

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNİN TAKİBİNDE
KULLANILAN TİROGLOBULİN TESTİNİN ANALİTİK
PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. TUBA SAADET DEVECİ BULUT

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖZLEM GÜLBAHAR

ANKARA
KASIM 2023

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNİN TAKİBİNDE
KULLANILAN TİROGLOBULİN TESTİNİN ANALİTİK
PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TUBA SAADET DEVECİ BULUT

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. ÖZLEM GÜLBAHAR

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TTU-2022-7855 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
KASIM 2023**

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
TABLOLAR LİSTESİ	xii
GRAFİKLER LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tiroid Anatomisi ve Histolojisi	5
2.1.1. Tiroid Embriyolojisi.....	6
<i>Fetal Hayatta Tiroid Hormonları</i>	7
2.2. Tiroid Fizyolojisi ve Biyokimyası.....	9
2.2.1 Tiroid Hormonlarının Biyosentezi.....	10
2.2.2. Tiroglobulin Molekülü	12
2.3. Tiroid Kanseri.....	13
2.3.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Takibinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler	15

2.4. Takip Belirteci Olarak Tiroglobulin.....	16
<i>İnce İğne Aspiratı Yıkama Sıvısında Tg Ölçümü (İİAB-Tg).....</i>	<i>20</i>
2.5. Tiroglobulin Ölçüm Yöntemleri.....	24
2.5.1. Radyoimmün Analiz (RIA).....	28
2.5.2. İmmünoimetrik Analiz (İMA).....	29
2.5.3. Kütle Spektrometrik Analiz (MS).....	32
2.6. Tiroglobulin Tahlillerinde Karşılaşılan İnterferanslar	35
2.6.1. Anti-Tiroglobulin (TgAb) Otontikorları	35
2.6.2. Heterofilik Otoantikorlar (HAb)	36
2.7. Metot Validasyonu ve Verifikasyonu	37
2.7.1. Presizyon/Tekrarlanabilirlik/Kesinlik.....	40
2.7.2. Metot Karşılaştırma	42
2.7.3. Alt Ölçüm Sınırlarının Belirlenmesi (LoB, LoD ve LoQ).....	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	48
3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi ve Örneklerin Toplanması/Hazırlanması.....	48
3.2. Analizlerin Yapılması.....	50
3.2.1. Analizlerde Kullanılan Tiroglobulin Ölçüm Metotlarının Özellikleri	52
3.2.1.1. Abbott ARCHITECT Tiroglobulin Metodolojisi.....	53

3.2.1.2. Beckman Access Tiroglobulin Metodolojisi.....	54
3.2.1.3. Siemens IMMULITE Tiroglobulin Metodolojisi.....	55
3.2.1.4. Roche Cobas Elecsys Tiroglobulin Metodolojisi	56
3.2.2. Presizyon Çalışması.....	57
3.2.3. Metot Karşılaştırma Çalışması	58
3.2.4. LoB, LoD ve LoQ Çalışması.....	58
3.2.4.1. LoB Çalışması.....	59
3.2.4.2. LoD Çalışması.....	59
3.2.4.3. LoQ Çalışması.....	60
3.3. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler.....	60
3.3.1. Presizyon Çalışması.....	60
3.3.2. Metot Karşılaştırma Çalışması	61
3.3.3. LoB ve LoD Çalışması.....	61
3.3.4. LoQ Çalışması.....	62
4. BULGULAR	63
4.1. Presizyon Çalışması Bulguları	63
4.1.1. Abbott ARCHITECT Tg	63
4.1.2. Beckman Access Tg	64
4.1.3. Siemens IMMULITE Tg.....	66
4.1.4. Roche Cobas Elecsys Tg.....	67

4.2. Metot Karşılaştırma Çalışması Bulguları	69
4.2.1. Passing-Bablok Regresyon, Bland-Altman Fark ve Folded Empirical Cumulative Distribution Analizi Bulguları.....	69
4.2.1.1. Abbott ARCHITECT - Beckman Access Tg	74
<i>Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları.....</i>	<i>74</i>
<i>Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri.....</i>	<i>83</i>
4.2.1.2. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg.....	84
<i>Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları.....</i>	<i>84</i>
<i>Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri.....</i>	<i>93</i>
4.2.1.3. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg	94
<i>Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları.....</i>	<i>94</i>
<i>Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri.....</i>	<i>103</i>
4.2.1.4. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg	104
<i>Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları.....</i>	<i>104</i>
<i>Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri.....</i>	<i>113</i>
4.2.1.5. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg	114
<i>Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları.....</i>	<i>114</i>
<i>Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri.....</i>	<i>123</i>
4.2.1.6. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg	124
<i>Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları.....</i>	<i>124</i>

<i>Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri</i>	133
4.2.2. Weighted Kappa Analizi Bulguları	134
4.2.2.1. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg	138
4.2.2.2. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg	140
4.2.2.3. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg	142
4.2.2.4. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg	144
4.2.2.5. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg	146
4.2.2.6. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg	148
4.3. LoB ve LoD Çalışması Bulguları	150
4.3.1. Abbott ARCHITECT Tg	150
4.3.2. Beckman Access Tg	151
4.3.3. Siemens IMMULITE Tg	151
4.3.4. Roche Cobas Elecsys Tg	152
4.4. LoQ Çalışması Bulguları	153
4.4.1. Abbott ARCHITECT Tg	153
4.4.2. Beckman Access Tg	154
4.4.3. Siemens IMMULITE Tg	155
4.4.4. Roche Cobas Elecsys Tg	156
5. TARTIŞMA	158
5.1. Presizyon	158

5.2. Metot Karşılaştırma	166
5.3. LoB, LoD ve LoQ.....	197
6. SONUÇ	205
7. KAYNAKLAR.....	208
8. ÖZET	214
9. ABSTRACT	218
10. ÖZGEÇMİŞ	222
11. EKLER.....	226
11.1. Araştırma Etik Kurul Onayı.....	226
11.2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Araştırma İzni 229	
11.3. Tez Savunma Tutanağı	231
11.4. Ek Tablo: LoQ Presizyon Profili Verileri	232

TEŞEKKÜR

Zorlu tez sürecinde hep yanımda olan ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, başta eşim Dr. Kadir Őinasi Bulut'a olmak üzere, annem Tulin Deveci'ye, babam Yücel Deveci'ye ve kardeşim Kübranur Deveci Kekeç'e;

Bu süreçte varlıklarıyla içimi her daim sıcacık tutan yavrularım Zehra ve Mahmut Akif'e;

Beni akademik açıdan her zaman destekleyen, üzerimde çok emeği olan danışman hocam Prof. Dr. Özlem Gülbahar'a, tez sürecimi yönetmemde ve verdiği bilimsel katkıları ile her zaman minnettar kalacağım hocam Prof. Dr. Muhittin A. Serdar'a, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın tüm hocalarına ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmamda teknik yardımları ile emek veren Gazi Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda görev yapmakta olan teknisyen arkadaşlarım Aynur Yardımcı, Merve Akbalık Gencan, Pınar Başsoy, Ayşe Atalay, Betül Selin Köktürk, İsmail Hançer, Selçuk Keleş, Levent Özcan ve Göker Özterlemez'e; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı sorumlu hocası Doç. Dr. Özlem Doğan'a ve çalışan tüm teknisyen arkadaşlara çok teşekkür ediyorum.

Dr. Tuba Saadet Deveci Bulut

KISALTMALAR

AACE: American Association of Clinical Endocrinology

AME: Associazione Medici Endocrinologi

ATA: American Thyroid Association

CLIA: Kemilüminesan immün analiz

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CMIA: Kemilüminesan mikropartikül immü oanaliz

CRM: Certified Reference Materials

CV: Coefficient of variation

DEHAL: İyodotirozin deiyonidaz 1

DKK: Dış kalite kontrol

DTK: Diferansiye Tiroid Karsinomu

ECLIA: Elektrokemilüminesan immün analiz

ETA: European Thyroid Association

HAb: Heterofilik otoantikor

HBYS: Hastane bilgi yönetim sistemi

HPT: Hipotalamo-pitüiter-tiroid

hsTg: Yüksek duyarlılıklı tiroglobulin

IMA: İmmünometrik analiz

ISO: International Organization for Standardization

İİAB-Tg: İnce iğne aspirasyon biyopsisi yıkama sıvısında Tg

İKK: İç kalite kontrol

LC-MS: Sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometrisi

LN: Lenf nodu

LoB: Limit of Blank

LoD: Limit of Detection

LoQ: Limit of Quantitation

LT4: Levotiroksin

MTK: Medüller Tiroid Kanseri

NACB: National Academy of Clinical Biochemistry

NIS: Sodyum-İyodür simportörü

PTK: Papiller Tiroid Kanseri

RAI: Radyoaktif iyot

rhTSH: Rekombinant insan TSH

RIA: Radyoimmün analiz

RLU: Relative light units

rT3: Revers T3

SD: Standart deviasyon (Standart sapma)

sT3: Serbest T3

sT4: Serbest T4

T3: Triiyodotironin

T4: Tetraiyodotironin/Tiroksin

TAT: Turn around time

TBG: Tiroksin bağlayan globulin

TEa: Total izin verilebilir hata

Tg: Tioglobulin

TgAb: Anti-tiroglobulin antikoru

TİİAB: Tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

TTR: Transtretin

TTx: Total tiroidektomi

US: Ultrasonografi



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Doğumla birlikte değişen TSH, Total T3 ve Total T4 hormon düzeyleri .	8
Şekil 2. İyodun (I) tiroid bezine sekestrasyonu.....	11
Şekil 3. Tg-LC-MS/MS iş akışı (Giovanella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, et al. Tg measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. Clin Chem Lab Med. 2015;53:1301–1314.)	32
Şekil 4. Yöntem performansına ilişkin terimlere genel bakış (Rifai, N., Tietz Textbook of Laboratory Medicine. 2018.)	43
Şekil 5. Abbott ARCHITECT Tg presizyon çalışması dağılım grafiği (n=80, ortalama= 8,34 ng/mL).....	63
Şekil 6. Beckman Access Tg presizyon çalışması dağılım grafiği (n=80, ortalama= 9,59 ng/mL).....	65
Şekil 7. Siemens IMMULITE Tg presizyon çalışması dağılım grafiği (n=80, ortalama= 3,13 ng/mL).....	66
Şekil 8. Roche Cobas Elecsys Tg presizyon çalışması dağılım grafiği (n=80, ortalama= 8,83 ng/mL).....	68

TABLolar LİSTESİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. TTx ve RAI ablasyon uygulanmış hastalar için tedavi yanıtları (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2023 kılavuzundan alınmıştır.) 18	
Tablo 2. TTx yapılmış ve RAI ablasyon tedavisi yapılmamış ya da lobektomi yapılmış hastalar için tedavi yanıtları (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMĐ) 2023 kılavuzundan alınmıştır.)..... 19	
Tablo 3. Abbott ARCHITECT Tg presizyon çalışması bulguları 64	
Tablo 4. Beckman Access Tg presizyon çalışması bulguları 65	
Tablo 5. Siemens IMMULITE Tg presizyon çalışması bulguları 67	
Tablo 6. Roche Cobas Elecsys Tg presizyon çalışması bulguları 68	
Tablo 7. Passing-Bablok regresyon analizi ve Bland-Altman analizi bulguları 1 71	
Tablo 8. Passing-Bablok regresyon analizi ve Bland-Altman analizi bulguları 2 72	
Tablo 9. Weighted Kappa analizi bulguları 137	
Tablo 10. Alt Ölçüm Limitleri; Üretici firma iddiaları ve çalışmamızdan elde edilen sonuçlar..... 157	
Tablo 11. BioRad Unity Worldwide Raporu (Immunoassay Plus Level 1-Lot 40410)..... 157	

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik	Sayfa
Grafik 1. Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikorunu negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikorunu pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.)	74
Grafik 2. Abbott Architect ARCHITECT – Beckman Access Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	75
Grafik 3. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	77
Grafik 4. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	79
Grafik 5. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	81

Grafik 6. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikoru negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikoru pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.).....	83
Grafik 7. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	85
Grafik 8. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri.....	87
Grafik 9. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri.....	89
Grafik 10. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri.....	91
Grafik 11. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikoru negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikoru pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.).....	93

Grafik 12. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	95
Grafik 13. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri.....	97
Grafik 14. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri.....	99
Grafik 15. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri.....	101
Grafik 16. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikorunu negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikorunu pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.).....	103
Grafik 17. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	105
Grafik 18. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	107

Grafik 19. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	109
Grafik 20. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	111
Grafik 21. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikoru negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikoru pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.).....	113
Grafik 22. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	115
Grafik 23. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	117
Grafik 24. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	119
Grafik 25. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	121

Grafik 26. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikoru negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikoru pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.).....	123
Grafik 27. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri	125
Grafik 28. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri.....	127
Grafik 29. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri.....	129
Grafik 30. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri.....	131
Grafik 31. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikoru negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikoru pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.).....	133

Grafik 32. TgAb (-) grup, TgAb (+) grup ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa analizi grafiği	136
Grafik 33. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği	138
Grafik 34. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği	140
Grafik 35. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg kitleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği	142
Grafik 36. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve Tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği	144
Grafik 37. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği	146

Grafik 38. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği.....	148
Grafik 39. Abbott ARCHITECT Tg kitinin yeniden hesaplanan LoB ve LoD düzeyleri	150
Grafik 40. Beckman Access Tg kitinin yeniden hesaplanan LoB ve LoD düzeyleri	151
Grafik 41. Siemens IMMULITE Tg kitinin yeniden hesaplanan LoB ve LoD düzeyleri	151
Grafik 42. Roche Cobas Elecsys Tg kitinin yeniden hesaplanan LoB ve LoD düzeyleri	152
Grafik 43. Abbott ARCHITECT Tg kitinin yeniden hesaplanan LoQ düzeyi...	153
Grafik 44. Beckman Access Tg kitinin yeniden hesaplanan LoQ düzeyi.....	154
Grafik 45. Siemens IMMULITE Tg kitinin yeniden hesaplanan LoQ düzeyi...	155
Grafik 46. Roche Cobas Elecsys Tg kitinin yeniden hesaplanan LoQ düzeyi..	156

1. GİRİŞ

Tiroglobulin (Tg), tiroid stimulan hormonun (TSH) regülasyonu altında olan, tiroid hormonu sentezinde çatı görevi gören, tiroid bezinin foliküler kolloidinde depolanan büyük, 660 kDa'lık bir glikoproteindir. Normal tiroid dokusu dışında sadece iyi diferansiye tiroid hücreleri tarafından üretildiği için diferansiye tiroid karsinomu (DTK) olan hastalarda özellikle total tiroidektomi (TTx) [+/- Radyoaktif iyot tedavisi (RAI)] sonrası iyi bir tümör takip belirteci olarak kullanılmaktadır [1]. Sadece DTK hücreleri veya normal tiroid foliküler hücreleri tarafından üretilen spesifik bir glikoprotein olan Tg' nin ortalama yarı ömrü yaklaşık 65 saattir. Başarılı bir TTx' den tahmini 4 hafta sonra tiroglobulin serumda ölçülemez düzeye gelmelidir. Ancak postoperatif tiroid dokusu kalıntıları durumunda veya diferansiye tiroid karsinomlarının metastazı varlığında, Tg serumda saptanabilir [2]. Bu nedenle, DTK hastalarının takibi sırasında Tg serum konsantrasyonunun ölçülmesi önemlidir. Şu anda, boyun ultrasonografisi (US) ile birlikte serum Tg ölçümü, DTK takibinde standart prosedür olarak kabul edilmektedir [3].

DTK' lar içinde papiler tiroid kanseri (PTK), tiroid kanserinin en sık görülen histolojik tipidir ve mükemmel bir sağ kalım süresine sahiptir [2]. PTK, ilk tanısında hastaların %30-80' inde bölgesel lenf nodlarına (LN) metastaz yapar [2]. Yanlış tedaviden kaçınmak için benign reaktif lenfadenitini LN metastazından ayırt etmek önemlidir [2]. Günümüzde boyun ultrasonografisi ve US eşliğinde tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (TİİAB), kılavuzlar tarafından erken tiroid karsinomu ve

şüpheli LN metastazını saptamak için standart bir tanı yöntemi olarak kabul edilir[4, 5]

Ayrıca İİAB, takip sırasında TTx sonrası tiroid karsinomlu hastalarda servikal LN' leri değerlendirmek için kullanılmaktadır [6]. Özellikle küçük metastazlı, kısmi tutulumlu veya kistik değişiklikleri olan lenf nodlarında İİAB örnekleri yetersiz veya yanlış negatif olabilir. İİAB' nin tanısız etkinliğini iyileştirmek için literatürde, ince iğne aspirasyon biyopsisi yıkama sıvılarından Tg (İİAB-Tg) ölçümü önerilmektedir [1]. Özellikle İİAB-Tg' nin tanısız performansı tiroid dokusu olmayan hastalarda daha üstündür. Tiroid dokusu var olan hastaları içeren çalışmalarda (n:140), duyarlılık %86,2 ve özgüllük %90,2 olarak bulunmuş iken, total tiroidektomi yapılmış tiroid dokusu kalmayan hastaların dâhil edildiği bir çalışmada (n:1007), %96,9 duyarlılık ve %94,1 özgüllük ile İİAB-Tg daha iyi bir performans göstermiştir [7]. Hatta postoperatif dönem takibi sırasında eş zamanlı olarak şüpheli US bulguları ve artmış serum Tg' si bulunan atirotik PTK hastalarında 1 ng/mL' lik bir cut-off seviyesi kullanılarak yapılan İİAS-Tg ölçümünün, sitolojiden daha yüksek duyarlılık ve özgüllük sağladığı belirtilmektedir [8].

DTK tedavi takibinde bu kadar önemli olan Tg tahlilleri iki ana metodolojide gruplandırılabilir: immünolojik ölçüm yöntemleri ve sıvı kromatografi-tandem kütle spektrometri (LC-MS) yöntemleri olarak. İmmünolojik ölçüm yöntemleri ayrıca yarışmacı radyoimmun analizler (RIA) ve immünometrik analizler (IMA) olarak ikiye ayrılır. Bu farklı yöntemlerin anti-tiroglobulin

otoantikorlarından (TgAb) ve heterofilik antikordardan (HAb) gelen etkileşime karşı farklı duyarlılıkları ve özgüllükleri vardır [3].

Tg' nin immünolojik ölçüm yöntemlerinde TgAb etkileşimi, Tg' nin klinik yorumunda zorluklar çıkarmaktadır [3]. TgAb, genel popülasyonun yaklaşık %10' unda ve DTK' lı hastaların ise yaklaşık %30' unda mevcuttur [9, 10]. TgAb, Tg-IMA' da yanlış düşük Tg sonuçlarına neden olabilmektedir [10, 11]. Bu nedenle hastalığın atlanmasına neden olma potansiyeli söz konusudur. Tg-RIA, TgAb interferansına daha dirençli bir metod olsa da TgAb' nin sebep olduğu yanlış yüksek ve yanlış düşük Tg sonuçları bildirilmiştir [12]. Ayrıca, interferans derecesi TgAb konsantrasyonları ile korelasyon göstermemektedir [3]. Tg sonucunun güvenilirliğini değerlendirmek için DTK hastalarının takibinde, serum Tg ile birlikte TgAb ölçümleri de yapılmalıdır [4]. TgAb' nin mevcudiyeti ya doğrudan immünolojik ölçüm metoduyla ya da dolaylı olarak bir Tg recovery (geri kazanım) testinin kullanılmasıyla belirlenebilir.

IMA' lar, kısa turn around time (TAT) sürelerine ek olarak RIA ve MS yöntemlerine göre fonksiyonel sensitivite konusunda daha iyi performans göstermeleri sebebiyle günümüzde sıklıkla tercih edilen Tg analiz metodudur.

Yakın zamana kadar serum Tg analizinin optimal duyarlılığını iyileştirmek için yüksek serum TSH konsantrasyonları ile endojen Tg üretiminin uyarılması gerekiyordu. Bu stimülasyon pahalı rekombinant insan TSH (rhTSH) enjeksiyonları ile veya levotiroksin (LT4) tedavisini kesip derin hipotiroidi oluşturarak sağlanıyordu [1]. Artık tahlil teknolojisindeki ilerlemeler beraberinde IMA metotlarında yüksek duyarlıklılı/ikinci nesil Tg (hsTg/second generation Tg)

testlerini ortaya çıkardı [1]. Literatürdeki alışmalar gösteriyor ki bu tahliller, çoğu DTK hastasında TSH stimölasyonu ihtiyacını ortadan kaldırmak için yeterince duyarlı olabilmektedir [1].

Sonuç olarak, DTK hastalarının tedavi takibinde kullanılan Tg testi ölçüm yöntemlerinin karakteristik özelliklerinin iyi bilinmesi ve sonuçların ona göre yorumlanması çok önemlidir. Bu tez çalışması ile Tg testinin ölçümünde kullanılan farklı İMA metotlarının analitik performansının kanıta dayalı olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tiroid Anatomisi ve Histolojisi

Tiroid, bir istmus ile birbirine bağlanan iki lobdan oluşur. Sağ lobu soldan biraz daha büyük olan bir kelebeğe benzer. Boynun ön tarafında, trakeanın hemen üzerinde bulunur [13]. Aynı zamanda sternotiroid ve sternohyoid kasların arkasında yer alır ve krikoid kıkırdak ve trakeal halkaları sarar. Laringeal tiroid kıkırdağının altında bulunur ve tipik olarak C5-T1 vertebral seviyelerine karşılık gelir. Özofagus, farinks ve trakea ile birlikte tiroid bezi, pretrakeal fasya ile bağlanan boynun viseral kompartımanında bulunur. Tiroid bezi tipik olarak her bir lobun en arka kısmında Zuckerkandl tüberkülü olarak adlandırılan piramidal bir uzantı içerir. Bu genel özelliklerine rağmen tiroid bezinin birçok morfolojik varyasyona sahip olduğu bilinmektedir [14].

Bezin adı, şekli bir Yunan kalkanına benzeyen laringeal tiroid kıkırdağı ile olan topografik ilişkisinden türemiştir. Normal yetişkin tiroid bezi 15 ila 25 gram ağırlığındadır. Ancak belirli hastalık durumlarında birkaç yüz gram ağırlığa ulaşabilir. Tiroid bezi kanlanması common karotid arter ve dalları ile ve subklavyen arterler yoluyla olur. Hipertiroidizm durumunda kan akımı artar [13].

Tiroid bezi foliküllerden veya asinilerden oluşur. Foliküler hücrelerin yüksekliği, onların biyokimyasal aktivitelerini yansıtır. Yani hücrelerin yüksekliği arttıkça daha fazla tiroid hormonu sentezlenir. Folikülün merkezinde ağırlıklı

olarak tiroglobulinden oluşan kolloid ile dolu lakuna bulunur. Parafoliküler (veya C) hücreler genellikle bazal membranın altındadır ancak folikülün lakunasına bitişik değildir [13].

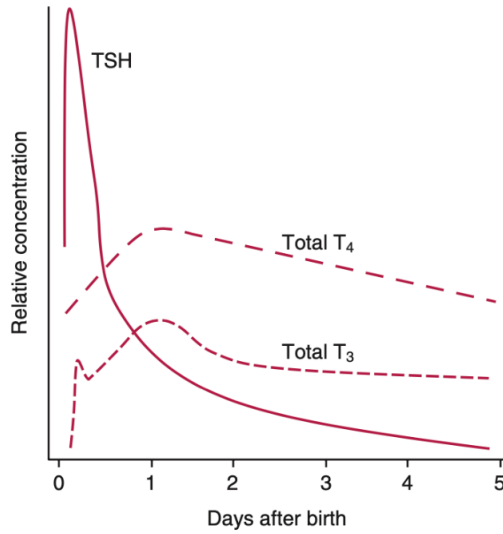
2.1.1. Tiroid Embriyolojisi

Embriyolojik olarak, tiroid bezi ön barsaktan gelişen üç anlagenin birleşmesiyle oluşur [13]. Foramen çekum, gebeliğin dördüncü haftasında dilin tabanı olan birinci ve ikinci faringeal keseler arasındaki bağlantıda ilkel farenksin tabanında endodermal bir kalınlaşma olarak gelişir. Medial tiroid primordiumu, foramen çekumda bir ventral divertikül olarak ortaya çıkar. Dördüncü ila yedinci haftalar arasında ilkel tiroid dokusu ayrılır ve pretrakeal pozisyona iner. İlkel tiroid dokusu, üçüncü ayın sonunda hormon üreten bir beze (tiroid hormonu üreten foliküler hücreler) farklılaşır; radyoiodu konsantre edebilir ve iyodotironinleri sentezleyebilir. İnisi sırasında, tiroid iki loblu bir organa dönüşür. Kaudal faringeal keseden bir çift lateral primordia, bezin geri kalanıyla bütünleşir ve kalsitonin üreten C hücrelerine farklılaşır. Şu anda bu hücrelerin nöral krest hücrelerinden kaynaklandığına inanılmaktadır [13]. Tiroglossal kanal, tiroid bezinin dil köküyle olan bağlantısını, kanalın involüsyonuna ve kaybolmasına kadar sürdürür [13].

Fetal Hayatta Tiroid Hormonları

Fetüsün büyümesi ve başta beyin olmak üzere organlarının gelişimi ve olgunlaşması tiroid hormonlarına bağımlıdır [13]. Fetal tiroid hormonunun mevcudiyeti, gebeliğin ilk yarısında maternal tiroid hormonlarının plasental geçişine; gebeliğin ikinci yarısında ise fetüsün kendi üretimine bağlıdır. Aynı zamanda tiroid hormonlarının varlığı ve konsantrasyonları, fetal hipotalamo-pitüiter-tiroid (HPT) eksenine, tiroid hormon taşıyıcılarına, deiyodinazlara, gebelik yaşına, beslenmeye ve diğer intrauterin endokrin koşullara bağlıdır [13]. HPT ekseninin olgunlaşması ikinci trimesterin ortasında gerçekleşir. Eksen doğum anında tamamen olgunlaşır ve işlevsel hale gelir. Hem fetal hem de yetişkin yaşamda, hipotalamik tirotropin salgılatıcı hormon (TRH), tirotropini [tiroid uyarıcı hormon (TSH)] uyarır, bu da tiroid hormon sentezini uyarır [13]. Tiroid hormonları, hipotalamusta ve hipofizde negatif geri besleme ile TSH ve TRH' nın salınımını kontrol eder. Tiroid hormonlarının sentezi, plasenta boyunca iyotun aktif taşınmasına bağlıdır [13]. Tiroksin bağlayıcı globulin (TBG) ve tiroksin (tetraiyodotironin veya T4) ilk olarak 8 ila 10. gebelik haftalarında fetal serumda saptanabilir ve daha sonra 35 ila 37. haftalarda plato olana kadar artar. Deiyodinazlar, T4' ün biyoaktif triiyodotironine (T3) veya nispeten biyoaktif revers T3' e (rT3) dönüşümünden sorumludur [13]. Fetal hayatın büyük bir bölümünde T4 esas olarak rT3' e metabolize olur. Fetüs ve plasentada bulunan farklı deiyodinazların varlığı nedeniyle T3' ün klirensi yüksektir. Terme doğru, bu oranlar değişir ve doğumdan önce pulmoner gaz değişimi, termojenez, hepatik glukoneogenez ve kardiyak adaptasyonlar gibi bir dizi olgunlaşma etkisi için

önemli olan fetal plazma T3' te bir artış gözlenir. Doğumdan sonraki saatler içinde plazma TSH, T4 ve T3 konsantrasyonları hızla yükselir (Şekil 1). Büyük TSH dalgalanmasından soğuk stresinin sorumlu olduğu düşünülmektedir [13]. 2 ila 3 gün arasında TSH konsantrasyonları düşer. Total T4, 1 ila 2 aylıkken yetişkin konsantrasyonlarına düşer. Doğum sonrası T3 artışı, yükselen TSH konsantrasyonuna yanıt olarak tiroid bezi salınımından ve ayrıca tip I deiyodinaz enziminin olgunlaşması nedeniyle T4' ün T3' e dönüşümünün artmasından kaynaklanır [13].



Şekil 1. Doğumla birlikte değişen TSH, Total T3 ve Total T4 hormon düzeyleri

2.2. Tiroid Fizyolojisi ve Biyokimyası

Tiroid tarafından salgılanan başlıca tiroid hormonu T4' tür. T3, büyük ölçüde T4 'ün periferik deiyodinasyonu ile üretilir. Az miktarda T3 doğrudan tiroid tarafından salgılanır [15]

Tiroksin (T4), tirozin aminoasiti ve iyottan türetilir. İki tirozin molekülü önce iyotlanır, sonra iyodotironin oluşturmak için birleştirilir. İyodotironinlerin isimlendirilmesi, iki tirozinden türetilmiş fenil halkası üzerindeki meta konumundaki dört olası iyotlama bölgesinde iyotun konumuna göre şöyledir: 3',5',3,5 -L-tetraiyodotironin (T4) ve 3,5,3'-triiyodotironindir (T3). T3' ün tiroid hormon reseptörüne daha yüksek bir afinitesi olduğu için, klasik olarak aktif hormon kabul edilmiştir. T4, bir prohormondur; ancak son kanıtlar T4'ün doğrudan bir hormon olarak da işlev görebileceğini düşündürmektedir [15]

Total T4 ve T3 plazmada nanomolar konsantrasyonlarda bulunur (sırasıyla ~100 ve 2 nmol/L [7,8 µg/dL ve 120 ng/dL]) [15]. Serbest hormon konsantrasyonları pikomolar aralıkta olacak şekilde (sırasıyla ~15 ve 5 pmol/L [1 ng/dL ve 0,3 ng/dL]) plazmada proteinlere geniş ölçüde bağlanırlar[15]. Bağlanmamış tiroid hormonları hücrelere taşındığından, serbest hormonların konsantrasyonu hormon aktivitesini daha iyi yansıtır. Başlıca plazma tiroid hormonu bağlayıcı proteinler; TBG (Tiroksin Bağlayan Globulin), transtiretin (TTR) ve albümindir [15]

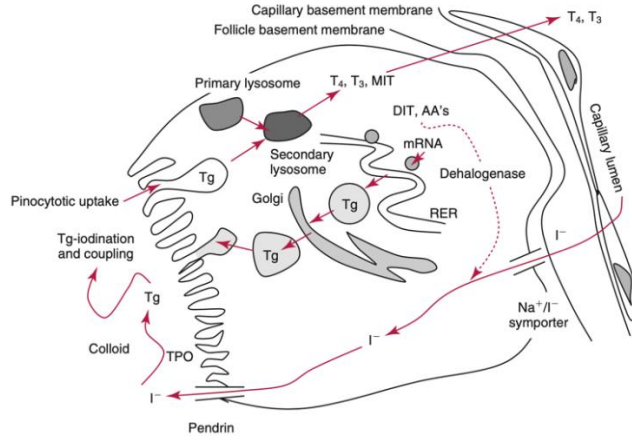
Tiroid hormonları, tarifi yakın zamanda yapılan birkaç taşıyıcı protein yoluyla hücreye aktarılır. Hücrede T4, iyodotironin deiyodinaz etkisi ile aktif form olan T3' e dönüştürülür. Bu daha sonra fizyolojik işlevini gerçekleştirmek için iki nükleer hormon reseptöründen (THRa ve THR β) birine bağlanır [15].

T4 ve T3' ün aktivasyonu ve inaktivasyonu, büyük oranda, farklı doku dağılımlarına ve fizyolojik rollere sahip olan üç ayrı iyodotironin deiyodinaz tarafından gerçekleştirilir [16]. Tiroid hormon sentezinin bir yan ürünü olarak üretilen fazla iyot, iyodotirozin deiyodinaz 1 (DEHAL) tarafından temizlenir [15].

Hipofiz hormonu TSH, klasik bir endokrin geri besleme döngüsü ile hareket eder. Tiroid aktivitesinin ana düzenleyicisidir. Ancak deiyodinaz enzimlerinin doku düzeyinde tiroid hormonu üzerindeki etkisi, dolaşımdaki tiroid hormonu konsantrasyonundan bağımsız olarak hormon etkisi için ikinci bir düzenleyici mekanizma sağlar. [15]

2.2.1 Tiroid Hormonlarının Biyosentezi

Yetişkin insan tiroidi günde ortalama 94 ila 110 μg T4 ve 10 ila 22 μg T3 salgılar [15]. Bu işlemin ana düzenleyicisi, sentez yolağındaki çeşitli enzimlerin üretimini düzenleyen TSH' dir. Tiroid hormon sentezindeki ilk adım, iyodürün tiroid bezine sekestrasyonudur (Şekil 2).



Şekil 2. İyodun (I) tiroid bezine sekestrasyonu

Takviye edilmemiş diyetlerde iyot nispeten azdır ve diyetteki iyot eksikliği dünya çapında hipotiroidizmin başlıca nedenidir [15]. Sonuç olarak, iyodürün tiroide sekestrasyonu için vücutta oldukça verimli bir sistem geliştirilmiştir. Bu süreçteki ilk adım, yaklaşık 30 kat konsantrasyon farkına karşı iyodürün tiroid foliküler hücrelerine aktif taşınmasıdır. Bu, Na^+/K^+ -ATPase tarafından üretilen sodyum gradyanını kullanan sodyum-iyodür (Na^+/I^-) simportörü (NIS) tarafından gerçekleştirilir [15].

İyodür tiroid foliküler hücrelerine aktif olarak taşındıktan sonra pasif olarak foliküler hücrelerden lümene taşınır. Bu sürecin kesin doğası belirsiz olsa da bir çözünen taşıyıcı molekül olan pendrinin ve henüz tanımlanamayan diğer iyon kanallarının rol oynadığı yapılan araştırmalarda gösterilmiştir [15].

Tiroid lümeni içinde iyodür, "iyot organizasyonu" olarak bilinen karmaşık ve koordineli bir süreçle tiroide özgü bir protein olan tiroglobuline (Tg) dahil edilir.

Esas olarak, iyodür iyodine oksitlenir, yakalanır ve tiroid lümeni içinde Tg üzerinde iyodotirosil kalıntıları olarak depolanır. Bu işlem, hidrojen peroksit gerektirir ve tiroid peroksidaz (TPO) enzimi tarafından katalize edilir [15]. TPO, hem tirozil kalıntılarının iyodinasyonunu hem de iyodotirozinlerin bağlanmasını katalize ederek T3 ve T4-iyodotironin Tg komplekslerini oluşturur [15].

2.2.2. Tiroglobulin Molekülü

Tiroglobulin (Tg), tiroide özgü büyük, 660 kDa'luk dimerik bir glikoproteindir [3, 15]. Konsantrasyonu yaklaşık 300 g/L olan tiroid lümeninin ana bileşenidir [15]. Matür Tg proteini, tirozin dahil 2749 amino asit kalıntısına sahiptir [15]. Bu tirozil kalıntılarının 10 ila 15'i iyotlanabilir olmasına rağmen T4 üretimi sadece 5, 1291 ve 2554 bölgelerinde; T3 üretimi ise 2747. bölgede meydana gelir [15].

Tg proteini, büyük ölçüde glikozile halde olup ağırlığının %10' u karbonhidrattır [15]. TSH, bu proteinin sentezi için ana düzenleyicidir. Tg, tiroid hormonu için hem iskelet hem de depolama görevi görür [15].

Tg, yüksek konsantrasyonda foliküler lümende paketlenir. Tg, salgılanmadan önce başka işlemler için foliküler hücreye geri döndürülmelidir. Bu, TSH etkisi ile düzenlenen vezikül aracılı bir endositoz ile gerçekleşir. Sonrasında, Tg proteolize edilir ve lizozomlarda tiroid hormonu üretilir [15].

Tg' nin plazmada saptanabilir düzeylerde olması aktif bir tiroid varlığını ifade eder. Plazma Tg konsantrasyonunu belirleyen unsurlar ise başta tiroid doku kütlesi ve TSH uyarısı olmakla beraber tiroide yapılan manipülasyonların (cerrahi, ince iğne aspirasyon biyopsisi) ve tiroid hasarının da Tg konsantrasyonlarını etkilediği belirtilmektedir [17].

Serum Tg ölçümünün birincil kullanıldığı alan, bir tümör belirteci olarak tiroidektomi geçirmiş DTK hastalarıdır [17]. Konjenital hipotiroidi tanısında ve faktitiyöz hipertiroidi ayırıcı tanısında da kullanılabilir [17].

Tg molekülünün heterojen yapısı ve farklı glikoformlarının var oluşu, onun ölçümünü sınırlamakta ve zorlaştırmaktadır. Özellikle immünolojik ölçüm metotlarında olmak üzere bu ölçüm zorluğuna TgAb otoantikörleri de interferans oluşturarak katkı sağlamaktadır [17].

2.3. Tiroid Kanserleri

Tiroid kanseri, tiroid parankim hücrelerinin malignitesidir. Dört ana tiroid kanseri türü vardır. Bunlar yaygınlıklarına göre; %90' ından fazlasını oluşturan, PTK ve FTK' nin dahil olduğu grup olan DTK; yaklaşık %5' ini oluşturan medüller tiroid kanseri (MTK) ve yaklaşık %2' sini oluşturan anaplastik tiroid kanseri olmak üzere gruplandırılır [18]. Foliküler hücrelerden iyi diferansiye papiller ve foliküler karsinomlara ve ayrıca daha kötü prognoza sahip olan kötü diferansiye anaplastik karsinomlar gelişir [18]. MTK ise kalsitonin salgılayan parafoliküler (veya C)

hücrelerinden köken alır, orta prognozlu seyreder [18]. Tiroid kanseri, kanser ölümünün nadir bir nedenidir (Amerika Birleşik Devletleri'nde <math><0,4\%</math>). Kadın-erkek oranı 3'e 1' dir. İnsidansı artmakla birlikte tiroid kanserinden ölüm oranları sabit kalmıştır. Bu nedenle vakalardaki bu artışın sebebinin yüksek çözünürlüklü görüntülemenin bir sonucu olarak aşırı tanıdan mı yoksa radyasyona maruz kalma gibi çevresel faktörlerin neden olduğu gerçek bir artıştan mı kaynaklandığı tartışılmaktadır [18].

DTK' da en yaygın görülen özellik ya boyunda şişlik ya da boyun görüntülemesinde tesadüfen saptanan tiroid nodülüdür [19]. Genel popülasyonda bir tiroid nodülünün malignite riski %5 ila %10 civarında olup, risk erkeklerde ve ileri yaşlarda daha yüksektir[18, 19]. Dikkatli bir öykü ve fizik muayene, belirti ve semptomların özgüllüğü olmamasına rağmen, düşük riskli ve yüksek riskli nodülleri ayırt etmeye yardımcı olacaktır. Hastanın öyküsünde malignite lehine düşündürülen yönler arasında ses kısıklığı, disfaji, dispne veya Horner Sendromu gibi bası semptomları; nodülün boyutunda ani bir artış; ailede tiroid kanseri öyküsü; çocukluk döneminde baş-boyun bölgesine radyasyon tedavisi almış olması; kilo kaybı ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar yer alabilir. Boynun fizik muayenesinde nodülün sertliği, hareketsizliği ve boyun lenf nodlarının varlığı malignite şüphesini destekleyerek; hastanın kanser açısından ileri değerlendirmesini gerektirir [19].

Diğer taraftan anaplastik tiroid kanseri varlığını, hızla büyüyen bir boyun kitlesi ve solunum-sindirim yolunda hızlı gelişen sıkıştırıcı semptomlar ile

gösterebilir. Bazı hastalar ateş, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi yapısal semptomlarla da başvurabilir [19].

Tiroid neoplazisinin tanısı büyük ölçüde klinik, radyolojik ve histolojik incelemelere dayanmasına rağmen, tiroid nodülü ile başvuran bir hastada serum TSH ölçümü anahtar araştırmadır [4, 18]. Serum TSH düzeyi, tiroid kanseri için bağımsız risk faktörüdür. İleri tiroid kanser evreleri ile yüksek TSH değerlerinin korele olduğu tespit edilmiştir [4, 5]. Baskılanmış TSH, otonom bir nodülü düşündürür ve bunların malign olma riski daha düşüktür [18]. Ancak hastaların tirotoksikoz tedavisine ihtiyacı olabilir. Normal veya yüksek bir TSH, TİİAB ile US incelemelerini başlatmalıdır [18].

2.3.1. Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Takibinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçler

DTK, iyi prognoza sahip olan bir tiroid kanseri grubudur [18]. DTK' nın değerlendirme ve tedavi yöntemleri çok yönlüdür. Değerlendirme US, TİİAB, görüntüleme ve kan testlerini içermektedir [18]. Tedavinin hedefi, tiroidektomi ve lokal nodal/lobüler diseksiyon yoluyla primer tümörü ve klinik olarak anlamlı lenf nodu metastazlarını çıkarmak, adjuvan tedavi, radyoaktif iyot ve TSH süpresyonu ile hastalığın tekrarlama ve metastatik yayılma riskini en aza indirmektir [11].

Biyokimyasal olarak, TSH ve Tg, DTK hastalarında kullanılan yararlı belirteçlerdir [4]. Tiroid nodülü olan bir hastanın ilk değerlendirmesi sırasında,

serum TSH düzeyinin ölçülmesi önerilir. Referans aralığının üst sınırında olsa bile, ölçülen TSH seviyesi kanser şüphesi devam ettiği takdirde dikkate alınmalıdır. Bunun nedeni, TSH' nin tiroid karsinomu için önemli bir trofik faktör olmasıdır [4]. Cerrahi müdahaleden sonra, ekzojen tiroid hormonu uygulaması ile TSH baskılanır ve rekürrens riski azalırken hipotiroidizm önlenir. Bu nedenle, hasta takibi için serum TSH, serbest T3 (sT3) ve serbest tiroksin (sT4) düzeylerinin rutin olarak ölçülmesi gereklidir [4].

Serum Tg konsantrasyonu, birçok tiroid hastalığında yükselebildiği için tiroid kanserine özgül veya duyarlı değildir. Bu nedenle, tiroid nodüllerinin başlangıç değerlendirmesi için veya ameliyat öncesinde serum Tg ölçümü önerilmez [4, 5, 11]. Bununla birlikte, total tiroidektomili hastalarda Tg düzeylerinin ölçülemeyen seviyelere inmesi, hastalığın nüks takibinde bu testin yararlı hale gelmesini sağlar. Ancak Tg, TgAb antikörlerinin varlığında ölçüm etkileşimi nedeni ile tümör belirteci olarak kullanılmamalıdır [4].

2.4. Takip Belirteci Olarak Tiroglobulin

Tg ölçümü, DTK 'lı hastaların takibinin ve yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır [3, 4, 11]. Tg, yalnızca tiroid bezinde üretilen ve tiroid foliküllerinde tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) üretimi için kaynak görevi gören bir glikoproteindir [17]. Sağlıklı bireylerin serumunda T4 ve T3 ile birlikte salgılandığı için bir miktar Tg saptanır [3]. Serumdaki Tg miktarı, tiroid doku kütlesi ile

paralellik gösterir; tiroid dokusunun gramı başına 0,5-1,0 ng/mL Tg tespit edilebilmektedir [3].

Serum Tg konsantrasyonları, tiroid hacminin artması, tiroid aktivite artışı veya guatr, Graves hastalığı ve tiroidit gibi glandüler yıkım ile ilişkili durumlarda artmış olarak izlenebilir [3]. Ayrıca DTK' lı hastalarda da yüksek serum Tg konsantrasyonları görülür [3, 4, 18]. Bu bağlamda, şüpheli tiroid nodüllerinin ilk değerlendirmesi için Tg ölçümü, benign tiroid bozuklukları ve DTK' lı hastalarda, Tg konsantrasyonlarının örtüşmesi nedeniyle önerilmemektedir [3, 4, 18]. Ek olarak, küçük tümörlü hastalardaki serum Tg konsantrasyonları sağlıklı bireylerde görülen konsantrasyon aralığı ile içinde olabilmektedir. Bu sayılan nedenler Tg' yi DTK teşhisi için duyarsız ve spesifik olmayan bir belirteç haline getirmektedir [3]. Buna rağmen rezidüel veya tekrarlayan hastalığı izlemek için DTK hastalarının postoperatif takibinde serum Tg ölçümleri kullanılır [3]. Takip sırasında hastanın risk derecesine göre, TgAb ile birlikte 6-12 ay aralıklarla ölçülmelidir [3]. İyi bir cerrahi sonrasında ve/veya RAI ile total tiroid ablasyonu gerçekleştiğinde, serum Tg konsantrasyonlarının bir ila üç ay içerisinde ölçülemeyecek kadar düşük olması beklenir [3]. Takipte Tg düzeylerinin ölçülebilir hale gelmesi nüks göstergesidir [3-5].

Tiroid hormon replasmanını geçici olarak durdurarak veya rekombinant TSH uygulayarak TSH' yi stimüle etmek, Tg ölçümünün duyarlılığını büyük ölçüde artırır. Ancak daha duyarlı Tg (hsTg) metotları kullanıldığında, bu işlem gerekli olmayabilir [4]. TSH uyarısının bazal serum Tg düzeylerini beş, ila on kat artırdığı

bilinmektedir. LT4 tedavisi altında Tg düzeyleri >0,2 ng/mL olan hastalarda, fonksiyonel duyarlılığı 0,5-1 ng/mL olan bir ölçüm yöntemi ile stimüle Tg düzeylerinin >1-2 ng/mL çıkması beklenen bir bulgudur[5, 20].

Tablo 1. TTx ve RAI ablasyon uygulanmış hastalar için tedavi yanıtları (Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2023 kılavuzundan alınmıştır.)

Kategori	Tanımı	Klinik sonuçlar
Mükemmel yanıt	Negatif görüntüleme ve aşağıdakilerden birisi; *süprese Tg <0,2 ng/mL Veya *TSH stimüle Tg <1ng/mL	%1-4 rekürrens <%1 hastalığa özgül ölüm
Biyokimyasal inkomplet yanıt	Negatif görüntüleme ve eşlik eden; *süprese Tg >1 ng/mL Veya *TSH stimüle Tg >10 ng/mL veya artan TgAb titresi	%20' sinde yapısal hastalık gelişir <%1 hastalığa özgül ölüm
Yapısal inkomplet yanıt	Tg düzeylerinden ve TgAb pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal veya fonksiyonel hastalık varlığı	%50-85' inde ilave tedaviye rağmen persistan hastalık devam eder. Hastalığa özgül mortalite; lokorejyonel hastalıkta %11 ve uzak metastaz varlığında %50 dolaylarındadır.
Belirsiz yanıt	Görüntüleme yöntemlerinde spesifik olmayan bulgular, RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum, stimüle olmayan Tg ölçülebilir ancak <1 ng/mL. Stimüle Tg ölçülebilir ancak <10 ng/mL. Veya yapısal ve fonksiyonel hastalık olmaksızın tgAb titrelerinin sabit seyretmesi veya düşmesi	%15-%20' sinde takipte yapısal hastalık gelişir <%1 hastalığa özgül ölüm

Tablo 2. TTx yapılmış ve RAI ablasyon tedavisi yapılmamış ya da lobektomi yapılmış hastalar için tedavi yanıtları (*Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2023 kılavuzundan alınmıştır.*)

Kategori	TTx yapılmış, RAI ablasyon yapılmamış	Lobektomi
Mükemmel cevap	Negatif görüntüleme ve TgAb negatif ve bazal Tg<0,2 ng/mL veya stimüle Tg<2 ng/mL	Stabil, bazal Tg<30 ng/mL ve TgAb negatif ve negatif görüntüleme
Biyokimyasal yetersiz cevap	Negatif görüntüleme ve bazal Tg>5 ng/mL veya stimüle Tg>10 ng/mL veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerine rağmen artıyor veya artan TgAb düzeyleri	Negatif görüntüleme ve bazal Tg>30 ng/mL veya Tg düzeyleri benzer TSH düzeylerinde giderek artıyor veya artan TgAb düzeyleri
Yapısal yetersiz cevap	Tg ve TgAb pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı	Tg ve TgAb pozitifliğinden bağımsız olarak yapısal ya da fonksiyonel hastalık varlığı
İndetermine cevap	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya RAI taramada tiroid yatağında zayıf tutulum veya stimüle olmayan Tg 0,2-5 ng/mL veya TgAb antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor	Görüntüleme tetkiklerinde spesifik olmayan bulgular veya TgAb antikorları stabil veya yapısal ya da fonksiyonel hastalık yokluğunda azalıyor

DTK hastalarının yaklaşık %20 ila %30'u TgAb' u pozitifdir [18]. TgAb varlığında, eğer Tg kütle spektrometrik olarak analiz edilemeyecekse, literatürde TgAb' nin, Tg yerine vekil tümör belirteci olarak kullanılabilmesi ifade edilmektedir [4, 18]. Ancak, tiroidektomiden sonraki ilk haftalarda salınan Tg' ye tepki olarak TgAb' de geçici artışlar izlenmesi nedeniyle TgAb' nin, tümör belirteci olarak kullanılmaması önerilmektedir [5]. Bununla birlikte, TgAb uzun dönem takipte kullanılabilir [5, 18]. Başlangıçta TgAb'si pozitif olan hastalarda, takip sırasında tiroid dokusu ablasyonu ile antikor düzeylerinin yıllar içinde (ortalama üç yıl) azalması ve kaybolması beklenir [5]. Postoperatif takipte süregelen TgAb pozitifliği, devam eden hastalığı veya nüksü işaret ederken düşme trendinde olan TgAb, rekürrens riskinin düşük olduğunu ifade eder [18].

İnce İğne Aspiratı Yıkama Sıvısında Tg Ölçümü (İİAB-Tg)

LN metastazı ile benign reaktif lenfadenit arasındaki ayırım, gereksiz tedavilerden kaçınmak ve tiroid kanseri olan hastalarda maligniteyi doğru şekilde teşhis etmek için önemlidir. Bu amaçla kullanılan İİAB, LN tutulumunu saptamak için standart bir tanı yöntemidir. Ancak, İİAB' nin duyarlılığı %75 ile %85 arasında değişmektedir. Bu nedenle, İİAB yıkama sıvısından Tg konsantrasyonunun doğrudan ölçülmesi, tanı doğruluğunu artırmak için önerilmektedir [16]. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) 2023 yılında güncellediği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzunda İnce iğne yıkama sıvıları ile ilgili özellikle opere (tiroidsiz) hastalarda, metastaz açısından sitolojiden de daha iyi fikir verebileni, lenf bezinden yapılan İİAB sırasında aspiratta Tg aranması olduğunu belirtmektedir.

US eşliğinde yapılan İİAB işlemine ek olarak, servikal lenf nodu metastazı şüphesi olan hastalarda, İİAB yıkama sıvısından Tg (İİAB-Tg) ölçümü yapılması önerilmektedir [2, 4, 5, 21]. İİAB-Tg ölçümünün tanısal performansı sitoloji ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla sitolojinin yetersiz kaldığı durumlarda İİAB-Tg ölçümü, doğru tanıya ulaşmada önemli bir yöntem olarak kullanılmaktadır [3, 5, 6, 8, 16]. Bu yaklaşımı, ilk olarak Pacini ve ark. [22] bir kohort çalışmasında bildirmiştir. DTK öyküsü olan, total tiroidektomi ve 131I tedavisi ile tedavi edilen 23 hastadan oluşan bu kohortta, etiyolojisi bilinmeyen tiroid dışı boyun kitlelerinde, İİAB-Tg ölçümü ile, metastatik DTK' yı %100 duyarlılıkla saptayabildiklerini

belirtmiştir. Bu çalışmadan sonra duyarlılıkları %81 ile %100 arasında ve özgüllükleri %95 ile %100 arasında değişen daha geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalar literatüre girmiştir [3]. Yine, 24 çalışmayı ve 2865 lenf nodunu içeren bir meta-analiz, %95' lik duyarlılık ve %94' lük özgüllük bildirmiştir [7]. 419 PTC hastasını içeren retrospektif bir kohort çalışmasında, İİAB-Tg' nin malign ve benign lenf nodlarını ayırt etmedeki optimal eşik değeri 1,0 ng/mL (duyarlılık, %93,2; özgüllük, %95,9) olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada İİAB-Tg ve İİAB' nin birleştirilmesi, tek başına İİAB veya İİAB-Tg' nin kullanılmasına kıyasla daha üstün tanısal güç (duyarlılık, %98,4; özgüllük, %94,4) gösterdiği belirtilmiştir [23]. Başka bir retrospektif çalışmada ise 1,0 ng/mL veya daha düşük bir İİAB-Tg eşik değerinin, lenf düğümlerinde metastatik tiroid karsinomunun saptanması için %100 duyarlılık ve %96,2 özgüllük sağladığı ifade edilmiştir [24].

