

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KLİNİK BİYOKİMYA TEST SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE DELTA KONTROL  
YÖNTEMLERİNİN VE REFERANS DEĞİŞİM DEĞERLERİNİN  
KULLANIMI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. HASAN ALİ DEMİR**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. SÜLEYMAN DEMİR**

**DENİZLİ - 2024**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**KLİNİK BİYOKİMYA TEST SONUÇLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİNDE DELTA KONTROL  
YÖNTEMLERİNİN VE REFERANS DEĞİŞİM DEĞERLERİNİN  
KULLANIMI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. HASAN ALİ DEMİR**

**DANIŞMAN**

**PROF.DR. SÜLEYMAN DEMİR**

**DENİZLİ - 2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca tez çalışmamın her aşamasında bana yardımcı olan bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren değerli tez hocam Prof. Dr. Süleyman DEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hülya AYBEK, Prof. Dr. Yaşar ENLİ, Doç. Dr. Ayşegül ÇÖRT DÖNMEZ, Doç. Dr. Rukiye NAR, Doç. Dr. Esin AVCI ve Dr. Öğr. Üyesi Kürşat KAYA'ya,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Hande ŞENOL'a, Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Utku UZUN'a

Tez sürecinde danıştığım ve bilgilerini esirgemeyen değerli arkadaşım Dr. Ömer KALAYCI'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Saadet Han ASLAN, Dr. Berker KORKMAZ, Dr. İlyas GÜRCÜ, Dr. Gaye MALAŞ, Dr. Mehmet TUĞRUL, Dr. Tuğba KÖKSOY, Dr. Hüseyin YAVUZ, Dr. Fatmanur AVCI, Dr. Fahrigür DEDE, Dr. Arif KUYUSUZ ve Dr. Nilgün KESERLİOĞLU'na,

Tüm laboratuvar teknisyenlerine ve personellerine,

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen değerli aileme ve arkadaşlarıma,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmamda da sabrı ve sevgisi ile desteğini esirgemeyen biricik eşime teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Hasan Ali DEMİR**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	viii
TABLOLAR DİZİNİ .....	ix
ÖZET.....	x
SUMMARY .....	xii
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 TOPLAM TEST SÜRECİ .....	4
2.2 ONAY DESTEK SİSTEMLERİ .....	8
2.2.1 ODS ile İlgili Yönergeler ve Standartlar .....	10
2.2.2 ODS’de Kullanılan Veri Türleri.....	11
2.2.3 ODS'nin Uygulanması .....	27
2.2.4 ODS’nin Validasyonu .....	29
GEREÇ YÖNTEM .....	30
3.1 VERİLERİN ELDESİ.....	30
3.2 REFERANS ARALIK KURALINA GÖRE ONAYLANMAYAN TEST ORANLARININ HESAPLANMASI.....	31
3.2.1 Referans Aralık .....	31
3.2.2 Referans Aralık $\pm TEa$ .....	32
3.3 DELTA KONTROL KURALINA GÖRE ONAYLANMAYAN TEST ORANLARININ HESAPLANMASI.....	34
3.3.1 Hasta Test Sonuçları Kullanılarak Delta Kontrol Limitlerinin Belirlenmesi .....	34
3.3.2 Delta Kontrol Yöntemi .....	35
3.3.3 Delta Kontrol Yöntemi + Referans Aralık .....	36
3.3.4 Delta Kontrol Yöntemi + (Referans Aralık $\pm TEa$ ) .....	36
3.4 RDD KURALINA GÖRE ONAYLANMAYAN TEST ORANLARININ HESAPLANMASI.....	36

3.4.1 Klasik Yöntemle (Fraser) RDD Hesaplanması .....	36
3.4.2 Logaritmik Yöntemle (Lund) RDD Hesaplanması.....	38
<b>BULGULAR</b> .....	<b>42</b>
4.1 ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİNDE TEKRARLANABİLİRLİĞİN GÖSTERGESİ OLARAK HESAPLANAN CVA DEĞERLERİ ve TOPLAM VARYASYON .....	42
4.2 ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİ İÇİN HESAPLANAN RDD .....	43
4.3 ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİ İÇİN ONAYLANMAYAN TEST ORANLARI .....	44
4.3.1 Tüm Testler İçin Belirlenen Kurallara Göre Onaylanmayan Test Oranları .....	44
4.3.2 Her Test İçin Onaylanmayan Test Oranları .....	45
<b>TARTIŞMA</b> .....	<b>48</b>
<b>SONUÇLAR</b> .....	<b>73</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>75</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ALP:** Alkalen Fosfataz

**ALT:** Alanin Aminotransferaz

**AST:** Aspartat Aminotransferaz

**CAP:** *College of American Pathologists*

**CLIA:** *Clinical Laboratory Improvement Amendments*

**CLSI:** *Clinical Laboratory Standards Institute*

**CV:** Varyasyon Katsayısı

**CVA:** Analitik Varyasyon Katsayısı

**CVG:** Bireyler Arası Biyolojik Varyasyon Katsayısı

**CVI:** Birey İçi Biyolojik Varyasyon Katsayısı

**CVT:** Toplam Varyasyon Katsayısı

**DKD:** Dış Kalite Değerlendirme

**EFLM:** *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*

**GA:** Güven Aralığı

**HBYS:** Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

**HIL:** Hemoliz, İkter, Lipemi İndeksi

**ISO:** *International Organization for Standardization*

**İKK:** İç Kalite Kontrol

**KK:** Kalite Kontrol

**LBYS:** Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi

**LDH:** Laktat Dehidrogenaz

**ODS:** Onay Destek Sistemi

**RA:** Referans Aralık

**RDD:** Referans Değişim Değeri

**SS:** Standart Sapma

**TAH:** Toplam Analitik Hata

**TAT:** Test İstek Sonuç Süresi (*Turn Around Time*)

**Tea:** İzin Verilen Toplam Hata

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No:</b>
<b>Şekil 1:</b> Toplam test süreci .....	5
<b>Şekil 2:</b> ODS algoritma şeması .....	12



## TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b> Preanalitik, analitik ve postanalitik evredeki hatalar .....	7
<b>Tablo 2.</b> Laboratuvarlarda ODS algoritmaları için kullanılan veriler .....	12
<b>Tablo 3.</b> Cihaz uyarıları .....	15
<b>Tablo 4.</b> Bazı biyokimyasal testler için anlamsız değerler.....	17
<b>Tablo 5.</b> Tutarlılık kontrol örnekleri .....	18
<b>Tablo 6.</b> Tıbbi biyokimya laboratuvarında başlıca testler için kritik değerler .....	20
<b>Tablo 7.</b> Testlerin CVI, CVG değerleri ve bireysellik indeksleri .....	24
<b>Tablo 8.</b> ODS’de kullanılan kurallar ve kural ihlalinde yapılacak işlemler.....	28
<b>Tablo 9.</b> Çalışılan testler için kullanılan referans aralıkları .....	32
<b>Tablo 10.</b> Çalışılan testler için kullanılan TEa ve referans aralık $\pm$ TEa limitleri .....	33
<b>Tablo 11.</b> Çalışılan testler için kullanılan delta kontrol yöntemi ve hesaplanan (2,5-97,5 yüzdeler) alt-üst limitler.....	35
<b>Tablo 12.</b> Z skorunun tek yönlü ve çift yönlü kullanıldığı testler.....	37
<b>Tablo 13.</b> Çalışılan testlerinin CVA, CVI ve toplam varyasyon değerleri .....	42
<b>Tablo 14.</b> Çalışılan testlerin klasik yöntemle hesaplanan %95 ve %99 RDD’leri .....	43
<b>Tablo 15.</b> Çalışılan testlerin logaritmik yöntemle hesaplanan %95 ve %99 RDD’leri.....	43
<b>Tablo 16.</b> Çalışılan testler için belirlenen kurallara göre onaylanmayan test sayıları ve oranları (%95 GA) .....	44
<b>Tablo 17.</b> Referans aralık kuralına göre onaylanmayan test oranları.....	45
<b>Tablo 18.</b> Delta kontrol kuralına göre onaylanmayan test oranları.....	46
<b>Tablo 19.</b> Klasik ve logaritmik RDD kuralına göre onaylanmayan test oranları.....	47

## ÖZET

### **Klinik Biyokimya Test Sonuçlarının Değerlendirilmesinde Delta Kontrol Yöntemlerinin ve Referans Değişim Değerlerinin Kullanımı**

Dr. Hasan Ali DEMİR

**Amaç:** Sağlık hizmeti almak için hastaneye başvuran hastaların sayısının artması, test panellerinin genişlemesi ve tıbbi laboratuvarlara gelen numune sayısının artması gibi nedenlerle tıbbi laboratuvarların iş yükü her geçen gün artmaktadır. Artan bu iş yükü nedeniyle laboratuvar uzmanlarının her test sonucunu manuel olarak standart ve güvenilir bir şekilde değerlendirebilmesi mümkün değildir. Bu nedenle tıbbi laboratuvarlarda postanalitik aşamanın otomasyonu için onay destek sistemleri (ODS) kullanılmaya başlanmıştır. ODS’de test sonuçlarının değerlendirilmesi için referans aralık, delta kontrol, referans değişim değeri (RDD) gibi limit kontrol kuralları kullanılmaktadır. Bu kuralları ihlal etmeyen test sonuçları otomatik olarak raporlanırken ihlal eden test sonuçları laboratuvar uzmanının incelemesine sunulur. Bu sayede tıbbi laboratuvar uzmanlarının onaya ayırdığı süre ve laboratuvarın iş yükü azalır. Bu kurallardan hangisinin uygulanması gerektiği konusunda bir fikirbirliği yoktur. Çalışmamızda, biyokimya testleri için referans aralık, delta kontrol ve referans değişim değeri (RDD) temelli limit kontrol kuralları ve bu kurallara çeşitli modifikasyonlar (referans aralık  $\pm$  izin verilen toplam hata (TEa)) uygulayarak test sonuçlarının değerlendirilmesinde hangi limit kontrol kuralının en uygun olabileceği konusunda literatüre bir katkı sağlamak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmaya 01.07.2022 ile 01.10.2022 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılan ve bireysellik indeksi  $<1,4$ ’ün altında olan 15 biyokimya testi dahil edilmiştir. Bunun için laboratuvar bilgi yönetim sisteminden (LBYS) bu 15 teste ait 928326 test sonucu retrospektif olarak incelenmiş ve limit kontrol kurallarına göre değerlendirilmiştir. Limit kontrol kuralı olarak üç yöntem kullanılmıştır: İlki, üretici tarafından sağlanan topluma dayalı limit değerlerini kullanarak referans aralık kuralı; ikincisi geçmiş hasta sonuçlarımızın 2,5 ve 97,5 yüzdalık dilimlerine göre belirlenen delta kontrol

kuralı ve üçüncüsü iç kalite kontrol sonuçlarından elde edilen analitik varyasyon katsayısı ve EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) veri tabanından alınan birey içi biyolojik varyasyon katsayısı kullanılarak hem klasik hem de logaritmik olarak hesaplanan RDD kuralı. Ayrıca, bazı kurallarda modifikasyonlar yaparak değerlendirmeler yapılmıştır. Çalışılan tüm testler için toplam ve her bir test için ayrı ayrı limit kontrol kurallarına göre onaylanmayan test yüzdeleri hesaplandı ve birbirleri ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışılan tüm test sonuçları birlikte değerlendirildiğinde limit kontrol kurallarının kullanılmasıyla otomatik onay oranları %62,28 ile %87,01 arasında bulundu. Yalnızca referans aralık kuralı ile otomatik onay oranı %74,38 idi. Limit kontrol kurallarında yapılan referans aralık  $\pm TEa$  gibi değişiklikler onaylanmayan test oranlarını azalttı. En yüksek otomatik onay oranı (%87,01) “%99RDD x 2 x RA” (logaritmik) kuralı ile; en düşük otomatik onay oranı (%62,28) “%95 RDD (logaritmik)” yöntemi ile elde edildi. Sodyum, klor ve potasyum testleri için %92,44 ile %94,03 arasında olmak üzere en yüksek onay oranı “Referans aralık  $\pm TEa$ ” yöntemi ile elde edilmiştir. Kreatin, glukoz, kolesterol ve üre testleri için limit kontrol kurallarının kullanılması ile otomatik onay oranları %80,38 ile %81,63 arasında idi.

**Sonuç:** Klinik biyokimya test sonuçlarının değerlendirilmesinde limit kontrol kurallarının ODS algoritmalarının bir bileşeni olarak eklenmesi otomatik onaylanan test sonuçlarının sayısını arttırabilir ve tıbbi biyokimya uzmanının iş yükünü önemli ölçüde azaltabilir. Her laboratuvar limit kontrol kurallarını kendi hasta popülasyonunun özelliklerine ve iş yüküne göre değerlendirerek hangi kuralı uygulayacağına karar vermelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Onay destek sistemi, referans aralık, delta kontrol, referans değişim değeri, algoritma, laboratuvar bilgi yönetim sistemi

## SUMMARY

### **Use of delta control methods and reference change values in the evaluation of clinical biochemistry test results**

Dr. Hasan Ali DEMİR

**Objective:** The workload of medical laboratories is increasing day by day due to reasons such as the increase in the number of patients applying to hospitals to receive health services, the expansion of test panels and the increase in the number of samples coming to medical laboratories. Due to this increasing workload, it is not possible for laboratory specialists to evaluate each test result manually in a standard and reliable way. For this reason, autoverification (AV) systems have begun to be used in medical laboratories to automate the postanalytical phase. In AV, limit control rules such as reference range, delta control, reference change value (RCV) are used to evaluate test results. Test results that do not violate these rules are reported automatically, while test results that do not violate these rules are presented to the laboratory specialists for review. In this way, the time spent by medical laboratory specialists for approval and the workload of the laboratory are reduced. There is no consensus on which of these rules should be applied. In our study, we aimed to contribute to the literature on reference range (RR), delta control and reference change value (RCV) based limit control rules for biochemistry tests and which limit control rule would be most appropriate in evaluating test results by applying various modifications (reference range  $\pm$  total allowable error (TEa)) to these rules.

**Materials and Methods:** 15 biochemistry tests, which were studied at Pamukkale University Faculty of Medicine Medical Biochemistry Laboratory between 01.07.2022 and 01.10.2022 and whose individuality index was  $<1.4$ , were included in the study. For this purpose, 928326 test results of these 15 tests were retrospectively examined from the laboratory information management system (LIMS) and evaluated according to limit control rules. Three methods were used as limit control rules: First, the reference range rule using population based limit values provided by the manufacturer; the second is the delta control rule determined

according to the 2.5 and 97.5 percentiles of our past patient results, and the third is the RCV rule, which is calculated both classically and logarithmically using the analytical coefficient of variation obtained from internal quality control results and the intra-individual biological coefficient of variation obtained from the EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) database. Additionally, evaluations were made by making modifications to some rules. The percentages of tests that were not verified according to limit control rules for all tests studied, in total and for each test separately, were calculated and compared with each other.

**Results:** When all test results studied were evaluated together, automatic verify rates using limit control rules were found to be between 62.28% and 87.01%. With the reference range rule, the automatic verify rate was 74.38%. Changes to limit control rules, such as reference range  $\pm$  TEa, have reduced the rate of unverified tests. The highest automatic verify rate (87.01%) with the “2 x RR x %99RCV (logarithmic)” rule; the lowest automatic verify rate (62.28%) was obtained with the “95% RCV (logarithmic)” method. The highest verify rate, between 92.44% and 94.03% for sodium, chloride and potassium tests, was obtained with the “reference range  $\pm$  TEa” method. Using limit control rules for creatine, glucose, cholesterol and urea tests, automatic verify rates were between 80.38% and 81.63%.

**Conclusion:** The addition of limit control rules as a component of AV algorithms in the evaluation of clinical biochemistry test results can increase the number of automatically verified test results and significantly reduce the workload of the medical biochemistry specialists. Each laboratory should decide which rule to apply by evaluating limit control rules according to the characteristics of its patient population and workload.

**Key Words:** Autoverification system, delta control, reference change value, algorithm, laboratory information management system

## GİRİŞ

Klinik laboratuvarlarda çalışılan testler tanı, tedavi, tarama veya hastalık riskinin değerlendirilmesi ve bir hastanın patofizyolojik durumu hakkında bilgi sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Test sonuçlarının doğru bir şekilde değerlendirilip zamanında klinisyenlere raporlanması laboratuvar uzmanlarının en önemli sorumluluk alanlarından (1,2). Test sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan yöntemler hızlı, güvenilir ve standart olmalı ve uzmanlar arasında farklılık olmamalıdır. Test sonuçları laboratuvar uzmanı tarafından değerlendirildikten sonra manuel veya otomatik olarak onay destek sistemleri (ODS) kullanılarak onaylanır ve rapor haline getirilir (3).

Laboratuvar test sonuçlarının manuel olarak onaylanması, toplam test sürecinin en kritik aşamalardan biridir. Test sonuçlarının manuel olarak onaylanması, zaman alıcı ve doğası gereği öznel bir faaliyettir. Tıbbi laboratuvar uzmanlarının sürekli olarak laboratuvarında bulunmasını ve onay için fazladan zaman ayırmasını gerektirir (4).

ODS yazılımları, otomatik olarak laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi ve onaylanması işlemini gerçekleştirmek için mantık ve basit kural temelli (*if-then-is*) yaklaşımlar kullanır. ODS kullanımı, test sonuçlarını değerlendirme işleminde geçerli ve genel kabul görmüş kurallarla standardizasyonu sağlar. ODS’de, sonuçların otomatik onaylanıp onaylanmayacağına karar vermek için önceden tanımlanmış bilgisayar tabanlı algoritmalar kullanılır. Bu algoritmalar arasında teste ait kalite kontrol sonucu, hastanın cinsiyet ve yaş bilgileri, çalışılan cihazın hata uyarıları (yetersiz numune, pıhtı, bulaş), serum indeks bilgileri (hemoliz, lipemi, ikter), kritik değer, referans aralık ve delta kontrol yöntemleri gibi kriterler bulunmaktadır (3,5,6).

Ülkemizde tıbbi laboratuvarlarda ODS’nin kullanımı ile ilgili minimum gereklilikler T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” kapsamında yayınlanmıştır (7). Buna göre bir ODS algoritmasında delta kontrol değerlendirmesi, referans aralık veya laboratuvar

tarafından belirlenmiş onay aralıkları gibi limit kontrol kuralları kullanılmalıdır. Bu kriterlerden biri olan delta kontrol aynı hastaya ait ardışık iki sonuç arasındaki değişimin değerlendirilmesi anlamına gelmektedir. Delta kontrol yapılabilmesi için testlere ait kabul edilebilir değişim miktarı ve değişime ait zaman aralığının belirlenmesi gerekmektedir (8).

ODS'de kullanılan diğer bir kriter de klasik (Fraser) ve logaritmik (Lund) yöntemle hesaplanan referans değişim değeridir (RDD). RDD, bir bireyde iki ardışık test sonucu arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirir. RDD ile bir bireyde belirli bir analiz için elde edilen sonucun bir önceki test sonucuna göre olan farklılığının klinik olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirilir. Her test için RDD değerlendirmesi yapmak uygun olmadığından, bir testin RDD değerlendirmesi için uygun olup olmadığını belirlemek ve RDD hesaplamak için o teste ait biyolojik varyasyonun bilinmesi gerekmektedir (9,10,11).

Hastaneye başvuran hasta sayısının artması, tanı ve tedavide daha yüksek geri dönüş hızı (hastanede kalış süresinin daha kısa olması), her türlü laboratuvar testinin kullanılabilirliğinin artmasıyla test panellerinin genişlemesi, tıbbi laboratuvarlara gelen numune sayısının artması, kalite beklentisinin yükselmesi, hasta memnuniyeti ve güvenliğine daha çok önem verilmesi ve daha kısa sonuç sürelerinin hedeflenmesi gibi birçok neden tıbbi laboratuvarların iş yükünü her geçen gün artırmaktadır (12). Laboratuvar onay sürecinde ODS'de referans aralık, delta kontrol ve RDD gibi kriterlerin kullanımı, problemlenmeyen numunelerin ve uyumlu sonuçların oluşturduğu büyük bir veri grubunun otomatik olarak onaylanması ve laboratuvar iş yükünün azalması ile sonuçlanacaktır. Böylece test sonuçlarının büyük bir bölümünün hızla onaylanması tıbbi laboratuvar uzmanlarına daha karmaşık sonuçları inceleme, klinikler ile iletişim kurma, konsültasyon, eğitim ve araştırma gibi konulara daha fazla zaman ayırabilme imkânı sağlayacaktır. Bunun sonucunda hasta sonuçlarının yüksek kalite güvencesi ile daha hızlı rapor edilmesi mümkün hale gelmektedir. Ayrıca, zaman içinde o laboratuvarın yerel koşulları göz önüne alınarak tıbbi laboratuvar uzmanları tarafından belirlenmiş kuralların geliştirilip değiştirilmesi, ODS'lerin etkinliğinin artırılmasını sağlamaktadır (13,14,15).

Biz bu çalışmada, biyokimya testleri için ODS’de kullanılan referans aralık, delta kontrol ve RDD temelli limit kontrol kurallarına göre onaylanmayan test yüzdelerini belirlemeyi ve hangi kuralın en düşük onaylanmama yüzdesi ile tıbbi biyokimya uzmanının otomatik onaylanabilecek test sonuçları için ayırdığı zamanı daha karmaşık vakalara ve konsültasyona ayırması için diğerlerinden daha uygun bir kural olduğunu belirlemeyi amaçladık.

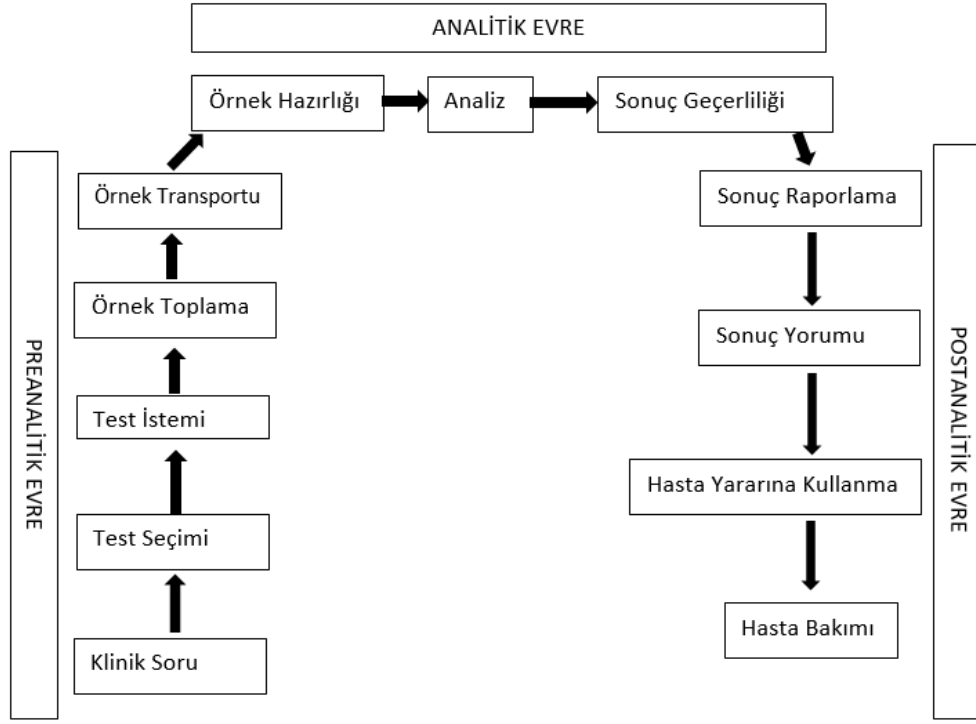


## GENEL BİLGİLER

### 2.1 TOPLAM TEST SÜRECİ

Tıbbi laboratuvarlar sağlık hizmetlerinde hasta ile ilgili karar sürecinde önemli bir role sahiptir. Tıbbi laboratuvarlar, sağlık kurumlarında hastalıklara tanı koymak amacıyla biyolojik analizler yaparak yapılan testlerin yorumlanması sürecinde hizmet verir (1). Hastalar için doğru ve güvenilir bir test sonucunun olmaması durumunda klinisyenlerin tanı koyması ve hastaya doğru bir tedavi sağlaması zordur. Bu nedenle tıbbi laboratuvarlar, tanı koyma ve tedavi gibi önemli kararları etkilemektedir. Tıbbi laboratuvarlardaki toplam test süreci karmaşık ve çok adımlı bir süreçtir. Toplam test süreci, Lundberg tarafından beyinden beyine döngü (*brain to brain loop*) kavramıyla tanımlanmıştır (16).

Tıbbi laboratuvar testlerinde toplam test süreci, bir klinisyenin hastanın kliniğine göre hangi testin istemini yapacağını düşünüp istem yapmasıyla başlayıp test sonucunu değerlendirerek hasta için kullandığı zaman biten ve bu iki nokta arasında gerçekleşen numunenin toplanması, kimlik tanımlama, numunenin laboratuvara taşınması, numunenin hazırlanması, analiz edilmesi, onaylanması ve test sonuçlarının raporlanması aşamalarının tümünü kapsar (Şekil 1) (17-19). Klasik olarak toplam test sürecindeki bu aşamalar preanalitik, analitik ve postanalitik evre olmak üzere 3 ana başlık altında incelenmektedir (16,20,21). Toplam test süreçlerinden herhangi birisinde oluşacak hata doğrudan test sonucunu etkiler. Bu durum hastaya konulan tanı, verilen tedavi gibi hastayla ilgili tüm kararların etkilenmesine neden olur.



**Şekil 1.** Toplam test süreci (22)

Preanalitik Evre: Klinisyenin testi istemesiyle başlayan ve sırasıyla, numunenin hastadan alınması, laboratuvara taşınması, numunenin kabulü ve işlenmesi (alikota, santrifüj), numunenin cihaza verilmesi aşamalarından oluşmaktadır. Preanalitik süreci etkileyen çeşitli faktörler: Hastanın tanımlanması, numune tüplerinin etiketlenmesi, numune alırken hastaya turnike uygulanması, numune alınırken tüplerin doğru sırayla doldurulması, tüplerin dolun hacmi, tüplerin alt üst edilmesi, taşıma ve saklama koşullarıdır (23,24). Preanalitik hataların en sık nedenleri: Yanlış numune, yanlış test istemi yapılması, yanlış veya hatalı isimlendirme, hemoliz, pıhtılı numune, yetersiz numune, numunenin yanlış tüpe alınması, uygun olmayan taşıma ve saklama koşullarıdır (25,26). Preanalitik evrede oluşan hatalar klinisyen tarafından laboratuvar test isteminin yapılmasıyla oluşmaya başlar. Bu nedenle sadece laboratuvarı değil, laboratuvar dışındaki hastane birimlerini de kapsadığı için bu evrede oluşan hataların standardizasyonu zordur. Bu nedenle laboratuvar hatalarının yaklaşık %30-75'i preanalitik evrede olmaktadır (27).

Analitik Evre: Numunelerin laboratuvara kabulü ile başlayan ilgili test için ölçümlerin yapıldığı ve raporlanmasına kadar geçen süreçtir. Analitik evrenin

standardizasyonu, cihazların otomasyonu ve teknolojik gelişmeler, iç kalite kontrol (İKK) ve dış kalite değerlendirme (DKD) programları ile laboratuvar sonuçlarının analitik güvenilirliği önemli ölçüde artmış ve hata oranları azalmıştır (28-30). Toplam laboratuvar hatalarının %4-30'u analitik evrede oluşmaktadır (27).

Postanalitik Evre: Laboratuvar sonuçlarının onaylanması, sonuçların laboratuvar bilgi yönetim sistemine (LBYS) aktarılması ve raporlanması ve hasta lehine kullanılmasını içerir. Bu aşamada, yanlış onay, rapor edilmeyen veya analitik olmayan veri girişi gibi hatalar olmaktadır. Testin analizinden sonraki bu aşama LBYS aracılığıyla izlenmektedir (28). Toplam laboratuvar hatalarının %9-55 kadarı postanalitik evrede oluşmaktadır (27).

