T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA

ACİL BİYOKİMYA LABORATUVARINDA OTOANALİZÖRDE ÇALIŞILAN TESTLERİN ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ VE REFERANS DEĞİŞİM DEĞERLERİNİN HESAPLANMASI

Alper KÜTÜKCÜ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ HAYDARPAŞA NUMUNE
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA

ACİL BİYOKİMYA LABORATUVARINDA OTOANALİZÖRDE ÇALIŞILAN TESTLERİN ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ VE REFERANS DEĞİŞİM DEĞERLERİNİN HESAPLANMASI

Alper KÜTÜKCÜ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatih ÖZÇELİK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

SİMGELER VE KISALTMALAR ii

ŞEKİLLER LİSTESİ iv

TABLOLAR LİSTESİ v

ÖZET vi

ABSTRACT viii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ VE İZLENEBİLİRLİK 3

2.2.ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ 4

2.2.1. Ölçüm Belirsizliği Tarihçesi 4

2.2.2.Ölçüm Belirsizliği Kavramı 7

2.2.3. Ölçüm Belirsizliği Hesaplanmasına Dair Yaklaşımlar 7

2.3.ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ HESAPLAMA BASAMAKLARI 8

2.3.1. GUM (Aşağıdan yukarıya) Yaklaşımı 8

2.3.2.Yukarıdan Aşağı (Nordtest) Yaklaşımı 12

2.3.3. Ölçüm Belirsizliğinin Raporlanması 18

2.4. REFERANS DEĞİŞİM DEĞERİ 19

2.4.1. Biyolojik Varyasyon 20

2.4.2. Referans Değişim Değeri ve Hesaplanması 24

2.4.3. Referans değişim değeri ve bireysellik indeksi arasındaki ilişki 25

3.GEREÇ VE YÖNTEM 27

3.1 BELİRSİZLİK HESAPLANMASINDA KULLANILAN VERİ KAYNAKLARI 27

3.1.1. İç Kalite Kontrol Verileri (Tekrarlanabilirlikten gelen belirsizlik-Analitik süreç) 27

3.1.2. Dış Kalite Kontrol Verileri 28
3.2. Ölçüm Belirsizliği Hesaplanması 28
3.3. RCV HESAPLANMASINDA KULLANILAN VERİ KAYNAKLARI 34
3.3.1. İç kalite kontrol verileri 34
3.3.2. Bireyiçi varyasyon verileri 34
3.3.3. RCV Hesaplanması 34
4. BULGULAR 36
4.1. BELİRSİZLİK HESAPLAMASINDA ELDE EDİLEN BULGULAR 36
4.2. RCV DEĞERLERİNE AİT BULGULAR 51
4.2.1. HESAPLANAN RCV DEĞERLERİ 52
5. TARTIŞMA 58
6. SONUÇLAR 71
KAYNAKLAR 72
ÖZGEÇMİŞ 77
EKLER 78

TEŞEKKÜR

Uzmanlık ihtisasımın büyük bir döneminde bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan, çalışmalarıma destek veren emekli hocam Sayın Uz. Dr. Ahmet Rıza URAS'a, Tez yazımı çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Eğitim sorumlumuz ve Tez danışmanım değerli hocam Sayın Doç. Dr. Fatih ÖZÇELİK'e, İdari sorumlumuz Sayın Uz.Dr. Saadet KURÇENLİ'ye ve Uz.Dr. M.Murat YEKREK'e teşekkür ederim.

Güzel dostluklar edindiğim ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Asistan Dr. Nagehan Esra AYDIN'a, Asistan Dr. Şerif KAÇTAŞ'a, Asistan Dr. Büşra Efem TOY'a ve Asistan Dr. Hilal YALÇIN ÖZTÜRKERİ'ye teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm teknisyen arkadaşlarıma ve Biyokimya Kliniğinin değerli tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde büyük fedakârlıkları olan, hayatımın her aşamasında bana destek olan anneme, babama, kardeşlerime ve tez çalışmamın başından sonuna bir an olsun desteğini esirgemeyen ve sabrını eksik etmeyen kıymetli eşime sonsuz teşekkür ederim.

Alper KÜTÜKCÜ

SİMGELER VE KISALTMALAR

BIPM: Bureau International desPoids et ve Mesures

BV: Biyolojik Varyasyon

CIPM: Comité International desPoids et Depures

CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments

CV: Varyasyon Katsayısı

CVA: Analitik Varyasyon

CVI: Birey içi Biyolojik Varyasyon

CVG: Bireyler arası Biyolojik Varyasyon

CVP: Preanalitik varyasyon

CVT: Toplam Varyasyon

DKK: Dış Kalite Kontrol

ISO: International Organization for Standardization

EA: European Accreditation

GUM: Guide to the Expression of Uncertanity in Measurement

IEC: International Electrotechnical Commission

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry

II: Bireysellik indeksi

İKK: İç Kalite Kontrol

IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry

IUPAP: International Union of Pure and Applied Physics

OIML: International Organization of Legal Metrology

RCV: Referans Değişim Değeri

RMSbias: Root Mean Squares of Biases

RSD: Rölatif Standart Sapma

%RMSD: Root Mean Standard Deviation

Rw: Laboratuvar içi Tekrar Üretilebilirlik

SD: Standart Sapma

SI: International System Of Units

TAG4/WG3: Technical Advisory Group on Metrology 4

TE: Toplam Hata

TEa: Toplam İzin Verilebilir Hata Limiti

TÜBİTAK: Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurulu

TÜRKAK: Türk Akreditasyon Kurumu

U: Genişletilmiş Belirsizlik %95 Güven Aralığı İçinde

U (bias): Bias Değerinin Belirsizlik Bileşeni

u(c): Kombine Standart Belirsizlik

u (Cref): Sertifiye Referans Materyale Ait Belirsizlik

u(Rw): Laboratuvar içi Tekrar Üretilebilirlikten Gelen Standart Belirsizlik

UME: Ulusal Metroloji Enstitüsü

VIM: International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Glukoz testinin izlenebilirlik zinciri 4
Şekil 2. Balık kılçığı grafiği. Belirsizlik kaynaklarının neden sonuç diyagramı 9
Şekil 3A. Normal Dağılım....10
Şekil 3B. Dikdörtgen Dağılım....10
Şekil 3C. Üçgen Dağılım....10
Şekil 4. Belirsizlik hesaplama aşamaları 11
Şekil 5. Total hata komponentleri, sistematik hata ve rastgele hata 13
Şekil 6. Dış kalite kontrol sonucuna ait %CV ve %Biasi değerleri....15
Şekil 7. Birleşik standart belirsizlik parametreleri....16
Şekil 8. Birleşik standart belirsizliğin u(c) hesabının matematiksel eldesi 17
Şekil 9. Nordtest ölçüm belirsizliği modeli 17
Şekil 10. Altı erkek atletin serum CK aktivitesine (U / L)
ilişkin bireysel değişkenlik katsayısı (CVI)....23
Şekil 11. Ölçüm Belirsizliği Hesabında Kullanılacak Algoritma....33
Şekil 12. ALT testi için hesaplanan ölçüm belirsizliği
ve referans değişim değeri. 54
Şekil 13. Total bilirubin için hesaplanan ölçüm belirsizliği
ve referans değişim değeri 55
Şekil 14. Total bilirubin için hesaplanan ölçüm belirsizliği
ve referans değişim değeri 55
Şekil 15. Kreatin kinaz için hesaplanan ölçüm belirsizliği
ve referans değişim değeri 56
Şekil 16. Lipaz için hesaplanan ölçüm belirsizliği
ve referans değişim değeri 56
Şekil 17. Troponin-I için hesaplanan ölçüm belirsizliği
ve referans değişim değeri 57
Şekil 18. CRP için hesaplanan ölçüm belirsizliği
ve referans değişim değeri 57

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Architect ci4100 cihazının biyokimya testlerinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri 36
Tablo 2. ci4100 cihazına ait, CRP testinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri 37
Tablo 3. ci4100 Cihazına ait, Hormon Testlerinin İç Kalite Kontrol verilerinden Hesaplanan u(Rw) Değerleri 38
Tablo 4. ci8200 cihazına ait, rutin biyokimya testlerinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri 39
Tablo 5. ci8200 cihazına ait, CRP testinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri 40
Tablo 6. ci8200 cihazına ait, hormon testlerinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri 40
Tablo 7. Architect ci4100 cihazına ait, rutin biyokimya ve hormon testlerinin dış kalite kontrol verilerindeki Bias (%) değerleri ve hesaplanmış RMSbias değerleri 41
Tablo 8. ci4100 Cihazına ait, rutin biyokimya ve hormon testlerin dış kalite kontrol verilerindeki % CV değerleri ve hesaplanmış CVR değerleri 42
Tablo 9. ci4100 cihazına ait, testlerin dış kalite kontrol verilerinden katılım sağlayan laboratuvar sayısı ve hesaplanmış u(Cref) değerleri 43
Tablo 10. ci8200 cihazına ait, rutin biyokimya ve hormon testlerinin dış kalite kontrol verilerindeki Bias (%) değerleri ve hesaplanmış RMSbias değerleri 46
Tablo 11. ci8200 Cihazına ait, rutin biyokimya ve hormon testlerin dış kalite kontrol verilerindeki % CV değerleri ve hesaplanmış CVR değerleri 47
Tablo 12. ci8200 cihazına ait, testlerin dış kalite kontrol verilerinden katılım sağlayan laboratuvar sayısı ve hesaplanmış u(Cref) değerleri 48
Tablo 13. ci4100 cihazına ait, belirsizlik bileşenleri, kombine belirsizlik ve genişletilmiş ölçüm belirsizliği sonuçları 49
Tablo 14. ci8200 cihazına ait, belirsizlik bileşenleri, kombine belirsizlik ve genişletilmiş ölçüm belirsizliği sonuçları 50
Tablo 15. Testlere ait CVI, CVG, II, CVA ve CVT değerleri 52
Tablo 16. Klasik Fraser ve Logaritmik dönüşüm uygulanarak hesaplanan RCV değerleri 53

ÖZET

Amaç: Tıbbi laboratuvarlarda ölçümün kendi doğası gereği aynı örneğe ait ardışık ölçümlerde farklı sonuçların çıkması muhtemeldir. Bu yüzden ölçüm sonucu hakkında daha net bilgi vermesi adına ölçüm belirsizliği ifadesi getirilmiş ve uluslararası kuruluşlar tarafından çeşitli yöntemler kullanılarak hesaplanması konusunda önerilerde bulunulmuştur. ISO (International Organization for Standardization) ölçüm sonucunun yanında belirsizlik değerinin verilmesi gerektiğini vurgulamıştır. Ölçüm belirsizliğinin yanında, kişiye özgü homeostatik dalgalanmalara bağlı biyolojik varyasyonlar da tanı koyma ve tedavinin takibinde gözardı edilmemelidir. Bu amaçla bireye ait analiz sonuçlarında, laboratuvar ölçüm süreçlerinden gelen belirsizlikler yanında biyolojik varyasyonu da kapsayan referans değişim değeri verilmesi gerekmektedir. Biz de çalışmamızda tüm rutin biyokimyasal parametrelerimizin ölçüm belirsizliğini ve bireyin ardışık sonuçlarındaki değişimin anlamlılığını test eden referans değişim değerlerini hesaplayarak, test sonuçlarımızın doğruluğu ve güvenilirliğini geliştirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ölçüm belirsizliği hesabında ci4100 ve ci8200 Architect otoanalizör ve 23 çeşit rutin biyokimya testinin orijinal kitleri kullanıldı. Referans değişim değeri hesabında ise, klasik Fraser ve logaritmik dönüşüm formülü kullanıldı. Elde ettiğimiz ölçüm belirsizlik sonuçlarımız uluslararası (CLIA'88 ve Westgard) kabul görmüş total izin verilebilir hata limitleriyle karşılaştırıldı.

Bulgular: Elde ettiğimiz ölçüm belirsizliği sonuçlarımız, Uluslararası limitlerle karşılaştırıldığında her iki cihaza ait tüm biyokimyasal testlerin ölçüm belirsizliği sonuçlarının CLIA'88 limitlerini karşıladığı, ancak albümin, kalsiyum, klor, magnezyum, sodyum ve total protein sonuçlarının Westgard limitlerine göre başarısız olunduğu saptandı. Testlerin Klasik Fraser yaklaşımı ile hesaplanan referans değişim değerleri incelendiğinde, bazılarının (CRP, CK, direkt bilirubin, total bilirubin ve troponin) biyolojik varyasyonlarının yüksekliği nedeni ile geniş aralık gösterdiği saptandı. Öyle ki, CRP'nin referans değişim değerlerinin azalış yönündeki limiti, uygulanması mümkün olmayacak şekilde %100'ü aştığı saptandı.

Özellikle CRP için logaritmik dönüşüm formülünün daha kullanılabilir olduğu saptandı.

Sonuç: Her laboratuvar ölçümünü gerçekleştirdiği tüm testlerin belirsizlik değerlerini belirlemeli ve uluslararası limitlere yaklaştırmalıdır. Saptanan bu belirsizlik değerleri hasta sonuçlarıyla birlikte rapor edilmelidir. Bu rapora, hasta tanı ve tedavi takibi için yapılan test tekrarlarındaki değişimlerin anlamlılığının test edilebilmesi için referans değişim değeri de eklenmelidir. Ayrıca CRP gibi biyolojik varyasyonu yüksek olan testlerin referans değişim değerlerinin saptanmasında logaritmik dönüşüm formülü kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ölçüm belirsizliği, referans değişim değeri, Biyolojik varyasyon, Logaritmik dönüşüm

ABSTRACT

Aim: In medical laboratories, it is likely that different results will occur in successive measurements of the same sample as the measurement itself. For this reason, measurement uncertainty statement was introduced to give clearer information about the measurement result, and recommendations were made by international organizations for calculating with using various methods. The International Organization for Standardization (ISO) emphasized that uncertainty value should be given besides the measurement result. In addition to measurement uncertainty, biologic variations due to individual homeostatic fluctuations should not be overlooked following diagnosis and treatment. For this purpose, in the analysis results of the individual, reference change value including biological variation should be given besides the uncertainties coming from the laboratory measurement processes. We also aimed to improve the accuracy and reliability of our test results by calculating the measurement uncertainty of all our routine biochemical parameters in our study and the reference change values that test the significance of the change in sequential results of the individual.

Materials and Methods: The original kits of the ci4100 and ci8200 Architect autoanalyzer and 23 types of routine Biochemistry tests were used in the measurement uncertainty calculation. In the case of reference change value calculation, the classic Fraser and logarithmic transformation formula was used. Our measurement uncertainty results are compared with internationally accepted (CLIA'88 and Westgard) total allowable error limits.

Results: When we compared our measurement uncertainty results with international limits, it was determined that all biochemical tests of both devices met the CLIA'88 limits of measurement uncertainty results, but that albumin, calcium, chlorine, magnesium, sodium and total protein results failed to meet Westgard limits. When the reference change values calculated by the classical Fraser approach of the tests are examined, some tests (CRP, CK, direct bilirubin, total bilirubin and troponin) showed a wide range due to the high biological variations. Thus, the limit of the reference change value of the CRP in the decreasing direction has been found to exceed 100%, so that it is not possible to apply it. In particular, the logarithmic conversion formula for CRP was found to be more usable.

Conclusions: Each laboratory should determine the uncertainty values of all tests performed on the measurement and approximate the international limits. Calculated uncertainty values should be reported with patient outcomes. In this report, reference change value should be added so that the significance of the changes in the test repetitions for patient diagnosis and treatment follow up can be tested. In addition, the logarithmic transformation formula should be used to determine the reference change values of tests with high biological variation such as CRP.

Key words: Uncertainty of measurement, reference change value, biological variation, logarithmic transformation

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik laboratuvarlarda yapılan test ölçümlerinde kimyasal tepkimelerin tüm özelliklerini taşıyan karmaşık kimyasal tepkimeler kullanılmaktadır. Ancak her test tekrar edildiğinde şartlar ne kadar standardize edilmiş olursa olsun tam olarak aynı sonuca ulaşma olasılığı çok düşüktür. Diğer bir ifade ile bu kimyasal tepkimenin sonuçları, aslında bir dağılımın unsurlarıdır ve bu dağılım ölçtüğümüz büyüklüğü de kapsayan bir değerler aralığıdır. Bu nedenle her ölçümde farklı sonuç almamızın temel nedeni budur.

Günümüzde tıp alanında hizmet yürüten klinik laboratuvarlar, hastaya yeterli düzeyde faydalı olabilmek için geçerli bir yöntemle kaliteli, doğru ve tekrarlanabilir sonuçlar verebilmelidir (1). Ölçüm sonuçlarının doğruluğu, sonuçların hassas, kesin ve güvenilirliğine bağlıdır. Aynı büyüklüğe ait ölçülen değerler, ölçümden ölçüme farklılık göstermektedir. Her ölçüm sonucunda elde edilen her değer, aslında mutlaka belli bir şüphe içerir. Bu yüzden test sonucu verilirken ölçülen veya hesaplanan değerin belirsizliği de her zaman belirlenmelidir. Bu belirsizlik ölçülen büyüklüğün gerçek değerinin belli bir olasılıkla bulunduğu aralıktır.

Bir ölçümün sonucu rapor edilirken, sonucun kalitesini belirten sayısal bir gösterge olmalıdır ki bu sonucu kullanan kişiler o sonucun güvenilirliğini tayin edebilsinler. Böyle bir gösterge olmaksızın ölçüm sonuçları kendi aralarında, sertifikalarda veya standartlarda verilen değerlerle karşılaştırılamaz. Bu nedenle bir ölçümün kalitesini karakterize eden şey, uygulanabilirliği ve anlaşılması kolay olan, genel anlamda kabul gören bir yöntemle yapılması ve ölçülen büyüklükle beraber belirsizliğinin bilinmesidir. Bu da ancak ölçüm sonucunda elde edilen değerin belirsizliğini hesaplamak ve sonuçla beraber raporlamakla sağlanabilir (2).

Ölçüm belirsizliği ISO 15189 (Madde 3.17)'de "ölçüm sonucuyla ilişkili ölçülebilen değerler dağılımını karakterize eden bir parametre" olarak tanımlanırken, Uluslararası metroloji sözlüğü'nde (VIM madde 2.26) "ölçülene atfedilen değerlerin dağılımını karakterize eden negatif olmayan bir parametre" olarak bahsedilmektedir (3). Yine ISO 15189'da "Laboratuvar hasta numunelerinin ölçülen değerlerini rapor ederken analiz aşamasındaki her ölçüm prosedürü için ölçüm belirsizliğini

belirleyecektir. Laboratuvarlar, her ölçüm prosedürünün ölçüm belirsizliği için performans gerekliliklerini tanımlayacak ve ölçüm belirsizliğinin tahminlerini düzenli olarak gözden geçirecektir." denilmektedir (4).

Ölçüm belirsizliğinin amacı, bir örneğe ait sonucun diğer sonuçlarından önemli ölçüde farklı olup olmadığının yorumlanmasına yardımcı olmaktır (5). Fakat ardışık ölçümlerde elde edilen sonuçlar arasındaki farkın anlamlılığı konusunda yeterli değildir. Bunun için farklı parametrelere veya kavramların bilinmesine ihtiyaç vardır. İki ölçüm arasındaki farka veya değişime sebep olabilecek faktörlerden birisi analitik varyasyon diğeri de biyolojik varyasyondur. Biyolojik varyasyonun birey-içi ve bireylerarası olmak üzere 2 bileşeni vardır.

Birey-içi varyasyon (CVI), insan vücudundaki bileşenlerin homeostatik ayar noktasındaki rastgele dalgalanmaları olarak ifade edilmektedir. Bu bireysel değişimlere neden olan rastgele dalgalanmalara ilaveten; yaşlanma süreci, cinsiyet, kilo, diyet, egzersiz, günlük mevsimsel ritmlerin ve tabi ki patolojik süreçlerin neden olduğu değişiklikler sayılabilir. Bireylerin homeostatik ayar noktaları birbirinden farklılık göstermektedir. Bu farklılıktan kaynaklanan varyasyon ise bireyler arası varyasyon (CVG) olarak bilinmektedir (6,7).

Bir bireye ait ardışık test sonuçları arasındaki farkın istatistiki olarak anlamlılığını değerlendirmede, biyolojik varyasyon ve analitik varyasyonun dahil edildiği referans değişim değeri (RCV) kullanılmaktadır.

Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda iki farklı otoanalizörde çalışılan testlerin ölçüm belirsizliği ve referans değişim değerlerinin hesaplanması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

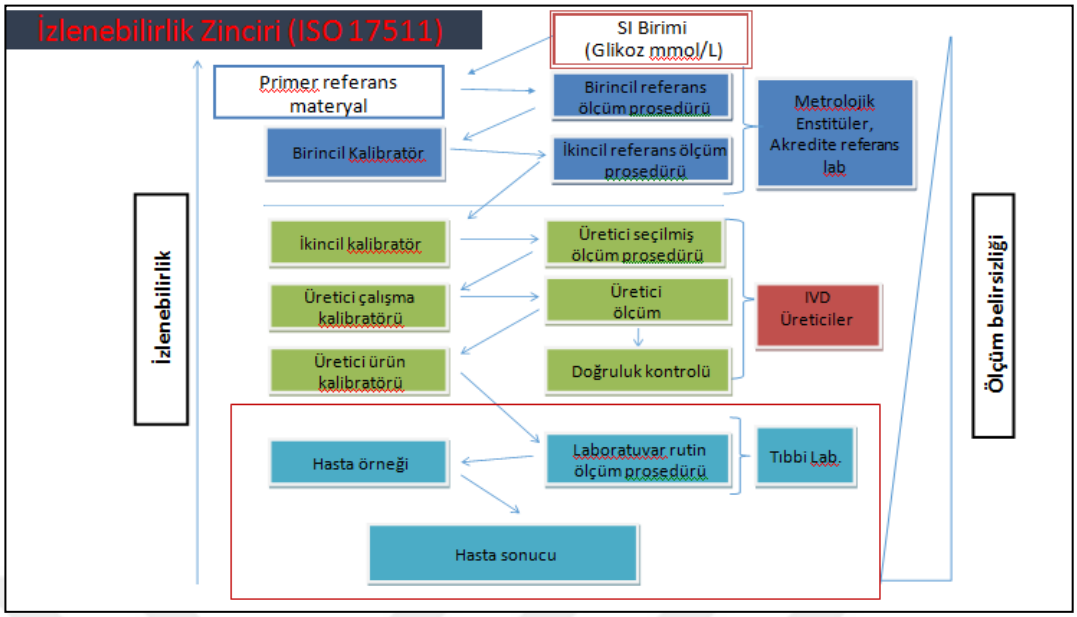
2.1. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ VE İZLENEBİLİRLİK

İzlenebilirlik, ölçüm sonucunda elde edilen değerin ulusal veya uluslararası standart materyal ile karşılaştırılmasıdır (8).

Laboratuvar tıbbında izlenebilirliğin amacı, laboratuvarda kullanılan ölçüm sistemini referans yönteme göre uygun kılabilmektir. Laboratuvar içi veya laboratuvarlar arası elde edilen sonuçların karşılaştırılması önemlidir. Bu, tüm laboratuvarların aynı ölçüm ölçeğini veya aynı referans noktalarını kullanmasını sağlayarak başarılır (9). İzlenebilirliğin yapılabilmesi için referans ölçüm prosedürlerine, kaliteli referans materyallere ve referans laboratuvarlara ihtiyaç vardır (10). Laboratuvarda izlenebilirliğin kurulması ve ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesiyle etkin maliyet ve süreç kontrolü sağlanabilir. Bunun yanında laboratuvarlar arasında ortak referans değerlerinin kullanılmasıyla da hem hastaya ait farklı sonuçlar verilmesinin önüne geçilmiş olacak hem de klinik araştırmaların daha entegre bir şekilde yapılması sağlanabilecektir.

Laboratuvar tıbbında izlenebilirlik stratejisi ISO 17511'de ayrıntılı olarak tanımlanmaktadır. Buna göre, bir ölçümün sonucu, kalibratörler/referans materyalleri gibi gittikçe artan bir metrolojik sıralamada izlenebilirlik zincirinin en üst düzeyindeki SI (International System Of Units) birimi ile tanımlanan ölçülene dayanmalıdır (11). Bu izlenebilirlik zincirinde kullanılan her bir standardın ölçüm belirsizlik değeri de belirlenmiş olmalıdır. Genel olarak tanımlayacak olursak metrolojik izlenebilirlik (VIM 3 madde 2.41), bir ölçüm sonucunun, her biri ölçüm belirsizliğine katkıda bulunan kalibrasyonlardan oluşan belgelendirilmiş kesintisiz bir zincir aracılığı ile belirli bir referansa ilişkilendirilebilme özelliğidir (12). Burada geçen referans bir ölçüm biriminin uygulamada gerçekleştirilmiş tanımı veya diğer adıyla ölçü standardıdır.

Dolayısıyla ölçüm belirsizliği izlenebilirliğin önemli bir bileşenidir. Şekil 1'de glukoz testinin izlenebilirlik zinciri ve gerekli tüm unsurlar verilmiştir.



Şekil 1. Glukoz izlenebilirliği Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon-İzlenebilirlik: Harmonizasyon Mehmet Şeneş Türk Biyokimya Derneği Laboratuvar Yönetimi Sempozyumu 16-18 Ekim 2014 Malatya

2.2.ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ

2.2.1. Ölçüm Belirsizliği Tarihçesi

Ölçüm belirsizliğinin gelişim süreci incelendiğinde, metrolojide dünyanın en yüksek otoritesi olarak kabul edilen Uluslararası Ağırlık ve Ölçüm Komitesi (CIPM; Comité International desPoids et Depures), 1977 yılında ölçüm belirsizliği konusunda uluslararası konsensüsün eksikliğini gidermek ve bu sorunu çözmek için Uluslararası Ağırlık ve Ölçüm Dairesi (BIPM; Bureau International desPoids et ve Mesures)'nden görüş talep etmiştir. BIPM, detaylı bir anket hazırlamıştır. Bu anketi 32 ulusal ve 5 uluslararası metroloji laboratuvarına dağıtmıştır.

1979 yılının başlarına kadar 21 laboratuvardan cevap alınmış ve bu laboratuvarların birçoğu ölçüm belirsizliğini ifade etmek ve her bir belirsizlik bileşenini tek bir toplam belirsizlikle birleştirmek için uluslararası kabul görmüş bir prosedürün oluşturulmasının gerekliliğini savunmuşlardır. Ancak, kullanılacak yöntem hakkında bir fikir birliğine varılamamıştır. Daha sonra BIPM, belirsizliğin ifade edilmesi ve genel kabul edilebilir bir prosedüre ulaşılması amacıyla laboratuvar

uzmanlarının katıldığı, bir toplantı düzenlemiş ve tavsiye metni -1 (Recommendation INC-1)'i 1980 yılında yayınlamıştır.

CIPM, daha sonra endüstrinin ve ticaretin genel ihtiyaçlarını daha iyi bildiği için detaylı bir rehber hazırlanması adına ISO (International Organization for Standardization)' ya başvurmuştur. Bu görevi yerine getirmek üzere 6 kuruluş (IEC, CIPM, OIML, IUPAC, IUPAP, IFCC) ISO Metroloji Teknik Tavsiye grubu ISO Technical Advisory Group on Metrology (TAG 4)] çatısı altında birleşmiştir. Bu grup da 1993 yılında Ölçüm belirsizliği rehberi "Guide to Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)" hazırlamıştır.

Hazırlanan rehberin amacı, belirsizlik ifadelerine nasıl ulaşıldığına dair tam bilgi sunmak ve ölçüm sonuçlarının uluslararası karşılaştırılması için bir temel oluşturmaktır.

INC-1 (1980)Tavsiyeleri

1. Bir ölçüm sonucuna ait belirsizlik birkaç bileşen içerebilir ve sayısal değerinin hesaplanma şekline göre iki kategoriye ayrılır:

a. İstatistiksel metotlarla belirlenenler,

b. Başka yöntemler kullanılarak belirlenenler

Tip A ve B şeklindeki sınıflandırma ve daha önceden kullanılan "rastlantısal" ve "sistematik" sınıflandırma arasında her zaman bir uyum olmamaktadır. "Sistematik belirsizlik" terimi yanıltıcı olabilir ve sakınılması gerekir. Belirsizliğin detaylı raporunda tüm belirsizlik bileşenleri yer almalı ve ölçüm yöntemi belirtilmelidir.

2. Tip A bileşenleri, hesaplanmış varyans s_i^2 ile (veya hesaplanmış "standart sapma (SD)" s_i ile) ve serbestlik derecesi v_i ile karakterize edilir. Uygun olduğunda, kovaryanslar verilmelidir.

3. Tip B bileşenleri, ilgili varyanslara yaklaşık olduğu düşünülebilecek u_j^2 niceliği ile karakterize edilmelidir. u_j^2, varyans; u_j ise SD gibi değerlendirilebilir.

4. Kombine (Birleşik) belirsizlik (u_c), varyansların kombinasyonunda kullanılan belirli yöntemler kullanılarak sayısal değer ile karakterize edilmelidir. Kombine belirsizlik ve bileşenleri, "Standart sapma" olarak ifade edilebilmelidir.

5. Bazı uygulamalar için toplam belirsizliğin elde edilmesinde, kombine belirsizliği bir faktör ile çarpmak gerekiyorsa, kullanılan çarpım faktörü mutlaka belirtilmelidir.

Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi (GUM)

ISO/TAG4 çalışmasının sonucu olarak ölçüm belirsizliğinin ifade rehberi, GUM (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement) ortaya çıkmıştır. Bu rehber 1993'te yayınlanmış ve 1995'te revize edilmiştir (5).

