



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**FERTİLİTE HORMONLARI, İLAÇ DÜZEYLERİ,
KARDİYAK MARKERLAR, TİROİD
FONKSİYON TESTLERİ VE TÜMÖR
BELİRTEÇLERİNİN ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. RABİA TAN

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILMAZ

Doç. Dr. Yusuf KURTULMUŞ

AYDIN-2020

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**FERTİLİTE HORMONLARI, İLAÇ DÜZEYLERİ,
KARDİYAK MARKERLAR, TİROİD
FONKSİYON TESTLERİ VE TÜMÖR
BELİRTEÇLERİNİN ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. RABİA TAN

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILMAZ
Doç. Dr. Yusuf KURTULMUŞ

AYDIN-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi sürecimde bana her zaman bilgi birikimiyle yol gösteren, güler yüzünü hiç eksik etmeyen, asil duruşuyla örnek aldığım Anabilim Dalı Başkanı' mız Sayın Prof. Dr. Aslıhan Büyüköztürk KARUL' a,

Tez danışmanlığımı ilk üstlenen ancak kurum değişikliği sebebiyle Anabilim Dalımızdan ayrılmasına rağmen yardımlarını asla esirgemeyen, tecrübelerini paylaşmaktan hiçbir zaman çekinmeyen ve her türlü sorunumu çözümleyen Sayın Doç. Dr. Yusuf KURTULMUŞ' a,

Yusuf Hoca' mızın ayrılışının ardından tez danışmanlığımı yürüten, asistanlarına eğitimi ve hoşgörüyü düstur edinmiş, her konuda bilgi, destek ve yardımını açık yüreklilikle paylaşan değerli Dr. Öğr. Üyesi Mustafa YILMAZ' a,

Laboratuvar sorumlusu hocamız, bilgi birikimiyle her zaman yanımda olduğunu hissettiren ayrıca sesinin güzelliğiyle bizleri mest eden Dr. Öğr. Üyesi Ayça TUZCU' ya,

Anabilim Dalımızda görevli diğer saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Çiğdem YENİSEY' e ve Doç. Dr. Özge ÇEVİK' e,

Birlikte çalışmaktan her daim keyif aldığım bana bir kıdemliden ziyade abla sıcaklığı ile yaklaşan çiçeği burnunda Biyokimya Uzmanı Dr. Nurdan ERKMEN SAKALLI' ya ve diğer asistan arkadaşlarım Dr. Hülya METE ARICAN' a, Dr. Nurullah ÖZSARI' ya, Dr. Arzu ATEŞ' e, Dr. Hayrullah YILDIZ' a, Burçin İrem ABBAS' a, Ömer ERDOĞAN' a ve Fatih BİRTEKOKAK' a,

Laboratuvarımızda çalışan, tecrübelerinden yararlandığım, her konuda yardıma hazır olan başta Laboratuvar sorumlumuz Ümit UYAR ve Ayşegül ALKIŞ olmak üzere sevgili biyolog ve tekniker arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde büyük fedakârlıkları olan, hayatımın her aşamasında karşılıksız destek veren biricik annem Hurşide YAVUZ' a ve babam Cemil YAVUZ' a, TUS' a hazırlık sürecimden uzmanlık sınavına kadar her zaman beni yüreklendiren canım eşim Murathan TAN' a ve değerli ailesine, neşesiyle beni her daim dinç tutan canım oğlum Metehan TAN' a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Rabia TAN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TEMEL KAVRAMLAR	2
2.2. KALİTE KONTROL PROGRAMLARI	7
2.2.1. İç Kalite Kontrol (İKK).....	7
2.2.2. Dış Kalite Kontrol (DKK)	8
2.3. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ KAVRAMI	9
2.4. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ REHBERLERİ.....	9
2.4.1. Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi (<i>Guide to Expression of Uncertainty in Measurement-GUM</i>)	9
2.4.2. Nordtest Çevresel Laboratuvarlar İçin Ölçüm Belirsizliği El Rehberi (<i>Handbook For Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories</i>).....	11
2.4.3. AACB Ölçüm Belirsizliği Çalışma Grubu - Laboratuvar Uygulama Rehberi (<i>AACB Uncertainty of Measurement Working Group - A Laboratory Implementation Guide</i>).....	14
2.4.4. ISO/TS 20914:2019 Medikal Laboratuvarlar için Ölçüm Belirsizliği Tahmini Rehberi (<i>Medical Laboratories - Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty</i>)	14
2.5. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİNİN RAPORLANMASI	15
3. ARAÇ VE YÖNTEM	17
3.1. ÇALIŞILAN TESTLER.....	17
3.1.1. Fertilite Hormonları	17
3.1.2. İlaç Düzeyleri	19
3.1.3. Kardiyak Markerlar.....	21
3.1.4. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	22
3.1.5. Tümör Belirteçleri.....	23
3.2. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ HESAPLANMASI.....	26
3.2.1. $u(R_w)$ bileşeninin hesaplanması	26
3.2.2. $u(\text{sapma})$ bileşeninin hesaplanması.....	26
3.2.3. Birleşik standart belirsizliğin hesaplanması.....	28
3.2.4. Genişletilmiş belirsizliğin hesaplanması.....	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	32

6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
ÖZET	41
SUMMARY	42
KAYNAKLAR.....	43
EKLER	47



TABLO DİZİNİ

Tablo I. Fenitoin u(Rw) değerinin hesaplanması.....	26
Tablo II. Fenitoin DKK sonuçları	27
Tablo III. Testlerimizin ölçüm belirsizliği sonuçları.	29
Tablo IV. Belirsizlik verilerimizin çeşitli kılavuzlar ile karşılaştırılması.	30
Tablo V. Sonuçlarımızın diğer tez çalışmalarıyla karşılaştırılması.	37



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Hata tipleri, performans karakteristiği ve performans karakteristikleri kantitatif ifadesinin ilişkisi.....	5
Şekil 2. Rastgele ve sistematik hatanın ölçüm sonucuna etkisi	5
Şekil 3. İzin verilen toplam hata hesaplanması.	6
Şekil 4. Sonuca etki eden analitik faktörlerin balık kılçığı diyagramı	10
Şekil 5. Nordtest rehberinde tanımlanan hatalar merdiveni	12
Şekil 6. ISO/TS 20914:2019 rehberi ölçüm belirsizliği algoritması.....	15
Şekil 7. Hesaplamalarımızda kullandığımız algoritma.	28



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%CV: Varyasyon Katsayısı

β -hCG: Beta insan Koryonik Gonadotropini

AACB: Australasian Association of Clinical Biochemists

AFP: Alfa-Fetoprotein

BIPM: Bureau International des Poids et Mesures

CA 15-3: Kanseri Antijeni 15-3

CA 19-9: Kanseri Antijeni 19-9

CA 125: Kanseri Antijeni 125

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CIPM: Comité international des Poids et Mesures

CK: Kreatin Kinaz

CK-MB: Kreatin Kinaz Muscle-Brain

CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments

CMIA: Kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik

DHEA-S: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DIG: Digoksin

DKK: Dış Kalite Kontrol

E₂: Östradiol

EUROLAB: European Federation of National Associations of Measurement, Testing and Analytical Laboratories

EUROMET: European Collaboration in Measurement Standards

FNB: Fenobarbital

FNT: Fenitoin

FSH: Folikül Stimulan Hormon

GUM: Guide to Expression of Uncertainty in Measurement

ISO: International Organization for Standardization

İKK: İç Kalite Kontrol

KRB: Karbamezepin

LH: Lüteinize edici hormon

MYG: Miyogloblin

n: Ölçüm sayısı

n_{Lab} : Değerlendirmeye Katılan Laboratuvar Sayısı

NIST: The National Institute of Standards and Technology

NORAMET: North American Collaboration in Measurement Standards

PETINIA: Partikül-içerikli türbidimetrik inhibisyon immünotetik

PG: Progesteron

PRL: Prolaktin

r: Tekrarlanabilirlik

R: Yeniden üretilebilirlik

RCPA: Royal College of Pathologists of Australasia

RiliBAEK: Richtlinien der Bundesärztekammer

RMS: Root Mean Square

Rw: Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik

SD: Standart sapma

sPSA: Serbest Prostat Spesifik Antijen

sT3: Serbest Triiyodotironinin

sT4: Serbest Tiroksin

T: Testosteron

TEa: İzin verilen toplam hata

tPSA: Total Prostat Spesifik Antijen

TRP-I: Troponin-I

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

U: Uncertainty

u(Cref): Referans değere ait belirsizlik

uRw: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik belirsizliği

VIM: International Vocabulary of Metrology

VPA: Valproik Asit

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Laboratuvarımızdan bir teste ait Levey-Jennigs grafiği örneği.....8



EKLER DİZİNİ

Ek 1. Çalışmamızın Etik Kurul Onay Belgesi.....	47
--	----



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Modern fiziğin babası olarak görülen ünlü astronom Galileo Galilei, “*Şüphe, bilimin babasıdır*” derken bilimin gelişmesini tetikleyen en önemli etkenin şüphe olduğunu vurgulamaktaydı (1). Hiç kuşku yok ki şüphelenilen ve dolayısıyla araştırılan her konu, gelişmeye ve ilerlemeye daha açıktır. Ancak şüphe ile olası hatalar bulunup çözüme kavuşturulabilir. Kelime olarak belirsizlik, şüphe anlamına gelmektedir. En geniş tanımıyla ölçüm belirsizliği ise ölçüm sonucunun geçerliliği hakkında şüphe anlamını taşımaktadır (2).

Günümüzde ekonomi, fizik, kimya ve daha birçok alanda şüphe ve belirsizlik kavramları gün geçtikçe kendine daha büyük bir alan bulmaktadır. Çünkü yapılan her ölçüm kendi doğasından kaynaklanan “belirsizliğini” de beraberinde getirmektedir.

Klinik laboratuvarlarda yapılan ölçümler hastalıkların tanı, tedavi ve takibinde önemli rol oynar. Ancak herhangi bir test tekrar edildiğinde, bütün koşullar optimize edilse bile, tam olarak aynı sonuca ulaşılma olasılığının oldukça düşük olduğu bilinmektedir. Diğer bir ifade ile kimyasal bir tepkimenin sonuçları, aslında bir dağılımın bileşenleridir. Bu noktada ölçümün belirsizliğinden bahsetmek doğru bir yaklaşım olacaktır.

Ölçüm belirsizliği (*Uncertainty*, U) Uluslararası Metroloji Sözlüğü (*International Vocabulary of Metrology*, VIM)’ nün tanımına göre, elde edilen bilgiye dayanılarak ölçülene atfedilen büyüklük değerlerinin dağılımını niteleyen, negatif olmayan sayısal parametredir (3). Daha açık bir ifadeyle aranan sonucun gerçekte hangi aralıkta olabileceğinin kantitatif göstergesidir.

Ölçüm belirsizliği kavramı, akreditasyon süreçleri ve kalite gereklilikleri göz önüne alındığında tıbbi laboratuvarlar için ayrıca önem kazanmaktadır. Çünkü tıbbi laboratuvarların standardizasyonu için hazırlanmış olan ISO 15189 (*International Organization for Standardization*) rehberi, laboratuvarlardan testlere ait ölçüm belirsizliğinin tespiti için tanımlı bir yöntemin olmasını, performans kriterlerinin belirlenmesini ve ölçüm belirsizliği verilerinin düzenli olarak gözden geçirilmesini istemektedir (4). Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan Sağlıkta Kalite Standartları – Hastane Versiyon 5 dökümanında, “*Ölçüm belirsizliği sonuçların değerlendirilmesi*,

ölçüm sonuçlarına göre karar verilmesi, ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması, limit değerlere göre uygunluğunun belirlenmesi ve testi yapan laboratuvarın performansının ortaya konulması amacıyla değerlendirilmelidir'' ifadesi yer almakla beraber, bu madde henüz öneri aşamasındadır (5). İlerleyen yıllarda bu önerinin, rutin olarak rapor edilmese dahi istenildiği takdirde takdim edilebilen bir format haline dönüştürülmesi muhtemeldir. Belki de bir zaman sonra sonuç raporları tamamen değişip, analit sonucu olarak tek bir değer vermek yerine, tıpkı testlerin normal değer aralıkları gibi, bir aralığı içeren test sonucu üretilmesi gündeme gelecektir.

Laboratuvar ölçümlerinde örnek alınması, örnek transportu ve saklanması, reaktiflerin hazırlanması, cihazların bakımı, ölçüm metodu ve bunlara bağlı birçok değişkenin varlığı söz konusudur. Güvenilir sonuçlar elde edebilmek için, varyasyona sebep olan kaynaklar tespit edilerek en aza indirilmelidir (6).

Tüm bu bilgiler ışığında Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı' nda çalışılan çeşitli testlere ait ölçüm belirsizliği hesabının yapılması, düzeltilmesi gereken noktaların saptanması ve daha kaliteli sonuçların üretilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TEMEL KAVRAMLAR

Klinik laboratuvarlarda kullanılan bazı terimler ile istatistiksel kavramların tanımları aşağıda açıklanmıştır (2, 9).

Aritmetik ortalama (*Mean*, **ORT):** Bir veri dizisinde ölçümsel değerlerin toplamının veri sayısına bölümüdür.

Ortanca (*Median*): Küçükten büyüğe doğru sıraya dizilmiş veri dizisinin ortasındaki değerdir. Dağılımın orta noktası hakkında bilgi verir.

Tepe Değeri (*Mod*): Dağılımda en çok tekrarlanan değerdir.

Normal Dağılım (*Gaussian* dağılımı): Simetrik ve çan eğrisi şeklindeki dağılım eğrisidir. Dağılım, aritmetik ortalamaya göre simetriktir ve dağılımın orta

noktasındaki değer, aritmetik ortalamadır. Verilerin ortalamadan farkları standart katlar şeklindedir.

Standart Sapma (*Standart Deviation*, SD): Dağılımdaki her bir değerin ortalamaya göre uzaklığını gösteren istatistiksel kavramdır. Dağılımın yaygınlığını gösteren en önemli ölçü olup, standart sapma değeri büyüdükçe dağılım yaygınlaşmaktadır.

Standart sapma, veri dizindeki her bir değerin ortalamadan farklarının, karelerinin toplamının, serbestlik derecesine (n-1) bölümünün karekökünün alınmasıyla elde edilir. n>30 olduğu zaman, (n-1) yerine n alınır (n=ölçüm sayısı).

