

NT-proBNP Sonuçlarında Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Measurement Uncertainty in NT-proBNP Results

Dilek Yeğın 

Bursa Şehir Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Bursa, Türkiye

Received / Başvuru Tarihi: 19.01.2025

Accepted / Kabul Tarihi: 03.04.2025

ÖZET

Amaç: Ölçüm belirsizliği; laboratuvar performansı hakkında objektif bilgi almak, klinik kullanımda analitik iyileştirmeye ihtiyaç duyan analitleri belirlemek ve yetersiz kaliteye sahip analitlerden vazgeçmek için faydalı bir metoddur. Çalışmanın amacı, daha önce ölçüm belirsizlik çalışması yapılmamış olan NT-proBNP testinin, Nordtest klavuzuna göre, ölçüm belirsizliğini hesaplamak ve hesaplanan bu değerleri Clinical Laboratory Improvement Amendments 2024'ün, total izin verilebilir hata düzeyleriyle karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: NT-proBNP testinin ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında Nordtest klavuzunda tanımlanan ölçüm belirsizliği hesaplama modeli kullanıldı ve belirsizlik kaynakları tespit edildi. Veriler retrospektif olarak analiz edildi. NT-proBNP için Clinical Laboratory Improvement Amendments 2024 total izin verilebilir hata düzeyi %TEa \pm 30 ile çalışmamızdan elde edilen değer karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmada NT-proBNP testi için genişletilmiş belirsizlik değeri (U), yaklaşık olarak hesaplandı. Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (uRw) hesabı sürecinde, iç kalite kontrol varyasyon katsayılarının (%CV) ölçüm belirsizliğini etkilediğini, bu değerlerin mümkün olduğunca düşük tutulmasının önemli olduğu sonucuna varıldı.

Sonuç: Hesaplanan ölçüm belirsizlik değeri yaklaşık olarak 6 bulundu, bu değer Clinical Laboratory Improvement Amendments 2024'ün total izin verilebilir hata düzeyi ile karşılaştırıldığında verilen sınırları aşmadığı görüldü. Laboratuvarlartestlerin ölçüm belirsizlik hesaplamalarını yapmalı ve ilgili klinisyenler elde edilen veriler hakkında bilgilendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: NT-proBNP; Belirsizlik; Kalite kontrolü

Yazışma adresi: Dilek Yeğın

Bursa Şehir Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Bursa, Türkiye

e-posta: dyegin2@gmail.com

Etik onay: Bursa Şehir Hastanesi, Merkez Laboratuvarı Etik Kurulu, 11.12.2024 tarihli ve 024-21/23 sayılı kurul kararı

ABSTRACT

Objective: Measurement uncertainty is a useful method to obtain objective information about laboratory performance, to identify analytes that need analytical improvement in clinical use, and to abandon analytes of inadequate quality. The aim of the study was to calculate the measurement uncertainty of the NT-proBNP test, for which no measurement uncertainty study has been conducted before, according to the Nordtest guideline, and to compare these calculated values with the total allowable error levels of Clinical Laboratory Improvement Amendments 2024.

Materials and Methods: The measurement uncertainty calculation model defined in the Nordtest guideline was used to calculate the measurement uncertainty of the NT-proBNP test and the uncertainty sources were determined. The data were analyzed retrospectively. The Clinical Laboratory Improvement Amendments 2024 total allowable error level of %TEa \pm 30 for NT-proBNP was compared with the value obtained from our study.

Findings: In the study, the expanded uncertainty value (U) for the NT-proBNP test was calculated as approximately 6. In the process of calculating the within-laboratory reproducibility (uRw), it was concluded that the internal quality control coefficients of variation (% CV) affect the measurement uncertainty and that it is important to keep these values as low as possible.

Conclusion: The calculated measurement uncertainty value was found to be approximately 6, and it was seen that this value did not exceed the given limits when compared with the total allowable error level of Clinical Laboratory Improvement Amendments 2024. Laboratories should perform measurement uncertainty calculations of the tests and relevant clinicians should be informed about the obtained data.

