

Laboratuvarımızda Çalışılan Prenatal Tarama Testlerinde Ölçüm Belirsizliği

Measurement Uncertainty in Prenatal Screening Tests Performed in Our Laboratory

Leyla Demir  Saliha Aksun 

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Başvuru Tarihi / Received: 14 Temmuz 2023

Kabul Tarihi / Accepted: 03 Ağustos 2023

ÖZET

Amaç: Ölçüm belirsizliği hem bir yöntemin amaca uygunluğu hem de bir laboratuvarında elde edilen analitik sonuçların güvenilirliği için önemli bir göstergedir. ISO 15189 gibi akreditasyon süreçleri de laboratuvarlardan ölçüm belirsizliği için belirlenmiş bir yöntemleri olmasını ve istendiğinde ölçüm belirsizliği sonuçlarını sağlamasını beklemektedir. Bu çalışmada amacımız birinci ve ikinci trimester prenatal tarama testlerinde kullanılan biyokimya parametrelerinin ölçüm belirsizliğini hesaplayıp bu değerleri total izin verilebilir hata oranları ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Laboratuvarımızda prenatal tarama testlerinde kullanılan gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), serbest beta insan koryonik gonadotropini (sβ-hCG), alfa fetoprotein (AFP), insan koryonik gonadotropini (HCG) ve unkonjuge estriol (uE3) parametreleri için ölçüm belirsizliği hesaplandı, Nordest kılavuzunda yer alan Avrupa akreditasyon rehberi ve Eurolab teknik raporu ISO 21748 rehberinden faydalanarak hesaplamalar yapıldı. Bu hesaplamalarda iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol sonuçları kullanıldı.

Bulgular: Ölçüm belirsizlik değerleri AFP için %16.4, sβ-hCG için %17.04, HCG için %27.84, PAPP-A için %18.54 ve uE3 için %22.52 olarak bulundu. Çalışmamızda en yüksek ölçüm belirsizliği HCG ve uE3 parametreleri için bulunurken en düşük ölçüm belirsizliği ise AFP için bulundu.

Sonuç: Laboratuvarımızda prenatal tarama testlerine ait biyokimyasal parametrelerin ölçüm belirsizlikleri hesaplanmıştır. HCG, PAPP-A ve uE3 testlerinin ölçüm belirsizliği yüksek bulunmuştur, Özellikle risk açısından eşik değere yakın prenatal tarama testlerinde ölçüm belirsizliğinin dikkate alınarak sonuçların yorumlanması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: ölçüm belirsizliği; prenatal tarama; PAPP-A; HCG; AFP

Yazışma adresi: Leyla Demir

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 35620, Çiğli İzmir, Türkiye
e-posta: argunleyla@gmail.com

Etik onay: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu, 15.06.2023 tarihi ve 0286 sayılı kurul kararı

ABSTRACT

Aim: The uncertainty of measurement is an important indicator for both the expediency of a method and the reliability of analytical results obtained in a laboratory. Accreditation processes such as ISO 15189 also expect laboratories to have a defined method for measurement uncertainty and to provide measurement uncertainty results when requested. In this study, our aim is to calculate the measurement uncertainty of the biochemistry parameters used in the first and second trimester prenatal screening tests and compare these values with the total allowable error rates.

Material and Methods: Measurement uncertainty for pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), free beta human chorionic gonadotropin (β -hCG), alpha fetoprotein (AFP), human chorionic gonadotropin (HCG) and unconjugated estriol (uE3) parameters used in prenatal screening tests in our laboratory were calculated as defined by the European accreditation guide in the Nordest guide and the Eurolab technical report ISO 21748 guide. Internal quality control and external quality control results were used in these calculations.

Results: The measurement uncertainty values were 16.4% for AFP, 17.04% for β -hCG, 27.84% for HCG, 18.54% for PAPP-A and 22.52% for uE3. In our study, the highest measurement uncertainty was found for HCG and uE3 parameters, while the lowest measurement uncertainty was found for AFP.

Conclusion: In our laboratory, measurement uncertainties of biochemical parameters of prenatal screening tests were calculated. The measurement uncertainty of HCG, PAPP-A and uE3 tests was found to be high. It is important to interpret the results by considering the measurement uncertainty, especially in prenatal screening tests close to the cut-off value in terms of risk.