Serbestlik Derecesi (*Degree of Freedom*, df): Bağımlı grup ortalamalarının birbirleri ile karşılaştırılmasında ve bir grup ortalamasının belirli bir değerden farklı olup olmadığını test etmede kullanılan istatistiksel bir terimdir. Yani serbestlik derecesi sayısı, istatistiksel hesaplamaların yapılabilmesi için gereken minimum bağımsız örnek sayısı olarak tanımlanabilir.

Varyans: Standart sapmanın karesidir.

Varyasyon Katsayısı (*Coefficient Variation*, %CV): Standart sapmanın ortalamaya olan yüzdesidir. Standart sapmanın, aritmetik ortalamaya bölünüp, 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır ve yüzde olarak ifade edilir. Standart sapma ortalamayla aynı birimdedir, değişkenlik katsayısının ise birimi yoktur. Standart sapmanın ortalamaya göre yüzde kaçlık bir değişim gösterdiğini belirtir. Rölatif (oransal) standart sapma olarak da isimlendirilmektedir (*Relative Standard Deviation*, RSD).

$$\%CV = RSD = (SD / ORT) \times 100$$

Sapma (*Bias*): Bir seri tekrar ölçümden elde edilen ortalama değerle gerçek veya gerçek olduğu kabul edilen değer arasındaki farkın mutlak değeridir.

$$Sapma = | hedef değer - bulunan değer |$$

$$\%sapma = (| hedef değer - bulunan değer | / hedef değer) \times 100$$

Kesinlik (*Precision*): Belirlenmiş koşullarda elde edilen, birbirinden bağımsız sonuçların birbirine yakınlığını gösteren parametredir. %CV, değişkenliği standardize ettiği için tekrarlanabilirliğin değerlendirilmesinde kullanılır.

Tekrarlanabilirlik (*Repeatability, r*): Tek bir laboratuvar, aynı örnek, aynı ölçüm sistemi, aynı tekniker ve aynı çalışma şartlarında kısa süre içinde yapılan kesinlik çalışmasıdır.

Laboratuvar içi Tekrar-üretilebilirlik (*Run Within-lab, Rw*): Tek bir laboratuvar, aynı örnek, aynı ölçüm sistemi ancak uzun zaman aralıkları, farklı teknikerler, farklı kalibratör gibi değişen koşullarda çalışılmasıdır. Bu tip tekrar-üretilebilirlik, ara kesinlik (*Intermediate Precision*) olarak da isimlendirilir.

Yeniden-üretilebilirlik (*Reproducibility, R*): Aynı örneğin, aynı metot ile farklı laboratuvar, farklı tekniker ve farklı ekipmanlarla yapılmasıdır.

Doğruluk (*Accuracy*): Tek bir ölçüm sonucunun gerçek veya gerçek olduğu kabul edilen değere ne kadar yaklaştığının ölçütüdür. ISO 5725-1' de "*Ölçüm doğruluğu, bias ve kesinlik terimlerinin her ikisi ile ifade edilir*" denmektedir (7). Sonuç olarak hem sistematik hem de rastgele hata ile ilişkilidir.

Gerçeklik (*Trueness*): Ölçümlerden elde edilen geniş bir sonuç dizisinin ortalamasının gerçek değere ne kadar yaklaştığının ölçütüdür. Gerçek değer, referans ölçüm metoduyla elde edilir. Rutin parametrelerde genellikle tam bir gerçek değer yoktur. Bunun yerine pratikte, "kabul edilen referans değer" gerçek değer yerine kullanılır. Gerçeklik, sistematik hata ile ilişkilidir.

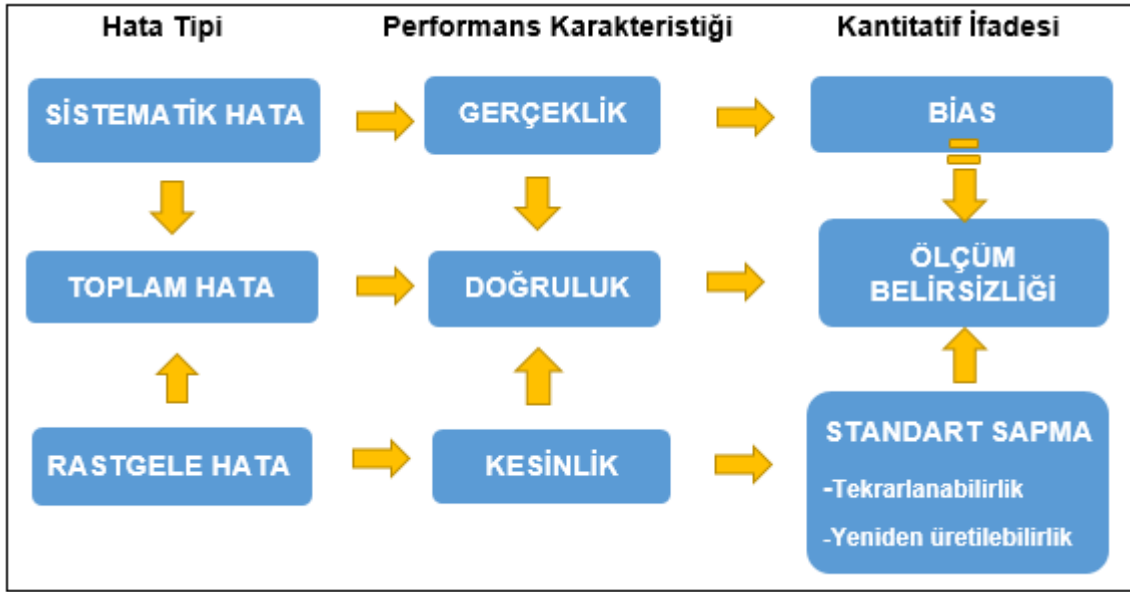
Sistematik Hata: Analiz sonucunu sabit ve belirli düzeyde değiştiren, sebebi bilinen veya ölçülebilen kesin değerlere sahip hatalardır. Sistematik hatalar analiz sonucunun doğruluğunu etkiler. Bütün değerler belirli oranda belirli bir yönde saptığı için ortalama değer, doğru değerden farklı çıkar. Bu tip hatalar cihazdan, yöntemden veya operatörden kaynaklanabilir.

Rastgele Hata: Her fiziksel ve kimyasal ölçümde bulunan, düzeltilemeyen ve kontrol edilemeyen birçok değişkene bağlı hatalardır. Oda ve cihaz ısısındaki değişimler, elektriksel voltaj değişimleri, titreşimler, cihaz yıkamalarının uygun ve yeterli yapılamaması, basınç ve nem değişiklikleri, reaktif ve kalibratördeki

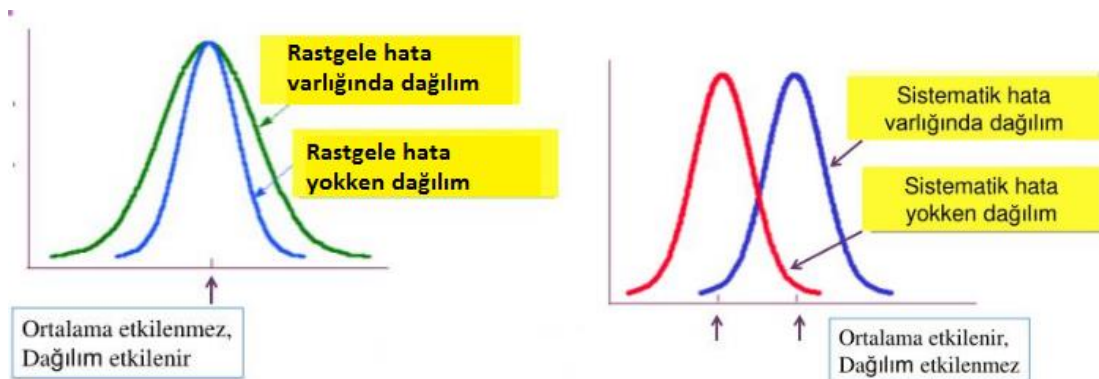
tutarsızlıklar, reaktiflerdeki hava kabarcıklarının varlığı, pipetleme, karıştırma, zamanlama gibi çalışma hataları, operatör hataları vb. faktörler rastgele hatalara yol açabilir. Rastgele hata ne kadar çok ise standart sapma o kadar büyük, kesinlik o kadar düşüktür.

Toplam Hata: Sistematik hata ve rastgele hatanın toplamıdır.

Toplam hata = Rastgele hata + Sistematik Hata



Şekil 1. Hata tipleri, performans karakteristiği ve performans karakteristikleri kantitatif ifadesinin ilişkisi (8).



Şekil 2. Rastgele ve sistematik hatanın ölçüm sonucuna etkisi (10).

İzin verilen toplam hata (Total Allowable Error, TEa): Tek bir ölçümde ve tek bir test sonucunda hem rastgele hata hem de sistematik hata için kabul edilebilir limitleri belirleyen analitik kalite göstergesidir. Şu şekilde hesaplanır:

$$TEa = \%bias + 2xSD$$

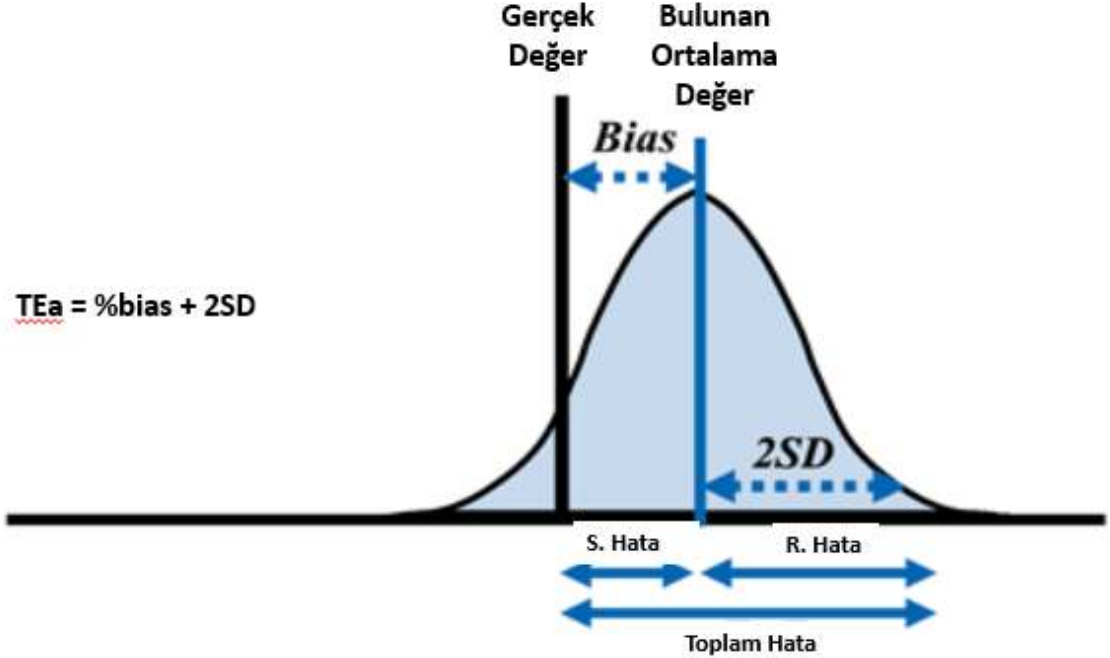
Henüz tam anlamıyla belirlenmiş ölçüm belirsizliği üst sınırları olmadığından, TEa üzerinden değerlendirme yapılmaktadır.

Hedef TEa limitleri ise üç şekilde belirlenebilir:

-CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments*, Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri) ve Rili-BAEK (*Richtlinien der Bundesärztekammer*, Kalite için Alman kılavuzları), RCPA (*Royal College of Pathologists of Australasia*, Avustralasya Patologlar Kraliyet Koleji) gibi örgütlerin belirlediği değerler,

-Yayımlanmış profesyonel öneriler (Westgard TEa önerileri gibi),

-Biyolojik varyasyon (BV) verileri (Ricos BV verileri gibi).



Şekil 3. İzin verilen toplam hata hesaplanması.

2.2. KALİTE KONTROL PROGRAMLARI

Bir laboratuvar da kalite kontrol, güvenilirliği yüksek olan hasta sonuçları üretmek amacı ile yapılan, tetkiklerin doğruluğunu, tekrarlanabilirliğini ölçen, laboratuvar çalışmalarının kalitesini arttıran bir program olarak tanımlanmaktadır. Kalite kontrol çalışmaları iç ve dış kalite kontrol olmak üzere birbirini tamamlayan iki farklı program ile sürdürölmektedir (11).

2.2.1. İç Kalite Kontrol (İKK)

İç kalite kontrol programı, günlük olarak uygulanır ve doğruluk ile tekrarlanabilirliğin rutin takibinde kullanılır. Bu amaçla, değeri ve alt-üst ölçüm sınırları çalışılan yöntem e göre önceden belirlenmiş olan kontrol örnekleri kullanılır. Elde edilen sonuçların beklenen aralığa düşmesi, sistemin başarılı çalıştığını gösterir. Bu çalışmanın hasta örnekleri çalışılmadan önce ve gün içinde belirli aralıklarla yapılması gereklidir. Kontrol sonuçlarının kabul edilebilir sınırlarda olduğu tespit edildikten sonra hasta örnekleri çalışılmalıdır (11). İKK programı, başka laboratuvarlarla karşılaştırma çalışması iç ermez. Ayrıca uzun zaman içinde ortaya çıkabilecek sistematik hatalar gözden kaçabilir. İşte bu durumlarda dış kalite kontrol programları tamamlayıcı olarak ortaya çıkar (12).

Levey-Jennings Grafikleri: Kalite kontrol analizlerinde parametreye ait sistematik ve rastgele hata olup olmadığı değ erlendirilirken kullanılan çizelgelerdir. Kontrol materyalinden elde edilen değ erler y-aksına, ölçüm tarihi x-aksına yazılır. Test limitlerini belirleyebilmek için hazırlanan grafik üzerinde 1x, 2x, 3x standart sapma noktaları işaretlenir. Sonra da her kontrol ölçümü bu çizelgeye nokta şeklinde yerleştirilir (12).



Resim 1. Laboratuvarımızdan bir teste ait *Levey-Jennings* grafiği örneği.