GUM, 2008 yılında BIPM tarafından küçük çaplı düzeltme ile yeniden yayınlanmış açık erişim belgesidir (13). ISO rehberi GUM'un esas amacı, birçok alanda ve çeşitli doğruluk düzeylerinde takip edilen ölçümlerde belirsizliklerin sunumu ve değerlendirilmesinin genel kurallarını vermektir. Bu nedenle, bu kılavuzun ilkeleri, aşağıdakiler için gerekli olanlar da dahil olmak üzere geniş bir ölçüm yelpazesine uygulanabilir;

1. Üretimde kalite kontrol ve kalite güvencesi sağlamak
2. Yasa ve yönetmelikleri yerine getirmek ve uygulamak
3. Bilim ve mühendislik alanlarında temel ve uygulamalı araştırma ve geliştirme çalışmalarının ilerlemesini sağlamak
4. Ulusal standartlara izlenebilirliğin sağlanması için standartların ve araçların kalibre edilmesi ve ölçüm sistemi boyunca testlerin çalışılması
5. Referans materyalleri de içeren uluslararası ve ulusal fiziksel referans standartlarını geliştirme, sürdürme ve karşılaştırma

GUM daha sonra Noramet, Eurolab, Eurachem gibi pek çok bölgesel ve uluslararası metroloji kuruluşlarının belirsizlik kılavuzlarına uyarlanmıştır (5) (14).

Ulusal Metroloji Enstitüsü (UME) ve TÜRKAK

Ulusal Ölçüm Standardı, bir ülkedeki tüm ölçüm standartları için referans teşkil eden en üst seviye doğruluğa sahip temel standarttır. Ulusal ölçüm standartlarının oluşturulması, yoğun bilimsel çalışmalar neticesinde gerçekleşir. Ülkemizde bu görevi üstlenen ulusal metroloji enstitüsü (UME) 'dür. UME 11 Ocak 1992'de TÜBİTAK Bilim Kurulu kararıyla Marmara Araştırma Merkezi bünyesinde kurulmuştur. 1 Ocak 1997 tarihinde UME, TÜBİTAK Marmara Araştırma

Merkezi'nden ayrılmış ve doğrudan TÜBİTAK Başkanlığı'na bağlı olarak faaliyetlerini devam ettirmeye başlamıştır.

UME ve TÜRKAK (Türk Akreditasyon Kurumu), 15 Şubat 2002 tarihinde imzaladıkları protokolle, kalibrasyon ve test laboratuvarlarının akreditasyonu ve ölçümlerin izlenebilirliği konularında işbirliği yapmaya karar vermişlerdir. Akreditasyon için başvurular TÜRKAK' a yapılmaktadır (15).

2.2.2.Ölçüm Belirsizliği Kavramı

Klinik laboratuvarlarda her ölçüm sonucunda ölçümün kendi doğasından kaynaklı farklı sonuçlar görülmesi olağan bir durumdur. Nitekim bir hastanın ölçülen glukoz değerlerinden birinin 110 mg/dl iken diğerinin 112 mg/dl olması acaba hangisi doğru sorusunu akla getirebilmektedir. İşte bu sorular neticesinde ölçüm belirsizliği kavramına ihtiyaç duyulmuştur. Ölçüm sonucunda tek bir sonuçtan ziyade gerçek değeri de barındıran değerler bütününü temsil eden ölçüm belirsizliğine yer verilmesi oldukça önemlidir. Özellikle klinik karar eşiğine yakın sonuçların ölçüm belirsizlik değeriyle birlikte verilmesi hekimin tedavinin etkinliğini değerlendirmesi hususunda yardımcı olmaktadır (16).

Ölçüm Belirsizliği İfade rehberi (GUM) ölçüm belirsizliğini, "ölçüm sonucu ile beraber raporlanan ve ölçüm sonucuna atfedilebilecek olasılıkların dağılımını gösteren bir parametre" olarak belirtmektedir. Uluslararası Metroloji Sözlüğü (VIM) - Temel ve Genel Kavramlar ve İlişkili Terimler (VIM, madde 2.26), "ölçülene atfedilen değerler dağılımını karakterize eden negatif olmayan bir parametre" olarak tanımlamaktadır (5).

2.2.3. Ölçüm Belirsizliği Hesaplanmasına Dair Yaklaşımlar

Ölçüm belirsizliği hesaplanmasında "aşağıdan yukarı" ve "yukarıdan aşağı" olmak üzere 2 ana yaklaşım söz konusudur. GUM ve kimyasal ölçümlerde GUM'a göre uyarlanmış olan Eurachem rehberi aşağıdan yukarı yaklaşımına göre belirsizlik hesaplaması yapmaktadır. Bu yaklaşımda her bir potansiyel belirsizlik kaynağı belirlenir ve somut bir hale getirilir. Ölçümün kapsamlı bir şekilde incelenmesi söz konusudur. İstatistiksel dağılım kurallarının kullanıldığı bu yaklaşımda son olarak belirlenen belirsizliklerden birleşik bir belirsizlik değeri elde edilir. Yukarıdan aşağı

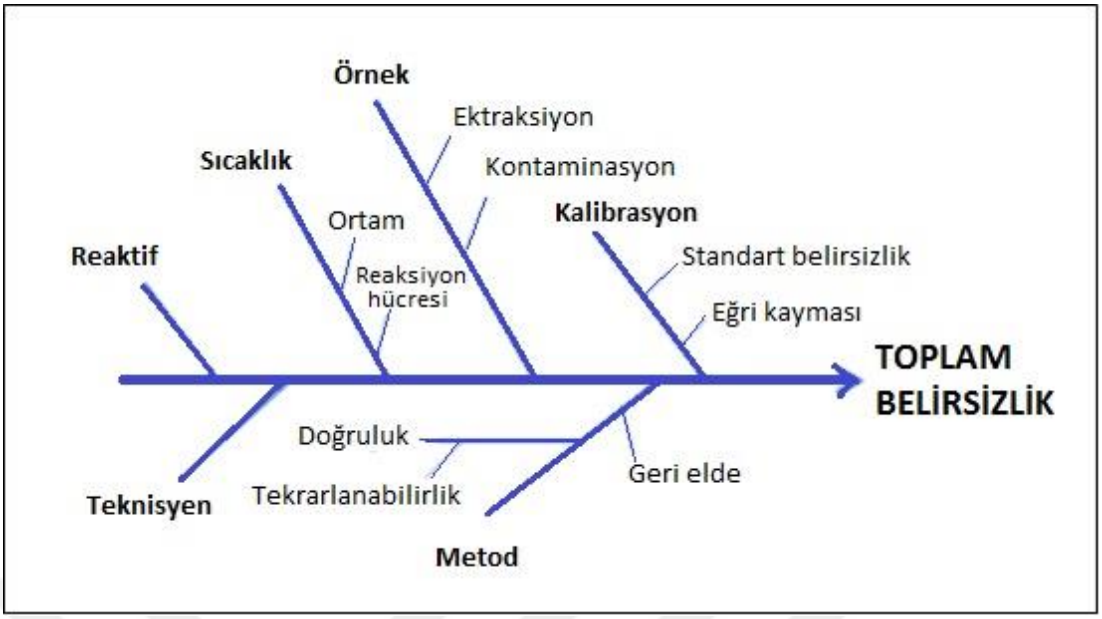
yaklaşımı ise metod validasyonu, laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası veriler gibi mevcut laboratuvar test performans bilgilerinin kullanıldığı bir yöntem izlemektedir (17). Bu yaklaşım ilk kez çevre laboratuvarlarında ölçüm belirsizliğine bir yaklaşım getirmek adına 1973'te İskandinav Bakanlar Kuruluna bağlı olarak kurulmuş olan Nordtest rehberinde görülmüştür. Rehberde sunulan pratik yaklaşım, çevre laboratuvarları uygulamalarından alınmış olsa da bu yaklaşım biyokimya alanında hizmet eden laboratuvarlar için de kullanışlıdır (18).

2.3.ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ HESAPLAMA BASAMAKLARI

2.3.1. GUM (Aşağıdan yukarıya) Yaklaşımı

1. Ölçülenin tanımlanması: Ölçüm, bir niceliğin değerini deneysel olarak elde etme sürecidir. Kimyada ölçülen değer genellikle bazı cisimlerin (molekül, element, iyon vb.) içeriği (konsantrasyon)'dir. Belirlenecek olan kimyasal varlık analit olarak adlandırılır. Kimyadaki ölçütler, örneğin bir su numunesindeki kurşun konsantrasyonu, bir portakaldaki pestisit içeriği veya bir şişe süt içerisindeki yağ içeriği olabilir. Yukarıdaki örnekte kurşun (element), askorbik asit (molekül) ve yağ (farklı moleküllerin grubu) analitlerdir. Su, portakal ve süt analiz nesneleridir yani ölçülendir (19). Bu yüzden ölçülen, açık bir şekilde ifade edilmelidir.

2. Belirsizlik kaynaklarının belirlenmesi: Parametrelere ait ölçüm belirsizliğini değerlendirmek için oluşturulan prosedürde, bazı belirsizlik kaynakları diğerlerinden daha belirgin olsa da ölçme sürecinde akla gelebilecek tüm belirsizlik kaynakları listelenmektedir (20). Laboratuvarda ölçüm belirsizliğine neden olabilecek birçok kaynak vardır. Çevre ve ölçüm koşulları, operatör değişikliği, kalibrasyon metot ve prosedürlerdeki hatalar, kontaminasyon ve interferans bu kaynaklar içerisinde önemli bir yer tutmaktadırlar. Bu kaynakları belirlemek için balık kılçığı diyagramı (Şekil 2) kullanılmaktadır.



Şekil 2. Balık kılçığı grafiği. Belirsizlik kaynaklarının neden sonuç diyagramı

3. Belirsizlik bileşenlerinin sınıflandırılması: Belirsizlik bileşenleri Tip A ve Tip B olmak üzere 2 'ye ayrılır. Tip A belirsizliği, bir dizi ölçümün istatistiksel analizine (örneğin, kalite kontrol sonuçlarından elde edilen istatistiksel veriler) dayanmaktadır ve tüm belirsizlik bileşenleri, standart sapma yada rölatif standart sapma (%RSD, %CV) şeklinde ifade edilmelidir. B tipi belirsizlik istatistiksel olmayan prosedürlerle elde edilmiştir ve bu belirsizlik sınıfında onaylı bir referans materyalin sayısal değerleri ve kalibrasyon sertifikasından sağlanan veriler kullanılabileceği gibi mesleki deneyimler sonucu elde edilen verilerden de yararlanılmaktadır (21). Belirsizlik hesabında bu verilerin nasıl bir dağılım eğrisine sahip oldukları belirlenmelidir. Temel olarak dikdörtgen, üçgen ve normal olmak üzere üç dağılım tipi vardır (5,14). Fakat ölçüme etki eden parametre, başka dağılımlar da gösterebilir.

Normal dağılım: En yaygın dağılım şeklidir (Şekil 3A). Belli bir güven aralığı içerisinde belirsizlik değeri verilir. Bir materyalin sertifikasında güven aralığı %95 olarak belirtildiğinde, verilen standart sapmanın 1.96'ya, %99 olarak belirtildiğinde ise 2.58'e bölünmesiyle standart belirsizlik değeri elde edilir. Örneğin Kalsiyum testine ait kalibratör belirsizlik değeri 2.218 ± 0.016 mmol/L olarak verildiğinde, standart belirsizlik 0.016/ 1.96 = 0,008 mmol/L olarak bulunur (17).

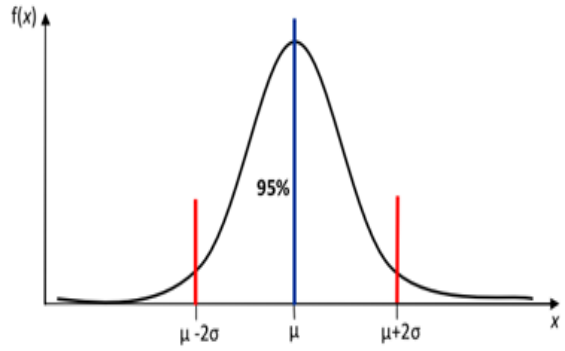
Dikdörtgen dağılım: Belirtilen aralık içerisinde değerlerin dağılımının belli

olmadığı ancak bütün değerlerin aralıkta bulunma yerlerinin eşit olduğu düşünülerek dikdörtgen dağılım kullanılır (Şekil 3B). Sertifikada herhangi bir güven aralığı belirtilmediği takdirde dağılım dikdörtgen kabul edilir ve verilen standart sapma değeri √3'e bölünerek standart belirsizlik değeri elde edilir (formül 1).

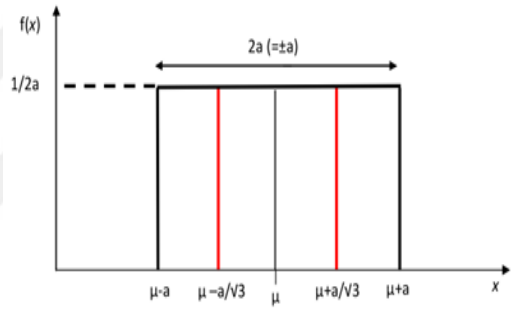
Formül 1; u(x)= SD/√3

Üçgen dağılım: Sertifikada verilen değerlerin uç noktalara uzak ortalama değere yakın olması durumundaki dağılımdır (Şekil 3C). Standart belirsizlik için verilen değer √6' ya bölünür (formül 2) (11).

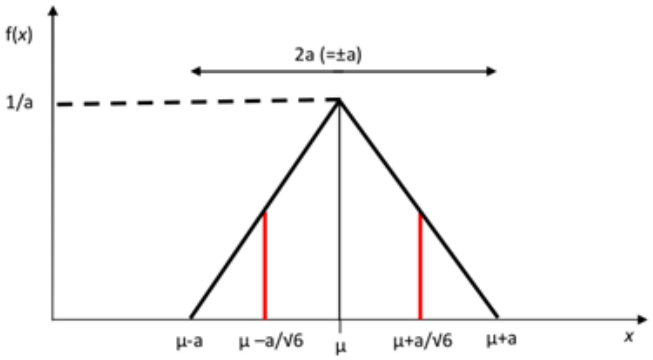
Formül 2; u(x)= SD/√6



Şekil 3A. Normal Dağılım



Şekil 3B. Dikdörtgen Dağılım



Şekil 3C.Üçgen Dağılım

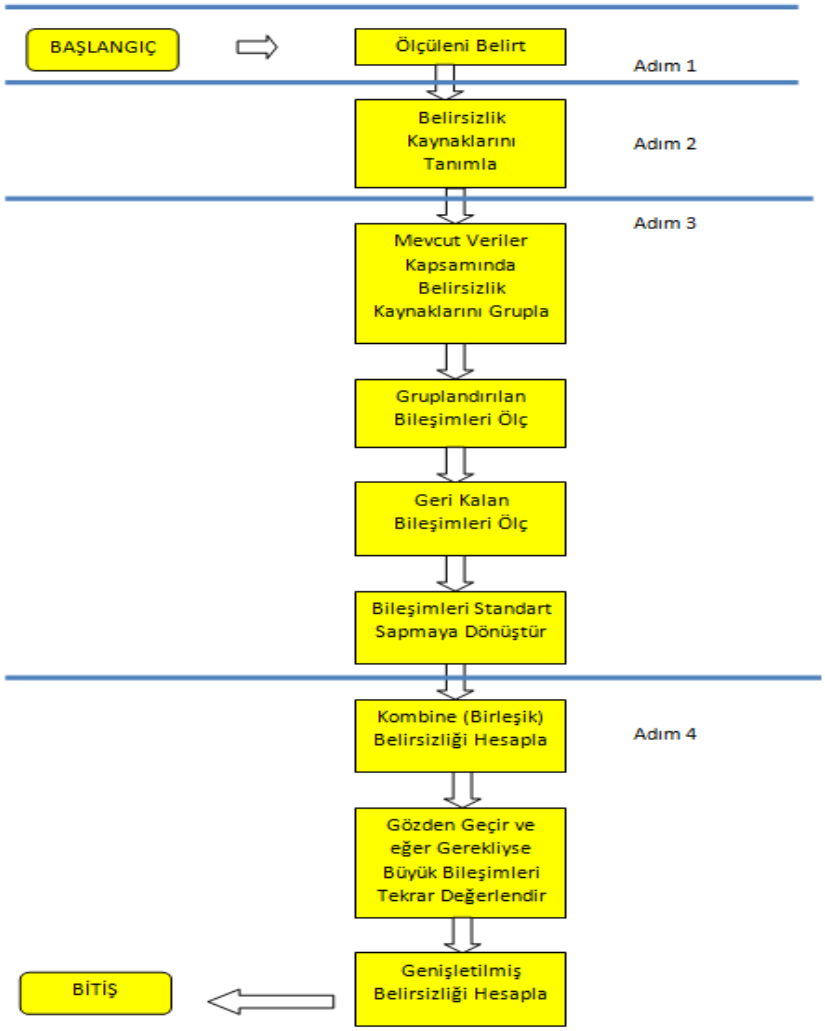
4. Birleşik belirsizliğin hesaplanması: Her bir standart belirsizlik değerlerinin kareleri toplamının karekökü birleşik belirsizliği U(c) verir (formül 3).

Formül 3; $Uc(y)=\sqrt{u(a)^2+ u(b)^2+ u(c)^2}$….

5. Genişletilmiş belirsizliğin hesaplanması: Hesaplanan birleşik belirsizliğin belirlenmiş güven aralığında k gibi bir kapsam faktörüyle çarpımıyla elde edilir.

k= 1.96, %95 güven aralığında; **k= 2.58**,%99 güven aralığında

Aşağıdan yukarı yaklaşımı esas alan Eurachem rehberinde belirsizlik aşamaları şekil 4'de şematik olarak gösterilmektedir:



Şekil 4. Belirsizlik hesaplama aşamaları

2.3.2.Yukarıdan Aşağı (Nordtest) Yaklaşımı

Belirsizliğin belirlenmesinde laboratuvarlar için uygulanabilirliği daha kolay olan bir yaklaşımdır. 6 aşamalı bir hesaplama modeli olup laboratuvarın tekrarlanabilirlik ve bias hesaplamasına dayanmaktadır.

1. Ölçülenin tanımlanması: Aşağıdan yukarı yaklaşımında olduğu gibi ölçülen büyüklüğe ait bilginin verilmesi gerekmektedir. Belirlenecek olan ölçülmesi istenen şey, analit olarak tanımlanır. Örneğin kandaki glukoz, üre, kolesterol, Na, K, Mg ve Troponin konsantrasyonları ölçülmesi istenen analitlerdir. Bu analitler açık şekilde ifade edilmelidir.

2. Laboratuvar içi tekrarlanabilirlik (Rw)-İnternal kalite kontrolden türetilen: Uzun vadede (birkaç ay, tercihen 1 yıl) rastgele olan tüm belirsizlik kaynakları hesaba katılır. Dolayısıyla gün içerisinde gerçekleşen sistematik hatalara uzun periyodda bakıldığında rastgele hata gibi gözükeceklerdir (19).

Tekrarlanabilirlikten gelen belirsizlik olan (Rw)'nin eldesi laboratuvarda günlük çalışılan iç kalite kontrol sonuçlarından elde edilen standart sapmaların mutlak değerleri ile relative (göreceli) değerleri kullanılmaktadır. Relative standart sapmanın kullanılmasının bir avantajı ise farklı konsantrasyon seviyelerinde elde edilen sonuçların birbirleri ile birleştirilmesinin kolay olmasıdır. Relative standart sapmanın (RSD) daha fazla kullanılmasının nedeni de budur (22). Bu değer, günlük kalite sonuçlarımızda daha çok alışık olduğumuz %CV(coeficient variation)'ye eşdeğerdir. Olası varyansların belirsizlik üzerine etkilerinin iyi yansıması adına kontrol sayısının 50'den fazla olması ve 1 yıllık süreyi kapsaması tavsiye edilmektedir (23). Tüm kontrollerin önce ortalaması alınır ve her bir kontrolün bu ortalamadan farkı bulunur. Bu farkların kareleri toplanır. Çıkan değer kontrol sayısının bir eksiğine bölünür. Elde edilen değerin karekökü standart sapmayı verir. % CV elde etmek için standart sapma o düzeye ait kontrollerin ortalamasına bölünür ve 100 ile çarpılır (formül 4). Bu işlem her kontrol düzeyi için ayrıca yapılır. Eğer kontrol çalışmalarında kullanılan seviyeler farklı lot numaralı ise aynı lot numaralarından hesaplanan %CV değerleri bulunur. Tüm %CV değerleri formül 5 kullanılarak laboratuvar içi tekrarlanabilirlik (tekrar üretilebilirlik; analitik süreçten gelen ölçüm belirsizliği) saptanır.

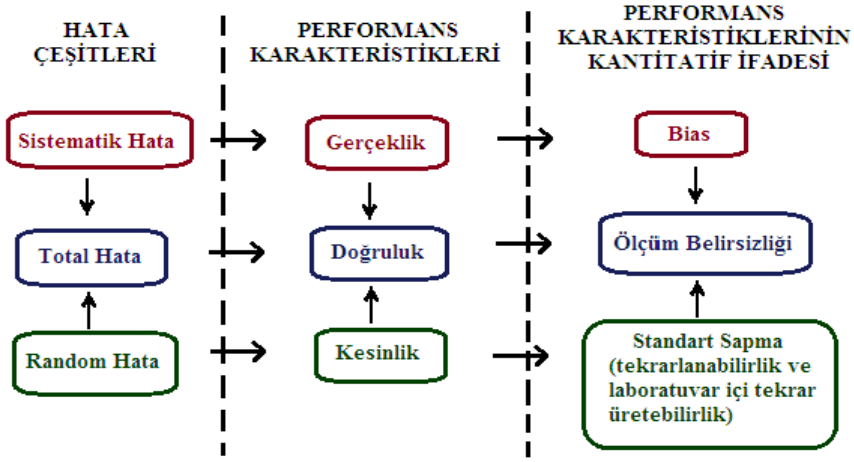
Formül 4; $RSD = 100 * SD/X = \%CV$

SD (s): Standart sapma, X: ortalama değer

Formül 5; $R_w = \sqrt{\%CV_1^2 + \%CV_2^2 + \%CV_3^2 \ldots + \%CV_n^2} / n$

n: toplamda kullanılan kontrol sayısıdır.

3. Belirsizliğin bias bileşeninin hesaplanması u(bias): Gerçek değer ile ölçülen değer arasındaki fark "bias" (sistematik hata) olarak tanımlanmaktadır (Şekil 5). Belirsizliğin bias bileşeni; aynı numunelerin referans yöntem ile karşılaştırmalı analizi, sertifikalı referans materyallerin tekrarlı analizi, laboratuvarlar arası karşılaştırmalı analizler ve tekrarlı geri kazanım çalışmalarından hesaplanabilir. Bias bileşeniyle laboratuvarda sistematik hatalara neden olan etkenler hesaba dahil edilmektedir.



Şekil 5. Total hata komponentleri, sistematik hata ve rastgele hata Menditto ve ark. (2007)

Klinik laboratuvarlar için en uygun ve hesaplanması en kolay olan yöntem, ilgili analite ait dış kalite kontrol verilerinin kullanılmasıdır. Geçmişe yönelik, varsa 3 yıllık veya en azından bir yıllık dış kalite kontrol verilerinin kullanılması belirsizliğin bias bileşenini hesaplamada yeterli olacaktır.

Belirsizliğin u(bias) bileşeni de RMS_{bias} ve u(Cref) olarak ikiye ayrılır. RMS_{bias} ölçümden gelen bias'ı verir. u(Cref) ise sertifiye referans materyalden (kalibratör gibi) gelen belirsizliği ifade eder.

RMS_{bias}: Referans materyalden farklı olarak ölçülen değerden kaynaklanan belirsizliktir. Hesaplayabilmek için referans materyalin gerçek değeri veya dış kalite kontrol (DKK) sonuçlarındaki aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvar ölçümlerinin ortalaması bilinmesi gerekmektedir. Her döneme ait DKK çalışmasından elde edilen bias'ı hesaplamak için, Ölçümü gerçekleştiren laboratuvar sonucu önce aynı yöntem ve aynı cihazla ölçüm yapan tüm laboratuvarların ortalama değerinden çıkarılıp mutlak değeri alınır. Bu mutlak değer tüm laboratuvarların ortalama değerine bölünür ve 100 ile çarpılır. Böylece o döneme ait $bias_i$ elde edilmiş olur. Bu şekilde her döneme ait bias değerleri bulunur. Daha sonra bu değerlerin karelerinin toplamı alınarak dış kalite kontrol dönem sayısına bölünür (formül 6). Ayrıca $bias_i$ değerleri standart referans materyaller kullanılarak (kalibratörler) hesaplanabilir (formül 7). Farklı derişimleri içeren kalibratör analit gibi ölçülüp ölçüm sonucu elde edilen değerden kalibratörde belirtilen değer çıkarılır ve sonuç kalibratör değerine bölündükten sonra 100 ile çarpılır. Elde edilen bias değerleri formül 6 da yerine konularak RMS_{bias} değeri elde edilebilir (formül 6) .

Formül 6; $RMS_{bias} = \sqrt{\sum(\text{biasi})^2 \, /\text{n}}$

n: dış kalite kontrol dönem sayısı

Bias, referans materyalin sıralı ölçüm sonuçlarından hesaplanabileceği gibi,

Formül 7; $u(bias_i) = 100 \text{ x}[Clab_i - Cref_i] / Cref_i$

$Clab_i$: Referans materyalin (external materyal) laboratuvar ölçüm sonucu

$Cref_i$: Referans materyalin gerçek değeri

u(Cref) bileşeni de aynı şekilde DKK sonuçlarına göre ve referans materyal ile birlikte verilen Cref değeri kullanılarak belirlenebilmektedir. Referans materyalden gelen belirsizliği ifade etmekte olup, materyalin sertifikasında yazan belirsizlik değeri %95 güven aralığında k=2 gibi bir kapsam faktörüne bölünür. Elde edilen değer materyalin gerçek değerine bölünüp, 100 ile çarpılarak materyalin kendi standart belirsizliği hesaplanır.

DKK verilerinden ise, u(Cref) eldesinde laboratuvarın ölçüm değerinin aynı yöntem ve cihazı kullananlar arasındaki %CV'si bulunur. Bu değer DKK raporunda hazır olarak verildiği gibi (Şekil 6), şu şekilde de hesaplanabilir:

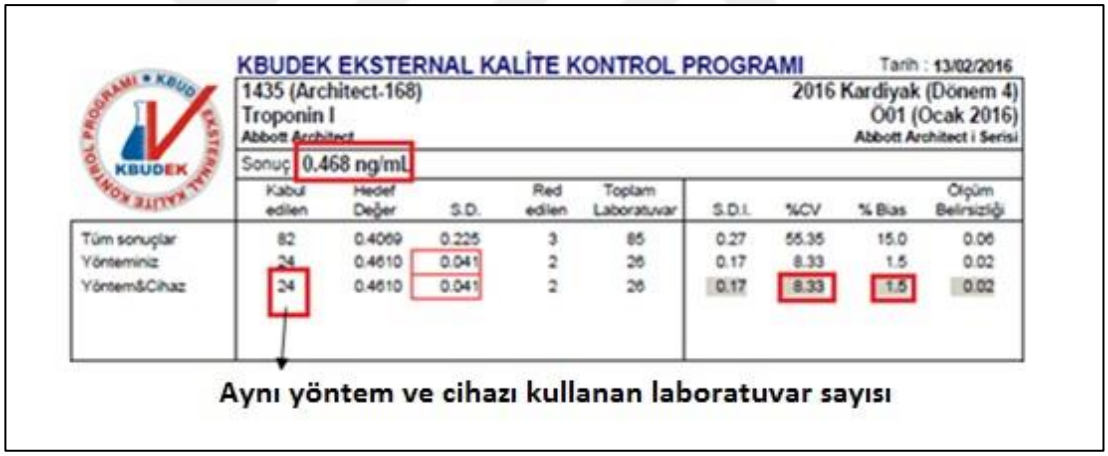
uCref değerini bulmak için ise öncelikle her laboratuvarın katıldığı döneme ait %CV değeri bulunmalıdır. Laboratuvarın bulduğu DKK sonucu, programa katılan

tüm laboratuvarların ölçüm sonucundan çıkarılır. Bulunan tüm farkların karesi alınarak karelerin toplamı DKK programına katılım sayısına (n) bölünür. Elde edilen değerin karekökü alınır. Bu değer bize SD değerini verir. SD değeri ortalamaya bölünüp 100 ile çarpımından o dönemin %CV değeri elde edilmiş olur. Benzer şekilde tüm dönemlerin %CV'si hesaplanır (formül 8).

Formül 8; %CV= (SD/Mean) x 100

Bu %CV değeri ilgili analit için bir dönemlik %CV olup her bir DKK sonucundaki %CV değerleri toplanarak dönem sayısına bölünür ($\sum CV_i/n_i$)ve ortalama %CV (CV_R) elde edilir. Her dönemde katılan laboratuvar sayısı toplanarak ortalaması alınır (nLab). Bu değerin karekökü alınarak ($\sqrt{nLab}$), CV_R'nin paydası olarak yazılır. Aşağıdaki formüle göre de u(Cref) değeri elde edilir (formül 9).

