

# Farklı Dış Kalite Kontrol Program Verileri ile Toplam Analitik Hata Değerlendirmesi

## *Evaluation of Total Analytical Error with Different External Quality Program Data*

**Kübranur Ünal**

Ankara Polatlı Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Ankara, Türkiye

**Başvuru Tarihi:** 28 Şubat 2018

**Kabul Tarihi:** 30 Nisan 2018

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada laboratuvarımızdan elde edilen CK-MB ve Troponin I test sonuçlarının kabul edilebilir kalite standartlarını karşılayıp karşılamadığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Troponin I ve CK-MB testlerinin Mayıs ve Haziran aylarına ait iç kalite kontrol verilerinden Total %CV hesaplanmıştır. Üç farklı dış kalite kontrol programında aynı cihaz ve yöntem için hesaplanan laboratuvarımıza ait %Bias değerlerinin ortalaması alınarak % Bias elde edilmiştir. Toplam Analitik Hata "%Bias+(1.65×%CV)" formülü ile hesaplanmıştır. Biyolojik varyasyona dayalı belirlenmiş olan TEa değerleri kullanılmıştır.

**Bulgular:** Troponin I ve CK-MB testleri için Mayıs ve Haziran aylarında hesaplanan toplam analitik hata değerleri izin verilebilir toplam hata sınırlarını geçmemiştir. Farklı dış kalite kontrol programlarından elde edilen bias değerlerinin toplam analitik hata sonuçları üzerine etkisi gözlemlenmemiştir.

**Sonuç:** Bu çalışma ile her laboratuvarın analitik sürecin değerlendirilmesinde Toplam Analitik Hata değerlerini hesaplanmasının önemi vurgulanmıştır. Laboratuvarımızda farklı dış kalite kontrol verilerinden elde edilen toplam analitik hata değerlerinin izin verilebilir toplam hata sınırları içinde olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Kalite kontrol; bias; toplam kalite yönetimi

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study, was to determine whether the Troponin I and CK-MB test results obtained from our laboratory meet the acceptable quality standards.

**Material and Methods:** Total %CV of troponin I and CK-MB was obtained from internal quality control results between May and June 2017. % Bias was calculate from three different external quality control

**Yazışma adresi:** Kübranur Ünal

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7940-4590>

Ankara Polatlı Devlet Hastanesi Tıbbi Biyokimya Ankara, Türkiye

e-mail: dr.kubranur\_unal@outlook.com

programs. Values for the same analyzer and the same method were used. Total Analytical Error (TEa) was calculated by the formula "% Bias + (1.65 × % CV)". TEa values which determined based on biological variation were used.

**Results:** The Total Analytical Error values of troponin I and CK-MB tests did not exceed the allowable total error limits. The effect of % Bias obtained from different external quality control programs on Total Analytical Error was not observed.

**Conclusion:** This study emphasized the importance of calculating the total analytical error values of each laboratory in the analytical process. It has been shown that the Total Analytical Error values which obtained from external quality control data in our laboratory are within the allowable total error limits.

**Key words:** Quality control; bias; total quality management

## GİRİŞ

28790 sayılı Tıbbi Laboratuvarlar yönetmeliği ve kalite standartları çerçevesinde tıbbi laboratuvarların uygun periyotlarda iç ve dış kalite kontrol değerlendirmesi yapması zorunludur (1). Ölçüm sonuçlarının tekrarlanabilirliğini gösteren ölçüt iç kalite kontrol uygulamalarıdır. Referans metotla elde edilen gerçek değerden sapma ise dış kalite kontrol uygulamaları ile görülür. Diğer bir anlamda iç kalite kontrol uygulamaları ölçümün rastlantısal hatasını, dış kalite kontrol uygulamaları ise sistematik hatasını göstermektedir. Toplam analitik hata (TAH); rastlantısal hata ve sistematik hatanın toplamıdır (2). Kalite kontrol işlemleriyle amaçlanan; izin verilebilir toplam hata TEa (total allowable error) olarak ifade edilen analitik kalite sınırının içerisinde kalarak, gerçek değere en yakın sonucu vermektir (3). Hasta sonuçlarının güvenilirliği ve doğruluğu açısından toplam analitik hatanın izin verilebilir toplam hatayı aşmaması gerekir. Sonuç olarak hesaplanan toplam analitik hata değeri, izin verilebilir toplam hata sınırları içerisinde ise ölçüm sisteminin tanısal yeterliliği iyi anlamına gelir.