2.2.2. Dış Kalite Kontrol (DKK)

Laboratuvar sonuçlarının kalitesinin tarafsız bir dış kuruluş tarafından doğrulanması işlemidir. DKK programında laboratuvarlara değeri bildirilmeyen örnekler gönderilmekte ve bu örnekler hasta örnekleri ile birlikte, bir hasta örneği gibi çalışılmaktadır. Elde edilen sonuçlar kontrolleri sağlayan kuruluşa gönderilmekte ve diğer laboratuvarlardan gelen sonuçlar ile birlikte değerlendirildikten sonra, sonuç raporları laboratuvarlara sunulmaktadır. Bu şekilde bir laboratuvar kendi sonuçlarını benzer laboratuvarlar ile karşılaştırarak analitik performansı hakkında bilgi sahibi olur. Kalite kontrol sonuçlarında rapor edilen ortalamadan uzak değerler ile hatalı işlemin tanımlanması ve düzeltilebilmesi açısından da büyük bir önem taşımaktadır (11).

z Skoru: DKK verilerinde sıklıkla bulunan istatistiksel terimdir. Laboratuvarda bulunan sonucun, karşılaştırılan grup ortalamasından kaç SD uzakta olduğunun göstergesidir. İdeal olan z skoru sıfırdır. İki den büyük z skoru, laboratuvarlar için uyarıcı niteliktedir. Üçün üzerinde olması ise özellikle var olan ve düzeltilmesi gereken bir soruna işaret eder.

2.3. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ KAVRAMI

Bir ölçüm tekrarlandığında, sonuçlarda birtakım varyasyonlar meydana gelir. Ölçüm sonuçlarının yararlı olabilmesi için bu varyasyonların ve belirsizliklerin sayılabilir hale getirilmesi gerekir. Böylece aynı hastanın önceki sonuçlarını karşılaştırmak veya önemli klinik karar noktalarında hasta sonucu yorumlamak daha doğru ve kolay hale gelir.

Ölçüm belirsizliği kavramı ilk olarak Uluslararası Ağırlık ve Ölçü Komitesi (*Comité international des Poids et Mesures*, CIPM) ve Uluslararası Ağırlık ve Ölçü Bürosu (*Bureau International des Poids et Mesures*, BIPM) tarafından 1980 yılında tanımlanmış ve standardizasyonu için "*Tavsiye metni -1*" yayınlanmıştır. Ancak bu metin özet niteliğinde olup ayrıntı içermemektedir.

2.4. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ REHBERLERİ

2.4.1. Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi (*Guide to Expression of Uncertainty in Measurement-GUM*)

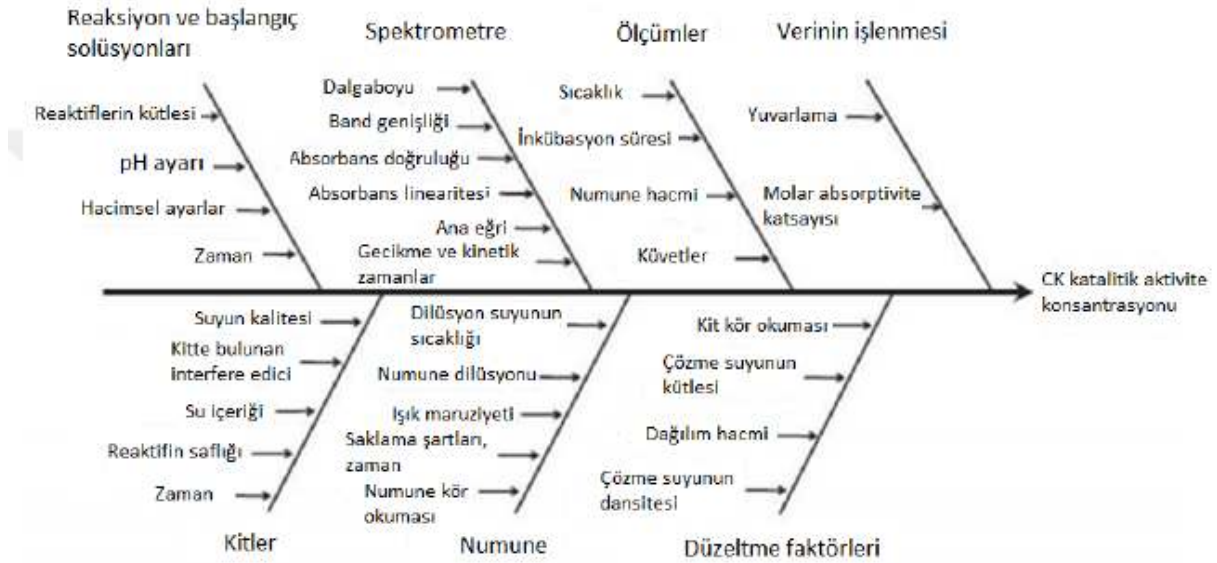
1993 yılında ISO Teknik Tavsiye Grubu (ISO-TAG 4), Ölçüm Belirsizliği rehberi "*Guide to Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)*" hazırlamıştır (2). Rehberin amacı, birçok sahada çeşitli doğruluk seviyelerinde takip edilen ölçümlerde belirsizliğin nasıl hesaplanması gerektiğini anlatmak ve ölçüm sonuçlarının uluslararası karşılaştırılmasına olanak sağlamaktır. 2008 yılında GUM rehberi ufak değişikliklerle güncellenerek günümüzdeki halini almıştır.

GUM yaklaşımına göre belirsizliğe etki eden bütün bileşenler ayrı ayrı hesaplanarak kombine belirsizliğe eklenmelidir. Matriks etkisi, referans materyaller, kütle ve hacimsel belirsizlikler, çevresel etkiler, ölçüm yöntemi, interferanslar gibi pek çok etken bu bileşenler arasında sayılabilir. Hepsinin belirsizliğe olan etkisi yapacağı dağılıma uygun olarak Tip A veya Tip B belirsizlik şeklinde hesaba katılır.

Tip A belirsizlik, istatistiksel olarak hesaplanarak standart sapma olarak nitelendirilebilen belirsizliklerdir. Örnek olarak laboratuvarlarda kullanılan iç kalite kontrol sonuçları verilebilir.

Tip B belirsizlik, istatistiksel olmayan yöntemlerle hesaplanır. Bunlar zaman zaman üretici firma tarafından sertifikada '±' değer olarak verilir. Deneyim ve gözlemlere dayalı olarak uygun dağılıma göre hesaplama yapılır.

GUM' un önerdiği yaklaşım, <<aşağıdan yukarıya>> yaklaşımı olarak bilinmektedir. Şekil 4'te balık kılçığı diyagramında kreatin kinaz (CK) testi için etkili faktörler şematize edilmiştir.



Şekil 4. Sonuca etki eden analitik faktörlerin balık kılçığı diyagramı (13).

GUM yöntemleri;

-NORAMET (North American Collaboration in Measurement Standards),

-EUROMET (European Collaboration in Measurement Standards),

-EUROLAB (European Federation of National Associations of Measurement, Testing and Analytical Laboratories),

-NIST (The National Institute of Standards and Technology) gibi çok sayıda ulusal ve uluslararası metroloji ve ilişkili kuruluşları tarafından uyarlanmıştır.

Ancak GUM metodu sadece klinik laboratuvarlar için değil ölçüm yapılan bütün bilim dalları için yazılan ortak bir rehberdir. Bu kadar çok bileşenin yer alması hesaplamaları karmaşık hale getirmektedir.

2.4.2. Nordtest Çevresel Laboratuvarlar İçin Ölçüm Belirsizliği El Rehberi (*Handbook For Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories*)

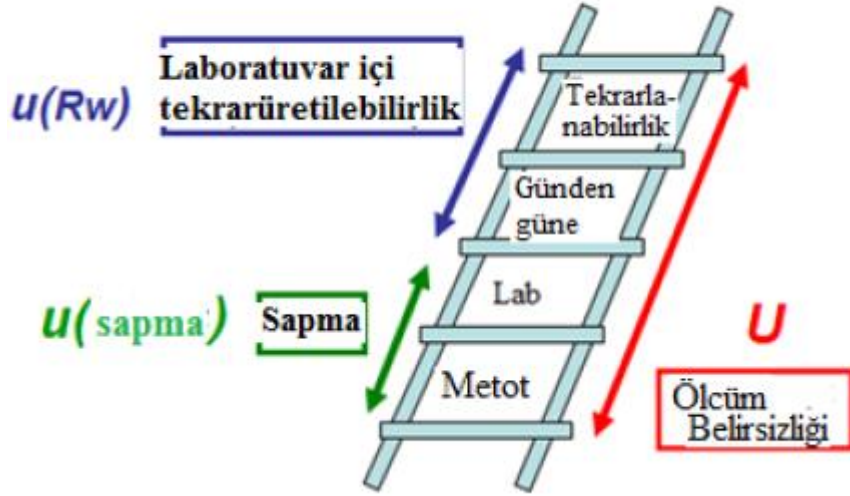
İlk olarak 2003 yılında yayınlanan, 2017'de ise dördüncü sürümü çıkarılan el kitabı esasen Kuzey ülkelerinde çevre laboratuvarları için hazırlanmıştır. Ancak yaklaşım oldukça geneldir ve analitik laboratuvarların çoğunda uygulanabilir. Amaç pratik, anlaşılır ve herkes için geçerli bir ölçüm belirsizliği hesaplama yaklaşımı sağlamaktır. Doğrudan çevre laboratuvarlarının günlük işlerinden alınmış pratik örnekler sunulmuş ve açıklanmıştır (14).

Klinik laboratuvarlar açısından İKK ve DKK sonuçlarının kullanılmasıyla ölçüm belirsizliğinin hesaplanabilir olması bu yöntemi kolaylıkla uygulanabilir kılmaktadır. Bu yaklaşım <<yukarıdan aşağıya>> yaklaşımı olarak bilinmektedir.

El kitabı, numunenin laboratuvara girişinden verinin raporlanmasına kadar geçen analitik zincirdeki tüm adımları kapsar. Ancak; örnekleme, numunenin taşınması gibi preanalitik ve veri aktarma saklama/tekrar değerlendirme esnasında yapılabilecek olası postanalitik hataların belirsizlik bileşenlerine dâhil edilmediğine dikkat edilmelidir (14).

Bir analitik sonucun referans değerden olası sapmasına sebep olan hata kaynakları Şekil 5' teki merdiven basamaklarıyla tanımlanmıştır.

Hatalar Merdiveni



Şekil 5. Nordtest rehberinde tanımlanan hatalar merdiveni

Bu adımlar şu şekilde açıklanabilir:

Adım 1 - Metot sapması – kullanılan metottan gelen sistematik hata,

Adım 2 - Laboratuvar sapması – sistematik hata (bir laboratuvar için),

Adım 3 - Günden güne oluşan fark – bir laboratuvarda farklı günlerde uzunca bir süre boyunca farklı günlerde gerçekleştirilen tekrarlı analizlerde oluşan rastgele hata,

Adım 4 - Tekrarlanabilirlik – Kısa bir zamanda yapılan tekrarlı analizlerin arasında görülen rastgele hata.

Nordtest kılavuzuna göre belirsizlik hesaplaması 6 aşamada yapılmaktadır:

1. Ölçülenin tanımlanması: Ölçülecek madde belirlenir. Mümkünse kabul edilebilir maksimum belirsizlik değeri de belirlenir. Örneğin, 'Serum glukoz için ölçüm belirsizliği hedef değeri $\pm \%10$ olmalıdır' gibi.

2. $u(Rw)$ bileşeninin hesaplanması: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlikten kaynaklanan belirsizliğin ($u(Rw)$, *uncertainty of Run within-lab*) hesabı için farklı seviyelerdeki laboratuvar iç kalite kontrol materyalleri kullanılarak, sonuçların varyasyon katsayısı hesaplanır.

Kısa zaman içinde sistematığe dönüşen laboratuvar içi bazı belirsizlik bileşenlerinin uzun dönem değişimlerinin de (örneğin; farklı stok çözümleri, kritik reaktiflerin yeni üretimleri, cihazların kalibrasyon tekrarı gibi) kapsama alınması eşit ölçüde önemlidir. Belirsizlik tahminini iyi yansıtacak temeli oluşturmak ve her tür değişikliği yansıtmak için ölçüm sayısı 60'dan fazla olmalı ve en az bir yıllık bir zaman dilimini kapsamalıdır (14).

$$Rw = \sqrt{(1.seviye kontrol \%CV^2 + 2.seviye kontrol \%CV^2) / 2}$$

$$u(Rw) = Rw / 2$$

- 3. u(sapma) bileşeninin hesaplanması:** DKK verilerinden farklı bias değerlerinin ortalamasının karekökü (*Root Mean Square*, RMS_{sapma}) ve sertifikalı referans değere ait belirsizlik değerleri $u(Cref)$ kullanılır. Bias gerçek ve ölçülen değer arasındaki fark olarak ifade edilir. $u(Cref)$, sertifikalı referans materyalden (SRM) veya DKK sonuçlarındaki değerlerden hesaplanarak elde edilen belirsizlik bileşeni olarak tarif edilir. Dış kalite kontrol verilerinden belirsizliğin $u(Cref)$ değeri; her bir parametre için elde edilen ortalama $\%CV$ değerinin, aynı metot ve aynı cihazı kullanan laboratuvar sayısının kareköküne bölünmesiyle hesaplanır. Her döngüde hesaplanan $u(Cref)_i$ değerlerinin ortalaması alınarak $u(Cref)$ değeri bulunmuş olur.

$$RMS_{sapma} = \sqrt{\sum (Dış kalite kontrol \%bias)^2 / n}$$

(n = dış kalite kontrol programına gönderilen ölçüm sayısı)

$$u(Cref)_i = \%CV_i / \sqrt{n_{Lab i}}$$

(n_{Lab} = değerlendirmeye katılan laboratuvar sayısı)

$$u(Cref) = u(Cref)_1 + u(Cref)_2 + \dots + u(Cref)_n / n$$

- 4. Bileşenleri standart belirsizliğe çevirme:** DKK verilerinden hesaplanan belirsizlik bileşenleri aşağıdaki formülle standart belirsizlik değerine dönüştürülür:

$$u(sapma) = \sqrt{RMS_{sapma}^2 + u(Cref)^2}$$

- 5. Birleşik standart belirsizliğin hesaplanması:** Standart belirsizlik bileşenlerinin tamamından faydalanılarak, kombine belirsizlik (u_c) değeri hesaplanır:

$$u_c = \sqrt{u(Rw)^2 + u(\text{sapma})^2}$$

- 6. Geniştirilmiş belirsizliğin hesaplanması:** Birleşik belirsizlik değeri kapsam (k) faktörü ile çarpılarak genişletilmiş belirsizlik değeri hesaplanır. k değeri %95 güven aralığını temsil eden 1,96 (≈ 2) alınır.