Sağlık hizmetleri kalitesinin iyileştirilmesi için tıbbi laboratuvar test süreçlerinin kalitesinin iyileştirilmesi kritik öneme sahiptir. Bu kalitenin artırılması sürecinde laboratuvar hataları önemli bir sorundur. Bu hataların düzeltilmesi için hatanın analitik sürecin hangi aşamasında (preanalitik, postanalitik, analitik) oluştuğu bilinmelidir (31,32). Tablo 1'de preanalitik, analitik ve postanalitik evrede meydana gelen hataların nedenleri yer almaktadır (33).

**Tablo 1.** Preanalitik, analitik ve postanalitik evredeki hatalar (33)

<b>Preanalitik Evre</b>	Hastanın yanlış tanımlanması ve numunenin yanlış barkodlanması
	Hatalı veri girişi
	Yanlış numune toplama tüpü kullanılması
	Yetersiz numune düzeyi
	Uygun olmayan taşıma süresi veya taşımada gecikme
	Uygun şekilde saklanmayan numune
	Hemolizli, ikterik, lipemik numune
	Pıhtılı numune
	Uygun olmayan test istemi
	Uygun zamanda alınmayan numune
	Numune kontaminasyonu (İntravenöz sıvı, antikoagülan)
<b>Analitik Evre</b>	Uygun olmayan iç kalite kontrol sonuçları
	Uygun olmayan dış kalite değerlendirme sonuçları
	Cihaza hatalı veri girişi
	Cihaz hatası
<b>Postanalitik Evre</b>	Uygun olmayan sonuç verme süreleri
	Hatalı laboratuvar raporları
	Kritik sonuçların bildirilmemesi
	Sonuçların yanlış yorumlanması
	Yanlış tanımlanmış sonuçlar
	Hesaplama testlerde formül hatası

Analitik süreçte otomatik analizör sistemleri kullanılması ve kalite kontrol süreçlerinden kaynaklı analitik aşamada daha az hata yapılır. Bu nedenle laboratuvar hataları daha çok preanalitik aşamada ve numunenin kalitesi ile ilgili olmuştur. Ayrıca, santrifüjleme, pipetleme ve alikotlama işlevleri üzerinde daha fazla standardizasyon ve kontrol sağlamak için otomatik sistemlerin kullanılması; hasta ve numune tanımlaması için barkodlamanın kullanılması; veri akışını güvence altına almak için LBYS kullanılması; preanalitik hataların sıklığını azaltmıştır. Bununla

birlikte, preanalitik hatalar hala toplam test sürecinde en büyük orana sahiptir. Bazı durumlarda hastanın güvenliğini etkileyen ciddi sonuçlara neden olmaktadır (34,35).

## 2.2 ONAY DESTEK SİSTEMLERİ

Laboratuvar test sonuçlarının onaylanması, test sonuçlarının hastanın tıbbi kaydına aktarılmasından önce gerçekleştirilen son kalite kontrol çalışmasıdır. Postanalitik evrede yapılan bu kontrol, test sürecinde şimdiye kadar meydana gelen hataları tespit etme fırsatı sağlar. Bu aşamada hatalı test sonuçları tespit edilebilir. Aynı zamanda hastanın son numunesini önceki numuneler ve test sistemi ile ilgili diğer bilgilerle karşılaştırarak şüpheli ve olağan dışı sonuçlar gerçeğe uygunluk açısından değerlendirilebilir (3). Laboratuvar test sonuçlarının onaylanması sürecinde numune bütünlüğü ve kimlik bilgilerine yönelik detaylı incelemeler yapılır. Bu inceleme laboratuvar uzmanları ve klinisyenler arasındaki iletişimi ve işbirliğini gerektirir.

Sonuçların onaylanması manuel olarak ya da otomatik olarak yapılabilir. Sonuçların otomatik onayında test sonucunun kabul edilebilir olduğunu belirlemek için önceden tanımlanmış kurallar kullanılır.

Laboratuvar test sonuçlarının manuel olarak onaylanma sürecinin çeşitli zorlukları vardır. Klinik laboratuvarlarda testlerin büyük bir bölümü analiz edildikten sonra laboratuvar sonuçları bir tıbbi laboratuvar uzmanı tarafından değerlendirilir. Bu değerlendirme işlemiyle LBYS'de bulunan test sonucunun elektronik tıbbi kayıtlarına işlenip işlenmeyeceğine karar verilir. Özellikle hasta sayısının çok olduğu hastanelerdeki yoğun laboratuvarlar için, test sonuçlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinde önemli ölçüde zorluklar bulunmaktadır. İş yükü çok olan laboratuvarlarda çok fazla sayıda test sonucu incelenirken yaşanan yorgunluk laboratuvar hataları için potansiyel bir risk faktörüdür. Bir test sonucunun onaylanıp onaylanmayacağına karar verirken istem yapan birimi arayarak hastanın kliniği hakkında bilgi edinmek, numune dilüsyonu ve/veya numunenin tekrar analiz edilmesi gibi birtakım işlemler gerçekleştirilir. Ancak test sonuçlarının zamanında verilebilmesi için çoğu zaman test sonucunun onaylanması için ayrılan sürenin kısa tutulması gerekmektedir. Test sonucunun hangi durumda onaylanabileceğine dair

laboratuvar uzmanının kullanabileceği çok az rehber vardır. Test sonuçlarını manuel olarak onaylama süreci, test sonuçlarını onaylayanlar arasında eğitim düzeyine, deneyime veya profesyonel karara bağlı olarak kişiden kişiye değiştiği için nesnel değildir (3,4). Test sonuçlarının manuel olarak onaylanması tıbbi laboratuvar uzmanları için genellikle sıradan, sıkıcı, yorucu ve zaman alıcı bir süreçtir. Eğitimli ve deneyimli personel eksikliği nedeniyle bu süreç karmakarışık bir hale gelebilir. Test sonucunu onaylayan tıbbi laboratuvar uzmanları toplam test sürecinin bu aşamasında kalitenin tek belirleyicisi olur. Bu nedenle, birçok klinik laboratuvarında manuel onaylama işleminin genel etkinliği bilinmemektedir. Manuel onaylama, değişken, maliyetli ve özellikle tıbbi laboratuvar uzmanları yorgun, dikkati dağılmış veya deneyimsizse hataya açıktır. Eğitim ve standartlaştırılmış süreçler, bazı test sonuçlarının veya test paneli anormalliklerinin belirlenmesine yardımcı olur. Hasta için klinik olarak karar vermeden önce şüpheli ve hatalı test sonuçlarını tespit etmek ve uygun eylemi gerçekleştirmek gerekir (3,4,36).

ODS tıbbi laboratuvar uzmanının manuel olarak incelemesi gereken test sonuçlarının sayısını azaltan, postanalitik evredeki iş akışını daha verimli bir hale getiren sistem olarak kabul edilir. ODS, karmaşık kararları desteklemek için nispeten basit Boolean (if-then tipi) mantık rutinleri üzerine kuruludur. ODS, algoritmik olarak iyi tasarlanmış bir kurallar dizisi sağlar. Bu sayede test sonuçları muhtemel laboratuvar hataları için değerlendirilir, manuel olarak incelenir ve onaylanır. Kabul edilemez ve potansiyel olarak hatalı sonuçlar tespit edilir. ODS, kriterleri karşılayan test sonuçlarını otomatik olarak onaylar; kriterleri karşılamayan test sonuçlarının ise laboratuvar uzmanının manuel olarak incelemesi için tesbit edilmesini sağlar (37-40).

Bu nedenle laboratuvar test sonucu otomatik onaylama süreci, laboratuvar hatalarını azalttığı ve laboratuvar hizmetlerinin kalitesini artırdığı için tıbbi laboratuvar uzmanı ve klinisyenler için hayati bir öneme sahiptir (3,4,35).

ODS'lerin tıbbi laboratuvarlara kurulmaya başlanmasıyla birlikte laboratuvar uzmanlarının manuel inceleme gerektiren test sonuçlarının nedenlerini araştırması için daha fazla zaman sağlamıştır. Bunun sonucunda laboratuvarlarda hata tespiti, verimlilik, klinisyen memnuniyeti, hasta güvenliği artmıştır. İş yükü, test istek sonuç

verme süreleri (TAT – *Turn Around Time*) azalmış ve personel kaynaklarının kullanımını iyileştirmiştir (41).

ODS algoritmaları, test sonucunun uygunluğunu belirlemek için teste özel kurallar kullanır. Bunlar, kalite kontrol (KK) durumuna, kalibrasyona, çeşitli cihaz ve test uyarılarına, hareketli ortalama uyarılarına, serum HIL (hemoliz, ikter, lipemi) indekslerine, kritik değerlere, delta kontrollerine, beklenmedik test sonuçlarına ve diğer test sonuçlarıyla beklenen mantıksal ilişkilere dayalı olarak hasta sonuçlarını değerlendirmek için kullanılan ODS algoritmalarında yer alan çeşitli kurallardır. ODS algoritmaları elektronik tıbbi kayıttan hastanın geçmişini, tanısal ve demografik bilgilerini, yaş ve cinsiyet özelliklerini, sorgulayabilir. Sağlık merkezlerinin hizmet verdiği hasta popülasyonlarındaki farklılıklar nedeniyle her laboratuvarın kendi özel durumuna göre kurallar belirlemesi gereklidir (6,42,43).

### **2.2.1 ODS ile İlgili Yönergeler ve Standartlar**

ODS raporlanan sonuçların kalitesini önemli ölçüde etkiler ve hasta güvenliği üzerinde etkisi vardır. Uluslararası Standartlar Teşkilatı (ISO - *International Organization for Standardization*) 15189'a göre, "Bir laboratuvar, sonuçların otomatik raporlanması için bir sistem kullanıyorsa, otomatik onay ve raporlama kriterleri tanımlanmış, onaylanmış, hazır ve anlaşılır olmalıdır." Ayrıca ISO 15189'a göre delta kontrolleri ve sonuç limiti kontrolleri, kritik değerler gibi inceleme gerektiren önceki hasta değerlerindeki değişiklikleri ve laboratuvar personelinin müdahalesini gerektiren değerleri içermesi gerekir (44).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI - *The Clinical & Laboratory Standards Institute*) kılavuzu, laboratuvarların kendi disiplinlerine özgü ODS algoritmalarını, kurallarını, limitlerini belirlemesini önermiştir. ODS'nin geliştirilmesi ve uygulanması konusunda da rehberlik sağlamaktadır (14,15).

Amerikan Patologlar Akademisi'ne (CAP - *College of American Pathologists*) göre tıbbi laboratuvarlar sonuçların otomatik onaylanması için ODS kurulacaksa laboratuvarın çeşitli şartları sağlaması gerekmektedir. Yıllık denetim belgeleri ve

ODS kuralları için bir değişiklik yapıldığında denetleme yapılması, ODS’de kabul edilebilir kalite kontrol sonuç kriterleri, cihaz uyarıları, delta kontrol kriterlerinin kullanımı, tekrar testlerinin kaydı, klinisyene telefon bildirim, saçma ve kritik değerlerle karşılaştırmalar ve manuel olarak onaylanan tüm sonuçlar, tarih ve saat dahil olmak üzere otomatik olarak doğrulanan tüm sonuçlar için bir denetim kaydı gerekmektedir. Bu şartların tümünün laboratuvar yöneticisi tarafından onaylanması gerekmektedir (45).

Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yürütölen “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” kapsamında, tıbbi laboratuvar uzmanlıkları tarafından güncel ve kanıta dayalı uygulamalar çerçevesinde önceden belirlenmiş değerlendirme kriterlerini kullanan, test çalışması ile üretilen tüm sonuçların benzer standartlar dâhilinde değerlendirilmesi ve onaylanmasını sağlayan bilgisayar tabanlı algoritmalar bütünü olan “Onay Destek Sistemi” çalışması hazırlanmıştır. Bu çalışma, tıbbi laboratuvar sonuçlarının onayı için kullanılan ODS algoritmalarının tasarımı, geliştirilmesi, uygulamaya alınması ve validasyonu için öneriler içermektedir. Bu çalışmaya göre laboratuvarlarda ODS kurulması zorunlu değildir. Test sonuçlarının otomatik onayı için ODS kullanmaya başlanılacaksa sorumlu laboratuvar uzmanının kararı ve onayı gereklidir. Tıbbi laboratuvar uzmanı ODS ile otomatik olarak onaylanan sonuçlardan sorumludur (7).

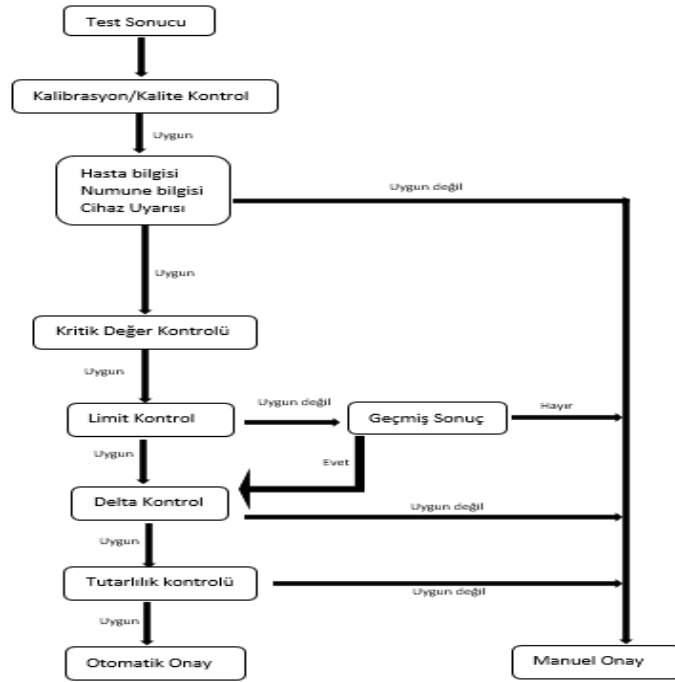
### **2.2.2 ODS’de Kullanılan Veri Türleri**

Her laboratuvar kendi hasta popölasyonunun özelliklerine göre tıbbi laboratuvar uzmanları tarafından belirlenen birçok veriyi ODS algoritmalarında kullanır. Bu verilere göre bir test sonucunun ne zaman otomatik olarak onaylanması gerektiğini belirlemek için farklı kurallar ve limitler kullanılabilir. ODS algoritmalarında kullanılan veriler: kalibrasyon ve kalite kontrol sonuçlarının geçerliliğinin kontrolü, cihaz ve test uyarı işaretleri, hastaların demografik bilgileri, interferans indeks bilgileri (hemoliz, lipemi, ikter), hareketli ortalamalar, sonuç limit kontrolleri, kritik değerler, referans aralık, anlamsız değerler, delta kontrol, RDD ve tutarlılık kontrolleridir (Tablo 2). Şekil 2’de ise bu verilerin bir ODS algoritmasında nasıl kullanıldığı gösterilmektedir (39,46).



**Tablo 2.** Laboratuvarlarda ODS algoritmaları için kullanılan veriler

<b>Test sonucu ile ilgili veriler</b>	Delta kontrol Referans aralık Kritik değerler Yaşamla uyumluluk
<b>Cihaz ve test ile ilgili veriler</b>	Cihaz durumu Kalibrasyon durumu Kalite kontrol durumu Hareketli ortalamalar
<b>Örnek ile ilgili veriler</b>	Örnek türü Numune alma tarihi, saati, yeri Kullanılan antikoagülan Santrifüjleme durumu Hemoliz, ikter, lipemi indeksi
<b>Hasta ile ilgili veriler</b>	Yaş Cinsiyet Yatan/ayaktan hasta durumu İlaç geçmişi Tanı Hastanın önceki diğer numuneleri



**Şekil 2.** ODS algoritma şeması

### ***2.2.2.1. Kalibrasyon Sonuçlarının Geçerliliğinin Kontrolü***

Kalibrasyon, doğruluğu bilinen bir ölçüm standardı tarafından ölçülen maddenin konsantrasyonu veya miktarı arasında bir korelasyon oluşturmak için bir cihazı veya test sistemini test etme ve ayarlama işlemidir. ODS’de kalibrasyon zamanı ve geçerlilik süresi değerlendirilir. Cihaz kalibrasyonu laboratuvarın kabul edilebilirlik kriterlerini karşılamadığında test sonuçlarının otomatik onayına izin verilmez. Bu da hasta verilerinin raporlanmasından önce tüm gerekliliklerin karşılanmasını sağlar. Ayrıca ODS, kabul edilebilirlik kriterleri karşılanmadığında LBYS’de uyarı oluşturabilmeli, düzeltici ve önleyici eylemlerin kayıt altına alınmasına olanak vermelidir (47-49).

### ***2.2.2.2. Test Sonuçlarının Kalitesinin Kontrolü***

#### ***2.2.2.2.1. Kalite Kontrol Sonuçlarının Geçerliliğinin Kontrolü***

Kalite Kontrol, tıbbi laboratuvarlarda kullanılan cihazların önceden tanımlanmış koşullar dahilinde çalışıp çalışmadığını doğrulayan ve hastaların test sonuçlarının güvenilir olup olmadığını tespit edilmesini sağlayan istatistiksel bir süreçtir (50-52). 28790 sayılı Tıbbi Laboratuvarlar yönetmeliği ve kalite standartları çerçevesinde tıbbi laboratuvarların uygun periyotlarda kalite kontrol değerlendirmesi yapması zorunludur (53). Temel olarak İKK ve DKD olmak üzere iki tür KK vardır.

İKK test sonuçlarının raporlanacak kadar güvenilir olup olmadığını kontrol etmek amacıyla laboratuvarında çalışılan tüm testler için içeriği bilinen kontrol solüsyonlarının ölçümü yapılır. Bu şekilde analitik sistemin doğruluğu her gün izlenir ve raporlanmadan önce test sonucunun güvenilir olduğunu garanti eder. Her kalibrasyon işleminden sonra, farklı lotta bir reaktif kiti kullanılmaya başlandığında, cihaz bakımları yapıldıktan sonra, uygun olmayan hasta sonuçları ile karşılaşıldığında İKK yapılması gereklidir. Genel olarak analitik sistemin doğruluğunun izlenmesi işlemi, kontrol numunelerini analitik sistemde çalıştıktan sonra gözlenen değerleri kontrol numunesinin beklenen değerleri ile karşılaştırılarak gerçekleştirilir. Beklenen değerler, laboratuvarın belirlediği kontrol sınırları içerisinde yer alıyorsa, analitik yöntemin doğru olarak çalıştığı varsayılır. Gözlenen

değerler kontrol sınırı dışında kalıyorsa, analitik sistemin hatalı hasta sonuçları üretebileceği düşünülür ve hata kaynakları açısından analitik sistem gözden geçirilir. Her bir test için KK performansını değerlendirmek üzere kullanılan çeşitli kontrol kurallarından biri seçilebileceği gibi çoklu kontrol kuralı da kullanılabilir (50-52, 54).

DKD bağımsız bir kurum tarafından sağlanan kontrol numunelerinin, belirli bir zaman aralığında analiz edilmesini ve raporlanmasını içerir. DKD programını yürüten kurum laboratuvarlara içeriği bilinmeyen kontrol solüsyonları sağlar ve elde edilen sonucun katılan tüm laboratuvarların sonuçları içindeki yeri konusunda geri bildirim sağlar. Sonuçlar kullanılan analitik yönteme ve cihazlara göre gruplar halinde sunulur. Her bir laboratuvarın performansı Z skoru olarak ifade edilen standart sapma indeksi ile yorumlanır (55). Z skoru, o periyotta gönderilen solüsyondaki test sonucunun grubun ölçtüğü ortalama değerden kaç standart sapma uzaklıkta olduğunu gösteren hesaplanmış bir değerdir ve sonucun grup ortalamasıyla olan farkının grubun standart sapmasına bölümü ile elde edilir. Z skoru sıfırdan ne kadar uzaksa, sonuç o kadar doğruluktan sapmıştır. Z skoru sıfır ise, dahil olunan laboratuvar grubuyla mükemmel bir uyumu gösterir,  $<2$ 'ye kadar olan bir Z skoru kabul edilebilir ve  $>2$ 'den bir Z skoru kabul edilemez olarak değerlendirilir. Bu durumda düzeltici önlem alınmalıdır (52).

KK kuralları, ODS algoritmalarında kullanılan verilerden birisidir. Laboratuvarlarda iyi bir ODS uygulaması için KK kurallarının gereken kaliteyi karşıladığından emin olacak şekilde tasarlanması önemlidir. Belirlenen KK hedefi karşılanmadığında testlerin otomatik raporlanması durdurulur. Bu da ancak tüm kalite kontrol gerekliliklerinin karşılanması durumunda hasta sonuçlarının raporlanmasını sağlar (6,49,51).

#### ***2.2.2.2. Hasta Sonuçlarından Test Sonuçlarının Kalitesinin Kontrolü***

ODS'de test sonuçlarının kalitesinin değerlendirilmesinde “hareketli ortalama” yöntemi de kullanılabilir. Bu yöntemde, birbirini takip eden belirli bir süre (20 gün – 30 gün) boyunca hasta test sonuçlarının ortalaması ve oluşabilecek sapmalar değerlendirilir. Ortalama  $\pm 3$  SS'lik bir eylem sınırıyla birlikte ortalama  $\pm 2$

SS anlamına gelen bir uyarı sınırı belirlenir. Bu sınırlar ODS algoritmalarına tanımlanarak otomatik onay ile raporlanan test sonuçlarının kalitesi artırılabilir (42).

### **2.2.2.3. Cihaz ve Test Uyarı İşaretleri**

Tıbbi laboratuvarlarda kullanılan analiz cihazlarından gelen uyarı işaretleri de ODS algoritmalarında kullanılır. Cihaz uyarıları, analitik sistem özelliklerine göre değişmektedir. Mekanik arızalar, barkod okuma problemleri, reaktif veya numune problemleri olduğu zaman cihaz işaretleri oluşturulur ve test sonuçlarının otomatik olarak onaylanmasını engellemek için kullanılabilir (56,57). Test uyarı işaretlerine örnek olarak; yetersiz reaktif veya numune düzeyi için uyarılar oluşabilir; hava kabarcıkları, numune pıhtıları, olağandışı viskoziteye sahip numunelerle karşılaşıldığında basınç işaretleri oluşabilir; numune problemlerindeki mekanik tıkanıklıklar, son kullanma tarihi geçmiş reaktifler, sıcaklık hataları için uyarılar oluşabilir (42). Cihazlardan gelen uyarı bilgileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Cihaz uyarıları

Absorbans (Abs)	Referans aralığının üstünde (H)
Pipetleme hatası (S.Clot)	Referans aralığının üstünde (L)
Linearite (Lin)	Numune hava kabarcığı (Samp.B )
Yetersiz örnek (S.Short)	Reaktif onboard süresi (ReagEx)
Serum indeks bilgisi	Bulaş (CarOvr)

### **2.2.2.4. Hemoliz, İkter, Lipemi İndeksi**

Hemoliz (H-İndeksi); eritrositlerin parçalanarak hemoglobin içeriğinin hücre dışına yayılması durumu olarak tanımlanır. İn vivo (hemolitik anemiler, uygunsuz kan transfüzyonları, toksinler vb.) veya in vitro (ozmotik parçalanma, kompleman bağımlı hücre parçalanması, fiziksel-mekanik-kimyasal yıkılma vb.) nedenlerle oluşabilir. Kan tüpleri üzerindeki preanalitik faktörlerin yetersiz kontrolü (örneğin: dondurma, çok hızlı pnömotik tüp transferi, kan alımı sırasında enjektör kullanılması) genellikle neden olur. Preanalitik evrede örnek kalitesinin izlenmesinde gösterge olarak kullanılır (58-60).

Sarılık (I-indeksi); Bilirubinün artmış üretimi ya da yetersiz atılımı (hemolitik anemi, karaciğer hastalıkları, safra kanalı tıkanıklığı) sonucunda oluşabilir. 400 ila 540 nm dalga boylarında fotometrik ölçüm yapılan testler için önemlidir (59,61).

Lipemi (L-indeksi); yüksek miktarlardaki lipoprotein partiküllerinden kaynaklanan opak numune bulanıklığıdır. Spektrofotometrik ölçümlerdeki ışığı saçması ve reaksiyon karışımı içerisinde iletilmesini bozduğu için hatalı ölçümlere yol açar (59,61).

Biyokimya laboratuvarlarında kullanılan çoğu otomatik sistem HIL indekslerini belirlemek için çoklu spektrofotometrik ölçümler yapar. Birçok cihaz HIL indeksini belirtmek için cihaz uyarı sistemi kullanmaktadır. Farklı testler için interferans sınırları genellikle test üreticileri tarafından sağlanır ve test prospektüslerinden bu bilgilere ulaşılabilir. ODS algoritmalarına testlerde interferansa neden olan limitler tanımlanarak kullanılabilir. HIL interferanslarının belirli testler üzerindeki etkisi tahmin edilebilir olduğundan etkilenen sonuçlara klinisyenler için otomatik yorumlar eklenebilir. HIL interferansı nedeniyle sonuçlar üzerinde beklenen etkinin düşük olması durumunda rapor edilebilir veya beklenen etki yüksekse manuel olarak tekrar incelenmek üzere test sonuçları onaylanmaz. Hemoliz ölçümü yoluyla kantitatif hemoliz değerlendirmesi, hemoliz derecesine bağlı olarak spesifik hassas test sonuçlarının (potasyum, laktat dehidrojenaz, aspartat aminotransferaz gibi) reddedilmesi veya numunenin reddedilmesi konusunda karar vermek için kullanılabilir (6,58,62).

#### ***2.2.2.5. Sonuç Limit Kontrolleri***

Sonuç limit kontrolleri, ihtimal verilmeyen veya olağandışı sonuçlara dayalı olarak önceden belirlenmiş limitleri aşan test sonuçlarını belirlemek için kullanılır. Bunlar ODS algoritmalarında yaygın olarak kullanılır (47,57). Sonuç limiti kontrolleri için popülasyona dayalı referans aralıkları, yüzdelik (2-98 yüzdelik, 2,5-97,5 yüzdelik) bazlı yaklaşımlar, analitik ölçüm aralıkları, patolojiyle ilişkili limitler, kritik sonuçlar, anlamsız değerler veya belirli bir test için yaklaşımların bir kombinasyonu kullanılabilir.

### 2.2.2.5.1. Anlamsız Değerler

Yaşamla bağdaşmayan test sonuç değerleri, numerik olmayan değerler, test sonuçlarındaki eksi değerler anlamsız değerler olarak değerlendirilir ve ODS algoritmalarına tanımlanabilir. Anlamsız değerlerin belirlenmesinde literatürdeki bazı çalışmalardan elde edilen sonuçlar kullanılabilir (Tablo 4) (4,63,64).

**Tablo 4.** Bazı biyokimyasal testler için anlamsız değerler

Sodyum < 100 mmol/L veya > 191 mmol/L
Potasyum < 1,3 veya > 9 mmol/L
pH < 6,8 veya > 7,8
Etanol > 97,5 mmol/L
Klorür < 65 veya > 138 mmol/L

### 2.2.2.5.2. Tutarlılık Kontrolleri

Sonuçların dikkate alınıp alınmayacağına kullanılan bir diğer yöntem de tutarlılık kontrolleridir. Tutarlılık kontrollerinde birbiri ile ilişkili iki testteki uyumsuz olan sonuçlar değerlendirmede kullanılmaz. Tutarlılık kontrolleri, aynı hastada iki veya daha fazla farklı ilişkili analizi içeren çapraz kontrollerdir. Bu kontroller, testler arasında ve/veya hasta demografik faktörleriyle ilgili öngörülebilir ilişkilere dayanır. Çünkü bir numunedeki test sonuçları hastanın klinik durumunu farklı açılardan yansıttığı için bazı test sonuçları birbirleri ile ilişkilidir. Belirli tümör belirteçlerinin ve hormonların düzeyleri yaş ve cinsiyet ile ilişkilendirilebilir. Bir hastanın numunesinde total bilirubin ile direkt bilirubin; total protein ile serum albümini arasında ilişki olduğundan test sonucunun geçerliliğini değerlendirmek için ODS’de tutarlılık kontrolü olarak kullanılabilir.