İİAB-Tg testi, tiroidsiz hastalar için tek lenf nodundan alınan örneklerde doğrulanmıştır [16]. Ayrıca yapılan çalışmalar, İİAB-Tg testinin tiroidsiz hastalarda diğer yöntemlere göre üstün bir tanısal performans sergilediğini göstermiştir[2, 23]. Bir meta-analizde, İİAB-Tg testinin tanısal performansı değerlendirilmiş ve sonuçlar şöyle bulunmuştur: Tiroid bezine sahip hastaları içeren çalışmalarda (n=140), duyarlılık %86,2 ve özgüllük %90,2 iken, sadece tiroid cerrahisi sonrası hastaların dahil edildiği çalışmalarda (n=1007), %96,9 duyarlılık ve %94,1 özgüllük ile daha yüksek bir performans sergilediği görülmüştür [7].

İnce iğne aspirasyonu işleminden elde edilen numuneye normal tiroid dokusundan bulaş olması halinde İİAB-Tg testi, yanlış pozitif tanılara neden olabilir. Bu nedenle, tiroid dokusuna sahip hastalarda, aspirasyon işlemi sırasında

iğnenin tiroid dokusunu kesmesini önlemek için özen gösterilmelidir, böylece herhangi bir örnekleme artefaktı engellenmiş olur [16].

Ayrıca tiroid dokusu olan hastalarda serum Tg' nin varlığı, İİAB toplama prosedürü sırasındaki kan kontaminasyonu nedeniyle yüksek İİAB-Tg sonuçlarına neden olabilmektedir [3]. Ek olarak, tiroidsiz hastaların metastatik lenf nodlarından alınan İİAB-Tg sonuçları ile tiroidektomi yapılmamış DTK hastaları benign lenf nodlarından alınan İİAB-Tg sonuçları karşılaştırıldığında belirgin bir örtüşme olduğu bilinmektedir [3]. Bu nedenle tiroid bezi olan ve olmayan hastalarda farklı Tg eşiklerinin kullanılması önerilmektedir [3].

Çoğu zaman Tg için İİAB yıkama sıvısı numunesi, aspiratın hücresel bileşeni sitolojik inceleme için lama püskürtüldükten hemen sonra İİAB iğnesinin az miktarda (genellikle 1 mL tercih edilir) salinle yıkanması ile oluşturulur [2, 3, 24]. Ancak bu prosedürün farklı şekillerde yapılabildiği çalışmalarda belirtilmektedir. Yıkama sıvısı olarak fosfat tamponlu salin (PBS), Tg içermeyen serum, salin veya albümin ile zenginleştirilmiş salin solüsyonlarının kullanıldığına dair yayınlar görülmektedir [3]. Bazı çalışmalarda salin kullanımı ile hiç bir matriks etkisinin gözlemlenmediği sonucuna varılmışken, bazı çalışmalarda ise İİAB iğnesi yıkamalarında salin kullanımıyla Tg' nin geri kazanımının arttığı bildirilmiştir [3]. Snozek ve arkadaşları [24], serum bazlı matriks kullanımına kıyasla salin ile yapılan yıkamalarda Tg' nin geri kazanımının yaklaşık %25 daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Matriks etkisi teste bağlı olabileceğinden, İİAB-Tg analizi yapan her laboratuvar kullandığı test için salin veya diğer yıkama solüsyonlarının matriks etkisini değerlendirmelidir.

Toplama tüpleri ayrıca bir değişkenlik kaynağı oluşturabilir ve İİAB yıkamalarında Tg ölçümünün doğruluğunu etkileyebilir. Üç farklı toplama tüpünün (düz, serum ayırıcı ve lityum heparin) kullanımını değerlendiren bir çalışmada, diğer ikisine kıyasla düz tüplerde daha yüksek Tg konsantrasyonları bildirilmiştir. Lityum-heparin tüplerinin kullanımını bazı örneklerde yalancı negatif sonuçlara neden olmuştur [25].

"İİAB-Tg" testi için en uygun karar sınırı tartışmalı bir konudur ve bu konuda farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar şunlardır [3]:

- (i) Negatif lenf düğümlerinde tespit edilen Tg konsantrasyonu, ortalama değere iki standart sapma eklenerek,
- (ii) ROC eğrisi analizi kullanılarak,
- (iii) Yıkamadaki Tg konsantrasyonunun serumda bulunan Tg konsantrasyonuna oranlanarak,
- (iv) Serum Tg referans aralığının üst değeri kullanılarak belirlenebilir .

Bazı çalışmalar sonuçları serumla karşılaştırabilmek için ng/mL olarak bildirirken, bazıları ise iğnedeki Tg miktarını yansıtmak için ng/İİA kullanılmasını önermektedir [23].

TgAb 'nin İİAB-Tg ölçümü üzerindeki etkisi, çeşitli çalışmalarda ele alınmıştır. Bazıları İİAB-Tg değerlerinin TgAb pozitif ve TgAb negatif hastalarda önemli ölçüde farklılık göstermediğini bildirmiştir [3]. Buna karşılık, TgAb' nin metastatik boyun lenf nodlarında İİAB-Tg ölçümüne müdahale ettiğini ve DTK' lı hastalarda İİAB yıkama sıvılarında hatalı olarak düşük veya hatta saptanamayan Tg

konsantrasyonlarına yol açabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur [3]. Yapılan çalışmalar gösteriyor ki TgAb' nin İİAB-Tg ölçümlerini etkileyip etkilemediği belirsizdir. Bu nedenle TgAb pozitif olduğu bilinen hastaların klinik değerlendirmesinde dikkatli yaklaşmak önemlidir [16].

ATA (American Thyroid Association), AACE (American Association of Clinical Endocrinology), AME (Associazione Medici Endocrinologi) ve ETA (European Thyroid Association) kılavuzları [4, 21, 26, 27] ameliyat öncesinde ve sonrasında servikal LN'lerden İİAB-Tg ölçümünü kuvvetle desteklemektedir. ATA' nın kılavuzları şüpheli LN'lerin değerlendirilmesinde İİAB-Tg yıkamasının kullanımını desteklemekte, ancak tiroid bezi olan hastalarda yorumlamanın zor olabileceğini belirtmektedir [4]. İİAB-Tg yıkamaları sitolojiye tamamlayıcı bir test olarak kullanılmalıdır [3]. İİAB-Tg sonuçları sitolojik bulgular ve görüntüleme ile birlikte yorumlanmalıdır [16].

2.5. Tiroglobulin Ölçüm Yöntemleri

Tiroidektomize tiroid kanseri hastaları için mevcut Tg yöntemlerinden elde edilen Tg sonuçlarının duyarlılıklarını artırmak için endojen TSH salgılanması uyarılabilmektedir [17]. Çünkü, TSH uyarısının bazal serum Tg düzeylerini beş ila on kat artırdığı bilinmektedir [4, 5]. Bu, tiroksin replasmanını geri çekerek veya herhangi bir kalıntı veya neoplastik tiroid dokusunu uyarmak için rekombinan insan TSH' sı kullanılarak yapılmaktadır. Bu uygulama tiroid neoplazi öyküsü olan hastalar için hem sakıncalı hem de pahalı olabilmektedir. Bu yüzden, TSH

stimülasyonu olmadan (yani TSH baskılı haldeyken) Tg' yi saptayabilen daha duyarlı Tg tahlilleri arzu edilip üretilmiştir [17].

Kendilerine özgü avantajları ve sınırlamaları olan üç farklı Tg yöntemi günümüzde kullanımdadır [17]. Bu farklı yöntemlerin, TgAb otoantikorlarından ve heterofil antikorlardan (HAb) gelen etkileşime karşı farklı özgüllükleri ve duyarlılıkları vardır [3]. Tg ölçüm metotları, daha iyi hassasiyet elde edebilmek ve Tg kantitasyonunda interferansların etkisini azaltmak için zaman içinde gelişmiştir [17]. Tg kütle spektrometri (Tg-MS) yöntemlerinin yakın zamanda piyasaya sürülmesi ile yaygın olarak kullanılan immünolojik ölçüm yöntemlerin sınırlamaları ve bu yöntemlerde görülen interferansların etkisi daha iyi anlaşılmıştır [3].

Tg yöntemleri şöyle sınıflandırılabilir [17]:

- *Yarışmalı immün analizler / Radyoimmün analizler (RIA)*: Bu yöntemde fazla personel iş gücü kullanılır ve immünometrik testlerden daha düşük duyarlılığa sahiptir (~5 ng/mL). Bununla birlikte, TgAb etkileşimine karşı immünometrik testlere göre daha dirençli olabilirler.
- *İmmünometrik analizler (IMA)*: Bu yöntemler yeni gelişen tahlil teknolojileri ile beraber oldukça duyarlı (hsTg) olmuştur ($\leq 0,1$ ng/mL). Aynı zamanda otomasyona uygun oluşu bir diğer avantajlarıdır. Ancak TgAb interferansına açık olmaları bu yöntemin sınırlamasıdır. Uluslararası bir referans materyalinin mevcudiyetine rağmen farklı yöntemlerin standardizasyonu yetersiz kalmıştır. İmmünometrik yöntemle Tg analizi

yapılıyorsa, Tg sonuçları TgAb sonuçlarıyla birlikte rapor edilmelidir. Tg, TgAb antikorlarının varlığında bir tümör belirteci olarak kullanılmamalıdır.

- *Kütle spektrometrik analizler (LC-MS/MS)*: Bu tahliller, nispeten zayıf analitik duyarlılığa sahiptir. Bununla birlikte antikor interferansına karşı dirençlidirler. Analiz için yeterince küçük spesifik peptitler üretmek amacıyla proteolitik sindirim gereklidir. İstenen analitik duyarlılığı sağlamak için ana protein veya spesifik proteolitik peptit gibi bir tür immüno-konsantrasyon aşaması gereklidir. 0,4 ng/mL seviyelerinde duyarlılıkları elde edilebilmektedir. Bu immünometrik testler kadar hassas olmasa da klinik kullanım için yeterlidir.

Tg testleri, fonksiyonel duyarlılıklarındaki farklarına göre isimlendirilmiştir [1, 28]. Terminolojiye göre birinci nesle kıyasla ikinci nesil Tg (hsTg) testlerinin duyarlılıkları daha iyidir. 0,5–1,0 ng/mL fonksiyonel duyarlılığa sahip Tg analizleri, birinci nesil analizler olarak adlandırılırken ikinci nesil Tg (hsTg) analizleri $\leq 0,1$ ng/mL'lik fonksiyonel duyarlılığa sahiptir [28]. Çoğu Tg yöntemi, sertifikalı referans materyal BCR® 457'ye (Avrupa Komisyonu Referans Malzemeler Enstitüsü) göre standardize edilmiştir [3]. BCR® 457' nin piyasaya sürülmesinden önce, Tg yöntemleri arasında % 60' a varan konsantrasyon farklılıkları görülürdü. BCR® 457' nin Tg tahlil standardizasyonunda kullanılması, yöntemler arası değişkenliği önemli ölçüde azaltmıştır. Ancak aynı numune farklı yöntemlerle ölçüldüğünde Tg konsantrasyonları arasında hala önemli farklılıklar gözlemlenebilir [3]. TgAb-negatif ötiroid hastalarda yapılan BCR® 457' ye göre standardize edilmiş altı Tg immünolojik ölçüm yönteminin karşılaştırıldığı bir

kohortta, ortalama Tg konsantrasyonlarında metotlar arası yaklaşık iki kat fark olduğunu bildirmiştir [29]. Aynı referans materyali kullanılmış olmasına rağmen gözlenen farklılıklar, kullanılan yöntemlerin heterojen Tg izoformlarını tespit etme kabiliyetleri arasındaki değişkenliklerden kaynaklanmaktadır. BCR® 457 standardı, glandüler Tg' nin bir preparasyonudur ve moleküler yapısı dolaşımdaki Tg' den farklı olabilir. Ek olarak, tümör hücrelerinde Tg molekülünde izlenen glikozilasyon ve iyodinasyon gibi posttranslasyonel süreçlerin normal dokularla karşılaştırıldığında farklı olması, Tg' nin immünolojik aktivitesinde değişikliklere neden olabilir. Bu durum, bazı immünolojik ölçüm yöntemlerinde farklı Tg epitoplarının saptanabilmesini sağlar, ancak bazı testlerde saptanamamasına ve Tg sonuçlarının yanıltıcı olmasına neden olabilir. Sonuç olarak, Tg'nin postoperatif süreçte ölçümlerinin aynı üretici Tg testi ve ideal olarak aynı laboratuvar kullanılarak yapılması önemlidir [3, 4].

DTK hastalarında Tg ölçülürken göz önünde bulundurulması gereken analitik prosedürlerle ilgili olarak çeşitli yönlerde fikir birliği vardır [3]:

- (i) < 1 ng/mL fonksiyonel duyarlılığa sahip Tg tahlillerinin kullanılması,
- (ii) BCR457 sertifikalı referans materyaline göre kalibre edilmiş Tg tahlillerinin kullanılması,
- (iii) Sonuç verilen Tg tahlilinin değiştirilmemesi, aynı metot ile devam edilmesi,
- (iv) TgAb interferansı nedeniyle potansiyel olarak yanlış düşük veya yanlış yüksek Tg' ye sahip numuneleri belirlemek için Tg analizi yapılan tüm numunelerde TgAb ölçülmesi gerekliliği.

2.5.1. Radyoimmün Analiz (RIA)

Tg-RIA yöntemi, hasta numunelerindeki Tg'nin yüksek afiniteli tavşan poliklonal TgAb antikoruna bağlanmak için radyoetiketli (I 125) insan Tg' si ile rekabet ettiği bir tahlil yöntemidir. Oluşan antikor-Tg kompleksini çöktürmek için bir anti-tavşan IgG kullanılır. Çökelen radyoaktivite miktarı, hasta numunelerindeki Tg konsantrasyonu ile ters orantılıdır [29-31].

Tg-RIA yöntemi ilk olarak 1970' lerde, tiroid kanseri hastalarının takibi için tüm vücut taramasını tamamlayıcı hassas bir tahlil yöntemi olarak tanıtıldı. Bu dönemde, Tg ölçümü, tiroid hormonunun kesilmesinden sonra ya da rekombinant tiroid uyarıcı hormon ile stimülasyon yapıldıktan sonra gerçekleştirilmekteydi [31].

Başlangıçta, Tg-RIA yönteminin fonksiyonel duyarlılığı 5 ila 15 ng/mL arasında değişmekteydi [32, 33] ve bu seviye, çok düşük Tg düzeylerini tespit etmek için yeterli değildi. Tg-RIA' nın performansını değerlendiren çalışmalar, seçilen klinik eşik değere ve kullanılan teste bağlı olarak %72 ila %98 arasında değişen klinik duyarlılık bildirmiştir [30, 32, 33]. Günümüzde Tg-RIA yaygın olarak kullanılmamaktadır. DTK hastalarının klinik takibinde sınırlı kullanımı vardır. Ancak, bazı yayınlarda, fonksiyonel duyarlılığı 0,5 ng/mL olan Tg-RIA yönteminin mevcut olduğu belirtilmektedir [29, 30]. Bu test, TgAb interferansının Tg-IMA' daki etkisini değerlendiren çalışmalarda yaygın olarak "altın standart" test olarak kullanılmış bir yöntemdir [28, 34]. TgAb' ye bağlansa bile Tg epitoplarını tanıyabilen poliklonal antikorların kullanılması nedeniyle TgAb interferanslarına karşı daha dirençlidir [3]. Ancak, Tg-RIA yöntemleri, TgAb interferansına bağlı

hatalı düşük veya yüksek Tg sonuçlarına neden olabilir. Eskiden yapılan çalışmalar, TgAb' nin RIA yönteminde Tg üzerinde pozitif bir interferansa neden olduğunu bildirmiştir [12]. Bununla beraber, bazı literatür verileri TgAb varlığında Tg-RIA' nin düşük sonuçlar verdiğini göstermektedir. Netzel ve arkadaşları, Tg ve TgAb karışımlarını kullanarak yaptıkları çalışma tasarımında, TgAb' nin Tg-RIA üzerindeki etkisinin TgAb ve Tg konsantrasyonuna bağlı olduğunu öne sürmüştür [35]. Clarke ve arkadaşları [35], bazı TgAb pozitif hastalarda Tg-RIA ile yüksek sonuçlar elde edildiğini, Tg-MS yöntemiyle karşılaştırıldığında pozitif bir yanlılık sergilediklerini bildirmişlerdir.

2.5.2. İmmüno­metrik Analiz (IMA)

Tg-IMA,

- (i) katı fazlı bir antikor tarafından Tg antijeninin yakalanmasını ve
- (ii) ardından yakalanan Tg üzerindeki farklı epitoplara hedefleyen etiketli bir antikorun eklenmesini içeren iki bölge­li bir reaksiyona dayanır [3].

Tg-IMA, Tg-RIA' dan daha az emek gerektirdiği ve daha kısa turn around time (TAT) sürelerine sahip otomatik cihazlarda çalışılabildiği için günümüzde çoğu klinik laboratuvar bu yöntemle çalışmayı tercih etmektedir [3, 17] .

Ticari olarak temin edilebilen bir dizi Tg-IMA, $\leq 0,1$ ng/mL (ikinci nesil) fonksiyonel duyarlılığa sahiptir [1, 3]. Birinci nesil Tg-IMA' ların sıklıkla kullanıldığı dönemde bu testlerin fonksiyonel duyarlılıkları 0,5-1 ng/mL dolaylarında olduğu için düşük düzeylerdeki Tg konsantrasyonlarını saptayabilmek

amacıyla tiroid hormonunun kesilmesi veya TSH stimülasyonu ile bazal Tg düzeylerinde 5-10 katlık bir artış sağlanırdı [3, 17]. İkinci nesil Tg-IMA' ların klinik uygulamaya girmesi, DTK' lı bazı hastaların takibi sırasında bazal Tg' nin uyarılması ihtiyacını azaltmıştır [3]. Çeşitli gruplar, <0,1 ng/mL' lik bir bazal Tg' nin, TSH ile uyarılmamış Tg için iyi bir öngörücü olduğunu göstermiştir [36, 37]. Chindris ve arkadaşları [37, 38], Tg <0,1 ng/mL olan hastaların sadece %2,5' inin TSH ile uyarıldığında >2 ng/mL olduğunu bildirmiştir. Aynı Tg tahlilini kullanarak, Schlumberger ve arkadaşları [38], bazal Tg değeri <0,1 ng/mL olan 521 hastanın %1'inde TSH ile uyarılan Tg konsantrasyonunu >2 ng/mL bulmuştur. Spencer ve arkadaşları [36] ve Malandrino ve arkadaşları [39, 40] sırasıyla 655 hastanın %0,3' ünde ve 331 hastanın %0,9' unda TSH ile uyarılan Tg konsantrasyonunu > 2 ng/mL bulmuşlardır.

Dokuz çalışmanın derlendiği 3188 DTK hastasını içeren bir metaanalizde, Giovanella ve arkadaşları [40], ikinci nesil Tg tahlilleri kullanılarak ölçülen bazal Tg seviyelerinin, yüksek klinik duyarlılık ve yüksek negatif prediktif değere (NPV) sahip olabileceğini bildirmiştir. Bu çalışmaya göre TgAb'si negatif, TSH ile uyarılmış Tg konsantrasyonları saptanamayacak düzeyde olan DTK hastalarında, TSH stimülasyonu ihtiyacı ortadan kalkabilir. Aynı meta-analiz, Tg seviyeleri 0,1 ila 1 ng/mL arasında olan hastalarda uyarılmış Tg ölçümü ihtiyacını ortadan kaldırmak için gerekli olan özgüllüğün, doğruluğun ve pozitif prediktif değerinin yeterli olmadığını bulmuştur. Bu hastalar, "hastaliksız" olarak kabul edilmeden önce TSH ile uyarılmış Tg seviyelerinin görülmesinde fayda olacaktır [40, 41]. Total tiroidektomiden sonra saptanabilir Tg düzeyleri olan, lokal-bölgesel nüks veya uzak

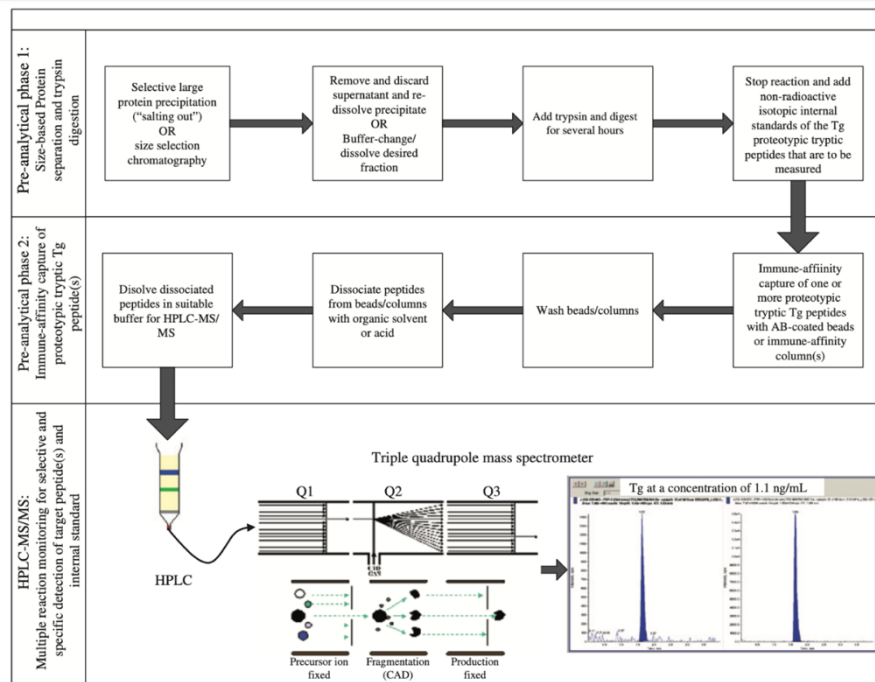
metastaz geliştirme açısından en yüksek riske sahip olan hastalarda, hastalık durumunu izlemek için uzun dönemde aynı metot ile analizi yapılan serum Tg trendi ve/veya stimüle edilmemiş Tg' nin ikiye katlanma süreleri kullanılabilir [4, 41].

Tg-IMA' nın temel kısıtlaması, TgAb ve HAb etkileşimlerine karşı duyarlı olmasıdır [3]. TgAb varlığı, yanlış düşük Tg seviyelerine yol açarak hastalığın maskelenmesine neden olabilir. HAb ise, yanlış yüksek Tg seviyelerinin tespit edilmesine neden olabilir ve bu da rezidüel veya tekrarlayan hastalıkla karıştırılabilir [3, 17].

Endojen TgAb' den kaynaklanan interferansı en aza indirmek için bazı ticari Tg-IMA kitleri, Tg molekülü üzerindeki endojen TgAb tarafından tanınmayan antijenik bölgelere yönelik monoklonal anti-Tg antikörlerinin bir karışımını kullanırken [42], bazı Tg-IMA kitleri ise monoklonal anti-Tg antikörleri yerine poliklonal anti-Tg antikörlerini kullanır [3]. Bununla birlikte, DTK' lı hastalardaki TgAb antikörünün heterojenitesi göz önüne alındığında, Tg-IMA' da TgAb interferansının önlenmesi her zaman başarılı olamamaktadır [3]. Yaygın olarak kullanılan dört Tg-IMA metodunda TgAb interferansının etkisinin değişken olduğu, ancak hepsinin de negatif yönde bir biasa sebep olduğu gösterilmiştir. Netzel ve arkadaşlarının [11], Tg-MS metodunu referans olarak yaptıkları çalışmada TgAb pozitif numunelerin Tg sonuçlarında, Beckman Coulter Access için %41, Thermo-Brahms için %42, Roche Elecsys için %50 ve Siemens-Immulite testleri için %86 olmak üzere negatif yönde bir bias elde ettiklerini bildirmişlerdir.

2.5.3. Kütle Spektrometrik Analiz (MS)

Tg' nin LC-MS/MS (Tg-MS) ile ölçülmesi, TgAb varlığında doğru Tg kantitasyonu için bir çözüm olarak sunulmuştur. ABD' de bu metodolojiyi kullanan ticari laboratuvarlar vardır. İlk Tg-MS yöntemini Hoofnagle ve ark. [43] yayınlamıştır. Tg-MS tahlillerinin ana prensibi, triptik sindirimden sonra peptit kantitasyonuna ve Tg' ye özgü peptit(ler)in immüno-yakalanmasına dayanır (Şekil 3) [44].



Şekil 3. Tg-LC-MS/MS iş akışı (Giovannella L, Feldt-Rasmussen U, Verburg FA, et al. Tg measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. Clin Chem Lab Med. 2015;53:1301–1314.)

Tripsin sindiriminin avantajı, TgAb ve HAb dahil olmak üzere tüm proteinlerin parçalanmasını sağlayarak onların sebep olduğu interferansı ortadan

kaldırmasıdır. Tg- TgAb karışımları kullanılarak ve Tg-IMA ile yöntem karşılaştırmaları yapılarak Tg-MS tahlillerinin TgAb varlığından etkilenmediği gösterilmiştir [11, 35].

TgAb negatif numunelerde Tg-MS metodunun, yaygın olarak kullanılan Tg-IMA metodu ile mükemmel uyum ve korelasyon içinde olduğu görülmüştür [35, 45]. Çoğu TgAb pozitif numune için, Tg-MS tahlillerinden elde edilen Tg konsantrasyonları, IMA' lardan elde edilen sonuçlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur [3]. Tg-MS tahlillerinin Tg-IMA ile karşılaştırılmasından, tüm Tg-IMA' larda Tg' nin olduğundan az ölçüldüğü sonucu ortaya çıkmıştır. Ancak negatif biasın derecesi IMA metodları arasında önemli ölçüde değişmektedir [11]

Daha da önemlisi, Tg-MS tahlilleri, TgAb pozitif IMA ile tespit edilemeyecek kadar düşük seviyelerde olan Tg' ye sahip vakaların tespit edilmesine olanak sağlar [3]. Kushnir ve arkadaşları [46], IMA ile saptanamayan (<0,1 ng/mL) Tg konsantrasyonlarına sahip TgAb pozitif örneklerin %23' ünün Tg-MS' de 0,7 ila 11 ng/mL arasında değişen Tg konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Netzel ve arkadaşları [11], benzer şekilde IMA ile saptanamayan TgAb pozitif vakaların %22' sinin MS ile analiz edilince tespit edilebilir düzeylerde Tg konsantrasyonları olduğunu açıklamıştır.

Tg-MS tahlilleri, TgAb kaynaklı interferansı bertaraf ederek Tg-IMA' ya karşı avantajlı duruyor gibi görünse de, Tg-MS tahlillerinin klinik performanslarını değerlendiren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Geniş bir hasta serisi kullanan Netzel ve ark. [11], TgAb negatif hastalarda iki farklı Tg-MS testi için Tg-IMA yöntemiyle kıyaslandığında benzer klinik duyarlılık ve özgüllük bildirmişlerdir.

Diğer taraftan, yayınlanan çalışmalarda TgAb pozitif ve persistan hastalığı olan vakaların yaklaşık %40' ında Tg-MS yöntemleriyle Tg tespit edilemediği gösterilmiştir [3].

Başlarda, Tg-MS yöntemi için 0,5-0,6 ng/mL'lik bir fonksiyonel duyarlılığın klinik kullanım açısından yeterli olacağı öngörülmüştür [3]. Ancak, yapılan klinik çalışmalar bu beklentinin gerçekçi olmadığını göstermiştir. Güncel olarak, TgAb pozitifliği, nöks veya rezidü hastalığı olan DTK hastalarının takibinde 0,1 ng/mL'lik fonksiyonel duyarlılığa sahip Tg-IMA yöntemi ile karşılaştırıldığında, Tg-MS tahlillerinin yetersiz klinik duyarlılığa sahip olduğu belirtilmektedir [3].

Düşük analitik duyarlılığın yanı sıra yapısal hastalığı olan hastalarda Tg-MS tarafından saptanamayan Tg'leri açıklamak için başka nedenler de öne sürülmüştür. İlki, tripsin-kesim bölgelerinde yapısal farklılığı olan bir Tg varyantının mevcudiyeti, Tg peptidinin sindirimini önleyecek ve yapısal hastalığı olan bazı hastalarda saptanamayan Tg düzeylerine yol açacaktır [3]. İkincisi, TgAb pozitif hastalarda Tg' nin artan metabolik klirensi, rezidü veya rekürren hastalığı olan olgularda saptanamayan düzeylerde Tg'ye neden olabilmektedir [3]. Üçüncü olarak, bazı DTK hastalarının iyi diferansiye patolojiye sahip olmalarına rağmen Tg salgılamamalarının mümkün olabileceği ifade edilmektedir. Bu senaryo hem Tg-MS hem de Tg-IMA yöntemleriyle tespit edilemeyen serum Tg seviyelerine, başka bir açıklama getirilmektedir [3].

2.6. Tiroglobulin Tahlillerinde Karşılaşılan İnterferanslar

2.6.1. Anti-Tiroglobulin (TgAb) Otontikorları

Tg' nin immünolojik ölçüm metotlarında karşılaşılan TgAb etkileşimi, DTK hastalarının takibinde önemli rol sahibi olan Tg' nin klinik kullanımını sınırlar [44, 47]. TgAb, genel popülasyonun yaklaşık %10' unda ve DTK' lı hastaların %30' a kadarında mevcuttur [3, 48]. TgAb, Tg-IMA' da yanlış düşük Tg sonuçlarına sebep olabilmektedir [3, 9, 11, 49]. Tg-RIA' nın TgAb interferansına daha dirençli olduğu rapor edilmiştir. Ancak RIA yönteminde de TgAb pozitif kişilerde hatalı yüksek veya hatalı düşük sonuçlar elde edilebileceği bilinmektedir [50]. TgAb interferansı hastadan hastaya farklılık gösterebildiği ve Tg immünolojik ölçüm metotları arasında farklı derecelerde görülebildiği için sorun daha karmaşık hale gelmektedir. Ayrıca, interferans derecesinin TgAb konsantrasyonları ile korelasyon göstermediği belirtilmektedir [3, 51, 52].

TgAb varlığının Tg sonuçlarında nasıl negatif biasa neden olduğu 2 farklı şekilde açıklanmaktadır. İlki, yöntemle ilişkilidir [3, 49]. İkinci jenerasyon olanlar dahil Tg ölçümünde kullanılan IMA' larda, bir kural olarak, serumdaki TgAb' ler Tg' ye bağlandığı için, Tg' nin kitte bulunan antikorlara bağlanma bölgesi işgal edilir ve Tg bu antikorlara bağlanamaz. Sonuçta sinyal ortaya çıkmasını sağlayan antijen-antikor kompleksini oluşturamazlar [49]. İkinci açıklama ise, *in vivo* şartlarda TgAb' lerin TgAb-Tg kompleksi oluşturarak dolaşımdaki Tg' nin klirensini artırmasıdır [49]. Hastalık progresyonu ile TgAb konsantrasyon artışı ve

Tg'nin paradoksal olarak azalması arasındaki ilişkinin sebeplerinden birisinin bu olduğu belirtilmektedir [49].

DTK hastalarının izleminde Tg sonucunun güvenilirliğini değerlendirmek için serum Tg ile birlikte TgAb ölçümleri yapılmalıdır [4, 5, 21, 27]. TgAb' nin mevcudiyeti, ya doğrudan bir immünolojik ölçüm yöntemiyle ya da dolaylı olarak Tg recovery (geri kazanım) testi kullanılarak belirlenebilir [3]. Recovery testleri, numuneye bilinen bir miktarda Tg eklendikten önce ve sonra Tg' yi ölçer. %80' in üzerindeki geri kazanımlar, TgAb interferansının olmadığıın göstergesi olarak kabul edilir. Ancak Tg recovery testlerinin de sınırlamaları vardır [53]. Literatürde recovery çalışmalarının, RIA ve IMA arasında Tg sonuçlarında farklılık gösteren örnekleri saptamada genellikle başarısız olduğu belirtilmektedir [9]. Recovery testlerinin sonuçları normal olsa bile TgAb pozitif hastalarda yanlış olarak düşük Tg konsantrasyonları rapor edilmiştir [54]. Profesyonel kılavuzlar, tüm Tg numunelerinin, TgAb antikoruna açısından, tercihen sensitif bir TgAb immünolojik ölçüm yöntemiyle önceden taranmasını önerir [4, 55].

2.6.2. Heterofilik Otoantikolar (HAb)

HAb, hayvan antijenlerine bağlanabilen insan antikorlarıdır [3]. Tg-IMA' da, yakalama ve saptama antikoruna arasında bir köprü oluşturarak yanlış pozitif sonuca yol açabilirler [56, 57]. Nadir olmakla birlikte, Tg-IMA' larda yanlış olarak düşük Tg sonuçları da bildirilmiştir [57].

Tg immünolojik ölçümlerinde HAb interferansının değerlendirilmesi rutin bir uygulama değildir. Tg sonuçları klinik tablo ile uyumsuz olduğunda HAb etkileşiminden şüphelenilmelidir [3]. HAb' ın neden olduğu interferansı gidermek için kullanılacak çeşitli yöntemler mevcuttur [3]. Numuneye seri dilüsyon uygulaması bunlardan birisidir [3]. Seri dilüsyonda doğrusal olmayan bir yanıt HAb varlığı şüphesini destekler. Diğer bir yöntem ise serumun tescilli HAb bloke edici reaktiflerle ön işleme tabi tutulmasıdır. Bu yöntem, HAb bloke edici reaktif ile muamele sonrasında Tg ölçümü yapılması ve bu sonucun ilk Tg sonucu ile karşılaştırılması esasına dayanır [58]. Alternatif olarak, Tg' nin farklı bir tahlille ölçülmesi kullanılacak bir başka yöntemdir [3]. Bu yöntem her türlü antikor interferansına kapalı Tg-MS tahlili veya farklı bir immünolojik ölçüm metodu (RIA veya IMA) olabilir. HAb interferansı immünolojik ölçüm metoduna özgü olabileceğinden alternatif bir RIA veya IMA ile Tg ölçümü yapmak, Tg-MS' e ulaşamadığı durumlarda interferansın belirlenmesine yardımcı olabilmektedir [3].

2.7. Metot Validasyonu ve Verifikasyonu

Yeni veya revize edilmiş laboratuvar testlerinin kullanıma sunulması, gelişen tahlil teknolojilerinin ve klinik ihtiyacın sıklıkla karşımıza çıkan bir sonucudur [59]. Test seçimi ve değerlendirmesi, yeni ölçüm prosedürlerinin uygulanması sürecindeki önemli adımlardır. Yeni veya revize edilmiş bir test, klinik kullanıma girmeden önce dikkatli bir şekilde seçilmeli; analitik ve klinik performansı kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir [59].

Testlerin klinik laboratuvarlarda değerlendirme sürecinin standartlaştırılmasını çeşitli kılavuzlar ve akreditasyon programları güçlü şekilde önermektedir [59]. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, eski adıyla National Committee for Clinical Laboratory Standards [NCCLS]), klinik biyokimya laboratuvarlarının ve üreticilerin yöntemleri değerlendirirken takip edecekleri bir dizi konsensüs protokolü (CLIA) yayınlamıştır (bkz. <http://www.clsi.org>). Ayrıca International Organization for Standardization (ISO) yöntem değerlendirmeye ilişkin çeşitli belgeler geliştirmiştir. Buna ek olarak, akreditasyon kuruluşlarının toplam kalite yönetiminin önemine ve laboratuvar ölçümlerinin doğruluğunun ve kesinliğinin değerlendirilmesine daha fazla odaklanmasıyla, metot değerlendirme süreci daha da önem kazanmıştır. Bunların sonucunda, laboratuvar testlerinin performansını karakterize etmek için kullanılan tanımlamaları standartlaştırmak amacıyla uluslararası bir terminoloji ortaya çıkmıştır [59].

Metot validasyonu, bir hata değerlendirme sürecidir [60]. Diğer bir deyişle, metot validasyonu analitik hatalara odaklanır. Hata türleri ve bu hataların nasıl belirleneceği, bu amaçla hangi analitik prosedürlerin uygulanacağı, ne kadar veriye ihtiyaç duyulacağı, hangi istatistiksel işlemlerin gerçekleştirilmesi gerektiği ve izin verilen hata boyutunun ne olacağı gibi sorular bu bilimin alanına girmektedir [60].

CLSI ve ISO' ya göre validasyon, bir işlemin, sürecin, sistemin, donanımın ya da metodun beklendiği şekilde çalıştığını ve kullanım amacını karşıladığını kanıtlama eylemi veya sürecidir . Verifikasyon ise konfirmasyon anlamına

gelmekte; validasyon sırasında üretici tarafından elde edilen analitik karakteristik verilerin mevcut laboratuvarında objektif kanıtlarla başarılması sürecini ifade etmektedir [60, 61].

European Committee for Clinical Laboratory Standards (ECCLS); laboratuvar ölçüm prosedürlerinin validasyonundan firma sorumlu laboratuvarlar yalnızca in-house/modifiye veya non-standardize ölçüm prosedürleri için validasyon yapmalıdır demektedir. Laboratuvarında, validasyon verileri üreticinin dokümanlarından sağlanıyorsa verifiye edilmelidir [59-62].

Bununla birlikte, yeni metot kullanılacağı zaman, mevcut metotların kullanım amacı genişlediğinde (diğer sıvılarda çalışma), kalite kontrol ile kalıcı bir problem gösterildiği zaman, in-house tip bir metod adapte edildiği zaman validasyon yapılmalıdır [59-61].

Validasyon analiz süreci şu parametreleri içermelidir [60, 61];

- Presizyon (repetability, reproducibility)
- Metot karşılaştırma
- Linearite/ölçüm aralığı
- İnterferans
- LoB, LoD, LoQ
- Referans aralığı

Bugün tüm dünyada rutin çalışmalarda büyük ölçüde hazır ticari kitleler kullanılmaktadır. Bu kit yöntemleri kullanılsa da her laboratuvar hasta sonuçlarını

rapor etmeden önce test sisteminin performansını doğrulamalıdır yani verifiye etmelidir [59-61]. Bu amaçla üretici tarafından konulan performans özellikleri aşağıdaki verifikasyon analiz süreçleri ile doğrulanmalıdır [60, 61, 63].

- Doğruluk
- Kesinlik (Presizyon)
- Rapor aralığı
- Referans aralık

2.7.1. Presizyon/Tekrarlanabilirlik/Kesinlik

Kesinlik/presizyon, öngörülen koşullar altında elde edilen ölçüm sonuçları arasındaki uyumun yakınlığı olarak tanımlanmıştır. Kesinlik derecesi genellikle SD veya CV gibi istatistiksel ölçümlerle ifade edilir ($CV = SD/x$, burada x hassasiyetle ters orantılı olan ölçüm konsantrasyonudur.) Presizyon yalnızca ölçümlerin rastgele hatasıyla ilgilidir ve ölçümlerin doğruluğuyla hiçbir ilgisi yoktur.

Presizyon şu şekilde belirtilir [59, 63, 64]

*Repeatability: Aynı koşullar altında gerçekleştirilen ardışık ölçümlerin sonuçları arasındaki uyumun yakınlığıdır. Yani çalışma içi (within-run) kesinliğe karşılık gelir.

*Reproducibility: Değişen ölçüm koşulları (örn. zaman, operatörler, kalibratörler, reaktif lotları) altında gerçekleştirilen ölçümlerin sonuçları arasındaki uyumun yakınlığıdır. Reproducibility için sıklıkla iki spesifikasyon kullanılır. Bunlar

laboratuvardaki toplam (total veya within-laboratory) presizyon veya çalışmalar arası (between-run) presizyon tanımlarıdır.

Presizyon çalışmalarındaki amaç rastlantısal hatayı bulmaktır [60, 61]. Metot validasyonu veya verifikasyonu çalışmalarında ilk yapılması gereken tekrarlanabilirlik çalışmasıdır [60, 63, 65]. Tekrarlama çalışmasında kullanılacak materyalin matriksi mümkün olduğunca hasta numunelerinin matriksine benzemelidir [63, 65]. Gerekirse stabil, ticari protein bazlı materyaller kullanılabilir [63, 65]. Çalışılacak konsantrasyonlar tıbbi karar düzeylerinde veya bu dzeyele yakın olmalıdır [63, 65]. En az 2 düzey konsantrasyonda çalışılmalıdır [63, 65]. Eğer validasyon çalışması yapılacaksa minimum çalışma tasarımı; her düzey 20 gün boyunca, günde 2 defa, çift çalışma olacak şekilde hazırlanmalıdır [65]. Böylelikle hem çalışma içi (within-run) hem çalışmalar arası (between-run) hem de günler arası (between-day) tekrarlanabilirlik görülür [61]. Elde edilen sonuçlardan mean (ortalama), SD (standart sapma) ve %CV (coefficient of variation) hesaplaması yapılır. Değerlendirme için EP05-A2, total (within-laboratory) impresizyonun total izin verilebilir hatanın (TEa) 1/3'inden düşük olmasını önerir. Eğer valide bir kitin verifikasyonu yapılacaksa EP15-A3' n önerdiği protokol izlenir. Burada ise minimum çalışma tasarımı her düzey (en az 2 düzey olmalıdır) 5 gün, 3 tekrar olacak şekilde hazırlanmalıdır [63].

2.7.2. Metot Karşılaştırma

Burada amaç, iki metot arasındaki korelasyonu, sistematik hatanın tipini ve biası belirlemektir [60, 61]. *Bias*; sistematik hatanın tahminidir [66]. Aynı zamanda *bias*, ortalama değer ile gerçek değer arasındaki fark (difference) olarak tarif edilebilir [59]. *Bias* sayısal olarak ifade edilir ve dolayısıyla “doğrulukla” ters orantılıdır [59]. Buradaki doğruluk terimi *trueness*’ tır [59]. *Trueness*, geniş bir ölçüm sonuçları serisinden elde edilen ortalama değer ile gerçek değer arasındaki uyumun yakınlığı olarak tanımlanır [59, 66]. Yani *bias*ın ölçüsüdür. ISO, *trueness* terimi yerine *accuracy* ifadesini getirmiştir [59]. Ancak *accuracy* kapsadığı anlam olarak *trueness*’ tan biraz daha farklıdır. *Accuracy*, bir ölçümün sonucu ile analitin gerçek konsantrasyonu arasındaki uyumun yakınlığıdır [59, 66]. Yani *accuracy*, hem *biastan* hem de presizyondan etkilenir ve bu şekilde toplam hatayı yansıtır [59, 66]. Kendi başına niteliksel bir terim olan *accuracy*, nicel bir ifade olan “ölçüm belirsizliği” ya da *uncertainty* ile ters orantılıdır (Şekil 4) [59].

Trueness, ölçümlerin yeni testle ve önceden seçilmiş bazı referans ölçüm prosedürleriyle karşılaştırılması yoluyla değerlendirilebilir [60, 61, 66]. En ideal kıyas referans ölçüm metodu ile yapılandır, ancak rutin uygulamada sıklıkla bu gerçekleştirilemez. Bu nedenle rutin bir yöntem bir başka diğeri ile kıyaslanır [61]. Genel olarak EP09 Yöntem Karşılaştırma Kılavuzu esas alınmaktadır [60]. Bu kılavuz, üreticiler için veya üretici iddialarının doğrulanması çalışmaları için en az 100, klinik laboratuvarlar için ise en az 40 farklı numunenin her iki yöntemle de çalışılması gerektiğini söylemektedir [66]. Seçilecek örneklerin konsantrasyonları rapor aralığına yayılmış olmalıdır [66]. Klinik laboratuvar için, laboratuvar

yöneticisinin uygun görmesi halinde prosedür başına tek ölçüm yapılabilir [66]. Numune hacmi ve zaman izin veriyorsa, çoklu numune tekrarlarının ortalama sonucu, belirsizliği azaltmak amacıyla daha uygun olacaktır [66].

Qualitative Concept	Quantitative Measure
Trueness	Bias
Closeness of agreement of mean value with "true value"	A measure of the systematic error
Precision	Imprecision (SD)
Repeatability (within run)	A measure of the dispersion of random errors
Intermediate precision (long term)	
Reproducibility (inter-laboratory)	
<i>Accuracy</i>	<i>Error of measurement</i>
Closeness of agreement of a single measurement with "true value"	Comprises both random and systematic influences

Şekil 4. Yöntem performansına ilişkin terimlere genel bakış (Rifai, N., *Tietz Textbook of Laboratory Medicine*. 2018.)

2.7.3. Alt Ölçüm Sınırlarının Belirlenmesi (LoB, LoD ve LoQ)

Metot validasyon süreçlerinden birisi limitlerin belirlenmesidir [60, 61, 63]. Rapor aralığında amaçlanan genellikle yöntemin üst sınırı saptamaktır [60, 61]. Ancak özellikle PSA, TSH, kardiyak belirteçler ve tiroglobulin gibi testler için alt saptama sınırı çok daha önemlidir [59, 60].

Alt limitler için kullanılan terminoloji biraz karışıktır; sensitivite, analitik sensitivite, minimum saptama sınırı, alt saptama sınırı, kör sınırı (limit of blank), biyolojik saptama sınırı, saptama sınırı (limit of detection), ölçüm sınırı (limit of

quantitation) gibi [60]. CLSI EP17-A2 bu kargaşaya son vermek amacıyla LoB, LoD ve LoQ tanımlarını yapmıştır [67].

EP17-A2, klinik laboratuvar yöntemlerinin alt tespit limitinin belirlenmesi, iddia edilen limitlerin doğrulanması ve limitlerin doğru kullanımı ve yorumlanması için tavsiyeler sunmaktadır [67]. Ayrıca bir laboratuvarın performans hedeflerine dayalı olarak alt kantitasyon sınırlarını belirlemek için rehberlik sağlar. EP17-A2, özellikle tıbbi karar düzeyinin düşük olduğu (yani sifıra yakın) ölçüm prosedürleri olmak üzere in vitro tanı testlerinde (bildirilen sonuç nitel/kalitatif olsa bile) uygulanabilir [67].

LoB (Limit of Blank), sıfır konsantrasyondaki numunenin (kör) belirli bir olasılıkla karşılaşılabilecek en yüksek değeridir [59, 60]. Genellikle %95 olasılık alınır; bu da tek yönlü alındığında 1,645' tir [67].

$$\text{LoB} = \text{Ortalama}_{\text{kör}} + z^*s_{\text{kör}}$$

LoD (Limit of Detection), bir numunede kesin bir değer olarak konulmasa da belirli bir olasılıkla saptanabilen en düşük analit miktarıdır [59, 60, 67]. Yani gözlemlenen bir test sonucunun LoB' yi aşmasının çok muhtemel olduğu ve bu nedenle tespit edilmiş olarak ilan edilebileceği gerçek konsantrasyon olarak tarif edilebilir [67]. Yine %95 olasılık oranı olan 1,645 değeri alınır [60]. Hesabında kör ortalamasına 1,645 ile çarpılarak kör standart sapması ve yine 1,645 ile çarpılarak düşük konsantrasyondaki örneğin standart sapması eklenir [60, 67].

$$\text{LoD} = \text{Ortalama}_{\text{kör}} + z^*s_{\text{kör}} + z^*s_{\text{dö}}$$

veya

$$\text{LoD} = \text{LoB} + z * s_{d\ddot{o}}$$

LoQ (Limit of Quantitation), hedef olarak konulmuş belirli presizyon ve gerçeklik değerinde kantitatif olarak belirlenebilen en düşük analit miktarıdır [60, 67]. Bir diğer deyişle, analitin güvenilir bir şekilde tespit edildiği ve gözlemlenen test sonucunun belirsizliğinin belirlenen hedeften düşük veya ona eşit olduğu en düşük gerçek konsantrasyondur [60]. LoQ' ya benzer şekilde klinik laboratuvarlarda sıklıkla kullanılan bir diğer terim de fonksiyonel sensitivitedir [60, 67]. Fonksiyonel sensitivite, LoQ' dan farklı olarak *bias (gerçeklik)* faktörünün katılmadan sadece belirli presizyon (%CV) değerinde belirlenebilen en düşük analit miktarıdır [60, 67]. Fonksiyonel sensitivitede belirlenmiş %CV, analitten analite değişebilir olmakla beraber (örneğin troponin için bu %CV değeri 10'dur) genelde 20'dir [60, 67]. Yani yöntem CV'sinin %20 olduğu analit konsantrasyonu fonksiyonel sensitiviteyi verir.

$$\text{LoB} < \text{LoD} \leq \text{LoQ} \text{ her zaman bu sıralama ile olur [67].}$$

LoB için kör, LoD için düşük düzey örnekler kullanılır [67]. Mümkünse biyolojik örnekler kullanılmalıdır. Güvenilir sonuçlar elde etmek için hem LoB hem de LoD için en az 60 ölçüm gereklidir [67]. Eğer verifikasyon yapılacaksa bu sayı minimum 20 ölçüm olmalıdır [67]. Çalışan personel ve lot farklılıklarını da analiz sürecine katmak için limit çalışmalarının birkaç güne yayılması gereklidir [67].

LoQ minimum çalışma protokolü için 4 farklı düşük düzey numune, 3 gün boyunca 3 kez olacak şekilde en az 36 tekrar önerilir [67].

Kantitatif bir testin sonucu raporlanırken ölçüm limitleri göz önünde bulundurulmalıdır. Yine EP17-A2'nin bu konuda önerisi şu şekildedir [67]:

“LoQ' dan düşük ancak LoB' den büyük ölçülen değerler, analitin mevcut olduğunu göstermek için gösterilebilir, ancak gerçek ölçülen seviyeler klinik yorumlama için kullanılmamalıdır. LoD ve LoQ arasındaki sonuçlar, sonuçtaki belirsizliğe ilişkin bir uyarı bildirimisiyle birlikte rapor edilebilir. Ölçüm sonuçlarının nasıl raporlanacağı, laboratuvarın standart prosedürlerine ve elde edilen sonucun tespit limitlerine göre nerede yer aldığına bağlıdır.”

Laboratuvar, kantitasyonun belirsiz olduğu "gri bölge" de dahil olmak üzere en eksiksiz bilgiyi raporlamak istiyorsa, aşağıdaki stil uygun olabilir [67]:

$\text{Sonuç} \leq \text{LoB}$	‘Analit tespit edilmedi; sonuç $< \text{LoD}$ ’ olarak raporla
$\text{LoB} < \text{Sonuç} < \text{LoD}$	‘Analit tespit edildi; sonuç $< \text{LoQ}$ ’ olarak raporla
$\text{LoD} \leq \text{Sonuç} < \text{LoQ}$	(a) ‘Analit tespit edildi; sonuç $< \text{LoQ}$ ’ veya (b) Sonucu belirsizliğe ilişkin uyarı vererek raporla
$\text{Sonuç} \geq \text{LoQ}$	Kantite edilen sonucu raporla

Eğer laboratuvar yalnızca kantite ettiği sonuçları raporlamayı tercih ederse aşağıdaki basitleştirilmiş stili kullanabilir [67]:

$\text{Sonuç} \leq \text{LoB}$	'Analit tespit edilmedi' olarak raporla
$\text{LoB} < \text{Sonuç} < \text{LoQ}$	'Sonuç < LoQ' veya 'Tespit edildi' olarak raporla
$\text{Sonuç} \geq \text{LoQ}$	Kantite edilen sonucu raporla

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmaya Katılacak Bireylerin Seçilmesi ve Örneklerin

Toplanması/Hazırlanması

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.02.2022 tarihli Karar No:110 olan etik kurul kararı ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun 05.04.2022 tarihli Sayı: E-68869993-511.06-722551 Konu: 2022-029 olan uygundur yazısı ile başlanmıştır.

Çalışmanın bir kolunda CLSI EP05-A2 rehberindeki talimatlar referans alınarak dört farklı metodolojiyi kullanan immünolojik ölçümlerin presizyon (kesinlik) performansını değerlendirdiğimiz tekrarlanabilirlik çalışması yapılmıştır. Tekrarlanabilirlik çalışmasında *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 materyali kullanılmıştır.

Çalışmanın diğer kolunda CLSI EP09c rehberindeki talimatlar referans alınarak metot karşılaştırması yapılmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden Tg test istemi yapılmış hastaların kanlarından elde edilen serumlar çalışma örneklemini oluşturmuştur. Serumlar; antikoagülan içermeyen, pıhtı aktivatörü ve separator jel içeren tüplere alınan kanların pıhtılaşma süresini takiben, +4 C° de santrifüj edilmesi ile elde edilmiştir.

