçütü olarak ifade edilebilir. Total analitik hata, tıbbi laboratuvarlarda kalite yönetimi için şartken; laboratuvarlar arası karşılaştırılabilirlik için ölçüm belirsizliği ve gerçeklik gereklidir[54].

Genişletilmiş belirsizlik, bir test sonucuna ilişkin "en iyi tahmin" hakkında simetrik bir interval ile güven aralığını ifade eder. Bu bakımdan total hatanın ifade ettiği "doğruluk" kavramı ile kıyaslanabilir bir kavramdır. Dolayısıyla ölçüm belirsizliği ile total hata arasındaki fark şu şekilde özetlenebilir: Ölçüm belirsizliği, gerçek değerlerin belirli bir olasılıkla bulunabileceği, *ölçülen değer* etrafındaki aralığı ifade ederken; total hata, ölçülen değerlerin belirli bir olasılıkla bulunabileceği, *gerçek değer* etrafındaki aralığı ifade eder[55].

DKK programları, özellikle referans materyal bulunmadığında laboratuvarlar için bias'a ilişkin değerli bilgiler sunabilir. Bununla beraber DKK örneklerinin dezavantajı, CRM'lerdeki gibi izlenebilir referans değerlerinin olmamasıdır[56]. Panteghini de birçok DKK programında örneklerin kalitesine yeterince dikkat edilmediğini vurgulamakta ve katılımcı laboratuvarların performansının peer grup ortalamasıyla değerlendirilmesini eleştirmektedir[57]. Fisticaro'ya göre, bu programlarda kıyaslama olarak kullanılan ortak değerler özellikle rastlantısal bias göstermeye yatkındır. Bu nedenle DKK programlarından elde edilen bias değerinin ölçüm belirsizliği hesaplamasında kullanımına dikkat edilmesi ve özen gösterilmesi gerekir. Fisticaro ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bir insan plazma örneğinde glikoz konsantrasyonuna ilişkin ölçüm belirsizliğini, hem GUM'ın sunduğu yaklaşımla hem de İKK ve DKK verilerinin birlikte kullanıldığı iki farklı yaklaşımla hesaplamışlardır. İKK ve DKK verilerinin kullanıldığı yaklaşımların birinde bias düzeltilmesi yapılmışken; diğesinde yapılmamıştır. GUM yaklaşımıyla hesaplanan  $U(k=2)$  %6; bias düzeltilmesi içeren İKK ve DKK verilerinin kullanıldığı yaklaşımda  $U(k=2)$  %7; bias düzeltilmesi içermeyende  $U(k=2)$  %12 bulunmuştur. Bias düzeltilmesi içermeyen yaklaşımla daha

yüksek bir belirsizlik değerinin hesaplanması, farklı analitik yöntemlerin getirdiği ek sapmalar nedeniyle belirsizlik hesaplamasında kullanılan biasa tüm bu sapmaların katılmış olmasına bağlanmıştır[56]. Bizim çalışmamızda da %bias hesaplamasında kıyas aldığımız peer grup ortalamalarında, rastlantısal bias nedeniyle peer grup laboratuvarlarının bias'ları da hesaba katılmış olabilir ve bu nedenle testlerin U değerleri yüksek hesaplanmış olabilir.

Belirsizlik hesaplamalarında, impresizyondan kaynaklanan belirsizliğin saptanması için İKK verilerinin kullanımına ilişkin çeşitli kısıtlamalar olabilir: Örneğin, hasta numunelerinin analitik davranışını yeterince yansıtmayan kontrol materyallerinin kullanımı veya raporlanabilir aralığı kapsayan birden fazla seviyede kontrol materyali gereksinimi gibi... İKK verilerinin kullanımına ilişkin başka bir kısıtlama ise, belirsizlik hesaplamalarında genellikle uzun dönem boyunca elde edilen veriler kullanıldığından; kombine belirsizlik, yöntem için en kötü durum belirsizliği olarak hesaplanmış olabilir. Bu durumda, herhangi bir hasta sonucu, hesaplanan bu kombine belirsizlikten daha az bir varyasyona sahip olabilir[57]. Çalışmamızda bazı testlerin belirsizlikleri arasında önemli farklılıklar olması (örneğin direkt bilirubin testinin Acil-1 analizöründe 1. ay U değeri %14,51; 2. ay U değeri %12,24; 3. ay U değeri %10,88 hesaplanmıştır. Total protein testinin Acil-2 analizöründe 1. ay ve 2. ay U değerleri sırasıyla %5,93 ve %5,74 iken; 3. ay U değeri %8,59 hesaplanmıştır.) belirsizlik değerlerinin uzun dönem yerine, aylık olarak hesaplanması ve güncellenmesi gerektiği görüşünü desteklemektedir.

