

Yuvarlak Masa Toplantıları

***Laboratuvarlar Arası İç Kalite Kontrol
Programları ile Laboratuvar
Sistemlerinde Analitik Performansın
Değerlendirilmesi***

LABORATUVARLAR ARASI İÇ KALİTE KONTROL PROGRAMLARI İLE LABORATUVAR SİSTEMLERİNDE ANALİTİK PERFORMANSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Nilhan Nurlu, Nilüfer Bayraktar

Laboratuvar test sürecinin ürünü rakamlardır ve sonuçların geçerliliği istatistiksel olarak kontrol edilmelidir. Laboratuvarlarda var olan sürecin performansını değerlendirmede niceliksel nitelik istenmekte; diğer bir deyişle kalitenin de rakamlarla ifadesi beklenmektedir. Analitik metodların performansının istatistiksel kontrolü, tipik olarak konsantrasyonu bilinen örneklerin analizi ve sonuçların bilinen veya doğruluğu kabul edilen değerlerle kıyaslanması ile izlenir. Rutinde, bu kontrol sürecini doğru şekilde yürütmek için; her laboratuvar kendi kalite kontrol stratejisini (seçilecek kontrol materyalinin özellikleri, kontrol kuralları, günlük kontrol sayısı), kalite spesifikasyonlarını belirlemeli; oluşturulacak kalite kontrol prosedürü her laboratuvara özgün olmalı, kalite kontrol sonucunda karşılaşılan sorunlara uygun şekilde çözüm üretilmelidir.

İç kalite kontrol materyalleri genellikle (aksi belirtilmedikçe) üretici firmaya ait cihaz, kit, kalibratörleri ile aynı markadır ve laboratuvarlar bu materyalleri kendi prosedürleri (kontrol sayısı ve kuralı vb.) doğrultusunda çalışıp değerlendirmektedir. Her test için kullanılacak prosedürler (en uygun kontrol sayısı, sıklığı ve uygulanacak kontrol kuralı vb.) o testin analitik performansına göre değişmektedir ve bunların belirlenmesi birtakım program üyelikleri aracılığıyla kolaylıkla sağlanabilmektedir. Bu programlardan bazıları üretici firmaya ait, bazıları ise firmadan bağımsız olup kendilerine ait iç kalite kontrol materyalleri (üçüncü parti) ile üye laboratuvarların analitik performanslarını değerlendirmektedirler. Kalite kontrol stratejisi; kontrol materyalleri sayısı, bu kontrol materyalleri ile yapılması gereken ölçüm sayısı, bu kontrol materyallerinin analitik çalışmadaki yeri ve uygulanan istatistiksel kalite kontrol kurallarının değerlendirilmesini tanımlar. Analitik kalitenin sağlanabilmesi için her teste özel hata saptama oranı (P_{ed}) yüksek, yanlış red oranı (P_{fr}) düşük olan kalite işlemlerinin seçilmesi, uygulanması ve sürekli izlenmesi gerekmektedir. Laboratuvarlararası kalite kontrol programları bu zor ve karmaşık işlemler için operasyon spesifikasyon (OPSpecs) grafikleri ve sigmametrikler gibi bir takım kalite planlama araçları kullanır. Bu programlara entegre edilen yazılım programları aracılığıyla iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan her bir testin impresizyon (%CV) ve programa üye olan diğer laboratuvarların ortalamalarından hesaplanan bias değerleri kullanılarak operasyon noktası belirlenir. Grafikte bir veya daha fazla çizgi bulunur ve bunlardan her biri farklı kontrol prosedürüne karşılık gelir. Operasyon noktasının sağındaki ilk çizgi o test yöntemi için uygun olan kontrol prosedürünü verir. Yöntemin kesinlikten ve doğruluktan en az uzaklaştığı koşul en ideal koşuldur. Bu durumda yöntemin kontrolü kolaylaşır, kontrol sayısı ve kuralları azaltılarak kalite kontrol giderleri en aza indirilir.

Ayrıca laboratuvar için belirlenen total izin verilebilir hata (TE_a) kriterlerine göre yine bu yazılımlar aracılığıyla süreç sigma değerleri hesaplanarak sigmametrikler çizilir.