Metot karşılaştırması çalışmasında kullanılan örnekler şu şekilde seçilmiştir:

- I. TgAb antikoru pozitif (Beckman Coulter Access), Tg değerleri metodun (Siemens IMMULITE 2000) LoD /LoQ değerleri altında kalan 152 serum örneği
- II. TgAb antikoru negatif (Beckman Coulter Access), Tg değerleri metodun (Siemens IMMULITE 2000) LoD /LoQ değerleri altında kalan 23 serum örneği
- III. TgAb antikoru negatif (Roche Cobas Elecsys), Tg analizi Roche Cobas Elecsys ölçümü ile yapılan 54 serum örneği
- IV. TgAb antikoru pozitif (Roche Cobas Elecsys), Tg analizi Roche Elecsys ölçümü ile yapılan 20 serum örneğinin sonuçları seçilip ilgili hastaların olgu rapor formlarına kaydedilmiştir. Daha sonra, seçilen bu hastaların kan tüplerinde kalan serumları, 1,5 mL'lik mikrosantrifüj tüplerine dörder adet porsiyon şeklinde ayrılmıştır. Her bir porsiyon, hastaya özgü oluşturulan etiket ile etiketlenilip -80 °C' de analiz günü gelinceye kadar saklanmıştır.

Çalışmanın son kısmında ise CLSI EP17-A2 rehberindeki talimatlar referans alınarak dört farklı metodolojiyi kullanan Tg-IMA immünolojik ölçümlerin LoB, LoD ve LoQ limitlerinin belirlenmesi çalışması yapılmıştır.

LoB, LoD ve LoQ analizinde kullandığımız materyaller şu şekilde hazırlanmıştır:

- I. LoB için; her immünolojik ölçümün kendi sıfır kalibratör veya dilüent materyali kullanılmıştır.
- II. LoD için; her immünolojik ölçümün (Siemens IMMULITE hariç) sıfır kalibratörüne en yakın konsantrasyondaki, düşük düzeyli kalibratör materyali kullanılmıştır. Siemens IMMULITE'ın LoD çalışmasında *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 materyali kullanılmıştır.
- III. LoQ için; TgAb antikoru negatif, Tg sonucu (Roche Cobas e 601) 10 ng/mL civarındaki hasta numuneleri toplanarak serum havuzu oluşturulmuştur. Bu havuz, analiz günü gelinceye kadar -80°C ' de saklanmıştır. Analiz günü bu havuz çözdürülüp dört porsiyona ayrılmıştır. Her porsiyon, kitlerin kendi dilüentleri ile seri dilüsyona tabi tutulmuştur. Sonuç olarak konsantrasyonları 10-5-2-1-0,5-0,2-0,1-0,05-0,02 ve 0,01 ng/mL civarında toplam 10 dilüe serum havuzu elde edilmiştir. Bunlar LoQ hesabında kullanılmıştır.

3.2. Analizlerin Yapılması

Çalışma dört otoanalizör sisteminde (Abbott ARCHITECT i 1000sr, Beckman Coulter Access 2, Siemens IMMULITE 2000 XPI, Roche Cobas 6000 e 601) gerçekleştirilmiştir.

Çalıştığımız Tg kitleri ve applike edildikleri otonalizör sistemleri şöyledir;

- 1) Abbott ARCHITECT i1000sr otoanalizör sistemine applike edilebilen ARCHITECT Tiroglobulin Kiti
- 2) Beckman Coulter Access 2 otoanalizör sistemine applike edilebilen Beckman Coulter Access Tiroglobulin Kiti
- 3) Siemens IMMULITE 2000 XPI otoanalizör sistemine applike edilebilen IMMULITE 2000 Sistemleri Tiroglobulin Kiti
- 4) Roche Cobas 6000 e601 otoanalizör modülüne applike edilebilen Cobas Elecsys Tg II Tiroglobulin Kiti

Abbott ARCHITECT, Roche Cobas Elecsys ve Siemens IMMULITE Tg ölçümleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda; Beckman Access Tg ölçümü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Her bir Tg-IMA immünolojik ölçümünün, kendi otoanalizör sistemine aplikasyonu yapılmış ve sonra her immünolojik ölçüm kendi kalibratör materyalleri ile kalibre edilmiştir. Kalibrasyon eğrileri her platformda cihazlar tarafından oluşturulmuştur. Sistemlerin aylık Dış Kalite Kontrol (DKK) verileri ± 2 SDI sınırları içerisindedir. Çalışma örnekleri otoanalizörlere sürülmeden önce her immünolojik ölçüm metodu kendi iç kalite kontrol (İKK) materyali (Beckman Access Tg için Seronorm™ Immunoassay Lyo kontrol materyali kullanılmıştır.) ile test edilmiştir. Cihazlarda İKK aralıkları için kendi mean değerlerimiz oluşturulmuştur. Her çalışma gününde İKK sonuçları Westgard'ın 1_{3s} , 1_{2s} , 2_{2s} ve 4_{1s} kurallarına göre değerlendirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen bütün örnekler, dondurulduğu -80°C derin dondurucudan; önce -20 , sonra $+4$ ve son olarak da $+25^{\circ}\text{C}$ ' ye çıkarılarak kademeli olarak çözdürülmüştür.

Presizyon çalışması için temin edilen *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 materyali, metot karşılaştırması için 249 serum örneği, LoB ve LoD' nin yeniden hesabında kullanılan kit reaktifleri, LoQ hesabı için hazırlanan serum havuzları farklı metodolojiler kullanan bu dört Tg-IMA platformunda çalışılmıştır.

3.2.1. Analizlerde Kullanılan Tiroglobulin Ölçüm Metotlarının Özellikleri

Dört Tg immünolojik ölçümü de genel çerçevede IMA metodunu kullanmaktadır. Ancak her kitin metodolojisinde ve kullandığı reaktiflerde farklılıklar mevcuttur.

Abbott ARCHITECT Tg ölçümünde kullanılan Lot bilgileri; Reagent Lot No: 41916FP00; Control Lot No: A3K10322; Calibrator Lot No: A3K10222 ARCHITECT Multiasay Manual Diluent Lot No:35729FN00

Beckman Access Tg ölçümünde kullanılan Lot bilgileri; Access Tiroglobulin Reaktifi Lot No: 233903 Ref No:33860; Access Tiroglobulin Kalibratör Reaktifi Lot No: 125624 ve 233806 Ref No:33865; Access Tiroglobulin

dilüenti Lot No: 233647 Ref No:33866; Autonorm™ Immunoassay Lyo L-1
control Lot No: 2005841 Ref No:212405; Autonorm™ Immunoassay Lyo L-2
control Lot No: 2006848 Ref No:212505

Siemens IMMULITE Tg Lot bilgileri; Kit Lot No: 433; Adjuster Lot No:
135; Control Lot No: 0042; Thyroglobulin Sample Diluent (L2TYZ) Lot No:129

Roche Cobas Elecsys Tg Lot bilgileri; Kalibratör Lot No:582580; Kit Lot
No: 634324; Kontrol Lot No: 55801200 3, 55801400 3; 58996400 1; 589964600 1;
Dilüent Lot No: (10)63719901

3.2.1.1. Abbott ARCHITECT Tiroglobulin Metodolojisi

Abbott ARCHITECT Tiroglobulin testi kemilüminesan mikropartikül immün analiz (CMIA) yöntemini kullanır. Örnek ve anti-Tg antikoru (I15) kaplı paramanyetik mikropartiküller birleştirilir. Örnekte bulunan Tg, anti-Tg antikoru (I15) kaplı mikropartiküllere bağlanır. İnkübasyondan sonra, anti-Tg antikor (I24) akridinyum işaretli konjugat eklenerek bir reaksiyon karışımı elde edilir. İnkübasyon ve yıkamadan sonra Pre-Trigger ve Trigger Çözeltileri reaksiyon karışımına ilave edilir. Ortaya çıkan kemilüminesan reaksiyon bağıl ışık birimleri RLU' lar (relative light units) olarak ölçülür. Numunedeki Tg miktarı ile ARCHITECT iSystem optik sistemi tarafından saptanan RLU' lar arasında doğrusal bir ilişki vardır.

Numunelerdeki Tg konsantrasyonu, kantitasyon limiti (LoQ) ve en yüksek kalibratör değeri (0,14 – 500 ng/mL) aralığında doğru şekilde ölçülebilir. Numunedeki analit seviyesi testin kantitasyon limitinden daha düşük ise sonuçların bu değerin altında olarak (<0,14 ng/mL) bildirilmesi önerilmektedir. Ölçüm aralığının üzerindeki değerler >500 ng/mL olarak bildirilebilir veya 1 hacim numune 9 hacim ARCHITECT Çoklu Tetkik Manuel Dilüenti ile dilüe edilebilir.

Kit kullanım kılavuzunda bildirilen alt ölçüm sınırları şu şekildedir;

LoB=0,05 ng/mL

LoD=0,09 ng/mL

LoQ=0,14 ng/mL (Toplam izin verilebilir hata: \leq %20)

3.2.1.2. Beckman Access Tiroglobulin Metodolojisi

Access Tiroglobulin testi kemilüminesan immün analiz (CLIA) yöntemini kullanır. Eş zamanlı tek adımlık immünoenzimatik (“sandviç”) bir testtir. Reaksiyon kabına, biyotinize edilmiş dört monoklonal anti-Tg antikoru, streptavidin kaplı paramanyetik partiküller ve monoklonal anti-Tg antikoru alkalın fosfataz konjugatı ile birlikte bir örnek eklenir. Biyotinize antikolar ve serum tiroglobulini katı faza bağlanırken, konjugat antikoru tiroglobulin molekülündeki farklı bir antijenik bölgeyle reaksiyona girer. Bir reaksiyon kabındaki inkübasyonun ardından, katı faza bağlı materyaller manyetik alanda tutulur, bağlı

olmayan materyaller yıkanıp temizlenir. Daha sonra kemilüminesans substrat kaba eklenir ve reaksiyonun oluşturduğu ışık bir luminometre kullanılarak ölçülür. Işık üretimi, numunedeki tiroglobulin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Numunedeki analit miktarı çok noktalı kalibrasyon eğrisinden hesaplanır.

Numuneler alt tespit limiti (LoD) ve en yüksek kalibratör değeri (yaklaşık 0,1 – 500 ng/mL) aralığında doğru şekilde ölçülebilir. Numunedeki analit seviyesi testin alt tespit limitinden daha düşük ise sonuçları bu değerin altında olarak (yani <0,1 ng/mL) bildirilmesi önerilmektedir. Bir numune, belirtilen en yüksek kalibratör değerinden fazlasını içeriyorsa sonuç o değerden daha büyük olarak (yani >500,0 ng/mL) bildirilebilir veya 1 hacim numune 4 veya 9 hacim Access Thyroglobulin Sample Diluent ile seyreltilebilir.

Testin analitik duyarlılığı; %95 güven derecesiyle sıfırdan ayırt edilebilen tespit edilebilir en düşük Tg değeri (Access Thyroglobulin Calibrator S0) 0,1 ng/mL'dir.

3.2.1.3. Siemens IMMULITE Tiroglobulin Metodolojisi

Siemens IMMULITE 2000 sistemleri Tiroglobulin testi, katı fazlı kemilüminesans immün analiz (CLIA) yöntemini kullanır.

Kit kullanım kılavuzunda bildirilen ölçüm sınırları şu şekildedir;

Analitik Hassaslık (LoD): 0,2 ng/ml

Fonksiyonel Duyarlılık (LoQ): 0,9 ng/ml

Üst ölçüm sınırı: 300 ng/mL

3.2.1.4. Roche Cobas Elecsys Tiroglobulin Metodolojisi

Elecsys Tiroglobulin testi elektrokemilüminesan immün analiz (ECLIA) yöntemini kullanır. Sandviç bir testtir. Birinci inkübasyonda; numunedeki Tg, biotinlenmiş monoklonal Tg' ye özgü antikor ve rutenyum kompleksi ile işaretlenmiş monoklonal Tg' ye özgü antikor reaksiyona girerek bir sandviç kompleksi oluşturur. İkinci inkübasyonda; streptavidin kaplı mikropartiküller eklenmesiyle biyotin ile streptavidinin etkileşimi aracılığıyla kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrodun yüzeyine manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Bundan sonra bağlanmamış materyaller yıkanarak uzaklaştırılır. Elektrot üzerine voltaj uygulanması kemilüminesans emisyonunu indükler, bu da bir fotoçoğaltıcı ile ölçülür. Sonuçlar, 2 noktalı kalibrasyon ile cihaza özel olarak oluşturulmuş bir kalibrasyon eğrisi ve reaktif barkodu aracılığıyla edinilen bir ana eğri (master) ile tayin edilir.

Numuneler alt tespit limiti (LoD) ve en yüksek kalibratör değeri (0,04 – 500 ng/mL) aralığında doğru şekilde ölçülebilir. Numunedeki analit seviyesi testin alt tespit limitinden daha düşük ise sonuçları bu değerin altında olarak (<0,04 ng/mL) bildirilmesi önerilmektedir. Ölçüm aralığının üzerindeki değerler >500 ng/mL (veya numune 10 kat dilüe edilebilir) olarak bildirilebilir.

Kit kullanım kılavuzunda bildirilen alt ölçüm sınırları şu şekildedir;

LoB=0,02 ng/mL

LoD=0,04 ng/mL

LoQ=0,1 ng/mL (Toplam izin verilebilir hata: \leq %30)

3.2.2. Presizyon Çalışması

Presizyon çalışması CLSI EP05-A2 kılavuzunun önerdiği talimatlara göre yapıldı. *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 iç kalite kontrol materyali (Lot No: 40410) dört Tg-IMA metodunda (Abbott ARCHITECT, Beckman Access, Siemens IMMULITE ve Roche Cobas Elecsys) 20 gün boyunca günde 2 kez 2 ölçüm halinde çalışıldı.

Olası hataları veya eksik sonuçları kontrol etmek için her test gününde ölçüm sonuçları gözden geçirildi. Aykırı/uç değerler ve bunlar için potansiyel nedenler belirlendi. Aykırı/uç değerlerin nedenleri tespit edildiğinde aynı test gününde yeniden çalışıldı ve eski verilerle değiştirildi. Tekrar edilen bu testler, orijinal test sonuçlarıyla (aykırı/uç değerler) birlikte belgelendi.

3.2.3. Metot Karşılaştırma Çalışması

TgAb antikor pozitif olan 172 ve negatif olan 77; toplamda 249 serum örneği dört Tg-IMA (Abbott ARCHITECT, Beckman Access, Siemens IMMULITE ve Roche Cobas Elecsys) platformunda CLSI EP09c kılavuzunun önerdiği talimatlara göre yapıldı.

Olası hataları veya eksik sonuçları kontrol etmek için her test gününde ölçüm sonuçları gözden geçirildi. Aykırı/uç değerler ve bunlar için potansiyel nedenler belirlendi. Aykırı/uç değerlerin nedenleri tespit edildiğinde aynı test gününde yeniden çalışıldı ve eski verilerle değiştirildi. Tekrar edilen bu testler, orijinal test sonuçlarıyla (aykırı/uç değerler) birlikte belgelendi.

3.2.4. LoB, LoD ve LoQ Çalışması

Kit kullanım kılavuzlarında bildirilen alt ölçüm sınırlarının (LoB, LoD, LoQ) yeniden belirlenmesi; CLSI EP17-A2 kılavuzunun önerdiği talimatlara göre dört Tg-IMA metodunda (Abbott ARCHITECT, Beckman Access, Siemens IMMULITE ve Roche Cobas Elecsys) yapıldı.

Olası hataları veya eksik sonuçları kontrol etmek için her test gününde ölçüm sonuçları gözden geçirildi. Aykırı/uç değerler ve bunlar için potansiyel nedenler belirlendi. Aykırı/uç değerlerin nedenleri tespit edildiğinde aynı test

gününde yeniden çalışıldı ve eski verilerle değiştirildi. Tekrar edilen bu testler, orijinal test sonuçlarıyla (aykırı/uç değerler) birlikte belgelendi.

3.2.4.1. LoB Çalışması

Dört Tg-IMA immünolojik ölçümü için LoB çalışması tek günde 30 ölçüm olarak gerçekleştirildi. LoB hesabında kullanılan materyaller her kitin kendi reaktifleri olan Abbott ARCHITECT için Cal A; Beckman Coulter için Cal S0; Roche Cobas Elecsys için Dilüent MultiAssay; Siemens IMMULITE için Tiroglobulin Örnek Seyreltici' dir.

3.2.4.2. LoD Çalışması

Dört Tg-IMA immünolojik ölçümü için LoD hesabı tek günde 30 ölçüm olarak gerçekleştirildi. LoD hesabında kullanılan materyaller şunlardır; Abbott ARCHITECT için Cal B, Beckman Coulter için Cal S1, Roche Cobas Elecsys için Cal 1, Siemens IMMULITE için *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 iç kalite kontrol materyali.

3.2.4.3. LoQ Çalışması

LoQ için, Tg sonucu (Roche Cobas e601) 10 ng/mL civarındaki hasta örnekleri toplanarak serum havuzu oluşturuldu. Bu havuz analiz günü gelinceye kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı. Analiz günü bu havuz çözdürülüp dört porsiyona ayrıldı. Her porsiyon, kitlerin kendi dilüentleri ile seri dilüsyona tabi tutuldu. Sonuç olarak konsantrasyonları 10-5-2-1-0,5-0,2-0,1-0,05-0,02 ve 0,01 ng/mL civarında toplam 10 dilüe serum havuzu elde edildi.

LoQ çalışması; her serum havuzu (10 havuz), 3'er kez çalışılarak, 3 günde; $3 \times 3 \times 10 = 90$ ölçüm olarak tamamlandı.

3.3. Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

3.3.1. Presizyon Çalışması

Verilerin analizi ve istatistiği Analyse-It v4.20.1 programı ile yapılmıştır. Değerlendirme Westgard'ın desirable imprecision (%CV) değeri olan 7' ye göre yapılmıştır [68]. Metotların presizyon performansları within-run, within-day, between-day ve total % CV değerlerine göre değerlendirilmiştir.

3.3.2. Metot Karşılaştırma Çalışması

Verilerin analizi ve istatistiği Analyse-It v4.20.1 programı ile yapılmıştır. Postoperatif serum Tg' nin 1 ng/mL'den düşük olması, remisyona güçlü bir göstergesiyken, 10 ng/mL'nin üzerindeki Tg seviyeleri kalıcı veya tekrarlayan hastalıkla ilişkilidir [4, 5]. Elde edilen veriler TgAb antikor pozitiflik/negatiflik durumuna göre ve Tg' nin klinik karar sınırlarına göre (<1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) gruplandırılmıştır. Metot karşılaştırması değerlendirilirken Tg için izin verilebilir total hata %20 olarak alınmıştır [4, 5, 27]. Elde edilen verilerle Passing-Bablok, Bland-Altman, Folded Empirical Cumulative Distribution ve Weighted Kappa analizleri yapılmıştır. Passing-Bablok eğrileri korelasyon katsayısı (r), slope ve intercept verileri ile değerlendirilmiştir. Bland-Altman grafikleri hem yüzde (%) fark hem de konsantrasyon farkına göre yapılmıştır. Kappa katsayısı $\kappa > 0,80$ ise uyum çok iyi düzeyde olarak değerlendirilmiştir [69].

3.3.3. LoB ve LoD Çalışması

Verilerin analizi ve istatistiği Analyse-It v4.20.1 programı ile yapılmıştır. LoB ve LoD limitlerinin belirlenmesinde tip I hata (α) ve tip II hata (β); 0,05 olarak alınmıştır [67].

3.3.4. LoQ Çalışması

Verilerin analizi ve istatistiği EP Evaluater Release 8 programı ile yapılmıştır. Elde edilen eğrideki [mean (x)-%CV (y)], %20 CV noktasının %95 CI üst sınırındaki Tg konsantrasyonu LoQ olarak kabul edilmiştir [4, 55].



4. BULGULAR

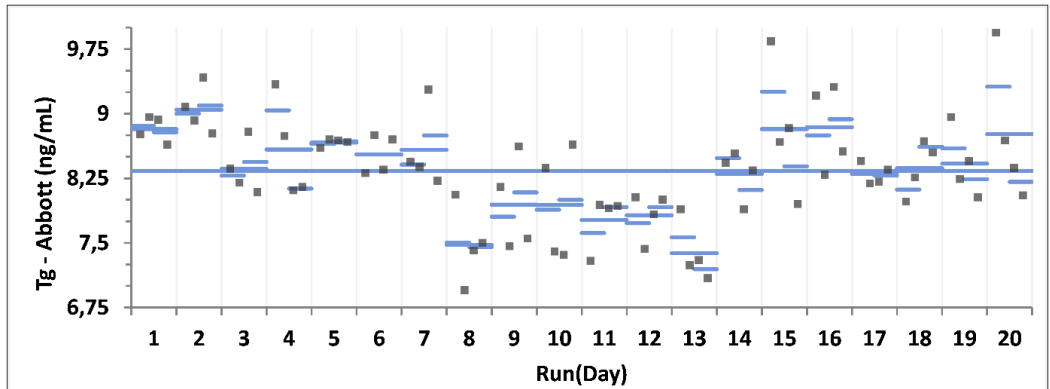
4.1. Presizyon Çalışması Bulguları

Dört Tg-IMA platformunda *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 iç kalite kontrol materyalinin 20 gün boyunca günde 2 kez 2'şer tekrar okutularak elde edilen veriler tablolar halinde gösterilmiştir.

Değerlendirme Westgard'ın desirable imprecision (%CV) değeri olan 7' ye göre yapılmıştır (<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>). Aynı zamanda kit üreticilerinin impresizyon iddiaları ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır.

4.1.1. Abbott ARCHITECT Tg

Abbott ARCHITECT Tg immünolojik ölçümünün 20 gün boyunca yapılan presizyon çalışmasından 80 veri elde edilmiştir (20 X 2 X 2).



Şekil 5. Abbott ARCHITECT Tg presizyon çalışması dağılım grafiği (n=80, ortalama= 8,34 ng/mL)

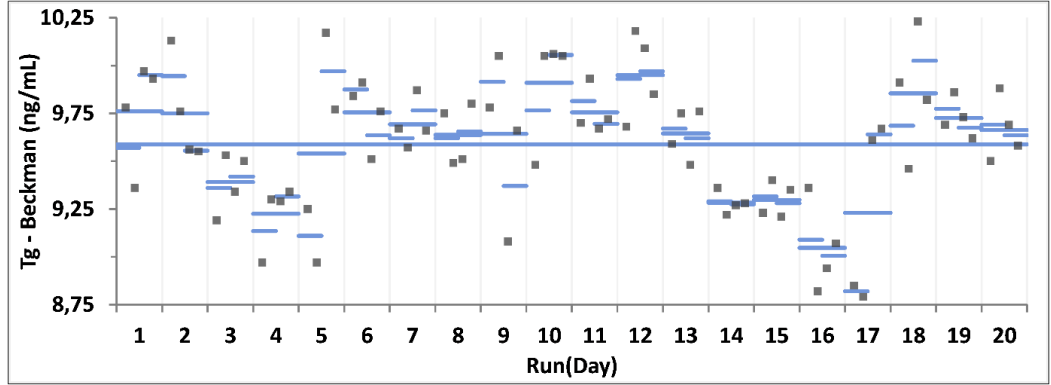
Tablo 3. Abbott ARCHITECT Tg presizyon çalışması bulguları

Abbott Architect Tg (mean:8,34 ng/mL)	% Değişim Katsayısı (%CV)	% 95 Güven Aralığı (%95 CI)	Standart Sapma (SD)	Üretici firmanın % CV iddiaları
Within Run	5,4	4,4 – 6,8	0,446	1,9
Within Day	5,4	4,5 - 6,5	0,446	-
Between Day	5	-	-	-
Total	7,3	6,1 – 9,2	0,612	2,6

Bu çalışmada elde edilen 80 verinin ortalaması 8,34 ng/mL'dir (Şekil 5). Presizyon çalışmasının total %CV'si 7,3; bu değer in güven aralığı (%95 CI) 6,1-9,2 olarak bulunmuştur. Total CV değerinin güven aralığı, hedeflenen CV değerini (%7) kapsamaktadır. Elde edilen %CV değerleri kit üreticisinin iddialarının üzerinde kalmış olup, üreticinin presizyon hedeflerini karşılamamıştır (Tablo 3).

4.1.2. Beckman Access Tg

Beckman Access Tg immünolojik ölçümünün 20 gün boyunca yapılan presizyon çalışmasından 80 veri elde edilmiştir (20 X 2 X 2).



Şekil 6. Beckman Access Tg presizyon çalışması dağılım grafiği (n=80, ortalama= 9,59 ng/mL)

Tablo 4. Beckman Access Tg presizyon çalışması bulguları

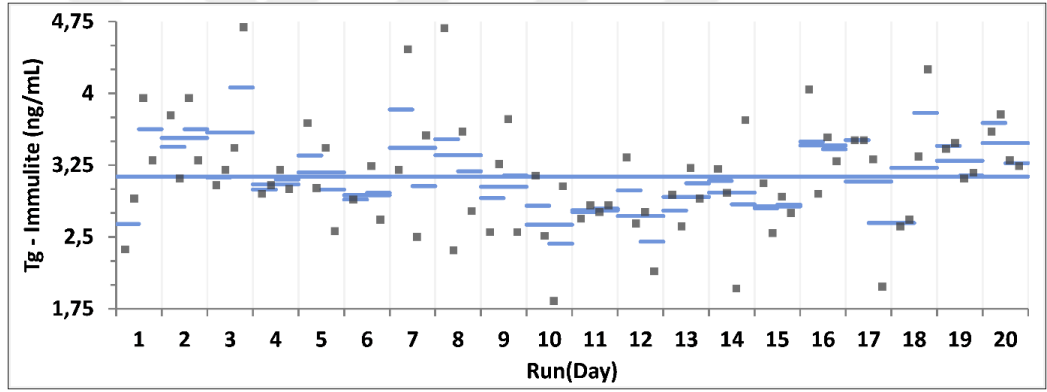
Beckman Access Tg (mean:9,59 ng/mL)	% Değişim Katsayısı (%CV)	% 95 Güven Aralığı (%95 CI)	Standart Sapma (SD)	Üretici firmanın % CV iddiaları
Within Run	2,1	1,7 – 2,7	0,201	1,4
Within Day	2,9	2,4 – 3,7	0,281	1,7
Between Day	2	-	-	-
Total	3,5	2,9 – 4,4	0,339	2,2

Bu çalışmada elde edilen 80 verinin ortalaması 8,34 ng/mL'dir (Şekil 6). Presizyon çalışmasının total %CV'si 3,5; bu değer için güven aralığı (%95 CI) 2,9-4,4 olarak bulunmuştur. Total CV değerinin güven aralığı, hedeflenen CV değerine (%7) göre daha düşük tespit edilmiştir. Elde edilen %CV değerleri kit üreticisinin

iddialarının üzerinde kalmış olup, üreticinin presizyon hedeflerini karşılamamıştır (Tablo 4).

4.1.3. Siemens IMMULITE Tg

Siemens IMMULITE Tg immünolojik ölçümünün 20 gün boyunca yapılan presizyon çalışmasından 80 veri elde edilmiştir (20 X 2 X 2).



Şekil 7. Siemens IMMULITE Tg presizyon çalışması dağılım grafiği (n=80, ortalama= 3,13 ng/mL)

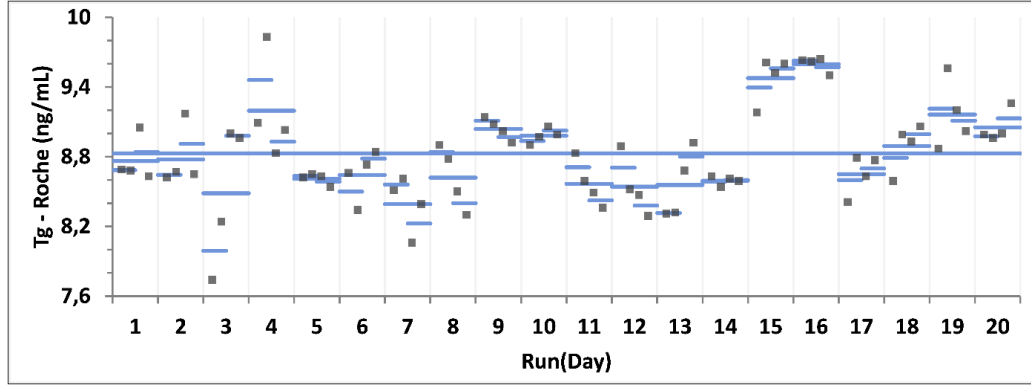
Tablo 5. Siemens IMMULITE Tg presizyon çalışması bulguları

Siemens IMMULITE Tg (mean:3,13 ng/mL)	% Değişim Katsayısı (%CV)	% 95 Güven Aralığı (%95 CI)	Standart Sapma (SD)	Üretici firmanın % CV iddiaları
Within Run	18,3	15 – 23,6	0,574	4,8
Within Day	18,3	15 – 23,6	0,574	-
Between Day	3,1	-	-	-
Total	18,6	16,1 – 22,1	0,582	5,6

Bu çalışmada elde edilen 80 verinin ortalaması 3,13 ng/mL'dir (Şekil 7). Presizyon çalışmasının total %CV'si 18,6; bu değer için güven aralığı (%95 CI) 16,1-22,1 olarak elde edilmiştir. Total CV değerinin güven aralığı, hedeflenen CV değerinin (%7) üzerinde kalmıştır. Aynı zamanda elde edilen %CV değerleri kit üreticisinin iddialarından yüksek bulunmuş olup üreticinin presizyon hedeflerini karşılamamıştır (Tablo 5).

4.1.4. Roche Cobas Elecsys Tg

Roche Cobas Elecsys Tg immünolojik ölçümünün 20 gün boyunca yapılan presizyon çalışmasından 80 veri elde edilmiştir (20 X 2 X 2).



Şekil 8. Roche Cobas Elecsys Tg presizyon çalışması dağılım grafiği (n=80, ortalama= 8,83 ng/mL)

Tablo 6. Roche Cobas Elecsys Tg presizyon çalışması bulguları

Roche Cobas Elecsys Tg (8,83 ng/mL)	% Değişim Katsayısı (%CV)	% 95 Güven Aralığı (%95 CI)	Standart Sapma (SD)	Üretici firmanın % CV iddiaları
Within Run	2,2	1,8 – 2,8	0,195	3,3
Within Day	3,1	2,6 - 4	0,277	-
Between Day	3,3	-	-	-
Total	4,5	3,7 – 5,9	0,400	4,7

Bu çalışmada elde edilen 80 verinin ortalaması 8,83 ng/mL'dir (Şekil 8). Presizyon çalışmasının total %CV'si 4,5; bu değer için güven aralığı (%95 CI) 3,7-5,9 olarak bulunmuştur. Total CV değerinin güven aralığı, hedeflenen CV değerine (%7) göre daha düşük tespit edilmiştir. Elde edilen Within run %CV değeri kit üreticisinin iddiasının üzerinde kalmıştır. Ancak bulunan Total %CV değeri

üreticinin iddiasını karşılamıştır (Tablo 6). Ek olarak, bu CV değerleri BioRad Unity raporundaki veriler ile (Tablo 11) uyumlu bulunmuştur [70].

4.2. Metot Karşılaştırma Çalışması Bulguları

Bu başlık altında dört farklı Tg-IMA metodunun ikili kombinasyonları şeklinde yapılan Passing-Bablok regresyon analizleri, metotlar arası farkın gösterildiği Bland-Altman ve Folded Empirical Cumulative Distribution analizleri ve metotlar arası uyumun kalitatif olarak değerlendirildiği Cohen's Kappa analizi bulguları yer almaktadır.

Dört IMA Tg immünojenik ölçümünde tüm serum örnekleri çalışıldıktan sonra elde edilen veriler TgAb antikorunun pozitiflik/negatiflik durumuna ve Tg'nin DTK takibinde kullanılan klinik karar sınırlarına göre (<1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) gruplandırılmıştır.

4.2.1. Passing-Bablok Regresyon, Bland-Altman Fark ve

Folded Empirical Cumulative Distribution Analizi Bulguları

Tablo 7 ve 8' de 4 farklı Tg-IMA metodunun ikili kombinasyonları şeklinde yapılan Passing-Bablok regresyon analizi bulguları ve Bland-Altman fark analizi bulguları özetlenmiştir.

Elde edilen Passing-Bablok regresyon analizi bulgularına göre; Tg' nin bütün konsantrasyon seviyelerindeki verilerinin ve >10 ng/mL seviyesindeki verilerinin dahil edildiği TgAb (-) grup, TgAb (+) grup ve tüm örnekler grup karşılaştırmalarında bütün metotlar birbiri ile çok yüksek korelasyon göstermektedir ($r > 0,900$).

<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL konsantrasyon düzeyindeki verilerin dahil edildiği TgAb (-) grubu, TgAb (+) grubu ve tüm örnekler grubundaki karşılaştırma sonuçlarına göre Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg metotlarının ikili karşılaştırmalarının oldukça korele ($r = 0,884 - 0,997$) olduğu görülmektedir.

Buna rağmen Siemens IMMULITE' ın girdiği Tg'nin <1 ng/mL ve 1-10 ng/mL olduğu konsantrasyon düzeyindeki karşılaştırmalarda korelasyonun düştüğü ($r = 0,058 - 0,642$) dikkat çekmektedir. Bununla beraber, Siemens IMMULITE, Tg'nin >10 ng/mL konsantrasyon düzeyindeki verilerinin ve bütün konsantrasyon düzeylerindeki verilerinin dahil edildiği diğer metotlarla olan karşılaştırmalarında yüksek korelasyonlar elde edilmiştir ($r = 0,867 - 0,994$).

İkili karşılaştırmaların büyük çoğunluğunda korelasyonlar yüksek olmakla birlikte, yapılan tüm karşılaştırmaların genelinde slope değerlerinin güven aralıkları (%95 CI) 1'i, intercept değerinin güven aralıkları (%95 CI) 0' ı kapsamamaktadır.

Tablo 7. Passing-Bablok regresyon analizi ve Bland-Altman analizi bulguları 1

Compared Tg Methods (x-y)		TgAb (-) Samples	TgAb (+) Samples	All samples	
			r	0,973	0,921
Abbott-Beckman	at <1 ng/mL	y-intercept (95% CI)	0,02745 (0,02 to 0,06)	0,04 (0,04 to 0,05)	0,04 (0,039 to 0,05)
		Slope (95% CI)	1,157 (0,933 to 1,86)	0,966 (0,893 to 1,06)	1,000 (0,915 to 1,08)
		Difference % (95% CI)	-110,2 (-156,2 to -64,2)	-96,79 (-114,4 to -79,2)	-98,40 (-114,7 to -82,1)
		Difference (95% CI)	-0,052 (-0,078 to -0,027)	-0,027 (-0,049 to -0,005)	-0,03 (-0,05 to -0,01)
	at 1-10 ng/mL	r	0,901	0,917	0,930
		y-intercept (95% CI)	0,1147 (-0,657 to 0,393)	0,226 (-0,117 to 0,404)	0,1886 (-0,019 to 0,319)
		Slope (95% CI)	0,799 (0,68 to 1,14)	0,763 (0,632 to 0,97)	0,776 (0,699 to 0,894)
		Difference % (95% CI)	17,44 (8,11 to 26,8)	10,45 (3,83 to 17,1)	13,20 (7,86 to 18,5)
	>10 ng/mL	Difference (95% CI)	0,515 (0,191 to 0,840)	0,198 (0,075 to 0,32)	0,323 (0,175 to 0,47)
		r	0,997	0,995	0,996
		y-intercept (95% CI)	1,131 (-0,001131 to 2,146)	-0,5931 (-6,26 to 2,44)	0,8823 (-0,216 to 1,81)
		Slope (95% CI)	0,650 (0,6133 to 0,6882)	0,651 (0,588 to 0,776)	0,649 (0,622 to 0,682)
Total	Difference % (95% CI)	37,5 (34,5 to 40,5)	43,11 (36,5 to 49,7)	38,76 (36 to 41,5)	
	Difference (95% CI)	14,8 (10,2 to 19,4)	30,6 (8,5 to 52,8)	18,3 (12,5 to 24)	
	r	0,998	0,998	0,998	
	y-intercept (95% CI)	0,1675 (0,104 to 0,245)	0,05 (0,04 to 0,05)	0,06213 (0,05 to 0,071)	
Total	Slope (95% CI)	0,686 (0,671 to 0,701)	0,849 (0,801 to 0,899)	0,741 (0,72 to 0,765)	
	Difference % (95% CI)	-1,84 (-18,8 to 15,2)	-66,94 (-82,1 to -51,8)	-46,93 (-59,2 to -34,7)	
	Difference (95% CI)	7,26 (4,53 to 9,99)	1,83 (0,285 to 3,38)	3,5 (2,11 to 4,89)	
	r	0,241	0,190	0,193	
Abbott-Immulite	at <1 ng/mL	y-intercept (95% CI)	0,062 (0 to 0,1)	0,06541 (0,042 to 0,096)	0,06366 (0,031 to 0,095)
		Slope (95% CI)	0,230 (0,075 to 0,524)	0,268 (0,18 to 0,418)	0,260 (0,18 to 0,382)
		Difference % (95% CI)	18,93 (-49,2 to 87)	-5,5 (-29,5 to 18,5)	-1,52 (-24,1 to 21)
		Difference (95% CI)	0,265 (-0,002 to 0,532)	0,164 (0,088 to 0,24)	0,179 (0,104 to 0,253)
	at 1-10 ng/mL	r	0,363	-0,076	0,521
		y-intercept (95% CI)	-0,7794 (-6,93 to 1,57)	2,203 (1,65 to 3,64)	-1,321 (-2,68 to -0,306)
		Slope (95% CI)	1,223 (0,631 to 2,86)	-0,699 (-1,35 to -0,444)	1,260 (0,845 to 1,79)
		Difference % (95% CI)	1,47 (-22,7 to 25,7)	61,57 (16,9 to 106,3)	32,38 (5,75 to 59)
	>10 ng/mL	Difference (95% CI)	-0,127 (-1,15 to 0,899)	0,878 (0,091 to 1,66)	0,39 (-0,242 to 1,022)
		r	0,985	0,978	0,906
		y-intercept (95% CI)	-1,289 (-4,11 to 3,07)	-0,5662 (-8,36 to 8,93)	2,052 (-3,5 to 6,46)
		Slope (95% CI)	1,194 (1,07 to 1,29)	0,738 (0,556 to 0,887)	1,077 (0,94 to 1,23)
Total	Difference % (95% CI)	-13,93 (-18,7 to -9,10)	36,82 (25 to 48,7)	-2,89 (-10,53 to 4,74)	
	Difference (95% CI)	-7,34 (-11,3 to -3,35)	28,1 (2,52 to 53,6)	0,353 (-6,81 to 7,51)	
	r	0,990	0,989	0,947	
	y-intercept (95% CI)	-0,2688 (-0,56 to 0)	0,04019 (0 to 0,09)	0 (0 to 0)	
Total	Slope (95% CI)	1,164 (1,12 to 1,21)	0,460 (0,342 to 0,578)	0,8504 (0,78 to 0,996)	
	Difference % (95% CI)	-0,80 (-20,7 to 19,1)	4,38 (-16,3 to 25)	3,16 (-12,3 to 18,7)	
	Difference (95% CI)	-3,48 (-5,55 to -1,41)	1,93 (0,286 to 3,58)	0,243 (-1,09 to 1,58)	
	r	0,979	0,948	0,950	
Abbott-Roche	at <1 ng/mL	y-intercept (95% CI)	0,01 (0 to 0,03)	0,01 (0,0051 to 0,02)	0,01 (0,01 to 0,014)
		Slope (95% CI)	1,299 (1,09 to 1,69)	1,446 (1,28 to 1,57)	1,427 (1,29 to 1,53)
		Difference % (95% CI)	-85,53 (-140,2 to -30,9)	-80,19 (-97,4 to -63)	-80,86 (-97,1 to -64,6)
		Difference (95% CI)	-0,050 (-0,088 to -0,012)	-0,089 (-0,11 to -0,068)	-0,084 (-0,103 to -0,065)
	at 1-10 ng/mL	r	0,975	0,963	0,977
		y-intercept (95% CI)	-0,6295 (-1,08 to -0,15)	0,1406 (-0,129 to 0,334)	-0,1351 (-0,296 to 0,008)
		Slope (95% CI)	1,539 (1,3 to 1,76)	1,086 (0,949 to 1,27)	1,279 (1,2 to 1,38)
		Difference % (95% CI)	-23,12 (-30 to -16,2)	-16,25 (-20,6 to -11,9)	-18,66 (-22,4 to -15)
	>10 ng/mL	Difference (95% CI)	-1,03 (-1,49 to -0,547)	-0,289 (-0,402 to -0,176)	-0,55 (-0,743 to -0,357)
		r	0,969	0,999	0,985
		y-intercept (95% CI)	-2,516 (-7,32 to 2,34)	-0,6716 (-8,33 to 2,96)	-1,653 (-4,42 to 1,1)
		Slope (95% CI)	1,327 (1,143 to 1,482)	1,269 (1,23 to 1,38)	1,286 (1,22 to 1,36)
Total	Difference % (95% CI)	-21,64 (-28,3 to -15)	-21,62 (-30,1 to -13,1)	-21,63 (-26,9 to -16,3)	
	Difference (95% CI)	-11,5 (-16,6 to -6,34)	-22,5 (-39,4 to -5,61)	-14,1 (-19,5 to -8,71)	
	r	0,980	0,999	0,992	
	y-intercept (95% CI)	0,005966 (-0,084 to 0,03)	0,01169 (0,01 to 0,02)	0,01 (0,01 to 0,02)	
Total	Slope (95% CI)	1,257 (1,21 to 1,3)	1,232 (1,2 to 1,27)	1,243 (1,21 to 1,26)	
	Difference % (95% CI)	-37,81 (-52,3 to -23,3)	-62,41 (-75,5 to -49,4)	-55,19 (-65,4 to -45)	
	Difference (95% CI)	-5,63 (-8,28 to -2,96)	-1,48 (-2,66 to -0,307)	-2,7 (-3,85 to -1,55)	

Tablo 8. Passing-Bablok regresyon analizi ve Bland-Altman analizi bulguları 2

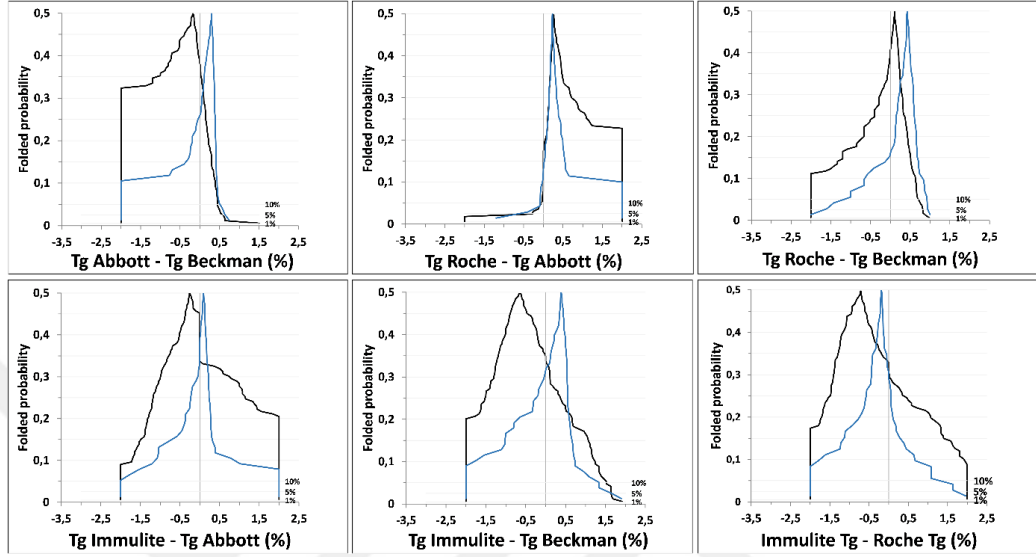
Compared Tg Methods (x-y)		TgAb (-) Samples	TgAb (+) Samples	All samples	
Beckman-Immulite	at <1 ng/mL	r	0,209	0,185	0,185
		y-intercept (95% CI)	0,07113 (-0,03 to 0,1)	0,07 (0,019 to 0,088)	0,06745 (0,018 to 0,086)
		Slope (95% CI)	0,219 (0 to 0,531)	0,238 (0,159 to 0,345)	0,239 (0,167 to 0,339)
		Difference % (95% CI)	69,72 (15,9 to 123,5)	56,51 (36,2 to 76,8)	58,73 (39,8 to 77,7)
	at 1-10 ng/mL	r	0,448	-0,195	0,513
		y-intercept (95% CI)	-0,6825 (-9,75 to 0,953)	2,460 (1,47 to 6,65)	-1,517 (-3,88 to -0,514)
		Slope (95% CI)	1,397 (0,794 to 4,72)	-0,898 (-3,13 to -0,296)	1,541 (1,09 to 2,48)
		Difference % (95% CI)	-17,55 (-41,6 to 6,5)	46,90 (-0,696 to 94,5)	13,7 (-13,5 to 40,9)
	>10 ng/mL	r	0,988	0,991	0,925
		y-intercept (95% CI)	-2,915 (-5,33 to 0,515)	1,102 (-2,04 to 4,54)	-1,94 (-5,15 to 2,93)
		Slope (95% CI)	1,825 (1,71 to 1,9)	1,054 (0,91 to 1,41)	1,739 (1,47 to 1,88)
		Difference % (95% CI)	-50,72 (-55,2 to -46,2)	-6,32 (-18,5 to 5,87)	-41,07 (-48 to -34,2)
	Total	r	0,992	0,994	0,958
		y-intercept (95% CI)	-0,755 (-1,006 to -0,296)	0,03329 (-0,018 to 0,066)	-0,07260 (-0,126 to -0,042)
		Slope (95% CI)	1,732 (1,64 to 1,78)	0,446 (0,34 to 0,611)	1,126 (1,05 to 1,31)
		Difference % (95% CI)	-5,86 (26,5 to 14,8)	51,85 (34,1 to 69,6)	33,93 (19,7 to 48,14)
Beckman-Roche	at <1 ng/mL	r	0,967	0,928	0,932
		y-intercept (95% CI)	-0,02546 (-0,076 to -0,004)	-0,04386 (-0,053 to -0,031)	-0,04195 (-0,051 to -0,03)
		Slope (95% CI)	1,182 (0,877 to 1,435)	1,359 (1,27 to 1,45)	1,333 (1,25 to 1,43)
		Difference % (95% CI)	35,4 (-2,67 to 73,4)	35,2 (19,9 to 50,5)	35,23 (21,2 to 49,3)
	at 1-10 ng/mL	r	0,884	0,893	0,913
		y-intercept (95% CI)	-1,038 (-1,73 to -0,107)	-0,1145 (-0,817 to 0,395)	-0,594 (-1,04 to -0,114)
		Slope (95% CI)	1,997 (1,53 to 2,39)	1,350 (0,933 to 1,86)	1,727 (1,39 to 2)
		Difference % (95% CI)	-39,7 (-50,9 to -28,5)	-26,33 (-33,5 to -19,1)	-31,38 (-37,6 to -25,2)
	>10 ng/mL	r	0,966	0,994	0,979
		y-intercept (95% CI)	-4,446 (-9,76 to 1,12)	1,293 (-5,54 to 11,2)	-3,75 (-6,67 to 0,2)
		Slope (95% CI)	2,027 (1,74 to 2,26)	1,951 (1,70 to 2,15)	2,001 (1,82 to 2,12)
		Difference % (95% CI)	-57,5 (-64 to -51)	-63,06 (-74,1 to -52)	-58,8 (-64,2 to -53,4)
	Total	r	0,978	0,997	0,988
		y-intercept (95% CI)	-0,1309 (-0,397 to -0,098)	-0,04589 (-0,06 to -0,038)	-0,07136 (-0,087 to -0,06)
		Slope (95% CI)	1,788 (1,66 to 1,87)	1,389 (1,32 to 1,5)	1,575 (1,52 to 1,63)
		Difference % (95% CI)	-27,62 (-41,5 to -13,7)	17,37 (4,93 to 29,8)	4,06 (-5,9 to 14)
Immulite-Roche	at <1 ng/mL	r	0,167	0,058	0,071
		y-intercept (95% CI)	-0,1779 (- to 0,01)	0,415 (0,307 to 0,524)	-0,572 (-1,14 to -0,217)
		Slope (95% CI)	4,537 (2,07 to -)	0,138 (-0,271 to 0,547)	6,905 (4,84 to 11,73)
		Difference % (95% CI)	-52,42 (-113,8 to 8,96)	-40,61 (-65,1 to -16,1)	-42,51 (-65,1 to -19,9)
	at 1-10 ng/mL	r	0,642	0,05	0,660
		y-intercept (95% CI)	0,5561 (-1 to 1,62)	3,093 (2,55 to 4,89)	0,8977 (0,232 to 1,28)
		Slope (95% CI)	1,237 (0,8 to 1,77)	-1,503 (-3,753 to -0,809)	1,252 (0,908 to 1,64)
		Difference % (95% CI)	-33,8 (-61,3 to 6,34)	-71,44 (-110,1 to -32,8)	-55,04 (-79,6 to -30,5)
	>10 ng/mL	r	0,945	0,979	0,867
		y-intercept (95% CI)	0,02378 (-7,06 to 6,2)	0,04131 (-20,7 to 13)	-1,468 (-16,4 to 4,049)
		Slope (95% CI)	1,134 (0,967 to 1,24)	1,822 (1,43 to 2,28)	1,233 (1,08 to 1,65)
		Difference % (95% CI)	-8,52 (-17 to -0,039)	-57,2 (-70 to -44,4)	-20,11 (-29,6 to -10,6)
	Total	r	0,965	0,989	0,928
		y-intercept (95% CI)	0,116 (0 to 0,552)	-0,208 (-0,37 to 0)	0 (-0,019 to 0,02)
		Slope (95% CI)	1,153 (1,1 to 1,21)	3,153 (2,37 to 4,36)	1,591 (1,44 to 1,8)
		Difference % (95% CI)	-28,18 (-48 to -8,35)	-45,69 (-66,1 to -25,3)	-40,60 (-56,1 to -25,1)

TgAb antikorunun Tg-IMA sonuçlarında neden olduğu negatif biasın metotlar arasındaki büyüklüğünü görebilmek için Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri çizilmiştir. Tüm örneklerle yapılan bu karşılaştırma analizinin bulguları Grafik 1’ de gösterilmiştir.

Metotlar arasında hem TgAb (-) örneklerdeki Tg sonuçlarında hem de TgAb (+) örneklerdeki Tg sonuçlarında fark olduğu görülmektedir. Bu fark ayrıca yapılan Bland-Altman analizi bulgularındaki Difference ve Difference % verileriyle ve Passing-Bablok analizi bulgularındaki slope verileriyle de gösterilmektedir (Tablo 7 ve 8). Folded Empirical Cumulative Distribution eğrilerinde TgAb antikoru pozitifliğinin Tg-IMA sonuçları üzerinde oluşturduğu negatif yöndeki biasın metotlar arası kıyası yapılmıştır (Grafik 1).

Grafik 1’ de görülüyor ki siyah eğri ile mavi eğri arasındaki farkın en çok açıldığı karşılaştırma Siemens IMMULITE – Beckman Access Tg karşılaştırmasıdır. IMMULITE, TgAb antikorunun negatif olduğu durumda Beckman Access Tg’ ye göre daha yüksek sonuç verirken, TgAb antikorunun pozitif olduğu durumunda Beckman Access Tg’den daha düşük sonuç vermektedir. Buradan Siemens IMMULITE Tg ‘nin Beckman Access Tg’ye göre TgAb antikoru varlığından negatif yönde daha çok etkilendiği sonucuna varılabilir.

Bununla beraber Roche Cobas Elecsys – Abbott ARCHITECT Tg kıyaslamasında; eğrilerin tepe noktalarının birbiri ile hemen hemen çakıştığı görülmektedir. Buradan Roche Cobas Elecsys Tg ile Abbott ARCHITECT Tg’nin TgAb antikoru pozitifliğinden benzer oranda etkilendiği sonucu çıkarılabilir (Grafik 1).

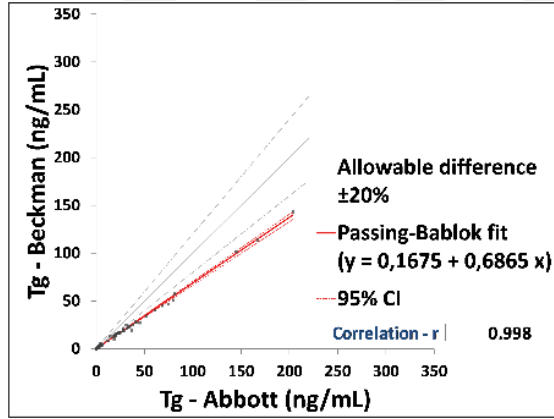


Grafik 1. Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikoru negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikoru pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.)

