

# Kan Etanol Sonuçlarında Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Measurement Uncertainty in Blood Ethanol Results

Giray Bozkaya  Öznur Asil  Kaan Kuzu 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye

Başvuru Tarihi / Received: 14 Kasım 2022

Kabul Tarihi / Accepted: 05 Mart 2023

### ÖZET

**Amaç:** Ölçüm belirsizliği, biyokimyasal bir ölçümde rastlantısal etkilerin sonucunda ölçülen değer hangi sınırlarda değişiklik gösterebileceğiyle ilgili bilgi verir. Elde edilen sonucun kalitesinin kantitatif bir göstergesi olup bu sonucun gerçek değeri hangi ölçüde temsil ettiği tahminine olanak sağlar. Çalışmamızın amacı; etanol testinin ölçüm belirsizliği hesaplanarak, test sonuçlarına etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız için laboratuvarımızda 730 düşük seviye ve 730 yüksek seviye iç kalite kontrol verileri ile dış kalite kontrol verileri kullanıldı. Etanol analizinin ölçüm belirsizlik değeri Eurachem/CITAC Guide CG 4'e göre hesaplandı.

**Bulgular:** Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (uRW) değeri %1.31, dış kalite kontrol belirsizlik bileşeni (u(bias)) değeri %2.64 ve etanolün ölçüm belirsizlik değeri %95 güven aralığında  $\pm$ %5.8 olarak hesaplandı. Bu sonuca göre 7 (%0.32) etanol sonucu eşik değere yakındı. Elde edilen etanol ölçüm belirsizlik değerine göre 5 (%0.23) sonucun düşük, 2 (%0.09) sonucun yüksek ölçüldüğü düşünülebilir.

**Sonuç:** Toplam 2151 etanol sonucunun %99.4'ünün ölçüm belirsizliğinden etkilenmediği belirlendi. Laboratuvarımızda etanol testi için, çoğu çalışmanın aksine düşük bir ölçüm belirsizliği bulunmasına rağmen daha sıkı analitik performans şartları ile ölçüm belirsizliğinin daha da düşürülerek yasal sınırlara yakın değerlerin etkilenmemesi hedeflenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Etanol; Belirsizlik; Sağlık hizmeti kalitesi; Kalite kontrolü

Giray BOZKAYA : <https://orcid.org/0000-0002-5756-5796>  
Öznur ASİL : <https://orcid.org/0000-0001-9450-0046>  
Kaan KUZU : <https://orcid.org/0000-0003-0888-9177>

**Yazışma adresi:** Giray Bozkaya  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir  
Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Tıbbi Biyokimya, İzmir, Türkiye  
e-posta: giraybozkaya@yahoo.com

Etik Onay: Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (2022/19)

## ABSTRACT

**Aim:** Measurement uncertainty provides information about the limits at which the measured value may vary as a result of random effects in a biochemical measurement. It is a quantitative indicator of the quality of the result obtained and allows us to estimate the extent to which this result represents the actual value. The aim of our study; was to investigate the effect of the ethanol test on the test results by calculating the measurement uncertainty.

**Materials and Methods:** 730 low-level and 730 high-level internal quality control data and external quality control data were used in our laboratory for our study. The measurement uncertainty value of the ethanol analysis was calculated according to the Eurachem/CITAC Guide CG 4.

**Results:** The in-laboratory reproducibility (uRW) value was calculated as 1.31%, the external quality control uncertainty component (u(bias)) value as 2.64%, and the measurement uncertainty value of ethanol as  $\pm 5.8\%$  at a 95% confidence interval. According to this result, 7 (0.32%) ethanol results were close to the threshold value. According to the obtained ethanol measurement uncertainty value, it can be considered that 5 (0.23%) results are low and 2 (0.09%) results are high.

**Conclusion:** It was determined that 99.4% of the total 2151 ethanol results were not affected by measurement uncertainty. For ethanol testing in our laboratory, although there is a low measurement uncertainty unlike most studies, it is aimed to further reduce the measurement uncertainty with stricter analytical performance conditions so that values close to legal limits are not affected.