Keywords: NT-proBNP; Uncertainty; Quality control

GİRİŞ

Ölçüm belirsizliği, laboratuvar performansı hakkında nesnel bilgi sunar; tıbbi laboratuvarları tespit edilen hataları inceleyip düzeltmeye teşvik eder. Ayrıca, yorum ve değerlendirme aşamasında analitik iyileştirmeye ihtiyaç duyulan parametreleri belirlemede, yetersiz kalitedeki metodların kullanımını sonlandırmada ve klinik uygulamalarda gelişime katkıda bulunmada etkili bir yöntemdir. Referans ölçüm sistemlerinin tanımlanması ve uygulanması, doğru laboratuvar sonuçları elde etmek için klinik olarak kabul edilebilir bir ölçüm belirsizliğinin sağlanmasını gerektiren temel bir unsurdur. Her bir izlenebilir aşama, ölçüm belirsizliği göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir ve nihayetinde birleşik ölçüm belirsizliğinin hesaplanması için takip edilmelidir (1).

Ölçüm belirsizliğine; ölçüm öncesi (örnek alımı, taşıma, biyolojik varyasyon gibi), ölçüm sırasında (reaktif, kalibratör, operatör gibi) ve ölçüm sonrası (raporlama, yazılım gibi) çeşitli faktörler katkı sunabilmektedir (2). ISO 15189 ve ISO/IEC 17025 ile tıbbi laboratuvarların test sonucu raporlarında

ölçüm belirsizliğinin sayısal bir değer olarak belirtilmesi zorunlu kılınmaktadır (3).

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en yaygın ölüm nedenlerinden biridir. Kalp yetmezliği hastalarının doğru tanısı ve risk sınıflandırması, etkili tedavi ve zamanında müdahale için çok önemlidir (4). ProBNP, kardiyak stres ve zorlanmaya yanıt olarak ventriküler miyokard tarafından sentezlenen bir öncü peptittir (5). N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptit (NT-proBNP), hemodinamik stresi yansıtan yaygın olarak bulunan bir biyobelirteçdir ve kalp yetmezliği ve ölümü tahmin ettiği gösterilmiştir (6,7). Yaş, böbrek fonksiyonu, atriyal fibrilasyon, obezite ve cinsiyet gibi klinik özellikler natriüretik peptit seviyelerini etkiler ve yorumlamada dikkate alınmalıdır (8). Ölçüm belirsizliğinin iki temel işlevi vardır: laboratuvar profesyonellerine ölçümlerin kalitesi hakkında bilgi sağlamak ve analitik performans kriterlerine uygunluğu göstermektir. Hekimler (ve hastalar) için ise ölçüm sonuçlarının yorumlanmasına yardımcı olmak, özellikle de değerlerin referans aralıkları veya klinik karar sınırları ile karşılaştırılmasını daha objektif bir temele

dayandırmaktır (9). Aynı zamanda hekimlerin, sınır değerlere yakın sonuçlar elde edilen hastalarda, test sonucunun "gerçek değer" ne ölçüde yansıttığı hakkında değerlendirme yapabilmelerinin sağlanmasıdır.