Key words: measurement uncertainty; prenatal screening; PAPP-A; HCG; AFP

GİRİŞ

Analitik metodların hızla gelişmesiyle birlikte günümüzde ölçüm verilerinin kalitesine büyük önem verilmektedir. Analitik bir yöntemin amacı, kabul edilebilir bir belirsizlik seviyesiyle niteliksel ve/veya niceliksel bir sonuç elde etmektir. Yöntem performansının değerlendirilmesinde, kesinlik, doğruluk, özgünlük parametreleri yanında her test için ölçüm belirsizliğinin de tanımlanması gereklidir. Ölçüm belirsizliği hem bir yöntemin amaca uygunluğu hem de bir laboratuvarla elde edilen analitik sonuçların sürekli güvenilirliği için önemli bir göstergedir. Sonuçların belirsizliği, referans değerlerin belirsizliği ve ölçüm süreci ile ilgili tüm diğer belirsizliklerin bileşiminden kaynaklanır (1). Bu belirsizlikler örnek işleme, matris etkisi, interferanslar, pipetleme, kalibratörler, referans materyaller, kullanılan donanım, çevresel etkenler, çalışan kişilerin farklı olmasından kaynaklı belirsizliklerdir (2). Tıbbi laboratuvarların kalitelerinin artırılması için geliştirilmiş olan ISO 15189 gibi akreditasyon süreçleri de laboratuvarlardan ölçüm belirsizliği için belirlenmiş bir yöntemleri olmasını, hesaplarının yapılmasını ve

raporlanmasa bile en azından talep edildiğinde verilmek üzere hazır bulundurulmasını beklemektedir (3). Belirsizliğin hesaplanması ve metodu konusunda hala tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Şu anda Uluslararası Metroloji Sözlüğü 2 (VIM2), Ölçümde Belirsizliğin İfade Edilmesi Rehberi 1 (GUM1), Uluslararası Standardizasyon Örgütü/Uluslararası Elektroteknik Komisyonu (ISO/IEC) ve VIM3 yönergeleri, ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (4).

Referans ölçüm sistemlerinin tanımı ve uygulaması, klinik olarak kabul edilebilir bir ölçüm belirsizliğine sahip olmak, doğru laboratuvar sonuçları üretmek için temel gerekliliktir. İzlenebilir her safhanın ölçüm belirsizliği, sonuçta birleşik ölçüm belirsizliği elde etmek için takip edilmelidir. Ölçüm belirsizliği bireysel laboratuvar performansı hakkında objektif bilgi vermesi, tıbbi laboratuvar ve in vitro diagnostik üreticilerini tespit edilen hatayı araştırmaya ve düzeltmeye ikna etmek için, klinik kullanımda analitik iyileştirmeye ihtiyaç duyan analitleri belirlemek için ve yetersiz kaliteye sahip analitlerden vaz geçmek için faydalı bir metoddur(5). Diğer taraftan, ölçüm belirsizli-

ğinin tıbbi laboratuvarlarda raporlanmasının klinik karar verme süreçlerinde de yararlılığı ile ilgili yayınlar yapılmaktadır (6).

Gebelikte uygulanan prenatal testler iki grupta incelenebilir, tarama testleri ve tanısal testler. Tarama testleri, belirli kromozom anomalilerine sahip bebek doğurma riski olan gebeleri belirlemede kullanılır. Belli kesme değerinin üzerindeki sonuçlar pozitif değer olarak kabul edilir ve gebeler ileri tetkiklere yönlendirilir. Tarama testleri tanısal değildir. Gelişen bebekte kromozomal anomali olup olmadığının kesin saptanması için tanısal testler uygulanmalıdır. Kromozomal sorunu olan çoğu fetus tarama testi ile saptanırken bazı kromozom anomalilerinde tarama sonuçları negatif olabilmektedir (7). Down sendromu, 1/700 sıklıkla yenidoğanda en sık karşılaşılan kromozomal anomalidir. Down sendromunun doğum öncesi kesin tanısı için amniyosentez, koryon villus biyopsisi ve kordosentez gibi invaziv uygulamaların yapılması gereklidir. Fetal kayıp oranı koryon villüs biyopsisinde %1,5, amniyosentezlerde ise %1'dir (8). Gebeliğin birinci trimesterinde uygulanan ikili tarama testi ve ikinci trimesterinde kullanılan üçlü ve dördü tarama testi trizomi 21, trizomi 18, nöral tüp defektleri gibi anomalilerin tespitinde kullanılan prenatal tarama testleridir (9). Nükal translusensi (NT), gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ve beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG) kombinasyonu 11-14 haftalık gebeliklerde Down sendromunu %5 yalancı pozitiflikle %83 oranında tespit edebilmektedir. İkinci trimesterde yapılan taramalarda anne yaşı, HCG, alfa-fetoprotein (AFP), unkonjuge estriol (uE3) kombinasyonunun %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down sendromunu %74 oranında tespit edebildiği gösterilmiştir (10).