**Keywords:** Ethanol; Uncertainty; Quality of Health Care; Quality Control

## GİRİŞ

Ölçüm belirsizliği, biyokimyasal ölçümlerde farklı etkilerle ölçülen değerlerin hangi aralıklarda seyredebileceğini gösteren istatistiksel bir parametredir. Elde edilen laboratuvar test sonucunun kalitesinin rakamsal bir göstergesi olup; bu sonucun gerçek sonuca ne kadar yakın olduğu tahminine olanak sağlar. Kısaca ölçüm belirsizliği; ölçülen testin bulunabileceği aralığı tanımlamaktadır. Laboratuvar test sonuçlarının güvenilirliği konusunda önemli bir parametre olarak değerlendirilebilir (1).

Tıbbi laboratuvarlarda ölçüm belirsizliğine yol açabilecek birçok neden bulunmaktadır. Bunlar arasında preanalitik koşullardan olan örneğin alım şekli ve örnek matriksi en önemli paya sahiptir. Ayrıca ölçüm koşulları, prosedür ve metottaki hatalar da ölçüm belirsizliğine yol açabilecek nedenler arasında sayılabilir (2). Uluslararası Standardizasyon Örgütü'nün (ISO) yayınladığı kılavuzlara göre tıbbi laboratuvarlar, test sonuçlarını onaylarken ölçüm belirsizliğini de dikkate almalıdır. ISO 15189 ve ISO/IEC 17025, tıbbi laboratuvarların test sonucu raporlarında ölçüm belirsizliğinin sayısal değerinin de bulunmasını önerir (3,4). ISO 20914 tıbbi laboratuvar-

larda ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasına dair bir standarttır (5). Ülkemizde şimdilik ölçüm belirsizliğinin laboratuvar sonuçlarıyla beraber bildirilme zorunluluğu bulunmamasına rağmen akredite laboratuvarların, kalite standartları gereği ölçüm belirsizliğini hesaplamaları gerekmektedir. Bu hesaplamaların nasıl yapılabileceğine dair bir standart ve birçok kılavuz yayınlanmıştır (6,7). Bu kılavuzlardan Nordest Kılavuzu, ölçüm belirsizliğinin hesaplanması için daha pratik olan kolay anlaşılabilir bir yöntem önermektedir (7).

Çalışmamızda, laboratuvarımızda etanol testi için ölçüm belirsizliğini hesaplayarak Karayolları Trafik Kanunu ve Karayolları Trafik Yönetmeliği tarafından belirlenen 50 mg/dL (0.50 promil) sınır değere yakın olan sonuçların ölçüm belirsizliğinden nasıl etkilendiklerini belirlemeyi amaçladık (8).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda 1 Ekim 2021 ile 30 Eylül 2022 tarihleri arasında günde 2 defa olmak üzere 730 düşük seviye (mean: 50.2 mg/dl  $\pm 3.3$ ) ve 730 yüksek

seviye (mean: 146 mg/dl  $\pm$ 10) iç kalite kontrol verileri ile aynı tarih aralığında üyesi olduğumuz Randox International Quality Assesment Scheme (RIQAS, Randox®, County Crumlin, İngiltere) kalite kontrol programından elde ettiğimiz bir yıllık dış kalite kontrol verileri kullanıldı.

Etanol testi için kan örnekleri, sodyum florid ve Etilendiamin tetraasetik asit-disodyum içeren vakumlu tüplere (Vacusera®, İzmir, Türkiye) alındı. Daha sonra alınan kanlar 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra Cobas 6000 Modüler Analizör Sistemi'nde (Cobas®, Mannheim, Almanya) Ethanol Gen. 2 kiti kullanılarak alkol dehidrojenaz enzimatik yöntemiyle çalışıldı.

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile retrospektif olarak yapıldı.

Veriler Microsoft Excel®'e aktarıldı. Etanol analizinin ölçüm belirsizlik değeri Eurachem/CITAC Guide CG 4'e (6) göre Nordtest Kılavuzu (7) baz alınarak hesaplandı.