**Tablo 5.** Tutarlılık kontrol örnekleri

Sitrat kontaminasyonu	Kalsiyumda %50 azalma, Sodyumda 5 mmol/L artış, Klorürde 10mmol/L azalma
Pıhtılaşmış numune	Sodyum < 136 mmol/L, Potasyum < 3,5 mmol/L, Kalsiyum < 8,4 mmol/, Glikoz < 3,9 mmol/L
EDTA kontaminasyonu	Potasyum > 7 mmol/L ve Kalsiyum < 8 mmol/L veya Alkalen Fosfataz < 50U/L veya Magnezyum < 2 mmol/L.
Uyumsuz sonuçlar	ALT/AST oranı < 0,25 veya > 4 Albümin / Total protein oranı < 0,25 veya > 1 Direkt bilirubin / Total bilirubin oranı > 1 HDL kolesterol / Total kolesterol oranı > 0,75 T3 veya T4, her test için üst referans limitinden yüksek, ancak TSH referans aralığının alt limitinden yüksek T3 veya T4, her test için alt referans limitinden düşük, ancak TSH referans aralığının üst limitinden düşük
İntravenöz glukoz kontaminasyonu	Sodyum < 136, Klorür < 98, Potasyum > 5, Glukoz > 6,1
İntravenöz salin kontaminasyonu	Klorür artmış, Sodyum normal, Potasyum düşük
Monoklonal protein interferansı	Düşük/normal trigliserit ile yüksek lipemi indeksi (> +2)
Yanlış istem veya etiketleme	Kadınlarda PSA veya erkeklerde CA 15-3.

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CA 15-3: Kanser antijeni 15-3, EDTA: Etilendiamintetraasetik asit, HDL: High density lipoprotein (Yüksek dansiteli lipoprotein), T3: Triiyodotironin, T4: Tetraiyodotironin, TSH: Tiroid stimulan hormon, PSA: Prostat spesifik antijen,

Karaciğer, böbrek gibi organları ve dokuları ilgilendiren hastalıklarda veya hastalıkla ilişkili test panellerinde bir test sonucu anormalken diğer test sonuçları da bu duruma eşlik eder. Örneğin, iskelet kası travmalarında kreatin kinaz (CK) ile

birlikte laktat dehidrojenaz (LDH) yüksektir; karaciğer hasarında hastanın hem aspartat aminotransferazı (AST) hem de alanin aminotransferazı (ALT) yükselir; safra yollarını ilgilendiren patolojilerde direkt bilirubin düzeylerinde artışla birlikte alkalen fosfataz (ALP) ve gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği görülür; serum üre ve kreatinin sonuçları böbrek fonksiyonundan önemli ölçüde etkilenir ve birindeki değişiklikler diğer testteki değişiklikler ile ilişkilidir; tiroid bezi ile hipofiz bezinin arasında negatif feed-back vardır ve tiroid bezi hormonlarından triiyodotironin (T3) ve tetrayodotironin (T4) yükseldiği zaman hipofiz bezinden tiroid stimulan hormon (TSH) salgılanması baskılanır ve TSH düzeyleri düşer. Bu testler arasındaki ilişki nedeniyle birbirleri arasında bir oran vardır ve dar bir aralıkta tutulur (65,66). Örnek olarak Sodyum/Klorür, AST/ALT, LDH/AST, CK/LDH ve GGT/ALP arasındaki oranlar verilebilir. Bu testler arasındaki ilişkiden kaynaklı hesaplanan oranların etrafında tutarlılık kontrolleri uygulayarak ODS algoritmalarında kullanılabilir. Bu tutarlılık kontrolleri, hastayla ilgili bir patolojiyi gösterebileceği gibi tek bir sonucu etkileyen analitik hatayı veya birden fazla test sonucunu etkileyen preanalitik hatayı tespit etmek için kullanışlıdır. Akut hastalıklarda hastanın tıbbi durumu hızla değiştiğinden ve klinik test sonuçları dalgalandığından, her bir test için tutarlılık kontrolü yapmak zordur. ODS’de kullanılacak testler arasındaki tutarlılık kontrollerine ilişkin örnekler Tablo 5’de gösterilmiştir (65,67-70).

#### **2.2.2.5.3. Kritik Değerler**

Kritik veya panik değerler, en kısa sürede hastanın ilgili hekiminin bilgilendirilmesini ve acil tıbbi müdahalenin yapılmasını gerektiren potansiyel olarak yaşamı tehdit eden test sonuçlarıdır. Kritik değer bildirimini, sonuçların raporlanmasından önce tıbbi laboratuvar uzmanı tarafından gözden geçirildikten sonra hastane kalite politikası gereğince belirlenen prosedüre göre testin istemini yapan klinisyene yapılır. Kritik değerler ODS algoritmalarında sıklıkla kullanılır. Bu algoritmalarda bir kritik değerle karşılaşıldığında “kritik değer” uyarısı ile laboratuvar uzmanı onayına sunulmaktadır. Bu durumda laboratuvar uzmanının öncelikle bu uyarı ile gelen test sonuçlarını değerlendirip klinisyeni bilgilendirmesi uygun olacaktır (42,70).



T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından "Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi" çerçevesinde yayınlanan "Kritik Değer ve Ölçüm Birimlerinin Harmonizasyonu Prosedürü" ile belirlenen başlıca kritik değerler Tablo 6'da gösterilmiştir (71).

**Tablo 6.** Tıbbi biyokimya laboratuvarında başlıca testler için kritik değerler

Test Adı, Birim	Numune Türü	Yaş	Alt Kritik Değer	Üst Kritik Değer
Total Bilirubin, mg/dL	Serum	<1 yıl	-	≥15,0
Total Kalsiyum, mg/dL	Serum	Tüm yaşlar	≤6,5	≥13,0
Kreatinin, mg/dL	Tam kan, Serum, Plazma	1 gün - 4 hafta	-	≥1,5
		5 hafta - 23 ay	-	≥2,0
		2 yıl - 11 yıl	-	≥2,5
		12 yıl - 15 yıl	-	≥3,0
		≥16 yıl	-	≥10,0
Glukoz, mg/dL	Serum,	<4 hafta	≤40	≥400
	Plazma	≥4 hafta	≤50	≥400
Magnezyum, mg/dL	Serum	Tüm yaşlar	≤1,0	≥9,0
Fosfor, mg/dL	Serum	Tüm yaşlar	≤1,0	-
Potasyum, mmol/L	Serum	Tüm yaşlar	≤2,5	≥6,0
Sodyum, mmol/L	Serum	Tüm yaşlar	≤120	≥160

#### 2.2.2.5.4. Referans Aralık

Klinisyenler, hastanın test sonuçları ile ilgili karar verirken sağlıklı insanların verileri ile karşılaştırarak karar verir. Referans kişilerin oluşturduğu referans popülasyonu içinde bir referans numune grubu belirlenerek uygun bir istatistiksel yöntem ile bu grubun referans değerlerinin dağılımı ve referans limitleri belirlenir. Alt ve üst limitler olarak belirlenen değerler referans aralıktır. Bu referans aralık değerlerinin aksi belirtilmediği sürece her iki cinsiyetten ve her yaştan, ırktan veya vücut yapısından insanlar için geçerli olduğu varsayılmaktadır (72,73).

Özellikle ODS'ye ilk kez başlayan laboratuvarlarda referans aralık temelli limitlerin kullanılması yaygın bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda testlere ait yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş referans aralıkları ODS'ye tanımlanarak test sonuçlarının otomatik bir şekilde onaylanması sağlanabilir. Ama biyolojik çeşitlilik nedeniyle de referans aralıklarını kullanmak her test için uygun değildir (74,75).

#### **2.2.2.5.5. Referans Aralık $\pm$ TEa (İzin Verilen Toplam Hata)**

TEa test sürecinde yapılan hataların o test sonucu için kabul edilebilir sınırlar içinde olup olmadığını gösteren analitik kalite spesifikasyonudur. Tekrarlanabilirlik ve doğruluktan sapma (bias) bileşenleri vardır. Tekrarlanabilirliğini gösteren ölçüt İKK ölçümlerinden elde edilen CVA'dır. Doğruluktan sapma dış kalite değerlendirmeden elde edilir. Diğer bir deyişle, İKK uygulamaları ölçümün rastlantısal hatasını, DKD uygulamaları ise sistematik hatasını gösterir. TAH, rastlantısal hata ve sistematik hatanın toplamıdır (76). Hasta sonuçlarının güvenilirliği ve doğruluğu açısından TAH'ın TEa'yı geçmemesi gerekir (51,77).

Her bir test için TEa değerleri çeşitli ulusal/uluslararası kurum tarafından hesaplanmıştır (78). CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments), WLSH (Wisconsin State Laboratory of Hygiene) ve CAP (College of American Pathologists) hemen hemen her test için TEa belirlemiştir (79). Ricos ve ark. biyolojik varyasyona dayalı TEa limitleri belirlemiştir (80). Daha sonra Avrupa Klinik Laboratuvarlar Federasyonu (EFLM) her bir test için biyolojik varyasyon çalışmalarını kendi verisetinde toplamış ve yayınlamıştır (81). Türkiye'de 2016 yılında Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı tarafından özellikle biyokimyasal testler için TEa ve izin verilen en yüksek %CV (varyasyon katsayısı) değerleri belirlenerek genelge şeklinde yayınlanmıştır (82).

ODS'de referans aralıkları kadar dar sınırların kullanılması onaylanmayan test sayılarının fazla olmasına neden olacağından referans aralıklardan daha geniş olan ancak kritik değerler veya analitik ölçüm aralığı kadar geniş olmayan izin verilen toplam hataya dayalı olarak daha geniş limitler belirlenebilir. Referans aralığının alt sınırından TEa çıkarılması (Referans Aralık<sub>alt</sub> limit - TEa) ve referans aralığının üst

sınırına TEa eklenmesi (Referans Aralık<sub>üst limit</sub> - TEa) ile ODS'de limitlerin belirlenmesinde kullanılan başka bir yaklaşımdır (47,57).

#### **2.2.2.5.6. Delta Kontrol**

Delta kontrol, bir hastanın mevcut test sonucu ile hastanın geçmiş test sonuçları arasındaki farkın belirlenmesi için kullanılır. İlk olarak 1974 yılında Nosanchuk ve Gottman tarafından bir hastanın mevcut olan sonucunu hastanın önceki test sonuçlarıyla karşılaştırarak laboratuvar hatalarını tespit etmeye yönelik hasta bazlı bir kalite kontrol sistemi olarak tanımlanmıştır. Delta kontrol hastanın sonuçları arasında klinik olarak anlamlı bir değişim olma olasılığını tespit etmeyi sağlayan yararlı bir araçtır. Bu delta kontrol yönteminin temel prensibi geçen yıllar içinde çok değişmemiştir (83,84).

Hastaların test sonuçları çoğu durumda kısa bir süre içinde ani ve hatalı bir şekilde değişebilir. Delta kontrol sistemi özellikle numune tanımlamadaki hataları, numune bütünlüğünden kaynaklanan hataları, manuel veri girişindeki hataları, interferans (ilaç tüketimi, bir numunenin intravenöz sıvı ile kontaminasyonu, pıhtılaşmış numune, kontrast madde gibi) nedeniyle ortaya çıkan preanalitik hataları ve olası analitik hataları tespit etmek için kullanışlıdır. Bu hatalar genellikle kalite kontrol prosedürleri ile tespit edilemeyen kalite kontrol sorunlarıdır (8,85,86).

Delta kontrol limitlerini belirlemek için üç yöntem kullanılır. Bunlardan birincisi ampirik yaklaşımdır. Bu yaklaşımda yerel klinisyenlerle ortak karar alınarak laboratuvar uzmanlarının tecrübesine ve bilgisine dayalı olarak limitler seçilebilir veya delta kontrol limitleri literatürden alınabilir. İkincisi, belirli bir süredeki hasta sonuçları sistemden alınır ve hasta popülasyonlarındaki farklılıkların sıklık dağılımından yüzdelik dilime (2-98 yüzdelik, 2,5-97,5 yüzdelik) dayalı olarak limit değerleri belirlenebilir. Bu, patofizyoloji veya klinik tedavi nedeniyle olağandışı veya istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğin olduğu varsayımına dayanan yöntemdir. Üçüncü yaklaşım, yüzde veya mutlak değer olarak ifade edilen analitik varyasyon katsayısı (CVA) ve birey içi biyolojik varyasyon katsayısı (CVI) kullanılarak hesaplanan RDD'dir (8,87). RDD kullanımı delta kontrol limitlerinin belirlenmesinde kullanılan objektif ve sistematik bir yaklaşımdır (37,41). RDD'ler,

bir birey üzerinde yapılan bir test için iki ardışık değer arasındaki farkın önemini belirlemek için kullanılır (88,89).

Delta kontrol uygulamasında her bir testin özelliğine göre mutlak değişim, yüzde değişim, mutlak değişim hızı, yüzde değişim hızı gibi yöntemlerden biri seçilerek kullanılabilir. Bunların nasıl hesaplanacağına ilişkin formüller aşağıda verilmiştir (90,91).

$$\text{Mutlak Değişim} = \text{Mevcut Sonuç} - \text{Önceki Sonuç}$$

$$\text{Yüzde Değişim (\%)} = \frac{\text{Mevcut Sonuç} - \text{Önceki Sonuç}}{\text{Önceki Sonuç}} \times 100$$

$$\text{Mutlak Değişim Hızı} = \frac{\text{Mevcut Sonuç} - \text{Önceki Sonuç}}{\text{Zaman Farkı (gün)}}$$

$$\text{Yüzde Değişim Hızı (\%)} = \frac{\text{Mevcut Sonuç} - \text{Önceki Sonuç}}{\text{Önceki Sonuç}} \times 100 / \text{Zaman Farkı (gün)}$$

ODS algoritmalarında delta kontrol, sıklıkla kullanılan bir bileşendir (57,92). Delta kontrolleri ile ilgili CLSI kılavuzu, laboratuvarlara hangi delta kontrol yöntemlerinin seçilmesi, uygulanması gerektiği konusunda rehberlik sağlamaktadır. Bu kılavuza göre her laboratuvar delta kontrol kurallarını belirleyip uygularken kendi hasta popülasyonlarının özelliklerini dikkate almalıdır. CLSI kılavuzu tıbbi laboratuvarlara delta kontrol limitlerinin hesaplama yöntemlerinde, testler için zaman aralıklarını belirlemede ve delta kontrollerin ODS algoritmalarına uygulanmasında esneklik sağlamıştır (87).

#### **2.2.2.5.7. Bireysellik İndeksi ve Referans Değişim Değeri**

Bireysellik indeksi, birey içi biyolojik varyasyon katsayısının (CVI) bireyler arası biyolojik varyasyon katsayısına (CVG) bölünmesiyle bulunur. CVI/CVG formülü ile ifade edilir. Bir analit için RDD kullanmanın uygunluğu, o analitin bireysellik indeksi tarafından belirlenir. Bireysellik indeksi rutin biyokimya testlerinin çoğunda <1 olduğu için, bir bireyin ardışık iki test sonucu RDD'nin dışında olduğu halde referans aralığı içinde bulunabilir. Bu durumda ardışık iki test sonucu arasındaki değişim hesaplanan RDD'den büyükse değişim klinik olarak anlamlıdır (93,94). Bireysellik indeksi <0,6 olan testlerde RDD, 0,6-1,4 ise hem

RDD hem de topluma dayalı referans aralığı, >1,4 ise topluma dayalı referans aralığının kullanılması önerilmektedir (74). Testlerin bireysellik indeksleri Tablo 7’de gösterilmektedir.

**Tablo 7.** Testlerin CVI, CVG değerleri ve bireysellik indeksleri (81).

Test	CVI	CVG	Bireysellik indeksi
Albumin	2,5	4,9	0,51
ALT	10,1	29,3	0,34
AST	9,6	20,8	0,46
Fosfor	7,8	10,7	0,72
Glukoz	5,0	8,1	0,61
Kalsiyum	1,8	2,7	0,66
Klor	1,1	1,3	0,84
Kolesterol	5,3	16,3	0,32
Kreatinin	4,5	14,1	0,31
Potasyum	4,1	4,2	0,97
Total Protein	2,6	4,6	0,56
Sodyum	0,5	1,0	0,50
Total bilirubin	20,0	26,7	0,74
Üre	13,9	21,0	0,66
Ürik asit	8,3	22,4	0,37

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz,

RDD bir bireyde iki ardışık test sonucu arasındaki farkın klinik olarak anlamlı olması olarak tanımlanır. RDD yerine aynı zamanda önemli değişim değeri ve kritik farkta kullanılmaktadır (8,87,90). RDD, bir bireyde belirli bir analit için sonuçlardaki (önceki testten) bir değişikliğin fizyolojik veya klinik olarak anlamlı olup olmadığını ayırt eder. RDD’nin uygulanabilirliğini belirlemek ve RDD değerini hesaplamak için o testin biyolojik varyasyon değerlerini bilmek gerekir (95-97). Biyolojik varyasyonun, varyasyon katsayısı olarak ifade edilen CVI ve CVG olmak üzere iki bileşeni vardır. CVI, bir analitin homeostatik ayar noktası etrafındaki rastgele, fizyolojik dalgalanmaları ile ilgilidir. Bireyler arasındaki homeostatik ayar noktaları da değişiklik gösterir ve bu varyasyon, bireyler arası veya grup varyasyonu olarak bilinir (98).

ODS'de hastanın test sonucunun değerlendirilmesinde limit kontrol kuralı olarak kullanılan RDD, hastanın geçmiş bir test sonucu mevcut olduğunda fizyolojik, objektif ve kanıta dayalı bir avantaj sağlayan çok basit bir yöntemdir. Yanlılıkla değiştirilebilecek veya devre dışı bırakılabilecek bir dizi kurala veya algoritmaya bağlı olmadığından ve neredeyse hiç bakım gerektirmediğinden, postanalitik kaliteyi artırırken TAT'da önemli azalmalar sağlamanın çok güvenli bir yoludur. ODS'de limit kontrol kuralı olarak limitlerin belirlenmesinde klasik veya logaritmik RDD kullanılabilir. RDD klasik ve logaritmik olarak iki yöntemle hesaplanabilir (41,99).

RDD klasik yöntemle aşağıdaki formüle göre yüzde olarak pozitif ve negatif değişim değeri hesaplanır:

$$RDD = Z \times \sqrt{2} \times \sqrt{(CVA^2 + CVI^2)}.$$

Z skoru, istenen olasılığa uygun standart sapmaların sayısıdır. Tipik olarak %95 ve %99 olmak üzere iki anlamlı olasılık düzeyinden birisi tek yönlü veya çift yönlü olarak kullanılır. Genellikle %95 olasılık anlamlı ( $p < 0.05$ ), %99 olasılık yüksek derecede anlamlı ( $p < 0.01$ ) olarak kabul edilmektedir. Tek yönlü Z skoru, ilgili test için ardışık 2 sonuç arasındaki fark için bir artış veya azalma olabileceği anlamına gelir. Diyabet tedavisinden sonra HbA1c'de azalma veya akut göğüs ağrısından sonra serum troponin düzeyindeki bir artış tek taraflı testlere örnek gösterilebilir. Çift yönlü Z skoru ise ilgili test için ardışık 2 sonuç arasındaki farkın değişip değişmediği (artmış ya da azalmış) anlamına gelir. Sıvı ve elektrolit dengesinin bozukluğuna bağlı sodyum düzeylerinin artması veya azalması çift taraflı testlere örnek gösterilebilir.  $Z=1.65$ , %95 olasılıkla, tek yönlü;  $Z=2.33$ , %99 olasılıkla, tek yönlü;  $Z=1.96$ , %95 olasılıkla, iki yönlü;  $Z=2.58$ , %99 olasılıkla, iki yönlü olarak RDD hesaplamaları için kullanılır. Formülde yer alan  $\sqrt{2}$  ardışık yapılan iki ölçümü temsil etmektedir. CVA, laboratuvarın İKK çalışmalarının sonuçlarından hesaplanan analitik varyasyon katsayısıdır. CVI, bireyiçi biyolojik varyasyon katsayısıdır (9,100).

Toplam varyasyonun (CVT) 30'un altında olduğu durumlarda logaritmik yöntemle RDD hesaplamak için Lund ve ark. aşağıdaki formülü önermiştir (11).

$$CVT = (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}$$

$$RDD_{üst} = \exp(Z \times 2^{1/2} \times CVT/100)$$

$$RDD_{alt} = 1/RDD_{üst}$$

Logaritmik RDD formülleri kullanılarak  $RDD_{üst}$  ve  $RDD_{alt}$  olmak üzere iki referans değişim değeri faktörü elde edilir.  $RDD_{üst}$ , ardışık test sonuçları arasındaki değişim için üst anlamlı değişim değeridir.  $RDD_{alt}$ , ardışık test sonuçları arasındaki değişim için alt anlamlı değişim değeridir. Hastaya ait ardışık test sonucundaki anlamlı bir artış için hastanın önceki test sonucu  $RDD_{üst}$  ile çarpılır ve hastanın son test sonucu elde edilen sonuçtan büyükse hastanın ardışık test sonuçları arasındaki değişim anlamlı bir artış olarak kabul edilir. Ters durumda sonuçlar arasındaki değişim anlamsızdır. Hastaya ait ardışık test sonucundaki anlamlı bir azalma için hastanın önceki test sonucu  $RDD_{alt}$  ile çarpılır ve hastanın son test sonucu elde edilen sonuçtan küçükse hastanın ardışık test sonuçları arasındaki değişim anlamlı bir azalma olarak kabul edilir. Ters durumda sonuçlar arasındaki değişim anlamsızdır (11). Formülde yer alan “exp” işlevi, üstel fonksiyon olarak adlandırılan matematikte kullanılan işlevlerden biridir. Çoğunlukla  $e^x$  sembolüyle gösterilir.  $e$  tabanına uygulanmış üstür; dolayısıyla  $e$  üssü sayıyı verir.  $e$ , doğal logaritmanın tabanı olan yaklaşık değeri 2,718 olan Euler sayısını temsil eder,  $x$  ise gerçel ya da karmaşık bir değişkendir (101).

#### **2.2.2.5.8. ODS’de Kullanılabilecek Diğer Yaklaşımlar**

Hastaya ait cinsiyet, yaş, klinik, servis, hastanın klinik durumu, verilen tedavi yöntemi, kullandığı ilaçlar gibi değişkenler hastanın test sonuçlarının değişmesine neden olabilir. Bu nedenle ODS algoritmalarına bu verilerle ilişkili kurallar tanımlanabilir. Örneğin, kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada gerçekleştirilen kreatinin testinin sonucu düşük ölçüldüyse veya talasemi hastalığı olan bir kişide hemoglobin değeri yüksek ölçüldüyse bu test sonuçları otomatik onaylanmaz ve manuel olarak değerlendirme yapılır (92).

### 2.2.3 ODS'nin Uygulanması

ODS'nin uygulanacağı laboratuvar testleri seçilir, kurallar belirlenir ve bu kurallar algoritmalara tanımlanır. ODS'de kullanılacak her testle ilgili yaşa ve cinsiyete özgü referans aralıkları, kritik değerleri, delta kontrol limitlerini, analitik ölçüm aralıklarını, klinik raporlanabilir aralıkları, yatan-ayaktan hasta durumuna göre özel bildirimler ile ilgili bilgileri içeren bilgiler elektronik tablo şeklinde toplanabilir. Bilgisayar programlaması tamamlandıktan sonra, sistemin doğru bir şekilde çalıştığından emin olmak için validasyon çalışması yapılır. ODS için tespit edilen hatalar ve sorunlar algoritmaların yeniden tasarlanması ve tekrar test edilerek düzeltilmeye çalışılır. Önemli hatalar çözüldükten sonra ODS tamamlanır ve laboratuvarın tıbbi sorumlusu tarafından onaylanmaya hazır hale gelir (3,62,102).

ODS laboratuvar yöneticisi tarafından onaylandıktan sonra tüm laboratuvar personeline ODS ile ilgili eğitim verilir ve test sonuçlarının otomatik olarak onaylanması için ODS kullanılmaya başlanır. ODS'nin laboratuvarda aktif olarak kullanılmasıyla birlikte ODS daha az sıklıkta ancak düzenli olarak kontrol edilerek test edilir. Bu düzenli denetimler sayesinde, ODS kalite güvence sisteminin bir parçası haline gelir. Ardından ODS'den beklenen fayda değerlendirilmeye alınır. ODS'nin geliştirilmesi için gerçekçi hedefler ve gerçekçi beklentiler önceden net bir şekilde tanımlanarak bu hedeflere ulaşılmaya çalışılır. Bu sayede ODS'nin iyileştirilmesine yönelik geliştirmelere daha iyi bir şekilde odaklanılır. ODS kullanımından beklenen faydalar için sonuç verme sürelerindeki hedeflerin iyileşmesi, gerekli laboratuvar teknisyeni sayısının azalması, hata oranlarının azalması, test sonuçlarının manuel olarak onaylanmasının azalması, klinisyenlerin laboratuvar konusundaki memnuniyeti değerlendirilebilir (92,103,104).

ODS, laboratuvar test sonuçlarının otomatik olarak onaylanmasının ötesinde gereksiz testleri reddetmek, farklı hastane birimlerine özel olarak testler için önceden belirlenen kurallar karşılandığında hasta için değerlendirici yorumlar eklemek, testleri tekrar etmek, ek test eklemek için tıbbi laboratuvar operasyonlarını kolaylaştırabilir ve standartlaştırabilir. Ayrıca bir test ODS'de belirlenen herhangi bir kuraldan geçemezse onaylanmayan sonuçlar için ilgili kurala yönelik belirlenen



standart ve yönlendirici eylemler eklenerek özelleştirilebilir. Tablo 8’de ODS’de kullanılan kurallar ve bu kurallarda bir ihlal olduğu zaman yapılacak işlemler gösterilmiştir (6,42).

**Tablo 8.** ODS’de kullanılan kurallar ve kural ihlalinde yapılacak işlemler (6).

<b>Kurallar</b>	<b>İşlemler</b>
Kalite kontrol	ODS durdurulur ve kalite kontrol sonucunun geçip geçmediği kontrol edilir.
Cihaz hata uyarıları	ODS durdurulur ve cihaz hatası araştırılır.
İnterferans indeksleri (Hemoliz, ikter, lipemi)	Hemolizli, ikterik veya lipemi uyarısı verilir. İlgili kliniklere (servis ve poliklinik) bildirim yapılır.
Olası numune kontaminasyonu (Örn: EDTA, serum fizyolojik, dekstroz)	Söz konusu numunedeki tüm sonuçların otomatik onaylanması durdurulur. İlgili klinikle iletişime geçilir.
Analitik ölçüm aralığının üstünde sonuç	Numunenin dilüsyonu manuel protokol ise manuel dilüsyon yapılır. Manuel olarak incelenir ve onaylanır. Bazı analitler otomatik dilüsyon protokolüne sahiptir; bir kere otomatik dilüsyon yapıldıysa manuel dilüsyon uygulanır.
Analitik ölçüm aralığının altında sonuç	Tanımlanan kurallar, ODS’de tanımlanan sonucun nasıl gösterileceğini belirler. Örn: “<6” veya “0” şeklinde gösterilir. Ardından diğer kuralların uygulanmasına devam edilir. Bazı tedavi edici ilaçlar için ilgili klinikle iletişime geçilir.
Delta kontrol	Delta kontrol kuralı ihlal edilirse otomatik onaylama yapılmaz. Sonuçlar manuel olarak incelenir.
Kritik değer	İlgili klinikle iletişime geçilir ve bildirim yapılır. Manuel inceleme limiti aşılmadığı takdirde test sonucu diğer algoritma kurallarına ilerleyebilir.
Analitik tutarsızlık (Örn: Albümin > Total protein)	ODS durdurulur. Test sonucundaki tutarsızlık nedeni araştırılır.
Refleks test	Otomatik olarak gerçekleştirilebilir. Örn: tiroid stimulan hormon (TSH) refleks test paneli: TSH test sonucunun referans aralık dışında kalması durumunda teşhise yardımcı olmak için ilk olarak serbest tetraiyodotironin (sT4) testi daha sonra ise serbest triiyodotironin (sT3) testi çalışılabilir. Bazı enfeksiyon hastalıkları (Human Immunodeficiency Virus (HIV)) için test sonucunun pozitif olduğu durumlarda refleks doğrulama testi yapılabilir.