Preantatal tarama testleri ile trizomi 21, trizomi 18 ve nöral tüp defekti riski eşik değerinin üzerinde çıkan gebeler klinisyen tarafından değerlendirilmekte ve kesin tanı için invaziv tanı yöntemleri uygulanmaktadır. Bu çalışmada amacımız birinci ve ikinci trimester tarama testlerinde kullanılan biyokimya parametreleri olan PAPP-A, serbest β -hCG,

AFP, HCG ve uE3'ün ölçüm belirsizliğini hesaplamak ve bu değerleri total izin verilebilir hata oranları ile karşılaştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Laboratuvarımızda prenatal tarama testlerinde kullanılan PAPP-A, serbest β -hCG, AFP, HCG ve uE3 parametreleri kemiluminesans immunometrik sandviç yöntemi ile Immulite 2000 XPI Immunoassay System (Siemens) cihazında çalışılmaktadır. Test performansı her analiz gününde uygulanan iç kalite kontrol ve ayda bir defa dış kalite kontrol ile takip edilmektedir. Ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında, Nordtest kılavuzunda yer alan yukarıdan aşağıya yaklaşımı kullanıldı (11).

PAPP-A, serbest β -hCG, AFP, HCG ve uE3 ölçüm belirsizliği hesaplanmasında Mayıs 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında laboratuvarımızda çalışılan iç ve dış kalite kontrol sonuçları kullanılmıştır. Ölçüm belirsizliğinin tekrarlanabilirlik bileşeni, Biorad Lypocheck Immunoassay Plus Control numuneleri (Bio-Rad Laboratories 9500 Jeronimo Road, CA 92618, USA) ile birinci ve ikinci seviye iç kalite kontrol sonuçlarından elde edilmiştir. Her iki kontrol seviyesi için en az 80 kontrol sonucundan elde edilen varyasyon katsayısı (%CV) kullanılmıştır. Ölçüm belirsizliğinin yanlışlığı gösteren bileşeni, 12 ay boyunca ayda bir kez yapılan Rıqas Maternal Screening (External Quality Assessment)'den elde edilen dış kalite kontrol verileri ile hesaplanmış ve her parametrenin dış kalite kontrol sonuçları kendi grubu içinde değerlendirilmiştir.

Çalışmamız için İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulundan onam alınmıştır. (15.06.2023, Karar no: 0286)

Ölçüm Belirsizliği Hesaplama Aşamaları

1. Ölçülenin Tanımlanması

Hesaplama yapılacak testler olarak PAPP-A, serbest β -hCG, AFP, HCG ve uE3 belirlendi. Bu testler elektrokemilüminesans yöntemi ile Immulite 2000 XPI cihazında çalışılmaktadır.

2. *Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik yanlılığı: (uRw)*

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (uRw) hesabı için iki seviyede iç kalite kontrol verilerinden gelen belirsizlik değeri hesaplandı. Bu değer tekrarlanabilirliği yansıtmaktadır.

%CV= 1. ve 2. seviye kontrol düzeyleri için =
[Standart sapma / Tüm ölçümlerin ortalaması x100]

Rw= $\sqrt{[\%CV1 \text{ (internal kalite kontrol seviye 1)}^2 + \%CV2 \text{ (internal kalite kontrol seviye 2)}^2]}/2$

uRw= Rw/2

3. *Dış kalite kontrol verilerinden oluşan belirsizlik: (RMS bias)*

Mayıs 2022-Mayıs 2023 tarihleri arasında yapılan dış kalite kontrol raporlarında kendi grubumuzdaki tüm laboratuvarların ortalamaları kullanılarak laboratuvarımızın yanlılığı hesaplandı. Bu değer Root Mean Squares of Bias (RMS bias) ve 12 aylık dış kalite kontrol sonuçlarından elde edilen u(Cref) değerleri kullanılarak hesaplandı.

$$\text{RMS} \cdot \text{bias} = \sqrt{(\sum \text{bias EQA}^2) / n}$$

(n: Dış kalite kontrol sonuçlarının sayısı.)