Formül 9; $u(Cref) = CVR/\sqrt{nLab}$



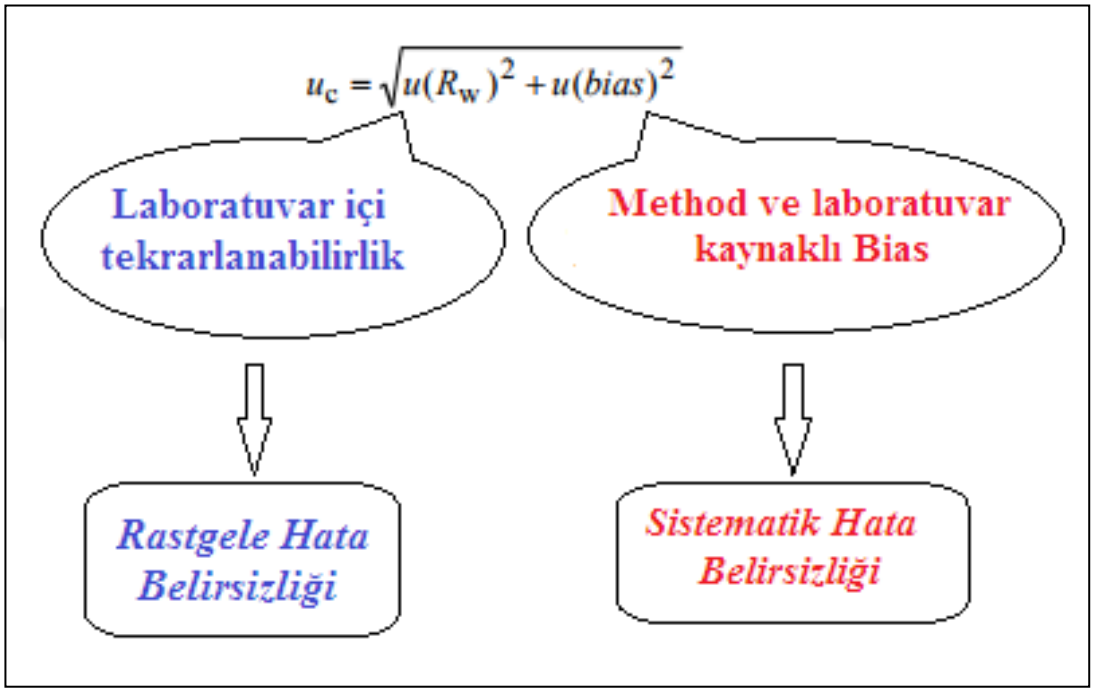
Şekil 6. Dış kalite kontrol sonucuna ait %CV ve $\%Bias_i$ değerleri.

4. Bileşenlerin standart belirsizliğe u(x) dönüştürülmesi: Bileşenler standart bir belirsizlik hesaplanması için birleştirilir. RMS bias ve u(Cref) bileşenleri birleşerek u(bias) standart belirsizliğe dönüştürülür (formül 10). Benzer şekilde ikinci standart belirsizlik de Rw değerinden hesaplanır (formül 11). Böylece standart belirsizlikler u(x) olan u(bias) ve u(Rw) kullanılarak birleşik standart belirsizlik bulunabilir (Şekil 7).

Formül 10; $u(bias) = \sqrt{RMSbias^2 + u(Cref)^2}$

Belirsizliğin R_w komponentini standart belirsizliğe $u(R_w)$ çevirmek için; R_w değeri, k faktörüne bölünür. %95'lik güven aralığı için k faktörü 2 alınır (1).

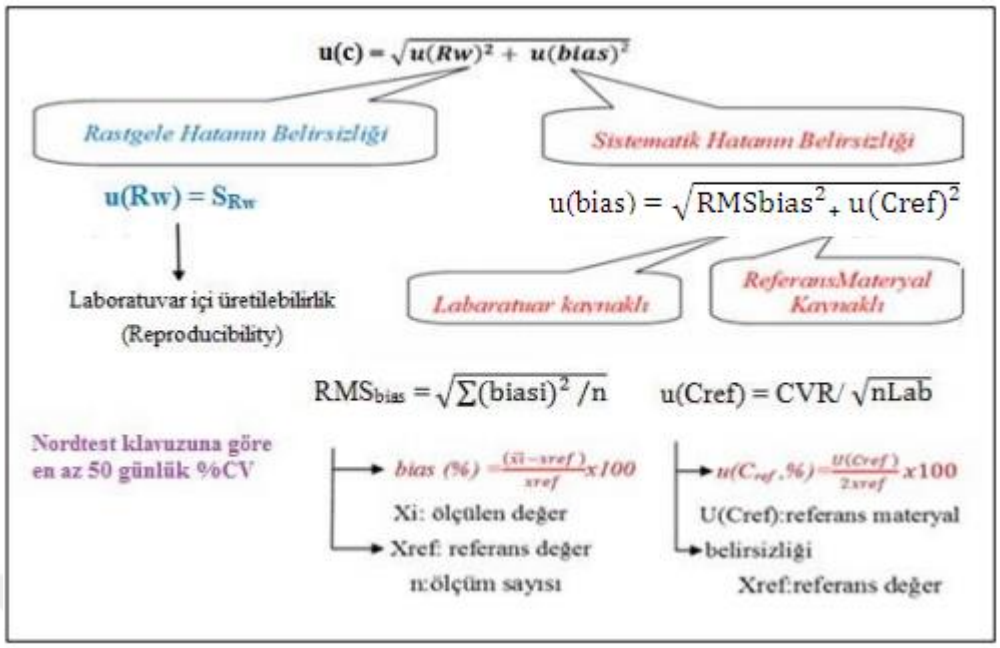
Formül 11; $u(R_w) = R_w / 2$



Şekil 7. Birleşik standart belirsizlik parametreleri

5. Birleşik standart belirsizliğin u(c) hesaplanması: Aynı birim ile ifade edilen bağımsız standart belirsizlikler kareleri toplamının karekökü alınarak toplanabilir (Şekil 8) (formül 12) (23).

Formül 12; $uc = \sqrt{u(bias)^2 + u(Rw)^2}$

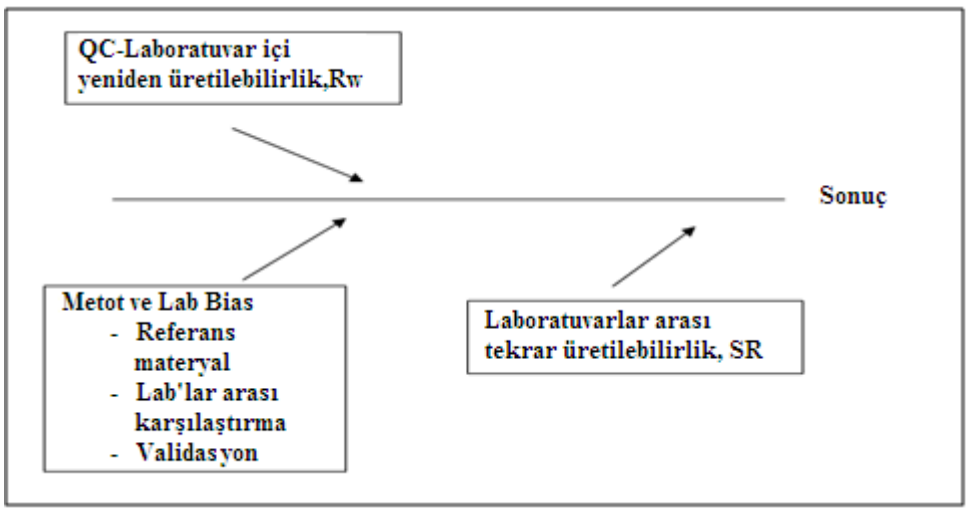


Şekil 8. Birleşik standart belirsizliğin u(c) hesabının matematiksel eldesi

6. Genişletilmiş belirsizliğin (U) hesaplanması: Birleşik belirsizlik değeri "k" faktörü ile çarpılarak genişletilmiş belirsizlik değeri hesaplanır. "k" değeri %95 güven aralığında 1.96 (yaklaşık olarak 2) alınır.

Formül 13; U = 2 x uc

Nordtest belirsizlik hesaplama modeli aşağıdaki balık kılçığı diyagramında özetlenmektedir (Şekil 9) (23).



Şekil 9. Nordtest ölçüm belirsizliği modeli

2.3.3. Ölçüm Belirsizliğinin Raporlanması

Ölçüm belirsizliği 2 şekilde raporlanabilir:

1. Test sonucu(birim) ± belirsizlik değeri, (ve referans aralık değerleri)

Örn: 100± 6mg/dL, (94-106 mg/dL)

2. Test sonucu(birim) ± belirsizlik yüzdesi, (ve referans aralık değerleri)

Örn: 100mg/dL ± %6, (94-106 mg/dL)

"Aşağıdan yukarıya" yaklaşımda ölçüm belirsizliğini oluşturan kaynakların hepsini belirleme gereksinimi, özellikle klinik laboratuvarlarda bunun uygulanabilirliğini zorlaştırır. Hem zaman alıcı hem de maliyet gerektiren bir süreç olacaktır. "Yukarıdan aşağıya" yaklaşımında ise; hem laboratuvar içi hem de laboratuvarlar arası performans verilerinin kullanılması belirsizlik hesaplamalarını kolaylaştırır. Bu nedenle klinik laboratuvarlar için bu yöntem daha pratik gözükmektedir (24).

EA (european accreditation) rehberinde, testlerin ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasının laboratuvar uygulamalarında birçok avantaj sağladığı ifade edilmektedir ve bunlardan bazılarını şu şekilde açıklamaktadır:

1. Ölçüm belirsizliğinin, test sonuçlarının güvenilirliğinin ve risk kontrolünün sağlanmasında nicel bir şekilde etkin rolü vardır.

2. Test sonucunun ölçüm belirsizliği ile birlikte rapor edilmesi, test sonucuna değer ve anlam kazandırır. Aynı zamanda testi çalışan laboratuvarın sahadaki üstünlüğünü sağlamaktadır.

3. Ölçüm belirsizliğinin test sonucuna niceliksel etkilerinin bilinmesiyle; laboratuvar, düzeltici faaliyetleri gerçekleştirerek hastanenin maliyetinin azaltılması yönünde etkin bir rol oynamaktadır.

4. Testlerin ölçüm belirsizliği sonuçlarının değerlendirilmesiyle, test prosesi laboratuvar tarafından daha anlaşılır hale gelmekte ve test prosedürlerinin optimum seviyeye getirilmesi sağlanabilmektedir.

5. Ürün belgelendirme kurumları gibi kuruluşlar sonuçlara ilişkin belirsizlik değerlerine ihtiyaç duymaktadırlar. Bu hususta ölçüm belirsizliği hesaplanması gereklilik arz etmektedir.

6. Ölçüm belirsizliği hesaplanması aşamasında belirlenen kaynaklardan, ölçüm sonucunu önemli derecede etkilemeyecek faktörler de tespit edilmektedir. Böylelikle laboratuvardaki kalibrasyon faaliyetlerinin gereksiz uygulanması önlenmiş olur (25).

2.4. REFERANS DEĞİŞİM DEĞERİ

Klinik laboratuvarlarda test sonuçları tanı, tarama, tedavi takibi ve araştırma gibi amaçlar için kullanılmaktadır (26).

Tıbbi laboratuvar sonuçları populasyona dayalı, yani sağlıklı kişiler için beklenen değer aralıkları ile karşılaştırılır. Ancak bu aralıklara göre değerlendirme bazen yanlış düşüncelere sebebiyet verebilmektedir. Normal değer aralığında yer alan bir sonuç, spesifik hasta için normal olduğunu garanti etmez ve bir başka açıdan ise anormal bir ölçüm, özellikle değer kritik eşiğe yakın olduğunda, hastalık olduğu anlamına gelmez. Buna sebep olan bazı preanalitik, analitik, postanalitik evredeki varyasyon kaynaklarıdır. Bunlara ek olarak biyolojik varyasyon çoğu zaman en önemli değişim kaynağını oluşturmaktadır (27).

Bir kişinin ardışık test sonuçlarında gözlenen değişimler, klinik durumunun iyileşmesine ya da tam tersi bozulmasına bağlı olabileceği gibi bunların yanında esas olarak bu değişime sebep olan 3 doğal varyasyon kaynağına da bağlı olabilir. Bunlar preanalitik varyasyon (CVP) , bireyiçi varyasyon ve analitik varyasyon (CVA) olarak sıralanabilir. Harris ve Yasaka tarafından tüm bu değişimleri kapsayacak şekilde "referans değişim değeri" kavramı ortaya atılmıştır. Fraser tarafından daha sonra bir bireyin ardışık test sonuçlarındaki değişimin anlamlılığının göstergesi olan RCV aşağıdaki gibi formülize edilmiştir:

$$RCV = \sqrt{2} \cdot Z \cdot \sqrt{(CVP^2 + CVA^2 + CVI^2)}$$

CVP (preanalitik varyasyon); analiz öncesi numunelerin alınması, toplanması, transportu uygun koşullarda ve eğitimli personel tarafından yapıldığı takdirde minimum düzeye indirgenebilir.

CVA; laboratuvarın analitik performansının göstergesidir. Sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir ancak preanalitik varyasyonun aksine tamamen kaldırılamaz. Laboratuvarın iç kalite kontrol verileriyle değerlendirilir (28).

CVI; her bireyin biyolojik sıvısındaki analit konsantrasyonunun fizyolojik değişimi olarak ifade edilmektedir (29).

CVP, laboratuvar tarafından ihmal edilebilir düzeylere indirgendiği takdirde;

RCV = 2 x Z x √ (CVI^2 + CVA^2) olacak şekilde yeniden basitçe formülize edilmektedir (28).

Z skoru %95 güven aralığında tek yönlü değişim için 1.65 çift yönlü değişim için 1.96 olarak alınmaktadır. RCV hesaplanmalarında Z skoru genellikle çift yönlü olarak ele alınmaktadır ancak Cooper ve arkadaşlarının tavsiyesinden yola çıkılarak, sadece değişimin türü yani pozitif yönde değişim veya negatif yönde değişim ayrı ayrı olarak değerlendirildiğinde tek yönlü değişimin kullanılması daha uygun olduğu görülmektedir. Fraser da aynı şekilde akut kardiyak vaka değerlendirilmesinde sıralı troponin ölçümleri değerlendirilirken benzer tavsiyede bulunmuştur (30).

2.4.1. Biyolojik Varyasyon

Laboratuvar tıbbında kişideki sağlık durumu veya hastalığın durumu değişmese dahi, seri yapılan ölçüm sonucunda elde edilen verilerde değişiklik görülmesi mümkündür (31).

Biyolojik varyasyon (BV), bir bireyde her bir analitin homeostatik ayar noktasında izlenen rastgele dalgalanmaları olarak tanımlanır (32).

Biyolojik varyasyon tipleri 3 başlıkta toplanabilir:

1. Hayat boyu varyasyon: Büyümeye özel fizyolojik değişikliklerle veya kişinin yaşamındaki diğer değişen koşullarla ilgilidir. Büyüme hormonu ve gebeliğe bağlı hormonlar bu tür değişiklikler için örnektir

2. Öngörülebilir varyasyon: Bazı analitlerin günlük, aylık veya mevsimsel döngüsel olarak öngörülebilir BV'ye sahip olmalarıdır. Kortizol sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyeye ulaşması buna kıyasla gece yarısı en düşük seviyelere inmesi BV'nin doğal günlük dalgalanmalarına iyi bir örnek oluşturmaktadır. Bir başka örnek ise kadınlardaki menstrual siklusla ilişkili olarak gözlenen hormonal değişikliklerdir.

3. Random varyasyon: Homeostatik ayar noktasındaki farklıktan ileri gelen bireyiçi ve bireylerarası varyasyondur (29,33).

Bu değerler matematiksel olarak varyasyon katsayısı (coefficient of variation, CV) ile gösterilir ve Birey-içi varyasyon için CVI, bireyler-arası varyasyon için CVG terimi kullanılır (29).

Laboratuvar tıbbında analitlerin ölçümünde güvenilir sonuçlar verilebilmesi için biyolojik varyasyonun hesaba katılması gerekmektedir. Laboratuvar ölçümlerinde; örnek toplama, örnek transportu ve saklanması, reaktiflerin hazırlanması, cihazların bakımı ve yönteme bağlı olarak ortaya çıkan bir varyasyon söz konusudur. Güvenilir sonuçlar elde edebilmek için varyasyona neden olan kaynaklar en aza indirilmelidir. Bu süreç, örneklerin doğal varyasyonu hariç, ilişkili tüm laboratuvar süreçleri için mümkündür.

Bu amaçla laboratuvar uzmanları birey-içi ve bireyler-arası biyolojik varyasyon komponentlerini (CVI, CVG) hesaplayıp değerlendirerek, raporlanmaya kadar giden tüm süreç boyunca uygun bir şekilde yönetimini sağlamalıdırlar (34).

Bireyiçi varyasyon (CVI): Aynı bireyde gözlenen homeostatik değerin etrafında farklı ölçümlerin elde edilmesidir. Bu ölçümler, referans aralığının küçük bir kısmında salınım gösterir, bunların belirlediği homeostatik değer referans aralığının alt veya üst sınırlarına yakın olabileceği gibi, referans aralığında ortalama değere de denk gelebilir, bu bireyin yaş, cinsiyet, diyet, fiziksel egzersiz ve kas kitlesine göre değişir (32,35).

Bireylerarası varyasyon (CVG): Kişiler arasında biyolojik sıvıların komponentlerinin konsantrasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanan varyasyondur.

Biyolojik varyasyon bileşenlerini tam anlamıyla hesaplama yollarını Fraser ve Harris 1999 yılında (Rico's-Stockholm konferansı) BV veritabanında sunmuşlardır. Bu veritabanı, İspanya Klinik Biyokimya ve Moleküler Patoloji Derneği (SEQC) Analitik Komitesi tarafından 2 yılda bir güncellenmiştir ve Westgard web sitesinde düzenli olarak yayınlanmıştır. Bu veri tabanında en son 2014 yılındaki güncellenmiş hali olup serum, tam kan, plazma, idrar gibi vücut sıvılarındaki çeşitli analitler için varyasyon değerleri mevcuttur.

Biyolojik varyasyon hesaplanması

Birey içi ve bireyler arası biyolojik varyasyonun hesaplanması ve öneminin değerlendirilmesi için izlenmesi gereken bazı aşamalar vardır:

1. Sağlık durumu bilinen belirli sayıdaki bireyden, belirli sayıda örnek elde

edilmelidir.

2. Analiz edilene kadar uygun ve stabil şartlarda saklanmalıdır.
3. Örnekler analiz edilmeli ve eş zamanlı olarak kontrol materyallerinden veya aynı örneğin çift çalışılması ile analitik CV (CVA) belirlenmelidir.
4. Varyans bileşenleri (Analitik, birey içi ve bireyler arası varyasyon) elde edilen sonuçların varyans analizi (ANOVA) ile hesaplanmalıdır (34).

Laboratuvar uygulamalarında BV, epidemiyolojik araştırmalardaki kullanılabilirliğinin yanı sıra aşağıda belirtilen farklı uygulama alanlarında da önemli rol üstlenmektedir.

1. Analitik performans için kalite göstergelerinin düzenlenmesi için, biyolojik varyasyon verilerinden laboratuvarda bias (B), kesinlik (CVA) ve toplam hata (TE) için arzu edilen kalite göstergeleri türetilebilir.
2. Bireyin ardışık sonuçlarındaki değişikliklerin klinik önemini değerlendirmek (referans değişim değeri),
3. Popülasyona dayalı referans değerlerin yararlılığını değerlendirmek,
4. Spesifik bir bileşen analizinde hangi örneğin (plazma, serum,24 saatlik veya sabah ilk idrar gibi) daha ideal olacağının belirlenmesi,
   Analiz için birey-içi varyasyon katsayısı (CVI) en düşük olan örneğin seçilmesine dayanır.
5. Klinik amaç için (tanı, tedavi takip gibi) en iyi testi seçme; tanı için yüksek duyarlılığı olan test, en yüksek bireysellik indeksi olan test (II) iken izleme için maksimum hassasiyet ile yapılan test ise en düşük referans değişim değeri (RCV) olan testtir.
6. Sonuçları raporlamak için her analit için en aydınlatıcı ifade birimlerini seçmek,
7. Bir bireyin homeostatik ayar noktası oluşturmak için gereken analiz sayısının belirlenmesi,
8. Laboratuvara yeni prosedürlerin validasyonu

Uluslararası kuruluşlar, bu kalite göstergelerini uygularken biyolojik varyasyon verilerini yaygın bir şekilde kullanmaktadır (34).

Bireysel kan parametresi değerlerinin, fiziksel olarak aktif bir popülasyondan elde edilen referans aralıklarla karşılaştırılması belirli sınırlamalara sahiptir;

bunlardan biri laboratuvar test sonuçlarının her bir analit için özel doğal dalgalanmalardan etkilenebilmesidir: Bu durum biyolojik varyasyon denilen olaydır ve hesaplanması, aynı kişilerden seri şekilde alınmış kan örneklerinin çalışılması esasına dayanmalıdır (36).

Biyolojik homeostaz noktası (aritmetik ortalama değer, μ ile ifade edilir) her bir kişi için farklıdır ve belirli bir süre (örneğin aylar, yıllar) sabit olduğu varsayılır. Birey içi biyolojik varyasyon, ortalama değer etrafındaki ölçümlerden elde edilen standart sapma (σ) ile tanımlanmaktadır. Daha açık bir ifadeyle belirtmek gerekirse birey içi varyasyon katsayısı (CVI) olarak tanımlanmakta ve formül 14'te gösterildiği gibi hesaplanmaktadır (37). Şekil 10, CVI hesabının nasıl yapıldığının için örnek gösterimidir.

Formül 14; $CVI = \sigma/\mu \times 100$

Atlet	1. sonuç	2. sonuç	3. sonuç	4. sonuç	5. sonuç	Bireysel Ortalama değer μ	Standart Sapma (σ)	CVI (%)
1	1250	1100	1239	1236	1380	1241	89	7
2	424	455	327	347	324	325	54	17
3	218	155	147	247	189	191	42	22
4	1214	1055	750	566	560	829	295	35
5	205	122	233	116	147	165	52	32
6	768	556	878	760	672	726	120	17

Şekil 10. Altı erkek atletin serum CK aktivitesine (U / L) ilişkin bireysel değişkenlik katsayısı (CVI). Lazarim ve ark. 2009.

Tabloda altı atletin antrenman mevsimi boyunca aylık olarak toplanan örneklerden alınan serum CK aktivitesindeki biyolojik varyasyonun bir örneğini göstermektedir. Bu veriler, her bir atletteki CK aktivitesi için homeostazın farklı bir nokta olduğunu göstermektedir ve bu diğer analitler için de geçerlidir. Bu bireysel değerler, CK aktivitesi için referans aralığının farklı bölümlerini kapsar.

Biyolojik varyasyonun diğer bir bileşeni, CVG ise, farklı kişiler arasından elde edilen ortalama ve standart sapma yoluyla elde edilir. Örneğin, on futbolcudan

bir aylık antrenmandan sonra toplanan kan numunelerinin ortalama serum CK değerleri 390 U / L, standart sapması 266 U / L olarak bulunduysa, bu futbolcular için hesaplanan CVG oranı % 68'dir. (266 /390 x100) denilebilir. Sağlıklı olmayan bireylerde de (hasta bireyler, transplant alıcıları gibi) biyolojik varyasyon hesaplamaları yapılabilir ancak bu bireylerin hastalık durumları bakımından stabil halde olmaları gerekmektedir (38).

Hem CVI hem de CVG yaş, cinsiyet, kilo, diyet, sirkadiyen ritim, patolojiler ve fiziksel aktiviteden etkilenir (39).

Biyolojik varyasyona ek olarak, pre-analitik ve analitik varyasyon laboratuvar test sonuçlarını da etkileyebilir. Pre-analitik varyasyon, örnek toplama, taşıma ve transporttan önce standart talimatların benimsenmesi ile en aza indirilebilir (40).

Tüm analitik ölçüm teknikleri (manuel veya otomatik) bazı intrinsik değişkenlik kaynaklarına sahiptir. Bu değişkenlik tamamen ortadan kaldırılamaz, ancak kaliteli laboratuvar uygulamaları, reaktifler ve metodolojilerin seçimi ile en aza indirilebilir (41).

2.4.2. Referans Değişim Değeri ve Hesaplanması

Örneklerin ardışık analizi esas alındığında CVI>CVG ise, populasyona dayalı referans aralığı kullanılması daha yararlı olacaktır (36). Ancak klinik laboratuvarda analitlerin çoğunluğu CVI<CVG ‘ye sahiptir. Bu durumda hasta sonuçlarını referans aralığa göre değerlendirmek uygun olmayabilir çünkü bazı hastaların seri ölçüm sonuçları referans aralık içerisinde yer alsa dahi hastada önemli değişiklikler gözlenebilir (42).

Ardışık iki analiz arasındaki biyolojik açıdan önemli farkı doğrulamak için önerilen alternatif bir araç referans değişim değeri (RCV)’dir (43).

Bir laboratuvar test sonucuyla ilişkili toplam varyasyon, bileşen varyasyonlarının toplamıdır (preanalitik, analitik ve bireysel biyolojik varyasyon).

Hasta hazırlama koşulları, numuneleri toplama ve taşıma prosedürleri standartlaştırılırsa pre-analitik varyasyon en aza indirilebilir. Dolayısıyla, eşitliğe göre toplam varyasyon (CVT) hesaplanırken yalnızca biyolojik ve analitik varyasyonu göz önüne alınabilir (formül 15) (6).

Formül 15; $CVT= (CVA^2+CVI^2)^{1/2}$

RCV terimi 1983 yılında Harris &Yasaka tarafından ortaya atılmış ve daha sonra Fraser tarafından RCV hesabı için aşağıdaki denklem geliştirilmiştir (44).

Formül 16; $RCV = 2^{1/2} \times k \times (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}$

Bu formülde k sabit değeri %95 güven aralığında tek yönlü değişim için 1,65 çift yönlü değişim için ise 1,96 olarak alınmaktadır.

Bireyiçi varyasyon değerlerinin normal dağılıma uymadığı testler için Lund ve ark. tarafından logaritmik dönüşüm formülü geliştirilmiştir (45).

İlk olarak Formül 15 teki gibi CVT hesaplanır. Daha sonra belirlenmiş güven aralığı için RCF_{up} faktörü hesaplanır.

Formül 17; $RCF_{up} = \exp (Z \times \sqrt{2} \times CVT / 100)$

Yukarıdaki formülde Z değeri**;**

%95 güven aralığında tek yön değişim için, 1.65

%95 güven aralığında çift yönlü değişim için 1,96 olarak alınmaktadır.

Formül 18; $RCF_{down} = 1 / RCF_{up}$

Yukarıdaki formüllere göre her bir test için RCF_{up} ve RCF_{down} faktör değerleri elde edilir. Hastaya ait ardışık test sonuçlarındaki anlamlı artışı belirleyebilmek için hastanın ilk test sonucu RCF_{up} faktörüyle çarpılır. İkinci test sonucu bu çarpım sonucundan yüksek ise, hastanın ardışık test sonuçları arasında anlamlı bir artış olduğu düşünülmektedir. Aynı şekilde hastanın ilk test sonucu RCF_{down} değeriyle çarpılır. İkinci test sonucu bu çarpımla elde edilen değerden düşük ise, hastanın test sonuçları arasında anlamlı bir azalış olduğu düşünülmektedir.

2.4.3. Referans değişim değeri ve bireysellik indeksi arasındaki ilişki

Bireysellik indeksi birey içi biyolojik varyasyonun bireyler arası biyolojik varyasyona oranı ile belirlenir. Bireysellik indeksi (II) aşağıdaki formül 19 ile hesaplanabilir.

Formül 19; $II = CVI/CVG$

Yukarıda da belirtildiği üzere bu indeks pek çok rutin biyokimya testleri için 1'in altında olduğundan bir bireyin ardışık iki sonucu RCV'nin dışında ancak referans değerleri içerisinde bulunabilir. Bu durumda, bir test sonucunun

yorumlanırken, en az 2 istek yapılmış ve aynı test için 2 sonuç arasındaki farkın ilgili RCV' den daha yüksek olması halinde aradaki artışın veya azalışın klinik olarak anlamlılığını ifade eder. Sonuç olarak, bireysellik indeksi 0.6'nın altında olan testler için RCV kullanımı; bireysellik indeksi 1.4'ün üzerinde olan testler için de topluma dayalı referans aralığı kullanımı önerilmektedir. Bireysellik indeksi 0.6 ile 1.4 arasında olan testlerde ise hem RCV, hem de referans aralıklarına göre değerlendirme önerilmektedir (6).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Biyokimya Laboratuvarı'nda 2 farklı otoanalizörde (Abbott Architect ci4100 ve ci8200) çalışılan testlerin ölçüm belirsizliği ve referans değişim değerleri hesaplandı.10/07/2017 tarihli HNEAH-KAEK 2017/493 (HNEAH-KAEK 2017/KK/493) karar no ile etik kurul onayı (Bkz. EK-1) ve hastane yönetiminden (Bkz. EK-2) çalışmaya dair izin alınmıştır.

Ölçüm belirsizliği hesaplanmasında çalışmaya dahil edilen testler: Albumin, amilaz, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, kan üre azotu, kalsiyum, kreatinin kinaz, klor, kreatinin, glukoz, potasyum, LDH, lipaz, magnezyum, sodyum, total protein, fosfor, CRP, AST, B-HCG, CK-MB (kütle) ve troponin-I

Referans değişim değeri hesaplanmasında çalışmaya dahil edilen testler: Albumin, amilaz, ALT, total bilirubin, direkt bilirubin, kan üre azotu, kalsiyum, kreatinin kinaz, klor, kreatinin, glukoz, potasyum, LDH, lipaz, magnezyum, sodyum, total protein, fosfor, CRP, AST, CK-MB (kütle) ve troponin-I

Westgard websitesinde B-HCG testine ait bireyiçi varyasyon değeri mevcut olmadığından referans değişim değeri hesaplanamamıştır.

3.1 BELİRSİZLİK HESAPLANMASINDA KULLANILAN VERİ KAYNAKLARI

Ölçüm belirsizliği hesaplamalarında "yukarıdan aşağı" yaklaşımı olan Nordtest rehberi tercih edildi. Otoanalizörlerin belirsizlik hesabında Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasındaki iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol verileri kullanıldı.

3.1.1. İç Kalite Kontrol Verileri (Tekrarlanabilirlikten gelen belirsizlik-Analitik süreç)

Tüm testler için Architect firması tarafından sağlanmış olan orijinal kontrol serumları günde 2 kez (08:00 ve 18:00 saatlerinde) ve 3 seviyede (düşük, orta,

yüksek) çalışıldı. 1 yıl içerisinde kullanılan İKK seviyeleri ve lot numaralı aşağıda verildiği gibidir:

Architect ci4100 ve ci8200 cihazlarında tüm rutin biyokimya testleri (albümin, alanin aminotransferaz, amilaz, AST, direk bilirubin, total bilirubin, BUN, Ca, kreatin kinaz, Cl, kreatinin, glukoz, K, LDH, Mg, Na, P, total protein) için düşük, normal ve yüksek seviyeli 3 farklı lota sahip Abbott Architect marka (USA) İKK örneği kullanıldı (lot: 14005140, 14804150, 15006150).

