T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hakan ERBAŞ

LABORATUVARIMIZDA ÇALIŞILAN KALSİYUM METABOLİZMA TESTLERİNİN ANALİTİK PERFORMANSININ ALTI SİGMA METODU KULLANILARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİNİN SAPTANMASI

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Arzu TAKATAK ŞEN

EDİRNE – 2021

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren değerli danışman hocam Tıbbi Biyokimya AD öğretim üyesi Prof. Dr. Hakan ERBAŞ'a, Tıbbi Biyokimya AD' da görevli Prof. Dr. Selma SÜER GÖKMEN'e, Prof. Dr. İlker DIBIRDIK'a, Doç. Dr. Gülben SAYILAN ÖZGÜN'e, Doç. Dr. Eray ÖZGÜN'e, eğitim hayatım boyunca emeği geçen tüm hocalarıma ve laboratuvardaki tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan, hayatımın her alanında olduğu gibi tezim için de gösterdiği tüm destek ve emeklerinden ötürü sevgili eşime, anneme, babama, kız kardeşime ve çalışmalarım için kendisinden çok vakit çaldığım, hayatımın neşe kaynağı biricik kızıma sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ **1**

GENEL BİLGİLER **3**

ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ **3**

KALİTE KONTROL **17**

ALTI SİGMA METODOLOJİSİ **20**

KALSİYUM METABOLİZMASINI DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANILAN PARAMETRELERİN BİYOKİMYASI, FİZYOLOJİSİ, VARYASYONLARI ... **31**

GEREÇ VE YÖNTEMLER **37**

BULGULAR **44**

TARTIŞMA **56**

SONUÇLAR **70**

ÖZET **72**

SUMMARY **74**

KAYNAKLAR **76**

EKLER

SİMGELER VE KISALTMALAR

AACB **:** Australasian association of clinical biochemists

ATP **:** Adenozin tri fosfat

BOS **:** Birleşik oksijen sanayi

Ca **:** Kalsiyum

CEO **:** *Chief executive officer*

CLIA **:** Clinical laboratory ımprovement amendments

CV **:** Coefficient of variation

DBP **:** D vitamini bağlayıcı protein

DKK **:** Dış kalite kontrol

DMAIC **:** Define, Measure, Analyze, Improve, Control

EA **:** European accreditation

EURACHEM : A focus for analytical chemistry in Europe-EURACHEM/CITAC Guide CG 4

GUM **:** Guide to the expression of uncertainty in measurement

İKK **:** İç kalite kontrol

İv **:** İntravenöz

ISO **:** International organization for standardization

Mg **:** Magnezyum

MEDx **:** Method evaluation decision chart

Nordtest **:**Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories

NPAAC : National pathology accreditation advisory council

OPSpecs : Operasyon spesifikasyon grafiği

P : Fosfor

PT : Proficency testing

PTH : Parathormon

r : Repeatability

R : Reproducibility

RCPA : Royal college of pathologists of australasia

RCV : Reference change value

RiliBÄK :Richtlinien der bundesärztekammer zur qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer untersuchungen

RIQAS : Randox ınternational quality assesment scheme

RMS : Root mean square

RSD : Rölatif standart deviasyon

Rw : Within laboratory reproducibility

SD : Standart deviasyon

SQC : Statistical quality control

TAG : Technical advisory group on metrology

TAH : Toplam analitik hata

TEa : Total allowable error

TEI : Turkish engine ındustry

TKY : Toplam kalite yönetimi

TRIS : Tris buffer solution

VAM : Valid analitical measurement

VIM : International vocabulary of basic and general terms in metrology

U : Genişletilmiş belirsizlik

u : Standart belirsizlik

u(bias) : Bias değerlerinin belirsizlik bileşeni

uc : Kombine standart belirsizlik

u(cref) : Referans değere ait belirsizlik bileşeni

GİRİŞ ve AMAÇ

Tıbbi laboratuvarlar verdikleri test sonuçlarıyla bir hastalığa tanı koyma, prognozunu belirleme, tedaviyi yönetmekte ve diğer sağlık profesyonellerine dolayısıyla da hastalara yardımcı olur. Yapılan bir araştırmaya göre alınan klinik kararların %70'i, hasta kayıtlarındaki objektif bulguların %94'ü laboratuvar sonuçlarına dayanmaktadır (1). Laboratuvarlar da bu önemin farkında olarak en güvenilir ve en doğru test sonuçlarını vermeye çalışırlar. Fakat tüm çabalara rağmen her analizin bir grup hatadan etkilendiği, yani bir "ölçüm belirsizliği" içerdiği de bir gerçektir (2). Ölçüm belirsizliği, ölçümü yapılan parametrenin gerçek değerinin içinde bulunduğu bir değer aralığını ifade eder. Test sonucu ile birlikte verildiğinde belirli bir güven aralığında sonucun kalitesinin ve güvenilirliğinin de kantitatif bir değeri verilmiş olur (3,4).

Tıbbi laboratuvarların kalitelerinin arttırılması için geliştirilmiş olan International Organization for Standardization (ISO) 15189 standardında, "Laboratuvarlar, hasta numunelerinde ölçülen değerlerini raporlamak üzere kullanılan analiz aşamasında her bir ölçüm prosedürü için ölçüm belirsizliğini belirlemelidir. Laboratuvarlar, her bir ölçüm prosedürünün ölçüm belirsizliğine ilişkin performans gerekliliklerini tanımlamalı ve ölçüm belirsizliğinin tahminlerini düzenli olarak gözden geçirmelidir." şeklinde ifade edilmiştir (5). ISO 15189 laboratuvarlar için sonuçların amaca uygun olduğunu ve izlenebilir olduklarını garanti etmek amacıyla iyi bir ölçüm belirsizliği tahmininin gerekliliği fikrini ifade ederek, tıbbi laboratuvarların ölçümlerini ve sonuçlarını küresel bazda aktarılabilir veya karşılaştırılabilir yapmayı hedeflemiştir (6).

Tıbbi laboratuvarlarda toplam test süreci; preanalitik, analitik ve postanalitik olmak üzere 3 evreden oluşmaktadır ve literatürlerdeki hata oranları sırasıyla %62, %23 ve %15'tir (7). Bir laboratuvardaki kalite çalışmaları, analitik kalite ile başlamalıdır. Çünkü analitik kalite tüm laboratuvar testleri için şarttır. Analitik kalite, tek başına bir kalite gerekliliği olmamasına rağmen analitik kalite sağlanmadıkça diğerlerinin de bir önemi bulunmamaktadır. Doğru test sonucu verebilmek, laboratuvarlar da diğer kalite gerekliliklerinin önünde yer almalıdır (8).

Laboratuvarların kalite performansının değerlendirilmesinde kullanılan yöntemlerden biride "altı sigma" metodolojisidir. Sigma değeri hata görülme sıklığını "milyon olasılıkta hata" olarak tanımlar. Sigma değerleri arttıkça daha az hata saptanırken sürecin güvenilirliği artmaktadır. Böylece gereksiz harcamalar azaltılıp ve işletme bütçesine de pozitif katkıda bulunulur. Süreç güvenilirliğinin ve hizmet kalitesinin artışı sağlanır. Kalite düzeyi "zayıf" olan süreç veya ürünlerin performansı "üç sigma" düzeyinin altında iken "dünya standartlarındaki" performans "altı sigma" veya üzeri olarak ifade edilir (9).

Altı sigma metodolojisi, bir analitik sürecin test performansına uygun kalite kontrol kurallarının seçimine imkan sağlar. Sigma değeri 5 veya daha üzerinde olan yöntemler için daha az kontrol gerekir (10). Uygun tasarlanmış bir kontrol prosedürü ile; yanlış redler, tekrar edilen test sayısı, gereksiz kalite kontrol analizleri azaltılarak hem zaman açısından hem de mali açıdan tasarruf sağlanabilecektir. Doktor ve hastaların bu doğru ve hızlı test sonuçlarından memnuniyetleri artmış olacaktır. Bununla birlikte laboratuvar performansı evrensel ölçütlerde hesaplanarak dünyadaki diğer klinik laboratuvarlar ile performans karşılaştırması yapılabilecektir.

Bu amaçla bizde çalışmamız da Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarında analizi gerçekleştirilen kalsiyum metabolizma testlerinin (kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon ve 25(OH) Vitamin D) ölçüm belirsizliği ve analitik sigma skorlarını hesaplamayı hedefledik. Böylece ölçüm sonucu elde edilen değerlerin gerçekte hangi aralıkta olduğu ve ilgili testlerin analitik performansları belirlenecek, laboratuvarımızın kalite standartlarını geliştirme adına önemli bir katkıda bulunulacaktır. İlk kez bu çalışma ile kalsiyum metabolizma testlerinin ölçüm belirsizliği ve sigma metrik kullanılarak analitik evre performansları değerlendirilecektir.

GENEL BİLGİLER

ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ

Ölçüm Belirsizliği Kavramı

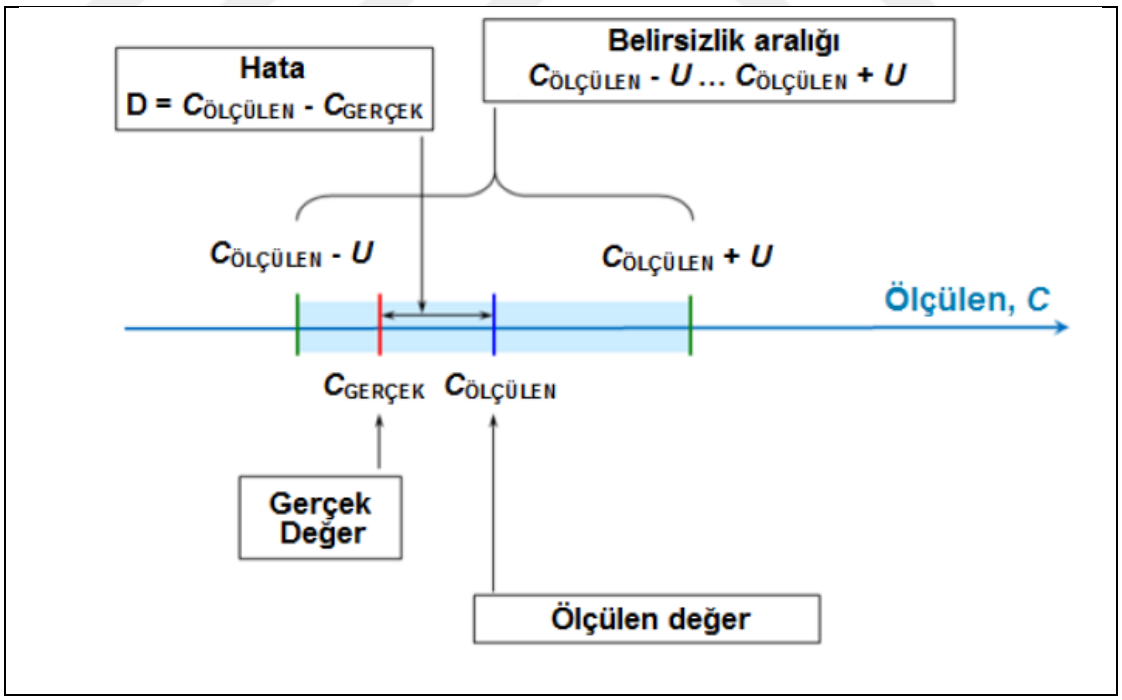
Ölçüm, ilgili büyüklük için değer belirleme süreci olup; ölçümün amacı ölçülenin gerçek değerini bulmaktır (12). Ölçüm aşamalarını optimize etmek için çok çaba harcansa bile ölçüm sonuçları gerçek değerin yalnız bir tahmini olacaktır. Gerçek değer nerede ise hiçbir zaman elde edilemeyeceği için ölçülen değerin gerçek değere ne kadar yakın olduğunu tamamen bilemeyiz. Tahminimiz de sürekli onunla ilgili bir takım belirsizlikler içerecektir (13). Ölçüm belirsizliği, rastgele bir ölçümün sonucuyla ilgili olan şüphedir (11). "Belirsizlik" ve "hata" kelimeleri karışabilmektedir. Hata gerçek değer ile ölçülen değer arasındaki fark olup tek bir değerdir. Belirsizlik ise ölçüm sonucuyla ilgili şüphenin bir ölçütüdür. Hatalar saptanabilir, düzeltilebilir ve değeri bilinmiyorsa da belirsizlik kaynağı olabilir. Belirsizlik, bir aralık şeklinde tanımlanır ve ölçüm sonucunu düzeltmek için kullanılamaz (11,14).

Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi (GUM; Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement) ölçüm belirsizliğini, "ölçüm sonucu ile beraber raporlanan ve ölçüm sonucuna atfedilebilecek olasılıkların dağılımını gösteren bir parametre" olarak tanımlar (12). Benzer şekilde ölçüm belirsizliği; ölçümü yapılan parametrenin gerçek değerinin içinde bulunduğu bir değer aralığıdır. Ölçüm belirsizliği laboratuvarda çalışılan testlerinin analitik hassasiyetini ve test ikinciye tekrarlandığına beklenen değişkenliğin kantitatif tahminini verir (15,16).

Böylece ölçüm işlemi, ölçülen değer belli bir güven aralığında ölçüm belirsizliğiyle verildiğinde eksiksiz bir şekilde bitmiş olur.

Tıbbi laboratuvarların kalitelerinin arttırılması için geliştirilmiş olan International Organization for Standardization (ISO) 15189 standardında, "Laboratuvarlar, hasta numunelerinde ölçülen değerlerini raporlamak üzere kullanılan analiz aşamasında her bir ölçüm prosedürü için ölçüm belirsizliğini belirlemelidir. Laboratuvarlar, her bir ölçüm prosedürünün ölçüm belirsizliğine ilişkin performans gerekliliklerini tanımlamalı ve ölçüm belirsizliğinin tahminlerini düzenli olarak gözden geçirmelidir." şeklinde ifade edilmiştir (5). ISO 15189 laboratuvarlar için sonuçların amaca uygun olduğunu ve izlenebilir olduklarını garanti etmek amacıyla iyi bir ölçüm belirsizliği tahmininin gerekliliği fikrini ifade ederek, tıbbi laboratuvarların ölçümlerini ve sonuçlarını küresel bazda aktarılabilir veya karşılaştırılabilir yapmayı hedeflemiştir (6).

Ölçüm belirsizliğinin temel parametresi standart sapmadır ve ölçüm belirsizliği *u* ile sembolize edilir. Gerçek değer, ölçülen değer, hata ve belirsizlik terimleri arasındaki ilişki Şekil 1'de ifade edilmiştir (13).



Şekil 1. Gerçek değer, ölçülen değer, hata ve belirsizlik terimleri arasındaki ilişki (13).

Temel Kavramlar ve Tanımlar

Laboratuvarların kalite standartlarının belirlenmesi ve raporlanması için ortak bir dil ve terminoloji kullanılmaktadır, aşağıda bu kavramlar ve tanımları verilmiştir (17).

Gerçek değer: Bir büyüklüğün tanımıyla tutarlı büyüklük değeri.

Varyasyon katsayısı (CV): Standart sapmanın aritmetik ortalamaya bölünmesi ile hesaplanır. $CV=SD/X_{ortalama}$

Kombine standart ölçüm belirsizliği (*uc*): Bir ölçüm modelinin girdi büyüklükleri ile alakalı tüm standart ölçüm belirsizliklerinin kullanımıyla elde edilen standart ölçüm belirsizliği.

Genişletilmiş ölçüm belirsizliği (*U*): Kombine standart belirsizliğin birden büyük bir faktör ile çarpımı.

Standart ölçüm belirsizliği (*u*): Standart sapma olarak ifade edilen ölçüm belirsizliği.

Standart Sapma (Standart deviation, SD): Dağılımdaki her bir değerin ortalamaya olan uzaklığıdır. Kesinlik; standart sapmayla ifade edilip, standart sapma ne kadar küçük ise, değerler o kadar kesindir (18).

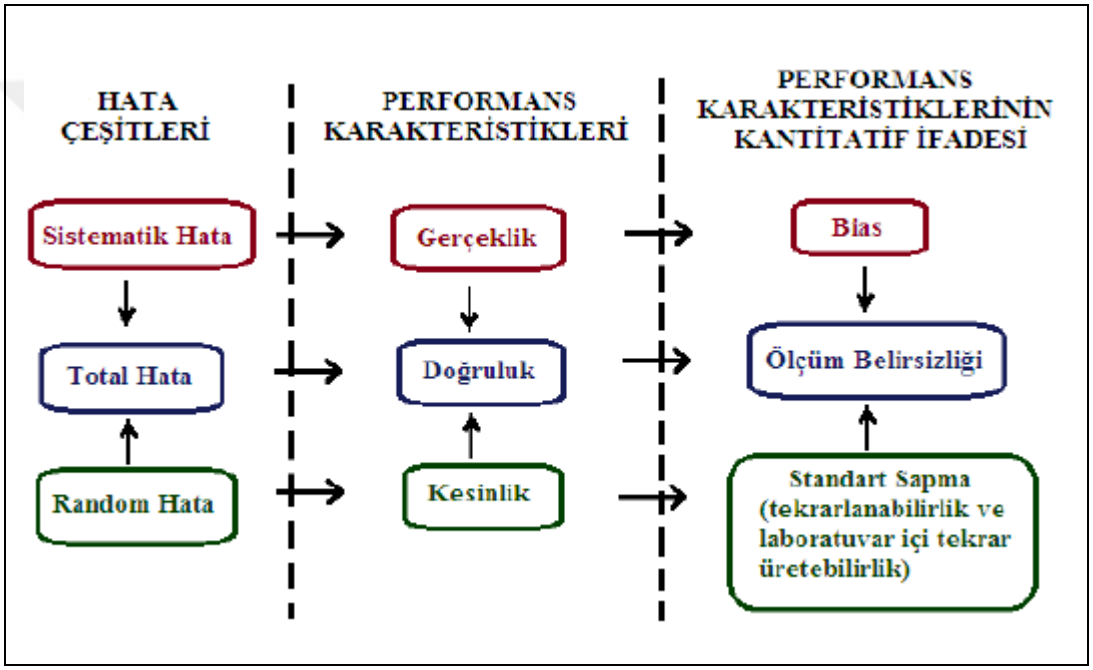
Validasyon: Bir yöntemin veya ölçüm prosedürünün belirlenen hedeflere uygunluğunun objektif olarak test edilerek yazılı delillerle kanıtlanmasıdır.

Verifikasyon: Laboratuvarlar arası çalışmalarla performans koşulları belirlenmiş olan bir metodun laboratuvar şartlarında doğrulanmasıdır (19). Validasyon yöntem kurma çalışmalarında veya metod modifikasyonlarında yapılmalıdır. Verifikasyonsa hazır ticari kit ve validasyonu yapılmış metodun kendi laboratuvarına uygulanmasıdır (20).

Doğruluk (Accuracy): Bir numunenin birkaç kez çalışılıp bulunan ortalama değerin gerçek değere yakınlığını tanımlar (18).

Gerçeklik (trueness): Çok sayıda tekrarlanan ölçümlerin ortalaması ile referans büyüklük değeri arasındaki uyuşmanın yakınlığıdır (17).

Kesinlik (Precision): Bir analitik metod için, aynı örnekten yapılan seri analizlere ait sonuçların aynı olarak elde edilme özelliği metodun kesinliğidir. Sonuçların kendi arasında dağılımını ifade eder. Standart sapma veya değişkenlik katsayısı (CV: Coefficient Variation: Relative Standard Deviation) olarak gösterilir. Rastgele hatanın değerlendirilmesinde kesinlik kullanılır. Şekil 2' de kesinlik ve gerçeklik arasındaki ilişki gösterilmiştir (ISO 3435-1).



Şekil 2. Kesinlik ve gerçeklik arası ilişkisi (21).

Tekrarlanabilirlik (Repeatability=r): Tek bir laboratuvarda; aynı ölçüm sistemi, aynı örnek, aynı tekniker ve aynı çalışma şartlarında kısa zaman içinde yapılan kesinlik çalışmasıdır.

Tekrar üretilebilirlik (Reproducibility=R): Aynı örneğin, aynı metodla farklı laboratuvarda farklı ekipmanlar ve farklı tekniklerle uygulanmasıdır (18).

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (Rw) : Üretilebilirlik (R) ve tekrarlanabilirlik (r) arasında bir ölçüttür. Ara kesinlik olarak da gösterilir (17).

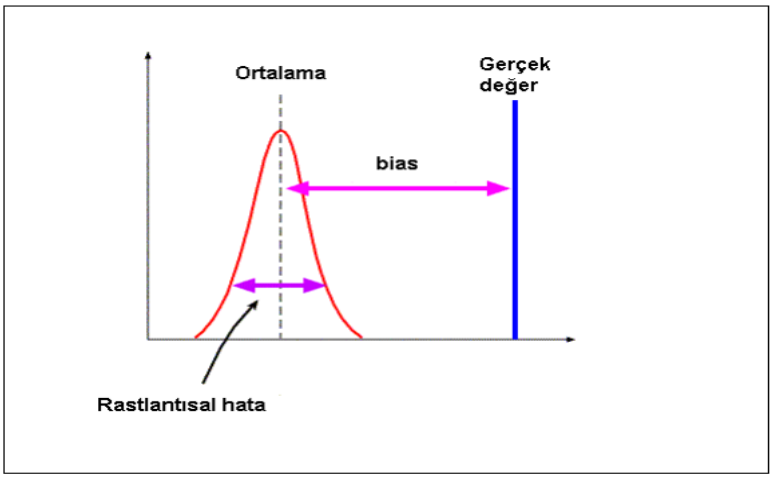
Sistematik hatalar: Analiz sonucunu sabit ve belli düzeyde değiştiren, ölçülebilen ve nedeni bilinebilen kesin değerlere sahip hatalardır. Analiz sonucunun doğruluğunu etkilerler. Bu tür hatalar; yöntemden, aletten ve kişiden meydana gelebilir (18).

Rastgele hatalar: Her kimyasal ve fiziksel ölçümde bulunan, kontrol edilemeyen ve düzeltilemeyen birçok değişkene bağlı hatalardır. Ortamın basıncı, sıcaklığı ve nemindeki hafif oynamalar, titreşimler, alet okumasının her ölçümde farklı açılardan yapılması gibi nedenler rastgele hata sebepleridir. Bu hatalar analizin kesinliğine etkilerler. Sonuçların ortalama değer etrafında dağılmasına sebep olurlar. Rastgele hata ne kadar çoksa standart sapma o kadar büyük, bu nedenle kesinlikte o kadar düşüktür (22). Şekil 3'de rastgele hata ve bias gösterilmiştir.

İzlenebilirlik (Traceability) : Ölçüm cihazında okunan değerin bir ya da daha çok kademede beyan edilen bir referansla (ulusal veya uluslararası standart) kıyaslanmasıdır (23).

Bias (Sapma): Tekrarlı seri ölçümden bulunan ortalama değerle kabul edilen referans değer arasındaki farktır. Sistematik Hatanın bir tahminidir (24).

Toplam Analitik Hata (TAH): Bir ölçüm sonucuna yansıyan sistematik ve rastgele hataların lineer toplamıdır. Rastgele hata tahmini %CV ile sistematik hata tahmini ise biasla yapılır (25).



Şekil 3. Rastlantısal hata ve bias (26).

Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberi

Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement (GUM); ISO/TAG4 (Technical Advisory Group on Metrology) çalışmalarının sonucunda ölçüm belirsizliğinin ifade rehberi oluşmuştur. ISO rehberi ölçüm belirsizliği ifade rehberinin amacı, çoğu alanda ve çeşitli doğruluk düzeylerinde takip edilen ölçümlerde belirsizliklerin sunumu ve değerlendirilmesinin genel kurallarını ifade etmektir.

Ölçüm belirsizliği ifade rehberine göre fiziksel bir niceliğin ölçüm sonucu rapor edilirken, sonucun güvenilirliğinin değerlendirilebilmesi için, sonucun kalitesine ilişkin nicel bir gösterge olması gerekmektedir. Bu kalite göstergesi yokluğunda, ölçüm sonuçları referans değerlerle ve kendi aralarında karşılaştırılamaz. Bu sebeple bir ölçüm sonucunun belirsizliğini ifade etmek ve değerlendirmek için, ilgili ölçüm sonucunun kalitesini karakterize eden anlaşılabilir, kolay uygulanabilir ve genel kabul gören bir prosedür şarttır (27). Bu rehberde belirsizlik kapsamlı değerlendirilmiştir. İlgili bütün ölçüm hataları ile ilgili hesaplama yapılır. Sistematik ve rastgele etkilerden oluşan belirsizlikler benzer şekilde işlenir, yani ilgili olasılık dağılımlarının varyansı olarak gösterilir ve sonra birleştirilir. Nihai sonuçların belirsizlikleri, belirli bir kapsama faktörü kullanılarak standart sapmaların katları (genişletilmiş belirsizlik) veya standart sapmalar (standart belirsizlik) olarak belirtilir (28).

Ölçüm Belirsizliği İfade Rehberinin Belirlediği Esaslara Göre Hazırlanan Klavuzlar

A focus for analytical chemistry in Europe-EURACHEM/CITAC Guide CG 4 (EURACHEM): 1995'te ilk yayınlanmıştır. 2000 ve 2012 yıllarında revize edilmiştir. Belirsizlik sebebi olabilecek maddeleri bir sebep sonuç ilişkisi diyagramı üzerinde göstermiştir. Belirsizlik etkenlerinin birleştirilmesini esas almıştır (14).

Nordtest (Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories): Bu kılavuz, ölçüm belirsizliği hesabında pratik ve anlaşılabilir bir uygulama sunmayı hedeflemiştir. Nordtest ölçüm belirsizliği hesaplanmasında, dış kalite kontrol (DKK) verilerinden hesaplanan RMS bias ve iç kalite kontrol (İKK) verilerinin %CV'lerini kullanmayı önerir (29).

Avustralya Ulusal Klinik Biyokimya Derneği (AACB; Australasian Association of Clinical Biochemists): AACB rehberi 2004 yılında yayınlanmıştır. Ölçüm belirsizliği

hesabında en az iki düzey ve her bir kontrol düzeyinde en az 30 iç kalite kontrol verisinin kullanılmasını önerir. İç kalite kontrol verilerinin sonuçlarının "Kareler Toplamının Kare Kökü" yöntemi ile birleştirilmesi ile de belirsizlik hesaplanır (30).

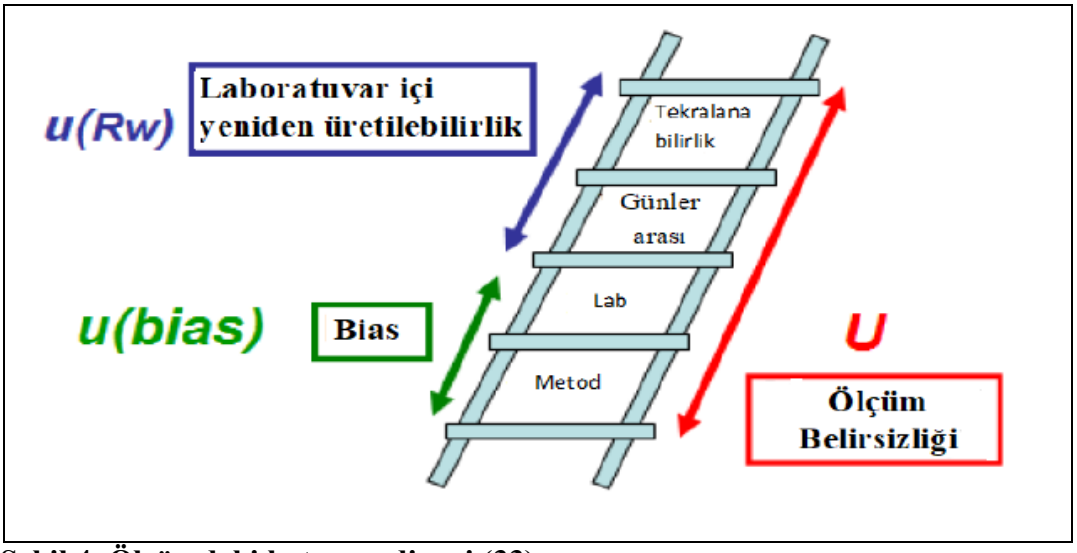
Ulusal Patoloji Akreditasyon Danışma Konseyi (NPAAC; National Pathology Accreditation Advisory Council): NPAAC rehberi 2007 yılında yayınlanmıştır. Rehber ölçüm belirsizliği hesabında AACB kılavuzu ile paralellik gösterir (31).