u(Cref)= $\%CV/\sqrt{n}$ (%CV: Dış kalite kontrollerinden elde edilen 12 ayın ortalama değeri. n: Aynı metod, aynı cihaz kullanan laboratuvar sayısı)

4. *Laboratuvar ve yöntem yanlılık ölçüm belirsizliği (uBias)*

Dış kalite kontrol verileri ile belirsizliğin yanlılık (uBias) komponenti hesaplandı.

$$\text{uBias} = \sqrt{\text{RMS bias}^2 + \text{uCref}^2}$$

5. *Birleşik ölçüm belirsizliği: (Uc)*

Tekrarlanabilirlik ve yanlılık komponentleri ile standart kombine belirsizlik (uc) hesabı yapıldı.

$$\text{Uc} = \sqrt{\text{uRW}^2 + \text{ubias}^2}$$

6. *Genişletilmiş ölçüm belirsizliği: (U)*

Kombine standart belirsizlik değeri üzerinden genişletilmiş belirsizlik değeri hesaplandı.

Ölçüm belirsizliğini etkileyebilecek tüm olasılıkların gerçek değeri %95 güven aralığında

temsil edebilmesi amacı ile çarpan veya kapsam faktörü (1.96) uygulanmaktadır.

$$\text{U} = 1,96 \cdot \text{Uc}$$

BULGULAR

Çalışmamızda testlere ait iç kalite kontrol sonuçlarından elde SD, RSD ve Rw değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Hesaplamalar sırasında uCref'in minimal etkisi olduğu, dış kalite kontrol verilerinden elde edilen ubias'ın ise uRW'den daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda ölçüm belirsizlik değerleri AFP için 16.4, sβ-hCG için 17.04, HCG için 27.84, PAPP-A için 18.54 ve uE3 için 22.52 olarak hesaplandı (Tablo 2).

Tablo 1. İç kalite kontrol SD ve RSD değerleri ve belirsizliğin Rw değerleri.

Table 1. Internal quality control SD and RSD values and Rw values of uncertainty.

Parametreler	1. seviye iç kalite kontrol	1. seviye iç kalite kontrol	2. seviye iç kalite kontrol	2. seviye iç kalite kontrol	Rw
	SD	RSD	SD	RSD	
AFP	1.41	9.61	0.57	12.3	11,37
sβ-hCG	0.57	12.5	2.13	8.45	10.67
HCG	1.15	12.2	2.25	8.82	10.64
PAPP-A	0.04	8.35	0.21	9.98	9.2
uE3	0.16	12.3	0.44	8.9	10.73

SD: Standart Sapma; RSD: Bağlı standart sapma; Rw: Analitik süreçten kaynaklı belirsizlik.

Tablo 2. Testlerin iç kalite kontrolden (u_{Rw}) ve dış kalite kontrolden (u_{EQA} , u_{Cref} , u_{bias}) gelen ölçüm belirsizlikleri ile birleşik ölçüm belirsizliği (u_c) ve genişletilmiş ölçüm belirsizliği (U) sonuçları.

Table 2. Results of measurement uncertainty (u_c) and expanded measurement uncertainty (U) of tests combined with measurement uncertainties from internal quality control (u_{Rw}) and external quality control (u_{EQA} , u_{Cref} , u_{bias}).

	u_{Rw}	u_{EQA}	u_{Cref}	u_{bias}	u_c	$U(\%)$
AFP	5.68	5.7	0.75	5.74	8.07	16.14
s β -hCG	5.33	6.56	1.05	6.65	8.52	17.04
HCG	5.32	12.75	1.71	12.86	13.92	27.84
PAPP-A	4.6	7.98	1.06	8.05	9.27	18.54
uE3	5.36	9.83	1.2	9.91	11.26	22.52

u_{Rw} : Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik yanlılığı; u_{EQA} : Dış kalite kontrol performans verilerinden elde edilen belirsizlik; u_{Cref} : Kalibratöre bağlı belirsizlik; u_{bias} : Belirsizliğin yanlılık bileşeni; U_c : Birleşik ölçüm belirsizliği; U : Genişletilmiş ölçüm belirsizliği

Hesaplanan ölçüm belirsizlik değerlerinin farklı rehberlerin total izin verilebilir hata düzeyleri ile karşılaştırılması Tablo 3'te gösterildi. Bu tabloya göre AFP ve s β -hCG izin verilen limitleri aşmazken, HCG, PAPP-A ve uE3 bu sınırların üzerinde bulunmuştur.