Sonuç olarak, iç kalite kontrol verilerinden bias hesaplanabilmesi, istek doğrultusunda kullanılacak üçüncü parti iç kalite kontrol materyalleriyle analitik performansın daha objektif değerlendirilebilmesi, istenilen zaman aralıklarında bias ve CV hesaplamaları ile kalite kontrol stratejilerinin belirlenebilmesi, istenilen TE_a kriterlerinin seçilebilmesi bu programların önemli avantajları arasındadır. Ayrıca aynı

kriterlerin her laboratuvar tarafından kullanılması durumunda ÷lke laboratuvarlarında standardizasyon ve harmonizasyonun sağlanabilmesi m÷mk÷n olabilir. T÷m laboratuvarlardan elde edilen aynı analite ait ölç÷m sonuçlarının laboratuvar, yöntem ve zamana bakılmaksızın karşılaştırılabilir hale gelmesiyle hasta güvenliği de sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2006). Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; Approved Guideline (Third Edition). CLSI C24-A3. Wayne, Pennsylvania: s.n., 2006., Vol. 26, No. 25
2. İSO. *Medical laboratories - Particular requirements for quality and competence*. ISO 15189. Geneva: Interational Organization for Standardization; 2012
3. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Tietz NW. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. Fifth Edition, USA, 2012.

Yuvarlak Masa Toplantıları

***Madde Bağımlılığı, Yasaklı Madde
Analizleri ve Doğrulama***

ALKOL VE MADDE ANALİZLERİNDE TARAMA YÖNTEMLERİ, PREANALİTİK-ANALİTİK-POSTANALİTİK SÜREÇ, MEVZUAT

Hacer Eroğlu İli

Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Madde; psikoaktif etkileri nedeniyle kötüye kullanılan ve bağımlılık yapan, hücrelere ve yaşayan dokulara kimyasal, biyokimyasal ya da radyoaktif nitelikte zarar veren moleküller için kullanılan terimdir. Madde kullanımı, uzun süreli kullanıma bağlı gelişen biyolojik, psikolojik ve sosyal bozukluklar nedeniyle ciddi bir toplum ve halk sağlığı sorunudur.

Değişik alanlarda madde analizleri  amaçla uygulanmaktadır:

1. Tıbbi (Klinik Toksikoloji- AMATEM, EMATEM)
2. Adli (Adli Toksikoloji- Denetimli Serbestlik)
3. Sosyal (işyeri, sürücü, sporcu, ergen taramaları vb.)

Ancak hangi amaçla istenmiş olursa olsun analizlerin her zaman adli sürece dönme potansiyeli olduğu unutulmamalıdır. Madde ile mücadelede tıbbi laboratuvarlar; mevzuat değişikliği ile madde analizleri yapmaya görevlendirilmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın "Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların alışma Usul ve Esasları Hakkında Genelge" ve sonrasında; 2014/22 (17.07.2014) genelge (TARAMA lab), 2015/14 (7.03.2015) genelge (DOĞRULAMA Lab), İşleyiş Esasları (2016), Etanol Genelgesi (2017/12) ile laboratuvarlarda çalışma süreci belirlenmiştir.

Madde Bağımlılığı Tedavi Merkezleri Yönetmeliği'ne ve Türkiye Uyuşturucu ve Uyuşturucu Bağımlılığı İzleme Merkezi (TUBİM) raporuna göre Türkiye'de en fazla kullanılan maddelerin bulunduğu ve önerilen minimum tarama test paneli;

- Amfetaminler
- Benzodiazepinler
- Esrar
- Kokain
- Opiatlar testlerini içermektedir. Bu panel çalışılan yönteme, kurumlara ve yapılan tarama programına göre değişmektedir.

Tarama için kullanılan analiz metodları;

- Hasta başı analizler; "immnokromatografi" yöntemi ile ölçülürler. Test sonuçlarının adli ve idari kanıt değeri yoktur.
- İmmnokimyasal laboratuvar testleri; Madde analizinde en sık kullanılan; Otomatize sistemlerde immunassay yöntemler, "enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT)", "cloned enzyme donor immunoassay (CEDIA)", "fluorescence polarization immunoassay (FPIA)" ve "kinetic interaction of microparticles in solution (KIMS)" gibi tekniklere dayanır. Bu yöntemler, sensitivitesi yüksek olması, ucuz, hızlı, basit, otomasyona uyumlu, küçük örnek hacmi kullanımı, hızlı sonuç vermesi, az reaktif tüketimi gibi avantajlara sahiptir. Ancak spesifisiteleri düşüktür; İmmnokimyasal bir kitin performansı antikorun özelliklerine bağlıdır,

benzer kimyasal yapıdaki maddelere karşı çapraz reaksiyon oluşturmaları nedeniyle interferansa açıktırlar.

