

Türkiye İzin Verilen Toplam Hata (TEa) Kriterlerinin CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) Kriterleriyle Karşılaştırılması

Allowable Total Error Criteria (TEa) Comparison Between Turkey and CLIA

Zeynep Altun* Ayşegül Keleş** Nilhan Nurlu Ayan***

* Ağrı Patnos Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya, Ağrı, Türkiye

** Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya, Ankara, Türkiye

*** İstanbul Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Başvuru Tarihi: 19 Mart 2018

Kabul Tarihi: 20 Eylül 2018

ÖZET

Amaç: İzin verilen toplam hata (TEa), tek bir test sonucu için kabul edilebilir limitleri belirleyen analitik kalite spesifikasyonudur. TEa, test performansının göstergesi olan sigma değerlerinin hesaplanmasında ve test performansına göre kontrol kural ve ölçüm sayılarının belirlenmesinde kullanıldığı gibi testlerin toplam hatalarının (TE), TEa'yı aşmaması da beklenir. Birçok ülke gibi ülkemizde de bazı testler için ulusal TEa değerleri belirlenmiş, değerlerin ülkemiz laboratuvarlarında uygulanması için 13/10/2016 tarihli 95966346 numaralı genelge yayımlanmıştır. Çalışmamızda; laboratuvarımızın performansını ulusal kriterlerimiz ile sıklıkla kullanılan Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) kriterlerine göre değerlendirmeyi, bu süreçte ortalama ve standart sapma değerlerimize göre kendi kontrol limitlerimizi oluşturarak mevcut kontrol prosedürümüzü geliştirmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışma; Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarında bulunan Beckman Coulter AU5800 biyokimya analizöründe, TEa değerleri ülkemizce belirlenen testler üzerinde, üçüncü parti kontroller ve Unity Real Time yazılımı kullanılarak, CLIA kriterlerine göre belirlenmiş kontrol prosedürleriyle 03.02.2016 - 03.08.2016 tarihleri arasında altı ay süreyle yürütülmüştür.

Bulgular: CLIA yerine Türkiye kriterlerinin uygulanması ile sigma değeri 3'ün altında saptanan parametre sayısı 7'den 2'ye düşerken, 3-6 arası saptananların sayısı sabit kalmış ve 6'nın üzerinde saptananların sayısıysa 9'dan 14'e yükselmiştir. Ayrıca TE değerleri, CLIA kriterlerini aşan 2 parametre varken; ulusal kriterlere göre sigma değerleri 3'ün altında saptanan iki analit de dahil olmak üzere hiçbir parametrenin TE değeri Türkiye kriterlerini aşmamıştır.

Yazışma adresi: Zeynep Altun

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8304-7079>

Ağrı Patnos Devlet Hastanesi, Klinik Biyokimya, Ağrı, Türkiye

e-mail: zeynep.gs137@gmail.com

Sonuç: Çoğunlukla Türkiye kriterlerine göre daha dar aralıklara sahip CLIA kriterlerinin ve buna göre oluşturulan kontrol prosedürlerinin kullanımı, bazı hataların erken tespit ve müdahalesini sağlamıştır. Öte yandan ulusal kriterlerimizin laboratuvarımız koşullarına daha uygun olduğu kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: İzin verilen toplam hata (TEa), sigma ölçütü, üçüncü parti kontrol

ABSTRACT

Purpose: Allowable total error (TEa) is an analytical quality specification setting acceptable limits for a single test result. It is used for sigmometric evaluation of test performance and description of control rules and measurement numbers. Total error of a test (TE) should not exceed the TEa as well. In Turkey, TEa criteria for some of laboratory tests have been defined as well as in many countries and their routine application has been started in October 2016. In this study, we aimed to evaluate our laboratory analytical performance with CLIA criteria which are frequently used and with Turkey criteria and in that way to improve our current control procedures.

Materials and methods: We realized the study in Beckman Coulter AU5800 biochemistry analyzer which is in routine use in our laboratory, utilizing third party controls and Unity Real Time software, using control procedures created according to CLIA criteria for six months from February to August 2016.

Results: We found that the number of parameters with sigma values below 3 went from 7 to 3; above 6 from 9 to 14 and between 3 and 6 remained the same when we applied Turkey criteria instead of CLIA's. None of the TE values exceeded Turkey criteria including the two parameters whose sigmas were below 3, while 2 values were exceeding CLIA criteria.

Conclusion: The use of CLIA criteria with narrow acceptance intervals and the control procedures accordingly created to them provided us early detection of some errors. However, we think that Turkey criteria are more convenient for our laboratory conditions.

Key words: Allowable total error (TEa), sigmometric, third party control

GİRİŞ

Tıbbi laboratuvar test sonuçları rakamlardan ibarettir ve sonuçların geçerliliği istatistiksel olarak kontrol edilmelidir. Laboratuvarların toplam test sürecindeki kalitelerinin takibi ve de iyileştirme gereken alanlarının planlanması için kalite hedefleri belirlenmelidir. Laboratuvar sorumluları, kalite hedeflerini belirlerken laboratuvar koşullarına uygun kriterleri seçmekte özgürdür (1); ancak doğru hedeflerin seçimi, süreçlerin düzgün takibi ve eksiksiz belgelendirilmesi gibi birçok konuda da devlete karşı sorumludur. Laboratuvarların karşılaması gereken asgari koşullar birçok ülkede devlet politikaları ile belirlenmiştir. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'na bağlı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Daire Başkanlığı, laboratuvarlar için belirli koşul ve kriterleri belirlemekte ve bu koşullara göre denetimler yapmaktadır.