## 2.2.4 ODS'nin Validasyonu

Validasyon bir sürecin veya bir sistemin işlevini, önceden belirlenmiş gerekliliklere uygun olarak yerine getirdiğinden emin olmak için gerçekleştirilen çalışmalardır. İlk olarak validasyon için bir validasyon planının oluşturulması, plan çerçevesinde yapılacak çalışmaların belirlenmesi ve validasyon sonucunun yazılı belge halinde saklanması gerekmektedir. Yapılan çalışmalar sonrasında elde edilen ve beklenen sonuçlar, düzeltme için yapılan değişiklikler mutlaka kayıt altında ve izlenebilir olmalıdır. Cihazların ürettiği sonuçların hasta raporlarında yer alan sonuçlarla karşılaştırılarak sonuçların doğruluğunun kontrol edilmesi de gereklidir (7,14,39,42). Validasyon üç farklı şekilde gerçekleştirilebilir:

Birincisi, özel olarak üretilen simüle edilmiş vakalar ODS algoritmalarının validasyonunda kullanılan yaygın bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda, farklı hasta verileri ve sonuç kombinasyonlarıyla senaryolar oluşturularak analitik ölçüm aralığını içerecek şekilde ODS yazılımından beklenen yanıtı doğrulamak için temsili ve nadir hasta numune sonuçlarını içeren simüle edilmiş hasta test sonuçları ile ODS test edilir (7,14,39,42).

İkinci yaklaşım, önceden onaylanmış gerçek hasta verileri LBYS'den alınarak ODS algoritmalarının validasyonunda kullanılmasını içerir. Bu uygulama, otomatik olarak onaylanmış test sonuçlarının klinik durumlarla ilgili tutarlılığını doğrulamaya, testlerin otomatik geçiş oranlarını belirlemeye ve manuel olarak onaylamaya göre iyileştirmeleri değerlendirmeye yardımcı olur (7,14,39,42).

Üçüncü yaklaşım ise, belirli kuralları veya kural gruplarını test etmek için gerçek numunelere ait sonuçlar ile algoritmaların test edilmesini içerir. Bu ODS'yi test etmek için analizden LBYS raporuna kadar olağandışı ve anormal hasta numunelerini içerir ODS'nin validasyonu sırasında mümkün olan tüm kombinasyon durumlarının test edilmesi mümkün olmadığından, sistemin doğru çalıştığından emin olmak için sürekli olarak kontrol edilmesi ve herhangi bir sorunla karşılaşıldığı zaman sorunların çözülerek güncellenmesi önemlidir (7,14,39,42).

## GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılan testler kullanılarak retrospektif olarak yapıldı. Bu çalışmaya biyolojik varyasyon veri tabanında (EFLM - *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) biyolojik varyasyon verileri bulunan ve bireysellik indeksi 1,4'ün altında olan testler seçildi. Albümin, ALT, AST, fosfor, glukoz, kalsiyum, klor, kolesterol, kreatinin, potasyum, sodyum, total bilirubin, total protein, üre, ürik asit testleri için limit kontrol kuralları olarak referans aralık, delta kontrol yöntemi ve RDD temelli kurallar kullanılarak otomatik olarak onaylanıp onaylanmayacağı değerlendirilerek otomatik olarak onaylanmayan test oranları hesaplandı ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 17.04.2022 tarih ve 10.150.1.55/324 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

### 3.1 VERİLERİN ELDESİ

Laboratuvarımızda rutin olarak kullanılan Roche Cobas 8000 c702 modülünde orijinal kitler kullanılarak 01.07.2022 ile 01.10.2022 tarihleri arasında çalışılan toplam 1121658 test sonucu LBYS'den alındı. Yetersiz numune, hemolizli numune, lipemik numune, ikterik numune, beklemiş numune, fibrinli numune gibi nedenlerle reddedilen numunelerdeki test sonuçları, hastanemize ilk kez başvuran ve test sonucu anlamsız olan test sonuçları çalışma dışı bırakıldı. Kalan 928326 test sonuç çifti için limit kontrol kuralı uygulandı ve otomatik onaylanmayan test oranlarının hesaplanmasında kullanıldı.

Laboratuvarımızda belirlenen parametreler için rutin çalışma öncesinde her gün iki düzey olmak üzere İKK ve bağımsız bir kuruluş tarafından ayda bir DKD yapılarak analitik sistemin performansı kontrol edilmektedir. Çalışmamızda belirlenen testlerin analitik varyasyonlarının hesaplanması için 01.07.2022 ile

01.10.2022 tarihleri arasında çalışılan zamana ait iki düzey İKK sonuçları LBYS'den alındı. Aşağıda belirtilen Formül 1 ile üç cihazın iki düzey olmak üzere her birinin %CVA değeri hesaplandı. Ardından Formül 2'ye göre üç biyokimya cihazı için laboratuvarımızın ağırlıklı ortalama toplam CVA'sı hesaplandı (9,105). Ağırlıklı ortalama CV, klasik ve logaritmik RDD temelli limit kontrol kurallarının limitinin hesaplanmasında kullanıldı.

**Formül 1:** %CVA= (Standart Sapma / Ortalama) x 100

**Formül 2:**  $\%CVA^2_{\text{toplam}} = (n_A-1)(CV_A)^2 + (n_B-1)(CV_B)^2 + \dots + (n_N-1)(CV_N)^2 / (n_A + n_B + \dots + n_N) - n_{\text{periyod}}$

Hasta test sonuçlarının değerlendirilmesi için üç limit kontrol kuralı (referans aralık, delta kontrol ve RDD) ve bu kurallara yapılan modifikasyonlar (referans aralık ve referans aralık  $\pm$  TEa) kullanılarak otomatik olarak onaylanması sağlandı; otomatik onaylanmayan yani tıbbi laboratuvar uzmanının değerlendirmesi için ayrılan test sonuçları Excel kullanılarak belirlendi. Her bir limit kontrol kuralı ve modifikasyonu için ayrı ayrı otomatik onaylanmayan test oranları Formül 3 ile hesaplandı. Medcalc istatistik yazılımıyla %95 güven aralığı hesaplanarak kurallar birbirleriyle karşılaştırıldı.

**Formül 3:** Onaylanmayan test oranı=  $\frac{(\text{Toplam Test Sayısı} - \text{Otomatik Onaylanan Test}) \cdot 100}{\text{Toplam Test Sayısı}}$

### **3.2 REFERANS ARALIK KURALINA GÖRE ONAYLANMAYAN TEST ORANLARININ HESAPLANMASI**

Referans aralık kuralına göre onaylanmayan test oranları; sadece Referans Aralık kuralına göre ve Referans Aralık  $\pm$  TEa olmak üzere 2 farklı yöntemle hesaplandı.

#### **3.2.1 Referans Aralık**

Çalışmamızda her iki cinsiyeti ve tüm yaşları kapsayacak şekilde referans aralıkları kit prospektüslerinden yararlanılarak belirlenmiştir. Hastaya ait mevcut test

sonucu belirlediğimiz referans aralığın içinde ise otomatik olarak onaylandı; içinde değilse uzman onayı için ayrıldı. Bu uzman onayı için ayrılan test sonuçlarının toplam test sayısı içerisindeki oranı Formül 3’de gösterildiği gibi hesaplandı. Çalışılan testler için kullandığımız referans aralıkları Tablo 9’da gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Çalışılan testler için kullanılan referans aralıkları

Test	Yaş	Erkek	Kadın	Birim
Albumin	Tüm yaşlar	28 - 54	28 - 54	g/L
ALT	Tüm yaşlar	< 41	< 33	IU/L
AST	Tüm yaşlar	< 40	< 32	IU/L
Fosfor	Tüm yaşlar	2,6 - 7,7	2,6 - 7,7	mg/dL
Glukoz	0 gün - 1 yaş	40 - 80	40 - 80	mg/dL
	1 yaş -120 yaş	74 - 106	74 - 106	
Kalsiyum	Tüm yaşlar	8,8 - 10,2	8,8 - 10,2	mg/dL
Klor	Tüm yaşlar	98 - 107	98 - 107	mmol/L
Kolesterol	Tüm yaşlar	< 200	< 200	mg/dL
Kreatinin	Tüm yaşlar	0,7 - 1,2	0,5 - 0,95	mg/dL
Potasyum	Tüm yaşlar	3,5 - 5,1	3,5 - 5,1	mmol/L
Total Protein	Tüm yaşlar	66 - 87	66 - 87	g/L
Sodyum	Tüm yaşlar	136 - 145	136 - 145	mmol/L
Total Bilirubin	0 gün -1 yaş	< 13	< 13	mg/dL
	1 yaş -120 yaş	< 1,2	< 1,2	
Üre	Tüm yaşlar	16,6 - 48,5	16,6 - 48,5	mg/dL
Ürik asit	Tüm yaşlar	3,4 - 7	2,4 - 5,7	mg/dL

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

### 3.2.2 Referans Aralık $\pm$ TEa

Referans aralığının alt sınırından TEa çıkarılması (Referans Aralık<sub>alt limit</sub> - TEa) ve referans aralığının üst sınırına TEa eklenmesi (Referans Aralık<sub>üst limit</sub> + TEa) ile bir aralık elde edildi. Hasta sonuçlarından son test sonucu elde edilen aralık içindeyse otomatik olarak onaylandı; içinde değilse uzman onayı için ayrıldı. Bu uzman onayına ayrılan testlerin yüzdesi Formül 3 ile hesaplanarak onaylanmayan test oranı

olarak ifade edildi. Çalışmamızda Westgardın sitesinde yer alan CLIA TEa değerleri kullanılmıştır (106). Tablo 10’da TEa değerleri ve hesaplanan Referans aralık  $\pm$  TEa limitleri gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Çalışılan testler için kullanılan TEa ve referans aralık  $\pm$  TEa limitleri

Test	TEa Değeri CLIA	Referans Aralık $\pm$ TEa		Birim
		Erkek	Kadın	
Albumin	Hedef değer $\pm$ %8	25,76 - 58,32	25,76 - 58,32	g/L
ALT	Hedef değer $\pm$ %15	<47,15	<37,95	U/L
AST	Hedef değer $\pm$ %15	<46	<36,8	U/L
Fosfor	Hedef değer $\pm$ %10	2,34 - 8,47	2,34 - 8,47	mg/dL
Glukoz	Hedef değer $\pm$ %8	36,8 - 86,4 68,08 - 114,48	36,8 - 86,4 68,08 - 114,48	mg/dL
Kalsiyum	Hedef değer $\pm$ 1,0 mg/dL	7,8 - 11,2	7,8 - 11,2	mg/dL
Klor	Hedef değer $\pm$ %5	93,1 - 112,35	93,1 - 112,35	mmol/L
Kolesterol	Hedef değer $\pm$ %10	<220	<220	mg/dL
Kreatinin	Hedef değer $\pm$ %10	0,63 - 1,32	0,45 - 1,045	mg/dL
Potasyum	Hedef değer $\pm$ 0,3 mmol/L	3,2 - 5,4	3,2 - 5,4	mmol/L
Sodyum	Hedef değer $\pm$ 4 mmol/L	132 - 149	132 - 149	mmol/L
Total Bilirubin	Hedef değer $\pm$ %20	<1,44 <15,6	<1,44 <15,6	mg/dL
Total Protein	Hedef değer $\pm$ %8	60,72 - 93,96	60,72 - 93,96	g/L
Üre	Hedef değer $\pm$ 2 mg/dL	15,11 - 52,86	15,11 - 52,86	mg/dL
Ürik asit	Hedef değer $\pm$ %10	3,06 - 7,70	2,16 - 6,27	mg/dL

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

### 3.3 DELTA KONTROL KURALINA GÖRE ONAYLANMAYAN TEST ORANLARININ HESAPLANMASI

Delta kontrol kuralına göre onaylanmayan test oranları; Delta Kontrol Yöntemi, Delta Kontrol Yöntemi + Referans Aralık, Delta Kontrol Yöntemi + (Referans Aralık  $\pm$  TEa) olmak üzere 3 farklı yöntemle hesaplandı.

#### 3.3.1 Hasta Test Sonuçları Kullanılarak Delta Kontrol Limitlerinin Belirlenmesi

Delta kontrol limitlerini belirlemek için 01.07.2021 ile 01.10.2021 tarihleri arasında laboratuvarımızda çalışılan yatan ve ayaktan hastalara ait 15 test için 1077016 çift test sonucu LBYS'den alındı. Bu sonuçlara ait beklemiş numune, fibrinli numune, hemolizli numune, lipemik numune, ikterik numune, yetersiz numune nedeniyle reddedilen, ardışık test sonucu olmayan ve iki test arasındaki süre altı aydan (180 gün) daha fazla olan test sonuçları dışlandı. Ardından kalan 729560 çift test sonucu kendi hastanemizin hasta popülasyonununun delta kontrol limitlerini belirlemek için kullanıldı. Her bir test için delta kontrol limitlerini belirlemek için kullanılan delta kontrol yöntemi (mutlak değişim, yüzde değişim, mutlak değişim hızı veya yüzde değişim hızı) Kim J.W ve ark.'nın yaptığı çalışmadan alındı (91). Ardışık iki test sonucu için her bir teste ait delta kontrol değerleri aşağıdaki formüllerle (mutlak değişim, yüzde değişim, mutlak değişim hızı veya yüzde değişim hızı) hesaplandı. Ardından bu delta kontrol değerleri ile 2,5 ve 97,5 yüzdeler dilimlerde delta kontrol alt ve üst limitlerini belirlemek için Excelde hesaplama yapıldı. Tablo 11'de her bir test için kullandığımız delta kontrol yöntemi ve hesaplanan delta kontrol alt-üst limitleri (2,5-97,5 yüzdeler) gösterilmiştir.

$$\text{Mutlak Değişim} = \text{Mevcut Sonuç} - \text{Önceki Sonuç}$$

$$\text{Yüzde Değişim (\%)} = \frac{\text{Mevcut Sonuç} - \text{Önceki Sonuç}}{\text{Önceki Sonuç}} \times 100$$

$$\text{Mutlak Değişim Hızı} = \frac{\text{Mevcut Sonuç} - \text{Önceki Sonuç}}{\text{Zaman Farkı (gün)}}$$

$$\text{Yüzde Değişim Hızı (\%)} = \frac{\text{Mevcut Sonuç} - \text{Önceki Sonuç}}{\text{Önceki Sonuç}} \times 100 / \text{Zaman Farkı (gün)}$$

**Tablo 11.** Çalışılan testler için kullanılan delta kontrol yöntemi ve hesaplanan (2,5-97,5 yüzdellik) alt-üst limitler

Test	Delta Kontrol Yöntemi	Alt Limit (-)	Üst Limit (+)	Birim
Albumin	Mutlak değişim	7,8	7,4	g/L
ALT	Yüzde değişim hızı	56,72	100,51	%/gün
AST	Yüzde değişim hızı	67,10	131,85	%/gün
Fosfor	Mutlak değişim	1,61	1,61	mg/dL
Glukoz	Yüzde değişim	48	91,24	%
Klor	Mutlak değişim	7	7	mmol/L
Kolesterol	Yüzde değişim	33,90	41,41	%
Kalsiyum	Mutlak değişim	1,07	1,06	mg/dL
Kreatinin	Mutlak değişim hızı	0,68	0,59	mg/dL/gün
Total bilirubin	Mutlak değişim hızı	0,77	0,74	mg/dL/gün
Total protein	Mutlak değişim	11,5	10,3	g/L
Potasyum	Mutlak değişim	1,14	1,15	mmol/L
Sodyum	Mutlak değişim	7	7	mmol/L
Ürik asit	Yüzde değişim hızı	33,08	37,05	%/gün
Üre	Yüzde değişim hızı	47,58	62,72	%/gün

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

### 3.3.2 Delta Kontrol Yöntemi

Hasta test sonuç çiftlerinin delta kontrol değerleri Tablo 11’de belirtilen yöntemlerle hesaplandı. Hasta test sonuç çiftleri arasındaki zaman farkı 180 günden daha fazla ise bu sonuçlar otomatik olarak onaylanmadı ve uzman onayına tekrar değerlendirilmek üzere ayrıldı. Zaman farkı 180 güne kadar olan test sonuç çiftlerine delta kontrol kuralı uygulandı. Hasta test sonuçlarından son test sonucunun delta kontrol değeri Tablo 11’de belirlediğimiz alt-üst limitler içindeyse otomatik olarak onaylandı; belirlediğimiz limitlerin dışındaysa tıbbi laboratuvar uzmanının değerlendirmesi için ayrıldı. Uzman onayına ayrılan testlerin yüzdesi Formül 3 ile hesaplanarak onaylanmayan test oranı olarak ifade edilmiştir.



### 3.3.3 Delta Kontrol Yöntemi + Referans Aralık

Hasta sonuçlarından son test sonucu belirlediğimiz referans aralık içinde yer alıyorsa bu test sonuçları çıkarılarak 3.3.2’de belirtilen yöntemle onaylanmayan test oranları bulundu.

### 3.3.4 Delta Kontrol Yöntemi + (Referans Aralık $\pm$ TEa)

Referans aralığının alt sınırından TEa çıkarılması (Referans Aralık<sub>alt limit</sub> - TEa) ve referans aralığının üst sınırına TEa eklenmesi (Referans Aralık<sub>üst limit</sub> + TEa) ile bir aralık elde edildi. Hasta sonuçlarından son test sonucu elde edilen aralık içinde olanlar dışlanarak 3.3.2’de belirtilen yöntemle onaylanmayan test oranları bulundu.

## 3.4 RDD KURALINA GÖRE ONAYLANMAYAN TEST ORANLARININ HESAPLANMASI

Her bir test için RDD limitleri klasik (Fraser) ve logaritmik (Lund) yöntem olmak üzere 2 farklı formülle hesaplandı.

Klasik ve logaritmik RDD kuralına göre onaylanmayan test oranları; RDD, RDD + Referans Aralık, RDD + (Referans Aralık  $\pm$  TEa), %99RDD x 2 x RA yöntemi olmak üzere 4 farklı yöntemle hesaplandı.

### 3.4.1 Klasik Yöntemle (Fraser) RDD Hesaplanması

Çalışmaya dahil edilen 15 biyokimya parametresinin klasik yöntemle referans değişim değerleri;  $RDD = \sqrt{2} \times Z \times (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}$  formülü ile hesaplandı. RDD formülündeki  $\sqrt{2}$  değeri ardışık yapılan iki test ölçümünü ifade etmektedir. CVA için, laboratuvarımızın İKK sonuçlarından elde ettiğimiz ve Formül 2 ile hesaplanan laboratuvarın ağırlıklı ortalama analitik varyasyonu olarak ifade edilen  $CVA_{Toplam}$  değeri kullanıldı. CVI, bireyiçi biyolojik varyasyon katsayısıdır ve EFLM biyolojik varyasyon veritabanından alındı. Z skoru, istenen olasılığa uygun standart sapmaların sayısıdır. Z=1.65, %95 olasılıkla, tek yönlü; Z=2.33, %99 olasılıkla, tek yönlü; Z=1.96, %95 olasılıkla, iki yönlü; Z=2.58, %99 olasılıkla, iki yönlü olarak

kullanıldı. Sonucun tek yönde artışının veya azalışının anlamlı olduğu testlerde tek yönlü Z skoru kullanıldı. Her iki yöndeki artışın veya azalışın anlamlı olduğu testler için çift yönlü Z skoru kullanıldı. Tablo 12’de Z skorunun tek yönlü ve çift yönlü kullanıldığı testler gösterilmiştir.

**Tablo 12.** Z skorunun tek yönlü ve çift yönlü kullanıldığı testler

<b>Tek yönlü testler</b>	<b>Çift yönlü testler</b>
Albumin	Fosfor
ALT	Glukoz
AST	Kalsiyum
Kreatinin	Klor
Total bilirubin	Kolesterol
Total protein	Potasyum
Üre	Sodyum
Ürik asit	

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz

#### ***3.4.1.1. Klasik yöntemle hesaplanan RDD kuralına göre onaylanmayan test oranlarının hesaplanması***

Hasta test sonuç çiftlerinin yüzde değişim değerleri hesaplandı. Hasta test sonuç çiftleri arasındaki zaman farkı 180 günden daha fazla ise bu sonuçlar otomatik olarak onaylanmadı ve uzman onayına ayrıldı. Zaman farkı 180 güne kadar olan test sonuç çiftlerine RDD kuralı uygulandı. Bir hastanın test sonucundaki mutlak yüzde değişim, hesapladığımız RDD’den küçükse otomatik olarak onaylandı; büyük ise tıbbi laboratuvar uzmanının değerlendirip onaylaması için ayrıldı. Uzman onayına ayrılan testlerin yüzdesi Formül 3 ile hesaplanarak onaylanmayan test oranı olarak ifade edilmiştir.

#### ***3.4.1.2. RDD (Klasik) + Referans Aralık***

Hasta sonuçlarından son test sonucu belirlediğimiz referans aralık içinde yer alıyorsa bu test sonuçları çıkarılarak 3.4.1.1’de belirtilen yöntemle onaylanmayan test oranları hesaplandı.

### **3.4.1.3. RDD (Klasik) + (Referans Aralık $\pm$ TEa)**

Referans aralığının alt sınırından TEa çıkarılması (Referans Aralık<sub>alt limit</sub> - TEa) ve referans aralığının üst sınırına TEa eklenmesi (Referans Aralık<sub>üst limit</sub> + TEa) ile bir aralık elde edildi. Hasta sonuçlarından son test sonucu elde edilen aralık içinde olanlar dışlanarak 3.4.1.1'de belirtilen yöntemle onaylanmayan test oranları hesaplandı.

### **3.4.1.4. %99RDD x 2 x RA yöntemine göre onaylanmayan test oranlarının hesaplanması**

Delta kontrol yöntemi olarak mutlak değişim (albumin, fosfor, klor, kalsiyum, total protein, potasyum, sodyum) veya mutlak değişim hızını (kreatinin, total bilirubin) kullandığımız testler için bu yöntem kullanıldı. Bu yöntemde referans aralık üst limitinin 2 katı ile klasik yöntemle elde edilen %99 güven aralığına sahip RDD çarpılarak (%99RDD x 2 x RA) mutlak değişim ve mutlak değişim hızı için limitler belirlendi.

Hasta test sonuç çiftleri arasındaki mutlak değişim ve mutlak değişim hızları hesaplandı. Hasta test sonuç çiftleri arasındaki zaman farkı 180 günden daha fazla ise bu sonuçlar otomatik olarak onaylanmadı ve uzman onayına değerlendirilmek üzere ayrıldı. Zaman farkı 180 güne kadar olan test sonuç çiftlerine %99RDD x 2 x RA yöntemi uygulandı. Bir hastanın test sonucundaki mutlak değişim veya mutlak değişim hızı, belirlenen limitlerden küçükse otomatik olarak onaylandı; büyükse tıbbi laboratuvar uzmanının değerlendirip onaylaması için ayrıldı. Uzman onayına ayrılan testlerin yüzdesi Formül 3 ile hesaplanarak onaylanmayan test oranı olarak ifade edildi.

### **3.4.2 Logaritmik Yöntemle (Lund) RDD Hesaplanması**

Çalışmaya dahil edilen 15 biyokimya parametresinin logaritmik yöntemle RDD hesaplaması Lund ve ark.'nın önerdiği şekilde aşağıdaki RDD<sub>üst</sub> ve RDD<sub>alt</sub> formülleri kullanılarak hesaplandı (11).

$$CVT = (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}$$

$$RDD_{üst} = \exp(Z \times \sqrt{2} \times CVT/100)$$

$$RDD_{alt} = 1/RDD_{üst}$$

CVT, toplam varyasyon değeridir ve CVA ve CVI değerleri kullanılarak hesaplandı. CVA için, laboratuvarımızın İKK sonuçlarından elde edilen ve Formül 2 ile hesaplanan laboratuvarın ağırlıklı ortalama analitik varyasyonu olarak ifade edilen CV<sub>Toplam</sub> değeri kullanıldı. CVI, bireyiçi biyolojik varyasyon katsayısıdır ve EFLM biyolojik varyasyon veritabanından alındı.

Formüldeki exp işlevi, e tabanına uygulanmış üstel fonksiyondur. Dolayısıyla e üssü sayıyı verir ve 2,718'e eşittir.

$\sqrt{2}$  değeri ardışık yapılan iki test ölçümünü ifade etmektedir.

Z skoru, istenen olasılığa uygun standart sapmaların sayısıdır. Z=1.65, %95 olasılıkla, tek yönlü; Z=2.33, %99 olasılıkla, tek yönlü; Z=1.96, %95 olasılıkla, iki yönlü; Z=2.58, %99 olasılıkla, iki yönlü olarak kullanıldı. Sonucun tek yönde artışının veya azalışının anlamlı olduğu testlerde tek yönlü Z skoru kullanıldı. Her iki yöndeki artışın veya azalışın anlamlı olduğu testler için çift yönlü Z skoru kullanıldı. Tablo 12'de Z skorunun tek yönlü ve çift yönlü kullanıldığı testler gösterilmiştir.

Bu logaritmik yaklaşım formülü ile her bir test için RDD<sub>üst</sub> ve RDD<sub>alt</sub> olmak üzere iki referans değişim değeri limiti elde edildi. RDD<sub>üst</sub>, ardışık test sonuçları arasındaki değişim için üst anlamlı değişim noktasıdır. RDD<sub>alt</sub>, ardışık test sonuçları arasındaki değişim için alt anlamlı değişim noktasıdır.

#### ***3.4.2.1. Logaritmik Yöntemle Hesaplanan RDD Kuralına Göre Onaylanmayan Test Oranlarının Hesaplanması***

Hasta test sonuç çiftlerinin yüzde değişim değerleri hesaplandı. Hasta test sonuç çiftleri arasındaki zaman farkı 180 günden daha fazla ise bu sonuçlar otomatik olarak onaylanmadı ve uzman onayına ayrıldı. Zaman farkı 180 güne kadar olan test

sonuç çiftlerine logaritmik RDD kuralı uygulandı. Bir hastanın test sonucundaki yüzde değişim, hesapladığımız logaritmik  $RDD_{alt}$  ve  $RDD_{üst}$  limiti içindeyse otomatik olarak onaylandı; içinde değilse tıbbi laboratuvar uzmanının değerlendirip onaylaması için ayrıldı. Uzman onayına ayrılan testlerin yüzdesi Formül 3 ile hesaplanarak onaylanmayan test oranı olarak ifade edilmiştir.

#### **3.4.2.2. RDD (Logaritmik) + Referans Aralık**

Hasta sonuçlarından son test sonucu belirlediğimiz referans aralık içinde yer alıyorsa bu test sonuçları çıkarılarak 3.4.2.1'de belirtilen yöntemle onaylanmayan test oranları hesaplandı.

#### **3.4.2.3. RDD (Logaritmik) + (Referans Aralık $\pm$ TEa)**

Referans aralığının alt sınırından TEa çıkarılması (Referans Aralık<sub>alt limit</sub> - TEa) ve referans aralığının üst sınırına TEa eklenmesi (Referans Aralık<sub>üst limit</sub> + TEa) ile bir aralık elde edildi. Hasta sonuçlarından son test sonucu elde edilen aralık içinde olanlar dışlanarak 3.4.2.1'de belirtilen yöntemle onaylanmayan test oranları hesaplandı.