TARTIŞMA

Fetal Down sendromu prenatal taraması için maternal serum biyokimyasal parametrelerinin konsantrasyonları ölçülür ve sonuçlarda gebelik yaşı ve diğer faktörler için düzeltme yapıldıktan sonra analitlerin her birinin konsantrasyonu, Down sendromundan etkilenen ve etkilenmeyen grupta farklı Gaussian dağılım gösterir. Prenatal tarama testlerinin Down sendromu tespit oranı ve yanlış pozitiflik oranları taranan popülasyonun anne yaşı dağılımına, gebelik haftasının doğru belirlenmesine bağlıdır. Testlerin belirsizliğine dayandırılan etki genellikle küçüktür (bireyler arası ve biyolojik varyasyonla karşılaştırıldığında) bu nedenle saptama ve yanlış pozitiflik oranları üzerinde önemli bir etkisi olması beklenmemektedir. Bununla birlikte bireysel hasta riskleri göz önüne alındığında, özellikle eşik değerine yakın riskleri olan gebeler için test performansı önemlidir. Holding, her analitteki kabul edilebilir CV'lere rağmen olabilirlik oranındaki CV'nin önemli olabileceğini göstermiştir. Prenatal tarama testi sonucuna göre amniyosentez kararı alınabileceği için testlerin kesinliği önemlidir (12).

Prenatal tarama testlerinde kullandığımız biyokimyasal parametreler olan PAPP-A, serbest β -hCG, AFP, HCG ve uE3 testlerinin iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol değerlerinden yararlanarak ölçüm belirsizliğini hesapladık. Bu çalışmayı yaparken testlerimizin 1 yıllık iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol sonuçlarını değerlendirmiş olduk. Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (u_{Rw}) hesabı sürecinde iç kalite kontrol CV'lerinin ölçüm belirsizliğini etkilediğini, bu değerlerin mümkün olduğunca düşük tutulmasının önemli olduğunu gördük. Ayrıca Nordtest klavuzunda dış kalite kontrol bias değerleri kullanıldığı için bir veya birkaç dış kalite kontrol bias değerinin yüksek olması, 12 aylık ortalamayı yükseltmekte bu da ölçüm belirsizliğine ciddi etki yapmaktadır.

Çalışmamızda en yüksek ölçüm belirsizliği HCG ve uE3 parametrelerinde bulunurken (sırasıyla %27.84, %22.52), en düşük ölçüm belirsizliği ise AFP'de (%16.14) bulunmuştur. HCG ve uE3 u_{Rw} değerleri arasında büyük fark olmadığı fakat dış kalite kontrol kaynaklı u_{EQA} ve buna bağlı olarak u_{bias} değerlerinin daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum da dönem içinde dış kalite kontrol sonuçlarında yüksek olan CV değerlerinden kaynaklanmaktadır. İç kalite kontrol değerleri günlük ve dış kalite kontrol değerleri aylık değerlendirmelerinde büyük problem gibi görünmeyen sonuçlar ölçüm belirsizliğinin yüksek olmasına sebep olabilmektedir. Bu sebeple testlerin ölçüm belirsizliğinin

hesaplanması, kalite kontrol sonuçlarının daha titizlikle değerlendirilmesine, geriye dönük olarak problemin araştırılmasına ve çözülmesine katkıda bulunacaktır.

Ölçüm belirsizliğinde dikkat edilmesi gereken bir diğer konu da, dış kalite kontrol programlarında katılımcı laboratuvar sayısının düşük olmasıdır. Hatalı ölçüm ve yöntemlerin bulunması durumunda dış kalite biasında gereksiz bir yükseklik meydana gelebilecektir.

Ölçüm belirsizliği hesaplamalarında karşımıza iki sorun çıkmaktadır. Birincisi ölçüm belirsizliklerinde tıbbi laboratuvarlar tarafından kolayca uygulanabilen standart bir yöntemin olmaması, diğeri ise hesaplamalar sonucunda bulunan ölçüm belirsizliklerinin karşılaştırılabileceği limit değerlerin olmamasıdır. Bu nedenle çoğu çalışmada olduğu gibi biz de bulduğumuz ölçüm belirsizliklerini Westgard, RiliBAK, RCPA rehberlerinde verilen total izin verilen hata değerleri ile karşılaştırdık (13-15). AFP ve sβ-hCG izin verilen limitleri aşmazken, HCG, PAPP-A ve uE3 bu sınırların üzerinde bulunmuştur (Tablo3).

