

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

**KLİNİK LABORATUVARLARDA
ANALİTİK SÜRECİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
ALTI SİGMA YÖNTEMİNİN KULLANILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GAYE MALAŞ ÖZTEKİN**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SÜLEYMAN DEMİR**

DENİZLİ – 2024

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

**KLİNİK LABORATUVARLARDA
ANALİTİK SÜRECİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
ALTI SİGMA YÖNTEMİNİN KULLANILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. GAYE MALAŞ ÖZTEKİN**

**DANIŞMAN
PROF. DR. SÜLEYMAN DEMİR**

DENİZLİ – 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam için çok büyük emeği geçen, bana her türlü konuda yardımcı olan ve bilgi ve deneyimleri ile bana hep destek olan değerli tez hocam Prof. Dr. Süleyman DEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım 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,

Tez sürecinde deneyimlerinden faydalandığım, önümde bir rehber olan ve beni destekleyen kıdemlilerim Dr. Hasan Ali DEMİR ve Dr. Berker KORKMAZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Saadet Han ASLAN, Dr. İlyas GÜRCÜ, Dr. Mehmet TUĞRUL, Dr. Tuba KÖKSOY, Dr. Hüseyin YAVUZ, Dr. Fatmanur AVCI, Dr. Arif KUYUSUZ ve Dr. Nilgün KESERLİOĞLU'na,

Laboratuvarda birlikte çalıştığım teknisyen ve personel arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana destek olan ve beni motive eden değerli aileme,

Her daim yanımda olan, beni her konuda motive eden ve tez çalışmamda da sabrı ve sevgisi ile desteğini esirgemeyen canım eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gaye MALAŞ ÖZTEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ÖZET	xiv
SUMMARY	xvi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TIBBİ LABORATUVARLARDA TOPLAM TEST SÜRECİ	3
2.2. TIBBİ LABORATUVARLARDA KALİTENİN SAĞLANMASI	3
2.2.1. İç Kalite Kontrol.....	5
2.2.2. Dış Kalite Değerlendirme	7
2.3. ANALİTİK YÖNTEMİN PERFORMANS ÖZELLİKLERİ.....	8
2.3.1. Tekrarlanabilirlik (Kesinlik).....	8
2.3.2. Doğruluktan Sapma (Bias)	9
2.3.3. Toplam İzin Verilebilir Hata (TEa).....	9
2.4. SÜREÇ DEĞERLENDİRİLMESİNDE ALTI SİGMA	13
2.4.1. Tanım ve Tarihçe.....	13
2.4.2. Toplam Kalite Yönetimi ve Altı Sigma Modeli.....	15
2.4.3. Klinik Laboratuvarında Altı Sigma Yöntemi	15
2.5. KALİTE KONTROL PROSEDÜRLERİ.....	17
2.5.1. Kalite Kontrol Planlama Araçları	18
2.5.2. Kontrol Ölçüm Sayısı (N)	24
2.5.3. Kalite Kontrol Sıklığı (Run)	25
3. GEREÇ YÖNTEM.....	28
3.1. DEĞERLENDİRİLEN TESTLER.....	28
3.2. VERİLERİN TOPLANMASI	29
3.3. TOPLAM İZİN VERİLEBİLİR HATA (TEa).....	30
3.4. ANALİTİK DEĞİŞKENLİK ve BİAS'IN HESAPLANMASI	31

3.4.1. % CV _A 'nın Belirlenmesi	31
3.4.2. Analitik Bias'ın (B _A) Belirlenmesi	32
3.5. SİGMA DÜZEYLERİNİN HESAPLANMASI	33
3.6. SİGMA DÜZEYLERİNE UYGUN KONTROL KURALLARININ BELİRLENMESİ	33
3.7. KALİTE HEDEF İNDEKSİNİN HESAPLANMASI	34
4. BULGULAR	35
4.1. ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİNİN %CV _A ve %B _A DEĞERLERİ	35
4.1.1. Çalışılan Biyokimya Testlerinin %CV _A Değerleri	35
4.1.2. Çalışılan Biyokimya Testlerinin % B _A Değerleri.....	39
4.2. ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİNİN SİGMA DÜZEYLERİ	41
4.3. ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİNİN KALİTE HEDEF İNDEKSİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ.....	47
4.4. ÇALIŞILAN İMMUNOASSAY TESTLERİNİN %CV _A ve %B _A DEĞERLERİ	76
4.4.1. Çalışılan İmmunoassay Testlerinin %CV _A Değerleri.....	76
4.4.2. Çalışılan İmmunoassay Testlerinin %B _A Değerleri.....	79
4.5. ÇALIŞILAN İMMUNOASSAY TESTLERİNİN HESAPLANAN SİGMA DÜZEYLERİ	81
4.6. ÇALIŞILAN İMMUNOASSAY TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	85
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	115
7. KAYNAKLAR.....	117

SİMGELER VE KISALTMALAR

AQA: Analitik Kalite Güvencesi

ALP: Alkalen Fosfataz

ALT: Alanin Aminotransferaz

AST: Aspartat Aminotransferaz

BA: Analitik Bias

BV: Biyolojik Varyasyon

CLIA: *Clinical Laboratory Improvement Amendments*

CLSI: *Clinical Laboratory Standards Institute*

CV: Varyasyon Katsayısı

CV_A: Analitik Varyasyon Katsayısı

CV_G: Bireyler Arası Biyolojik Varyasyon Katsayısı

CV_i: Birey İçi Biyolojik Varyasyon Katsayısı

DKD: Dış Kalite Değerlendirme

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

EQAS: *External Quality Assurance Services Clinical Chemistry*

FSH: Folikül Stimulan Horman

fT4: Serbest T4

ISO: *International Organization for Standardization*

İKK: İç Kalite Kontrol

KK: Kalite Kontrol

LBS: Laboratuvar Bilgi Sistemi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LH: Lüteinizan Hormon

OPSpecs: Operasyon Spesifikasyon

Ped: Hata Tespit Olasılığı

Pfr: Yanlış Reddetme Olasılığı

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin

TEa: Toplam İzin Verilebilir Hata

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

QGI: Kalite Hedef İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Sigma metrik kalite kontrol seçim aracı	19
Şekil 2. Birden fazla testin tek bir grafikte görülmesini sağlayan normalize OPSpecs grafiği	20
Şekil 3. Toplam izin verilebilir hatanın %10 olduğu yöntem karar grafiği.....	22
Şekil 4. Yöntem karar grafiği örneği	23
Şekil 5. İki düzey kontrole sahip bir testin Westgard Sigma Kuralları grafiği.....	24
Şekil 6. Sigma metrik KK <i>run size</i> nomogramı.....	26
Şekil 7. Westgard Sigma Kuralları grafiği ile <i>Run size</i> belirleme	27
Şekil 8. Biyokimya ve immunoassay testleri için çalışma planı.....	30
Şekil 9. Biyokimya testlerinin TEa hedeflerine göre sigma düzeyleri: a) Geniş TEa hedefine göre DKD sigma düzeyleri; b) Geniş TEa hedefine göre İKK sigma düzeyleri; c) Sıkı TEa hedefine göre DKD sigma düzeyleri; d) Sıkı TEa hedefine göre İKK sigma düzeyleri	45
Şekil 10. Albüminin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri	49
Şekil 11. ALT'nin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri.....	51
Şekil 12. AST'nin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri.....	53
Şekil 13. ALP'nin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri.....	55
Şekil 14. Klor testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri	57
Şekil 15. T. kolesterolün sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: Türkiye (sıkı), b: Rilibak (geniş) TEa hedefleri	60
Şekil 16. Kreatininin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri.....	62

Şekil 17. Glukozun sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: Türkiye (sıkı), b: Rilibak (geniş) TEa hedefleri	64
Şekil 18. LDH testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri	66
Şekil 19. T. protein testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri	68
Şekil 20. Trigliserit testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: EFLM BV Desirable (geniş) TEa hedefleri	70
Şekil 21. Üre testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: Türkiye (sıkı), b: EFLM BV Minimum (geniş) TEa hedefleri	72
Şekil 22. Çalışılan biyokimya testlerinin sıkı (a) ve geniş (b) kalite hedeflerine göre yıllık DKD sigma düzeylerinin yöntem karar grafiğinde gösterimi	74
Şekil 23. Çalışılan biyokimya testlerinin sıkı (a) ve geniş (b) kalite hedefine göre yıllık İKK sigma düzeylerinin yöntem karar grafiğinde gösterimi	75
Şekil 24. İmmunoassay testlerinin TEa hedeflerine göre sigma düzeyleri: a) DKD sigma düzeyleri; b) İKK sigma düzeyleri	83
Şekil 25. Östradiol testinin EFLM BV Minimum hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği	85
Şekil 26. Testosteron testinin EFLM BV Minimum hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği	86
Şekil 27. FSH testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği	87
Şekil 28. LH testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği	88
Şekil 29. Prolaktin testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği	89

Şekil 30. SHBG testinin EFLM BV Minimum hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği	90
Şekil 31. fT4 testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği	91
Şekil 32. TSH testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği	92
Şekil 33. Çalışılan immunoassay testlerinin belirlenen kalite hedeflerine göre yıllık DKD (a) ve İKK (b) sigma düzeylerinin yöntem karar grafiği....	93

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Basitleştirilmiş sigma dönüşüm tablosu	14
Tablo 2. Çalışılan testlerin ölçüm yöntemleri	29
Tablo 3. Çalışılan biyokimya testleri için seçilen sıkı ve geniş TEa kaynakları	31
Tablo 4. Çalışılan immunoassay testleri için seçilen TEa kaynakları	31
Tablo 5. Sigma düzeyine göre uygulanması önerilen KK prosedürü.....	34
Tablo 6. Çalışılan biyokimya testlerinin CV_I ve CV_G değerleri	35
Tablo 7. Çalışılan biyokimya testlerinin hedef $\%CV_A$, kontrol serumlarının düşük ve yüksek düzeylerinin aylık ve yıllık $\%CV_A$ değerleri.....	37
Tablo 8. Çalışılan biyokimya testlerinin hedef ve kombine $\%CV_A$ değerlerinin aylara göre dağılımı ve yıllık $\%CV_A$ değerleri	38
Tablo 9. Çalışılan biyokimya testlerinin hedef B_A , aylara göre DKD, İKK B_A ve yıllık B_A değerleri	40
Tablo 10. Çalışılan biyokimya testlerinin geniş TEa hedefine göre İKK ve DKD sonuçlarından elde edilen aylık ve yıllık sigma düzeyleri	42
Tablo 11. Çalışılan biyokimya testlerinin sıkı TEa hedefine göre İKK ve DKD sonuçlarından elde edilen aylık ve yıllık sigma düzeyleri	43
Tablo 12. Çalışılan biyokimya testlerinin farklı TEa kaynaklarına göre DKD ve İKK sonuçlarından elde edilen yıllık sigma düzeyleri	44
Tablo 13. Her bir biyokimya testinin yıllık sigma düzeylerine göre önerilen KK prosedürleri	46
Tablo 14. Çalışılan immunoassay testlerinin CV_I ve CV_G değerleri.....	76
Tablo 15. Çalışılan immunoassay testlerinin hedef $\% CV_A$ ve kontrol serumlarının düşük ve yüksek düzeylerinin aylık ve yıllık $\% CV_A$ değerleri	77
Tablo 16. Çalışılan immunoassay testlerinin hedef $\%CV_A$, aylık ve yıllık kombine $\%CV_A$ değerleri	78
Tablo 17. Çalışılan immunoassay testlerinin hedef B_A aylık ve yıllık DKD B_A , İKK kombine B_A değerleri.....	80
Tablo 18. Çalışılan immunoassay testlerinin aylık ve yıllık İKK ve DKD sonuçlarından elde edilen sigma düzeyleri	82

Tablo 19. Çalışılan immunoassay testlerinin belirlenen TEa kaynaklarına göre DKD ve İKK sonuçlarından elde edilen yıllık sigma düzeyleri	83
Tablo 20. Çalışılan immunoassay testlerinin yıllık sigma düzeylerine göre uygulanması önerilen KK prosedürleri.....	84

ÖZET

Klinik Laboratuvarlarda Analitik Sürecin Değerlendirilmesinde Altı Sigma Yönteminin Kullanılması

Dr. Gaye MALAŞ ÖZTEKİN

Amaç: Klinik laboratuvarlarda toplam test sürecinin kalitesini sağlamak ve sürdürmek temel hedeftir. Altı sigma yöntemi laboratuvarlarda özellikle analitik süreçte olmak üzere tüm süreçteki hataların tespiti, değerlendirilmesi ve takibinde kullanılan önemli bir araçtır. Bunun için öncelikle hasta güvenliğini tehdit etmeyecek kadar hataya izin veren bir kalite hedefi belirlenmelidir. Sigma metrik ile uygun kalite kontrol sıklığı da belirlenebilmektedir. Klinik laboratuvarlarda kalite kontrol sıklığı konusunda belirsizlik sürmektedir. Çalışmamızda laboratuvar sürecinin altı sigma yöntemi ile izleminde sıkı ve geniş TEa hedefleri kullanmanın ve altı sigma hesabında biasın dış kalite değerlendirme (DKD) veya iç kalite kontrol (İKK) verilerinden elde etmenin kalite kontrol prosedürleri açısından bir fark yaratıp yaratmayacağını belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Pamukkale Üniversitesi Hastaneleri Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılan 12 biyokimya ve 8 immunoassay testinin 2022 yılına ait 12 aylık İKK verileri LBS'den, DKD verileri ise BIORAD-EQAS sitesinden retrospektif olarak elde edildi. Sıkı ve geniş TEa hedefi için CLIA 2024, Türkiye, Rilibak, EFLM BV Minimum ve Desirable hedefleri arasından uygun olanlar seçildi. DKD ve İKK verilerinden yararlanılarak iki farklı yaklaşımla bias hesaplandı. Testlerin iki düzeyde aylık İKK verilerinden kombine CV elde edildi. Yıllık bias, CV ve sigma değerleri için 12 ayın ortancaları kullanıldı. Testlerin sigma düzeyleri [$\text{Sigma} = (\%TEa - \%Bias) / \%CV$] formülü ile hesaplandı. Farklı TEa hedefleri ve bias yaklaşımları ile elde edilen sigma düzeyleri karşılaştırıldı. Her bir testin sigma düzeyine uygun kalite kontrol prosedürleri belirlendi. Sigma düzeyi 4'ten düşük olan testlerde sorunun kaynağını bulmak için kalite hedef indeksleri (QGI) hesaplandı. Her bir testin performansı yöntem karar grafiklerinde değerlendirildi.

Bulgular: Biyokimya testlerinin DKD verilerinden elde edilen bias kullanılarak geniş TEa hedefine göre yıllık sigma düzeyleri 6'nın üzerinde olan testler trigliserit,

ALP, LDH ve üre, 5-6 aralığında olan testler ALT, albümin, glukoz ve klor, 4-5 aralığında olan testler kreatinin, AST, T. kolesterol ve T. proteindir. Geniş TEa hedefine göre tüm testlerin sigma düzeyi 4 ve üzerinde idi. Sıkı TEa hedefine göre 4-5 aralığında olan testler ALP, LDH ve trigliserit; 3-4 aralığında olan testler AST, ALT, glukoz, T. kolesterol ve üre; 3'ün altında olan testler T. protein, albümin, klor ve kreatinin olarak belirlenmiştir. DKD verileri kullanıldığında sıkı TEa hedefine göre hiçbir testin sigma düzeyi 5'in üzerinde değildi. İKK verilerinden elde edilen bias ile geniş TEa hedefi kullanılarak hesaplanan sigma düzeyleri trigliserit, LDH, ALP ve üre için 6'nın üzerinde, AST ve T. protein için 5-6 aralığında, glukoz, klor, kreatinin, albümin, ALT ve T. kolesterol için 4-5 aralığında idi. İKK verileri kullanıldığında sıkı TEa hedefine göre sadece trigliserit testinde sigma düzeyi 5'in üzerinde idi. ALP ve LDH için sigma düzeyi 4-5 aralığında, ALT, AST, T. kolesterol, üre ve glukoz için 3-4 aralığında, T. protein, kreatinin, klor ve albümin için 3'ün altında bulundu. Aynı test için sıkı TEa hedefi seçildiğinde 3'ün altında sigma düzeyleri elde ederken, geniş TEa hedefinde daha yüksek sigma düzeyleri elde edilmiştir. İmmunoassay testlerinden SHBG, TSH, östradiol ve testosteron için hem DKD hem de İKK verilerinden elde edilen bias kullanılarak hesaplanan sigma düzeyleri 6'nın üzerinde bulundu. LH ve FSH testlerinin her iki bias yaklaşımındaki sigma düzeyleri 5-6 aralığında idi. Prolaktin için DKD bias kullanılarak hesaplanan sigma düzeyi 5-6 aralığında iken İKK bias ile elde edilen sigma düzeyi 4-5 aralığında bulundu. fT4 testi için her iki yaklaşımla da sigma düzeyleri 4-5 aralığında idi. Sigma düzeyi 3'ün altında olan testler için 13S/22S/R4S/41S, N:3 R:2; 3-4 aralığında olan testler için 13S/22S/R4S/41S, N:2 R:2; 4-6 aralığında olan testler için 12,5S N:2 R:1, 6'nın üzerinde olan testler için 13S N:2 R:1 kontrol prosedürleri önerildi.

Sonuç: Sigma hesaplanmasında kullanılan bias için DKD ve İKK yaklaşımı arasında sigma düzeylerinde belirgin bir fark görülmemiştir. Sigma değerlerinde temel belirleyici unsurun sıkı veya geniş TEa hedefinin belirlenmesi olduğu görülmüştür. Her laboratuvar kendi şartlarına uygun bir TEa hedefi belirlemelidir.

Anahtar Kelimeler: Kalite kontrol, altı sigma, analitik süreç, total izin verilebilir hata, TEa

SUMMARY

The Use of Six Sigma Methodology in Evaluating the Analytical Process in Clinical Laboratories

Dr. Gaye MALAŞ ÖZTEKİN

Objective: The main aim is to ensure and maintain the quality of the total testing process in clinical laboratories. The six sigma method is a significant tool used in laboratories for detecting, evaluating and monitoring errors across all processes, especially in the analytical phase. To achieve this, a quality target should be established that allows for an acceptable level of error without compromising patient safety. The sigma metric also helps determine appropriate frequencies for quality control. There is still uncertainty about the quality control frequency in clinical laboratories. In our study, we aimed to determine whether using tight and wide TEa targets in the monitoring of the laboratory process with the six sigma method and obtaining the bias in the six sigma calculation from external quality assessment (EQA) or internal quality control (IQC) data would make a difference in terms of quality control procedures.

Materials and Methods: The 12-month IQC data for 2022 of 12 biochemistry and 8 immunoassay tests studied in the Pamukkale University Hospitals Medical Biochemistry Laboratory were obtained retrospectively from the Laboratory Information System LIS, and the DKD data were obtained retrospectively from the BIORAD-EQAS website. For the tight and wide TEa target, suitable ones were selected among CLIA 2024, Turkey, Rilibak, EFLM BV Minimum and Desirable targets. Bias was calculated using two different approaches based on EQA and IQC data. Median values of 12 months were used for annual bias, CV and sigma values. Sigma levels of tests were calculated using the formula $\text{Sigma} = (\% \text{TEa} - \% \text{Bias}) / \% \text{CV}$. Sigma levels obtained from different TEa targets and bias approaches were compared. Quality control procedures appropriate for the sigma level of each test were determined. Quality Goal Indices (QGI) were calculated to identify sources of issues for tests with sigma levels less than 4. Performance of each test was evaluated using method decision charts.

Results: Using the bias obtained from EQA data of biochemistry tests, according to the wide TEa target, tests with annual sigma levels over 6 are triglyceride, ALP, LDH and urea; in the 5-6 range for ALT, albumin, glucose, and chloride and in the 4-5 range for creatinine, total cholesterol and total protein tests. According to the wide TEa target, the sigma level for all tests was 4 and above. According to the strict TEa target, tests in the range of 4-5 are ALP, LDH and triglyceride; tests in the range 3-4 are AST, ALT, glucose, T. cholesterol and urea; tests below 3 were determined as T. protein, albumin, chloride and creatinine. Using EQA data, none of the tests achieved a sigma level above 5 relative to the stringent TEa target. Sigma levels calculated using the wide TEa target with bias derived from IQC data were above 6 for triglyceride, LDH, ALP and urea; in the 5-6 range for AST and T. protein; in the 4-5 range for glucose, chloride, creatinine, albumin, ALT and T. cholesterol. Using IQC data, only the triglyceride test had a sigma level above 5, according to the stringent TEa target. The sigma level was found to be in the range of 4-5 for ALP and LDH, in the range of 3-4 for ALT, AST, T. cholesterol, urea, glucose and below 3 for T. protein, creatinine, chloride and albumin. Choosing the strict TEa target resulted in lower sigma levels compared to the wide TEa target. For immunoassay tests, sigma levels calculated using bias from both EQA and IQC data were above 6 for SHBG, TSH, estradiol and testosterone. Sigma levels of LH and FSH tests in both bias approaches were in the range of 5-6. For prolactin had a sigma level in the 5-6 range when using EQA bias, and 4-5 range when using IQC bias. For fT4 test, sigma levels were in the range of 4-5 with both approaches. Control procedures were recommended for tests with sigma level below 3, 13S/22S/R4S/41S, N:3 R:2; for tests in the range 3-4, 13S/22S/R4S/41S, N:2 R:2; for tests in the range 4-6, 12.5S N:2 R:1 and 13S N:2 R:1 for tests above 6.

Conclusion: There was no significant difference in sigma levels between EQA and IQC approaches for bias used in sigma calculation. It has been observed that the main determining factor in sigma values is the selection of a tight or wide TEa target. Each laboratory should determine a TEa target appropriate to its own conditions.

Key Words: Quality control, six sigma, analytical process, total allowable error, TEa

1. GİRİŞ

Klinik laboratuvar testleri, hastalıkların taraması, tanısı ve tedavinin yönlendirilmesi veya hastalıkların izlenmesi ve komplikasyonların öngörülmesi veya bir hastalık riskini belirlemek amacıyla kullanılır. Laboratuvar testlerinden maksimum yarar sağlamak için sonuçların doğru ve güvenilir olması gerekir. Bunu sağlamak için laboratuvar test sonucunu etkileyecek pre-analitik, analitik ve post-analitik süreçlerdeki oluşabilecek hatalar titizlikle gözden geçirilmeli ve düzenleyici önleyici faaliyetler düzenlenmelidir. Bir laboratuvar testinin güvenle kullanılabilmesi için o testin toplam hatasının, klinik açıdan hasta yararını etkilemeyecek büyüklükte olması gerekir. Bir testin toplam hatası pre-analitik, analitik ve post-analitik süreçlerde oluşan hataların toplamından oluşur (1). Güvenilir sonuçlar elde etmek için bu süreçlerdeki hatalar en aza indirilmelidir. Test sonucunu etkileyen tüm süreçlerdeki hataların büyüklüğünü tespit etmek için kullanılan yaygın bir araç altı sigma yaklaşımıdır (2).

Altı Sigma yaklaşımı analitik süreçte oluşabilecek riski belirlemek ve tıbbi açıdan önemli hataları tespit etmek için gerekli olan istatistiksel kalite kontrol (KK) prosedürünü seçmek için de kullanılabilir. CLSI C24-Ed4'te bir KK prosedürü "ölçülecek KK malzemelerinin sayısı, KK sonuçlarının sayısı ve her KK olayında kullanılacak KK kuralı ve KK olaylarının sıklığı" olarak tanımlanmıştır. "Bir veya daha fazla KK ölçümünün meydana gelmesi ve sonuçların KK kuralı ile değerlendirilmesi" ise KK olayı olarak tanımlanır. KK olayları arasındaki hasta numunelerinin sayısı, yani bir çalışmadaki hasta sayısı (run size) KK sıklığıdır (3). Westgard ve arkadaşları tarafından uygun kontrol kurallarını, kontrol ölçüm sayılarını ve iki kontrol arasındaki hasta sayısını (KK sıklığını) içeren KK prosedürünü belirlemek için sigma temelli çalışmadaki hasta sayısı nomogramı ("*Sigma Run Size Nomogramı*") ve grafiksel araçlar (OPSpec grafikleri) geliştirilmiştir (4). Nomogramda her bir test için sigma düzeyine göre Westgard kontrol kuralları ve KK sıklığı belirlenir. Kalite kontrol sıklığının hesaplanması için nomogram kullanımı yanı sıra Westgard, sigma-metrik değeri düşük olan testler için daha sıkı kontrol, daha fazla kontrol numunesi ve kontrol kuralı olacak şekilde sigma ölçeği içeren bir diyagram önermiştir. Bu diyagramda her bir test için sigma değerlerine göre uygulanması gerekli olan kontrol sayısı, kuralları ve bu kurallara uygun KK sıklığı belirlenir (5).

Klinik laboratuvarlarda KK'nın ne sıklıkta yapılması gerektiği konusu dünya çapında belirsizliğini sürdürmektedir. Laboratuvar uzmanları maliyet ve iş gücü artışı ile güvenilir sonuç üretme ikilemiyle karşı karşıyadır. En az maliyet ve iş gücü ile güvenilir sonuç üretmeyi sağlayacak prosedürlerin uygulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda laboratuvar sürecinin altı sigma yöntemi ile izleminde sıkı ve geniş TEa hedefleri kullanmanın ve altı sigma hesabında biasın DKD veya İKK verilerinden elde etmenin kalite kontrol prosedürleri açısından bir fark yaratıp yaratmayacağını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TIBBİ LABORATUVARLARDA TOPLAM TEST SÜRECİ

Tıbbi laboratuvarlarda bir test süreci Lundberg tarafından tanımlanan beyinden beyine bir döngü şeklindedir (6). Bu döngü klinisyenin aklındaki klinik soru ile başlayan, test seçimi, hasta hazırlanması, örneğin alınması, kimliklendirilmesi, laboratuvara taşınması, işlenmesi, analizi, sonucun onaylanması, klinisyene sonucun raporlanması, klinisyenin sonucu yorumlaması ve hastası için bir klinik karar vermesinden oluşur. Tüm bu süreç pre-analitik, analitik ve post-analitik evre olarak üçe ayrılır (7). Pre-analitik evre hastaya uygun testin istenmesinden analize kadar geçen analiz öncesi evredir (8). Analitik evrede testler uygun cihazlarda çalışılarak sonuç elde edilmektedir. Post-analitik evre test sonuçlarının rapor edilmesi ve sonuçların klinisyen tarafından yorumlanarak hasta lehine kullanılması sürecidir. Son zamanlarda bu sürece doğru laboratuvar test seçimini içeren pre-pre analitik evre ve test sonuçlarının yorumlanması ve hasta için kullanılmasını içeren post-post analitik evreler eklenmiştir (9).

Test sürecinin her aşamasında hatalar meydana gelebilir. Yapılan araştırmalarda toplam hataların %30-75'nin pre-analitik evrede, %4-30'nun analitik evrede ve %18,5-47'sinin post-analitik evrede olduğu bulunmuştur (10, 11). Analitik evrede yapılan hatalar otomasyonun devreye girmesi ve insan faktörünün ortadan kalkması sonucunda giderek azalmaktadır. Kalite bilincinin gelişip kalite kontrol prosedürlerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması da analitik evredeki hataların azalmasına katkıda bulunmaktadır.

2.2. TIBBİ LABORATUVARLARDA KALİTENİN SAĞLANMASI

Kalite, bir ürün veya hizmetin belirlenen ya da ortaya çıkabilecek gereksinimleri karşılama ile ilgili özelliklerin toplamıdır. Kalite ile ilgili sorunların çözümünde gözlemin yanı sıra istatistiksel yöntemler kullanılmaya başlanmıştır. İstatistiksel kalite kontrolün öncüsü olarak bilinen Walter A. Shewhart 1920'lerde sadece bitirilmiş ürünlerin değil bu ürünlerin tüm üretim süreçlerinin de kontrol edilmesini sağlayan istatistiksel kalite kontrol kavramını ortaya koymuştur (12). Kalitenin sağlanması yanında kanıtlanması için kalite güvencesi, üretim ve hizmetin sürekliliği, değişen etkenlere ve beklentilere göre değişiklikler sürekli kalite geliştirme, üretim ve hizmet

basamaklarının her aşamasındaki süreçlerin kontrolüyle ve çalışanların katılımı ile mükemmelere ulaşabileceğinin benimsenmesi “Toplam Kalite Yönetimi” kavramını ortaya çıkarmıştır (13). “Toplam Kalite Yönetimi” kavramı ilk kez 1926’da Henry Ford tarafından dile getirilmiştir. Deming ve Juran bu kavramın gelişimine katkıda bulunmuştur. Deming daha çok istatistiksel kalite kontrol konularında yoğunlaşırken, Juran kalite yönetimine ağırlık vermiştir (14).

Sağlık alanında kalitenin anlamı, bireylere ve toplumlara yönelik sağlık hizmetlerinin, istenilen sonuçların elde edilmesini sağlamasını ifade eder (15). Tıbbi laboratuvarlarda kalite laboratuvar testi için amaçlanan kullanıma uygunluk, doğruluk ve güvenilirlik olarak ifade edilebilir. Laboratuvarların kimyasal test analiz uygulamalarında çevre ve insan sağlığı açısından yeterli güvenliği sağladıklarını kanıtlamak için “İyi Laboratuvar Uygulamaları” kurallarına uygun iş yapmaları gerekmektedir (16). İyi Laboratuvar Uygulamalarının amacı laboratuvarların çalışmalarının planlanması, yürütülmesi, izlenmesi, kaydı ve raporlanması ile ilgili esasları belirlemektir (17). Tıbbi laboratuvarlarda toplam kalite yönetimi ile sağlık hizmetlerine yüksek kalitede hizmet sunmak ve süreçlere sürekli iyileştirmeler yaparak bu yüksek kaliteyi sürdürmek amaçlanır (18). Tıbbi laboratuvarlarda toplam kalite yönetimi ulusal veya uluslararası yönergelerle göre yürütülür. Kalite yönetiminde laboratuvarların kalitesinin denetlenmesi amacıyla oluşturulmuş ulusal veya uluslararası standartlar mevcuttur. Bu standartlar laboratuvarın kalitesinin sağlanması için gerekli olan kuralları ve kriterleri içerir. Laboratuvarın beklentileri karşılayacak şekilde yapılanmasının denetlenerek belgelendirilmesi sertifikasyon, işleyişin bilimsel ve teknik açıdan yeterliliği kanıtlanarak belgelendirilmesi akreditasyon olarak tanımlanır (19). Sertifikasyon ve akreditasyon standartlarına uygun olarak yapılır. Uluslararası Standart Organizasyonu (ISO) tıbbi laboratuvarlarda kalite ve yeterlilik için uluslararası bir standarttır. ISO 15189 belgesi tıbbi laboratuvarlarda kalite yönetimi için rehberlik sağlar ve bu belge birçok ülke tarafından izlenir (20). ISO 15189 iyi laboratuvar uygulamaları için kavram ve ilkeleri tanımlar. Bu rehber laboratuvarın amaçlanan kalitede sonuçlara ulaşıldığını doğrulamak için kalite kontrol prosedürlerini tasarlaması gerektiğini belirtmektedir. Kalite Yönetim Sistemini uygulamak için benzer rehberlik, Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) tarafından geliştirilen kılavuzlarda da (HS1, GP26) bulunur (21, 22, 23).

Bir laboratuvarında kalite planlaması, bir test için istenilen ya da gerek duyulan kalitenin tasarlanmasıdır. Kalite planını gerçekleştirmek için laboratuvarında en verimli kalite kontrol kurallarının ve kontrol ölçüm sayısının saptanması gerekir. Kalite planlama yaklaşımı kapsamlı bir kalite yönetim sisteminin bir parçası olarak gelişmiştir. Bu yaklaşım ya analitik ya da klinik kalite gereksinimi ile başlar. Analitik kalite planlama yaklaşımı, laboratuvarın analitik kalite gereksinimlerinin belirlenmesi, sürecin performansındaki değişiklikleri saptamak amacıyla KK prosedürlerinin uygulanması, prosedürlerin etkinliğinin değerlendirilmesi ve istenen sonuca ulaşmak için uygun iyileştirmelerin yapılmasından oluşur (24, 25).

Tıbbi laboratuvarında KK, analitik sistemi izlemeye ve değerlendirmeye yönelik istatistiksel bir süreçtir. KK analitik süreçlerin doğruluğunu ve kesinliğini izler. Rastgele ve sistematik oluşan hataları tespit eder. Laboratuvar tarafından üretilen hasta test sonuçlarının güvenilir olması ve klinik açıdan hastaya katkıda bulunması için KK'nın uygulanması dinamik bir prosedürdür (26). KK, iç KK ve dış kalite değerlendirmelerden oluşur (27).

2.2.1. İç Kalite Kontrol

İç KK, bir kontrol numunesinin periyodik olarak test edilmesiyle gerçekleştirilir. Belirli bir zaman içinde değişen koşullarda aynı sonucun yeniden üretilebilirliği yani tekrarlanabilirliğini ölçer. KK numuneleri referans aralıkları ve klinik karar limitleri gibi klinik açıdan önemli konsantrasyonları kapsayan çeşitli seviyelerden oluşur. KK numuneleri, hastalardan alınan klinik numunelere benzer ve hasta numuneleri ile aralıklarla ölçülür. KK sıklığı, sonuç verme kapasitesi ve laboratuvar tarafından test edilen hasta örneklerinin sayısı dikkate alınarak günde bir ile iki defadan fazla olabilir (28). KK numuneleri için genellikle üretici firmalar tarafından belirlenen hedef değerler kullanılır. Hedef değer için kontrol serumlarının kararlı koşullarda laboratuvarında yapılan ölçüm sonuçları da kullanılabilir (27).

İç KK ölçümleri parti (batch) ve sürekli (continuous) ölçümler olarak ikiye ayrılır. Parti ölçümü hem hasta numunelerini hem de KK numunelerini içerir. Sonuçlar rapor edilmeden önce hasta numuneleri ve KK numunelerinin sonuçları tamamlanır. KK numune ölçümleriyle bir hata durumu belirlenirse sonuçlar raporlanmaz. Daha

yaygın olarak kullanılan sürekli ölçüm sürecinde hasta numuneleri sürekli analiz edilirken periyodik olarak KK numuneleri de ölçülür. Sonuçlar KK numune ölçümleri arasındaki aralıkta raporlanır ve ölçüme herhangi bir müdahale yapılmadan bir KK ölçümünden sonra raporlanmaya devam eder (27). KK sonuçları kabul edilirse bir sonraki KK olayına kadar hasta numunelerinin sonuçları doğru kabul edilir (29). Eğer bir hata durumu belirlenirse de hatalı sonuçların raporlanma olasılığı vardır. Sürekli ölçüm kullanılırken ölçüm yönteminin doğruluk ve kesinlik gibi özelliklerinin devamı için veya cihaz stabilitesinin bozulması durumunda KK ölçümü yeniden planlanabilir. Otomatik biyokimya veya hematoloji gibi örnek yoğunluğunun çok olduğu bölümlerde sürekli ölçüm sıklıkla kullanılmaktadır (27, 30).

KK sonuçlarını değerlendirmek için yaygın olarak Levey-Jennings grafiği kullanılmaktadır (31). Bu grafik, her KK sonucunu zaman içinde sırayla gösterir ve performansın hızlı bir şekilde görsel olarak değerlendirilmesini sağlar. Levey-Jennings grafiği hedef değer ortada olmak üzere altında ve üstünde standart sapma katlarının paralel olarak çizildiği bir çizelgedir. Kontrol sonuçları çalışılma zamanına uygun olarak işaretlenir (32, 33, 34).

Levey-Jennings grafiğinde bir noktadan diğerine çizilen çizgilerin herhangi bir eğilimi, sistematik veya rastgele hataları belirlemek için kullanılır. KK numunesi tekrarlanarak ölçüldüğünde ölçüm yöntemi için tekrarlanabilirlik ve doğruluktan sapma meydana gelir. KK numunelerini ölçmenin temel amacı, yöntemin kabul edilebilir sistematik sapma ve tekrarlanabilirlik ile tutarlı özellikler dahilinde çalışmaya devam ettiğini doğrulamak ve performansta düzeltilmesi gereken bir değişikliğin meydana geldiğini belirlemek için ölçüm sürecini istatistiksel olarak değerlendirmektir (35, 36).

2.2.1.1. Westgard Kontrol Kuralları

Kontrol kuralı, bir analitik çalışmanın kontrolde olup olmadığına karar vermek için bir karar kriteridir. Temel Westgard kuralları aşağıda verilmiştir (37, 38):

1_{2S} : Bir kontrol sonucunun $\pm 2S$ sınırının dışında olmasıdır. Bu bir uyarı kuralı olarak kullanılır, çalışma diğer kural ihlalleri açısından gözden geçirilir. Diğer ihlaller

varsa çalışma durdurulur, sorunun kaynağı bulunup çözüldükten sonra çalışmaya devam edilir.

1_{3S} : Tek bir kontrol ölçümünün ortalama $\pm 3S$ kontrol limitini aşması rastgele hatayı gösterir.

2_{2S} : İki ardışık kontrol ölçümünün aynı yönde ortalama $\pm 2S$ kontrol limitini aşması sistematik hatayı gösterir.

R_{4S} : Bir gruptaki bir kontrol ölçümü ortalamanın $2S$ üstünde diğerinin $2S$ altında olması rastgele hatayı gösterir.

4_{1S} : Dört ardışık kontrol ölçümü aynı tarafta ortalama $\pm 1S$ kontrol sınırını aşması sistematik hatayı gösterir.

10_x : Ardışık 10 ölçüm ortalamasının bir tarafında olması sistematik hatayı gösterir. Bu kuralın 7-12 ölçüm sonucunu değerlendiren versiyonları bulunmaktadır. Örneğin: $7_x, 8_x, 9_x, 12_x$

Çok kurallı KK, kontrol ölçümlerini test etmek ve kontrol durumunu belirlemek için kontrol kuralları kombinasyonunun kullanılmasıdır. Çok kurallı KK prosedürü 1_{2S} uyarı durumunda, rastgele hataya duyarlı iki kural (1_{3S} ve R_{4S}) ve sistematik hataya duyarlı üç kuralın (2_{2S} , 4_{1S} ve 10_x) kullanımı önerilmiştir. Amaç yanlış retleri azaltmak, hata tespitini iyileştirmek ve ihlal edilen kontrol kuralını hata türüyle ilişkilendirerek problemleri çözmektir (36, 39).

2.2.2. Dış Kalite Değerlendirme

Dış kalite değerlendirme (DKD), bağımsız bir kuruluş tarafından hazırlanan ve değerlendirilen, hasta örneklerine benzer ve analit konsantrasyonunun bilinmediği numunelerin çalışıldığı bir kalite değerlendirme programıdır. DKD için RIQAS, NEQAS, EQAS gibi birçok bağımsız kuruluşun programları mevcuttur. DKD programlarının amacı laboratuvarların eşdeğer ve doğru sonuçlar elde etmesini ve ölçüm yöntemi sonuçlarını standardize ederek uyumlaştırılmasını sağlamaktır. Her bir laboratuvar için ölçüm aralığı boyunca sapmayı, tekrarlanabilirliği ve kullanılan ölçüm

yöntemleri için laboratuvarlar arasındaki izlenebilirliği değerlendirmektir. DKD birçok ülkede laboratuvar akreditasyon gerekliliklerinin bir bileşenidir (40).

Bir DKD programında katılan laboratuvarlar belirli periyotlarla (aylık, 3 aylık, yıllık) aynı kontrol numunelerini analiz eder ve sonuçlarını, verilerin inceleneceği ve ortalamaların ve standart sapmaların (SD) hesaplanacağı kuruluşa gönderir (27).

DKD programında laboratuvardan gelen sonuç aynı cihaz ve yöntemi kullanan laboratuvarlar ve programa katılan tüm laboratuvarlarla karşılaştırılarak birtakım istatistiksel bilgiler elde edilir (41, 42). DKD programında hedef değer olarak aynı cihaz ve yöntemi kullanan akran laboratuvarlar veya tüm katılımcı laboratuvarların sonuçları kullanılabilir. Hedef değer belirlendikten sonra bu değere yakınlık değerlendirilir. Bu amaçla en yaygın olarak Standart Sapma İndeksi (SDI) yöntemi kullanılır. SDI hedef değer ile laboratuvar sonucu arasındaki farkın katılımcıların sonuçlarının oluşturduğu standart sapmaya bölümüyle elde edilir (43). Kabul edilemez sonuç varlığında bu duruma neden olabilecek olası nedenler araştırılır ve düzeltici önleyici faaliyetler yapılır.

2.3. ANALİTİK YÖNTEMİN PERFORMANS ÖZELLİKLERİ

2.3.1. Tekrarlanabilirlik (Kesinlik)

Tekrarlanabilirlik, kararlı koşullarda her bir kontrol düzeyi için ayrı günlerde kontrol serumunun en az 20 farklı ölçümü ile yapılabilir. CLSI numunelerin en az 20 gün boyunca günde iki ölçüm şeklinde çalışılmasını önermektedir. Güvenilir bir tekrarlanabilirlik çalışması için daha yüksek sayıda kontrol ölçümü yapılabilir. Yapılan ölçümler arasındaki yakınlık kesinliktir. Kesinlik istatistiksel olarak standart sapma (SD) veya varyasyon katsayısı (CV) ile ifade edilir. CV tekrarlanabilirliğin göstergesidir ve rastgele hata ile ilişkilidir (42). Rastgele hata, tek bir numune üzerinde yapılan tekrarlı ölçümler için sonuçların dağılımında, yönü ve kesin büyüklüğü tahmin edilemeyen, pozitif veya negatif olabilen bir hata olarak tanımlanmaktadır (44). Tekrarlanabilirlik pipetlemedeki, karıştırımadaki ve reaktif dağıtımındaki hatalardan, sıcaklık ve voltaj oynamalarından, kontrol materyalindeki ve kalibratördeki değişimlerden etkilenir (45).

2.3.2. Doğruluktan Sapma (Bias)

Tekrarlanan ölçüm sonuçlarının ortalaması ile beklenen gerçek sonuç arasındaki farktır. Doğruluğun bir ölçüsüdür. Sistematik hata ile ilişkilidir. Negatif ya da pozitif olabilen ve yönü tahmin edilemeyen rastgele hataların aksine sistematik hatalar tek yönlüdür ve tüm test sonuçlarının ya yüksek ya da düşük olmasına neden olur. Sistematik hata, bütün konsantrasyon aralığı boyunca aynı kalabilir (sabit hata) veya konsantrasyon değiştikçe değişebilir (oransal hata) (44). Genellikle sistematik hata ölçüm yöntemindeki kaymalardan, kalibratör veya reaktifteki lot değişikliklerinden, reaktif veya cihaz ayarlarındaki bozukluklardan kaynaklanır (45).

Bias çeşitli yöntemlerle hesaplanabilir:

- Laboratuvarın kendi yöntemiyle bulunan kontrol numune konsantrasyonunun uygun, sertifikalı bir referans malzemenin belirtilen konsantrasyonu ile karşılaştırılması,
- Test yöntemi ve referans yöntemle analiz edilen hasta numunelerinden elde edilen sonuçların karşılaştırılması,
- Laboratuvar sonuçlarının, dış kalite değerlendirmesi için eş grup ortalaması ile karşılaştırılması,
- Laboratuvarın test yöntemiyle ve başka bir rutin laboratuvar yöntemiyle analiz edilen çeşitli hasta numunelerinden elde edilen sonuçların karşılaştırılması (46). (Bias in clinical chemistry)

İdeal olan yol biasın referans malzeme ve yöntemler kullanılarak hesaplanmasıdır (47).

2.3.3. Toplam İzin Verilebilir Hata (TEa)

İzin verilebilen toplam hata (TEa) tıbbi laboratuvarların hasta güvenliği için uygun kalite sisteminin kurulması amacıyla ulusal ve uluslararası kuruluşların belirlediği kalite hedefidir. TEa, analitin klinik önemine ve biyolojik değişkenliğine veya analitik hataların düzeyine göre belirlenebilir. Testin klinik yararını ortadan kaldırmayacak büyüklükte hataya izin verilebilir. Laboratuvardaki toplam hata, hasta güvenliği için toplam izin verilebilen hata sınırını aşmaması gerekir (48). Toplam hata

(TE) kavramı ilk olarak 1974'te Westgard tarafından ortaya atılmış ve toplam hatanın bias (sistemik hata) ve %CV (rastgele hata) değişkenlerinden hesaplanabileceği belirtilmiştir (49):

$$TE = \text{Bias} + 1,65 \times \%CV$$

1,65 katsayısı, normal bir dağılımda sonuçların (tek taraflı) %95'inin toplam hata limiti içinde kalacağı anlamına gelir (50).

Laboratuvar tıbbında analitik kalite spesifikasyonlarının (özelliklerinin) belirlenmesi uzun bir süre tartışma konusu olmuştur. 1999'da düzenlenen "Laboratuvar Tıbbında Küresel Analitik Kalite Spesifikasyonlarını Belirleme Stratejileri" konulu Stockholm Konferansında küresel bir fikir birliği sunulmuş ve hiyerarşik yaklaşım yapısının her yerde uygulanması savunulmuştur. Hiyerarşi beş farklı kriter olarak belirlenmiştir (51):

1) Analitik performansın belirli klinik ortamlardaki klinik sonuçlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi,

2) Biyolojik varyasyon bileşenlerine dayalı veriler veya klinisyenlerin görüşlerine dayalı olarak analitik performansın klinik kararlar üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi,

3) Ulusal ve uluslararası uzman kuruluşlardan ya da uzman yerel gruplardan veya bireylerden yayınlanmış profesyonel tavsiyeler,

4) Düzenleyici kurumlar veya DKD programlarını düzenleyenler tarafından belirlenen performans hedefleri,

5) DKD programından elde edilen verilerle gösterilen veya yöntem ile ilgili güncel yayınlarda bulunan mevcut teknolojiye dayalı hedefler.