Bu çalışmada, CK-MB ve Troponin I test sonuçlarının tekrarlanabilirliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla, farklı dış kalite kontrol programlarından elde edilen verilerden hesaplanan TAH sonuçları ile TEa karşılaştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Polatlı Devlet Hastanesi Merkez Biyokimya laboratuvarında çalışılan Troponin

I ve CK-MB testlerinin iç ve dış kalite kontrol verileri kullanılmıştır. Çalışma için Mayıs ve Haziran 2017 ayları randomize tercih edilmiştir. İç kalite kontrol verilerinden %CV, dış kalite kontrol verilerinden %Bias elde edilerek TAH hesaplanmıştır.

"TAH=Rastlantısal hata + Sistematik hata"dır. Westgard ve arkadaşları bu hata bileşenlerinden hareketle  $TAH = \%Bias + Z \times \%CV$  olarak formüle etmiştir (4). Z değeri olasılık tablosunda %95 olasılık düzeyinde 1,65 değerine karşılık gelir. Çalışmamızda  $TAH = \%Bias + (1.65 \times \%CV)$  formülü ile hesaplanmıştır.

Bu çalışmada Carmen Ricos ve arkadaşları tarafından biyolojik varyasyona dayalı belirlenmiş olan TEa oranları kullanılmıştır (5).

### Sistematik Hata- %Bias

Sistematik hata, analitin gerçek değerinden farkı yansıtır. Daima aynı yönde olan pozitif veya negatif yöndeki hatalardan oluşur. Sistematik Hata, %Bias olarak ifade edilir (6).

Biorad- External Quality Assurance Services (US), KBUDEK Eksternal Kalite Kontrol Programı (Türkiye) ve RIQAS - External Quality Assessment (UK) olmak üzere üç farklı dış kalite kontrol programında laboratuvarımıza ait dış kalite kontrol sonuçları kullanılmıştır. Mayıs ve Haziran ayına kadar son altı aya ait aynı cihaz ve yöntem için hesaplanan %Bias değerlerinin ortalaması alınarak % Bias elde edilmiştir. % Bias, dış kalite değerlendirme programında testin kendi sonucunun eş grup değerinden farkının eş grup değerine bölünmesi ile bulunur.

### Rastlantısal Hata-%CV

Kesinlik (presizyon-tekrarlanabilirlik) aynı örnekte yapılan tekrar çalışmalarında metodun aynı sonucu verebilme gücüdür. Rastgele hataların bir ölçüsü olarak kullanılır. Rastlantısal hata %CV olarak ifade edilir (7).

Laboratuvarımızda CK-MB testi için iki seviyeli 'Beckman Coulter CK-MB' iç kalite kontrol materyali kullanılmaktadır. Ortalama ve standart sapma değerleri, laboratuvarımızdaki Beckman AU 480 biyokimya otoanalizöründe, iki farklı düzey kalite kontrol seviyesi her ay 20 iş gününde (günde iki kez) toplam 40 ölçümden elde edildi.

Laboratuvarımızda Troponin I testi için iki seviyeli 'Peci control Troponin' iç kalite kontrol materyali kullanılmaktadır. Ortalama ve standart sapma değerleri, laboratuvarımızdaki Roche cobas e411 otoanalizöründe, iki farklı düzey kalite kontrol seviyesi her ay 20 iş gününde (günde iki kez) toplam 40 ölçümden elde edildi.

%CV her test için yapılan iki farklı seviye kalite kontrol sonuçlarından günler arası (between-day) %CV olarak hesaplandı. %CV, iç kalite kontrol verilerinden elde edilen standart sapmanın ortalamaya göre yüzde oranıdır (8). İki düzey iç kalite kontrol için hesaplanan %CV değeri şu formül ile tek bir %CV değerine dönüştürülmüştür. Total %CV=  $\sqrt{(\text{Düzye 1})^2 + (\text{Düzye 2})^2}$ .

### BULGULAR

Presizyon çalışması için normal ve anormal düzeydeki iç kalite kontrol numuneleri çalışılarak, günler arası %CV ve SD değerleri elde edilmiştir. Günler arası %CV değerleri her iki test için de %4'ün altındadır.

CK-MB testi için Mayıs ayına ait günler arası presizyon bulguları 1. seviye için %CV:2,3 (SD:0,76), 2.seviye için % CV:3,01 (SD:4,49) idi. CK-MB testi için Haziran ayına ait günler arası presizyon bulguları 1. seviye için % CV:0,25 (SD:0,09), 2.seviye için % CV:1,94 (SD:3,0) idi.

