



**Türk Biyokimya Derneği
Türk Biyokimya Derneği İzmir Şubesi
Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri
Enstitüsü**

**Tıbbi Laboratuvar Performansının
Kanıtlanması Kursu Kitabı
(Olguya Dayalı)**

Hazırlayan
Diler ASLAN

Ocak 2015 – İzmir

Tıbbi Laboratuvar Performansının Kanıtlanması Kursu (Olguya Dayalı)

ONURSAL BAŞKAN

Prof. Dr. Nazmi ÖZER

(Türk Biyokimya Derneği Başkanı)

DÜZENLEME KURULU

TBD İzmir Şubesi Yönetim Kurulu

Gül Güner AKDOĞAN (Başkan. Prof. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir)

Taner ONAT (Başkan Yardımcısı. Prof. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir)

Hilal KOÇDOR (Genel Sekreter. Doç Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, İzmir)

Ebru SEZER (Sayman. Doç. Dr. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir)

Aysun PABUÇÇUOĞLU (Üye. Prof. Dr. Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İzmir)

Nilgün YENER (Üye. Yard. Doç. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir)

Duygu HARMANCI (Üye. Dok. Öğr. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir)

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Zübeyde ERBAYRAKTAR (Md.Yardımcısı. Doç. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir)

Ayşe KOÇAK (Dok. Öğr. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir)

Hakan CENGİZ (Dok. Öğr. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir)

Güler GÜL (Dok. Öğr. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir)

Türk Biyokimya Derneği, Ankara

Türk Biyokimya Derneği İzmir Şubesi

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Laboratuvar Performansının Kanıtlanması Kursu (Olguya Dayalı)

HAZIRLAYAN

Diler ASLAN (Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı - Denizli)

YAZARLAR (Alfabetik Sırayla):

Diler ASLAN (Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD.-Denizli)

Süleyman DEMİR (Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD. –Denizli)

Nalan GÖKALP (Uzm. Dr. İzmir Alsancak Nevvar Salih İşören Devlet Hastanesi, İzmir)

Fatma Demet İNCE (Başasistan. Uzm. Dr. Tepecik Eğt.ve Araşt. Hastanesi Tıbbi Biyokimya, İzmir)

Yahya LALELİ (Prof. Dr. Düzen Laboratuvarları-Ankara)

Yeşim ÖZARDA (Prof. Dr. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD. Bursa)

Konu içeriklerinden yazarlar sorumludur.

DÜZENLEME: Diler ASLAN

Grafik ve şekiller bölüm yazarları tarafından tasarlanmıştır.

ÇOĞALTMA VE DAĞITIM: Türk Biyokimya Derneği İzmir Şubesi, İzmir

Türk Biyokimya Derneği Yayınları ; 2015

ISBN: 978-605-87229-1-0

Web sitesi: <http://www.turkbiyokimyadernegi.org.tr/>

E-Posta: info@turkbiyokimyadernegi.org.tr

İçindekiler

Kurs Programı

Konuşmacı ve Yazarlar

Kısa Özgeçmişler

Önsözler

1. Kursun Amaç ve Hedefleri (1)
2. Tıbbi laboratuvarlarda niçin performans? Nasıl değerlendirilir? (4)
3. Ölçüm prosedürünün performans özellikleri ve tıbbi laboratuvarlarda yararlanılan temel istatistik (9)
Uygulama 1: Temel istatistik ölçülerinin hesaplanması (27)
Uygulama 2: Hedef standard sapmanın belirlenmesi
4. Analiz prosedürlerinin geçerli kılınması ve doğrulanması deneyleri ve istatistiği (29)
4.1. Cihaz teknik şartnamesinin sağlanmasında yöntem geçerliliğinin sorgulanması (29)
4.2. Analiz prosedürlerinin geçerli kılınması ve doğrulanması deneyleri ve istatistiği (33)
Uygulama 3: Yöntem karşılaştırma istatistiği; Hedef “bias”ın belirlenmesi (45)
5. İç Kalite Kontrol (46)
Uygulama 4: İç kalite kontrol programının hazırlanması (51)
Uygulama 5: Günlük İKK sonuçlarının grafiklere işlenmesi ve değerlendirilmesi (58)
6. Dış Kalite Değerlendirme (Laboratuvarlararası karşılaştırmalar) (64)
Uygulama 6: Dış kalite değerlendirme raporlarının yorumlanması (68)
7. İç Kalite Kontrol (İKK) ve Dış Kalite Değerlendirme (DKD) Sonuçlarından Performansın Değerlendirilmesi (Kalite planlama araçları) (71)
Uygulama 7: Kalite kontrol prosedürünün belirlenmesi (81)
8. Analitik Süreç Yeterliliğinin Değerlendirilmesi (83)
8.1. Analitik Süreç Yeterliliğinin 6 Sigma Metodolojisine göre Hesaplanması ve kanıtlanması (83)
8.2. Süreç Sigma değerlerinin OPSpec Grafiklerinde değerlendirilmesi (92)
Uygulama 8: Süreç sigam düzeylerinin hesaplanması (96)
9. Kalite İndikatörleri: Preanalitik, Analitik ve Postanalitik süreç kalite indikatörlerine/göstergelerine örnekler (6 Sigma, vb) (98)
10. Metrolojik İzlenebilirlik Kavramları ve Ölçüleri; Ölçme Belirsizliği Hesaplamaları (103)
Uygulama 9: Ölçüm büyüklüğü belirsizliğinin hesaplanması (118)
11. Referans aralıklar ilişkili kavramlar ve referans aralıklarının hesaplanması (124)
11.1. Referans aralıklar, analitlerin bireyselliği, referans değişim değerleri (124)
11.2. Referans aralıkların hesaplanması ve klinik karar verme düzeyleri (130)
Uygulama 10: Referans aralıkların hesaplanması (148)
Uygulama 11: Analitlerin bireysellik indekslerinin hesaplanması ve değerlendirilmesi (166)
Uygulama 12: Referans değişim değerlerinin hesaplanması ve kullanılması (168)
12. Veri Madenciliği: Laboratuvar Bilgi Sistemlerinde Veri Yönetimi ve Bilgi Sağlama (169)
13. Uygulama Olgusu ve Örnek Problemlerinin Çözümleri (180)

Kurs Programı

15 Ocak 2015 Perşembe

- 08.30 – 09.00 Kayıt
- 09.00 – 09.30 Açılış ve Öntest
- 09.30 - 10.00 Tıbbi Laboratuvarlarda Niçin Performans? Nasıl Değerlendirilir?
Yahya Laleli (Onur Konuğumuz)
- 10.00 – 10.30 ISO 15189 Akreditasyonu: Deneyimler
Pınar Tuncel
- 10.30 – 11.00 *Kahve Arası*
- 11.00 – 11.30 Ölçüm prosedürünün performans özellikleri ve tıbbi laboratuvarlarda yararlanılan temel istatistik (Sunum)
Diler Aslan
- 11.30 – 12.30 **Uygulama 1 ve 2: Tıbbi laboratuvarlarda yararlanılan temel istatistik ölçülerinin hesaplanması**
Süleyman Demir
- 12.30 - 13.30 *Öğle Yemeği*
- 13.30 – 14.00 Analiz prosedürünün geçerliliği-1: Cihaz teknik şartnamesinin sağlanmasında yöntem geçerliliğinin sorgulanması
Nalan Gökalp
- Analiz prosedürünün geçerliliği-2: Analiz prosedürlerinin geçerli kılınması ve doğrulanması deneyleri ve istatistiği
Diler Aslan
- 14.00 – 15.00 **Uygulama 3: Yöntem karşılaştırma istatistiği ve gerçeklik ölçüsünün hesaplanması**
Süleyman Demir
- 15.00 – 15.30 *Kahve Arası*
- 15.30 – 16.00 İç Kalite Kontrol
Süleyman Demir
- 16.00 – 17.30 **Uygulama 4 ve 5: İç kalite kontrol programının hazırlanması; günlük kalite kontrol sonuçlarının grafiklere işlenmesi ve değerlendirilmesi**
Diler Aslan – Süleyman Demir
- 17.30 – 17.50 Dış Kalite Değerlendirme (Laboratuvarlararası karşılaştırmalar)
Süleyman Demir
- 17.50 – 18.30 **Uygulama 6: Dış kalite değerlendirme raporunun yorumlanması**
Süleyman Demir
- 18.30 – 19.00 Günün değerlendirilmesi: ISO 15189 Standardı şartlarının sağlandığı maddeler
Diler Aslan – Sunum yapanlar

16 Ocak 2015 Cuma

- 09.00 – 09.30 Aylık İç Kalite Kontrol (İKK) ve Dış Kalite Değerlendirme (DKD) Sonuçlarından Performansın Değerlendirilmesi (Kalite planlama araçları)
Süleyman Demir
- 09.30 – 10.00 **Uygulama 7: Kalite planlama araçları (Kontrol Prosedürlerinin Belirlenmesi)**
Süleyman Demir
- 10.00 – 10.30 Analitik Süreç Yeterliliğinin 6 Sigma Metodolojisine göre Hesaplanması ve kanıtlanması
Diler Aslan
- 10.30 – 11.00 *Kahve Arası*
- 11.00 – 11.30 **Uygulama 8: Süreç Sigma Düzeylerinin hesaplanması**
Süleyman Demir
- 11.30 – 12.00 Preanalitik, Analitik ve Postanalitik süreç kalite indikatörlerine/göstergelerine örnekler
Diler Aslan
- 12.00 – 13.00 *Öğle Yemeği*
- 13.00 – 13.30 Metrolojik İzlenebilirlik Kavramları ve Ölçüleri; Ölçme Belirsizliği Hesaplamaları
Fatma Demet İnce
- 13.30 – 14.00 **Uygulama 9: Ölçüm büyüklüğü belirsizliğinin hesaplanması**
Diler Aslan
- 14.00 – 14.30 Referans aralıklar ve klinik karar verme değerleri
Yeşim Özarda
- 14.30 – 15.00 *Kahve Arası*
- 15.00 – 16.30 **Uygulama 10, 11, 12: Referans aralıkların hesaplanması, bireysellik indeksi ve referans değişim değeri**
Yeşim Özarda
- 16.30 – 17.00 Veri Madenciliği ve Laboratuvar Bilgi Sisteminden Yararlanma
Diler Aslan
- 17.30 – 18.00 Günün değerlendirilmesi: ISO 15189 Standardı şartlarının sağlandığı maddeler
Diler Aslan – Sunum yapanlar
- 18.00 – 18.30 Son test, Kursun genel değerlendirilmesi ve Kapanış
Gül Güner, Diler Aslan

Konuşmacılar ve Konu Yazarları

(Konuřma sırasıyla)

Yahya LALELİ (Prof. Dr. Düzen Laboratuvarları-Ankara)

Tıbbi laboratuvarlarda niçin performans? Nasıl değerdendirilir?

Pınar Tuncel (Doç. Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyokimya AD-İzmir)

ISO 15189 Akreditasyonu: Deneyimler

Diler ASLAN (Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya AD.-Denizli)

Kursun amaç ve hedefleri; Ölçüm prosedürünün performans özellikleri ve tıbbi laboratuvarda yararlanılan temel istatistik; Analiz prosedürlerinin geçerli kılınması ve doğrulanması deneyleri ve istatistiğı; Analitik Süreç Yeterliliğinin 6 Sigma Metodolojisine göre Hesaplanması ve kanıtlanması; Kalite İndikatörleri: Preanalitik, Analitik ve Postanalitik süreç kalite indikatörlerine/göstergelerine örnekler; Referans aralıklar, analitlerin bireyselliğı, referans değışim değeri; Veri Madenciliğı: Laboratuvar Bilgi Sistemlerinde Veri Yönetimi ve Bilgi Sağlama; Uygulama materyalleri, problemler ve çözümleri; Öntest ve sontest

Süleyman Demir (Prof. Dr. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya AD.-Denizli)

İç Kalite Kontrol; Dış Kalite Değerdendirme (Laboratuvarlararası karşılaştırmalar); İç Kalite Kontrol (İKK) ve Dış Kalite Değerdendirme (DKD) Sonuçlarından Performansın Değerdendirilmesi (Kalite planlama araçları); Süreç Sigma değerilerinin OPSpec Grafiklerinde değerdendirilmesi;

Nalan Gökalep (Uzm. Dr. İzmir Alsancak Nevvar Salih İşğören Devlet Hastanesi.- İzmir)

Cihaz teknik şartnamesinin sağlanmasında yöntem geçerliliğinin sorgulanması

Fatma Demet İnce (Başasistan. Uzm. Dr. Tepecik Eğt. ve Araşt. Hastanesi Tıbbi Biyokimya.- İzmir)

Metrolojik İzlenebilirlik Kavramları ve Ölçüleri; Ölçme Belirsizliğı Hesaplamaları

Yeşim Özarda (Prof. Dr. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya AD., Acil Biyokimya Laboratuvarı Sorumlusu. - Bursa)

Referans aralıkların hesaplanması ve klinik karar verme düzeyleri

Kısa Özgeçmişler (Aralık 2014)

(Soyadı alfabetik sırasıyla)

Prof. Dr. Gül Güner- Akdoğan

Prof. Gül Güner Akdoğan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesidir. İsviçre’de Cenevre Üniversitesinde Biyokimya lisans ve yüksek lisansını 1975’de tamamladıktan sonra, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde doktora ve doktora-sonrası çalışmalarını yapmıştır. 1985’de Biyokimya doçentliğine, 1992’de Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde profesörlüğe yükseltilmiştir.

1994 yılında İngiltere Royal Society bursu ile Leeds Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında araştırma yapmak üzere bulunmuştur. 1996 yılında ABD’den kazandığı ECFMG ödülü ile, West Virjinya Üniversitesi Tıp fakültesinde konuk profesör olarak ders vermiştir. 2001’de aynı üniversiteye tekrar davet edilmiş ve eğitimde görev almıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesinde Sağlık Meslek Yüksek Okulu bünyesinde, “Tıbbi laboratuvar” bölümünün kurucusu başkanlığını yürütmüştür. 2002’den bu yana, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinde kurmuş olduğu Araştırma Laboratuvarı (ARLAB)’ın yöneticisidir. 2000-2010 yılları arasında DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü ve Üniversite Senato üyeliği görevlerini yürütmüştür. 2010 yılında Sağlık Bilimleri Enstitüsünde Moleküler Tıp Anabilim Dalı’nı kurmuş olup bu anabilim dalının toplam 40 civarında lisansüstü öğrencisi mevcuttur. Tıp Fakültesinde “Probleme Dayalı Öğrenim” e geçiş döneminde 1. sınıf koordinatörü olarak görev almıştır.

1997 yılında, Tıbbi Laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi konusunda Türkiye’de ilk Kursu, Türk Biyokimya Derneği İzmir Şubesi başkanı olarak İzmir’de düzenlemiş ve bu kurs ülkemizin değişik illerinde tekrarlanmıştır. Bu alanda yayımlanan Tıp Laboratuvarlarında Kalite Yönetimi Kitabının Eş-Editörlüğünü yürütmüştür.

2000 yılından bu yana Avrupa Biyokimya Dernekleri Federasyonu Eğitim komisyonunda görev almakta olup 2008’den bu yana da bu komisyonun seçilmiş başkanlığını yürütmektedir. 2011 yılında, “Avrupa Sağlık Bilimleri alanında doktora” kuruluşunun (ORPHEUS) yönetim kurulu üyeliğine, 2014’de ise bu kurulun Genel Sekreterliğine seçilmiştir. Moleküler Yaşam Bilimlerinde lisans ve lisansüstü eğitim ile ilgili olarak ulusal düzeyde toplam 30’un üzerinde ve Avrupa’da toplam 50’nin üzerinde eğitim toplantısı/çalıştay düzenlemiştir.

Springer yayınevi tarafından 2013 yılında basılan “Üniversitelerde araştırma, Öğretim ve Öğrenme Üçgeni” adlı kitabın eş-editörüdür. BAMBED (Biochemistry and Molecular Biology Education) dergisinin Editörler kurulu üyeliğini yürütmektedir.

Prof. Gül Güner’in araştırma alanı, sağlıkta ve hastalıkta hücre-dışı matris ve hücreler ile iletişimi olup, 80’in üzerinde uluslararası yayını, 500 civarında sitasyon almıştır.

Prof. Dr. Diler ASLAN

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya öğretim üyesi. Denizli SSK Hastanesi Biyokimya Laboratuvar Yöneticiliği (1989-1994). Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Doktorası (1976-1981). Boğaziçi Üniversitesi Kimya Mühendisliği Mezunu (1974).

Temsilcilik ve üyelikleri: Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC) Türkiye Ulusal Temsilcisi, IFCC Kanıta Dayalı Laboratuvar Tıbbi Komitesi Üyeliği (sonlandı), IFCC POCT Görev Gücü Fahri Üyelik, IFCC HbA1c Standardizasyonu Çalışma Grubu Üyeliği (sonlandı), Sağlık Bakanlığı Laboratuvar Dış Kalite Değerlendirme Programı Danışma Kurulu Üyeliği, Sağlık Bakanlığı Standardizasyon ve Harmonizasyon Danış. K. Üyeliği, Sağlık Bakanlığı LOINC Türkçe Çeviri Kurulu Başkanlığı, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Test, Kontrol ve Kalibrasyon Hazırlıkları Kurulu Üyeliği, TÜRKAK Akreditasyon Teknik Uzmanlığı, Pamukkale Üniversitesi Bologna Eşgüdüm Komisyonu Başkanı, Pamukkale Üniversitesi Akademik Değerlendirme ve Kalite Geliştirme Kurulu Üyeliği, Pamukkale Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Akreditasyon Kurulu Üyeliği, KalDer Kalite Derneği PAÜ temsilciliği, Türk Biyokimya Derneği üyesi, AACC üyesi,

Boğaziçi Üniversitesi Mezunlar Derneği (BÜMED) üyesi (Kurucu üye), Denizli Soroptimist Kulübü (İş ve Meslek Kadınları Derneği) üyesi (Kurucu üye)

Araştırma Projelerinde Hakemlikleri: Çeşitli hakemlikler yanında TÜBİTAK TEYDEB Projeleri hakemlikleri; AB. 7 Çerçeve projeleri uzman/değerlendiriciliği.

Eğitim ve Araştırma Etkinlikleri: Klinik Laboratuvarlarda Kalite Yönetimi ve İyi Klinik Laboratuvar Uygulamaları; Klinik Biyokimya Laboratuvarlarında Bilgi Yönetimi: Analitik ve klinik yararlanım analizleri, Referans aralık saptanması; Kanıta dayalı laboratuvar tıbbı; Klinik Laboratuvarlarda Yöntem ve cihaz (Analizör vb.) değerlendirme ve seçimi; Diyabetik nefropati ve erken tanı testleri; Diabetes Mellitus izleme testleri ve Türkiye’de HbA_{1c} Standardizasyonu; Polimorfizm ile ilgili moleküler teknikler; Demans ve Alzheimer Hastalığında APOE Polimorfizmi.

Sürekli eğitim kapsamında eğitimler: Yukarıdaki konularda kurs bilimsel yöneticilikleri (1998-2015).

Yayın: Sırbistan Biyokimya Dergisi yardımcı editörlüğü, Uluslararası ve ulusal dergilerde 60’a yakın makale, Kitap çeviri ve kurs kitabı yazarlıkları, Uluslararası ve ulusal kongrelerde 140’a yakın bildiri. Köşe Yazarlığı, DEHA20 (Yerel Gazete) Toplam Kalite Yönetimi başlıklı Köşe.

Pamukkale Teknokent’te Şirket (D-Tek) kurucusu.

Prof. Dr. Süleyman Demir

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

1962 yılında Adana’da doğdu. İlk ve ortaöğrenimini Adana’da tamamladıktan sonra 1986 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldu.

1993 yılına kadar pratisyen hekim olarak görev yaptıktan sonra 1997 yılında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı’nda Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanı oldu. 1997-2006 yıllarında Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı Biyokimya Laboratuvar sorumluluğu yaptı. 1998-2002 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında Yardımcı Doçent, 2002-2008 yılları arasında Doçent ve 2008 yılından bu yana Profesör olarak görev yapmaktadır. 2013 yılından itibaren Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı Biyokimya Laboratuvar sorumluluğu yapmaktadır.

Tıbbi Laboratuvarlarda kalite kontrol ile serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi ilgi ve araştırma alanlarını oluşturmaktadır. Çok sayıda ulusal ve uluslararası yayını ve kitap çevirileri bulunmaktadır. Tıbbi laboratuvarlarda analitik kalite kontrol ile ilgili çok sayıda kursta eğitici olarak görev almıştır.

Biyokimya ve mikrobiyoloji kaynak sitesi olan www.mikrobik.net sitesinin kurucu ve yöneticisidir.

Uz. Dr. Nalan Gökalp

Uz Dr Nalan Gökalp, İzmir Alsancak Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesinde Biyokimya uzmanı olarak görev yapmaktadır. 1991 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. 1999 yılında Pamukkale üniversitesi Tıp Fakültesinden Biyokimya uzmanı ünvanı almıştır.

Uzman olarak ilk görev yeri olan Buldan Devlet Hastanesi laboratuvarını kurmuştur. 2004 yılında laboratuvarlarda teknik şartname hazırlanması ve ihale hazırlıkları ile ilgili çalışmaları Klinik laboratuvarlarda teknik şartname süreci panelinde sunulmuş ve Panel Kitabında yer almıştır. (Klinik laboratuvarlarda teknik şartname süreci – İlkeler ve Uygulamalar Türk Biyokimya Derneği İzmir Şubesi 2004 (ISBN: 975-97069-7-8) Laboratuvarlarda teknik şartnamelerin test güvenilirliğini sağlamadaki yeri konusunda çalışmaları vardır.

2004-2013 yılları arasında Denizli Devlet Hastanesinde başhekim yardımcısı, kalite yönetim temsilcisi, hasta hakları kurul başkanı olarak görev yapmıştır. Hastanenin ISO 9001 -2000 kalite

yönetim sistemi belgesi almasında çalışmıştır. 2007-2008 yılında Pamukkale Üniversitesi etik kurulda görev almıştır.

Aldığı başlıca eğitimler; ISO 9001- 2000 Kalite Yönetim Sistemi, ISO 14001 Çevre Yönetim Sistemi, ISO 15189 Tıbbi Laboratuvarların Akreditasyonu, JCI Akreditasyonu, Etik kurul eğitimi, Kamu hastane birlikleri gözlemci eğitimidir.

Başasistan Uzm. Dr. Fatma Demet İnce

Başasistan, Uzm. Dr. Tıbbi Biyokimya, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İzmir/Türkiye.

Fatma Demet İnce, 2013'den beri İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya bölümünde başasistan olarak görev yapmaktadır.

Eğitim: İnce, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimini tamamladıktan sonra İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Tıbbi Biyokimya ihtisasını bitirmiştir.

Temel nitelikler ve deneyimler: Klinik biyokimyada laboratuvar yönetimi, kalite yönetimi, laboratuvar kurulumu, ihale süreçleri ve sonrası değerlendirme, metabolizma laboratuvarı, semen analizi; Özel Statüdeki Hastane, Devlete Bağlı Hizmet Hastanesi ve Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarlarında elde edilen deneyimler.

Spesifik profesyonel deneyimler: Klinik Biyokimya Laboratuvarında Temmuz 2013'den beri idari sorumluluk (İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi) Araştırma alanları ve yayınları: Klinik laboratuvarlarda yöntem değerlendirme ve ölçüm belirsizliği, kardiyak belirteç, koroner arter hastalığında moleküler analiz (polimorfizmleri)

Prof. Dr. Yahya R. Laleli

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1964 yılında mezun olan Dr. Laleli, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Klinik Biyokimya ihtisasını, John Hopkins Hospital, ABD'de de Nükleer Tıp ihtisasını tamamlamıştır. Hacettepe ÜTF'de 1972 yılından sonra Biyokimya Doçenti olarak çalışmaya devam eden Dr. Laleli, Nükleer Tıp alanındaki profesörlüğünü Hacettepe ÜTF'den, Klinik Biyokimya alanındaki profesörlüğünü ise Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden almıştır.

Uluslararası dergilerde 55'in üzerinde yayını bulunan Dr. Laleli'nin ulusal dergilerde yayınlanmış 17 makalesi, 2 akademik kitapta yardımcı editörlüğü ve ulusal ve uluslararası kongrelerde de 50'nin üzerinde bildirisi bulunmaktadır.

1976 yılından beri faaliyet gösteren Düzen Laboratuvarlar Grubu'nun kurucusu ve yöneticisi olan Dr. Laleli, 1997 yılında Düzen Norwest Çevre ve Gıda Laboratuvarı'nı, 1998 yılında da Laleli Zeytin ve Zeytinyağı İşletmesi'ni kurmuştur.

Türk Biyokimya Dergisi Baş Editörlüğü, Türk Eğitim Vakfı Mütevelli Heyeti Başkan Yardımcılığı, Bilkent Üniversitesi Mütevelli Heyeti Üyeliği ve Uluslararası Zeytin Konseyi (IOOC) Danışma Kurulu Üyeliği görevlerini de sürdürmekte olan Dr. Laleli, aynı zamanda İnsan Kaynağını Geliştirme Vakfı ile 65+ Yaşlı Hakları, Ankara AIDS Savaşım, Hepatitle Savaşım ve Zeytin Dostu Derneklerinin kurucu üyesidir.

Prof. Dr. Yeşim Özarda

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi. IFCC Referans Aralıklar ve Karar Sınırları Komitesi (Committee on Reference Intervals and Decision Limits) Asli Üyesi.

Eğitim: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi (1990), Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Öğrenciliği (1992-1996), Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (1998; Uzman Dr., 1999; Yardımcı Doçent, 2003; Doçent, 2009; Profesör)

Mesleki Deneyimi: 1998-2001 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Sorumlu Hekim, 2001-2008 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Başkan Yardımcısı, 2006-2008 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Joint Commission International (JCI)

Akreditasyonu Çalışmalarında Laboratuvar Sorumlusu, 2008-Halen. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez/Acil Laboratuvarı Sorumlu Hekim.

Başlıca Araştırma Konuları: Referans aralıkları ve biyolojik varyasyon, kolin metabolizması, yağ asitleri ve yağ dokusu hormonları

Yayınları: Uluslararası dergilerde yayınlanmış 50+, ulusal dergilerde yayınlanmış 20+ makalesi bulunan Dr. Özarda'nın , ulusal ve uluslararası kongrelerde sunulmuş 100+ poster, bu kongrelerde 20+ konuşması bulunmaktadır.

Prof. Dr. Pınar TUNCEL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD Öğretim Üyesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı, Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Alanı TUKMOS Komisyon Üyesi,

Eğitim: Ege üniversitesi Tıp Fakültesi-Tıp Doktoru; Atatürk Sağlık Sitesi İzmir Devlet Hastanesi-Biyokimya ve Klinik Biyokimya Uzmanı; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD-Yard.Doç. Dr.; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD-Yard. Doç. Dr.; Doçent; Profesör.

Mesleki Deneyim: Uludağ Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Başkan Yardımcısı (1992-1997); Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Başkan Yardımcısı (1997-2000); Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Kalite Yönetim Temsilcisi (2007-.....)

Tıbbi Laboratuvarlarda Akreditasyon Kursu I ve II- Mart 2008 - Nisan 2012

Avrupa Tıp Uzmanları Birliği (UEMS) Laboratuvar Tıbbi/Medikal Biyopatoloji Türkiye Temsilcisi (2002-2012)

Ulusal Tıp Eğitimi Çekirdek Eğitim Programı Çalışma Grubu Üyesi (2013-2014)

İlgi alanları: Laboratuvar yönetimi, klinik laboratuvarlarda kalite ve akreditasyon, klinik biyokimya uzmanlık eğitimi, lipoprotein metabolizması

Önsöz

Türk Biyokimya Derneği (TBD) olarak Biyokimya alanında, ulusal ve uluslararası düzeyde, bilime ve topluma yararlı, araştırma ve uygulamalar gerçekleştiren meslektaşlarımızı bütün gücümüzle destekliyoruz.

Biyokimya, diğer tıbbi bilimlerin de her zaman yöntemlerine gereksinim duyduğu, bilim dünyasının merkezinde yer alan bir bilim alanıdır. Biyokimya, bütün canlıların yaşam mekanizmasının anlaşılmasında en önemli araç olarak kullanıldığı gibi, hastalıkta da, hastalıkların tanı, izlem ve tedavilerinde de sağlık hizmetlerine, klinik biyokimya laboratuvarları aracılığı ile, en önemli katkıyı koyan bilim dalıdır.

Bu klinik laboratuvarlarda yapılan analizlerin sonuçlarının güvenilirliği, hasta için doğru kararların alınmasını, doğru tanı konmasını ve doğru tedavi uygulanmasını sağladığı kadar, sağlık harcamalarının daha etkili ve verimli kullanılması üzerinde de çok etkilidir.

Klinik laboratuvarlarda doğru, zamanında, uygun maliyette test sonuçlarının elde edilebilmesi ancak klinik laboratuvarların kaliteli yönetilmesi ile mümkündür. Bu ise bir ekip işidir ve klinik laboratuvarların bilinçli yönetimi çok sayıda, alanla ilişkili kişinin, bilgi, beceri ve yetkinlik kazanması ile gerçekleşir. O nedenle, klinik laboratuvar yöneticisi olabilmek için kişinin, alanla ilgili, gerekli beceri ve yetkinliklerle donanmış olması ve kendisini sürekli geliştirmesi gereklidir.

TBD olarak çok şanslıyız çünkü, üyelerimiz arasında kendisini klinik biyokimyanın değişik alanlarında yetkinleştirmiş çok sayıda meslektaşımız bulunmaktadır. Artık birçok alanda yetkinlik kazanmış ve kendini sürekli geliştiren meslektaşlarımızla birçok eğitim toplantıları (kurslar) kolaylıkla düzenleyebiliyoruz.

15-16 Ocak 2014'te düzenleyeceğimiz, "***Tıbbi Laboratuvar Performansının Kanıtlanması***" Kursu da yaklaşık 13 yıldır sürdürmekte olduğumuz eğitim paketlerimizden birisidir.

Kursun düzenlenmesinde başta Organizasyon Komitesi başkanı sayın Prof. Dr. Gül Güner ve Bilimsel Komite başkanı sayın Prof. Dr. Diler Aslan olmak üzere, gerek yönetici gerekse eğitici olarak görev alan tüm meslektaşlarıma kolaylıklar diliyor ve teşekkür ediyorum. Kursun katılımcılara çok önemli katkılar sağlayacağına inanıyor ve kendilerine başarılar diliyorum.

Sevgi ve saygılarımla...

Nazmi ÖZER

Türk Biyokimya Derneği Başkanı

İzmir, 2015

Önsöz

Klinik Laboratuvarların temel görevi test sonuçlarının hasta ya da birey yararına güvenle kullanılmasının sağlanmasıdır. Türk Biyokimya Derneği (TBD) İzmir Şubesi, geçmiş yıllardan bu yana, kalite yönetimi araçlarından yararlanmanın sağlık hizmetlerinin gerçekleşmesinde etkili olacağını düşünerek, mesleki ve toplumsal sorumluluk kapsamında, çok sayıda kalite kursuna ve toplantısına ev sahipliği yapmıştır. Türk Biyokimya Derneği Başkanlığı, Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Komitesi ve TBD İzmir Şubesinin, 1998 yılından bu yana düzenlemiş olduğu bu etkinlikler, olguya dayalı interaktif eğitim oturumlarından oluşmaktadır. İzmir Şubemizin eğitim etkinliklerinden ilki (aynı zamanda ülkemizde de ilki oluşturan) 1998’de düzenlenen “Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Güvencesi” kursudur. Gözlemlenen yoğun talep üzerine, 2000 yılının Şubat ve Mart aylarında İzmir’de iki kez “Tıbbi Laboratuvarlarda Analitik Kalite” kursu düzenlenmiştir. 2001 Şubat, Mart ve 2001 Mayıs aylarında ise, “Klinik Laboratuvarlarda Yöntem Seçimi, Değerlendirilmesi ve Laboratuvara Uygulanması” kursları düzenlenmiştir. 25-27 Ocak 2008’de, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ev sahipliğinde TBD İzmir Şubemiz tarafından düzenlenen “Analitik Kalite Yönetimi (Olguya dayalı)” kursuna, tüm ülkeden 120 civarında katılımcı ve 20’nin üzerinde eğitici katılmıştır. 16-17 Aralık 2010’da, Türk Biyokimya Derneğimizin çatısı altında, İzmir Şubemiz tarafından düzenlenen “Klinik Laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi” kursu, ülkemizin dört bir yanından 60’ın üzerinde katılımcıya ev sahipliği yapmıştır. Son olarak, 2012’de benzer bir kurs Şubemiz tarafından yenilenmiştir.

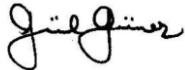
Bilimsel sorumluluğu Prof. Dr. Diler Aslan tarafından üstlenilen ve “Tıbbi Laboratuvar Performansının Kanıtlanması” konulu bu kursun eğitici kadrosu, ülkemizin değişik kurumlarından alanlarında üstün başarılar sergilemiş bilim insanlarından oluşmaktadır. Olguya dayalı eğitim oturumları, eğitim yönlendiricilerinin kılavuzluğunda, problem çözümü ya da olgu sunumlarının değerlendirileceği interaktif yöntemlerle yürütülecektir. Tüm bu sunum ve çalışmalarla ilgili bilgiler Kurs Kitabında mevcuttur.

Kursumuzun planlanması ve düzenlenmesinde, baştan itibaren değerli desteklerini esirgemeyen Türk Biyokimya Derneği Başkanı Sayın Prof. Dr. Nazmi Özer’e, özverili çalışmaları ve üstün emekleri için Türk Biyokimya Derneği İzmir Şubesi Genel Sekreteri ve Kursun Sekreteri Doç. Dr. Hilal Koçdor’a, Saymanımız Doç. Dr. Ebru Sezer’e, değerli desteklerini sürdüren Başkan Yardımcımız Prof. Dr. Taner Onat ve Yönetim Kurulu Üyemiz Prof. Dr. Aysun Pabuçcuoğlu’na, Yard. Doç. Dr. Nilgün Yener’e, Öğr. Gör. Hakan Cengiz’e, Doktora Öğrencilerimiz Ayşe Koçak ve Duygu Harmancı’ya, kursumuzu her yönü ile destekleyen Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Müdürlüğüne, Müdür Yardımcısı Doç. Dr. Zübeyde Erbayraktar’a, Tıp Fakültesi Dekanlığına, sonsuz minnetlerimizi sunuyorum.

Kursumuza değerli bilimsel katkılarını sağlayan ve yoğun programları arasında bize yer veren Düzen Laboratuvarlar Grubu Yönetim Kurulu Başkanı Sayın Prof. Dr. Yahya Laleli’ye, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yeşim Özarda’ya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Pınar Tuncel’e, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Süleyman Demir’e, Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Uzmanı ve Başasistan Dr. Fatma Demet İnce’ye, İzmir Alsancak Nevvar Salih İşgören Devlet Hastanesi Uzmanı Dr. Nalan Gökarp’e;

Derin bilgi ve deneyim birikimi ve özverili çalışmaları için kursun bilimsel koordinatörü, değerli meslektaşım, kurs kitabının Editörü Prof. Dr. Diler Aslan’a sonsuz minnet ve şükranlarımızı sunuyorum.

Kursumuzun verimli ve keyifli geçmesi dileklerim, saygı ve sevgilerimle,



Prof. Dr. Gül GÜNER-AKDOĞAN

TBD İzmir Şubesi Başkanı; DEÜ SBE Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

FEBS Eğitim Komisyonu Başkanı ve Yönetim Kurulu Üyesi

IUBMB Eğitim Komisyonu Üyesi

ORPHEUS Genel Sekreteri-Yönetim Kurulu Üyesi

Önsöz

Tıbbi laboratuvarlar sağlık hizmetlerinin temel destek birimleridir. Laboratuvar test sonuçları Koruyucu Tıp ve hasta bakımında bireydeki sonuçları etkiler. Çok sayıda testlerin yapıldığı ve dinamik çalışma ortamları olan Tıbbi laboratuvarlarda sıfır hata hedeflenir. Bu bağlamda, tıbbi laboratuvarın yönetiminde kalite yönetimi temel alınmalıdır.

Laboratuvar hizmetleri akışı üç temel süreçte ele alınır: Preanalitik, analitik ve postanalitik evreler. Her sürecin kalitesi test sonucunu etkiler. Bu kurs; toplam test sürecinin kalitesinin kanıtlanmasına odaklanmaktadır.

Programın konu başlıklarında gözlenebildiği gibi, tıbbi laboratuvarlarda performansın kanıtlanması için gerekliliklere genel bakış ile başlayacak kursta, bir laboratuvarın performansını kanıtlayabilmesi için yapılan hesaplamalar olguya-dayalı olarak işlenecektir. Sekiz – on kişilik küçük gruplar, kendilerine verilmiş olan olgu üzerinde hesaplamaları sürdürecektir. Konuşmacılar ise daha çok oturum yöneticisi konumunda olup, konu ile ilişkili temel kavramları özetledikten sonra, küçük grup oturumlarındaki uygulamalar arasında koordinasyonu sağlayacaklardır. Bu şekilde, kursun interaktif olarak yürütülmesi planlanmıştır.

Olgu, bir laboratuvara satın alınan bir kitin laboratuvara uyarlanması (analiz prosedürünün verifikasyonu veya doğrulanması, ölçüm belirsizliğinin hesaplanması, iç kalite kontrol protokolünün hazırlanması, günlük kalitenin sağlanması, aylık kalitenin değerlendirilmesi, diğer laboratuvarlarla karşılaştırılması (dış kalite değerlendirilme programları), referans aralığının hesaplanması ve toplam laboratuvar performansının değerlendirilmesi aşamalarını kapsamaktadır. Bu aşamalarda kullanılan istatistik analizler, hesaplamalar, tanımlar, kavramlar üzerinde durulmakta ve laboratuvar bilgi yönetim sistemleri hakkında bilgi paylaşılmaktadır.

Gerekli olan iç kalite kontrol, dış kalite değerlendirme, altı sigma, ve akreditasyon için “ISO 15189 Tıbbi Laboratuvarlar- Kalite ve Yeterlilik için Özel Şartlar”, Standard’ında istenen hesaplamalar ile metrolojik ilkelere göre ölçme belirsizliği kavramı vb. hesaplamalar olguya-dayalı olarak işlenmektedir.

Metrolojik ilkeler kapsamında tıbbi laboratuvar terminolojisinde bazı değişiklikler olmuştur. Bu değişikliklere dikkat çekmek ve terminolojide standardizasyon ve harmonizasyon için kitabın son kısmına bazı yaygın kullanılan terimler ve kavramlarını içeren sözlük eklenmiştir.

Bilindiği gibi klinik laboratuvar yönetimi de teknolojik gelişmelerin etkisi altındadır. Türk Biyokimya Derneği olarak Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Eğitimi kapsamına giren konuları modüler paketler haline getirerek sürekli eğitimleri sürdürmekteyiz. Bu modüler eğitim paketlerinin ana konuları 1) Analitik Kalite Yönetimi; 2) Referans Aralık Hesaplama; 3) Kanıta Dayalı Laboratuvar Tıbbi; 4) ISO 15189 Standardı Eğitim; 5) Moleküler Teknikler; 6) Veri Madenciliği; 7) Laboratuvar İstatistiği; 8) Enzim Kinetiği gibi konulardan oluşmakta ve farklı eğitici grupları tarafından bilimsel olarak sürdürülmektedir.

Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği ve Hastane Hizmet Kalite Standardları gibi yasal mevzuatta ve ISO Standartlarında tıbbi laboratuvarların yükümlülüklerinin neler olduğu belirtilir. Bu kursta bu zorunlulukların nasıl yapılacağı konusunda bilimsel olarak kanıtlanmış yollar gerçek hayattaki olgular temelinde sunulmaktadır.

“Sağlık Bilimleri ve Hizmetlerinde Mezuniyet Sonrası Eğitim ve Sürekli Meslek Geliştirme” eğitimleri kapsamında 1998 yılında başlamak üzere sürdürülen kurslardan birisi olan bu kursun, teknoloji gereği yaşanan hızlı değişime ayak uydurmak açısından katma değer sağlayacağı inancını taşımaktayız.

Özveriili çabalarıyla kursların yerel organizasyonunu uzun yıllardır üstlenen Türk Biyokimya Derneği İzmir Şubesine, tüm eğitimciler ve katılımcılara yürekten teşekkürler.

Sevgi ve Saygılarımla...

Diler ASLAN

Kurs Bilimsel Sorumlusu

İzmir, 2015

Tıbbi Laboratuvar Performansının Kanıtlanması

Kursun Amaç, Hedefleri ve Öğrenme Kazanımları

Diler Aslan

Kursun temel amacı insan sağlığının korunması ve hasta güvenliği açısından güvenli test sonuçlarının sağlanmasıdır. Bu amaç ile “ISO 15189 Tıbbi Laboratuvarlar – Kalite ve Yeterlilik (Yetkinlik) için Şartlar” Akreditasyon Standardının teknik şartlarının sağlanmasında yararlanılan istatistik analizleri ve hesaplamalarında temel bilgi ve becerilerin kazanılması hedeflenmektedir.

Kursa katılanlar, olgu ve probleme dayalı uygulamalarla kazanacakları bilgi ve becerilerle;

1. Satın alınacak veya alınmış olan ölçüm kitin yöntem geçerliliğini kanıtlayabilecek,
2. Laboratuvarda iç kalite kontrol prosedürünü yapılandırabilecek,
3. Dış kalite değerlendirme program sonuçlarını yorumlayabilecek,
4. Altı Sigma Metodolojisini pre-analitik, analitik ve post-analitik süreçlerde uygulayabilecek,
5. Referans aralık hesaplayabilecek ve ticari kitin referans aralık değerini değerlendirebilecek,
6. Ölçüm belirsizliğini hesaplayabilecek,
7. Laboratuvar performansının kanıtlanmasında istatistik terim, kavram ve yöntemleri kullanabilecek,
8. Metrolojik terminoloji ile tıbbi laboratuvar istatistiği terminolojisini ilişkilendirebilecektir

Bir klinik laboratuvarın sorumluluğu klinisyenin test istemeyi düşündüğü an başlamakta, laboratuvar test sonucunu alıp, hastası ya da birey yararına kullandığı zamana kadar sürmektedir. Toplam laboratuvar süreci test istek – sonuç alma (TİSA) süresi olarak adlandırılır.

“Beyinden beyne döngüsü” olarak da adlandırılan bu toplam test süreci (TTS) beş alt süreçte değerlendirilebilir: 1) Teste karar verilirken geçen süre (*pre-pre analitik evre*); 2) Analiz, ölçüm ya da inceleme öncesi (*pre-analitik evre*); 3) Analiz, ölçüm ya da inceleme süreci (*analitik evre*); 4) Analiz, ölçüm ya da inceleme sonrası (*post-analitik evre*); 5) Test sonucunun yorumlanması ve hasta ya da bireye katkısının belirlenme evresi (*post-post analitik evre*).

Örneğin, klinisyenin isteyeceği teste karar verdiği evre pre-preanalitik evredir ve gereksiz test istekleri başlığında ele alınmaktadır. Her sürecin kalitesi laboratuvar test sonucunu etkiler. Pre-preanalitik süreç ise pos-postanalitik süreci etkiler. Her süreç yapılandırılmış araçlarla, sistematik bir şekilde yönetilmelidir.

Klinik laboratuvar hem ürün hem de hizmet üreten bir işletim sistemidir. Ürünü hasta test raporudur. Diğer deyişle bilgi üretir. Bu nedenle, veri değerlendirme bilgi ve becerileri kazanılmalıdır.

Hastanelere başvuran bireylerin %75-80'ninin özellikle Biyokimya Laboratuvarlarına uğradığı göz önüne alındığında, ulusal sağlık politikalarını yönlendirecek bilgilerin elde edileceği de önemli bir gerçektir.

Hasta raporunun güvenilir, zamanında ve uygun maliyetle sağlanması ana amaçtır. Bu bağlamda, klinik laboratuvar yönetim bilimindeki zamanında-hizmet sistemine uyar. Sıfır hata hedeflenir.

Bu kursun içeriğini, toplam laboratuvar performansının kanıtlanmasında analitik kalite yönetimi kapsamında yapılan hesaplamalar ve istatistik oluşturmaktadır.

Bunun için, kalite sistem belgesi almaya ya da akredite olmaya aday veya Tıbbi Laboratuvar Yönetmeliği gereklilikleri için yapılan bir laboratuvar da yeni bir ölçüm yönteminin kuruluşu aşamasından, yeterliliği kanıtlanıncaya kadar gerçek hayattaki tüm aşamalar, olguya-dayalı olarak ele alınacaktır.

Kalite sistem ve akreditasyon standartları (ISO 15189:2012 Tıbbi Laboratuvarlar - Kalite ve Yeterlilikler için Özel Şartlar, Joint Commission International Accreditation vb.) ile Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği incelendiği zaman, hepsinde tıbbi laboratuvarın toplam performansının kanıtlanması; **iç kalite kontrol prosedürü** olmalı, **dış kalite değerlendirme programına** katılmalı ve **yeterliliğini ve yetkinliğini kanıtlamalıdır** gibi zorunluluklar bulunmaktadır.

Bu kurs bir laboratuvarın yeterliliğini ve etkililiğinin kanıtlanması için gerekli olan hesaplamalara odaklanmıştır.

Yeni bir test kiti satın almış bir laboratuvarın ölçüm yöntemini laboratuvarına kurma aşamalarında iç kalite kontrol programını yapılandırması, kalite kontrol çizelgesini hazırlaması, kalite kontrol materyallerinin günlük ölçüm sonuçlarından oluşturulan Levey-Jennings kalite kontrol grafiğini değerlendirmesi, bunlara göre günlük hasta ölçüm sonuçlarının geçerliliğine karar vermesi, aylık İKK sonuçlarını değerlendirmesi, buna göre kalite planlama araçlarını kullanarak ve altı-sigma metodolojisine göre ölçüm sisteminin her analit boyutunda yeterliliğine; bu sonuçlardan elde ettiği bilgilere göre ölçüm yöntemlerinin ve ölçüm işlemlerinin geçerliliğine ve yeterliliğine karar vermesi aşamaları birbirini izleyen örneklerle işlenecektir.

Sürekli kalite izleme ve değerlendirmede yararlanılan ölçüm işleminin temel karakteristiklerinden **tekrarlanabilirlik, doğruluk ve tekrar-üretilirlik** ölçülerinin ve **ölçüm işleminin veya ölçüm büyüklüğünün belirsizliğinin** hesaplanması için yararlanılan istatistik açıklanacaktır.

Dış Kalite Değerlendirme programları hakkında bilgi verilerek, bu programlardan nasıl yararlanılacağı vurgulanacaktır.

Klinik laboratuvarlar sağlık kuruluşlarının bilgi üretim merkezleridir. Bu avantajın kullanılabilmesi için laboratuvarlar; laboratuvar test sonuçlarından yararlanmalı ve "büyük veri"den bilgi elde etme yaklaşımıyla veri madenciliği yollarını uygulayabilmeli

veya yön verebilmelidir. Bu bağlamda Laboratuvar Bilgi Yönetimi Sistemleri (LBYS)'nden işlenmeye elverişli olacak şekilde veri toplayabilme ve işleme bilgi ve becerilerinin kazanılması önemlidir. Laboratuvar verilerinden kalite yönetimi ve hasta bakımında kullanılabilecek yararlı bilgiler elde etme yollarına örnekler verilecektir.

Kurs sonunda katılımcıların kursun hedeflediği performans kanıtlama yollarında yararlanılacak aşağıda listelenen **bilgi ve becerileri kazanmaları beklenmektedir:**

- Histogram hazırlamak
- Kalite kontrol çizelgelerini hazırlamak
- Hedef ortalama ve hedef standart sapma belirlemek
- Kalite kontrol prosedürünü açıklayabilmek
- Kalite kontrol grafiklerini (Levey-Jenings, Z-Skor, Youden Grafiği) değerlendirebilmek
- OPSpec grafiklerini kullanarak kalite kontrol prosedürünü (Kontrol ölçüm sayısı, kontrol kuralı, yanlış red olasılıklarını) belirlemek
- Preanalitik sürece 6 Sigma Yöntemini uygulamak
- Analitik sürecin sigma düzeyini hesaplama ve altı-sigma metodolojisine göre kalitesizlik maliyetini açıklayabilmek
- Belirsizlik hesaplama yaklaşımlarını açıklamak
- Laboratuvar Bilgi Sisteminden ve/veya analizörden veri alma ve veri değerlendirmek
- Microsoft Excel'i kullanabilmek
- SPSS vb. programları tanımak

Tıbbi Laboratuvarlarda Niçin Performans? Nasıl Değerlendirilir?

Yahya Laleli

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Performans ve ilişkili kavramları anlatma
- Tıbbi laboratuvar performansının kanıtlanmasına genel bakışı açıklama

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Performans, sözlük anlamı ile bir işin üstesinden gelmek, muvaffakiyet veya bir kimsenin kendi üzerine düşen görevi etkili bir biçimde tamamlamasıdır. Performansın standart ve objektif bir biçimde değerlendirilmesi, kurumun hedeflerinin belirlenmesi ve bu hedeflerin üretici kişilerin hedefleriyle örtüşmesi ve gerçekleşmesine bağlıdır.

Bu tanımı laboratuvar uygulamasına çevirdiğimizde performansın hedefi laboratuvardan beklenen görevin, yani fert ve toplumun sağlığının etkin bir şekilde sürdürülebilirliğinin sağlanabilmesi için kullanılan belirleyici (prediktif), tanısal, takip ve taramaya yönelik testlerin analitik ve tanısal yönden gerçek ve güvenilir olduğunun önceden belirlenmiş, saptanmış standartlar çerçevesinde sağlanması yanında müşteri (hasta, hekim, epidemiyolog, vb.) memnuniyetinin sağlanmasıdır. Uluslararası kar amacı gütmeyen organizasyonlar bu hedeflere ulaşmak üzere gereksinimleri tanımlamışlar, hedefleri belirlemişler ve değerlendirme yöntemleri ortaya koymuşlardır. Laboratuvar sonuçlarının kalitesinin yaygınlığı ve harmonizasyonu için Birleşmiş Milletler, Dünya Sağlık Örgütü ve akreditasyon kurumları bu hedefleri benimsemiştir. Genel performans tanımında yer alan üretici kişilerin hedeflerinin laboratuvarın performans hedeflerine uyumu akreditasyon denetimlerinde doğrudan ve dolaylı yollar aracılığıyla sorgulanmaktadır.

Tıbbi Laboratuvarlarda Performansın Kanıtlanması Kursu'nun gayesi kaliteye yönelik performansın ölçüm ve değerlendirilmesi için uygulamaların teorik ve tatbiki olarak öğretilmesi sürecidir. Ana gaye mekan gözetmeden, ferde ait sonuçların karşılaştırılabilir olması, yani laboratuvar testlerinde farklılıkların tanımlanmış hata hudutlarının içinde olmasıdır. Post-analitik değerlendirme kapsam dışı bırakıldığında, farklılıkların nedenlerini üç ana grupta toplayabiliriz.

1. Pre-analitik varyasyon
2. Analitik varyasyon (CV_a)
3. Fert içi biyolojik varyasyon (CV_i)

Bu farklılıkların kabul edilebilir hudutlar içerisinde yer alıp almadığını belirlemek için de ölçtüğümüz analitin ölçüm metodundaki gerçekliğini, güvenilirliğini (bias ve tekrarlanabilirlik) ve fert içi biyolojik değişkenliği bilmemiz, ölçebilmemiz lazım. Bu ölçümler için kullandığımız ve çoğu test için belirlenmiş ve kalanları da belirlenmekte olan fert içi varyasyon ve fertler arası varyasyon (CV_g) değerleridir. Bu birimleri kullanarak ölçmemiz gereken ve tercih edilebilir hudutlarda kalmamız gereken

tekrarlanabilirliği $CV_a < 0,5CV_i$ formülüyle, gerçekliği (yanlılığı) ise $B_a < 0,25(CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2}$ olarak ifade edebiliriz.

Bu durumda kabul edilebilir total hata:

$$TE_a < 1,65 CV_a + B_a$$

$$TE_a < 1,65 (0,5 CV_i) + 0,25(CV_i^2 + CV_g^2)^{1/2} \text{ olacaktır.}$$

Aynı testin, aynı şahıstaki tekrarları arasındaki fark, tolere edilebilir total hatadan daha yüksek ise görülen bu değişimin, klinik açıdan öneminin değerlendirilmesi gerekir.

Testlerin performans değerlendirmesini **Geçerlilik** ve **Güvenilirlik** ana kavramlarına bağlamıştık.

GEÇERLİLİK: Testin ferdi hasta veya hasta olmadığını gösterme gücüdür. Testin analitik güvencesi kadar TANISAL gücüne (performansına), yani hastalığı olanları doğru olarak belirlemesi (TANISAL HASSASİYETİNE) ve hastalığı olmayanları ise gene doğru olarak negatif (ÖZGÜLLÜK) belirlemesine bağlıdır. Bu her iki karakterde testin tanı düzeyi (*cut-off*) sabittir. Farklı tanı düzeyleri birbirleriyle ilişkili olan hassasiyet ve özgüllük değerleri arasında farklı değerler, farklı oranlar elde edilmesine sebep olur. Seçilecek tanı düzeyi testin kullanım gayesine göre, tarama veya tanısal, farklı olabilir. Hassasiyete karşı özgüllüğün değişimi karşımıza “*Odds Ratio – Göreceli Olasılıklar Oranı*” olarak çıkacaktır.

Odds Ratio (OR) bireyin test öncesi belirli bir hastalığa yatkın olma olasılığı ile (bağımsız değişken) test sonucu sonrası hastalık tanısını alma olasılığı (bağımlı değişken) ilişkisinin boyutunu gösteren ölçüttür. $OR \leq 1$ ise testin belirleyici gücü yoktur; $OR > 1$ ise test tanı koyma olasılığını arttırmaktadır. Bu oran, testin seçilen *cut-off* değerine göre de değişkenlik gösterir.

Laboratuvar testlerinin geçerliliğini değerlendirmek üzere kullanacağımız prosedürleri genel olarak (a) analitik ve (b) tanısal performansa yönelik olarak inceleyelim.

A. Analitik Performans Ölçüleri

Temel İstatistiksel Kontrol Noktaları

Bu kapsamda temel kontrol noktaları şunlar olmalıdır:

- Deney-içi kesinlik tahmini
- Deney ortalamalarının standart sapması
- Günlük deney ortalamalarının standart sapması
- Toplam kesinlik tahmini
- Deney-içi kesinlik karşılaştırmaları
- Toplam kesinlik tahminlerinin karşılaştırmaları

Bu kontrol noktalarının performans ölçümlerinde etkisi düzenli olarak kayıt altına alınmalı, takip edilmeli ve değerlendirilmelidir. Bunların dışında klinik laboratuvarlarda

bir diğer önemli konu “Deney Kesinlik Hesaplamaları”dır. Değerlendirilen ardışık çalışmalar arasındaki farkın biyolojik farklılığa etkisinin bilinmesi, yani iki sonuç arasındaki farkın önemliliğinin belirlenmesi bakımından kritik olan bu hesaplamalar, pratik hayatımıza girmesi gereken bir kavramdır. Bu konu iki başlık altında toplanabilir:

1) Kesinlik Bileşenleri

Kesinlik kavramı için istatistiksel olarak yapılması gereken analizler şunlardır:

- Deney-içi
- Deneyler-arası
- Gün-içi
- Günler-arası

Her bir kontrol noktası için veri tutarlılığının olması ve bu farklılığın klinik değerlendirmelerde göz önüne alınması gerekmektedir.

2) Deney ve Gün Sayılarına İlişkin Karşılaştırmalar

Bu karşılaştırmaları yapabilmek için bazı ön koşullar bulunmaktadır. Koşullar sağlandığında verilerin güvenilirlik ve test edilebilirliği aranabilecektir.

- Deneyi kurmadan önce ya da metod değişiminde, en az 20 uygulama günü verisi olmalıdır. Bunun nedeni ise teorik istatistiksel dağılımlara göre, 20 ölçümden sonra dağılımın beklenen popülasyon dağılımına yaklaşmasıdır.
- En az 2 analizin ya da grubun analiz edilmesi gereklidir.
- Kesinlik bileşenlerinin farklı sırada kontrolü yapılmalıdır.
- Her bir analiz için en az 2 saatlik aralar olmalıdır.
- Bireylere ait verilerin istatistiksel analize uygun formatta olması gereklidir.
- Tüm veriler içerisinde aykırı gözlemlerin oranına dikkat edilmelidir.
- Varsa, üretici tarafından verilen değerler, diğer kontrol raporları ve literatür verileri ile sonuçlar karşılaştırılmalıdır.

Yukarıda belirtilen kalite standartlarının çalıştay programı içerisinde de yer alan uygun grafik ve tablolar ile gösterilmesi gerekmektedir.

B. Tanısal (Biyolojik) Performans

Tanısal performans, test için belirlenen kritik değere bağlı olarak testin tanısal gücünü tanımlamada, testler arası karşılaştırmaları yapmakta ve kritik kesim noktalarını belirlemede kullandığımız bir kavramdır. Tanısal performans testin hangi gayede hangi patolojiyi belirlemede kullanıldığına bağlı olarak farklılık (önem/duyarlılık) göstereceğinden, her patoloji için ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca her test için belirlenen kesim (ayrım) düzeyine (*cut-off*) göre farklı duyarlılık ve seçicilik, yani değişken performans söz konusudur. Tarama testlerinde kesim (ayrım) düzeyi taranan kitlede kaç kişinin hasta olabileceğini belirler. Daha fazla doğru negatif sonuç verecek kesim düzeyi seçersek aynı zamanda daha yüksek sayıda yalancı (yanlış) negatif vaka

belirlenecektir. Kesim düzeyini ne kadar fazla doğru pozitif vaka bulacak kadar seçersek de gene o kadar fazla yalancı (yanlış) pozitif vaka belirleriz.

Bu durumda seçilecek kesim noktası bir stratejik karardır. Tedavisi mümkün olan hastalık için taranan hasta, tedavi edilmediği takdirde ciddi sonuçlara sebep olacaksa, maliyet etkinliğine bakarak, yüksek yanlış pozitifliği sonuç verecek kesim noktasını kabul etmek gerekecektir. Eğer teyit testi (tanısal test) invaziv ve/veya yüksek riskli ise o zaman ya yanlış pozitifliği düşüreceğiz veya özgüllüğü yükseltip negatif olanları ayıracağız. Tarama için yapılan test pozitif olunca yanlış pozitiflik oranını düşürmek için duyarlılığı düşük ama özgüllüğü yüksek bir ikinci test uygulamasıyla tarama tamamlanmalıdır. Hastalığın görünme oranını gündeme aldığımız takdirde, test öncesi hastalık görünme sıklığına (prevalans) testin hastalık belirleme veya reddetme gücü ilave edildiğinde test sonrası olasılık oranına ulaşırız ki, bu yaklaşımla prevalansı bilinen toplumda testin doğru pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hakkında bilgi edinmemiz mümkün olacaktır. Kurs kapsamı içerisinde bu kavramlar, test öncesi ve sonrası odds oranı, pozitif ve negatif prediktif değerler inceleme kapsamımızda yer alacaktır.

Tanı testlerin performansının değerlendirilmesi ve testler arasında güvenilir bir karşılaştırma yapmaya imkan sağlayan değerlendirme yöntemi *Receiver Operating Characteristic* (ROC) eğrisidir. Duyarlılık ve seçicilik arasındaki ilişki, ROC analizinin çeşitli klinik durumlarda optimum kesim değerini ve yapısında var olan değerlendirme dışı bırakılacak olan değerleri belirlemesini sağlar. ROC eğrisinin grafiksel yaklaşımı ölçümlerin duyarlılığı ve seçiciliği arasındaki ilişkileri kavramayı kolay kılar. Testin tüm sınırlarda tanısal yeterliliğini gösterir, görülme sıklığından bağımsızdır. ROC eğrisi altında kalan alan, matematiksel hesaplamasına göre en az 0,5 (test öncesi olasılığın değişmediğini gösterir), en fazla 1,0 (testin tanısal değeri olduğunu gösterir) olabilir. Testin performansı 1,0 değerine yakınlık çerçevesinde değerlendirilmelidir. Farklı testlerin performanslarının aynı grafik üzerinde gösterilmesi testlerin tanısal yeterliliğini istatistiksel olarak karşılaştırma olanağı sağlamaktadır.

Çoklu testlerin tanısal değere olan etkisi bu kurs kapsamı dışında olsa dahi, daima göz önünde bulundurulması, tanısal yönden kullanılması gereken bir yaklaşımdır. Her bir testin kendi başına olan tanısal değerlerinin toplamından daha yüksek bir tanısal güce ulaşmak gayesiyle kullanılır.

Performans kriterleri içerisinde yer alan tekrarlanabilirlik (*repeatability*) yinelenebilirlik veya tekrarüretilebilirlik (*reproducibility*) ve güvenilirlik (*reliability*) kavramları laboratuvar prosedürlerindeki değişiklik, örnekleme, test yapılan şahsa bağlı biyolojik değişiklik, ki en önemli etkenleri zaman ve mekandır, gibi nedenlerle farklılık gösterebilir. Bu kapsamda farklılık:

- Şahıs içi farklılık (biyolojik varyasyon),
- Laboratuvar içi farklılık (zaman, çalışan şahıs, ekipman),

c. Laboratuvarlar arası farklılıktır.

Bütün bu koşullar göz önünde bulundurularak, etkenler ne olursa olsun, her test için farklılığı belirli hudutlarda tutmak amacıyla harmonizasyon kavramı gündeme gelmiş ve tolere edilebilir farklılık hedefleri belirlenmiştir. Biyolojik varyasyon sabit olduğundan, belirlenmiş tanısal güvenilirliğe ulaşabilmek için gerekli maksimum analitik hata hududu veya bu hedefe ulaşamıyorsa, gerekli test yenileme sayısını hesaplayabileceğimiz gibi mevcut web siteleri de (www.westgard.com/guest23.htm) bu yönde hizmet sunmaktadır. İç kalite kontrol tekrarlanabilirliği ve kesinliği arttırırken, dış kalite kontrol (DKK) programları analitik yanlılığı azaltacaktır. DKK programları analitik güvenilirliği ve doğruluğu kontrolde etkin olsa dahi, pre- ve post-analitik uygulamaların performansı hakkında bilgi vermez.

Laboratuvar hizmetinin uygulanmasında, değerlendirilmesinde yukarıda belirtilen performans hedefleri uygulayıcılar için ön planda görülüyorsa da bu kaidelerin, prosedürlerin ortaya konmasında, takibinde en önemli sebep yukarıda kısmen de değinildiği gibi “Müşteri (hasta, hekim, vb.) Memnuniyetidir”. Sağlık endüstrisi de bu kavrama uyarak sürekli ilerleme göstermektedir. Laboratuvarlar da buna uymak, sürekli ilerleme göstermek, hasta odaklı olmak, müşteri memnuniyetini uygun zamanlı ve sürekli olarak tatmin etmek durumundadır. Laboratuvar hizmetinde istenen performansın sürekliliği ve etkinliği, çalışan personelin kendisini işin bir parçası görmesine, işiyle özleşmesine bağlıdır. Laboratuvar hizmetleri ne kadar otomatize olsa da dış ve iç müşteriye açık olan, personelden beklenen hasta/örnek kabulünden başlayıp rapor üretmeye, raporu değerlendirerek değer katmaya kadar uzanan bu performansın elde edilmesi, personelin (kendilerinin) yaptıkları işle özdeşleşmesine, bu da onların maddi ve manevi tatminine bağlıdır. Müşterinin memnuniyeti yanında çalışanın da memnuniyeti sağlanmadan istenen performansa ulaşılması mümkün değildir.

Ölçüm/Analiz prosedürünün performans özellikleri; Tıbbi laboratuvarlarda yararlanılan temel istatistik ve İç kalite kontrol programı için ön hazırlık

Diler Aslan

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Analiz prosedürü ve eşdeğer terimlerini sayabilecek ve kavramını açıklayabilme
- Analiz prosedürünün performans özelliklerini listeleyebilme
- Analiz prosedürünün performans özelliklerinin ölçütleri ve ölçülerini açıklayabilme
- Analiz prosedürünün performansının kanıtlanması için hedeflenen kriterleri değerlendirme
- Analiz prosedürünün performans özelliklerinin istatistiksel ölçülerini açıklayabilmek için temel istatistik terimlerini açıklama ve ölçülerini hesaplama
- Analiz prosedürü için laboratuvar da iç kalite kontrol grafiği için alt yapıyı oluşturma

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Analiz prosedürlerinin performans özellikleri, ölçütleri ve ölçüleri

Tıbbi laboratuvar performansının kanıtlanması toplam test sürecinin performansının kanıtlanmasıyla gerçekleştirilir. Bu bağlamda, TTS'nin her alt süreci iyi anlaşılmalı ve ayrıntılandırılmalıdır.

“TS EN ISO 15189:2013 Tıbbi laboratuvarlar – Kalite ve yeterlilik için özel şartlar” başlıklı tıbbi laboratuvar akreditasyon Standard'ında genel hatlarıyla açıklanan bu süreçler üç ana başlık altında toplanmaktadır:

5.4 Analiz öncesi prosesler

5.5 Analiz prosesleri

5.7 Analiz sonrası prosesler

“5.5 Analiz prosesleri” alt başlıkları incelendiğinde şu ifadelere rastlanır: “Her bir analiz prosedürü için özel şartlar (**performans nitelikleri**) bu analizin amaçlanan kullanımı ile ilgili olmalıdır.”

“Değişiklik olmadan geçerli kılınan **analiz prosedürleri**, rutin kullanıma sunulmadan önce laboratuvar tarafından bağımsız **doğrulamaya** tabi tutulmalıdır.”
“Laboratuvar, prosedürün **performans özelliklerinin** teyidi için imalatçıdan/yöntem geliştirciden bilgiler elde etmelidir.”

“Laboratuvar tarafından gerçekleştirilen bağımsız doğrulama, nesnel kanıtın (performans özellikleri şeklinde) elde edilmesi yoluyla, analiz prosedürüne yönelik performans talebinin karşılandığını teyit etmelidir. Doğrulama süreci sırasında teyit edilmiş analiz prosedürü için performans talepleri, analiz sonuçlarının amaçlanan kullanımı ile ilgili olmalıdır.”

“Not - Analiz prosedürünün performans özellikleri; ölçme gerçekliği, ölçme doğruluğu, ölçüm tekrarlanabilirliği ve ölçme ara kesinliğini içeren ölçüm kesinliği, ölçüm belirsizliği, girişim yapan maddeler dahil analitik özgüllük, analitik duyarlılık, algılama sınırı ve tayin sınırı, ölçme aralığı, tanı özgüllüğü ve tanı duyarlılığı hususlarını içermelidir.”

Aşağıdaki kutuda ABD’de piyasaya Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration-FDA)’nden onay almak üzere hazırlanmış belgeden alınan ölçüm prosedürü performans özellikleri gözlenmektedir.

Ölçüm prosedürü Performans Özellikleri:

1. Analitik performans:

- a. Kesinlik/Tekrarüretilebilirlik:
Çalışma-içi ve toplam kesinlik
- b. Linearite/Doğrusallık/ölçüm rapor edilebilir aralığı
- c. İzlenebilirlik, Kararlılık, Beklenen değerler (kontroller, kalibratörler veya yöntemler)
- d. Saptama/TespitSınırı:
Kör Sınırı (Limit of Blank-LoB)
Saptama/Tespit Sınırı (Limit of Detection-LoD)
Kantitasyon Sınırı (Limit of Quantitation-LoQ)
- e. Analitik Özgüllük (İnterferans/Girişim)
- f. Ölçüm kestirim değeri (cut-off)

2. Karşılaştırma Deneyleri:

- a. Önceki cihaz ile yöntem karşılaştırma
- b. Matriks Karşılaştırma

5. Beklenen değerler/Referans Aralık

http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K133519.pdf

Performans özelliklerinin kriterleri veya ölçütleri ve bu ölçütlerin ölçüleri aşağıda listelenmektedir:

Ölçüt/Kriter	Ölçüsü/leri
Tekrarlanabilirlik/Kesinlik; Ara kesinlik, Ara tekrarlanabilirlik	Standard sapma (SD, s), Varyasyon (s^2), Değişkenlik katsayısı (%CV)
Ölçüm belirsizliği bileşenleri	Genişletilmiş ölçme belirsizliği, %95 güven aralığı içinde, sembolü:U) Standard Sapma Değişkenlik katsayısı Ortalamaların hatası (Standard error of mean - SEM)
Yanlılık	Bias (İki farklı yol ile hesaplanabilir): 1. Yöntem karşılaştırma 2. Referans Materyal kullanılarak (hasta örneği yerine konabilen (<i>commutable</i>) referans materyal
Doğruluk (Accuracy) Gerçeklik ve kesinliği içerir.	Bias ve standard sapma (Metrolojik ilkeye göre)
Gerçeklik (ölçme gerçekliği)	Bias (hesaplama yolu farklı)

Analiz prosedürlerinin performanslarının kanıtlanması için hedefler

Performansın kanıtlanmasında en önemli konu performans hedeflerinin saptanmasıdır.

Kalitenin değerlendirilmesi için hedeflerin ölçütleri ve ölçülerinin belirlenmesi uzun yıllardır üzerinde çalışılan konulardandır. Standardize edilmiş ölçü setleri uzlaşa için gereklidir.

Sağlık hizmetlerinde de bu yaklaşım geçerlidir. Bu yaklaşım klinik laboratuvara da uyarlanmaktadır.

Performansın kanıtlanması için hedeflerin belirlenmesi önemli tartışma konularındandır.

Analiz prosedürlerinin performansı, ölçüm yöntemi özellikleri ile birlikte günlük işlemlerin başarılı olması ve bu başarının sürekli olduğunun gösterilmesi ile kanıtlanır. Belirtilen performans ölçütleri temelinde analiz prosedürünün kalitesinin güvence altına alınması için gereklilikler yerine getirilmelidir.

Yararlanılan kaynaklarda da gözlendiği gibi, Türkiye’de klinik laboratuvar kalitesi ile ilgili yasal mevzuat Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan genelge ve yönergeler düzeyindedir. Ancak, ölçütler, ölçüleri, kalite indikatörleri ile ilgili performans değerlendirme açısından bilimsel temele dayalı olarak belirlenmiş ulusal bir

değerlendirme sistemi bulunmamaktadır. Dünyada bilimsel çevrelerce yapılan çeşitli öneriler bulunmaktadır.

Analiz prosedürünün performansının kanıtlanması için hedeflenen değerler konusunda alanın yetkin uzmanları tarafından kararlaştırılarak yayılan ve dünyada kabul edilen uzlaşılmış kriterler vardır. Örneğin, tekrarlanabilirlik ölçüsü olan standard sapma veya değişkenlik katsayısı için hedefler performans değerlendirmelerinde kabul edilen toplam hata sınırlarına ya da biyolojik değişkenlik katsayılarına göre belirlenebilmektedir. Doğruluk için yöntem karşılaştırmalarından elde edilen bias değerlerinin hedefleri de yine toplam hata ya da biyolojik değişkenliğe göre saptanabilmektedir. Süreç verimliliği süreç sigma düzeyine göre karar verilebilir (Hedef süreç sigma düzeyi 6 sigmadır). Buna göre de kalitesizlik maliyetlerine neden olan değişkenler (hata kaynakları) analiz edilebilir. Bir kişide ardışık yapılan test sonuçlarının klinik olarak anlamlılığına da referans değişim değerlerine göre karar verilebilir.

Analiz prosedürünün performansının kanıtlanması için hedeflenen değerler için 1999'da yayımlanan Stockholm Uzlaşılmış Bildirgesi günümüze kadar yaygın olarak kullanılmaktadır.

Stockholm 1999 Bildirgesi aşağıdaki kriterlere göre sıralama yapmıştır.

1. Klinik kavramlar
2. Klinisyenlere anketler
3. Biyolojik değişkenlikler
4. Alan uzmanları görüşleri/Yasal mevzuat
5. “En güncel verilere göre” “State-of-the-art”

Milano'da Kasım 2014'te yapılan Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine-EFLM) Federasyonunun toplantısında belirlenen yeni TASLAK halindeki kriterler aşağıda listelenmektedir:

- | |
|--|
| <p>Model 1. Klinik sonuçlara etkili olan analitik performans temel alınan model</p> <ul style="list-style-type: none">1a. Sonuç çalışmaları1b. Simülasyon çalışmaları1c. Klinisyen ve/veya yetkin uzman görüşleri <p>Model 2. Ölçülen varlığın biyolojik değişkenlik bileşenlerini temel alan model</p> <p>Model 3. Güncel bulguları (state-of-the art) temel alan model</p> |
|--|

Alt açıklamaları da bulunan bu dokümana

<http://www.efcclm.eu/index.php/educational-material.html> adresinden erişilebilir.

Niceliksel veri ve bilgiler için günümüzde erişilebilmesi mümkün olan değerlere göre analitik performans hedeflerinin sınırları hesaplanabilmektedir. Westgard Websitesi'nden (<https://www.westgard.com/quality-requirements.htm>) erişilebilen bu değerler aşağıdaki başlıklarda Websitesi'nde listelenmektedir:

- Biyolojik değişkenlik katsayıları
- ABD Klinik Laboratuvar Yasası olan CLIA tarafından belirlenen sınırlar
- Almanya’da yasal mevzuat ile belirlenmiş (RİLİBAK) sınırlar

Biyolojik Değişkenliklere göre analiz prosedürünün performansının kanıtlanması için hedefler (analitik kalite gereklilikleri; analitik hedefler):

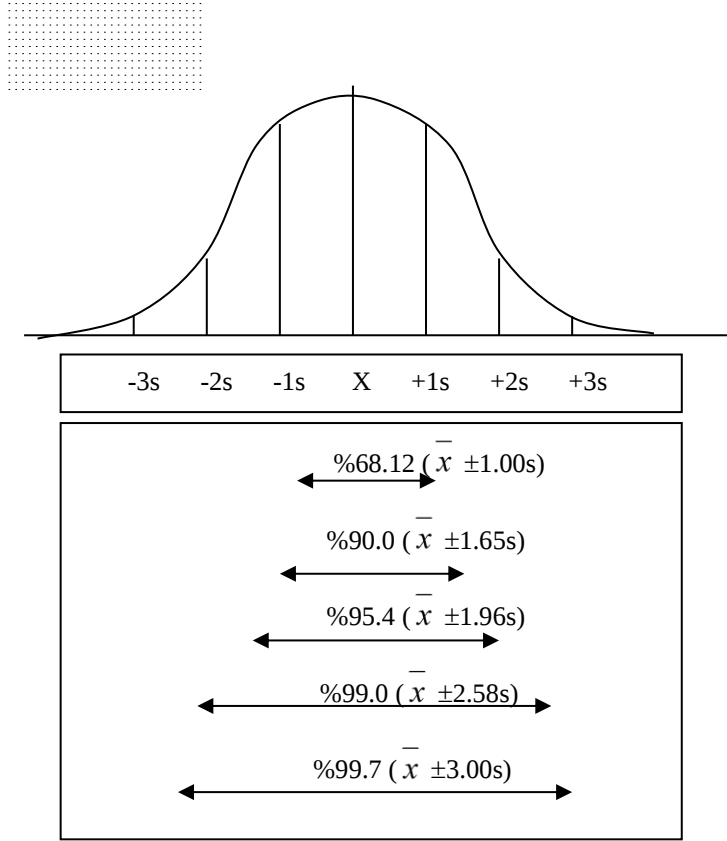
Analitik kalite hedeflerin ölçüleri üç başlık altında toplanmaktadır: 1) İstenen sınırlar; 2) Optimum sınırlar; 3) Minimum sınırlar.

	İstenen (yaygın olan)	Optimum	Minimum
Biyolojik Değişkenlik katsayılarına göre	$CV_A < 0.50 CV_I$ $B_A < 0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ $TEa < 1.65 \times 0.50 CV_I + 0.25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	$CV_A < 0.25 CV_I$ $B_A < 0.125(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ $TEa < 1.65 \times 0.25 CV_I + 0.125(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$	$CV_A < 0.75 CV_I$ $B_A < 0.375(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ $TEa < 1.65 \times 0.375 CV_I + 0.375(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

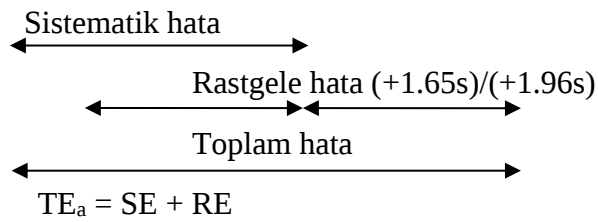
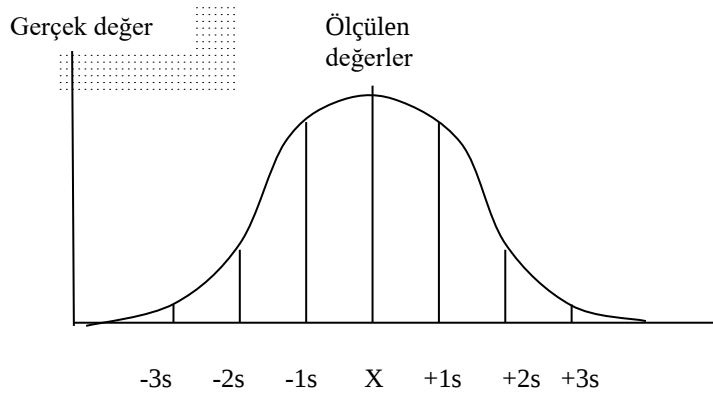
CV_A : Hedef analitik değişkenlik katsayısı; CV_I : Birey içi biyolojik değişkenlik katsayısı; CV_G : Bireyler arası biyolojik değişkenlik katsayısı; B_A = Hedef bias

Toplam Hata Kriterine göre analiz prosedürünün performansının kanıtlanması için hedefler

Gaussian Dağılımına göre seçilen sınırlar içindeki gözlemlerin yüzdeleri aşağıdaki Şekil’de gözlenmektedir. Standard sapma önündeki katsayılar belirlenen olasılığa göre z değerleridir. Olasılık yoğunluk grafiğine göre (ortalama $\pm$ 1.00s) arasındaki değerler toplam dağılımın %68.2’sini; (ortalama $\pm$ 1.65s) arasındaki değerler toplam dağılımın %90’ını; (ortalama $\pm$ 1.96s) arasındaki değerler toplam dağılımın %95’ini; (ortalama $\pm$ 2.58s) arasındaki değerler toplam dağılımın %99.0’unu; (ortalama $\pm$ 3.00s) arasındaki değerler toplam dağılımın %99.7’sini oluştururlar. Bu bağlamda; tek taraflı %5 (toplamda %10) hata olasılığında z değeri 1.65; tek taraflı %2.5 (toplamda %5) hata olasılığında z değeri 1.96 (2.00) alınmaktadır.



Toplam hata rastgele hata ve sistematik hatanın toplamıdır.



$TE_a = \text{bias} \pm z_s$ (Kabul edilen hata olasılığına göre $z=1.65$; $z=1.96$; $z=2.58$;
 $\text{bias} = \text{ölçülen değerlerin aritmetik ortalaması} - \text{gerçek değer}$)

Toplam hataya göre analitik kalite hedefleri:

$$\text{Bias} = 0 \text{ veya } \text{bias} < 0.33\text{TE}_a; s_a < \text{TE}_a/2; \text{TE}_a/3; \text{TE}_a/4$$

İzleyen bölümlerde hedeflenen değerlere örnekler verilmektedir.

Tıbbi laboratuvarlarda yararlanılan temel istatistik

Kalite yönetimi ölçme ve değerlendirme temeline dayanır. Ölçme ve değerlendirmek için gerekli koşullar sağlandıktan sonra elde edilen verilerin bilgi haline çevrilmesi esastır. Veriler istatistiksel yollarla analiz edilir ve bilgiye çevrilir.

Bu bağlamda “Klinik Laboratuvar İstatistiği ve Hesaplamaları” başlığında bir alt alan vardır. Bu istatistik ve hesaplamalar, yöneticisinden teknikerine kadar her klinik laboratuvar çalışanı tarafından bilinmeli ve sorumluluk-yetki derecesine göre beceriler kazandırılmalıdır.

Bu bölümde özellikle analitik kalite yönetiminde yararlanılan istatistik ölçütleri, ölçüleri, hesaplanmaları ve değerlendirme yöntemleri açıklanmaktadır.

Çeşitli bilgisayar istatistik programlarıyla (örn, SPSS, SAS, MedCalc, EP Evaluator vb.) istatistik hesaplamaları yapılabilmektedir. Bu bölüm, özellikle analitik sistemin kalitesi ile ilişkili kalite ölçütlerinin temelini oluşturan temel istatistik kavramlarını kapsamaktadır. Örn, rastgele hata ölçütü olan tekrarlanabilirliğin belirlenmesi için dağılımın yayılım ölçülerinden standart sapma veya %CV hesaplanması; sistematik hata ölçütü olan doğruluk ve gerçeklik derecesinin belirlenmesi için yöntem karşılaştırma istatistiğinde F-test için varyasyon (s^2), rastgele hata için regresyon standart hatası ($S_{y/x}$), korelasyon katsayısı (r) gibi istatistik ölçülerini kapsamaktadır.

Analitik Kalite Yönetiminde Yaygın Kullanılan İstatistik

Merkezi eğilim ölçüleri

1. Aritmetik Ortalama ($\bar{x}$)
2. Medyan/Ortanca
3. Mod/Tepe değeri

Dağılım (Yayılım) ölçüleri

4. Değişkenlik katsayısı (%CV)
5. Standart sapma (SD, s)
6. Aralık (R)

Karşılaştırma İstatistiği

7. t-test
8. F-test
9. Korelasyon (r)
10. Regresyon ($a, b, S_{y/x}$)

ve

11. Olasılıklar (p)
12. Z-skorları (z)

İstatistiksel testler, bunlarda kullanılan istatistik ölçüler, hata türlerinin değerlendirilmesinde kullanılan istatistik ölçüler ve anlamlılıkları aşağıda tabloda özetlenmektedir.

İstatistiksel Test	İstatistiksel ölçüler/hesaplamalar	Rastgele Hata	Sistemik Hata		Anlamlılık testleri
			Sabit	Oransal	
F – Test	s^2 : Varyasyon				Dağılımların homojenliği/ belirsizliklerin farklılığı
Korelasyon Analizi	Korelasyon katsayıları: (Rank korelasyon) Spearman's rho Kendall's tau	r τ			İlişkinin varlığı
t-Test	s_d : Farkların standart sapması Bias: $(\bar{X}_R - \bar{X}_A)$	s_d	Bias	s_d Bias	Ortalamaların farklılıkları
Lineer/Doğrusal regresyon Passing Bablok ve Deming Regresyonları	$Y = b + ax$ a: eğim b: (y-kesişim) $s_{y/x}$ (standart sapma)	$s_{y/x}$	b	a	İlişkinin gücü

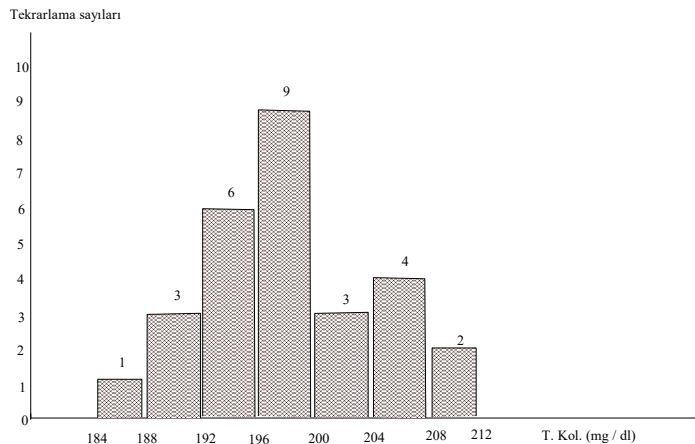
Normal dağılım ve Normal Dağılımın İstatistiksel ölçütleri

Standart Normal Dağılım (z – Değerleri)

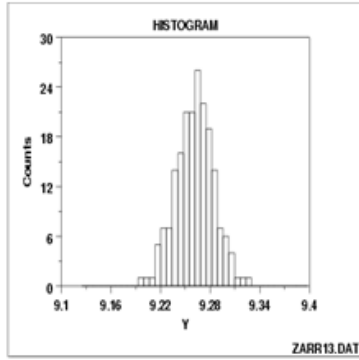
Laboratuvarlarda, istatistiksel kalite kontrol ve kalite kontrol grafikleri ardışık ölçülen kalite kontrol materyallerinin ölçüm sonuçlarının dağılımının normal dağılıma (Gaussian Dağılımı) uyduğu varsayılarak oluşturulmaktadır. Normal dağılım grafikleri verilerden oluşturulan histogram grafikleri üzerinde değerlendirilir. Öncelikle histogram oluşturulmasının öğrenilmesi istatistiksel kalite kontrolün anlaşılmasında yarar sağlamaktadır.