Architect ci4100 cihazlarında CRP testi için düşük ve yüksek seviyeli 3 farklı lota sahip Abbott Architect marka (USA) İKK örneği kullanıldı (lot: 307E, 322E, 324E). Ancak Architect ci8200 cihazlarında CRP testi için düşük ve yüksek seviyeli 2 farklı lota sahip Abbott Architect marka (USA) İKK örneği kullanıldı (lot: 307E, 322E).

Architect ci4100 ve ci8200 cihazlarında troponin-I ve CK-MB kütle testleri için düşük, normal ve yüksek seviyeli 4 farklı lota sahip Abbot Architect marka (USA) İKK örneği kullanıldı (lot: 35404, 34405150, 35406150, 34809150). Ancak B-HCG için aynı lota sahip sadece düşük ve yüksek seviyeli İKK örnekleri kullanıldı.

Her bir lot kendi içinde değerlendirilmiş ve her düzey için ayrı ortalama değer, standart sapma ve %CV değerleri elde edilmiştir.

3.1.2. Dış Kalite Kontrol Verileri

Laboratuvarımızda çalışılan tüm biyokimya ve hormon testlerinin bias hesabında KBUDEK programına ait Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasındaki aylık dış kalite kontrol verileri kullanıldı.

CRP testi 2 ayda bir, diğer tüm testler ayda bir kez DKK programına dahil edildi. Bu yüzden CRP testi için 6 adet DKK verisi bulunmaktadır. ci4100 cihazımızda ise total bilirubin, BUN, sodyum ve total protein testlerinin 7. aya ait DKK verileri bulunamadığında bu döneme ait veriler kullanılamamıştır.

3.2. Ölçüm Belirsizliği Hesaplanması

Belirsizlik hesaplamasında klinik laboratuvarlar için daha kullanışlı ve pratik bir yöntem olan Nordtest kılavuzu esas alındı. Ölçüm belirsizliğin ana unsurlarından

biri olan tekrarlanabilirlikten gelen belirsizliğini (rastgele hatadan gelen belirsizlik) saptamak için 1 yıllık iç kalite kontrol verileri kullanıldı. Bu süreçte en az 3 farklı lot ve 3 seviye kontrol örneği ile her bir lot ve seviye için ayrı ayrı CV (%) değerleri hesaplandı. Bias (sistematik hatadan gelen) belirsizliği için de yine 1 yıllık dış kalite kontrol verileri kullanıldı. Her bir analit (test) elde edilen belirsizlik değerleri, uluslararası kabul görmüş CLIA'88 ve Westgard total izin verilebilir hata limitlerine (%TEa) göre kıyaslandı. Ölçüm belirsizliği hesabı 6 aşamadan oluşturuldu.

1. Ölçülenin tanımlanması: Ölçülen büyüklüğe ait bilgi ve ölçümü yapılan test ile testin hangi numunede analiz edildiği açıkça belirtildi. Laboratuvarımızdaki iki farklı otoanalizör (Abbott-Architect ci4100 ve ci8200 serileri) için sırasıyla albumin, ALT, amilaz, AST, direkt bilirubin, total bilirubin, BUN, Ca, CK, Cl, kreatinin, glukoz, K, LDH, lipaz, Mg, Na, P, total protein, CRP, B-HCG, CK-MB (kütle) ve troponin-I testleri için ölçüm belirsizliği değerleri hesaplandı. Testler insan serumu kullanılarak gerçekleştirilen testtir. Bu çalışmada da belirsizlik hesabı yapılan tüm testler açık bir şekilde ifade edildi.

2. Belirsizliğin laboratuvar içi tekrarlanabilirlik (R_w) bileşeninin hesaplanması: Analitik süreçten gelen belirsizliği ifade etmede kullanılmak üzere, her bir testin günlük iç kalite kontrol verileri kullanılarak sırasıyla ortalama, SD ve %CV değerleri hesaplandı. Bu hesaplamalar her lot ve her seviye için ayrıca tekrarlandı.

Formül 20; $SD = \sqrt{\frac{\sum(xi-x)2}{n-1}}$

xi: ölçüm sonucu, x: ortalama değer

n: ölçüm sayısı

Aynı lot numaralı kontrol serumunun her bir ölçüm sonucu, tüm ölçüm sonuçlarının ortalama değerinden çıkarıldı ve çıkan değerlerin kareleri toplamı alındı. Çıkan sonuç yapılan ölçüm sayısının 1 eksiğine bölündükten sonra karekökü alındı ve SD değeri elde edildi. (formül 20)

Formül 21; %CV = 100*SD/ x

Her bir lot ve seviye için ilgili testin SD değeri bulunduktan sonra o test ve seviye için ortalama değere bölündü ve çıkan sonuç 100 ile çarpıldı ve % CV değeri elde edildi (formül 21) .

Rw bileşeninin hesaplanması;

Formül 22; **Rw**= $\sqrt{[(CV_1)^2+ (CV_2)^2+ \ldots.)_{L1}+ (CV_1)^2+ (CV_2)^2+ \ldots.)_{L2} + (CV_1)^2+ (CV_2)^2 + \ldots)_{L3}] /n}$

L1: Düşük seviye, L2: Normal seviye, L3: Yüksek seviye

CV_1: 1. lot için %CV, CV_2: 2. lot için %CV

n: toplamda elde edilen %CV sayısı

1 yıl içerisinde biyokimya testlerinde 3 farklı lot, hormon testlerinde ise 4 farklı lot kontrol serumu kullanıldı. Dolayısıyla biyokimya testlerinin Rw hesaplanmasında toplam 9 farklı %CV değeri, hormon testleri için toplam 12 farklı %CV değeri elde edildi. Formül 22 'de elde edilen %CV değerleri yerine kondu. Her bir test için tekrarlanabilirlik belirsizlik bileşeni (Rw) hesaplandı.

3. Belirsizliğin bias bileşeninin hesaplanması u(bias): Ölçüm sonucunun gerçek olduğu varsayılan değerden sapması olarak bilinen bias; sertifikalı referans materyal (CRM) ya da laboratuvarlar arası karşılaştırma ile değerlendirilebilir.

DKK verileri kullanılarak bias hesaplanmasında güvenilir sonuç elde edebilmek için belli bir zaman aralığında (en az bir yıl süre ile) en az 6 katılım sonucunun kullanılması önerilir. Çalışmamızda DKK verilerinden faydalanarak belirsizliğin bias bileşeni hesaplandı.

u(bias), bias değerinin standart belirsizliğini belirtir ve kendi içerisinde laboratuvar (RMS_{bias}) ve metod[u(Cref)] kaynaklı bias olarak 2'ye ayrılır. Buna göre aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplamalar yapıldı:

RMS_{bias} (Laboratuvar kaynaklı bias) hesaplanması;

Formül 23; $RMS_{bias}= \sqrt{\frac{\sum(biasi)2}{n}}$

$bias_i$: Testin o dönemdeki %bias değeri

n: DKK katılım sağlanan dönem sayısı

DKK programından laboratuvarın bias değerinin hesaplanması;

Formül 24; $bias_i = \frac{|Clabi - Clabref|}{Clabref} \times 100$

$Clab_i$: laboratuvar ölçüm sonucu

$Clab_{ref}$: aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvarların ölçüm sonuçlarının ortalaması

Her döneme ait DKK çalışmasından elde edilen bias'ı hesaplamak için, ölçümü gerçekleştiren laboratuvar sonucu önce aynı yöntem ve aynı cihazla ölçüm yapan tüm laboratuvarların ortalama değerinden çıkarılıp mutlak değeri alınır. Bu mutlak değer tüm laboratuvarların ortalama değerine bölünür ve 100 ile çarpılır. Böylece o döneme ait $bias_i$ elde edilmiş olur (formül 24) . Biz çalışmamızda DKK raporunda her dönem teste ait $bias_i$ değerleri hesaplı bir şekilde verilmektedir. Bu çalışmada kullanılacak olan $bias_i$ verileri, bu rapordan temin edildi. Testin her dönemki $bias_i$ değerlerinin kareleri toplamının karekökü alındı ve çıkan değer DKK programı katılım sayısına bölündü (formül 23) .

u(Cref) değerinin hesaplanması;

u (bias)'ın ikinci bileşeni olan materyal kaynaklı (Dış kalite kontrol örneğinin) belirsizlik için $u(C_{ref})$; aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır:

Formül 25; $u(Cref) = \frac{CVR}{\sqrt{nLab}}$

Laboratuvarın katıldığı döneme ait %CV değeri bulunmalıdır. Laboratuvarın bulduğu DKK sonucu, programa katılan tüm laboratuvarların sonuçlarından çıkarılır. Bulunan tüm farkların karesi alınarak karelerin toplamı DKK programına katılım sayısına (n) bölünür. Elde edilen değerin karekökü alınır. Bu değer bize SD değerini verir. SD değeri ortalamaya bölünüp 100 ile çarpımından o dönemin %CV değeri elde edilmiş olur. Benzer şekilde tüm dönemlerin %CV'si hesaplanır. İlgili test için her dönem %CV değeri bu şekilde hesaplanmakla beraber DKK raporunda hesaplı bir şekilde verilmektedir. Daha sonra ilgili teste ait her dönemki %CV değerleri toplandı ve DKK dönem sayısına bölündü. CVR (ortalama CV) elde edildi. Her katılım dönemine ait, aynı cihaz ve yöntemi kullanan laboratuvar sayısı toplandı ve DKK programına katılım sağlanan dönem sayısına bölündü. Elde edilen n_{Lab} değeridir.(Ortalama DKK programına katılan laboratuvar sayısı) n_{Lab} değerinin

karekökü alınarak $\sqrt{n_{Lab}}$ sayısal değeri de hesaplandı. Formül 25 teki gibi CVR ,$\sqrt{n_{Lab}}$ değerine bölündü ve DKK sonuçlarından materyale ait belirsizlik olan u(cref) değeri elde edildi (formül 25) .

4. Bileşenlerin standart belirsizliğe u(x) dönüştürülmesi: Belirsizlik hesabındaki1. adımda elde edilen Rw değerleri %95 güven aralığında 2'ye bölündü ve u(Rw) standart belirsizlik değeri elde edildi. (formül 26)RMSbias ve u(Cref) değerlerinin karelerinin toplamının karekökü alınarak u(bias) standart belirsizlik değeri hesaplandı (formül 27) .

Formül 26; $u(Rw) = Rw/2$

Formül 27; $u(bias) = \sqrt{RMSbias^2 + u(Cref)^2}$

5. Kombine (birleşik) standart belirsizlik (u_c)'in hesaplanması: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik ile karakterize edilen analitik süreçlerden doğan belirsizlikler u(Rw) ve biastan gelen belirsizlikler u(bias) kullanılarak birleşik belirsizlik hesaplandı (formül 28) .

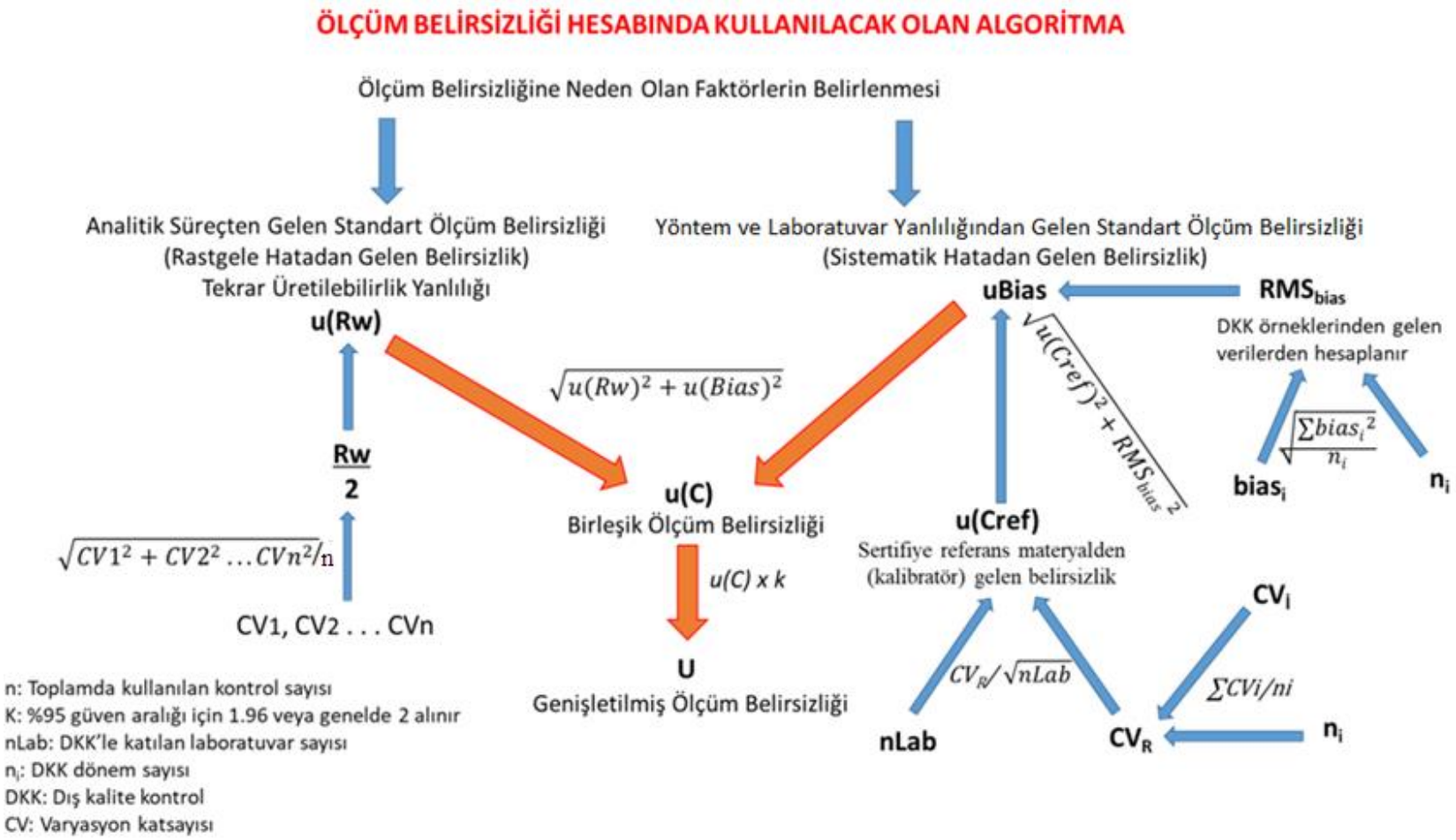
Formül 28; $u_c = \sqrt{u(bias)^2 + u(R_w)^2}$

u_c =Kombine standart belirsizlik

6. Genişletilmiş ölçüm belirsizliği: Kombine standart belirsizlik değeri k faktörü ile çarpılarak genişletilmiş belirsizlik değeri hesaplandı. k değeri %95 güven aralığını temsil eden 1.96 yaklaşık 2 olarak alındı (formül 29) .

Formül; 29 U= k x uc k = 2 için U = 2 x uc

Kendi laboratuvarımızda pratik kullanımı sağlamak amacıyla ölçüm belirsizliği hesabında yukarıdaki tüm aşamaları içeren bir algoritma şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11. Ölçüm Belirsizliği Hesabında Kullanılacak Algoritma

3.3. RCV HESAPLANMASINDA KULLANILAN VERİ KAYNAKLARI

3.3.1. İç kalite kontrol verileri

RCV hesaplanmasında, ölçüm belirsizliği hesaplanmasındaki gibi 1 yıllık iç kalite kontrol verileri kullanılarak elde ettiğimiz analitik CV(CVA) değerleri kullanıldı.

3.3.2. Bireyiçi varyasyon verileri

CVI (bireyiçi varyasyon) değerleri Westgard websitesinden elde edildi.

3.3.3. RCV Hesaplanması

Çalışmada ele alınan tüm testler için RCV hesabı, klasik Fraser formülü (formül 31) ve logaritmik dönüşüm formülü kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Formül 31; $RCV = k \times 2^{1/2} \times \sqrt{CVA^2 + CVI^2}$

"k" sabit değeri % 95 güven aralığında tek yönlü değişim için 1,65; çift yönlü değişim için ise 1,96 olarak belirlenmiştir.

CVA: Ölçüm belirsizliğinde hesaplamış olduğumuz %CV değerleri kullanıldı.

CVI: Bireyiçi varyasyon değerleri de Westgard websitesinden elde edildi ve formülde her bir parametre yerine koyularak klasik Fraser yöntemine göre RCV değerleri elde edildi.

Logaritmik dönüşüm formülünün uygulanmasında Lund ve arkadaşlarının "Bilgisayar tabanlı bir model esas alınarak, 2 veya daha fazla tekrarlı ölçümlerdeki çift yönlü anlamlı değişim limitlerinin hesaplanması "isimli çalışmalarındaki aşamalar izlenmiştir. Hesaplamada öncelikle analitik ve bireyiçi varyasyon katsayılarının kareleri toplamının karekökü alınarak total CV (CVT) elde edildi. (Formül 32)

Formül 32; $CVT = (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}$

Daha sonra CVT değeri √2 ile çarpıldıktan sonra 100' e bölündü. Çıkan sonuç Z değeriyle çarpılır. Z değeri tekrarlanan ölçüm sayısına göre belirlenir. Z değeri CVT'den bağımsız olarak seri sonuç sayısına ve güven aralığına bağımlı olarak değişmektedir. örneğin 2 ölçüm sonucunun %95 güven düzeyinde çift yönlü değişimi için Z değeri 1.96 olarak alınırken, 3 ölçüm sonucu birlikte değerlendirilirken Z değeri 2.23 olarak alınmaktadır. Daha sonra çarpım sonucu elde edilen ifadenin doğal logaritma tabanında (e tabanı) üssü alındı ve RCF_{up} faktörü elde edildi. (Formül 33) 1'in RCF_{up} faktör değerine bölünmesiyle de RCF_{down} faktör değeri elde edildi. (Formül 34)

Formül 33; $RCF_{up} = \exp (Z \times \sqrt{2} \times CVT / 100)$

Formül 34; $RCF_{down} = 1 / RCF_{up}$

Hastaya ait ilk test sonucu bu faktör değerleriyle çarpılarak hastanın sonraki test sonuçlarının pozitif yönde değişim veya negatif yönde değişim göstereceği limitler belirlenebilmektedir. Bu da logaritmik dönüşüm yöntemi uygulanarak elde edilen referans değişim değerini vermektedir

4. BULGULAR

4.1. BELİRSİZLİK HESAPLAMASINDA ELDE EDİLEN BULGULAR

Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasındaki çalışılmış iç kalite kontrol sonuçlarından elde edilen % CV değerleri ve standart tekrarlanabilirlik değerleri tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Architect ci4100 cihazının biyokimya testlerinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri

TEST	Düşük Seviye (% CV)			Normal Seviye (% CV)			Yüksek Seviye (% CV)			CVA	u(Rw)
	1.lot	2.lot	3.lot	1.lot	2.lot	3.lot	1.lot	2.lot	3.lot		
ALB	3.80	2.34	5.16	3.68	2.14	4.28	3.39	3.27	3.89	3.66	1.83
ALT	6.29	5.95	4.09	2.59	3.59	2.70	2.89	2.10	1.65	3.86	1.93
AMY	2.33	3.05	2.85	2.26	2.37	1.93	2.89	1.75	1.36	2.37	1.19
AST	2.45	2.67	3.07	2.15	1.73	1.78	3.10	1.64	1.71	2.32	1.16
D.BİL	5.85	4.23	5.82	6.79	4.29	5.90	7.46	8.76	5.51	6.22	3.11
T.BİL	5.08	6.09	5.38	5.13	4.83	5.11	7.18	7.83	4.63	5.79	2.90
BUN	3.79	6.46	5.33	1.95	1.92	3.52	2.23	1.94	3.51	3.73	1.87
Ca	3.08	2.95	3.48	2.90	2.43	2.63	3.13	3.39	1.79	2.91	1.46
CK	2.77	2.77	2.67	1.96	2.23	2.41	2.41	2.06	1.33	2.33	1.17
Cl	1.33	1.83	1.46	1.01	1.49	1.47	1.32	2.08	1.14	1.49	0.7
CREA	2.74	2.94	3.27	2.01	2.38	2.91	2.32	2.13	2.19	2.57	1.29
GLU	3.04	2.95	2.45	2.96	2.23	2.30	2.41	1.17	1.41	2.41	1.21
K	1.69	2.35	1.28	1.41	1.51	1.55	1.04	1.25	0.89	1.49	0.75
LDH	3.33	2.99	3.19	2.32	2.39	2.59	2.57	1.59	1.74	2.58	1.29
Lipaz	-	-	-	7.17	6.69	6.48	6.51	5.28	5.75	6.34	3.17
Mg	3.56	4.90	4.59	3.25	2.5	3.19	2.51	1.83	3.10	3.40	1.70
Na	0.68	1.72	1.56	1.02	1.49	1.20	1.26	1.02	0.87	1.24	0.62
P	3.54	2.56	5.37	2.60	2.15	4.88	2.55	1.68	3.00	3.35	1.68
TP	2.03	2.46	2.94	2.71	2.02	2.81	2.77	3.53	3.07	2.74	1.37

1. Lot: 14005140, 2. Lot: 14804150, 3. Lot: 15006150, ALB: Albümin, ALT: Alanin aminotransferaz, AMY: Amilaz, AST: Aspartat aminotransferaz, D.BİL: Direk bilirubin, T.BİL: Total bilirubin, BUN: Kan üre nitrojeni, Ca: Kalsiyum, CK: Kreatin kinaz, Cl: Klor, CREA: Kreatinin, GLU: Glukoz, K: Potasyum, LDH: Laktat dehidrogenaz, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, P: Fosfor, TP: Total protein, CV: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation), u(Rw): Analitik süreçten gelen standart ölçüm belirsizliği.

Aynı lot İKK örneklerinin ve Architect ci4100 kullanıldığı analitik süreçten gelen u(Rw)'nin en yüksek olduğu testler sırasıyla küçükten büyüğe total bilirubin, direk bilirubin ve lipaz olarak belirlendi. En düşük olanlar ise büyükten küçüğe sırasıyla, K, Cl ve Na olarak belirlendi.

Diğerlerinin aksine lipaz için belirlenen analitik süreçten gelen u(Rw), sadece normal ve yüksek seviye İKK örneklerinden hesaplandı.

CRP'nin analitik süreçten gelen u(Rw)'nin saptanması için faklı lot'a sahip iki İKK örnekleri (düşük ve yüksek seviye ve Architect ci4100) kullanıldı (Tablo 2). CRP için elde edilen analitik süreçten gelen u(Rw) değerinin tablo 1'de yer alan tüm testlerden yüksekti.

Tablo 2. ci4100 cihazına ait, CRP testinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri

TEST	**Düşük Seviye (% CV)**			**Yüksek Seviye (% CV)**			**CVA**	**U(Rw)**
	1.lot	2.lot	3.lot	1.lot	2.lot	3.lot		
CRP	9.66	8.47	4.88	7.35	5.94	4.18	7.02	3.51

1. lot: 307E, 2. lot: 322E, 3. lot: 324E, CRP: C reaktif protein, CV: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation), u(Rw): Analitik süreçten gelen standart ölçüm belirsizliği.

Architect ci4100 cihazına ait B-HCG, CK-MB kütle ve Tp-I testlerinin İKK verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri incelendiğinde neredeyse CRP değerlerine yakın yükseklikte değerler bulundu (Tablo 3). Ancak B-HCG'nin u(Rw) değeri sadece düşük ve yüksek seviye İKK örnekleri kullanılarak hesaplandı. B-HCG'nin düşük seviyeli İKK örneklerinden hesaplanan %CV değerlerinin u(Rw) üzerindeki etkisi oldukça yüksekti.

Aynı lot İKK örneklerinin ve Architect ci8200 kullanıldığı analitik süreçten gelen u(Rw)'nin en yüksek olduğu testler sırasıyla küçükten büyüğe total bilirubin ve direk bilirubin olarak belirlendi (Tablo 4). Oysa ci4100 cihazı kullanıldığında bu iki teste lipaz da eklenmişti. Architect ci8200 cihazı için saptanan en düşük u(Rw) değerine olanlar ise büyükten küçüğe sırasıyla, K, Cl ve Na olarak belirlendi. Bu bulgu neredeyse Architect ci4100 için saptananlarla aynıydı.

Tablo 3. ci4100 Cihazına ait, Hormon Testlerinin İç Kalite Kontrol Verilerinden Hesaplanan u(Rw) Değerleri

TEST	Düşük Seviye (% CV)				Normal Seviye (% CV)				Yüksek Seviye (% CV)				CVA	u(Rw)
	1.lot	2.lot	3.lot	4.lot	1.lot	2.lot	3.lot	4.lot	1.lot	2.lot	3.lot	4.lot		
B-HCG	8.34	9.18	8.59	8.9	-	-	-	-	3.82	3.15	4.02	3.48	6.70	3.35
CK-MB	8.01	7.77	6.88	10.1	8.76	5.34	6.24	8.15	9.98	5.18	5.63	6.50	7.55	3.78
Tp-I	8.82	8.56	10.2	8.25	6.39	4.78	5.99	6.75	6.53	3.74	4.96	5.89	6.98	3.49

1.lot: 35404, 2.lot: 34405150, 3.lot: 34506150, 4.lot: 34809150, b-HCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, CK-MB: Kreatin kinaz-muscle brain fraksiyonu, Tp-I: Troponin I.CV: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation), u(Rw): Analitik süreçten gelen standart ölçüm belirsizliği. u(Rw): Analitik süreçten gelen standart ölçüm belirsizliği.

Architect ci8200 cihazında da lipaz için belirlenen analitik süreçten gelen u(Rw), sadece normal ve yüksek seviye İKK örneklerinden hesaplandı. Ancak elde edilen u(Rw) değeri, Architect ci4100 cihazında elde edilenden çok daha düşüktü.

Architect ci8200 cihazında CRP'nin analitik süreçten gelen u(Rw)'nin saptanması için faklı lot'a sahip iki İKK örnekleri (düşük ve yüksek seviye) kullanıldı (Tablo 5). CRP için elde edilen analitik süreçten gelen u(Rw) değerinin tablo 4'te yer alan tüm testlerden yüksek olduğu saptandı.

Ayrıca Architect ci8200 cihazında CRP için saptanan u(Rw) değerinin Architect ci4100 cihazında CRP için saptanan u(Rw) değerinden yüksek olduğu da saptandı.

Architect ci8200 cihazına ait B-HCG, CK-MB kütle ve Tp-I testlerinin İKK verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri incelendiğinde CRP değerlerine kıyasla daha düşük ancak tablo 4'deki testlere kıyasla daha yüksek değerler bulundu (Tablo 6). Architect ci4100 cihazında olduğu gibi Architect ci8200 cihazına ait B-HCG'nin u(Rw) değeri de sadece düşük ve yüksek seviye İKK örnekleri kullanılarak hesaplandı.

Tablo 4. ci8200 cihazına ait, rutin biyokimya testlerinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri

TEST	Düşük Seviye (% CV)			Normal Seviye (% CV)			Yüksek Seviye (% CV)			CVA	u(Rw)
	1.lot	2.lot	3.lot	1.lot	2.lot	3.lot	1.lot	2.lot	3.lot		
ALB	3.88	2.43	4.61	4.18	3.71	2.2	4.5	3.48	-	3.72	1.86
ALT	4.3	4.69	3.93	2.41	3.13	3.06	3.2	2.98	2.88	3.47	1.74
AMY	2.69	3.84	3.48	2.18	2.5	2.63	2.58	2.4	2.5	2.80	1.40
AST	3.28	3.05	4.26	1.97	1.92	1.78	3.24	2.07	3.06	2.85	1.43
D.BİL	5.53	4.09	5.6	6.86	4.17	5.2	7.85	9.44	-	6.33	3.17
T.BİL	5.75	5.34	6.77	5.31	4.88	4.77	7.26	7.26	5.15	5.91	2.96
BUN	5.82	8.96	8.98	2.76	2.8	5.07	2.5	3.1	4.69	5.52	2.76
Ca	4.07	3.38	4.24	3.22	3.01	3.84	2.66	2.55	3.44	3.42	1.71
CK	2.79	3.96	3.34	1.86	3.38	2.57	2.98	3.47	2.6	3.05	1.53
Cl	1.49	1.89	1.83	1.19	1.53	1.38	1.68	1.36	1.20	1.52	0.76
CREA	3.25	3.53	4.4	2.08	2.6	4.20	2.35	1.69	3.98	3.26	1.63
GLU	2.63	3.17	3.10	2.54	2.79	1.74	2.29	1.92	2.09	2.52	1.26
K	1.67	1.79	1.79	1.25	1.45	1.43	1.27	1.96	1.26	1.56	0.78
LDH	3.57	4.55	4.85	2.58	3.94	4.24	3.54	2.88	3.44	2.58	1.29
Lipaz	-	-	-	7.17	6.69	6.48	6.51	5.28	5.75	3.79	1.90
Mg	4.91	5.88	6.23	3.02	3.13	4.8	2.64	2.11	4.12	4.32	2.16
Na	1.45	1.52	1.64	1.06	1.54	1.21	1.33	1.76	1.01	1.41	0.71
P	4.23	4.77	6.01	3.04	3.54	5.51	2.87	3.61	3.34	4.23	2.12
TP	2.49	2.36	2.95	3.25	2.16	3.52	3.12	2.04	3.84	2.92	1.46

1.lot: 14005140, 2.lot: 14804150, 3.lot: 15006150, ALB: Albümin, ALT: Alanin aminotransferaz, AMY: Amilaz, AST: Aspartat aminotransferaz, D.BİL: Direk bilirubin, T.BİL: Total bilirubin, BUN: Kan üre nitrojeni, Ca: Kalsiyum, CK: Kreatin kinaz, Cl: Klor, CREA: Kreatinin, GLU: Glukoz, K: Potasyum, LDH: Laktat dehidrogenaz, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, P: Fosfor, TP: Total protein,CV: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation), u(Rw): Analitik süreçten gelen standart ölçüm belirsizliği.