$$U = 2 \times u_c$$

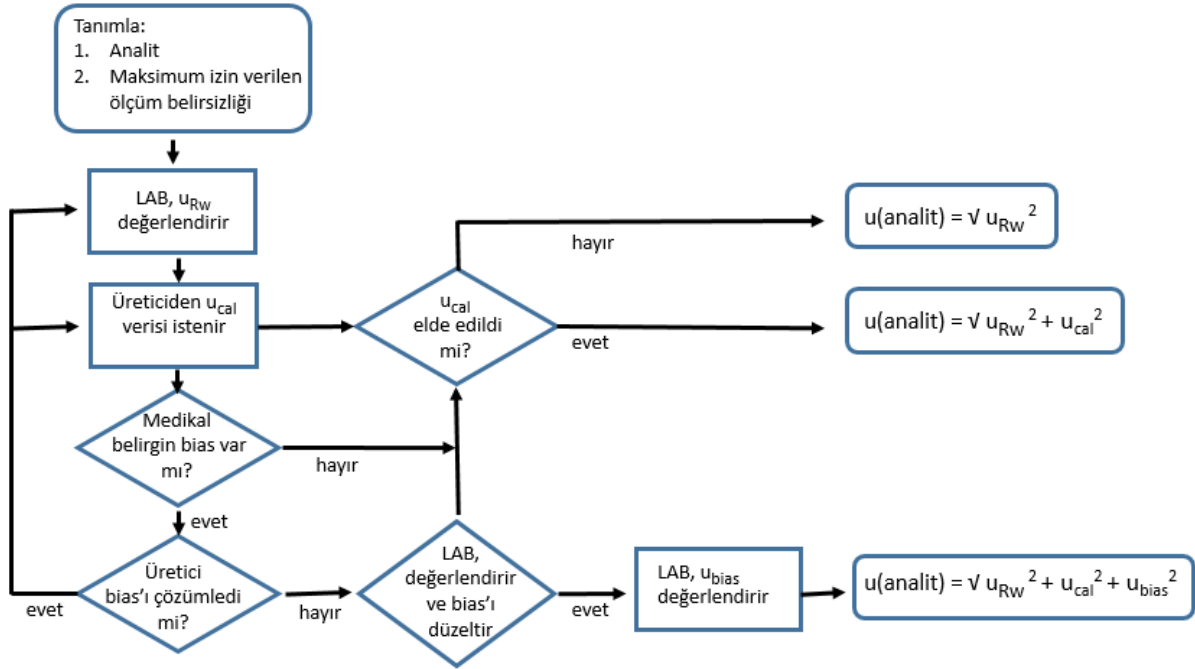
2.4.3. AACB Ölçüm Belirsizliği Çalışma Grubu - Laboratuvar Uygulama Rehberi (AACB *Uncertainty of Measurement Working Group - A Laboratory Implementation Guide*)

AACB (*Australasian Association of Clinical Biochemists*) tarafından 2004'te çıkarılan rehber, ölçüm belirsizliği hesaplaması için en az 6 aylık veya her seviye için en az 30 İKK verisinin kullanımını önermektedir. Bu şekilde hesaplanan %CV değerinin, %95 güven aralığında 1,96 ile çarpılmasıyla analite ait ölçüm belirsizliği bulunmaktadır.

2.4.4. ISO/TS 20914:2019 Medikal Laboratuvarlar için Ölçüm Belirsizliği Tahmini Rehberi (*Medical Laboratories - Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty*)

Temmuz 2019' da çıkarılan rehber, medikal laboratuvarlara pratik bir yaklaşım sağlanması amacıyla ISO Teknik Komitesi 212 tarafından yayınlanmıştır. Ölçümün 'gerçek' sonucunun sadece teorik olarak bilinebileceğini ve aslında birden çok doğru sonucun varlığını kabul eder. Bu sebeple ölçümün kalitesinin tayinine önem vermek gerektiğini savunur. Rehberde göre medikal anlamda önemli bias varsa kontrol altına alınmalı, ölçüm belirsizliğini azaltabilecek teknik adımlar tanımlanarak düzeltilmelidir. Ayrıca medikal karar noktalarına yakın test sonuçlarının yorumlanması kolaylaştırılmalıdır.

Ölçüm belirsizliği hesabı için üç ana belirsizlik kaynağından bahseder: Uzun dönem kesinlik belirsizliği (u_{RW}), kalibratör belirsizliği (u_{cal}), yanlılık belirsizliği (u_{bias}). Şekil 6' da rehberde sunulmuş olan hesaplama metodu gösterilmiştir (15).



Şekil 6. ISO/TS 20914:2019 rehberi ölçüm belirsizliği algoritması.

Rehbere göre uzun dönem tekrarlanabilirlik İKK verilerinden hesaplandıktan sonra kalibratör belirsizlik değerleri üretici firmadan istenmelidir. Üretici bu değerleri sağlamıyorsa ve medikal önemli bias yoksa veya üretici tarafından bias düzeltildiyse sadece u_{RW} ile belirsizlik hesaplanabilmektedir. Bias hesaplanması noktasında ise sertifikalı referans materyalden bias hesaplanması örneklerle anlatılmıştır. Ancak klinik laboratuvarlar için bias hesaplaması DKK verilerinden oluşturulabildiğinde çok daha basit hesaplamalarla belirsizlik elde edilecektir.

2.5. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİNİN RAPORLANMASI

Günümüzde klinik laboratuvarlarda çalışılan testlere ait ölçüm belirsizliği hesabı yapılmış olsa dahi rutin olarak test sonuçlarına yansıtılmamaktadır.

Ölçüm belirsizliği, U şeklinde genişletilmiş belirsizlik olarak güven aralığı ve kapsam faktörü ile birlikte raporlanır. Genellikle, yaklaşık %95 güven aralığı

sağlayacak şekilde $k=2$ alınır. Ölçüm belirsizliği tek basamak, en çok iki basamak ile verilir. Birçok durumda ölçüm belirsizliği %6,40 bulunmuş ise %7'ye ya da hâkim görüşe göre %6'ya yuvarlanır (14). Raporlarken sonucun yanında % olarak veya mutlak değer şeklinde yazılabilir.

Örneğin; glukoz için ölçüm belirsizliğimiz %5 hasta test sonucumuz da 200 mg/dL olsun. Bu durumda;

Glukoz: $200 \pm \%5$ mg/dL

Glukoz: 200 ± 10 mg/dL şeklinde kapsam faktörü ve ölçüm belirsizliği hesaplama metodu belirtilerek raporlanabilir.

Ancak yukarıda belirtilen şekilde raporlama klinisyenler ve hastalar tarafından laboratuvar hatası olarak algılanabilir. O yüzden böyle bir formatta rutin raporlamaya geçilebilmesi için öncelikle ölçüm belirsizliği konusunda bütün hizmet alıcıları bilgilendirilmiş ve bilinçlendirilmiş olmalıdır.

3. ARAÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 01.01.2018 – 31.12.2018 tarihleri arasındaki laboratuvarımızın iç ve dış kalite kontrol verileri kullanılarak fertilitte hormonları, ilaç düzeyleri, kardiyak markerlar, tiroid fonksiyon testleri ve tümör belirteçlerine ait ölçüm belirsizliği hesaplanması planlanmıştır. Hastalarımızdan alınan numunelerin kullanılmadığı, sadece kalite kontrol materyallerinden yararlanılan bir çalışma olduğu için etik kurul onayına gerek olmamasına rağmen, yine de Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2020/09 protokol numarasıyla izin alınmıştır.

Söz konusu testlerden ilaç düzeyleri testleri Abbott Architect c8000 klinik kimya cihazında 2 seviyeli günlük kontrol verilerek, diğer hormon ve biyobelirteçler ise i2000 SR hormon analizöründe 3 seviyeli kontrol ile firmaya ait orijinal kit ve kalibratörler kullanılarak çalışılmıştır. DKK programı ise ayda bir kez EQAS üyeliği ile laboratuvarımıza ait kullanıcı adı ve şifre ile sisteme giriş yapılarak elde edilmiştir. DKK numuneleri laboratuvarımıza liyofilize halde ulaştırılmakta, tarafımızca uygun şekilde sulandırma işlemi yapıldıktan sonra hasta numunesi gibi çalışılmaktadır.

3.1. ÇALIŞILAN TESTLER

Fertilitte hormonları, ilaç düzeyleri, kardiyak markerlar, tiroid fonksiyon testleri ve tümör belirteçleri olarak beş grupta topladığımız testlere ait bilgiler orijinal kit prospektüslerinden alınarak aşağıda sunulmuştur.

3.1.1. Fertilitte Hormonları

Beta insan Koryonik Gonadotropini (β -hCG): İnsan koryonik gonadotropin (hCG) molekül ağırlığı yaklaşık 46,000 Dalton olan bir sialoglikoproteindir. Plasentanın trofoblastik hücreleri tarafından salgılanması sebebiyle gebeliğin erken teyidi ve takibinde mükemmel bir belirteçtir. hCG, lüteinize edici hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH) ve tiroid stimulan hormona (TSH) benzer. Bu glikoproteinlerin alfa alt birimleri çok benzerdir. Bunun aksine, beta alt birim kısımları biyolojik ve immünokimyasal farklılıkları belirler.

Ölçüm yöntemi: Kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik (CMIA).

Ölçüm aralığı: 1,2 - 15.000 mIU/mL

Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEA-S): Adrenal korteks tarafından üretilen DHEA-S, adrenal androjen üretiminin mükemmel bir göstergesidir. DHEA-S zayıf androjenik etkinlik sergiler, ancak testosteron ve androstenedion gibi daha aktif androjenlere metabolize edilebilir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 3 - 1500 µg/dL

Folikül Stimülan Hormon (FSH): yaklaşık 30,000 Daltonluk glikoprotein olup LH, hCG, ve TSH'ta olduğu gibi, α ve β adı verilen iki kovalent olmayan bağlı alt birimden meydana gelir. FSH'nin α alt birimi 92 amino asit içerir ve LH, hCG ve TSH'nin α alt birimlerine çok benzer. FSH'nin β alt birimi kendine özgüdür ve immünolojik ve fonksiyonel spesifikliği verir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,05 - 150 mIU/mL

Lüteinize edici hormon (LH): Hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormonun (LHRH, GnRH) salgılanmasına yanıt olarak hipofizdeki gonadotrof hücreleri tarafından LH ve FSH salgılanır. Esasen östrojen olan ovaryan steroidleri, LH ve FSH'nin salgılanmasını ayarlar ve karşılık olarak bunlar kadınların menstrüel döngülerini düzenler.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,09 - 250 mIU/mL

Östradiol (E₂): İnsanda bulunan en kuvvetli doğal östrojendir. Kadınlarda üreme işlevini düzenler ve progesteron ile birlikte gebeliği korur. Çoğu östradiol overler (gebe olmayan kadınlar) tarafından salgılanır, ancak testisler (erkeklerde) ve adrenal korteks (kadınlar ve erkeklerde) de az miktarda östradiol salgılar. Gebelik sırasında, dolaşımdaki östradiolun çoğunu plasenta üretir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 10 - 1000 pg/mL

Progesteron (PG): Normal adet gören kadınlarda öncelikle overde bulunan korpus luteum tarafından ve daha az miktarda adrenal korteks tarafından üretilir. Gebeliğin yaklaşık altıncı haftasında, plasenta en önemli progesteron üreticisi haline gelir. Progesteronun en önemli fonksiyonu, uterusun implantasyon için hazırlanması ve gebeliğin sürdürülmesidir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,1 - 40 ng/mL

Prolaktin (PRL): 23,000 Dalton moleküler ağırlıkta olan, 199 amino asidin oluşturduğu tek bir zincirli polipeptittir. Prolaktin, ön hipofiz tarafından üretilir, salgılanması ise fizyolojik olarak hipotalamus tarafından düzenlenmektedir. Prolaktinin asıl fizyolojik etkisi kadınlarda laktasyonu başlatmak ve sürdürmektir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,6 - 200 ng/mL

Testosteron (T): Androjen steroidlerin en önemlisi kabul edilir. Erkeklerde testislerin leydig ve interstisyel hücrelerinden kadınlarda ise overlerin foliküler teka ve interstisyel hücrelerinden salgılanır. Ayrıca adrenal üretimi de mevcuttur. Dolaşımda %97 proteinlere bağlı taşınır. Sabahları pik yapan pulsatil salınımına sahiptir. Erkeklerde kadınlara göre on kat daha fazladır. Yaş, ergenlik ve menopoz konsantrasyonunu etkiler.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,15 - 64,57 nmol/L

3.1.2. İlaç Düzeyleri

Digoksin (DIG): Hücre membranındaki sodyum-potasyum (Na-K) ATPaz inhibisyonu ile hücre içi sodyum ve kalsiyum miktarını dolayısıyla miyokard kasılmasını

artırdığından, konjestif kalp yetmezliği veya bazı kardiyak aritmilerin tedavisinde reçetelenmektedir. İlacın düşük terapötik oranı sebebiyle serum veya plazma digoksin seviyelerinin yakın takibi gerçekleştirilmektedir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,3 - 4 ng/mL

Fenitoin (FNT): Hidantoin türevi antiepileptik sınıfındadır. Nöronlardan sodyum çıkışını artırarak, aşırı uyarılma ya da membran sodyum gradyanını azaltabilecek çevresel değişikliklerin sebep olduğu hipereksitabiliteye karşı eşiği stabilize etme eğilimindedir. Digoksin gibi dar terapötik aralığı ve bireyler arası metabolizmasının farklılığı sebebiyle sıkı takibi gereken bir ilaçtır.

Ölçüm yöntemi: Enzim İmmünotetik

Ölçüm aralığı: 1,8 - 40 µg/mL

Fenobarbital (FNB): Gaba aminobütirik asit, GABA, reseptörünü uyararak etki gösteren barbitürat türevi ilaçtır. Epilepsi tedavisinde, jeneralize tonik-klonik nöbetler ve basit parsiyel nöbetlerde; ayrıca konvülsif nöbetlerin profilaksi ve tedavisinde endikedir. Fenobarbital serum konsantrasyonlarının takip edilmesinin, hekimlere dozajı ayarlama konusunda destek destek olarak hasta tedavisini iyileştirdiği bilinmektedir.