Yavuz ve ark'larının birinci trimester prenatal tarama testlerinde yaptığı ölçüm belirsizliği çalışmasında, PAPP-A için ölçüm belirsizliği orta yükseklikteki değerlerde %23, yüksek değerlerde ise %15.21, sβ-hCG için ise bu değerler sırasıyla %18.55 ile 23.77 olarak

bulunmuştur (16). Tan ve ark'ları çalışmalarında 26 immunoassay parametresinin ölçüm belirsizliğini hesaplamışlar ve βHCG için %19 ve AFP için ise %9.4 olarak bulmuşlardır (17).

Ahmet Rıfat Balık ve arkadaşları 20 klinik kimya ve 12 immunoassay parametresinde ölçüm belirsizliği ve total izin verilebilir hata hesaplamalarını yapmış ve tüm parametrelere ölçüm belirsizliğini total izin verilebilir hatadan yüksek bulmuşlardır. Nordtest klavuzuna göre yapılan ölçüm belirsizliğinde, çalışılan dış kalite kontrol örneğinin gün içi biastan etkilendiği ve bu değer orantısız bir şekilde aşırı yanlışlık tahminine neden olduğunu ve dolayısıyla ölçüm belirsizliğinin yüksek çıktığını belirtmişlerdir(18).

Ölçüm belirsizliğini ve analitik performansı iyileştirmek için her parametre ayrı olarak ele alınmalı, hesaplama sürecini tekrar değerlendirilip belirsizliğe yüksek etkisi olan süreçler iyileştirilmelidir. Bu aşamada iç kalite kontrol değerlerinden gelen CV değerlerini düşürmek için iç kalite kontrol kabul edilebilir aralığını daraltırsak, pratik uygulamada bu sonuçlara ulaşmak zaman alabilir ve sonuç çıkma süresi uzayabilir. Bu nedenle laboratuvarlar kendi işleyişine uygun şekilde tüm basamaklarda düzenlemeler yapıp analitik performansı arttırmaya çalışmalıdır.

Tablo 3. Hesaplanan ölçüm belirsizlik değerlerinin farklı rehberlerin total izin verilebilir hata düzeyleri ile karşılaştırılması.

Table 3. Comparison of the calculated measurement uncertainty values with the total allowable error levels of different guides.

	U(%)	Westgard (%)	Rili-BAK (%)	RCPA (%)
AFP	16.14	21.9		± 2 kIU/L ≤ 17 kIU/L ± 12% > 17 kIU/L
sβ-hCG	17.04		30	
HCG	27.84			± 1 IU/L ≤ 10.0 IU/L ± 10% > 10.0 IU/L
PAPP-A	18.54	15.1		
uE3	22.52			± 0.9 nmol/L ≤ 6.0 nmol/L ± 15% > 6.0 nmol/L

U: Genişletilmiş ölçüm belirsizliği; Westgard: Westgard total izin verilebilir hata kılavuzu; Rili-BAEK: Alman Kalite Yönergeleri, Laboratuvarlar arası testlerde kabul edilebilir sapma; RCPA: Australasia Kraliyet Patologlar Birliği, Biyokimya için izin verilen performans sınırları.

Ölçüm belirsizliği klinik laboratuvarlar tarafından sadece akreditasyon standartlarını karşılayacak bir parametre olarak görülmemeli, hem bir IVD ölçüm sisteminin performansını hem de laboratuvarın kendisini tanımlayan temel bir kalite göstergesi haline gelmelidir (19).

Prenatal tarama testlerinin ölçüm belirsizliği ile ilgili yaptığımız literatür taramasında, konu ile ilgili çok az sayıda çalışma bulunduğu görülmüş olup, bu açıdan çalışmamızın tıbbi literatüre faydalı olacağı düşünülmüştür.