Tıbbi Laboratuvar Daire Başkanlığı tarafından kurulan Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi, bazı testler için izin verilen toplam hata (TEa) ve izin verilen en yüksek varyasyon katsayısı (CV) değerlerini belirlenmiş ve 13/10/2016 tarihli 95966346 numaralı genelge ile bu değerlerin tüm ülke laboratuvarlarında kullanımına geçilmiştir (2). Bu şekilde analitik performansta standardizasyon ve test sonuçlarında yüklenici cihaz ve kit firması, yöntem vb. değişkenlerden bağımsız harmonizasyon sağlanması amaçlanmıştır.

TEa, hem kesinlik hem bias için tek bir ölçümde ya da tek bir test sonucunda kabul edilebilir limitleri belirleyen analitik kalite spesifikasyonudur (3). Bias ise, bir seri tekrar edilen ölçümden elde edilen ortalama değer ile beklenen gerçek değer ya da gerçek kabul edilen değer arasındaki farkı gösteren sistematik sapmadır ve de sistematik hatayı gösterir (4). Cihaz ve kit firmasından bağım-

sız kalite kontrol örneklerinin her bir test için tekrarlayan ölçümlerinden elde edilen ortalamaların, program üyelikleri ile laboratuvarlar arası kıyaslanmasına olanak sağlayan üçüncü parti kontrol programlarına bias değerlerinin eldesinde sıklıkla başvurulmaktadır. Dış kalite kontrol değerlendirmelerinden elde edilen ölçüm hatası (error of measurement), doğruluktan sapma belirteci olmasına rağmen (4) gerektiğinde gerçeklikten sapma belirteci olan bias yerine kullanılabilir (2). Kesinlikten sapma belirteci olan CV (varyasyon katsayısı) değeri ise, tekrarlayan ölçümlerden elde edilen standart sapma değerinin ortalama değere bölünmesi ile hesaplanır ve yüzde olarak ifade edilir. Ölçüm sonuçlarının dağılım genişliğini gösterir (1); genellikle iç kalite kontrol değerlendirmeleri sonucu elde edilir (4). Bu parametrelerle, çalışılan her bir test için laboratuvar test performansının ve hata yapma oranının göstergesi olan sigma değerleri hesaplanıp, OPSpecs veya güç fonksiyon grafikleri ile en uygun kalite kontrol prosedürü belirlenebilir. Test performansına göre kontrol kurallarının belirlenmesi ile analitik kalite artar, hatalar erken safhada fark edilir ve de yanlış retlerden kaynaklanan gereksiz maliyetlerin önüne geçilir (4, 5).

Çalışmamızda, Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi tarafından belirlenerek uygulamaya geçirilen ulusal izin verilen toplam hata (TEa) kriterlerinin laboratuvarımıza uygunluğunu değerlendirmeyi; TEa kriterleriyle test performansı değerlendirmesini laboratuvarımızda rutin uygulama haline getirmeyi; ortalama ve standart sapma değerlerimize göre kendi kontrol limitlerimizi oluşturarak mevcut kontrol prosedürümüzü geliştirmeyi; bu süreçte kalitenin sürdürülebilirliğini belgelemeyi ve kaliteyi iyileştirmeyi hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan Beckman Coulter AU5800 biyokimya analizöründe, Unity Real Time® ve Westgard Advisor® yazılımları ile iki seviyeli Bio-Rad Lyphocek® Assayed Chemistry kontrol materyali kullanılarak

03.02.2016 - 03.08.2016 tarihleri arasında 6 ay süreyle yürütülmüştür. CLSI (The Clinical & Laboratory Standards Institute) C24-A3 kılavuzu; ortalama, standart sapma ve kontrol limitlerinin belirlenmesinde 3-6 aylık zaman aralığında elde edilen kümülatif verilerin kullanımını önermektedir (3, 6). Çalışma süresini belirleme ve veri değerlendirilmesinde kullanılacak yöntemin seçiminde, bu öneri dikkate alınmıştır.

Başlangıç verileri 20 iş günü içinde her bir seviye için 40 ölçümle toplanmış ve bu verilerden başlangıç ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler, eklenen yeni verilerle aylık olarak güncellenmiş ve de kümülatif ortalama ve standart sapma değerleri elde edilmiştir (6). Bunun yanında, ilgili testlerin sigma ölçütü değerleri de aylık olarak hesaplanmış, sigma değerleri kullanılarak kritik hata ile OPSpecs grafikleri çizilerek her bir test için kontrol kural ve kontrol ölçüm sayıları belirlenmiştir. Unity Real Time® yazılımında kontrol ihlallerini otomatik saptama komutu verilerek kural ihlallerine zamanında gerekli müdahalede bulunulmuş ve yapılan müdahale kayıt altına alınmıştır. Bu süreçte Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi ön çalışma sonuçları yayımlandığı, ancak bu değerler uygulamasına henüz geçilmediği için TEa değeri olarak CLIA kriterleri kullanılmıştır. Diğer bir deyişle; testlerin analitik performans kalitesi, CLIA kriterleri baz alınarak belirlenen günlük kontrol sayı ve kuralları ile takip edilmiştir.

Çalışmanın yürütüldüğü laboratuvarında, biyokimya testlerinin rutin iç kalite kontrol değerlendirmesi; Beckman Coulter® marka kontrol materyalleri ile firmanın önerdiği ortalama ve standart sapma değerlerine göre yapılmaktadır. Çalışma için kullanılması tercih edilen Unity Real Time® ve Westgard Advisor® yazılımları ile iki seviyeli Bio-Rad Lyphocek® Assayed Chemistry kontrol materyali, rutin prosedüre ek olarak kullanılmıştır. Çalışmada belirlenen kontrol kurallarına göre kontrol dışı uyarısı saptandığında, laboratuvarın rutin işleyişine engel olmamak adına, düzeltici faaliyet mesai sonunda gerçekleştirilmiştir.