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (Rw) hesabı için kontrol materyallerinin 10 aylık varyasyon katsayısı (%CV) kullanıldı. %CV=(ölçümlerin standart sapması/ölçümlerin ortalaması) x100 formülü ile hesaplandı.

$$Rw=\sqrt{[(normal\ kontrol\ materyali\ \%CV)^2 + (patolojik\ kontrol\ materyali\ \%CV)^2]}/2$$

Dış kalite kontrol sonuçlarından elde edilen belirsizliğin u(bias) bileşeninin hesabında RMS bias ve u(Cref) değerleri kullanılır. Bias, ölçülen değerlerin gerçek değere olan uzaklığını ifade etmektedir. Yani ikisi arasındaki farktır.

RIQAS programından elde ettiğimiz 10 aylık verilerden RMS bias hesaplandı. Bu hesap için grup içi ve gruplar arası bias değerlerinin hesaplaması yapıldı.

$$RMS\ bias=\sqrt{[(grup\ içi\ bias)^2 + (gruplar\ arası\ bias)^2]}/2$$

$$Grup\ için\ bias^2=\sum grup\ için\ bias^2/n$$

$$Gruplar\ arası\ bias^2=\sum gruplar\ arası\ bias^2/n$$

$$n=dış\ kalite\ kontrol\ sonuçlarının\ sayısı$$

u(Cref), referans materyalden veya dış kalite kontrol sonuçlarından elde edilen gerçek veya beklenen değerler kullanılarak hesaplanan belirsizlik komponenti olarak tanımlanmaktadır. u(Cref) bileşeninin hesaplaması yapılırken %CV'nin yerine rölatif standart sapma (%SR) değeri de kullanılabilir.

%SR=(ölçümün standart sapması/ölçüm ortalaması) x100 formülü ile hesaplandı için %SR=%CV kabul edilebilir.

u(Cref), dış kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan 10 aylık ortalama %CV değerlerinin aynı metot ve cihazı kullanan laboratuvarın sayısının kareköküne bölünmesiyle elde edildi.

$$u(Cref)=\%CV/\sqrt{n}$$

n=aynı metot ve cihazı kullanan laboratuvarın sayısı

Aşağıdaki formüller kullanılarak ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında kullanılan tüm bileşenler, standart belirsizlik değerine dönüştürüldü.

$$uRw=Rw/2$$

$$u(bias)=\sqrt{RMS\ bias^2 + u(Cref)^2}$$

Standart belirsizlik değeri kullanılarak kombine standart belirsizlik değeri oluşturuldu.

$$u_c=\sqrt{(uRw)^2 + (u(bias))^2}$$

Daha sonra kombine standart belirsizlik değeri k faktörü ile çarpıldı ve genişletilmiş belirsizlik değeri (U) bulundu. Yüzde 95

güven aralığında 1.96'ya denk gelen k değeri ise yaklaşık 2 olarak alındı.

$$U=2.uc$$

Hesaplanan etanol ölçüm belirsizliği değeri doğrultusunda laboratuvarımızda bir yıllık süre boyunca elde edilen 2151 adet etanol sonucu geriye dönük olarak incelendi.

## BULGULAR

Laboratuvarımızda, etanol testi için ölçüm belirsizliği değeri hesaplandı. İç kalite kontrol belirsizlik değeri (uRw) %1.31 (Tablo I), dış kalite kontrol verilerine göre RMS bias

2.62, u(Cref) 0.35, belirsizlik değeri u(bias) %2.64 (Tablo 2), genişletilmiş belirsizlik değeri (U) ise %5.8 olarak hesaplandı (Tablo III). Genişletilmiş ölçüm belirsizlik değerine göre etanol yasal sınır değeri (50 mg/dL) için maksimum hata oranı  $\pm 2.9$  (47.1 – 52.9) mg/dL olarak hesaplandı. Bu sonuca göre 7 (%0.32) etanol sonucunun belirsizlik değerinden etkilendiği görüldü. Elde edilen etanol ölçüm belirsizlik değerine göre 5 (%0.23) sonucun düşük, 2 (%0.09) sonucun yüksek ölçüldüğü düşünülebilir. Diğer sonuçların (% 99.4) ölçüm belirsizliği değerinden etkilenmedikleri tespit edildi.

