



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PROTROMBİN ZAMANI VE AKTİVE PARSİYEL
TROMBOPLASTİN ZAMANI TESTLERİ İÇİN HASTA
VERİLERİ KULLANARAK YENİ BİR KALİTE
KONTROL METODU OLUŞTURULMASI**

Dr. Eray KIRAÇ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ocak, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**PROTROMBİN ZAMANI VE AKTİVE PARSİYEL
TROMBOPLASTİN ZAMANI TESTLER İÇİN HASTA
VERİLERİ KULLANARAK YENİ BİR KALİTE
KONTROL METODU OLUŞTURULMASI**

Dr. Eray KIRAÇ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN

İSTANBUL
Ocak, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesinde Tıp Fakültesi'nde tıpta ve diş hekimliğinde uzmanlık eğitimi yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Eray KIRAÇ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PROTROMBİN ZAMANI VE AKTİVE PARSİYEL TROMBOPLASTİN ZAMANI TESTLERİ İÇİN HASTA VERİLERİ KULLANILARAK YENİ KALİTE KONTROL METODU OLUŞTURULMASI" başlıklı tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN

Üyeler:

Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN

Prof. Dr. Ebru KALE

Tez Savunma Tarihi: 03/01/2020

Yazar Bildirimi

“PROTROMBİN ZAMANI VE AKTİVE PARSİYEL TROMBOPLASTİN ZAMANI TESTLERİ İÇİN HASTA VERİLERİ KULLANILARAK YENİ KALİTE KONTROL METODU OLUŞTURULMASI” isimli uzmanlık tezinde Eray KIRAÇ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayımlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayımlanmış veya yayımlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ocak, 2020

İmza: _____

Bilgilendirme

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Eray KIRAÇ



Teşekkür

Uzmanlık eğitimim boyunca yaptığı katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN

Davranışları, pozitif yaklaşımı, gerektiğinde mutlaka bize zaman ayıran hocalığının dışında hayatımıza kılavuzluk eden Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN'a

Değerli hocamız Dr. Öğr. Üyesi Hayriye ERMAN'a ve farklı deneyimleriyle katkıda bulunan Bnb. Uzm Dr. Fatih YEŞİLDAL'a

Ne zaman bir sorunla karşılaşsak bize bir anne sıcaklığı ile kapılarını açan değerli uzmanlarımıza

Bütün bu süreç içinde yan yana eğlenerek yürüdüğümüz biyokimya ve mikrobiyoloji asistan arkadaşlarıma

Bu süreçte sabırla yanımda olan sevgili eşim Deniz' eve canım kızım Arya'ya

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Dr. Eray KIRAÇ
eray.kirac@gmail.com

Özet

PROTROMBİN ZAMANI VE AKTİVE PARSİYEL TROMBOPLASTİN ZAMANI TESTLER İÇİN HASTA VERİLERİ KULLANARAK YENİ BİR KALİTE KONTROL METODU OLUŞTURULMASI

Amaç: Klinik laboratuvarların başlıca hedefi doğru, güvenilir test sonuçları üretmektir.

Bu amaçla klinik biyokimya laboratuvarları kalitelerini takip etmek amacıyla iç kalite ve dış kalite materyalleri kullanmaktadırlar. Ancak bu kalite kontrol materyallerinde matriks problemi oluşabilir. Ayrıca bu materyaller pahalı olup, bozulma riskleri söz konusudur. Gelişen bilgisayar teknolojisi, laboratuvarlarda üretilen hasta verilerini çok çeşitli yöntemlerle inceleme fırsatı sunmaktadır.

Bu sayede sonuç üretilirken aynı zamanda kalite kontrol sürecinin de beraber gittiği, eş zamanlı bir kalite kontrol yöntemi oluşturulabilir. Bu durum oluşacak sistemik hatayı daha erken tespit etmeye olanak sağlar. Buradaki amacımız prothrombin zamanı (PT), aktiveparsiyel tromboplastin zamanı (APTT) testlerinde, hasta verileri kullanarak bir kalite kontrol yöntemi oluşturmaktır.

Yöntem: Bu amaçla, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 01.08.2018 ile 31.07.2019 tarihleri arasında çalışılmış, prortrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyeltromboplastin zamanı (APTT) test sonuçlarını kullanıldı. APTT testi için hareketli ortalamaları (HO) ve güven aralığı (GA) metodları kullanıldı. PT testi için HO ile "Referans aralığın üstünde ve altında kalan veri sayılarının oranı" yöntemlerini kullandı. Güven aralığı(GA) metodunda hem PT hemde APTT için 20'lik bloklar kullanıldı. Hareketli ortalama metodunda (HO)hem APTT'de hem PT' de 100'lük bloklar kullanıldı. Referans aralığın üstünde ve altında kalan veri sayılarının oranı" yönteminde referans aralığın içinde ve dışında kalanların oranlarının yanı sıra referans aralığında üstünde ve altında kalanların oranlarını da hesapladık. Tüm bu yöntemlerde bias ekleyerek performanslarını değerlendirdik.

Bulgular: 1 yıllık veriler kullanılarak 5 farklı zamanda gerçekleştirilen bias simülasyonlarında hem APTT hem PT de oluşturulan %10'luk bir bias HO metodu kullanarak, 12 saatten kısa süre içinde gerçek zamanlı olarak ortalama 80 adet hasta sonucunu aşmadan tespit edebilmiştir. Daha düşük biasları tespit etmek ve tespit hızını arttırmak amacıyla kullanılan GA metodu APTT ve PT'de gerekli başarıyı elde edememiştir. Referans aralığın üstünde ve altında kalan veri sayılarının oranı metoduda sadece PT'de kullanılmıştır. APTT'de performansı iyi bulunmamıştır. Referansa aralığın dışında toplam 300 adet verinin, bir blok olarak kullanılması, bu blok içinde referans aralığın altında bir verinin olmaması pozitif bir biasın işaretçisi olabilir.

Sonuç: Bu çalışma, laboratuvar ölçüm kalitesine iç kalite ve dış kalite materyalleri kullanımının yanında 3. bir yöntem olarak olması gerekliliği diğer çalışmalarla beraber ortaya koymaktadır. Biz bu çalışmada hareketli ortalama geniş trunkasyonu kullanmanın en uygun metod olacağını bulduk. Hareketli ortalama metodu geleneksel kalite kontrol yöntemlerine kıyasla oluşacak sistematik hatanın daha erken tespitine olanak sağlamaktadır. Ancak bunun için her laboratuvarın kendine uygun yöntemi seçmesi için çalışma yapması gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Hareketli Ortalama, Kalite Kontrol, Hasta Veritabanı, Güven aralığı, Referans aralık

Abstract

GENERATION OF A NEW QUALITY CONTROL METHOD FOR PROTHROMBIN TIME AND ACTIVATED PARTIAL THROMBOPLASTIN TIME TESTS USING PATIENT DATA

Objective: The main goal of clinical laboratories is to produce accurate, reliable test results.

For this purpose, clinical biochemistry laboratories use internal and external quality materials to monitor their quality. However, matrix problems may occur on these quality control materials. In addition, these materials are expensive and there is a risk of deterioration. Developing computer technology provides an opportunity to examine the patient data produced in the laboratory by various methods.

In this way, while producing the results, a simultaneous quality control process can be established. This allows the systemic error to be detected earlier. Our aim is to establish a quality control method by using patient data of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) tests.

Methods: For this purpose, prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) test results in İstanbul Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital Biochemistry Laboratory between 01.08.2018 and 31.07.2019 were used. Moving average (MA) and confidence interval (CI) methods were used for the APTT test. For PT test, MA and "Ratio of data numbers above and below the reference range" methods were used. For the confidence interval (CI) method, block size of 20 were used for both PT and APTT. For the moving average method (MA), block size of 100 were used in both APTT and PT. In the "Ratio of data numbers above and below the reference range" method, we calculated the ratios of those within and outside the reference range, as well as those above and below the reference range. In all these methods, we have demonstrated their performance by adding bias.

Findings: In bias simulations performed at 5 different times using 1-year data, introduced 10% bias was able to detect the real-time average of 80 patients in less than 12 hours using in both APTT and PT HO method. GA method used to detect lower biases and increase detection rate but it did not achieve the necessary success in APTT and PT. The ratio of the number of data above and below the reference range is studied only in PT test. Performance of APTT was not found to be good. Using a total of 300 data outside the reference range as a block, with no data below the reference range, may be a marker of a positive bias.

Results: This study, together with the use of internal quality and external quality materials for laboratory measurement quality, reveals the necessity of being a third method together with other studies. In this study, we think that using wide trunking on the moving average will be the most appropriate method. It enables the early detection of the error that will occur compared to the existing quality control methods. However, for this purpose, each laboratory should work to choose the appropriate method.

Keywords: Moving Average, Quality Control, Patient Database

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Tablo Listesi	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1 TIBBİ BİYOKİMYA LABORATUARINDA KALİTE KONTROL.....	6
2.1.1 İç Kalite Kontrol İKK (Internal Quality Control – IQC).....	7
2.1.2 Dış Kalite Kontrol DKK (Eksternal Quality Control – EQC).....	7
2.1.3 Kalite Kontrol Materyalinde Değişebilirlik (Commutability).....	8
2.2 TESTLER.....	10
2.2.1 Protrombin Zamanı (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran).....	10
2.2.2 Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı Testi.....	11
2.3 HASTA VERİLERİ İLE KALİTE KONTROL.....	12
2.3.1 Hareketli Ortalama (HO).....	13
2.3.2 Güven Aralığı Metodu (GA).....	13
2.3.3 Referans Aralığın Altında ve Üstünde Kalan Veri Sayısının Oranı.....	15
2.4. TANIMLAR.....	16
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1 GEREÇLER.....	18
3.2 ÇALIŞMA GRUBU.....	18
3.3 ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SERUM ELDESİ.....	19
3.4 KULLANILAN CİHAZ VE KİTLER.....	19
3.5 VERİLERİN İNCELENMESİ.....	19
3.6 HAREKETLİ ORTALAMA İÇİN TRUNKASYON LİMİTLERİNİN BELİRLENMESİ.....	22
3.7 HAREKETLİ ORTALAMA İÇİN ALT SINIR VE ÜST SINIR TESPİTİ.....	23
3.8 GÜVEN ARALIĞI (%95) METODU VE HEDEF TESPİTİ.....	27
3.9 REFERANS ARALIĞIN ÜSTÜNDE VE ALTINDA KALAN VERİ SAYILARININ ORANI.....	30
4. BULGULAR	33
4.1 ÇALIŞMA GRUBU.....	33
4.2 HAREKETLİ ORTALAMA UYGULAMASI.....	37
4.3 GÜVEN ARALIĞI METODU.....	43
4.4 REFERANS ARALIĞIN ÜSTÜNDE VE ALTINDA KALAN VERİ SAYILARININ ORANI.....	44
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	45

5.1 HAREKETLİ ORTALAMA.....	45
5.2 GÜVEN ARALIĞI METODU.....	46



5.3 REFERANS ARALIĞIN ÜSTÜNDE VE ALTINDA KALAN VERİ SAYILARININ ORANI.....	47
5.4 SINIRLAMALAR.....	48
5.5 SONUÇ.....	49
Kaynaklar	52
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	62



Şekil Listesi

2.1:	Koagülasyon mekanizmasının sematik gösterimi.....	12
2.2:	20'li blok uygulanmış GA metodunun örnek gösterimi.....	14
3.1:	1 ve 2'nolu cihazlara ait tüm(filtresiz) 1 yıllık APTT verilerin histogram görünümü.....	20
3.2:	1 ve 2'nolu cihazlara ait 1 yıllık tüm(filtresiz) PT verilerin histogram görünümü.....	20
3.3:	Testlere göre gerçekleştirilecek yöntemlerin diyagramı.....	21
3.4:	1'nolu cihaza ait 1 yıllık APTT verilerinin referans aralık trunkasyonu ile 100'lük blok kullanılarak hareketli ortalamasının grafiği.....	25
3.5:	2'nolu cihaza ait 1 yıllık APTT verilerinin referans aralık trunkasyonu ile 100'lük blok kullanılarak hareketli ortalamasının grafiği.....	25
3.6:	1'nolu cihaza ait 1 yıllık PT verilerinin referans aralık trunkasyonu ile 100'lük blok kullanılarak hareketli ortalamasının grafiği.....	26
3.7:	2'nolu cihaza ait 1 yıllık PT verilerinin referans aralık trunkasyonu ile 100'lük blok kullanılarak hareketli ortalamasının grafiği.....	26
3.8:	İki cihaza ait 1 yıllık PT verilerinin aylık ortalama grafiği.....	29
3.9:	İki cihaza ait 1 yıllık APTT verilerinin aylık ortalama grafiği.....	29
3.10:	Her iki cihaza ait referans aralığın dışında kalan verilerin yüzde grafiği.....	31
3.11:	1'nolu cihaza ait referans aralığın dışında kalan verilerin yüzde grafiği.....	31
3.12:	2'nolu cihaza ait referans aralığın dışında kalan verilerin yüzde grafiği.....	32
3.13:	1'nolu cihaza ait PT için aylık referans aralığın altında kalan veri oranları.....	32
4.1:	APTT testi 26.06. 2019 – 09.07.2019 tarihleri arasında 2'no lu cihazda tespit edilen gerçek hata grafiği. (W benzer).....	35
4.2:	26.06. 2019 – 09.07.2019 tarihleri arasında 2'no lu cihaza ait APTT testi 1. Seviye iç kalite kontrol tablosu.....	35
4.3:	26.06. 2019 – 09.07.2019 tarihleri arasında 2'no lu cihaza ait APTT testi 2. Seviye iç kalite kontrol tablosu.....	36
4.4:	1'nolu cihaza ait APTT için 23-38,7 trunkasyonu ile 1 Ocak 2019 - 31 Temmuz 2019 tarihleri arası 100'lük blok hareketli ortalama	

grafiđi siyah dűz çizgiler alt ve űst kontrol sınırlarını
gűstermektedir.....41



- 4.5: 2'nolu cihaza ait APTT için 23-38,7 trunkasyonu ile 1 ocak 2019 -31 temmuz 2019 tarihleri arası 100'lük blok hareketli ortalama grafiği siyah düz çizgiler alt ve üst kontrol sınırlarını göstermektedir.....41
- 4.6: 1'nolu cihaza ait PT için 10,3-17 trunkasyonu ile 1 ocak 2019 -31 temmuz 2019 tarihleri arası 100'lük blok hareketli ortalama grafiği siyah düz çizgiler alt ve üst kontrol sınırlarını göstermektedir.....42
- 4.7: 2'nolu cihaza ait PT için 10,3-17 trunkasyonu ile 1 ocak 2019 -31 temmuz 2019 tarihleri arası 100'lük blok hareketli ortalama grafiği siyah düz çizgiler alt ve üst kontrol sınırlarını göstermektedir.....42
- 4.8: 1'nolu cihaza ait APTT için Nisan 2019'a ait % 5 bias eklenmiş güven aralığı grafiği.....43



Tablo Listesi

3.1:	PT ve APTT Testlerinin Ölçümünde Kullandığımız Metodlar ve Cihazlar.....	19
3.2:	Cihazlar Veri Sayıları ve Ortalamaları.....	21
3.3:	PT Testi İçin Trunkasyon Belirleme Tablosu.....	22
3.4:	APTT Testi İçin Trunkasyon Belirleme Tablosu.....	22
3.5:	24 saatte cihaza giren veri adetlerinin tablosu.....	23
3.6:	Referans Aralık ile Yapılan Trunkasyona Göre Alt Sınır Üst Sınır Değerlerinin Tablosu.....	24
3.7:	Referans Aralıktan %10 Genişletilmiş Trunkasyona Göre Alt Sınır Üst Sınır Değerlerinin Tablosu.....	24
3.8:	Eksternal Kalite Kontrol Tablosu.....	24
3.9:	PT ve APTT Testleri İçin Güven Aralığı Metodunu İçin Hedef Değerler.....	28
3.10:	APTT Testi İçin GA Metod Performanslarının Değerlendirilmesi	28Y
4.1:	1'nolu Cihaz APTT İçin Filtre Edilen Veriler ile Filtre Edilmeden Yapılan Simulasyon Sonuçları.....	36
4.2:	1'nolu Cihaz PT İçin Filtre Edilen Veriler ile Filtre Edilmeden Yapılan Simulasyon Sonuçları.....	37
4.3:	1'nolu Cihaza Ait APTT Simulasyon Sonuçları Tablosu.....	39
4.4:	2'nolu Cihaza Ait APTT Simulasyon Sonuçları Tablosu.....	39
4.5:	1'nolu Cihaza Ait PT Simulasyon Sonuçları Tablosu.....	40
4.6:	2'nolu Cihaza Ait PT Simulasyon Sonuçları Tablosu.....	40

Kısaltmalar

AON.....	Average of Normal (Normallerin Ortalaması)
APTT.....	Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
CLIA.....	Clinical Laboratory Improvement Amendments
CV.....	Coefficient Variation (Değişkenlik Katsayısı)
DKK.....	Dış Kalite Kontrol
GA.....	Güven Aralığı
HO.....	Hareketli Ortalama
İKK.....	İç Kalite Kontrol
İKKM.....	İç Kalite Kontrol Materyali
INR.....	Uluslararası Normalleştirme Oranı
KK	Kalite Kontrol
PT.....	Protrombin Zaman
QC.....	Quality Control Kalite Kontrol
SH.....	Sistemik Hata
TAT.....	Turn Around Time (Geri dönüş süresi)
TEa.....	İzin Verilen Toplam Hata

GİRİŞ ve AMAÇ

Laboratuvarlar, teknolojideki gelişmelere paralel olarak klinik karar verme sürecinin önemli bir parçası haline gelmiştir. Çoğu hastalığın taraması, tanısı ve tedavi takibi birçok analitin ölçümüne bağlıdır. Bu ölçüm sonuçlarının da doğru olarak verilmesi laboratuvarların en önemli sorumluluğudur. Bu durumda “kalite” kavramı tıbbi biyokimya laboratuvarı için özel şartları beraberinde getirmiştir.

Kalitenin iyileşmesi ile maliyette azalma sağlanır. Örneğin, daha iyi bir analitik kalite ile laboratuvar, tekrar çalışma ve testlerin tekrar istemini azaltarak bunlardan doğacak maliyetin önüne geçer. Amerikalı istatistikçi William Edwards Deming’in söylediği “Tekrar israftır. Kalite iyileşirse, israf azalır ve sonuç olarak maliyet de azalır” ifadesi bunu özetlemektedir (1).

Laboratuvarlarda biyokimya uzmanı onay verirken doğru sonucun onayını vermeyi amaç edinir. Bunu sağlamak için iç kalite kontrol sonuçları ve kendi tecrübesine güvenmek zorundadır. Ayrıca bazı hastanelerde koşullar gereği 24 saat biyokimya uzmanı olmayabilir. Ancak acil laboratuvarı çalışmaya devam eder. Bu şartlar altında cihazın verdiği sonuçların kalitesi verilen iç kalite kontrolünden sonrası için, ne kadar doğru sonucun üretildiği ve onaylandığı yeni bir iç kalite kontrol verilene kadar tam ve net değildir. Bu zaman aralığında, fark edilecek bir sistematik hatada tüm numunelerin tekrar çalışması gerekli olacaktır ki, bu mali bir yük anlamına gelmektedir. Ayrıca verilen yanlış sonuçlar onaylandı ise kliniklerle iletişime geçilip durumun izah edilmesi gerekecektir ki bu durumda hem prestij kaybı oluşacak hem de beraberinde ilave bir iş yükü biyokimya laboratuvarının omuzlarına binecektir.

Yalnız burada unutulmaması gereken, bir analitik sistem sonuçlarında gözlenen değişkenlik çok küçükse, klinik olarak anlamlı hataları tespit etmek için SD'den bağımsız red kriterlerinin tasarlanması iyi laboratuvar yönetimi için faydalı olabilir (2). Westgard kurallarının ihlal edilmesine rağmen, reddedilen bir çalışmaya neden olan hata tıbbi olarak önemli değilse, çalışmayı durdurmak ve test sonuçlarını reddetmek uygun değildir. Bunun nedenle her testin onaylanmasında farklı uzman gruplarına göre değişebilen izin verilebilir total hata sınırları vardır. Bu sınırlar kullanılarak verilen sonuçlar sayesinde turnaround time (TAT) kısalmıştır. Başka deyişle biyokimya laboratuvarı mükemmel sonucu vermek adına hasta sonucunu vermeyi geciktirmemelidir.