Tablo 5. ci8200 cihazına ait, CRP testinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri

TEST	Düşük Seviye (% CV)		Yüksek Seviye (% CV)		CVA	u(Rw)
	1.lot	2.lot	1.lot	2.lot		
CRP	10.9	7.95	8.06	4.65	8.19	4.10

1. lot: 307E, 2. lot: 322E, CRP: C reaktif protein,CV: Varyasyon katsayısı (Coefficient of variation), u(Rw): Analitik süreçten gelen standart ölçüm belirsizliği.

Tablo 6. ci8200 cihazına ait, hormon testlerinin iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri

TEST	Düşük Seviye (% CV)				Normal Seviye (% CV)				Yüksek Seviye (% CV)				CVA	u(Rw)
	1.lot	2.lot	3.lot	4.lot	1.lot	2.lot	3.lot	4.lot	1.lot	2.lot	3.lot	4.lot		
B-HCG	8.63	8.08	8.64	11.2	-	-	-	-	3.37	3.05	4.35	3.93	7.03	3.52
CK-MB	6.37	4.67	7.09	7.74	5.53	3.92	6.70	9.11	5.85	4.34	7.75	8.6	6.69	3.35
Tp-I	6.70	-	13.1	7.90	5.60	-	6.71	6.13	6.15	-	5.4	4.77	7.31	3.66

1. lot: 35404, 2. lot: 34405150, 3. lot: 34506150, 4. lot: 34809150, b-HCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, CK-MB: Kreatin kinaz-muscle brain fraksiyonu (kütle), Tp-I: Troponin I. u(Rw): Analitik süreçten gelen standart ölçüm belirsizliği.

Architect ci4100'deki testlerin, sistematik hatadan gelen belirsizliğin komponentleri olan RMSbias, CVR ve u(Cref)'i tablo 7, 8 ve 9'da verilmiştir.

Architect ci4100 cihazına ait testler, sistematik hatadan gelen belirsizliğin önemli komponentlerinden biri olan RMSbias yönünden incelendiğinde, diğer tüm testlere kıyasla B-HCG ve CK-MB kütle testlerinin daha yüksek RMSbias değerine sahip oldukları saptandı. Bu bulgunun sebebi, bazı dönemlerdeki (B-HCG için 2.ay, 6.ay, 7.ay, 11.ay ve 12.ay; CK-MB için 1.ay, 2.ay, 5.ay, 7.ay ve 9.ay) sonuçlarımızın DKK programına dahil olan tüm laboratuvarların ortalama sonuçlarına kıyasla daha farklı saptanmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 7). Benzer şekilde lipaz testinin de RMSbias değerinin (7.02) yüksek olduğu ve bu yüksekliğin 12.aydaki DKK sonucundaki aşırılığa (aşırı uç sonuç) bağlı olduğu saptandı. Eğer bu sonuç göz ardı edilerek DKK'nın 11 aylık sonuçlarına göre lipaz sonuçları yeniden değerlendirilecek olursa RMSbias değeri 4.75 olarak hesaplanacaktı.

Tablo 7. Architect ci4100 cihazına ait, rutin biyokimya ve hormon testlerinin dış kalite kontrol verilerindeki Bias (%)değerleri ve hesaplanmış RMSbias değerleri

TEST	BİAS(%)												RMS Bias
	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	11.ay	12.ay	
ALB	2.8	0.1	1.5	2.9	2.8	1.6	0.2	1.8	8	7.3	8.7	0.7	4.34
ALT	2	-0.3	-0.5	0.2	1.3	-2.6	0.01	-1.2	1.0	1.2	1.7	-1.7	1.37
AMY	0.6	-0.4	-0.3	-0.6	0.7	2.2	2.8	1.5	0.5	17.5	0.03	2.8	5.25
AST	1.5	1.8	1.6	0.4	0.5	-0.5	-0.6	1.1	1.5	1.0	2.6	3.2	1.60
D.BİL	0.1	-8.6	-8.1	0.01	-4.6	-1.4	-1.8	1.1	0.1	5.2	-0.4	-4	4.19
T.BİL	-6.6	-1.3	-9.9	-1.7	-4.7	-0.6	-	-0.7	-3.1	3.5	-2	-5.3	4.50
BUN	0.1	0.1	2.3	0.6	0.2	-1.1	-	-2.6	-1.6	-0.9	0.5	-0.6	1.27
Ca	0.4	-0.1	-1.1	-0.3	1.1	1.2	-1.1	1.6	2.8	4.2	2.7	-0.06	1.84
CK	1.8	5.9	-2.6	6.8	2.4	1.6	2.2	2.9	-2.8	-4.4	1.2	2.1	3.48
Cl	-0.6	0.3	0.04	0.1	-0.9	-0.5	-0.3	-0.6	0.4	2.2	-2.3	0.6	1.03
CREA	-0.1	-1.6	0.8	0.3	-0.8	1.2	0.8	2.7	-0.8	-2.1	4.5	-2	1.88
GLU	1.3	-3.6	-2.1	1.8	-2	-3.9	-2.5	-0.6	2.4	-3.6	-0.7	1.1	2.39
K	-0.4	1.6	0.7	-0.4	1.2	0.6	1.0	0.02	1.5	1.7	-0.4	0.9	1.01
LDH	4.5	0.5	-0.6	-2.3	1.3	1.2	-2.2	-1.6	4.4	2	3.5	4.1	2.72
Lipaz	-4.1	-3.2	-5.1	-6.1	2.6	2.7	-2.9	7.3	-5.6	7	-4.9	-17.9	7.02
Mg	0.9	1.9	-1.2	2.4	1.9	-1.9	0.3	4.8	3.9	3.5	5.1	1.8	2.87
Na	0.6	-0.1	-0.5	-0.8	0.1	0.2	-	-0.3	1	1.8	-0.5	1.6	0.88
P	0.2	-0.9	-0.1	-1.1	1.6	0.02	-0.1	0.2	-1.3	-1.7	2.6	2.3	1.33
TP	-0.3	-1.8	-1.1	-1.5	0.7	-3.4	-	0.5	3.2	6.4	3.5	-0.2	2.74
CRP	-	2.3	-	0.2	-	-1.2	-	-0.9	-	-2.2	-	8.4	3.72
B-HCG	1.2	12.6	5.9	2.8	6.8	11	11.8	4.5	1.3	11.6	15.8	0.01	8.73
CK-MB	16.9	12.1	-2.5	0.1	9.4	1.7	11.9	5.3	8.0	-5.1	5.1	1.9	8.26
Tp I	1.5	-0.3	0.2	-8.1	-7.5	-3.9	4.2	-4.6	-5.2	-8.0	0.6	-5.0	4.96

ALB: Albümin, ALT: Alanin aminotransferaz, AMY: Amilaz, AST: Aspartat aminotransferaz, D.BİL: Direk bilirubin, T.BİL: Total bilirubin, BUN: Kan üre nitrojeni, Ca: Kalsiyum, CK: Kreatin kinaz, Cl: Klor, CREA: Kreatinin, GLU: Glukoz, K: Potasyum, LDH: Laktat dehidrogenaz, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, P: Fosfor, TP: Total protein,CRP: C reaktif protein,B-HCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, CK-MB: Kreatin kinaz-muscle brain fraksiyonu (kütle), Tp-I: Troponin I.RMSbias: The root mean square bias.

Tablo 8. ci4100 Cihazına ait, rutin biyokimya ve hormon testlerin dış kalite kontrol verilerindeki % CV değerleri ve hesaplanmış CVR değerleri

TEST	% CV												CVR
	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	11.ay	12.ay	
ALB	4.15	4.16	4.82	4.6	4.33	5.87	5.03	3.2	4.39	4.57	3.64	4.92	4.47
ALT	4.72	4.37	4.61	4.27	4.41	5.4	4.53	4.9	4.56	3.48	4.74	5.16	4.60
AMY	4.36	3.72	4.26	2.12	2.99	5.4	3.13	3.6	3.99	3.95	3.81	4.99	3.86
AST	3.33	3.94	3.84	3.52	3.24	3.76	3.42	3.18	2.83	3.01	2.94	3.65	3.39
D.BİL	8.12	6.58	7.0	6.13	6.34	7.6	4.47	5.84	4.96	4.29	6.02	7.67	6.25
T.BİL	8.88	7.06	8.16	7.01	6.02	8.34	-	5.82	6.79	6.06	6.72	9.02	7.26
BUN	3.38	4.22	4.31	3.5	2.79	3.42	-	3.8	3.56	4.1	3.41	3.76	3.66
Ca	3.63	3.71	3.04	3.14	2.03	2.93	2.05	2.74	2.94	2.96	3.07	3.07	2.94
CK	5.13	5.18	5.78	5.55	4.98	5.74	4.4	5.09	4.5	3.44	3.8	5.53	4.93
Cl	2.17	2.68	2.51	2.42	1.62	2.24	1.89	2.07	2.18	2.28	2.17	2.5	2.23
CREA	3.77	3.17	3.98	2.92	2.96	3.96	3.84	3.25	3.49	3.39	2.99	3.47	3.43
GLU	3.85	3.61	4.02	3.58	2.33	3.0	3.52	2.78	2.86	3.01	2.63	4.17	3.28
K	2.18	2.62	2.59	2.35	2.33	2.78	2.07	2.19	2.57	2.17	2.36	2.98	2.43
LDH	5.64	4.41	3.92	4.13	3.81	6.46	5.04	3.98	4.39	3.99	3.47	4.3	4.46
Lipaz	9.78	8.05	7.27	7.92	7.42	6.98	6.74	6.66	8.94	7.95	5.84	7.21	7.56
Mg	6.26	3.72	2.91	3.59	3.99	5.65	2.47	3.59	3	3.15	3.72	3	3.75
Na	1.8	2.54	1.89	1.69	1.75	1.34	1.55	1.85	1.96	2.01	1.71	2.5	1.9
P	3.7	2.72	3.57	3.72	2.68	3.37	2.87	2.06	3.35	3.69	3.74	4.24	3.31
TP	3.08	3.8	3.63	2.4	3.22	4.05	-	3.4	3.32	3.62	3.71	3.23	3.41
CRP	-	11.9	-	13.0	-	9.83	-	11.3	-	8.85	-	12.1	11.16
B-HCG	7.57	9.87	8.47	6.52	7.1	8.23	7.37	3.89	3.74	7.65	8.14	4.41	6.91
CK-MB	11.2	10.9	8.69	7.78	9.8	9.01	9.22	5.57	12.6	9.45	8.04	11.2	9.45
Tp-I	8.33	5.99	9.23	4.13	9.77	8.45	7.85	9.4	9.87	10.7	10.4	10.5	8.71

ALB: Albümin, ALT: Alanin aminotransferaz, AMY: Amilaz, AST: Aspartat aminotransferaz, D.BİL: Direk bilitubin, T:BİL: Total bilirubin, BUN: Kan üre nitrojeni, Ca: Kalsiyum, CK: Kreatin kinaz, Cl: Klor, CREA: Kreatinin, GLU: Glukoz, K: Potasyum, LDH: Laktat dehidrogenaz, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, P: Fosfor, TP: Total protein, CRP: C reaktif protein, B-HCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, CK-MB: Kreatin kinaz-muscle brain fraksiyonu (kütle), Tp-I: Troponin I. CVR: İlgili test için dış kalite kontrolden elde edilen her döneme ait % CV değerleri toplamının dış kalite kontrol dönem sayısına bölümünden elde edildi (ortalama CV).

Tablo 9. ci4100 cihazına ait, testlerin dış kalite kontrol verilerinden katılım sağlayan laboratuvar sayısı ve hesaplanmış u(Cref) değerleri

TEST	Ekternal Kalite Kontrole Katılan Laboratuvar Sayısı												nLab	u(Cref)
	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	11.ay	12.ay		
ALB	71	80	82	79	83	89	82	83	88	87	83	85	83	0.49
ALT	73	70	80	82	86	83	81	84	85	80	86	86	81	0.51
AMY	73	77	83	77	78	87	81	81	86	90	91	88	83	0.42
AST	77	78	86	85	90	87	86	88	87	87	90	89	86	0.37
D.BİL	77	86	93	93	99	100	96	96	97	98	103	98	95	0.64
T.BİL	84	91	97	97	98	100	97	97	99	103	104	100	97	0.72
BUN	80	88	95	96	97	98	93	96	97	105	97	97	95	0.37
Ca	87	92	98	97	97	98	94	96	104	107	104	99	98	0.30
CK	77	78	92	93	99	101	95	91	92	97	92	96	92	0.51
Cl	86	94	100	99	105	101	96	101	104	104	106	99	100	0.22
CREA	88	92	97	96	104	99	104	102	102	101	104	101	99	0.34
GLU	89	94	103	99	100	102	103	100	104	109	104	106	101	0.33
K	85	91	97	97	104	103	97	101	100	103	101	101	98	0.25
LDH	85	87	90	94	100	105	103	97	102	100	96	93	96	0.46
Lipaz	36	39	43	42	46	44	46	45	45	47	47	44	44	1.14
Mg	25	28	27	27	26	29	26	25	26	27	27	27	27	0.73
Na	86	92	97	94	104	94	95	99	103	105	103	101	98	0.19
P	69	73	82	80	87	84	80	78	84	90	87	83	81	0.37
TP	80	88	94	89	99	97	98	97	102	104	97	96	95	0.35
CRP	-	43	-	39	-	44	-	46	-	45	-	37	42	1.71
B-HCG	69	71	82	81	79	81	79	75	76	85	84	80	79	0.78
CK-MB	22	23	23	23	24	26	24	23	25	25	24	22	24	1.94
Tp-I	24	25	26	23	31	31	28	33	31	33	31	31	29	1.62

ALB: Albümin, ALT: Alanin aminotransferaz, AMY: Amilaz, AST: Aspartat aminotransferaz, D.BİL: Direk bilitubin, T:BİL: Total bilirubin, BUN: Kan üre nitrojeni, Ca: Kalsiyum, CK: Kreatin kinaz, Cl: Klor, CREA: Kreatinin, GLU: Glukoz, K: Potasyum, LDH: Laktat dehidrogenaz, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, P: Fosfor, TP: Total protein, CRP: C reaktif protein, B-HCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, CK-MB: Kreatin kinaz-muscle brain fraksiyonu (kütle), Tp-I: Troponin I. U(Cref): Yöntem ve laboratuvar yanlılığından gelen belirsizlik, u(Cref): CVR/$\sqrt{nLab}$

Architect ci4100 cihazına ait testler, sistematik hatadan gelen belirsizliğin önemli komponentlerinden biri olan CVR yönünden incelendiğinde, diğer tüm testlere kıyasla sırasıyla direk bilirubin, B-HCG, total bilirubin, lipaz, troponin-I, CK-MB kütle ve CRP testlerinin daha yüksek CVR değerine sahip oldukları saptandı. Bu bulgunun sebebi, DKK programından elde edilen bazı dönemlerdeki CV (%) sonuçlarının aşırılığı değildi. Tam aksine bu testlerin tüm DKK dönemlerine ait CV (%) değerleri birbirine yakındı (Tablo 8). Tablo 8'den elde edilen CVR değerleri kullanılarak elde edilen u(Cref) değerleri incelendiğinde; lipaz, troponin-I, CRP ve CK-MB kütle testlerinin u(Cref) değerlerinin diğer testlere kıyasla daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Architect ci8200'deki testlerin, sistematik hatadan gelen belirsizliğin komponentleri olan RMSbias, CVR ve u(Cref) değerleri tablo 10, 11 ve 12'de verilmiştir.

Architect ci8200 cihazına ait testler, sistematik hatadan gelen belirsizliğin önemli komponentlerinden biri olan RMSbias yönünden incelendiğinde, diğer tüm testlere kıyasla CRP ve troponin-I testinin daha yüksek RMSbias değerine sahip olduğu saptandı. Halbuki bu testlerin Architect ci4100 cihazındaki RMSbias değerleri daha düşüktü. Bu bulgunun sebebi, bazı dönemlerdeki (CRP için 8.ay ve 12.ay, troponin-I için 2.ay, 3.ay, 5.ay ve 10.ay) sonuçlarımızın, DKK programına dahil olan tüm laboratuvarların ortalama sonuçlarına kıyasla daha farklı saptanmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 10). Benzer şekilde lipaz testinin RMSbias değerinin yüksekliği de, bazı dönemlerdeki (1.ay, 3.ay, 7.ay, 9.ay ve 11.ay) sonuçların DKK programına dahil laboratuvar ortalamalarından oldukça farklı bulunmasından kaynaklandığı saptandı.

Architect ci8200 cihazına ait testler, sistematik hatadan gelen belirsizliğin önemli komponentlerinden biri olan CVR yönünden incelendiğinde, diğer tüm testlere kıyasla küçükten büyüğe sırasıyla direk bilirubin, B-HCG, total bilirubin, lipaz, troponin-I, CK-MB kütle ve CRP testlerinin daha yüksek CVR değerine sahip oldukları saptandı (Tablo 11).

Architect ci8200 cihazında ölçülen CRP testinin DKK programının sadece 6 dönemine ait CV (%) verileri olduğu ve bu verilerde birbirleriyle kıyaslandığında

aşırılıkların olmadığı saptandı. Bu CV (%) değerleri baz alınarak yapılan CRP testinin CVR değeri tüm diğer testlerin CVR değerinden yüksekti. Bu yükseklik CRP için hesaplanan u(Cref) değerinin büyük bulunmasında önemli derecede katkı sağlamaktaydı. Tablo 11'den elde edilen CVR değerleri kullanılarak elde edilen u(Cref) değerleri incelendiğinde; lipaz, troponin-I, CRP ve CK-MB kütle testlerinin u(Cref) değerlerinin diğer testlere kıyasla daha yüksek bulundu (Tablo 12). Bu testlerin u(Cref) değerlerinin yüksek bulunması, CVR değerindeki yükseklik yanı sıra bu testler için DKK programına katılan laboratuvar sayısının düşük olmasına da bağlıydı. Tablo 12'de gösterildiği gibi lipaz, troponin-I, CRP ve CK-MB kütle testleri için DKK programına dahil olan laboratuvar sayısı diğer testlere göre daha düşüktü.

Tüm testlerin RMSbias ve u(Cref) kullanılarak hesaplanan toplam sistematik hatadan gelen u(bias) değerleri incelendiğinde, Architect ci4100'de troponin-I, lipaz, CK-MB kütle ve B-HCG (en yüksek) testlerinin diğer testlere kıyasla daha yüksek u(bias) değerine sahip oldukları saptandı (Tablo 13). Architect ci4100'de ise sırasıyla CK-MB kütle, Mg, lipaz, troponin-I ve CRP (en yüksek) testlerinin diğer testlere kıyasla daha yüksek u(bias) değerine sahip oldukları saptandı (Tablo 14). Troponin-I, lipaz ve CK-MB kütle testlerinin her iki cihazda yüksek u(bias) değerlerine sahip oldukları gözlendi.

Tablo 10. ci8200 cihazına ait, rutin biyokimya ve hormon testlerinin dış kalite kontrol verilerindeki Bias (%) değerleri ve hesaplanmış RMSbias değerleri

TEST	BİAS(%)												
	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	11.ay	12.ay	RMS Bias
ALB	-0.3	2.6	-1.5	-2.1	0.7	-1.4	0.2	-0.7	5.9	3.1	-1.2	0.7	2.29
ALT	-1.1	-4.4	-0.5	-1.9	-1.1	-4.2	-0.8	-2.3	-2.3	-2.2	-1.5	-3.3	2.46
AMY	-3.1	-0.4	-1.8	-2.4	-1.4	-2.9	-0.8	-0.4	-2.8	13.2	-3.7	-0.8	4.34
AST	1.5	0.8	4.1	1.4	1.3	0.8	2.3	2.1	2.9	3.2	1.6	1.9	2.21
D.BİL	0.1	-6.5	-5.2	-2.0	-0.8	-0.5	-0.8	-2.9	0.1	2.8	-1.0	-3.0	2.90
T.BİL	-10.1	1.0	-8.5	1.5	-1.2	1.6	-4.2	-3.0	-3.7	3.1	-0.6	-5.3	4.65
BUN	0.1	0.6	-0.6	-2.4	-1.8	-1.1	1.1	-0.3	0.6	-3.1	5.3	-0.6	2.05
Ca	-1.6	-1.1	-1.1	-2.1	-1.5	-0.8	0.7	-0.3	3.7	3.3	0.8	2.9	1.97
CK	-1.1	0.8	-3.6	4.6	-0.4	-3.0	0.2	1.1	-4.8	-5.8	-1.5	0.2	2.96
Cl	-0.6	0.3	2.2	-1.9	-0.04	-0.5	0.6	1.5	-1.4	1.2	-1.2	0.6	1.19
CREA	1.2	-3.4	2.1	-3.9	-0.8	0.3	-1.6	-1.0	1.0	-1.1	2.7	2.3	2.08
GLU	1.3	-2.1	1.4	-2.6	1.0	-1.3	-0.5	-1.4	0.4	-1.0	-0.7	3.7	1.71
K	0.9	-1.0	1.4	-1.3	0.5	1.1	0.6	1.8	-0.4	0.7	-1.3	-0.1	1.04
LDH	-0.9	-2.1	2.2	-2.3	-1.3	-3.4	-0.9	1.1	-2.3	0.7	13.7	1.3	4.34
Lipaz	-6.8	1.1	-10.7	-3.8	2.6	5.5	8.5	2.9	9.1	-2.7	-7.0	-6.6	6.30
Mg	5.6	1.2	6.3	0.8	8.4	6.6	-0.3	7.5	4.5	7.7	-1.4	0.4	5.21
Na	1.4	-2.2	0.3	-2.2	-0.5	0.2	-0.2	1.1	-0.3	-0.1	-1.2	0.047	1.11
P	0.2	-0.9	-0.1	0.8	0.001	-2.4	1.5	0.2	0.3	-3.3	2.6	4.7	2.03
TP	1.1	0.9	-2.3	-0.8	0.7	-0.5	0.4	-0.7	4.2	5.4	-0.1	2.0	2.24
CRP	-	1.4	-	-1.1	-	6.6	-	20.5	-	-7.8	-	11.2	10.4
B-HCG	-3.5	-3.6	-0.4	1.0	-9.8	7.0	-6.0	-0.1	-0.7	3.1	-5.5	-3.0	4.63
CK-MB	6.7	-0.3	7.4	3.3	-1.4	-4.7	1.7	-1.1	8	4.2	-6.3	-5.1	4.88
Tp I	2.0	12.5	12.6	0.1	13.3	-3	1.8	-4.4	-1.6	-14.1	0.8	-0.074	7.80

ALB: Albümin, ALT: Alanin aminotransferaz, AMY: Amilaz, AST: Aspartat aminotransferaz, D.BİL: Direk bilitubin, T.BİL: Total bilirubin, BUN: Kan üre nitrojeni, Ca: Kalsiyum, CK: Kreatinin kinaz, Cl: Klor, CREA: Kreatin, GLU: Glukoz, K: Potasyum, LDH: Laktat dehidrogenaz, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, P: Fosfor, TP: Total protein,CRP: C reaktif protein,B-HCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, CK-MB: Kreatin kinaz-muscle brain fraksiyonu (kütle), Tp-I: Troponin I. RMSbias: The root mean square bias

Tablo 11. ci8200 Cihazına ait, rutin biyokimya ve hormon testlerin dış kalite kontrol verilerindeki % CV değerleri ve hesaplanmış CVR değerleri

TEST	% CV												CVR
	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	11.ay	12.ay	
ALB	4.15	4.16	4.82	4.6	4.33	5.87	5.03	3.2	4.39	4.57	3.64	4.92	4.47
ALT	4.72	4.37	4.61	4.27	4.41	5.4	4.53	4.9	4.56	3.48	4.74	5.16	4.60
AMY	4.36	3.72	4.26	2.12	2.99	5.4	3.13	3.6	3.99	3.95	3.81	4.99	3.86
AST	3.33	3.94	3.84	3.52	3.24	3.76	3.42	3.18	2.83	3.01	2.94	3.65	3.39
D.BİL	8.12	6.58	7.0	6.13	6.34	7.6	4.47	5.84	4.96	4.29	6.02	7.67	6.25
T.BİL	8.88	7.06	8.16	7.01	6.02	8.34	-	5.82	6.79	6.06	6.72	9.02	7.26
BUN	3.38	4.22	4.31	3.5	2.79	3.42	-	3.8	3.56	4.1	3.41	3.76	3.66
Ca	3.63	3.71	3.04	3.14	2.03	2.93	2.05	2.74	2.94	2.96	3.07	3.07	2.94
CK	5.13	5.18	5.78	5.55	4.98	5.74	4.4	5.09	4.5	3.44	3.8	5.53	4.93
Cl	2.17	2.68	2.51	2.42	1.62	2.24	1.89	2.07	2.18	2.28	2.17	2.5	2.23
CREA	3.77	3.17	3.98	2.92	2.96	3.96	3.84	3.25	3.49	3.39	2.99	3.47	3.43
GLU	3.85	3.61	4.02	3.58	2.33	3.0	3.52	2.78	2.86	3.01	2.63	4.17	3.28
K	2.18	2.62	2.59	2.35	2.33	2.78	2.07	2.19	2.57	2.17	2.36	2.98	2.43
LDH	5.64	4.41	3.92	4.13	3.81	6.46	5.04	3.98	4.39	3.99	3.47	4.3	4.46
Lipaz	9.78	8.05	7.27	7.92	7.42	6.98	6.74	6.66	8.94	7.95	5.84	7.21	7.56
Mg	6.26	3.72	2.91	3.59	3.99	5.65	2.47	3.59	3	3.15	3.72	3	3.75
Na	1.8	2.54	1.89	1.69	1.75	1.34	1.55	1.85	1.96	2.01	1.71	2.5	1.9
P	3.7	2.72	3.57	3.72	2.68	3.37	2.87	2.06	3.35	3.69	3.74	4.24	3.31
TP	3.08	3.8	3.63	2.4	3.22	4.05	-	3.4	3.32	3.62	3.71	3.23	3.41
CRP	-	11.9	-	13.0	-	9.83	-	11.3	-	8.85	-	12.1	11.2
B-HCG	7.57	9.87	8.47	6.52	7.1	8.23	7.37	3.89	3.74	7.65	8.14	4.41	6.91
CK-MB	11.2	10.9	8.69	7.78	9.8	9.01	9.22	5.57	12.6	9.45	8.04	11.16	9.45
Tp-I	8.33	5.99	9.23	4.13	9.77	8.45	7.85	9.4	9.87	10.7	10.4	10.5	8.71

ALB: Albümin, ALT: Alanin aminotransferaz, AMY: Amilaz, AST: Aspartat aminotransferaz, D.BİL: Direk bilitubin, T:BİL: Total bilirubin, BUN: Kan üre nitrojeni, Ca: Kalsiyum, CK: Kreatin kinaz, Cl: Klor, CREA: Kreatinin, GLU: Glukoz, K: Potasyum, LDH: Laktat dehidrogenaz, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, P: Fosfor, TP: Total protein, CRP: C reaktif protein, B-HCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, CK-MB: Kreatin kinaz-muscle brain fraksiyonu (kütle), Tp-I: Troponin I. CVR: İlgili test için dış kalite kontrolden elde edilen her döneme ait % CV değerleri toplamının dış kalite kontrol dönem sayısına bölümünden elde edildi (ortalama CV).