2015 yılında Milano Konferansı'nda bu kriterler analitik performans özelliklerini tanımlamak için güncellenmiş ve üç model olarak belirlenmiştir:

Model 1: Analitik performansın klinik sonuçlar üzerine etkisine dayalı model

Model 2: Biyolojik varyasyon verilerine dayalı model

Model 3: Analitik performansın ulaşabildiği en son teknolojiye dayalı (*state of the art*) model

Model 1, ölçüm yönteminin analitik performansının klinik sonuç üzerindeki etkisinin direkt ya da indirekt çalışmalarla araştırılmasına dayanmaktadır. Bunların sonuçları genellikle klinisyenler ve hastalar için test rehberleri hazırlanmasında kullanılır (52).

Model 1'in uygun olduğu analitler:

- Belirli bir hastalık/klinik duruma karar verme sürecinde merkezi bir rol oynar.
- Tanı/tarama/izleme için kesme/karar sınırları belirlenmiştir.
- Yönetimi doğrudan etkiler, dolayısıyla sonucu etkiler.
- Standardize/uyumlu ölçülen değerlerdir.

Model 1 için uygun testler:

- HDL kolesterol, LDL kolesterol: Kardiyovasküler riskin belirlenmesinde merkezi rol oynar, net bir şekilde tanımlanmış eşik değerleri mevcuttur, tedavi izleminde kullanılabilir.
- Glukoz, A1C: Net bir şekilde tanımlanmış eşik değerleri vardır.
- Albümin: Protein-enerji beslenme durumunun ölçüsü (KDIGO 2015); diyaliz merkezlerinin kalite göstergesi (ABD); evre 1 Multiple Miyeloma'yı sınıflandırma (Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu); insan albümini ile doz hesaplama ve izleme sağlar.
- CRP: Viral/bakteriyel enfeksiyonu ayırt etme; akut pankreatitin şiddetini belirleme özelliğine sahiptir.
- cTn: Akut miyokart infarktüsü tanısında kullanılmaktadır. CV <10% olan ölçümler, %1 oranında yanlış sınıflandırmaya yol açar.
- Hb: Anemi, transfüzyon ve artmış Hb için net bir şekilde tanımlanmış eşik değerleri bulunur.

- TSH: Tiroid hastalıklarının tanı ve tedavisi için eşik değerleri mevcuttur.

Model 2, biyolojik varyasyon verileri kullanılarak TEa'yı belirlemeyi amaçlar. Analitik CV (CV_A), bias (B_A) ve TEa için performans özellikleri birey içi (CV_I) ve bireyler arası varyasyon (CV_G) verilerinden hesaplanır. Analitik kalite hedefleri optimum, istenen ve minimum performans olarak sınıflandırılır (53):

Optimum performans için $CV_A < 0,25 CV_I$ ve $B_A < 0,125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$; istenilen performans için $CV_A < 0,50 CV_I$ ve $B_A < 0,25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$; minimum performans için $CV_A < 0,75 CV_I$ ve $B_A < 0,375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ olmalıdır. Buna göre;

Optimum performans için $TEa < 1,65 \times 0,25 CV_I + 0,125 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$,

İstenilen performans için $TEa < 1,65 \times 0,5 CV_I + 0,25 \times (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$,

Minimum performans için $TEa < 1,65 \times 0,75 CV_I + 0,375 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$

olarak hesaplanır. Ancak bazı durumlarda biyolojik varyasyon verileri sınırlı kalmakta ve patolojik durumlar için varyasyon değişebilmektedir.

Model 2' nin uygun olduğu analitler:

- Belirli bir hastalık veya klinik durumun karar verme sürecinde merkezi bir rol oynamaz.
- Kararlı durum konsantrasyonuna sahiptir.
- Homeostatik kontrol altında olan ölçülen değerler için en iyi şekilde elde edilir.

Model 2 için uygun testler:

- Elektrolitler ve Mineraller: Plazma düzeyi sıkı bir şekilde kontrol edilir.
- Kreatinin, Üre, Sistatin C: Böbrek fonksiyonunu gösterir.
- Ürik asit: Endojen üretim ve diyet kaynaklı artışı böbrek tarafından kompanse edilir.
- Total Protein: Uzun yarı ömre sahiptir ve vücut sıvılarını kontrol eder.
- Eritrosit sayısı, HCT, MCV
- Hb (izleme amacıyla)

- PT, PTT

Model 3, performans özelliklerini "en son teknolojiye" dayandırır. Bu, teknik olarak ulaşılabilecek en yüksek analitik performans düzeyiyle ilgilidir. Alternatif olarak laboratuvarların belirli bir yüzdesinin elde ettiği analitik performans olarak da tanımlanabilir. Eğer çoğu laboratuvar belirli bir kaliteye ulaşabiliyorsa, bu düzeyi karşılayamayan laboratuvarların uygulamalarını değiştirmesi gerekebilir (52). Bu modelde veriler, dış kalite değerlendirme programlarının analitik performans özelliklerinden veya aynı testi sunan diğer laboratuvarlarla doğrudan karşılaştırmadan elde edilir. Teknik olarak elde edilen veri ile hastanın tanı ve tedavisinde karar verebilmek için gerekli olan veri arasında ilişki olmayabilir. Bu durum modelin dezavantajıdır ve bu durumda model 1 veya 2 tercih edilebilir. Laboratuvar yöneticisi hizmet verilen hasta popülasyonu için uygun bir TEa belirlemek için klinisyenlerle iş birliği yapmalıdır (27).

Model 3 için uygun analizler için sonuç temelli veya biyolojik varyasyon (BV) çalışmalarının verileri beklenmektedir. Model 1 ve Model 2 için uygun olmayan idrarda Na, K, Ca, Mg, inorganik fosfat, kreatinin, üre, ürik asit ölçümü gibi analizler Model 3 için uygun olabilir.

TEa hasta sonuçları için maksimum hata sınırını tanımlar ve testlerin klinik olarak önemli sonuçlar sağlayabilmesi için gerekli olan performans özelliklerini ve hedeflerini sunar. Uluslararası birçok kuruluş değişik modellemelerle kendi TEa hedeflerini belirlemişlerdir (CLIA, RİLİBAK, Ricos, RCPA, GOST ve T.C. Sağlık Bakanlığı). TEa değerleri her bir kaynakta değişiklik gösterdiği için laboratuvarların her analiz için uygun TEa değerini belirlemesi zordur (54).

2.4. SÜREÇ DEĞERLENDİRİLMESİNDE ALTI SİGMA

Süreçlerdeki varyasyon ve hata miktarını kantitatif olarak değerlendirmek ve azaltmak amacıyla altı sigma yöntemi kullanılmaktadır (55).

2.4.1. Tanım ve Tarihçe

Altı sigma yöntemi, süreçlerin değişkenlerini kontrol ederek, hataların belirlenmesi ve kaldırılmasını hedefleyen bir kalite yönetim aracıdır. Altı sigma

sürecin değişkenliğini azaltmayı amaçlar. Süreçte hedeflenen değerlerden sapmayı ölçer ve hatanın görölme sıklığını belirler. Süreçlerin kalitesini iyileştirerek hataları sıfıra indirmeyi amaçlar. Süreç temellidir. Bu süreçte milyon fırsattaki hata sayısının saptanmasını sağlar. Milyonda hata sayısı (MHS) (*defects per million*) veya milyon fırsatta hata olasılığı (MFHO) (*Defects per million opportunities*) süreç sigma düzeyi ile ifade edilir. Altı sigma yaklaşımına göre sigma düzeyi arttıkça değişkenlik ve hata miktarı düşmektedir. Süreçlerdeki problem yaratan sebepleri tespit edip problemlere çözümler getirerek sigma düzeyi arttırılabilir. İdeal süreç sigma düzeyi 6'dır. Bu durumda milyon fırsatta hata sayısı 3,4' tür (56). Tabloda görüldüğü gibi 3 ile 4 sigma kalite düzeyi arasında işleyen bir işletmede milyonda hata sayıları 66800'den 6210'a kadar değişim göstermektedir (57).

Tablo 1. Basitleştirilmiş sigma dönüşüm tablosu

Sigma Düzeyi	Milyon Fırsatta Hata Olasılığı	Başarı oranı (%)
1	690 000	30,9
2	308 000	69,2
3	66 800	99,3
4	6 210	99,4
5	320	99,98
6	3,4	99,99966

Altı sigma yaklaşımının gelişimine 1920'li yıllarda Walter Shewhart'ın kendi adıyla bilinen Shewhart grafiklerini geliştirmesi önemli katkı sağlamıştır. Shewhart'a göre üretim yapılan yerlerde oluşan ürünlerin %99,6'sının istenilen özelliklere sahip olmasının yeterli olacağını kabul etmiş ve grafiklerinde ortalamadan üç sigmaya ayarlanan limitlerin kullanılmasını önermiştir (12). 1980'li yılların ortalarında ise Motorola'da çalışan Bob Galvin ve Bill Smith hataları azaltmak ve ürünlerin güvenilirliğini artırmak amacıyla altı sigmayı geliştirmiştir. Daha sonra başta General Electric, IBM, Kodak, Signal olmak üzere dünyanın önde gelen hemen hemen tüm kuruluşları Altı Sigma yöntemini uygulamaya başlamıştır (14). Türkiye'de altı sigmayı ilk olarak 1995 yılında General Electric'e ait olan TEI (Turkish Engine Industry) ve Arçelik firmaları uygulamıştır (58).

2.4.2. Toplam Kalite Yönetimi ve Altı Sigma Modeli

Toplam Kalite Yönetimi kavramı 1926 yılından bu yana endüstriyel, eğitim, sağlık, yönetim, hizmet gibi toplumu ilgilendiren her alanda mükemmele ulaşmak amacıyla kullanılan bir modeldir. Bu modelde “Planla, Uygula, Kontrol Et ve Önlem Al” (PUKO) döngüsü uygulanır. Yapılmak istenen iş önce planlanmalı, daha sonra hazırlanan plan uygulanmalıdır. Uygulama sırasında elde edilen veriler kontrol edilmeli ve kontrol sonucuna göre gerekli önlemler alınmalıdır. Bu döngü hedeflenen sonuca ulaşıncaya kadar devam etmelidir. Bu modelle çok şey başarılmış olmakla beraber mükemmele ulaşmak amacıyla yeni arayışlara devam edilmiş ve süreç içinde Altı Sigma modeli geliştirilmiştir. Altı Sigma modelinde “Tanımla, Ölç, Analiz Et, İyileştir ve Kontrol Altına Al” (TÖAİK) döngüsü uygulanır (14, 59, 60, 61). Altı Sigma modelinde kullanılan “TÖAİK” yönteminde önce süreçle ilgili sorun tanımlanır. Sorun veri toplama yoluyla niceliksel olarak ölçülür. Sorunun nedenleri kök neden analizi yaklaşımı ile belirlenir. Sorunun nedenleri belirlendikten sonra iyileştirmek için harekete geçilir ve kontrol edilir. “TÖAİK” yaklaşımıyla ideal olan 3,4 milyonda hata fırsatı ve mükemmel olarak %99 performans seviyeleri elde edilmeye çalışılır (15, 62).

2.4.3. Klinik Laboratuvarda Altı Sigma Yöntemi

Sağlık sektöründe özellikle klinik laboratuvarlarda altı sigma personelden maksimum verim alınması, sağlık faaliyetlerinin en verimli şekilde ilerlemesi, kalitesizliğin ve maliyetlerin azaltılması, tıbbi hataların engellenmesi için yaygın olarak kullanılmıştır. Klinik laboratuvarlar altı sigma yönteminin en kolay uygulanabileceği alanlardır. Laboratuvarın temel yönetim hedefi, kaliteli laboratuvar hizmetlerinin sunulmasını sağlamaktır. Bunu başarmak için her laboratuvar modern ekipman, iyi eğitilmiş personel, iyi tasarlanmış ve güvenli bir fiziksel ortam ve iyi bir yönetim ekibi oluşturmaya çalışmalıdır. Bununla birlikte laboratuvarda sıklıkla hatalar olabilmektedir (35). Laboratuvar hatalarının en çok pre-analitik ve post-analitik süreçlerde olduğu kanıtlanmıştır (10, 11, 63). Bu süreçlerdeki hataları minimuma indirmek için laboratuvarlarda her bir süreç için altı sigma yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Altı sigma yönteminde laboratuvardaki pre-analitik ve post-analitik süreçlerin her birindeki sorunlar TÖAİK yöntemi kullanılarak değerlendirilir. Bu

süreçlerdeki milyon fırsattaki hata sayısı veya varyasyon miktarı altı sigma yöntemi kullanılarak kantitatif olarak ölçülür. Milyon fırsattaki hata sayısının sigma düzeyi karşılığı sigma dönüştürme tabloları ile belirlenir. Böylece bu süreçlerdeki sorunlar çözülebilir ve kalitesizlik maliyetleri azaltılabilir (64, 65).

İlk olarak 2000 yılında Nevalanien ve ark. her bir laboratuvar süreçlerinin performansını kalite göstergelerine altı sigma yöntemini uygulayarak değerlendirmişler ve altı sigma yönteminin laboratuvar kalitesinin iyileştirilmesinde önemli olduğu sonucuna varmışlardır (66). Riebling ve ark. laboratuvarda erişim hatalarını azaltmak için altı sigma yöntemini kullanmış ve laboratuvar hatalarını azaltarak maliyet tasarrufu sağlamışlardır (67). Aynı araştırmacıların bir başka çalışmasında ise post-analitik süreçteki hataların azaltılması amacıyla altı sigma yöntemi kullanılmış ve hataların azaldığı gözlenmiştir (68).

Tıbbi laboratuvarlarda analitik sürecin performansı altı sigma kullanılarak değerlendirilir. Analitik hataya neden olan, düzeltici eylem ve iyileştirme gerektiren sorunlar belirlenir. Analitik yöntemin performansının tekrarlanabilirlik ve doğruluktan sapma özelliklerinden yararlanır. Her bir test için birçok uluslararası organizasyon (CLIA, RİLİBAK, Ricos, RCPA, GOST ve T.C. Sağlık Bakanlığı) tarafından belirlenmiş olan uygun kabul edilebilir hedefler seçilerek aşağıdaki formül ile testlerin sigma düzeyi hesaplanır (69, 70, 71).

$$\text{Sigma} = [(\text{TEa} - \text{Bias}) / \text{SD}] \text{ ya da } \text{Sigma} = [(\% \text{TEa} - \% \text{Bias}) / \% \text{CV}]$$

Sigma düzeyine göre Westgard Sigma kuralları diyagramı kullanılarak testler için uygun kontrol kuralı seçilmelidir. Amaçlanan kaliteye ulaşıldığından emin olmak için kalite ve performans ölçülmeli ve izlenmelidir. Kalite yönetim sisteminde gerekli iyileştirmeler yapılmalıdır. Bu altı sigma kalite yönetim sistemi kalite hedeflerinin belirlenmesini, analitik yöntemlerin performansının kabul edilebilirliğini değerlendirmeyi, tıbbi açıdan hastaya zarar verme riskine neden olan önemli hataları tespit etmek için birtakım araçlar kullanılarak uygun KK prosedürleri tasarlanmasını sağlar (72, 73). Altı sigma performansına sahip bir ölçüm yönteminde değişkenlik ve hatalı sonuçlar çok nadirdir. Klinik açıdan hastaya zarar vermeyen bir durum meydana gelir ve bu durum daha esnek KK prosedürleri ile izleme olarak sağlar (27).

2.5. KALİTE KONTROL PROSEDÜRLERİ

KK prosedürleri, bir ölçüm yönteminin tekrarlanabilirliğini izler ve bir test sonucunun amaçlanan tıbbi kullanım açısından yararlılığını sınırlayabilecek sorunları ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır. Klinik laboratuvar testinin ölçüm yöntemi amaçlanan klinik kullanımı karşılamaya yeterli performans özelliklerine sahip olmalıdır. Laboratuvar amaçlanan sonuçlara ulaşıp ulaşılmadığını doğrulayan KK sistemlerini tasarlar. KK prosedürü, hastaya zarar vermeden önce yaklaşan sorunları tespit etmeye yönelik kuralları içermelidir. KK laboratuvar testleri için gereken kaliteyi ve yöntemin performans özelliklerini değerlendirmek için uygulanır (42). KK prosedürlerinin etkili olması için doğru bir şekilde planlanması gerekir. İdeal bir İKK programı çalışılan her bir hasta örneğindeki analitik hatayı izleyebilmeli, düşük yanlış ret oranı ile yüksek hata saptama oranına ve analitik sürecin aksamasına neden olmadan testin sürekli uygun performans yeteneğine sahip olmasını sağlamalıdır (28).

KK planlaması çeşitli adımları içerir:

1. Testin kalite gereksiniminin tanımlanması
2. Test performansının yöntem kesinliği ve doğruluktan sapma açısından değerlendirilmesi
3. Uygulanacak kurallar, kontrol materyali, kontrol örneklerinin seviyeleri ve sayıları, kontrolün çalışma süresi açısından olası kalite kontrol prosedürlerinin belirlenmesi
4. KK çalışmasının sıklığının ve KK prosedürünün performansının tahmini
5. Performans hedefini karşılayan bir kalite kontrol prosedürünün seçilmesi (24, 74).

Bir istatistiksel KK prosedürünün seçilmesi, amaçlanan kullanım için gereken kalitenin tanımlanması ve değerlendirilmesi ile başlar. Laboratuvardan doğru sonuç elde etmek için her bir test için gerekli olan KK sayısı, kontrol kuralları ve kontrol sıklığı belirlenmelidir. Bu amaçla testin sigma metriği hesaplanır. Sigma-metrik, bir analitik süreçte riski belirlemek, tıbbi açıdan önemli hataları tespit etmek ve gerekli KK prosedürünü seçmek için kullanılabilir (4).

İstatistiksel KK prosedürlerinin hedefi, minimum hatalı reddetme (yanlış reddetme olasılığı) ve tüm önemli hataları (hata tespit olasılığı) yakalamaktır. Yanlış red olasılığı (Pfr) analitik bir hata yokken reddetme olasılığını tanımlar. Hata saptama olasılığı (Ped) bir hata ile karşılaşıldığında reddetme olasılığını tanımlar. İdeal olarak hiç yanlış red olmamalı (Pfr = 0) ve hataların %100'ü (Ped = 1) saptanmalıdır (78). Pratikte uygun KK prosedürü, %90 tıbbi açıdan önemli hataları (Ped ≥ 0,90) saptayan ve %5 yanlış ret şansı (Pfr ≤ 0,05), tercihen %1 veya daha az olan bir prosedürdür (24, 75).

2.5.1. Kalite Kontrol Planlama Araçları

Yöntemin performansına uygun en basit kontrol kuralları ve en az sayıda kontrol ile KK prosedürü seçimi için Güç fonksiyon grafikleri, Operasyon spesifikasyon grafikleri (OPSpecs), Yöntem karar grafikleri ve Westgard Sigma kuralları gibi KK planlama araçları kullanılmaktadır (76).

2.5.1.1. Güç Fonksiyon Grafikleri

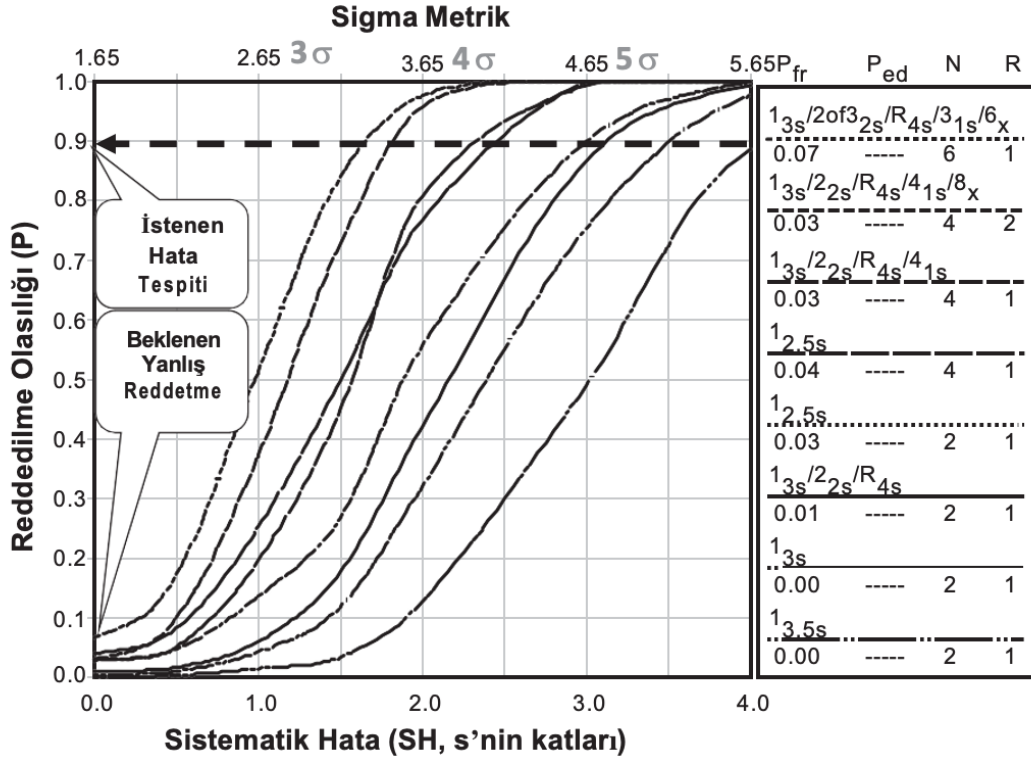
KK prosedürleri, geleneksel olarak güç fonksiyonu grafiklerinin değerlendirilmesiyle seçilir (77). Güç fonksiyon grafikleri x ekseninde hata sayısına karşı y ekseninde red olasılığını gösterir. KK işlemlerinin gücü oluşan hata sayısına bağlıdır. Farklı kontrol sayısı ve kontrol kurallarının performansları farklı kontrol grafikleriyle tanımlanmıştır. Birkaç güç eğrisine aynı zamanda bakarak farklı KK işlemlerinin performansları kıyaslanabilir. Bunlardan en iyisi seçilerek uygulanacak kontrol sayısı ve kuralı belirlenir (78,79).

Kritik hata grafikleri tıbben önemli hata büyüklüklerini gösteren güç fonksiyon grafiğidir. Alt x ekseninde belirtilen kritik sistematik hata,

$$\Delta SE_{crit} = [(TEa - Bias) / SD] - 1,65 \text{ olarak hesaplanır.}$$

Güç fonksiyonu grafiğinin üst x eksenini, konsantrasyon birimleri kullanıldığında $[(TEa - |bias|) / SD]$ veya yüzde birimleri için $[(\%TEa - |\%bias|) / \%CV]$ olarak hesaplanan bir sigma-metriği cinsinden de doğrudan ölçeklenebilir. Bu nedenle sigma metriği ($\Delta SE_{crit} + 1.65$)'e karşılık gelir (80). Bu grafik doğrudan sigma-metriğin

değerini x eksenine yerleştirerek ve ardından güç eğrilerini kesiştirecek dikey bir çizgi bırakarak KK prosedürlerinin seçimini yapabildiği için bu grafiğe “Sigma metrik KK Seçim Aracı” adı da verilir (23).



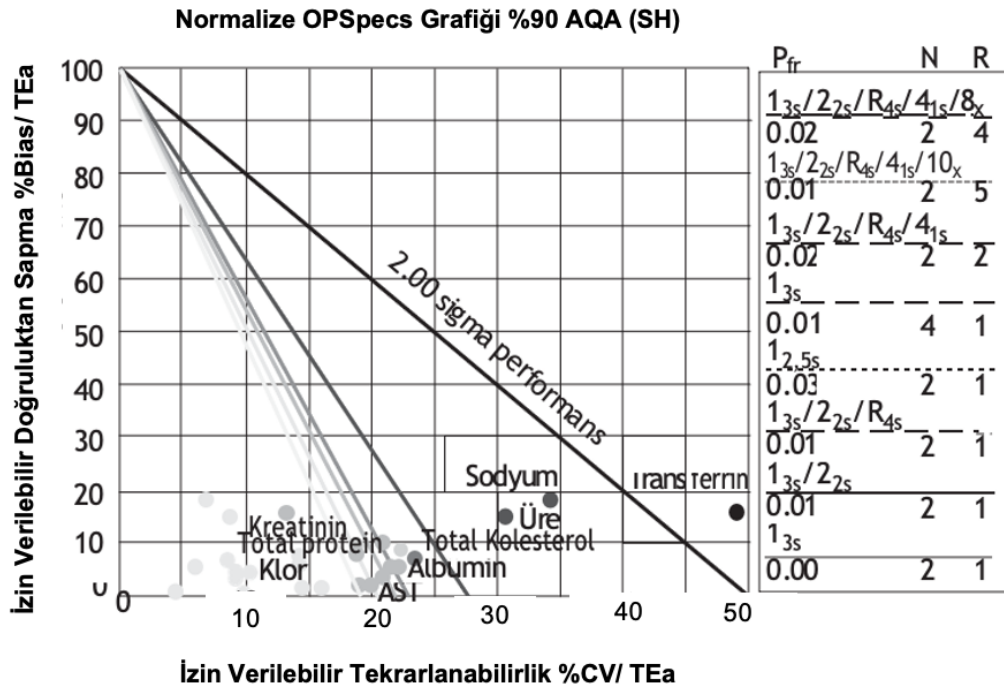
Şekil 1. Sigma metrik kalite kontrol seçim aracı.

Şekil 1'deki grafiğin sağında bulunan anahtarda çeşitli tek ve çok kurallı KK prosedürleri için güç eğrileri tanımlanır. Yukarıdan aşağıya doğru olan eğriler, yukarıdan aşağıya doğru anahtardaki kurallara karşılık gelir. y ekseninde analitik çalışmanın reddedilme olasılığı (P), alt x ekseninde sistematik hatanın boyutu ve üst x ekseninde sigma metriği bulunur. Her bir güç eğrisinin y-kesme noktası yanlış reddetme olasılığını (Pfr) gösterir. Laboratuvar uzmanı kendi sigma metriğine karşılık gelen eğrilerden en düşük Pfr ve en yüksek hata tespit oranına (Ped) sahip eğrinin gösterdiği KK prosedürünü seçer (23).

2.5.1.2. Operasyon spesifikasyon grafikleri (OPSpecs)

Bir OPSpecs grafiği, bir test için gereken kalite ile rutin işlemlerde kaliteye ulaşılmasını sağlamak için gerekli olan tekrarlanabilirlik, doğruluktan sapma ve KK

arasındaki ilişkiyi gösterir. Grafikte, y eksenini izin verilen doğruluktan sapmayı, x eksenini ise izin verilen tekrarlanabilirliği gösterir. Farklı kontrol kurallarına ve farklı sayıda kontrol ölçümüne (N) karşılık gelen bir veya daha fazla çalışma limitlerini gösterir. Yöntemin tekrarlanabilirliği ve sapması bir çalışma noktasıyla gösterilir (81). OPSpecs, yöntem için minimum yanlış reddetme ile maksimum hata tespitini sağlamak için kaç kural ve kontrolün gerekli olduğunu gösterir (82).



Şekil 2. Birden fazla testin tek bir grafikte görülmesini sağlayan normalize OPSpecs grafiği

OPSpecs grafiğinin sağ tarafındaki gösterge kutusunda hatalı red olasılığı (P_{fr}), kontrol sayısı (N) ve kontrol sıklığı (R) bulunur. Grafikteki eğriler farklı kalite kontrol prosedürlerine karşılık gelir. Grafiğin üstündeki açıklamada yer alan %AQA tıbbi açıdan önemli sistematik hataların tespit edilme şansını tanımlar ve yüzde olarak ifade edilen Ped'e eşdeğerdir. AQA değerinin %90 ve üzerinde olması önerilmektedir (82).

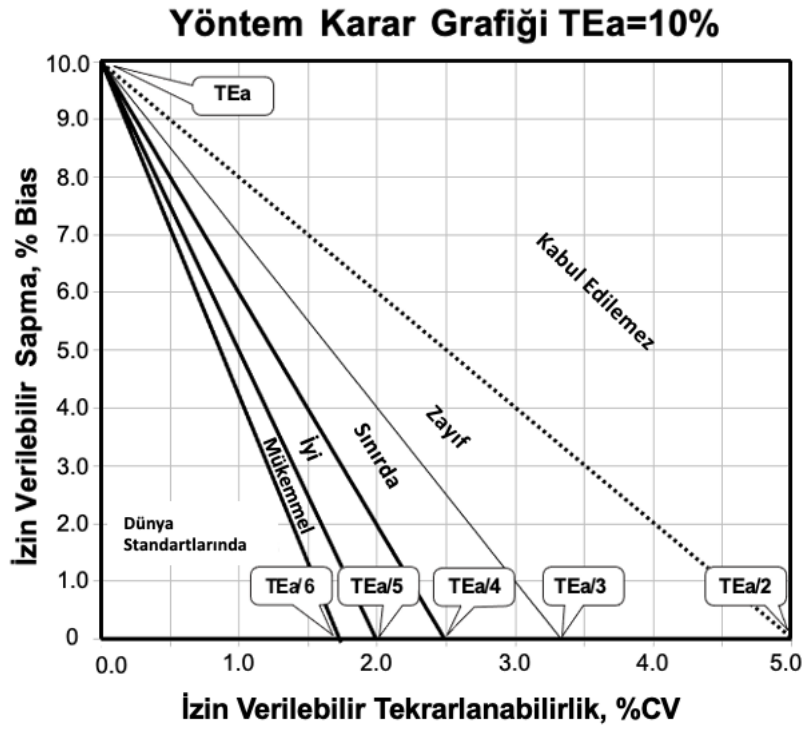
OPSpecs grafiklerinin kullanılması için öncelikle TEa kalite hedefi, yöntemin tekrarlanabilirliği (%CV) ve doğruluktan sapması (%bias) belirlenir. Y eksenini izin verilen sapmayı gösterir ve 0'dan TEa'ya kadar ölçeklendirilir. X eksenini izin verilen

tekrarlanabilirliği gösterir ve 0 ile 0,5 TEa arasında ölçeklendirilir. Normalize OPSpecs grafiklerinde yöntemin %CV veya bias değeri belirlenen TEa'ya bölünür ve TEa'nın yüzdesi olarak ifade edilmesi için 100 ile çarpılır. Normalize OPSpecs grafiklerinde Şekil 2'de görüldüğü gibi y eksenini 100'e x eksenini 50'ye ölçeklenir. Bu grafiklerin avantajını aynı anda farklı yöntemlerin performansının değerlendirilmesidir (83).

Analitik kalite gereksinimlerine dayalı olarak kontrol kurallarının ve kontrol sıklığının seçimini otomatikleştirmek amacıyla bilgisayar destekli programlar geliştirilmiştir. Geliştirilen bu Windows tabanlı bilgisayar programında güç fonksiyonu grafikleri, kritik hata ve OPSpecs grafikleri hazırlanır (84, 85).

2.5.1.3. Yöntem Karar Grafiği:

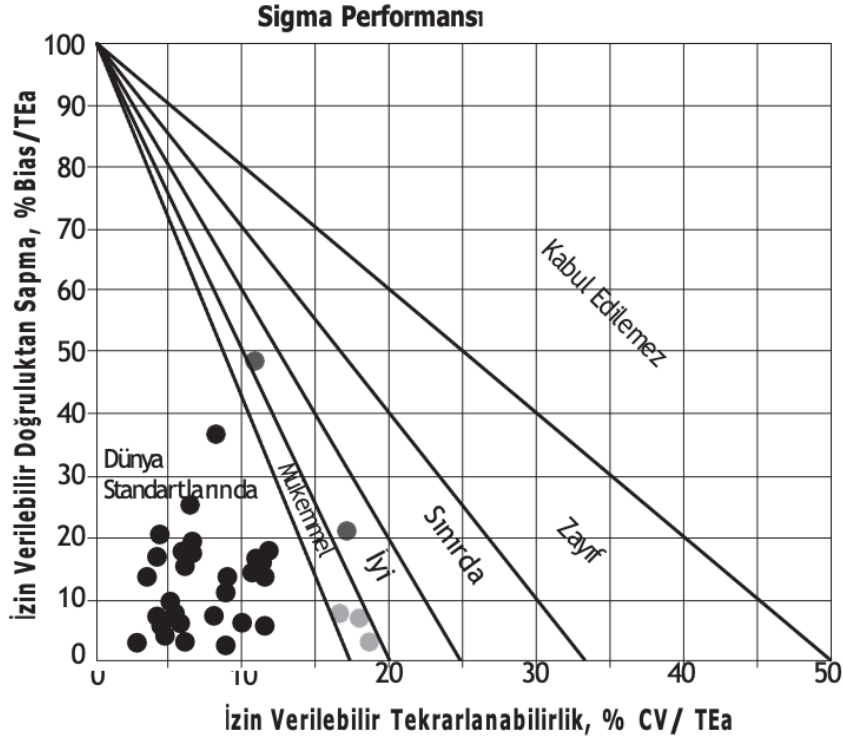
Testlerin süreçteki sigma değerlerinin tek bir grafikte değerlendirilmesini sağlayan görsel bir araçtır. Bu grafik, bir TEa kalite hedefi tanımlandıktan sonra oluşturulan izin verilen sapmaya karşı izin verilen tekrarlanabilirlik grafiğidir. Şekil 3'teki yöntem karar grafiğinde gösterildiğı gibi x eksenini izin verilen tekrarlanabilirliği ve y eksenini izin verilen doğruluktan sapmayı gösterir. Tek bir yöntem için y eksenini 0'dan TEa'ya kadar ölçeklenirken x eksenini 0'dan 0,5 TEa'ya kadar ölçeklenir (86).



Şekil 3. Toplam izin verilebilir hatanın %10 olduğu yöntem karar grafiği

Tipik olarak grafik, her bir spesifik kalite gereksinimi için çizilir. Ancak farklı kalite gereksinimlerine sahip birden fazla yöntem normalleştirilmiş yöntem karar tablosunda görüntülenebilir (87). Bu durumda y eksenini %100'e, x eksenini %50'ye ayarlanır ve kalite gereksiniminin yüzdesi hesaplanarak test için x ve y değerleri belirlenir (88).

Şekil 4'teki grafikte görüldüğü gibi grafiğin kökenine en yakın bölge olan altı sigma bölgesi "**dünya standartlarında**" kaliteye sahip alan, ardından beş sigma bölgesi "**mükemmel**", dört sigma bölgesi "**iyi**", üç sigma bölgesi "**sınırdaki**", iki sigma bölgesi "**zayıf**" ve grafiğin geri kalanı iki sigmanın altındaki sigma ölçüm performansı için "**kabul edilemez**" olarak etiketlenir (88). Bir yöntemin çalışma noktası x eksenini ve y eksenine dikey çizgiler çizilerek elde edilir. Bu nokta grafiğin kökenine veya hedefe ne kadar yakınsa, kalite kontrol sıklığı da o kadar az olur. Yöntemin sigma metriği düştükçe yöntem hedeften uzaklaşır ve yöntem için daha fazla kurala, daha sıkı sınırlara ve daha fazla kontrole ihtiyaç duyulur (82).



Şekil 4. Yöntem karar grafiği örneği

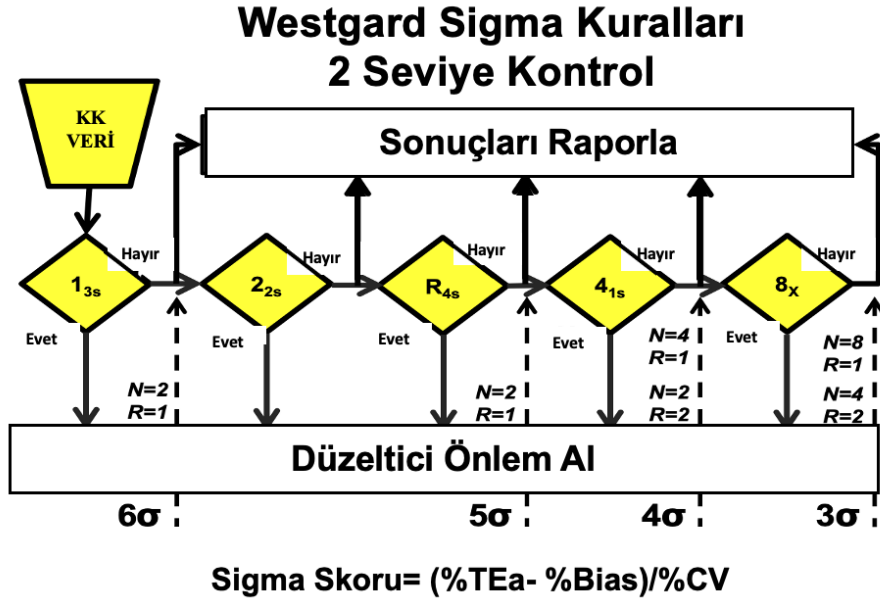
Sigma Yöntemi Karar Tabloları, izin verilen herhangi bir toplam hata için oluşturulabilir veya tüm testlerin tek bir grafikte görüntülenecek şekilde ayarlanmasına olanak tanıyabilir. Bu gösterge tablosu ile laboratuvarın tüm cihazlarına ait veriler grafiklendirilerek performansları görsel olarak izlenebilir (82).

2.5.1.4. Westgard Sigma Kuralları:

Uygun istatistiksel KK prosedürlerinin seçimini basitleştirmek için yakın zamanda “Westgard Sigma Kuralları” adı verilen yeni bir grafik aracı kullanıma sunulmuştur (44). Bu grafik, Westgard Kurallarının uygulanması ve yorumlanması için geleneksel akış şemasını sağlar ancak altında bir sigma ölçeği içerir. Gözlemlenen bir sigma metriğine uygun istatistiksel KK prosedürünü seçmek için alttaki ölçekte sigma değeri bulunur, oklar takip edilir, okun sol tarafındaki kontrol kuralları ve gerekli kontrol sayısı (N) ve sıklığı (R) belirlenir (23).

Şekil 5’teki diyagrama göre sigma düzeylerine uygun kontrol prosedürleri aşağıdaki gibidir:

- > 6 sigma: 1_{3s} (R:1, N:2)
- 5-6 sigma: 1_{3s}/2_{2s}/R_{4s} (R:1, N:2)
- 4-5 sigma: 1_{3s}/2_{2s}/R_{4s} /4_{1s} (R:2, N:2; R:1, N:4)
- 3-4 sigma: 1_{3s}/2_{2s}/R_{4s} /4_{1s} /8_x (R:2, N:4; R:1, N:8)
- <3 sigma: 1_{3s}/2_{2s}/R_{4s} /4_{1s} /8_x (R:2, N:4; R:1, N:8)



Şekil 5. İki düzey kontrole sahip bir testin Westgard Sigma Kuralları grafiği

2.5.2. Kontrol Ölçüm Sayısı (N)

Bir analitik çalışmanın kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılacak toplam kontrol ölçümlerinin sayısını belirtmek için kullanılır. Bu ölçümler bir seviye numune üzerinde tekrarlanabilir, iki veya daha fazla numune üzerinde ölçümler yapılabilir veya iki veya daha fazla numune üzerinde tekrarlı ölçümler yapılabilir (89). N=2 olduğunda bu, bir kontrol materyali üzerinde 2 ölçüm veya iki farklı kontrol materyalinin her biri üzerinde 1 ölçüm anlamına gelebilir. N=3 olduğunda uygulama genellikle üç farklı kontrol materyalinin her biri üzerinde 1 ölçüm içerecektir. N=4 olduğunda bu, iki farklı kontrol materyalinin her biri üzerinde 2 ölçüm veya bir materyal üzerinde 4 ölçüm veya dört materyalin her biri üzerinde 1 ölçüm anlamına gelebilir (90).

N ne kadar yüksek olursa, yöntemle ilgili sorunların tespit edilme şansı o kadar iyi olur. Kontrol kurallarının kontrol materyallerine uygulanması, mevcut kontrol

ölçümlerinden hata tespitini en üst düzeye çıkarır ve sorunların daha erken tespit edilmesini sağlar (91).

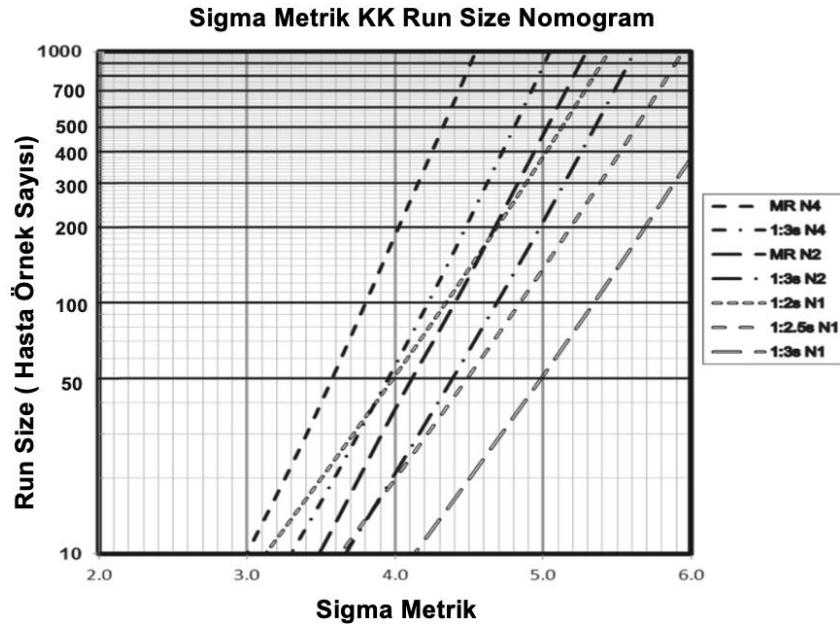
2.5.3. Kalite Kontrol Sıklığı (*Run*)

CLSI C24'e göre analitik run, ölçüm yönteminin doğruluğunun ve kesinliğinin sürmesinin beklendiği bir süredir. Analitik *run size* olarak ifade edilen çalışma boyutu iki KK olayı arasındaki örnek sayısıdır. Bir cihaz üreticisi, ölçüm yönteminin beklenen stabilitesi temelinde analitik sistem için maksimum *run size* önerebilir; ancak laboratuvar uzmanları, çalışma koşulları, iş yükü gibi değişen faktörler nedeniyle kendi laboratuvarına uygun analitik *run size*'ni tanımlamalıdır (42). KK örneklerinin ne zaman ve nasıl çalışılması konusunda kararlar standartlaştırılmamıştır. Çoğu KK planında kontrol örnekleri sabit zaman aralıklarında test edilir. CLIA bu zaman aralığını 8 ila 24 saatlik bir süre olarak tanımlamıştır (92).

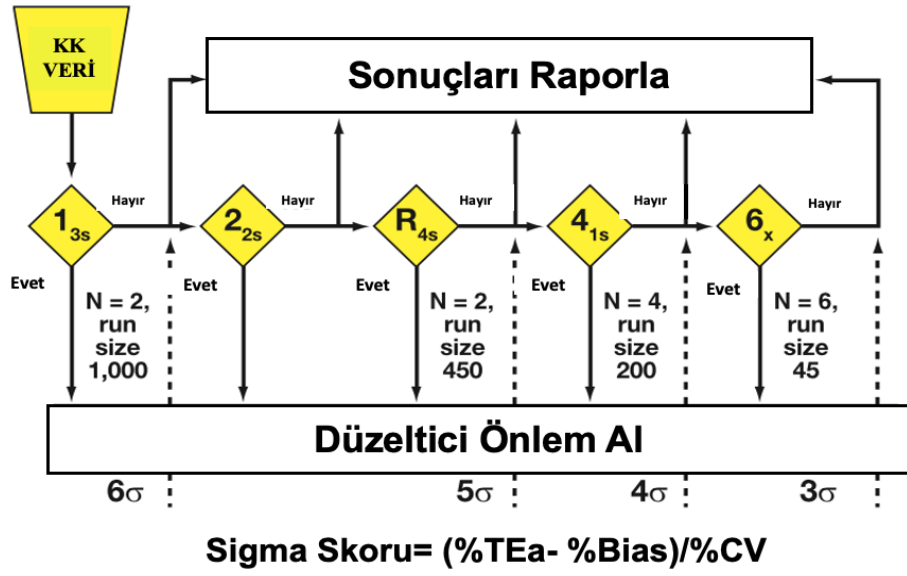
Laboratuvarda uygulanan KK programı günlük olarak analiz edilen örneklerin sayısına göre değişir. Analit başına analiz edilen örneklerin toplam sayısına göre günde 50'den az örnekte günde bir kez en az bir seviye KK, günde 50-100 arası örnekte günde en az bir kez iki seviyeli KK ve günde 100'den fazla örnek çalışılan laboratuvarlarda günde en az iki kez iki seviyeli KK uygulanması önerilmiştir (93).