Modern laboratuvarda her yöntemde ve her çeşit otomatik analizörde kalite kontrol materyalleri kullanılmaktadır. Rutin olarak laboratuvarlarda uygulanan iç kalite kontrol (İKK) ve dış kalite kontrol (DKK) işlemleri, tekrarlanabilirliğin ve doğruluğun göstergeleri olup; rastgele hata ve sistematik hatanın gösterilmesinde önemli yol gösterici işlemlerdir(3). Laboratuvar uzmanları, bir tahlilin uygun şekilde ve doğru bir şekilde performans gösterip göstermediğini belirlemek için düzenli olarak bu tip materyaller kullanırlar. Bununla birlikte, kalite kontrol materyalleri tek başına her türlü hata tipini veya hasta numunesinde ortaya çıkan tüm sorunları tespit edemez (4). Ayrıca Miller ve arkadaşları kalite kontrol materyallerinin matriks değişikliği ile ilişkili bir bias oluşturabileceğini ve bu durumun yöntemler arası değişikliğin de problem yaratabileceğini ortaya koymuşlardır(5). Bu noktada commutable (değişebilir)ve noncommutable (değişmezlik) tanımları ortaya çıkmıştır. Commutable olmayan, kalite kontrol materyalleri için iki veya daha fazla ölçüm prosedüründen elde edilen sonuçlar arasındaki sayısal ilişkinin, klinik hasta örnekleri için çok verimli sonuçlar oluşturamayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Laboratuvarın iç kontrol materyali ihtiyacının, aynı lot ya da parti numaralı örneklerden en az bir yıllık olarak karşılanması önerilmektedir. Bu yüzden kontrol materyallerinin seçiminde ürün stabilitesi önem kazanmaktadır. Aynı zamanda kontrol materyalinin içerdiği analit konsantrasyonunun klinik karar verebilecek düzeyde olması gerekmektedir (3). Böylece

Giriş

laboratuvar çalışanları, klinisyenlerin tedaviye başlama kararı ve tedavi takibini güvenilir laboratuvar sonuçlarına göre belirlemesine aracılık eder (2). Ancak kontrol örneklerini birçok hastalık için klinik karar düzeyinde hazırlamak oldukça zahmetli ve maliyetli bir işlemdir (3). Yüklenici firmaların maliyet kaygısıyla sundukları kontrol örnekleri bu koşulları her zaman karşılayamamaktadır. Dolayısıyla, kullanılacak örneklerin seçimi ya da yüklenici firmaların sundukları kontrol örneklerinin kabulünde bahsi geçen koşulların sağlanması önem kazanmaktadır.

Günde en az bir kez gerçekleştirilen bu iç kalite kontrol prosedürünün yanında(1, 3); sonuçların laboratuvarlar arası değerlendirilmesinin yapıldığı dış kalite kontrol programları da vardır. Hem iç hem de dış kalite değerlendirmelerini uygun zaman aralıklarıyla gerçekleştirmek, sonuçları değerlendirerek gerekli düzeltici ve önleyici faaliyetleri başlatmak ve konuyla ilgili istenen verileri Sağlık Bakanlığı'na göndermek; Sağlık Bakanlığı Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliği'nde tıbbi laboratuvar birim sorumlusunun görevleri içinde tanımlanmıştır (6).

Bir laboratuvarın izlemi için tanımlanan iç kalite kontrol prosedürleri analitik metodun doğruluk ve kesinliğinin günlük izlemine sağlar. Bunun yanında dış kalite kontrol programları ile laboratuvar çıktılarının performansını farklı laboratuvarlar ile kıyaslanır. Yapılan kıyaslama sonuçları laboratuvar kalitesini göstermek amacıyla son derece değerli olmasına karşılık, laboratuvar çıktıları gönderildikten sonra minimum 15 gün sonra gelmektedir.

Tüm bu mevcut kalite yöntemlerinin zaafalarını dolduracak, açıklarını kapatacak bir yöntem olarak hasta verilerini kullanarak yeni bir yöntem oluşturmayı hedefledik. Laboratuvarımızda gerçekleştirilen protrombin zamana (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) testlerinin 1 yıllık hasta verileri kullanarak, yeni kalite kontrol metodu oluşturmayı hedefledik.

Öyküsünde ve fizik muayenesinde kanama yönünden anormallik bulunan hastalarda, koagülasyon testlerinin bozuk olarak saptanması büyük bir olasılıktır. Ancak laboratuvar yanılığını önlemek amacıyla anormal olarak

saptanan koagülasyon testlerinin tekrarı da zorunludur (7). Anormal olarak saptanan bazı testler, klinikte her zaman bir anlam içermeyebilir. Örneğin; Faktör XII, Prekalikrein (PK) ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) eksikliği olan hastalarda bu faktörlerin eksiklikleri, APTT'de uzamaya neden olmasına karşın, klinik olarak herhangi bir kanama görülmez ve bu durum sadece biyokimyasal bir bozukluk olarak nitelendirilir (8-10). Koagülasyon tarama testleri; dolaşan trombositler ve koagülasyon yolları gibi hemostazın değişik bileşenlerini incelemede yardımcı olur. Önemli tarama testleri arasında, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) en önde gelmektedir (11). Eğer bu testlerde herhangi bir anormallik varsa, daha spesifik testlere geçilerek, bozukluğun nerede olduğunu saptamak gerekir. Hatalı yüksek ölçümler ölçüm tekrarlarına sebep oldukları gibi hastayı gereksiz yapılacak ileri testlerin de istenmesine neden olabilir.

Bu çalışmamız amacımız PT ve APTT testlerinin analitik ölçüm kalitesini hasta sonuçlarını kullanarak değerlendirmeyi amaçladık. Hasta verileri kullanılarak gerçekleştirilen ilk çalışmalar Bull's algoritmasına kadar dayanmaktadır(12). Gelişen bilgisayar teknolojisi ile gerçek zamanlı bir kalite kontrol uygulamasının rutin çalışmalar sırasında elde edilen hasta bilgilerinden uyarlanabileceği gösterilmiştir(13, 14).

PT ve APTT testlerini seçmemizin en önemli nedeni bu testlerin tamamının laboratuvarımızın bünyesinde yapılıyor olmasıdır. Ayrıca böyle bir çalışmayı yaptığımız literatür araştırmalarında gözlemledik.

Bu amaçla, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 01.08.2018 ile 31.07.2019 tarihleri arasında çalışılmış, prortrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) test sonuçlarını kullanarak:

1. PT ve APTT testlerinde hareketli ortalama yöntemi için, 18-65 yaş filtresi ve filtre kullanılmadan değerlendirme yaptık, gerçekleştirilen hareketli ortalamanın performansını simulasyon ile gözlemledik.
2. Filtre kullanmadan yaptığımız hareketli ortalama yönteminde, PT için 11,5-15,5 ile 10,3-17 ve APTT için 25,6-35,2 ile 23-38,8

trunkasyonlarının 100'lük bloklarını kullanarak performanslarını değerlendirdik.

3. Güven aralığı metodunun yıl içindeki performansına bakarak APTT ve PT testi için olası daha küçük biaslarla kullanılıp kullanılmayacağını öğrenmek amacıyla yıllık alarm yüzdesini belirledik.
4. Referans aralığının altında ve üstünde kalan veri sayılarını birbirine oranlayarak bu yaklaşımın kullanılıp kullanılmayacağını, kullanılırsa nasıl kullanılması gerektiğini ortaya koymayı amaç edindik.

Bu sayede, gerçek zamanlı bir kalite kontrol sistemi oluşturarak laboratuvar tarafından verilen sonuçların güvenilirliğini arttırabiliriz. Böylece biyokimya uzamanın iş yükü hafifleyecektir. Bu tarz, hasta verileri bazlı kalite kontrol yöntemleri, her geçen gün kullanımı artan otomatik onam destek sistemlerine de destek olabilecek ve laboratuvarlarda kullanabileceğimiz değerli bilgilere ulaştırabilecektir.

GENEL BİLGİLER

2.1 TIBBİ BİYOKİMYA LABORATUARINDA KALİTE KONTROL

Tıbbi laboratuvar performansı, toplam test süreci performansı ile değerlendirilmektedir. “TS-EN ISO 15189:2013 Tıbbi Laboratuvarlar – Kalite ve Yeterlilik İçin Özel Şartlar” başlıklı akreditasyon maddesinde toplam test süreci; preanalitik, analitik, postanalitik ana başlıklarında incelenmektedir (15).

Analitik süreçteki her bir analiz yöntemi için, belirlenen performans özelliklerinin bu analizin hedeflenen kullanımı ile ilgili olması gerekliliği belirtilmiştir. Performans özelliklerinin kriterleri; tekrarlanabilirlik/kesinlik, bias, doğruluk ve ölçme gerçekliği olarak özetlenebilir. Analiz yöntemlerinin performanslarının belirlenmesi ve iyileştirilmesi için klinik laboratuvarların performans hedeflerini saptaması ve standardize etmesi güncel tartışma konularındandır. Ayrıca çeşitli yayınlarda istatistiksel kalite kontrol (KK) prosedürlerini başlatmak ve sürdürmek için gerekli teorik ve pratik bilgiler bulunmaktadır. Bu bağlamda tekrarlanabilirlik ölçüsü olan standart sapma (SD) veya değişkenlik katsayısı (CV) ve doğruluk için yöntem karşılaştırmalarından elde edilen bias değerlerinin hedefleri de izin verilen toplam hata (TEa) sınırlarına ya da biyolojik varyasyon (BV) katsayılarına göre belirlenebilmektedir.

Türkiye’de tıbbi laboratuvarlar, genel olarak çalışılan testlerin analitik performanslarını değerlendirmek, izlemek ve sürdürmek için, iç kalite kontrol materyalleri (İKKM) ve dış kalite kontrol (DKK) program üyelikleri talep etmektedirler. İç kalite kontrol (İKK); analitik tekrarlanabilirlik/kesinlik, DKK ise analitik güvenilirlik/doğruluk

ölçülerinin belirlenmesi ve iyileştirilmesi amaçlı kullanılmaktadır. Kısaca tıbbi biyokimya laboratuvarı iç kalite ve dış kalite materyallerine kullanarak somut olarak kalitesini ortaya koymak zorundadır.

2.1.1 İç Kalite Kontrol İKK (Internal Quality Control – IQC)

İnternal kalite kontrol materyalleri (İKKM) ile beraber kit, kalibratörleri yüklenici firma tarafından temin edilen ürünler olup çoğunlukla kullanılan cihaz ile aynı markadır. Laboratuvarlar bu materyalleri kendi prosedürleri (kontrol sayısı ve kuralı vb.) doğrultusunda çalışıp değerlendirmek amacıyla kullanılır.

İç kalite kontrol uygulamasında analitik yöntemlerin performansı, konsantrasyonları bilinen örneklerin analiz edilmesi ve analiz sonucunda gözlenen değerlerin bilinen değerlerle karşılaştırılması ile izlenir(16, 17). Bilinen değerler (kalite kontrol materyali üreticisi firma tarafından belirlenen), genellikle kabul edilen bir aralık veya kontrol sınırları olarak ifade edilir. Ölçülen değerler, kontrol sınırlarının içinde ise analitik yöntemin uygun çalıştığına, dışında ise uygun çalışmadığına karar verilir(3).

2.1.2 Dış Kalite Kontrol DKK (Eksternal Quality Control – EQC)

Genellikle ulusal yada uluslararası düzeyde farklı laboratuvarların analitik performanslarının karşılaştırıldığı kontrol programı “Dış Kalite Kontrol-DKK” olarak adlandırılır. Laboratuvarlar analitik kalite açısından kendilerini kanıtlamak ve diğer laboratuvarlar arasındaki yerini görmek için DKK programlarına katılırlar.

DKK programları bazı farklılıklar gösterebilmektedir. Bu programların temel işlevi katılımcı laboratuvarlara aynı kontrol materyalini çalıştırarak değerlendirmesini sağlamaktır. İçindeki analit miktarı çalışılacak laboratuvar tarafından bilinmeyen örnekler, laboratuvarlara analiz edilmek üzere gönderilir (18). Katılımcı laboratuvarlardan istenen gelen numuneleri hasta örneği gibi çalışmalarıdır, gerçekte ise dış kalite kontrol sonucu laboratuvarların saygınlığı olarak görüldüğü için pratikte böyle olmamaktadır. Yapılan çalışmalarda dış kalite kontrol çalışırken gösterilen özel ilgi sonuçlara olumsuz yönde yansiyabilmektedir (19).

Dış kalite kontrol programlarının bir avantajı da laboratuvarlara düzenleyici kuruluş tarafından her döngüde ve yıllık olarak geniş kapsamlı istatistiksel bilgi içeren raporlar sunulmasıdır (*annualreport*). Laboratuvarlar bu raporları irdeleyerek kendi “doğruluklarını” hesaplayabilirler ve analitik sistemlerinde gerekli değişikliklerini yapabilirler.

2.1.3 Kalite Kontrol Materyalinde Değişebilirlik (Commutability)

Laboratuvar tıbbının temel amacı, hasta numuneleri için elde edilen sonuçların, sonuçları üreten tıbbi laboratuardan bağımsız olarak karşılaştırılabilir olmasıdır.

Kabul edilebilir analitik özgüllük rutin ölçüm prosedürleri, aynı yüksek dereceli referans materyaline veya referans ölçüm prosedürüne göre izlenebilir kalibrasyona sahip olan, zaman, yer veya laboratuvardan bağımsız olarak karşılaştırılabilir klinik örnekler için sayısal değerler üretmelidir.

“Commutable=Değişebilir” terimi ilk olarak, bir referans veya kontrol materyalinin, birden fazla analitik yöntemle ölçülen, analitlerin karşılaştırılabilir özelliklere sahip olma yeteneğini tanımlamak için kullanıldı(20-22). Daha yeni metrolojik belgeler kavramı genişletti; son zamanlarda değişebilirliği, bir referans materyali ve sağlıklı ve hastalıklı bireylerden temsili örnekler için yapılan farklı ölçüm prosedürlerinin sonuçları arasındaki matematiksel ilişkilerin denkliği olarak tanımladılar (23, 24).

Bir referans materyali tipik olarak, doğru veya gerçek değer en iyi temsil eden değerlerle hazırlanmıştır ve bir ölçüm prosedürünün izlenebilirliğini sağlamak veya doğrulamak için kullanılır.

Bir referans materyali, rutin bir klinik yöntemle ölçülmek istendiğinde, uygunlukta referans ölçüm prosedürü de dahil olmak üzere materyali kullanacak tüm metotlar arasında değişebilirlik doğrulanmalıdır.

Nihayetinde, rutin ölçüm prosedürleri ile analiz edilen klinik örnekler için sonuçların, ölçüm için kullanılan klinik rutin yöntemlere bakılmaksızın,

eşdeğer olan sayısal değerlere sahip olmasını sağlamak için bir referans materyal kullanılır.

Bir referans malzemenin değişebilirliği ortaya konmadığında, rutin yöntemlerden elde edilen sonuçlar, kalibrasyonda bir biasın bulunup bulunmadığını belirlemek için ya da referans materyalin kalibratör olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için verilen değerle karşılaştırılmaz.

Bir referans malzemenin değişebilir olmaması, bir matriks değişikliğinden veya doğal olmayan bir analitten kaynaklanabilir. Bir matriks etkisi veya bir matriks yanlılığı, referans materyali ile doğal klinik numuneler arasındaki numune matriksindeki farklılıklarından kaynaklanabilir. Örnek matriks, analitin kendisi dışındaki bir malzeme sisteminin tüm bileşenlerini içerir.

Kontrol materyalinin, analit varlığından bağımsız olarak kontrol materyalinin yapmış olduğu interferansı kast eder (23).

İnsan dışı kaynaklı enzimler gibi analitin farklı yada doğal olmayan formları, fizyolojik olmayan moleküllerle (örneğin, ditauobilirubin) veya insan kaynaklarından izolasyon sırasında modifiye edilmiş protein kompleksleri ile, analitin doğal formları için beklenenden farklı bir ölçüm sinyali üretebilir.

Laboratuvar tıbbında kullanılan birçok standart ve kontrol materyali için matriks etkilerine ve doğal olmayan analitlere atfedilen biaslar bildirilmiştir (20-22, 25-28).

Değiştirilemeyen (noncommutable) referans materyallerle ölçüm prosedürlerinin kalibrasyonu, doğal klinik numuneler için yöntemler arasında sonuçların uyumunu geliştirmesinden ziyade daha zayıf uyum olmasına neden olabilir. Performanstaki böyle bir bozulma, gözlenen bias, gerçek bir kalibrasyon biası olmak yerine, malzemenin değişmezliğine bağlı olduğu zaman ortaya çıkabilir.

Sonuç olarak, bu durumda kalibrasyonun, referans sisteminde izlenebilirliği geçerli olamaz ve doğal klinik örnek sonuçları üzerindeki net etkisi tahmin edilemez.

2.2 TESTLER

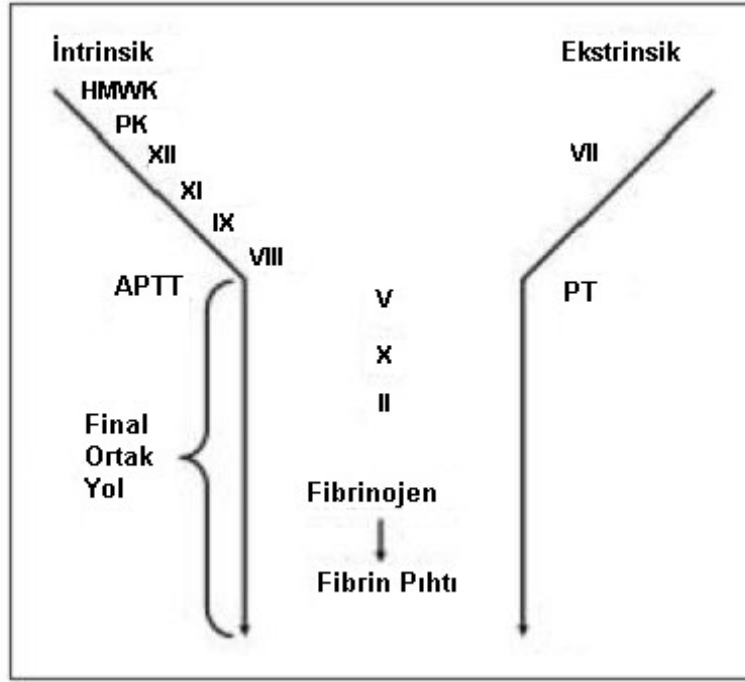
2.2.1 Protrombin Zamanı (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)

Protrombin zamanı (PT) koagülasyon sisteminin ekstrinsik ve ortak yolunun değerlendirilmesinde kullanılır. PT ölçümü, sitratlı plazma örneğine tromboplastin (ekstrinsik yolun bir aktivatoru) ve kalsiyum eklenmesinden sonra pıhtı oluşum süresinin ölçümüne dayanır ve birimi saniyedir(29). Quick metodu olarak adlandırılan bu yöntem Faktör II (protrombin)'nin tek-aşamalı ölçümüdür ve bu metot koagülasyon sisteminin ekstrinsik ve prokoagulan reaksiyon zincirinin final ortak yolundaki herhangi bir faktörün (Faktör II, V, VII, X ve fibrinojen) kalitatif ve kantitatif normal dışı düzeyleri ile bu faktörlerin inhibitörlerine karşı duyarlıdır(30). Dolayısıyla, ekstrinsik yoldaki pıhtılaşma faktörlerinin inhibisyonu veya eksiklikleri uzamış PT'ye sebebiyet verir. PT, akut ve kronik karaciğer hastalıklarının bir indikatörü olduğu kadar; oral antikoagulan terapinin (warfarin gibi) izlenmesinde de kullanılmaktadır. Aynı hastanın birden fazla laboratuvarında test edilen örneklerinden elde edilen PT sonuçları farklılık gösterebilir ve bu durum warfarinantikoagulan terapinin izlenmesini zorlaştırmaktadır. PT sonuçlarındaki değişkenlikler, çoğunlukla değişik üreticiler tarafından üretilen tromboplastin reaktiflerinin koagülasyon faktör eksikliklerine olan duyarlılıklarının farklı olmasından kaynaklanır. Laboratuvarlar arası varyasyonun giderilmesi için uluslar arası normalleştirilmiş oran (international normalizedratio-INR) esasına dayanan bir model tanımlanmıştır. INR, tromboplastin sensitivitesini hesaba katarak hasta PT test sonucunun matematiksel bir dönüştürme işlemidir ve PT sonuçları INR olarak rapor edilir. Tromboplastin sensitivitesini yansıtan bir faktör olan uluslararası sensitivite indeksi (international sensitivityindex-ISI) üretici firma tarafından temin edilir (29). ISI değeri düşük olan tromboplastin reaktiflerinin duyarlılıkları yüksek iken; ISI değeri yüksek olan tromboplastin reaktiflerinin duyarlılıkları düşüktür. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tromboplastin için uluslararası bir referans preparatı oluşturmuştur(31).