Ölçüm yöntemi: Partikül-içerikli türbidimetrik inhibisyon immünotetik (PETINIA)

Ölçüm aralığı: 2 - 80 µg/mL

Karbamazepin (KRB): Aşırı uyarılmış sinir membranlarını stabilize eden antiepileptik ilaçtır. Depolarize nöronlarda voltaja bağlı sodyum kanalları blokajının ana etki mekanizması olabileceği düşünülmektedir. Sürdürülen tedavi ve karbamazepin metabolizmasında oluşan bireysel farklılıklar ile karbamazepin yarı ömründeki değişiklikler, özellikle diğer antikonvülzanlar ile beraberindeki tedavi ile verilen dozajdan serum konsantrasyonlarının öngörülmesini zorlaştırmaktadır. Takip sayesinde, hekimler dozaj rejimini kişiye göre ayarlayabilirler.

Ölçüm yöntemi: PETINIA

Ölçüm aralığı: 1,9 - 20 µg/mL

Valproik Asit (VPA): Antikonvülsan ve duygudurum düzenleyici bir ilaçtır. Epilepsi, nöropatik ağrı, tremor ve migren profilaksisinde endikedir. Yaygın olarak kabul edilen etki mekanizması voltaja duyarlı sodyum kanalları üzerinden GABA etkisinin artırılmasıdır.

Ölçüm yöntemi: PETINIA

Ölçüm aralığı: 2 - 150 µg/mL

3.1.3. Kardiyak Markerlar

Kreatin Kinaz *Muscle-Brain* (CK-MB): CK, iki alt birimden oluşan bir dimerdir ve bu alt birimler üç aktif izoenzim oluşturmaktadır: BB, MB, ve MM. CK-BB izoenzimi serumda çok az görünür. Artan CK değerlerinin sebebi, kas hasarı ve ilgili patolojilerdir. Genellikle CK-MB tayini, akut miyokardiyal enfarktüs (AMI) ve bazı kas hastalıklarının tanısı ve takibi için kullanılır. CK-MB; AMI'nın erken dönem teşhisinde kullanılan en önemli enzimatik belirteçtir. Göğüs ağrısını takiben 4. saatte artmaya başlar, 24. saatte pik noktaya ulaşır ve 3. günde normal değerlere döner

Ölçüm yöntemi: İmmünoinhibisyon

Ölçüm aralığı: 0,1 – 300 ng/mL

Miyoglobin (MYG): Hem iskelet hem de kalp kası sitoplazmasında bulunan sıkıca katlanmış, globüler bir hemoproteindir. Oksijen depolama ve kas hücrelerine oksijen iletme işlevi vardır. Miyoglobinin molekül ağırlığı yaklaşık 17,800 Dalton'dur. Nispeten düşük molekül ağırlığı ve saklama yeri, hasarlı kas hücrelerinden hızlı salınımına ve kandaki konsantrasyonunun diğer kardiyak markerlara kıyasla daha erken yükselmesine sebep olur. Serum veya plazma miyoglobin seviyesi AMI meydana geldikten sonra 2 - 4 saat içinde artmaya başlar, yaklaşık 8 - 10 saat sonra en yüksek seviyesine ulaşır ve 24 saat sonra bazal değerine döner.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 1 - 1200 ng/mL

Troponin I (TRP-I): Kardiyak kas hücreleri içindeki aktin ince filamanıyla ilişkili troponin kompleksinin düzenleyici alt birimidir. Moleküler ağırlığı yaklaşık olarak 24,000 Dalton'dur. Kardiyak troponin I yaklaşık 8 ila 28 saat içinde pik konsantrasyonlara ulaşır ve AMI'nın ardından 3 ila 10 gün boyunca yüksek düzeylerde kalır. Kardiyak troponin, CK-MB, miyogloblin, laktat dehidrojenaz (LDH) ve diğerleri gibi mevcut başka nekroz biyomarkerlarına kıyasla daha yüksek hassasiyeti ve üstün doku spesifikliğı ile miyokardiyal hasarın tespitinde tercih edilen biyobelirteçtir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 3,2 – 50.000 pg/mL

3.1.4. Tiroid Fonksiyon Testleri

Serbest Triiyodotironinin (sT3): 651 Dalton' luk moleküler ağırlıkta olan ve serumda 1,5 günlük bir yarılanma ömrü olan tiroid hormonudur. T3 tiroksin bağlayıcı globülin (%38-80), prealbümin (%9-27) ve albümine (%11-35) tutunur. Bu proteinlerin bağlayıcılığı total T3'ün yalnızca %0,2 – 0,4'ü serbest T3 olarak var olması şeklindedir. Bu serbest kesim, fizyolojik aktif tiroid hormonunu temsil etmektedir. sT3 düzeyleri hipertiroidizm formlarını ayırt etmede, anti-tiroid tedavi gören hastaların takibinde ve tirotoksik durumun ciddiyetini değerlendirmede önemlidir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 1 - 30 pg/mL

Serbest Tiroksin (sT4): Tiroid bezinden salınan tiroksinin, %75'i tiroksin bağlayıcı globülin (TBG), %10'u albümin ve %15'i pre-albümin tarafından bağlanmaktadır. Dolaşımda serbest T4 olarak %0,03'ten az bulunması şeklindedir. Yarılanma ömrü 7 gündür. Bu küçük toplam T4 yüzdesi, biyolojik olarak aktif olan fizyolojik mevcut hormonu temsil eder. sT4 serum bağlayıcı proteinlerdeki değişiklere karşı daha az hassasiyet gösterdiğinden ve tiroid hormon deposunu daha iyi

yansıtması sebebiyle serbest T4 değerleri, tiroid fonksiyon bozukluklarının en iyi belirteci olabilmektedir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,4 - 5 ng/dL

Tiroid Uyarıcı Hormonu / Tirotropin (TSH): 28,000 Dalton moleküler ağırlığında olan bir glikoproteindir ve ön hipofizin bazofilik hücrelerinden sentezlenir. TSH, tiroid hücre yüzeyinde spesifik bir reseptör ile etkileşerek metabolik aktif tiroid hormonları olan T4 ve T3 üretimini ve salgılanmasını stimüle eder. Dolaşımdaki düşük tiroid hormonu seviyelerine yanıt olarak, TSH'nın sentezlenmesi ve salgılanması, hipotalamik tripeptid olan tirotropin salgılayıcı hormondan (TRH) stimüle edilir. Yüksek T3 ve T4 seviyeleri, TSH üretimini klasik negatif geribildirim mekanizmasıyla bastırır.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,0025 - 100 µIU/mL

3.1.5. Tümör Belirteçleri

α-Fetoprotein (AFP): Yaklaşık 70,000 Dalton moleküler ağırlığı olan, bir polipeptid zincir içeren glikoproteindir. Fizikokimyasal özellikleri ve amino asit bileşimi albumine benzerdir. AFP sentezi öncelikle karaciğerde ve fetusun yumurta kesesinde gerçekleşmektedir. Fetal seruma salgılanmakta ve gebeliğin 13. haftasında tepe değerine ulaştıktan sonra kademe kademe azalma göstermektedir. Nonseminomatöz testiküler kanser ve primer hepatoselüler karsinom olmak üzere bir takım malign hastalıklarda görüldüğü tespit edilmiştir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 10 - 2000 ng/mL

Kanser Antijeni 15-3 (CA 15-3): Geniş transmembran bir glikoprotein olan Müsin 1 (Mucin 1, MUC1) geninin ürünüdür. MUC1 proteini aynı zamanda polimorfik epitelyal müsin ve epitelyal membran antijeni olarak da bilinir. Bu proteinin ekstrasellüler kısmı kanser durumunda glikozile olmakta ve salınımı artmaktadır.

Fizyolojik olarak hücre içi ve dışı matriks etkileşimini azaltarak hücre adezyonunda rol oynayan MUC1 proteininin kanser invazyonunda salınımının arttığı düşünülmektedir (16). CA 15-3 tetkik değerlerinin meme kanseri olan hastalarda sıklıkla yükseldiğini göstermiştir. Ayrıca, tedavi gören hastaların yanıtının takip edilmesinde ve primer tedaviden sonra tekrarlanan meme kanseri riski olan hastalarda CA 15-3 takibi yapılmaktadır. Yükselmiş CA 15-3 tetkik değerleri; siroz, hepatit ve otoimmün rahatsızlıklar gibi kötü huylu olmayan hastalıklar ile benign over ve meme hastalıklarına sahip bireylerde rapor edilmiştir (17).

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,5 - 800 U/mL

Kanser Antijeni 19-9 (CA 19-9): Dokuda monosiyalogangliosid olarak ve serumda bir müsin olarak bilinen, yüksek moleküler ağırlığa sahip ve karbonhidrat bakımından zengin bir glikoprotein olarak ortaya çıkan tümör kaynaklı antijendir. pankreatik, kolorektal, gastrik ve hepatik karsinomlar ile hepatit, siroz, pankreatit gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklarda yükseldiği bilinmektedir. Sürekli olarak yükselen CA 19-9 tetkik değeri, progresif malign hastalık veya zayıf bir terapötik yanıt ile ilişkili olabilir. Azalan CA 19-9 tetkik değeri ise, uygun bir prognoz ve tedaviye iyi bir yanıtın göstergesi kabul edilmektedir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 2 - 1200 U/mL

Kanser Antijeni 125 (CA 125): Endometriyum, fallop tüpleri, overler ve periton gibi çöломik epitelden köken alan dokularda eksprese olan glikoprotein yapıda bir kanser antijenidir. CA 125'in serum düzeyi gebelik ve menstrüasyon dönemlerinde ve pek çok pelvik hastalıkta yükselir. Peritonit, pankreatit, hepatit, siroz, asit, tüberküloz ile pankreas, meme, kolon, akciğer malignitelerinde de yüksek seviyeler tespit edilebilir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 1 - 1000 U/mL

Karsinoembriyonik antijen (CEA): β -elektroforetik hareketlilik gösteren, molekül ağırlığı yaklaşık 200,000 Dalton olan glikoprotein yapılı tümör ile ilişkili antijendir. CEA testi genel popülasyonda kanseri tespit etmek için tarama prosedürü olarak tavsiye edilmemektedir. CEA testinin kolorektal, mide, meme, akciğer, prostat, pankreas ve over kanseri prognoz tahmininde ve kanser hastalarının idaresinde yardımcı olarak kullanımı yaygın olarak kabul görmüştür.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,5 - 1500 ng/mL

Serbest Prostat Spesifik Antijen (sPSA): PSA matür formu 237 aminoasitten oluşan tek zincirli bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı yaklaşık 30,000 Dalton' dur. Başlıca prostat glandüler epitelinden salgılanır. Yükselen seviyeleri prostatit, benign prostat hiperplazisi ve prostat kanseri ile ilişkilidir.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,008 - 30 ng/mL

Total Prostat Spesifik Antijen (tPSA): İnsan kallikrein gen ailesinin bir üyesi olup kimotripsin benzeri etkinlik gösteren bir serin proteazdır. PSA kanda başlıca üç biçimde bulunur. En temel form, alfa-1-antikimotripsin ile kompleks oluşturan PSA' dır. Alfa-2-makroglobine bağlanan formu PSA epitoplarının makroglobulin tarafından kapatılması sebebiyle mevcut PSA immünolojik tetkikleri ile saptanamaz. Bir de yukarıda bahsedilen serbest formu bulunmaktadır.

Ölçüm yöntemi: CMIA

Ölçüm aralığı: 0,008 - 100 ng/mL

3.2. ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ HESAPLANMASI

3.2.1. u(Rw) bileşeninin hesaplanması

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlikten kaynaklanan belirsizliğin (uRw) hesabı için farklı seviyelerdeki laboratuvar iç kalite kontrol sonuçları değerlendirilerek her seviyedeki farklı lot numaralarına ait %CV' ler bulundu. Fenitoin örneği Tablo I' de sunulmuştur.

Tablo I. Fenitoin u(Rw) değerinin hesaplanması.

n	Seviye	LOT	ORT	SD	%CV	%CV ²	Rw	u(Rw)
107	1	17205170	6,932	0,541	7,798	60,810	8,15	4,08
52	1	17610170	7,7	0,626	8,125	66,010		
110	2	17205170	12,48	1,013	8,121	65,946		
57	2	17610170	13,474	1,153	8,556	73,213		

n: Çalışılan iç kalite kontrol sayısı

ORT: İç kalite kontrol sonuçlarının ortalaması

SD: İç kalite kontrol sonuçlarının standart sapması

%CV: (SD/ORT)x100

%CV²: %CV' lerin kareleri

Rw: %CV² ortalamalarının karekökü

u(Rw): Rw/2

Tabloda görüldüğü gibi dört farklı %CV, tek bir Rw ve uRw çatısı altında birleştirilmiştir.

3.2.2. u(sapma) bileşeninin hesaplanması

Bu değerin hesaplanabilmesi için öncelikle, RMS_{sapma} ve u(C_{ref}) DKK verilerinden elde edildi.

$$RMS_{sapma} = \sqrt{\sum (Dış\ kalite\ kontrol\ \%bias)^2 / n}$$

(n = laboratuvarın dış kalite kontrol programına katılım sayısı)

$$u(C_{ref}) = \%CV / \sqrt{n_{Lab.}}$$

(n_{Lab} = değerlendirmeye katılan laboratuvar sayısı)

Yine fenitoin örneği Tablo II' de açıklanmıştır. Ancak ilaç düzeyleri hesaplanmalarında laboratuvarımızın eş değer gruplarındaki katılımcı laboratuvar sayıları <20 olduğu için karbamezepin ve valproik asit hesaplamaları DKK raporunda belirtilen Mod grubuna göre; fenitoin, fenobarbital ve digoksin hesaplamaları ise bütün sonuçlar üzerinden değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo II. Fenitoin DKK sonuçları.