Histogram (Frekans dağılımı grafiği)

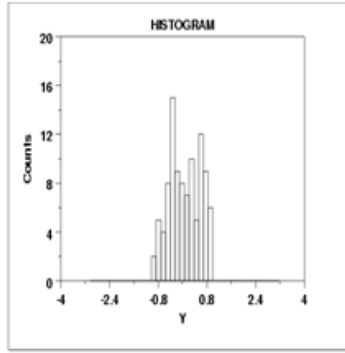
Histogramlar sütun grafikleridir. Histogram veri değerlerinin rastlanma sıklıklarının (frekans veya tekrar sayıları), veri değerlerine göre sütun grafikleri halinde çizilmesidir. X-ekseni veri gruplarını, y-ekseni ise her değer için tekrar sayılarını yani frekanslarını gösterir. **Frekans dağılımı grafiği** olarak da adlandırılmaktadır (Bkz. Yandaki şekil).



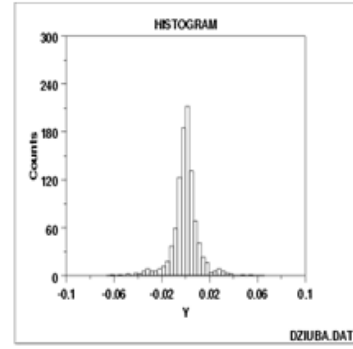
Dağılım Eğrileri



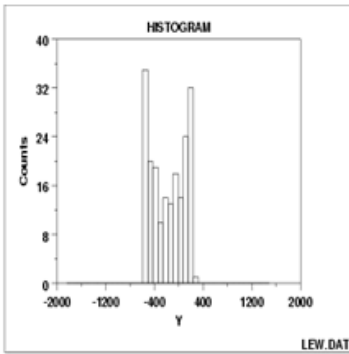
Normal



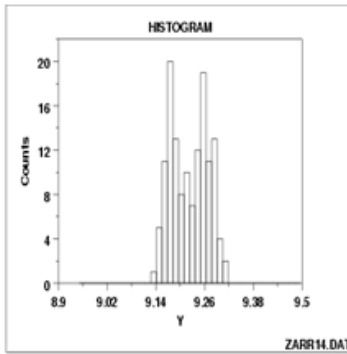
Simetrik, normal değil,
uçsuz



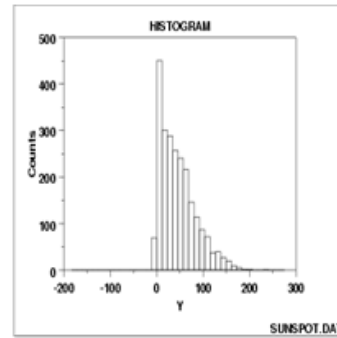
Simetrik, normal değil,
uzun uçlu



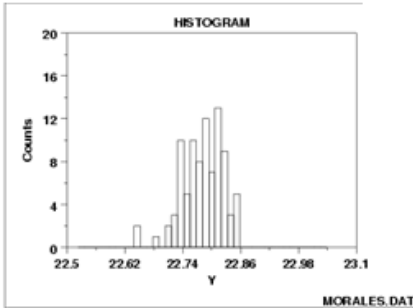
Simetrik, bimodal



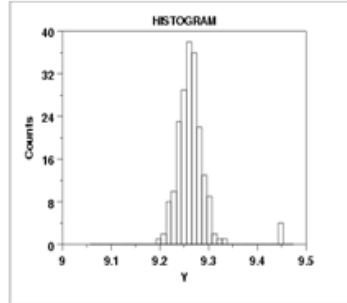
İki normal dağılımın karışımı



Normal değil, sağa çarpık



Sola çarpık



Simetrik, aşırı uçlar var

(<http://www.itl.nist.gov/div898/handbook/eda/section3/histogr1.htm>) (Erişim: 31 Aralık 2014)

Parametrik dağılım: Normal dağılım özelliklerine sahiptir. Normal, Gaussian veya Çan Dağılımı olarak adlandırılır.

Parametrik olmayan dağılım: Normal dağılım özelliklerine uymaz. Dağılım çarpık ya da diktir, aşırı uç değerler vardır.

Normal dağılımı karakterize eden ölçüler

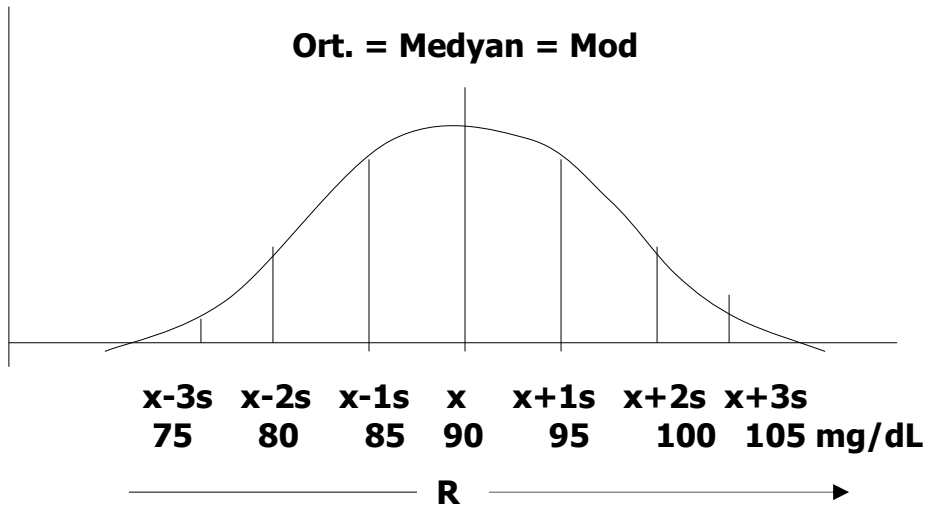
1. Merkezi eğilim ölçütleri
2. Değişkenlik veya yayılım ölçütleri

Merkezi eğilim ölçüleri

Aritmetik ortalama
Medyan (ortanca) ve
Mod

Değişkenlik (Varyasyon) veya yayılım ölçüleri

Dağılım / yayılım aralığı (R)
Değişkenlik (varyans) (s^2)
Standart sapma (SD, s)
Değişkenlik katsayısı (% CV)



Merkezi eğilim ölçüleri

Normal dağılım gösteren örnek grubunun üç merkezi eğilim ölçütü bulunmaktadır:
Aritmetik ortalama, medyan (ortanca) ve mod (tepe değeri).

Aritmetik ortalama: Tüm veriler toplanır, kontrol ölçüm sayısına bölünür.

Medyan (Ortanca): Tüm veriler küçükten büyüğe sıralanır. Ortadaki değer medyandır. Verilerin yarısı medyanın altında, diğer yarısı da medyanın üzerindedir. Çift sayılı kontrol ölçümlerinde medyan, ortadaki iki verinin ortalamasıdır. İki veri toplanır ikiye bölünür.

Mod (Tepe değeri) ise veriler içinde en çok tekrarlanan veridir. Grafikteki tepe nokta değeridir. Çok tepeli verilerde birden fazla mod bulunabilir. Bilgisayar istatistik programlarında çoklu mod uyarısı verilir, çoğunlukla en küçük değer açıklanır.

Gaussian veya normal dağılımda ortalama, medyan ve mod ya birbirlerine eşittir veya birbirlerine yakın değerlerdedir.

Değişkenlik (Varyasyon) veya yayılım ölçüleri

Örnek grubunun normal olarak dağılım gösterip göstermediğinin diğer göstergeleri de yayılım ölçüleridir. Örnek grubundaki verilerin ortalama değerden ne derece uzaklaştıklarını gösterirler. Dört ölçüsü vardır. Değişkenlik ölçüleri: **Dağılım aralığı, değişkenlik (varyans), standart sapma (SD, s) ve değişkenlik katsayısı.**

Dağılım aralığı: En büyük veri ile en küçük veri arasındaki farktır. Fark ne kadar fazla ise dağılım eğrisi o kadar iki yöne yayılacak yani basıklaşacaktır.

Varyans (s^2): Örnek grubunun aritmetik ortalaması her ölçüm sonucundan çıkarılır. Her farkın karesi alınır. Farkların kareleri toplanır. Serbestlik derecesine ($n-1$) bölünür. Elde edilen sonuç varyanstır.

Standart sapma (SD, s): Klinik laboratuvarlarda hemen hemen her çalışmada hesaplanan bir ölçüttür. Varyansın kareköküdür. Girdiği kategoriden anlaşılacağı gibi, verilerin ortalama etrafında dağılım derecesini gösterir. İstatistiksel kalite kontrolde kontrol grafiğinin oluşturulması için kontrol sınırlarının hesaplanmasında ve her verinin değerlendirilmesinde yararlanılan temel istatistiksel ölçütlerdendir. SD, ortalama ile aynı birimdedir.

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Değişkenlik katsayısı (% CV): Standart sapmanın ortalamaya göre yüzdesidir. Standart sapma ortalamaya bölünür, 100 ile çarpılır, yüzde olarak ifade edilir. Standart sapma ortalama ile aynı birimdedir, değişkenlik katsayısının birimi yoktur. Bu nedenle grafiklerde daha rahat yararlanılır. Özellikle kalite kontrol verilerinden uzun dönem laboratuvar performansının değerlendirilmesinde yararlanılmaktadır.

$$\%CV = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$$

Bulunan ortalamanın popülasyonun gerçek ortalamasına uzaklığının değerlendirilmesi (Ortalamaların Standard Hatası-SEM):

Standard hata (Standard Error-SE) veya Ortalamaların Standard Hatası (standard error of the mean-SEM) ortalamanın kesinliği hakkında bilgi verir. Örneklem ortalamasının popülasyon ortalamasından ne kadar uzakta olduğu hakkında bilgi verir. Veriyle aynı birimdedir.

“Ortalamaların standard hatası” ifadesindeki ortalamalar popülasyonu temsil eden birden fazla topluluklardan (örneklemelerden) elde edilen ortalamaların dağılımının standart sapmasıdır. SEM aynı zamanda örneklem standard sapmasıyla ilişkilidir. Bu bağlamda aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır:

$$SE_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

s: Örneklem standard sapması (diğer deyişle, popülasyon standard sapmasının göstergesi)

n: Örneklemdeki gözlem sayısı

Standard sapma ve ortalamaların standard hatası arasındaki farklılıklar:

SD: saçılım, yayılımı gösterir. Bir örneklemdeki verilerin birbirlerine göre uzaklıkları, değişkenliklerini gösterir.

SEM: Popülasyonun gerçek ortalamasının ne kadar kesin olarak elde edildiğini gösterir. Örneklem standard sapması ve örneklemdeki veri sayısına bağlıdır.

İstatistiksel kalite Kontrol için Hedeflerin Hesaplanması ve Grafiklerin Hazırlanması

Klinik Laboratuvarlarda Kontrol Grafikleri

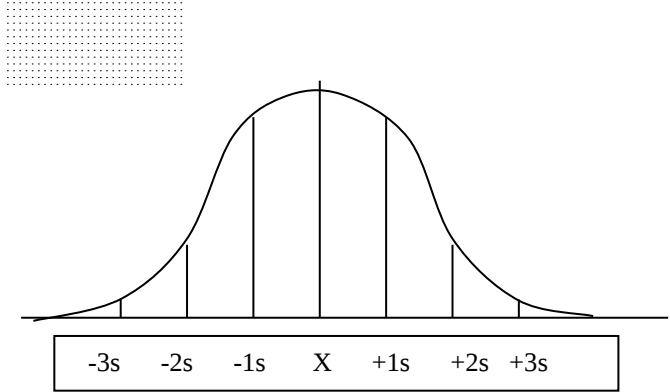
Klinik laboratuvarlarda analitik kalite yönetiminde

- Levey-Jennings Kontrol Grafiği
- z - Skor Grafikleri
- İkiz-Tip (Youden-Plot) Kontrol Grafikleri
- Kumülatif Toplama/Yığımlı Toplam Kontrol (Cusum) Grafiği

yaygın kullanılan kontrol grafikleridir.

Levey-Jennings Kontrol Grafiği

İstatistiksel kalite kontrolde en yaygın kullanılanıdır. Laboratuvar kalite kontrol grafikleri, her gün hasta analizleriyle birlikte ölçümleri yapılan kalite kontrol materyallerinin ölçüm sonuçlarının, beklenen ölçüm sonuçlarıyla karşılaştırılmasına yardımcı olur. Böylece hasta test sonuçlarının geçerliliğine karar verilir.

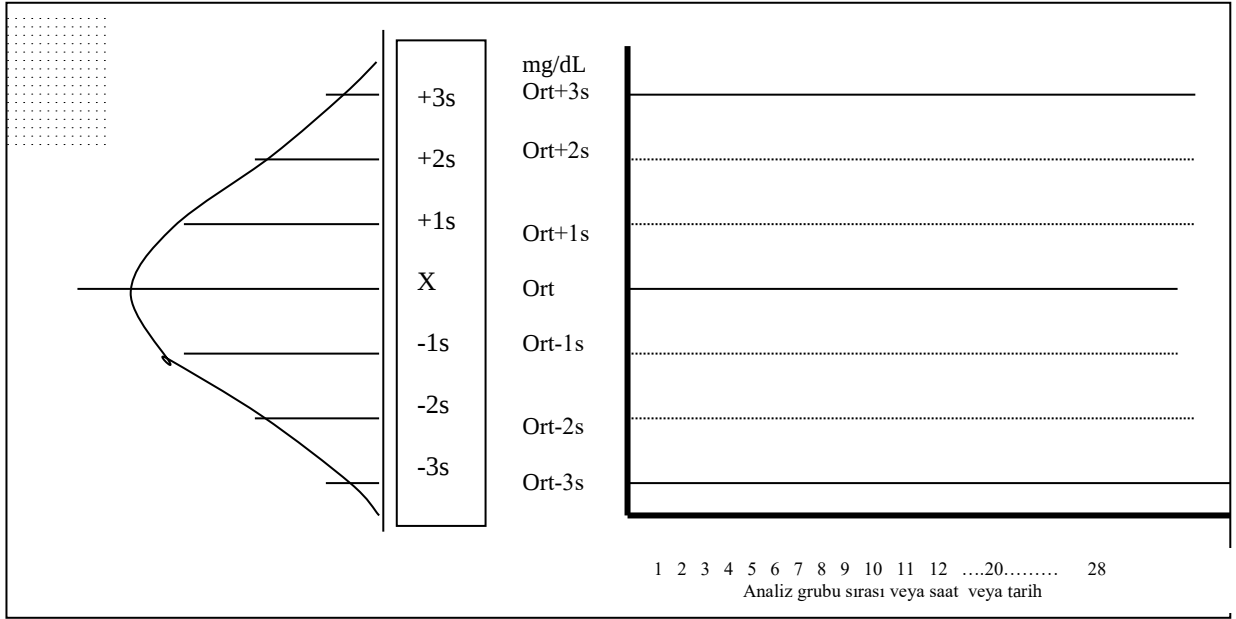


Laboratuvar kontrol ölçüm sonuçlarının *normal dağılım* gösterdikleri kabul edilmektedir. Bir kalite kontrol materyalinden kararlı ölçüm koşullarında, yapılan ardışık ölçümlerin histogramı yanda gözlenmektedir. Histogram yan çevrilir, ortalama ve standart sapma çizgileri uzatılarak Levey Jennings grafiği oluşturulur (Altındaki şekil).

Grafikte gözlemlendiği gibi, Levey-Jennings grafiğinde aritmetik ortalama ve kontrol sınırları (standart sapma katları) belirlenir. Ölçme işlemleri sırasında, elde edilen kontrol ölçüm sonuçları, grafiklere işaretlenir. Aritmetik ortalama ve standart sapma değerlerinden yararlanılır.

Ölçüm yöntemi (analiz kiti) ilk kullanıma sokulacağı zaman Levey Jennings grafiğinin hazırlanabilmesi için **hedef ortalama** ve **hedef standart sapma değerleri** belirlenir.

Hedef ortalama ve standart sapma değerleri çeşitli yaklaşımlara göre belirlenebilir. Bu yaklaşımlar, laboratuvarın analitik kalitesi değerlendirilirken net bir şekilde açıklanmış olmalıdır.



Hedef Ortalama

1. Laboratuvar satın aldığı kontrol materyalinde, üretici firma tarafından yazılmış olan ortalama değeri hedef değer olarak seçebilir.
2. Laboratuvar kararlı koşullarda ardışık olarak ölçtüğü en az 20 ölçüm sonucunun (çalışma içi) aritmetik ortalamasını hedef ortalama olarak belirleyebilir.
3. Yeni satın aldığı kit ile referans yöntemi karşılaştırabilir. Elde ettiği regresyon denkleminde yararlanarak kendi kontrol materyali için hesapladığı değeri hedef ortalama olarak kullanabilir.

Hedef Standart sapma

1. Laboratuvar satın aldığı kontrol materyali için üretici firma tarafından yazılmış olan standart sapma değerini hedef değer olarak seçebilir.
2. Yeterlilik Testleri sonucunda saptanmış olan kabul edilebilir toplam hata (Total allowable error – TE_a, CLIA¹) kriterine göre önerilen standart sapma değerlerini hedef değer olarak seçebilir. (s_{ah}: Hedef s_a)

$$s_{ah} < TE_a/4$$

3. Biyolojik değişkenlik katsayılarına göre önerilen standart sapma değerlerini hedef değer olarak seçebilir.

$$s_{ah} < CV_I/2$$

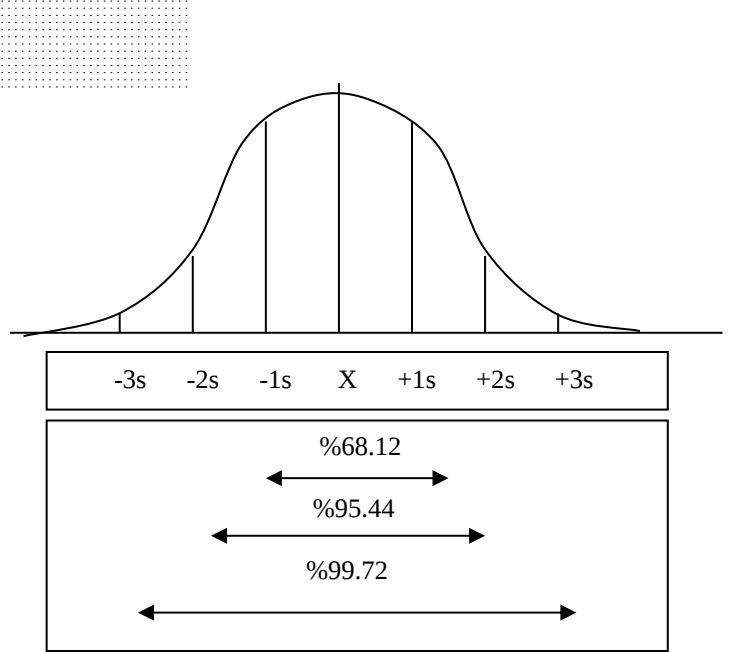
4. Kararlı koşullarda ardışık olarak ölçtüğü en az 20 ölçüm sonucunun (günler arası) standart sapma değerini hedef standart sapma olarak belirleyebilir.

¹ CLIA “Clinical Laboratory Improvements Amendments”ın önerdiği TE_a

z – Skor Grafikleri

Standart normal eğri: Ortalaması “0” standart sapması “1” olan dağılım eğrisine *standart dağılım eğrisi* denir. İstatistikte olasılık formülü incelenecek olursa, olasılık herhangi bir ölçülmüş X değeri için, bu ölçümün toplum ortalamasına (μ) göre yaptığı farkın ($x-\mu$), toplum standart sapmasına olan oranına göre değişmektedir.

Standart normal dağılım eğrisi de simetriktr. Eğri altında kalan tüm alan “1” dir. Yani % 100 olasılıktır. Aşağıdaki şekilde gözlendiği gibi belirli sınırlar, belirli yüzde olasılıklarla gösterilebilir:



Verilerin % 68.26’sı “Ortalama $\pm$ 1 SD” arasında

Verilerin % 95.44’ü “Ortalama $\pm$ 2 SD” arasında

Verilerin % 99.72’si “Ortalama $\pm$ 3 SD” arasında

bulunur.

Sonuçta herhangi bir x değerinin, genel toplum ortalamasından yaptığı farkın, standart sapmaya bölümü bilinirse, hazırlanan tablolardan, bu x değerine ait olasılıkları saptamak mümkündür. Bu özellikli alan “Z” alanı olarak adlandırılır, herhangi bir x değerinden popülasyon ortalaması çıkarılır, popülasyonun standart sapmasına bölünerek elde edilir. Z-skor olarak adlandırılır.

Z-skoru, kombine istatistiksel ölçüt olarak açıklanabilir. Aşağıdaki hesaplanma formülünden anlaşıldığı gibi, z-skor ölçülen değer, aritmetik ortalama ve standart sapmanın kombine olarak değişimini gösterir. Ölçülen değerin, aritmetik ortalamadan kaç standart sapma uzaklaştığını belirtir. Standart skor veya analizörlerin kalite kontrol programlarındaki değerlendirmelerde bahsedilen standart sapma indeksi (SDI – “Standard Deviation Index”) ile aynı anlama gelmektedir.

z-Skorun hesaplanması

Her gün ölçülen kalite kontrol ölçüm sonucunu (x_i), kontrol çizelgesi hazırladığımız sırada hesaplamış olduğumuz hedef ortalamadan ($\bar{x}$) çıkarırız, aynı zamanda hesaplamış olduğumuz hedef standart sapmaya böleriz. O ölçüm sonucunun hedef ortalamadan kaç standart sapma katı uzaklaştığını bulmuş oluruz.

$$Z = \frac{x_i - \bar{x}}{s}$$

İkiz-Tip Kontrol Grafikleri (Youden-Plot)

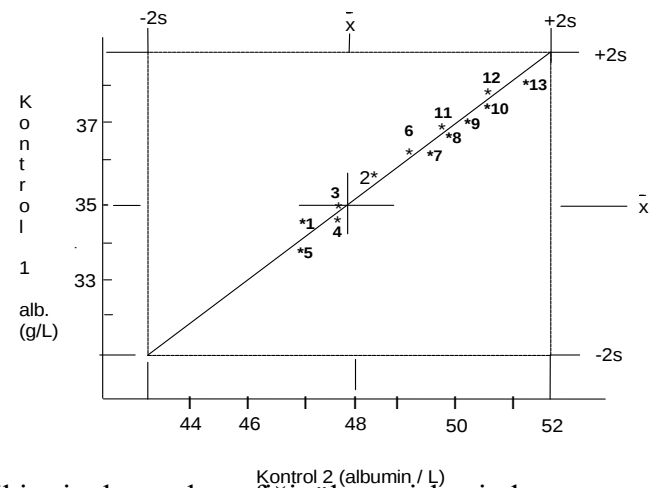
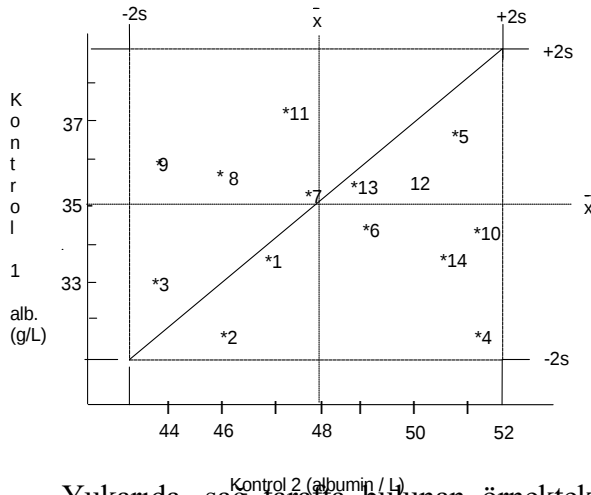
Kontrol örnek sonuçlarının izlenmesinde kullanılan kalite kontrol grafiklerindendir. Farklı iki kontrol grafiğinin kombinasyonudur. Farklı konsantrasyonlarda iki kontrol örneği analiz edildiği zaman, aynı grafikte izleyebilme olanağı bulunmaktadır. Özellikle yöntemin doğrusallığı hakkında bilgi verir.

Köşegen etrafında homojen bir dağılım, analitik işlemin kontrol altında olduğunu gösterirken, kötü hazırlanmış kalite kontrol standardı veya kalibrasyonda kusur olduğu zaman (sistemik hata), köşegenin bir ucunda yığılma, arada yapılan tecrübesiz uygulamalar sonuçların grafik alanına saçılmasına neden olmaktadır.

Kalite kontrol grafiklerinin kullanılması için, ölçme işleminin kontrolünde uyarı ve önlem-alma sınırlarının veya kontrol sınırlarının saptanması gerekmektedir. Bu kontrol sınırları da, tabii ki kalite için gerekliliklere veya kalite hedeflerine göre saptanmaktadır. Kalite için gereklilikler klinik laboratuvarlarda halen tartışılmakta olan önemli konulardan biridir.

Aşağıda birkaç örnek, İkiz-Tip kontrol grafiği görülmektedir.

Performansın geçerli olmadığını gösteren örnekler:



Yukarıda, sağ tarafta bulunan örnekteki ikiz-tip kontrol grafiği ölçme işleminde sistemik hata olduğunu göstermektedir. Altıncı günden sonra sistemde kalıcı bir hata olduğu gözlenmektedir. Altıncı günde yapılmış olan kalibrasyon hataya neden olmuş olabilir.

Farkların Kumülatif Toplam Grafiği / Yığılmış Toplam Kontrol Grafiği "CUSUM Grafiği"

İki düzeydeki kalite kontrol materyalinin ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan grafiklerdir. Kontrol grafiklerine göre matematiksel işlemleri daha fazladır ve yorumlama daha zordur. Fakat analitik sistemdeki eğilimleri daha duyarlı saptamaktadır. Özellikle bias veya gerçek değerden ayrılma derecesi hakkında bilgi verir.

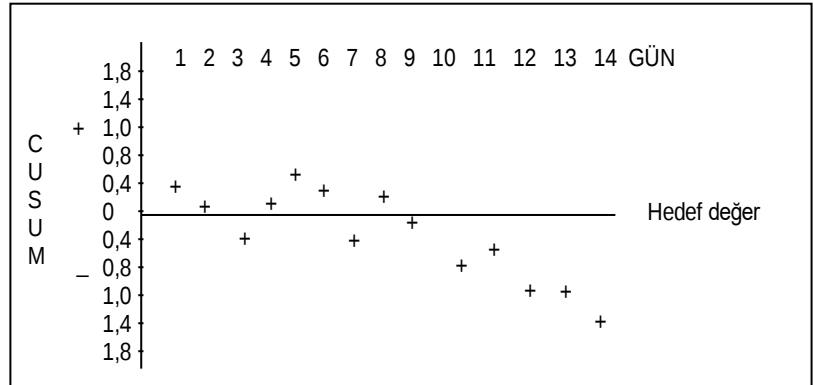
Yığımlı toplam kontrol grafiğinin hazırlanması:

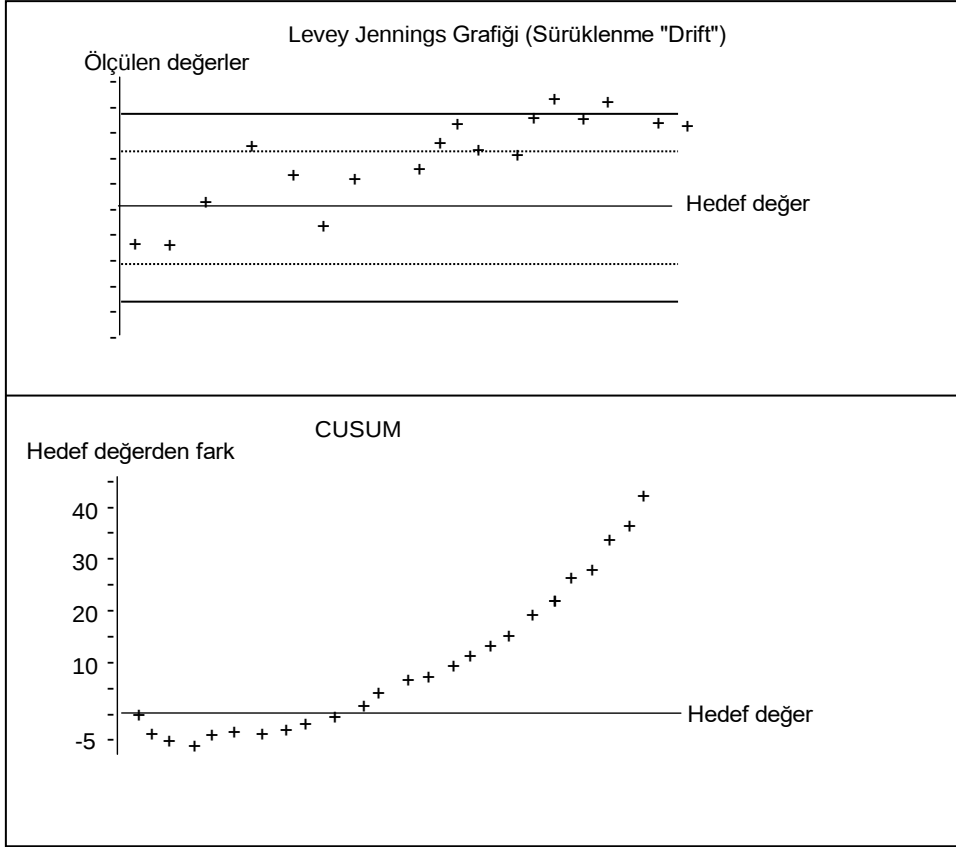
- Kontrol örneğinin kararlı koşullarda ardışık ölçümlerinden (>20 analiz) ortalama ve standart sapma değeri hesaplanır (Levey Jennings grafiklerindeki gibi).
- Hedef ortalama ve hedef standart sapma değerlerine göre kontrol grafiği hazırlanır.
 - Y-eksenine yığımlı toplam, x-eksenine günler ya da çalışma grup sayıları yazılır.
 - Y-eksinde yığımlı toplamın 0 olduğu çizgi belirlenir.
 - Standart sapmanın 10 ar kat değerleri artı ve eksi olarak 0 çizgisi altında ve üzerinde derecelendirilir.
- Her hasta analiz grubuyla birlikte bir kontrol materyali analiz edilir.
- Her kontrol materyali sonucu ve hedef ortalama değer arasındaki fark hesaplanır.
- Hesaplanan her fark - ve + olarak yazılır.
- Bu farklar daha önceki farkların toplamıyla toplanır, yığımlı toplam bulunur.
- Dikey eksen de farkların yığımlı toplamı, yatay eksen de günlere göre işaretlenir.

Yığımlı toplam grafiği orta yatay eksenin etrafında ise analitik süreç kontrol altındadır. Uzaklaşma olduğu zaman, analitik işlemde problem bulunmaktadır.

Yanda örnek bir kümülatif toplama grafiği gözlenmektedir. Beklenen ortalama uzaklaşma derecesini gözlemlene açısından çok yararlı bir grafik.

Aşağıda hep bir yöne sürüklenme gösteren Levey-Jennings Grafiğinin, “Cusum” grafiği de gözlenmektedir.





Yararlanılan Kaynaklar

1. Aslan D, Klinik Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. TSE Standard Ekonomik ve Teknik Dergi/Haziran 2007:78-87.
2. Burnett D, Ceriotti F, Cooper G, Parvin C, Plebani M, Westgard JO. Collective opinion paper on findings of the 2009 convocation of experts on quality control. Clin Chem Lab Med 20120;48(1):41-52.
3. CAP, College of American Pathologists. Laboratory Accreditation Manual, 2009.
4. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988. 42 U.S. Code 201. Public law 100-578.
5. Dünya Sağlık Örgütü. Laboratory Quality Management System Training Toolkit http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/en/index.html /Erişim: Kasım 2010).
6. Hastane Hizmet Kalite Standardları. <http://www.saglik.gov.tr/Eimza/dosya/1-82926/h/hkskitap.pdf> (Erişim: 30 Aralık 2014).
7. In-Vitro (Vücut Dışında Kullanılan) Tıbbi Tanı Cihazları Yönetmeliği. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-337/yonetmelikler.html> (Erişim: 30 Aralık 2014).
8. ISO 15189:2012 Tıbbi Laboratuvarlar: Kalite ve Yeterlilik için Özel Şartlar
9. ISO 9001:2008 Kalite Yönetim Standardı
10. ISO/TS 25680 Medical laboratories — Calculation and expression of measurement uncertainty. 2010-04-06
11. Joint Commission International Accreditation Standards for Clinical Laboratories, Joint Commission on Accreditation of healthcare Organizations, 2002.
12. NIST Statistics portal. <http://www.nist.gov/statistics-portal.cfm> Erişim: 31 Aralık 2014.
13. Petersen H, Fraser P, Kallner A, Kenny D. (Ed), Strategies to set global analytical quality specifications in laboratory medicine. Scand J Clin Lab Invest. 1999;59(7):475-585.

14. Petersen PH, Fraser CG. Strategies to set global analytical quality specifications in laborator medicine: 10 years on from the Stockholm consensus conference. *Accred Qual Assur.* 2010;15:323-330.
15. Quality sytems and performance measurement. The Leven Group, Laboratory Medicine: A National Status Report, Prepared for: Division of Laboratory Systems National Center for Preparedness, Detection, and Control of Infectious Diseases Centers for Disease Control and Prevention. US. 2008.
16. Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği. Resmi Gazete 25 Ağu 2011 – Sayı : 28036.
17. Westgard JO. Managing quality vs. measuring uncertainty in the medical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(1):31-40.
18. Westgard QC. Quality Requirements. <http://www.westgard.com/clia-quality.htm>

Uygulama

Tıbbi Laboratuvarlarda Yararlanılan Temel İstatistik Ölçülerinin Hesaplanması

Bu olgu ve problemlerle:

Kurs katılımcısının;

- Laboratuvarlarda iç kalite kontrol programını yürütebilmek için KKM sonuçlarını işleyeceği veya sonuçlarının işleneceği İKK grafikleri için yapılan ön hazırlıkta gerekli olan
 - Histogram çizme
 - Aritmetik ortalama hesaplama
 - Medyan/ortanca belirleme
 - Mod/tepe değerini bulma
 - Varyans
 - Standard sapma
 - Değişkenlik/varyasyon katsayısı hesaplama yöntemleri ve yollarını açıklama ve uygulama
- Hedef değerleri belirleme
- Kalite kontrol grafikleri (Levey Jennings, Youden/İkiz ve Kumülatif) için ön hazırlıkları yürütme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

1. Tıbbi Laboratuvarlarda Yararlanılan Temel İstatistik Ölçülerinin Hesaplanması

Laboratuvara yeni glukoz kiti alınmıştır. İstatistiksel kalite kontrol için kalite kontrol grafikleri (Levey-Jennigs, z-skor, İkiz Tip, Yığımlı Toplam) hazırlanacaktır.

Bunun için satın alınan kalite kontrol materyalleri (Düzey 1 ve Düzey 2) ardışık çalışılarak **aritmetik ortalama** ve **standart sapma** hesaplanır.

20 kez tek çalışma grubunda yapılan ardışık ölçümlerden elde edilen veriler aşağıda listelenmektedir:

Düzey 1 (mg/dL): 93, 94, 90, 91, 91, 89, 91, 91, 91, 94, 93, 93, 92, 92, 92, 93, 94, 93, 90, 91

Düzey 2 (mg/dL): 246, 244, 248, 252, 250, 249, 250, 254, 247, 250, 250, 245, 244, 246, 250, 250, 248, 255, 250, 249

1.1. Düzey 1 ve Düzey 2 için verilerin histogramlarını çiziniz.

Histogram için aşağıdakileri gerçekleştiriniz.

- Veriler Microsoft Excel Çalışma Sayfasına girilir.
- Veriler sıralanır.

- Histogram için aralık sütunu hazırlanır.
- *Veri > Veri Çözümleme* komutlarıyla histogram çizdirilir.

SPSS Programındaki uygulama örnek olarak gösterilecektir.

1.2. Düzey 1 ve Düzey 2 verilerinin merkezi eğilim ölçülerini hesaplayınız.

- Aritmetik ortalamasını hesaplayınız.
- Ortanca/medyan değerini bulunuz.
- Mod/tepe değerini/değerlerini bulunuz.

SPSS Programındaki uygulama örnek olarak gösterilecektir.

1.3. Düzey 1 ve Düzey 2 için yayılım ölçülerini hesaplayınız.

- Dağılım aralığını hesaplayınız.
- Varyansı hesaplayınız.
- Standart sapmayı hesaplayınız.
- Değişkenlik katsayısını hesaplayınız.

1.1 – 1.2 – 1.3. SPSS uygulamaları gösterilecektir.

2. Hedef standard sapmanın hesaplanması

Aşağıdaki tabloda, glukoz için tıbbi karar düzeyleri ve kabul edilebilir toplam hata ve bireyiçi değişkenlik katsayıları verilmiştir. Hedef Standart Sapma başlığındaki bilgilerden yararlanarak kesinlik hedeflerini hesaplayınız, ilişkili hücrelere yazınız.

Analit	Karar düzeyi, x_c	Kabul-edilebilir Performans, TE_a^2	% CV_I^3	Kesinlik Hedefleri (Maks. SD)	
				$ShTE_a$ mg/dL	$Shcv_I$ mg/dL
Glukoz	50 mg/dL	6.0 mg/dL	5.6		
	126 mg/dL	%10			
	200 mg/dL	%10			

$$S_{ah} < TE_a/4; CV_{ah} < CV_I/2$$

² <http://www.westgard.com/clia.htm#chem>

³ <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

Analiz prosedürlerinin geçerli kılınması ve doğrulanması deneyleri ve istatistiği

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Yasal mevzuat kapsamında teknik şartnamelerin sağlanmasında analiz prosedürü/yöntem geçerliliğini sorgulama
- Analiz prosedürü performans özelliklerinin değerlendirme
- Doğrulama deneylerinden yöntem karşılaştırma deneyi planlama, uygulama, sonuçlarını değerlendirme ve yorumlayarak karar verme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

İki kısımdan oluşan bu bölümün birinci kısmı yasal mevzuat kapsamında teknik şartnamelere; ikincisi analiz prosedürünün doğrulanmasına odaklanmaktadır.

Cihaz teknik şartnamenin sağlanmasında yöntem geçerliliğinin sorgulanması

Nalan Gökalp

Teknik Şartname

- Satın alınacak mal, hizmet ve yapım işlerinin özelliklerinin belirtildiği teknik bir dokümandır.
- Satın alınan malın kullanıldığı sürece başvurulacak dokümandır.
- Tedarikçi ve alıcı arasında imzalanan sözleşme niteliğindedir.

İhale Hazırlığı

- Hangi birim veya alt birimle ilgili ihale hazırlığı yapılacağı belirlenir. İlgili birimdeki cihaz veya yöntem belirlenir.
- Belirlenen cihaz veya testin aylık ve yıllık performans (maliyet-verimlilik) analizleri incelenir. Yapılacak testin Sağlık Uygulama Tebliği (SUT)’nde fiyatlandırılmış olup olmadığı öğrenilir.
- Hizmet edilen kurumun yapısal ve idari özellikleri doğrultusunda 1 veya 2 yıllık öngörülen ihtiyacı hesaplanır.
- Bu yeni bir test ise (ilk kez alınacak ise) klinisyenlerle karşılıklı etkileşim içinde, ön performans çalışmaları yapılır, kayıt altına alınır.

Kanun ve Yönetmeliklerde “Teknik Şartname” ile ilgili maddeler

Kamu İhale Kanunu:

Temel ilkeler

- İdareler, bu Kanuna göre yapılacak ihalelerde; saydamlığı, rekabeti, eşit muameleyi, güvenilirliği, gizliliği, kamuoyu denetimini, ihtiyaçların uygun

şartlarla ve zamanında karşılanmasını ve kaynakların verimli kullanılmasını sağlamakla sorumludur.

Şartnameler

- İhale konusu mal veya hizmet alımları ile yapım işlerinin her türlü özelliğini belirten idari ve teknik şartnamelerin idarelerce hazırlanması esastır.
- İhale konusu mal veya hizmet alımları ile yapım işlerinin teknik kriterlerine ihale dokümanının bir parçası olan teknik şartnamelerde yer verilir.
- Belirlenecek teknik kriterler, verimliliği ve fonksiyonelliği sağlamaya yönelik olacak, rekabeti engelleyici hususlar içermeyecek ve bütün istekliler için fırsat eşitliği sağlayacaktır.
- Teknik şartnamelerde, varsa ulusal ve/veya uluslararası teknik standartlara uygunluğu sağlamaya yönelik düzenlemeler de yapılır. Bu şartnamelerde teknik özelliklere ve tanımlamalara yer verilir. Belli bir marka, model, patent, menşei, kaynak veya ürün belirtilemez ve belirli bir marka veya modele yönelik özellik ve tanımlamalara yer verilmeyecektir.
- Ancak, ulusal ve/veya uluslararası teknik standartların bulunmaması veya teknik özelliklerin belirlenmesinin mümkün olmaması hallerinde "veya dengi" ifadesine yer verilmek şartıyla marka veya model belirtilebilir.

Mal Alımı İhaleleri Uygulama Yönetmeliği:

Alınacak malın teknik kriterleri ve özellikleri, ihale dokümanının bir parçası olan teknik şartnamede düzenlenir. Teknik kriterlerin ve özelliklerin, verimliliği ve fonksiyonelliği sağlamaya yönelik olması, rekabeti engelleyici hususlar içermemesi ve fırsat eşitliğini sağlaması zorunludur.

Teknik Şartname

- İhtiyacı karşılayan işin/malın veya hizmetin verimlilik ve fonksiyonelliğini sağlayacak şekilde,
- teknik ve her türlü diğer özelliklerini tereddüde yer bırakmayacak, açık ve anlaşılır şekilde kesin hükümler ile tarif eden,
- numune, numune alma, denetim ve muayene yöntemleri,
- ret ve kabul kriterlerini varsa ürüne ait kalite güvencesi ile ilgili hususları, kullanım şartlarını,
- işletme ve bakım özelliklerini, ambalajlama, etiketleme, taşıma ve depolama gereksinimlerini, garanti ile ilgili hususları içeren,
- tedarikte serbest rekabeti engellemeyecek ve bütün istekliler için fırsat eşitliği sağlayacak biçimde hazırlanan, tedarik işlemlerine esas ve temel teşkil eden bir teknik dokümandır.

Teknik Şartname Hazırlarken Dikkat Edilmesi Gereken Bazı Özellikler

- Teknik şartnameler en az 2 (iki), mümkünse daha fazla üretici firmanın ürününü kapsayacak ve böylece rekabet ortamını yaratacak şekilde hazırlanmalıdır.
- Teknik şartnamelerde birden fazla anlama gelen kelimelerin ya da sembollerin kullanılması halinde, bunların hangi anlamının teknik şartnamede esas alındığının açık bir şekilde belirtilmesi için bu kelimelerin tanımlarına teknik şartnamede yer verilir.
- Teknik şartnamelerde; idari, hukuki, vb. teknik olmayan isteklere yer verilmez. Bu tür istekler, uygun ise idari şartnamede yer alır.
- Teknik şartnameler, mevzuata uygun olarak hazırlanır
- Teknik şartname, istenen malzemeyi çok değişik kalite seviyelerinde tanımlayan ve/veya malzeme kalitesini düşürecek serbestlik verici hükümler taşımamalıdır.
- Teknik şartnamesi hazırlanacak malzemeden beklenen performans, çalışma şartları, kullanım yeri ve amacı açıkça belirtilerek fonksiyonel istekler yazılmalıdır.
- Teknik şartnamede sayılar ile ifade edilen teknik kriterlere tolerans verilmelidir. Tolerans; “en az...”, “en çok...” veya “+/-...” şeklinde, o özelliğin gerektirdiği hassasiyeti sağlayacak miktar tespit edilerek verilmelidir.
- Teknik şartname konusu olan mal veya hizmetin kısımlarının taşıdığı özelliğe göre fiziksel, kimyasal, bakım ve mekanik özellikler ayrıntılı istekler şeklinde verilir.
- Teknik istekler belirtilirken bazı dokümanlara atıf yapılması gerekiyorsa, bu dokümanların herkes tarafından yani, ihtiyaç sahibi birim, tedarik makamı, ihale komisyonu, muayene heyeti ve istekli/yüklenici tarafından kolaylıkla ve çok zaman kaybetmeden temin edilip okunabilecek kaynaklar olmasına dikkat edilir.
- Teknik şartnamede yer verilen her bir istek için, teknik olarak; o özelliğin nasıl muayene edileceğine ve ölçüleceğine dair, muhakkak bir muayene ve/veya deney metodu belirtilir. Red-kabul kriterleri ve gerek görülen diğer detay bilgileri açıkça belirtilir.
- Teknik şartname hazırlanırken; ulusal, diğer ülke ve uluslararası standartlar, diğer ülkelerin normları ile uluslararası normlar, ulusal ve yabancı firmaların imalat katalogları, teknik doküman, araştırma, geliştirme, imal ve üretim yapan resmi kuruluşların, üniversitelerin, ticaret ve sanayi odalarının yayınları, tüzükler, kanunlar gibi doküman ve kaynakların uygun olanlarından faydalanılır.
- Teknik şartnamelerde ölçü birimleri için Uluslararası Ölçü Birimleri Sistemine uygun birimler kullanılır.
- Temin edilecek malzeme ve/veya sistemi kullanacak personele verilmesi gerekli olabilecek teknik içerikli eğitimler ile ilgili hükümler teknik şartnamede belirtilmelidir.

- Cihaz alımlarında en az iki yıl garanti şartı konulmalıdır. İki yıldan fazla garanti istenildiği takdirde ayrıca bildirilmelidir. Cihazlarla ilgili 10 yıl yedek parça garantisi istenilmelidir.
- Şartnamelerde, teknik özellikleri ve istekleri, tereddüde, farklı yorumlamaya veya bir isteğin diğeri ile çelişmesine meydan vermeksizin, kısa ifadelerle ve anlaşılır bir dille açıkça belirtmek amaçlanır.
- Teknik şartnamedeki düzenlemelerin; ihale komisyonu ile muayene ve kabul komisyonunca yapılacak inceleme ve değerlendirmelerde tereddüt oluşturmayacak şekilde açık olması gerekir.

Teknik şartnamelerde yöntem geçerliliğinin sağlanması ve sorgulanması için;

- Teknik şartname konusu olan malın fiziksel, kimyasal vs. özellikleri ayrıntılarıyla belirtilir.
- Testlerden beklenen performans belirtilir.
- Hastane bilgi işlem sistemi ile ilişkilendirilmesi istenir.
- Uygunluk muayenesinin yöntemi belirtilmelidir.
- Ürün kaynaklı olası zarar için güvence istenir.
- Sunulması istenen belgeler belirtilir.
- Teknik şartnamede standart maddeler haricinde (iç ve dış kalite kontrol testleri vb) testlerin ölçümler içi ve ölçümler arası varyasyon katsayılarının (%CV) test edilmesi, aynı cihazdan 2 adet alınacaksa cihazlar arası bias % sinin ölçülmesi vb gibi maddeler yazılarak test güvenilirliği kontrol edilebilir.
- Laboratuvarda oluşturulacak teknik heyet kitlerin ve cihazın performansının yeterli olup olmadığını inceleyerek karar verecektir.

Yararlanılan kaynaklar

1. 4734 sayılı kamu ihale kanunu
2. Mal Alımı İhaleleri Uygulama Yönetmeliği
3. Kamu İhale Genel Tebliği

Analiz prosedürlerinin geçerli kılınması ve doğrulanması deneyleri ve istatistiği

Diler Aslan

ISO 15189 Standardında analiz prosedürünün performans özelliklerinin amaçlanan ölçütleri sağlaması istenir. Yeni üretilen analiz prosedürü için geçerli kılınması veya validasyon şartı vardır. Bu şart analiz kiti üreticisi firmalardan ürünlerini pazara sürmeleri için başvurdıkları kurumlardan onay almaları için istenen şarttır. Bu şartlar analiz prosedürünün performans özelliklerine, güvenlik şartlarına ve teknik kullanım özelliklerine göre bilimsel kılavuzlara göre belirlenir. Onay kurumları bu şartları belirlenen hedeflere göre sağlayanlara onay verir. Üretici de sağladığı şartları kit kılavuzlarında belirtirler. Satışa sunulan bu kitlerin kendi koşullarında geçerliliğini kanıtlamak (doğrulamak) ise laboratuvarın sorumluluğundadır.

Bu bölümde analiz prosedürünün performans özellikleri ve doğrulama deneylerinden yöntem karşılaştırma deneyleri ve hesaplamaları üzerinde durulmaktadır.

Laboratuvarlarda kullanılan ölçüm kitlerinin kılavuzlarına bakıldığında aşağıdaki kutudaki başlıklarda açıklamalar ve hesaplama sonuçları bulunduğu gözlenir.

Bu açıklamalar kitlerin analiz için piyasaya sunulmadan önce ilgili kurum ya da kuruluşlardan onay alabilmesi için gerekli zorunluluklardan dolayı yapılır. Onaylar, ABD’de Gıda ve İlaç İdare Dairesi (FDA), AB’de 98/79/EC Direktifine göre saptanmış olan üye ülkelerin ilişkili kurumlarına başvurularak alınırlar. Başvuranlar bu kurumlardan onay alabilmeleri için yukarıdaki özelliklerle ilişkili ölçümleri yapmak ve sonuçlarını belirtmek ve kanıtlamak durumundadırlar. Yöntem ilkesine göre gereklilikler kılavuz ya da standartlarda belirtilir. Açıklanmakta olan hesaplamaları da bilimsel olarak uzlaşmış ve yayımlanmış gerekliliklere (yöntem özellikleri, performans hedefleri, kalite indikatörleri vb.) göre yerine getirirler.

Performans kanıtlama deneyleri bilimsel temele dayalı yapılır. Alan paydaşları tarafından uzlaşarak belirlenmiş ölçütlere/kriterlere ve bu ölçütlerin ölçülerine göre tasarlanır, yapılır ve sonuçları yazılır. Alan paydaşları; yasal otorite, uluslararası bilimsel ve/veya meslek dernekleri (örn, Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu-IFCC), ilişkili ulusal laboratuvar ve klinik dernekler (örn, Türk Biyokimya, Hematoloji, Diyabet Dernek/vakıfları vb.), üretici firmalar, uluslararası Metroloji Kuruluşları (örn, Laboratuvar Tıbbı İzlenebilirlik Birleşik Komisyonu-JCTLM), ulusal metroloji enstitüleri (örn, Ulusal Metroloji Enstitüsü-TÜBİTAK-UME) gibi kurum ya da kuruluşlardır.

Analiz kit kılavuzundaki bilgiler:

- Analizin Adı
- Cihaz Adı, Üretici Firması, Tipi
- Sistem Bilgisi
- Kullanım amacı
- Özet
- Test ilkesi/prensibi
- Reaktifler – çalışma çözeltileri
- Önlemler ve uyarılar
- Reaktif kullanımı (olduğu gibi kullanılma ya da çalışma için gerekli işlemler)
- Saklanması ve kararlılığı/dayanıklılığı/stabilite
- Hasta örneği toplanması ve analize hazırlanması
- Kit içinde verilen materyaller
- Gerekli malzemeler ancak kit içinde bulunmayanlar
- Ölçüm ile ilişkili teknik notlar
- Örnek tipine göre analizöre uyarlanması
- Cihaza göre açıklamalar
- **Kalibrasyon**
- **İzlenebilirlik**
- **Kalite kontrol** (kullanılacak kalite kontrol ile ilişkili bilgi, laboratuvarın kendi kontrol sınırlarını belirtmeli, sınır dışında kalırsa düzeltici faaliyetleri yapmalı; yasal gereklilikler ya da yerel kılavuzlar izlenmeli vb.)
- Hesaplamalar (analizörün yaptığı otomatik hesaplamalar ve birim)
- Özgüllük
- **Sınırlamalar – Girişim/Etkileşim/İnterferans:**
 - İnterferans oluşturan maddeler ve girişim oluşturan konstrasyon sınırları: [Geri kazanım; iktet, hemoliz, lipemi, ve diğer analite özel girişim oluşturan maddeler (ilaçlar, örn. Alfa 1-ATT için östrojenler) ve diğer hastalıklar (kronik hast. Vb.)
- Gerekli işlem
- Koşul: Tanı için hasta öyküsü, klinik bakı bilgileri ve diğer bulgularla birlikte yorumlanmalıdır.
- Hangi önlemler alınır? (Analizöre özgül yıkama işlemleri vb.)
- **Sınırlar ve aralıklar**
- **Ölçme/ölçüm aralığı**
- **Alt ölçüm sınırları**
- **Duyarlılık:**
 - Kır sınırı (Limit of Blank-LoB)
 - Saptama sınırı (Limit of Detection-LoD)
 - Kantitasyon Sınırı (Limit of Quantitation-LoQ) Fonksiyonel Saptama Sınırı
- Beklenen değerkler (Referans aralıklar, tıbbi karar sınırları vb.)
- **Spesifik Performans**
 - Tekrarlanabilirlik/Kesinlik (Çalışma grubu içi, toplam)
 - Yöntem Karşılaştırma (Passing/Bablok ve Linear/Doğrusal regresyon)
- Kaynaklar

Klinik laboratuvarlar ise yukarıda açıklanmış olan zorunlulukları iki şekilde kanıtlamak zorundadırlar:

1. Kendi ürettikleri ölçüm prosedürlerini, işleme sokmaları için geçerli kılmak (validasyon). Diğer deyişle, hedeflenen değerlerin sağlanmasıdır.
2. Ticari olarak satın alıp, laboratuvarlarında uyguladıkları kitlerde belirtilmiş olan değerlerin kendi laboratuvarlarında geçerliliğini kanıtlamak (verifikasyon/doğrulamak-ISO 15189). Çoğunlukla üretici firmanın spifikasyonlarının sağlanmasıdır.

2.1 Ticari olarak satın alıp, modifikasyon yaparak uyguladıkları analiz prosedürlerini geçerli kılmak (validasyon)

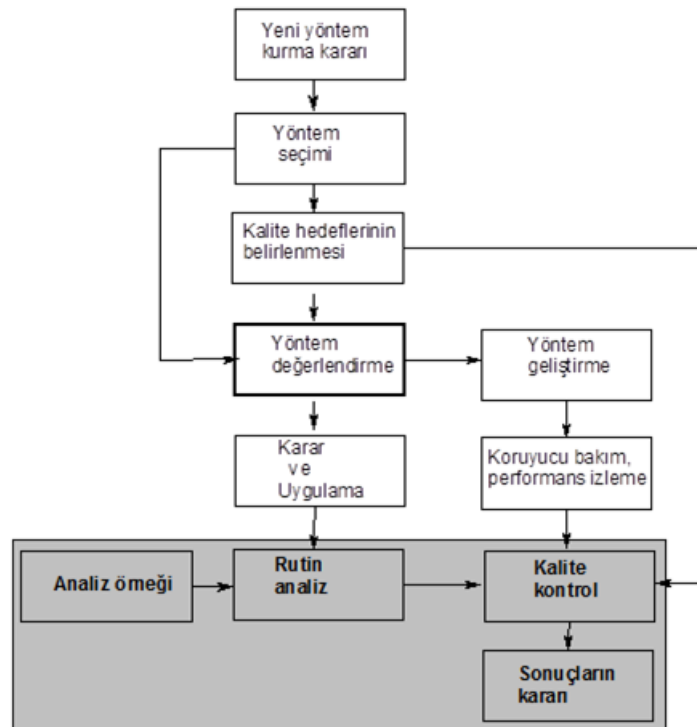
Bu iki madde bilimsel olarak mutlaka uygulanması gerekli olan koşullardır. Ancak bireylere bırakılmaması için laboratuvarların zorunlulukları yasal mevzuatlarda (örn, CLIA88) ve akreditasyon (ISO 15189, JCI, CAP vb.) standard ya da kılavuzlarında zorunluluk olarak belirtilmektedir. Bu kurs ikinci maddeye odaklanmıştır.

İhtiyaç durumunda klinik laboratuvarlar tarafından yerine getirilen bu zorunluluklar aslında “laboratuvar yönetimi” kapsamında olmazsa olmazdır ve her klinik laboratuvarda uygulanmalıdır. Bu nedenle, tıpta laboratuvar yönetimi ile ilişkili uzmanlık eğitimi müfredatında bulunmalıdır ve gerekli bilgi, beceri ve yetkinlikler kazandırılmalıdır.

Bu bölümde, sadece kısaca temel kavramlar ve hesaplamalar açıklanmaktadır. Özellikle yöntem karşılaştırma üzerinde durulmaktadır.

Laboratuvarlarda rutin ölçüm işlemleriyle ölçüm yöntemi arasında şemada gösterilen ilişki vardır. Gri kısımda günlük işlemler gözlenmektedir. Bu işlemlerin geçerliği, yetkili kurum ya da kuruluşlar tarafından onaylanarak satışa sunulan ve kullanılan ölçüm yöntemlerinin değerlendirilmesi ile kanıtlanır. Ancak şemada da görüldüğü gibi bununla bitmeyen çok sayıda uygulamanın geçerliliği ile gerçek hayattaki geçerlilik ve güvenilirlik dolayısıyla etkililik kanıtlanır.

Laboratuvarda kullanılabilecek ölçüm yöntemi veya yöntemleri belirlendikten sonra bu yöntemlerin ölçülebilir karakteristikleri, deneylerle belirlenir. Karar



kriterlerine (Performans standartlarına) göre değerlendirilir. Ayrıca referans yöntemle veya güvenilirliği kanıtlanmış bir yöntemle karşılaştırılır. Bütün bu işlemler yöntem değerlendirme deneylerini oluşturur.

Yöntem/Analiz prosedürü değerlendirme deneyleri

Geçerli kılmak/validasyon ve geçerliliğini kanıtlamak/doğrulamak/verifikasyon için değerlendirilecek özellik sayısı aynı değildir. Validasyon için tüm özelliklerle ilgili deneyler yapılarak sayısal değerler elde edilir ve performans hedefleriyle karşılaştırılarak kabul kararı verilir (Tablo).

Karakteristikler/Özellikler	Validasyon/ Geçerli Kılma	Verifikasyon/ Geçerliliğini Kanıtlamak/ Doğrulamak
Kalibrasyonun doğrulanması	√	√
Keskinlik/Tekarlanabilirlik/Tekrarüretilebilirlik	√	√
Linearite/Doğrusallık/Ölçümün rapor edilebilir aralığı	√	√
İzlenebilirlik, Kararlılık, Beklenen değerler (kontroller, kalibratörler veya yöntemler)	√	√ Ölçüm belirsizliğini hesaplanması
Saptama/Tespit Sınırı: Kör Sınırı (Limit of Blank-LoB) Saptama/Tespit Sınırı (Limit of Detection-LoD) Kantitasyon Sınırı (Limit of Quantitation-LoQ) (Fonksiyonel duyarlılık)	√	Ölçülen niceliğin doğasına göre gerekebilir.
Analitik Özgüllük (İnterferans/Girişim)	√	
Karşılaştırma Deneyleri:	√	√
Beklenen değerler/Referans Aralık	√	√ Transfer denemesinden sonra sonuca göre hesaplanabilir.

İzleyen paragraflarda **analitik prosedürün ölçebileceği en küçük değer veya değişen en küçük değeri saptama özellikleri** ve **yöntem karşılaştırma deneyleri ve istatistiği** hakkında bilgiler açıklanmaktadır.

Analitik prosedürün ölçebileceği en küçük değer veya değişen en küçük değeri saptama özellikleri

Çok yüksek duyarlılıkta ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi, ölçüm işlemlerindeki en küçük analit konsantrasyonunun belirlenmesinin klinik önemini gündeme getirmiştir. En küçük konsantrasyonun saptanabilmesi klinik boyutta bakıldığında iki yönde anlamlıdır:

1. Ölçülecek analit insan örneğinde çok küçük miktarlardadır (Hormonlar: örn, TSH, ilaçlar, bazı proteinler: örn, troponinler vb.) . Bu nedenle ilk aşamada bu miktarın ölçülebilmesi hastalık var/yok kararı için önemlidir.
2. Ölçülen analit konsantrasyonundaki en ufak değişikliklerin risk öngördürücü: örn, HbA1c, terapötik karar, prognozu izleme gibi tıbbi kararlara etkileri vardır.

Bu nedenlerle, duyarlılık, analitik duyarlılık ve fonksiyonel duyarlılık, körde saptama sınırı (LoB), en düşüğü saptama sınırı (LOD), kantitasyon saptama sınırı (LoQ) gibi terimlerin kavramları ve hesaplamaları konusunda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Çeşitli yayınlar yanında CLSI EP17-A2 Standardı ile hesaplamalar netleştirilmiştir. Kit üretici firmaların nasıl hesaplayacakları, klinik laboratuvarların kendi koşullarındaki geçerlilikleri nasıl kanıtlayacakları kriterleri ve performans hedefleri belirlenmiştir. Standartta bulunabileceği gibi Armbruster ve Pry, 2008 yayınlarında ayrıntılı açıklamalara erişilebilir.

Yöntem Karşılaştırma

Yöntem karşılaştırma deneyleri, gerçek hasta örneklerinin yeni karar verilecek yöntem ve daha önceden güvenilirliği kanıtlanmış yöntemle veya referans yöntemler analiz edilerek elde edilen sonuçların karşılaştırılması temeline dayanır.

Deney planı

1. **Karşılaştırmada temel alınacak yönteminin seçimi:** Yeni test yöntemi ile karşılaştırılacak güvenilir (referans veya daha önce kullanılan güvenilirliği kanıtlanmış bir yöntem)
2. Her iki ölçüm prosedürünün kalibrasyonları yenilenmeli ve doğrulanmalı
3. Karşılaştırma ölçümleri sırasında kalite kontrol verileri değerlendirilmeli ve kaydedilmeli
4. **Test örnek sayısı:**
En az $N = 40$
Homojen dağılım (F test)
3. Ardışık ölçüm gereklidir. Tekli ölçümler kabul edilebilir. Mümkün olduğunda ikili ölçüm uygundur.
4. **Süre:** En az 5 gün (Ölçülen niceliğin kararlılığına göre)
5. Veriler sürekli izlenmeli, rapor edilen aralığa yayılmış olması kontrol edilmeli
6. **Veri analizi**
 - Her ölçüm için izin verilen maksimum fark için günlük izleme
 - Yöntem içi veya yöntemler arasında aşırı uçların saptanması
7. Üretici firma verilerinin değerlendirilmesi

Yöntem Karşılaştırmada Önerilen Basamaklar

1. Aşırı uçlar değerlendirilir.
2. Veriler grafikte gösterilir.
3. Eğim, y-kesişim ve $S_{y/x}$ hesaplanır.
4. x-verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanır.

5. Korelasyon katsayısı incelenerek regresyon istatistiğinin uygulanabilme derecesi değerlendirilir.
6. Eğim = 1 ise veya ortalama X_c 'ye yakın ise t- test ölçüleri hesaplanır.
7. Ortalama, s_d , t-değeri açıklanır ve yorum yapılır.

Hasta örnekleri kullanılarak klinik laboratuvar yöntem karşılaştırma deneyleri için öneriler (CLSI EP09-A3):

1. $r > 0.975$ (dağılım uygun)
2. Sabit varyans için test yapılır.
3. Mümkünse regresyon istatistiğinden ortalama bias ve maksimum bias hesaplanır.
4. Regresyon istatistiğinden hesaplamak mümkün değilse, veriler üç gruba ayrılır, her grubun ortalama biası hesaplanır.
5. Test yöntemi sonuçları (y-ekseni), karşılaştırma yöntemi sonuçlarına (x-ekseni) göre grafik çizilir.
6. Her ölçüm sonucunun biası, karşılaştırma yöntem sonuçlarına göre grafikte gösterilir.

Yöntem karşılaştırma verilerinin grafiksel gösterilmesi

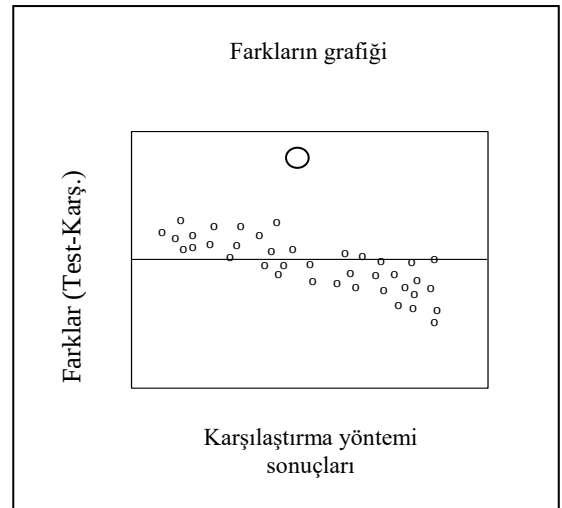
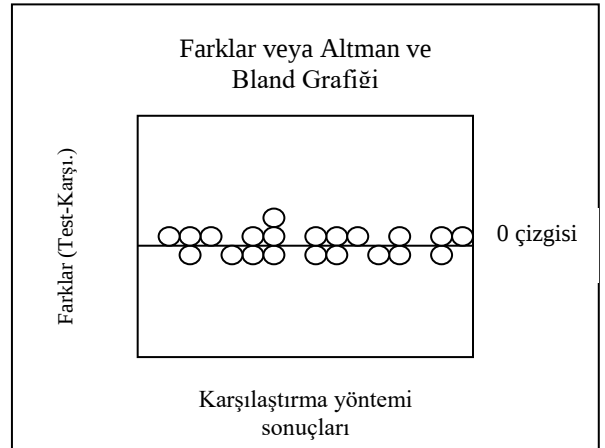
İstatistikte alışılmış olan ve yaygın kullanılan yöntem, veriler elde edilirken uygun grafiklerin oluşturulması ve verilerin değerlendirilmesidir. Bu şekilde deney sürerken problemler saptanarak, analiz örnekleri taze iken deneyler tekrar edilebilir. Grafikler aynı zamanda, hızlı görsel değerlendirme araçlarıdır.

Yöntem Karşılaştırma deneylerinde en çok kullanılan iki grafik bulunmaktadır.

- Farklar grafiği veya Altman ve Bland grafiği
- Karşılaştırma grafiği veya Regresyon grafiği

Farklar veya Altman ve Bland Grafiği

Test yöntemi verilerinden karşılaştırma yöntemi verileri arasındaki farklar y-eksenine, karşılaştırma verileri x- eksenine işaretlenerek grafik çizilir. Bazı grafiklerde x-eksenine iki yöntem verilerinin ortalamaları da işaretlenmektedir. Y-eksenine işaretlenen farkların orta noktası "0" farkı gösterir. Buradan x-eksenine paralel çizilen çizgi etrafında noktaların dağılımı gözlenir.

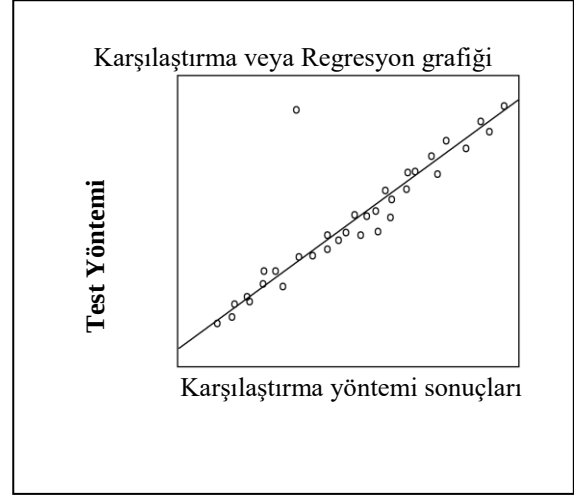


Gözlenen farklar grafiği her iki yöntemin sonuçlarının birbirine yakın olduğunu göstermektedir. Deneyler sırasında bu grafik değerlendirilecek olursa, gözlenen herhangi bir nokta için, ilişkili deney tekrar edilebilir.

Sağ yandaki grafikte ise, bir nokta, “0” çizgisinden çok uzaklaşmıştır. Düşük konsantrasyonlarda noktalar “0” çizgisinin üstünde, yüksek konsantrasyonlarda, “0” çizgisinin altında saçılmış durumdadır. Uzaklaşmış olan nokta, olası bir çalışma yanlışlığını göstermektedir. O deney tekrar edilir. Saçılma durumu da, sabit veya oransal hatanın göstergesidir.

Yan alttaki grafikte her iki yöntem sonuçları grafikte gösterildikçe, noktaların ortasında gösterilen çizgi, noktalara en uygun olan grafiği gösterir. Bu çizgi en iyi uyan regresyon çizgisidir. En ideal olanı y –eksenini ve x-eksenini “0” noktasından kesen çizgidir. Diğer deyişle kare şeklindeki çizelgenin köşegenidir.

Bu tip grafiğin diğer bir avantajı da verilerin analitik aralığını, tüm aralıktaki doğrusallığı gösterir. En az 40 veri elde edildikten sonra da çizginin eğimi ve y-eksenini kestiği nokta veriler hakkında genel bilgi verir. Korelasyon ve regresyon istatistikleri bu grafikte birlikte değerlendirilir.



Yöntem Karşılaştırma Deneylerinde İstatistiksel Ölçütler ve Hesaplamalar

1. F -Test
 2. Korelasyon katsayısı
 3. t - Test istatistiği
 4. Basit (“ordinary”) Regresyon istatistiği
- Regresyon istatistiğinin uygulanamadığı durumlarda:
5. Passing-Bablok (Çok değişkenli analiz)
 6. Deming Regresyon Yöntemi

F - Test

İki yöntemin varyansları arasındaki farkın anlamlılığı test edilir.

Değerlendirme:

$$F_{hes} = \frac{S_1^2}{S_2^2} \quad (s_1 > s_2 \text{ ise})$$

F_{kritik} veya tablo , serbestlik derecesi ve olasılık fonksiyonudur.

Test: $F_{hes} < F_{tablo}$ ise fark yok.
 $F_{hes} > F_{tablo}$ ise fark var (varyanslar arasında anlamlı farklılık var).

Korelasyon katsayısı, r

Kovaryansın total varyansa oranıdır. Test yönteminin, karşılaştırma yöntemindeki değişiklikleri izleme kapasitesini gösterir.

Değerlendirme

$r = 1$ ise	mükemmel pozitif korelasyon
$r = -1$ ise	mükemmel negatif korelasyon
$r = 0$ ise	korelasyon yok

t - İstatistiği hesaplamaları

$$\text{Bias} = |\bar{Y} - \bar{X}| \quad s_d = \sqrt{\frac{\sum (y_i - x_i - \text{bias})^2}{(N-1)}} \quad t = \frac{\text{bias}}{s_d / \sqrt{N}}$$

t, SE/RE ile orantılıdır.

t - test anlamlılığı (Yöntem karşılaştırma deneylerinde)

$H_0 =$ İki yöntem ortalamaları arasında fark yoktur. ($\bar{X} = \bar{Y}$)

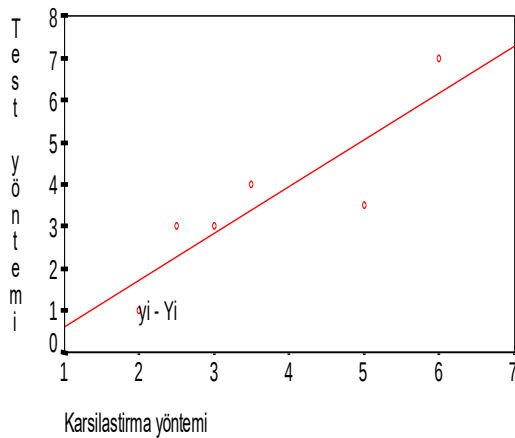
$$t_{\text{hes}} = \frac{\text{bias}}{s_d / \sqrt{N}} = \frac{\text{bias}}{s_d} \times \sqrt{N}$$

t_{tablo} veya t_{kritik} değeri hem a) serbestlik derecesi, hem de b) olasılık fonksiyonudur. Bu değerlere göre t_{kritik} tablodan elde edilir.

Test: $t_{\text{hes}} < t_{\text{tablo}}$ ise, hipotez kabul edilir ($\bar{X} = \bar{Y}$).
 $t_{\text{hes}} > t_{\text{tablo}}$ ise, hipotez red edilir ($\bar{X} \neq \bar{Y}$)

Regresyon İstatistiği**• Basit Lineer regresyon veya en küçük kareler analizi**

En küçük kareler analizinde ölçümler arasındaki ilişkinin (ölçülen düzey ile gerçek düzey arasındaki farkın) kareleri toplamının en küçük değerde tutulması ile çizginin ($Y_i = a + b X_i$) denkleminde uyması beklenir.

**Regresyon istatistik ölçütleri**

$$Y_i = a + bX_i$$

$b =$ eğim

$a = y$ - eksenini kesişim noktası

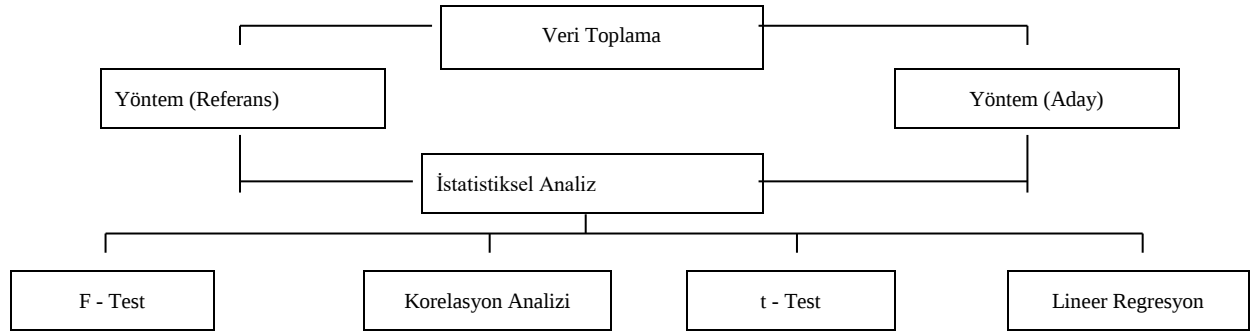
$S_{y/x} =$ regresyon standart hatası:

ölçülen düzey ile regresyon denkleminde göre olması gereken düzey arasındaki farkların standart sapması

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum (y_i - Y_i)^2}{(N-2)}}$$

Bias'ın hesaplanması: Regresyon denkleminde tablen önemli karar düzeyindeki X değeri regresyon denkleminde yerine konarak, Y değeri hesaplanır. Hesaplanan y değerinden, x değeri yani olması gereken değer çıkarılır. İkisi arasındaki fark bias'tır.

Aşağıdaki şemada, yöntem karşılaştırma deneylerinde izlenecek yol ve hesaplanacak istatistik özetlenmektedir. Şekillerde de hatanın bulunmadığı, rastgele hata ve sabit hata bulunan durumlara örnek grafikler gözlenmektedir.

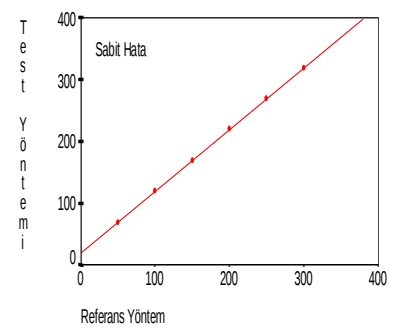
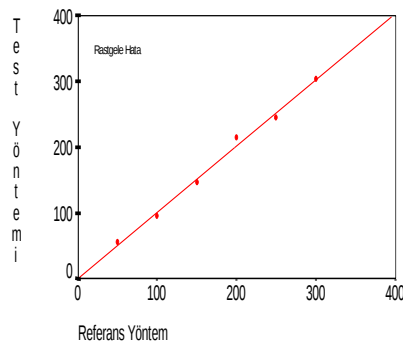
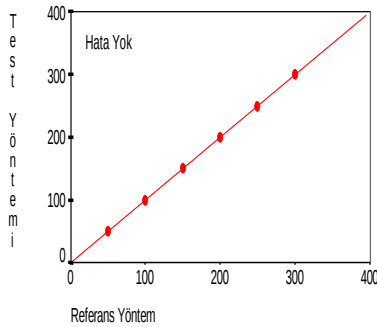


F İstatistiği

r korelasyon katsayısı

t İstatistiği
S_d (Farkların standart sapması)a (eğim)
b (y-keseşim)
S_{y/x}(standart sapma)Bias ($\bar{X}_R - \bar{X}_A$)

Rastgele Hata	Sabit Hata	Oransal Hata	İstatistiksel Test
S _{y/x}	b	a	t: $\bar{X}_R - \bar{X}_A$
S _d	Bias	Bias	F: S _{dA} = S _{dB} ?
r		S _d	



Aşağıdaki Tabloda farklı hata tipleri ve göstergeleri olan ölçüler özetlenmektedir.

Tablo. Farklı hata tiplerinin istatistiksel ölçüler üzerindeki etkisi

İstatistiksel ölçüt	Hata Tipleri		
	Rastgele hata (RE)	Sabit hata (CE)	Oransal hata (PE)
En küçük kareler yöntemi			
Eğim	Yok	Yok	Var
Y-keseşim	Yok	Var	Yok
Standart hata	Var	Yok	Yok
T-Test			
Bias	Yok	Var	Var
S _D	Var	Yok	Var
Korelasyon katsayısı	Var	Yok	Yok

Yöntem karşılaştırma deneylerinde ve değerlendirmelerde İstatistiksel ölçülerden yararlanma ve sınırlamalar

Korelasyon katsayısı

Sadece rastgele hatayı gösterir.

Önemli konu: Veri aralığına dayanır.

1. Ölçüm yöntemleri arasındaki analitik bias veya rastgele hata derecesi hakkında bilgi vermez.
2. Sadece iki yöntem ölçüm sonuçlarının hangi aralıkta, ne derece yayılım gösterdiği hakkında bilgi verir. Ölçüm sonuçları arasındaki ilişkiyi gösterir, derecesini göstermez.
3. Korelasyon katsayısı karar vermek için kullanılmaz.

Bias

1. Değişkenler arasındaki (ölçüm sonuçları) sistematik farkların averajını verir.
2. Farkın sabit mi oransal mı olduğunu göstermez.
3. Oransal fark yok ise (eğim = 1), o zaman sistematik hatanın nicel düzeyini gösterir.
4. t-değeri SE/RE' oranıdır. Bias'ın istatistiksel olarak anlamlılığını gösterir. Fakat bias'ın kaynağını gösteremez veya bias'ın istatistiksel anlamlılık derecesini gösteremez. t-değeri hiçbir zaman bias'ı göstermez.

Doğrusal regresyon istatistiğinden yararlanabilme koşulları:

1. Veriler doğrusal olmalıdır.
2. Aşırı uç değerler dikkatli incelenmelidir.
3. Veri aralığı geniş olmalıdır.

$$r > 0.99 \quad (\text{Wakers ve ark.})$$

$$r > 0.975 \quad (\text{CLSI EP09-A3})$$

Basit doğrusal regresyon ve diğerleri regresyonlar arasındaki farklılıklar:

Basit doğrusal regresyon: Doğrusal uyum ve toplanan veriler arasındaki hataların karelerinin toplamı verilerin doğrusal uyum çizgisine yere dik olan uzaklığına göre minimize edilirler. Her iki yöntemin ölçüm sonuçlarının normal dağılım olduğu ve ölçüm hatasının sabit olduğu ve karşılaştırma yönteminin belirsizliğinin bulunmadığı varsayılır.

Deming regresyonu: Doğrusal uyum ve toplanan veriler arasındaki hataların karelerinin toplamı verilerin doğrusal uyum çizgisine dik olan uzaklığına göre minimize edilirler. Her iki yöntemde de belirsizlik bulunduğu varsayılır. Bazı yöntemlerde belirsizlik sabit değil orantısallı ise o zaman ağırlıklı Deming Regresyonu kullanılır.

Passing-Bablok Regresyonu: Eğim ve y-kesişim hesaplamalarında her nokta çifti arasında çizilen çizgileri kullanır. Bu teknik parametrik değildir ve yöntemlerin belirsizliğiyle ilgili hiçbir varsayımda bulunulmaz.

Yöntem Geçerliliğinin Kanıtlanması ve Karşılaştırma Deneyleri Sonuçlarına göre Karar Verme

Tabloda hataların türleri, nasıl hesaplandıkları ve kabul kriterleri gözlenmektedir:

Hata	Hesaplanma yolu	Kabul için kriter
Rastgele (RE)	Tekrarlanabilirlik deneyleri	$2.58s < TE_a$
Oransal (PE)	Geri kazanım	$ (\bar{R} - 100)(X_c/100) < TE_a$
Sabit (CE)	Girişim	$ bias < TE_a$
Sistemati (SE)	Yöntem karşılaştırma	$ (a+bX_c) - X_c < TE_a$
Toplam (TE)	Tekrar ve karşılaştırma deneyleri	$2.58s + (a + bX_c) - X_c < TE_a$

TE_a = Toplam hata kriteri (%99 sınırları ve %1 yanlış hızı); X_c =Tıbbi karar düzeyi veya tıbbi yorumun kritik olduğu konsantrasyon; $\bar{R}$: ortalama geri-kazanım; bias: t-test hesaplamalarındaki ortalama fark; a: regresyon denklemi y-kesişim; b: regresyon denklemi, eğim.

Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

1. Ambruster DA, Pry T. Limit of Blank, Limit of Detection and Limit of Quantitation. Clin Biochem Rev. 2008;29(Suppl-i):S49-s52.
2. CLSI EP09-A3 Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline — Third Edition. CLSI. 2013
3. CLSI EP15-A2 User Verification of Performance for Precision and Trueness; Approved Guideline—Second Edition. CLSI 2006.
4. CLSI EP17-A2 Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline - 2nd Edition. CLSI. 2012
5. U.S. FDA - Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation
6. Westgard JO, Barry P. Cost-effective quality control: managing the quality control and productivity of analytical processes. AACC Press. 1995.

Uygulama

Analiz prosedürünün doğrulanması/verifikasyonu deneylerinden yöntem karşılaştırma (Gerçeklik ölçüsünün hesaplanması)

Bu olgu ve problemlerle:

Kurs katılımcısının;

- Gerçeklik ölçüsü bias'ın hesaplanması
- Saçılma grafiğinin oluşturulması
- Bland-Altman farklar grafiğinin oluşturulması
- Regresyon denkleminin oluşturulması

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

3. Aday yöntemin gerçeklik ölçüsünü (bias) saptayabilmek için hasta ve sağlıklı bireylerden toplanan kanlar hem referans yöntem, hem de aday yöntem ile paralel analiz edilmiştir. Aşağıda veriler sıralanmıştır. Bu verileri Microsoft Excel çalışma sayfasına yükleyiniz.

Referans Yöntem (mg/dL): 50, 55, 58, 60, 66, 78, 88, 90, 95, 76, 88, 100, 126, 200, 250, 300, 400, 500, 430, 235, 100, 189, 256, 305, 225, 500, 235, 225, 125, 118, 98, 99, 79, 80, 67, 88, 90, 110, 140, 289

Aday Yöntem (Laboratuvara yeni alınan) (mg/dL): 48, 56, 60, 61, 64, 76, 89, 94, 93, 74, 90, 97, 128, 197, 247, 297, 396, 504, 434, 232, 104, 186, 253, 302, 222, 503, 232, 222, 122, 115, 99, 100, 77, 78, 65, 86, 91, 114, 137, 286,

3.1 Yöntem karşılaştırma deneyleri sonuçlarını değerlendiriniz.

3.1.1. Saçılma grafiğini çizin ve görsel olarak değerlendiriniz. Tartışınız.

3.1.2. Bland-Altman (farklar) grafiğini çizin. Değerlendiriniz.

3.1.3. Regresyon denklemini ve regresyon istatistiksel ölçülerini belirtiniz.

3.1.4. Her iki kontrol materyalinin bias değerini regresyon denklemini kullanarak hesaplayınız.

Hedef Bias

3.2 Firma tarafından verilen regresyon grafiğine, biyolojik değişkenlik katsayılarına, ve yöntem karşılaştırma deneylerinden elde edilen regresyon denklemine göre bias değerlerini hesaplayınız. Hedef gerçeklik ölçüsü (hedef bias) değerleriyle karşılaştırınız.