WHO referans tromboplastini yüksek duyarlılıktadır ve ISI değeri 1,0 olarak belirlenmiştir (30, 31). INR değeri; $INR = \frac{\text{hasta numunesinin PT sonucu}}{\text{MNPT}}_{ISI}$ formülüyle hesaplanır (32, 33). Formulde yer alan MNPT, laboratuvarlarda normal PT değerini oluşturmak üzere her iki cinsten en az 20 sağlıklı bireyin PT değerlerinin geometrik ortalamasıdır. Laboratuvarlarda INR'nin kullanımından sonra, PT sonuçlarının laboratuvarlar arasındaki varyasyonları azalmıştır (32). Her tromboplastin lotunun ISI değeri üreticisi tarafından temin edilir. Ancak, ISI değerleri yerel etkenlerden, laboratuvara özel koşullardan ve kullanılan cihazdan etkilenebilir. Bu nedenle yerel olarak belirlenmiş ISI kullanılması önerilir (34).

2.2.2 Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı Testi

Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT), koagülasyon sisteminin intrinsik ve final ortak yolun değerlendirilmesinde kullanılır. APTT ölçümü iki basamaklı bir testtir. İlk basamağında sitratlı plazmanın optimal miktarda fosfolipitler ve bir yüzey aktivatörü ile inkube edilerek intrinsik koagülasyon sistemindeki faktörlerin aktive edilmesi sağlanır; ikinci basamağında kalsiyum iyonlarının eklenmesiyle pıhtılaşma süreci tetiklenir ve pıhtı oluşum süresi ölçülür. Bu ölçüm yarı otomatik veya otomatik cihazlarla çeşitli optik veya elektromekanik yöntemlerle yapılabilmektedir. Ölçümler iki kez gerçekleştirilir ve iki değer ortalaması bildirilir. Ancak otomatik koagülasyon cihazlarında uygun kalite standartları karşılandığında tek ölçüm test sonuçları da kabuledilebilir. APTT reaktifine parsiyel tromboplastin denmesinin sebebi fosfolipitlerle bir arada bulunabilecek doku faktörünün (tromboplastin) mevcut olmamasıdır; bu yüzden APTT reaktifi parsiyel (kısmi) tromboplastin, fosfolipit ve bir yüzey aktivatörünün (selit, kaolin, allejik asit gibi) karışımıdır (30). İntrinsik ve final ortak yoldaki pıhtılaşma faktörlerinin eksikliği veya inhibisyonu APTT'de uzamaya sebebiyet verir. PT ve APTT reaktifleri, koagülasyon sistemindeki pıhtılaşma faktörlerine karşı farklı duyarlılıklara sahiptirler. Genel olarak PT reaktifleri ekstrinsik yoldaki faktör VII eksikliğine daha duyarlı iken; final ortak yoldaki faktör V, X, II ve fibrinojen eksikliklerine daha az duyarlıdır. APTT ise final ortak yoldaki faktör V, X, II ve fibrinojen eksikliklerine PT'ye göre daha duyarlıdır.



Şekil 2.1: Koagülasyon mekanizmasının sematik gösterimi. Faktör II, VII, IX ve X vitamin K'ya bağımlı faktörlerdir. HMWK: high-molecular weight kininogen; PK: prekallikrein.

2.3 HASTA VERİLERİ İLE KALİTE KONTROL

Laboratuvarların kalite kontrol uygulamaları, hasta örneği yerini tutan materyallerin analizi üzerine konumlandırılmıştır. Önceden değerleri bilinen analitleri içeren kontrol serumlarının kullanılmasıyla yapılan geleneksel kalite kontrol uygulamalarının bazı dezavantajları vardır. Bunlardan bazıları; kontrol materyalinin maliyeti, materyalin uygun koşullarda saklanmasıyla oluşabilecek problemler, materyalin çözündüğünde unstabil olabilmesi, materyal uygun koşullarda saklansa bile zamanla bozulabilmesi, üretimdeki farklılıklardan kaynaklanan lotlar arası değişkenlikler, materyalde yer alan enzimlerin ve diğer proteinlerin hayvan kaynaklı olabilmesi, kontrol materyalindeki birçok analitin konsantrasyonlarının klinik önemdeki konsantrasyonları yansıtmamasıdır. Yani değişebilirlik özelliğini taşımasıdır. Kalite kontrol prosedürlerine alternatif

uygulamalar, rutin laboratuvar çalışmalarından elde edilen hasta test sonuçlarının kullanılması üzerine biçimlendirilmiştir (35, 36).

Bu amaçlar yapılan kullanılabilir birçok yöntem mevcuttur. Bu yöntemler esas amacı sistematik hatayı (SH) bir kalite kontrol materyali kullanmadan önce tespit etmektir. Hasta verileri ile kalite kontrol yöntemleri random hatayı tespit edemezler. Burada bu çalışmada kullanılacak yöntemler aşağıdaki açıklanmıştır.

Bu araştırmada sonuçların daha güvenilir ve kaliteli olması amacıyla aşağıdaki metodolojik değerlendirmeler yapılmıştır.

2.3.1 Hareketli Ortalama (HO)

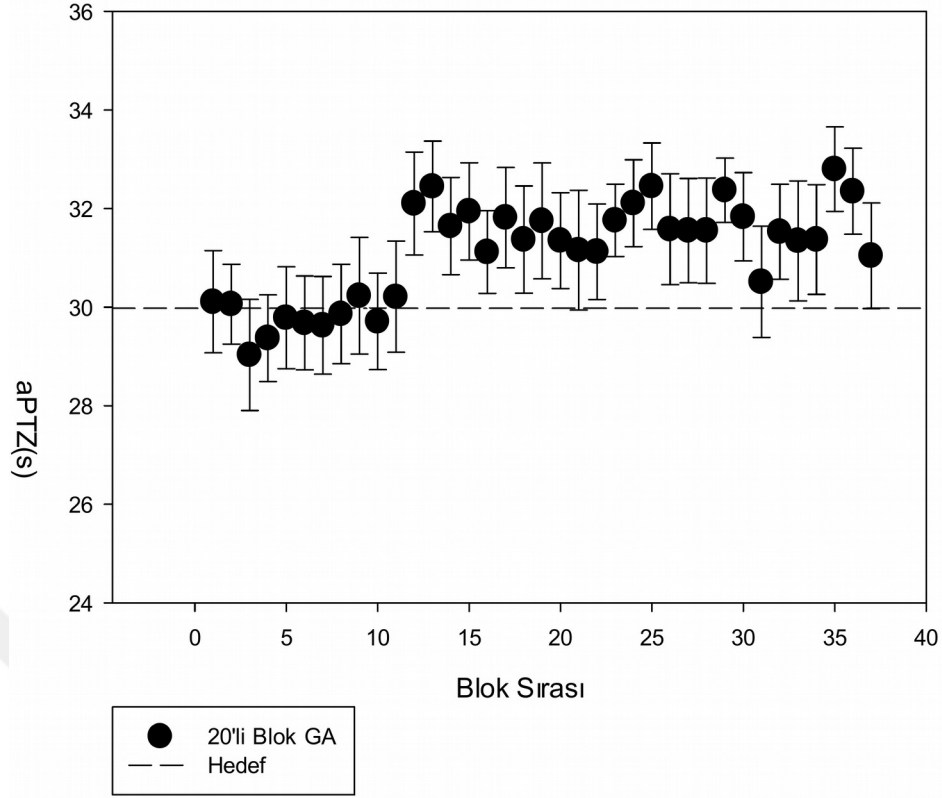
HO, güven aralığı metodunun aksine sürekli olarak yeniden hesaplanır, sisteme yeni alınacak hastaları göz önünde bulundurarak HO güncellenmektedir. Yani çalışma zamanına göre 100 hasta sonucundan oluşan bir blokta kriterlere uygun yeni hasta sonucu geldiğinde eklenerek yeni bir değer hesaplanır. Sistem 101'inci hasta sonucunu aldığı anda 1'inci hasta test sonucu bırakmıştır. Bu şekilde bir süreklilik söz konusudur. HO'ya dahil edilecek hasta sonuçlarının kriterleri daha önceden oluşturulur. Bu durum filtrasyon ya da trunkasyon ile oluşturulabilir. Daha sonraki süreçte sistem sadece bu kritere ait verileri alarak HO'ları hesaplar. Doğru kabul edilen alanda kullanılan blok büyüklüğüne ait oluşan en alt ve en üst değer, "üst kontrol sınırı" ve "alt kontrol sınırı" olarak adlandırılır. Daha sonraki süreç içinde HO, eğer bu sınırlara temas eder yada dışına çıkarsa sistem alarm vererek biyokimya uzmanını uyarır. Her uyarı gerçek bias olmayabilir. Hareketli ortalamalarda blok büyüklüğü gerçek biası tespit etmede daha kullanışlıdır (40). Her blok büyüklüğünün üst kontrol ve alt kontrol sınırı çoğunlukla birbirinden farklı olabilir.

2.3.2 Güven Aralığı Metodu (GA)

Doğru kabul edilen bir zaman aralığında histogram kullanılarak yapılan veri analizinden sonra gaussian eğrisine normal dağılım gösteren verilerde kullanılan bir metottür. Burada doğru kabul edilen zaman aralığı iç kalite ve dış kalite kontrol sonuçlarının uygun olduğu süreç olarak tanımlanabilir.

Genel Bilgiler

Histogram üzerinde verilerin yoğun olduğu aralığı kapsayan iki uç noktadan “trunkasyon” (sınırlama, gövdeleme) işlemleri yapılır. Yani önceden planlanmış sınırları aşan “aşırı değerler” ardışık hasta sonuçları kırıldıktan sonra ortada kalan veri bloğunun ortalama değeri hesaplanır. Hesaplanan bu ortalama değeri “hedef değeri” olarak isimlendirilir. Bu sınırlar, referans aralıkta dahil olmak üzere farklı olabilir. Laboratuvarında üretilen sonuçlardan sadece bu sınırlar arasındaki veriler kullanılır. Çalışma zamanı ardışık olacak şekilde gelen bu verilerin çeşitli bloklar(10’lu, 20’li...gibi) oluşturularak; bu blokların ortalamaları ve bu ortalamaların %95 oranındaki güven aralıkları tespit edilir. Bu bloğun güven aralığının doğru kabul edilen zaman aralığında elde edilen hedefi değeri temas(uygunluğu) var mı yok mu kontrol edilir. Temasının olmaması hata yada bloğun özgünlüğünden olabilir. Genellikle biyolojik varyasyonu küçük testler için iyi sonuçlar verebilmektedir. Bir blok oluşturulduktan sonra bu bloktaki veriler başka blokta kullanılmaz. Sonra ki blok yeni gelecek verilerden oluşturulur. Blok sayısı değişken olabilir. Büyük blok sayıları düşük güven aralığına sahip olurlar. Dezavantajı ise blok sayısını oluşturacak kadar verinin sisteme girmesi zaman almaktadır. Bu da zaman kayıplarına neden olabilir.



Şekil 2.2: 20'li blok uygulanmış GA metodunun örnek gösterimi 12. Bloкта %10 bias ilave edilmiştir.

2.3.3 Referans Aralığın Altında ve Üstünde Kalan Veri Sayısının Oranı

Bir biyokimya test sonucu ya referans aralığın içindedir ya da dışındadır. Bazı testler iki uçlu olup referans aralığın altında ya da üstünde olabilir. Referans aralığın içinde olanlar ile olmayanlar arasındaki ilişkiyi ilk inceleyen J. Liu arkadaşları olmuştur (41). J.liu ve arkadaşları prostat spesifik antijen adlı testte bunu denemişlerdir. Bu test tek uçlu bir test olup sadece referans aralığın dışında kalanlar ile referans aralığın içinde olanlar incelenmiştir.

Referans aralığın içindeki sonuçlara "1" dışında olanlara "0" değeri verip oranlarını incelemiş ve buradan doğru kabul edilen zaman aralığında referans aralığın üzerinde kalan sayıdaki değerleri bir cut-off olarak tespit etmişlerdir. Bu sayede hatalı yüksek ölçümde daha fazla referans sınırın üstünde değer kalacağı için bir shift (kayma) tespit edilebileceğini ortaya koymuştur.

Referans aralığının altında ve üstünde kalan veri sayısının oranı ise referansın dışında kalan toplam veri sayısı %100 kabul edilerek tanımlanır. Referansın aralığın altında kalan veri sayısı ile referans aralığın üstünde kalan veri sayısı %100'ü tamamlayacak oranlara sahip olacaktır. Bu şekilde düşünüldüğünde her aya ait referans aralığın üstünde kalan veri sayısı ile altında kalan veri sayıları oranlanarak yıllık grafiği çizilir. Eğer stabilite varsa bu metod kullanılabilir. Her ayın referans aralığın altında kalan veri sayısı referans aralığın üstünde kalan veri sayıları oranına bakılarak en düşük ve en yüksek değer "cutoff" değeri olarak kullanılır. Her ayın verileri alınır ve referans aralığın dışında ve altında, referans aralığın dışında ve üstünde kalan veri sayılarının oranı olarak hesaplanır. Yani referansa aralığın dışında kalanlar %100 ise bunun kaçta kaç referans aralığın altında kaçta kaç referans aralığın üstüne tespit edilir. Sonrasında ayların uyuma bakılır. Eğer uyum varsa tıpkı hareketli ortalama gibi sadece referans aralığın dışında kalan veri sayıları sürekli sayılarak referans aralığın altında üstünde kalan veri sayısı ile referans aralığın altında kalan veri sayısı birbirine oranı hesaplanır. Burada ki uyum tanımı referans aralığın altında ve üstünde değerlerin sürekli belirli bir aralıkta olması durumudur. Örnek olarak, kendi sistemiz de 300 adet referans aralığın dışında veri saydı. Bunun sonucu olarak referans aralığın altında 7 veri tespit etti. 300 verinin 7 sinde referans aralığın altında sonuç varsa % 2,3 olarak çıkar. Doğru kabul edilen alanda % 2,3 kabul edilir bir sonuç ise sisteme çalışmaya devam eder. Eğer düşük ise alam vererek biyokimya uzmanını uyarır.

2.4. TANIMLAR

Filtrasyon: Hasta bilgi sisteminden çekilen verilerin tanımlanması ve ya sınırlandırılması için belirli kriterler tüm bireylere uygulanmasıdır. Örnek vermek gerekirse: 18-65 yaş aralığı, kadınlar, erkekler ayrımı gibi...

Trunkasyon: İngilizce de gövdeleme anlamına gelir. Hasta bilgi sisteminden çekilen veriler bir histogram çizdirilerek parametrik dağılımına bakıldıktan sonra iki uçtan kırılması işlemidir. İki uçtaki değerlere ise trunkasyon

limitleri adı verilir. Hasta verileri ile yapılacak kalite kontrol metodunda en önemli nokta seçilecek trunkasyon sınırlarının tüm verinin en az %80'ini kapsıyor olması gerektiğidir (43). Bu karşılanmaz ise sistematik hatayı (SH) değerlendirme süreci uzayacaktır.

Blok büyüklüğü: Blok büyüklüğü ne kadar büyük seçilirse hem GA da hem de HO da o kadar dar güven sınırları oluşacaktır. Özellikle hareketli ortalamada gerçek biası yakalamak için yüksek blok büyüklüğü bir avantaj sağlarken, düşük blok büyüklükleri ise bir biası erken yakalayabilir fakat hatalı alarmlara neden olabilir (40).

Hedef: Güven aralığı (GA) metodunda temel taşıdır. Doğru kabul edilen bir zaman aralığında(tercihen aynı lot aynı kalibratör ile çalışılmış iç ve dış kalite kontrol sonuçlarının uygun olduğu zaman aralığı) tüm verilerin aritmetik ortalaması ile elde edilir. Olması gereken her cihaz için tek hedeftir.

Üst kontrol sınırı ve alt kontrol sınırları: Hareketli ortalamanın(HO) temel taşıdır. Doğru kabul edilen bir zaman aralığında(tercihen aynı lot aynı kalibratör ile çalışılmış iç ve dış kalite kontrol sonuçlarının uygun olduğu zaman aralığı) hareketli ortalamaların ulaştığı en yüksek değer "üst kontrol sınırı" ve en düşük değer "alt kontrol sınır" olarak tanımlanır. Her blok büyüklüğü için bu değerler değişir. Alt sınır ile üst sınır arasındaki mesafe yüksek blok büyüklüğünde darlaşır, düşük blok büyüklüğünde genişler.

Rastgele Hata (RH): Tekrarlanabilirlik durumları altında yürütülen, ölçülen aynı büyüklüğün sonsuz sayıda olabilecek ölçümlerinden elde edilen ortalama sonuç ile herhangi bir ölçüm sonucu arasındaki farktır(44).

Sistematik Hata (SH): Ölçülen bir büyüklüğün, tekrarlanabilir koşullarda sonsuz sayıdaki ölçümlerinden sonuçlanan ortalama değerinden ölçülen büyüklüğün *gerçek* değerini çıkartarak bulunan farktır (44). Sistematik hata ölçümün hatasından rastgele hatayı çıkararak elde edilir (45).

Sistematik hata sebepleri cihazdan, kişiden ve yöntemden kaynaklanabilir. Cihazın yetersizliği, kalibrasyon hataları, azalan voltaj veya kirlenme sonucunda oluşan direnç artışından kaynaklanan hatalar; cihaz kaynaklı sistematik hatalardır. Kontrol örneklerinin düzgün çözülmemesi,

reaktiflerdeki lot değişikliklerinin farkedilmemesi gibi durumlar bireysel dikkatsizliklere örnektir. İyi çalışma teknikleriyle cihazdan ve kişiden kaynaklanan hatalar minimize edilebilir. Ancak yöntemden kaynaklı hatayı belirlemek zordur. Bu nedenle bu tip hatalar tamamen elimine edilemezler (46).

Hata aynı miktarda, tek yönlü (sürekli yüksek ya da sürekli düşük) ve analitin konsantrasyonu ile ilişkili değil ise buna sabit sistematik hata denir (47). Örneğin bütün örneklerde ya da reaktiflerde bulunan interfere edici maddeler, uygun olmayan şekilde örnek ya da reaktif körü hazırlanması gibi durumlar sabit sistematik hatalara sebep olabilir(46). Eğer hata tek yönlü ancak analitin konsantrasyonu ile ilişkili ise buna oransal sistematik hata denir (47). Kalibratördeki madde miktarının uygun olmayan şekilde bulunması sıklıkla orantılı hatalara neden olmaktadır (46).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 GEREÇLER

- STA Compact Max, (STAGO France)
- LIS Laboratuvar Bilgi Sistemi (VENTURA Yazılım Ltd. Şti., Ankara, Türkiye),
- Microsoft Office Excel 2016,
- SigmaPlot 12.0,
- Minitab 16.0

3.2 ÇALIŞMA GRUBU

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi laboratuvarına 2 cihazdan da 01.08.2018 ile 31.07.2019 tarihleri arasında (12 ay) gelen PT ve APTT ölçümü yapılmış sırasıyla 120699 ve 110405 adet veri kullanılmıştır. Hastane veri bankasından her teste ait veriler retrospektif olarak ayrı ayrı Microsoft Office Excel dosyası olarak indirilmiştir.

İndirilen ham veriler, red edilenler ve değere sahip olmayanlar ayıklandıktan sonra çeşitli yöntemler kullanılarak değerlendirildi. Burada en önemli unsur verilerin cihazda çalışma tarihi sırasına göre dizilerek değerlendirilmesidir.

3.3 ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SERUM ELDESİ

Kan örnekleri laboratuvarımızda oluşturulmuş standartlara göre hastanemize başvuran ayaktan veya yatan hasta ayırt etmeksizin tüm hastalardan alınmıştır. Koagülasyon testleri için tam kan % 3.2'lik sodyum sitratlı tüpler kullanılmıştır. Testler hastanemizde gerçekleştirilmiştir.

3.4 KULLANILAN CİHAZ VE KİTLER

Bu çalışmada PT ve APTT ölçümleri 2 adet STA Compact Max, (STAGO, France) koagülasyon oto analizöründe gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmaya PT ve APTT olmak üzere 2 test dâhil edilmiştir.

