

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**KLİNİK BİYOKİMYA LABORATUVAR TESTLERİNİN  
REFERANS DEĞİŞİM DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Akif BİLDİRİCİ

Trabzon – 2019

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**KLİNİK BİYOKİMYA LABORATUVAR TESTLERİNİN  
REFERANS DEĞİŞİM DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Mehmet Akif BİLDİRİCİ  
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU

Trabzon - 2019

## ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi olarak sunduğum bu çalışmada, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve her konuda bana yardımcı olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Yüksel ALİYAZICIOĞLU başta olmak üzere; Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Orhan DEĞER' e, Sayın Prof. Dr. Asım ÖREM' e, Sayın Prof. Dr. S. Caner KARAHAN' a, Sayın Prof. Dr. Birgül VANİZÖR KURAL' a, Sayın Prof. Dr. Ahmet ALVER' e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Fulya BALABAN YÜCESAN' a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin YAMAN' a,

Eğitim sürem içerisinde emekli olan hocamız Sayın Prof. Dr. E. Edip KEHA' ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her birinden birçok yeni şey öğrendiğim çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Sevim KAHRAMAN YAMAN' a, Uzm. Dr. Mehtap ESEN' e, Uzm. Dr. Mustafa TAT' a, Uzm. Dr. Hatice BOZKURT YAVUZ' a, Dr. Merve KATKAT' a, Dr. Sümeyye AYTEKİN' e ve Dr. S. Şura AYAN' a

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda görevli tüm araştırma görevlisi, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma,

Farabi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve bu günlere gelmemde emekleri en büyük olan çok kıymetli annem, babam ve kardeşlerime,

Çalışmam sürecinde sabrı ve fedakarlığıyla hep yanımda olan sevgili eşim Esra BİLDİRİCİ' ye en içten duygularıyla teşekkür eder, saygı, sevgi ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. Mehmet Akif BİLDİRİCİ**

## Özet

# KLİNİK BİYOKİMYA LABORATUVAR TESTLERİNİN REFERANS DEĞİŞİM DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

**Giriş:** Klinik biyokimya laboratuvarlarında çalışılan testler, klinik karar yönetiminde önemli rol oynamaktadır. Ardışık ölçüm sonuçlarındaki değişim bireyin hastalığındaki ilerlemeden ya da klinik durumunun iyileşmesinden kaynaklanabileceği gibi, birey-içi biyolojik varyasyon ve analitik varyasyonla da ilgili olabilmektedir. Bu iki varyasyonu da değerlendirme sürecine dahil eden “Referans Değişim Değeri (Reference Change Value, RCV)” ardışık ölçümler arasındaki değişimin klinik olarak anlamlı olup olmadığını gösteren objektif bir kriterdir.

**Amaç:** Bu çalışmada KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı’nda analiz edilen testlerin referans değişim değerlerinin, klasik ve logaritmik yöntemler ile hesaplanması ve sonuçların karşılaştırılması hedeflendi. Sonuçların tetkik sonuç raporlarında kullanılarak klinisyenlerin karar verme süreçlerini iyileştirmesi, gereksiz test istemleri ve maliyetin azaltılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya dahil edilen testlerin analitik varyasyonları, 2018 yılına ait iç kalite kontrol verileri kullanılarak laboratuvar bilgi yönetim sisteminden ve biyolojik varyasyon verileri EFLM BV veri tabanından elde edildi. Bu veri tabanında olmayan analitlerin verileri ise Westgard QC web sitesindeki BV veri tabanından alındı. Bu veriler kullanılarak hem klasik (Fraser) hem de logaritmik (Fokkema/Lund) yaklaşımla referans değişim değerleri hesaplandı.

**Bulgular:** Klasik ve logaritmik yaklaşımla hesaplanan RCV’ler karşılaştırıldığında genelde artış yönündeki logaritmik RCV’ler daha yüksek bulunurken, azalış yönünde ise daha düşük olarak saptandı. Cihaz karşılaştırmalarında ise analitik performanslar oldukça benzer olduğundan, RCV’ler oldukça birbirine yakın bulundu.

**Tartışma:** Sonuçlarımızı literatürle karşılaştırdığımızda, RCV hesabı yapılırken kullanılan biyolojik varyasyon, analitik varyasyon ve Z değerlerinin farklılıklarından dolayı sonuçlarımızda farklılıklar görülmüştür. Referans değişim değeri klinik laboratuvarların yakın geçmişte odaklandığı bir kavramdır ve bu konuda yapılan çalışmalar artarak devam etmektedir. Yakın gelecekte tetkik sonuç raporlarının ve onay destek sistemlerinin bir parçası haline gelmesi beklenmektedir. Bu nedenle klinik laboratuvarlar güncel biyolojik varyasyon verilerini kullanarak RCV’lerini belirlemelidirler.

**Anahtar kelimeler:** Referans Değişim Değeri, Biyolojik Varyasyon, Logaritmik Yaklaşım

## Summary

# DETERMINATION OF REFERENCE CHANGE VALUES OF CLINICAL BIOCHEMISTRY LABORATORY TESTS

**Introduction:** Clinical biochemistry laboratory results play an important role in clinical decision management. The differences in serial results may be due to the individual's disease progression or improvement in his clinical condition, as well as to the within-subject biological variation and analytical variation. The reference change value (RCV), which includes both of these variations in the evaluation process, is an objective tool that indicates whether the change in serial results is significant.

**Purpose:** In this study, it was aimed to calculate the RCV of the tests analyzed in the Clinical Biochemistry Laboratory of Farabi Hospital of KTU Faculty of Medicine using traditional and logarithmic approach and to compare the results. The results were used in the test reports to improve clinicians' decision-making processes and to reduce unnecessary test repetitions and costs.

**Materials and Methods:** Analytical variations of the tests included in the study were obtained from the laboratory information management system using internal quality control data of 2018 and biological variation data were obtained from EFLM BV database. Analytes not in this database were obtained from the BV database on the Westgard QC website. Using these data, RCV was calculated by both traditional (Fraser) and logarithmic (Fokkema / Lund) approach.

**Results:** When traditional and logarithmic approach calculated RCV results were compared, logarithmic RCV results in the direction of increase were found to be higher and smaller in the direction of decrease. RCV results were found to be very close to each other because the analytical performances were very similar in autoanalyzer comparisons.

**Discussion:** When we compared our results with the literature, we found differences in our results due to the differences in biological variation, analytical variation and Z values used when calculating RCV. The RCV is the focus of clinical laboratories in the recent past, and studies on this subject are progressively going to be increased with time. It is expected to become a part of test reports and autoverification in the near future. Therefore, RCV should be calculated for the tests that clinical laboratories produce results.

**Key words:** Reference Change Value, Biological Variation, Logarithmic Approach

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>i</b>
<b>ÖZET</b>	<b>ii</b>
<b>SUMMARY</b>	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>vi</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>x</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Tanım ve Terminoloji	3
2.2. Referans Değişim Değerinin Tarihçesi	7
2.3. Biyolojik Varyasyon	11
2.4. Biyolojik Varyasyonun Klinik Laboratuvar Uygulamaları	13
2.5. Referans Değişim Değeri ve Bireysellik İndeksi	15
2.6. Referans Değişim Değeri Kullanım Alanları	16
2.7. Referans Değişim Değerlerinin Hesaplanması	18
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>21</b>
3.1. Verilerin Seçilmesi	21
3.2. Verilerin Eldesi	23
3.3. Referans Değişim Değeri Hesaplanması	29
3.3.1. Örnekler üzerinden referans değişim değerlerinin hesaplanması	29

<b>4. BULGULAR</b>	<b>31</b>
4.1. Klinik Kimya Parametreleri İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri	31
4.2. Hormon ve Biyobelirteçler İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri	34
4.3. Tam Kan Sayımı İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri	37
4.4. Hemogloblin A1c Testi İçin Hesaplanan Referans Değişim Değeri	39
4.5. Koagülasyon Parametreleri İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri	39
4.6. Kardiyak Biyobelirteçler İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri	40
4.7. Spesifik Hormon ve Spesifik Protein Testleri İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri	41
4.8. İdrar Biyokimya Parametreleri İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri	43
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>45</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>66</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>70</b>

## KISALTMALAR

- RCV:** Referans Değişim Değeri  
**LBYS:** Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemi  
**CLSI:** Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü  
**CV:** Varyasyon Katsayısı  
**CV<sub>P</sub>:** Pre-analitik Varyasyon Katsayısı  
**CV<sub>I</sub>:** Birey içi Varyasyon Katsayısı  
**CV<sub>G</sub>:** Bireyler Arası Varyasyon Katsayısı  
**CV<sub>A</sub>:** Analitik Varyasyon Katsayısı  
**CV<sub>T</sub>:** Toplam Varyasyon Katsayısı  
**SD:** Standart Sapma  
**II:** Bireysellik İndeksi  
**IFCC:** Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu  
**BNP:** B-Tipi Natriüretik Peptit  
**BV:** Biyolojik Varyasyon  
**SEQC:** İspanya Klinik Biyokimya ve Moleküler Patoloji Derneği  
**EFLM:** Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu  
**BVWG:** Biyolojik Varyasyon Çalışma Grubu  
**QC:** Kalite Kontrol  
**TEa:** Toplam İzin Verilebilir Hata  
**B:** Bias  
**RCF<sub>up</sub>:** Referans Değişim Faktörü (Artış Yönünde)  
**RCF<sub>down</sub>:** Referans Değişim Faktörü (Azalış Yönünde)  
**ALP:** Alkaline fosfataz  
**ALT:** Alanine Aminotransferaz  
**AST:** Aspartate Aminotransferaz  
**D.Bil:** Direct Bilirubin



**T.Bil:** Total Bilirubin  
**T.Ca:** Total Kalsiyum  
**HDL-K:** High Density Lipoprotein- Kolesterol  
**LDL-K:** Low Density Lipoprotein- Kolesterol  
**T.Kolesterol:** Total Kolesterol  
**CK:** Kreatin Kinaz  
**GGT:** Gama Glutamil Transpeptidaz  
**T.Demir:** Total Demir  
**LDH:** Laktat Dehidrogenaz  
**Mg:** Magnezyum  
**PO<sub>4</sub>:** Fosfat  
**T.Protein:** Total Protein  
**BUN:** Kan Üre Azotu  
**CRP:** C-Reaktif Protein  
**AFP:** Alfa- Feto Protein  
**CA 125:** Kanser Antijen 125  
**CA15-3:** Kanser Antijen 15-3  
**CA 19-9:** Kanser Antijen 19-9  
**CEA:** Karsinoembriyonik Antijen  
**KOR:** Kortizol  
**E2:** Estradiol  
**FER:** Ferritin  
**FOL:** Folat  
**FSH:** Folikül Stimule Edici Hormon  
**LH:** Luteinizan Hormon  
**PRL:** Prolaktin  
**FPSA:** Serbest Prostat-Spesifik Antijen  
**TPSA:** Total Prostat-Spesifik Antijen  
**HCG:** İnsan koryonik gonadotropini  
**FT3:** Serbest T3  
**FT4:** Serbest T4

**TES:** Testosteron  
**TSH:** Tiroid- Stimule Edici Hormon  
**TG:** Tiroglobulin  
**ATG:** Anti Timosit Globulin  
**ATA:** Anti Tiroglobulin Antikor  
**IPTH:** İntakt-Paratiroid Hormon  
**CBC:** Tam Kan Sayımı  
**HCT:** Hematokrit  
**HGB:** Hemoglobin  
**MCH:** Mean Corpuscular Hemoglobin  
**MCHC:** Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration  
**MCV:** Mean Corpuscular Volume  
**MPV:** Mean Platelet Volume  
**PLT:** Platelet/ Trombosit  
**RBC:** Eritrosit  
**RDW:** Red Cell Distribution Width  
**WBC:** Lökosit  
**HbA1c:** Hemoglobin A1c  
**PT:** Protrombin Zamanı  
**aPTT:** Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı  
**CK-MB:** Kreatin Kinaz-MB  
**hs-cTnT:** Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin-T  
**NT-ProBNP:** N-Terminal Pro-B Tipi Natriüretik Peptit  
**IGF-1:** İnsülin-benzeri büyüme faktörü-1  
**DHEA-S:** Dehidroepiandrosteron sülfat  
**RF:** Romatoid Faktör  
**IgG:** İmmunglobulin G  
**IgA:** İmmunglobulin A  
**IgM:** İmmunglobulin M  
**C3:** Kompleman 3  
**C4:** Kompleman 4

**$\beta$ 2-MG:**  $\beta$ 2-Mikroglobulin

**UUN:** İdrar Üre Azotu

**DM:** Diabetes Mellitus



## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil-1.** Referans aralık - Normal dağılım örneği

**Şekil-2.** Laboratuvar Analizlerinde Varyasyon Kaynakları



## TABLolar DİZİNİ

- Tablo-1.** Klinik kimya parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri
- Tablo-2.** Hormon ve biyobelirteçlerin ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri
- Tablo-3.** Acil birimde çalışılan hormon parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri
- Tablo-4.** Tam kan sayımı parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri
- Tablo-5.** Hemoglobin A1c testi ölçüm yöntemi ve alt- üst okuma limitleri
- Tablo-6.** Koagülasyon parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri
- Tablo-7.** Kardiyak biyobelirteçler ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri
- Tablo-8.** Spesifik hormon parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri
- Tablo-9.** Spesifik protein parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri
- Tablo-10.** İdrar biyokimya parametreleri ölçüm yöntemleri ve lineer ölçüm aralıkları
- Tablo-11.** Çalışılan testler için uygulanan iç kalite kontrol materyalleri ve özellikleri
- Tablo-12.** Klinik kimya parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri
- Tablo-13.** Klinik kimya parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları
- Tablo-14.** Hormon ve biyobelirteçlerin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri
- Tablo-15.** Acil birimde çalışılan hormon parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri
- Tablo-16.** Hormon ve biyobelirteçlerin klasik ve logaritmik RCV sonuçları
- Tablo-17.** Acil birimde çalışılan hormon parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları
- Tablo-18.** Tam kan sayımı parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri
- Tablo-19.** Tam kan sayımı parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları
- Tablo-20.** Hemoglobin A1c testinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri
- Tablo-21.** Hemoglobin A1c testinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları
- Tablo-22.** Koagülasyon parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

- Tablo-23.** Koagülasyon parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları
- Tablo-24.** Kardiyak biyobelirteçlerin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri
- Tablo-25.** Kardiyak biyobelirteçlerin klasik ve logaritmik RCV sonuçları
- Tablo-26.** Spesifik hormon ve proteinlerin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri
- Tablo-27.** Spesifik hormon ve proteinlerin klasik ve logaritmik RCV sonuçları
- Tablo-28.** İdrar biyokimya parametreleri BV, analitik ve toplam varyasyon verileri
- Tablo-29.** İdrar biyokimya parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları
- Tablo-30.** Bizim çalışmamızla birlikte klinik kimya testleri için referans değişim değerleri belirlenen başka çalışmaların verilerinin karşılaştırılması
- Tablo-31.** Hormon ve biyobelirteç parametreleri için Cinpolat ve ark. ile bizim belirlediğimiz referans değişim değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo-32.** Bazı çalışmalar ile ortak hesaplanan hormon parametrelerinin referans değişim değerlerinin bizim çalışmamızla karşılaştırılması
- Tablo-33.** Tümör biyobelirteçleri için referans değişim değerleri belirlenen başka çalışmalarla bizim verilerimizin karşılaştırılması
- Tablo-34.** Nunes, Hilderink ve bizim belirlediğimiz tam kan sayımı parametrelerinin referans değişim değerlerinin karşılaştırılması
- Tablo-35.** HbA1c testi için referans değişim değerleri belirlenen başka çalışmalarla bizim verilerimizin karşılaştırılması
- Tablo-36.** NT-ProBNP ve hs-cTnT testleri için referans değişim değerleri belirlenen başka çalışmalarla bizim verilerimizin karşılaştırılması

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik biyokimya laboratuvarlarında çalışılan testler tanı, prognoz, izlem ve tarama amaçlı olarak kullanılmaktadır (1). Dolayısıyla, test sonuçlarının doğruluğu ve güvenilirliğinin ölçülmesi ve belgelendirilmesi laboratuvar uzmanlarının en önemli sorumluluk alanlarındandır. Laboratuvarlar doğru örnekten doğru testi çalışarak, doğru sonucu zamanında klinisyenlere rapor edebilmelidir. Bunun için de pre-analitik, analitik ve post-analitik süreçler; yani toplam test süreci doğru bir şekilde izlenmelidir (2). Bu süreçlerde oluşabilecek hata ve varyasyon kaynakları ne kadar azaltılabilirse o kadar güvenilir sonuçlar elde edilecektir (3).

Tıbbi laboratuvar sonuçları, topluma dayalı referans aralıkları (sağlıklı kişiler için beklenen değer aralıkları) ile değerlendirilir. Bazı hastaların seri ölçüm sonuçları referans aralık içerisinde yer alsa dahi hastada önemli değişiklikler gözlenebilir ya da anormal bir ölçüm sonucu, özellikle ölçülen değer kritik eşiğe yakın olduğunda, hastalık olduğunu göstermeyebilir. Dolayısıyla sonuçları her zaman bu aralıklarla karşılaştırmak bazen yanlış değerlendirmelere sebebiyet verebilmektedir. Buna sebep olan faktörler: bazı pre-analitik, analitik, post-analitik süreçlerdeki varyasyonlar ve en önemlisi de biyolojik varyasyondur (4).

Bir bireyin ardışık test sonuçlarında gözlenen değişimler, klinik durumunun iyileşmesine ya da tam tersi bozulmasına bağlı olabileceği gibi bunların yanında esas olarak bu değişime sebep olan üç doğal varyasyon kaynağına da bağlı olabilir. Bunlar pre-analitik varyasyon ( $CV_P$ ), birey-içi biyolojik varyasyon ( $CV_I$ ) ve analitik varyasyondur ( $CV_A$ ). Harris ve Yasaka tarafından tüm bu değişimleri kapsayacak şekilde “Referans Değişim Değeri (Reference Change Value, RCV)” kavramı ortaya atılmıştır (5).

Referans değişim değeri, bir örneğe ait ölçüm sonucunun aynı bireyden alınan daha önceki örneklerden elde edilen ölçüm sonuçlarıyla karşılaştırılmasının (delta kontrol) yanında; T.C. Sağlık Bakanlığı'nın "Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi" kapsamında önerdiği onay destek sistemi algoritmalarında ve hemolizli (lipemik/ikterik) örnek yönetiminde de (sonuçların değerlendirilmesi ve raporlanması) kullanılabilir (6 - 8).

Bu çalışma ile KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda analiz edilen testlerin referans değişim değerleri, klasik ve logaritmik yöntemler ile hesaplanacaktır. Bunun sonucunda:

a) Hesaplanan referans değişim değerleri laboratuvar bilgi yönetim sistemi (LBYS) ile entegre edilecek ve tetkik sonuçlarının değerlendirilerek onaylanmasına katkı sağlayacaktır.

b) Referans değişim değerleri, tetkik sonuç raporlarında kullanılabilir ve klinisyenlerin klinik karar verme süreçlerini iyileştirebilecektir.

c) T.C. Sağlık Bakanlığı'nın "Akılcı Laboratuvar Projesi" kapsamında önerdiği onay destek sistemi algoritmaları için alt yapı oluşturabilecektir.

d) Gereksiz test istemleri ve maliyetlerin azaltılmasına katkıda bulunabilecektir.

e) Bu çalışma ile literatüre oldukça geniş ve yararlı bir kaynak sunulacaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Terminoloji

Referans değişim değeri (reference change value, RCV), bir analitin aynı bireydeki ardışık sonuçları değerlendirilirken, değişimin anlamlı olup olmadığının bir göstergesidir. Bireyin sonuçları arasındaki değişim RCV' den büyükse, klinik olarak anlamlı bir değişim gerçekleşmiştir (5).

Referans değişim değeri kavramı son yıllarda oldukça önem kazanmış olup konunun daha kolay anlaşılması için terminolojiye kısaca değinilmesi faydalı olacaktır.

**Pre-analitik varyasyon (CV<sub>P</sub>):** Laboratuvarında toplam test süreci pre-analitik, analitik ve post-analitik süreç olmak üzere üç ana süreçten oluşmaktadır (9). Bu laboratuvar süreçlerinde yapılan tüm hataların %70 kadarı pre-analitik dönemden kaynaklanır ve çoğunlukla örnek laboratuvara ulaşmadan ortaya çıkar. Test seçimi, numune toplanması, tanımlama, etiketleme ve transfer aşamalarını içeren bu dönem ise pre-preanalitik süreç olarak isimlendirilir (10).

Test isteminden örneğin analizine kadar olan toplam test sürecindeki tüm değişkenler pre-analitik varyasyonları oluşturur. Örnek alınacak bireyin seçimi, örnek kaplarının hazırlanması, örneğin alınması, transportu, analiz öncesi hazırlık,

reaktiflerin hazırlanması, cihazların bakımı vb. süreçlerdeki değişkenlikler pre-analitik fazda oluşabilecek varyasyonlardır (3). Pre-analitik süreç eğitimli personel tarafından ve uygun koşullarda yönetildiği takdirde, varyasyonlar ihmal edilebilecek düzeye indirilebilir (11).

**Analitik varyasyon ( $CV_A$ ):** Örneklerin cihaza girmesiyle başlayıp analiz sonuçlanıncaya kadar devam eden süreçteki değişkenliklerdir. Rastgele ve sistemik varyasyon olmak üzere ikiye ayrılır (12).

a) **Rastgele varyasyon:** Ölçüm işlemi sırasında meydana gelen, yönü (negatif/pozitif) ve büyüklüğü önceden tahmin edilemeyen rastgele varyasyonlardır. Bu varyasyonlar; örnek pipetleme, çevre (ısı ve elektriksel değişimler), kit ve operatör kaynaklı olabilir (12).

b) **Sistemik varyasyon:** Analiz sonucunu sabit ve belirli düzeyde değiştiren, nedeni bilinebilen ve ölçülebilen varyasyonlardır. Tahmin edilerek önlenmesi daha kolaydır. Kit, kalibratör, sarf malzeme, cihaz veya operatör kaynaklı olabilir (12).