İngiliz Kimyasal ve Biyokimyasal Ölçümler için Ulusal Metroloji Enstitüsü (VAM; Valid Analitical Measurement Project-1998): Ölçüm belirsizliğinin validasyon amaçlı kullanılmasını tavsiye etmiştir. Doğruluk, kesinlik ve sağlamlık çalışmalarını kapsamaktadır (32).

NORDTEST Çevre Laboratuvar Ölçüm Belirsizliği El Kitabı

Nordtest klavuzu İskandinav ülkelerindeki çevre test laboratuvarları için yazılmıştır. Klavuzdaki bilgiler, çevresel laboratuvar uygulamalarından edinilmiş olsa da bu yaklaşım çok genel ve biyokimya alanında bulunan birçok laboratuvar için geçerlidir. GUM prensiplerini esas almıştır. GUM prensipleri daha genel olduğu için, bu rehber analitik laboratuvara daha anlaşılabilir ve pratik ölçüm belirsizliği hesap yöntemi sağlamıştır.

Nordtest klavuzuna göre test sonuçları için beklenen değerden sapmayı etkileyen hataların nedenleri merdivenle ifade edilebilir (29). Şekil 4'de ölçümdeki hata merdiveni gösterilmiştir.



Şekil 4. Ölçümdeki hata merdiveni (33).

- ✓ Adım 1: *Metod biası*; kullanılan yönteme dayanan sistematik hata: Laboratuvardan laboratuvara değişmez. Yöntemde var olan sistematik hatalardan meydana gelir. Laboratuvarlar arası çalışmalarla hesaplanabilir.
- ✓ Adım 2: *Laboratuvar biası* (laboratuvarın sistematik hatası); laboratuvarla alakalı yöntem uygulanmasından ve ek sistematik hatalardan kaynaklanır. Laboratuvarın yalnızca toplam biası öngürelebilir.
- ✓ Adım 3: *Günler arası değişiklik*; uzun zaman içinde laboratuvarda farklı günlerde tekrarlayan çalışmalar arasında oluşan rastgele hata.
- ✓ Adım 4: *Tekrarlanabilirlik*; kısa zamanda içinde tekrarlayan çalışmalar arasında oluşan rastgele hata.

Adımların dördü de ölçüm belirsizliği hesabına dahil edilir. Klavuz her bir adımın nasıl hesaplanacağını ifade eder (28).

Ölçüm Belirsizliği Hesaplanmasında Kullanılan Yaklaşımlar

Ölçüm belirsizliği hesaplarında birçok formül ve yöntem belirtilmiştir. Yöntemler genel olarak aşağıdan yukarıya ve yukarıdan aşağıya yaklaşım olarak ikiye ayrılabilir.

Aşağıdan yukarıya yaklaşım: Ölçüm belirsizliği ifade rehberi yaklaşımı esas alınır. Toplam test aşamaları değerlendirilir. Bu yaklaşımda belirsizliğe sebep olabilecek bütün etkenler ve sonucu etkileme oranları ayrı olarak hesaplanır. Rutinde çok tercih edilen bir yöntem değildir (34). Aşağıdan yukarıya yaklaşımıyla ölçüm belirsizliği hesaplamasında, sırasıyla şu aşamalar yerine getirilmelidir (13):

1. Ölçülen büyüklüğün tanımlanması
2. Ölçümün modellenmesi
3. Belirsizlik kaynaklarının ortaya konulması
4. Standart belirsizliklerin hesaplanması
5. Kombine standart belirsizlik (uc)'in hesaplanması
6. Genişletilmiş belirsizlik (*U*)'in hesaplanması

Yukarıdan aşağıya yaklaşımı: Nordtest rehberi esas alınmıştır. Kalite kontrol programlarından hesaplanan test analitik performans verileri kullanılır. Kontrol

materyallerinin, hasta numuneleri gibi davrandığı düşünülmektedir. Belirsizlik etkenleri daha kolay ve basit şekilde değerlendirilir (34). Yukarıdan aşağı yaklaşımla ölçüm belirsizliği hesaplamasında, sırasıyla şu aşamalar yerine getirilmelidir (13):

1. Ölçülen büyüklüğün tanımlanması
2. Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (Rw) bileşeninin hesaplanması [u(Rw)]
3. Bias bileşeninin hesaplanması [u(bias)]
4. Bileşenleri standart belirsizliğe dönüştürme [u(x)]
5. Kombine standart belirsizlik (uc)'in hesaplanması
6. Genişletilmiş belirsizlik *(U)*'in hesaplanması.

Belirsizlik hesaplamalarında hangi yaklaşımın seçileceği konusunda kesin bir karar yoktur. İdeal yöntem aşağıdan yukarıya yaklaşımdır. Buna rağmen komplike uygulama cetveli, kullanan kişinin deneyimli olma gerekliliği, uygulamadaki zorluklar ve yüksek maliyet sebebiyle çok pratik değildir. Yukarıdan aşağıya yaklaşım daha fazla kullanılmaktadır.

Ölçüm Belirsizliği Hesaplanmasında Kullanılan Belirsizlik Bileşenleri

Ölçüm Belirsizliği; Tip A ve Tip B olmak üzere iki gruba ayrılır. Gruplara ayırma belirsizliğin sayısal değerinin hesaplanmasına göre yapılmıştır (12):

Tip A: İstatistiksel hesaplamalarla bulunabilen belirsizliktir. Tekrarlanan ölçümlerle tespit edilir. Örneğin, laboratuvarlarda kullanılan iç kalite kontrol materyalleri rutinde örneklere uygulanan bütün işlemlerden geçiyorsa buradaki belirsizlik Tip A belirsizlik olarak ifade edilir.

Tip B: İstatistiksel olmayan metodlarla hesaplanır. Örneğin, analit miktar tespitinde kullanılan materyal başka ön aşamalardan geçirilirse, buradaki işlemler ayrıyeten tespit edilip her aşama için olası belirsizlikler ek olarak bulunmalıdır. Bu değerler ara sıra üretici firma tarafından ürün sertifikasında (±) olarak verilir. Bulunan değer dağılım tipine göre farklı katsayılara bölünerek hesaba katılır.

Nordtest kılavuzuna Göre Ölçüm Belirsizliği Hesaplanması

Nordtest kılavuzu ölçüm belirsizliği hesaplamalarında iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol sonuçlarının kullanılmasını tavsiye eder. Ölçüm belirsizliği hesaplamaları yapılırken yukarıdan aşağı yaklaşım modelindeki altı aşama sırayla takip edilir (29).

1. **Ölçülen büyüklüğün tanımlanması:** Ölçülen madde tanımlanırken; ölçülenin ne olduğu, özellikleri, interferans veya çapraz reaksiyon varlığı ve klinik olarak sonuçta anlamlı bir değişiklik olup olmadığı, ölçüm metodu, birimi ve metodun kısıtlılıkları açık bir şekilde belirtilmelidir.

2. **Belirsiliğin laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (Rw) bileşeninin hesaplanması [u(Rw)]:** Aynı prosedür kullanılarak aynı ya da benzer numunenin ölçümleri, laboratuvarda meydana gelen değişmiş koşullar altında tekrarlanır. Tekrarlanan sonuçların SD'si laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik ya da ara prezisyon olarak isimlendirilir. Gün içerisinde meydana gelen sistematik hatalar uzun dönemde içerisinde rastgele hata gibi gözükeceklerdir (13). Analitik süreçten gelen uzun vadeli rastgele bütün belirsizlik kaynakları hesaba dahil edilir.

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (Rw), kontrol materyalinin bütün analitik periodu kapsadığı ve örnek ile benzer matrikse sahip olduğu düşünülerek iç kalite kontrol materyalinin analizinden hesaplanır. Analizi yapılan her bir testin günlük iç kalite kontrol sonuçları kullanılır. Olası varyansların belirsizlik hesaplarına etkilerinin iyi yansıması için kontrol sayısının 50'den çok olması istenir. Kontrol sonuçlardan sırasıyla ortalama, standart sapma ve değişim katsayıları (%CV) bulunur. Bulunan %CV değerlerinden Rw değeri hesaplanır.

Rw= İç Kalite Kontrol %CV

%CV hesaplanması: Her bir analizörlerin her kontrol seviyesi için CV değerleri ayrı olarak hesaplanır. %CV'nin (%Rölatif Standart Sapma) hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılır.

$$\%CV=\%RSD=SD/Ort.x100$$

Eğer çalışılan kontrol numuneleri farklı lot numaralıysa aynı lot numarasına sahip kontrol seviyelerinin %CV değerleri bulunur ve tüm %CV değerlerinin ortalaması alınır.

$$\text{Ortalama \%CV} = \sqrt{(\%CV1^2 + \%CV2^2 + \%CV3^2 + \cdots + \%CVn^2)/n}$$

İki seviye kontrol kullanılırsa;

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

3. Belirsizliğin bias bileşeninin hesaplanması [u(bias)]: Laboratuvarlar için hesaplaması en kolay ve en uygun metot, analite ait DKK sonuçlarından yapılan hesaplamadır. Nordtest kılavuzu hesaplamalarda en az altı DKK verisinin kullanılmasını tavsiye etmektedir. % Bias ilgili testlerin aylık DKK değerlendirme raporunda bulunmaktadır ve aynı zamanda aşağıdaki formülle de hesaplanabilir:

$$\text{\% Bias} = \frac{|Okunan\ Değer - Grup\ Ortalaması|}{Grup\ Ortalaması} \text{ x } 100$$

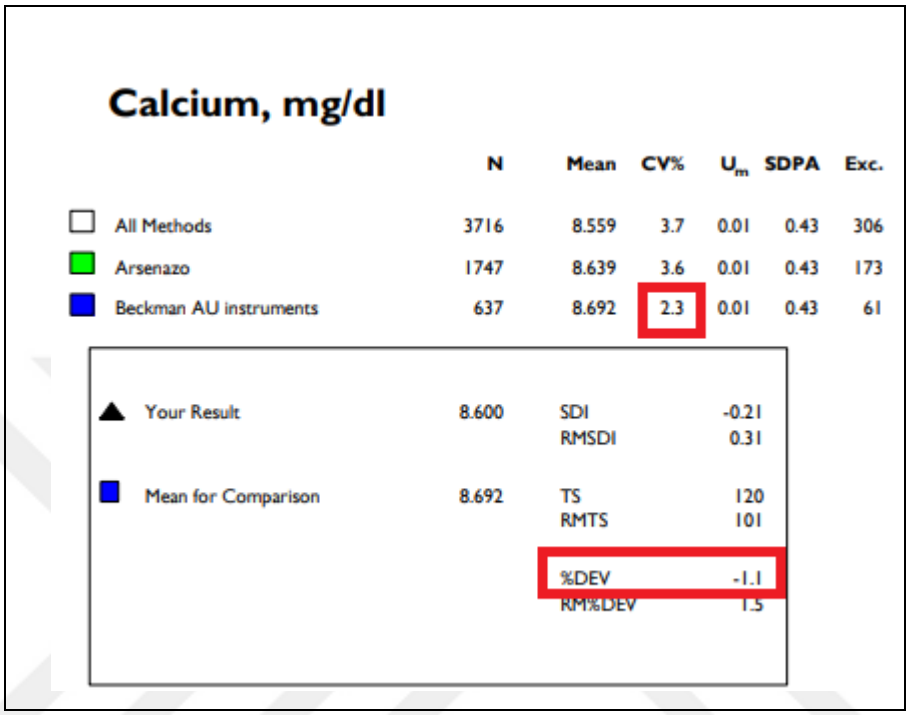
Rapordaki bias sonucu hesaplamalara olduğu gibi dahil edilmez. Nordtest kılavuzu, RMS(bias) şeklinde kullanılmasını önermektedir. RMS(bias) aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

$$\text{RMS(bias)} = \sqrt{(\%bias1^2 + \%bias2^2 + \%bias3^2 + \cdots + \%biasn^2)/\text{n}}$$

DKK değerlendirme raporundaki hedef değerin de belirsizliği bulunup u(Cref) ile ifade edilir. Raporda aynı yöntem ve cihazı kullananların kendi içindeki ortalama %CV ve ortalama laboratuvar sayısının karekökü alınarak u(Cref) değeri hesaplanır.

$$\text{u(Cref)} = \frac{ortalama\ \%CV}{\sqrt{ortalama\ n}}$$

Ölçüm belirsizliği hesaplarına katkı da bulunmak için, DKK programlarının sonuçlarında Şekil 5'te de gösterildiği üzere bias ve grup %CV sonuçları hesaplanmış olarak rapor edilmektedir (22).



Şekil 5. Dış kalite kontrol değerlendirme raporunda yer alan grup değişkenlik katsayısı (%CV) ve % Bias değeri (22).

(% deviasyon; % bias ve % hata olarak da isimlendirilir.)

4. Bileşenleri standart belirsizliğe dönüştürme [u(x)]: Standart belirsizlik u(Rw)'i elde etmek için belirsizliğin Rw bileşenini k faktörüne bölmek gerekir. %95'lik güven aralığına denk gelen k faktörü 2 olarak alınır (35).

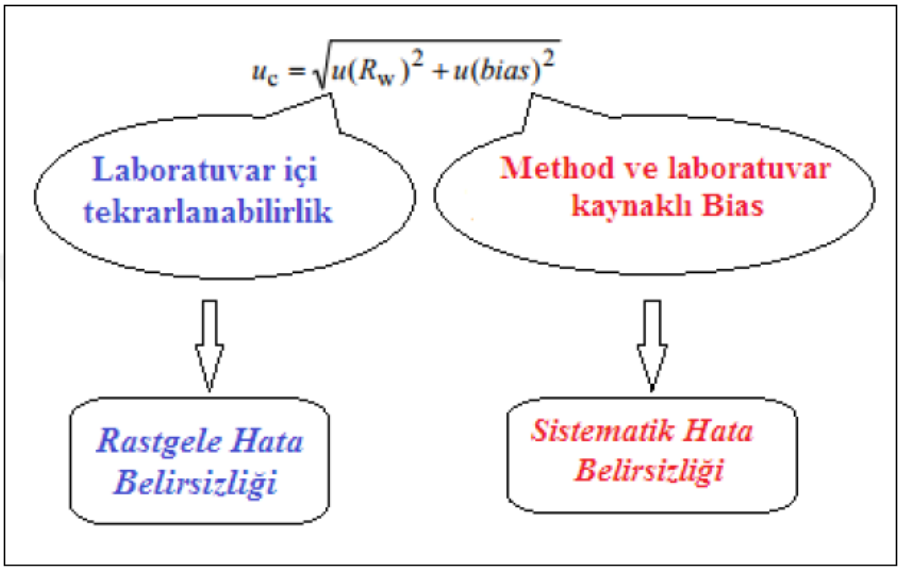
$$u(Rw) = Rw/2$$

RMS(bias) ve u(Cref) komponentleri birleşerek standart belirsizlik u(bias) değeri hesaplanır.

$$u(bias) = \sqrt{(RMSbias)^2 + u(Cref)^2}$$

5. Kombine standart belirsizliğin(uc) hesaplanması: Standart belirsizlik bileşenlerinden aşağıdaki formül kullanılarak, kombine standart belirsizlik (uc) hesaplanır. Şekil 6'da kombine standart belirsizlik parametreleri gösterilmiştir (21).

$$uc=\sqrt{u(Rw)^2+u(bias)^2}$$



Şekil 6. Kombine standart belirsizlik parametreleri (21).

6. Genişletilmiş belirsizliğin *(U)* hesaplanması: Kombine belirsizlik %95'lik güven aralığında k faktörü (k=2) ile çarpılarak genişletilmiş belirsizlik değeri bulunur.

$$U = 2 \text{ x uc}$$

Ölçüm Belirsizliğinin Raporlanması ve Değerlendirilmesi

Sonuç raporunda kullanılacak belirsizlik "Genişletilmiş Ölçüm Belirsizliği" (*U*) dir. Ölçüm belirsizliği iki şekilde raporlanabilir (35).

Birincisi: Test sonucu (birim)±hesaplanan belirsizlik değeri (birim)-(referans aralık değerleri)

Örn: 120±12 mg/dl-(80-120 mg/dl)

İkincisi: Test sonucu (birim) ± hesaplanan belirsizlik yüzdesi-(referans aralık değerleri)

Örn: 120±%10 mg/dl-(80-120 mg/dl)

Ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasıyla ilgili birçok kaynak bulunmaktadır. Fakat tıbbi biyokimyada ölçüm belirsizliğinin kendine ait kabul edilebilir sınırlarını içeren standart bir doküman yoktur. Hesaplanma yöntemlerinde birçok farklılık bulunsa da ölçüm belirsizliklerinin değerlendirmesinde, izin verilebilir toplam hata limitleri (%TEa) kullanılır. TEa sınırlarını ulusal/uluslararası standart kuruluşlar tayin eder. Bundan dolayı genişletilmiş belirsizlik değeri (*U*); %TEa değerinden küçükse testin analitik performans hedefini yakaladığı ve belirsizliğinin kabul edilebilir sınırlarda olduğu söylenebilir.

Total hatanın hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanılır (36):

$$TAH = 1.65^{*} \times \%\ CV + \%\ Bias$$

(*1.65= Gauss dağılımı göz önünde bulundurulduğunda, sonuçların % 95'inin TEa sınırını belirlemek için kullanılan katsayıdır) (37).

European Accreditation (EA) klavuzunda, testlerin ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasının klinik laboratuvar uygulamalarında çok sayıda avantaj sağladığı ifade edilmektedir. Bunlardan bazılarını aşağıdaki şekilde açıklamaktadır:

1. Ölçüm belirsizliği test sonuçlarına duyulan güvenin artmasın da rol oynar.

2. Laboratuvar sonuçlarının ölçüm belirsizliğiyle beraber raporlanması, sonuçlara anlam ve değer katar. Bununla birlikte ölçüm belirsizliğini raporlayan laboratuvara sahada üstünlük kazandırır.

3. Ölçüm belirsizliğinin laboratuvar sonuçlarına kantitatif etkisinin bilinmesiyle; laboratuvar, düzeltici önleyici faaliyetleri hazırlayarak hastanenin maliyetinin azaltılmasına da katkıda bulunur.

4. Testlerin ölçüm belirsizliğiyle beraber raporlanmasıyla, test süreci laboratuvarca daha anlaşılır olur ve test prosedürlerinin en uygun seviyeye getirilmesi sağlanabilmektedir.

5. Ürün belgelendirme kurumlarına benzer kuruluşlar test sonuçlarıyla ilgili belirsizlik değerlerine ihtiyaç duymaktadırlar. Bu hususta ölçüm belirsizliğinin sonuçlarla raporlanması gereklilik arz etmektedir.

6. Ölçüm belirsizliği hesaplanması aşamasında tespit edilen kaynaklardan, ölçüm sonucunu kayda değer ölçüde etkilemeyecek faktörler de belirlenmiş olur. Sonuç olarak laboratuvardaki kalibrasyon işlemlerinin lüzumsuz uygulanması önlenmiş olur (38).

KALİTE KONTROL

Laboratuvar kalitesi; raporlanan sonuçlarının güncelliği, doğruluğu, güvenilirliği diye ifade edilebilir. Laboratuvar sonuçları mümkün olduğu kadar doğru ve laboratuvar çalışmalarının bütün yönleri güvenilir olmalı. Klinisyen ve halk sağlığına fayda sağlayabilmek için olabildiğince raporlama zamanında yapılmalıdır. Doğruluk ve güvenirliliği arttırmak için, laboratuvardaki bütün aşamaların ve prosedürlerin en iyi biçimde gerçekleştirilmesi gerekir (39).

Bir laboratuvardaki kalite çalışmaları, analitik kalite ile başlamalıdır. Çünkü analitik kalite tüm laboratuvar testleri için şarttır. Analitik kalite, tek başına bir kalite gerekliliği olmamasına rağmen analitik kalite sağlanmadıkça diğerlerinin de bir önemi bulunmamaktadır. Doğru test sonucu verebilmek, laboratuvarlar da diğer kalite gerekliliklerinin önünde yer almalıdır (8).

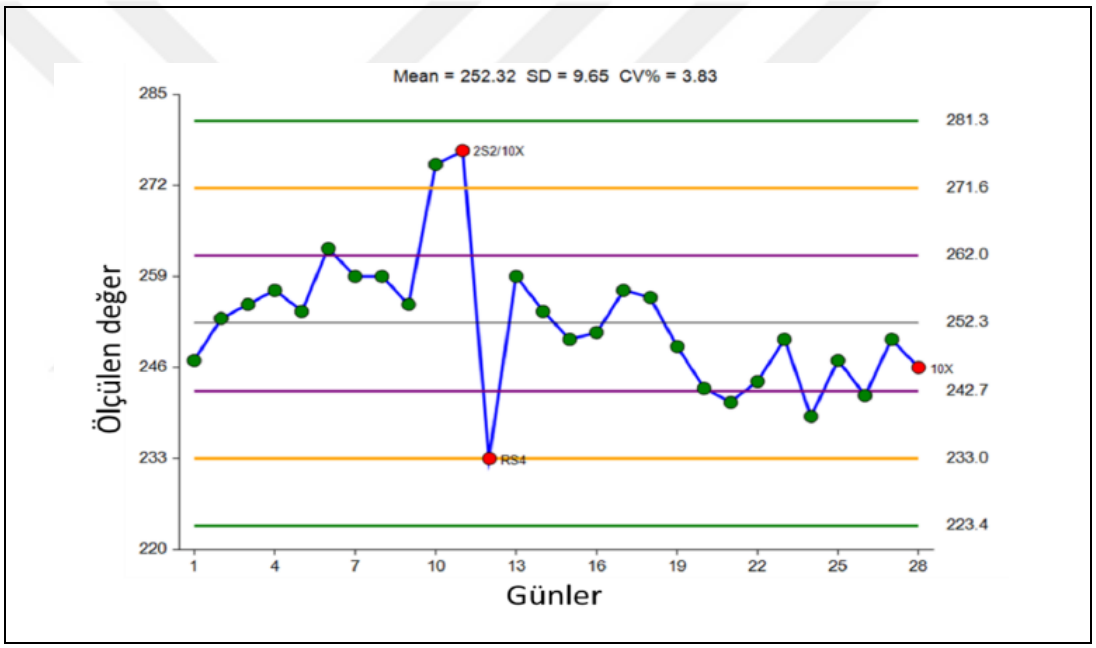
İç Kalite Kontrol (İKK)

Üretici firmanın temin ettiği, konsantrasyonları bilinen kontrol materyallerini laboratuvar personeli her gün hasta numunesi gibi çalışarak bilhassa kesinlik ölçümü ve kontrolünde kullanır. İKK diğer laboratuvarlar ile karşılaştırma çalışması içermez. Laboratuvarın günlük performansını tayin etmek için yapılır. Hasta numuneleri çalışılmadan önce, cihaz test sonuçlarının kabul edilebilirliği kontrol materyalleri tarafından test edilmektedir (18, 40).

İç kalite kontrol uygulanırken çalışılan sistemin doğru olduğu varsayılır ve doğrudan sapmalar araştırılır. Fakat sistemin kurulumunda birtakım hatalar mevcutsa bunu iç kaliteyle tespit edemeyiz. Aynı zamanda uzun sürede ortaya çıkabilecek sistematik hatalar atlanabilir (41). İKK sonuçlarından aylık bias, % CV, total hata hesaplanıp, TEa ile kıyaslayarak testin aylık performansı belirlenebilir (42-44). İKK sonuçlarından sistematik ve rastgele hata değerleri saptanabilir. Genelde İKK yeterlilik için iki ayrı konsantrasyon gereklidir. Farklı kontrol materyalleriyle analitik süreçteki ayrı varyasyon tipleri tespit edilir. Mümkünse analitik ölçüm değer aralıklarına yakın seviyelerde performans değerlendirmesi yapılmalıdır. Çünkü hatalar bu konsantrasyon seviyelerini diğerlerine göre daha önce etkileyecektir. Kör

numunelerinin (blank) kullanılma nedeni de hem analit kaynaklı hem de cihaz kaynaklı varyasyonları saptamaktır (45,46).

İç kalite kontrol verileri değerlendirilirken "2SD" kontrol sınırları rutinde kullanılmaktadır. Westgard'a göre bu değerlendirmenin dezavantajı kontrol sayısına göre % 10-20'ye varan yanlış reddetme oranları ortaya çıkabilmektedir. Sonuç olarak kontrollerde yanlış tekrarlara, gereğinden fazla sorun giderme çabalarına veya daha da kötüsü klinik laboratuvarlar geçici çözümler üretmek için kontrol limitlerini genişleterek mühim analitik hataları tespit edemeyebilirler (47). Tıbbi laboratuvarlarda basit ve yorumlaması kolay olduğundan en çok kullanılan Levey ve Jennings kalite grafiğidir. Şekil 7'de Levey-Jennings Grafiği örneği verilmiştir (48).



Şekil 7. Levey-Jennings Grafiği örneği (48).

Dış Kalite Kontrol (DKK)

Dış kalite değerlendirme çalışmaları, genellikle insan serumlarından oluşmuş büyük havuzlardan aynı lot numaralarıyla hazırlanan kontrol materyallerinin bir kuruluştan bütün katılımcılara gönderimiyle gerçekleştirilir (46). Laboratuvarların test sonuçlarının kalitesi tarafsız bir merkezce belirli aralıklarla doğrulanıp analitik yöntemleri ve sistematik hatanın varlığı kontrol edilir. DKK programı seçilirken; örnek gönderimin sık olmasına, katılımcı sayısının fazla olmasına, raporlama süresinin az olmasına ve her döngüde daha çok örnek gönderimini dikkate alıp tercih edilmelidir. Değerlendirme neticesinde katılan laboratuvarlar

analitik performanslarıyla ilgili bilgi edinirler (49). Raporlara; her laboratuvarın kendi performansı, istatistik özetleri, detaylı veri analizleri ve grafikleri eklenerek katılımcı laboratuvarlara gönderilir. Aynı zamanda standart sapma, %CV ve bias değerleri de hesaplanabilir.

Dış kalite kontrol programında aynı yöntemi kullanan birçok laboratuvarın verileri kullanıldığından yöntemin performansı doğru bir şekilde yansıtılmış olur (50). Yöntemler arası performans değerlendirmeleri ve aynı yöntemde farklı reaktif lotlarının analitik performanslarının kıyaslanmasının yapılabilmesi için de DKK gereklidir (51). İç kalite kontrol tıbbi laboratuvarın kendi analitik performansını izlemede yardımcı olurken, dış kalite kontrol ise tıbbi laboratuvarların performanslarını birbirleriyle kıyaslayarak değerlendirmede faydalı olur (2).

Hasta Test Sonuçları

Aynı ölçüm sırasında bir hastanın sonucu önceki sonucuyla karşılaştırılarak da bir takım laboratuvar hataları saptanabilir. Bu kıyaslamaya *"delta check"* denir. Kalite kontrol sürecinin bir alt grubu olan hasta sonuçlarının yaygın kullanıldığı farklı alanlarda bulunmaktadır. Örneğin, aynı laboratuvardaki farklı cihazların ölçüm değerlerinin tutarlılığının doğrulanmasında veya ölçüm performansını değerlendirmede istatistiksel bir kalite kontrol prosesi olarak da kullanılabilir. Yeterli sayıda hasta sonucu elimizde mevcutsa hesaplanan ortalama ya da medyan, ölçüm tutarlılığının göstergesi kabul edilebilir (46).

Kalite İndikatörleri

Tıbbi laboratuvarlar verdikleri test sonuçlarıyla bir hastalığa tanı koyma, prognozunu belirleme, tedaviyi yönetmekte doktorlara, dolayısıyla hastalara yardım sağlar. Yapılan bir araştırmaya göre alınan klinik kararların %70'i, hasta kayıtlarındaki objektif bulguların %94'ü laboratuvar sonuçlarına dayanmaktadır (1).Laboratuvarlar da bu önemin farkında olarak en güvenilir ve doğru test sonuçlarını verip, yetkinliklerini ve performanslarını kanıtlamaya çalışırlar. Kanıtlama yöntemleri toplam test sürecini meydana getiren; preanalitik, analitik, postanalitik evrelere bakılarak değişkenlik göstermektedir (52). Toplam test süreci, çok adımlı bir süreç olup hastaların ihtiyaçları ile başlamaktadır (53). Bir testin performansındaki dokuz aşama; test istemi, numune alımı, kimliklendirme, taşıma süreci, seperasyon ya da hazırlık, analiz, raporlama, yorumlama ve klinisyenin karar verme basamaklarını kapsar (54).