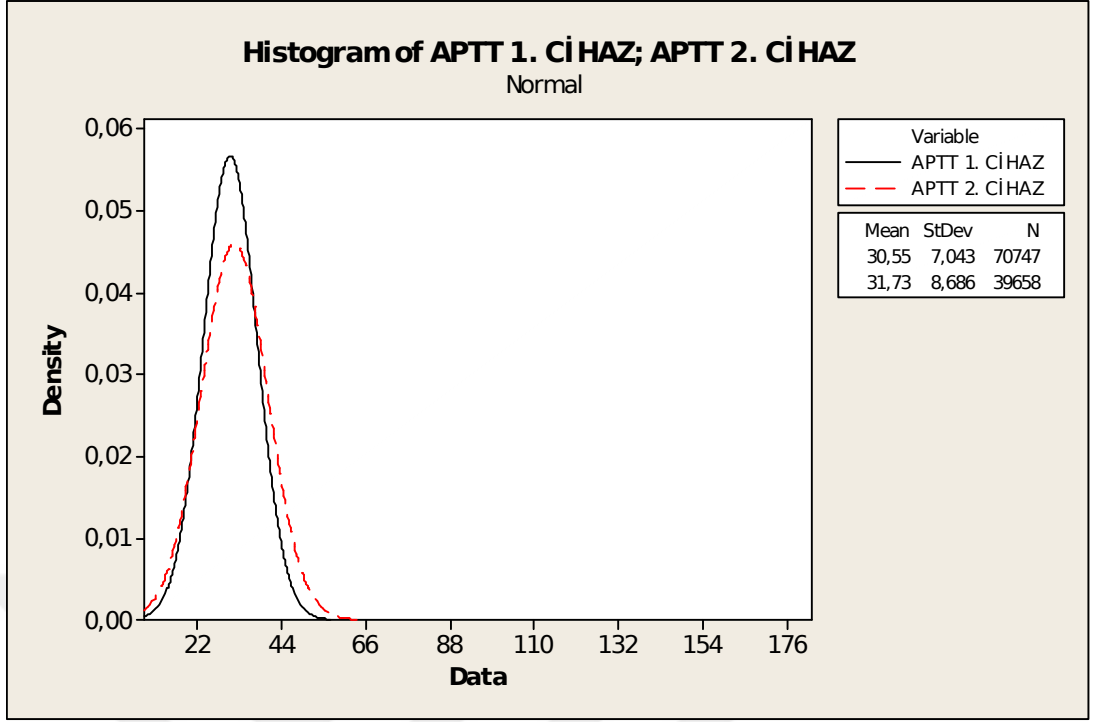
Cihazda STAGO firmasından temin edilen orijinal kitler kullanılmıştır. Kitlerin kalibrasyon ve iki seviye iç kalite kontrolleri yine aynı firma tarafından sağlanan kalibratör ve kontrol serumları ile yapılmıştır. Dış kalite kontrol ise Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği Eksternal Kalite Kontrol (KBUDEK) programı tarafından sağlanan kontrol serumları kullanılarak üç ayda bir kez iki seviye olarak gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.1: PT ve APTT Testlerinin Ölçümünde Kullandığımız Metodlar ve Cihazlar

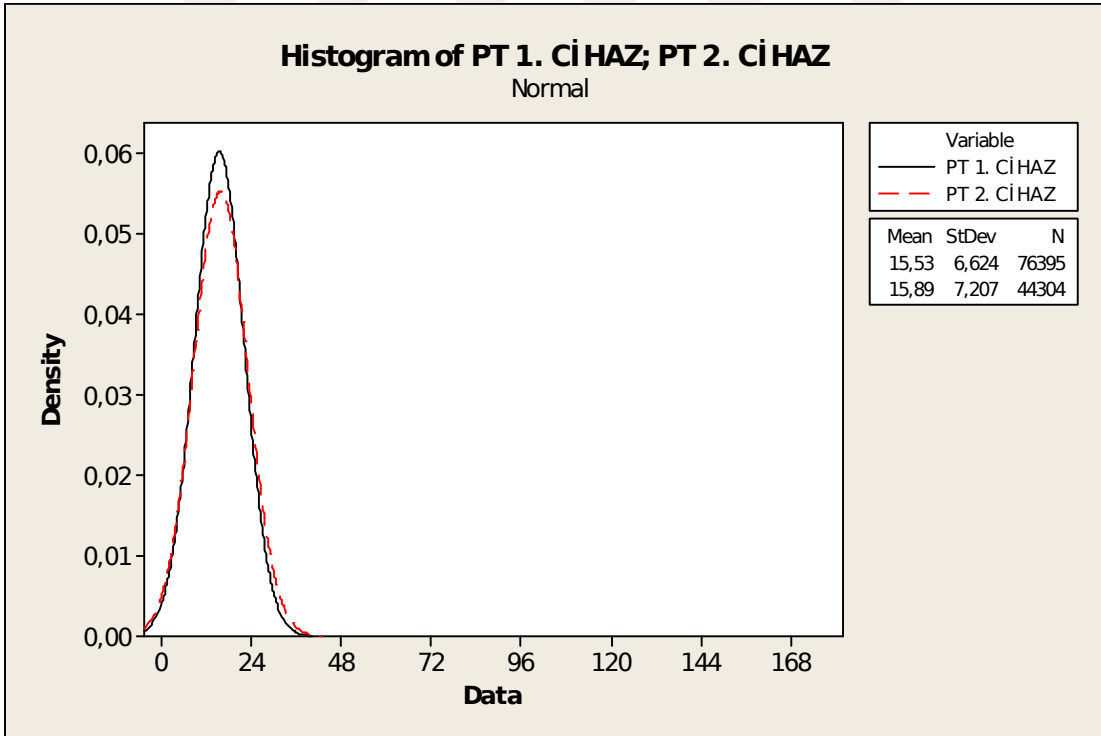
PT	STA Compact Max	Vizkozite bazlı tespit sistemi (VBTS) mekanik metod
APTT	STA Compact Max	Vizkozite bazlı tespit sistemi (VBTS) mekanik metod

3.5 VERİLERİN İNCELENMESİ

Bu çalışmada hasta verileri ile kalite kontrol oluşturmak amacıyla 2 cihazdan gelen hem PT hem APTT test sonuçları değerlendirilmiştir. Histograma çizdirilen verilerin parametrik dağıldığı gösterilmiştir.



Şekil 3.1: 1 ve 2'nolu cihazlara ait tüm(filtresiz) 1 yıllık APTT verilerin histogram görünümü.



Şekil 3.2: 1 ve 2'nolu cihazlara ait 1 yıllık tüm(filtresiz) PT verilerin histogram görünümü

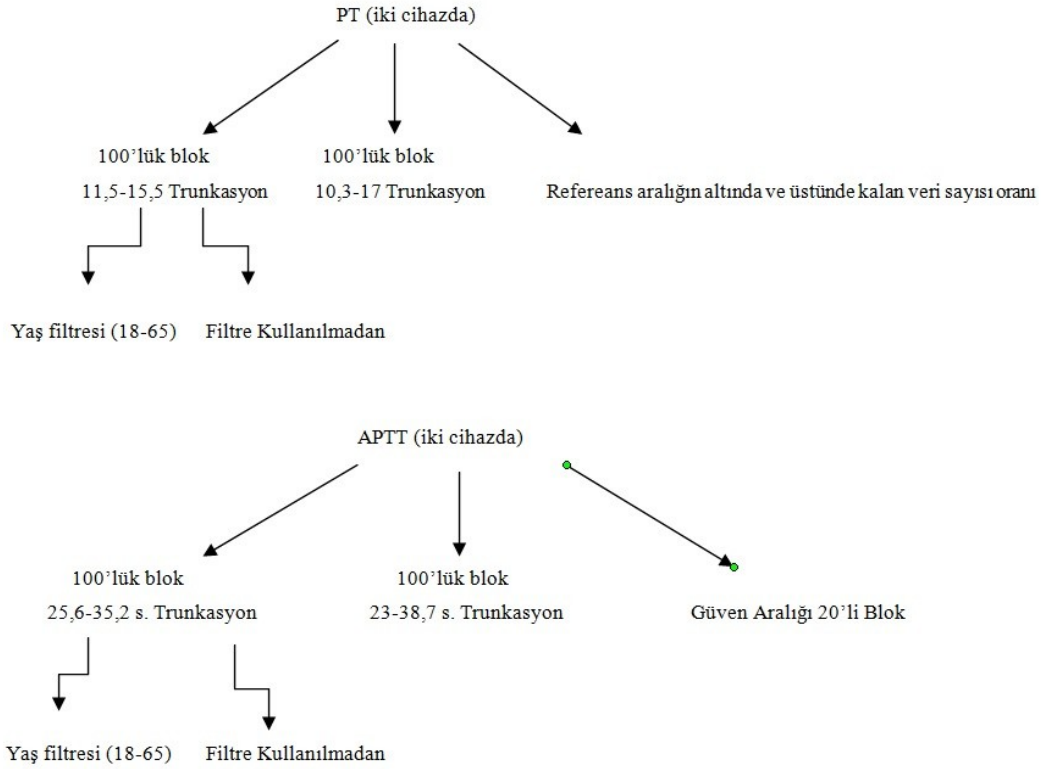
Gereç & Yöntem

1 ve 2 nolu cihaza ait veriler incelendiğinde 2'nolu cihaza gelen veri sayısının APTT de %56 PT de %58 daha az olduğu gözlenmiştir. Gene 2 cihaza ait verilerin ortalaması hem PT hem de APTT için yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 3.2: Cihazlar Veri Sayıları ve Ortalamaları

Cihazlar	1'nolu Cihaz	2'nolu Cihaz
PT veri sayısı	76395 adet	44304 adet
APTT veri sayısı	70747 adet	39658 adet
PT ortalamaları	15,53 saniye	15,89 saniye
APTT ortalamaları	30,55 saniye	31,73 saniye

Tüm bunlardan sonra şekil 5'deki diyagram üzerinden PT ve APTT testlerine yapılacaklar gösterilmiştir.



Şekil 3.3: Testlere göre gerçekleştirilecek yöntemlerin diyagramı

3.6 HAREKETLİ ORTALAMA İÇİN TRUNKASYON LİMİTLERİNİN BELİRLENMESİ

PT ve APTT testlerinde kullanılan referans aralıklar ilk trunkasyon aralığı olarak belirlenmiştir. Ancak tablo 3 ve tablo 4 'te görüldüğü gibi tüm verileri yüzde kaçını kapsadığı incelenmiş, PT %80'nin altında kalması ve ikinci cihaza giren veri sayısının daha az olması nedeniyle ikinci geniş bir trunkasyon aralığı oluşturduk. Bunun için referans aralığın iki ucuna %10 ilave edilerek hem PT hem APTT için yeni geniş bir trunkasyon sınırı oluşturulmuştur. PT için 10,3-17s. ve APTT için 23-38,7s. diğer trunkasyon sınırı olarak belirlenmiştir. İki trunkasyon içinde başka bir filtre uygulanmamıştır. Bu geniş trunkasyon sınırları oluşturulurken CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) göz önüne aldık. CLIA PT ve APTT için $\pm\%15$, total hata önermiş. Biz bu değeri %10 olarak alıp saha sıkı bir kalite kontrol sınırı oluşturmak istedik. Ayrıca bias simülasyonların da %10'luk bir bias kullandı.

Tablo 3.3: PT Testi İçin Trunkasyon Belirleme Tablosu

Cihazlar	1'nolu Cihaz veri adedi		2'nolu Cihaz veri adedi	
	Adet	%	Adet	%
Toplam PT veri sayısı	76395	100	44304	100
11.5-15(s) aralığındaki veri sayısı	59691	78	34751	77
10,3-17(s) aralığındaki veri sayısı	65793	86	37635	85

Tablo 3.4: APTT Testi İçin Trunkasyon Belirleme Tablosu

Cihazlar	1'nolu Cihaz veri adedi		2'nolu Cihaz veri adedi	
	Adet	%	Adet	%
Toplam APTT veri sayısı	70747	100	39658	100
26.5-35.2(s) aralığındaki veri sayısı	57345	81	32439	82
23-38,7(s) aralığındaki veri sayısı	65317	92	36323	91

Tablo 3.5: 24 saatte cihaza giren veri adetlerinin tablosu

Cihazlar	1'nolu Cihaz veri adedi		2'nolu Cihaz veri adedi	
APTT 26.5-35.2(s) aralığındaki veri sayısı	57345/365	157	32439/365	88
APTT 23-38,7(s) aralığındaki veri sayısı	65317/365	178	36323/365	99
PT 11.5-15(s) aralığındaki veri sayısı	59691/365	163	34751/365	95
PT 10,3-17(s) aralığındaki veri sayısı	65793/365	180	37635/365	103

3.7 HAREKETLİ ORTALAMA İÇİN ALT SINIR VE ÜST SINIR TESPİTİ

Hareketli ortalamalarından doğru kabul edilen zaman aralığı, ağustos - eylül 2018 ve ocak - şubat 2019 tarihleri olarak seçildi bu zaman aralığındaki dış kalite verileri tablo 3.6'da verilmiştir. APTT, PT testleri için alt sınırı ve üst sınır tespit etmek amacıyla 1 yıllık verileri 100'lük blok olarak 2 cihazda grafikleri çizildi. Çizilen grafiklerde (şekil 5,6,7,8) görüldüğü gibi her bir test için 2 cihazın alt ve üst sınırı birbirinden farklıdır. İki farklı zaman aralığı seçilmesinin nedeni şekil 5,6,7,8'de görüldüğü gibi ağustos - eylül sınırlarının ocak - şubat sınırları ile uyumlu olmamasıdır. Bu durum lot ve kalibratör değişikliğinden kaynaklanıyor olabilir. Diğer bir neden ise laboratuvarın fiziki koşulları ve cihaz ergonomisindeki eksiklikler sebebiyle cihazların aynı oranda kullanılamamasını olduğunu düşünmekteyiz. Bu durum her cihazın alt ve üst sınırları ve hedef değerlerinin birbirinden farklı oluşmasını sağlamıştır. Her cihaz ve her test için referans aralığa göre yapılan trunkasyona göre kontrol limitleri tablo 5 'deki gibi bulunmuştur. Ocak-Şubat 2019 için referans aralığa göre %10 geniş trunkasyon gerçekleştirilmiş elde edilen sonuçlar tablo 3.6'da gösterilmiştir.

Tablo 3.6: Referans Aralık ile Yapılan Trunkasyona Göre Alt Sınır Üst Sınır Değerlerinin Tablosu

	1' nolu cihaz APTT		2'nolu cihaz APTT	
	Alt sınırı (s)	Üst sınırı(s)	Alt sınırı(s)	Üst sınırı(s)
Ağustos Eylül 2018	27,90 s.	30,50 s.	27,90 s.	30,60 s.
Ocak şubat 2019	28,6 s.	31 s.	29,5	31,60 s.
	1' nolu cihaz PT		2'nolu cihaz PT	
	Alt sınırı (s)	Üst sınırı(s)	Alt sınırı (s)	Üst sınırı(s)
Ağustos Eylül 2018	12,98 s.	13,80 s.	12,95 s.	13,95 s.
Ocak şubat 2019	13,1 s.	14 s.	13,17 s.	13,98s.

Tablo 3.7: Referans Aralıktan %10 Genişletilmiş Trunkasyona Göre Alt Sınır Üst Sınır Değerlerinin Tablosu

	1' nolu cihaz APTT (23-38,7)		2'nolu cihaz APTT (23-38,7)	
	Alt sınırı (s)	Üst sınırı (s)	Alt sınırı (s)	Üst sınırı(s)
Ocak şubat 2019	28 s.	31,63 s.	29,7 s.	32 s.
	1' nolu cihaz PT (10,3-17 s)		2'nolu cihaz PT (10,3-17 s)	
	Alt sınırı (s)	Üst sınırı(s)	Alt sınırı (s)	Üst sınırı(s)
Ocak şubat 2019	13,14 s.	14,56 s.	13,14 s.	14,43 s.

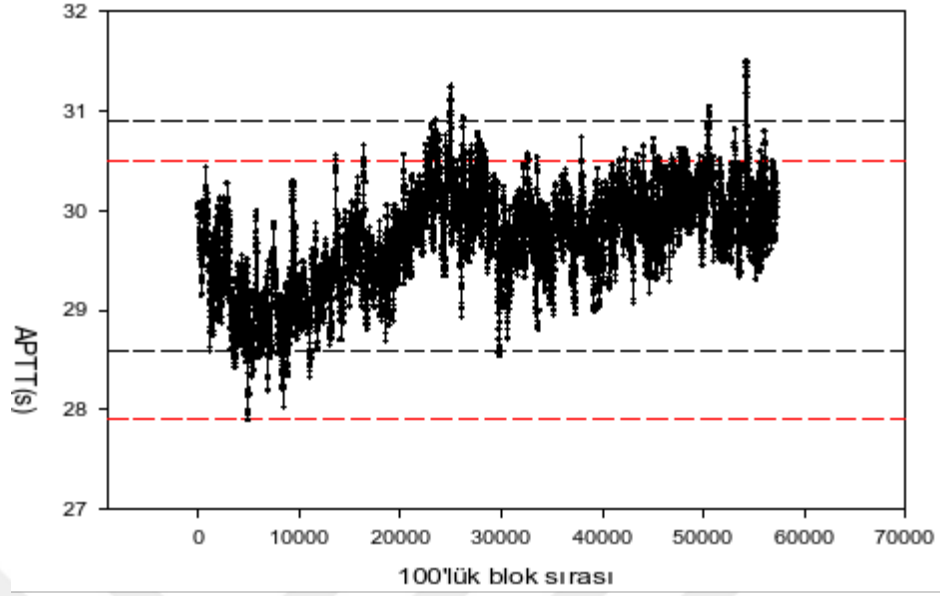
Tablo 3.8: Eksternal Kalite Kontrol Tablosu

	1' nolu cihaz			
	Ağustos 1. seviye	Ağustos 2.seviye	Şubat 1. seviye SDI	Şubat 2. seviye
APTT	0,31 SDI	0,57 SDI	0,57 SDI	-0,64 SDI
INR	0,07 SDI	-0,6 SDI	-0,43 SDI	-0,54 SDI
	2'nolu cihaz			
	Ağustos 1. seviye	Ağustos 2.seviye SDI	Şubat 1. seviye	Şubat 2. seviye
APTT	-0,34 SDI	0,68 SDI	1,76 SDI	1,28 SDI

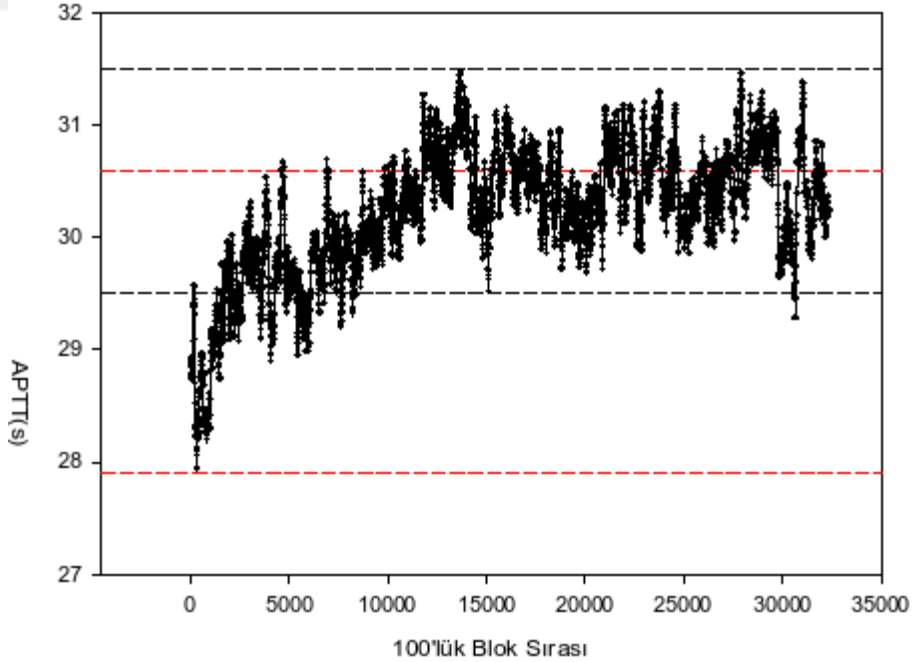
Gereç & Yöntem

INR	-1,33 SDI	-0,29 SDI	0,29 SDI	0,92 SDI
------------	-----------	-----------	----------	----------

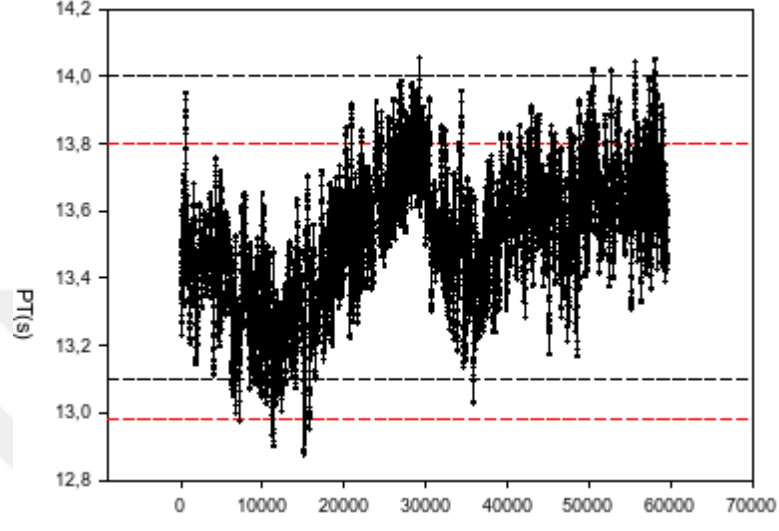




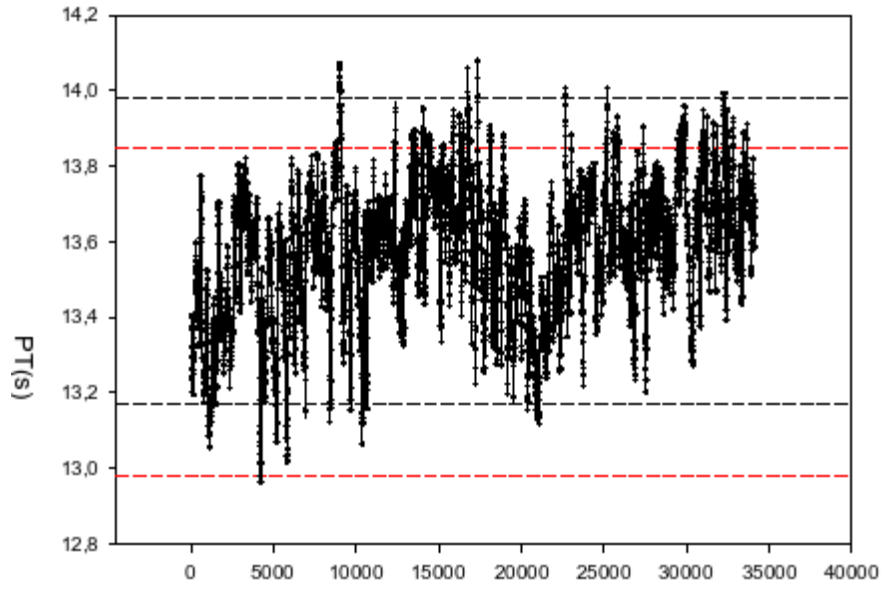
Şekil 3.4: 1'nolu cihaza ait 1 yıllık APTT verilerinin referans aralık trunkasyonu ile 100'lük blok kullanılarak hareketli ortalamasının grafiği. Kırmızı kesik çizgiler ağustos - eylül 2018 tarihine ait veriler ile elde edilen alt sınır ve üst sınırı, siyah kesik çizgiler ile gösterilen ise ocak şubat 2019 tarihine ait veriler ile elde edilen alt sınır ve üst sınır göstermektedir.