Analitik varyasyon, laboratuvarın analitik performansının göstergesidir. Laboratuvarın iç kalite kontrol verileriyle değerlendirilir. Sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir ancak pre-analitik varyasyonun aksine tamamen ortadan kaldırılamaz (11).

**Standart Sapma (Standard Deviation, SD):** Dağılımın genişliğini, her bir değerin ortalamadan olan uzaklığını gösterir. “ $\sigma$ ” simgesi ile de ifade edilmektedir. Sonuçların tekrarlanabilirliğinin bir ölçüsüdür (13).

**Varyasyon (Değişkenlik) Katsayısı (Coefficient of Variation, CV):** Standart sapmanın aritmetik ortalamaya bölünüp 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır (Formül-1). Kısaca elde edilen standart sapmanın konsantrasyondan bağımsız, yüzde olarak ifadesidir. Değişkenliği standardize ettiği için tekrarlanabilirliğin değerlendirilmesinde kullanılır (14).

**Formül-1:** % CV = Standart Sapma (SD) / Ortalama (Mean) x 100

**Bias (Sapma):** Bir seri tekrar ölçümden elde edilen ortalama değerle kabul edilen referans değer arasındaki farklılıktır. Sistemik analitik hatanın göstergesidir (15).

**Toplam Analitik Hata:** Bir test sonucuna yansıyan rastgele ve sistemik hataların lineer toplamı şeklinde ifade edilmektedir. Sistemik hata tahmini bias ile, rastgele hata tahmini ise %CV ile yapılmaktadır (16).

**Birey-içi biyolojik varyasyon (CV<sub>I</sub>):** Her bireyin biyolojik sıvısındaki analit konsantrasyonunun fizyolojik değişimi olarak ifade edilmektedir (17). Bu değişkenliği yaş, cinsiyet, diyet, fiziksel aktivite ve kas kitlesi gibi bireysel faktörler belirler (18).

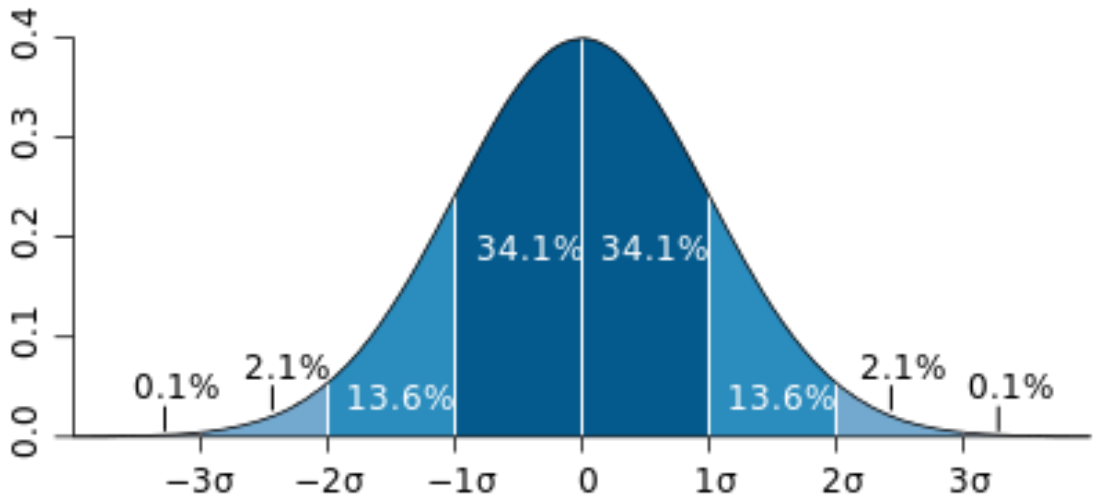
**Bireyler-arası biyolojik varyasyon (CV<sub>G</sub>):** Bireyler arasında, biyolojik sıvıların komponentlerinin konsantrasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanan varyasyondur (17).

**Bireysellik İndeksi (Index of Individuality, II):** Birey-içi biyolojik varyasyonun bireyler-arası biyolojik varyasyona oranı ile belirlenmektedir (Formül-2). Test sonuçlarının referans aralık ve/veya referans değişim değeri ile değerlendirilmesinin uygunluğu hakkında bilgi veren bir parametredir. Bireysellik indeksi 0.6' nın altında olan testlerin bireyselliği yüksektir ve ardışık sonuçlar değerlendirilirken önceki sonucuna göre değerlendirilmesi, yani RCV kullanımı önerilmektedir. Bireysellik indeksi 1.4' ün üzerinde olan testler için topluma dayalı referans aralığı kullanımı önerilmektedir; bireysellik indeksi 0.6 ile 1.4 arasında olan testlerde ise hem RCV, hem de referans aralıklarına göre değerlendirme önerilmektedir (6).

**Formül-2:** Bireysellik İndeksi (II) =  $CV_I / CV_G$

**Normal Dağılım (Gaussian Distribution):** Parametrik dağılım olarak da adlandırılır. Çan eğrisi şeklinde, ortalamaya göre simetrik bir dağılımdır. Bu dağılımda aritmetik ortalama, ortanca ve tepe değeri birbirine eşittir. Verilerin ortalamadan farkları standart katlar şeklindedir (Şekil-1) (13).

**Şekil-1.** Referans aralık - Normal dağılım örneği



**Referans aralık:** “Referans değerler” belirli bir nicelik için tanımlanmış bir referans bireyde veya grupta gözlenen veya ölçülen değerlerdir (19). Referans bireylerin ölçüm değerlerinden oluşan referans değerler dağılımında, gözlenen aralık sınırlarını belirleyen değerler, alt referans sınırı ile üst referans sınırı olarak tanımlanmaktadır. Alt ve üst referans sınırlar arasında kalan ve ölçülen değerlerin %95’ ini içeren merkezi alan ise, referans aralık olarak ifade edilmektedir (20). Referans aralığın bu şekilde dağılımı “Normal (Gaussian)” dağılımdır ve sağlıklı bireylerin %5’ lik kısmı bu limitlerin dışında analit değerlerine sahiptir (Şekil-1). Dolayısıyla referans aralık dışındaki sonuçlar her zaman patolojik olmayabilir (21). Referans değerler tanımlanırken elde edilen değerlerin hangi gruba ait olduğu belirtilmelidir. Eğer belirtilmemiş ise referans değerlerin sağlıklı gruba ait olduğunu gösterir (22).

Günümüzde laboratuvarlarda genellikle referans aralık olarak üreticinin reaktif prospektüslerindeki referans aralıkları kullanılmaktadır. Ancak bu aralıklar laboratuvarın hitap ettiği kitlenin referans değerlerini yansıtmayabilir. Bu yüzden Uluslararası Klinik Kimya Federasyonu (The International Federation of Clinical Chemistry: IFCC) her laboratuvarın kendi toplumunun referans değerlerini belirlemesi ve bu değerleri ölçüt alması gerektiğini önermektedir (23).

## **2.2. Referans Değişim Değerinin Tarihçesi**

Bir bireyin ardışık test sonuçlarında gözlenen değişimler, klinik durumunun iyileşmesine ya da tam tersi bozulmasına bağlı olabileceği gibi bunların yanında esas olarak bu değişime sebep olan 3 doğal varyasyon kaynağına da bağlı olabilir. Bunlar pre-analitik varyasyon ( $CV_P$ ), birey-içi biyolojik varyasyon ( $CV_I$ ) ve analitik varyasyondur ( $CV_A$ ). 1983 yılında Harris ve Yasaka tarafından tüm bu değişimleri (toplam varyasyon) kapsayacak şekilde “Referans Değişim Değeri” kavramı ortaya atılmıştır ve bireyin ardışık test sonuçlarındaki değişimin klinik olarak anlamlı

olması için, değişimin bu üç doğal varyasyon kaynağının oluşturduğu RCV' den daha fazla olması gerekmektedir (5).

1990 yılında, Fraser tarafından bir bireyin ardışık test sonuçlarındaki değişimin anlamlılığının göstergesi olan referans değişim değeri, aşağıdaki şekilde formülize edilmiştir (24):

$$\text{Formül-3: } RCV = 2^{1/2} \cdot Z \cdot (CV_P^2 + CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Bu formül, sonuç ve sonuca etki eden varyasyonların normal dağılıma sahip olduğu varsayımına dayanmaktadır ve formülde  $2^{1/2}$  ardışık yapılan iki ölçümü temsil etmektedir. Ek olarak bu formül, varyasyonun analitik bileşenindeki tek varyasyonun rastgele varyasyon olduğunu varsaymaktadır. Bununla birlikte, yöntemin biasındaki değişiklikler de RCV' ye eklenebilir. Bu durumda formül şu şekilde ifade edilebilmektedir (11):

$$\text{Formül-4: } RCV = \Delta \text{ Bias} + 2^{1/2} \cdot Z \cdot (CV_P^2 + CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Uzun vadeli  $CV_A$  kullanıldığı zaman bias, sistematik hatanın yanı sıra rastgele hata bileşenlerini de içerdiğinden pratik uygulamada ihmal edilmektedir. Ancak en ideal hesaplama biasın analitik varyasyon bileşeni olarak hesaba katılmasıdır (11).

Formüldeki Z değeri, istenen güven aralığına uygun standart sapmanın (SD) ölçüsüdür. Varyasyonun analitik ve biyolojik bileşenleri hakkında yapılan çalışmaların çoğunda RCV hesaplamaları yapılır ve Z değeri genelde, %95 güven aralığında 1.96 ve %99 güven aralığında ise 2.58 olarak kullanılır. Ama

unutulmamalıdır ki bu Z değerleri iki yönlü değerlendirmeler için uygundur ve hem artış hem de azalışı yani değişimi ifade etmektedir. Klinik karar yönetiminde ise test sonuçlarında anlamlı bir artış ya da azalış değerlendirileceği için tek yönlü Z değerlerinin kullanılması gerekmektedir (11). Dolayısıyla Cooper ve ark. nın da tavsiyesinden yola çıkılarak tek yönlü değişimin kullanılması daha uygun olduğu için Z değerleri %95 güven aralığında 1.65, %99 güven aralığında 2.33 olarak alınmaktadır (25). Aynı şekilde Fraser da klinik karar yönetiminde ölçülen analitin sonucu değerlendirilirken ya anlamlı bir artış ya da anlamlı bir azalış olabileceğinden dolayı tek yönlü Z değerlerinin kullanılması gerektiğini belirtmiştir (11).

Pre-analitik süreç eğitimli personel tarafından ve uygun koşullarda yönetildiğinde  $CV_P$  ihmal edilebilecek düzeye indirilebileceği için RCV formülü kısalarak aşağıdaki şekilde olacaktır (11):

$$\text{Formül-5: } RCV = 2^{1/2} \cdot Z \cdot (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Yapılan çalışmalarda  $CV_I$  değerlerinin zaman, coğrafya ve analitik metodolojiden bağımsız olarak sabit olduğu görülmektedir (26). Aslında birey-içi varyasyonun bu sabitliği pek de şaşırtıcı değildir. Çünkü  $CV_I$  insan türünde homeostazisin kantitatif değeridir. Sonuç olarak literatürde mevcut olan BV veri bankaları tüm laboratuvarlar tarafından kullanılabilir (27).

Birey-içi biyolojik varyasyon sabitken, sadece  $CV_A$  laboratuvarın laboratuvara ve metodolojiye göre değişmektedir (11). Her laboratuvar, kendi iç kalite kontrol çalışmalarından hesaplayabildiği  $CV_A$  ve literatürdeki biyolojik varyasyon veri tabanlarında çoğu analit için bulunan  $CV_I$  değerlerini kullanarak RCV formülünü kolayca hesaplayabilmektedir (28).

2006 yılında Fokkema ve ark. BNP' nin referans değişim değerini belirlemek için yaptıkları çalışmada, bir bireydeki ardışık sonuçların normal dağılıma uymadığını tespit etmişler ve RCV' yi hesaplamak için klasik Fraser yönteminden farklı olarak logaritmik dönüşüm içeren bir yaklaşım geliştirmişlerdir (29).

Lund ve ark. ise 2015 yılında bilgisayar simülasyon modeliyle yaptıkları çalışmada bu logaritmik yaklaşımı, total varyasyonun ( $CV_T$ ) %30' un altında olduğu testler için biraz daha pratik hale getirmişlerdir (30).

Referans değişim değeri ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda klasik Fraser yaklaşımına göre logaritmik yaklaşımın kullanılmasının daha uygun olduğu söylenmektedir. Roraas, 2016' da yayınladığı derlemesinde, verilerin dağılımına bakılmaksızın RCV' yi hesaplamak için logaritmik yöntemin kullanılmasını önermektedir (31). Aynı şekilde Ricos da 2017 yılında yayınladığı makalesinde RCV hesabında logaritmik dönüşüm kullanarak bu konuya dikkat çekmiştir (32).

Lund ve ark. bilgisayar simülasyon modeliyle yaptıkları çalışmada RCV hesabı için önerdikleri yeni logaritmik yaklaşım modelinde, sadece ardışık iki sonuç için değil ardışık yirmi adet sonuca kadar klasik Fraser yaklaşımından farklı olarak, yanlış pozitiflik ve negatiflik oranı değişmeden bir değerlendirme yapmayı sağlamışlardır. Bu yaklaşımında klasik RCV formülünde kullanılan ve güven aralığını gösteren Z değerini sabit bir sayı olarak değil, değerlendirme yapılan ardışık test sayısına göre değişen bir parametre ( $Z_n$ ) olarak tanımlamışlardır.  $Z_n$  değeri  $CV_T$ ' den bağımsız olmakla birlikte, seri sonuç sayısına ( $n$ ) ve olasılık seviyesine bağımlı olarak değişmektedir ve değerlendirme yapılan bireyin her yeni test sonucu için önceki sonuçlarıyla birlikte analiz edilerek çeşitli güven aralıklarında RCV hesaplaması yapılabilmektedir (30).



Birkaç yıldır yapılan çalışmalarda ise ardışık ikiden fazla sonuçların değerlendirilmesi için “dinamik RCV” kavramı geliştirilmiştir. Bu kavram yeni test sonucunu, önceki test sonuçlarının ortalamasıyla bir karşılaştırma yaparak değerlendirme esasına dayanmaktadır. Dolayısıyla yeni sonuçlar eklendikçe önceki sonuçların ortalamasında değişiklik meydana geleceğinden dinamik bir değerlendirme modeli ortaya çıkmaktadır. Dinamik RCV kullanılarak, ikiden fazla sonucu değerlendirirken artan yanlış pozitiflik oranı kompanse edilmeye çalışılmaktadır (33, 34).

### **2.3. Biyolojik Varyasyon**

Biyolojik varyasyon (BV), bir bireyde her bir analitin homeostatik durumunun sürdürülmesi sürecinde izlenen rastgele dalgalanmaları olarak tanımlanır. Biyolojik varyasyon üç başlığa ayrılabilir:

a) Hayat boyu varyasyon: Yaşa bağlı oluşan veya kişinin yaşamındaki diğer değişen koşullarla ilgili fizyolojik değişikliklerdir. Büyüme hormonu ve gebeliğe bağlı hormonlar bu tür değişiklikler için örnektir.

b) Öngörülebilir varyasyon: Bazı analitlerin günlük, aylık veya mevsimsel döngüleri olduğu için öngörülebilir BV' ye sahiptirler. Kortizol sabahın erken saatlerinde en yüksek seviyeye ulaşması, buna kıyasla gece yarısı en düşük seviyelere inmesi BV' nin doğal günlük dalgalanmalarına iyi bir örnek oluşturmaktadır. Bir başka örnek ise kadınlardaki menstrual siklusla ilişkili olarak gözlenen hormonal değişikliklerdir.

c) Random varyasyon: Homeostatik durumun sürdürülmesi sürecinde izlenen rastgele dalgalanmalardan ileri gelen birey-içi ve bireyler-arası varyasyondur.

Bu birey-içi ve bireyler-arası varyasyonlar matematiksel olarak varyasyon katsayısı (coefficient of variation, CV) ile gösterilirler (birey-içi varyasyon için  $CV_I$ , bireyler-arası varyasyon için  $CV_G$ ) (17). CV, standart sapmanın konsantrasyondan bağımsız, yüzde olarak ifadesidir. Standart sapmanın aritmetik ortalamaya bölünüp 100 ile çarpılmasıyla hesaplanır. Değişkenliği standardize ettiği için tekrarlanabilirliğin değerlendirilmesinde kullanılır (14).

Klinik laboratuvarlarda analitlerin ölçümünde güvenilir sonuçlar verilebilmesi için biyolojik varyasyonlar hesaba katılmalı ve laboratuvar uzmanları birey-içi ve bireyler-arası biyolojik varyasyon komponentlerini ( $CV_I$ ,  $CV_G$ ) hesaplayıp değerlendirerek, raporlanmaya kadar giden tüm süreç boyunca uygun bir şekilde yönetimini sağlamalıdır (3).

**Birey-içi biyolojik varyasyon ( $CV_I$ ):** Bir bireyde homeostaz sürecinde gözlenen, her bir analit için farklı ölçümlerin elde edilmesidir. Bu ölçümler, referans aralığının küçük bir kısmında değişkenlik gösterir ve ölçüm sonuçları referans aralığında ortalama değere denk gelebileceği gibi referans aralığının alt veya üst sınırlarına da yakın olabilir. Bu sonuçları yaş, cinsiyet, diyet, fiziksel aktivite ve kas kitlesi gibi bireysel faktörler belirler (17, 18).

**Bireyler-arası biyolojik varyasyon ( $CV_G$ ):** Bireyler arasında, biyolojik sıvıların komponentlerinin konsantrasyonlarındaki farklılıklardan kaynaklanan varyasyondur.

Biyolojik varyasyon bileşenlerini tam anlamıyla hesaplama yollarını Ricos ve ark. 1999 yılında (Rico's-Stockholm konferansı) BV veri tabanında sunmuşlardır (35). Bu veri tabanı, İspanya Klinik Biyokimya ve Moleküler Patoloji Derneği (SEQC) Analitik Komitesi tarafından belirli aralıklarla güncellenmiştir ve Westgard QC web sitesinde düzenli olarak yayınlanmıştır (36). Bu veri tabanında serum, tam kan, plazma, idrar gibi vücut sıvılarındaki çeşitli analitler için varyasyon değerleri mevcuttur. BV veri tabanı en son 2014 yılında güncellenmiş ve sonrasında bu veri tabanının yönetimi Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Federasyonu (EFLM)'nin BV çalışma grubuna (BVWG) bırakılmıştır (37).

EFLM BV çalışma grubu biyolojik varyasyon için;

- Daha güvenilir veriler elde etmek,
- Mevcut veri bankasını güncellemek,
- Yeni çalışmalar için kılavuz hazırlamak,
- Meta analizler yapmak üzere çalışmalara başlamıştır (38).

Bu çalışmalar sonucunda 2019 yılı Mayıs ayında bazı analitlerin varyasyon değerlerini güncelleyerek sitesinde yayınlamaya başlamıştır (39).

#### **2.4. Biyolojik Varyasyonun Klinik Laboratuvar Uygulamaları**

Biyolojik varyasyon hesaplamalarının güvenilir olduğundan emin olmak için, pre-analitik faktörlerin sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Sağlıklı bireylerle çalışılıyorsa, bireyler örnek toplama süresince günlük yaşamlarına devam etmelidirler. Örnek alma ile ilgili prosedürler açık bir şekilde tanımlanmalı ve bütün bireylere aynı şekilde uygulanmalıdır. Örnek alma işlemi aynı flebotomist tarafından, günün aynı saatinde, prosedürlere uygun şekilde gerçekleştirilmelidir. Sağlıklı olmayan bireylerde biyolojik varyasyon hesaplamalarının yapılabilmesi için bu

bireylerin hastalık durumları bakımından stabil halde olmaları gerekmektedir (40, 41). Alınacak örnekler, bir günden daha kısa aralıklarla alınmamalıdır. Bu kısıtlama haricinde örnekleme arasındaki süre, istenilen aralıklarla yapılabilir. Örneğin; örnekler her gün, haftada bir ya da ayda bir alınabilir (35). Çalışılan birey sayısı ve örnek sayısı çok önemli olmamakla beraber, en az 10 birey ve 5 örnek ile çalışılması önerilmektedir. Alınan örnekler analiz edilene kadar uygun şartlarda saklanmalıdır. Örnekler analiz edildiği zaman, eş zamanlı olarak kontrol materyallerinden veya aynı örneğin çift çalışılması ile analitik varyasyon ( $CV_A$ ) belirlenmelidir. Varyans bileşenleri ( $CV_A$ ,  $CV_I$ ,  $CV_G$ ) elde edilen sonuçların varyans analizi (ANOVA) ile hesaplanmalıdır. Çalışmada kullanılan analitik yöntem, cihaz ve reaktifler biyolojik varyasyon hesaplamalarında herhangi bir fark oluşturmamaktadır. Aynı şekilde cinsiyet, yaş, ırk ve coğrafi bölge gibi bireyle ilişkili faktörler de sonuçlarda değişiklik oluşturmamaktadır (17, 42).

Biyolojik varyasyon çalışmalarının büyük çoğunluğu sağlıklı toplum üzerinde yapılmış olmakla beraber, hasta birey verileriyle oluşturulmuş çalışmalar da literatürde mevcuttur. Günümüz laboratuvar uygulamalarında, sağlıklı bireylerle oluşturulmuş BV bileşenlerine ait veriler, hastalıkla ilgili tıbbi karar vermede rehber olarak kullanılabilir. Bununla birlikte sağlık ve hastalıkta BV verilerinin benzer olup olmadığına açıklık getirecek herhangi bir veri tabanı sunulmamıştır. Ricos ve ark. 45 yayından elde edilen ve 34 hastalığa ait toplamda 66 parametreyi içeren bir veri tabanı hazırlamışlardır (43). Vakaların çoğunda hastalık grubundaki  $CV_I$  değerlerinin sağlıklı grupta aynı seviyelerde olduğu gözlenmiştir. Çalışılan analitlere ait hasta bireylerden elde edilen  $CV_I$  dağılımlarının, sağlıklı bireylerde gözlenen  $CV_I$  dağılımının içinde yer aldığı belirtilmiştir. Gözlenen farklılıkların klinik uygulamalar üzerindeki etkisinin az olduğu ve çoğu durumda hastalığa özgü anlamlı farklılıkları belirlemenin gerekmediği vurgulanmıştır (44, 45).