KK sıklığı ölçüm yönteminin analitik stabilitesi, KK olayları arasında oluşan önemli bir hatanın hastaya zarar verme riski, bir hata durumunun var olabileceği ancak henüz tespit edilmediği bir dönemde üretilen hasta sonuçlarının sayısı, ölçüm yönteminin mevcut performans durumunu değiştirebilecek yeniden kalibrasyon veya bakım gibi planlanmış olaylara bağlıdır. Ölçüm yönteminin stabilitesi, bir KK örneğinin ne sıklıkta ölçülmesi gerektiğinin temel belirleyicisidir. Ölçüm yöntemi ne kadar stabil olursa, testin KK sıklığı da o kadar az olur (42). Klinik olarak hastaya zarar verme riski de KK ölçümünün sıklığının belirlenmesinde önemli bir faktördür. Daha sık KK ölçümleri hekimin hatalı bir sonuca dayalı olarak hatalı bir klinik karar vermesini önler. Ölçüm yönteminin hatasına daha önce müdahale edilir (27). Parvin ve ark. kontrol sıklığının belirlenmesinde maksimum hatalı hasta sonucu sayısının hesaplanması gerektiği ile ilgili çalışmalar yapmıştır (30, 94).

Uygun kontrol sıklığının ve kurallarının belirlenmesini kolaylaştırmak amacıyla Westgard ve arkadaşları nomogram ve basit grafiksel araçlar geliştirmişlerdir. Bu nomogram ve araçlar ile her testin sigma düzeylerine uygun kontrol kuralları ve sıklığı belirlenebilir (4, 5, 80). Şekil 6'da *run size* nomogram örneği bulunmaktadır. Bu araçlara göre yöntemlerin sigma düzeyi düştükçe kontrol sıklığı artmalıdır yani analitik *run size* azalmalıdır. Ayrıca sigma düzeyi düşük testlere çoklu Westgard kuralları uygulanmalıdır (75).



Şekil 6. Sigma metrik KK *run size* nomogramı



Şekil 7. Westgard Sigma Kuralları grafiği ile Run size belirleme

Şekil 7'deki diyagram da Westgard kurallarının geleneksel diyagramına benzerdir. Burada da amaç KK prosedürünü gerekli kontrol kurallarına, kontrol ölçüm sayısına ve run size'a göre uyarlamak için sigma metrik yöntemini kullanmaktır. Altı sigma kalitesine sahip bir test N=2 olan bir 13S kuralı kullanılarak kontrol edilebilir ve en fazla 1000 hasta numunesi kadar run size'a izin verebilir. 5-Sigma değerine sahip bir test N=2 ile 13S/22S/R4S çoklu kural prosedürü kullanılarak ve en fazla 450 run size ile kontrol edilebilir. 4-Sigma performansında bir test 13S/22S/R4S/41S N=4 çok kurallı ve run size 200 prosedürü ile kontrol edilebilir. 3-Sigma değerinde bir test için sıkı bir KK prosedürü olan N=6, 45 hasta numunesinden oluşan run size ve 13S/22S/R4S/41S/6X çoklu kuralın belirlenmesi önerilir. Bu diyagramdaki run size nomogramda verilenlere yaklaşık olarak verilmiştir (5).

3. GEREÇ YÖNTEM

Çalışma Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Tıbbi Biyokimya biriminde çalışılan bazı biyokimya ve immunoassay testlerinin 2022 yılına ait 12 aylık verileri retrospektif olarak Laboratuvar Bilgi Sisteminden (LBS) alınarak gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.07.2023 tarih ve 10.150.1.29/324 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. DEĞERLENDİRİLEN TESTLER

Laboratuvarımızda Roche Cobas 8000-3 otoanalizörünün biyokimya (c702) ve immunoassay (e801) modüllerinde çalışılan ve DKD programına katılan 20 test değerlendirilmiştir. Bu testlerden 12'si biyokimya testleri (albümin, alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), aspartat aminotransferaz (AST), klor, total kolesterol (T. kolesterol), kreatinin, glukoz, laktat dehidrogenaz (LDH), total protein (T. protein), trigliserit ve üre); 8'i immunoassay testleri (östradiol, testosteron, lüteinizan hormon (LH), folikül stimulan hormon (FSH), seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), prolaktin, serbest T4 (fT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH)) idi. Testlerin ayrıntılı ölçüm yöntemleri Tablo 2'de gösterilmektedir.

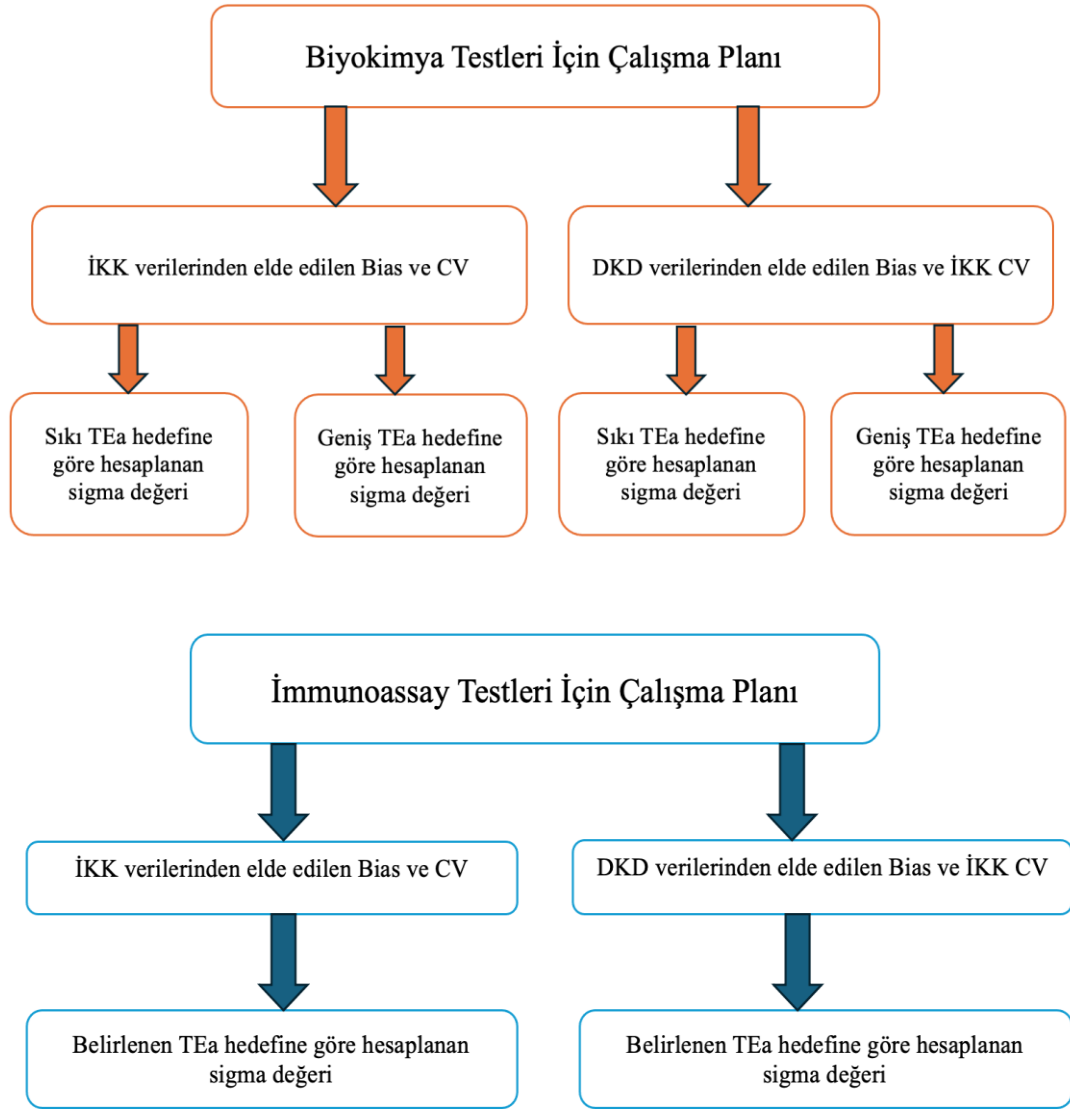
Tablo 2. Çalışılan testlerin ölçüm yöntemleri

Analit	Ölçüm Yöntemi	Analit	Ölçüm Yöntemi
Albümin	Kolorimetrik, albümin-bromkrezol yeşili kompleksi	Östradiol	Elektrokemilüminesans
ALT	Enzimatik, NADH oksidasyonu	Testosteron	Elektrokemilüminesans
AST	Enzimatik, NADH oksidasyonu	FSH	Elektrokemilüminesans
ALP	Enzimatik kolorimetrik, p-nitrofenol	LH	Elektrokemilüminesans
Klor	İyon selektif elektrot indirekt	Prolaktin	Elektrokemilüminesans
T. Kolesterol	Enzimatik kolorimetrik, kinonimin boya	SHBG	Elektrokemilüminesans
Kreatinin	Kolorimetrik, Jaffe, pikrik asit	ft4	Elektrokemilüminesans
Glukoz	Enzimatik, heksokinaz	TSH	Elektrokemilüminesans
LDH	Enzimatik, NADH oksidasyonu		
T. Protein	Kolorimetrik, biüret		
Trigliserit	Enzimatik kolorimetrik, p-benzokinon-monoimino		
Üre	Enzimatik, üreaz, NADH oksidasyonu		

3.2. VERİLERİN TOPLANMASI

2022 yılının 12 aylık iki seviye İKK sonuçları LBS'den elde edildi. Çalışılan testlerin aylık DKD sonuçları *BIO-RAD External Quality Assurance Services Clinical Chemistry* (EQAS) sitesinden elde edildi.

Şekil 8'de görülen diyagramlara göre veriler analiz edildi.



Şekil 8. Biyokimya ve immunoassay testleri için çalışma planı

3.3. TOPLAM İZİN VERİLEBİLİR HATA (TEa)

TEa hedefi olarak biyokimya testlerinde *Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) 2024*, Türkiye, Rilibak, *European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM)* biyolojik varyasyon (BV) *minimum (Min)*, istenen (*desirable (Des)*); immunoassay testlerde EFLM BV Min ve CLIA 2024 kullanıldı. Her bir biyokimya testi için daha sıkı ve daha geniş TEa hedefi olan örnekler değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Çalışılan biyokimya testleri için seçilen sıkı ve geniş TEa kaynakları

Testler	Sıkı TEa	Geniş TEa	Testler	Sıkı TEa	Geniş TEa
Albümin ¹	8	15	LDH ¹	15	21
ALT ¹	15	20	T. Protein ¹	8	15
AST ¹	15	20	T. Kolesterol ²	11	13
ALP ¹	20	30	Glukoz ²	11	15
Klor ¹	5	9	Trigliserit ³	15	27
Kreatinin ¹	10	20	Üre ³	15	26,6

1: Sıkı TEa için CLIA 2024, Geniş TEa için Türkiye hedefleri kullanılmıştır.

2: Sıkı TEa için Türkiye, Geniş TEa için Rilibak hedefleri kullanılmıştır.

3: Sıkı TEa için CLIA 2024, Geniş TEa için EFLM BV Desirable ve Minimum hedefleri kullanılmıştır.

Immunoassay testleri için daha sınırlı TEa kaynakları olduğundan yöntem değerlendirilmesinde tek bir TEa hedefi alınmıştır. Tablo 3 ve 4'te çalışılan biyokimya ve immunoassay testleri için TEa kaynakları ve değerleri görülmektedir.

Tablo 4. Çalışılan immunoassay testleri için seçilen TEa kaynakları

Testler	TEa Kaynağı	% TEa	Testler	TEa Kaynağı	% TEa
Östradiol	EFLM BV Min	26	LH	CLIA 2024	20
Testosteron	EFLM BV Min	24,8	Prolaktin	CLIA 2024	20
SHBG	EFLM BV Min	26,1	ft4	CLIA 2024	15
FSH	CLIA 2024	18	TSH	CLIA 2024	20

3.4. ANALİTİK DEĞİŞKENLİK ve BİAS'IN HESAPLANMASI

%Bias (%B_A), %CV_A, sigma-metrik, kalite hedef indeksi (QGI) hesaplanması ve yöntem karar grafiklerinin çizilmesinde Microsoft Office Excel programından yararlanıldı.

3.4.1. % CV_A'nın Belirlenmesi

Her test için iki seviye İKK sonuçlarının her birine ait % CV_A değerleri 12 aylık dönemde $\% CV_A = (\text{Standart sapma} / \text{Ortalama}) \times 100$ formülü kullanılarak hesaplandı.

Ayrıca her bir test için aylık kombine %CV değerleri de aşağıdaki formülle hesaplandı (95).

$$\text{Kombine \% } CV_A = \sqrt{\frac{CV_1^2 + CV_2^2}{2}}$$

Yıl sonu değerlendirmede her bir testin yıllık kombine % CV_A değeri için 12 ayın ortancası kullanıldı.

Testlerin aylık ve yıllık % CV_A değerlerinin istenen kalite hedefine uygun performansa sahip olup olmadığını değerlendirmek amacıyla her teste ait biyolojik değişkenlikler kullanılarak hedef CV_A değerleri hesaplanmıştır. İstenen analitik yöntem performansı için gerekli olan CV_A aşığıdaki formüle göre belirlenmiştir (53).

$$CV_A < 0,50 CV_I$$

CV_I (Birey içi biyolojik değişkenlik katsayısı) değerleri EFLM veri tabanından alınmıştır (96). Her test için CV_A değerleri istenen CV_A ile karşılaştırılmıştır.

3.4.2. Analitik Bias'ın (B_A) Belirlenmesi

B_A değerleri DKD ve İKK verileri olmak üzere iki farklı yöntemle hesaplandı. İlk yöntemde her bir teste ait DKD sonuçlarından B_A değerleri alındı. İkinci yöntemde B_A değerleri İKK verilerinden elde edildi. Bunun için her bir testin İKK sonuçlarının aylık ortalamaları ile firma tarafından belirlenen hedef değerlerin farkları alındı. Daha sonra bu farklar hedef değere bölünüp 100 ile çarpıldı. Her bir düzey için İKK B_A hesaplanıp bu iki düzeydeki B_A 'ların kombine B_A 'sı hesaplandı (95,97).

$$B_A = \frac{(\text{Hesaplanan ortalama değer} - \text{Hedef değer})}{\text{Hedef değer}} \times 100$$

$$\text{Kombine } B_A = \sqrt{\frac{Bias_1^2 + Bias_2^2}{2}}$$

Yıl sonu değerlendirmede her bir testin yıllık İKK B_A değeri için 12 ayın kombine B_A 'larının ortancası, yıllık DKD B_A değeri için 12 ayın B_A 'larının ortancası kullanıldı.

Her testin B_A 'ları istenen analitik kalite hedefine uyup uymadığı değerlendirilmiştir. İstenen analitik kalite hedefi her testin biyolojik değişkenlikleri kullanılarak aşığıdaki formül ile belirlenmiştir (53).

$$B_A < 0,25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$$

CV_I ve CV_G (Bireyler arası biyolojik değişkenlik katsayısı) değerleri EFLM veri tabanından alınmıştır (96).

3.5. SİGMA DÜZEYLERİNİN HESAPLANMASI

Her bir test için belirlenen TEa hedefine göre sigma düzeyleri 12 ay boyunca hesaplandı. Her ay için hem DKD sonuçlarından elde edilen hem de İKK sonuçlarından elde edilen B_A değerlerine göre iki ayrı sigma düzeyi elde edildi. $\%CV_A$ değeri olarak kombine CV_A değeri kullanıldı. Yıllık sigma düzeyleri için de aylık sigma değerlerinin ortancaları alındı. Sigma düzeyi hesabında aşağıdaki formül kullanıldı:

$$\text{Süreç sigma} = (\% TEa - \% B_A) / \% CV_A$$

Hesaplanan sigma düzeyleri Dünya standartlarında ($>6\sigma$), Mükemmel ($5-6\sigma$), İyi ($4-5\sigma$), Sınırdaki ($3-4\sigma$), Zayıf ($2-3\sigma$) ve Kabul edilemez ($<2\sigma$) olarak sınıflandırıldı. Her bir testin aylık, yıllık ortancaları ve tüm testlerin yıllık ortancalarının sigma düzeyleri grafiksel olarak Yöntem Karar Grafikleri ile gösterildi. Grafiklerde x eksenini $\%CV_A$ 'nın $\%TEa$ değerine göre yüzdesi ($\%CV_A / TEa$), y eksenini $\%B_A$ 'nın $\%TEa$ değerine göre yüzdesi ($\%B_A / TEa$) olarak verilmiştir (98).

3.6. SİGMA DÜZEYLERİNE UYGUN KONTROL KURALLARININ BELİRLENMESİ

Testlerin sigma metrik performanslarına göre kullanılması önerilen kalite kontrol sayısı (N), kontrol sıklığı (R) ve kontrol kuralını içeren KK prosedürleri aşağıdaki Tablo 5'te gösterildiği gibi belirlendi (99, 100).

Tablo 5. Sigma düzeyine göre uygulanması önerilen KK prosedürü

Sigma	Westgard Kuralı	N	R
>6	13S	2	1
4-6	12,5S	2	1
3-4	13S/22S/R4S/41S	2	2
<3	13S/22S/R4S/41S	3	2

3.7. KALİTE HEDEF İNDEKSİNİN HESAPLANMASI

Sigma değeri 4'ten daha düşük analitik performansa sahip her bir test için doğruluk ve tekrarlanabilirlik ile ilgili kalite hedeflerinin ne ölçüde karşılandığını gösteren kalite hedefi indeksleri (QGI);

$QGI = \%B_A / 1,5 \times \%CV_A$ formülü ile hesaplandı.

Sigma değerindeki düşüklüğün doğruluktan sapma veya tekrarlanabilirlik sorununa bağlı olup olmadığı belirlendi.

Düşük sigma düzeylerinde $QGI > 1,2$ olması, doğruluktan sapma; $QGI < 0,8$ olması, tekrarlanabilirlik sorunu; $0,8 \leq QGI \leq 1,2$ olduğunda ise analitin hem doğruluğunda hem de kesinliğinde sorun olarak kabul edildi (101, 102).

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİNİN %CV_A ve %B_A DEĞERLERİ

4.1.1. Çalışılan Biyokimya Testlerinin %CV_A Değerleri

Biyolojik değişkenliklere göre analiz yönteminin performansını değerlendirmek amacıyla çalışılan biyokimya testlerinin %CV_A değerleri aşağıdaki formülle hesaplanan hedef % CV_A ile karşılaştırılmıştır.

İstenen analitik kalite hedefine uygun hedef CV_A < 0,50 CV_I değerleri sınır değer olarak kullanılmıştır. Tablo 6’da verilen CV_I ve CV_G değerleri EFLM veri tabanından alınmıştır (96).

Tablo 6. Çalışılan biyokimya testlerinin CV_I ve CV_G değerleri

Testler	CV _I	CV _G	Testler	CV _I	CV _G
Albümin	2,5	4,1	Kreatinin	4,4	16,2
ALT	11,4	35,2	Glukoz	4,6	8,1
AST	8,6	19,4	LDH	4,4	11,8
ALP	6	21	T. Protein	2,6	3,5
Klor	1	1,3	Trigliserit	19,7	33,1
T. Kolesterol	5,2	15,3	Üre	13,3	20,6

CV_I: Birey içi biyolojik değişkenlik katsayısı, CV_G: Bireyler arası biyolojik değişkenlik katsayısı.

Çalışmaya dahil edilen biyokimya testlerinin hedef % CV_A, 1 yıl boyunca aylık olarak düşük ve yüksek düzey kontrol serumlarından elde edilen iki düzey, kombine ve yıllık %CV_A değerleri Tablo 7 ve 8’de gösterilmiştir. İstenen kalite hedefine uymayan %CV_A değerleri kalın karakter olarak belirtilmiştir.

Albümin, klor, kreatinin ve T. protein testlerinin hem düzey 1 hem de düzey 2 kalite kontrol serumlarından elde edilen %CV_A değerleri tüm aylarda hedef değerini sağlayamamıştır. Düzey 1 ve 2’nin birlikte değerlendirildiği kombine %CV_A değerlerine göre tüm aylarda hedefe uymayan testler ise albümin, klor, kreatinin, glukoz, LDH, T. proteindir.

ALP testi için düzey 1 %CV_A değerleri Haziran, Eylül, Ekim, Kasım ve Aralık aylarında; düzey 2 %CV_A değerleri Ocak, Şubat, Nisan, Mayıs ve Temmuz aylarında kombine % CV_A değerleri Mart ve Ağustos ayları dışındaki aylarda hedefi aşmıştır.

Glukoz testi için düzey 1 %CV_A değerleri Ocak, Mayıs, Haziran, Eylül ve Kasım aylarında; düzey 2 %CV_A değerleri Mart, Nisan, Eylül, Ekim ve Aralık aylarında istenen hedefi sağlayamamıştır.

LDH testi için düzey 1 %CV_A değerleri Ocak, Şubat ve Kasım ayları dışındaki aylarda; düzey 2 %CV_A Mart, Nisan, Mayıs ve Aralık ayları dışındaki aylarda istenen hedef performansı sağlayamamıştır.

T. kolesterol testi için kombine %CV_A değerleri Mayıs, Temmuz, Kasım ve Aralık aylarında istenen hedefi sağlayamamıştır.

Albümin, klor, kreatinin, LDH, T. protein testlerinin her iki düzeyinde yıllık %CV_A değerleri istenen hedefi aşmıştır.

Tablo 7. Çalışılan biyokimya testlerinin hedef %CV_A, kontrol serumlarının düşük ve yüksek düzeylerinin aylık ve yıllık %CV_A değerleri

Testler	Kontrol Düzeyi	Hedef CV _A	Aylar												Yıllık
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Albumin	Düzey 1	1,25	2,50	2,00	2,12	2,40	2,33	1,50	2,24	2,06	2,01	2,14	2,10	2,38	2,13
	Düzey 2		1,91	2,04	2,17	2,37	2,04	1,98	2,37	1,98	2,10	2,18	2,44	2,00	2,07
ALT	Düzey 1	5,7	2,79	3,00	3,30	3,23	2,95	3,43	2,57	3,00	2,72	2,66	2,25	3,00	2,98
	Düzey 2		2,01	3,24	2,95	3,07	1,60	2,60	2,14	2,50	2,68	2,49	3,00	2,54	2,57
AST	Düzey 1	4,3	3,18	2,68	2,28	3,31	3,68	3,38	2,80	2,80	3,17	2,81	2,98	3,52	3,08
	Düzey 2		2,57	2,29	3,00	2,55	3,19	2,64	2,39	2,40	3,03	3,00	3,24	2,63	2,64
ALP	Düzey 1	3	2,40	2,50	2,12	2,60	2,30	3,50	2,50	1,96	3,16	3,10	3,20	3,29	2,55
	Düzey 2		3,34	3,36	2,94	3,12	3,56	2,26	3,10	2,14	2,57	2,31	2,70	2,62	2,82
Klor	Düzey 1	0,5	1,70	1,13	1,03	1,12	1,20	1,21	1,15	1,70	1,45	1,30	1,50	1,04	1,29
	Düzey 2		1,20	1,20	1,40	1,40	1,50	1,24	1,30	1,50	1,40	1,04	1,23	1,30	1,31
T. Kolesterol	Düzey 1	2,6	2,11	2,05	2,02	1,83	2,31	1,97	2,10	2,15	2,14	1,99	2,50	2,45	2,11
	Düzey 2		1,85	2,05	1,97	2,44	2,12	2,26	2,24	2,04	2,03	2,03	2,01	1,82	2,04
Kreatinin	Düzey 1	2,2	3,80	3,10	3,42	3,01	3,01	2,83	2,90	3,00	2,80	2,64	3,40	3,37	3,01
	Düzey 2		2,60	3,46	3,11	3,98	2,78	3,00	3,45	3,11	3,44	2,95	2,95	2,33	3,06
Glukoz	Düzey 1	2,3	2,31	1,83	1,98	2,30	2,40	2,32	1,96	1,98	2,44	2,08	2,35	2,25	2,28
	Düzey 2		2,12	2,00	2,46	2,47	2,00	1,97	2,05	2,00	2,37	2,33	2,30	2,65	2,21
LDH	Düzey 1	2,2	1,98	2,08	2,51	2,28	2,37	2,52	2,21	2,50	2,41	2,43	2,08	2,27	2,33
	Düzey 2		2,25	2,32	1,90	2,04	2,06	2,32	2,33	2,68	2,55	2,60	2,25	2,14	2,29
T. Protein	Düzey 1	1,3	2,48	2,19	2,20	2,50	2,56	1,50	1,98	2,17	2,37	2,59	2,62	2,21	2,29
	Düzey 2		2,81	2,47	2,13	2,35	1,77	2,83	2,16	2,50	2,02	2,18	2,37	1,90	2,27
Trigliserit	Düzey 1	9,85	1,95	2,00	2,51	2,34	2,20	2,67	1,98	2,10	2,90	2,09	1,97	2,81	2,15
	Düzey 2		1,96	2,37	2,49	2,02	1,68	1,69	2,15	1,51	2,54	2,10	2,31	1,95	2,06
Üre	Düzey 1	6,65	2,83	3,01	2,95	3,20	2,76	3,20	3,01	3,28	2,83	3,00	2,75	3,24	3,01
	Düzey 2		2,54	2,90	3,00	3,48	3,66	2,79	2,87	2,68	3,17	2,88	3,30	2,66	2,89

*Hedef CV_A üzerindeki değerler **kalın karakter** olarak gösterilmiştir.

Tablo 8. Çalışılan biyokimya testlerinin hedef ve kombine %CV_A değerlerinin aylara göre dağılımı ve yıllık %CV_A değerleri

Testler	Hedef %CV _A	Aylar												Yıllık
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Albümin	1,25	2,84	2,47	2,62	2,93	2,74	2,05	2,80	2,49	2,50	2,64	2,72	2,77	2,68
ALT	5,7	3,13	3,77	3,90	3,89	3,16	3,89	2,98	3,48	3,32	3,19	3,09	3,50	3,40
AST	4,3	3,66	3,13	3,11	3,77	4,32	3,86	3,27	3,27	3,83	3,52	3,76	3,98	3,71
ALP	3	3,37	3,45	2,97	3,41	3,41	3,85	3,32	2,48	3,65	3,50	3,73	3,78	3,43
Klor	0,5	1,90	1,41	1,43	1,49	1,60	1,49	1,47	2,00	1,76	1,49	1,73	1,39	1,60
T. Kolesterol	2,6	2,48	2,51	2,45	2,52	2,75	2,54	2,63	2,59	2,58	2,45	2,88	2,77	2,56
Kreatinin	2,2	4,22	3,95	4,07	4,12	3,60	3,54	3,79	3,72	3,71	3,36	3,99	3,75	3,77
Glukoz	2,3	2,75	2,31	2,64	2,89	2,79	2,71	2,44	2,43	2,96	2,65	2,86	2,93	2,73
LDH	2,2	2,54	2,65	2,85	2,70	2,78	3,01	2,76	3,14	3,01	3,05	2,62	2,73	2,77
T. Protein	1,3	3,18	2,80	2,67	3,00	2,85	2,50	2,50	2,80	2,77	3,01	3,11	2,59	2,80
Trigliserit	9,85	2,39	2,61	3,07	2,74	2,50	2,93	2,50	2,36	3,41	2,56	2,56	3,13	2,59
Üre	6,65	3,35	3,64	3,63	4,04	3,78	3,76	3,63	3,79	3,61	3,63	3,61	3,75	3,64

Yıllık kombine %CV_A değerlerinin istenen hedefi sağlayamayan testler: Albümin, ALP, klor, kreatinin, glukoz, LDH, T. protein

4.1.2. Çalışılan Biyokimya Testlerinin % B_A Değerleri

Biyolojik değişkenliklere göre analiz yönteminin performansını değerlendirmek amacıyla çalışılan biyokimya testlerinin %B_A değerleri aşağıdaki formülle hesaplanan hedef %B_A ile karşılaştırılmıştır.

İstenen analitik kalite hedefine uygun hedef $B_A < 0,25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ değerleri sınır değer olarak kullanılmıştır.

Biyokimya testlerinin hedef B_A, DKD kontrol serumundan elde edilen B_A ve İKK düzey 1 ve düzey 2 B_A sonuçlarından hesaplanan kombine B_A değerleri Tablo 9'da gösterilmiştir. Tabloda istenen analitik kalite hedefini aşan testler kalın karakter ile gösterilmiştir.

Hedeflenen B_A değerinin üzerinde B_A'ya sahip testler albümin, klor, glukoz, LDH ve T. proteindir.

Albümin testi için DKD B_A Şubat, Mart, Ağustos ve Aralık ayları dışındaki aylarda; İKK B_A Ocak ayı dışındaki aylarda istenen performansı sağlayamamıştır.

Klor testi için DKD B_A Ağustos ve Kasım ayı dışındaki aylarda; İKK B_A Temmuz ayı dışındaki aylarda istenen hedefin üzerindedir.

Glukoz testi için DKD B_A Şubat, Temmuz, Ağustos ve Ekim aylarında; İKK B_A Mart ve Haziran aylarında istenen performansı sağlayamamıştır.

LDH testi için DKD B_A Mart ve Nisan aylarında; İKK B_A Ocak, Şubat, Mayıs ve Aralık aylarında istenen kalite hedefini sağlayamamıştır.

T. protein testi için DKD B_A Şubat, Ekim ve Kasım ayları dışındaki aylarda; İKK B_A Şubat, Mart, Nisan, Ekim ve Kasım aylarında istenen B_A'dan daha fazla bulunmuştur.

Yıllık B_A değerlerine göre albümin ve klor için hem DKD hem de İKK B_A, T. protein için DKD B_A hedefin üstündedir.

Tablo 9. Çalışılan biyokimya testlerinin hedef B_A, aylara göre DKD, İKK B_A ve yıllık B_A değerleri

Testler	KK Türü	Hedef B _A	Aylar												Yıllık
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Albumin	DKD	1,20	2,70	0,76	0,20	2,00	2,50	2,72	2,40	0,71	2,02	1,98	3,06	0,64	2,01
	İKK		0,78	4,13	4,35	2,40	1,94	2,89	2,42	2,60	2,12	2,80	3,77	2,48	2,54
ALT	DKD	9,25	1,40	0,25	1,90	2,45	1,41	3,26	4,39	3,18	1,40	3,75	3,00	3,89	2,73
	İKK		2,35	2,12	3,98	1,49	2,23	1,34	4,99	2,99	1,11	4,95	4,91	2,95	2,65
AST	DKD	5,31	1,76	1,85	1,52	2,10	0,39	1,83	2,10	1,26	2,70	3,50	0,53	2,10	1,84
	İKK		0,91	2,14	1,80	0,07	1,40	0,63	0,42	0,54	1,70	4,12	2,43	2,89	1,55
ALP	DKD	5,46	3,78	0,29	4,36	4,39	2,12	1,50	0,86	5,20	2,97	4,30	4,98	1,86	3,38
	İKK		4,93	4,13	4,49	5,35	3,88	2,13	4,98	5,27	4,01	5,06	2,30	2,72	4,31
Klor	DKD	0,41	1,40	1,20	0,50	0,69	0,54	1,20	1,10	0,12	0,73	0,50	0,14	0,78	0,71
	İKK		0,75	0,70	1,45	0,86	1,28	2,05	0,26	0,72	0,76	2,18	1,51	1,19	1,14
T. Kolesterol	DKD	4,04	0,67	0,82	1,65	1,58	2,53	1,86	1,20	1,49	0,89	0,36	0,90	1,50	1,35
	İKK		1,29	3,33	2,53	2,37	2,04	2,57	0,59	0,30	0,75	2,07	1,97	3,30	2,06
Kreatinin	DKD	4,20	1,75	2,55	2,20	0,33	3,71	1,65	3,11	3,80	3,11	3,50	3,32	1,66	2,83
	İKK		2,18	3,76	1,95	1,20	1,20	3,11	1,87	1,07	1,19	0,95	1,90	0,70	1,54
Glukoz	DKD	2,33	1,22	2,70	1,47	2,03	0,99	2,10	2,51	2,43	1,60	2,50	0,05	1,51	1,82
	İKK		1,57	2,26	2,67	0,19	0,88	2,40	1,43	1,69	0,47	2,29	1,96	1,22	1,63
LDH	DKD	3,15	0,55	0,38	3,35	4,10	0,63	0,70	1,45	0,54	0,26	2,44	0,13	0,90	0,66
	İKK		3,94	4,21	2,73	2,54	3,63	2,88	1,60	1,40	1,43	1,70	2,59	3,65	2,66
T. Protein	DKD	1,09	1,84	0,18	1,24	2,10	2,20	1,93	1,70	2,42	2,11	0,72	0,81	1,61	1,77
	İKK		1,06	1,82	1,74	1,85	0,67	0,34	0,78	0,13	0,48	1,42	2,02	0,74	0,92
Trigliserit	DKD	9,63	3,40	4,39	1,53	3,67	1,39	2,04	1,20	1,36	0,33	0,37	3,36	0,70	1,46
	İKK		1,78	0,69	0,17	1,30	1,01	2,62	1,74	2,83	1,20	4,32	1,75	0,28	1,52
Üre	DKD	6,13	2,20	2,26	0,67	2,86	0,50	2,22	0,97	1,98	1,60	2,56	1,04	1,33	1,79
	İKK		2,76	0,89	1,88	1,49	2,83	1,56	2,07	2,89	1,50	3,12	2,82	1,34	1,98

*Hedef B_A üzerindeki değerler **kalın karakter** olarak gösterilmiştir.

4.2. ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİNİN SİGMA DÜZEYLERİ

Çalışmamızda yer alan biyokimya testlerinin belirlenen geniş ve sıkı TEa hedeflerine göre aylık ve yıllık sigma düzeyleri Tablo 10, 11 ve 12 'de yer almaktadır.

Çalışılan biyokimya testlerinin yıllık sigma düzeylerine göre uygulanması önerilen KK prosedürleri Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 10. Çalışılan biyokimya testlerinin geniş TEa hedefine göre İKK ve DKD sonuçlarından elde edilen aylık ve yıllık sigma düzeyleri

Testler	KK Türü	Aylar												Yıllık
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Albumin	İKK	5,00	4,41	4,07	4,31	4,76	5,90	4,50	4,98	5,15	4,63	4,13	4,52	4,57
	DKD	4,33	5,77	5,66	4,44	4,56	5,98	4,50	5,74	5,19	4,94	4,39	5,19	5,06
ALT	İKK	5,64	4,74	4,10	4,76	5,62	4,80	5,03	4,88	5,70	4,72	4,88	4,88	4,88
	DKD	5,94	5,23	4,64	4,51	5,88	4,30	5,23	4,83	5,61	5,09	5,50	4,61	5,16
AST	İKK	5,21	5,70	5,84	5,29	4,31	5,02	5,99	5,94	4,78	4,51	4,68	4,30	5,11
	DKD	4,98	5,80	5,93	4,75	4,54	4,71	5,47	5,72	4,52	4,69	5,18	4,50	4,86
ALP	İKK	7,44	7,50	8,59	7,23	7,66	7,24	7,52	9,99	7,13	7,12	7,43	7,22	7,44
	DKD	7,79	8,62	8,64	7,51	8,18	7,41	8,77	10,02	7,42	7,33	6,71	7,45	7,65
Klor	İKK	4,34	5,87	5,28	5,45	4,82	4,65	5,94	4,13	4,69	4,57	4,32	5,62	4,76
	DKD	4,00	5,52	5,95	5,56	5,28	5,22	5,37	4,43	4,71	5,69	5,11	5,92	5,32
T. Kolesterol	İKK	4,72	3,85	4,27	4,23	3,98	4,11	4,72	4,91	4,75	4,46	3,84	3,51	4,25
	DKD	4,97	4,85	4,63	4,54	3,80	4,39	4,49	4,45	4,70	5,15	4,21	4,16	4,51
Kreatinin	İKK	4,22	4,11	4,44	4,56	5,23	4,78	4,78	5,09	5,07	5,66	4,54	5,15	4,78
	DKD	4,32	4,42	4,38	4,77	4,53	5,19	4,46	4,36	4,55	4,90	4,18	4,89	4,49
Glukoz	İKK	4,88	5,51	4,68	5,13	5,07	4,65	5,57	5,47	4,91	4,79	4,56	4,71	4,89
	DKD	5,00	5,32	5,13	4,49	5,03	4,77	5,12	5,17	4,53	4,71	5,23	4,61	5,02
LDH	İKK	6,72	6,34	6,42	6,84	6,24	6,03	7,04	6,25	6,50	6,33	7,03	6,36	6,39
	DKD	8,05	7,78	6,20	6,26	7,32	6,75	7,09	6,52	6,89	6,09	7,97	7,37	6,99
T. Protein	İKK	4,39	4,70	4,97	4,38	5,03	5,86	5,69	5,31	5,25	4,51	4,17	5,51	5,00
	DKD	4,14	5,29	5,16	4,30	4,49	5,23	5,32	4,49	4,66	4,74	4,56	5,18	4,70
Trigliserit	İKK	10,54	10,08	8,75	9,37	10,39	8,34	10,12	10,26	7,56	8,85	9,87	8,54	9,62
	DKD	9,86	8,67	8,31	8,51	10,24	8,53	10,34	10,88	7,82	10,39	9,24	8,40	8,95
Üre	İKK	7,11	7,06	6,80	6,22	6,28	6,66	6,76	6,26	6,95	6,48	6,59	6,74	6,70
	DKD	7,28	6,68	7,14	5,88	6,90	6,49	7,06	6,50	6,92	6,63	7,09	6,75	6,82

Tablo 11. Çalışılan biyokimya testlerinin sıkı TEa hedefine göre İKK ve DKD sonuçlarından elde edilen aylık ve yıllık sigma düzeyleri

Testler	KK Türü	Aylar												Yıllık
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Albümin	İKK	2,54	1,57	1,40	1,91	2,21	2,49	1,99	2,17	2,35	1,97	1,56	1,99	1,99
	DKD	1,87	2,94	2,98	2,05	2,01	2,57	2,00	2,93	2,39	2,28	1,82	2,66	2,34
ALT	İKK	4,04	3,41	2,82	3,47	4,04	3,51	3,36	3,45	4,19	3,15	3,26	3,45	3,45
	DKD	4,34	3,91	3,36	3,22	4,30	3,02	3,56	3,39	4,10	3,53	3,88	3,18	3,54
AST	İKK	3,85	4,11	4,24	3,96	3,15	3,72	4,46	4,42	3,48	3,09	3,34	3,04	3,78
	DKD	3,61	4,20	4,33	3,42	3,39	3,41	3,94	4,20	3,21	3,27	3,85	3,24	3,52
ALP	İKK	4,48	4,60	5,22	4,30	4,73	4,65	4,52	5,95	4,39	4,26	4,75	4,58	4,59
	DKD	4,82	5,72	5,27	4,58	5,24	4,81	5,76	5,98	4,67	4,48	4,03	4,80	4,81
Klor	İKK	2,23	3,04	2,48	2,77	2,33	1,98	3,22	2,14	2,41	1,89	2,01	2,74	2,41
	DKD	1,89	2,69	3,15	2,89	2,78	2,54	2,65	2,44	2,43	3,01	2,81	3,04	2,69
T. Kolesterol	İKK	3,91	3,05	3,45	3,43	3,25	3,32	3,96	4,13	3,98	3,64	3,14	2,78	3,44
	DKD	4,16	4,06	3,81	3,75	3,08	3,60	3,73	3,67	3,92	4,34	3,51	3,43	3,74
Kreatinin	İKK	1,85	1,58	1,98	2,14	2,45	1,95	2,15	2,40	2,38	2,69	2,03	2,48	2,16
	DKD	1,95	1,89	1,92	2,35	1,75	2,36	1,82	1,67	1,86	1,93	1,67	2,22	1,95
Glukoz	İKK	3,42	3,78	3,16	3,74	3,63	3,18	3,93	3,83	3,56	3,28	3,16	3,34	3,49
	DKD	3,55	3,59	3,62	3,11	3,59	3,29	3,48	3,52	3,18	3,20	3,83	3,24	3,50
LDH	İKK	4,35	4,07	4,31	4,62	4,09	4,03	4,86	4,33	4,51	4,36	4,74	4,16	4,34
	DKD	5,69	5,52	4,09	4,04	5,17	4,76	4,92	4,61	4,90	4,12	5,68	5,17	4,91
T. Protein	İKK	2,18	2,20	2,35	2,05	2,57	3,06	2,89	2,81	2,72	2,18	1,92	2,81	2,46
	DKD	1,94	2,79	2,54	1,97	2,04	2,43	2,52	1,99	2,13	2,41	2,31	2,47	2,36
Trigliserit	İKK	5,53	5,49	4,84	5,00	5,59	4,23	5,31	5,16	4,05	4,17	5,18	4,70	5,08
	DKD	4,85	4,07	4,39	4,13	5,44	4,43	5,53	5,79	4,30	5,71	4,55	4,57	4,56
Üre	İKK	3,65	3,87	3,61	3,35	3,22	3,57	3,56	3,20	3,74	3,28	3,38	3,65	3,57
	DKD	3,82	3,50	3,94	3,01	3,83	3,40	3,87	3,44	3,71	3,43	3,87	3,65	3,68

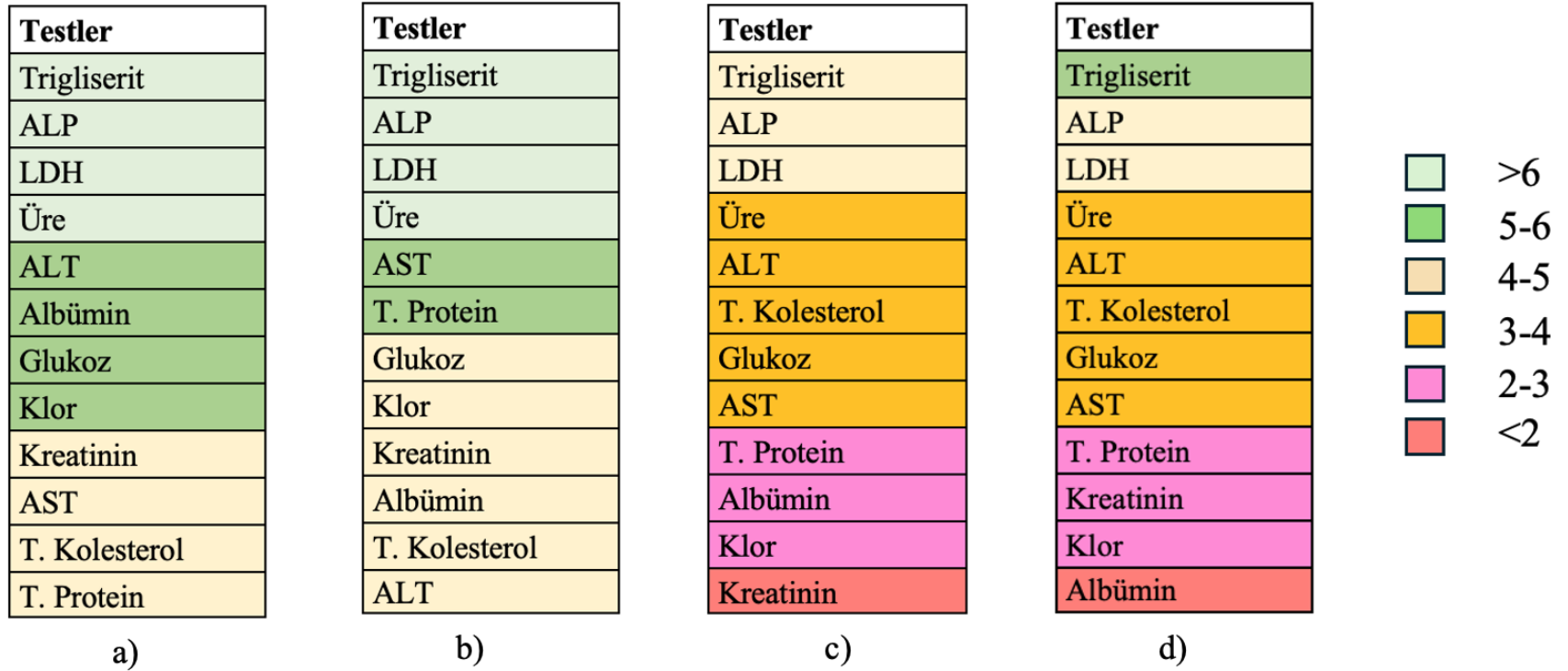
*: Sigma düzeyi 3'ün altında olan testler renk skalasındaki renk karşılığına göre renklendirilmiştir.

Tablo 12. Çalışılan biyokimya testlerinin farklı TEa kaynaklarına göre DKD ve İKK sonuçlarından elde edilen yıllık sigma düzeyleri

Testler	TEa Kaynağı	%TEa	DKD Sigma	İKK Sigma
Albümin	CLIA 2024	8	2,34	1,99
	Türkiye	15	5,06	4,57
ALT	CLIA 2024	15	3,54	3,45
	Türkiye	20	5,16	4,88
AST	CLIA 2024	15	3,52	3,78
	Türkiye	20	4,86	5,11
ALP	CLIA 2024	20	4,81	4,59
	Türkiye	30	7,65	7,44
Klor	CLIA 2024	5	2,69	2,41
	Türkiye	9	5,32	4,76
T. Kolesterol	Türkiye	11	3,74	3,44
	Rilibak	13	4,51	4,25
Kreatinin	CLIA 2024	10	1,95	2,16
	Türkiye	20	4,49	4,78
Glukoz	Türkiye	11	3,50	3,49
	Rilibak	15	5,02	4,89
LDH	CLIA 2024	15	4,91	4,34
	Türkiye	21	6,99	6,39
T. Protein	CLIA 2024	8	2,36	2,46
	Türkiye	15	4,70	5,00
Trigliserit	CLIA 2024	15	4,56	5,08
	EFLM BV Des	27	8,95	9,62
Üre	Türkiye	15	3,68	3,57
	EFLM BV Min	26,6	6,82	6,70

*: Sigma düzeyi 3'ün altında olan testler renk skalasındaki renk karşılığına göre renklendirilmiştir.

