

YUVARLAK MASA TOPLANTILARI -1

TEORİDEN PRATİĞE VERİFİKASYON ÇALIŞMALARI

Fatma Demet Arslan

İzmir Bakırçay Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD.

ISO 15189:2012 Tıbbi Laboratuvarlarda Kalite ve Yeterlilik Standartları'na göre bir yöntemi geçerli kılma yani validasyon, objektif delil sağlanması yolu ile belirli bir kullanım amacı veya uygulama için şartların yerine getirildiğinin teyit edilmesi olarak tanımlanmıştır. Bir yöntemin doğrulanması yani verifikasyonu ise objektif delil sağlanması yolu ile belirlenen bu şartların laboratuvar koşullarında yerine getirildiğinin teyididir (1).

Standart olmayan yöntemler, laboratuvarlarda tasarlanmış veya geliştirilmiş yöntemler, amaçlanan kapsamı dışında kullanılan standart yöntemler veya sonradan değiştirilmiş yöntemler valide edilmelidir. Kullanım amacına göre üretici tarafından valide edilmiş analiz yöntemlerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Değişiklik yapılmaksızın valide edilmiş analiz yöntemleri, donanım kabul muayenesinde ve rutin kullanım öncesinde uygun şartlarda laboratuvar tarafından bağımsız olarak verifikasyona tabi tutulmalıdır. Laboratuvar tarafından gerçekleştirilen verifikasyon çalışmasında analiz prosedürüne yönelik performans talebinin karşılandığı nesnel kanıtlarla (performans özellikleri şeklinde) teyit edilmelidir.

Sağlık Bakanlığı'nın 02/04/2023 tarih 32151 sayılı en son yapılan değişiklik ile In Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği, insan kullanımına yönelik in vitro tanı cihazlarının ve bunların aksesuarlarının piyasaya arz edilmesi, piyasada bulundurulması veya hizmete sunulmasıyla ilgili usul ve esasları belirlemektir (2). Bu yönetmelik ayrıca, in vitro tanı cihazları ve aksesuarlarına ilişkin yürütülen performans çalışmalarından elde edilen verilerin güvenilir olmasını ve performans çalışmasına katılan gönüllülerin güvenliğinin korunmasını sağlamayı da amaçlar. Performans çalışması, bir cihazın analitik ya da klinik performansını belirlemek veya teyit etmek için verilerin değerlendirilmesi ve analiz edilmesidir. Analitik performans özellikleri (numune toplama kriterleri, bilinen interferanslar ve çapraz-reaksiyonlar, analitik duyarlılık, analitik özgüllük, gerçeklik (sapma/bias), kesinlik (tekrarlanabilirlik ve yeniden üretilebilirlik), doğruluk (gerçeklikten ve kesinlikten elde edilen), saptama ve miktar belirleme limiti, ölçüm aralığı, lineerlik, eşik değeri) ve klinik performans özellikleri (tanısal duyarlılık, tanısal seçicilik, tahmini pozitif değer, tahmini negatif değer, olabilirlik oranı, normal ve etkilenmiş popülasyonlardaki beklenen değerler) imalatçı firma tarafından dokümanite edilmelidir. Mevcutsa kalibratörlere ve/veya kontrol materyallerine atanan değerlerin metrolojik izlenebilirliği, sertifikalı referans materyalleri veya referans ölçüm prosedürleri ile sağlanmalıdır.

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından hazırlanan “CLSI EP15-Kullanıcı Tarafından Kesinliğin Doğrulanması ve Bias Tahmini” isimli kılavuz (3), üreticinin ölçüm prosedürünün kesinlik (precision) iddialarını ve bilinen konsantrasyonlara sahip numunelere atanan değerlere göre ölçüm prosedürünün doğruluğunu (trueness) aynı anda doğrulamak (verify) için hazırlanmıştır. Bu kılavuzun altında yatan şey, laboratuvarların ölçüm prosedürünü düzgün bir şekilde çalıştırabileceği varsayımdır. “CLSI EP05- Kantitatif Ölçüm Prosedürlerinin Kesinliğinin Değerlendirilmesi” (4) ve “CLSI EP09- Hasta Örneklerini Kullanarak Yöntem Karşılaştırması ve Bias Tahmini” (5) isimli kılavuzlar ise bir diagnostik cihazın kesinlik ve doğruluk performansını belirlemede daha çok üreticilere yardımcı olmak için geliştirilmiştir.

“CLSI EP28-Klinik Laboratuvarlarda Referans Aralıklarının Tanımlama, Oluşturma ve Doğrulama” (6) kılavuzu yöntem için referans aralık oluşturulmasını içermektedir. Ayrıca güvenilir referans aralıklarının belirlenmesi büyük ve maliyetli bir görev olabileceğinden, bir referans aralığının bir laboratuvaradan diğerine daha az maliyetli ve daha uygun bir işleme aktarabileceğini iddia eder. Referans değerlerin aktarımının kabul edilebilir olması için referans değere sahip yöntem ile aktarımı yapılacak yöntemin preanalitik ve analitik özelliklerinin karşılaştırılabilir olması gerekir. Ayrıca, referans değerlerde farklılıklara neden olduğu bilinen popülasyonların coğrafi veya demografik

özelliklerinin benzer olması önerilir. “CLSI EP06- Kantitatif Ölçüm Prosedürlerinin Doğrusallığının Değerlendirilmesi” (7) kılavuzu, yöntemin doğrusal sınırlarının tanımlanmasına ve üretici tarafından iddia edilen doğrusal sınırların (linearite) karşılandığını kullanıcılar tarafından teyit edilmesine yardımcı olur.

Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişikliklerine (CLIA) (8) göre değiştirilmemiş, FDA onaylı bir test sistemi laboratuvara getirildiğinde hasta test sonuçlarının rapor edilmesinden önce en azından yöntemin doğruluğu (accuracy), kesinliği (precision), raporlanabilir aralığı (linearity) ve laboratuvarın hasta popülasyonu için referans aralığı doğrulanmalıdır.

Sonuç olarak hem ulusal hem de uluslararası dokümanlarda analitik yöntemlerin validasyon ve verifikasyon önemi vurgulanmış ve hangi durumlarda, hangi materyaller ile nasıl analiz edileceği ve değerlendirileceği ele alınmıştır. Bu doğrultuda laboratuvarlar yöntem performans çalışmalarını gerçekleştirebilirler.

Kaynaklar

1. International Organization for Standardization (ISO). Medical laboratories-particular requirements for quality and competence. ISO 15189, Geneva, Switzerland, 2012.
2. Sağlık Bakanlığı, In Vitro Tanı Amaçlı Tıbbi Cihaz Yönetmeliği, Sayı 32151, Tarih 2/4/2023.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). User verification of precision and estimation of bias; approved guideline, 3rd ed. CLSI EP15, Wayne, PA, USA, 2014.
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Procedures; approved guideline, 3rd Edition. CLSI EP05, Wayne, PA, USA, 2014.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples, 3rd Edition. CLSI EP09, Wayne, PA, USA, 2018.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: a statistical approach; approved guideline. CLSI EP06, Wayne, PA, USA, 2003.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; approved guideline, 3rd ed. CLSI EP28, Wayne, PA, USA, 2010.
8. Westgard JO, Ehrmeyer SS, Darcy TP. CLIA final rules for quality systems. Quality assessment issues and answers, Madison, 2004.