Biyolojik varyasyon, epidemiyolojik araştırmalarda kullanımının yanında aşağıda belirtilen klinik laboratuvar uygulamalarında da önemli bir yer tutmaktadır (17):

1. Biyolojik varyasyon verilerinden laboratuvarda bias (B), kesinlik ( $CV_A$ ) ve toplam izin verilebilir hata (TEa) gibi analitik performans kalite göstergelerinin türetilmesi

2. Bireyin ardışık sonuçlarındaki değişimin klinik önemini değerlendirmek için kullanılan RCV' nin hesaplanması

3. Ölçümü yapılan analite özgü bireysellik indeksi (II) hesaplanarak topluma dayalı referans aralıkların kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi

4. Spesifik bir bileşen analizinde hangi örneğin (plazma, serum, 24 saatlik veya sabah ilk idrar gibi) daha ideal olacağını belirlenmesi (analiz için  $CV_I$  değeri en düşük olan örneğin seçilmesi daha uygundur)

5. Klinik amaç için (tanı, tedavi ve takip gibi) en uygun testin seçilmesi (tanı için yüksek duyarlılığı olan test en yüksek bireysellik indeksi olan test iken; takip için maksimum hassasiyet ile yapılan test ise en düşük referans değişim değeri olan testtir)

6. Sonuçların raporlanmasında her analit için en aydınlatıcı birimlerin seçilmesi

7. Laboratuvara yeni prosedürlerin validasyonu

## **2.5. Referans Değişim Değeri ve Bireysellik İndeksi (Index of Individuality, II)**

Birey-içi biyolojik varyasyonun bireyler-arası biyolojik varyasyona oranı ( $CV_I/CV_G$ ) ile belirlenir ve test sonuçlarının referans aralık ile karşılaştırılarak değerlendirilmesinin uygunluğu hakkında bilgi veren bir parametredir. Bireysellik indeksi 0.6' nın altında olan testlerin bireyselliği yüksektir ve ardışık sonuçlar

değerlendirilirken önceki sonucuna göre değerlendirilmesi, yani RCV kullanımı önerilmektedir. Bireysellik indeksi 1.4' ün üzerinde olan testler için topluma dayalı referans aralığı kullanımı önerilmektedir; bireysellik indeksi 0.6 ile 1.4 arasında olan testlerde ise hem RCV, hem de referans aralıklarına göre değerlendirme önerilmektedir. Referans değişim değerine göre değerlendirme yapılırken; aynı testin ardışık iki sonucu arasındaki yüzdesel fark, ilgili RCV' den daha yüksek olması halinde aradaki artışın veya azalışın klinik olarak anlamlı olduğunu gösterir (6).

**Bireysellik İndeksi (II) < 0.6: RCV önerilir.**

**Bireysellik İndeksi (II) > 1.4: Referans aralık önerilir.**

Referans değişim değerinin kullanılabilirliğini değerlendiren bireysellik indeksi, aynı zamanda topluma dayalı referans aralığından optimum yarar sağlanmasını ve referans aralıkların gereğine uygun kullanılmasını sağlamaktadır. Dolayısıyla bireysellik indeksi hesabı için her bir analitin  $CV_I$  ve  $CV_G$  değerlerinin bilinmesi oldukça önemlidir (46).

## **2.6. Referans Değişim Değeri Kullanım Alanları**

Referans değişim değeri bir örneğe ait ölçüm sonunun aynı bireyden alınan daha önceki örneklerden elde edilen ölçüm sonuçlarıyla karşılaştırılmasının (delta kontrol) yanında; T.C. Sağlık Bakanlığı'nın "Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi" kapsamında önerdiği onay destek sistemi algoritmalarında ve hemolizli (lipemik/ikterik) örnek yönetiminde de (sonuçların değerlendirilmesi ve raporlanması) kullanılabilmektedir (6 - 8).

Test panellerinin genişlemesi, tıbbi laboratuvarlara gelen örnek sayısının artması, kalite beklentisinin yükselmesi, hasta güvenliğinin sağlanması ve daha kısa sonuç verme sürelerinin hedeflenmesi gibi birçok nedenle klinik laboratuvarların iş yükü her geçen gün artmaktadır. Bu iş yükü artışı, tıbbi laboratuvar uzmanlarının mesai saatlerinin önemli bir kısmını rapor onayına ayırmasına neden olmaktadır. Bilgi ve otomasyon teknolojilerindeki gelişmeler sayesinde onay destek sistemlerinin

kullanımı ve etkinliği her geçen gün artmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü tarafından yürütülen “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” kapsamında özellikle görece daha az karmaşık olan test sonuçlarının hızlı ve etkin şekilde değerlendirilmesi yoluyla tıbbi laboratuvar uzmanlarının akılcı laboratuvar kullanımına, daha karmaşık vakalara, klinikler ile daha güçlü iletişim kurmaya, konsültasyona ve diğer asli görevlerine daha fazla zaman ayırabilme imkanı sağlaması, hasta sonuçlarının yüksek kalite güvencesi ile daha hızlı rapor edilerek klinik karar sürecinin hızlanması amacıyla hazırlanan “Onay Destek Sistemi” kullanımı oldukça önem kazanmaktadır (7). Bu sistemlerinin algoritmaları oluşturulurken RCV oldukça önemlidir ve seri sonuçlarda anlamlı değerrişim olmayan test sonuçları otomatik olarak onaylanabilmektedir (47).

Lippi ve ark. hemolizli örneklerde test sonuçlarının yorumlanmasıyla ilgili yaptıkları çalışmada, hemoliz indeksinin referans değerrişim değerini aşması durumunda test sonucunun bu hemolizden etkilendiğini belirtmişler ve tetkik sonuç raporlarında yorum olarak yeni bir örnekle analizin tekrar edilmesi gerektiğinin belirtilmesini önermişlerdir (8).

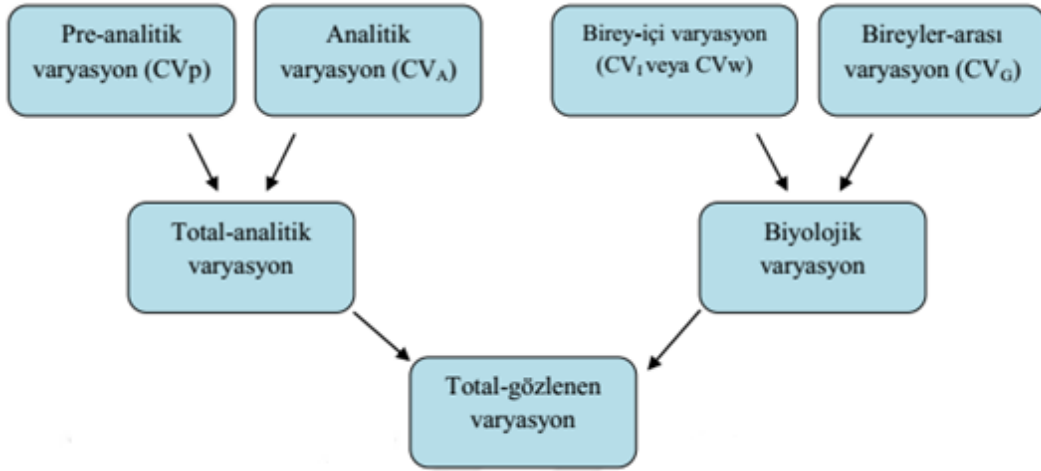
T.C. Sağlık Bakanlığı’ nın tıbbi laboratuvar yönetmeliğine göre tıbbi laboratuvar uzmanlarının görevleri arasında, gerektiğinde testi isteyen hekime test süreci, sonuçların yorumlanması ve ileri tetkik gerekliliği konularında diğer laboratuvar uzmanları ile birlikte bilgi ve danışmanlık hizmeti vermek ve tıbbi laboratuvar testlerinin maliyet etkin yürütülmesini ve kalite standartlarına uygun çalışılmasını sağlamak yer almaktadır (48). Dolayısıyla laboratuvarlarda biyolojik varyasyon uygulamaları ve RCV kullanımı, laboratuvar uzmanlarının hasta sonuçlarını yorumlaması ve hastayla ilgili klinik konsltanlığı konusunda oldukça faydalı olmaktadır (49). Bu yüzden herhangi bir analitin sonuçlarındaki değerrişim RCV’ yi aşıyorsa LBYS, laboratuvar uzmanlarına ve klinisyenlere gerekli uyarıları gnderebilmelidir. Sonuç olarak analiz edilen parametrelerin RCV’ lerinin LBYS ile entegre edilerek klinik karar yönetiminde kullanımı oldukça değerli hale gelmekte ve ek bir maliyet de oluşurmamaktadır (50).

## 2.7. Referans Değişim Değerlerinin Hesaplanması

Referans değişim değeri, ardışık iki ölçüm sonucu arasındaki değişimin, biyolojik açıdan önemli olup olmadığını doğrulamak için önerilen alternatif bir araçtır (5).

Klinik laboratuvarlarda analiz edilen çoğu testin birey-içi biyolojik varyasyon değerleri bireyler-arası biyolojik varyasyonlarından daha düşüktür. Dolayısıyla analitlerin çoğunun bireysellikleri yüksek olup RCV ile bireyin sonuçlarını değerlendirmek daha uygun olacaktır (11). Bir analitin test sonucuyla ilişkili toplam varyasyon: pre-analitik ( $CV_P$ ), analitik ( $CV_A$ ) ve bireysel biyolojik varyasyon ( $CV_I$ ) bileşenlerinin toplamıdır (Şekil-2) (6).

**Şekil-2.** Laboratuvar Analizlerinde Varyasyon Kaynakları



Hasta hazırlama koşulları, numuneleri toplama, taşıma ve ön işlem prosedürleri standartlaştırılırsa pre-analitik varyasyon ihmal edilebilecek düzeye indirilebilir. Dolayısıyla, eşitliğe göre toplam varyasyon ( $CV_T$ ) hesaplanırken yalnızca biyolojik ve analitik varyasyon göz önüne alınabilir (6).

$$\text{Formül-6: } CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$



Fraser tarafından RCV için bu formül geliştirilmiştir (24):

$$\text{Formül-5: } RCV = 2^{1/2} \cdot Z \cdot (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2}$$

Bu formülde Z değeri %95 güven aralığında 1.65, %99 güven aralığında 2.33 olarak alınmaktadır.

Birey-içi biyolojik varyasyon değerlerinin normal dağılıma uymadığı testler için Fokkema ve ark. RCV için farklı bir yaklaşım geliştirmiştir (29). Daha sonra Lund ve ark. tarafından bilgisayar simülasyon modeliyle yaptıkları çalışmada bu logaritmik dönüşüm formülü, total varyasyonun ( $CV_T$ ) %30'un altında olduğu testler için biraz daha sadeleştirilerek pratik hale getirilmiştir (30).

Fokkema ve ark. önerdiği formüller:

$$\text{Formül-7: } \sigma = (\ln[(CV_T/100)^2 + 1])^{1/2}$$

$$\text{Formül-8: } RCF_{up} = \exp ( Z \cdot 2^{1/2} \cdot \sigma )$$

$$\text{Formül-9: } RCF_{down} = 1 / RCF_{up}$$

Lund ve ark. önerdiği formüller:

$$\text{Formül-10: } RCF_{up} = \exp ( Z \cdot 2^{1/2} \cdot CV_T / 100 )$$

$$\text{Formül-9: } RCF_{down} = 1 / RCF_{up}$$

Yukarıdaki formüllerdeki “exp” işlevi, e tabanına uygulanmış üstür; yani e üssü sayıyı verir (sabit e, doğal logaritmanın tabanı olan 2,71828182845904'e eşittir). Bu logaritmik yaklaşım formülleri uygulandığında her bir test için  $RCF_{up}$  ve  $RCF_{down}$  olmak üzere iki referans değişim faktör değerleri elde edilir. Bireye ait ardışık test sonuçlarındaki anlamlı artışı belirleyebilmek için hastanın ilk test sonucu  $RCF_{up}$  faktörüyle çarpılır. İkinci test sonucu bu çarpım sonucundan yüksek ise, hastanın ardışık test sonuçları arasındaki değişim anlamlı bir artış olarak değerlendirilir. Aynı şekilde hastanın ilk test sonucu  $RCF_{down}$  değeriyle çarpılır ve ikinci test sonucu bu

arpımla elde edilen değerden daha düşük ise, hastanın test sonuçları arasındaki değişim anlamlı bir azalış olarak değerlendirilir.

T.C. Sağlık Bakanlığı' nın önerdiği onay destek sistemi algoritmalarında ve hemolizli (lipemik/ikterik) rnek yönetiminde kullanımı nerilen RCV, gereksiz test istemi ve maliyetlerin azaltılmasına sağladığı katkıyla da son yıllarda klinik laboratuvarlar için oldukça önemli bir parametre haline gelmiştir. Bundan dolayı KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı' nda analiz edilen testlerin referans değişim değerleri belirlenerek laboratuvar kalite sürecine katkıda bulunulacaktır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda, 2019/157 protokol numaralı etik kurul onayı ile gerçekleştirilen retrospektif bir çalışmadır.

#### 3.1. Verilerin Seçilmesi

Bu çalışmada, Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında bir yıl süreyle Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde ölçümü yapılan ve BV veri tabanlarında (EFLM, Westgard QC) biyolojik varyasyon verileri ( $CV_I/CV_G$ ) bulunan biyokimya, hormon, tam kan sayımı, HbA1c, koagülasyon, kardiyak biyobelirteç, spesifik hormon, spesifik protein ve idrar biyokimya parametrelerinin referans değişim değerleri hesaplanmıştır.

Çalışmaya klinik biyokimya parametrelerinden;  
Albumin, ALP, ALT, Amilaz, AST, D.Bil, T.Bil, T.Ca, Klorür, HDL-K, LDL-K, T.Kolesterol, CK, Kreatinin, GGT, Glukoz, T.Demir, LDH, Mg, PO<sub>4</sub>, Potasyum, T.Protein, Sodyum, Trigliserit, BUN, Ürik asit ve CRP testleri dahil edilmiştir. Bu testler laboratuvarın acil ve rutin kısımlarında hizmet veren iki ayrı Beckman Coulter AU 5800 (Shizuoka, Japonya) otoanalizöründe çalışılmıştır.

Hormonlar ve biyobelirteçlerden;  
AFP, CA 125, CA 15.3, CA 19.9, CEA, KOR, E2, FER, FOL, FSH, LH, PRL, FPSA, TPSA, FT3, FT4, TES, TSH, TG, ATG, ATA, IPTH parametreleri laboratuvarın rutin biriminde hizmet veren iki ayrı Beckman Coulter Unicel DXI 800 (Minnesota, ABD) otoanalizöründe çalışılmıştır. Ayrıca laboratuvarın acil biriminde

hizmet veren Roche Cobas e411 (Mito, Japonya) otoanalizöründe çalışılan TSH, FT3, FT4 ve E2 parametreleri de çalışmaya dahil edilmiştir.

Tam kan sayımı (CBC) parametrelerinden;

HCT (Hematokrit), HGB (Hemoglobin), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin), MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration), MCV( Mean Corpuscular Volüm), MPV (Mean Platelet Volüm), PLT (Platelet), RBC (Red Blood Cell), RDW (Red Cell Distribution Width), WBC (White Blood Cell) parametrelerinin BV veri tabanında  $CV_I$  ve  $CV_G$  değerleri mevcut olduğu için bu parametrelerin RCV' leri hesaplandı. Tam kan sayımı parametreleri rutin laboratuvarında hizmet veren Sysmex XN-9000 (Kobe, Japonya) ve acil laboratuvarında hizmet veren iki ayrı Sysmex XN-1000 (Kobe, Japonya) cihazında olmak üzere 4 otoanalizörde çalışılmıştır.

Trinity Biotech Premier Hb9210 (Kansas City, ABD) otanalizöründe çalışılan Hemoglobin A1c (HbA1c) testi çalışmaya dahil edilerek RCV' si hesaplandı.

Koagülasyon parametrelerinden;

PT, aPTT, Fibrinojen testlerinin BV veri tabanında  $CV_I$  ve  $CV_G$  değerleri mevcut olduğu için bu parametrelerin RCV' leri hesaplandı. Bu testler laboratuvarın acil ve rutin kısımlarında hizmet veren iki ayrı Siemens BCS XP (Marburg, Almanya) otoanalizöründe çalışılmıştır.

Kardiyak biyobelirteçlerden;

CK-MB, Miyogloblin, hs-cTnT, NT-ProBNP testleri çalışmaya dahil edilmiştir. Bu testler Roche Cobas e411 (Mito, Japonya) otoanalizöründe çalışılmıştır.

Spesifik hormon parametrelerinden;

C-Peptit, IGF-1, İnsülin ve DHEA-S testlerinin BV veri tabanında  $CV_I$  ve  $CV_G$  değerleri mevcut olduğu için bu parametreler çalışmaya dahil edildi. Bu testler Siemens Immulite 2000 XPi (Walpole, ABD) otoanalizöründe çalışılmıştır.

Spesifik protein parametrelerinden;  
RF, IgG, IgA, IgM, C3, C4, Kappa, Lambda ve  $\beta$ 2-MG testlerinin BV veri tabanında  $CV_I$  ve  $CV_G$  değerleri mevcut olduğu için bu parametrelerin RCV' leri hesaplandı. Bu testler Siemens BN II (Marburg, Almanya) otoanalizöründe çalışılmıştır.

İdrar biyokimya parametrelerinden;

T.Ca, Kreatinin, Mg, Albumin,  $PO_4$ , Potasyum, Sodyum, UUN, Ürik asit ve T.protein testlerinin BV veri tabanında  $CV_I$  ve  $CV_G$  değerleri mevcut olduğu için bu parametreler çalışmaya dahil edildi. Bu testler Beckman Coulter AU 680 (Shizuoka, Japonya) otoanalizöründe çalışılmıştır.

### **3.2. Verilerin Eldesi**

01.01.2018 - 31.12.2018 tarihleri arasında Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı' nda yukarıda belirtilen testlere ait kitlerin kalibrasyonu ve iç kalite kontrol çalışmaları yüklenici firmalar tarafından sağlanan kalibratör ve kontrol örnekleri kullanarak düzenli bir şekilde yapıldı. Kullanılan kalibratörlere ait değerler yüklenici firmanın doküman ve verilerinden temin edildi. İç kalite kontrol verileri laboratuvar bilgi yönetim sistemindeki kayıtlardan alınarak her bir parametrenin 2018 yılı için analitik varyasyonları ( $CV_A$ ) hesaplandı.

Birey-içi biyolojik varyasyonlar, EFLM BV veri tabanından elde edildi. Bu veri tabanında olmayan analitlerin  $CV_I$  değerleri, Westgard QC web sitesindeki BV veri tabanından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen testlerle ilgili bilgiler Tablo-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10' da ve iç kalite kontrol materyallerine ait özellikler aşağıdaki Tablo-11' de verilmiştir.

**Tablo-1.** Klinik kimya parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri

Parametre	Yöntem	Alt ve Üst Okuma Limitleri	Birim
<b>Albumin</b>	Fotometrik Kolorimetrik (BCG)	15-60	g/L
<b>ALP</b>	Kinetik Kolorimetrik (IFCC)	5-1500	U/L
<b>ALT</b>	Kinetik-U.V, Pridoksal-5'-fosfatsız	3-500	U/L
<b>Amilaz</b>	Kolorimetrik Kinetik (IFCC)	10-1500	U/L
<b>AST</b>	Kinetik-U.V, Pridoksal-5'-fosfatsız	3-1000	U/L
<b>BUN*</b>	Kinetik UV (Üreaz/Glutamat Dehidrogenaz)	5-140	mg/dL
<b>CK</b>	Kinetik UV (IFCC)	10-2000	U/L
<b>D.Bil</b>	Fotometrik Kolorimetrik (3,5 Diklorofenil Diazonyum Tetrafloroborat)	0-10	mg/dL
<b>T.Demir</b>	Fotometrik Kolorimetrik (TPTZ (2,4,6-Tri-(2-piridil)-5-triazin))	10-1000	µg/dL
<b>PO<sub>4</sub></b>	Fotometrik UV Test (Molibdat)	1-20	mg/dL
<b>GGT</b>	Kolorimetrik Kinetik (IFCC)	5-1200	U/L
<b>Glukoz</b>	Enzimatik UV (Hekzokinaz/Glukoz-6-P Dehidrogenaz)	10-800	mg/dL
<b>HDL-K</b>	Enzimatik Kolorimetrik (Kolesterol Oksidaz Peroksidaz) ve İmmün inhibisyon	2-180	mg/dL
<b>Klorür</b>	İyon Spesifik Elektrod ile İndirekt	50-200	mEq/L
<b>T.Ca</b>	Fotometrik Kolorimetrik (Arsenazo III)	4-20	mg/dL
<b>T.Kolesterol</b>	Enzimatik Kolorimetrik (Kolesterol Oksidaz - Peroksidaz)	20-700	mg/dL
<b>Kreatinin</b>	Kinetik Kolorimetrik Jaffe (IFCC-izlenebilir)	0.2-25	mg/dL
<b>LDH</b>	Kinetik UV Test (IFCC)	25-1200	U/L
<b>LDL-K</b>	Enzimatik Kolorimetrik (Kolesterol Oksidaz-Peroksidaz)	10-400	mg/dL
<b>Mg</b>	Fotometrik Kolorimetrik Test (Ksilidil mavisi)	0.5-8	mg/dL
<b>Potasyum</b>	İyon Spesifik Elektrod ile İndirekt	1-10	mEq/L
<b>Sodyum</b>	İyon Spesifik Elektrod ile İndirekt	50-200	mEq/L
<b>T.Bil</b>	Fotometrik Kolorimetrik (3,5 Diklorofenil Diazonyum Tetrafloroborat)	0-30	mg/dL
<b>Trigliserit</b>	Enzimatik Kolorimetrik (Gliserol Fosfat Oksidaz-Peroksidaz)	10-1000	mg/dL
<b>T.Protein</b>	Fotometrik Kolorimetrik Test (Biüret)	30-120	g/L
<b>Ürik Asit</b>	Enzimatik Kolorimetrik (Üreaz/Glutamat Dehidrogenaz)	1.5-30	mg/dL
<b>CRP</b>	İmmün-türbidimetrik	0.2-480	mg/L

\*Laboratuvarımızda Üre ölçülmektedir. Sonuç 2.14'e bölünerek BUN olarak raporlanmaktadır.