- Kromatografik laboratuvar testleri: “Gas Chromatography –Mass Spectrometry (GC-MS)” ve “Liquid Chromatography– Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)” uygulamaları yalnızca pozitif ve negatif sonuçlar daha düşük oranlarda olduğu için tercih edilebilirler fakat yüksek cihaz yatırım maliyetleri, uygulama zorlukları ve pratik olmamaları gibi dezavantajları vardır.

Laboratuvar Süreçleri;

Preanalitik Evre Aşamaları: Uygun numune türünün seçimi, uygun test paneli istemi, birey onamının alınması, gözetimli numune alımı, gözetim zincir formunun doldurulması, numunenin kimliklendirilmesi ve kontrolü, güvenli transport zinciri ve numunenin laboratuvara kabulü, güvenilir malzeme ve cihaz kullanımı gibi basamaklardan oluşur.

Analitik Evre Aşamaları: Yetkilendirilmiş laboratuvarda analiz, numune bütünlük testlerinin değerlendirilmesi, güvenilir yöntemle iki basamaklı analiz, kalite kontrol çalışmalarını içerir.

Postanalitik Evre Aşamaları: Şahit numune saklama, şahit numunenin doğrulanması, sonuç güvenlik zinciri ve raporlama, uygun eşik konsantrasyon ve sonucun doğru yorumu çalışmaların son evresini oluşturur.

Alkol Tayini; Vücutta bulunan alkol miktarının tayini, alkol alan şahısların hukuki durumlarını, sorumluluklarını ve birçok hallerde vaka ile alkolün ilgisini aydınlatması açısından fayda sağlamaktadır. Etanol analizlerinde preanalitik, analitik ve postanalitik aşamalarda dikkatli olunması gerekmektedir.

Kan numunelerinde etanol analizi yapan tıbbi laboratuvarlar için 2017/12 sayılı “Kan Numunelerinde Etanol Analizi İşlemlerinin Usul ve Esasları Hakkında Genelge” yayımlanmıştır. Genelgede, numune alma, cilt dezenfeksiyonu, numune alım yeri, numune sayısı ve kabı, numune kabul/işleme/transfer, analiz yöntemi, sonuç raporu ve şahit numune saklama gibi süreçlerdeki özellikler belirtilmiştir.

Etanol Analiz Yöntemleri: Enzimatik yöntemler rutinde en çok kullanılan yöntemlerdir ve 2 enzim analizde kullanılır. Alkol oksidaz (AO) hastabaşı yöntemlerde kullanılır. Alkol Dehidrojenaz(ADH) etanolün asetaldehide oksidasyonunu temel alır. Head space- gas chromatography (HS-GC), altın standart ama pahalı bir yöntem olduğundan rutinde kullanımı sınırlıdır.

Etanolün oksidatif olmayan metabolitleri etil glukuronid (EtG) ve etil sülfat (EtS) alkol alımını takiben daha uzun sürede idrarda tespit edilebilir. İdrarda EtG ölçümü, immünassay yöntemlerle tarama amacıyla otomatize cihazlarda yapılır. Ayrıca EtG ve EtS analizleri GC-MS veya LC-MS yöntemleri ile de yapılabilmektedir.

Toksik alkoller (Metanol, etilen glikol, izopropil alkol) analizi için enzimatik yöntemler bulunmaktadır. Ancak bu yöntemler diğer toksik alkoller, onların metabolitleri veya endojen yapılar ile yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Elde edilen sonuçlar mutlaka kromatografik yöntemler ile doğrulanmalıdır.