Çalışılan biyokimya testlerinin geniş ve sıkı TEa hedeflerine göre hesaplanan yıllık DKD ve İKK sigma düzeylerinin renk skalası şekilde görülmektedir.



Şekil 9. Biyokimya testlerinin TEa hedeflerine göre sigma düzeyleri: a) Geniş TEa hedefine göre DKD sigma düzeyleri; b) Geniş TEa hedefine göre İKK sigma düzeyleri; c) Sıkı TEa hedefine göre DKD sigma düzeyleri; d) Sıkı TEa hedefine göre İKK sigma düzeyleri

Tablo 13. Her bir biyokimya testinin yıllık sigma düzeylerine göre önerilen KK prosedürleri

Testler	TEa Kaynağı	DKD Sigma	İKK Sigma	DKD Sigma Kontrol Kuralı	N	R	İKK Sigma Kontrol Kuralı	N	R
Albumin	CLIA 2024	2,34	1,99	13S/22S/R4S/41S	3	2	13S/22S/R4S/41S	3	2
	Türkiye	5,06	4,57	12,5S	2	1	12,5S	2	1
ALT	CLIA 2024	3,54	3,45	13S/22S/R4S/41S	2	2	13S/22S/R4S/41S	2	2
	Türkiye	5,16	4,88	12,5S	2	1	12,5S	2	1
AST	CLIA 2024	3,52	3,78	13S/22S/R4S/41S	2	2	13S/22S/R4S/41S	2	2
	Türkiye	4,86	5,11	12,5S	2	1	12,5S	2	1
ALP	CLIA 2024	4,81	4,59	12,5S	2	1	12,5S	2	1
	Türkiye	7,65	7,44	13S	2	1	13S	2	1
Klor	CLIA 2024	2,69	2,41	13S/22S/R4S/41S	3	2	13S/22S/R4S/41S	3	2
	Türkiye	5,32	4,76	12,5S	2	1	12,5S	2	1
T. Kolesterol	Türkiye	3,74	3,44	13S/22S/R4S/41S	2	2	13S/22S/R4S/41S	2	2
	Rilibak	4,51	4,25	12,5S	2	1	12,5S	2	1
Kreatinin	CLIA 2024	1,95	2,16	13S/22S/R4S/41S	3	2	13S/22S/R4S/41S	3	2
	Türkiye	4,49	4,78	12,5S	2	1	12,5S	2	1
Glukoz	Türkiye	3,50	3,49	13S/22S/R4S/41S	2	2	13S/22S/R4S/41S	2	2
	Rilibak	5,02	4,89	12,5S	2	1	12,5S	2	1
LDH	CLIA 2024	4,91	4,34	12,5S	2	1	12,5S	2	1
	Türkiye	6,99	6,39	13S	2	1	13S	2	1
T. Protein	CLIA 2024	2,36	2,46	13S/22S/R4S/41S	3	2	13S/22S/R4S/41S	3	2
	Türkiye	4,70	5,00	12,5S	2	1	12,5S	2	1
Trigliserit	CLIA 2024	4,56	5,08	12,5S	2	1	12,5S	2	1
	EFLM BV Des	8,95	9,62	13S	2	1	13S	2	1
Üre	Türkiye	3,68	3,57	13S/22S/R4S/41S	2	2	13S/22S/R4S/41S	2	2
	EFLM BV Min	6,82	6,70	13S	2	1	13S	2	1

4.3. ÇALIŞILAN BİYOKİMYA TESTLERİNİN KALİTE HEDEF İNDEKSİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ

CLIA 2024 hedefine göre sigma düzeyi 4'ün altında olan testler: Albümin, ALT, AST, Cl, kreatinin, T. protein; sigma düzeyi 4'ün üstünde olan testler: ALP, LDH, trigliserit

Türkiye hedefine göre sigma düzeyi 4'ün altında olan testler: T. kolesterol, glukoz, üre; sigma düzeyi 4'ün üstünde olan testler: Albümin, ALT, AST, ALP, Cl, kreatinin, LDH, T. protein

Rilibak hedefine göre sigma düzeyi 4'ün üstünde olan testler: Glukoz, T. kolesterol

Üre EFLM BV *minimum* hedefine göre, trigliserit EFLM BV *desirable* hedefine göre sigma düzeyi 4'ün üstünde bulunmuştur.

Sigma düzeyi 4'ün altında olan testlerde her ay için QGI indeksi hesaplanmış ve bu testlerdeki o aya ait problemlerin CV'ye mi bias'a mı bağlı olduğu değerlendirilmiştir.

Albümin testi için CLIA 2024 hedefine göre tüm aylarda tekrarlanabilirlik sorunu olduğu saptanmıştır. Yıllık sigma düzeyine göre de sorun tekrarlanabilirliktir. Haziran ayı için hem tekrarlanabilirlikte hem de DKD ve İKK hedefinde doğruluktan sapmada sorun bulunmuştur. Şubat, Mart ve Kasım aylarında tekrarlanabilirlik sorunu yanı sıra sadece İKK hedefinde doğruluktan sapmada sorun bulunmuştur. Bu aylarda DKD hedefine göre doğruluktan sapmada sorun bulunmamıştır. Türkiye hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyi 4'ün üzerinde bulunmuştur.

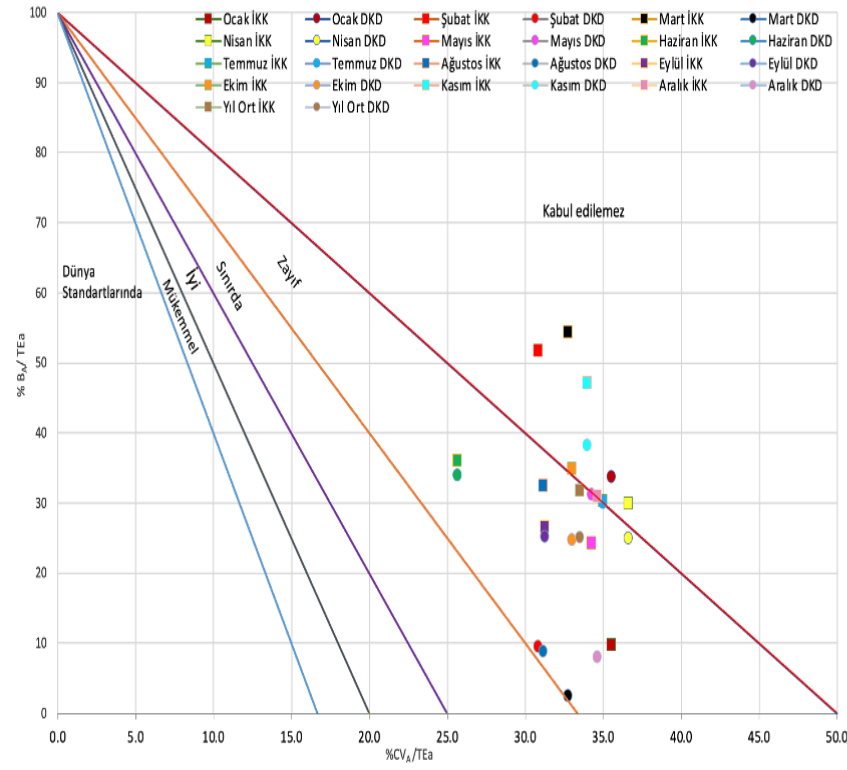
Şekil 10'da albümin testinin sıkı (CLIA 2024) ve geniş (Türkiye) TEa hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri görülmektedir.

CLIA 2024 hedefi için testin performansı DKD sigma düzeylerine göre 2 ay (Ocak, Kasım) kabul edilemez, kalan 10 ay zayıf olarak değerlendirilmiştir. İKK sigma düzeyine göre test 5 ay (Ocak, Mayıs, Haziran, Ağustos, Eylül) zayıf, 7 ay kabul

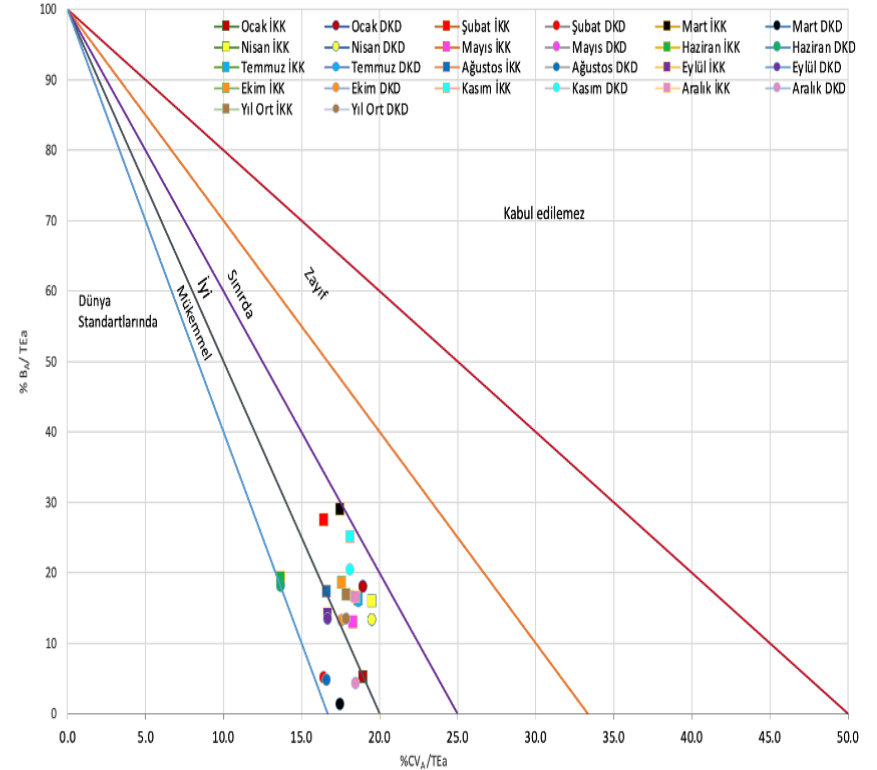
edilemez performans göstermiştir. Mayıs, Haziran, Ağustos, Eylül aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre zayıf performans göstermiştir. Ocak ayında test performansı DKD sigma düzeyine göre kabul edilemezken İKK sigma düzeyine göre zayıftır. Kasım ayında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre testin performansı kabul edilemez bulunmuştur. Test Şubat, Mart, Nisan, Temmuz, Ekim, Aralık aylarında DKD sigma düzeyine göre zayıf performans gösterirken, İKK sigma düzeyine göre kabul edilemez performans göstermiştir.

Türkiye hedefi için DKD sigma düzeyine göre test 6 ay (Şubat, Mart, Haziran, Ağustos, Eylül, Aralık) mükemmel, kalan 6 ay iyi performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre testin performansı 4 ay (Ocak, Haziran, Ağustos, Eylül) mükemmel, 8 ay iyi olarak değerlendirilmiştir. Test Haziran, Ağustos, Eylül aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir. Nisan, Mayıs, Temmuz, Ekim ve Kasım'da hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre test iyi performans göstermiştir. Şubat ayında test DKD sigma düzeyine göre mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi; Aralık ayında DKD sigma düzeyine göre mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir.

CLIA 2024 hedefi için hem DKD hem de İKK yıllık sigma düzeyine göre test zayıf performans göstermiş; Türkiye hedefinde ise test yıllık DKD ve İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir.



(a)



(b)

Şekil 10. Albüminin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri

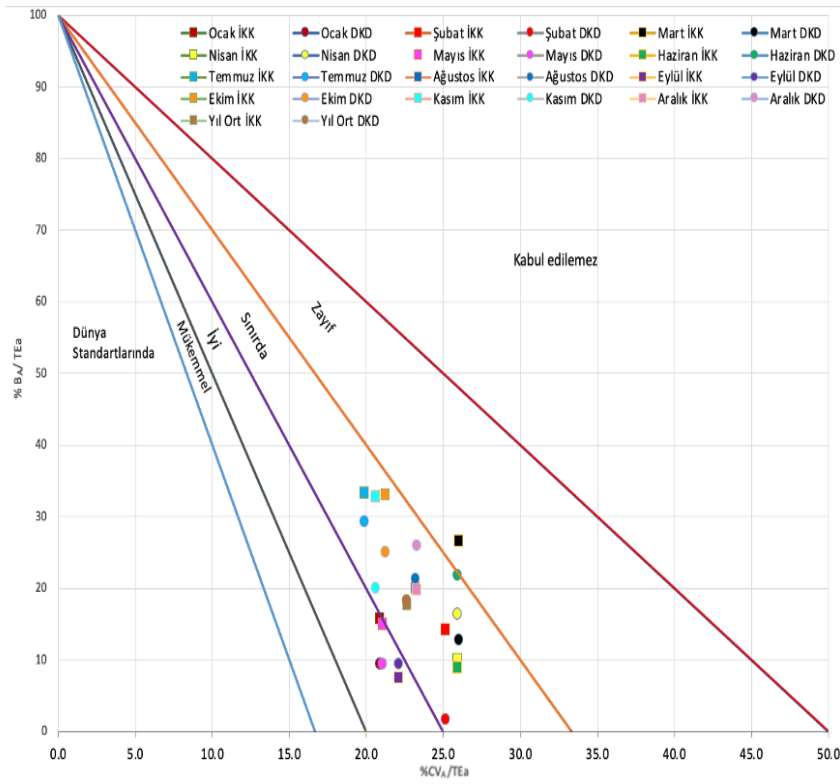
ALT testi için CLIA 2024 hedefine göre Ocak, Mayıs ve Eylül dışındaki aylarda ve yıllık sigma düzeyi 4'ün altındadır. Bu aylarda tekrarlanabilirlik sorunu olduğu görülmüştür. Yıllık sigma düzeyinde de sorun tekrarlanabilirlikte bulunmuştur. Temmuz ayında hem İKK hem de DKD hedefinde Ekim ve Kasım aylarında ise sadece İKK hedefinde doğruluktan sapmada sorun bulunmuştur. Türkiye hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyleri 4'ün üzerinde hesaplanmıştır.

ALT testinin sıkı (CLIA 2024) ve geniş (Türkiye) hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 11'de görülmektedir.

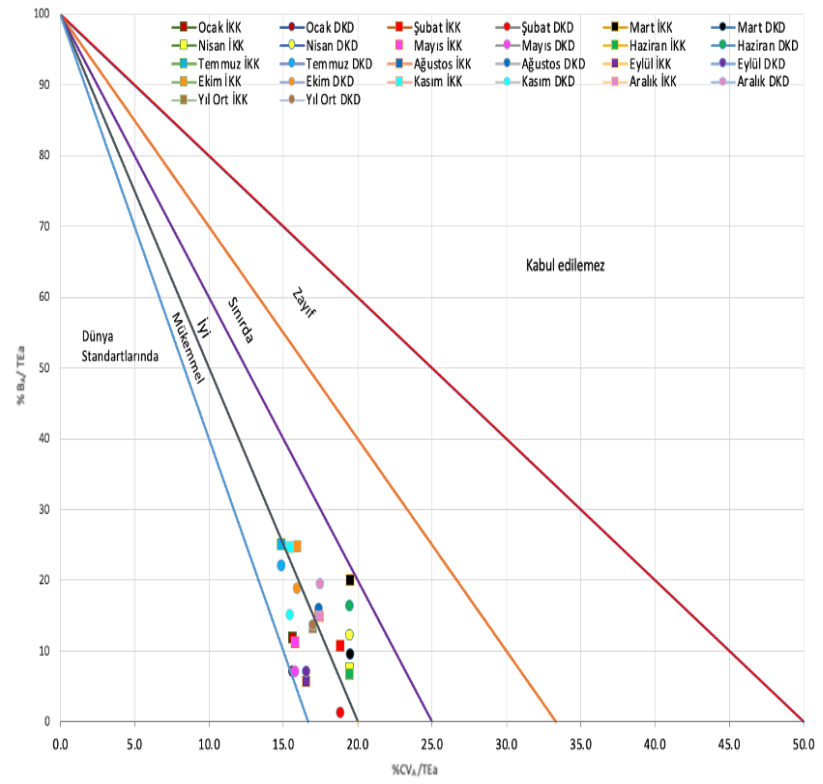
CLIA 2024 hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı 3 ay (Ocak, Mayıs, Eylül) iyi, diğer 9 ay sınırdaki olarak bulunmuştur. İKK sigma düzeyine göre test 2 ay (Ocak, Eylül) iyi, 9 ay sınırdaki ve 1 ay (Mart) zayıf performans göstermiştir. Ocak ve Eylül aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Şubat, Nisan, Haziran, Temmuz, Ağustos, Ekim, Kasım, Aralık aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre testin performansı sınırdaki bulunmuştur. Mayıs ayında test DKD sigma düzeyine göre iyi iken, İKK sigma düzeyine göre sınırdaki performans göstermiştir. Mart ayında DKD sigma düzeyine göre testin performansı sınırdaki iken, İKK sigma düzeyine göre zayıf performans göstermiştir.

Türkiye hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı 7 ay (Ocak, Şubat, Mayıs, Temmuz, Eylül, Ekim, Kasım) mükemmel, 5 ay (Mart, Nisan, Haziran, Ağustos, Aralık) iyi olarak değerlendirilmiştir. İKK sigma düzeyine göre test 4 ay (Ocak, Mayıs, Temmuz, Eylül) mükemmel performans, diğer 8 ayda (Şubat, Mart, Nisan, Haziran, Ağustos, Ekim, Kasım, Aralık) iyi performans göstermiştir. Ocak, Mayıs, Temmuz, Eylül aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir. Mart, Nisan, Haziran, Ağustos, Aralık aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Şubat, Ekim, Kasım aylarında test DKD sigma düzeyine göre mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir.

Yıllık DKD ve İKK sigma düzeyinde test CLIA 2024 hedefine göre sınırdaki performans göstermiştir. Türkiye hedefine göre hem DKD hem de İKK sigma düzeyinde mükemmel performans göstermiştir.



(a)



(b)

Şekil 11. ALT'nin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri

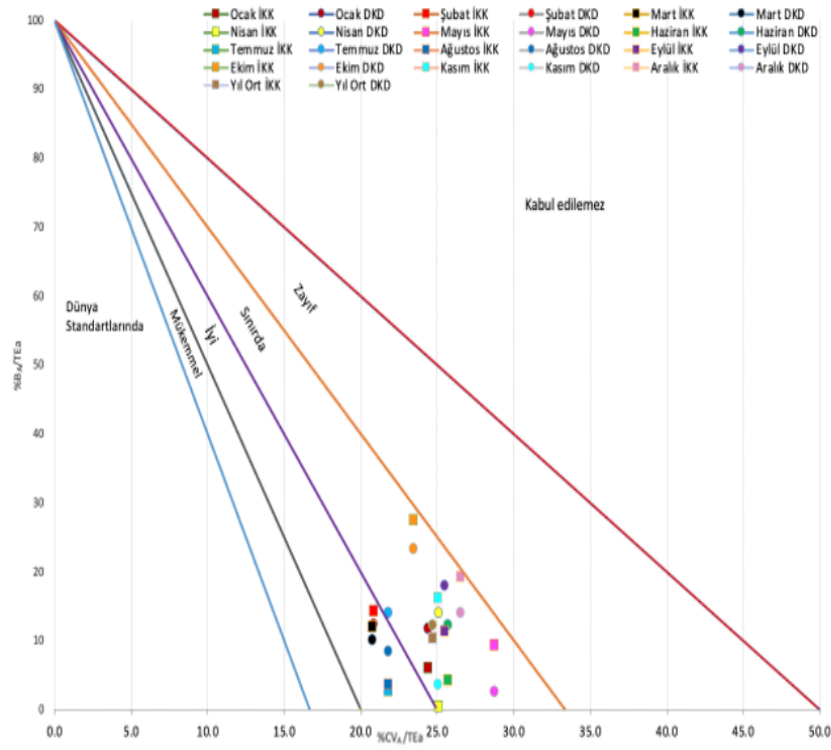
AST testi için CLIA 2024 kalite hedefine göre Şubat, Mart ve Ağustos dışındaki aylarda ve yıllık sigma düzeyi 4'ün altındadır. Bu aylarda ve yıllık sigma düzeyinde sorun tekrarlanabilirlik olarak bulunmuştur. Türkiye hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyi 4'ün üzerindedir.

AST testinin sıkı (CLIA 2024) ve geniş (Türkiye) TEa hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 12'de görülmektedir.

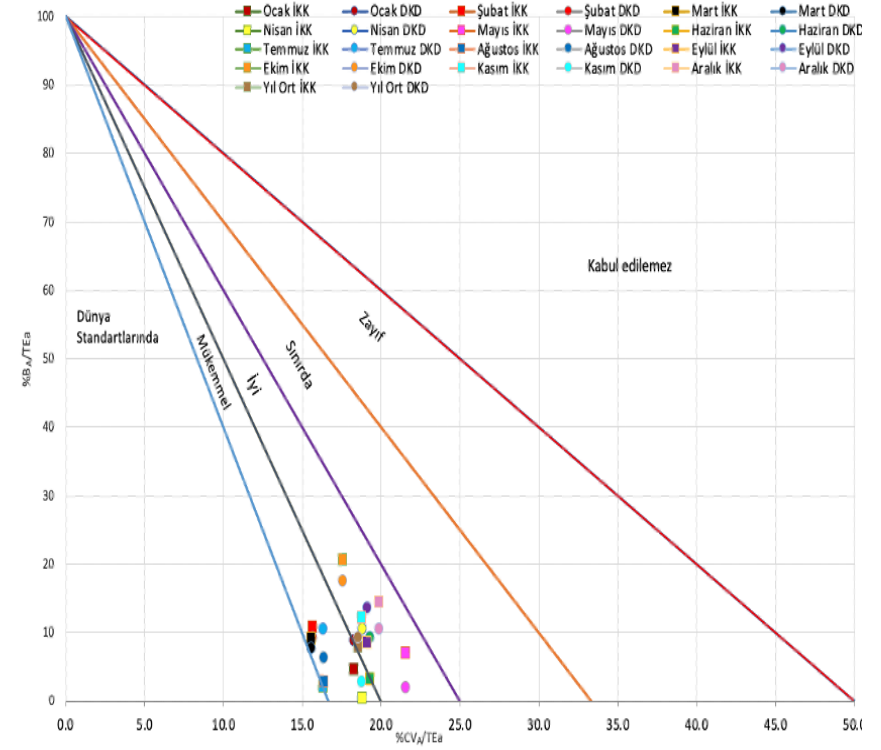
CLIA 2024 hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı 3 ay (Şubat, Mart, Ağustos) iyi, diğer aylarda sınırda bulunmuştur. İKK sigma düzeyine göre test 4 ay (Şubat, Mart, Temmuz, Ağustos) iyi, kalan 8 ay sınırda performans göstermiştir. Şubat, Mart, Ağustos aylarında test hem DKD hem İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Ocak, Nisan, Mayıs, Haziran, Eylül, Ekim, Kasım ve Aralık aylarında test hem DKD hem İKK sigma düzeyine göre sınırda performans göstermiştir. Temmuz ayında DKD sigma düzeyine göre testin performansı sınırda, İKK sigma düzeyine göre iyi bulunmuştur.

Türkiye hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı 5 ayda (Şubat, Mart, Temmuz, Ağustos, Kasım) mükemmel, kalan 7 ayda (Ocak, Nisan, Mayıs, Haziran, Eylül, Ekim, Aralık) iyi olarak değerlendirilmiştir. İKK sigma düzeyine göre test 7 ayda (Ocak, Şubat, Mart, Haziran, Temmuz, Ağustos, Nisan) mükemmel, diğer 5 ayda (Nisan, Mayıs, Eylül, Ekim, Kasım, Aralık) iyi performans göstermiştir. Şubat, Mart, Temmuz, Ağustos aylarında testin performansı hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre mükemmel bulunmuştur. Testin performansı Nisan, Mayıs, Eylül, Ekim ve Aralık aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi bulunmuştur. Ocak ve Haziran ayında test DKD sigma düzeyine göre iyi, İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir. Kasım ayında ise DKD sigma düzeyine göre test mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir.

AST testi CLIA 2024 hedefine göre yıllık DKD ve İKK sigma düzeyinde sınırda performans; Türkiye hedefine göre DKD sigma düzeyinde iyi, İKK sigma düzeyinde mükemmel performans göstermiştir.



(a)



(b)

Şekil 12. AST'nin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri

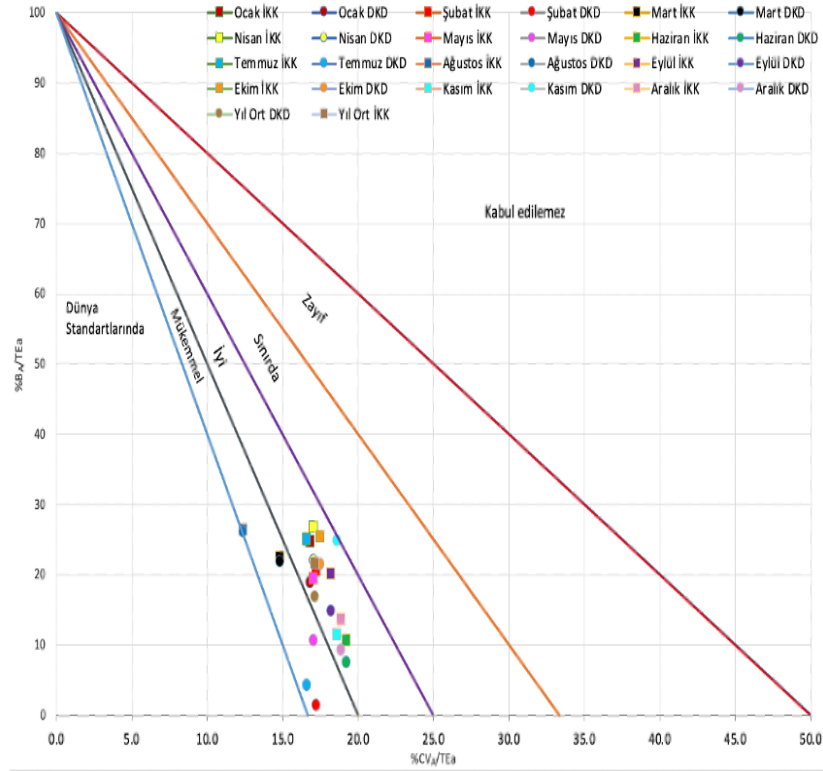
ALP testi için hem CLIA 2024 hem de Türkiye kalite hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyi 4'ün üzerinde bulunmuştur.

ALP testinin sıkı (CLIA 2024) ve geniş (Türkiye) TEa hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 13'te görülmektedir.

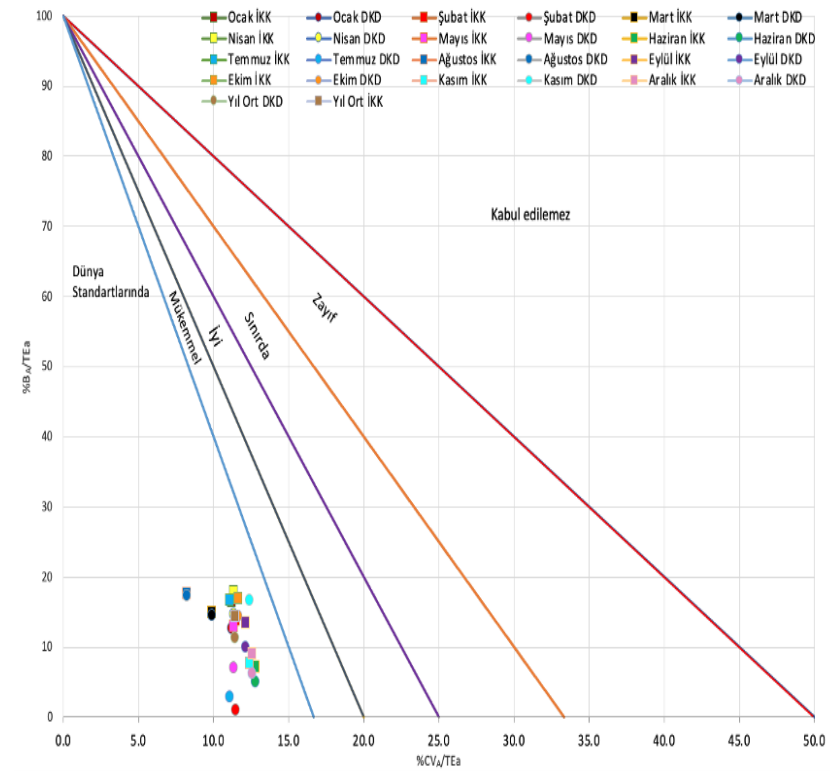
CLIA 2024 hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı 5 ayda (Şubat, Mart, Mayıs, Temmuz, Ağustos) mükemmel, diğer aylarda iyi bulunmuştur. İKK sigma düzeyine göre test 2 ay (Mart, Ağustos) mükemmel, kalan 10 ay iyi performans göstermiştir. Mart ve Ağustos aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir. Şubat, Mayıs ve Temmuz aylarında test DKD sigma düzeyine göre mükemmel performans gösterirken, İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Ocak, Nisan, Haziran, Eylül, Ekim, Kasım ve Aralık aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre testin performansı iyi bulunmuştur.

Türkiye hedefinde hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre testin performansı tüm aylarda dünya standartlarında bulunmuştur.

CLIA 2024 hedefine göre test hem DKD hem de İKK yıllık sigma düzeyinde iyi performans göstermiştir. Türkiye hedefi için yıllık DKD ve İKK sigma düzeyine göre testin performansı dünya standartlarındadır.



(a)



(b)

Şekil 13. ALP'nin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri

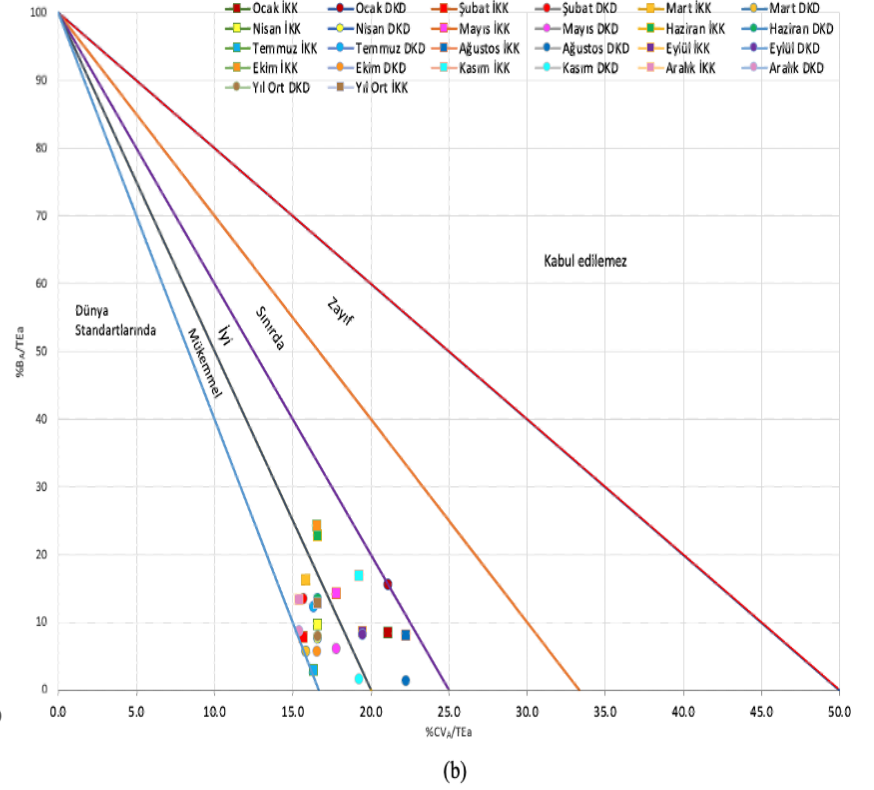
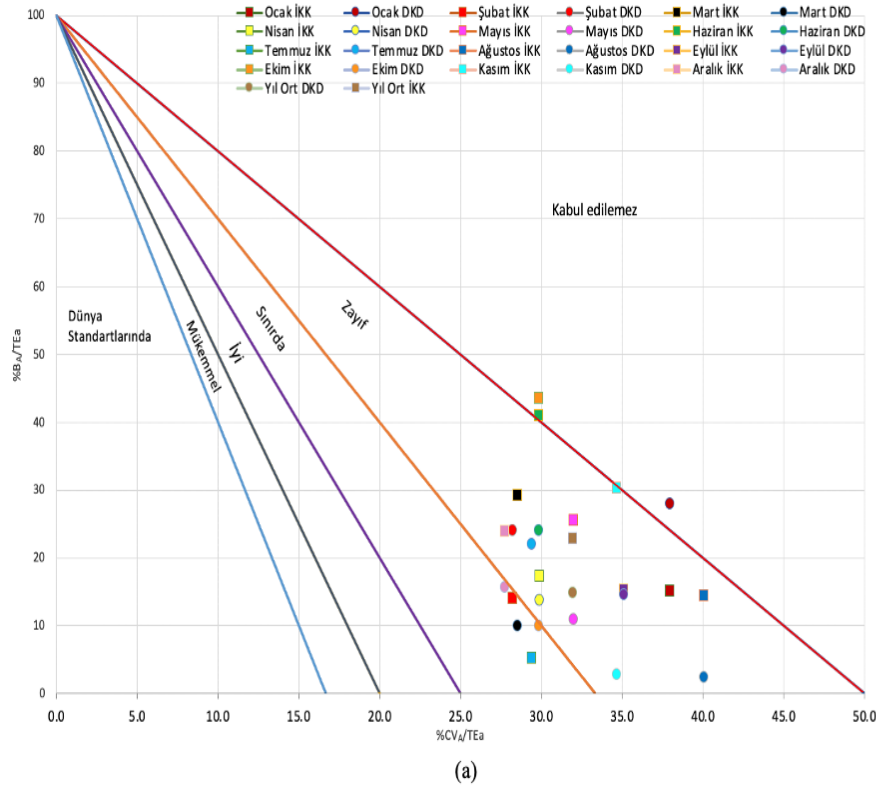
Klor testi için CLIA 2024 hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyi 4'ün altındadır. Bu durumun QGI'ya göre tekrarlanabilirlik sorunundan kaynaklı olduğu saptanmıştır. Haziran ve Ekim aylarında ayrıca İKK verilerine göre doğruluktan sapmada sorun bulunmuştur. Türkiye hedefinde ise sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur.

Klor testinin sıkı (CLIA 2024) ve geniş (Türkiye) TEa hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 14'te görülmektedir.

CLIA 2024 hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı Mart, Ekim ve Aralık aylarında sınırda, Ocak ayında kabul edilemez ve kalan 8 ayda zayıf olarak bulunmuştur. İKK sigma düzeyine göre sınırda performans gösteren aylar Şubat ve Temmuz olarak bulunmuştur. Test Haziran ve Ekim aylarında kabul edilemez performans, kalan 8 ayda ise zayıf performans göstermiştir.

Türkiye hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı Ocak ayında sınırda, Ağustos ve Eylül aylarında iyi, kalan 9 ayda mükemmel olarak bulunmuştur. İKK sigma düzeyine göre 5 ay (Şubat, Mart, Nisan, Temmuz ve Aralık) testin performansı mükemmel, kalan 7 ay iyi olarak değerlendirilmiştir. Testin performansı hem DKD hem de İKK sigma düzeylerine göre Şubat, Mart, Nisan, Temmuz ve Aralık aylarında mükemmel, Ağustos ve Eylül aylarında iyi bulunmuştur.

CLIA 2024 hedefine göre yıllık DKD ve İKK sigma düzeyinde testin performansı zayıf iken, Türkiye hedefine göre mükemmel olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 14. Klor testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri

T. kolesterol için Türkiye hedefine göre Ocak, Şubat ve Ekim aylarındaki DKD sonuçlarından elde edilen sigma düzeyi ve Ağustos ayı için İKK sonuçlarından elde edilen sigma düzeyi dışında diğer aylarda sigma düzeyleri 4'ün altındadır. Yıllık sigma düzeyi de 4'ün altındadır. Sigma düzeyi 4'ün altında olan aylarda ve yıllık sigma düzeyinde sorunun tekrarlanabilirlikte olduğu görülmüştür. Şubat ayı İKK verilerine göre hem tekrarlanabilirlikte hem de doğruluktan sapmada sorun bulunmuştur.

T. kolesterol için Rilibak hedefine göre Şubat, Mayıs, Kasım ve Aralık aylarında sigma düzeyleri 4'ün altında hesaplanmıştır. Bu dört ayda tekrarlanabilirlik problemi bulunmuştur. Yalnızca Şubat ayı İKK verilerine göre tekrarlanabilirlik sorunu yanında doğruluktan sapmada sorun bulunmuştur.

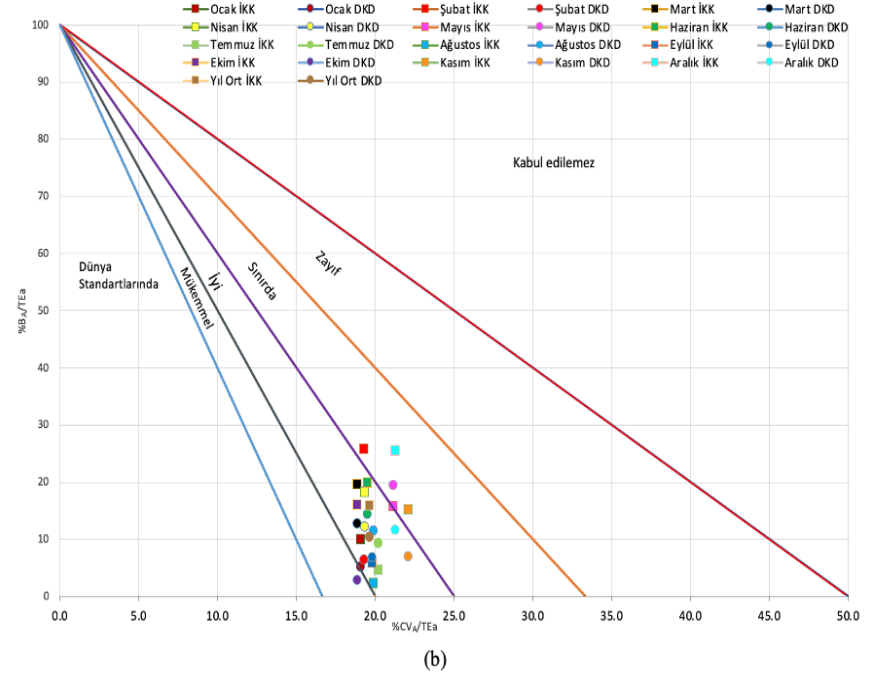
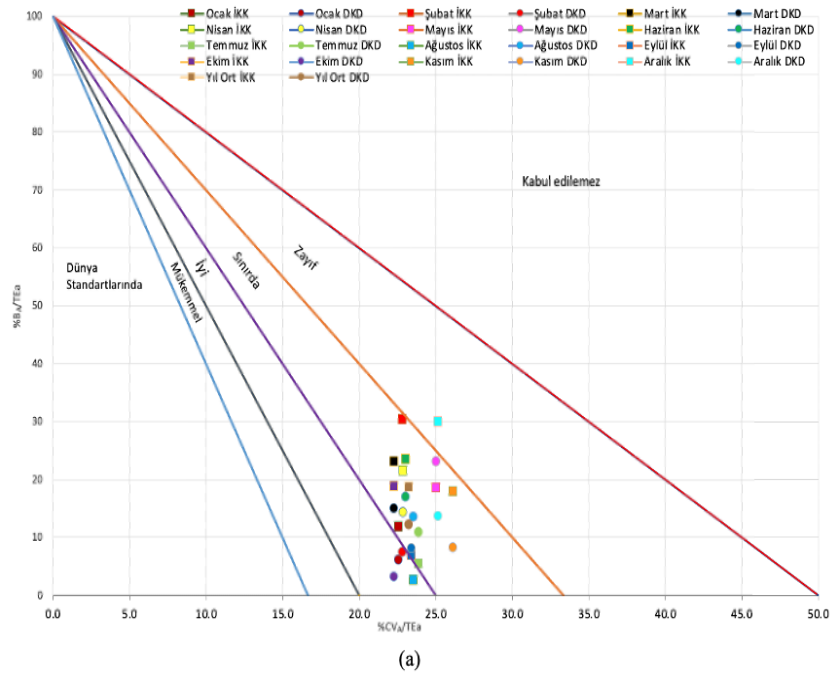
T. kolesterol testinin sıkı (Türkiye) ve geniş (Rilibak) hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 15'te görülmektedir.

Türkiye hedefine göre DKD sigma düzeyinde testin performansı 3 ay (Ocak, Şubat, Ekim) iyi, diğer 9 ayda sınırdan olarak değerlendirilmiştir. İKK sigma düzeyine göre test Ağustos ayında iyi, kalan 10 ayda sınırdan, Aralık ayında ise zayıf performans göstermiştir. Mart, Nisan, Mayıs, Haziran, Temmuz, Eylül ve Kasım aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre sınırdan performans göstermiştir. Ağustos ayında testin performansı İKK sigma düzeyine göre iyi, DKD sigma düzeyine göre sınırdan olarak değerlendirilmiştir. Ocak, Şubat ve Ekim aylarında DKD sigma düzeyine göre testin performansı iyi, İKK sigma düzeyine göre sınırdan bulunmuştur. Aralık ayında DKD sigma düzeyine göre sınırdan performans gösterirken, İKK sigma düzeyine göre test zayıf performans göstermiştir.

Rilibak hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı Ekim ayında mükemmel, diğer 10 ayda iyi, Mayıs ayında ise sınırdan olarak değerlendirilmiştir. İKK sigma düzeyine göre 4 ay (Şubat, Mayıs, Kasım, Aralık) test sınırdan, diğer 8 ay iyi performans göstermiştir. Şubat, Kasım, Aralık aylarında testin performansı DKD sigma düzeyine göre iyi iken, İKK sigma düzeyine göre sınırdandır. Ekim ayında DKD sigma düzeyine göre testin performansı mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi bulunmuştur. Mayıs ayında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre sınırdan

performans göstermiştir. Ocak, Mart, Nisan, Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir.

Türkiye hedefi için hem DKD hem de İKK yıllık sigma düzeyine göre testin performansı sınırdadır, Rilibak hedefi için iyi olarak bulunmuştur.



Şekil 15. T. kolesterolün sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: Türkiye (sıkı), b: Rilibak (geniş) TEa hedefleri

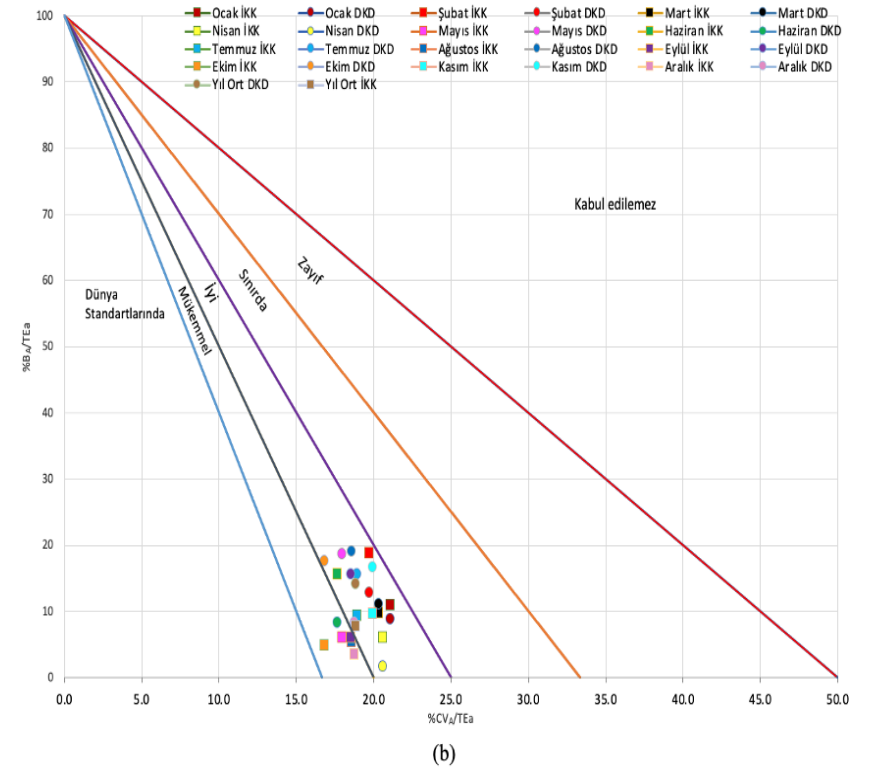
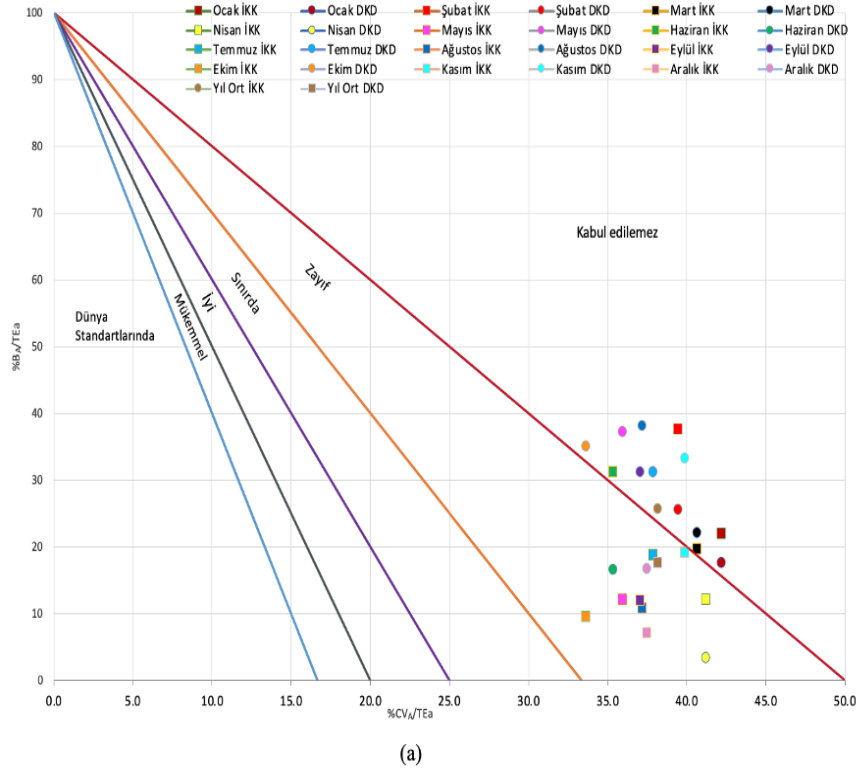
Kreatinin testi için CLIA 2024 hedefine göre sigma düzeyi 4'ün altındadır. Bu sıkı hedefe göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyinde tekrarlanabilirlik sorunu bulunmuştur. Türkiye hedefinde ise sigma düzeyi 4'ün üzerinde hesaplanmıştır.