Kalite kontrol grafikleri, ölçümlerin istatistiksel olarak kontrol altında olduğunu göstermesinin yanında, çeşitli belirsizlik bileşenlerinin kombine etkisi hakkında kapsamlı bilgi sunmaktadır. Örneğin, bir test için kalibratöre veya blank okumasına ilişkin absorbasların belirsizlikleri gün içi veya günler arası impresizyon değerleri ile değerlendirilebilir. Ancak performans karakteristikleri açısından İKK materyalleri hasta numunelerinden, matriks özellikleri, stabilite ve homojenlik gibi nedenlerle farklılık gösterebilir. Ayrıca kontrol grafikleri, sistematik etkileri ve pre-analitik fazı kapsamayabilir. Ölçüm belirsizliği değerlendirmelerinde bu kısıtlamalar göz önüne alınmalıdır[58].

Ölçüm belirsizliği hesaplamaları; cihaz hatası, standart çalışma prosedürlerinden sapmalar veya hesaplama hataları gibi gros hataların etkisini kapsamayacağı için, belirsizlik hesaplamalarında genellikle westgard kuralları uygulanarak saptanabilen kalite kontrol hatalarını içermeyen İKK verileri kullanılmalıdır. Bu şekilde ölçüm belirsizliği hesaplamasında kullanılacak impresizyon değeri, ölçüm prosedürünün istatistiksel olarak kontrol altında olduğu düşünülen İKK verilerine dayanacaktır[59]. Biz de çalışmamızda İKK verilerinde sapmaya neden olan uç değerleri tespit ederek bu kontrol değerlerini impresizyon hesaplamalarının dışında bıraktık.

Krouwer'a göre, rutinde kullanılan yöntemlerde büyük, bilinmeyen hataların (uç değerler gibi) oluşması olağandışı değildir. Çünkü yöntemler, binlerce potansiyel interferans ajanının varlığında, kimyasal açıdan spesifik olmak zorundadır. GUM'da, açıklanamayan bu uç değerlerin nasıl ele alınacağı konusunda bir yargı olmadığı için, GUM yaklaşımıyla hesaplanmış belirsizlik intervalleri yeterince geniş olmayabilir. GUM'ın bu dar belirsizlik intervallerinin klinisyenlere bildirilmesi yanıltıcı olabilir. Bu nedenle ticari yöntemler, GUM'ın belirsizlik standartlarına hazır değildir[60].

Kristiansen, GUM yaklaşımının uygulanmasının basit olmadığını belirtmekle birlikte, belirsizliğin değerlendirilmesi için genel ve ortak bir yaklaşımın bulunmasının avantajları olduğunu savunmaktadır. Kristiansen Krouwer'in aksine, belirsizlik intervallerinin uç değerleri içerecek şekilde genişletilmesinin, belirsizlik kavramının tanımına ters düşeceğini ifade etmiş ve doğru kullanıldığında, GUM'ın belirsizlik yaklaşımının, uç değerlerin saptanmasında faydalı olabileceğini belirtmiştir. Yöntemlere ilişkin belirsizlik bilgisinin, üretici firmaların, ürünlerinin metrolojik ve analitik açıdan kalitesini artırmalarını zorlayabileceği belirtilmiştir[61].

GUM'ın öncelikli olarak uzunluk, sıcaklık, kütle ve elektrik akımı gibi fiziksel ölçümler için geliştirildiği ileri sürülerek, sunduğu ölçüm belirsizliği yaklaşımı rutin laboratuvar uygulamaları açısından pratik bulunmamıştır[6, 57, 60, 61]. Guerra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, GGT enziminin katalitik aktivitesinin İKK ve DKK verilerinin kullanıldığı yukarıdan aşağıya