Şekil 3.5: 2'nolu cihaza ait 1 yıllık APTT verilerinin referans aralık trunkasyonu ile 100'lük blok kullanılarak hareketli ortalamasının grafiği. Kırmızı kesik çizgiler ağustos-eylül 2018 tarihine ait veriler ile elde edilen alt sınır ve üst sınırı, siyah kesik çizgiler ile gösterilen ise ocak şubat 2019 tarihine ait veriler ile elde edilen alt sınır ve üst sınır göstermektedir.



Şekil 3.6: 1'nolu cihaza ait 1 yıllık PT verilerinin referans aralık trunkasyonu ile 100'lük blok kullanılarak hareketli ortalamasının grafiği. Kırmızı kesik çizgiler ağustos-eylül 2018 tarihine ait veriler ile elde edilen alt sınır ve üst sınırı, siyah kesik çizgiler ile gösterilen ise ocak şubat 2019 tarihine ait veriler ile elde edilen alt sınır ve üst sınır göstermektedir.



Şekil 3.7: 2'nolu cihaza ait 1 yıllık PT verilerinin referans aralık trunkasyonu ile 100'lük blok kullanılarak hareketli ortalamasının grafiği. Kırmızı kesik çizgiler ağustos - eylül 2018 tarihine ait veriler ile elde edilen alt sınır ve üst sınırı, siyah kesik çizgiler ile gösterilen ise ocak şubat 2019 tarihine ait veriler ile elde edilen alt sınır ve üst sınır göstermektedir.

3.8 GÜVEN ARALIĞI (%95) METODU VE HEDEF TESPİTİ

Güven aralığı metodunda ilk adım doğru kabul edilen zaman aralığı ve bu aralıktan bir hedef elde etmektir. Doğru kabul edilen zaman aralığı HO ile seçilen aralıkla aynı olacak şekilde Ağustos 2018- Eylül 2018 tarihleri seçildi. Bu yöntemde veriler hem PT hem de APTT testinde referans aralık değerleri arasında veriler kullanılmıştır. HO'ya benzer şekilde her ayın ortalamasına bakılarak yıl grafiği çizildi bu grafikte kullanılan değerlere bakıldığında her iki cihaz için ortak bir hedef tespitin mümkün olmadığı görüldü. Şekil 10'da APTT değerlerinin 2 cihaz paralel ancak eş olmadığı görüldü. PT değerlerinin ortalamasında ise şekil 9'da tam olarak üst üste sadece mart ayında geldiği şubat, haziran, nisan ayların çok yakın olmalarına rağmen diğer aylarda birbirlerinden uzak olduğu gözükmektedir. Hem APTT hem de PT ortalamalarının şekil 9 ve 10'da yıl boyunca aynı gitmediği görülmektedir. Bu şartlar altında Ağustos - Eylül 2018 ve Ocak - Şubat 2019 tarihlerinde filtre kullanmadan referans aralığın içine dahil olan hasta sonuçlarının ortalaması kullanılarak her cihaz ve her test için ayrı hedefler tespit edilmiştir. Bu hedefleri tablo 8'de paylaştık. Bu hedefler hem APTT hem de PT de güven aralığı metodu 1 yıllık veriler eşliğinde normal süreci nasıl gösterdikleri incelendi. 1 Ağustos 2018 - 31 Aralık 2018 arasında ağustos-eylül hedefleri, 1 Ocak 2019 -31 Temmuz 2019 tarihleri arasında ocak-şubat hedefleri kullanıldı. Excel'de tüm veriler 1 sütuna dizildi ardından özel bir makro ile 15'li, 20'li, 25'li bloklar oluşturuldu. Oluşan bu blokların güven aralıklarının hedefler ile teması olup olmadığı excelde saydırıldı. En yüksek temas APTT'de 20'lik bloklarda gözlemlendi. Çıkan sonuç tablo 3.9'da gösterilmiştir. PT de bu başarı en fazla %76 elde edildiği GA metodu PT için kullanılamamıştır.

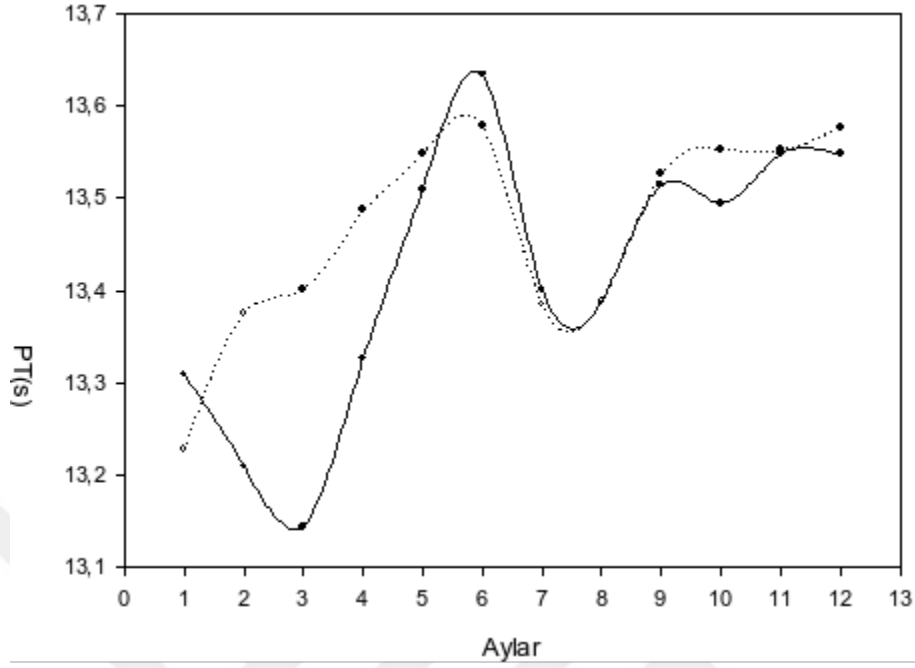
Tablo 3.9: PT ve APTT Testleri İçin Güven Aralığı Metodunu İçin Hedef Değerler

	1'nolu cihaz APTT	2'nolu cihaz APTT
	Hedef (s)	Hedef (s)
Ağustos eylül 2018	29,18	29,65
Ocak şubat 2019	29,98	30,63

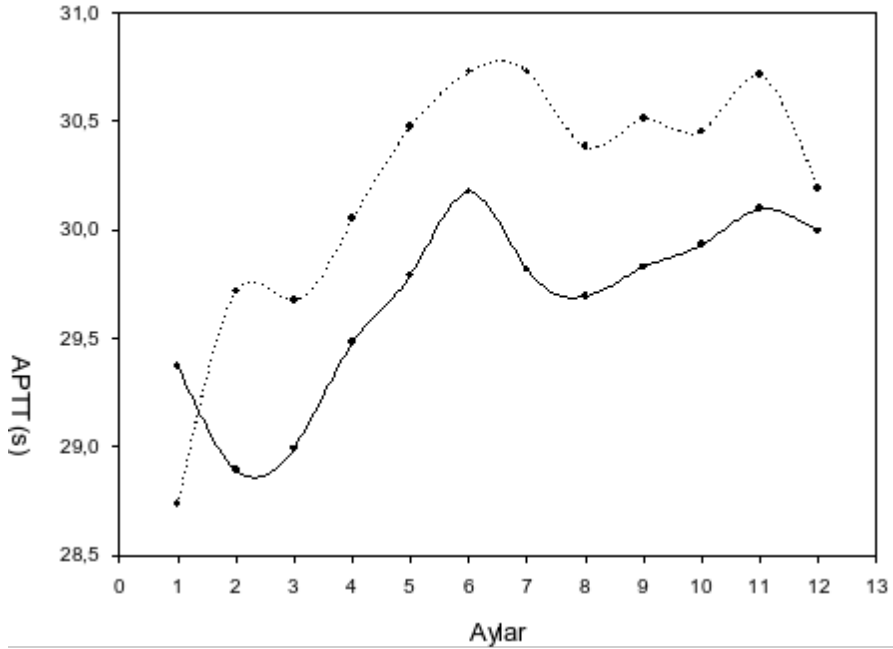
	1' nolu cihaz PT	2'nolu cihaz PT
	Hedef (s)	Hedef (s)
Ağustos eylül 2018	13,80	13,98
Ocak şubat 2019	14	13,85

Tablo 3.10: APTT Testi İçin GA Metod Performanslarının Değerlendirilmesi

Cihazlar	Toplam blok sayısı	Hedef ile temaseden blok sayısı	Hedefe temas etmeyen blok sayısı	Temas oranı
1'nolu cihaz Ağustos- Eylül dönemi	1181	992	189	%84
2'nolu cihaz Ağustos- Eylül dönemi	968	833	135	%86,5
1'nolu cihaz Ocak - Şubat dönemi	1686	1442	244	%85
2'nolu cihaz Ocak - Şubat	654	536	118	%81



Şekil 3.8: İki cihaza ait 1 yıllık PT verilerinin aylık ortalama grafiği. Düz çizgi 1. Cihaz noktalı çizgi 2. Cihazın ortalamalarının değişimini göstermektedir. 1 ay Ağustos, 12. Ay temmuz ayını ifade etmektedir.

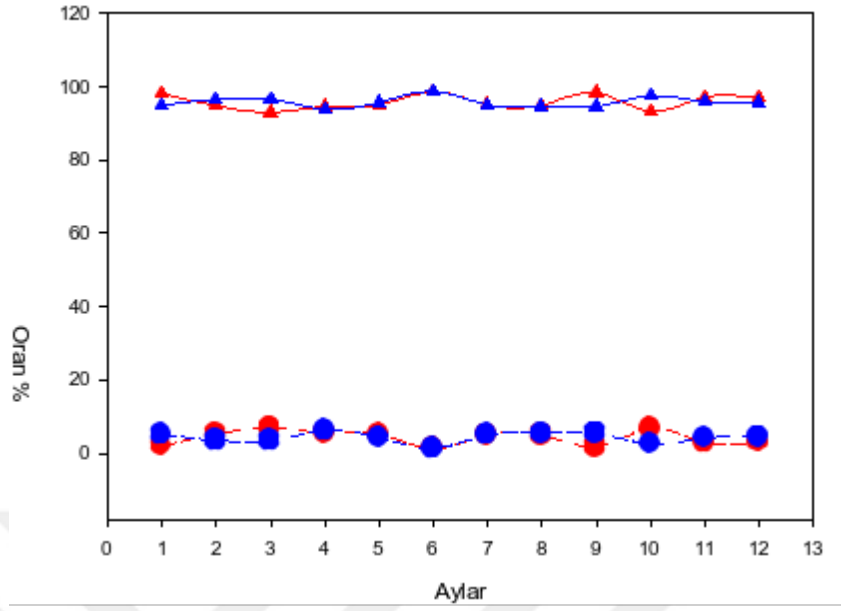


Şekil 3.9: İki cihaza ait 1 yıllık APTT verilerinin aylık ortalama grafiği. Düz çizgi 1. Cihaz noktalı çizgi 2. Cihazın ortalamalarının değişimini göstermektedir. 1 ay ağustos, 12. Ay temmuz ayını ifade etmektedir.

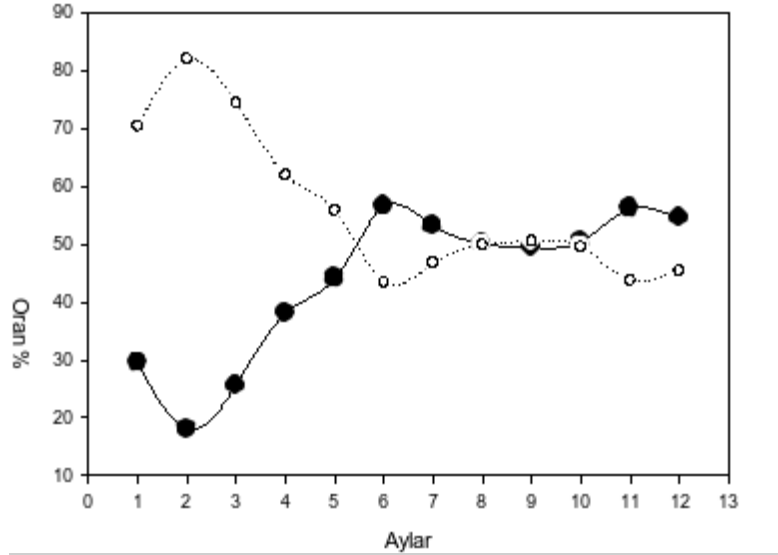
3.9 REFERANS ARALIĞIN ÜSTÜNDE VE ALTINDA KALAN VERİ SAYILARININ ORANI

Bu yöntemde 1 yıllık PT ve APTT veriler ayrı bir şekilde 18-65 yaş aralığındaki hasta verileri üzerinden gerçekleştirildi. Her aya ait referansın aralığının altında ve üstünde kalan 18-65 yaş aralığındaki verileri çekildi. Referansın dışında kalan toplam veri sayısının %100 kabul edilirse referansın aralığının altında kalan veri sayısı ile referans aralığının üstünde kalan veri sayısı %100 ü tamamlayacak şekilde olması gerekir. Bu şekilde düşünüldüğünde her aya ait referans aralığının üstünde kalan veri sayısı ile referans aralığının altında kalan veri sayıları oranlanarak yıllık grafiği çizildi. Şekil 12 ve 13 ya bakıldığında APTT için aylık değişimlerin stabil olmadığı görülmektedir. Bu yöntem APTT istikrarsız olduğu için kullanılmadı. Şekil 11'de PT ye ait oranlara bakıldığında ciddi bir nizam olduğu gözükmemektedir. Bu durum düşünüldüğün %2,%5,%10,%15 oranlarında bias eklenerek bir grafik daha oluşturuldu (şekil 14).Buradan anlaşılan PT testine pozitif bias eklendikçe referans aralığının altında veri sayısı azalırken referans aralığının üzerindeki veri sayı artmaktadır. Bu durumun tüm aylar için geçerli olması en önemli noktadır. 1 Ağustos 2018 – 31 Temmuz 2019 tarih aralığı incelendiğinde 10 günü aşan süreçte referans aralığının altında kalan veri sayısının "0" olduğu tek dönem ağustos bayram dönemi olarak tespit edilmiştir. Kısaca 10 günlük periyot içinde mutlaka referans aralığının altında en az 1 veri mutlaka gelmektedir. Bunun oluşmaması pozitif bir biasın habercisi olacaktır.

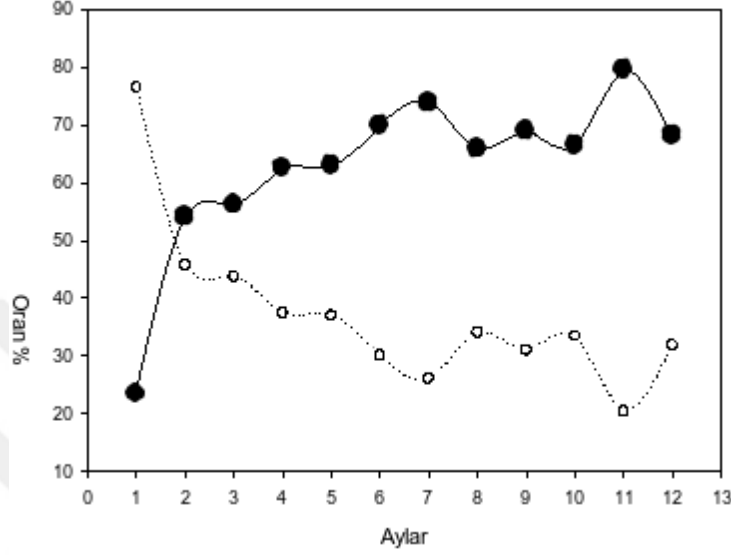
İki cihazda incelendiğinde referans aralığının altında kalan veri sayısı 2' nolu cihazda 1'nolu cihaza göre daha az bulunmuştur. İki cihaz 1 yıllık periyoda incelendiğinde her iki cihaz için 300 adetlik blok en uygun metod olacağını düşünmekteyiz. Sistem 18-65 yaş aralığındaki hastaların sonuçlarından tarih sırasına göre referans aralığının dışında kalan verilerden 300 adetlik bir blok oluşturacaktır. Daha sonra bu bloğun içinde referans aralığının üstünde kalan veri sayısını referans aralığının altında kalan veri sayısına oranlayacaktır.



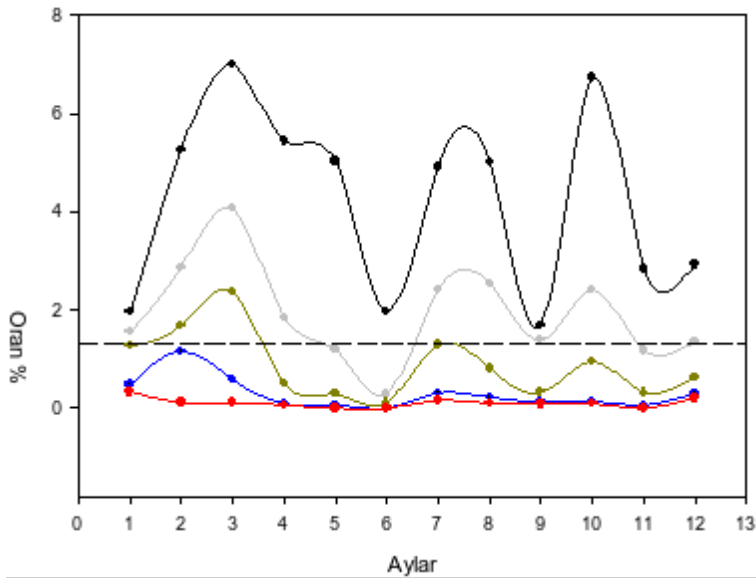
Şekil 3.10: Her iki cihaza ait referans aralığın dışında kalan verilerin yüzde grafiği. Kırmızı renk 1'nolu cihazı, mavi renk 2'nolu cihazı temsil eder. Üçgenler o aya ait referans aralığın dışındaki tüm verilerin yüzde kaçının referans aralığın üstünde olduğunu göstermektedir. Daire ise o aya ait referans aralığında dışındaki verilerin yüzde kaçının referans aralığın altında olduğunu ifade eder. Y eksenini yüzde oranı X eksenini ayları göstermektedir. 1'nolu ay ağustos 2018, 12'nolu ay temmuz 2019' u göstermektedir



Şekil 3.11: 1'nolu cihaza ait referans aralığın dışında kalan verilerin yüzde grafiği. APTT için 1'nolu cihaza ait aylık referans aralığın dışında kalan verilerinin yüzde kaçının altında ve yüzde kaçının üstünde kaldığını göstermektedir. Düz çizgi referans aralığın altında kalan veri oranı noktalı çizgi referans aralığın üstünde kalan veri oranlarını göstermektedir. 1'nolu ay ağustos 2018, 12'nolu ay Temmuz 2019' u göstermektedir.