**Tablo-2.** Hormon ve biyobelirteçlerin ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri

<b>Parametre</b>	<b>Yöntem</b>	<b>Alt ve Üst Okuma Limitleri</b>	<b>Birim</b>
<b>AFP</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.5-3000	µg/L
<b>CA 125</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.5-5000	U/mL
<b>CA 15.3</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.5-1000	U/mL
<b>CA 19.9</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.8-2000	U/mL
<b>CEA</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.1-1000	µg/L
<b>E2</b>	Kemilüminesans İmmünassay	20-4800	ng/L
<b>FSH</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.2-200	IU/L
<b>FPSA</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.005-20	µg/L
<b>FER</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.2-1500	µg/L
<b>FOL</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.5-20	µg/L
<b>FT3</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.88-30	ng/L
<b>FT4</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.15-6	ng/dL
<b>IPTH</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0-3500	ng/L
<b>KOR</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.4-60	µg/dL
<b>LH</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.2-250	IU/L
<b>PRL</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.25-200	µg/L
<b>TPSA</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.008-150	µg/L
<b>TES</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.1-16	µg/L
<b>TSH</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.015-100	mIU/L
<b>ATA</b>	Kemilüminesans İmmünassay)	10-1000	IU/mL
<b>ATG</b>	Kemilüminesans İmmünassay	20-3000	IU/mL
<b>TG</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.2-300	µg/L

**Tablo-3.** Acil biriminde çalışılan hormon parametrelerinin ölçüm yöntemleri ve alt-üst okuma limitleri

<b>Parametre</b>	<b>Yöntem</b>	<b>Alt ve Üst Okuma Limitleri</b>	<b>Birim</b>
<b>TSH</b>	Elektrokemilüminesans İmmünassay	0.005-100	mIU/L
<b>FT3</b>	Elektrokemilüminesans İmmünassay	0.26-32,55	ng/L
<b>FT4</b>	Elektrokemilüminesans İmmünassay	0.039-7.77	ng/dL
<b>E2</b>	Elektrokemilüminesans İmmünassay	5-3000	ng/L

**Tablo-4.** Tam kan sayımı parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri

Parametre	Yöntem	Alt ve Üst Okuma Limitleri	Birim
HCT	Elektrik impedans (DC kılıf akım)	0-75	%
HGB	Fotometrik (SLS-Hgb)	0-26	g/dL
MCH	Hesaplama	*	pg
MCHC	Hesaplama	*	g/dL
MCV	Elektrik impedans (DC kılıf akım)	*	fL
MPV	Elektrik impedans (DC kılıf akım)	*	fL
PLT	Elektrik impedans (DC kılıf akım)	0-5000	10 <sup>3</sup> /μL
RBC	Elektrik impedans (DC kılıf akım)	0-8.6	10 <sup>6</sup> /μL
RDW	Hesaplama	*	%
WBC	Yarı-iletken lazerli akım sitometrisi	0-440	10 <sup>3</sup> /μL

\*Cihazın kullanım klavuzunda bu parametrelerin ölçüm aralıkları ile ilgili veri bulunmamaktadır.

**Tablo-5.** Hemoglobin A1c testi ölçüm yöntemi ve alt- üst okuma limitleri

Parametre	Yöntem	Alt ve Üst Okuma Limitleri	Birim
HbA1c	HPLC (Boronat afinite)	3-18.5	%

**Tablo-6.** Koagülasyon parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri

Parametre	Yöntem	Alt ve Üst Okuma Limitleri	Birim
PT	Fotometrik	9-120	sn
aPTT	Fotometrik	18-190	sn
Fibrinojen	Fotometrik (Modifiye Clauss)	80-1200	mg/dL

**Tablo-7.** Kardiyak biyobelirteçler ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri

Parametre	Yöntem	Alt ve Üst Okuma Limitleri	Birim
CK-MB	Elektrokemilüminesans İmmünassay	0.3-300	μg/L
Miyoglobin	Elektrokemilüminesans İmmünassay	21-3000	μg/L
hs-cTnT	Elektrokemilüminesans İmmünassay	3-10000	ng/L
NT-ProBNP	Elektrokemilüminesans İmmünassay	5-35000	ng/L



**Tablo-8.** Spesifik hormon parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri

Parametre	Yöntem	Alt ve Üst Okuma Limitleri	Birim
<b>C-Peptit</b>	Kemilüminesans İmmünassay	0.1-20	µg/L
<b>IGF-1</b>	Kemilüminesans İmmünassay	15-1000	µg/L
<b>İnsülin</b>	Kemilüminesans İmmünassay	2-300	mIU/L
<b>DHEA-S</b>	Kemilüminesans İmmünassay	15-1000	µg/dL

**Tablo-9.** Spesifik protein parametreleri ölçüm yöntemleri ve alt- üst okuma limitleri

Parametre	Yöntem	Alt ve Üst Okuma Limitleri	Birim
<b>RF</b>	İmmun-nefelometrik	10-640	IU/mL
<b>Ig G</b>	İmmun-nefelometrik	1.4-46	g/L
<b>Ig A</b>	İmmun-nefelometrik	0.06-8	g/L
<b>Ig M</b>	İmmun-nefelometrik	0.2-6.4	g/L
<b>C3</b>	İmmun-nefelometrik	120-4100	mg/L
<b>C4</b>	İmmun-nefelometrik	60-1900	mg/L
<b>KAPPA</b>	İmmun-nefelometrik	0.28-9.1	g/L
<b>LAMBDA</b>	İmmun-nefelometrik	0.16-5	g/L
<b>β2-MG</b>	İmmun-nefelometrik	0.7-23	mg/L

**Tablo-10.** İdrar biyokimya parametreleri ölçüm yöntemleri ve lineer ölçüm aralıkları

Parametre	Yöntem	Alt ve Üst Okuma Limitleri	Birim
<b>T.Ca</b>	Fotometrik Kolorimetrik (Arsenazo III)	0-40	mg/dL
<b>Kreatinin</b>	Kinetik Kolorimetrik Jaffe (IFCC-izlenebilir)	1-400	mg/dL
<b>Mg</b>	Fotometrik Kolorimetrik Test (Ksilidil mavisi)	0.5-22.5	mg/dL
<b>Albumin</b>	İmmun-türbidimetrik	0.5-30	mg/dL
<b>PO<sub>4</sub></b>	Fotometrik UV Test (Molibdat)	0-350	mg/dL
<b>Potasyum</b>	İyon Spesifik Elektrod ile İndirekt	2-200	mmol/L
<b>Sodyum</b>	İyon Spesifik Elektrod ile İndirekt	10-400	mmol/L
<b>UUN*</b>	Kinetik UV ( Üreaz/Glutamat Dehidrogenaz)	28-2100	mg/dL
<b>Ürik asit</b>	Enzimatik Kolorimetrik ( Üreaz/Glutamat Dehidrogenaz)	2-400	mg/dL
<b>T.Protein</b>	Fotometrik Kolorimetrik (Pyrogallol kırmızısı)	1-200	mg/dL

\*Laboratuvarımızda Üre ölçülmektedir. Sonuç 2.14'e bölünerek UUN olarak raporlanmaktadır.

**Tablo 11.** Çalışılan testler için uygulanan iç kalite kontrol materyalleri ve özellikleri

<b>Test</b>	<b>Ürün Adı</b>	<b>Kompozisyonu ve Seviye Sayısı</b>	<b>Uygulama Ritmi</b>
<b>Klinik Kimya</b>	Beckman Coulter Serum Control	Liyofilize, 2	Günlük
<b>Hormon ve Biyobelirteçler</b>	Sero Autonom İmmunoassay	Liyofilize, 2	Günlük
<b>Acil Hormon</b>	PreciControl Universal	Likit, 2	Günlük
<b>Tam Kan Sayımı</b>	Sysmex XN Check	Likit, 3	Günlük
<b>Koagülasyon</b>	Siemens Control N/P Dade Ci-Trol 2	Liyofilize, 2	Günlük
<b>Kardiyak Biyobelirteçler</b>	PreciControl Cardiac II/Troponin	Liyofilize, 2	Günlük
<b>Spesifik Hormon</b>	Siemens ACTH, Ins, IGF-1, CPE Control Bio-Rad Lyphocek Immunoassay Plus Control (DHS, GH)	Liyofilize, 2 (CPE 3 seviye)	Günlük
<b>Spesifik Protein</b>	N/T Prot. Control N/T Rheuma Control	Likit, 2	Günlük
<b>İdrar Biyokimya</b>	Bio-Rad Liquichek Urine Chemistry	Likit, 2	Günlük

### 3.3. Referans Değişim Değeri Hesaplanması

Çalışmaya dahil edilen parametrelerin referans değişim değerleri klasik (Fraser) ve logaritmik (Lund ve ark.) yöntemler ile hesaplandı ve sonuçları birbiriyle karşılaştırıldı.  $CV_T$ ' nin %30' un üstünde olduğu parametrelerin logaritmik hesaplamaları için Fokkema ve ark. nın önerdiği formüller kullanıldı.

#### 3.3.1. Örnekler üzerinden referans değişim değerlerinin hesaplanması

Laboratuvarımızın rutin biriminde hizmet veren Beckman Coulter AU-5800 otoanalizöründe çalışılan albumin parametresinin klasik ve logaritmik yaklaşımla referans değişim değerleri şu şekilde belirlenmiştir:

$$CV_I: 2.6 \quad CV_G: 5.1 \quad \text{Bireysellik İndeksi (II): 0.5}$$

$$CV_A: 2$$

$$CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} = 3.3$$

Bu veriler klasik Fraser formülünde yerine konularak RCV hesaplandı.

$$\begin{aligned} RCV &= 2^{1/2} \cdot Z \cdot (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} \\ &= 2^{1/2} \cdot 1.65 \cdot (2^2 + 2.6^2)^{1/2} \\ &= \%7.6 \end{aligned}$$

Albumin parametresinin  $CV_T$ ' si %30' un altında olduğundan dolayı Lund ve ark. nın önerdiği logaritmik yaklaşım formülü kullanıldı:

$$\begin{aligned} RCF_{up} &= \exp ( Z \cdot 2^{1/2} \cdot CV_T/100 ) \longrightarrow \exp ( 1.65 \cdot 2^{1/2} \cdot 3.3/100 ) = 1.08 (\%8) \\ RCF_{down} &= 1/ RCF_{up} \longrightarrow RCF_{down} = 1/ 1.08 = 0.93 (-\%7) \end{aligned}$$

Böylece albumin için referans değişim değerleri, klasik yaklaşımla %7.6 logaritmik yaklaşımla artış için %8 ve azalış için %7 olarak bulundu.

İdrar laboratuvarımızda hizmet veren Beckman Coulter AU-680 otoanalizöründe çalışılan albumin parametresinin referans değişim değerleri ise (klasik/logaritmik) şu şekilde belirlenmiştir:

$$CV_I: 36 \quad CV_G: 55 \quad \text{Bireysellik İndeksi (II): 0.7}$$

$$CV_A: 2.83$$

$$CV_T = (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} = 36.1$$

Bu veriler klasik Fraser formülünde yerine konularak RCV hesaplandı.

$$\begin{aligned} RCV &= 2^{1/2} \cdot Z \cdot (CV_A^2 + CV_I^2)^{1/2} \\ &= 2^{1/2} \cdot 1.65 \cdot (2.83^2 + 36^2)^{1/2} \\ &= \%84.3 \end{aligned}$$

İdrar albumin parametresinin  $CV_T$ ' si %36.1 olduğundan Fokkema ve ark. nın önerdiği logaritmik yaklaşım formülleri kullanıldı:

$$\sigma = (\ln[(CV_T/100)^2 + 1])^{1/2} \rightarrow (\ln[(36,1/100)^2 + 1])^{1/2} = 0.4$$

$$RCF_{up} = \exp(Z \cdot 2^{1/2} \cdot \sigma) \rightarrow \exp(1.65 \cdot 2^{1/2} \cdot 0.4) = 2.3 (\%130)$$

$$RCF_{down} = 1/RCF_{up} \rightarrow 1/2.3 = 0.4 (-\%60)$$

Sonuçta idrar albumin testinin RCV' leri klasik yaklaşımla %84.3 logaritmik yaklaşımla artış için %130 ve azalış için %60 olarak bulundu.

Yukarıda belirtilen formüller tez çalışmasında yer alan bütün testlere uygulanarak klasik ve logaritmik RCV' ler hesaplandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Kimya Parametreleri İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri

Albumin, ALP, ALT, Amilaz, AST, D.Bil, T.Bil, T.Ca, Klorür, HDL-K, LDL-K, T.Kolesterol, CK, Kreatinin, GGT, Glukoz, T.Demir, LDH, Mg, PO<sub>4</sub>, Potasyum, T.Protein, Sodyum, Trigliserit, BUN, Ürik asit ve CRP parametreleri rutin ve acil olmak üzere iki ayrı Beckman Coulter AU-5800 otoanalizöründe çalışılmış ve iki otoanalizör için ayrı ayrı RCV' ler hesaplanmıştır.

Tablo-12' de klinik kimya parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri verilmiş olup Albumin, ALP, ALT, Amilaz, AST, Klorür, HDL-K, LDL-K, T.Kolesterol, CK, Kreatinin, GGT, Glukoz, LDH, Potasyum, T.Protein, Sodyum, Trigliserit ve BUN parametrelerinin BV verileri EFLM veri tabanından alındı. D.Bil, T.Bil, T.Ca, T.Demir, Mg, PO<sub>4</sub>, Ürik asit ve CRP parametrelerinin BV verileriyle ilgili, EFLM veri tabanında herhangi bir güncelleme yapılmadığı için bu veriler Westgard QC web sitesinden alındı.

Tablo-13' te iki otoanalizörün de hesaplanan klasik ve logaritmik RCV' leri verilmiştir. Tablo-12' de görüldüğü gibi D-Bil testinin toplam varyasyonu %30' dan büyük olduğu için, logaritmik yaklaşımla RCV hesabı yapılırken Fokkema ve ark. nın önerdiği formüller kullanıldı. Diğer testlerde ise Lund ve ark. nın önerdiği formüllerle logaritmik RCV hesaplamaları yapıldı.

**Tablo 12.** Klinik kimya parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

Test	CV <sub>I</sub>	CV <sub>G</sub>	II	CV <sub>A</sub>		CV <sub>T</sub>	
				Rutin	Acil	Rutin	Acil
<b>Klinik Kimya</b>							
Albumin	2.6	5.1	0.5	2.0	1.8	3.3	3.2
ALP	5.3	24.5	0.2	4.1	3.3	6.7	6.3
ALT	9.6	28	0.3	2.3	2.2	9.9	9.9
Amilaz	6.7	25.7	0.3	2.0	1.8	7.0	7.0
AST	9.5	21	0.5	2.3	2.1	9.8	9.7
D-Bil*	36.8	43.2	0.9	2.7	3.0	36.9	36.9
T-Bil*	21.8	28.4	0.8	2.2	2.3	21.9	21.9
T.Ca*	2.1	2.5	0.8	1.4	1.5	2.5	2.6
Klorür	1	1.3	0.8	1.0	1.3	1.4	1.6
HDL-K	7.5	23	0.3	2.7	3.3	8.0	8.2
LDL-K	7	21.2	0.3	2.6	2.3	7.5	7.4
T.Kolesterol	5.9	14.4	0.4	1.7	1.8	6.2	6.2
CK	15.4	31.9	0.5	2.2	2.7	15.6	15.6
Kreatinin	4.9	11.7	0.4	2.3	2.6	5.4	5.6
GGT	8.8	39.9	0.2	1.6	1.7	8.9	9.0
Glukoz	4.8	5.8	0.8	1.5	1.7	5.0	5.1
T.Demir*	26.5	23.2	1.1	1.7	1.9	26.6	26.6
LDH	5.2	11.9	0.4	2.5	3.3	5.8	6.1
Mg*	3.6	6.4	0.6	1.7	2.3	4.0	4.3
PO <sub>4</sub> *	8.15	10.8	0.8	2.3	2.4	8.5	8.5
Potasyum	3.9	4.1	1	1.0	1.3	4.0	4.1
T.Protein	2.6	4.5	0.6	1.7	1.7	3.1	3.1
Sodyum	0.5	1.2	0.4	0.9	1.1	1.0	1.2
Trigliserit	20.5	29.5	0.7	2.3	2.7	20.6	20.7
Üre	13	18.7	0.7	2.7	2.2	13.3	13.2
Ürik Asit*	8.6	17.5	0.5	1.6	1.6	8.7	8.7
CRP*	42.2	76.3	0.6	3.6	4.09	42.4	42.4

\*Bu parametrelerin BV verileri (CV<sub>I</sub>/ CV<sub>G</sub>) Westgard QC web sitesinden alınmıştır.

**Tablo 13.** Klinik kimya parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları

Test		Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %	Test		Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %
Albumin	Rutin	8	8	7	Kreatinin	Rutin	13	14	12
	Acil	7	8	7		Acil	13	14	12
ALP	Rutin	16	17	14	GGT	Rutin	21	23	19
	Acil	15	16	14		Acil	21	23	19
ALT	Rutin	23	26	21	Glukoz	Rutin	12	12	11
	Acil	23	26	21		Acil	12	13	11
Amilaz	Rutin	16	18	15	T.Demir	Rutin	62	86	46
	Acil	16	18	15		Acil	62	86	46
AST	Rutin	23	26	20	LDH	Rutin	14	14	13
	Acil	23	25	20		Acil	14	15	13
D-Bil	Rutin	86	130*	57*	Mg	Rutin	9	10	9
	Acil	86	130*	57*		Acil	10	11	10
T-Bil	Rutin	51	67	40	PO4	Rutin	20	22	18
	Acil	51	67	40		Acil	20	22	18
T.Ca	Rutin	6	6	6	Potasyum	Rutin	9	10	9
	Acil	6	6	6		Acil	10	10	9
Klorür	Rutin	3	3	3	T.Protein	Rutin	7	8	7
	Acil	4	4	4		Acil	7	8	7
HDL-K	Rutin	19	20	17	Sodyum	Rutin	2	2	2
	Acil	19	21	17		Acil	3	3	3
LDL-K	Rutin	17	19	16	Trigliserit	Rutin	48	62	38
	Acil	17	19	16		Acil	48	62	38
T.Kolesterol	Rutin	14	15	13	Üre	Rutin	31	36	27
	Acil	14	15	13		Acil	31	36	26
CK	Rutin	36	44	30	Ürik Asit	Rutin	20	23	18
	Acil	36	44	31		Acil	20	23	18
CRP	Rutin	99	158*	61*					
	Acil	99	158*	61*					

\*Testin CV<sub>T</sub>' si %30' dan büyük olduğundan, logaritmik RCV hesaplamaları Fokkema ve ark. önerdiği formüller kullanılarak yapılmıştır.

## 4.2. Hormon ve Biyobelirteçler İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri

AFP, CA 125, CA 15.3, CA 19.9, CEA, KOR, E2, FER, FOL, FSH, LH, PRL, FPSA, TPSA, FT3, FT4, TES, TSH, TG, ATG, ATA, IPTH parametreleri laboratuvarın rutin biriminde hizmet veren iki ayrı Beckman Coulter Unicel DXI 800 otoanalizöründe çalışılmıştır. Ayrıca laboratuvarın acil biriminde hizmet veren Roche Cobas e411 otoanalizöründe çalışılan TSH, FT3, FT4 ve E2 parametreleri de çalışmaya dahil edilerek RCV' leri hesaplanmıştır.

Tablo 14-15' te hormon ve biyobelirteç parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri verilmiş olup CA 19.9, CEA, KOR, E2, FSH, LH, PRL, FPSA, FT3, FT4, TES, TSH, TG ve IPTH parametrelerinin BV verileri EFLM veri tabanından alındı. AFP, CA 125, CA 15.3, FER, FOL, TPSA, ATG ve ATA parametrelerinin verileri ise, EFLM veri tabanında bu analitlerle ilgili herhangi bir güncelleme yapılmadığı için Westgard QC web sitesinden alındı.

Tablo 16-17' de üç otoanalizör için de klasik ve logaritmik RCV hesaplamaları verilmiştir.



**Tablo 14.** Hormon ve biyobelirteçlerin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

Test	CV <sub>I</sub>	CV <sub>G</sub>	II	CV <sub>A</sub>		CV <sub>T</sub>	
				R1	R2	R1	R2
<b>Hormon ve Biyobelirteçler</b>				<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>R1</b>	<b>R2</b>
AFP*	12.2	45.6	0.3	7.0	5.0	14.0	13.2
CA 125*	24.7	54.6	0.5	5.2	4.2	25.2	25.1
CA 15.3*	6.1	62.9	0.1	5.6	6.0	8.3	8.5
CA 19.9	10.2	57.1	0.2	5.7	5.1	11.7	11.4
CEA	12.6	58.3	0.2	7.0	5.3	14.4	13.7
KOR	26.6	53.1	0.5	4.8	5.4	27.0	27.1
E2	12.7	15	0.8	9.6	9.6	15.9	15.9
FER*	14.2	15	0.9	6.8	5.5	15.7	15.2
FOL*	24	73	0.3	4.5	4.2	24.4	24.4
FSH	13.9	39.3	0.4	5.8	4.3	15.1	14.6
LH	24.5	29.8	0.8	5.7	5.2	25.2	25.1
PRL	19.9	27	0.7	5.2	4.0	20.6	20.3
FPSA	8.8	57.7	0.2	4.0	4.2	9.7	9.8
TPSA*	18.1	72.4	0.3	4.9	4.1	18.7	18.6
IPTH	25.9	23.8	1.1	5.6	5.5	26.5	26.5
FT3	6	16.5	0.4	6.3	5.8	8.7	8.4
FT4	7.7	12	0.6	5.5	4.5	9.4	8.9
TES	13.7	20.7	0.7	5.6	4.8	14.8	14.5
TSH	16.3	29.2	0.6	4.0	3.7	16.8	16.7
TG	12.8	29.2	0.4	4.3	6.3	13.5	14.3
ATA*	11.3	147	0.1	7.0	6.7	13.3	13.2
ATG*	8.5	82	0.1	6.4	7.9	10.7	11.6

\*Bu parametrelerin BV verileri (CV<sub>I</sub> / CV<sub>G</sub>) Westgard web sitesinden alınmıştır.