Kalite indikatörleri; preanalitik, analitik ve postanalitik evrelerden oluşan toplam test sürecinin tamamını değerlendirir. "Kalite indikatörü" ifadesi, sistem kalitesiyle ilgili bilgi vermeyi hedefleyen sistematik bir ölçüm sürecini belirtir. En uygun kalite indikatörlerini belirlemek için kabul görmüş bir süreç yoktur bunun için her bir laboratuvar kendi hedeflerini ve özelliklerini dikkate alır (55). ISO 15189: 2012'de *"*Laboratuvar, analiz öcesi, analiz ve analiz sonrası süreçlerin kritik yönleri boyunca performansı izlemek ve değerlendirmek için kalite indikatörleri oluşturmalıdır. Hedeflerin, metodolojinin, yorumların, limitlerin, eylem planının ve ölçüm sürecinin belirlenmesini içeren kalite indikatörlerini izleme sürecini planlamalıdır." ifadesi yer almaktadır (56).

Kalite indikatörlerinin kullanımıyla birlikte laboratuvarların; izlenebilirliği, doğruluğu, verimliliği ve standardizasyonu sağlanmış olur (57). Analiz öncesi kalite indikatörleriyle: hasta ve örnek kimliklendirmesi, kan alım ve transport süreci, etiketleme süreçleri değerlendirilir (55). Analiz sonrası kalite indikatörleri; sonuç verme süresi, test sonuçlarının doğruluğu, panik değerlerin zamanında ve etkin bildirimi, sonuçların yorumlanması ve klinisyen ile işbirliği gibi aşamaları değerlendirir. Analitik aşamada kullanılan kalite indikatörleriyle; İKK, DKK, cihaz etkinliği ve test sonuçlarının doğru aktarımı değerlendirilir. Bütün bu eylemler sonucunda gerçek hedef, kalite indikatörü sonuçlarını sigma değeri ve yüzdesel (%) sayısal veriler ile standardizasyonunu sağlamaktır (58,59). Metrik analizlere ve devamlı iyileştirmeyi destekleyen bir yönetim stratejisine dayanan, temel olarak problem çözme yöntemi olan Altı Sigma kalite kontrol aracı da laboratuvarlarda başarıyla kullanılmaktadır.

ALTI SİGMA METODOLOJİSİ

Sigma Kavramı

Sigma (σ), bir Yunan harfidir. İstatistikte ise değişkenlik ölçütü olan standart sapmayı ifade eden bir parametredir (60). Standart sapma; yayılma, dağılma ve sapma ölçütüdür. Belli şartlarda oluşan değerler arasında farklılaşma arttıkça standart sapma büyür, azaldıkça da küçülür (61).

Altı Sigma Tanımı

Altı sigma, süreçlerin kalitesini daha iyi hale getirmek için çabalayan, kusurların tanımlanması ve kaldırılmasına yoğunlaşan bir kalite yönetim aracıdır (62). Laboratuvarlarda kullanılan altı sigma metodolojisi; istatistiksel hesaplama yöntemlerine dayanan, süreç değişkenlerine odaklı ve süreç performansıyla ilgili bilgi verir (63). Altı sigma metodunda değişkenliklerin yanlışların esas kaynağı olduğu farz edilir (64). Altı sigma süreç değişkenliklerini değerlendiren, ispatlanmış kalite teknik ve ilkelerinin etkili, odaklı ve oldukça hassas bir uygulamasıdır (65).

Bir başka deyişle altı sigma, "Bir ürün ya da hizmet veren bir süreçte sıfır hataya yaklaşmayı hedefleyen optimize edilmiş bir performans seviyesidir" şeklinde ifade edilebilir (66). Altı sigma metodu müşteriye odaklanarak, süreç idaresi ve iyileştirmesine önem verir. Gerçekleri ve verileri akıllı bir şekilde kullanarak başarıya ulaşmayı hedefler ve bunu daimi kılmayı sağlayan bir çalışma yöntemidir (66). Altı sigmayı kısaca ifade edecek olursak sürecin iyileştirilmesidir. Altı sigma metodu, dünya standartlarında bir performansa erişilmesinde ve bu seviyede sürdürülmesinde yol göstericidir (67).

Altı sigma mükemmellikten sapma derecesini de gösterir. Süreç temellidir ve süreç verimliliği izlenir. Bir süreçteki milyondaki kusur sayısının saptanmasına olanak sağlamaktadır. Süreçteki milyon fırsat başına kusur sayısı sigma düzeyi olarak tanımlanır. Sigma düzeyi; her bir test sonucuna denk gelen hata, kalitesizlik giderlerinde etkili olan tekrarlar, yanlış tedavi uygulamaları, kaybedilen zaman, morbidite ve mortalite olarak sayabileceğimiz verimliliği azaltan bütün unsurların göstergesidir (64).

Altı sigma metodunda ünite olarak, birim başına kusur kullanılır. Sigma, bir işlemde oluşan kusurların sıklığını ifade eder. Bu yüzden; daha düşük bir sigma değeri, daha yüksek kusur ve daha yüksek bir sigma değeri ise daha düşük sayıda kusur anlamına gelir. Bir süreç, altı sigma düzeyinde çalışırken, *"dünya sınıfı"* düzeylerinde performans gösterdiği belirtilir. Başka bir ifadeyle, altı sigma seviyesinde çalışan bir sürecin mükemmellik sınırında olduğu yani milyon fırsat başına düşen kusur sayısı 3.4'tür (68). Kalite değerlendirmesinde kullanılan sigma ölçeğine göre kabul edilebilir rutin performans düzeyi için izin verilen minimal sigma değeri 3'tür (69). Tablo 1'de sigma oranları gösterilmiştir (70).

Tablo 1. Sigma oranları (70).

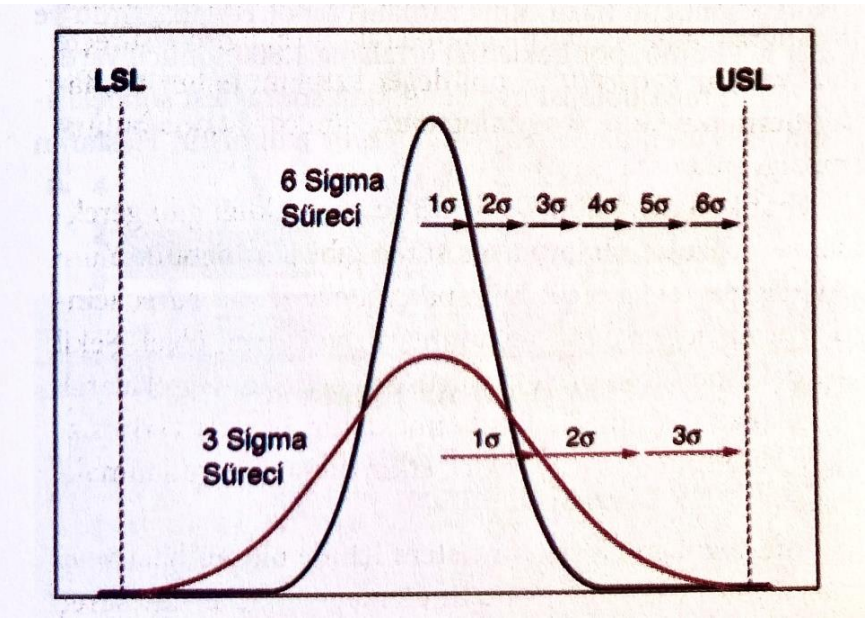
SİGMA	HATA(dpm)*
1	691462
2	308538
3	66807
4	6210
5	233
6	3.4

* dpm: defects per million (milyonda hata sayısı)

Milyonda hata sayısıyla sigma seviyeleri arasında parabolik bir ilişki mevcuttur. 2 sigma seviyesinden 3 sigma seviyesine yükselmek için 5 kat iyileştirme; 3 sigmadan 4 sigmaya yükselmek için 26 kat iyileştirme; 5 sigmadan 6 sigmaya yükselmek için 68 kat iyileştirme gerekmektedir (64).

Sigma değeri, bir sürecin medyan değerinden uzak olan standart sapmanın, kabul edilebilir sınırları aşmadan önce, hareket edebileceği aralığı gösterir. Şekil 8'de kabul edilebilir sınırlar arasındaki sigma performansı gösterilmiştir. Örneğin, sodyum testi altı sigma düzeyinde performansa sahipse, ortalama 6 standart sapma (6 sigma) kadar kayabilir. Ölçülen sodyumun doğruluk ve kesinliği hala laboratuvarın ihtiyaçlarını giderebilir. Örneğin, bir test altı sigma düzeyine ulaşmışsa, dar bir süreç standart sapmaya sahiptir (çok kesin) ve çalışılan her bir milyon test başına üç kusur üretir. Üç sigma düzeyinde çalışılan bir test daha geniş standart sapmaya sahiptir ve milyon test başına 26.674 hata üretir (71).

Altı sigmayı yalnızca kalite olarak tanımlamak zayıf kalır. Altı sigma aynı zamanda; kuruluşların hizmet ve ürünleri daha ucuz, daha iyi ve daha hızlıya üretmelerini sağlayarak kaliteyi iyileştirmeye odaklanır (65).



Şekil 8. Kabul edilebilir alt sınır (LSL) ve kabul edilebilir üst sınır (USL) arasında dağılan sonuçlar için sigma performans karşılaştırması (71).

Altı Sigmanın Tarihçesi

Amerika'da ve bütün dünyada 1980 yılından sonra, genel iş ve kalite iyileştirme için istatistiksel metodların kullanımında büyük bir artış meydana gelmiştir. Kalite iyileştirmenin kullanılacağı çerçeveleri belirlemek için birçok yönetim sistemleri ortaya çıkmıştır. Bunlardan bir tanesi de, kalite iyileştirme faaliyetlerini yönetmek ve yürütmek için kullanılan toplam kalite yönetimi (TKY)'dir. TKY, birçok nedenden ötürü yalnızca ılımlı bir başarı kazanmıştır. Çünkü toplam kalite yönetimi kalite sisteminin iş hedefleriyle ciddi manada entegre olamamış ve zaman zaman da değişkenlikleri azaltma metodlarının kullanımına yönelik çaba eksik kalmıştır.

Bundan dolayı Motorola mühendisi olan Bill Smith ve CEO'su Bob Galvin, kaliteyi yükseltmek ve ürünlerindeki hataları azaltma ihtiyaçlarına binaen 1986 yılında altı sigma stratejisini geliştirdi (72). Motorola altı sigmayı uygulamaya başladıktan sonraki on yıllık süreçte ciddi oranda bir kar artışı elde etmiştir. Motorola'nın bu başarı öyküsünü duyan öteki Amerikan şirketleride altı sigmayı kullanmaya başlamıştır. General Electric'in altı sigmayı kullanmaya başlamasıyla altı sigma kıtalar arasında da yayılarak evrensel boyutlara ulaşmıştır. American Express, Citibank, Johnson & Johnson, Nokia, Sun Microsystems, Kodak, Siemens, Bosch, Hyundai, Honda, Ericsson, LG gibi şirketlerde altı sigmayı kullanan şirketler arasında bulunmaktadır.

Ülkemizde 1995 yılında altı sigmayı kullanmaya başlayan ilk şirket TEI (Turkish Engine Industry)'dir. TEI, Eskişehir'de savunma sanayi için üretim yapan bir şirkettir. Şirketin altı sigmayı kullanması sonucunda, rekabet gücünde, verimliliğinde ve karında ciddi artışlar elde etmiştir. Türkiye'de altı sigmayı kullanan ikinci şirket Arçeliktir. Arçelik altı sigmayı 1999 yılında kullanmaya başlamıştır. Ülkemizde altı sigma yaklaşımını kullanan diğer şirketler; Borusan, Kordsa, Vitra, Vestel, Marshall, Ford, Teba E.G.O, BOS (Birleşik Oksijen Sanayi), Kale ve Aksa gibi şirketlerdir (73).

Toplam Kalite Yönetimi (TKY) ve Altı Sigma

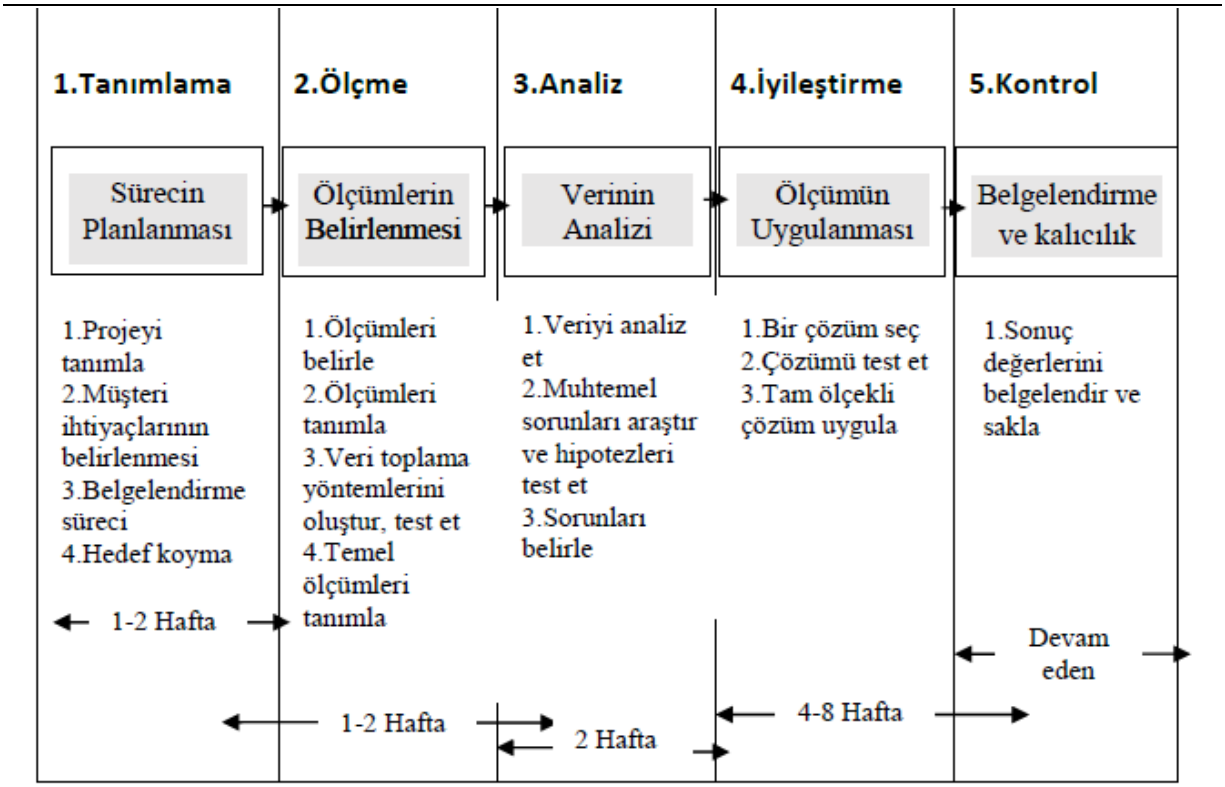
Altı sigma, aslında tümüyle yeni bir teknik değildir. Sigma TKY'den bir takım kanıtlanmış teknikler almıştır. Aldığı bu teknikleri, bir grup insanı eğitmek için kullandı (74). Altı sigma metodu toplam kalite yönetiminin saptanmasındaki karışıklığı büyük oranda ortadan kaldırmaktadır. Bilinen 400'ü geçik TKY aracı olduğu bilinmektedir. Altı sigma metodu çok az yöntem kullanarak yararlı olmaktadır (65).

Altı sigmayı TKY'den ayıran birtakım temel başarı faktörleri şunlardır: Sürekli eğitim, istatistik bilimine verilen önem, yıllık tasarruf planı, TÖAİK (Tanım, Ölç, Analiz Et, İyileştirme ve Kontrol) benzeri problem çözme teknikleri ve ayrı seviyelerde yapılandırılmış eğitim planları (Üst kalite konseyi, yönetim temsilcisi, şampiyon, yeşil kuşak, uzman kara kuşak ve kara kuşak) (74).

Altı Sigmanın Adımları

Altı sigma metodunda "Tanımlama, Ölçme, Analiz, İyileştirme ve Kontrol" döngüsü uygulanır. Altı sigma'daki "Tanımlama" TKY Modeli'nde "Planla" basamağına, "Ölçme" "Uygula" basamağına, "Analiz" "Kontrol Et" basamağına, "İyileştirme" de "Önlem Al" basamağına denk gelir. Altı Sigma metodunda TKY modelindeki PUKÖ (Planla, Uygula, Kontrol Et, Önlem Al) basamaklarına ilave olarak "Kontrol" basamağı bulunmaktadır. Bu basamak ciddi oranda önemlidir. Sürecin devamlı izlenmesini ve daha önce farkedilip sistemden çıkarılan hataların ve kusurların tekrarlanmasını önlemeyi hedefler. Devamlı olarak kusurlardan giderildiği ve daha önemlisi de bu kusurların tekrarlanmasını engelleyecek tedbirler alındığı için süreç de giderek kusursuzlaştırılmış olacaktır. Böylece Altı Sigma metodu ile devamlı bir yenilenme ve ilerleme sağlanır (75). Şekil 9'da, tüm basamaklar ve her basamakta gerçekleştirilen etkinliklere genel bir bakış sunulmaktadır. Ayrıca her basamak için

gereken sürede yer almaktadır. Şekil 9'da da görüldüğü gibi; 2,3 ve 4. basamaklar arasında birtakım örtüşmeler olabileceğinden kesin bir ayrım yoktur (76).



Şekil 9. Altı Sigma projesine genel bakış (33).

Tıbbi Laboratuvarlarda Altı Sigma

Sağlık sektöründe sıfır hata hedeflenir. Fakat dinamik bir hizmet verilmesi ve birçok sayıda değişkenliğin etkisi altında olması bu hedefe varmayı zorlaştırmaktadır. Özellikle, her bir hasta boyutunda bütün etkenlerin kontrol edilmesi mümkün değildir. Bu açıdan bakıldığında altı sigma kalite yönetimi ciddi avantaj sağlamaktadır. Süreç temelli olması, bilhassa bir sürecin hata kaynaklarına ve temel değişkenlerine odaklı projelerle süreç performansıyla ilgili genel bir bilgi sağlaması bakımından faydalıdır.

Özellikle tıbbi laboratuvarlara uygulanabilme avantajlarından yararlanılması, bütün hastane genelinde uygulanmasına liderlik edilmesi için lüzumlu eğitimlerin uygulanması tavsiye edilmektedir (63). Klinik laboratuvarda, altı sigma çalışmaları iki gruba ayrılabilir: 1) Sorunları çözmek, laboratuvar kullanıcılarını iyi bir şekilde tatmin etmek ve kusurları azaltmak için altı sigma metodunun uygulanması; 2) Sigma ölçeğinde tıbbi laboratuvar test performansının ölçülmesi (77).

Westgard'a göre analitik aşamada tıbbi laboratuvar test sonuçları için, hataların belirlenmesi ve tespit edilmesi zordur. Çünkü bir test sonucunun gerçek değeri, numune ne kadar çalışılırsa çalışılsın referans metotla çalışılmadan bilinemez. Gerçek değeri bilinmeyen numunenin, test süreci boyunca kaç adet hata üretildiğini saymanın esasında bir yolu bulunmamaktadır. Fakat bir sürecin sigma seviyesini belirlemek için farklı bir metod varyasyonu ölçmektir (47).

Altı sigma metodolojisi yardımıyla kontrol altında olduğu tahmin edilen bir sistemde güvenilir olmayan sonuç olasılığını tespit etme fırsatı yakalanabilmektedir (63). Kalite kontrol yönetimi açısından altı sigma ölçüleri, analitik periyodun test performansına göre ideal kalite kontrol kurallarının belirlenmesine yardımcı olur. Aynı zamanda analitik sürecin ne kadar iyi yapıldığını tespit edebilir. Mesela, bir testin gayet iyi bir performansı varsa (çok doğru ve keskin) zaman içinde daha az kusur ortaya çıkar. Bunun için de, daha az kalite kontrol kuralları, kusurları tanımlamada yeterli olacaktır. Bu kurallar bir sorunu tespit etme ihtimali en fazla olacak biçimde tasarlanır. Bununla birlikte gerçekte doğru olan bir test sonucunu reddetme olasılığı da (yanlış red) en aza çekilmiş olur (71).

Sigma değeri düşük olan testlerin analitik performansı az olduğu için daha sık takip edilmelidir. İyileşme göstermedikleri takdirde testlerin analitik yönteminin ayrıntılı değerlendirilmesi gerekebilir ya da yöntem değişikliğine gidilebilir. Sigma değerleri kullanımının başka avantajlarından biri de kontrol uygulamalarında test bazında düzenleme yapma imkanı tanımasıdır. Sigma düzeyleri çalışma için gerekli kontrol sayısını ve testlerin analitik performansını takip etmek için gerekli "Westgard Kurallarını" seçmemize imkan sağlar. Sigma değeri yüksek testlere daha az kalite kontrol kuralı gerekmektedir. Böylelikle, yanlış iç kalite kontrol reddinin azaltılarak maliyet ve sonuç verme sürelerinde gecikmeye sebep olan zaman kaybının azaltılabileceğine inanılmaktadır (63).

Sigma Skorunun Hesaplanması

Tıbbi laboratuvar testlerinin ölçümündeki esas analitik kriterler kesinlik ve gerçeklik olduğundan ölçüleri de sırasıyla "standart sapma" ve "bias"'tır.

Westgard'in önerisinde hedef aralık izin verilen toplam hataya (TEa) göre hesaplanır. Buradan yola çıkarak analitik sürecin sigma skoru her bir analit için:

Süreç sigma = (TEa – bias) / SD veya,

Süreç sigma = (% TEa – % bias) / % CV formülleriyle belirlenir (77).

Analitik sürecin sigma skorunun hesaplanmasında klinik laboratuvarlarda iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol değerlendirme programlarıyla hesaplanmış olan %CV ve biastan yararlanılmaktadır. Bu olanak altı sigma metodolojisinin kullanılmasında avantaj olarak görülmektedir (64).

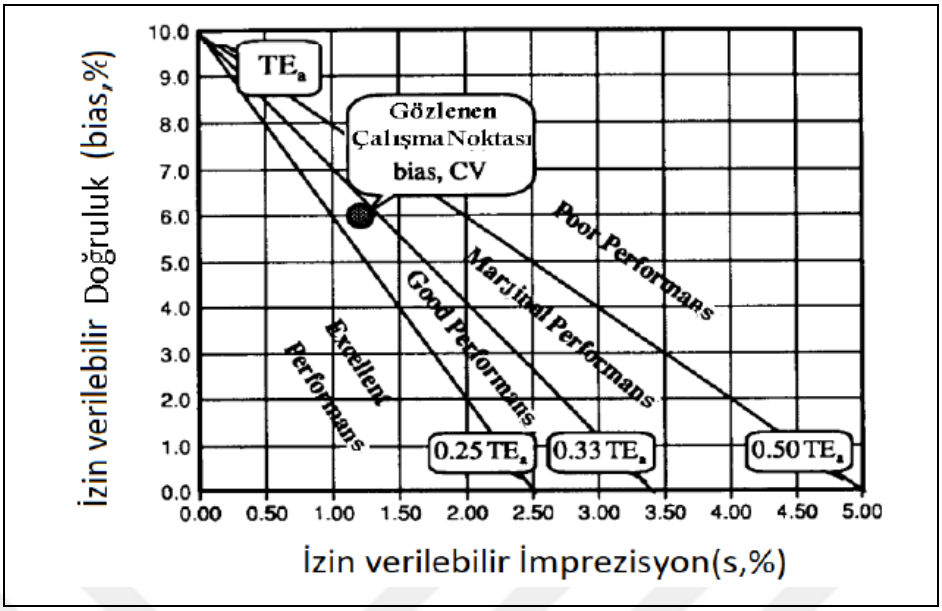
Hesaplanan sigma skorlarının sınıflandırılması aşağıdaki gibidir (78);

- World Class (Dünya Standartlarında, **>6 σ**),
- Excellent (Mükemmel, **5-6 σ**),
- Good (İyi, **4-5 σ**),
- Marginal (Sınırda, **3-4 σ**),
- Poor (Zayıf, **2-3 σ**) ve
- Unacceptable (Kabul edilemez, **<2σ**).

Metot Değerlendirme Karar Çizelgeleri (MEDx)

Metot değerlendirme çalışmalarında karar alma esnasında metot değerlendirme karar çizelgeleri (MEDx; Method Evaluation Decision Chart) kullanılır. Bir testin MEDx çizelgesini hazırlamak için analitik kalite gereksinimi için izin verilen toplam hata (TEa) tanımlanır. TEa hedef değerin veya karar seviyesi konsantrasyonunun yüzdesi şeklinde belirtilir.

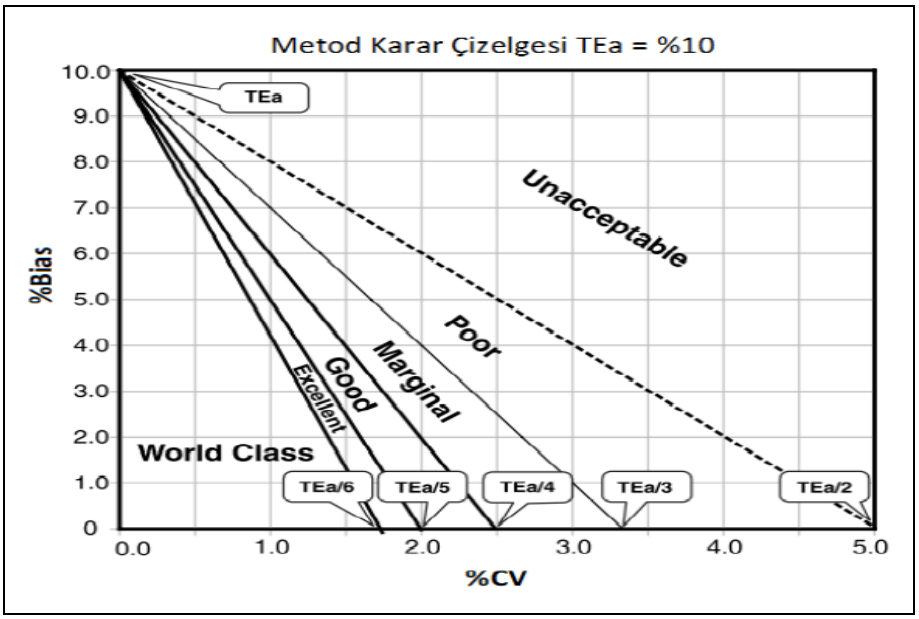
Grafik kağıdında izin verilebilir % bias y ekseninde yer alır ve y eksenine 0'dan başlayıp TEa'ya kadar bir skala çizilir. X ekseninde de izin verilebilir imprezisyon (s, %) yer alır ve 0'dan 0.5 TEa'ya kadar bir skala çizilir. Grafikte 3 farklı izin verilen toplam hata (TEa) kriteri oluşturulur. Bias+2s TEa kriteri için y eksenindeki TEa'dan x eksenindeki 0.5 TEa'ya kadar çizgi çekilir. Bias+3s TEa kriteri için y eksenindeki TEa'dan x eksenindeki 0.33 TEa'ya kadar çizgi çekilir. Bias+4s kriteri için y eksenindeki TEa'dan x eksenindeki 0.25 TEa'ya kadar çizgi çekilir. Grafikte bölgeler; zayıf (poor), sınırda (marginal), iyi (good) ve mükemmel (excellent) olarak belirlenir. Kesinliğin (imprecision) x eksenine düşey ve doğruluğun (inaccuracy) y eksenine düşey bir çizgi olarak çizilmesiyle elde edilen kesişim noktası, yöntemin çalışma noktası olarak kabul edilir. Şekil 10'da %10 izin verilen toplam hata (TEa) için metod karar çizelgesi bulunmaktadır (79).



Şekil 10. Metot değerlendirme karar çizelgesi (33).

***** Y ekseninde izin verilebilir doğruluk (inaccuracy) ve x ekseninde izin verilebilir kesinlik (imprecision) bulunmaktadır. Yukardan aşağıya doğru TEa kriterleri şu şekilde belirtilmiştir: bias+2s, bias+3s, bias+4s.

