

Glukometre Performans Değerlendirmesi

Evaluation of Glucometer Performance

Hale Aral

Pınar Tonbaklar

Alper Tunga Özdemir

Güvenç Güvenen

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

ÖZET

Glukometrelerin teknik ve analitik performansı konusunda cihazın kalitesini belirleyebilmek için henüz standart bir uygulama bulunmamaktadır. NCCLS EP9-A2 (National Committee for Clinical Laboratory Standards EP9-A2) ve ISO 15197 (International Organization for Standardization 15197) dökümanlarından yararlanarak protokolümüzü oluşturduk. Teknik (hedeften sapma, tekrarlanabilirlik, uyum, korelasyon, lineer regresyon, sigma-metrik) ve klinik (error grid analizi) olarak değerlendirme yapıldı. Deneyimli laboratuvar teknisyeniyle çalışma sağlandı. Hematokrit değerleri %30-45 olan hastalar çalışmaya alındı. Laboratuvarında kullandığımız glukoz oksidaz-peroksidaz yöntemiyle çalıştığımız Olympus AU 5223 otoanalizöründe venöz plazma kullanıldı. Kontrol materyallerinde verilen değer ile aradaki fark, hedeften sapma, sırasıyla, (hedef₁: 40 mg/dl) -2.5 mg/dl, (hedef₂: 120 mg/dl) -4.5 mg/dl, (hedef₃: 350 mg/dl) +19.5 mg/dl olarak hesaplandı. Aynı kontrol materyallerinde tekrarlanabilirlik, sırasıyla, **CV₁: %4.6**, CV₂: %5.2, CV₃: %4 (<%10) bulundu. Üç farklı hastadan alınan tam kan örneklerinde (ortalama değerler: 77.1; 92.9; 156.3 mg/dl) tekrarlanabilirlik sonuçları sırasıyla CV₁:%2.9; CV₂:%3.7; CV₃: 3.4 bulundu (<%10). Uyumda (n=36), kapiller ölçümlerin %97'si ISO standart kalite kriterini karşılıyordu (<±%20 fark), korelasyon (r=0.969) bulundu. 120 mg/dl tıbbi karar düzeyi için sigma = 4.63 olarak hesaplandı, kabul edilir bulundu (sigma>3). Error grid analizinde, veriler A, B zonunda yereldi. Cihaz yazılı kalite spesifikasyonlarını karşılıyordu.

Anahtar Sözcükler: Glukometre, QC, EGA

ABSTRACT

There is no a standart procedure to assess instrument quality on technical and analytical performance of glucometers yet. We made up our protocole considering NCCLS EP9-A2 (National Committee for Clinical Laboratory Standards EP9-A2) and ISO 15197 (International Organization for Standardization 15197). Technically (deviation from the given value, precision, agreement, correlation, lineer regression, sigma-metrics)and clinically (error grid analysis) evaluations were done. The study was achieved by an expert medical laboratory technician. Patients having hematocrit levels within 30-45% were included. Venous plasma was used in our laboratory method, glucose oxidase-peroxidase by means of Olympus AU 5223. Deviation from the given value in control materials was found as follows, (value₁: 40 mg/dl) -2.5 mg/dl, (value₂: 120 mg/dl) -4.5 mg/dl, (value₃: 350 mg/dl) +19.5 mg/dl. With the same control materials precision was calculated as, respectively, **CV₁:4.6%**, CV₂: 5.2%, CV₃: 4% (<10%). In whole blood samples taken from three different patients (mean values: 77.1; 92.9; 156.3 mg/dl) imprecision was calculated as CV₁: 2.9%; CV₂: 3.7%; CV₃: 3.4 (<10%). In agreement, 97% of capillary measurements (n=36) reached the ISO standart quality goal (<±20%), correlation (r=0.969)

Bu çalışma daha önce IV. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

was calculated. Using the 120 mg/dl as critical medical decision level, it was calculated as $\sigma = 4.63$ ($\sigma > 3$), it was considered acceptable. In error grid analysis data were in zone A, B. The instrument met the required quality specifications.