Tablo 12. ci8200 cihazına ait, testlerin dış kalite kontrol verilerinden katılım sağlayan laboratuvar sayısı ve hesaplanmış u(Cref) değerleri

TEST	Ekternal Kalite Kontrole Katılan Laboratuvar Sayısı												nLab	u(Cref)
	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	11.ay	12.ay		
ALB	71	80	82	79	83	89	82	83	88	87	83	85	83	0.49
ALT	73	70	80	82	86	83	81	84	85	80	86	86	81	0.51
AMY	73	77	83	77	78	87	81	81	86	90	91	88	83	0.42
AST	77	78	86	85	90	87	86	88	87	87	90	89	86	0.37
D.BİL	77	86	93	93	99	100	96	96	97	98	103	98	95	0.64
T.BİL	84	91	97	97	98	100	97	97	99	103	104	100	97	0.72
BUN	80	88	95	96	97	98	93	96	97	105	97	97	95	0.37
Ca	87	92	98	97	97	98	94	96	104	107	104	99	98	0.30
CK	77	78	92	93	99	101	95	91	92	97	92	96	92	0.51
Cl	86	94	100	99	105	101	96	101	104	104	106	99	100	0.22
CREA	88	92	97	96	104	99	104	102	102	101	104	101	99	0.34
GLU	89	94	103	99	100	102	103	100	104	109	104	106	101	0.33
K	85	91	97	97	104	103	97	101	100	103	101	101	98	0.25
LDH	85	87	90	94	100	105	103	97	102	100	96	93	96	0.46
Lipaz	36	39	43	42	46	44	46	45	45	47	47	44	44	1.14
Mg	25	28	27	27	26	29	26	25	26	27	27	27	27	0.73
Na	86	92	97	94	104	94	95	99	103	105	103	101	98	0.19
P	69	73	82	80	87	84	80	78	84	90	87	83	81	0.37
TP	80	88	94	89	99	97	98	97	102	104	97	96	95	0.35
CRP	-	43	-	39	-	44	-	46	-	45	-	37	42	1.71
B-HCG	69	71	82	81	79	81	79	75	76	85	84	80	79	0.78
CK-MB	22	23	23	23	24	26	24	23	25	25	24	22	24	1.94
Tp-I	24	25	26	23	31	31	28	33	31	33	31	31	29	1.62

ALB: Albümin, ALT: Alanin aminotransferaz, AMY: Amilaz, AST: Aspartat aminotransferaz, D.BİL: Direk bilitubin, T:BİL: Total bilirubin, BUN: Kan üre nitrojeni, Ca: Kalsiyum, CK: Kreatin kinaz, Cl: Klor, CREA: Kreatinin, GLU: Glukoz, K: Potasyum, LDH: Laktat dehidrogenaz, Mg: Magnezyum, Na: Sodyum, P: Fosfor, TP: Total protein, CRP: C reaktif protein, B-HCG: Beta-insan koryonik gonadotropin, CK-MB: Kreatin kinaz-muscle brain fraksiyonu (kütle), Tp-I: Troponin I. U(Cref): Yöntem ve laboratuvar yanlılığından gelen belirsizlik, u(Cref): CVR/$\sqrt{nLab}$

Tablo 13. ci4100 cihazına ait, belirsizlik bileşenleri, kombine belirsizlik ve genişletilmiş ölçüm belirsizliği sonuçları

TEST	RMS Bias	u(Cref)	uBias	u(Rw)	uc	U (%)	Westgard %TEa	CLIA88 %TEa
ALB	4.34	0.49	4.36	1.83	4.73	9.46	4.07	10
ALT	1.37	0.51	1.46	1.93	2.42	4.84	27.48	20
AMY	5.25	0.42	5.27	1.19	5.40	10.80	14.6	30
AST	1.60	0.37	1.64	1.16	2.01	4.01	16.69	20
D.BİL	4.19	0.64	4.24	3.11	5.25	10.51	44.5	-
T.BİL	4.31	0.74	4.37	2.25	4.92	9.84	26.94	20
BUN	1.27	0.38	1.32	1.87	2.29	4.57	15.55	9
Ca	1.84	0.30	1.86	1.45	2.36	4.73	2.55	10 (±1.0mg/dl)
CK	3.48	0.51	3.52	1.17	3.71	7.42	30.3	30
Cl	1.03	0.22	1.05	0.75	1.29	2.57	1.5	5
CREA	1.88	0.34	1.92	1.29	2.31	4.62	8.87	15
GLU	2.39	0.33	2.41	1.20	2.70	5.39	6.96	10
K	1.01	0.25	1.04	0.75	1.28	2.56	5.61	12.5 (±0.5mmol/L)
LDH	2.72	0.46	2.76	1.29	3.05	6.10	11.4	20
Lipaz	7.02	1.14	7.11	3.17	7.79	15.57	37.88	-
Mg	2.87	0.73	2.96	1.70	3.41	6.82	4.8	-
Na	0.88	0.19	0.90	0.62	1.09	2.18	0.73	2.85 (±4 mmol/L)
P	1.33	0.37	1.38	1.68	2.17	4.35	10.11	-
TP	2.74	0.35	2.76	1.37	3.08	6.17	3.63	10
CRP	3.72	1.71	4.10	3.51	5.39	10.79	56.6	-
B-HCG	8.73	0.78	8.77	3.35	9.39	18.78	-	-
CK-MB	8.26	1.94	8.49	3.78	9.29	18.58	30.06	-
Tp-I	4.96	1.62	5.21	3.49	6.27	12.55	27.91	-

CLIA'88: The Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, TEa: total allowable error

Tablo 14. ci8200 cihazına ait, belirsizlik bileşenleri, kombine belirsizlik ve genişletilmiş ölçüm belirsizliği sonuçları

TEST	RMS Bias	u(Cref)	Ubias	U(Rw)	uc	U (%)	Westgard %TEa	CLIA88 %TEa
ALB	2.29	0.49	2.34	1.86	2.99	5.98	4.07	10
ALT	2.46	0.51	2.51	1.73	3.05	6.10	27.48	20
AMY	4.34	0.42	4.36	1.41	4.58	9.16	14.6	30
AST	2.21	0.37	2.24	1.42	2.65	5.30	16.69	20
D.BİL	2.90	0.64	2.97	3.16	4.34	8.68	44.5	-
T.BİL	4.65	0.72	4.71	2.96	5.56	11.12	26.94	20
BUN	2.05	0.37	2.09	2.75	3.45	6.90	15.55	9
Ca	1.97	0.29	1.99	1.71	2.62	5.25	2.55	10 (±1.0 mg/dl)
CK	2.96	0.51	3.00	1.52	3.37	6.74	30.3	30
Cl	1.19	0.22	1.21	0.76	1.43	2.86	1.5	5
CREA	2.08	0.34	2.10	1.63	2.66	5.32	8.87	15
GLU	1.71	0.33	1.74	1.26	2.15	4.30	6.96	10
K	1.03	0.25	1.06	0.78	1.32	2.64	5.61	12.5 (±0.5 mmol/L)
LDH	4.34	0.45	4.36	1.90	4.76	9.51	11.4	20
Lipaz	6.30	1.14	6.41	2.96	7.05	14.11	37.88	-
Mg	5.21	0.73	5.26	2.16	5.68	11.36	4.8	-
Na	1.11	0.19	1.12	0.71	1.33	2.66	0.73	2.85 (±4 mmol/L)
P	2.03	0.37	2.06	2.12	2.95	5.91	10.11	-
TP	2.24	0.35	2.26	1.46	2.69	5.39	3.63	10
CRP	10.43	1.71	10.57	4.10	11.34	22.68	56.6	-
B-HCG	4.63	0.78	4.69	3.51	5.86	11.72	-	-
CK-MB	4.88	1.94	5.25	3.34	6.23	12.45	30.06	-
Tp-I	7.79	1.62	7.96	3.66	8.76	17.52	27.91	-

CLIA'88: The Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988, TEa: total allowable error

u(Rw) ve u(bias) elde edilen genişletilmiş ölçüm belirsizliği (U) değeri incelendiğinde Architect ci4100 cihazında çalışılan tüm testler için belirlenen U değerlerinin CLIA'88 tarafından belirlenen izin verilebilen total hata limitleri içinde kaldıkları tespit edildi. Ancak CLIA'88 rehberinde B-HCG için bir limit belirlenmemiştir. Architect ci4100 cihazında çalışılan Ca, Cl, Mg, Na ve total protein için belirlenen U değerlerinin, Westgard rehberine göre izin verilebilen total hata limitleri içinde olmadığı tespit edildi. Benzer şekilde Architect ci8200 cihazında çalışılan tüm testlere ait U değerleri, CLIA'88 rehberi tarafından belirlenen izin verilebilen total hata limitleri içindeydi. Ancak Architect ci8200 cihazında çalışılan Ca, Cl, Mg, Na ve total protein testleri için belirlenen U değerlerinin Westgard rehberine göre izin verilebilen total hata limitleri içinde olmadığı tespit edildi.

B-HCG için Rilibak (Almanya) kabul edilebilir %RMSD (% Root Mean Standard Deviation) olarak %14 olarak belirlemiştir. Bu değer baz alınacak olursa, Architect ci8200 cihazında çalışılan B-HCG testinin U değeri (%11.7), kabul edilebilir hata limitleri içinde kalırken Architect ci4100 cihazında çalışılan B-HCG testinin U değeri (%18.78) kabul edilebilir hata limitleri dışında kalmaktaydı.

4.2. RCV DEĞERLERİNE AİT BULGULAR

RCV, ci8200 cihazının CVA değerleri kullanılarak hesaplanmıştır. CVI ve CVG değerleri Westgard websitesinden alınmıştır.

CVT: Total CV değeri olup aşağıdaki formülüne göre hesaplandı (Tablo 15).

$CVT= (CVA^2+CVI^2)^{1/2}$

CVI: Bireyiçi biyolojik varyasyon, CVT: Total CV değeri.

CVA: İç kalite kontrol verilerinden (analitik süreçlerden) elde edilir.

Bireysellik indeksi baz alınarak yapılan incelemede amilaz, ALT, CK, kreatinin, LDH, Mg, total protein, CRP, AST, CK-MB mass (kütle), troponin-I testlerinin bireysellik indekslerinin <0.6 olduğu tespit edildi. Bu bulgu bu testler için referans değişim değerinin kullanılmasının daha uygun olduğunu gösterdi. Bireysellik indeksi (≥0.6) büyük olan albümin, total bilirubin, direk bilirubin, üre, kalsiyum, klor, glukoz, potasyum, lipaz, sodyum ve fosfor için hem referans değişim değeri hem de referans aralık kullanılabileceği tespit edildi.

Tablo 15. Testlere ait CVI, CVG, II, CVA ve CVT değerleri

TEST	CVI	CVG	II	CVA	CVT
ALB	3.20	4.75	0.67	3.72	4.906
AMY	8.7	28.3	0.31	2.80	9.140
ALT	19.4	41.6	0.47	3.47	19.707
T.BİL	21.8	28.4	0.77	5.72	22.538
D.BİL	36.8	43.2	0.85	6.33	37.341
ÜRE	12.1	18.7	0.65	4.92	13.062
Ca	2.1	2.5	0.84	3.42	4.017
CK	22.8	40	0.57	3.05	23.003
Cl	1.2	1.5	0.80	1.52	1.940
CREA	5.95	14.7	0.40	3.26	6.782
GLU	5.6	7.5	0.75	2.52	6.142
K	4.6	5.6	0.82	1.56	4.858
LDH	8.6	14.7	0.59	3.80	9.401
Lipaz	32.2	31.8	1.01	5.92	32.740
Mg	3.6	6.4	0.56	4.32	5.623
Na	0.6	0.7	0.86	1.41	1.534
TP	2.75	4.7	0.59	2.92	4.010
P	8.15	10.8	0.75	4.23	9.185
CRP	42.2	76.3	0.55	8.19	42.988
AST	12.3	23.1	0.53	2.85	12.626
CK-MB	18.4	61.2	0.30	7.13	19.732
Tp -I	14.05	63.75	0.22	7.31	15.840

II: Bireysellik indeksi. Eğer II<0.6 ise RCV kullan, II>1.4 ise referans aralık kullan, 0.6<II<1.4 ise ikisini birlikte değerlendir.CK-MB (kütle), CVI: Bireyiçi biyolojik varyasyon, CVG: Bireylerarası biyolojik varyasyon, CVT: Total CV değeri.

4.2.1. HESAPLANAN RCV DEĞERLERİ

Bireye ait ardışık test sonuçları değerlendirilirken ölçüm belirsizliği ve RCV birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle normal dağılıma uymayan ve biyolojik varyasyonu oldukça yüksek olan testler için hem klasik Fraser yöntemi hem de logaritmik dönüşüm formülü kullanılarak RCV değerleri belirlendi. Biz araştırmaya dahil olan tüm testlerin RCV değerleri için hem klasik Fraser formülü hem de

logaritmik dönüşüm formülü kullandık. Sonuçlar tablo 16'da birlikte verilmiştir. Sonuçlar elde edilen RCV değerleri ölçüm belirsizliği ile birlikte grafikte gösterilmiştir.

Tablo 16. Klasik Fraser ve Logaritmik dönüşüm uygulanarak hesaplanan RCV değerleri

TEST	Klasik Fraser RCV (%)	Log. Dönüşüm (+)	Log. Dönüşüm (-)
ALB	11.45	% 12.09	-% 10.79
AMY	21.33	% 23.69	-% 19.16
ALT	45.99	% 58.17	-% 36.78
T.BİL	52.59	% 68.94	-% 40.81
D.BİL	87.13	% 138.39	-% 58.05
ÜRE	30.48	% 35.51	-% 26.21
Ca	9.37	% 9.80	-% 8.92
CK	53.68	% 70.77	-% 41.44
Cl	4.53	% 4.62	-% 4.41
CREA	15.83	% 17.09	-% 14.60
GLU	14.33	% 15.36	-% 13.31
K	11.34	% 11.97	-% 10.69
LDH	21.94	% 24.45	-% 19.65
Lipaz	76.40	% 114.19	-% 53.31
Mg	13.12	% 13.97	-% 12.26
Na	3.58	% 3.63	-% 3.51
TP	9.36	% 9.78	-% 8.91
P	21.43	% 23.82	-% 19.24
CRP	100.31	% 171.86	-% 63.22
AST	29.46	% 34.14	-% 25.45
CK-MB	46.04	% 58.26	-% 36.81
TROP -I	36.96	% 44.56	-% 30.82

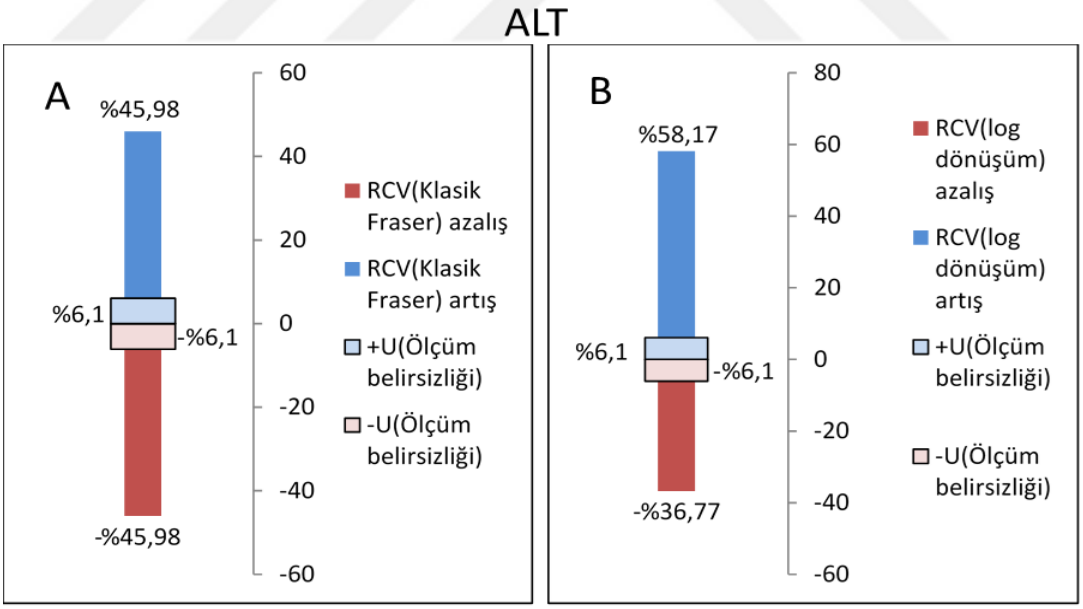
RCV ; % 95 güven düzeyinde tek yönlü değişim olarak hesaplanmıştır. CK-MB (kütle)

ALT testi için logaritmik dönüşüm kullanılarak hesaplanan referans değişim değeri klasik Fraser yöntemine göre hesaplanandan artış yönünde daha yüksek değer verirken, azalış yönünde daha düşük bir değer verdiği saptandı (Şekil 12).

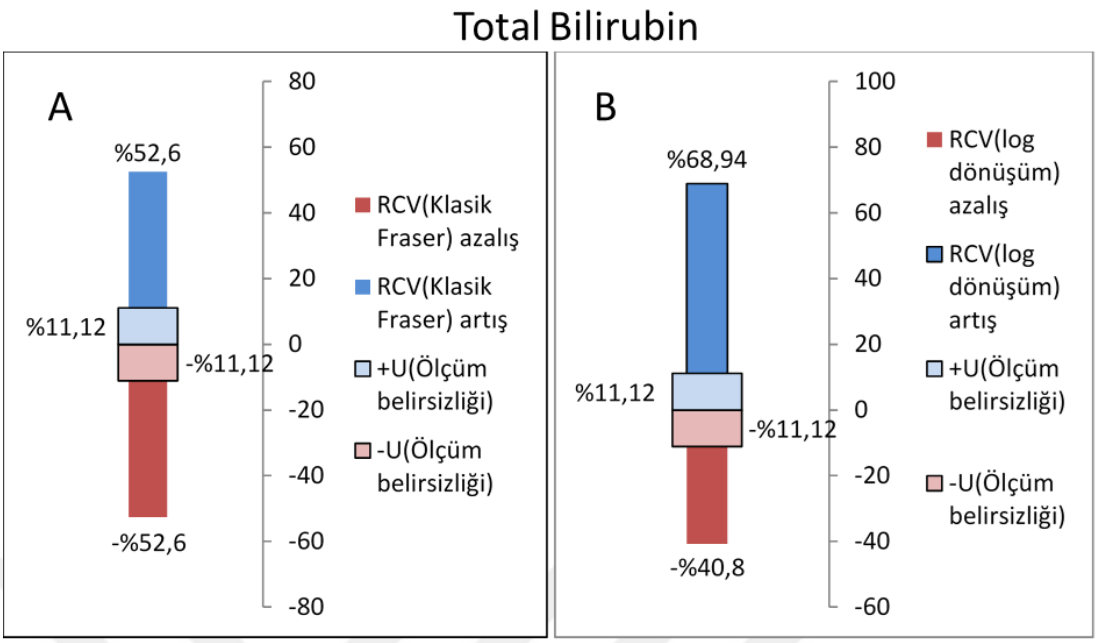
ALT'ye benzer şekilde total bilirubin, direk bilirubin, kreatin kinaz, lipaz ve troponin-I testleri için de logaritmik dönüşüm kullanılarak hesaplanan referans değişim değeri klasik Fraser yöntemine göre hesaplanandan artış yönünde daha yüksek değer verirken, azalış yönde daha düşük bir değer vermekteydi (Şekil 13, 14, 15, 16 ve 17).

CRP testi için klasik Fraser yöntemine göre hesaplanan referans değişim değeri azalış yönünde %100 değerini aştığı, oysa logaritmik dönüşüm kullanılarak hesaplanan referans değişim değeri %100'ün altında olduğu tespit edildi (Şekil 18).

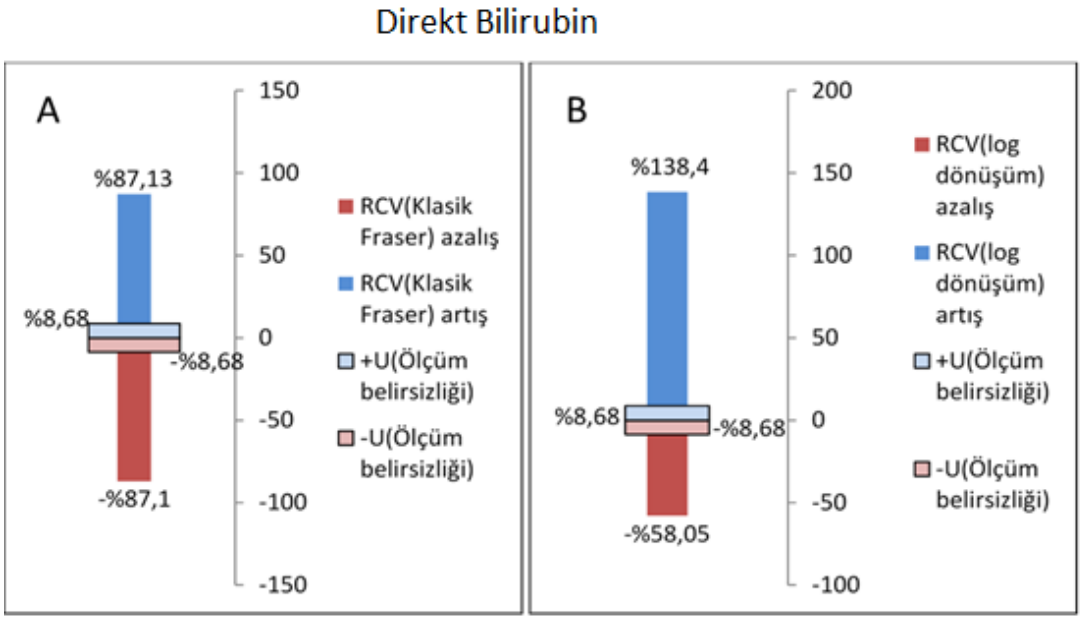
Her hangi bir test için hesaplanan referans değişim değerinin azalış yönünde -%100'ün altında (artış yönünden böyle bir olasılık ihtimal dahilinde iken, tekrarlı testlerde böyle bir azalış olası değildir) olamayacağı için dikkate alınmamıştır. Böyle testler için logaritmik dönüşüm kullanılarak elde edilen değerin kullanılmasının daha uygun olduğu saptandı.



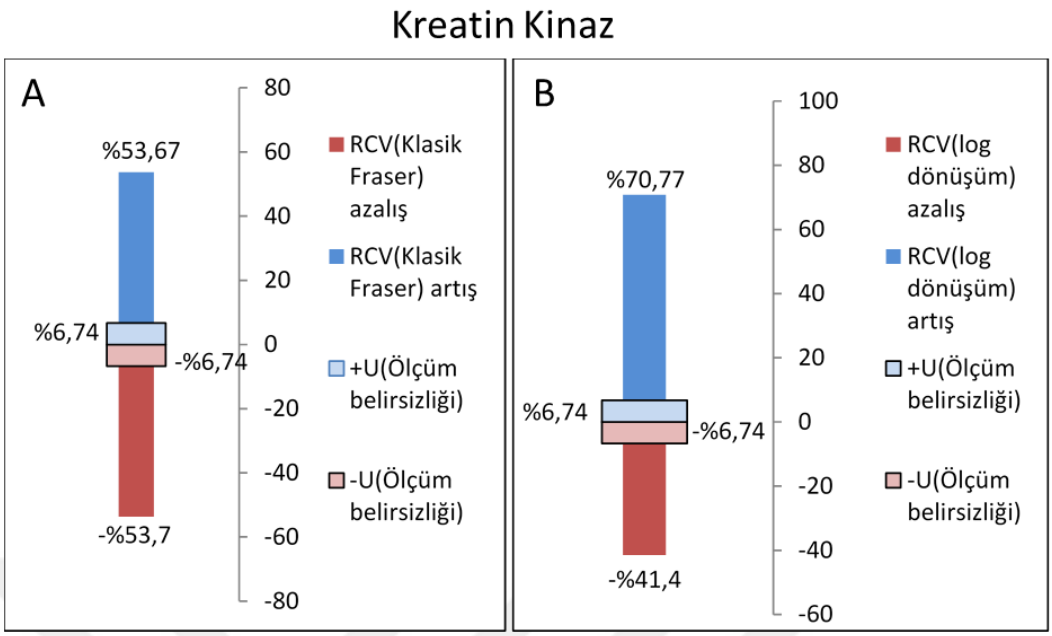
Şekil 12.ALT testi için hesaplanan ölçüm belirsizliği ve referans değişim değeri. A) Klasik Fraser RCV ve U değerleri, B) Logaritmik dönüşüm RCV ve U değerleri



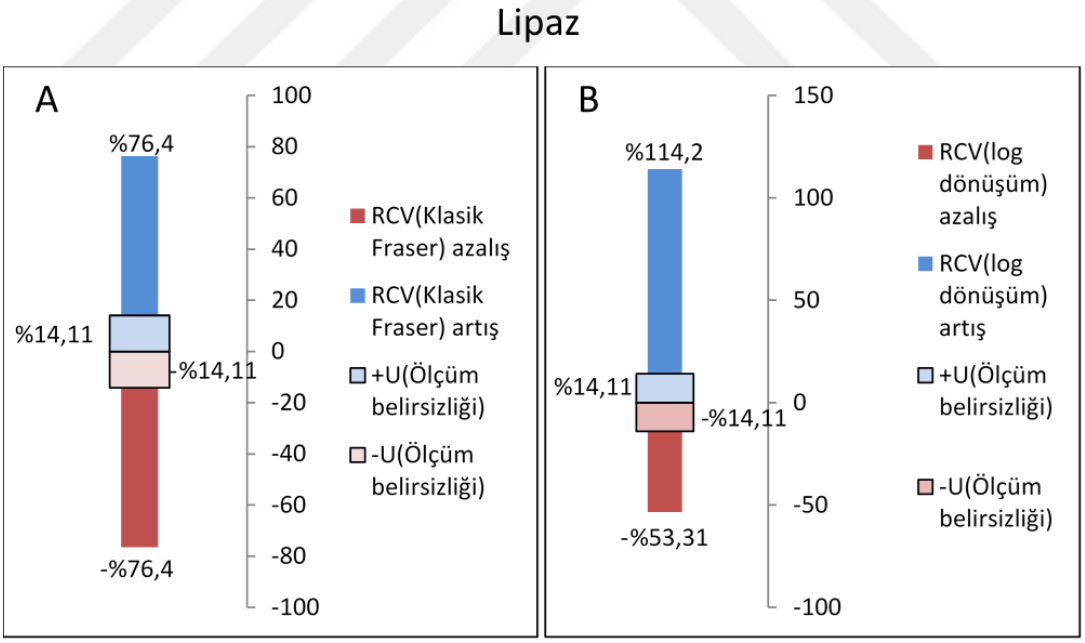
Şekil 13. Total bilirubin için hesaplanan ölçüm belirsizliği ve referans değişim değeri. A) Klasik Fraser RCV ve U değerleri, B) Logaritmik dönüşüm RCV ve U değerleri



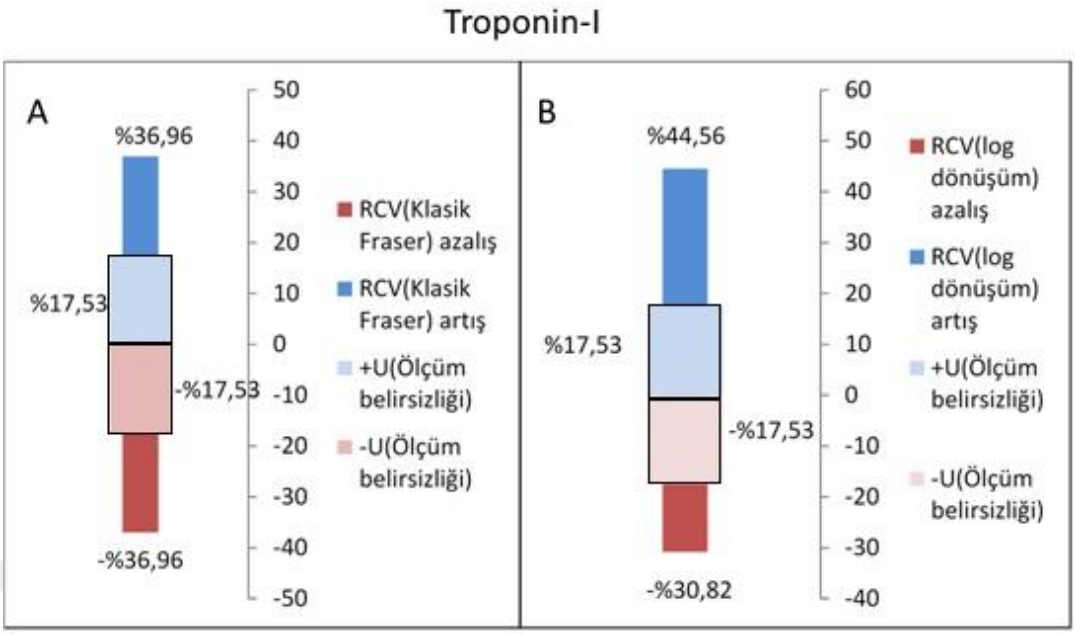
Şekil 14. Direk bilirubin için hesaplanan ölçüm belirsizliği ve referans değişim değeri. A) Klasik Fraser RCV ve U değerleri, B) Logaritmik dönüşüm RCV ve U değerleri



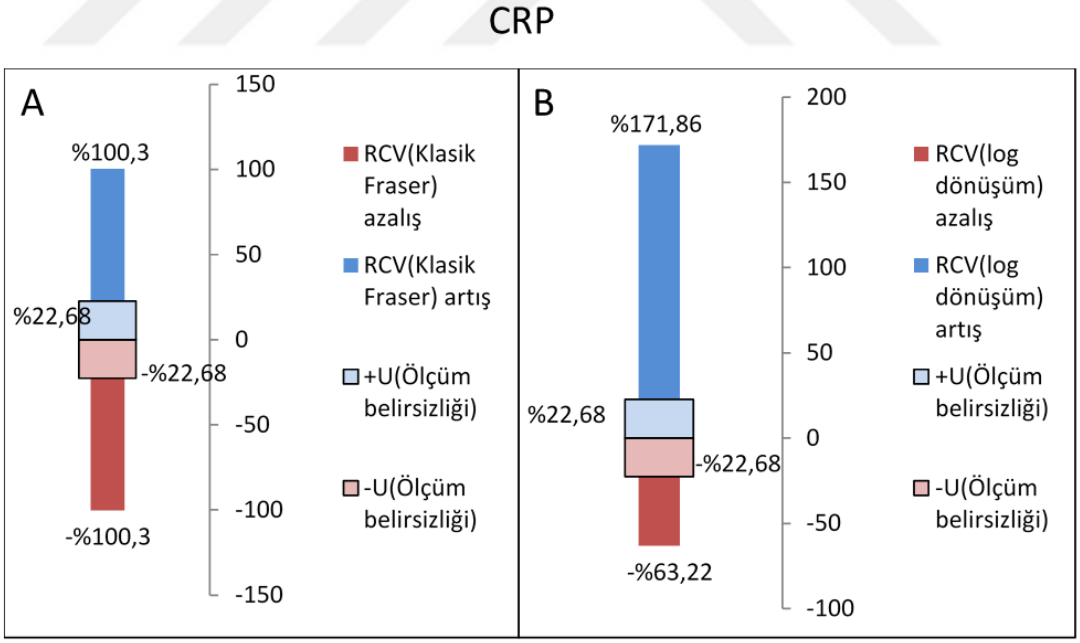
Şekil 15. Kreatin kinaz için hesaplanan ölçüm belirsizliği ve referans değişim değeri. A) Klasik Fraser RCV ve U değerleri, B) Logaritmik dönüşüm RCV ve U değerleri



Şekil 16. Lipaz için hesaplanan ölçüm belirsizliği ve referans değişim değeri. A) Klasik Fraser RCV ve U değerleri, B) Logaritmik dönüşüm RCV ve U değerleri



Şekil 17. Troponin-I için hesaplanan ölçüm belirsizliği ve referans değişim değeri. A) Klasik Fraser RCV ve U değerleri, B) Logaritmik dönüşüm RCV ve U değerleri



Şekil 18. CRP için hesaplanan ölçüm belirsizliği ve referans değişim değeri. A) Klasik Fraser RCV ve U değerleri, B) Logaritmik dönüşüm RCV ve U değerleri

5. TARTIŞMA

Klinik laboratuvarların esas görevi hastalıkların tanı, tedavi seçimi ve profilaktik yöntemlerin uygulanması konusunda hekime yardımcı olmaktır. Klinik laboratuvarlarda üretilen test sonuçları olmadan modern tıbbın doğru uygulanması neredeyse imkansızdır. Laboratuvarda bu testlerin ölçümü, test prosedürlerinin kullanıldığı bir dizi kompleks hassas alet ve bunun yanında doğru ve güvenilir olması gereken çeşitli otomatize elektronik ekipman ile gerçekleşmektedir. Bu ölçümlerdeki amaç aranan maddenin miktarının tespit edilmesidir. Ancak hiçbir analitik ölçüm sonucunun tamamen kesin olduğu söylenemez (46). Bu kesin olmama durumunun rakamlarla ifade edilmesi için ölçüm belirsizliği kavramına ihtiyaç duyulmuştur. Ölçüm belirsizliği herhangi bir ölçüm sonucuyla ilgili olası dalgalanmaları gösteren istatistiki bir parametre olup her bir ölçüm prosedüründen gelen varyasyonları içeren işlemler bütünüdür (47).