Analit (Birim)	Glukoz (mg/dL)			
Firma	BETA			
Cihaz	ALFA Analizörü			
Test Yöntemi	HK			
		1*	2**	3***
Kontrol Mat.	Kons./ Aktivite	Hedef Bias% (Firma YK)	Hedef Bias% (Biyo)	Hedef Bias% (LabKarş)
Düze y 1	91	mg/dL %.....	mg/dL %.....	mg/dL %.....
Düze y 2	246	mg/dL %.....	mg/dL %.....	mg/dL %.....

*1. Firma tarafından verilen regresyon: $Y=1.02X-2.72$; 2. Biyolojik değişkenliğe göre $[\%Bias < 0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}]$; 3. Laboratuvar da yöntem karşılaştırma (Referans yöntem ile). $\%CV_I$:%5.6; $\%CV_G$:%7.5.

İç Kalite Kontrol

Süleyman Demir

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- İKK programının yürütülmesi sırasında ölçülen KKM sonuçlarının işlenmesi ve oluşturulan İKK grafiklerinin yorumlanması

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Tıbbi laboratuvarlarda iç kalite kontrolü hasta sonuçlarını oluşturan analitik sürecin izlenmesi ve değerlendirilmesinde kullanılan istatistiksel işlemlerdir. Hasta sonuçları verilmeden önce konsantrasyonları bilinen materyaller kullanarak analitik süreçteki hataları saptama ve düzeltici faaliyetlerle bunların hasta sonuçlarına yansımalarını engelleme işlemleri yapılır.

QC sonuçları hasta test sonuçlarının güvenilir olduğunu çıkarımına varmak için cihazın önceden tanımlanmış spesifikasyonlar içinde çalışıp çalışmadığını doğrulamak için kullanılır. Test sisteminin geçerliliği doğrulandıktan sonra, sonuçlar tanı, prognoz ya da tedavi planlaması için kullanılabilir. İç kalite kontrol belirli bir zaman içinde, değişen operasyonel koşullarda aynı sonucu ne ölçüde üretebildiğimiz yani tekrarlanabilirliği (precision, kesinlik) ölçer. Bu amaçla genellikle günün başında, her kalibrasyondan sonra, farklı üretim numaralı (lot) bir kite geçildiğinde, cihaz bakımı yapıldıktan sonra ve uygunsuz hasta sonuçları ile karşılaşıldığında kontrol materyalleri ile ölçüm yapılır.

Bir kalite kontrol materyali, ideal olarak insan serum, idrar ya da omurilik sıvısından oluşturulmuş hasta örneklerine-benzer materyallerden yapılır. Bir kontrol materyali, sıvı ya da dondurulmuş-kurutulmuş (liyofilize edilmiş) bir madde olabilir ve bir veya daha fazla bileşenlerin (analitler) bilinen konsantrasyonlarını içerebilir. Kontrol materyalleri hasta örnekleri ile aynı şekilde analiz edilmelidir. Bir kalite kontrol materyali genellikle birden çok farklı analiti içerir. Örneğin, bir genel kimya kontrol materyali potasyum, glukoz, albumin ve kalsiyum gibi birçok kimya analitini içerebilir.

Analiz edilen testin konsantrasyonunun belirlenmesinde kullanılan kalibratörler kontrol materyali olarak kullanılamazlar. Kontrol materyallerinin içerdikleri analitlerin konsantrasyonları üretici firmalar tarafından belirlenmiştir. Bu konsantrasyonlar her bir üretim numarasında farklı olabilir. Klinik karar düzeylerini içeren en az iki düzey kontrol materyali kullanılmalıdır. Genellikle test edilecek analitin referans değerleri içinde bulunan bir normal kontrol materyali ile referans aralığın altında veya üstündeki konsantrasyonlara sahip olan bir anormal (patolojik) kontrol serumları kullanılmaktadır. Hangi test için kaç düzey kontrol kullanılması gerektiğini belirlemek için testin hangi klinik karar düzeylerinin olduğu konusu kadar yöntemin bias'ı ve tekrarlanabilirliğine bakılmalıdır.

Hedef düzey ve hedef standart sapma için laboratuvarda başlangıçta üreticinin verdiği değerleri kullanılırken daha sonra her laboratuvar kendi hedef değer ve standart sapmalarını belirleyip kullanabilir.

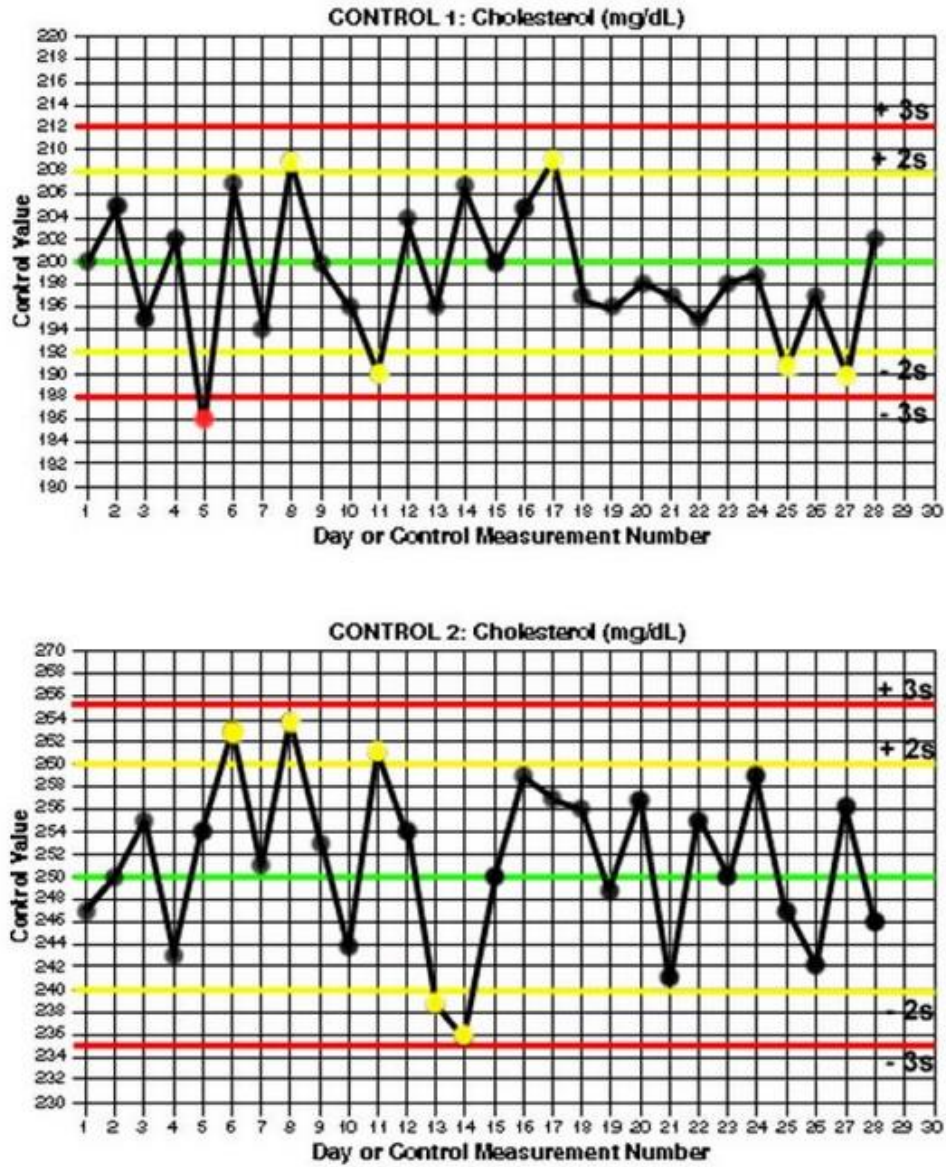
Raf ömrü uzun olan dayanıklı serumlar tercih edilmelidir. Liyofilize materyaller, sıvı olanlara göre daha uzun ömürlüdür; ancak bunlar sulandırılmaları sırasındaki hatalara açıktır. Bu nedenle pipetlemede dikkatli olunmalıdır. Sulandırmadan sonra çalışılacak testler için yeterli miktarda küçük hacimlere bölünerek saklanmalıdır.

Analitik süreci izlemek için en azından günlük kontrol çalışmaları yapılır. Test stabilitesi/kararlılığı 24 saatten daha kısa süren testlerde ve test stabilitesini/kararlılığını etkileyen durumlarda daha sık kontrol okumaları yapılmalıdır.

İç kalite kontrolünün takibi için birçoğu analizör ve laboratuvar bilgi sistemine adapte edilmiş olan Levey-Jennings Kontrol Grafiği, İkiz-Tip (Youden-Plot) Kontrol Grafiği, z - Skor Grafiği ve Kumülatif Toplama/Yığımlı Toplam Kontrol (Cusum) Grafiği kullanılmaktadır. Levey-Jennings Kontrol Grafiği en yaygın kullanılan grafik türüdür. Hedef değer ortada olmak üzere üstünde ve altında standart sapma katlarının paralel olarak çizildiği bir çizelge üzerinde elde edilen kontrol sonuçları elde edilme zamanına uygun olarak işaretlenir. Her bir test ve düzey için ayrı grafik çizilir. Başlangıçta grafiğin oluşturulması için üreticinin o üretim numaralı kontrol materyali için belirttiği hedef değer ve standart sapmalar kullanılabilir. Ancak daha sonra, her laboratuvarın kendi hedef değerini ve standart sapmasını belirleyerek bu değerleri kullanmaları önerilir. Bunun için stabil/kararlı koşullarda en az iki hafta veya 10 iş gününde, tercihen 4 hafta ve 20 iş gününde elde edilen 20 ölçüm kullanılır.

Sonuçlar Levey-Jennings grafiğine işaretlendikten sonra sistematik hata ve rastgele hata yönünden değerlendirilir. Sistematik hata kontrol değerlerinin ortalamasındaki değişikliğin kanıtıdır. Sistematik hatada ortalamada değişim kademeli olabilir ve kontrol değerlerinde eğilim olarak ortaya çıkabilir veya ani olarak kontrol değerlerinde bir kayma olarak görülebilir. Işık kaynağının bozulması, örnek veya reaktif hortumlarında veya elektrod yüzeylerinde atıkların birikimi, reaktiflerin uzun süre cihaz üzerinde kalması, kontrol serumlarında kademeli bozulma, (enzimler için) inkübasyon kısmında sıcaklığın kademeli bozulması ve kalibrasyonda kademeli bozulması gibi nedenler kontrol değerlerinde kademeli değişime yol açabilir. Işık kaynağında ani yetersizlik veya değişiklik, reaktif formülasyonunda değişiklik, reaktif lotunda değişiklik, (enzimler için) inkübasyon sıcaklığında ani değişiklik, oda sıcaklığı ve nemde değişiklik, örnek alma sisteminde yetersizlik, reaktif dağıtım sisteminde yetersizlik, yanlış kalibrasyon/tekrar kalibrasyon gibi nedenler ise kontrol değerlerinde ani değişime yol açarlar. Rasgele hata beklenen değerden pozitif veya negatif yönde uzaklaşmadır. Bu hataların kabul edilebilir sınırlar içinde olup olmadığına bakmak için Westgard kurallarından yararlanılır.

Levey-Jennings QC Chart



İki düzey kolesterol için Levey-Jennings kontrol grafikleri

Westgard'ın çoklu kuralları (multirule) şu şekildedir:

12s kuralı: Tek bir kontrol sonucunun $\pm 2s$ 'i aşması. Bu bir uyarı kuralıdır. Analitik bir hata olmadığında bile, tüm kalite kontrol sonuçlarının yaklaşık %4.5'unun 2s ve 3s sınırları arasında düşeceğini unutmayın. Bu değer ve diğer kontrol sonuçları rastgele hata ve sistematik hata yönünden incelenmelidir. Başka bir hata bulunamazsa sonuçlar rapor edilebilir.

13s kuralı: Bir kontrol sonucunun $\pm 3s$ 'i aşması. Bu kural kabul edilemeyen rasgele bir hatayı veya büyük bir sistematik hatanın başlangıcını gösterebilir.

22s kuralı: İki ardışık kontrol sonucunun aynı yönde 2s'i aşması. Bu kuralın iki uygulama vardır: Çalışma-içi ve çalışmalar arası. Çalışma-içi uygulama mevcut analitik çalışmadan elde edilen tüm kontrol sonuçlarına bakılır. Normal kontrol ve anormal

kontrol sonuçları ortalamanın aynı tarafında 2s daha fazla ise bu çalışma sistematik hataya sahiptir. Yalnız bir düzey 2s'in dışında ve bu düzeyin önceki değeri de 2s'in dışındaysa çalışmalar arası uygulama söz konusudur.

R4s kuralı: 2 ardışık kontrol sonuç toplamının 4s'i aşması. Bu hata rasgele hatayı tanımlar ve yalnızca o çalışma için değerlendirilir. Örneğin, Düzey I ortalamasının üzerinde 2.8s ve Düzey II ortalamasının altında -1.3s olduğunu varsayalım. İki kontrol düzeyleri arasındaki toplam fark 4s'den daha büyüktür $(+ 2.8s - (-1.3s)) = 4.1s$.

41s kuralı: 4 ardışık kontrol sonucunun aynı yönde 1s'i aşması. Bu bir düzey kontrol materyalinde ya da her iki düzey kontrol materyalinde görülebilir. Bir düzeyde görülmesi o düzeylerdeki bir sistematik hatayı ya da kontrol materyalindeki bir kademeli bozulmayı gösterebilir. İki düzeyde görülmesi sistematik hatanın daha geniş konsantrasyon aralığını etkilediğini gösterir.

10x kuralı: Son 10 ardışık kontrol sonucunun standart sapmayı aşıp aşmadığına bakmaksızın ortalamanın aynı yönünde bulunması. Bu bir düzey kontrol materyalinde ya da her iki düzey kontrol materyalinde görülebilir. Bir düzeyde görülmesi o düzeylerdeki bir sistematik hatayı ya da kontrol materyalindeki bir kademeli bozulmayı gösterebilir. İki düzeyde görülmesi sistematik hatanın daha geniş konsantrasyon aralığını etkilediğini gösterir.

Bu kurallar dışında bazı modifiye kurallar da mevcuttur: 12.5s, 13.5s, 31s, 7x, 8x, 9x veya 12x gibi. Her laboratuvar hangi test için hangi kuralları uygulayacağını belirleyip, programlar. Hatayla karşılaşılması durumunda hatanın tipine göre problemin kaynağı araştırılır ve düzeltilir. Sorun giderildikten ve kuralları ihlal etmeyen kontrol sonucu elde ettikten sonra hasta örneklerinde çalışmaya başlanır.

Sık Sorulan Sorular:

1. Hangi kuralları kullanmalıyım? Bu tamamen kullandığınız yöntemin analitik performansı ve kaç düzey kontrol kullandığınıza bağlıdır. Her kuralın bir hata yakalama (ed: error detection) ve yanlış ret (fr: false rejection) olasılığı mevcuttur. Seçilmesi gereken yüksek hata yakalama ve düşük yanlış ret kombinasyonudur. Hangi analiz için hangi kuralın kullanılması gerektiği OPSpec grafikleri ile belirlenebilir. Bias ve tekrarlanabilirliğin (presizyon) çok iyi olduğu bazı analitler için sadece 13.5s kuralı bile uygulanabilir.

2. Herhangi bir kural ihlali nedeniyle bir önceki kontrol sonucu ret edilmişse, bu değeri bir sonraki değerlendirmede kullanmalı mıyım? Hayır. Bir önceki kural ihlali nedeniyle zaten çalışma durdurulmuş ve gerekli düzeltici faaliyetler uygulanmış; daha sonra tekrar kontrol uygulanmış ve çalışmanın devam ettirilmesine karar verilmişti. O halde artık yeni kontrol değerleri kullanılır ve eski hatalı sonuçlar değerlendirmeye alınmaz.

Yararlanılan Kaynaklar

1. Cooper G. Basic Lessons in Laboratory Quality Control.QC Workbook. 2008 Bio-RadLaboratories, Inc.
2. <http://www.westgard.com/lesson 12.htm>
3. <http://www.westgard.com/lesson 18.htm>
4. İnal TC. İç kalite kontrol. Ed. Aslan D: Klinik laboratuvarlarda analitik kalite yönetimi kursu. Türk Biyokimya Derneği Yayınları, s58-68, 2012-İzmir.
5. Passey RB: Quality Control for the Clinical Chemistry Laboratory. In Kaplan LA, PesceAJ(eds.): Clinical Chemistry, 3rd ed., Mosby-YearBook, Inc., 1996.
6. Westgard JO, Barry PL, Hunt MR: A multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry. Clin Chem 27/3, 493-501, 1981.
7. Westgard JO, Klee GG: Quality Management. In Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds.): Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 4th ed.,Philadelphia, WB Saunders Company, pp.502-6, 2006.
8. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, Falk H, deVerdier C-H. Performance characteristics of rules for internal quality control: Probabilities for false rejection and error detection. Clin Chem 1977;23:1857-67.

Uygulama

İç kalite kontrol programının hazırlanması

Bu olgu ve problemlerle:

Kurs katılımcısının;

- Laboratuvarı iç kalite kontrol programını yürütmek için KKM sonuçlarını işleyeceği veya sonuçlarının işleneceği İKK (Levey Jennings, Youden, Kumülatif toplam) grafiklerinin ön hazırlığında x- ve y- eksenlerine gerekli birimleri yerleştirme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

4. İstatistiksel Kalite Kontrolün Uygulanması için Hedef Standart Sapma Değerlerinin hesaplanması ve Kalite Kontrol Grafiklerinin Hazırlanması

Laboratuvara alınmış olan glukoz kiti analizöre uygulanacaktır. Levey-Jennings Kontrol grafiği için hedef ortalama ve hedef standart sapma değerleri belirlenmelidir. Kit kılavuzunda belirtilen yöntem performans ölçüleri aşağıda belirtilmektedir.

Specific performance data⁶ Representative performance data on the analyzers are given below. Results obtained in individual laboratories may differ.						
Precision Serum Reproducibility was determined using human samples and controls in an internal protocol (n = 63). The following results were obtained.						
Sample	Within run			Between run		
	Mean		%CV	Mean		%CV
	mg/dL	mmol/L		mg/dL	mmol/L	
Human serum	127	7.05	1.0	126	6.99	1.7
Control serum I	66	3.66	1.1	118	6.55	1.9
Control serum II	274	15.2	0.8	253	14.0	1.9

Method comparison Serum A comparison of the glucose determination using the Roche Glucose HK liquid assay on Roche/Hitachi 917 (y) and 717 (x) analyzers gave the following correlation (mg/dL):	
Passing/Bablok ¹⁰ $y = 1.00x - 1.00$ SD (md 95) = 5.7	Linear regression $y = 1.02x - 2.72$ $r = 0.999$ $Sy.x = 3.2$
Number of serum samples measured: 154 The sample concentrations were between 7 and 558 mg/dL (0.39–31.0 mmol/L).	

Satın alınmış olan Normal (Düzey 1) ve patolojik (Düzey 2) kalite kontrol materyallerinin firma tarafından belirlenmiş olan konsantrasyonu ve standart sapma değerleri aşağıda belirtilmektedir.

Firma tarafından verilen değerler:

Analit (Birim)	Test Yöntemi	Cihaz/Firma
Glukoz (mg/dL)	HK	ALFA/BETA
Kontrol Mat.	Kons./Aktivite	SD
Düzy 1	91	4.55
Düzy 2	246	12.30

Kararlı koşullarda günler arası yapılan ölçüm sonuçları:

Düzy 1 ve Düzy 2'nin günler arası ölçüm sonuçları aşağıda verilmektedir.

Düzy 1: 92, 93, 94, 93, 90, 91, 94, 91, 92, 87, 90, 88, 92, 88, 90, 90, 91, 90, 91, 90

Düzy 2: 250, 248, 255, 250, 249, 248, 249, 249, 245, 255, 250, 250, 248, 246, 242, 244, 246, 254, 244, 240

4.1. Günler arası ölçüm sonuçlarından standart sapma değerini hesaplayınız. Verileri Microsoft Excel dosyasına yükleyiniz ve değerleri hesaplayınız. Aşağıdaki tabloya yazınız.

	Düzy1	Düzy2
SD (mg/dL)		

4.2. Metindeki hedef standart sapma hesaplama yöntemlerine göre hedef standart sapma değerlerini ve değişkenlik katsayılarını hesaplayınız ve aşağıdaki tabloda ilişkili hücrelere yazınız.

Analit (Birim)	Test Yöntemi	Cihaz	Firma		
Glukoz (mg/dL)	HK	ALFA	BETA		
	Firmanın	1*	2	3	4
Kontrol Mat.	Kons./Aktivite	Hedef s (%CV)	Hedef s (%CV)	Hedef s (%CV)	Hedef s (%CV)
Düzy 1					
Düzy 2					

*1. Firma tarafından verilen; 2. CLIA88⁴e göre ($TE_a = \%10$), $\%CV < TE_a/4$; 3. Biyolojik değişkenliğe göre ($CV_a < 1/2 CV_i$)⁵; 4. Laboratuvarında kararlı koşullarda (günlerarası). $\%CV_i$: $\%5.6$

⁴ Clinical Laboratory Improvement Amendments Act (ABD Ulusal Klinik Laboratuvar Geliştirme Yasası)

⁵ <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> ($\%CV_i = \%5.6$)

4.3. Kalite kontrol grafiklerini (Levey-Jennings, z-skor, Youden Plot, yığılmı toplam) hazırlayınız

Öncelikle, hedef ortalama ve hedef standart sapma değerlerine karar veriniz.

Öneriler:

Hedef Ortalama: Yaygın olarak uygulanmakta olan firma ortalama değerlerini alınız.

Standart sapma: Biyolojik değişkenlik katsayısına göre belirlenmiş hedef standart sapmayı alınız.

	Hedef Ort.	Hedef SD
Kontrol Mat.	Firma (Kons) (mg/dL)	Biyolojik D. Ölçütüne göre (mg/dL)
Düzy 1		
Düzy 2		

4.3.1. Levey-Jennings kontrol grafiğini oluşturunuz (İzleyen sayfadaki boş çizelgeleri kullanınız).

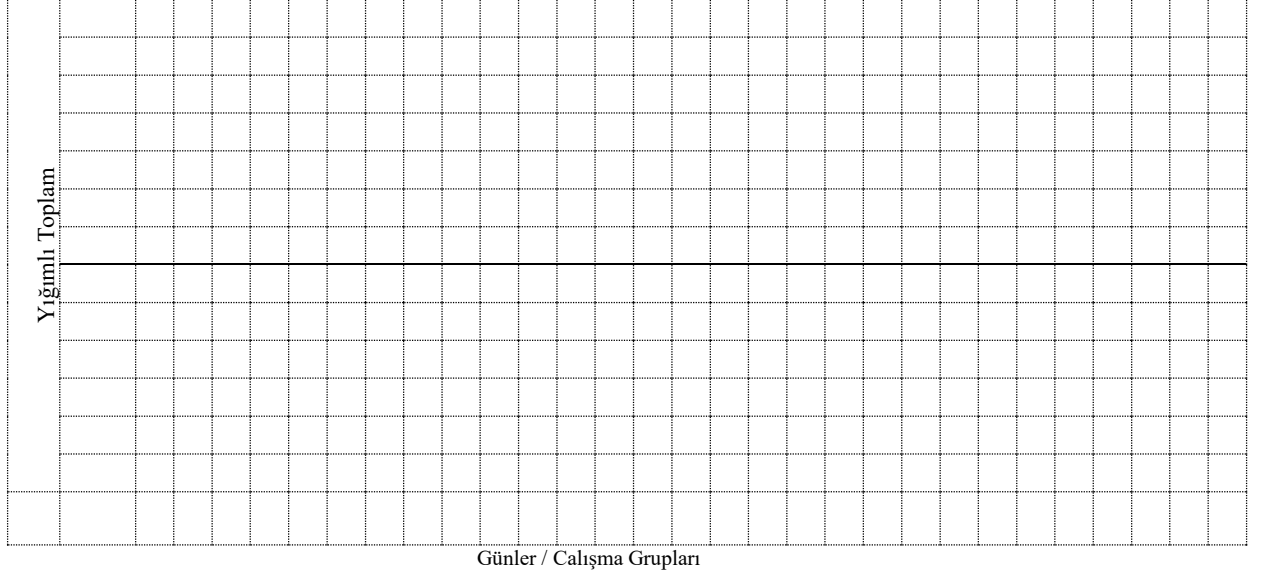
	Düzy1 (mg/dL)	Düzy 2 (mg/dL)
SD		
Ort		
Ort+1s		
Ort+2s		
Ort+3s		
Ort-1s		
Ort-2s		
Ort-3s		

[illegible]

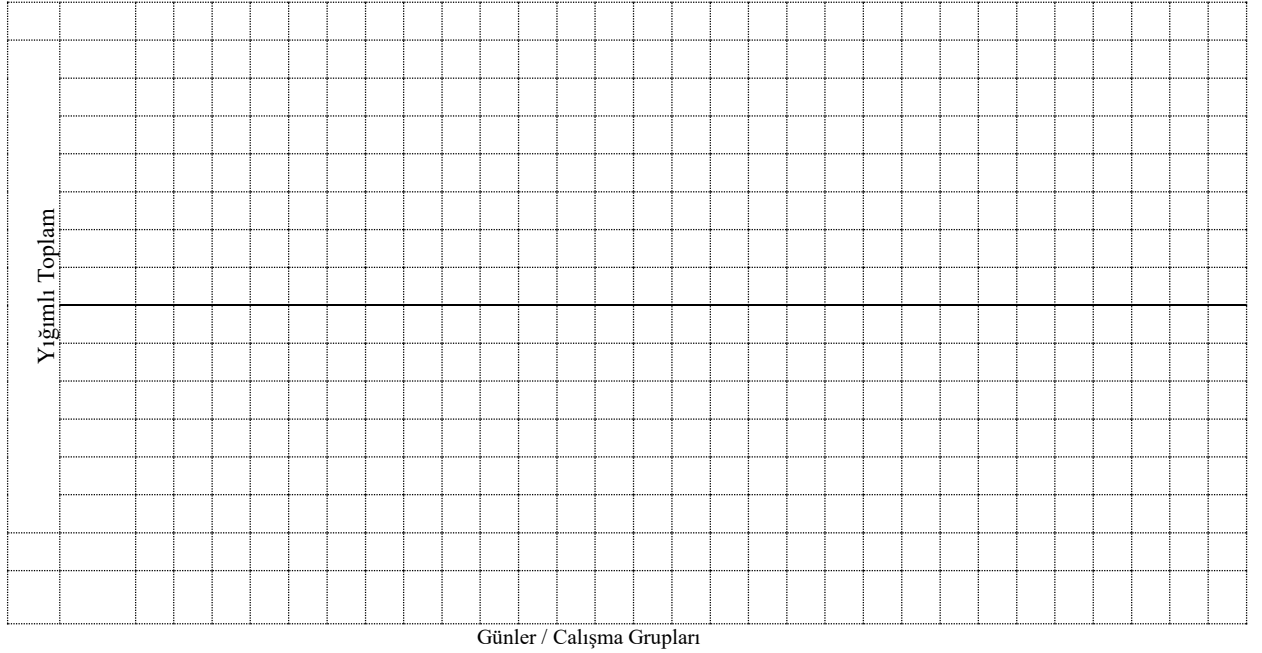
4.3.4. Günlük kontrol sonuçlarının işlenmesi için Yığımlı Toplam Kontrol Grafiği oluşturunuz. Aşağıdaki şablonda X- ve Y- Eksenlerini uygun şekilde derecelendiriniz ve değerleri yazınız. Her iki düzey için Yığımlı toplam grafiklerini oluşturunuz.

	Düzye1 (mg/dL)	Düzye 2 (mg/dL)
SD	2.6	6.89
Ort	91	246

Düzye 1



Düzye 2



Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

1. Aslan D, Güner G, Demir S. Tıbbi Laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi Kurs Kitabı. TBD İzmir Şubesi İzmir. 2008.
2. Serdar AM, Akın O, Cihan M. Laboratuvar Çalışmalarında İstatistiksel Çalışmalar.TBD Ankara. 2009.
3. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay ZF. (Editörler). Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve kalite yönetimi. TBD Yayınları Ankara. 2000.
4. www.westgard.com

Uygulama (Devamı)

Günlük İKK sonuçlarının grafiklere işlenmesi ve değerlendirilmesi

Bu olgu ve problemlerle:

Kurs katılımcısının;

- Elde edilen günlük KKM sonuçlarını hazırlanmış olan kalite kontrol grafikleri (Levey Jennings, Youden/İkiz ve Kumülatif) işleme
- Kalite kontrol sonuçlarının kalite kontrol kurallarına göre yorumlanması
- Aylık performansı bu grafiklere göre değerlendirme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

5. Glukoz kitinin ön değerlendirilmesi yapılmış, Hedef ortalama ve hedef standart sapma değerlerine göre kalite kontrol grafikleri oluşturulmuş ya da analizöre yüklenmiştir. Belirlenmiş kalite kontrol politikasına göre günde en az iki kontrol ölçümü yapılmaktadır. Bir ay süreyle hasta örnekleriyle birlikte analiz edilerek elde edilen sonuçlar aşağıda gözlenmektedir.

Glukoz, Eylül 2007, Düzey 1 (Hedef Ort.: 91 mg/dL, firma değeri; Hedef SD: 2,6 mg/dL, Biyolojik Değişkenlik kriterine göre)

CALISMATARIHI	Sıra	Günlere göre	SONUC	CALISMATARIHI	Sıra	Günlere göre	SONUC
01.09.2007	1	1	94	21.09.2007	28	19	96
03.09.2007	2	2	93	21.09.2007	29	19	96
04.09.2007	3	3	93	22.09.2007	30	20	97
05.09.2007	4	4	92	24.09.2007	31	21	95
06.09.2007	5	5	90	25.09.2007	32	22	95
07.09.2007	6	6	92	26.09.2007	33	23	95
07.09.2007	7	6	96	27.09.2007	34	24	96
08.09.2007	8	7	98	27.09.2007	35	25	95
10.09.2007	9	8	97	28.09.2007	36	26	92
10.09.2007	10	8	97	29.09.2007	37	27	108
10.09.2007	11	8	98	29.09.2007	38	27	98
10.09.2007	12	8	97	29.09.2007	39	27	98
10.09.2007	13	8	96				
10.09.2007	14	8	96				
10.09.2007	15	8	97				
11.09.2007	16	9	95				
12.09.2007	17	10	95				
13.09.2007	18	11	94				
13.09.2007	19	11	95				
14.09.2007	20	12	92				
14.09.2007	21	12	93				
15.09.2007	22	13	95				
16.09.2007	23	14	94				
17.09.2007	24	15	90				
18.09.2007	25	16	96				
19.09.2007	26	17	94				
20.09.2007	27	18	96				

Glukoz, Eylül 2007, Düzey 2 (Hedef Ort.: 246 mg/dL, firma değeri; Hedef SD: 6.89 mg/dL, Biyolojik Değişkenlik kriterine göre)

CALIŞMATARİHİ	Sıra	Günlere göre	SONUÇ
01.09.2007	1	1	264
01.09.2007	2	1	256
03.09.2007	3	2	254
04.09.2007	4	3	250
05.09.2007	5	4	248
06.09.2007	6	4	249
07.09.2007	7	5	251
07.09.2007	8	5	262
08.09.2007	9	6	265
10.09.2007	10	7	263
10.09.2007	11	7	267
10.09.2007	12	7	266
10.09.2007	13	7	264
10.09.2007	14	7	261
10.09.2007	15	7	265
10.09.2007	16	7	265
11.09.2007	17	8	257
12.09.2007	18	9	258
13.09.2007	19	10	256
13.09.2007	20	10	255
14.09.2007	21	11	249
14.09.2007	22	11	255
15.09.2007	23	12	256
16.09.2007	24	13	250
17.09.2007	25	14	252
18.09.2007	26	15	262
19.09.2007	27	16	258
20.09.2007	28	17	261
21.09.2007	29	18	261
21.09.2007	30	18	258
22.09.2007	31	19	264
24.09.2007	32	20	260
25.09.2007	33	21	258
26.09.2007	34	22	253
27.09.2007	35	23	257
27.09.2007	36	24	254
28.09.2007	37	25	250
29.09.2007	38	26	269
29.09.2007	39	26	257

Bu sonuçları hazırlamış olduğunuz Levey-Jennings Çizelgelerine işaretleyiniz.

5.1. Levey-Jennings kontrol grafiği

5.2. z-skor grafiği (Grafiğe işlenmek üzere yapılması gereken hesaplamaları yaparak aşağıdaki boş tabloları doldurunuz).

Günler	Sıra	D1	z-skorD1	D2	z-skorD2
1	1	94		256	
2	1	93		264	
3	2	93		254	
4	3	92		250	
5	4	90		248	
6	4	92		249	
7	5	96		251	
8	5	98		262	
9	6	97		265	
10	7	97		263	
11	7	98		267	
12	7	97		266	
13	7	96		264	
14	7	96		261	
15	7	97		265	
16	7	95		265	
17	8	95		257	
18	9	94		258	
19	10	95		256	
20	10	92		255	
21	11	93		249	
22	11	95		255	
23	12	94		256	
24	13	90		250	
25	14	96		252	
26	15	94		262	
27	16	96		258	
28	17	96		261	
29	18	96		261	
30	18	97		258	
31	19	95		264	
32	20	95		260	
33	21	95		258	
34	22	96		253	
35	23	95		257	
36	24	92		254	
37	25	108		250	
38	26	98		269	
39	26	98		257	

5.3. İkiz Tip (Youden) Grafiğini çiziniz.

5.4. Yığımlı Toplam Kontrol (CUSUM) Grafiği (Grafiğe işlenmek üzere yapılması gereken hesaplamaları yaparak aşağıdaki boş tabloyu doldurunuz). Grafiği çiziniz.

Günler	D1	D1fark(91)	CusumD1	D2	D2fark(246)	CusumD2
1	94			256		
2	93			264		
3	93			254		
4	92			250		
5	90			248		
6	92			249		
7	96			251		
8	98			262		
9	97			265		
10	97			263		
11	98			267		
12	97			266		
13	96			264		
14	96			261		
15	97			265		
16	95			265		
17	95			257		
18	94			258		
19	95			256		
20	92			255		
21	93			249		
22	95			255		
23	94			256		
24	90			250		
25	96			252		
26	94			262		
27	96			258		
28	96			261		
29	96			261		
30	97			258		
31	95			264		
32	95			260		
33	95			258		
34	96			253		
35	95			257		
36	92			254		
37	108			250		
38	98			269		
39	98			257		

5.5. Her grafikteki verileri yorumlayınız. Kalite kontrol kurallarına göre değerlendiriniz.

5.5.1 Aylık Levey-Jennings Kalite Kontrol Sonuçlarının Kalite Kontrol Kurallarına göre Yorumu

Gün	Düzy 1 Değeri mg/dL	Düzy 2 Değeri mg/dL	1 _{2s} kuralının bozulması		1 _{3s} Kuralının bozulması		Kabul (K) Uyarı (U) Red (R)	Düşünceler
			D 1	D2	D1	D2		
1	94	256						
2	93	264						
3	93	254						
4	92	250						
5	90	248						
6	92	249						
7	96	251						
8	98	262						
9	97	265						
10	97	263						
11	98	267						
12	97	266						
13	96	264						
14	96	261						
15	97	265						
16	95	265						
17	95	257						
18	94	258						
19	95	256						
20	92	255						
21	93	249						
22	95	255						
23	94	256						
24	90	250						
25	96	252						
26	94	262						
27	96	258						
28	94	256						

5.5.2. Aylık Performansı z-skor grafiğine göre değerlendiriniz.

5.5.3. Aylık Performansı İki-Tip (Youden) Kontrol Grafiğine göre değerlendiriniz.

5.5.4. Aylık Performansı Yığımlı Toplam Kontrol (CUSUM) Grafiğine göre değerlendiriniz.

5.6. Aylık sonuçları aşağıdaki tabloya yazınız.

Eylül 2007							
Analit	Birim	KKM ⁶	n	X _{ort.}	S _a	CV _a	Min-Maks
Glukoz	mg/dL	D1					
		D2					

⁶ KKM: Kalite Kontrol Materyali

Dış Kalite Değerlendirme

Süleyman Demir

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Katılmakta olduğu DKD programlarından gelen DKD raporlarını okuma ve yorumlama
- Kurs olgusunda şimdiye kadar elde ettiği sonuçlarla birlikte ölçüm prosedürü performans ölçülerini toplu olarak değerlendirme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Dış kalite değerlendirme bağımsız kuruluşlar tarafından yürütülen, laboratuvarın analitik performansının diğer laboratuvarlarla karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği bir sistemdir. Bu sistemde bağımsız bir organizasyon laboratuvarlara aynı üretim numaralı, konsantrasyonu bilinmeyen kontrol serumları gönderir. Laboratuvarlar kendilerine belirli aralıklarla gelen bu kontrol serumlarında üye oldukları parametreleri çalışıp sonuçlarını sisteme girerler.

Dış kalite değerlendirme programları beş evreden oluşur:

- 1) Organizasyonu yapan bağımsız kuruluşun kalite kontrol materyali sağlaması ve göndermesi
- 2) Katılan laboratuvarın analitleri ölçmesi ve sonuçları raporlaması
- 3) Katılımcı laboratuvarların verilerinin analiz edilip laboratuvarlara gönderilmesi
- 4) Değerlendirme raporlarının laboratuvar tarafından alınması ve yorumlanması
- 5) Laboratuvar tarafından kabul edilmeyen sonuçlar için düzeltici faaliyette bulunulması

Dış kalite değerlendirmede kullanılan kontrol serumlarının içerdiği analit konsantrasyonları klinik laboratuvarlarda karşılaşılan örneklerin konsantrasyonları ile uyumlu olmalıdır. Gönderilen örneklerin stabilitesinin uzun süreli olması ve minimum interferans göstermesi önemlidir. Gönderme işleminin analitlerin konsantrasyonlarının değişimine izin vermeyecek şekilde olmalıdır.

Dış kalite değerlendirme için laboratuvara gönderilen örneklerde aşağıdaki konular önemlidir:

- 1) Saklama koşulları
- 2) Çözme koşulları
- 3) Hasta örneği çalışması gibi çalışılması
- 4) Sonuçların bildirilmesinde kit üreticisi, yöntem ve cihazın doğru yazılması

Dış kalite değerlendirme için gönderilen serumlar günlük hasta örneği çalışması gibi çalışılmalıdır.

Tüm laboratuvarlardan gelen veriler organizasyonu yapan kuruluş tarafından analiz edilir ve laboratuvarın sonucu katılımcı tüm laboratuvarlarla ilişkilendirilerek

laboratuvara gönderilir. Bu analiz kullanılan yöntem, cihaz ve test üzerinden ayrı ayrı yapılır. Bunun için dış kalite değerlendirme programına ilk üye olduğunda üye olunan programdaki testlerin yöntemi, birimi ve çalışılan cihaz sisteme tanıtılır. Çalışılan yöntem veya cihazda değişiklik olduğunda sistemde de değişiklik yapmak gerekir.

Gönderilen kontrol serumlarının hedef değerleri için önceleri “doğru” sonuçlar ürettiği varsayılan bir laboratuvardaki sonuçlar kullanılırdı. Ancak daha sonra tüm katılımcı laboratuvarların sonuçlarının ortalaması hedef değer olarak kullanılmaya başlandı. Halen dış kalite değerlendirme programlarında tüm katılımcıların sonuçlarının ortalaması laboratuvarın analitik performansının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak zamanla bazı cihaz ve yöntemlerin sonuçlarının tüm katılımcılardan farklı bir yerde öbeklendiği görüldü. Farklı sonuç üreten bu yöntem ve cihazların da hasta sonuçlarını oluştururken hata yapmadıkları gözlemlendikten sonra laboratuvarın analitik performansının değerlendirmesinde cihaza göre ve yönteme göre değerlendirmeler başladı. Tüm katılımcılarla belirli yöntem veya cihazdan üretilen sonuçlar arasındaki farklılığın matris etkisinden kaynaklandığı düşünüldü.

Dış kalite değerlendirmede hedef değer belirlenmesinden sonraki aşama laboratuvar sonucunun hedef değere yakınlığının değerlendirilmesidir. Bu amaçla kullanılan en yaygın yöntem hedef değer ile laboratuvar sonucu arasındaki farkın katılımcıların sonuçlarının oluşturduğu standart sapmaya bölümüyle elde edilen Standart Sapma İndeksi (SDI)'dir.

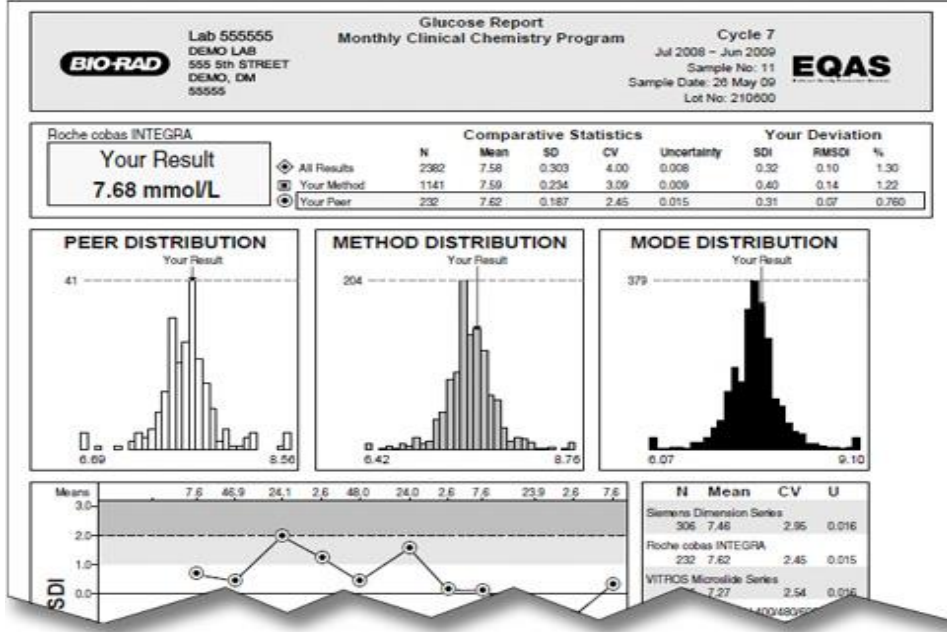
$$SDI = \frac{X_{Lab} - X_{Grup}}{SD_{Grup}}$$

Laboratuvar sonuçlarının hedef değerle ilgisi -3, -2, -1, +1, +2, +3 SDI gibi ifade edilir. Sonuç $\pm 2SDI$ içindeyse kabul edilebilir bir sonuç olarak değerlendirilir. $\pm 2-3SDI$ arası iyileştirilmesi gerekli $\pm 3SDI$ aralığından büyük ise kabul edilemez olarak değerlendirilir. Laboratuvarın performansı tüm katılımcı laboratuvarların elde ettiği SDI değerlerinin yer aldığı Youden grafikleri ile veya histogram grafikleri ile görsel olarak da değerlendirilebilir. Youden grafiğinde iki düzeyli dış kalite kontrol örneklerinden düşük olanın SDI değeri X-eksenine, yüksek olanın SDI değeri ise y-eksenine yazılır. Her laboratuvarın bu iki düzeyin SDI değerlerinin kesişimi grafik üzerine işaretlenir. Her iki ekseninde ortalama, 1SD, 2SD ve 3SD değerleri işaretli olduğundan laboratuvarın diğer laboratuvarlara göre performansı görsel olarak değerlendirilebilir. Youden grafiğinde sağ üst kadrana kaymış değerler pozitif bias; sol alt kadrana kaymış değerler ise negatif biası gösterir.

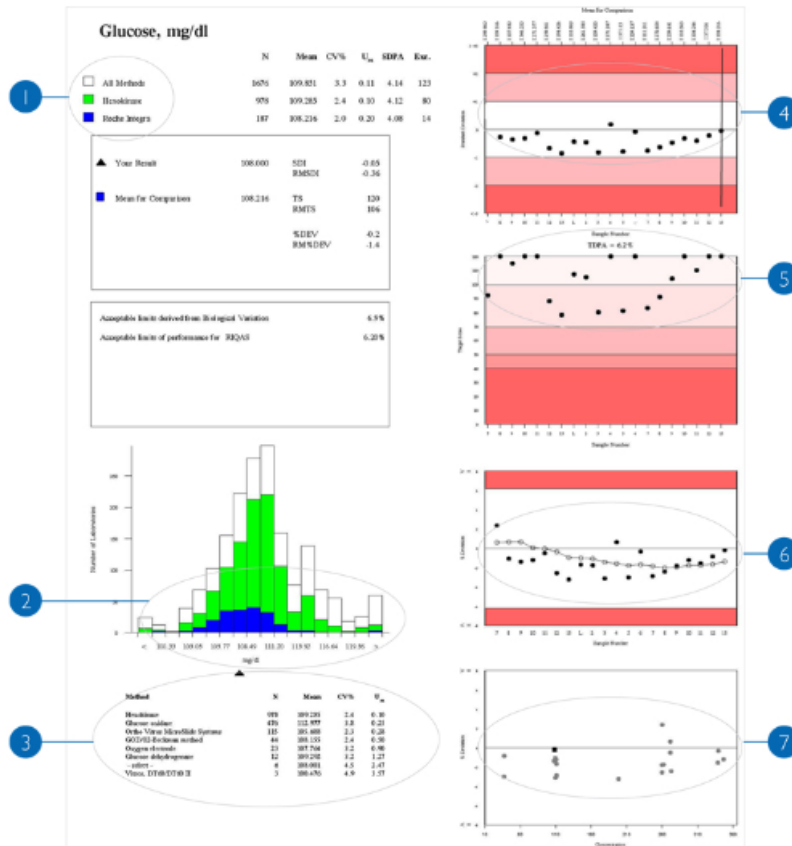
Laboratuvarın program boyunca elde ettiği SDI değerleri her bir parametre için ayrı Levey Jennings grafiklerine işaretlenir. SDI değerleri kullanılarak çizilen bu grafikleri yorumlamak için bazı kuralları vardır. Bunlardan Cembroski ve Ark. Tarafından önerilen çoklu kural sisteminde 4 kural vardır:

1. Tarama kuralı: $2/5$ SDI Kuralı: 5 SDI değerinden en az ikisinin 1SD'ın dışında olması durumunda diğer kuralları ile sistematik veya rasgele hata varlığı araştırılır.

2. Ortalama Kuralı: $\pm 1.5SDI$ Kuralı: 5 SDI değerinin ortalaması $\pm 1.5SDI$ sınırını geçiyorsa kullanılan yöntemde sistematik bir hata mevcuttur.
3. Rasgele hata Kuralı: $\pm 3SDI$ Kuralı: Bir veya daha fazla değer $\pm 3SDI$ 'ı geçiyorsa rasgele hata olasılığı yüksektir.
4. Rasgele hata Kuralı: $\pm 4SDI$ Kuralı: En büyük SDI değeri ile en küçük SDI değeri arasındaki fark $4SDI$ 'ı geçiyorsa rasgele hata olasılığı yüksektir.



EQAS sonuç rapor örneği.



RIQAS sonuç rapor örneği.

Dış kalite değerlendirme raporları yorumlanırken öncelikle yöntem ve cihazın aynı olduğu grupla olan değerlendirmeye bakılır. Kabul edilebilir sonuç bu grupla olan uyumu gösterir. Bazı durumlarda aynı yöntem ve cihazı kullanan katılımcı laboratuvar sayısı az olabilir. Katılımcı sayısının 20'den az olduğu durumlarda tüm grupla olan değerlendirmeye bakılır. Kabul edilemez bir sonuçla karşılaşıldığında bu duruma neden olabilecek olası nedenler araştırılır ve düzeltici önleyici faaliyet yapılır. Kabul edilemez sonuçların olası nedenlerinden bazıları:

1. Test yönteminde, biriminde, cihaz seçiminde yapılan hatalar
2. Test sonucunun yanlış girilmesi
3. Kalite kontrol materyalinde girişime neden olan maddeler
4. Örneğin laboratuvara gönderirken uygun olmayan koşullara maruz kalması sonucu bozulması
5. Örneğin laboratuvarında uygun olmayan koşullarda saklanması
6. Liyofilize örneğin sulandırılmasında yapılan hatalar
7. Örneğin dilüe edildikten sonra uzun süre çalışılmadan beklemesi ve evaporasyon
8. Çalışılan testin stabil/kararlı olmaması
9. Örneğin çalışıldığı güne ait kalibrasyon sorunu
10. Tekrarlanabilirlik sorunlarında artışa neden olan cihaz bakımındaki aksamalar

Sonuç olarak dış kalite değerlendirme laboratuvar sonuçlarının bağımsız laboratuvar dışı bir organizasyon tarafından periyodik ve geriye dönük olarak izlenmesidir. Laboratuvara sistemlerinin ve yöntemlerinin doğruluğu ya da sapmaları hakkında bilgi verir.

Yararlanılan Kaynaklar

1. Cembrowski GS, Hackney JR, Carey RN. The detection of program analytes in a single proficiency test challenge in the absence of the health care financing administration rule violation. Arch Pathol Lab Med, 1993, 117:437-443
2. Haklar G, Şirikçi Ö. Eksternal Kalite Kontrol. (Eds. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ) Tıbbi Laboratuvarlarda Standartizasyon ve Kalite Yönetimi. Türk Biyokimya Derneği Yayını. ISBN: 975-97069-2-X, s. 201-205.
3. Hill P, Uldall A, Wilding P. Fundamentals for External Quality Assessment (EQA). Guidelines for Improving Analytical Quality by Establishing and Managing EQA schemes. Examples from basic chemistry using limited resources.

Uygulama

Dış kalite değerlendirme programı raporlarının yorumlanması

6. *Laboratuvarın Dış Kalite Değerlendirme raporundan alıntı aşağıda gözlenmektedir.*

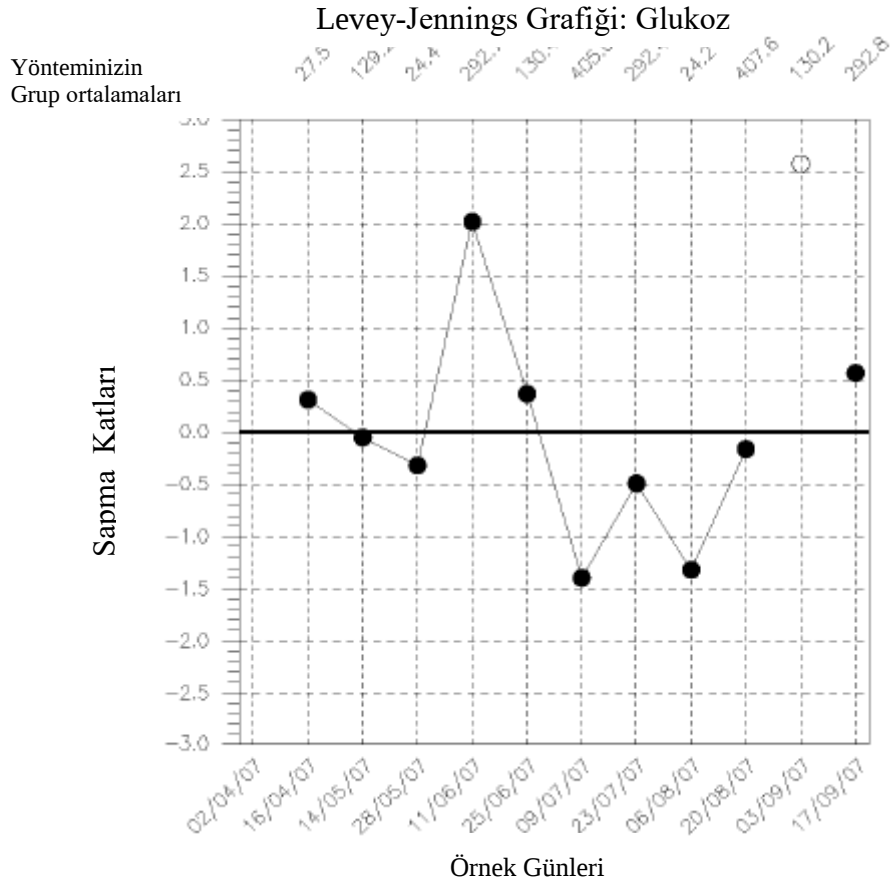
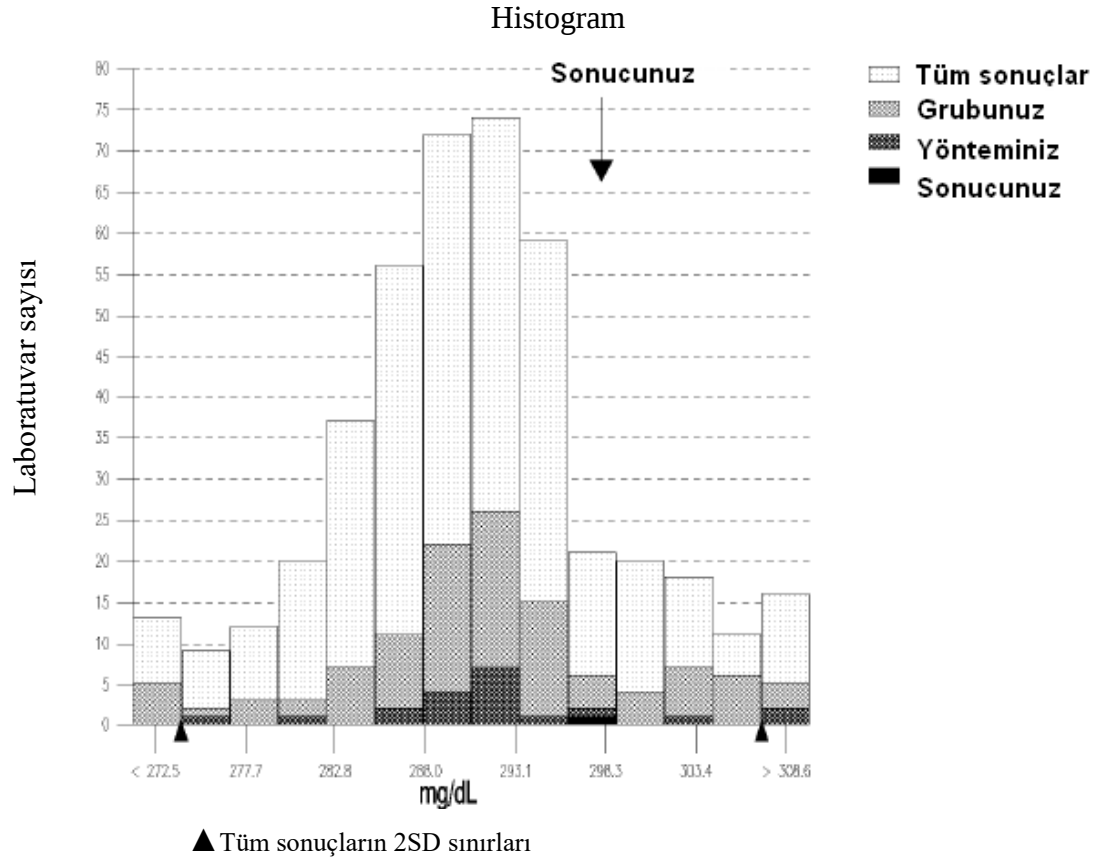
Lab. No:		Klinik Kimya Glukoz			Örnek No: Örnek tarihi:	
Sonucunuz: 298.0 mg/dL						
	Kabul edilen sonuçlar n	Ort.	SD	Dışlanan sonuçlar	Ortalamadan sapma durumunuz	
					SDI	%
Tüm sonuçlar	435	290.6	9.02	3	+0.08	+2.6
Grubunuz	121	291.4	9.63	1	+0.69	+2.3
Yönteminiz	21	292.8	9.21	0	+0.56	+1.8

6.1. *Yukarıdaki rapordaki sonuçları elde etmek için hesaplamaları tekrar yapınız ve aşağıdaki tabloyu doldurunuz. Elde ettiğiniz sonuçları DKD raporundaki sonuçlarla karşılaştırınız.*

	Sonucunuz	Tüm sonuçlar	Grubunuz	Yönteminiz
Ort (mg/dL)				
SD (mg/dL)				
SDI				
Bias (mg/dL)				
%Bias				

6.2. *Olgu Soru 4.2’de belirlenmiş olan hedef bias değerleriyle karşılaştırınız.*

6.3 Aşağıdaki (DKD) Programındaki grafikleri değerlendirerek, tartışınız.



6.4. Laboratuvar glukoz ölçümünün performans ölçülerini aşağıdaki tabloda ilişkili hücrelere yazınız.

Glukoz				
		D1	D2	DKD
Hedef değerler	X_{hedef}			
	SD_{hedef}			
	CV_{hedef}%			
	Bias_{hedef} (mg/dL)			
	Bias (%)			
Yöntem Karşılaştırma	Bias (mg/dL)			
	Bias (%)			
İKK Sonuçları Eylül 2007	n			
	Min-Maks			
	X_{ort.} (mg/dL)			
	S_a (mg/dL)			
	CV_a (%)			
	Bias (mg/dL)			
	Bias (%)			
DKD sonuçları Eylül 2007	SDI			
	Bias (mg/dL)			
	Bias (%)			

Notlar:

SD_{hedef} için 4.2 sonucuna bakınız.

Bias hedef için 3.2 sonucuna bakınız.

İKK için 5.6 sonucuna bakınız

DKD için 6 ve 6.1 e bakınız.

Kalite Planlama Araçları: Aylık İç Kalite Kontrol (İKK) ve Dış Kalite Değerlendirme (DKD) Sonuçlarından Kontrol Prosedürlerinin Belirlenmesi

Süleyman Demir

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Uyguladığı ölçüm/analiz prosedürünün kendi koşullarında hangi KK prosedürüne uygun olduğunu belirleyebilme
- Buna göre ölçüm prosedürünün performansına karar verme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

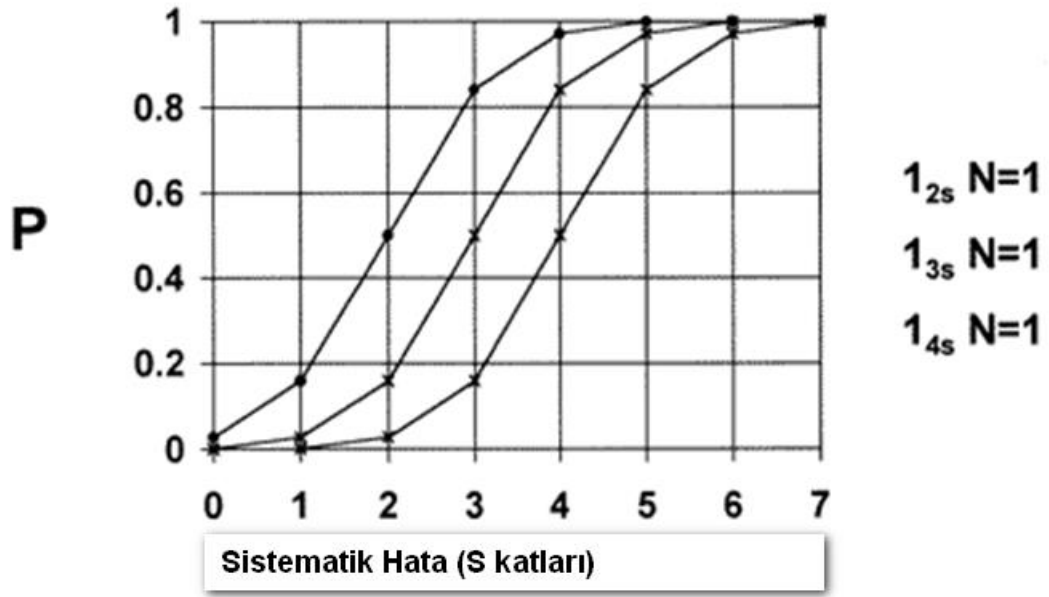
Laboratuvarımızdan doğru sonuç elde etmek için kaç düzey kontrol materyali kullanmak gereklidir ve her bir test için, bu kontrol materyallerinden elde ettiğimiz sonuçların yorumlamasında hangi kuralı uygulayacağız? Tüm bu konulara yanıt verecek araçlar güç fonksiyon grafikleri, kritik hata grafikleri ve Operasyonel Süreç Spesifikasyonları (OPSspec) grafikleri gibi kalite planlama araçlarıdır. Bunlardan günümüzde en fazla kullanılan OPSpecs grafikleri olup, bütün testlere uygulanabilmesi nedeniyle normalize OPSpecs grafikleri daha fazla tercih edilmektedir. OPSpecs grafikleri önceleri kullanılmış olan MEDx Grafiklerinin geliştirilmiş bir versiyonudur. Laboratuvarımızda belirlediğimiz kurala göre reddettiğimiz bazı sonuçlar doğru alarm sonucu reddedilirken bazı sonuçlar ise yanlış alarm sonucu reddedilmektedir. Hedefimiz en yüksek doğru alarm sonucu red oranına ulaşmak ve yanlış alarmları en düşük düzeyde tutmaktır. Doğru ve yanlış alarmlar ile ilgili bilgi iki olasılık terimi ile sağlanır:

Yanlış red olasılığı (P_{fr}) analitik bir hata yokken reddetme olasılığını tanımlar. İdeal olarak hiç yanlış red olmamalı, P_{fr} 0.00 olmalıdır. Pratikte, P_{fr} 0.01 ideal olarak düşünülür ve değerler 0.05 veya %5'e kadar alınabilir.

Hata saptama olasılığı (P_{ed}) bir hata ile karşılaşıldığında reddetme olasılığını tanımlar. İdeal olarak hataların %100'ü saptanmalı, P_{ed} 1.00 olmalıdır. Pratikte, P_{ed} 0.90 veya %90 ideal performans olarak düşünülebilir. Çünkü 0.95, 0.99 veya 1.00 gibi daha yüksek değerler maliyetli olacaktır.

Güç fonksiyon grafiği nedir?

Güç fonksiyon grafikleri x-ekseninde hata sayısına karşı y-ekseninde red olasılığını gösterirler. Kalite kontrol işlemlerinin gücü oluşan hata sayısına bağlıdır. Oluşan hatanın sistematik mi rasgele mi olduğunu bilmek önemlidir. Farklı kontrol sayısı ve farklı kontrol kurallarının performansları farklı kontrol grafikleriyle tanımlanmıştır. Birkaç güç eğrisine aynı zamanda bakarak farklı kalite kontrol işleminin performanslarını kıyaslamak mümkündür. Bunlardan en iyisi seçilerek uygulanacak kontrol sayısı ve kuralı belirlenir.

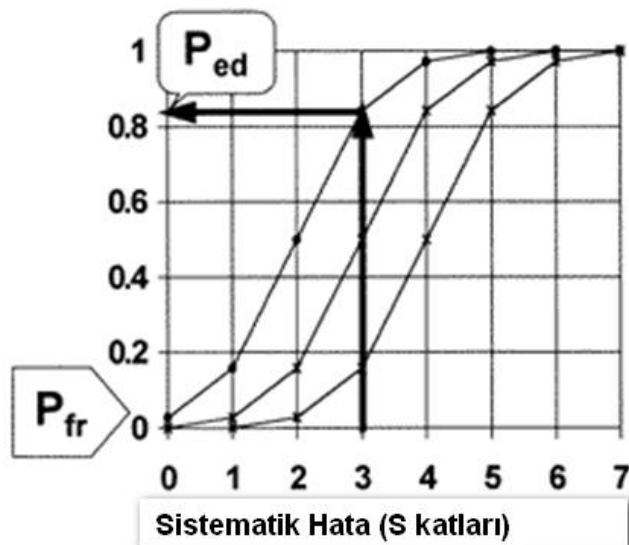


Örneğin, burada 1_{2s} , 1_{3s} , ve 1_{4s} kontrol kuralları ile $N=1$ için güç eğrisi görülmektedir. 1_{2s} kuralının daima 1_{3s} veya 1_{4s} kurallarına göre daha yüksek red olasılığı vereceğine dikkat edin. Yöntemin standart sapmasının 2-4 katına eşit sistematik kaymalar olduğunda hata saptama farklılıkları çok büyük olacaktır.

Güç fonksiyon grafisi nasıl kullanılır?

Yanlış red olasılığı (P_{fr}) güç eğrisinin y-kesişiminden okunur. Örneğin $N=1$ ile 1_{2s} kontrol kuralı % 5 yanlış red olasılığına sahiptir ($P_{fr} = 0.05$). 1_{3s} ve 1_{4s} kontrol kurallarının P_{fr} 'ları 0.00 civarındadır.

Hata saptama olasılığı oluşan hatanın sayısına bağlıdır. Örneğin, eğer yöntemin standart sapmasının 3 katına eşit bir sistematik hata varsa beklenen P_{ed} x-ekseninde 3S'de yer alacaktır. Daha sonra karşılık gelen y-değeri okunur.



Örneğin, 3s'lik bir kaymayı saptama şansı 1_{4s} kuralı ile %16, 1_{3s} kuralı ile %50 ve 1_{2s} kuralı ile %83 olacaktır. Yanlış red 1_{4s} ve 1_{3s} kuralı ile sıfıra yakın, 1_{2s} kuralı ile

yaklaşık %5 olacaktır. Kontrol sınırlarının değiştirilmesi hem hata saptama hem de yanlış red olasılığını değiştirir.

Güç eğrileri olasılık hesaplamaları ve bilgisayar simülasyonları ile elde edilmiştir.

Kritik Hata Grafikleri

Tıbben önemli hata büyüklüklerini gösteren bir güç fonksiyon grafiğidir. Tıbben önemli hata büyüklükleri şöyle hesaplanır:

$$\Delta SE_{krit} = [(TEa - bias_{ölçülen}) / S_{ölçülen}] - z$$

$$\Delta RE_{krit} = [(TEa - bias_{ölçülen}) / z * S_{ölçülen}]$$

TEa: İzin verilebilir toplam hata

Bias_{ölçülen} = Yöntemin hedef değerden uzaklığı (mutlak değer olarak alınır)

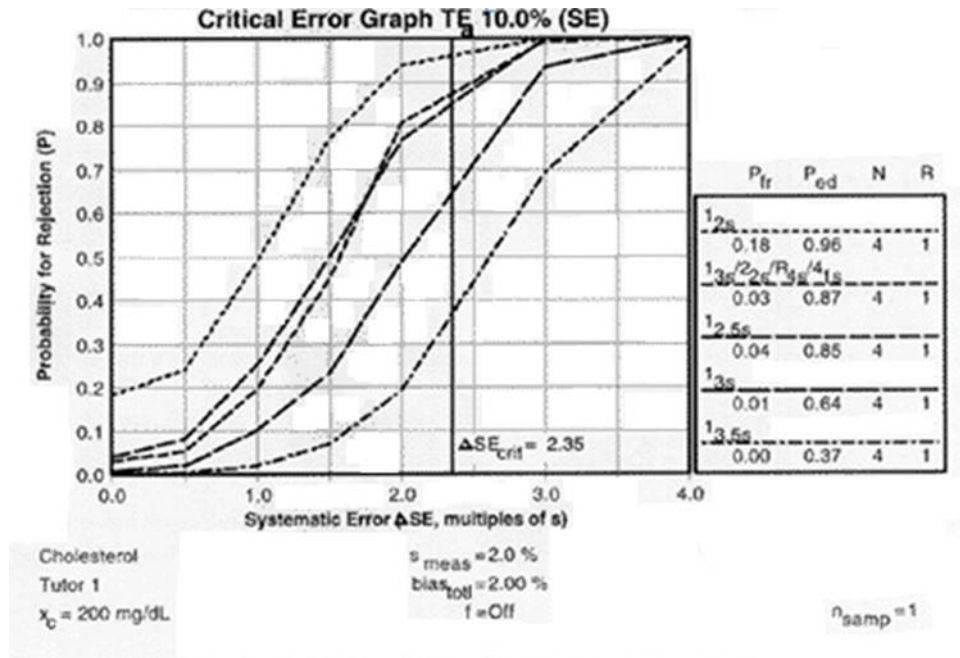
S_{ölçülen} = Yöntemin belirsizliği

Z = Kalite gereksinimini aşmasına izin verilen dağılımdaki uç kısım. Maksimum defekt oranının %5 olması için z değeri 1.65 olarak alınır.

Örnek: Kolesterol için TEa = %10, S_{ölçülen} = %2 ve bias_{ölçülen} = %2 ise

$$\Delta SE_{krit} = [(10 - 2) / 2] - 1.65 = 2.35$$

Bu yöntemin CV'sinin 2.35'ine kadar olan bir sistematik hatanın (örnekte %4.7'lik bir sistematik sapma) kalite kontrol prosedürü tarafından tespit edilmelidir.



Kolesterol testinde sistematik hatada uygulanacak kalite kontrol prosedürü için kritik hata grafiği

$$\Delta RE_{krit} = [(10 - 2) / (1.65 * 2)] = 2.42$$

Rasgele hata için bu yöntemin CV'sinin 2.42 katı bir artış olduğunda (örnekte %4.8'lik bir artış) kalite kontrol prosedürü tarafından tespit edilmelidir.

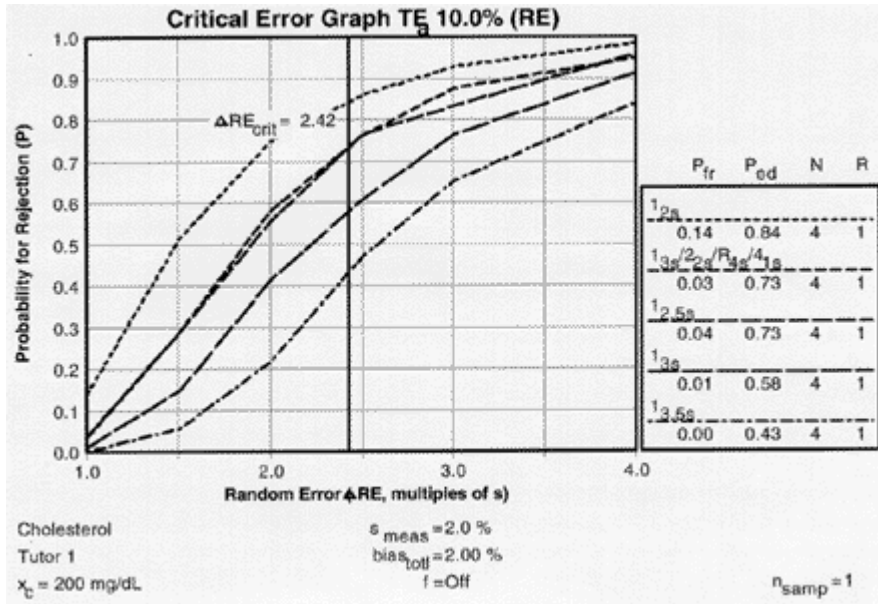
Kritik hata grafiklerinden reddetme olasılığını bulma

Güç fonksiyon grafikleri gibi, yanlış red olasılığı güç eğrisinin y-kesişiminden belirlenir. Bilindiği gibi stabil yöntem performansları SE grafiklerinde 0.0, RE grafisinde 1.0 değeri ile belirtilir. Bunun için, yöntem uygun şekilde çalıştığında y-kesişim yanlış red olasılığını (P_{fr}) tanımlar. Hata saptama olasılığı (P_{ed}) kritik hata değerine karşılık gelen vertikal bir çizgi çekilerek saptanır.

Kolesterol örneğimiz için, 2.35 değeri x-ekseninde yer alır, güç eğrilerini kesen vertikal bir çizgi çizilir daha sonra y-ekseninikesişim noktaları P_{ed} hesaplamak için okunur.

N 4 olduğunda $1_{3.5s}$, 1_{3s} , $1_{2.5s}$ ve çoklu kurallı prosedürler için 0.37 ile 0.87 arasında değişir. 0.90 veya %90 hata saptama oranına ulaşma amacı için $1_{2.5s}$ tekli kural ve $1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}/4_{1s}$ çoklu kural kombinasyonu ideal hata saptamayı sağlar. Y-kesişimden yanlış red olasılıkları okunur, bunlar 0.00'dan 0.04'e veya %0'dan %4'e değişir. %5 veya daha az yanlış red oranı hedefini korumak için bu kontrol prosedürlerinden herhangi biri kullanılabilir.

Benzer bir kritik-hata grafisi rasgele hatanın saptanması için aşağıdaki gibi hazırlanabilir.



Kolesterol testinde rasgele hatada uygulanacak kalite kontrol prosedürü için kritik hata grafiği

Hata saptama oranı 0.43 ile 0.73 arasında değişir, bunlar kritik sistematik hata için gözlenenden daha düşüktür. Rasgele hatada kritik değişiklikleri saptamak genellikle daha güçtür.

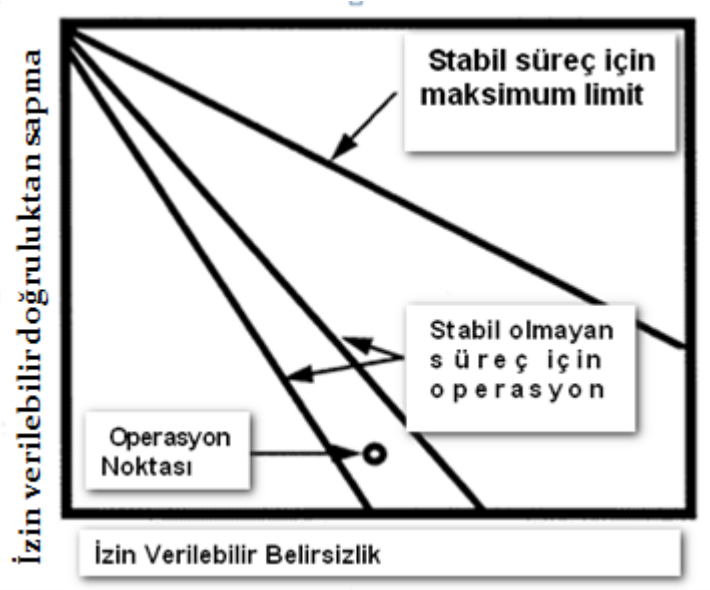
Güç fonksiyon grafikleri yanında Yöntem değerlendirme grafikleri (Method Evaluation Decision Chart, MEDx Chart) ve Operasyon spesifikasyon grafikleri (Operational process specification charts, OPSpecs) mevcuttur. Bunlardan günümüzde en fazla kullanılan OPSpecs grafikleri olup, hedef düzeydeki farklılıklardan etkilenmediği için bütün testlere uygulanabilmesi nedeniyle normalize OPSpecs

grafikleri daha fazla tercih edilmektedir. OPSpecs grafikleri Yöntem Değerlendirme Grafiklerinin geliştirilmiş bir versiyonudur.

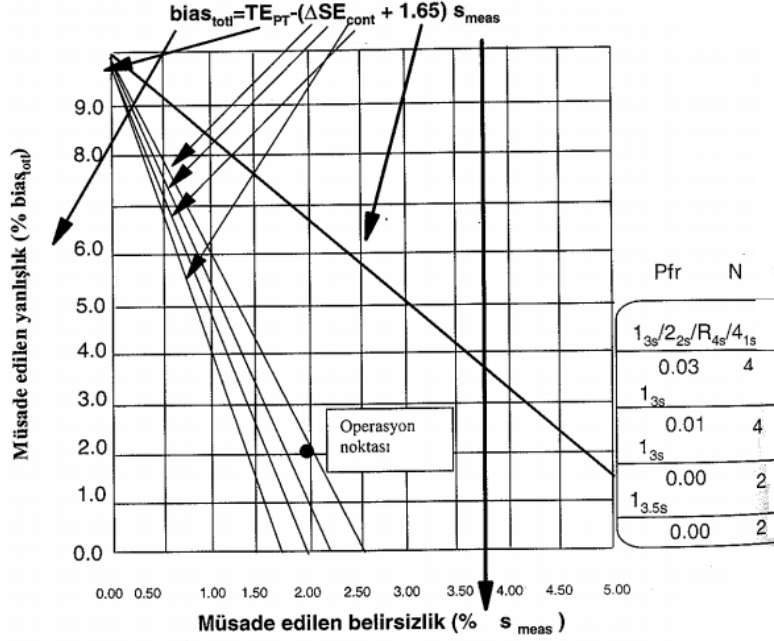
OPSpecs nedir?

OPSpecs yöntemin performansını izlemek için gerekli olan tekrarlanabilirlikte sapma (imprecision) ve doğruluktan sapma (inaccuracy) gibi basit operasyon spesifikasyonlarına dayanır. Laboratory testlerinde istenilen kalite düzeyine ulaşmak için yöntem için izin verilebilir *imprecision* ve *inaccuracy* düzeylerini bilmemiz gerekir.

OPSpecs grafikleri nedir?



OPSpecs Grafiklerinde; x-ekseninde %CV olarak "imprecision"; y-ekseninde %bias olarak "inaccuracy" bulunmaktadır. Sağ taraftaki gösterge kutularında, hatalı red, Pfr; kontrol sayısı, N; ve çalışma (run) sayısı, R vardır. Üstte bulunan grafik açıklamasında analitik kalite güvencesi için sistematik hatayı saptama oranı, AQA (SE) değeri mevcut olup %90 ve üzerinde olması önerilmektedir. Grafikteki kesikli çizgiler ise değişik sigma düzeylerinde kritik sistematik hataların yakalandığı alanları gösterir; en sağdaki en kötü performansa sahip olup; kutudaki en üstteki kalite kontrol kuralları ile eşleştirilir; diğerleri de bu sırayı takip eder. "Operating point" ise bizim testimizin performansını gösterir.



OPSpecs grafiklerinin kullanılışını basamaklar halinde özetleyecek olursak;

İzin verilebilir toplam hata (TEa) şeklinde CLIA, Avrupa Biyolojik Hedefleri veya biyolojik varyasyon çalışmalarından elde edilen analitik kalite gereksinimleri saptanır.

Yöntemin belirsizliği (CV) ve doğruluktan sapması (bias) belirlenir ve yüzde olarak ifade edilir, %CV ve %bias şeklinde. CV laboratuvarımızın aylık İKK verilerinden elde edilir. Bias yöntem karşılaştırma deneylerinden, sertifikalı referans materyallerin analizinden veya DKD sonuçlarından elde edilebilir.

Normalize operasyon noktası yöntemin %CV veya %bias'ı belirlenen TEa'ya bölünerek ve TEa'nın yüzdesi olarak ifade etmek için 100 ile çarpılarak bulunur.

X-ekseni: yöntemin %CV'si belirlenen TEa'ya bölünüp 100 ile çarpılır. Örn., %3 CV %10 TEa'ya bölünür ve 100 ile çarpılarak %30 bulunur;

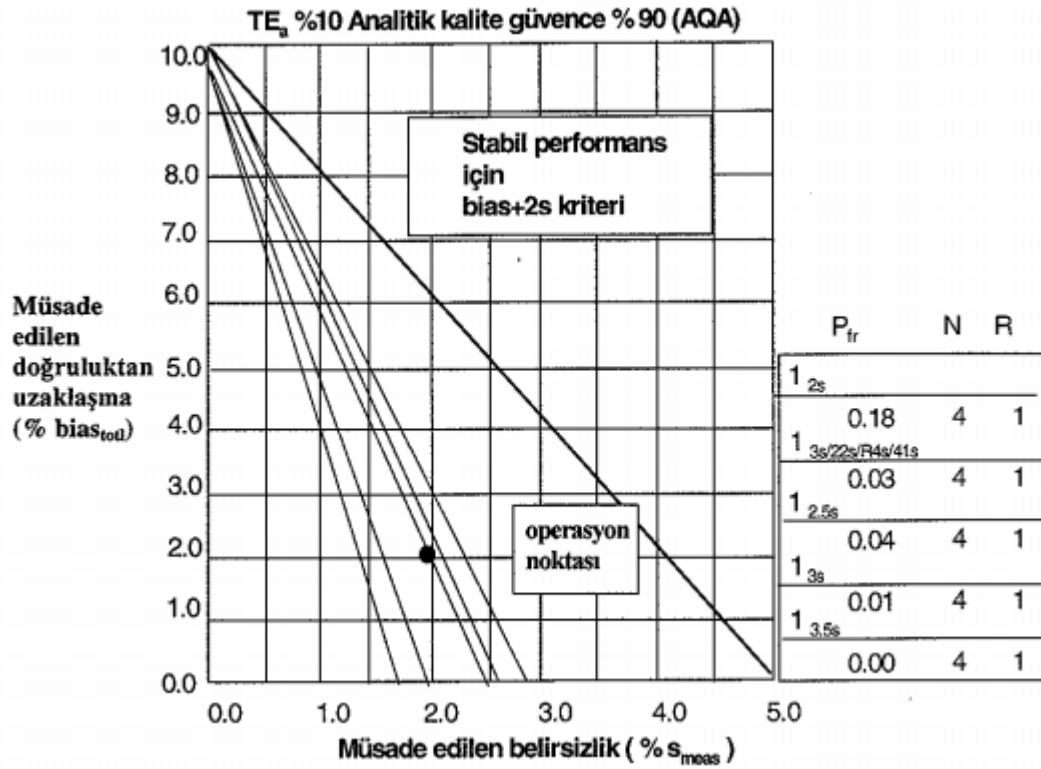
Y-ekseni: yöntemin bias'ı belirlenen TEa'ya bölünüp 100 ile çarpılır. Örn., %2 bias %10 TEa'ya bölünür ve 100 ile çarpılarak %20 bulunur.

Uygulamada kullandığınız kontrol materyal sayısı için olan normalize OPSpecs grafiğini kullanın. İstenilen kalite gereksinimlerine uyan hazır, internetten ulaşılabilen OPSpecs grafikleri kullanılır. Örn., iki kontrol materyali için, N 2 ve 4; üç kontrol materyali için N 3 ve 6.

Normalize operasyon noktasını işaretleyin. x ve y ekseninde işaretlediğimiz %CV ve %Bias noktalarından dik çıktığımızda kesişim noktası operasyon noktasını “operating point” oluşturur.

Aşağıdaki sırayla OPSpecs Grafiğine bakın ve operasyon noktasının üzerinde operasyon sınırı olan kalite kontrol prosedürünü seçin. Operasyon noktasının üzerinde kalan çizgiyi sağdaki kutudaki değerlerle eşleştirilerek uygun yanlış red olasılığı (Pfr),

N ve çalışma grubu sayısını saptayın. Pfr değeri 0.05'ten küçük kurallar seçilir. Şekildeki örnekte bu kurallar 13S/22S/R4S/41S'dir.



Önce, düşük N'li %90 AQA olanını deneyin. %90 AQA grafiklerde hata saptama olasılığı (Ped) yüksek, %50 AQA olanlarda ortadır.

Burada uygun kalite kontrol prosedürü yoksa düşük N'li %50 AQA olanı deneyin.

Burada çözüm bulamazsanız, çift N ve yüksek N'li %90 AQA grafikleri kullanın

Burada çözüm bulamazsanız, yüksek N'li % 50 AQA grafikleri deneyin.