Key Words: Glucometer, QC, EGA

GİRİŞ

Teknolojinin gelişmesiyle, üretici firmalar glukoz ölçüm cihazlarının analitik performansını geliştirme olanağı bulmaktadırlar. Bu cihazlar uygun kullanıldığında, kullanıcının kan glukoz düzeyini takip ederek onu kontrol altına almak üzere harekete geçmesine olanak sağlar. Hastane alımlarına esas teşkil etmek üzere glukometre seçiminde teknik ve klinik değerlendirmeye yönelik standart bir uygulama henüz oluşturulamamıştır. Hasta-başı cihazları ile glukoz ölçümünün güvenilirliğinin belirlenmesinde, Klinik Biyokimya Uzmanlığı önemli rol oynar. Klinisyenlerle işbirliği içerisinde çalışma planlandığı taktirde, deneyimli teknisyenlerle birlikte kısa sürede gerçekleştirilip, doğru karara varılabilir. Clarke ve ark. (1)'nin ileri sürdüğü "error grid analysis" (EGA) çalışmasında, (parametrik istatistiksel yöntemlerin kullanılmasıyla) klinik doğruluk araştırılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemizde ameliyathane, yoğun bakım üniteleri, acil gözlem odası, yataklı servisler ve diyabet polikliniği'nde kullanılmak üzere satın alınacak glukoz stripi, dolayısıyla glukometre cihazının, kabulünde/reddedilmesinde, Klinik Biyokimya Uzmanı kompetan üye olarak görüşümüze başvurulması üzerine bu çalışma yapıldı. Daha önceden hazırlamış olduğumuz Teknik Şartname'deki analitik özellikleri (ölçüm yöntemi, ölçüm aralığı, gerekli kan miktarı, ölçüm süresi gibi özellikler) içeren maddelere uygunluğu tespit edilen ürün denemeye alındı. Üretici firmadan teknik bilgiye sahip bir elemanın da hazır bulunduğu ortamda ve gerekli önerileri doğrultusunda, deneyimli laboratuvar teknisyeni ile çalışma yapıldı.

Denenen glukometredeki elektrokimyasal yöntemle elektronlar küçük elektriksel alan

oluşturmaktadır. Elektrod üzerindeki immobilize glukoz oksidaz, glukozu glukono-laktone çevirir. Bu arada elektron transfer mediyatör, $\text{Fe}(\text{CN})_6^{3+}$, $\text{Fe}(\text{CN})_6^{2+}$ 'ye indirgenir. $\text{Fe}(\text{CN})_6^{2+}$ ise oksidasyon potansiyeli altında okside olur. Denemekte olduğumuz sistemde strip üzerindeki altın elektrod tarafından bu akım algılanır. $\text{Fe}(\text{CN})_6^{2+}/\text{Fe}(\text{CN})_6^{3+}$ konsantrasyonu, anodik akım ile, dolayısıyla glukoz konsantrasyonu ile, doğrusal olarak orantılıdır. Sistemin analitik aralığı 20-600 mg/dl olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda NCCLS EP9-A2 (2) ve ISO 15197 (3) uluslararası standartlardan yararlanarak oluşturduğumuz protokole göre örnek dağılımı Tablo 1'de gösterilmektedir. Örnekler $23 \pm 5^\circ\text{C}$ sıcaklığına getirilerek, ortam ısısında maksimum $\pm 2^\circ\text{C}$ fark korundu. Birinci aşamada analitik performans karakteristikleri yönünden incelemede kontrol materyalinde hedeften sapma ve tekrarlanabilirlik çalışmaları yapıldı. Hedeften sapma ve tekrarlanabilirlik için kabul kriterleri ISO 15197, 7.4 nolu maddede yer alan sistem doğruluk kriterlerinden alındı. Kontrol materyalleri olarak (düşük düzey) 30-50 mg/dl, (orta düzey) 96-144 mg/dl, (yüksek düzey) 280-420 mg/dl glukoz konsantrasyon aralığına sahip olanlar seçildi (3). Temiz bir yüzey üzerine (örn, parafilm) otomatik pipetör ile her seferinde yeniden pipetlenerek tekrarlanabilirlik çalışması yapıldı (n=20). Değişik üç düzeyde

Tablo 1. ISO'nun uyum çalışması için önerdiği glukoz konsantrasyon aralıkları.

Glukoz konsantrasyon aralığı (mg/dl)	Olgu (n)	Olgu (%)
<50	4	10
50-110	16	40
111-150	12	30
151-250	4	10
>250	4	10

EDTA'lı venöz tam kan örnekleri, alt-üst edilme suretiyle, beş kez karıştırıldıktan sonra, enjektör yardımıyla ardışık olarak alınarak parafilm üzerine konuldu (n=20). Bu şekilde vakumlu tüplere alınan kan örneklerinin havayla teması önleildi.