yaklaşımıyla hesaplanan ölçüm belirsizliği ile GUM'ın sunduğu aşağıdan yukarıya yaklaşımıyla hesaplanan ölçüm belirsizliği karşılaştırılmış ve birbirine yakın bulunmuştur (sırasıyla %4,1 ve %4,3). Bu çalışma, yukarıdan aşağıya yaklaşımının klinik laboratuvarların ihtiyacını karşılamada uygulanabilir olduğunu desteklemektedir[57]. Lee ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, düşük (5,57 mmol/L) ve yüksek (12,77 mmol/L) seviye kontrol materyallerinde glikoz konsantrasyonunun ölçüm belirsizliği, CLSI EP29-A Tıbbi Laboratuvarlarda Ölçüm Belirsizliğinin İfade Edilmesi (*CLSI EP29-A Expression of Measurement Uncertainty in Laboratory Medicine*) rehberine göre hem aşağıdan yukarıya hem de yukarıdan aşağıya yaklaşımı ile hesaplanarak karşılaştırılmıştır. Düşük seviye glikoz konsantrasyonu (5,57 mmol/L) için aşağıdan yukarıya yaklaşımı ile hesaplanan U (k=2) değeri 0,18 mmol/L (%3,1); yukarıdan aşağıya yaklaşımı ile hesaplanan U (k=2) değeri 0,17 mmol/L (%3,0)'dir. Yüksek seviye glikoz konsantrasyonu (12,77 mmol/L) için aşağıdan yukarıya yaklaşımı ile hesaplanan U (k=2) değeri 0,34 mmol/L (%2,7); yukarıdan aşağıya yaklaşımı ile hesaplanan U (k=2) değeri 0,36 mmol/L (%2,8)'dir. Aşağıdan yukarıya yaklaşımı ile yukarıdan aşağıya yaklaşımının sonuçları oldukça benzer olduğundan; klinik laboratuvarlarda daha kompleks ve külfetli olan aşağıdan yukarıya yaklaşımına gerek yoktur. Ancak nadir durumlarda, yukarıdan aşağıya yaklaşımı ile hesaplanan belirsizlik değeri, beklenen spesifikasyon sınırları içinde değilse veya kullanım amacına yönelik ihtiyaçları karşılamıyorsa; belirsizlik bileşenlerinin aşağıdan yukarıya yaklaşımı ile sistematik olarak incelenmesi, önemli belirsizlik kaynaklarının tespiti ve sorunun çözümü için faydalı olabilir[62].

Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, glikozun ölçüm belirsizliğini yukarıdan aşağıya yaklaşımı ile iki farklı belirsizlik bütçesi tasarlayarak hesaplamışlardır. Birincisinde, çalışma içi ve çalışmalar arası impresizyon ile kalibratörden ve DKK ile elde edilen biastan kaynaklanan belirsizlik bileşenleri bütçeyi oluştururken; ikincisinde, bunlara ek olarak birey içi biyolojik varyasyon değeri de bütçeye eklenmiştir. Yazarlar, ölçülene bağlı olmak üzere, glikozun doğruluğu ve varyasyonunu ortaya koymak için iki farklı belirsizlik bütçesi uygulanmasını önermektedirler. Eğer ölçülen, bir

hastadan belirli bir saatte alınan plazma glikozu ise, birinci belirsizlik bütçesinin; eğer ölçülen, bir süre boyunca glikoz konsantrasyonu izlenen bir hastadan alınan plazma glikozu (OGTT uygulanan hasta gibi) ise, biyolojik varyasyon değerini de içeren ikinci belirsizlik bütçesinin uygulanmasını uygun bulmuşlardır[63].

Ancak Badrick ve arkadaşlarına göre, sağlıklı bireylerden elde edilen biyolojik varyasyon verilerinin, hasta bireyler için uygulanması tartışmalı bir konudur. Çünkü özellikle ağır hasta kişilerde, tamamen farklı düzenleyici mekanizmalar rol alabilir. Örneğin, sağlıklı bir insanda glikoz regülasyonu; diyet (karbonhidrat içeriği, insülin reseptörlerinin up ve down regülasyonu aracılığıyla), insülin sekresyonu ve insülin direncine bağlıyken; ağır hasta bir kişide bu düzenleyici mekanizmalar, kortizol sekresyonundaki artış nedeniyle ciddi şekilde değişecektir (glukoneogenezin indüklenmesi ve artan hepatik glikoz üretimi gibi). Bu nedenle ortanca glikohemoglobin değerleri arasında fark olmamasına rağmen; komorbiditesi olan DM'li hastaların glikohemoglobin birey içi biyolojik varyasyonunun (%9,8), komorbiditesi olmayan DM'li hastaların biyolojik varyasyonundan (%7,1) daha yüksek olması şaşırtıcı değildir. Bir diğer çarpıcı örnek, NT-proBNP'nin birey içi biyolojik varyasyonunun stabil konjestif kalp yetmezliği hastalarında (%35 ortanca), normal bireylerin biyolojik varyasyonundan (%9,1 ortalama) çok daha yüksek olmasıdır[64].