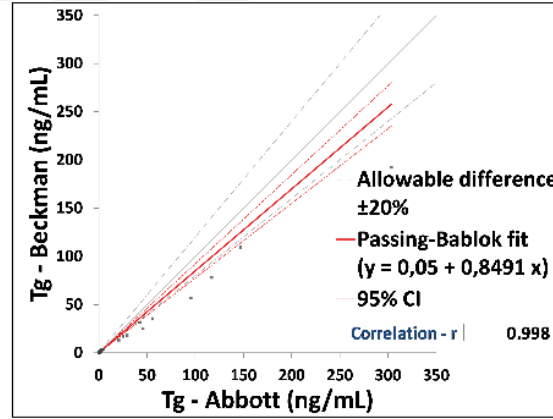
4.2.1.1. Abbott ARCHITECT - Beckman Access Tg

Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları

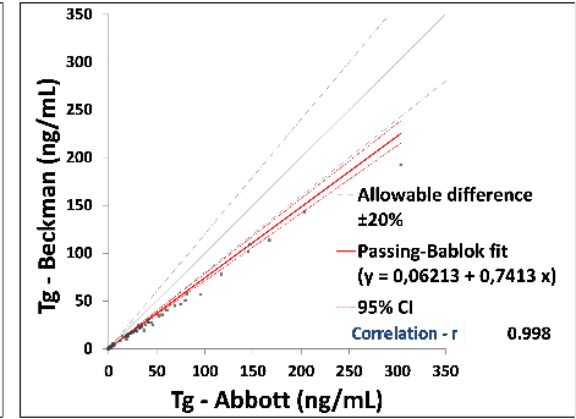
Abbott ARCHITECT ile Beckman Access Tg ölçümleri arasında yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok regresyon analizi bulguları grafikler halinde gösterilmiştir.



TgAb (-) Samples



TgAb (+) Samples



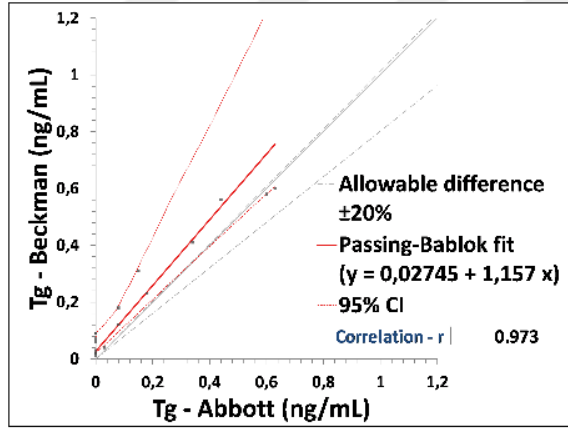
All Samples

Grafik 2. Abbott Architect ARCHITECT – Beckman Access Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metod karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

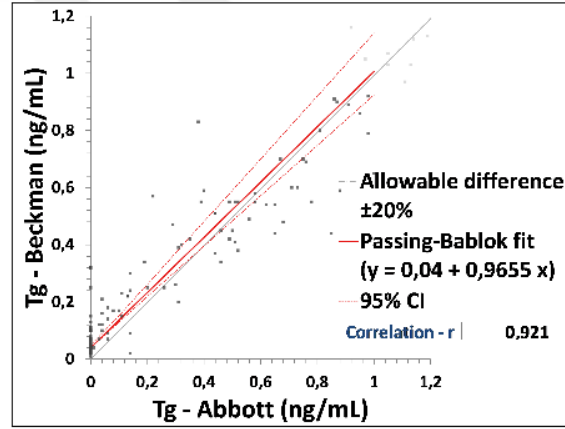
TgAb (-) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,686 (0,671 to 0,701; %95 CI); intercept=0,1675 (0,104 to 0,245; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 2). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,998$).

TgAb (+) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,849 (0,801 to 0,899; %95 CI); intercept= 0,05 (0,04 to 0,05; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 2). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,998$).

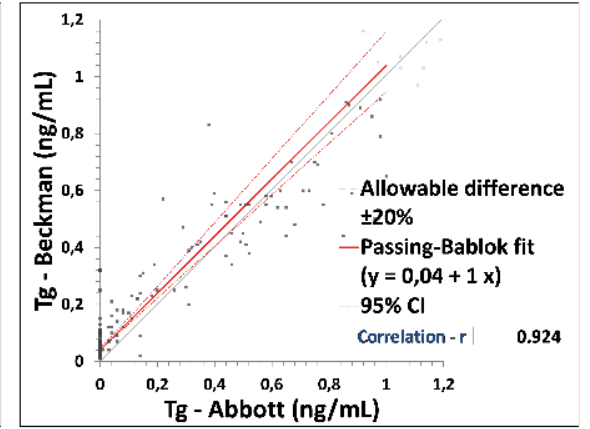
Tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,741 (0,72 to 0,765; %95 CI); intercept= 0,06213 (0,05 to 0,071; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 2). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,998$).



TgAb (-) Samples



TgAb (+) Samples



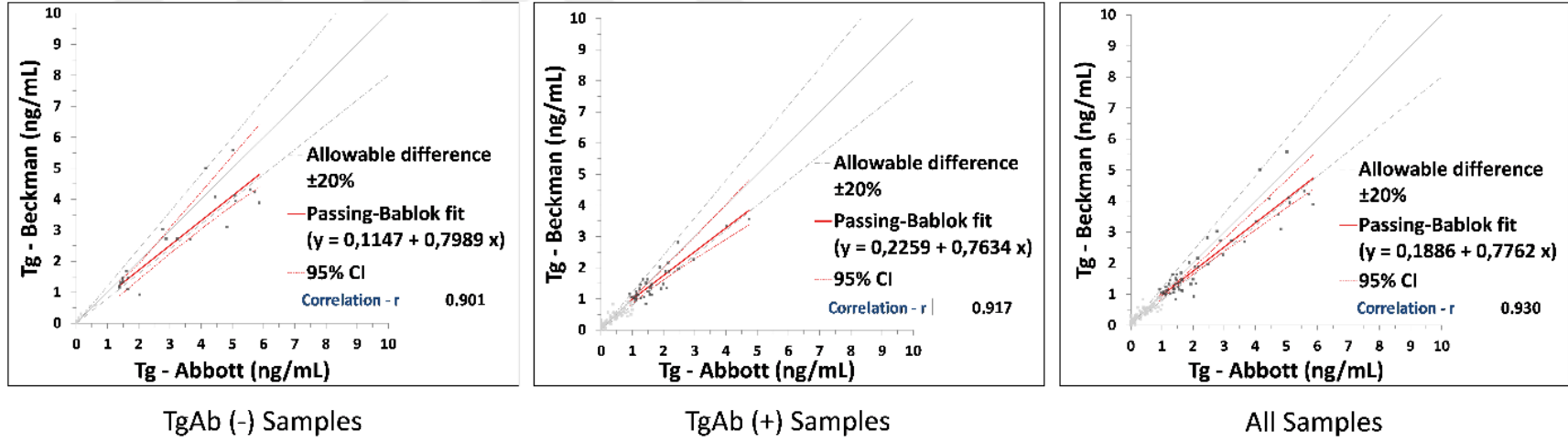
All Samples

Grafik 3. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğriler

<1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,157 (0,933 to 1,86; %95 CI); intercept= 0,02745 (0,02 to 0,06; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 3). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsarken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,973$).

<1 ng/mL düzeyindeki TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,966 (0,893 to 1,06; %95 CI); intercept= 0,04 (0,04 to 0,05; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 3). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsarken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,921$).

<1 ng/mL düzeyindeki tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,000 (0,915 to 1,08; %95 CI); intercept= 0,04 (0,039 to 0,05; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 3). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsarken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,924$).

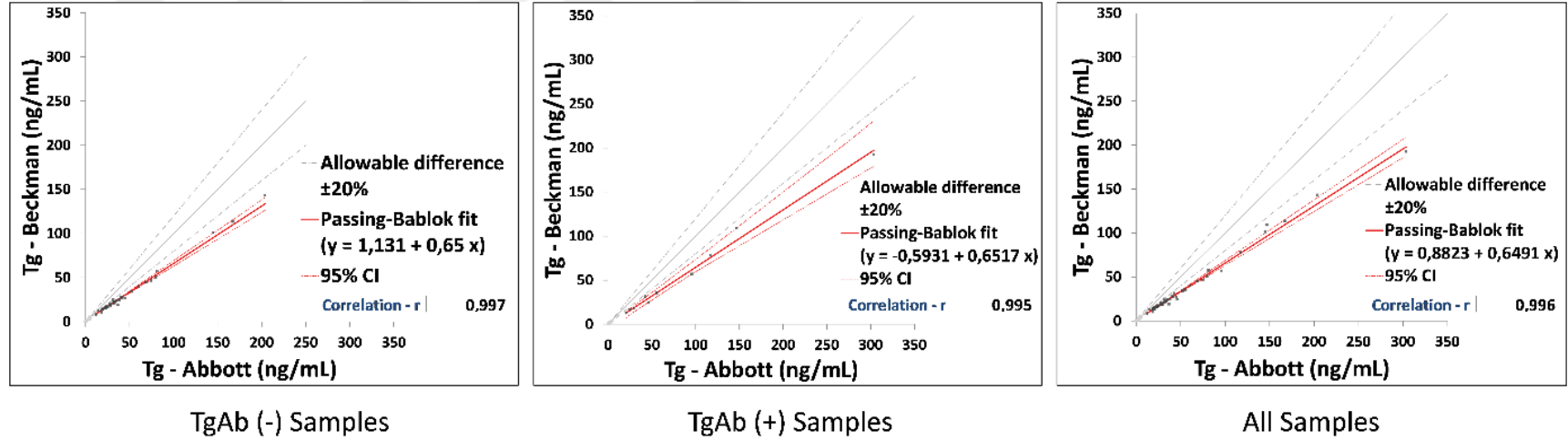


Grafik 4. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,799 (0,68 to 1,14; %95 CI); intercept= 0,1147 (-0,657 to 0,393; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 4). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,901$).

1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,763 (0,632 to 0,97; %95 CI); intercept= 0,226 (-0,117 to 0,404; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 4). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,917$).

1-10 ng/mL düzeyindeki tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,776 (0,699 to 0,894; %95 CI); intercept= 0,1886 (-0,019 to 0,319; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 4). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,930$).



Grafik 5. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

>10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,65 (0,6133 to 0,6882; %95 CI); intercept= 1,131 (-0,001131 to 2,146; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 5). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,997$).

>10 ng/mL düzeyindeki TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,6517 (0,588 to 0,776; %95 CI); intercept= -0,5931 (-6,26 to 2,44; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 5). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,995$).

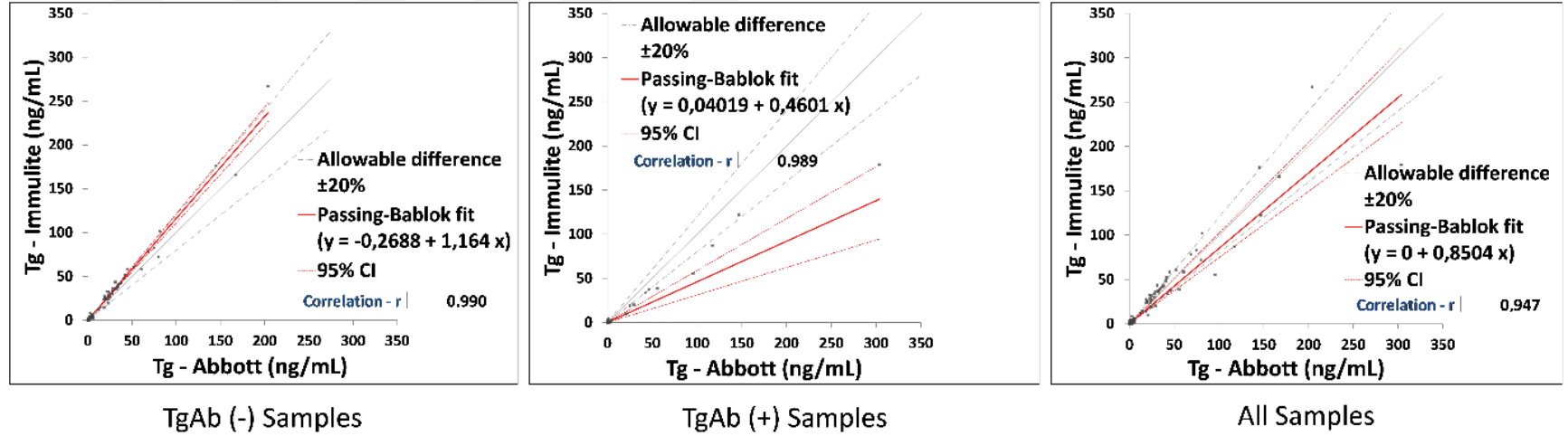
>10 ng/mL düzeyindeki tüm örneklerin (TgAb (-) ve TgAb (+) beraber) dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,6491 (0,622 to 0,682; %95 CI); intercept= 0,8823 (-0,216 to 1,81; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 5). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,996$).

ng/mL olan grupta, tüm düzeylerin dahil edildiği gruba göre daha az olduğu sonucuna varılabilir.

4.2.1.2. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg

Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları

Abbott ARCHITECT ile Siemens IMMULITE Tg ölçümleri arasında yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok regresyon analizi bulguları grafikler halinde gösterilmiştir.

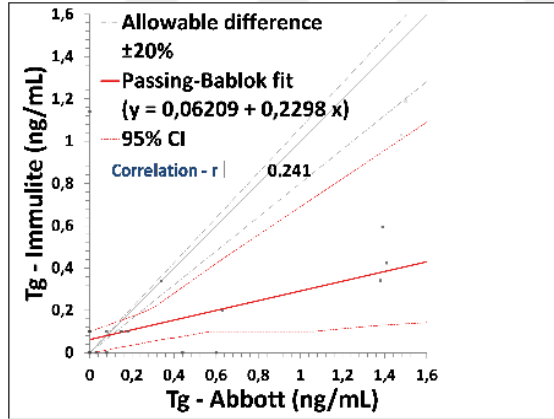


Grafik 7. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

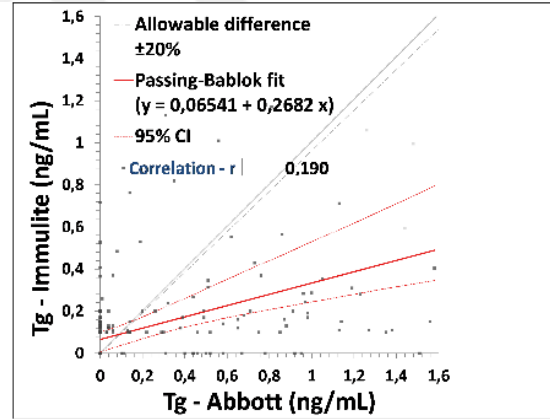
TgAb (-) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,164 (1,12 to 1,21; %95 CI); intercept= -0,2688 (-0,56 to 0; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 7). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,990$).

TgAb (+) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,46 (0,342 to 0,578; %95 CI); intercept= 0,04019 (0 to 0,09; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 7). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,989$).

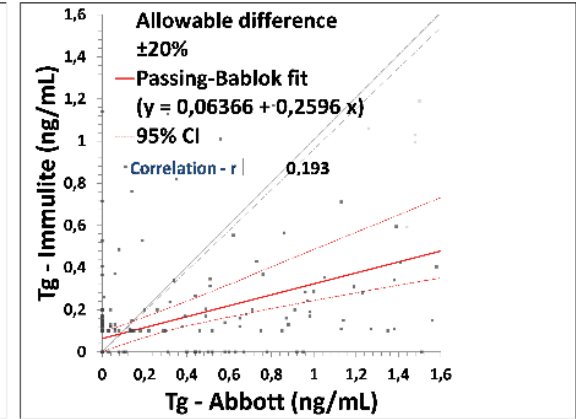
Tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,8504 (0,78 to 0,996; %95 CI); intercept= 0 (0 to 0; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 7). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,947$).



TgAb (-) Samples



TgAb (+) Samples



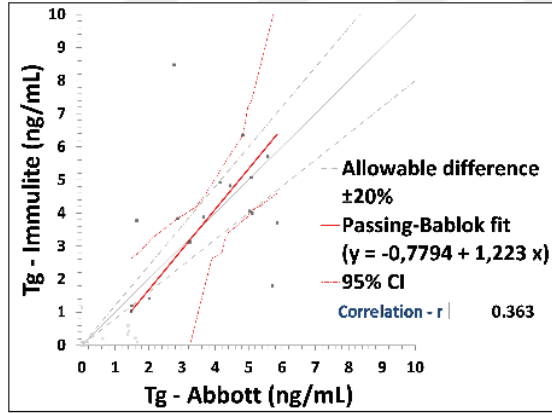
All Samples

Grafik 8. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

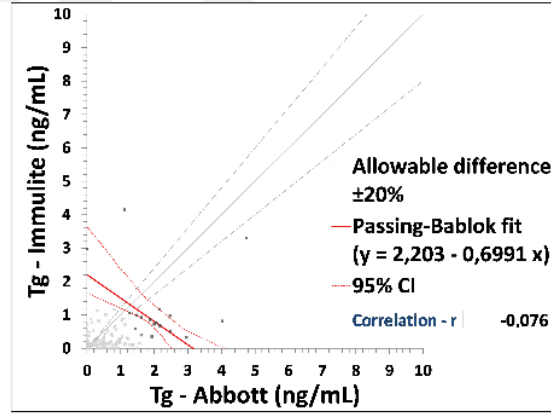
Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,2298 (0,075 to 0,524; %95 CI); intercept= 0,062 (0 to 0,1; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 8). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,241$).

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,2682 (0,18 to 0,418; %95 CI); intercept= 0,06541 (0,042 to 0,096; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 8). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,190$).

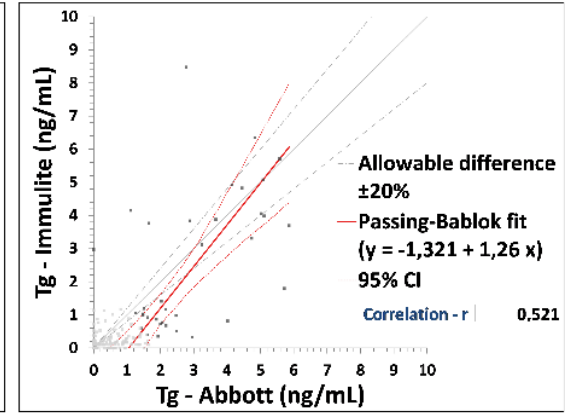
Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,2596 (0,18 to 0,382; %95 CI); intercept= 0,06366 (0,031 to 0,095; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 8). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,193$).



TgAb (-) Samples



TgAb (+) Samples



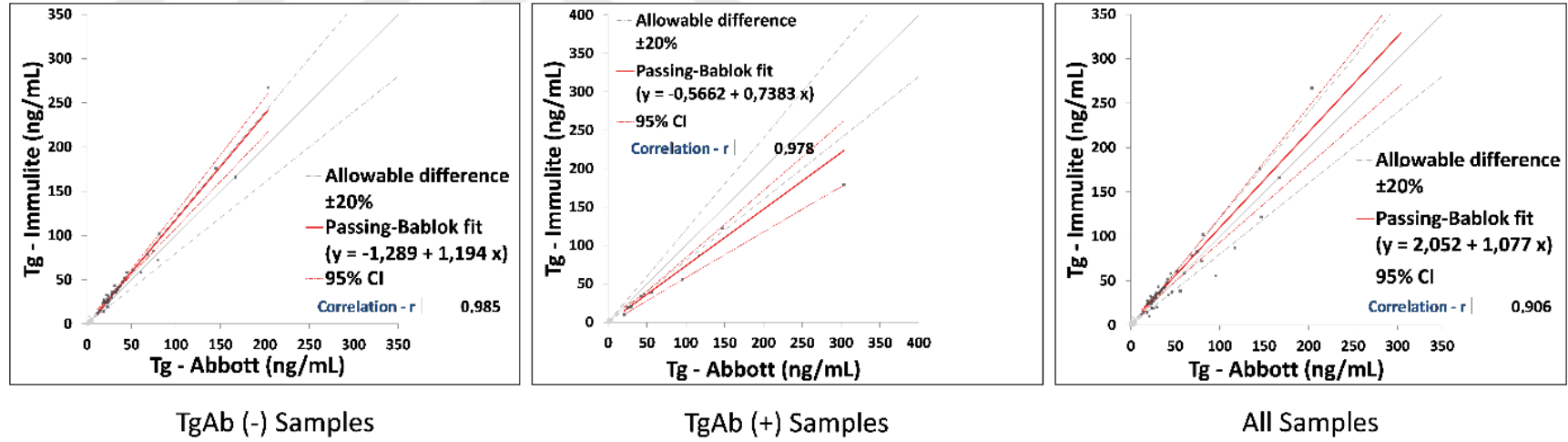
All Samples

Grafik 9. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,223 (0,631 to 2,86; %95 CI); intercept= -0,7794 (-6,93 to 1,57; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 9). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,363$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örnekleri ile yapılan Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde slope = -0,699 (-1,35 to -0,444; %95 CI); intercept=2,203 (1,65 to 3,64; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 9). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde zayıf ve negatif yöndedir (korelasyon katsayısı $r=-0,076$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope=1,26 (0,845 to 1,79; %95 CI); intercept= -1,321 (-2,68 to -0,306; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 9). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsarken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde orta seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,521$).



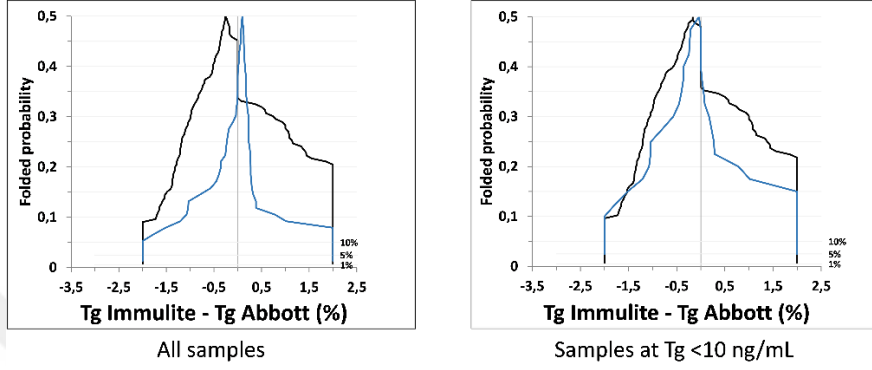
Grafik 10. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,194 (1,07 to 1,29; %95 CI); intercept= -1,289 (-4,11 to 3,07; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 10). Slope değerinin güven aralığı (%95 CI) 1'i kapsamazken, intercept değerinin %95 güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,985$).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,7383 (0,556 to 0,887; %95 CI); intercept= -0,5662 (-8,36 to 8,93; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 10). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,978$).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan tüm [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] örneklerin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,077 (0,94 to 1,23; %95 CI); intercept= 2,052 (-3,5 to 6,46; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 10). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,906$).

Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri



Grafik 11. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikorunu negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikorunu pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.)

Tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/ml olan örneklerin dahil edilmesi ile yapılan Abbott ARCHITECT - Siemens IMMULITE Tg metot karşılaştırmasının Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri Grafik 11’ de gösterilmiştir. Bu eğrilerde TgAb antikorunu pozitifliğinin Tg-IMA sonuçları üzerinde oluşturduğu negatif yöndeki interferansın metotlar arası kıyası yapılmıştır (siyah eğriler ile mavi eğriler).

Hem tüm örneklerle hem de <10 ng/ml konsantrasyon düzeyindeki örneklerle yapılan karşılaştırmada Siemens IMMULITE Tg’nin Abbott ARCHITECT Tg’ye göre TgAb antikorunu varlığından negatif yönde daha çok etkilendiği sonucu çıkarılabilir.

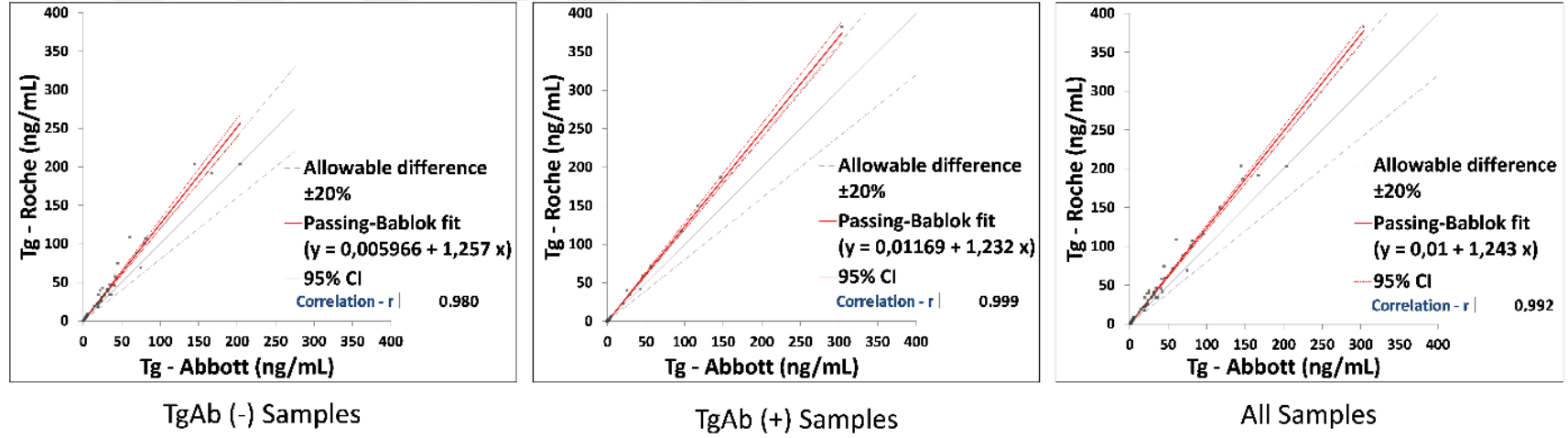
Ayrıca siyah eğri ile mavi eğri arasındaki fark <10 ng/mL düzeyindeki örneklerin dahil edildiği karşılaştırmada daha küçüktür. Buradan TgAb antikorunu pozitifliğinin Tg üzerinde oluşturduğu negatif interferansın büyüklüğünün Tg<10

ng/mL olan grupta, tüm düzeylerin dahil edildiği gruba göre daha az olduğu sonucuna varılabilir.

4.2.1.3. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg

Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları

Abbott ARCHITECT ile Roche Cobas Elecsys Tg ölçümleri arasında yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok regresyon analizi bulguları grafikler halinde gösterilmiştir.

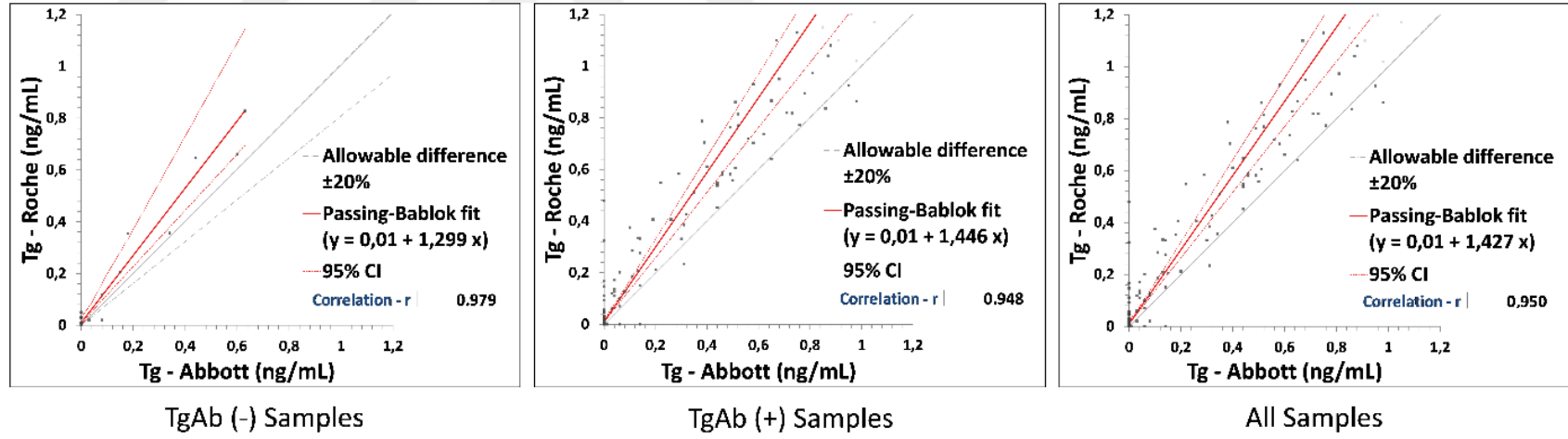


Grafik 12. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

TgAb (-) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,257 (1,21 to 1,3; %95 CI); intercept=0,005966 (-0,084 to 0,03; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 12). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin 95 güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,980$).

TgAb (+) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,232 (1,2 to 1,27; %95 CI); intercept= 0,01169 (0,01 to 0,02; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 12). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,999$).

Tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,243 (1,21 to 1,26; %95 CI); intercept= 0,01 (0,01 to 0,02; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 12). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,992$).

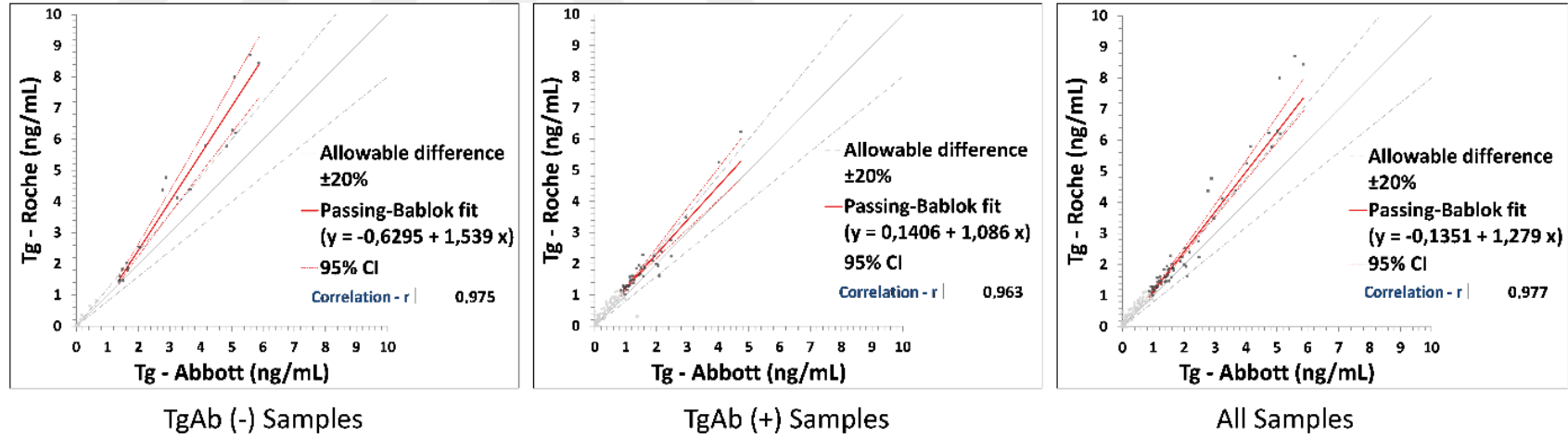


Grafik 13. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,299 (1,09 to 1,69; %95 CI); intercept= 0,01 (0 to 0,03; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 13). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,978$).

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,446 (1,28 to 1,57; %95 CI); intercept= 0,01 (0,0051 to 0,02; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 13). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,948$).

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,427 (1,29 to 1,53; %95 CI); intercept= 0,01 (0,01 to 0,014; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 13). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,950$).

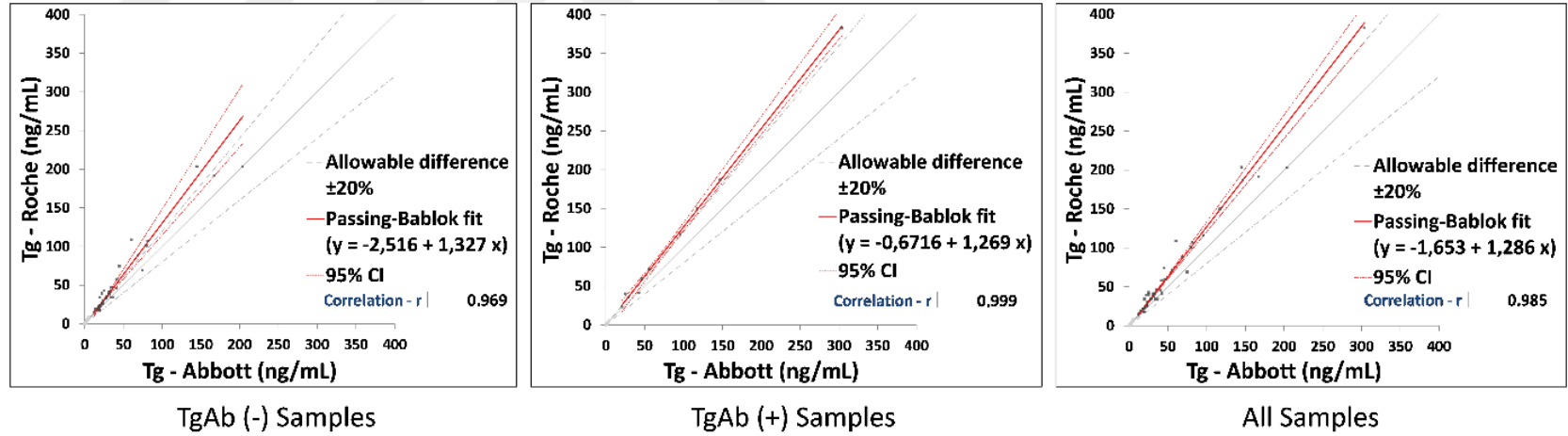


Grafik 14. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,539 (1,3 to 1,76; %95 CI); intercept= -0,6295 (-1,08 to -0,15; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 14). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,975$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,086 (0,949 to 1,27; %95 CI); intercept= 0,1406 (-0,129 to 0,334; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 14). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,963$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,279 (1,2 to 1,38; %95 CI); intercept= -0,1351 (-0,296 to 0,008; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 14). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,977$).



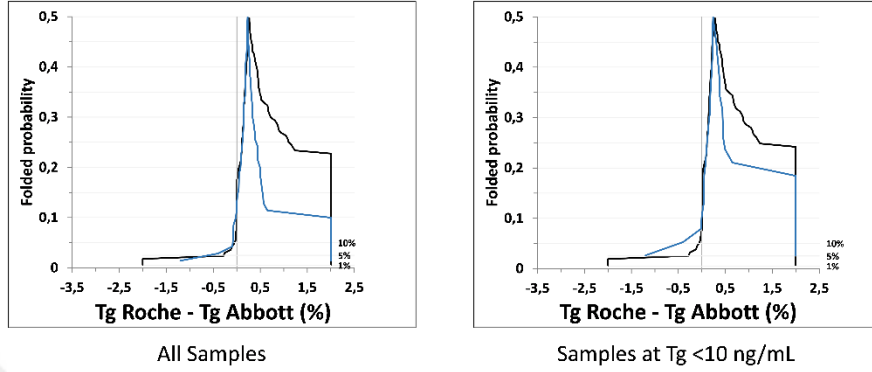
Grafik 15. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan tgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,327 (1,143 to 1,482; %95 CI); intercept= -2,516 (-7,32 to 2,34; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 15). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı r=0,969).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,269 (1,23 to 1,38; %95 CI); intercept= -0,6716 (-8,33 to 2,96; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 15). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı r=0,999).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin dahil edildiği Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,286 (1,22 to 1,36; %95 CI); intercept= -1,653(-4,42 to 1,1; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 7, Grafik 15). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı r=0,985).

Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri



Grafik 16. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (*Mavi çizgi TgAb antikor negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikor pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.*)

Tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/ml olan örneklerin dahil edilmesi ile yapılan Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg metot karşılaştırmasının Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri Grafik 16’ da gösterilmiştir. Bu eğrilerde TgAb antikor pozitifliğinin Tg-IMA sonuçları üzerinde oluşturduğu negatif yöndeki interferansın metotlar arası kıyası yapılmıştır (siyah eğriler ile mavi eğriler).

Hem tüm örneklerle hem de <10 ng/ml konsantrasyon düzeyindeki örneklerle yapılan karşılaştırmada mavi ve siyah eğrilerin üst üste bindiği görülmektedir. Buradan Roche Cobas Elecsys Tg ile Abbott ARCHITECT Tg’nin TgAb antikor pozitifliğinden benzer oranda etkilendiği sonucu çıkarılabilir.

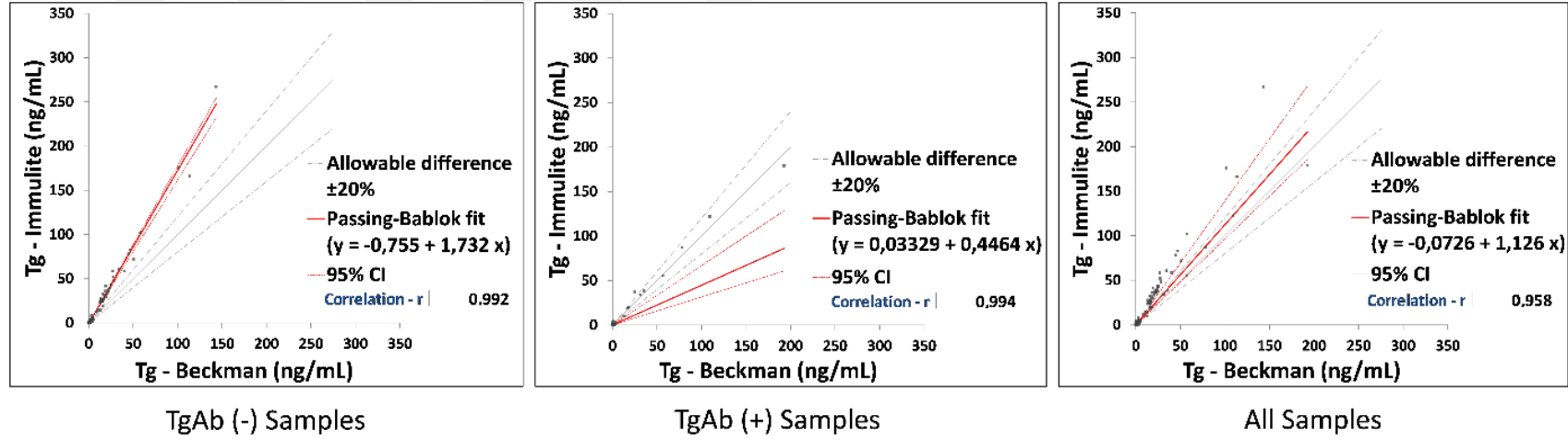
Aynı zamanda siyah eğri ile mavi eğri arasındaki fark her iki grupta da benzerdir. Buradan TgAb antikor pozitifliğinin Tg üzerinde oluşturduğu negatif

interferansın büyüklüğünün Tg <10 ng/mL olan grupta ve tüm düzeylerin dahil edildiği grupta benzer olduğu sonucuna varılabilir.

4.2.1.4. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg

Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları

Beckman Access ile Siemens IMMULITE Tg ölçümleri arasında yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok regresyon analizi bulguları grafikler halinde gösterilmiştir.

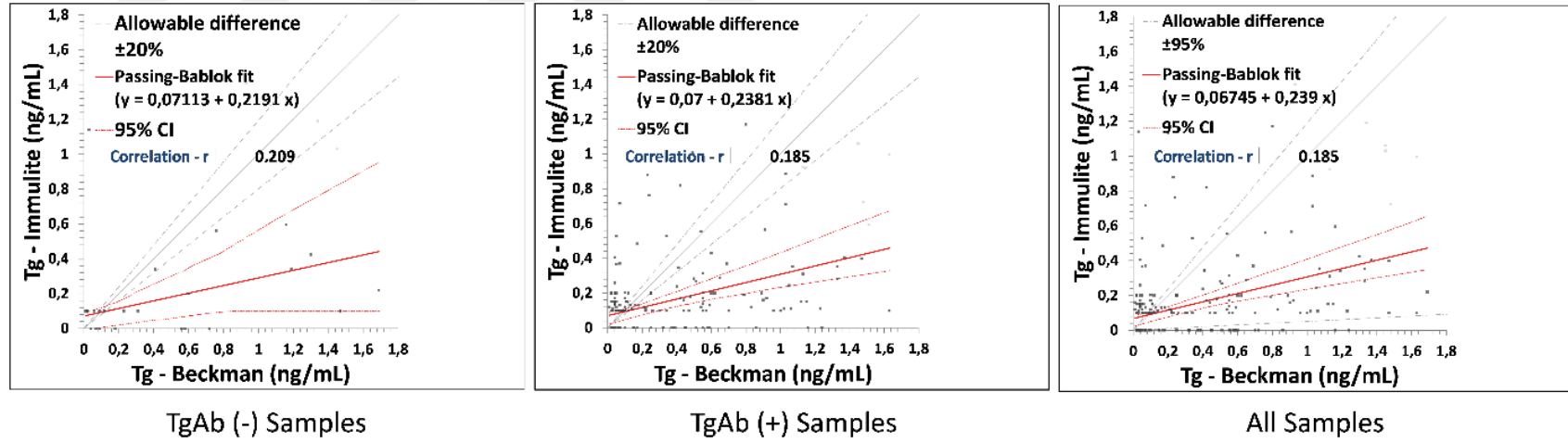


Grafik 17. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

TgAb (-) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,732 (1,64 to 1,78; %95 CI); intercept= -0,755 (-1,006 to -0,296; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 17). Slope değerinin güven aralığı (%95 CI) 1'i, intercept değerinin güven aralığı (%95 CI) 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,992$)

TgAb (+) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,4464 (0,34 to 0,611; %95 CI); intercept= 0,03329 (-0,018 to 0,066; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 17). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,994$).

Tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,126 (1,05 to 1,31; %95 CI); intercept= -0,0726 (-0,126 to -0,042; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 17). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,958$).

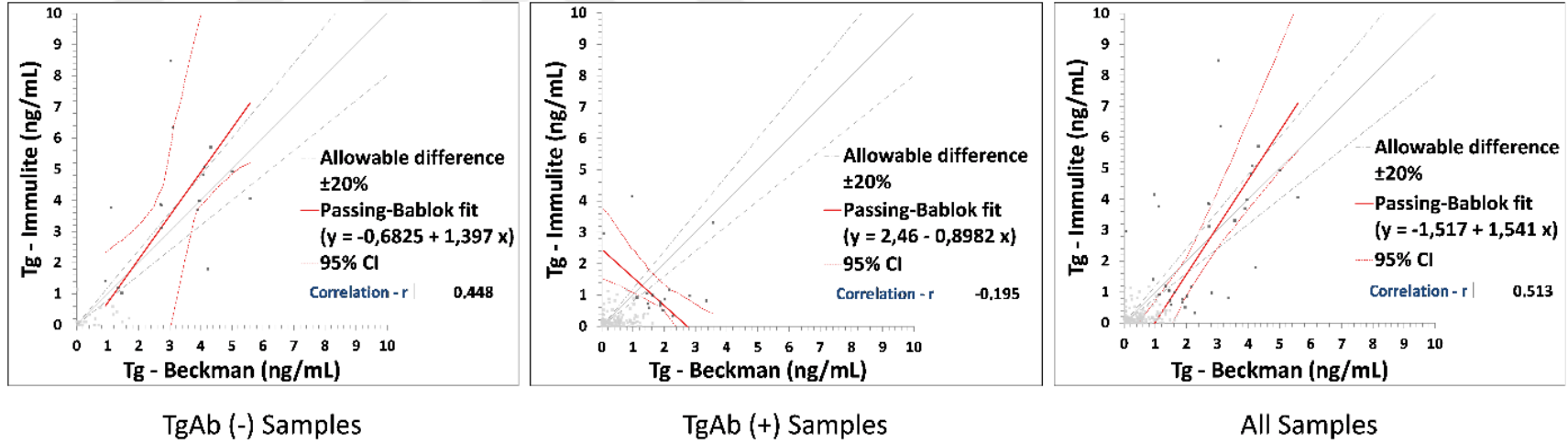


Grafik 18. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,2191 (0 to 0,531; %95 CI); intercept= 0,07113 (-0,03 to 0,1; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 18). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,209$).

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,2381 (0,159 to 0,345; %95 CI); intercept= 0,07 (0,019 to 0,088; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 18). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,185$).

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 0,239 (0,167 to 0,339; %95 CI); intercept= 0,06745 (0,018 to 0,086; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 18). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,185$).

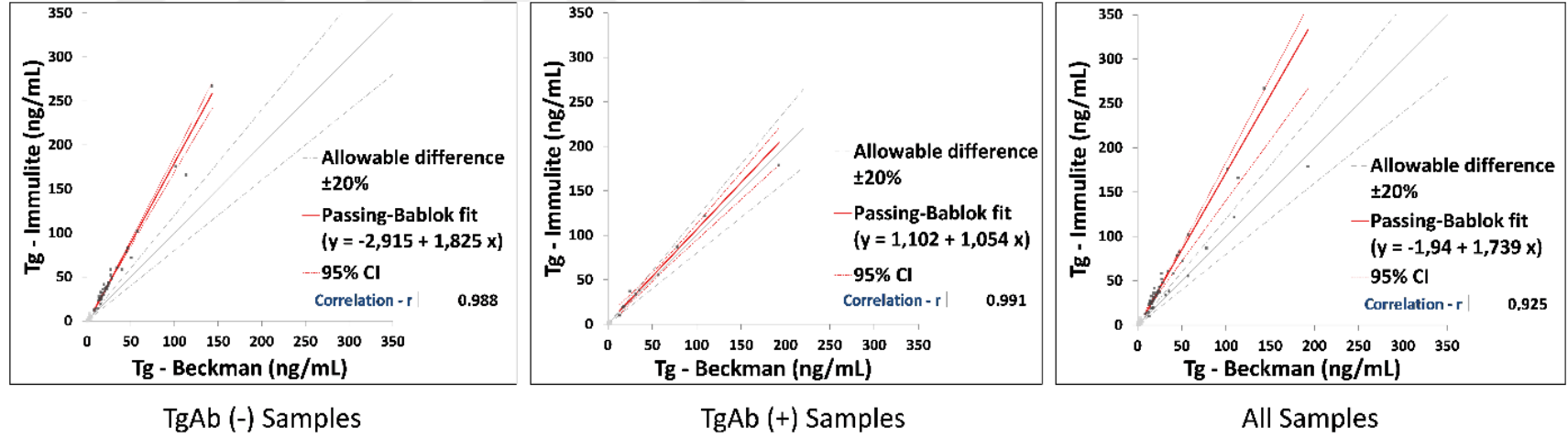


Grafik 19. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,397 (0,794 to 4,72; %95 CI); intercept= -0,6825 (-9,75 to 0,953; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 19). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,448$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan 'Antitg pozitif' serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde slope= -0,898 (-3,13 to -0,296; %95 CI); intercept= 2,46 (1,47 to 6,65; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 19). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıf ve negatif yöndedir (korelasyon katsayısı $r=-0,195$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin (TgAb (-) ve TgAb (+) beraber) dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,541 (1,09 to 2,48; %95 CI); intercept= -1,517 (-3,88 to -0,514; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 19). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde orta seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,513$).



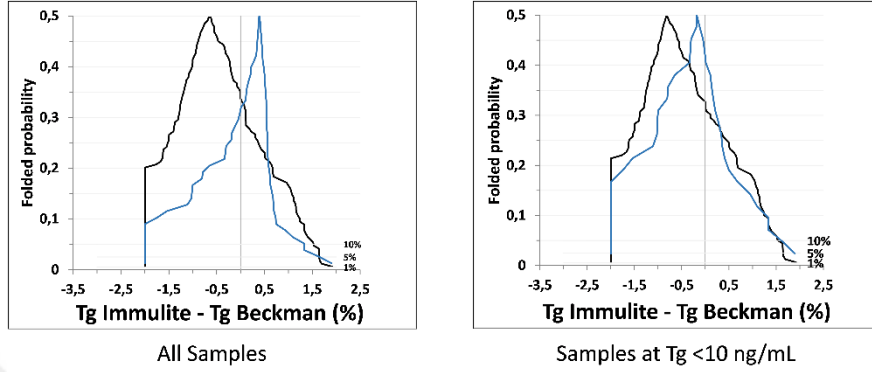
Grafik 20. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,825 (1,71 to 1,9; %95 CI); intercept= -2,915 (-5,33 to 0,515; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 20). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı r=0,988).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,054 (0,91 to 1,41; %95 CI); intercept= 1,102 (-2,04 to 4,54; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 20). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı r=0,991).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,739 (1,47 to 1,88; %95 CI); intercept= -1,94 (-5,15 to 2,93; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 20). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı r=0,925).

Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri



Grafik 21. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikoru negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikoru pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.)

Tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/ml olan örneklerin dahil edilmesi ile yapılan Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg metot karşılaştırmasının Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri Grafik 21’ de gösterilmiştir. Bu eğrilerde TgAb antikoru pozitifliğinin Tg-IMA sonuçları üzerinde oluşturduğu negatif yöndeki interferansın metotlar arası kıyası yapılmıştır (siyah eğriler ile mavi eğriler).

Hem tüm örneklerle hem de <10 ng/ml konsantrasyon düzeyindeki örneklerle yapılan karşılaştırmada Siemens IMMULITE Tg’nin Beckman Access Tg’ ye göre TgAb antikoru varlığından negatif yönde daha çok etkilendiği sonucu çıkarılabilir.

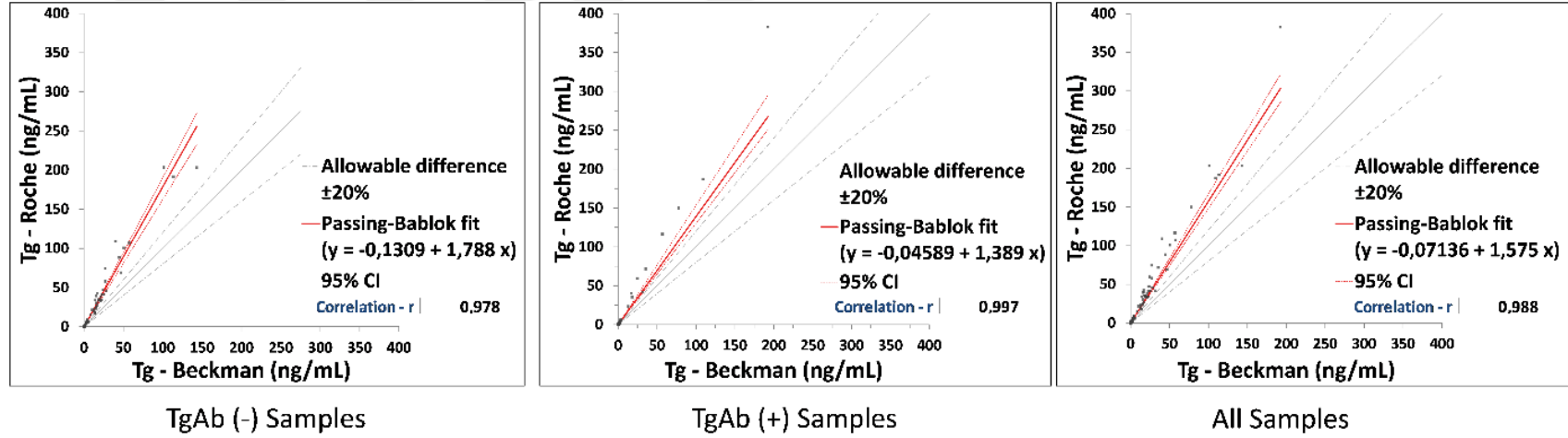
Ayrıca siyah eğri ile mavi eğri arasındaki fark <10 ng/mL düzeyindeki örneklerin dahil edildiği karşılaştırmada daha küçüktür. Buradan TgAb antikoru pozitifliğinin Tg üzerinde oluşturduğu negatif interferansın büyüklüğünün Tg<10

ng/mL olan grupta, tüm düzeylerin dahil edildiği gruba göre daha az olduğu sonucuna varılabilir.

4.2.1.5. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg

Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları

Beckman Access ile Roche Cobas Elecsys Tg ölçümleri arasında yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok regresyon analizi bulguları grafikler halinde gösterilmiştir.