Troponin I testi için Mayıs ayına ait günler arası presizyon bulguları 1. seviye için % CV:2,11 (SD:0,01), 2.seviye için %CV: 1,28 (SD:0,21) idi. Troponin I testi için Haziran ayına ait günler arası presizyon bulguları 1. seviye için %CV:3,99 (SD:0,03), 2.seviye için %CV:2,99 (SD:0,5) idi.

Tablo 1'de CK-MB ve Troponin I testlerinin Mayıs ve Haziran aylarına ait total %CV ve %Bias değerleri görülmektedir. Tablo 2'de Troponin I ve CK-MB testleri için üç farklı dış kalite program verileri ile hesaplanan TAH değerleri ve bu testlere ait TEa sınırları görülmektedir. Her iki test için, üç farklı dış kalite kontrol programından elde edilen bias ile hesaplanan TAH sonuçları her iki ayda da TEa sınırını geçmemiştir.

**Tablo 1.** Troponin I ve CK-MB testlerinin Mayıs ve Haziran ayına ait Total %CV ve %Bias değerleri

	TOTAL %CV		%BIAS					
	MAYIS	HAZİRAN	MAYIS			HAZİRAN		
			BİORAD	KBUDEK	RİQAS	BİORAD	KBUDEK	RİQAS
<b>Troponin I</b>	2,47	4,99	8,3 (n:11)	5,7 (n:10)	9,8 (n:19)	3,3 (n:13)	6,5 (n:10)	6,5 (n:15)
<b>CK-MB</b>	3,79	1,96	1,5 (n:18)	2,6 (n:12)	2,0 (n:44)	9,9 (n:22)	7,1 (n:12)	7,1 (n:48)

'n' sayısı o aya ait eksternal kalite programında aynı cihaz ve yöntemi kullanan laboratuvar sayısını göstermektedir.

**Tablo 2.** Troponin I ve CK-MB testleri için hesaplanan TAH değerleri ve bu testlere ait TEa sınırları

	TOPLAM ANALİTİK HATA (%TAH)						İZİN VERİLEBİLİR TOPLAM HATA (TEA)
	MAYIS			HAZİRAN			
	BİORAD	KBUDEK	RİQAS	BİORAD	KBUDEK	RİQAS	
<b>Troponin I</b>	12,4	9,7	13,8	11,6	16,2	14,7	27,91
<b>CK-MB</b>	7,8	8,8	8,2	13,1	7,9	10,3	24,1

## TARTIŞMA

Kalite kontrol işlemleriyle kalite gereksinimlerini sağlamak amacıyla gerekli düzenlemeler yapılır. İç kalite kontrol; üretici firmadan elde edilen ve içerdiği madde konsantrasyonu bilinen materyallerdir. Dış kalite kontrol ise; ulusal yahut uluslararası kalite kontrol firmalarından gelen ve içerdiği madde konsantrasyonu bilinmeyen, laboratuvar analiz sonuçlarını birbiri ile kıyaslamayı sağlayan materyallerdir. İç kalite kontrol ile analitik yöntemin doğruluğu, tekrarlanabilirliği ve kesinliği günlük olarak takip edilebilirken, dış kalite kontrol uzun dönem takibi sağlar. İç ve dış kalite kontrol birbiri yerine kullanılmayan ancak birbirini tamamlayan süreçlerdir. Kısacası kalite kontrol işlemleriyle amaçlanan, belirlenen analitik kalite hedeflerine ulaşılmasıdır. Analitik kalite hedefleri daha çok TEa olarak ifade edilir (9). Her laboratuvar kendi TAH'ını hesaplar ve TEa ile kıyaslayarak kendi analitik kalitesini bulur. CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments), WLSH (Wisconsin State Laboratory of Hygiene), CAP (College of American Pathologists) ve AAB (American Association Of Bioanalysts) gibi kurumlar hemen hemen her testin kendi metoduna özel TEa belirlemiştir (10). Ayrıca Ricos ve arkadaşlarının belirlediği biyolojik varyasyona dayalı TEa limitleri vardır (5). Türkiye'de 2016 yılında Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı tarafından özellikle biyokimyasal testler için TEa ve izin verilen en yüksek %CV değerleri belirlenerek genelge şeklinde yayınlanmıştır (11). Her laboratuvarın hesapladığı TAH değerleri genelde belirtilen TEa sınırları içerisinde çıkmış ise TAH hesaplamasının senede en az bir kez, sınırlar dışarısında çıkması duru-

munda düzenleyici önleyici faaliyetler ile sınırlar içerisinde çıkana kadar ayda bir kez tekrarlanması gerekmektedir (1).

Çalışmamızda, Troponin I ve CK-MB testleri için Mayıs ve Haziran aylarında hesaplanan toplam analitik hata değerlerinin izin verilebilir toplam hata sınırlarını geçmediği gözlemlenmiştir. Ayrıca farklı dış kalite kontrol program verilerinin toplam analitik hata sonuçları üzerine etkisi bulunamamıştır. Ülkemizde birçok analitik performans değerlendirme çalışması yapılmıştır (12-14). Altı sigma metodolojisi kullanılan çalışmalarda, süreç sigma düzeylerinin hesaplanmasında izin verilebilir toplam hata sınırlarını kullanılmıştır (13, 14).

Günümüzde analiz metot teknolojilerinin gelişmesi ve çok düşük analit konsantrasyonlarının tayin edilebilir olması tayin hassasiyetinin gündeme gelmesine neden olmuştur. Laboratuvar da kalite kapsamında akreditasyon uygulamaları batılı ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yaygınlaşmaktadır (15, 16). Bu nedenle laboratuvar uzmanlarının ölçüm belirsizliği ve TAH gibi kavramları bilmesi ve ölçebilmesi gerekmektedir.

Laboratuvar uzmanlarının hastaya yeterli düzeyde faydalı olabilmek adına, klinisyenlere kaliteli, doğru ve tekrarlanabilir sonuçları iletmesi gerekmektedir. Laboratuvar sonuçlarında sifra yakın hata hedeflense de, preanalitik-analitik-postanalitik gibi çok sayıda değişken etkisinden ötürü bu hedefe ulaşmak oldukça zordur. Özellikle analitik sürecin değerlendirilmesinde her laboratuvarın TAH değerlerini hesaplaması ve TEa ile kıyaslaması; ölçümlerinin kalitesini görmek ve geliştirmek isteyen laboratuvarların da işine yarayacaktır (17).

## KAYNAKLAR

1. Oosterhuis WP, Bayat H, Armbruster D, Coskun A, Freeman KP, Kallner A, et al. The use of error and uncertainty methods in the medical laboratory. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2018;56(2):209-19.

2. Ricós C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario J, Hernandez A, Jimenez C, et al. Desirable specifications for total error, imprecision, and bias, derived from intra-and inter-individual biologic variation. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>. 2014.

3. ISO E. 15189 (2003) Medical laboratories—particular requirements for quality and competence. International Organization for Standardization Geneva. 2007.
4. Westgard JO, Carey RN, Wold S. Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation. *Clinical Chemistry*. 1974;20(7):825-33.
5. Ricos C, Ramon F, Salas A, Buno A, Calafell R, Morancho J, et al. Minimum analytical quality specifications of inter-laboratory comparisons: agreement among Spanish EQAP organizers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2012;50(3):455-61.
6. Krouwer JS, Tholen DW, Garber CC, Goldschmidt H, Kroll MH, Linnet K, et al. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline. 2002.
7. Tholen DW, Kallner A, Kennedy JW, Krouwer JS, Meier K. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; approved guideline—second edition. *Evaluation*. 2004;24(25).
8. Carey NR, Anderson PF, George H. User verification of performance for precision and trueness; Approved guideline: CLSI; 2006.
9. Westgard J. Assuring analytical quality through process planning and quality control. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1992;116(7):765-9.
10. Westgard JO, Westgard SA. The quality of laboratory testing today: an assessment of metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance. *American Journal of Clinical Pathology*. 2006;125(3):343-54.
11. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı, İzin Verilen Toplam Hata Sınırları, 13.10.2016.
12. Kulan P, Uras AR, Delibaş S, Durmuşcan M, Yıldırım S, Biyokimya T, et al. 25-Hidroksi Vitamin D İmmun Ölçüm Yönteminin Analitik Performansı. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2016;14(3):181-8.
13. Emekli Dİ, Güçlü K, Turna G, İlanbey B, Nar R, Çiçek EA. Klinik Laboratuvarlarda Analitik Süreç Değerlendirilmesi: Altı Sigma Metodolojisi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2016;14(2):79- 86.
14. Ercan Ş. Altı Sigma Kullanılarak Analitik Evrenin Değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2015;13(2):59-68.
15. Westgard JO. Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2016;54(2):223-33.
16. Westgard JO, Westgard SA. Quality control review: implementing a scientifically based quality control system. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2016;53(1):32-50.
17. Bal C, Serdar MA, Güngör OT, Çelik HT, Abuşoğlu S, Uğuz N, et al. Biyokimya parametrelerinin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry-Turk J Biochem]*. 2014;39(4):538-43.