Çoğunlukla test sonuçları ile birlikte rapor edilmemesine rağmen; ölçüm belirsizliğinin hesaplanması tıbbi laboratuvarlarda yaygınlaşmaktadır. Jones'a göre ölçüm belirsizliği, sonuçları yorumlamaya yardımcı olmayı amaçladığından; bir testin, her sonucu için aynı belirsizlik değeri ile değil; yapılan karşılaştırmaya spesifik ölçüm belirsizlikleri belirlenerek raporlanması gerekir. Bir test sonucu, temel olarak şu üçü ile karşılaştırılarak değerlendirilir[65]:

- Aynı hastanın bir önceki sonucu
- Referans aralık
- Klinik karar değeri

Jones'a göre, eğer iki ölçüm aynı analizörde yapılmışsa, ölçüm belirsizliği, ilgili zaman çerçevesinde yöntemin impresizyonu kadardır. Test sonucu üreticiye özgü bir referans aralığı ile karşılaştırıldığında, ölçüm belirsizliği, üreticinin master kalibratöründen sapma kadardır; uluslararası referanslara göre izlenebilir yöntemlerle belirlenen klinik karar sınırları ile karşılaştırma söz konusuysa, ölçüm belirsizliği ilgili referans standarttan sapma kadardır[65].

Lazzati ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, özellikle provokasyon testleri için uygulanabilecek, "gri bölge" şeklinde ifade ettikleri bir ölçüm belirsizliği raporlamasını önermişlerdir. Gri bölge, ilgili test için cut-off  $\pm$  U alanını kapsamaktadır. Gri bölge uygulaması ile hasta sonuçları, üç ayrı sınıfa ayrılarak değerlendirilecektir. Bir hasta sonucunun belirsizlik değeri ile birlikte gri bölgenin dışında olması, cut-off değerinin üstünde veya altında olmasını garanti eder. Yapılan çalışmada, growth hormon (GH) eksikliği düşünülen 338 hastanın GH provokasyon testi (Klonidin ve Arjinin kullanılarak) sonuçları gri bölge kullanılarak değerlendirilmiş ve hastaların 116 (%34,3)'sı potansiyel olarak growth hormon eksikliği (GHD) grubunda; 195 (%57,7)'i yeterli growth hormon sentezleyen (AGH) grupta ve 27 (%8)'si gri bölgede (GZ) tespit edilmiştir. GHD tanısında kullanılan IGF-1 standart deviasyon skoru (SDS) ile hastalar değerlendirildiğinde, GHD ve AGH gruplarının skorları arasında anlamlı fark bulunmuştur. GZ hastalarının skoru, GHD grubundan anlamlı olarak farklı iken; AGH grubu ile anlamlı fark bulunmamıştır. GZ hastaları, cut-off değerinin altındakiler (GZ düşük) ve cut-off değerinin üstündekiler (GZ yüksek) olarak iki ayrı gruba ayrıldığında, bu iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yazarlara göre ilginç bir şekilde, GH eksikliği düşünülebilecek GZ düşük grubunun skoru ile AGH grubunun skoru arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, bu çalışmayla GZ grubunun farklı özellikler gösterdiği, bu nedenle farklı değerlendirilmesi gerektiği ve tek bir cut-off değerinin tanı sınırlarını belirlemek için yeterli olmadığı gösterilmiştir[66].

Laboratuvar sonuçlarının ölçüm belirsizliği ile raporlanmasının, sonuçların güvenilirliğini artıracığına işaret eden rehberlere[4, 18] rağmen;

Westgard dâhil birçok kişinin bu konuda farklı bir yaklaşımı vardır. Klinisyenlerin her analitik sonucun bir varyasyona sahip olduğu bilincinde olmadıkları savunularak ve hatasız, beklentilerini karşılayacak kesin sonuçlar için laboratuvarlara güvendikleri düşünülerek, hasta sonuçları ile birlikte ölçüm belirsizliklerinin bildirilmesinin, klinisyenler tarafından “laboratuvar hatası” olarak algılanabileceği endişesi taşımaktadırlar[57]. Henüz sonuç raporlarında belirsizlik değerinin verilmesine ilişkin bir zorunluluk olmasa da uzun vadede bazı test grupları için (Lazzati ve arkadaşlarının provakasyon testleri için sunduğu gri bölge yaklaşımı gibi) ilgili anabilim dallarıyla işbirliği içinde bulunularak belirsizlik değerinin sunulması mümkün olabilir.