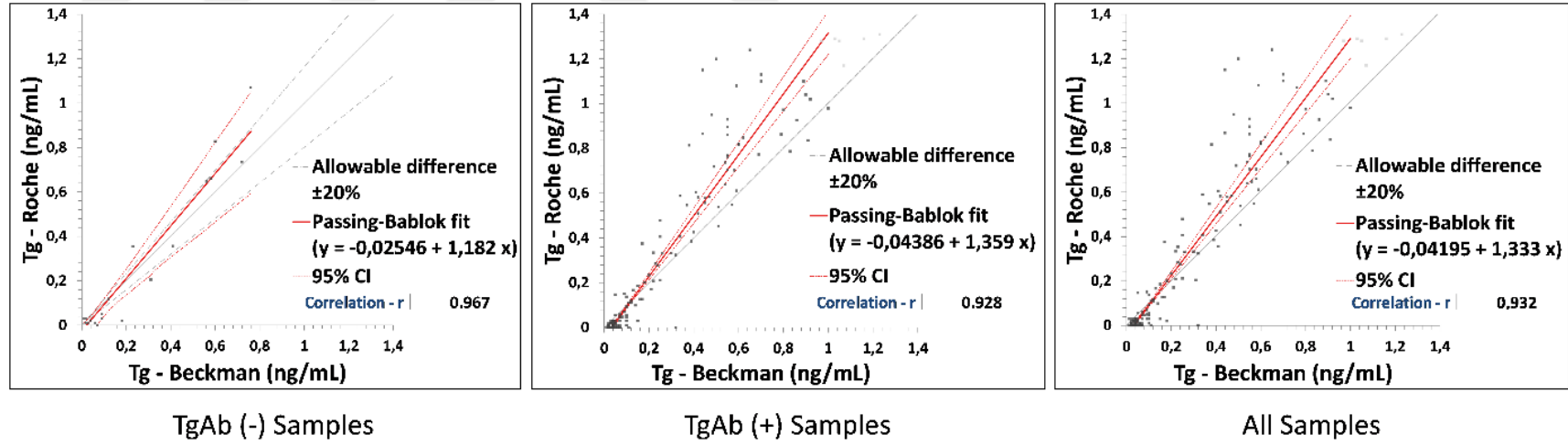


Grafik 22. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

TgAb (-) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,788 (1,66 to 1,87; %95 CI); intercept= -0,1309 (-0,397 to -0,098); %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 22). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,978$).

TgAb (+) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,389 (1,32 to 1,5; %95 CI); intercept= -0,04589 (-0,06 to -0,038; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 22). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,997$).

Tüm örneklerin (TgAb (-) ve TgAb (+) beraber) dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,575 (1,52 to 1,63; %95 CI); intercept= -0,07136 (-0,087 to -0,06; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 22). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,988$).

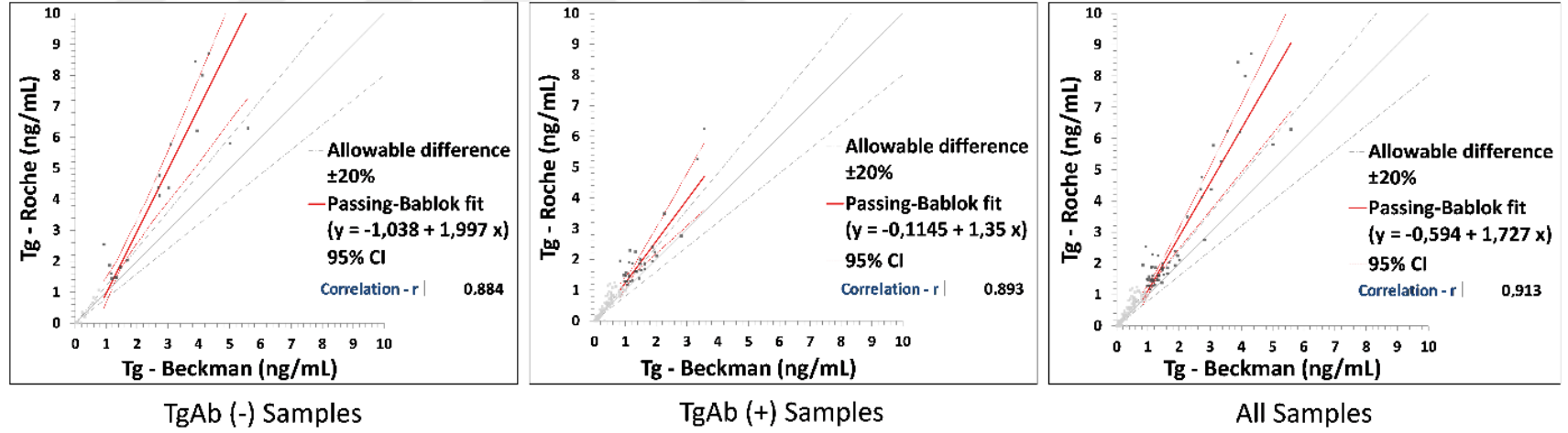


Grafik 23. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan ‘Antitg negatif’ serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,182 (0,877 to 1,435; %95 CI); intercept= -0,02546 (-0,076 to -0,004; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 23). Slope değerinin %95 güven aralığı (%95 CI) 1’i kapsarken, intercept değerinin %95 güven aralığı (%95 CI) 0’ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,967$).

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,359 (1,27 to 1,45; %95 CI); intercept= -0,04386 (-0,053 to -0,031; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 23). Slope değerinin güven aralığı 1’i, intercept değerinin güven aralığı 0’ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,928$).

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,333 (1,25 to 1,43; %95 CI); intercept= -0,04195 (-0,051 to -0,03; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 23). Slope değerinin güven aralığı 1’i, intercept değerinin güven aralığı 0’ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,932$).

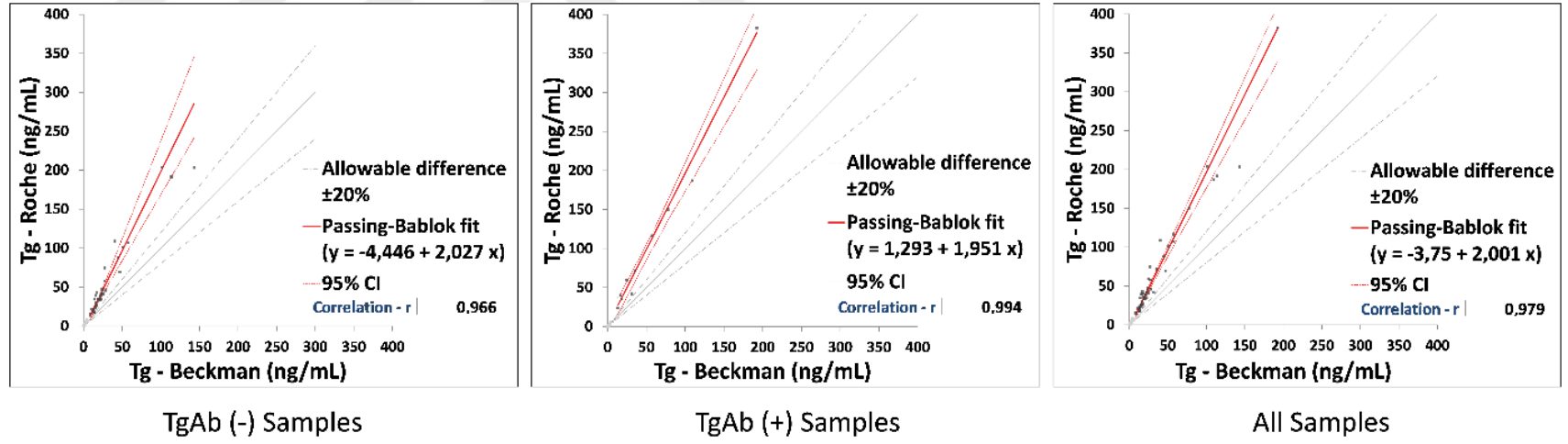


Grafik 24. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,997 (1,53 to 2,39; %95 CI); intercept= -1,038 (-1,73 to -0,107; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 24). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,884$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,35 (0,933 to 1,86; %95 CI); intercept= -0,1145 (-0,817 to 0,395; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 24). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,893$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,727 (1,39 to 2; %95 CI); intercept= -0,594 (-1,04 to -0,114; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 24). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,913$).



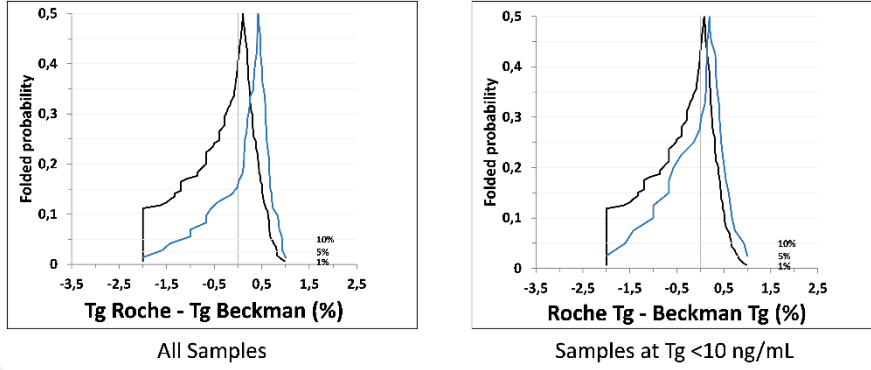
Grafik 25. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 2,027 (1,74 to 2,26; %95 CI); intercept= -4,446 (-9,76 to 1,12; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 25). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı r=0,966).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,951 (1,70 to 2,15; %95 CI); intercept= 1,293 (-5,54 to 11,2; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 25). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı r=0,994).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 2,001 (1,82 to 2,12; %95 CI); intercept= -3,75 (-6,67 to 0,2; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 25). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı r=0,979).

Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri



Grafik 26. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (Mavi çizgi TgAb antikorunu negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikorunu pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.)

Tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/ml olan örneklerin dahil edilmesi ile yapılan Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg metot karşılaştırmasının Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri Grafik 26’ da gösterilmiştir. Bu eğrilerde TgAb antikorunun pozitifliğinin Tg-IMA sonuçları üzerinde oluşturduğu negatif yöndeki interferansın metotlar arası kıyası yapılmıştır (siyah eğriler ile mavi eğriler).

Hem tüm örneklerle hem de <10 ng/mL konsantrasyon düzeyindeki örneklerle yapılan karşılaştırmada Roche Cobas Elecsys Tg’nin Beckman Access Tg’ye göre TgAb antikorunun varlığından negatif yönde daha çok etkilendiği sonucu çıkarılabilir.

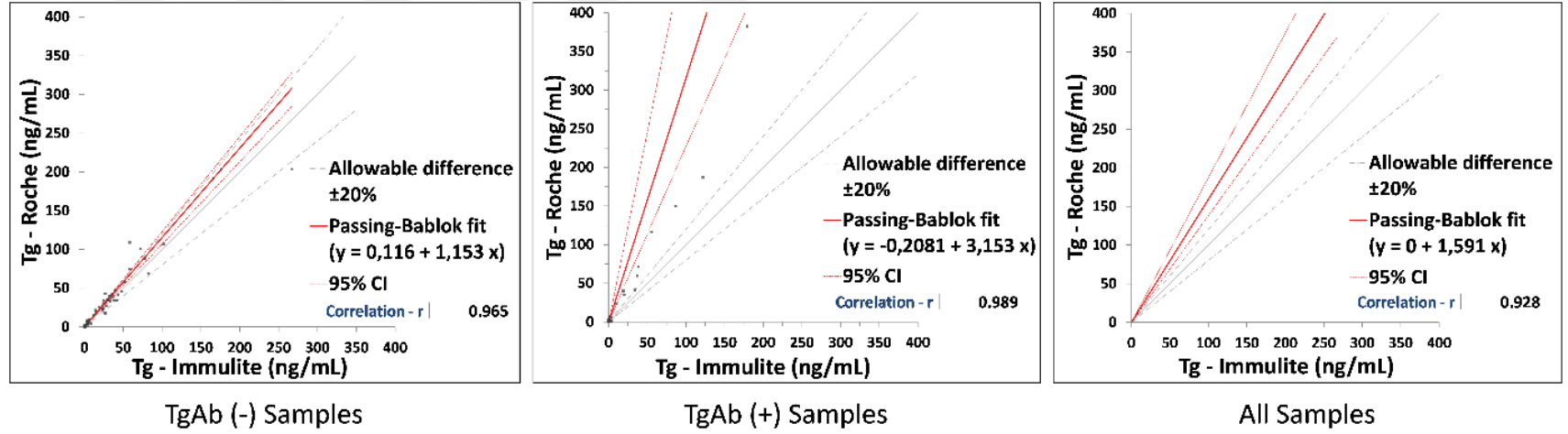
Ayrıca siyah eğri ile mavi eğri arasındaki fark <10 ng/mL düzeyindeki örneklerin dahil edildiği karşılaştırmada daha küçüktür. Buradan TgAb antikorunun pozitifliğinin Tg üzerinde oluşturduğu negatif interferansın büyüklüğünün Tg<10

ng/mL olan grupta, tüm düzeylerin dahil edildiği gruba göre daha az olduğu sonucuna varılabilir.

4.2.1.6. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg

Passing-Bablok Regresyon Analizi Bulguları

Siemens IMMULITE ile Roche Cobas Elecsys Tg ölçümleri arasında yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok regresyon analizi bulguları grafikler halinde gösterilmiştir.

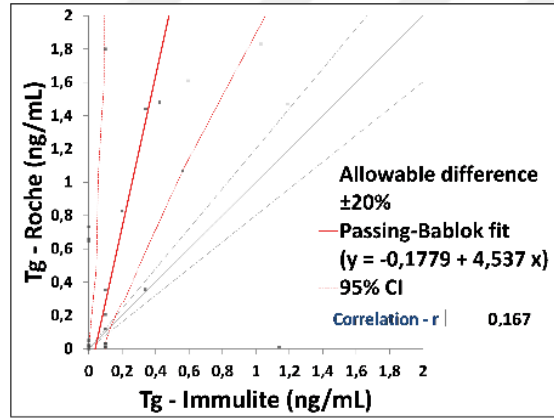


Grafik 27. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg; TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

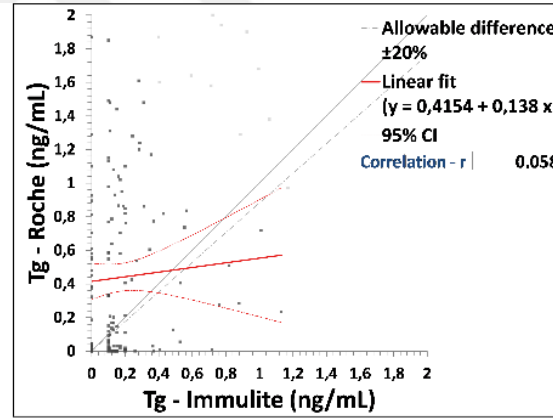
TgAb (-) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,153 (1,1 to 1,21; %95 CI); intercept= 0,116 (0 to 0,552); %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 27). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,965$).

TgAb (+) bütün serum örneklerinin dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 3,153 (2,37 to 4,36; %95 CI); intercept= -0,208 (-0,37 to 0; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 27). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,989$).

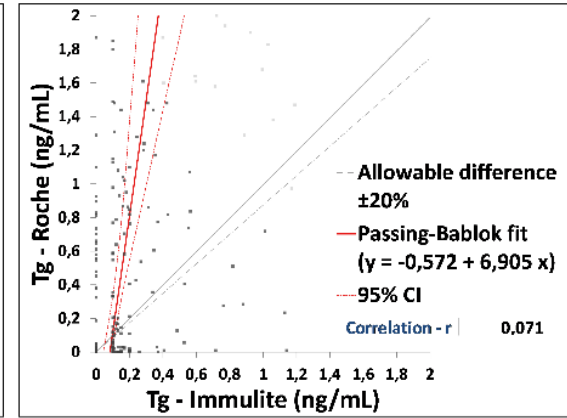
Tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,591 (1,44 to 1,8; %95 CI); intercept= 0 (-0,019 to 0,02; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 27). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,928$).



TgAb (-) Samples



TgAb (+) Samples



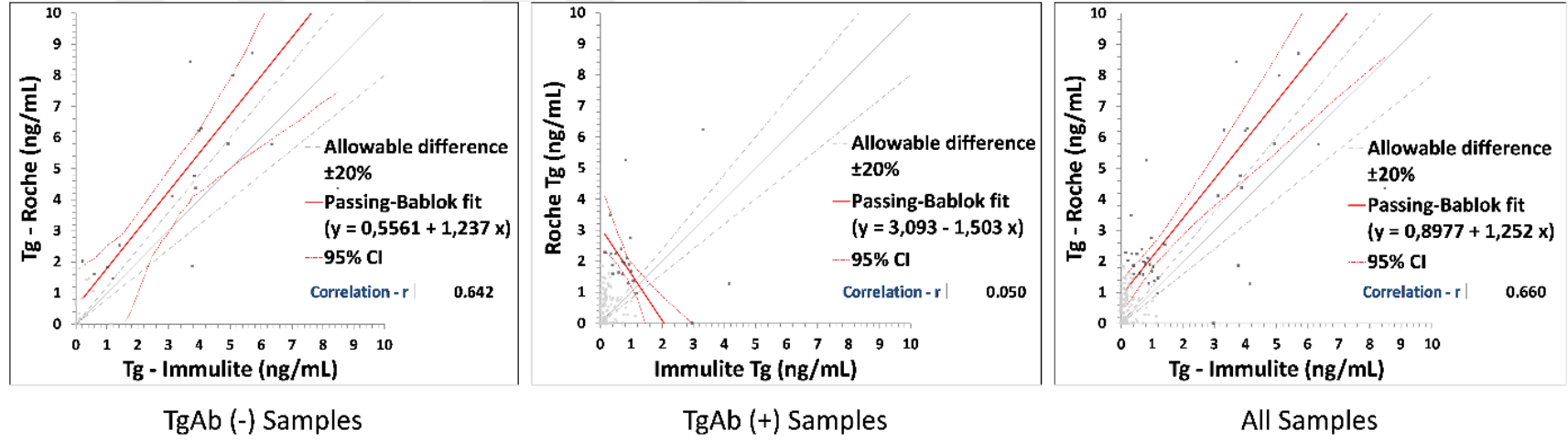
All Samples

Grafik 28. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg; <1 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 4,537 (2,07 to - ; %95 CI); intercept= -0,1779 (- to 0,01); %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 28). İki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,167$).

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde slope= 0,138 (-0,271 to 0,547; %95 CI); intercept= 0,415 (0,307 to 0,524; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 28). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,058$).

Tg konsantrasyonu <1 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin (TgAb (-) ve TgAb (+) beraber) dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 6,905 (4,84 to 11,73; %95 CI); intercept= -0,572 (-1,14 to -0,217; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 28). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,071$).

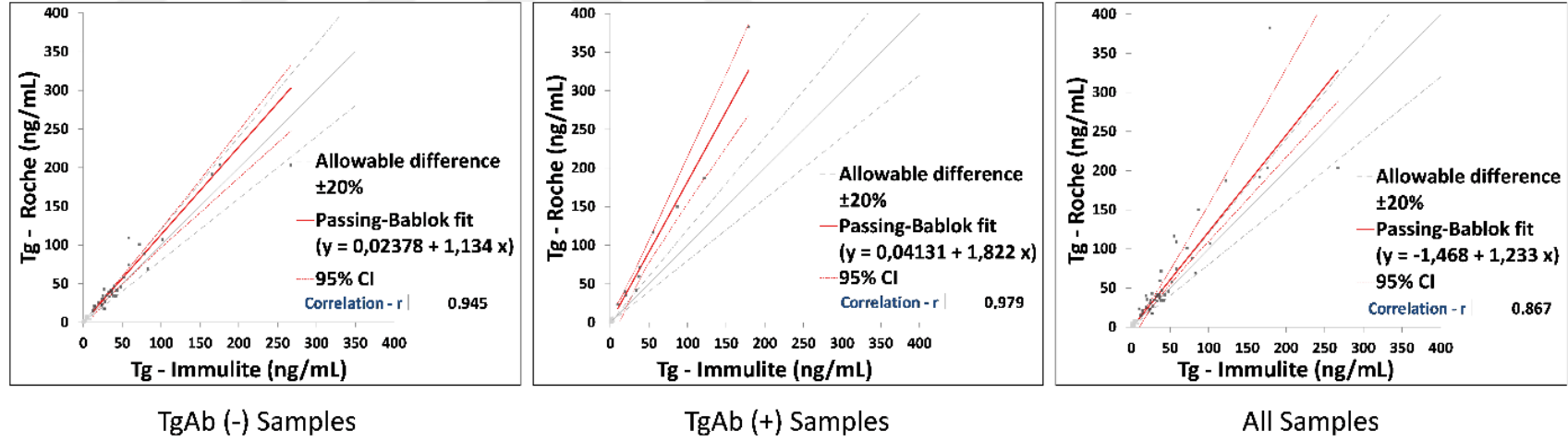


Grafik 29. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg; 1-10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,237 (0,8 to 1,77; %95 CI); intercept= 0,5561 (-1 to 1,62); %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 29). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde orta seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,642$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde slope= -1,503 (-3,753 to -0,809; %95 CI); intercept= 3,093 (2,55 to 4,89; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 29). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok zayıftır (korelasyon katsayısı $r=0,050$).

Tg konsantrasyonu 1-10 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin [TgAb (-) ve TgAb (+) beraber] dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,252 (0,908 to 1,64; %95 CI); intercept= 0,8977 (0,232 to 1,28; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 29). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsarken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde orta seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,660$).



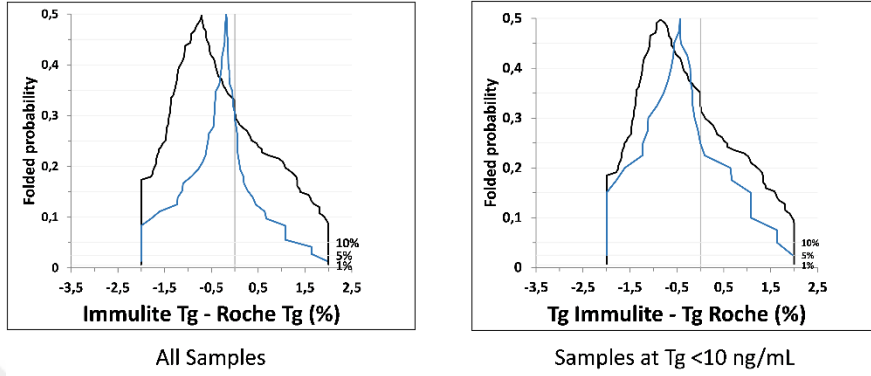
Grafik 30. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg; >10 ng/mL düzeyindeki TgAb (-) serum örnekleri, TgAb (+) serum örnekleri ve tüm serum örnekleri ile yapılan metot karşılaştırması Passing-Bablok eğrileri

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (-) serum örneklerinin dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,134 (0,967 to 1,24; %95 CI); intercept= 0,02378 (-7,06 to 6,2); %95 CI olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 30). Slope değerinin güven aralığı 1'i, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,945$).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan TgAb (+) serum örneklerinin dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,822 (1,43 to 2,28; %95 CI); intercept= 0,04131 (-20,7 to 13; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 30). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Bununla beraber iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde çok yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,979$).

Tg konsantrasyonu >10 ng/mL düzeyinde olan tüm örneklerin dahil edildiği Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg Passing-Bablok regresyon analizinde; slope= 1,233 (1,08 to 1,65; %95 CI); intercept= -1,468 (-16,4 to 4,04; %95 CI) olarak bulunmuştur (Tablo 8, Grafik 30). Slope değerinin güven aralığı 1'i kapsamazken, intercept değerinin güven aralığı 0'ı kapsamaktadır. Aynı zamanda iki yöntemin birbiri ile korelasyonu bu konsantrasyon düzeyinde yüksek seviyededir (korelasyon katsayısı $r=0,867$).

Folded Empirical Cumulative Distribution Eğrileri



Grafik 31. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg metotları arasında yapılan tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/mL olan örneklerin dahil edildiği Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri (*Mavi çizgi TgAb antikor negatif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını, siyah çizgi TgAb antikor pozitif örneklerdeki Tg karşılaştırmasını temsil etmektedir.*)

Tüm örneklerin ve Tg düzeyi <10 ng/ml olan örneklerin dahil edilmesi ile yapılan Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg metot karşılaştırmasının Folded Empirical Cumulative Distribution eğrileri Grafik 31’ de gösterilmiştir. Bu eğrilerde TgAb antikor pozitifliğinin Tg-IMA sonuçları üzerinde oluşturduğu negatif yöndeki interferansın metotlar arası kıyası yapılmıştır (siyah eğriler ile mavi eğriler).

Hem tüm örneklerle hem de <10 ng/mL konsantrasyon düzeyindeki örneklerle yapılan karşılaştırmada Siemens IMMULITE Tg’nin Roche Cobas Elecsys Tg’ye göre TgAb antikor varlığından negatif yönde daha çok etkilendiği sonucu çıkarılabilir.

Aynı zamanda siyah eğri ile mavi eğri arasındaki fark her iki grupta da benzerdir. Buradan TgAb antikor pozitifliğinin Tg üzerinde oluşturduğu negatif interferansın büyüklüğünün Tg <10 ng/mL olan grupta ve tüm düzeylerin dahil edildiği grupta benzer olduğu sonucuna varılabilir.

4.2.2. Weighted Kappa Analizi Bulguları

Tg'nin klinikte kullanılan karar sınırlarına (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL ve >10 ng/mL) göre kategorize edilen verilerle Weighted Kappa analizi yapılmıştır. Grafik 32' de bu kategorilerin metotlar agreement (uyuşma) düzeyleri görsel olarak gösterilmiştir. Kategorize edilen konsantrasyon gruplarında, metotlar arası uyuşma düzeyleri ve Kappa katsayıları (κ) Tablo 9' da gösterilmiştir.

Yapılan Weighted Kappa istatistiğine göre kategoriler arası uyumu gösteren κ katsayısı; Abbott ARCHITECT-Siemens IMMULITE TgAb (+) grup, Beckman Access-Siemens IMMULITE TgAb (+) grup, Siemens IMMULITE-Roche Cobas Elecsys TgAb (+) grup ve Siemens IMMULITE-Roche Cobas Elecsys tüm örneklerin dahil edildiği grup haricinde kalan diğer tüm karşılaştırmalarda çok yüksek düzeyde gelmiştir ($\kappa > 0,80$) (Tablo 9)

Agreement düzeyleri TgAb (+) örneklerin dahil edildiği grupta TgAb (-) örneklerin dahil edildiği gruba göre genel anlamda daha düşük bulunmuştur (Tablo 9)

<0,2 ng/mL konsantrasyon seviyesindeki agreement düzeylerine göre; Siemens IMMULITE - Roche Cobas Elecsys metotları arasındaki TgAb (-) grup, TgAb (+) grup ve tüm örneklerin dahil edildiği grup karşılaştırmaları hariç (agreement düzeyleri sırasıyla 0,588-0,533-0,484) metotlar arasındaki uyum TgAb (-) grup, TgAb (+) grup ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda çok iyi düzeydedir ($> 0,80$) (Tablo 9).

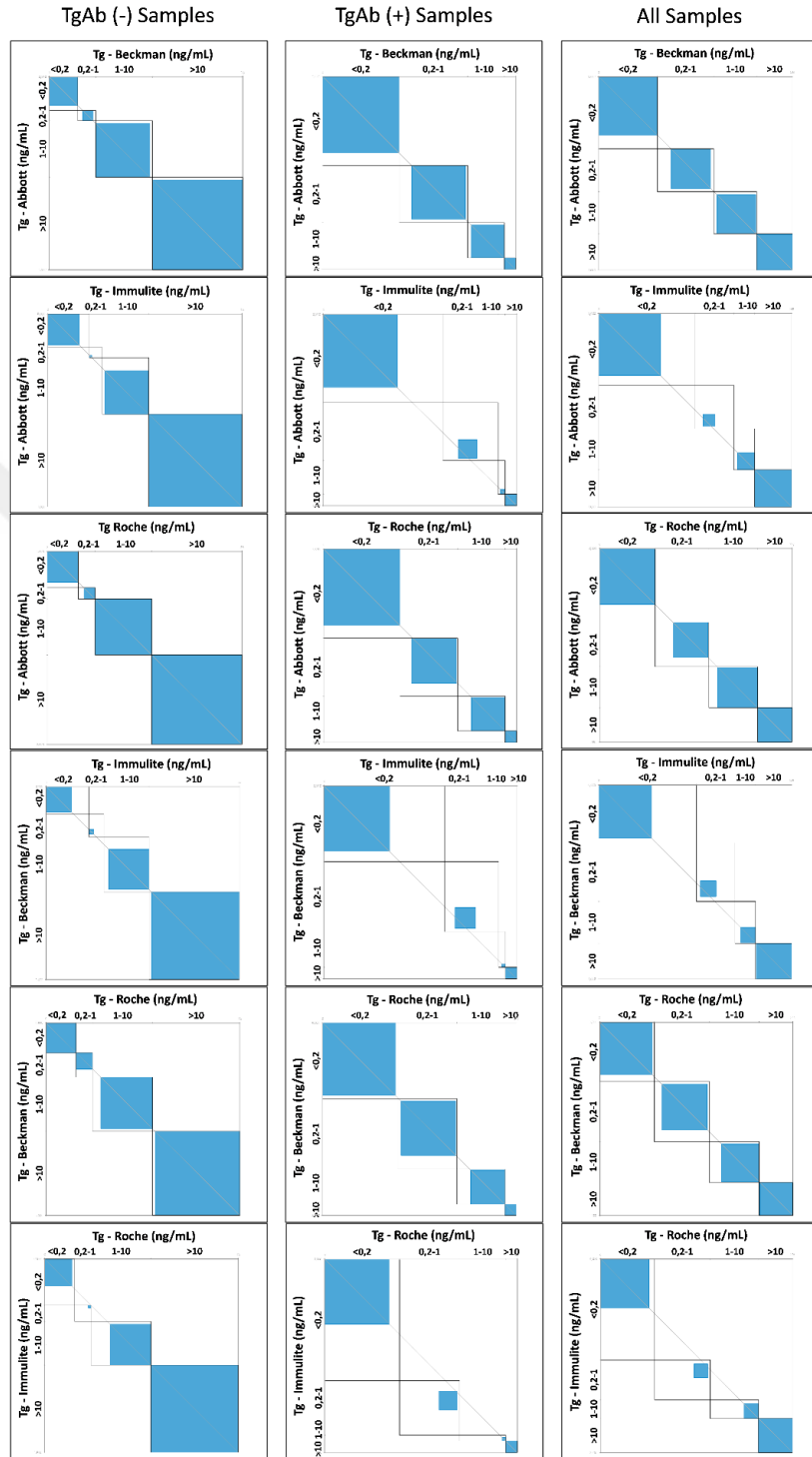
0,2-1 ng/mL konsantrasyon seviyesindeki agreement düzeylerine göre; Abbott ARCHITECT-Beckman Access metotları arasında yapılan TgAb (-) grup,

TgAb (+) grup ve tüm örneklerin dahil edildiği grup karşılaştırmalarının uyumları çok iyi düzeydedir ($>0,80$). Ancak Abbott ARCHITECT -Roche Cobas Elecsys arasında yapılan TgAb (-) örneklerin dahil edildiği karşılaştırma hariç (agreement düzeyi; 1,000) Abbott ARCHITECT -Roche Cobas Elecsys ve Beckman Access-Roche Cobas Elecsys arasında yapılan bu konsantrasyon düzeyindeki tüm karşılaştırmalarda uyum orta-iyi düzeyde bulunmuştur (0,667-0,796). Bununla beraber bu konsantrasyon düzeyinde Siemens IMMULITE'ın dahil olduğu tüm karşılaştırmalardaki uyum zayıf düzeyde kalmıştır (0,167 – 0,347) (Tablo 9).

1-10 ng/mL konsantrasyon seviyesindeki agreement düzeylerine göre; Abbott ARCHITECT -Beckman Access, Abbott ARCHITECT -Roche Cobas Elecsys ve Beckman Access-Roche Cobas Elecsys metotları arasındaki TgAb (-) grup, TgAb (+) grup ve tüm örneklerin dahil edildiği grup karşılaştırmalarının uyumları çok iyi düzeydedir ($>0,80$).

Ancak bu konsantrasyon düzeyindeki Siemens IMMULITE-Roche Cobas Elecsys arasında yapılan TgAb (-) örneklerin dahil edildiği karşılaştırma hariç (agreement düzeyi; 0,938) Siemens IMMULITE'ın girdiği diğer karşılaştırmalardaki metotlar arası uyum zayıf-orta düzeyde kalmıştır (0,097-0,783) (Tablo 9)

>10 ng/mL konsantrasyon seviyesindeki agreement düzeylerine göre; Abbott ARCHITECT -Beckman Access arasında yapılan TgAb (-) örneklerin karşılaştırıldığı grup hariç (agreement düzeyi; 0,972) diğer tüm karşılaştırmalardaki uyumun tam (agreement düzeyleri; 1,000) olduğu görülmektedir (Tablo 9).



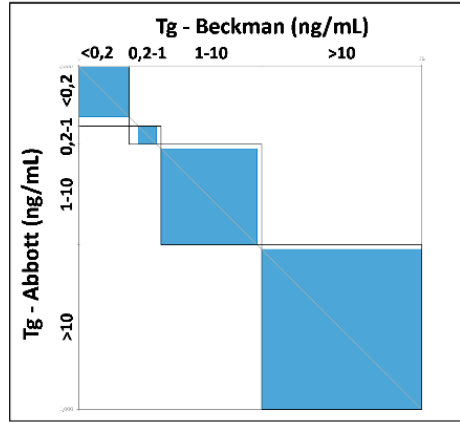
Grafik 32. TgAb (-) grup, TgAb (+) grup ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa analizi grafiği

Tablo 9. Weighted Kappa analizi bulguları

Compared Methods (Tg)		TgAb (-) Samples	TgAb (+) Samples	All Samples
Agreement between Abbott-Beckman	at <0,2 ng/mL	0,846	0,859	0,813
	at 0,2-1 ng/mL	1,000	0,940	0,926
	at 1-10 ng/mL	0,955	0,935	0,925
	at >10 ng/mL	0,972	1,000	0,978
Weighted Kappa (k)		0,977	0,944	0,957
Agreement between Abbott-Immulate	at <0,2 ng/mL	0,923	0,829	0,865
	at 0,2-1 ng/mL	0,250	0,320	0,278
	at 1-10 ng/mL	0,773	0,138	0,412
	at >10 ng/mL	1,000	1,000	1,000
Weighted Kappa (k)		0,924	0,653	0,835
Agreement between Abbott-Roche	at <0,2 ng/mL	0,846	0,857	0,756
	at 0,2-1 ng/mL	1,000	0,780	0,796
	at 1-10 ng/mL	1,000	0,967	0,980
	at >10 ng/mL	1,000	1,000	1,000
Weighted Kappa (k)		0,988	0,911	0,941
Agreement between Beckman-Immulate	at <0,2 ng/mL	0,909	0,864	0,918
	at 0,2-1 ng/mL	0,222	0,295	0,270
	at 1-10 ng/mL	0,727	0,097	0,358
	at >10 ng/mL	1,000	1,000	1,000
Weighted Kappa (k)		0,899	0,620	0,807
Agreement between Beckman-Roche	at <0,2 ng/mL	1,000	0,955	0,878
	at 0,2-1 ng/mL	0,667	0,774	0,760
	at 1-10 ng/mL	0,950	0,968	0,922
	at >10 ng/mL	1,000	1,000	1,000
Weighted Kappa (k)		0,976	0,937	0,944
Agreement between Immulate-Roche	at <0,2 ng/mL	0,588	0,533	0,484
	at 0,2-1 ng/mL	0,167	0,340	0,347
	at 1-10 ng/mL	0,938	0,600	0,783
	at >10 ng/mL	1,000	1,000	1,000
Weighted Kappa (k)		0,884	0,562	0,755

4.2.2.1. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg

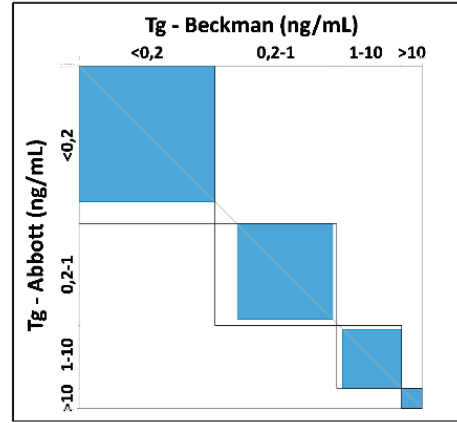
TgAb (-) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,846	0,578 to 0,957
0,2-1	1,000	0,510 to 1,000
1-10	0,955	0,782 to 0,992
>10	0,972	0,858 to 0,995

Weighted Kappa | **0,977**

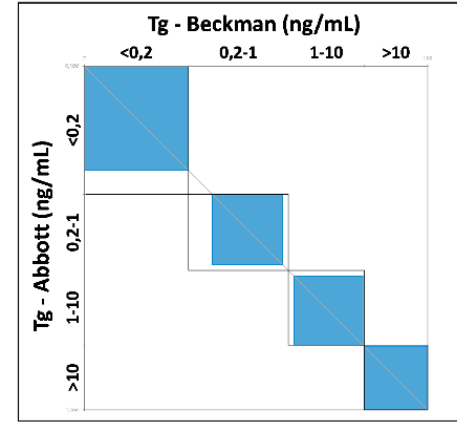
TgAb (+) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,859	0,765 to 0,919
0,2-1	0,940	0,838 to 0,979
1-10	0,935	0,793 to 0,982
>10	1,000	0,722 to 1,000

Weighted Kappa | **0,944**

All Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,813	0,721 to 0,880
0,2-1	0,926	0,824 to 0,971
1-10	0,925	0,821 to 0,970
>10	0,978	0,887 to 0,996

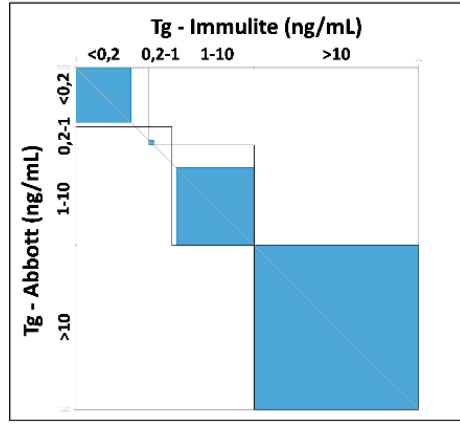
Weighted Kappa | **0,957**

Grafik 33. Abbott ARCHITECT – Beckman Access Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği

Abbott ARCHITECT ile Beckman Access Tg kitleri arasında TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda yapılan Weighted Kappa analizi sonuçlarına göre; her iki metodun bütün kategorilerde (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL ve >10 ng/mL) benzer düzeyde karar verebildiği görülmüştür (Agreement > 0,80). TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği grupların weighted κ katsayıları sırası ile 0,977, 0,944 ve 0,957 gelmiştir. Bu κ düzeylerine bakarak her iki Tg metodunun birbiri ile uyumunun çok yüksek düzeyde olduğu sonucu çıkarılabilir ($\kappa > 0,80$) (Grafik 33)

4.2.2.2. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg

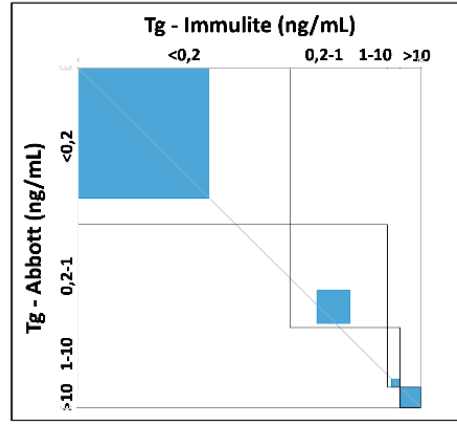
TgAb (-) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,923	0,667 to 0,986
0,2-1	0,250	0,046 to 0,699
1-10	0,773	0,566 to 0,899
>10	1,000	0,904 to 1,000

Weighted Kappa | **0,924**

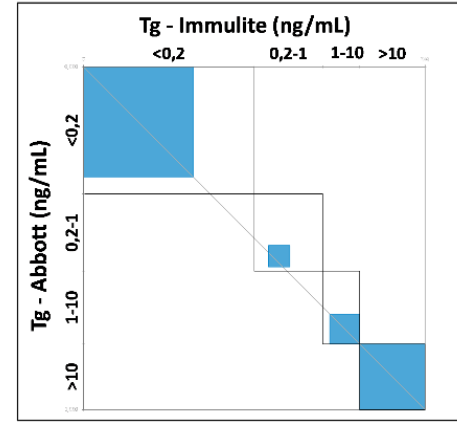
TgAb (+) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,829	0,729 to 0,897
0,2-1	0,320	0,208 to 0,458
1-10	0,138	0,055 to 0,306
>10	1,000	0,722 to 1,000

Weighted Kappa | **0,653**

All Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,865	0,779 to 0,921
0,2-1	0,278	0,176 to 0,409
1-10	0,412	0,288 to 0,548
>10	1,000	0,923 to 1,000

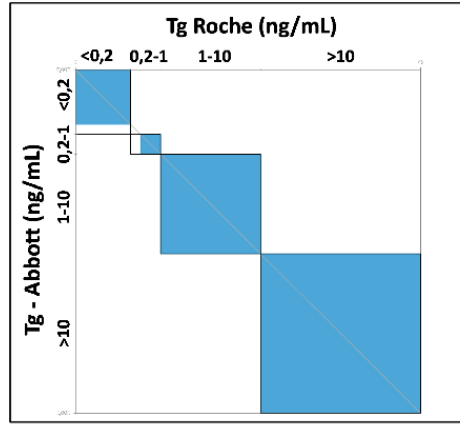
Weighted Kappa | **0,835**

Grafik 34. Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği

Abbott ARCHITECT ile Siemens IMMULITE Tg kitleri arasında TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda yapılan Weighted Kappa analizi sonuçlarına göre; her iki metodun $<0,2$ ng/mL ve >10 ng/mL konsantrasyon düzeylerinde benzer düzeyde karar verebildiği görülmüştür (Agreement $> 0,865$). Buna rağmen TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda $0,2-1$ ng/mL konsantrasyon düzeyindeki agreement seviyeleri sırasıyla $0,250$, $0,320$ ve $0,278$ tir. Bu konsantrasyon seviyesinde bu iki metodun farklı kararlar verdiği görülmektedir (Agreement: $0,21-0,40$). Yine TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda $1-10$ ng/mL düzeyindeki agreement seviyelerinin düşük olduğu dikkat çekmektedir (Sırasıyla; $0,773$, $0,138$, $0,412$). İki yöntemin bu konsantrasyon seviyesinde, TgAb (+) örneklerin dahil edildiği grupta daha belirgin olmak üzere farklı kararlar verdiği görülmektedir. TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği grupların weighted κ katsayıları sırası ile $0,924$, $0,653$ ve $0,835$ gelmiştir. Bu κ düzeylerine bakarak her iki Tg metodunun birbiri ile uyumunun TgAb (-) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda çok yüksek düzeyde ($\kappa > 0,80$), TgAb (+) örnek grubunda ise iyi düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır (κ : $0,61-0,80$) (Grafik 34).

4.2.2.3. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg

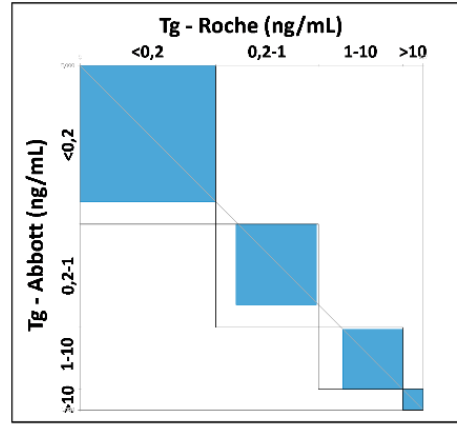
TgAb (-) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,846	0,578 to 0,957
0,2-1	1,000	0,510 to 1,000
1-10	1,000	0,839 to 1,000
>10	1,000	0,893 to 1,000

Weighted Kappa | **0,988**

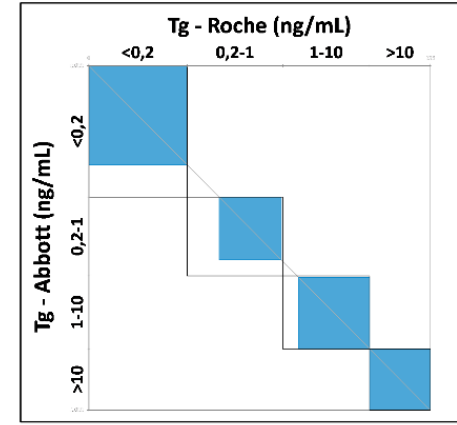
TgAb (+) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,857	0,762 to 0,918
0,2-1	0,780	0,648 to 0,872
1-10	0,967	0,833 to 0,994
>10	1,000	0,722 to 1,000

Weighted Kappa | **0,911**

All Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,756	0,658 to 0,833
0,2-1	0,796	0,671 to 0,882
1-10	0,980	0,895 to 0,996
>10	1,000	0,916 to 1,000

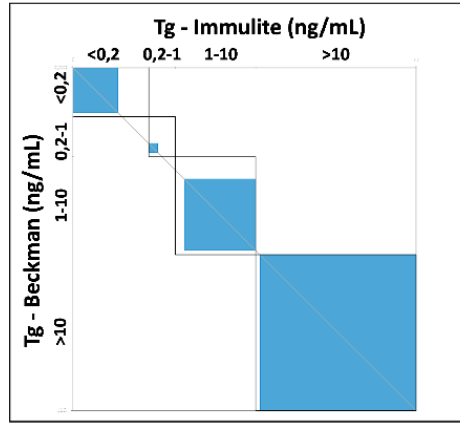
Weighted Kappa | **0,941**

Grafik 35. Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys Tg kitleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği

Abbott ARCHITECT ile Roche Cobas Elecsys Tg kitleri arasında TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda yapılan Weighted Kappa analizi sonuçlarına göre; her iki metodun <0,2 ng/mL, 1-10 ng/mL ve >10 ng/mL konsantrasyon düzeylerinde benzer düzeyde karar verebildiği görülmüştür (Agreement > 0,756). Bununla birlikte 0,2-1 ng/mL konsantrasyon düzeyinde TgAb (-) grup hariç (Agreement=1,000), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda agreement seviyelerinde göreceli düşüklük dikkat çekmektedir (Sırasıyla; 0,780 ve 0,796). TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği grupların weighted κ katsayıları sırası ile 0,988, 0,911 ve 0,941 gelmiştir. Bu κ düzeylerine bakarak her iki Tg metodunun birbiri ile uyumunun çok yüksek düzeyde olduğu sonucu çıkarılmıştır ($\kappa > 0,80$) (Grafik 35).

4.2.2.4. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg

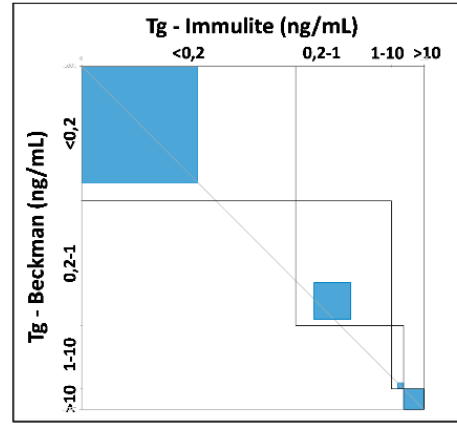
TgAb (-) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,909	0,623 to 0,984
0,2-1	0,222	0,063 to 0,547
1-10	0,727	0,518 to 0,868
>10	1,000	0,901 to 1,000

Weighted Kappa | **0,899**

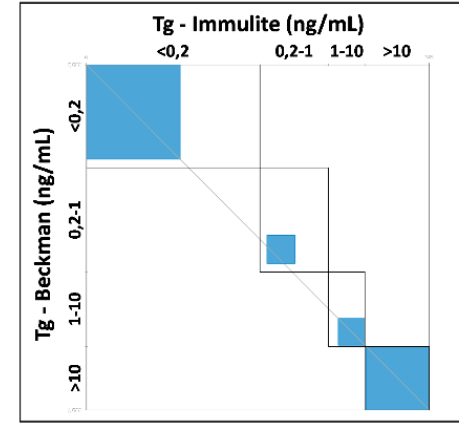
TgAb (+) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,864	0,761 to 0,927
0,2-1	0,295	0,196 to 0,419
1-10	0,097	0,033 to 0,249
>10	1,000	0,722 to 1,000

Weighted Kappa | **0,620**

All Samples



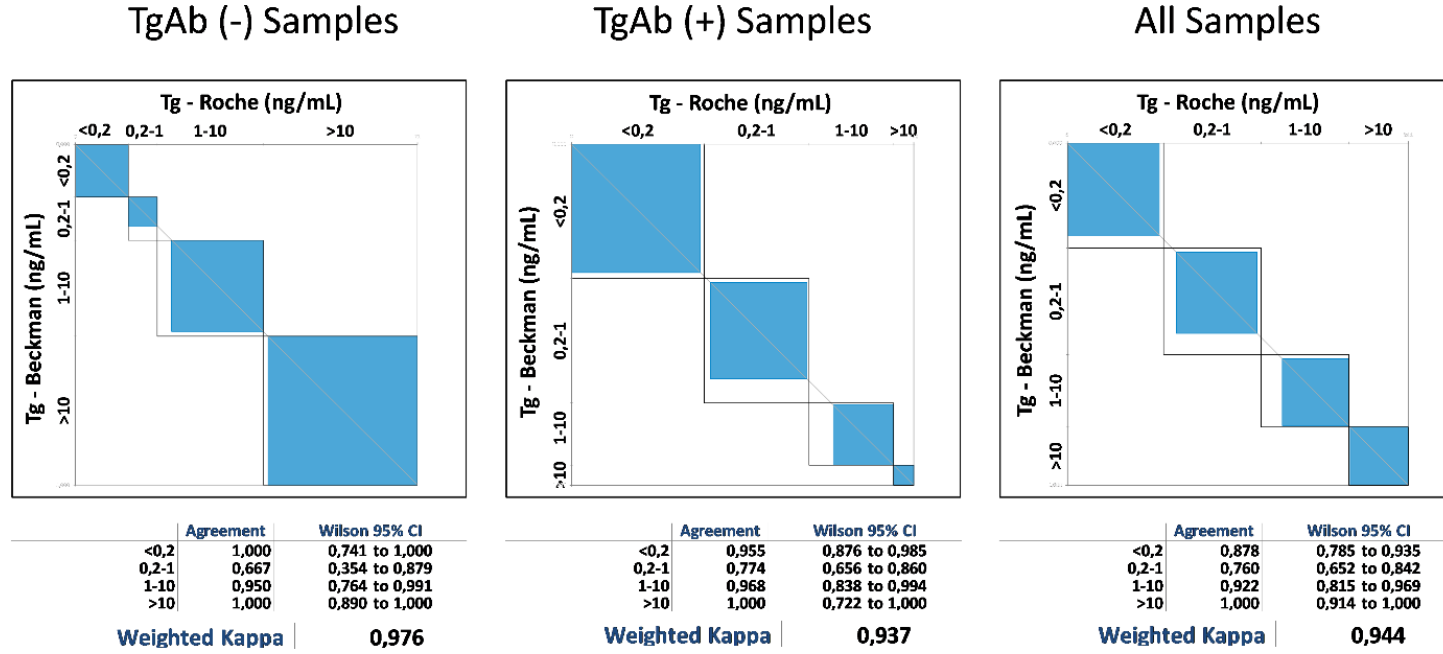
	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,918	0,832 to 0,962
0,2-1	0,270	0,182 to 0,381
1-10	0,358	0,243 to 0,493
>10	1,000	0,921 to 1,000

Weighted Kappa | **0,807**

Grafik 36. Beckman Access – Siemens IMMULITE Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve Tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği

Beckman Access ile Siemens IMMULITE Tg kitleri arasında TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda yapılan Weighted Kappa analizi sonuçlarına göre; her iki metodun $<0,2$ ng/mL ve >10 ng/mL konsantrasyon düzeylerinde benzer düzeyde karar verebildiği görülmüştür (Agreement $> 0,864$). Buna rağmen TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda $0,2-1$ ng/mL konsantrasyon düzeyindeki agreement seviyeleri sırasıyla $0,222$, $0,295$ ve $0,270$ ' tir. İki metodun bu konsantrasyon seviyesinde tüm gruplarda farklı kararlar verdiği görülmektedir (Agreement $<0,295$). Yine TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda $1-10$ ng/mL konsantrasyon düzeyindeki agreement seviyelerinin düşüklüğü dikkat çekmektedir (Sırasıyla; $0,727$, $0,097$, $0,358$). İki yöntemin bu konsantrasyon seviyesinde, TgAb (+) örneklerin dahil edildiği grupta daha belirgin olmak üzere farklı kararlar verdiği görülmektedir. TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği grupların weighted κ katsayıları sırası ile $0,899$, $0,620$, $0,807$ gelmiştir. Bu κ düzeylerine bakarak her iki Tg metodunun birbiri ile uyumunun TgAb (-) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda çok yüksek düzeyde ($\kappa > 0,80$), TgAb (+) örnek grubunda ise iyi düzeyde olduğu sonucu çıkarılabilir (κ : $0,61-0,80$) (Grafik 36).