Bu çalışmanın amacı, kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve atriyal fibrilasyon gibi çeşitli kardiyak hastalıkların tanısında önemli rol oynayan ve daha önce ölçüm belirsizlik çalışması yapılmamış olan NT-proBNP testinin, Nordtest Klavuzuna göre ölçüm belirsizliğini hesaplamak ve hesaplanan bu değerleri Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 2024'ün total izin verilen hata değerleriyle karşılaştırmak, belirsizlik derecesi saptanmış bir test sonucu sağlamak, nihai hedef olarak ise klinik karar belirsizliğini azaltmak ve iyi klinik uygulamaya yardımcı olmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Güncel literatürde ölçüm belirsizliği için Nordtest Klavuzu kullanan ancak farklı hesaplamalar/süreler kullanan çalışmalar mevcuttur (10). Bu çalışmada ölçüm belirsizliği hesaplamaları için retrospektif olarak NT-pro BNP testine ait ardışık üç aylık, günde 2 seviye iç kalite kontrol verileri ve ayda 1 seviye dış kalite kontrol (RIQAS, UK) programından elde edilen veriler kullanıldı. Cobas 8000 Modüler Analizör Sisteminde (Cobas, Mannheim, Almanya) elektrokemilüminesans immünolojik yöntemi kullanılarak ölçüldü. Bunun için orijinal (Roche Diagnostics, Almanya) kiti kullanıldı. Testin kalibrasyonunda ve iç kalite kontrol analizlerinde, reaktiflerin orijinal kalibratörleri ve kontrol örnekleri kullanıldı. NT-proBNP'nin ölçüm belirsizlik değeri Nordtest Klavuzu (11) baz alınarak hesaplandı.

Ölçüm belirsizliği hesaplama aşamaları şu şekilde yapıldı

1) Öncelikle tanımlama yapıldı.

Ölçümü yapılacak test olarak NT-proBNP belirlendi.

2) Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik yanlılığı (Rw) hesaplaması yapıldı.

%CV= 3 aylık, aynı lot numaralı günlük 2 düzey iç kontrol materyallerinden elde edildi.

%CV= (standart sapması/ortalama) x100 şeklinde hesaplandı.

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

$uRw = Rw/2$

3) Dış kontrol verilerinden, belirsizliğin tanımı olan RMS bias değeri hesaplandı.

Bias (%) = [(Laboratuvarımızın dış kalite kontrol sonucu - Eş grubun ortalaması) / Eş grup ortalaması]x100 olarak hesaplandı.

Dış kontrol verileri kullanılarak 3 aylık RMS bias hesaplandı. Hesaplama şu şekilde yapıldı.

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

Belirsizlik komponenti olan $u(Cref) = \sqrt{\text{Dış kalite sonuçlarından elde edilen ortalama \%CV değerleri, aynı metodu ve cihazı kullanan laboratuvarların sayısının kareköküne bölünerek hesaplandı.}}$

4) Laboratuvar ve yöntem yanlılık ölçüm belirsizliği olarak $u(Bias)$ değeri hesaplandı.

RMS bias ve $u(Cref)$ değerleriyle; $u(bias)$ hesaplandı.

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

5) uc hesaplaması yapıldı. Bu birleşik ölçüm belirsizliğini gösteriyordu.

Standart belirsizlik değeri kullanılarak kombine belirsizlik değerleri oluşturuldu.

$uc = \sqrt{uRW^2 + ubias^2}$

6) U= Genişletilmiş ölçüm belirsizliği, hesaplandı.

Genişletilmiş belirsizlik değerini (U) bulmak için, kombine standart belirsizlik değeri, k faktörü ile çarpıldı. Yüzde 95 güven aralığında 1.96'ya denk gelen k değeri ise yaklaşık 2 olarak alındı.

$$U = 1,96 * U_c \quad U = 2 * u_c$$

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm hesaplamalar Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA) programında yapılmıştır.

BULGULAR

Laboratuvarında, NT-proBNP testi için ölçüm belirsizliği değeri hesaplandı. Tablo 1'de %CV, uRw değerleri verilmiştir.

Çalışmada NT-proBNP testi için genişletilmiş belirsizlik değeri (U), yaklaşık %6 olarak hesaplandı. Hesaplanan ölçüm belirsizlik değerinin CLIA 2024'ün, total izin verilebilir hata düzeyi ile karşılaştırılması yapıldı. Tablo 4'te gösterildiği gibi, NT-proBNP testinin, verilen sınırları aşmadığı görülmektedir.