2018	BULUNAN DEĞER	HEDEF DEĞER	KATILIMCI SAYISI (n_{Lab})	%BİAS	%CV	z SKORU
OCAK	31,9 µg/mL	30,5 µg/mL	132	4,42	8,48	0,52
ŞUBAT	20 µg/mL	18 µg/mL	186	10,9	11,5	1,23
MART	6,5 µg/mL	5,65 µg/mL	186	15	9,94	1,51
NİSAN	12,4 µg/mL	11,8 µg/mL	203	4,98	8,13	0,61
MAYIS	19 µg/mL	18,1 µg/mL	211	4,71	9,17	0,51
HAZİRAN	4,8 µg/mL	5,6 µg/mL	207	14,3	8,67	1,65
TEMMUZ	38,4 µg/mL	30,7 µg/mL	200	25	8,36	2,99
AĞUSTOS	14,2 µg/mL	11,9 µg/mL	213	19,1	8,88	2,15
EYLÜL	6 µg/mL	5,68 µg/mL	207	5,68	8,45	0,67
EKİM	21,2 µg/mL	18,2 µg/mL	202	16,6	9,98	1,66
KASIM	12,2 µg/mL	12 µg/mL	211	1,95	8,79	0,22
ARALIK	33,7 µg/mL	30,7 µg/mL	201	9,9	9,36	1,06

RMS_{sapma} hesaplanması için tabloda yer alan %bias değerlerinin kareleri alınarak toplandı. Toplam katılan DKK sayısı olan 12'ye bölünüp karekökü alındı.

Bu durumda fenitoin için $RMS_{sapma} = \%12,956$ bulundu.

$u(C_{refi})$ hesabı için ise tabloda bulunan %CV, n_{Lab} sayısının kareköküne bölündü. Her ay için hesaplanan $u(C_{refi})$ değerlerinin ortalaması alınarak $u(C_{ref})$ bulundu.

Bu durumda fenitoin için $u(C_{ref}) = \%0,66$ olarak hesaplandı.

$$u(\text{sapma}) = \sqrt{RMS_{\text{sapma}}^2 + u(C_{\text{ref}})^2}$$

Söz konusu değerler yerlerine konulduğunda fenitoin için, $u(\text{sapma}) = \%12,97$ bulundu.

3.2.3. Birleşik standart belirsizliğin hesaplanması

$$u_c = \sqrt{u(Rw)^2 + u(\text{sapma})^2}$$

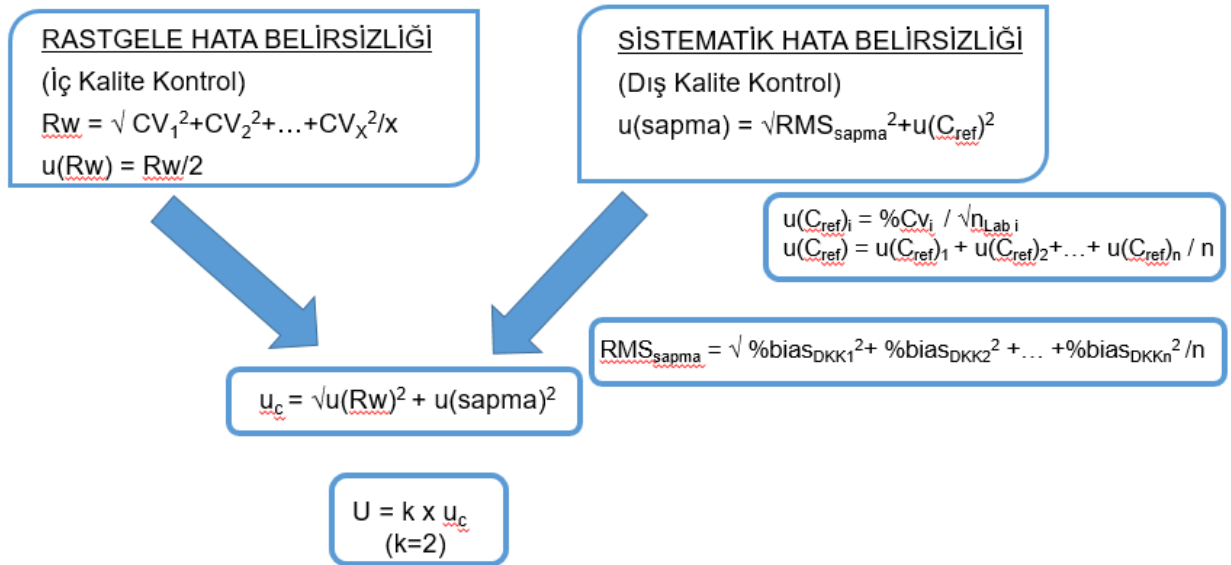
$$\text{Fenitoin için } u_c = \sqrt{(4,075)^2 + (12,97)^2} = \%13,6$$

3.2.4. Genişletilmiş belirsizliğin hesaplanması

$$U = 2 \times u_c$$

Fenitoin için $U = 2 \times 13,6 = \%27,2$ olarak bulunmuştur.

Bahsedilen hesaplamalar çalışılan bütün testler için ayrı ayrı yapılarak belirsizlik değerleri elde edilmiştir. Hesaplamalarımıza ait algoritma aşağıdaki şekil üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 7. Hesaplamalarımızda kullandığımız algoritma.

4. BULGULAR

Çalışmaya dâhil edilen testlerimiz için bir yıllık İKK ve DKK verilerinden değerler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Tablo III. Testlerimizin ölçüm belirsizliği sonuçları.

	u(Rw)	u(Cref)	RMS(sapma)	u(sapma)	u _c	U'	U(%)
β-hCG	4,74	0,26	8,10	8,11	9,39	18,78	19
DHEAS	2,24	0,49	6,83	6,85	7,20	14,41	14
FSH	1,83	0,30	4,28	4,29	4,67	9,33	9
LH	2,64	0,43	5,46	5,47	6,08	12,16	12
E₂	2,29	0,35	7,63	7,63	7,97	15,94	16
PG	3,14	0,45	5,47	5,48	6,32	12,63	13
PRL	1,73	0,47	3,79	3,82	4,19	8,38	8
T	1,73	0,72	6,07	6,11	6,35	12,70	13
DIG	4,44	0,66	5,94	5,98	7,44	14,88	15
FNT	4,08	0,66	12,96	12,97	13,60	27,20	27
FNB	2,90	0,78	6,39	6,44	7,06	14,12	14
KRB	3,96	2,65	9,98	10,32	11,06	22,11	22
VPA	2,71	1,16	5,38	5,51	6,13	12,27	12
CK-MB	3,38	1,33	6,63	6,76	7,56	15,12	15
MYG	3,23	1,32	6,32	6,45	7,21	14,43	14
TRP-I	4,16	1,41	8,21	8,33	9,31	18,62	19
sT3	2,85	0,37	8,32	8,33	8,80	17,60	18
sT4	2,58	0,30	5,89	5,89	6,43	12,87	13
TSH	1,93	0,22	7,02	7,03	7,29	14,57	15
AFP	1,71	0,33	4,37	4,39	4,71	9,42	10
CA15-3	3,48	0,46	7,24	7,25	8,04	16,08	16
CA19-9	5,32	0,69	12,96	12,98	14,02	28,05	28
CA 125	2,41	0,34	4,89	4,91	5,46	10,93	11
CEA	2,58	0,31	5,94	5,95	6,48	12,97	13
sPSA	2	0,32	5,30	5,31	5,68	11,36	11
tPSA	2,83	0,32	6,09	6,10	6,72	13,44	13

U' : hesaplanan belirsizlik değeri

U : U' değerinin yuvarlanması ile raporlanabilecek % belirsizlik değerleri

Henüz belirsizlik verilerini karşılaştırılması için kullanılabilecek bütün otoritelerce kabul edilmiş sınırlar bulunmamaktadır. Çeşitli kaynaklardan edinilen limitler ile bulduğumuz belirsizlik verileri Tablo IV' te gösterilmiştir.

Tablo IV. Belirsizlik verilerimizin çeşitli kılavuzlar ile karşılaştırılması.

	U	Westgard	CLIA	Ricos	Rili-BAEK	RCPA
β-hCG	19				30	10
DHEAS	14	13,8		11,5		12
FSH	9	21,19		20,2	21	10
LH	12	27,92		24,7		15
E₂	16	26,86		34,6	35	25
PG	13				35	15
PRL	8	29,4		23,4		10
T	13	13,61		16	35	15
DIG	15		20		30	10
FNT	27		25		20	10
FNB	14		20		20	10
KRB	22		25		20	10
VPA	12		25		20	10
CK-MB	15	30		37,4		20
MYG	14	19,6		24,4		
TRP-I	19	27,91			33	20
sT3	18	9,22		14,3	20	20
sT4	13	8	20	10,4	20	12
TSH	15	23,7		31,3	24	20
AFP	10	21,9			24	12
CA15-3	16	20,8		17,5	24	10
CA19-9	28	46,3		52,6		15
CA 125	11	35,4		28		12
CEA	13	24,7		24,9	24	12
sPSA	11					15
tPSA	13	33,6		34,7	25	8

Westgard %TE: Westgard sitesinde sunulan % total hata limitleri (18).

CLIA: Klinik Laboratuvar İyileştirme Değişiklikleri, kabul edilebilir performans kriterleri (19).

Ricos : Ricos Biyolojik Varyasyon verileri (20).

Rili-BAEK: Kalite için Alman kılavuzları, laboratuvarlar arası testler için kabul edilebilir rölatif deviyasyon (21).

RCPA: Avustralasya Patologlar Kraliyet Koleji, izin verilebilir performans limitleri (22).

Tablo IV incelendiğinde seçilen 26 parametreden 13 tanesinin (FSH, LH, E₂, PG, PRL, T, CK-MB, MYG, TRP-I, TSH, AFP, CA 125, sPSA) söz konusu kılavuzların hepsinin önerdiği sınırların altında belirsizlik değerleri elde edildiği görülmektedir. İki parametrenin (DHEA-S, FNT), hiç bir öneriyi karşılayamadığı tespit edildi. Diğer kılavuzlara nispeten daha dar aralık sunduğu görülen RCPA önerileri dışlandığında ise β -hCG, DIG, FNB, VPA, CA 15-3, CA 19-9, CEA ve tPSA da önerilerin hepsini karşılamaktadır. Kalan üç parametreden KRB, CLIA verilerine göre; sT3, Rili-BAEK ve RCPA verilerine göre; sT4 ise CLIA ve Rili-BAEK verilerine göre önerilen sınırlara uymaktadır.

En düşük belirsizlik %8 ile Prolaktin testi için hesaplanmış olup tüm kılavuzlara ait önerilerden daha düşük olduğu görülmüştür.

En yüksek belirsizliğe sahip olan testimiz CA 19-9'un (%28), RCPA (%15) hariç diğer kılavuzların belirlediği limitlere (%46,3 - %52,6) uyduğu görülmektedir.

Fertilite hormonları olarak adlandırdığımız sekiz parametre (β -hCG, DHEAS, FSH, LH, E₂, PRG, PRL, T) Tablo IV' e göre incelendiğinde, β -hCG ile DHEAS haricinde altı parametrenin bütün kılavuzların önerilerine uyduğu görülmektedir. β -hCG belirsizliğinin (%19) Rili-BAEK önerisinin (%30) oldukça altında olduğu ancak RCPA önerisine göre (%10) sınırı aştığı gözlenmiştir.

İlaç düzeyleri testlerimize bakıldığında hiçbir testimizin RCPA önerilerini karşılayamadığı ancak KRB için Rili-BAEK önerisi haricinde diğer tüm kılavuzların önerilerinin karşılandığı tespit edilmiştir.

Kardiyak marker olarak nitelendirdiğimiz CK-MB, MYG ve TRP-I için bütün rehberlerin sınırlarına uyulduğu görülmektedir.

Tiroid fonksiyon testlerinden TSH, yine bütün limitlere uymaktadır. sT3 ve sT4 ise bazı rehberlerin limitlerini aşmaktadır. Belirsizlik bileşenleri incelendiğinde iki parametre için DKK verilerinden hesaplanan u(sapma) en büyük paya sahiptir.

Tümör markerlarına (AFP, CA15-3, CA19-9, CA 125, CEA, sPSA, tPSA) bakıldığında ise AFP, CA 125 VE sPSA' nın bütün rehberlerin limitlerine uyduğu, kalan parametrelerin de RCPA önerileri hariç diğer kılavuzların sınırlarını aşmadığı tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Ölçüm belirsizliği, ölçülen büyüklüğe uygun tüm değerlerin dağılımını karakterize eden ve ölçüm sonucuyla ilişkili negatif olmayan bir parametredir (3). Ölçüm belirsizliği yaklaşımı, mükemmel ölçümün gerçekleştirilemeyeceğini, doğru sonucun ancak tahmin edilebileceğini kabul eder. Bu tahminin de medikal olarak belirli bir aralığa atfedilerek yapılması gerektiğini savunur. Özellikle referans aralıklara yakın, klinik karar noktalarında bulunan sonuçlarının en doğru şekilde yorumlanması ölçüm belirsizliği konusunda hem laboratuvar uzmanlarının hem de klinisyenlerin bilinçlenmesiyle gerçekleşecektir. Aksi halde hasta sonuçlarındaki değişimin medikal olarak anlamlı mı yoksa sadece metot değişikliğinden mi kaynaklandığına karar vermek zorlaşır.

Ölçüm belirsizliği konusundaki ilk rehber olan GUM' un benimsediği aşağıdan yukarıya yaklaşımında, bütün belirsizlik bileşenlerinin belirlenerek hesaplama dâhil edilmesi süreci klinik laboratuvar için oldukça zahmetli görülmektedir. Kaldı ki günlük çalışılan kontrol numune sonuçlarına her türlü belirsizlik bileşeni etkisinin yansıdığı düşünülürse bu kadar karmaşık hesaplamalara gerek olmayabilir.

Yukarıdan aşağıya yaklaşımında ise laboratuvarlarda genellikle bahsedilen rastgele ve sistematik hataların çözümlenmesi gerekmektedir. Bu hataların matematiksel ifadesinde; rastgele hatalar için İKK verileri, sistematik hatalar için ise DKK verileri kullanılmaktadır. Bütün kötü senaryoları kapsayabilecek kadar uzun süreden toplanmış ve hasta numunesi gibi cihazlara sürülen kontrol numune sonuçlarından %CV hesaplanmasıyla rastgele hatalar gözler önüne serilmiş olur. Bu 'uzun' süreden kasıt aynı laboratuvar ve aynı cihaz olmak kaydıyla operatör, kit, kalibratör ve çevre koşulları değişimlerini içermesidir. Nordtest kılavuzunun 2017'de çıkarılan dördüncü baskısına göre bu süreç en az bir yıl ya da 60 ölçümün bulunduğu zaman dilimidir. Sistematik hataların yakalanması ise ancak değeri bilinen bir numune ile laboratuvar sonucunun karşılaştırılması ile mümkün olmaktadır. Bu 'değeri bilinen numune' ideal koşullarda sertifikalı referans materyaldir. Ancak bu materyaller, hem rutinde kullanıma göre pahalıdır hem de her analit için bulunamamaktadır. Bu durumda sistematik hatanın belirlenmesinde klinik laboratuvarlar için en pratik yol, zaten üyesi

oldukları DKK verilerinin kullanımı olacaktır. DKK programları, üyelerine dağıttıkları numunelerin sonuçlarının ortalamasını hesaplayarak numuneye bir değer atamaktadır. Tabi ki, söz konusu atanan değer de bir belirsizliği bulunmaktadır çünkü bu değer, belki de birçok laboratuvarın rastgele hatalarının birleşiminin değeri olacaktır. Bu koşullarda programa katılan laboratuvar sayısının artması ile doğru değere yaklaşma olasılığı artacaktır. Nordtest kılavuzunun önerdiği yaklaşımda bütün bu değerlerin hesaplamalarda yer aldığı görülmektedir.