4.2.2.5. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg

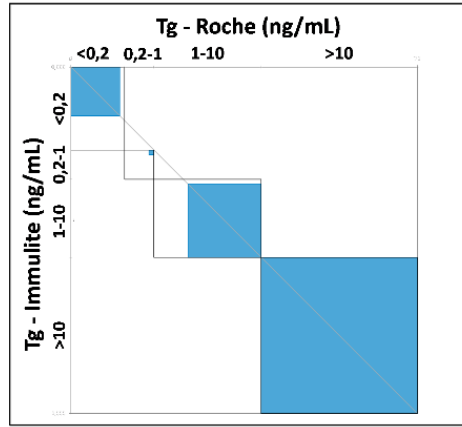


Grafik 37. Beckman Access – Roche Cobas Elecsys Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği

Beckman Access ile Roche Cobas Elecsys Tg kitleri arasında TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda yapılan Weighted Kappa analizi sonuçlarına göre; her iki metodun <0,2 ng/mL, 1-10 ng/mL ve >10 ng/mL konsantrasyon düzeylerinde benzer düzeyde karar verebildiği görülmüştür (Agreement > 0,878). Bununla birlikte 0,2-1 ng/mL konsantrasyon düzeyinde TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda agreement seviyelerindeki göreceli düşüklük dikkat çekmektedir (Sırasıyla; 0,667, 0,774 ve 0,760). TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği grupların weighted κ katsayıları sırası ile 0,976, 0,937 ve 0,944 gelmiştir. Bu κ düzeylerine bakarak her iki Tg metodunun birbiri ile uyumunun çok yüksek düzeyde olduğu sonucu çıkarılabilir ($\kappa > 0,80$) (Grafik 37).

4.2.2.6. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg

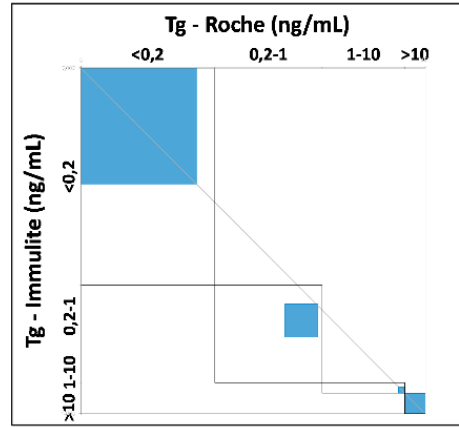
TgAb (-) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,588	0,360 to 0,784
0,2-1	0,167	0,030 to 0,564
1-10	0,938	0,717 to 0,989
>10	1,000	0,893 to 1,000

Weighted Kappa | **0,884**

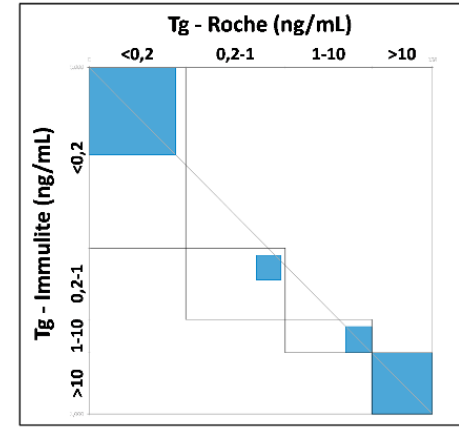
TgAb (+) Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,533	0,438 to 0,626
0,2-1	0,340	0,222 to 0,483
1-10	0,600	0,231 to 0,882
>10	1,000	0,722 to 1,000

Weighted Kappa | **0,562**

All Samples



	Agreement	Wilson 95% CI
<0,2	0,484	0,398 to 0,571
0,2-1	0,347	0,229 to 0,487
1-10	0,783	0,581 to 0,903
>10	1,000	0,916 to 1,000

Weighted Kappa | **0,755**

Grafik 38. Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys Tg ölçümleri arasındaki uyumun gösterildiği TgAb (-), TgAb (+) ve tüm örneklerin dahil edildiği gruplarda, kategorize edilmiş Tg sonuçları (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL, >10 ng/mL) ile yapılan Weighted Kappa Analizi grafiği

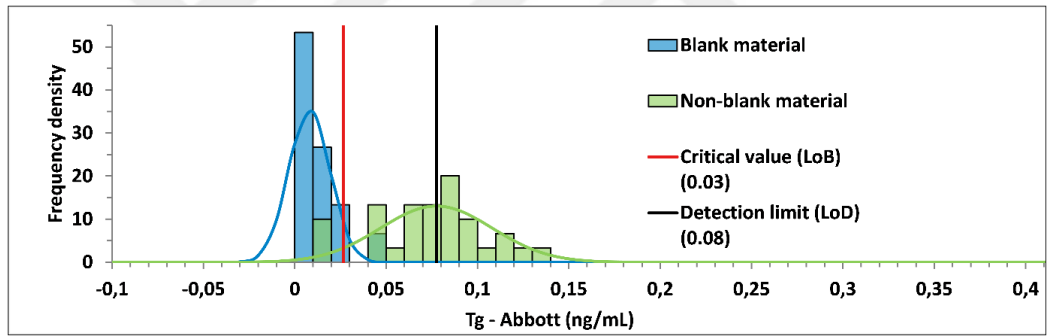
Siemens IMMULITE ile Roche Cobas Elecsys Tg kitleri arasında TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda yapılan Weighted Kappa analizi sonuçlarına göre; her iki metodun <0,2 ng/mL konsantrasyon düzeyindeki agreement seviyelerine bakarak (Sırasıyla; 0,588, 0,533 ve 0,484) yaklaşık %50 oranında benzer karar verebildikleri söylenebilir. Yine TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda 0,2-1 ng/mL konsantrasyon düzeyindeki agreement seviyelerinin (Sırasıyla; 0,167, 0,340 ve 0,347), <0,2 ng/mL grubuna göre (Sırasıyla; 0,588, 0,533 ve 0,484) daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. İki yöntemin bu konsantrasyon seviyesinde farklı kararlar verdiği görülmektedir. Bununla birlikte 1-10 ng/mL konsantrasyon düzeyindeki agreement seviyelerinin TgAb (-) grupta 0,938 yani oldukça yüksek; TgAb (+) grupta 0,600 ve bütün örneklerin dahil edildiği grupta ise 0,783 olduğu görülmektedir. >10 ng/mL konsantrasyon düzeyindeki agreement seviyeleri ise TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği gruplarda 1,000 gelmiştir. Buradan bu konsantrasyon seviyesinde iki metodun birbiri ile %100 benzer karar verebildiği sonucuna varılabilir. TgAb (-), TgAb (+) ve bütün örneklerin dahil edildiği grupların weighted κ katsayıları sırası ile 0,884, 0,562, 0,755 gelmiştir. Bu κ düzeylerine bakarak her iki Tg metodunun birbiri ile uyumunun TgAb (-) örnek grubunda çok yüksek düzeyde ($\kappa > 0,80$), TgAb (+) örnek grubunda orta düzeyde (κ : 0,41-0,60) ve bütün örneklerin dahil edildiği grupta iyi düzeyde olduğu sonucu çıkarılabilir (κ : 0,61-0,80) (Grafik 38).

4.3. LoB ve LoD Çalışması Bulguları

Dört Tg-IMA platformunda yapılan LoB ve LoD ölçüm limitlerinin hesaplanması çalışmasının sonuçları grafikler halinde gösterilmiştir.

4.3.1. Abbott ARCHITECT Tg

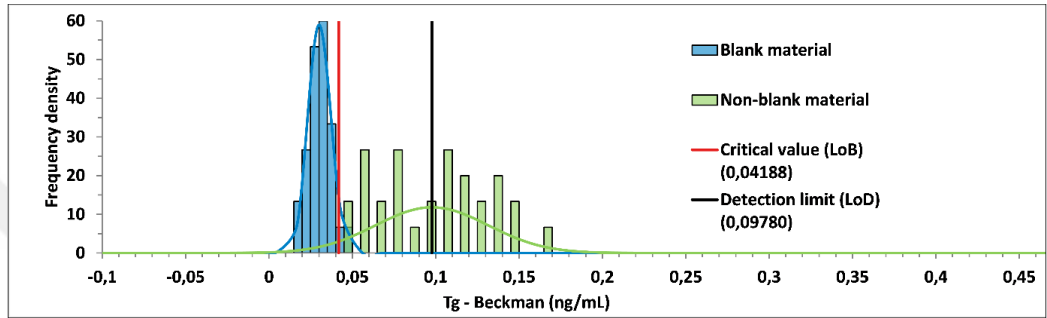
Abbott ARCHITECT Tg metodunun LoB limiti 0,03 ng/mL; LoD limiti 0,08 ng/mL olarak hesaplanmıştır.



Grafik 39. Abbott ARCHITECT Tg kitinin yeniden hesaplanan LoB ve LoD düzeyleri

4.3.2. Beckman Access Tg

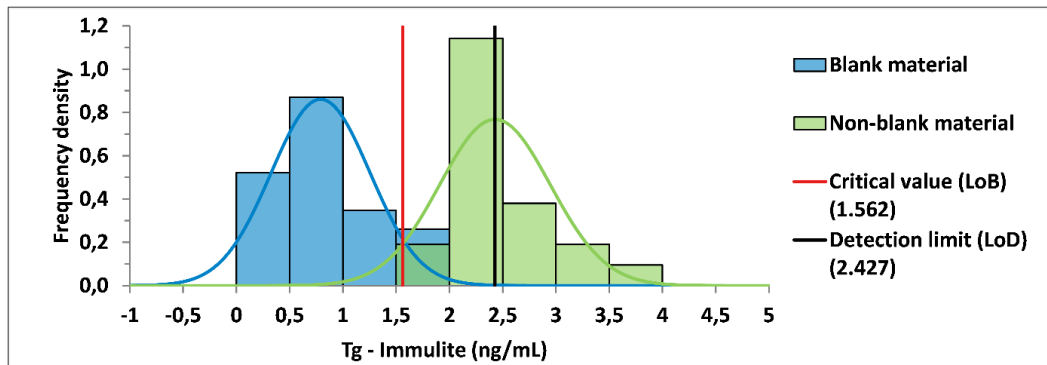
Beckman Access Tg metodunun LoB limiti 0,042 ng/mL; LoD limiti 0,098 ng/mL olarak hesaplanmıştır.



Grafik 40. Beckman Access Tg kitinin yeniden hesaplanan LoB ve LoD düzeyleri

4.3.3. Siemens IMMULITE Tg

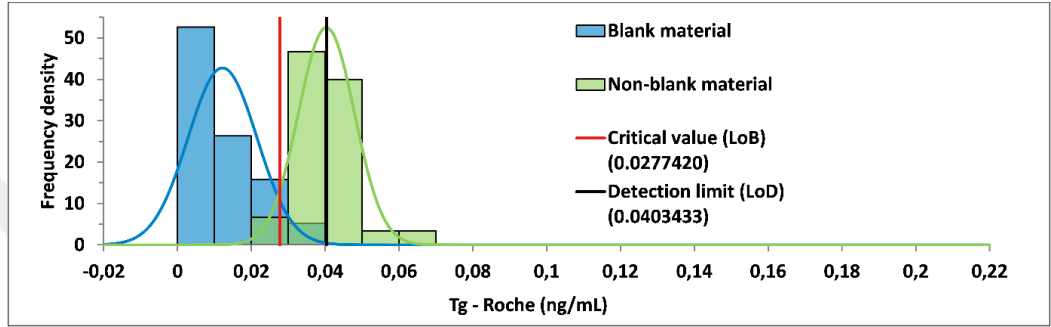
Siemens IMMULITE Tg metodunun LoB limiti 1,56 ng/mL; LoD limiti 2,43 ng/mL olarak hesaplanmıştır.



Grafik 41. Siemens IMMULITE Tg kitinin yeniden hesaplanan LoB ve LoD düzeyleri

4.3.4. Roche Cobas Elecsys Tg

Bu çalışmada Roche Cobas Elecsys Tg metodunun LoB limiti 0,03 ng/mL; LoD limiti 0,04 ng/mL olarak hesaplanmıştır.



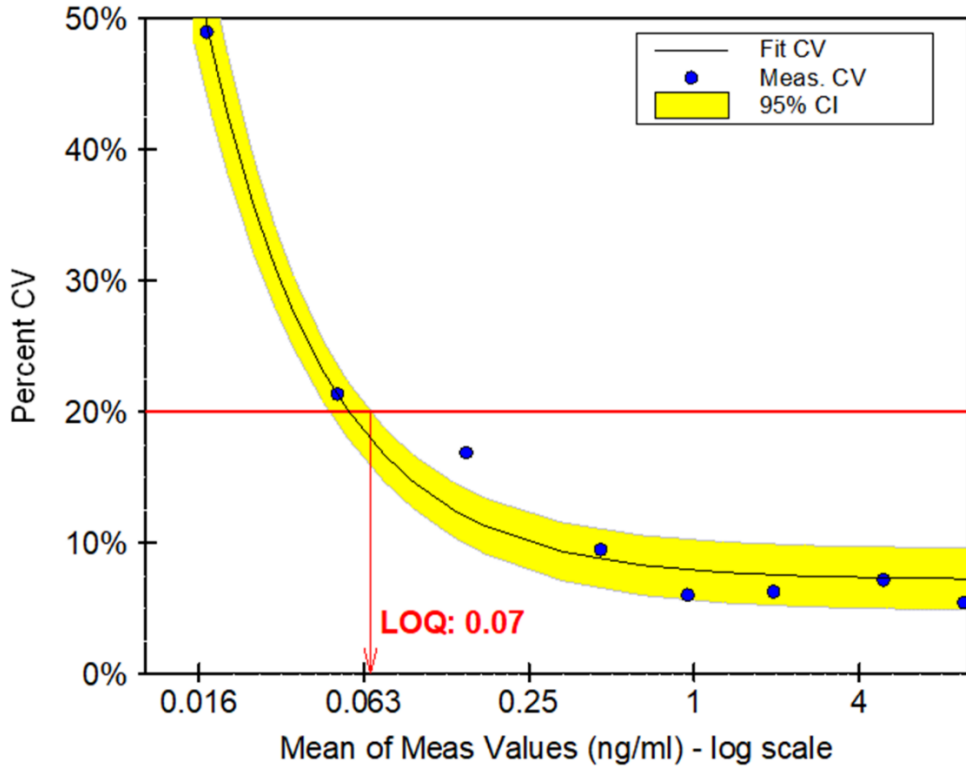
Grafik 42. Roche Cobas Elecsys Tg kitinin yeniden hesaplanan LoB ve LoD düzeyleri

4.4. LoQ Çalışması Bulguları

Dört Tg-IMA platformunda gerçekleştirilen LoQ çalışmasının sonuçları grafikler halinde gösterilmiştir.

4.4.1. Abbott ARCHITECT Tg

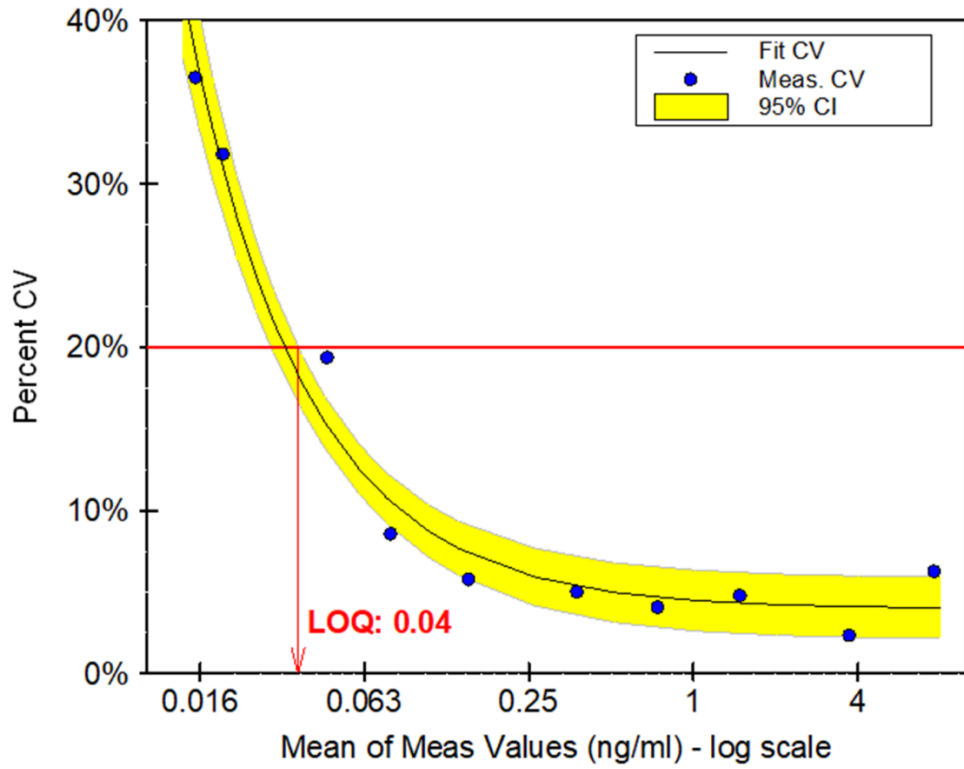
Bu çalışmada Abbott ARCHITECT Tg metodunun LoQ değeri 0,07 ng/mL olarak hesaplanmıştır.



Grafik 43. Abbott ARCHITECT Tg kitinin yeniden hesaplanan LoQ düzeyi

4.4.2. Beckman Access Tg

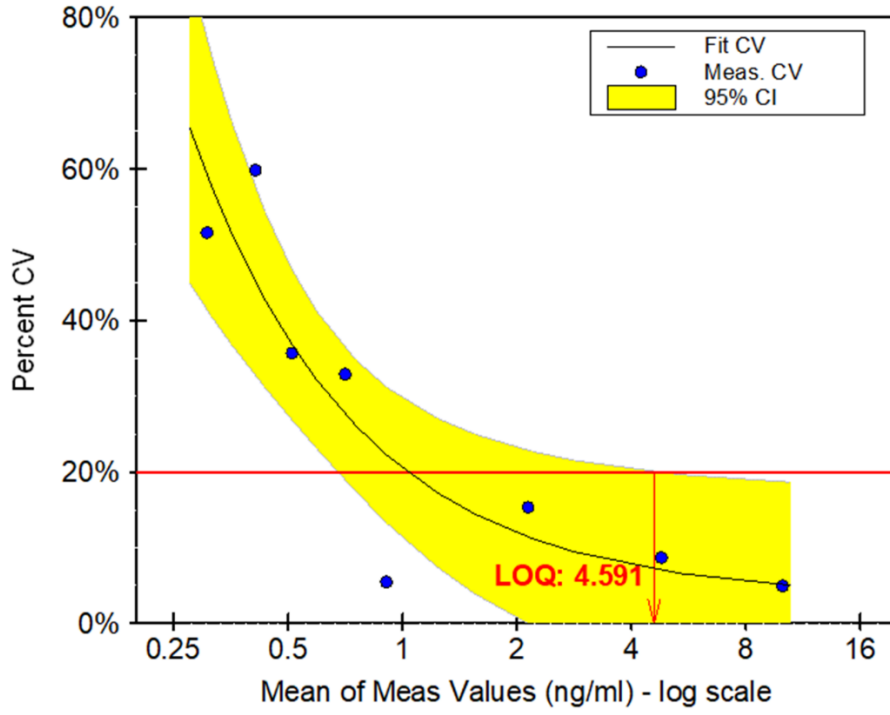
Bu çalışmada Beckman Access Tg metodunun LoQ değeri 0,04 ng/mL olarak hesaplanmıştır.



Grafik 44. Beckman Access Tg kitinin yeniden hesaplanan LoQ düzeyi

4.4.3. Siemens IMMULITE Tg

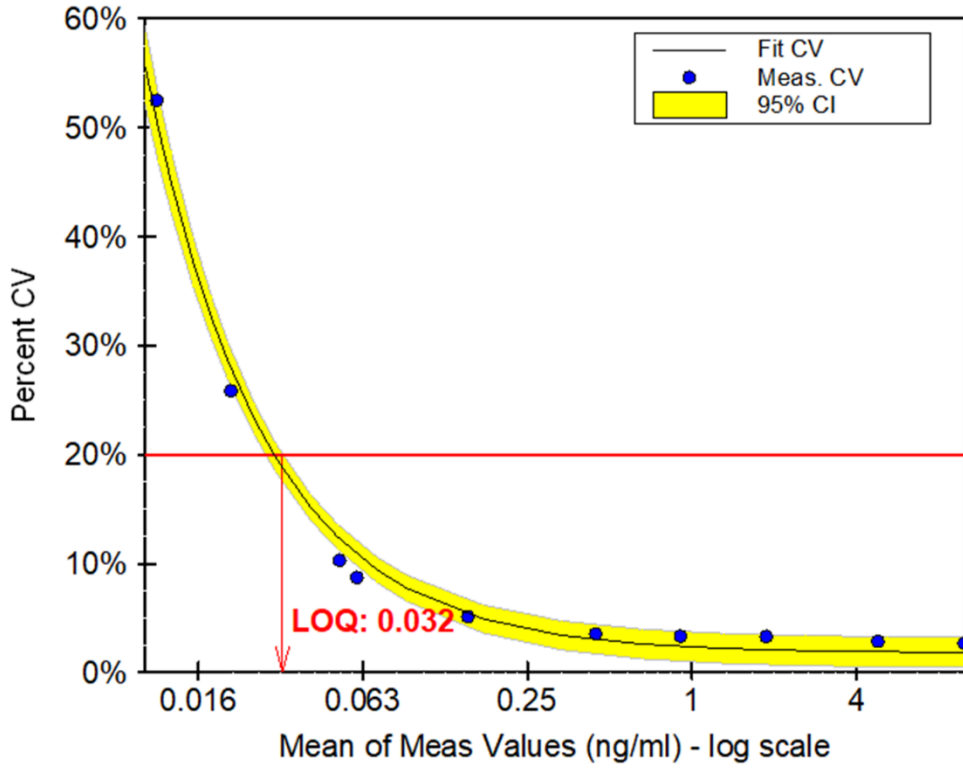
Bu çalışmada Siemens IMMULITE Tg metodunun LoQ değeri 4,59 ng/mL olarak hesaplanmıştır.



Grafik 45. Siemens IMMULITE Tg kitinin yeniden hesaplanan LoQ düzeyi

4.4.4. Roche Cobas Elecsys Tg

Bu çalışmada Roche Cobas Elecsys Tg metodunun LoQ değeri 0,032 ng/mL olarak hesaplanmıştır.



Grafik 46. Roche Cobas Elecsys Tg kitinin yeniden hesaplanan LoQ düzeyi

Tablo 10. Alt Ölçüm Limitleri; Üretici firma iddiaları ve çalışmamızdan elde edilen sonuçlar

	Abbott ARCHITECT Tg (ng/mL)		Beckman Access Tg (ng/mL)		Roche Elecsys Tg (ng/mL)		Siemens IMMULITEg (ng/mL)	
	Üretici İddiası	Bizim Sonuç	Üretici İddiası	Bizim Sonuç	Üretici İddiası	Bizim Sonuç	Üretici İddiası	Bizim Sonuç
LoB	0,05	0,03	-	0,042	0,02	0,028	-	1,56
LoD	0,09	0,08	0,1	0,098	0,04	0,04	0,2	2,43
LoQ	0,14	0,07	-	0,04	0,1	0,032	0,9	4,51

Tablo 11. BioRad Unity Worldwide Raporu (Immunoassay Plus Level 1-Lot 40410)

	Mon	Cum
Abbott ARCHITECT/Alinity (c, i, ci models)		
Mean (ng/mL)	8,64	7,87
SD	0,315	0,832
CV	3,6	10,6
Points	3	9
Lab	1	1
Beckman Coulter UniCel DxI Series		
Mean (ng/mL)	8,31	8,43
SD	0,838	0,509
CV	10,1	6
Points	10	122
Lab	2	5
Siemens IMMULITE 2000/2500/XPi		
Mean (ng/mL)	3,17	3,11
SD	0,538	0,517
CV	17	16,6
Points	70	316
Lab	4	7
Roche Cobas 6000/8000/c 311		
Mean (ng/mL)	8,76	8,65
SD	0,569	0,632
CV	6,5	7,3
Points	236	1083
Lab	21	27

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada DTK'nın takibinde kullanılan Tg testinin laboratuvarlarda sıkça tercih edilen dört IMA ölçümü (Abbott ARCHITECT Tg, Beckman Access Tg, Siemens IMMULITE Tg ve Roche Cobas Elecsys Tg); presizyon, metot karşılaştırma ve alt ölçüm limitlerinin yeniden hesaplanması kapsamında değerlendirilmiştir. Çalışmamızın, 4 farklı Tg-IMA ölçüm yönteminin tekrarlanabilirlik, metot karşılaştırma ve LoB-LoD-LoQ limitlerinin bir arada değerlendirildiği ilk ve tek çalışma olarak literatüre değer katacağını düşünmekteyiz.

5.1. Presizyon

CLSI EP05-A2 kılavuzu çerçevesinde yapılan presizyon çalışmasına göre Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg ölçümlerinin %CV değerleri Westgard'ın desirable imprecision hedefi olan %7'nin altında kaldığı için yöntemlerin presizyon performansları yeterli bulunmuştur.

2022 yılında Evans ve arkadaşları [71] çalışmamıza benzer şekilde Abbott ARCHITECT Tg kiti ile 3 farklı Abbott ARCHITECT i2000SR cihazı üzerinde presizyon değerlendirmesi yapmışlardır. Bu çalışmanın 7,5 ng/mL civarındaki Tg düzeyi için within run %CV değerleri, 3 cihaz için, 1,68/1,75/2,54 olarak verilmiştir. Bizim yaptığımız presizyon çalışmasında kullandığımız materyalle (8,34 ng/mL) benzer konsantrasyon düzeyinde olan bu çalışmanın %CV sonuçları

bizim elde ettiğimiz %CV sonuçlarına (within run %CV= 5,4) göre daha iyi görünmekle birlikte bizim çalışmamızın total CV değerinin %95 güven aralığı (total %CV: 7,3, 6,1-9,2; %95 CI) Westgard'ın desirable imprecision hedefi olan %7' yi kapsamaktadır. Çalışmalar arası bu farklılığın sebeplerinden biri olarak kullanılan materyaller gösterilebilir. Evans'ın çalışmasında Abbott ARCHITECT Tg kitinin kendi İKK materyali kullanılmışken bizim çalışmamızda *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 materyali kullanılmıştır. Ek olarak çalışmamızda kullandığımız kontrol materyalinin *BIORAD* Unity Worldwide Report'ta belirtilen (Abbott ARCHITECT için) CV değerinin (%10,6) bizim çalışmamızdan elde edilen total CV (%7,3) değerine göre yüksek olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 11). Aynı zamanda bu farklılığı açıklayabilecek diğer bir neden olarak Evans ve arkadaşlarının presizyon çalışmasını EP05'in 5 günlük protokolüne göre yaptığı, bizim ise 20 günlük protokole göre yaptığımız söylenebilir. Daha uzun periyotta çalışılmış bir presizyon çalışmasından elde edilen CV değerlerinin görece daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir. Evans'ın çalışmasında belirtilmese de çalışmalar arası CV değerlerinde gözlenen bu farklılığın diğer sebepleri olarak kullanılan kalibratör ve kit lotlarındaki farklılar sayılabilir.

2016 yılında Cho YY ve arkadaşları [72] yaptıkları çalışmanın bir parçasında Beckman Access Tg'nin presizyon performansını bizim gibi EP05-A2'nin 20 günlük protokolünü referans olarak değerlendirmişlerdir. Çalışmalarda kullanılan materyal (Cho ve arkadaşlarının çalışmasında Beckman Access İKK materyali; bizim çalışmamızda *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control

Level 1 materyali) ve Tg düzeyi farklılıkları (Cho ve arkadaşlarının çalışmasında 31,7 ng/mL; bizim çalışmamızda 9,59 ng/mL) olsa da elde edilen total %CV değerleri benzeşmektedir (Cho ve arkadaşlarının çalışmasında %4,4; bizim çalışmamızda %3,5). Ek olarak *BIORAD* Unity Woldwide Report'ta paylaşılan Beckman UniCell DXI serisinden Tg için elde edilen %CV değeri 6 olarak verilmiştir (Tablo 11). Bu farklılığın muhtemel sebebi bizim çalışmamızda kullandığımız Beckman analizörünün UniCell DXI serisi değil Access 2 serisi olması olabilir.

2014 yılında Roger ve arkadaşları [73] farklı düzeylerde serum havuzları kullanarak Beckman Access Tg ile validasyon çalışması yapmışlardır. Bizim presizyon çalışmamızın konsantrasyon değerine (9,59 ng/mL) en yakın konsantrasyonda (2,78 ng/mL) between run %CV değerini 5,4 olarak elde etmişlerdir. Çalışmamızın between run %CV değerine (2,1) göre daha yüksek bir CV değeri bulmalarının sebeplerinden birisi bizim çalışmamıza (8,43 ng/mL) göre daha düşük konsantrasyon düzeylerinde (2,78 ng/mL) presizyon değerlendirmesi yapmış olmaları gösterilebilir. Diğer bir sebep olarak ise Roger ve arkadaşlarının kaç güne yayılarak yapıldığı bilgisi olmasa da presizyon çalışmasının ölçüm sayısındaki farklılık olabilir. Bizim çalışmamızda 80 ölçüm (20 gün), Roger ve arkadaşlarının çalışmasında ise 26 ölçüm yapılmıştır.

2010 yılında Spencer ve arkadaşlarının [36] Beckman Access Tg ölçümü ile yaptıkları çalışmada prezizyon değerlendirmesi kısmında 7 ng/mL Tg düzeyinde between run %CV değerini 4,9 olarak; 7,6 ng/mL Tg düzeyinde within run %CV

değerini 3,6 olarak elde etmişlerdir. Çalışmalar arasında CV değerlerinde gözlenen farklılığın olası sebebi olarak (Bizim CV değerlerimiz; within run; %2,1 iken total %3,5); çalışma periotları arasındaki farklılık gösterilebilir. Spencer ve arkadaşları 14 aylık bir perioddan elde ettiği CV değerlerini paylaşmışken, bizim çalışmamız 20 günlük bir periodun CV değerlerini ifade etmektedir. Daha uzun periyotta çalışılmış bir presizyon çalışmasından elde edilen CV değerlerinin görece daha yüksek olacağı tahmin edilmektedir.

Yine 2016 yılında Rotteveel-de Groot ve arkadaşları [74] Roche Cobas Elecsys Tg metodunun analitik performansını birkaç açıdan ele almışlardır. Yaptıkları presizyon çalışmasında kullandıkları serum havuzlarının Tg düzeyleri 0,08-0,73-2,40 ve 66,5 ng/mL'dir. Bizim çalışmamızda kullandığımız *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 materyalindeki Tg düzeyine (8,83 ng/mL) en yakın değer olan 2,40 ng/mL için total %CV değeri 2,5 olarak verilmiştir. Bu %CV değerinin bizim çalışmamızdaki %CV değerinden (Total %CV= 4,5) daha iyi olmasının olası sebebi yine kullanılan materyal farklılığı olabilir. Serum örnekleriyle (Rotteveel-de Groot ve arkadaşlarının çalışması serum havuzunda) yapılan çalışmalarda matriks etkisi minimum olacağı için daha iyi %CV değerleri elde edilmiş olabilir. Ek olarak çalışmamızda kullandığımız kontrol materyalinin *BIORAD* Unity Woldwide Report'ta belirtilen (Roche Cobas için) CV değerinin (%7,3) bizim çalışmamızdan elde edilen total CV (%4,5) değerine göre yüksek olduğu dikkat çekmektedir (Tablo 11). Aynı zamanda sayılan bu CV değerlerinin hepsi Westgard'ın desirable imprecision hedefi olan %7 CV değerinin altında kalmaktadır.

Yine 2016 yılında Batista ve arkadaşlarının [75] yaptığı bir çalışmada Roche Cobas Elecsys Tg ölçümünün presizyon verileri sunulmuştur. 0,28-77 ng/mL düzeylerindeki üç hasta serumu ve Roche Cobas Elecsys Tg kitinin iki düzey İKK materyali ile yapılmış presizyon çalışmasının total %CV değeri $\leq 5,5$ olarak paylaşılmıştır. Bu çalışmanın CV değerleri ile bizim Roche Cobas Elecsys Tg presizyon çalışmamızın CV değerlerinin (%4,5) benzer olduğu görülmektedir.

2018 yılında Moussalieh ve arkadaşları [76] tarafından yapılan Tg validasyon çalışmasında Roche Cobas Elecsys metodu değerlendirilmiştir. Çalışmanın presizyon değerlendirmesi kitin kendi İKK materyalleri ile yapılmıştır. 0,93 ng/mL ve 26,4 ng/mL düzeyleri için sunulan inter-assay %CV değerleri sırasıyla 3,1 ve 3,5' tir. Bu konsantrasyon düzeyleri bizim presizyon çalışmamızdaki Tg düzeyi (8,83 ng/mL) ile benzer olmasa da bizim çalışmamızın %CV değerlerine (Within run %CV= 2,2; Between day %CV =3,3; Total %CV= 4,5) yakın olduğu görülmektedir. Çalışmalar arasında gözlenen bu küçük varyasyonun sebebi olarak, Moussalieh ve arkadaşlarının presizyon çalışmasının kaç güne yayılarak yapıldığı bilgisi olmasa da yapılan toplam ölçüm sayılarındaki farklılıklar gösterilebilir [Bizim çalışmamızda 80 ölçüm, belirtilen çalışmada 23 ölçüm]. Ek olarak çalışmalarda kullanılan materyallerin farklı oluşu da farklı CV değerlerinin açıklaması olabilir. Diğer taraftan *BIORAD* Unity Woldwide Report'ta paylaşılan (Tablo 11) Roche Cobas serisinden Tg için elde edilen %CV değerinin (%CV= 7,3) bizim çalışmamızdan elde edilen total %CV değerine göre (4,5) daha yüksek oluşu dikkat çekmektedir [70].

Çalışmamızda presizyon değerlendirmesi yaptığımız diğer Tg-IMA metodu ise Siemens IMMULITE Tg'dir. Diğer üç Tg-IMA metodunda olduğu gibi Siemens IMMULITE Tg'nin presizyon çalışmasında da aynı kalite kontrol materyali kullanılmasına rağmen 80 ölçümün ortalamasının diğer metotlara göre daha düşük geldiği dikkat çekmektedir (Abbott ARCHITECT, Beckman Access, Roche Cobas ve Siemens IMMULITE Tg ortalamaları sırasıyla; 8,34 ng/mL, 9,59 ng/mL, 8,83 ng/mL ve 3,13 ng/mL). Aynı zamanda Siemens IMMULITE Tg'nin bu çalışmadan elde edilen total CV değeri (%18,6) beklenen CV hedefinin (Westgard %7) üzerinde kalmıştır. Siemens IMMULITE'in 3,13 ng/mL Tg düzeyindeki CV değerlerini diğer Tg-IMA'ların 8-9 ng/mL civarındaki Tg düzeyindeki CV değerleri ile karşılaştırmak bir sınırlama olsa da Siemens IMMULITE'in %18,6 olan total CV değeri Tg konsantrasyonlarından bağımsız olarak belirtilen Westgard'ın desirable imprecision hedefi %7 CV değerinin yine üzerinde kalmaktadır. Ek olarak LoQ hesabında kullanmak üzere hazırladığımız serum havuzlarından, 10 ng/mL Tg düzeyindeki örneğin, 9 tekrarından Siemens IMMULITE Tg'nin CV değerini % 5,1 (-8,5 to 18,7; %95 CI) olarak elde ettiğimizi belirtmek isteriz (Ek tablo). Bu örnekteki (10 ng/mL Tg konsantrasyonlu serum havuzu) diğer Tg-IMA metotlarından elde edilmiş %CV değerleri için Ek tablo (sayfa 231) incelenebilir. Dört Tg-IMA yönteminde daha commutable (karşılaştırılabilir) olan bir kontrol materyaliyle veya serum havuzuyla bu konsantrasyon değerlerinde yapılabilecek ileri bir tekrarlanabilirlik çalışmasına ihtiyaç vardır.

Literatürde, 2011 yılında Low ve arkadaşlarının [77] yaptığı, Siemens IMMULITE Tg' nin presizyon performansı verilerinin de paylaşıldığı bir çalışmaya ait bildiri özeti yer almaktadır. Bu çalışma, Tg düzeyi 0,14-129,8 ng/mL arasında değişen serum havuzlarında 3 haftalık bir sürede toplam 41 ölçümle yapılmıştır. Elde edilen %CV değerleri 3,1-11,7 olarak verilmiştir. Bizim Siemens IMMULITE Tg presizyon çalışmamızdan elde edilen %CV değerlerine göre bu çalışmada daha iyi %CV'ler elde edilmiş görünmektedir. Bunun sebebi olarak; çalışmanın serum havuzunda yapılarak matriks etkisinden uzaklaşmış olması öne sürülebilir. Bir diğer sebep olarak da presizyon çalışmasını bize göre daha az ölçüm yaparak tamamlamış olmaları verilebilir.

Yine Spencer ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada [36], Siemens IMMULITE Tg ölçümünden elde ettikleri presizyon verilerini; 8 ng/mL Tg düzeyindeki between run %CV değerini 5,7; 7,6 ng/mL Tg düzeyindeki within run %CV değerini 3,6 olarak paylaşmışlardır. Bizim %CV değerlerimize göre (sırasıyla within run ve total %CV; 18,3 ve 18,6) daha düşük imprecizyon bulguları olan bu çalışmada kullanılan kitin üretici firmasının (DPC, Los Angeles, CA, USA) bizim kullandığımız kitin üretici firmasından (Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Glyn Rhonwy Llanberis, Gwynedd, UK) farklı olduğu görülmektedir. Aynı üreticili (DPC, Los Angeles, CA, USA) Siemens IMMULITE Tg kiti ile yapılmış bir LoD-LoQ çalışmasında [78] da benzer şekilde dilüe serum havuzlarından çalışılan presizyon profilinde çok düşük konsantrasyon düzeylerinde dahi düşük CV'lerin elde edildiği farknedilmektedir (2,5 ng/mL düzeyinde %5 CV). Spencer'ın çalışması ile bizim çalışmamızın arasında total CV değerlerinde

gözlenen farklılığın olası sebebi olarak; çalışma periotları arasındaki farklılık gösterilebilir. Belirtilen çalışmada 9 aylık bir perioddan elde edilen CV değerleri paylaşılmışken, bizim çalışmamız 20 günlük bir periodun CV değerlerini ifade etmektedir. Diğer taraftan çalışmamızda kullandığımız *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Level 1 İKK materyalinin *BIORAD* Unity Woldwide Report'ta paylaşılan (Tablo 11) Siemens IMMULITE 2000 serisi CV değeri (%16,6) ile bizim çalışmamızdan elde edilen total %CV değeri benzer gelmiştir [70].

Presizyon çalışmamızın belirli sınırlamaları vardır; bunlardan birincisi tek seviye konsantrasyonda tekrarlanabilirlik çalışmış olmamızdır. Bunun sebebi bütçe desteğindeki yetersizliğin olmasının yanında *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus İKK materyallerinin 3 seviyesinin de benzer konsantrasyon düzeylerine sahip olmasıdır [70]. Ayrıca her analiz platformunda aynı materyalle tekrarlanabilirlik çalışması yapmış olmamıza rağmen Siemens IMMULITE Tg yönteminde elde edilen ortalama değer (3,13 ng/mL), diğer üç Tg-IMA yönteminden elde edilen ortalama değerlerine göre (8,34-9,59 ng/mL) daha düşük tespit edilmiştir. Bu durumda Siemens IMMULITE Tg ölçümünün benzer materyal ile (*BIORAD* benzeri) 8-9 ng/mL Tg konsantrasyonlarında bakılan %CV'lerinin daha düşük olabileceği düşünülebilir. Bu sınırlamanın çözümü olarak, dört Tg-IMA yönteminde daha commutable (karşılaştırılabilir) olan bir kontrol materyaliyle veya serum havuzuyla bu konsantrasyon değerlerinde ileri bir tekrarlanabilirlik çalışması yapılmalıdır.

5.2. Metot Karşılaştırma

CLSI EP09c' nin talimatları doğrultusunda yaptığımız metot karşılaştırması çalışmasında Tg' nin klinik karar sınırları düzeyindeki konsantrasyonlarda, klinik laboratuvarlarda sıklıkla kullanılan dört farklı Tg-IMA metodu değerlendirildi. Bu karşılandırmada TgAb antikorunun varlığı ve yokluğu en önemli etkileyici faktör olmuştur. TgAb'nin Tg-IMA'lar üzerinde yarattığı negatif interferansın [3, 9, 11, 74] büyüklüğünün yaptığımız karşılaştırma çalışmasında nasıl farklılandığını görmek diğer amacımızı oluşturmaktaydı. Aynı zamanda merak ettiğimiz bir diğer soru, Tg'nin klinikte kullanılan karar düzeylerinde (<0,2, 0,2-1, 1-10 ve >10 ng/mL) bu dört Tg-IMA yöntemi benzer kararlar verebiliyor muydu? Bu sayılan temel amaçların dışında ek birçok çarpıcı bulgu elde edildi.

TgAb (-) ve TgAb (+) olarak ayırdığımız Tg verilerimizin metotlar arası karşılandırmalarının Passing-Bablok analizi sonuçlarında ön plana çıkan en önemli nokta metotların birbiri ile korelasyonları genel anlamda çok iyi iken, elde edilen slope değerlerinde büyük farklılıklar olmasıdır. Literatürde metot karşılandırması kapsamında yapılan birçok Tg çalışmasında da slope değişkenliklerini görmekteyiz [72, 74, 79, 80].

TgAb (-) ve TgAb (+) gruplarda, bütün örneklerle ve 10 ng/mL' nin üzerindeki Tg düzeylerindeki örneklerle yaptığımız tüm ikili metot karşılandırmalarında korelasyonların yüksek düzeylerde olduğu görünmektedir ($r > 0,945$). 2017 yılında Cheng ve arkadaşlarının [80] Roche Elecsys-Siemens IMMULITE Tg ve Beckman Access-Siemens IMMULITE Tg metotları arasında

yaptıkları karşılaştırma çalışmasında TgAb (+) serum örneklerinde korelasyonların düşük olduğu görülmektedir (Sırasıyla r ; 0,686 ve 0,671). Bizim çalışmamızda ise düşük korelasyon seviyeleri, 10 ng/mL' nin altındaki Tg düzeylerinde Siemens IMMULITE'ın dahil olduğu karşılaştırmalarda gözlenmiştir ($r=-0,076-0,642$). Tüm konsantrasyon seviyelerindeki örneklerin ve 10 ng/mL' nin üzerindeki örneklerin dahil edildiği Siemens IMMULITE' ın girdiği bütün metot karşılaştırmalarında korelasyonlar hem TgAb (-) hem de TgAb (+) grupta yüksek gelmiştir ($r=0,978-0,994$). Çalışmalar arasında gözlenen bu farklılığının temelinde tercih edilen hasta popülasyonu yer alabilir. Belirtilen çalışmada TgAb (+) grubu otoimmün tiroid hastalıkları olan kişilerden elde edilen serumlar oluşturmaktadır. Postranslasyonel modifikasyona sıkça uğrayan Tg molekülünün farklı şekillerde modifiye olduğu bilinmektedir [49]. Farklı konfigürasyondaki Tg moleküllerinin farklı immünolojik ölçüm metotları tarafından yakalanabilme kabiliyeti değişiklik gösterebilmektedir [3, 74]. Bu da yapılan karşılaştırma çalışmalarında metotlar arasındaki korelasyon düzeylerinde ve slope-intercept değerlerinde değişkenliğe sebep oluyor olabilir.

Daha düşük konsantrasyonlarda yapılan metot karşılaştırmalarında (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL düzeylerinde) yüksek düzeylerin dahil edildiği karşılaştırmalara göre korelasyonlar görece düşmektedir (Tablo 7). Yine de Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg'nin birbirleri arasında yapılan karşılaştırmalarda korelasyon katsayılarının hala 0,900' ün üzerinde yani metotlar arası uyumun çok iyi olduğu dikkat çekmektedir. Bunun aksine bahsedildiği üzere Siemens IMMULITE' ın dahil olduğu karşılaştırmalarda düşük konsantrasyon düzeylerinde korelasyonlar düşmektedir ($r=-0,195-0,642$).

Abbott ARCHITECT (x) ile Beckman Access (y) Tg arasında TgAb (-) grupta yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok ve Bland-Altman analizi bulgularına bakılacak olursa; korelasyonlar tüm Tg düzeylerinde yüksek görünmektedir ($r = 0,901 - 0,988$) (Tablo 7). Bütün Tg düzeylerindeki verilerin dahil edildiği karşılaştırmanın slope (0,686) değerinden yola çıkılarak Beckman Access, Abbott ARCHITECT' e göre yaklaşık olarak %30 daha düşük sonuçlar verdiği yorumu yapılabilir. Tg düzeylerine göre ayrılan gruplardaki slope, % difference ve difference değerlerine bakacak olursak; <1 ng/mL grubu hariç (slope: 1,157, % difference= -110,2, difference =-0,052) diğer düzeylerde (1-10 ng/mL ve >10 ng/mL) Abbott ARCHITECT, Beckman Access' e göre (slope sırasıyla; 0,799 ve 0,650, % difference sırasıyla; 17,44 ve 37,5, difference sırasıyla; 0,515 ve 14,8) daha yüksek Tg sonuçları vermektedir. 1 ng/mL' nin altındaki sonuçlarda gözlenen metotlar arasındaki fark yüzde cinsinden (% difference) büyük görünse de aslında bu farkın (difference) 0,05 civarında yani küçük konsantrasyonlarda olduğu fark edilmektedir. Bu iki Tg metodunun <1 ng/mL düzeyinde yapılan karşılaştırmasının slope değerinin güven aralığına bakılırsa [1,157 (0,933 to 1,86; %95 CI)] 1'i kapsadığı görülmektedir. Yani 1 ng/mL'nin altındaki Tg düzeylerinde Abbott ARCHITECT ile Beckman Access birbiri ile benzer sonuçlar vermekte olduğu sonucuna varılabilir (Tablo 7).

Literatürde klinik karar düzeylerine göre ayrıştırılan Tg seviyelerinde, Abbott ARCHITECT ve Beckman Access arasında Passing-Bablok ve Bland-

Altman analizi bulgularına göre yapılan bir metot karşılaştırması çalışmasına rastlanmamıştır.

Abbott ARCHITECT ve Beckman Access Tg metotlarının, TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan etkilenme büyüklüklerinin karşılaştırması yine Passing-Bablok slope ve Bland-Altman difference ve % difference değerlerine bakarak yorumlanabilir (Table 7).

Abbott ARCHITECT (x) ile Beckman Access (y) arasındaki bütün numunelerin dahil edildiği total karşılaştırmaya bakacak olursak slope değeri TgAb (-) grupta 0,686 (0,671 to 0,701; %95 CI) iken TgAb (+) grupta 0,849 (0,801 to 0,899; %95 CI)' dur (Tablo 7). Slope değerlerine bakarak Abbott ARCHITECT Tg'nin, hem TgAb (-) hem de TgAb (+) grupta Beckman Access Tg' ye göre daha düşük sonuçlar verdiği ancak TgAb (+) grupta bu farkın azaldığı yani Beckman Access'in verdiği Tg sonuçlarının Abbott ARCHITECT'e göre daha yüksek olduğu yorumu yapılabilir. Tersten bakılırsa TgAb (+) grupta Abbott ARCHITECT Tg'nin TgAb antikor pozitifliğinden Beckman Access Tg' ye göre negatif yönde daha çok etkilendiği sonucu çıkarılabilir. Bu karşılaştırmanın Bland-Altman difference ve % difference değerlerine bakarak da aynı sonuca varılabilmektedir (Tablo 7). Tg konsantrasyon düzeylerine göre ayrılmış karşılaştırmalarda (<1 ng/mL, 1-10 ng/mL ve >10 ng/mL) TgAb (-) ve TgAb (+) gruplarındaki slope değerlerinin güven aralıklarının birbiri ile kesiştiği yani belirgin bir farkın olmadığı söylenebilir (Tablo 7). Yine, bu düzeylerde yapılmış karşılaştırmaların Bland-Altman fark analizi sonuçlarına bakılırsa TgAb (-) ve TgAb (+) grupların difference ve % difference

değerlerinin güven aralıklarının birbirleri ile kesiştiği fark edilmektedir (Tablo 7). Yapılan bu analizler sonucunda Tg' nin klinik karar sınırlarına göre ayrıştırılmış sonuçlarında TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferansın benzer olduğu sonucuna varılabilir.

Ayrıca Folded Empirical Cumulative Distribution eğrilerinde, TgAb antikorunun sebep olduğu biasın metotlar arasındaki büyüklüğü görsel olarak gösterilmiştir (Grafik 1).

Literatürde Abbott ARCHITECT Tg ile Beckman Access Tg arasında yapılmış, TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferansın büyüklüklerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Abbott ARCHITECT (x) ile Siemens IMMULITE (y) Tg arasında TgAb (-) grupta yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok bulgularına bakılacak olursa; korelasyonun bütün düzeylerdeki ve >10 ng/mL Tg sonuçlarının dahil edildiği karşılaştırmalarda yüksek olduğu görülmektedir (sırası ile r; 0,990 ve 0,985). Ancak düşük konsantrasyonlarda (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) yapılan karşılaştırmalarda korelasyonların düştüğü göze çarpmaktadır (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL düzeylerindeki r sırasıyla; 0,241 ve 0,363) (Tablo 7). İki metot arasında düşük konsantrasyon seviyelerinde görülen düşük korelasyonun sebebi olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz Siemens IMMULITE Tg'nin LoQ değerinin 4,59 ng/mL oluşunu söyleyebiliriz. Çünkü kantitatif olarak belirlenebilen en düşük analit miktarı olan LoQ, bu değer altındaki konsantrasyonlarda metodun güvenilir kantitasyon yapamayacağına ifadesidir [67]. Bütün düzeylerdeki Tg verilerinin

dahil edildiği karşılaştırmanın slope [1,164 (1,12 to 1,21; %95 CI)] değerinden yola çıkılarak; Abbott ARCHITECT' e göre Siemens IMMULITE nispeten daha yüksek Tg sonuçları vermektedir. Tg düzeylerine göre ayrılmış gruplardaki slope değerlerine bakılacak olursa; <1 ng/mL grubunda slope 0,230 (0,075 to 0,524; %95 CI) olarak bulunmuştur. Bu slope değerine göre Siemens IMMULITE Tg, Abbott ARCHITECT Tg' ye göre yaklaşık %80 daha düşük sonuç verdiğini söylese de korelasyon katsayısındaki düşüklük (r:0,241) iki metot arasında karşılaştırılabilir bir uyumun olmadığını ifade etmektedir (Tablo 7). 1-10 ng/mL grubunda ise slope 1,223 (0,631 to 2,86; %95 CI), intercept -0,7794 (-6,93 to 1,57; %95 CI) olarak bulunmuştur. Bu düzeyde Abbott ARCHITECT ile Siemens IMMULITE' ın birbiri ile benzer Tg sonuçları verdiği düşünülse de yine <1 ng/mL düzeyinde olduğu gibi korelasyon katsayısındaki belirgin düşüklük (r:0,363) iki metodun birbiri ile karşılaştırılabilir olmadığını göstermektedir (Tablo 7). Bu yüzden düşük konsantrasyon seviyelerinde slope, difference ve %difference verileri ile yorum yapmaktan çekinilmiştir. >10 ng/mL grubunda slope değeri 1,194 (1,07 to 1,29)' e göre Abbott ARCHITECT ile Siemens IMMULITE' ın verdiği Tg sonuçları arasında belirgin bir fark olmadığı söylenebilir.

Literatürde klinik karar düzeylerine göre ayrıştırılan Tg seviyelerinde, Abbott ARCHITECT ve Siemens IMMULITE arasında Passing-Bablok ve Bland-Altman analizi bulgularına göre yapılan bir metot karşılaştırması çalışmasına rastlanmamıştır.

Abbott ARCHITECT ve Siemens IMMULITE Tg metotlarının, TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan etkilenme büyüklüklerinin karşılaştırması yine Passing-Bablok slope ve Bland-Altman difference ve % difference değerlerine bakarak yorumlanabilir (Tablo 7).

Abbott ARCHITECT (x) ile Siemens IMMULITE (y) arasındaki bütün numunelerin dahil edildiği total karşılaştırmaya bakacak olursak slope değeri TgAb (-) grupta 1,164 (1,12 to 1,21; %95 CI) iken TgAb (+) grupta 0,460 (0,342 to 0,578; %95 CI)' tır. Slope değerleri üzerinden Siemens IMMULITE Tg' nin Abbott ARCHITECT Tg' ye göre TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan belirgin bir şekilde daha çok etkilendiği sonucu çıkarılabilir. Bu karşılaştırmanın Bland-Altman difference ve % difference değerlerine bakarak da aynı sonuca varılabilmektedir.