Kreatinin testinin sıkı (CLIA 2024) ve geniş (Türkiye) hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 16'da görülmektedir.

CLIA 2024 hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı 3 ay (Nisan, Haziran, Aralık) zayıf, kalan 9 ay kabul edilemez olarak değerlendirilmiştir. İKK sigma düzeyine göre test Ocak, Şubat, Mart ve Haziran aylarında kabul edilemez, diğer aylarda zayıf performans göstermiştir. Ocak, Şubat ve Mart aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre kabul edilemez performans göstermiştir. Nisan ve Aralık aylarında testin performansı hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre zayıf olarak bulunmuştur. Mayıs, Temmuz, Ağustos, Eylül, Ekim ve Kasım aylarında test İKK sigma düzeyine göre zayıf, DKD sigma düzeyine göre kabul edilemez performans göstermiştir. Haziran ayında test DKD sigma düzeyine göre zayıf, İKK sigma düzeyine göre kabul edilemez performans göstermiştir.

Türkiye hedefine göre DKD sigma düzeyinde testin performansı sadece Haziran ayında mükemmel iken diğer aylarda iyi olarak bulunmuştur. İKK sigma düzeyinde test 5 ayda (Mayıs, Haziran, Ağustos, Eylül, Ekim) mükemmel performans gösterirken kalan 7 ayda iyi performans göstermiştir. Ocak, Şubat, Mart, Nisan, Temmuz, Kasım ve Aralık aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Haziran ayında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre test mükemmel performans göstermiştir. Mayıs, Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında İKK sigma düzeyine göre mükemmel iken, DKD sigma düzeyine göre testin performansı iyi olarak değerlendirilmiştir.

Kreatinin CLIA 2024 hedefine göre yıllık DKD sigma düzeyinde kabul edilemez performans gösterirken, yıllık İKK sigma düzeyinde zayıf performans göstermiştir. Türkiye hedefine göre hem DKD hem de İKK yıllık sigma düzeyinde testin performansı iyi olarak bulunmuştur.



Şekil 16. Kreatininin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri

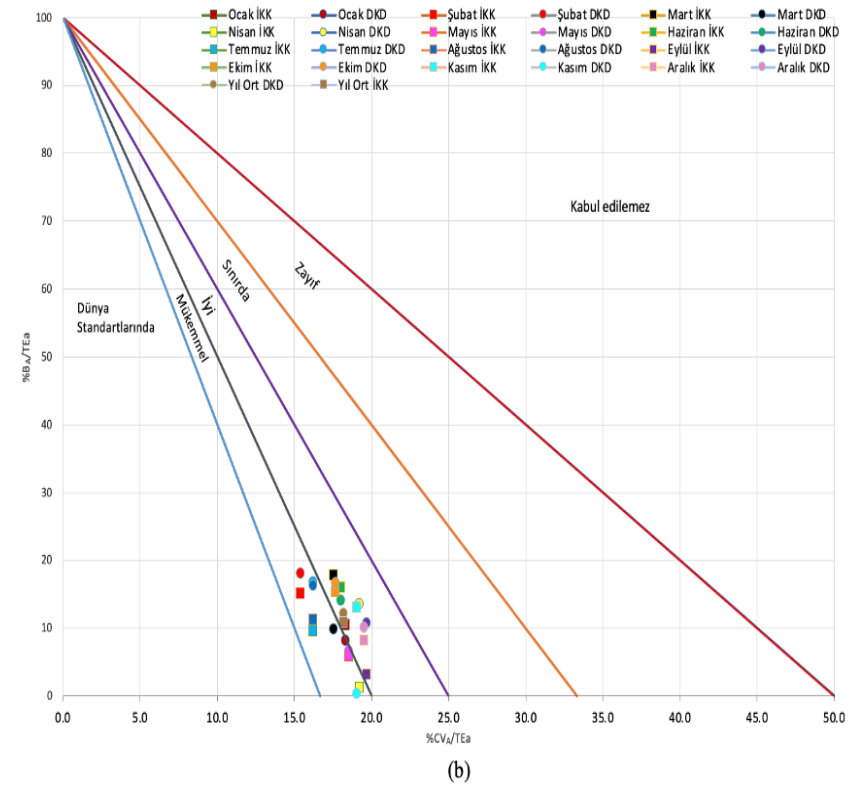
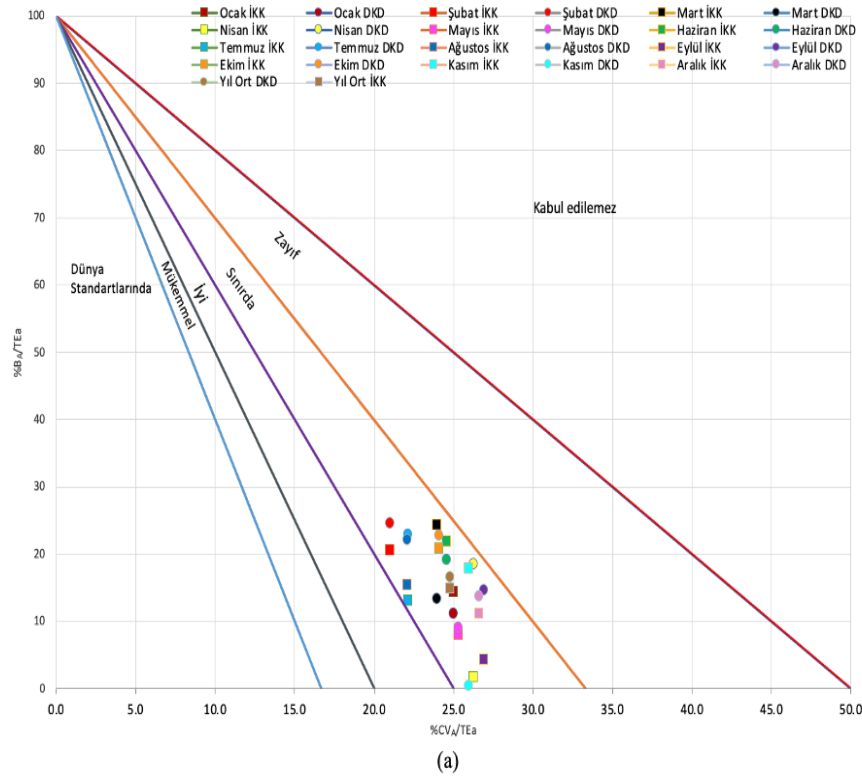
Glukoz testi için Türkiye hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyi 4'ün altındadır. Bu durumun nedeni QGI'ya göre tekrarlanabilirlik problemi olarak bulunmuştur. Rilibak hedefine göre sigma düzeyi 4'ün üzerinde hesaplanmıştır.

Glukoz testinin sıkı (Türkiye) ve geniş (Rilibak) hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 17'de verilmiştir.

Türkiye hedefine göre DKD ve İKK sigma düzeyinde test tüm aylarda ve yıllık olarak sınırda performans göstermiştir.

Rilibak hedefi için DKD sigma düzeyine göre 6 ayda (Şubat, Mart, Mayıs, Temmuz, Ağustos, Kasım) test mükemmel performans göstermiştir. Kalan aylarda (Ocak, Nisan, Haziran, Eylül, Ekim, Aralık) iyi performans sergilemiştir. İKK sigma düzeyine göre test 5 ay (Şubat, Nisan, Mayıs, Temmuz, Ağustos) mükemmel, diğer 7 ay iyi performans göstermiştir. Test Şubat, Mayıs, Temmuz ve Ağustos aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir. Ocak, Haziran, Eylül, Ekim, Aralık aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre test iyi performans göstermiştir. Kasım ayında DKD sigma düzeyine göre test mükemmel performans gösterirken, İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Mart ayında DKD sigma düzeyine göre testin performansı mükemmel iken, İKK sigma düzeyine göre iyi olarak bulunmuştur. Nisan ayında DKD sigma düzeyine göre testin performansı iyi, İKK sigma düzeyine göre mükemmel olarak bulunmuştur.

Glukoz testi Türkiye hedefine göre hem DKD hem de İKK yıllık sigma düzeyinde sınırda, Rilibak hedefine göre iyi performans göstermiştir.



Şekil 17. Glukozun sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: Türkiye (sıkı), b: Rilibak (geniş) TEa hedefleri

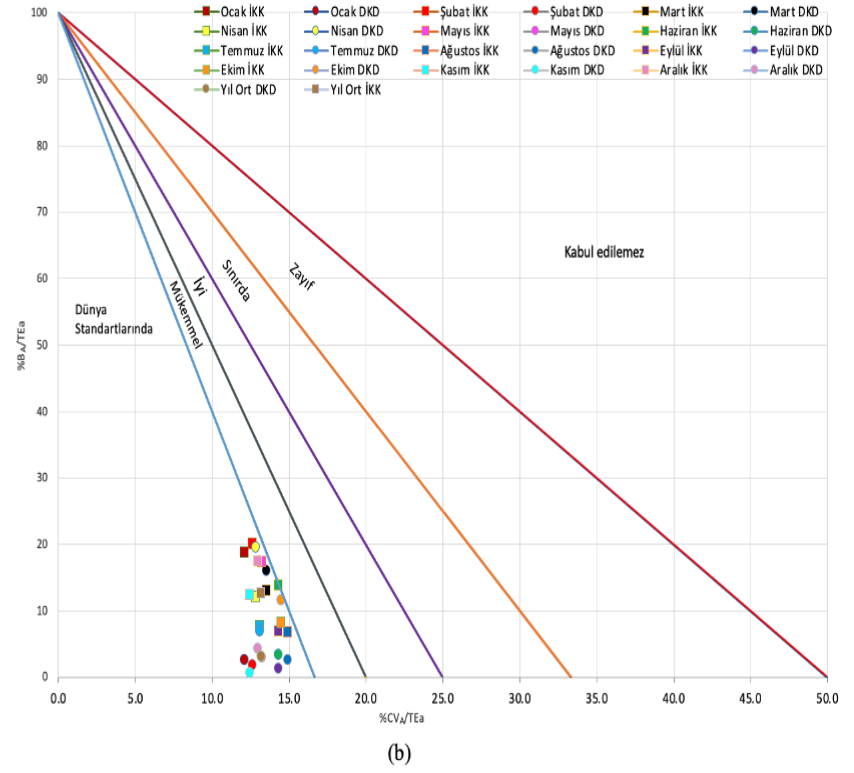
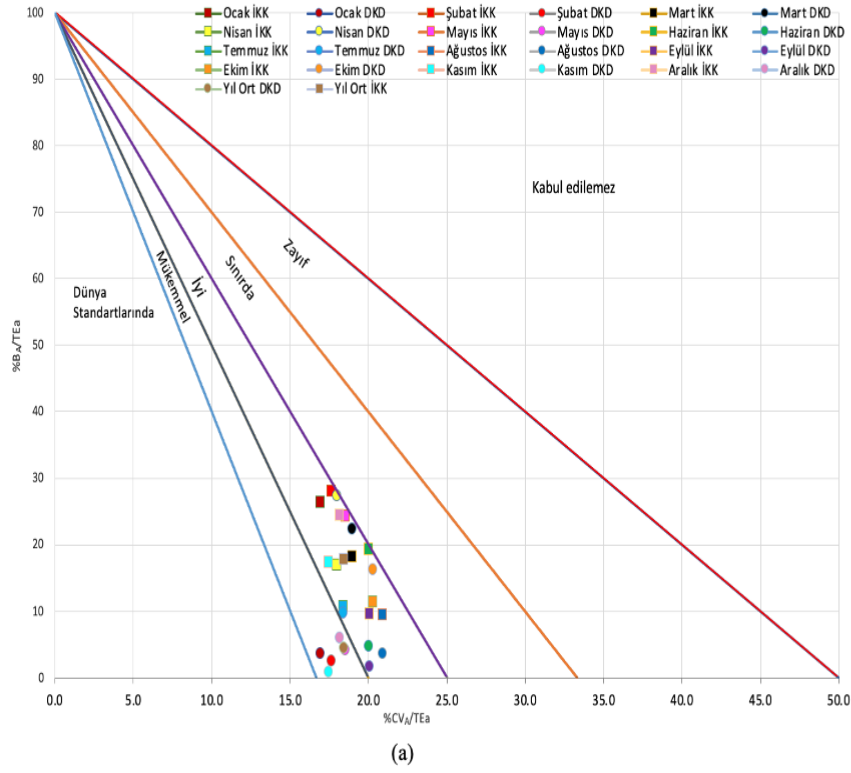
LDH testi için hem CLIA 2024 hem de Türkiye kalite hedefine göre sigma düzeyi 4'ün üzerinde hesaplanmıştır.

LDH testinin sıkı (CLIA 2024) ve geniş (Türkiye) kalite hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 18'de görülmektedir.

CLIA 2024 hedefine göre DKD sigma düzeyinde test 5 ay (Ocak, Şubat, Mayıs, Kasım, Aralık) mükemmel performans gösterirken kalan 7 ay iyi performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre tüm aylarda testin performansı iyi olarak değerlendirilmiştir. Ocak, Şubat, Mayıs, Kasım ve Aralık aylarında test DKD sigma düzeyine göre mükemmel performans gösterirken, İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Mart, Nisan, Haziran, Temmuz, Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir.

Türkiye hedefinde hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre testin performansı tüm aylarda ve yıllık olarak dünya standartlarında bulunmuştur.

CLIA 2024 hedefinde yıllık DKD sigma düzeyine göre test mükemmel performans gösterirken, yıllık İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Türkiye hedefinde hem DKD hem de İKK yıllık sigma düzeyine göre testin performansı dünya standartlarındadır.



Şekil 18. LDH testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri

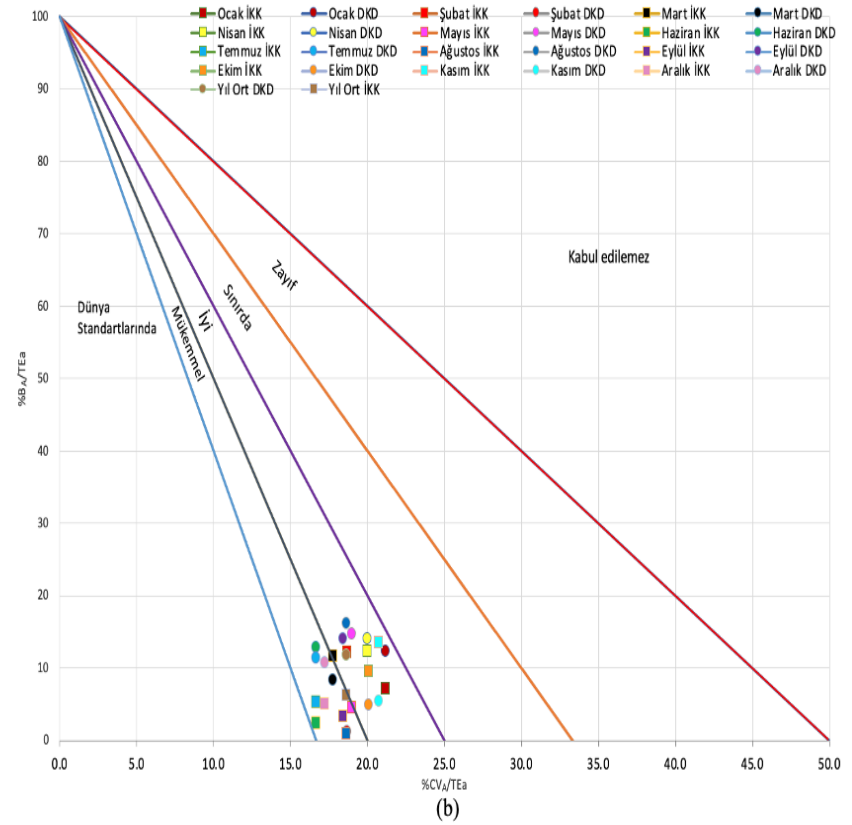
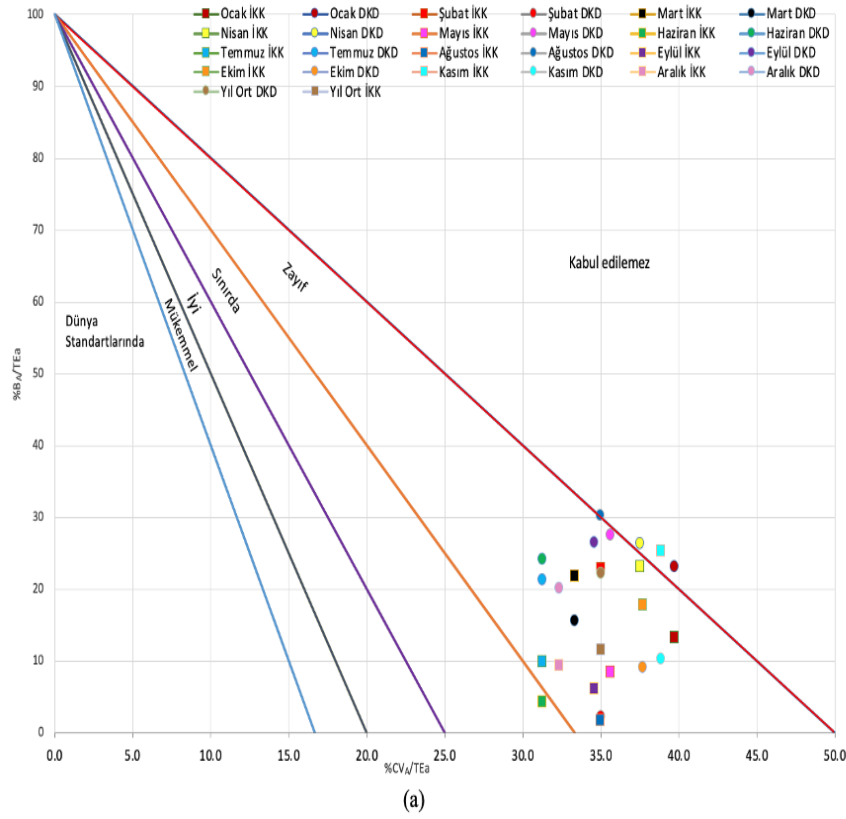
T. protein testi için CLIA 2024 hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyi 4'ün altında hesaplanmıştır. Tüm aylarda ve yıllık olarak QGI'ya göre tekrarlanabilirlik problemi bulunmuştur. Türkiye hedefine göre ise hesaplanan sigma düzeyleri 4'ün üzerindedir.

Şekil 19'da T. protein testinin sıkı (CLIA 2024) ve geniş (Türkiye) hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri görülmektedir.

CLIA 2024 hedefi için DKD sigma düzeyine göre test 3 ay (Ocak, Nisan, Ağustos) kabul edilemez, kalan 9 ay zayıf performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre testin performansı Kasım ayında kabul edilemez, Haziran ayında sınırdadır, diğer 10 ayda zayıf olarak değerlendirilmiştir. Şubat, Mart, Mayıs, Temmuz, Eylül, Ekim, Kasım ve Aralık aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeylerine göre test zayıf performans göstermiştir. Ocak, Nisan, Ağustos aylarında İKK sigma düzeyine göre zayıf performans gösterirken, DKD sigma düzeyine göre test kabul edilemez performans göstermiştir. T. protein Haziran ayında İKK sigma düzeyine göre sınırdadır, DKD sigma düzeyine göre zayıf performans göstermiştir.

Türkiye hedefinde DKD sigma düzeyine göre test 5 ay (Şubat, Mart, Haziran, Temmuz, Aralık) mükemmel, diğer aylarda iyi performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre testin performansı 5 ayda (Mayıs, Haziran, Temmuz, Ağustos, Aralık) mükemmel, kalan 7 ayda iyi olarak değerlendirilmiştir. Haziran, Temmuz ve Aralık aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre test mükemmel performans göstermiştir. Ocak, Nisan, Eylül, Ekim ve Kasım aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre testin performansı iyi olarak değerlendirilmiştir. Şubat ve Mart aylarında DKD sigma düzeyine göre test mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Test Mayıs ve Ağustos ayında İKK sigma düzeyine göre mükemmel, DKD sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir.

CLIA 2024 hedefine göre yıllık DKD ve İKK sigma düzeyinde test zayıf; Türkiye hedefine göre DKD sigma düzeyine göre iyi, İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir.



Şekil 19. T. protein testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: Türkiye (geniş) TEa hedefleri

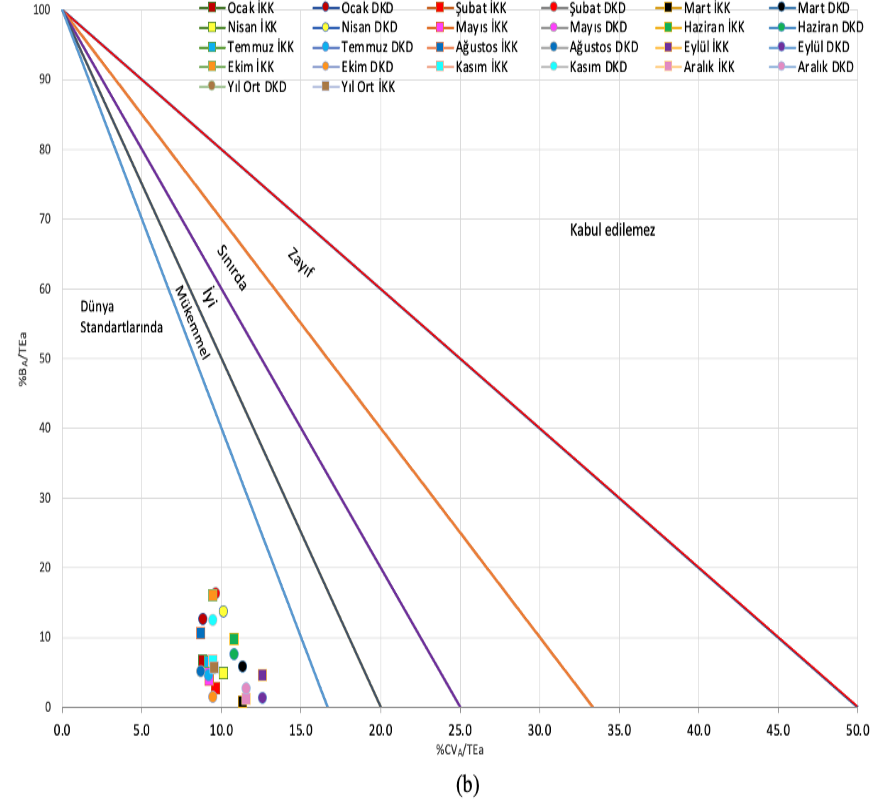
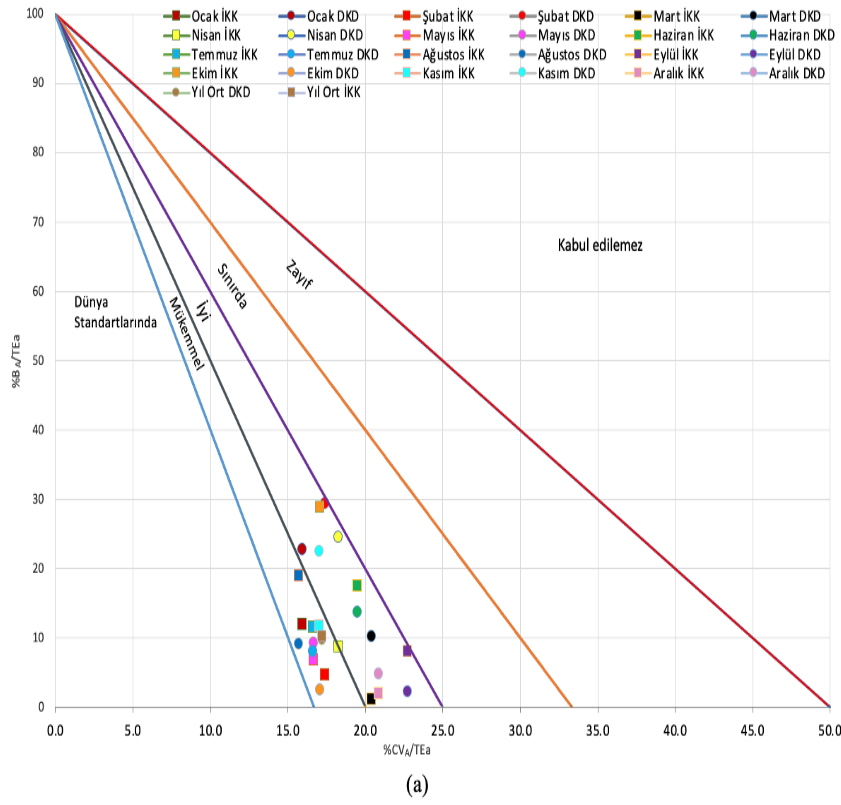
Trigliserit testi için hem CLIA 2024 hem de EFLM BV Desirable hedefine göre hesaplanan sigma düzeyleri 4'ün üzerindedir.

Şekil 20'de trigliserit testinin sıkı (CLIA 2024) ve geniş (EFLM BV Desirable) hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri görülmektedir.

CLIA 2024 hedefi için DKD sigma düzeyine göre testin performansı 4 ay (Mayıs, Temmuz, Ağustos, Ekim) mükemmel, diğer aylarda iyi olarak bulunmuştur. İKK sigma düzeyine göre testin performansı 6 ayda (Mart, Nisan, Haziran, Eylül, Ekim, Aralık) iyi, diğer 6 ayda mükemmel olarak değerlendirilmiştir. Mayıs, Temmuz, Ağustos aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre testin performansı mükemmel olarak bulunmuştur. Mart, Nisan, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Ocak, Şubat ve Kasım aylarında test İKK sigma düzeyine göre mükemmel, DKD sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Ekim ayında testin performansı DKD sigma düzeyine göre mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi olarak bulunmuştur.

EFLM BV Desirable hedefi için hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre trigliserit testi tüm aylarda ve yıllık olarak dünya standartlarında performans göstermiştir.

CLIA 2024 hedefine göre hem DKD hem de İKK yıllık sigma düzeyinde testin performansı mükemmel; EFLM BV Desirable hedefine göre dünya standartlarındadır.



Şekil 20. Trigliserit testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: CLIA 2024 (sıkı), b: EFLM BV Desirable (geniş) TEa hedefleri

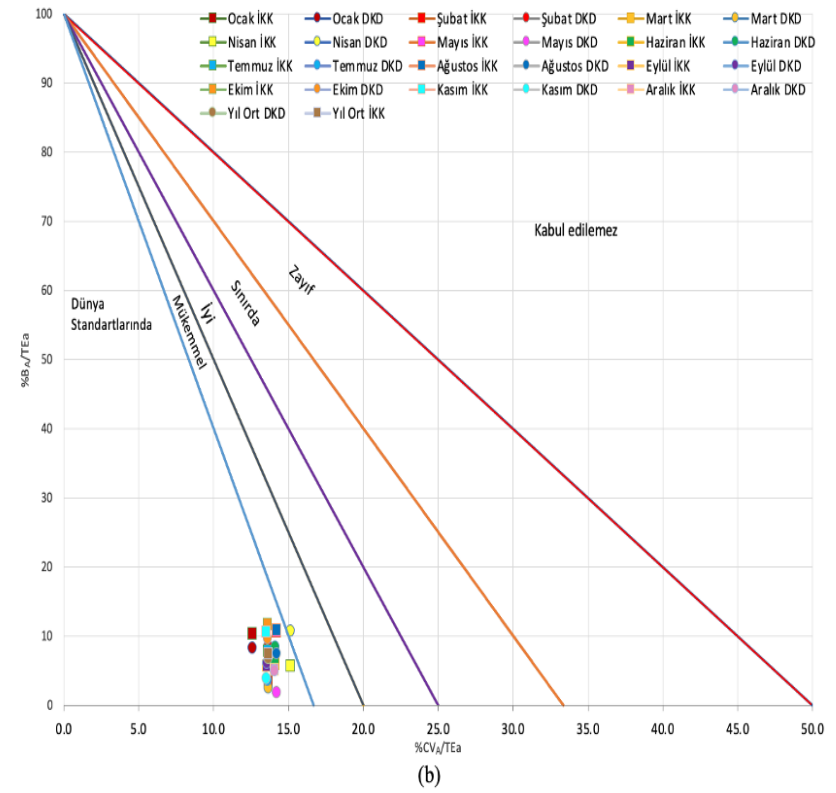
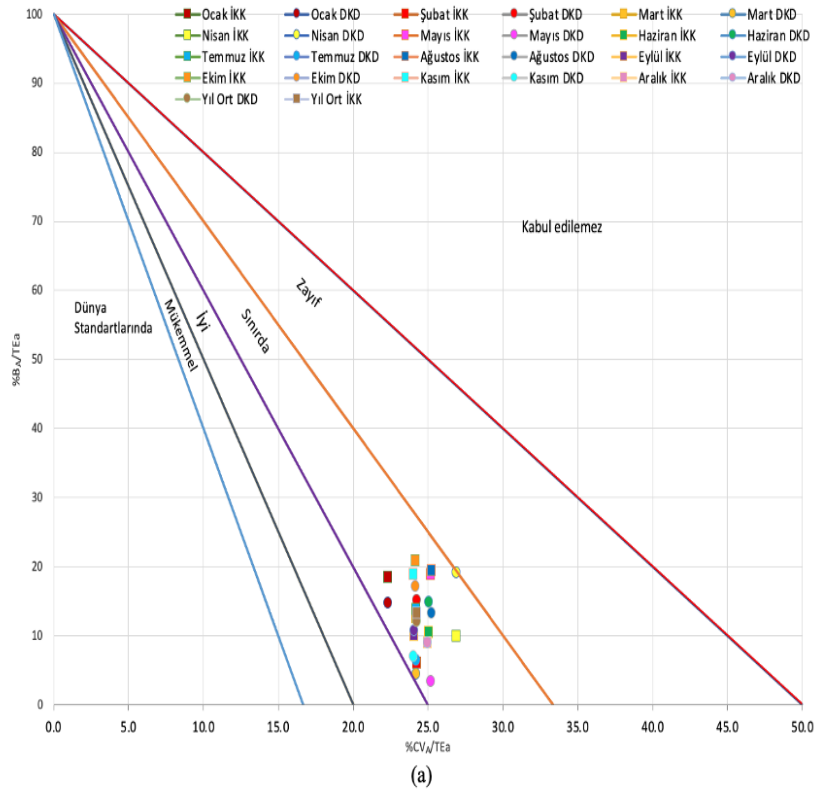
Üre testi için Türkiye hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyleri 4'ün altında hesaplanmıştır. Tüm aylarda ve yıllık olarak QGI'ya göre tekrarlanabilirlik sorunu saptanmıştır. EFLM BV Minimum hedefine göre sigma düzeyleri 4'ün üzerindedir.

Üre testinin sıkı (Türkiye) ve geniş (EFLM BV Minimum) hedefine göre aylık ve yıllık sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 21'de görülmektedir.

Türkiye hedefi için hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre test tüm aylarda ve yıllık olarak sınırda performans göstermiştir.

EFLM BV Minimum hedefi için DKD sigma düzeyine göre test Nisan ayında mükemmel, kalan diğer aylarda dünya standartlarında performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre testin performansı tüm aylarda dünya standartlarında değerlendirilmiştir. Nisan ayında test DKD sigma düzeyine göre mükemmel performans gösterirken, İKK sigma düzeyine göre dünya standartlarında performans göstermiştir. Diğer 11 ayda hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre testin performansı dünya standartlarında olarak değerlendirilmiştir.

Üre testi Türkiye hedefine göre yıllık DKD ve İKK sigma düzeyinde sınırda performans göstermiştir. Test EFLM BV Minimum hedefinde yıllık DKD ve İKK sigma düzeyine göre dünya standartlarında performans göstermiştir.



Şekil 21. Üre testinin sıkı ve geniş TEa hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafikleri. a: Türkiye (sıkı), b: EFLM BV Minimum (geniş) TEa hedefleri

Çalışılan biyokimya testlerinin sıkı ve geniş kalite hedefine göre yıllık DKD sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 22’de görülmektedir.

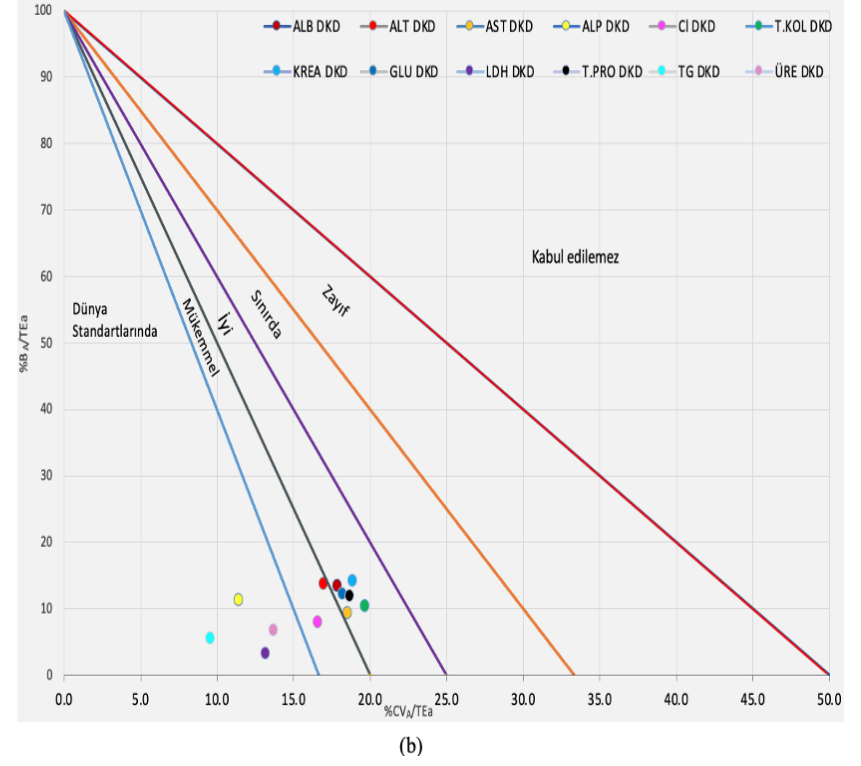
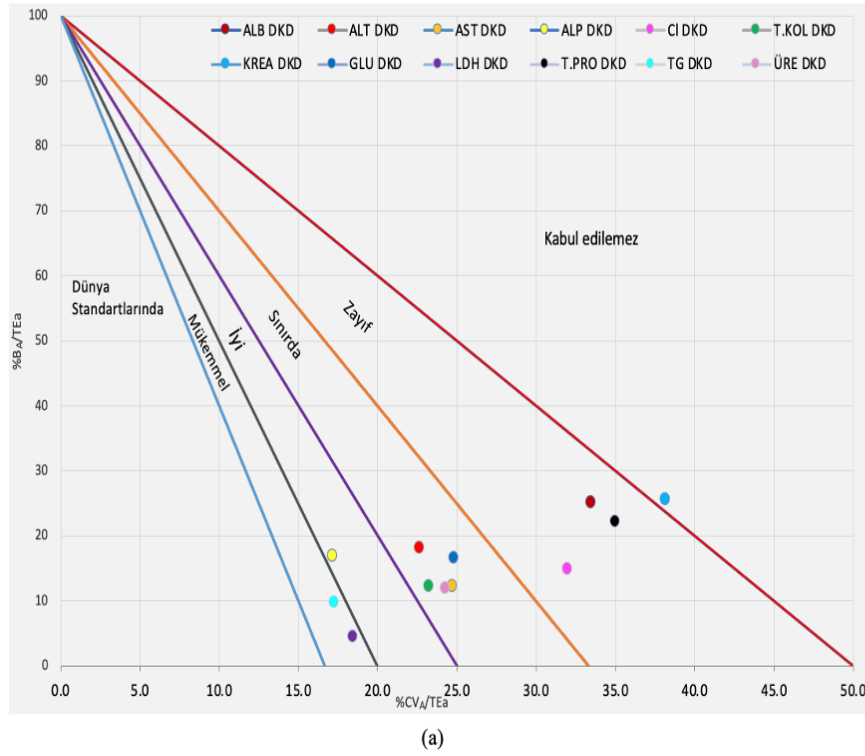
Sıkı kalite hedeflerine göre testlerin performansları sınıflandırıldığında LDH ve trigliserit mükemmel; ALP iyi, ALT, AST, glukoz, T. kolesterol ve üre sınırda, albümin, klor ve T. protein zayıf, kreatinin kabul edilemez performansa sahiptir.

Geniş kalite hedeflerine göre testlerin performansları sınıflandırıldığında ALP, LDH, trigliserit ve üre dünya standartlarında, ALT ve klor mükemmel, albümin, AST, glukoz, kreatinin, T. kolesterol ve T. protein iyi performans göstermiştir.

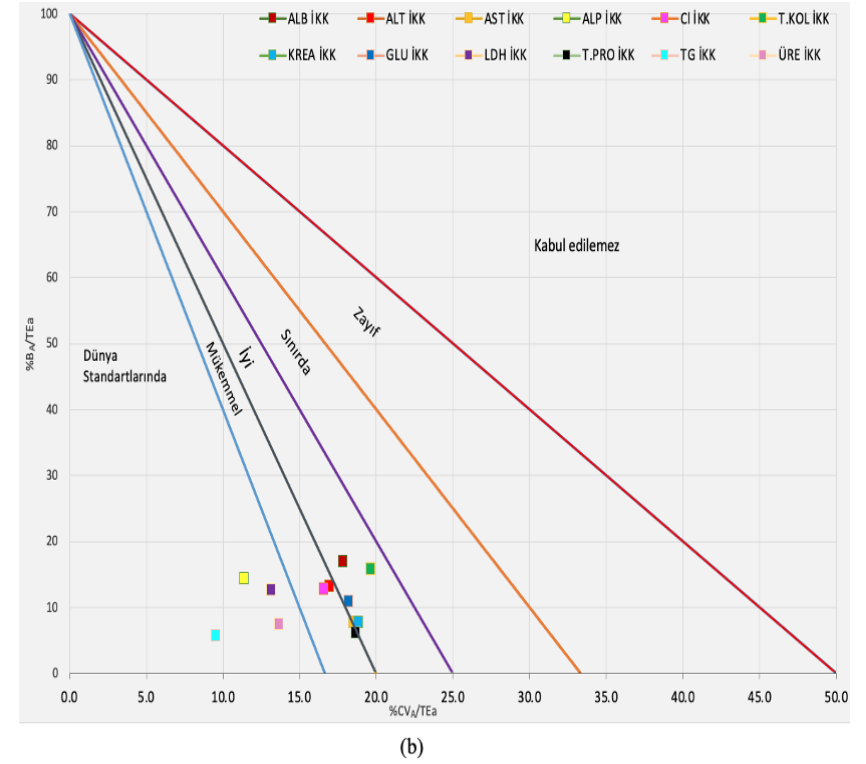
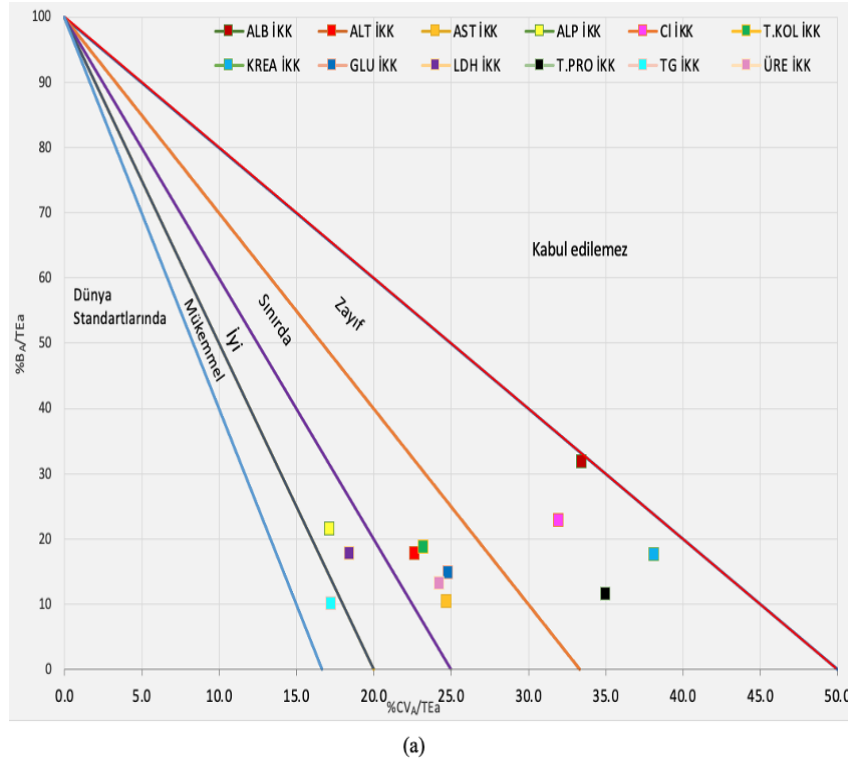
Çalışılan biyokimya testlerinin sıkı ve geniş kalite hedefine göre yıllık İKK sigma düzeylerinin yöntem karar grafikleri Şekil 23’te görülmektedir.

Sıkı kalite hedeflerine göre testlerin performansları sınıflandırıldığında trigliserit mükemmel, ALP ve LDH iyi, ALT, AST, glukoz, T. kolesterol ve üre sınırda, albümin, kreatinin, klor ve T. protein zayıf olarak değerlendirilmiştir.

Geniş kalite hedeflerine göre testlerin performansları sınıflandırıldığında ALP, LDH, trigliserit ve üre dünya standartlarında, ALT, AST ve klor mükemmel, albümin, glukoz, kreatinin, T. kolesterol ve T. protein iyi performans göstermiştir.



Şekil 22. Çalışılan biyokimya testlerinin sıkı (a) ve geniş (b) kalite hedeflerine göre yıllık DKD sigma düzeylerinin yöntem karar grafiğinde gösterimi



Şekil 23. Çalışılan biyokimya testlerinin sıkı (a) ve geniş (b) kalite hedefine göre yıllık İKK sigma düzeylerinin yöntem karar grafiğinde gösterimi

4.4. ÇALIŞILAN İMMUNOASSAY TESTLERİNİN %CV_A ve %B_A DEĞERLERİ

4.4.1. Çalışılan İmmunoassay Testlerinin %CV_A Değerleri

Biyolojik değişkenliklere göre analiz yönteminin performansını değerlendirmek amacıyla çalışılan immunoassay testlerinin %CV_A değerleri aşağıdaki formülle hesaplanan hedef % CV_A ile karşılaştırılmıştır.

İstenen analitik kalite hedefine uygun Hedef CV_A < 0,50 CV_I değerleri sınır değer olarak kullanılmıştır. Tablo 14’te verilen CV_I ve CV_G değerleri EFLM veri tabanından alınmıştır (96).

Tablo 14. Çalışılan immunoassay testlerinin CV_I ve CV_G değerleri

Testler	CV _I	CV _G	Testler	CV _I	CV _G
Östradiol	15	18,1	Prolaktin	45	64,3
Testosteron	14,5	23,1	SHBG	8,9	46,9
FSH	9,5	37,9	fT4	4,8	8
LH	25,2	21,4	TSH	17,9	36,1

CV_I: Birey içi biyolojik değişkenlik katsayısı, CV_G: Bireyler arası biyolojik değişkenlik katsayısı

Çalışmaya dahil edilen immunoassay testlerinin 1 yıl boyunca aylık olarak düşük ve yüksek düzey kontrol serumlarından elde edilen iki düzey, kombine ve hedef % CV_A değerleri Tablo 15 ve 16’da gösterilmiştir. İstenen performansı sağlayamayan testler SHBG ve fT4 olarak bulunmuştur.

SHBG testi için düzey 2 kontrol serumundan hesaplanan % CV_A değerleri Mart ve Kasım aylarında istenen hedefi sağlayamamıştır.

fT4 testi için düzey 1 % CV_A değerleri Mart, Haziran, Ağustos ve Aralık ayları dışındaki aylarda; düzey 2 % CV_A değerleri Mart ve Eylül ayları dışında; kombine % CV_A değerleri için tüm aylarda istenen analitik performansı gösterememiştir. Sadece fT4 testinin yıllık düzey 1, 2 ve kombine %CV_A değerleri istenen hedefi sağlayamamıştır.