ISO 15189:2007'de Tıbbi laboratuvarlarda ölçüm belirsizliği kavramına değinilmiş ve ölçüm belirsizliğinin" Gerek duyulan durumlarda ve mümkün olduğunca" belirlenmesi ifadesi kullanılmıştır. ISO 15189:2007 prosedürleri revize edilerek ISO 15189:2012 hayata geçirilmiştir. Bu standart sayesinde etik uygulama, risk yönetimi, kalite planlama, satın alma, yönetim sistemleri, ekipman temini gibi birçok uygulama alanına değişiklik getirilmiştir. Dahası laboratuvarın ve teknik personelin yeterlilik değerlendirilmesi, sonuçların verifikasyonu, raporlama süreci, metrolojik süreçler ve izlenebilirlik üzerine odaklanılmış ve ölçüm belirsizliği de bu kapsamda değerlendirilmiştir. Bu kılavuzda ölçüm belirsizliğiyle ilgili "Laboratuvarın analitik aşamadaki belirsizliği her ölçüm prosedürü için belirlenmesi zorunlu olup hasta sonuçlarıyla beraber verilmesi gerekmektedir." ifadesine yer verilmiştir (48). Ayrıca ISO, ölçüm belirsizliğini "Ölçüm sonucunun yanında rapor edilen, ölçüm sonucuna atfedilebilecek olasılıkların dağılımını gösteren bir parametre" olarak tanımlanmaktadır (49).

Ölçüm belirsizliği özellikle tıbbi karar düzeyine yakın değerlerdeki hasta sonuçlarında oluşabilecek hataların önlenmesi adına önemli bir yer teşkil etmektedir. Bu hatalar sonucunda medikal masraflar artmakta, yanlış teşhis konulabilmekte ve hatta hastanın hayatı tehlikeye girebilmektedir. Medikal masrafların artmasına iyi bir

örnek olarak 1999-2004 yılları arasında Triangle Park ve Mayo Clinic tarafından yürütülmüş çalışma gösterilebilir. Bu çalışma yılda yaklaşık 90.000 hastanın serum kalsiyum test verileri ile yapılmış ve kalibrasyon hatalarının sağlık masraflarına hasta başına 8 ile 89 dolar arasında ek bir maliyet getirdiği tespit edilmiştir. Hasta bazında bakıldığında bu miktar az gözükse de hasta sayısı binlerle ifade edildiğinde oldukça yüksek bir gider tablosu ortaya çıkmaktadır. Şöyle ki bu çalışmayla ABD sağlık hizmetleri maliyetinin yılda 60 ile 190 milyon dolar arasında artabileceği gösterilmiştir (50). Bu sebeple ölçüm belirsizliği klinik laboratuvarlar için nispeten yeni olmasına rağmen oldukça önemli bir konudur (51).

Ölçüm belirsizliğinin ölçüm prosedürünün kendi teknik sınırları içinde (analitik süreç) meydana gelen ve ölçüm sonucunu etkileyen faktörleri kapsadığı gibi analitik süreç dışında etkileyen birçok faktör vardır. Ancak ölçüm sonucuna etki eden preanalitik ve postanalitik safhadan gelen belirsizlikleri ayrı ayrı hesaplamak imkansızdır. Bu yüzden ölçüm belirsizliği hesabında sadece analitik süreçten gelen belirsizlik bileşenlerine yer verilmektedir (52,53). Analitik sürecin dışında; hasta hazırlama, numunenin doğru tüpe doğru şekilde alınması, numunenin analiz öncesi bekleme süresi, santrifüj süresi ve santrifüjün rpm (rotation per minute: dakikada devir sayısı) derecesi, numunenin doğru taşınması ve saklanması, teknik personelin yeterliliği gibi preanalitik etmenler, postanalitik süreç ve biyolojik değişkenlikler de ölçüm sonucunu etkilemektedir (16). Laboratuvar, preanalitik etmenleri ölçüm belirsizliği belirlenmesinde minimum seviyeye indirgeyebilmelidir.

Ölçüm belirsizliğinin belirlenmesine dair bugüne kadar meslek odaları, ulusal standartlaştırma enstitüleri ve akreditasyon organları tarafından yirmiden fazla rehber yayınlanmıştır. Ancak bu rehberlerin hepsi ölçüm belirsizliği yaklaşımında farklı bileşenler ve farklı denklemler kullanarak farklı önermeler sunmuşlardır (53).

Belirsizlik hesaplamalarında uluslararası rehberlerde kabul görmüş 2 ana yaklaşım vardır. Bunlar “aşağıdan yukarı” ve “yukarıdan aşağı” yaklaşımlardır. Aşağıdan yukarı yaklaşım, GUM tarafından önerilen bir model olup, ölçümün kapsamlı olarak incelenmesi, istatistiksel formüllerin kullanılması, her bir belirsizlik kaynağının belirlenmesi ile oluşan ve sonucunda birleşik belirsizlik değeri elde edilen bir modeldir (5). Yukarıdan aşağı yaklaşım modeli ise genellikle iç kalite kontrol verileriyle birlikte yöntem doğrulama veya dış kalite kontrol verilerinin

değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Bazı testlerin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması üzerine yapılan çalışmalarda her iki yaklaşımdan elde edilen ölçüm belirsizliği sonuçları karşılaştırılmış ve iki yaklaşımında birbirine eşdeğer ve birbirinin yerine kullanılabilir olduğu kararına varılmıştır (54,55).

Klinik laboratuvarlarda ölçüm belirsizliğinin, GUM tarafından tavsiye edilen aşağıdan yukarı yaklaşımına göre belirlenmesi, uygulanması zor ve zaman alıcı bir iştir. Yukarıdan aşağı yaklaşımı bias ve laboratuvar içi tekrarlanabilirlik değerlerini esas almaktadır. Bu sebeple klinik laboratuvarlar ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında, uygulanabilirliği daha basit olan bu yöntemi tercih etmektedirler. Şöyleki kalibratör ve reaktif değişiklikleri, teknisyen değişikliği, nem ve sıcaklık dalgalanmaları gibi belirsizlik kaynaklarının etkileri uzun dönemdeki İKK verilerine yansıdığından laboratuvar için ölçüm belirsizliğini belirlemede yukarıdan aşağı yaklaşımı daha kullanışlı gözükmektedir (56). Bunun için ise uzmanlar ölçüm belirsizliği hesaplanmasında, en az 6 ardışık aylık kalite kontrol verilerinin kullanılmasını önermektedir (57).

Yukarıdan aşağı yaklaşımı olan Nordtest rehberi ilk olarak çevre laboratuvarlarının ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında karşımıza çıkmıştır. Daha sonra bu rehber klinik kimya laboratuvarlarına da uyarlanmıştır.

Bizde çalışmamızda ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında yukarıdan aşağı yaklaşımı olan nordtest rehberini esas aldık. Laboratuvarımızdaki iki farklı otoanalizör (Abbott-Architect ci4100 ve ci8200 serileri) için sırasıyla albumin, ALT, amilaz, AST, direkt bilirubin, total bilirubin, BUN, Ca, CK, Cl, kreatinin, glukoz, K, LDH, lipaz, Mg, Na, P, total protein, CRP, B-HCG, CK-MB (kütle) ve troponin-I testleri için ölçüm belirsizliği değerleri hesaplandı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre her iki cihaza ait tüm biyokimyasal testlerin ölçüm belirsizliği sonuçlarının CLIA'88 limitlerini karşıladığı, ancak albümin, kalsiyum, klor, magnezyum, sodyum ve total protein sonuçlarının Westgard limitlerine göre başarısız olduğu saptandı.

Aynı lot İKK örneklerinin ve Architect ci4100 kullanıldığı analitik süreçten gelen u(Rw)'nin en yüksek olduğu testler total bilirubin, direk bilirubin ve lipaz, en düşük olanlar ise K, Cl ve Na idi. En düşük olan bu üç testin ortak özelliği ISE (ion-specific electrode) yöntemi kullanılarak yapılmasıydı. Diğerlerinin aksine lipaz için

belirlenen analitik süreçten gelen u(Rw), sadece normal ve yüksek seviye İKK örneklerinden hesaplandı. Eğer düşük seviye İKK örneğinden gelen belirsizlik hesaba eklenseydi sonucun daha yüksek olma ihtimali de göz ardı edilmemiştir.

CRP'nin analitik süreçten gelen u(Rw)'nin saptanması için faklı lot'a sahip iki İKK örnekleri kullanılmıştı. CRP için analitik süreçten gelen u(Rw) değerinin diğer tüm testlerden yüksek saptanmıştı. Bunun muhtemel sebebi CRP yönteminin tekrarlanabilirliğinin diğer testlere göre daha düşük olmasına bağlanabilir.

Albumin testi için ci4100 ve ci8200 cihazlarındaki U (genişletilmiş ölçüm belirsizliği) değerleri sırasıyla % 9.46 ve % 5.98 olarak bulundu. ci4100 ve ci8200 cihazlarının u(Rw) ve u(bias) belirsizlik değerlerine bakıldığında u(Rw) ve u(bias) değerleri sırasıyla; 1.83/4.36 ve 1.86/2.36 olarak bulunmuştur ve aradaki bu farkın biastan geldiği açıkça görülmektedir. DKK sonuçları detaylı incelendiğinde ci4100 cihazımızın ekim ve kasım aylarındaki bias değerlerinin diğer aylardaki sonuçlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiş aralık ayında normal bias değerlerine düştüğü görülmüştür. Ancak yinede her iki cihaz için laboratuvar içi tekrarlanabilirlik değerlerinin Westgard hata limitlerine ulaşmada yetersiz olduğu gözükmektedir.

Ca testi için ci4100 ve ci8200 cihazlarındaki U değerleri sırasıyla %4.73 ve %5.25 olarak bulundu. ci4100 ve ci8200 cihazları için u(Rw)/u(bias) değerlerimiz sırasıyla 1.45/1.86 ve1.71/1.99 olarak bulundu. Westgard, Ca testi için total izin verilebilir hata limitini düşük seviyede tutmuştur. Bu limitlerin karşılanabilmesi için hem tekrarlanabilirliğimizi hem de doğruluğumuzu gözden geçirmemiz gerekmektedir.

Cl testi için Architect ci4100 ve ci8200 cihazlarındaki U değerleri sırasıyla %2.57 ve %2.86 olarak bulundu. ci4100 ve ci8200 cihazları için u(Rw) ve u(bias) değerlerimiz sırasıyla 0.75/1.05 ve 0.76/1.21 olarak bulundu. u(Rw) değerlerinin birbirine oldukça yakın olduğu görülmüş ve bu durum bize klor testi için cihazlar arasındaki tekrarlanabilirliğimizin iyi bir göstergesidir. Westgard Cl testinde hedef değerini %1.5 belirleyerek oldukça düşük tutmuştur. CLIA'88ise %5 hedef değer belirlemiş olduğundan CLIA'88 standartlarında başarı sağlanmıştır.

Mg testi için ci4100 ve ci8200 cihazlarının U değerleri sırasıyla % 6.82 ve % 11.36 olarak bulundu. ci4100 ve ci8200 cihazları için u(Rw) ve u(bias) değerlerimiz sırasıyla1.70/2.96 ve 2.16/5.26 olarak bulundu. Bu aradaki anlamlı farkın u(Rw) ve

u(bias) değerlerine bakıldığında özellikle u(bias)'tan kaynaklandığı görülmektedir. CLIA'88 Mg için limit değer belirlemediği için bir kıyaslama yapılamamıştır.

Na testi için ci4100 ve ci8200 cihazlarının U değerleri sırasıyla % 2.18 ve % 2.66 olarak bulundu. ci4100 ve ci8200 cihazları için u(Rw) ve u(bias) değerlerimiz sırasıyla 0.62/0.90 ve 0.71/1.12 olarak bulundu. Sodyum için limit değerlerini Westgard %0.73, CLIA'88 ise %2.85 olarak belirlemiştir. CLIA'88 limitleri karşılanabilmiş iken; Westgard, Na ve Cl gibi elektrolitlerde limit değerlerini bir hayli düşük tuttuğu için başarılı sağlanamamıştır.

Total protein testi için ci4100 ve ci8200 cihazlarının U değerleri sırasıyla %6.17 ve %5.39 olarak bulundu. ci4100 ve ci8200 cihazları için u(Rw) ve u(bias) değerlerimiz sırasıyla 1.37/2.76 ve 1.46/2.26 olarak bulundu. Westgard total protein testi için izin verilebilir limit değerini % 3.63 ve CLIA'88 ise %10 olarak belirlemiştir. Buna göre Westgard hata limitleri aşılmış, ancak CLIA'88 için hedef değerlere ulaşılabilmiştir.

Architect ci4100 cihazına ait B-HCG, CK-MB kütle ve Tp-I testlerinin İKK verilerinden hesaplanan u(Rw) değerleri CRP değerlerine yakındı. Ancak B-HCG'nin u(Rw) değeri saptanırken düşük ve yüksek seviye İKK örnekleri kullanılmıştı. B-HCG'nin u(Rw) değerini hesaplamak için normal seviyelerin de kullanılmasının sonucu pek değiştirmeyeceği kanaatindeyiz. Çünkü B-HCG'nin u(Rw) değerindeki yüksekliğin asıl kaynağı düşük seviyeli İKK örneklerinden gelmekteydi.

Özetle u(Rw) ve uBias elde edilen genişletilmiş ölçüm belirsizliği (U) değeri incelendiğinde Architect 4100 cihazında çalışılan tüm testler için belirlenen U değerlerinin CLIA'88 tarafından belirlenen izin verilebilen total hata limitleri içinde kaldıkları tespit edildi. Ancak CLIA'88 rehberinde B-HCG için bir limit belirlenmemiştir. Architect 4100 cihazında çalışılan Ca, Cl, Mg, Na ve total protein için belirlenen U değerlerinin, Westgard rehberine göre izin verilebilen total hata limitleri içinde olmadığı tespit edildi. Benzer şekilde Architect 8200 cihazında çalışılan tüm testlere ait U değerleri, CLIA'88 rehberi tarafından belirlenen izin verilebilen total hata limitleri içindeydi. Ancak Architect 8200 cihazında çalışılan Ca, Cl, Mg, Na ve total protein testleri için belirlenen U değerlerinin Westgard rehberine göre izin verilebilen total hata limitleri içinde olmadığı tespit edildi. Ayrıca

B-HCG için Rilibak (Almanya) kabul edilebilir %RMSD (% Root Mean Standard Deviation) değeri olarak %14 olarak belirlenmiştir. Bu değer baz alınacak olursa, Architect 8200 cihazında çalışılan B-HCG testinin U değeri (%11.7) kabul edilebilir hata limitleri içinde kalırken, Architect 4100 cihazında çalışılan B-HCG testinin U değeri (%18.78) kabul edilebilir hata limitleri dışında kalmaktaydı.

Bal ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, laboratuvarlarında bulunan aynı marka ve model üç biyokimya analizöründe (A, B ve C cihazları) çalıştıkları 10 biyokimya parametresinin her bir analizör için ölçüm belirsizliği değerlerini Nordtest rehberindeki aşamalara göre hesaplamışlardır. Albumin testi için hesapladıkları U değerlerini her bir cihaz için sırasıyla %7.35, %6.49 ve %6.47 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ci4100 cihazında albumin testi için elde ettiğimiz U değeri bu sonuçlardan yüksek iken ci8200 cihazımızın U değeri daha düşüktü. Aynı araştırmacılar AST testi için hesapladıkları U değerlerini her bir cihaz için sırasıyla % 8.57, % 7.06 ve % 7.05 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise AST testi için hesaplamış olduğumuz U değerleri daha düşüktü. BUN testi için U değerlerini sırasıyla % 16.48, % 9.23 ve % 11.00 olarak saptamışlardı. Yine bu çalışmada BUN için bulduğumuz U değerleri daha düşüktü. Kreatinin testi için U değerlerini sırasıyla % 10.42, % 5.33 ve % 9.91 olarak bulmuşlardı. Aynı test için bizim ci8200 cihazımızda bulduğumuz U değerini % 5.32, ci4100 cihazımızda ise % 4.62 idi. Araştırmacıların B cihazının değeri bizim ci8200 cihazımızın U değerine oldukça yakın bulunmuştur. Glukoz testi için 3 cihazda sırasıyla U değerlerini % 3.22, %5.81, %3.74 olarak bulmuşlardır. Bizim cihazlarımızda ise U değerleri % 5.39 ve % 4.30 olarak bulundu. Bu tabloya bakıldığında her iki cihazımızdaki sonuçlarımız A ve C cihazlarının sonuçlardan yüksek iken, B cihazından ise daha düşük olduğu görülmektedir. Potasyum testi için elde ettikleri U değerleri sırasıyla % 4.44, % 10.38 ve % 5.21'dir. Bizim çalışmamızda ise U değerleri % 2.56 ile % 2.64 olarak bulundu. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında daha düşük U değerleri elde ettiğimiz görülmektedir. Sodyum testi için buldukları U değerleri % 2.32, % 2.21 ve % 2.07'dir. Biz sodyum testi için U değerlerini ise % 2.18 ve % 2.66 olarak bulduk. Buna göre bizim ci4100 cihazımızdan elde ettiğimiz sonuçlar daha düşük iken; ci8200 cihazımızdan elde ettiğimiz sonuçlar yükseklik göstermektedir. Total protein testi için buldukları U değerleri % 8.40, % 8.51 ve %8.39'dur. Biz ise total protein

testinin U değerlerini % 6.17 ve %5.39 olarak bulduk. Bizim çalışmamızda daha düşük U değerleri elde ettiğimiz görülmektedir (51).

Iqbal ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada Abbott Architect c8000 cihazı kullanılarak; kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, totalprotein, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin, kreatinin, Mg, demir, ürik asit, ALT ve AST olmak üzere 13 biyokimya testinin ölçüm belirsizliği değerlerini yukarıdan aşağı yaklaşımına göre hesaplamışlardır. U değerleri her bir test için şu şekilde bulunmuştur: Kreatinin %4.4, total protein %4.7, albumin %3.4, total bilirubin %11.0, direkt bilirubin %15.6, Mg %4.0, ALT %16.0, AST %14.4 (58). Bu değerler bizim çalışmayla karşılaştırıldığında kreatinin, total protein, albumin ve magnezyum U değerlerinin bizim elde ettiğimiz U değerlerinden daha düşük, total bilirubin, direkt bilirubin, ALT ve AST testlerinin U değerleri ise daha yüksek gözlenmiştir.

Padoan ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada uzun dönem iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol verilerini kullanarak plazma ve idrar örnekleri için potasyum, klor, kalsiyum, glukoz, üre, magnezyum testlerinin ölçüm belirsizliği değerlerini hesaplamışlardır. Plazma örnekleri için U değerlerini sırasıyla Na %1.81, potasyum %0.10, Cl % 3.76, Ca %0.12, glukoz %0.29, üre %1.08 ve Mg için ise %0.05 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar genel itibariyle düşük düzeylerde bulunmuş ancak sodyum testi için bulunan U değeri yine de Westgard limitine ulaşamamıştır. Özellikle magnezyum testinin düşük düzeydeki belirsizlik değeri göze çarpmaktadır (59).

Laboratuvar olarak doğruluğumuzu DKK programındaki sonuçlarımıza göre yaparız. Bu da DKK raporundaki bias sonuçlarının değerlendirilmesiyle mümkündür. Ancak DKK numunesi içerisindeki ilgili analitin konsantrasyonu verilmemektedir. Bunun yerine DKK programına katılan tüm laboratuvarların ölçüm sonuçlarının ortalaması gerçek değer olarak kabul edilir. Dolayısıyla bu değer her bir laboratuvarın ölçüm esnasındaki analitik süreçten gelen hatalarını da içermektedir. Ancak laborauvarların bu analitik süreçten gelen hataları DKK programına katılan laboratuvar sayısının yüksekliğiyle önemsiz düzeye düşer. Böylece tüm laboratuvarların ölçüm sonuçlarının ortalaması gerçek değere çok yakındır. Bu yüzden bias değerlendirilmesinde DKK programına katılan laboratuvar sayısının fazlalığı önem arzetmektedir.

DKK sonuçlarına dolayısıyla bias sonucunun büyüklüğüne etki eden önemli bir faktör de numunelerin laboratuvara liyofilize halde ulaştırılmasıdır. DKK numunesi çalışılmadan önce laboratuvar çalışanı tarafından sulandırılıp çözülmesi sağlanır. Bu aşamada teknisyen kaynaklı pipetlemede yanlışlık olabilmektedir. Bu sebeplere bağlı olarak bazı testlerimiz için bias değerlerimizin yüksek geldiğini düşünmekteyiz. Liyofilize haldeki numunelerin sulandırılmasından kaynaklanan biası azaltmanın yolu, DKK için liyofilize örnek yerine sıvı haldeki örneklerin kullanılması veya liyofilize örneklerle birlikte standart sulandırma örneklerinin kullanılmasıdır.

Laboratuvar olarak tekrarlanabilirliğimizi İKK verilerine göre değerlendiririz. Bazı testler için tekrarlanabilirliğimizin yüksek olması, özellikle ortamın ısısı, nem miktarı ve elektrik voltajındaki değişiklikler veya cihazın problarında meydana gelen kirlilik ve yanlış pipetleme kaynaklı olabilir. Bu yüzden cihazların bakımları periyodik olarak yapılmalı, elektrik voltajındaki değişiklikleri engelleyecek regülatörler kullanılmalıdır. Buna ilaveten kontrol serumlarının tam olarak çözünmeden çalışılması halinde de yine cihazlar arasında farklı sonuçlar elde edilmesi muhtemeldir. Özellikle su arıtma sistemlerinin çalışmasında herhangi bir aksaklık olması ve oldukça yüksek kaliteli saf suların üretilememesi (enzimler için test sonuçlarını etkileyecektir. Kendi laboratuvar tecrübelerimize göre önerimiz laboratuvarda testler için oldukça iyi deiyonize edilmiş suyun (iletkenlik değeri 2 mikro Siemens/cm altında olmalı) kullanılmasıdır. İçilebilir saflıktaki şehir sularında bu değer 5.000 - 50.000 mikro Siemens/cm olduğu düşünülürse, su arıtma sisteminin kontrolünün ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Laboratuvar tıbbında yaygın bir şekilde kullanılan populasyona dayalı referans aralıkları, tanı, tarama ve izlemde test sonuçlarının yorumlanmasının temelini oluşturmaktadır. Bireylerin test sonuçları değerlendirilirken aslında kendileri için çok da uyumlu olmayan, yaşa, cinsiyete ya da başka değişkenlere göre belirlenmiş referans aralıkları kullanılmaktadır. Özellikle bireyin ardışık test sonuçlarının popülasyona dayalı referans aralıklara göre değerlendirilmesi de çok tartışmalı bir konudur. Hastanın mevcut durumunda bir değişim olmamasına rağmen hastaya ait ardışık sonuçlarından biri referans aralığın içindeyken diğeri dışına çıkmış olabilmektedir. Bu gibi durumlarda gereksiz test tekrarları istemi yapılabilir.

Bu da gereksiz bir şekilde maliyetleri arttırmakta ve karar verme süreçlerini geciktirmektedir. Bu yüzden elde edilen ardışık test sonuçlarındaki farklılıkları değerlendirmek için daha objektif yaklaşımlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir kişinin ardışık test sonuçlarında gözlenen değişimlerin nedeni, klinik durumunun iyileşmesine ya da tam tersi bozulmasına bağlı olabileceği gibi daha çok CVI ve CVA değişkenlerine bağlanmıştı. Bu değişkenler kullanılarak ve %95 güven aralığında tek yönlü (Z skoru: 1.65) veya çift yönlü değişim (Z skoru:1.96) esas alınarak RCV saptanabilmekteydi. RCV hesaplanmalarında genellikle çift yönlü kullanılmakla beraber, Cooper ve arkadaşlarının tavsiyesine göre, pozitif veya negatif yönde değişim ayrı ayrı değerlendirildiğinde tek yönlü değişimin kullanılması daha uygun olduğu görülmektedir. Fraser da aynı şekilde akut kardiyak vaka değerlendirilmesinde sıralı troponin ölçümleri değerlendirilirken benzer tavsiyede bulunmuştur (30). Biz de RCV hesaplanmasını %95 güven düzeyinde tek yönde değişimi esas alarak CVA değerimizi 1 yıllık iç kalite kontrol verilerinden, CVI değerlerini ise Westgard websitesindeki veritabanından elde ettik. CVA değerlerinin elde edilmesinde Architect ci8200 cihazına ait İKK'den saptanan analitik %CV değerleri kullanılmıştır. Çünkü ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesinde kullanılacak analitik CV değerleri incelendiğinde Architect ci8200 cihazının neredeyse tüm testlerin analitik CV değerleri, Architect ci4100 cihazındaki analitik CV değerlerinden daha yüksekti. Sonuç olarak Architect ci8200 cihazının RCV değerleri de ci4100 cihazına göre daha yüksek saptanacağından daha geniş bir aralığı temsil eden Architect ci8200 cihazının RCV değerleri laboratuvarımızı temsilen seçildi. Analitik performansı daha kötü olan cihazın RCV değeri seçilmekle, analitik performansı daha iyi olan cihazın RCV değerleri de kapsanmış oldu. Böylece hastanemize müracaat eden bir kişinin ardışık test sonuçlarında gözlenen değişimlerin anlamlılığının değerlendirilmesi sırasında, analitik ve/veya biyolojik varyasyonlardan kaynaklanacak nedenler göz önüne alındığından tanı veya tedavinin takibinde daha etkin karar verilmesi sağlanacaktır.

Bireye ait test sonuçlarının değerlendirilmesinde referans aralık ya da RCV tercih edilmesinde, bireysellik indeksi önem arzetmektedir. Bireysellik indeksi 1.4'ten büyük testler için ise referans aralık değerlerinin tercih edilmesi gerekmektedir. Bireysellik indeksi 1.4'ten küçük testlerin referans değişim değerleri

ile değerlendirilmesi daha fazla bilgi sağlayacağı bildirilmektedir (6).Çalışmamızdaki tüm testlerin bireysellik indeks değerleri 1.4'ten küçüktür. Bu sebeple hasta sonuçlarının RCV ile değerlendirilmesi daha uygun gözükmektedir.

Klasik Fraser formülünün yanı sıra Lund ve arkadaşları tarafından geliştirilen logaritmik dönüşüm formülü uygulanarak tüm testler için ayrıca RCV değerleri elde edildi.

Çalışmamızda klasik Fraser formülüne göre elde ettiğimiz RCV değerleri, albumin için % 11.45 amilaz için % 21.3, ALT için % 45.98, total bilirubin için % 52.59, direkt bilirubin için %87,13, BUN için % 30.48, kalsiyum için %9.37, kreatin kinaz için %53.68, Cl için %4.53, kreatinin için % 15.83, glukoz için % 14.33, K için %11.33, LDH için %21.93 lipaz için %76.39, Mg için % 13.12, Na için % 3.58, total protein için %9.36, P için % 21.43, CRP için %100.3, AST için %29.46 CK-MB kütle için %46.0, troponin- I için %36.96 olarak bulunmuştur.

Logaritmik dönüşüm formülü uygulandıktan sonra ise her bir test için % 95 güven düzeyinde tek yönlü değişim değerleri pozitif yönde artış ve negatif yönde azalış olarak ayrı ayrı hesaplanmıştır. Albumin için %12.09 ve - %10.78, amilaz için %23.69 ve - %19.15, ALT için % 58.17 ve - %36.77, total bilirubin için %68.93 ve - %40.80, direkt bilirubin için %138.38 ve - %58.05, BUN için %35.51 ve - % 26.20,kalsiyum için % 9.80 ve - %8.92, kreatin kinaz için % 70.77 ve -%41.44, klor için % 4.62 ve - %4.41, kreatinin için % 17.10 - %14.60, glukoz için %15.36 ve - %13.31, K için % 11.97 ve - %10.68, LDH için % 24.44 ve - %19.65, lipaz için % 114.92 ve - %53.31, Mg için % 13.97 ve - %12.26, Na için % 3.63 ve - %3.50, total protein için % 9.78 ve - %8.91 negatif yönde değişim, P için %23.82 ve - %19.24, CRP için % 171.86 ve - % 63.21, AST için %34.14 ve - %25.45, CK-MB kütle için %58.26 ve - %36.81, troponin- I için % 44.55 ve - % 30.82 olarak saptandı.