Sonuç olarak; Tüm toksikolojik analizler için yeterli tek bir teknik yoktur. Immünassay yöntemleri manuel işlem gerekmemesi ve sonuç verme süresinin kısa olmasına rağmen, analitik spesifisite yetersizliği, çapraz reaksiyon riski vb dezavantajlara sahiptir. İnterferanslar nedeniyle tarama analizi değerlendirilirken şahsın kullandığı ilaçlar dikkate alınmalıdır. Kromatografik tekniklerin de avantaj ve dezavantajları vardır. Bu nedenle birden fazla tekniğin kombine kullanılması önerilen yaklaşımdır.

Kaynaklar

1. İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları (2016). Ankara, Sağlık Bakanlığı.
2. TDM8-A: Urine drug testing in the clinical laboratory Approved guideline (1999). USA, Clinical and Laboratory Standards Institute.
3. Ulusal Uyuşturucu ile Mücadele Strateji Belgesi (2016) Ankara, Uyuşturucu ile Mücadele Yüksek Kurulu.
4. Melanson SE (2012) The utility of immunoassays for urine drug testing. ClinLab Med 32:429-47.
5. Zhang YV, Wei B, Zhu Y ve ark. (2016) Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry: An Emerging Technology in the Toxicology Laboratory. ClinLab Med 36:635-61.
6. Öztürel A. Adli vakalarda alkol tayini Ankara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi 1973;30(1).
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Dairesi Başkanlığı <http://www.laboratuvar.saglik.gov.tr/TR,32673/tibbi-laboratuvarlarda-kannumunelerinde-etanol-analizi-islemleri-genelgesi201712-yayinlandi.html>
8. Vinet B Clin Chem. 1987: 33; 2204-2208, Grady S Endpoint. J Anal Toxicol 1986: 10; 1-5, Eckfeldt JH Clin Chem 1980: 26; 1278-1280, Juenke JM Am J Clin Pathol 2011: 136; 318—324, Hanton SL, Ther Drug Monit 2013: 35; 836-843.

İDRAR NUMUNELERİNDE YASADIŞI VE KÖTÜYE KULLANILAN İLAÇ VE MADDE ANALİZİ DOĞRULAMA LABORATUVARI

Abdullah Elçi

İstanbul 3 No'lu Halk Sağlığı,

Sağlık Bakanlığınca yetkilendirilen Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Doğrulama Laboratuvarları; iki basamaklı analiz stratejisi ile birinci basamakta immünokimyasal yöntemler ile analiz edilen örneklerde; madde varlıklarının doğrulandığı ve miktarlarının ölçüldüğü doğrulama analizlerini gerçekleştirmektedir.

İmmünolojik testler, idrarda madde taramasında, uzun yıllardan beri önemli bir rol oynamaktadır. Hızlı, uygulaması kolay ve örneğin alındığı noktada uygulanabilen testlerdir. Laboratuvarlar, kütle spektrometresi analizi yapılacak numuneleri tanımlamak için de immünokimyasal tarama testleri kullanmıştır. Bu testler, kullanılan antikorun özgüllüğüne ve çapraz reaktivitesine bağlı olarak yanlış pozitif ve negatif sonuçlara neden olabilmektedir. Kullanılan antikorlara ve eşik değerlere göre immünokimyasal yöntemlerin duyarlılık ve özgüllük değerleri değişebilmektedir. Suistimal edilen madde/ilâç testleri için kullanılan immünolojik testler, yüksek duyarlılığa sahip olmakla beraber özgüllükleri taranılan madde/ilâçlara göre büyük farklılıklar gösterebilmektedir. İmmünolojik tarama testlerinin doğru yorumlanması için ölçümde hangi maddenin hedef olarak belirlendiği ve nelerin interferansa neden olabileceğinin iyi anlaşılması gerekmektedir. Bu analizlerin tarama testi olduğu ve sonuç ile ilgili bir soru veya bir endişe varsa kütle spektrometresi testlerinin yapılması gerektiği unutulmamalıdır. Yapılan madde analiz sonucuna göre ceza alınacağı (adli sonuçlar), iş ve meslek yaşamı etkilenebileceği (mali sonuçlar), aile ve arkadaş ilişkilerinin etkilenebileceği (sosyal sonuçlar) için maddenin kesin, tereddütsüz, savunulabilir şekilde doğrulama testleri ile tanımlanması gereklidir. Ayrıca madde analizleri; tıbbi, sosyal sebeplerden yapılmış olsa dahi adli sürece dönme potansiyeli taşırlar.