**Tablo 15.** Acil biriminde çalışılan hormon parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

Test	CV <sub>I</sub>	CV <sub>G</sub>	II	CV <sub>A</sub>	CV <sub>T</sub>
TSH	16.3	29.2	0.6	3.1	16.6
FT3	6	16.5	0.4	3.4	6.9
FT4	7.7	11.9	0.6	3.1	8.3
E2	12.7	15	0.8	3.7	13.2

**Tablo 16.** Hormon ve biyobelirteçlerin klasik ve logaritmik RCV sonuçları

Test		Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %	Test		Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %
AFP	R1	33	39	28	PRL	R1	48	62	38
	R2	31	36	26		R2	47	61	38
CA 125	R1	59	80	44	FPSA	R1	23	25	20
	R2	58	79	44		R2	23	26	20
CA 15.3	R1	19	21	18	TPSA	R1	44	55	35
	R2	20	22	18		R2	43	54	35
CA 19.9	R1	27	31	24	IPTH	R1	62	86	46
	R2	27	31	23		R2	62	85	46
CEA	R1	34	40	29	FT3	R1	20	22	18
	R2	32	38	27		R2	20	22	18
KOR	R1	63	88	47	FT4	R1	22	25	20
	R2	63	88	47		R2	21	23	19
E2	R1	37	45	31	TES	R1	35	41	29
	R2	37	45	31		R2	34	40	29
FER	R1	37	44	31	TSH	R1	39	48	32
	R2	36	43	30		R2	39	48	32
FOL	R1	57	77	43	TG	R1	32	37	27
	R2	57	77	43		R2	33	39	28
FSH	R1	35	42	30	ATA	R1	31	36	27
	R2	34	40	29		R2	31	36	26
LH	R1	59	80	44	ATG	R1	25	28	22
	R2	58	79	44		R2	27	31	24

**Tablo 17.** Acil biriminde çalışılan hormon parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları

Test	Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %
TSH	39	47	32
FT3	16	17	15
FT4	19	21	18
E2	31	36	27

#### 4.3. Tam Kan Sayımı İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri

WBC, RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC, RDW, PLT ve MPV parametrelerinin BV veri tabanında  $CV_I$  ve  $CV_G$  değerleri mevcut olduğu için bu parametrelerin RCV' leri hesaplandı. Tam kan sayımı rutin laboratuvarında hizmet veren Sysmex XN-9000 ve acil laboratuvarında hizmet veren iki ayrı Sysmex XN-1000 otoanalizörleri olmak üzere dört otoanalizörde çalışılmaktadır. Tablo 18' de tam kan sayımı parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri verilmiş olup BV verileri EFLM veri tabanından alındı. Bu dört otoanalizör için de klasik ve logaritmik RCV' ler Tablo 19' da verilmiştir.

**Tablo 18.** Tam kan sayımı parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

Test	$CV_I$	$CV_G$	II	$CV_A$				$CV_T$			
				R1	R2	A1	A2	R1	R2	A1	A2
<b>Tam Kan Sayımı</b>											
WBC	11	16.5	0.7	1.6	1.6	1.6	1.7	11.1	11.1	11.1	11.1
RBC	2.3	7	0.3	1.0	0.9	1.1	1.1	2.5	2.5	2.5	2.6
HGB	2.7	5.8	0.5	0.7	0.7	0.9	0.8	2.8	2.8	2.8	2.8
HCT	2.4	5.5	0.4	1.3	1.3	1.5	1.6	2.7	2.7	2.8	2.9
MCV	0.7	4	0.2	0.7	0.7	0.8	0.8	1.0	1.0	1.0	1.1
MCH	0.6	5.3	0.1	1.0	0.8	1.1	1.1	1.2	1.0	1.2	1.2
MCHC	1	1.6	0.6	1.2	1.1	1.4	1.4	1.6	1.5	1.7	1.7
RDW	1.6	7.4	0.2	0.7	0.8	0.7	0.7	1.7	1.8	1.8	1.8
PLT	6.1	17.3	0.4	4.6	4.9	5.8	6.1	7.6	7.8	8.4	8.6
MPV	2.2	7	0.3	1.8	1.9	2.4	2.5	2.9	2.9	3.3	3.4

**Tablo 19.** Tam kan sayımı parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları

Test		Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %	Test		Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %
<b>WBC</b>	R1	26	30	23	<b>MCH</b>	R1	3	3	3
	R2	26	30	23		R2	2	2	2
	A1	26	30	23		A1	3	3	3
	A2	26	30	23		A2	3	3	3
<b>RBC</b>	R1	6	6	6	<b>MCHC</b>	R1	4	4	4
	R2	6	6	6		R2	3	4	3
	A1	6	6	6		A1	4	4	4
	A2	6	6	6		A2	4	4	4
<b>HGB</b>	R1	7	7	6	<b>RDW</b>	R1	4	4	4
	R2	7	7	6		R2	4	4	4
	A1	7	7	6		A1	4	4	4
	A2	7	7	6		A2	4	4	4
<b>HCT</b>	R1	6	7	6	<b>PLT</b>	R1	18	20	16
	R2	6	7	6		R2	18	20	17
	A1	7	7	6		A1	20	22	18
	A2	7	7	6		A2	20	22	18
<b>MCV</b>	R1	2	2	2	<b>MPV</b>	R1	7	7	6
	R2	2	2	2		R2	7	7	7
	A1	2	2	2		A1	8	8	7
	A2	3	3	2		A2	8	8	8

#### 4.4. Hemogloblin A1c Testi İçin Hesaplanan Referans Değişim Değeri

HbA1c testi laboratuvarın rutin biriminde hizmet veren Trinity Biotech Premier Hb9210 otoanalizöründe çalışılmıştır. HbA1c testine ait BV, analitik ve toplam varyasyon verileri Tablo 20’ de verilmiş olup BV verileri EFLM veri tabanından alınmıştır. Hesaplanan klasik/logaritmik RCV’ ler Tablo 21’ de verilmiştir.

**Tablo 20.** Hemogloblin A1c testinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

Test	CV <sub>I</sub>	CV <sub>G</sub>	II	CV <sub>A</sub>	CV <sub>T</sub>
HbA1c	1.2	5.2	0.2	1.4	1.8

**Tablo 21.** Hemogloblin A1c testinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları

Test	Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %
HbA1c	4	4	4

#### 4.5. Koagülasyon Parametreleri İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri

PT, aPTT, Fibrinojen testleri laboratuvarın acil ve rutin kısımlarında hizmet veren iki ayrı Siemens BCS XP otoanalizöründe çalışılmıştır. Koagülasyon parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri Tablo 22’ de verilmiş olup BV verileri, EFLM veri tabanında herhangi bir güncelleme yapılmadığı için Westgard QC web sitesinden alındı. Koagülasyon parametreleri için hesaplanan klasik/logaritmik RCV’ ler Tablo 23’ de verilmiştir.

**Tablo 22.** Koagülasyon parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

Test	CV <sub>I</sub>	CV <sub>G</sub>	II	CV <sub>A</sub>		CV <sub>T</sub>	
				Rutin	Acil	Rutin	Acil
<b>Koagülasyon</b>							
PT*	4	6.8	0.6	5.0	4.3	6.4	5.9
aPTT*	2.7	8.6	0.3	4.2	3.9	5.0	4.7
Fibrinojen*	10.7	15.8	0.7	6.2	5.3	12.4	11.9

\*Bu parametrelerin BV verileri (CV<sub>I</sub> / CV<sub>G</sub>) Westgard web sitesinden alınmıştır.

**Tablo 23.** Koagülasyon parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları

Test		Klasik (Fraser)	Log. (+)	Log. (-)
		%	%	%
<b>PT</b>	Rutin	15	16	14
	Acil	14	15	13
<b>aPTT</b>	Rutin	12	12	11
	Acil	11	12	10
<b>Fibrinojen</b>	Rutin	29	33	25
	Acil	28	32	24

#### 4.6. Kardiyak Biyobelirteçler İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri

CK-MB, Miyogloblin, hs-cTnT, NT-ProBNP testleri laboratuvarın acil biriminde hizmet veren Roche Cobas e411 otoanalizöründe çalışılmıştır. Kardiyak biyobelirteçlerin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri Tablo 24' te verilmiş olup BV verileri, EFLM veri tabanında herhangi bir güncelleme yapılmadığı için Westgard QC web sitesinden alındı. Kardiyak biyobelirteçler için hesaplanan klasik/logaritmik RCV' leri Tablo 25' te verilmiştir. Tablo-24' te görüldüğü gibi hs-cTnT testinin toplam varyasyonu %30' dan büyük olduğu için, logaritmik yaklaşımla RCV hesabı yapılırken Fokkema ve ark. nın önerdiği formüller kullanıldı. Diğer testlerde ise Lund ve ark. nın önerdiği formüllerle logaritmik RCV hesaplamaları yapıldı.

**Tablo 24.** Kardiyak biyobelirteçlerin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

Test	CV <sub>I</sub>	CV <sub>G</sub>	II	CV <sub>A</sub>	CV <sub>T</sub>
<b>Kardiyak Biyobelirteçler</b>					
CK-MB*	18.4	61.2	0.3	4.8	19.0
Miyogloblin*	13.9	29.6	0.5	3.8	14.4
hs-cTnT*	30.5	90	0.3	4.0	30.8
NT-ProBNP*	10	16	0.6	3.1	10.5

\*Bu parametrelerin BV verileri (CV<sub>I</sub>/ CV<sub>G</sub>) Westgard web sitesinden alınmıştır.

**Tablo 25.** Kardiyak biyobelirteçlerin klasik ve logaritmik RCV sonuçları

Test	Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %
CK-MB	44	56	36
Miyogloblin	34	40	29
hs-cTnT	72	105*	51*
NT-ProBNP	24	28	22

\*Testin CV<sub>T</sub>' si %30' dan büyük olduğundan, logaritmik RCV hesaplamaları Fokkema ve ark. önerdiği formüller kullanılarak yapılmıştır.

#### 4.7. Spesifik Hormon ve Spesifik Protein Testleri İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri

Spesifik hormon testleri olan C-Peptit, IGF-1, İnsülin ve DHEA-S parametreleri laboratuvarın rutin biriminde hizmet veren Siemens Immulite 2000 XPi otoanalizöründe çalışılmıştır. RF, IgG, IgA, IgM, C3, C4, Kappa, Lambda ve β2-MG spesifik protein testleri laboratuvarın rutin biriminde hizmet veren Siemens BN II otoanalizöründe çalışılmıştır. Bu spesifik hormon ve spesifik protein testlerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri Tablo 26' da verilmiş olup İnsülin, IGF-1, DHEA-S, Ig G, Ig A ve Ig M parametrelerinin BV verileri EFLM veri tabanından alındı. C-Peptit, RF, C3, C4, Kappa, Lambda ve β2-MG parametrelerinin verileri ise, EFLM veri tabanında herhangi bir güncelleme yapılmadığı için Westgard QC web sitesinden alındı.

Spesifik hormon ve spesifik protein testleri için hesaplanan klasik/logaritmik RCV' ler Tablo 27' de verilmiştir. Tablo-26' de görüldüğü gibi İnsülin testinin toplam varyasyonu %30' dan büyük olduğu için, logaritmik yaklaşımla RCV hesabı yapılırken Fokkema ve ark. nın önerdiği formüller kullanıldı. Diğer testlerde ise Lund ve ark. nın önerdiği formüllerle logaritmik RCV hesaplamaları yapıldı.

**Tablo 26.** Spesifik hormon ve proteinlerin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

Test	CV <sub>I</sub>	CV <sub>G</sub>	II	CV <sub>A</sub>	CV <sub>T</sub>
<b>Spesifik hormon</b>					
C-Peptit*	16.6	23.2	0.7	3.0	16.9
IGF-1	9.4	27	0.3	4.2	10.3
İnsülin	37.1	81.8	0.5	3.6	37.3
DHEA-S	6	21	0.3	7.0	9.2
<b>Spesifik protein</b>					
RF*	8.5	24.5	0.3	4.6	9.7
Ig G	3.5	17.1	0.2	3.9	5.2
Ig A	5.7	19.6	0.3	4.4	7.2
Ig M	5.9	48.5	0.1	3.8	7.0
C3*	5.2	15.6	0.3	3.7	6.4
C4*	8.9	33.4	0.3	4.0	9.8
KAPPA*	4.8	15.3	0.3	4.7	6.7
LAMBDA*	4.8	18	0.3	4.0	6.2
β2-MG*	5.9	15.5	0.4	6.6	8.9

\*Bu parametrelerin BV verileri (CV<sub>I</sub> / CV<sub>G</sub>) Westgard web sitesinden alınmıştır.



**Tablo 27.** Spesifik hormon ve proteinlerin klasik ve logaritmik RCV sonuçları

Test	Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %
<b>Spesifik hormon</b>			
C-Peptit	39	48	33
IGF-1	24	27	21
İnsülin	87	132*	57*
DHEA-S	22	24	19
<b>Spesifik protein</b>			
RF	23	25	20
Ig G	12	13	12
Ig A	17	18	15
Ig M	16	18	15
C3	15	16	14
C4	23	26	20
KAPPA	16	17	15
LAMBDA	15	16	14
β2-MG	21	23	19

\*Testin  $CV_T$ ' si %30' dan büyük olduğundan, logaritmik RCV hesaplamaları Fokkema ve ark. önerdiği formüller kullanılarak yapılmıştır.

#### 4.8. İdrar Biyokimya Parametreleri İçin Hesaplanan Referans Değişim Değerleri

T.Ca, Kreatinin, Mg, Albumin,  $PO_4$ , Potasyum, Sodyum, UUN, Ürik asit ve T.protein testleri idrar laboratuvarında hizmet veren Beckman Coulter AU 680 otoanalizöründe çalışılmıştır. İdrar biyokimya parametrelerinin BV, analitik ve toplam varyasyon verileri Tablo 28' de verilmiş olup BV verileri EFLM veri tabanında herhangi bir güncelleme yapılmadığı için Westgard QC web sitesinden alındı.

İdrar biyokimya parametreleri için hesaplanan klasik/logaritmik RCV' ler Tablo 29' da verilmiştir. Tablo-28' de görüldüğü gibi Mg ve Albumin testlerinin toplam varyasyonları %30' dan büyük olduğu için, logaritmik yaklaşımla RCV hesaplamaları yapılırken Fokkema ve ark. nın önerdiği formüller kullanıldı. Diğer testlerde ise Lund ve ark. nın önerdiği formüllerle logaritmik RCV hesaplamaları

yapıldı. Ayrıca T.Protein testinin bireysellik indeksi 1.4' ten büyük olduğu için RCV hesaplamaları yapılmadı.

**Tablo 28.** İdrar biyokimya parametreleri BV, analitik ve toplam varyasyon verileri

Test	CV <sub>I</sub>	CV <sub>G</sub>	II	CV <sub>A</sub>	CV <sub>T</sub>
<b>İdrar biyokimya</b>					
T.Ca*	27.5	36.6	0.8	2.3	27.6
Kreatinin*	24	24.5	1	3.2	24.2
Mg*	38.3	37.6	1	4.6	38.6
Albumin*	36	55	0.7	2.8	36.1
PO <sub>4</sub> *	18	22.6	0.8	1.9	18.1
Potasyum*	24.4	22.2	1.1	1.0	24.4
Sodyum*	28.7	16.7	1.7	0.6	28.7
UUN*	17.4	25.4	0.7	2.2	17.5
Ürik asit*	16.8	14.4	1.2	1.6	16.9
T.Protein*	35.5	23.7	1.5	2.2	35.6

\*Bu parametrelerin BV verileri (CV<sub>I</sub> / CV<sub>G</sub>) Westgard web sitesinden alınmıştır.

**Tablo 29.** İdrar biyokimya parametrelerinin klasik ve logaritmik RCV sonuçları

Test	Klasik (Fraser) %	Log. (+) %	Log. (-) %
T.Ca	64	90	47
Kreatinin	56	76	43
Mg	90	138*	58*
Albumin	84	126*	56*
PO <sub>4</sub>	42	53	34
Potasyum	57	77	43
UUN	41	51	34
Ürik asit	39	48	33

\*Testin CVT' si %30' dan büyük olduğundan, logaritmik RCV hesaplamaları Fokkema ve ark. önerdiği formüller kullanılarak yapılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Klinik laboratuvarlarda test sonuçları tarama, tanı, araştırma ve hastanın takibi gibi amaçlar için kullanılmakta ve klinik kararın %70' ine katkı sağlamaktadır (9, 51). Test sonuçları yorumlanırken topluma dayalı referans aralıkları, klinik davranışların belirlenmesi için kararlaştırılmış protokoller, uzman kişiler veya komiteler tarafından önerilen değerler kullanılabilir (5, 11).

Günümüzde klinik laboratuvarlar tetkik sonuç raporlarında, her yaş grubundan ve farklı cinsiyette en az 120 sağlıklı bireyin sonuçlarının dağılımından elde edilen topluma dayalı referans aralıklarını belirtmektedirler. Referans aralık, bir bireyin daha önceki verilerine ulaşamadığı durumlarda test sonuçlarının yorumlanmasının temelini oluşturmaktadır (26). Ama bir bireyin seri ölçümlerindeki değişim, hastalığındaki ilerlemeden ya da klinik durumunun iyileşmesinden kaynaklanabileceği gibi, birey-içi biyolojik varyasyon ve analitik varyasyonla da ilgili olabilmektedir. Bu nedenle son yıllarda laboratuvarlarda referans değişim değerinin hasta sonuç raporlarına eklenmesi tartışılmaktadır (52).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, daha güvenilir sonuçlar için biyolojik ve analitik varyasyon kaynaklarının dikkate alınması gerektiği ve RCV' nin tetkik sonuç raporunda topluma dayalı referans aralığının yanında rapor edilmesinin hasta sonuçlarını değerlendirmede objektif bir kriter olarak fayda sağlayacağı belirtilmektedir. Böylelikle laboratuvarın analitik varyasyonu ile beraber bireyin biyolojik varyasyonu da değerlendirme sürecine dahil edileceğinden, RCV kullanımını klinisyenlerin klinik karar yönetimine katkıda bulunarak hastaların tedavi süreçlerinde klinik kararları hızlandırıp özellikle yataklı tedavi alan hastaların

taburculuk sürelerini kısaltarak, gereksiz test tekrarlarını azaltarak iş yükü, zaman ve maliyet açısından oldukça faydalı olacaktır. Ayrıca yan etki takibinde RCV kullanılarak daha hassas bir takip süreci mümkün olacaktır (17, 53, 54).

Akut pankreatitli hastalarda amilaz testi için referans aralık yerine RCV kullanılmasının maliyet etkinlik açısından araştırıldığı bir tez çalışmasında da özellikle bireyselliği yüksek olan analitlerin sonuçları değerlendirilirken referans aralık yerine RCV kullanılabildiğinde gereksiz test tekrarlarının önüne geçilerek maliyet ve hasta-klinisyen-laboratuvar iş yükünün azaltılabileceği, ve hasta değerlendirme kalitesinin artırılabilmesinin mümkün olacağı belirtilmiştir (55).

Referans değişim değerinin klinik karar verme süreçlerini iyileştirme, gereksiz test istemi ve maliyetlerin azaltılması, onay destek sistemi algoritmalarında kullanılıp laboratuvar uzmanının iş yükünü azaltması gibi faydaları göz önüne alınarak çalışmamıza klinik laboratuvarımızda analiz edilen klinik kimya, hormon ve biyobelirteç, tam kan sayımı, HbA1c, koagülasyon, kardiyak biyobelirteç, spesifik hormon, spesifik protein ve idrar biyokimya parametreleri dahil edildi.

Referans değişim değeri hesaplanırken istenen güven aralığına uygun Z değeri kullanılmaktadır. Z değeri genellikle %95 güven aralığında 1.96 olarak kullanılır. Bu Z değeri artış ve azalış birlikte ifade ederek iki yönlü değerlendirmeler için uygundur. Oysaki klinik karar yönetiminde test sonuçları değerlendirilirken anlamlı bir artış veya anlamlı bir azalış olabileceği için tek yönlü Z değerlerinin kullanılması daha uygun olacaktır (11).

Cooper ve ark. pozitif veya negatif değişim ayrı ayrı değerlendirildiğinde tek yönlü değerlendirme yapılmasını önermişlerdir (25). Aynı şekilde Fraser da akut koroner sendromda seri troponin sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında tek yönlü Z değerlerinin kullanılması gerektiğini belirtmiştir (56). Biz de Z değerini %95 güven aralığında tek yönlü değişim için 1.65 olarak RCV' leri hesapladık.

Çalışmamıza dahil edilen 94 parametreden sadece iki testin (idrar biyokimya parametrelerinden Sodyum ve T.Protein) bireysellik indeksi 1.4' ten büyük olduğu için bu parametrelerin sonuçlarını referans aralık ile değerlendirmek daha uygun olduğundan RCV' leri hesaplanmadı. Diğer parametrelerin çoğunun bireyselliği yüksek olup, bireysellik indeksi (II) <0.6 olarak saptandı. Dolayısıyla bu analitlerin sonuçlarının RCV ile değerlendirilmesinin daha uygun olduğu düşünüldü. Klinik kimya parametrelerinden D.Bil, T.Bil, T.Ca, Klorür, Glukoz, T.Demir, Mg, PO<sub>4</sub>, Potasyum, T.Protein, Trigliserit ve BUN; hormon ve biyobelirteçlerden E2, FER, LH, PRL, IPTH, FT4, TES ve TSH; tam kan sayımı parametrelerinden WBC ve MCHC; kardiyak biyobelirteçlerden NT-ProBNP; koagülasyon parametrelerinden PT ve Fibrinojen; spesifik hormon parametrelerinden C-Peptit ve idrar biyokimya parametrelerinin (idrar Sodyum ve T.Protein hariç) bireysellik indeksi 0.6-1.4 arasında olduğundan bu analitlerin sonuçları değerlendirilirken hem referans aralık hem de RCV kullanımı uygun olacaktır.