Tablo 15. Çalışılan immunoassay testlerinin hedef % CV_A ve kontrol serumlarının düşük ve yüksek düzeylerinin aylık ve yıllık % CV_A değerleri

Testler	KK Düzeyi	Hedef CV _A	Aylar												Yıllık
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Östradiol	Düzyey 1	7,5	2,63	4,29	4,26	1,79	2,79	3,20	1,89	3,36	3,72	5,51	2,97	3,19	3,30
	Düzyey 2		2,00	2,01	4,31	0,74	2,93	3,69	2,51	2,05	4,29	5,43	3,60	2,60	3,01
Testosteron	Düzyey 1	7,25	3,48	2,00	4,13	3,24	2,43	1,71	3,36	2,96	2,75	3,89	4,68	2,13	3,06
	Düzyey 2		2,26	1,68	4,11	3,11	2,54	3,58	2,12	2,83	3,08	2,63	2,55	2,16	2,72
FSH	Düzyey 1	4,75	3,74	2,00	2,88	2,30	2,15	3,88	2,50	3,40	3,52	3,54	2,63	3,51	3,00
	Düzyey 2		2,75	1,80	2,50	2,64	2,50	2,71	3,00	2,50	3,71	2,90	2,19	3,51	2,73
LH	Düzyey 1	12,6	3,10	1,96	3,78	2,14	1,78	3,27	3,18	3,85	3,01	4,54	3,54	4,55	3,23
	Düzyey 2		3,89	2,14	2,49	2,00	1,20	2,80	2,90	3,54	1,55	2,69	2,38	2,37	2,50
Prolaktin	Düzyey 1	22,5	4,18	2,60	4,22	2,25	2,14	2,19	3,27	3,02	3,00	3,63	2,95	2,48	2,99
	Düzyey 2		3,66	2,14	3,67	2,27	1,59	2,16	4,08	3,32	2,13	3,90	3,93	2,88	2,98
SHBG	Düzyey 1	4,45	3,06	3,22	4,10	1,40	1,87	2,45	2,36	2,54	2,85	2,96	2,74	1,93	2,62
	Düzyey 2		2,90	2,74	4,64	2,04	1,12	1,46	2,33	1,86	2,88	2,25	4,54	1,79	2,55
ft4	Düzyey 1	2,4	2,91	3,20	2,33	2,48	3,16	2,37	3,23	2,00	2,80	2,92	3,06	2,30	2,73
	Düzyey 2		3,00	2,44	2,07	2,71	3,47	2,74	3,02	3,04	2,09	3,49	3,54	2,80	2,87
TSH	Düzyey 1	8,95	3,39	2,66	2,44	2,19	2,20	1,99	3,49	2,39	4,32	3,82	2,12	1,88	2,74
	Düzyey 2		3,03	2,49	1,99	1,44	1,66	2,03	4,15	3,42	4,28	3,59	2,57	2,11	2,73

*Hedef CV_A üzerindeki değerler **kalin karakter** olarak gösterilmiştir.

Tablo 16. Çalışılan immunoassay testlerinin hedef %CV_A, aylık ve yıllık kombine %CV_A değerleri

Testler	Hedef CV _A	Aylar												Yıllık
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Östradiol	7,5	2,99	4,52	5,24	1,86	3,48	4,13	2,59	3,66	4,80	6,72	3,91	3,68	3,96
Testosteron	7,25	3,83	2,33	5,05	3,92	3,02	3,05	3,68	3,57	3,51	4,31	5,02	2,62	3,66
FSH	4,75	4,22	2,37	3,38	2,96	2,78	4,33	3,28	3,83	4,39	4,09	3,05	4,30	3,58
LH	12,6	4,14	2,48	4,17	2,57	1,97	3,82	3,78	4,59	3,20	4,92	3,92	4,85	3,70
Prolaktin	22,5	4,92	3,01	4,95	2,76	2,42	2,67	4,36	3,83	3,36	4,56	4,05	3,21	3,67
SHBG	4,45	3,68	3,76	5,25	2,01	2,03	2,66	2,88	2,86	3,50	3,36	4,22	2,31	3,21
ft4	2,4	3,60	3,64	2,75	3,13	4,00	3,06	3,87	2,94	3,17	3,82	3,95	3,03	3,41
TSH	8,95	4,01	3,19	2,82	2,42	2,49	2,45	4,56	3,40	5,27	4,59	2,79	2,40	3,37

*Hedef CV_A üzerindeki değerler **kalın karakter** olarak gösterilmiştir.

4.4.2. Çalışılan İmmunoassay Testlerinin %B_A Değerleri

Biyolojik değişkenliklere göre analiz yönteminin performansını değerlendirmek amacıyla çalışılan immunoassay testlerinin %B_A değerleri aşağıdaki formülle hesaplanan hedef %B_A ile karşılaştırılmıştır.

İstenen analitik kalite hedefine uygun hedef $B_A < 0,25 (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$ değerleri sınır değer olarak kullanılmıştır.

İmmunoassay testlerinin hedef B_A ve aylık olarak DKD kontrol serumundan elde edilen B_A, İKK düzey 1 ve düzey 2 bias sonuçlarından hesaplanan kombine B_A ve yıllık değerleri Tablo 17’de gösterilmiştir. Tabloda istenen analitik kalite hedefine uymayan testler kalın karakter ile gösterilmiştir.

İstenen B_A’yı sağlayamayan testler: Östradiol, testosteron, fT4

Östradiol testi için DKD B_A Ocak, Şubat, Mart, Mayıs, Haziran ve Kasım aylarında; İKK B_A Nisan, Haziran ve Ağustos aylarında istenen B_A hedefini sağlayamamıştır.

Testosteron testi için DKD B_A Haziran ve Eylül aylarında; İKK B_A Ocak, Haziran ve Temmuz aylarında istenen performansı sağlayamamıştır.

fT4 testi için DKD B_A Nisan, Eylül ve Kasım aylarında; İKK B_A Ocak, Haziran, Kasım ve Aralık aylarında istenen B_A değerinden daha fazla bulunmuştur.

İmmunoassay testlerinin yıllık DKD ve kombine İKK B_A değerleri istenen hedefi sağlamıştır.

Tablo 17. Çalışılan immunoassay testlerinin hedef B_A aylık ve yıllık DKD B_A, İKK kombine B_A değerleri

Testler	KK Türü	Hedef B _A	Aylar												Yıllık
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Östradiol	DKD	5,88	7,48	6,87	7,05	4,86	6,08	5,90	1,82	3,87	0,41	4,43	6,00	2,60	4,78
	İKK		2,88	3,71	3,68	6,79	2,08	6,32	2,93	7,98	0,49	3,88	3,20	1,23	3,76
Testosteron	DKD	6,82	4,50	3,00	1,77	1,40	1,76	6,85	0,76	3,40	7,76	4,67	2,71	4,07	3,55
	İKK		9,82	6,59	5,41	4,37	3,23	7,80	8,16	5,96	0,80	1,92	2,09	1,24	4,78
FSH	DKD	9,77	4,57	3,46	3,40	2,45	2,50	1,76	0,02	4,30	0,85	4,10	3,18	3,29	2,82
	İKK		1,67	0,46	0,74	1,71	1,69	3,72	7,14	6,02	2,92	1,77	9,20	6,94	3,67
LH	DKD	8,27	1,52	1,61	0,48	5,55	2,46	3,20	1,67	2,30	6,85	0,27	6,89	4,35	3,10
	İKK		4,99	5,87	5,76	7,50	6,07	8,33	6,76	0,46	4,67	4,30	4,42	4,02	5,26
Prolaktin	DKD	19,62	0,84	1,51	4,50	1,50	2,54	1,09	2,76	4,05	1,11	1,69	1,76	2,17	2,13
	İKK		2,80	6,37	2,45	0,40	1,51	4,14	6,31	1,55	0,82	5,62	5,48	5,60	3,59
SHBG	DKD	11,93	3,16	1,90	4,65	4,12	2,76	0,57	5,39	0,83	1,14	4,06	4,50	3,60	3,06
	İKK		1,15	1,26	1,91	4,18	2,58	2,84	6,21	6,63	4,54	5,82	3,12	4,68	3,74
ft4	DKD	2,33	1,50	0,72	1,80	3,50	1,53	0,25	1,31	1,84	2,83	2,26	2,80	1,22	1,80
	İKK		3,19	1,18	2,03	2,33	0,80	3,70	1,01	1,15	0,52	1,69	2,71	4,92	2,10
TSH	DKD	10,07	4,61	0,68	1,86	3,69	4,07	3,61	2,86	1,67	2,50	0,36	0,01	4,06	2,50
	İKK		1,50	3,21	2,45	1,25	1,08	3,01	1,75	3,12	3,60	2,51	0,90	2,02	2,20

*Hedef B_A üzerindeki değerler **kalm karakter** olarak gösterilmiştir.

4.5. ÇALIŞILAN İMMUNOASSAY TESTLERİNİN HESAPLANAN SİGMA DÜZEYLERİ

Çalışmamızda yer alan immunoassay testlerinin belirlenen TEa sınırlarına göre aylık ve yıllık sigma düzeyleri Tablo 18 ve 19’da yer almaktadır. Çalışılan immunoassay testlerinin yıllık sigma düzeylerine göre uygulanması önerilen KK prosedürleri Tablo 20’de gösterilmiştir.

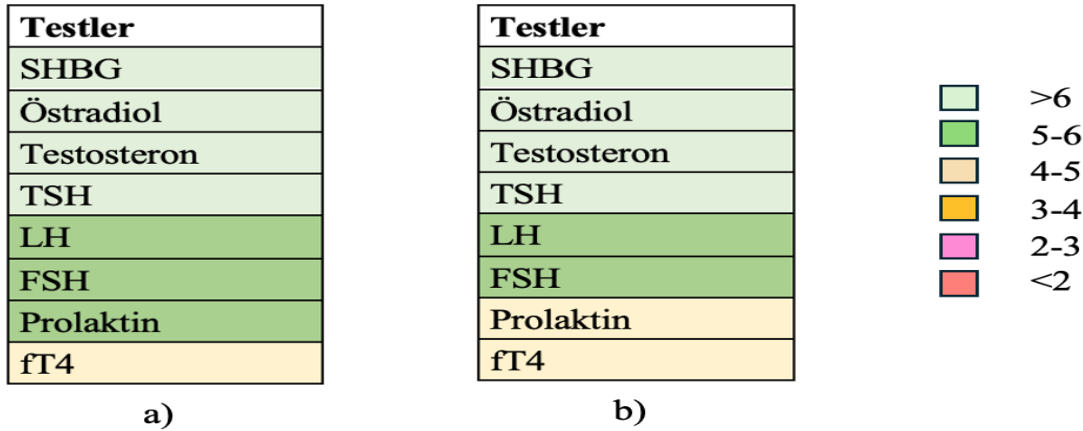
Tablo 18. Çalışılan immunoassay testlerinin aylık ve yıllık İKK ve DKD sonuçlarından elde edilen sigma düzeyleri

Testler	KK Türü	Aylar												Yıllık
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Östradiol	İKK	7,74	7,54	5,75	6,65	7,33	5,13	8,63	6,05	5,32	7,17	5,83	6,73	6,69
	DKD	6,20	6,48	5,31	7,32	6,10	5,24	8,60	7,43	5,33	6,99	5,11	6,36	6,28
Testosteron	İKK	6,74	7,83	5,70	5,22	7,14	5,56	5,10	5,27	6,84	5,31	6,82	8,99	6,22
	DKD	7,02	9,37	5,65	5,98	7,62	5,88	5,87	5,99	6,01	5,01	6,63	7,91	6,00
FSH	İKK	5,68	5,84	5,11	5,50	5,86	4,93	4,61	4,84	5,09	4,90	4,75	4,49	5,01
	DKD	5,04	5,18	4,32	5,25	5,57	5,61	4,93	4,99	5,80	4,20	4,86	4,01	5,02
LH	İKK	4,33	5,46	5,40	5,26	5,58	5,50	4,66	5,64	5,10	4,22	4,77	4,78	5,18
	DKD	5,14	5,84	5,61	5,63	5,72	5,74	5,59	5,10	5,22	5,30	4,01	4,13	5,45
Prolaktin	İKK	5,04	4,34	4,76	5,98	5,46	5,12	4,22	4,82	5,71	4,02	4,07	4,49	4,79
	DKD	5,62	5,88	4,20	5,64	5,15	5,81	4,88	4,17	5,63	4,02	4,96	5,56	5,35
SHBG	İKK	6,77	6,61	7,55	6,23	9,12	8,75	6,91	6,81	6,16	6,03	6,63	9,28	6,79
	DKD	6,23	6,44	6,70	6,25	9,05	9,60	7,20	8,83	7,13	6,56	6,23	9,75	6,91
ft4	İKK	4,21	4,25	4,71	4,15	4,69	4,01	4,16	4,72	4,98	4,55	4,92	4,27	4,41
	DKD	4,03	4,39	4,80	4,02	4,45	4,97	4,07	4,48	4,19	4,36	4,88	5,53	4,42
TSH	İKK	5,80	5,19	6,23	7,76	7,59	6,92	5,20	5,28	5,07	5,15	6,84	7,49	6,01
	DKD	5,17	5,98	6,44	6,75	6,39	6,68	5,09	5,74	5,23	5,78	7,16	6,64	6,18

Tablo 19. Çalışılan immunoassay testlerinin belirlenen TEa kaynaklarına göre DKD ve İKK sonuçlarından elde edilen yıllık sigma düzeyleri

Testler	TEa Kaynağı	% TEa	DKD Sigma	İKK Sigma	Testler	TEa Kaynağı	% TEa	DKD Sigma	İKK Sigma
Östradiol	EFLM BV Min	26	6,28	6,69	LH	CLIA 2024	20	5,18	5,45
Testosteron	EFLM BV Min	24,8	6,00	6,22	Prolaktin	CLIA 2024	20	5,35	4,79
SHBG	EFLM BV Min	26,1	6,91	6,79	fT4	CLIA 2024	15	4,42	4,41
FSH	CLIA 2024	18	5,02	5,01	TSH	CLIA 2024	20	6,18	6,01

Çalışılan immunoassay testlerinin belirlenen TEa hedefine göre yıllık DKD ve İKK sigma düzeylerinin renk skalası Şekil 24’te görülmektedir.



Şekil 24. İmmunoassay testlerinin TEa hedeflerine göre sigma düzeyleri: a) DKD sigma düzeyleri; b) İKK sigma düzeyleri

Tablo 20. Çalışılan immunoassay testlerinin yıllık sigma düzeylerine göre uygulanması önerilen KK prosedürleri

Testler	TEa Kaynağı	DKD Sigma	İKK Sigma	DKD Sigma Kontrol Kuralı	N	R	İKK Sigma Kontrol Kuralı	N	R
Östradiol	EFLM BV Min	6,28	6,69	13S	2	1	13S	2	1
Testosteron	EFLM BV Min	6,00	6,22	13S	2	1	13S	2	1
SHBG	EFLM BV Min	6,91	6,79	13S	2	1	13S	2	1
FSH	CLIA 2024	5,02	5,01	12,5S	2	1	12,5S	2	1
LH	CLIA 2024	5,18	5,45	12,5S	2	1	12,5S	2	1
Prolaktin	CLIA 2024	5,35	4,79	12,5S	2	1	12,5S	2	1
ft4	CLIA 2024	4,42	4,41	12,5S	2	1	12,5S	2	1
TSH	CLIA 2024	6,18	6,01	13S	2	1	13S	2	1

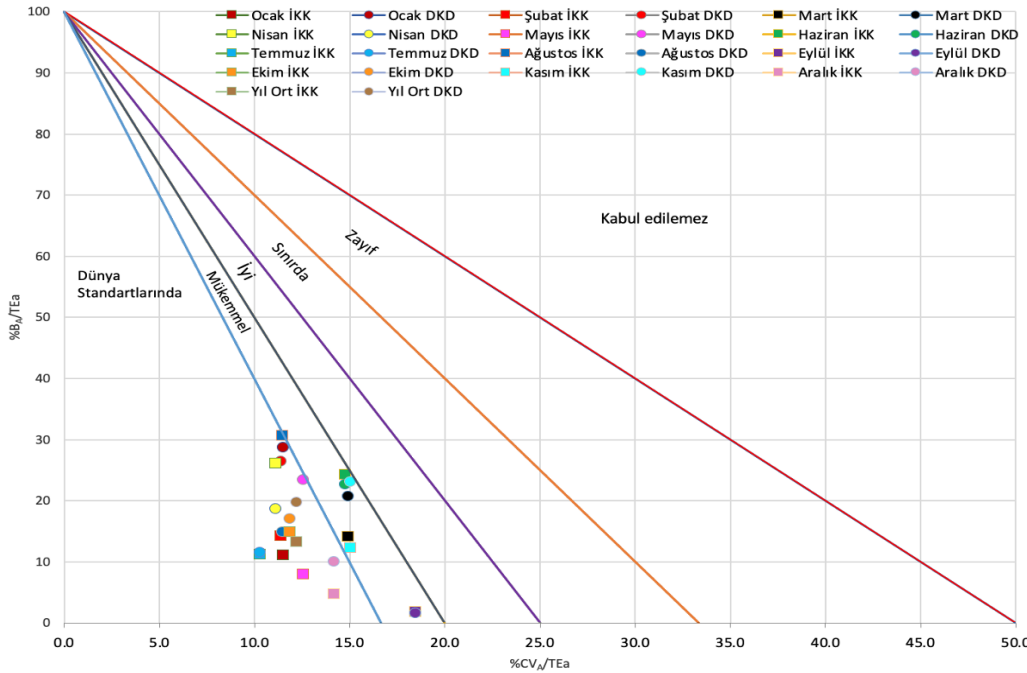
4.6. ÇALIŞILAN İMMUNOASSAY TESTLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmunoassay testlerinin her biri için belirlenen hedefe göre hesaplanan sigma düzeyi 4'ün üstünde bulunmuştur. Bu nedenle QGI indeksinin hesaplanmasına gerek kalmamıştır.

Östradiol testinin EFLM BV Minimum hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyi 4'ün üzerindedir. Şekil 25'te östradiol testinin belirlenen hedefe göre DKD ve İKK sigma düzeylerinin aylık ve yıllık yöntem karar grafiği görülmektedir.

DKD ve İKK sigma düzeyine göre test 4 ay (Mart, Haziran, Eylül, Kasım) mükemmel; kalan 8 ay dünya standartlarında performans göstermiştir.

Östradiol testi yıllık DKD ve İKK sigma düzeyine göre dünya standartlarında performans göstermiştir.

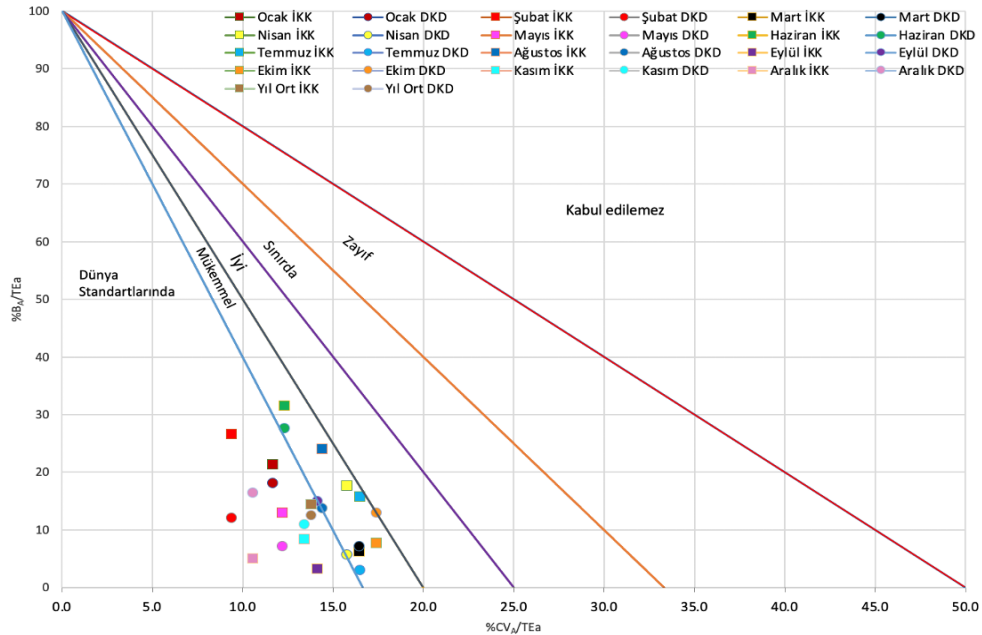


Şekil 25. Östradiol testinin EFLM BV Minimum hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği

Testosteron testi için EFLM BV Minimum hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur. Şekil 26'da bu testin belirlenen hedefe göre DKD ve İKK sigma düzeylerinin aylık ve yıllık yöntem karar grafiği görülmektedir.

DKD sigma düzeyine göre test 7 ay (Mart, Nisan, Haziran, Temmuz, Ağustos, Eylül, Ekim) mükemmel; diğer 5 ay dünya standartlarında performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre testin performansı 6 ay (Mart, Nisan, Haziran, Temmuz, Ağustos, Ekim) mükemmel; diğer aylarda dünya standartlarında performans göstermiştir. Mart, Nisan, Haziran, Temmuz, Ağustos ve Ekim aylarında testin performansı hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre mükemmel olarak bulunmuştur. Ocak, Şubat, Mayıs, Kasım ve Aralık aylarında DKD ve İKK sigma düzeylerine göre test dünya standartlarında performans göstermiştir. Eylül ayında DKD sigma düzeyine göre testin performansı mükemmel, İKK sigma düzeyine göre dünya standartlarında olarak bulunmuştur.

Testosteron testi yıllık olarak hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre dünya standartlarında performans göstermiştir.

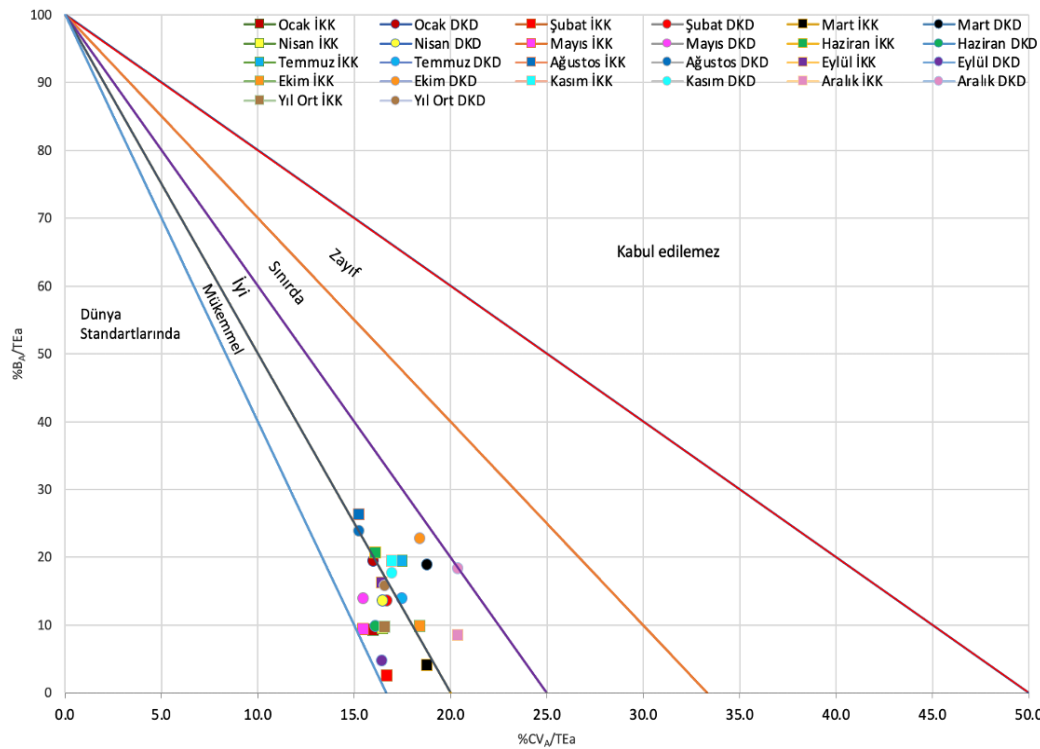


Şekil 26. Testosteron testinin EFLM BV Minimum hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği

FSH testi için CLIA 2024 hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur. Şekil 27'de bu testin belirlenen hedefe göre DKD ve İKK sigma düzeylerinin aylık ve yıllık yöntem karar grafiği görülmektedir.

DKD sigma düzeyine göre test 6 ay (Mart, Temmuz, Ağustos, Ekim, Kasım, Aralık) iyi; diğer 6 ay mükemmel performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre testin performansı 6 ay (Haziran, Temmuz, Ağustos, Ekim, Kasım, Aralık) iyi; diğer aylarda mükemmel performans göstermiştir. Temmuz, Ağustos, Ekim, Kasım ve Aralık aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre test iyi performans göstermiştir. Ocak, Şubat, Nisan, Mayıs ve Eylül aylarında DKD ve İKK sigma düzeylerine göre testin performansı mükemmel olarak bulunmuştur. Mart ayında DKD sigma düzeyine göre test iyi, İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir. Haziran ayında DKD sigma düzeyine göre testin performansı mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi olarak değerlendirilmiştir.

FSH testi yıllık DKD ve İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir.

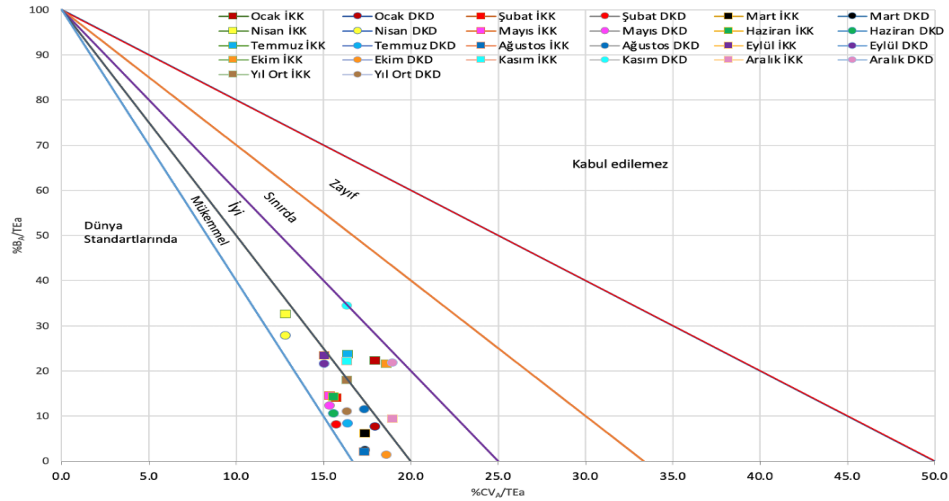


Şekil 27. FSH testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği

LH testi için CLIA 2024 hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur. Şekil 28'de bu testin belirlenen hedefe göre DKD ve İKK sigma düzeylerinin aylık ve yıllık yöntem karar grafiği görülmektedir.

DKD sigma düzeyine göre test 2 ay (Kasım, Aralık) iyi; diğer 10 ay mükemmel performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre testin performansı 5 ay (Ocak, Temmuz, Ekim, Kasım, Aralık) iyi; diğer aylarda mükemmel performans göstermiştir. Kasım ve Aralık aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Ocak, Temmuz ve Ekim aylarında DKD sigma düzeyine göre test mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Kalan 7 ayda hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre testin performansı mükemmel olarak bulunmuştur.

LH testi yıllık DKD ve İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir.

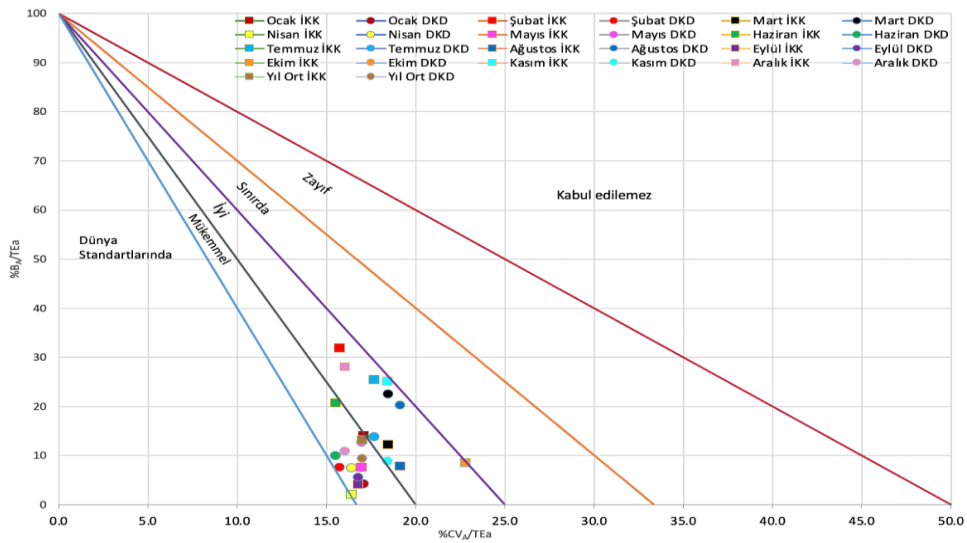


Şekil 28. LH testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği

Prolaktin testi için CLIA 2024 hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur. Şekil 29'da bu testin belirlenen hedefe göre DKD ve İKK sigma düzeylerinin aylık ve yıllık yöntem karar grafiği görülmektedir.

DKD sigma düzeyine göre test 4 ay (Mart, Temmuz, Ağustos, Kasım) iyi; kalan aylarda mükemmel performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre testin performansı 5 ayda (Ocak, Nisan, Mayıs, Haziran, Eylül) mükemmel; diğer aylarda iyi performans göstermiştir. Mart, Temmuz, Ağustos ve Kasım aylarında test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir. Ocak, Nisan, Mayıs, Haziran ve Eylül aylarında hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre mükemmel performans göstermiştir. Şubat, Ekim ve Aralık aylarında DKD sigma düzeyine göre testin performansı mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi olarak bulunmuştur.

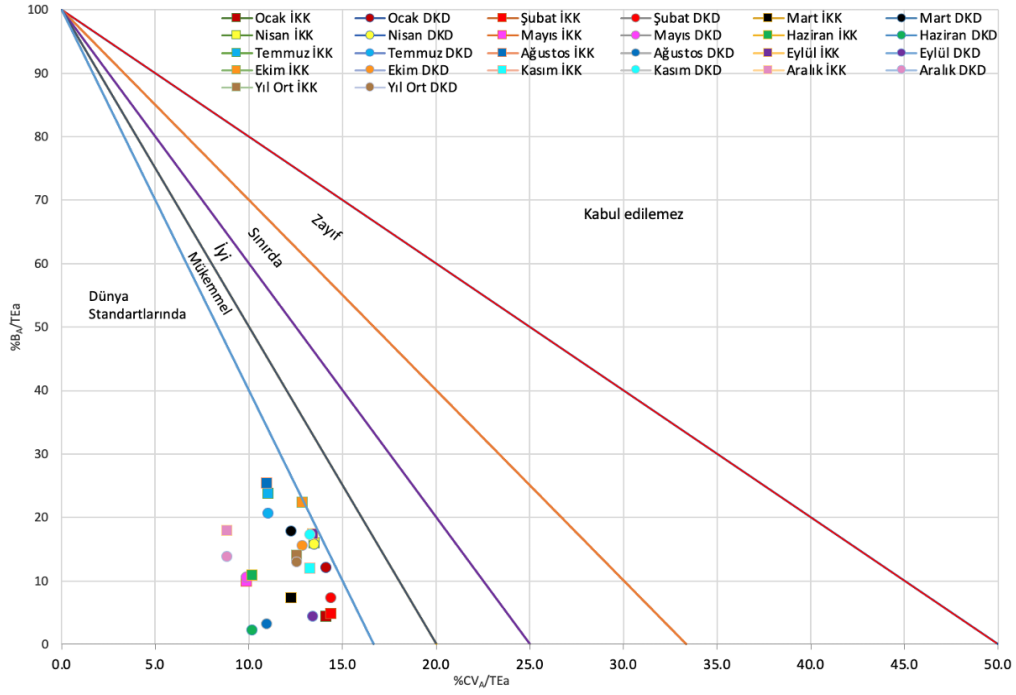
Prolaktin testinin performansı yıllık DKD ve İKK sigma düzeyine göre mükemmel olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 29. Prolaktin testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği

SHBG testinin EFLM BV Minimum hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur. Şekil 30'da bu testin belirlenen hedefe göre DKD ve İKK sigma düzeylerinin aylık ve yıllık yöntem karar grafiği görülmektedir.

DKD ve İKK sigma düzeyine göre test tüm aylarda ve yıllık olarak dünya standartlarında performans göstermiştir.

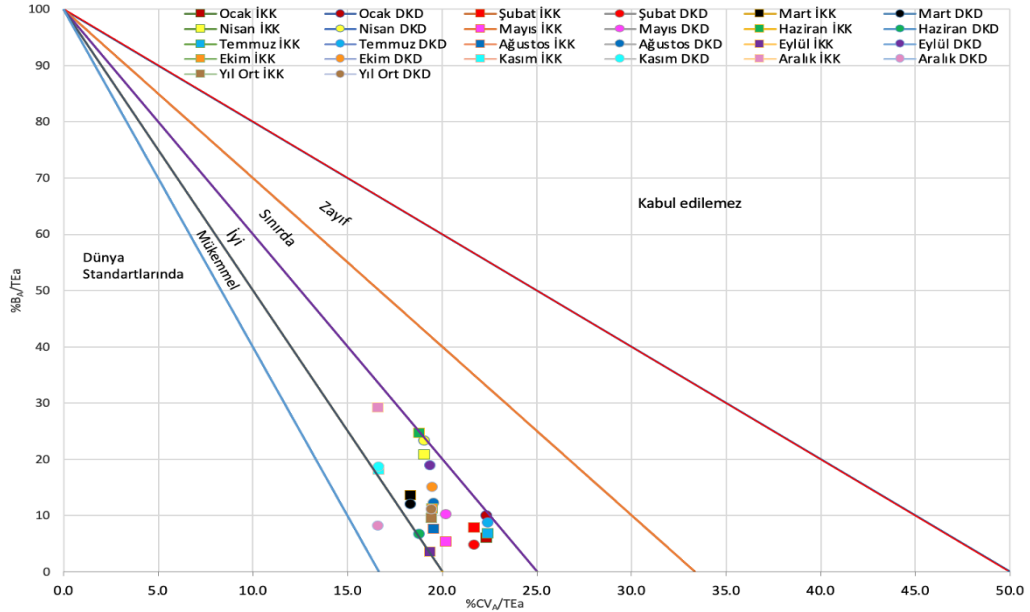


Şekil 30. SHBG testinin EFLM BV Minimum hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği

ft4 testinin CLIA 2024 hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur. Şekil 31'de bu testin belirlenen hedefe göre DKD ve İKK sigma düzeylerinin aylık ve yıllık yöntem karar grafiği görülmektedir.

DKD sigma düzeyine göre test Aralık ayı dışında iyi performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre test tüm aylarda iyi performans göstermiştir. Aralık ayında DKD sigma düzeyine göre test mükemmel, İKK sigma düzeyine göre iyi performans göstermiştir.

Testin performansı yıllık hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre iyi olarak değerlendirilmiştir.

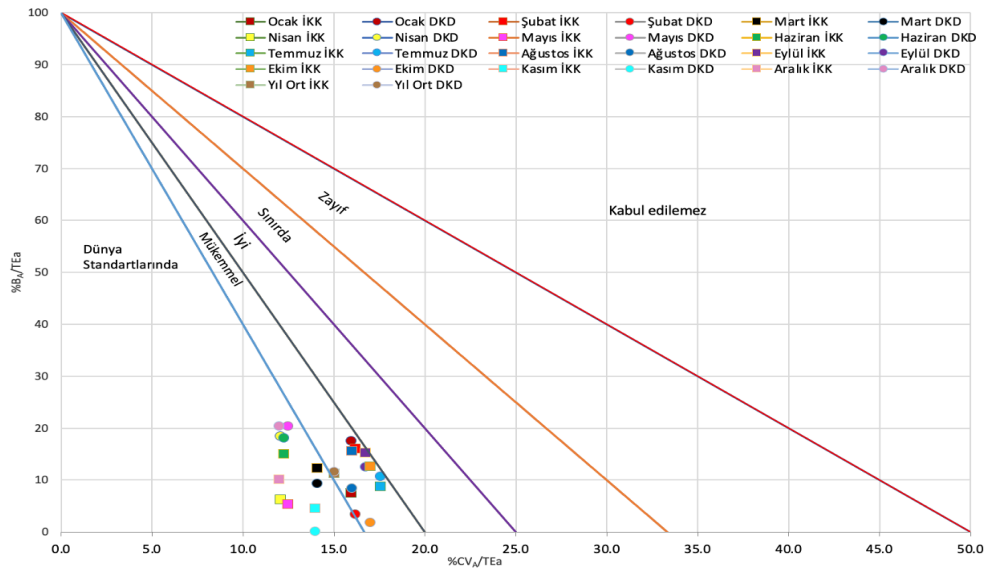


Şekil 31. ft4 testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği

TSH testinin CLIA 2024 hedefine göre tüm aylarda ve yıllık sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur. Şekil 32'de bu testin belirlenen hedefe göre DKD ve İKK sigma düzeylerinin aylık ve yıllık yöntem karar grafiği görülmektedir.

DKD sigma düzeyine göre test 6 ayda (Ocak, Şubat, Temmuz, Ağustos, Eylül, Ekim) mükemmel; diğer aylarda dünya standartlarında performans göstermiştir. İKK sigma düzeyine göre test 6 ayda (Ocak, Şubat, Temmuz, Ağustos, Eylül, Ekim) mükemmel; kalan 6 ayda dünya standartlarında performans göstermiştir. Ocak, Şubat, Temmuz, Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında testin performansı hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre mükemmel bulunmuştur. Kalan 6 ay test hem DKD hem de İKK sigma düzeyine göre test dünya standartlarında performans göstermiştir.

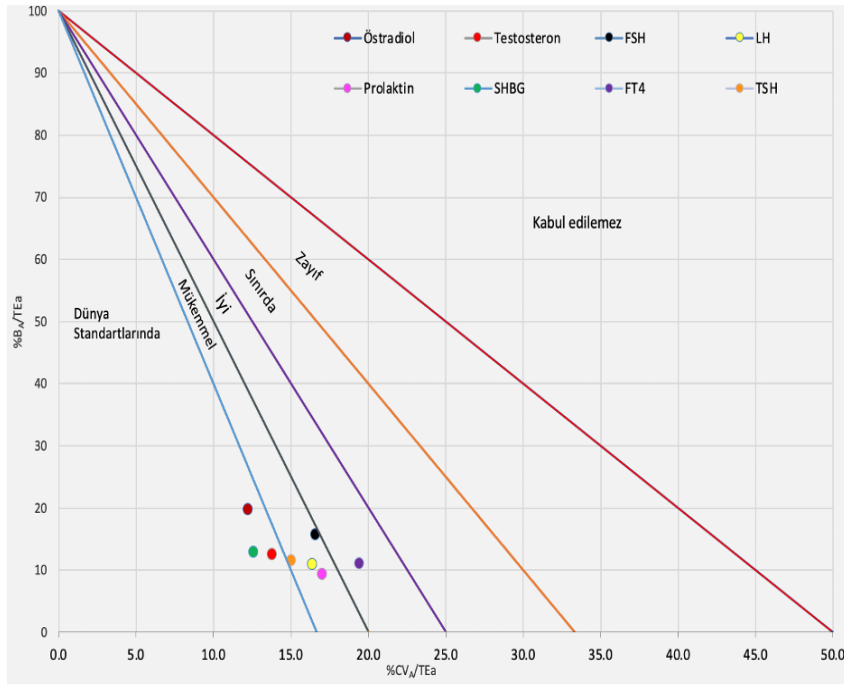
Testin performansı yıllık DKD ve İKK sigma düzeyine göre mükemmel olarak değerlendirilmiştir.



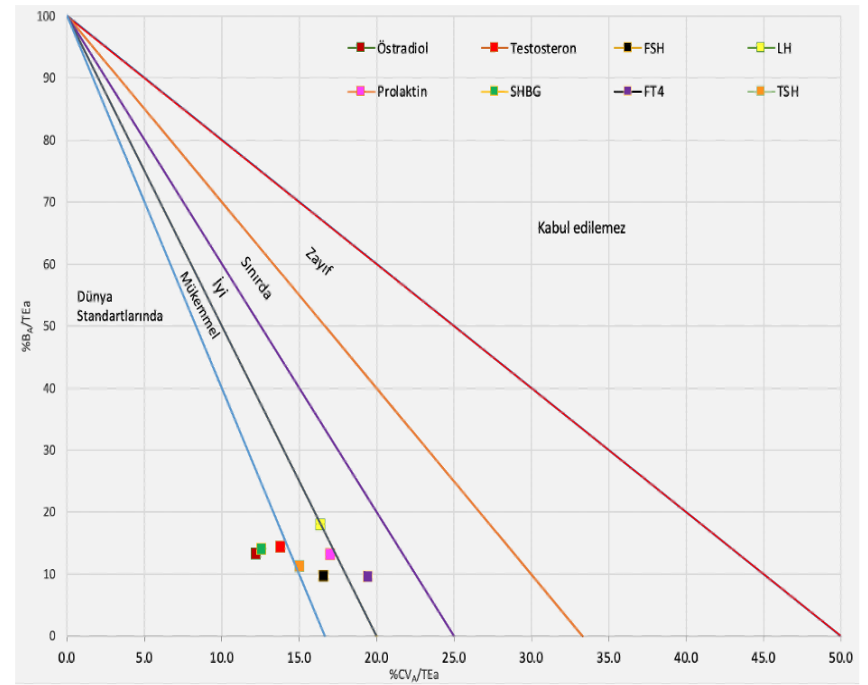
Şekil 32. TSH testinin CLIA 2024 hedefine göre aylık ve yıllık yöntem karar grafiği

Çalışılan immunoassay testlerinin belirlenen kalite hedeflerine göre yıllık DKD ve İKK sigma düzeylerinin yöntem karar grafiği Şekil 33'te gösterilmektedir.

DKD ve İKK sigma düzeyine göre östradiol, SHBG, testosteron dünya standartlarında; FSH, LH, prolaktin, TSH mükemmel; FT4 iyi performans göstermiştir.



(a)



(b)

Şekil 33. Çalışılan immunoassay testlerinin belirlenen kalite hedeflerine göre yıllık DKD (a) ve İKK (b) sigma düzeylerinin yöntem karar grafiği

5. TARTIŞMA

Laboratuvar testlerinin performansının değerlendirmesinde kullanılan altı sigma test kalitesini ve uygulanacak KK programlarını belirlerken TEa, bias ve CV değişkenlerinden etkilenir. Altı sigmayı hesaplarırken karşıımıza çıkan en büyük zorluk uygun TEa hedefinin nasıl seçileceği ve bias ile CV'nin nasıl belirleneceğidir. Seçilen TEa hedefinin sıkı veya geniş olması, kullanılan bias yaklaşımının DKD sonuçlarından elde edilmesi veya İKK verileri kullanılarak oluşturulması gibi farklı yolların kullanılması testlerin sigma değerlerinde önemli farklılıklar oluşturacaktır. Nitekim farklı TEa hedefleri seçilerek yapılan birçok çalışmada seçilen TEa hedefine göre sigma değerlerinin değiştii gözlenmiştir (97, 103, 104, 105). Çalışmaların çoğunda sigma düzeyi hesaplanmasında bias yaklaşımı olarak DKD verileri kullanılmıştır (101, 106, 107, 108, 109). İKK verilerinden elde edilen bias kullanılarak sigma düzeyini hesaplayan çok az çalışma vardır (110, 111, 112). Bizim çalışmamızı diğerlerinden ayıran özellik hem sıkı ve geniş TEa hedefi seçilerek hem de bias hesaplamasında DKD ve İKK birlikte kullanılarak testlerin sigma düzeylerinin elde edilmesidir. Birçok çalışmada iki düzey kontrol CV değerlerini kullanarak sigma düzeylerini elde etmişlerdir (113, 114, 115, 116). Bizim çalışmamızda ise laboratuvarın toplam performansını daha iyi göstereceğini düşündüğümüz farklı konsantrasyondaki kontrol düzeylerini birleştirerek kombine bir CV değerine göre sigma değerleri elde edilmiştir. Birçok çalışma sadece biyokimya testleri için altı sigma değerlendirmesi yaparken bizim çalışmamızda hem biyokimya hem de immunoassay testleri için bu değerlendirme yapılmıştır (117, 118, 119, 120, 121).