**Tablo 1.** Etanol İç Kalite Kontrol Verileri Kullanılarak Hesaplanan %CV ve uRw Değerleri  
**Table 1.** %CV and uRw Values Calculated Using Ethanol Internal Quality Control Data

	Ortalama $\pm$ Standart Sapma		%CV*	uRw**
Etanol (mg/dL)	Düzye 1	(50.2 $\pm$ 3.3)	2.62	1.31
	Düzye 2	(146 $\pm$ 10)	2.61	

\*Varyasyon Katsayısı

\*\*Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik

\*\*uRW=Rw/2

**Tablo 2.** Etanol Dış Kalite Kontrol, Grup İçi ve Gruplar arası Bias Verileri Kullanılarak Hesaplanan RMS Bias, CV, n ve u(cref) Değerleri

**Table 2.** RMS Bias, CV, n and u(cref) Values Calculated Using Ethanol External Quality Control, Intra-Group and Inter-Group Bias Data

	Grup içi Bias <sup>2</sup>	Gruplar arası Bias <sup>2</sup>	RMS bias <sup>2</sup>	n	%CV	u(cref) <sup>2</sup>	u(bias)
Etanol	7.1	6.59	6.86	80	2.99	0.12	2.64

$$RMS\ bias = \sqrt{[grup\ içi\ bias]^2 + (gruplar\ aras\ bias)^2} / 2$$

$$(Grup\ için\ bias)^2 = (\sum grup\ içi\ bias)^2 / n$$

$$(Gruplar\ aras\ bias)^2 = (\sum gruplar\ aras\ bias)^2 / n$$

n=Aynı metot ve aynı cihazı kullanan ortalama laboratuvar sayısı

u(cref): %CV/ $\sqrt{n}$  Dış kalite kontrol sonuçlarındaki beklenen değerden elde edilen belirsizlik bileşeni

%CV: Varyasyon Katsayısı

$$u(bias) = \sqrt{(RMS\ bias)^2 + (u(Cref))^2}$$

**Tablo 3.** Belirsizlik Değeri Hesaplanması

**Table 3.** Calculating Uncertainty Value

Etanol	% Toplam Belirsizlik Değeri (uc)	$\sqrt{[(1.31)^2 + (2.64)^2] / 2}$	2.9
	Genişletilmiş Belirsizlik Değeri (U)	2.9 * 2 (kapsam faktörü)	5.8

$$uc = \sqrt{[(uRw)^2 + (u(bias))^2] / 2}$$

U=uc x k (kapsam faktörü)

## TARTIŞMA

Ölçüm belirsizliği, ölçülen değere atfedilen ve bu değer bulunabileceği aralığı gösteren ölçüm sonucuyla ilişkili istatistiksel bir parametredir (9). Uluslararası standartlara göre klinik laboratuvarların test sonuçlarındaki bu belirsizliği tahmin edecek prosedürleri elinde bulundurması gerekmektedir (3).

Çalışmamızda, etanolün ölçüm belirsizliği hesaplandı ve geriye dönük hasta sonuçlarına etkisi araştırıldı. Ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında Eurachem/CITAC (6) tarafından önerilen Nordest kılavuzu (7) kullanıldı. Bu kılavuza göre iç ve dış kalite kontrol belirsizlik bileşenleri hesaplanarak analitik yöntemin toplam belirsizliği bulundu. Çalışmamızda etanolün ölçüm belirsizliği değeri %95 güven aralığında  $\pm$  %5.6 olarak bulundu. Bu sonuç, Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), Federal Register ve Westgard'ın total izin verilebilir hata değerlerinin ( $\pm$ %25) oldukça altında kaldığı gözlemlendi (10). İnce ve ark.'nın yaptığı çalışmada enzimatik metodla ölçülen etanol testinin belirsizlik değeri  $\pm$ %8.5 olarak bulundu. Bu da yasal sınır olan 50 mg/dL'de 45.7 ile 54.3 mg/dL arasında bir değere karşılık gelmekteydi. Ancak çalışmalarında yasal sınıra yakın çıkan etanol sonuçlarından kaç sonucun ölçüm belirsizliği değerinden etkilendiğine değinmemişlerdi (11). Catak ve ark.'nın 566 kişi ile yaptıkları çalışmada etanol testinin belirsizlik değeri  $\pm$ %14.2 olarak hesaplandı. Bu belirsizlik değerine göre 10