Tablo 1. NT-proBNP testi için, iç kalite kontrol sonuçları kullanılarak üretilmiş değerler
Table 1. Values generated using internal quality control results for the NT-proBNP assay

NT-proBNP	Ortalama ± SD		% CV	uRw
	Düzye 1 kontrol	(127,03±7,29)	5,73	2,72
Düzye 2 kontrol	(4316,86 ±221,6)	5,13		

% CV: varyasyon katsayısı, u(Rw): Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik yanlılığı

Tablo 2. NT-proBNP testi için, dış kalite kontrol sonuçları kullanılarak üretilmiş değerler
Table 2. Values generated using external quality control results for the NT-proBNP assay

NT-proBNP	Grup içi Bias ²	Gruplararası Bias ²	RMS bias ²	n	% CV	u(creft) ²	u(bias)
	0,00047	0,00587	0,00317	2613	4,4	0,00740	0,10286

RMS bias: Bias değerlerinin ortalamasının karekökü, % CV: Varyasyon katsayısı, u(Cref): Nominal değerlere ait belirsizlik, u(bias): Standart belirsizlik değeri, n: Aynı metot ve aynı cihazı kullanan ortalama laboratuvar sayısı

Tablo 3. Belirsizlik Değeri Hesaplaması
Table 3. Uncertainty Value Calculation

NT-proBNP	uc (% Toplam Belirsizlik Değeri)	$\sqrt{[(2,72)^2 + (0,17)^2] / 2}$	2,72
		U (Genişletilmiş Belirsizlik Değeri)	2,72*2 (kapsam faktörü)

uc: Birleşik belirsizlik değeri, U:Genişletilmiş belirsizlik değeri

Tablo 4. NT-proBNP için belirsizlik değerinin CLIA 2024 ile karşılaştırılması
Table 4. Uncertainty value for NT-proBNP compared with CLIA 2024

NT-proBNP	u(bias)	Uc (% Toplam Belirsizlik Değeri)	U (Genişletilmiş Belirsizlik Değeri)	CLIA %TEa
	0,10286	2,72	5,5 (≈ %6)	± 30

u(bias): Standart belirsizlik değeri, uc: Birleşik belirsizlik değeri, U:Genişletilmiş belirsizlik değeri, CLIA %TEa: Clinical Laboratory Improvement Amendments 2024'ün total izin verilebilir hata değerleri

TARTIŞMA

Çalışmada, NT-ProBNP testinin ölçüm belirsizliği hesaplandı. Ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında Nordtest Kılavuzunda tanımlanan ölçüm belirsizliği hesaplama modeli kullanıldı ve belirsizlik kaynakları tespit edildi. Bu kılavuza göre iç ve dış kalite kontrol, belirsizlik bileşenleri hesaplanarak analitik yöntemin toplam belirsizliği bulundu. Çalışmada NT-proBNP'nin ölçüm belirsizliği değeri %95 güven aralığında \pm %5.6 yaklaşık \approx %6 olarak bulundu. Bu sonuç, CLIA 2024'ün total izin verilebilir hata değerlerine (\pm 30) oldukça uzaktı. Ricos ve arkadaşlarına (12) göre NT-proBNP testinin TE (desirable specification for allowable total error) değeri %13 olarak verilmektedir.

İzin verilen hata yanında farklı karşılaştırma yöntemleri de literatürde geçmektedir. Örneğin; dış kalite değerlendirmesinde izin verilen bağıl sapma (permissible relative deviation in the external quality assessment - PRDEQA%) ve dış kalite değerlendirmesi için izin verilen genişletilmiş belirsizlik (permissible expanded uncertainty for external quality assessment - pUEQAS%). Dış kalite değerlendirmesinde kabul edilebilir bağıl sapma, ilk olarak Alman Tıbbi Derneği'nin Tıbbi Laboratuvar Testlerinde Kalite Güvencesine İlişkin Kılavuzu - Rili-BAEK'te (13) belirtilmiştir. Haeckel ve arkadaşları (14) önerilen algoritmaları kullanarak üst ve alt referans sınırlarına dayalı olarak ölçüm belirsizliği için belirlenen kabul edilebilir limitleri açıklamışlardır.