Ko ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada RCV değerlerini klasik Fraser yöntemine göre %95 güven düzeyinde çift yönlü olarak hesaplamışlardır. RCV değerleri sırasıyla albumin için % 9.47, ALT için % 54 amilaz için % 24.2, AST için % 34.4, BUN için %33.7, kalsiyum için % 6.7, Cl için % 4.3, kreatinin için % 18, direkt bilirubin için %102.1, glukoz için % 15.8, K için %12.9, LDH için % 24.0, Na için % 3.2, total protein için, % 7.9, P için % 22.7, total bilirubin için % 60.5 olarak bulmuşlardır (60). Bu değerler direkt bilirubin hariç neredeyse tüm değerlerimize

yakın değerlerdi. Ko ve arkadaşları bilirubin için saptadıkları RCV değeri %100'ü aştığından azalan yöndeki bir değeri tanımlamak için kullanışsızdır. Bizim direkt bilirubin için saptadığımız klasik Fraser RCV değeri %100 altındadır. Ayrıca direk bilirubin testinin bireysellik indeksi 1.4'ün çok altında olduğu için özellikle azalan yönde kullanılması için hesapladığımız logaritmik dönüşüm değeri (- %58.05) daha kullanışlı gözükmektedir.

Nunes ve arkadaşlarının 11 tam kan sayımı ve 7 biyokimya testinde yaptıkları çalışmada aktif olarak spor yapan ve yapmayan sağlıklı bireyler için referans değişim değerlerini klasik Fraser yöntemine göre hesaplamışlardır. % 95 güven düzeyinde çift yönlü olarak RCV değerleri elde etmişlerdir. Bu çalışmada aktif olarak spor yapmayan sağlıklı bireylerdeki sonuçlara bakıldığında, Kreatin kinaz için %70.7, CRP için %163, üre için %38.1, kreatinin için 13.3 olarak, aktif olarak spor yapan bireylerde kreatin kinaz için %119.3, CRP için %206, kreatinin için % 26.8 ve üre için %42.5 olarak bulmuşlardır. Aktif olarak spor yapan grupta testlerin RCV değerleri daha yüksek bulunduğu görülmektedir (61). Bu değerler bizim kreatin kinaz ve CRP için saptadığımız değerlerin çok üstündedir. Bunun muhtemel sebebi bizim laboratuvarımız analitik varyasyon değerinin daha düşük olmasına bağlanmıştır. Çünkü CVI değeri için genellikle rehberler tarafından önerdiği değer alınmaktadır ve genellikle aynı rehberler kullanıldığından sabittir. Kaldı ki biz kreatin kinaz ve CRP için logaritmik dönüşüm değerinin kullanılmasını önermekteyiz.

Walz ve Fierz 'in yaptıkları çalışmada logaritmik dönüşüm formülüne göre elde edilen RCV değerleri sırasıyla ALT için %58 ve - %37, direkt bilirubin için %136 ve - %58, total bilirubin için % 67 ve - %40, kreatin kinaz için %70 ve - %41, CRP için %168 ve - %63, lipaz için % 112 ve - %53 ve troponin-I için %140 ve - %58 olarak bulmuşlardır (62).Walz ve Fierz'in logaritmik dönüşüm uygulayarak elde ettikleri RCV değerleri bizim hesaplamış olduğumuz RCV değerlerine bir hayli yakındı. Sadece troponin-I testine ait sonuçlar arasında fark gözlenmektedir. Bu fark muhtemelen laboratuvarlar arası analitik performanstaki farktan ve troponin-I için plazmaya ait CVI değerlerinin kullanmasından kaynaklanmaktadır. Biz RCV hesaplanmasında bütün testlerimiz için serum CVI değerlerini kullandık. Her iki yaklaşımla da benzer sonuçlara ulaşmamızın nedeni benzer biyolojik varyasyon

değerlerine ulaşmamız yanı sıra cihaz ve kitlerin analitik performanslarının birbirine yakın olmasına bağlandı.

Normal şartlarda bireyiçi biyolojik varyasyonun bireyin homeostatik dalgalanmalarına (homeoastatik ayar noktası) bağlı olarak gelişigüzel (random) bir fluktuasyon göstermektedir. Yani normalde Guassian (normal) dağılım göstermektedir. Ancak hastalık, ilaç kullanımı veya anormal metabolik koşullarda biyolojik varyasyonun anormal dalgalanma göstereceğinden biyolojik belirteçlerin normal dağılım göstermesi beklenmemelidir (45). Bu nedenle normal dağılım gösteren belirteçler için klasik Fraser yönteminin kullanılmasını, normal dağılım göstermeyen belirteçler ve durumlar için logaritmik dönüşüm yöntemi kullanılarak RCV değerleri belirlenmelidir. Biz de çalışmamızın amacı kapsamında referans değişim değerinin tanısal anlamlılığındaki yerini belirleyebilmek için, anormal biyolojik varyasyonların olabileceğini göz önünde bulundurarak tüm testler için her iki yöntemi kullanarak RCV değerlerini belirledik. Çünkü hastanemize müracaat eden bireylerin önemli bir kısmı hastalık, ilaç kullanımı veya anormal metabolik koşullara sahip bireylerden oluşmaktadır. Kaldı ki CRP testi gibi bazı testler için klasik Fraser yöntemiyle saptanan RCV değeri % 100'ü aşmaktadır. Bu değer pozitif yönlü değişimler için geçerli olsa da negatif yönlü değişimler için pek mümkün gözükmemektedir. Başka bir ifade ile hastanın ilk sonucu ne olursa olsun bir sonraki sonucunun 0 olması anlamına gelir. Kısacası laboratuvarlar kendi testlerinin RCV değerlerini hem klasik Fraser hem de logaritmik dönüşüm kullanarak hesaplayabilmeli ve bu bilgiyi hazır tutmalıdır. Ancak özellikle normal dağılım göstermeyen ve biyolojik varyasyonu geniş olan testler için (CRP, direkt bilirubin, total bilirubin, troponin, kreatinin kinaz gibi) logaritmik dönüşüm formülünün tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Özet olarak tanı ve tedavinin yönlendirilmesi açısından karar verme aşamasında faydalı bilgiler veren analitlerin ölçüm belirsizliğini her laboratuvar kendi testleri için tespit etmeli ve bu ölçüm belirsizliklerini test sonuçlarının yanında raporlamalıdır. Ayrıca tekrarlı testlerdeki değişimin anlamlı olup olmadığının değerlendirilmesinde kullanılmak üzere biyolojik varyasyonu düşük ve normal dağılım gösteren analitler için klasik Fraser yöntemi ile hesaplanmış RCV değeri, biyolojik varyasyonu yüksek ve anormal dağılım gösteren analitler için logaritmik

dönüşüm yöntemi ile hesaplanmış RCV değeri tekrarlı sonuçlarla birlikte verilmesinin uygun olacağı değerlendirilmektedir.

6. SONUÇLAR

Uluslararası limitlerle karşılaştırıldığında laboratuvarımızda bulunan Architect 4100 ve 8200 cihazlarına ait tüm biyokimyasal testlerin ölçüm belirsizliği sonuçlarının CLIA'88 limitlerini karşıladığı, ancak albümin, kalsiyum, klor, magnezyum, sodyum ve total protein sonuçlarının Westgard limitlerine göre başarısız olunduğu saptandı. Ayrıca Architect 8200 cihazında B-HCG testi için saptanan ölçüm belirsizliğinin Rilibak kabul edilebilir %RMSD sınırları içinde olduğu saptandı.

Testlerin Klasik Fraser yaklaşımı ile referans değişim değerleri incelendiğinde, bazılarının (CRP, CK, direkt bilirubin, total bilirubin ve troponin) biyolojik varyasyonlarının yüksekliği nedeni ile geniş aralık gösterdiği saptandı. CRP'nin referans değişim değerlerinin azalış limiti, uygulanması mümkün olmayacak şekilde %100'ü aştığı saptandı. Bu nedenle özellikle CRP gibi testlerde olmak üzere biyolojik varyasyonu yüksek ve anormal dağılım gösteren testler için logaritmik dönüşüm formülünün kullanılarak RCV değeri daha kullanılabilir olduğu saptandı.

Sonuç olarak, her laboratuvar ölçüm yaptığı testler için kendi belirsizlik değerlerini belirleyerek uluslararası limitlere yaklaştırmalıdır. Saptanan bu belirsizlik değerleri hasta sonuçlarıyla birlikte rapor edilmelidir. Bu rapora, hasta tanı ve tedavi takibi için yapılan test tekrarlarındaki değişimlerin anlamlılığının test edilebilmesi için referans değişim değeri de eklenmelidir. Ayrıca CRP gibi biyolojik varyasyonu yüksek olan testlerin referans değişim değerlerinin saptanmasında logaritmik dönüşüm formülü kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Emerk K., Aytekin M. Klinik Laboratuvarlarda Ölçüm Belirsizliği, 2008.

2. Sadıkhov E., Kangı R., Uğur S. Ölçüm Belirsizliği, Ulusal Metroloji Enstitüsü UME 95-014, 1995.

3. JCGM 200:2012 International vocabulary of metrology – Basic and general concepts and associated terms (VIM) 3rd edition 2008 version with minor corrections. s.l. : (https://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_200_2012.pdf), Ocak 2018'de erişildi.

4. Stevenson E. Measurement Uncertainty Gloucestershire Hospitals NHS Foundatiton Trust 06/02/2015. s.l. : (http://www.acb.org.uk/docs/default-source/committees/regions/sww/measurement-of-uncertainty.pdf?sfvrsn=4), Şubat 2018'de erişildi.

5. JCGM 100:2008 GUM 1995 with minor corrections, Evaluation of Measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. s.l. : (https://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf), Ocak 2018'de erişildi.

6. Fraser CG, Harris EK. Generation and Application of Data on Biological Variation in Clinical Chemistry. Crit Rev Clin Lab Sci 1989; 27: 409 – 37.

7. Fraser CG. Change in serial results. In: Biological Variation: From Principles to Practice. Washington: AACC Press; 2001. p. 67 – 90. .

8. Bakır F., Laleli Y. TS EN ISO/IEC 17025 Kapsamında Akreditasyona Teknik Hazırlık. Türk Biyokimya Dergisi 2006; 31 (2); 96–101.

9. Vesper H.W., Thienpont L.M. Traceability in Laboratory Medicine, Clinical Chemistry 55:6 1067–1075 (2009).

10. Mehmet Şeneş. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon-İzlenebilirlik: Harmonizasyon Türk Biyokimya Derneği Laboratuvar Yönetimi Sempozyumu. 16-18 Ekim 2014 Malatya.

11. Bilgin N. Glukoz, İnsülin ve Homa ir Parametresinin Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması ve İnsülin Direnci Tanısına Etkisi . Tıpta Uzmanlık Tezi . Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştirma Hastanesi . Uzmanlık Tezi, 2017.

12. Türk Akreditasyon Kurumu, R10.12.Ölçümlerin izlenebilirliği rehberi. Revizyon No 03,Yürülülük Tarihi 25.12.2015.syf 1/16.

13. Pereira P. Uncertainty of Measurement in Medical Laboratories , Chapter • May 2016, New Trends and Developments in Metrology, Edition: 1st, Publisher: InTech, Editors: Luigi Cocco, pp.51-80, .

14. https://physics.nist.gov/cuu/Uncertainty/index.html. Ocak 2018'de erişildi.

15. Güngör M. Klinik Biyokimyada Ölçüm Belirsizliği. Tıpta Uzmanlık Tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi. 2008. .

16. P903 - Policy on Estimating Measurement Uncertainty for ISO 15189 Testing Laboratories, American Association for Laboratory Accreditation. Page 1 of 28. Document Revised: March 25, 2014.

17. Accreditation Scheme for Laboratories . A Guide on Measurement Uncertainty in Medical Testing Technical Guide 4, First Edition, February 2013 The SAC Accreditation Programme is managed by SPRING Singapore.

18. http://www.nordtest.info/index.php/nordtest/history.html . Ocak 2018'de erişildi.

19. Ivo Leito, Lauri Jalukse, Irja Helm, Estimation of Measurement Uncertainty in Chemical Analysis (Analytical Chemistry) Course. (https://sisu.ut.ee/sites/default/files/measurement/files/estimation_of_measurement_uncertainty_printout_2016-2.pdf. Ocak 2018'de erişildi..

20. https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/402-b-04-001c-19-final.pdf. Ocak 2018'de erişildi.

21. Ian Farrance, Robert Frenkel. Uncertainty of Measurement: A Review of the Rules for Calculating. Clin Biochem Rev Vol 33 May 2012 .

22. Estimating Measurement Uncertainty in Quantitative Chemical Analysis. Federal Agency for the Safety of the Food Chain (FASFC) Laboratories Administration.

23. Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories. NORDTEST.

24. International Organization for Standardization. International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology. 2. Geneva, Switzerland: ISO; 1993.

25. http://www.european-accreditation.org/publication/ea-4-16-g-rev00-december-2003-rev. Ocak 2018'de erişildi.

26. Monach PA . Repeating tests: different roles in research studies and clinical medicine. Biomark Med. 2012 Oct;6(5):691-703.

27. M. Regis , Th. A. Postma , E.R. van den Heuvel. A note on the calculation of reference change values for two consecutive normally distributed laboratory results. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems Volume 171, 15 December 2017, Pages 102.

28. Reference change values., Clin Chem Lab Med 2012;50(5):807–812 .

29. Fraser FG. The nature of BV. In: Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington: AACC Press Washington, 2001:1-28.

30. Cooper G., DeJonge N., Ehrmeyer S., Yundt-Pacheco J. Jansen R. Ricós C, et al. Collective opinion paper on findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. Clin Chem Lab Med 2011; 49:793–802.

31. Callum G. Fraser. Biological variation: a rapidly evolving aspect of laboratory medicine. Journal Of Laboratory and Precision Medicine. June 2017.

32. Prof. Dr. Ergül Belge Kurutaş Tıbbi laboratuvarda biyolojik varyasyon ve uygulamaları, Türk Biyokimya Derneği. Malatya Kongre 2014.

33. https://www.westgard.com/faq-ri-bv.htm Ocak 2018'de erişildi.

34. Ricós C., Perich C., Minchinela J., Alvarez V., Simon M., Biosca C. "et al". Application of biological variation -a review. Biochem Med. 2009; 19:250-9.

35. Aral H. Analiz Öncesi Değişkenlerin Test Sonuçlarına Etkisi. İstanbul Tıp Dergisi-2009-3. syf:150-155.

36. Fraser C.G. Inherent biological variation and reference values. Clin Chem Lab Med, 2004. Vol.42, No.7 (Jul), pp.758-764, ISSN 1434-6621.

37. Petersen, P.H. Making the most of a patient's laboratory data: optimisation of signalto-noise ratio. Clin Biochem Rev, 2005. Vol.26. No.4(Nov), pp.91-96, ISSN 0159-8090.

38. Biosca C., Ricós C., Jiménez CV., Lauzurica R., Galimany R. Model for establishing biological variation in non-healthy: renal posttransplantation.Clin Chem 1997; 43: 2206-8.

39. Ricós, C. , Cava, F. , Garcia-Lario, J.V. , Hernández, A. , Iglesias, N ., Jiménez, C.V. ,"et all" The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. Scand J Clin Lab Invest, 2004;6.

40. Banfi G., Dolci A. Preanalytical phase of sport biochemistry and haematology. J Sports Med Phys Fitness, 2003. Jun;43(2):223-30.

41. Fraser CG. Changes in the serial results, In: Biological variation: from principles to practice, pp. 67-90, 2001. AACC Press, Washington DC.

42. Petersen, P.H., Fraser, C.G., Sandberg, S. & Goldschmidt, H. The index of individuality is often a misinterpreted quantity characteristic. Clin Chem Lab Med, 1999 Jun;37(6):655-61.

43. Harris E.K., Yasaka T. (1983). On the calculation of a ‘‘reference change’’ for comparing two consecutive measurements. Clin Chem, 1983 Jan;29(1):25-30.

44. Fraser CG., Hyltoft Petersen P., Lytken Larsen M. Setting analytical goals for random analytical error in specific clinical monitoring situations, Clin Chem 1990;36:1625–8.

45. Lund F., Petersen PH., Fraser CG., Sölétormos G. Calculation of limits for significant unidirectional changes in two or more serial results of a biomarker based on a computer simulation model. Ann Clin Biochem. 2015 Mar;52(Pt 2):237-44.

46. Nellutla R. , Dr. Chowdary D. R. , Point of view on measurement uncertainty in terms of quality management. , J Med Sci Res. 2015; 3(4):198-202.

47. Tiryaki O. Bitki koruma ürünlerinin kalıntı analizlerinde temel laboratuvar işlemlerinin ölçüm belirsizlikleri Anadolu Tarım Bilim. Derg., 2009,24(2):124-132.

48. ISO 15189:2007-Medical Laboratories-Particular requirements for the competence of providers of proficiency testing schemes, 2007.

49. International Organization for Standardization (2012). ISO 15189 Medical laboratories - Requirements for quality and competence. 3rd ed. Geneva: The Organization.

50. Demirel Y.G., Tamer S., Topbaş F., Measurement Uncertainty In Clinical Laboratories: Implementation To Daily Practice. The First International Proficiency Testing Conference. Sinaia Romania 11-13 Oct. 2007.

51. Bal C., Serdar A. M., Güngör T., Çelik T. H., Abuşoğlu S , Uğuz N. “ve ark.” Biyokimya parametrelerinin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması. Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 2014; 39(4):538–543.

52. Requirements for the estimation of measurement uncertainty (2007 edition) National Pathology Accreditation Advisory Council.

53. Stephanie Bell. Measurement Good Practice Guide No. 11 (Issue 2). The Beginner’s Guide to Uncertainty of Measurement. Centre for Basic, Thermal and Length Metrology National Physical Laboratory. .

54. Lee JH, Choi JH, Youn JS, Cha YJ, Song W, Park AJ. Comparison between bottom-up and top-down approaches in the estimation of measurement uncertainty. Clin Chem Lab Med 2015;53:1025–32.

55. Chen H., Zhang L., Bi X., Deng X. Two evaluation budgets for the measurement uncertainty of glucose in clinical chemistry. Korean J Lab Med 2011;31:167–71.

56. Ellison SLR., Williams A. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement, 3rd Edition. EURACHEM / CITAC Guide CG 4.

57. CLSI, Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline, 3rd ed.

58. Iqbal S.,Ijaz A., Sharafat S. Estimation of uncertainty measurement — A prerequisite of ISO 15189 accreditation for clinical laboratories. JPak Med Assoc. Vol.67, No.5, May2017.

59. Padoan A., Antonelli G., Aita A., Sciacovelli L., Plebani M. An approach for estimating measurement uncertainty in medical laboratories using data from long-term quality control and external quality assessment schemes. Clin Chem Lab Med. 2017.

60. Ko H.D., Park H., Hyun J., Kim S., Park J.M., Shin H.D. Utility of Reference Change Values for Delta Check Limits. American Journal of Clinical Pathology, Volume 148, Issue 4, 1 October 2017, Pages 323–329.

61. Nunes L.A., Brenzikofer R., de Macedo D.V. Reference change values of blood analytes from physically active subjects. Eur J Appl Physiol. 2010 Sep;110(1):191-8.

62. Walz B. , Fierz W. Der Referenzbereich ist tot – es lebe der Reference Change Value. Therapeutische Umschau (2015), 72, pp. 130-135.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Alper KÜTÜKCÜ

Doğum yeri ve tarihi: Şişli-1988

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Askerlik durumu: Askerlik yaptı

İletişim adresi ve telefonu: alperku88@yahoo.com – 05554991648

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2006-2011 Uludağ Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü/Bursa,

2002-2006 Şişli Anadolu Lisesi/İstanbul

1999-2002 100.Yıl Mustafa Kemal İlköğretim Okulu

1994-1999 Gültepe İlköğretim Okulu

III- Ünvanları: 2011-2014/ Kimyager, 2014-Halen/Asistan Doktor

IV- Mesleki Deneyimi: 4 yıl

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Biyokimya Derneği

Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VIII- Diğer Bilgiler

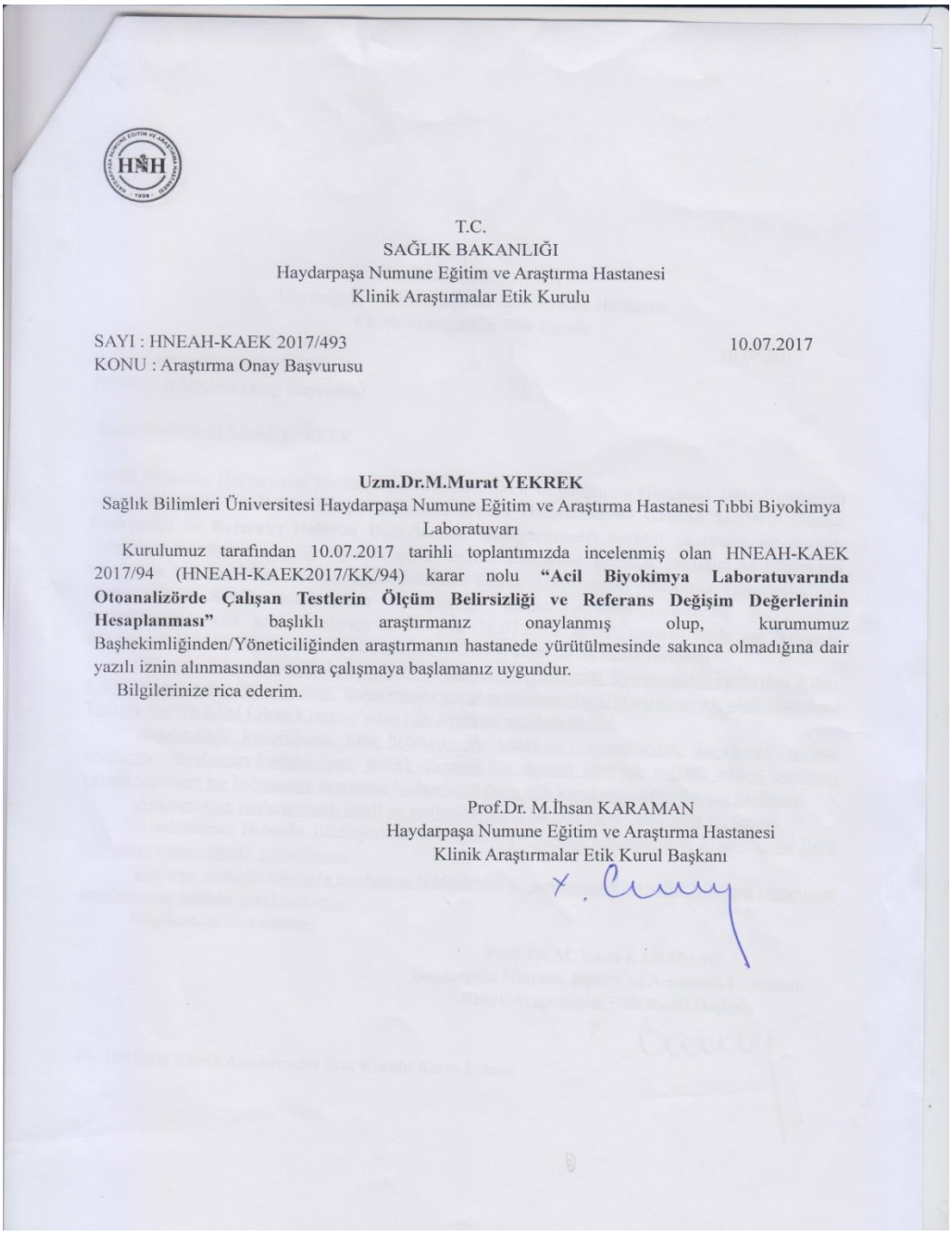
Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

Organizasyonunda katkıda bulunduğu bilimsel toplantılar

Diğer üyelikleri

EKLER

EK-1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Onay Belgesi



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : HNEAH-KAEK 2017/493 10.07.2017
KONU : Araştırma Onay Başvurusu

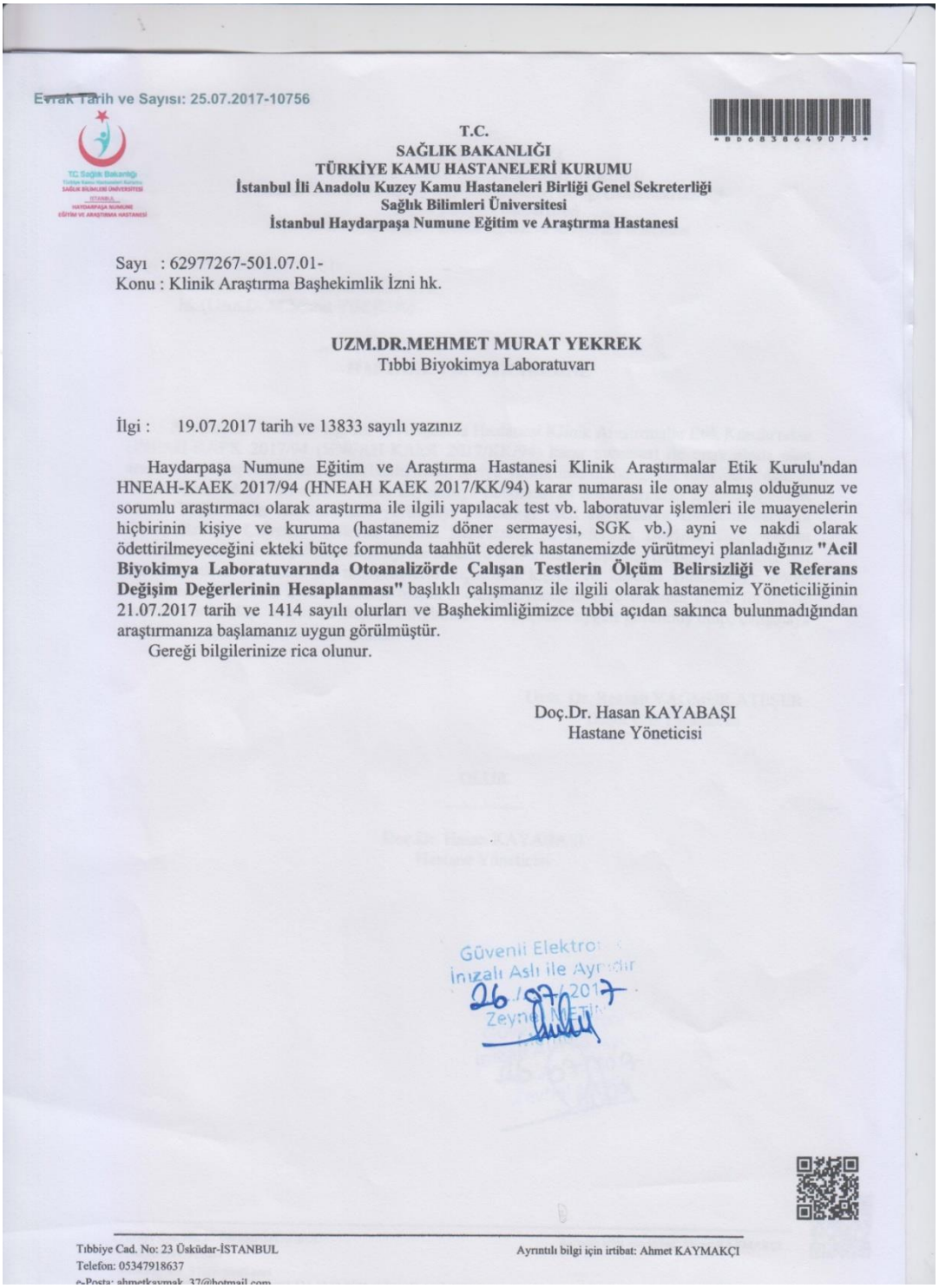
Uzm.Dr.M.Murat YEKREK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

Kurulumuz tarafından 10.07.2017 tarihli toplantımızda incelenmiş olan HNEAH-KAEK 2017/94 (HNEAH-KAEK2017/KK/94) karar nolu **"Acil Biyokimya Laboratuvarında Otoanalizörde Çalışan Testlerin Ölçüm Belirsizliği ve Referans Değişim Değerlerinin Hesaplanması"** başlıklı araştırmanız onaylanmış olup, kurumumuz Başhekimliğinden/Yöneticiliğinden araştırmanın hastanede yürütülmesinde sakınca olmadığına dair yazılı iznin alınmasından sonra çalışmaya başlamanız uygundur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. M.İhsan KARAMAN
Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

EK 2. Hastane Yönetimi Çalışma İzin Belgesi



Evrak Tarih ve Sayısı: 25.07.2017-10756

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
İstanbul Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : 62977267-501.07.01-
Konu : Klinik Araştırma Başhekimlik İzni hk.

UZM.DR.MEHMET MURAT YEKREK
Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı

İlgi : 19.07.2017 tarih ve 13833 sayılı yazınız

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan HNEAH-KAEK 2017/94 (HNEAH KAEK 2017/KK/94) karar numarası ile onay almış olduğunuz ve sorumlu araştırmacı olarak araştırma ile ilgili yapılacak test vb. laboratuvar işlemleri ile muayenelerin hiçbirinin kişiye ve kuruma (hastanemiz döner sermayesi, SGK vb.) ayni ve nakdi olarak ödettirilmeyeceğini ekteki bütçe formunda taahhüt ederek hastanemizde yürütmeyi planladığınız **"Acil Biyokimya Laboratuvarında Otoanalizörde Çalışan Testlerin Ölçüm Belirsizliği ve Referans Değişim Değerlerinin Hesaplanması"** başlıklı çalışmanız ile ilgili olarak hastanemiz Yöneticiliğinin 21.07.2017 tarih ve 1414 sayılı olurları ve Başhekimliğimizce tıbbi açıdan sakınca bulunmadığından araştırmanıza başlamanız uygun görülmüştür.

Gereği bilgilerinize rica olunur.

Doç.Dr. Hasan KAYABAŞI
Hastane Yöneticisi

Güvenli Elektro
İmzalı Aslı ile Ayn
26/07/2017
Zeyn

Tıbbiye Cad. No: 23 Üsküdar-İSTANBUL
Telefon: 05347918637
e-Posta: ahmetkaymak_37@hotmail.com

Ayrıntılı bilgi için irtibat: Ahmet KAYMAKÇI