etanol sonucunun etkilendiği görüldü (12). Benzer şekilde Üstündağ ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise etanol testinin belirsizlik değeri  $\pm$ %19.74 olarak bulundu. Toplam 1034 etanol sonucundan 8 sonucun ölçüm belirsizliğinden etkilendiği bulundu (13). Hwang ve ark. yaptığı çalışmada ise gaz kromatografisi metodu ile ölçülen etanol analizinin genişletilmiş ölçüm belirsizliği değeri  $\pm$ %4.8 olarak tespit edildi (14). Yukarıdaki diğer çalışmalar baz alındığında, etanol için hesapladığımız ölçüm belirsizliği, enzimatik metod kullanılmasına rağmen gaz kromatografisi metoduyla ölçülen etanol testlerinin ölçüm belirsizliğine daha yakındır. Bu da laboratuvarımızda etanol testi için ne kadar hassas ölçüm yapıldığını göstermektedir.

Sonuç olarak, etanol ölçüm belirsizliği %5.8 olarak hesaplandı. Laboratuvarımızda kullandığımız 50 mg/dL olan eşik değer, bu belirsizliğe göre yeniden hesaplandığında,  $\pm$ 2.9 (47.1 - 52.9) mg/dL aralığında olan hasta sonuçları yeniden değerlendirildi. Toplam 2151 etanol sonucundan 7 sonucun (%0.32) belirsizlik değerinden etkilendiği ve bu oranın oldukça düşük olduğu görüldü. Diğer sonuçların (% 99.4) ölçüm belirsizliği değerinden etkilenmediği sonucuna varıldı. Laboratuvarımızda etanol testi için, çoğu çalışmanın aksine düşük bir ölçüm belirsizliği bulunmasına rağmen daha sıkı analitik performans şartları ile ölçüm belirsizliğinin daha da minimum seviyelere indirilerek yasal sınırlara yakın değerlerin etkilenmemesi hedeflenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Meyer VR. "Measurement uncertainty." Journal of Chromatography A 2007;1158(1-2):15-24.
2. Aşçıoğlu F. Trafik güvenliğini tehlikeye sokma suçu açısından alkol. Adli Tıp Dergisi. 2009;C 23:3.
3. ISO 15189, Medical laboratories-requirements for quality and competence. International Organization for Standardization 2012.
4. ISO/IEC 17025, General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. International Organization for Standardization/International Electrotechnical Committee 2017.
5. ISO/TS 20914. Medical laboratories-Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty. International Organization for Standardization/Technical Specification 2019.
6. A. EURACHEM/CITAC Guide CG 4. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurements, 2nd Edition. (QUAM:2000.P1).
7. Magnusson B, Hovind H, Krysell M. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories: NordTest Report TR 537. NORDTEST, Finland, 2004.

8. Karayolları Trafik Kanunu ve Karayolları Trafik Yönetmeliği, İkinci Bölüm, Uyuşturucu ve Keyif Verici Maddeler İle Alkollü İçeriklerin Etkisiyle Araç Sürme Yasağı: Madde 97-RG:19/2/2014-28918; 2014.
9. Tietz NW. A model for a comprehensive measurement system in clinical chemistry. *Clinical Biochemistry* 1979;25(6):833-839.
10. CMS, HSS. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) Proficiency Testing Regulations Related to Analytes and Acceptable Performance. *Federal Register* 2019; 84:1536-1567.
11. Ince FD, Arslan B, Kaplan YC, Elidag H. The Evaluation of Uncertainty for the Measurement of Blood Ethanol. *Journal of Clinical and Analytical Medicine* 2016;7(5):648-651.
12. Catak Z, Koçdemir E. Serum Etanol Düzeyi Ölçümünde Belirsizliğin Değerlendirilmesi *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2017;15(2):75-79.
13. Ustundag Y, Huysal K. Measurement uncertainty of blood ethanol concentration in drink-driving cases in an emergency laboratory. *Biochemica Medica* 2017;27(3):556-561.
14. Hwang R-J, Beltran J, Rogers C, Barlow J, Razatos G. Measurement of uncertainty for blood alcohol concentration by headspace gas chromatography. *Canadian society of forensic science journal* 2017;50(3):114-124.