Sonuç olarak prenatal tarama teslerindeki biyokimya parametreleri için yaptığımız ölçüm belirsizliği çalışmasında HCG, PAPP-A ve uE3 testlerinin ölçüm belirsizliği yüksek bulunmuştur, bu testlerde ölçüm belirsizliğine sebep olabilecek analitik ve preanalitik tüm basamaklar gözden geçirilmesi ayrıca cihazların performansını iyileştirmek için teknik destek alınması planlanmıştır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI Yok

KAYNAKLAR

1. Taverniers I, De Loose M, Van Bockstaele E. Trends in quality in the analytical laboratory. II. Analytical method validation and quality assurance. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2004; 23(8):535-52.
2. Lopez, J. Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood and David E. Bruns (eds): Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnosis (5th edition). 2013; Ind J Clin Biochem 28, 104-5.
3. Guzel O, Guner E I, ISO 15189 accreditation: Requirements for quality and competence of medical laboratories, experience of a laboratory I. Clinical Biochemistry, 2009; 42(4):274-8.
4. Ayyıldız S.N. The importance of measuring the uncertainty of second-generation total testosterone analysis. Int J Med Biochem 2018;1(1):34-9.
5. Braga, F, Panteghini, M. The utility of measurement uncertainty in medical laboratories. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2020;58(9), 1407-13. <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-1336>
6. Padoan, A, Sciacovelli, L, Aita, A, Antonelli, G, Plebani, M. Measurement uncertainty in laboratory reports: A tool for improving the interpretation of test results. Clinical biochemistry, 2018; 57, 41-7.

Prenatal tarama testlerinde özellikle risk açısından eşik değere yakın gebelerde ölçüm belirsizliği önemli olduğundan, klinisyenin bu bilgiye sahip olup ona göre yorum yapabilmesi için laboratuvar-klinik işbirliği yapılmasını sağlayacak düzenleyici faaliyet programları hazırlanmıştır.

Bilindiği gibi risk hesaplamalarında biyokimyasal parametreler dışında ultrasonografik olarak ölçülen ense kalınlığı (NT), biparietal çap (BPD), baş-popo mesafesi (CRL) gibi değerler de yer almaktadır. Bu parametrelerin herbirinin prenatal tarama test raporlarında belirsizliğe ayrı ayrı etkileri olabilmektedir. Bu çalışmada sadece biyokimyasal testlerin ölçüm belirsizliği değerlendirilmiştir. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıklarından biridir. Prenatal tarama testi özelinde, klinik laboratuvarlarda klinik ölçümleri ve tarama testi istatistiksel programını da değerlendirebilmek üzere kurgulanmış olan ikinci bir dış kalite kontrol programının da kullanılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

7. Understanding Genetics: A New York, MidAtlantic Guide for Patients and Health July 8, 2009 The NewYork-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8.
8. Newberger DS. Down syndrome: Prenatal risk assessment and diagnosis. American Academy of Family Physicians 2000; 15;62(4):825-32.
9. Aydın T, Aksoy H, Aktürk E, Aksoy Ü, Öz L. Birinci ve ikinci trimester prenatal tarama test sonuçlarının karşılaştırılması. Okmeydanı Tıp Dergisi 2016; 32(3):130-3.
10. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Journal of Medical Screening 2003;10(2):56-104.
11. Magnusson B, Näykki T, Hovind H, Krysell M, Sahlin E. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories. 2017; Nordtest Report TR 537 (ed. 4).
12. Benn, P A, Collins, R. Evaluation of effect of analytical imprecision in maternal serum screening for Down's syndrome. Annals of clinical biochemistry, 2001; 38(Pt 1), 28-36.

13. Desirable Biological Variation Database specifications. Available from: www.westgard.com/biodatabase1.htm ,
14. RilibAK-German Guidelines for Quality. Updated 2015. Available from: <https://www.westgard.com/rilibak.htm>.
15. Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA). Allowable Limits of Performance for Biochemistry. Available from: www.westgard.com/rcpa-biochemistry.htm#top.
16. Yavuz HB, Yaman H, Karahan SC, Katkat M, Aliyazıcıoğlu Y, Örem A. Birinci Trimester Prenatal Tarama Testinde Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi Türk Klinik Biyokimya Derg 2021; 19(2): 122-9.
17. Tan R, Yılmaz M, Kurtulmuş Y. A practical approach example to measurement uncertainty: Evaluation of 26 immunoassay parameters. *Biochem Med (Zagreb)* 2022;32(3):030705
18. Balık A R, Gücel F. Evaluation of 20 clinical chemistry and 12 immunoassay analytes in terms of total analytical error and measurement uncertainty. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 2021;81(7), 517-22.
19. Infusino I, Panteghini M. Measurement uncertainty: Friend or foe?. *Clinical biochemistry*, 2018; 57, 3-6. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.01.025>