#### **3.4.2.4. %99RDD x 2 x RA yöntemine göre onaylanmayan test oranlarının hesaplanması**

Delta kontrol yöntemi olarak mutlak değişim (albumin, fosfor, klor, kalsiyum, total protein, potasyum, sodyum) veya mutlak değişim hızını (kreatinin, total bilirubin) kullandığımız testler için bu yöntem kullanıldı. Bu yöntemde referans aralık üst limitinin 2 katı ile logaritmik yöntemle elde edilen %99 güven aralığına sahip RDD çarpılarak (%99RDD x 2 x RA) mutlak değişim ve mutlak değişim hızı için limitler belirlendi.

Hasta test sonuç çiftleri arasındaki mutlak değişim ve mutlak değişim hızları hesaplandı. Hasta test sonuç çiftleri arasındaki zaman farkı 180 günden daha fazla ise bu sonuçlar otomatik olarak onaylanmadı ve tıbbi laboratuvar uzman onayına değerlendirilmek üzere ayrıldı. Zaman farkı 180 güne kadar olan test sonuç çiftlerine %99RDD x 2 x RA yöntemi uygulandı. Bir hastanın test sonucundaki mutlak

değişim veya mutlak değişim hızı, belirlenen limitlerden küçükse otomatik olarak onaylandı; büyükse tıbbi laboratuvar uzmanının değerlendirip onaylaması için ayrıldı. Uzman onayına ayrılan testlerin yüzdesi Formül 3 ile hesaplanarak onaylanmayan test oranı olarak ifade edildi.

## BULGULAR

### 4.1 ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİNDE TEKRARLANABİLİRLİĞİN GÖSTERGESİ OLARAK HESAPLANAN CVA DEĞERLERİ ve TOPLAM VARYASYON

Üç ayrı cihazda albumin, ALT, AST, fosfor, glukoz, kalsiyum, klor, kolesterol, kreatinin, potasyum, total protein, sodyum, total bilirubin, üre, ürik asit testleri için çalışılan İKK sonuçlarından elde edilen ağırlıklı ortalama CVA değerleri ile EFLM biyolojik varyasyon veri tabanından alınan CVI değerleri kullanılarak hesaplanan toplam varyasyon değerleri Tablo 13’de verilmiştir. Testler arasında en düşük toplam varyasyon sodyum testinde 1,88; en yüksek toplam varyasyon ise total bilirubin testinde 20,39 olarak bulunmuştur.

**Tablo 13.** Çalışılan testlerinin CVA, CVI ve toplam varyasyon değerleri

Testler	CVA	CVI	Toplam Varyasyon
Albumin	3,33	2,5	4,16
ALT	3,99	10,1	10,86
AST	3,23	9,6	10,13
Fosfor	4,00	7,8	8,77
Glukoz	2,38	5	5,54
Kalsiyum	3,01	1,8	3,51
Klor	2,84	1,1	3,05
Kolesterol	2,71	5,3	5,95
Kreatinin	3,62	4,5	5,78
Potasyum	2,37	4,1	4,74
Total Protein	1,99	2,6	3,27
Sodyum	1,81	0,5	1,88
Total Bilirubin	3,95	20	20,39
Üre	2,99	13,9	14,22
Ürik asit	2,63	8,3	8,71

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, CVA: Analitik varyasyon katsayısı, CVI: Birey içi biyolojik varyasyon katsayısı

## 4.2 ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİ İÇİN HESAPLANAN RDD

Çalışılan testler için klasik ve logaritmik RDD'leri Tablo 14 ve 15'te verilmiştir.

**Tablo 14.** Çalışılan testlerin klasik yöntemle hesaplanan %95 ve %99 RDD'leri

Test	Klasik %95 RDD (±)	Klasik %99 RDD (±)
Albumin	9,72	13,72
ALT	25,34	35,78
AST	23,63	33,37
Fosfor	24,29	31,98
Glukoz	15,35	20,20
Kalsiyum	9,72	12,79
Klor	8,44	11,11
Kolesterol	16,50	21,72
Kreatinin	13,47	19,03
Potasyum	13,12	17,28
Sodyum	5,20	6,85
Total Bilirubin	47,56	67,17
Total Protein	7,64	10,79
Üre	33,17	46,84
Ürik asit	20,31	28,69

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, RDD: Referans değişim değeri

**Tablo 15.** Çalışılan testlerin logaritmik yöntemle hesaplanan %95 ve %99 RDD'leri

Test	Logaritmik %95 RDD (+)	Logaritmik %95 RDD (-)	Logaritmik %99 RDD (+)	Logaritmik %99 RDD (-)
Albumin	10	9	15	13
ALT	29	22	43	30
AST	27	21	40	28
Fosfor	27	22	38	27
Glukoz	17	14	22	18
Kalsiyum	10	9	14	12
Klor	9	8	12	11
Kolesterol	18	15	24	20
Kreatinin	14	13	21	17
Potasyum	14	12	19	16
Sodyum	5	5	7	7
Total bilirubin	61	38	96	49
Total protein	8	7	11	10
Üre	39	28	40	37
Ürik asit	23	18	33	25

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, RDD: Referans değişim değeri



### 4.3 ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİ İÇİN ONAYLANMAYAN TEST ORANLARI

#### 4.3.1 Tüm Testler İçin Belirlenen Kurallara Göre Onaylanmayan Test Oranları

Çalışmada 01.07.2022 ile 01.10.2022 tarihleri arasında toplam 928326 çift test sonucu değerlendirildi. Bu test sonuçlarının belirlenen limit kontrol kurallarına göre onaylanmayan test oranları Tablo 16’da verilmiştir.

**Tablo 16.** Çalışılan testler için belirlenen kurallarına göre onaylanmayan test sayıları ve oranları (%95 GA)

Limit Kontrol Kuralları	Onaylanmayan Test Sayısı	Onaylanmayan Test oranları (%95 GA)
Referans aralık <sup>(1)</sup>	237875	25,62 (25,53-25,71)
Referans Aralık $\pm$ TEa <sup>(1)</sup>	144269	15,54 (15,47-15,61)
Delta Kontrol Yöntemi <sup>(1)</sup>	187585	20,20 (20,12-20,28)
Delta Kontrol Yöntemi + RA <sup>(1)</sup>	168052	18,10 (18,02-18,18)
Delta Kontrol Yöntemi + (RA $\pm$ TEa) <sup>(1)</sup>	162922	17,55 (17,47-17,63)
%95 RDD (Klasik) <sup>(1)</sup>	343574	37,01 (36,91-37,11)
%95 RDD (Logaritmik) <sup>(1)</sup>	350203	37,72 (37,62-37,82)
%99 RDD (Klasik) <sup>(1)</sup>	269900	29,07 (28,98-29,16)
%99 RDD (Logaritmik) <sup>(1)</sup>	276721	29,80 (29,71-29,89)
%95 RDD (Klasik) + RA <sup>(1)</sup>	219915	23,68 (23,59-23,77)
%95 RDD (Logaritmik) + RA <sup>(1)</sup>	221515	23,86 (23,77-23,95)
%99 RDD (Klasik) + RA <sup>(1)</sup>	198466	21,37 (21,23-21,39)
%99 RDD (Logaritmik) + RA <sup>(1)</sup>	200623	21,61 (21,53-21,69)
%95 RDD (Klasik) + (RA $\pm$ TEa) <sup>(1)</sup>	202413	21,80 (21,72-21,88)
%95 RDD (Logaritmik) + (RA $\pm$ TEa) <sup>(1)</sup>	203348	21,90 (21,82-21,98)
%99 RDD (Klasik) + (RA $\pm$ TEa) <sup>(1)</sup>	188046	20,25 (20,17-20,33)
%99 RDD (Logaritmik) + (RA $\pm$ TEa) <sup>(1)</sup>	207775	20,44 (20,36-20,52)
%99RDD x 2 x RA (Klasik) <sup>(2)</sup>	86654	12,99 (12,91-13,07)
%99RDD x 2 x RA (Logaritmik) <sup>(2)</sup>	85754	12,85 (12,77-12,93)

RDD: Referans değişim değeri, TEa: İzin verilen toplam hata, RA: Referans aralık, GA: Güven aralığı

(1) Toplam test sayısı: 928326

(2) Mutlak değişim ve mutlak değişim hızına göre değerlendirilen toplam test sayısı: 666880

#### 4.3.2 Her Test İçin Onaylanmayan Test Oranları

Albumin, ALT, AST, fosfor, glukoz, kalsiyum, klor, kolesterol, kreatinin, potasyum, total protein, sodyum, total bilirubin, üre, ürik asit testleri için **referans aralık kuralına göre** onaylanmayan test oranları Tablo 17’de verilmiştir.

**Tablo 17.** Referans aralık kuralına göre onaylanmayan test oranları

Test	Onaylanmayan Test Oranları (%)		Çalışılan Test Sayısı
	Referans Aralık	Referans Aralık $\pm$ TEa	
Albumin	14,43	9,35	64623
ALT	12,22	9,36	85486
AST	14,86	11,36	79846
Fosfor	14,46	9,13	43009
Glukoz	44,04	33,98	80596
Kalsiyum	42,25	9,24	74108
Klor	24,25	7,35	61961
Kolesterol	31,93	18,69	15518
Kreatinin	39,08	29,76	87556
Potasyum	16,67	7,56	74426
Sodyum	20,78	5,97	74645
Total Bilirubin	9,74	7,19	43831
Total Protein	54,43	35,72	12622
Üre	31,12	26,31	78683
Ürik asit	30,09	21,49	51416
<b>Toplam</b>	<b>25,62</b>	<b>15,54</b>	<b>928326</b>

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, TEa: İzin verilen toplam hata

Albumin, ALT, AST, fosfor, glukoz, kalsiyum, klor, kolesterol, kreatinin, potasyum, total protein, sodyum, total bilirubin, üre, ürik asit testleri için **delta kontrol kuralına** göre onaylanmayan test oranları Tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo 18.** Delta kontrol kuralına göre onaylanmayan test oranları

Test	Onaylanmayan Test Oranları (%)			Çalışılan Test Sayısı
	Delta Kontrol Yöntemi	Delta Kontrol Yöntemi + RA	Delta Kontrol Yöntemi + (RA ± TEa)	
Albumin	18,19	14,08	13,81	64623
ALT	20,92	18,15	18,04	85486
AST	20,67	18,60	18,42	79846
Fosfor	16,45	13,62	13,36	43009
Glukoz	20,56	19,75	19,50	80596
Kalsiyum	20,07	18,29	16,72	74108
Klor	21,63	18,55	16,75	61961
Kolesterol	43,39	41,51	41,24	15518
Kreatinin	20,61	19,80	19,62	87556
Potasyum	19,42	17,29	16,68	74426
Sodyum	20,26	17,81	16,55	74645
Total Bilirubin	16,97	15,68	15,40	43831
Total Protein	15,61	13,53	12,80	12622
Üre	20,44	18,56	18,37	78683
Ürik asit	18,82	16,80	16,45	51416
<b>Toplam</b>	<b>20,20</b>	<b>18,10</b>	<b>17,55</b>	<b>928326</b>

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, RDD: Referans değişim değeri, RA: Referans aralık, TEa: İzin verilen toplam hata

Albumin, ALT, AST, fosfor, glukoz, kalsiyum, klor, kolesterol, kreatinin, potasyum, total protein, sodyum, total bilirubin, üre, ürik asit testleri için **klasik ve logaritmik RDD kuralına** göre onaylanmayan test oranları Tablo 19’da verilmiştir.

**Tablo 19.** Klasik ve logaritmik RDD kuralına göre onaylanmayan test oranları

Test	Onaylanmayan Test Oranları (%)								Çalışılan Test Sayısı
	Hesaplama Yöntemi	%95 RDD	%99 RDD	%95 RDD + RA	%99 RDD + RA	%95 RDD + (RA ± TEa)	%99 RDD + (RA ± TEa)	%99RDD x 2 x RA	
Albumin	Klasik	36,34	25,76	18,28	16,26	16,77	15,44	13,86	64623
	Logaritmik	37,46	25,65	18,57	16,32	16,97	15,49	13,71	64623
ALT	Klasik	49,53	38,96	22,63	21,36	21,51	20,51	-	85486
	Logaritmik	51,60	39,95	22,76	21,40	21,61	20,56	-	85486
AST	Klasik	51,06	39,12	24,40	22,84	22,90	21,73	-	79846
	Logaritmik	51,79	41,01	24,41	22,87	22,90	21,75	-	79846
Fosfor	Klasik	30,41	23,01	17,54	15,79	16,19	15,07	12,61	43009
	Logaritmik	30,39	23,28	17,88	16,41	16,43	15,44	12,63	43009
Glukoz	Klasik	51,40	43,71	38,95	35,12	35,26	32,39	-	80596
	Logaritmik	51,66	44,57	38,87	35,22	35,15	32,44	-	80596
Kalsiyum	Klasik	23,58	19,35	20,26	17,96	17,33	16,76	15,92	74108
	Logaritmik	24,21	19,24	20,85	18,08	17,46	16,80	15,87	74108
Klor	Klasik	18,06	16,51	17,06	16,17	16,30	15,92	15,52	61961
	Logaritmik	18,09	16,35	17,06	16,09	16,35	15,90	15,50	61961
Kolesterol	Klasik	56,17	50,36	45,13	43,67	43,48	42,56	-	15518
	Logaritmik	56,53	50,38	45,04	43,34	43,38	42,38	-	15518
Kreatinin	Klasik	46,91	35,73	32,36	27,56	29,47	25,80	22,45	87556
	Logaritmik	47,65	36,30	32,64	27,99	29,68	26,11	22,01	87556
Potasyum	Klasik	35,59	27,37	21,57	19,75	18,72	17,88	15,82	74426
	Logaritmik	36,29	27,39	21,70	19,75	18,78	17,90	15,68	74426
Sodyum	Klasik	18,94	16,85	17,22	16,30	16,39	15,98	15,55	74645
	Logaritmik	19,69	16,72	17,59	16,23	16,53	15,96	15,54	74645
Total bilirubin	Klasik	30,23	22,76	15,17	14,56	14,59	14,17	14,51	43831
	Logaritmik	31,02	21,85	14,99	14,25	14,48	13,96	13,95	43831
Total protein	Klasik	36,21	25,69	27,54	20,83	22,58	17,99	11,54	12622
	Logaritmik	37,14	26,51	28,39	21,63	23,23	18,61	11,44	12622
Üre	Klasik	34,04	25,13	23,41	20,23	22,44	19,85	-	78683
	Logaritmik	34,57	29,70	23,50	21,88	22,59	21,22	-	78683
Ürik asit	Klasik	36,53	27,18	23,28	20,10	21,31	19,01	-	51416
	Logaritmik	36,94	27,56	23,42	20,36	21,50	19,25	-	51416
<b>Toplam</b>	<b>Klasik</b>	<b>37,01</b>	<b>29,07</b>	<b>23,68</b>	<b>21,37</b>	<b>21,80</b>	<b>20,25</b>	<b>12,99</b>	<b>928326</b>
	<b>Logaritmik</b>	<b>37,72</b>	<b>29,80</b>	<b>23,86</b>	<b>21,61</b>	<b>21,90</b>	<b>20,44</b>	<b>12,85</b>	<b>928326</b>

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, RDD: Referans değişim değeri, RA: Referans aralık, TEa: İzin verilen toplam hata

## TARTIŞMA

Günümüzde tıbbi laboratuvarlarda hastaların test sonuçları hastalığın tanısının, tedavisinin ve prognozunun belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Hasta test sonuçları klinik karar vermede %60-70 oranında fayda sağladığı ileri sürülmüştür (1,107,108). Bu nedenle bu test sonuçları doğru ve güvenilir bir şekilde çalışılmalı ve en kısa sürede tıbbi laboratuvar uzmanı tarafından onaylanıp raporlanmalıdır. Test sonuçları manuel olarak onaylanırken önceden hastanın mevcut bir test sonucunun olup olmadığına bakıldıktan sonra izlenecek yaklaşım belirlenir. Eğer hastanın LBYS’de tek bir test sonucu varsa bu durumda sonucun topluma dayalı referans aralığı içinde olup olmadığına bakılır. Eğer daha önce mevcut bir test sonucu varsa delta kontrol, referans değişim değeri gibi yöntemler kullanılabilir. Ayrıca laboratuvar uzmanlarının tecrübe ve bilgi birikimine göre belirledikleri kurallar ile uzman kişiler veya kurumlar tarafından tavsiye edilen kurallar kullanılmaktadır (14,75). Post-analitik aşamanın son kalite kontrol aracı olan manuel onaylama laboratuvar uzmanı için zahmetli, zaman alıcı, yorucu ve dikkat dağıldığı zaman hataya açıktır. Laboratuvar uzmanları arasında oluşabilecek yorum farkı da laboratuvar sonuçlarının manuel onaylanmasında hasta güvenliğini tehdit eden unsurlardan biridir (4).

Son yıllarda bilgisayar sistemlerinin geliştirilmesiyle birlikte test sonuçlarının otomatik bir şekilde onaylanması için tıbbi laboratuvarlarda ODS uygulamalarından yararlanılmıştır. ODS, laboratuvar uzmanlarının iş yükünü azaltarak ve test onaylama sürecinde her sonucun tutarlı bir şekilde aynı kurallara göre incelenmesini sağlayarak standardizasyonu sağlar (109). Bu sayede laboratuvar test sonuç kalitesini artıran ve hasta güvenliğini iyileştiren ODS’ler LBYS’ye (75), arayazılıma (110) veya her ikisine (109) birlikte entegre edilerek kullanılmaya başlanmıştır. CLSI AUTO-15 kılavuzu biyokimya, koagülasyon, hematoloji, immünokimya, toksikoloji ve idrar analizi testlerinde otomatik onay için önerilerde bulunmuştur. CLSI AUTO-15 kılavuzu onay destek sistemleri için genel bir yaklaşım sunsa da, her bir laboratuvarın kendi hasta popülasyonuna göre kurallarını belirlemesi, uygulaması, valide etmesi ve özelleştirmesi gerekir (15,37,66). Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı

tarafından yürütülen “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” kapsamında da ODS’nin kullanımı teşvik edilmektedir (7).

Tıbbi laboratuvarlarda algoritma geliştirme ve kural belirleme diğer alanlara göre daha kolay olduğu için ve tıbbi laboratuvarlarda biyokimya testlerinin toplam test kapasitesi ve onay için ayrılan zaman yönünden iş yükü diğer laboratuvar bölümlerine (hormon, idrar analizi, hematoloji) göre daha fazla olduğundan ODS kullanımı genellikle biyokimya testleri ile başlamıştır (6). ODS’de kullanılacak kurallarla ilgili bir fikir birliği yoktur. Her laboratuvar kendine özgü yöntemlerle bu kuralları uygulamaktadır. Biz bu çalışmada ODS’de kullanmak üzere 15 biyokimya parametresi için referans aralık, delta kontrol ve RDD temelli limit kontrol kurallarını belirledik, bu kurallara modifikasyon yaptık ve bu kurallara göre onaylanmama yüzdelerini birbirleri ile karşılaştırdık.

Tıbbi laboratuvarlar hasta raporlarında, her yaş grubuna ve cinsiyete göre topluma dayalı referans aralıklarını vermektedir. Referans aralık, bir kişinin daha önceki test sonuçlarının olmadığı durumlarda bile ODS’de kullanılabilir. Nitekim birçok laboratuvar limit kontrol kuralı olarak referans aralık yöntemini ODS’de kullanmaktadır (42,75,110). Çalışmamızda “Referans Aralık” yöntemi ile onaylanmayan toplam tüm testlerin yüzdesi %25,62’dir. Gül ve ark.’nın biyokimya testleri için ODS algoritmasını tasarlamayı ve validasyonunu yapmayı amaçladıkları çalışmada, referans aralığa göre onay durumunu değerlendirdikleri zaman test bazlı onaylanmayan test yüzdesini bizim çalışmamızla benzer şekilde %22,89 ve numune bazlı onaylanmayan test yüzdesini %75,33 bulmuşlardır (110). Yapılan başka bir çalışmada otomatik onay işleminin gerçekleştirilmesi için bir uzman sistem geliştirilmesi ve yazılımın test edilerek performansının değerlendirilmesi amaçlanan çalışmada referans aralık kullanılarak test bazlı onaylanmayan test oranı bizim çalışmamıza benzer bir şekilde %29,44 bulunmuştur (111).

Yan ve ark. limit kontrol kuralı olarak referans aralık kullandıkları çalışmada onaylanmayan numune bazlı test yüzdesini %84,43 bulmuşlardır (75). Bizim çalışmamız ile bu çalışma arasında referans aralık onaylanmayan test yüzdeleri arasında bu kadar büyük farklılık olmasının birkaç sebebi olabilir. Öncelikle bizim

çalışmamızda numune bazlı değerlendirme yapılmamış, toplam tüm test yükü açısından referans aralık değerlendirmesi yapılmıştır. Çünkü Yan ve ark.'nın yaptığı çalışmada bir numunede herhangi bir test maddesi belirledikleri algoritma sürecini geçerse ODS tarafından onaylanırken, belirlenen kurallardan herhangi birinde başarısız olduğu zaman sonuçlar ODS tarafından onaylanmamaktadır. Ayrıca bu çalışmada 51 farklı biyokimya testi için referans aralık uygulaması kullanılmıştır. Bizim çalışmamız ise 15 farklı biyokimya testini içeriyordu. Ayrıca çalışma için hasta verileri onkoloji hastalarına hizmet veren yatan hasta, ayaktan tedavi ve acil servis hizmeti veren bir hastaneden alınmış. Bu nedenle onkoloji hastalarının biyokimyasal sonuçları hem kanserin patofizyolojisine hem de verilen tedavilere (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi) bağlı olarak bozulmaktadır. Bizim bu çalışmamızda ise yatan hastalara, ayaktan tedavi alan hastalara ve acil servis hastalarına hizmet veren üçüncü basamak bir hastanenin hasta verileri kullanılmıştır. Onaylanmayan test yüzdeleri arasındaki fark bundan kaynaklanıyor olabilir.

Torke ve ark. yaptığı ODS çalışmasında biyokimya test panelleri için referans aralık dışındaki test sonuçlarının oranını yaklaşık %84 olarak belirtmiştir (66). Bu oranın bu kadar yüksek olmasının nedeni, sürecin bütünlüğünden ve hasta tedavisinin kalitesinden ödün vermemek için panel bazlı değerlendirme yapmış olmalarıdır. Yani bir biyokimya paneli içerisindeki herhangi bir test referans aralık dışında ise biyokimya panelindeki diğer testlerde otomatik onaylanmamıştır. Bu nedenle Torke ve ark. onaylanmayan test sayılarını azaltarak ODS'den daha fazla verim elde etmek için referans aralık medyanı ile analitik ölçüm aralığını kullanarak limitlerini genişleterek TAT sürelerini %22 azaltmıştır. Ayrıca laboratuvar işleyişi için gerekli laboratuvar teknisyeni sayısını da azaltarak personel tasarrufu sağlamıştır.

Çalıştığımız 15 biyokimya parametresinin “Referans Aralık” kuralına göre onaylanmayan test yüzdeleri %9,74 ile %54,43 arasında bulunmuştur. Onaylanmayan test yüzdesi en yüksek ilk 3 test total protein, glukoz, kalsiyum iken total bilirubin, ALT, albumin testleri ise en yüksek oranda otomatik onaylanan testlerdi. Gül ve ark.'nın çalışmasında söz konusu bu 15 analitin “Referans Aralık” kuralına göre onaylanmayan test yüzdeleri %12 ile %36 arasında değişmekteydi (110). Bu çalışmada onaylanmayan test yüzdesi en yüksek ilk 3 test potasyum,

kreatinin ve glukoz iken ALT, total bilirubin ve albumin testleri bizim çalışmamızla benzer şekilde en yüksek oranda otomatik onaylanan testlerdi. Bu iki çalışma için tüm testlerde onaylanmayan test yüzdeleri arasındaki farkın nedeni Gül'ün çalışmasında her yaşa ve cinsiyete özgü referans aralığının kullanılması olabilir. Bizim çalışmamızda ise birçok testte her iki cinsiyeti ve tüm yaşları kapsayacak daha geniş referans aralık kullanılarak oranlar belirlenmiştir.

Yan'ın çalışmasında biyokimya testleri için limit aralığı kontrolü için referans aralık kullandıkları çalışmada bizim kullandığımız 15 testin onaylanmayan test yüzdeleri %4,15 ile %24 arasındaydı (75). Bu çalışmada albümin, total protein, ürik asit en yüksek onaylanmayan test yüzdesine sahip ilk 3 test iken potasyum, üre ve sodyum testleri en yüksek otomatik onay oranına sahipti. Bizim çalışmamıza göre hem daha düşük onaylanmayan test yüzdesi elde edilmiş hem de otomatik onaylanmayan en yüksek ve en düşük orandaki testler iki çalışmada farklıydı. Bizim çalışmamız ile bu çalışma arasındaki farklılığın temel sebebi limit kontrol kuralı olarak kullanılan referans aralık limitlerinin farklı olmasıdır. Bizim kullandığımız 15 parametreden 11'inde referans aralık (potasyum, ALT, fosfor, glukoz, üre, kalsiyum, klor, sodyum, kreatinin, ürik asit, total protein) daha dardı; sadece 4'ünde (albümin, AST, kolesterol, total bilirubin) daha genişti. Bu 4 testin üçünde bizim oranlarımız daha düşüktü.

Hastaneye başvuran hastaların çoğunun sağlık sorununa sahip olması nedeniyle bu kişilerin test sonuçları genellikle referans aralık dışındadır. Bu nedenle ODS'de, manuel olarak incelenecek hasta test sonuçlarının sayısını azaltmak için referans aralıkları modifiye edilerek kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da, yalnızca referans aralık kuralı kullanılması onaylanmayan test sayısının daha fazla olmasına neden olacağından referans aralık kuralında bir modifikasyon yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Nitekim limit kontrol kuralı olarak "Referans Aralık  $\pm$  TEa" yöntemi kullanıldığında sadece referans aralık kuralı kullanıldığında %25,62 olan onaylanmayan test oranımız %15,54'e düşmüştür. Referans aralığının sadece izin verilebilir hata oranı kadar genişletilmesiyle belirlenen kuralı kullanmak bile laboratuvarın iş yükünü referans aralık kuralına göre %10,08 azaltmıştır. Ayrıca bu kuralı kullanmak için hastanın önceki sonucuna ihtiyaç yoktur. Yapılan diğer



çalışmalarda da referans aralığa TEa eklenip çıkartılmasıyla onaylanmayan test yüzdeleri bizim çalışmamız ile benzer şekilde %17,45 ve %22,74 bulunmuştur (110,111). Demirci ve ark. limit kontrolü olarak “Referans Aralık  $\pm$  TEa” kuralını kullandıkları çalışmada biyokimya test sonuçlarını raporlamak için hasta güvenliğinden ödün vermeden laboratuvar çalışanlarının iş yükünün azaltılması amacıyla bir yazılım kullanarak yapay sinir ağı yaklaşımı ile bir karar algoritması modeli geliştirmiştir. Algoritma modeli için değerlendirme kriterlerini öğretmek amacıyla eğitim setleri geliştirilmiş ve ardından geliştirilen test setleri ile model değerlendirilmiştir. Bu modelin duyarlılığını %91, özgüllüğünü ise %100 bulmuşlardır (112).

Çalıştığımız 15 biyokimya parametresinin “Referans Aralık  $\pm$  TEa” kuralına göre onaylanmayan test yüzdeleri %7,19 ile %35,72 arasında değişmektedir. Onaylanmayan test yüzdesi en yüksek ilk 3 test total protein, glukoz, kreatinin; en düşük sodyum, total bilirubin, klor testleriydi. Sadece “Referans Aralık” kullanmakla “Referans Aralık  $\pm$  TEa” kulanmak arasında onaylanmayan test yüzdeleri arasındaki farklılık sodyum, klor ve kalsiyum gibi elektrolitlerde daha belirgin idi.