Doğrulama testleri genellikle gaz kromatografisi-kütle spektrometresi (GC/MS) veya sıvı kromatografisi ikili kütle spektrometresi (LC/MS/MS) kullanılarak yapılır. Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi; sıvı kromatografisinin fiziksel ayırma yeteneklerini ve kütle spektrometresinin kütle analizi yetenekleriyle birleştiren bir analitik tekniktir; yüklü parçacıkların (iyonların) kütle-yük oranlarını (m/z) ölçer. Çok sayıda madde ve metaboliti aynı anda ayrı ayrı analiz edebilir. Sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi yöntemleri numunenin analize hazırlanmasında, gaz kromatografisi/kütle spektrometresine göre daha az ön işlem gerektirmektedir. Son yıllarda madde/ilâç taraması için yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi (HRMS) yöntemlerinin kullanımında bir artış olmuştur. Bu teknolojiler, yüksek çözünürlük güçleri nedeniyle yüksek kütle doğruluğu elde edebilirler; bu da onları karmaşık biyolojik matrislerde aynı anda yüzlerce bileşiği tespit edebilen ideal teknolojiler haline getirmektedir.

02.11.2017 tarihinde yetkilendirilen laboratuvarımız; 25.06.2020 tarihi ile *TS EN ISO 15189 Tıbbi Laboratuvarlar Kalite ve Yeterlilik İçin Özel Şartlar Standardı* kapsamında Türkiye'de ilk akredite olan doğrulama laboratuvarı olmuştur. İstanbul 3 No'lu Halk Sağlığı Laboratuvarı bünyesinde faaliyet

gösteren, idrar numunelerinde yasadışı ve kötüye kullanılan ilaç ve madde analizi yapan doğrulama laboratuvarımızda madde analizlerini, yüksek çözünürlüklü bir kütle spektrometresi olan Orbitrap cihazında yapmaktayız. Kullanılan yöntemin geçerlilik çalışmaları (metod validasyonu) kapsamlı olarak yapılmakta ve kayıt altına alınmaktadır. Kullanılan yöntem, ancak validasyon çalışmalarının kapsamı kadar güvenli olacaktır. Laboratuvarımızda 100 den fazla maddeyi analiz edebilmekteyiz. Ayrıca 500 kadar yeni psikoaktif maddeyi yüksek çözünürlüklü kütle spektrometresi ile tarayabilmekteyiz. *İdrar Numunelerinde Yasadışı ve Kötüye Kullanılan İlaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvarlar ile Madde Bağımlılığı Teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Tıbbi Laboratuvarların İşleyiş Esasları* kapsamında tarama analizleri yapılmış örnekler güvenlik zincirinde doğrulama laboratuvarımıza teslim edilmektedir. İdrar bütünlük testleri çalışılan örnekler, madde analizi için hazırlama sürecine alınmaktadır. Kütle spektrometresi ile kalite gerekliliklerini karşılayacak şekilde analizler gerçekleştirilmektedir. Sonuç raporları gizlilik içerisinde ilgili taraflara ulaştırılmaktadır.

Ülkemizdeki Yasaklı Madde Doğrulama Laboratuvarları; madde/ilaç kullanımının tespitinde ve analiz sonuçlarının güvenilirliğinde önemli bir rol üstlenmektedir.