<1 ng/mL Tg düzeyindeki Abbott ARCHITECT (x) – Siemens IMMULITE (y) karşılaştırmasında TgAb (-) ve TgAb (+) grupta korelasyonların düşük olduğu fark edilmektedir ($r=0,241-0,190$). TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki slope değerlerine bakıldığında (sırasıyla; 0,230 ve 0,268) yöntemler TgAb(+)' liğinden benzer oranda etkileniyormuş gibi görünseler de korelasyon katsayılarındaki belirgin düşüklük iki metot arasında kıyas yapmayı engellemektedir (Tablo 7).

1-10 ng/mL Tg düzeyindeki Abbott ARCHITECT (x) – Siemens IMMULITE (y) karşılaştırmasında <1 ng/mL düzeyinde olduğu gibi korelasyonların TgAb (-) ve TgAb (+) grupta düşük olduğu fark edilmektedir (sırası ile $r; 0,363$ ve $-0,076$). 1-10 ng/mL düzeyindeki Tg sonuçlarında metotların TgAb antikorunu interferansından etkilenme büyüklüklerinin karşılaştırması için Bland-Altman analizi verilerinden

elde edilen TgAb (-) ve TgAb (+) grupların difference (sırasıyla; -0,127 ve 0,878) ve % difference (sırasıyla; 1,47 ve 61,57) verileri bu düzeydeki Tg sonuçlarında Siemens IMMULITE' ın Abbott ARCHITECT' e göre TgAb' nin neden olduğu negatif interferanstan daha çok etkilendiğini söylese de korelasyon katsayılarındaki belirgin düşüklük <1 ng/mL grubunda olduğu gibi iki metot arasında karşılaştırılabilir bir uyumun olmadığını söylemektedir (Tablo 7). Bu yüzden düşük konsantrasyonlarda (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) slope, difference ve %difference verileri ile yorum yapılmamıştır. Bu seviyelerde (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferansın metotlar arasındaki farkını görmemizi sınırlayan olası sebepler olarak, Siemens IMMULITE Tg' nin LoQ değerinin 4,59 ng/mL olarak hesaplanması ve TgAb (-) grup örneklemi (sırasıyla n: 22 ve 17) ile TgAb (+) grup örneklemi (n: 137 ve 18) arasındaki dağılım farklılığı olduğu söylenebilir.

>10 ng/mL Tg düzeyindeki Abbott ARCHITECT (x) – Siemens IMMULITE (y) karşılaştırmasında TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki slope değerleri sırasıyla 1,194 (1,07 to 1,29; %95 CI) ve 0,738 (0,556 to 0,887; %95 CI)' dir. Buradan 10 ng/mL' nin üzerindeki sonuçlarda Siemens IMMULITE Tg' nin Abbott ARCHITECT Tg' ye göre TgAb antikorunun yarattığı negatif interferanstan daha çok etkilendiği yorumu yapılabilir. Bu sonucu Bland-Altman difference ve % difference verileri de desteklemektedir (Tablo 7).

Ayrıca Folded Empirical Cumulative Distribution eğrilerinde, TgAb antikorunun sebep olduğu biasın metotlar arasındaki büyüklüğü görsel olarak gösterilmiştir (Grafik 1).

Literatürde Abbott ARCHITECT Tg ile Siemens IMMULITE Tg arasında yapılmış, TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferansın büyüklüklerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Abbott ARCHITECT (x) ile Roche Cobas Elecsys (y) Tg arasında TgAb (-) grupta yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok ve Bland-Altman analizi bulgularına bakılacak olursa; korelasyonlar tüm Tg düzeylerinde yüksek olduğu görülmektedir ($r > 0,969$) (Tablo 7). Slope, % difference ve difference değerlerine bakacak olursak; tüm gruplarda (bütün düzeylerdeki Tg' ler, < 1 ng/mL, 1-10 ng/mL, > 10 ng/mL) Roche Cobas Elecsys, Abbott ARCHITECT' e göre daha yüksek (slope sırasıyla; 1,257, 1,299, 1,539, 1,327; % difference sırasıyla; -37,81, -85,53, -23,12, -21,64; difference sırasıyla; -5,63, -0,050, -1,03, -11,5) Tg sonuçları vermektedir (Tablo 7).

Literatürde klinik karar düzeylerine göre ayrıştırılan Tg seviyelerinde, Abbott ARCHITECT ve Roche Cobas Elecsys arasında Passing-Bablok ve Bland-Altman analizi bulgularına göre yapılan bir metot karşılaştırması çalışmasına rastlanmamıştır.

Abbott ARCHITECT ve Roche Cobas Tg metotlarının, TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan etkilenme büyüklüklerinin karşılaştırması yine Passing-Bablok slope ve Bland-Altman difference ve % difference değerlerine bakarak yorumlanabilir (Tablo 7).

Abbott ARCHITECT (x) ile Roche Cobas Elecsys (y) arasındaki bütün numunelerin dahil edildiği total karşılaştırmaya bakacak olursak slope değeri TgAb (-) grupta 1,257 (1,21 to 1,3; %95 CI), TgAb (+) grupta ise 1,232 (1,2 to 1,27; %95 CI)' dir. Slope değerlerine bakarak bu iki metodun TgAb antikor interferansından benzer oranda etkilendikleri sonucu çıkarılabilir.

Abbott ARCHITECT (x) ile Roche Cobas Elecsys (y) arasındaki 1-10 ng/mL düzeyindeki Tg sonuçlarının olduğu grup hariç diğer gruplarda (<1 ng/mL ve >10 ng/mL) TgAb (-) ve TgAb (+) grupların slope değerlerinin güven aralıkları birbiri ile kesişmektedir (Tablo 7). Bu yüzden <1 ng/mL ve >10 ng/mL düzeyindeki karşılaştırmalarda bu iki metodun TgAb antikor interferansından benzer oranda etkilendikleri sonucu çıkarılabilir.

Ancak 1-10 ng/mL düzeyindeki sonuçların dahil edildiği gruptaki slope değerlerine bakıldığında TgAb (-) ve TgAb (+) gruplar için sırasıyla 1,539 (1,3 to 1,76; %95 CI) ve 1,086 (0,949 to 1,27; %95 CI)' dir. Buradan TgAb antikorunun oluşturduğu negatif interferanstan Roche Cobas Elecsys Tg' nin, Abbott ARCHITECT Tg' ye göre daha fazla etkilendiği sonucu çıkarılabilir.

Ayrıca Folded Empirical Cumulative Distribution eğrilerinde, TgAb antikorunun sebep olduğu biasın metotlar arasındaki büyüklüğü görsel olarak gösterilmiştir (Grafik 1).

Literatürde Abbott ARCHITECT Tg ile Roche Cobas Elecsys Tg arasında yapılmış; TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferansın büyüklüklerinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Beckman Access (x) ile Siemens IMMULITE (y) Tg arasında TgAb (-) grupta yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok bulgularına bakılacak olursa; korelasyonun bütün düzeylerdeki ve >10 ng/mL Tg sonuçlarının dahil edildiği karşılaştırmalarda yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla r; 0,992, 0,988). Ancak düşük konsantrasyonlarda (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) yapılan karşılaştırmalarda korelasyonların düştüğü göze çarpmaktadır (sırasıyla r; 0,209 ve 0,448) (Tablo 8). İki metot arasında düşük konsantrasyon seviyelerinde görülen düşük korelasyonun sebebi olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz Siemens IMMULITE Tg'nin LoQ değerinin 4,59 ng/mL oluşunu söyleyebiliriz. Kantitatif olarak belirlenebilen en düşük analit miktarı olarak tariflenen LoQ, bu değer altındaki konsantrasyonlarda metodun güvenilir kantitasyon yapamayacağını ifade eder [67]. Bütün düzeylerdeki Tg sonuçlarının dahil edildiği TgAb (-) grup karşılaştırmasında slope 1,732 (1,64 to 1,78; %95 CI) olarak gelmiştir. Bu slope değerine göre Siemens IMMULITE Tg' nin Beckman Access Tg' ye oranla yaklaşık 1,7 kat daha yüksek sonuç verdiği yorumu yapılabilir.

2011 yılında Low ve arkadaşlarının [77] 20 hasta serumu ile yaptıkları Siemens IMMULITE (x) ve Beckman Access (y) Tg metot karşılaştırmasından elde ettikleri sonuçlar bizim çalışmamızla benzeşmektedir. Passing-Bablok regresyon analizinde ihmal edilebilir bir intercept değeri ile ve 0,7' lik bir slope değeri bulmuşlardır. Belirtilen çalışmada örneklerin TgAb durumundan bahsedilmemiş olursa da bizim TgAb (-) grubumuzdan elde ettiğimiz verileri destekler şekilde Siemens IMMULITE'in Beckman Access'e göre daha yüksek Tg sonuçları verdiği gösterilmiştir.

Çalışmamızın <1 ng/mL düzeyindeki karşılaştırmasının slope değerine göre [0,219 (0 to 0,531; %95 CI)] Siemens IMMULITE Tg, Beckman Access Tg' ye göre yaklaşık %80 daha düşük sonuç verdiğini söylese de korelasyon katsayısındaki düşüklük (r:0,209) iki metot arasında karşılaştırılabilir bir uyumun olmadığını ifade etmektedir (Tablo 8). 1-10 ng/mL düzeyindeki karşılaştırmanın slope değerinin güven aralığının 0' ı kapsamaması [1,397 (0,794 to 4,72; %95 CI)] Beckman Access Tg ile Siemens IMMULITE Tg' nin benzer sonuçlar verdiğini söylese de korelasyon katsayısındaki düşüklük (r:0,448) <1ng/mL düzeyinde olduğu gibi iki metot arasındaki karşılaştırmayı engellemektedir (Tablo 8). Bu yüzden düşük konsantrasyonlarda (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) slope, difference ve %difference verileri ile yorum yapmaktan çekinilmiştir. >10 ng/mL konsantrasyon düzeyindeki karşılaştırmanın slope değerine [1,825 (1,71 to 1,9; %95 CI)] bakılacak olursa Siemens IMMULITE Tg' nin Beckman Access Tg' ye göre daha yüksek Tg sonuçları verdiği görülmektedir. Ayrıca Bland-Altman fark analizinden elde edilen difference ve % difference verileri de bu sonuçları desteklemektedir (Tablo 8).

Literatürde klinik karar düzeylerine göre ayrıştırılan Tg seviyelerinde, Beckman Access ve Siemens IMMULITE arasında Passing-Bablok ve Bland-Altman analizi bulgularına göre yapılan bir metot karşılaştırması çalışmasına rastlanmamıştır.

Beckman Access ve Siemens IMMULITE Tg metotlarının, TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan etkilenme büyüklüklerinin

karşılaştırması yine Passing-Bablok slope ve Bland-Altman difference ve % difference değerlerine bakılarak yorumlanabilir (Tablo 8).

Beckman Access (x) ile Siemens IMMULITE (y) arasındaki bütün numunelerin dahil edildiği total karşılaştırmaya bakacak olursak slope değeri TgAb (-) grupta 1,732 (1,64 to 1,78; %95 CI) iken TgAb (+) grupta 0,446 (0,34 to 0,611; %95 CI)' tır. Slope değerleri üzerinden, Siemens IMMULITE Tg' nin Beckman Access Tg' ye göre TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan belirgin bir şekilde daha çok etkilendiği sonucu çıkarılabilir. Bu karşılaştırmanın Bland-Altman difference ve %difference değerlerine bakarak da aynı sonuca varılabilmektedir (Tablo 8).

2015 yılında Netzel ve arkadaşları [11] yaptıkları çalışmada TgAb antikor pozitifliğinin Tg üzerinde oluşturduğu negatif interferansı değerlendirmişlerdir. Bu etkiyi görebilmek için referans metot Tg-MS ile karşılaştırma yapmışlardır. Çünkü teorik olarak Tg-MS' in TgAb interferansından etkilenmediği bilinmektedir [3, 17]. Hem Beckman Tg' nin hem de Siemens IMMULITE Tg' nin sonuçlarını Tg-MS ile kıyaslamışlar ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Onların çalışma bulgularına göre de Siemens IMMULITE Tg, Beckman Access Tg'ye göre TgAb antikoru varlığında daha düşük sonuçlar vermektedir.

2017 yılında Cheng ve arkadaşlarının [80] yaptığı Tg-IMA metot karşılaştırması çalışmasında Beckman Access (x) ve Siemens IMMULITE (y) Passing-Bablok analizi verileri bizim çalışmamızın verileri ile oldukça benzeşmektedir. TgAb (-) ve TgAb (+) grupta slope değerini sırasıyla 1,289, 0,430 olarak bulmuşlardır. Bu çalışma da bizim çalışmamız gibi Siemens IMMULITE

Tg' nin Beckman Access Tg' ye göre TgAb' nin neden olduğu negatif interferanstan daha çok etkilendiğini kanıtlar niteliktedir.

Çalışmamızın <1 ng/mL Tg düzeyindeki Beckman Access (x) – Siemens IMMULITE (y) karşılaştırmasında TgAb (-) ve TgAb (+) grupta korelasyonların düşük olduğu fark edilmektedir (sırasıyla $r = 0,209-0,185$). TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki slope değerlerine bakıldığında (sırasıyla; $0,219-0,238$) yöntemler TgAb(+)’ liğinden benzer oranda etkileniyormuş gibi görünseler de korelasyon katsayılarındaki belirgin düşüklük iki metodun birbiri ile kıyasını güçleştirmektedir (Tablo 8).

1-10 ng/mL Tg düzeyindeki Beckman Access (x) – Siemens IMMULITE (y) karşılaştırmasında korelasyonların <1 ng/mL düzeyinde olduğu gibi düşük olduğu görülmektedir (sırasıyla TgAb (-) ve TgAb (+) gruplarında $r; 0,448, -0,195$). 1-10 ng/mL düzeyindeki Tg sonuçlarında metotların TgAb antikoru interferansından etkilenme büyüklüklerinin karşılaştırması için Bland-Altman analizi verilerinden elde edilen TgAb (-) ve TgAb (+) grupların difference (sırasıyla; $-17,55$ ve $46,90$) ve % difference (sırasıyla; $-0,757$ ve $0,581$) verileri, bu düzeydeki Tg sonuçlarında Siemens IMMULITE’ in Beckman Access Tg’ye göre TgAb’ nin neden olduğu negatif interferanstan daha çok etkilendiğini söylese de korelasyon katsayılarındaki belirgin düşüklük <1 ng/mL grubunda olduğu gibi iki metod arasında karşılaştırılabilir bir uyumun olmadığını göstermektedir (Tablo 8). Bu yüzden düşük konsantrasyonlarda (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) slope, difference ve %difference verileri ile yorum yapılamamıştır. Bu seviyelerde (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferansın metotlar arasındaki

farkını görmemizi sınırlayan olası sebepler olarak, Siemens IMMULITE Tg' nin LoQ değerinin 4,59 ng/mL olarak hesaplanması ve TgAb (-) grup örneklemi (sırasıyla n: 24 ve 17) ile TgAb (+) grup örneklemi (n: 142 ve 16) arasındaki dağılım farklılığı olduğu söylenebilir.

>10 ng/mL Tg düzeyindeki Beckman Access (x) – Siemens IMMULITE (y) karşılaştırmasında TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki slope değerleri sırasıyla 1,825 (1,71 to 1,9; %95 CI) ve 1,054 (0,91 to 1,41; %95 CI)' dir. Buradan 10 ng/mL' nin üzerindeki sonuçlarda Siemens IMMULITE Tg' nin Beckman Access Tg' ye göre TgAb antikorunun yarattığı negatif interferanstan daha çok etkilendiği söylenebilir. Bu sonucu Bland-Altman difference ve % difference verileri de desteklemektedir. Ayrıca Folded Empirical Cumulative Distribution eğrilerinde, TgAb antikorunun sebep olduğu biasın metotlar arasındaki büyüklüğü görsel olarak gösterilmiştir (Grafik 1).

Beckman Access Tg (x) ile Roche Cobas Elecsys Tg (y) arasında TgAb (-) grupta yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok ve Bland-Altman analizi bulgularına bakılacak olursa; korelasyonlar 1-10 ng/mL düzeyindeki hafif düşüklük hariç ($r= 0,884$) diğer Tg düzeylerinde yüksek olduğu görünmektedir ($r = 0,966 - 0,978$) (Tablo 8). Bütün düzeylerdeki Tg sonuçlarının dahil edildiği TgAb (-) grup karşılaştırmasında slope 1,788 (1,66 to 1,87; %95 CI) olarak gelmiştir. Bu slope değerine göre Roche Cobas Elecsys Tg' nin Beckman Access Tg' ye oranla yaklaşık 1,8 kat daha yüksek sonuç verdiği yorumu yapılabilir. Hatta Tg düzeyi 1-10 ng/mL ve >10 ng/mL olan gruplardaki karşılaştırmalarda bu oran 2 kata

çıkılmaktadır (sırasıyla slope değerleri; 1,997 ve 2,027). Bununla beraber <1 ng/mL düzeyindeki Tg örneklerinin dahil edildiği karşılaştırmada metotlar arasındaki bu fark küçülmektedir (slope; 1,182 (0,877 to 1,435; %95 CI).

2023 yılında Deza ve arkadaşları [79] Beckman Access (x) ve Roche Cobas Elecsys (y) Tg kitleri ile metot karşılaştırma çalışması yapmışlardır. Sundukları Passing-Bablok regresyon analizi bulgularına göre (slope; 1,517 intercept -0,2617) bizim çalışmamızda olduğu gibi Roche Cobas Elecsys Tg' nin Beckman Access Tg'ye göre daha yüksek sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

2017 yılında Cheng ve arkadaşlarının [80] 3 farklı Tg-IMA metodu ile yaptıkları metot karşılaştırma çalışmasında Beckman Access (x) - Roche Cobas Elecsys (y) bulguları bizim çalışmamızın bulguları ile oldukça benzeşmektedir. TgAb (-) örneklerin Tg verilerini kullanarak oluşturdukları Passing-Bablok regresyon eğrisinde slope değerini 1,588 olarak bulmuşlardır. Belirtilen çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızda olduğu gibi Roche Cobas Elecsys Tg' nin Beckman Access Tg'ye göre daha yüksek sonuçlar verdiğini göstermektedir.

2016 yılında Rotteveel-de Groot ve arkadaşları [74] yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi TgAb (-) örneklerde Roche Cobas Elecsys Tg' nin Beckman Access Tg' ye göre (yaklaşık 1,4 kat) daha yüksek sonuç verdiğini söylemektedirler.

Yine 2017 yılında Batista ve arkadaşları [75] Roche Cobas Elecsys Tg kitinin analitik validasyon çalışmasını yapmışlardır. Referans metot olarak Beckman Access Tg' yi almışlardır. TgAb (-) örnekler ile yaptıkları bu kıyaslama sonucunda bizim sonuçlarımızda olduğu gibi her iki metot arasında yüksek

korelasyon elde etmişlerdir ($r=0,99$). Aynı zamanda bizim çalışmamızın verilerini destekler şekilde Roche Cobas Elecsys Tg kitinin Beckman Access Tg kitine kıyasla %27 (mean bias:3,73 ng/mL) daha yüksek sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

Beckman Access Tg ve Roche Cobas Elecsys Tg metotlarının, TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan etkilenme büyüklüklerinin karşılaştırması yine Passing-Bablok slope ve Bland-Altman difference ve % difference değerlerine bakarak yorumlanabilir (Tablo 8).

Beckman Access (x) ile Roche Cobas Elecsys (y) arasındaki bütün numunelerin dahil edildiği total karşılaştırmaya bakacak olursak slope değeri TgAb (-) grupta 1,788 (1,66 to 1,87; %95 CI) iken TgAb (+) grupta 1,389 (1,32 to 1,5; %95 CI)' dur. Slope değerlerindeki bu farklılık Roche Cobas Elecsys Tg' nin Beckman Access Tg' ye göre TgAb negatif interferansından daha çok etkilendiğini göstermektedir. Aynı yorum 1-10 ng/mL düzeyindeki Tg'lerin karşılaştırıldığı grup için de yapılabilir [TgAb (-) ve TgAb (+) gruplar için slope sırasıyla; 1,997 (1,53 to 2,39; %95 CI) ve 1,350 (0,933 to 1,86; %95 CI)]. Ancak TgAb antikorunun oluşturduğu negatif interferansın metotlar arasındaki karşılaştırması <1 ng/mL düzeyindeki Tg verilerinde diğer gruplardan farklı çıkmıştır; bu grupta Beckman Access Tg' nin Roche Cobas Elecsys Tg' ye göre TgAb antikorunun varlığından kısmen daha çok etkilendiği görünmektedir [TgAb (-) ve TgAb (+) gruplar için slope sırasıyla; 1,182 (0,877 to 1,435; %95 CI) ve 1,359 (1,27 to 1,45; %95 CI)]. >10 ng/mL düzeyindeki Tg'lerin karşılaştırmasında ise TgAb antikorunun

oluşturduğu negatif interferans farkının metotlar arasında ihmal edilebilir düzeyde olduğu söylenebilir [TgAb (-) ve TgAb (+) gruplar için slope sırasıyla; 2,027 (1,74 to 2,26; %95 CI) ve 1,951 (1,70 to 2,15; %95 CI)]. Slope değerlerine göre yapılan bu yorumları Bland-Altman analizi bulguları da desteklemektedir (Tablo 8).

Ayrıca Folded Empirical Cumulative Distribution eğrilerinde, TgAb antikorunun sebep olduğu biasın metotlar arasındaki büyüklüğü görsel olarak gösterilmiştir (Grafik 1).

2015 yılında Netzel ve arkadaşları [11] yapmış oldukları çalışmada TgAb antikor pozitifliğinin Tg üzerinde oluşturduğu negatif interferansı değerlendirmişlerdir. Bu etkiyi görebilmek için referans metot Tg-MS ile karşılaştırma yapmışlardır. Çünkü teorik olarak Tg-MS' in TgAb interferansından etkilenmediği bilinmektedir [3, 17]. Hem Beckman Tg' nin hem de Roche Cobas Elecsys Tg' nin sonuçlarını Tg-MS ile kıyaslamışlar ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Onların çalışma bulgularına göre de Roche Cobas Elecsy Tg, Beckman Access Tg'ye göre TgAb antikor varlığında daha düşük sonuçlar vermektedir.

2017 yılında Cheng ve arkadaşlarının [80] yaptığı çalışmada Beckman Access (x) ve Roche Cobas Elecsys (y) Tg kitlerini karşılaştırdıkları Passing Bablok analizi bulgularına göre bizim çalışmamızda olduğu gibi TgAb antikor varlığında Roche Cobas Elecsys Tg kitinin daha düşük sonuçlar verdiğini göstermişlerdir (TgAb (-) ve TgAb (+) gruplarda slope değerleri sırasıyla; 1,588 ve 1,413).

2016 yılında Rotteveel-de Groot ve arkadaşlarının [74] yaptıkları çalışmanın bir parçasında Roche Cobas ve Beckman Access Tg metotlarının TgAb

antikoru varlığından ne kadar etkilendikleri araştırılmıştır. Elde ettikleri veriler bizim elde ettiğimiz verilerin aksini söylemektedir. Rotteveel-de Groot ve arkadaşlarının çalışmasında Roche Cobas Elecsys Tg' nin, Beckman Access Tg' ye göre TgAb' nin oluşturduğu negatif interferanstan daha az etkilendiği sonucu çıkmaktadır. Bizim çalışmamızla bu çalışma arasında gözlenen tezatın sebepleri arasında; örneklem büyüklüğündeki farklılıklar (belirtilen çalışmada; 40 TgAb(+) ve 50 TgAb (-) örnek; bizim çalışmamızda 172 TgAb(+) ve 77 TgAb (-) örnek) ve TgAb analiz platformlarının farklılıkları (Belirtilen çalışmada; Roche Cobas Elecsys ve kendi in-house TgAb metotları; bizim çalışmamızda ise Beckman Coulter Access TgAb ve Roche Cobas Elecsys TgAb metotları kullanılmıştır.) gösterilebilir.

Siemens IMMULITE (x) ile Roche Cobas Elecsys (y) Tg arasında TgAb (-) grupta yapılan metot karşılaştırmasının Passing-Bablok bulgularına bakılacak olursa; korelasyonun bütün düzeylerdeki Tg sonuçlarının ve >10 ng/mL düzeyindeki Tg sonuçlarının dahil edildiği karşılaştırmalarda yüksek olduğu görülmektedir (sırasıyla r; 0,965, 0,945). Ancak düşük konsantrasyonlarda (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) yapılan karşılaştırmalarda korelasyonların düştüğü göze çarpmaktadır (sırasıyla r; 0,167 ve 0,642) (Tablo 8). İki metot arasında düşük konsantrasyon seviyelerinde görülen düşük korelasyonun sebebi olarak çalışmamızdan elde ettiğimiz Siemens IMMULITE Tg'nin LoQ değerinin 4,59 ng/mL oluşunu söyleyebiliriz. Çünkü kantitatif olarak belirlenebilen en düşük analit

miktarı olarak tariflenen LoQ, bu değerin altındaki konsantrasyonlarda metodun güvenilir kantitasyon yapamayacağıının ifadesidir [67].

Bütün düzeylerdeki Tg sonuçlarının dahil edildiği TgAb (-) grup karşılaştırmasında slope 1,153 (1,1 to 1,21; %95 CI) olarak gelmiştir. Bu slope değerine göre Roche Cobas Elecsys'in Siemens IMMULITE'a oranla kısmen daha yüksek sonuç verdiği yorumu yapılabilir.

2017 yılında Cheng ve arkadaşlarının 3 farklı Tg-IMA metodu ile yaptıkları metot karşılaştırması çalışmasında [80], Siemens IMMULITE (x)-Roche Cobas Elecsys (y) bulguları bizim çalışmamızın bulguları ile oldukça benzeşmektedir. TgAb (-) örneklerin Tg verilerini kullanarak oluşturdukları Passing-Bablok regresyon eğrisinde slope değerini 1,191 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmanın sonuçları da bizim çalışmamızda olduğu gibi Roche Cobas Elecsys'in Siemens IMMULITE'a göre daha yüksek sonuçlar verdiğini göstermektedir.

Çalışmamızın 1-10 ng/ml ve >10 ng/mL Tg düzeyindeki TgAb (-) grup karşılaştırmalarında ise slope değerinin güven aralığı 1' i kapsadığı için metotlar arasında bu düzeylerde belirgin bir fark olmadığı söylenebilir [sırasıyla slope değerleri 1,237 (0,8 to 1,77; %95 CI) ve 1,134 (0,967 to 1,24; %95 CI)]. <1 ng/mL düzeyinde TgAb (-) grupta yapılan karşılaştırmada ise korelasyon kat sayısındaki belirgin düşüklük (r:0,167) iki metot arasında karşılaştırılabilir bir uyumun olmadığını ifade etmektedir (Tablo 8). Bu yüzden düşük konsantrasyonlarda (<1 ng/mL) slope, difference ve %difference verileri ile yorum yapmaktan kaçınılmıştır.

Siemens IMMULITE Tg ve Roche Cobas Elecsys Tg metotlarının, TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan etkilenme büyüklüklerinin karşılaştırması yine Passing-Bablok slope ve Bland-Altman difference ve % difference değerlerine bakarak yorumlanabilir (Tablo 8).

Siemens IMMULITE (x) ile Roche Cobas Elecsys (y) arasındaki bütün numunelerin dahil edildiği total karşılaştırmaya bakacak olursak slope değeri TgAb (-) grupta 1,153 (1,1 to 1,21; %95 CI) iken TgAb (+) grupta 3,153 (2,37 to 4,36; %95 CI)' tır. Slope değerleri üzerinden, Siemens IMMULITE Tg' nin Roche Cobas Elecsys Tg' ye göre TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan belirgin bir şekilde daha çok etkilendiği sonucu çıkarılabilir. Bu karşılaştırmanın Bland-Altman difference ve % difference değerlerine bakarak da aynı sonuca varılabilmektedir (Tablo 8).

2015 yılında Netzel ve arkadaşları [11] yaptıkları çalışmada TgAb antikor pozitifliğinin Tg üzerinde oluşturduğu negatif interferansı değerlendirmişlerdir. Bu etkiyi görebilmek için referans metot Tg-MS ile karşılaştırma yapmışlardır. Çünkü teorik olarak Tg-MS' in TgAb interferansından etkilenmediği bilinmektedir [3, 17]. Hem Roche Cobas Elecsys Tg' nin hem de Siemens IMMULITE Tg' nin sonuçlarını Tg-MS ile kıyaslamışlar ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Onların çalışma bulgularına göre de Siemens IMMULITE Tg, Roche Cobas Elecsys Tg'ye göre TgAb antikor varlığında daha düşük sonuçlar vermektedir.

2017 yılında Cheng ve arkadaşlarının [80] yaptığı Tg-IMA metot karşılaştırması çalışmasında Siemens IMMULITE (x) ve Roche Cobas Elecsys (y)

Passing Bablok analizi verileri bizim çalışmamızın verileri ile oldukça benzeşmektedir. TgAb (-) ve TgAb (+) grupta slope değerini sırasıyla 1,191 ve 2,229 olarak bulmuşlardır. Bu çalışma bizim çalışmamız gibi Siemens IMMULITE Tg' nin Roche Cobas Elecsys Tg' ye göre TgAb' nin neden olduğu negatif interferanstan daha çok etkilendiğini kanıtlar niteliktedir.

Çalışmamızın <1 ng/mL Tg düzeyindeki Siemens IMMULITE (x) – Roche Cobas Elecsys (y) karşılaştırmasında TgAb (-) ve TgAb (+) grupta korelasyonların düşük olduğu fark edilmektedir ($r=0,167-0,058$). TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki slope değerlerine bakıldığında (sırasıyla; 4,537 ve 0,138) yöntemler TgAb(+)'liğinden belirgin olarak farklı etkileniyormuş gibi görüneler de korelasyon katsayılarındaki belirgin düşüklük ($r:0,167-0,058$) iki metot arasındaki karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır (Tablo 8).

1-10 ng/mL Tg düzeyindeki Siemens IMMULITE (x)–Roche Cobas Elecsys (y) karşılaştırmasında metotlar arası korelasyonların yine düşük olduğu görülmektedir (sırasıyla TgAb (-) ve TgAb (+) gruplarında r ; 0,642, 0,050). 1-10 ng/mL düzeyindeki Tg sonuçlarında metotların TgAb antikoru interferansından etkilenme büyüklüklerinin karşılaştırması için Bland-Altman analizinden elde edilen TgAb (-) ve TgAb (+) grupların difference (sırasıyla; -0,992 ve -1,11) ve % difference (sırasıyla; -33,8 ve -71,4) verileri, bu düzeydeki Tg sonuçlarında Siemens IMMULITE' in, Roche Cobas Elecsys Tg' ye göre TgAb' nin neden olduğu negatif interferanstan daha çok etkilendiğini söylese de TgAb (+) grubunun korelasyon katsayısındaki belirgin düşüklük ($r:0,050$) iki metot arasında karşılaştırılabilir bir uyumun olmadığını ifade etmektedir (Tablo 8). Bu yüzden düşük

konsantrasyonlarda (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) slope, difference ve %difference verileri yorumlamada kullanılamamıştır. Bu seviyelerde (<1 ng/mL ve 1-10 ng/mL) TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferansın metotlar arasındaki farkını görmemizi sınırlayan olası sebepler olarak, Siemens IMMULITE Tg' nin LoQ değerinin 4,59 ng/mL olarak hesaplanması ve TgAb (-) grup örneklemi (sırasıyla n: 22 ve 17) ile TgAb (+) grup örneklemi (sırasıyla n: 134 ve 22) arasındaki dağılım farklılıkları söylenebilir.

>10 ng/mL Tg düzeyindeki Beckman Access (x) – Siemens IMMULITE (y) karşılaştırmasında TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki slope değerleri sırasıyla 1,134 (0,967 to 1,24; %95 CI) ve 1,822 (1,43 to 2,28; %95 CI)' dir (Tablo 8). Buradan 10 ng/mL' nin üzerindeki sonuçlarda da Siemens IMMULITE Tg' nin Roche Cobas Elecsys Tg' ye göre TgAb antikorunun yarattığı negatif interferanstan daha çok etkilendiği söylenebilir. Bu sonucu Bland-Altman difference ve % difference verileri de desteklemektedir.

Ayrıca Folded Empirical Cumulative Distribution eğrilerinde, TgAb antikorunun sebep olduğu biasın metotlar arasındaki büyüklüğü görsel olarak gösterilmiştir (Grafik 1).

Passing-Bablok regresyon analizi ile yapmış olduğumuz metot karşılaştırma çalışmamızın belirli sınırlamaları vardır. Bu sınırlamaların ilkinin TgAb(-) ve TgAb(+) grupların örneklem büyüklükleri arasındaki dağılım farklılığı olduğu söylenebilir (sırasıyla; 77 ve 172). Yine de örnek sayıları her iki grupta (TgAb negatif ve pozitif) metot karşılaştırma çalışması için yeterlidir [66]. İki grup arasındaki bu sayı farklılığının Siemens IMMULITE'ın diğer metotlarla yapılan

özellikle <1 ng/mL ve 1-10 ng/mL düzeylerindeki karşılaştırmalarında korelasyon katsayısı (r) değerlerine yansıdığını düşünmekteyiz. Bununla beraber metot karşılaştırma sonuçlarını etkilediği düşünülen TgAb (-) ve (+) grupların örneklem büyüklüğündeki bu varyasyonun Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas'ın <1 ng/mL ve 1-10 ng/mL düzeylerindeki konsantrasyonlar dahil, tüm düzeylerdeki ikili karşılaştırmalarında r değerlerini etkilemediği, korelasyonların yüksek geldiği görülmektedir (Tablo 7 ve 8). Diğer sınırlama olarak Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg kitlerinin ikinci jenerasyon olup; Siemens IMMULITE Tg kitinin birinci jenerasyon olması gösterilebilir. Bu limitasyonun çözümü olarak Siemens'in ikinci jenerasyon Tg metodu olan Atellica ile ileri bir metot karşılaştırma çalışması yapılabilir.

Aynı zamanda metot karşılaştırması çalışmasını, klinik karar düzeylerine göre kategorize ettiğimiz Tg verilerinde Weighted kappa analizi ile değerlendirdik. Klinik laboratuvarlarda sıklıkla tercih edilen dört Tg-IMA metodunun arasındaki, özellikle de düşük Tg düzeylerinde (<0,2 ng/mL ve <1 ng/mL), uyum düzeyinin gösterilmesi DTK tedavi takibinde oldukça önemlidir [4, 5]. Bu değerlendirmede göze çarpan en önemli bulgu TgAb (+) grupta, Siemens IMMULITE Tg' nin girdiği tüm karşılaştırmalardan elde edilen kappa düzeylerindeki düşüklüktür ($\kappa=0,562-0,653$). Bunun açıklaması olarak (Passing-Bablok analizlerindeki eğimlere de yansıdığı gibi) Siemens IMMULITE Tg' nin TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan daha çok etkilenmesi söylenebilir. Bunun muhtemel sebebi

olarak da Siemens IMMULITE Tg-IMA metodunda kullanılan antikor setlerindeki farklılıklar gösterilebilir. Diğer bütün metotların (Abbott ARCHITECT, Beckman Access, Roche Cobas Elecsys), TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki birbirleri ile olan tüm karşılaştırmalarında κ düzeyleri oldukça yüksektir (0,911-0,988) (Tablo 9).

Tg' nin kategorize edilmiş konsantrasyon seviyelerindeki (<0,2 ng/mL, 0,2-1 ng/mL, 1-10 ng/mL ve >10 ng/mL) agreement düzeylerine bakılacak olursa (Tablo 9);

Abbott ARCHITECT - Beckman Access arasındaki TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki Tg karşılaştırmasında <0,2 ng/mL düzeyinde göreceli bir düşüklük gözlenirse de bütün konsantrasyon seviyelerinde agreement düzeylerinin 0,80' den büyük olduğu görülmektedir (0,846-1,000). Buradan Abbott ARCHITECT ile Beckman Access'in düşük düzeylerde dahi yeterli düzeyde benzer kararlar verdiği söylenebilir. Bir laboratuvarında Abbott ARCHITECT ile Siemens IMMULITE metotları arasında değişimin olacağı bir durumda, çalışmamızın Passing-Bablok ve Kappa analizi verileri birlikte değerlendirildiğinde, metotlar arası uyumun özellikle Passing-Bablok analizi sonuçlarına göre yeterli düzeyde olmadığı akıldadır (Tablo 7). Slope değerlerine bakılacak olursa yöntemler arasında farklı konsantrasyon düzeylerinde farklı ölçümlerde (0,6 kata kadar ulaşabilen) orantısal bir farkın olduğu görülmektedir (Tablo 7). Aynı zamanda TgAb

antikorundan etkilenme düzeylerinin de bu iki metot arasında farklı olduğu gösterilmiştir (Tablo 7).

Bu bulgular göz önüne alındığında metot değişim sürecinde DTK hastalarının tedavi takibinde çok önemli yeri olan bu testin, özellikle düşük sonuçlarını yorumlarken dikkatli davranmak gerekmektedir.

Literatürde sonuçlarını tartışabileceğimiz başka bir Abbott ARCHITECT-Beckman Access Tg metot karşılaştırması bulunmamaktadır.

Abbott ARCHITECT – Siemens IMMULITE arasındaki TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki Tg karşılaştırmasında <0,2 ng/mL ve 1-10 ng/mL Tg düzeylerinde TgAb (+) gruptaki agreement düzeylerinde (sırasıyla; 0,829 ve 0,138) TgAb (-) gruptaki agreement düzeylerine (sırasıyla; 0,923 ve 0,773) kıyasla bir düşüklük gözlenmektedir (Tablo 9). Bu konsantrasyon düzeylerinde TgAb (-) gruptan TgAb (+) gruba geçişteki bu uyum düşüşünü, Passing-Bablok analizindeki korelasyonlardaki düşmeler ve slope'taki farklanmalar da desteklemektedir (Tablo 7). Bunun açıklaması olarak Siemens IMMULITE Tg' nin TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan daha çok etkilenmesi söylenebilir. Bunun muhtemel sebebi olarak da Siemens IMMULITE Tg-IMA metodunda kullanılan antikor setlerindeki farklılıklar gösterilebilir. 0,2-1 ng/mL düzeyinde ise hem TgAb (-) hem de TgAb (+) grupta iki metodun birbiri ile uyumu zayıf düzeyde kalmıştır (sırasıyla κ ; 0,250 ve 0,320) (Tablo 9). Bu yorumu <1 ng/mL düzeyinde yapılan karşılaştırmanın Passing-Bablok regresyon analizinden elde edilen korelasyonlar

da destekler niteliktedir (Tablo 7). Bunun açıklaması da yine Siemens IMMULITE Tg'nin LoQ değerinin 4,59 ng/mL olarak hesaplanmasıyla yapılabilir. Çünkü kantitatif olarak belirlenebilen en düşük analit miktarı olarak tariflenen LoQ, bu değer altındaki konsantrasyonlarda metodun güvenilir kantitasyon yapamayacağını ifade eder. [67]. >10 ng/mL Tg düzeyinde yapılan karşılaştırmada ise metotların birbirleri ile %100 uyum içinde olduğu görülmektedir. Bu yorumu TgAb (-) grupta, >10 ng/mL Tg düzeyinde yapılan Passing-Bablok analizinden elde edilen korelasyon katsayısı ve slope değeri de desteklemektedir (Tablo 7).

Bir laboratuvarında Abbott ARCHITECT ile Siemens IMMULITE Tg metotları arasında değişimin olacağı bir durumda, çalışmamızın Passing-Bablok ve Kappa analizi verileri birlikte değerlendirildiğinde, metotlar arası uyumun yeterli düzeyde olmadığı akılda bulundurulmalıdır. Passing-Bablok analizlerindeki slope değerleri dikkate alındığında yöntemler arasında farklı konsantrasyon düzeylerinde farklı ölçülerde (0,2-1,2 kat arasında değişen) orantısal bir farkın olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 7). Aynı zamanda TgAb antikorundan etkilenme düzeylerinin de bu iki metot arasında farklı olduğu gösterilmiştir (Tablo 7). Bu bulgular göz önüne alındığında metot değişim sürecinde DTK hastalarının tedavi takibinde çok önemli yeri olan bu testin özellikle düşük sonuçlarını yorumlarken dikkatli davranmak gerekmektedir.

Literatürde sonuçlarını tartışabileceğimiz başka bir Abbott ARCHITECT-Siemens IMMULITE Tg metot karşılaştırması bulunmamaktadır.

Abbott ARCHITECT – Roche Cobas Elecsys arasındaki TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki Tg karşılaştırmasında TgAb (+) grubun 0,2-1 ng/mL düzeyindeki agreement seviyesinde göreceli bir düşüklük gözlenirse de bütün konsantrasyon düzeylerinde bu iki metodun çok iyi uyum gösterdiği söylenebilir (0,780-1,000) (Tablo 9). Buradan Abbott ARCHITECT ile Roche Cobas Elecsys'in düşük konsantrasyonlarda dahi yeterli düzeyde benzer kararlar verdiği yorumu yapılabilir. Abbott ARCHITECT ve Roche Cobas Elecsys Tg sonuçları arasında gözlenen iyi uyum, bu iki Tg metodu arasında yöntem değişikliği gerekliliği ortaya çıktığı zaman TgAb antikoru varlığından etkilenme düzeylerindeki farkı ve Passing-Bablok analizinden elde edilen slope değerlerindeki değişkenliği (Tablo 7) göz önünde bulundurmak koşuluyla laboratuvar uzmanının Tg raporlamadaki kararını ve klinisyenin her iki metottan elde edilen Tg sonuçlarını yorumlamasını kolaylaştıracaktır.

Literatürde sonuçlarını tartışabileceğimiz başka bir Abbott ARCHITECT-Roche Cobas Elecsys Tg metot karşılaştırması bulunmamaktadır.

Beckman Access – Siemens IMMULITE arasındaki TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki Tg karşılaştırmasında 1-10 ng/mL Tg seviyesinde TgAb (+) gruptaki agreement düzeyinde TgAb (-) gruptaki agreement düzeyine kıyasla belirgin bir düşüklük görülmektedir (sırasıyla; 0,727 ve 0,097). Bu konsantrasyon düzeyinde TgAb (-) gruptan TgAb (+) gruba geçişteki bu uyum düşüşünü, Passing-Bablok analizindeki korelasyonlardaki düşüş ve slope'lardaki farklanma da desteklemektedir (Tablo 8). Bunun açıklaması olarak Siemens IMMULITE Tg' nin

TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan daha çok etkilenmesi söylenebilir. Bunun muhtemel sebebi olarak da Siemens IMMULITE Tg-IMA metodunda kullanılan antikor setlerindeki farklılıklar gösterilebilir. 0,2-1 ng/mL düzeyinde ise hem TgAb (-) hem de TgAb (+) grupta iki metodun birbiri ile uyumu zayıf düzeyde kalmıştır (sırasıyla κ ; 0,222 ve 0,295). Bu yorumu <1 ng/mL düzeyinde yapılan karşılaştırmanın Passing-Bablok regresyon analizinden elde edilen korelasyonlar da destekler niteliktedir (Tablo 8). Bunun sebebinin Siemens IMMULITE Tg'nin LoQ değerinin 4,59 ng/mL olarak elde edilmesi söylenebilir. Çünkü kantitatif olarak belirlenebilen en düşük analit miktarı olarak tariflenen LoQ, bu değer altındaki konsantrasyonlarda metodun güvenilir kantitasyon yapamayacağını ifade eder. [67]. >10 ng/mL Tg düzeyinde yapılan karşılaştırmada ise metotların birbirleri ile %100 uyum içinde olduğu görülmektedir (Tablo 9).

Bir laboratuvarında Beckman Access ile Siemens IMMULITE Tg metotları arasında değişimin olacağı bir durumda çalışmamızın Passing-Bablok ve Kappa analizi verileri birlikte değerlendirildiğinde Tg sonuçlarında metotlar arası uyumun yeterli düzeyde olmadığı akılda bulundurulmalıdır. Passing-Bablok analizlerindeki slope değerleri dikkate alındığında yöntemler arasında farklı konsantrasyon düzeylerinde farklı ölçülerde (1,8 kata kadar çıkabilen) orantısal bir farkın olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 8, [80]). Aynı zamanda TgAb antikorundan etkilenme düzeylerinin de bu iki metot arasında farklı olduğu gösterilmiştir (Tablo 8,[11, 80]). Bu bulgulara göre metot değişim sürecinde DTK hastalarının tedavi takibinde çok önemli yeri olan bu testin özellikle düşük sonuçlarını yorumlarken dikkatli davranmak gerekmektedir.

Beckman Access – Roche Cobas Elecsys arasındaki TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki Tg karşılaştırmasında 0,2-1 ng/mL düzeyindeki agreement seviyelerindeki hafif düşüklük (sırasıyla; 0,667 ve 0,774) hariç diğer konsantrasyon düzeylerinde (<0,2 ng/mL, 1-10 ng/mL ve >10 ng/mL) bu iki metodun çok iyi uyum gösterdiği söylenebilir (0,780-1,000) (Tablo 9).

2023 yılında Deza ve arkadaşlarının [79] yapmış olduğu çalışmanın bulguları bizim çalışmamızın bulgularını destekler niteliktedir. Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg kitlerinden elde edilen <0,2 ng/ml, 0,2-1 ng/mL ve >1 ng/mL düzeylerinde kategorize edilmiş Tg sonuçları ile Cohen's Kappa analizi yapmışlardır. κ katsayısını 0,883 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda olduğu gibi ($\kappa=0,976$) bu iki metodun mükemmel yakın uyum gösterdikleri yorumunu yapmışlardır. Deza ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi 0,2-1 ng/mL düzeyindeki karşılaştırmada diğer konsantrasyon düzeylerindeki karşılaştırmalara göre daha düşük bir agreement elde edilmiştir. Beckman Access Tg'nin 0,2-1 ng/mL arasında sonuç verdiği 14 örneğin sadece 8 tanesini Roche Cobas Elecsys 0,2-1 ng/mL aralığında sonuçlandırmıştır. Bu çalışma diğer konsantrasyon kategorilerindeki (1-10 ng/mL ve >10 ng/mL) daha yüksek agreement elderleriyle çalışmamızın verilerini desteklemektedir.

Bir laboratuvarında Beckman Access ile Siemens IMMULITE Tg metotları arasında değişimin olacağı bir durumda Kappa analizi verileri 0,2 ng/mL' nin altındaki Tg sonuçlarında bu iki yöntem arasındaki uyumun yeterli düzeyde olduğunu; 0,2-1 ng/mL düzeyindeki Tg sonuçlarında bu iki yöntem arasındaki

uyumun yeterli olmadığını; 1 ng/mL' nin üzerindeki sonuçlarda ise iki metot arasında çok iyi bir uyum olduğunu söylese de; Passing-Bablok analizlerindeki slope değerleri dikkate alındığında yöntemler arasında farklı konsantrasyon düzeylerinde farklı ölçülerde (2 kata kadar çıkabilen) orantısal bir farkın olduğu göz önünde bulundurulmalıdır [Tablo 8, [74, 80]. Aynı zamanda TgAb antikorundan etkilenme düzeylerinin de bu iki metot arasında farklı olduğu gösterilmiştir [Tablo 8, [11, 74, 80]. Bu bulgulara göre metot değişim sürecinde DTK hastalarının tedavi takibinde çok önemli yeri olan bu testin özellikle düşük sonuçlarını yorumlarken dikkatli davranmak gerekmektedir.

Siemens IMMULITE – Roche Cobas Elecsys arasındaki TgAb (-) ve TgAb (+) gruplardaki Tg karşılaştırmasında <0,2 ng/mL (sırasıyla; 0,588 ve 0,533) ve 0,2-1 ng/mL (sırasıyla; 0,167 ve 0,340) düzeylerindeki uyumun düşük olduğu görülmektedir. Bunun açıklaması Siemens IMMULITE Tg'nin LoQ değerinin 4,59 ng/mL olarak hesaplanmasıyla yapılabilir. Kantitatif olarak belirlenebilen en düşük analit miktarı olarak tariflenen LoQ, bu değer altındaki konsantrasyonlarda metodun güvenilir kantitasyon yapamayacağını ifade eder. [67].1-10 ng/mL düzeyinde metotlar arasındaki uyum TgAb (-) grupta çok yüksek iken (0,938), TgAb (+) grupta düşük olduğu (0,600) dikkat çekmektedir. Bunun açıklaması olarak Siemens IMMULITE Tg'nin TgAb antikorunun sebep olduğu negatif interferanstan daha çok etkilenmesi söylenebilir. Bunun muhtemel sebebi olarak da Siemens IMMULITE Tg-IMA metodunda kullanılan antikor setlerindeki farklılıklar gösterilebilir. >10 ng/mL düzeyinde ise hem TgAb (-) hem de TgAb (+)

grupta uyumun %100 olduğu farkedilmektedir (Tablo 9). Bir laboratuvarada Siemens IMMULITE ile Roche Cobas Elecsys Tg metotları arasında değişimin olacağı bir durumda çalışmamızın Passing-Bablok ve Kappa analizi verileri birlikte değerlendirildiğinde Tg sonuçlarında metotlar arası uyumun yeterli düzeyde olmadığı akılda bulundurulmalıdır. Passing-Bablok analizlerindeki slope değerleri dikkate alındığında yöntemler arasında farklı konsantrasyon düzeylerinde farklı ölçülerde (3,2 kata kadar çıkabilen) orantısal bir farkın olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (Tablo 8, [80]). Aynı zamanda TgAb antikorundan etkilenme düzeylerinin de bu iki metot arasında farklı olduğu gösterilmiştir (Tablo 8,[11, 80]). Bu bulgular göz önüne alındığında metot değişim sürecinde DTK hastalarının tedavi takibinde çok önemli yeri olan bu testin özellikle düşük sonuçlarını yorumlarken dikkatli davranmak gerekmektedir.

5.3. LoB, LoD ve LoQ

DTK hastalarının total tiroidektomi sonrasındaki takiplerinde suprese Tg serum düzeylerinin 0,2 ng/mL' nin altında olması mükemmel cevap olarak değerlendirilmektedir [4, 5]. Takip esnasında Tg düzeyindeki yükselişler klinisyeni rekürens veya metastaz açısından şphelendirmektedir. Bu yüzden tercih edilen Tg lm metodunun alt ölçüm limitleri özellikle de LoQ limiti, DTK takibinde kullanılan Tg testi için önem kazanmaktadır.

Abbott ARCHITECT Tg ölçümünden elde ettiğimiz LoB, LoD ve LoQ değerleri sırasıyla 0,03, 0,08 ve 0,07 ng/mL' dir. LoQ değeri LoD değerinden düşük olamayacağı için [67], LoD=LoQ=0,08 ng/mL kabul edilmiştir. 2022 yılında Evans ve arkadaşlarının [71] yaptığı çalışmada Abbott ARCHITECT Tg kitinin LoQ limiti verifiye edilmiştir. Üretici firmanın iddia ettiği 0,1 ng/mL LoQ değerini doğrulamışlardır. Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi serum örnekleri kullanılmış olup benzer LoQ değeri elde edilmiştir.

Çalışmamızda Beckman Access Tg ölçümünden elde ettiğimiz LoB, LoD ve LoQ değerleri sırasıyla; 0,04, 0,097 ve 0,04 ng/mL' dir. Ancak LoQ, LoD ve LoB'den büyük olamayacağı için [67], LoD=LoQ= 0,097 ng/mL olarak kabul edilmiştir.

2014 yılında Roger ve arkadaşlarının [73] yapmış olduğu Beckman Access Tg validasyon çalışmasında LoD değerini 0,02 ng/mL olarak sunmuşlardır. Bu farklılığın sebebi olarak kullanılan materyal farklılığı söylenebilir. Roger ve arkadaşlarının çalışmasında, seri dilüsyonla elde ettiği serum havuzunu kullanmışken; biz kendi çalışmamızda Beckman Access Tg kitinin sıfırdan farklı en düşük düzeyli kalibratörünü kullandık. Serum örnekleriyle çalışmasının bir avantajı olan matriks etkisinden uzaklaşmak, bu çalışmanın LoD değerinin bizimkine göre daha düşük gelmesini sağlamıştır. Yine bu çalışmada LoQ' ye tam değer vermek yerine LoQ, presizyon profilinden elde edilen veriler üzerinden 0,02 (hesapladıkları LoD) ila 0,06 ng/mL (%18,3 CV değerindeki Tg konsantrasyonu) arasında bir değer olarak tariflenmiştir.