ISO 15189'a göre laboratuvar akreditasyonuna doğru yaklaşım konusundaki tartışmalar, sadece analitik belirsizliğe odaklanmamalıdır; zira mevcut kanıtlar ekstra-analitik safhaların zayıflığını vurgulamaktadır. Literatürde[67], özellikle pre-analitik fazın kalitesiz olmasının tüm laboratuvar enformasyonunu nasıl etkilediğine dair giderek artan kanıtlar toplanmıştır. Pre-analitik fazın kritik olması, kendisinden sonra gelen analitik ve post-analitik fazları etkileyebilmesi nedeniyledir. Numunelerin taşınmasından önce ve sonra, numune kalitesi ve bütünlüğüne ilişkin hatalar, analitik hatalardan çok daha yüksek olabilir. Pre- ve post-analitik belirsizliği, ölçüm belirsizliği hesaplamasına dâhil etmek oldukça zor görünmektedir. Risk yönetimi kapsamınca, ekstra-analitik safhalardaki hataları tanımlamak ve mütemediyen azaltmak bir alternatif olabilir[68].

Sonuç olarak;

Esasen metrolojik bir kavram olan ölçüm belirsizliği kavramının, ISO 17025:2005 ve ISO 15189:2012 standartlarında yer alması, tıbbi laboratuvarların ölçüm belirsizliğini anlama ve ölçüm belirsizliğine ilişkin uygulanabilir yaklaşımlar geliştirmesini zorunlu kılmıştır. Tıbbi laboratuvarlar için ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında, literatürde önerilen çeşitli yaklaşımlar olmasına rağmen; ortak bir model henüz sunulamamıştır. Bir diğer önemli konu ise, hedef belirsizlik sınırlarının neye göre ve nasıl belirleneceği konusudur. Bu kapsamda, farklı yaklaşımları da içeren ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Bir diğer önemli çıkarım ise; analitik koşullar uzun süre stabil kalmadığına göre; ölçüm belirsizliği hesaplamalarının da uzun süre stabil kalmasının beklenemeyeceğidir. Bu düşünmeden hareketle, bir test için farklı cihazlar bir tarafa, aynı cihazdan elde ettiğimiz aylık belirsizlik değerleri arasında dahi önemli değişimlerin olabileceğini tespit etmiş bulunmaktayız. Dolayısıyla aynı testin çalışıldığı farklı analizörler arasındaki ölçüm belirsizliği farklılıklarının tespit edilip giderilmesi ve ölçüm belirsizliği hesaplamalarının değişken karektere sahip olması nedeniyle kısa aralıklarla güncellenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Analitik biası belirlemek için aylık DKK analizlerine ihtiyaç duyduğumuz gibi; en azından her DKK analizi ile birlikte ölçüm belirsizliği hesaplarımızı da aylık olarak yenilememiz gerektiği görüşündeyiz.

## ÖZET

**Doğan O. F. Aynı Marka ve Model Üç Farklı Analizörde Orijinal Kit Kullanılarak Çalışılan Bazı Biyokimyasal Testlerin Aylık Ölçüm Belirsizlikleri. Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.**