Kaynaklar

1. Limitations of immunoassays for screening of drugs of abuse in urine: issues of false positive and false negative results. Boyda JM, Sadrzadeh SMH. *Accurate Results in the Clinical Laboratory*, Second Edition; 233-242; 2019.
2. Appropriate Use of Drug Testing in Clinical Addiction Medicine. Jarvis M, Williams J, Hurford M Lindsay D, et al. *J Addict Med*. May/Jun 2017;11(3):163-173.
3. Limitations of Drugs of Abuse Testing. Dasgupta A , Sepulveda JV. *Accurate Results in the Clinical Laboratory*. 213-215; 2013.
4. Tıbbi Laboratuvarlarda Madde Analizleri. Küme T, Karakükcü Ç, Uzun NK, Pınar A. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*; 14(1):58-71; 2016.
5. Yasadışı ve Kötüye Kullanılan Madde Analizlerinin Kapsamı, Kalite ve Güvenlik Gereklilikleri. Küme T, Karakükcü Ç, Pınar A, Coşkunol H. *Türk Psikiyatri Dergisi*;28(3):198-207; 2017.
6. Challenges in confirmation testing for drugs of abuse. Broussard LA. *Accurate Results in the Clinical Laboratory*, Second Edition 233-246; 2013.
7. Toxicology: Liquid chromatography mass spectrometry. Lynch K. *Mass Spectrometry for the Clinical Laboratory* 109-130; 2017.
8. Yasadışı ve Kötüye Kullanılan ilaç ve Madde Analizi Yapan Tıbbi Laboratuvar ile Madde Bağımlılığı teşhis ve Tedavi Merkezlerindeki Laboratuvarların İşleyiş Esasları. Sağlık Bakanlığı, 2016.

Yuvarlak Masa Toplantıları

***Yapay Zeka Nedir,
Bir Yapay Zeka Projesi Nasıl Geliştirilir?***

BİR YAPAY ZEKA PROJESİ NASIL GELİŞTİRİLİR?

Tuncay Küme¹, Yusuf Yeşil²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD
²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD

Yapay zeka ve özellikle alt alanı makine öğreniminin sağlık ve laboratuvar özelinde kullanımına dair çalışmalar son yıllarda büyük bir hızla artmaktadır. Yapay zeka, karar verme, görsel işleme, hesaplama, doğal dil işleme gibi normalde insan zekası gerektiren karmaşık faaliyetleri yürütmek için bilgisayar sistemlerinin geliştirilmesi olarak tanımlanabilecek geniş bir kelimedir. Makine öğrenmesi, karar mekanizmasının bilgisayarlar tarafından önceden programlanmadan, verilerden öğrenmesini sağlayan yapay zekanın bir alt alanıdır.

Sağlık verileri, hassas tıbbın (precision medicine) gelişimini hızlandırmak için muazzam bir potansiyele sahiptir. Veri bilimi, daha fazla içgörü üretmek amacıyla bu karmaşık verilerden anlamlar üretmeyi amaçlayan bir bilim dalıdır. Yapay zeka ise veri yönetimi, veritabanlarındaki ilişkiler ve bilgi işlem altyapılarını kapsayan genel bir alandır. Yapay zeka temel olarak karar verme süreçleri için kullanılan insan düşünce süreçlerini ve davranışlarını taklit etmeyi amaçlamakta olup, veri bilimi tarafından kapsanabilecek bir alt alandır. Hem veri bilimi hem de yapay zekanın hava durumu tahmini, yüz tanıma, doğal dil işleme, çeşitli öneri sistemleri, endüstriyel süreçlerde iyileştirme ve finansal işlemlerin analizleri amaçları için kullanılabilirliği yapılan bir çok çalışmada denenmiştir. Veri biliminden farklı bir özellik olarak, yapay zeka temelli programlar yeni verisetlerine maruz kaldıklarında kendilerini yeniden dengeleyebilir, yani öğrenme faaliyetini sürekli olarak sürdürebilir. Yapay zeka sistemleri kalıpları, eğilimleri ve örüntüleri bulmak, verimsizlikleri tespit etmek, tarihsel eğilimlere dayalı olarak gelecekteki sonuçları tahmin etmek ve gerçeklere dayalı kararları bildirmek için tasarlanmıştır.

ML algoritmaları ilk olarak 1980'lerde geliştirilmeye başlanmış olur, son 10 yıl içerisinde özellikle yapay sinir ağlarının gelişimiyle birlikte büyük bir atılım göstermiştir. Yapay sinir ağlarının gelişimiyle birlikte ortaya çıkan derin öğrenme yaklaşımı özellikle görüntü işleme alanında önemli çıktılar elde edilmesini sağlamıştır. Yapay zeka ile ilgili bilimsel araştırmalar devam ederken, yapay sinir ağları kullanarak özellikle sınıflandırma amacıyla geliştirilen algoritmalar başarılı sonuçlar vermektedir. Bu öğrenme algoritmalarının büyük veri setlerinde karmaşık problemleri çözebilmeleri için yüksek hesaplama güçlerine ihtiyaç vardır. Merkezi işlem birimleri (CPU), belirli hesaplama görevlerini yerine getirmede CPU'lardan daha iyi olan grafik işlemci birimleri (GPU), bu alandaki hesaplamalar için özelleşmiş diğer işlem birimleri ve yüksek kapasiteli bellek donanımları yüksek hesap gücünü karşılamak için gerekli en önemli birimlerdendir.

Bir yapay zeka modelini doğru bir şekilde değerlendirmek için modelin eğitiminde kullanılan veri kümesi ile test/validasyon için kullanılacak olan verinin ayrılması gerekir. Tipik bir eğitim/test ayrımı, verilerin %70'inin eğitim için ve %30'unun test için kullanılması şeklinde gerçekleşmektedir. Bu sayede test için kullanılan veri, eğitim sırasında kullanılmamakta ve modelin performansı daha doğru izlenebilmektedir.

Ayrıca makine öğrenmesi modellerinde aşırı uyumu (over-fitting) önlemek için modeli değerlendirirken olabildiğince çeşitli ve yeni verileri kullanmak önemlidir. Bununla birlikte, bazen bir modeli

geliştirirken parametrelerin en iyi kombinasyonunu bulmak için modeli sürekli olarak denemek faydalıdır fakat bu değerlendirme için test setini kullanmak başarı ölçütü açısından hatalı bir değerlendirmeye yol açabilir. Modeli oluştururken yapılacak optimizasyonlar sırasında değerlendirme için, doğrulama kümesi olarak bilinen üçüncü bir alt kümesini oluşturulur. Tipik bir eğitim/test/doğrulama ayrımı, eğitim için verilerin %60'ını, doğrulama için verilerin %20'sini ve test için verilerin %20'sini kullanmak olmaktadır.

Özet olarak otomasyon ve yapay zeka alanındaki yenilikler laboratuvar tıbbını önemli ölçüde değiştirmesi beklenmektedir. Laboratuvarında otomasyon teknolojileri, verimliliği artırarak maliyetleri düşürecek ve giderek daha büyük ve karmaşık veri kümeleri oluşturulmasına katkı sağlarken; yapay zeka teknolojisi, klinik karar destek amacıyla kullanılarak, gizli hastalık alt gruplarını, hastalıkların birbirleriyle ilişkilerini ve prognostik göstergelerini ortaya çıkarmak ve ayrıca bu veri kümelerinden gözetimsiz öğrenme teknikleri yardımıyla yeni hipotezler kurulmasına yardımcı olmaktadır. Bu gelişmeler laboratuvar tıbbına, reaktif sağlık hizmetlerinden proaktif sağlık hizmetlerine geçişte öncülük edecek en önemli bileşenler olacaktır.

***Yuvarlak Masa
Toplantıları***

***Örneklerle Klinik Laboratuvar
İnterferansları***

LABORATUVARDA İNTERFERANS KAYNAKLARI

Fatih BAKIR

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD

İnterferans kavramı

Örnekte bulunan bir maddenin, ölçülen analitin doğru değerini değiştiren etkisi interferans olarak tanımlanabilir. Laboratuvar sonuçları, klinik tablo ile çeliştiğinde akla gelen şeylerden bir tanesi de test interferansı olmalıdır.

Günümüzde reaktif üreticileri, reaktif prospektüslerinde interferans çalışmalarını rapor etse de genellikle bu bilgiler yeterli değildir.

En sık görülen dış kaynaklı interferant maddeler; ilaçlar, zehirler, bitkisel ürünler, iv sıvılar, santrifüj ve pipetleme hataları, matriks etkileri iken endojen interferantlar arasında, lipemi, hemoliz, ikter, paraproteinler, antikorlar ve çapraz reaksiyonlar sayılabilir.

İnterferans Mekanizmaları

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından yapılan sınıflandırmaya göre;

- Kimyasal ürünler; Reaksiyonu baskılar.
- Ölçüm etkileri; Analitle benzer özelliğe sahip interferant
- Enzim inhibisyonu/aktivasyonu; İnterferant, substrat ile yarışıp ölçümü bozar
- Nonspesifik; interferant, analitle aynı şekilde reaksiyona girebilir.
- Çapraz reaksiyonlar; antijene yapısal olarak benzer bir interferant
- Volüm değişimi; Non-aköz maddeler (protein, lipidler), plazma hacmini değiştirerek aktivite bazlı ölçümleri etkiler.