Klasik (Fraser) ve logaritmik yaklaşımla referans değişim değeri hesaplanan 92 parametreden klinik kimya parametrelerinden D-Bil ve CRP, kardiyak biyobelirteçlerden hs-cTnT, spesifik hormon testlerinden İnsülin ve idrar biyokimya parametrelerinden Mg ve Albumin testlerinin CV<sub>T</sub>' leri %30' dan büyük olduğundan dolayı logaritmik RCV hesabı yapılırken Fokkema ve ark. önerdiği formüller kullanıldı. Bu testlerde CV<sub>T</sub>' lerin yüksek olmasının nedeni CV<sub>I</sub>' larının da %30' dan büyük olmasıdır.

Klasik ve logaritmik RCV' ler karşılaştırıldığında genelde artış yönündeki logaritmik RCV' ler klasik yaklaşımdan daha büyükken; azalış yönündeki logaritmik RCV' ler klasik yaklaşımla elde edilen RCV' lerden daha küçük olarak saptandı. %10' un altında RCV' si hesaplanan çoğu parametrenin klasik ve logaritmik RCV' lerin aynı olduğu gözlemlendi. Logaritmik yaklaşımın klasik yaklaşıma göre artış yönünde daha yüksek olması, Fraser' ın yaklaşımında yanlış pozitiflik oranlarının daha yüksek olması ile açıklanabilir. Lund ve ark. nın bilgisayar simülasyon modeliyle yaptıkları çalışmada, RCV hesabında kullanılan CV<sub>T</sub> %10 olduğunda logaritmik yaklaşımda güven aralığından kaynaklanan %2.5 yanlış pozitiflik

verirken, klasik yaklaşım %4 yanlış pozitiflik vermektedir. Toplam varyasyon %40' a çıktığında logaritmik yaklaşımda yanlış pozitiflik oranı değişmezken klasik yaklaşımda %11.5' e kadar çıkmaktadır (57). Özellikle RCV %10' u aştığında logaritmik yaklaşımla hesaplanan RCV' lerin kullanılmasının daha doğru bir değerlendirme sağlayacağı kanaatindeyiz.

Cihaz karşılaştırmalarına baktığımızda; klinik kimya parametreleri için rutin ve acil birimlerindeki otoanalizörlerde, tam kan sayım parametreleri için laboratuvarımızdaki dört otoanalizörde (R1, R2, A1, A2) ve koagülasyon parametreleri için rutin ve acil birimde hizmet veren iki otoanalizörde analizi yapılan hemen her testin RCV hesaplamalarında cihazlar arasında bir farklılık olmadığı gözlemlendi. Bu durumun otoanalizörlerin analitik performanslarının birbirine çok yakın olmasından kaynaklandığı saptandı. Çünkü referans değişim değeri formülündeki  $CV_I$  ve  $Z$  değerleri, kullanılan otoanalizör ya da metodolojiden bağımsız olduğundan, aynı test için cihazlar arası RCV karşılaştırması yapılırken hesaplamayı etkileyen tek değişken  $CV_A$ ' dır. Dolayısıyla analitik performansları yakın olan otoanalizörlerde analizi yapılan analitlerin RCV sonuçları benzer bulunurken;  $CV_A$  değerleri farklı olan cihazlar için de RCV sonuçlarında farklılıklar tespit edilecektir. Bu yüzden hormon ve biyobelirteç parametreleri için laboratuvarın acil biriminde hizmet veren Roche Cobas e411 otoanalizörüyle rutin biriminde hizmet veren R1 ve R2 otoanalizörlerini karşılaştırdığımızda; TSH testinin RCV' leri oldukça benzerken FT3, FT4 ve E2 parametrelerinin RCV' leri rutindeki iki cihaza göre biraz daha düşük saptandı. Bu durumun, acil birimindeki cihazda analiz edilen FT3, FT4 ve E2 hormonlarının analitik performanslarının rutin birimindeki cihazlara göre daha iyi olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Rutin birimindeki R1 ve R2 otoanalizörlerinde analiz edilen parametrelerin ise  $CV_A$ ' larının birbirine yakın olmasından dolayı RCV sonuçları da oldukça birbirine benzer bulundu.

Kütükcü, acil biyokimya laboratuvarında otoanalizörde çalışılan testlerin ölçüm belirsizliği ve referans değişim değerlerini hesapladığı tez çalışmasında Albumin, Amilaz, ALT, AST, D-Bil, T-Bil, Üre, T.Ca, CK, Klor, Kreatinin, Glukoz, Potasyum, LDH, Mg, Sodyum, T.Protein, PO<sub>4</sub>, CRP testlerinin klasik ve artış/azalış yönünde logaritmik RCV' lerini %95 güven aralığında tek yönlü olarak hesaplamıştır (58). Kütükcü' nün çalışmasında hesapladığı RCV' lerin tamamı, aşağıda Tablo-30' da görüldüğü gibi bizim tüm değerlerimizden daha yüksek bulundu. Bu durum bizim analitik performansımızın daha iyi olmasından ve ayrıca EFLM' nin daha güncel BV veri tabanından aldığımız CV<sub>1</sub>' ların daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kütükcü ise Westgard QC web sitesindeki BV verilerini kullanarak hesaplamalarını yapmıştır (58). CRP için saptadıkları klasik RCV %100' ü aştığından ve bizim de bulduğumuz değer %99 olduğundan dolayı, bu değerler azalan yönde değerlendirme yapmak için kullanışsızdır. Bu yüzden özellikle azalan yönde değerlendirme yapılacaksa CRP testi için logaritmik RCV kullanımı daha uygun gözükmektedir.

Çetin, akut pankreatitli hastalarda amilaz testi için referans aralık yerine RCV kullanılmasını maliyet etkinlik açısından araştırdığı tez çalışmasında; amilaz testinin RCV' sini klasik yöntemle %95 güven aralığında iki yönlü olarak hesaplamıştır ve %32.7 olarak bulmuştur (55). Bu sonuç bizim hesapladığımız klasik RCV sonucumuzdan (%16) oldukça yüksektir. Bu durumun Çetin' in, BV verilerini Westgard QC web sitesinden alırken bizim daha güncel olan EFLM verilerini kullanmamızdan ve Z değerlerini iki ve tek yönlü olarak farklı almamızdan kaynaklandığı gözlemlendi. Analitik performanslarımız ise benzerdir.

Ağca, biyokimya ve hormon testlerinde belirsizlik ve referans değişim değerleri saptadığı tez çalışmasında; RCV' leri klasik yöntemle %95 güven aralığında iki yönlü olarak hesaplamıştır. Bulduğu RCV sonuçları şöyledir: Glukoz için %16.19, Albumin için %11.68, T.Ca için %7.07, Üre için %34.32, Kreatinin için %17.06, Sodyum için %3.51, HDL-K için %20.93, T.Kolesterol için %17.09, TSH

için %53.55, FSH için %31.01, TPSA için %51.72, FT4 için %16.99, KOR için %42.88 (59). Bu değerlerle bizim sonuçlarımız (Glukoz %12, Albumin %8, T.Ca %6, Üre %31, Kreatinin %13, Sodyum %3, HDL-K %19, T.Kolesterol %14, TSH %39, FSH %35, TPSA %44, FT4 %22, KOR %63) arasında fark gözlenmekte olup, bu durumun kullandığımız Z değerleri ve BV veri tabanlarının farklılığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Aydın, kalsiyum metabolizmasını değerlendirdiği tez çalışmasını yirmi gönüllü sağlıklı birey üzerinde yaparak T.Ca, PO<sub>4</sub>, Mg ve IPTH parametrelerinin RCV' lerini hesaplamıştır. Klasik yöntemle %95 güven aralığında iki yönlü olarak belirlendiği RCV sonuçları şöyledir: T.Ca için %3.5, PO<sub>4</sub> için %5, Mg için %8 ve IPTH için %14.3 (60). Bizim belirlediğimiz T.Ca (%6), PO<sub>4</sub> (%20) ve IPTH (%62) RCV' leri daha düşük olup bunun nedeni özellikle, Aydın' ın çalışmasında kendilerinin belirledikleri CV<sub>1</sub>' ların BV veri tabanlarındaki (EFLM/Westgard QC) değerlerden oldukça düşük olmasıdır. Mg (Rutin %9, Acil %10) testi içinse kullanılan Z değerine bağlı olarak ve analitik performanslarımızın yakın olmasından dolayı benzer RCV sonuçlarımız vardır.

Ko ve ark. nın yaptıkları çalışmada 23 klinik kimya parametresinin RCV' leri klasik yöntemle %95 güven aralığında iki yönlü olarak hesaplanmıştır. Elde ettikleri RCV sonuçları: Albumin için %9.7, ALP için %18.8, ALT için %54, Amilaz için %24.2, AST için %34.4, BUN için %33.7, T.Ca için %6.2, T.Kolesterol için %16.8, Klorür için %4.3, Kreatinin için %18.3, D.Bil için %102.1, GGT için %37.3, Glukoz için %15.8, HDL-K için %20.6, Potasyum için %12.9, LDH için %24, LDL-K için %22.7, Sodyum için %3.2, T.Protein için %7.9, PO<sub>4</sub> için %22.7, T.Bil için %60.5, Trigliserit için %55.4, Ürik asit için %24' tür (61). Saptanan bu değerlerden T.Ca, Klorür, HDL-K, PO<sub>4</sub>, T.Protein ve Sodyum testlerinin RCV' leri bizim çalışmamızla benzer olup diğer parametrelerin ise bizim değerlerimizden yüksek olduğu görüldü (Tablo-30). Bu benzer olan testlerin analitik varyasyonları bizim çalışmamızdan daha düşük olduğundan ve CV<sub>1</sub> değerleri EFLM ve Westgard QC BV veri tabanlarında



oldukça birbirine yakın olduğu için RCV sonuçlarımız benzerdir. Bizim çalışmamızdan yüksek olan parametrelerde ise  $CV_1$  değerlerinin Westgard QC web sitesinden alınmış olması ve hesaplamaların iki yönlü Z değerleri kullanılarak yapılması aradaki farkın meydana gelme sebeplerini oluşturmaktadır.

Buğdaycı ve ark. nın yaptıkları çalışmada, klinik laboratuvarlarda yaygın olarak analizi yapılan 24 ayrı klinik kimya analitinin RCV' si klasik yaklaşımla %95 güven aralığında tek yönlü olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada BV verileri Westgard QC web sitesinden alınmıştır. Sonuçları Glukoz için %14.63, Üre için %29.88, ALP için %17.75, CK için %53.39, Amilaz için %21, T.Protein için %8, Albumin için %8.7, D.Bil için %86.34, T.Bil için %51.08, T.Ca için %6.4, Kreatinin için %15.03, Ürik asit için %21.47, T.Kolesterol için %14.19, Trigliserit için %46.62, HDL-K için %20.51, ALT için %46.31, AST için %29.59, GGT için %31.54, LDH için %20.92,  $PO_4$  için %19.75, Potasyum için %11.75, Sodyum için %3.05 ve Klorür için %4.44 olarak bulmuşlardır (62). Bizim çalışmamızda da BV verilerini Westgard QC web sitesinden aldığımız D.Bil, T.Bil, T.Ca,  $PO_4$  ve Ürik asit parametrelerinin RCV' leri bu çalışmayla oldukça benzerdi. Üre ve Trigliserit parametrelerinin RCV' leri ise bizim çalışmamızdan daha düşük olup bunun muhtemel nedeni bizim analitik varyasyonlarımızın daha yüksek olmasıdır. Diğer parametrelerde bizim RCV sonuçlarımız daha düşük saptandı. Bu durumun bizim  $CV_1$  değerlerini EFLM BV verilerinden almamızdan ve muhtemel analitik performans farklılığımızdan kaynaklandığı düşünüldü. Tablo-30' da hesapladığımız RCV verilerinin karşılaştırılması görülmektedir.

**Tablo 30.** Bizim çalışmamızla birlikte klinik kimya testleri için referans değişim değerleri belirlenen başka çalışmaların verilerinin karşılaştırılması

Test	Bizim Çalışmamız		Kütükcü		Buğdaycı	Ko	Walz ve Fierz	
	Klasik	Logaritmik	Klasik	Logaritmik	Klasik	Klasik	Klasik	Logaritmik
<b>Albumin</b>	8	8, -7	11.5	12.1, -10.8	8.7	9.7	10	-
<b>ALP</b>	16	17, -14	-	-	17.8	18.8	19	-
<b>ALT</b>	23	26, -21	46	58.2, -36.8	46.3	54	-	58, -37
<b>Amilaz</b>	16	18, -15	21.3	23.7, -19.2	21	24.2	24	-
<b>AST</b>	23	26, -20	29.5	34.1, -25.5	29.6	34.4	34	-
<b>D-Bil</b>	86	130, -57	87.1	138, -58	86.3	102	-	136, -58
<b>T-Bil</b>	51	67, -40	52.6	68.9, -40.8	51.1	60.5	-	67, -40
<b>T.Ca</b>	6	6, -6	9.4	9.8, -8.9	6.4	6.2	7	-
<b>Klorür</b>	4	4, -4	4.5	4.6, -4.4	4.4	4.3	5	-
<b>HDL-K</b>	19	21, -17	-	-	20.5	20.6	22	-
<b>LDL-K</b>	17	19, -16	-	-	-	22.7	-	-
<b>T.Kolesterol</b>	14	15, -13	-	-	14.2	16.8	18	-
<b>CK</b>	36	44, -31	53.7	70.8, -41.4	53.4	-	-	70, -41
<b>Kreatinin</b>	13	14, -12	15.8	17.1, -14.6	15	18.3	17	-
<b>GGT</b>	21	23, -19	-	-	31.5	37.3	37	-
<b>Glukoz</b>	12	13, -11	14.3	15.4, -13.3	14.6	15.8	14	-
<b>T.Demir</b>	62	86, -46	-	-	-	-	-	86, -46
<b>LDH</b>	14	15, -13	21.9	24.5, -19.7	20.9	24	24	-
<b>Mg</b>	10	11, -10	13.1	14, -12.3	-	-	11	-
<b>PO<sub>4</sub></b>	20	22, -18	21.4	23.8, -19.2	19.8	22.7	23	-
<b>Potasyum</b>	10	10, -9	11.3	12, -10.7	11.8	12.9	13	-
<b>T.Protein</b>	7	8, -7	9.4	9.8, -8.9	8	7.9	9	-
<b>Sodyum</b>	3	3, -3	3.6	3.6, -3.5	3.1	3.2	2	-
<b>Trigliserit</b>	48	62, -38	-	-	46.6	55.4	-	60, -38
<b>Üre</b>	31	36, -27	30.5	35.5, -26.2	29.9	33.7	34	-
<b>Ürik Asit</b>	20	23, -18	-	-	21.5	24	24	-
<b>CRP</b>	99	158, -61	100.3	172, -63	-	-	-	168, -63

Bugdayci ve ark. oral isotretinoin tedavisinin yan etkilerini takip etmek için T.Kolesterol, Trigliserit, ALT ve AST parametrelerinin RCV' lerini %95 güven aralığında hem klasik hem de logaritmik yaklaşımla tek yönlü olarak hesaplamışlardır. Klasik RCV' ler T.Kolesterol için %14.09, Trigliserit için %46.92, ALT için %45.48 ve AST için %28.8 olarak bulmuşlar; logaritmik RCV' leri T.Kolesterol için %15 ve -%13, Trigliserit için %60 ve -%37, ALT için %58 ve -%37, AST için %33 ve -%25 olarak belirlemişlerdir (53). Bizim hesapladığımız sonuçlar ise klasik yaklaşımla T.Kolesterol için %14, Trigliserit için %48, ALT için %23 ve AST için %23; logaritmik yaklaşımla T.Kolesterol için %15 ve -%13, Trigliserit için %62 ve -%38, ALT için %26 ve -%21, AST için %26 ve -%20 olarak belirlendi. T.Kolesterol ve Trigliserit parametrelerinin RCV' leri bizim değerlerimizle oldukça benzerken, ALT ve AST parametrelerinin RCV sonuçlarının bizim değerlerimizden daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durumun ALT ve AST için Bugdayci ve ark. nın belirledikleri BV verilerinin, EFLM veri tabanındaki değerlerden daha yüksek olmasından ve muhtemel analitik performanslarımızın farklılığından kaynaklanmış olduğunu düşünmekteyiz.

Cinpolat ve ark. 24 farklı immün analiz parametresinin RCV' lerini klasik yaklaşımla %95 güven aralığında tek yönlü olarak hesaplamışlardır. Hormon ve biyobelirteç parametrelerinden KOR için %37.3, E2 için %54.16, FSH için %29.58, LH için %54.37, PRL için %54.92, TES için %22.96, IPTH için %60.55, FER için %34.1, FOL için %57.28, FT3 için %19.42, FT4 için %14.63, TSH için %45.24, ATG için %24.64, ATA için %35.8, AFP için %29.82, CA 125 için %58.02, CA 15.3 için %18.17, CA 19.9 için %37.87, CEA için %31.01, TPSA için %42.93; spesifik hormon parametrelerinden DHEA-S için %26.31, İnsülin için %49.86 ve kardiyak biyobelirteçlerden NT-ProBNP için %24.42 olarak RCV' leri belirlemişlerdir (63). Bizim çalışmamızda da BV verilerini Westgard web sitesinden aldığımız AFP, CA 125, CA 15.3, FER, FOL, TPSA, ATA, ATG ve NT-ProBNP parametrelerinin RCV' leri bu çalışmanın sonuçlarıyla oldukça yakın bulundu. Diğer parametrelerin sonuçları bizim sonuçlarımızdan farklı olarak tespit edildi. Bunun sebebini kullanılan farklı veri tabanları ve muhtemel analitik varyasyonlarımızın

farklılığı oluşturmaktadır. Tablo-31’ de hesaplanan RCV sonuçlarının karşılaştırılması verilmektedir.

**Tablo 31.** Hormon ve biyobelirteç parametreleri için Cinpolat ve ark. ile bizim belirlediğimiz referans değişim değerlerinin karşılaştırılması

Test	Bizim Çalışmamız		Cinpolat
	Klasik		Klasik
AFP	33		29.8
CA 125	59		58
CA 15.3	20		18.2
CA 19.9	27		37.9
CEA	34		31
KOR	63		37.3
E2	37		54.2
FER	37		34.1
FOL	57		57.3
FSH	35		29.6
LH	59		54.4
PRL	48		54.9
TPSA	44		42.9
IPTH	62		60.6
FT3	20		19.4
FT4	22		14.6
TES	35		23
TSH	39		45.2
ATA	31		35.8
ATG	25		24.6

Ercan ve ark. IPTH testinin BV verilerini belirlemek için 20 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada klasik yöntemle %95 güven aralığında iki yönlü olarak hesapladıkları RCV’ yi %59.4 olarak bulmuşlardır (64). Bu sonucun bizim değerimize (%62) benzer olduğu gözlemlendi.

Önem ve Uysal, tekrarlayan serum TPSA ölçümlerindeki farklılıkları RCV ile karşılaştırdıkları çalışmalarında klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü olarak referans değişim değerini %52 bulmuşlardır (65). Erden ve ark. nın 26 sağlıklı

erkek gönüllü ile yaptıkları başka bir çalışmada TPSA için klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü RCV' yi % 49.4 olarak hesaplamışlardır (66). Bu iki çalışmada da elde edilen RCV' ler, kullanılan Z değerleri farklı olduğu için bizim sonuçlarımızdan (R1 %44, R2 %43) biraz daha yüksek bulunmuştur.

Walz ve Fierz, bazı serum ve idrar klinik kimya parametreleri, tam kan sayım parametreleri, HbA1c, kardiyak biyobelirteç, hormon ve koagülasyon parametrelerinin RCV' lerini belirledikleri çalışmalarında ALT, D.Bil, T.Bil, CK, CRP, T.Demir, Trigliserit, TSH, NT-ProBNP ve hs-cTnT testleri için logaritmik dönüşüm formülü kullanmışlar; diğer parametreler içinse klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü olarak RCV' leri hesaplamışlardır. Elde ettikleri logaritmik sonuçlar artış ve azalış yönünde sırasıyla ALT için %58 ve -%37, D.Bil için %136 ve -%58, T.Bil için %67 ve -%40, CK için %70 ve -%41, CRP için %168 ve -%63, T.Demir için %86 ve -%46, Trigliserit için %60 ve -%38, TSH için %99 ve -%50, NT-ProBNP için %54 ve -%35, hs-cTnT için %105 ve -%51 olarak bulunmuştur (67). Bu değerlerden ALT, CK, TSH ve NT-ProBNP testlerinin RCV' leri bizim değerlerimizden oldukça yüksek olup bunun kullandığımız veri tabanlarının (EFLM/Westgard) farklılığından kaynaklandığını tespit ettik. Diğer hesaplanan logaritmik RCV sonuçlarımız oldukça birbirine yakın olarak saptandı. Klasik yaklaşımla hesaplanan diğer klinik kimya testlerinin RCV sonuçları, bizim EFLM BV verilerini kullanmamızdan dolayı daha yüksek bulundu (Tablo-30). Walz ve Fierz INR (PT) için %13, HbA1c için %6, idrar albumini için %100, Ferritin için %17 ve tam kan sayımı parametrelerinden RBC için %10, HCT için %10, HGB için %9 ve PLT için %27 olarak RCV' leri hesaplamıştır. Bu değerlerden sadece Ferritin testinin RCV'si bizim bulduğumuz değerden düşük olup diğer sonuçlar, kullandığımız BV veri tabanlarının farklı olması dolayısıyla bizim değerlerimizden yüksek saptandı. Ferritin testi için Walz ve Fierz' in kullandıkları CV<sub>I</sub> değeri ve testin analitik varyasyonu bizim değerlerimizden daha düşük olduğundan bu fark meydana gelmiştir. İdrar albumin RCV' si %100 olup bizim hesapladığımız değer de %84' tür. CRP testinde olduğu gibi logaritmik RCV ile idrar albumin sonuçlarının değerlendirilmesinin daha uygun olduğunu söyleyebiliriz.

Tablo-32’ de yukarıda verilen bazı çalışmalarda ortak hesaplanan hormon parametrelerinin RCV’ lerinin karşılaştırılması verilmiştir.