Bu çalışmada, hastanemiz biyokimya laboratuvarında, acil ve rutin biyokimya parametresi olarak çalışılan TP, Alb, T. Bil, D. Bil, AST, ALT, LDH ve CK testlerin analizörlere göre aylık ölçüm belirsizliklerinin hesaplanması ve analitik hedef değerlere göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya rutin laboratuvarına ait bir, acil laboratuvarına ait iki adet olmak üzere toplam üç otoanalizör dâhil edildi. Ocak-Mart 2016 tarihleri arasındaki günlük İKK verileri ve Mart 2015-Mart 2016 tarihleri arasındaki BIO-RAD EQAS DKK programından elde edilen aylık veriler kullanıldı. Her bir analizörün test parametrelerinin İKK-L1 ve İKK-L2 verilerinden elde edilen aylık ortalamaları iki yönlü ANOVA analizi ile karşılaştırıldı. D. Bil ve AST parametrelerinin hem İKK-L1 hem de İKK-L2 aylık ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. T. Bil ve CK parametrelerinin İKK-L2 düzeyinde analizörler arasında anlamlı fark yokken; İKK-L1 düzeyinde analizörler arası fark anlamlıydı. Ölçüm belirsizlikleri, NORDtest rehberine göre yukarıdan aşağıya yaklaşımıyla hesaplandı. CLIA'88  $Te_a$  hedefleri tüm testler tarafından karşılanırken; biyolojik varyasyon  $Te_a$  hedefleri TP ve Alb dışında kalan testler tarafından karşılanmıştır. CLIA'88, biyolojik varyasyon, T.C. Sağlık Bakanlığı, Rilibak ve RCPA analitik hedeflerinin tamamını karşılayan tek test, AST testiydi. Sonuç olarak, çalışmamızda bazı testlerin aylık ölçüm belirsizlikleri arasında önemli farklılıkların bulunması, ölçüm belirsizlikleri hesabının uzun dönem yerine, daha kısa aralıklarla güncellenmesi görüşümüzü desteklemektedir. Ayrıca aynı testin çalışıldığı farklı analizörler arasındaki ölçüm belirsizliği farklılıklarının tespit edilip giderilmesi gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Aylık ölçüm belirsizliği, NORDtest, iç kalite kontrol, dış kalite kontrol, total izin verilebilir hata

## KAYNAKLAR

1. Sadıkhov, E., Kangı R., Uğur S., Ölçüm Belirsizliği 1995, UME
2. JCGM 100:2008. GUM 1995 with minor corrections, ([www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM\\_100\\_2008\\_E.pdf](http://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf)), Mart 2016'da erişildi
3. Uluslararası Metroloji Sözlüğü - Temel ve Genel Kavramlar, İlgili Terimler (VIM), ([www.ume.tubitak.gov.tr/sites/images/uluslararasi\\_metroloji\\_sozlugu.pdf](http://www.ume.tubitak.gov.tr/sites/images/uluslararasi_metroloji_sozlugu.pdf)), Mart 2016'da erişildi
4. G104 - Guide for Estimation of Measurement Uncertainty In Testing, December 2014, A2LA, ([https://www.a2la.org/.../est\\_mu\\_testing.pdf](https://www.a2la.org/.../est_mu_testing.pdf)), Mart 2016'da erişildi
5. Emerk, K., AYTEKİN, M. Klinik Laboratuvarlarda Ölçüm Belirsizliği Nisan 2008
6. White, G.H. and I. Farrance, Uncertainty of measurement in quantitative medical testing: a laboratory implementation guide. Clin Biochem Rev, 2004. 25(4): p. S1-24.
7. Tietz, N.W., A model for a comprehensive measurement system in clinical chemistry. Clin Chem, 1979. 25(6): p. 833-9
8. Tıbbi laboratuvarlar – Kalite ve yeterlilik için şartlar (ISO 15189:2012)
9. Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) – Hastane (Versiyon-5; Revizyon-01), T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı, Mart 2016 Ankara
10. BIPM (1980), Rapport BIPM-80/3, Report on the BIPM enquiry on error statements, Bur. Intl. Poids et Mesures (Sèvres, France)
11. (<http://physics.nist.gov/cuu/Uncertainty/international2.html>), Mart 2016'da erişildi

12. White, G.H., Basics of estimating measurement uncertainty. Clin Biochem Rev, 2008. 29 Suppl 1: p. S53-60
13. Kallner, A., Quality specifications based on the uncertainty of measurement. Scand J Clin Lab Invest, 1999. 59(7): p. 513-6
14. Tomic, T. et al, Estimating measurement uncertainty in high-performance liquid chromatography methods, Accred Qual Assur (2012) 17:291–300
15. Yavuz Taga, Diler Aslan, Gül Güner, Fatma Z. Kutay. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yöntemi; Türk Biyokimiya Derneği. p. 41-47
16. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, David E. Bruns, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 2006, 356-357. p 13
17. Ivo Leito, Lauri Jalukse, Irja Helm, Estimation of Measurement Uncertainty in Chemical Analysis (Analytical Chemistry) Course, ([https://sisu.ut.ee/sites/default/files/measurement/files/estimation\\_of\\_measurement\\_uncertainty\\_printout\\_2016-2.pdf](https://sisu.ut.ee/sites/default/files/measurement/files/estimation_of_measurement_uncertainty_printout_2016-2.pdf)), Mart 2016'da erişildi
18. S L R Ellison, A Williams, EURACHEM-CITAC Guide CG 4 - Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement (3rd Edition-2012). Available from [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org)
19. Max Feinberg, B.B., Walther Dewe, Philippe Hubert. New advances in method validation and measurement uncertainty aimed at improving the quality of chemical data. Anal Bioanal Chem (2004) 380: 502-514
20. LAB 12 - The Expression of Uncertainty in Testing, 2016, UKAS
21. S. S. Biswas et al, Evaluation of Imprecision, Bias and Total Error of Clinical Chemistry Analysers, Ind J Clin Biochem (Jan-Mar 2015) 30(1):104–108