2004 yılında Iervasi ve arkadaşlarının [81] Beckman Access Tg' nin tanınal performansını değerlendirdikleri çalışmada “analitik sensitivite” olarak tanımladıkları 3 farklı LoB verisi sunmuşlardır; Beckman Access Tg sıfır kalibratörünü kullanarak elde ettikleri değer 0,007 ng/mL; 0,012 ng/ml düzeyindeki Tg-free serum havuzundan elde ettikleri değer 0,01 ng/mL; Pasteur IRMA Tg metodundan elde ettikleri Tg-free serum havuzundan hesapladıkları değer 0,54 ng/mL’ dir. Farklı LoB seviyeleri kullanılan materyallerin farklı oluşundan kaynaklı olabilir. Bu çalışmada Beckman sıfır kalibratörü kullanılarak yapılan LoB çalışmasının sonucu ile bizim LoB=0,04 ng/mL (biz de Beckman sıfır kalibratörünü kullandık) sonucumuz arasında gözlenen farklılık, yapılan ölçüm sayısı ve kullanılan istatistiksel analiz yöntemlerindeki farklar ile açıklanabilir. Iervasi ve arkadaşlarının bu çalışmasında, sıfır kalibratörün 20 tekrarının ortalamasının 3 SD üzerindeki bir sinyale karşılık gelen Tg değeri minimum tespit edilebilir konsantrasyon değeri olarak tanımlamış ve veri analizi buna göre yapılmışken, bizim çalışmamızda sıfır kalibratörün 30 tekrarının ortalamasına, tekrarlı çalışmanın 2 SD değeri eklenerek LoB değeri hesaplanmıştır. Iervasi ve arkadaşları, LoQ çalışmasını 6 aylık bir periyoda yayarak, farklı kalibratör ve reaktif lotları kullanarak yapmıştır; LoQ limitini 0,1 ng/mL olarak sunmuştur. Bizim LoQ limitimizden (0,04 ng/mL) farklı bir limit bulmalarının sebebi olarak çalışma periyotlarının bize göre uzun olması (biz 3 günde çalıştık) ve farklı reaktif lotları kullanmaları (biz tek lot kullandık) gösterilebilir.

2007 yılında Smallridge ve arkadaşlarının [82] Beckman Access Tg kitini valide ettikleri çalışmada LoD’ yi 0,065 ng/mL (Beckman Access Tg sıfır

kalibratörü kullanmışlardır); LoQ' yu ise 0,1 ng/mL olarak raporlamışlardır. Smallridge ve arkadaşlarının bu yayınında, alt ölçüm limiti çalışmasının ayrıntıları bahsedilmemiştir. Ancak Beckman sıfır kalibratörünü kullanarak elde ettikleri değeri LoD olarak tanımlasalar da CLSI EP17-A2'nin tarifine göre bu aslında LoB değeridir. Bu yüzden bu çalışmada, bizim LoB değerimiz olan 0,04 ile benzer bir LoB hesaplandığı söylenebilir.

Spencer ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptıkları çalışmada [36], Beckman Access Tg kiti' nin bizim sonucumuzla benzer olacak şekilde (0,04 ng/mL) LoQ değerini 0,05 ng/mL olarak bulmuşlardır.

Siemens IMMULITE Tg ölçümünden elde ettiğimiz LoB, LoD ve LoQ verileri sırasıyla; 1,56, 2,43 ve 4,59 ng/mL' dir. CLSI EP17-A2'nin talimatları doğrultusunda yaptığımız bu çalışmadan elde ettiğimiz değerler ile üretici firmanın iddiaları (LoD=0,2 ng/mL; LoQ=0,9 ng/mL) karşılaştırılmayacak seviyede birbirinden uzak değerlerdir. Üretici firmanın LoD ve LoQ iddialarında hangi laboratuvar istatistik yöntemini kullandığı kit prospektüsünde belirtilmemektedir.

LoD çalışmasında diğer analitik platformlardan farklı olarak Siemens IMMULITE'ta düşük düzeyli kalibratör kullanılmadı. Çünkü Siemens IMMULITE'ın kalibratör yerine geçen 2 düzeyli "adjusterlar"ın konsantrasyon seviyeleri üretici firma tarafından belirtilmemektedir. Bu yüzden Siemens IMMULITE LoD çalışmasında *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 İKK materyali (3,13 ng/mL) kullanıldı. Aynı zamanda düşük Tg düzeyli (0,2 ila 2 ng/mL arasında değişen konsantrasyonlarda) serum havuzları ile

yaptığımız presizyon profili çalışmamızdan elde edilen %CV değerlerinin %95 CI'nın üst seviyeleri 22,8 ila 57,4 arasında değişmekteydi (Ek tablo). Bu değerler National Academy of Clinical Biochemistry (NACB)' nin Tg'nin LoQ limitinin hesaplanmasında önerdiği %20 CV değerinin üstünde kalmaktaydı [55].

Literatürde Siemens IMMULITE Tg' nin alt ölçüm limitlerinin de değerlendirildiği analitik performans çalışmalarında [36, 78] elde edilen değerlerin üretici iddialarıyla örtüştüğü hatta daha iyi olduğu farkedilmektedir. Giovanelli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [78] NACB'nin kriterleri doğrultusunda 6 aylık bir presizyon profili çalışmasından elde ettikleri LoQ değerini 0,36 ng/mL olarak sunmuşlardır. Onlar 8 düşük düzeyli serum havuzunun tekrarlı çalışmasını yapmışlardır, biz 10 düşük düzeyli serum havuzunun tekrarlı çalışmasını yaptık. Bizim LoQ değerimiz ile bu çalışmada bulunan LoQ değerleri arasındaki farklılığın sebebi olarak çalışma periyotları (Bizim çalışmamız 3 günde, belirtilen çalışma 6 ayda tamamlanmıştır.) ve kullanılan kit reaktiflerindeki lot farklılıkları (Bizim çalışmamızda tek lot, belirtilen çalışmada birden fazla farklı lot kullanılmıştır.) gösterilebilir.

Çalışmamızın Roche Cobas Elecsys Tg ölçümünün LoB, LoD ve LoQ verileri sırasıyla; 0,028, 0,040 ve 0,032 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Ancak LoQ, LoD limitinden düşük olamayacağı için [67], $LoQ=LoD=0,040$ ng/mL olarak kabul edilmiştir.

2016 yılında Batista ve arkadaşlarının [75] yapmış olduğu validasyon çalışmasında Roche Cobas Elecsys Tg için LoQ limiti $\leq 0,08$ ng/mL (%16,8 CV değerindeki Tg konsantrasyonu) olarak verilmiştir. 2017 yılında Trimboli ve arkadaşlarının [83] yapmış oldukları çalışmada Roche Cobas Elecsys Tg kitinin LoQ değerini yaptıkları presizyon profili çalışmasından 0,0313 ila 0,0625 ng/mL arasında bir düzeyde olarak tahmin etmişlerdir. Bu iki çalışmanın da LoQ bulguları bizim LoQ verilerimizi destekler nitelikte görünmektedir.

Alt ölçüm limitlerini yeniden hesapladığımız çalışmamızın belirli sınırlamaları vardır. Bu sınırlamaların ilki olarak Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg ölçümlerinde LoD çalışmasında her kitin kendi düşük düzeyli kalibratörlerini kullanırken Siemens IMMULITE Tg kitinde *BIORAD* LyphoChek Immunoassay Plus Control Level 1 materyalini kullanmış olmamız söylenebilir. Bunun sebebi ise Siemens IMMULITE immünoanalitik platformlarında kalibratör yerine kullanılan “adjuster”lar vardır. Bunların konsantrasyon düzeyleri üretici firma tarafından belirtilmemektedir. Bu sınırlamayı optimize edebilecek yöntem, LoD çalışmasının her Tg platformunda da düşük konsantrasyonda Tg içeren serum havuzlarında tekrarlanması olabilir. Bir diğer sınırlama LoQ hesaplaması çalışmasında karşımıza çıkmaktadır. NACB, DTK takibinde kullanılan Tg ölçüm yöntemlerinin fonksiyonel sensitiviteyi hesaplanırken çalışma sürecinin farklı lot numaralı reaktiflerle 6 aya yayılarak yapılmasını önermektedir [55]. Bütçe yetersizliğimizden dolayı LoQ çalışması tek lotta gerçekleştirilmiştir.

Tartışmamızı toplayacak olursak;

Çalışmamızda Tg-IMA metotları arasında gözlenen bu farklı performans özelliklerinin literatürde var olan birçok çalışma tarafından da desteklendiğini görmekteyiz [11, 36, 71, 73, 79-82]. Bu farklılığın temelindeki muhtemel sebepler olarak; kit kalibratörlerinin (CRM [Certified Reference Materials] 457 sertifikalı referans materyali kullanılarak hazırlanmasına rağmen) doğasındaki ve kaynaklarındaki farklılıklar, Tg molekülünün heterojenitesi ve metotlarda Tg izoformlarına karşı farklı duyarlılıklara sahip farklı antikör setleri kullanımı gösterilebilir. Çalışmamız, literatürde var olan Tg-IMA performans çalışmalarından farklı olarak 4 Tg-IMA metodunun bir arada değerlendirildiği bir analitik performans değerlendirmesidir. Presizyon, metot karşılaştırma ve alt ölçüm limitlerinin hesaplanması kapsamında değerlendirilen bu araştırma, CLSI rehberlerinin (Sırasıyla; EP05-A2, EP09c ve EP17-A2) talimatları doğrultusunda uluslararası standartlara ve terminolojiye bağlı kalınarak yapılmıştır Aynı zamanda metot karşılaştırma çalışmasında DTK'nın postoperatif takipte kullanılan klinik karar sınırları baz alınarak oluşturulan çalışma tasarımı, sonuçlarda görülen yöntemler arası farklılıkları daha objektif ve net olarak görmemizi sağlamıştır. IMA yöntemlerinin doğasından kaynaklanan sınırlamaları olmasına rağmen yöntemler arası sistematik biasın kanıta dayalı ve kantitatif yöntemlerle gösterilmesinin (Passing Bablok ve Bland Altman) literatüre değer katacağını düşünmekteyiz. Bununla beraber, Tg'nin klinik karar düzeylerine göre ayrıştırılmış alt gruplarının kalitatif istatistiksel analiz yöntemleriyle değerlendirilmesi (Weighted kappa), çalışmamızın literatürde var olan çoğu çalışmadan ayrıştığı bir diğer yönünü

göstermektedir. Weighted kappa analizleri ile klinik karar düzeylerine göre kategorize edilmiş gruptaki metotlar arası uyumun/uyuşmazlığın gösterilmesi, çalışmayı sadece analitik değil aynı zamanda klinik bir metot değerlendirmesi kapsamına sokmaktadır. Öncesinde bahsedilen limitasyonların optimizasyonu sağlanarak çalışmamızın devamı niteliğinde olabilecek yeni Tg metot değerlendirme araştırmalarının literatürü güçlendireceğini düşünmekteyiz.



6. SONUÇ

DTK hastalarının postoperatif dönemde nüks ve metastaz takibinde önemi oldukça büyük olan Tg testinin, farklı IMA platformlarında değişken analitik performanslarının olduğu sonucuna varılmıştır. Heterojen bir molekül olan Tg'ye karşı geliştirilen Tg-IMA yöntemlerinin, farklı Tg izoformlarını tespit edebilme kabiliyetlerindeki farklılığın, yöntemlerde kullanılan farklı duyarlılıklara sahip antikor setlerinden kaynaklandığı söylenebilir. TgAb antikorunun Tg üzerindeki negatif interferan etkisinin metotlar arasındaki varyasyonu immünoanalitik yöntemlerde kullanılan antikorların farklı olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda tahlil teknolojilerindeki ilerlemelerle birinci jenerasyon kitlelere göre ikinci jenerasyon Tg kitlerinin fonksiyonel duyarlılıklarının geliştirildiği bilinmektedir. Sayılan bu sebepler Tg-IMA'lar arasında gözlenen analitik performans farklılıklarının açıklayıcısı olabilir. Çalışmamızda değerlendirilen ikinci jenerasyon Tg kitlerinin (hsTg) (Abbott ARCHITECT, Beckman Access, Roche Cobas Elecsys), DTK hastalarının tedavi takiplerinde kullanmak için yeterli duyarlılıkta ve tekrarlanabilirlikte olduğu görülmüştür. Aynı zamanda tedaviye cevabın mükemmel olarak değerlendirildiği 0,2 ng/mL düzeyinin altındaki Tg sonuçlarında, ikinci jenerasyon kitler arasında mükemmel yakın bir uyumun olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, metot karşılaştırmasında Tg yöntemleri arasında belirgin bir bias varlığı söz konusudur. Bu yüzden DTK hastalarının postoperatif uzun dönem takiplerinde aynı Tg-IMA platformunun kullanılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ancak Türkiye şartlarında belli aralıklarla yapılan laboratuvar ihale dönemlerinde cihaz ve metot değişiklikleri

olabilmektedir. Böyle bir Tg metodu değişikliği durumunda, klinisyenleri metotların analitik sınırlamalarının varlığı konusunda uyarmak gerekmektedir. Aynı zamanda eski ve yeni metotta birkaç örnek çalıştırarak her hasta için yeni bir baseline oluşturulmalıdır.

Diğer taraftan birinci jenerasyon olan Siemens IMMULITE Tg metodunun kür ve kalıcı/rekürren DTK' yı ayırt etmedeki analitik performansının çoklu lot numaralı kit ve kalibratör reaktifleri ile yapılacak başka çalışmalarla tekrardan değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Çünkü çalışmamızda gösterilmiş olan analitik performans özellikleri kullandığımız lot özelinde değerlendirilebilmektedir. Ancak birinci jenerasyon bile olsa DTK'nın postoperatif nüks izleminde Siemens IMMULITE Tg yönteminin klinik laboratuvarlarda sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. Hem DTK'nın postoperatif takibinde kullanılan klinik karar seviyeleri hem de Tg-IMA yöntemlerinin DTK'nın nüks takibinde gerekli olan minimum performans özellikleri profesyonel tiroid hastalıkları kılavuzları tarafından açıkça ifade edilmektedir. Diğer ikinci jenerasyon Tg-IMA ölçümleri gibi in-vitro diagnostik test olarak tanısal kullanımı onaylı Siemens IMMULITE Tg-IMA ölçümünün, profesyonel DTK kılavuzlarında belirtilen performans gereklilikleri kapsamında, üretici firma tarafından yeniden değerlendirilmesi gerektiğini önermekteyiz. Aynı zamanda Siemens IMMULITE Tg' nin TgAb antikor varlığından diğer Tg-IMA' lara göre daha çok etkileniyor olduğu çalışmamızda gösterilmiştir. Bunun sebebi olarak Siemens IMMULITE'ın Tg yönteminin antikor setlerindeki farklılıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu yüzden Siemens IMMULITE Tg metodunda kullanılan

antikorların üretici firma tarafından tekrardan gözden geçirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Elde ettiğimiz ve literatürde var olan verilerin, Tg-IMA metotlarının değerlendirildiği yeni analitik ve klinik validasyon çalışmaları ile zenginleştirilmesi klinik ve laboratuvar uygulamalarına değer katacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Giovanella, L., et al., *Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2015. **53**(9): p. 1301-1314.
2. Zhu, X.-h., et al., *Diagnostic values of thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis*. Endocrine Journal, 2020. **67**(2): p. 113-123.
3. Algeciras-Schimnich, A., *Thyroglobulin measurement in the management of patients with differentiated thyroid cancer*. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2018. **55**(3): p. 205-218.
4. Haugen, B.R., *2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed?* Cancer, 2017. **123**(3): p. 372-381.
5. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu*. 2023.
6. Konca Degertekin, C., et al., *Lymph node fine-needle aspiration washout thyroglobulin in papillary thyroid cancer: diagnostic value and the effect of thyroglobulin antibodies*. Endocrine Research, 2016. **41**(4): p. 281-289.
7. Grani, G. and A. Fumarola, *Thyroglobulin in lymph node fine-needle aspiration washout: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(6): p. 1970-1982.
8. Giovanella, L., M. Bongiovanni, and P. Trimboli, *Diagnostic value of thyroglobulin assay in cervical lymph node fine-needle aspirations for metastatic differentiated thyroid cancer*. Current opinion in oncology, 2013. **25**(1): p. 6-13.
9. Spencer, C., et al., *Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(4): p. 1121-1127.
10. Jg, H., *Serum TSH, T (4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**: p. 489-499.
11. Netzel, B.C., et al., *Thyroglobulin (Tg) testing revisited: Tg assays, TgAb assays, and correlation of results with clinical outcomes*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2015. **100**(8): p. E1074-E1083.
12. SCHNEIDER, A.B. and R. PERVOS, *Radioimmunoassay of human thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibodies*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1978. **47**(1): p. 126-137.
13. Rifai, N., *Tietz Textbook of Laboratory Medicine*. 2018. p. 1572.

14. Allen, E. and A. Fingeret, *Anatomy, head and neck, thyroid*, in *StatPearls [Internet]*. 2022, StatPearls Publishing.
15. Rifai, N., *Tietz Textbook of Laboratory Medicine*. 2018. p. 1575-1578.
16. Rifai, N., *Tietz Textbook of Laboratory Medicine*. 2018. **Sixth Edition**(Fine Needle Aspirate Biopsy Needle Washings-Thyroglobulin): p. 925.e24.
17. Rifai, N., *Tietz Textbook of Laboratory Medicine*. 2018. **Sixth Edition**(Thyroglobulin): p. 1589.
18. Rifai, N., *Tietz Textbook of Laboratory Medicine*. 2018. **Sixth Edition**: p. 1612-1613.
19. Lee, K., et al., *Thyroid cancer*, in *StatPearls [Internet]*. 2021, StatPearls Publishing.
20. Trimboli, P., et al., *Measurement of thyroglobulin, calcitonin, and PTH in FNA washout fluids*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2017. **55**(7): p. 914-925.
21. Leenhardt, L., et al., *2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer*. *European thyroid journal*, 2013. **2**(3): p. 147-159.
22. Pacini, F., et al., *Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992. **74**(6): p. 1401-1404.
23. Moon, J.H., et al., *Thyroglobulin in washout fluid from lymph node fine-needle aspiration biopsy in papillary thyroid cancer: large-scale validation of the cutoff value to determine malignancy and evaluation of discrepant results*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013. **98**(3): p. 1061-1068.
24. Snozek, C.L., et al., *Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. **92**(11): p. 4278-4281.
25. Giovanella, L., et al., *Heterophile antibodies may falsely increase or decrease thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma*. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2009. **47**(8): p. 952-954.
26. Gharib, H., et al., *American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules*. *Endocrine Practice*, 2006. **12**(1): p. 63-102.
27. Gharib, H., et al., *American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update appendix*. *Endocrine practice*, 2016. **22**: p. 1-60.

28. Spencer, C., et al., *Serum thyroglobulin (Tg) monitoring of patients with differentiated thyroid cancer using sensitive (second-generation) immunometric assays can be disrupted by false-negative and false-positive serum thyroglobulin autoantibody misclassifications*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(12): p. 4589-4599.
29. Spencer, C.A. and J.S. LoPresti, *Technology Insight: measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer*. Nature clinical practice Endocrinology & metabolism, 2008. **4**(4): p. 223-233.
30. Spencer, C.A., B.W. Platler, and J.T. Nicoloff, *The effect of [¹²⁵I]thyroglobulin tracer heterogeneity on serum Tg RIA measurement*. Clin Chim Acta, 1985. **153**(2): p. 105-15.
31. Van Herle, A.J., et al., *Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum*. J Clin Invest, 1973. **52**(6): p. 1320-7.
32. Roti, E., et al., *The value of serum thyroglobulin measurement as a marker of cancer recurrence in the follow-up of patients previously treated for differentiated thyroid tumor*. J Endocrinol Invest, 1982. **5**(1): p. 43-6.
33. Ozata, M., et al., *Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(1): p. 98-105.
34. Spencer, C., I. Petrovic, and S. Fatemi, *Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(5): p. 1283-91.
35. Clarke, N.J., Y. Zhang, and R.E. Reitz, *A novel mass spectrometry-based assay for the accurate measurement of thyroglobulin from patient samples containing antithyroglobulin autoantibodies*. J Investig Med, 2012. **60**(8): p. 1157-63.
36. Spencer, C., et al., *Serum Basal thyroglobulin measured by a second-generation assay correlates with the recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin response in patients treated for differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2010. **20**(6): p. 587-95.
37. Chindris, A.M., et al., *Undetectable sensitive serum thyroglobulin (<0.1 ng/ml) in 163 patients with follicular cell-derived thyroid cancer: results of rhTSH stimulation and neck ultrasonography and long-term biochemical and clinical follow-up*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(8): p. 2714-23.
38. Schlumberger, M., et al., *Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(7): p. 2487-95.
39. Malandrino, P., et al., *Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(6): p. 1703-9.

40. Giovanella, L., et al., *Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(2): p. 440-7.
41. Pacini, F., M.M. Sabra, and R.M. Tuttle, *Clinical relevance of thyroglobulin doubling time in the management of patients with differentiated thyroid cancer*. Thyroid, 2011. **21**(7): p. 691-2.
42. Ruf, J., P. Carayon, and S. Lissitzky, *Various expressions of a unique anti-human thyroglobulin antibody repertoire in normal state and autoimmune disease*. Eur J Immunol, 1985. **15**(3): p. 268-72.
43. Hoofnagle, A.N., et al., *Quantification of thyroglobulin, a low-abundance serum protein, by immunoaffinity peptide enrichment and tandem mass spectrometry*. Clin Chem, 2008. **54**(11): p. 1796-804.
44. Giovanella, L., et al., *Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges*. Clin Chem Lab Med, 2015. **53**(9): p. 1301-14.
45. Netzel, B.C., S.K. Grebe, and A. Algeciras-Schimmich, *Usefulness of a thyroglobulin liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay for evaluation of suspected heterophile interference*. Clin Chem, 2014. **60**(7): p. 1016-8.
46. Kushnir, M.M., et al., *Measurement of thyroglobulin by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in serum and plasma in the presence of antithyroglobulin autoantibodies*. Clin Chem, 2013. **59**(6): p. 982-90.
47. Feldt-Rasmussen, U., et al., *Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st Part: Assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity*. Ann Biol Clin (Paris), 1996. **54**(10-11): p. 337-42.
48. Spencer, C.A., et al., *Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(4): p. 1121-7.
49. Gülbahar, Ö., *Monitoring Effects of Anti-Tg Antibody Increase with Regards to Laboratory Implications and Solution Recommendations*. Nucl Med Semin, 2021: p. 55-62.
50. Schneider, A.B. and R. Pervos, *Radioimmunoassay of human thyroglobulin: effect of antithyroglobulin autoantibodies*. J Clin Endocrinol Metab, 1978. **47**(1): p. 126-37.
51. Verburg, F.A., et al., *Relationship between antithyroglobulin autoantibodies and thyroglobulin recovery rates using different thyroglobulin concentrations in the recovery buffer*. Horm Metab Res, 2013. **45**(10): p. 728-35.
52. Katrangi, W., S.K.G. Grebe, and A. Algeciras-Schimmich, *Analytical and clinical performance of thyroglobulin autoantibody assays in thyroid cancer follow-up*. Clin Chem Lab Med, 2017. **55**(12): p. 1987-1994.
53. Spencer, C. and S. Fatemi, *Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients*

- with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013. **27**(5): p. 701-12.
54. Massart, C. and D. Maugendre, *Importance of the detection method for thyroglobulin antibodies for the validity of thyroglobulin measurements in sera from patients with Graves disease*. *Clin Chem*, 2002. **48**(1): p. 102-7.
 55. Baloch, Z., et al., *Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease*. *Thyroid*, 2003. **13**(1): p. 3-126.
 56. Verburg, F.A., et al., *Heterophile antibodies rarely influence the measurement of thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer patients*. *Horm Metab Res*, 2010. **42**(10): p. 736-9.
 57. Giovanella, L. and A. Ghelfo, *Undetectable serum thyroglobulin due to negative interference of heterophile antibodies in relapsing thyroid carcinoma*. *Clin Chem*, 2007. **53**(10): p. 1871-2.
 58. Preissner, C.M., et al., *Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(7): p. 3069-74.
 59. Rifai, N., *Tietz Textbook of Laboratory Medicine*. 2018.
 60. Yücel, D., *Pratik Metot Validasyonu ve Verifikasyonu*. 2014.
 61. Gülbahar, Ö., *Yöntem Validasyonu ve Verifikasyonu*. 2017.
 62. www.clsi.org.
 63. CLSI, *EP15-A3: User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline-Third Edition*. 2014.
 64. *International Organization for Standardization (ISO). Guide 99. International vocabulary of metrology: basic and general concepts and associated terms (VIM)*. Geneva: ISO, 2007.
 65. CLSI, *EP05-A2: Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition*. 2004.
 66. CLSI, *EP09c: Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Third Edition*. 2018.
 67. CLSI, *EP17-A2: Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline-Second Edition*. 2012.
 68. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>. 2014.
 69. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. *Biometrics*, 1977. **33**(1): p. 159-74.
 70. *Unity Worldwide Report, Immunoassay Plus, Lot 40410*. November 2022.
 71. Evans, C., et al., *Multi-center evaluation of the highly sensitive Abbott ARCHITECT and Alinity thyroglobulin chemiluminescent microparticle immunoassay*. *J Clin Lab Anal*, 2022. **36**(9): p. e24595.
 72. Cho, Y.Y., et al., *Performance Evaluation of the Serum Thyroglobulin Assays With Immunochemiluminometric Assay and Immunoradiometric Assay for Differentiated Thyroid Cancer*. *Ann Lab Med*, 2016. **36**(5): p. 413-9.

73. Roger, C., et al., *New-generation thyroglobulin assay: performance and implications for follow-up of differentiated thyroid carcinoma*. Ann Endocrinol (Paris), 2014. **75**(4): p. 227-31.
74. Rotteveel-de Groot, D.M., et al., *Evaluation of the highly sensitive Roche thyroglobulin II assay and establishment of a reference limit for thyroglobulin-negative patient samples*. Pract Lab Med, 2016. **5**: p. 6-13.
75. Batista, M.C., et al., *Analytical and clinical validation of the new ultrasensitive Roche Thyroglobulin II assay*. Clin Biochem, 2017. **50**(6): p. 352-353.
76. Moussallieh, F.M., et al., *Analytical validation of two second generation thyroglobulin immunoassays (Roche and Thermo Fisher)*. Clin Chem Lab Med, 2018. **56**(12): p. e302-e305.
77. Xunjun Low, R.J., Linda Henderson, *Evaluation of Thyroglobulin Assayed by Beckman Access*. Pathology, 2011.
78. Giovanella, L., L. Ceriani, and A. Ghelfo, *Redefining functional sensitivity of thyroglobulin assay on Immulite platform: implications in thyroid cancer management*. Clin Chem Lab Med, 2007. **45**(11): p. 1523-4.
79. Deza, S., et al., *Clinical implications of changing thyroglobulin and antithyroglobulin antibodies analytical methods in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma*. Clin Chim Acta, 2023. **548**: p. 117502.
80. Cheng, X., et al., *Comparison of three different assays for measuring thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic thyroiditis*. Clin Biochem, 2017. **50**(18): p. 1183-1187.
81. Iervasi, A., et al., *Diagnostic performance of a new highly sensitive thyroglobulin immunoassay*. J Endocrinol, 2004. **182**(2): p. 287-94.
82. Smallridge, R.C., et al., *Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human tsh-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(1): p. 82-7.
83. Trimboli, P., et al., *Multicentre clinical evaluation of the new highly sensitive Elecsys® thyroglobulin II assay in patients with differentiated thyroid carcinoma*. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. **88**(2): p. 295-302.

8. ÖZET

DİFERANSİYE TİROİD KANSERLERİNİN TAKİBİNDE KULLANILAN TİROGLOBULİN TESTİNİN ANALİTİK PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tiroglobulin (Tg) testi, diferansiye tiroid kanseri (DTK) olan hastalarda tiroidektomi ve radyoaktif ablatif tedavi sonrasındaki nüks takibinde kullanılan önemli bir tümör belirteçidir. Bu çalışmada dört farklı Tg-IMA metodun (Abbott ARCHITECT, Beckman Access, Siemens IMMULITE ve Roche Cobas Elecsys) analitik performansları; presizyon, metot karşılaştırması ve alt ölçüm limitleri (LoB, LoD ve LoQ) başlıkları altında, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) dokümanlarının talimatları doğrultusunda değerlendirilmiştir.

Çalışmanın bulgularına göre Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg yöntemlerinin tekrarlanabilirlik çalışmasından elde edilen CV değerleri hedeflenen desirable imprecision değerinin ($CV \leq 7\%$) altında, Siemens IMMULITE Tg yönteminin CV değerleri ise bu hedefin üzerinde kalmıştır (Total CV= %18,6). Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg kitlerinin LoQ değerlerinin $<0,1$ ng/mL olduğu konfirme edilmiştir. Buna rağmen Siemens IMMULITE Tg' de, üreticinin iddia ettiği fonksiyonel sensitivite sınırının ($<0,9$ ng/mL) üzerinde bir LoQ değeri elde edilmiştir (4,59 ng/mL). Yapılan metot karşılaştırmalarında Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg metotlarının ikili kıyaslamalarında tüm Tg düzeylerinde yüksek korelasyonlar gösterdikleri ($r > 0,884$) ancak metotlar arasında farklı konsantrasyon düzeylerinde 2 kata varabilen (slope: 2,027) farklılıkların

olduğu bulunmuştur. Siemens IMMULITE Tg' nin girdiği karşılaştırmalarda, korelasyonların 10 ng/mL' nin üzerindeki düzeylerde yüksek olduğu ($r>0,945$) ama 10 ng/mL' nin altındaki düzeylerde düşük olduğu görülmüştür ($r<0,642$). Aynı zamanda klinik karar düzeylerine (0,2-1-10 ng/mL) ve anti-Tg otoantikoruna (TgAb) durumuna göre (+/-) göre kategorilendirilmiş gruplarda gerçekleştirilen Weighted Kappa analizinden; TgAb (-) ve TgAb (+) örneklerde yapılan Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg yöntemlerinin ikili karşılaştırmalarında yüksek K (kappa katsayısı) değerleri elde edilmiştir ($K>0,80$). TgAb (-) örneklerde yapılan Siemens IMMULITE Tg' nin diğer 3 metotla girdiği ikili karşılaştırmalarda yine yüksek K değerleri görülürken, TgAb (+) örneklerde K değerlerinde düşüş dikkat çekmektedir (0,562-0,653). Aynı zamanda Kappa analizinde klinik karar düzeylerine göre ayrıştırılmış Tg düzeylerinde, yöntemlerin birbirleri ile olan agreement düzeylerine bakılmıştır. Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg yöntemlerinin düşük düzeyler dahil tüm düzeylerde birbirleri ile yüksek uyum yakaladıkları; Siemens IMMULITE Tg' nin diğer 3 metotla girdiği ikili karşılaştırmalarda ise 10 ng/mL' nin üzerindeki konsantrasyonlarda yüksek uyum; 10 ng/mL' nin altındaki konsantrasyonlarda TgAb (+) grupta daha belirgin olmak üzere (Agreement düzeyleri; 0,097-0,533) düşük uyum gösterdiği gözlenmiştir (Agreement düzeyleri;0,097-0,727). Ayrıca dört Tg-IMA metodunun TgAb' den etkilenme düzeylerinin TgAb (-) ve TgAb (+) gruplarda yapılan Passing-Bablok regresyon analizlerindeki slope değerlerindeki farklanmalara göre değişken olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, heterojen bir molekül olan Tg'ye karşı geliştirilen Tg-IMA yöntemlerinin, farklı Tg izoformlarını tespit edebilme kabiliyetlerindeki farklılığını, yöntemlerde kullanılan farklı duyarlılıklara sahip antikor setlerinden kaynaklandığı söylenebilir. TgAb antikorunun Tg üzerindeki negatif interferan etkisinin metotlar arasındaki varyasyonu farklı immünoanalitik yöntemlerde kullanılan antikorların farklı olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda tahlil teknolojilerindeki ilerlemelerle birinci jenerasyon kitlere göre ikinci jenerasyon Tg kitlerinin fonksiyonel duyarlılıklarının geliştirildiği bilinmektedir. Sayılan bu sebepler Tg-IMA'lar arasında gözlenen analitik performans farklılıklarının açıklayıcısı olabilir. Çalışmamızda kullanılan ikinci jenerasyon olan Abbott ARCHITECT, Beckman Access ve Roche Cobas Elecsys Tg immünolojik ölçümlerinin DTK hastalarının postoperatif ablatif tedavi sonrasında rezidüel veya tekrarlayan hastalığın takibinde kullanmak için gerekli olan analitik gereksinimleri karşılamaktadır. Buna rağmen birinci nesil olan Siemens IMMULITE Tg yönteminin DTK tedavi takibinde kullanılırken çalışmamızda gösterilmiş analitik performans özelliklerinin göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz. Çünkü birinci jenerasyon bile olsa DTK'nın postoperatif nüks izleminde Siemens IMMULITE Tg yönteminin klinik laboratuvarlarda sıklıkla kullanıldığı bilinmektedir. Diğer taraftan, hem DTK'nın postoperatif takipte kullanılan klinik karar seviyeleri hem de Tg-IMA yöntemlerinin DTK'nın nüks izleminde gerekli olan minimum performans özellikleri profesyonel tiroid hastalıkları kılavuzları tarafından açıkça ifade edilmektedir. Diğer ikinci jenerasyon Tg-IMA ölçümleri gibi in-vitro diagnostik test olarak tanısallık kullanımı onaylı Siemens IMMULITE Tg-IMA ölçümünün,

profesyonel DTK kılavuzlarda belirtilen performans gereklilikleri kapsamında, üretici firma tarafından yeniden değerlendirilmesi gerektiğini önermekteyiz. Ek olarak, metotlar arasında Tg sonuçlarında gözlenen değişkenlik ile güvenilir klinik yorumlar sağlamak için Tg takibinin aynı laboratuvarda aynı metotla yapılması gerektiğinin önemini vurgulamaktayız.

Anahtar Kelimeler: Tiroglobulin, Analitik Performans Değerlendirmesi, Diferansiye Tiroid Kanseri

9. ABSTRACT

EVALUATION OF THE ANALYTICAL PERFORMANCE OF THE THYROGLOBULIN TEST USED IN THE FOLLOW-UP OF DIFFERENTIATED THYROID CANCERS

The thyroglobulin (Tg) test serves as a critical tumor marker employed for monitoring potential recurrence subsequent to thyroidectomy and radioiodine ablative therapy in individuals diagnosed with differentiated thyroid cancer (DTC).

In this research study, the analytical capabilities of four different Tg-IMA (Thyroglobulin-Immuno-metric Assay) methodologies (Abbott ARCHITECT, Beckman Access, Siemens IMMULITE, and Roche Cobas Elecsys) were systematically assessed. This evaluation encompassed precision, method comparison, and determination of lower limits of measurement (LoB, LoD, and LoQ), following the guidelines outlined in the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) documents.

As per the results, the coefficient of variation (CV) derived from the precision analysis of the Abbott ARCHITECT, Beckman Access, and Roche Cobas Elecsys Tg methodologies fell below the anticipated biological variability threshold (CV = <7%). Conversely, the CV values associated with the Siemens IMMULITE Tg method remained above the expected biological variation, demonstrating a total CV of 18.6%.

The limits of quantitation (LoQ) for Abbott ARCHITECT, Beckman Access, and Roche Cobas Elecsys Tg methods have been verified to stand below

0.1 ng/mL. Nonetheless, within the Siemens IMMULITE Tg method, an observed LoQ value of 4.59 ng/mL was identified, surpassing the manufacturer's claimed functional sensitivity limit (<0.9 ng/mL).

Within the framework of the method comparison study, the pairwise assessment of Abbott ARCHITECT, Beckman Access, and Roche Cobas Elecsys Tg methods revealed strong correlations across all Tg levels ($r > 0.884$). However, notable differences between these methods emerged, with variances reaching up to twice the magnitude (slope: 2.027) across diverse concentration levels. In comparisons involving Siemens IMMULITE Tg, robust correlations ($r > 0.945$) were evident at concentrations surpassing 10 ng/mL, whereas at lower levels (<10 ng/mL), correlations were notably lower ($r < 0.642$).

In a separate facet of method comparison, through Weighted Kappa analysis within categorized groups based on clinical decision thresholds (0.2-1-10 ng/mL) and anti-Tg autoantibody (TgAb) status (+/-), high K (kappa coefficient) values were derived from pairwise comparisons involving Abbott ARCHITECT, Beckman Access, and Roche Cobas Elecsys Tg methods across both TgAb (-) and TgAb (+) sample subsets ($K > 0.80$). When comparing Siemens IMMULITE Tg with the other three methods among TgAb (-) samples, robust K values were evident, whereas in TgAb (+) samples, a noteworthy decrease in K values was observed (ranging from 0.562 to 0.653). Additionally, within the Kappa analysis, the agreement levels among the methods were assessed concerning Tg levels stratified by clinical decision thresholds. Abbott ARCHITECT, Beckman Access, and Roche Cobas Elecsys Tg methods demonstrated substantial concordance across all levels,

including lower concentrations, indicating high agreement among themselves. Siemens IMMULITE Tg exhibited elevated agreement in pairwise comparisons with the other three methods at concentrations surpassing 10 ng/mL. However, at levels below 10 ng/mL, a notable decrease in concordance was evident (Agreement levels; 0.097-0.727), particularly pronounced within the TgAb(+) subgroup (Agreement levels; 0.097-0.533). Furthermore, the variability in the impact levels of TgAb on the four Tg-IMA methods has been demonstrated through differences observed in the slope values within Passing-Bablok regression analyses conducted across both the TgAb (-) and TgAb (+) groups.

The discernible dissimilarity in the efficacy of Tg-IMA methodologies developed for the detection of various Tg isoforms, stemming from the heterogeneous nature of Tg, appears to be attributed to the utilization of distinct antibody sets with varying sensitivities across these methods. The discrepancy in the negative interfering impact of TgAb antibodies on Tg levels among different assay methodologies implies the use of dissimilar antibodies across various immunoanalytical methods. Moreover, advancements in assay technologies have notably ameliorated the functional sensitivities of second-generation Tg kits compared to their first-generation counterparts. These factors collectively account for the discrepancies in analytical performance witnessed among various Tg-IMAs.

Notably, the second-generation Tg immunological measurements by Abbott ARCHITECT, Beckman Access, and Roche Cobas Elecsys, as employed in our study, meet the analytical criteria essential for monitoring residual or recurrent disease following ablative treatment in differentiated thyroid cancer (DTC)

patients. Nevertheless, we advocate for due consideration of the analytical performance characteristics highlighted in our study when employing the first-generation Siemens IMMULITE Tg method for monitoring differentiated thyroid cancer (DTC) treatment outcomes. Because, this method, despite its status as a first-generation assay, is frequently utilized in clinical laboratories for postoperative relapse monitoring of DTC. Moreover, both the clinical decision thresholds employed in postoperative DTC follow-up and the minimal performance specifications for Tg-IMA methods necessary for recurrent DTC monitoring have been delineated in professional thyroid disease guidelines. We advocate for a reevaluation of the Siemens IMMULITE Tg-IMA assay by its manufacturer within the parameters outlined in these established guidelines, akin to the reassessment recommended for other second-generation Tg-IMA measurements, all of which are approved for diagnostic use as in-vitro diagnostic tests.

Additionally, given the observed variability in Tg results across different methods, we stress the critical importance of conducting Tg monitoring within the same laboratory, utilizing the same method consistently, to ensure reliable clinical interpretations.

Keywords: Thyroglobulin, Analytical Performance Evaluation, Differentiated Thyroid Cancers

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Tuba Saadet

Soyadı: Deveci Bulut

Eğitimi:

2017- 2024: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D.

2009-2016: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği

Türk Klinik Biyokimya Derneği

Türk Biyokimya Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

Yayımlar:

1. Kılınç Uğurlu A, Bideci A, Demirel AM, Take Kaplanoğlu G, Dayanır D, Gülbahar Ö, Deveci Bulut TS, Döğer E, Çamurdan MO. Effects of Blue Light on Puberty and Ovary in Female Rats. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023 May 22. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2022-12-1. Epub ahead of print. PMID: 37212628.
2. Uğurlu AK, Bideci A, Demirel AM, Kaplanoğlu GT, Dayanır D, Gülbahar Ö, Bulut TSD, Döğer E, Çamurdan MO. Is blue light exposure a cause of precocious puberty in male rats? Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Jun 20;14:1190445. doi:

10.3389/fendo.2023.1190445. PMID: 37409230; PMCID: PMC10319012.

3. Aysert-Yildiz P, Ozger HS, Yildiz Y, Buyukkoruk M, Yildiz M, Deveci-Bulut TS, Gulbahar O, Dizbay M. Prognostic Value of Serial Measurement of Serum Des-Arg(9)-Bradykinin Levels in Severe COVID-19 Patients. Clin Lab. 2022 Jul 1;68(7). doi: 10.7754/Clin.Lab.2021.211110. PMID: 35975542.
4. Karadeniz H, Avanoğlu Güler A, Özger HS, Yıldız PA, Erbaş G, Bozdayı G, Deveci Bulut T, Gülbahar Ö, Yapar D, Küçük H, Öztürk MA, Tufan A. The Prognostic Value of Lung Injury and Fibrosis Markers, KL-6, TGF- β 1, FGF-2 in COVID-19 Patients. Biomark Insights. 2022 Nov 7;17:11772719221135443. doi: 10.1177/11772719221135443. PMID: 36380740; PMCID: PMC9643117.
5. Kılınç Uğurlu A, Bideci A, Anadol E, Süntar İ, Take Kaplanoğlu G, Gülbahar Ö, Şafak Teksin Z, Dayanır D, Deveci Bulut TS, Uluoğlu C, Çamurdan MO. Evaluation of The Effects of Carob (*Ceratonia siliqua* L.) Fruits on the Puberty of Rats. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2023 May 29;15(2):145-153. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2022.2022-7-5. Epub 2023 Jan 4. PMID: 36597761; PMCID: PMC10234056.
6. Kucukkarapinar M, Yay-Pence A, Yildiz Y, Buyukkoruk M, Yaz-Aydin G, Deveci-Bulut TS, Gulbahar O, Senol E, Candansayar S. Psychological outcomes of COVID-19 survivors at sixth months after

- diagnose: the role of kynurenine pathway metabolites in depression, anxiety, and stress. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022 Aug;129(8):1077-1089. doi: 10.1007/s00702-022-02525-1. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35796878; PMCID: PMC9261222.
7. Akalın Ertürk B, Gülbahar Ö, Kaymak Şahap S, Deveci Bulut TS, Çetinkaya S, Savaş Erdeve Ş. The Level of Inflammatory Markers and Their Relationship with Fat Tissue Distribution in Children with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Turk Arch Pediatr*. 2023 Sep;58(5):485-493. doi: 10.5152/TurkArchPediatr.2023.22288. PMID: 37553968; PMCID: PMC10543068.
 8. Bolay H, Karadas Ö, Oztürk B, Sonkaya R, Tasdelen B, Bulut TDS, Gülbahar Ö, Özge A, Baykan B. HMGB1, NLRP3, IL-6 and ACE2 levels are elevated in COVID-19 with headache: a window to the infection-related headache mechanism. *J Headache Pain*. 2021 Aug 12;22(1):94. doi: 10.1186/s10194-021-01306-7. PMID: 34384355; PMCID: PMC8358545.
 9. Dagli, H., Bulut, T. S. D., ŞAHİN, M. Ç., & Emmez, Ö. H. (2022). Investigation of The Diagnostic and Prognostic Values of Some Specific microRNAs In Meningioma Tumors.
 10. Coskun, M., Karakoc, M. A., Sel, A. T., Bulut, T. S. D., Gulbahar, O., & Yapar, D. (2023). High cathelicidin levels are associated with Hashimoto's thyroiditis.

- 11.** DEMİRCİ, S. C., BARUN, S., ÖZASLAN, A., GÜLBAHAR, Ö., BULUT, T. S. D., ÇAMURDAN, A. D., & İŞERİ, E. (2023). Investigating the Relationship of Serum Cd163, Ykl40 and Vilip-1 Levels with Autism Severity and Language-Cognitive Development in Preschool Children with Autism.
- 12.** Yılmaz, N. S., Sen, B., Arslan, B., Deveci Bulut, T. S., Narli, B., Afandiyeva, N., ... & Gulbahar, O. (2023). Improvement of post-analytical phase by means of an algorithm based autoverification. *Turkish Journal of Biochemistry*, (0).

11. EKLER

11.1. Araştırma Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diferansiye Tiroid Kansellerinin Takibinde Kullanılan Tiroglobulin Testinin Analitik Performansının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	İK ADRESİ:	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ofisi Kat:6 06500 Beşevler - ANKARA
	TELEFON	031 202 69 58
	FAKS	0 312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul @gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Prof. Dr. Özlem Gülbahar (Proje Yürütücüsü) Prof. Dr. Aylar Poyraz (Yardımcı araştırmacı) Prof. Dr. Muhittin Abdulkadir Serdar (Yardımcı araştırmacı) Doç. Dr. Mehmet Muhittin Yalçın (Yardımcı araştırmacı) Arş. Gör. Dr. Tuğba Saadet Deveci Bulut (Yardımcı araştırmacı) Arş. Gör. Dr. Seda Gökğöz (Yardımcı araştırmacı) Arş. Gör. Dr. Gizem Yaz (Yardımcı araştırmacı) Arş. Gör. Dr. Meriç Coşkun (Yardımcı araştırmacı)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz:					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının Adı Soyadı, İmzası:
Prof. Dr. Ebru ARHAN

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Diferansiye Tiroid Kansellerinin Takibinde Kullanılan Tiroglobulin Testinin Analitik Performansının Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	17.01.2022	Ver.2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	17.01.2022	Ver.2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	17.02.2022	Ver.2	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	17.01.2022	Ver.1		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 110	Tarih: 07.02.2022				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI			İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI			Prof. Dr Ebru ARHAN				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla ilişkisi		Katılım	İmza
Prof. Dr. Ebru ARHAN BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast.AD.Nöroloji BD	GÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Gökçe Sevim ÖZTÜRK FİNCAN BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tıbbi Biyokimya AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Çiğdem ÖZER ÜYE	Fizyoloji AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Çiğdem ATAMAN HATIPOĞLU ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Kliniği AD.	Sağ.Bil.Ü niv.Ankar a Eğt Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Müge AYDOĞDU ÜYE	Göğüs Hastalıkları AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Doç. Dr. Halit Nahit ŞENDUR ÜYE	Radyoloji AD.	GÜTF	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi İrem EKMEKÇİ ERTEK ÜYE	Psikiyatri AD.	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi Cansu ÖZBAŞ ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
İpek GÜVENÇ ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Nejla CAN GÜLER ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ. Bak. Avrupa Birl. ve Dış İliş. Gn.M d.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkanının Adı Soyadı, İmzası:
Prof. Dr. Ebru ARHAN

11.2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Araştırma İzni



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Sayı : E-68869993-511.06-722551
Konu : 2022-029

05.04.2022

Sayın Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Beşevler / ANKARA

İlgi : Kurum evrak kayıt 31.03.2022 tarihli ve E-61749811-000-1533553 sayılı başvurunuz.

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz, aşağıdaki tabloda bilgileri verilen ilgede kayıtlı klinik araştırma başvuru dosyası ve belgeler; araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak 06.09.2014 tarihli ve 29111 sayılı Resmî Gazete 'de yayımlanan Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Yönetmeliği gereğince incelenmiş olup Uzmanlık Tezleri ve/veya Akademik Amaçlı Yapılacak Tıbbi Cihaz Klinik Araştırmaları Başvuru Formunda belirtilen merkezde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur.

Araştırmanın Açık Adı	Diferansiye Tiroid Kansellerinin Takibinde Kullanılan Tiroglobulin Testinin Analitik Performansının Değerlendirilmesi
Koordinatör Merkez	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Prof. Dr. Özlem GÜLBAHAR
Protokol tarihi / versiyon no	21.02.2022/2
BGOF tarihi / versiyon no	21.02.2022/2
ORF tarihi / versiyon no	21.02.2022/2
Araştırma Broşürü tarihi / versiyon no	-
Proje Yürütücüsü	-

Bu kapsamda yukarıda ayrıntıları verilen çalışma ile ilgili olarak;

- İthal edilecek araştırma cihazının ithalat izni için Kurumumuza müracaat edilmesi,
- CE işareti taşımayan klinik araştırma amaçlı cihazın araştırma haricinde kullanılmaması,
- Gönüllülerden alınan ve ülke dışına çıkarılacak olan numuneler için biyolojik materyal transfer formunda belirtilen şartların yerine getirilmesi,
- Araştırmanın başlamaması, iptali veya sonlandırılması halinde tarafımıza bilgi verilmesi,
- Araştırma süresince ortaya çıkan advers olayların/etkilerin tarafımıza bildirilmesi,

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: Z1AxZ1AxS3k0SHY3RG83ak1USHY3

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla_iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr





T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

- Araştırmanın Helsinki Bildirgesi'nin son metni, İyi Klinik Uygulamalar İlkeleri ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,
- Araştırmada kullanılan her türlü araştırma ürününün ve ürünlerin kullanılmasına mahsus her türlü malzeme ile muayene, tetkik, tahlil ve tedavilerin bedeli için gönüllüden herhangi bir ücret talep edilmemesi,
- Araştırmaya ait yıllık bildirim formunun düzenli olarak Kurumumuza gönderilmesi,
- Sorumlu araştırmacı olarak yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususlarında bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Fatih TOPUZ
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: Z1AxZ1AxS3k0SHY3RG83ak1USHY3

Belge Takip Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-titck-ebys>

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA
Telefon No: (0 312) 218 30 00 Faks No: (0 312) 218 34 60
e-Posta: halkla_iliskiler@titck.gov.tr İnternet Adresi: <https://www.titck.gov.tr>
Kep Adresi: titck@hs01.kep.tr



11.3. Tez Savunma Tutanağı



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Tuba Saadet Deveci Bulut
Baba Adı	
Doğum Yeri/Tarihi	
Diploma Tarihi / Diploma No	
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	Yıl: 4
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	24.11.2023

UZMANLIK TEZİNİN ADI: Diferansiye Tiroid Kanserlerinin Takibinde Kullanılan Tiroglobulin Testinin Analitik Performansının Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI:

Uzmanlık tezini değerlendirilmesini
sonunda **BAŞARILI** olup ve
karar verilmiştir

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof. Dr. Orhan Canbolat

ÜYE
Prof. Dr. Muhittin A. Serdar

ÜYE
Prof. Dr. Özlem Şubuhar

11.4. Ek Tablo: LoQ Presizyon Profili Verileri

	Serum Havuzu	Mean (ng/mL)	SD	CV (%)	CV'nin %95 Güven Aralığı
Abbott ARCHITECT Tg	S1	0,01	-	-	-
	S2	0,01	-	-	-
	S3	0,017	0,008	49,5	44-55
	S4	0,05	0,011	21,3	19,1-23,6
	S5	0,148	0,025	12	9,9-14,1
	S6	0,456	0,043	8,8	6,5-11
	S7	0,947	0,057	8	5,6-10,3
	S8	1,949	0,123	7,6	5,2-9,9
	S9	4,897	0,353	7,4	5-9,7
	S10	9,616	0,526	7,3	4,9-9,7
Beckman Access Tg	S1	0,015	0,005	38	34,3-411,7
	S2	0,019	0,006	31	28,1-33,9
	S3	0,046	0,009	18,3	13,6-16,8
	S4	0,078	0,007	15,2	9-12,1
	S5	0,15	0,009	10,5	5,7-9,1
	S6	0,374	0,019	7,4	3,5-7,1
	S7	0,739	0,030	5,3	2,8-6,5
	S8	1,477	0,071	4,7	2,4-6,2
	S9	3,718	0,087	4,3	2,2-6
	S10	7,604	0,476	4	2,1-5,9
Roche Cobas Elecsys Tg	S1	0,011	0,006	50,6	47,4-53,8
	S2	0,02	0,005	27,9	26,2-29,6
	S3	0,051	0,005	12,3	11,1-13,4
	S4	0,059	0,005	10,8	9,7-12
	S5	0,15	0,008	5,3	4,1-6,6
	S6	0,44	0,016	3	1,7-4,4
	S7	0,91	0,030	2,4	1-3,8
	S8	1,87	0,062	2,1	0,7-3,5
	S9	4,78	0,138	1,9	0,5-3,3
	S10	9,86	0,265	1,9	0,5-3,3
Siemens IMMULITE Tg	S1	-	-	-	-
	S2	-	-	-	-
	S3	0,306	0,157	59,3	41,4-77,2
	S4	0,41	0,245	45,1	32,7-57,4
	S5	0,51	1,183	36,7	26,8-46,7
	S6	0,71	0,232	27,6	18,9-36,3
	S7	0,91	0,049	22,3	13,3-31,2
	S8	2,14	0,328	11,4	0-22,8
	S9	4,79	0,416	7	-5,9-19,9
	S10	9,99	0,493	5,1	-8,5-18,7