Yapılan başka bir çalışmada “Referans Aralık  $\pm$  TEa” kuralına göre onaylanmayan test yüzdesi bizim çalışmamıza benzer %9 ile %32 arasında bulunmuştur (110). Onaylanmayan test yüzdesi en yüksek ilk 3 test potasyum, glukoz ve total protein iken otomatik onaylanan en yüksek ilk 3 test ise ALT, kalsiyum ve sodyum testleriydi. Bizim alışmamızda testler için CLIA TEa değerleri kullanılırken; bu çalışmada *College of American Pathologist (CAP)* veri tabanından alınan TEa değerleri kullanılmıştır. Bu 15 test için TEa değerlerini karşılaştırdığımızda 6 test ( kalsiyum, klor, kolesterol, sodyum, total bilirubin, üre) için kullanılan TEA değeri iki çalışmada da aynıydı; bunların dışındaki testler için CAP’ın TEa değerleri CLIA’ya göre daha yüksekti. Bu iki çalışma arasındaki farklılıkların temel sebebi kullanılan referans aralık ve TEa değerlerinin farklılık göstermesidir.

Tıbbi laboratuvarlarda kullanılan uzman onay sistemleri ile ilgili en önemli problemlerden birisi onaylanmaması gereken sistematik olarak hatalı yüksek veya düşük ölçülen çok sayıdaki yanlış test sonucunun raporlanmasıdır. ODS’de testlerin değerlendirilmesi ve otomatik onaylanması için kullanılan “Referans Aralık” ve “Referans Aralık  $\pm$  TEa” gibi daha dar aralıklara sahip limit kontrol kuralları olası hatalı sonuçların otomatik olarak onaylanmasının önüne geçebilmek için ilk aşamada kullanılabilir. Ardından sistemin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte otomatik onay oranları, iş yükü ve TAT takip edilerek ODS’den beklenen verim elde edilemezse delta kontrol ve RDD gibi daha geniş limit kontrol kuralları ile aralıklar genişletilebilir.

Hastanın bir önceki sonucuyla mevcut sonucunu karşılaştıran ve sonuçlar arasında anlamlı bir değişim olma olasılığını değerlendiren delta kontrol yöntemi ODS algoritmaları içerisinde yer almaktadır (66). Çalışmamızda tüm testler için limit kontrol kuralı olarak “Delta Kontrol Yöntemi” ile onaylanmayan test oranı %20,20 bulunmuştur. Bu oran “Referans Aralık” yönteminde %25,62 ve “Referans Aralık  $\pm$  TEa” yöntemi kullanıldığında %15,54 bulunmuştur. Geçmiş hasta test sonucu verileri kullanılarak 2. ve 98. yüzdilik dilimlerinde limitlerin belirlendiği ve delta kontrol kurallarının oluşturulduğu bir çalışmada (111), test bazlı onaylanmayan test oranı %16,18 başka bir çalışmada %14,97 bulunmuştur (110). Test bazlı %14,97 bulunan çalışmada bu oran rapor bazlı değerlendirildiği zaman %58,49’a yükselmiştir. Bizim çalışmamızda delta kontrol kuralı için kendi hasta popülasyonumuzun 2,5 ve 97,5 yüzdilik dilimleri delta kontrol limiti olarak kullanılmıştır. Bizim çalışmamız ile söz konusu bu çalışmalar arasında onaylanmayan test oranlarında farklılık bulunmasının nedeni çalışılan testlerdeki çeşitlilik olabilir. Bizim çalışmamızda 15 biyokimya testi için delta kontrol kuralına göre değerlendirme yapılırken söz konusu bu iki çalışmada 29 ve 30 farklı biyokimya testinde yapılmıştır. Test çeşitliliğine bağlı olarak hem delta kontrol limitleri hem de delta kontrol hesaplarırken kullanılan hesaplama yöntemleri (mutlak değişim, mutlak değişim hızı, yüzde değişim, yüzde değişim hızı) farklılaşmaktadır. Dolayısıyla bu farklı testlerden hesaplanan değerlerin bizimkinden farklı olması normaldir.

Başka bir çalışmada biyokimya testlerinde limit aralığı kontrolü olarak delta kontrol (%95 güven aralığı) kullanılmıştır ve numune bazlı onaylanmayan test oranı %64,45 bulunmuştur (75). Bizim delta kontrol kuralımıza göre çok yüksek olmasının nedeni numune bazlı değerlendirme yapılmasıdır. Çünkü bu çalışmada bir numune, yalnızca her bir test parametresinin algoritma sürecini geçmesi durumunda otomatik onaylanmıştır. Algoritma kurallarının (kritik değer kontrolü, ardından limit aralığı kontrolü, hastanın geçmiş sonuçlarından uç değerler ve son olarak her bir test ögesi için ve ardından tüm test öğeleri için tutarlılık kontrolü) herhangi birinde başarısız olan sonuçlar ise manuel olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise tek bir kural olarak delta kontrol kullanılmıştır.

Hong ve ark. kullandıkları delta kontrol yöntemiyle (2,5 ve 97,5 yüzdeler), hastanede yatan hastalarda %3,9 delta kontrol uyarısı, ayakta tedavi gören hastalarda ise %1,2 delta kontrol uyarısı oluştuğunu tespit etmiştir (90). Bizim çalışmamızda ise bu oran “Delta Kontrol Yöntemi” ile %20,20 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda bu oranın bu kadar yüksek olmasının asıl nedeni delta kontrol kuralında kullanılan limit değerlerin bizim çalışmamızda daha dar olması ve zaman farkı kullanılmamasıdır. Hong’un çalışmasında 4 haftalık bir süre içerisinde hastaneye başvuran hasta verileri ayakta tedavi gören hastalar için 60 gün, yatan hastalar için 40 gün olacak şekilde önceki test sonuçları da toplanarak eşleştirilmiş ve delta kontrol uygulanarak oranlar belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise delta kontrol kuralı uygulanabilmesi için iki test arasındaki kabul edilebilir zaman farkı yatan/ayaktan/acil servis hastaları için maksimum 180 gün olacak şekilde belirlenmiştir. Zaman farkına ve delta kontrol kuralına uymayan testler onaylanmayan test oranı hesaplamasında kullanılmıştır.

Klinik laboratuvarlarda delta kontrol kuralında sıklıkla son iki test arasındaki değişim hesaplanırken geçen zaman hesaba katılarak mutlak değişim hızı ve yüzde değişim hızı gibi yöntemler kullanılır. Sodyum, potasyum veya klorür gibi vücutta sabit konsantrasyonu olan bir analit söz konusu olduğunda, iki test arasında geçen zamanın delta kontrol değerlendirmesi üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Bu nedenle biz de bu testler için delta kontrol değerlendirmesinde mutlak değişimi kullandık. Ancak AST, ALT gibi enzimler, kreatinin, üre, ürik asit gibi testlerde özellikle ayakta

tedavi gören hastalarda zaman içindeki değişiklikler dikkate alınmazsa yanlış pozitif delta kontrol hatasına neden olabilir. Ayakta tedavi gören hastalarda iki test ölçümü arasında geçen zaman hastanede yatan hastalara göre daha uzun olduğu için, zaman faktörünün yansıtılmaması durumunda onaylanmayan test sayısının çok fazla olmasına neden olur. Bu nedenle biz de bu testler için delta kontrol değerlendirmesinde yüzde değişim hızını kullandık.

Çalışmamızda kullandığımız delta kontrol kuralının pozitif ve negatif delta kontrol limitleri albumin, fosfor, klor, kalsiyum, total bilirubin, potasyum, sodyum testleri için birbirine benzer değerlerdi. Lee ve ark.'nın birey içi biyolojik varyasyon katsayısı (CVI) ile delta kontrol limitleri arasındaki korelasyonu inceledikleri çalışmada da albumin, total protein, sodyum, potasyum, klor testleri için pozitif ve negatif delta kontrol limit değerleri birbirine yakın bulunmuştur (113). Ko ve ark. farklı hasta gruplarında yaptıkları çalışmada gruplar arasında bu testler için pozitif ve negatif delta kontrol limitlerini birbirine benzer bulmuşlar ve bunun nedenini çoğu hastadaki küçük farklılıklara dayandırmışlardır (114). Bu nedenle ODS'de söz konusu bu testler için hasta grupları arasında bir farklılık olmadığı için aynı delta kontrol kuralı limitleri kullanılabilir.

Çalıştığımız biyokimya parametreleri için “Delta Kontrol Yöntemi” kullanıldığında onaylanmayan test yüzdesi %15,61 ile %43,39 arasında değişmektedir. Onaylanmayan test yüzdesi en yüksek ilk 3 test kolesterol, klor ve ALT; en yüksek oranda otomatik onaylanan ilk 3 test ise total protein, fosfor ve total bilirubin testleridir. Bizden önce yapılan başka bir çalışmada ise 2,5 ve 97,5 yüzdelik dilimlerde hesaplanan delta kontrol limitleri ile yatan hastalar için %0,85 ile %12,54 arasında; ayaktan hastalar için %0,21 ile %4,19 arasında onaylanmayan test yüzdesi bulunmuştur (90). Bu oranlar bizim çalışmamıza göre daha düşüktür. Bu çalışmada oranların bu kadar düşük çıkmasının birkaç nedeni olabilir. İlk olarak bizim çalışmamıza göre delta kontrol kuralında kullanılan limit değerlerden aynı delta kontrol yöntemini kullandığımız 8 parametrede aralıklar daha geniş kullanılmıştır. İkinci olarak hastaların yatan, ayaktan hasta olarak ayrılarak delta kontrol için kullanılan testler arasındaki zaman farkının (ayakta tedavi gören hastalar için 60 gün, yatan hastalar için 40 gün iken bizim çalışmamızda tüm hastalar için 180 gün) ve 7

test için kullanılan delta kontrol yönteminin farklı olmasıdır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde yatan hastalarda ALT ve kolesterol testleri için onaylanmayan test oranı en yüksek; klor, sodyum ve total bilirubin için en düşük bulunmuştur.

Gül ve ark.'nın ODS çalışmasında ise bu testlerin 2. ve 98. yüzdelerine göre onaylanmayan test yüzdeleri %7 ile %32 arasındaydı (110). Bu çalışmada potasyum, total protein, kreatinin testleri hariç diğer tüm testlerde bizim çalışmamıza göre onaylanmayan test yüzdeleri daha düşüktü. Gül'ün çalışmasında daha düşük oran elde edilmesinin nedeni geçmiş hasta verilerinden daha alt gruplandırma yapılarak yaşa, cinsiyete, ayaktan ve yatan hasta durumuna göre daha detaylı delta kontrol limitleri belirlenmiş olmasıdır.

Bizden önceki başka bir çalışmada limit aralığı kontrolü olarak delta kontrol (%95 güven aralığı) kullanılan çalışmada bizim kullandığımız 15 test vardı (75). Bu testler için onaylanmayan test oranları %11 ile %17,55 arasında değişmekteydi. Bu iki çalışmayı delta kontrol kuralı için karşılaştırdığımızda en yüksek oranda onaylanmayan test yüzdesine sahip ilk 3 test potasyum, glukoz, üre iken en yüksek oranda otomatik onaylanan ilk 3 test kolesterol, ürik asit, kalsiyum testleriydi. Bizim çalışmamızda onaylanmayan test yüzdesi, total protein testi hariç tüm testlerde bu çalışmadan daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamıza göre bu çalışmada hem daha yüksek onay oranı elde edilmiştir hem de onay oranı en düşük ve en yüksek testler iki çalışmada farklı bulunmuştur. Bizim çalışmamız ile bu çalışma arasındaki farklılığın temel sebebi limit kontrol kuralı olarak kullanılan delta kontrol limitinin bu çalışmada %95 güven aralığı ile belirlenmesi iken bizim çalışmamızda da farklı delta kontrol yöntemleri kullanılarak 2,5 ve 97,5 yüzdelerinde belirlenmesidir. Ayrıca delta kontrol için kullanılan zaman farkı bu çalışmada 1 yıl; bizim çalışmamızda 180 gün olarak kullanılmasında farklılık oluşturmuştur.

Bizim çalışmamızda kullandığımız delta kontrol yönteminin modifikasyon yapılmadan kullanılması durumunda tıbbi laboratuvar uzmanının manuel incelemesi gereken test sayısı ve iş yükü çok daha fazla olacaktır. Bu nedenle delta kontrol yöntemi referans aralık ve referans aralık  $\pm$  TEa kullanılarak modifiye edilmiştir.

Çalışmamızda delta kontrol yöntemine referans aralığın eklendiği “Delta Kontrol Yöntemi + Referans Aralık” kuralı ile onaylanmayan test yüzdesi %18,10 iken, delta kontrol yöntemine izin verilebilir hata eklenerek genişletilmiş referans aralık “Delta Kontrol Yöntemi + (Referans Aralık  $\pm$  TEa)” kuralı kullanılmasıyla onaylanmayan test yüzdesi %17,55 olarak bulunmuştur. Delta kontrol yöntemini “referans aralık” ve “referans aralık  $\pm$  TEa” ile modifiye ettiğimiz zaman toplam onaylanmayan test sayısı sırasıyla %2,10 ve %2,65 kadar bir azalma göstermiştir ve onaylanmayan test yüzdeleri her iki modifikasyonda da benzer bulunmuştur.

Çalıştığımız 15 biyokimya parametresinin onaylanmayan test yüzdesi “Delta Kontrol Yöntemi + Referans Aralık” ile %13,51 - %41,51 arasında; “Delta Kontrol Yöntemi + (Referans Aralık  $\pm$  TEa)” ile %12,80 - %41,24 arasındadır. Her iki modifikasyonda da onaylanmayan test yüzdesi en yüksek ilk 3 test kolesterol, kreatinin ve glukoz; onaylanan en yüksek test yüzdesine sahip ilk 3 test total protein, fosfor ve albumin idi. Yapılan modifikasyonlarla onaylanmayan test yüzdeleri “Delta Kontrol Yöntemine” göre düşmüştür ve otomatik onaylanacak test sayıları artmıştır.

Günümüzde delta kontrol yöntemlerinin kullanılması numune tanımlamadaki hataların tespitinden ziyade hastanın durumundaki klinik açıdan anlamlı değişiklikleri tespit etmek için daha yararlıdır. Çünkü barkod sistemlerinin kullanılması, numunelerin çalışılmasında otomatik analizörlerin kullanılması ve tıbbi laboratuvarlardaki diğer teknolojik ilerlemeler nedeniyle numune tanımlamadaki hataların tespit edilmesinde delta kontrolün pozitif prediktif değeri düşüktür (115). Bunun yanında yanlış pozitif delta kontrol nedeniyle onaylanmayan test sayısının fazla olması laboratuvarın iş akışında aksamaya ve hasta test sonuçlarının raporlama süresinde gecikmeye neden olabilir. Çünkü çoğu delta kontrol uyarısının nedenini öğrenmek için fazladan araştırma yapmak ve fazladan personel gereklidir. Bu araştırma için klinisyene telefon edilerek hasta sonucundaki bu değişimin fizyolojik veya patolojik bir klinik nedeni olup olmadığı sorulabilir, hastanın tedavisinde bir değişim olup olmadığı kontrol edilebilir veya önceki hasta numunesi bulunarak tekrar analiz edilebilir. Bu süreçte hasta numunelerini yeniden incelemek için oldukça fazla zaman harcanabilir. Bu nedenle tıbbi laboratuvarlarda ODS'nin etkin bir şekilde kullanılabilmesi için delta kontrol kuralı limitlerinin en uygun şekilde

belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle çalışmamızda kullandığımız delta kontrol kuralı için her bir biyokimya test parametresinin delta kontrol limiti belirlenirken kendi hasta popülasyonumuzun verileri kullanılarak yanlış pozitif delta kontrol nedeni onaylanmayan testlerin sayısı azaltılmaya çalışılmıştır.

CAP ‘‘Delta Check Q-Probe’’ çalışması 49 laboratuvardaki 4505 numunede 6541 delta kontrol uyarısına yanıt olarak gerçekleştirilen işlemleri incelemiş ve aynı zamanda bu işlemlerin sıklığını karşılaştırmıştır (116). Tüm laboratuvar işlemlerinin medyanlarına dayalı olarak yapılan bu çalışma, işlemlerin %38’inde klinik inceleme yapıldığı, %25’inde mevcut örneğin tekrarlandığını, %20’sinde mevcut örneğin yeniden kontrol edildiğini, %15’inde hiçbir işlem yapılmadığını, %5’inde analitik sistemin kontrol edildiğini, %2’sinde diğer işlemlerin yapıldığını göstermiştir. CAP’ın bu çalışmasına göre bir delta kontrol uyarısı ile karşılaşıldığı zaman en sık yapılan işlem klinik araştırmadır. Delta kontrol uyarılarıyla ilgili en yaygın sorun laboratuvar test hatalarından ziyade hastanın kliniğindeki değişimdir. İkinci en sık yapılan işlem ise mevcut numunenin tekrar test edilmesidir. Kritik değer sonuçlarını doğrulamak için tekrarlanan testleri içeren çalışmalar, bu yöntemin analitik sorunları nadiren tespit ettiğini göstermektedir. Sonuçların tekrarlanması kritik sonuçların ve sonucun önemli olabileceği diğer olağandışı test sonuçlarının raporlanmasını geciktirir, hasta tedavisini olumsuz etkiler ve maliyeti artırır (117). Yapılan bir çalışmada, analitik hata oranı delta kontrol uyarılarını içeren 1000 tekrarlanan biyokimya testi başına 2,8 bulunmuştur. Bir delta kontrol uyarısı olduğu zaman analitik hataları tespit etmek için yapılan tekrar testlerinin klinik olarak yararlı olmadığı ve sonuçların raporlanmasını geciktirdiğini, bunun da özellikle kritik değerler için önemli bir sorun olduğunu göstermiştir (118).

CLSI EP33 ‘‘Tıbbi Laboratuvarda Delta Kontrollerin Kullanımı’’ kılavuzuna göre delta kontrol limit değerlerini belirlemek için bir yöntem olarak RDD’de kullanılmaktadır (87). Test sonuçları hastalığın klinik seyri ve uygulanan tedavi ile değiştiğinden bu değişikliğin anlamlı olup olmadığını anlamak için kullanılan materyallerden biri RDD’ne bakmaktır. Çünkü topluma dayalı referans aralıklarının kullanılması yüksek bireyselliğe sahip analitler için daha az kullanışlıdır (88). Bu nedenle onaylanmayan test yüzdesini elde etmek için RDD kuralını da kullandık.

Elde edilen onaylanmayan test yüzdesi diğer yöntemlerle elde edilen yüzdeler ile karşılaştırıldı. RDD %95 ve %99 güven aralığı için klasik ve logaritmik yöntemle hesaplanabilmektedir (119,120). Biz de %95 ve %99 güven aralığı için hem klasik hem de logaritmik yöntemle tüm testler için limit kontrol kuralı olarak kullanmak üzere RDD'leri hesapladık. Klasik ve logaritmik yöntemle hesaplanan %95 RDD kuralına göre onaylanmayan test yüzdeleri sırasıyla %37,01 ve %37,72 olmak üzere benzer bulunmuştur. Bu oranlar %99 güven aralığı için klasik ve logaritmik yöntemle göre %29,07 ve %29,80 bulunmuştur. Güven aralığının genişlemesi (%95'den %99'a) limit aralığının da genişlemesine neden olduğu için onaylanmayan test sayısı düşmüştür. Güven aralığı için kullandığımız Z skorundaki değişiklik bile onaylanmayan test yüzdesinde %8'e yakın azalmaya yol açarak laboratuvarın onay yükünü hafifletmektedir. RDD hesaplamasında logaritmik yöntem kullanılmasıyla klasik yöntemle göre daha fazla onaylanmayan test oranı olsa da her iki yöntem arasında onaylanmayan test yüzdeleri arasında önemli bir fark oluşmadığı gözlenmiştir.

Sadece RDD kuralı kullanılarak hasta test sonuçlarının otomatik olarak onaylanmasıyla ilgili yayınlar literatürde oldukça az sayıdaydı. Buna rağmen literatürde bunu karşılaştırabileceğimiz bazı yayınlar vardı. Fernandez ve ark. acil laboratuvar test sonuçlarının hastanenin acil servisine daha hızlı raporlanabilmesi için RDD temelli bir ODS uygulamışlardır (41). 10.930 acil servis hastası için 252.225 test sonucu RDD temelli otomatik onay ile değerlendirilmiş ve test bazlı onaylanan testlerin yüzdesi %56; hasta bazlı değerlendirildiği zaman 10.930 acil servis hastasından 6437 hastada en az bir test otomatik olarak onaylanması nedeniyle hastaların %59'unun testi otomatik onaylanmıştır. Dolayısıyla manuel onay iş yükünü RDD temelli otomatik onay ile azaltmışlardır. Ayrıca RDD temelli otomatik onay kurulduktan sonra her bir test için TAT'ın dikkate değer bir şekilde azaldığını ve klinisyenlerin laboratuvar TAT'ı konusundaki memnuniyetinin arttığını göstermişlerdir. Bu çalışmada test bazlı onaylanmayan test oranı %44 iken bizim çalışmamızda test bazlı onaylanmayan test yüzdesi %95 güven aralığı için yaklaşık %37 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada onaylanmayan test oranlarının daha yüksek olmasının asıl nedeni acil servis hastalarına hizmet veren acil laboratuvarında çalışılan test sonuçlarının alınmış olmasıdır. Çünkü acile başvuran hastaların çoğu



ciddi sağlık sorunlarına sahiptir ve bu hastaların test sonuçları hastalık patofizyolojisi ve verilen tedavi nedeniyle daha çok değişmektedir. Bizim çalışmamızın hasta test sonuçları ise hastaneye başvuran (yatan, ayaktan, yoğun bakım, acil servis) tüm hastaların verilerini içermektedir. Bizim çalışmamızla bu çalışma arasında onaylanmayan test oranlarının farklı olmasının diğer nedenleri: RDD limitleri hesaplanırken kullanılan CVA, CVI değerlerinin (bizim çalışmamızda EFLM'den alınan CVI değerlerinin kullanılmasına karşılık bu çalışmada Westgard'ın sitesinden alınan CVI değerleri kullanılmıştır) ve Z skorunun (bizim çalışmamızda 8 testte tek yönlü; 7 testte çift yönlü Z skoru kullanılmasına karşılık bu çalışmada tüm testler için çift yönlü Z skoru kullanılmıştır); ardışık iki test sonucu arasındaki zaman farkının (bizim çalışmamızda 180 gün zaman farkına karşılık bu çalışmada zaman farkı üç yıl olarak kullanılmıştır) farklı olmasıdır. Ayrıca Fernandez'in yaptığı bu çalışmada RDD temelli ODS farklı laboratuvar bölümleri (biyokimya, kardiyak, koagülasyon, hematoloji laboratuvarı) için 21 teste uygulanırken bizim çalışmamızda sadece biyokimya laboratuvarı için 15 teste uygulanmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada 51 biyokimya ve hormon parametresinin otomatik onaylanmasında delta kontrol limitlerinin belirlenmesinde %95 güven aralığı için hesaplanan RDD HBYS'ye tanımlanmış ve kullanılmıştır (99). Yatan hastalardan alınan 142 numuneyi içeren toplam 810 test için otomatik onaylanma oranı %98,65 iken manuel onaylanan test oranı %1,35 bulunmuştur. Otomatik onaylanmayan %1,35'lik test oranının %0,12'si laboratuvar hatası olarak tanımlanan (örneğin numunenin karıştırılması, kalite kontrol hataları ve yazım hataları) gerçek pozitifleri; geri kalan %1,23'lük kısım ise klinik olarak anlamlı değişiklikleri tanımlayan (hastalık veya tedaviye yanıt nedeniyle) yanlış pozitifleri göstermektedir. Bu çalışmada otomatik onaylanmayan test oranının bizim çalışmamıza göre belirgin olarak düşük olmasının ilk nedeni kullandıkları RDD limitlerinin bizim kullandığımız RDD limitlerinden çok daha geniş olmasıdır. Bu çalışmada kullanılan glukoz, klor ve sodyum testleri hariç diğer tüm testler için kullanılan RDD limitleri bizim çalışmamıza göre daha geniştir. Kullanılan RDD limitlerinin farklı olmasının nedeni RDD hesaplarırken kullanılan Z skoru, CVA, CVI (bizim çalışmamızda EFLM'den alınan CVI değerlerinin kullanılmasına karşılık bu çalışmada Westgard'ın sitesinden alınan CVI değerleri kullanılmıştır) değerlerindeki

farklılıklardır. İkinci nedeni ise test sonuçlarının değerlendirilmesinde RDD kullanılırken önceki test ile mevcut test arasında zaman farkı kullanılmamış olmalarıdır.

Çalıştığımız 15 biyokimya parametresinin klasik ve logaritmik formül kullanılarak %95 ve %99 güven aralığında hesaplanan “RDD” kuralı için onaylanmayan test yüzdeleri klasik ve logaritmik yöntem için farklı değildi. Onaylanmayan test yüzdeleri “%95 RDD” kuralı ile %18,06 ile %56,53 arasında; “%99 RDD” ile %16,35 ile %50,38 arasında değişmekteydi. Kolesterol, glukoz ve AST testlerinin onaylanmama oranı en yüksek iken klor, sodyum ve kalsiyum testlerinin otomatik onaylanma oranı en yüksekti.

Fernandez ve ark. yaptığı çalışmada %95 RDD temelli limitleri LBYS’ye tanımlamış ve otomatik onay araştırması için kullanmıştır (41). Bu araştırma içerdiği testler ve tanımlanan kurallar açısından bizim çalışmamıza benzer bir çalışmadır. Total protein, glukoz ve kreatinin testlerinin onaylanmama oranı en yüksek iken sodyum, klor ve total bilirubin testlerinin otomatik onaylanma oranı en yüksekti. Bu çalışmada ortak olan testlerden ALT ve AST testleri hariç tüm testlerde acil servis hastalarını içerdiğinden bizim çalışmamıza göre onaylanmayan test yüzdeleri daha yüksek bulunmuştur.

Hong ve ark.’nın çalışmasında onaylanmayan test oranları klasik ve logaritmik olarak hesaplanan RDD (%95) yöntemiyle %6,25 - %45,67 arasında; RDD (%99) yöntemiyle %2,39 - %35,32 arasında bulunmuştur (90). Bu çalışmada hem %95 hem de %99 RDD yöntemiyle hesaplanan bu 15 test için onaylanmayan test yüzdeleri bizim çalışmamıza göre daha düşüktür. Çünkü 3 test (kalsiyum, klor, sodyum) hariç bizim çalışmamızda kullanılan RDD limitleri daha dardı. %95 ve %99 güven aralığı için onaylanmayan test yüzdesine göre değerlendirdiğimizde bizim çalışmamızla benzer şekilde glukoz, kolesterol, total protein yüksek oranda; klor, kalsiyum, sodyum düşük oranda onaylanmayan testlerdi.

Klinik laboratuvarında RDD limitini belirlemek için %95 güven aralığı daha fazla onaylanmayan test oranına neden olmaktadır. Onaylanmayan test oranı %99 güven aralığı kullanıldığı zaman yaklaşık %8 azalmıştır. Ayrıca %95 ve %99 güven

aralığı için klasik ve logaritmik yöntemle hesaplanan RDD kuralının kullanılması durumunda onaylanmayan test oranının referans aralık kuralına (%25,62) ve delta kontrol kuralına (%20,20) göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda her iki yöntemle ve güven aralığında hesaplanan RDD'nin basit bir şekilde uygulanması tüm testler üzerinde onaylanmayan test sayısının daha fazla olmasına neden olacağından, RDD'nin klinik laboratuvarlarda modifikasyon olmadan uygulanmasının zor olacağı ve laboratuvarın iş yükünü oldukça artıracığı düşünülmüştür. Bu nedenle limit kontrol kurallarından RDD yöntemine ek olarak referans aralık ve referans aralık  $\pm$  TEa kuralları ekleyerek onaylanan test sayısını artırarak iş yükünü azaltmayı amaçladık.