Şekil 3.12: 2'nolu cihaza ait referans aralığın dışında kalan verilerin yüzde grafiği. 2'nolu cihaza APTT için ait aylık referans aralığın dışında kalan verilerinin yüzde kaçının altında ve yüzde kaçının üstünde kaldığını göstermektedir. Düz çizgi referans aralığın altında kalan veri oranı noktalı çizgi referans aralığın üstünde kalan veri oranlarını göstermektedir. 1'nolu ay ağustos 2018, 12'nolu ay Temmuz 2019' u göstermektedir.



Şekil 3.13: 1'nolu cihaza ait PT için aylık referans aralığının altında kalan veri oranları. Siyah çizgi bias yok, gri çizgi %2 bias, sarı %5 bias, mavi %10, kırmızı %15, pozitif bias eklendiğinin referans aralığının altında nerdeyse hiç veri kalmadığı gözükmemekte. 1'nolu ay ağustos 2018, 12'nolu ay temmuz 2019'u göstermektedir. Kesikli siyah çizgi iki cihaz için geçerli olan referans aralığının altında kalan en düşük veri oranı olan %1,31' göstermektedir.



BULGULAR

4.1 ÇALIŞMA GRUBU

Hareketli ortalama için seçilen çalışma grubunda 18-65 yaş filtresi uygulanmış bu şekilde filtre edilen veriler ile filtre kullanılmadan elde edilen veriler arasında %10'luk bias simulasyonu gerçekleştirilerek performansları değerlendirilmiştir. Yaş filtresi kullanılmasının nedeni her ne kadar laboratuvarımızda farklı bir referans aralık kullanmasak dahi PT ve APTT sonuçlarının yaşa bağlı değişiminin söz konusu olmasıdır (48). PT ve APTT testlerinde gerçekleştirilen simulasyonlar sonucu tablo 10 ve tablo 11'de paylaşılmıştır. Hem PT ve APTT testlerinde filtre kullanmanın sisteme girecek verileri azaltması nedeniyle % 10 luk bias tespiti nerdeyse 36 saat ve 136 hasta sonucundan sonra ancak tespit etmektedir. Yaptığımız 2 simulasyonda filtre edilerek yapılan hareketli ortalamanın performansını aynı bulunması ortalama sisteme girecek veri sayısını düşürmesi nedeniyle daha fazla simülasyona gerek duymadık. Verilerin filtre kullanımında bias tespitindeki zayıf kalmasının temel nedeni kurulacak kalite kontrol metoduna girecek veri sayısını sınırlamasıdır.

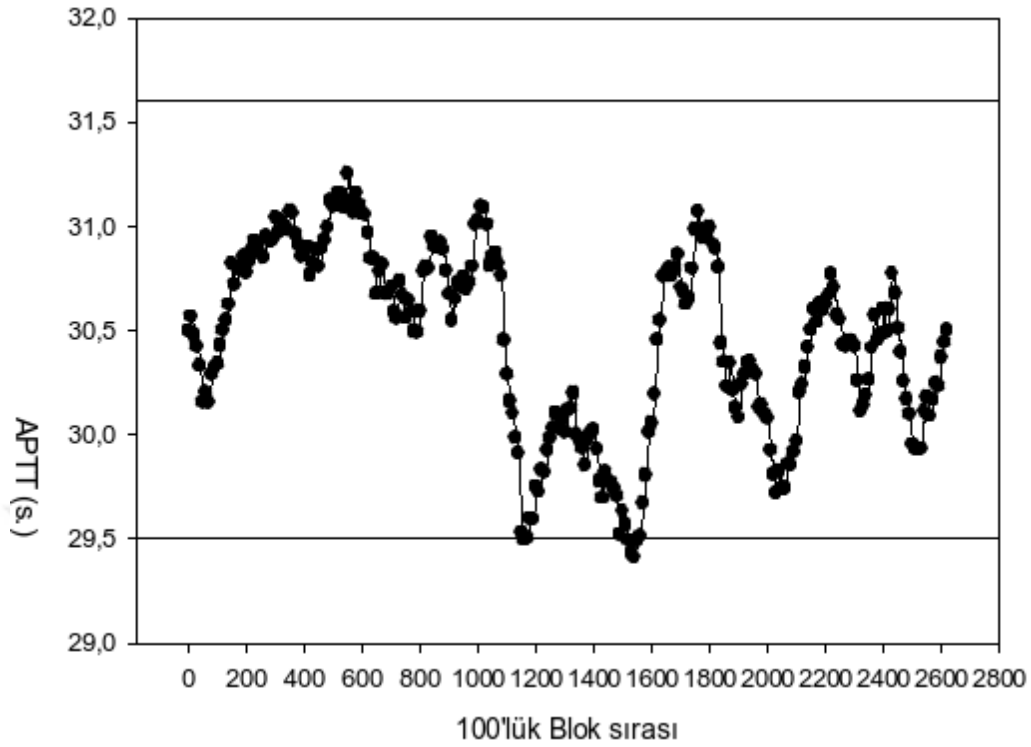
Bu nedenle tablo 3.3 ve tablo 3.4 incelendiğinde iki farklı trunkasyonun kapsadığı total veri oranları farklı olması acaba bias tespitinde ne kadar etkili bunu görmek istedik.

Veriler incelendiğinde cihazların eşit sayılarda veri alamadıkları görüldü. Tablo 3.2 incelendiğinde 2'nolu cihaz APTT testi için yaklaşık %56, PT testinde %58 daha az veri girişine sahip olduğu görülmektedir. Bu durum özellikle şekil 3.3'deki APTT histogramı etkilemiştir. İki cihazın eşit veriye sahip olmamasının diğer bir sonucu ise, HO için her cihaz ve her test için

Bulgular

ayrı üst kontrol ve alt kontrol limitine ihtiyaç doğmasıdır. Aynı şekilde güven aralığı metodu ise 2 cihaz ve 2 test içinde farklı hedeflere sahip olması gerekliliği ön plana çıkmıştır. (Şekil 3.5-3.8)

Veriler incelenirken 2'nolu cihazda 26.06.2019 – 09.07.2019 tarihleri arasında yaklaşık %5 civarında izin verilebilir aralıkta bir bias gözlemlendi. 26 Haziran 2019 da alt kontrol sınırına gelmiş ertesi gün teknik servis müdahale etmiş ardından 09 Temmuz 2019 tarihinde teknik servis bir daha gelerek bu durumu düzelmiştir. Bu durumu tecrübeli biyokimya uzmanları sayesinde fark edilmiştir. Mevcut durum hareketli ortalamalarla gayet net gözükmemektedir. (Şekil 15) İlginç olan aynı döneme ait iç kalite kontrol sonuçlarında bu durumu göstermemektedir. (Şekil 4.2-.4.3)



Şekil 4.1: APTT testi 26.06. 2019 – 09.07.2019 tarihleri arasında 2'no lu cihazda tespit edilen gerçek hata grafiği .(W benzer)

Örnek No	Çalışma Tarihi	Cihaz	Test	Sonuç	Onay	Birim	Mean	SD	Sonuç SD	-2SD	-1SD	0	+1SD	+2SD	Kontrol Adı
12351	26/06/2019 08:50	STA_2	APTT	31.1	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,55						STA-COAG CONTROL
12351	27/06/2019 08:33	STA_2	APTT	30.9	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,45						STA-COAG CONTROL
12351	28/06/2019 06:19	STA_2	APTT	32.2	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	1,1						STA-COAG CONTROL
12351	28/06/2019 09:10	STA_2	APTT	29.6	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	-0,2						STA-COAG CONTROL
12351	29/06/2019 09:12	STA_2	APTT	29.6	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	-0,2						STA-COAG CONTROL
12351	30/06/2019 07:49	STA_2	APTT	30.4	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,2						STA-COAG CONTROL
12351	01/07/2019 09:10	STA_2	APTT	30	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0						STA-COAG CONTROL
12351	02/07/2019 08:10	STA_2	APTT	30.1	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,05						STA-COAG CONTROL
12351	02/07/2019 12:22	STA_2	APTT	30.6	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,3						STA-COAG CONTROL
12351	03/07/2019 08:06	STA_2	APTT	30.1	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,05						STA-COAG CONTROL
12351	03/07/2019 11:25	STA_2	APTT	30.9	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,45						STA-COAG CONTROL
12351	04/07/2019 08:48	STA_2	APTT	30.9	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,45						STA-COAG CONTROL
12351	05/07/2019 09:10	STA_2	APTT	29.7	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	-0,15						STA-COAG CONTROL
12351	06/07/2019 08:43	STA_2	APTT	30.2	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,1						STA-COAG CONTROL
12351	06/07/2019 08:57	STA_2	APTT	30.5	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,25						STA-COAG CONTROL
12351	07/07/2019 08:42	STA_2	APTT	30.8	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,4						STA-COAG CONTROL
12351	08/07/2019 08:25	STA_2	APTT	30.8	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	0,4						STA-COAG CONTROL
12351	09/07/2019 09:39	STA_2	APTT	29.9	<input type="checkbox"/>	sn	30	2	-0,05						STA-COAG CONTROL

Şekil 4.2: 26.06. 2019 – 09.07.2019 tarihleri arasında 2'no lu cihaza ait APTT testi 1. Seviye iç kalite kontrol tablosu.

Bulgular

Örnek No	Çalışma Tarihi	Cihaz	Test	Sonuç	Onay	Birim	Mean	SD	Sonuç SD	-2SD	-1SD	0	+1SD	+2SD	Kontrol Adı
12352	26/06/2019 08:51	STA_2	APTT	54	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,4						STA-COAG CONTROL
12352	27/06/2019 08:34	STA_2	APTT	55,9	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,91						STA-COAG CONTROL
12352	28/06/2019 06:19	STA_2	APTT	52,9	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,11						STA-COAG CONTROL
12352	28/06/2019 09:10	STA_2	APTT	53,8	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,35						STA-COAG CONTROL
12352	29/06/2019 09:13	STA_2	APTT	53,3	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,21						STA-COAG CONTROL
12352	30/06/2019 07:49	STA_2	APTT	54,5	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,53						STA-COAG CONTROL
12352	01/07/2019 09:10	STA_2	APTT	54,6	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,56						STA-COAG CONTROL
12352	02/07/2019 08:10	STA_2	APTT	54,9	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,64						STA-COAG CONTROL
12352	02/07/2019 12:22	STA_2	APTT	56,3	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	1,01						STA-COAG CONTROL
12352	03/07/2019 08:07	STA_2	APTT	55	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,67						STA-COAG CONTROL
12352	03/07/2019 11:25	STA_2	APTT	58,2	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	1,52						STA-COAG CONTROL
12352	04/07/2019 08:55	STA_2	APTT	58,7	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	1,65						STA-COAG CONTROL
12352	05/07/2019 09:31	STA_2	APTT	56,5	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	1,07						STA-COAG CONTROL
12352	06/07/2019 08:44	STA_2	APTT	67,5	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	4						STA-COAG CONTROL
12352	06/07/2019 08:58	STA_2	APTT	65,8	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	3,55						STA-COAG CONTROL
12352	06/07/2019 09:09	STA_2	APTT	53,1	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,16						STA-COAG CONTROL
12352	07/07/2019 08:42	STA_2	APTT	54,2	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,45						STA-COAG CONTROL
12352	08/07/2019 08:26	STA_2	APTT	57,3	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	1,28						STA-COAG CONTROL
12352	09/07/2019 09:40	STA_2	APTT	54,2	<input type="checkbox"/>	sn	52,5	3,75	0,45						STA-COAG CONTROL

Şekil 4.3:26.06. 2019 – 09.07.2019 tarihleri arasında 2'no lu cihaza ait APTT testi 2. Seviye iç kalite kontrol tablosu.

Tablo 4.1: 1'nolu Cihaz APTT İçin Filtre Edilen Veriler ile Filtre Edilmeden Yapılan Simulasyon Sonuçları

25,6-35,2 s Trunkasyonu üst sınırı 31			Yaş Filtresi 25,6-35,2 s. trunkasyonu üst sınırı 31,50s.		
Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	Filtre kullanılan metoda göre kaçan veri sayısı	Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	Filtre kullanılmayan metoda göre kaçan veri sayısı
Bias Başlangıcı 12/01/2019 20:30			12/01/2019 20:30		
Bias Alarm 13/01/2019 08:50	36		14/01/2019 09:41	66	70
Bias Başlangıcı 22/04/2019 21:52			22/04/2019 21:52		
Bias Alarm 23/04/2019 05:13	39		23/04/2019 19:10	67	59

Tablo 4.2: 1'nolu Cihaz PT İçin Filtre Edilen Veriler ile Filtre Edilmeden Yapılan Simulasyon Sonuçları

	11,5-15,5 s Trunkasyonu üst sınır 13,95		Yaş filtresi ile 11,5-15,5 s trunkasyonu üst sınır 13,87 s.			
	Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	Filtre kullanılan metoda göre kaçan veri sayısı	Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	Filtre kullanılmayan metoda göre kaçan veri sayısı
Bias Başlangıç 1	12/01/2019 20:30			12/01/2019 20:30		
Bias Alarm	14/01/2019 09:23	57		14/01/2019 15:51	50	19
Bias Başlangıç 1	21/04/2019 22:03			21/04/2019 22:03		
Bias Alarm	22/04/2019 11:38	49		22/04/2019 12:58	48	11

4.2 HAREKETLİ ORTALAMA UYGULAMASI

PT ve APTT testlerinin hareketli ortalamalarının yıllık grafiklerinin de gösterdiği gibi (şekil 5-8 ve şekil 15-18) her bir döneme ait alt sınır ve üst sınırın mevcut değerler için, yaklaşık ayda 1 olarak uyarı vermesini sağladık. Bu elde ettiğimiz alt ve üst sınır performanslarını da bias simulasyonları ile gösterdik.

Hareketli ortalamalar PT ve APTT testlerinde sadece 100'lük blok kullanılmıştır. Bunun nedeni daha evvel Rossum ve arkadaşlarının gösterdiği gibi blok büyüklüğü gerçek biası tespit etmede daha kullanışlı olmasıdır (40). PT ve APTT testleri için 2 farklı trunkasyonda %10 pozitif bias eklenerek her 2 cihazda ayrı ayrı simulasyonlar gerçekleştirilmiştir. APTT için sonuçlar tablo 12 ve tablo 13'te PT için sonuçlar tablo 14 ve tablo 15'te gösterilmiştir. Sadece APTT testi için 1'nolu cihazda 6 simulasyon yapılmıştır. Bunun nedeni 2 trunkasyonun performans olarak başa baş gitmesiydi. Verilen biasların her test için aynı zaman aralığında olmasına dikkat edildi. Bu şekilde şartların eşit olması sağlandı.

Başarı için kriter olarak:

1. Her bir trunkasyonda ortalama kaç veri sonra bias yakalandığı,

2. Simulasyon sayıları üzerinden hangi trunkasyonun kaç kez diğer trunkasyondan önce biası yakaladığına bakılarak değerlendirme yapıldı.

APTT testinde 1'nolu cihazda 2 trunkasyondan 3'er kez birbirinden önce bias yakaladı. Ancak referans aralık trukasyonu (25,6-35,2 s.) ortalama 47 veri sonra biası yakalarken geniş trunkasyon (23-38,7) ortalama 55 veri sonunda yakalamıştır.

APTT de 2'nolu cihaz için geniş (23-38,7 s.) trunkasyon simulasyonların hepsinde başarılı oldu.

PT için 1'nolu cihaz da 15 Mayıs 2019 tarihinde uygulanan bias simulasyonu hariç geniş trunkasyon (10,3-17 s.) 5 simulasyonun 4'ünde başarılı oldu. 15 Mayıs 2019 tarihinde şekil 17' de uygulanan 14,56 yerine 14,40 üst kontrol sınırı uygulanırsa 100 veride 15/05/2019 22:25:00 zamanında yakalanabilen %10 luk bir bias 93 veride 15/05/2019 18:54 daha erken yakalanabilirdi.

PT için 2' nolu cihazda geniş trunkasyon (10,3-17 s.) 5 simulasyonun 4'ünde başarılı oldu.

En geç alarmlar APTT testinde 1'nolu cihazda 23/04/2019 10:28:00 zamanında 104 veri sonrasında geniş trunkasyonda (23-38,7 s.), PT testinde 1'nolu cihazda 15/05/2019 22:25 zamanında 113 veri ile gene geniş trunkasyonda (10,3-17 s.) tespit edildi.

Bulgular

Tablo 4.3: 1'nolu Cihaza Ait APTT Simulasyon Sonuçları Tablosu

		25,6-35,2 s Trunkasyonu üst sınırı 31s.		23-38,7 trunkasyonu 31,63 s.		
	Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	26,5-35,2 s. Trunkasyonuna göre kaçırdığı veri sayısı	Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	23-38,7 s Trunkasyonuna göre kaçırdığı veri sayısı
Bias Başlangıcı	12/01/2019 20:30			12/01/2019 20:30		
Bias Alarm	13/01/2019 08:50	36		13/01/2019 16:16	59	18
Bias Başlangıcı	15/05/2019 10:54			15/05/2019 10:54		
Bias Alarm	15/05/2019 21:27	65	32	15/05/2019 13:13	35	
Bias Başlangıcı	21/06/2019 15:16			21/06/2019 15:16		
Bias Alarm	21/06/2019 20:26	24		21/06/2019 23:18	46	11
Bias Başlangıcı	22/04/2019 21:52			22/04/2019 21:52		
Bias Alarm	23/04/2019 05:13	39		23/04/2019 10:28	77	27
Bias Başlangıcı	15/07/2019 11:22			15/07/2019 11:22		
Bias Alarm	15/07/2019 20:19	57	19	15/07/2019 16:46	57	
Bias Başlangıcı	17/07/2019 12:37			17/07/2019 12:37		
Bias Alarm	17/07/2019 22:56	63	14	17/07/2019 20:00	60	

Tablo 4.4: 2'nolu Cihaza Ait APTT Simulasyon Sonuçları Tablosu

		25,6-35,2 s Trunkasyonu		23-38,7 trunkasyonu	
--	--	-------------------------	--	---------------------	--

Bulgular

üst sınır 31,6 s.				üst sınırı 32 s.		
Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	26,5-35,2 s. Trunkasyonuna göre kaçırıldığı veri sayısı	Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	23-38,7 s Trunkasyonuna göre kaçırıldığı veri sayısı	
Bias Başlangıcı	12/01/2019 20:30		12/01/2019 20:30			
Bias Alarm	14/01/2019 11:42	58	13/01/2019 11:58	32		
Bias Başlangıcı	15/05/2019 10:54		15/05/2019 10:54			
Bias Alarm	15/05/2019 15:18	48	15/05/2019 14:13	38		
Bias Başlangıcı	21/06/2019 15:02		21/06/2019 15:02			
Bias Alarm	23/06/2019 10:19	66	22/06/2019 19:39	46		
Bias Başlangıcı	22/04/2019 22:50		22/04/2019 22:50			
Bias Alarm	24/04/2019 12:42	62	24/04/2019 11:44	55		
Bias Başlangıcı	15/07/2019 11:45		15/07/2019 11:45			
Bias Alarm	16/07/2019 07:03	11	16/07/2019 06:18	14		