**Tablo 32.** Bazı çalışmalar ile ortak hesaplanan hormon parametrelerinin referans değişim değerlerinin bizim çalışmamızla karşılaştırılması

Çalışmalar		TSH	FT4	TPSA	IPTH	FER	FSH	KOR
<b>Bizim</b>	Klasik	39	22	44	62	37	35	63
<b>Çalışmamız</b>	Logaritmik	48, -32	25, -20	55, -35	86, -46	44, -31	42, -30	88, -47
<b>Cinpolat</b>	Klasik	45.2	14.6	42.9	60.6	34.1	29.6	37.3
<b>Ağca</b>	Klasik	53.6	17	51.7	-	-	31	42.9
<b>Walz-Fierz</b>	Klasik	-	-	-	-	17	-	-
	Logaritmik	99, -50	-	-	-	-	-	-
<b>Aydın</b>	Klasik	-	-	-	14.3	-	-	-
<b>Ercan</b>	Klasik	-	-	-	59.4	-	-	-
<b>Önem-Uysal</b>	Klasik	-	-	52	-	-	-	-
<b>Erden</b>	Klasik	-	-	49.4	-	-	-	-

Keleş, tümör belirteç testlerinin analitik performans değerlendirmesinde ölçüm belirsizliği ve referans değişim değerlerini hesapladığı tez çalışmasında AFP, CEA, CA 19.9 ve CA 125 testlerinin RCV’ lerini klasik yöntemle %95 güven aralığında iki yönlü olarak sırasıyla %40.5, %41.1, %48.1, %70.45 bulmuştur. Lund ve ark. önerdiği logaritmik yaklaşımla ise, RCV’ leri %95 güven aralığında sırasıyla artış yönünde %40.6, %41.3, %49.9, %80.9; azalış yönünde %28.9, %29.1, %33.4 ve %44.8 olarak hesaplamıştır (68). Keleş, klasik yöntemi iki yönlü hesapladığı için ve özellikle CA 19.9 testinin CV<sub>I</sub> değerini Westgard QC web sitesinden aldığı için RCV sonuçları bizim değerlerimizden yüksek bulundu. Logaritmik yaklaşımda tek yönlü hesap yapıldığından CA 19.9 testi dışındaki sonuçlarımız birbirine oldukça benzer saptandı. CA 19.9 testindeki farkın CV<sub>I</sub> değerlerimizin farklılığından kaynaklandığı gözlemlendi.

Erden ve ark. tarafından 49 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmada CEA, CA 19.9 ve AFP parametrelerinin biyolojik varyasyon verileri ve RCV' leri belirlenmiştir. Klasik yaklaşımla %95 güven aralığında tek yönlü bulunan RCV sonuçları CEA için %72.5, CA 19.9 için %64.71 ve AFP için %62.62' dir (69). Bu sonuçlar bizim değerlerimizden (CEA %34, CA 19.9 %27, AFP %33) oldukça yüksek olup bu durumun Erden ve ark. nın kendilerinin belirledikleri  $CV_I$  değerlerinin BV veri tabanlarındaki (EFLM/Westgard QC) değerlerden çok daha yüksek olmasından ve muhtemel analitik performanslarımızın farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Qi ve ark. nın yedi tümör biyobelirteç parametresinin biyolojik varyasyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü hesapladıkları RCV sonuçları: CEA için %30.93 ve CA 19.9 için %20.76 olarak bulunmuştur (70). Bu sonuçlar bizim değerlerimizden (CEA %34, CA 19.9 %27) daha düşük olarak saptandı. RCV sonuçlarımızdaki bu farklılığın, Qi ve ark. nın belirledikleri  $CV_I$  değerlerinin BV veri tabanlarındaki değerlerden daha düşük olmasından ve analitik performanslarının da bizden daha iyi olmasından kaynaklandığı gözlemlendi.

Essink ve ark. tarafından yapılan, küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu hastalarda tümör biyobelirteçlerinin RCV' lerini belirledikleri çalışmada; klasik yaklaşımla %95 güven aralığında tek yönlü olarak hesapladıkları RCV sonuçları CEA için %33 ve CA 125 için %64 olarak bulunmuştur (71). CEA sonucu bizim çalışmamızda bulduğumuz değerlerle (R1 %34 ve R2 %32) benzerdi, CA 125 için hesaplanan RCV ise bizim sonuçlarımızdan (R1 %59 ve R2 %58) yüksek bulundu. Kullandığımız veri tabanlarının farklı olması ve analitik varyasyonlarımızın farklılığının bu duruma neden olduğu kanaatindeyiz.

Tablo-33' te yukarıda verilen bazı çalışmalarda tümör biyobelirteçleri için belirlenen RCV' ler bizim çalışmamızla karşılaştırılarak verilmiştir.

**Tablo 33.** Tümör biyobelirteçleri için referans değişim değerleri belirlenen başka çalışmalarla bizim verilerimizin karşılaştırılması

Test	Bizim Çalışmamız		Keleş		Cinpolat	Erden	Qi	Essink
	Klasik	Logaritmik	Klasik	Logaritmik	Klasik	Klasik	Klasik	Klasik
<b>AFP</b>	33	39, -28	40.5	40.6, -28.9	29.8	62.6	-	-
<b>CEA</b>	34	40, -29	41.1	41.3, -29.1	31	72.5	30.9	33
<b>CA 19.9</b>	27	31, -24	48.1	49.9, -33.4	37.9	64.7	20.8	-
<b>CA 125</b>	59	80, -44	70.45	80.9, -44.8	58	-	-	64
<b>CA 15.3</b>	20	22, -18	-	-	18.2	-	-	-

Nunes ve ark. aktif spor yapan ve yapmayan sağlıklı bireylerde 11 tam kan sayımı ve 7 klinik kimya parametresinin RCV' sini değerlendirdikleri çalışmalarında, hesaplamalarını klasik Fraser yöntemine göre %95 güven aralığında iki yönlü olarak yapmışlardır. Aktif olarak spor yapan sağlıklı bireylerdeki sonuçlara bakıldığında RCV' ler şöyledir: RBC için %8.3, HGB için %8, HCT için %8, MCV için %2.3, MCH için %2.8, MCHC için %3.3, RDW için %6.1, WBC için %43.9, PLT için %21.5, CK için %119.3, T.Kolesterol için %27, Ürik asit için %35, CRP için %206, Kreatinin için %26.8, Trigliserit için %66.4 ve Üre için %42.5 (72). Tam kan sayım parametrelerinin RCV sonuçları bizim değerlerimizle benzer bulundu. Klinik kimya testlerinin RCV sonuçları ise bizim değerlerimizin oldukça üstündedir (Tablo-34). Bunun nedenlerini bizim kullandığımız BV verilerinin EFLM veri tabanı kaynaklı olması ve analitik performanslarımızın daha iyi olmasına bağlayabiliriz.

Hilderink ve ark. tam kan sayım parametrelerinin RCV' lerini klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü belirledikleri çalışmalarında, RBC için %8.2, HGB için %7.6, HCT için %8.5, MCV için %1.3, MCH için %2.4, MCHC için %3.2, MPV için %6.4, RDW için %1.7 ve PLT için %9.8 olarak RCV' leri



hesaplamışlardır (73). PLT dışındaki parametrelerin sonuçları bizim değerlerimizle benzer olarak saptandı. Belirlediğimiz RCV sonuçlarının karşılaştırılması Tablo-34’ te görülmektedir. PLT testi için kendilerinin belirledikleri CV<sub>1</sub> değeri, EFLM BV veri tabanındaki değerden daha düşük olması ve ayrıca analitik varyasyonlarının da bizden daha düşük olması aramızdaki bu farkın meydana gelme sebeplerini oluşturmaktadır.

**Tablo 34.** Nunes, Hilderink ve bizim belirlediğimiz tam kan sayımı parametrelerinin referans değişim değerlerinin karşılaştırılması

Test	Bizim Çalışmamız	Nunes	Hilderink
	Klasik	Klasik	Klasik
WBC	26	43.9	-
RBC	6	8.3	8.2
HGB	7	8	7.6
HCT	7	8	8.5
MCV	3	2.3	1.3
MCH	3	2.8	2.4
MCHC	4	3.3	3.2
RDW	4	6.1	1.7
PLT	20	21.5	9.8
MPV	8	-	6.4

Uçar ve ark. HbA1c testi için iki farklı ölçüm yönteminin BV ve RCV verilerini belirlemek için yaptığı çalışmalarında klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü olarak RCV’ yi hesaplamışlardır. Bizim laboratuvarında kullandığımız aynı yöntemle hesapladıkları RCV’ yi %10.4 olarak bulmuşlardır (74). Bizim bulduğumuz değerden (%4) biraz yüksek olan bu sonucun, kendilerinin belirledikleri daha yüksek olan CV<sub>1</sub>’ dan, analitik varyasyonlarının yüksekliğinden ve Z değerlerinin iki yönlü olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Carlsen ve ark. sağlıklı ve tip1 DM hastalarındaki Glukoz ve HbA1c parametrelerinin BV verilerini belirlemek için yaptıkları çalışmada, sağlıklı bireylerde klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü olarak RCV’ leri

Glukoz için %15 ve HbA1c için %3.6 olarak hesaplamışlardır (75). Bu sonuçlar bizim değerlerimizle (Glukoz için %12 ve HbA1c için %4) benzer bulundu.

Tablo-35' te HbA1c parametresi için yukarıda bahsedilen çalışmalarda belirlenen RCV' ler bizim çalışmamızla karşılaştırılarak verilmiştir.

**Tablo 35.** HbA1c testi için referans değişim değerleri belirlenen başka çalışmalarla bizim verilerimizin karşılaştırılması

Test	Bizim Çalışmamız	Walz-Fierz	Uçar	Carlsen
	Klasik	Klasik	Klasik	Klasik
<b>HbA1c</b>	4	6	10.4	3.6

Chen ve ark. nın koagülasyon testlerinin biyolojik ve analitik varyasyonlarını belirlemek için yaptıkları çalışmada, RCV' leri klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü olarak PT için %7.28, aPTT için %10.53 ve Fibrinojen için %14.77 olarak bulmuşlardır (76). Bu sonuçlar bizim değerlerimizden (PT için %15, aPTT için %12 ve Fibrinojen için %29) daha düşük bulundu. Chen ve ark. nın kendilerinin belirledikleri CV<sub>1'</sub> lar bizim kullandığımız değerlerden (Westgard QC BV veri tabanı) daha düşük olarak saptandı. Ayrıca bizim analitik varyasyonlarımızın daha yüksek olduğu görüldü.

Klersy ve ark. nın NT-ProBNP parametresinin RCV hesabında logaritmik yaklaşımın avantajlarını belirlemek için yaptıkları çalışmada, kendilerinin belirledikleri BV verileriyle RCV' ler %95 güven aralığında klasik yaklaşımla %26.33 ve logaritmik yaklaşımla %30 ve -%23 olarak hesaplanmıştır (77). Bu sonuçların bizim değerlerimize (klasik yaklaşımla %24 ve logaritmik %28 ve -%22) yakın olduğu görüldü.

Badiou ve ark. hemodiyaliz hastalarının kardiyovasküler hastalıklar açısından takibinde, hs-cTnT testinin RCV' sini hesapladıkları çalışmada %95 güven aralığında klasik yaklaşımla iki yönlü olarak %22, logaritmik yaklaşımla (Fokkema ve ark.) %25 ve -%19 olarak bulmuşlardır (78). Bu sonuçlar bizim değerlerimizden (klasik yaklaşımla %72, logaritmik yaklaşımla %105 ve -%51) oldukça düşük olup, bu durumun kendilerinin belirledikleri BV verileri ve analitik varyasyonların bizim değerlerimizden daha düşük olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Frankenstein ve ark. sağlıklı bireylerde hs-cTnT testinin BV ve RCV verilerini belirlemek için yaptıkları çalışmada, klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü olarak %87, logaritmik (Fokkema ve ark.) yaklaşımla %138 ve -%58 olarak RCV' leri hesaplamışlardır (79). Bu sonuçlar bizim değerlerimizden (klasik yaklaşımla %72, logaritmik yaklaşımla %105 ve -%51) daha yüksek olarak saptandı. CV<sub>1</sub> değerlerimiz benzer olmasına rağmen bizim analitik performansımızın daha iyi olmasının ve klasik yaklaşımda tek yönlü Z değeri kullanmamızın, RCV sonuçlarımızdaki farklılığın sebeplerini oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Tablo-36' da NT-ProBNP ve hs-cTnT testleri için yukarıda bahsedilen çalışmalarda belirlenen RCV' ler bizim çalışmamızla karşılaştırılarak verilmiştir.

**Tablo 36.** NT-ProBNP ve hs-cTnT testleri için referans değişim değerleri belirlenen başka çalışmalarla bizim verilerimizin karşılaştırılması

Çalışmalar		NT-ProBNP	hs-cTnT
<b>Bizim Çalışmamız</b>	Klasik	24	72
	Logaritmik	28, -22	105, -51
<b>Cinpolat</b>	Klasik	24.4	-
<b>Walz-Fierz</b>	Logaritmik	54, -35	105, -51
<b>Klersy</b>	Klasik	26.3	-
	Logaritmik	30, -23	-
<b>Badiou</b>	Klasik	-	22
	Logaritmik	-	25, -19
<b>Frankenstein</b>	Klasik	-	87
	Logaritmik	-	138, -58

Borai ve ark. farklı glukoz toleransı olan bireyler üzerinde yaptıkları çalışmada, İnsülin parametresinin RCV' sini açlık plazma glukozu normal olan bireyler için klasik yaklaşımla %95 güven aralığında iki yönlü olarak %68.5 bulmuşlardır (80). Bu sonuç bizim bulduğumuz değerden (%87) daha düşüktür. İki yönlü değerlendirmelerine rağmen kullanılan BV veri tabanı farklılığı ve muhtemel analitik varyasyonların daha iyi olması bu sonucun ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Martinez-Bru ve ark. HIV enfeksiyonlu hastaların takibinde immunglobulinlerin ve  $\beta$ 2-MG RCV' lerini klasik yöntemle %95 güven aralığında iki yönlü olarak hesaplamışlardır.  $\beta$ 2-MG için %32, IgG için %17, IgA için %19 ve IgM için %28.6 olarak bulmuşlardır (81). Bu sonuçlar bizim değerlerimizden ( $\beta$ 2-MG için %21, IgG için %12, IgA için %17 ve IgM için %16) yüksek olarak saptandı. Biyolojik varyasyon verilerimizin ve muhtemel analitik performanslarımızın farklılığının bu duruma neden olduğunu düşünmekteyiz.

Camacho ve ark. nın sigara kullanan bireylerin vücut sıvılarında sigara maruziyeti biyobelirteçlerinin RCV' lerini hesapladıkları çalışmada, idrar kreatinin parametresinin RCV' sini %95 güven aralığında logaritmik yaklaşımla (Fokkema ve ark.) %130 ve -%57 olarak bulmuşlardır (82). Sonuçlar bizim değerlerimizden (%76 ve -%43) daha yüksekti. Bu durumun bizim Westgard web sitesinden aldığımız BV verilerinin ve muhtemelen analitik varyasyonlarımızın daha düşük olmasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Literatür incelendiğinde, biyolojik varyasyon ve RCV üzerine yapılan çalışmalarda bulunan RCV sonuçlarında farklılıklar gözlenmektedir. Referans değişim değeri hesabı yapılırken kullanılan BV, analitik varyasyon ve iki ya da tek yönlü değişim için alınan Z değerleri bu farklılıkların oluşmasına neden olmaktadır. Çalışmalarda kullanılan BV verileri en güncel veri tabanından alınıp Z değerleri de aynı kullanılsa bile her laboratuvarın analitik performansı farklı olacağından dolayı hesaplanan RCV sonuçları farklı bulunacaktır. Bu yüzden her laboratuvarın analiz edilen parametreler için kendi RCV' lerini belirleyip kullanması oldukça önemlidir.

Ayrıca klinik laboratuvarlar BV verilerini kullanırken, EFLM veri tabanının güncellemelerini yakından takip etmeli ve buna göre RCV hesaplamalarını revize etmelidirler.

Biyolojik varyasyon veri tabanları incelendiğinde pek çok analit için bireysellik indeksi (II)  $<0.6$  olduğu görülmektedir. Özellikle bu bireyselliği yüksek olan analitlerin sonuçlarını sadece referans aralık kullanarak değerlendirmek her zaman yeterli olmayabilmektedir. Bireyin tüm seri sonuçları referans aralık içinde olsa bile ardışık iki ölçüm sonucu arasındaki değişim anlamlı olabilir veya bireyin referans aralık dışına çıkan bir sonucu için ardışık iki ölçüm sonucu arasındaki değişim her zaman klinik olarak anlamlı bir değişimi yani patolojik bir durumu göstermeyebilir. Dolayısıyla klinik laboratuvarın RCV kullanımıyla, analitik ve biyolojik varyasyonlar göz önünde bulundurulacağı için tetkik sonuçlarının değerlendirilmesinde ve klinik karar yönetiminde klinisyenlere oldukça yardımcı olacaktır. Bu yüzden tetkik sonuçları raporlanırken referans aralık ile birlikte ilgili analit için RCV sonucunun da verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak RCV sonuçlarını % olarak raporlamak klinisyenleri matematiksel hesaplama yapmaya maruz bırakarak sonuçları yorumlamada klinisyenlerin uyumunu zorlaştırabilir. Bundan dolayı RCV raporlaması için Fraser' ın da önerdiği gibi “uyarı işaretleri” kullanılmasının daha doğru olacağı kanaatindeyiz (17).

Uyarı işaretleri;      > Referans aralıktan yüksek  
                                 < Referans aralıktan düşük  
                                 \* %95 güven aralığında anlamlı değişiklik  
                                 \*\* %99 güven aralığında anlamlı değişiklik

bu şekilde kullanılarak klinisyenlerin karar verme süreçlerine daha fazla katkı sağlanabilir.

Biyolojik varyasyona ait verilerin oluşturulmasındaki zorluklar ve tanımlamalarda standart bir terminolojinin kullanılmaması, BV için bir veri tabanı ihtiyacını ortaya koymuş ve bu amaçla ilk olarak 1999 yılında Ricos ve ark. tarafından sunulmuş ve İspanya Klinik Biyokimya ve Moleküler Patoloji Derneği (SEQC) Analitik Komitesi tarafından düzenli aralıklarla güncellenmiş bir veri tabanı mevcuttur (35). Bu veri tabanı Westgard QC web sitesinde yayınlanmaktadır ve en son 2014 yılında güncellenmiştir (36). Sonrasında bu veri tabanının yönetimi EFLM' nin BV çalışma grubuna bırakılmıştır. Bu çalışma grubu 2019 yılı Mayıs ayında bazı analitlerin varyasyon değerlerini güncelleyerek web sitesinde yayınlamaya başlamıştır (39). Biyolojik varyasyonla ilgili literatürdeki her bir analit için verilerin objektif olarak değerlendirilmesine imkan sağlayan ve düzenli olarak güncellenen bir veri tabanı, BV verilerini kullanacak klinik laboratuvarlar için oldukça önemlidir (83). Biyolojik varyasyon veri tabanlarının oluşturulmasıyla pek çok test için bu bilgilere rahatça ulaşılabilmektedir. Ancak biyolojik varyasyonları henüz hesaplanmamış pek çok analit bulunmaktadır. Bu yüzden yapılacak çalışmalarla bu testlerin de veri tabanına eklenmesi sağlanmalıdır.

Birey-içi biyolojik varyasyon ( $CV_i$ ), bireyin homeostaz sürecinde meydana gelen rastgele (random) dalgalanmalardır ve bu dalgalanma normal (Gaussian) dağılıma uymaktadır. Ancak hastalık, anormal metabolik koşullar ve ilaç kullanımı biyolojik varyasyonun anormal dalgalanmasına neden olur. Bu gibi durumlarda ilgili analitlerin normal dağılım göstermesi beklenmemelidir (30). Dolayısıyla RCV hesabı yapılırken de logaritmik dönüşüm yöntemi kullanılarak RCV' ler belirlenmelidir. Bu yüzden biz de hem klasik yaklaşımla hem de logaritmik dönüşüm yöntemi kullanarak RCV hesaplamalarımızı yaptık. Çünkü hastanemiz üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesi olup bölge hastanesi konumuyla Doğu Karadeniz Bölgesinde geniş bir halk kitlesine hizmet vermekte ve hastanemize başvuranların çoğunluğu hastalık, ilaç kullanımı veya anormal metabolik koşullara sahip bireylerden oluşmaktadır. Ayrıca klasik yaklaşımla RCV hesabında, %100' ü aşan CRP, idrar albumini gibi testler için bu RCV' yi özellikle azalış yönünde değerlendirmek klinikle bağdaşmamaktadır. Yani hastanın ilk sonucu ne olursa olsun ikinci sonucun "sıfır" olması anlamına gelir ki bunun pratikte bir karşılığı yoktur. Sonuç olarak

linik laboratuvarlar RCV' lerini hem klasik hem de logaritmik yaklaşımla hesaplamalıdır. Özellikle normal dağılım göstermeyen analitler için logaritmik yaklaşımın kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatür taraması yaptığımızda bu kadar fazla sayıda parametreyi bir arada bulunduran başka bir çalışma ile karşılaşmadık. Bu nedenle çalışmamızın literatüre önemli bir veri katkısı sunacağını düşünüyoruz. Ayrıca yeni güncellenen EFLM BV verilerinin kullanılarak RCV hesaplamalarının yapılması çalışmamızın özgünlüğü açısından önemlidir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada laboratuvarımızda çalışılan parametrelerin 2018 yılı analitik performansları kullanılarak, klasik (Fraser) ve logaritmik (Lund/Fokkema) yaklaşımla referans değişim değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler 27 klinik kimya parametresi, 26 hormon ve biyobelirteç parametresi, 10 tam kan sayımı parametresi, HbA1c, 3 koagülasyon parametresi, 4 kardiyak biyobelirteç, 13 spesifik hormon ve spesifik protein parametresi ve 8 idrar biyokimya parametresi için belirlenmiştir. Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve öneriler aşağıda verilmiştir.

1. Çalışmamıza dahil edilen parametrelerin çoğunun bireyselliği yüksek olup, bireysellik indeksi (II)  $<0.6$  olarak saptandı. Dolayısıyla bu analitlerin sonuçlarının RCV ile değerlendirilmesinin daha uygun olduğu düşünüldü. Klinik kimya parametrelerinden D.Bil, T.Bil, T.Ca, Klorür, Glukoz, T.Demir, Mg,  $PO_4$ , Potasyum, T.Protein, Trigliserit ve BUN; hormon ve biyobelirteçlerden E2, FER, LH, PRL, IPTH, FT4, TES ve TSH; tam kan sayımı parametrelerinden WBC ve MCHC; kardiyak biyobelirteçlerden NT-ProBNP; koagülasyon parametrelerinden PT ve Fibrinojen; spesifik hormon parametrelerinden C-Peptit ve idrar biyokimya parametrelerinin (idrara Sodyum ve T.Protein hariç) bireysellik indeksi 0.6-1.4 arasında olduğundan bu analitlerin sonuçları değerlendirilirken hem referans aralık hem de RCV kullanımının uygun olacağı görüldü.
2. İdrar biyokimya parametrelerinden Sodyum ve T.Protein testlerinin bireysellik indeksi 1.4' ten büyük olduğu için bu parametrelerin sonuçlarını referans aralık ile değerlendirmek daha uygun olduğundan RCV' leri hesaplanmadı.



3. Klasik ve logaritmik yaklaşımla referans değişim değeri hesaplanan 92 parametreden; klinik kimya parametrelerinden D-Bil ve CRP, kardiyak biyobelirteçlerden hs-cTnT, spesifik hormon testlerinden İnsülin ve idrar biyokimya parametrelerinden Mg ve Albumin testlerinin  $CV_T$ ' leri %30' dan büyük olduğundan dolayı logaritmik RCV hesabı yapılırken Fokkema ve ark.nın önerdiği formüller kullanıldı.
4. Hesaplanan klasik ve logaritmik RCV' ler karşılaştırıldığında genelde artış yönündeki logaritmik RCV' ler klasik yaklaşımdan daha büyükken; azalış yönündeki logaritmik RCV' ler klasik yaklaşımla elde edilen RCV' lerden daha küçük olarak saptandı. %10' un altında RCV' si hesaplanan çoğu parametrenin klasik ve logaritmik RCV' lerinin aynı olduğu gözlemlendi. Logaritmik yaklaşımın klasik yaklaşıma göre artış yönünde daha yüksek olması, Fraser' ın yaklaşımında yanlış pozitiflik oranlarının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Bu yüzden özellikle RCV %10' u aştığında logaritmik yaklaşımla hesaplanan RCV' lerin kullanılmasının daha doğru bir değerlendirme sağlayacağı kanaatindeyiz. Ayrıca klasik yaklaşımla RCV' si %100' ü aşan analitler için bu RCV' yi özellikle azalış yönünde değerlendirmek klinikle bağdaşmamaktadır. Yani hastanın ilk sonucu ne olursa olsun ikinci sonucun "sıfır" olması anlamına gelir ki bunun pratikte bir karşılığı yoktur. Sonuç olarak klinik laboratuvarlar RCV' lerini hem klasik hem de logaritmik yaklaşımla hesaplamalıdır. Özellikle normal dağılım göstermeyen analitler için logaritmik yaklaşımın kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.
5. Biyolojik varyasyon veri tabanları incelendiğinde pek çok analitin bireysellik indeksinin 0.6' nın altında olduğu görülmektedir. Özellikle bu bireyselliği yüksek olan analitlerin sonuçlarını sadece referans aralık kullanarak değerlendirmek her zaman yeterli olamayabilmektedir. Bireyin tüm seri sonuçları referans aralık içinde olsa bile ardışık iki ölçüm sonucu arasındaki değişim anlamlı olabilir veya bireyin referans aralık dışına çıkan bir sonucu

için ardışık iki ölçüm sonucu arasındaki değişim her zaman klinik olarak anlamlı bir değişimi yani patolojik bir durumu göstermeyebilir. Dolayısıyla klinik laboratuvarın RCV kullanımıyla, analitik ve biyolojik varyasyonlar göz önünde bulundurulacağı için tetkik sonuçlarının değerlendirilmesinde ve klinik karar yönetiminde objektif bir araç olarak klinisyenlere oldukça yardımcı olacaktır. Bu yüzden klinik laboratuvarlar tetkik sonuçlarını raporlarken referans aralık ile birlikte ilgili analit için RCV' lerini de vermelidirler. Dolayısıyla analiz edilen parametrelerin RCV' lerinin LBYS ile entegre edilmesi oldukça önemlidir ve laboratuvar için ek bir maliyet de oluşturmamaktadır.

6. Referans değişim değerlerinin tetkik sonuç raporlarında kullanılmasıyla gereksiz test tekrarlarının önüne geçilebilecek, maliyet ve hasta-klinisyen-laboratuvar iş yükünün azaltılması mümkün olabilecektir.
7. Literatür taraması yapıldığında, BV ve RCV üzerine yapılan çalışmalarda bulunan RCV sonuçlarında farklılıklar gözlenmektedir. Referans değişim değeri hesabı yapılırken kullanılan BV, analitik varyasyon ve iki ya da tek yönlü değişim için alınan Z değerleri bu farklılıkların oluşmasına neden olmaktadır. Çalışmalarda kullanılan BV verileri en güncel veri tabanından alınıp Z değerleri de aynı kullanılsa bile her laboratuvarın analitik performansı farklı olacağından dolayı hesaplanan RCV sonuçları farklı bulunacaktır. Bu yüzden her laboratuvarın analiz edilen parametreler için kendi RCV' lerini belirleyip kullanması oldukça önemlidir.
8. Klinik karar yönetiminde ölçüm yapılan analitin sonucu değerlendirilirken artış veya azalış olabileceğinden dolayı, referans değişim değerleri hesaplanırken tek yönlü Z skorları kullanılmalıdır.

9. Birey-içi biyolojik varyasyon değerleri zaman, coğrafya ve analitik metodolojiden bağımsız olarak sabit olduğundan, RCV hesabını etkileyen asıl faktör analitik varyasyondur. Bundan dolayı her laboratuvar RCV hesabı yaparken her cihazın analitik performansı farklı olabileceğinden dolayı, RCV' lerini her analit için cihaz bazında ayrı ayrı belirlemelidir.
10. T.C. Sağlık Bakanlığı' nın akılcı laboratuvar kullanımı projesi kapsamında önerdiği onay destek sistemlerinin algoritmaları oluşturulurken RCV önemli bir kriter olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu sistemlerin kullanılmasıyla ardışık sonuçlarda anlamlı değişim olmayan test sonuçları otomatik onaylanarak laboratuvar uzmanlarının sonuç değerlendirmeye ilgili iş yükü azaltılabilecektir.
11. Literatür taraması yaptığımızda bu kadar fazla sayıda parametreyi bir arada bulduran başka bir çalışma ile karşılaşmadık. Ayrıca çalışmamızda, EFLM BV çalışma grubu tarafından bazı analitler için Mayıs ayında güncellenmeye başlanan biyolojik varyasyon verilerinin kullanılması oldukça önemlidir.
12. Klinik laboratuvarlar BV verilerini kullanırken, EFLM veri tabanının güncellemelerini yakından takip etmeli ve buna göre RCV hesaplamalarını revize etmelidirler. Ancak biyolojik varyasyonları belirlenmemiş pek çok analit bulunmaktadır. Bu yüzden yapılacak çalışmalarla bu testlerin BV verileri belirlenerek veri tabanına eklenmesi sağlanmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Marshall W. J., Bangert S. K., and Lapsley M. Clinical chemistry. Mosby Elsevier 2012.
2. Stroobants A., Goldschmidt H. M., and Plebani M. Error budget calculations in laboratory medicine: linking the concepts of biological variation and allowable medical errors. Clin. Chim. Acta, vol. 333, no. 2, pp. 169–176, Jul. 2003.
3. Ricos C. et al. Application of biological variation - a review. Biochem. Medica, pp. 250–259, 2009.
4. Regis M., Postma T. A. , van den Heuvel E.R. A note on the calculation of reference change values for two consecutive normally distributed laboratory results. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems Volume 171, 15 December 2017, Pages 102.
5. Harris EK, Yasaka T. On the calculation of a “ reference change ” for comparing two consecutive measurements. Clin Chem 1983; 29: 25 – 30.
6. Fraser CG, Harris EK. Generation and Application of Data on Biological Variation in Clinical Chemistry. Crit Rev Clin Lab Sci 1989; 27: 409 – 37 .
7. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün 22.02.2018 tarih ve 95966346 sayılı “Tıbbi Laboratuvarlarda Onay Destek Sistemi” konulu yazısı.
8. Lippi et al. Test results management in hemolyzed specimens, Clin Chem Lab Med 2018; 56(5): 718–727.
9. Lippi G, Guidi GC, Mattiuzzi C, Plebani M. Preanalytical variability: the dark side of the moon in laboratory testing. Clin Chem Lab Med 2006; 44(4): 358–65.
10. Lippi G, Chance JJ, Church S, Dazzi P, Fontana R, Giavarina D, et al. Preanalytical quality improvement: from dream to reality. Clin Chem Lab Med 2011; 49(7): 1113-26.
11. Fraser CG, Reference change values., Clin Chem Lab Med 2012; 50(5): 807–812.
12. Westgard J.O., Barry P. Cost-effective Quality Control: Managing the Quality and Productivity of Analytical Processes. AACC press Washington DC, 1986.
13. Tağa Y, Aslan D, Güner G, Kutay FZ. Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon ve Kalite Yönetimi. Ankara: Türk Biyokimya Derneği; 2000 .

14. Westgard JO, Basic Planning For Quality, Training in Analytical Quality Management For Healthcare laboratories, Westgard QC Inc., Madison WI, 2000.
15. ISO 5725-1:1994 Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results, Part 1; General principles and definitions.
16. Westgard JO., Useful measures and models for analytical quality management in medical laboratories, Clin Chem Lab Med 2016; 54(2): 223–233.
17. Fraser CG, The nature of BV. In: Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington: AACC Press Washington, 2001:1-28.
18. Aral H. Analiz Öncesi Değişkenlerin Test Sonuçlarına Etkisi. İstanbul Tıp Dergisi-2009-3.syf:150-155.
19. Horowitz GL. Establishment and use of reference values. In Burtis CA, Ashwood ER, Burns DE eds: Tietz Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Elsevier Saunders Pub., St. Louis, 5th ed. 2012 , pp 95-118.
20. NCCLS. C28-A: How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline. 1995.
21. Wians F. H., “Clinical Laboratory Tests: Which, Why, and What Do The Results Mean?,” Lab. Med., vol. 40, no. 2, pp. 105–113, Feb. 2009.
22. Solberg HE: Referans değerlerin belirlenmesi ve kullanılması. In Burtis CA and Ashwood ER: Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler (çev. D Aslan), Palme yay., Ankara, 2005, s.251-261.
23. CLSI, Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline CLSI Document C28-A3, fourth ed. Pennsylvania, USA, 2008.
24. Fraser CG, Hyltoft Petersen P, Lytken Larsen M. Setting analytical goals for random analytical error in specific clinical monitoring situations, Clin Chem 1990;36:1625–8.
25. Cooper G., DeJonge N., Ehrmeyer S., Yundt-Pacheco J. Jansen R. Ricós C, et al. Collective opinion paper on findings of the 2010 convocation of experts on laboratory quality. Clin Chem Lab Med 2011; 49:793–802.
26. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington, DC: AACC Press, 2001.
27. Fraser C.G. Biyolojik Varyasyon: İlkelerden Uygulamaya. Çeviren Coşkun A. AACC Press, 2001.
28. Ricós C, García-Lario J-V, et al. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2010 update. [<http://www.westgard.com/biodata-base-2010-update.htm>]

29. Fokkema MR, Herrmann Z, Muskiet FAJ, Moecks J. Reference change values for brain natriuretic peptides revisited. *Clin Chem* 2006; 52:1602 – 3.
30. Lund F., Petersen PH., Fraser CG., Sölétormos G. Calculation of limits for significant unidirectional changes in two or more serial results of a biomarker based on a computer simulation model. *Ann Clin Biochem*. 2015 Mar; 52(Pt 2): 237-44.
31. Roraas T, Stove B, Hyltoft Petersen P, et al. Biological variation: the effect of different distributions on estimated within-person variation and reference change values, *Clin Chem* 2016; 62: 725–36.
32. Carmen Ricós, Virtudes Álvarez, Joana Minchinela, Pilar Fernández-Calle, *Biologic Variation Approach to Daily Laboratory*, *Clin Lab Med* 37 (2017) 47–56.
33. Lund F, Hyltoft Petersen P, Fraser CG, et al. A dynamic reference change value model applied to ongoing assessment of the steady state of a biomarker using more than two serial results. *Ann Clin Biochem* 2019; 0(0) 1–12.
34. Jones GR and Chung JZ. Calculation of reference change values using more than two results is a difficult task: a response. *Ann Clin Biochem* 2017; 54: 414-415.
35. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest* 1999; 59: 491-500.
36. <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>.2014[10.06.2019 tarihinde erişildi.]
37. Minchinela J, Ricós C, Perich C, Fernández-Calle P, Alvarez V, Domenech M. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). <http://www.westgard.com/biodatabase-2014-update.htm>.
38. Bartlett WA, Braga F, Carobene A, Coşkun A, Prusa R, Fernandez-Calle P, Røraas T, Jonker N, Sandberg S; Biological Variation Working Group, European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). A checklist for critical appraisal of studies of biological variation, *Clin Chem Lab Med*. 2015 May; 53(6): 879-85.
39. [https://biologicalvariation.eu/meta\\_calculations](https://biologicalvariation.eu/meta_calculations).2019[11.06.2019 tarihinde erişildi.]
40. Biosca C, Ricós C, Jiménez CV, Lauzurica R, Galimany R. Model for establishing biological variation in non-healthy: renal posttransplantation. *Clin Chem* 1997; 43: 2206-8.
41. Biosca C, Ricós C, Jiménez CV, Lauzurica R, Galimany R. Are equally spaced collections necessary to assess biological variation? Evidence from renal transplant recipients. *Clin Chim Acta* 2000; 301: 79-85.
42. Fraser CG, Cummings ST, Wilkinson SP, Neville RG. Biological variation of 26 clinical chemistry analytes in elderly people. *Clin Chem* 1989; 35: 783-6.

43. Ricos C, Iglesias N, Garcia-Lario JV, Simon M, Caval F, Hernandez A, Perich C, Minchinela J, Alvarez V, Domenech MV, Jimenez CV, Biosca C, Tena R. Within-subject biological variation in disease: collated data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem*, 4. 343- 352, 2007.
44. Iglesias N, Petersen PH, Jensen E, Ricos C, Joergensen P. Reference change values and power functions. *Clin Chem Lab Med*, 42: 415- 422, 2004.
45. Biosca C, Ricos C, Lauzurica R, Galimany R. Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal posttransplantation. *Clin Chem*, 47: 2146- 2148, 2001.
46. Fraser CG. The application of theoretical goals based on biological variation data in proficiency testing. *Arch Pathol Lab Med*, 112: 404- 415, 1988.
47. Özata M, Aslan Ş. Klinik Karar Destek Sistemleri ve Örnek Uygulamalar. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004; 5: 11-17.
48. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/10/20131009-11.htm>. [12.06.2019 tarihinde erişildi.]
49. Öztürk Ö. G., Karaçor E. D. Z. ve Şahin G., “Laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesinde analitlerin biyolojik varyasyon verilerinin önemi,” *Arşiv Kaynak Tarama Derg.*, vol. 22, no. 2, 2013.
50. Ozturk OG. Using biological variation data for reference change values in clinical laboratories. *Biochem Anal Biochem* 2012; 1:e106.
51. Monach PA. Repeating tests: different roles in research studies and clinical medicine. *Biomark Med* 2012; 6: 691-703. .
52. Ozturk OG, Paydas S, Balal M, Sahin G, Karacor ED, Ariyurek SY et al. Biological variations of some analytes in renal posttransplant patients: A different way to assess routine parameters. *J Clin Lab Anal* 2013; 27: 438-43.
53. Bugdayci G., Polat M., Oguzman H., and Cinpolat H. Y., “Interpretation of Biochemical Tests Using the Reference Change Value in Monitoring Adverse Effects of Oral Isotretinoin in 102 Ethnic Turkish Patients,” *Lab. Med.*, vol. 47, no. 3, pp. 213–219, 2016.
54. Cinpolat H. Y., Bugdayci G., Oguzman H., and Yis M. O., “İmmün analiz parametrelerinin referans değişim değerlerinin hesaplanması,” *Gazi Med. J.*, vol. 26, no. 3, Jul. 2015.
55. Çetin N. H. Akut Pankreatitli Hastalarda Amilaz Testi İçin Referans Aralık Yerine Referans Değişim Değeri Kullanılmasının Maliyet Ve Etkinlik Açısından Araştırılması.[tez] İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Kliniği, 2018.
56. Fraser CG. Interpretation of differences in serial troponin results. [<http://www.westgard.com/troponin-interpretations.htm>].2010 [15.06.2019 tarihinde erişildi.]

57. Lund et al., Calculation of limits for significant bidirectional changes in two or more serial results of a biomarker based on a computer simulation model, *Annals of Clinical Biochemistry* 2015, Vol. 52(4) 434–440.
58. Kütükcü A. Acil Biyokimya Laboratuvarında Otoanalizörde Çalışılan Testlerin Ölçüm Belirsizliği Ve Referans Değişim Değerlerinin Hesaplanması. [tez] İstanbul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, 2018.
59. Ağca E. Biyokimya Ve Hormon Testlerinde Belirsizlik Ve Referans Değişim Değerlerinin Saptanması. [tez] Mersin: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 2016.
60. Aydın N. E. Kalsiyum Metabolizmasının Değerlendirilmesinde Kullanılan Parametrelerde Bireysellik İndeksi Ve Referans Değişim Değerinin Belirlenmesi. [tez] Sakarya: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 2019.
61. Ko H.D., Park H., Hyun J., Kim S., Park J.M., Shin H.D. Utility of Reference Change Values for Delta Check Limits. *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 148, Issue 4, 1 October 2017, Pages 323–329.
62. Bugdayci G, Oguzman H, Arattan HY, Sasmaz G. The Use of Reference Change Values in Clinical Laboratories. *Clin Lab* 2015; 61 (3-4): 251-7.
63. Cinpolat HY, Bugdayci G, Oguzman H, Yis MO. Calculation of Reference Change Values of Immun Analysis Parameters. *Gazi Medical Journal* 2015; 26: 85-7.
64. Ercan M. et al., Determining biological variation of serum parathyroid hormone in healthy adults, *Biochem Med (Zagreb)* 2019; 29(3): 030702 .
65. Güleçoğlu Önem M. G., Uysal S. Tekrarlayan serum psa ölçümlerindeki farklılıkların referans değişim değeri ile karşılaştırılması, *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, Cilt 31, Sayı 1, (Nisan) 2017, 27-33.
66. Erden G, Tezcan G, Soydas OA, Yıldırım kaya MM. Biological Variation and Reference Change Value (RCV) of Prostate Specific Antigen (PSA) Levels In The Serum of Healthy Young Individuals. *Gazi Medical Journal* 2009; 20(4): 152-6.
67. Walz B. , Fierz W. Der Referenzbereich ist tot – es lebe der Reference Change Value. *Therapeutische Umschau* (2015), 72, pp. 130-135. .
68. Keleş M. Tümör Belirteç Testlerinin Analitik Performans Değerlendirmesinde Ölçüm Belirsizliği Ve İzin Verilebilir Limitleri, Toplam Analitik Hata, Referans Değişim Değeri. [tez] Ankara: Sağlık Bakanlığı Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği, 2017.
69. Erden G, Barazi AO, Tezcan G, Yıldırım kaya MM., Biological variation and reference change values of CA 19-9, CEA, AFP in serum of healthy individuals. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 68(3): 212-8.



70. Qi Z, Zhang L, Chen Y, Ma X, Biological variations of seven tumor markers, *Clin Chim Acta*. 2015 Oct 23; 450: 233-6.
71. Essink A., Korse T., van den Heuvel M., Serum tumor markers and the response to immunotherapy in advanced non-small cell lung carcinoma, *Journal of Thoracic Oncology* (2016) 11 (supplement 4): S57-S166.
72. Nunes L.A., Brenzikofer R., de Macedo D.V. Reference change values of blood analytes from physically active subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Sep; 110(1): 191-8.
73. Hilderink et al.: Biological variation in hematological parameters and hour-to-hour reference change values for hematological parameters, *Clin Chem Lab Med* 2016 .
74. Ucar F. et al., Estimation of biological variation and reference change value of glycosylated hemoglobin, *Clinical Biochemistry* 46 (2013) 1548–1553.
75. Carlsen S, Petersen PH, Skeie S, Skadberg Ø, Sandberg S. Within-subject biological variation of glucose and HbA1c in healthy persons and in type 1 diabetes patients. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(9): 1501–7.
76. Chen et al., Biological and Analytical Variations of 16 Parameters Related to Coagulation Screening Tests and the Activity of Coagulation Factors, *Semin Thromb Hemost* 2015;41: 336–341.
77. Klersy C. et al., Advantages of the lognormal approach to determining reference change values for N-terminal propeptide B-type natriuretic peptide, *Clinica Chimica Acta* 413 (2012) 544–547.
78. Badiou S. et al., Monthly reference change value of cardiac troponin in hemodialysis patients as a useful tool for long-term cardiovascular management, *Clinical Biochemistry*, 2016.
79. Frankenstein L. et al., Biological Variation and Reference Change Value of High-Sensitivity Troponin T in Healthy Individuals during Short and Intermediate Follow-up Periods, *Clinical Chemistry* 57: 71068–1071 (2011).
80. Borai A., Livingstone C. and Ferns G., Reference change values for insulin and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) in individuals with varying degrees of glucose tolerance, *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 73:4, 274-278, 2013.
81. Martinez-Bru et al., p2-Microglobulin and immunoglobulins are more useful markers of disease progression in HIV than neopterin and adenosine deaminase, *Ann Clin Biochem* 1999; 36: 601--608.
82. Camacho O.M. et al., Reference change values in concentrations of urinary and salivary biomarkers of exposure and mouth level exposure in individuals participating in an ambulatory smoking study, *Practical Laboratory Medicine* 5 (2016) 47–56.

83. Simundic AM, Kackov S, Miler M, Fraser CG, Petersen PH. (2015). Terms and symbols used in studies on biological variation: The need for harmonization. Clin Chem. 61(2): 438-9.