Şekil 11'de bulunan %10 TEa için metot karar çizelgesinde; TEa/6 çizgisi 6 sigma, TEa/5 çizgisi 5 sigma, TEa/4 çizgisi 4 sigma, TEa/3 çizgisi 3 sigma, TEa/2 çizgisi 2 sigma düzeyine denk gelir (80,81).

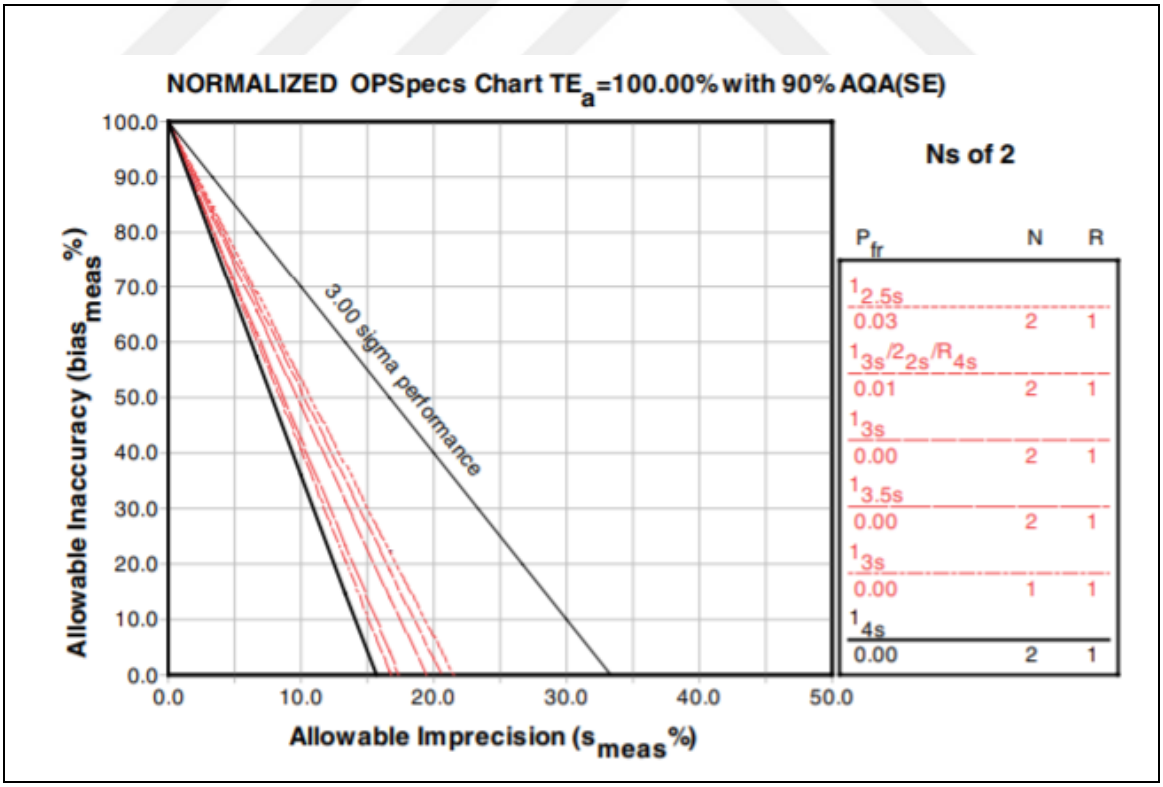


Şekil 11. %10'luk TEa için metot karar çizelgesi (33).

* Çapraz çizgiler sağdan sola; 2-sigma, 3-sigma, 4-sigma, 5-sigma ve 6-sigma kalitesini ifade eder.

Alternatif olarak, klinik laboratuvarlar x ekseninde %0–50 ve y ekseninde %0–100 arasında derecelendirilmiş normalize metot karar çizelgesi (normalized method decision chart) de kullanabilirler. Çalışma noktasının koordinatları, bulunan hata hedefinin yüzdesi şeklinde hesaplanır. Normalize metot karar çizelgelerinin kullanılmasının avantajı, ayrı kalite gereksinim ihtiyacı olan farklı laboratuvar testlerinin aynı grafikte gösterilebilmesidir (82).

Yöntemin sistematik ve rastgele hatalarına denk düşen noktaya (operasyon spesifikasyonlarına) bakılarak değerlendirme yapılır ve grafik operasyon spesifikasyon grafiği (OPSpecs) olarakta adlandırılabilir. Bir analitik süreçte operasyon spesifikasyonları ölçümün doğrudan uzaklaşma (*inaccuracy*) ve kesinlikten uzaklaşma (*imprecision*) derecesidir. OPSpecs grafikleri bu iki etkenin değerleri dikkate alınarak kullanılması gereken kontrol kuralları ve kontrol sayısının tespit edilmesinde kullanılır. Sistematik ve rastgele hataya denk düşen operasyon noktası belirlenerek değerlendirme yapılır. Operasyon noktası belirlendikten sonra bu noktanın sağına denk gelen ilk çizgi o test metodu için uygun olan kontrol kurallarını verir. OPSpecs grafikleri, en ideal analitik güvence için yeğlenen hata tespitini % 90 olasılıkla karşılayabilen grafiklerdir. Şekil 12'de OPSpecs grafik örneği verilmiştir (83).



Şekil 12. OPSpecs grafik örneği (80).

Altı Sigma Metodolojisi Sonuçlar ve Fırsatlar

Altı sigma metodolojisi, evrensel kalite yönetiminin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Bu metodolojinin uygulanmasıyla öncelikli olarak hasta sağlığına olumsuz etki edebilecek hataların giderilmesi sağlanmıştır. Bununla birlikte israf engellenerek sağlık kuruluşu bütçesine olumlu katkı sağlandığı belirtilmiştir.

Laboratuvarlarda altı sigma prosedürü uygulanmaya başlandıktan sonra; test sonuçlarının raporlanması, hasta bekleme ve taburculuk süreleri kısalmıştır. İyileştirme sürecinin neticesi olarak; hasta hizmetinde iyileşme, üstün hasta bakımı ve hasta memnuniyeti sağlanacaktır. Sigma skoruna göre oluşturulan istatistiksel kalite kontrol yöntemleri sayesinde kritik kusurların tespiti daha basitleşecektir. Doğru kalite kontrol kurallarının uygulaması sayesinde de hatalı İKK reddi ve tekrar edilen test sayısı azalacaktır. Gereksiz kalite kontrol analizlerine engel olarak hem mali açıdan hem de zaman açısından tasarruf edilebilecektir. Aynı zamanda altı sigma uygulamaları, klinik laboratuvar performansının evrensel boyutlarda hesaplanmasıyla, dünyadaki başka klinik laboratuvarlar ile performans kıyaslanması olanağı da sağlamıştır.

KALSİYUM METABOLİZMASINI DEĞERLENDİRMEK İÇİN KULLANILAN PARAMETRELERİN BİYOKİMYASI, FİZYOLOJİSİ VE VARYASYONLARI

Kalsiyum (Ca)

Kalsiyum vücudumuzdaki en çok bulunan katyon ve miktar olarak da en fazla bulunan beşinci elementtir. Bütün hücrelere gerekli olup vücudun fizyolojik dengesinin sağlanmasında görev alan iyonlardandır (84). İnsan vücudunda 1 kilograma yakın kalsiyum bulunur. Kalsiyum vücutta en çok kemikte olmak üzere (%99), ikinci olarak yumuşak dokuda (%1) ve az miktarda da ekstrasellüler sıvıda (<%0,2) bulunur. Plazma veya serumda kalsiyumun konsantrasyonu 8,6–10,3 mg/dL'dir. Kanda plazma kalsiyumunun yaklaşık olarak %50'si serbest, %40'ı proteinlere bağlı ve %10'u ise kompleks halindedir. Proteine bağlı kalsiyumunsa ortalama %80'i albümine geri kalanıysa globülinlere bağlıdır. Serumda 1 gram albümine 0,8 miligram kalsiyum bağlıdır. Bu sebeple serum kalsiyum seviyesinin doğru hesaplanabilmesi için total serum proteiniyle albümin de beraber ölçülmelidir. Düzeltme yapılırken serum albümininin 4 g/dL'nin altında olduğu her 1 g/dL için kalsiyuma 0,8 mg/dL eklenir. Globüline bağlanma yalnız globülinin 6 g/dL'den fazla olduğu durumda total kalsiyumu etkiler.

Kalsiyum proteindeki negatif yüklü bölgelere bağlanır. Bu yüzden bu bağlanma ortamın pH'sından etkilenir. Alkali pH, negatif yüklerde artışa sebep olarak bağlanmayı artırır ve serbest kalsiyum seviyesini düşürür. Asidik pH ise negatif yükler ile beraber bağlanmada azalmaya sebep olur ve serbest kalsiyum seviyesi artar. pH da ki her 0,1 ünite değişiklik kalsiyum konsantrasyonunda zıt yönde ortalama 0,2 mg/dL'lik bir değişiklik meydana getirir. Hücre içi kalsiyum; glikojen metabolizması, kas kasılması, hücre bölünmesi ve hormon salınımı gibi bir çok sayıda önemli fizyolojik göreve sahiptir. Hücre dışı kalsiyum ise plazma membran potansiyelinin devamlılığı, kemik mineralizasyonu, hücre içi kalsiyum ve koagülasyon sistemi için gerekli kalsiyumu temin eder. Serbest kalsiyum seviyesindeki bir düşüş artmış nöromusküler uyarılabilirliğe ve tetaniye neden olurken; artmaysa nöromusküler uyarılabilirlikte azalmaya sebep olur. Kalsiyumun bunlara ek olarak hücre içi önemli bir ikincil habercidir (40).

Kan kalsiyum seviyesinin en düşük olduğu vakit sabah saat 02:00-04:00, en yüksek olduğu vakitse akşam saat 8:00'dir. Kalsiyum düzeyi yaşla beraber de değişiklik gösterir. Yenidoğan döneminde en yüksek seviyededir. 50 yaş üstü erkeklerde serum kalsiyum düzeyi

zamanla düşer. 15 dakika ayakta kalmakla serum kalsiyum seviyesinde %4-7 oranında bir artışa sebep olur.

Serum kalsiyum konsantrasyonunun yükseldiği durumlar; hiperalbuminemi, kan alımı sırasında uzun süreli turnike uygulaması sonucu venöz stazın oluştuğu durumlarda, dehidratasyon, mantar tıpalı numune tüplerinin kullanılması, kalsiyumun proteine bağlı kısmını arttırarak total kalsiyumda azalmaya neden olan hiponatremi (<120 mmol/L), kalsiyum tuzları, androjenler, alkali antasidler, dietilstilbesterol, danazol, etaknik asit, tiazid grubu diüretikler, furosemid, lityum, ergokalsiferol, isotretinoin, vitamin A, vitamin D, parathormon (PTH), progesteron ve tamoksifen gibi ilaçların kullanımı.

Serum kalsiyum konsantrasyonunun azaldığı durumlar; hipoalbuminemi, hipomagnezemi, hiperfosfatemi, hemodilüsyon, albuterol, alprostadil, barbitüratlar, aminoglikozidler, asparginaz, kalsitonin, karboplatin, karbamazepin, etakrinikasit, karbenoksolon, kortikosteroidler, furosemid, gastrin, ergokalsiferol, izoniyazid, glukagonlar, insülin, magnezyum tuzları, laksatifler (aşırı kullanımda), metisiln, tetrasiklin (gebelikte), fenitoin, fosfatlar gibi ilaçların kullanımı (85).

Fosfor (P)

Organik fosfat ya da inorganik yapıdaki fosfor, insan vücudunda yaygın bir şekilde bulunan bir elementtir. Yumuşak dokularda fosfatın bir çoğu organik formda ya da hücrelerde ki makro moleküllerin yapısında bulunur. Normal plazma düzeyi 2,5-4,5 mg/dL'dir. Serumda fosfat çoğunlukla divalen ve monovalen fosfat iyonları formunda bulunur. Yaklaşık %10 formu proteinlere bağlıdır. %35'i sodyum, magnezyum ve kalsiyumla kompleks haldedir. Geri kalanı ise serbest halde bulunmaktadır. Organik fosfat esterleri kanın temel hücresel elementleri içerisinde bulunur. İnorganik fosfat, kemikte bulunan hidroksiapatit kristallerinin ana bileşenlerinden biridir. Bu yüzden vücudun yapısal desteğinin ciddi bir bölümünü oluşturur. Aynı zamanda bu kısım hücre dışı ve hüre içi fosfat havuzu için fosfat temin eder. Fosfatın hücre içinde bir çok sayıda başka etkileri de bulunmaktadır. Örneğin, önemli enzimlerin aktivitesinde rol alıp, yüksek enerjili fosfat bağında bulunduğu gibi nükleik asitler, fosfolipit içinde hücre membranı ve fosfoproteinlerin de temel yapı elemanıdır. Aynı zamanda hücre büyümesi ve gen transkripsiyonunda önemli bir rol oynar (40).

Serum fosfor düzeyinin sirkadiyen bir ritmi bulunmaktadır. Değerler sabah saatlerinde en alçak düzeydedir. Öğlen geç vakitlerde ilk tepe noktasına varır ve akşam geç vakitlerdeyse

ikinci bir tepe noktasına ulaşır. İkinci tepe noktası gayet yüksektir ve sonuçlar normal aralığın dışında bulunabilir. Bu nedenle kan sabah aç karnına alınmalıdır. Haziran ve mayıs aylarında en yüksek seviyelerde, kış aylarındaysa en düşük seviyelerde bulunup mevsimsel değişkenlik gösterir. Menapozun ilk 10 yılında düzeyi yaklaşık 0,2 mg/dL artar. Yatak istirahati serum fosfor seviyesinde 0,5 mg/dL kadar artışa sebep olur. Besinlerin sindirimi esnasında kan seviyesinde geçici bir düşüş olabilir. Mensturasyon esnasında da değerlerde düşme görülebilir. Hidroklorotiazid (uzun süreli tedavide), östrojenler, glukokortikoidler, izoniazid, ifosfamid, insülin, oral kontraseptifler, sükralfat ve fenitoin gibi ilaçlar kan fosfor düzeyini arttırır. Okzalat, sitratlar, mannitol, fenotiazinler ve tartaratlar gibi ilaçlar ise kan fosfor düzeyini azaltır.

Plazma veya serum örnek alındıktan hemen sonra eritrositlerinden ayrılmalıdır. Aksi taktirde eritrositlerde var olan inorganik fosfat ve fosfatazla interferans yapar ve bu nedenle yanlış yüksek sonuçlara yol açabilir. Waldenström makraglobulinemisi, ağır zincir hastalığı ve multipl myelom gibi anormal immunglobülin sentezi ile ilişkili plazma hücreli diskrazisi ve lenforetiküler malignite tanısı konmuş hastalardan alınan numunelerde interferans tespit edilmiştir (85).

Magnezyum (Mg)

Total vücut magnezyumunun ortalama %55'i iskelet sisteminde, kalan miktarı ise hücre içindedir. Hücre içinde en çok bulunan ikinci katyondur. Normal plazma seviyesi 1,7-2,4 mg/dL'dir. Eritrositlerde serumun ortalama üç katı kadar magnezyum bulunur. Serumda magnezyumun %55'i serbest halde, %30'u proteinlere bağlı (en çok albümine) ve %15'i sitrat ve fosfat gibi anyonlarla kompleks formdadır. Hücre içinde magnezyum çoğunlukla negatif yüklü moleküllere ve proteinlere bağlanır. Hücre içinde bulunan magnezyumun %80'i ATP'ye bağlıdır. Toplam hücre içi magnezyumun %0,5- %5'i serbest formdadır. Toplam vücut magnezyumunun ise sadece %1'i hücre dışında olup hücre içi magnezyumun devamlılığında rol oynar.

Magnezyum vücutta 300'den çok enzim için kofaktör görevi görür ve yine pek çok enzimin de allosterik aktivatörüdür. Hücre replikasyonu, oksidatif fosforilasyon, glikoliz, protein sentezinde ve nükleotid metabolizmasında önemli rol oynar. Magnezyum bununla birlikte sinir hücrelerine kalsiyum girişini kompetitif olarak inhibe ettiği için magnezyum seviyesinde azalma ve nöromüsküler eksitabilite artışına sebep olur (40). Serum magnezyum düzeyi toplam vücut magnezyum depoları %20'ye düştüğünde bile normal seviyelerde

kalabilir. Aşırı fosfat, yağ asitleri ve fitat magnezyum absorbsiyonunu bozabilir. Ayakta durma magnezyum düzeylerinde yaklaşık %4'lük bir artışa sebep olur. Hemoliz test sonuçlarının hatalı yüksek çıkmasına sebep olur çünkü eritrosit konsantrasyonu serumdakinin yaklaşık 2-3 kat fazlasıdır.

Aminoglikozidaz, alburetol, aldosteron, amfoterisin b, amonyum klorid, kalsiyum tuzları, sitratlar (kantransfüzyonu), cisplatin, siklosporin, digoxin, laksatifler (yüksek dozda uzun kullanımda), diüretikler, etanol, insülin (yüksek dozlarda), glukagon, doğum kontrol ilaçları, fentoin ve pentamidin gibi ilaçlar kan magnezyum düzeyini azaltır. Lityum, aspirin (uzun süreli tedavisi), vitamin D, progesteron, medroksiprogesteron, triamteren kullanımı kan konsantrasyonunu arttırır (85).

Parathormon (PTH)

Parathormon, tiroid bezinin iki yanında yer alan dört tane paratiroid bezinde sentezlenip dolaşıma salınır. Paratiroid bezleri oksifil ve esas hücrelerden meydana gelir. Esas hücreler parathormon sentezi, depolanması ve salınımından rol alır. Yetişkinlerde intakt parathormon plazma konsantrasyonu 10-65 pg/mL'dir.

Hücre dışı sıvılarda ya da kandaki serbest kalsiyum konsantrasyonu parathormon sekresyonunun başlıca fizyolojik düzenleyicisidir. Hücre dışı kalsiyum seviyesindeki artış; parathormon sentez ve sekresyonunda inhibisyona neden olur, azalmaysa zıt etki gösterir. Serbest kalsiyum ile parathormon sekresyonu arasında ters sigmoidal bir ilişki bulunmaktadır. $1,25(OH)_2$ Vitamin D ve magnezyum da parathormon sekresyonunu etkiler. Paratiroid bezleri üzerindeki vitamin D reseptörleri $1,25(OH)_2$ D etkisiyle parathormonun sentezi ve salınımını inhibe eder. Aşırı magnezyum seviyeleri dışında magnezyumun parathormon salınımı üzerinde kritik bir rolü yoktur. Alkolizmdeki kronik şiddetli hipomagnezemi parathormon sekresyonunda bozulmaya sebep olur. Serum magnezyum seviyelerindeki hızlı düşüşse parathormon salınımını uyarır. Kalsiyumdan daha az etkili olsa da hipermagnezemi parathormon de salınımını inhibe eder.

Parathormonun direkt etkisi böbrek ve kemik üzerinde, indirekt etkisi de $1,25(OH)_2$ Vitamin D vasıtasıyla bağırsaklar üzerinden fosfat ve kalsiyum homeostazisini düzenler. Böbreklerde distal tübüllerden kalsiyum geri emilimini arttırır ve proksimal tübüllerden fosfat reabsorbsiyonunu azaltıp fosfatüriye sebep olur. 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivasyonuyla $1,25(OH)_2$ Vitamin D yapımını böylelikle de fosfor ve kalsiyumun ince bağırsaktan emilimini arttırır. Parathormonun kemikte farklı etkileri bulunmaktadır. Kronik yüksek parathormon

kemik yıkımını arttırır. Parathormon indirekt ve direkt olarak osteoklast ya da osteoblastların aktivitesini ve sayısını değiştirerek etkisini gösterir (40).

Parathormon sirkadiyen ritme sahiptir. 14:00-16:00 saatleri arasında maksimum değerlerde olup sabah 08:00 civarında en düşük değerine ulaşır. Bu nedenle sabah erken saatlerde ve aç karnına kan alınmalıdır. Kan alındıktan sonra numune buz içine koyulmalı ve soğukta santrifüj edilmelidir. Serumdaki parathormon değeri plazmadakinden %5-10 daha yüksektir. İzoniazid, antikonvülzanlar, kortikosteroidler, fosfat ve lityum gibi ilaçlar kan parathormon konsantrasyonunu arttırırken; propranolol, simetidin ve pindolol gibi ilaçlar azaltır (85).

25(OH) Vitamin D

Vitamin D insan derisinin güneş ışığına maruz kalmasıyla sentezlenir. Fosfor ve kalsiyum metabolizmasında önemli bir rol oynar. Eksikliğinde yetişkinlerde osteomalazi, çocuklardaysa raşitzm görülür (40). Patolojik ve normal 25(OH) Vitamin D değerleri Tablo 2'de belirtilmiştir (86).

Tablo 2. Serum 25(OH) Vitamin D değerlerinin sınıflaması (86).

Sınıflama	**25(OH) Vitamin D (ng/mL) Düzeyi**
Eksiklik	<10
Yetmezlik	10-30
Yeterli Düzey	30-100
Toksisite	>100

Vitamin D ve metabolitleri ergokalsiferol ve kolekalsiferol olarak ikiye ayrılır. Doğal ana bir bileşik olan kolekalsiferol (vitamin D3), deride 7-dehidrokolestrolün ultraviyole ışınlara maruz kalmasıyla oluşur. Vitamin D, 25-hidroksilaz ile karaciğerde 25(OH) Vitamin D'ye, plasenta ve böbrekteyse 1-alfa-hidroksilaz aracılığıyla biyolojik olarak aktif yapıda olan $1,25(OH)_2$ Vitamin D'ye metabolize edilir. Dolaşımdaki $1,25(OH)_2$ Vitamin D düzeyi başta fosfat ve parathormon tarafından düzenlenir. Hipofosfatemi ve parathormon $1,25(OH)_2$ Vitamin D sentezini arttırır. Hipokalsemi de parathormon salınımını uyararak indirekt olarak $1,25(OH)_2$ Vitamin D düzeyini arttırır. Vitamin D dolaşımda vitamin D bağlayıcı proteinlerle (DBP) taşınır. Dolaşımda en çok 25(OH) Vitamin D formu bulunur ve $1,25(OH)_2$ Vitamin

D'nin ortalama 1000 katıdır. $1,25(OH)_2$ Vitamin D'nin %0,4'ü, 25(OH) Vitamin D'nin ise yalnızca %0,03'ü plazmada serbest formdadır. Vitamin D'nin temel depo formu 25(OH) Vitamin D'dir. Kanda vitamin D seviyesinin tespit edilmesinde tercih edilen form 25(OH) Vitamin D'dir. Bunun nedeni de, 25(OH) Vitamin D'nin kanda $1,25(OH)_2$ Vitamin D'e göre bin kat daha yüksek konsantrasyonda olması ve 25(OH) Vitamin D'nin yarılanma ömrü 2-3 haftayken, $1,25(OH)_2$ Vitamin D'nin 4-6 saat gibi kısa bir yarı ömre sahip olmasıdır.

$1,25(OH)_2$ Vitamin D, ileumda fosfat absorbsiyonunu duodenumdaysa kalsiyumun absorbsiyonunu uyararak serum fosfat ve kalsiyum seviyelerini arttırır. $1,25(OH)_2$ Vitamin D direk olarak paratiroid bezlerini uyararak parathormonun sentezini ve salınımını baskılar. Hücre düzeyindeki etkilerini vitamin D'e özel reseptörlerine bağlanarak gösterir. Bu reseptörler sadece fosfat ve kalsiyum metabolizmasının olduğu dokularda değil çok sayıda normal doku ve tümörlerde de bulunur. Kemikte yüksek düzeyde parathormon ve $1,25(OH)_2$ Vitamin D kemik yıkımını arttırır, fosfat ve kalsiyumun serbest kalmasını sağlar (40). Yaşam tarzı değişiklikleri ve çevresel etkenler nedeniyle serum 25(OH) Vitamin D düzeylerinde 3 ila 15 ng/mL arasında değişim meydana gelmektedir (87). Irk ve etnik köken, cinsiyet, gebelik, yaş, cilt pigmentasyonu, düşük sosyoekonomik durum, güneşe ve ultraviyole ışığa maruz kalma, vücut kitle indeksi, mevsim, giyim tarzı, hava kirliliği gibi durumlar da 25(OH) Vitamin D seviyelerindeki varyasyondan sorumludur (88-90).

Serum /Plazma 25(OH) vitamin D Konsantrasyonunu Azaltan Nedenler

- Güneş ışığına yeterince maruz kalmama
- Beslenmede vitamin D yetersiz olması
- Şiddetli hepatosellüler hastalık
- Vitamin D malabsorbsiyonu
- Artmış renal kayıp (nefrotik sendrom gibi durumlar)
- Artmış katabolizma (antikonvülzanlar gibi ilaçlar)
- Aşırı östrojen (oral kontraseptifler), etidronat disodyumun oral kullanımı.

Serum /Plazma 25(OH) vitamin D Konsantrasyonunu Artıran Nedenler

- 25(OH) Vitamin D intoksikasyonu
- Kolestiramin, aliminyum hidroksit, antikonvülzanlar, glukokortikoidler, kolestipol, etidronat disodyum (iv), rifampin ve izoniyazid gibi ilaçların kullanımı (40).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma için alınan 22.06.2020 ve 11/01 numaralı etik kurul onay formu **'EK'**te sunuldu.

ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ

Bu çalışmada kalsiyum metabolizması parametreleri olarak; kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon ve 25(OH) Vitamin D kullanıldı.

ANALİZÖR VE KALİTE KONTROL NUMUNELERİ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında dış kalite kontrol (DKK) ve iç kalite kontrol (İKK) numuneleri; kalsiyum, fosfor, magnezyum için iki farklı otoanalizörde (Beckman Coulter AU5800), parathormon Beckman Coulter DXI 800 otoanalizöründe, 25(OH) Vitamin D de ise Beckman Coulter Access 2 otoanalizöründe çalışıldı.

Kalsiyum, fosfor ve magnezyum için Level 1(Lot: 1039A, 1043A) Level 2 (Lot: 1040D, 1044M) iç kalite kontrol materyalleri kullanıldı. Parathormon ve 25(OH) Vitamin D için Level 1(Lot: 1804832) Level 2 (Lot: 1805833) iç kalite kontrol materyalleri kullanıldı. Dış kalite değerlendirme için Randox'tan hizmet alındı. Tüm analizlere ait veri setleri CD olarak Ek'te sunuldu.

ÇALIŞILAN PARAMETRELERİNİN ÖLÇÜM PRENSİPLERİ

Kalsiyum Ölçüm Prensibi

Kalsiyum iyonlarının Arsenazo III (2,2'-[1,8-Dihidroksi-3,6-disülfonaftilen-2,7-bisazo]-bisbenzenarsonik asit) ile yoğun mor renkli kompleks meydana getirmesi esasına dayanmaktadır. Ortaya çıkan Ca-Arsenazo III kompleksinin absorbansı 660/700 nanometrede bikromatik olarak ölçülmektedir. Reaksiyon karışımının absorbansında oluşan artış numune içerisindeki kalsiyum düzeyiyle doğru orantılıdır. Kimyasal reaksiyon şeması aşağıda belirtilmiştir (91,92).

$$Ca^{+2} + \text{Arsenazo III} \longrightarrow \text{Ca-Arsenazo III kompleksi (mor) (pH: 6.9)}$$

Fosfor Ölçüm Prensibi

İnorganik fosfor, molibdat ile reaksiyona girerek heteropoliasit bir kompleks meydana getirir. Oluşan kompleks 340/380 nanometrede bikromatik olarak ölçülür. Absorbans, numune içerisindeki inorganik fosfor düzeyiyle doğru orantılıdır. Kimyasal reaksiyon şeması aşağıda belirtilmiştir (93,94).

$$7\ H_3PO_4 + 12\ (Mo_7O_{24})^{-6} + 72\ H^+ \longrightarrow 7\ H_3PO_4(MoO_3)_{12} + 36\ H_2O$$

Magnezyum Ölçüm Prensibi

Magnezyum iyonlarının güçlü bazik bir çözelti içerisinde ksilidil mavisiyle mor renkli bir kompleks meydana getirmesi esasına dayanır. Oluşan renk 520/800 nanometrede bikromatik olarak ölçülür. Absorbans numune içerisindeki magnezyum düzeyiyle doğru orantılıdır. Kalsiyum interferansını elimine etmek için glikoleterdiamin-N,N,N',N-tetraasetik asit (GEDTA) kullanılır. Kimyasal reaksiyon şeması aşağıda belirtilmiştir (95-97).

$$Mg^{+2} + \text{Ksilidil mavisi} \longrightarrow \text{Mor kompleks (pH: 11.4)}$$

Parathormon Ölçüm Prensibi

Parathormon testi iki taraflı enzimatik "sandviç" bir tetkiktir. Reaksiyon kabına, alkalin fosfatazla konjüge bağ yapmış monoklonal anti-parathormon antikoru, proteinli Tris tamponu içeren salin ve keçi poliklonal anti-parathormon antikoruyla kaplanmış paramanyetik

partiküllerle beraber bir örnekte katılır. Reaksiyon kabındaki inkübasyon sonrasında maddeler katı faza bağlanır. Maddelerden bağlanmamış olanlar yıkanırken aynı zamanda manyetik bir alanda tutulurlar. Bundan sonrasında kemilüminesans substrat Lumi-Phos (Beckman Coulter, Inc.'in yan kuruluşu olan Lumigen, Inc.'in bir ticari markasıdır) 530 reaksiyon kabına ilave edilir. Reaksiyondan meydana gelen ışık bir luminometre aracılığıyla ölçülür. Üretilen ışık numunedeki parathormon düzeyiyle doğru orantılıdır. Numunedeki parathormon konsantrasyonu kayıtlı olan, çok noktalı kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanır (98).