Değerlendirme, komisyon tarafından belirlenen 15 test üzerinden yapılmıştır. Bu testler; albümin (Alb), Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalın fosfataz (ALP), Aspartat aminotransferaz (AST), klor (Cl), total kolesterol (TChol), kreatinin (Crea), glukoz (Glu), HDL kolesterol (HDL), Laktat dehidrogenaz (LD), potasyum (K), total protein (TP), sodyum (Na), trigliserid (Tg) ve üre (BUN; kan üre nitrojeni)'dir (7).

%Bias değerleri, Unity Real Time® Laboratuvarlar Arası Programı eş grup aylık karşılaştırma (peer group monthly) verilerinden ve CV değerleri laboratuvar içi kendi verilerimizden elde edilmiştir. σ (sigma) değerleri ise, %bias ve CV değerleri kullanılarak $\sigma = (\%TEa - \%bias) / CV$ formülü ile Westgard Advisor™ yazılımıyla otomatik olarak hesaplanmıştır.

Her bir kontrol seviyesinde, çalışılan her bir test için 6 aylık sürede n=100 ile n=250 arasında değişen ölçüm sayıları elde edilmiştir. Ortalama değerde sapmaya neden olmamak ve standart sapmayı hatalı yüksek saptamamak adına, elde edilen ölçüm sayısına göre n=100-200 arasındaki ölçüm sayılarında z-skoru 3.47 ve n=200-400 arasındaki ölçüm sayılarında z-skoru 3.66'yı geçen uç değerler dışlanmıştır (1). Bu dışlamanın haricinde kontrol dışı alarmı veren test sonuçları da ortalama ve standart sapma hesaplamalarına katılmamış, düzeltici faaliyet sonrası tekrarlanan ölçüm sonuçları değerlendirmeye alınmıştır.

İlk değerlendirmeler, çalışmanın 21. iş gününde gerçekleştirilmiştir. Bu yüzden laboratuvar rutin kontrol prosedürüne göre kontrol içi durumda olan üre ve total kolesterol testlerindeki sistematik sapma ancak bir ayın sonunda fark edilebilmiştir. Bu testlere kalibrasyon verilerek, kalibrasyon sonrası değerler başlangıç verileri olarak kabul edilmiştir. Kreatinin testinde ise, rutin kontrol prosedürüne göre -1 SD kontrol limitlerinde sonuçlar elde edilmekteyken, Unity Real Time® programı verilerine göre açıklanamayan çok yüksek negatif bias değerleri gözlemlenmiştir. Cihaz firması ile yürütülen çalışma sonucunda, sorunun yanlış metoda ait kalibrasyon değerlerinin cihaza tanımlanması kaynaklı olduğu fark edilmiş ve 20 Nisan 2016 tarihinde

doğru kalibrasyon değerleri tanımlanmıştır. Aynı şekilde kalibrasyon sonrası değerler, başlangıç verileri olarak kabul edilmiştir. Bu sebeplerden dolayı, total kolesterol ve BUN değerlendirmesi 5 ay, kreatinin değerlendirmesi ise 3 aya ait kümülatif veriler üzerinden yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan insan serumu kaynaklı liyofilize Bio-Rad Lyphochek® biyokimya kontrol materyalleri üretici firmanın direktiflerine uygun olarak çözdürülmüş, porsiyonlanmış ve de porsiyonlar -20°C'de saklanmıştır. Her iş günü sabahı, cihaz rutin bakımı ve kontrol prosedürünün tamamlanmasının ardından, oda sıcaklığında 45-50 dk bekletilen ve ardından en az 7-8 kez alt üst edilen kontrol örnekleri, hasta örneği gibi çalışılmıştır. Bu işlemlerin hepsi her seferinde aynı kişi tarafından gerçekleştirilmiştir.

Çalışma süresince Unity Real Time® programı üyeleriyle birlikte aynı lot numaralı kontrol materyali kullanılmış, lot değişikliği meydana gelmemiştir. Reaktif ve kalibratör lot değişiklikleri rutin işleyişin bir parçası olarak kabul edilmiştir.

Çalışma başlangıcında her bir test, çalışma yöntemi, cihazı ve kontrol örneği lotu Unity Real Time® programına tanımlanmıştır. Çalışmamızda yer alan testlerin yöntemleri, birimleri, seçilen CLIA kriterlerine ve komisyonca belirlenen kriterlere göre TEa değerleri ile komisyonca belirlenen izin verilen en yüksek varyasyon katsayısı (CV) değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Günlük üçüncü parti kontrol sonuçlarını LIS aracılığıyla cihazdan programa aktaran bağlantı yazılımı ayrı bir bütçe gerektirdiğinden, sonuç verileri programa elle girilmiştir. Manuel veri girişinden kaynaklanabilecek hatalara karşın sonuçlar tekrar kontrol edilmiştir.

Tablo 1'de yer alan TEa kriterleri incelendiğinde; Türkiye kriterlerinin ALT, ALP, AST ve HDL kolesterol parametrelerinde CLIA kriterleriyle aynı olduğu, albümin, klor, total kolesterol, kreatinin, glukoz, LD, total protein ve üre (BUN) parametrelerinde CLIA kriterlerine göre daha geniş ve trigliserit parametresinde daha dar aralıklarda belirlenmiş olduğu; ayrıca CLIA kriterlerinde rakamsal

olarak ifade edilen potasyum ve sodyum parametrelerine ait TEa değerlerinin Türkiye kriterlerinde yüzde (%) olarak belirlendiği görülecektir. Potasyum ve sodyum testlerinin rakamsal olarak ifade edilen TEa kriterleri, Westgard Advisor yazılımı tarafından her iki seviye eş-grup laboratuvar ortalamasına göre yüzdelik değerlere çevrilmiştir. Ayrıca Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi ön çalışma sonuçlarında total protein için %10 ve sodyum için %6 olan TEa değerleri belirlenmişken (7); 13/10/16 tarihli genelgede bu testler için daha geniş aralıkların belirtilmiş olduğu gözlemlenmiş (2) ve çalışma, güncel bilgilere göre yeniden düzenlenmiştir.