Klinisyenler, laboratuvar sonuçlarını değerlendirirken çeşitli yaklaşımlar benimserler. Bunlardan bazıları, mevcut sonucu aynı hastanın önceki sonuçlarıyla karşılaştırmak, referans aralığını dikkate almak veya klinik karar noktalarına göre değerlendirme yapmaktır. Hastaların sonuçlarını izlemek amacıyla, referans değişim değeri (RCV) ilk olarak Harris ve Yasaka tarafından (10) önerilmiş olup, bireysellik indeksiyle belirlenen yüksek bireyselliğe sahip testler için uygun görülmüştür. Buna karşın, düşük bireyselliğe sahip testlerde referans aralıklara

rının kullanımı tercih edilebilir. Bireysellik indeksleri ve referans değişim değerlerinin belirlenmesi, klinisyenin bir hastanın mevcut durumundaki değişiklikleri daha doğru değerlendirmesine yardımcı olan önemli belirteçlerdir. Ayrıca, topluma dayalı referans aralıklarının klinik karar verme sürecine katkısını ve bir bireyden alınan ardışık numuneler arasındaki sonuç farkının önemini değerlendirmeye olanak tanır (15).

Bu çalışmada NT-proBNP testinin ölçüm belirsizlik değeri %6 olarak bulundu. <75 yaş için 125 ng/L ve \geq 75 yaş için 450 ng/L olan eşik değerler, ölçülen bu belirsizliğe göre yeniden hesaplandı. Buna göre <75 yaş için (117,5-132,5) ng/L aralığında, \geq 75 yaş için ise (423-477) ng/L aralığında olan hasta raporları yeniden değerlendirmeye alındı. Toplam 2230 NT-proBNP hasta sonucundan <75 yaş için 9 sonucun (%0,4); \geq 75 yaş için ise 4 sonucun (%0,17) ölçüm belirsizlik değerlerinden etkilendiği görüldü. Ancak bu oranların oldukça küçük oldukları düşünüldü.

Test ölçümleri tekrarlandığında, aynı sonuçların elde edilmesi genellikle mümkün olmamaktadır. Bu nedenle, ölçüm sonuçlarının faydalı olabilmesi için bu tür varyasyonların (belirsizliklerin) detaylı bir şekilde analiz edilmesi gereklidir. Değişim miktarının nicel olarak belirlenmesi sayesinde, hem klinik laboratuvarlar hem de hekimler sonuçların kalitesini objektif olarak değerlendirebilir ve önceki ölçümlerle karşılaştırma yapabilirler. Ayrıca, belirsizliklerin büyüklüğünün ve olası hata kaynaklarının tespit edilmesi, sonuçların kalitesini artırmak için önemli bir adım teşkil etmektedir (16). Bu çalışmada Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (uRw) hesaplama sürecinde, iç kalite kontrol CV'lerinin ölçüm belirsizliği üzerinde etkili olduğunu ve bu değerlerin mümkün olduğunca düşük tutulmasının kritik önem taşıdığı görüldü. Ölçüm belirsizliğinin, hem in vitro tanı sistemlerinin performansını hem de laboratuvarların genel performansını değerlendirmek amacıyla kullanılması gerektiği açıktır (17).

Çalışmada bulunan %6 olan ölçüm belirsizliği değeri, CLIA 2024'ün total izin

verilebilir hata değerinden (%TEa \pm 30) oldukça düşüktür. Bu neticeden, mevcut yöntem ve çalışma düzeniyle NT-proBNP test sonuçlarının oldukça güvenilir olduğu sonucuna varılabilir. Hangi teste, o kurumda, o çalışma şartlarında, ne kadar güvenebileceğimizi göstermesi açısından, ölçüm belirsizliği tüm testler için belirlenmelidir. Hekimlerin, sınır değerlere yakın sonuçlar elde edilen hastalarda, testin