25(OH) Vitamin D Ölçüm Prensibi

25(OH) Vitamin D iki basamaklı kompetetif bağlanan immünoenzimatik bir tetkiktir. Başlangıç inkübasyonunda reaksiyon kabına vitamin D bağlayıcı proteinleri (DBP) ayıran bir madde ve koyun monoklonal anti-25(OH) vitamin D ile kaplı paramanyetik partiküllerin bulunduğu örnek ilave edilir. 25(OH) vitamin D DBP'ten ayrılır ve sonrasında katı fazda immobilize monoklonal anti-25(OH) vitamin D'ye bağlanır. Devamında immobilize monoklonal anti-25(OH) vitamin D'ye bağlanmak amacıyla yarışan 25(OH) vitamin D analog-alkalin fosfataz ilave edilir. İkinci inkübasyonun devamında katı faza bağlanan partiküller manyetik alanda tutulurken bağlanmayan partiküller yıkanır. Bundan sonra kemilüminesans substrat Lumi-Phos 530 reaksiyon kabına ilave edilir. Reaksiyondan meydana gelen ışık luminometre aracılığıyla ölçülür. Üretilen ışık numunedeki 25(OH) vitamin D düzeyiyle ters orantılıdır. Numunedeki 25(OH) vitamin D konsantrasyonu kayıtlı olan, çok noktalı kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplanır (98,99).

VERİLERİN TOPLANMASI

Ocak 2020 ile Ağustos 2020 arasında çalışılmış sekiz aylık iki farklı seviyedeki İKK sonuçları retrospektif olarak "Hastane Bilgi Yönetim Sistemi"den alınmıştır. Fakat PTH testinin ocak ayına ait İKK verilerine Hastane Bilgi Yönetim Sisteminden ulaşılamadığı için bu aya ait İKK verileri çalışma dışı bırakıldı.

Ocak 2020'den Ağustos 2020'e kadar sekiz aylık her bir aya ait dış kalite kontrol verileri retrospektif olarak RIQAS (Randox International Quality Assessment Scheme)'dan alınmıştır. Ancak DKK raporlarında; kalsiyum testinin şubat, temmuz ve ağustos ayları, magnezyum ve fosfor testlerinin temmuz, ağustos ayları, parathormon testinin de mart ayı ölçüm sonuçları RIQAS'ın belirlediği kabul edilebilir hata sınırlarını aştığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

VERİLERİN İŞLENMESİ VE HESAPLAMALAR

Ortalama, standart sapma, %bias, %CV hesaplamaları, "sigma-metrik"lerin hesaplanması, ölçüm belirsizliği hesaplamasının bütün aşamaları ve normalize metod karar grafiklerinin çizilmesinde Microsoft Office Excel programından yararlanıldı.

ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİNİN HESAPLANMASI

Ölçüm belirsizliği hesaplamalarımızda kalsiyum testi için 8 aylık İKK ve 5 aylık DKK, magnezyum ve fosfor testleri için 8 aylık İKK ve 6 aylık DKK, 25(OH) Vitamin D testi için sekizer aylık İKK ve DKK, PTH testi için ise yedi aylık İKK ve DKK verileri kullanıldı. NORDTEST rehberinde ifade edildiği şekilde yukardan aşağı yaklaşım metoduyla dört analizör için tek tek ölçüm belirsizlikleri hesaplandı. Bunun için aşağıdaki adımlar takip edildi (29).

1. **Ölçülen Büyüklük Tanımlandı.**
2. **Belirsizliğin Laboratuvar İçi Yeniden Üretilebilirlik (Rw) Bileşeninin Hesaplanması [u(Rw)].**

İç kalite kontrol sonuçlardan sırasıyla ortalama, standart sapma ve değişim katsayıları (%CV) bulundu. Bulunan %CV değerlerinden Rw değeri hesaplandı.

Rw= İç Kalite Kontrol %CV

%CV hesaplanması: Her bir analizörlerin her kontrol seviyesi için CV değerleri ayrı olarak hesaplandı. %CV'nin (%Rölatif Standart Sapma) hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\%CV=\%RSD=SD/Ort.x100$$

Aynı lot numarasına sahip kontrol seviyelerinin %CV değerleri bulundu ve tüm %CV değerlerinin ortalaması alındı.

$$\text{Ortalama\%CV}=\sqrt{(\%CV1^2+\%CV2^2+\%CV3^2+\cdots+\%CVn^2)/n}$$

İki seviye kontrol kullanıldığında;

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

3. Belirsizliğin Bias Bileşeninin Hesaplanması [u(bias)]:

Bias (%) ile ilgili testlerin aylık DKK değerlendirme raporunda bulunmaktadır ve aynı zamanda aşağıdaki formülle de hesaplanabilir.

$$\% \text{ Bias} = \frac{|Okunan\ Değer - Grup\ Ortalaması|}{Grup\ Ortalaması} \text{ x } 100$$

Sonrasında RMS(bias) aşağıdaki formülle hesaplandı.

$$RMS(bias)=\sqrt{(\%bias1^2 + \%bias2^2 + \%bias3^2 + \cdots + \%biasn^2)/n}$$

Dış kalite kontrol değerlendirme raporunda yer alan hedef değerin de belirsizliği bulunup u(Cref) ile ifade edildi. Rapordaki aynı yöntem ve cihazı kullananların kendi içindeki ortalama %CV ve ortalama laboratuvar sayısının karekökü alınarak u(Cref) değeri hesaplandı.

$$u(Cref) = \frac{ortalama\ \%CV}{\sqrt{ortalama\ n}}$$

4. Bileşenleri Standart Belirsizliğe Dönüştürme [u(x)]:

Standart belirsizlik u(Rw)'i elde etmek için belirsizliğin Rw bileşenini k faktörüne bölündü. %95'lik güven aralığına denk gelen k faktörü 2 olarak alındı (35).

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

RMS(bias) ve u(Cref) komponentleri birleşerek standart belirsizlik u(bias) değeri hesaplandı.

$$u(bias)=\sqrt{(RMSbias)^2 + u(Cref)^2}$$

5. Kombine Standart Belirsizliğin (uc) Hesaplanması :

Standart belirsizlik bileşenlerinden aşağıdaki formül kullanılarak, kombine standart belirsizlik (uc) hesaplandı:

$$uc=\sqrt{u(Rw)^2 + u(bias)^2}$$

6. Genişletilmiş Belirsizliğin *(U)* Hesaplanması:

Kombine belirsizlik %95'lik güven aralığında k faktörü (k=2) ile çarpılarak genişletilmiş belirsizlik değeri bulundu.

$$U = 2 \text{ x } uc$$

ANALİTİK EVRE PERFORMANSININ SİGMA METRİK YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Ortalama %Bias (%Bias$_{ort}$)'ın Belirlenmesi:

Her bir ayın bias değeri; laboratuvarımızın dış kalite kontrol sonucu, aynı analizör ve aynı yöntemle çalışan laboratuvarların ortalamasından elde edilen sonuçtan (peer grup ortalaması) çıkarılarak elde edildi. Hesaplanan biası, peer grup ortalamasına bölüp yüzle çarparak %bias değerini hesaplandı. Ca testi için 5 aya ait %bias, Mg ve P testi için 6 aya ait %bias, PTH testi için 8 aya ait %bias, 25(OH) Vitamin D testi için 7 aya ait %bias değerleri elde edildi.

$$\% \text{ Bias} = \frac{|Okunan\ Değer - Grup\ Ortalaması|}{Grup\ Ortalaması} \text{ x100}$$

Her test için hesaplanan aylık %bias'ların mutlak değerlerinin aritmetik ortalaması alınarak %Bias$_{ort}$ elde edildi.

%CV'nin Belirlenmesi:

Her bir analizörlerin her kontrol seviyesi için %CV değerleri ayrı olarak hesaplandı. %CV'nin (%Rölatif Standart Sapma) hesaplanmasında aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\%CV=\%RSD=SD/Ort.x100$$

Sigma Skorunun Hesaplanması:

Her bir kontrol düzeyi ve kullanılan her bir total izin verilebilir hata kaynağı için parametrelerin sigma değerleri aşağıdaki formülle hesaplandı (77).

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

Hesaplanan sigma skorları, World Class (Dünya standartlarında, **>6 σ**), Excellent (Mükemmel, **5-6 σ**), Good (İyi, **4-5 σ**), Marginal (sınırda, **3-4 σ**), Poor (Zayıf, **2-3 σ**) ve Unacceptable (Kabul edilemez, **<2σ**) olarak sınıflandırıldı (78). Sigma skorları grafiksel olarak "Normalize Metot Karar Çizelgeleri"yle gösterildi.

Total İzin Verilebilir Hata (TEa) Kaynakları

Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) ve The Royal Collage of Pathologists of Australasia (RCPA)'a göre belirlenmiş total izin verilebilir hata (TEa) kaynaklarından parametreler için mevcut olanlar kullanıldı. TEa değerlerini elde etmek için Westgard'ın sitesinden faydalanıldı. Tablo 3'te TEa değerleri verilmiştir (100,101).

Tablo 3. Total izin verilebilir hata (TEa) değerleri (100,101).

Analit	**Total izin verilebilir hata kaynakları ve TEa değerleri**	
	CLIA	RCPA
Kalsiyum	1 mg/dL	± 0.10 (2.50 mmol/L'e kadar); 4% (> 2.50 mmol/L)
Fosfor	%10	%8
Magnezyum	%15	± 0.10 (1.25 mmol/L'e kadar); %8 (> 1.25 mmol/L)
PTH	%30	± 1.0 (8.0 pmol/L'e kadar); % 12(> 8.0 pmol/L)
D_3 Vitamini	-	± 9 (60 nmol/L'e kadar); % 15 (>60 nmol/L)

BULGULAR

DIŞ KALİTE KONTROL SONUÇLARI

Çalışmamızda yer alan testlerin DKK sonuçları Tablo 4, 5, 6, 7, 8' de gösterilmiştir.

Tablo 4. Kalsiyum testi dış kalite kontrol sonuçları

Ay	Analizör	n	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	%CV	Bias	%Bias
Oca.20	1	602	13	12,32	0,01	2,1	0,68	5,6
	2	602	12,5	12,32	0,01	2,1	0,18	1,5
Mar.20	1	639	8,9	8,98	0,01	2	-0,08	-0,9
	2	639	9	8,98	0,01	2	0,02	0,3
Nis.20	1	627	12,8	12,74	0,01	2	0,06	0,4
	2	627	12,3	12,74	0,01	2	-0,44	-3,5
May.20	1	637	8,6	8,69	0,01	2,3	-0,09	-1,1
	2	637	8,6	8,69	0,01	2,3	-0,09	-1,1
Haz.20	1	676	14,4	14,28	0,02	2,3	0,12	0,8
	2	676	14,3	14,28	0,02	2,3	0,02	0,1

n: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvar sayısı
Lab: Laboratuvar
Peer Grup Ort: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvarların ortalaması
Um: Dış kalite kontrol değerlendirme raporundan alınan ölçüm belirsizliği

Tablo 5. Magnezyum testi dış kalite kontrol sonuçları

Ay	Analizör	n	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	%CV	Bias	%Bias
Oca.20	1	381	4,3	4,10	0,01	3,1	0,20	4,9
	2	381	4,2	4,10	0,01	3,1	0,10	2,5
Şub.20	1	393	1,3	1,27	0	3,7	0,03	2,7
	2	393	1,3	1,27	0	3,7	0,03	2,7
Mar.20	1	399	2,1	2,10	0	3,4	-0,002	-0,1
	2	399	2,2	2,10	0	3,4	0,10	4,6
Nis.20	1	391	4,2	4,32	0,01	3	-0,12	-2,9
	2	391	4,2	4,32	0,01	3	-0,12	-2,9
May.20	1	378	2	2,02	0	3,1	-0,02	-1,1
	2	378	1,9	2,02	0	3,1	-0,12	-6,1
Haz.20	1	420	4,1	4,08	0,01	3,4	0,02	0,5
	2	420	4,2	4,08	0,01	3,4	0,12	3

n: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvar sayısı, Lab: Laboratuvar, Peer Grup Ort: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvarların ortalaması, Um: Dış kalite kontrol değerlendirme raporundan alınan ölçüm belirsizliği

Tablo 6. Fosfor testi dış kalite kontrol sonuçları

Ay	Analizör	n	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	%CV	Bias	%Bias
Oca.20	1	363	6,9	6,69	0,01	3	0,21	3,1
	2	363	6,71	6,69	0,01	3	0,02	0,3
Şub.20	1	381	1,45	1,45	0	5,2	0,00	0
	2	381	1,4	1,45	0	5,2	-0,05	-3,4
Mar.20	1	382	4,24	4,20	0,01	3,5	0,04	1,1
	2	382	4,28	4,20	0,01	3,5	0,09	2
Nis.20	1	381	6,53	6,87	0,01	3,4	-0,34	-4,9
	2	381	6,27	6,87	0,01	3,4	-0,60	-8,7
May.20	1	370	4,33	4,10	0,01	3,5	0,24	5,8
	2	370	4,11	4,10	0,01	3,5	0,02	0,4
Haz.20	1	409	6,75	7,16	0,01	3,3	-0,41	-5,7
	2	409	7,11	7,16	0,01	3,3	-0,05	-0,7

n: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvar sayısı, Lab: Laboratuvar, Peer Grup Ort: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvarların ortalaması, Um: Dış kalite kontrol değerlendirme raporundan alınan ölçüm belirsizliği

Tablo 7. Parathormon testi dış kalite kontrol sonuçları

Ay	n	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	%CV	Bias	%Bias
Oca.20	102	379,2	401,11	2,99	6	-21,91	-5,5
Şub.20	97	963,1	1020,26	7,72	6	-57,16	-5,6
Nis.20	98	572,5	612,04	5	6,5	-39,54	-6,5
May.20	98	195,8	173,516	3,26	14,9	22,284	12,8
Haz.20	121	439,3	402,251	2,73	6	37,049	9,2
Tem.20	118	185,5	193,487	2,2	9,9	-7,987	4,1
Ağu.20	117	382,5	374,601	2,77	6,4	7,899	2,1

n: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvar sayısı, Lab: Laboratuvar, Peer Grup Ort: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvarların ortalaması, Um: Dış kalite kontrol değerlendirme raporundan alınan ölçüm belirsizliği

Tablo 8. 25(OH) Vitamin D dış kalite kontrol sonuçları

Ay	n	Lab. Sonucu	Peer Grup Ort.	Um	%CV	Bias	%Bias
Oca.20	48	16,12	20,39	0,55	14,9	-4,27	-20,9
Şub.20	47	31,05	38,94	0,88	12,4	-7,89	-20,3
Mar.20	43	15,86	16,26	0,46	14,8	-0,40	-2,5
Nis.20	40	26,81	28,62	0,68	12	-1,81	-6,3
May.20	51	14,59	20,51	0,63	17,6	-5,92	20,9
Haz.20	56	20,9	21,73	0,36	9,8	-0,83	-3,8
Tem.20	55	18,33	18,42	0,59	19,1	-0,09	-0,48
Ağu.20	59	28,76	25,39	0,47	11,5	3,37	13,3

n: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvar sayısı, Lab: Laboratuvar, Peer Grup Ort: Aynı yöntem ve cihazı kullanan laboratuvarların ortalaması, Um: Dış kalite kontrol değerlendirme raporundan alınan ölçüm belirsizliği

İÇ KALİTE KONTROL SONUÇLARI

Çalışmada kullanılan testlerin İKK sonuçları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. İç kalite kontrol sonuçları

Analit	Seviye	n	Ortalama	SD	%CV
PTH (pg/mL)	1	115	15,69	1,66	10,57
	2	123	75,51	7,66	10,14
25(OH) Vitamin D (ng/mL)	1	148	19,44	1,8	9,27
	2	162	44,93	3,71	8,26
Ca 1. Analizör (mg/dL)	1	235	8,83	0,22	2,41
	2	235	12,06	0,26	2,13
Ca 2.Analizör (mg/dL)	1	226	8,93	0,31	3,47
	2	226	12,07	0,3	2,47
Mg 1. Analizör (mg/dL)	1	236	2,6	0,13	4,98
	2	236	4,06	0,12	3,05
Mg 2. Analizör (mg/dL)	1	226	2,6	0,1	3,55
	2	226	4,08	0,12	2,92
P 1. Analizör (mg/dL)	1	229	6,63	1,94	4,24
	2	229	11,21	0,44	3,9
P 2. Analizör (mg/dL)	1	238	6,64	0,27	4,13
	2	238	11,22	0,41	3,54

n: İç kalite kontrol sayısı

ÖLÇÜM BELİRSİZLİKLERİ

Çalışmamızda yer alan testlerin; ölçüm belirsizliği bileşenleri, kombine belirsizlik ve genişletilmiş belirsizlik sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Testlerin ölçüm belirsizlikleri

Analit	Analizör	uRw	u(Cref)	RMS bias	u(bias)	uc	*U*
Ca	1	2,27	0,084	2,61	2,61	3,46	6,93
	2	3,01	0,084	1,78	1,78	3,50	7,00
Mg	1	4,13	0,17	2,62	2,63	4,89	9,79
	2	3,25	0,17	3,86	3,86	5,05	10,10
P	1	4,07	0,19	4,1	4,10	5,78	11,57
	2	3,85	0,19	3,92	3,92	5,50	10,99
PTH	1	10,36	0,87	7,31	7,36	12,71	25,41
25(OH) Vitamin D	1	8,78	1,98	13,79	13,93	16,47	32,93

uRw: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirliğin belirsizliği

u(Cref): Dış kalite kontrol değerlendirme raporundaki hedef değerin belirsizliği

RMS bias: Biasların ortalaması

u(bias): Bias değerinin belirsizlik bileşeni

uc: Kombine standart belirsizlik

U: Genişletilmiş belirsizlik

Total İzin Verilebilir Hata Değerleri ve Ölçüm Belirsizlikleri

TEa limitleriyle testlerin genişletilmiş belirsizlik değerlerini (*U*) kıyaslayarak analitik hedef değerlendirilmesi yapıldı.

Kalsiyum testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; birinci ve ikinci otoanalizörde de CLIA TEa değerinin altında, RCPA iki seviye TEa değerlerinin de üzerinde bulundu.

Magnezyum testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; birinci ve ikinci otoanalizörde de CLIA TEa değeri ve RCPA düşük seviye TEa değerlerinin altında, RCPA yüksek seviye TEa değerlerinin de üzerinde bulundu.

Fosfor testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerini; birinci ve ikinci otoanalizörde de hem CLIA TEa değerinin hem de RCPA iki seviye TEa değerlerinin üzerinde bulundu.

Parathormon testinin genişletilmiş belirsizlik değerini; CLIA TEa değerinin altında, RCPA iki seviye TEa değerlerinin de üzerinde bulundu.

25 (OH) Vitamin D testinin genişletilmiş belirsizlik değerini RCPA iki seviye TEa değerlerinin de üzerinde bulundu. Tablo 11'de hesapladığımız genişletilmiş ölçüm belirsizlikleri ve TEa değerleri yer almaktadır.

Tablo 11. TEa limitleri ve genişletilmiş ölçüm belirsizlikleri *(U)*

Analit	Analizör	%*U*	% TEa		
			CLIA*	RCPA**	
				Düşük Seviye Hedef	Yüksek Seviye Hedef
Ca	1	6,92[1]	10,30%	≤ 2.50 mmol/L	>2.50 mmol/L
	2	6,99[1]		4,12%	4%
Mg	1	9,78[2]	15,00%	≤ 1.25 mmol/L	>1.25 mmol/L
	2	10,09[2]		11,10%	8%
P	1	11,56[3]	10,00%	8%	
	2	10,99[3]			
PTH	1	25,41[1]	30,00%	≤ 8.0 pmol/L	>8.0 pmol/L
				19,20%	12%
25(OH) Vitamin D	1	32,93[1]	---	≤ 60 nmol/L	>60 nmol/L
				7,54%	15%

1: RCPA'ya ait düşük ve yüksek hedef seviye TEa kriterini aşan değerler
2: RCPA'ya ait yüksek hedef seviye TEa kriterini aşan değerler
3: RCPA'ya ait düşük ve yüksek hedef seviye TEa kriterini ve CLIA'a ait TEa kriterini aşan değerler
*CLIA: Clinical Laboratory Improvement Amendments **RCPA: Royal College of Pathologists of Australasia

SİGMA DEĞERLERİ

Çalışmamızda yer alan testlerin TEa kaynaklarına göre 8 aylık analitik süreç sigma değerleri Tablo 12, 13, 14, 15, 16' da ve Tablo 17'de de altı sigma dönüştürme tablosu yer almaktadır.

Tablo 12. Kalsiyum testi analitik sigma değerleri

Analizör	%CV1	%CV2	% Bias Ort.	CLIA		RCPA	
				L1	L2	L1	L2
1	2,41	2,13	1,76	3,54	4,01	0,98	1,05
2	3,47	2,47	1,3	2,59	3,64	0,81	1,09

%CV1: Düşük seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, %CV2: Yüksek seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, Ort: Ortalama, L1: Düşük kontrol seviyesi, L2: Yüksek kontrol seviyesi.

Tablo 13. Magnezyum testi analitik sigma değerleri

Analizör	%CV1	%CV2	% Bias Ort.	CLIA		RCPA	
				L1	L2	L1	L2
1	4,98	3,08	2,03	2,60	4,21	1,82	1,94
2	3,55	2,92	3,63	3,20	3,89	2,10	1,50

%CV1: Düşük seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, %CV2: Yüksek seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, Ort: Ortalama, L1: Düşük kontrol seviyesi, L2: Yüksek kontrol seviyesi.

Tablo 14. Fosfor testi analitik sigma değerleri

Analizör	%CV1	%CV2	% Bias Ort.	CLIA		RCPA	
				L1	L2	L1	L2
1	4,24	3,9	3,43	1,55	1,68	1,08	1,17
2	4,13	3,54	2,58	1,80	2,10	1,31	1,53

%CV1: Düşük seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, %CV2: Yüksek seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, Ort: Ortalama, L1: Düşük kontrol seviyesi, L2: Yüksek kontrol seviyesi.

Tablo 15. Parathormon testi analitik sigma değerleri

%CV1	%CV2	% Bias Ort.	CLIA		RCPA	
			L1	L2	L1	L2
10,57	10,14	6,54	2,219489	2,313609	1,197729423	0,538461538

%CV1: Düşük seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, %CV2: Yüksek seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, Ort: Ortalama, L1: Düşük kontrol seviyesi, L2: Yüksek kontrol seviyesi.

Tablo 16. 25(OH) Vitamin D testi analitik sigma değerleri

%CV1	%CV2	% Bias Ort.	RCPA	
			L1	L2
9,27	8,26	11,06	-0,379719525	0,476997579

%CV1: Düşük seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, %CV2: Yüksek seviye iç kalite kontrol sonuçlarından hesaplanan Varyasyon Katsayısı, Ort: Ortalama, L1: Düşük kontrol seviyesi, L2: Yüksek kontrol seviyesi.

Tablo 17. Altı Sigma dönüştürme tablosu (102).

BAŞARI ORANI	MOHS*	SİGMA DÜZEYİ
6,68	933.200	0
8,455	915.450	0,125
10,56	894.400	0,25
13,03	869.700	0,375
15,87	841.300	0,5
19,08	809.200	0,625
22,66	773.400	0,75
26,595	734.050	0,875
30,85	691.500	1
35,435	645.650	1,125
40,13	598.700	1,25
45,025	549.750	1,375
50	500.000	1,5
54,975	450.250	1,625
59,87	401.300	1,75

Tablo 17. Altı Sigma dönüştürme tablosu "Devamı"		
BAŞARI ORANI	**MOHS***	**SİGMA DÜZEYİ**
64,565	354.350	1,875
69,15	308.500	2
73,405	265.950	2,125
77,34	226.600	2,25
80,92	190.800	2,375
84,13	158.700	2,5
86,97	130.300	2,625
89,44	105.600	2,75
91,545	84.550	2,875
93,32	66.800	3
94,79	52.100	3,125
95,99	40.100	3,25
96,96	30.400	3,375
97,73	22.700	3,5
98,32	16.800	3,625
98,78	12.200	3,75
99,12	8.800	3,875
99,38	6.200	4
99,565	4.350	4,125
99,7	3.000	4,25
99,795	2.050	4,357
99,87	1.300	4,5
99,91	900	4,625
99,94	600	4,75
99,96	400	4,875
99,977	230	5
99,982	180	5,125
99,987	130	5,25
99,992	80	5,375
99,997	30	5,5
99,99767	23,35	5,625
99,99833	16,7	5,75
99,999	10,05	5,875
99,99966	3,4	6

* MOHS: Milyon Olasılıkta Hata Sayısı

Analitik Performansların Sigma Seviyesine Göre Derecelendirilmesi

Çalışmada kullanılan testlerin TEa kaynaklarında CLIA ve RCPA'a göre sigma performansları Tablo 18'de yer almaktadır.