TEa hedefi için hangisinin kullanılması gerektiğine ilişkin fikir birliği yoktur (122). Sıkı bir TEa, hatalı bir düşük sigma değeri üretirken, geniş bir TEa, yanlış yüksek sigma değeri üretse de hataların gözden kaçırılmasına neden olabilir. Bazı DKD programları daha sıkı hedefler belirlerken diğer düzenleyici programlarda ise laboratuvarlar daha geniş TEa hedeflerini belirlemişlerdir. (82). Milano Konferansında Model 2'de biyolojik değişkenliği kullanılarak kalite spesifikasyonu değerlendirilmesinde TEa'nın optimum, istenilen ve minimum olmak üzere üç ayrı hesaplama yöntemiyle hesaplanabileceği belirtilmiştir (52). Bunlardan optimum hesaplama yöntemi en dar TEa aralığına, minimum hesaplama yöntemi en geniş TEa

aralığına izin vermektedir. Nitekim çeşitli ülkeler tarafından tanınan kuruluşların bazıları daha geniş bazıları daha dar TEa hedefleri belirlemişlerdir. Bu farklılıklara henüz kısa vadeli bir çözüm bulunmamıştır (123). Her ülkenin farklı ve özel hedeflere sahip olması, hedeflerin standartlaştırılmasından daha yararlı görünmektedir. Bu kadar çok kuruluşun ortak bir TEa hedefleri kümesi üzerinde anlaşmaya varmasını sağlamak çok zordur. Bu nedenle her laboratuvar kalite hedefini kendi koşullarına ve gereksinimlerine göre belirlemelidir. Gereksinimler ne çok düşük ne de çok yüksek olmalıdır. Gerektiğinde tek kaynaktan hedef belirlemek yerine laboratuvarın hizmet ettiği toplum kesiminin gereksinimleri ve laboratuvar yönetiminin deneyimlerine göre farklı kaynaklardan kendileri için uygun hedefler belirlenebilir (104). TEa hedefi seçilirken laboratuvarın performansı ile en yakından ilişkili hedefin seçilmesi önemlidir. Çok sıkı bir hedef seçilmesi yanlış alarmlar ve gereksiz tekrarlarla laboratuvar iş yükünü arttırmaktadır (124). Geniş TEa hedefleri analitik performans sorunu olmayan testlerde rahatlıkla kullanılabilir. Analitik performansı yüksek bazı testlerde kalite süreci daha az kontrol ve daha geniş kontrol kuralları ile izlenebilir. Bu durum da laboratuvarın hem iş yükünü hem de maliyetini azaltacaktır. Biz çalışmamızda hem sıkı ve hem de geniş TEa hedefine izin veren iki yaklaşıma göre testlerin performansını değerlendirdik.

Bias hesaplanmasında ideal olarak referans materyal veya yöntem kullanılarak yapılan hesaplama önerilmektedir (105). Ancak laboratuvar pratiğinde bunu sağlamak mümkün olmadığı için genellikle DKD programlarındaki aynı cihaz ve yöntemi kullanan laboratuvarların eş grup ortalama değerleri kullanılmaktadır (98, 106, 107, 125, 126). DKD'den hesaplanan bias değeri laboratuvarın tek bir ölçüm sonucuna göre belirlendiği için DKD bias değerinden hesaplanan sigma düzeyi laboratuvarın performansını yansıtmakta yetersiz kalabilir (122, 127). Friedecky ve ark. da DKD programlarından elde edilen biasın analitik kaliteyi değerlendirmede yetersiz kaldığını belirtmiştir (128). Bias daha çok kontrol serumunun kullanıldığı İKK verileri kullanılarak da hesaplanabilir (110). Bu nedenle İKK verileri testin performansı hakkında daha doğru bilgi verebilir. DKD ve İKK yaklaşımındaki farklılıklar dış ve iç kalite kontrol numunelerindeki konsantrasyon farklılıklarından, laboratuvara uygun grup ortalamasının seçilmemesinden ve dış kalite ile değerlendirmenin kısa süreli olmasından kaynaklanabilir (124). Laboratuvarların aylık performansının

değerlendirildiği bir çalışmada bias hesabında İKK verilerini kullanmanın laboratuvarın gerçek durumunu yansıtması bakımından faydalı olabileceği belirtilmiştir (129). Biz de bu çalışmamızda sigma hesabında DKD veya İKK verilerden hesaplanan bias kullanımının testin performansı üzerindeki etkisini görmeyi hedefledik.

Testlerin geniş TEa hedefine göre DKD verilerinden elde edilen bias kullanılarak hesaplanan yıllık sigma düzeylerine göre yapılan değerlendirmede AST, kreatinin, T. protein ve T. kolesterol testleri **“iyi”**, ALT, albümin, klor ve glukoz **“mükemmel”**, trigliserit, ALP, LDH ve üre testleri **“dünya standartlarında”** bulunmuştur. Çalışılan testlerden hiçbiri 3’ün altında sigma düzeyinde değildi. Çalışmamızda aynı hedef için İKK verilerinden elde edilen bias kullanılarak sigma düzeyi hesaplandığında glukoz, ALT, kreatinin, albümin, klor ve T. kolesterol testleri **“iyi”**, AST, T. protein **“mükemmel”** ve trigliserit, ALP, LDH, üre testleri **“dünya standartlarında”** bulunmuştur. DKD ile hesaplamada olduğu gibi İKK ile olan hesaplamada da hiçbir testin sigma düzeyi 3’ün altında değildi.

Çalışılan 12 testin 6’sında (trigliserit, ALP, LDH, üre, kreatinin, T. kolesterol) DKD ve İKK bias kullanımına göre hesaplanan sigma aralıkları değişmemiştir. Dört testte (ALT, klor, glukoz ve albümin) DKD bias’ı kullanılarak hesaplanan sigma düzeyleri İKK bias’ı kullanılarak hesaplanan sigma düzeylerine göre yüksek bulunmuştur. İki testte (T. protein ve AST) ise DKD sigma düzeyleri İKK sigma düzeylerine göre düşük bulunmuştur. Bu durumda geniş TEa hedefine göre sigma hesaplanmasında DKD veya İKK verilerinden bias hesaplanmasının önemli bir fark oluşturmadığı düşünülmüştür.

Aynı değerlendirmeyi sıkı TEa hedefine göre yaptığımızda tüm testler için daha düşük sigma değerleri elde edilmiştir. Nitekim, DKD verilerinden elde edilen bias kullanılarak hesaplanan yıllık sigma düzeyi **“dünya standartlarında”** ve **“mükemmel”** olan test yoktu. Geniş TEa ile sigma değeri 6’nın üzerinde olan trigliserit, ALP, LDH testleri bu değerlendirmeye göre sigma düzeyi 4-5 aralığında bulunmuştu. Geniş TEa hedefine göre hesaplanan sigma düzeyi **“mükemmel”** olan ALT ve glukoz testleri sıkı hedefe göre değerlendirildiğinde sigma düzeyleri **“sınırdan”** olarak bulunmuştu. AST ve T. kolesterol için sigma değeri 4-5 aralığından

3-4 aralığına düşmüştü. Geniş TEa ile sigma düzeyi “**dünya standartlarında**” olan üre testinin sigma düzeyi “**sınırd**”, geniş TEa hedefinde sigma düzeyi “**mükemmel**” olan albümin ve klor testlerinin ise sıkı TEa hedefinde sigma düzeyi “**zayıf**” olarak değerlendirilmişti. T. protein sigma değeri 4-5 aralığından 2-3 aralığına gerilemişti. Kreatinin testi “**kabul edilemez**” bulunmuştu. Çalışmamızda aynı hedef için DKD bias ile elde edilen sonuçlara benzer şekilde İKK bias kullanılarak hesaplanan sigma düzeyi “**dünya standartlarında**” olan test yoktu. Trigliserit testinin sigma değeri “**mükemmel**” bulunmuştu. Sigma değeri geniş TEa hedefine göre 6’dan büyük olan ALP ve LDH testlerinin sigma değeri bu değerlendirmede 4-5 aralığında idi. Geniş TEa ile sigma düzeyi “**iyi**” olan ALT, glukoz ve T. kolesterol testinin sigma düzeyi “**sınırd**” bulunmuştu. Sigma düzeyi “**sınırd**” bulunan diğer testler AST ve üre, “**zayıf**” testler T. protein, klor ve kreatinin idi. Albümin testi “**kabul edilemez**” olarak değerlendirilen tek testti.

Çalışılan 12 testten 9’unda (ALP, LDH, AST, ALT, glukoz, T. kolesterol, T. protein, üre ve klor) farklı bias kullanıldığında sigma düzeyi değişmemiştir. İki testte (trigliserit ve kreatinin) DKD bias’ı kullanıldığında sigma düzeyi İKK bias’ı kullanıldığındaki sigma düzeyine göre düşük bulunmuştur. Sadece albümin testi için sigma düzeyi DKD bias’ı kullanıldığında İKK bias’ına göre yüksek bulunmuştur. Geniş hedefte olduğu gibi sıkı hedef belirlendiğinde de sigma hesaplanmasında DKD ve İKK verilerinden elde edilen biasın kullanımının belirgin bir fark yaratmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda hem sıkı hem de geniş hedefe göre değerlendirildiğinde DKD ve İKK bias kullanımı sonucunda elde edilen sigma düzeylerinde belirgin bir farklılık görülmemiştir. Çoğu testin (ALP, LDH, trigliserit, üre, glukoz, klor, T. kolesterol) sigma aralığı ve performansı aynı bulunmuştur. Bu durum sigma hesabında ayrıca bir DKD programı kullanımını gerektirmeyebilir. Böylece sadece laboratuvaradaki kalite kontrol verileri ile sigma düzeyleri belirlenebilir. Li ve ark. biyokimya testlerinde bizim çalışmamıza benzer şekilde hem DKD hem de İKK verilerinden elde edilen biası kullanarak sigma düzeylerini hesaplamışlar ve iki farklı TEa hedefine göre sigma düzeylerini karşılaştırmışlardır. Glukoz, LDH, kreatinin, ALP, trigliserit için CLIA hedefine göre hem DKD hem de İKK biası kullanılarak hesaplanan sigma düzeyi

benzer bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızda da çoğu analitin (ALP, LDH, glukoz, trigliserit) DKD ve İKK yaklaşımı ile elde edilen sigma düzeyleri benzer olarak değerlendirilmiştir. Li ve ark.'nın çalışmasında klor ve üre testlerinde DKD sigma düzeyi İKK sigma düzeyine göre yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki klor testi de geniş TEa hedefine göre bu çalışmayla benzer bulunmuştur. Üre testinin sigma düzeyleri ise çalışmamızda DKD ve İKK bias kullanımı ile değişmemiştir. Guo ve ark. da DKD ve İKK yaklaşımı kullanımının üç farklı cihazda sigma düzeylerine etkisini belirlemeyi hedeflemişlerdir. Bazı analitler için iki yaklaşımdan elde edilen sigma değerleri önemli ölçüde farklı bulunmuştur. Örneğin albümin testi için Beckman cihazında DKD yaklaşımı ile elde edilen sigma değeri İKK yaklaşımı ile elde edilen sigma değerinden yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da albüminin DKD yaklaşımı ile elde edilen sigma düzeyi İKK sigma düzeyine göre daha yüksek bulunmuştur. Kreatinin ve ALT testlerinde hem DKD hem de İKK sigma düzeylerini benzer bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki kreatinin için geniş TEa hedefine göre ALT için de sıkı TEa hedefine göre DKD ve İKK verilerinden elde edilen sigma değerleri birbiriyle benzer bulunmuştur. Guo ve ark. DKD bias yaklaşımında eş grupların ortalamasının kullanılmasını sınırlama olarak görmüşler ve DKD'nin analitik kaliteyi değerlendirmede yetersiz olduğunu belirtmişlerdir. Ancak referans yöntemine ulaşılabilirliğin mümkün olmadığını belirterek birincil yaklaşımın DKD programlarından elde edilen bias kullanımı olarak görmüşlerdir (124).

Çalışmamızdaki bir diğer önemli nokta TEa hedefinin belirlenmesiydi. Sıkı TEa hedefi ile “**kabul edilemez**” ve “**zayıf**” olarak sınıflandırılan albümin, klor, kreatinin ve T. protein testleri geniş TEa hedefi ile “**iyi**” ve “**mükemmel**” olarak sınıflandırılmıştı. Birçok çalışmada bu testler için çalışmamızla uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Guo ve ark.'nın yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde sıkı ve geniş TEa hedefini kullanarak testlerin sigma düzeylerini karşılaştırmışlardır (124). Laboratuvarımızdaki cihaz ile aynı cihaza baktığımızda albümin için DKD yaklaşımında sıkı ve geniş TEa hedeflerine göre hesaplanan sigma düzeyleri bizim çalışmamızdaki ile benzer olarak sıkı TEa hedefinde 3'ün altında, geniş TEa hedefinde 4-5 aralığında bulunmuştur. Beckman ve Siemens cihazlarında da sigma düzeyleri hesaplanmış ve Roche cihazındakine benzer bir durum ortaya çıkmıştır. Albümin için İKK yaklaşımındaki sigma düzeyleri Siemens cihazında Roche cihazına göre yüksek

bulunmuştur. Klor testi için DKD yaklaşımında sıkı TEa hedefine göre sigma düzeyleri çalışmamızdakine benzer şekilde 3'ün altında bulunmuş ancak Beckman cihazında daha yüksek sigma değerleri elde edilmiştir. Geniş TEa hedefine göre yapılan değerlendirmede ise sigma düzeyleri 3'ün üzerine çıkmıştır. Kreatinin testinde hem sıkı hem de geniş TEa hedefine göre yapılan değerlendirmede bizim kullandığımız geniş TEa hedefine göre düşük olmasına rağmen bizim bulduğumuz sigma değerinden daha yüksek değerler elde etmişlerdir. Bunun nedenini kreatinin testi için CV ve bias değerlerinin bizimkine göre düşük olmasına bağlayabiliriz. Guo ve ark. TEa hedefinin seçiminde laboratuvarların üzerindeki gereksiz yükten kaçınmak için en sıkı hedeflerin seçilmemesini ve laboratuvarın performansına yakın bir hedefin seçilmesini önermişlerdir (124).

Çalışmamıza benzer şekilde iki farklı TEa hedefine göre testlerin sigma düzeylerini karşılaştıran ve sigma düzeylerine göre uygun kontrol kurallarını belirleyen Topçu ve ark.'nın yaptığı çalışmada TEa hedefi olarak CLIA 1988 ve Türkiye hedefleri kullanılmıştır. Bu çalışmada bizimle aynı cihaz ve kitler kullanılmış ancak bizim çalışmamızdan farklı olarak sadece DKD verilerinden elde edilen bias kullanılmış ve her bir test için iki farklı düzeyde sigma değerleri elde edilmiştir (131). Çalışmamızda ise hem DKD hem İKK verilerinden bias hesaplanmış ve iki farklı konsantrasyondaki CV değerlerini birleştirerek kombine olarak sigma değeri elde edilmiştir. Çalışmamızdaki sıkı TEa hedefine göre kabul edilemez olarak değerlendirdiğimiz testler (Albümin ve kreatinin) bu çalışmada da kabul edilemez olarak bulunmuştur. Araştırmacılar albümin için sıkı TEa hedefine göre düşük düzey kontrolün sigma değerini 2,1 olarak hesaplarken daha geniş TEa hedefine göre sigma değerini 3,6 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise aynı geniş hedef kullanılmasına rağmen sigma düzeyi 5 olarak hesaplanmıştır. Bunun nedeni albümin için bias değerleri benzerken, bizim laboratuvarımızda elde edilen CV değerlerinin daha düşük olmasıdır. Bu da farklı laboratuvar koşullarından ve cihazların performansının farklılığından kaynaklanabilir. Topçu ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada kreatinin testinin sıkı TEa hedefine göre düzey 1 ve düzey 2 için sigma düzeyleri sırasıyla “zayıf” ve “**kabul edilemez**”, geniş TEa hedefine göre ise “**sınırdan**” ve “**iyi**” olarak bulunmuştur. Kreatinin testi bizim çalışmamızda da sıkı TEa hedefine göre sigma düzeyi kabul edilemez alanda idi. Klor testinin sıkı TEa hedefine göre sigma

düzeyleri çalışmamızla benzer şekilde 3'ün altında bulunmuştur. T. protein testi için çalışmamızdaki sıkı ve geniş hedefe göre kombine CV kullanılarak hesaplanan sigma düzeyleri ile uyumlu olarak sıkı TEa hedefine göre düşük düzey kontrol sigma düzeyi “**zayıf**”, geniş TEa hedefinde sigma düzeyi “**iyi**” bulunmuştur (131). Çalışmamızda da görüldüğü gibi CLIA hedefi Türkiye hedefine göre daha sıkı bulunmuş ve geniş TEa hedeflerinin kullanımının daha yüksek sigma düzeylerine neden olduğu belirtilmiştir. Farklı çalışmalarda aynı testler için sigma değerlerindeki farklılık TEa hedeflerinin çeşitli kaynaklardan seçilmesine bağlı olmakla birlikte sigma değerlerini etkileyebilecek bias ve CV'nin hesaplanması için farklı algoritmaların kullanılmasına ve farklı cihazların, reaktiflerin ve kalite kontrol malzemelerinin kullanılmasına bağlanabilir. Cao ve ark. bir cihazda doğrulanmış ve doğrulanmamış reaktiflerin testlerin sigma metriğine nasıl etki ettiğini değerlendirmişlerdir. Yapılan çalışmada Abbott ve Leadman'ın doğrulanmış reaktiflerinin, ALT ve ürik asit testleri için reaktif-cihaz performansında doğrulanmamış reaktiflere (Mindray ve Zybion) göre daha iyi sigma metriği sağladığı sonucuna ulaşmışlardır. Farklı üreticilerin reaktifleri arasında, özellikle doğrulanmış ve doğrulanmamış reaktifler arasında 0,04 sigma ile 4,80 sigma arasında değişen bir fark olduğu bulunmuştur (117). Bizim çalışmamızda aynı üreticinin sadece doğrulanmış reaktifleri kullanılmıştır.

Bozkaya ve ark. acil servis laboratuvarındaki biyokimya testlerinin altı sigma yöntemini kullanarak performansını değerlendirdiği çalışmada 4 farklı TEa hedefine göre testlerin sigma düzeylerini karşılaştırmışlardır. Sigma hesabındaki TEa hedefleri için CLIA, Ricos, Rilibak ve Türkiye hedefleri seçilmiş ve bias sadece DKD verilerinden elde edilmiştir. Çalışmamızda Roche Cobas 8000 cihazı ve kitleri kullanılırken bu çalışmada Beckman Coulter Olympus AU680 cihazı ve kitleri kullanılmıştır. Bu çalışmada albümin çalışmamıza benzer şekilde sıkı TEa hedefine göre sigma düzeyi “**kabul edilemez**”, geniş TEa hedefi olan Türkiye hedefine göre sigma düzeyi “**mükemmel**” olarak sınıflandırılmıştır. Klor testinin bizim çalışmamızda belirlenen hedeften daha sıkı olarak belirlenen TEa hedefine göre sigma düzeyi “**kabul edilemez**” iken, çalışmamızla benzer geniş TEa hedefine göre sigma düzeyi “**iyi**” olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada klor için belirlenen sıkı hedef bizim çalışmamızdakinden daha sıkı olduğu için daha düşük sigma düzeyi elde edilmiştir (127). Bu durumda elektrolitler için böyle sıkı hedefler belirlendiğinde

“**kabul edilemez**” sigma düzeylerinin elde edilmesi kaçınılmazdır. CLIA, Rilibak ve Ricos hedeflerinde elektrolitler için sigma düzeyinin 3’ün üzerinde bulunması pek mümkün görünmemektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı bu durumu fark ederek tıbbi laboratuvarlar için daha geniş TEa hedefleri önermiştir. Bu durum Türkiye’deki laboratuvarlarda analitik sürecin kalitesinin değerlendirilmesinde altı sigma yönteminin kullanılması doğrultusunda cesaret verici olmuştur. İhtiyaç halinde daha sıkı TEa hedefi kullanılarak analitik performansı arttırmaya yönelik çalışmalar yapılabilir. Bozkaya ve ark. kreatinin için sıkı TEa hedefi olarak Ricos hedefi olan %8,87’yi biz ise CLIA hedefi olan %10’u aldık. Geniş hedef için ise bizimle benzer şekilde Türkiye hedefi olan %20 kullanılmıştır. Araştırmacılar kreatinin için sıkı TEa hedefine göre her iki seviye sigma düzeyini 2, geniş TEa hedefi için sigma düzeyini düşük kontrol seviyesinde 5,9, yüksek kontrol seviyesinde 6,8 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise DKD bias kullanılarak hesaplanan kreatinin sigma düzeyi 4-5 aralığında idi. Bu test için aynı hedefe göre yüksek sigma düzeylerinin elde edilmesi çalışmadaki CV değerlerinin bizim laboratuvarımızdaki CV değerlerinden daha düşük olmasından kaynaklanabilir (127).

Belirlenen kalite hedefinin testlerin sigma düzeyine etkisini incelemek amacıyla üç farklı TEa hedefine (CLIA, Rilibak, BV) göre testlerin sigma düzeylerini hesaplayan Hens ve ark. albümin için en sıkı TEa hedefi olarak BV, en geniş hedef olarak Rilibak kullanmış ve sigma değerlerini 20-27 aralığında bulmuşlardır. Bu yüksek sigma değerlerinin elde edilmesi geniş TEa’nın kullanılmasından kaynaklanabilir. Nitekim aynı çalışmada aynı CV ve bias değerleri kullanılarak BV veri tabanından alınan sıkı TEa hedefine göre albümin testi için sigma düzeyleri 2’nin altına inmiştir. Buna göre seçilen TEa hedefine göre aynı albümin testinin performansı Rilibak ve CLIA kapsamında “**dünya standartlarında**” hatta dünya standartlarının çok üstünde olarak sınıflandırılabilirken BV kullanıldığında “**kabul edilemez ve amaca uygun değil**” olarak değerlendirilmiştir. Yazarlar düşük sigma değerlerinin TEa değerlerinin çok düşük olmasına bağlamışlar ve hastalara albümin sonuçlarını rutin olarak vermeye devam etmişlerdir. Bu durum TEa hedefi olarak BV’nin bazı analizler için analitik performans açısından fazla zorlayıcı olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da albümin testi için sıkı TEa hedefi belirlendiğinde sigma düzeyleri kabul edilemez olarak değerlendirilmiştir. Ancak kliniklerden herhangi bir

olumsuz geri bildirim olmadığı için albümin sonuçları raporlanmaya devam edilmiştir. Testin kabul edilemez olarak değerlendirilmesi belirlenen hedefin ne kadar sıkı olduğu ile ilgilidir. Bu çalışmada kreatinin testi için aynı şekilde daha sıkı TEa elde edilen BV veri tabanına göre sigma düzeyi 2-3 aralığında, daha geniş TEa elde edilen Rilibak hedefine göre sigma düzeyi 6'nın üzerinde bulunmuştur. Elektrolitler için de sıkı hedefin kullanımı ile kabul edilemez sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu testler için çalışmamızda da seçilen sıkı ve geniş hedeflere göre benzer sigma düzeyleri elde edilmiştir. Hens ve ark. seçilen TEa hedefinin laboratuvarlar tarafından bireysel analizlere uygun olarak gerekirse tek bir kaynak yerine farklı kaynaklardan seçilmesini önermişlerdir. Bu seçim laboratuvar yönetiminin pratik ve profesyonel deneyimlerine göre değişebilir (105).

Korkmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada da sigma düzeyinin farklı TEa hedeflerinden etkilendiği görülmüştür. Çalışmamızda olduğu gibi sıkı TEa hedefi olan CLIA ile geniş TEa hedefi olan Türkiye hedefleri karşılaştırıldığında albümin testi benzer şekilde sıkı olan hedefte “**zayıf**” olarak değerlendirilirken geniş hedefe göre “**mükemmel**” bulunmuştur. Benzer şekilde klor ve T. protein testleri sıkı TEa hedefine göre “**zayıf**”, geniş TEa hedefine göre “**iyi**” ve “**mükemmel**” olarak değerlendirilmiştir. Kreatinin testi de sıkı TEa hedefine göre “**zayıf**” ve “**sınırdan**”, geniş hedefe göre “**iyi**” ve “**mükemmel**” olarak bulunmuştur. Bu çalışmada da seçilen TEa hedefinin önemi bu örneklerle vurgulanmış ve bizim çalışmamıza benzer sonuçlar üretilmiştir (104).

Varela ve ark. İKK ve DKD performanslarını entegre ederek laboratuvarın hangi TEa hedefinin testin analitik performansına en iyi şekilde uyduğunu değerlendirmek üzere bir grafik aracı kullanarak TEa hedefi için bir seçim algoritması tasarlamışlardır. Grafikte x ekseninde sigma değerleri, y ekseninde TEa'nın yüzdesi olarak bias gösterilmiştir. Sigma değerlerine göre grafik alanı “Alan A” kabul edilebilir performans, “Alan B” mükemmel performans veya kalite hedefi çok geniş, “Alan C” iç ve dış kalite kontrol performansında istikrarsızlık ve “Alan D” kötü performans veya kalite hedefi çok sıkı olarak dörde ayrılmıştır. Değerlendirilen 23 testin sigma ve bias (%TEa) değerleri 4 farklı TEa hedefi kullanılarak hesaplanmış ve testlerin performansı grafikteki alanlarla ilişkilendirilerek ihtiyaca en uygun TEa hedefinin belirlenmesi

sağlanmıştır. D alanındaki testlerin farklı TEa kullanılarak daha iyi bölgelere geçişi sağlanmıştır. Testlerin bulunduğu alanların yüzdesine göre sınıflandırıldığında en iyi alanda bulunmasını sağlayan TEa hedefi Rilibak olarak belirlenmiştir. Bu çalışma testlerin performansına göre TEa seçimini kolaylaştırmıştır ancak bias (%TEa) için 50 ve sigma için 5,15 olarak belirlenen sınır bizim sonuçlarımız için uygulanabilir bulunmamıştır (97). Bizim çalışmamızdaki çoğu test farklı TEa kullanımına rağmen alan C'de bulunmuştur. LDH, trigliserit ve üre testleri sıkı TEa hedefine göre alan C'de, geniş TEa hedefine göre alan A'da bulunmuştur.

Mısır'da yapılan bir çalışmada dört farklı akredite laboratuvardaki dört farklı cihazdaki testlerin CV, bias ve sigma değerleri karşılaştırılarak performansları değerlendirilmiştir. TEa hedefi olarak farklı kaynaklar kullanılmıştır. Sonuçlar, her laboratuvar tarafından seçilen TEa hedefleri kullanılarak hesaplanmış ve her laboratuvar için farklı performans kategorileriyle sonuçlanarak her bir test için farklı sigma düzeyleri elde edilmiştir. Daha sonra dört laboratuvarın TEa kaynakları birleştirildikten sonra sigma değerleri karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlar, TEa kaynak seçiminin, analitik performansı gizleyebilecek şekilde sigma seviyesini nasıl önemli ölçüde etkileyebileceğini göstermiştir. Uyumlaştırmaya yönelik bir adım olarak aynı TEa'yı kullanan sigma metriklerin karşılaştırılmasının, her laboratuvarın farklı TEa kullanımına kıyasla daha objektif bir yaklaşımla daha gerçek performans göstergesi sağladığını belirtmişlerdir. Örnek olarak glukoz için iki farklı laboratuvarda iki farklı TEa hedefi kullanılarak hesaplanan sigma düzeyleri aynı iken her iki laboratuvarda TEa uyumlaştırıldıktan sonra bir laboratuvarda glukozun sigma değeri daha yüksek bulunmuş ve testin performansının diğerine göre daha iyi olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre her laboratuvar, TEa hedefini herhangi bir subjektif tercih olmaksızın standartlaştırılmış seçim kriterlerine dayalı olarak seçmelidir; çünkü sigma metriklerinin az veya fazla belirlenmesi, laboratuvarların yanlış sigma metrik hesaplamasına bağlı olarak KK prosedürlerini yanlış kullanmasına ve hastalar açısından tıbbi kararların olumsuz yönde etkilenmesine neden olabilir (132).

Westgard farklı ülkelerde farklı cihaz ve yöntemlerle çalışan çeşitli laboratuvar sonuçlarını incelemiş ve aynı test için farklı sigma değerlerinin elde edildiğini göstermiştir (133). Sigma değerlerindeki farklılıklar farklı hedeflerin seçilmesinden,

farklı laboratuvar koşullarından, farklı cihaz ve yöntemlerin kullanılmasından kaynaklanmış olabilir. Westgard Suudi Arabistan'daki Roche Cobas 6000 cihazındaki verileri kullanarak EFLM BV *desirable* ve *minimum*, CLIA 1992 ve 2024 hedeflerine göre testlerin sigma düzeylerini hesaplamış ve karşılaştırmıştır. CLIA 2024 ve BV *desirable* hedeflerinin diğer hedeflere göre çok sıkı olduğunu ve bu hedeflere göre testlerin çoğunun 3 sigma ve altında sigma düzeylerine sahip olduğunu görmüştür (134). Westgard başka bir araştırmasında Beckman Coulter DxC 700 cihazındaki verilerle testlerin sigma düzeylerini elde etmiştir. TEa hedefi olarak EFLM BV 2020 ve Ricos 2014 *desirable*, CLIA 1992 ve 2019 hedeflerini kullanmıştır. BV 2020 ve Ricos 2014 *desirable* hedefleri çok sıkı hedefler olarak değerlendirilmiştir ve bu hedeflere göre birçok testin sigma düzeyleri 3'ün altındadır. CLIA 2019 hedefi ise CLIA 1992 hedefine göre daha sıkı bulunmuştur. CLIA 1992 hedefinde altı sigmaya ulaşan test sayısı daha fazla olarak değerlendirilmiştir. Örneğin kreatinin testi için sıkı hedef olarak BV 2020 alındığında sigma düzeyi 3'ün altında iken, daha geniş bir hedef olan CLIA 1992 hedefine göre sigma düzeyi 5 ve üzerinde bulunmuştur. Çok sıkı olarak değerlendirilen BV *desirable* hedefi pratik olarak uygulanabilir görünmemektedir (135). 2015 EFLM Milan Konferansı tarafından tavsiye edildiği gibi, farklı hedeflerin birlikte kullanılması, cihaz performansının başarılı değerlendirmesini en üst düzeye çıkaran bir yaklaşımdır. Çalışmalardaki kullanılan cihaz farklılığı da sigma düzeylerindeki farklılığı yaratan bir etkidir. Abbott Alinity cihazı ile yapılan çalışmada aynı sıkı hedefler kullanıldığında 6 sigmaya ulaşan test sayısı daha fazla bulunmuştur. Westgard bu cihazın diğer cihazlara göre performansının daha iyi olduğunu belirtmiş, ancak sıkı hedeflere ulaşmak yine zor görünmektedir (136). Benzer şekilde sıkı ve geniş hedeflere göre Hindistan'daki MicroLab RX-50 cihazının verileri ile sigma düzeyleri diğer cihazlara göre "zayıf" ve "kabul edilemez" olarak değerlendirilen test sayıları daha fazladır. Bu cihazın performansı diğer çalışmalardaki cihazlar arasında en kötü olarak değerlendirilmiştir (137).

Testlerin sigma düzeyi kullanılan reaktiflerden, kontrol malzemelerinin farklı olmasından, pre-analitik ve post-analitik süreçlerdeki koşullardan etkilenir (119). Westgard ve ark.'nın yaptığı çalışmada bizim zayıf olarak değerlendirdiğimiz testlerin (Klor, albümin) sigma düzeyleri 6'nın üzerinde bulunmuştur. Bu testler için biasın ve

CV değerlerinin çok çok düşük olduğu bu çalışmada kullanılan cihaz ve kitin laboratuvarımızda kullanılan farklı olması farklılığı oluşturmuş olabilir (122). Westgard ve ark. yaptıkları çalışmada yöntemden yonteme, cihazdan cihaza ve üreticiden üreticiye testlerin sigma düzeylerinde farklılık olduğunu göstermişlerdir. DKD programlarından elde ettiği sonuçları kullanarak CLIA hedeflerine göre beş farklı cihazın sigma düzeylerini karşılaştırmışlardır. Sigma düzeyi “mükemmel” olarak değerlendirilen testlerde 5 cihaz arasında %25’lik bir fark bulunmuştur. Örneğin albümin testi için Beckman Coulter cihazında 5 sigma elde edilirken, diğer üreticilerin ise sigma düzeyi 4 civarında imiş. (Abbott 4,8, Siemens 4,55, Roche 3,57 ve Ortho Clinical Diagnostics 3,08). Bizim laboratuvarımızda kullanılan Roche cihazında albüminin CLIA hedefine göre sigma düzeyi 2,34 olarak hesaplandı. Westgard ve ark.’nın bu çalışmasında bazı cihazlarda glukoz sigma değerleri 4’ün üzerinde idi (Abbott >5,7, Ortho Clinical Diagnostics 4,63, Roche 4,56, Siemens 4,33, Beckman Coulter 4,18). Çalışmamızdaki Roche cihazında ise glukoz için 3,50 sigma değeri elde ettik. Bu çalışmada ayrıca her üreticinin içindeki çeşitli cihaz modelleri incelendiğinde modele göre de önemli farklılıklar dikkat çekmiştir. Farklı üreticilerin cihazları hatta aynı üreticinin farklı modellerinde bile aynı test için farklı sigma değerleri elde edildiği sonucuna varılmıştır. Roche cihazlarında daha gelişmiş model kullanıldıkça performansın arttığı görülmüştür. Klor için aynı üreticinin bir modelinde sigma düzeyi 2,7 iken farklı bir modelinde 4,47 olarak bulunmuştur (138). Laboratuvarımızdaki Roche cihazında ise CLIA hedefine göre klor testinin sigma düzeyi 2,60 bulunmuştu. Türkiye’de yapılan bir çalışmada dört farklı laboratuvardaki dört farklı cihazın (Beckman Coulter-Olympus AU2700, Abbott-Architect C8000, Roche-Cobas 8000 ve Siemens- ADVIA 2400) analitik süreç performansları değerlendirilmiş ve aynı testler için farklı cihazlarda sigma düzeyleri farklı bulunmuştur. Çalışmamızda ise tek bir cihazdan (Roche Cobas 8000) elde edilen veriler ile sigma düzeyleri hesaplandığı için farklı cihazlarla karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak bu çalışmadaki cihazlarla karşılaştırdığımızda laboratuvarımızdaki cihazla benzer şekilde dört cihazda da ortak olarak elektrolitlerin sigma düzeyi 3’ün altında bulunmuştur. T. protein, albümin ve kreatinin testleri için aynı üreticinin cihazlarını karşılaştırdığımızda çalışmamızdaki sigma değerlerine göre daha yüksek sigma değerleri elde edilmiştir (139). Oktay ve ark.’nın yaptığı bir

çalışmada Abbott Architect c16000 cihazı kullanılarak ve İKK verilerinden bias hesaplanarak testlerin sigma değerleri belirlenmiştir. Abbott Architect c16000 cihazında sigma değerleri 3'ün altında olan albümin ve klor testleri çalışmamızdaki Roche cihazı ile uyumlu bulunmuştur. Kreatinin ve T. protein testinin sigma değerleri çalışmamızdaki geniş TEa hedefi ile hesaplanan sigma değerleri ile uyumlu bulunmuş, sıkı TEa hedefine göre ise daha yüksek sigma değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bu durum çalışmada belirlenen hedefin çalışmamızda kullandığımız sıkı hedefe göre geniş olmasından kaynaklanabilir. Bu çalışmada özellikle düşük sigma düzeylerini hedefin sıkı olmasına bağlamışlardır (111).

Testlerin yöntem farklılığına bağlı olarak da sigma düzeyleri etkilenebilir. Örneğin albümin testi analizinde bromkrezol yeşili (BCG) veya bromkrezol moru (BCP) boya bağlama yöntemleri kullanılabilir. Bu yöntem farklılığı da testin sigma düzeyini değiştirebilir. Bu değişiklik farklı bias ve CV değerlerinin elde edilmesinden kaynaklanabilir. Bununla ilgili yapılan 24 farklı cihazdaki yöntem performansı karşılaştırması çalışmasında BCG yöntemi kullanan cihazlarda BCP yöntemine kıyasla daha büyük bias değerleri elde edilmiştir (140). Ayrıca BCG yönteminin biasının albümin konsantrasyonuna göre de değiştiğini belirtmişlerdir. Westgard bu çalışmaya ek olarak her bir cihazın sigma değerlerini hesaplamış ve BCG yönteminin sadece bias sorunu değil tekrarlanabilirlik sorunlarının da olduğunu bulmuştur ve BCP yöntemine geçmenin sorunları çözebileceğini belirtmiştir (141). Çalışmamızda albümin için düşük sigma düzeyleri elde etmemizin nedeni BCG yöntemi kullanmamıza bağlı olabilir.

Sigma düzeyi testlerin performansını iyileştirme, uygun ve maliyet etkin bir KK prosedürünün belirlenmesini sağlar. Testlerin sigma düzeyleri 6 ve 6'dan büyük olduğunda sıkı KK kurallarının uygulanmasına gerek yoktur. Bu gibi durumlarda, kontrol sınırlarının 3S'ye kadar gevşetilmesiyle hatalı retler en aza indirilebilir. Testin sigma değerinin 3'ün altında olduğu durumlarda, tekrarlanan kalite kontrol çalışmalarından sonra bile testin kalitesinin garanti edilememesi nedeniyle daha iyi farklı bir yöntemin kullanılması gerekebilir (120). Çalışmamızdaki sigma değeri 3'ün altında bulunan albümin, kreatinin, klor ve T. protein testleri dikkatli ve sıkı bir şekilde takip edilmelidir. Westgard çoklu kurallarına sıkı sıkıya uyulmalı ve KK sıklığı

arttırılmalıdır. Zayıf performansa neden olan hataları azaltmak amacıyla yöntemin performansı araştırılmalı ve ISE modülüne sıkı bir bakım uygulanmalıdır. Çalışmamızda bu testler için sıkı TEa hedefine göre 13S/22S/R4S/41S N:3, R:2 prosedürü önerilmiştir. Geniş TEa hedefinde ise albümin, kreatinin ve T. protein için 12,5S N:2, R:1; klor için 13S/22S/R4S/41S N:2, R:2 prosedür uygun görünmektedir. Bu açıdan da belirlenecek TEa hedefi önemli olmaktadır. ALP, ALT, AST, LDH ve trigliserit testleri çalışmamızda yüksek sigma değerlerine sahip olduğundan dolayı daha esnek bir prosedür ile takip edilebilir. Enzim testleri için daha geniş hedefler belirlendiğinden çalışmaların çoğunda sigma düzeyleri yüksek bulunmuştur (142, 143, 144). Siemens Atellica cihazında enzim testleri için yapılan analizlerdeki veriler kullanılarak hem sıkı hedefler olan EFLM BV *desirable* 2019, Ricos 2014 ve CLIA 2019 hem de geniş hedef olan CLIA 1992 hedefine göre hesaplanan sigma düzeylerinin 6'dan büyük olduğu görülmüştür (145).

Xia ve ark. yaptıkları çalışmada biyokimya testlerinin sıkı ve geniş birkaç TEa hedefini kullanarak sigma düzeylerini hesaplamışlar ve en uygun TEa hedefini seçerek testlere uygun kontrol kurallarını belirlemişlerdir. Çalışmamıza benzer şekilde “**dünya standartlarında**” veya “**mükemmel**” performansa sahip analizler için (ALP, ALT, AST ve trigliserit) 13S gibi esnek kontrol kuralları kullanılırken, “**sınırd**”, “**zayıf**” veya “**kabul edilemez**” performansa sahip analizler için (T. protein, kreatinin ve T. kolesterol) çoklu kontrol kuralları kullanılmıştır (146).

Çakırca ve ark.'nın biyokimya testlerinin performansını altı sigma kullanarak değerlendirdiği çalışmada sigma metrik tek bir TEa hedefine göre DKD verileri ile elde edilen bias kullanılarak hesaplanmıştır. Her iki kontrol seviyesinde sigma düzeyi 3'ün altında olan testleri albümin, klor, kreatinin, glukoz, T. protein ve üre olarak bulmuşlardır. Bu testlerin performansının geliştirilmesini ve testler için 13S/22S/R4S/41S kuralıyla üç seviyeli kontrolün günde iki kez yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da sıkı kalite hedefine göre yıllık sigma düzeyi 3'ün altında olan albümin, klor, kreatinin ve T. protein testleri için aynı KK prosedürü önerilmiştir. Düzenli olarak bu testlerin sigma düzeyleri takip edilerek test kalitesindeki değişiklikler gözlenmeli ve iyileştirmeye yönelik planlar yapılmalıdır. Çalışmamızda geniş TEa hedefine göre “**dünya standartlarında**” sigma düzeyine

sahip ALP ve trigliserit testlerinin bu çalışmada da yüksek seviye sigma düzeyi **“dünya standartlarında”** olarak bulunmuş ve bu testlerin çalışmamıza benzer şekilde basit bir 13S kuralı ile takip edilebileceğini önermişlerdir. Bu testler için sıkı kontrol kurallarını uygulamaya gerek yoktur ve güvenli bir şekilde sonuçlar raporlanabilir. Böylece performansı iyi olan testler için hatalı ret ve tekrarlayan kontrol çalışmaları azaltılarak laboratuvarın maliyeti düşürülebilir (116).

Mao ve ark. yaptığı çalışmada laboratuvarlarındaki analitik sürecin değerlendirilmesinde altı sigmayı kullanarak her bir testin performansına uygun KK yaklaşımını belirlemişlerdir. CLIA hedefine göre sigma düzeyi 3'ün altında olan testler sodyum ve üre, 3-6 aralığında olanlar glukoz, albümin, T. protein ve T. kolesterol, 6'nın üzerinde olanlar ALP, AST, ALT, trigliserit ve kreatinin olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi sigma düzeyi 3'ün altında olan testler için 13S/22S/R4S/41S kuralıyla üç seviyeli günde iki kez KK, 4-6 aralığında olan testler için 12,5S kuralı ile iki seviye günde bir kez, 6'nın üzerindeki testlerde 13S kuralının uygulanması önerilmiştir (99).

Westgard ve Bayat testlerin sigma değerlerine ve sistematik hatalarına göre riske dayalı KK prosedürleri belirlemeye çalışmışlardır. Bunun için güç fonksiyon grafiklerini kullanarak Westgard sigma kurallarını geliştirmişlerdir. Buna göre sigması 3'ün altında bulunan testler için KK sıklığı 45 hasta numunesinde bir olmalı ve 13S/22S/R4S/41S/6X çoklu kuralı uygulanmalıdır. Sigması 6 ve üzerinde olan testlerin KK sıklığı 1000 hastada bire kadar düşmüştür ve testin performansının tek kural ile takibi önerilir (4, 5). Laboratuvarımız gibi yüksek kapasiteli laboratuvarlarda bu kuralları uygulamak oldukça maliyetli görünmekte ve iş yükünü arttırmaktadır. Düşük sigma düzeylerine sahip testler için hasta kapasitesine göre çok fazla kontrol numunesi kullanımı ve kontrol verilmesi gerekir. Bu durumun gerçek hayatta uygulanabilirliği mümkün görünmemektedir. Yaklaşık günde test bazlı 1000-1200 numune gelen laboratuvarımızda düşük sigma düzeylerine sahip olan albümin, kreatinin, klor gibi sürekli istenen testlere bu KK prosedürlerini uygulamak pratik değildir.

Westgard sigma kurallarını kullanarak testlerin performanslarına uygun KK prosedürlerini belirleyen Peng ve ark. klor testinin her iki seviye sigma düzeyini 3'ün

altında bulmuşlar ve bu test için 13S/22S/R4S/41S/8X N:4 R:45 kuralı önermişlerdir. Sigma düzeyi 6'nın üzerinde olan testlere 13S N:2 R:1000 prosedürünün uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada testlerin her iki seviye kontrol sigma düzeyleri ayrı ayrı hesaplanmış ve her test için KK prosedürü düşük sigma düzeyine göre belirlenmiştir. Çalışmada KK sıklığı ne kadar fazla olursa sistem hatalarını tespit etmenin ve hastalara yönelik riskleri önlemenin o kadar kolay olacağını ancak bu durumun ekonomik yükünün de o kadar ağır olacağı sonucuna varmışlardır (147). Farklı testler için farklı KK prosedürleri belirlendiği için KK sıklığını kontrol etmek oldukça zor olacaktır. Biz de pratik olarak uygulanabilirliği daha zor ve maliyetli olacağından KK prosedürünü belirlerken kontrol sıklığını numune bazlı yerine günlük run olarak belirledik.

Westgard sigma kuralları kullanılarak testlerin sigma düzeylerine göre KK prosedürlerinin belirlendiği bir çalışmada altı farklı laboratuvarında serum enzimlerinin performansları değerlendirilmiştir. ALT, AST, ALP, GGT ve LDH testleri için sigma düzeylerine göre Westgard sigma kuralları ile her bir laboratuvarın bireysel KK planlarını belirlemeye çalışmışlardır. Sigma düzeyi 3 olan LDH testi için dört laboratuvarında, ALP testi için bir laboratuvarında 13S/22S/R4S/41S/6X N:6 R:45 kuralı belirlenmiştir. Diğer testlerin sigma düzeyleri daha yüksek olduğundan daha az kural ve kontrol (13S N:2 R:1000) ile takip önerilmiştir. Bizim çalışmamızda enzim testlerinin sigma düzeyi en az 3-4 aralığında idi. Geniş TEa hedefi ile değerlendirildiğinde 6'nın üzerine çıkan sigma değerleri görülmüştür ve KK prosedürü olarak 13S kuralı kadar esnek kuralların uygulanması ve KK sıklığının günde bir kez olması önerilmiştir. Bu çalışmada da bizimkiyle benzer şekilde sigma düzeyi düşük testlerdeki problemi belirleyebilmek amacıyla her bir test için QGI değerlerini hesaplamışlar ve sorunun doğruluktan mı yoksa tekrarlanabilirlikten mi olduğunu belirlemişlerdir (142). Zeng ve ark.'nın enzimler için KK prosedürü belirlemek amacıyla sigma metrik yöntemini kullandıkları çalışmada ALP dışındaki enzimlerin (ALT, AST, LDH) sigması 4 ve üzerinde bulunmuştur. "Sigma Run Size Nomogram" a dayalı olarak KK sıklığını ve kurallarını belirlemişlerdir. Başlangıç KK prosedürü olarak çoklu kural, izlemde ise daha esnek kurallar belirlenmiştir. Laboratuvara günlük gelen numune sayısına göre belirlenen KK sıklığı ve kullanılan kontrol sayısı fazla olduğundan bu durum oldukça maliyetli olarak değerlendirilmiştir. Düşük

performansa sahip testlere KK prosedürü tasarlamak yerine iyileştirilmelerin yapılması önerilmiştir (148). Çalışmamızda maliyetli ve pratik olmayan nomogramdan elde edilen prosedürler kullanılmamıştır.