"gerçek değeri" ne ölçüde yansıttığını değerlendirme becerisini kazanmaları önem arz etmektedir. Bu nedenle, analiz sonuçlarıyla birlikte ölçüm belirsizliği değerlerinin raporlanması önemlidir. Yanlış anlaşılmalara önlemek için uygulamaya başlamadan önce klinisyenlerin bu konuda bilgilendirilmeleri ve eğitim programlarına katılımlarının teşvik edilmesi gerekli görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Braga. F, Panteghini. M. The utility of measurement uncertainty in medical laboratories. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2020;58(9), 1407-13.
2. Dülgeroğlu Y. İyon Değiştirici Kromatografi Yöntemi ile Ölçülen HbA2 Ve HbA1c'nin Ölçüm Belirsizliğinin Tespiti. *Türk Hij Den Biyol Derg.* Aralık 2017;74(4):299-306.
3. Westgard JO, Westgard SA. Measuring analytical quality: total analytical error versus measurement uncertainty. *Clin Lab Med.* 2017;37:1-13.
4. Sethi Y, Patel N, Kaka N, Kaiwan O, Kar J, Moinuddin A. et al. Precision medicine and the future of cardiovascular disease: a clinically oriented comprehensive review. *J Clin Med.* 2023;12:1799.
5. Panagopoulou V, Deftereos S, Kossyvakis C, Raisakis K, Giannopoulos G, Bouras G. et al. NTproBNP: an important biomarker in heart diseases. *Curr Top Med Chem.* 2013;13:82-94.
6. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJV, Packer M, Rouleau JL. et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2425-2436.
7. Zelniker TA, Morrow DA, Mosenzon O, Goodrich EL, Jarolim P, Murphy SA. et al. Association of baseline cardiac biomarkers with cardiovascular death or hospitalization for heart failure with or without SGLT2 inhibitor therapy in DECLARE-TIMI 58. *Eur J Heart Fail.* 2020;23:1026-1036.
8. Berthelot E, Eliahou L, Jagu A, Damy T, Hanon O, Hulot JS. et al. Peptides natriurétiques dans le diagnostic et le suivi de l'insuffisance cardiaque [Natriuretic peptides in the diagnosis and monitoring of heart failure]. *Rev Prat.* 2024 Feb;74(2):185-193. French. PMID: 38415425.
9. Plebani M, Sciacovelli L, Bernardi D, Aita A, Antonelli G, Padoan A. What information on measurement uncertainty should be communicated to clinicians, and how? *Clin Biochem.* 2018 Jul;57:18-22. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.01.017. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29402416.
10. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a "reference change" for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem.* 1983 Jan;29(1):25-30. PMID: 6848276.
11. Magnusson B, Hovind H, Krysell M. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories: NordTest Report TR 537. NORDTEST, Finland, 2004.
12. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV. et al. "Current databases on biologic variation: pros, cons and progress." *Scand J Clin Lab Invest* 1999;59:491-500. This database was most recently updated in 2014
13. German Medical Association. Revision of the "Guideline of the German Medical Association on Quality Assurance in Medical Laboratory Examinations-RiliBAEK". *J Lab Med.* 2015;39: 26-69.
14. Haeckel R, Wosniok W, Gurr E, Peil B. Permissible limits for uncertainty of measurement in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:1161-1171.
15. Çokluk E. Klinik biyokimya da biyolojik varyasyon: Referans değişim değeri ve bireysellik indeksi. *TJCL.* Aralık 2019;10(4):526-532. doi:10.18663/tjcl.467978
16. Lee JH, Choi JH, Youn JS, Cha YJ, Song W, Park AJ. Comparison between bottom-up and top-down approaches in the estimation of measurement uncertainty. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(7):1025-32.
17. Korkmaz Ş. Total Kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, Hesaplanmış LDL-kolesterol ve HDL dışı-kolesterol için Ölçüm Belirsizliği. *Uludağ Tıp Derg.* Nisan 2022;48(1):19-23. doi:10.32708/uutfd.1057697