Bulgular

Tablo 4.5: 1'ncü Cihaza Ait PT Simulasyon Sonuçları Tablosu

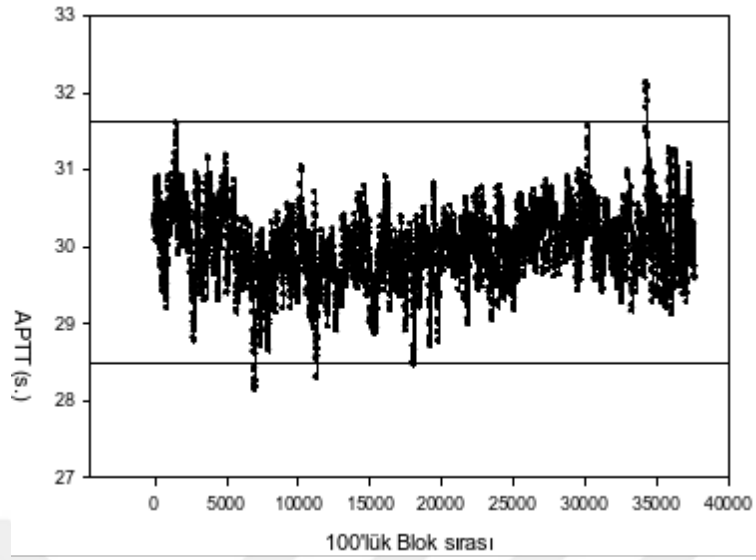
11,5-15,5 s Trunkasyonu üst sınırı 14 s.				10,3-17 trunkasyonu üst sınırı 14,56 s.		
Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	10,3-17 s. Trunkasyonuna göre kaçırıldığı veri sayısı	Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	11,5-15,5 s Trunkasyonuna göre kaçırıldığı veri sayısı	
Bias Başlangıcı	12/01/2019 20:30		12/01/2019 20:30			
Bias Alarm	14/01/2019 09:23	57	13/01/2019 19:57	60		
Bias Başlangıcı	15/05/2019 10:54		15/05/2019 10:54			
Bias Alarm	15/05/2019 18:29	68	15/05/2019 22:25	100	13	
Bias Başlangıcı	22/06/2019 15:18		22/06/2019 15:18			
Bias Alarm	23/06/2019 05:55	28	23/06/2019 00:44	30		
Bias Başlangıcı	21/04/2019 22:03		21/04/2019 22:03			
Bias Alarm	22/04/2019 11:38	49	22/04/2019 06:32	49		
Bias Başlangıcı	22/04/2019 22:09		22/04/2019 22:09			
Bias Alarm	23/04/2019 18:37	64	23/04/2019 10:28	59		

Tablo 4.6: 2'ncü Cihaza Ait PT Simulasyon Sonuçları Tablosu

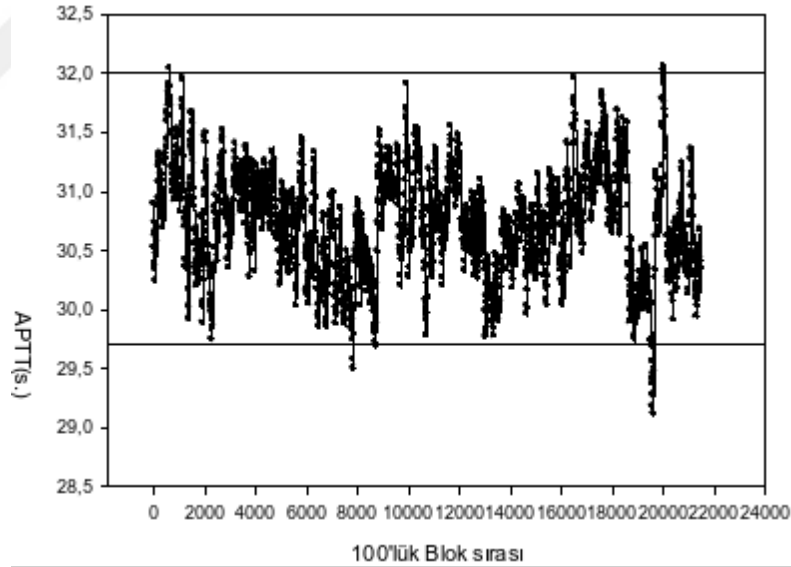
11,5-15,5 s Trunkasyonu üst sınırı 13,95 s.				10,3-17 trunkasyonu üst sınırı 14,43 s.		
--	--	--	--	--	--	--

Bulgular

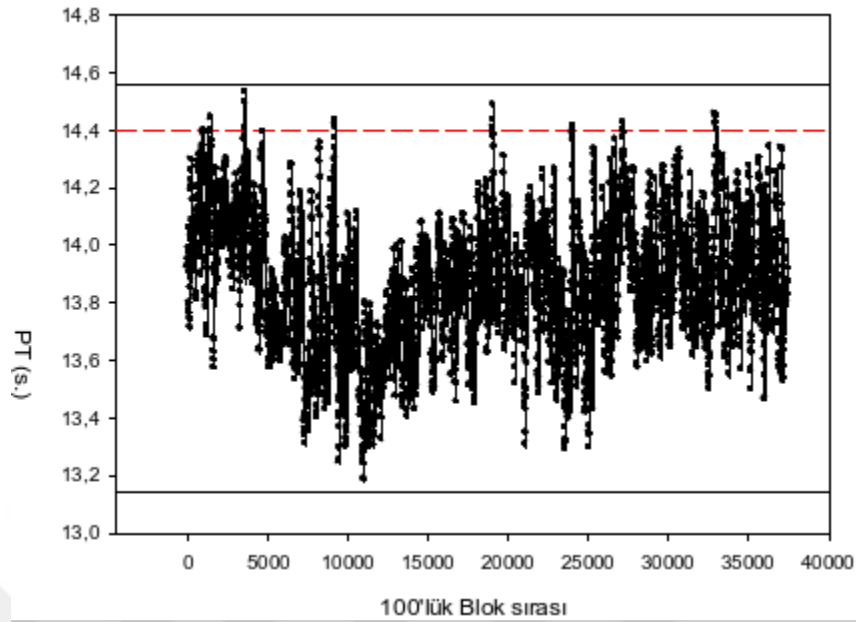
	Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	10,3-17 s. Trunkasyonuna göre kaçırıldığı veri sayısı	Zaman	Alarma kadar geçen veri sayısı	11,5-15,5 s Trunkasyonu üst sınırı s Trunkasyonuna göre kaçırıldığı veri sayısı
Bias Başlangıcı	12/01/2019 13:18			12/01/2019 13:18		
Bias Alarm	14/01/2019 06:53	38	17	13/01/2019 12:27	39	
Bias Başlangıcı	16/05/2019 11:15			16/05/2019 11:13		
Bias Alarm	16/05/2019 12:54	46	37	16/05/2019 11:39	31	
Bias Başlangıcı	22/06/2019 15:05			22/06/2019 15:05		
Bias Alarm	22/06/2019 23:19	21	7	22/06/2019 21:34	26	
Bias Başlangıcı	22/04/2019 05:27			22/04/2019 05:27		
Bias Alarm	22/04/2019 11:00	15		22/04/2019 11:45	36	15
Bias Başlangıcı	22/04/2019 22:51			22/04/2019 22:51		
Bias Alarm	24/04/2019 13:54	58	22	24/04/2019 11:46	54	



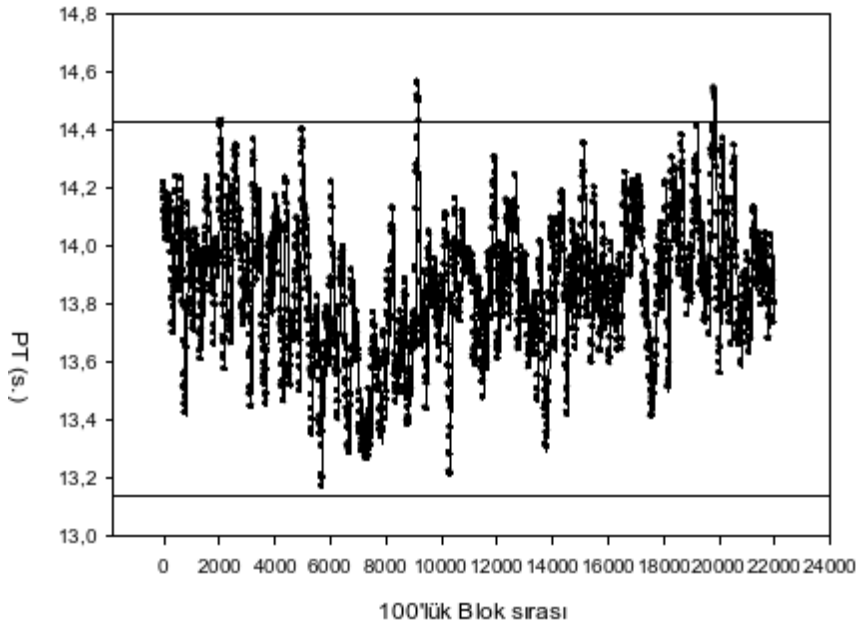
Şekil 4.4: 1'nolu cihaza ait APTT için 23-38,7 trunkasyonu ile 1 ocak 2019 - 31 temmuz 2019 tarihleri arası 100'lük blok hareketli ortalama grafiği siyah düz çizgiler alt ve üst kontrol sınırlarını göstermektedir.



Şekil 4.5: 2'nolu cihaza ait APTT için 23-38,7 trunkasyonu ile 1 ocak 2019 - 31 temmuz 2019 tarihleri arası 100'lük blok hareketli ortalama grafiği siyah düz çizgiler alt ve üst kontrol sınırlarını göstermektedir.



Şekil 4.6: 1'nolu cihaza ait PT için 10,3-17 trunkasyonu ile 1 ocak 2019-31 temmuz 2019 tarihleri arası 100'lük blok hareketli ortalama grafiği siyah düz çizgiler alt ve üst kontrol sınırlarını göstermektedir. Kırmızı kesikli çizgi 14,56 olan üst kontrol sınırının 14,40'a çekildiğinde oluşacak sınırı göstermektedir.

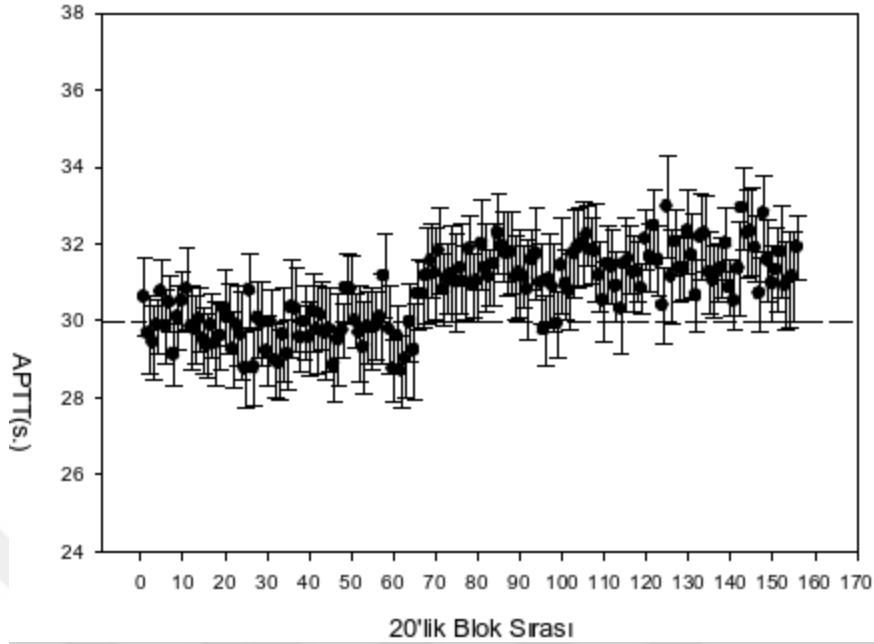


Şekil 4.7: 2'nolu cihaza ait PT için 10,3-17 trunkasyonu ile 1 ocak 2019-31 temmuz 2019 tarihleri arası 100'lük blok hareketli ortalama grafiği siyah düz çizgiler alt ve üst kontrol sınırlarını göstermektedir.

4.3 GÜVEN ARALIĞI METODU

Güven aralığı metodu PT ve APTT de 15'li,20'li ve 25'li bloklarda denemiş ancak sadece APTT testinde 20'lik blok ve yaş filtresi (18-65) kullanıldığında belirli bir başarıyı yakalayabilmiştir. GA metodu APTT için 1 yıllık verilerinin incelenmesi sonucunda tek bir hedef değer bütün bir yıl kullanmanın mümkün olmadığı görüldü. Bu durumda tablo 7 ' de görüldüğü gibi GA metodu iki cihazda, ağustos – eylül 2018 ve ocak – şubat 2019 dönemlerine ait iki ayrı hedef kullanıldı. APTT testinde iki ayrı hedefin kullanılmasında 1 yıllık veriler ile oluşturulan blokların hedef değere temas etme oranları tablo 9'da gösterilmiştir % 81 ile %86,5 arasında başarı yakalanmıştır.

Burada amaç hedef ile ortalamanın güven aralığı ilişkisidir. %10 altında oluşacak biaslara hızlı tepki vermesi için denemiştir. % 5'lik bir bias denemesi 1'nolu cihazda Nisan 2019'da denemiş ancak şekil 15'de görüldüğü gibi 65. Bloktan sonra oluşan %5 biası ancak 2 blok 40 veri sonra tespit edebilmiştir.



Şekil 4.8: 1'nolu cihaza ait APTT için Nisan 2019'a ait % 5 bias eklenmiş güven aralığı grafiği. Kesikli çizgi hedefi göstermektedir. Yaklaşık 65. Bloktan sonra oluşan bias 2 blok sonra göstermektedir.

4.4 REFERANS ARALIĞIN ÜSTÜNDE VE ALTINDA KALAN VERİ SAYILARININ ORANI

Referans aralığın dışında kalan veri sayıları hem APTT hem PT testleri için ay ay incelendi. İncelemeler sonucunda şekil 4.11 ve şekil 4.12 grafikler çizildi. Buradaki grafiklere bakıldığında APTT yıl içinde referans aralığın üstünde kalan veri oranları referans aralığı altında kalan veri oranları ile yer değiştirdiği görülmüştür. APTT testindeki bu istikrarsız görüntüye karşılık, PT testinde şekil 4.11'deki grafik son derece nizami hareket ettiği dikkat çekmektedir. Bu sonuca istinaden PT testi için %2, %5, %10, %15 bias ekleyerek bir grafik çizdiğimizizde(şekil 14) referans aralığın altında kalan veri oranlarının "0" a, referans aralığın üstünde kalan veri oranlarının %100 e yaklaştığı görülmektedir.

Bu bulgulardan sonra sadece referans aralığın dışında kalan verileri çalışma tarihi sırasına göre çekilmiş ve incelenmiştir. Bu noktada en fazla 10 gün süreç ya da 300 verilik bir blok içinde mutlaka referans aralığın altında veri olduğu tespit edilmiştir.

Bulgular

Yani 10 günlük süreç ya da sadece referans aralığında dışında kalan verilerden oluşan 300 blokluk veri içerisinde referans aralığın altında hiçbir verinin olmaması pozitif bir biasın habercisi olabilir.

Bu alışma 18-65 yaş aralığındaki hastalara ait 11,5-15,5s. referans aralığının altındaki ve üstündeki veriler sayıları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 1'nolu cihazda incelenmiş referans aralığın altında kalan en düşük oran %1,95 - %7 arasında değişmektedir. Ayrıca 1'nolu cihazda referans aralığın dışında kalan toplam veri sayısı 6492 iken 2'nolu cihazda 3884 idi. Burada 2'nolu cihazın daha az veri girmesi ile ilişkilidir.

2'nolu cihazda incelenmiş referans aralığın altında kalan en düşük oran %1,31- % 6,11 arasında değişmektedir. % 2 bias eklendiğinde bu değerler 1'nolu cihaz için %4,7'ye 2'nolu cihaz için 0,23 e düşmektedir. % 2'lik bir bias için bile bu değerler önemlidir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 HAREKETLİ ORTALAMA

Yaptığımız literatür araştırmalarında daha evvel hareketli ortalama yönteminde PT ve APTT testlerinde yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Bu nedenle hem PT ve APTT testlerinde bir yaş filtresi uygulamanın faydası olup olmayacağını da araştırmak istedik. Bu amaçla %10'luk bir hatalı ölçüm simülasyonu 18-65 yaş filtresi kullanılan ve filtre kullanılmadan yapılan simülasyon sonuçlarını tablo 10 ve tablo 11'de paylaştık. Sonuç olarak filtrelenen veriler bias tespitini hareketli ortalama için geciktirdi. Bu daha evvel Katayev arkadaşlarının yaptığı çalışmada yapılacak bahsettikleri "gerçekleştirilecek trunkasyon tüm verilerin en fazla %20 sini dışarıda bırakmalıdır" kuralının önemi açıklamaktadır (43).

Ayrıca bu çalışmada 1'nolu cihaz APTT testi için referans aralık trunkasyonu tüm verilerin %81'i kapsarken geniş trunkasyon ise %91 ini kapsamaktaydı. Buna rağmen geniş trunkasyon 6 simülasyonun 3'ünde referans aralık trunkasyonundan önce biası tespit edebildi. Hatayı yakalamak için geçen ortalama veri sayısında APTT testinde 1'nolu cihaz için referans aralık trunkasyonu (25,6-35,2 s.) ortalama 47 veri sonra hatayı yakalarken geniş trunkasyon (23-38,7) ortalama 55 veri sonunda yakalayarak daha düşük performans gösterdi. Bu Katayev ve arkadaşlarının bahsettiği geniş trunkasyonun daha avantajlı olduğu kuralının aksini göstermekteydi (43). Aslında bunun temel nedeni iki cihazında eşit oranda veri girişine sahip olmamasıdır. 1'nolu cihaza çok fazla veri gelmesi nedeniyle 2 farklı trunkasyon hemen aynı sonuçları vermiştir. Gelen verilerin sayısı yoğunluğu tesadüfi olarak referans aralığın içinde ise

referans aralık trunkasyonu, eğer referans aralığın dışında ama 23-38,7 s. içindeyse geniş trunkasyon daha başarılı olmaktadır. Burada esas önemli nokta 24 saat için sisteme 150 ve üzerinde veri girişi sağlanmasıdır.(Tablo 5)

Rossum ve arkadaşları kreatininde daha dar aralıktaki verileri alarak başarılı olurken biz bunun tam tersi olarak daha geniş trunkasyonda başarılı olduğunu gördük (40). Bu her testin kendine has bir veri dağılıma sahip olabileceğini göstergesi olabilir.

Genel hem PT, hem APTT testinde hareketli ortalama diğer yöntemlere göre daha etkili bulunmuştur. 1'nolu cihaz için hem APTT hem PT 24 saati geçmeden %10'luk hatayı yakalamıştır. 2'nolu cihazın yedek cihaz gibi kullanılması ve veri girişinin yaklaşık %40 daha düşük olması nedeniyle aynı hatayı tespiti süresi 24 saati geçmiştir (tablo 13 ve 15). 2' nolu cihaza daha az numune girdiği ve 1'nolu cihazdan çıkan yüksek sonuçların tekrarlarınının 2'nolu cihazda yapılması nedeniyle 2' nolu cihaz hem PT hem APTT de geniş trunkasyon başarılı olmuştur.

5.2 GÜVEN ARALIĞI METODU

Güven aralığı metodu, literatürde yapmış olduğumuz araştırmalarda bir kalite kontrol değerlendirilmesinde kullanıldığını görmedik. Burada GA metodunu kullanma amacımız sistematik hata oluştuğu takdirde bunun küçük değerlerde ($\%5\pm 2$) tespit edebilmektir (4). Oluşacak bias daha klinik karar noktasına gelmeden tespit etmek, HO'nun biası tespit ederken geçen hasta sonuçları için geriye yönelik oluşacak iş yükünü hafifletebilir ya da ortadan kaldırabilir. Bu durumu çözecek alternatif yöntem olarak APTT testi için "GA" metodunu kullandık. GA başarı sonucu Tablo 9'da gösterilmiştir. Yani analiz ettiğimiz blokların en fazla %19 en az %13,5 oranında hata içereceklerdir.

Burada ilk önemli nokta GA metodu bloğun özgünlüğü nedeniyle hedef ile teması kaybedebilir. Şekil 2'de 31. blokta %10'luk biasa rağmen hala hedef ile teması sürdürdürebildiği gözükmektedir.

Diğer açıdan bakıldığında tek bir kopmanın aslında bir bias olmayabileceği söz konusudur. Buna çözüm olarak 2 ve üzerindeki blokların ard arda temasının kaybolması bir hata ifadesi olabilir. Hoffman ve arkadaşları AON (average of normals: normallerin ortalaması)'nda bu durum bir hata olarak tanımlanmasından bahsetmişlerdi (38). Ancak bu durumda iki ve üzeri blok zaten 40 ve üzeri veri anlamına geldiği için HO'ya karşı bir avantajı oluşturmadığı gibi hatanın erken tespiti içinde bir avantaj sağlamadı.

PT testinin biyolojik varyasyonu APTT testine göre daha küçüktür(50). GA metodu PT'de daha kötü sonuç verdi. Yaptığımız çalışmalarda 1 yıl içinde %76 oranını geçemedi. Ayrıca GA metodunun en önemli eksiği seçilen blok sayısı kadar verinin beklenmesi gerekliliğidir. Bu durum zaman kayıplarına neden olmaktadır. Bu tüm bu mevcut durum eşliğinde, GA metodunun efektif olmadığını başka testler üzerinde denenmesinin daha doğru olacağını düşünmekteyiz.