Öncelikle referans aralık içindeki hasta sonuçlarını çıkartarak hem %95 hem %99 klasik ve logaritmik RDD yöntemini uyguladık. Bu yöntemi kullandığımızda onaylanmayan test yüzdelerimiz “%95 RDD (Klasik) + Referans Aralık” ve “%95 RDD (Logaritmik) + Referans Aralık” yöntemlerine göre sırasıyla %23,68 ve %23,86 bulunmuştur. “%99 RDD (Klasik) + Referans Aralık” ve “%99 RDD (Logaritmik) + Referans Aralık” yöntemine göre onaylanmayan toplam test yüzdelerimiz %21,37 ve %21,61 bulunmuştur. Buna göre hem klasik hem logaritmik %95 RDD yöntemine referans aralık modifikasyonu eklediğimizde onaylanmayan toplam test yüzdesi yaklaşık %14; %99 RDD yöntemine referans aralık modifikasyonu eklediğimizde onaylanmayan toplam test yüzdesi yaklaşık %8 azalmıştır.

Çalışmamızda %95 ve %99 güven aralığı için klasik ve logaritmik yöntemle hesaplanan “RDD + Referans Aralık” kuralının kullanılması durumunda onaylanmayan test oranını önceki diğer kurallarla karşılaştırdık. “Referans Aralık” kuralına (%25,62) göre daha düşük; “Referans Aralık  $\pm$  TEa” kuralına (%15,54), “Delta Kontrol Yöntemi” (%20,20), “Delta Kontrol Yöntemi + Referans Aralık” (%18,10), “Delta Kontrol Yöntemi + (Referans Aralık  $\pm$  TEa)” (%17,55) kuralına göre daha yüksek onaylanmayan test oranı bulunmuştur.

Araştırmamız için kullandığımız analitlerin klasik ve logaritmik formül kullanılarak hesaplanan “%95 RDD + Referans Aralık” ve “%99 RDD + Referans

Aralık’’ kuralı için onaylanmayan test yüzdesi sırasıyla %14,99 - %45,13 ve %14,25 - %43,67 arasında bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada da onaylanmayan test sayılarını azaltmak için %99 RDD yöntemi referans aralık kullanılarak modifiye edilmiştir ve onaylanmayan test yüzdeleri %1,49 - %34,90 arasında bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda kullanılan analitlerin tamamında hem %99 RDD hem de referans aralık limitleri bu çalışmaya göre daha dar olduğundan onaylanmayan test yüzdeleri bizim çalışmamızda daha yüksekti. Çalışmamızda kolesterol, glukoz ve kreatinin en düşük onay oranına sahip testler iken total bilirubin, klor ve sodyum testlerinin onay oranı en yüksekti. Bizim çalışmamıza benzer şekilde bu çalışmada da otomatik onay oranı elektrolitler (sodyum, potasyum, klor ve kalsiyum) için yüksek; glukoz, albümin ve üre testleri için düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda daha sonra hem logaritmik hem de klasik yöntemle hesaplanan “RDD + (Referans Aralık ± TEa)” kuralını uygulayarak onaylanmayan test yüzdelerimizi hesapladık. Buna göre onaylanmayan test yüzdelerimiz “%95 RDD (Klasik) + (Referans Aralık ± TEa)” ve “%95 RDD (Logaritmik) + (Referans Aralık ± TEa)” yöntemine göre sırasıyla %21,80 ve %21,90 bulunmuştur. “%99 RDD (Klasik) + (Referans Aralık ± TEa)” ve “%99 RDD (Logaritmik) + (Referans Aralık ± TEa)” yöntemine göre onaylanmayan test yüzdelerimiz %20,25 ve %20,44 bulunmuştur. Buna göre hem klasik hem logaritmik %95 RDD yöntemine “Referans Aralık ± TEa” modifikasyonu eklediğimizde onaylanmayan toplam test yüzdesi yaklaşık %15; hem klasik hem logaritmik %99 RDD yöntemine “Referans Aralık ± TEa” modifikasyonu eklediğimizde onaylanmayan toplam test yüzdesi yaklaşık %8 azalmıştır. Klasik ve logaritmik yöntemle hesaplan %99 güven aralığı için kullandığımız “RDD + (Referans Aralık ± TEa)” kuralı ile sadece “Delta Kontrol Yöntemi“ kullanarak elde ettiğimiz oranlara (%20.20) ulaşabildik.

Çalışmamızda kullandığımız analitlerin onaylanmayan test yüzdeleri klasik ve logaritmik formülle hesaplanan “%95 RDD + (Referans Aralık ± TEa)” yöntemi için %14,48 ile %43,48 arasında; “%99 RDD + (Referans Aralık ± TEa)” yöntemi için %13,96 ile %42,56 arasındaydı. Her iki güven aralığı için kolesterol, glukoz, kreatinin en düşük onay oranına sahipti. En yüksek onay oranına sahip testler ise total bilirubin, fosfor, klor testleriydi. Onay oranı en yüksek testlere baktığımızda bu

yöntemde güven aralığının %95'den %99'a değişmesiyle klor testinin yerini albümin testi almıştır.

Çalışmamızda %95 ve %99 güven aralığı için klasik ve logaritmik yöntemle hesaplanan “RDD + (Referans Aralık  $\pm$  TEa)” kuralının kullanılması durumunda onaylanmayan test oranını önceki diğer kurallarla karşılaştırdık. Buna göre “Referans Aralık” kuralına (%25,62) göre daha düşük; “Referans Aralık  $\pm$  TEa” (%15,54), “Delta Kontrol Yöntemi” (%20,20), “Delta Kontrol Yöntemi + Referans Aralık” (%18,10), “Delta Kontrol Yöntemi + (Referans Aralık  $\pm$  TEa)” (%17,55) kurallarına göre daha yüksek onaylanmayan test yüzdesi elde edilmiştir.

Bir test, dar bir referans aralığına sahipse ve delta kontrol yöntemi olarak yüzde değişim kullanılırsa, iki test arasındaki küçük bir değişim anlamlı bir değişim olarak görünebilir ve onaylanmayan test sayısında artışa neden olarak iş yükünü artırabilir. RDD temelde bir yüzde değeri olduğu için mevcut RDD kuralının uygulanması tüm testlerde bu durumu değerlendirmek için uygun değildir (90). Bu nedenle onaylanan test sayılarını daha da arttırmak için delta kontrol yöntemi olarak mutlak değişim veya mutlak değişim hızını kullandığımız 9 parametrede “%99RDD x 2 x RA” yöntemini kullandık. Aslında yüzde olarak ifade edilen RDD bu yöntemle modifiye edilerek mutlak fark ile karşılaştırılabilir oldu. Klasik ve logaritmik olarak hesaplanan “%99RDD x 2 x RA” yöntemiyle onaylanmayan test yüzdesi sırasıyla %12,99 ve %12,85 olmak üzere birbirine benzer bulunmuştur. Bu yöntemle, diğer tüm referans aralık, delta kontrol ve RDD temelli yöntem ve modifikasyonlara göre en düşük onaylanmayan test yüzdesine ulaşılmıştır. Kullandığımız bu yöntemin otomatik onaylanacak test sayısını arttırarak tıbbi laboratuvar uzmanının iş yükünün azaltılmasına büyük ölçüde fayda sağlayacağı düşünülmüştür.

“%99RDD x 2 x RA” yöntemini kullandığımız 9 testte onaylanmayan test yüzdeleri %11,44 ile %22,45 arasında değişmektedir. Bu yöntemle göre kreatinin, kalsiyum ve potasyum testlerinin onaylanma oranı en düşük; total protein, fosfor ve albümin testlerinin ise en yüksekti. Hong ve ark. bu yöntemin bir sonucu olarak glukoz dışındaki tüm testler için hem yatan hem de ayakta tedavi gören hasta gruplarında %2'nin altında çok daha düşük onaylanmayan test yüzdeleri elde

etmişler ve iş yükünün azaltılmasına büyük katkı sağladığını bulmuşlardır (90). Bizim çalışmamızda bu kadar düşük oran elde edilememesinin asıl nedeni zaman farkı (180 gün) kullanmış olmamızdır. Hong'un çalışmasında iki test arasında böyle bir zaman farkı kullanılmamıştır. Ek olarak bizim çalışmamızdaki %99 RDD ve referans aralık limitlerinin bu çalışmaya göre daha dar olması da onaylanmayan test sayımızın daha fazla olmasına katkı sağlamıştır.

RDD kuralı için belirlediğimiz tüm yöntemlerde aynı güven aralığı (%95 ve %99) için onaylanmayan test yüzdesi logaritmik RDD hesaplamasında klasik RDD hesaplamasına göre daha fazladır. Ancak her iki hesaplama yöntemi arasında RDD limitlerinin alt ve üst limitleri arasındaki limit kontrol genişliği birbirine benzer olduğundan onaylanmayan test yüzdeleri birbirine benzer bulunmuştur.

RDD kuralına tabi tutulması gereken testler seçilirken, sık ölçüm yapılan ve bireyselliği yüksek, bireysellik indeksi düşük olan testlerin seçilmesi laboratuvar hatalarının tespit edilmesinde daha doğru olacaktır. Bireysellik indeksi rutin biyokimya testlerinin çoğunda  $<1$  olduğu için, bir bireyin ardışık iki test sonucu RDD'nin dışında olduğu halde referans aralığı içinde bulunabilir. Bu durumda ardışık iki test sonucu arasındaki değişim hesaplanan RDD'den büyükse değişim klinik olarak anlamlıdır. Bireysellik indeksi 0,6'nın altında olduğu zaman testin yüksek bireyselliğe sahip olduğu kabul edilir ve bu testler için RDD kullanılabilir. Bireysellik indeksi 1,4'ün üzerinde olduğu zaman, testin düşük bireyselliğe sahip olduğu kabul edilir ve bu testler için ise topluma dayalı referans aralıkları kullanılabilir. Eğer bireysellik indeksi 0,6 ile 1,4 arasında ise, hem RDD hem de topluma dayalı referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir (9,121).

Bizim çalışmamızda kullandığımız 15 biyokimya testinin bireysellik indeksi 0,31 ile 0,97 arasında değişmekteydi. Bireysellik indeksi 0,6'dan küçük olan parametreler albümin, ALT, AST, kolesterol, kreatinin, total protein, sodyum, ürik asit testleriydi. Bu testler için %95 ve %99 güven aralığında klasik ve logaritmik olarak hesaplanan RDD kuralında referans aralık kuralına göre albümin, ALT, AST, kolesterol testlerinde onaylanmayan test sayısı daha yüksek; total protein ve sodyum testinde onaylanmayan test sayısı daha düşük bulunmuştur. Kreatinin ve ürik asit

testlerinde ise klasik ve logaritmik olarak hesaplanan RDD kuralında onaylanmayan test sayısı referans aralık kuralına göre %95 güven aralığında daha yüksek; %99 güven aralığında daha düşük bulunmuştur. Kreatinin ve ürik asit testleri için RDD kuralında güven aralığını genişlettiğimiz için limit aralık genişlemiş ve onaylanmayan test sayısı referans aralık kuralına göre daha düşük bulunmuştur.

Bireysellik indeksi 0,6'dan büyük olan testler fosfor, glukoz, kalsiyum, klor, potasyum, total bilirubin ve üre testleriydi. %95 ve %99 güven aralığı için klasik ve logaritmik olarak hesaplanan RDD kuralında referans aralık kuralına göre fosfor, potasyum, total bilirubin testlerinde onaylanmayan test sayısı daha yüksek; kalsiyum ve klor testinde onaylanmayan test sayısı daha düşük bulunmuştur. Glukoz ve üre testlerinde ise klasik ve logaritmik olarak hesaplanan RDD kuralında onaylanmayan test sayısı referans aralık kuralına göre %95 güven aralığında daha yüksek; %99 güven aralığında glukoz testi için benzer, üre testi için daha düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda total protein, sodyum, kalsiyum, klor testleri hariç genel olarak klasik ve logaritmik olarak hesaplanan RDD temelli limit kontrol kuralında referans aralık kuralına göre onaylanmayan test oranının daha fazla olmasının nedeni RDD temelli kuralı uygularken kullandığımız zaman farkı olabilir. Çünkü çalışmamızda RDD değerlendirmesi yapabilmek için son iki test arasındaki zaman farkı 180 günden daha fazla olduğunda bu test sonuçları otomatik onaylanmıyordu. Ayrıca sodyum, klor, kalsiyum gibi dar bir aralıkta değişen bu elektrolitlerin değerlendirilmesinde referans aralık kullanılması hem iş yükünü daha fazla azalttığı için hem de bu testlerin normal değerlerin dışına çıktığı (hiponatremi, hipernatremi, hipokalsemi, hiperkalsemi) durumların tespit edilmesi için daha faydalıdır.

Tıbbi laboratuvarlar her bir analit için RDD'yi hesaplamak için kendi CVA değerlerini ve EFLM veri tabanından (81) ve/veya Westgard'ın sitesinden (122) aldıkları CVI değerlerini kullanabilir. Çünkü CVI, cinsiyet, yaş, ırk, zaman, coğrafi bölge, analitik yöntem açısından sabit olduğundan sonuçlarda bir değişiklik oluşturmadığı için her laboratuvarında kullanılabilir. Ancak RDD'nin kullanılmasının bazı dezavantajları vardır. Bunlardan en önemlisi çoğu biyolojik varyasyon (CVI ve CVG) verisi sağlıklı popülasyonlardan veya stabil kronik hastalığı olan hastalardan

elde edildiği için bu türden verileri akut ve/veya kritik hastalara uygulamak zordur (123). Sağlıklı popülasyonun RDD'lerinin ODS'de kullanılması hastanede yatan çoğu kritik hastanın test sonuçlarındaki değişimin anlamlı olmasına neden olacağından onaylanmayan test sayısını artıracaktır. Bu onaylanmayan testlerdeki anlamlı değişimler yanlış pozitif olarak değerlendirilebilir. Çünkü bu kritik hastaların CVI'sı muhtemelen daha yüksek olduğu için gerçek RDD'leri sağlıklı bireylere göre daha yüksek olacaktır. Hastanede yatan çoğu kritik hastanın testleri sık tekrarlanır. Bu hastaların seri sonuçları rastgele olmadığı ve birbirleriyle seri korelasyona sahip olduğu için yanlış negatif olarak değerlendirilebilir (89,123).

RDD hesaplamasında kullanılan CVA, izin verilen CV'den büyük olduğunda testler için belirlenen RDD limitleri daha geniş olabilir ve gerçek pozitif hasta test sonuçlarının bazıları RDD yöntemi ile tespit edilemeyebilir. Bizim çalışmamızda biyokimya testlerinin ağırlıklı ortalama CVA değerleri %1,81 ile %4 arasında değişmekteydi ve CV değerlerimizin hiçbiri T.C. Sağlık Bakanlığı'na bağlı Tıbbi Laboratuvar Daire Başkanlığı tarafından belirlenen izin verilen en yüksek CV değerlerini aşmamıştır (82).

Ayrıca tıbbi laboratuvar uzmanlarının istatistiksel bilgiler konusundaki bilgi eksikliği, ODS'ye doğru uygulanması için bilgi işlem teknolojisi personelinin eksikliği, laboratuvar teknisyenlerinin ve uzmanlarının eğitime ihtiyaç duyulması ODS'de RDD kullanmanın diğer dezavantajlarıdır. Bu dezavantajlarına rağmen test sonuçlarının otomatik olarak değerlendirilip onaylanmasında ODS'de limit kontrol kuralı olarak RDD kullanılacaksa kullanmanın avantajları, dezavantajlarından daha fazladır.

Popülasyon dağılımına göre birey içi biyolojik varyasyon katsayıları (CVI) ile delta kontrol limitleri arasındaki korelasyonun incelendiği bir çalışmada 9 biyokimya testi için hesaplanan yüzdeler (2,5 - 97,5 ve 0,5 - 99,5) limitlerin çoğu, RDD (%95 - %99) limitlerinden daha geniş bulunmuştur (113). Ko ve ark. delta kontrol limit aralıklarının belirlenmesinde RDD'lerin faydasını değerlendirmek için 23 biyokimya testi için toplam 1.650.518 eşleştirilmiş ardışık iki test sonucu arasındaki yüzde farkları analiz etmişlerdir (114). Hastaları dört gruba (ayakta tedavi gören hastalar,



yatan hastalar, acil bakım ve genel sağlık bakımı) ayırarak her bir grup için yüzdeler (2,5 - 97,5) limit değerlerini hesaplamışlar ve RDD ile karşılaştırılmışlardır. Bunun sonucunda hesaplanan yüzdeler (2,5 - 97,5) limitlerinin çoğunu, ilgili RDD limitlerinden daha geniş bulmuşlar. Ayrıca bu dört grup arasında da dikkate değer farklılıklar gözlenmiş. Acil bakım grubundaki hastalar genellikle diğer gruplardakilere göre delta kontrol yüzdesi limitlerinin daha geniş olduğu bulunmuş. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yüzde değişimi kullandığımız testler (glukoz ve kolesterol) için delta kontrol limitleri, CVI ve CVA kullanarak hesapladığımız RDD limitine kıyasla daha geniştir. Bu durum, kendi hasta popülasyonumuzun hastalardaki dalgalanmaları, biyolojik varyasyon veri tabanından (CVI) ve analitik varyasyondan (CVA) beklenenden daha fazla olduğu anlamına gelmektedir. Bu nedenle ODS'lerde RDD'ye kıyasla hasta popülasyonlarına göre delta kontrol limitlerinin belirlenmesi durumunda daha geniş limit aralıkları nedeniyle hem onaylanan test sayısı artacak hem de yanlış pozitif delta kontrol hataları azalacaktır. Bu sayede testler manuel olarak daha az incelenecek ve iş yükü azalacaktır.

Çalışmamızda kullandığımız delta kontrol yönteminin pozitif ve negatif delta kontrol limitleri klor, sodyum, fosfor, potasyum, kalsiyum testleri için eşit değerdedir; diğer testlerde birbirinden farklıdır. Ko'nun çalışmasında, doku hasarını yansıtan (AST, ALT, GGT, LDH) testlerde ve hastanın klinik durumuna bağlı (üre, kreatinin, total bilirubin, ürik asit ve fosfor) olarak ciddi şekilde yükselebilen testlerde pozitif delta kontrol limiti, negatif delta kontrol limitinden daha büyüktür (114). Bizim çalışmamızda ise delta kontrol kuralı için ALT, AST, glukoz, kolesterol, üre ve ürik asit testlerinde pozitif delta kontrol limiti negatif delta kontrol limitinden daha büyüktür. Limit kontrol kurallarından RDD yöntemi kullanıldığında hem pozitif hem de negatif RDD alt ve üst limiti eşit olarak kullanıldığı için ODS'de RDD yönteminin uygulanmasını olumsuz etkileyebilir. Çünkü klinik olarak değerlendirdiğimiz zaman bu testlerin kendi biyokimyasal özelliklerinden dolayı artışı azalışından daha anlamlıdır.

Klasik RDD yönteminin pozitif ve negatif delta kontrol limitlerinin eşit değerde olması veya her hasta grubu için tek bir delta kontrol limiti kullanılması gibi

nedenler kullanımını sınırlar. Örneğin, hastanenin yoğun bakım, acil gibi bölümlerinden gelen hasta test sonuçlarının sıklıkla anormal olması ve/veya sonuçlardaki anlamlı dalgalanmalar, hasta test sonuçları geç raporlanacağı için klinik uygulamalarda sonuçların gecikmesine ve/veya hastaya verilecek tedavinin gecikmesi gibi ciddi olaylara neden olabilir. Bu durumu düzeltmek için RDD yöntemi için logaritmik olarak hesaplama yapılabilir veya delta kontrol yöntemi için hastalar gruplandırılarak (servis, yoğun bakım, acil) ODS'de onaylanmayan test sayıları azaltılabilir. Bunun için gelişmiş bir LBYS gerekli olacaktır. Laboratuvar uzmanları ODS'de limit kontrol kurallarından RDD'yi kullanırken sınırlamalarının farkında olmalı ve bunları kullanırken dikkatli olmalıdır.

Kreatinin, glukoz, kolesterol, üre testleri için bu çalışmada kullanılan tüm limit kontrol kurallarında ve yapılan modifikasyonlarda onaylanmayan test yüzdesi %18'den yüksekti. Bu testlerin onay oranları %80,38 ile %81,63 arasında değişmektedir. Glukoz, kreatinin ve üre testi için en yüksek onay oranı “Delta Kontrol Yöntemi + (Referans Aralık  $\pm$  TEa)” ile kolesterol için ise “Referans Aralık  $\pm$  TEa” yöntemi ile elde edilmiştir. Glukoz ve kolesterol testleri kişinin açlık ve tokluk durumuna ve tedaviye (insülin, oral antidiyabetikler, statinler) bağlı olarak bir gün içinde bile çok büyük bir değişime sahiptir. Kreatinin, üre testleri ise daha çok hastanın klinik durumundan ve tedavisinden (diüretikler, diyaliz) sık etkilenen testlerdir. Bu testlerde otomatik onaylanan test yüzdelerinin daha düşük olmasının nedeni bir laboratuvar hatasından çok hastanın klinik durumundaki değişimdir.

Bu çalışmada sodyum, klor ve potasyum testleri için %92,44 ile %94,03 arasında olmak üzere en yüksek onay oranı “Referans Aralık  $\pm$  TEa” yöntemi elde edilmiştir. Elektrolitlerin onay oranlarının yüksek olmasının nedeni vücutta bu analitlerin daha dar bir aralıkta homeostatik denge halinde tutulmasından kaynaklı olabilir. Çünkü referans aralığı toplam izin verilebilir hata oranı kadar genişlettiğimizde normalin dışına çıkan bu küçük sapmaların onaylanmasını sağlamıştır.

Çalışmamızda total bilirubin testi %92,81 ile ikinci en yüksek onay oranına sahip testti. Bu kadar yüksek onay oranına “Referans Aralık  $\pm$  TEa” yöntemi ile

ulaşmıştır. Bu duruma total bilirubin testi için kullandığımız 0 - 1 yaş aralığı için daha geniş limit kontrol aralığı kullanmamız etkili olmuş olabilir.

Shih ve ark., otomatik onaylanmayan test sonuçlarının nedenlerine yönelik bir araştırma yapmıştır (39). Bu çalışmada, bizim çalışmamızdaki gibi 76 biyokimya ve hormon testi için geçmiş hasta verileri kullanılarak 2. ve 98. yüzdilik dilimlerde delta kontrol limitleri belirlenmiş ve ODS'de kullanılmıştır. Bu çalışmada test bazlı biyokimya testleri %93,9, hormon testleri %96,1 ve tüm (biyokimya+hormon) testler %95,6 oranında otomatik olarak onaylanmıştır. Rapor bazlı değerlendirmede ise onay durumu %81,5'e düşmüştür. Otomatik onaylanmayan yani uzmanın önüne düşen test raporları incelendiğinde raporların %93,1'i klinisyen ile kısa bir iletişim kurulduktan sonra klinik olarak anlamlı olduğu için onaylanmıştır. Cihaz uyarı işaretleri (HIL interferansı, absorbans, yetersiz numune) nedeniyle %6,1'i onaylanmamıştır. Numune kontaminasyonu ve antikoagülan interferansından kaynaklanan anormal sonuçlar nedeniyle %0,8'i onaylanmamıştır. Biz çalışmamızı daha önceki çalışılmış veriler üzerinden yaptığımızdan ilk başta verileri alırken yetersiz numune, hemolizli numune, beklemiş numune, fibrinli numune gibi nedenlerle reddedilen numunelerdeki test sonuçlarını dışladığımız için bu konuda bir inceleme yapılmamıştır.

Üçüncü basamak hastalara hizmet veren büyük tıbbi laboratuvarlar, kabul edilebilir TAT içinde doğru ve kesin hasta test raporlarını klinisyene sunma konusunda zorluklarla karşı karşıyadır. TAT, preanalitik, analitik ve postanalitik otomasyonla azaltılabilir. Ancak yapılan başka çalışmalarda tıbbi laboratuvarlara ODS'nin kurulmasıyla birlikte TAT sürelerinin ve testler analiz edildikten sonraki uzman onay sürelerinin büyük ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada, ODS kurulmadan önce ve kurulduktan sonra TAT ve analiz sonrası uzman onay süresi önemli ölçüde kısaltılmıştır (41). Torke ve ark.'nın metabolik panelin (sodyum, potasyum, klor, glikoz, kan üre nitrojeni ve kreatinin) otomatik onaylanması için kurdukları ODS TAT'ın 10 dakika kadar azalmasını sağlamıştır (66). Onelöv ve ark. koagülasyon testlerinin otomatik onayı için LBYS üzerindeki delta kontrol fonksiyonunu (protrombin süresi için delta kontrol limiti %40, analizlerin geri kalanı için %20; delta süresi 90 gün) kullanmıştır (86). Bu çalışmada

birbirine benzer iki haftayı karşılaştırdıkları çalışmada tüm koagülasyon testleri için medyan TAT, önceki ve sonraki haftalarda sırasıyla 37,0 ve 32,0 dakika bulmuştur. ODS'nin uygulanmasıyla birlikte ortalama TAT'ın 5 dakika kadar azaldığı gösterilmiştir. TAT, tedavinin kalitesini, laboratuvarların algılanan kalitesini değerlendirmek için kullanılan ve sıklıkla laboratuvar performansının temel performans göstergesi olarak kullanılır. Birçok araştırma ODS kurulmasıyla birlikte TAT'daki azalmayı raporlamıştır ve klinisyenlerin laboratuvar konusunda memnuniyetinin arttığını göstermiştir (124-126). Bizim çalışmamızda belirlediğimiz kuralların değerlendirmesi geçmiş hasta verileri üzerinden herhangi bir sistem (arayazılım, LBYS, HBYS) kullanılmadan yapılmıştır. Bu nedenle öncesi ve sonrası karşılaştırılmadığından kuralların TAT'a etkisine yönelik bir değerlendirme yapılmamıştır.

Daha önceki çalışmalarda biyokimya testleri için çeşitli limit kontrol kuralları kullanılarak ODS'de kullanılmasıyla birlikte test sonuçlarının otomatik onaylanma oranları ile ilgili farklı oranlar bildirilmiştir. Fernandez ve ark. (41) %56; Rimac ve ark. (127) %78,3; Shih ve ark. (39) %95,6; Krasowski ve ark. (6) %99,5 otomatik onay oranı elde etmişlerdir. Farklı çalışmalar arasında oranlar arasında büyük farklılar olması normaldir. Çünkü her bir çalışmada farklı testler, farklı kurallar ve farklı limit değerleri kullanılmaktadır. Ayrıca her çalışmada hasta popülasyonlarının genel özellikleri farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise kullandığımız RDD yöntemlerinden “%99RDD x 2 x RA” yöntemi ile testlerin %88,15'i otomatik onaylanmıştır. Bizim çalışmamızda tek bir kural kullanılmıştır. Bir ODS üzerinde algoritmalarla tanımlanarak, ek otomatik onay kurallarıyla birlikte bu otomatik onay oranları daha çok artırılabilir.

Çalışmamızda test sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan “%99RDD x 2 x RA” (Logaritmik) yöntemiyle %87,15 olmak üzere en yüksek; %95 RDD (Logaritmik) yöntemiyle %62,28 olmak üzere en düşük onay oranına ulaşılmıştır. Kullanılan kurallar ile elde edilen test onay oranları başlangıç için manuel onay iş yükünü önemli ölçüde azaltacaktır. Bu kuralların geliştirilip ek kurallar eklenerek bir sisteme (LBYS, HBYS, arayazılım) tanımlanmasıyla onay oranları daha da arttırılabilir.

Uluslararası Konsensüs Grubu aracılığıyla Uluslararası Laboratuvar Hematolojisi Derneği, hematolojik test sonuçlarının incelenmesi için çalışma yapmış ve genel kabul görmüş kurallar konusunda bir fikir birliğine vararak bir kılavuz yayımlanmıştır (128). Benzer çalışma tıbbi biyokimya test sonuçlarının onaylanması için en doğru ve güvenilir kural ve algoritmaların belirlenmesi için de yapılabilir.