Değerlendirme Westgard Advisor yazılımından alınan 6 aylık kümülatif değerlendirme raporları üzerinden gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bu raporlarda; seçilen seviye için gözlemlenen %bias, %CV değerleri ile seçilen TEa kriterine göre hesaplanan sigma

değerleri; buna göre önerilen kontrol kural ve sayıları; ayrıca her bir test için kritik hata ve OPSpecs grafikleri yer almaktadır. Ayrıca her bir testin her seviyesi için toplam analitik hata (TE) "Toplam hata = %bias + 1.65 x CV" formülü Excel programına tanımlanarak hesaplanmıştır. Bu hesaplamadaki %bias değeri, değerlendirme sonucu elde edilen bias değerlerinin mutlak değeri olarak alınmıştır. 1.65; %95 güven aralığı için bu değeri alan katsayıdır (8, 9).

BULGULAR

6 aylık kümülatif değerlendirme sonucu elde edilen %bias, varyasyon katsayısı (CV), toplam analitik hata (TE), komitenin belirlediği izin verilen en yüksek CV değerleri ile CLIA ve komitenin belirlediği Türkiye izin verilen toplam hata (TEa) kriterleri ve de bu kriterlere göre hesaplanan sigma değerleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 1. Değerlendirilen testler ve her bir teste ait değerlendirme kriterleri
Table 1. Parameters evaluated in the study with their evaluation criteria

Test Adı	Testin Birimi	Çalışılan Yöntem	TEa değeri CLIA	TEa değeri Türkiye	Türkiye İzin Verilen En Yüksek CV değeri
Alb	g/dL	BCG	%10	%15	%7.5
ALT	IU/L	IFCC piridoksal fosfat aktivasyonlu/aktivasyonsuz	%20	%20	%10
ALP	IU/L	IFCC AMP tampon	%30	%30	%10
AST	IU/L	IFCC piridoksal fosfat aktivasyonlu/aktivasyonsuz	%20	%20	%10
Cl	mEq/L	ISE indirekt	%5	%9	%5
TChol	mg/dL	-CHO-POD	%10	%11	%5
Crea	mg/dL	Modifiye Jaffe, kinetik yöntem	0.3 mg/dL veya %15	%20	%10
Glu	mg/dL	Hekzokinaz	6.0 mg/dL veya %10	%11	%5
HDL	mg/dL	Enzimatik immunoinhibisyon	%30	%30	%10
LD	IU/L	LDH (L-P) IFCC	%20	%21	%10
K	mEq/L	ISE indirekt	0.5 mmol/L	%9	%5
TP	g/dL	Biüret	%10	%15	%7.5
Na	mEq/L	ISE indirekt	4 mmol/L	%9	%5
Tg	mg/dL	GPO-POD	%25	%15	%7.5
BUN	mg/dL	GLDH, kinetik yöntem	2 mg/dL veya %9	%15	%7.5

Tabloda; değerlendirilen testlerin isimleri, birimleri, laboratuvarımızda çalışılan yöntemleri ile CLIA izin verilen toplam hata (TEa) kriterleri, Türkiye için belirlenen TEa değerleri ve de Türkiye için belirlenen izin verilen en yüksek varyasyon katsayısı (CV) değerleri yer almaktadır. Kısaltmalar; Albümin (Alb), Alanin aminotransferaz (ALT), Alkalın fosfat (ALP), Aspartat aminotransferaz (AST), klor (Cl), total kolesterol (TChol), kreatinin (Crea), glukoz (Glu), HDL kolesterol (HDL), Laktat dehidrogenaz (LD), potasyum (K), total protein (TP), sodyum (Na), trigliserid (Tg), üre (BUN); Kan üre nitrojeni), International Federation of Clinical Chemistry (IFCC), iyon seçici elektrot (ISE), bromokrezol yeşili (BCG), adenozin monofosfat (AMP), Kolesterol oksidaz – Peroksidaz (-CHO-POD), Gliserol fosfat dehidrojenaz – Peroksidaz (GPO-POD), Glutamat dehidrojenaz (GLDH). CLIA TEa değerleri <https://www.westgard.com/clia.htm> sitesinden, Türkiye TEa ve CV değerleri 13/10/16 tarih ve 95966346 sayılı genelgeden alınmıştır.

Tablo 2. Kümülatif %bias, CV, TE ve sigma değerleri ile bu değerlerin hedef kriterlerle kıyaslanması
Table 2. Cumulative bias, CV, TE and sigma values and evaluation of them according to selected criteria