İkinci aşamada ise yöntem karşılaştırma çalışması yapıldı. SSK İstanbul Eğitim Hastanesi İç Hastalıklar Kliniği'nde diyabet tanısı ile izlenmekte olan, periferik dolaşım bozukluğuna dair klinik bir bulgusu, kanama diyabeti ve koagülasyon bozukluğu olmayan 36 hastada kapiller glukoz ölçümü denenmekte olan ilgili strip kullanılarak yapıldı. Bilindiği gibi açlıkta kapiller kan glukoz düzeyi venöz kana göre fazla değişiklik göstermemektedir. Hastalardan aç karnına örnekler alındı. K3-EDTA'lı vakumlu tüplere (Becton Dickenson) alınan venöz tam kan örneklerinde hematokrit değerleri kan sayımı cihazı ile önceden belirlenmişti. Hematokritin etkisini elimine edebilmek için hematokrit değerleri %30-45 olanlar çalışmaya alındı. Rutin laboratuvarımızda kullandığımız otoanalizörler tam kanda glukoz ölçümüne olanak sağlayamadığından analizörde venöz plazma, glukometrede kapiller örnek ve venöz tam kan örneği çalışıldı. Çalışılacak glukoz düzeylerinin seçiminde hedeflenen analitik sınırlar içinde homojen dağılım sağlandı (Tablo 1). **Çalışmamız sırasında kliniklerde hipoglisemik hasta bulunmadığından ilgili glukometre için düşük glukoz düzeylerinde (<50 mg/dl) kapiller örneklerle çalışılmadı. Yaklaşık 60 mg/dl glukoz konsantrasyonunda bulunan örneklerin benmaride 37°C'de bekletilmek suretiyle kısa sürede glukoz düzeyinin düşürülmesi (glukoliz) planlandı**

Otoanalizör değerlerinin ortalaması, bağımsız değişken olarak verildi. Glukometre ile alınan sonuçlar ile otoanalizör sonuçları arasındaki fark bağımlı değişken olarak bildirildi. Örneklerdeki glukozun instabilitesini en aza indirecek şekilde, 15 dakika içerisinde santrifüj edildi (10 dakika, 1000 g). Glukometrede kullanılan elektrokimyasal yöntem ısı, PH değişimlerine çok hassastır; örnekler

bekletilmeden çalışıldı, havayla temas etmesi, ışığa maruz kalması önleildi. İnterferans kaynağı olabilecek hemoliz, sarılık, lipemi görülen örnekler çalışmaya alınmadı. Referans değerleri belirlemede Olympus AU 5223 model otoanalizöründe glukoz oksidaz-peroksidaz (end-point) yöntemi (DDS, analitik aralığı: 1-500 mg/dl) kullanıldı. İnternal (iki düzeyli) ve eksternal kalite kontrol materyalleriyle izlemekte olduğumuz otoanalizörde tekrarlanabilirlik verileri, düşük glukoz konsantrasyonunda (ortalama: 85.1 mg/dl) CV: %0.71, yüksekte ise (ortalama: 247.9 mg/dl) CV: %0.72 idi. Otoanalizör venöz plazma glukoz düzeyleri ile glukometre ölçümleri arasında uyum araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme: Tüm örnekler çift çalışılarak aritmetik ortalamaları hesaplandı. Yöntem karşılaştırma çalışmalarında uyum araştırıldı; kabul edilebilir sonuçların toplam sayısını belirlemek üzere <75 mg/dl glukoz konsantrasyonlarında elde edilen kabul edilebilir (<±15 mg/dl) sonuçları olan hasta sayısı, >75 mg/dl glukoz konsantrasyonlarındaki kabul edilebilir (<±%20) sonuçları olan hasta sayısı ile toplandı, yüzde belirlendi. Korelasyon ve linner regresyon analizi yapıldı.

Sigma-metrik, "Sigma=(TEa-bias)/CV" olarak hesaplandı (4). Kalite gereksinimi (QR, Quality Requirement) ±%20 olarak alındı (3).

Error grid analizi uygulandı. A, B zonlarına giren örnekler belirlenerek, "klinik güvenli" olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hedeften Sapma

Düşük düzey kontrol materyalinde bulunan ortalama değer 37.5 mg/dl olup bildirilen hedef değerden (40 mg/dl) sapma -2.5 mg/dl; orta düzey kontrol materyalinde bulunan ortalama değer 115.5 mg/dl olup bildirilen hedef değerden (120 mg/dl) sapma -4.5 mg/dl ve yüksek düzey kontrol materyalinde bulunan ortalama değer 369.5 mg/dl olup hedef değerden (350 mg/dl) sapma +19.5 mg/dl olarak bulundu.

Tekrarlanabilirlik

Aynı kontrol materyallerinde tekrarlanabilirlik, sırasıyla, CV_1 : %4.6 , CV_2 : %5.2, CV_3 : %4.0 (<%10) bulundu. Üç farklı düzeydeki hasta örneklerindeki (77.1; 92.9; 156.3 mg/dl) tekrarlanabilirlik sonuçları ise sırasıyla CV_1 : %2.9; CV_2 : %3.7; CV_3 : %3.4 bulundu (<%10).

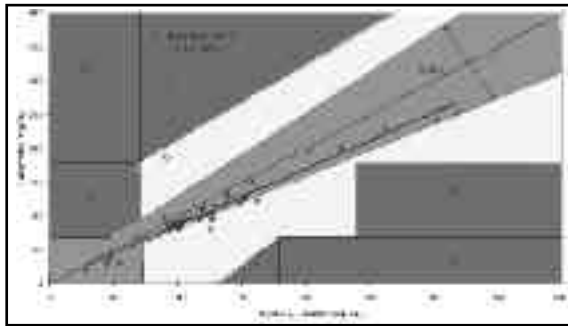
Otoanalizör Sonuçları İle Uyum

Venöz plazma ile karşılaştırıldığında glukometreyle venöz tam kan çalışmasında <75 mg/dl glukoz konsantrasyonlarındaki 4 örnekten 3'ü, ± 15 mg/dl içinde ve >75 mg/dl glukoz konsantrasyonlarındaki 36 örnekten 25'i referans değerlerinin ± 20 fark aralığındaydı (Tablo 2). 40 hastanın 28'i (%70) minimum kabul edilebilirlik kriterlerini karşılıyordu. İki yöntem arasındaki korelasyon ($r=0.982$) ve regresyon ($y=0.831x+3.975$) iyi düzeydeydi (Şekil 1). Venöz plazma otoanalizör sonuçları ile glukometreyle kapiller kan sonuçları karşılaştırıldığında 36 örnekten 35'i referans değerleri ile uyumlu idi ($< \pm 20$

Tablo 2. Farklı konsantrasyonlarda kapiller ve venöz örneklerin uygunluk dağılımı.

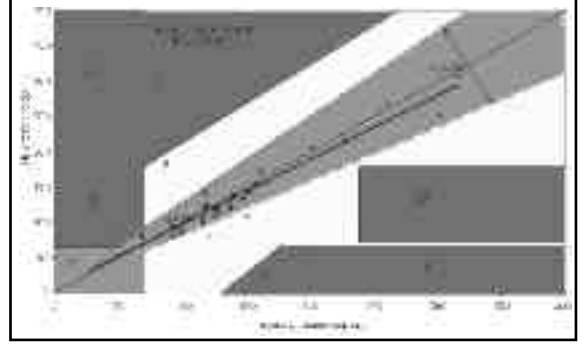
Konsantrasyon (mg/dl)	Hasta sayısı (n)	Kapiller (n) (> ± 20)	Venöz (n) (> ± 20)
<50	4	*	# 1
51-110	16	1	5
111-150	12	0	3
151-250	4	0	1
>250	4	0	2

* Kapiller örnek çalışılmadı, # $> \pm 15$ mg/dL



Şekil 1. "Clarke Error Grid Analysis"-Venöz tam kan (n=40).

fark). Sonuç olarak hastaların %97'si minimum kabul edilebilirlik kriterlerini (>%95) karşılıyordu. İki yöntem arasındaki korelasyon ($r=0.969$), regresyon ($y=0.910x+7.008$) iyi düzeydeydi (Şekil 2).



Şekil 2. "Clarke Error Grid Analysis"-Kapiller tam kan. (n=36).

Altı Sigma Metrik

120 mg/dl tıbbi karar düzeyi için (5) venöz tam kanla çalışma değerlendirildiğinde sigma=1.86 bulundu (<3). Kapiller örneklerle çalışma değerlendirildiğinde ise sigma=4.63 olarak hesaplandı ve kabul edilir düzeyde olduğu görüldü (>3).

Error Grid Analizi

Venöz tam kan sonuçları (n=40) değerlendirildiğinde veriler A (%72.5) ve B (%27.5) zonunda yer aldı (Şekil 1). Kapiller örneklerle (n=36) çalışmada da veriler A (97.2), B (%2.8) zonunda yer aldı (Şekil 2).

TARTIŞMA

Glukometre ölçüm sistemlerinin performansını, cihazın analitik performansı, kullanıcının yeterlilik düzeyi ve striplerin kalitesi belirler. Çalışmamızda kontrol materyalleri ile, üretici firma tarafından bildirilen hedef değerlere yakın sonuçlar elde edilmesinin yanı sıra presizyonda da uygun CV değerleri (<%10) bulundu. Otoanalizörde bulduğumuz değerler ile hastalarda strip ile yapılan ölçümler arasında uyum araştırılırken, analit düzeylerinin analitik sınırlar içinde homojen dağılım göstermesi sağlandı (Tablo 1).

Örnek ve reaktif sistemi bileşenlerinden kaynaklanan değişkenliği, ölçüm yönteminde kaynaklanan değişkenlikten ayırt etmek güç olabilir. Çalışmanın planlanmasında ve kabul edilebilirlik kriterlerinin belirlenmesinde bu durum dikkate alınmalıdır (3). Farklı reaktif lotları (stripler), glukometreler, kullanıcılar (örn., hastaların aldığı eğitim, kalite kontrol uygulamaları, cihaz performansına güvenmeleri gibi), hastalık (diyabetin tipi, süresi ve tedavi), örnek miktarı, hematokrit, interferanslar ya da diğer değişkenlerin (örn., basınç, oksijen basıncı, sıcaklık ya da nemin etkisi gibi) etkilerini araştırmaya yönelik deneyler tasarlanabilir. Birden fazla faktör değerlendirildiğinde, tercih edilen istatistiksel yöntem ANOVA varyans analizi olacaktır (3). Kullanıcı kaynaklı hatalara dikkat çeken FDA, klinik performans güvenilirliğini belirlemede laboratuvar değerlendirmelerinin yanıltıcı olabileceğini bildirmiştir (6). Skeie ve ark. (21)'nin çalışmasında farklı hastalarda, hastaların kendi ölçümleriyle elde edilen tekrarlanabilirlik (CV) değerleri, teknisyenin çalışması sırasında alınan değerlerden belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu hatalar önemli düzeyde bir oran oluşturmakta olup, hasta eğitimiyle kalitenin geliştirilmesi sağlanabilir (7-10). Üretici firmalardan alınacak desteğin yanısıra diğer sağlık çalışanları da hastaların eğitiminde ve takiplerinde daha etkin rol almalıdır.

Rutinde kullanılan yöntemle uyumun araştırılmasında "en az ne kadar örnekle çalışmak gerekir?" sorusunun cevabı, incelenecek diğer değişkenlerin sayısı, istenen güven aralığı, maliyet ve örneklerin seçiminde bu örneklerin ne derece temsil edebilme özelliği ile yakından ilgilidir. Tıbbi karar düzeylerinde yeterli sayıda örnek bulunması hedeflenmelidir. ISO'da uyum çalışmasının, en az 10 gün boyunca, her biri iki ayrı ölçüm cihazıyla en az 100 deneğe ait taze kapiller kan örneğinde en az iki kez ölçümle, Tablo 3'te bildirilen konsantrasyon aralıklarında gerçekleştirilmesi önerilmektedir (3). NCCLS EP9-A2'de en az 40 örnekle çalışılmasının, yeterli olacağı bildirilmektedir. Ancak üreticinin kendi

Tablo 3. NCCLS'nin uyum çalışması için önerdiği glukoz konsantrasyon aralıkları

Glukoz konsantrasyon aralığı (mg/dl)	Olgu (n)	Olgu (%)
<50	5	5
50-80	15	15
81-120	20	20
121-200	30	30
201-300	15	15
301-400	10	10
>400	5	5

araştırmalarında ileri istatistik analizleri yapabilmesi için, bu sayı yetersiz kalabilir (2). Çalışmamızda 40 hastada, deneyimli teknisyenle, aynı glukometre ve reaktif lotu ile ölçümler gerçekleştirildi. Chen ve ark. (11) 150 diyabetli hasta (91 erkek, 59 kadın) ile yaptığı çalışmada aynı marka farklı glukometreler ve farklı reaktif lotları kullanmışlardır.

Glukometrelerde ölçümü etkileyen değişkenlerden biri de hematokrit düzeyidir. Hematokrit yüksekliğinde, difüze olabilen plazma hacmi azalmış olacaktır. Ayrıca fazla sayıda eritrosit nedeniyle membranın fonksiyonu fiziksel olarak etkilenebilir, glukozun veya mediyatörün reaktif katmanına ulaşması engelleneceğinden, yalancı düşüklük gözlenebilir (%30 oranında). Yine hematokritin etkisi nedeniyle, anemi varlığında yalancı yükseklik gözlenebilir. Diyabetik ketoasidozda, dehidratasyona bağlı kanın vizkozitesinin belirgin olarak artması nedeniyle, yanlışlıkla düşük kan glukoz değerleri elde edilebilir (12). Hastanemizde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği bulunmadığından pediatrik yaş grubuna (özellikle yenidoğan, prematüre) yönelik klinik kullanım özellikleri araştırılmadı. Çalışmamızda EDTA'nın özellikle düşük konsantrasyonlu örneklerin ölçümlerinde heparine kıyasla daha az değişkenliğe neden olduğu üretici firma tarafından bildirildiğinden, anti-koagülan olarak EDTA kullanıldı.

Daha düşük glukoz konsantrasyonları elde etmek için, glukoz istenen seviyeye ininceye

dek antikoagülanlı tam kan örnekleri beklenebilir. Yüksek glukoz düzeyleri elde etmek için de %0.9'luk NaCl solüsyonuyla hazırlanan glukoz eklenebilir (3). **Benmaride bekletilmek suretiyle elde edilen hipoglisemik değerlerin (n=4) üçünde gözlediğimiz sapma 15 mg/dl altında bulundu. Yine de, üretici firmanın da önerileri doğrultusunda, glukometrede kullanılan yöntemin FH değişimlerine çok hassas olmasından dolayı, bu şekilde hipoglisemik ya da hiperglisemik örnek elde edilirken örnek matrisinde oluşacak değişikliklerin, glukometrede analitik yöntem üzerinde interferans gözlenmesine yol açabileceği unutulmamalıdır .**

Glukometre EDTA'lı venöz kan sonuçları ile otoanalizörle çalışılan plazma değerlerinin karşılaştırılmasında korelasyon ($r=0.982$), regresyon ($y=0.831x + 3.975$) hesaplandı. Glukometreyle kapiller, otoanalizörle plazma değerlerinin karşılaştırılmasında ise bulduğumuz korelasyon ($r=0.969$), regresyon ($y=0.910x + 7.008$) idi. Yayınlanmamış veri olarak üretici firmanın bildirdiği, ülkemizde başka bir hastaneye ilişkin çalışma sonucuna göre, yine Olympus otoanalizörü (plazma) ile venöz tam kan glukometre sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde regresyon ($y=0.8617x + 9.2612$) olarak belirtilmektedir. Chen ve ark. (11)'nin yaptığı çalışmada, lityum heparinli venöz tam kan örneklerinde, YSI (Yellow Springs Instrument Co., Yellow Springs, OH) ile glukometre sonuçlarının korelasyonu ($r=0.69$) ile kapiller örneklerde yine YSI'de çalışılan plazma değerleri arasındaki korelasyon birbirine yakın bulunmuştur ($r=0.77$, $y=0.79x + 50$). Ancak verilerde iyi bir korelasyon ve uyum gözlenmesi, klinik doğruluğu değerlendirmemize yetmez. Bu nedenle error grid analizi ile tedavi hedeflerine (tıbbi karar değerleri) dayalı verilerin klinik yararlılığı ve doğruluğu değerlendirilmelidir (1). Glukometre sonuçları klinik doğruluk derecesine göre beş zonda değerlendirilir. Bu analiz, klinikte kabul edilebilirliği (A, B) ve kabul edilemezliği belirler. A zonunda bulunan değerler, referans yöntemine göre

%20 altında fark gösterir. B zonunda %20 üzerinde fark olabilir, ancak müdahale gerektirmez. C, D, E zonundaki değerler kabul edilemez, yanlıcıdır, acilen düzeltme-geliştirmeye yönelik çaba gerektirir. Çalışmamızda tüm veriler A, B zonunda yer aldı. Ancak kapiller ve venöz plazma sonuçları EGA'da değerlendirildiğinde verilerin %97,2'si A zonunda bulunduğundan diğerine kıyasla daha iyiydi.

Glukoz ölçümlerinde referans olarak polarografik yöntem önerilmektedir. Burada oksijen tüketiminin oksijen elektrodu ile kinetik olarak izlendiği glukoz oksidaz yönteminde, oluşan hidrojen peroksit katalaz varlığında iyot veya etanol ile reaksiyona girerek uzaklaştırılır. Sadece glukoz oksidaz reaksiyon basamağının izlendiği bu yöntemde bir çok interferansın azaldığı bildirilmektedir. Bjorkhem ve ark. bu yöntemin doğruluk ve tekrarlanabilirlik açısından mass spektrometre yöntemine en yakın yöntem olduğunu göstermişlerdir (13). Chen ve ark. (11) kullandığı otoanalizörde (YSI Model 23A), enzim ince bir katman reçineye immobilize edilmiştir. Tamponlanmış örnek verildiğinde polikarbonat membrandan geçer ve enzimle reaksiyona girerek H_2O_2 oluşturur, bu da daha küçük porlu selüloz asetat membrandan geçerek platin anodda okside olur (13). Oluşan akım dilüe örnekteki glukoz düzeyi ile doğru orantılıdır. Bu yöntemin oksijen tüketiminin ölçüldüğü referans yöntemle iyi korelasyon verdiği bildirilmiştir (14). Laboratuvarımızda rutinde kullandığımız glukoz oksidaz-peroksitaz yöntemi referans yöntem değildi. Referans yöntem ile çalışılması durumunda "gerçek değer"den bahsedilebilir, **referans yöntemle karşılaştırılan yöntem arasındaki farka bakılarak denenmekte olan yöntemin doğruluğu değerlendirilebilir, yani sapma oranı (bias) ölçülebilir. Referans yöntemle çalışma şansı olmadığına sadece sapma (deviation) ölçülebilir, sapmanın ivmesi-oranı ölçülemez (2)** .

CLIA'88 verilerine göre glukoz için toplam hata (TEa) %10 (15), biyolojik varyasyon

verileri ile hesaplandığında ise (16), Ricos ve ark. (17) tarafından %7.9, Westgard web-sitesindeki listede %6.9 (18), European Biologic Goals and Calculated Biologic Allowable Total Errors listesinde %8 (19), American Diabetes Association tarafından <%10 (20), NCCLS tarafından ise yine %10 (2) olarak bildirilmiştir. Farklı kullanıcıların katılımında kalite spesifikasyonlarının araştırıldığı bir çalışmada, glukometre ölçümleri için toplam hata yaklaşık olarak %13 bulunmuştur (21). Simülasyon modelleri bu cihazlardaki hataların gösterilmek istendiği diğer bir çalışmada toplam hata <%5-6 düzeyinde olduğu sürece, insülin dozuyla ilgili klinik olarak büyük bir yanlışlığın olmayacağı sonucuna varılmıştır (22). Sigma-metrik hesabı yapılırken ($\text{Sigma} = (\text{TE}_a - \text{bias}) / \text{CV}$) (4), ISO'nun önerisi (>75 mg/dl düzeyinde $\text{TE}_a \pm \% 20$) kalite gereksinimi (QR) olarak kabul edildi (3). 120 mg/dl tıbbi karar düzeyi için, $\text{sigma} = 4.63$ olarak hesaplandı, kabul edilir düzeyde olduğu görüldü ($\text{sigma} > 3$).

Stout ve ark. (23)'ün yaptıkları bir çalışmada, kapiller ve venöz plazma glukoz konsantrasyonları arasındaki uyum Error Grid Analizi ile değerlendirildiğinde, sonuçların %88.4'ü A, %9.3'ü B, %2.3'ü D zonunda yer aldığı görülmektedir. Örnek tipi (kapiller, venöz) konusunda NCCLS'nin herhangi bir kısıtlaması yoktur. Önemli olan örneklerin temsil edebilme düzeyidir. Üretici firmanın verdiği bilgiye göre, sistem kapiller kan örnekleriyle kullanım için kalibre edilmiştir (ürünün kimyasal özelliklerinden dolayı, venöz örnekteki değişen oksijen düzeyleri ölçümlerde hataya neden olabilir).

Hastanemiz kliniklerinde kapiller örnek kullanıldığından, çalışmaya esas teşkil eden glukometre saptadığımız bu verilerle Klinik Biyokimya Uzmanlarından oluşturulan kompetan üyeler tarafından onaylandı.

Teşekkür

Bu çalışmada kullanılan glukometre GlucoDr™ (All Medicus Co. Ltd., Korea) olup, Güney Kore'den gelecek çalışmamızda bulunan firma

yetkilisi Sayın Chang, Je Young'a ve laboratuvar teknisyenimiz Sayın Muhittin Usta'ya katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Clarke WL, Cox D, Gonder-Frederick LA, Carter W, Pohl S. Evaluating clinical accuracy of systems for self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 1987; 10: 622-628.
2. Krouwer JS, Tholen DW, Garber CC, Goldschmidt HMJ, Kroll MS, Linnet K, et al. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline-2nd ed. NCCLS document EP9-A2, 2002; 22(19).
3. In vitro diagnostic test systems-requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus, ISO 15197, 1st ed., 2003.
4. <http://www.westgard.com/lesson78.htm#sixsigma>
5. Statland BE. Clinical decision levels for laboratory tests, In: Oradell NJ. Medical Economics Books. 2nd ed., 1987.
6. Kelly RI, Callan JR, Kolowski IA, Meringula ED. Human factors in self-monitoring of blood glucose. In: Food and Drug Administration Contractors Report. Washington, DC, US Govt. Printing Office, April 1990.
7. Nettles A. User error in blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1993; 16: 946-8.
8. Eye KL, Janney L. Identification of need for education in self-monitoring of blood glucose, letter. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 33: 1456-7.
9. The National Steering Committee for Quality Assurance in Capillary Blood Glucose Monitoring. Proposed strategies for reducing user error in capillary blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1993; 16: 493-8.
10. Kabadi UM, O'Connell KM, Johnson J, Kabadi M. The effect of recurrent practice at home on the acceptability of capillary blood glucose readings. *Diabetes Care* 1994; 10: 95-9.
11. Chen HS, Kuo BI, Hwu CM, Shih KC, Kwork CF, Ho LT. Technical and clinical evaluation of an electrochemistry glucose meter: experience in a diabetes center. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 9-15.
12. Sacks DB. Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed., Philadelphia, WB Saunders Company; 1999: 750-808.
13. Passey RB, Gillum RL, Fuller JB, Urry FM, Giles ML. Evaluation and comparison of ten glucose methods and the reference method recommended in the Proposed Product Class Standard. *Clin Chem* 1977; 23: 1131-1139.
14. Chua KS, Tan IK. Plasma glucose measurement with the Yellow Springs Glucose Analyzer. *Clin Chem* 1974; 24: 150-152.

Aral H. ve ark.

15. Koch DD, Peters T. Selection and evaluation of methods. In: Burtis CA, Ashwood ER Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd ed., Philadelphia, WB Saunders Company; 1999: 320-335.
16. Hyltoft Petersen P, Ricos C, Stockl D, Libeer JC, Baddenhuijsen H, Fraser C, Thienpont L. Proposed guidelines for internal quality control of analytical results in the medical laboratory. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996; 34: 983-999.
17. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999; 59: 491-500.
18. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
19. <http://www.westgard.com/europe.htm>
20. American Diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 1996; 19: S62-6.
21. Skeie S, Thue G, Sandberg S. Patient-derived quality specifications for instruments used in self-monitoring of blood glucose. Clin Chem 2001; 47: 67-73.
22. Boyd JC, Bruns DE. Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. Clin Chem 2001; 47: 209-14.
23. Stout P, Pokela K, Mullins-Hilte D, Hoegh T, Hilgers M, Thorp A, et al. Site-to-site variation of glucose in interstitial fluid samples and correlation to venous plasma glucose. Clin Chem 99; 45: 1674-75.

Yazışma adresi:

Dr. Hale Aral
SSK İstanbul Eğitim Hastanesi,
Klinik Biyokimya Laboratuvarı, Fatih / İstanbul
Tel. : (0 212) 588 40 00 / 1355
GSM: (0 532) 220 01 50
Faks: (0 212) 632 00 60
E-posta: drhalearal@yahoo.com