5.3 REFERANS ARALIĞIN ÜSTÜNDE VE ALTINDA KALAN VERİ SAYILARININ ORANI

Bu metod için yaptığımız literatür araştırmalarında 2 uçlu testlerle ilgili bir çalışmaya rastlamadık. "Referans aralığın üstünde ve altında kalan veri sayılarının oranı" metodu %10 ve daha düşük sistematik hataların tespiti için düşünüldü (X). Burada yaptığımız değerlendirmede güven aralığı için kullandığımız yaş filtresini kullandığımızda daha stabil ve dağılımı dar aralıkta olan veriler elde ettik. PT testi için oluşturulan referans aralığının altında veya üstünde kalan verilerin oranı grafiğinde (şekil 11), yaş filtresi uygulanmış PT verilerine sırasıyla %2, %5, %10, %15 bias ekleyerek bir grafik çizildiğinde, sistematik hata değeri arttıkça referans aralığın altında kalan veri oranı "0" a, referans aralığın üstünde kalan veri oranlarının %100 e yaklaştığı görülmektedir. LIS'ten çekilen veriler incelendiğinde, tüm yıl boyunca sadece 17-27 ağustos 2018 günleri (bayram tatili) arasındaki 10 gün süresince sonuç verilmediği gözlemlendi.

Koerbin ve arkadaşları, Gentamisin ölçümünde oluşan sonuçlardaki bir sistematik kaymayı bu yöntemle hareketli ortalamadan çok daha önce

tespit etmişlerdir (4). Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmanın PT testinde %10'dan küçük sistematik hataların takibi için kullanılmasını planladık. Bizim çalışmamızda iki cihazdan birine ait, 18-65 yaş aralığından alınan ve referans aralığının dışında olan yaklaşık her bir 300 data değerlendirildiğinde birkaç tane referans aralığın altında data gözlemledik. Bunun dışındakiler (tamama yakını) referans aralığın üstündeydi. Bu durum bizim çalışmamız için pozitif bir biasın göstergesi olabilir. Bu tip çalışmalarda durumun eş zamanlı olarak hareketli ortalama ile de kontrol edilmesi yararlı olabilir.

PT testinden farklı olarak, APTT testinde bu yöntemin (referans aralığın altında kalan veri sayısının üstünde kalan veri sayısına oranı) sonuçları standart bir davranıl göstermemektedir (şekil 12-13). Ortalamanın altındaki ve üstündeki data sayıları belirli bir istikrar göstermemekte aylara göre azalmakta veya artmaktadır. Referans aralığının altındaki ve üstündeki data sayılarının hatalar açısından bir genelleme yapmamıza müsait olmadığını gördük. Bu nedenle çok kullanışlı olmadığını düşünmekteyiz. Bu sonuçların olası nedenini araştırdığımızda; PT kavramında koagülasyon kaskadın ortak yol hariç sadece faktör 3 ve 7'nin bulunması APTT testi için ise ortak yola kadar ki bölgede prekallekrein, faktör 13, 12, 11 gibi daha farklı etkileşimlerin söz konusu olması düşünülebilir (51, 52). Yani test yolları başlangıcında (ortak yolağa kadar) farklı sayıda ve farklı tiplerde molekül yada faktörler etkili olmaktadır. Bu alanda literatürde fazla araştırma bulunmaması bizim değerlendirmemizi zorlaştırmaktadır. Özetle, referans aralığın altında ve üstünde kalan veri sayısı oranları esas alındığında; PT testinin olası bir biası tespit olasılığının APTT testine göre daha yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Sonuç olarak bizim araştırmamızda iki uçlu bir test olan PT için bu metodun uygulanabilir olduğunu ve hata tespitleri açısından kullanılabileceğini önermekteyiz.

5.4 SINIRLAMALAR

En önemli sınırlama cihazların eşit veri sayılarına sahip olmamasıydı. Bunun yanı sıra 2'nolu cihaz, sonucu yüksek çıkan numunelerin tekrar cihazı olarak da kullanılmaktaydı. Bu şartlarda özellikle metodların

değerlendirmesinde GA metodu için ortak hedef, HO metodu için, ortak alt ve üst sınır oluşturulmasında farklılık yaratmıştır. Aslında bu durum cihaz tipi, data giriş sayısı ve analiz sonucuna göre düzenleme yapılmasını gerektirir.

PT ve APTT testleri için hemoliz kararı teknisyenlere bağlıydı. Cihazın hemoliz değerlendirme sistemi mevcut değildi. PT testi hemolizden çok etkilenmese de APTT için bu kural geçerli değildir (49).

Stago compact max cihazları üzerinde veri depolama en fazla 2 aya kadar gözlenmekteydi ayrıca sistem kit, lot değişimleri ile beraber kalibratör değişikliklerini LIS 'e aktaramamaktaydı.

5.5 SONUÇ

Hasta verileri analizi ile kalite kontrolün, rutin pratikte kullanılan geleneksek kalite kontrol yönetlemlerinin eksiklerini kapatmada başarılı olabileceği başka çalışmalarda gösterilmiştir (38-41). Hasta verileri kullanılarak yapılan tüm kalite kontrol metodlarına bakıldığında, cihaz, yöntem, populasyon, gibi değişkenler nedeniyle her laboratuvarın kendisine uygun metodu seçmesi için çalışmalar yapması gerekmektedir (35). Başka önemli bir nokta ise uygun metod seçimi yapılırken, deneme yanılmalar, zaman kayıpları ve beklenmeyen hatalara gibi sorunlar oluşabilir. Zaman kayıplarını önlemek ve bu sorunları gidermek için, hasta verileri temelli, kalite kontrol sistemlerinde, kullanımı kolay LIS programlarına yada bu amaca yönelik özel yazılımlara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz (40). Bizim amacımız böyle veri temelli bir datayı kalite kontrol sistemlerinde kullanabilmek için yararlı ve stadandardize edilmiş bir metodoloji oluşturmaktır. Cihaz üreticileri, zamanla bilinen tüm hasta bazlı kalite kontrol metodlarını kendi sistemlerine yüklemekte ve biyokimya uzmanları ise bunların en uygununa karar vermek için denemeler yapmaktadırlar. Kalite kontrol süreci genelde bu şekilde süre gelmektedir.

Hasta verileri ile kalite kontrol yöntemlerinin en avantajlı yönü, maliyetinin son derece düşük ve kullanımının kolay olmasıdır.

Ayrıca cihazların kit, kalibrasyon, reaktif lot değişiklikleri gibi etkenler ve hemoliz, lipemi gibi preanalitik etkenler nedeni ile her laboratuvarın kendi kontrol sistemini kendi koşullarına göre oluşturması en uygundur. İlaveten incelenen dönem, çalışan personelin bilgi ve performansı gibi etkenler bu sürece etki etmektedir.

Hasta verisi temelli kalite kontrol metodlarında diğer bir soru da kullanılan metodun alarm vermesinden sonra ne yapılacağıdır. Her alarm gerçek bir hata olmayabilir, ancak alarm alındıktan sonra nedenin araştırılması son derece önemlidir. Bu durumda rutinde kullanılan bir kalite kontrol numunesi ile kontrol gerçekleştirilebilir. Buna ilaveten Badrick ve arkadaşları analitik bir kaymayı doğrulamak için, analitik olarak stabil olan döneme ait üç adet depolanmış örneğin tekrar test edilerek durumun teyit edilmesi gerektiğini ifade etmişlerdir (53). Ancak PT ve APTT gibi, numune alındıktan 4 saat içinde gerçekleştirilmesi gereken, hasta numunesinin diğer testlere kıyasla depolanmaya uygun olmadığı testler için, hazırlanacak olan serum havuzlarının stabilitesinin bilinmesi gereklidir. Zhao Y. ve arkadaşları bu bağlamda çalışma yapmış, -80 C° APTT numunelerinin stabilitesini en fazla 6 ay, PT numunelerinin ise en fazla 1 yıl olarak tespit etmiştir (55).

Ayrıca hasta verileri kullanılarak gerçekleştirilen kalite kontrol metodları sadece sistematik hatayı ve buna bağlı verilerdeki kaymayı tespit edebilir, ancak rastgele hatayı tespit edemezler. Bu nedenle geleneksel kalite kontrol metodları hala yerini korumaktadır.

Bizim elde ettiğimiz sonuçlara göre, hasta verileri ile kalite kontrol söz konusu ise cihazların eşit oranda kullanımını sağlamak gerekebilir. Cihazların ergonomileri ve laboratuvarında konumları ayrı bir önem kazanmaktadır.

Birçok yazar tarafından belirtildiği gibi, hasta verisi temelli kalite kontrol sistemlerinde, amaç o gün test edilen hastaları değil, yöntemin analitik performansını izlemektir (54). Bundan dolayı tüm hasta bazlı kalite kontrol yaklaşımlarında olduğu gibi, hasta popülasyonunda, günün belirli saatlerinde (örn. Yatan hastalardan kan alımı) veya haftanın belirli

günlerindeki numune çalışma değişiklikleri (örneğin belirli günlerde gerçekleştirilen poliklinikler) yöntemin güvenilirliğini azaltabilir. Bu, veri dağılımındaki değişimin, örneğin haftanın belirli bir gününde ve belli bir saatinde gelen kronik karaciğer hastaların oluşturduğu bir değişiklikten mi kaynaklandığını veya yöntemin performansında oluşan gerçek bir analitik değişiklik tarafından mı oluşturulduğunu ayırt etmeyi zorlaştırabilir.

Biz çalışmamızın sonucu olarak yararlı olacağına inandığımız bir metodolojiyi burada önermek isteriz. Yaptığımız araştırmada olduğu gibi, PT testi için 100'lük blok (10,3-17s. aralığını), APTT testi için 100'lük blok (23-38,7s. aralığını) referans aralığı olarak kullanarak, hareketli ortalamalar oluşturduk ve kullandık. Bu sayede eşit kullanıma sahip olmayan ve farklı veri dağılımlarına sahip cihazlara rağmen %10 ilave biası, iç kalite kontrol sisteminin fark etme sürecinden daha erken tespit ettik. Bu nedenle yaptığımız metodolojik sürecin uygulanmasını yada başka laboratuvarlar tarafından benzeri çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada; laboratuvarımızın için en uygun metod olarak PT ve APTT testleri için hareketli ortalamayı ve sadece PT testi için referans aralığın altında kalan veri sayısının referans aralığın üstünde kalan veri sayına oranı metodlarının yararlanılabilecek metodlar olduğunu değerlendirdik. Güven aralığı metodu ile hata takibinin hem APTT hem de PT için bilimsel olarak anlamlı bir kalite kontrol metodolojisi oluşturmadığını gözlemledik.

Kaynaklar

1. Burtis CA, Bruns DE. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics-e-book: Elsevier Health Sciences; 2014.
2. Coskun A, Serteser M, Fraterman A, Unsal I. A new internal quality control chart based on biological variation. Accreditation and Quality Assurance. 2008;13(2):69-75.
3. Westgard J, Groth T, Aronsson T, Falk H, De Verdier C. Performance characteristics of rules for internal quality control: probabilities for false rejection and error detection. Clinical chemistry. 1977;23(10):1857-67.
4. Koerbin G, Liu J, Eigenstetter A, Tan CH, Badrick T, Loh TP. Missed detection of significant positive and negative shifts in gentamicin assay: implications for routine laboratory quality practices. Biochemia medica: Biochemia medica. 2018;28(1):1-8.
5. Miller WG, Ereğ A, Cunningham TD, Oladipo O, Scott MG, Johnson RE. Commutability limitations influence quality control results with different reagent lots. Clinical chemistry. 2011;57(1):76-83.
6. BAKANLIĞI TCS. TIBBİ LABORATUVARLAR YÖNETMELİĞİ - 2013 9 ekim 20132013 [Available from: http://www.ttb.org.tr/mevzuat/index.php?option=com_content&view=article&id=1041:2015-12-25-07-13-15&catid=2:ymelik&Itemid=33].

7. Gezer DS, Rush University MC, Chicago, Illinois, USA. Koagülasyon testlerinin klinikte kullanımı. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ/HematoLog2012: . 2012;2 . 2.
8. Girolami A, Scarparo P, Candeo N, Lombardi AM. Congenital prekallikrein deficiency. Expert review of hematology. 2010;3(6):685-95.



9. Nakao T, Yamane T, Katagami T, Shiota M, Izumi Y, Samori T, et al. Severe prekallikrein deficiency due to a homozygous Trp499Stop nonsense mutation. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011;22(4):337-9.
10. Renné T, Gailani D. Role of Factor XII in hemostasis and thrombosis: clinical implications. *Expert review of cardiovascular therapy*. 2007;5(4):733-41.
11. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. Acquired coagulation disorders: revisited using global coagulation/anticoagulation testing. *British journal of haematology*. 2009;147(1):77-82.
12. Bull B, Elashoff R, Heilbron D, Couperus JJAJoCP. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. 1974;61(4):473-81.
13. Kazmierczak SCJCC, medicine I. Laboratory quality control: using patient data to assess analytical performance. 2003;41(5):617-27.
14. Parvin CAJCC. Assessing the impact of the frequency of quality control testing on the quality of reported patient results. 2008;54(12):2049-54.
15. <http://www.turkak.org.tr/TURKAKSITE/TibbiLab.aspx>. TS-EN ISO 15189:2013 Tıbbi Laboratuvarlar – Kalite ve Yeterlilik İçin Özel Şartlar. 2013.
16. Dechert J, Case KE. Multivariate approach to quality control in clinical chemistry. *Clinical chemistry*. 1998;44(9):1959-63.
17. Ohman S. Quality control for the clinical chemistry laboratory. *Quality assurance (San Diego, Calif)*. 1997;5(2):79-93.
18. Steindel SJ, Howanitz PJ, Renner SW. Reasons for proficiency testing failures in clinical chemistry and blood gas analysis: a College of American Pathologists Q-Probes study in 665 laboratories. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1996;120(12):1094-101.

19. Gambino R, Mallon P, Woodrow G. Managing for total quality in a large laboratory. Some examples. Archives of pathology & laboratory medicine. 1990;114(11):1145-8.
20. Fasce CF, Rej R, Copeland WH, Vanderlinde RE. A discussion of enzyme reference materials: applications and specifications. Clinical chemistry. 1973;19(1):5-9.
21. Rej R. Accurate enzyme activity measurements. Arch Pathol Lab Med. 1993;117:352-64.
22. Rej R, Jenny RW, Breaudiere J-P. Quality control in clinical chemistry: characterization of reference materials. Talanta. 1984;31(10):851-62.
23. (ISO). IOfS. In vitro diagnostic systems—measurement of quantities in samples of biological origin— description of reference materials. ISO 15194:2002. Geneva, Switzerland: ISO, 2002. 2002.
24. . I. In vitro diagnostic medical devices: measurement of quantities in biological samples: metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials. ISO Geneva, Switzerland.
25. Franzini C, Ceriotti F. Impact of reference materials on accuracy in clinical chemistry. Clinical biochemistry. 1998;31(6):449-57.
26. Miller WG. Specimen materials, target values and commutability for external quality assessment (proficiency testing) schemes. Clinica Chimica Acta. 2003;327(1-2):25-37.
27. Rej R, Drake P. The nature of calibrators in immunoassays: are they commutable with test samples? Must they be? Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation. 1991;51(sup205):47-54.
28. Waymack P, Miller WG, Myers G. Assay instrument-dependent matrix effects in standardization of cholesterol measurements. Clinical chemistry. 1993;39(10):2058-62.
29. Quick AJ. A study of the coagulation defect in hemophilia and in jaundice. Am J Med Sci. 1935;190:501-11.

30. Standarts:NCCLS NCfCL. One-Stage prothrombin time (PT) test and activated partial thromboplastin time (APTT) test: approved guideline, NCCLS document H47-A (ISBN 1-56238-301-9), Wayne, Pann., USA 1996. 1996.
31. Organization WH. WHO Expert Committee on Biological Standardization: thirty-third report. WHO Expert Committee on Biological Standardization: thirty-third report1983.
32. Kamal AH, Tefferi A, Pruthi RK, editors. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. Mayo Clinic Proceedings; 2007: Elsevier.
33. Fairweather RB, Ansell J, Van den Besselaar A, Brandt JT, Bussey H, Poller L, et al. College of American pathologists conference XXXI on laboratory monitoring of anticoagulant therapy. Arch Pathol Lab Med. 1998;122(9):768-81.
34. van Geest-Daalderop JH, Mulder AB, Boonman-de Winter LJ, Hoekstra MM, van den Besselaar AM. Preanalytical variables and off-site blood collection: influences on the results of the prothrombin time/international normalized ratio test and implications for monitoring of oral anticoagulant therapy. Clinical chemistry. 2005;51(3):561-8.
35. Cembrowski GS, Chandler EP, Westgard JO. Assessment of "average of normals" quality control procedures and guidelines for implementation. American journal of clinical pathology. 1984;81(4):492-9.
36. Kouri T, Kairisto V, Virtanen A, Uusipaikka E, Rajamäki A, Finneman H, et al. Reference intervals developed from data for hospitalized patients: computerized method based on combination of laboratory and diagnostic data. Clinical chemistry. 1994;40(12):2209-15.
37. Dorsey DB. Quality control in hematology. American journal of clinical pathology. 1963;40(5):457-64.

38. Hoffmann RG, Waid M. The “average of normals” method of quality control. American journal of clinical pathology. 1965;43(2):134-41.
39. Bull B, Elashoff R, Heilbron D, Couperus J. A study of various estimators for the derivation of quality control procedures from patient erythrocyte indices. American Journal of Clinical Pathology. 1974;61(4):473-81.
40. van Rossum HH, Kemperman H. A method for optimization and validation of moving average as continuous analytical quality control instrument demonstrated for creatinine. Clinica Chimica Acta. 2016;457:1-7.
41. Liu J, Tan CH, Badrick T, Loh TP. Moving sum of number of positive patient result as a quality control tool. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2017;55(11):1709-14.
42. Wilson A, Roberts WL, Pavlov I, Fontenot J, Jackson B. Patient result median monitoring for clinical laboratory quality control. Clinica Chimica Acta. 2011;412(15-16):1441-6.
43. Fleming JK, Katayev A. Changing the paradigm of laboratory quality control through implementation of real-time test results monitoring: for patients by patients. Clinical biochemistry. 2015;48(7-8):508-13.
44. Vim I. International vocabulary of basic and general terms in metrology (VIM). International Organization. 2004;2004:09-14.
45. Westgard JO, Miller WG, Allen K, Boone DJ, Caine P, Cooper G, et al. Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions: Approved Guideline: CLSI; 2006.
46. Taga Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ. Tıbbi laboratuvarlarda standardizasyon ve kalite yönetimi. Ankara, Türk Biyokimya Derneği Yayınları. 2000:106-23.
47. Alataş Ö ÇÖ, Köseoğlu M, Orçun A, Türkmen S. . . Laboratuvar Organizasyonu Yönetimi ve Kalite. . Türk Klinik Biyokimya Derneği Yayınları. 2004.

48. Arslan FD, Serdar M, Ari EM, Oztan MO, Kozcu SH, Tarhan H, et al. Determination of age-dependent reference ranges for coagulation tests performed using Destiny plus. *Iranian journal of pediatrics*. 2016;26(3).
49. Woolley A, Golmard JL, Kitchen S. Effects of haemolysis, icterus and lipaemia on coagulation tests as performed on Stago STA-Compact-Max analyser. *International journal of laboratory hematology*. 2016;38(4):375-88.
50. Westgard Q. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2014 update. 2014.
51. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio: a guide to understanding and correcting its problems. *Archives of internal medicine*. 1994;154(3):282-8.
52. Becker D, Humphries J, DeMong L, Bopp J, Acker M. Standardizing the prothrombin time. Calibrating coagulation instruments as well as thromboplastin. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1993;117(6):602-5.
53. Badrick T, Cervinski M, Loh TP. A primer on patient-based quality control techniques. *Clinical biochemistry*. 2018.
54. Ng D, Polito FA, Cervinski MA. Optimization of a movingaverages program using a simulated annealing algorithm: thegoal is tomonitor the process not the patients. *Clinical chemistry*. 2016;62(10):1361-71.
55. Y Zhao, G Feng, J Zhang, R Gong, C Cai, L Feng Effects of preanalytical frozen storage time and temperature on screening coagulation tests and factors VIII and IX activity *Scientific reports*, 2017 - nature.com

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 20.11.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Protrombin Zamanı ve Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı Testler İçin Hasta Verileri Kullanarak Yeni Bir Kalite Kontrol Metodu Oluşturulması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mustafa Baki Çekmen			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TURU	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input checked="" type="checkbox"/>				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0471	Tarih: 20.11.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN
İmza: 
T.C.S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE E.A.H. Etik Kurulu Üyesi
Doç. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN
Tıbbi Farmakoloji
İhş. Tes. No: 2001/025