Tıbbi laboratuvarlarda preanalitik ve analitik aşamanın otomasyonundan sonra çeşitli kurallar kullanılarak postanalitik aşamada da otomasyon sistemlerinin kullanımının artmasıyla laboratuvar uzmanlarının iş yükü önemli ölçüde azalacaktır. ODS tıbbi laboratuvarlarda daha yeni kullanılmaya başlandığı için test sonuçlarının otomatik olarak değerlendirilerek onaylanmasına yardımcı olan bu kuralların araştırıldığı bilimsel literatür sınırlı sayıdadır. Ancak yayınlanan literatürler, kuralların doğru bir şekilde tasarlanıp belirlendiği bir ODS, analitik sistemin ürettiği tüm test sonuçlarını standart bir şekilde değerlendirerek onaylanmasını sağladığı için manuel onayla ilişkili değişkenliği ortadan kaldıracaktır. Yaptığımız bu çalışma, tıbbi biyokimya test sonuçlarının otomatik olarak değerlendirilerek onaylanmasına yardımcı olan kuralları araştıran daha sonraki çalışmalar için bir temel oluşturabilir.

## SONUÇLAR

Çalışmamızda test sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan referans aralık, delta kontrol, RDD temelli limit kontrol kuralları ve yapılan modifikasyonlar ile onay oranları %62,99 ile %87,15 arasında değişmektedir. “%99RDD x 2 x RA” (Logaritmik) yöntemiyle en yüksek; %95 RDD (Logaritmik) yöntemiyle en düşük onay oranına ulaşılmıştır. Kullanılan kurallar ile elde edilen test onay oranları başlangıç için manuel onay iş yükünü önemli ölçüde azaltacaktır. Bu kuralların geliştirilip ek kurallar eklenerek bir sisteme (LBYS, HBYS, arayazılım) tanımlanmasıyla onay oranları daha da arttırılabilir.

Çalışmamızdaki limit kontrol kurallarını ve yapılan modifikasyonları tek tek değerlendirdiğimizde:

Hastanın sistemde başka bir test sonucu yoksa belirlenen limit kontrol kurallarından referans aralığı izin verilebilir toplam hata oranı kadar genişleterek oluşturduğumuz “Referans Aralık  $\pm$  TEa” yöntemi kullanılabilir. Bu yöntemde %84,46 onay oranı elde edilmiştir. Özellikle bir otomatik onay sistemini laboratuvarlarında ilk kez kullanacak olan tıbbi laboratuvar uzmanları muhtemel laboratuvar hatalarını önlemek için “Referans Aralık  $\pm$  TEa” gibi daha dar limit kontrol kurallarını kullanabilir.

Eğer sistemde hastanın başka bir test sonucu varsa ve mevcut sonucuyla karşılaştırılabiliyorsa kendi hasta popülasyonumuzun delta kontrol limitleri, kendi hastalarımızın varyasyonunu daha iyi yansıttığından test sonuçlarının güvenilirliğini artırdığı ve test sonuçlarının %82,45’inin otomatik bir şekilde onaylanmasını sağladığı için “Delta Kontrol Yöntemi + (Referans Aralık  $\pm$  TEa)” yöntemi kullanılabilir.

Ayrıca RDD, hastanın sistemde başka bir test sonucu mevcutsa kullanılacak başka bir yöntemdir. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde bireysellik indeksi 0,6’dan küçük testlerde RDD; 0,6 ile 1,4 arasında olan testlerde hem RDD hem de referans aralıkları; 1,4’den büyük testlerde ise referans aralıklarının kullanılması önerilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız testlerin

bireysellik indeksi 0,31 ile 0,97 arasında değişmektedir. RDD temelli limit kontrol kuralı ile diğer kurallara göre onaylanmayan test oranı en yüksek iken modifiye kuralımız “%99RDD x 2 x RA” yöntemi ile en düşük onaylanmayan test oranı elde edilmiştir. Bu nedenle klinik laboratuvarlarda RDD’nin kullanımı için modifikasyona ihtiyaç vardır. Klasik ve logaritmik yöntemle hesaplanan RDD kuralları arasında onaylanmayan test oranları arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Basit ve objektif bir şekilde RDD limitleri belirlenerek test sonuçlarının otomatik olarak değerlendirilmesini sağlamak için tıbbi laboratuvarlar RDD limitlerini HBYS veya LBYS zerine tanımlayarak kullanabilir.

Belirlenen kurallar ile laboratuvar test sonuçlarının onaylanmasında belli bir standardizasyon sağlanır ve test sonuçlarının büyük kısmının otomatik olarak onaylanması nedeniyle manuel onaya ayrılan zaman azaldığından laboratuvar iş yükü önemli ölçüde azalır. Bu sayede laboratuvar uzmanları zamanını daha karmaşık vakalara, konsültasyona ve daha etkili ve dikkatli bir şekilde manuel onay yapmaya ayrılarak daha akılcı bir laboratuvar yönetimi sağlanır. Aynı zamanda azalan bu iş yükü nedeniyle laboratuvarlarda gerekli personel sayısı azalacağından maliyet tasarrufu sağlanır.

Biyokimya test sonuçlarının değerlendirilmesi ve otomatik onaylanması konusunda kullanılan kurallar üzerinde anlaşma sağlanmış kılavuzların olmaması ve literatürde yeterli sayıda çalışma olmaması nedeniyle geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Özellikle kullanılacak olan standart kuralların belirlenmesi için yapılacak alışmalar ODS’lerin verimliliğini ve güvenilirliğini arttıracaktır.

## KAYNAKLAR

1. Forsman RW. Why is the laboratory an afterthought for managed care organizations? *Clin Chem*. 1996;42(5):813-816.
2. Frank H. Wians, Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do The Results Mean? *Laboratory Medicine*. 2009;40(2): 105–113.
3. Jones JB. A strategic informatics approach to autoverification. *Clin Lab Med*. 2013;33(1):161-181.
4. Randell EW, Yenice S, Khine Wamono AA, Orth M. Autoverification of test results in the core clinical laboratory. *Clin Biochem*. 2019;73:11-25.
5. Crolla LJ, Westgard JO. Evaluation of rule-based autoverification protocols. *Clin Leadersh Manag Rev*. 2003;17(5):268-272.
6. Krasowski MD, Davis SR, Drees D, Morris C, Kulhavy J, Crone C, et al. Autoverification in a core clinical chemistry laboratory at an academic medical center. *J Pathol Inform*. 2014;5(1):13.
7. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Akılcı Laboratuvar Kullanımı - Onay Destek Sistemi (2018): <https://shgmtetikdb.saglik.gov.tr/TR,32674/akilci-laboratuvar-kullanimi-projesi-onay-destek-sistemi-yayinlanmistir.html> (Erişim Tarihi: 6.11.2023).
8. Randell EW, Yenice S. Delta Checks in the clinical laboratory. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2019;56(2):75-97.
9. Ricós C, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Iglesias N, Jiménez CV, et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64(3):175-84.
10. Walton RM. Subject-based reference values: biological variation, individuality, and reference change values. *Vet Clin Pathol*. 2012;41(2):175-181.
11. Lund F, Petersen PH, Fraser CG, Sölétormos G. Calculation of limits for significant unidirectional changes in two or more serial results of a biomarker



- based on a computer simulation model. *Ann Clin Biochem.* 2015;52(2):237-244.
12. Janssens PM. Managing the demand for laboratory testing: options and opportunities. *Clin Chim Acta.* 2010;411(21-22):1596-1602.
  13. Guidi GC, Poli G, Bassi A, Giobelli L, Benetollo PP, Lippi G. Development and implementation of an automatic system for verification, validation and delivery of laboratory test results. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(11):1355-1360.
  14. CLSI. Autoverification of clinical laboratory test results: Approved Guideline. CLSI document AUTO10-A. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
  15. CLSI. Autoverification of Medical Laboratory Results for Specific Disciplines. 1st ed. CLSI guideline AUTO 15. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
  16. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA.* 1981;245(17):1762-1763.
  17. Coşkun A, Inal T, Unsal I, Serteser M. Six Sigma as a Quality Management Tool: Evaluation of Performance in Laboratory Medicine. *Quality Management and Six Sigma.* 2010; 247–61.
  18. Englezopoulou A, Kechagia M, Chatzikiriakou R, Kanellopoulou M, Valenti M and Masedu F. Pre Analytical Errors as Quality Indicators in Clinical Laboratory. *Austin J Public Health Epidemiol.* 2016;3(5):1-8.
  19. Lippi G, Mattiuzzi C, Favaloro EJ. Pre-analytical variability and quality of diagnosis testing. Looking at the moon and gazing beyond the finger. *N Z J Med Lab Sci.* 2015;69:4-8.
  20. Da Rin G. Pre-analytical workstations: a tool for reducing laboratory errors. *Clin Chim Acta.* 2009;404(1):68-74.
  21. Guder WG. History of the preanalytical phase: a personal view. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24(1):25-30.

22. Schumacher GE, Barr JT. Total testing process applied to therapeutic drug monitoring: impact on patients' outcomes and economics. *Clin Chem.* 1998;44(2):370-374.
23. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine?. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(6):750-759.
24. Lippi G, Banfi G, Buttarello M, Ceriotti F, Daves M, Dolci A, et al. Recommendations for detection and management of unsuitable samples in clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(6):728-36.
25. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem.* 2007;53(7):1338-1342.
26. Atay A, Demir L, Cuhadar S, Saglam G, Unal H, Aksun S, et al. Clinical biochemistry laboratory rejection rates due to various types of preanalytical errors. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24(3):376-382.
27. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem.* 2002;48(5):691-698.
28. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine?. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(6):750-759.
29. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Padoan A, Chiozza ML. Quality indicators to detect pre-analytical errors in laboratory testing. *Clin Chim Acta.* 2014;432:44-48.
30. Wolcott J, Schwartz A, Goodman C eds. *Quality and the Total Testing Process. Laboratory Medicine a National Status Report.* 2008; 139-195.
31. Henry RJ, Berkman S, Little MS, Winzler RJ. Inaccuracy of four chemical procedures as diagnostic tests for cancer. *J Am Med Assoc.* 1951;147(1):37-39.
32. Henry RJ, Berkman S. Errors in laboratory procedures. *J Am Med Assoc.* 1953;152(12):1166-1167.
33. Sciacovelli L, Lippi G, Sumarac Z, West J, Garcia Del Pino Castro I, et al. *Quality Indicators in Laboratory Medicine: the status of the progress of IFCC*

- Working Group "Laboratory Errors and Patient Safety" project. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(3):348-357.
34. Harrison JP, McDowell GM. The role of laboratory information systems in healthcare quality improvement. *Int J Health Care Qual Assur*. 2008;21(7):679-691.
  35. Sandhu P, Bandyopadhyay K, Ernst DJ, et al. Effectiveness of Laboratory Practices to Reducing Patient Misidentification Due to Specimen Labeling Errors at the Time of Specimen Collection in Healthcare Settings: LMBP™ Systematic Review. *J Appl Lab Med*. 2017;2(2):244-258.
  36. Kappelmayer J, Tóth J. Clinical Laboratories - Production Factories or Specialized Diagnostic Centers. *EJIFCC*. 2016;27(2):156-165.
  37. Gómez-Rioja R, Alvarez V, Ventura M, Alsina MJ, Barba N, Cortés M, et al. Current status of verification practices in clinical biochemistry in Spain. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(9):1739-1746.
  38. Philip, J. Autoverification: Current usage in southern California and an example implementation using quality tools and the Deming PDSA Cycle. California State University, Dominguez Hills. (2014).
  39. Shih, M. C., Chang, H. M., Tien, N., Hsiao, C. T., & Peng, C. T. Building and validating an autoverification system in the clinical chemistry laboratory. *Laboratory Medicine*, 2011;42(11), 668-673.
  40. Özata M, Aslan Ş. Klinik Karar Destek Sistemleri ve Örnek Uygulamalar. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5(1), 11-17.
  41. Fernández-Grande E, Valera-Rodriguez C, Sáenz-Mateos L, Sastre-Gómez A, García-Chico P, Palomino-Muñoz TJ. Impact of reference change value (RCV) based autoverification on turnaround time and physician satisfaction. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017;27(2):342-349.
  42. Li J, Cheng B, Ouyang H, Xiao T, Hu J, Cai Y. Designing and evaluating autoverification rules for thyroid function profiles and sex hormone tests. *Ann Clin Biochem*. 2018;55(2):254-263.

43. Loh TP, Tan RZ, Lim CY, Markus C. An Objective Approach to Deriving the Clinical Performance of Autoverification Limits. *Ann Lab Med.* 2022;42(5):597-601.
44. Pereira, P. ISO 15189: 2012 Medical laboratories-Requirements for quality and competence. Westgard QC: Madison, WI, USA. (2020).
45. College of American Pathologists, Laboratory General Checklist, CAP Accreditation Program, College of American Pathologists, Northfield, IL, 2012. <https://medicalcourier.com/wp-content/uploads/CAP-Lab-Master-Checklist-2017.pdf> (Erişim tarihi: 15.11.2023)
46. Marquardt B. A step-by-step process to 95% autoverification. *Cap Today.* 2015. <https://www.captodayonline.com/step-by-step-autoverification/> (Erişim tarihi: 31.12.2023)
47. Topcu DI, Gulbahar O. A model to establish autoverification in the clinical laboratory. *Clin Biochem.* 2021;93:90-98.
48. Pearlman ES, Bilello L, Stauffer J, Kamarinos A, Miele R, Wolfert MS. Implications of autoverification for the clinical laboratory. *Clin Leadersh Manag Rev.* 2002;16(4):237-239.
49. Swati R. and Jain S. Is Autoverification of Reports the Need of the Hour in Clinical Chemistry Laboratory? *Indian journal of Medical Biochemistry* 2018; 22(1):56–60.
50. Shah Goel, S., Saini, R., B. Singh, S., Aggarwal, O., & Kumar Goel, A. Six Sigma Metrics and Quality Control in Clinical Laboratory. *International Journal of Medical Research and Review*, 2014;2(2):140-149.
51. Nanda SK, Ray L. Quantitative application of sigma metrics in medical biochemistry. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(12):2689-2691.
52. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. *Ann Clin Biochem.* 2003;40(6):593-611.

53. Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği.  
<https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/10/20131009-11.htm> (Erişim tarihi:10.12.2023)
54. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. *Am J Clin Pathol.* 1950;20(11):1059-1066.
55. Lewis SM. The WHO international external quality assessment scheme for haematology. *Bull World Health Organ.* 1988;66(3):283-290.
56. Starks RD, Merrill AE, Davis SR, et al. Use of Middleware Data to Dissect and Optimize Hematology Autoverification. *J Pathol Inform.* 2021;12:19.
57. Wang Z, Peng C, Kang H, Fan X, Mu R, Zhou L, et al. Design and evaluation of a LIS-based autoverification system for coagulation assays in a core clinical laboratory. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2019;19(1):123.
58. Dolci A, Panteghini M. Harmonization of automated hemolysis index assessment and use: Is it possible?. *Clin Chim Acta.* 2014;432:38-43.
59. Dimeski G. Interference testing. *Clin Biochem Rev.* 2008;29(1):43-48.
60. Heireman L, Van Geel P, Musger L, Heylen E, Uyttenbroeck W, Mahieu B. Causes, consequences and management of sample hemolysis in the clinical laboratory. *Clin Biochem.* 2017;50(18):1317-1322.
61. Nikolac N. Lipemia: causes, interference mechanisms, detection and management. *Biochem Med (Zagreb).* 2014;24(1):57-67.
62. Randell EW, Short G, Lee N, Beresford A, Spencer M, Kennell M, et al. Autoverification process improvement by Six Sigma approach: Clinical chemistry & immunoassay. *Clin Biochem.* 2018;55:42-48.
63. Clot-Silla E, Argudo-Ramirez A, Fuentes-Arderiu X. Letter to the Editor: Measured Values Incompatible with Human Life. *EJIFCC.* 2011;22(2):52-4.
64. Vogt W, Oesterle B. Extreme Ergebnisse bei Elektrolytbestimmungen [Extreme results in electrolyte determination]. *Wien Klin Wochenschr Suppl.* 1992;192:21-27.

65. Zhu J, Wang H, Wang B, Hao X, Cui W, Duan Y, et al. Combined strategy of knowledge-based rule selection and historical data percentile-based range determination to improve an autoverification system for clinical chemistry test results. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(2):e24233.
66. Torke N, Boral L, Nguyen T, Perri A, Chakrin A. Process improvement and operational efficiency through test result autoverification. *Clin Chem.* 2005;51(12):2406-2408.
67. Botros M, Sikaris KA. The de ritis ratio: the test of time. *Clin Biochem Rev.* 2013;34(3):117-130.
68. Kotoh K, Enjoji M, Kato M, Kohjima M, Nakamuta M, Takayanagi R. A new parameter using serum lactate dehydrogenase and alanine aminotransferase level is useful for predicting the prognosis of patients at an early stage of acute liver injury: a retrospective study. *Comp Hepatol.* 2008;7:6.
69. Hall P, Cash J. What is the real function of the liver 'function' tests?. *Ulster Med J.* 2012;81(1):30-36.
70. Nuanin S, Tientadakul P, Reesukumal K, Piyophiprapong S, Kost GJ, Pratumvinit B. Autoverification Improved Process Efficiency, Reduced Staff Workload, and Enhanced Staff Satisfaction Using a Critical Path for Result Validation. *Siriraj Medical Journal.* 2020;72(4). 296-306.
71. Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi - Karar Sınırı (Eşik Değer), Kritik Değer (Panik Değer) ve Ölçüm Birimlerinin Harmonizasyonu Prosedürü. <https://shgmtetikdb.saglik.gov.tr/TR-32805/akilci-laboratuvar-kullanimi-projesi-cercevesinde-karar-siniri-esik-deger-kritik-deger-panik-deger-ve-olcum-birimlerinin-harmonizasyonu-proseduru.html> (Erişim Tarihi: 05.05.2023).
72. Ozarda Y. Reference intervals: current status, recent developments and future considerations. *Biochem Med (Zagreb).* 2016;26(1):5-16.
73. Horowitz GL. Reference Intervals: Practical Aspects. *EJIFCC.* 2008;19(2):95-105.

74. Sithiravel C, Røysland R, Alaour B, Sylte MS, Torsvik J, Strand H, et al. Biological variation, reference change values and index of individuality of GDF-15. *Clin Chem Lab Med*. 2021;60(4):593-596.
75. C, Zhang Y, Li J, Gao J, Cui C, Zhang C et al. Establishing and validating of an laboratory information system-based auto-verification system for biochemical test results in cancer patients. *J Clin Lab Anal*. 2019;33(5):e22877.
76. Badrick T. Biological variation: Understanding why it is so important?. *Pract Lab Med*. 2021;23:e00199.
77. ISO E. 15189 (2003) Medical laboratories particular requirements for quality and competence. International Organization for Standardization. Geneva.
78. Westgard JO. Assuring analytical quality through process planning and quality control. *Arch Pathol Lab Med*. 1992;116(7):765-769.
79. Westgard JO, Westgard SA. The quality of laboratory testing today: an assessment of sigma metrics for analytic quality using performance data from proficiency testing surveys and the CLIA criteria for acceptable performance. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(3):343-354.
80. Ricós C, Ramón F, Salas A, et al. Minimum analytical quality specifications of inter-laboratory comparisons: agreement among Spanish EQAP organizers. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50(3):455-461.
81. EFLM Biological Variation Database - <https://biologicalvariation.eu/> (Erişim tarihi: 20.10.2022)
82. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı, İzin Verilen Toplam Hata Sınırları. 13.10.2016. (Erişim Tarihi: 01.12.2023)
83. Nosanchuk JS, Gottmann AW. CUMS and delta checks. A systematic approach to quality control. *Am J Clin Pathol*. 1974;62(5):707-712.
84. Ladenson JH. Patients as their own controls: use of the computer to identify "laboratory error". *Clin Chem*. 1975;21(11):1648-1653.

85. Mlinaric A, Milos M, Coen Herak D, Fucek M, Rimac V, Zadro R, et al. Autovalidation and automation of the postanalytical phase of routine hematology and coagulation analyses in a university hospital laboratory. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(3):454-462.
86. Onelöv L, Gustafsson E, Grönlund E, Andersson H, Hellberg G, Järnberg I, et al. Autoverification of routine coagulation assays in a multi-center laboratory. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016;76(6):500-502.
87. CLSI. Use of delta checks in the medical laboratory; Approved Guideline – First Edition. CLSI Document EP33. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2016.
88. Fraser CG. Reference change values. *Clin Chem Lab Med*. 2011;50(5):807-812.
89. Fraser, C. G., Stevenson, H. P., & Kennedy, I. M. Biological variation data are necessary prerequisites for objective autoverification of clinical laboratory data. *Accreditation and quality assurance* 2002;7: 455-460.
90. Hong J, Cho EJ, Kim HK, Lee W, Chun S, Min WK. Application and optimization of reference change values for Delta Checks in clinical laboratory. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(12):e23550.
91. Kim JW, Kim JQ, Kim SI. Differential application of rate and delta check on selected clinical chemistry tests. *J Korean Med Sci*. 1990;5(4):189-195.
92. Roland K, Yakimec J, Markin T, Chan G, Hudoba M. Customized middleware experience in a tertiary care hospital hematology laboratory. *J Pathol Inform*. 2022;13:100143.
93. Simundic AM, Kackov S, Miler M, Fraser CG, Petersen PH. Terms and symbols used in studies on biological variation: the need for harmonization. *Clin Chem*. 2015;61(2):438-439.
94. Petersen PH, Fraser CG, Sandberg S, Goldschmidt H. The index of individuality is often a misinterpreted quantity characteristic. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37(6):655-661.



95. Harris EK. Statistical principles underlying analytic goal-setting in clinical chemistry. *Am J Clin Pathol.* 1979;72(2):374-382.
96. Fraser CG, Petersen PH. Desirable standards for laboratory tests if they are to fulfill medical needs. *Clin Chem.* 1993;39(7):1447-1455.
97. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Libeer JC, Ricos C. Proposals for setting generally applicable quality goals solely based on biology. *Ann Clin Biochem.* 1997;34 (1):8-12.
98. Ricós C, Perich C, Minchinela J, Álvarez V, Simón M, Biosca C, et al. Application of biological variation—a review. *Biochem Med (Zagreb).* 2009;19:250-259
99. Fernandez, DC, Avinash, S. S, Malathi, M, Shivashankara, A. R, Kumar, A, Fernandez, PA. Establishing the reference change values (RCVs) and validating the delta check auto-verification in a clinical biochemistry laboratory. *Muller Journal of Medical Sciences and Research* 2017;8(1):42-46.
100. Ricós C, Iglesias N, García-Lario JV, Simón M, Cava F, Hernández A, et al. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(4):343-352.
101. Küçük Yalçın, Özer Orhan. *Genel Matematik.* 2005; 5. Baskı ed. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi
102. Randell EW, Short G, Lee N, Beresford A, Spencer M, Kennell M, et al. Strategy for 90% autoverification of clinical chemistry and immunoassay test results using six sigma process improvement. *Data Brief.* 2018;18:1740-1749.
103. Rimac V, Jokic A, Podolar S, Vlasic Tanaskovic J, Honovic L, Lenicek Krleza J. General position of Croatian medical biochemistry laboratories on autovalidation: survey of the Working Group for Post-analytics of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. *Biochem Med (Zagreb).* 2020;30(2):020702.
104. Fernández-Grande E, Valera-Rodriguez C, Sáenz-Mateos L, Sastre-Gómez A, García-Chico P, Palomino-Muñoz TJ. Impact of reference change value (RCV)

- based autoverification on turnaround time and physician satisfaction. *Biochem Med (Zagreb)*. 2017;27(2):342-349.
105. Ceriotti F. Deriving proper measurement uncertainty from Internal Quality Control data: An impossible mission? *Clin Biochem*. 2018;57:37-40.
  106. CLIA Proposed Acceptance Limits for Proficiency Testing.2024; (Erişim Tarihi:01.12.2023).
  107. Hicks AJ, Carwardine ZL, Hallworth MJ, Kilpatrick ES. Using clinical guidelines to assess the potential value of laboratory medicine in clinical decision-making. *Biochem Med*. 2021;31(1):010703.
  108. Hallworth MJ. The '70% claim': what is the evidence base? *Ann Clin Biochem*. 2011;48(6):487-488.
  109. Feitosa, Myriam & Bücker, Santos SME, Vasconcellos LS. Implementation of criteria for automatic release of clinical chemistry test results in a laboratory at an academic public hospital. *J Brasil Patol Medicina Lab*. 2016;52(3):149-156.
  110. Gül BÜ, Özcan O, Doğan S, Arpacı A. Designing and validating an autoverification system of biochemical test results in Hatay Mustafa Kemal University, clinical laboratory. *Biochem Med*. 2022;32(3):030704.
  111. Topcu DI. Klinik laboratuvar test sonuçlarının değerlendirilmesi ve onayı için uzman sistem geliştirilmesi. (Doktora Tezi). Ankara. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. 2018.
  112. Demirci F, Akan P, Kume T, Sisman AR, Erbayraktar Z, Sevinc S. Artificial Neural Network Approach in Laboratory Test Reporting: Learning Algorithms. *Am J Clin Pathol*. 2016;146(2):227-237.
  113. Lee J, Kim SY, Kwon HJ, Lee HK, Kim Y, Kim Y. Usefulness of biological variation in the establishment of delta check limits. *Clin Chim Acta*. 2016;463:18-21.
  114. Ko DH, Park HI, Hyun J, Kim HS, Park MJ, Shin DH. Utility of Reference Change Values for Delta Check Limits. *Am J Clin Pathol*. 2017;148(4):323-329.

115. Ovens K, Naugler C. How useful are delta checks in the 21 century? A stochastic-dynamic model of specimen mix-up and detection. *J Pathol Inform.* 2012;3:5.
116. Schiffman RB, Talbert M, Souers RJ. Delta Check Practices and Outcomes: A Q-Probes Study Involving 49 Health Care Facilities and 6541 Delta Check Alerts. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(6):813-823.
117. Lehman CM, Howanitz PJ, Souers R, Karcher DS. Utility of repeat testing of critical values: a Q-probes analysis of 86 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(6):788-793.
118. Deetz CO, Nolan DK, Scott MG. An examination of the usefulness of repeat testing practices in a large hospital clinical chemistry laboratory. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(1):20-25.
119. Braga F, Panteghini M. Generation of data on within-subject biological variation in laboratory medicine: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;53(5):313-325.
120. Walton RM. Subject-based reference values: biological variation, individuality, and reference change values. *Vet Clin Pathol.* 2012;41(2):175-181.
121. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1989;27(5):409-437.
122. Desirable Biological Variation Database specifications,(Update 2014).<https://www.westgard.com/biodatabase1.htm> (Erişim tarihi: 04.10.2023)
123. Fraser CG. *Biological variation: from principles to practice.* Washington, DC: AACC Press; 2001.
124. Steindel SJ, Howanitz PJ. Physician satisfaction and emergency department laboratory test turnaround time. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(7):863-871.
125. Jones BA, Bekeris LG, Nakhleh RE, Walsh MK, Valenstein PN; College of American Pathologists. Physician satisfaction with clinical laboratory services: a College of American Pathologists Q-probes study of 138 institutions. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(1):38-43.

126. Hawkins R. C. Laboratory turnaround time. *The Clinical biochemist. Reviews*, 2007;28(4):179–194.
127. Rimac V, Lopic I, Kules K, Rogic D, Miler M. Implementation of the Autovalidation Algorithm for Clinical Chemistry Testing in the Laboratory Information System. *Lab Med*. 2018;49(3):284-291.
128. Suggested Criteria for Action Following Automated CBC and WBC Differential Analysis. [https://www.islh.org/web/consensus\\_rules.php](https://www.islh.org/web/consensus_rules.php) (Erişim tarihi: 05.12.2023)