Tablo 18. Testlerin CLIA ve RCPA TEa kaynaklarına göre sigma performansları

Analit	Seviye	CLIA Performans	RCPA Performans
PTH (pg/mL)	1	Zayıf	Kabul edilemez
	2	Zayıf	Kabul edilemez
25(OH) Vitamin D (ng/mL)	1	*---	Kabul edilemez
	2	*---	Kabul edilemez
Ca 1. Analizör (mg/dL)	1	Sınırda	Kabul edilemez
	2	İyi	Kabul edilemez
Ca 2.Analizör (mg/dL)	1	Zayıf	Kabul edilemez
	2	Sınırda	Kabul edilemez
Mg 1. Analizör (mg/dL)	1	Zayıf	Kabul edilemez
	2	İyi	Kabul edilemez
Mg 2. Analizör (mg/dL)	1	Sınırda	Zayıf
	2	Sınırda	Kabul edilemez
P 1. Analizör (mg/dL)	1	Kabul edilemez	Kabul edilemez
	2	Kabul edilemez	Kabul edilemez
P 2. Analizör (mg/dL)	1	Kabul edilemez	Kabul edilemez
	2	Zayıf	Kabul edilemez

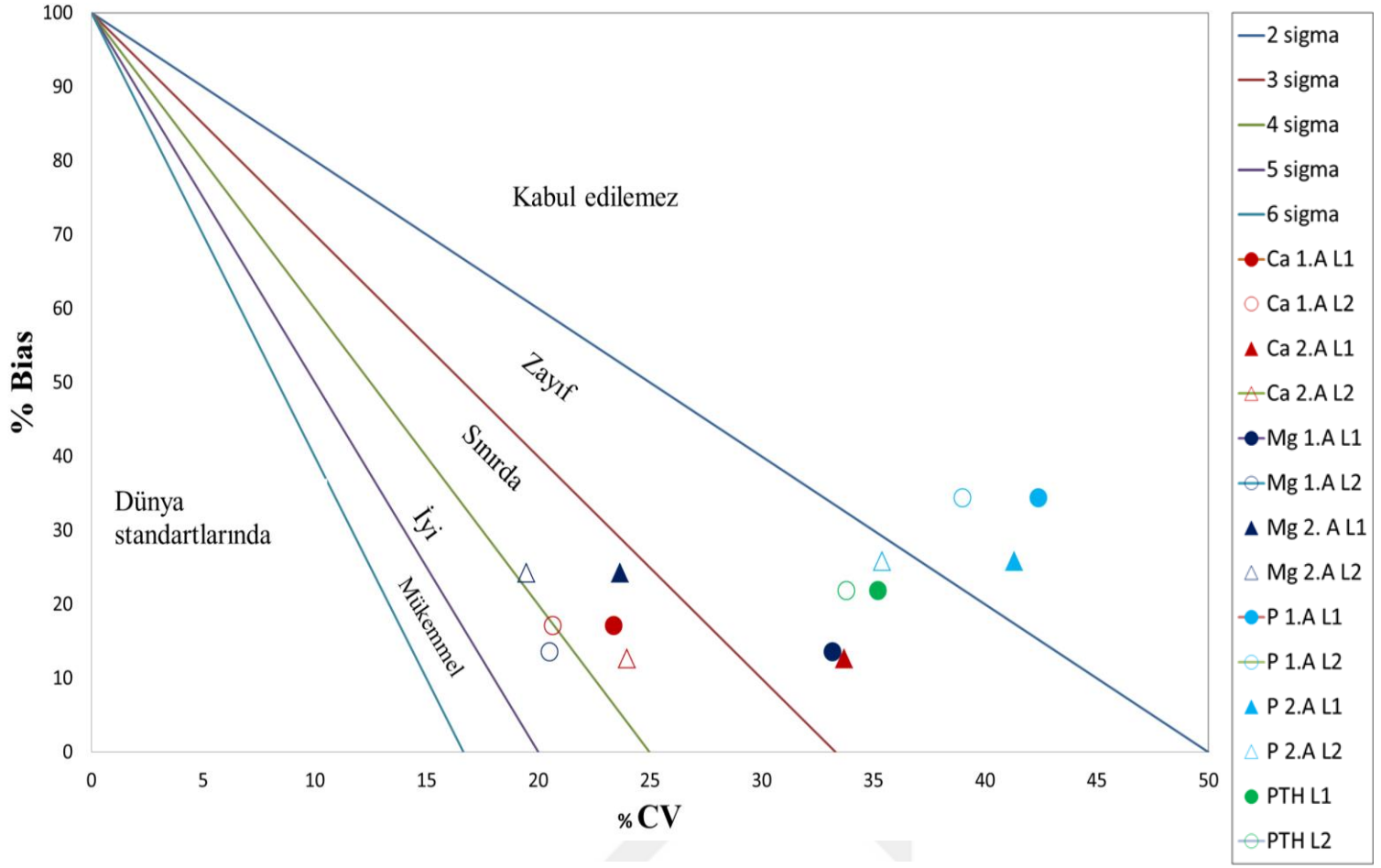
*25(OH) Vitamin D için CLIA TEa limiti olmadığından sigma performansı belirlenememiştir.

Dünya standartlarında (**>6 sigma), Mükemmel (**5-6 sigma**), İyi(**4-5 sigma**), Sınırda (**3-4 sigma**), Zayıf (**2-3 sigma**), Kabul edilemez (**<2 sigma**).

Testlerin Normalize Metod Karar Çizelgeleri

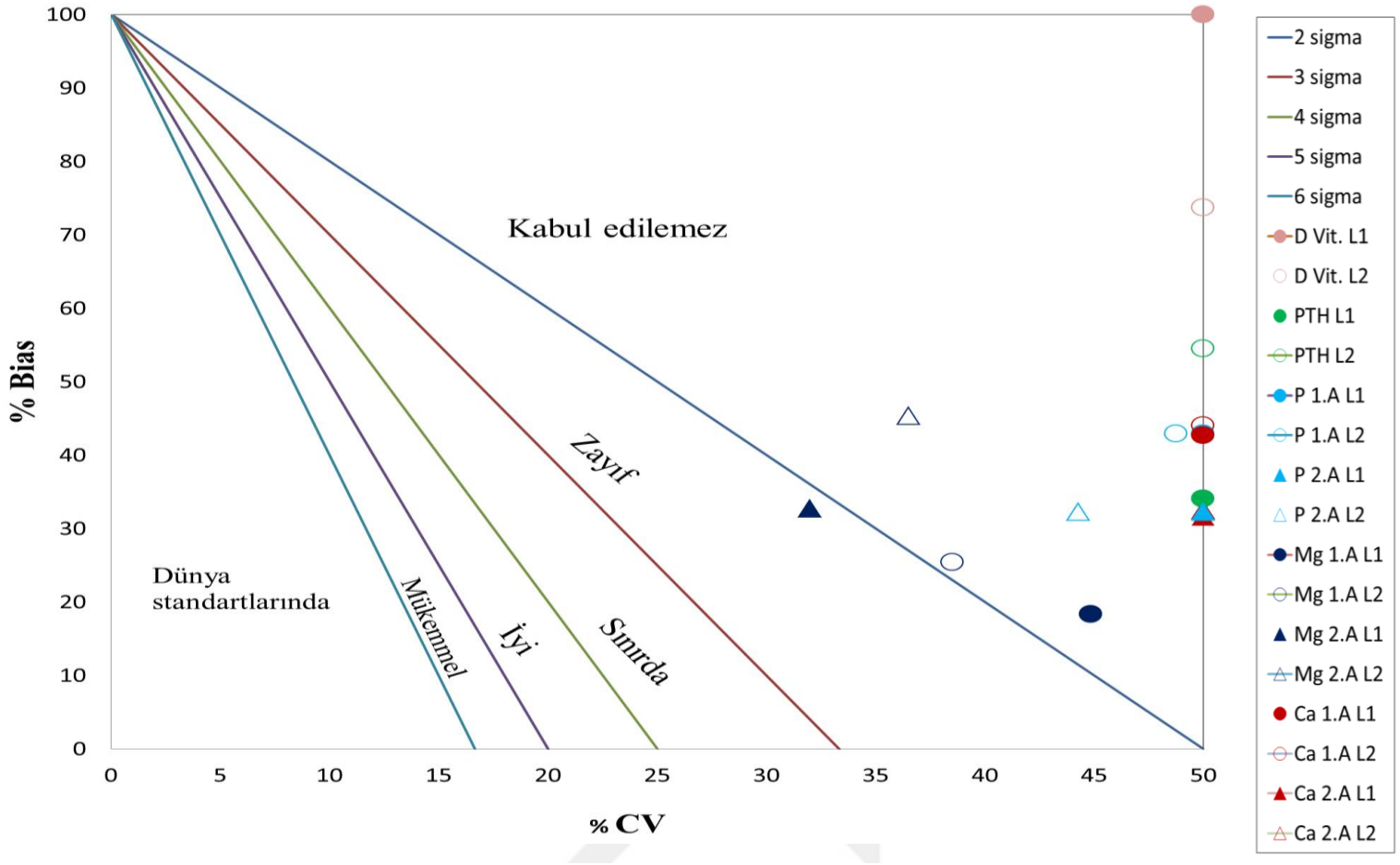
Çalışılan testlere ait sigma düzeyleri normalize metod karar çizelgeleriyle gösterilmiştir.

Total izin verilebilir hata kaynağı olarak CLIA'a göre belirlenmiş TEa değerlerinden hesaplanan sigma sonuçlarının dağılımı Şekil 13'de, RCPA'a göre belirlenmiş TEa değerlerinden hesaplanan sigma sonuçlarının dağılımı Şekil 14'de gösterilmiştir.



Şekil 13. CLIA'a göre belirlenmiş total izin verilebilir hata değerlerine göre hesaplanan sigma sonuçlarının dağılımı

(A: Analizör L1: Düşük kontrol seviyesi L2: Yüksek kontrol seviyesi)



Şekil 14. RCPA'a göre belirlenmiş total izin verilebilir hata değerlerine göre hesaplanan sigma sonuçlarının dağılımı

(A: Analizör Vit: Vitamin L1: Düşük kontrol seviyesi L2: Yüksek kontrol seviyesi)

Grafikte sağda dikey eksende görünen noktalar aslında grafik dışındadırlar. D Vitamini L1 % Bias ve % CV'den, diğerleri ise sadece % CV'den grafik sınırlarını aşmışlardır.

TARTIŞMA

Klinik laboratuvarlar sağlık sektöründe merkezi rol üstlenirler. Yapılan bir araştırma sonucuna bakıldığında, laboratuvar harcamaları bütün sağlık harcamalarının yalnızca %2,3'ünü oluşturmasına karşın; laboratuvar sonuçları, klinik kararların alınmasında %70 oranında etkili bulunmuştur (103). Klinik laboratuvarların hedefi; hastalık ya da hastalığa etken olan durumları saptama, tıbbi tanıyı dışlama veya doğrulama, prognozu belirleme, tedavinin etkinliğini takip etme ve hasta yönetimine rehberlik etme gibi konularda doktorlara ve diğer sağlık profesyonellerine yardımcı olmaktır (41).

Klinik laboratuvarlardaki ölçümler kimyasal tepkimelere dayalı olduğundan genel olarak bu tepkimelerin niteliklerini taşırlar. Bu sebeple kimyasal tepkimeler için geçerli olan "İki ya da daha çok molekülün uygun şartlarda, uygun enerji düzeyinde ve üç boyutlu çarpışması sonucu meydana gelirler" ilkesi, klinik laboratuvar ölçümlerinde de geçerlidir. Süre, ısı, nem gibi tepkimeyi etkileyebilecek şartlar standardize edilmişse de, tekrarlayan ölçümlerde tamamen aynı sonucu elde etme ihtimali istatistiksel olarak gayet düşüktür. Böylece, tekrarlayan ölçümlerin sonuçları değerler dağılımı şeklinde elde edilecektir. Bu dağılım da ölçülene ve ölçüme ilişkin belirsizlik diye ifade edilmektedir (104). GUM'da da ifade edildiği gibi ölçüm belirsizliği ölçüm sonucuna atfedilebilecek olasılıkların dağılımını gösteren bir parametredir (12).

Ölçüm belirsizliği, sonuçların klinik öneminin daha iyi bir şekilde anlaşılmasına olanak sağlar. Böylece hastanın klinik tanımına da katkıda bulunmuş olur. Bir ölçüme ait belirsizliğin bilinmesiyle, bu ölçümün tıbbi amaçlar için kullanımının uygunluğunun ve test

prosedüründe oluşabilecek değişimlerin daha iyi kavranmasına yardımcı olur. Dolayısıyla test sürecindeki açıklanamayan değişimlerin klinik yorum üzerine olan olumsuz etkileri de minimalize edilebilir (105).

Araştırmalar sonucunda, klinik laboratuvarlarda küçük ölçüm belirsizliği değerlerinin, sağlık hizmetleri maliyetinin artmasına neden olduğu bulunmuştur. 1999-2004 yılları arasında Mayo Clinic ve Research Triangle Park tarafından yapılan araştırma, bu konuda önemli bir örnek oluşturmaktadır. Bu araştırmada kandaki kalsiyum seviyelerinin ölçümünde meydana gelen kalibrasyon hatalarının, ABD sağlık sektörü maliyetlerini yıl içinde 60-190 milyon dolar arasında etkileyebileceğini gösterilmiştir. Bu çalışma 89.000'den fazla hastanın serum kalsiyum testi sonuçlarıyla yapılmıştır. Kalibrasyon kaynaklı hatalarının sağlık masraflarına hasta başına 8-89 dolar arasında ek bir yük getirdiğini tespit etmiştir (106).

Tıbbi laboratuvar akreditasyonunda en çok itibar gören referans, ISO 15189 akreditasyonudur (35). ISO 15189, "Laboratuvar, hasta örnekleri üzerinden ölçülen büyüklüğün sonucunun raporlanmasında kullanılan analiz basamağında etkili olduğu düşünülen her bir ölçüm yöntemi için, ölçüm belirsizliği belirtmelidir (madde; 5.5.1.4)" şartı koymaktadır (105). Aslında ISO 15189 belgesi klinik laboratuvarlarda belirsizlik hesaplanmasını ve sonuçlarla beraber raporlanmasını henüz daha zorunluluk olarak kabul etmemekle birlikte, talep edildiğinde sunulmak üzere hazır edilmesini tavsiye etmektedir. Belgenin, ölçüm belirsizliğinin raporlanmasını zorunlu kılmamasının nedenleri arasında standart bir belirsizlik hesaplama yönteminin olmaması ve doktorların bu kavramla daha karşılaşmamış olmaları sayılabilir.

Ölçüm belirsizliğinin laboratuvarlarda kullanımına yönelik olarak, 2015 yılında Westgard tarafından hazırlanan Küresel Ölçüm Belirsizlik anketine, dünya genelinde 85'ten daha fazla ülkeden 550'den çok laboratuvar katılmıştır. ABD hariç diğer ülkelerle ilgili sonuçlar, laboratuvarın çoğunun (%64) yapılan testler için ölçüm belirsizliğini hesapladığı ve değerlendirdiğini; fakat yine çoğunun (%85) ölçüm belirsizliğini laboratuvar raporlarına ve test sonuçlarına dâhil etmediğini göstermiştir (107).

Ölçüm belirsizliği, bir test sonucu yorumlanırken, aynı miktar için ayrı bir sonuçtan anlamlı ölçüde farklı olup olmadığını karar vermede yardımcı olmaktadır. Ölçüm belirsizliği daha net bir ifadeyle, ilk ölçülen sonuç ile bu testin tekrarlamakla bulunan sonucu arasında ki farklılık boyutunun sınırlarını belirtmektedir (108).

Ölçüm belirsizliği hesaplama modellerinden; "Aşağıdan yukarıya" yaklaşımda; belirsizlik kaynaklarının tamamının belirlenme gereksinimi, özellikle tıbbi laboratuvarlarda

bu yaklaşımın uygulanmasını zorlaştırır. Ölçümdeki bütün bileşenlerin hatalarını tespit etmek pahalı ve uzun bir işlem olabilir (109). "Yukarıdan aşağıya" veya ampirik yaklaşım, ölçüm belirsizliğine kesinliğin ve doğruluğun katkılarını dahil edip yöntemin tamamının performansına dayanır (28). Bu yaklaşım, ağırlıklı olarak elimizdeki validasyon ve kalite kontrol verilerine dayanan, anlaşılabilir ve pratik bir ölçüm belirsizliği hesabı sunar (29).

Lee ve arkadaşları çalışmalarında, yukarıdan aşağı yaklaşım ve aşağıdan yukarıya yaklaşımla hesapladıkları ölçüm belirsizliklerini kıyaslamışlardır. Glukoz testini kullanarak, belirledikleri yüksek ve düşük konsantrasyonlarda ölçüm belirsizliğini hesaplamışlar, iki düzey için de her iki hesaplama modelinde benzer sonuçlar elde etmişlerdir. İki yaklaşımın birbirlerinin yerine kullanılabileceği ve neredeyse eşdeğer olduğunu, bundan dolayı tıbbi laboratuvarların daha basit olan yukarıdan aşağıya yaklaşımla belirsizliklerini hesaplayabilecekleri sonucuna varmışlardır (34).

Bu çalışmada yukarıdan aşağıya yaklaşımı temel alan Nordtest klavuzuna göre laboratuvarımızda çalışılan kalsiyum metabolizma testlerinin (Ca, Mg, P, PTH ve 25(OH) Vitamin D) İKK ve DKK analitik performans verilerinden yararlanarak ölçüm belirsizlikleri hesaplanmıştır. Hesaplanan belirsizlik değerleri CLIA ve RCPA rehberlerinin total izin verilebilir hata limitleri ile değerlendirildi.

Genişletilmiş ölçüm belirsizlik değerlerini CLIA TEa limitlerine göre karşılaştırdığımızda; Ca, Mg ve PTH testlerinin genişletilmiş belirsizlik değerlerinin Tea limitlerinin altında olduğu görülmektedir. P testinin ise her iki analizörde de TEa limitini aştığı saptandı. 25(OH) Vitamin D testinin CLIA TEa limiti bulunmadığı için değerlendirme yapılamadı.

Genişletilmiş ölçüm belirsizlik değerleri RCPA TEa limitlerine göre karşılaştırıldığında; Mg testinin genişletilmiş belirsizlik değerlerinin düşük seviye hedef Tea limitlerinin altında olduğu, geriye kalan bütün genişletilmiş belirsizlik değerlerinin ise hem düşük hem de yüksek seviyede hedef Tea limitlerini aştığı tespit edildi.

Bu durumun kaynağının, RCPA TEa limitlerinin CLIA TEa limitlerine göre daha dar bir aralıkta bulunması olabileceği speküle edildi. P testi her iki TEa kaynağına göre de TEa hedef limitlerini karşılayamadığından, hem doğruluğumuzu hem de tekrarlanabilirliğimizi gözden geçirip gerekli düzenleyici önleyici faaliyetlerde bulunmamız gerekmektedir. Aynı zamanda analitik performans değerlendirmesinin de daha dikkatli şekilde ve sık aralıklarla takibi yapılmalıdır.

Daha önceki bir çalışmada yukarıdan aşağı yaklaşımını esas alan Nordtest rehberine göre İKK ve DKK verilerini kullanarak ölçüm belirsizliği hesaplamaları yapılmış, acil biyokimya laboratuvarındaki iki ayrı otoanalizörde (Abbott-Architect ci8200(A) ve ci4100(B)) bazı klinik kimya ve immünassay parametrelerinin ölçüm belirsizlikleri hesaplanmıştır (21). A cihazına ait genişletilmiş belirsizlik değerleri Ca, Mg ve P testleri için sırasıyla 4.73, 6.82, 4.35 olarak, B cihazına ait genişletilmiş belirsizlik değerleri ise yine aynı testler için sırasıyla 5.25, 11.36, 5.91 olarak bulunmuştur (21). Sonuçlar çalışmamızla kıyaslandığında, A cihazına ait Mg testinin ölçüm belirsizliği değerlerimizden yüksekken, diğer tüm testlere ait ölçüm belirsizlik değerleri sonuçlarımızdan düşük bulunmuştur.

Qin ve arkadaşları İKK verilerine gerek duymadan yalnızca DKK sonuçlarıyla ölçüm belirsizliğini hesaplamanın alternatif bir yol olduğunu doğrulamaya çalışmışlardır. Pekin Klinik Laboratuvar Merkezi dış kalite kontrol programlarına dâhil olan 142 laboratuvarın 24 aylık DKK sonuçlarından altı adet seçilmiş PT (Proficency Testing) verisininden faydalandıkları çalışmalarında; yüzde 90 ve yüzde 50'lik (ortanca) ölçüm belirsizliği değerlerini hesaplamayı hedeflemişlerdir. Ortanca (50. persentil) ölçüm belirsizliği değerleri; Ca için 6, Mg için 10.6, P için 8.8 olarak bulunmuştur. 90. persentil ölçüm belirsizliği değerleri; Ca için 6.8, Mg için 13.7, P için 12.2 olarak bulunmuştur (110). Ca için buldukları ölçüm belirsizlik değerleri çalışmamızda elde ettiğimiz değerlere yakındır. Mg'un 50. persentil ölçüm belirsizliği değerleri çalışmamız değerlerine yakın olup, 90. persentil ölçüm belirsizliği değeri ise bizim sonuçlarımızdan yüksektir. P'un 50. persentil ölçüm belirsizliği değerleri çalışmamız değerlerinden düşük olup 90. persentil ölçüm belirsizliği değeri ise sonuçlarımızdan yüksektir.

Başka bir çalışmada yukarıdan aşağıya yaklaşımı temel alan 2 farklı kılavuza göre (Nordtest ve AACB) İKK ve DKK verilerinden faydalanarak bazı klinik kimya, hormon ve tam kan sayımı parametrelerinin ölçüm belirsizlikleri hesaplanmıştır (111). Klinik Kimya testlerinin çalışılmasında Beckman Coulter AU5800, hormon testlerinde ise Beckman Coulter DXI 800 cihazı kullanılmıştır. Rutin testlerin çalışıldığı cihaz için genişletilmiş belirsizlik değerleri; Ca için 1. seviye 3.97 ve 2. seviye 2.47, Mg için 1. seviye 3.43, 2. seviye 4.01 ve P için 1. seviye 5.96, 2. seviye 3.71 olarak hesaplanmıştır. Acil testleri çalışan cihaz için genişletilmiş belirsizlik değerleri; Ca için 1. seviye 4.81, 2. seviye 3,45, Mg için 1. seviye 5.72, 2. seviye 3.58, P için 1. seviye 4.77, 2. seviye 3 olarak bulunmuştur. PTH testinin genişletilmiş belirsizlik değerleri; rutin 1 analizöründe 1. seviye için 10.51, 2. seviye için 13.7, rutin 2 analizöründe 1. seviye için 11.57, 2. seviye için 8.12 olarak hesaplanmıştır.

Sonuçlar çalışmamızla karşılaştırıldığında genişletilmiş ölçüm belirsizlik değerlerimizin tüm parametreler için daha yüksek bulunduğu görülmekltedir. Literatürde PTH ölçüm belirsizlik hesaplamalarını içeren başka bir çalışma bulunamamıştır. PTH ölçüm belirsizliğimizin karşılaştırılması açısından bu çalışma bizim için önemlidir. Bu çalışmada ortaya konulan PTH ölçüm belirsizlik değerlerinin literatüre veri sağlaması açısından önemli olabileceği değerlendirilmektedir.

Padoan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada uzun dönem İKK ve DKK verilerinden faydalanarak idrar örnekleri ve plazma için bazı biyokimya parametrelerinin ölçüm belirsizliği değerlerini hesaplamışlardır. Plazma örnekleri için U değerlerini sırasıyla Ca ve Mg için %0.12 ve 0.05 olarak bulmuşlardır (112). Bu çalışmada elde edilen belirsizlik değerleri literatürdeki diğer çalışmalar gibi bu çalışmaya oranla da düşük değerleri kapsamaktadır.

İKK ve DKK verilerinden faydalanarak yapılan bir çalışmada bazı klinik kimya ve hormon parametrelerinin ölçüm belirsizlikleri hesaplanmıştır (1). Klinik Kimya testleri için Roche Cobas Integra 400, immunoassay testleri için ise Roche Elecsys 2010 ve Cobas E411 cihazları kullanılmıştır. Ortalama genişletilmiş belirsizlik değerleri Ca, Mg ve P testleri için sırasıyla 3.943, 5.595, 4.453 olarak bulunmuştur. Bu değerler bizim değerlerimize göre daha düşüktür.

25-OH Vitamin D eksikliği yüksek oranlarda olduğundan ve son zamanlarda teste olan ilgi arttığından tıbbi laboratuvarlar, iş yükünü azaltmak için otomatize ölçüm sistemlerini kullanmaya başlamışlardır. 25-OH Vitamin D hidrofobik yapıda olduğundan ve vitamin D bağlayan proteine (DBP) yüksek afinite gösterdiğinden ölçümü kolay bir test değildir. Ölçümünde yöntemler arası varyasyonların bulunması ve kalibratörlerinde standardizasyon olmamasından, kesim noktasının belirlenmesinde güçlük yaşanmakta bu da laboratuvarlar arası değerlendirme farklılıklarına neden olmaktadır. Aynı zamanda 25-OH Vitamin D'nin biyolojik, mevsimsel ve analitik değişkenliği de ölçüm belirsizliği değerine katkıda bulunmaktadır (113).

Yapılan bir çalışmada, LC-MS/MS ile analizi gerçekleştirilen 25-OH Vitamin D_3 testi için Nordtest klavuzu baz alınarak genişletilmiş ölçüm belirsizliği değeri %34.64 olarak bulunmuştur (l14). Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç bu çalışmadan daha düşüktür.

Demir ve İnce ise yaptıkları çalışmada kemilüminesans immün ölçüm yöntemiyle çalışılan 25-OH Vitamin D_3 için genişletilmiş ölçüm belirsizliği değerini %24 olarak hesaplamışlardır (113). Bu sonuç da bizim bulduğumuz değerden daha düşüktür. Cavalier ve

arkadaşları Roche Elecsys cihazında 25-OH Vitamin D_3 ölçüm belirsizliğini hesaplamak için yaptıkları bir çalışmada; düşük, orta ve yüksek seviyede serum havuzu kullanarak belirsizlik değerlerini sırasıyla %22.4, 20.9, 14.8 olarak hesaplamışlardır (115). Yine bu çalışmada da elde edilen sonuçlar bizim sonuçlarımıza göre düşük bulunmuştur.

Ong ve arkadaşları 25-OH Vitamin D_3'ün dört ayrı ölçüm yönteminin kesinliğini araştırmak üzere yaptıkları bir çalışmada, çoğu yöntemin TEa limitlerini karşılamadığını göstermişlerdir (116). Bunun nedeni olarak da, D vitamini bağlayan protein ekstraksiyon metodlarının, 25-OH Vitamin D_3 ve metabolitleriyle matriks interferansının ve çapraz reaksiyonunun farklılık göstermesi ve standardizasyonun olmamasını öne sürmüşlerdir.

Binkley ve arkadaşları klinik laboratuvarlar arasında ölçüm ortalaması farkının %50'ye varabildiğini, klinik laboratuvarın kullandığı kesim sınırı ve yönteme göre bir laboratuvarda referans aralıkta bulunan 25-OH Vitamin D_3 değerinin, bir başka laboratuvarda düşük olarak değerlendirilebildiğini bildirmiştir (117,118). Hastalarda "25-OH Vitamin D_3 düşüklüğü'' tanısının konması klinik duruma bağlı olduğu kadar ölçüm sonucuna da bağlıdır. Yöntemler arası ölçüm farklılıklarının fazla olması ve sonuçlara ölçüm belirsizliği değerinin eklenmemesinden dolayı, günümüz koşullarında laboratuvarlar arası karşılaştırılabilir sonuçlar pek mümkün değildir (119).

Ölçüm belirsizliği çalışma grubu; belirsizliği daha pratik bir şekilde hesaplayabilmek için formül olarak ±1.96xCV'nin kullanılmasını önermektedir (30). Böylece; kullanılan cihaz, kalibratör, test kitinin, örnek hazırlama ve çevresel faktörlerin zaten CV'nin içinde bulunduğunu kabul etmişlerdir. Yukarıdaki formül kullanılarak 25-OH Vitamin D'nin ölçüm belirsizliğini hesaplarsak sonucumuz 1. seviye için 18.17, 2. seviye için 16.19 olarak değişip daha düşük seviyelere inmektedir.

Yapılan önceki çalışmalarda elde edilen ölçüm belirsizliği değerlerinin bir birinden farklı olmasının nedeni; hesaplama modellerinin, kullanılan analizör, metot, çalışma koşulları ve analitik performans değerlendirmesinde kullanılan programların ve İKK ile DKK materyallerinin konsantrasyonlarının farklılıkları olabilir. Bu farklılıklardan kurtulmak için ve ölçüm belirsizliği hesaplamalarında kıyaslama yapabilmek için kullanılacak ölçütler standardize edilmelidir. TEa limitleri belirsizlik sınırlarını bütünüyle yansıtmamaktadır. Bu nedenle ölçüm belirsizliği değerlerinin kendine ait kabul edilebilir limitleri olmalıdır.

Ayrıca genel olarak baktığımızda immunoassay testlerinin bias ve grup %CV'leri yüksek olduğu için ölçüm belirsizliği değerleri klinik biyokimya testlerine göre daha

yüksektir. Bunun nedenlerinden biri immunoassay testlerinde kullanılan ölçüm yöntemlerinin birden çok aşamalı (bağlayıcı ve işaretleyici antikorlar, ayırma işlemleri) olmasıdır.