Her analit farklı interfere edici ajandan, farklı şekilde etkilenir.

Hemoliz İnterferansı

Eritrosit membranının parçalanması ile eritrosit içerisindeki maddelerin serum veya plazmaya geçmesine hemoliz denir. Hemoliz in vivo yada in vitro kaynaklı olabilmektedir.

Hemoliz, klinik laboratuvarlarda en yaygın preanalitik hata kaynağıdır ve reddedilen örneklerin yaklaşık % 60'ından sorumlu olduğu ifade edilmektedir

Örnek redlerinde hemolizli örnekler çok büyük oranda gözle görülen serum renk değişiklikleri sonucu ayırt edilir ve hemoglobinin konsantrasyonu 300 mg/ l'nin üzerinde ise gözle görülebilir.

Eritrositin hemolizi sonucu özellikle Potasyum (K), Magnezyum (Mg), Fosfor (P), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Aspartat amino transferaz (AST) ve Alanin amino transferaz (ALT)'ın serum seviyelerinin doğruluğu üzerinde ciddi etkileri oluşur. Bazı reaktif üreticileri hemoliz, lipemi ve bilirubin interferansları için, para- metre bazlı serum indeksleri oluşturmuştur. Serum indeksleri hemolitik, lipemik ve ikterik örnek interferanslarını görme ve değerlendirme adına popüler bir çözümdür.

Hemoliz interferansını azaltmak için çeşitli teknikler kullanılmıştır. Ultrafil- trasyon veya çöktürme ile deproteinizasyon hemoglobini kaldırabilir, örnek körü (sample blank) ve bikromatik ölçüm hemoglobinin absorpsiyon etkisini azaltabilir. ancak bu çözümler hücre içi içeriğin serbest kalmasını düzeltmeyecektir.

Lipemi interferansı

Lipemi, ışığı absorbe ederek ve dağıtarak hemen hemen tüm spektrofotometrik ölçümlerde interferansa yol açar. Lipemiyi önlemek için laboratuvara gelen örnekler açken verilmelidir (8-12 saat). Ultrasantrifüj yoluyla lipoproteinleri örnekten ayırmak mümkündür.

İkter interferansı

İkterik örnek, konjuge veya non-konjuge bilirubinin yüksek seviyelerine sahip serum veya plazmaya verilen isimdir. Hemoliz ve lipeminin aksine, ikterin görsel olarak tespit edilmesi kolay değildir.

İmmunoassay metod interferansları

Sonuçlar hastanın klinik durumuyla uymuyorsa immunoassaylerde heterofil antikorlar, anti-hayvan antikorları) ve otoantikorlar gibi interferanslar akla gelmelidir. Bunlar arasında en sık görülenler; Heterofil antikor, Human antimouse antibody, Human anti-rabbit antibody, Romatoid faktör, Human korionik gonadotropin, Human immunodeficiency virüs, Luteinizan hormon, Prostat spesifik antijen, Tiroid stimulan hormon, Karsinoembriyjenik antijen, Folikül stimulan hormon, C-reaktif Protein

İmmunoassaylerde antikor interferansı şüphesinde yapılabilecekler:

- Seri dilüsyon ve recovery (geri kazanım) ile lineerite kontrolü.
- Antikor nötralizasyon testleri.
- Fiziksel yada kimyasal yolla immunglobulin çöktürülmesi sonrası ölçüm.
- HAMA interferansını tespit edebilen spesifik yöntem (Horseradish peroksidaz konjugatı).
- Farklı metodlar ile tekrar ölçüm (örneğin; RIA).
- Antikor bloklayıcı ajanlar.
- Heterofil antikor bloklayıcı tüp kullanma.
- Non-immun hayvan serumu ekleme.

Sonuç: Analitik interferanslar, hatalı düşük (negatif)/hatalı yüksek (pozitif) sonuçlara neden olarak yanlış tanı, tedavi ve gereksiz maliyetlere yol açabilir.