Ölçüm belirsizliği hesaplamalarına yönelik birçok yaklaşım olduğu ve çeşitli rehberlerin bu konuda yayınlandığı görülmektedir. En basit yaklaşımı sunan AACB kılavuzu sadece İKK verilerinin kullanımını önermektedir (27). %CV değerinin %95 güven aralığında 1,96 ile çarpılmasıyla ölçüm belirsizliği hesaplanmış olur. Bu hesaplamanın mantığını ise; örnek hazırlaması, kalibrasyon değişimleri, kullanılan cihaz ve kit, çevresel faktörler ve operatör değişiminin ölçüm belirsizliğine olan etkisinin zaten %CV içinde yer aldığı temeline dayandırmaktadır (28).

Ağustos 2019'da yayınlanan ISO/TR 20914 Medikal Laboratuvarlar için Pratik Ölçüm Belirsizliği kılavuzunda ise temel olarak belirsizliği ifade eden üç bileşenden bahsedilmektedir. Laboratuvar-içi kesinlik belirsizliği u_{Rw} , kalibratör belirsizliği u_{cal} , ve sistematik hata belirsizliği olan u_{bias} [Nordtest kılavuzuna göre $u(sapma)$ ile aynı değeri ifade etmektedir]. u_{Rw} , iç kalite verilerinden bulunmaktadır. Kalibratör belirsizlik değerleri de üretici firmadan istenerek hesaplamaya dâhil edilir. Üreticiden temin edilemediği durumlarda ise kalibratör belirsizliği göz ardı edilmektedir. Sistematik hata var ise uygun şekilde eliminasyonundan üretici firmanın sorumlu olduğundan bahseder. Devam eden DKK programında halen belirgin bias saptanırsa, yerel düzenlemeler izin veriyorsa düzeltici faktör uygulanabilir veya kalibratör değerleri yeniden atanabilir denmektedir. Eğer ki düzeltici faktör uygulanırsa da bu faktörün belirsizliği ayrıca hesaplanmaktadır. Rehberde konu ile ilgili örneklerle geniş yer verilmiş, özellikle hesaplamalı testlere ait belirsizlik değerlendirmesinin nasıl yapılacağı gösterilmiştir. Ancak sistematik hatayı yansıtan biasa ait hesaplamalar DKK yerine SRM üzerinden tekrarlanabilirlik koşullarında örnekendirildiğinden klinik laboratuvarlar için çok pratik bir yaklaşım sunmamaktadır. Öyle ki, ölçüm belirsizliği hesaplamalarının değişen laboratuvar şartları içerisinde belirli vakitlerde yeniden yapılması

gerekmektedir. Her defasında yeniden kurgulanan deneylere ve ayrıca bir bütçeye sebep olması durumunda bu değerlendirmeyi beklenen sıklıkta yapmak mümkün olmayacaktır. Farrance ve arkadaşlarının (30), bu yılın nisan ayında yayınlanan makalesinde, ISO/TS 20914 rehberine çeşitli düzenlemeler önerilmiş, hesaplamalardaki bazı hatalar gösterilmiş ve yanlış anlaşılmaya açık ifadeler kullanıldığından bahsedilmiştir. Yazarlar, sistematik hatayı gösteren biasın her durumda düzeltilemeyeceğine ve bu konunun büyük bölümünün çözümlenmeden bırakılmasına ilişkin eleştirilerde bulunmuşlardır.

Çalışmamızda belirlediğimiz testlere ait ölçüm belirsizlikleri Nordtest rehberine göre hesaplanmış olup çeşitli kılavuzların paylaştıkları limitlere göre karşılaştırılması bulgular kısmında paylaşılmıştır.

Hiçbir öneriyi karşılayamayan testlerimizden FNT için, belirsizlik bileşenlerinden en büyük paya sahip olan $u(\text{sapma})$ değerleri incelendiğinde, yüksek bias değerlerinin bu duruma yol açtığı anlaşılmıştır. Ancak biasın en yüksek olduğu DKK dönemi olan temmuz ayının bile z skoru 2,99 olarak görülmüştür. Bu durum laboratuvar sonuçlarının geniş bir alana yayılmasının ifadesidir. Ayrıca eş değer grup olarak yeterli laboratuvar sayısı olmaması sebebiyle bütün sonuçlar üzerinden değerlendirme yapıldığından, bu sonuç aslında tarafımızca beklenmekteydi. Bu şartlar altında dahi diğer ilaç düzeyleri sonuçlarımız çeşitli kılavuzların önerilerini karşılamaktadır.

Hiçbir öneriyi karşılayamayan bir diğer testimiz olan DHEA-S incelendiğinde ise, bulunan belirsizlik değerinin kılavuzların belirttiği sınırların çok ötesinde olmadığı tespit edilmiştir. Parametrenin belirsizliği laboratuvarımız için %14 olarak bulunmuştu. Kılavuzların önerileri ise %13,8 - %11,5 - %12 olarak görülmektedir. Yine de söz konusu parametrenin iyileştirilmesi için gerekli düzenlemelerin yapılması gerektiği düşünülüp belirsizliğin büyümesindeki en büyük etken olan $u(\text{sapma})$ için bütün DKK verileri tekrardan incelendiğinde, 12 katılımin hiçbirinde z skorunun üçün üzerinde olmadığı fark edilmiştir. Belki de tam da bu noktada ölçüm belirsizliği hesaplamalarının, gözden kaçan sorunların fark edilmesinde bize yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

DHEA-S için literatür tarandığında, Sema Nur Ayyıldız (26) tarafından yapılan bir çalışmada DHEA-S ölçüm belirsizliği %15,5 olarak rapor edilmiştir. Çalışma

incelendiğinde çalışmamızdaki ile aynı marka model cihazın kullanıldığı görülmüştür. Kendi çalışmamızda ise DHEA-S için ölçüm belirsizliğini %14 bulduk. Bulgular kısmında paylaşılan kılavuzlara göre tabiri caizse sınıfta kalan parametremiz için çalışmamızda elde ettiğimizden daha yüksek hesaplanan sonuçların varlığı ve aynı cihazın çalışmada kullanılmış olması, yöntemin veya cihaz performansının geliştirilmesi gerektiğini düşündürebilir. Bulunan yüksek belirsizlik değerlerinin sebebi yöntemin kendisi olabileceği gibi bu test grubuna ilişkin üretici firma tarafından da önerilen kontrol kalibrasyon çalışma aralıklarının rutin biyokimyasal test grupları gibi testlere göre daha uzun olarak belirlenmiş olmasından kaynaklanmış olabilir. Abbott marka testler için yapılmış olan Dr. Ayyıldız çalışması ile çalışmamızın benzerlerinin diğer marka cihazlarla da yapılarak yöntem performanslarının yeniden karşılaştırılması cihaz üreticilerinden düzeltici faaliyette bulunmasının talep edilmesi önerilir. Benzer şekilde yüksek belirsizlik verileri elde edildiği takdirde hedef değer artış yönünde eğilim gösterebilir.

Literatür incelendiğinde ilaç düzeyleri için hesapladığımız sonuçları ülkemizde karşılaştırabileceğimiz herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Bu yönüyle çalışmamızın ileride yapılacak araştırmalara ışık tutacağı görüşündeyiz. Bu kapsamda çalışmaya aldığımız beş parametre (DIG, FEN, FNB, KRB, VPA) değerlendirilmiş olup, fenitoin hariç, tüm testlerimiz için RCPA önerileri göz ardı edilirse diğer kılavuzlara göre limitlerin çoğunlukla aşılmadığı görülmüştür. Çalışmamızda ilaç düzeyleri hesaplamalarında karşılaştığımız en büyük handikap, DKK verilerini eş değer grup ile karşılaştırma imkanımızın olmamasıdır. Eş değer grup laboratuvar sayımız düşük olduğundan (<20) hesaplamalar, mod grubuna göre veya bütün sonuçlar üzerinden yapılmıştır. Bu durumun DKK verilerinden hesaplanan parametrelerin belirsizlik değerini yükselteceğini öngörmemize rağmen özellikle plazmada dar aralıkta tutulması ve hassas şekilde ayarlanması gereken analitler olmaları sebebiyle, bu testlerin ölçüm belirsizliği hesaplamalarına ayrıca önem verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Kardiyak marker olarak nitelendirdiğimiz CK-MB, MYG ve TRP-I için bütün rehberlerin sınırlarına uyulduğu ve düzeltici bir faaliyete gerek olmadığı söylenebilir.

Tiroid fonksiyon testlerinden TSH kılavuzların limitlerine uymaktadır. sT3, Westgard ve Ricos' un belirlediği sınırları aşarken Rili-BAEK ile RCPA önerilerini

karşılamıştır. sT4 ise, CLIA ve Rili-BAEK tarafından önerilen değerlerin altında belirsizlik değerine sahiptir. %13 olarak hesapladığımız sT4 belirsizlik değeri, RCPA' nın sunduğu %12 belirsizlik değerine de çok yakın olduğu görülmektedir. Bu durumda tiroid fonksiyon testlerimizin genellikle daha dar aralık belirlediği görülen RCPA önerilerini neredeyse karşıladığı yorumu yapılabilir.

Tümör markerlarından AFP, CA 125 VE sPSA' nın bütün rehberlerin limitlerine uyduğu, kalan parametrelerin de RCPA önerileri hariç diğer kılavuzların sınırlarını aşmadığı görülmüştür. Sonuçlarımızı çeşitli rehberlerle karşılaştırdığımız tablo IV' e bakıldığında %28 belirsizlik değeri hesapladığımız CA19-9 için rehberler tarafından önerilen yüksek belirsizlik sınırları dikkati çekmektedir. Westgard ve Ricos tarafından sırasıyla %46,3 ve %52,6 tavsiye edilmiştir. Verilen sonucun yarısına kadar belirsizlik değeri çıkabiliyor olması laboratuvar uzmanlarını bu parametrenin onaylanması konusunda daha özenli olmaya teşvik etmelidir. Özellikle farklı laboratuvarlar tarafından üretilmiş sonuçların karşılaştırılması hususunda dikkatli olunmalı, gerektiğinde klinisyenler bu konuda uyarılmalıdır.

Sistemik hatanın belirlenmesinde kullanılabilen DKK verileri ölçüm belirsizliğini oldukça yükseltebilmektedir. Biz de hesaplamalarımızda belirsizlik değerini en çok etkileyen parametrenin DKK sonuçlarından hesaplanan RMS(sapma) verileri olduğunu gördük. Fenitoin örneğinde görülen %25 ile en yüksek biasa sahip Temmuz ayı DKK değerlendirmesini rastgele hata kabul edip göz ardı ettiğimizde, RMS(sapma) değerimiz %12,95' den %11,23 düzeyine düşmektedir. Bu durumda fenitoin genişletilmiş ölçüm belirsizliği de %27 'den %24 'e düşerek CLIA tarafından belirlenen %25' lik belirsizlik sınırları içine girebilmiş olacaktı. Bu noktadan hareketle DKK programları esnasında yapılan en ufak hatanın sonuçları ne kadar etkileyebileceği görülmektedir. Bu konuda da ayrıntılı düzenleme yapılmasına ihtiyaç olduğu aşikâr olup, belli bir değerden yüksek bulunan RMS(sapma) veya u(Cref) değerlerinin hesaplamalarda kullanılmasının uygun olmayacağı tavsiye edilebilir.

Profesyonel öneriler ile çeşitli rehberlerle sonuçlarımızı karşılaştırdıktan sonra literatür taranarak ülkemizde yapılan bazı tez çalışmalarının sonuçlarıyla kendi sonuçlarımızın karşılaştırıldığı tablo aşağıda gösterilmiştir.

Tablo V. Sonuçlarımızın diğer tez çalışmalarıyla karşılaştırılması.

	Çalışmamız	Yavuz*, 2018	Özmen**, 2011	Kütükcü***, 2018
β-hCG	19	6,7 - 17,9	9,737	11,72 - 18,78
DHEAS	14	-	-	-
FSH	9	8,1 - 24,5	10,194	-
LH	12	10,9 - 20,7	6,954	-
E₂	16	15,7 - 34,4	11,738	-
PG	13	9,9 - 37,6	9,731	-
PRL	8	4,8 - 8,8	-	-
T	13	8,2 - 15,1	12,383	-
DIG	15	-	-	-
FNT	27	-	-	-
FNB	14	-	-	-
KRB	22	-	-	-
VPA	12	-	-	-
CK-MB	15	-	-	12,45 - 18,58
MYG	14	-	-	-
TRP-I	19	-	-	15,55 - 17,52
sT3	18	11,1 - 18,6	9,486	-
sT4	13	7,9 - 16,3	7,988	-
TSH	15	5 - 10,5	9,612	-
AFP	10	11,9 - 12,3	9,869	-
CA15-3	16	6,5 - 35,1	14,641	-
CA19-9	28	10,4 - 12,4	9,633	-
CA 125	11	8,1 - 19,2	11,386	-
CEA	13	7,1 - 22	11,535	-
sPSA	11	9,6 - 14,6	-	-
tPSA	13	8,6 - 20,6	6,917	-

*Dr. Hatice Bozkurt Yavuz, Karadeniz Teknik Üniversitesi (23).

**Dr. Gülsen Gül Özmen, Yeditepe Üniversitesi (24).

*** Alper Kütükcü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (25).

Dr. Hatice Bozkurt Yavuz'un 2018 yılında yaptığı çalışma ile verilerimiz incelendiğinde sonuçlarımızın genel olarak uyumlu olduğu görüldü. İki aynı marka model cihazın sonuçlarını birinci ve ikinci kontrol seviyesinde olmak üzere ayrı ayrı raporlayan çalışmanın verileri tabloda, en düşük ve en yüksek değerler üzerinden gösterilmiştir. Biz çalışmamızda kontrol seviyelerine göre gruplandırarak hesaplama yapmak yerine tüm seviyelerin ortalama %CV' si üzerinden bütün seviyeleri kapsayan tek bir değer bulmayı hedefledik. Böylece hasta sonuçlarında bu değerlerin raporlanması gerektiğinde olabildiğince yalın sonuç verilebileceği kanaatindeyiz.