22. Barwick VJ, Ellison SLR, VAM Project 3.2.1 - Development and Harmonisation of Measurement Uncertainty Principles, Jan. 2000
23. Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories - NORDtest, NT Techn Report 537, Edition 3.1, Approved 2012-11
24. Accreditation Scheme for Laboratories - Technical Guide 4 - A Guide on Measurement Uncertainty in Medical Testing, 1st Ed. Feb. 2013
25. Requirements for The Estimation of Measurement Uncertainty, NPAAC, 2007 Edi
26. Measurement Uncertainty, Emma Stevenson, 06/02/15, Gloucestershire Hospitals, (<http://www.acb.org.uk/docs/defaultsource/committees/regions/sww/measurement-of-uncertainty.pdf?sfvrsn=4>), Aralık 2016'da erişildi
27. Guidelines for Evaluating and Expressing the Uncertainty of NIST Measurement Results, NIST Technical Note 1297, 1994 Edi
28. Ulberth F, Uncertainties and reporting of measurement results - a note of caution to authors. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2007, 109:191–192.
29. Belirsizlik ve Limit Karar, Uzman Akreditasyon Danışmanlık. ([www.uzmanakreditasyon.com/dosya/Belirsizlik\\_Limit\\_Karar\\_A.pdf](http://www.uzmanakreditasyon.com/dosya/Belirsizlik_Limit_Karar_A.pdf)), Aralık 2016'da erişildi
30. Veronika R. Meyer, Measurement Uncertainty. Journal of Chromatography A, 2007; 1158,15–24
31. Evaluation of uncertainty of measurement in routine clinical chemistry & Mazej D, Stibilj V. Measurement uncertainty of selenium determination in the reference material Seronorm Trace Elements Serum by hydride generation atomic fluorescence spectrometry. Accred Qual Assur 2003;8:117-23

32. ([https://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_uncertainty\\_propagation\\_software](https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_uncertainty_propagation_software)), Aralık 2016'da erişildi
33. Thomas L, ed. Clinical laboratory diagnostics. Use and assessment of clinical laboratory results. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft, 1998:644-647
34. Burtis Carl A., Bruns David E. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th Ed. Elsevier Saunders
35. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, Richard A. McPherson & Matthew R. Pincus. 23rd Edition
36. Schmidt E, Schmidt FW. Diagnosis of Icteric Diseases
37. Alan, H. B. Wu. Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests, 4th Ed. Saunders Elsevier
38. Mayne PD, Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment, 6th Ed
39. Desirable Biological Variation Database Specifications, (<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>), Aralık 2016'da erişildi
40. CLIA Requirements for Analytical Quality, (<https://www.westgard.com/cli.htm>), Aralık 2016'da erişildi
41. Laboratuvar Dünyası, Doç. Dr. Uzay Görmüş, Nobel Tıp Kitapevleri
42. P903 - Policy on Estimating Measurement Uncertainty for ISO 15189 Testing Laboratories, American Association for Laboratory Accreditation
43. Demirel Y., Gülderen et all, Measurement Uncertainty in Clinical Laboratories: Implementation to Daily Practice, The First International Proficiency Testing Conference, Sinaia Romania 11-13 Oct. 2007

44. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Genelge 2016/18 "İzin Verilen Toplam Hata Sınırları", (<http://www.laboratuvar.saglik.gov.tr/Eklenti/2581,genelge-201618izin-verilen-toplam-hata-sinirlaripdf.pdf?0>), Ocak 2017'de erişildi
45. Revision of the "Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations – Rili-BAEK" (unauthorized translation), J Lab Med 2015; 39(1): 26–69
46. Royal College of Pathologists of Australasia Allowable Limits of Performance, (<http://www.iaclid.org/DL/talar/rcpa2014.pdf>), Ocak 2017'de erişildi
47. Gastrin Hormonunun Stabilitesi ve Biyolojik Varyasyonu, Dr. Erdem Bulut, Tıpta Uzmanlık Tezi
48. Infusino, I., Panteghini, M. Serum albumin: Accuracy and clinical use, Clinica Chimica Acta 419 (2013) 15-18
49. Haeckel, R. et al, Permissible limits for uncertainty of measurement in laboratory medicine, Clin Chem Lab Med 2015
50. R. Bettencourt da Silva, A. Williams (Eds), Eurachem-CITAC Guide: Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement, (1st ed. 2015). Available from [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org)
51. Bal, C. ve ark. Biyokimya parametrelerinin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması, Türk Biyokimya Dergisi 2014; 39(4):538–543
52. Gary N.W. Leung et all. A bottom-up approach in estimating the measurement uncertainty and other important considerations for quantitative analyses in drug testing for horses. Jou. of Chrom. A, 1163 (2007) 237–246
53. Barwick, Vicki J., Ellison, Stephen L.R. Experimental studies of uncertainties associated with chromatographic techniques, Journal of Chromatography A, 918 (2001) 267–276

54. Westgard, James O. Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories, *Clin Chem Lab Med*. 2016 Feb;54(2):223-33
55. Kallner, A., Is the combination of trueness and precision in one expression meaningful? On the use of total error and uncertainty in clinical chemistry, *Clin Chem Lab Med* 2016
56. Fisicaro, P. et al, Approaches to uncertainty evaluation based on proficiency testing schemes in chemical measurements, *Accred Qual Assur* (2008) 13:361–366
57. Panteghini, M. Application of traceability concepts to analytical quality control may reconcile total error with uncertainty of measurement, *Clin Chem Lab Med* 2010;48(1):7–10
58. Linko, S., Örnemark, U. et al, Evaluation of uncertainty of measurement in routine clinical chemistry - Applications to determination of the substance concentration of calcium and glucose in serum, *Clin Chem Lab Med* 2002; 40(4):391–398
59. Evaluating Measurement Uncertainty in Clinical Chemistry - Case Studies, Vicki Barwick, LGC National Measurement System, March 2012
60. Krouwer, Jan S. Point - Critique of the Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement Method of Estimating and Reporting Uncertainty in Diagnostic Assays, *Clinical Chemistry* 2003 49:11;1818 – 1821
61. Kristiansen, J. Counterpoint - The Guide to Expression of Uncertainty in Measurement Approach for Estimating Uncertainty: An Appraisal, *Clinical Chemistry* 2003, 49:11
62. Lee, Jun H. et al, Comparison between bottom-up and top-down approaches in the estimation of measurement uncertainty, *Clin Chem Lab Med* 2015 Jun;53(7):1025-32

63. Chen, H. et al, Two Evaluation Budgets for the Measurement Uncertainty of Glucose in Clinical Chemistry, Korean J Lab Med 2011;31:167-171
64. Badrick, T. et al, Uncertainty of Measurement: What it is and What it Should Be, Clin Biochem Rev. 2005 Nov; 26(4): 155–158
65. Jones, Graham R. D. Measurement uncertainty for clinical laboratories – a revision of the concept, Clin Chem Lab Med 2016
66. Lazzati, J. Manuel et al, The use of a “gray zone” considering measurement uncertainty in pharmacological tests. The serum growth hormone stimulation test as an example, Clin Chem Lab Med. 2016 Nov 1;54(11):e349-e351
67. Plebani, M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine, Ann Clin Biochem 2010; 47: 101–110
68. Tate, Jillian R., Plebani, M. Measurement uncertainty – a revised understanding of its calculation and use, Clin Chem Lab Med 2016; 54(8): 1277–1279

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı:** Osman Fatih DOĞAN

**Doğum Tarihi ve Yeri:** 17.10.1985, AĞRI

**Medeni Durumu:** EVLİ

**Telefon:** 0533 375 3687

**E-Posta:** doganosmanfatih@gmail.com

**Mezun Olduğu Fakülte:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Görev Yerleri:** Aydıncık İlçe Devlet Hastanesi, YOZGAT  
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi,  
ANKARA

**Dernek Üyelikleri:** Türk Biyokimya Derneği

**Yabancı Diller:** İngilizce