Zhou ve ark. biyokimya testlerinin Beckman Coulter AU5800 cihazının farklı modüllerindeki sigma düzeylerini hesaplamışlar ve testlerin sigma düzeylerine göre performansını belirleyip analite uygun KK prosedürünü seçmişlerdir. Çalışmamızda da olduğu gibi sigma düzeyi 4'ün altında olan testler için QGI değerleri hesaplanarak problemin kaynağını belirlemişlerdir. Albümin için sigma düzeyi 3-4 aralığında bulunmuş ve test için Westgard sigma kuralına göre 13S/22S/R4S/41S/8X N:4 R:45 prosedürü belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise albümin testi için sıkı hedefe göre sigma düzeyi 3'ün altında olduğu için 13S/22S/R4S/41S N:3, R:2, geniş hedefe göre sigma düzeyi 4-5 aralığında olduğundan 12,5S N:2 R:1 prosedürü uygulanmıştır. Bu çalışmada ise sigma düzeyi 3'ün altında olan testler için bu prosedürleri uygulamamışlardır. Zhou ve ark. uygun KK prosedürlerinin yanlış retleri azaltıp hata tespit olasılığını arttıracaklarını belirtmişlerdir. Ayrıca bu prosedürlerin gereksiz ekonomik maliyetleri azaltacağını ve verimliliği arttıracaklarını düşünmüşlerdir. Sigma düzeyine göre KK prosedürlerinin uygulanması yüksek performansa sahip testler için gereksiz kontrol verilmesini önler. Düşük performansa sahip testler için ise daha sık kontrol verilmesine neden olur. Bu durumda maliyetten çok klinik sonuçların kalitesi ve hastalara sağlanan faydalar ön plandadır. Ancak bu prosedürlerin pratikte uygulanmasında sorunlar bulunmuştur. Çalışmada bazı testler için farklı konsantrasyonlarda farklı prosedürlerin uygulanması gerekli görülmüştür. Bu sorunu çözmek için düşük performansa sahip konsantrasyondaki prosedürün uygulanabileceğini belirtmişlerdir. Biz bu sorunu farklı konsantrasyonları birleştirerek kombine CV yaklaşımı ile çözmeye çalıştık. Bir diğer sorun ise düşük sigma düzeyine sahip testler için her iki kontrol materyali seviyesinde laboratuvarın yüksek kapasitesinden kaynaklı çok fazla kontrol materyalinin kullanılması gerektiği olarak belirlenmiştir. Bu durum pek mümkün görünmediğinden bu testlerin kalitesini arttırmaya yönelik çözümlerin getirilmesi gereklidir. Zhou ve ark. yaptığı bu çalışmada sigma düzeyi düşük testlerin kalitesini arttırmak amacıyla sorun tespiti için QGI analizi ile problemlerin nedenine yönelik iyileştirmeler planlanmıştır. İyileştirme planları olarak yöntem iyileştirme, personel eğitimi, çalışma koşulları ve cihaz

yeterliliği ele alınmıştır. Özellikle ortam sıcaklığının uygun hale getirilmesi, cihaz yeterliliğini sağlamak amacıyla sık kalibrasyon ve cihaz bakımının uygulanmasının sorunlara çözümler getirebileceği belirtilmiştir (149).

Sigma değeri düşük olan testlerde sorunun kaynağını bulmak için birçok çalışmada QGI hesaplanmıştır (102, 121, 150, 151). Biz de çalışmamızda sigma düzeyi 4'ün altında olan testlerde sigma düzeyinin düşüklüğünün nedenini belirlemek amacıyla QGI hesapladık. Albümin, ALT, AST, klor, T. kolesterol, kreatinin, glukoz, T. protein ve üre testlerinde QGI değerlendirmesine göre yıllık sigma düzeyinde tekrarlanabilirlik sorunu görölmüştür. Yıllık sigma düzeylerinde doğruluktan sapmada problem bulunmamıştır. Bazı testlerde ve bazı aylarda hem tekrarlanabilirlik hem de doğruluktan sapmada sorun tespit edilmiştir. Örneğin albümin testinde hem DKD hem de İKK hedefinde Haziran ayında tekrarlanabilirliğin yanında doğruluktan sapmada problem bulunmuştur. ALT testi için Temmuz ayında hem İKK hem de DKD hedefinde tekrarlanabilirlik ile doğruluktan sapmada sorun görölmüştür. Klor testinde Ocak, Haziran ve Ekim aylarında DKD hedefinde tekrarlanabilirlik yanı sıra doğruluktan sapmada, T. kolesterol için sadece şubat ayında İKK hedefinde hem tekrarlanabilirlikte hem de doğruluktan sapmada sorun bulunmuştur. Bu sorunlara yönelik testlerin yönteminin iyileştirilmesi için çeşitli adımlar atılmalıdır. Laboratuvarında cihaza, reaktiflere, personele, ortama ve yöntemle ilişkin problemleri ortaya çıkarmak amacıyla ileri incelemeler yapılmalıdır.

Çalışmamızda testlerin analitik performansını sigma-metrik yanında %CV_A ve bias için biyolojik değişkenlikleri kullanarak istenen performans hedeflerine göre değerlendirdik. Yıllık düzey 1 ve 2 %CV_A değerlerinde hedefi sağlayamayan testlerimiz albümin, klor, kreatinin, LDH ve T. protein idi. Yıllık kombine %CV_A değerlerinde ise albümin, ALP, klor, kreatinin, glukoz, LDH ve T. protein idi. QGI değerlendirmesi ile karşılaştırdığımızda ortak olarak tekrarlanabilirlik sorunu olan testlerimiz albümin, kreatinin, klor, glukoz ve T. protein olarak bulunmuştur. Yıllık B_A değerlerinde DKD bias için hedefi sağlayamayan testler albümin, klor ve T. protein, İKK bias için ise albümin ve klor idi. QGI hesabına göre yıllık bias için sorun bulunmamıştır. Aylık olarak bakıldığında bazı testlerde biyolojik değişkenliklere göre değerlendirme ile QGI değerlendirmesi benzer bulunmuş, bazı testlerde de uyumlu

bulunmamıştır. Örneğin albümin testinde Şubat, Mart ve Kasım aylarında hem QGI hem de biyolojik değişkenliklere göre İKK bias için problem bulunmuştur. Haziran ayında da iki değerlendirmeye göre hem DKD hem de İKK bias için problem bulunmuştur. ALT için biyolojik değişkenliklere göre bakıldığında bias için sorun yokken QGI hesabına göre Temmuz ayında hem İKK hem de DKD hedefinde, Ekim ve Kasım aylarında ise sadece İKK hedefinde bias için sorun bulunmuştur. Klor testinde QGI ile bias için sorun bulunan aylarda biyolojik değişkenliğe göre de sorun bulunmuştur. T. kolesterol için iki değerlendirme genel olarak uyumludur sadece Şubat ayında İKK bias'ta uyumlu bulunmamıştır.

Çalışmamızda biyokimya testlerini değerlendirdiğimiz gibi immunoassay testlerini de değerlendirdik. İmmunoassay testlerinde daha sınırlı TEa hedefleri olduğundan tek hedef seçerek ve bias için DKD ve İKK verilerini kullanarak sigma düzeylerini hesapladık. Prolaktin dışındaki testlerde DKD ve İKK verileri kullanılarak elde edilen sigma düzeyleri benzer bulunmuştur. Prolaktin testinde DKD verileri ile elde edilen sigma düzeyi İKK verileri ile hesaplanan sigma düzeyinden yüksek bulunmuştur.

Genel olarak immunoassay testlerinin hedefleri daha geniş ve testler daha stabil olduğundan sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur. Bu durumda testler 12,5S ve 13S kontrol kuralları ve günde bir kez kontrol verilmesi ile takip edilebilir. Testlerin performansları “iyi”, “mükemmel” ve “dünya standartlarında” olarak değerlendirilmiştir. İmmunoassay testlerinin performansını bias ve CV değerlerinin biyolojik değişkenliklerden elde edilen istenen hedeflerine göre de değerlendirdik. Buna göre FT4 dışındaki tüm testler yıllık olarak istenen hedefi sağlamıştır. Genel olarak hedefler biyokimya hedeflerine göre daha yüksek bulunmuştur. Yıllık bias için hedefin üstünde kalan test bulunmamıştır. Testlerin sigma düzeyleri de 4'ün üzerinde bulunduğu için probleme yönelik QGI hesaplanmamıştır.

Çalışmalarda daha çok biyokimya testleri değerlendirildiğinden daha az immunoassay çalışmaları vardır (152, 153, 154). Nar ve ark. immunoassay testlerinin sigma düzeylerini BV veri tabanı hedefini kullanarak hesaplamışlardır. Çoğu testin çalışmamızda olduğu gibi (TSH, LH, prolaktin, testosteron) sigma düzeyleri 4'ün üzerinde bulunmuştur. Sadece FT4 testinde hedefin sıkı olmasından kaynaklı sigma

düzeyleri 3'ün altında bulunmuştur (152). Bizim çalışmamızda daha geniş bir hedef kullanıldığından sigma düzeyi 4 olarak hesaplanmıştır. Brault ve ark. iki farklı kontrol materyali kullanarak immunoassay testlerin sigma düzeylerini karşılaştırmışlar. Her iki kontrol materyalinde de testlerin %40-45'inin sigma düzeyi 6 bulunmuştur. Daha az oranda 3 ve 3'ün altında sigma düzeyleri elde edilmiştir (153).

Tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirildiği bir çalışmada fT4 ve fT3 testlerinin sigma düzeyleri BV hedefine göre genel olarak 3 ve 3'ün altında bulunmuştur. TSH testi için daha yüksek sigma düzeyleri elde edilmiştir. Nar ve Gülbahar'ın yaptıkları çalışmalarda da aynı hedef için benzer sonuçlar elde edilmiştir (152, 155). Bu durum fT4 ve fT3 testleri için standardizasyonun gerekliliğini düşündürmüştür ve bu testler için 13S/22S/R4S/41S kuralı önerilmiştir (154). Bu çalışmalarda fT4 için hedef değer %8 iken bizim çalışmamızda belirlediğimiz hedef %15'tir. Bu nedenle bizim elde ettiğimiz sigma değeri daha yüksek bulunmuştur. Ganji ve ark. da tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesinde altı sigma yöntemini kullanmışlardır. Bu çalışmada üç parametre için de çok düşük sigma değerleri elde edilmiştir. Bunun nedenini hem sıkı hedefe hem de çok yüksek CV değerlerine bağlamışlardır (156).

Liu ve ark. 13 immunoassay testinin analitik performansını altı sigma değerlerini hesaplayarak değerlendirmişlerdir. Kendi ülkelerinin belirlediği hedef ile EFLM BV *minimum* hedefini kullanarak altı sigma değerlerini karşılaştırmışlardır. Çalışmamızda ise CLIA 2024 ve EFLM BV *minimum* hedefleri kullanılmıştır. Liu ve ark.'nın çalışmasında kullanılan BV *minimum* hedefi ülkenin belirlediği hedeften geniş olduğu için bu hedef ile hesaplanan sigma değerleri daha yüksek bulunmuştur. Her iki hedef fT4 testi için sıkı bir hedef olduğundan sigma değerleri 3 ve 3'ün altında bulunmuştur. Çalışmamızda ise değerlendirilen fT4 testinde daha geniş hedef belirlediğimiz için sigma değeri 4 olarak hesaplanmıştır. Östradiol, testosteron, TSH, prolaktin testlerinin sigma değerleri çalışmamıza benzer şekilde 4'ün üzerinde bulunmuştur. Liu ve ark. sigma düzeyi 4'ün altındaki testler için QGI değerini hesaplayarak problemin doğrulukta mı yoksa tekrarlanabilirlikte mi olduğunu değerlendirmişlerdir. Bizim testlerin sigma değerleri 4'ün üzerinde bulunduğu için QGI değerini hesaplamamıza gerek kalmamıştır. Bu araştırmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde sigma değerlerine göre kurallar belirlenmiştir. Sigma değeri 3 ve altında olan testler için

çoklu kalite kontrol kuralı ve daha sık kontrol ile takibi önerilmiştir. 6 sigmaya sahip testler için 13S kuralı yeterli görülmüştür (157). Ricos hedefi kullanılarak immunoassay testlerinin sigma düzeyleri hesaplanan bir çalışmada testosteron testinde bize göre sıkı hedef kullandıkları için sigma düzeyi 3'ün altında bulunmuştur. Bu çalışmada LH ve prolaktinin sigma düzeyleri 5 ve üzerinde, östradiol ve FSH testinin sigma düzeyleri 3 ve üzerinde olarak hesaplanmıştır (158). Çalışmamızda ise FT4 ve prolaktin dışındaki testlerin sigma düzeyleri 5'in üzerinde idi. Westgard'ın immunoassay testleri ile ilgili çalışmasında CLIA 1992 hedefi olarak immunoassay testleri için herhangi bir hedef bulunmamıştır. Daha sonra yayınlanan CLIA 2024'te bu testler için hedefler belirlenmeye başlamıştır ve çoğu testin performansı çalışmamızda da olduğu gibi 4-5 sigma düzeyinde bulunmuştur (159).

Altı sigma yöntemi laboratuvarlarda çalışılan tüm testlerin performansını ve kalitesini değerlendirip iyileştirerek hastalara doğru ve güvenilir sonuç verilmesini sağladığı ve laboratuvardaki kalite kontrol sürecinin uygun olarak programlanmasına ve daha sıkı takibine katkıda bulunduğu için tüm laboratuvarlar testlerin sigma değerlerini hesaplayıp analitik kaliteyi değerlendirmeli ve gerekiyorsa iyileştirmeler yapmalıdır. Altı sigma değerlendirmesine göre aylık izlemlerde yüksek sigma değerlerine sahip stabil testlerde daha geniş kalite kontrol programı kullanılabilirken, iyileştirilmesi gereken testlere daha sıkı kalite kontrol programları uygulanmalıdır. Kalite hedefinin seçimi konusunda henüz herhangi bir standardizasyon sağlanmamıştır. Aynı zamanda laboratuvarlarda uygulanacak kalite kontrol prosedürlerinde de farklılıklar mevcuttur. Bu bakımdan her laboratuvarın kendi performansına ve koşullarına uygun hedefleri ve KK programlarını seçmelerini önermekteyiz. Böylece kalitenin sürekli olarak takip edilmesi sağlanarak hasta güvenliğini tehlikeye atacak hatalı sonuçların ortaya çıkması engellenebilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda altı sigma yöntemi ile testlerin analitik sürecinin performansı ve kalitesi değerlendirilmiştir. Laboratuvarımızda çalışılan biyokimya ve immunoassay testlerinin sigma-metrik yöntemi ile testlerin performansına uygun kalite kontrol kurallarının ve kalite kontrol sıklığının belirlenmesini sağlayan pratik ve uygulanabilir bir algoritma kullanılmıştır.

Testlerin sigma düzeyinin hesaplanmasında öncelikle TEa hedefleri belirlenmelidir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi seçilen TEa hedefinin sıkı veya geniş olmasına göre testin performansı önemli ölçüde değişmektedir. Daha geniş TEa hedeflerine sahip testlerde daha yüksek sigma değerleri elde edilirken, daha sıkı TEa hedeflerine sahip testlerde daha düşük sigma değerleri elde edilmiştir. Bu nedenle her laboratuvar kendi koşullarına uygun TEa hedeflerine karar vermelidir. Hedeflerin fazla sıkı olmamasına veya fazla geniş olmamasına dikkat edilmelidir. Önemli olan noktanın hasta hayatını riske atacak hatalı sonuçların oluşmasını engellemek olduğu unutulmamalıdır.

Çalışmamızda bias değerinin laboratuvarın İKK verileri ile elde edilmesi ve DKD programından elde edilmesi arasında sigma-metrik için belirgin bir fark görülmemiştir. Her iki yaklaşım ile de sigma düzeyleri hesaplanabilir. Ancak İKK verilerinin kullanılması laboratuvar sürecindeki anlık değişimlerin izlenebilmesini ve gerektiğinde müdahale edilebilmesini sağlamaktadır.

Kalite sürecinin değerlendirilmesinde altı sigma yöntemi laboratuvarda belirli zaman dilimi içindeki değişkenlerin kontrolünü sağlamaktadır. Bunun için aylık, 3 aylık, 6 aylık veya yıllık olarak takipler yapılabilir. Laboratuvarda kullanılan kontrol numunelerinin lot değişim sıklığı bu takip aralığını belirlemektedir. Takip aralığı boyunca kontrol numunelerinin lot numaralarının değişmemesi istenir.

Testlerin analitik performanslarının takibinde yöntem karar grafiği görsel bir değerlendirme sağlar. Testlerin farklı kontrol seviyelerinin altı sigma performansının aynı grafikte görülmesini sağladığı gibi testlerin kombine CV değerleri ile hesaplanan altı sigma değerlerinin aylık değişimlerinin görsel olarak değerlendirmesini de

mümkün kılar. Böylece sürekli olarak laboratuvarında oluşan hatalar ve problemler bulunabilir. Bu hatalar ve sorunlara yönelik düzeltici önleyici faaliyetler planlanabilir.

Testlerin sigma düzeyine uygun kalite kontrol prosedürleri belirlenmelidir. Düşük sigma düzeylerine sahip testlere çoklu kalite kontrol kuralları uygulanmalı ve bu testlerin kalite kontrol sıklığı artırılmalıdır. Gerekirse yöntem değişikliğine gidilmelidir. Sürekli olarak yüksek sigma düzeyine sahip testler için gereksiz yere kontrol ve kalibrasyondan kaçınılmalıdır. Bu şekilde bir prosedür uygulamak hem hatalı sonuçları azaltacak hem de laboratuvarın iş yükünü ve maliyetini azaltacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Da Rin G. Pre-analytical workstations: a tool for reducing laboratory errors. *Clin Chim Acta* 2009;404(1):68-74
2. Coskun A. Six sigma and laboratory consultation. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(1):121-3.
3. CLSI C24-Ed4. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: principles and definitions, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2016.
4. Westgard JO, Bayat H, Westgard S. Planning SQC strategies and adapting QC frequency for patient risk. *Clin Chim Acta* 2021;523:1-5.
5. Westgard JO, Westgard S. Establishing evidence-based statistical quality control practices. *Am J Clin Pathol* 2018;151(4):364-370.
6. Lundberg GD. Acting on significant laboratory results. *JAMA* 1981;245:1762-3.
7. Hawkins R. Managing the pre and post-analytical phases of the total testing process. *Ann Lab Med* 2012;32:5-16.
8. Lippi G, Chance JJ, Church S, Dazzi P, Fontana R, Giavarina D, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(7):1113-26.
9. Laposata M, Dighe A. “Pre-pre” and “post-post” analytical error: high-incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:712-9.
10. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006;44(6):750-9.
11. Bonini P, Plebani M, Ceriotti F, Rubboli F. Errors in laboratory medicine. *Clin Chem* 2002;48(5):691-8.

12. Shewhart WA. Economic control of quality of manufactured product. New York: Van Nostrand 1931.
13. Yalçın AS. Toplam kalite yönetimi, Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ, eds. Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi. Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2000:4-8.
14. Coşkun A. Mükemmellik tutkusu: Toplam kalite yönetimi ve altı sigma. Bilim ve Teknik 2009:72-3.
15. Kalra J, Kopargaonkar A. Quality improvement in clinical laboratories: A six sigma concept. Pathol Lab Med Open J 2016;1(1):11-20.
16. Aslan D. İyi laboratuvar uygulamaları ilkeleri, Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ, eds. Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi. Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2000:15-7.
17. İyi laboratuvar uygulamaları kılavuzu. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Ankara; 1995. Genelge sayı: 51748.
18. Theodorsson E. Quality assurance in clinical chemistry: a touch of statistics and a lot of common sense. J Med Biochem. 2016;35(2):103-112.
19. Aslan D. Tıbbi laboratuvarlarda kalite standartları, Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ, eds. Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi. Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2000:18-23.
20. ISO 15189. Medical laboratories – Particular requirements for quality and competence. ISO, Geneva, 2012.
21. CLSI HS1-A2. A quality management system model for health care. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2004.
22. CLSI GP26-A3. Application of a quality management system model for laboratory services. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2004.

23. Westgard JO, Westgard S. Quality control review: implementing a scientifically based quality control system. *Ann Clin Bio* 2016;53(1):32-50.
24. Goel SS, Saini R, Singh SB, Aggarwal O, Goel AK. Six sigma metrics and quality control in clinical laboratory. *Int J Med Research and Review* 2014;2(2):140-9.
25. Tomak L. The importance of quality planning tools in clinical chemistry laboratory. *Turkish J Biochem* 2014;39(4):554-561.
26. Westgard JO, Burnett RW, Bowers GN. Quality management science in clinical chemistry: a dynamic framework for continuous improvement of quality. *Clin Chem* 1990;36:1712-6.
27. Miller WG, Sandberg S. Quality control of the analytical examination process. In: Rifai N, Burnham CD, Chiu R, Wittwer CT, Young I. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 7th Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2023:129-164
28. Loh TP, Lim CY, Sethi SK, Tan RZ, Markus C. Advances in internal quality control. *Critical Reviews in Clin Lab Sci* 2023;60(7):502-517.
29. Westgard JO, Bayat H, Westgard S. Planning risk-based SQC schedules for bracketed operation of continuous production analyzers. *Clin Chem* 2018;64(2):289–296.
30. Parvin CA. Assessing the impact of the frequency of quality control testing on the quality of reported patient results. *Clin Chem* 2008;54(12):2049-2054.
31. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. *Am J Clin Pathol* 1950;20:1059–1066.
32. Şirikçi Ö. Kalite kontrol grafikleri. Tağa Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ, eds. *Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi*. Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2000:150-4.

33. Demir S. İç Kalite Kontrol. Aslan D, ed. Tıbbi laboratuvarlarda performansın kanıtlanması (olguya dayalı) kursu kitabı. İzmir: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2015:46-50.
34. İnal T. İç Kalite Kontrol. Aslan D, ed. Klinik laboratuvarlarda analitik kalite yönetimi kursu kitabı. İzmir: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2010:57-66.
35. Miller WG. Quality control. İn: Mcpherson RA, Pincus MR, eds. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods 23rd Ed. St. Louis: Elsevier Saunders 2017:112-130
36. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. Ann Clin Biochem 2003;40(6):593-611.
37. Westgard JO. Basic quality control practices, training in statistical quality control for medical laboratories. Fourth Ed. Madison. 2016.
38. Westgard JO. QC- The idea. www.westgard.com/lessons/basic-qc-practices-1/25-lesson11 (Erişim tarihi: 24.02.2024)
39. Westgard JO. Westgard rules. www.westgard.com/westgard-rules (Erişim tarihi: 24.02.2024)
40. Miller WG, Jones GR, Horowitz GL, Weykamp C. Proficiency testing/external quality assessment: current challenges and future directions. Clin Chem 2011;57(12):1670–1680.
41. Kristensen GB, Meijer P. Interpretation of EQA results and EQA-based trouble shooting. Biochem Med 2017;27(1):49-62.
42. CLSI C24-A3. Statistical quality control for quantitative measurement procedures: Principles and definitions. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne PA, 2006.

43. Demir S. Dış Kalite Değerlendirme. Aslan D, ed. Tıbbi laboratuvarlarda performansın kanıtlanması (olguya dayalı) kursu kitabı. İzmir: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2015:64-7.
44. Westgard JO. Basic method validation. Fourth Ed, Madison, 2020:35-8.
45. Yücel D. Pratik metot validasyonu ve verifikasyonu, Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2014:5-7.
46. Theodorsson E, Magnusson B, Leito I. Bias in clinical chemistry. *Bioanalysis* 2014; 6(21): 2855–2875.
47. Oosterhuis WP, Bayat H, Armbruster D, Coskun A, Freeman KP, Kallner A, et al. The use of error and uncertainty methods in the medical laboratory. *Clin Chem Lab Med* 2017;56(2):209-219.
48. İzin Verilen Toplam Hata Hedeflerine Göre Laboratuvar Performansı İçin Kısa Rehber. Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2015.
49. Westgard JO, Carey RN, Wold S. Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation. *Clin Chem* 1974; 20:825–33.
50. Oosterhuis WP. Gross overestimation of total allowable error based on biological variation. *Clin Chem* 2011;57(9):1334-6.
51. Fraser CG. The 1999 Stockholm Consensus Conference on quality specifications in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(6):837-840.
52. Sandberg S, Fraser CG, Horvath AR, Jansen R, Jones G, Oosterhuis WP, et al. Defining analytical performance specifications: Consensus Statement from the 1st Strategic Conference of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(6):833-5.
53. Fraser CG. Biyolojik Varyasyon: İlkelerden Uygulamaya. Coşkun A. Çeviri. Ankara: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2017:54-69.

54. Ozdemir S, Ucar F. Determination of sigma metric based on various TEa sources for CBC parameters: The need for sigma metrics harmonization. *J Lab Med* 2022;46(2):133-141.
55. Letsos C, Rogers MW, McCudden CR, Willis MS. Lean six sigma methodology basics and quality improvement in the clinical chemistry laboratory. In: Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE, eds. *Clinical chemistry: techniques, principles, correlations*, Eighth Ed, Wolters Kluwer, 2017:294-302.
56. Aslan D, Demir S. Six-Sigma quality management in laboratory medicine. *Turk J Biochem* 2005;30(4):272-8
57. Dalğar H, Taş S, Cevher E, Akın O. Maliyet yönetim aracı olarak altı sigma: kuramsal bir yaklaşım. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* 2010;15(1):240-6.
58. Bircan H, Köse S. Altı sigma ve firmaların altı sigmaya bakış açısı: Sivas-Kayseri ili örneği. *Ekonomik ve Sosyal Araştırmalar Dergisi* 2012;8(2):110.
59. Banuelas R, Antony J. Six sigma or design for six sigma? *The TQM J*. 2004;16(4):250-263.
60. Pepper M, Spedding TA. The evolution of lean six sigma. *Inter J of Quality & Reliability Management* 2010;27(2):138-155.
61. Antony J. Six sigma for service processes. *Business Process Management Journal* 2006;12(2):234-248.
62. Andersson R, Eriksson H, Torstensson H. Similarities and differences between TQM, six sigma and lean. *TQM J*. 2006;18(3):282-296.
63. Gras J, Philippe M. Application of the six sigma concept in clinical laboratories: a review. *Clin Chem Lab Med* 2007;45(6):789-796.

64. Coskun 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*. IntechOpen: Rijeka, Croatia 2010;248-261.
65. Westgard JO. Six sigma basics: Outcome measurement of process performance. <http://www.westgard.com/lesson66.htm#lab> (Erişim tarihi: 22.02.2024)
66. Nevalainen D, Berte L, Kraft C, Leigh E, Picaso L, Morgan T. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma strategy scale. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:516–9.
67. Riebling NB, Condon S, Gopen D. Toward error free lab work. *ASQ Six Sigma Strategy Forum* 2004;4:23–9.
68. Riebling N, Tria L. Six Sigma strategy project reduces analytical errors in an automated lab. *Med Lab Obs* 2005;37(6):20-3.
69. Westgard S. Prioritizing risk analysis quality control plans based on Sigma metrics. *Clin Lab Med* 2013;33(1):41-53.
70. Westgard JO. Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2016;54(2):223-233.
71. Ricos C, Fernandez-Calle P, Perich C, Westgard JO. Internal quality control-past, present and future trends. *Adv Lab Med* 2022;3(3):243-262.
72. Westgard JO, Westgard SA. Six sigma quality management system and design of risk-based statistical quality control. *Clin Lab Med* 2017;37(1):85-96.
73. Westgard JO. Perspectives on quality control, risk management, and analytical quality management. *Clin Lab Med* 2013;33(1):1-14.
74. Westgard JO. Statistical quality control procedures. *Clin Lab Med* 2013;33(1):111-124.
75. Bayat H. Selecting multi-rule quality control procedures based on patient risk. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(11):1702-8.

76. Westgard JO, Westgard S. Abbott Learning Guide: Six sigma-based quality control. Abbott Diagnostics, 2016:33-44.
77. Westgard JO, Groth T. Power function for statistical control rules. Clin Chem 1979;25:863-9.
78. Demir S. Kalite planlama araçları: Aylık iç kalite kontrol (İKK) ve dış kalite değerlendirme (DKD) sonuçlarından kontrol prosedürlerinin belirlenmesi. Aslan D, ed. Tıbbi laboratuvarlarda performansın kanıtlanması (olguya dayalı) kitabı. İzmir: Türk Biyokimya Derneği Yayınları, 2015:71-79.
79. Westgard JO. Power Function Graphs. www.westgard.com/lessons/quality-management/86-lesson4 (Erişim tarihi 20.01.2024)
80. Bayat H, Westgard S, Westgard JO. Planning risk-based statistical quality control strategies: graphical tools to support the new Clinical and Laboratory Standards Institute C24-Ed4 Guidance, The J App Lab Med 2017;2(2):211-221.
81. Westgard JO. OPSpecs Charts. www.westgard.com/lesson6.htm (Erişim tarihi: 15.11.2023)
82. Westgard S, Bayat H, Westgard JO. Analytical sigma metrics: A review of six sigma implementation tools for medical laboratories. Biochem Med 2018;28(2):174-185.
83. Westgard S. Evolution of QC design tools. www.westgard.com/essay94.htm (Erişim tarihi: 15.11.2023)
84. Westgard JO, Stein B, Westgard S, Kennedy R. QC Validator 2.0: a computer program for automatic selection of statistical QC procedures for applications in healthcare laboratories. Comput Methods Programs Biomed 1997;53(3):175-186
85. Westgard S. Quality Management Automatic QC Selection Engine. www.westgard.com/lessons/quality-management/93-qcengine (Erişim tarihi 20.02.2024)

86. Westgard JO. A method evaluation decision chart (MEDx chart) for judging method performance. *Clin Lab Sci* 1995;8:277–83.
87. Westgard JO. Charts of operational process specifications (OPSspecs Charts) for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing performance criteria. *Clin Chem.* 1992; 38:1226–33
88. Westgard S. Six sigma metric analysis for analytical testing processes. *Abbott MS* 2009;9:4.
89. Westgard JO. Glossary of QC terms. www.westgard.com/glossary.htm (Erişim tarihi 23.11.2023)
90. Westgard JO. Westgard multirules. www.westgard.com/mltirule.htm (Erişim tarihi 23.11.2023)
91. Westgard S. The multirule interpretation. www.westgard.com/lesson18.htm (Erişim tarihi 23.11.2023)
92. Parvin C, Robbins S. Evaluation of the performance of randomized versus fixed time schedules for quality control procedures. *Clin Chem* 2007;53:575-580.
93. Pang R. A Practical guide to internal quality control (IQC) for quantitative tests in medical laboratories (proposed guidelines) Version 2.0. The Hong Kong Association of Medical Laboratories, 2009.
94. Yundt-Pacheco J, Parvin CA. Validating the performance of QC procedures. *Clin Lab Med* 2013;33(1):75-88.
95. Magnusson B, Naykki T, Hovind H, Krysell M. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories. *Nord Tech Rep* 2017;537:19–24.
96. EFLM Biological Variation Database. <https://biologicalvariation.eu/> (Erişim tarihi: 18.12.2023).

97. Varela B, Pacheco G. Comprehensive evaluation of the internal and external quality control to redefine analytical quality goals. *Biochem Med* 2018;28(2):020710.
98. Pradhan DP, Harun-Al-Rashid A, Sahoo S, Rattan R, Mohanty S. Six sigma metrics: An evolving indicator of quality assurance for clinical biochemistry. *J Clin Diag Research* 2022;16(8):14-8.
99. Mao X, Shao J, Zhang B, Wang Y. Evaluating analytical quality in clinical biochemistry laboratory using Six Sigma. *Biochem Med* 2018;28(2):020904.
100. Korkmaz Ş. Analitik evre performansının altı sigma metodu kullanılarak değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokim Derg* 2019;17(3):126-133.
101. Sayeed S, Ganji SB, Mopuri R. A short-term assessment of routine chemistry parameters by sigma metrics and quality goal index ratio in a tertiary care hospital laboratory. *J. Evolution Med. Dent. Sci* 2019;8(29):2303-6.
102. Goel P, Malik G, Prasad S, Rani I, Manhas S, Goel K. Analysis of performance of clinical biochemistry laboratory using sigma metrics and quality goal index. *Prac Lab Med* 2021;23:e00195.
103. Altun Z, Keleş A, Nurlu Ayan N. Türkiye izin verilen toplam hata (TEa) kriterlerinin CLIA kriterleriyle karşılaştırılması. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2018;16(2):117-126.
104. Korkmaz S. Sigma metric evaluation with different TEa targets in clinical biochemistry. *Int J of Med Biochem* 2022;5(2):120-4.
105. Hens K, Berth M, Armbruster D, Westgard S. Sigma metrics used to assess analytical quality of clinical chemistry assays: importance of the allowable total error (TEa) target. *Clin Chem Lab Med* 2014;52(7):973-980.

106. Iqbal S, Mustansar T. Application of sigma metrics analysis for the assessment and modification of quality control program in the clinical chemistry laboratory of a tertiary care hospital. *Indian J Clin Biochem* 2017;32(1):106-9.
107. Nanda SK, Ray L. Quantitative application of sigma metrics in medical biochemistry. *JCDR* 2013;7(12):2689-91.
108. Kong D, Xing X, Shi X, Cheng Q, Han J, Yang T et al. Application of six sigma in quality management of clinical laboratories. *Int J Clin Exp Med* 2020;13(2):1008-13.
109. Kumar BV, Mohan T. Sigma metrics as a tool for evaluating the performance of internal quality control in a clinical chemistry laboratory. *J Lab Physicians* 2018;10(02):194-9.
110. Meera S, Nithya KN. Sigma metrics calculation in clinical biochemistry laboratory- pathway for quality improvement. *Al Ameen J Med Sci* 2022;15(1):27-31.
111. Oktay SB. Assessment of analytical process performance by using six sigma method: comparison of two biochemistry analyzers. *Int J Med Biochem* 2021;4(2):97-103.
112. İren Emekli D, Zorbozan N, Erbayraktar Z. Evaluation of Analytical process performance by Six Sigma Method. *J of Basic and Clin Health Sci* 2019;3:177-183.
113. Verma M, Dahiya K, Ghalaut VS, Dhupper V. Assessment of quality control system by sigma metrics and quality goal index ratio: A roadmap towards preparation for NABL. *WJM* 2018;8(3):44-50.
114. Ganji SB, Revupalli S. Evaluation of quality assurance in a new clinical chemistry laboratory by six sigma metrics. *JCDR* 2019;13(3):4-7.

115. İren Emekli D, Güçlü K, Turna G, İlanbey B, Nar R, Çiçek Avcı E. Klinik Laboratuvarlarda Analitik Süreç Değerlendirilmesi: Altı Sigma Metodolojisi. *Türk Klinik Biyokim Derg* 2016;14(2):79-86.
116. Çakırca G, Yazıcı T. Altı Sigma Kullanılarak Klinik Kimya Testlerinin Analitik Performansının Değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokim Derg* 2019;17(2):79-84.
117. Cao S, Qin X. Application of Sigma metrics in assessing the clinical performance of verified versus non-verified reagents for routine biochemical analytes. *Biochem Med* 2018;28(2):020709.
118. Sharma LK, Datta RR, Sharma N. Evaluation of Sigma Metrics of Commonly Assayed Biochemical Parameters in a Clinical Laboratory. *J Clin Chem Lab Med*. 2020;3(1):142.
119. Adiga US, Preethika A, Swathi K. Sigma metrics in clinical chemistry laboratory- A guide to quality control. *Al Am een J Med Sci* 2015;8:281-7.
120. Singh B, Goswami B, Gupta VK, Chawla R, Mallika V. Application of sigma metrics for the assessment of quality assurance in clinical biochemistry laboratory in India: a pilot study. *Ind J Clin Biochem* 2011;26:131-5.
121. Geto Z, Getahun T, Lejisa T, Tolcha Y, Bikila D, Bashea C, et al. Evaluation of sigma metrics and Westgard rule selection and implementation of internal quality control in Clinical Chemistry Reference Laboratory, Ethiopian Public Health Institute. *Ind J Clin Biochem* 2021;37(3):285-293.
122. Westgard S, Petrides V, Schneider S, Berman M, Herzogenrath J, Orzechowski A. Assessing precision, bias and sigma-metrics of 53 measurands of the Alinity ci system. *Clin Biochem* 2017;50(18):1216-1221.
123. Jones GRD, Albarede S, Kessler D, MacKenzie F, Mammen J, Pedersen M, et al. Analytical performance specifications for external quality assessment – definitions and descriptions. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(7):949-955.

124. Guo X, Zhang T, Gao X, Li P, You TWu Q, Wu J, et al. Sigma metrics for assessing the analytical quality of clinical chemistry assays: a comparison of two approaches. *Biochem Med* 2018;28(2):204-214.
125. Anuradha G, Santhinigopalakrishnan S, Sumathy S. Evaluation of Quality Control Data of Clinical Chemistry Parameters using Six Sigma Metrics Tool in Clinical Laboratory. *J Pharma R Int.* 2021:305-9.
126. Chaudhary, N., Patani, S.S., Sharma, H.M., Maheshwari, A.V., Jadhav, P., & Maniar, M.A. Application Of Six Sigma For The Quality Assurance In Clinical Biochemistry Laboratory – A Retrospective Study. *Int J Res Med.* 2013;2(3):17-20.
127. Bozkaya G, Aksit M, Aksit MZ. Evaluation of clinical chemistry tests in emergency laboratory by sigma metrics. *Turk J Biochem* 2018;43(1): 9-14.
128. Friedecky B, Kratochvila J, Budina M. Why do different EQA schemes have apparently different limits of acceptability? *Clin Chem Lab Med* 2011;49(4):743-5.
129. Aslan D, Sert S, Aybek H, Yılmaztürk G. Klinik laboratuvarlarda toplam laboratuvar performansının değerlendirilmesi: Normalize OPSpec Grafikleri, Altı Sigma ve Hasta Test Sonuçları. *Türk Biyokim Derg* 2005;30(4):296-305.
130. Li R, Wang T, Gong L, Peng P, Yang S, Zhao H, et al. Comparative analysis of calculating sigma metrics by a trueness verification proficiency testing-based approach and an internal quality control data inter-laboratory comparison-based approach. *J Clin Lab Anal* 2019;33(9):1-9.
131. Topcu DB, Ozsoy A, Ucar F, Yalcindag A, Oztas YE. Analytical process evaluation of biochemistry laboratory by using six sigma method. *Acta Medica* 2021;52(3):197-202.
132. El Sharkawy R, Westgard S, Awad AM, Ahmed AOI, Iman EH, Gaballah A, et al. Comparison between Sigma metrics in four accredited Egyptian medical

- laboratories in some biochemical tests: an initiative towards sigma calculation harmonization. *Biochem Med* 2018;28(2):020711.
133. Westgard JO. Sigma metric analysis. <https://westgard.com/qc-applications/sigma-metric-analysis.html?start> (Erişim tarihi: 15.05.2024).
 134. Westgard S. Roche cobas 6000 c501 in Saudi Arabia, multimode analysis. 2023. <https://westgard.com/qc-applications/sigma-metric-analysis/1029-multimode-cobas-6000-saudi-arabia.html> (Erişim tarihi: 15.05.2024).
 135. Westgard S. Sigma metric analysis of a DxC 700- benchmarking with multiple goals. 2020. <https://westgard.com/qc-applications/sigma-metric-analysis/872-dxc-700-multi-goals.html> (Erişim tarihi: 15.05.2024).
 136. Westgard S. Sigma metric analysis of an Abbott Alinity- benchmarking with multiple goals. 2020. <https://westgard.com/qc-applications/sigma-metric-analysis/873-alinity-multi-goals.html> (Erişim tarihi: 15.05.2024).
 137. Westgard S. Multimode analysis of a MicroLab RX-50 in India. October 2022. <https://westgard.com/qc-applications/sigma-metric-analysis/1016-multimode-microlab-rx50-india.html> (Erişim tarihi: 15.05.2024)
 138. Westgard S. Utilizing global data to estimate analytical performance on the Sigma scale. *Clin Biochem* 2016;49(9):699-707.
 139. Gülbahar Ö, Kocabıyık M, Çıracı MZ, Demirtas C, Ucar F, Bayraktar N, et al. The use of six sigma methodology to evaluate the analytical performances of clinical chemistry analyzers. *Turk J Biochem* 2018;43(1):1-8.
 140. Bachmann LM, Yu M, Boyd JC, Bruns DE, Miller WG. State of harmonization of 24 serum albumin measurement procedures and implications for medical decisions. *Clin Chem* 2017;63(3):770-9.
 141. Westgard S. Sigma-metrics trueness evaluation of 24 serum albumin methods. 2017. <https://westgard.com/qc-applications/sigma-metric-analysis/776-trueness-24-albumin-methods.html> (Erişim tarihi: 12.04.2024).

142. Liu Q, Chen X, Han J, Chen Y, Wang M, Zhao J, et al. Application of a six sigma model to the evaluation of the analytical performance of serum enzyme assays and the design of a quality control strategy for these assays: A multicentre study. *Clin Biochem* 2021;91:52-8.
143. Awan TM, Baiomy AAA, Malik MH, Al-Ruwaili FK, Abdelrahman R, Al-Johani AZ. Evaluation of measurement performance of routine chemistry analytes by application of sigma metrics, method evaluation decision (MEDx) charts and quality goal index (QGI). *J Biomed R & Env Sci* 2023;4(2):226-234.
144. Westgard S. Sigma metric analysis of a Roche Cobas 6000 in Ethiopia. 2021. <https://westgard.com/qc-applications/sigma-metric-analysis/942-sigma-metrics-roche-cobas-6000-ethiopia.html> (Erişim tarihi: 15.05.2024).
145. Westgard S. Sigma-metric analysis of an Atellica analyzer in Brazil. 2019 <https://westgard.com/qc-applications/sigma-metric-analysis/868-sigma-atellica-dasa.html> (Erişim tarihi: 15.05.2024).
146. Xia J, Chen SF, Xu F, Zhou YL. Quality specifications of routine clinical chemistry methods based on sigma metrics in performance evaluation. *J Clin Lab Anal* 2018;32(3):e22284.
147. Peng S, Zhang J, Zhou W, Mao W, Han Z. Practical application of Westgard Sigma rules with run size in analytical biochemistry processes in clinical settings. *J Clin Lab Anal* 2020;35(3):e23665.
148. Zeng Y, He H, Qin K, Zhang M, An Z, Huang H. Practical application of the sigma-metric run size nomogram for multistage bracketed statistical quality control analysis of eight enzymes. *Clin Chim Acta* 2019;492:57-61.
149. Zhou B, Wu Y, He H, Li C, Tan L, Cao Y, et al. Practical application of Six sigma management in analytical biochemistry processes in clinical settings. *J Clin Lab Anal* 2020;34(1):e23126.

150. Maheshwari A, Sadariyta B, Javia HN, Sharma D. Quality improvement in clinical biochemistry laboratory using six sigma metrics and quality goal index metrics and quality goal index. *J Med Sci Res* 2021;9(2):101-7.
151. Aggarwal K, Patra S, Acharya V, Agrawal M, Mahapatra SK. Application of six sigma metrics and method decision charts in improvising clinical chemistry laboratory performance enhancement. *Int J Med* 2019;6(5):1524-30.
152. Nar R, İren Emekli D. The evaluation of analytical performance of immunoassay tests by using six-sigma method. *J Med Biochem* 2017;36(4):301-8.
153. Brault D, Croce A, Lennartz L, Orth M, Shih J. Evaluation of technopath controls on the architect family of instruments. American Association Clin Chem Ann Meet, Chicago, IL. 2014:27-31.
154. Karadag ME, Kirmit A. Evaluation of analytical performance of thyroid function tests: Six sigma methodology. *J Harran Uni Med Fac.* 2019;16(3):505-8.
155. Gulbahar O, Arslan B, Sen B, Cingirt M, Yılmaz SN. Evaluation of thyroid function tests in our laboratory by using six sigma analysis. *Turk J Biochem,* 2015;40:1.
156. Ganji SB, Rentapalli BR, Sulemani MDD. Target score of Riqas and sigma metrics for evaluating the analytical performance of thyroid function testing on advia centaur XPT immunoassay analyser. *J. Evolution Med. Dent. Sci* 2019;8(07):447-450.
157. Liu Y, Cao Y, Liu X, Wu L, Cai W. Evaluation of the analytical performance of endocrine analytes using sigma metrics. *J Clin Lab Anal* 2020;35(1):e23581.
158. Kösem A, Sezer S, Topcuoglu C, Turhan T. Evaluation of biochemistry tests with six sigma. *J Harran Uni Med Fac* 2020;17(2):207-210.
159. Westgard S. Multimode analysis of Roche cobas 6000 immunoassays in Turkey. 2022. https://westgard.com/qc_applications/sigma-metric-analysis/1019-multimode-cobas-6000-ia-turkey.html (Erişim tarihi 15.05.2024).