Laboratuvarlar olarak doğruluğumuzu dış kalite kontrol programındaki sonuçlarımıza bakarak yaparız. Bu da dış kalite kontrol raporunda yer alan bias sonuçlarının değerlendirilmesiyle mümkündür. Fakat dış kalite kontrol numunesi içerisinde bulunan analitin konsantrasyonu verilmemektedir. Bunun yerine dış kalite kontrol programına dahil olan bütün laboratuvarların ölçüm değerlerinin ortalaması gerçek sonuç olarak kabul edilir. Bu yüzden bu sonuç her bir laboratuvarın ölçüm sırasındaki analitik süreçten meydana gelen hatalarını da kapsamaktadır. Panteghini birçok dış kalite kontrol programında örnek materyallerinin kalitesine yeterince dikkat edilmediğini belirtmekte ve peer grup ortalamasıyla katılımcı laboratuvarların performansının değerlendirilmesini eleştirmektedir (120). Fisicaro'ya göre de, bu programların hesaplamalarında kullanılan ortak değerler çoğunlukla rastlantısal bias göstermeye meyillidir. Bu sebeple dış kalite kontrol programlarından elde edilen biasın, ölçüm belirsizliği değerinin hesaplamasında kullanımına dikkat edilmelidir (121). Laboratuvarların analitik süreçten meydana gelen hataları dış kalite kontrol programına dâhil olan laboratuvar sayısının yüksekliğiyle önemsiz seviyelere iner. Böylece bütün laboratuvarların ölçüm değerlerinin ortalaması gerçek sonuca çok yakın olur. Bu nedenle bias değerlendirilmesinde dış kalite kontrol programına dâhil olan laboratuvar sayısının fazla olması önem arz etmektedir. Bu çalışmada da % bias değerinin hesaplamasında kullandığımız peer grup ortalama sonuçları rastlantısal bias içerdiğinden peer grup laboratuvarlarının bias değerleri de hesaba katılmıştır. Bu yüzden immunassay testlerimizden PTH ve 25-OH Vitamin D'nin *U* değerleri yüksek bulunmuş olabilir.

Dış kalite kontrol sonuçlarına, dolayısıyla bias değerinin büyüklüğüne etki eden önemli diğer bir faktör de DKK numunelerinin laboratuvara liyofilize halde gönderilmesidir. Kontrol numunesi çalışılmadan evvel laboratuvar teknisyeni tarafından sulandırılıp çözülür. Bu adımda teknisyen kaynaklı pipetlemede yanlışlık yapılabilmektedir. Liyofilize haldeki kontrol numunelerinin sulandırılmasından meydana gelen biası azaltmanın yolu, dış kalite kontrol için liyofilize numune yerine sıvı haldeki numunelerin kullanılması ya da liyofilize numunelerle beraber standart sulandırma numuneleri kullanılmasıdır.

Laboratuvarlar olarak tekrarlanabilirliğimizi iç kalite kontrol verilerine bakarak değerlendirebiliriz. Testlerin tekrarlanabilirlik değerlerinin olumsuz yönde olmasının nedeni; analizörün elektrik voltajındaki değişiklikler, ortamın nem miktarı, ısısı ya da analizörün problarında oluşan kirlilik ve yanlış pipetleme kaynaklı olabilir. Bu yüzden analizörün

bakımları düzenli bir şekilde yapılmalı ve elektrik voltajında değişiklikler meydana geliyorsa engellemek için regülatörler kullanılmalıdır. Kontrol numuneleri de tam olarak çözünmeden çalışılırsa yine analizörler arasında sonuçların farklı çıkması muhtemeldir. Buna ek olarak su arıtma cihazlarının çalışmasında herhangi bir arıza meydan gelirse ve yüksek kaliteli saf sular üretilemezse test sonuçları da etkilenecektir. Sayılan tüm bu faktörlere dikkat edilmelidir.

Klinik laboratuvarlarda hasta sonuçlarının ölçüm belirsizliğiyle raporlanması klinik karar verme noktasında doktorun gücünü ve laboratuvar test sonuçlarına duyduğu güveni artıracaktır. Bu sebeple, özellikle 25-OH Vitamin D gibi çalışılan yöntemlerinde farklılık bulunan ve tedavi kararının değişebileceği parametreler için ölçüm belirsizlik çalışmaları yapılmalıdır. Klinisyenlere gönderilecek raporlarda, sonuçlarının gerçek değeri ne oranda temsil ettiğini gösteren belirsizlik değeri de eklenmelidir (113).

Ölçüm belirsizliğinde bir diğer önemli konuysa sonuçlarla beraber ölçüm belirsizlik değerleri verilmeye başlanılmasından sonra doktor ve hastaların konuya yaklaşımlarıdır. Bu konuda güvensizliğin ve yanlış anlaşılmaların önüne geçmek için laboratuvar yöneticilerine önemli bilgilendirme ve eğitim görevleri düşecektir. Örneğin sınır değerdeki sonuçların "gerçek değeri" ne oranda temsil ettiğini her doktor göz önünde bulundurmayı öğrenmelidir. Yine test sonucuyla raporlanan ölçüm belirsizliği değerinin aslında %95 güven aralığında "Genişletilmiş" ölçüm belirsizliğini ifade ettiğinin doktorlara ve hastalara anlatılması önemlidir.

Ölçüm belirsizliğinin sonuçların kalitesiyle ilgili nicel bir bilgi verdiği bilinmektedir (27,30). Test sonuçlarının kalitesiyle ilgili bilgi veren bir diğer metot da hedeften sapmaları veya hataları milyonda oranlar şeklinde ifade eden altı sigma metodudur (64, 70,76). Altı sigma metodunu sağlık kuruluşlarından tam anlamıyla ilk uygulayan Commonwealth Health Corporation'dur. 1998'de başlayan uygulama olumlu sonuç vermiştir. Radyolojideki iş hacmi %33 artmış ve prosedür başına maliyet %21,5 azalmıştır (122).

Westgard'a göre, önemli klinik karar konsantrasyonlarında sigma düzeyi hesaplamak uygun bir yaklaşımdır. İstatistiksel kalite kontrol (SQC) tasarımında en çok kullanılan sigma düzeyi veya sigma düzeylerinin ortalamasıdır. Dolayısıyla sigma düzeyi hesaplanmasının bir risk öngörü faktörü olarak kullanılması söz konusudur. Aynı zamanda hasta ağırlıklı sigma düzey hesaplamalarının da yapılması önerilmiştir (123).

Westgard, 2018 yılında altı sigma metodolojisiyle ilgili büyük bir anket çalışması yapmıştır. Yapılan çalışmada laboratuvarların %90'a yakın kısmı altı sigma metodunu duymuş, fakat %50'den daha az kısmının laboratuvarında altı sigma metodunu kullanmakta

olduğu ortaya çıkmıştır. Bu durumda altı sigmayı %40'ın üzerinde laboratuvar kullanmaktadır. Westgard'a göre bu oran gayet iyimserdir ve gerçekçi değildir. Bu anket verilerine bakılarak laboratuvarların %21.94'ü altı sigma metodunu "performans değerlendirmesi" için kullandığını belirtmiştir. Laboratuvarların neredeyse %10'u tekrarları, kural sayısını ve kontrol sayısını azaltmak amacıyla altı sigma metodunu kullandığını belirtmiştir. Yine bu anket sigma metrik hesaplamasında en popüler TEa kaynağının CLIA hedefleri olduğunu göstermiştir. Bunu 2014 "Ricos TEa hedefleri" ve Avustralya RCPA TEa hedefleri takip etmiştir (124).

Bu çalışmada da kalsiyum metabolizma testlerinin (Ca, Mg, P, PTH ve 25(OH) Vitamin D) analitik süreç performanslarının sigma metrik ile değerlendirilmesinde CLIA ve RCPA TEa limitleri kullanılmıştır. Süreç sigma hesaplarımız Sigma = (%TEa –% Bias)/%CV formülüne göre yapıldı. Westgard A. ve Westgard O.'nun çalışmaların da olduğu gibi pek çok çalışma da %CV'nin iç kalite kontrol sonuçlarından, Biasın dış kalite kontrol sonuçlarından hesaplanması gerektiği belirtilmiştir (125-127).

Analitik performansın değerlendirilmesi amacıyla tekrarlanabilirlik ve doğruluk ölçülerinden yararlanılan çalışmamızda İKK verilerinden hesaplanan %CV (Varyasyon katsayısı) değerleri ve katıldığımız RIQAS DKK programından aldığımız %bias değerleri kullanıldı. %CV değerleri analitik sürecin tekrarlanabilirliğinin ölçütü, %bias da sistematik hata ölçütü olduğundan %bias ve %CV'nin mümkün olduğu kadar en düşük değerde olması istenmektedir. Aynı zamanda tıbbi laboratuvarların kullandıkları tüm kontrol seviyeleri için analitik performanslarını ispatlamak zorunda oldukları belirtilmiştir (128,129). Bundan dolayı çalışmada düşük (L1) ve yüksek kontrol (L2) seviyeleri için ayrı ayrı sigma düzeyleri hesaplandı.

Tüm testlerin CLIA ve RCPA baz alınarak hesaplanan sigma değerlerine bakıldığında, RCPA'nın tüm sonuçları CLIA'dan düşük olarak bulundu. Bu sonuç RCPA TEa limitlerinin CLIA TEa limitlerine göre daha dar bir aralıkta olmasından kaynaklanıyor olabilir. Seçilen TEa kaynağına göre bir testin sigma seviyeleri farklı sonuçlar verebileceğinden analitik performans değerlendirilmesinde bu etkenin de göz önüne alınması gerektiği düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada, Abbott sistemi kullanılarak bazı klinik kimya ve immunokimyasal testlerin sigma kalitesi hesaplanmıştır. Sonuçlar; Ca testinin sigma düzeyi 8.38, Mg testinin sigma düzeyi 17.53, P testinin sigma düzeyi 5.83 ve 25(OH) Vitamin D testinin sigma düzeyi TEa limitlerine göre 7.17 olarak bulunmuştur (130). Bu çalışmada elde

edilen sonuçların hepsi bizim değerlerimizden yüksek bulunmuştur. CLIA 2019'da bazı düzenlemeler yapmış, %25 olan Mg TEa limiti %15 olarak değiştirilmiştir. Yukarıda bahsedilen çalışma 2017 yılında yapıldığından TEa limitini % 25 olarak baz almıştır. Biz de Mg sigma değerlerini % 25 TEa limitine göre hesapladığımızda sonuçlar; analizör 1'de L1 için 4.6, L2 için 7.5, analizör 2'de L1 için 6, L2 için 7.3 olarak bulundu. Yeni hesaplamaya göre; 1. Analizör L1 deki performans iyi düzeye, diğer performanslarımız ise dünya standartlarına yükselmiştir. Yaptığımız çalışmada 25(OH) Vitamin D'nin TEa limiti %30 olarak alınmıştır. Bu limite göre hesaplamalarımızı yaptığımızda ise 25(OH) Vitamin D sonuçları L1 için 2, L2 için 2.3 olarak bulunmuştur. Bu da bizim 25(OH) Vitamin D performans düzeyimizi kabul edilebilir sınırlara çekmektedir.

Ong ve arkadaşları, 25(OH) Vitamin D için dört ayrı ölçüm sisteminin doğruluğunu araştırdıkları çalışmalarında, 25(OH) Vitamin D sigma düzeylerininin biri hariç diğerleri 2'nin altında olduğunu bulmuşlardır. Dolayısı ile 25(OH) Vitamin D performanslarını kabul edilemez seviyede çıkmıştır (116). Araştırıcılar bu çalışmalarında TEa limitini %25 olarak kabul etmiştir. Bizim çalışmamızda kullandığımız çok daha düşük TEa limitleri ile (%7.5 ve %15) 25(OH) Vitamin D sonuçlarımız bu çalışma ile benzerlik göstermiştir. Literatürde 25(OH) Vitamin D sigma düzeyiyle ilgili başka bir çalışma bulunamamıştır. Dolayısı ile çalışmamızın literatüre yeni veri sağlaması açısından önemli olduğu değerlendirilmektedir.

Diğer bir çalışmada bazı biyokimya ve hormon testlerinin aylara göre sigma düzeyleri hesaplanmıştır. Klinik Kimya testleri Beckman Coulter AU5800, immunoassay testler ise Beckman Coulter DXI 800 oto analizöründe çalışılmıştır. Ca ve Mg için TEa limiti olarak CLIA, P için Biyolojik Varyasyon veri tabanı kullanılmıştır. Ca birinci seviye 3 aylık sigma değerleri sırası ile 3.27, 4.41, 3.81, ikinci seviye değerleri ise sırası ile 2.24, 3.24, 3.51 olarak bulunmuştur. Mg birinci seviye 3 aylık sigma değerleri sırası ile 7.57, 8.56, 11.3, ikinci seviye değerleri ise sırası ile 9.15, 10.7, 10.1 olarak bulunmuştur. P birinci seviye 3 aylık sigma değerleri sırası ile 2.37, 2.38, 2.74, ikinci seviye değerleri ise sırası ile 0.4, 2.12, 3.03 olarak bulunmuştur (83). Bu çalışmada elde edilen Ca sonuçları ile bu çalışmada bulunan Ca sonuçları birbirine benzer bulunmuştur. Mg ve P sonuçları ise genel olarak bizim sonuçlarımızdan yüksek olarak saptanmıştır.

Cobas c501 (Roche Diagnostik) analizörü ile yapılmış olan başka bir çalışmada altı sigma metodu kullanılarak bazı biyokimya testlerinin analitik evre performansları belirlenmeye çalışılmıştır. Çalışmada TEa kaynakları olarak CLIA88 ve Ricos veri tabanını kullanmıştır. Ca testi sigma değerleri Ricos'a göre normal kontrol seviyesinde 0.2, patolojik

kontrol seviyesinde ise 0.21 olarak bulunmuştur. Çalışma yapılan dönemde Ca CLIA TEa limiti belirtilmediği için CLIA'a göre hesaplama yapılmamıştır. Mg testi sigma değerleri Ricos'a göre normal kontrol seviyesinde 1.72, patolojik kontrol seviyesinde ise 2.04, CLIA'a göre normal kontrol seviyesinde 12.35, patolojik kontrol seviyesinde ise 14.67 olarak bulunmuştur (CLIA Mg TEa limiti olarak %25 kullanmıştır). P testinin sigma değerleri Ricos'a göre normal kontrol seviyesinde 1.6, patolojik kontrol seviyesinde ise 3.09 olarak saptanmıştır. Çalışma yapılan dönemde P CLIA TEa limiti belirtilmediği için CLIA'a göre hesaplama yapılamamıştır (131). Bu çalışmadaki Ca sigma değerleri bizim çalışmamızdaki Ca sigma değerlerinden oldukça düşüktür. Mg CLIA değerleri ise bizim Mg CLIA değerlerimizden daha yüksek bulunmuştur. Sonucun bu şekilde bulunmasının nedeni çalışmanın yapıldığı dönemde CLIA Mg TEa limitinin yüksek olması olabilir. P normal kontrol seviyesinde sigma değeri bizim sonuçlarımızla paralelken patolojik kontrol seviye sigma değeri ise bizim sonuçlarımızdan yüksektir.

Laboratuvar performanslarını değerlendirmek için yapılan bir çalışmada altı sigma metodundan faydalanılarak laboratuvarlarının iç kalite kontrol verilerinden bazı biyokimyasal testler için iki aylık analitik sigma seviyeleri hesaplanmıştır. Bu çalışmada TEa kaynağı olarak CLIA kullanılmıştır. Ca için 1. ay birinci seviye sigma değeri 17.74, ikinci seviye 14.29, ikinci ay birinci seviye sigma değeri 12.7, ikinci seviye ise 9.1 olarak hesaplanmıştır. Mg 1. ay birinci seviye sigma değeri 6.5, üçüncü seviye 10.71, ikinci ay birinci seviye sigma değeri 6.5, üçüncü seviye ise 7.5 olarak bulunmuştur. P 1. ay birinci seviye sigma değeri 7.92, üçüncü seviye 8.54, ikinci ay birinci seviye sigma değeri 6.4, üçüncü seviye ise 18.5 olarak hesaplanmıştır (132). Bu çalışmada elde edilen sigma değerlerinin hepsi bizim sonuçlarımızdan yüksektir.

İmmunassay testlerinin analitik performansını belirlemek üzere altı sigma metodunu kullanarak yapılan bir çalışmada laboratuvarın iç kalite kontrol verilerinden faydalanarak belirledikleri testlerin üç aylık analitik sigma seviyelerini hesaplanmıştır. Çalışmada TEa kaynağı olarak Biyolojik Varyasyon veri tabanı kullanılmıştır. Araştırıcılar çalışmalarında PTH testinin sigma değerini ortalama üç aylık, birinci seviye için 4.40, ikinci seviye için 7.61 olarak bulmuşlardır (133). Bulunan bu değerler bizim PTH sigma değerlerimizden yüksektir. Literatürde PTH sigma düzeyiyle ilgili bu çalışmadan başka bir çalışma bulunamamıştır. Yapılan bu çalışma ile PTH sigma düzeyiyle ilgili literatüre yeni veri eklenmesi sağlanmıştır.

Bu çalışmada yer alan testlerin sigma sonuçları, diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında farklılık ve uyum gösteren testler bulunmaktadır. Farklılaşmanın olası nedeni de analiz

esnasında kullanılan analizör, reaktif, kontrol ve kalibratörlerin farklılığına bağlı olarak operasyonel koşullardaki değişkenlikler olabilir.

İmmunoassay yöntemlerin çoğunlukla spektrofotometrik ölçüm yöntemlerine oranla %CV'lerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (134). Bu nedenle Westgard J, çoğu Kalite Kontrol uygulamalarında 3 veya 4 farklı kontrol düzeyi kullanılmasını, hatta gerekli durumlarda bu kontrollerin iki defa analiz edilmesini tavsiye etmektedir (134). Yapılan bir çalışmada kontrol düzeylerinin artışıyla hata tespiti yüzde olarak 32'den 84'e yükselmiştir. Kalite kontrol düzeylerinin arttırılmasıyla istenen seviyede kalite performansının elde edilebileceği ifade edilmektedir (134). Bu düşünce doğrultusunda eğer laboratuvarımızda çalıştığımız immunoassay testlerden olan PTH ve 25-OH Vitamin D testleri için günlük 2'den fazla seviye kontrol uygulaması yapabilirsek testlerin analitik performanslarını yukarılara çekmemiz mümkün olabilir.

Yapılan bir çalışmada düşük performans gösteren testlerin raporlanmadan önce bu testler açısından; bakım protokolü değişikliği, ileri değerlendirme, su sistemlerinin gözden geçirilmesi, kalibratör ve kontrol değerlerinin yeniden belirlenmesi, kalibratör saklama koşulları gibi düzeltici aktivitelerin gerekliliği savunulmuştur (135). Laboratuvarımızın biyokimya testlerinden olan P'un analitik performansının Ca ve Mg'a göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Rutin biyokimya laboratuvarımızda Ca ve Mg testlerine günlük kalibrasyon uygulanırken P testine ise her gün kalibrasyon verilmemektedir. P testimizin kalibrasyon sıklığının arttırılıp protokol değişikliğine gidilmesiyle analitik performansının iyileştirilebileceği değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda da görüldüğü gibi, aynı analizörde aynı iç kalite kontrol numunesiyle analizi gerçekleştirilen testlerin bile analitik performansları farklılık gösterebilmektedir. Dolayısı ile iç kalite kontrol uygulamalarının sigma seviyelerine göre her teste özel olarak oluşturulması gerekli görülmektedir. Böylelikle, hem performans iyileştirmesi hem de yanlış İKK reddinin önüne geçilebileceği düşünülmektedir.

Westgard'da testlerin sigma düzeylerine bakarak kalite kontrol planının yapılmasını önermiştir. Tıbbi laboratuvarlar da kullanılan "Westgard sigma kuralları" laboratuvarlara pratik bir uygulama sunmaktadır. Buna göre 6 sigma düzeyi bir tane kontrol kuralı gerektirir. Bu da 1_{3s} kuralıdır. Her çalışmada, her bir düzey için 2 kontrol ölçümü yapılmalıdır. n=2 ve R=1 günde tek çalışma sırasında 2 kontrol ölçümünü ifade eder. 5 sigma düzeyi 3 kurala ihtiyaç duyar. Bunlar 1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} kurallarıdır. Aynı zamanda günde bir çalışma sırasında 2 kontrol ölçümü yapılmalıdır (n=2, R=1). 4 sigma düzeyi için dördüncü bir kurala daha gerek

vardır. Bunlar; 1_{3s} / 2_{2s} / R_{4s} / 4_{1s} çoklu kurallardır. Bu kuralda tercih edilen günde tek çalışma sırasında 4 kontrol ölçümü (n=4, R=1) veya gün içinde 2 çalışmada her çalışma başına 2 kontrol ölçümü yapılmasıdır (n=2, R=2). 4 sigmanın altındaki düzeylere 8_x kuralını da dâhil eden çoklu kurallar uygulanır. Bu, gün içinde 2 çalışmada her çalışma başına 4 kontrol ölçümü (n= 4, R=2) ya da alternatif olarak gün içinde 4 çalışmada her çalışma başına 2 kontrol ölçümü (n=2, R=4) uygulanmasını gerektirir (136).

Bir analizin sigma düzeyi çok düşük ise istatistiksel kalite kontrol prosedürleri, Westgard çoklu kuralları analitik evreyi kontrol altına almada yetersiz kalabileceği belirtilmiştir (137). Bu durumlarda analitik sistemin kalite performansının iyileştirilmesinde hasta verilerinin kullanılmasına dayanan kalite kontrol prosedürleri gibi diğer stratejilerin de uygulanması tavsiye edilmektedir (137). Özellikle sigma düzeyi 3'ün altında olan testlerin analitik performansı; günlük uygulanan İKK sıklığı, kontrol numunelerinin son kullanma tarihi, saklama koşulları, sulandırma işlemleri, analizörde kullanılan reaktifler ve deiyonize su, cihazın ışık kaynağı, küvet sıcaklığı ve immunassay metot interferansları gibi faktörlerden etkilenebilmektedir. Dolayısıyla bu faktörlerin daha sık kontrol edilmesi gerekmektedir.

Süreç sigma seviyesi hesaplanmalarında ve ölçüm belirsizliği değerlendirilmesinde kullanılan TEa için referans alınan kaynaklarda (CLIA, RCPA, C.Ricos, Rilibak gibi) ortak bir görüş olmadığından analitik performansın değerlendirilmesi ve tıbbi laboratuvarlar arası uyum açısından sigma seviyesi ve ölçüm belirsizliği hesaplamalarının standardize edilmesi gerekmektedir. Ayrıca standardize edilmiş altı sigma uygulamaları ve ölçüm belirsizliği çalışmaları, laboratuvar analitik performansının evrensel ölçütlerde hesaplanması sonucu dünyadaki diğer laboratuvarlar ile performans karşılaştırması imkânı da sağlayacaktır.

Sonuç olarak; ölçüm belirsizliği hesaplamaları ve analitik performans değerlendirmesinde altı sigma metodunun kullanılması test kalitesiyle ilgili kıymetli bilgiler verecektir. Aynı zamanda laboratuvarlar açısından, ölçüm belirsizliği değerlerinin TEa'ya göre değerlendirilmesi, bu TEa limitlerini aşan testlerin ve/veya cihazların tespit edilmesini sağlayacaktır. Bundan dolayı hedeflerin gerisinde kalan cihaz veya testlerin ortaya çıkarılması daha kolaylaşacak ve iyileştirme yapılması gereken konulara odaklanılacaktır. Bunun yanında bu hesaplamalar klinikte bu testlerin değerini artıracaktır. Ayrıca laboratuvar tıbbında, sigma seviyesine bakılarak karar verilecek istatistiksel kalite kontrol prosedürlerinin kullanımı ile kritik hataların tespiti kolaylaşacaktır. Doğru kalite kontrol yöntemleri sayesinde de hatalı İKK reddi azaltılıp gereksiz kontrol uygulamalarının önüne geçilerek hem mali açıdan hem de zaman açısından tasarruf sağlanabilecektir.

Biz de bu çalışmada ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında önerilen metotlardan birini ve analitik evrenin sigmametrik ile değerlendirilmesinin bir örneğini hazırlayarak kullanılacak ortak yola katkı sağladığımızı düşünüyoruz. Aynı zamanda literatürde kalsiyum metabolizma testlerinin analitik evre performans değerlendirilmesinde ölçüm belirsizliği ve sigma metriğin kullanıldığı başka bir çalışma bulunmadığından bu çalışmanın mevcut literatüre bu doğrultuda ek katkı sağladığını düşünüyoruz. Bu alanın tıbbi laboratuvar alanında yeni gelişen bir alan olarak yapılacak yeni çalışmalara daha ileri boyutlara taşınması gereği açıktır.

SONUÇLAR

Çalışmamız da laboratuvarımızda analizi gerçekleştirilen; kalsiyum metabolizma testlerinin (kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon ve 25(OH) Vitamin D) analitik kalite performansını değerlendirmek için ölçüm belirsizliği ve sigma skorlarının hesaplanması hedeflendi.

1. Ölçüm belirsizliğini NORDTEST klavuzuna göre "yukardan aşağı" yaklaşım modelini baz alarak hesapladık. Bunun için, Ocak 2020 ile Ağustos 2020 tarihleri arasında laboratuvarımızda çalışılmış sekiz aylık iç kalite kontrol (İKK) ve dış kalite kontrol (DKK) verileri kullanıldı.
2. Hesaplamalar sonucunda elde ettiğimiz genişletilmiş ölçüm belirsizliği değerlerini iki farklı TEa kaynağının (CLIA ve RCPA) TEa limitleriyle karşılaştırıldı.
3. Genişletilmiş ölçüm belirsizlik değerlerini, CLIA'a göre belirlenmiş TEa limitleriyle karşılaştırdığımızda P testi hariç diğer testlerimiz TEa limitlerini aşmadığı saptandı. 25(OH) Vitamin D'nin CLIA TEa limiti bulunmadığı için CLIA'a göre değerlendirmesi yapılamadı.
4. Genişletilmiş ölçüm belirsizlik değerlerini, RCPA'ya göre belirlenmiş TEa limitleriyle karşılaştırdığımızda sadece Mg testimizin düşük seviyesi hedef Tea limitinin altında olduğu, geriye kalan bütün testlerimizin TEa limitlerini aştığı görüldü.
5. Testlerimizin sekiz aylık İKK ve DKK verilerinden yararlanarak analitik süreç sigma seviyeleri hesaplandı. Hesaplamalarda iki farklı kaynağın (CLIA ve RCPA) TEa limitleri kullanıldı.

6. CLIA TEa limitlerine göre P testinin ikinci analizör ikinci seviye performansı hariç, diğer tüm test performansları 2 sigma değerinin üzerinde bulundu. 25(OH) Vitamin D'nin CLIA TEa limiti bulunmadığı için CLIA' a göre sigma değeri hesaplanamadı.
7. RCPA TEa limitlerine göre Mg testinin ikinci analizör birinci seviyedeki performansı hariç, diğer tüm test performansları 2 sigma değerinin altında bulundu.
8. Ölçüm belirsizliğinin hesaplanması ve analitik performans değerlendirmesinde altı sigma metodunun kullanılması laboratuvarımızın test kalitesi ile ilgili önemli ipuçları vermektedir. Bu kalite kontrol süreçlerinin sisteme entegrasyonunun laboratuvarımıza duyulan güveni de artıracağı açıktır. Ayrıca bu sistemlerin gelecekte yaygın kullanımı laboratuvarlar arası performans değerlendirilmesinin yapılmasına katkı sağlayacaktır.

ÖZET

Tıbbi laboratuvarlar verdikleri test sonuçlarıyla bir hastalığa tanı koyma, prognozunu belirleme, tedaviyi yönetmekte doktorlara dolayısıyla da hastalara yardımcı olur. Laboratuvarlarda bu önemin farkında olarak en güvenilir ve en doğru test sonuçlarını vermeye çalışırlar. Bu yüzden klinik laboratuvarlar performanslarını sürekli olarak değerlendirmelidirler. Bu çalışmada analitik kalite performansının değerlendirilmesi için kalsiyum metabolizma testlerinin (kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon ve 25(OH) Vitamin D) ölçüm belirsizliği ve sigma skorlarının hesaplanması amaçlandı.

Ölçüm belirsizliğini NORDTEST klavuzuna göre "yukardan aşağı" yaklaşım modelini baz alarak hesaplandı. Sonuçlar CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) ve RCPA (The Royal Collage of Pathologists of Australasia) total izin verilebilir hata limitleri üzerinden karşılaştırıldı. CLIA'a göre fosfor testi hariç diğer testlerimiz hedef limitlerini aşmamıştır. RCPA'a göre sadece magnezyum testimizin düşük seviyesi hedef limitinin altında olup geriye kalan bütün testlerimizin hedef limitlerini aştığı saptandı.