Seviye 1								
Test Adı	%Bias	CV	TE	CLIA Sigma	CLIA %TEa	Türkiye Sigma	Türkiye %TEa	Türkiye CV
ALB	-5,84	2,00	9,14	2,08	10,00	4,58	15,00	7,5
ALT	6,35	3,04	11,35	4,50	20,00	4,50	20,00	10
ALP	10,50	4,91	18,60	3,98	30,00	3,98	30,00	10
AST	-8,31	2,61	12,62	4,48	20,00	4,48	20,00	10
Cl	2,15	0,89	3,62	3,21	5,00	7,71	9,00	5
Tchol	0,03	1,16	1,95	8,61	10,00	9,48	11,00	5
Crea	-12,90	2,66	17,29	0,79	15,00	2,67	20,00	10
Glu	-3,45	2,09	6,90	3,14	10,00	3,62	11,00	5
HDL	-0,03	2,06	3,43	14,60	30,00	14,60	30,00	10
LD	-0,29	3,76	6,49	5,25	20,00	5,51	21,00	10
K	2,54	1,03	4,24	10,10	13,00	6,26	9,00	5
TP	-3,06	1,92	6,23	3,61	10,00	6,22	15,00	7,5
Na	2,50	0,96	4,08	0,40	2,88	6,78	9,00	5
Tg	-5,03	3,29	10,46	6,08	25,00	3,03	15,00	7,5
BUN	-6,09	2,20	9,72	2,78	12,20	4,04	15,00	7,5
Seviye 2								
	%Bias	CV	TE	CLIA Sigma	CLIA %TEa	Türkiye Sigma	Türkiye %TEa	Türkiye CV
Alb	3,70	1,74	6,57	3,62	10,00	6,49	15,00	7,5
ALT	1,49	1,57	4,08	11,80	20,00	11,80	20,00	10
ALP	4,63	4,70	12,39	5,40	30,00	5,40	30,00	10
AST	0,94	1,64	3,65	11,60	20,00	11,60	20,00	10
Cl	0,49	1,16	2,41	3,90	5,00	7,36	9,00	5
Tchol	-7,67	1,48	10,11	1,58	10,00	2,26	11,00	5
Crea	-3,47	2,11	6,95	5,47	15,00	7,84	20,00	10
Glu	-2,75	1,87	5,84	3,88	10,00	4,42	11,00	5
HDL	-1,92	3,42	7,56	8,21	30,00	8,21	30,00	10
LD	-2,41	2,70	6,87	6,51	20,00	6,88	21,00	10
K	1,58	1,31	3,74	5,13	8,30	5,67	9,00	5
TP	4,01	2,21	7,66	2,71	10,00	4,98	15,00	7,5
Na	1,61	1,05	3,34	1,54	3,22	7,07	9,00	5
Tg	-0,78	3,54	6,62	6,85	25,00	4,02	15,00	7,5
BUN	-1,55	2,31	5,36	3,22	9,00	5,81	15,00	7,5

Tabloda, 6 aylık kümülatif değerlendirme sonucu elde edilen; değerlendirilen testlere ait %bias, varyasyon katsayısı (CV), toplam analitik hata (TE) değerleri ile hedef kriterlerden komitece belirlenmiş (Türkiye) izin verilen en yüksek CV değerleri, CLIA ve komitece belirlenmiş (Türkiye) izin verilen toplam hata (TEa) kriterleri ve de bu kriterlere göre hesaplanan sigma değerleri yer almaktadır. %bias: 6 aylık kümülatif değerlendirme sonucu elde edilen her bir test ve her bir kontrol seviyesi için belirlenmiş %bias değerleri; CV: 6 aylık kümülatif değerlendirme sonucu elde edilen her bir test ve her bir kontrol seviyesi için belirlenmiş varyasyon katsayısı değerleri; TE: 6 aylık kümülatif değerlendirme sonucu elde edilen her bir test ve her bir kontrol seviyesi için %bias ve CV değerleri kullanılarak hesaplanmış toplam hata değerleri; CLIA sigma: CLIA tarafından belirlenen izin verilen toplam hata kriterlerine göre her bir test ve her bir kontrol seviyesi için hesaplanmış 6 aylık kümülatif sigmametrik değerler; CLIA %TEa: CLIA tarafından belirlenen izin verilen toplam hata kriterleri (rakamsal ifade edilen değerler, Westgard Advisor yazılımı tarafından her iki seviye eş-grup laboratuvar ortalamasına göre yüzdelerle değerlendirilmiştir); Türkiye sigma: komite tarafından belirlenen izin verilen toplam hata kriterlerine göre her bir test ve her bir kontrol seviyesi için hesaplanmış 6 aylık kümülatif sigmametrik değerler; Türkiye %TEa: komite tarafından belirlenen izin verilen toplam hata kriterleri; Türkiye CV: komite tarafından belirlenen izin verilen toplam en yüksek varyasyon katsayısı değerleri.

Sigmametrik Yöntem ile Kıyaslama

CLIA kriterleri ile performans değerlendirilmesi sonucunda seviye 1'de albümin, kreatinin, sodyum ve kan üre nitrojeni (BUN) parametreleri ile seviye 2'de total kolesterol, total protein ve sodyum parametreleri olmak üzere toplam 7 parametrede sigma değerleri 3'ün altında, diğer bir deyişle kabul edilemez performansta saptanmıştır. Aynı şekilde sigma değerleri; her iki seviye için toplam 14 parametrede 3-6 arasında (kabul edilebilir performans) ve 9 parametrede 6'nın üzerinde (dünya standardında performans) bulunmuştur (10).

Türkiye TEa kriterleri uygulamasında; seviye 1'de kreatinin ve seviye 2'de total kolesterol parametrelerinin sigma değerlerinin 3'ün altında saptandığı; sigma değeri 3-6 arasında ve de 6'nın üzerinde saptanan parametre sayılarının 14'er olduğu görülmektedir. Bu kriterlere göre elde edilen 6 aylık kümülatif sigma değerlerinin sınıflandırılması, yorumu ve her bir sınıf içinde saptanan her bir TEa kriterine ait parametre sayısı Tablo 3'te yer almaktadır.