Dr. Gülsen Gül Özmen'in 2011'de yaptığı çalışmanın sonuçlarına bakıldığında ise çalışmamızın sonuçlarına göre daha iyi sonuçlar bulunduğu görülmektedir. Söz konusu çalışmada 2008, 2009 ve 2010 yılları için ayrı ayrı hesaplamalar yapılmıştır. Bulunan sonuçların ortalaması alınarak sunulan değerler tablomuzda gösterilmiştir. Üç yıl gibi geniş bir süreye yayılan çalışma ile daha düşük sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Sürecin uzamasıyla rastgele hataların toplamdaki payının azaltılabileceği düşünülerek karşılaştırmaların doğru yapılması için bu konuda standardizasyonun sağlanması gerektiği açık bir gerçektir.

Kimyager Alper Kütükcü' nün yine 2018'de yaptığı tez çalışması ise karşılaştırma yapılan diğer çalışmalardan farklı olarak özellikle kardiyak parametreleri değerlendirmek açısından incelenmiştir. Çalışmamızda kullanıldığımız cihaz ile aynı cihazın incelenmesi açısından da değerli bulunmuştur. Tabloda çalışmaya dair yer alan veriler çalışmada kullanılan iki cihaza ait hesaplamaların sonuçlarıdır. Çalışmamızda bulunan değerler ile söz konusu çalışma sonuçları arasında belirgin fark olmadığı görülmektedir.

Değerlendirilen üç tez çalışmasından Dr. Özmen ve Kütükcü' nün çalışmalarında İKK verileri çalışmamızda olduğu gibi tüm seviyelerin %CV 'leri hesaplandıktan sonra bu %CV' ler birleştirilerek tek bir R_w ve uR_w değeri bulunmuştur. Dr. Yavuz' un çalışmasında ise seviyelerin ayrı ayrı R_w ve uR_w değerleri hesaplandıktan sonra o seviyenin düzeyine uygun DKK verileriyle birleştirildiği görülmektedir. Her iki yaklaşım da hesaplamalarda kullanılmakta olup raporlarda tek bir ifadenin yer alması açısından yalınlık tarafımızca tercih edilmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Laboratuvarımızda sonuç ürettiğimiz testlerimizden bazıları günlük işleyişimiz içerisinde diğerlerinden daha sık istenmektedir. Birtakım bazı testler ise daha nadir olarak çalışılmaktadır. Laboratuvarımızın toplam maliyet etkinliği açısından planlamasını yaparken nadir istenen testlerin de sık istenenler gibi düşük ölçüm belirsizliği değerleri vermesini beklemek maliyeti yükseltecek bir unsur olacaktır. Bu durumda, nadir istenen testlerin analitik performansının artırılması için üretici firmaların çalışma yapmasını istemek yerinde bir yaklaşım olacaktır.

DHEA-S örneğinde görüldüğü gibi İKK ve DKK değerlendirme programlarına göre başarılı kabul edilebilen testlerin ölçüm belirsizliği konusunda limitleri aşabildiği tespit edilmiştir. Kalite değerlendirmede yeni bir kriter olarak ölçüm belirsizliğinin standartlar arasında yer alacağı öngörülebilir. Ağustos 2019' da ISO tarafından yayınlanan Medikal Laboratuvarlar için Ölçüm Belirsizliği Tahmini Rehberi de ölçüm belirsizliği konusuna olan eğilimin artacağına göstergesidir.

Ölçüm belirsizliği hesaplamaları uzun ve yorucu olsa da sağladığı çeşitli faydaları vardır (29):

- Ölçüm belirsizliği, risk kontrolü ve test sonuçlarının güvenilirliği gibi önemli konularda ölçülebilir destek sağlar.
- Bir ölçüm belirsizliği ifadesi, sonuca değer ve anlam katarak doğrudan rekabet üstünlüğü sağlayabilir.
- Tüm etkenlerin test sonucuna katkısının ayrı ayrı tespiti, test prosedürünün güvenilirliğini artırır. Düzeltici tedbirler daha verimli bir şekilde uygulanabilir ve bu sebeple maliyeti düşük olur.
- Ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesi, test prosedürünün daha iyi anlaşılması ve test prosedürlerinin optimize edilmesi için temel oluşturur.
- Ürün sertifikalandırma kuruluşları gibi müşteriler, ilgili şartnamelere uygunluğun ifade edilmesi için kantitatif testlerin belirsizliğine ihtiyaç duyar.
- Etkileyen faktörlerin miktarı tespit edilip belirsizliğe önemli ölçüde katkı yapmadığı konusunda bir yargıya varılırsa, kalibrasyon maliyeti düşürülebilir.

Sonuç olarak yapılan ölçümün doğasından kaynaklanan belirsizlik kavramından klinik laboratuvarlar uzmanlarının farkındalığının artırılması, istenildiği takdirde, hesaplama yöntemi her ne olursa olsun, raporlanabilir olması kaliteli sonuçların üretilmesi açısından kaçınılmazdır.



ÖZET

FERTİLİTE HORMONLARI, İLAÇ DÜZEYLERİ, KARDİYAK MARKERLAR, TİROİD FONKSİYON TESTLERİ VE TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİ

AMAÇ: Ölçüm belirsizliği, ölçülen büyüklüğe uygun tüm değerlerin dağılımını karakterize eden ve ölçüm sonucuyla ilişkili negatif olmayan bir parametredir. Daha açık bir ifade ile aranan sonucun gerçekte hangi aralıkta olabileceğinin kantitatif göstergesidir. Bu çalışmada fertilite hormonları, ilaç düzeyleri, kardiyak markerlar, tiroid fonksiyon testleri ve tümör belirteçleri olarak seçilen parametrelerin ölçüm belirsizliklerini hesaplayarak çeşitli öneriler ile sonuçlarımızın karşılaştırılması ve daha kalite sonuçların üretilmesi hedeflenmiştir.

YÖNTEM: Belirsizlik hesaplaması Nordtest rehberine göre yukarıdan aşağıya yaklaşımına uygun olarak yapıldı. 01.01.2018 ile 31.12.2018 tarihleri arasındaki iç kalite kontrol verileri ile dış kalite kontrol sonuçları kullanıldı. İlaç düzeyleri çalışması Abbott Architect c8000 cihazında diğer testler ise aynı markanın i2000 cihazında yapılmıştır.

BULGULAR: Hesaplamalarımız sonucu seçilen 26 parametreden 13 tanesinin çeşitli kılavuzların önerilerinden düşük belirsizlik değeri verdiği görülmüştür. En yüksek belirsizlik değeri CA 19-9 testi için %28 olarak bulunmuştur. En düşük değer ise %8 ile Prolaktin için hesaplanmıştır.

SONUÇ: Laboratuvar toplam kalite performansında önemli bir yer tutan ölçüm belirsizliği kavramının klinik laboratuvar uzmanları tarafından takibinin yapılması ve konuyla ilgili klinisyenlerin farkındalığının artırılması önerilir.

ANAHTAR KELİMELEER: Belirsizlik, İmmüñassey, Kalite Kontrol.

SUMMARY

MEASUREMENT UNCERTAINTY OF FERTILITY HORMONES, PHARMACEUTICAL LEVELS, CARDIAC MARKERS, THYROID FUNCTION TESTS AND TUMOR MARKERS

OBJECTIVE: Measurement uncertainty is a non-negative parameter that characterizes the distribution of all values appropriate to the measured size and is associated with the measured result. More specifically, it is a quantitative indicator of the range in which the real result may actually be. In this study, it was aimed to compare the results with various suggestions and produce more quality results by calculating the measurement uncertainties of the parameters selected as fertility hormones, pharmaceutical levels, cardiac markers, thyroid function tests and tumor markers.

METHOD: Uncertainty calculation was made in accordance with the top-down approach according to Nordtest guide. Internal quality control data and external quality control results were used between 01.01.2018 and 31.12.2018. The pharmaceutical levels are tested on the Abbott Architect c8000, other parameters on the i2000 of the same brand.

RESULTS: As a result of our calculations, it was seen that 13 of 26 selected parameters have lower uncertainty values than the recommendations of various guides. The highest uncertainty value was as 28% for CA 19-9 test. The lowest value was calculated for Prolactin with 8%.

CONCLUSION: It is recommended that the concept of measurement uncertainty, which plays an important role in the total quality performance of the laboratory, should be followed up by the clinical laboratory experts and should be increased. the awareness of clinicians about the subject.

KEYWORDS: Uncertainty, Immunoassay, Quality Kontrol.

KAYNAKLAR

1. Doubt is The Father of Invention. www.ukessays.com/essays/philosophy/doubt-is-the-father-of-invention-philosophy-essay.php Erişim tarihi: 14.02.2020.
2. JCGM 100:2008. GUM 1995 with minor corrections, www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf Erişim tarihi: 17.02.2020.
3. Uluslararası Metroloji Sözlüğü - Temel ve Genel Kavramlar, İlgili Terimler (VIM), www.ume.tubitak.gov.tr/sites/images/uluslararasi_metroloji_sozlugu.pdf Erişim tarihi: 13.02.2020.
4. ISO 15189: 2007 Medical Laboratories-Particular requirements for quality and competence.
5. Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) – Hastane (Versiyon-5; Revizyon-01), T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı, Mart 2016, Ankara.
6. Ricos C, Perich C, Minchinela J, et al. Application of biological variation - a review. Biochem Med 2009;19:250-9.
7. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results — Part 1: General principles and definitions. www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:5725:-1:ed-1:v1:en Erişim tarihi: 17.02.2020.
8. Menditto A, Patriarca M, Magnusson B. Understanding the meaning of accuracy, trueness and precision, Accred Qual Assur 2007;12:45-7.
9. Burtis CA, Brun DE, (Ed.). (2015). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics (7th Edition). USA.: Saunders, an imprint of

Elsevier Inc.; Chapter 2 “Selection and Analytical Evaluation of Methods – With Statistical Techniques”.

10. Akan H. Klinik araştırmalarda taraf tutma (bias). www.slideserve.com/nenet/kl-n-k-ara-tirmalarda-taraf-tutma-bias Erişim tarihi: 17.02.2020
11. Türk Klinik Biyokimya Derneği. Kalite kontrol nedir? www.tkbd.org/files/EK-6.php Erişim tarihi: 19.02.2020.
12. Görmüş, U. Laboratuvar Dünyası Klinik Laboratuvar Uygulamaları: Biyokimya, Mikrobiyoloji, Moleküler Genetik, Histoloji ve Patoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2018: 95-7.
13. Bozkurt Yavuz H. KTÜ Tıp Fakóltesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Bölümü, 2018.
14. Magnusson B, Näykki T, Hovind H, et al. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories, Nordtest Report TR 537 (ed. 4) 2017.
15. ISO/TS 20914:2019 Medical laboratories — Practical guidance for the estimation of measurement uncertainty.
16. Park BW, Oh JW, Kim JH, et al. Preoperative CA 15-3 and CEA serum levels as predictor for breast cancer outcomes. Ann Oncol. 2008;19:675-81.
17. Bon GG, Kenemans P, Yedema CA, et al. Clinical Relevance of the Tumor Marker CA 15.3 in the Management of Cancer Patients. In: Crommelin DJA Schellekens H, editors. From Clone To Clinic. The Netherlands; Kluwer Academic Publishers, 1990:111-122.
18. Desirable Biological Variation Database specifications. www.westgard.com/biodatabase1.htm. Erişim tarihi: 15.04.2020.

19. CLIA Acceptable Test Performance Criteria
<http://www.clinlabnavigator.com/clia-acceptable-test-performance-criteria.html>
Erişim tarihi: 15.04.2020.
20. Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Current databases on biologic variation: pros, cons, and progress. Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491-500.
21. RiliBAK-German Guidelines for Quality. Updated 2015. www.westgard.com/rilibak.htm Erişim tarihi: 15.04.2020.
22. The RCPA (Royal College of Pathologists of Australasia) Allowable Limits of Performance for Biochemistry. www.westgard.com/rcpa-biochemistry.htm#top
Erişim tarihi: 15.04.2020.
23. Bozkurt Yavuz H. KTÜ Tıp Fakóltesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi [tez] Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı; 2018.
24. Özmen GG. Klinik Biyokimyada Ölçüm Belirsizliği [tez] İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı; 2011.
25. Kütükcü A. Acil Biyokimya Laboratuvarında Otoanalizörde Çalışılan Testlerin Ölçüm Belirsizliği ve Referans Değişim Değerlerinin Hesaplanması [tez] İstanbul: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı; 2018.
26. Ayyıldız SN. Ölçüm Belirsizliği: Dihidroepiandrosteron Sülfat Analizinin Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Dergisi 2016;14(2):131-7.
27. G.H. White, I. Farrance Uncertainty of Measurement in Quantitative Medical Testing - A Laboratory Implementation Guide – Kasım 2004, Avustralya.

28. Arslan İnce FD, Arslan Şentürk B, Kap S, Akgül E, Üstüner F. Klinik Biyokimya Laboratuvarında Glukoz Parametresi İçin Ölçüm Belirsizliği Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2007; 5(1): 1-5.
29. EA-4/16 – Nicel Testlerde Belirsizliğin İfadesi için EA Rehberi Kasım 2003.
30. Farrance I, Frenkel R, Badrick T. ISO/TS 20914:2019 – a critical commentary. Clin Lab Med 2020



EKLER

EK-1. Çalışmamızın etik kurul onayı

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 10/01/2020-E.2046



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Doç.Dr. Yusuf KURTULMUŞ
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.01.2020 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 9 nolu karar aşağıda sunulmuştur.
Bilgilerinize sunarım.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Hatice ERTABAKLAR
Kurul Başkanı

KARAR 9

Protokol No : 2020/09

Sorumlu Yürütücü: Doç.Dr. Yusuf KURTULMUŞ
Tıbbi Biyokimya AD

Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Yusuf KURTULMUŞ'un "Fertilite hormonları, ilaç düzeyleri, kardiyak markerlar, tiroid fonksiyon testleri ve tümör belirteçlerinin ölçüm belirsizlikleri" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir. Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.