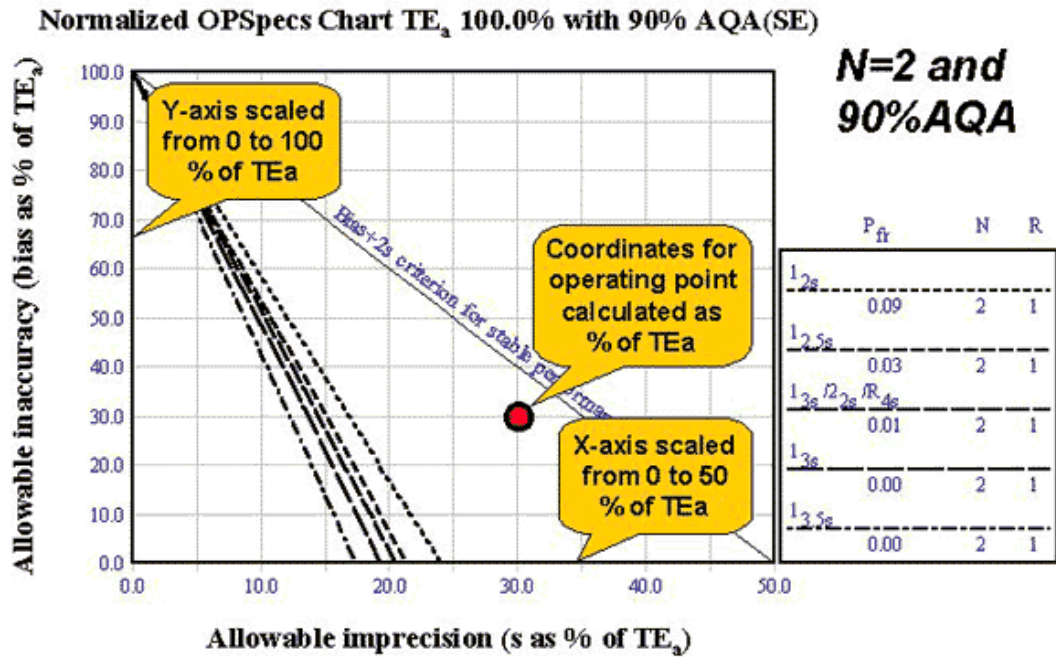
Halen çözüm bulamadıysanız, N=2 ile 13s/22s/R4s/41s, iki kontrol materyali ile N=4 ile 13s/22s/R4s/41s/8x; üç kontrol materyali ile N=3 veya N=6 13s/2of32s/R4s/31s/6x gibi maksimum QC prosedürlerini uygulayın.

Eğer elimizde şablon OPSpecs garfikleri yoksa bu hesaplamaları yapan ve şablon grafikler üzerinde operasyon noktasını belirleyen yazılımlar kullanılabilir. QC validator (Westgard Quality Corp.) bu tür yazılımlardan biridir. Bu programlara, kalite gereksinimleri ve testin CV ve bias değerleri girilerek OPSpecs grafikleri oluşturulabilir.

Kritik sistematik hataların yakalanabilme olasılığı Ped ile gösterilmekte olup; analitik kalite güvencesi için sistematik hataların [AQA (SE)] %90 ve daha yüksek oranda saptanabiliyor olması gereklidir. Bazen bu değer %50 alınabilir; ancak bu riskli bir durumdur. Eğer bu seçenek kullanılacaksa; istatistiksel kalite kontrolü dışındaki total kalite yönetiminin diğer bileşenlerinin çok iyi uygulanıyor olması gerekir. Yani; kullanılan yöntemin çok stabil olması, yöntem onayının yapılmış olması, performans kontrollerinin düzenli yapılıyor olması, hasta bazlı kalite kontrolün uygulanıyor olması,

operatörlerin eğitimli olması, analitik sistemin az arıza veriyor olması, bakım ve onarım işlemlerinin düzenli yapılıyor olması gereklidir.

Bütün testlerde aynı şablonun kullanılabilmesi için daha çok normalize OPSpecs grafikleri tercih edilmektedir. Bu grafiklerde; y-ekseni 100'e kadar, x-ekseni ise 50'ye kadar ölçeklendirilir. Laboratuvarın CV ve biası izin verilen total hatanın yüzde kaçısı ise bu değerler sırasıyla x ve y ekseninde işaretlenerek performans grafik üzerinde gösterilir.

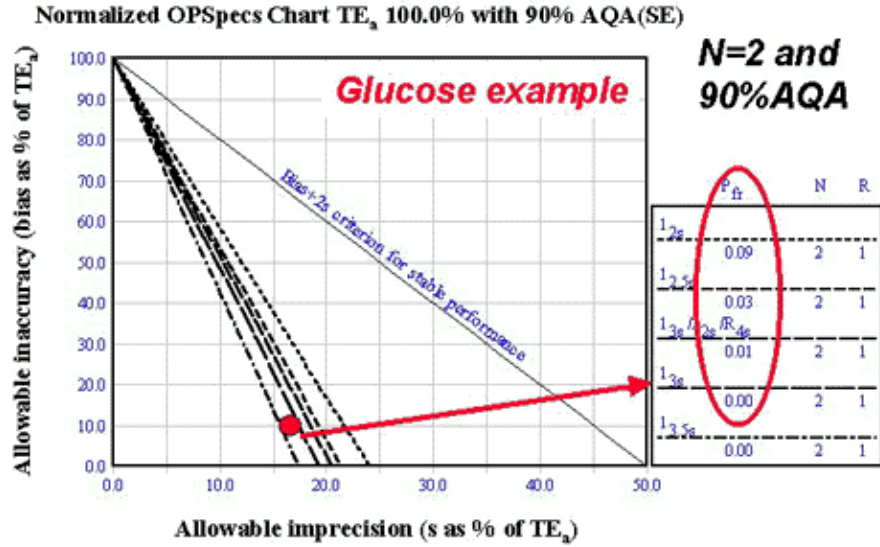


Örneğin, TE_a'sı %10, yöntemin CV'si %3 ve yöntemin biası %3 olan kolesterol için normalize OPSpecs grafisi çizilecek olsa operasyon noktası y-ekseninde TE_a'nın %30'u, x-ekseninde TE_a'nın %30'u olur: TE_a [(3/10)*100 = %30].

İki kontrol materyali için dört (N=2 %90 AQA, N=4 %90 AQA, N=2 %50AQA, N=4 %50AQA) ve üç kontrol materyali için dört (N=3 90%AQA, N=6 90%AQA, N=3 50%AQA, N=6 50%AQA) olmak üzere toplam sekiz OPSpecs grafiğine gereksinim vardır.

Örnek: TE_a 6 mg/dL veya %10, bias 120 mg/dL için 1.0; CV %1.7; iki kontrol materyali kullanılmış.

Operasyon noktası: Y-ekseni %10 [(1/10)*100]; X-ekseni %17 [(1.7/10)*100];



Çözüm N=2 %90 AQA grafisinde bulunur); N=2 %90 AQA en basit kural olan 1_{3s} için 4 olasılık vardır en düşük yanlış red oranı (0%) seçilir.

Bilgisayar programları geliştirildikçe OPSpecs grafiklerinin klinik laboratuvarlarda kullanımı daha kolay ve daha yaygın hale gelecektir. Böylece hem İKK'nın etkinliği artacak hem de DKD sonuçlarından daha iyi yararlanılacaktır.

Yararlanılan Kaynaklar

1. Aslan D. Accred Qual Asur 1999;4:416–418.3.
2. Cembrowski GS, Carey RN. Laboratory Quality Management. Chicago, ASCP Press, 1989.
3. Groth T, Falk H, Westgard JO. An interactive computer simulation program for the design of statistical control procedures in clinical chemistry. Computer Programs in Biomedicine 1981;13:73-86.
4. <http://www.westgard.com/clia.htm>
5. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
6. <http://www.westgard.com/norm290.htm>
7. NCCLS C24-A2. Statistical Quality Control for Quantitative Measurements: Principles and Definitions; Approved Guideline—Second Edition. NCCLS, Wayne PA, 2003.
8. Westgard JO, Basic Planning For Quality, Training in Analytical Quality Management For Health care laboratories, Westgard QC Inc., Madison WI, 2000.
9. Westgard JO. A Method Evaluation Decision Chart (MEDxChart) for Judging Method Performance. Clin Lab Sci 1995;8:277-283.
10. Westgard JO, Groth T. Power functions for statistical control rules. Clin Chem 1979;25:863-69.
11. Westgard JO, Groth T. Design and evaluation of statistical control procedures: Applications of a computer 'QC Simulator' program. Clin Chem 1981;27:1536-1545.
12. Westgard JO, Barry PL. Cost-Effective Quality Control: Managing the quality and

productivity of analytical processes. Washington DC, AACC Press, 1986.

13. Westgard JO. Charts of operational process specifications ("OPSpecs charts") for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing criteria. Clin Chem 1992;38:1226-33.
14. Westgard JO. Analytical quality assurance through process planning and quality control. Arch Pathol Lab Med 1992;116:765-769.
15. Westgard JO, Stein B. An automatic process for selecting statistical QC procedures to assure clinical or analytical quality requirements. Clin Chem 1997;43:400-403.
16. Westgard JO, Wiebe DA. Cholesterol operational process specifications for assuring the quality required by CLIA proficiency testing. Clin Chem 1991;37:1938-44.

Uygulama

İç kalite kontrol prosedürü için kontrol ölçüm sayısı, hata saptama yüzdesi ve yanlış hata yüzdesi ve kontrol kurallarının belirlenmesi ve analiz prosedürüyle ilgili performans değerlendirilmesi

7. Kalite Planlama Araçları

Bu olgu ve problemlerle:

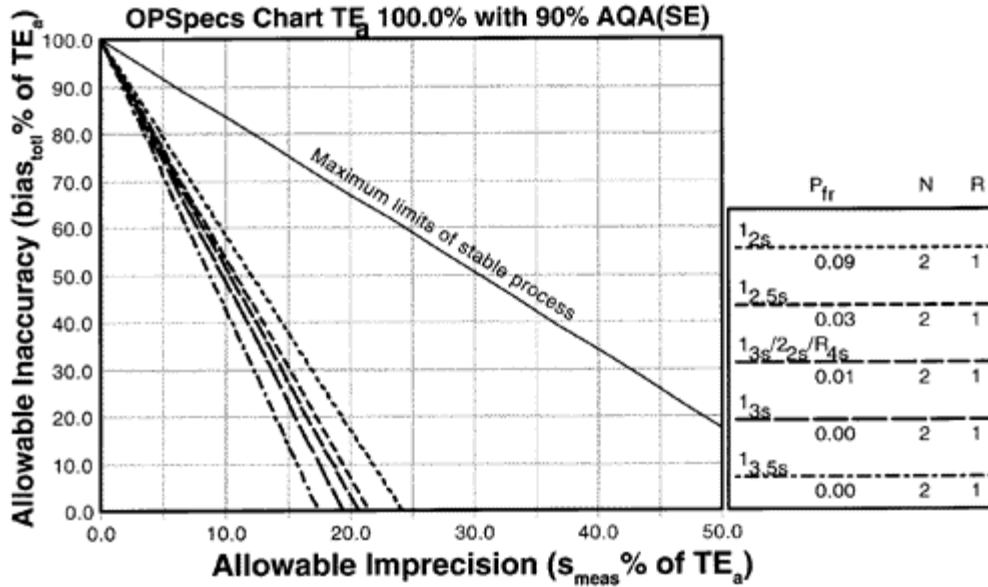
Kurs katılımcısının;

- Ölçüm prosedürünün hangi KK prosedürüne uyduğuna karar verme bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

7.1. Normalize OPSpec Grafiklerinden yararlanarak, laboratuvarda glukoz ölçüm işleminin kontrolünde en etkin ve verimli olabilecek kalite kontrol prosedürünü (Kontrol ölçüm sayısı, N; Kontrol Kuralı) belirleyiniz. Laboratuvarın saptamış olduğu glukoz ölçümü analitik süreci ölçülerinden yararlanınız. 5.1 ve 5.2 sonuçlarını aşağıdaki tabloda ilişkili hücrelere yazınız.

Örnek OPSpec Grafiği (<http://www.westgard.com/norm290.htm>)

Normalize OPSpec Grafiği (%90 Hata saptama, N=2)



7.2. Kritik sistematik hata değerini hesaplayınız.

7.1 ve 7.2 sonuç tablosu

Glukoz			
		D1	D2
Normalize OPSpec Grafikleri	Bias (TE'nin %si)		
	S (TE'nin %si)		
	Hata Saptama		
	N		
	P_{fr}		
	Kontrol kuralı		
	DeltaSE_c		

Analitik süreç yeterliliğinin 6 Sigma Metodolojine göre hesaplanması ve kanıtlanması

Diler Aslan

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Altı Sigma Metodolojisini açıklama
- Süreç Sigma düzeyini hesaplama
- Ölçüm prosedürünün performansına süreç sigma düzeyine göre karar verme
- Süreç sigma düzeyleri ile risk analizi ve yönetimini ilişkilendirme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Altı Sigma Metodolojisi; istatistiksel hesaplamalara dayanan, süreç değişkenlerine odaklı, süreç performansı hakkında bilgi sağlayan bir kalite yönetim ve risk yönetim aracıdır. 6 Sigma Metodolojisinde değişkenliklerin yanlışların temel kaynağı olduğu kabul edilir. Temel gösterge süreç-sigma düzeyidir. 6-Sigma Metodolojisinde süreç performansı süreç-sigma düzeylerinden belirlenen kalitesizlik maliyetlerine göre değerlendirilir ve iyileştirmede bu kalitesizlik maliyetlerinin azaltılması hedeflenir. Bu bağlamda hata ve kayıp derecelerine odaklanılmasını sağladığından önemli risk yönetimi aracıdır.

Kalitesizlik maliyetleri de milyonda yanlış sayısı (MYS) (defects per million) veya milyon fırsatta yanlış olasılığı (MFYO) (Defects per million opportunities) olarak gösterilir. Tablo 1’de MFYO ile süreç-sigma düzeyleri arasındaki ilişki gözlenmektedir.

Tablo 1. Basitleştirilmiş sigma dönüştürme tablosu

Başarı oranı (%)	MFYO*	Sigma (σ)
30.9	690 000	1.0
69.2	308 000	2.0
99.3	66 800	3.0
99.4	6 210	4.0
99.98.	320	5.0
99.99966	3.4	6.0

*Milyon Fırsatta Yanlış Olasılığı

Toplam süreç verimi (TSV) de (total process efficiency) başarı göstergesi olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak Altı Sigma Metodolojisinde kalitesizlik maliyetlerine odaklanıldığı hatırd tutulmalıdır. Süreç-sigma düzeyi (process sigma, sigma-metric, process-sigma value) süreç yeterlilik indeksleri (process capability indices) (Cp, Cpk), milyonda yanlış sayısı (MYS) veya milyon fırsatta yanlış olasılığı (MFYO), toplam süreç verimliliği ve başarı oranı (toplam süreç verimliliği-TSV) gibi süreç performans göstergelerinin tek rakamla ifade edilmesine olanak tanımaktadır. Süreç performansının

tek değer ile gösterilebilmesi birçok avantaj sağlamaktadır: Süreç öncesi öngörülen sigma düzeyi ile gerçek hayatta uygulamadan elde edilen süreç düzeylerinin karşılaştırılması, organizasyonlar arasında kıyaslama, daha karar verdirici olma özelliği, vb.

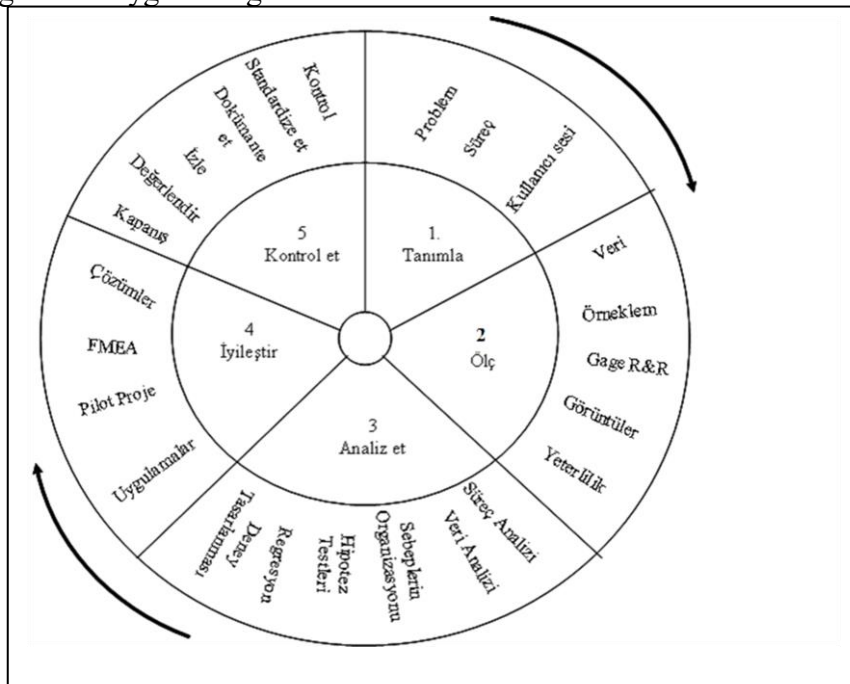
Altı Sigma metodolojisinde ideal süreç sigma düzeyi 6'dır. Tablo 1'de gözlendiği gibi süreç sigma düzeyi 6 olduğu zaman milyon fırsatta hata olasılığı 3.4'tür. 6-Sigma Metodolojisine göre ortalamadan 1.5s'lik sapmalı dağılım gösteren sürecin sigma düzeyi 6 olunca MFYO 3.4 olup kalitesizlik maliyeti de %5'in altında olmaktadır.

Altı Sigma Metodolojisi yeni bir teknik değildir. Ancak uzun yıllar kaliteye odaklı uygulamalara karşın halen maliyetin azaltılamamış olması, organizasyonları maliyetleri artıran unsurları araştırmaya yönlendirmiştir. Beklentilerin sağlanabilmesi için kalite standartlarının sağlanması sırasında hesap dışı bırakılan uygunsuzlukların (defolu ürünler, zamanında yerine ulaştırılmama, açığa alınan ürünler, vb) yarattığı olumsuzluklara da odaklanılması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Buna olanak sağlayan 6-Sigma Metodolojisini ilk yaşama geçiren Motorola'nın milyarlarca dolarlık kazancı; daha sonra uygulayanların da aynı orandaki kazançları 6-Sigma Kalite Yönetim aracının yaygın kullanılmasını sağlamıştır.

Sağlık hizmetlerinde de yararlılığı kanıtlanmış olup ISO 15189 Standardı'nda şart olan risk yönetiminde kullanılabilmektedir.

Altı Sigma Yol Haritası

Altı Sigma projelerle uygulanır. Her proje 6-sigma yol haritası olarak adlandırılan sistematik yaklaşımla yürütülür. Şekil 1'de gözlendiği gibi oldukça ayrıntılı hazırlık, eğitim ve uygulama gerekmektedir.



Şekil 1. Altı Sigma Yol haritası

5 ana basamaktan [Tanımla-Ölç-Analiz et-İyileştir-Kontrol et (TÖAİK)] oluşan bu yol haritasında her basamak çok sayıda alt basamaklardan oluşmaktadır. Şekil 1’de gözlemlendiği gibi problemin görüldüğü sürecin doğasına göre istatistiksel analizlerden yararlanılmaktadır. Klinik laboratuvarlar için preanalitik, analitik ve postanalitik süreçlerdeki değişkenlere uygun teknikler ve araçlar seçilebilir. Bu yayın TÖAİK yol haritasının sadece 2. ve 3. basamaklarının birkaç alt basamağının analitik sürece uyarlanmasını kapsamaktadır. “Ölç” ve “Analiz et” aşamalarındaki “Süreç Yeterlilik” hesaplamalarını içermekte, bunlarla süreç-sigma düzeyleri arasındaki ilişkinin açıklanmasını kapsamaktadır.

Altı Sigma yaklaşımı

Altı Sigma Metodolojisi süreç performansının sigma düzeylerine göre belirtilmesi temeline dayanır. 6 Sigma Metodolojisi çeşitli ifadelerle açıklanmaktadır. Sigma düzeyi ile her test sonucu başına hata, kalitesizlik maliyeti (tekrarlar, kaybedilen süre, yanlış tedavi, morbidite ve mortalite vb.) ve verimlilik gibi karakteristikler arasında sıkı ilişki bulunur. Bu bağlamda risk yönetim aracı olarak da kullanılmaktadır.

Sigma (σ) popülasyon dağılımı ile ilişkili istatistiksel yayılım ölçüsüdür. Normal Dağılım gösteren ardışık ölçüm sonuçlarının standart sapma katları hedef dağılım aralığına göre değerlendirilir.

Altı Sigma yaklaşımı şu şekilde açıklanır. 6-Sigma sistemi proje ile başlatılır. Şekil 1’de gözlenen TÖAİK aşamalarından da anlaşılabileceği gibi ilk aşamada projenin temel alındığı problem tanımlanır. Süreç ve süreçten beklentiler açıklanır. Bu derlemede, esas alınan süreç klinik laboratuvar analitik sürecidir. Bu süreçten beklentiler de doğru ve güvenilir test sonuçlarının elde edilmesidir. Bunun sağlanabilmesi için sürekli uygulanmakta olan iç kalite kontrol (İKK) ve kalite değerlendirme programlarından doğruluk ve tekrarlanabilirlik ölçütleri olan bias ve standart sapma değerleri elde edilmektedir. İzleyen paragraflarda açıklanmakta olduğu gibi süreç-sigma düzeylerinin hesaplanmasında da bu ölçütlerden yararlanılmaktadır. Bu bağlamda, 6-Sigma tekniğinin analitik sürece kolayca uygulanabileceği gözlenmektedir.

Şekil 1’deki TÖAİK aşamalarından “Ölç” aşamasının “veri” toplama basamağı ve “yeterlilik ölçümü” analitik sürece uygulanabilmekte ve süreç-sigma düzeyleri hesaplanabilmektedir.

Genel olarak süreç-sigma düzeyi önce süreç yeterlilik indekslerinin hesaplanması ve Sigma Dönüştürme Tablo’ları veya hesaplama araçlarıyla süreç-sigma düzeylerine dönüştürülmesi ile saptanır.

Tablo 2’de gözlemlendiği gibi süreç yeterliliği süreç yeterlilik ve/veya süreç performans indeksleri ile gösterilmektedir. Süreç-sigma düzeyi ise süreç yeterliliğinin veya süreç performansının tek rakamla ifadesidir. Süreç yeterlilik indeksleri İstatistik Paketlerinde geliştirilmiş programlarla hesaplanabilmekte ve Sigma Dönüştürme Tablolarıyla süreç-sigma düzeyine çevrilmektedir. Klinik laboratuvarlarda ise ileride açıklandığı gibi İKK’dan elde edilen verilerle hesaplanabilmektedir.

Tablo 2’de gözlendiği gibi yeterlilik indeksi Cp ve Cpk olarak iki sembol ile gösterilmektedir. Cp formülünden de anlaşılacağı gibi müsaade edilen sınırın 6s’e bölünmesi; Cpk ise üst ve alt sınırların ortalamadan uzaklıklarının 3s’e bölünmesi ile elde edilen değerlerden küçük olanıdır. İki sembol arasında hesaplama yöntemi bakımından fark vardır. Cp ortalamanın hedef ortalama ile aynı olduğu veya bias’ı 0

Tablo 2. Süreç yeterlilik ve performans indeksleri

Yeterlilik (<i>Capability Indices</i>) İndeksleri		Formüller	Açıklamalar
İndeksler	Semboller		
Yeterlilik	Cp	$(USL - LSL) / 6 s_{ST}$	İndeksin hesaplanabilmesi için USL ve LSL belirlenmiş olmalıdır.
Üst Yeterlilik	CPU	$(USL - \bar{X}) / 3 s_{ST}$	İndeksin hesaplanabilmesi için USL ve LSL belirlenmiş olmalıdır.
Alt Yeterlilik	CPL	$(\bar{X} - LSL) / 3 s_{ST}$	
Yeterlilik	Cpk	CPU veya CPL Küçüğü	Cpk süreç merkezini dikkate alır. Cp almaz.
Performans İndeksleri			
Performans İndeksleri			
Süreç Performans	Pp	$(USL - LSL) / 6 s_{LT}$	
Üst Süreç Performans	PPU	$(USL - \bar{X}) / 3 s_{LT}$	
Alt Süreç Performans	PPL	$(\bar{X} - LSL) / 3 s_{LT}$	
Performans	Ppk	CPU veya CPL Küçüğü	Ppk süreç merkezini dikkate alır. Pp almaz.

C_{pm} diğer bir yeterlilik indeksidir. Üst ve alt tolerans sınırları arasındaki farkın 6 sigma_{C_{pm}}’ya bölümü ile elde edilir.

$$C_{pm} = \frac{(USL - LSL)}{6 * \hat{\sigma}_{C_{pm}}} \quad \hat{\sigma}_{C_{pm}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - T)^2}{n - 1}}$$

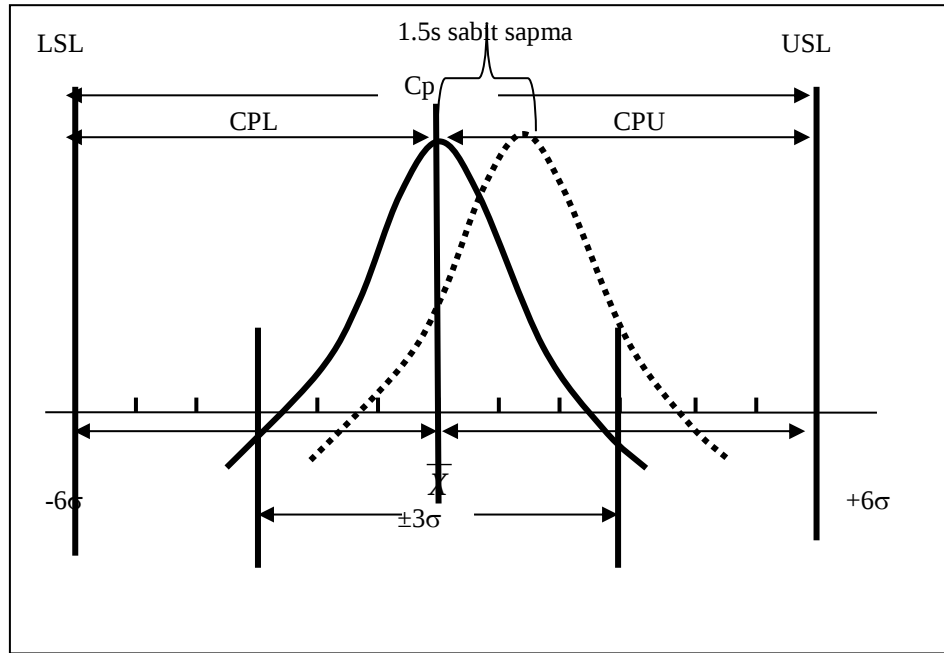
Formülde gözlendiği gibi sigma_{C_{pm}} ölçüm süreci ortalamasına göre değil, hedef ortalama (T) göre hesaplanmaktadır. Farkların karesi alınmıştır. Bu nedenle, hedef ortalama fark arttıkça C_{pm} değeri yükselecektir

ST: "Short Term" Kısa dönem değişkenlik, çoğunlukla yaygın karşılaşılan değişkenleri içerir. LT: "Long Term" Uzun dönem değişkenlik olarak tanımlansa da yaygın değişkenlerden çok, çok sayıda değişkenin etkisi altındaki süreçtir.

olan süreçler içindir. Cpk ise ortalamanın da hesaba katıldığı indekstir. Ancak bias’ın 0 (ortalama hedef ortalama eşit) olduğu süreçlerde Cp = Cpk’dir.

Motorola denemelerinde “hedeften sapmanın” veya bias’ın 1.5s olduğu süreçlerde süreç-sigma düzeyi 6 olduğu zaman milyon olasılıkta yanlış şansını 3.4 olarak saptamıştır. Bu da bias için kabul edilebilecek düzey olarak kabul görülmüştür (Kısa dönem sigma). Sigma dönüştürme tablolarında süreç yeterlilik indeksi için hangi

sürecin temel alındığı belirtilmektedir. Bu bilgi özellikle, bias'ın 0 olduğu süreçlerle, 1.5s sapmalı süreçlerin C_p ve C_{pk} değerleri aynı olmadığı için önemlidir. Süreç yeterlilik indeksleri ve süreç-sigma düzeyleri arasındaki ilişki Şekil 2'deki dağılım grafiğinde gösterilmekte ve şekil altında da açıklanmaktadır.



Şekil 2. Analitik süreç değişkenlikleri dağılımının incelenmesi ve süreç yeterlilik indeksleri. $USL - LSL$ = Kabul edilen hedef aralıktır. 6-Sigma metodolojisine göre kabul edilen hedef aralık $12s$ 'tir. $\bar{X}$ hedef ortalamaya eşit olduğu zaman $C_p = 12s/6s = 2$ olacaktır. Aynı şekilde ortalama merkezde ise $C_{pk} = 6s/3s = 2$ 'dir. Ortalama merkezden sapmış durumda ise $1.5s$ 'lik sapmada, $C_p = 12s/6s = 2$ iken $C_{pk} = 4.5s/3s = 1.5$ olarak hesaplanır. $1.5s$ sapmalı süreç, 6 Sigma yaklaşımında $MFYO = 3.4$ olan süreçlerdir

Sapmasız ve sapmalı süreçlerin süreç-sigma düzeyleri ile C_p , C_{pk} ve MYS 'leri arasındaki ilişkiler Tablo 3'te gözlenmektedir.

Tablo 3. Merkezdeki ve $1.5s$ 'lik sapmalı süreçlerin süreç sigma düzeyleri ve yeterlilik indeksleri (C_p ve C_{pk}) arasındaki ilişkiler

Süreç sigma düzeyi	Ortalamanın hedeften sapma durumu	C_p	C_{pk}	Beklenen Yanlışlar (ppm*)
3	Sapmalı	1.00	0.50	66 810
	Sapmasız	1.00	1.00	2 700
4.5	Sapmalı	1.5	1.00	2 700
	Sapmasız	1.5	1.5	3.4
6	Sapmalı	2.0	1.5	3.4
	Sapmasız	2.0	2.0	0.002

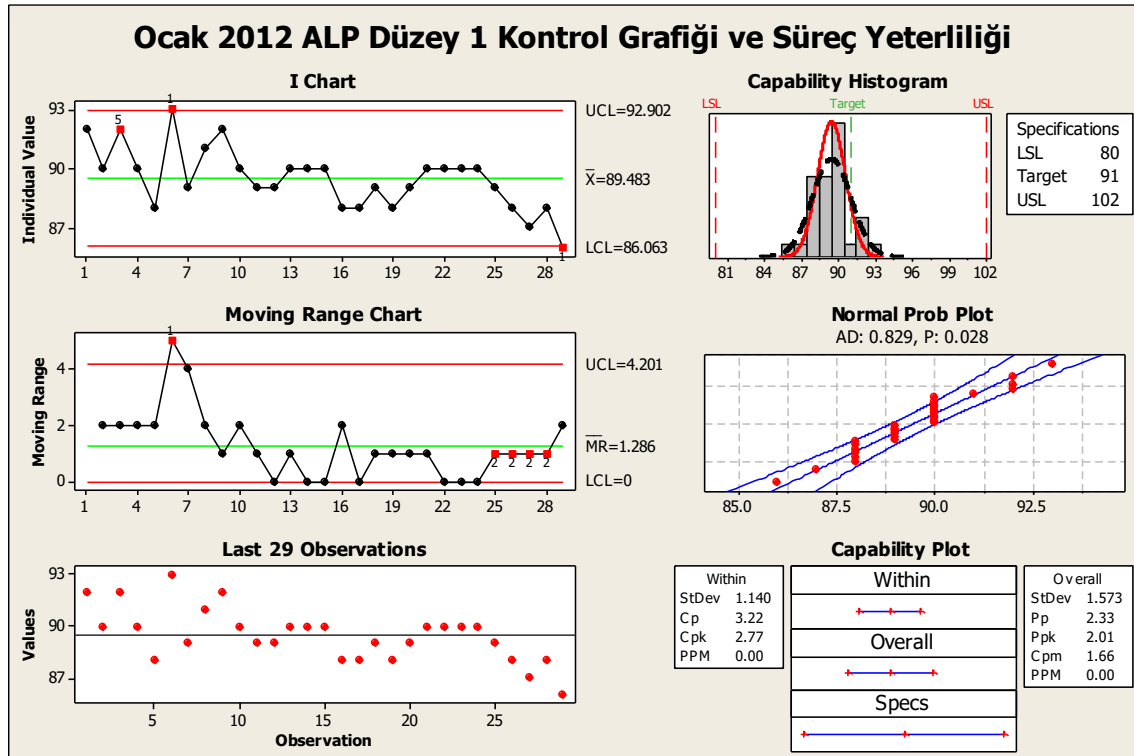
ppm*: Parts per million -MFYO'nun belirtilme şekillerindendir.

Tablo 4'te süreç-sigma düzeyleri, C_{pk} ve $MFYO$ ($DPMO$) arasındaki ilişkiler gözlenmektedir.

Tablo 4. Cpk ve Sigma Çevirme Tablosu (www.moresteam.com).

Sigma Conversion Table		
Defects Per Million Opportunities	Sigma Level (With 1.5 Sigma Shift)*	Cpk (Sigma Level / 3) With 1.5 Sigma Shift*
933200	0.000	0.000
915450	0.125	0.042
894400	0.250	0.083
869700	0.375	0.125
841300	0.500	0.167
809200	0.625	0.208
773400	0.750	0.250
734050	0.875	0.292
691500	1.000	0.333
645650	1.125	0.375
598700	1.250	0.417
549750	1.375	0.458
500000	1.500	0.500
450250	1.625	0.542
401300	1.750	0.583
354350	1.875	0.625
308500	2.000	0.667
265950	2.125	0.708
226600	2.250	0.750
190800	2.375	0.792
158700	2.500	0.833
130300	2.625	0.875
105600	2.750	0.917
84550	2.875	0.958
66800	3.000	1.000
52100	3.125	1.042
40100	3.250	1.083
30400	3.375	1.125
22700	3.500	1.167
16800	3.625	1.208
12200	3.750	1.250
8800	3.875	1.292
6200	4.000	1.333
4350	4.125	1.375
3000	4.250	1.417
2050	4.375	1.458
1300	4.500	1.500
900	4.625	1.542
600	4.750	1.583
400	4.875	1.625
230	5.000	1.667
180	5.125	1.708
130	5.250	1.750
80	5.375	1.792
30	5.500	1.833
23.4	5.625	1.875
16.7	5.750	1.917
10.1	5.875	1.958
3.4	6.000	2.000

Altı Sigma uygulamalarında süreç yeterlilik indekslerinin hesaplanmasında çoğunlukla MINITAB İstatistik Programı kullanılmakta; elde edilen Cp veya Cpk değerleri süreç-sigma düzeylerine dönüştürülmektedir. Şekil 3'te bir örnek gözlenmektedir. Bir aylık kalite kontrol sonuçlarından yararlanılarak MINITAB'de "Process Capability Sixpack" programıyla elde edilen süreç yeterlilik indeksleri ve grafikler örnek olarak gösterilmektedir (MINITAB® Release 16, Minitab Inc.).



Şekil 3. MINITAB İstatistik Programında süreç yeterliliği ve c_{pk} hesaplaması

Klinik Biyokimya Laboratuvarı İç Kalite Kontrol Ve Dış Kalite Değerlendirme Sonuçlarından Analitik Süreç Performansının Saptanması

Klinik laboratuvar testlerinin ölçümlerindeki temel analitik kriterler doğruluk ve tekrarlanabilirlik'tir. Ölçüleri de, sırasıyla bias ve standart sapmadır. Hedeflenen dağılım aralığı kabul edilebilir toplam hata (TEa) veya AB'de önerilen Biyolojik Değişkenlik Katsayıları temel alınarak belirlenmektedir.

Westgard'ın önerisinde hedef aralık Kabul Edilebilir Toplam Hataya göre belirlenir. Buna göre analitik sürecin sigma düzeyi her analit için

$$\text{Süreçsigma} = (\text{TEa} - \text{bias}) / \text{SD} \text{ veya}$$

$$\text{Süreçsigma} = (\% \text{TEa} - \% \text{bias}) / \text{CV}$$

formülleriyle hesaplanabilir.

Tablo 6'da iki kalite kontrol düzeyinden elde edilen verilerle hesaplanan değerler gözlenmektedir. Toplam hata hedefi olarak hesaplamalar hem CLIA88 hem de Biyolojik Değişkenlik katsayılarına göre yapılmıştır. Aynı zamanda Şekil 3'te bulunan c_{pk} değeri de gözlenebilir.

Tablo 6a. Laboratuvarında analitik sürecin performansının aylara göre değerlendirilmesi

Analit	Birim	KKM	Ocak 2012				Şubat 2012				Mart 2012			
			Cpk	Sigma	Sigma İKK_Biyol	Sigma CLIA 88	Cpk	Sigma	Sigma İKK_Biyol	Sigma CLIA 88	Cpk	Sigma	Sigma İKK_Biyol	Sigma CLIA 88
ALP	IU/L	PCC1	2.77	> 6	5.4	15.8	1	3	1.9	5.2	2.07	> 6	5.4	14.5
		PCC2	2.13	> 6	5.7	16.2	1.17	3.5	2.5	7.9	1.83	5.5	5.9	16.7
ALT	IU/L	PCC1	3.33	> 6	8.4	5.9	2.94	> 6	4.9	3.5	5.32	> 6	12.9	9.6
		PCC2	5.7	> 6	10.5	7.3	8.99	> 6	15.4	11.5	6.56	> 6	17	12.7
AST	IU/L	PCC1	1.88	5.6	5	7.3	1.64	4.9	2.3	3.4	2.62	> 6	5.1	7.0
		PCC2	1.42	4.2	2.7	3.9	1.94	5.8	3.7	5.2	2.91	> 6	5.6	7.6
Glu	mg/dL	PCC1	0.88	2.6	1.4	2.4	1.09	3.2	1.7	2.9	1.53	4.6	4	6.2
		PCC2	1.23	3.7	3.7	6.9	0.93	2.8	1.6	2.7	1.26	3.7	4.7	7.2
Ca	mg/dL	PCC1	0.28	0.8	0.9	4.7	0.28	0.8	-0.1	3.4	0.31	0.9	-0.1	3.5
		PCC2	0.3	0.9	0.8	3.1	0.02	0	0.1	2.5	0	0	0.2	2.5
Klorur	mmol/L	PCC1	-0.38	0	-1.3	1.6	0.23	0.7	-0.2	1.5	0.03	0.1	0	2.5
		PCC2	0.06	0.2	-0.3	3.6	0.59	1.7	0.1	2.5	0.31	0.9	0.4	3.6
Kreat	mg/dL	PCC1	0.69	2	2.7	4.8	0.63	1.9	1.9	3.9	0.99	2.9	2.4	4.8
		PCC2	1.06	3.1	2.8	4.7	0.11	0.3	2.3	4.5	1.55	4.6	3.4	6.3
K	mmol/L	PCC1	1.46	4.3	4.8	12.8	1.33	4	2.8	8.4	2.22	> 6	6.2	17.0
		PCC2	2.95	> 6	7.7	10.9	2.01	>6.0	4.1	5.7	2.31	>6.0	5.3	7.3
Na	mmol/L	PCC1	0.33	1	0.8	3.1	0.07	0	-0.3	1.8	-0.2	0	-0.3	1.7
		PCC2	0.2	0.6	0.8	3.1	0.22	0	-0.3	1.4	-0.07	0	-0.4	1.1
Üre	mg/dL	PCC1	2.02	> 6	3.8	4.9	2.25	> 6	6	7.5	3.65	> 6	4.8	6.0
		PCC2	2.4	> 6	2.8	3.5	2.2	> 6	6.4	7.9	2.52	> 6	4.3	5.4

Tablo 6a'da gözlendiği gibi analitik süreç her analit için aylara göre değerlendirilmektedir.

Tablo 6b bir önceki bölümde anlatılan kalite kontrol prosedürü elemanlarıyla Süreç Sigma düzeylerinin karşılaştırılmasına olanak tanımaktadır.

Tablo 6b. İç kalite kontrol verilerinden yararlanılarak saptanmış ve hesaplanmış olan kalite gereklilikleri ve Sigma düzeyleri.

Analit	Birim	KKM ¹	X _{ort.}	Kasım 2003							Aralık 2003					
				AKG ² %	Pfr	N	Kontrol Kuralları	ΔSEc	Sigma-Düzeyi		AKG %	Pfr	N	Kontrol Kuralları	ΔSEc	Sigma-Düzeyi
Albumin	g/dL	D3	5	90	0	2	1 _{3.5s}	6.68	8.3		90	0	2	1 _{3.5s}	8.4	10.0
		D1	2.3	90	0.09	2	1 _{2s}	1.60	3.0		90	0.01 0	2	Çoklu	2.7	4.0
ALP	IU/L	D2	156	90	0	2	1 _{3.5s}	4.74	5.8		90	0	2	1 _{3.5s}	10.2	11.0
		D3	265	90	0	2	1 _{3.5s}	6.75	7.6		90	0	2	1 _{3.5s}	11.3	12.0
ALT	IU/L	D2	170	90	0	2	1 _{3.5s}	23.80	24.4		90	0	2	1 _{3.5s}	13.9	14.9
		D3	323	90	0	2	1 _{3.5s}	13.39	12.9		90	0	2	1 _{3.5s}	6.9	7.2
AST	IU/L	D1	26	90	0	2	1 _{3.5s}	4.35	6.3		90	0.01	2	Çoklu	3.0	4.9
		D2	189	90	0	2	1 _{3.5s}	16.22	16.4		90	0	2	1 _{3.5s}	13.5	13.8
Bil.T.	mg/dL	UL2	5.5	90	0	2	1 _{3.5s}	3.13	4.8		50	0.07	6	Çoklu	0.0	1.6

Endüstride süreç sigma düzeylerinin kalitesizlik maliyetleriyle ilişkisi değerlendirilmektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Sigma düzeyleri ve kalitesizlik maliyeti ilişkileri

Kazanç	MFYO	Sigma (σ)	C _p Eşd.	Kalitesizlik Maliyeti	Kazanç	MFYO	Sigma (σ)	C _p Eşd.	Kalitesizlik Maliyeti
.840	160,000	2.50	0.83	40%	.985	15,000	3.67	1.22	
.870	130,000	2.63	0.88		.990	10,000	3.82	1.27	
.900	100,000	2.78	0.93		.995	5,000	4.07	1.36	
.930	70,000	2.97	0.99		.998	2,000	4.37	1.46	
.935	65,000	3.01	1.00		.999	1,000	4.60	1.53	10%
.940	60,000	3.05	1.02		.9995	500	4.79	1.60	
.945	55,000	3.10	1.03	30%	.99975	250	4.98	1.66	5%
.950	50,000	3.14	1.05		.9999	100	5.22	1.74	
.955	45,000	3.20	1.06		.99998	20	5.61	1.87	
.960	40,000	3.25	1.08		.9999966	3.4	6.00	2.00	
.965	35,000	3.31	1.10						
.970	30,000	3.38	1.13						
.975	25,000	3.46	1.15						
.980	20,000	3.55	1.18	20%					

Süreç sigma düzeylerinin yükseltilmesiyle kalitesizlik maliyetlerinin azaldığı kanıtlanmaktadır. Sağlıkta kalitesizlik maliyetinin doğrudan yaşamla ve sağlıkta kalitenin bozulmasıyla ilişkili olduğu düşünülerek, süreç sigma düzeyleri şu şekilde değerlendirilmektedir:

- | | |
|-------------------------|--|
| Süreç düzeyi ≤ 3.5 | Süreç mutlaka gözden geçirilmelidir. |
| Süreç düzeyi 3.5 – 5.5 | Süreç ciddi bir şekilde gözden geçirilmelidir. |
| Süreç düzeyi ≥ 6.0 | Süreç çok iyi yürütülmektedir. |

Kaynaklar

- Aslan D, Demir S. Laboratuvar Tıbbında Altı-Sigma Yönetimi [Six-Sigma Quality Management in Laboratory Medicine] . Türk Biyokimya Dergisi [Turk J Biochem] 2005; 30 (4); 272-278 (<http://www.TurkJBiochem.com>).
- Aslan D, Sert S, Aybek H, Yılmaztürk G. (2005) Klinik laboratuvarlarda toplam laboratuvar performansının değerlendirilmesi: Normalize OPSpec Grafikleri, Altı Sigma ve Hasta Test Sonuçları. Türk Biyokimya Dergisi:
- Emekli Dİ. Tıbbi Laboratuvar Akreditasyonunda Toplam Test Süreç Performansının Değerlendirilmesi: Altı Sigma Metodolojisi. Tıbbi Biyokimya Uzmanlığı Tezi. 2012.
- Moresteam. Six-Sigma Conversion Table. www.moresteam.com (Erişim: Aralık 2014).
- Six Sigma Tutorial, <http://sixsigmatutorial.com/Six-Sigma/Six-Sigma-Capability-Improvement.aspx> (Erişim: Aralık 2014).
- Westgard JO. Six Sigma Quality Design and Control. Westgard QC. 2006.
- Westgard JO. Six Sigma Risk Analysis. Westgard QC. 2011.
- Westgard QC. Quality requirements. <https://www.westgard.com/quality-requirements.htm> (Erişim: Aralık 2014).

Analitik Süreç Yeterliliğinin OPSpecs Grafiklerinde Değerlendirilmesi

Süleyman Demir

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

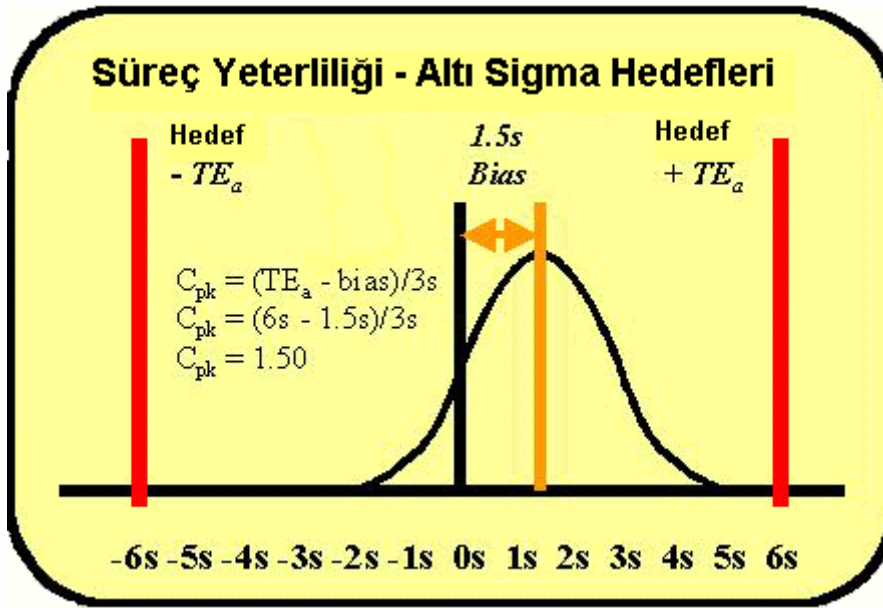
- Süreç Sigma düzeylerini OPSpec grafiklerinden belirleme bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Altı Sigma tekniğinin analitik sürece kolayca uygulanabileceği gözlenmektedir. Uygun tasarlanmış bir kontrol prosedürü yanlış redleri, tekrar edilen test sayısını, sorunla uğraşılacak zamanı, test sonuçlarının verilmesinde kesintiler ve gecikmeleri azaltacaktır. Doktor ve hastaların bu hızlı ve doğru test sonuçlarından memnuniyetleri artacaktır. Yetersiz ve aşırı yapılan kalite kontrolün laboratuara bir finansal yükü vardır. Altı Sigma test sürecinin kalitesini iyileştirmek, üretkenliğini artırmak ve maliyeti azaltmak üzere yönetimi için yardımcı olur.

Bir önceki bölümde açıklandığı gibi genel olarak süreç Sigma düzeyi önce süreç yeterlilik indekslerinin hesaplanması ve Sigma Dönüştürme Tabloları veya hesaplama araçlarıyla süreç sigma düzeylerine dönüştürülmesi ile saptanır. Süreç yeterliliği süreç yeterlilik ve/veya süreç performans indeksleri ile gösterilmektedir. Süreç sigma düzeyi ise süreç yeterliliğinin veya süreç performansının tek rakamla ifadesidir. Süreç yeterlilik indeksleri istatistik paketlerinde geliştirilmiş programlarla hesaplanabilmekte ve Sigma Dönüştürme Tablolarıyla süreç sigma düzeyine çevrilmektedir. Klinik laboratuvarlarda iç kalite kontrol sonuçlarından elde edilen verilerle hesaplanabilmektedir.

Süreç yeterliliği sürecin merkeziliği (bias) ve değişkenliği (standart sapma) ile ilişkili ürünün tolerans spesifikasyonunun nasıl olacağıyla ilgili endüstriyal bir terimdir. Yüksek yeterlilik sürecin tolerans spesifikasyonları içinde ürün üretebileceği anlamına gelir. Düşük yeterliliğe sahip bir süreç muhtemelen tolerans spesifikasyonları dışında (örn. Hatalı ürünler) üretecektir.

Süreç yeterliliğinin ölçümü C_{pk} ile ifade edilir ve $C_{pk} = (TEa - bias)/3SD$ ile hesaplanır (Şekil 2).



Şekil 2. Analitik süreç değişkenlikleri dağılımının incelenmesi ve süreç yeterlilik indeksleri. $\pm TE_a$ Kabul edilen hedef aralıktır. 6-Sigma metodolojisine göre kabul edilen hedef aralık 12s'tir. X hedef ortalamaya eşit olduğu zaman $C_{pk}=6s/3s=2$ 'dir. Ortalamanın merkezden 1.5s'lik sapmış olduğu durumda ise $C_{pk}=4.5s/3s=1.5$ olarak hesaplanır. 1.5s sapmalı süreç, 6 Sigma yaklaşımında MFYO=3.4 olan süreçlerdir.

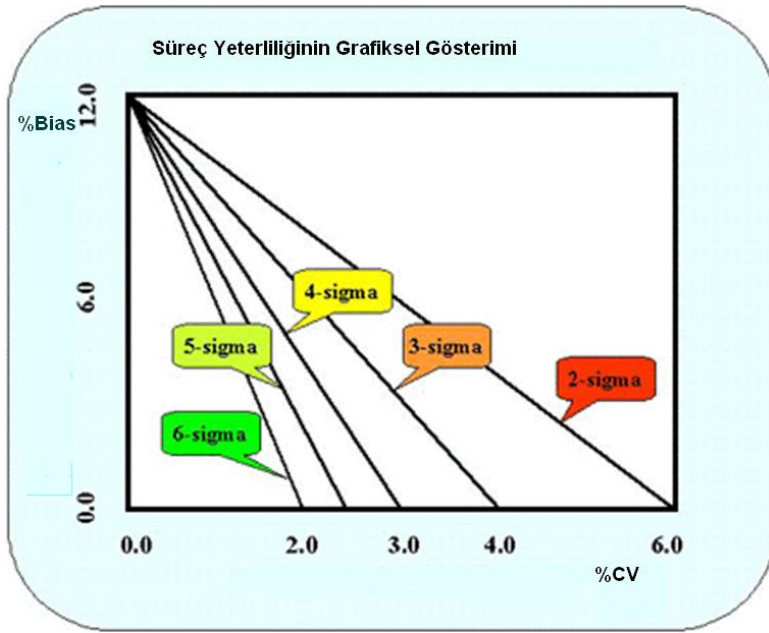
Süreç Sigma Düzeyinin Hesaplanması

Klinik laboratuvar testlerinin ölçümlerindeki temel analitik kriterler doğruluk ve tekrarlanabilirliktir. Ölçüleri de, sırasıyla "bias" ve standart sapmadır. Hedeflenen dağılım aralığı kabul edilebilir toplam hata (TE_a) veya biyolojik değişkenlik katsayıları temel alınarak belirlenmektedir. Westgard'ın önerisinde hedef aralık kabul edilebilir toplam hataya göre belirlenir. Buna göre analitik sürecin sigma düzeyi her analit için $\text{Süreç sigma} = (TE_a - \text{"bias"})/SD$ veya $\text{Süreç sigma} = (\%TE_a - \% \text{"bias"})/CV$ formülleriyle hesaplanabilir.

Altı Sigma Kalite Yönetimi kesinlik hedefini $TE_a/6$ ve doğruluk hedefini $1.5(TE_a/6)$ veya $TE_a/4$ olarak koymaktadır.

- TE_a %12, bias %0 ve CV %2 ise, $C_{pk}=2.0$ $((12/(3*2))$, sigma 6.0 $((12-0)/2)$;
- TE_a %12, bias %0 ve CV %4 ise, $C_{pk}=1.0$ $((12/(3*4))$, sigma 3.0 $((12-0)/4)$;
- TE_a 20 mg/dl, bias 4.0 mg/dl ve SD 4 mg/dl ise $C_{pk}=1.33$ $((20-4)/(3*4))$, sigma 4.0;
- TE_a %10, bias %2 ve CV %2 ise $C_{pk}=1.33$ $((10-2)/(3*2))$, sigma 4.0;
- TE_a %12, bias %0 ve CV %6 ise $C_{pk}=0.66$ $((12/(3*6))$, sigma 2.0 olacaktır.

Klinik laboratuvarlarda Süreç sigma düzeyleri OPSpecs Grafikleri üzerinde de değerlendirilebilmektedir (Şekil 3). Laboratuvar İKK veya yöntem değerlendirme sonuçlarından elde edilen %"bias" ve %CV değerlerine göre testin süreç sigma düzeyi belirlenebilmektedir. Grafikler süreç sigma düzeyinin değerlendirilmesinde diğer yollara göre daha kolay görünmektedir.



Şekil 3. Süreç sigmanın OPSpecs Grafiklerinde gösterilmesi. İzin verilebilir toplam hata y eksenine, izin verilebilir hatanın yarısına denk gelen %CV x eksenine işaretlenir. %TEa'nın 2,3,4,5 ve altıya bölünmeleriyle elde edilen %CV değerlerine %TEa'dan çizilen doğrular sırasıyla 6, 5, 4, 3 ve 2 sigma'yı gösterir. Elde ettiğimiz operasyon noktasına en yakın doğruya ait sigma bizim süreç sigma düzeyimizi verir.

Performans	Öneri
6 Sigma	Herhangi bir QC prosedürü uygulanabilir, fakat 1 _{3s} kontrol kuralı ve her çalışmada (run) 2 veya 3 kontrol ölçümü en az maliyetli olacaktır
5 sigma	1 _{3s} kontrol kuralı veya her çalışmada (run) 2 veya 3 kontrol ölçümünün yapıldığı çoklu kural prosedürleri ile izlenmelidir
4 sigma	Her çalışmada (run) en az 4 kontrol ölçümünün yapıldığı çoklu kural prosedürü ile izlenmelidir
3 sigma	Her çalışmada (run) en az 6 kontrol ölçümünün yapıldığı çoklu kural prosedürü ile izlenmelidir

Kalite kontrol prosedürlerinin seçimi ve tasarlanmasında kullanılan bir laboratuvar ölçüm sistemi de kritik sistematik hatadır. ΔSE_{crit} , test için tolerans veya kalite gereksiniminden ve yöntem için gözlenen doğruluk ve tekrarlanabilirlikten aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$\Delta SE_{crit} = [(TE_a - bias)/s] - z$$

Burada TE_a izin verilebilir toplam hata, bias yöntemin doğruluğundan sapma, s tekrarlanabilirliğinin ölçüsü ve z çalışmanın reddedilmesi gereken maksimum hata oranını gösteren bir değerdir. Bu z-değeri sıklıkla 1.65'e ayarlanır, bu hata oranının %5'e ulaştığı zaman çalışmanın reddedileceğini gösterir. Daha düşük maksimum hata oranında çalışmayı reddettirecek diğer z-değerleri seçilebilir, örn. 2.58 z-değeri çalışmanın red koşulu olarak %1 maksimum hata oranını belirtir. TE_a %12 Bias %2.0 ve

CV %2.0 ve olduğunda ΔSE_{crit} , 3.35 $[((12-2)/2)-1.65=3.35]$ olacaktır. Bu yöntemin standart sapmasında 3.35 katlık sapmanın kalite kontrol prosedürüyle saptanabileceğini gösterir. Standart sapmanın katları olarak ifade edildiğinden altı sigma ile benzerlik gösterir.

Sağlık hizmetlerinde sıfır hata hedeflenir. Ancak dinamik bir sektör olması ve çok sayıda değişkenliğin etkisi altında bulunması bu hedefe ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Özellikle, her hasta boyutunda tüm etkenlerin (değişkenlerin) kontrol edilmesi mümkün olamamaktadır. Bu bağlamda değerlendirildiğinde Altı Sigma kalite yönetimi oldukça avantaj sağlamaktadır. Süreç temelli olması, özellikle bir sürecin ana değişkenlerine/hata kaynaklarına odaklı projelerle süreç performansı hakkında genel bir bilgi sağlaması açısından yararlıdır. Özellikle laboratuvar tıbbına uygulanabilme avantajlarından yararlanılması, tüm hastane genelinde uygulanmasına öncülük edilmesi için yapılandırılmış eğitimlerin uygulanması önerilmektedir.

Yararlanılan Kaynaklar

1. Aslan D, Demir S. Laboratuvar tıbbında Altı-sigma kalite yönetimi. Türk Biyokimya Dergi [Turk J Biochem] 2005; 30 (4); 272-278.
2. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med 2006;44(6):750–759
3. Westgard JO. Six sigma basics: Outcome measurement of process performance <http://westgard.com/lesson66.htm>
4. Westgard JO. Six Sigma Basics: Process improvement, goals and measurements <http://westgard.com/lesson65.htm>
5. Westgard JO. Six Sigma Quality Design and Control Second Edition. Westgard QC Inc. (ISBN 1-886958-23-8)
6. Westgard JO. Six Sigma Quality Management and Desirable Laboratory Precision. <http://www.westgard.com/essay35.htm>

Uygulama

Analitik süreç sigma düzeylerinin hesaplanması ve süreç yeterliliği ve risk açısından değerlendirilmesi

8. Süreç Sigma Düzeylerinin hesaplanması

8.1. Eylül 2014 için (bir aylık) glukoz ölçüm sürecinin süreç sigma düzeyini hesaplayınız. Tabloya yazınız. (Bias değerlerini DKD verilerinden kullanınız.)

Glukoz			
		D1	D2
Normalize OPSpec Grafikleri	Bias (TE'nin %si)		
	S (TE'nin %si)		
	Hata Saptama		
	N		
	P _{fr}		
	Kontrol kuralı		
	DeltaSE _c		
	Süreç sigma düzeyi		

8.2. Aşağıdaki tabloda laboratuvarıda İKK sonuçlarının aylık ortalamaları, SD, %CV ve %Bias değerleri verilmiştir. Kritik sistematik hata ve süreç sigma düzeylerini hesaplayınız. Bias değerleri her KKM için hedef ortalama değerlerine göre hesaplanmıştır. (Hesaplamalarda yararlanılacak bilgiler aşağıdaki tabloda verilmiştir. Toplam hata değerlerine <http://www.westgard.com/clia.htm#chem'den> erişilebilir.

		Firma	Laboratuvar					
Analit adı/Birim	KKM	Ort	Ort	SD	%CV	Bias%	DeltaSE _c	Sigma
Albumin (g/dL)	D1	2,3	2,2	0,03				
	D2	5	5	0,05				
ALP (IU/L)	D1	156	147	3,2				
	D2	265	250	5				
CK (IU/L)	D1	57	51	2,4				
	D2	400	336	5,2				
Fosfor (mg/dL)	D1	1,8	2,1	0,09				
	D2	6,7	7	0,06				
Glukoz (mg/dL)	D1	91	95,3	2,96				
	D2	246	258	5,7				
Klorür (mmol/L)	D1	82	83	1				
	D2	121	122	2,1				
Kolesterol (T.) (mg/dL)	D1	102	101	1,6				
	D2	221	220	3				
Sodyum (mmol/L)	D1	135	136	1,1				
	D2	157	158	1,1				

8.3. Glukoz için 8.1. ve 8.2’de hesaplanan süreç sigma düzeylerinin sonuçlarını karşılaştırınız.

Kalite İndikatörleri: Preatalitik, Analitik ve Postanalitik süreç kalite indikatörlerine/göstergelerine örnekler

Diler Aslan

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Pre-analitik evre hata ve kritik hata (risk) kaynaklarını belirleme
- Pre-analitik evre kalite indikatörlerini belirleme
- Pre- vepost-analitik kalite indikatörlerinin hesaplama ve uygulama yollarını uygulama
- Pre- ve post-analitik kalite indikatörlerini sürekli iyileştirme amacıyla değerlendirme

bilgilerini kazanması hedeflenmektedir.

“ISO 15189:2012 Tıbbi Laboratuvarlar – Kalite ve Yeterlilik için Şartlar” Standardında Madde 4.14.7 Kalite indikatörleri hakkındadır. Laboratuvarın analiz öncesi, analiz ve analiz sonrası süreçlerin kritik yönleri üzerinden performansın izlenmesi ve değerlendirilmesi amacıyla kalite indikatörlerinin oluşturulması şartını koyar.

Kalite indikatörü “yapısal karakteristikler kümesinin şartları yerine getirme derecesinin ölçüsüdür diye tanımlanır. Ölçü, %verim; %kusur; milyon fırsatta yanlış sayısı (MFYO) veya Süreç Sigma düzeyi şeklinde hesaplanabilir.

Nevalanien ve Ark. kalite indikatörlerini 6-Sigma ölçeğinde inceleyerek laboratuvar performansını değerlendirmişlerdir (Sonuç-analizi) (outcome analysis). Preatalitik, analitik ve postanalitik süreçlerdeki alt süreçlerin sigma-düzeylerini “parts per million” ppm cinsinden belirtmişlerdir. Westgard Q-Probe ile saptanmış olan hata yüzdeleri 1.5s sapmalı süreci temel alarak MYS ve süreç sigma düzeylerini hesaplamıştır.

Altı Sigma Metodolojisi planlama amacıyla süreçten önce öngörü analizi veya kalite tasarımı için uygulanabildiği gibi, süreç sırasında toplanan verilerle sonuç analizi (süreç performansının değerlendirilmesi) şeklinde uygulanabilmektedir.

Sonuç-analizi için süreç sırasında veriler toplanır, sonuçlar izlenir, yanlış veya kusurlu sonuçlar sayılır; MYS hesaplanır; MYS incelenen sürecin sigma düzeyine çevrilir. Tablo 1’de gözlenen değerler Laboratuvar Tıbbı’nda ilk 6-Sigma Yaklaşımını kullanan Nevalien ve Ark.’larının Amerikan Patologları Kolejinin (College of American Pathologists-CAP) Q-Probe Programı sonuçlarından yararlanarak süreç-sigma düzeylerini hesaplamaları sonuç analizi sınıfına girmektedir. Süreç-sigma düzeyi genel performans değerlendirme, kıyaslamada ve risk yönetiminde en anlamlı ölçüdür.

Tablo 1. Preanalitik, analitik ve postanalitik süreçlerde 6 Sigma yaklaşımı ile hesaplanmış süreç-sigma düzeyleri.

Q-Prob Kalite İndikatörü	% Hata	MYS	Sigma*
Test istemindeki doğruluk	1.8	18 000	3.60
Çift istenen testler	1.52	15 200	3.65
Bileklikten kaynaklanan hatalar (takılmamış)	0.65	6 500	4.00
Terapötik ilaç izlemede zamanlama hataları	21.4	244 000	2.20
Hematoloji hasta örneği kabulü	0.38	3 800	4.15
Kimya hasta örneği kabulü	0.30	3 000	4.25
Cerrahi patoloji hasta örneği ulaşım hataları	3.4	34 000	3.30
Sitoloji hasta örneği yeterliliği	7.32	73 700	2.95
Laboratuvar yeterlilik testleri	0.9	9 000	3.85
Cer. Pat.froz. tanısal uyumsuzluk	1.7	17 000	3.60
PAP smir tekrarinceleme yanlış negatifler	2.4	24 000	3.45
Rapor hataları	0.0477	477	4.80

* 1.5s sapmalı dağılım için geliştirilmiş dönüştürme tablosu kullanılmıştır.

Öngörü-analizlerinde veya kalite planlamada; kararlı koşullardaki süreç değişkenliği ölçülür, süreç yeterliliği ve MFYO hesaplanır, yeterlilik indeksleri süreç-sigma düzeyine çevrilir. Kalite kontrol süreçlerinin planlanmasında yararlıdır. Örneğin, laboratuvara satın alınan kit kullanım kılavuzlarındaki bilgiler ve/veya laboratuvarı yapılan yöntem değerlendirme ve seçme deneyleri sonuçlarından her test için hesaplanabilen süreç sigma düzeyi o test-analitik sisteminin gerçek hayatta neden olabileceği kalitesizlik maliyetleri hakkında öngörü sağlayabilmektedir.

Her iki uygulamada da değişkenlere göre kabul edilebilir sınırlar/tolerans ölçüleri belirlenmelidir. Yeterlilik indekslerinin ve süreç sigma düzeylerinin hesaplanması için gereklidirler.

Analitik süreçte veriler sürekli verilerdir. Bu bağlamda önceki bölümlerde gözlendiği gibi formüllerle ve grafikler yardımıyla hesaplanabilir.

Pre-analitik ve post-analitik süreçlerde veriler kesikli verilerdir (hatalı örnek, hemolizli örnek, yanlış tüp; belirlenen süre dışında sonuç verme, vb.).

Süreç sigma düzeylerinin hesaplanması verilerin türüne göre değişiklik gösterir. Bir önceki bölümde açıklanan Alt Sigma yaklaşımına göre hesaplama farklılıkları Tablo 2’de listelenmektedir.

Tablo 2. Veri türüne göre Altı Sigma Yaklaşımı

Süreç sonuçlarına göre (kesikli)	Süreç değişkenliğine göre (sürekli)
Tanımla: Kalite hedeflerini ve şartları (performans spesifikasyonları) tanımla: milyon şansta izin verilen kusurlar olarak	Tanımla: İzin verilen toplam hata ve şartlar (performans spesifikasyonları) olarak kalite hedeflerini tanımla: izin verilen maksimum bias ($Bias_H$ ve tekrarlanabilirlik (CV_H) olarak
Ölç: Performans özelliklerini ölç: çıktı/sonuç ve kusur ya da yanlış sayıları olarak	Ölç: Performans özelliklerini ölç: tekrarlanabilirlik ($CV_{ölç}$) ve bias ($Bias_{ölç}$) olarak
Analiz et: DPMO olarak hesapla ve Sigma düzeyine çevir	Analiz et: Sigma düzeyini hesapla Sigma düzeyi: $(TEA - Bias_{ölç})/CV_{ölç}$
İyileştir: Gerekliyse süreci iyileştir	İyileştir: gerekliyse süreci iyileştir
Kontrol et: Süreç kararlılığını kontrol et: uygun kalite indikatörü kullan (DPMO veya süreç sigma düzeyini izleyerek)	Kontrol et: Süreç kararlılığını kontrol et: operasyon/işlem spesifikasyonlarını tanımlayarak (CV, Bias, kontrol kuralları, sıklık)

Kesikli verilerin süreç Sigma düzeyleri:

“Süreç Sigma = NORMSINV(1- PTF)+1,5” formülüyle Microsoft Office Excel hesap tablosunda hesaplanabilir.

$$PTF = A / B * C;$$

PTF: Tek örnek için hatalı durum fırsatı -Tek fırsatta hata olasılığı;

A: Hata sayıları,

B: Toplam örnek sayısı;

C: Her örnek için hatalı durum fırsatı

Yüzde değerler pre-analitik süreç için hata sayısı toplam hasta örneği sayısının; post-analitik süreçte belirlenen raporlama süresini aşan rapor sayısı toplam test rapor sayısının yüzdeleri olarak hesaplanmaktadır.

Hedeflenen performans ölçüleri süreç Sigma düzeyler için analitik süreç sigma hedefleriyle aynıdır.

Yüzde değerler ise Tablo 3’te gözlenen Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) Laboratuvar Hataları ve Hasta Güvenliği Çalışma Grubu (IFCC WG-LEPS) tarafından önerilen değerlerdir.

Tablo 3. Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (IFCC) Laboratuvar Hataları ve Hasta Güvenliği Çalışma Grubu (IFCC WG-LEPS) tarafından bazı kalite indikatörleri için önerilen % değerler).

Kalite İndikatörü	Performans Düzeyi (%)			
	Optimum	Kabul edilebilir	Minimum	Kabul edilemez
Pre-analitik				
Barkod, hatalı / Toplam istek sayısı	< 0.4	0.4 - 0.5	0.51-0.60	>0.60
Cihaz okuma yapmadı / Toplam istek sayısı		< 0.1		
İstek, çok sayıda / Toplam istek sayısı		< 0.1		
İstek, yanlış / Toplam istek sayısı		< 0.1		
Örnek, fazla / Toplam istek sayısı	< 0.4	0.4 - 0.8	0.81-1.20	>1.20
Örnek, gelmedi / Toplam istek sayısı	< 0.2	0.2 – 0.4	0.41-0.6	>0.6
Örnek, hasarlı / Toplam istek sayısı		< 0.1		
Örnek, hemolizli / Toplam istek sayısı	< 1.0	1-1.5	1.6-2.0	>2.0
Örnek, lipemik / Toplam istek sayısı				
Örnek, Pıhtılı / Toplam istek sayısı	<0.50	0.50–1.0	1.1-2.0	>2.0
Örnek, uygun saatte alınmamış / Toplam istek sayısı		< 1.0		
Örnek, yanlış / Toplam istek sayısı	<0.07	0.07–0.15	0.16-0.2	>0.2
Örnek, yetersiz / Toplam istek sayısı	< 0.4	0.4 - 0.8	0.81-1.20	>1.20
Soğuk zincire uyulmamış / Toplam istek sayısı		< 0.1		
Tüp, yanlış /Toplam istek sayısı	<0.07	0.07–1.13	1.14-1.20	>1.20
Post-analitik				
Belirlenmiş sürenin dışında gönderilen raporlar /Toplam gönderilen rapor sayısı	<0.4	0.4-0.5	0.51-0.7	>0.7

Tablo 4’te pre-analitik ve post-analitik evreler için belirlenmiş kalite indikatörlerinin “%” ve süreç Sigma düzeyleri gözlenmektedir.

Laboratuvar performansının değerlendirilmesi ve aylara göre sürekli gelişmenin izlenebildiği gözlenir. Aynı zamanda geriye dönük olarak neden-sonuç analizleriyle hataların kaynakları da bulunabilir. Bu bağlamda sürekli iyileştirme için de yararlı olanaklar sağlar.

Tablo 4. Pre- ve post-analitik süreç kalite indikatörlerinin aylar arasında değerlendirmelerine örnekler

			Birinci Ay		İkinci Ay		Üçüncü Ay	
	Kalite İndikatörleri		(%)	sigma	(%)	sigma	(%)	sigma
	Preanalitik (Toplam)			4.2		4.3		4.3
1	Barkod hatalı / Toplam istek sayısı		0.23	4.3	0.23	4.3	0.25	4.3
2	Cihaz okuma yapmadı /Toplam istek sayısı		0.08	4.7	0.03	4.9	0.08	4.6
3	İstek, çok sayıda /Toplam istek sayısı		0.02	5.1	0.01	5.2	0.00	5.4
4	İstek, yanlış /Toplam istek sayısı		0.02	5.0	0.02	5	0.02	5.0
5	Örnek, fazla /Toplam istek sayısı		0.02	5.1	0.02	5.1	0.03	4.9
6	Örnek, gelmedi /Toplam istek sayısı		0.19	4.4	0.03	4.9	0.01	5.2
7	Örnek, hasarlı /Toplam istek sayısı		0.00	5.5	0.00	5.7	0.02	5.0
8a	Örnek, hemolizli (görsel) /Toplam istek sayısı		0.01	5.3	0.01	5.3	0.03	5.0
8b	Örnek, hemolizli" İndeks_Cihazdan* /Toplam istek sayısı		4.33	3.2	4.42	3.2	3.87	3.3
8c	Örnek, hemolizli" İndeks Orta ve Belirgin_Cihazdan** /Toplam istek sayısı		1.78	3.6	1.85	3.6	1.55	3.7
9	Örnek, lipemik /Toplam istek sayısı		0.00	>6.0	0.00	>6.0	0.00	>6.0
10	Örnek, Pıhtılı /Toplam istek sayısı		0.34	4.2	0.35	4.2	0.41	4.1
	Post-analitik							
1	Belirlenmiş sürenin dışında gönderilen test raporları /Toplam gönderilen test rapor sayısı	>90dak	11	2.7	12	2.7	15	2.5
		>60 dak	29	2.1	30	2.0	32	2.0

Yararlanılan Kaynaklar

- Aslan D, Demir S. Laboratuvar Tıbbında Altı Sigma Kalite Yönetimi. Turk J Biochem 2005; 30(4): 272-8.
- Aslan D. Klinik laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi Kursu Kitabı 2012; pp. 1-19 Türk Biyokimya Derneği Yayınları, Ankara
- Burnett D. A Practical Guide to ISO 15189 in Laboratory Medicine. ACB Ventura Publications, 2013, London, UK.
- CLSI. Development and Use of Quality Indicators for Process Improvement and Monitoring of Laboratory Quality; Approved Guideline, CLSI Document GP35-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010, US.
- Hawkins R. Managing the pre- and post-analytical phases of the total testing process. Ann Lab Med 2012;32(1):5–16.
- IFCC. IFCC - Education and Management Division Working Group: Laboratory Errors and Patient Safety (WG-LEPS). http://217.148.121.44/MqiWeb/Page_Presentation.jsf (Last accessed: March 2014)
- International Standardization Organization. ISO 15189: 2012 Medical Laboratories - Requirements for quality and competence. 2012

8. Iren ED, Aslan D, Zorbozan N. Quality Indicators in preanalytical phase for continuous quality improvement in clinical laboratories. Preanalytical quality improvement – in quality we trust. Biochemia Medica 2013;23(1):A1-A55. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2013.015>. 2nd EFLM-BD European Conference on the Preanalytical Phase 01-02 Mart 2013 Zagreb, Hırvatistan
9. Kumar UD. Six Sigma Best Practices. A Guide to Business Process Excellence for Diverse Industries. 2006; pp.182-187, J. Ross Publishing, US.
10. Moore D. MINITAB Manual For Introduction To The Practice of Statistics. <http://bcs.whfreeman.com/ips4e/supplements/Minitab/man1-6.pdf>. 2005.
11. Nevalainen D, Berte L, Kraft C, Leigh E, Picaso L, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale. Arch Pathol Lab Med 2000;124(4):516–9.
12. Sciacovelli L, O’Kane M, Skaik YA, Caciagli P, Pellegrini C, et al. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. Preliminary data from the IFCC Working Group Project “Laboratory Errors and Patient Safety”. Clin Chem Lab Med 2011;49(5):835–44.
13. Shahangian S, Snyder SR. Laboratory medicine quality indicators: a review of the literature. Am J Clin Pathol 2009;131(3):418–31.
14. Westgard JO. Six Sigma Quality Design and Control (ISBN 1-886958-23-8). Published by Westgard QC. Wisconsin 2006.
15. Westgard JO. Six Sigma Risk Analysis. 2011; pp. 225, Westgard QC, Madison US.

Metrolojik İzlenebilirlik Kavramları ve Ölçüleri; Ölçüm Belirsizliği Hesaplamaları

Fatma Demet İnce

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Metrolojik izlenebilirlik kavramını açıklama
- Ölçüm belirsizliği büyüklük bileşenlerini listeleme
- Ölçüm büyüklüğü belirsizliğini hesaplama

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Metroloji, miktar sistemlerinin kurulması, birim sistemleri, ölçü birimleri, yeni ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi, ölçüm standartlarının gerçekleştirilmesi ve toplumda kullanıcılara bu standartlara izlenebilirliğin transferi ile ilgilidir.

1997 yılında *Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması Rehberi*ni (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement-GUM) ve *Uluslararası Metroloji Sözlüğünü* (International Vocabulary of Metrology-VIM) hazırlamak için *Metroloji Kılavuzları Birleşik Komitesi* ([Joint Committee for Guides in Metrology-JCGM](#)), yedi uluslararası kuruluş tarafından oluşturulmuştur. 2005 yılında, *Uluslararası Laboratuvar Akreditasyon Birliği* de (ILAC) bu örgüte katılmıştır. Böylelikle JCGM, GUM ve VIM'i geliştiren Uluslararası Standardizasyon Örgütü Teknik Danışma Grubu'nun (*International Organization for Standardization Technical Advisory Group-ISO/TAG4*) çalışmasını üstlenmiştir.

Metrolojik izlenebilirlik

Metrolojik izlenebilirlik, metrolojide temel bir kavramdır. VIM'de belirtildiği gibi “Bir ölçüm sonucunun, her biri ölçüm belirsizliğine katkıda bulunan kalibrasyonlardan oluşan belgelendirilmiş kesintisiz bir zincir aracılığı ile belirli bir referansa ilişkilendirilebilme özelliğidir”. ISO/IEC 17025 ve ISO 15189 standartlarındaki “izlenebilirlik” terimi, VIM deki “metrolojik izlenebilirlik” terimini karşılamaktadır.

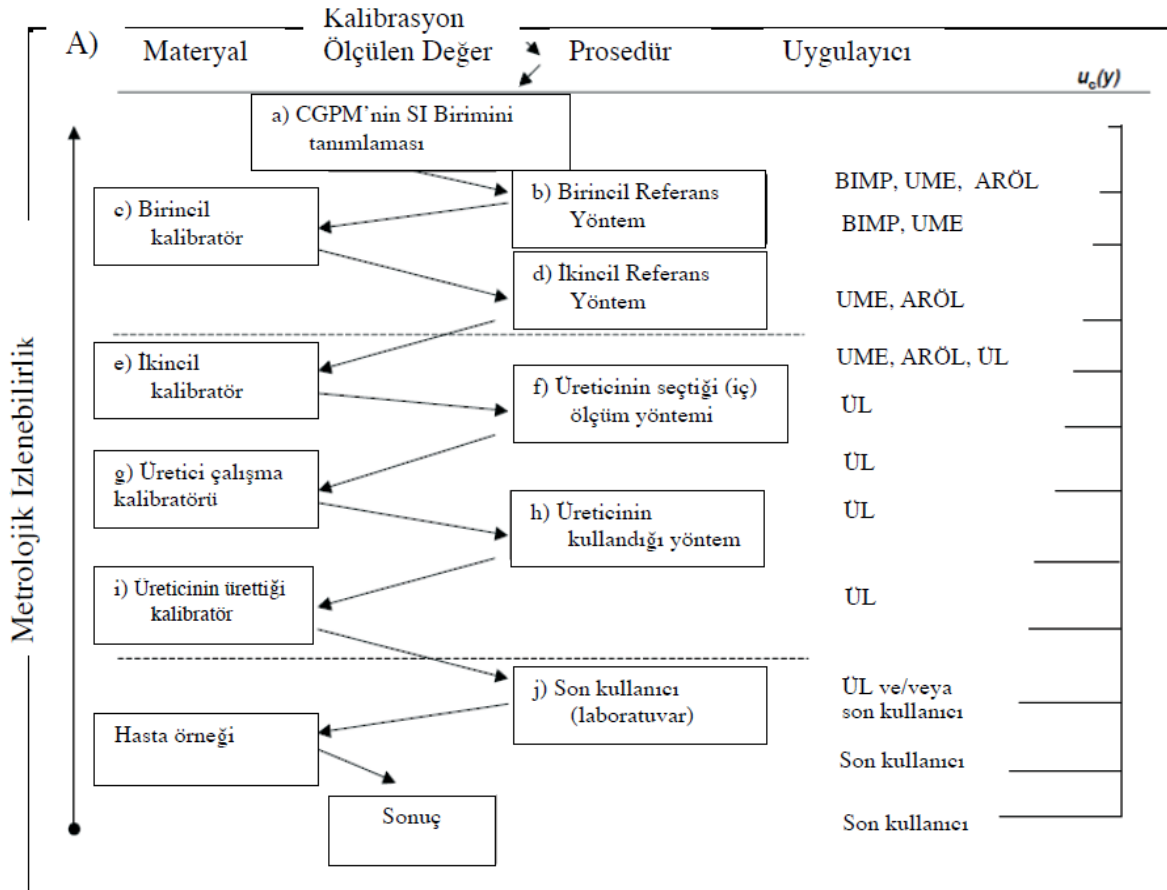
Referans sisteminin yapılandırılmasını hedefleyen uluslararası konsorsiyum ile 2002'de *Laboratuvar Tıbbi İzlenebilirlik Birleşik Komitesi* (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine-JCTLM) kurulmuştur. Referans sistem; referans materyal, referans prosedür ve referans laboratuvar ağının oluşturulması ile kurulur. JCTLM'nin “Veri Bankası, Laboratuvar Tıbbi ve in vitro Tanı Ürünleri” internet sayfasından “yüksek dereceli referans materyaller”, “referans ölçüm prosedürleri” ve “referans ölçüm hizmeti veren kuruluşlar” başlıklarında laboratuvar testleri için bilgiler elde edilebilmektedir.

Metrolojik izlenebilirlik, *kalibrasyon hiyerarşisi* gerektirir. Kalibrasyon hiyerarşisi, her bir kalibrasyon sonucunun bir önceki kalibrasyonun sonucuna dayandığı ve bir

referanstan son ölçüm sistemine kadar uzanan kalibrasyonlar dizisidir. *Ölçüm belirsizliği* mutlaka kalibrasyonlar dizisi boyunca artar. *Metrolojik izlenebilirlik zinciri* kalibrasyon hiyerarşisi aracılığı ile tanımlanır. Metrolojik izlenebilirlik zinciri, bir ölçüm sonucunu bir referansa ilişkilendirmede kullanılan ölçüm standartlarının ve kalibrasyonların sıralanmasıdır.

Referans standard ya da kontrol materyallerinin “değiştirilebilirliği”, “yerini tutabilirliği” veya “yerine kullanılabilirliği” (“*commutability*”si) materyalin “hasta analiz örneğinin yerini tutabilir” olduğunu gösterir. Referans materyal ve bireylerden alınan örnekler farklı ölçüm yöntemleriyle analiz edildiğinde sonuçların arasında matematiksel bir ilişkiyle açıklanabilen eşdeğerlilik olmalıdır. “Yerine kullanılabilirlik” referans materyal ile gerçek insan örneği arasındaki matriks değişikliklerinden etkilenir.

Kalibrasyonda ya da kalibrasyonun geçerliliğinin doğrulanmasında kullanılan referans materyal ya da kontrol materyali, insan örneğine en yakın özellikte olmalı, rutin ölçümlerde gerçeğe en yakın değerin elde edilmesine olanak sağlamalıdır. Ayrıca en yüksek derecedeki primer referans materyale ve referans ölçüm prosedürüne göre izlenebilir olmalıdır.



Şekil 1. Metrolojik izlenebilirlik zinciri. $u_c(y)$: Birleşik Standard Ölçüm Belirsizliği; CGPM: General Conference on Weights and Measures (Ağırlık ve Ölçüler Genel Konferansı); BIMP: International Bureau of Weights and Measures (Uluslararası Ağırlık ve Ölçü Bürosu); UME: Ulusal Metroloji Enstitüsü; AROL: Akredite referans ölçüm laboratuvarı (üretici, üniversite veya özel laboratuvar olabilir); ÜL: Üreticinin laboratuvarı

İzlenebilirlik İle İlgili Temel Özellikler:

1. Ulusal veya uluslararası bir standarda dayanan kesintisiz karşılaştırma zinciridir.
2. Zincirin her basamağı için hesaplanmış ölçüm belirsizliği vardır.
3. Zincirdeki her kademenin dokümanite edilmesi gerekir.
4. Zincirdeki bir veya birkaç kademeyi oluşturan laboratuvarlar veya kurumların akredite olması gereklidir.
5. Referans Uluslararası Birimler Sistemi'ne (International System of Units-SI) bağlı olmalıdır.
6. Kalibrasyonların uygun aralıklarla tekrar edilmesi gerekir.

İzlenebilirlik, belirli bir amaç için belirsizliğin yeterliliğini ya da yanlışlık olup olmadığını saptamaz. İzlenebilirlik, ölçümlerin kesintisiz bir zincirini, ölçüm sonucunun belirsizliğine tüm katkıların tam bir resmini ve kaynağına geri bağlantı mekanizmasını sağlar. Ayrıca hasta sonuçlarını kabul edilen bir referans ile ilişkilendirerek onları, ölçüm sistemleri, yer ve zaman açısından karşılaştırılabilir, güvenilir ve uyumlu yapar.

Ölçüm belirsizliği

Ölçülen (measurand), ölçülmesi amaçlanan büyüklüktür.

Ölçüm sonucu (measurement result, result of measurement), mevcut bilgiler ile birlikte ölçülene atfedilen büyüklük değeri kümesidir. Bir ölçüm sonucu, ölçülen büyüklük değeri ve ölçüm belirsizliği şeklinde birlikte ifade edilir. Ölçüm belirsizliği ihmal edilebilirse, ölçüm sonucu tek bir ölçülen büyüklük değeri olarak ifade de edilebilir. Birçok alanda, bu ölçüm sonucunun yaygın ifadesidir.

Ölçüm belirsizliği (measurement uncertainty, uncertainty of measurement, uncertainty), elde edilen bilgilere dayanarak bir ölçülene atfedilen büyüklük değerlerinin dağılımını karakterize eden, negatif olmayan sayısal parametredir.

Ölçüm belirsizliğinin hesaplandığı laboratuvar ölçümleri

Sayısal olarak gösterilen büyüklüğe sahip tüm ölçümlerde kullanılabilir.

Akreditasyonda ölçüm belirsizliği

ISO 15189:2014 Tıbbi Laboratuvarlar–Kalite ve Yeterlilik için Özel Şartlar Akreditasyon Standardı' nın 5.6.2 Maddesinde, “*Laboratuvar ilgili olduğu durumlarda ve mümkünse yaptığı ölçümlerin belirsizliğini saptamalıdır. Önemli belirsizlik bileşenlerini dikkate almalıdır*” şeklinde belirtirken 2012 sürümünün 5.5.1.4 Maddesinde “*Laboratuvar hasta numunelerinin ölçülen büyüklük değerlerini raporlamak için kullanılan inceleme aşamalarında her ölçüm işlemi için ölçüm belirsizliği belirlemelidir. Laboratuvar her bir ölçüm prosedürünün ölçüm belirsizliği için performans gereksinimlerini tanımlamalı ve düzenli ölçüm belirsizliği hesaplamalarını gözden geçirmelidir*” şeklinde belirtmektedir. Böylece tıbbi laboratuvar akreditasyonunda ölçüm belirsizliği bir zorunluluk olmuştur.

“Not 1: İlgili belirsizlik bileşenleri, ölçüm prosedürüne örnek sunumu ile başlayan ve ölçülen değer çıkışı ile biten ölçüm süreci ile ilişkili olanlardır”. Açıkça ölçüm belirsizliğini toplam test sürecinin analitik aşamasına sınırlar.

“Not 2: Ölçüm belirsizlikleri, standart ölçüm işleminde makul düzeyde ve mümkün olduğunca çok sayıda rutin değişiklikleri (Örneğin, reaktif ve kalibratör değişimi, farklı operatörler, planlanmış cihaz bakımı) içeren ara kesinlik şartları altında kalite kontrol(KK) materyallerinin ölçümü ile elde edilen değerler kullanılarak hesaplanabilir”. Ölçüm belirsizliği hesaplaması bias içermeyebilir veya içermemeli demiyor ama ölçüm belirsizliğini hesaplamamız gerektiğini ve sadece belli bir zaman diliminde uzun vadede toplanan KK veri ile bunu yapabileceğimizi söylüyor.

“Not 3: Ölçüm belirsizliğinin pratik yararı, hasta değerinin laboratuvar tarafından belirlenen kalite hedef değerlerini karşıladığını onaylamak ve hastanın değerini bir önceki değeri ile ya da klinik karar değeri ile karşılaştırabilmektir”. Periyodik olarak ölçüm belirsizliğini değerlendirirken ne kadar iyi bir test olması gerektiğini hedeflerle tanımlama sorumluluğu getirir.

Ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesinin yararı

Klinisyenler ölçüm sonuçlarını, en çok referans değer ile veya aynı hastanın daha önceki sonuçları ile karşılaştırırlar. Sonuçlar bu nedenle güvenilir ve doğru olmalıdır, fakat uygulamada sonuçlar hatalara tabi olurlar. Ölçüm belirsizliği, rutin bir ölçüm prosedürü performans özellikleri doğrulanırken, tekrarlanabilirlik koşulları mümkün olduğu kadar sabit tutularak, genellikle aynı numune üzerinde tekrarlanan ölçümler ile yapılmaktadır. Ölçüm sistemi yeterince hassas olsa bile genellikle farklı bir sonuç yelpazesi elde edilecektir. Biz tabii ki gerçek sonucun hangisi olduğunu söyleyemeyiz, ama sonuçlar bazı hatalar içerir ve hatanın büyüklüğü farklı sonuçlar için aynı değildir.

- Ölçüm sonuçlarının güvenilirliği için klinik gereksinimleri karşıladığının kantitatif bir kanıtıdır.
- Aynı ölçüm prosedürü kullanılarak sonuçların önceki sonuçlarla veya referans değerlerle karşılaştırılması için gereklidir.
- Ölçüm belirsizliğini azaltabilmek için gelişime açık teknik adımları anlamamızı sağlar.
- Test sonucuna kantitatif etkilerinin bilgisi test prosedürünün güvenilirliğini artırır. Düzeltici önlemlerin daha etkin uygulanmasına ve dolayısıyla daha düşük maliyete sebep olur.
- Ürün belgelendirme kuruluşları istenilen özelliklere uygunluk için sonuçlar ile ilişkili belirsizliğe ihtiyaç duyarlar.
- Özellikle belirsizliğe katkıda bulunan etki miktarları önemli ölçüde olmadığı gösterilirse kalibrasyon maliyetleri azaltılabilir.

- Metrolojik izlenebilirlik sayesinde standart ve uyumlu ölçüm sonuçları elde etmeyi sağlar.

Ölçüm belirsizliği ne zaman değerlendirilmeli?

- Laboratuvarda yeni bir prosedür kullanılmaya başlandığında
- Prosedürdeki kritik faktörlerde değişimler olduğunda (cihaz, operatör, örnek türü, vs)
- Yöntemin geçerli kılınması ile birlikte/süresince

Ölçüm belirsizliği hangi aşamayı içerir?

Hastaların ölçüm sonuçlarının değişkenliğinin potansiyel kaynakları pre-analitik, analitik ve post-analitik sınıflandırılır. Pre-analitik değişkenlikler kontrol altında tutularak etkileri dikkate alınmayacak düzeyde tutulur. Böylece ölçüm belirsizliği, sadece ölçüm işlemi içinden (analitik) kaynaklı belirsizlikler ile ilgilidir. Belirli bir analit veya klinik amaç için pre-analitik belirsizlikler kantitatif (SD) olarak ifade edilebilirse, ölçüm belirsizliği ile kombine edilebilir.

Ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında farklı yaklaşımlar

GUM'da "Deney laboratuvarları, ölçüm belirsizliğini hesaplamak için prosedürlere sahip olmalı ve bu prosedürleri uygulamalıdır. Bazı prosedürlerin doğası gereği, ölçüm belirsizliğinin dikkatli, metrolojik ve istatistiksel bakımdan geçerli hesaplamaları yapmayı olanaksız kılar. Böyle durumlarda en azından belirsizliğin bütün bileşenlerini tanımlamaya çalışmalı, mümkün olan en iyi tahmini yapmalıdır" ve "Ölçüm belirsizliği hesaplanırken verilen koşullarda, önemi olan bütün belirsizlik bileşenleri, kabul edilmiş analiz yöntemleri kullanılarak dikkate alınmalıdır" şeklinde belirtir. Böylece GUM alternatif yaklaşımları kabul etmiş olur.

GUM'ın yaklaşımı genellikle, ölçüm sonuçlarının değişimine katkıda bulunan birçok faktörün belirlenmesi, bu faktörlerin her birinin karakterize edilmesi ve test sonucundaki belirsizliği tanımlamak için karakterize edilen bu faktörlerin birleştirilmesidir. Buna "aşağıdan yukarıya (bottomup) yaklaşım" denir. Buna karşılık, yöntem doğrulama deneyleri veya rutin KK verileri gibi deneysel verilerden doğrudan gelen değişimin belirlenmesi "yukarıdan aşağı (top down) yaklaşım" olarak tarif edilir.

"Aşağıdan yukarıya yaklaşımı" genellikle toplam değişkenliğe katkıda bulunan, gerektiğinde izole edilebilen ve azaltılabilen birçok faktörü tanımlamak ve değerlendirmek isteyen ve yeni ölçüm yöntemleri doğrulayan üreticiler ve laboratuvar içi prosedürlerinin geliştirilmesi için uygundur.

"Yukarıdan aşağı yaklaşım" test sonuçlarında beklenen değişimin karakterizasyonu ile ilgilenen tıbbi laboratuvarlar için daha uygundur ve direkt olarak uzun süreli KK verilerinden hesaplanabilir. Bu yaklaşımda, bilinen önemli bir bias ortadan kaldırılmalı veya en aza indirilmelidir.

Ölçüm belirsizliğinin hesaplanması

Belirsizlik hesaplamasında, ölçüm sisteminin tutarsızlığı ve bias değerinin tutarsızlığı (bias elimine edilmiş veya küçültülmüş ise) kullanılır.

Ölçüm sistemleri için, ara tekrarlanabilirlik büyüklüğü bias değerinin tutarsızlığından relatif olarak büyük olduğundan, ölçüm belirsizliği basitçe ± 1 SD olarak ifade edilen ve KK verileri ile değerlendirilen ara tekrarlanabilirliktir.

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) Kantitatif Ölçüm Prosedürleri için İstatistiksel Kalite Kontrol: İlke ve Tanımlar (C24-A3) dökümanında, laboratuvarların kümülatif kontrol limitleri oluşturmak ve güvenilir SD hesaplamak için en az iki seviye kontrolü her gün analiz eden bir laboratuvara en az 100 er veri olacak şekilde ardışık 3-6 aylık KK verisi kullanılmasını tavsiye etmektedir. Seyrek yapılan ölçüm işlemleri için >100 veri elde etmek uzun sürer. Yeni prosedürler dahil olmak üzere her durumda, veri noktalarının bir Gauss dağılımına uyduğu kabul edilmeden önce en az 30 veri gereklidir.

CLSI Ölçüm Belirsizliğinde Güncelleme (C51-A) dökümanı, KK verilerinin değişimin çeşitli bileşenlerini hesaplamak için varyans analizine (ANOVA) tabi tutulmasını (CLSI Kullanıcı Kesinlik ve Bias Doğrulaması (EP15-A3) dökümanında tavsiye ettiği gibi) önerir. Bununla birlikte; örneğin çok sayıda operator ve 2 farklı lot numaralı reaktif ile 42 çalışma periyodundan daha uzun bir sürede, bir kontrol malzemesinin 3 tekrarlı ölçüm verileri bulunmaktadır. ANOVA ile CV değeri %6.1 ve kapsam faktörü=2' ye göre ölçüm belirsizliği %12.2 hesaplandı. Tüm 126 veriden basit olarak CV değeri %5.8 ve ölçüm belirsizliği %11.6 olarak hesaplandı. Ölçüm belirsizliğinin % 12.2 ve % 11.6 değerleri arasındaki fark küçüktür, her ikisi de % 12'i temsil eder. Bu nedenle uzun vadeli QC verilerinin SD veya CV değerlerinin basit olarak hesaplaması ölçüm belirsizliğini hesaplamak için makul bir yoldur. Bu örnek ölçüm belirsizliği hesaplamasının değişik yolları olduğunu göstermektedir. Ölçüm belirsizliği hesaplama prosedür ve veri hesaplamaları aşırı karmaşık olması gerekli değildir.

KK verilerinden SD hesaplanır. KK verilerinin ~%68 dağılımına ± 1 SD (*standart ölçüm belirsizliği*, u) karşılık geldiği için, genişletilmiş ölçüm belirsizliğinin (U) hesaplaması için bir kapsama faktörü (k) ile genişletilir. Genellikle, ~%95 sonuç dağılımı için $k=2$ seçilir. Böyle bir dağılım, aynı zamanda hasta sonuçları için de geçerli olduğu varsayılarak, bir sonuç, $y \pm x$ (% 95 güvenilirlik) biçiminde rapor edilebilir.

Ölçüm belirsizliği rutin olarak klinisyenlere rapor edilmeli mi?

Hayır, ama mevcut olmalıdır. Örneğin istenmesi halinde veya klinik araştırmalarda rapor edilebilmelidir.

Yukarıdan aşağı yaklaşım ile problem ve çözümleri:

1. Tekrarlanabilirlik (*repeatability*) ve ara kesinlik (*intermediate precision*)

Tekrarlanabilirlik hesaplamalarında, standart belirsizlik ya ölçümlerin tekrarından (SD) ya da doğrulama çalışmalarından hesaplanır.

İç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanması durumunda: Genellikle her gün farklı konsantrasyonda iki kalite kontrol malzemesi ölçülüyorsa onların tekrarlı ölçümlerinden elde edilen sonuçların her biri için standart sapma hesaplanır.

Analiz prosedürünün doğrulanması çalışmalarından hesaplanması durumunda: Gün içi yapılan ölçüm sonuçları ile günlerarası yapılan ölçüm sonuçlarından elde edilen varyanslardan yararlanılarak hesaplanır.

Belirli koşulların yerine getirilmesi durumunda yararlanılan formüllerle gruplararası varyansın ortalaması ve grup içi varyansın ortalamasından yararlanılarak gerçekleştirilen hesaplama örneği “Örnek 1”de gösterilmektedir.

3. Bias

a. Bias değerlendirilmemiş veya değerlendirilmiş ancak anlamlı değil ise; Bu durumda ölçüm belirsizliği ± 1 SD olarak verilen ara kesinlik/tekrarlanabilirliktir.

$$u_{\text{prosedür}} = u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$$

b. Bias değerlendirilmiş, prosedür bias en küçük olacak şekilde ayarlanmış ve $u_{\text{tekrarlanabilirliğe}}$ göre anlamlı ise (örn, $> u_{\text{tekrarlanabilirliğinin \%10}}$ ise; u_{bias} , $u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$ ile birleştirilir.

u_{ref} = Analitin belirli bir değeri için referans materyale göre hesaplanmış standart belirsizliktir ve referans materyal sertifikasından elde edilir.

u_{Rep} = Referans materyalin laboratuvar şartlarında tekrarlanması ile elde edilen standart belirsizliktir ve standart hata formülünden hesaplanır.

s_b = Referans materyalin tekrar ölçümlerinden elde edilen standart sapma

n_b = Referans materyalin tekrar ölçüm sayısı

$$u_{\text{Rep}} = \frac{s_b}{\sqrt{n_b}}$$

$$u_{\text{bias}} = \sqrt{u_{\text{ref}}^2 + u_{\text{Rep}}^2} = \sqrt{u_{\text{ref}}^2 + \frac{s_b^2}{n_b}}$$

İdeal olanı sertifikalı referans materyal ile elde edilen bias değerlerinin kullanılmasıdır. Ancak bu rutin uygulamada zordur. Klinik laboratuvarlar için en uygun ve hesaplanması en kolay olan yöntem, ölçümü yapılan analite ait dış kalite değerlendirme (DKD) verilerini kullanmaktır. Güvenilir zaman aralığında (en az bir yıl süre ile katılım) en az 6 katılım sonucunun kullanılması önerilir.

u_{DKD} = DKD verilerinden elde edilen standart belirsizliktir.

Bias= Laboratuvarın test sonucunun karşılaştırılma yapılan eş grubun test sonuç ortalamalarından sapması

n_{DKD} = Dış kalite kontrol değerlendirme sayısı

$$u_{DKD} = \sqrt{\frac{\sum(bias)^2}{n_{DKD}}}$$

$$u_{bias} = \sqrt{u_{ref}^2 + u_{DKD}^2} = \sqrt{u_{ref}^2 + \frac{\sum(bias)^2}{n_{DKD}}}$$

Birleşik belirsizlik

$$u_c = \sqrt{u_{bias}^2 + u_{tekrartanabilirlik}^2}$$

Geniştirilmiş belirsizlik

Normal dağılan değerler için gereken güven düzeyine (%95 veya %99) göre kapsam faktörü(k) 2 veya 3 olabilir.

$$U = 2 \times u_c \text{ (%95 güvenilirlikle)}$$

Örnek 1:

Yöntem doğrulama deneylerinden elde edilen veriler

Varyans analizi (ANOVA), etkileri ayırmak için kullanılan istatistiksel yöntemdir.

- Bazı etkiler her bir grup için sabittir, fakat gruptan gruba değişir (gruplar arası varyans).

- Bazı etkiler yalnızca bireysel sonuçları etkiler, fakat grupları etkilemez (grup içi varyans).

$\mu\text{g/mL}$	1. gün	2. gün	3. gün
1. tekrar	9.70	10.21	9.70
2. tekrar	8.91	10.30	10.10
3. tekrar	10.33	11.60	10.50
4. tekrar	10.02	9.73	9.70
5. tekrar	10.02	11.85	11.00

SPSS analizine göre;

tekrarlanabilirlik.sav [DataSet0] - IBM SPSS Statistics Data Editor

File Edit View Data Transform Analyze Direct Marketing Graphs Utilities Add-ons Window Help

Visible: 2 of 2 Variables

	Ölçümler	Günler	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var
1	9,70	1															
2	8,91	1															
3	10,33	1															
4	10,02	1															
5	10,02	1															
6	10,21	2															
7	10,30	2															
8	11,60	2															
9	9,73	2															
10	11,85	2															
11	9,70	3															
12	10,10	3															
13	10,50	3															
14	9,70	3															
15	11,00	3															
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	

Data View Variable View

IBM SPSS Statistics Processor is ready

TR 23:33 22.12.2014

tekrarlanabilirlik.sav [DataSet0] - IBM SPSS Statistics Data Editor

File Edit View Data Transform Analyze Direct Marketing Graphs Utilities Add-ons Window Help

Visible: 2 of 2 Variables

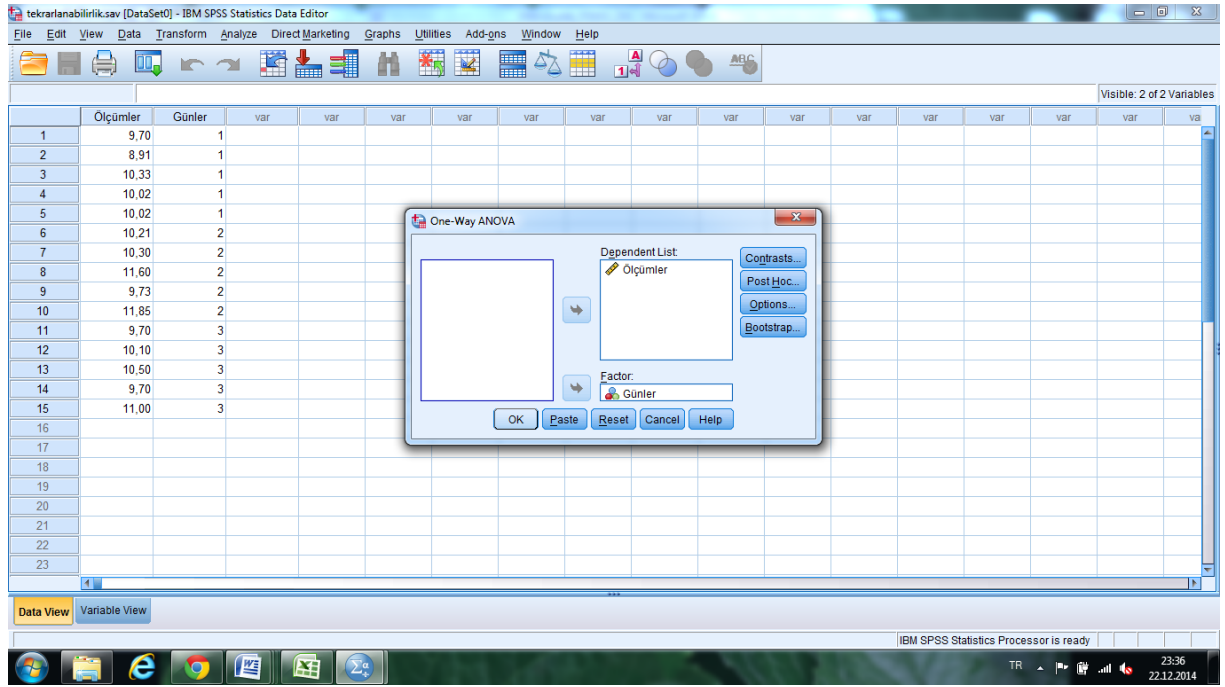
	Ölçümler	Günler	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var	var
1	9,70	1															
2	8,91	1															
3	10,33	1															
4	10,02	1															
5	10,02	1															
6	10,21	2															
7	10,30	2															
8	11,60	2															
9	9,73	2															
10	11,85	2															
11	9,70	3															
12	10,10	3															
13	10,50	3															
14	9,70	3															
15	11,00	3															
16																	
17																	
18																	
19																	
20																	
21																	
22																	
23																	

Data View Variable View

IBM SPSS Statistics Processor is ready

TR 23:34 22.12.2014

One-Way ANOVA...



ANOVA

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2,233	2	1,117	2,277	,145
Within Groups	5,886	12	,490		
Total	8,119	14			

Karelerin ortalaması (KO) “Mean Square (MS)”: Standart sapmanın karelerinin (varyansların) ortalaması

Grup içi ardışık ölçümler aynı sayıda ve orijinal formül için gerekli koşullar sağlanmış olduğu durumlar için ANOVA analizinden elde edilen verilerle aşağıdaki hesaplamalar yapılır.

Tekrarlanabilirlik:

$$u_r = \sqrt{KO_{grupiçi}} = \sqrt{0.490} = 0.70 \mu\text{g/mL}$$

Ara kesinlik:

$$u_{ip} = \sqrt{\frac{KO_{gruplararası} - KO_{grupiçi}}{n}} = \sqrt{\frac{1.117 - 0.490}{5}} = 0.35 \mu\text{g/mL}$$

$$u_{tekrarlanabilirlik} = \sqrt{0.70^2 + 0.35^2} = 0.78 \mu\text{g/mL}$$

Bias:

1. Referans materyal, sertifika değeri±genişletilmiş belirsizlik= $11.2 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$

Referans materyal, genişletilmiş belirsizlik $0.5\mu\text{g/mL}$ olduğu için kapsam faktörü 2'ye bölünerek standart belirsizlik ($0.25 \mu\text{g/mL}$) bulunur.

2. Referans materyalin laboratuvarında 10 kez ölçüm ortalaması±sd= $10.5\pm0.6 \mu\text{g/mL}$

Bias toplam belirsizlik bileşeni:

$$u_{\text{bias}} = \sqrt{\frac{0.6^2}{5} + 0.25^2} = 0.37 \mu\text{g/mL}$$

Bileşik standart belirsizlik (u_c)

$$u_c = \sqrt{0.78^2 + 0.37^2} = 0.86 \mu\text{g/mL}$$

Genişletilmiş belirsizlik (U)

Bileşik standart belirsizlik değeri kapsam faktörü ($k=2$, %95 güvenilirlik) ile çarpılır.

$$U = 2 \times 0.86 = 1.72 \mu\text{g/mL} = \sim 1.7 \mu\text{g/mL}$$

Test Sonucu (R):

$$R \pm U (k=2, \%95 \text{ güvenilirlikle})$$

$$11.5 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$$

%95 güvenilirlikle gerçek değer $9.8 \mu\text{g/mL} - 13.2 \mu\text{g/mL}$ arasındadır.

Örnek 2: Test ölçüm işlemi için aşağıdaki KK verilerinden belirsizlik hesaplama.

DKD numunesi	bias (mmol/L)	(bias) ²
1	0.20	0.04
2	0.35	0.12
3	0.03	0.00
4	0.59	0.35
5	0.12	0.01
6	0.11	0.01
$\Sigma(\text{bias})^2$		0.54
$\frac{\Sigma(\text{bias})^2}{nDKD}$		0.09

Bias için *dış kalite değerlendirme programında eş grup ortalamasından* elde edilen belirsizlik değeri 0.1 mmol/L'den küçüktür. Sonuçların klinik uygulaması göz önüne alındığında bias anlamlı kabul edilmedi. Bu nedenle ölçüm belirsizliği hesaplamasına dahil edilmedi.

KK	07/27/11- 09/14/11	Ortalama (mmol/L)	SD (u_{ip})	2 SD ($U=2 \times u_{ip}$, her seviye için ayrı)
Düzy 1	n=86	4.9	0.12	0.24 = 0.2
Düzy 2	n=86	28.7	0.73	1.46= 1.5

KK düzey 1: $x_1 \pm 0.2\text{mmol/L}$ (%95 güvenilirlikle)

KK düzey 2: $x_2 \pm 1.5\text{mmol/L}$ (%95 güvenilirlikle)

Test Sonucu (R):

$R \pm U$ (k=2, %95 güvenilirlikle)

Hasta sonucu 1: 6.3 ± 0.2 mmol/L

%95 güvenilirlikle gerçek değer 6.1-6.5 mmol/L arasındadır.

Hasta sonucu 2: 34.6 ± 1.5 mmol/L

%95 güvenilirlikle gerçek değer 33.1-36.1 mmol/L arasındadır.

Örnek 3: Test ölçüm işlemi için aşağıdaki bias verilerinden belirsizlik hesaplama.

Metrolojik olarak izlenebilir sertifikalı referans materyal kullanarak kalibratör değerleri atanmışsa, referans değer bias değerlendirilebilmesi için kullanılabilir. Ayrıca laboratuvar referans materyal satın alır ve aynı tekrarlanabilirlik koşulları altında 10 kez ölçer.

mmol/L	Referans değer Ortalama±U	Standart Belirsizlik	Tekrarlanabilirlik (n=10) Ortalama±SD	Bias
Referans materyal	3.87±0.028 (% 95)	0.014	3.97±0.06	0.10

Genişletilmiş belirsizlik olarak verildiğinden kapsam faktörü 2'ye bölünerek standart belirsizlik (0.014 mmol/L) bulunur.

Laboratuvar tarafından elde edilen ortalama değer belirsizliği, 10 ölçümün ortalamasının standart hatasıdır ($0.06/\sqrt{10} = 0.019$ mmol/L).

Bias değerinin birleşik standart belirsizliğini (u_{bias}) bulmak için referans materyalin belirsizliği ve laboratuvar tarafından elde edilen belirsizlik birleştirilir.

$$u_{bias} = \sqrt{0.014^2 + 0.019^2} = 0.023$$

Bias belirsizliği uzun dönem KK tekrarlanabilirlik verileri ile karşılaştırılır. Bias belirsizliği, tekrarlanabilirlik belirsizliğinin %10'dan daha az ise genellikle göz ardı edilir. Edilemediği takdirde u_{bias} , $u_{tekrarlanabilirlik}$ ile birleştirilir.

$$KK \text{ düzey 1: } u_c = \sqrt{0.023^2 + 0.12^2} = 0.123 \text{ mmol/L}$$

$$KK \text{ düzey 2: } u_c = \sqrt{0.023^2 + 0.73^2} = 0.730 \text{ mmol/L}$$

$$KK \text{ düzey 1: } U = 0.12 \times 2 = 0.24 = 0.2 \text{ mmol/L}$$

$$KK \text{ düzey 2: } U = 0.73 \times 2 = 1.46 = 1.5 \text{ mmol/L}$$

$$KK \text{ düzey 1: } x_1 \pm 0.2 \text{ mmol/L (\%95 güvenilirlikle)}$$

$$KK \text{ düzey 2: } x_2 \pm 1.5 \text{ mmol/L (\%95 güvenilirlikle)}$$

Yukarıda görüldüğü gibi bias belirsizliği genişletilmiş belirsizliğe anlamlı bir değişiklik yapmamıştır.

Laboratuvarlarda uygulanabilir bir ölçüm belirsizliği hesaplaması için ilgili hesaplama araçları ile birlikte net bir deneysel protokol geliştirilmesi önemli bir sorundur. Laboratuvar bu pratik protokolleri ve hesaplama araçlarını sağlamak için süreç devam etmektedir.

Yararlanılan Kaynaklar

1. Aslan D, Yılmaztürk GC, Akalın N, Büyükbeşe MA, Sermez Y, Fenkçi S. Klinik laboratuvar test sonuçlarının uluslararası ve ulusal harmonizasyonu, standardizasyonu ve HbA1c örneği. Turk J Biochem. 2011; 36 (4) ; 374–383
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Expression of Measurement Uncertainty in Laboratory Medicine. CLSI Document C51-A. Wayne, PA. 2012.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions. CLSI Document C24-A3. Wayne, PA 2006.
4. EA guidelines on the expression of uncertainty in quantitative testing- [European co-operation for Accreditation](#), EA-4/16 G:2003.
5. Guide to the expression of uncertainty in measurement. ISO, Geneva, 2008.
6. International Laboratory Accreditation Cooperation (ILAC). ILAC P10:2002 Policy on Traceability of Measurement Results. 2002.
7. ISO 15189:2012. Medical laboratories – Requirements for quality and competence. 3rd ed. International Organization for Standards, Geneva, Switzerland, 2012.
8. ISO 15189:2014. Medical laboratories – Requirements for quality and competence. 2nd ed. International Organization for Standards, Geneva, Switzerland, 2014.
9. Joint Committee for Guides in Metrology (JCGM). International vocabulary of metrology - Basic and general concepts and associated terms (VIM) (3rd ed.). 2012.
10. Magnusson B, Ellison SLR. Treatment of uncorrected measurement bias in uncertainty estimation for chemical measurements. Anal Bioanal Chem 2008;390:201-213.
11. Üstüner F, Arslan B. Metrolojik İzlenebilirlik Kavramlarının Analitik Kalite Kontrol Sistemine Uyarlanması. Tıbbi Laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi Kursu Kitabı. 2011; s.101-108.
12. Westgard JO. Update on Measurement Uncertainty: CLSI C51-A. www.westgard.com/clsi-c51.htm. 2012.
13. Westgard JO. What's New? Labs must MU. www.westgard.com/clsi-c51.htm. 2013.
14. White G. Hitchhiker's Guide to Measurement Uncertainty (MU) in Clinical Laboratories. www.westgard.com/hitchhike-mu.htm. 2012.
15. White GH. Basics of estimating measurement uncertainty. Clin Biochem Rev 2008; 29: s53-s60.

Ölçüm belirsizliği ve hesaplama yöntemleri içeren kılavuzlar;

- [C51A-Expression of Measurement Uncertainty in Laboratory Medicine](#)- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2012)
- EA guidelines on the expression of uncertainty in quantitative testing - [European co-operation for Accreditation](#) (EA-4/16 G:2003)
- Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation (ISO 21748:2010)
- Guide to The Expression of Uncertainty in Measurement (GUM)- JCGM (2012)
- Handbook for Calculation of Measurement Uncertainty in Environmental Laboratories- Nordic Innovation Centre Brand (NORDtest) (2012)
- Handbook for Sampling Planners on Sampling Quality Assurance and Uncertainty Estimation- Nordic Innovation Centre Brand (NORDtest)(2014)
- Measurement uncertainty for metrological applications - Repeated measurements and nested experiments (ISO/TS 21749:2005)
- Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement- EUROCHEM/CITAC Guide CG 4 (2012)
- Uncertainty of Measurement in Quantitative Medical Testing- Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB) (2004)

Uygulama

Ölçüm büyüklüğü belirsizliğinin hesaplanması

Bu olgu ve problemlerle:

Kurs katılımcısının;

- Referans malzeme sertifikalarından ölçüm belirsizliğini bulma
- Bias belirsizliğini açıklayabilme ve hesaplama
- Bias belirsizliğinde SEM kullanılmasını açıklayabilme
- Tekrarlanabilirlik ile ara kesinlik arasındaki farkı açıklayabilme
- Standard ölçüm belirsizliğinin tekrarlanabilirlik ölçümlerinin standard sapması olduğunu belirtme
- Ölçüm büyüklüğü belirsizliğinin bileşenlerini hesaplama ve genişletilmiş ölçüm belirsizliğini hesaplama ve raporlama

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Terimler ve anlamları

Standart ölçüm belirsizliği (u): Standart sapma olarak belirtilen ölçüm belirsizliği

Relatif standart ölçüm belirsizliği veya değişkenlik katsayısı (CV)

Birleşik standart ölçüm belirsizliği (u_c): Ölçüm sistemindeki tüm girdiler

Kapsama aralığı: Ölçülenin gerçek değerlerinin belirlenmiş olasılıkla dağıldığı varsayılan aralık. Varolan bilgiyi temel alır.

Kapsama faktörü (k): Birden büyük rakam. Birleşik standart ölçüm belirsizliği ile çarpılarak birleşik standart ölçüm belirsizliği hesaplanır. %95 kapsama aralığı için k=1.96=2).

Genişletilmiş ölçüm belirsizliği (U): Birleşik standart ölçüm belirsizliğinin kapsama faktörü ile çarpılmasıyla elde edilir.

9. Çeşitli durumlara göre ölçüm belirsizliği hesaplamaları:

9.1 Aşağıdaki tablolarda özellikleri ve gerekli veriler verilmiş olan glukoz ölçüm prosedürünün ölçüm belirsizliğini hesaplayınız:

9.1.1 Bias değerlendirilmemiştir veya değerlendirilmiş ancak anlamlı değildir. Bu durumda ölçüm belirsizliği 1 SD olarak verilen ara kesinlik/tekrarlanabilirliktir ($u_{\text{prosedür}} = u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$).

9.1.2 Bias değerlendirilmiştir ve prosedür bias en küçük olacak şekilde ayarlanmıştır. u_{bias} hesaplanmış ve $u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$ e göre anlamlı ise (örn, $> u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$ in %10), $u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$ ile birleştirilir ($u_{\text{prosedür}} = \sqrt{u_{\text{bias}}^2 + u_{\text{tekrarlanabilirlik}}^2}$).

Not: $u_{\text{bias}} = (u_{\text{ref}}^2 + u_{\text{Rep}}^2)^{1/2}$

u_{ref} = Analitin belirli değeri için referans materyale göre hesaplanmış ölçüm belirsizliği (Referans materyal sertifikasından elde edilir).

U_{rep} = Referans materyalin rutin prosedür ile tekrarlı ölçümlerinden hesaplanır. Tekrarlı ölçümlerden hesaplanan ortalamaların standart hata (SEM)sına eşittir.

Referans materyal yok ise DKD sonuçlarından hesaplanır.

9.1.1 Yukarıdaki bilgiler ve tablodaki verileri kullanarak hesaplamaları yapınız ve noktalı boşlukları doldurunuz. (Bias hesaplara alınmıyor veya biasa göre ayarlanmış)

Kit Kılavuzundan

Ölçülen	Plazma veya Serumdaki glukoz (substans konsantrasyonu)
Birim	mmol/L
Prosedür	Hekzokinaz/G-6-P dehidrogenaz
İzlenebilirlik	İzotop dilüsyonu-Kütle Spektrometresi; yüksek saflıkta, NIST SRM 917b (Firmadan)

Laboratuvarda

Tekrarlanabilirlik

	Süre, N	Ort	SD (u_{arakes})
KKM Düzey 1	04/02/07-08/05/07 N=317 veri	4.80 mmol/L	0.11 mmol/L
KKM Düzey 2	04/02/07-08/05/07 N=320 veri	15.70 mmol/L	0.38 mmol/L

Bias

DKD Programında bias problemi saptanmamış.

Plazma Glukoz Ölçüm Sistemi Ölçüm Belirsizliği (u_{pros})

$u_{pros} = u_{arakes}$ olarak alınır.

	Ort	$u_{pros}=u_{arakes}$	Genişletilmiş Ölçüm Belirsizliği (U) (%95 CI için k=2)
Düzey 1	4.80 mmol/L		
Düzey 2	15.70 mmol/L		

Raporlama:

	Raporlama
Düzey 1	 $\pm$ mmol/L (%95 CI = - mmol/L)
Düzey 2	 $\pm$ mmol/L (%95 CI = - mmol/L)

Kapsama aralıkları (Laboratuvar El Kitabı ya da Web Sitesi için):5.0 – 10.0 mmol/L mmol/L (*U* değeri)10.0 – 20.0 mmol/L mmol/L (*U* değeri)

9.1.2 Aynı glukoz kiti için referans materyal sertifikası vardır. Sertifikada verilen glukoz değeri ve birleşik belirsizliği de dikkate alarak laboratuvarınızdaki glukoz ölçüm sistemi için ölçüm belirsizliğini hesaplayınız. (Bias değerlendirilmiştir). Noktalı boşlukları hesaplamaları yaparak doldurunuz.

Kit Kılavuzundan

Ölçülen	Plazma veya Serumdaki glukoz (substans konsantrasyonu)
Birim	mmol/L
Prosedür	Hekzokinaz/G-6-P dehidrogenaz
İzlenebilirlik	İzotop dilüsyonu-Kütle Spektrometresi; yüksek saflıkta, NIST SRM 917b (Firmadan)

Referans Materyal Sertifikasından

CRM sertifikasından (bkz. Örnek 1 ve 2 Referans Materyal Sertifikaları, izleyen sayfalarda)

	Değeri	<i>U</i>	$u_{CRM}=u_{ref} (U/k)$
CRM 965a: Glukoz (Düzy 3)	6.777 mmol/L	0.073 mmol/L	0.0365 mmol/L

Laboratuvarda**Tekrarlanabilirlik**

	Süre, N	Ort	SD (u_{arakes})
KKM Düzy 1	04/02/07-08/05/07 N=317 veri	4.80 mmol/L	0.11 mmol/L
KKM Düzy 2	04/02/07-08/05/07 N=320 veri	15.70 mmol/L	0.38 mmol/L

Bias

Rutin prosedür ile CRM ölçümleri (n=10) yapılır: 6.9, 7.0, 6.9, 6.8, 7.2, 7.1, 6.9, 6.8, 7.2, 6.9. Ortalama, SD ve SEM hesaplayınız.

	Ort.	SD	SEM = u_{ref}	Bias	u_{Bias}
CRM 965a: Glukoz (Düzy 3)	 mmol/L	 mmol/L	 mmol/L	 mmol/L	 mmol/L

Values of the t-distribution (two-tailed)

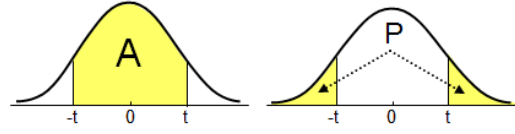
Bias anlamlı mı?

$$t = \text{Bias} / u_{\text{Bias}}$$

$$t = \dots\dots\dots$$

$$\dots\dots < p < \dots\dots$$

$$\text{Bias} \dots\dots\dots$$



DF	A 0.80	0.90	0.95	0.98	0.99	0.995	0.998	0.999
P	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01	0.005	0.002	0.001
1	3.078	6.314	12.706	31.820	63.657	127.321	318.309	636.619
2	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	14.089	22.327	31.599
3	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	7.453	10.215	12.924
4	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	5.598	7.173	8.610
5	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	4.773	5.893	6.869
6	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	4.317	5.208	5.959
7	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	4.029	4.785	5.408
8	1.397	1.860	2.306	2.897	3.355	3.833	4.501	5.041
9	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	3.690	4.297	4.781

 u_{Bias} anlamlı mı?

$$u_{\text{Bias}} / u_{\text{arakes}} = \dots\dots\dots$$

u_{arakes} 'e göre $\dots\dots\dots$, bu nedenle ölçüm belirsizliği hesabına $\dots\dots\dots$

Ölçüm Belirsizliği

$$u_{\text{pros}} = (u_{\text{Bias}}^2 + u_{\text{arakes}}^2)^{1/2}$$

$$u_{\text{pros}} = \dots\dots\dots \text{ mmol/L}$$

$$u_{\text{pros}} = \dots\dots\dots \text{ mmol/L (yuvarlandı)}$$

Genişletilmiş belirsizlik (k=2)

$$U = \dots\dots\dots \times \dots\dots\dots = \dots\dots\dots \text{ mmol/L}$$

$$U = \dots\dots\dots \text{ mmol/L (yuvarlandı)}$$

Raporlama

$$\dots\dots\dots \pm \dots\dots\dots \text{ mmol/L (} \%95 \text{ CI = } \dots\dots\dots - \dots\dots\dots \text{ mmol/L)}$$

Kapsama aralığı (Laboratuvar El Kitabı ya da Web Sitesi için):

$$5.0 - 10.0 \text{ mmol/L} \quad \dots\dots\dots \text{ mmol/L (} U \text{ değeri)}$$

Örnek 1: Referans Materyal Sertifikası

http://www.bipm.org/jctlm/

JCTLM database: Laboratory medicine and *in vitro* diagnostics

JCTLM Database

- Search Form
- General information
- List of reference materials no longer listed in the JCTLM Database
- JCTLM Database Leaflet
- Contact us

JCTLM

- Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM)
- JCTLM Working Group 1
- JCTLM Working Group 2

Call For Nominations

- WG1 Cycle 8 (2011) CALL FOR NOMINATIONS: Reference materials & measurement procedures or methods
- WG2 Cycle 6 (2011) CALL FOR NOMINATIONS: Reference measurement services

Analyte keyword search for reference materials, measurement methods/procedures and services

Type an analyte name in part or full, e.g. cholesterol

Refine search by analyte category: All

Refine search by matrix category: All

Please select your requirement:

☐ Higher-order reference materials

☐ Reference measurement methods/procedures

☐ Reference measurement services

Reset Search

Download all entries for a specific analyte or matrix category as PDF

Please select your requirement:

☒ Higher-order reference materials

☐ Reference measurement methods/procedures

☐ Reference measurement services

Select an analyte category: Download

Select a matrix category: Blood serum Download

JCTLM database: Laboratory medicine and *in vitro* diagnostics

JCTLM

Analyte	Matrix/Material	Name of the reference material	Producer	Quantity	Range of certified values in reference material	Range of expanded uncertainties for certified value	Listed in
glucose	frozen human serum	DMR 263a, Frozen human serum	CENAM (Centro Nacional de Metrología), Mexico Phone : +52 (442) 211 05 00 Fax : +52 (442) 211 05 69 gsainz@cenam.mx	Amount-of-substance concentration	4.6 mmol/l	0.13 mmol/l Level of confidence 95%	List I
glucose	human serum	SRM 965a, glucose in frozen human serum	NIST (National Institute of Standards and Technology), United States Phone : +1 301 975 6776 Fax : +1 301 948 3730 srminfo@nist.gov	Amount-of-substance concentration	1.918 mmol/l to 16.24 mmol/l	0.02 mmol/l to 0.19 mmol/l Level of confidence 95%	List I

Örnek 2. Referans Materyal Sertifikası

(<https://www-s.nist.gov/srmors/viewTableV.cfm?tableid=43>)

DEPARTMENT OF COMMERCE
UNITED STATES OF AMERICA

National Institute of Standards & Technology

Certificate of Analysis

Standard Reference Material® 965b

Glucose in Frozen Human Serum

Certified Concentration Values: The certified concentration values of glucose are provided in Table 1. A NIST certified value is a value for which NIST has the highest confidence in its accuracy in that all known or suspected sources of bias have been investigated or taken into account [1]. The certified concentration values for each level are based on the NIST definitive isotope dilution gas chromatography – mass spectrometry (ID/GC/MS) method for glucose [2,3]. The concentrations and their expanded uncertainties for the four concentration levels are listed in Table 1. The certified concentrations apply only to serum thawed to room temperature, 20 °C to 25 °C; see “Instructions for Use.”

Table 1. Certified Concentration Values for Glucose in SRM 965b^(a)

Concentration Levels	mmol/L	mg/dL
Level 1	1.836 ± 0.027	33.08 ± 0.48
Level 2	4.194 ± 0.059	75.56 ± 1.06
Level 3	6.575 ± 0.094	118.5 ± 1.7
Level 4	16.35 ± 0.20	294.5 ± 3.6

^(a) Each certified concentration value is the mean of the measurements made using the NIST definitive method for glucose. The uncertainty in the certified value, calculated according to the method described in the ISO Guide [4], is expressed as an expanded uncertainty, U . The expanded uncertainty is calculated as $U = k u_c$, where u_c is intended to represent the standard uncertainty of the mean concentration. The coverage factor (k) is determined from the Student's t -distribution corresponding to the appropriate associated degrees of freedom, and an approximately 95 % confidence [4].

Yararlı Notlar

(Hesaplanan değerler için aritmetik işlemlere göre SD veya CV kullanılır)

Hesaplanmış plazma anyon gap'i için ölçüm belirsizliğinin hesaplanması:

$$\text{Anyon gap (AG)} = (\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} - \text{HCO}_3)$$

(Hesaplama toplama ve çıkarma ile yapılıyorsa SD'lerin kareleri toplanıp karekökleri alınır)

Kreatinin klirens için ölçüm belirsizliğinin hesaplanması:

$$\text{Kreat. Klirens} = \frac{\text{İdr.Kreat}(\text{mikromol} / \text{L}) \times \text{İdrHacmi}(\text{mL})}{\text{PlazmaKreat}(\text{mikromol} / \text{L}) \times \text{ToplamaZamanı}(\text{Dak.})}$$

(Hesaplama çarpma ve bölme ile yapılıyorsa CV'lerin kareleri toplanıp karekökleri alınır)

Yararlanılan Kaynaklar

1. BIMP. International vocabulary of metrology — Basic and general concepts and associated terms (VIM). JCGM 200:2008.
(http://www.bipm.org/utis/common/documents/jcgm/JCGM_200_2008.pdf)
2. Moses G, Crawford L. Traceability and measurement of uncertainty for medical laboratories. QMP-LS. OLA. 2011. Canada (<http://www.qmpls.org>).
3. Standard Referans Malzem özellikleri için bakınız: <https://www-s.nist.gov/srmors/certificates/909c.pdf?CFID=5749968&CFTOKEN=5c2c3105e1c7d1e0-A0133157-D10F-DFB2-7F90679A138FD5D4&jsessionid=f03031e9db2742cdc02363576650775a564a>
4. White GH. Basics of estimating measurement uncertainty. Clin Biohem Rev. 2008;29 (Suppl (i)): S53-S60.

Referans aralıklar, popülasyona dayalı referans aralıklar, biyolojik değişkenlik, analitlerin bireyselliği ve referans değişim değeri

Diler Aslan

Bu bölümde:

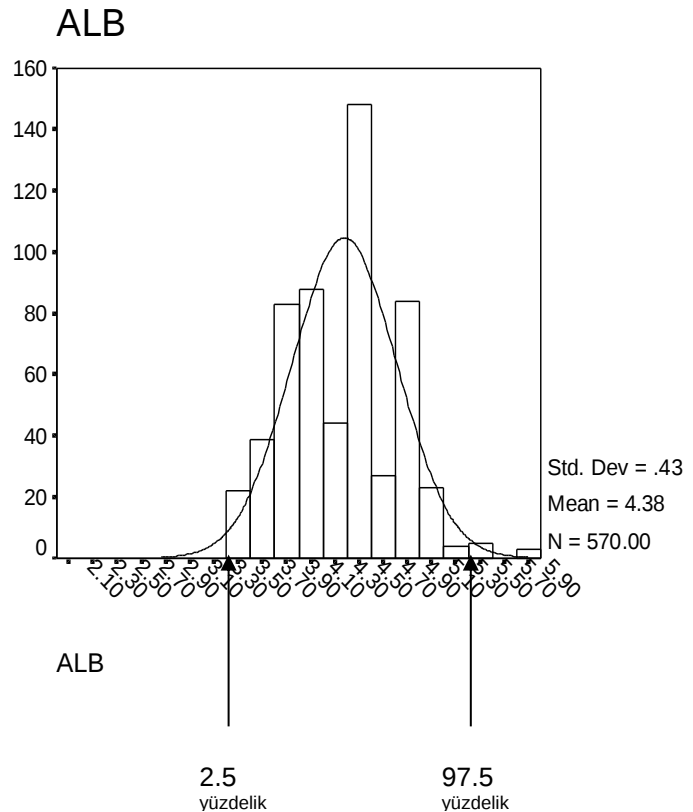
Kurs katılımcısının;

- Referans aralık ve tıbbi karar düzeyi kavramlarını açıklayabilme
 - Analitlerin bireysellik indekslerini yorumlama
 - Popülasyona dayalı ve bireye özgü referans aralık kavramını açıklayabilme
 - Klinik karar verme değerlerini, önemini açıklayabilme
 - Referans değişim değerini kullanabilme
 - Biyolojik değişkenliklerin bir analite kazandırdığı özelliği ve bu özelliğin klinik yorumlamadaki etkisini açıklayabilme
 - Bir kişide yapılan seri ölçümler arasındaki farkın anlamlılığını açıklayabilme
- bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Klinik laboratuvarlar; sağlık durumunun değerlendirilmesine, bozukluk ya da hastalık tanısına, hastalığa ve hastalığın derecesine, ilaç dozuna ve bazen de operasyona karar vermek amacıyla doğrudan klinisyenlere ve hastaya, dolaylı olarak da sağlık hizmeti sağlayıcılarına, sağlık hizmeti harcamalarını karşılayanlara ve resmi kurumlara hizmet verirler.

Bu nedenlerden dolayı, karar vermeye yarayan test sonuç değerleri kritik önem taşır. Karar sınırları olarak adlandırılan bu değerler, kişinin sağlıklı popülasyon içinde olup olmadığı kararı yanında, hastalığın belirli aşamaları hakkında bilgi sağlayan karar düzeyleri de olabilmektedir. Karar için referans alınan bu değerler **referans değerler** olarak adlandırılır.

Sağlıkla ilişkili referans değerler sağlıklı popülasyondan elde edilen test sonuçlarının dağılımının merkezi %95 alanındaki değerlerdir. 2,5. ve 97,5. yüzdeliklerdeki değerler



referans sınırlarını oluşturur ve **sağlıkla ilişkili referans aralıklar** olarak adlandırılırlar. Sağlıkla ilişkili referans aralıkların “normal aralıklar”, “biyolojik referans aralıklar”, “referans aralıklar” vb. adlandırmaları bulunmaktadır.

Hastalıklarla ve hastalığın derecesi ile ilişkili kararlarda referans alınan değerler de “**(tıbbi) karar sınırları**” veya “**karar değerleri**” olarak adlandırılır. Kolesterol, HbA1c gibi analitler için “tıbbi karar sınırları” sağlıkla ilişkili referans aralıklarından daha çok kullanılmaktadır.

Hastalıklarla ve hastalığın derecesi ile ilişkili kararlarda referans alınan değerler de “**(tıbbi) karar sınırları**” veya “**karar değerleri**” olarak adlandırılır. Kolesterol, HbA1c gibi analitler için “tıbbi karar sınırları” sağlıkla ilişkili referans aralıklarından daha çok kullanılmaktadır.

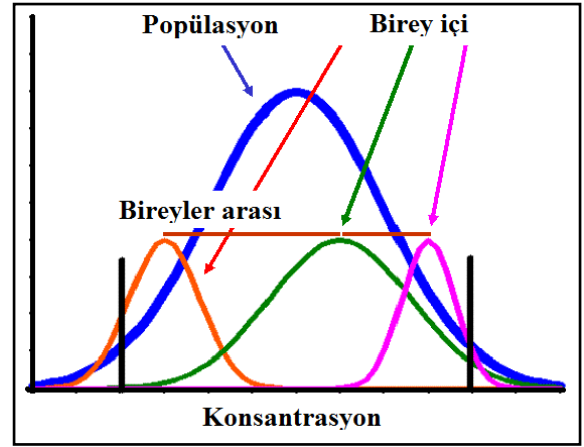
Referans aralıklar ve karar sınırları arasında etkilendikleri koşul ve faktörler, elde edilme yolları, hesaplamada yararlanılan istatistik ve gösterilme şekilleri açısından farklılıklar vardır.

	Referans aralıklar	Karar sınırları
Etkilendikleri koşul ve faktörler	• İyi tanımlanmış popülasyon • Yaş • Cinsiyet vb.	• Klinik soru • Hasta kategorisi
Elde edilme yolları	Referans popülasyonun bir parçası olmak ya da olmamak	Belirli durumdaki hasta
İstatistik	Dağılım eğrisinin merkezdeki %95 aralığı	ROC eğrileri, öngörü değerleri (kanıta dayalı laboratuvar tıbbi istatistiği)
Rapor edilme şekli	İki rakam (alt ve üst sınırlar)	Bir ya da daha fazla rakam, klinik durumun olasılığına veya farklı klinik sorulara göre.

Cerioti ve Ark. (2009)

Sağlıkla ilişkili referans aralıklar, “**referans aralık**” olarak anılmaktadır. Popülasyondan elde edilen örneklemeleri oluşturan referans bireylerde yapılan ölçüm sonuçlarından elde edildiklerinden, **birey içi (CV_I) ve bireyler arası (CV_G) biyolojik değişkenliklerden etkilenirler.**

Şekil 1’de gözlenen dağılım grafikleri, popülasyon, birey içi ve bireyler arası dağılımları göstermektedir. Gözleendiği gibi birey hasta olduğu zaman kendi referans dağılımı dışına çıkabilir, ancak test sonucu halen popülasyondan elde edilen referans aralıkları içindedir. Bu durum sadece popülasyon referans aralıklarıyla karar verildiğinden bireylerde başlayan bozuklukların ve semptomların açıklanmasında zorluk yaratmaktadır.



Şekil 1. Popülasyon, birey içi ve bireyler arası dağılımlar

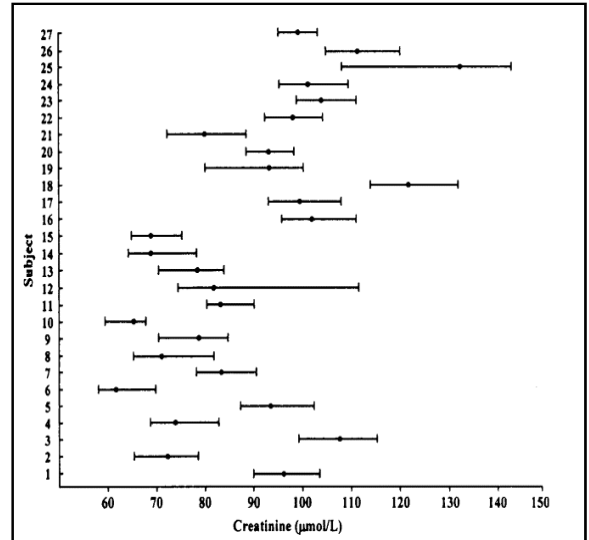
Bu durum **bireysel referans aralıklarının veya değerlerinin** kullanılmasının gereğini ortaya çıkarmıştır. Bireysel referans değerler bireyin önceden tanımlanmış belirli durumlarında ölçülmüş değerleridir.

Ancak her analit için birey içi değişkenlik aynı değildir. Bazı analitler aynı bireyde tekrar tekrar ölçüldüğünde popülasyondan elde edilen referans sınırların tamamını kapsayacak bir dağılım göstermeyebilirler. Bunun sebebi analitlerin bireyselliklerinin farklı olmasındandır.

Analitin bireyselliği; Analit bireysellik indeksi (II)

Şekil 2, 27 bireyde yapılmış olan seri kreatinin ölçüm sonuçlarını göstermektedir. Seri kreatinin ölçümlerinin ortalama ve aralıkları incelendiği zaman şunlar gözlenmektedir:

- Hiçbir bireyin ölçüm değerleri tüm referans aralığına yayılmamıştır.
- Her bireyin değerlerinin aralığı referans aralığının sadece bir kısmını kaplamaktadır.
- Çok azı referans aralık sınırını aşmaktadır.



Şekil 2. 27 sağlıklı bireyin (>55 yaş) serum kreatinin seri ölçümlerinin ortalama ve aralıkları (1-13:Kadın; 14-27: Erkek) (Fraser, 2001). Ref. Aral. Kadın: 60-98 mikromol/L, Erkek: 66-128 mikromol/L)

Demir ve kreatinin ölçümlerinin gözleendiği Şekil 3 incelendiği zaman ise serum demir ölçümlerinin her birey için referans aralık sınırlarına yayıldığı gözlenmektedir.

Analit bireyselliği olarak tanımlanan bu özellik nedeniyle, her analitin referans aralıkları klinik yorumlamada yararlı olamamaktadır.

Analit bireyselliği doğal olarak birey-içi değişkenlikten etkilenir. Homeostatik

çevrede olan bu değişkenlik aynı zamanda preanalitik, analitik ve postanalitik değişkenliklerden de etkilenmektedir, ancak her sağlık kuruluşunda pre- ve post-analitik sürecin sıkı kontrol altında tutulmakta olduğu varsayımıyla analitik değişkenlik (CV_A) ve CV_I değerleri dikkate alınarak hesaplanır. Analit bireyselliklerinin referans aralıklara etkilerinin değerlendirilmesi için bu değerlerin toplamının bireyler-arası değişkenliğe oranı incelenmektedir. Bu oran da **bireysellik indeksi** olarak tanımlanmakta ve (index of individuality-II) **II** olarak gösterilmektedir. Analitik değişkenlik katsayısının birey-içi değişkenliğe göre küçük değerlerde tutulması gerektiğinden ($CV_A < 1/2 CV_I$), ihmal edilebilir ve CV_I/CV_G formülüyle hesaplanır.

Hemen hemen her analit için birey-içi değişkenlik katsayısı (CV_I) ve bireyler-arası değişkenlik katsayısı (CV_G) saptanmakta ve yayımlanmaktadır (bkz. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>).

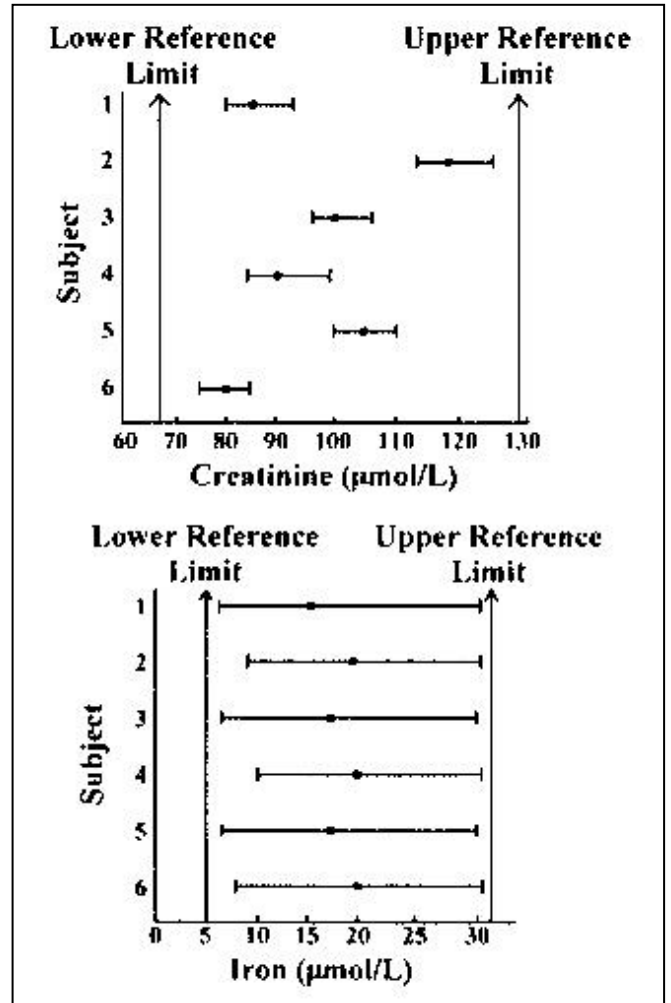
Yapılan çalışmalar sonucunda $II < 0.6$ ise, analitin bireyselliği yüksek (bireye özgü) (referans aralık karar için duyarlı değildir, diğer deyişle topluma dayalı referans aralık kullanımı sınırlıdır); $II > 1.4$ ise analitin bireyselliği düşüktür (referans aralık karar için duyarlıdır).

Analit bireysellik indeksi (II) referans aralıklar alt-gruplara ayrılarak saptandığı durumlarda yükseltilebilir, bu şekilde popülasyondan elde edilen referans aralıklar yorumda yararlı hale getirilebilir (örneğin, idrarda kreatinin referans aralıklarının kadın ve erkek alt-gruplarına ayrılarak hesaplanması).

Birey içi değişkenliğin varlığı bir bireyde iki kez ölçülen analit düzeyi arasındaki farkın anlamlılığının değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Bu anlamlılık ise referans değişim değerlerine göre değerlendirilir.

Referans değişim değeri ("Reference Change Value"-RCV)/Kritik Farklılıklar

Yukarıda vurgulandığı gibi klinisyen genel olarak sağlıkla ilgili referans aralıkları kullansa da ilaç tedavisi, kemoterapi vb. tedaviler ve hastalık izlemi sırasında hastadan



Şekil 3. Altı erkeğin kreatinin ve serum demir seri ölçümleri, ortalama ve aralıkları

ardarda ölçülen test sonuçları arasındaki farkın klinik olarak anlamlılığına göre karar vermek durumundadır. Klinik olarak anlamlılık **referans değişim değeri (reference change value-RCV)** temel alınarak belirlenir. RCV ard arda ölçülen her ölçüm sonucu için doğal olarak var olan değişkenlikler (preanalitik, analitik ve bireyiçi biyolojik değişkenlikler) ve belirlenen olasılıklara göre aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır:

$$RCV = 2^{1/2} * Z * (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

$2^{1/2}$: ardışık iki kez ölçüm yapılmıştır; Z-skoru belirlenen olasılıklara ve tek- veya çift-tarafli olarak tablolardan bulunabilmektedir (%95 –anamlı- olasılık için çift tarafli Z-skoru=1.96; (%99 –çok anlamlı- olasılık için çift tarafli Z-skoru=2.58); CV_A : Analitik değişkenlik katsayısı (İç kalite kontrolden elde edilir); CV_I : Birey-içi değişkenlik katsayısı (yayınlarından bulunabilmektedir). Preanalitik değişkenlik sağlık kuruluşunda preanalitik sürecin sıkı kontrol altında tutulduğu varsayılarak ihmal edilmektedir.

Bireyiçi biyolojik değişkenliklerin sağlık ve kontrollü kronik hastalıkta coğrafya ve metodolojiye göre zaman içinde sabit olduğu çalışmalarla saptanmaktadır (bkz. Ricos, 2014). Bu nedenle evrensel olarak kullanılabilir. CV_A değerleri her laboratuvarın iç kalite kontrol programlarından elde edilebilmektedir. Bu durumda her laboratuvar klinisyene hastaların ölçüm sonuçları arasındaki farkın anlamlılığı hakkında bilgi sağlayabilir. Bu yararları yanında RCV değerlerinden otomatik doğrulama (ve otomatik validasyon) ve delta-kontrol kalite tekniklerinde de yararlanılmaktadır.

Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

1. Aslan D. Referans Aralık Analizi ve Laboratuvar testlerinin Yorumlanmasındaki Yeri Kurs Kitabı (Bodrum). Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği, 2004.
2. Cerotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. Ann Clin Biochem 2009;46:8-17.
3. Fraser CG. Improved monitoring of Differences in serial laboratory test results. Clin Chem. 2011;57(12):1635-1637.
4. Fraser CG. Reference change values: the way forward in monitoring. Clin Biochem 2009;46:264-265.
5. Fraser GF. Biological variation: from principles to practice. AACC press Washington DC. 2001.
6. Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference values: a review. Vet Clin Pathol 2009;39(3):288-298.
7. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals: an update. Clin Chim Acta 2003;334:5-23.
8. Horn PS, Pesce AJ. Reference intervals a user guide. AACC Press. US. 2005.
9. İlçöl YÖ, Aslan D. Bursa İlinde Sağlıklı Bireylerde Kan Biyokimyası Profili Referans Aralıklarının Saptanması [Determining Reference Value of Blood Chemistry Profile in Healthy Subjects in Bursa] Turk J Biochem 2004; 29 (2); 183-192.
10. Ilcol YO, Aslan D. Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey, Clin Chem Lab Med 2006;44(7):867-876.

11. Laleli Y, Akbay A. Referans aralık analizi. Ed.ler. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay F. Tıbbi Laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi. Türk Biyokimya Derneği yayınları. 2000:124-137
12. Ricós C, Iglesias N, García-Lario JV, Simón M, Cava F, Hernández A, Perich C, Minchinela J, Alvarez V, Doménech MV, Jiménez CV, Biosca C, Tena R. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. Ann Clin Biochem 2014;(Pt 4):343-52.
13. Westgard JO. Within-subject and between-subject CV values of analytes. <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Erişim: Aralık 2014).

Referans aralıklar, hesaplama yolları ve klinik karar verme değerleri

Yeşim Özarda

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Referans aralık kavramını, klinik yorumda önemini, elde edilişlerini ve referans bireylerin örneklem yöntemlerini açıklayabilme
- Çok merkezli referans aralık kavramını açıklayabilme
- Referans bireylerin seçilmesi ve verilerin toplanma yöntemleri (priori-posteriori, direkt-indirekt)
- Alt gruplara ayırım yöntemleri (Boyd, Lahti)
- Uç değerlerin saptanması, atılma yöntemleri (Dixon, Tukey Robust)
- Referans aralık hesaplama yöntemleri (parametrik, parametrik olmayan)
- Direkt Referans Aralıklarının Hesaplanmasındaki
 - Referans bireylerden test sonuçlarının alınması
 - Histogram çizme
 - Aşırı uç değerlerin analizini yapma
 - 2.5 ve 97.5 yüzdelikleri hesaplama
 - Alt-gruplar (örneğin, cinsiyet) arasındaki farkın anlamlılığını açıklama
 - Referans aralık sınırlarının %90 güven aralıklarını hesaplama
- İndirekt referans aralık hesaplama yollarını algılama
- Türkiye’de gerçekleştirilmiş olan ortak referans aralıklar hakkında görüş bildirme

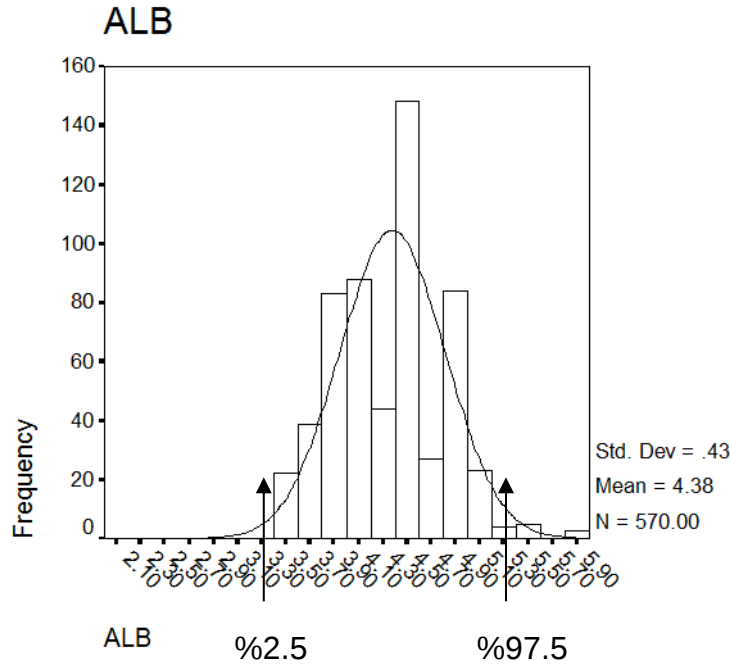
bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Referans aralıklar tıpta en çok kullanılan tanı aracıdır. Laboratuvarlarda ölçülen değerler, referans aralıkları ile karşılaştırılarak tıbbi kararlar verilmektedir. Laboratuvar testlerinin doğru yorumlanmasında, referans aralıkların doğru olarak saptanmış olması ve kullanıldıkları popülasyona uygunlukları oldukça önemlidir. Referans aralıkların yorumlanmasında biyolojik değişkenlik katsayıları açısından farkındalık ve klinik yararlanım için doğru kavramların yerleşmiş olması gerekmektedir.

Referans Aralık Kavramı

Klinik tanıda karar vermeye yarayan test sonuç değerleri kritik önem taşımaktadır. Karar sınırları olarak adlandırılan bu değerler, kişinin sağlıklı popülasyon içinde olup olmadığı kararı yanında, hastalığın belirli aşamaları hakkında bilgi sağlayan karar düzeyleri de olabilmektedir. Karar için referans alınan bu değerler **referans değerler** olarak adlandırılır. Amaç hastalığı sağlıklı durumdan ayırabilmek olduğundan referans popülasyon sağlıklı kişilerden oluşmalıdır. Eğer bir test, malign bir hastalığı, benign bir hastalıktan ayırmak için kullanılacaksa, referans popülasyon benign hastalıklı kişilerden oluşmalıdır. Sağlıkla ilişkili referans değerler sağlıklı popülasyondan elde edilen test sonuçlarının dağılımının merkezi %95 alanındaki değerlerdir. 2,5. ve 97,5. yüzdeliklerdeki değerler referans sınırlarını oluşturur ve **sağlıkla ilişkili referans**

aralıklar, biyolojik referans aralıklar ya da kısaca referans aralıklar olarak adlandırılırlar (Şekil 1).



Şekil 1. Sağlıklı bir referans gruptan elde edilen ALB değerlerinin 2,5. ve 97,5. yüzdelerdeki değerlerinin gösterilmesi

Sağlıklı bireyleri tanımlayan referans aralıkları geleneksel olarak, “normal değerler” olarak kullanılmagelmıştır. Bunların dışındaki değerler ise, “anormal-patolojik” olarak tanımlanmıştır. Ancak, sıklıkla “normal” ve “anormal” değerlerin, hastalık durumunda değişik derecelerde örtüştüğü gözlenmektedir. Bu nedenle bu aralıklar içinde olanların mutlaka ‘normal’, olmayanlarında mutlaka ‘anormal’ olduğunu kabul etmek doğru bir yaklaşım olmadığından ‘referans aralıklar’ ifadesi kullanıma girmiştir.

Klinik Yorumda Referans Aralıklarının Önemi

Laboratuvar tıbbında testlerin yorumlanmasında referans aralıkların kullanımı çok önemli ve gereklidir. *International for Standardization standart* (ISO) 15189 akreditasyonu klinik laboratuvarlar, kalite ve yeterlilik için gereklilikler bölümünün teknik gereklilikleri alt bölümünde ‘biyolojik referans aralıklarının periyodik olarak gözden geçirilmesi’ konusuna değinmektedir ve preanalitik ve/veya analitik değişkenlik oluştuğunda mutlaka referans aralıkların onaylanmasının yapılmasını istemektedir. Referans aralıklarının klinik laboratuvarlar açısından önemi bu vesileyle tekrar vurgulanmış ve gündeme gelmiştir.

Referans aralıklar sağlık kurumlarındaki diğer paydaşlar olan klinisyenler, hastalar ve kitleri üreten firmalar açısından da önem arz etmektedir. Kullanılan yöntem/kit-malzeme/cihaz farklılıklarına bağlı olarak farklı laboratuvarlardan farklı referans aralıklarının bildirilmesi ve zaman zaman karar sınırlarıyla kavram olarak karıştırılabilmesi klinisyenler tarafından karşılaşılan zorluklardır. Hastalar ise farklı laboratuvarlarda aynı değerlerin “normal” ya da “anormal” olarak değerlendirilebilmesi durumuyla sıklıkla karşılaşmaktadırlar. Klinik laboratuvarlarda çalışılan tüm testler için

güvenilir referans aralıkları gerekmektedir ve bu değerler genellikle test üreticileri tarafından az sayıda sağlıklı bireyden alınan örneklerden elde edilmektedir. Ancak referans aralıkları, bilimsel ve sistematik bir şekilde saptanmalıdır ve bu şekilde klinikte kullanılan karar verdirici aşamalara kabul edilebilir düzeyde güvenilirlik sağlamalıdır. Bu güvenlik kapsamı içerisinde, kişinin referans örneğinden ya da analitik sürecin kendisinden kaynaklanan faktörler ve değişkenler kesinlikle yer almalıdır.

Referans aralıkların hedeflendikleri popülasyonun özelliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterdiklerinden ve klinik laboratuvarın kendi koşulları içerisinde değerleri etkileyen faktörler de göz önüne alınması *gerektiğinden International Federation for Clinical Chemistry (IFCC)* tarafından her laboratuvar kendi referans aralıklarını belirlemesi önerilmektedir. Ancak zaman, emek ve para gerektiren çalışmalar yapmayı gerektirdiğinden laboratuvarlar genellikle firmalar tarafından önerilen referans aralıklarını kullanmaktadırlar.

Referans Aralıkların Belirlenmesi

IFCC'nin yayınladığı bir seri makalede referans aralıklarla ilgili temel kavramlar, referans bireylerin seçimi, örneklerin toplanması ve biriktirilmesi ile ilgili öneriler, referans değerlerin oluşturulması ve uygulanmasında analitik varyasyonun kontrolü, referans aralıkların hesaplanmasında kullanılan istatistik yöntemler ve gözlenen değerlerin referans değerlerle beraber sunulmasıyla ilgili öneriler verilmektedir. IFCC'nin önerileri göz önüne alınarak *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* tarafından oluşturulan kılavuzda (C28-A3) klinik laboratuvarlarda referans aralıkların tanımlanması, yayınlanması ve validasyonu ayrıntılı bir şekilde tarif edilmektedir. Buna göre referans aralıkların belirlenmesinde kullanılacak referans bireyler seçilirken önce seçim kriterleri tanımlanmalı, ardından gerektiği durumlarda seçilen bireyler homojen alt gruplarda tabakalandırılmalıdır. Referans popülasyon genel popülasyondan seçilen referans bireylerden, referans örneklem grubu ise referans popülasyon havuzundaki bireylerden oluşmaktadır. Referans değerler referans örneklem grubunun test sonuçlarından elde edilmektedir. Referans dağılım referans bireylerin değerlendirilmesinden, referans sınırlar referans değerlerden hesaplanırlar. Referans aralıklar alt ve üst referans sınırlar arasında bulunan değerlerdir. IFCC tarafından önerilen ve referans aralıkların hesaplanması için izlenecek yol haritası aşağıda özetlenmiştir;

REFERANS BİREYLER



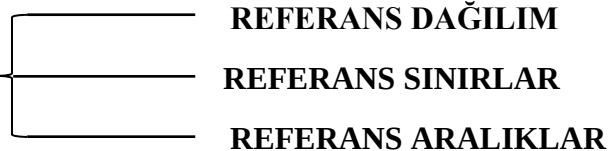
REFERANS POPÜLASYON



REFERANS ÖRNEKLEM GRUBU



REFERANS DEĞERLER



Referans Bireylerin Seçilme Yöntemleri

Referans aralıkların hesaplanmasında referans **bireylerin seçimi** ilk aşamadır. Referans aralıkların belirlenmesinde birey seçiminde uygulanacak kriterlerin iyi ve doğru saptanması çok önemlidir. Dışlama ve çalışmaya alma kriterlerinin belirlenmesi ve bu kriterlere göre bireylerin seçilmesi yöntemi priori seçim yöntemidir. Priori yöntem seçim kriterlerinin baştan belirlendiği, ileriye dönük bir ayırım işlemidir. Çalışmaya alınan bireylerle ilgili bilgiler önceden hazırlanmış satandart bir anket formuna yazılır (Ek1) bireyler buna göre seçilir ve örnekler bu kriterlere göre toplanır. Posteriori yöntemde ise dışlama kriterleri baştan açıkça belirlenmemiş, analiz yöntemi, çalışılacak analitler ayrıntılı bilinmiyor ve hakkında yeterli bilgi toplanamıyorsa, bireylerden örnekler alınır, analiz yapıldıktan sonra ayırma işlemi yapılır. CLSI, C28-A3 standardı priori seçimi önermektedir.

Preanalitik faktörlerin gözden geçirilmesi ve standardizasyonunun sağlanması güvenilir referans aralıkların oluşturulmasında kritik bir aşamadır (Tablo1). Bireyin hazırlığı ve metodolojik faktörlerle ilgili preanalitik faktörlerin çalışmaya alınan her birey için mümkün olduğu kadar aynı koşullarda olduğundan emin olunmalıdır.

Tablo 1. Referans aralıkların oluşturulmasında etkili olan preanalitik faktörler		
Bireyin Hazırlığı	<u>Metodolojik Faktörler</u>	
	Örneğin Alınması	Örneğin Hazırlanması
- Açlık, Tokluk - İlaç Kullanımı - Fiziksel Aktivite	- Alınma Saati - Turnike Kullanımı - Postür - Antikoagulanlar - Tüpler - Aletler - Hemoliz	- Laboratuvara ulaşım - Santrifugasyon - Saklama

Referans aralık çalışmalarında **kalite kontrol** prosedürlerinin uygulanması ve standardizasyonu sağlanmalıdır. Kesinlik ve doğruluk değerlendirilmiş olmalı izlenebilirliği kanıtlanmış olmalıdır. IFCC'nin çalışmalarında önerilen, ölçüm serilerinin 10 örnekten oluşması, referans aralık çalışmaları öncesi ve sonrası kalite kontrol materyallerinin çift ölçümünün yapılmasıdır. **Analitik gereklilikler** yerine getirilmelidir. En önemli analitik gereklilik referans ölçüm sistemleridir. Çalışmada referans ölçüm yöntemlerinin uygulanmasını, referans materyallerin hazırlanmasını, kullanılmasını ve referans ölçüm laboratuvarlarının tanımlanmasını gerektirmektedir.

Çok Merkezli Referans Aralıkları Çalışmaları: Genel Referans Aralıkları Kavramı

IFCC son yıllarda yayınladığı makalelerde çok merkezli çalışmalarla genel referans aralıklarının hesaplanmasının önemini vurgulamaktadır. Çok fazla sayıda merkezden alınan örneklerden elde edilen verilerden ‘genel referans aralıkların hesaplanması’ için preanalitik faktörlerin standardize edilmesi oldukça önemlidir. Bu bağlamda ortak bir protokol ve standart prosedürleri uygulayarak, standart referans materyalleri ve serum havuzlarını kullanarak ‘genel’ referans aralıklarını oluşturmak mümkün olabilmektedir. 2012-2013 yılları arasında Türkiye’de, 7 coğrafi bölgede, 28 laboratuvarın katılımıyla gerçekleşen çok merkezli çalışma ile biyokimya parametrelerinin referans aralıklarının hesaplanması ve bölgeler arası farklılık görülmediğinden genel referans aralıklarının oluşturulması mümkün olmuştur. Elde edilen değerler Ek 2 ve 3’de gösterilmektedir.

Klinik Laboratuvarlarda Referans Aralıkların Tanımlanması, Belirlenmesi ve Onaylanması; CLSI, IFCC C28-A3 Yönergesi-Özet (6)

- Referans aralıkları bazı analitler için karar limitleri ile değiştirildi (glukoz, kalsiyum, potasyum, trigliserit, kolesterol).
- Referans aralıkların parametrik olmayan hesabında her bir grup için (örn.cinsiyet, yaş aralığı) doğru seçilmiş minimum 120 referans bireyden örnek alınması gerektiği yeniden doğrulandı.
- Başka laboratuvarlarda belirlenen referans aralıklarının 20 tane referans bireyden alınan örnek ile başka bir laboratuvar tarafından onaylanabileceği kabul edildi.
- 120 örnekten az sayı ile güvenilir referans aralıkları oluşturmayı mümkün kılacak güçlü istatistiksel yöntemler (Robust Metodlar) önerildi.
- Çok sayıda referans örnekleri toplamak için çok merkezli çalışmalar yapılmasına dair öneriler getirildi.

Referans Aralıklarının Onaylanması

Güvenilir referans aralıkların hesaplanması emek yoğun ve maliyetli bir çalışma olduğu için bir laboratuvarın diğerine referans aralık değerlerinin transferinin sağlanması daha ucuz ve kolay bir yoldur. Kit kılavuzlarında bulunan referans aralık değerlerinin laboratuvar tarafından doğrulanma işlemi transfer olarak tanımlanmaktadır ve firmalar tarafından önerilen önceden hesaplanmış değerleri kullanıma sokmadan önce her laboratuvar kendi koşullarına göre veri transferini sağlamalıdır. Bu yöntem ayrıca bebek, çocuk ve ileri yaş grupları gibi numune alma ve referans birey bulmanın, özellikle örneklem sayısının 120’ye ulaşmasının zor olduğu gruplarda uygulanmaktadır.

Bu amaçla priori yöntem ile 20 referans birey seçilir. Uç değerler çıkartılırken aşağıdaki yöntemlerden birisi kullanılabilir;

- *Kolmogorov-Smirnov testi*: 20 sonucu da içeren RA aralıklarıyla karşılaştırma
- *Binomial test*: 20 sonuçtan en fazla 2 tanesi RA’nın dışında ise kabul edilir

- *Horn & Pesce robust tekniği*: referans aralığı hesaplanır, eğer önerilen RA'nın güven aralıkları içindeyse kabul edilir

Klinik/Tıbbi Karar Verme Değerleri ve Önemi

Hastalıklarla ve hastalığın derecesi ile ilişkili kararlarda referans alınan değerler de “**klinik/tıbbi karar sınırları**” veya kısaca “**karar sınırları**” olarak adlandırılır. Kolesterol, HbA1c gibi bazı analitler için “karar sınırları” sağlıklı ilişkili referans aralıklarından daha çok kullanılmaktadır.

Referans aralıklar ve karar sınırları arasında etkilendikleri koşul ve faktörler, elde edilme yolları, hesaplama yolları, yararlanılan istatistik ve gösterilme şekilleri açısından farklılıklar vardır (Tablo 2).

Tablo 2. Referans aralıklar ve karar sınırlarının karşılaştırılması

	Referans aralıklar	Karar sınırları
Etkilendikleri koşul ve faktörler	• İyi tanımlanmış popülasyon • Yaş • Cinsiyet vb.	• Klinik soru • Hasta kategorisi
Elde edilme yolları	Referans popülasyonun bir parçası olmak ya da olmamak	Belirli durumdaki hasta
İstatistik	Dağılım eğrisinin merkezdeki %95 aralığı	ROC eğrileri, öngörü değerleri (kanıta dayalı laboratuvar tıbbi istatistiği)
Rapor edilme şekli	İki rakam (alt ve üst sınırlar)	Bir ya da daha fazla rakam, klinik durumun olasılığına veya farklı klinik sorulara göre.

Birçok laboratuvar testi için referans aralıklar geçerli olmakla beraber, bazı testler için referans aralıkların klinik sonuçları temel alan bazı analizlerle birlikte yorumlanmasına, tanımlanmasına ihtiyaç duyulmuştur. Bunun için verilebilecek en iyi örnek kolesteroldür. Ulusal (Amerika) kolesterol eğitim programı (National Cholesterol Education Program; NCEP) genel popülasyonda kolesterol konsantrasyonunun 97.5 yüzdeliğindeki değerlerinin 280-300 mg/dL (7.25–7.77 mmol/L) olmasına rağmen, kolesterol için üst referans sınırların yaklaşık popülasyonun 50 yüzdeliğindeki değerlerine karşılık gelen 200 mg/dL (5.18 mmol/L) ve 75 yüzdeliğindeki değerlerine karşılık gelen 240 mg/dL (6.22 mmol/L) olması gerektiğini ve seçilen bu değerlerin kardiyovasküler hastalıklar için yapılan epidemiyolojik çalışmalarda orta ve yüksek derecede riskle beraber seyrettiklerini vurgulamaktadır. Seçilen bu değerler karar sınırları olup, kolesterol gibi bazı parametreler için referans aralıklardan daha ön planda olmakla beraber, hasta sonuçlarının değerlendirilmesi için genel popülasyonun değerlerinin de bilinmesi gerektiğinden referans aralıklarına da ihtiyaç bulunmaktadır.

Referans aralıkların saptanma aşamaları

Verilerin toplanması

Direkt yöntemde önceden belirlenmiş kriterlere göre seçilen bireylerden elde edilen veriler referans aralık hesaplamasında kullanılmaktadır. CLSI, C28-A3 standardı direkt yöntemi önermektedir. İndirekt yöntemde ise hastaneye başvuran bireylerden elde edilen veriler kullanılarak referans aralıkları hesaplanmaktadır. İndirekt yöntemde referans aralık hesaplaması için seçilecek hasta popülasyonuna karar verebilmek için hastanın laboratuvara hangi klinikten gönderildiğinin bilinmesi, sağlık durumunu bildiren klinik bilginin varlığı ve uç değerlerin çıkarılma kriterleri daha güvenilir referans aralıkların oluşturulmasına neden olmaktadır.

Hesaplama Yöntemleri

Örnek popülasyonundan elde edilen sonuçları değerlendiren en etkili istatistik metodun seçilmesi ve kullanılması gerekmektedir. Genellikle biyolojik analitlerden elde edilen veriler normal dağılıma uymamakta ve sağa/sola çarpık asimetrik dağılım göstermektedir. Bu nedenle öncelikle dağılım eğrisinin görüntüsü değerlendirilir. Çan şeklinde olan Gaussian dağılım eğrisine göre daha sağa çarpık veya sola çarpık ve daha dik veya daha basık olabilir. Asimetri ve normalden farklı tepeleşmelerde, diklik veya basıklık birlikte değerlendirilmelidir. Genellikle sağlıklı bireylerden seçilmiş olsa da biyolojik verilerin dağılımı simetrik değildir, çan eğrisine benzememektedir.

Referans aralığının hesaplanmasında parametrik veya parametrik olmayan istatistik yöntemleri kullanılabilir. Parametrik yöntemde referans grup verilerinin olasılık dağılımının, matematiksel formunun “Gaussian” dağılıma uyduğu kabul edilir ve hesaplamalarda parametrik istatistiksel çözümler kullanılır. Parametrik olmayan (non-parametrik) yöntemde referans grup verilerinin olasılık dağılımının normal dağılıma uymadığı durumlarda kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntem, parametrik yöntemle göre daha basit olup, referans grup verilerinin küçükten büyüğe doğru sıralanması ve karmaşık olmayan matematiksel işlemlerden oluşmaktadır. CLSI, C28-A3 standardı da elde edilen veri dağılımının çoğunlukla normal dağılıma uymadığı için parametrik olmayan yöntemi önermektedir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalar her iki istatistik yöntemi kullanılarak elde edilen referans aralıklarının birbirine oldukça yakın bulunduğunu göstermektedir.

Parametrik olmayan (non-parametrik) yöntem ile referans aralıklarının hesaplanması

Veri toplanması: Sağlıklı sonuçlar elde edebilmek için minimum **120 veri** gerekmektedir. Uç değerlerin olabileceği ihtimali göz önünde bulundurularak çalışmaya 120'nin üzerinde birey ile başlanması önerilmektedir.

Verilerin grafiksel değerlendirilmesi: Elde edilen verilerin dağılımının **histogram** grafikleri ile incelenmesi ile veri dağılımını hakkında görsel fikir edinilmesi gereklidir.

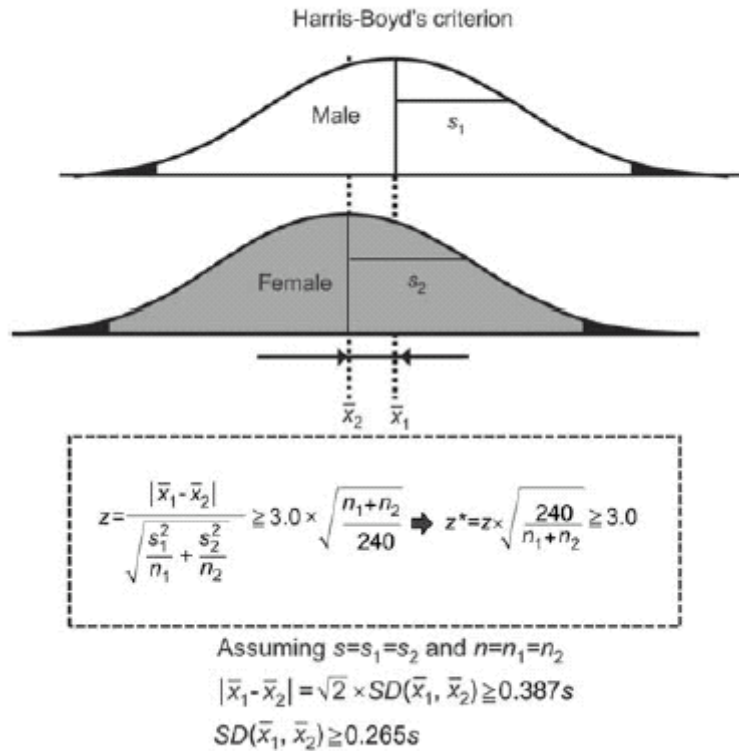
Alt grupların varlığının araştırılması: En çok cinsiyet ve yaş alt gruplarına göre ayırım yapılmakla beraber, genler, ırk, menopozal durum, gebelik ve menstruel siklus dönenmeleri baz alınarak alt gruplara ayırım yapıp ve toplanan verilerin arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelenebilir. Eğer anlamlı farklılık bulunur ve referans aralıkların ayrı hesaplanması gerektiği saptanıyorsa klinik yararlılığı da göz önüne alınarak alt gruplara göre ayrı referans aralıklar hesaplanır.

Alt gruplarda ayrı referans aralıklarının hesaplanması kararı

Ortalamalar arası anlamlı farklılığın araştırılması

Wilcoxon rank-sum test, Kruskal-Wallis çoklu test

Alt grupların ortalama ve SD farklarının hesaplanması (Harris ve Boyd metodu) (Şekil 2).



Şekil 2: Harris ve Boyd metoduna göre alt gruplar arası farkların değerlendirilmesi

Bu yöntemin bir diğer uygulaması standart sapmalar oranının >4 bulunması durumunda referans aralıkları ayrı ayrı hesaplanmasıdır.

Ana grup dışında bulunan alt grupların yüzdesinin hesaplanması (Lahti metodu)

>4.1 ise referans aralıkları ayrı

<3.2 ise referans aralıkları birlikte

4.1-3.2 ise klinik kriterler göz önünde bulundurulmalıdır.

Çok sayıda alt grubun karşılaştırılması gerekiyorsa ANOVA testi önerilmektedir.. Bilgisayar istatistik programında eşit olmayan alt-gruplar genel ANOVA ile test edilerek, eşleşmiş ortalamalar Tukey testi ile karşılaştırılır

Uç değerlerin belirlenmesi: Referans sınırların belirlenmesinde en önemli varsayım ölçülen değerlerin homojen olduğudur veya diğer bir deyişle tüm verilerin aynı olasılık dağılımında bulunduğuudur. Bu varsayım elde edilen verilerin pek çoğu için geçerli olabilmektedir ancak bazı veriler diğer verilerin bulunduğu olasılık dağılımının dışında da yer alabilir. Bu değerlerin bu şekilde hesaplamalara katılması yanlış referans aralık düzeylerinin hesaplanmasına neden olabilir. Eğer bu veri diğer verilerin olasılık dağılımının dışında ise kolaylıkla tespit edilebilir ama diğer verilerin arasında yer alıyorsa preanalitik ve analitik şartların standardizasyonundan emin olmadan bunu saptamak çok güçtür. Gözlenen uç verinin sadece gözlemsel olarak belirlenmesi yeterli değildir, istatistiksel olarak da uç veri olduğunun doğrulanması gerekir. **Dixon kuralı, D/R oranı** sıklıkla kullanılan bir uç veri araştırma yöntemidir.

D: en uç-yanındaki değer

R: tüm veriler arasındaki aralık

$D/R > 0.33$ ise uç değer

Dixon D/R kuralı; eğer dağılımın aynı tarafında birden fazla uç değer gözleniyorsa önerilen *Dixon* testinin en uçtaki veriye değil ondan bir önceki uç veriye uygulanmasıdır. Bu şekilde en uç veri değerlendirilirken ondan önceki olası uç verinin maskelenmesi önlenmiş olur. Bu prosedür “blok prosedürü” olarak adlandırılmaktadır. Bu yöntem kullanıldığında aşırı uç olduğu saptanan veriler gruptan çıkarılarak tekrar histogram çizilir ve sapan veri olup olmadığı tekrar değerlendirilir.

Horn Algoritmi

Önce Box-Cox transformasyonu yapılır, ardından uç değerler Tukey Robust istatistiğine göre atılır. Orijinal verinin (x) transformasyonu,

$$y = \begin{cases} (x^\lambda - 1)/\lambda; \lambda > 0 \\ \ln(x+c); \lambda = 0 \end{cases}$$

Tukey Robust istatistiğine göre uç değerlerin atılma aşamaları:

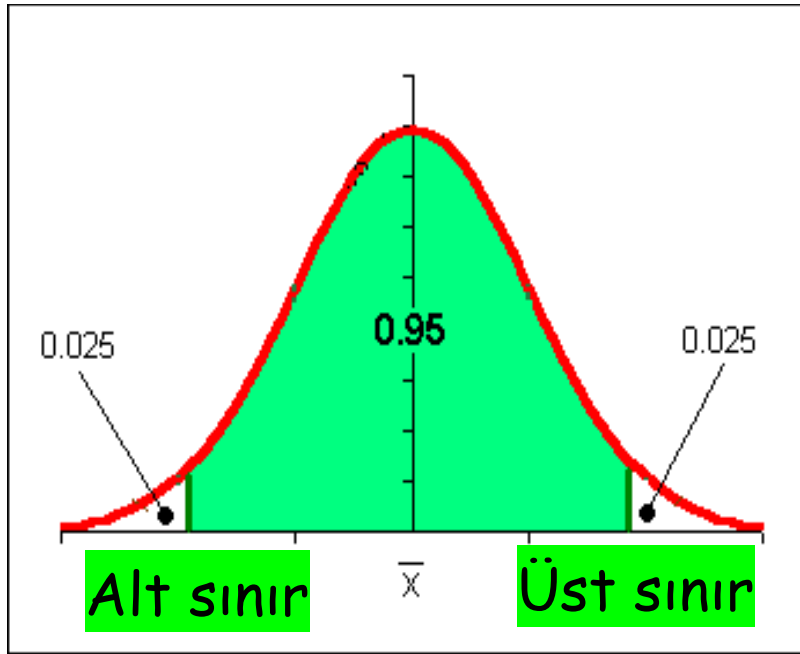
- Q1: 25. Yüzdelik ve Q3: 75. yüzdelik belirlenir
- $Q3 - Q1 = IQR$ (Interquartil range) hesaplanır

- Alt sınır uç değer sınırı: $Q1 - 1.5 \times IQR$ ve üst sınır uç değer sınırı: $Q3 + 1.5 \times IQR$ dışındaki değerler uç değer kabul edilir ve atılır.

5. %95 Merkezi alan temel alınarak referans aralıkların hesaplanması: Referans aralıklar için yaygın olarak alınan sınırlar, merkezi %95 aralığı sınırlayan 2.5'inci ve %97.5'inci yüzdeliklerdir. Referans grup verilerinin dağıldığı alanın %95 merkezi alanındaki veriler referans değerlerdir. Bu durumda,

Alt sınır: $r1 = 0.025 (n+1)$; 2.5. yüzdelik

Üst sınır: $r2 = 0.975 (n+1)$; 97.5 yüzdelik



Şekil 3. Referans aralıkların alt ve üst sınırlarının gösterilmesi

6. Güven aralıklarının hesaplanması; Referans aralık analizinde çalışmaya alınan örnek sayısı güven aralıklarını büyük oranda etkilemektedir. Çalışmaya alınan örnek sayısı arttıkça daha güvenilir referans aralıkları ve daha dar güven aralıkları elde etmek mümkün olmaktadır. Parametrik olmayan yöntemde 2.5 yüzdelikteki %90 güven aralığını belirleyen sıra numaraları IFCC'nin öngördüğü tablolardan yararlanılarak bulunmaktadır. Grup sayısına karşılık gelen a ve b değerleri belirlendikten sonra bu sıra numaralarına karşılık gelen değerler 2.5 yüzdelik sınırının %90 güvenle alt ve üst sınırlarını temsil etmektedir (Tablo 2). 97.5 yüzdeliğin güvenlik sınırı ise; bulunan a ve b sayıları $n+1$ 'den çıkarılması ile elde edilmektedir.

Tablo 3. %90 güven aralığını belirleyen sıra numaraları

Örnek sayısı, n		Sıra	
En az	En çok	a	B
120	131	1	7
132	159	1	8
160	187	1	9
188	189	1	10
190	216	2	10
217	246	2	11
247	251	2	12
252	276	3	12
277	307	3	13
308	310	3	14
311	338	4	14
339	366	4	15
367	369	5	15

Not: a: Hedef popülasyonun 2.5. yüzdeliğindeki sınırın %90 güven aralığının alt sınırını temsil eden verinin numarasını gösterir. b: Hedef popülasyonun 2.5. yüzdeliğindeki sınırın %90 güven aralığının üst sınırını temsil eden verinin numarasını gösterir. 97.5 yüzdeliğindeki sınırları için, a ve b için bulunan sıra numaraları, n+1'den çıkarılır.

Parametrik yöntemle referans aralıkların hesaplanması

Biyolojik verilerin pek çoğu normal dağılıma uymadığı için, parametrik yöntem kullanıldığında normal dağılıma uymayan verilerin Gaussian dağılıma transformasyonunun yapılması gerekmektedir. Box-Cox transformasyonu bu amaçla sıklıkla uygulanan bir transformasyon yöntemidir.

Alt gruplar arası farkın anlamlılığının araştırılması:

Ortalamalar arası farklar için Parametrik testler; iki alt grubun karşılaştırılmasında 'Student's t testi', çok sayıda alt grubun karşılaştırılmasında 'Varyans analizi' kullanılır.

Uç değerlerin atılması: Aritmetik ortalama ± 3 SD veya 4SD dışındaki değerler uç değer olarak kabul edilerek hesaplama alınmayabilir.

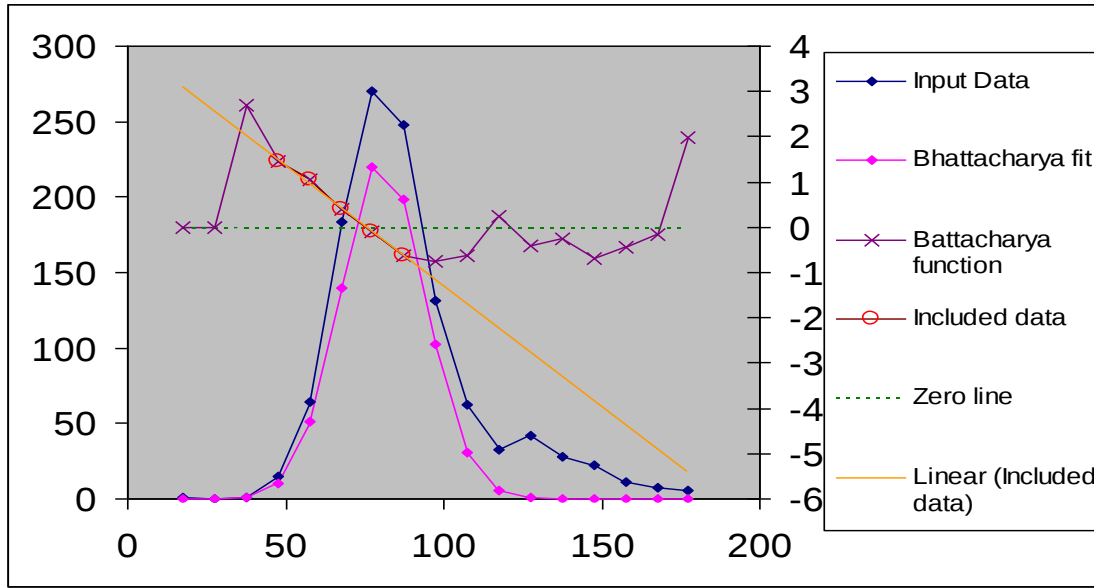
Parametrik yöntem ile referans aralıkların hesaplanması:

Alt sınır: (Aritmetik ortalama) - (1,96SD)

Üst sınır : (Aritmetik ortalama) + (1,96SD) formülleriyle hesaplanır.

İndirekt Referans Aralıkları ve Hesaplanması

Referans aralıkların hesaplanması sağlıklı bireylerden elde edilen veriler kullanıldığında daha güvenilir olmakla beraber, maliyetli ve yoğun çalışma bir çalışma gerektirmektedir. İndirekt yöntemde ise hastaneye başvuran bireylerden elde edilen veriler kullanılarak referans aralıkları hesaplanmaktadır. İndirekt yöntem için verilebilecek birçok örnek olmakla beraber, Bhattacharya tarafından 1967 yılında yayınlanmış kendi adıyla anılan yöntem günümüze kadar literatürde bir çok kez kullanılmış ve bazı çalışmalarda ise modifikasyonlar yapılmıştır. Bhattacharya analizi verilerin ortasında bir Gaussian dağılım tanımlamaktadır (Şekil 4).



Şekil 4. Bhattacharya yöntemiyle indirekt referans aralık hesaplama yöntemi

Yöntem özetle referans aralık hesaplamak için öncelikle Laboratuvar Bilgi Sistemlerinden (LBS) hasta bilgilerinin alınmasını, LBS'den alınan bilgilerin referans aralıkların hesaplanmasında kullanımının sağlanmasını, grafiğe dökülmesini, belirli istatistiksel değerlerinin hesaplanmasını ve daha sonra da referans aralıkların hesaplanmasını sağlamaktadır.

Bhattacharya yönteminde kullanılan istatistik değerler, uygulanan formüller ve aşamalar aşağıda yer almaktadır;

- Öncelikle hasta verilerinden aşağıdaki istatistiki değerler elde edilir

x_i = i sınıfının orta noktası

N = Gaussian dağılımdaki toplam sonuç sayısı

μ = dağılımın ortalaması

σ = dağılımın standart sapması

- Aşağıdaki formülden $f_i = i$ sınıfında yer alan sonuç sayısı (frekans) hesaplanır

$$f_i = \frac{N}{\sigma \sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{1}{2} \left(\frac{x_i - \mu}{\sigma}\right)^2\right),$$

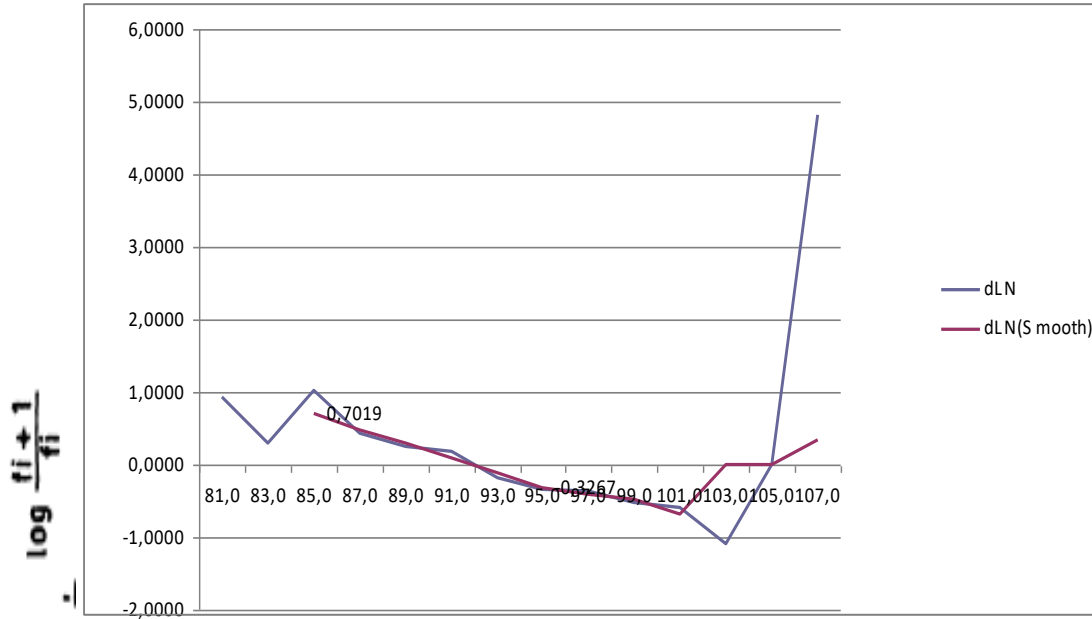
- Hesaplanan f_i 'nin aşağıdaki formülden log değerleri edilir

$$\log \frac{f_{i+1}}{f_i} = -\frac{1}{2} \frac{h^2}{\sigma^2} - \frac{h(x_i - \mu)}{\sigma^2},$$

h =sınıfların genişliği; aralıkları

- x : test sonuçları ve y : aşağıdaki formülden hesaplanan değerler olacak şekilde grafik çizilir

$$x = x_i \text{ and } y = \log \frac{f_{i+1}}{f_i}.$$



- Grafik üzerinde frekansın aşağıdaki formülden elde edilen 'fi smoothed' değerleri ve logaritması gösterilerek y eksenini kestiği nokta kontrol edilir

$$f_{i, \text{smoothed}} = \frac{-3f_{i-2} + 12f_{i-1} + 17f_i + 12f_{i+1} - 3f_{i+2}}{35}$$

- Referans aralıklar alt ve üst sınırları ortalama $\pm 2SD$ ($\mu \pm 2SD$,) formülüyle hesaplanır.

EK. 1 Referans Aralık Anket Formu

DAHİL EDİLME KRİTERLERİ
1. Bugün kendinizi iyi hissediyor musunuz?
2. 18 yaşın üstünde misiniz?
DIŞLANMA KRİTERLERİ
1. İnsülin ya da oral ilaçla tedavi edilen Şeker Hastalığınız var mı?
2. Kronik karaciğer ya da böbrek rahatsızlığınız var mı?
3. Ciddi bir hastalığı gösteren kan sonuçlarınız var mı?
4. Geçtiğimiz 4 hafta içinde hastanede yattınız ya da hastalık geçirdiniz mi?
5. Geçtiğimiz 3 ay içinde kan bağışında bulundunuz mu?
6. HBV, HCV veya HIV taşıyıcılığınız var mı?
7. Hamile misiniz ya da 1 yaş altı çocuğunuz var mı?
8. Son 12 hafta içinde bir araştırma ürünü ile ilgili bir çalışmaya/araştırmaya katıldınız mı?
KİMLİK BİLGİSİ
İSİM:
YAŞ:
CİNSİYET: ☐ Erkek ☐ Kadın
Doğum Yeri:
Yerleşim Yeri:
Ağırlık(kg):
Boy(cm):
Şu an aç mısınız? ☐ Evet
TIBBİ GEÇMİŞ
Her gün kullandığınız bir ilaç var mı? (tansiyon, kolesterol, kan sulandırıcı, hormon hapı vb.) Evet ise; belirtiniz:
Vejeteryan mısınız?
Özel bir diyet uyguluyor musunuz?
Evet ise; ne tür?
Geçtiğimiz 4 hafta içinde hastalandınız mı?
Evet ise; tanınız ve zamanı?
Yüksek tansiyonunuz var mı?
Mesleki olarak zararlı kimyasallara maruz kalıyor musunuz?
Evet ise; ne tür ?
Doktor kontrolünde misiniz?
Evet ise; niçin?
Son 6 ay içinde hastanede yattınız mı?
Evet ise; ne zaman ve ne sebeple?
Ailenizde kalıtsal sağlık sorunları var mı?
Evet ise; ne tür?
Geçtiğimiz 4 hafta içinde aspirin ya da ağrı kesici kullandınız mı?
Herhangi bir nedenle önerilmiş diyet hapı, mide ilacı, antiasit ya da alerji ilacı kullanıyor musunuz?
Evet ise; belirtiniz.
Vitamin ilacı ya da bitkisel takviye kullanıyor musunuz?
Evet ise; nedir?
KADINLAR İÇİN

Menstrüel düzeninizi nasıl tanımlarsınız?				
Hormon replasman tedavisi alıyor musunuz?				
Emzirme döneminde misiniz?				
Hamile misiniz?				
Oral kontraseptif ya da implant kullanıyor musunuz?				
Son adet tarihiniz:				
ALKOL				
Alkol kullanıyor musunuz?				
1: Son 48 saat içinde alkol aldınız mı?				
Evet ise; alkolün cinsi ve miktarını belirtiniz. _____ gr/48 saat				
2: Haftada ne kadar içersiniz?				
Bira _____ bardak				
Şarap _____ kadeh				
Rakı _____ bardak (6 bardak= 1 şişe)				
Bu alışkanlık kaç ay/ yıl için geçerli?				
3: Ortalama günlük tüketilen alkol miktarı*,** _____ gr/gün				
*Lütfen alkolü içecek hacmini etanol miktarına dönüştürün. gr etanol elde etmek için, alkol içeriği oranı ile alkol hacmini çarpın. Ör: 500 ml Bira (%4 alkol)=500x0,04=20gr; 200 ml şarap (%12 alkol)=200x0,12=24 gr 80 ml rakı (% 45 alkol)=80x0,45=36 gr etanol.				
**Eğer her gün içmiyorsanız tahmini haftalık miktarı 7 'ye bölün.				
SİGARA				
Sigara kullanıyor musunuz?				
1: Günde kaç tane sigara içersiniz?				
2: Kaç yıldır sigara içiyorsunuz?				
EGZERSİZ				
Düzenli egzersiz yapıyor musunuz?				
Evet ise; sporun cinsi:				
Geçtiğimiz hafta içinde 30 dk veya daha uzun süreyle kalp atışınızın hızlandığı veya nefesinizin fazla zorlandığı fiziksel aktivitede bulundunuz mu?				
HAYIR				
BESLENME TARZI				
Aşağıdaki besin maddelerini hangi sıklıkta tüketiyorsunuz?				
kırmızı et	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla
Balık	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla
Sebze	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla
yağlı gıda	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla
tuzlu gıda	1: hiç	2: nadiren	3: arasıra	4: sıklıkla

EK 2.Türkiye’de Gerçekleştirilen Çok Merkezli Referans Aralık Çalışması

Sonuçları; Genel Referans Aralıkları

Analit	Unite	Kadınlar													
		Parametrik							Non-Parametrik						
		AS 90% GA		RA			ÜS 90% GA		AS 90% GA		RA			ÜS 90% GA	
		AS	ÜS	AS	Me	ÜS	AS	ÜS	AS	ÜS	AS	Me	ÜS	AS	ÜS
TP	g/L	65,1	66,1	66	73	82	81,2	82,4	65,6	67,0	66	73	82	80,1	82,1
ALB	g/L	39,3	40,0	40	44	49	48,7	49,3	40,0	41,0	40	45	49	48,0	49,2
UN	mmol/L	2,25	2,39	2,32	3,88	6,64	6,38	6,89	2,03	2,25	2,21	3,88	6,78	6,60	6,96
UA	µmol/L	144	155	148	244	357	369	360	144	155	148	244	363	352	372
CRE	µmol/L	48,6	50,5	49,5	58,4	70,8	69,9	71,7	50,5	51,5	51,4	58,4	69	67,3	69,9
TBil	µmol/L	2,56	2,9	2,7	7,0	15,9	15,3	17,9	3,42	3,59	3,4	6,8	17,1	17,1	20,1
DBil	µmol/L	0,51	1,53	1,36	2,73	6,84	5,81	9,57	1,71	1,88	1,71	3,42	6,84	6,84	7,01
GLU	mmol/L	3,79	3,96	3,85	4,73	5,55	5,51	5,61	3,85	4,00	3,85	4,3	5,61	5,44	5,83
TC	mmol/L	3,15	3,32	3,22	4,45	5,92	5,77	6,05	3,10	3,27	3,25	4,42	5,92	5,80	5,97
TG	mmol/L	0,44	0,49	0,45	0,86	2,11	1,84	2,34	0,45	0,48	0,46	0,88	2,39	2,25	2,62
HDL-C	mmol/L	0,92	0,97	0,95	1,32	1,95	1,91	2,02	0,92	0,97	0,92	1,32	1,97	1,90	2,02
LDL-C	mmol/L	1,22	1,42	1,35	2,45	3,77	3,50	3,80	1,25	1,35	1,27	2,32	3,87	3,65	4,17
Na	mmol/L	136	137	136	140	144	143	144	137	138	137	140	144	143	145
K	mmol/L	3,70	3,76	3,7	4,2	4,9	4,88	5,00	3,70	3,80	3,7	4,2	5,0	4,92	5,04
Cl	mmol/L	98	99	99	103	107	106	108	99	100	100	103	107	107	108
Ca	mmol/L	2,11	2,13	2,12	2,27	2,47	2,45	2,48	2,11	2,15	2,12	2,27	2,47	2,45	2,50
IP	mmol/L	0,82	0,85	0,83	1,12	1,40	1,39	1,42	0,86	0,89	0,83	1,12	1,40	1,38	1,35
Mg	mmol/L	0,77	0,80	0,77	0,94	1,06	1,06	1,10	0,77	0,82	0,82	0,94	1,10	1,06	1,16
AST	mmol/L	10,5	11,1	11	16	25	24,3	26,5	10,0	11,0	11	16	28	26,1	29,2
ALT	U/L	6,8	7,1	7	11	22	20,0	24,1	5,1	6,7	7	11	23	21,0	28,0
LDH	U/L	117	126	120	158	209	201	214	118	122	120	162	231	203	236
ALP	U/L	34	38	35	62	105	102	111	34	37	36	62	110	106	115
GGT	U/L	7,0	7,7	7	12	24	20	26	7,0	8,0	7	12	27	26	32
CK	U/L	30	36	34	60	131	116	139	27	34	32	60	135	126	151
AMY	U/L	33	39	31	65	114	108	120	28	36	32	62	117	110	125

Analit	Unite	Erkekler													
		Parametrik							Non-Parametrik						
		AS 90% GA		RA			ÜS 90% GA		AS 90% GA		RA			ÜS 90% GA	
		AS	ÜS	AS	Me	ÜS	AS	ÜS	AS	ÜS	AS	Me	ÜS	AS	ÜS
TP	g/L	65,9	66,8	66	74	82	81,1	82,6	66,0	67,6	67	74	82	80	82,2
ALB	g/L	40,8	41,3	41	46	50	49,7	50,1	41,0	42,0	41	46	50	49,0	51,0
UN	mmol/L	2,9	3,08	2,97	4,5	7,26	7,08	7,29	2,72	3,05	2,87	4,57	7,41	6,92	7,45
UA	µmol/L	211	227	220	327	409	458	476	203	222	213	325	476	462	482
CRE	µmol/L	57,5	59,2	58,4	71,6	92	91,1	94,6	57,5	59,2	58,4	70,8	89,3	88,5	92
TBil	µmol/L	3,59	3,93	3,8	9,6	22,4	21,0	24,1	3,42	3,93	3,6	8,6	23,9	23,9	27,4
DBil	µmol/L	0,85	1,36	1,02	3,59	7,18	6,84	7,86	1,71	1,88	1,71	3,42	8,5	8,50	8,72
GLU	mmol/L	3,79	4,01	3,96	4,78	5,83	5,66	5,88	3,74	3,96	3,96	4,78	5,94	5,72	6,21
TC	mmol/L	3,15	3,32	3,20	4,60	6,42	6,3	6,72	3,02	3,32	3,15	4,65	6,17	6,15	6,65
TG	mmol/L	0,53	0,63	0,55	1,25	3,36	3,21	3,92	0,48	0,58	0,52	1,26	3,47	3,22	4,10
HDL-C	mmol/L	0,80	0,87	0,85	1,05	1,52	1,5	1,62	0,75	0,8	0,77	1,07	1,57	1,50	1,60
LDL-C	mmol/L	1,37	1,52	1,60	2,67	4,01	3,95	4,25	1,37	1,60	1,52	2,63	4,25	3,95	4,30
Na	mmol/L	136	137	137	141	144	143	145	137	138	137	141	144	144	145
K	mmol/L	3,67	3,74	3,7	4,3	4,9	4,88	5,00	3,70	3,80	3,7	4,3	5,0	4,90	5,01
Cl	mmol/L	98	99	98	102	106	105	107	97	98	98	102	107	106	107
Ca	mmol/L	2,15	2,19	2,15	2,32	2,5	2,49	2,62	2,15	2,17	2,17	2,32	2,5	2,45	2,51
IP	mmol/L	0,73	0,77	0,76	1,05	1,40	1,38	1,43	0,73	0,8	0,76	1,05	1,40	1,39	1,47
Mg	mmol/L	0,80	0,83	0,82	0,98	1,10	1,09	1,12	0,78	0,83	0,82	0,98	1,10	1,06	1,14
AST	mmol/L	12,6	13,3	13	19	30	29,7	31,7	12,0	13,0	13	19	36	34,0	38,0
ALT	U/L	7,9	9,0	8	18	44	40,3	45,9	6,0	8,0	7	14	38	35,0	41,0
LDH	U/L	125	132	130	162	221	210	225	124	130	126	167	231	227	238
ALP	U/L	40	46	43	72	116	113	120	41	44	42	72	120	116	123
GGT	U/L	10,0	11,5	11	21	57	48	62	10,0	11,0	11	22	58	49	68
CK	U/L	45	54	48	97	227	221	248	43	49	47	95	252	239	266
AMY	U/L	32	37	34	64	117	112	122	27	36	31	64	121	116	132

AS: Alt sınır, ÜS: Üst sınır, RA: Referans aralık, GA: Güven Aralığı

EK 3.Türkiye’de Gerçekleştirilen Çok Merkezli Referans Aralık Çalışması Sonuçları; Genel Referans Aralıkları (Özet)

Analit	Ünite	Referans Aralık Çalışma Sonuçları			Firmalar Tarafından Önerilen Değerler					
		Erkek+Kadın	Erkek	Kadın	Abbott		Roche		Beckman	
TP	g/dL	6.6-8.2			6.6-8.7		6.6-8.7		6.6-8.3	
ALB	g/dL	4.0-5.0			3.5-5.0		3.9-5.0		3.5-5.2	
UN	mg/dL		8.0-20.0	6.0-18.0	9.0-21	7.0-19	0.0-24		8.0-25	
UA	mg/dL		3.7-7.7	2.8-5.8	3.4-7.0	2.4-5.7	3.4-7.0	2.4-5.7	3.5-7.2	2.6-6.0
CRE	mg/dL		0.7-1.1	0.6-0.9	0.7-1.2	0.5-0.9	0.7-1.2	0.5-0.9	0.8-1.4	0.7-1.09
TBil	mg/dL		0.22-1.3	0.16-0.93	0.0-1.2		0.0-1.0		0.3-1.2	
DBil	mg/dL	0.08-0.4			0.0-0.5		0.0-0.2		<0,2	
Na	mmol/L	137-144			136-145		136-145		136-146	
K	mmol/L	3.7-4.9			3.5-5.1		3.5-5.1		3.5-5.1	
Cl	mmol/L	99-107			98-107		98-107		101-109	
Ca	mg/dL	8.5-10.0			8.4-10.2		8.6-10.2		8.8-10.6	
P	mg/dL	2.4- 4.4			2.3-4.7		2.7-4.5		2.5-4.5	
Mg	mg/dL	1.9-2.7			1.6-2.7		1.4-2.1		1.8-2.6	1.9-2.5
GLU	mg/dL	70-105			70-105		70-115		74-106	
TC-C	mg/dL		123-247	124-228	50-200		50-200		<200	
TG	mg/dL		49-297	41-203	<150		60-150		<150	
HDL-C	mg/dL		31-61	38-75	40-70	40-80	40-70	40-80	>=60	
LDL-C	mg/dL		58-165	51-151	60-130		60-130		<100	
AST	U/L		13-30	11-25	5.0-34		0-40	0-32	<50	<35
ALT	U/L		8-44	7-22	0-55		0-41	0-33	<50	<35
LDH	U/L	126-222			125-243		135-225	135-215	208-378	
ALP	U/L		43-116	35-105	40-150		40-129	35-104	80-300	64-300
GGT	U/L		11-57	7-24	22.0-64	9.0-36	10.0-71	6.0-41	<55	<38
CK	U/L		48-227	34-131	30-200	29-168	39-308	26-192	<=171	<=145
AMY	U/L	34-119			25-125		28-100		28-100	

Yararlanılan ve Önerilen Kaynaklar

- Aslan D. Referans Aralık Analizi ve Laboratuvar testlerinin Yorumlanmasındaki Yeri Kurs Kitabı (Bodrum). Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği, 2004. 1-65.
- Bhattacharya C. A simple method of resolution of a distribution into Gaussian components. Biometric 1967; 23:115-135.
- Ceriotti F, Henny J, Queralto J, Ziyu S, Ozarda Y, Chen B, Boyd J, Panteghini M. Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. Clin Chem Lab Med 2010; 48(11):1593-1601.
- Cerotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. Ann Clin Biochem 2009;46:8-17.
- Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; Approved guideline - Third Edition. CLSI, IFCC Document C28-A3. Wayne, PA, USA: CLSI; 2008.
- Harris EK, Boyd JC. On dividing reference data into subgroups to produce separate reference ranges. Clin Chem 1990; 36:265-70

7. Ichihara K, Ozarda Y, Klee G, Straseski J, Baumann N, Ishikura K; Committee on Reference Intervals and Decision Limits, International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Utility of a panel of sera for the alignment of test results in the worldwide multicenter study on reference values. Clin Chem Lab Med. 2013 May;51(5):1007-25.
8. İlçöl YÖ, Aslan D. Bursa İlinde Sağlıklı Bireylerde Kan Biyokimyası Profili Referans Aralıklarının Saptanması [Determining Reference Value of Blood Chemistry Profile in Healthy Subjects in Bursa] Turk J Biochem 2004; 29 (2); 183-192.
9. İlcol YO, Aslan D. Use of total patient data for indirect estimation of reference intervals for 40 clinical chemical analytes in Turkey, Clin Chem Lab Med 2006;44(7):867-876.
10. International Organization for Standardization. Medical Laboratories-Particular Requirements for Quality and Competence ISO 15189. Geneva: ISO, 2014
11. James C. Boyd Defining laboratory reference values and decision limits: populations, intervals, and interpretations. Asian J Androl. Jan 2010; volume 12, 83–90.
12. Laleli Y, Akbay A. Referans aralık analizi. Ed.ler. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay F. Tıbbi Laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi. Türk Biyokimya Derneği yayınları. 2000:124-137
13. Ozarda Y, Ichihara K, Aslan D, Aybek H, Ari Z, Taneli F ve Ark. A multicenter nationwide reference intervals study for common biochemical analytes in Turkey using Abbott analyzers. Clin Chem Lab Med. 2014 Dec;52(12):1823-33.
14. Ozarda Y, Ichihara K, Barth JH, Klee G; Committee on Reference Intervals and Decision Limits (C-RIDL), International Federation for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Ozarda Protocol and standard operating procedures for common use in a worldwide multicenter study on reference values. Clin Chem Lab Med. 2013 May;51(5):1027-40.
15. Ozarda Y., Sucu D.K., Hizli B., Aslan D. “Rate of T alleles and TT genotype at MTHFR 677C->T locus or C alleles and CC genotype at MTHFR 1298A->C locus among healthy subjects in Turkey: impact on homocysteine and folic acid status and reference intervals”, Cell Biochem Func, 2009; 27(8): 568-77
16. Petit Clerc, Solberg HE. IFCC. Approved recommendation on the theory of reference values. Selection of individuals for the production reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1987;25:639-644
17. Solberg HE, Petit Clerc C. Approved recommendation on the theory of reference values. Preparation of individuals and collection of specimens for the production reference values. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:593-598
18. Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values. Statistical treatment of collected reference values: Determination of reference values. Clin Chem Clin Biochem 1987;25:645-656

Uygulama

Referans aralıkların hesaplanması

Bu olgu ve problemlerle:

Kurs katılımcısının;

- Popülasyona dayalı direkt referans aralık hesaplama yolunu açıklama ve uygulama
- Uç değerlerin atılma yollarını uygulama
- %95 merkezi alanın sınırlarını belirleme esi yolunu uygulama
- Cinsiyetler arasındaki farkın belirlenm
- Referans aralık alt ve üst sınırlarının %90 güven aralıklarını hesaplam

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

10. Parametrik-olmayan yöntem ile referans aralık hesaplanması

ALT ve AST referans aralıkların saptanması amacıyla, 18-45 yaşları arasında 124 kadın ve 128 erkekten standardize koşullarda alınan kanlarda, serum AST ve ALT düzeyleri ölçülmüştür. IFCC'nin önerdiği 37°C'de, P-5'-P'lı yöntem kullanılmıştır. Ölçülen düzeyler cinsiyetlere göre Tablo 10.2 ve 10.3'te listelenmiştir. Tablo 10.1'deki basamaklara göre hazırlanmış olan aşağıdaki soruları yanıtlayınız.

Tablo 10.1 Parametrik-olmayan yöntem ile referans aralık hesaplama basamakları

İzlenecek basamaklar

1. Hazırlıklar ve ölçümler kılavuz önerilerine göre hazırlanır
2. Yaş grubu belirlenir
3. Yaş grubundaki her cinsiyetten en az 120 ölçüm sonucu elde edilir
4. Verilerin histogramları incelenir
5. Uç değerler görsel belirlenir
6. Dixon D/R 1:3 kuralına göre aşırı uç değerler test edilir (her iki yönde de). $D/R > 0.33$ ise değer hesaba alınmaz.
7. Uç değerler hesaplamalardan çıkarılır
8. Tekrar histogram çizilir
9. Uç değerler görsel incelenir.
10. D/R 1:3 kuralı uygulanır.
11. Parametrik-olmayan sisitemle referans aralık alt ve üst düzeyleri hesaplanır:
%95 güvenle:
 - Alt sınır: $r_1 = 0.025 (n+1)$ 2.5. yüzdelerik
 - Üst sınır: $r_2 = 0.975 (n+1)$ 97.5 yüzdelerik
12. Cinsiyetler arasındaki fark incelenir: a) Standart sapma testleri ve b) t – Test ile
13. Alt ve üst sınırların güven aralıkları hesaplanır
14. Yöntem ve cihaz belirtilerek, birimleriyle birlikte, alt gruplar da dikkate alınarak rapor edilir.

- 10.1 Histogramları çiziniz.
- 10.2 Aşırı uç değerler açısından değerlendiriniz.
- 10.3 % 95 Merkezi alan temel alınarak referans aralık sınırlarını hesaplayınız.
- 10.4 Cinsiyetler arasında fark olup olmadığını test ediniz.
- 10.5 Fark yok ise, tüm verileri birleştiriniz referans aralıkları hesaplayınız.
- 10.6 Referans aralıkların üst ve alt sınırlarının %90 güven aralığını hesaplayınız.
- 10.7 Referans aralık değerlerini rapor ediniz.

Tablo 10.2 Alanin aminotransferaz düzeyleri

Kadın						Erkek		
Sıra	ALT (U/L)	Sıra	ALT	Sıra	ALT	ALT	ALT	ALT
1	3	54	18	107	36	3	17	30
2	4	55	18	108	36	3	17	30
3	5	56	18	109	36	3	17	30
4	6	57	18	110	38	4	18	30
5	6	58	18	111	38	6	18	30
6	8	59	18	112	38	6	18	30
7	8	60	19	113	39	6	18	30
8	8	61	19	114	39	7	18	31
9	8	62	20	115	39	7	18	33
10	9	63	20	116	39	7	18	35
11	10	64	20	117	39	8	18	39
12	11	65	20	118	39	8	18	41
13	11	66	20	119	41	9	18	41
14	11	67	20	120	42	9	19	41
15	11	68	20	121	42	9	19	42
16	11	69	20	122	42	10	19	42
17	11	70	20	123	68	10	19	42
18	11	71	22	124	80	11	19	46
19	12	72	22	125		11	19	46
20	12	73	22	126		11	19	46
21	13	74	22	127		12	19	70
22	13	75	23	128		12	19	74
23	13	76	23			12	19	
24	13	77	23			12	19	
25	14	78	23			13	19	
26	14	79	24			13	19	
27	14	80	24			13	19	
28	15	81	24			13	20	
29	15	82	25			14	20	
30	15	83	25			14	21	
31	15	84	26			14	21	
32	15	85	26			14	21	
33	15	86	27			14	22	
34	15	87	28			14	22	
35	15	88	28			14	23	
36	15	89	31			15	24	
37	15	90	32			15	24	
38	16	91	32			15	24	
39	16	92	32			15	24	
40	16	93	32			15	25	
41	16	94	32			15	25	
42	16	95	33			15	26	
43	17	96	33			15	26	
44	17	97	33			16	27	
45	17	98	33			16	27	
46	18	99	33			16	27	
47	18	100	34			16	28	
48	18	101	34			16	28	
49	18	102	34			17	29	
50	18	103	34			17	29	
51	18	104	34			17	29	
52	18	105	35			17	29	
53	18	106	36			17	30	

Tablo 10.3. Aspartat aminotransferaz düzeyleri

Kadın						Erkek		
Sıra	AST (U/L)	Sıra	AST	Sıra	AST	AST	AST	AST
1	7	54	19	107	30	9	18	30
2	8	55	19	108	30	10	18	31
3	9	56	20	109	30	10	18	31
4	9	57	20	110	30	10	18	31
5	12	58	20	111	30	10	18	32
6	12	59	20	112	30	11	18	33
7	12	60	20	113	30	11	18	35
8	13	61	20	114	30	11	18	35
9	13	62	20	115	31	11	18	37
10	13	63	20	116	31	11	18	38
11	13	64	20	117	31	11	18	38
12	13	65	20	118	33	12	18	38
13	14	66	20	119	34	12	18	38
14	14	67	20	120	35	12	18	38
15	15	68	21	121	42	13	18	39
16	15	69	21	122	47	13	18	39
17	15	70	21	123	56	13	19	41
18	15	71	21	124	78	13	19	41
19	16	72	22	125		13	19	45
20	16	73	22	126		13	20	45
21	16	74	22	127		13	20	52
22	16	75	22	128		13	21	66
23	16	76	22			13	21	
24	16	77	22			14	21	
25	17	78	23			14	21	
26	17	79	23			14	21	
27	17	80	23			14	21	
28	17	81	23			14	22	
29	17	82	23			14	22	
30	17	83	23			15	22	
31	17	84	23			15	22	
32	17	85	23			16	23	
33	17	86	24			16	24	
34	17	87	24			16	24	
35	17	88	24			16	24	
36	17	89	24			16	24	
37	17	90	24			16	24	
38	17	91	25			16	24	
39	18	92	25			16	24	
40	18	93	26			17	24	
41	18	94	26			17	24	
42	18	95	26			17	25	
43	18	96	27			17	25	
44	18	97	27			17	25	
45	18	98	28			17	25	
46	18	99	28			17	25	
47	18	100	28			17	26	
48	18	101	28			17	27	
49	18	102	29			17	29	
50	18	103	29			17	29	
51	18	104	29			17	29	
52	19	105	29			17	29	
53	19	106	29			18	30	

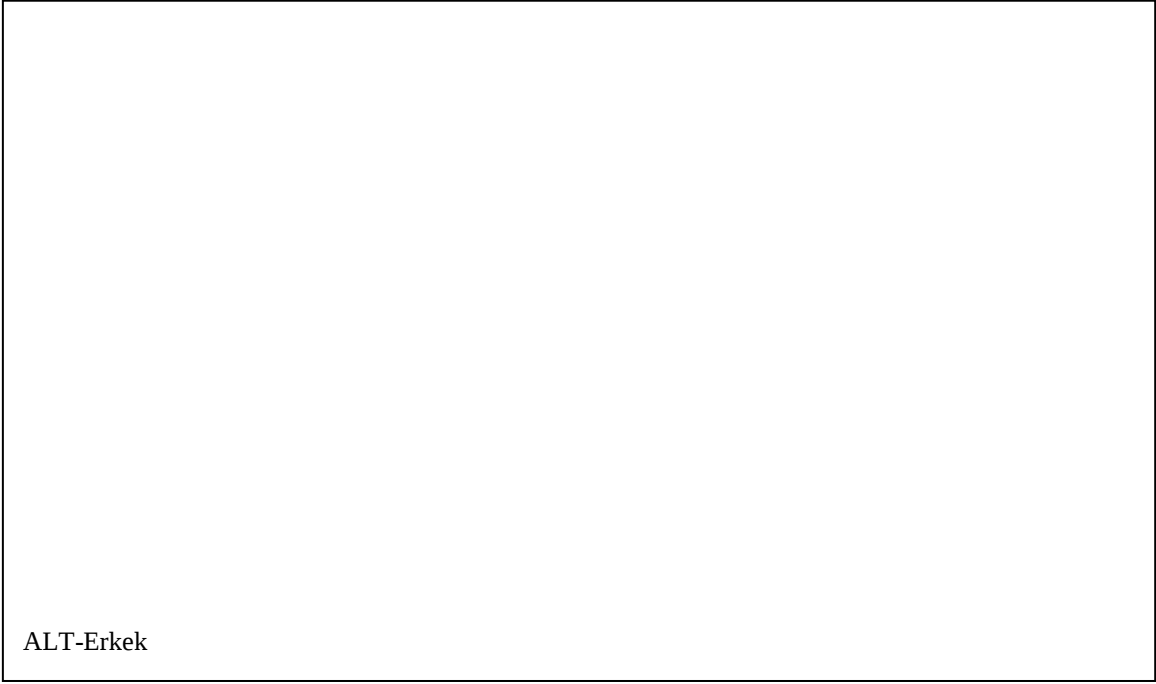
10.1 Histogramların çizilmesi

- Problem 10'da verilmiş olan ALT (Tablo 10.2) ve AST (Tablo 10.2) değerlerini Microsoft Excel Çalışma sayfasına yükleyiniz veya el ile yapınız.
- Aşağıdaki işlemleri kadın ve erkekler için ayrı ayrı yapınız.
- Tüm veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır.
- Her birine birer sıra numarası verilir.
- Sütun genişlikleri için veri aralıklarını belirleyiniz. Tablo 10.4'de yazınız veya Microsoft Excel'de kaydediniz.
- Her veri aralığındaki veriler sayılır (Frekans)
- X-ekseni derecelendirilir (Öneri: En düşük ve en yüksek veriye göre ayarlanabilir).
- Y-ekseni frekans değerlerine göre derecelendirilir.
- Veri grupları x-eksenine işaretlenir (en alt ve en üst değeri temel alınarak), veri grubunun frekans değeri y-ekseninden bulunur. Elde edilen noktadan x-eksenine dik doğru çizilir.
- Her gruptaki frekans değeri işaretlenir. Sütunlar oluşturularak birleştirilir.

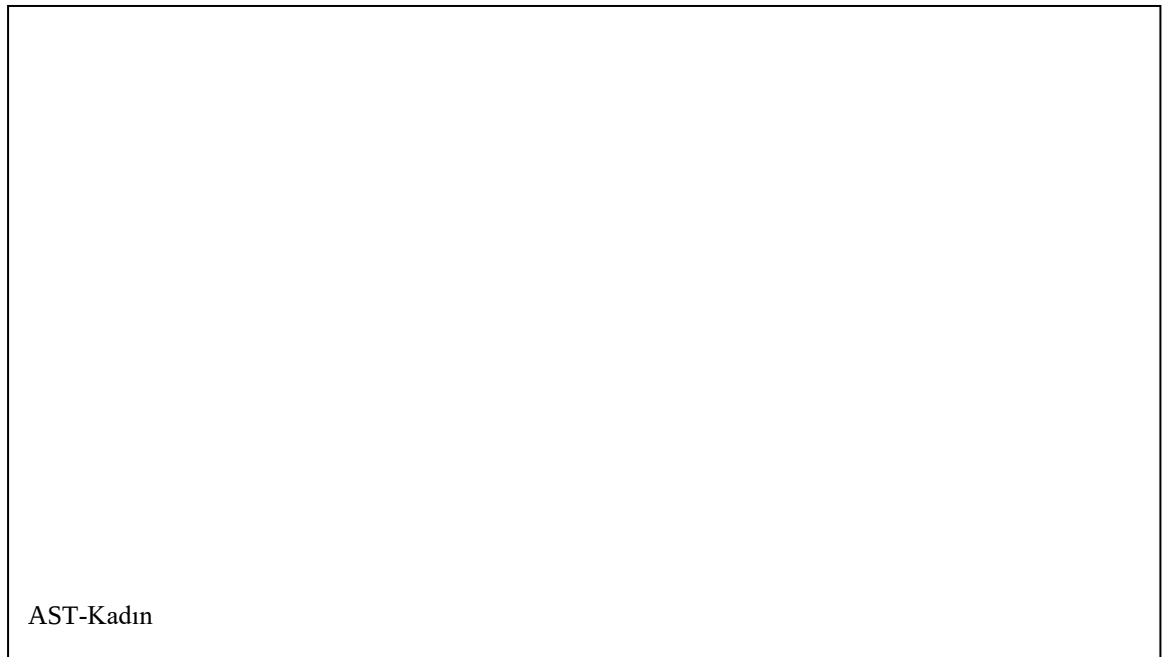
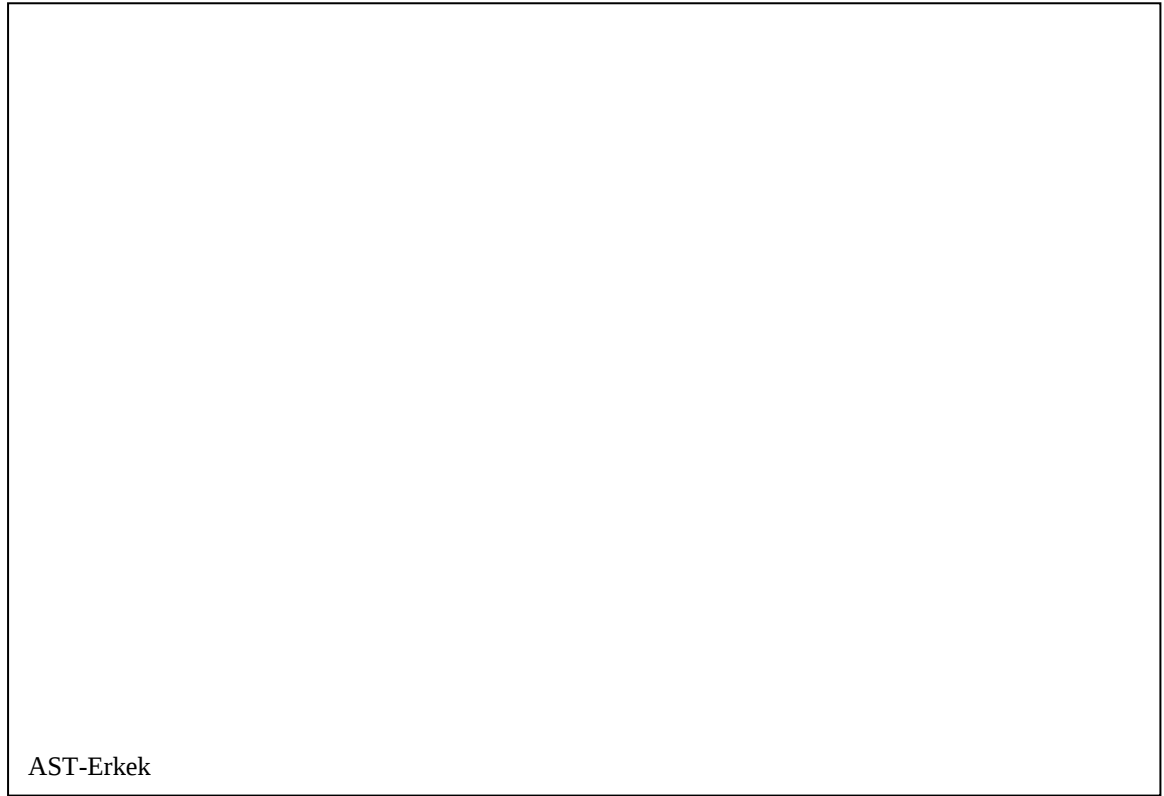
Tablo 10.4. Veri aralıkları ve her veri aralığındaki veri sayısı

ALT Kadın		ALT Erkek		AST Kadın		AST Erkek	
Veri aralığı	Veri sayısı	Veri aralığı	Veri sayısı	Veri aralığı	Veri sayısı	Veri aralığı	Veri sayısı

Histogramları aşağıda Şekil P10.1a ve b'deki grafik için boş bırakılan bölümlere çiziniz. SPSS Bilgisayar programında çizilen histogramlar ayrıca gösterilecektir.



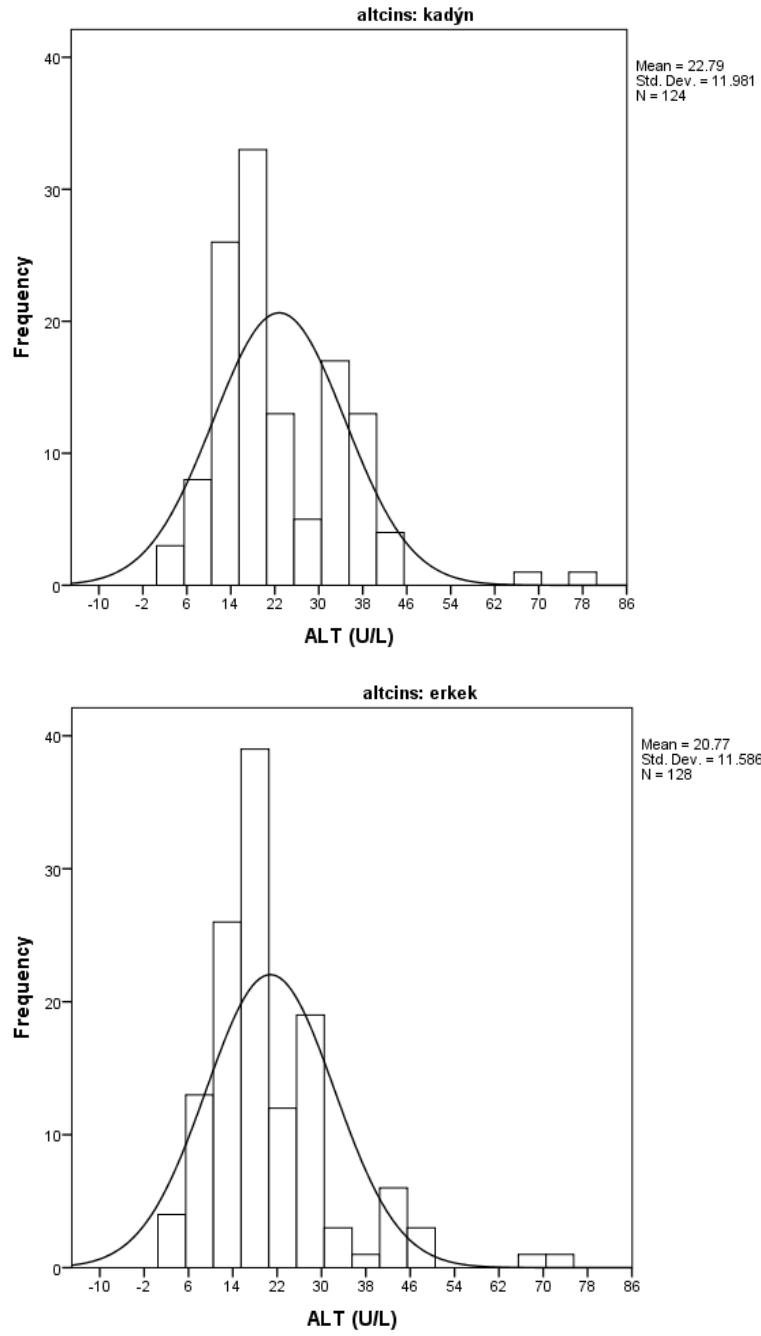
Şekil 10.1a. ALT Kadın ve erkek verilerinin histogramları



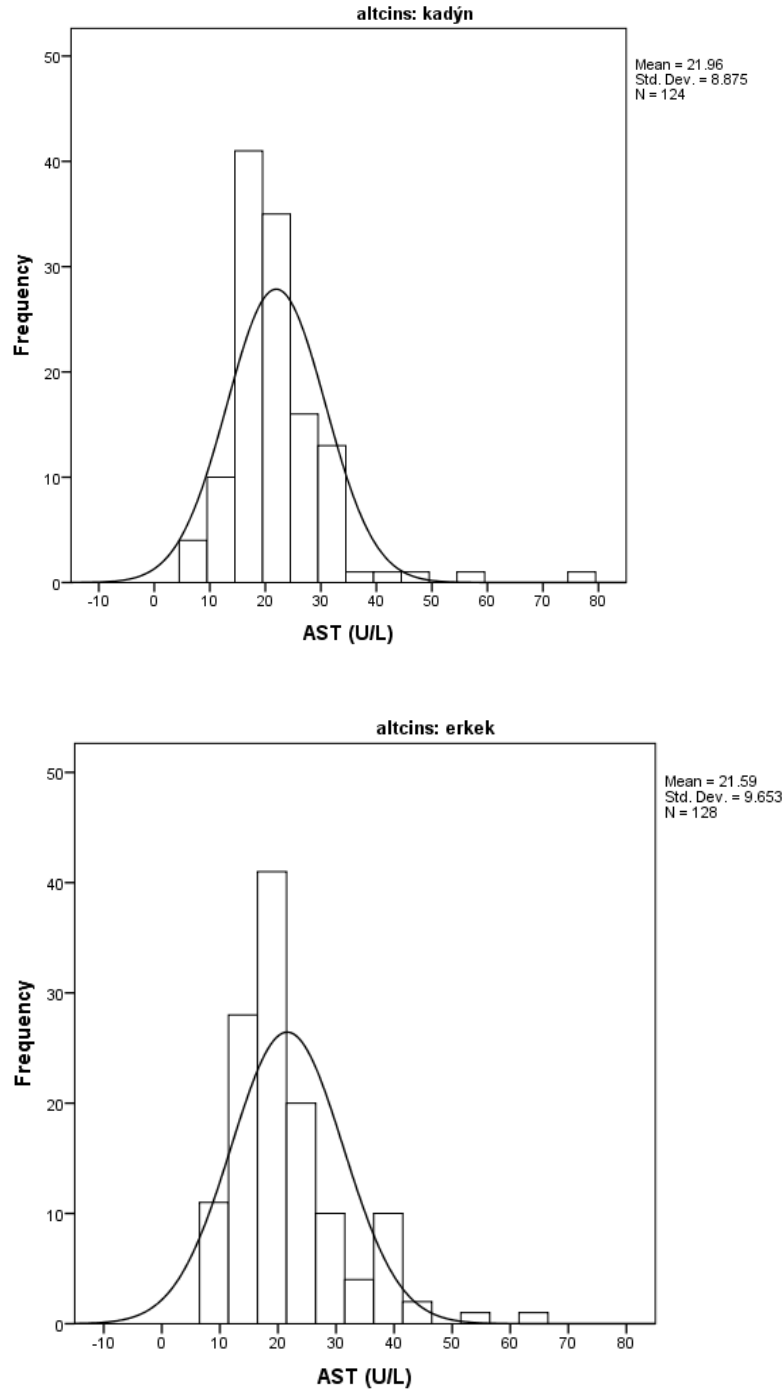
Şekil 10.1b. AST Kadın ve erkek verilerinin histogramları

SPSS Bilgisayar programında çizilen histogramlar

SPSS Bilgisayar programında çizilen histogramlar Şekil 10.1c ve d’de gözlenmektedir.



Şekil 10-1c. SPSS Programında elde edilen histogramlar (ALT Kadın ve erkek)



Şekil 10-1d. SPSS Programında elde edilen histogramlar (AST kadın ve erkek)

10.2 Aşırı uç değerler açısından değerlendiriniz.

10.2.1 Aşırı uç değerler: D / R Kuralına göre:

ALT-Kadın (Şekil 10.1a ve 10.1c'deki Histogram ve Tablo 10.2'ye göre 68'in test edilmesi)

$$D = \dots - \dots = \dots$$

$$R = \dots - \dots = \dots$$

$$D / R = \dots / \dots = \dots > 0.33 \text{ Buna göre } \dots \text{ aşırı uç değerdir.}$$

Bu değer ve varsa daha büyük değerler atılır. Tekrar histogram çizilir.

veya $\dots < 0.33$. Buna göre $\dots$ aşırı uç değer değildir.

ALT-Erkek (Şekil 10.1a ve 10.1c'deki Histogram ve Tablo 10-2'ye göre 70'in test edilmesi)

$$D = \dots - \dots = \dots$$

$$R = \dots - \dots = \dots$$

$$D / R = \dots / \dots = \dots > 0.33 \text{ Buna göre } \dots \text{ aşırı uç değerdir.}$$

Bu değer ve varsa daha büyük değerler atılır. Tekrar histogram çizilir.

veya $\dots < 0.33$. Buna göre $\dots$ aşırı uç değer değildir. Atılmaz.

AST-Kadın (Şekil 10.1b ve 10.1d'deki Histogram ve Tablo 10.3'e göre $\dots$ 'nın test edilmesi)

$$D = \dots - \dots = \dots$$

$$R = \dots - \dots = \dots$$

$$D / R = \dots / \dots = \dots > 0.33 \text{ Buna göre } \dots \text{ aşırı uç değerdir.}$$

Bu değer ve varsa daha büyük değerler atılır. Tekrar histogram çizilir.

veya $\dots < 0.33$. Buna göre $\dots$ aşırı uç değer değildir. Atılmaz.

AST-Erkek (Histogram ve Tablo 10-3'e göre 66'nın test edilmesi)

$$D = \dots - \dots = \dots$$

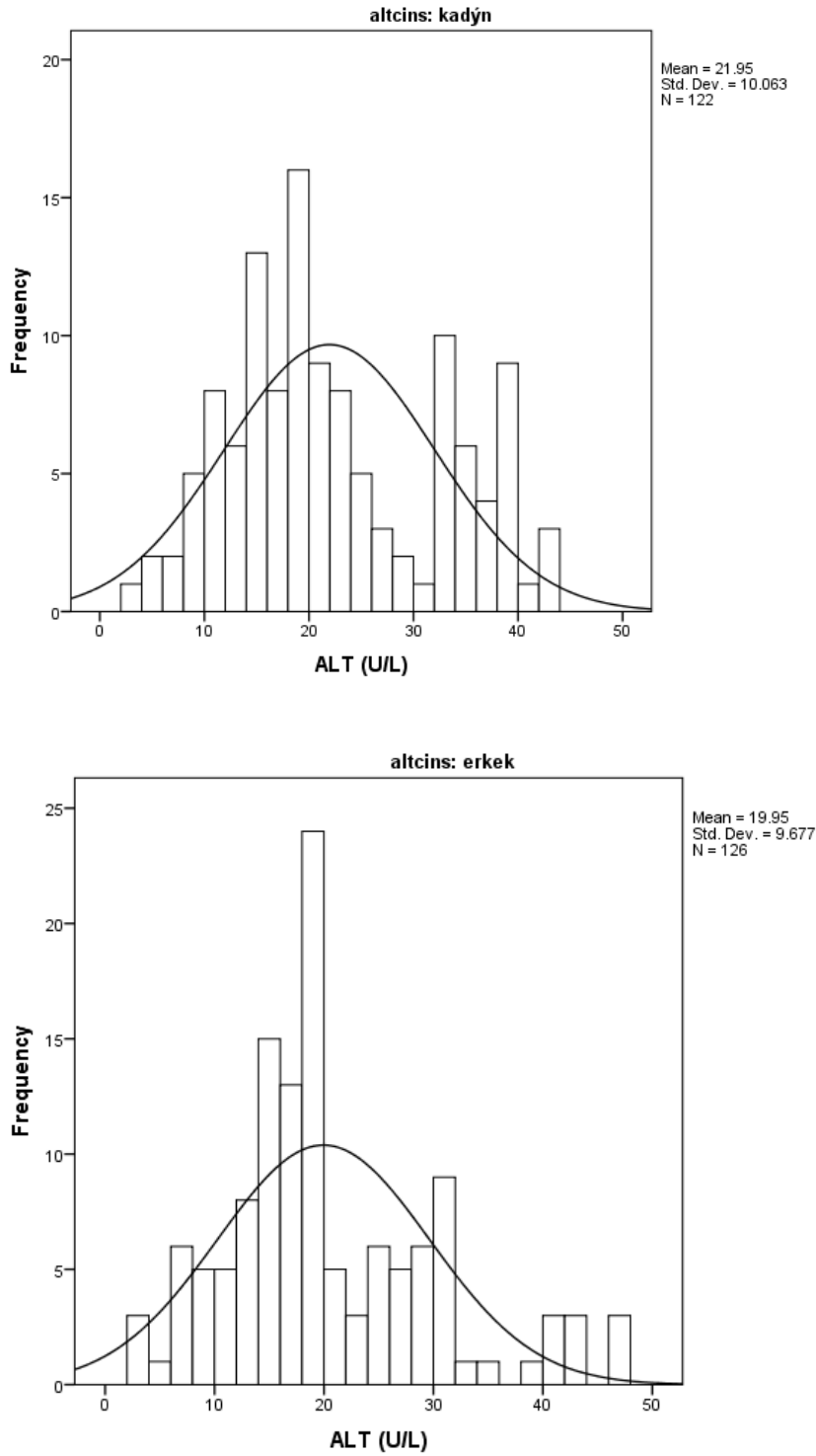
$$R = \dots - \dots = \dots$$

$$D / R = \dots / \dots = \dots > 0.33 \text{ Buna göre } \dots \text{ aşırı uç değerdir.}$$

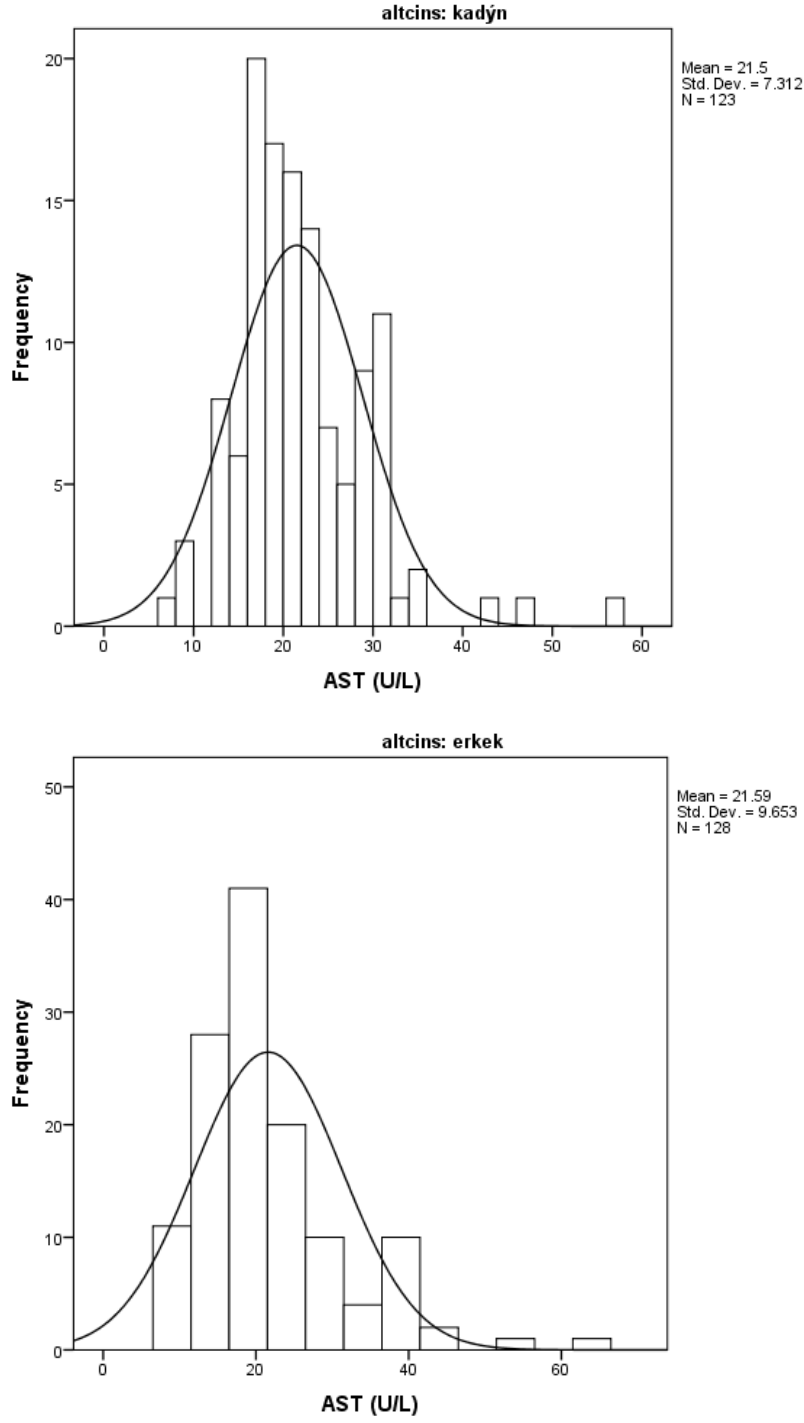
Bu değer ve varsa daha büyük değerler atılır. Tekrar histogram çizilir.

veya $\dots < 0.33$. Buna göre $\dots$ aşırı uç değer değildir. Atılmaz.

10.2.2 Aşırı uç değerler atıldıktan sonra kalan değerlerle tekrar histogramlar çizilir. İkinci histogram başlıkları altında bir sonraki sayfada incelenebilir (Şekil 10.2.2a ve 10.2.2b).



Şekil 10.2.2a. Aşırı uç değerler atıldıktan sonra çizilen histogramlar (ALT Kadın ve erkek)



Şekil 10.2.2b Aşırı uç değerler atıldıktan sonra çizilen histogramlar (AST Kadın ve erkek)

10.3 %95 Merkezi alan temel alınarak referans aralık sınırlarının hesaplanması

% 95 merkezi alan temel alınarak referans aralıkların hesaplanması

ALT-Kadın (n = 122) - U / L

Alt sınır (2.5. yüzdilik): $r1 = \dots\dots\dots (\dots\dots\dots) = \dots\dots\dots (\dots\dots) = \dots\dots = \dots\dots$

Üst sınır (97.5 yüzdilik): $r2 = \dots\dots (\dots\dots) = \dots\dots (\dots\dots) = \dots\dots = \dots\dots$

ALT-Erkek (n = 126) - U / L

Alt sınır (2.5. yüzdilik): $r1 = \dots\dots\dots (\dots\dots\dots) = \dots\dots\dots (\dots\dots) = \dots\dots = \dots\dots$

Üst sınır (97.5 yüzdilik): $r2 = \dots\dots\dots (\dots\dots\dots) = \dots\dots\dots (\dots\dots) = \dots\dots = \dots\dots$

AST-Kadın (n = 123) - U / L

Alt sınır (2.5. yüzdilik): $r1 = \dots\dots\dots (\dots\dots\dots) = \dots\dots\dots (\dots\dots) = \dots\dots = \dots\dots$

Üst sınır (97.5 yüzdilik): $r2 = \dots\dots\dots (\dots\dots\dots) = \dots\dots\dots (\dots\dots) = \dots\dots = \dots\dots$

AST-Erkek (n = 128) - U / L

Alt sınır (2.5. yüzdilik): $r1 = \dots\dots\dots (\dots\dots\dots) = \dots\dots\dots (\dots\dots) = \dots\dots = \dots\dots$

Üst sınır (97.5 yüzdilik): $r2 = \dots\dots\dots (\dots\dots\dots) = \dots\dots\dots (\dots\dots) = \dots\dots = \dots\dots$

Problem 10.4 Cinsiyetler arasında fark olup olmadığını test ediniz.

Standart Normal sapma testi:

- $Z_{\text{hesap}} > Z_{\text{kritik}}$ ise, fark vardır ve altgrupların referans aralıkları ayrı ayrı hesaplanır.
- Standart sapması büyük olan alt grubun standart sapma değeri, küçük olanın 1.5 katı veya daha fazla ise altgrupların referans aralıkları ayrı ayrı hesaplanır.

$$s_2 > s_1$$

$$s_2 > 1.5 s_1 \text{ veya } s_2 / (s_2 - s_1) < 3 \text{ ise}$$

z değerleri için formüller

$$z = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\left[(s_1^2 / n_1) + (s_2^2 / n_2) \right]^{1/2}}$$

$$z_{\text{kritik}} = 3(n_{\text{ort.}} / 120)^{1/2}$$

$$n_{\text{altgrup}} = 60 \text{ için}$$

$$z_{\text{kritik}} = 3 [(n_1 + n_2) / 240]^{1/2}$$

$$n_{\text{altgrup}} = 120 \text{ için}$$

Z ve z-kritik değerlerinin hesaplanması:

Ortalama ve standart sapma değerleri 2. histogram grafiklerinde bulunmaktadır.

ALT-Kadın (n = 122) – U / L x = U / L s= U/L

ALT-Erkek (n = 126) – U / L x = U / L s= U/L

$z_{ALT} = \dots\dots$ $z\text{-kritik}_{ALT} = \dots\dots$

z-hesap z-kritik Buna göre ALT için cinsiyetler arasında tıbben önemli fark

.....

AST-Kadın (n = 123) – U / L x = U / L s= U/L

AST-Erkek (n = 128) – U / L x = U / L s= U/L

$z_{AST} = \dots\dots$ $z\text{-kritik}_{AST} = \dots\dots$

z-hesap z-kritik Buna göre AST için cinsiyetler arasında tıbben önemli fark

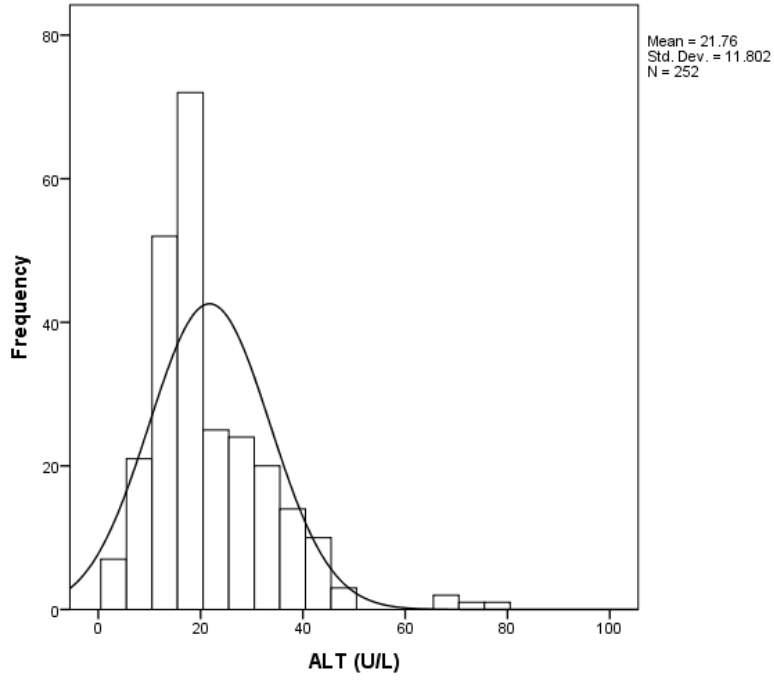
.....

10.5 Fark yok ise tüm verileri birleştiriniz ve referans aralık hesaplama basamaklarını tekrarlayınız.

10.1 – 10.3 basamaklar tekrarlanarak hesaplanır.

ALT ve AST için cinsiyetlere ilişkin veriler birleştirilir.

ALT				AST			
	Frequency	Percent		Frequency	Percent		
Valid	3	4	1.6	7	1	.4	
	4	2	.8	8	1	.4	
	5	1	.4	9	3	1.2	
	6	5	2.0	10	4	1.6	
	7	3	1.2	11	6	2.4	
	8	6	2.4	12	6	2.4	
	9	4	1.6	13	14	5.6	
	10	3	1.2	14	8	3.2	
	11	10	4.0	15	6	2.4	
	12	6	2.4	16	14	5.6	
	13	8	3.2	17	27	10.7	
	14	10	4.0	18	30	11.9	
	15	18	7.1	19	7	2.8	
	16	10	4.0	20	14	5.6	
	17	11	4.4	21	10	4.0	
	18	24	9.5	22	10	4.0	
	19	16	6.3	23	9	3.6	
	20	11	4.4	24	14	5.6	
	21	3	1.2	25	7	2.8	
	22	6	2.4	26	4	1.6	
	23	5	2.0	27	3	1.2	
	24	7	2.8	28	4	1.6	
	25	4	1.6	29	9	3.6	
	26	4	1.6	30	10	4.0	
	27	4	1.6	31	6	2.4	
	28	4	1.6	32	1	.4	
	29	4	1.6	33	2	.8	
	30	8	3.2	34	1	.4	
	31	2	.8	35	3	1.2	
	32	5	2.0	37	1	.4	
	33	6	2.4	38	5	2.0	
	34	5	2.0	39	2	.8	
	35	2	.8	41	2	.8	
	36	4	1.6	42	1	.4	
	38	3	1.2	45	2	.8	
	39	7	2.8	47	1	.4	
	41	4	1.6	52	1	.4	
	42	6	2.4	56	1	.4	
	46	3	1.2	66	1	.4	
	68	1	.4	78	1	.4	
	70	1	.4	Total	252	100.0	
	74	1	.4				
	80	1	.4				
Total	252	100.0					

Histogramlar çizilir.

ALT: Yukarıdaki Histogram ve Tabloya göre aşırı uç değerler test edilir.

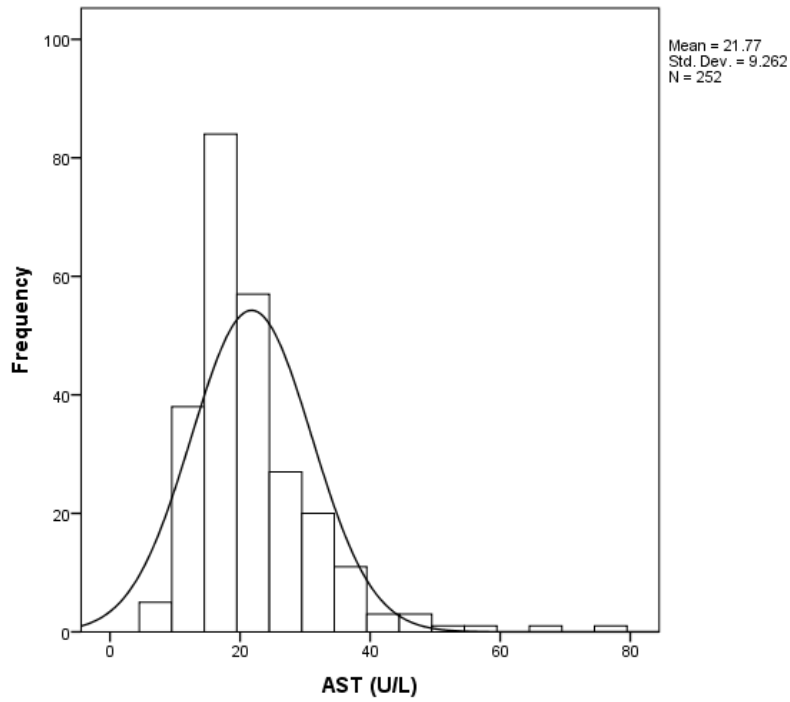
$$D = \dots - \dots = \dots$$

$$R = \dots - \dots = \dots$$

$D/R = \dots / \dots = \dots > 0.33$ Buna göreaşırı uç değerdir.

Bu değer ve varsa daha büyük değerler atılır. Tekrar histogram çizilir.

veya $\dots < 0.33$. Buna göre aşırı uç değer değildir.



AST: Yukarıdaki Histogram ve Tabloya göre aşırı uç değerler test edilir.

$$D = \dots - \dots = \dots$$

$$R = \dots - \dots = \dots$$

$$D / R = \dots / \dots = \dots > 0.33 \text{ Buna göre } \dots \text{ aşırı uç değerdir.}$$

Bu değer ve varsa daha büyük değerler atılır. Tekrar histogram çizilir.

veya $\dots < 0.33$. Buna göre $\dots$ aşırı uç değer değildir.

Alt ve üst sınırların hesaplanması

% 95 merkezi alan temel alınarak referans aralıkların hesaplanması

$$\underline{\text{ALT (n = 248)}} \quad \dots - \dots \text{ U/L}$$

$$\text{Alt sınır (2.5. yüzdelik): } r1 = \dots (\dots) = \dots (\dots) = \dots = \dots$$

$$\text{Üst sınır (97.5 yüzdelik): } r2 = \dots (\dots) = \dots (\dots) = \dots = \dots$$

$$\underline{\text{AST (n = 252)}} \quad \dots - \dots \text{ U/L}$$

$$\text{Alt sınır (2.5. yüzdelik): } r1 = \dots (\dots) = \dots (\dots) = \dots = \dots$$

$$\text{Üst sınır (97.5 yüzdelik): } r2 = \dots (\dots) = \dots (\dots) = \dots = \dots$$

10.6 Referans aralıklarının alt ve üst güven aralıklarının hesaplanması

Tablo 10-5. %90 güven aralığını belirleyen sıra numaraları

Örnek sayısı, n		Sıra	
En az	En çok	a	b
120	131	1	7
132	159	1	8
160	187	1	9
188	189	1	10
190	216	2	10
217	246	2	11
247	251	2	12
252	276	3	12
277	307	3	13
308	310	3	14
311	338	4	14
339	366	4	15
367	369	5	15

Not: a: Hedef popülasyonun 2.5. yüzdeliğindeki sınırın %90 güven aralığının alt sınırını temsil eden verinin numarasını gösterir. b: Hedef popülasyonun 2.5. yüzdeliğindeki sınırın %90 güven aralığının üst sınırını temsil eden verinin numarasını gösterir. 97.5 yüzdeliğindeki sınırları için, a ve b için bulunan sıra numaraları, n+1'den çıkarılır.

ALT (n = 248) 4 – 42 U / L

(2.5. yüzdeliğ) Alt sınırın %90 güven aralığı: a_{0.025} =; b_{0.025} =

(97.5 yüzdeliğ) Üst sınırın %90 güven aralığı: a_{97.5} =; b_{97.5} =

AST (n = 252) 10 – 45 U / L

(2.5. yüzdeliğ) Alt sınırın %90 güven aralığı: a_{0.025} =; b_{0.025} =

(97.5 yüzdeliğ) Üst sınırın %90 güven aralığı: a_{97.5} = b_{97.5} =

Üst ve alt referans sınırlarının %90 güven aralıkları

Analit	Alt referans sınırları	Üst referans sınırları
ALT (U / L) (n = 248) 4 - 42	 -	 -
AST (U / L) (n = 252) 10 - 45	 -	 -

10.7 Referans aralık sınırlarını rapor ediniz.

ALT (U / L)

.....

.....

AST (U / L)

.....

.....

Uygulama

Analitlerin bireyselliği ve bireysellik indeksleri

Bu olgu ve problemlerle:

Kurs katılımcısının;

- Bireyiçi ve bireylar arasındaki değişkenlik arasındaki ilişkiyi
- Analitlerin bireysellik indekslerini hesaplama
- Analitleri bireysellik indekslerine göre değerlendirme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

11. Bireysellik indekslerinin hesaplanması ve analitleri bireysellik indekslerine göre değerlendirme

11.1 Aşağıdaki tablodan yararlanarak, tüm analitlerin bireysellik indekslerini hesaplayınız. Tabloya yazınız.

11.2 Tablo 11.2’de en üst satırda indeks (II) sınırları belirtilmiştir. Boş satırlara Tablo 11.1’den uygun analitleri yazınız. Bireysellik indekslerine göre analitleri değerlendiriniz.

11.3 Tablo 11.3’te idrar kreatininin CVI, CVG değerleri verilmiştir. İndekslerini (II) hesaplayınız. İdrar kreatinin referans aralıklarının cinsiyetlere göre alt-gruplara ayrılmasının, konu bağlamında, ne gibi bir avantaj sağlayacağını tartışınız.

Tablo 11.1 Bazı analitlerin CV_I, CV_G ve II değerleri

Örnek	Analit	%CV _I	%CV _G	II
S-	ALT	24.3	41.6	
S	Albümin	3.1	4.2	
S	ALP	6.4	24.8	
S	AST	11.9	17.9	
S	Bil. T.	25.6	30.5	
S	Kalsiyum	1.9	2.8	
S	Klorür	1.2	1.5	
S	Kolesterol	6.0	14.9	
S	Kreat.	4.3	12.9	
S	Demir	26.5	23.2	
S	Fosfat	8.5	9.4	
S	Potasyum	4.8	5.6	
S	Protein T.	2.7	4.0	
S	Sodyum	0.7	1.0	
S	TG	20.9	37.2	
S	Ürat	8.6	17.2	
S	Üre	12.3	18.3	

Tablo 11.2 Bireysellik indekslerine göre gruplandırma

< 0.4	0.4-0.6	0.6-0.9	1.0-1.4	>1.4

11.3 Erkek ve kadında idrar kreatininin CV_I , CV_G ve indeks (II) değerleri

Grup	%CVI	%CVG	II
Tüm	13.0	28.2	
Kadın	15.7	11.0	
Erkek	11.0	6.0	

Uygulama

Referans değışim değerlerinin hesaplanması ve kullanılması

Bu problem ile:

Kurs katılımcısının;

- RCV değeri nin tedaviler arasındaki analit düzeyleri arasındaki farklılıkların anlamlılığını değerlendirme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

12. Referans değışim değerlerinin kullanılması

Statin kullanan bir bireyde, dozdan önce ve 2 ay sonra ölçülen karaciğer fonksiyon test sonuçlarındaki değışimin anlamlılığını test ediniz. RCV değerlerini kullanınız.

($2^{1/2}=1.414$; Z (%95 için)=1.96; Z (%99 için)= 2.58

Tablo 12-1 Karaciğer fonksiyon testleri için hesaplamalar

Analit	$2^{1/2}$	%95 için Z	%99 için Z	CVA (İç KK'dan)	CVI	RCV (%95)	RCV (%99)
Alb.				0.8	3.1		
ALP				1.4	6.4		
Bil.				1.0	25.6		
ALT				0.9	24.3		
AST				1.1	11.9		

Tablo 12-2 Karaciğer fonksiyon testlerindeki değışimlerin anlamlılığının RCV değerlerine göre test edilmesi

Zaman	Alb (g/L)	ALP (U/L)	Bil (umol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)
Dozdan önce	42	81	12	14	18
2 ay sonra	40	86	9	27	24
Değışim (birim)	2	5	3	13	6
Değışim (%)					
Anlamlılık					

Y.A.: Yüksek anlamlılıkta fark var; A: Anlamlı derecede fark var.

Veri Madenciliği: Laboratuvar bilgi sistemlerinde veri yönetimi ve bilgi sağlama

Diler Aslan

Bu bölümde:

Kurs katılımcısının;

- Veri madenciliğini tanımlayabilme ve uygulama aşamalarını listeleme
- Sağlık bilgi sistemlerini listeleme ve açıklama hakkında
- Laboratuvar bilgi sistemlerini açıklayabilme
- Laboratuvar ve hastane bilgi sistemlerinden veri toplama
- Bu verilerin istatistiksel ve matematiksel olarak işlenmesi yollarını tanıtma
- Laboratuvar verilerinin kalite yönetimi ve hasta bakımında kullanma yollarını listeleme

bilgi ve becerilerini kazanması hedeflenmektedir.

Bilişim teknolojisinin tıbbi laboratuvarlarda yaygın kullanılması tıbbi laboratuvar yönetiminde bilişimle ilgili temel bilgi ve gerekli becerilerin kazanılmasını şart koşmaktadır. Bu bölümde kazanılması gereken bilgi ve beceriler yanında bazı temel kavramlar üzerinde durulmaktadır. Bazı örneklerle uygulama yollarının açıklanması hedeflenmekte ve örnekler verilmektedir.

Laboratuvar bilgi sistemi (LBS) laboratuvar test sürecinde iş akışı ve bilgi akışını destekler. Hasta kaydı, test istemi, örnek toplanması, test ve raporlama işlemleri bu süreçte elektronik ortamda gerçekleştirilir. Faturalama, ödeme ve raporlama için hastane bilgi Sistemi (HBS) ile birlikte eşgüdüm içinde çalışmaları gerekir.

Bu uygulamalar yanında laboratuvar isteklerinin ve test sonuçlarının yönetimi için geliştirilen klinik haritalar, karar destek sistemleri, klinik uyarılar, yorumlama raporları, refleks testler, vb. akıllı yazılımlar klinisyenlere bilişimin sağladığı kolaylıklardandır.

Bilgi akışı sadece sağlık kuruluşu içerisinde değil bölgesel ve ulusal hatta dünya boyutunda olmaktadır. Bu bağlamda bilgi transferi aktarıldıkları sistemler tarafından da aynı derecede anlaşılmalıdır. Bu ihtiyaçla sağlık terminolojisinde standardizasyon ve kodlama çalışmaları uzun yıllardır sürdürülmektedir. Laboratuvar alanıyla sağlık bilişimcileri eşgüdüm içinde çalışarak kalite yönetiminde yararlanmak ve sağlık bakımını değerlendirebilmek amaçlarıyla veri havuzlarının oluşturulması çalışmalarını yürütmektedir. Sağlık Düzeyi Yedi (Health Level Seven – HL7), Gözlemlerin Mantıksal Tanımlayıcı Adları ve Kodları (Logical Observation Identifiers Names and Codes –LOINC); Sistematize Tıbbi Adlandırmalar (Systematized Nomenclature of Medicine-SNOMED) çalışmaları bu alanda yararlı olacak standardizasyon ve kodlama çalışmalarıdır. Sağlık alanında verilerinden etkin ve verimli yararlanmak tıp ve sağlık terminolojisinde standardizasyon ve kodlamaya dayanır. Ülkemiz bu konuda dünyayla

paralel gitmiyor olsa da kurum içerisinde ve bazı konularda daha genişlemiş olarak bilgi transferleri eşgüdüm içerisinde gerçekleştirilebilmektedir.

Verinin doğru yüklenmesi ülke boyutunda önemli sorun olarak karşımızda duruyor olsa da sağlık kuruluşları içerisinde toplanan “büyük veri” “*big data*” özelliğinde olan sağlık verilerinden çok anlamlı bilgiler elde edilebilmektedir. Özellikle bir hastaneye başvuran bireylerin %75-80’inin laboratuvara uğrayarak test yaptırdıkları gerçeği düşünülürse laboratuvar test değerlerinden hasta bakımıyla ilgili sonuçlar çıkarılabilmektedir. Bunun için son yıllarda çok yaygınlaşan “Veri madenciliği” “*data mining*” yöntemleriyle anlamlı bilgiler elde edilebilir.

Veri madenciliği en yalın anlamıyla “büyük veri”den anlamlı bilgilerin elde edilmesidir. Veri madenciliği uygulama aşamaları Fayyad ve Ark. tarafından aşağıdaki sırayla önerilmektedir (Bkz. Tomar D. Etal. 2013):

1. Verilerin toplanacağı zamanın (sürenin)/yerin seçilmesi
2. Toplanan verilerin ön değerlendirilmesi ve işlenmesi
3. İleri işlem için verinin uygun biçime dönüştürülmesi
4. Veri madenciliği tekniğinin uygulanması
5. Anlamlı bilginin/bilgilerin elde edilmesi ve değerlendirilerek amaca göre yorumlanması

Elde edilen anlamlı bilgiler çeşitli amaçlarla kullanılabilir (sağlık hizmetlerinde yönetsel amaçla tıbbi personel sayısının belirlenmesi; sağlık sigortası politikasıyla ilgili kararlar, tedavilerin seçilmesi, hastalık öngörülmesi, kronik hastalıklarla ilgili öngörüler, vb.). Sürekli kalite iyileştirme raporları oluşturulabilir; seçilen topluluktaki sağlık bakımıyla ilgili çıkarımlarla sağlık harcamalarında tasarruf sağlanabilir.

İzleyen kısımda laboratuvarla kalitenin kanıtlanmasına, hasta sonuçlarıyla kalite kontrol ve hasta sonuçlarından sağlık hizmetleri politikalarının yönlendirilmesine katkı sağlayabilecek çalışmaları kapsayan örnekler verilmektedir.

Sürekli kalite iyileştirmenin planlanması ve kanıtlanması

İç kalite kontrol sonuçları Levey-Jennings grafiklerinde izlenerek günlük test sonuçlarının analitik kalitesi hakkında karar verilmektedir. Ancak ISO 15189 Standardı’nın 4.12. Maddesi laboratuvarın sürekli kalite iyileştirmesini ve bunların kanıtlanmasını şart koşturmaktadır. Yönetim kalitesinin kanıtlanması yanında teknik kalitenin kanıtlanması için pre-analitik, analitik ve post-analitik kalitenin sağlandığının ve sürekliliğinin kanıtlanması için aylık değerlendirmeler yapılmalı ve karşılaştırma olanağı sağlanmalıdır.

Analitik süreç yeterliliğinin aylara göre kanıtlandığını tabloların oluşturulması için LBS’den verilerin toplanması gereklidir.

İç kalite kontrol ölçüm sonuçlarından aylık değerlendirmenin yapılabilmesi için Veri madenciliği uygulama aşamalarına göre gerçekleştirilmiş örnek aşağıda özetlenmektedir:

1. Verilerin toplanacağı zaman olarak bir aylık İKK sonuçları LBS'den kişisel bilgisayara aktarıldı.

	A	B		A	B
1	Çalışma Tarihi	Glukoz D1	1	Çalışma Tarihi	Glukoz D2
2	1/2/2012 8:46	97.3	2	1/2/2012 8:46	232.7
3	1/2/2012 10:04	99.5	3	1/2/2012 9:43	225.4
4	1/3/2012 8:37	97.9	4	1/2/2012 10:04	230.5
5	1/4/2012 8:50	98.5	5	1/3/2012 8:37	229.9
6	1/5/2012 9:22	97.3	6	1/4/2012 8:50	229.9
7	1/8/2012 11:16	100.7	7	1/5/2012 9:22	229.5
8	1/9/2012 8:54	95.4	8	1/6/2012 8:46	228.6
9	1/10/2012 8:48	95.1	9	1/8/2012 11:16	235.2
10	1/11/2012 8:43	98.8	10	1/9/2012 8:54	231.4
11	1/12/2012 8:40	96.7	11	1/10/2012 8:48	230.2
12	1/13/2012 8:40	94.8	12	1/11/2012 8:43	233.6
13	1/13/2012 9:42	95.5	13	1/12/2012 8:40	229.6
14	1/14/2012 10:50	94.4	14	1/13/2012 8:40	228.6
15	1/14/2012 14:57	96.7	15	1/13/2012 9:42	228.7
16	1/15/2012 10:27	96	16	1/14/2012 14:57	232.7
17	1/16/2012 8:58	95.6	17	1/15/2012 10:27	229.1
18	1/17/2012 8:42	94.6	18	1/16/2012 8:58	232.1

2. Toplanan verilerin ön değerlendirilmesi ve işlenmesi

3. İleri işlem için verinin uygun biçime dönüştürülmesi

Glukoz D2 ***					
↓	C1-D	C2	C3	C4	C5
	Çalışma Tarihi	Glukoz D2	AyKod_D2	AyGun_Kod	Gun
1	1/2/2012 08:46	232.7	1	102	2
2	1/2/2012 09:43	225.4	1	102	2
3	1/2/2012 10:04	230.5	1	102	2
4	1/3/2012 08:37	229.9	1	103	3
5	1/4/2012 08:50	229.9	1	104	4
6	1/5/2012 09:22	229.5	1	105	5
7	1/6/2012 08:46	228.6	1	106	6
8	1/8/2012 11:16	235.2	1	108	8
9	1/9/2012 08:54	231.4	1	109	9
10	1/10/2012 08:48	230.2	1	110	10
11	1/11/2012 08:43	233.6	1	111	11
12	1/12/2012 08:40	229.6	1	112	12
13	1/13/2012 08:40	228.6	1	113	13
14	1/13/2012 09:42	228.7	1	113	13
15	1/14/2012 14:57	232.7	1	114	14
16	1/15/2012 10:27	229.1	1	115	15
17	1/16/2012 08:58	232.1	1	116	16
18	1/17/2012 08:42	230.1	1	117	17
19	1/17/2012 09:59	227.8	1	117	17
20	1/18/2012 08:51	224.7	1	118	18

4. Veri madenciliği tekniğinin uygulanması

Descriptive Statistics: Glukoz D2

Variable	AyKod_D2	Total Count	Mean	StDev
Glukoz D2	1	33	230,20	2,27
	2	32	234,73	6,26
	3	32	233,20	2,83
	4	29	237,18	4,60
	5	27	239,18	2,05

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
1	Ocak-2012-Cobas 800		Hedef Kriter					Biyolojik Değ.Desirable					Kontrol Çalışma Sonuçları								
2			Firma					%Tea'ya Göre	CVw	CVg	I%	B%	TEa%								
3	Analit adı	Kontrol Adı	Ort	SD	%CV	%Tea	TEa	S(h)	Bias(h)					N	Ort	SD	%CV	%Bias	% Bias	Sigma	
4	ALP	PCC1	90	5.4	6	30	± 30%	8.95	6.4	24.8	3.2	6.4	12	31	88.0	4.76	5.41	-1.68	1.7	5.2	
5	(IU/L)	PCC2	225	14	6.2	30		22.5	6.4	24.8	3.2	6.4	12	31	218.0	7.37	3.38	3.38	3.4	7.9	
6	ALT	PCC1	42	2.5	6.0	20.0	± 20%	2.79	18.0	42.0	9.0	11.4	26	31	41.419	1.845	4.45	4.45	4.5	3.5	
7	(IU/L)	PCC2	115	7	6	20.0		7.67	18.0	42.0	9.0	11.4	26	30	115.48	1.85	1.60	1.60	1.6	11.5	
8	AST	PCC1	46	2.7	5.9	20.0	± 20%	3.04	11.9	17.9	6.0	5.4	15	31	45.839	2.1	4.58	4.58	4.6	3.4	
9	(IU/L)	PCC2	149	9	6.0	20.0		9.93	11.9	17.9	6.0	5.4	15	31	150.11	4.81	3.20	3.20	3.2	5.2	

5. Anlamlı bilginin elde edilmesi ve değerlendirilerek amaca göre yorumlanması

Analit	Birim	KKM	Ocak 2012				Şubat 2012				Mart 2012			
			Cpk	Sigma	Sigma İKK_Biyol	Sigma CLIA 88	Cpk	Sigma	Sigma İKK_Biyol	Sigma CLIA 88	Cpk	Sigma	Sigma İKK_Biyol	Sigma CLIA 88
ALP	IU/L	PCC1	2.77	> 6	5.4	15.8	1	3	1.9	5.2	2.07	> 6	5.4	14.5
		PCC2	2.13	> 6	5.7	16.2	1.17	3.5	2.5	7.9	1.83	5.5	5.9	16.7
ALT	IU/L	PCC1	3.33	> 6	8.4	5.9	2.94	> 6	4.9	3.5	5.32	> 6	12.9	9.6
		PCC2	5.7	> 6	10.5	7.3	8.99	> 6	15.4	11.5	6.56	> 6	17	12.7
AST	IU/L	PCC1	1.88	5.6	5	7.3	1.64	4.9	2.3	3.4	2.62	> 6	5.1	7.0
		PCC2	1.42	4.2	2.7	3.9	1.94	5.8	3.7	5.2	2.91	> 6	5.6	7.6
Glu	mg/dL	PCC1	0.88	2.6	1.4	2.4	1.09	3.2	1.7	2.9	1.53	4.6	4	6.2
		PCC2	1.23	3.7	3.7	6.9	0.93	2.8	1.6	2.7	1.26	3.7	4.7	7.2

Hasta test sonuçlarının toplanması ve normallerin ortalaması prosedürünün uygulanması

1. Verilerin toplanacağı zaman/yer seçilmesi

Normallerin ortalaması yaklaşımına göre 10 günlük hasta test sonuçları LBS'den toplanır.

C	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI
Servis	GLUKOZ_HAZ	91.5	98.2	105.5	87.1	107.3	137	215.8	98	97.1	187.9	89.5																			
HEMATOLOJİ POL. - 2																															
KALP DAMAR CER. POL.																															
KALP DAMAR CER. POL.																															
ONKOLOJİ POL. -2																															
HEMATOLOJİ POL - 1																															
KEMOTERAPİ POL.																															
ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİ																															
ACİL SERVİS																															
GASTROLOJİ POL.																															
ONKOLOJİ POL. -2																															
NEFROLOJİ 1 POL.																															

2. Toplanan verilerin ön değerlendirilmesi ve işlenmesi

3. İleri işlem için verinin uygun biçime dönüştürülmesi

Subset of GLUKOZ2012(Bolge_Kod = 1, CihazKod = 1) Truncated ***																			
	A	C3-T	C4	C5-D	C6-T	C7-D	C8-	C9	C1	C11-T	C12	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	
	C	Servis	Glukoz	Çalışma	Cihaz	Kayıt T	Snc	Do	Do	Cinsiyet	Cih	A	Yg	Gun_Kod	Bolge_Kod	ByVar1	GlukOrt_Gun	SEMean1	StDev1
1	>	NEFROLOJİ SERVİSİ	89.2	1/1/12>>	03 - >>	1/1/12>>	>>	>>	>>	Bayan	1	>	101	1	1	101	108.954	1.65551	17.7534
2	>	GASTROLOJİ SERVİSİ	89.2	1/1/12>>	03 - >>	1/1/12>>	>>	>>	>>	Erkek	1	>	101	1	1	102	100.988	0.96820	16.9089
3	>	HEMATOLOJİ POL - 1	138.8	1/2/12>>	03 - >>	1/2/12>>	>>	>>	>>	Erkek	1	>	102	2	1	103	100.746	1.06471	16.1119
4	>	ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİ	70.0	1/2/12>>	03 - >>	1/2/12>>	>>	>>	>>	Bayan	1	>	102	2	1	104	101.068	0.91871	15.9125
5	>	NEFROLOJİ SERVİSİ	122.3	1/1/12>>	03 - >>	1/1/12>>	>>	>>	>>	Erkek	1	>	101	1	1	105	104.025	1.02219	16.2589
6	>	ONKOLOJİ SERVİSİ	133.4	1/1/12>>	03 - >>	1/1/12>>	>>	>>	>>	Erkek	1	>	101	1	1	106	103.845	0.99099	16.3438
7	>	ANESTEZİ YOĞUN B>>	109.4	1/1/12>>	03 - >>	1/1/12>>	>>	>>	>>	Erkek	1	>	101	1	1	107	107.315	1.88662	17.7983
8	>	ANESTEZİ YOĞUN B>>	126.4	1/1/12>>	03 - >>	1/1/12>>	>>	>>	>>	Erkek	1	>	101	1	1	108	109.255	1.95695	17.5035

4. Veri madenciliği tekniğinin uygulanması

İndirekt referans aralığın hesaplanması işlemleri

5. Anlamlı bilginin elde edilmesi ve değerlendirilerek amaca göre yorumlanması

Referans aralığın raporlanması

Pre-analitik süreç değerlendirilmesi

1. Verilerin toplanacağı zaman/yer seçilmesi: Aylık red sayılarının LBS'den toplanması

	A	B	C
1	01 - REDDEDİLEN NUMUNELER - KAYIT TARİHİ: 01.01.2012 00:00-31.01.2012 23:59		
2	KAYITTARİH	SERVIS	RED_NEDENİ
3	1		
4	1/1/2012	ACİL SERVİS	Yetersiz Numune
5	1/1/2012	ACİL SERVİS	Pıhtılı Numune
6	1/1/2012	ACİL SERVİS	Pıhtılı Numune
7	1/1/2012	NEFROLOJİ SERVİSİ	Yetersiz Numune
8	1/1/2012	NEFROLOJİ SERVİSİ	Yetersiz Numune
9	1/1/2012	ORGAN NAKLİ KLİNİĞİ	Hatalı barkod
10	1/1/2012	BEYİN CERRAHİ YOĞUN BAKIM	Yetersiz Numune
11	2/1/2012	ACİL SERVİS	Yetersiz Numune
12	2/1/2012	ENFEKSİYON POL.	Pıhtılı Numune
13	2/1/2012	NEFROLOJİ SERVİSİ	Hatalı barkod
14	2/1/2012	NEFROLOJİ SERVİSİ	Cihaz okuma yapmadı
15	2/1/2012	GASTROLOJİ SERVİSİ	Tekrarı Uygundur
16	2/1/2012	HEMATOLOJİ SERVİSİ	Hatalı barkod
17	2/1/2012	ROMATOLOJİ SERVİSİ	Tekrarı Uygundur
18	2/1/2012	BEYİN CERRAHİ SERVİSİ	Yetersiz Numune

2. Toplanan verilerin ön değerlendirilmesi ve işlenmesi

3. İleri işlem için verinin uygun biçime dönüştürülmesi

Bütün kurum için:

ALT AY RED OCAK-HAZ2012.MTW ***											
↓	C1-D	C2-T	C3-T	C4-T	C5-D	C6	CCCC	C12	C13		C14
	KAYITTARIHI	SERVIS	TUP	RED_NED	RED_TA	ORNEKN	TS	TR	Serv	RedNedHepsiKod	AyKod
1	1/1/2012	ACİL SERVİS	IDRAR	Örnek,Y>>	1/1/2012	1026455	>>	>>	2	13	1
2	1/1/2012	ACİL SERVİS	HEMA>>	Örnek,Pı>>	1/1/2012	1026444	>>	>>	2	10	1
3	1/1/2012	ACİL SERVİS	KOAG>>	Örnek,Pı>>	1/1/2012	1026453	>>	>>	2	10	1
4	1/1/2012	NEFROLOJİ>>	KARD>>	Örnek,Y>>	1/1/2012	1026311	>>	>>	36	13	1
5	1/1/2012	NEFROLOJİ>>	Mrk. >>	Örnek,Y>>	1/1/2012	1026311	>>	>>	36	13	1
6	1/1/2012	ORGAN NA>>	Mrk. >>	Barkod,>>	1/1/2012	1025960	>>	>>	39	1	1
7	1/1/2012	BEYİN CER>>	IDRAR	Örnek,Y>>	1/1/2012	1026530	>>	>>	7	13	1
8	2/1/2012	ACİL SERVİS	KAN >>	Örnek,Y>>	2/1/2012	1066211	>>	>>	2	13	2
9	2/1/2012	POL	SEDİ>>	Örnek,Pı>>	2/1/2012	1065596	>>	>>	1	10	2
10	2/1/2012	NEFROLOJİ>>	HEMA>>	Barkod,>>	2/1/2012	1065807	>>	>>	36	1	2
11	2/1/2012	NEFROLOJİ>>	KOAG>>	Cihaz ok>>	2/1/2012	1064774	>>	>>	36	2	2
12	2/1/2012	GASTROLO>>	HEMA>>	Diğer	2/1/2012	1064752	>>	>>	21	16	2

Tek servis için:

ALT AY RED OCAK-HAZ2012.MTW(AyKod = 1)(SERVIS = KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ) ***						
+	C1-D	C2-T	C3-T	C4-T	C5-D	C6
	KAYITTARİHİ	SERVIS	TUP	RED_NEDENİ	RED_TARİH	ORNEKNO
1	1/3/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	KARDİYAK	Örnek,Yetersiz	1/3/2012	1029545
2	1/3/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	KAN GAZLARI	Örnek,Pıhtılı	1/3/2012	1029589
3	1/3/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	KOAGULASYON	Örnek,Pıhtılı	1/3/2012	1028231
4	1/3/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	Biyokimya(KAN)>>	Örnek,Hasarlı	1/3/2012	1028216
5	1/7/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	HEMATOLOJİ	Örnek,Pıhtılı	1/7/2012	1034348
6	1/8/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	IDRAR	Barkod,Hatalı	1/8/2012	1035293
7	1/8/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	IDRAR	Örnek,Pıhtılı	1/8/2012	1035293
8	1/8/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	HEMATOLOJİ	Örnek,Pıhtılı	1/8/2012	1034984
9	1/8/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	Biyokimya(KAN)>>	Barkod,Hatalı	1/8/2012	1035293
10	1/8/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	Biyokimya(KAN)>>	Örnek,Pıhtılı	1/8/2012	1035293
11	1/8/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	Mrk. BioHor Sar>>	Barkod,Hatalı	1/8/2012	1035293
12	1/8/2012	KARDİYOLOJİ YOĞUN BAKIM SERVİSİ	Mrk. BioHor Sar>>	Örnek,Pıhtılı	1/8/2012	1035293

4. Veri madenciliği tekniğinin uygulanması

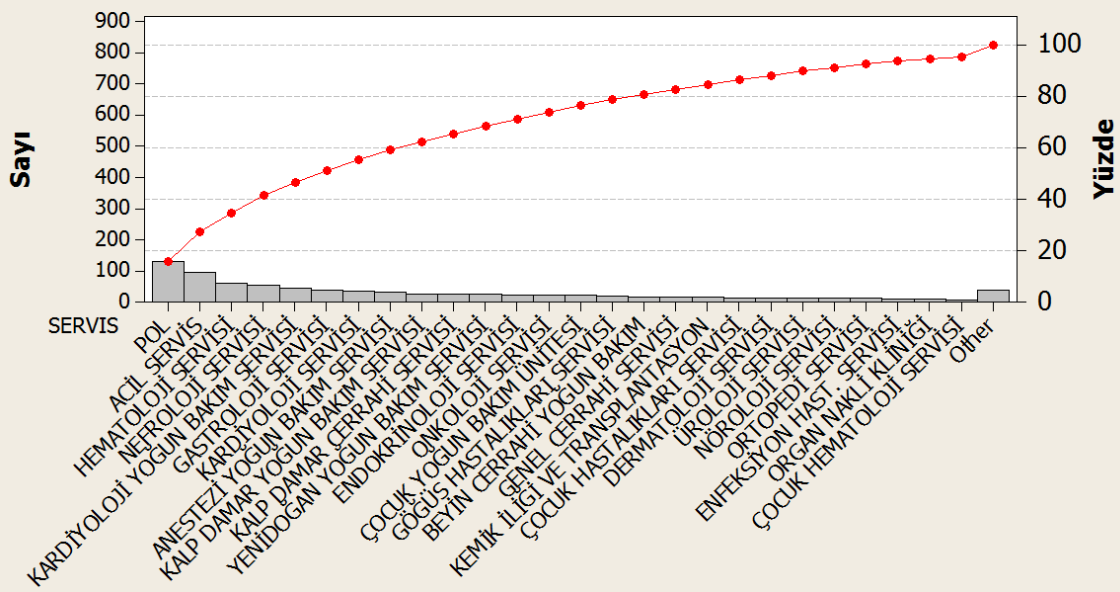
	Ocak 2012
Kusurlu durum (Red Nedeni)	825
Toplam örnek (hasta) sayısı	67958
Her hasta için hatalı durum fırsatı (olasılığı)	4
Tek hasta için hatalı durumların olasılığı (Tek fırsatta hata)	0.003034963
MFKO (DPMO)	3034.962771
Süreç sigma=(1.5 sapmalı)	
Kısa dönem sigma değeri	4.243979894
Süreç sigma (1.5 sapmasız) uzun dönem sigma değeri	2.743979894
1.5 sapmalı	4.243979894
0 sapmalı	2.743979894

	A	B	C	D	E
		Barkod hatalı	Cihaz okuma yap	İstekçok sayıda	İstek yanlış
Yanlış sayısı		154	54	13	14
Toplam örnek sayısı		67958	67958	67958	67958
Her sonuçta yanlış fırsatı		1	1	1	1
Tek sonuç başına yanlış fırsatı (Tek fırsatta yanlış)		0.00	0.000794608	0.000191295	0.00020601
MFYO (DPMO)		2266.11	794.6084346	191.2946231	206.0095942
Süreç sigma=(1.5 sapmalı)		4.34	4.657878669	5.051811219	5.032263111
Süreç sigma (1.5 sapmasız)		2.84	3.157878669	3.551811219	3.532263111
1.5 sapmalı Short Term		4.34	4.66	5.05	5.03
0 sapmalı Long Term		2.84	3.16	3.55	3.53

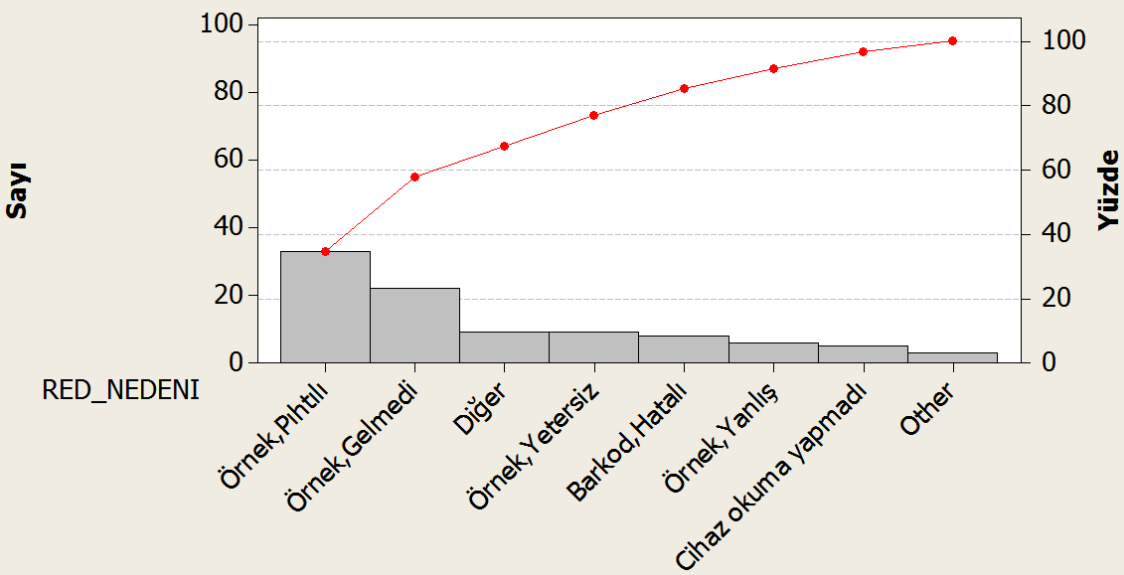
5. Anlamlı bilginin elde edilmesi ve değerlendirilerek amaca göre yorumlanması

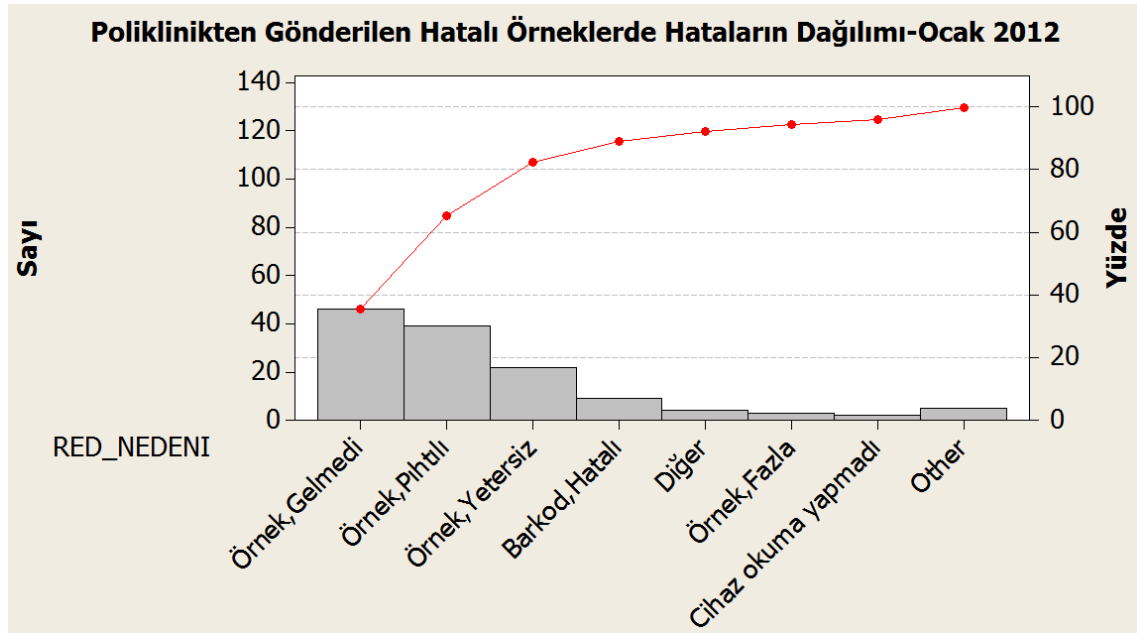
		Birinci Ay		İkinci Ay		Üçüncü Ay	
	Kalite İndikatörleri	(%)	<u>sigma</u>	(%)	<u>sigma</u>	(%)	<u>sigma</u>
	<u>Preanalitik (Toplam)</u>		4.2		4.3		4.3
1	Barkod hatalı / Toplam istek sayısı	0.23	4.3	0.23	4.3	0.25	4.3
2	Cihaz okuma yapmadı / Toplam istek sayısı	0.08	4.7	0.03	4.9	0.08	4.6
3	İstek, çok sayıda / Toplam istek sayısı	0.02	5.1	0.01	5.2	0.00	5.4
4	İstek, yanlış / Toplam istek sayısı	0.02	5.0	0.02	5	0.02	5.0
5	Örnek, fazla / Toplam istek sayısı	0.02	5.1	0.02	5.1	0.03	4.9
6	Örnek, gelmedi / Toplam istek sayısı	0.19	4.4	0.03	4.9	0.01	5.2

Hataların Birimlere Göre Dağılımı - (Ocak 2012 - Haziran 2012)



Acil Servisten Gönderilen Hatalı Örneklerde Hataların Dağılımı-Ocak 2012





Hasta test sonuçlarıyla kalite yönetimi

1. Verilerin toplanacağı zaman/yer seçilmesi

Aylık hasta testsonuçlarının LBS'den alınması

C	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI
Servis	GLUKOZ_HAZ	91.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
HEMATOLOJİ POL. - 2	91.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
KALP DAMAR CER. POL.	87.2	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
KALP DAMAR CER. POL.	105.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
ONKOLOJİ POL. -2	87.1	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
HEMATOLOJİ POL - 1	107.3	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
KEMOTERAPİ POL.	137	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİ	215.8	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
ACİL SERVİS	98	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
GASTROLOJİ POL.	97.1	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
ONKOLOJİ POL. -2	187.9	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5
NEFROLOJİ 1 POL.	89.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5	98.5

2. Toplanan verilerin ön değerlendirilmesi ve işlenmesi

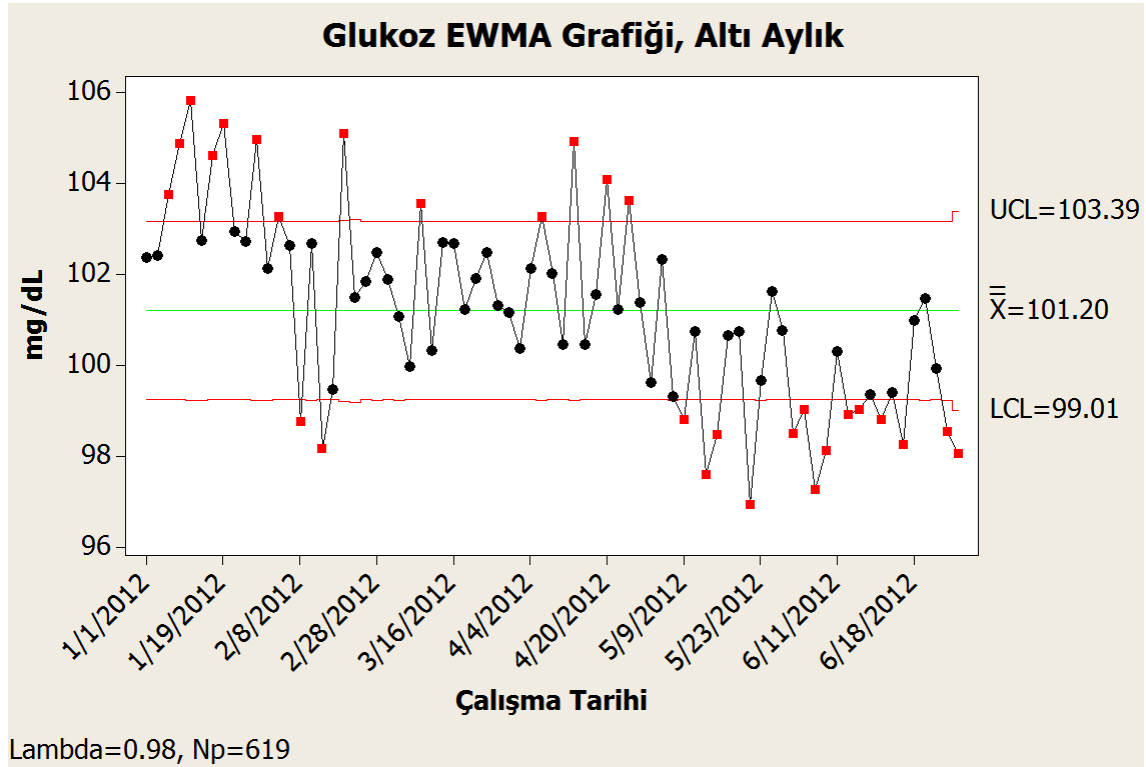
3. İleri işlem için verinin uygun biçime dönüştürülmesi

4. Veri madenciliği tekniğinin uygulanması

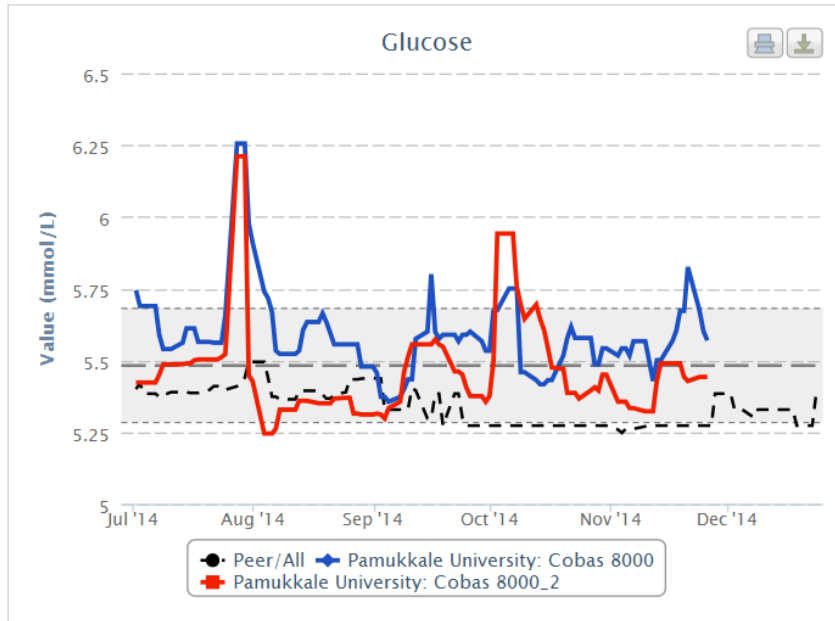
Hareketli ortalamaların veya hareketli medyanların belirlenmesi

5. Anlamlı bilginin/bilgilerin elde edilmesi ve değerlendirilerek amaca göre yorumlanması

Laboratuvar performansının hasta test sonuçlarına değerlendirilmesi



Hareketli medyanlar:



HbA1c sonuçlarına göre diyabetik hasta bakımının değerlendirilmesi

1. Verilerin toplanacağı zaman/yer seçilmesi

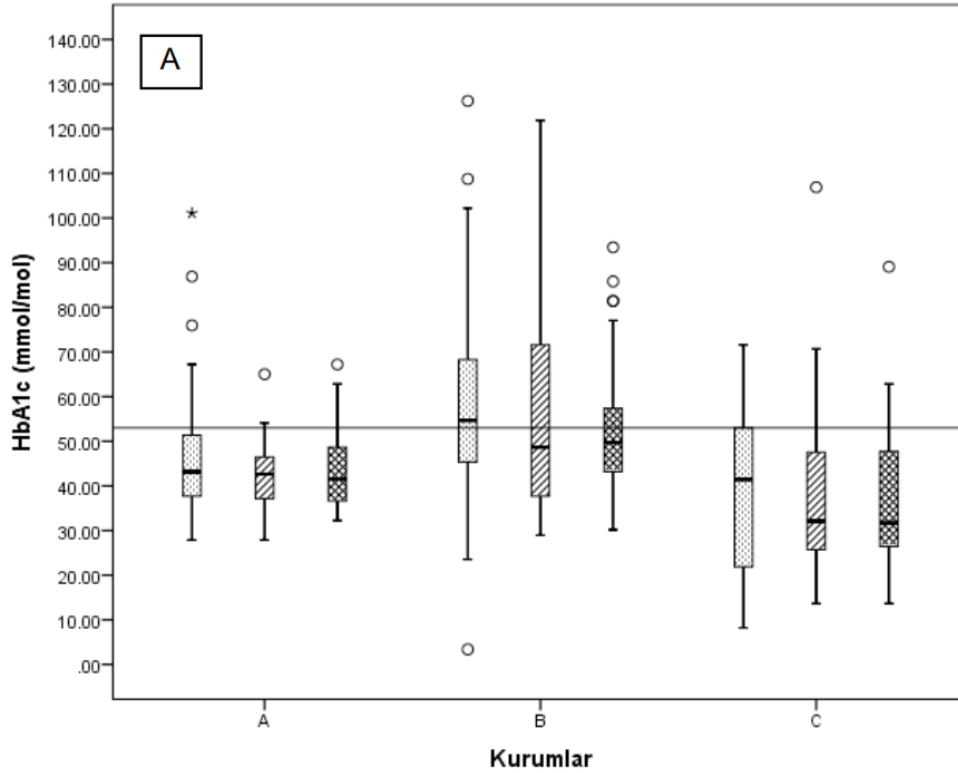
Üç sağlık kuruluşundan diyabet hastalarının verileri yapılandırılmış protokole göre 6 ay toplandı.

2. Toplanan verilerin ön değerlendirilmesi ve işlenmesi

3. İleri işlem için verinin uygun biçime dönüştürülmesi

4. Veri madenciliği tekniğinin uygulanması

5. Anlamlı bilginin/bilgilerin elde edilmesi ve değerlendirilerek amaca göre yorumlanması



Bilgi sistemlerinin veri yönetiminin gerçekleştirilmesinde kullanılan üç temel elemanı bulunur: donanım, yazılım ve bağlantı sistemleri. Bağlantı sistemleri ilişkili birimlerden elektronik veri transferinin hatasız yapılabilmesi için tasarlanır. İletişimde sorun varsa arayazılım “*middleware*”larla çözülür.

ABD’de tıbbi ve sağlık hizmetlerindeki sistemler şunlardır: **Kayıt, taburcu, transfer işlemleri** (hasta bakımı tüm akışını izler); **sağlık bilgi sistemleri** (hasta bilgisini farklı birimler arasındaki bilgileri de toplayarak arşivler); **laboratuvar bilgi sistemleri** (laboratuvar işlemleri için gerekli olan elektronik veri işleme ve bilgi yönetimini yürütür); **elektronik tıbbi kayıt** (tanı testleri sonuçlarıyla birlikte klinik öyküyü elektronik ortamda tarihlere göre listeler/grafik halinde gösterir); **elektronik kayıt arşivi** “*electronic data repository*” (bir kuruluşdaki ayaktan ve yatakta yapılan tüm bilgileri içeren hasta bilgilerini arşivler ve hasta verilerinin değerlendirilmesinde kullanılır); **elektronik veri ambarı** “*electronic data warehouse*” (elektronik kayıt arşivine benzer, farkı buradaki veriler veritabanları ve veri analiz araçları ile saklı örüntülerin ortaya çıkarılması ve veriler arasındaki ilişkilerin anlaşılması amaçlarıyla araştırmalarda kullanılır (veri madenciliği); **faturalama** (hastanın veya sigortasının ödeyeceği miktarı hesaplar).

İnsan onaylamasına gerek kalmadan bilişim sistemindeki akıllı yazılımlarla hasta test raporlarının otomatik onaylanmasına olanak tanıyan “otoverifikasyon” ve hasta test sonuçlarıyla analitik kalitenin izlenmesi için “hareketli ortalamalar” ara yazılımları LBS’lerde gittikçe yaygınlaşan uygulamalardandır.

Tıbbi laboratuvarların özellikle yüksek kapasiteli sağlık kuruluşlarında veri yönetimi ve verimadenciliğinde yararlanılan matematik ve istatistik uygulamalarını tanımaları sağlık hizmetinin etkin ve verimli sunulması açısından şart görünmektedir. Bilişim, elektronik, biyomedikal, laboratuvar istatistiği ve matematiği gibi tüm ilişkili alan uzmanlarıyla birlikte onlara yol göstererek çalışmak kaçınılmazdır.

Yararlanılan Kaynaklar

1. Aslan D, Can Yılmaztürk G, Akalın N, Büyükbeşe MA, Sermez Y. Diyabet bakım kalitesinin değerlendirilmesinde diyabet hastalarının laboratuvar test sonuçlarından nasıl yararlanılabilir. Pam Tıp Derg 2013;6(2):68-81.
(<http://www.onlinemakale.com/home/jvi.asp?pdire=ptd>).
2. Aslan D, Ergin A, Bostancı E, Uzun U, Akın F. Clinical Effectiveness of Self-Monitoring of Blood Glucose in improving glycemic control in Diabetic Patients: A Pilot Study. 13rd EFLM Postgraduate Course New Trends Diagnosis and Monitoring using POCT Instruments. 19-20 October 2013, Dubrovnik, Croatia (Hırvatistan).
3. Aslan D, İren Emekli D. Patient-Based Moving Averages For Quality Control In Medical Laboratories. Clin Chem Lab Med 2014; 52, Special Suppl, pp S1577.
4. Emekli Dİ. Tıbbi Laboratuvar Akreditasyonunda Toplam Test Süreç Performansının Değerlendirilmesi: Altı Sigma Metodolojisi. Tıbbi Biyokimya Uzmanlığı Tezi. 2012.
5. Emons MF. Integrated Patient Data for Optimal Patient Management : The Value of Laboratory Data in Quality Improvement. 2001;1520:1516–1520.
6. Paul Tranchida P, Bock JL, Bluth MH. Clinical Laboratory Informatics. McPherson: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 22nd ed. Elsevier Saunders. US. s.135-141. 2011.
Tomar D, Agarwal S. A survey on Data Mining approaches for Healthcare. Int J Bio-Science Bio-Technology. 2013;5(5):241–266
7. Thienpoint L, Stockl Dietmar. The Empower Project. <https://thepercentiler.be/Quality?1>.

Uygulama olgu ve örnek hesaplamaların çözümleri

Diler Aslan

Uygulama (Çözümü)

1. Tıbbi Laboratuvarlarda Yararlanılan Temel İstatistik Ölçülerinin Hesaplanması

- Histogram çizme
- Aritmetik ortalama hesaplama
- Medyan/ortanca değerini bulma
- Mod/tepe değeri veya değerlerini bulma
- Varyans
- Standard sapma
- Değişkenlik katsayısı

Laboratuvara yeni glukoz kiti alınmıştır. İstatistiksel kalite kontrol için kalite kontrol grafikleri (Levey-Jennigs, z-skor, İkiz Tip, Yığımlı Toplam) hazırlanacaktır.

Bunun için satın alınan kalite kontrol materyalleri (Düzey 1 ve Düzey 2) ardışık çalışılarak aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplanır.

20 kez, tek çalışma grubunda yapılan yapılan ardışık ölçümlerden elde edilen veriler aşağıda listelenmektedir:

Düzey 1 (mg/dL): 93, 94, 90, 91, 91, 89, 91, 91, 91, 94, 93, 93, 92, 92, 92, 93, 94, 93, 90, 91

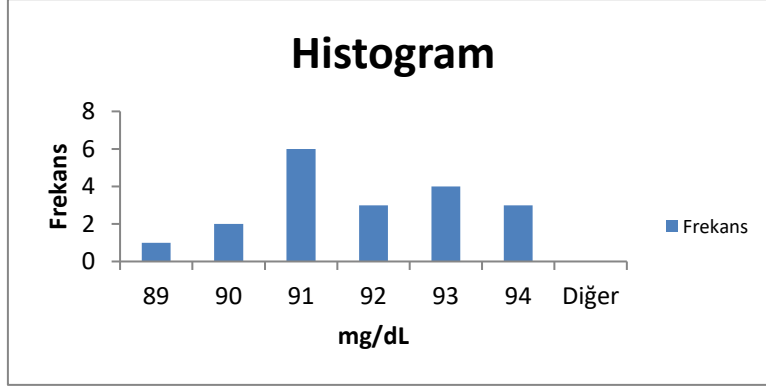
Düzey 2 (mg/dL): 246, 244, 248, 252, 250, 249, 250, 254, 247, 250, 250, 245, 244, 246, 250, 250, 248, 255, 250

1.1. Düzey 1 ve Düzey 2 için verilerin histogramlarını çiziniz.

Histogram için aşağıdakileri gerçekleştiriniz.

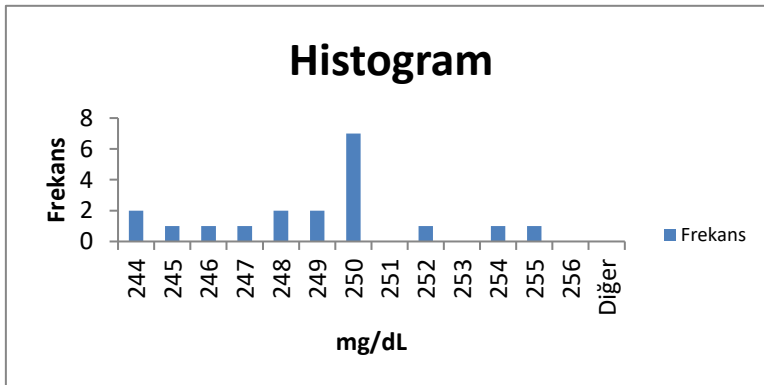
- Veriler Microsoft Excel Çalışma Sayfasına girilir.
- Veriler sıralanır.
- Histogram için aralık sütunu hazırlanır.
- Veri>Veri Çözümleme komutlarıyla histogram çizdirilir.

	Düzey 1		
Veri sırası	mg/dL	Sırala	Aralık
1	93	89	88
2	94	90	89
3	90	90	90
4	91	91	91
5	91	91	92
6	89	91	93
7	91	91	94
8	91	91	
9	91	91	
10	94	92	
11	93	92	
12	93	92	
13	92	93	
14	92	93	
15	92	93	
16	93	93	
17	94	93	
18	93	94	
19	90	94	
20	91	94	



Düzyey 2 (Yukarıdaki tüm aşamalar aynen gerçekleştirilir.)

Veri sırası	Düzyey 2	Sırala	Aralık
1	246	244	243
2	244	244	244
3	248	245	245
4	252	246	246
5	250	246	247
6	249	247	248
7	250	248	249
8	254	248	250
9	247	249	251
10	250	249	252
11	250	250	253
12	245	250	254
13	244	250	255
14	246	250	256
15	250	250	
16	250	250	
17	248	250	
18	255	252	
19	250	254	
20	249	255	



1.2. Düzey 1 ve Düzey 2 verilerinin merkezi eğilim ölçülerini hesaplayınız.

Düzey 1 aritmetik ortalamasını hesaplayınız.

$$(93 + 94 + 90 + 91 + 91 + 89 + 91 + 91 + 91 + 94 + 93 + 93 + 92 + 92 + 92 + 93 + 94 + 93 + 90) / 20 = 91.9 \text{ mg/dL}$$

Düzey 2 aritmetik ortalamasını hesaplayınız.

$$(246 + 244 + 248 + 252 + 250 + 249 + 250 + 254 + 247 + 250 + 250 + 245 + 244 + 246 + 250 + 250 + 248 + 255 + 250) / 20 = 248.9 \text{ mg/dL}$$

Düzey 1 ortanca/medyan değerini bulunuz. 92 mg/dL

Düzey 2 ortanca/medyan değerini bulunuz. 249.5mg/dL

Düzey 1 mod/tepe değerini/değerlerini bulunuz. 91 mg/dL

Düzey 2 mod/tepe değerini/değerlerini bulunuz. 250 mg/dL

1.3. Düzey 1 ve Düzey 2 için yayılım ölçülerini hesaplayınız.

	Düzey 1			Düzey 2	
Düzey 1	Xi-ort (91,9)	(Xi-ort)Karesi	Düzey 2	Xi-ort (248,9)	(Xi-ort)Karesi
93	-1,1	1,21	246	2,85	8,12
94	-2,1	4,41	244	4,85	23,52
90	1,9	3,61	248	0,85	0,72
91	0,9	0,81	252	-3,15	9,92
91	0,9	0,81	250	-1,15	1,32
89	2,9	8,41	249	-0,15	0,02
91	0,9	0,81	250	-1,15	1,32
91	0,9	0,81	254	-5,15	26,52
91	0,9	0,81	247	1,85	3,42
94	-2,1	4,41	250	-1,15	1,32
93	-1,1	1,21	250	-1,15	1,32
93	-1,1	1,21	245	3,85	14,82
92	-0,1	0,01	244	4,85	23,52
92	-0,1	0,01	246	2,85	8,12
92	-0,1	0,01	250	-1,15	1,32
93	-1,1	1,21	250	-1,15	1,32
94	-2,1	4,41	248	0,85	0,72
93	-1,1	1,21	255	-6,15	37,82
90	1,9	3,61	250	-1,15	1,32
91	0,9	0,81	249	-0,15	0,02
Toplam		39,8	Toplam		166,55
Toplam/19		2,095	Toplam/19		8,77
Karekök		1,447	Karekök		2,961

Düzey 1 dağılım aralığını hesaplayınız.

$$94 - 89 = 6 \text{ mg/dL}$$

Düzey 2 dağılım aralığını hesaplayınız.

$$255 - 244 = 11 \text{ mg/dL}$$

Düzey 1 varyansı hesaplayınız.

2.09

Düzey 2 varyansı hesaplayınız.

8.77

Düzey 1 standard sapmayı hesaplayınız.

1.44 mg/dL

Düzey 2 standard sapmayı hesaplayınız.

2.96 mg/dL

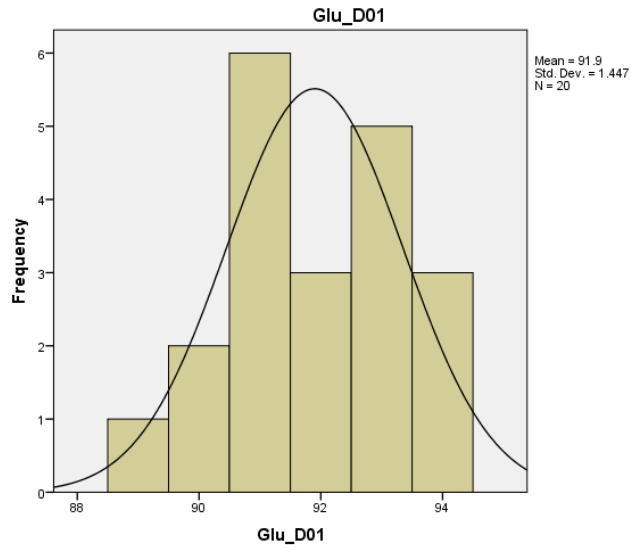
Düzey 1 değişkenlik katsayısını hesaplayınız.

%1.57

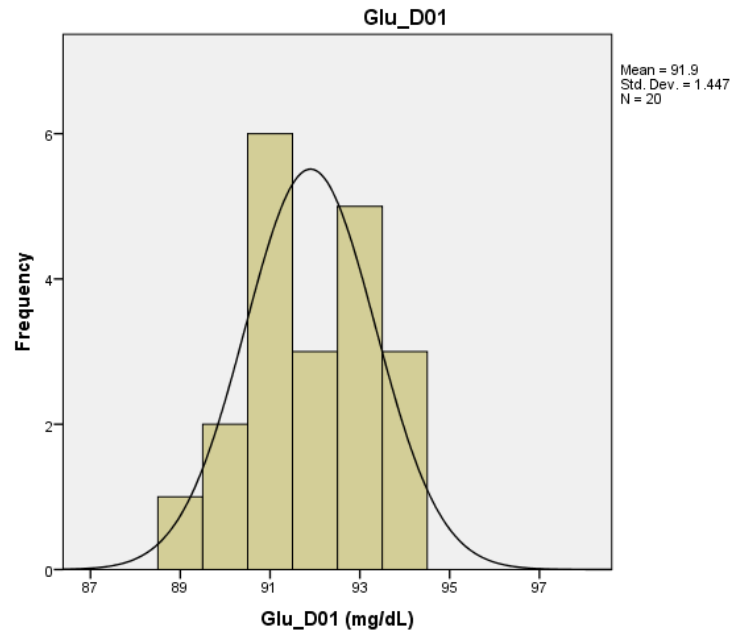
Düzey 2 değişkenlik katsayısını hesaplayınız

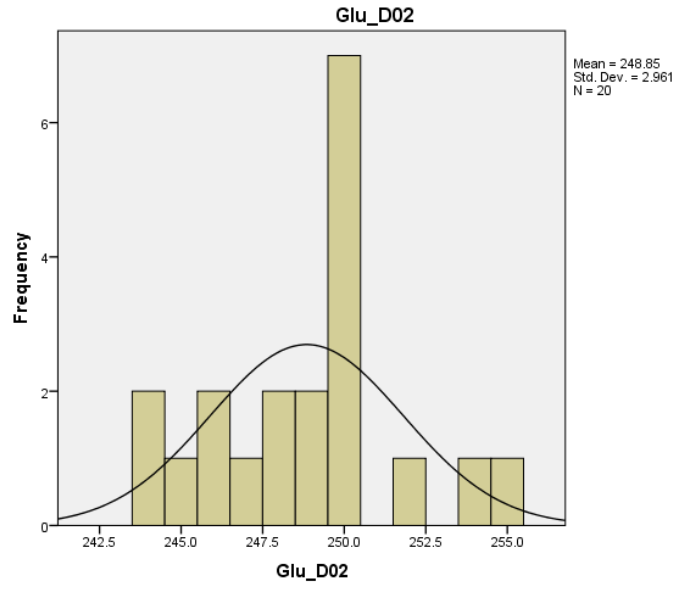
%1.19

1.1 – 1.2. – 1.3. SPSS 21.0'deki uygulama

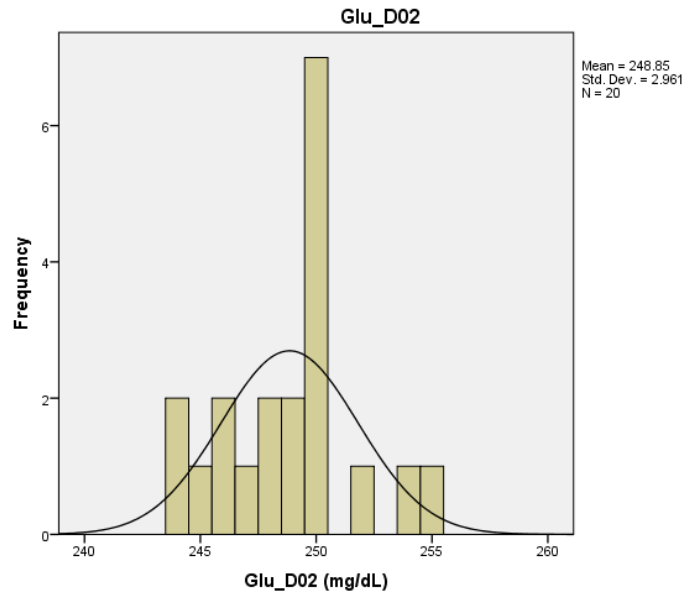


SPSS “output”ta eksenlerin derecelendirmeleri değiştirilerek eğri daha net izlenebilir.





SPSS “output”ta eksenlerin derecelendirmeleri değiştirilerek eğri daha net izlenebilir.



Statistics

		Glu_D01	Glu_D02
N	Valid	20	20
	Missing	0	0
Mean		91,90	248,85
Median		92,00	249,50
Mode		91	250
Std. Deviation		1,447	2,961
Variance		2,095	8,766
Range		5	11
Minimum		89	244
Maximum		94	255

Frequency Table

Glu_D01

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	89	1	5,0	5,0	5,0
	90	2	10,0	10,0	15,0
	91	6	30,0	30,0	45,0
	92	3	15,0	15,0	60,0
	93	5	25,0	25,0	85,0
	94	3	15,0	15,0	100,0
Total		20	100,0	100,0	

Glu_D02

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	244	2	10,0	10,0	10,0
	245	1	5,0	5,0	15,0
	246	2	10,0	10,0	25,0
	247	1	5,0	5,0	30,0
	248	2	10,0	10,0	40,0
	249	2	10,0	10,0	50,0
	250	7	35,0	35,0	85,0
	252	1	5,0	5,0	90,0
	254	1	5,0	5,0	95,0
	255	1	5,0	5,0	100,0
Total		20	100,0	100,0	

İstatistiksel Kalite Kontrol için Hedeflerin Hesaplanması ve Grafiklerin Hazırlanması

2. Hedef standard sapmanın hesaplanması

Aşağıdaki tabloda, glukoz için tıbbi karar düzeyleri ve kabul edilebilir toplam hata ve bireyiçi değişkenlik katsayıları verilmiştir. Hedef Standart Sapma başlığındaki bilgilerden yararlanarak kesinlik hedeflerini hesaplayınız, ilişkili hücrelere yazınız.

Glukoz için önerilere göre hesaplanan değerler aşağıda özetlenmektedir.

Analit	Karar düzeyi, x_c	Kabul-edilebilir Performans, TE_a^7	% CV_I^8	Kesinlik Hedefleri (Maks. SD)	
				$ShTE_a$ mg/dL	$Shcv_i$ mg/dL
Glukoz	50 mg/dL	6.0 mg/dL	5.6	1.5	1.4
	126 mg/dL	%10		3.15	3.5
	200 mg/dL	%10		5.0	5.6

$$s_{ah} < TE_a/4; CV_{ah} < CV_I/2$$

⁷ <http://www.westgard.com/clia.htm#chem>

⁸ <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

3. Gerçeklik Ölçüsü (Bias)

Aday yöntemin gerçeklik ölçüsünü (bias) saptayabilmek için hasta ve sağlıklı bireylerden toplanan kanlar hem referans yöntem, hem de aday yöntem ile paralel analiz edilmiştir. Aşağıda veriler sıralanmıştır.

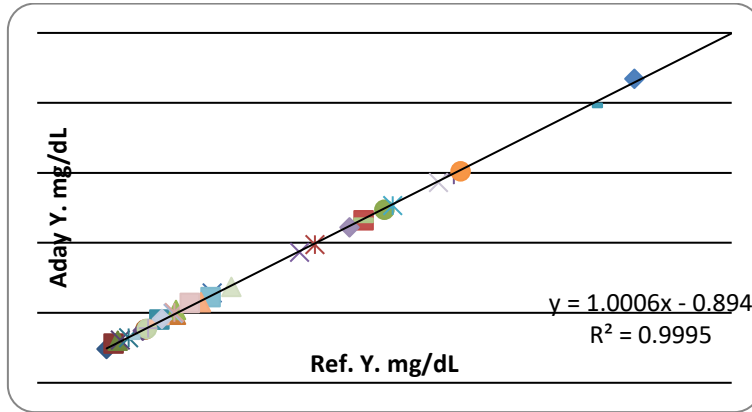
Referans Yöntem (mg/dL): 50, 55, 58, 60, 66, 78, 88, 90, 95, 76, 88, 100, 126, 200, 250, 300, 400, 500, 430, 235, 100, 189, 256, 305, 225, 500, 235, 225, 125, 118, 98, 99, 79, 80, 67, 88, 90, 110, 140, 289

Aday Yöntem (Laboratuvara yeni alınan) (mg/dL): 48, 56, 60, 61, 64, 76, 89, 94, 93, 74, 90, 97, 128, 197, 247, 297, 396, 504, 434, 232, 104, 186, 253, 302, 222, 503, 232, 222, 122, 115, 99, 100, 77, 78, 65, 86, 91, 114, 137, 286,

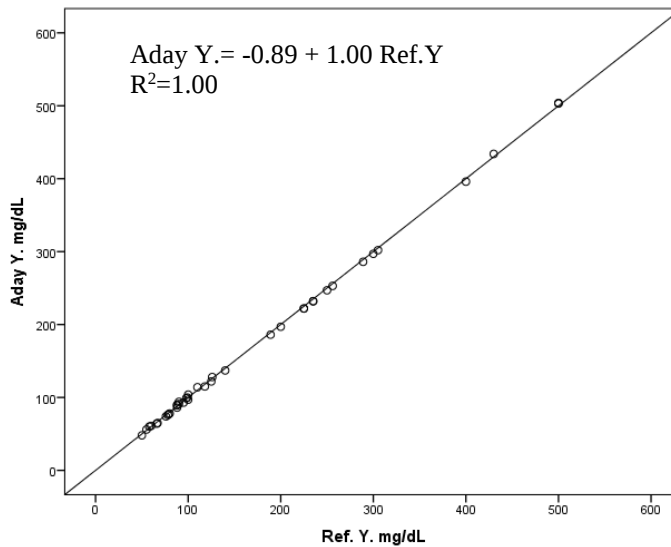
3.1 Yöntem karşılaştırma deneyleri sonuçlarını değerlendiriniz.

3.1.1. Saçılma grafiğini çiziniz ve görsel olarak değerlendiriniz. Tartışınız.

Excel'de

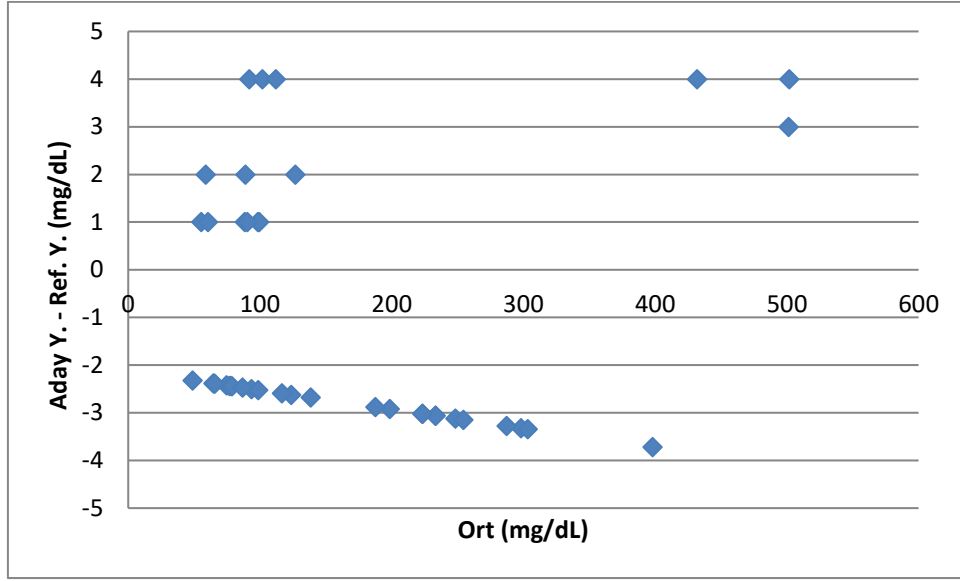


SPSS'de

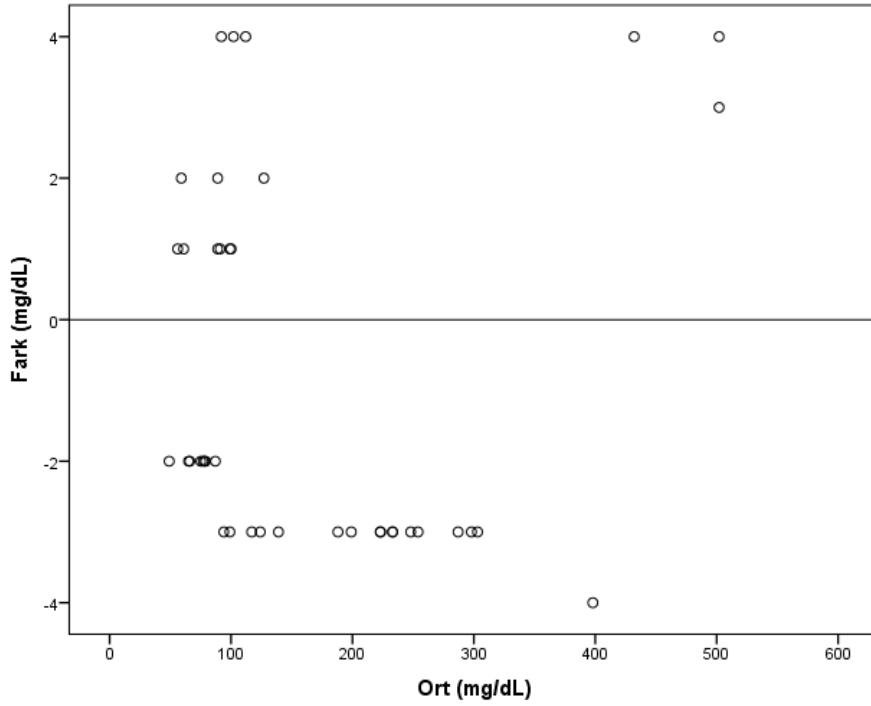


3.1.2. Bland-Altman (farklar) grafiğini çiziniz. Değerlendiriniz.

Excel'de



SPSS'de



3.1.3. Regresyon denklemini ve regresyon istatistik ölçülerini yazınız.**Excel’de**

ÖZET ÇIKIŞI								
Regresyon İstatistik bileşenleri								
Çoklu R	1,000							
R Kare	1,000							
Ayarlı R Kare	1,000							
Standart Hata	2,657							
Gözlem	40							
ANOVA								
	<i>df</i>	<i>SS</i>	<i>MS</i>	<i>F</i>	<i>Anlamlılık F</i>			
Regresyon	1	594931,8	594931,8	84287,97	3,4E-65			
Fark	38	268,2	7,058					
Toplam	39	595200						
	<i>Katsayılar</i>	<i>Standart Hata</i>	<i>t Stat</i>	<i>P-değeri</i>	<i>Düşük %95</i>	<i>Yüksek %95</i>	<i>Düşük 95,0%</i>	<i>Yüksek 95,0%</i>
Kesişim	-0,894	0,718	-1,245	0,221	-2,348	0,560	-2,348	0,560
X Değişkeni 1	1,001	0,003	290,324	0,000	0,994	1,008	0,994	1,008

SPSS’de**Correlations**

		Aday	Ref
Pearson Correlation	Aday	1,000	1,000
	Ref	1,000	1,000
Sig. (1-tailed)	Aday	.	,000
	Ref	,000	.
N	Aday	40	40
	Ref	40	40

Model Summary

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	1,000(a)	1,000	1,000	2,657

a Predictors: (Constant), Ref

Coefficients(a)

		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
Model		B	Std. Error	Beta	B	Std. Error
1	(Constant)	-,894	,718		-1,245	,221
	Ref	1,001	,003	1,000	290,324	,000

a Dependent Variable: Aday

Regresyon Denklemi

$$Y = -0.894 + 1.001X$$

$$r = 1.000$$

$$r^2 = 1.000$$

$$S_{y/x} = 2.657$$

3.1.4. Her iki kontrol materyalinin bias değerini hesaplayınız.

$$Y_{\text{Düze}1} = -0.894 + 1.001(91) = 90 \text{ mg/dL}$$

$$\text{Bias}_{\text{Düze}1} = 90 - 91 = -0.8 \text{ mg/dL}$$

$$Y_{\text{Düze}2} = -0.894 + 1.001(246) = 245 \text{ mg/dL}$$

$$\text{Bias}_{\text{Düze}2} = 245 - 246 = -0.6 \text{ mg/dL}$$

Hedef Bias

3.2 Firma tarafından verilen regresyon grafiğine, biyolojik değişkenlik katsayılarına, ve yöntem karşılaştırma deneylerinden elde edilen regresyon denklemine göre bias değerlerini hesaplayınız. Hedef gerçeklik ölçüsü (hedef bias) değerleriyle karşılaştırınız.

Analit (Birim)	Glukoz (mg/dL)			
Firma	BETA			
Cihaz	ALFA Analizörü			
Test Yöntemi	HK			
		1*	2**	3***
Kontrol Mat.	Kons./ Aktivite	Hedef Bias% (Firma YK)	Hedef Bias% (Biyo)	Hedef Bias% (Lab Karş)
Düzey 1	91	-0.9 mg/dL %0.099	2.08 mg/dL %2.29	-0.8mg/dL %0,88
Düzey 2	246	2.2 mg/dL %0.89	5.6 mg/dL %2.29	-0.65 mg/dL %0.26

*1. Firma tarafından verilen regresyon: $Y=1.02X-2.72$; **2. Biyolojik değişkenliğe göre $[\%Bias < 0.25(CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}]$; *** 3. Laboratuvarda yöntem karşılaştırma (Referans yöntem ile).
%CV_I:%5.6; %CV_G:%7.5.

İç kalite kontrol programının hazırlanması

4. İstatistiksel Kalite Kontrolün Uygulanması için Hedef Standart Sapma Değerlerinin hesaplanması ve Kalite Kontrol Grafiklerinin Hazırlanması

4.1. Günler arası ölçüm sonuçlarından standart sapma değerini hesaplayınız. Verileri Microsoft Excel dosyasına yükleyiniz ve değerleri hesaplayınız. Aşağıdaki tabloya yazınız.

Günler arası ölçüm sonuçlarından hesaplanan değerler:

	Düzey1	Düzey2
SD (mg/dL)	1,90	3,99

4.2. Metinde açıklanmış olan dört hedef standart sapma hesaplama yaklaşımına göre hedef standart sapma değerlerini hesaplayınız ve aşağıdaki tabloda ilişkili hücrelere yazınız.

Analit (Birim)	Test Yöntemi	Cihaz	Firma		
Glukoz (mg/dL)	HK	ALFA	BETA		
	Firmanın	1*	2	3	4
Kontrol Mat.	Kons./Aktivite	Hedef s (%CV)	Hedef s (%CV)	Hedef s (%CV)	Hedef s (%CV) (Lab.)
Düzey 1	91	4.55 (5.0)	2.3 (2.5)	2.5 (2.80)	1.90 (2.08)
Düzey 2	246	12.30 (5.0)	6.15 (2.5)	6.89 (2.80)	3.99 (1.62)

*1. Firma tarafından verilen; 2. CLIA88⁹'e göre ($TE_a = \%10$), $\%CV < TE_a/4$; 3. Biyolojik değişkenliğe göre ($CV_a < 1/2CV_I$)¹⁰; 4. Laboratuvarı kararlı koşullarda (günlerarası). $\%CV_I$: %5.6

4.3. Kalite kontrol grafiklerini (Levey-Jennings, z-skor, Youden Plot, Yığımlı Toplam) hazırlayınız

Öncelikle, hedef ortalama ve hedef standart sapma değerlerine karar veriniz.

Öneriler:

Hedef Ortalama: Yaygın olarak uygulanmakta olan firma ortalama değerlerini alınız.

Standart sapma: Biyolojik değişkenlik katsayısına göre belirlenmiş hedef standart sapmayı alınız.

⁹ Clinical Laboratory Improvement Amendments Act (ABD Ulusal Klinik Laboratuvar Geliştirme Yasası)

¹⁰ <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm> ($\%CV_I = \%5.7$)

	Hedef Ort.	Hedef SD
Kontrol Mat.	Kons. /Aktivite	Biyolojik D. Ölçütüne göre
Düzey 1	91	2,5
Düzey 2	246	6.89

4.3.1. Levey-Jennings kontrol grafiği için ön hazırlığı tamamlayınız (İzleyen sayfadaki boş çizelgeleri kullanınız).

	Düzey1 (mg/dL)	Düzey 2 (mg/dL)
SD	2.5	6.89
Ort	91	246
Ort+1s	93.5	252.89
Ort+2s	96	259.78
Ort+3s	98.5	266.67
Ort-1s	88.5	239.11
Ort-2s	86	232.22
Ort-3s	83.5	225.33

(Glukoz) Düzey 1

[illegible]

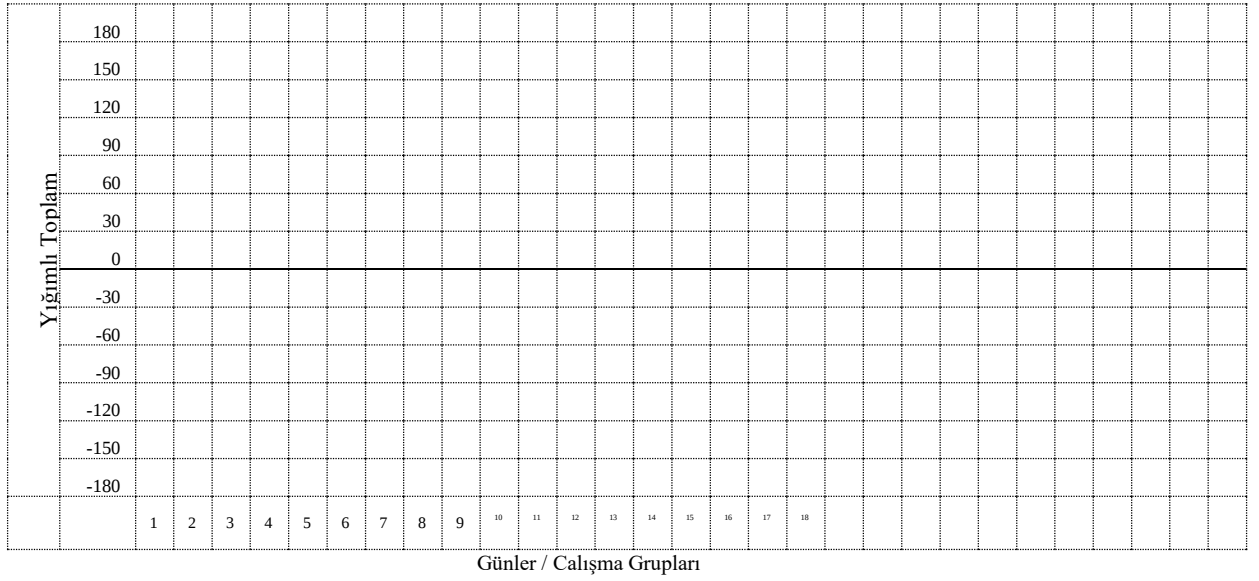
(Glukoz) Düzey 2

[illegible]

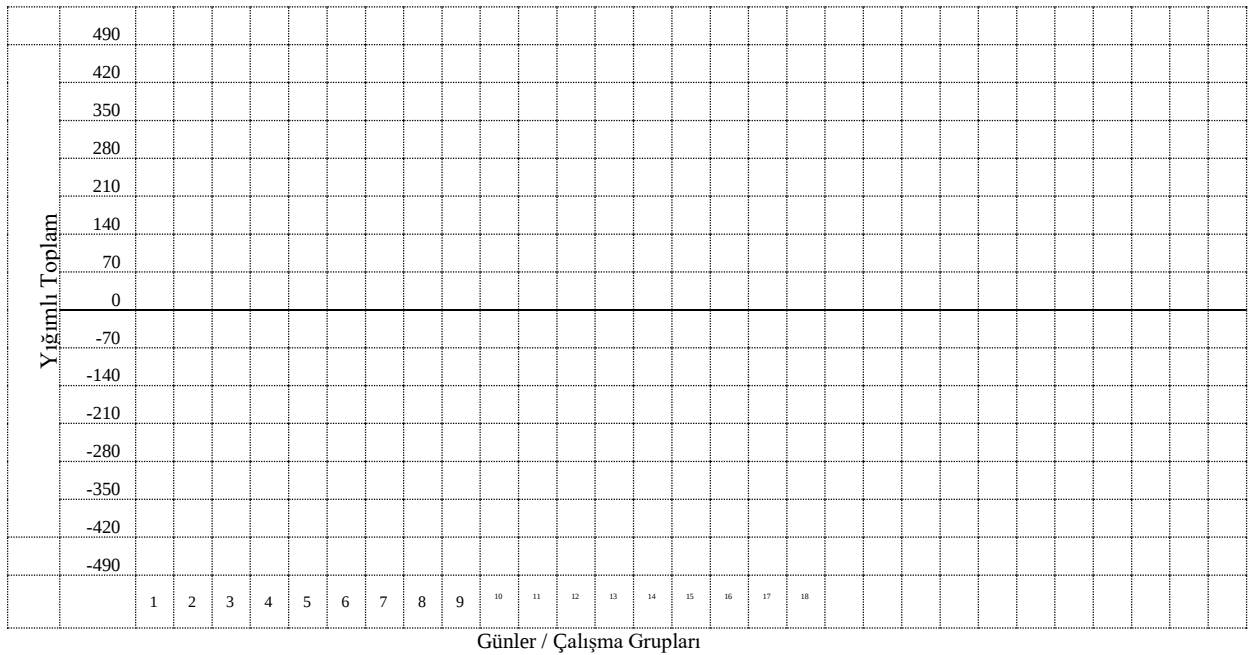
4.3.4. Günlük kontrol sonuçlarının işlenmesi için Yıgımlı Toplam Kontrol Grafiği oluşturunuz. Aşağıdaki şablonda X- ve Y- Eksenlerini uygun şekilde derecelendiriniz ve değerleri yazınız. Her iki düzey için Yıgımlı toplam kontrol grafiklerini oluşturunuz.

	Düzye1 (mg/dL)	Düzye 2 (mg/dL)
SD	2.5	6.89
Ort	91	246

Düzye 1



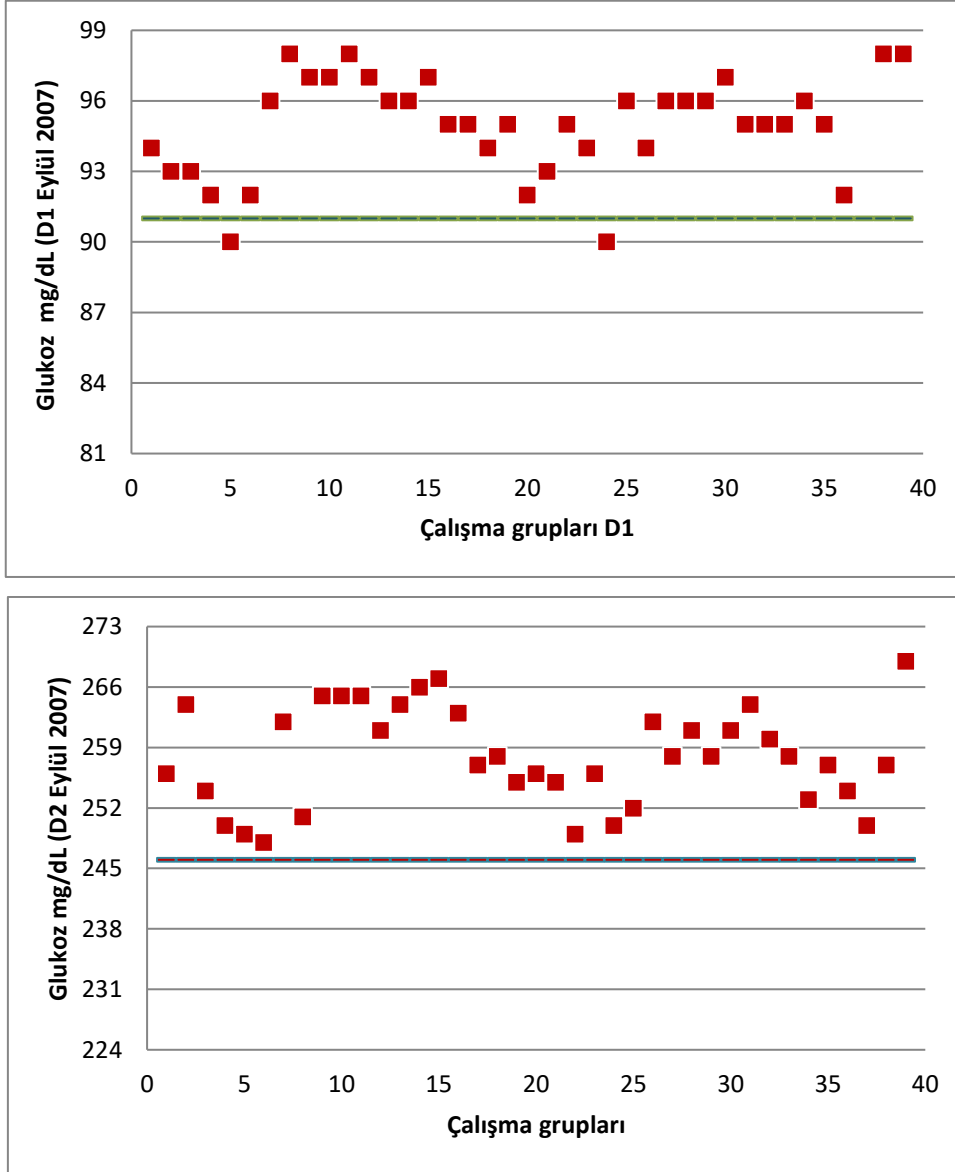
Düzye 2



5. İç Kalite Kontrol Grafiklerinin Değerlendirilmesi

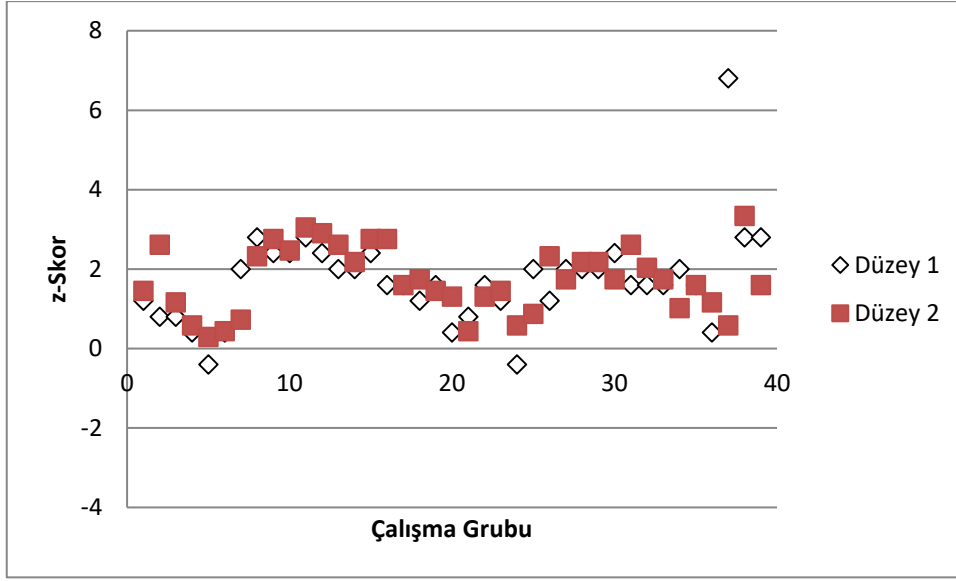
Bu sonuçları Bölüm 1.2’de oluşturulmuş olan grafiklere işaretleyiniz.

5.1. Levey-Jennings kontrol grafiği

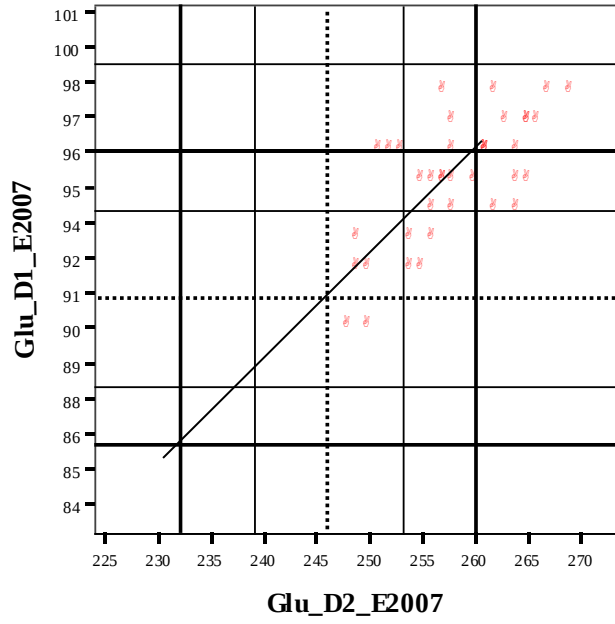


5.2. z-skor grafiği (Grafiğe işlenmek üzere yapılması gereken hesaplamaları yaparak aşağıdaki boş tabloları doldurunuz).

Günler	Sıra	D1	z-skorD1	D2	z-skorD2
1	1	94	1.2	256	1.45
2	1	93	0.8	264	2.61
3	2	93	0.8	254	1.16
4	3	92	0.4	250	0.58
5	4	90	-0.4	248	0.29
6	4	92	0.4	249	0.44
7	5	96	2	251	0.73
8	5	98	2.8	262	2.32
9	6	97	2.4	265	2.76
10	7	97	2.4	263	2.47
11	7	98	2.8	267	3.05
12	7	97	2.4	266	2.90
13	7	96	2	264	2.61
14	7	96	2	261	2.18
15	7	97	2.4	265	2.76
16	7	95	1.6	265	2.76
17	8	95	1.6	257	1.60
18	9	94	1.2	258	1.74
19	10	95	1.6	256	1.45
20	10	92	0.4	255	1.31
21	11	93	0.8	249	0.44
22	11	95	1.6	255	1.31
23	12	94	1.2	256	1.45
24	13	90	-0.4	250	0.58
25	14	96	2	252	0.87
26	15	94	1.2	262	2.32
27	16	96	2	258	1.74
28	17	96	2	261	2.18
29	18	96	2	261	2.18
30	18	97	2.4	258	1.74
31	19	95	1.6	264	2.61
32	20	95	1.6	260	2.03
33	21	95	1.6	258	1.74
34	22	96	2	253	1.02
35	23	95	1.6	257	1.60
36	24	92	0.4	254	1.16
37	25	108	6.8	250	0.58
38	26	98	2.8	269	3.34
39	26	98	2.8	257	1.60

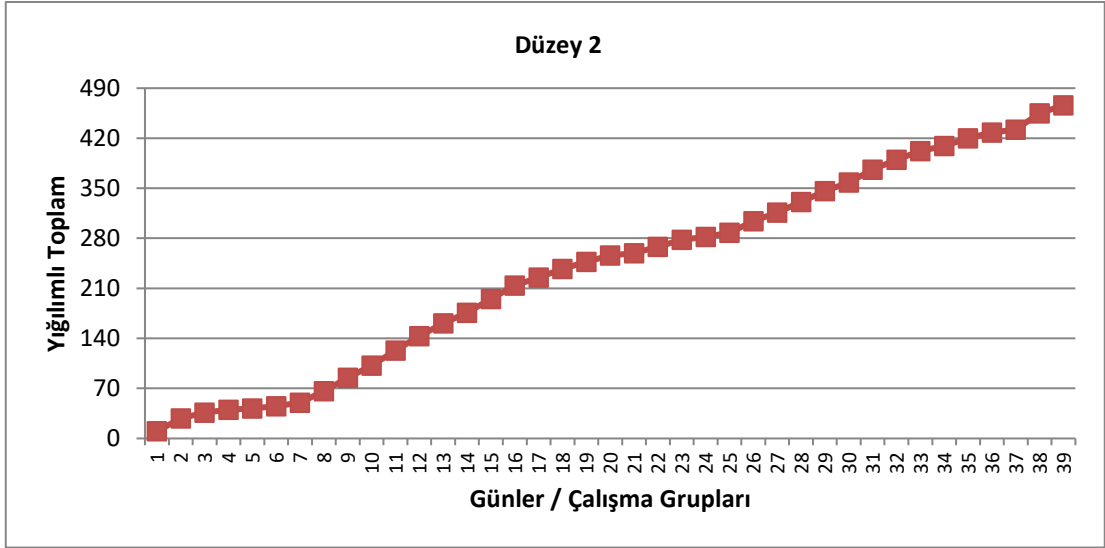
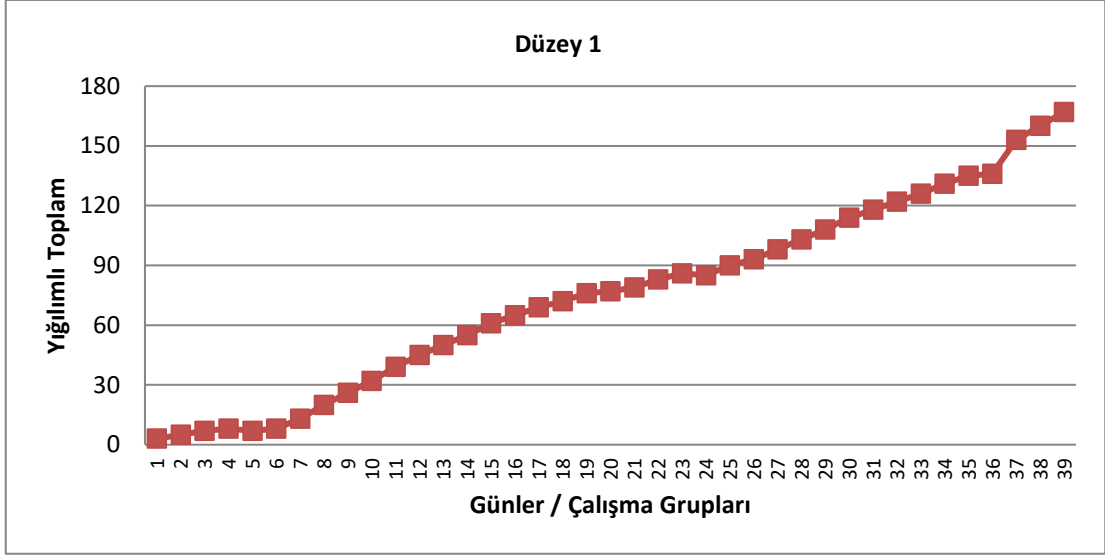


5.3. İkiz Tip (Youden) Grafiği



5.4. Yığımlı Toplam Kontrol (CUSUM) Grafiği (Grafiğe işlenmek üzere yapılması gereken hesaplamaları yaparak aşağıdaki boş tabloyu doldurunuz).

Günler	D1	D1fark(91)	CusumD1	D2	D2fark(246)	CusumD2
1	94	3	3	256	10	10
2	93	2	5	264	18	28
3	93	2	7	254	8	36
4	92	1	8	250	4	40
5	90	-1	7	248	2	42
6	92	1	8	249	3	45
7	96	5	13	251	5	50
8	98	7	20	262	16	66
9	97	6	26	265	19	85
10	97	6	32	263	17	102
11	98	7	39	267	21	123
12	97	6	45	266	20	143
13	96	5	50	264	18	161
14	96	5	55	261	15	176
15	97	6	61	265	19	195
16	95	4	65	265	19	214
17	95	4	69	257	11	225
18	94	3	72	258	12	237
19	95	4	76	256	10	247
20	92	1	77	255	9	256
21	93	2	79	249	3	259
22	95	4	83	255	9	268
23	94	3	86	256	10	278
24	90	-1	85	250	4	282
25	96	5	90	252	6	288
26	94	3	93	262	16	304
27	96	5	98	258	12	316
28	96	5	103	261	15	331
29	96	5	108	261	15	346
30	97	6	114	258	12	358
31	95	4	118	264	18	376
32	95	4	122	260	14	390
33	95	4	126	258	12	402
34	96	5	131	253	7	409
35	95	4	135	257	11	420
36	92	1	136	254	8	428
37	108	17	153	250	4	432
38	98	7	160	269	23	455
39	98	7	167	257	11	466



5.5. Her grafikteki verileri yorumlayınız. Kalite kontrol kurallarına göre değerlendiriniz.

5.5.1 Aylık Levey-Jennings Kalite Kontrol Sonuçlarının Kalite Kontrol Kurallarına göre Yorumu

Gün	Düzy 1 Değeri mg/dL	Düzy 2 Değeri mg/dL	1 _{2s} kuralının bozulması		1 _{3s} Kuralının bozulması		Kabul (K) Uyarı (U) Red (R)	Düşünceler
			D 1	D2	D1	D2		
1	94	256						
2	93	264						
3	93	254						
4	92	250						
5	90	248						
6	92	249						
7	96	251						
8	98	262						
9	97	265						
10	97	263						
11	98	267						
12	97	266						
13	96	264						
14	96	261						
15	97	265						
16	95	265						
17	95	257						
18	94	258						
19	95	256						
20	92	255						
21	93	249						
22	95	255						
23	94	256						
24	90	250						
25	96	252						
26	94	262						
27	96	258						
28	94	256						

5.5.2. Aylık Performansı z-skor grafiğine göre değerlendiriniz.

5.5.3. Aylık Performansı İki-Tip (Youden) Kontrol Grafiğine göre değerlendiriniz.

5.5.4. Aylık Performansı Yığımlı Toplam Kontrol (CUSUM) Grafiğine göre değerlendiriniz.

5.6. Aylık sonuçları aşağıdaki tabloya yazınız.

Eylül 2007							
Analit	Birim	KKM	n	X _{ort.}	S _a	CV _a	Min-Maks
Glukoz	mg/dL	D1	39	95.3	2.96	3.10	90-108
		D2	39	258	5.70	2.21	248-269

6. Dış Kalite Değerlendirme

6. Laboratuvarın Dış Kalite Değerlendirme raporundan alıntı aşağıda gözlenmektedir.

		Klinik Kimya			Örnek No:	
Lab. No:		Glukoz			Örnek tarihi:	
Sonucunuz: 298.0 mg/dL						
	Kabul edilen sonuçlar n	Ort.	SD	Dışlanan sonuçlar	Ortalamadan sapma durumunuz	
					SDI	%
Tüm sonuçlar	435	290.6	9.02	3	+0.08	+2.6
Grubunuz	121	291.4	9.63	1	+0.69	+2.3
Yönteminiz	21	292.8	9.21	0	+0.56	+1.8

6.1. Yukarıdaki rapordaki sonuçları elde etmek için hesaplamaları yapınız ve aşağıdaki tabloyu doldurunuz. Elde ettiğiniz sonuçları DKD raporundaki sonuçlarla karşılaştırınız.

	Sonucunuz	Tüm sonuçlar	Grubunuz	Yönteminiz
Ort (mg/dL)	298	290.6	291.4	292.8
SD (mg/dL)		9.02	9.63	9.21
SDI		0.82	0.69	0.56
Bias (mg/dL)		7.4	6.6	5.2
%Bias		2.5	2.3	1.8

6.2. Aşağıda belirtilen ve Soru 4.2'de belirlenmiş olan hedef bias değerleriyle karşılaştırınız.

		1	2	3
Kontrol Mat.	Kons./Aktivite	Hedef Bias	Hedef Bias	Yöntem karşılaştırma Bias
Düzy 1	91	-0.9 mg/dL %0.099	2.08 mg/dL %2.29	-0.8mg/dL %0,88
Düzy 2	246	2.2 mg/dL %0.89	5.6 mg/dL %2.29	-0.65 mg/dL %0.26

1. Firma tarafından verilen regresyon: $Y=1.02X-2.72$; 2. Biyolojik değişkenliğe göre [%Bias<0.25(CV_I²+CV_G²)^{1/2}]; 3. Laboratuvarda yöntem karşılaştırma (Referans yöntem ile). %CV_I:%5.6; %CV_G:%7.5.

6.3 Aşağıdaki (DKD) Programındaki (Metinde verilmiş olan) grafikleri değerlendirerek, tartışınız.

Sözlü olarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

6.4. Laboratuvar glukoz ölçümünün performans ölçülerini aşağıdaki tabloda ilişkili hücrelere yazınız.

Glukoz				
		D1	D2	DKD
Hedef değerler	X_{hedef}	91	246	
	SD_{hedef}	2.5	6.89	
	$CV_{\text{hedef}}\%$	2.85	2.85	
	$Bias_{\text{hedef}}$ (mg/dL)	2.0	5.4	
	Bias (%)	2.29	2.29	
Yöntem Karşılaştırma	Bias (mg/dL)	-0.8	-0.6	
	Bias (%)	-0.88	-0.24	
İKK Sonuçları Eylül 2007	n	39		
	Hedef Ort.	90-108	248-269	
	$X_{\text{ort.}}$ (mg/dL)	95.3	258	298
	S_a (mg/dL)	2.96	5.70	
	CV_a (%)	3.10	2.21	
	Bias (mg/dL)	4,28	11.95	
	Bias (%)	4,71	4.63	
DKD sonuçları Eylül 2007	SDI			0.56
	Bias (mg/dL)			5.2
	Bias (%)			1.8

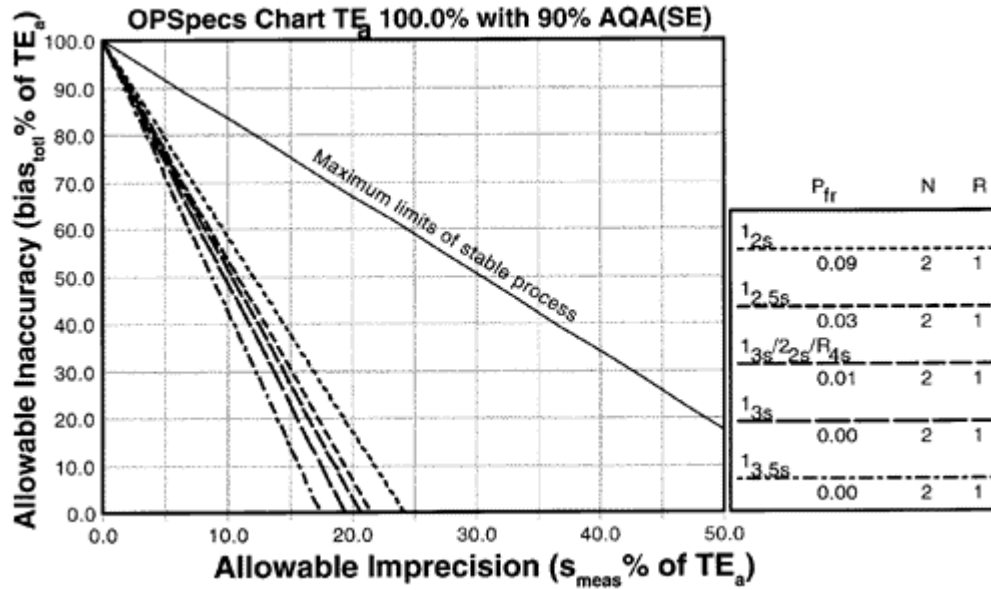
7. Kalite Planlama Araçları

7.1. *Normalize OPSpec Grafiklerinden yararlanarak, laboratuvarda glukoz ölçüm işleminin kontrolünde en etkin ve verimli olabilecek kalite kontrol prosedürünü (Kontrol ölçüm sayısı, N; Kontrol Kuralı) belirleyiniz. Laboratuvarın saptamış olduğu glukoz ölçümü analitik süreci ölçülerinden yararlanınız.*

Örnek OPSpec Grafiği (<http://www.westgard.com/lesson6.htm>)

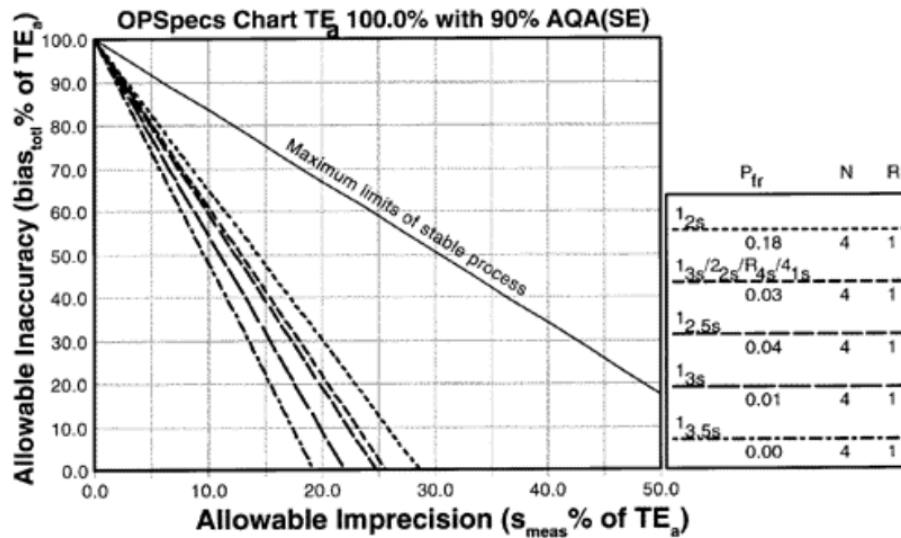
Normalize OPSpec Grafiği (%90 Hata saptama, N=2)

<https://www.westgard.com/norm-opspecs-n2-90aqa.htm>



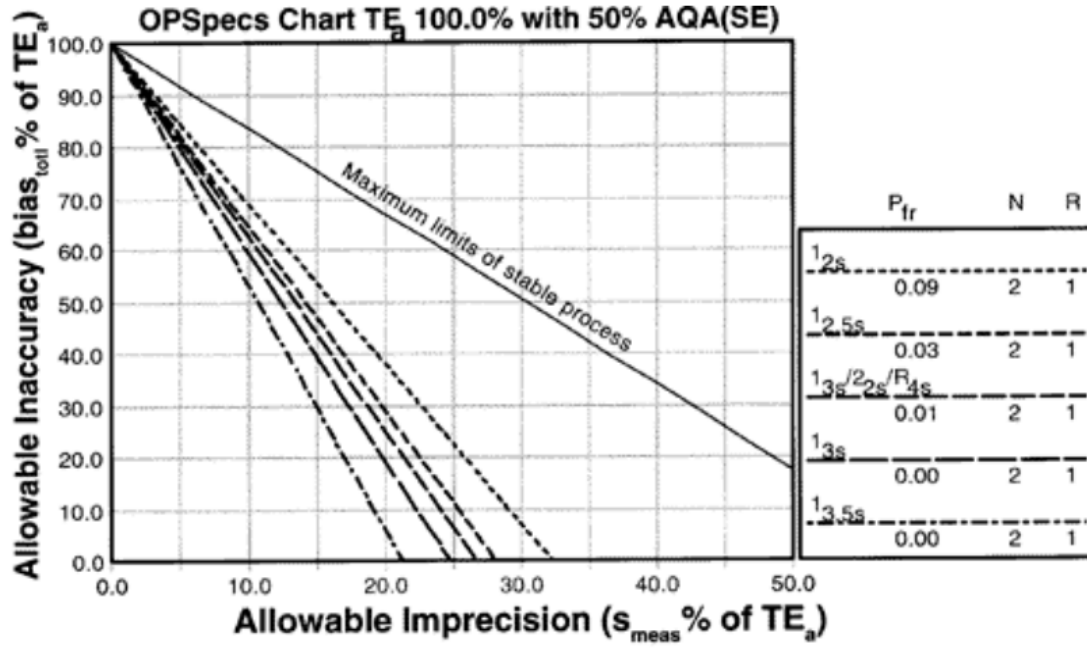
Normalize OPSpec Grafiği (%90 Hata saptama, N=4)

<https://www.westgard.com/norm-opspecs-n4-90aqa.htm>



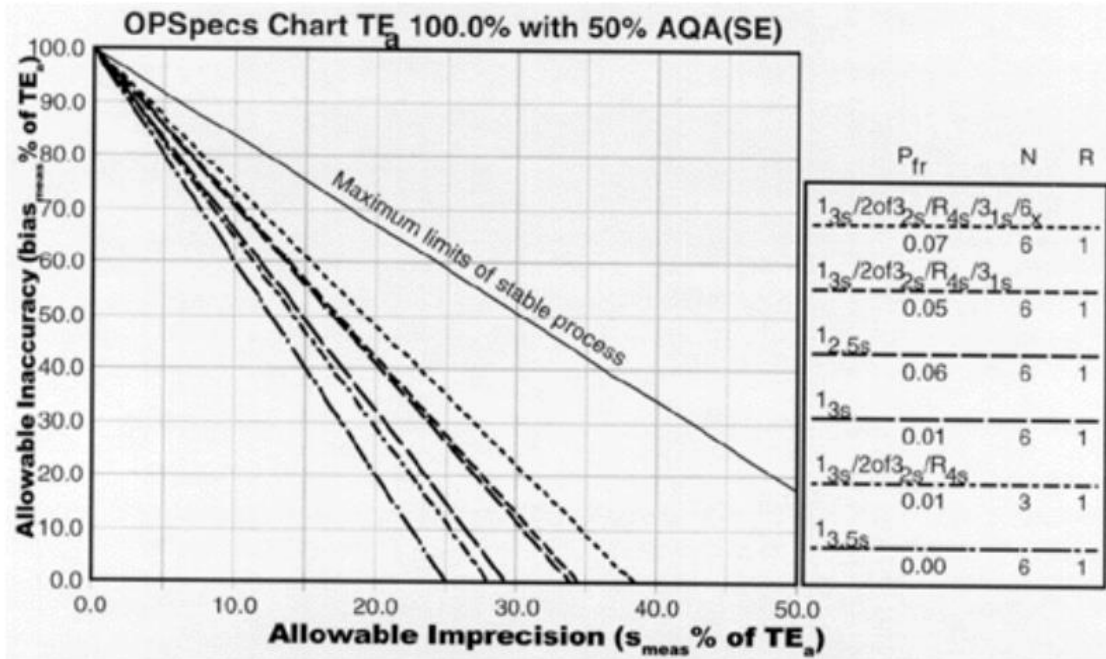
Normalize OPSpec Grafiği (%50 Hata saptama, N=2)

<https://www.westgard.com/norm-opspecs-n2-50aqa.htm>



Normalize OPSpec Grafiği (%50 Hata saptama, N=6)

<https://www.westgard.com/norm650.htm>



7.2. Kritik sistematik hata değerini hesaplayınız.

Soru 6.4 sonuçlarına bakınız.

7.1 ve 7.2 sonuç tablosu

Glukoz			
		D1	D2
Normalize OPSpec Grafikleri	Bias (TE'nin %si)	47	48
	S (TE'nin %si)	32	23
	Hata Saptama	%50	%50
	N	6	6
	P _{fr}	%7	%7
	Kontrol kuralı	1 _{3s} /2of3 _{2s} /R _{4s} /3 _{1s} /6 _x	1 _{3s} /2of3 _{2s} /R _{4s} /3 _{1s} /6 _x
	DeltaSE _c	0.055	0.67

8. Süreç Yeterliliği – 6 Sigma

8.1. Eylül 2007 için (bir aylık) glukoz ölçüm sürecinin süreç sigma düzeyini hesaplayınız. Tabloya yazınız. (Bias değerlerini DKD verilerinden kullanınız.)

Glukoz			
		D1	D2
Normalize OPSpec Grafikleri	Bias (TE'nin %si)	47	48
	S (TE'nin %si)	32	23
	Hata Saptama	%50	%50
	N	6	6
	P _{fr}	%7	%7
	Kontrol kuralı	1 _{3s} /2of3 _{2s} /R _{4s} /3 _{1s} /6 _x	1 _{3s} /2of3 _{2s} /R _{4s} /3 _{1s} /6 _x
	DeltaSE _c	0.055	0.67
	Süreç Sigma düzeyi	1.71	3.71 (DKD'den)

8.2. Aşağıdaki tabloda laboratuvarda İKK sonuçlarının aylık ortalamaları, SD, %CV ve %Bias değerleri verilmiştir. Kritik sistematik hata ve süreç sigma düzeylerini hesaplayınız. Bias değerleri her KKM için hedef ortalama değerlerine göre hesaplanmıştır. (Hesaplamalarda yararlanılacak bilgiler aşağıdaki tabloda verilmiştir.)

		Firma	Laboratuvar					
Analit adı/Birim	KKM	Ort	Ort	SD	%CV	Bias%	DeltaSE _c	Sigma
Albumin (g/dL)	D1	2,3	2,2	0,03	1,4	4,3	2,7	4,1
	D2	5	5	0,05	1,0	0,0	8,4	10,0
ALP (IU/L)	D1	156	147	3,2	2,2	5,8	10,2	11,1
	D2	265	250	5	2,0	5,7	11,3	12,2
CK (IU/L)	D1	57	51	2,4	4,7	10,5	3,0	4,1
	D2	400	336	5,2	1,5	16,0	9,1	9,0
Fosfor (mg/dL)	D1	1,8	2,1	0,09	4	16,7	3,4	5,8
	D2	6,7	7	0,06	0,9	4,5	15,9	18,3
Glukoz (mg/dL)	D1	91	95,3	2,96	3,1	0,7	1,4	3,0
	D2	246	258	5,7	2,2	4,9	0,6	2,3
Klorür (mmol/L)	D1	82	83	1	1	1,2	1,5	3,1
	D2	121	122	2,1	1,7	0,8	0,8	2,4
Kolesterol (T.) (mg/dL)	D1	102	101	1,6	1,6	1,0	4,1	5,7
	D2	221	220	3	1,4	0,5	5,4	7,0
Sodyum (mmol/L)	D1	135	136	1,1	0,8	0,7	1,1	2,7
	D2	157	158	1,1	0,7	0,6	1,1	2,7
	D2	10,7	10,5	0,11	1,0	1,9	13,1	14,4

8.3. Glukoz için 8.1. ve 8.2’de hesaplanan süreç sigma düzeylerinin sonuçlarını karşılaştırınız.

Sözlü tartışılması planlanmıştır.

9. Ölçüm Belirsizliği

Problem (Ölçüm Belirsizliği)

9. Çeşitli durumlara göre ölçüm belirsizliği hesaplamaları:

9.1 Aşağıdaki tablolarda özellikleri ve gerekli veriler verilmiş olan glukoz ölçüm prosedürünün 9.1.1 ve 9.1.2'deki koşullara göre ölçüm belirsizliğini hesaplayınız:

9.1.1 Bias değerlendirilmemiştir veya değerlendirilmiş ancak anlamlı değildir. Bu durumda ölçüm belirsizliği 1 SD olarak verilen ara kesinlik/tekrarlanabilirliktir ($u_{\text{prosedür}} = u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$).

9.1.2 Bias değerlendirilmiştir ve prosedür bias en küçük olacak şekilde ayarlanmıştır. u_{bias} hesaplanmış ve $u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$ göre anlamlı ise (örn, $> u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$ %10), $u_{\text{tekrarlanabilirlik}}$ ile birleştirilir:

$$(u_{\text{prosedür}} = u_{\text{bias}}^2 + u_{\text{tekrarlanabilirlik}}^2)^{1/2}$$

$$\text{Not: } u_{\text{bias}} = (u_{\text{ref}}^2 + u_{\text{Rep}}^2)^{1/2}$$

u_{ref} = Analitin belirli değeri için referans materyale göre hesaplanmış ölçüm belirsizliği (Referans materyal sertifikasından elde edilir).

u_{rep} = Referans materyalin rutin prosedür ile tekrarlı ölçümlerinden hesaplanır. Tekrarlı ölçümlerden hesaplanan ortalamaların standart hata (SEM)'sine eşittir.

Referans materyal yok ise DKD sonuçlarından hesaplanır.

9.1.1 Yukarıdaki bilgiler ve aşağıdaki tablodaki verileri kullanarak hesaplamaları yapınız ve noktalı boşlukları doldurunuz. (Bias hesaplara alınmıyor veya biasa göre ayarlanmış)

Kit Kılavuzundan

Ölçülen	Plazma veya Serumdaki glukoz (substans konsantrasyonu)
Birim	mmol/L
Prosedür	Hekzokinaz/G-6-P dehidrogenaz
İzlenebilirlik	İzotop dilüsyonu-Kütle Spektrometresi; yüksek saflıkta, NIST SRM 917b (Firmadan)

Laboratuvarda aratekrarlanabilirlik

	Süre, N	Ort	SD (u_{aratek})
KKM Düzey 1	04/02/07-08/05/07 N=317 veri	4.80 mmol/L	0.11 mmol/L
KKM Düzey 2	04/02/07-08/05/07 N=320 veri	15.70 mmol/L	0.38 mmol/L

Bias

DKD Programında bias problemi saptanmamış.

Plazma Glukoz Ölçüm Sistemi Ölçüm Belirsizliği (u_{pros}) $u_{\text{pros}} = u_c$ olarak alınır.

	Ort	$u_{\text{pros}}=u_{\text{aratek}}$	Genişletilmiş Ölçüm Belirsizliği (U) (%95 CI için $k=2$)
Düzy 1	4.80 mmol/L	0.11 mmol/L	0.22 mmol/L
Düzy 2	15.70 mmol/L	0.38 mmol/L	0.76 mmol/L

Raporlama:

	Raporlama
Düzy 1	4.8 $\pm$ 0.2 mmol/L (%95 CI =4.6 – 5.0 mmol/L)
Düzy 2	15.70 $\pm$ 0.8 mmol/L (%95 CI =14.9 – 16.5 mmol/L)

Kapsama aralıkları (Laboratuvar El Kitabı ya da Web Sitesi için):5.0 – 10.0 mmol/L $\pm$ 0.2 mmol/L (U değeri)10.0 – 20.0 mmol/L $\pm$ 0.8 mmol/L (U değeri)

9.1.2 Aynı glukoz kiti için referans materyal sertifikası vardır. Sertifikada verilen glukoz değeri ve birleşik belirsizliği de dikkate alarak laboratuvarınızdaki glukoz ölçüm sistemi için ölçüm belirsizliğini hesaplayınız. (Bias değerlendirilmiştir). Noktalı boşlukları hesaplamaları yaparak doldurunuz.

Kit Kılavuzundan

Ölçülen	Plazma veya Serumdaki glukoz (substans konsantrasyonu)
Birim	mmol/L
Prosedür	Hekzokinaz/G-6-P dehidrogenaz
İzlenebilirlik	İzotop dilüsyonu-Kütle Spektrometresi; yüksek saflıkta, NIST SRM 917b (Firmadan)

Referans Materyal Sertifikasından

CRM sertifikasından (bkz. Örnek 1 ve 2 Referans Materyal Sertifikaları, izleyen sayfalarda)

	Değeri	U	$u_{\text{CRM}}=u_{\text{ref}} (U/k)$
CRM 965a: Glukoz (Düzy 3)	6.777 mmol/L	0.073 mmol/L	0.0365 mmol/L

Laboratuvarda Tekrarlanabilirlik

	Süre, N	Ort	SD (u_{aratek})
KKM Düzy 1	04/02/07-08/05/07 N=317 veri	4.80 mmol/L	0.11 mmol/L
KKM Düzy 2	04/02/07-08/05/07 N=320 veri	15.70 mmol/L	0.38 mmol/L

Bias

Rutin prosedür ile CRM ölçümleri (n=10) yapılır: 6.9, 7.0, 6.9, 6.8, 7.2, 7.1, 6.9, 6.8, 7.2, 6.9. Ortalama, SD ve SEM hesaplayınız.

	Ort.	SD	SEM = u_{ref}	Bias	u_{Bias}
CRM 965a: Glukoz (Düzey 3)	6.97 mmol/L	0.149 mmol/L	0.047 mmol/L	0.193 mmol/L	0.0595 mmol/L

Values of the t-distribution (two-tailed)

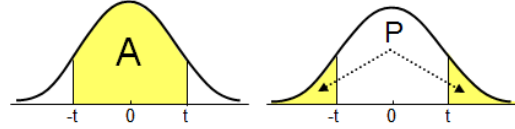
Bias anlamlı mı?

$$t = \text{Bias} / u_{\text{Bias}}$$

$$t = 3.24$$

$$0.01 < p < 0.02$$

Bias anlamlı



DF	A 0.80	0.90	0.95	0.98	0.99	0.995	0.998	0.999
P	0.20	0.10	0.05	0.02	0.01	0.005	0.002	0.001
1	3.078	6.314	12.706	31.820	63.657	127.321	318.309	636.619
2	1.886	2.920	4.303	6.965	9.925	14.089	22.327	31.599
3	1.638	2.353	3.182	4.541	5.841	7.453	10.215	12.924
4	1.533	2.132	2.776	3.747	4.604	5.598	7.173	8.610
5	1.476	2.015	2.571	3.365	4.032	4.773	5.893	6.869
6	1.440	1.943	2.447	3.143	3.707	4.317	5.208	5.959
7	1.415	1.895	2.365	2.998	3.499	4.029	4.785	5.408
8	1.397	1.860	2.306	2.897	3.355	3.833	4.501	5.041
9	1.383	1.833	2.262	2.821	3.250	3.690	4.297	4.781

 u_{Bias} anlamlı mı?

$$u_{\text{Bias}} / u_{\text{aretek}} = 0.54$$

u_{aretek} 'e göre anlamlı değer, bu nedenle ölçüm belirsizliği hesabına alınmalıdır.

Ölçüm Belirsizliği

$$u_{\text{pros}} = (u_{\text{Bias}}^2 + u_{\text{aretek}}^2)^{1/2}$$

$$u_{\text{pros}} = 0.125 \text{ mmol/L}$$

$$u_{\text{pros}} = \mathbf{0.1 \text{ mmol/L (yuvarlandı)}}$$

Genişletilmiş belirsizlik (k=2)

$$U = 0.125 \times 2 = 0.25 \text{ mmol/L}$$

$$U = \mathbf{0.3 \text{ mmol/L (yuvarlandı)}}$$

Raporlama

$$\mathbf{6.97 \pm 0.3 \text{ mmol/L}} \text{ (%95 CI = } \mathbf{6.63 - 7.12 \text{ mmol/L})}$$

Kapsama aralığı (Laboratuvar El Kitabı ya da Web Sitesi için):

$$5.0 - 10.0 \text{ mmol/L} \quad \pm \mathbf{0.3 \text{ mmol/L}} \text{ (U değeri)}$$

10. Parametrik-olmayan yöntem ile referans aralık hesaplanması

ALT ve AST referans aralıkların saptanması amacıyla, 18-45 yaşları arasında 124 kadın ve 128 erkekten standardize koşullarda alınan kanlarda, serum AST ve ALT düzeyleri ölçülmüştür. IFCC'nin önerdiği 37°C'de, P-5'-P'lı yöntem kullanılmıştır. Ölçülen düzeyler cinsiyetlere göre Tablo 10-2 ve 10-3'te listelenmiştir. Tablo 10-1'deki basamaklara göre hazırlanmış aşağıdaki soruları yanıtlayınız.

- 10.1 Histogramları çiziniz.
- 10.2 Aşırı uç değerler açısından değerlendiriniz.
- 10.3 % 95 Merkezi alan temel alınarak referans aralık sınırlarını hesaplayınız.
- 10.4 Cinsiyetler arasında fark olup olmadığını test ediniz.
- 10.5 Fark yok ise, tüm verileri birleştiriniz referans aralıkları hesaplayınız.
- 10.6 Referans aralıkların üst ve alt sınırlarının %90 güven aralığını hesaplayınız.
- 10.7 Referans aralık değerlerini rapor ediniz.

10.1 Histogramların çizilmesi

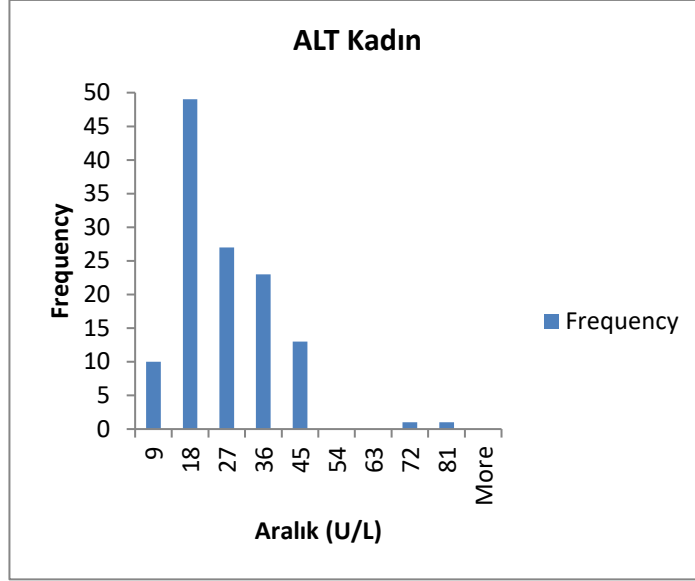
- Problem 10'da verilmiş olan ALT (Tablo 10.2) ve AST (Tablo10.3) değerlerini Microsoft Excel Çalışma sayfasına yükleyiniz veya el ile yapınız.
- Aşağıdaki işlemleri kadın ve erkekler için ayrı ayrı yapınız.
- Tüm veriler küçükten büyüğe doğru sıralanır.
- Her birine birer sıra numarası verilir.
- Sütun genişlikleri için veri aralıkları belirlenir (Bkz. Tablo 10-4).
- Her veri aralığındaki veriler sayılır (Frekans)
- X-ekseni derecelendirilir (Öneri: En düşük ve en yüksek veriye göre ayarlanabilir).
- Y-ekseni frekans değerlerine göre derecelendirilir.
- Veri grupları x-eksenine işaretlenir (en alt ve en üst değeri temel alınarak), veri grubunun frekans değeri y-ekseninden bulunur. Elde edilen noktadan x-eksenine dik doğru çizilir.
- Her gruptaki frekans değeri işaretlenir. Sütunlar oluşturularak birleştirilir.

Tablo 10.4. Veri aralıkları ve her veri aralığındaki veri sayısı

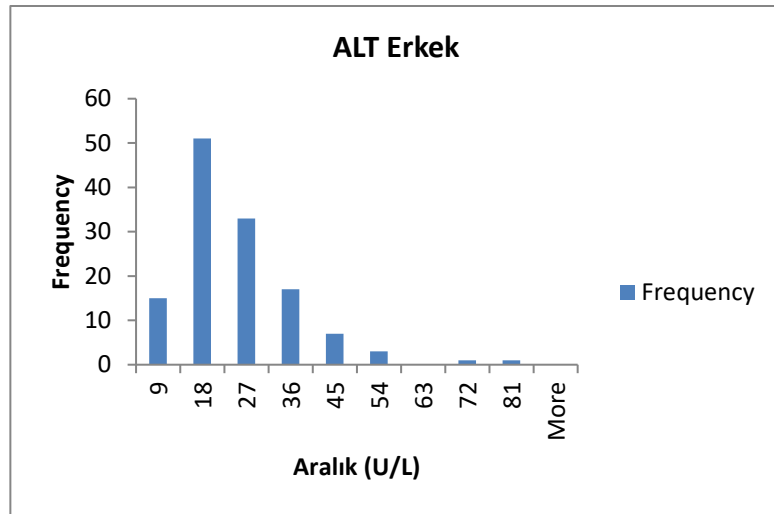
ALT Kadın		ALT Erkek		AST Kadın		AST Erkek	
Veri aralığı	Veri sayısı	Veri aralığı	Veri sayısı	Veri aralığı	Veri sayısı	Veri aralığı	Veri sayısı
01-09	10	01-09	15	05-13	12	07-14	29
10-18	49	10-18	51	14-22	65	15-22	55
19-27	27	19-27	33	23-31	40	23-30	23
28-36	24	28-36	17	32-40	03	31-38	13
37-45	13	37-45	07	41-49	02	39-46	06
46-54		46-54	03	50-58	01	47-54	01
55-63		55-63		59-67		55-62	
64-72	01	64-72	01	68-76		63-70	01
73-81	01	73-81	01	77-85	01	71-78	

Microsoft Excel'de çizilen histogramlar aşağıda Şekil 10-1a ve b'de gözlenmektedir.

<i>Bin</i>	<i>Frequency</i>
9	10
18	49
27	27
36	23
45	13
54	0
63	0
72	1
81	1
More	0

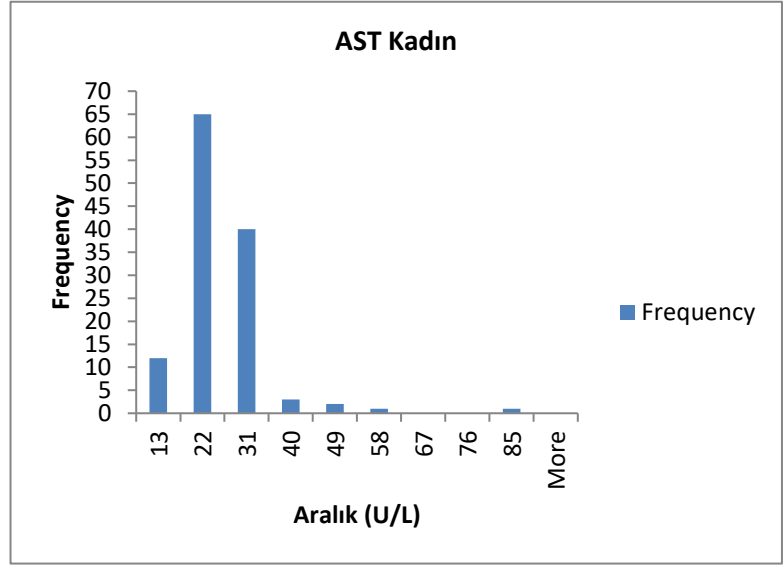


<i>Bin</i>	<i>Frequency</i>
9	15
18	51
27	33
36	17
45	7
54	3
63	0
72	1
81	1
More	0

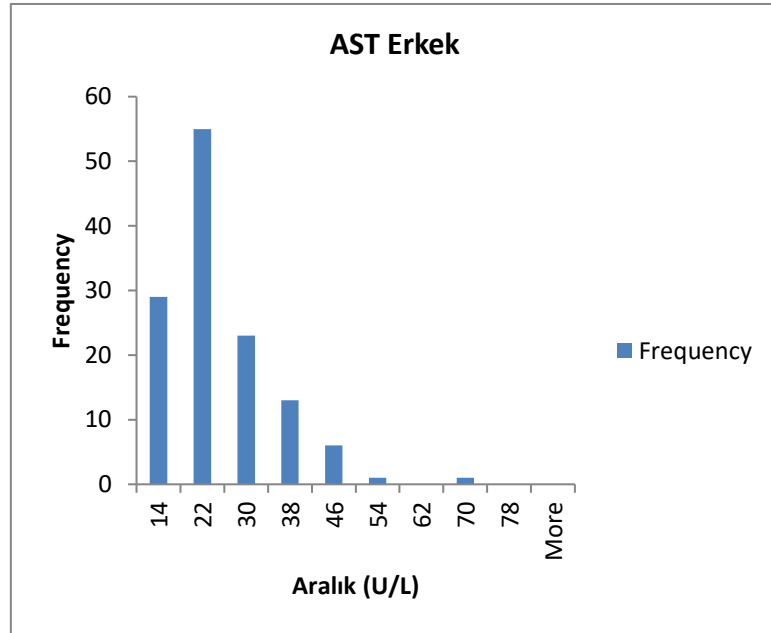


Şekil 10.1a. Microsoft Excel’de çizilen ALT Histogramları (ALT Kadın ve erkek)

Bin	Frequency
13	12
22	65
31	40
40	3
49	2
58	1
67	0
76	0
85	1
More	0



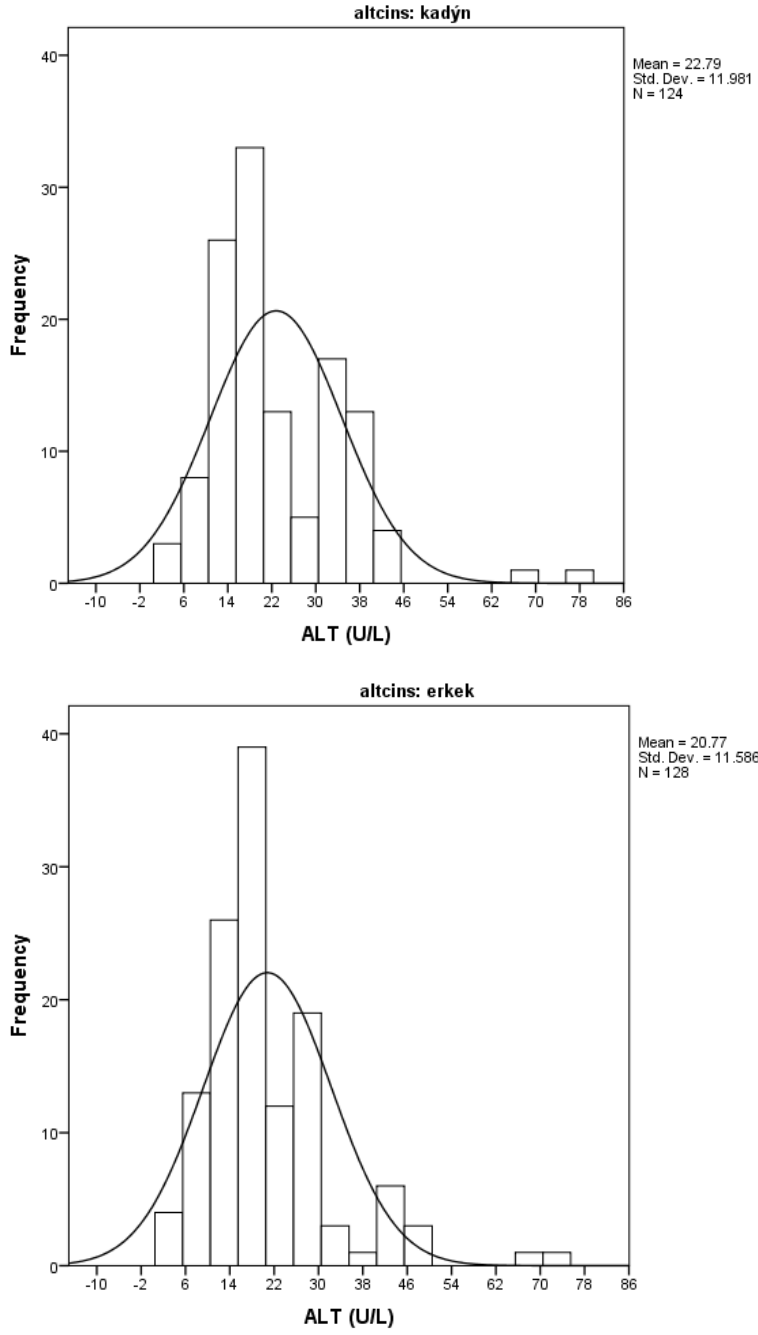
Bin	Frequency
14	29
22	55
30	23
38	13
46	6
54	1
62	0
70	1
78	0
More	0



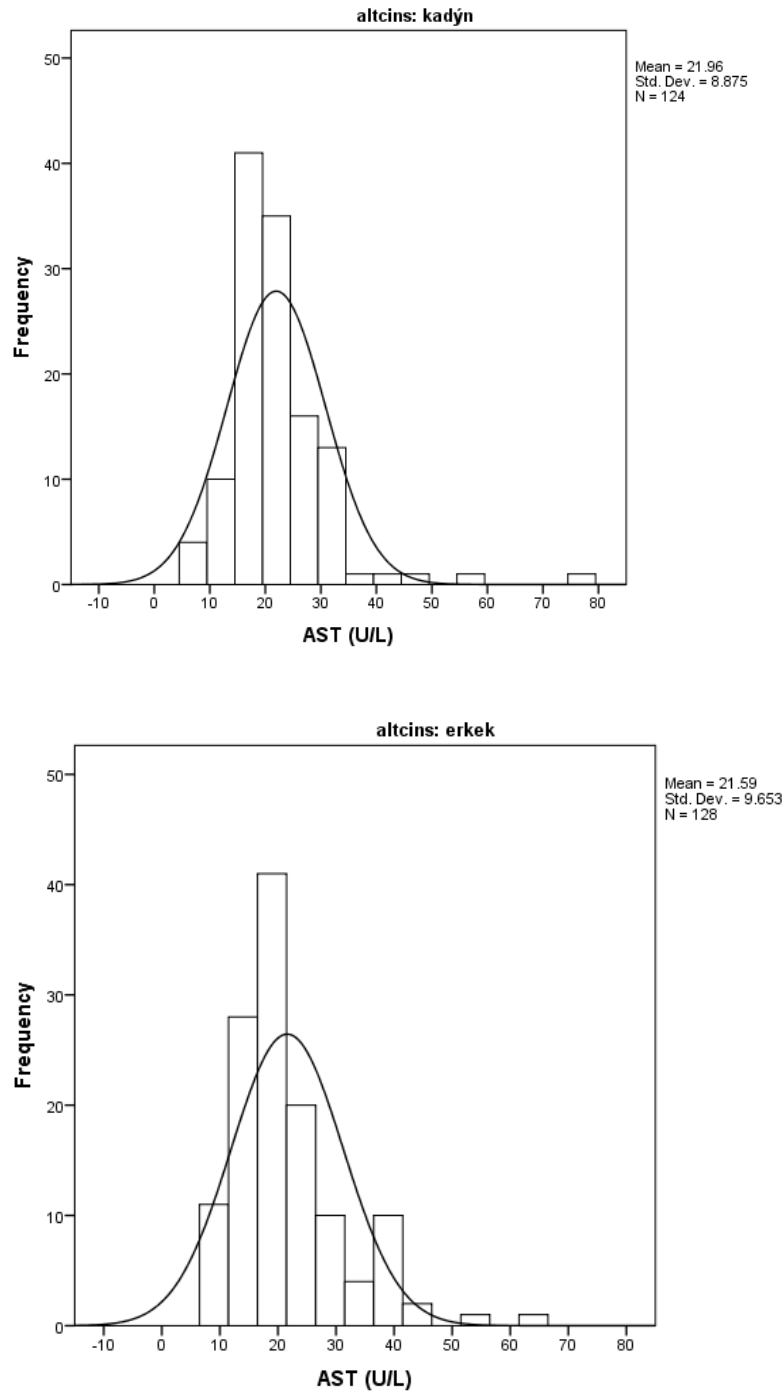
Şekil 10.1b. Microsoft Excel’de çizilen AST Histogramları (Kadın, erkek)

SPSS Bilgisayar programında çizilen histogramlar Şekil 10.1c ve d’de gözlenmektedir.

SPSS Bilgisayar programında çizilen histogramlar



Şekil 10-1c. SPSS Programında elde edilen histogramlar (ALT Kadın ve erkek)



Şekil 10-1d. SPSS Programında elde edilen histogramlar (AST kadın ve erkek)

10.2 Aşırı uç değerler açısından değerlendiriniz.

10.2.1 Aşırı uç değerler: D / R Kuralına göre:

ALT-Kadın (Şekil 10.1a ve Şekil 10.1c'deki Histogram ve Tablo 10.2'ye göre 68'in test edilmesi)

$$D = 68 - 42 = 26$$

$$R = 68 - 3 = 65$$

$D / R = 26 / 65 = 0.4 > 0.33$ Buna göre 68 aşırı uç değerdir. Hesaba katılmaz. ALT-Kadın grubundaki 68 ve 80 değerleri atılır. Tekrar histogram çizilir (Bkz. 10.1).

ALT-Erkek (Şekil 10.1a ve Şekil 10.1c'deki Histogram ve Tablo 10-2'ye göre 70'in test edilmesi)

$$D = 70 - 46 = 24$$

$$R = 70 - 3 = 67$$

$D / R = 24 / 67 = 0.35 > 0.33$ Buna göre 70 aşırı uç değerdir. Hesaba katılmaz. ALT-Erkek grubundaki 70 ve 74 değerleri atılır. Tekrar histogram çizilir (Bkz. 10.1).

AST-Kadın (Şekil 10.1b ve Şekil 10.1d'deki Histogram ve Tablo 10-3'e göre 56'nın test edilmesi)

$$D = 56 - 47 = 9$$

$$R = 56 - 7 = 49$$

$D / R = 9 / 49 = 0.18 < 0.33$ 56 aşırı uç değer değildir. Bu değerden daha büyük olan 78 test edilir.

$$D = 78 - 56 = 22$$

$$R = 78 - 7 = 71$$

$D / R = 22 / 71 = 0.31 > 0.33$ Buna göre 78 aşırı uç değerdir. Hesaba katılmaz. AST-Kadın grubundaki 78 atılır. Tekrar histogram çizilir (Bkz. 10.1).

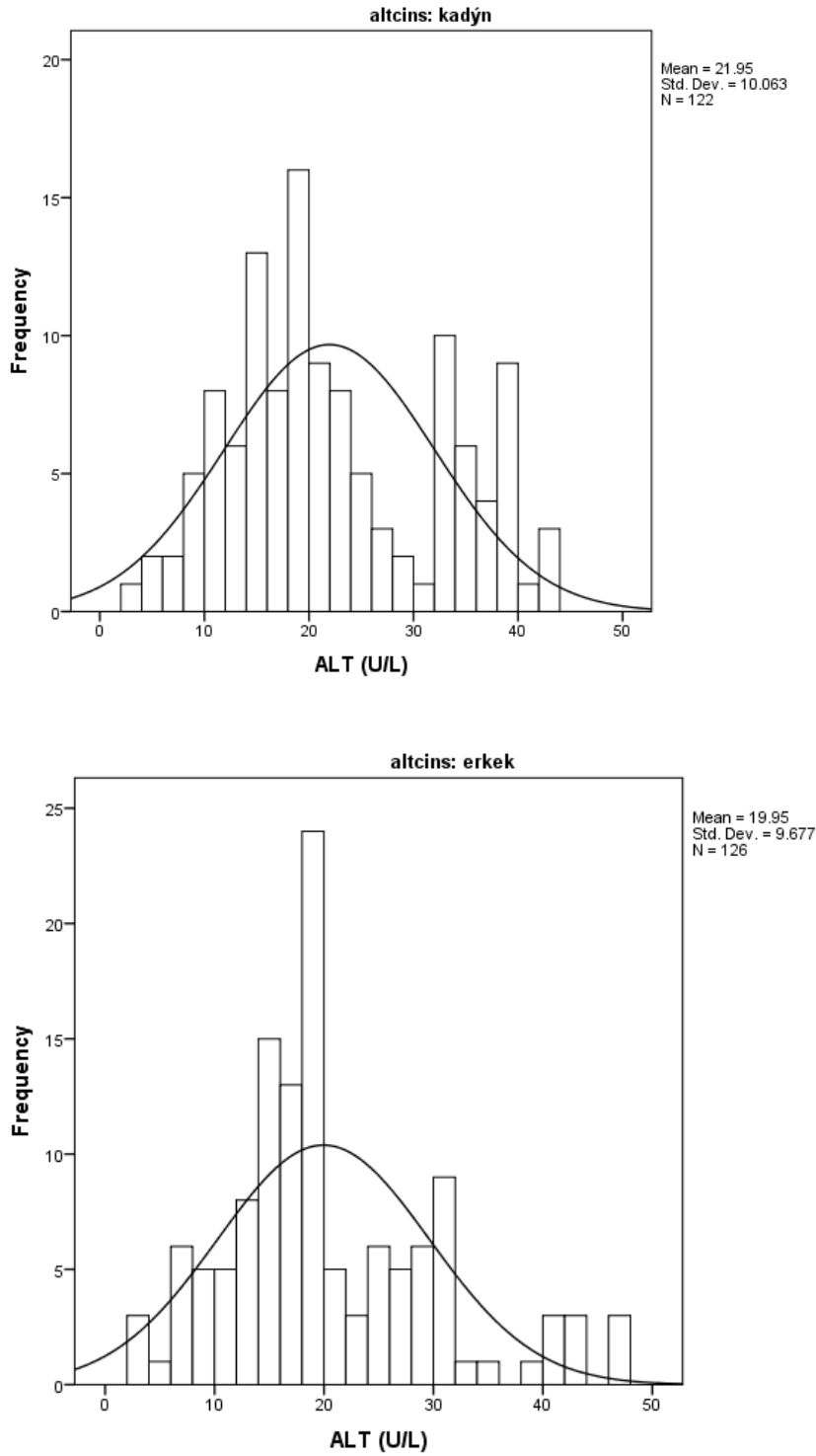
AST-Erkek (Şekil 10.1b ve Şekil 10.1d'deki Histogram ve Tablo 10.3'e göre 66'nın test edilmesi)

$$D = 66 - 52 = 14$$

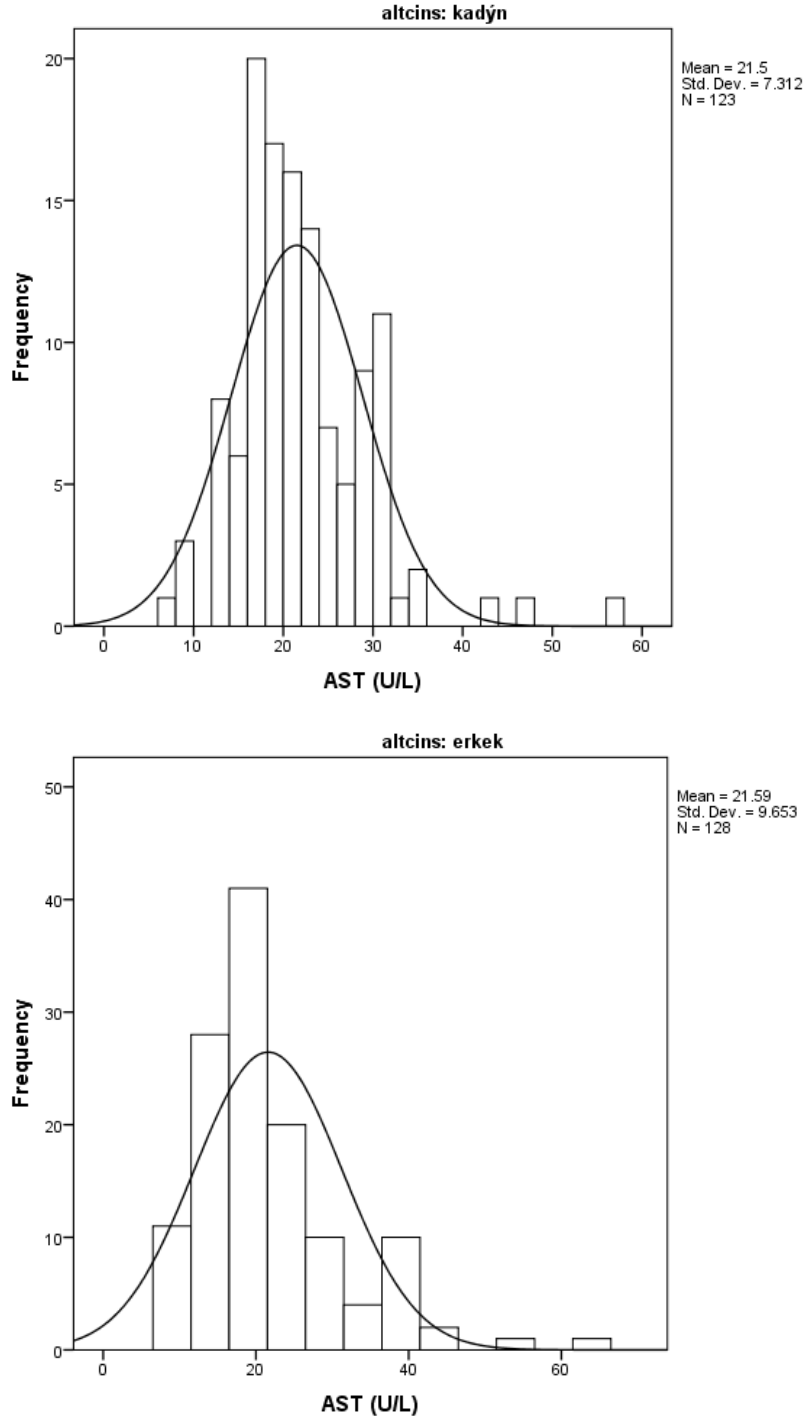
$$R = 66 - 9 = 57$$

$D / R = 14 / 57 = 0.24 < 0.33$ Aşırı uç değer yoktur.

10.2.2 Aşırı uç değerler atıldıktan sonra kalan değerlerle tekrar histogramlar çizilir. İkinci histogram başlıkları altında bir sonraki sayfada incelenebilir (Şekil 10.2.2a ve 10.2.2b).



Şekil 10.2.2a. Aşırı uç değerler atıldıktan sonra çizilen histogramlar (ALT Kadın ve erkek)



Şekil 10.2.2b. Aşırı uç değerler atıldıktan sonra çizilen histogramlar (AST Kadın ve erkek)

10.3 %95 Merkezi alan temel alınarak referans aralık sınırlarını hesaplayınız.

% 95 merkezi alan temel alınarak referans aralıkların hesaplanması

ALT-Kadın (n = 122) 5 – 42 U / L

Alt sınır (2.5. yüzdilik): $r_1 = 0.025 (n+1) = 0.025 (123) = 3.025 = 3.$

Üst sınır (97.5 yüzdilik): $r_2 = 0.975 (n+1) = 0.975 (123) = 119.92=120.$

ALT-Erkek (n = 126) 3 – 46 U / L

Alt sınır (2.5. yüzdilik): $r_1 = 0.025 (n+1) = 0.025 (127) = 3.175= 3.$

Üst sınır (97.5 yüzdilik): $r_2 = 0.975 (n+1) = 0.975 (127) = 123.82=124.$

AST-Kadın (n = 123) 9 – 42 U / L

Alt sınır (2.5. yüzdilik): $r_1 = 0.025 (n+1) = 0.025 (124) = 3.1 =3.$

Üst sınır (97.5 yüzdilik): $r_2 = 0.975 (n+1) = 0.975 (124) = 120.9=121.$

AST-Erkek (n = 128) 10 – 45 U / L

Alt sınır (2.5. yüzdilik): $r_1 = 0.025 (n+1) = 0.025 (129) = 3.225=3.$

Üst sınır (97.5 yüzdilik): $r_2 = 0.975 (n+1) = 0.975 (129) =125.77= 126.$

10.4 Cinsiyetler arasında fark olup olmadığını test ediniz.

Standart Normal sapma testi:

- $Z_{hesap} > Z_{kritik}$ ise, fark vardır ve altgrupların referans aralıkları ayrı ayrı hesaplanır.
- Standart sapması büyük olan alt grubun standart sapma değeri, küçük olanın 1.5 katı veya daha fazla ise altgrupların referans aralıkları ayrı ayrı hesaplanır.

$$s_2 > s_1$$

$$s_2 > 1.5 s_1 \text{ veya } s_2 / (s_2-s_1) < 3 \text{ ise}$$

z değerleri için formüller

$$z = \frac{(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)}{\left[(s_1^2 / n_1) + (s_2^2 / n_2) \right]^{1/2}}$$

$$z_{kritik} = 3(n_{ort.} / 120)^{1/2} \quad n_{altgrup} = 60 \text{ için}$$

$$z_{kritik} = 3 [(n_1 + n_2) / 240]^{1/2} \quad n_{altgrup} = 120 \text{ için}$$

Z ve z-kritik değerlerinin hesaplanması:

Ortalama ve standart sapma değerleri 2. histogram (Şekil 10.2.2a ve b) grafiklerinde bulunmaktadır.

$$\underline{ALT-Kadın (n = 122)} \quad 5 - 42 \text{ U / L} \quad x = 22 \text{ U / L} \quad s = 10.06 \text{ U/L}$$

$$\underline{ALT-Erkek (n = 126)} \quad 3 - 46 \text{ U / L} \quad x = 20 \text{ U / L} \quad s = 9.68 \text{ U/L}$$

$$z_{ALT} = 1.59 \quad z\text{-kritik}_{ALT} = 3.05$$

$$z\text{-hesap} < z\text{-kritik}$$

Buna göre ALT için cinsiyetler arasında tıbben önemli fark bulunmamaktadır.

$$\underline{AST-Kadın (n = 123)} \quad 9 - 42 \text{ U / L} \quad x = 21.5 \text{ U / L} \quad s = 7.31 \text{ U/L}$$

$$\underline{AST-Erkek (n = 128)} \quad 10 - 45 \text{ U / L} \quad x = 21.6 \text{ U / L} \quad s = 9.65 \text{ U/L}$$

$$z_{AST} = 0.46 \quad z\text{-kritik}_{AST} = 3.06$$

$$z\text{-hesap} < z\text{-kritik}$$

Buna göre AST için cinsiyetler arasında tıbben önemli fark bulunmamaktadır.

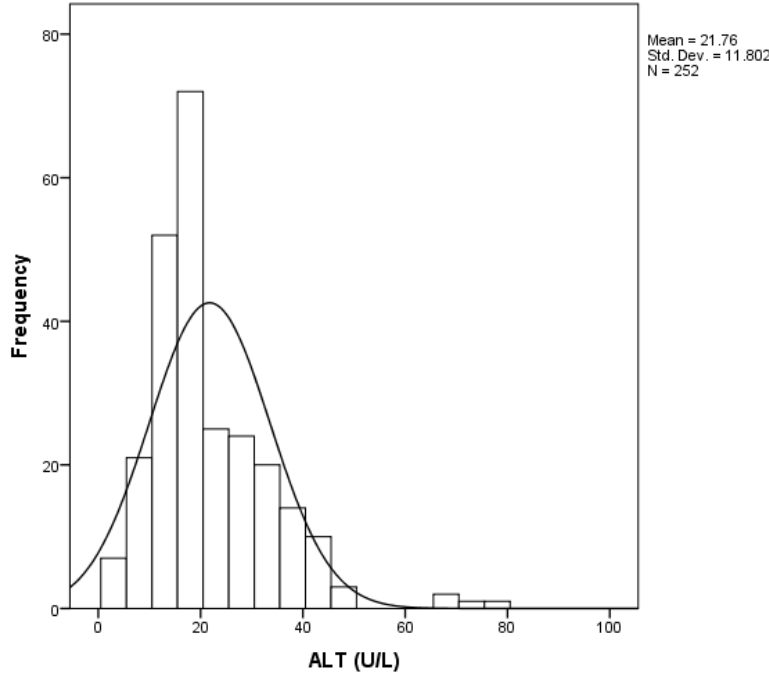
10.5 Fark yok ise, tüm verileri birleştiriniz referans aralıkları hesaplayınız.

10.1 - 10.3. basamaklar tekrarlanarak hesaplanır.

ALT ve AST için cinsiyetlere ilişkin veriler birleştirilir.

ALT				AST			
	Frequency	Percent		Frequency	Percent		
Valid	3	4	1.6	7	1	.4	
	4	2	.8	8	1	.4	
	5	1	.4	9	3	1.2	
	6	5	2.0	10	4	1.6	
	7	3	1.2	11	6	2.4	
	8	6	2.4	12	6	2.4	
	9	4	1.6	13	14	5.6	
	10	3	1.2	14	8	3.2	
	11	10	4.0	15	6	2.4	
	12	6	2.4	16	14	5.6	
	13	8	3.2	17	27	10.7	
	14	10	4.0	18	30	11.9	
	15	18	7.1	19	7	2.8	
	16	10	4.0	20	14	5.6	
	17	11	4.4	21	10	4.0	
	18	24	9.5	22	10	4.0	
	19	16	6.3	23	9	3.6	
	20	11	4.4	24	14	5.6	
	21	3	1.2	25	7	2.8	
	22	6	2.4	26	4	1.6	
	23	5	2.0	27	3	1.2	
	24	7	2.8	28	4	1.6	
	25	4	1.6	29	9	3.6	
	26	4	1.6	30	10	4.0	
	27	4	1.6	31	6	2.4	
	28	4	1.6	32	1	.4	
	29	4	1.6	33	2	.8	
	30	8	3.2	34	1	.4	
	31	2	.8	35	3	1.2	
	32	5	2.0	37	1	.4	
	33	6	2.4	38	5	2.0	
	34	5	2.0	39	2	.8	
	35	2	.8	41	2	.8	
	36	4	1.6	42	1	.4	
	38	3	1.2	45	2	.8	
	39	7	2.8	47	1	.4	
	41	4	1.6	52	1	.4	
	42	6	2.4	56	1	.4	
	46	3	1.2	66	1	.4	
	68	1	.4	78	1	.4	
	70	1	.4	Total	252	100.0	
	74	1	.4				
	80	1	.4				
Total	252	100.0					

Histogramlar çizilir.



Aşırı uç değerler incelenir.

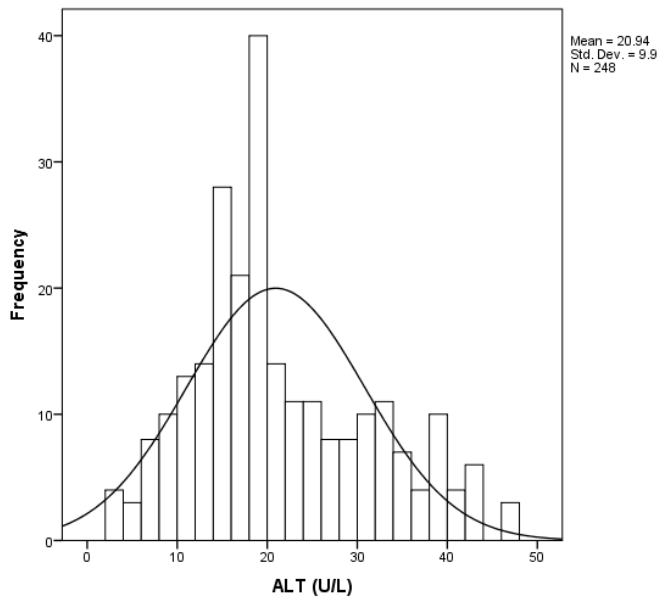
ALT Yukarıdaki Tablo ve histogramlara göre 68 test edilir.

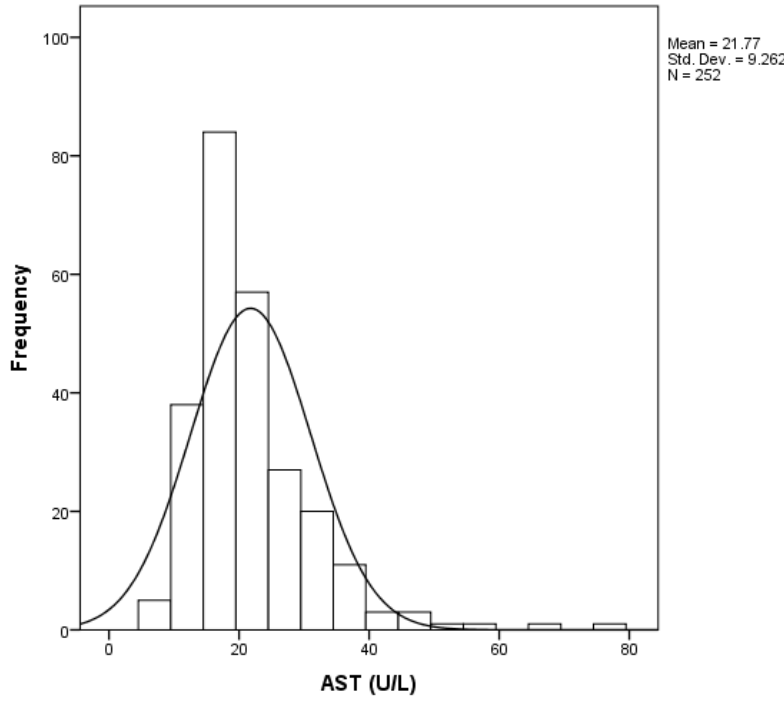
$$D = 68 - 46 = 22$$

$$R = 68 - 3 = 65$$

$D / R = 22 / 65 = 0.338 > 0.33$ Buna göre 68 sapan değerdir. Hesaba katılmaz.

ALT grubundaki 68, 70, 74 ve 80 değerleri atılır. Tekrar histogram çizilir.





AST Yukarıdaki tablo ve histogramlara göre 66 test edilir

$$D = 66 - 56 = 10$$

$$R = 66 - 7 = 59$$

$D / R = 10 / 59 = 0.169 < 0.33$ 66 sapan değer değildir. Bu değerden daha büyük olan 78 test edilir.

$$D = 78 - 66 = 12$$

$$R = 78 - 7 = 71$$

$D / R = 12 / 71 = 0.17 < 0.33$ Buna göre 78 sapan değer değildir. AST ölçümlerinden hiçbir değer atılmaz.

Alt ve üst sınırların hesaplanması

% 95 merkezi alan temel alınarak referans aralıkların hesaplanması

ALT (n = 248) 4 – 42 U / L

Alt sınır (2.5. yüzdelik): $r1 = 0.025 (n+1) = 0.025 (249) = 6.22 = 6$.

Üst sınır (97.5 yüzdelik): $r2 = 0.975 (n+1) = 0.975 (249) = 242.7=243$.

AST (n = 252) 10 – 45 U / L

Alt sınır (2.5. yüzdelik): $r1 = 0.025 (n+1) = 0.025 (253) = 6.3 = 6$.

Üst sınır (97.5 yüzdelik): $r2 = 0.975 (n+1) = 0.975 (253) = 245.7=246$.

10.6 Referans aralıkların üst ve alt sınırlarının %90 güven aralığını hesaplayınız.

Tablo 10-5. %90 güven aralığını belirleyen sıra numaraları

Örnek sayısı, n		Sıra	
En az	En çok	a	b
120	131	1	7
132	159	1	8
160	187	1	9
188	189	1	10
190	216	2	10
217	246	2	11
247	251	2	12
252	276	3	12
277	307	3	13
308	310	3	14
311	338	4	14
339	366	4	15
367	369	5	15

Not: a: Hedef popülasyonun 2.5. yüzdelerdeki sınırın %90 güven aralığının alt sınırını temsil eden verinin numarasını gösterir. b: Hedef popülasyonun 2.5. yüzdelerdeki sınırın %90 güven aralığının üst sınırını temsil eden verinin numarasını gösterir. 97.5 yüzdeler sınırları için, a ve b için bulunan sıra numaraları, n+1'den çıkarılır.

ALT (n = 248) 4 – 42 U / L(2.5. yüzdeler) Alt sınırın %90 güven aralığı: $a_{0.025} = 2$; $b_{0.025} = 12$ (97.5 yüzdeler) Üst sınırın %90 güven aralığı: $a_{97.5} = 247$; $b_{97.5} = 237$ AST (n = 252) 10 – 45 U / L(2.5. yüzdeler) Alt sınırın %90 güven aralığı: $a_{0.025} = 3$; $b_{0.025} = 12$ (97.5 yüzdeler) Üst sınırın %90 güven aralığı: $a_{97.5} = 250$ $b_{97.5} = 241$

Üst ve alt referans sınırlarının %90 güven aralıkları

Analit		Alt referans %90 GA	Üst referans %90 GA
ALT (U / L) (n = 248)	4 - 42	3 - 6	41 - 46
AST (U / L) (n = 252)	10 - 45	9 - 11	39 - 56

10.7 Referans aralık değerlerini rapor ediniz.

ALT (U / L)	
(IFCC'ye dayalı 37 ⁰ C'de, P-5'-P'lı)	
18 – 45 yaş	4 – 42
AST (U / L)	
(IFCC'ye dayalı 37 ⁰ C'de, P-5'-P'lı)	
18 – 45 yaş	10 - 45

11. Bireysellik indekslerinin hesaplanması ve analitleri bireysellik indekslerine göre değerlendirme

11.1 Aşağıdaki tablodan yararlanarak, tüm analitlerin bireysellik indekslerini hesaplayınız. Tabloya yazınız.

11.2 Tablo 11.2’de en üst satırda indeks (II) sınırları belirtilmiştir. Boş satırlara Tablo P11.1’den uygun analitleri yazınız. Bireysellik indekslerine göre analitleri değerlendiriniz.

11.3 Tablo 11.3’te idrar kreatininin CV_I , CV_G değerleri verilmiştir. İndekslerini (II) hesaplayınız. İdrar kreatinin referans aralıklarının cinsiyetlere göre alt-gruplara ayrılmasının, konu bağlamında, ne gibi bir avantaj sağlayacağını tartışınız.

Tablo 11.1 Bazı analitlerin CV_I , CV_G ve II değerleri

Örnek	Analit	% CV_I	% CV_G	II
S-	ALT	24.3	41.6	0.58
S	Albümin	3.1	4.2	0.74
S	ALP	6.4	24.8	0.26
S	AST	11.9	17.9	0.66
S	Bil. T.	25.6	30.5	0.84
S	Kalsiyum	1.9	2.8	0.68
S	Klorür	1.2	1.5	0.80
S	Kolesterol	6.0	14.9	0.40
S	Kreat.	4.3	12.9	0.33
S	Demir	26.5	23.2	1.14
S	Fosfat	8.5	9.4	0.90
S	Potasyum	4.8	5.6	0.86
S	Protein T.	2.7	4.0	0.68
S	Sodyum	0.7	1.0	0.70
S	TG	20.9	37.2	0.56
S	Ürat	8.6	17.2	0.50
S	Üre	12.3	18.3	0.67

Tablo 11.2 Bireysellik indekslerine göre gruplandırma

< 0.4	0.4-0.6	0.6-0.9	1.0-1.4	>1.4
ALP	ALT	Alb.	Demir	
	TG	AST		
	Ürik asit	Bil. T		
		Kalsiyum		
		Klorür		
		Fosfat		
		Potasyum		
		Protein T.		
		Sodyum		
		Üre		

Tablo 11.3 Erkek ve kadında idrar kreatininin CV_I , CV_G ve indeks (II) değerleri

Grup	%CVI	%CVG	II
Tüm	13.0	28.2	0.46
Kadın	15.7	11.0	1.42
Erkek	11.0	6.0	1.83

12. Referans değişim değerlerinin kullanılması

Statin kullanan bir bireyde, dozdan önce ve 2 ay sonra ölçülen karaciğer fonksiyon test sonuçlarındaki değişimin anlamlılığını test ediniz. RCV değerlerini kullanınız.

($2^{1/2}=1.414$; Z (%95 için)=1.96; Z (%99 için)= 2.58

Tablo 12.1 Karaciğer fonksiyon testleri için hesaplamalar

Analit	$2^{1/2}$	%95 için Z	%99 için Z	CVA (İç KK'dan)	CVI	RCV (%95)	RCV (%99)
Alb.	1.414	1.96	2.58	0.8	3.1	8.6	11.7
ALP	1.414	1.96	2.58	1.4	6.4	18.1	23.9
Bil.	1.414	1.96	2.58	1.0	25.6	70.9	93.4
ALT	1.414	1.96	2.58	0.9	24.3	67.3	88.7
AST	1.414	1.96	2.58	1.1	11.9	33.2	43.8

Tablo 12.2 Karaciğer fonksiyon testlerindeki değişimlerin anlamlılığının test edilmesi

Zaman	Alb g/L	ALP U/L	Bil Mikromol/L	ALT U/L	AST U/L
Dozdan önce	42	81	12	14	18
2 ay sonra	40	86	9	27	24
Değişim (birim)	2	5	3	13	6
Değişim (%)	4.8	6.2	25.0	92.9	33.3
Anlamlılık	Yok	Yok	Yok	Y.A.	A

Y.A.: Yüksek anlamlılıkta fark var; A: Anlamlı derecede fark var.