Toplam Hataların (TE) İzin Verilen Toplam Hatalar ile Kıyaslanması

Laboratuvarların her bir test için toplam hatalarının (TE), kriter olarak kabul edilen TEa değerlerinden düşük olması hedeflenmelidir (10, 11). Seviye 1'de kreatinin ve sodyum parametrelerinin hesaplanan TE değerleri, belirtilen CLIA TEa kriterlerinden yüksek saptanırken; Türkiye kriterleri baz alındığında, hedef TEa değerlerini aşan hiçbir parametreye rastlanmamaktadır. Türkiye TEa kriterlerine göre, sigma değerleri 3'ten

düşük saptanan seviye 1'de kreatinin ve seviye 2'de total kolesterol testlerine ait toplam hatalar da, Türkiye hedef TEa değerlerinden düşük saptanmıştır. CLIA kriterlerine göre kabul edilemez performans gösteren testler, Türkiye kriterlerine göre değerlendirildiğinde; performansları kabul edilebilir hale gelmektedir.

Varyasyon Katsayısı Değerlerinin (CV) Komite Tarafından Belirlenen İzin Verilen En Yüksek Varyasyon Katsayısı Değerleri (Türkiye CV) ile Kıyaslanması

Her iki seviye kontrol materyali için aylık olarak hesaplanan CV değerlerimizin hiçbirisi Türkiye için belirlenen izin verilen en yüksek varyasyon katsayısı (CV) değerlerini aşmamıştır.

TARTIŞMA

Hasta güvenliği açısından; farklı klinik laboratuvarlardan elde edilen aynı analite ait ölçüm sonuçları laboratuvar, yöntem ve zamana bakılmaksızın karşılaştırılabilir olmalıdır. Ülkemizde bu amaçla kurulan Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi, bazı testlerin analitik performanslarının izleminde kullanılacak izin verilen toplam hata (TEa) ve izin verilen en yüksek varyasyon katsayısı (CV) değerlerini belirlemiştir.

Analitik sürecin değerlendirmesinde CV'nin yanında TEa değerlerinin de kullanılması ülkemiz laboratuvarlarında çok yaygın olmayan bir uygulamayken, 13/10/2016 tarihli 95966346 numaralı genelgeyle bu değerlerin rutin analitik performans değerlendirmesinde kullanılmaya başlanması yeni bir dönemi başlatmıştır.

Tablo 3. CLIA ve Türkiye TEa kriterlerine göre elde edilen sigma değerlerinin sınıflandırılması, yorumu ve her bir sınıf içinde saptanan her bir TEa kriterine ait parametre sayısı (11)

Table 3. Classification of sigma values with their interpretation and the number of parameters detected in each class depending on the selected TEa criteria

Sigma Değeri	Yorumu	Saptanan parametre sayısı - CLIA	Saptanan parametre sayısı - Türkiye
<3	Kabul edilemez performans	7	2
3-6	Kabul edilebilir performans	14	14
≥6	Dünya standardında performans	9	14

Sigma değerleri 6 aylık kümülatif değerlendirme sonucu elde edilmiştir. "CLIA", CLIA TEa kriterlerine göre; "Türkiye", komitece belirlenmiş TEa kriterlerine göre hesaplanan sigma değerlerini göstermektedir.

Laboratuvarımızda biyokimya testlerinin rutin iç kalite kontrol değerlendirmesi, Beckman Coulter® marka kontrol materyalleri ile firmanın önerdiği ortalama ve standart sapma değerlerine göre yapılmaktayken; bu çalışmamızda kendi ortalama ve standart sapma değerlerimize göre kendi kontrol prosedürlerimizi geliştirmeyi ve de bu süreçte ulusal kriterlerimizin laboratuvarımıza uygunluğunu değerlendirmeyi hedefledik.

Bu hedef doğrultusunda edindiğimiz Unity Real Time® ve Westgard Advisor® programları bize; dış kalite değerlendirmelerinden elde edilen, hem sistematik hem de rastgele hatanın göstergesi olan ölçüm hatasından farklı olarak, bir seri tekrar edilen ölçümlerden elde edilen ortalama değer ile beklenen gerçek değer ya da gerçek kabul edilen değer arasındaki farkı gösteren ve sistematik hatanın ölçütü olan gerçek bias değerlerini elde etme avantajı sağladı. Yine programlarla beraber kullanılan Bio-Rad Lyphocheck® Assayed Chemistry üçüncü parti kontrol materyalleri; yüklenici firma kalibratör ve reaktiflerinden bağımsız değerlendirme olanağı sunarken, uzun raf ömrü ile aynı lot numaralı materyalden bir yıllık ihtiyacımızı karşılamamıza, içerdiği klinik karar düzeyine yakın analit konsantrasyonları ile de klinisyenlere tedaviye başlama kararı ve tedavi takibinde daha güvenilir laboratuvar sonuçları vermemize olanak sağladı.

İç kalite kontrol değerlendirmesinde, kendi ortalama ve standart sapma değerlerimize göre belirlenmiş kendi kontrol prosedürlerimizi kullanmamız, kontrol limitlerimizi daraltarak test performansındaki değişiklikleri daha iyi gözlemlene şansı tanıdı. Örneğin; firmanın önerdiği kontrol limitlerine ve klasik Westgard kurallarına göre kontrol içi durumda olan üre, kreatinin ve total kolesterol testlerindeki sistematik sapmayı, Unity Real Time ile gerçekleştirilen laboratuvarlar arası ilk değerlendirmede gözlemlenen yüksek bias değerleriyle ancak birinci ayın sonunda fark edebildik.

Aynı testlerin çalışmanın ilk ayına denk gelen dış kalite eş-grup değerlendirme sonuçlarında z-skorumları; üre için -1.36, total kolesterol için -2.02 ve kreatinin için -0,23 olarak göz-

lemlenmişti. Üre ve total kolesterol testlerinde dış kalite kontrol ile üçüncü parti kontrol değerlendirmelerinde aynı yönde hata tespit edilirken; yanlış metoda ait kalibrasyon değerlerinin tanımlandığını saptadığımız kreatinin testinin dış kalite değerlendirme sonucu eş-grup ortalamasına oldukça yakın saptanmıştı. Dış kalite değerlendirme programları, gerçekleştirilen tek bir ölçüm sonucunun laboratuvarlar arası kıyaslanmasına olanak sağlarken, hem sistematik hem de rastgele hatanın ölçütü olan ölçüm hatasını verir. Öte yandan üçüncü parti kontrol değerlendirmeleri, sistematik hatanın ölçütü olan bias değerlerini gösterir. Kreatinin testinde üçüncü parti kontrollerle saptadığımız sistematik hatanın, dış kalite değerlendirmesi için yapılan ölçümde ortaya çıkan olası bir rastgele hata ile gizlenmiş olabileceğini düşünmekteyiz.

Ülkemizde her laboratuvarın üçüncü parti kontrol programlarına üyeliği yoktur. Ancak analitik performans değerlendirmesinde sistematik hatanın yönü ve büyüklüğünün belirlenmesinde ve izin verilen toplam hata (TEa) ile kıyaslanmak üzere toplam hataların (TE) hesaplanmasında yüzde bias değerlerine ihtiyaç vardır. Üçüncü parti kontrol programlarına üyeliğin bulunmadığı durumlarda, dış kalite kontrol değerlendirmelerinden elde edilen ölçüm hatasının, bias yerine kullanımının uygun olacağı düşüncesindeyiz.

Koşullar ne olursa olsun, analitik performans değerlendirmesi yapılmalıdır. Pilar Fernandez-Calle ve ark. tarafından 2013 yılında gerçekleştirilen çalışmada, cihaz değişimi nedeniyle laboratuvara yeni gelen iki biyokimya analizörünün validasyon değerlendirilmesi yapılmıştır (12). Bu amaçla, çalışılan 30 analitin varyasyon katsayısı (CV), yüzde bias (%bias) ve toplam hata (TE) değerleri hesaplanmış ve biyolojik varyasyon (BV) kriteri olarak kabul edilmiştir. Çalışmada, bizim çalışmamızda olduğu gibi Bio-Rad marka kontrol materyalleri ile Unity Real Time yazılımı kullanılmıştır. Çalışmamızda olduğu gibi bias değerlendirmesinde gerçek değer, üçüncü parti kontrollerden elde edilen kümülatif eş-grup ortalaması olarak alınmıştır. Her bir test için BV kriterleri belirlen-

miş (minimum, desirable, optimum), bias ve impresiyon ayrı ayrı değerlendirilmiştir. CLSI kılavuzlarında da yer aldığı gibi, bu tip çalışmalarda kullanılacak kontrol materyalinin hasta örneklerine olabildiğince benzer yapıda olması ve klinik karar düzeyinde analit konsantrasyonu içermesi gerektiği bu çalışmada ayrıca vurgulanmıştır.

Analitik performans değerlendirmesinde sınırlı sayıda testin değerlendirildiği çalışmalar olduğu gibi (13-15), tek bir analit performansının değerlendirildiği çalışmalar da (16, 17) vardır. Çoğu çalışmada, firmaların önerdiği kalite hedefleri kullanılmıştır (18-20). Türkiye’de Ceylan Bal ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada; on adet biyokimya parametresinin ölçüm belirsizliğini, iç ve dış kalite kontrol verileri kullanılarak hesaplamış; elde edilen değerleri Fraser ve CLIA TEa kriterleriyle kıyaslayarak aynı marka ve model üç farklı cihazı karşılaştırmışlardır (21). Çalışmamız, Türkiye için belirlenen ulusal kriterlerimizin kullanıldığı bilinen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda analitik performansımızı 6 ay süreyle, CLIA TEa kriterleri baz alınarak aylık olarak hesaplanan, test performansına göre değişiklik gösteren kontrol sayısı ve kurallarıyla takip ettik. Sonrasında test performansımızı, CLIA kriterleri ve de ulusal kriterlerimizle değerlendirdik. Altı aylık kümülatif gözlem sonucunda CLIA yerine Türkiye kriterlerinin uygulanması ile sigma değeri 3’ün altında saptanan parametre sayısı 7’den 2’ye düşerken, 3-6 arası saptananların sayısı sabit kalmış ve 6’nın üzerinde saptananların sayısı ise 9’dan 14’e yükselmiştir. Ayrıca toplam hataları (TE), CLIA TEa kriterlerini aşan 2

parametre varken; ulusal kriterlere göre sigma değerleri 3’ün altında saptanan iki analit de dahil olmak üzere hiçbir parametrenin TE değeri Türkiye TEa kriterlerini ve de hiçbir parametreye ait CV değeri komite tarafından belirlenen izin verilen CV değerlerini aşmamıştır (Bkz. Tablo 2-3).

Yüksek yüzde bias ve/veya CV değerleri saptadığımız testlerde, gerek kendi gerçekleştirdiğimiz, gerekse firma aracılı gerçekleştirilen sistem kontrollerinde sistematik ya da rastgele hataya neden olabilecek bir hata kaynağı saptayamadık. Test performansına göre belirlenen ve CLIA TEa kriterleri baz alınarak hesaplanan kontrol prosedürlerinde, Türkiye kriterlerine göre hesaplanandan farklı olarak, kötü test performansı gösteren parametrelerin yanında test performansı iyi olmasına rağmen %bias ya da CV değerlerinde son bir ayda aniden artış meydana gelen parametrelerde de çoklu kural ve ölçüm sayıları önerildiğini fark ettik. Çoğunlukla daha dar aralıklara sahip CLIA kriterlerinin ve buna göre oluşturulan kontrol prosedürlerinin kullanımı bu süreçte bazı hataların erken tespitini ve müdahalesini sağladı. Öte yandan Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi tarafından belirlenen kriterlerin laboratuvarımız koşullarına daha uygun olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak, ülke laboratuvarlarında standardizasyon ve harmonizasyonun sağlanabilmesi için aynı kriterlerin bütün laboratuvarlar tarafından kullanımının önemli olduğu düşüncesindeyiz. Böylelikle ölçüm sonuçları laboratuvar, yöntem ve zamana bakılmaksızın karşılaştırılabilir hale gelecek ve de hasta güvenliği sağlanmış olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Klee GG, Westgard JO. Quality Management. In: Burtis CA, Bruns DE, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 7th ed. Missouri: Saunders an imprint of Elsevier Inc.; 2015. p.90-105.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı; 95966346 numaralı ve İzin Verilen Toplam Hata Sınırları konulu, 13/10/2016 tarihli genelge. <http://www.laboratuvar.saglik.gov.tr/Eklenti/2581_genelge-201618izin-verilen-toplam-hata-sinirlaripdf.pdf?0> (Erişim: Mart 17, 2018)
3. Clinical Laboratory Standard Institute. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline. CLSI document C24-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
4. Linnet K, Boyd JC. Selection and Analytical Evaluation of Methods – With Statistical Techniques. In: Burtis CA, Bruns DE, eds. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 7th ed. Missouri: Saunders an imprint of Elsevier Inc.; 2015. p.6-30.

5. Westgard JO, Barry PL, Carr J, Ehrmeyer SS, Gordon J, Kelley TW, Plaut D, Quam EF, Rundell C, Statland BE, Westgard S. Chapter 16 How do you select the right QC?. Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories. 3rd ed. Madison: Westgard Quality Corporation Inc.; 2010. p.229-248.
6. Westgard JO, Barry PL, Carr J, Ehrmeyer SS, Gordon J, Kelley TW, Plaut D, Quam EF, Rundell C, Statland BE, Westgard S. Chapter 13 What calculations do you have to perform?. Basic QC Practices Training in Statistical Quality Control for Medical Laboratories. 3rd ed. Madison: Westgard Quality Corporation Inc.; 2010. p.175-194.
7. Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Komitesi Ön Çalışma Sonuçları <http://www.turkbiyokimyaderneği.org.tr/dosyalar/belgeler/kongre/malatya_2014/MUHITTIN_A_SERDAR.pdf> (Erişim: Mart 17, 2018)
8. <https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2013/september/total-analytic-error> (Erişim: Mart 17, 2018)
9. Bio-Rad Blackboard Training Videos – Total Error <https://www.youtube.com/watch?v=8OHjqGKfiqY> (Erişim: Mart 17, 2018)
10. Klee GG, Westgard JO. Quality Management. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry And Molecular Diagnostics. 5th ed. Missouri: Saunders an imprint of Elsevier Inc.; 2012. p.163-200.
11. Bio-Rad Blackboard Training Videos – Total Allowable Error (TEa) <https://www.youtube.com/watch?v=Z-cj6b76sEs> (Erişim: Mart 17, 2018)
12. Fernandez-Calle P, Pelaz S, Oliver P, Alcaide MJ, Gomez-Rioja R, Buno A, Iturzaeta JM. The importance of having a flexible scope ISO 15189 accreditation and quality specifications based on biological variation--the case of validation of the biochemistry analyzer Dimension Vista. Biochem Med (Zagreb). 2013;23(1):83-95.
13. Delanghe JR, Cobbaert C, Galteau MM, Harmoinen A, Jansen R, Kruse R, et al. Trueness verification of actual creatinine assays in the European market demonstrates a disappointing variability that needs substantial improvement. An international study in the framework of the EC4 creatinine standardization working group. Clin Chem Lab Med 2008;46:1319-25.
14. Christenson RH, Cervelli DR, Sterner J, Bachmann LM, Rebuck H, Gray J, et al. Analytical performance and clinical concordance of the cancer biomarkers CA 15-3, CA 19-9, CA 125 II, Carcinoembryonic Antigen, and Alpha-Fetoprotein on the Dimension Vista® System. Clin Biochem 2011;44:1128-36.
15. La'ulu SL, Slev PR, Roberts WL. Performance characteristics of 5 automated thyroglobulin autoantibody and thyroid peroxidase autoantibody assays. Clin Chim Acta 2007;376:88-95.
16. Tate JR. Troponin revisited 2008: assay performance. Clin Chem Lab Med 2008;46:1489-500.
17. Jansen R, Schumann G, Baadenhuijsen H, Franck P, Franzini C, Kruse R, et al. Trueness verification and traceability assessment of results from commercial systems for measurement of six enzyme activities in serum: an international study in the EC4 framework of the Calibration 2000 project. Clin Chim Acta 2006;368:160-7.
18. Smolcic VS, Bilic-Zulle L, Fistic E. Validation of methods performance for routine biochemistry analytes at Cobas 6000 analyzer series module c501. Biochem Med 2011;21:182-90.
19. Miler M, Šimundić AM, Štefanović M, Ferenc-Ružić D, Kvaternik M, Topić E, et al. A model for results comparison on two different biochemistry analyzers in laboratory accredited according to the ISO 15189. Biochem Med 2009;19:287-93.
20. Van Gammeren AJ, van Gool N, de Groot MJM, Cobbaert CM. Analytical performance evaluation of the Cobas 6000 analyzer - special emphasis on trueness verification. Clin Chem Lab Med 2008;46:863-71.
21. Bal C, Serdar MA, Torun Güngör O, Çelik HT, Abuşoğlu S, Uğuz N, et al. Biyokimya parametrelerinin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması Türk Biyokimya Dergisi 2014;39(4):538-543.