Testlerimizin analitik süreç sigma seviyelerini hesaplarken CLIA ve RCPA total izin verilebilir hata limitleri kullanıldı. CLIA hedef limitlerine göre fosfor testinin ikinci analizör ikinci seviye performansı hariç, diğer tüm test performansları 2 sigma değerinin üzerinde bulundu. RCPA hedef limitlerine göre magnezyum testinin ikinci analizör birinci seviyedeki performansı hariç, diğer tüm test performansları 2 sigma değerinin altında bulundu.

Kalsiyum metabolizma testlerinin analitik performanslarını altı sigma metodolojisiyle değerlendirilmesi bu testlerin performansına uygun kontrol kurallarının ve kontrol sıklığının belirlenmesinde yardımcı olacaktır. Bu da hatalı kontrol reddini engelleyip hem mali hem de zaman açısından tasarruf sağlayacaktır. Aynı zamanda bu testlerin ölçüm belirsizlik değerlerini belirlemek ve gerektiğinde bunu sonuç raporuna ekleyerek hekimin bilgisine

sunmak, test sonuçlarını daha kullanılabilir ve değerli bir hale getirecektir. Sonuç olarak laboratuvara duyulan güven artacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ölçüm Belirsizliği, Nordtest, Altı Sigma, Analitik Performans Değerlendirmesi

SUMMARY

Medical laboratories help doctors in making the diagnosis, determining the prognosis, leading the treatment strategies with the results they produce as well as the patients. Being aware of this importance in laboratories, they try to give the most reliable and accurate test results. Therefore, the clinical laboratories must continuously evaluate their performance. In this study, it was aimed to calculate the measurement uncertainty and sigma scores of calcium metabolism tests (calcium, phosphorus, magnesium, parathormone and 25 (OH) Vitamin D) to evaluate the analytical quality performance.

Measurement of uncertainty was calculated based on the "top-down" approach model according to NORDTEST guidelines. The results were compared over CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) and RCPA (The Royal Collage of Pathologists of Australasia) total allowable error limits. Except for the phosphorus test, our other tests did not exceed the target limits, according to CLIA. According to RCPA, only the low level of our magnesium test was below the target limit. It was determined that all of our remaining tests exceeded the target limits.

CLIA and RCPA total allowable error limits were used while calculating the analytical process sigma levels of our tests. Except for the second analyser and second level performance of the phosphorus test according to CLIA target limits, all other test performances were above two sigma. According to the RCPA target limits, except for the second analyser and first level performance of the magnesium test, all other test performances were below two sigma.

Evaluating the analytical performance of calcium metabolism tests with the six sigma methodology will help to determine the appropriate performance control rules and control frequency of these tests. This will prevent false control rejection and save both money and

time. At the same time, determining the measurement uncertainty values of these tests, adding of them to the result report whenever it necessary, and presenting it to the physician's information will make the test results more usable and valuable. As a result, confidence for the laboratory will also be increased.

Keywords: Measurement Uncertainty, Nordtest, Six Sigma, Analytical Performance Evaluation

KAYNAKLAR

1. Özmen G. Klinik Biyokimyada Ölçüm Belirsizliği (tez). İstanbul: Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2011.

2. Guide ISO 99:2007. International vocabulary of metrology—basic and general concepts and associated terms (VIM), 3th ed. 2007.

3. Linko S, Örnemark U, Kessel R. Evaluation of measurement uncertainty in clinical chemistry. European Commission Directorate General JRC. GE/R/IM/ 34/ 01. November 2001.

4. Vanatta LE, Coleman DE. Calibration, uncertainty, and recovery in the chromatographic sciences. J Chromatogr A 2007; 1158: 47-60.

5. Guide ISO 15189:2012. Medical laboratories — Requirements for quality and competence. ISO 15189, 3thed. 2012.

6. Plácido R. Estimating Measurement Uncertainty In the Medical Laboratory. Thesis. Cranfield Unıversity; 2016. (Erişim tarihi 29.07.2020) (https://dspace.lib.cranfield.ac.uk/bitstream/handle/1826/11258/Placido_R_2016.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

7. Mao X, Shao J, Zhang B, Wang Y. Evaluating analytical quality in clinical biochemistry laboratory using Six Sigma. Biochemia medica (Zagreb). 2018;28(2):020904.

8. Westgard JO. Six Sigma: Quality Design and Control Processes. (Erişim tarihi 10.08.2020) (http://www.westgard.com/lesson67.htm)

9. Dağlıoğlu G, Öztürk Ö, İnal TC. Quality management in clinical laboratories: application of six sigma protocol. Cukurova Med J. 2019;44(1):272-80.

10. Kansoy O, Dirgar E. Altı Sigma Nedir? e-Journal of New World Sciences Academy Qualitative Studies. 2009;4(1):14-23.

11. Bell SA. Beginner's Guide to Uncertainty of Measurement Measurement. Good Practice Guide. Teddington, Middlesex, United Kingdom: National Physical Laboratory. 1999;11(2). (Erişim tarihi 30.07.2020) (https://www.dit.ie/media/physics/documents/GPG11.pdf)

12. Adams T.M, G104 - Guide for Estimation of Measurement Uncertainty In Testing. A2LA; 2014. (Erişim tarihi 29.07.2020) (https://portal.a2la.org/guidance/est_mu_testing.pdf)

13. Leito I, Jalukse L, Helm I. Estimation of measurement uncertainity in chemical analysis (analytical chemistry) course; 2020. (Erişim tarihi 30.07.2020) (https://sisu.ut.ee/sites/default/files/measurement/files/printout_2020.pdf)

14. Ellison SLR, Williams A. EURACHEM-CITAC Guide CG 4 - Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. 3th ed. 2012. (Erişim tarihi 30.07.2020) (www.eurachem.org)

15. National Pathology Accreditation Advisory Council, Requirements For The Estimation Of Measurement Uncertainty 2007.

16. UKAS The Expression of Uncertainty and Confidence in Measurement M3003. 4nd ed. 2019.

17. Uluslararası Metroloji Sözlüğü - Temel ve Genel Kavramlar, ilgili terimler (VIM). (Erişim tarihi 30.07.2020) (www.ume.tubitak.gov.tr/sites/images/uluslararasi_metroloji_sozlugu.pdf)

18. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. Türk Biyokimya Derneği Yayınları, Ankara. 2000:106-23.

19. Yılmaz A. Kimyasal Analizlerde Metot Validasyonu ve Verifikasyonu. Turk Lab Rehber 2013:5(01).

20. Evliyaoğlu O. Biyoistatistik ve Kanıta Dayalı Laboratuvar. İstanbul. Tıbbi Yayınlar Merkezi, 2017.

21. Kütükçü A. Acil Biyokimya Laboratuvarında Otoanalizörde Çalışılan Testlerin Ölçüm Belirsizliği ve Referans Değişim Değerlerinin Hesaplanması (tez). İstanbul: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2018.

22. İnal B. Klinik Biyokimyada Ölçüm Belirsizliği (tez). İstanbul: Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2007.

23. Bakır F, Laleli Y.TS EN ISO/IEC 17025 Kapsamında Akreditasyona Teknik Hazırlık. Türk Biyokimya Dergisi 2006;31(2):96-101.

24. ISO 5725-1:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results, Part 1; General principles and definitions.

25. Westgard JO. Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories. Clin Chem Lab Med 2016;54(2):223–33.

26. İzin Verilen Toplam Hata Hedeflerine Göre Laboratuvar Performansı İçin Kısa Rehber. Türk Biyokimya Derneği, Ankara; 2015.

27. JCGM 100:2008 GUM 1995 with minor corrections, Evaluation of Measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. s.l. (Erişim tarihi 28.07.2020) (https://www.bipm.org/utils/common/documents/jcgm/JCGM_100_2008_E.pdf)

28. Guidance Document on Measurement Uncertainty for Laboratories performing PCDD/F and PCB Analysis using Isotope Dilution Mass Spectrometry. In: Eppe G, Schaechtele A, Haedrich J, Fernandes (eds). Working Group for Measurement Uncertainty in PCDD/F and PCB Analysis; 2017. (Erişim tarihi 02.08.2020) (https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/animal-feed-uidance_document_pcdd-f_pcb_en.pdf)

29. Magnusson B, Naykki T, Hovind H, Krysell M, Sahlin E. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental Laboratories, NordTest Report TR 537. NORDTEST, 2017.

30. White GH, Farrance I. AACB Uncertainty of Measurement Working Group. Uncertainty of measurement in quantitative medical testing–A laboratory implementation guide. Clin Biochem Rev 2004; 25(4):1-24.

31. National Pathology Accreditation Advisory council Requirements for the Estimation of Measurement Uncertaınty 2007.

32. Barwick VJ, Ellison SLR. VAM Project 3.2.1. Development and harmonisation of measurement uncertainty principles. Part (d): Protocol for uncertainty evaluation from validation data. January 2000 LGC / VAM /1998/088.

33. Yay F. Laboratuvarımızda Çalışılan Tümör Belirteçlerinin Analitik Performanslarının Sigma - Metrik Yöntemle Değerlendirilmesi ve Ölçüm Belirsizliklerinin

Hesaplanması (tez). Ankara: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi; 2019.

34. Lee JH, Choi JH, Youn JS, Cha YJ, Song W, Park AJ. Comparison between bottom-up and top-down approaches in the estimation of measurement uncertainty. Clin Chem Lab Med. 2014;53(7):1025-32.

35. Emerk K, Aytekin M. Klinik Laboratuvarlarda Ölçüm Belirsizliği, 2008.

36. Oosterhuis WP. Gross overestimation of total allowable error based on biological variation. Clin Chem 2011;57(9):1334–36.

37. Biswas S S, Bindra M, Jain V, Gokhale P. Evaluation of Imprecision, Bias and Total Error of Clinical Chemistry Analysers. Ind J Clin Biochem 2015; 30(1):104–8.

38. EA guidelines on the expression of uncertainty in quantitative testing, 2003. (Erişim tarihi 17.08.2020) (http://www.european-accreditation.org/publication/ea-4-16-g-rev00-december-2003-rev.)

39. Laboratory Quality Management System, WHO, CLSI, CDC, HANDBOOK; 2011. (Erişim tarihi 21.08.2020) (https://www.who.int/ihr/publications/lqms_en.pdf)

40. Burtis A, Ashwood ER, Brunsi DE. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 6th ed. Elsevier Saunder, Philadelphia; 2008.

41. Görmüş U. Laboratuvar Dünyası: Biyokimya, Mikrobiyoloji ve Moleküler Genetik Uygulamalarının Klinik Laboratuvarlarda Kullanımı. Nobel Tıp Kitabevi; 2014:379-80.

42. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), 1988. (Erişim tarihi 21.08.2020) (https://www.cdc.gov/clia/index.html)

43. Biyolojik Varyasyon veritabanı, Westgard QC. (Erişim tarihi 21.08.2020) (http://www.westgard.com/biodatabase1.htm)

44. Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Jiménez CV, et all. Current Databases On Biological Variation: Pros, Cons And Progress. Scandinavian Journal Of Clinical And Laboratory Investigation, 1999; 59(7): 491-500.

45. EURACHEM/ CITAC Guide, Guide to Quality in Analytical Chemistry An Aid to Accreditation. 3thed. 2016. (Erişim tarihi 05.09.2020) (https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/Eurachem_CITAC_QAC_2016_EN.pdf)

46. Rifai N, Horvath AR, Witter CT. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier saunders; 2018.

47. Westgard S, MS, Westgard QC. Six Sigma Metric Analysis for Analytical Testing Processes, Abbott Laboratories; 2016. (Erişim tarihi 09.09.2020) (https://www.corelaboratory.abbott/sal/whitePaper/SixSigma_WP_MAATP_ADD-00058830.pdf)

48. Bilgin N. Glukoz, İnsülin ve Homa IR Parametresinin Ölçüm Belirsizliğinin Hesaplanması ve İnsülin Direnci Tanısına Etkisi (tez). İstanbul: İstanbul Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneler Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2017.

49. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarları Kalite Yönetimi Rehberi. Ocak 2014:154-63.

50. Thienpont LM, Van Nieuwenhove B, Stöckl D, De Leenheer AP. Candidate reference method for determining serum Thepphylline applied to target-setting in external quality assessment and routine method evaluation. Clin Chem 1994;40(8):1503-11.

51. Eggert AA, Westgard JO, Barry PL, Emmerich KA. İmplementation of a multirule, multi-stage quality control pogram in a laboratory computer system. J Med Syst 1987;11(6): 391-411.

52. Emekli Dİ, Güçlü K, Turna G, İlanbey B, Nar R, Çiçek EA. Klinik Laboratuvarlarda Analitik Süreç Değerlendirilmesi: Altı Sigma Metodolojisi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2016; 14(2):79-86.

53. Adiga US, Preethika A, Swathi K. Sigma metrics in clinical chemistry laboratory-A guide to quality control. Al Ameen J Med Sci 2015;8(4):281-7.

54. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. Jama 1981;245(17):1762-3.

55. CLSI, QMS12-A Development and Use of Quality Indicators for Process Improvement and Monitoring of Laboratory Quality; Approved Guideline; 2010.

56. Medical laboratories — Requirements for quality and competence. ISO 15189, 3th ed. 2012.

57. Plebani M, Laura S, Ada A. Quality indicators for the total testing process. Clinics in laboratory medicine 2017;37(1):187-205.

58. İnal BB. Tıbbi Laboratuvarda Kalite İndikatörleri: Analitik Aşama. TBD Laboratuvar Yönetimi Sempozyumu, Malatya, Türkiye. Ekim 2014.

59. Sciacovelli L, O'Kane M, Skaik YA, Caciagli P, Pellegrini C, Rin GD, Ivanov A, et al. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. Clin Chem Lab Med 2011;49(5):835–44.

60. Gürsakal N. Altı Sigma Müşteri Odaklı Yönetim. 2. Baskı, Ankara, Nobel Yayın; 2005.

61. Öztürk A. Kalite Yönetimi ve Planlaması. Bursa, Ekin Basım Yayın Dağıtım; 2009.

62. Inal TC, Ozturk OG, Kibar F, Cetiner S, Matyar S, Daglioglu G, Yaman A. Lean six sigma methodologies improve clinical laboratory efficiency and reduce turn around times. J Clin Lab Anal. 2018;32(1):1-5.

63. Korkmaz Ş. Analitik Evre Performansının Altı Sigma Metodu Kullanılarak Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2019; 17(3): 126-33.

64. Aslan D, Demir S. Derleme, Çağrılı. Laboratuvar tıbbında altı-sigma kalite yönetimi. Turk J Biochem 2005;30(4):272-8.

65. Pyzdek T. The Six Sigma Hand book Revised and Expanded A Complete Guide for Green Belts, Black Belts, and Managers at All Levels. United States of America: The McGraw-HIll Companies; 2003.

66. Pande PS, Neuman RP, Cavanagh RR. The Six Sigma Way. 1st Ed. McGraw Hill New York, 2000.

67. Six Sigma Basics: Outcome Measurement of Process Performance (Erişim Tarihi: 22.08.2020) (http://www.westgard.com/lesson66.htm#)

68. Kalra J, Kopargaonkar A. Quality improvement in clinical laboratories: A six sigma concept. Pathol Lab Med Open J 2016;1(1):11-20.

69. Singh B, Goswami B, Gupta VK, Chawla R, Mallika V. Application of sigma metrics for the assessment of quality assurance in clinical biochemistry laboratory in India: a pilot study. Ind J Clin Biochem 2011;26(2):1315.

70. Six sigma table, Westgard QC. (Erişim Tarihi 04.08.2020) (https://www.westgard.com/sixsigtable.htm)

71. Klinik biyokimya laboratuvarında kalite iyileştirmesinde yalın altı sigma metodolojisi. (çeviri: F. Akbıyık) Bishop M.L, Fody P.E, Schoeff E.L. (Editörler) Klinik Biyokimya 7. Baskı Prensipler, Teknikler ve Korelasyonlar. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi; 2016:90-8.

72. Montgomery DC, Woodall WH. An overview of six sigma. International Statistical Review 2008;76(3):329-46.

73. Serkan D. Reasons Given By Hospital Managers For Non-Utilization Of Six Sigma in Private Hospitals: A Case Study in Istanbul. The Journal of International Social Research 2018;11(59):921-30.

74. Basu R, Wright N. Quality Beyond Six Sigma. First ed. Typeset by Replika Press Pvt. Ltd, India Printed and bound in Great Britain: Butterworth-Heinemann an imprint of Elsevier Science; 2003.

75. Coşkun A. Mükemmellik Tutkusu: Toplam Kalite Yönetimi ve Altı Sigma. Bilim Teknik Dergisi 2009;42(502):70-5.

76. Harmon P. Business Process Change: A Guide for Business Managers and BPM and Six Sigma Professionals. Second Edition. USA: Morgan Kaufmann Publishers is an imprint of Elsevier; 2007. p:325.

77. Westgard JO. Six Sigma and Requisite Laboratory QC. (Erişim Tarihi: 26.08.2020) https://www.westgard.com/essay36.htm

78. Westgard S, Bayat H, Westgard JO. Analytical Sigma metrics: A review of Six Sigma implementation tools for medical laboratories. Biochemia medica 2018;28(2):174-85.

79. Westgard JO. A method evaluation decision chart (MEDx chart) for judging method performance. Clinical laboratory science: journal of the American Society for Medical Technology 1995;8(5):277-83.

80. Westgard S, Westgard QC. Six Sigma Metric Analysis for Analytical Testing Processes. Abbott MS: 2009. (Erişim Tarihi: 07.09.2020) (https://www.smartlabtools.com/uploads/MS_09_7907_v4_Six_Sigma_Whitepaper_060109_FINAL_070110.pdf)

81. Method Decision Chart, Westgard QC. (Erişim Tarihi: 07.09.2020) (http://tools.westgard.com/method-decision.shtml)

82. Westgard JO, Westgard S. Total Analytic Error, From Concept to Application. Clinical Laboratory News; 2013. (Erişim Tarihi: 07.09.2020) (https://www.aacc.org/publications/cln/articles/2013/september/total-analytic-error)

83. Keleş A. Biyokimya ve Hormon Testlerinin Analitik Performansının Üçüncü Parti Kontrol Kullanılarak Değerlendirilmesi (tez). İstanbul: İstanbul Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneler Genel Sekreterliği Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2015.

84. Gürdöl F. Tıbbi Biyokimya. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015:509.

85. Wu AHB (Çeviren: K. Emerk). Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. Tietz Laboratuvar Testleri Klinik Kılavuzu. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011.

86. Williamson MA, Snyder LM. (Çeviren: EZ. Ulakoğlu). Wallach's Interpretation of Diagnostic Tests. Wallach'ın Tanıda Laboratuvar Testlerinin Yorumlanması. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2011.

87. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. Lancet. 2011;66(2):91-3.

88. Arabi A, Mahfoud Z, Zahed L, El-Onsi L, El-Hajj Fuleihan G. Effect of age, gender and calciotropic hormones on the relationship between vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density. Eur J Clin Nutr. 2010;64(4):383-91.

89. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;121(1-2):297-300.

90. Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan Gel-H. Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes. Dermatoendocrinol. 2013;5(2):274-98.

91. Bauer PJ. Affinity and stoichiometry of calcium binding by arsenazo III. Anal Biochem 1981;110:61-72.

92. Michaylova V, Ilkova P. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. Anal Chim Acta 1971;53:194-8.

93. Daly JA, Ertingshausen G. Direct method for determining inorganic phosphate in serum with the “CentrifiChem”. Clin Chem 1972; 18 (3): 263-5.

94. Gamst O, Try K. Determination of serum-phosphate without deproteinization by ultraviolet spectrophotometry of the phosphomolybdic acid complex. Scand J Clin Lab Invest 1980;40 (5):483-6.

95. Mann CK, Yoe JH. Spectrophotometric determination of magnesium with sodium 1-Azo-2-hydroxy-3-(2,4-dimethylcarboxanilido) naphthalene-1’-(2-hydroxybenzene-5-sulfonate). Anal Chem 1956;28:202-5.

96. Mann CK, Yoe JH. Spectrophotometric determination of magnesium with 1-Azo-2-hydroxy-3-(2,4-dimethylcarboxanilido) naphthalene-1'-(2-hydroxybenzene). Anal Chim Acta 1957;16:155-60.

97. Bohuon C. Microdosage du magnésium dans divers milieux biologiques. Clin Chim Acta 1962;7:811-7.

98. Approved Guideline - Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests, GP44-A4. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2010.

99. Wootton AM. Improving the Measurement of 25-hydroxyvitamin D. Clinical Biochemistry 2005;26(1):33-6.

100. CLIA 2019 Proposed Acceptance Limits for Proficiency Testing. (Erişim Tarihi: 13.09.2020) (https://www.westgard.com/2019-clia-requirements.htm)

101. RCPA Allowable Limits of Performance for Biochemistry. (Erişim Tarihi: 13.09.2020) (https://www.westgard.com/rcpa-biochemistry.htm)

102. Dağlıoğlu G. Klinik Laboratuvarlarda Kalite Yönetimi: Altı Sigma Protokolünün Uygulanması (tez). Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2009.

103. McPherson A.R, Pincus M.R. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23th ed. Elsevier; 2016.

104. Aytekin M, Cevlik T, Emerk K. Describing an ideal model for calculating the uncertainty of measurements in a clinical laboratory. Clin Biochem 2009; 42(4-5) :321-2.

105. Policy on Estimating Measurement Uncertainty for ISO 15189 Testing Laboratories, American Association for Laboratory Accreditation.

106. Demirel Yanıkkaya G, Tamer S, Topbas F. Measurement Uncertainty in Clinical Laboratories: Implementation to Daily Practice. The First International Proficiency Testing Conference; 2007 Oct 11-13; Sinaia Romania.

107. Westgard QC. MU Survey 2015: The Global Results. (Erişim Tarihi: 01.10.2020) (https://www.westgard.com/mu-global-survey.htm)

108. Jones G.R.D. Measurement uncertainty for clinical laboratories–a revision of the concept. Clin Chem Lab Med 2016;54(8):1303-7.

109. Çelebiler A, Serin H, Güleç D, Karaca B. Yöntem Bildirisi. Klinik biyokimya laboratuvarında ölçüm belirsizliği: pratik uygulama. Turk J Biochem 2011;36(4):362–6.

110. Qina Y, Zhoua R, Wang W, Yin H, Yang Y, Yue Y. Uncertainty evaluation in clinical chemistry, immunoassay, hematology and coagulation analytes using only external quality assessment data. Clin Chem Lab Med 2018;56(9):1447-57.

111. Bozkurt Yavuz H. KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi (tez). Trabzon: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.

112. Padoan A, Antonelli G, Aita A, Sciacovelli L, Plebani M. An approach for estimating measurement uncertainty in medical laboratories using data from long-term quality control and external quality assessment schemes. Clin Chem Lab Med 2017;55(11):1696-701.

113. Demir M, Demet İnce F. İmmünassay Yöntemi ile 25-Hidroksivitamin D3 Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2014;12(3):107-14.

114. Basat B. Likit Kromatografi-Tandem Kütle Spektrometre İle 25-Hidroksi Vitamin D3 Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi (tez). İsatnbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi; 2017.

115. Cavalier E, Rozet E, Gadisseur R, Carlisi A, Monge M, Chapelle JP et al. Measurement uncertainty of 25- OH Vitamin D determination with different comercially available controls: Impact on the clinical cut offs. Osteoporos Int 2010;21(6):1047-51.

116. Ong L, Saw S, Sahabdeen NB, Tey KT, Ho CS, Sethi SK. Current 25-hydroxyvitamin D assays: do they pass the test? Clin Chim Acta 2012;413(13-14):1127-34.

117. Binkley N, Krueger D, Gemar D, Drezner MK. Correlation among 25-hydroxy-vitamin D assays. J Clin Endocrinol Metab 2008;93(5):1804-8.

118. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: A call for standardization. J Clin Endocrinol Metab 2004;89(7):3152-7.

119. Lamberg-Allardt C, Brustad M, Meyer HE, Steingrimsdottir L. Vitamin D - a systematic literature review for the 5th edition of the Nordic Nutrition Recommendations. Food Nutr Res 2013;3:57.

120. Panteghini, M. Application of tracebility concepts to analytical quality control may reconcile total error with uncertainty of measurement, Clin Chem Lab Med 2010;48(1):7–10.

121. Fisicaro P, Amarouche S, Lalere B, Labarraque G, Priel M. Approaches to uncertainty evaluation based on proficiency testing schemes in chemical measurements, Accred Qual Assur 2008;13:361–6.

122. Van Den Heuvel J, Does RJMM, Verver JPS. Six Sigma in healthcare: lessons learned from a hospital. International Journal of Six Sigma and Competitive Advantage 2005;1(4): 380-8.

123. Westgard JO, Westgard S. Six sigma quality management system and design of risk-based statistical quality control. Clinics in laboratory medicine 2017;37(1):85-96.

124. Global Six Sigma Survey Results 2018, Westgard QC. (Erişim Tarihi: 02.10. 2020) (https://www.westgard.com/2018-global-six-sigma-survey-results.htm)

125. Afrifa J, Gyekye S, Owiredu W, Ephraim R, Simpong D, Arthur R, et all. Application of sigma metrics for the assessment of quality control in clinical chemistry laboratory in Ghana: A pilot study. Niger Med J 2015;56(1):54-8.

126. Westgard J.O, Westgard A.S. Assessing quality on the Sigma scale from proficiency testing and external qualityassessment surveys. Clin Chem Lab Med 2015;53(10):1531-5.

127. Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, Plebani M. The role of the External Quality Assessment. Biochemia Medica 2010;20(2):160-4.

128. Berte M.L. Laboratory Quality Management: A Road Map. Clin Lab Med 2007;27:771-90.

129. Miller G. Quality Control. In: McPherson R, Pincus M (Eds.). Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 22nd ed. Saunders; 2011; 119-234.

130. Westgard S, Petrides V, Schneider S, Berman M, Herzogenrath J, Orzechowski A. Assessing precision, bias and sigma-metrics of 53 measurands of the Alinity ci system. Clinical biochemistry 2017;50(18):1216-21.

131. Ercan Ş. Altı Sigma Kullanılarak Analitik Evrenin Değerlendirilmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2015;13(2):59-68.

132. Aslan D, Sert S, Aybek H, Yılmaztürk G. Assessment of Total Clinical Laboratory Process Perfromance: Normalized OPSpecs Charts, Six Sigma and Patient Test Results. Turk J Biochem 2005;30(4):296-305.

133. Nar R, Emekli D. The Evaluation of Analytical Performance of Immunoassay Tests by Using Six-Sigma Method. Journal of Medical Biochemistry 2017;36(4):301-8.

134. Immunoassay QC with Higher N Rules, Westgard QC. (Erişim Tarihi 03.10.2020) (https://www.westgard.com/qcapp4.htm)

135. Fernandez-Calle P, Pelaz S, Oliver P, Alcaide MJ, Rioja GR, Buno A, et all. The importance of having flexible scope ISO 15189 accreditation and quality specifications based on biological variation-the case of validation of the biochemistry analyzer Dimension Vista. Biochem Med 2013;23(1):83-95.

136. Westgard Sigma Rules 2014, Westgard QC. (Erişim Tarihi 03.10.2020) (https://www.westgard.com/westgard-sigma-rules.htm)

137. Schoenmakers C, Naus A, Vermeer H, Loon D, Steen G. Practical application of Sigma Metrics QC procedures in clinical chemistry. Clin Chem Lab Med 2011;49(11):1837–43.

EKLER

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TUTF-BAEK 2020/232	
	PROTOKOL ADI	Laboratuvarımızda Çalışan Kalsiyum Metabolizma Testlerinin Analitik Performansının Altı Sigma Metodu Kullanılarak Değerlendirilmesi ve Ölçüm Belirsizliklerinin Saptanması	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Hakan ERBAŞ	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 11/01**	**Tarih:22.06.2020**	
	Fakültemiz Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hakan ERBAŞ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Arzu TAKATAK ŞEN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin günlüğe ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TUTF-BAEK Yönergesi		

ÜYELER

Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E H	E H
Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR Başkan Yardımcısı	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.	K	E (H)	(E) H
Dr. Öğr.Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ Üye	Tıbbi Farmakoloji.	T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E (H)	(E) H
Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. BiyoistatistikA.D.	K	E (H)	(E) H
Doç. Dr. Hakan GÜRKAN Üye	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H
Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E (H)	(E) H
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H
Prof. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye		Serbest Üye	E	E H	E H

*Araştırma ile ilişki
**Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL