

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA HEPATİT B
YÜZEY ANTİJENİ (HBsAg) TESTİ İÇİN LABORATUVAR
YAPIMI İÇ KALİTE KONTROL MATERYALİ
HAZIRLANMASI VE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Rukiye AKYOL

Trabzon – 2016

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA HEPATİT B
YÜZEY ANTİJENİ (HBsAg) TESTİ İÇİN LABORATUVAR
YAPIMI İÇ KALİTE KONTROL MATERYALİ
HAZIRLANMASI VE ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Rukiye AKYOL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Neşe KAKLIKKAYA

Trabzon – 2016

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında ve eğitim hayatım boyunca her zaman ilgisini ve desteğini yanımda hissettiğim, öğrencisi olmakla onur duyduğum, hoşgörüsünü, samimiyetini ve zerafetini her daim örnek alacağım değerli danışmanım, Prof. Dr. Neşe KAKLIKKAYA'a Anabilim Dalımızın hepsi birbirinden kıymetli saygı değer hocalarım; Prof. Dr. Faruk AYDIN, Prof. Dr. İlknur TOSUN, Prof. Dr. Ali Osman KILIÇ, Doç. Dr. Gülçin BAYRAMOĞLU, Doç. Dr. Kurtuluş BURUK, Yrd. Doç. Dr. Esra ÖZKAYA ve liyofilizasyon basamağında bana yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet YAVAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim süresince bilgi paylaşımını ve desteğini benden esirgemeyen sevgili çalışma arkadaşlarım Dr. Erhan KONGUR, Dr. Şükran ÖNDER, Dr. Bünyamin KASAP, Uzman Dr. Hikmet ÖZTEL OCAK, Uzm. Dr. Çiğdem GENÇOĞLU ÖZGÜR ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm araştırma görevlisi, yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma, Mikrobiyoloji Merkez Laboratuvarı çalışanlarına ve özellikle tez çalışmasında yardımlarından dolayı değerli çalışanlarımız Hatice ARSLAN ve Hatice KOÇ'a teşekkür ederim.

Hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hep yanımda hissettiğim anne ve babama, canım eşim Aytaç'a ve tezin yazım aşamasında bir parçam olan şimdi ise hayatıma Bahar olan canım kızıma sonsuz teşekkürler...

Dr. Rukiye AKYOL

ÖZET

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Hepatit B Yüzey Antijeni (HBsAg) Testi için Laboratuvar Yapımı İç Kalite Kontrol Materyali Hazırlanması ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Tıbbi laboratuvarların öncelikli görevi hastaya güvenilir ve doğru sonuç verebilmektir. Bunu sağlamak için her laboratuvar iç kalite kontrol (İKK) programına ihtiyaç duymaktadır. İç kalite kontrol programı ile kontrol materyalleri kullanarak olası hataların hasta sonuçlarına yansımaları engellenmektedir.

Çalışmanın amacı, HBsAg pozitif hasta örnekleri kullanılarak laboratuvar ortamında İKK materyalleri hazırlamak ve bu materyallerin farklı saklama koşullarındaki (4°C’de, -20°C’de ve liyofilize formda) etkinliklerini değerlendirmektir. Hazırlanmış İKK materyalleri her gün, bir örnek olacak şekilde 20 farklı günde kantitatif ve kalitatif kitle kullanılarak çalışılmış ve sonuçları Wesgard kuralları ile Levey-Jennings grafiklerinde değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları ± 2 standart sapma (SD) aralığında ise başarılı sayılmıştır. Ayrıca kite ait ticari İKK materyalleri de çalışmaya dahil edilmiştir.

Laboratuvar yapımı 4°C’de saklanmış olan İKK materyallerinin 20 çalışma sonucunun hepsinin $\pm 3SD$ dışında olduğu görülmüştür. Bu nedenle materyallerin 4°C’de saklanması uygun bulunmamıştır. -20°C’de saklanmış olan materyallerin kantitatif kit ile çalışılmış sonuçlarının 20’de 19’u $\pm 2SD$ aralığında; kalitatif kit ile çalışılmış sonuçların ise 20’de 14’ü $\pm 2SD$ aralığında izlenmiştir. Liyofilize edilmiş materyallerin kantitatif kit ile çalışılmış sonuçlarının 20’de 10’u $\pm 2SD$ aralığında izlenirken, kalitatif kit ile çalışılmış sonuçlarının 20’de 7’si $\pm 2SD$ aralığında izlenmiştir. Kite ait ticari İKK materyallerinin sonuçlarının tamamı ise $\pm 2SD$ aralığında değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, laboratuvara HBsAg istemi ile gelen örnek sayısının %0.8 kadarı ikiye bölünerek, örneğin biri rutin uygulamalar sırasında, diğeri iç kalite değerlendirme numarası verilerek farklı bir zamanda test edilmiştir. Bu çalışmada HBsAg analizinde laboratuvar süreçlerinin tümünü kontrol etmek amaçlanmıştır. Sonuçlar arasında klinik tanıyı değiştirebilecek bir fark tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak, -20°C’de saklanan laboratuvar yapımı İKK materyallerin sonuçlarının 4°C’de saklanan ve liyofilize forma göre daha kabul edilebilir olduğu görülmüştür. Ayrıca laboratuvar yapımı İKK materyallerinin ticari İKK materyalleri kadar stabil olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İç kalite kontrol materyali, saklama koşulları, HBsAg



SUMMARY

Preparation of in-House Internal Quality Control Material for the Testing of Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) in the Medical Microbiology Laboratory, and an Evaluation of Its Effectiveness

The primary duty of medical laboratories is to be able to give the patient reliable and accurate results. Every laboratory needs an internal quality control (IQC) program in order to do this. Using an IQC and control materials prevents potential errors being reflected in patients' results.

The purpose of this study was to prepare in-house IQC materials in a laboratory environment using HBsAg-positive patient samples and to assess the efficacy of these materials under different storage conditions (at 4°C, -20°C and in lyophilized form). Prepared IQC materials were studied on 20 separate days using quantitative and qualitative kits in the form of one specimen a day, and the results were evaluated on a Levey-Jennings chart with Westgard rules. Study results within a ± 2 standard deviation (SD) range were considered successful. Commercial IQC materials belonging to the kits were also included in the study.

Twenty study results for in-house IQC materials stored at 4°C were outside $\pm 3SD$. The storage of materials at 4°C was therefore considered inappropriate. Nineteen of the 20 results for materials stored at -20°C studied using a quantitative kit and 14 of the 20 results studied using a qualitative kit were within a $\pm 2SD$ range. Ten of the 20 results for lyophilized materials studied with a quantitative kit and 7 of the 20 results studied with a qualitative kit were within a $\pm 2SD$ range. All the results for IQC materials belonging to the kit were within a $\pm 2SD$ range.

In the second part of the study, up to 0.8% of the number of specimens arriving at the medical microbiology laboratory with a request for HBsAg analysis was divided into two and tested at different times, with one specimen being numbered during routine procedures and one being given an internal quality evaluation number. The aim in this study was to assess all the laboratory processes at HBsAg analysis. No difference capable of changing clinical diagnosis was observed among the results.

In conclusion, results for in-house IQC materials stored at -20°C are more reliable than those for materials stored at 4°C and lyophilized forms. In addition, in-house IQC materials were not as stable as commercial IQC materials.

Keys Words: Internal quality control material, storage conditions, HBsAg



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLO DİZİNLERİ	x
ŞEKİL DİZİNLERİ.....	xi
GRAFİK DİZİNLERİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kalite	2
2.1.1. Kalite Tanımları.....	2
2.1.2. Kalitenin Tarihçesi.....	3
2.1.3. Sağlık Hizmetlerinde Kalitenin Gerekliği	5
2.1.4. Sağlık Hizmetleri Alanında “Toplam Kalite Yönetimi”	6
2.1.5. Standartlar ve Kılavuzlar	7
2.2. Tıbbi Laboratuvarlarda Kalite	9
2.2.1. Tıbbi Laboratuvarlarda Kalitenin Uygulanması	9
2.2.2. Laboratuvar Test Süreçleri ve Hataları	10
2.3. Analitik Süreç Yönetimi.....	13
2.3.1. Kalite Kontrol Çalışmaları.....	13
2.3.2. Seroloji ve Viroloji Laboratuvarında Analitik Sürecin Değerlendirilmesi.....	14
2.3.3. İç Kalite Kontrol (İKK)	15
2.3.4. İç Kalite Kontrol Materyalleri	15
2.3.5. Kalite Kontrol Grafikleri	17
2.3.6. Çok Kurallı Kalite Kontrol	19
2.4. Dış Kalite Değerlendirme.....	23
2.5. Laboratuvar Sonuçlarının Kalitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Bazı	

İstatistiksel Terimler ve Tanımları	24
3. GEREÇ YÖNTEM.....	28
3.1. Gereç	28
3.1.1. Kullanılan Alet ve Cihazlar.....	28
3.1.2. Kullanılan Kitler	29
3.2. Yöntem	29
4. BULGULAR.....	33
4.1. İç Kalite Değerlendirilme Sonuçları.....	33
4.2. Hazırlanan İç Kalite Kontrol Materyallerinin Aşamaları.....	34
4.2.1. İKK Materyallerinin Hazırlık Aşaması Sonuçları	34
4.2.2. İKK Materyallerinin Çalışma Sonuçları	36
4.2.3. İKK Materyallerinin Değerlendirme Sonuçları	45
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
6.1. Sonuçlar	59
6.2. Öneriler	60
7. KAYNAKLAR.....

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ASQC	: Amerika Birleşik Devletleri Kalite Kontrol Derneği (<i>American Society for Quality</i>)
EOQC	: Avrupa Kalite Kontrol Örgütüne
TSE	: Türk Standartları Enstitüsü
MÖ	: Milattan Önce
TKK	: Toplam Kalite Kontrol
TKY	: Toplam Kalite Yönetimi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ISO	: Uluslararası Standartlar Teşkilâtı
JCI	: Joint Commission International
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>)
HHKS	: Hastane Hizmet Kalite Standartları
KK	: Kalite Kontrol
HIS	: Hastane İntegrasyon Sistemleri
LIS	: Laboratuvar İntegrasyon Sistemleri
NEQAS	: National External Quality Assessment Service
EQAS	: External Quality Assessment Service
IQAS	: Internal Quality Assessment Service
UKAS	: United Kingdom Accreditation Service
UK	: United Kingdom
İKK	: İç Kalite Kontrol
DKK	: Dış Kalite Kontrol
DKD	: Dış Kalite Değerlendirme
SE	: Sistematik Hatalar (<i>Systematic Errors</i>)
RE	: Rasgele Hatalar (<i>Random Errors</i>)
SD	: Standart Sapma
CV	: Varyasyon Katsayısı
HBsAg	: Hepatiit B Yüzey Antijeni

İKD	: İç Kalite Değerlendirmesi
SDI	: Standart Deviasyon İndeksi
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HCV	: Hepatit C Virus
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory test
ALP	: Alkalen Fosfataz
PSA	: Prostat Spesifik Antijen
sT4	: Serbest Tiroid Hormonu
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
ELİSA (EIA)	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
CEA-125	: Karsinoembriyonik Antijen 125
E2	: Estradiol
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
uE3	: Estriol
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
GOT	: Glutamik Oksaloasetik Transaminaz
GPT	: Glutamik Pürüvik Transaminaz

TABLO DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Rutin ve İKD Barkodu ile Çalışılan Kalitatif HBsAg Testinin Sonuçları	33
Tablo 2. Hazırlanan İKK Materyallerinin, 20 Ardışık Çalışma ile Elde Edilen HBsAg Testi Sonuçları	35
Tablo 3. Hazırlanan İKK Materyalleri İçin Ortalama, $\pm 1SD$, $\pm 2SD$ ve $\pm 3SD$ Değerleri.....	35
Tablo 4. Hazırlanan İKK Materyallerinin HBsAg Kalitatif Test Sonuçları.....	37
Tablo 5. Hazırlanan İKK Materyallerinin HBsAg Kantitatif Test Sonuçları.....	38
Tablo 6. 4°C, -20°C ve liyofilize İKK Materyallerinin Kantitatif HBsAg Sonuçlarının Değerlendirilmesi	45
Tablo 7. -20°C, 4°C ve Liyofilize İKK Materyallerinin Kalitatif HBsAg Sonuçlarının Değerlendirilmesi	46
Tablo 8. Kantitatif HBsAg Testine Ait Kitin İKK Materyallerinin HBsAg Sonuçlarının Değerlendirmesi.....	46
Tablo 9. Kalitatif HBsAg Testine Ait Kitin İKK Materyallerinin HBsAg Sonuçlarının Değerlendirmesi.....	47
Tablo 10. Hasta Serumları ile Hazırlanan İKK Materyallerinin Hazırlık Aşaması ve Çalışma Aşaması HBsAg Kalitatif Sonuçlarının; Ortalama, SD ve %CV Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 11. Hasta Serumları ile Hazırlanan İKK Materyallerinin Hazırlık Aşaması ve Çalışma Aşaması HBsAg Kantitatif Sonuçlarının; Ortalama, SD ve %CV Değerlerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 12. Kalitatif HBsAg Testine Ait Kitin Pozitif İKK Materyallerinin Ortalama, SD ve %CV Değerlerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 13. Kantitatif HBsAg Testine Ait Kitin Pozitif İKK Materyallerinin Ortalama, SD ve %CV Değerlerinin Karşılaştırılması	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Kalitenin Zaman İçerisindeki Gelişimi	4
Şekil 2. ISO 9001:2000	7
Şekil 3. Laboratuvar Test Süreçleri.....	10
Şekil 4. Kalite Güvencesi Prosedürü.....	14
Şekil 5. Levey-Jennings Grafiği.....	18
Şekil 6. 1_{2S} Kuralı.....	19
Şekil 7. 1_{3S} Kuralı.....	20
Şekil 8. 2_{2S} Kuralı.....	20
Şekil 9. R_{4S} Kuralı.....	20
Şekil 10. 4_{1S} Kuralı.....	21
Şekil 11. 10_X Kuralı.....	21
Şekil 12. Uyarı ve Reddetme Kuralları	22
Şekil 13. Rastgele ve Sistemik Hatanın Karşılaştırılması	23
Şekil 14. Doğru ve Kesinliğin Nişan Tahtasında Gösterimi	26
Şekil 15. İç kalite Değerlendirmesi Algoritması.....	30

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Grafik 1. Kalitatif HBsAg Testi Pozitif İKK Materyallerinin Sonuçlarını Değerlendirmek İçin Hazırlanan Levey-Jennings Grafiği	36
Grafik 2. Kantitatif HbsAg Testi Pozitif İKK Materyallerinin Sonuçlarını Değerlendirmek İçin Hazırlanan Levey-Jennings Grafiği	36
Grafik 3. Kalitatif HBsAg Testi ile Çalışılan, 4°C’de Saklanan HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi	39
Grafik 4. Kalitatif HBsAg Testi ile Çalışılan, Liyofilize HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi	39
Grafik 5. Kalitatif HBsAg Testi ile Çalışılan, -20°C’de Saklanan HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi	40
Grafik 6. Kantitatif HBsAg Testi ile Çalışılan, 4°C’de Saklanan HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi	40
Grafik 7. Kantitatif HBsAg testi ile çalışılan, liyofilize HBsAg pozitif İKK sonuçlarının Levey-Jennings grafiğinde gösterilmesi.....	41
Grafik 8. Kantitatif HBsAg Testi ile Çalışılan, -20°C’de Saklanan HBsAg Pozitif İKK sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi.....	41
Grafik 9. Kalitatif HBsAg Testi ile Çalışılan; -20°C, 4°C ve Liyofilize Olarak Saklanan HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Topluca Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi	42
Grafik 10. Kantitatif HBsAg Testi ile Çalışılan; -20°C, 4°C ve Liyofilize Olarak Saklanan HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Topluca Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi	42
Grafik 11. Kantitatif HBsAg Test Kitine Ait Negatif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi	43
Grafik 12. Kantitatif HBsAg Test Kitine Ait HBsAg Pozitif 1 (Düşük Pozitif) İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi.....	43
Grafik 13. Kantitatif HBsAg Test Kitine Ait HBsAg Pozitif 2 (Yüksek Pozitif) İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi.....	44
Grafik 14. Kalitatif HBsAg Test Kitine Ait HBsAg Negatif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi	44

Grafik 15. Kalitatif HBsAg Test Kitine Ait HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi	45
--	----



1. GİRİŞ

Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanan kalite kontrol çalışmaları, testlerin performanslarını denetlemeyi ve hastaya doğru sonuç vermeyi hedeflemektedir. Bu amaçla uluslararası kuruluşlarca çok çeşitli standartlar yayımlanmakta ve uygulanmaktadır. Ülkemizde de 2011 yılında yayımlanan Sağlıkta Kalite Standartları Hastane Setinde standartlar ve değerlendirme ölçütleri yer almaktadır.

Klinik laboratuvardaki kalite kontrol çalışmaları analitik evre ile başlamalıdır. Bir laboratuvar öncelikle doğru test sonucu verebilmelidir (1). Bu da ancak analitik süreçte kalite kontrol çalışmaları ile mümkündür. İç ve dış kalite kontrolü, testin analitik basamağının ve kullanım şekline bağlı olmak koşuluyla preanalitik ve postanalitik sürecin bazı basamaklarının kontrolünü sağlar. İç kalite kontrol (İKK) uygulamasındaki amaç, günlük hasta örneklerinin doğru bir şekilde çalışabilmesi için, çalışma öncesinde bilinen değerler içeren İKK materyallerini kullanarak olası hataların hasta sonuçlarına yansımalarını engellemek ve gerekli düzenleyici faaliyetleri gerçekleştirmektir (2).

İç kalite kontrol için kullanılan materyaller; sıvı, dondurulmuş ve liyofilize formda olabilir. Kontrol materyalleri hasta serumların laboratuvarında bir seri işleminden geçirilmesi ile hazırlanabileceği gibi ticari olarak da temin edilebilir. Genellikle laboratuvarlar ticari İKK materyallerini tercih etmektedir. Bu durum laboratuvarlar için yüksek maliyet getirmektedir.

Çalışmamızın amacı, hasta örnekleri kullanarak laboratuvar ortamında HBsAg pozitif İKK materyalleri hazırlamak ve bu materyallerin farklı saklama koşullarındaki etkinliklerini değerlendirmektir. Böylelikle daha ekonomik olan laboratuvar yapımı İKK materyallerin hazırlanması ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın ikinci bölümünde, laboratuvara HBsAg istemi ile gelen örnek sayısının %0.8 kadarı ikiye bölünerek, örneğin biri rutin uygulamalar sırasında, diğeri iç kalite değerlendirme numarası verilerek çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma ile laboratuvar süreçlerinin tümünün kontrol etmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

“Kalite asla bir tesadüf değildir, daima akıllı bir gayretin sonucudur.”

John Ruskin

2.1. Kalite

Bilimsel ve teknoloji alanındaki çok hızlı gelişmelerin ve değişimlerin olduğu günümüzde kalitenin önemi her geçen gün artmaktadır.

2.1.1. Kalite Tanımları

Kalite kişisel değerlerden, inançlardan ve davranışlardan dolayı kişilere göre farklı şekilde tanımlanabilmektedir. Kalite kavramı insanların ve sistemlerin "hata yapmaması" ve "mükemmele ulaşma isteği" gerçeğinden ortaya çıkmıştır. Kelime olarak "nasıl oluştuğu" anlamına gelen, latince "qualis" kelimesinden köken almaktadır (3). Bu kelimeyi "mahiyet ya da nitelik" anlamında kullanan yazarlar da vardır.

Bilim insanlarının yapmış olduğu "kalite" tanımlarının bazıları şunlardır;

- Kalite, kullanıma uygunluktur (J. M. Juran-1988).
- Kalite, belli bir ürünün, tasarım veya spesifikasyonlara uygunluk derecesidir (A. V. Feigenbaum-1983).
- Kalite, müşterinin şimdiki ve gelecekteki isteklerinin karşılanmasıdır (E. Deming-1968) (4).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Kalite Kontrol Derneğine (*American Society for Quality Control; ASQC*) göre kalitenin tanımı "bir mal veya hizmetin belirli bir gerekliliği karşılayabilme yeteneklerini ortaya koyan karakteristiklerin tümüdür" (5).

Avrupa Kalite Kontrol Örgütüne (*The European Organization for Quality Control; EOQC*) göre kalite "bir mal veya hizmetin belirli bir ihtiyacı karşılayabilmesi için yeterliklerini ortaya koyan özelliklerin bütünüdür" (6).

Türk Standartları Enstitüsü (TSE) ise kaliteyi “bir ürün ya da hizmetin belirlenen veya olabilecek gereksinimleri karşılama yeteneğine dayanan özelliklerinin toplamı” şeklinde tanımlamaktadır (7).

2.1.2. Kalitenin Tarihçesi

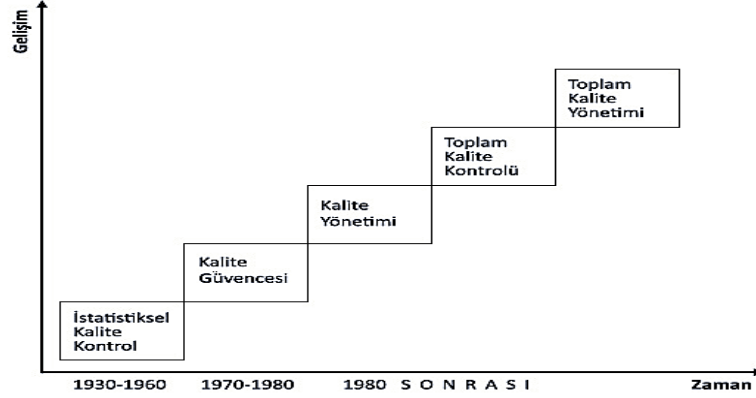
Kalite ile ilgili ilk kayıtlara, MÖ 2150 yılında Hammurabi Kanunlarında rastlanmaktadır. Hammurabi Kanunlarının 229. maddesinde "Bir inşaat ustasının inşa ettiği bir ev, ustanın yetersizliği ve işini gereği gibi yapmamasından dolayı yıkılırsa ve ev sahibinin ölümüne yol açarsa, o usta öldürülecektir" maddesi yer almaktadır (3). Hammurabi Kanunları ile bir işin kalitesinde üreticinin sorumluluğu ilk kez tanımlanmaktadır. MÖ 2000–333 yılları arasında hüküm süren Fenikelilerde ise bir denetçiye, kalite standartlarında bir aykırılık görüldüğünde bunun tekrarlanmasını engellemek amacı ile kusurlu malı üreten kişinin elini kesme yetkisi verilmiştir (8). Bu ifadelerden de anlaşılacağı gibi kalite ile ilgili çalışmalar en ilkel şekliyle de olsa milattan önceki yıllarda başlamıştır.

Türk tarihinde bakıldığında, çok eski yıllardan beri kaliteye önem verildiği görülecektir. 1502 yılında Sultan II. Beyazid Han tarafından çıkarılan bir kanunla kalitenin standartları belirlenmiştir. Dünyanın bugünkü anlamda ilk yazılı standardı olan Kanunname-i İhtisab-ı Bursa (Bursa Belediye Kanunu) bu gerçeği kanıtlayan en eski belgedir (9).

Kalitenin dünya genelinde bilimsel bir kavram olarak kullanılmaya başlanması ise 19. yüzyıla rastlamaktadır (10). Bu yüzyılın sonlarına kadar kalite, herhangi bir ürünü kendi veya müşterinin tasarımına göre üreten ustanın sorumluluğunda olmuştur. 20. yüzyılın başlarında ise bu yetki üretimin farklılaşmasından ve iş hacminin genişlemeye başlamasından dolayı ustabaşının denetimine geçmiştir. Bu süreç büyük çapta modern fabrika kavramının doğuşu, gelişimi ve şekillenmesi ile paralellik göstermektedir (11).

Kalite teknolojisinin gelişimi II. Dünya Savaşının başlaması ile ivme kazanmıştır. Bu dönemde çok karmaşık ve hassasiyeti yüksek olan savaş malzemelerinin üretimine yönelilmesi, kaliteye olan gereksinimi arttırmıştır. Aynı dönemde ASQC kurulmuştur. Yine bu dönemde işletmelerde belgelendirme

programları, sorun çözümüne yönelik kusur analiz teknikleri geliştirilmiş, tasarım aşamasının da güçlendirilmesi esasları benimsenmiştir (12). 1970'lerden sonra ise kalite kavramının sanayi dışında servis, sağlık, eğitim, bürokrasi gibi hayatın her alanında da olması gerekliliği gündeme gelmiştir. Kalitenin zaman içerisindeki gelişimi Şekil 1'de şematize edilmiştir (13).



Şekil 1. Kalitenin Zaman İçerisindeki Gelişimi

Kalite ile ilgili kavramların kısaca açıklamaları aşağıda verilmiştir.

İstatistiksel kalite kontrol; ürünlerin kalitesini geliştirmek ve garantilemek için gerekli istatistiksel tekniklerin sağlanmasıdır. İstatistiksel kalite kontrolün uygulanmasıyla üretim sırasında ortaya çıkabilecek bozukluklar, önceden tahmin edilmeye ve buna göre düzeltici önlemler alınmaya başlanmıştır (14).

Kalite güvencesi; kalite kontrolün özünü oluşturan bir kavram olup, bir ürün veya hizmetle ilgili gereklilikleri karşılamada yeterli güveni sağlamak için gerekli olan planlı faaliyetlerin tümü olarak tanımlanmaktadır.

Kalite yönetimi; bir kurumun kalite amaçlarına ulaşmak için ihtiyaç duyduğu faaliyetlerin belirlenmesi ve yönetilmesi sürecidir. Kaliteye ulaşmayı sağlayan, planlama, kaynak ayırma ve sistemli etkinlikleri kapsamaktadır (15).

Toplam kalite kontrol (TKK); tüketicinin isteklerini en ekonomik şekilde karşılamak amacıyla işletme içindeki pazarlama, mühendislik, imalat ve müşteri hizmetleri gibi çeşitli birimlerde kalitenin oluşturulması, devam ettirilmesi ve geliştirilmesi konusundaki çalışmalarını birleştirip, eşgüdümleyen etkin bir sistemdir (16). TKK kavramı ilk kez Armand V. Feigenbaum tarafından 1950'li yıllarda kullanılmıştır (17).

Toplam kalite yönetimi (TKY); ürün ve hizmetlerin sistematik gelişimi için bir yöntem olup, satıştan sonra müşteriye hizmeti de kapsayan, tüm çalışanları yapılanlara dahil eden müşteri odaklı bir işletme kültürü oluşturmayı hedefleyen bir yönetim sistemidir (15). Yönetim teknikleri uzun bir gelişim sürecinden sonra kalite güvenliği, kalite kontrol, kalite yönetimi gibi aşamalardan geçerek toplam kalite yönetimi kavramını oluşturmuştur.

2.1.3. Sağlık Hizmetlerinde Kalitenin Gerekliliği

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “bedensel, ruhsal ve sosyal iyilik hali” olarak ifade edilen sağlık, insan yaşamının sürdürülmesinde, yaşam kalitesinin artırılmasında ve korunmasında büyük öneme sahiptir (18). Sağlıkta kalite ise sağlık hizmetinin bireylere ve topluma, en son profesyonel bilginin ışığında ve arzu edilen sağlık çıktılarına ulaşacak şekilde sunulmasıdır (19).

Sağlık hizmetlerinin birçok farklı özellikleri bulunmaktadır. Bu özellikler; sağlık hizmetlerinin direkt insan hayatıyla ilgili olması, yüksek riskli süreçleri içermesi, üretildiği anda tüketilmesidir. Bu özelliklerinden dolayı sağlık hizmetlerinin tüm süreçleri çok iyi planlanmalı, çok iyi organize edilmeli, riskler ortadan kaldırıldıktan sonra sunulmalıdır (20). Ayrıca, sağlık hizmetinin arz ve talebi arasında eşitsizlik vardır. Sağlıkta, tüketiciler satın alacakları mal ve hizmetlerin miktar ve kalitesini tayin edemezler. Bununla birlikte sağlık hizmetleri, diğer alanlardaki mal ve hizmetlerin aksine standart değildir (21).

Sağlık hizmetlerinde kalitenin iyileştirilmesi, gelişmiş ülkelerin en öncelikli gündemleri arasında yer almaktadır. Özellikle tıbbi hata görülme sıklığının sağlık endüstrisinde diğer sektörlerden çok daha fazla oluşu, konunun önemini daha da artırmaktadır. Sağlıkta kalite, kalite yönetimi anlayışı ile gerçekleştirilebilecek bir hedef olarak değerlendirilmektedir. Kalite yönetimi organizasyonda liderlik, yönetim, insan, sistem ve ürün kalitesinin bir arada sürekli olarak geliştirilmesini; kalite geliştirme, kalite planlama ve kalite kontrol çalışmalarının yapılmasını ve aynı zamanda kalite güvence sistem standartlarının oluşturulmasını amaçlayan yönetim anlayışı olarak tanımlanabilir (22).

2.1.4. Sağlık Hizmetleri Alanında “Toplam Kalite Yönetimi”

Kaliteyi artırarak, rekabet gücünü geliştirmenin çağdaş yönetim biçimi olan “Toplam Kalite Yönetimi” (TKY), sadece bir kalite kavramı değildir; bunun çok ötesinde bir yönetim yaklaşımı, bir düşünce ve bir yaşam tarzıdır. TKY, tüm kurum içi süreçlerinin sürekli iyileştirilmesi, müşteri istek ve ihtiyaçlarını yerinde tespit ederek, kurum-müşteri (hasta) memnuniyeti sağlayan bir yönetim stratejisi olarak tanımlanmaktadır (23).

Sağlık hizmetlerinde TKY'ye olan bu ilginin artması, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) öncülüğünde gerçekleşmiştir. Bu artışta maliyetin azaltılma çabası ve 1970'lerden itibaren hatalı tedavilere (*malpractice*) ilişkin şikayetlerin adli davalara dönüşmesi gibi nedenler etkili olmuştur (24). TKY, ilk olarak 1980'lerin ortalarında üretim endüstrilerinde kullanılmış ve daha sonra bunu hizmet ve kamu sektörleri takip etmiştir. Son yıllarda; çoğu sağlık kuruluşu, karşılaştıkları birçok problemi TKY'yi uygulamakla çözmüştür (25).

Türkiye'de sağlık alanında TKY kavramı 1990 yılından itibaren kullanılmaya başlamıştır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de TKY ilk olarak, özel sektörde uygulama alanı bulmuş, ancak kamu sağlık kuruluşları çok geç kalmadan kalite arayışı içine girmişlerdir. Özellikle sağlık hizmetleri gibi insan etkileşimlerinin yoğun olduğu bir alanda TKY'nin uygulanması oldukça zordur. Çünkü sunulan hizmetin kalitesi müşteriden müşteriye, üreticiden üreticiye, günden güne değişiklik gösterebilmektedir (26). Öte yandan, tıp alanındaki yeni gelişmeler ve buna bağlı olarak artan uzmanlaşma süreci paralelinde, aynı alanda birçok disiplinin ortak çalışmasının gerekliliği "ekip" anlayışını zorunlu kılmıştır. Hasta tedavi ve bakım hizmetlerinde multidisipliner yaklaşım, TKY anlayışı ile oldukça bağdaşan bir yaklaşımdır. Ayrıca sağlık alanında oluşan rekabet ortamının getirdiği, hastanın sağlık kuruluşunu seçme hakkı, hasta beklentilerindeki artış ve çeşitlilik, sağlık alanında kaliteye yönelimi hızlandıran süreçler olmuştur (27).

Sonuç olarak, TKY odak noktasına hastayı alan, ekip çalışması ve çalışan katılımına önem veren, çalışanların liderlik yönlerini geliştirmelerine yardımcı olan, bilgiye dayalı karar verme yaklaşımını esas alan ve sürekli gelişmeyi kültür haline getiren bir yönetim şeklidir (20).

2.1.5. Standartlar ve Kılavuzlar

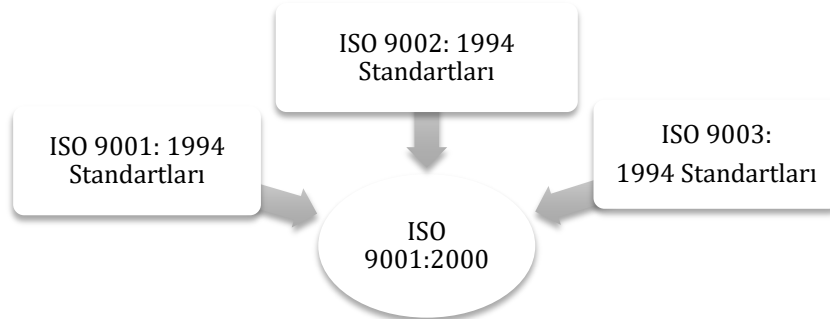
TKY'nin kurumlarda uygulanabilmesi ve yerleştirilebilmesi için zaman içinde bir takım standartlar ve kılavuzlar geliştirilmiştir. Amaç, TKY felsefesinin oluşturulmasında yol gösterici olmak ve bunun devamlılığını sağlamaktır. Bu standartlar içinde en önde geleni Uluslararası Standartlar Teşkilatıdır (*International Organization for Standardization, ISO*).

ISO 1947'de Cenevre'de kurulmuş uluslararası bir teşkilattır (28). "ISO 9000 Kalite Sistem Standartları" ISO tarafından Mart 1987'de yayınlanmış ve ülkemiz başta olmak üzere birçok ülke tarafından benimsenerek uygulamaya geçilmiş uluslararası standartlar serisidir.

ISO 9000 serisi;

- ISO 9001: Kalite yönetim sistemlerinin kurulması esnasında uygulanması gereken şartların tanımlandığı ve belgelendirme denetimine tabi olan standartlardır. Ayrıca, bu standartların uygulandığında verilen belgenin adıdır.
- ISO 9002: Üretimin tüm aşamalarını kapsar.
- ISO 9003: Sadece retim süreçlerinin test aşamalarını kapsar.
- ISO 9004: Kalite yönetimi ve kalite sistemleri için rehber kuralları kapsar.

Uluslararası standartlar her beş yılda bir gözden geçirilmekte ve dünyadaki gelişmelere uygun olarak revize edilmektedir. ISO 9000 Serisi Kalite Yönetim Sistemi Standartları şekil 2'de görülmektedir.



şekil 2. ISO 9001:2000

ISO 9001 Kalite Yönetim Sistemi, 2008 yılında ve son olarak 2015 yılında revizyona uğramıştır. Türkiye, ISO'da ulusal standardizasyon kurumu olan ve sertifikasyon verme yetkisindeki TSE tarafından temsil edilmekte ve görüş bildirmektedir.

Sağlık hizmetlerinde hizmet kalitesini değerlendirmek amacıyla çeşitli standartlardan faydalanılmaktadır. Bunlardan bazıları şunlardır:

ISO Standartları: Laboratuvarlar için özel olan iki ISO standardı vardır.

- ISO 17025 standardı örnek alma da dahil, testler ve/veya kalibrasyonların yapılmasında yeterlilik için genel gereklilikleri belirler. Tüm deney ve kalibrasyon laboratuvarlarına uygulanabilir.
- ISO 15189 kalite ve yeterliliği ile ilgili özel şartları içeren, tıbbi laboratuvar hizmetlerinin tümünü kapsayan, tıbbi laboratuvarların teknik yeterliliklerini tesbit etmek için kullanılır. Dolayısıyla tıbbi laboratuvarlar için en kapsamlı olan kalite yönetim sistemi ISO 15189 standartlarıdır (29).

JCI (Joint Commission International) Akreditasyon Standartları: ABD'de 1951 yılında kurulmuş ve günümüzde 19.000'den fazla organizasyonu akredite etmiş bir kuruluştur. Standartlar, hasta bakım kalitesi ve bakım çevresinin güvenliği ile ilgilidir (20).

Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) Standartları: Laboratuvarlar için diğer bir önemli standardizasyon organizasyonu klinik ve laboratuvar standartları enstitüsüdür. CLSI standartları geliştirmek için birçok paydaşı kapsayan bir uzlaşma süreci kullanılmaktadır. Bu eğitim materyalinde kullanılan kalite yönetim sistemini CLSI geliştirmiştir (30).

Sağlık Bakanlığı Hizmet Kalite Standartları : Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı, Hastane Hizmet Kalite Standartları (HHKS) başlığı altında derlediği ve tüm hastane süreçlerini kapsayan bir "Sağlıkta Kalite Standartları Setini" 2011 yılında uygulamaya koymuştur. Sağlıkta Kalite Standartları Hastane setinde, standartlar ve değerlendirme ölçütleri yer almaktadır.

Sağlıkta kalite standartları ve birlikte yayımlanan rehberler, sağlık hizmeti sunanlara uygulamalarında yol göstermeyi amaçlamaktadır (31).

2.2. Tıbbi Laboratuvarlarda Kalite

Tıbbi laboratuvarın görevi; biyolojik örneklerle analizler yaparak, hekimlere hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılacak bilgileri sunmak ve bilimsel destek vermektir (32). Laboratuvarların bu görevi yerine getirirken en önemli sorumluluğu, test sonuçlarının güvenilirliğinin sağlanmasıdır. Laboratuvarlar, tıbbi hataların meydana gelmesinde kritik bir konumdadır.

Bir laboratuvar, kalite kontrol programları uygulayarak, oluşturduğu bilginin doğru, güvenilir ve tekrarlanabilir olduğunun güvencesini verebilir. Bu da ancak, örneklerin kalitesinin değerlendirilmesi, standart uygulama prosedürleri oluşturulması ve bu prosedürlerinin uygun çalışıldığının denetlenmesi, çalışanların performansının izlenmesi, test sonuçlarının gözden geçirilmesi ve test yöntemlerinin geçerliliğinin belgelenmesi ile başarılabilir (33). Bu amaçla uluslararası kuruluşlarca çok çeşitli standartlar yayınlanmakta ve uygulanmaktadır. Birçok ülke bu standartları referans alıp uyarlamış ve laboratuvar akreditasyon programları geliştirmiştir. Laboratuvarlarda uluslararası standartlara uygun bir kalite yönetim modelinin uygulanması, nitelikli sağlık hizmetinin en önemli güvencesi olmaktadır (34). Laboratuvarlar, sertifikasyon veya akreditasyon yoluyla da kalite sistemlerinin belgelendirilmesini sağlamış olurlar (19).

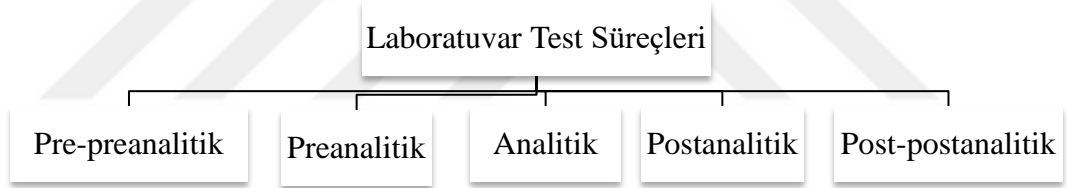
2.2.1. Tıbbi Laboratuvarlarda Kalitenin Uygulanması

2000 yılında ABD’de hazırlanan bir rapora göre; önlenemez tıbbi hatalardan dolayı yılda yaklaşık 44.000-98.000 kişi yaşamını yitirmektedir. Diğer ölüm nedenleri incelendiğinde; motorlu taşıtlar sebebi ile ölüm 43.458 kişi, meme kanserinden 42.297 kişi ve AIDS’den 16.516 kişi şeklindedir. İngiltere’de ise her yıl 40.000 hastanın tıbbi hatalar nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (35). Kanada’da bu sayının 5.000 ile 10.000 kişi arasında olduğu düşünülmektedir (36). Hatalı test sonuçları tıbbi hatanın en önemli nedenlerinden biridir. Doğru laboratuvar test sonuçları bu nedenle günümüzde tıbbi hataların azaltılmasında çok önemli role sahiptir (37).

Tıbbi laboratuvarlarda hasta örneklerinin çalışılması oldukça kompleks bir süreç olup, multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Laboratuvar süreci temel olarak;

- Analiz öncesi süreç (preanalitik)
- Analiz süreci (analitik)
- Analiz sonrası süreç (postanalitik) olmak üzere 3 kısımda incelenmektedir.

Bu süreçlerle hedeflenen; doğru, güvenilir ve kesin laboratuvar sonuçlarını, zamanında hizmet alanlara ulaştırabilmektir. Bugün, laboratuvar alanında çalışma yapan bilimsel çevrenin görüşbirliği içinde olduğu bir konu, yukarıda belirlenen üç aşamalı süreç akışının genişletilmesi gerektiğidir. Bu yaklaşım laboratuvarın sorumluluk alanını preanalitik süreçten bir adım öncesine ve postanalitik süreçten de bir adım sonrasına taşımaktadır (19). Böylelikle süreci beş basamakta inceleyebiliriz (Şekil 3).



Şekil 3. Laboratuvar Test Süreçleri

2.2.2. Laboratuvar Test Süreçleri ve Hataları

Pre-preanalitik Süreç: Klinisyenin doğru test isteği yapabilmesi için, pre-preanalitik süreç laboratuvara bilgi ve yönlendirme desteği sağlama sorumluluğunu vermektedir. Bu süreci kontrol altına almak için yapılması gereken başlıca çalışma, bu alanla ilgili laboratuvar dışında görev alan hekimlerin bilgilendirilmesi ve yönlendirilmesidir.

Laboratuvar tarafından; klinisyenin doğru test istemini yapmasını sağlamaya yönelik olarak; test rehberinde endikasyonlar hakkında ayrıntılı bilgiler eklenebileceği gibi (özellikle karmaşık testler ile yeni kullanıma girmiş rutin dışı

testlerde), tanısal algoritmalar, test paneli ve istek formları ile de bilgilendirme sağlanabilir.

Preanalitik Süreç: Klinik laboratuvarlarda; numune alma işleminin doğru bir şekilde ve zamanında yapılması, numune alma zamanının doğru kayıt altına alınması ve geciktirilmeden doğru bir şekilde ilgili laboratuvara ulaştırılmasının sağlanması preanalitik sürecin temel aşamalarını oluşturmaktadır (19).

Preanalitik Hatalar: Testin klinisyen tarafından istenmesinden laboratuvarda analiz başlangıcına kadar geçen süreçte yer alan test sonucunu etkileyebilen, ayrıca zaman ve maddi kayba neden olan hatalardır (38).

Yanlış yapılan istemler, etiketleme hataları, istemde bilgi eksikliği, hemolizli örnekler, örneğin taşınması sırasında uygun şartlarda gönderilmemesi, çift örnek istemi, örneğin yanlış kaba alınması, yetersiz örnek alımı gibi hatalar preanalitik hataları oluşturmaktadır.

Analitik Süreç: Analitik süreç klinik laboratuvarlarda kalite yönetiminin en önemli aşamalarından biridir. Örneğin laboratuvara kabul edilmesinden sonuç verilmesine kadar olan süreci kapsar. Aynı zamanda kolaylıkla kontrol altına alınabilen, sonuçları ve çıktıları somut olarak ölçülebilen bir süreçtir (19).

Analitik Hatalar: Analiz aşamasında meydana gelen hatalardır. Laboratuvarda otomasyon sistemlerinin kullanıma girmesi ile analitik hata oranları azalmıştır. Analitik hatalar şu şekilde sıralanabilir.

- Cihazların günlük, haftalık, aylık bakım programlarının yapılmaması
- Zamanında kalibrasyon yapılmaması
- Yetersiz hacimde numune kullanılması
- Ortam şartlarının sağlanmaması (ısı, nem, havalandırma vs.)
- İç kalite kontrol takibinin yapılmaması
- Miadı geçmiş malzeme kullanılması
- Test prosedürlerine uyulmaması (39).

Postanalitik Süreç: Sonuçların onaylanmasından sonra gerçekleşen laboratuvar dışı süreçler postanalitik ve post-postanalitik süreçlerden oluşmaktadır. Postanalitik süreç; sonuç verme sürelerinin belirlenmesi ve bilgilendirme, hasta sonuç raporları, arşivleme gibi konularını içermektedir.

Postanalitik Hatalar: Analiz sonrasında hastaya sonucun raporlanma aşamasında meydana gelen hatalardır. En sık görülen postanalitik hatalar aşağıda sıralanmıştır.

- Gecikmiş ya da hiç rapor edilmemiş sonuçlar
- Elle yazılan sonuçlarda aktarım hataları
- Hastane integrasyon sistemleri (HIS) ve laboratuvar integrasyon sistemlerinin (LIS) koordineli çalışmaması
- Sonuçlarda testlerle ilgili referans değerlerinin belirtilmemesi
- Raporlarda hasta ve numune ile ilgili özelliklerin belirtilmemesi
- Klinisyen ve laboratuvar arasında diyalog eksikliği (39).

Post-postanalitik Süreç: Hasta sonuçlarının, hasta yararına kullanılmasını sağlamak üzere yapılan tüm işlemler post-postanalitik süreç kapsamında incelenmektedir. Sonuçların yorumlanması, ek test gereksinimlerinin belirlenmesi ve dolayısı ile hastanın tanısı, tedavisi veya takibinde doğru kararların verilmesi noktasında laboratuvarın bilgi ve yönlendirme desteği sağlamasını ifade etmektedir. Bu süreç;

- Panik/kritik değerlere yaklaşım
- Kliniğe sonuçların yorumlanması ile ilgili bilgi ve yönlendirme desteği sağlanması
- Akılcı antibiyotik kullanımında mikrobiyoloji laboratuvarının rolü başlıklarını içermektedir (19).

Yapılan farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre, laboratuvar hatalarının %46-68'i preanalitik evrede, %7-13'ü analiz evrede, %18-47 postanalitik evrede gerçekleşmektedir. Bu veriler ışığında preanalitik ve postanalitik evrelerden kaynaklanan hatalar, total laboratuvar hatalarının yaklaşık %80-90'ını oluşturmaktadır (39, 40). Bu çalışmalarda dikkat çeken en önemli nokta, analitik hatalarının en az sıklıkla karşılaşılan hatalar olmasıdır. Ayrıca postanalitik hatalar geçmiş dönemlerde büyük oranda karşımıza çıkarken, gelişen LIS ile hata oranındaki payı gittikçe azalmıştır.

2.3. Analitik Süreç Yönetimi

Analitik süreç klinik laboratuvarlarda kalite yönetiminin en önemli aşamalarından biridir. Bu sürecin kalitesi; testlerin çalışılması, çalışanların yetkinliği, malzeme ve cihaz yönetimi, kalite kontrol çalışmaları ve metot validasyonu/verifikasyonu gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörlerden özellikle kalite kontrol çalışmaları ayrıntılı olarak anlatılacaktır (19).

2.3.1. Kalite Kontrol Çalışmaları

Kalite kontrol çalışmaları laboratuvar uzmanının sorumluluğunda; laboratuvar test sürecinin güvenilirliğini sağlamak, istenen amaca uygun nitelikte sonuç verildiğini test etmek ve kontrol altında tutmak amacı ile gerçekleştirilen uygulamalardır (19). Kalite uygulamaları sırasında sıkça kullanılan, kavram olarak karışabilen, farklı prosedürleri içeren kalite tanımlamaları yapılmaktadır. Bu tanımlamalar şunlardır;

Kalite Kontrol (*Quality Control*): Herhangi bir test çalışılırken testin doğru olarak çalışılıp çalışılmadığını göstermeye yarayan yöntem ve kriterlerle ilgili bir kavramdır.

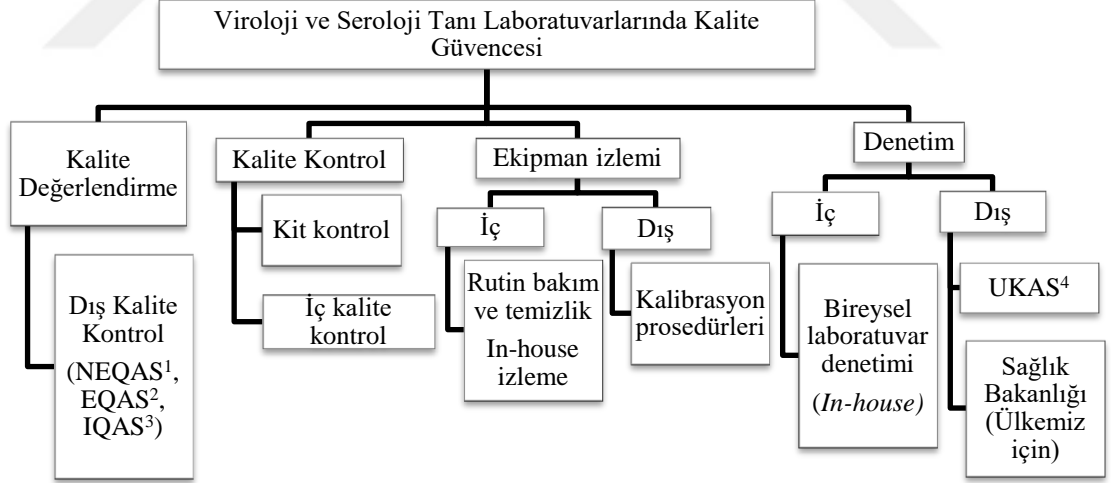
Kalite Güvencesi (*Quality Assurance*): Bir laboratuvar tarafından hastaya rapor edilen sonuçların doğru ve güvenilir olmasını sağlayan tüm programa verilen isimdir. Kalite güvencesinin amacı, laboratuvar tarafından hastaya rapor edilen sonuçların doğru ve güvenilir olduğunu göstermektir. Bu çerçevede olmak üzere; uygun testin uygun örnekte çalışılması, doğru ve uygun sonuç verilmesi ve yorumun doğru zamanda uygun kişiye verilmesi sürecini kapsamaktadır.

Kalite Değerlendirme (*Quality Assessment*): Kalite yeterlilik testi olarak da kabul edilir. Laboratuvar tarafından üretilen sonucun kalitesini belirlemeye yarayan çalışmalardır. İç ya da dış kalite kontrol programları ile kalite değerlendirmesi sağlanabilir (41).

2.3.2. Seroloji ve Viroloji Laboratuvarında Analitik Sürecin Değerlendirilmesi

Kalite kontrol uygulamaları Klinik Biyokimya laboratuvarlarında yıllardır yaygın olarak kullanılmasına rağmen, Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarında bu uygulamalar daha yenidir. Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarında kullanılmaya başlanan kalite kontrol çalışmaları test performansını ve dolayısıyla hastaya doğru sonuç vermeyi direkt etkileyen süreçlerdir.

İngiltere’de 2015 yılında yayımlanan “Mikrobiyolojik Araştırmalar için İngiltere Standartları” (*UK Standards for Microbiology Investigations*) son dökümanında, “Viroloji ve Seroloji Tanı Laboratuvarları için Kalite Güvencesi” (*Quality assurance in the diagnostic virology and serology laboratory*) konusu ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Bu dökümanda laboratuvar süreçlerindeki performansların izlenmesi için kullanılacak prosedürler yer almaktadır. Kalite Güvencesi tanımlaması Şekil 4’de alt başlıklar şeklinde incelenmiştir (42).



1. NEQAS: *National External Quality Assessment Service*
2. EQAS: *External Quality Assessment Service*
3. IQAS: *Internal Quality Assessment Service*
4. UKAS: *United Kingdom Accreditation Service*(kaynak değiştirilmiştir)

Şekil 4. Kalite Güvencesi Prosedürü

Bu dokümanda iç kalite değerlendirmesi (*Internal quality assessment, IQA*) kavramı “örneğin laboratuvara gelip, işleme alınmasından raporlanmasına kadar tüm

süreçlerin kontrolü” şeklinde tanımlanmaktadır. Bunun için önerilen prosedür şu şekildedir; laboratuvara gelen örnek miktarının yaklaşık %0.5-1.0 kadarı ikiye bölünerek, biri rutin örnek numarası ile diğeri iç kalite değerlendirme numarası ile çalışmaya alınmalıdır. Numune seçimi seroloji laboratuvarları için rasgele olmalı ama her testin istek yapılma oranını yansıtmalıdır. İki örneğin test edilmesi sonucunda tutarsızlık olursa laboratuvar üst düzey sorumlusu tarafından gözden geçirilmeli, personelle birlikte tartışılmalıdır. Gerek duyulursa örnekler tekrar test edilmeli ve sonuçlar mutlaka raporlanıp, saklanmalıdır (42).

2.3.3. İç Kalite Kontrol (İKK)

İç kalite kontrol çalışmaları; hasta örnekleri çalışılmadan önce, analitik sistemin sonuçlarının ne ölçüde kabul edilebilir olacağına kontrol materyalleri kullanılarak test edilmesi, değerlendirilmesi ve düzeltilmesi amacıyla yapılan faaliyetlerin bütünüdür (19).

Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaya başlanan kalite kontrol çalışmaları, testlerin performanslarını artırmayı ve hastaya doğru sonuç vermeyi hedeflemektedir (43). Bu çalışmalar kapsamında, analitik metotların performansını izlemek için konsantrasyonu veya sonucu bilinen örnekler kullanılmaktadır. Çıkan sonuçlar, bilinen değerlerle kıyaslanmaktadır. Laboratuvarın ölçtüğü değer, belirlenen limitlerin arasında ya da belirlenen değerde ise analitik metodun uygun olduğu, dışında ise analitik sistemde bir hata olduğu düşünülmektedir. Bu klasik yaklaşıma ilave olarak konsantrasyonu bilinmeyen İKK örneği, belirli sayıda analiz edilerek, laboratuvara özel ortalama ve standart sapma değerleri hesaplanarak değerlendirmeler yapılabilmektedir. Her laboratuvar kendisi için daha uygun olan kalite kontrol yöntemini seçerek, İKK sonuçlarını değerlendirmektedir.

2.3.4. İç Kalite Kontrol Materyalleri

Kalite kontrol amaçlı analiz edilen örneklere İKK materyalleri denir (19). İKK materyalleri kalibrasyon amacıyla değil, sadece kalite kontrol amacıyla

kullanılmaktadır (44). İKK materyalleri ile ilgili bilinmesi gereken önemli bazı bilgiler şunlardır:

- İKK materyalleri hasta serumu gibi çalışmalıdır.
- İKK materyalleri dayanıklı olmalıdır. Liyofilize materyaller sıvı olanlara göre daha dayanıklıdır. Ancak materyaller sulandırılırken oluşabilecek hataları önlemek amacıyla, hep aynı pipetle sulandırma işlemi yapılmalı ve pipetlerin kalibre olması sağlanmalıdır.
- Küçük hacimlerde olması avantaj sağlar. Aksi takdirde uygun hacimlere ayırarak saklanması gerekmektedir.
- Eğer ticari firmalardan alınıyorsa aynı lot numaralı kontrollerden alınmalı en az 6 ay yetecek miktarda kontrol temin edilmelidir. Aksi takdirde yeni lot numarası ile birlikte yeni konsantrasyonlar oluşacağından kontrol grafiklerinin değerlendirilmesinde, yeni grafikler oluşturulması gerekmektedir.
- En az 2 düzeyde kontrol olmalıdır (normal-patolojik düzey). Hangi test için kaç düzey kontrol kullanılacağı yöntemine göre değişebilmektedir.
- Kalite kontrol serumu çeşitli bulaşıcı hastalıklar açısından kontrol edilmiş olmalıdır (45).

Serolojik testlerde, iki çeşit İKK materyalinden söz edilebilir:

Kite Bağımlı Kontrol Materyalleri: Ticari antijen/antikor testlerinin çoğunda negatif ve pozitif kontroller bulunur. Bu kontroller, genellikle lot uyumludur ve her çalışmada kullanılmalıdır. Testin geçerli olabilmesi için kontrollerin sonuçlarının üreticinin belirttiği kriterlere uyması gereklidir. Üreticinin belirlediği kriterler doğrultusunda değerlendirilir.

Kitten Bağımsız Negatif ve Pozitif Örneklerden Oluşan Kontrol Materyalleri: Bunlar hasta örneklerinden elde edilen laboratuvar yapımı veya ticari örneklerdir. Test performansının, üreticiden bağımsız kontrolünü sağlamak ve lot farklılıklarının etkisini değerlendirmek için kullanılırlar. Her çalışmada kullanılmaları gereklidir (19).

İKK çalışmalarında dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır:

- Kantitatif testler için İKK çalışması, hasta örnekleri çalışılmadan hemen önce yapılmalı, çalışma başında İKK çalışması yapılmadan önce hiçbir hasta örneği çalışılmamalıdır.
- İKK testi seviyeleri ve çalışma periyodu, test prospektüsü ya da uluslararası kabul görmüş rehberler esas alınarak, testin türüne göre belirlenmelidir.
- Test çalışma sürecinde bir değişiklik olması durumunda, cihaz arızaları, bakım ve kalibrasyon çalışmaları sonrasında da İKK çalışması yapılmalıdır.
- İKK çalışması ile elde edilen sonuçlardan hangilerinin uygun olarak kabul edileceği belirlenmelidir. Uygun olmayan sonuçlar için yapılan çalışmalar neticesinde uygunsuzluğun giderildiği izlenebilir olmalıdır.
- İKK süreci hakkında çalışanlara eğitim verilmelidir.
- İç ve dış kalite kontrol değerlendirme sonuçları tıbbi laboratuvarlarda en az beş yıl, cihaz test kalibrasyon sonuçları en az bir yıl süre ile saklanmalıdır (19).

2.3.5. Kalite Kontrol Grafikleri

Kalite kontrol grafikleri; kontrol materyallerinin beklenen ve gözlenen değerlerinin karşılaştırılmasında kullanılan görsel, basit ve işlevsel araçlardır. Kontrol grafikleri aracılığı ile İKK sonuçları, kullanılan kontrol kurallarına göre değerlendirilmekte ve analitik çalışmanın geçerli olup olmadığına karar verilmektedir.

Klinik laboratuvarlarda analitik kalite yönetiminde;

- Levey-Jenning kontrol grafikleri
- z-Skor grafikleri
- İkiz tip (youden-plot) kontrol grafikleri
- Kumülatif toplama/yığımlı toplam kontrol (cusum) grafikleri

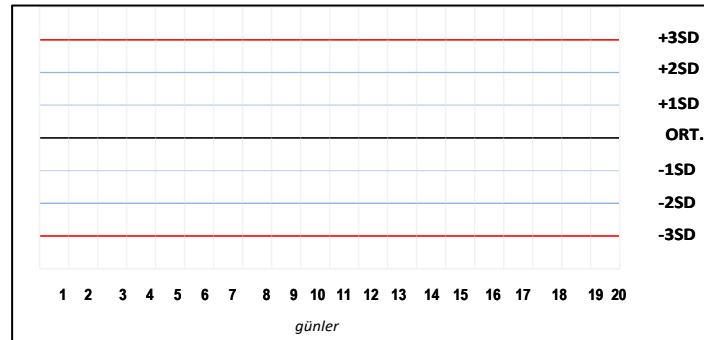
yaygın olarak kullanılan kontrol grafikleridir (46).

Levey-Jenning Kontrol Grafikleri: Günümüzde en sık kullanılan kalite kontrol grafikleri olan Levey ve Jennings grafikleri 1900'lü yılların ortalarında

Levey ve Jennings tarafından klinik laboratuvarlara adapte edilmiştir (48). Laboratuvarlarda kalite kontrol grafikleri, her gün hasta analizleriyle birlikte ölçümleri yapılan KK materyallerinin ölçüm sonuçlarının, beklenen ölçüm sonuçlarıyla karşılaştırmasına yardımcı olmaktadır. Böylece hastalara ait test sonuçlarının geçerliliğine karar verilmektedir (46). İKK çalışması yapılırken laboratuvarın kendi hesapladığı ortalama ve standart sapma (SD) değerleri kullanılabilceği gibi KK materyalinin üreticisi tarafından belirlenen değerlerde kullanılabilir.

Levey ve Jennings grafiği oluştururken izlenecek yollar şu şekildedir:

- En az 20 ölçümün ortalaması ve SD'si hesaplanır (Bunun için stabil/kararlı koşullarda en az iki hafta veya 10 iş gününde, tercihen 4 hafta ve 20 iş gününde elde edilen 20 ölçüm kullanılır).
- 20 ölçümden elde edilen ortalama değer y-ekseni üzerindeki orta noktaya yerleştirilir.
- Kontrollerin çalışıldığı tarihler x-eksenine yazılır.
- Her uygulamada elde edilen değerler bu grafikte yerlerine yerleştirilir.
- Standart sapma (SD) ve aritmetik ortalama hesaplanır. Bu çizelge, ortadan yatay olarak çizilen ortalama değer ve ortalama değerini gösteren çizginin altına ve üstüne uygun aralıklarla SD değerlerinin yerleştirilmesi ile oluşturulur (Şekil 5) (48).



Şekil 5. Levey-jennings grafiği (49)

Levey-Jennings Grafiklerinin Yorumlanması: Kalite kontrol örneklerinden elde edilen sonuçlar bu grafik üzerinde işaretlenerek Levey-Jennings grafikleri ile değerlendirilir. Grafiklerin değerlendirilmesi sırasında dikkat edilmesi gereken konu,

hangi durumda çalışmanın durdurulması ve ne zaman devam edilmesi gerektiğidir. Bu aşamada kullanılmak üzere bir takım kurallar zinciri olan Westgard kuralları oluşturulmuştur. Çok kurallı kalite kontrol ile analiz sırasında oluşabilecek hatalar yakalanabildiği gibi hatanın niteliği ve kaynağı da tesbit edilebilir.

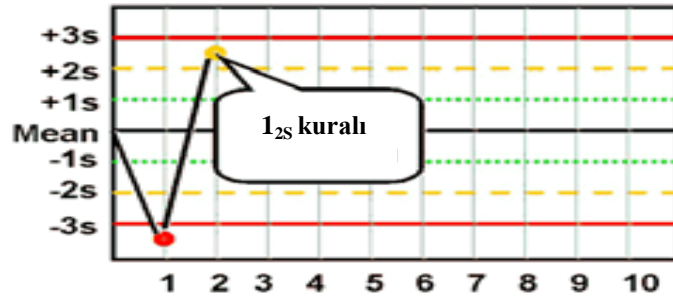
2.3.6. Çok Kurallı Kalite Kontrol

Westgard ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bir dizi karar verme kriterini veya kontrol kurallarını içeren ve analitik sonuçların kontrol altında olup olmadığını değerlendirmeye sağlar (19). Amaç, analiz sırasında oluşacak hataları tespit etmek ve hastaya hatalı sonuç vermeyi engellemektir. Çok kurallı kalite kontrol ile hatanın rastgele veya sistematik olduğu anlaşılabilir (41).

Ölçülen kontrol değerleri grafiğe yerleştirilir. Kalite kontrol kuralları değerlendirilir. Hangi kural veya kuralların kullanılacağı yönteme, cihaza, testin performansına ve uluslararası kabul görmüş rehberlere bağlı olarak laboratuvar sorumlusu tarafından belirlenir. Kural ihlali yoksa sonuçlar hasta bazlı kontrol edildikten sonra raporlanabilir (19).

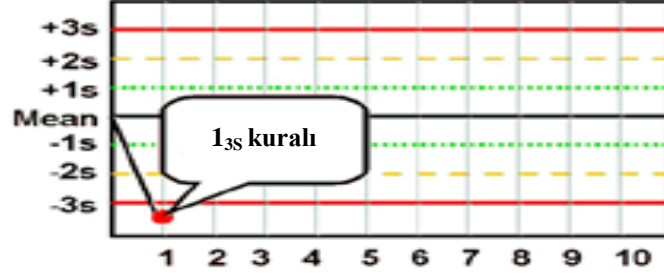
Westgard Kuralları

1_{2s} Kuralı: Bir kontrol sonucunun ± 2 SD sınırının dışında olması durumudur.



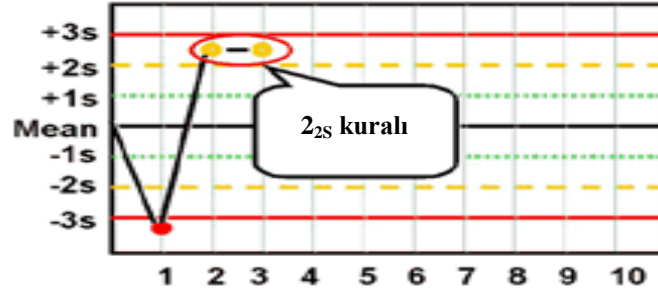
Şekil 6.1_{2s} Kuralı

1_{3s} Kuralı: Bir kontrol sonucunun ± 3 SD sınırının dışında olması durumudur.



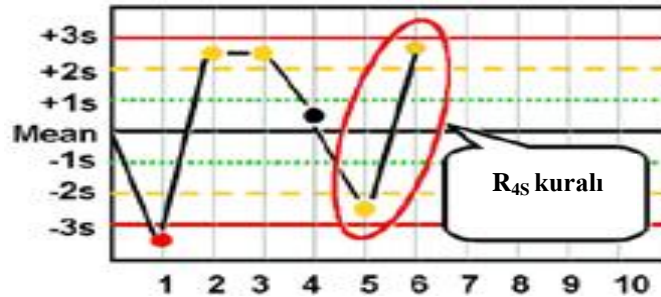
Şekil 7. 1_{3s} Kuralı

2_{2s} Kuralı: Ardışık kontrol sonucunun aynı yönde iki SD'yi aşması durumudur.



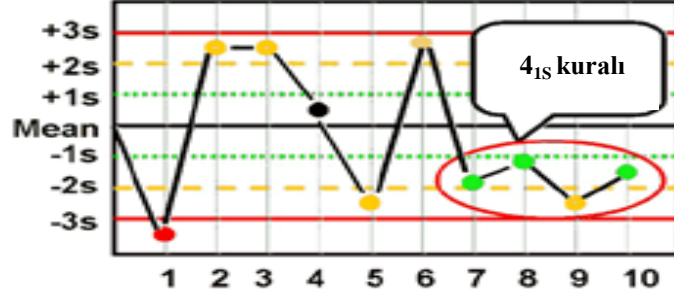
Şekil 8. 2_{2s} Kuralı

R_{4s} Kuralı: İki ardışık kontrolden birinin +2 SD, diğerinin -2 SD dışında olmasıdır.



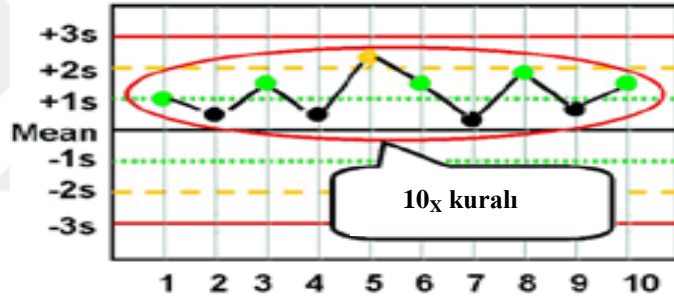
Şekil 9. R_{4s} Kuralı

4_{1s} Kuralı: Dört ardışık kontrol sonucunun, aynı yönde bir SD'yi aşması durumudur.



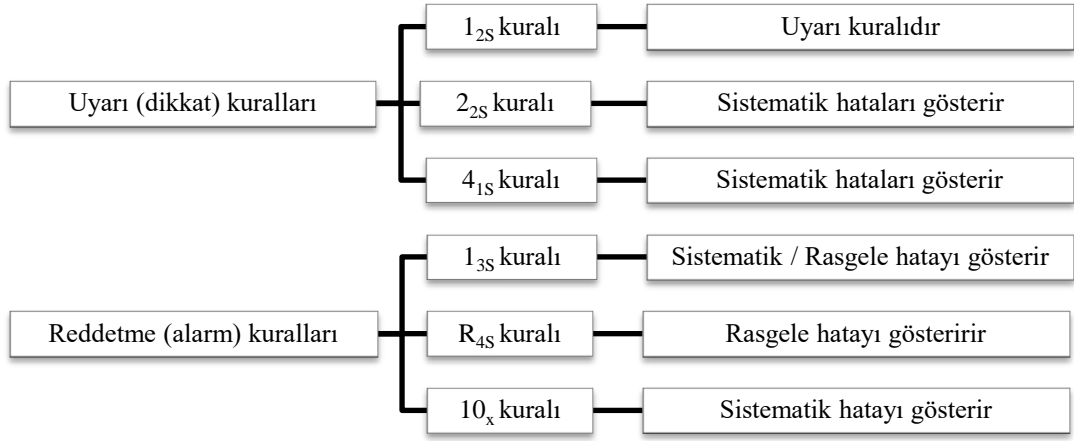
Şekil 10. 4_{1s} kuralı

10_x Kuralı: Son on ardışık kontrol sonucunun ortalamasının aynı yönünde bulunması durumudur.



Şekil 11. 10_x Kuralı

Wesgard kuralında red ve uyarı kuralı hangi durumda uygulanacağı ve hangi tip hata olduğu Şekil 12'de özetlenmiştir.

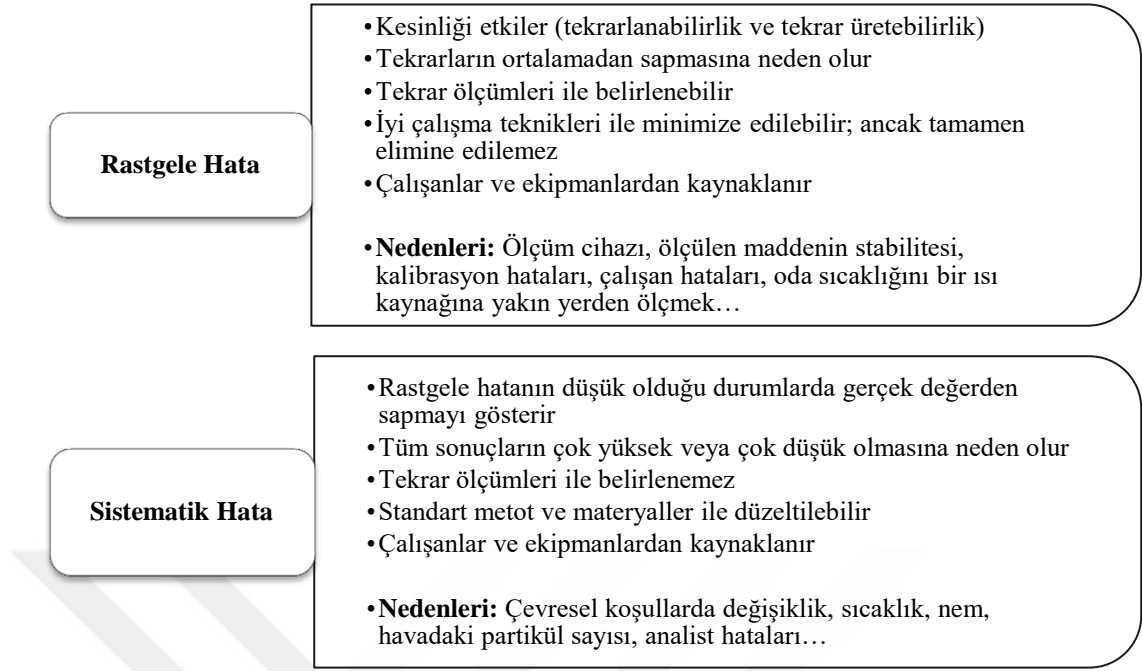


Şekil 12. Uyarı ve Reddetme Kuralları (42)

Uyarı kuralında çalışma durdurulmaz fakat reddetme kurallarından birinin varlığında mutlaka çalışma durdurularak hata kaynakları analiz edilmelidir. Test sürecinde ortaya çıkan hatalar ya rastgele hatalar ya da sistematik hatalardır. Hatanın tipine göre problemin kaynağı araştırılmalıdır.

Sistemik Hatalar (*Systematic Errors, SE*): Analiz sonucunu sabit ve belirli düzeyde değiştiren, nedeni bilinen ve ölçülebilen kesin değerlere sahip hatalardır. Analiz sonucunun doğruluğunu etkiler. Sistemik hata test sistemindeki bir hatayı gösterir ve düzeltilmelidir. Güven sınırlarını aşan varyasyonun varlığı ya da ölçümlerin bir eğilim göstermesi ya da kaymalar sistematik hatalara işaret edebilir. Problemin kaynağı araştırılmalı ve hasta raporu hazırlanmadan düzeltilmelidir (30). 2_{2s} , 4_{1s} ve 10_x kuralları daha çok sistematik hatayı yansıtır (46).

Rasgele Hatalar (*Random Errors, RE*): Düzeltilemeyen ve kontrol edilemeyen birçok değişkene bağlı hatalardır. Analizin kesinliğine etki ederler, standart sapmanın büyük olmasına neden olur. Rastgele hatalarda herhangi bir patern gözlenmez ancak kalite kontrol sonuçlarında değişim vardır. Bu tip hatalar genellikle test sistemindeki bir hataya işaret etmez, bu nedenle yinelenmeleri pek olası değildir. Rastgele hata, ancak test sonuçları ± 2 SD'nin dışına taşarsa testin reddini gerektirir (30, 46). Şekil 13'de rasgele ve sistematik hataların nedenleri ve karşılaştırılması özetlenmiştir.



Şekil 13. Rastgele ve Sistematik Hatanın Karşılaştırılması (30, 50)

İç kalite kontrol prosedürleri uygulanırken, kurulu sistemin doğru olduğu kabul edilmiştir ve bu doğrudan sapmalar araştırılır. Eğer sistemin kurulması esnasında bazı hatalar varsa bu yöntemle bunu ortaya çıkarmak mümkün değildir. Ayrıca uzun bir zaman içinde ortaya çıkan sistemik hatalar gözden kaçabilir. İşte bu durumlarda dış kalite kontrol (DKK) programları ile laboratuvar kendini değerlendirebilir (41).

2.4. Dış Kalite Değerlendirme

Dış kalite değerlendirme çalışmasında amaç; laboratuvarın analitik sürecinde hastalara ait test sonuçlarının güvenilirliğini etkileyebilecek riskleri belirlemek ve İKK test çalışması ile belirlenemeyen sistemik hataları ortaya koymaktır (19).

Dış Kalite Değerlendirme (DKD), bağımsız organizatör kuruluşlar tarafından yürütülür. Bu sistemde kontrolü yürüten kuruluş, sisteme dahil olmuş laboratuvarlara belirli aralıklarla kontrol örnekleri gönderir ve bu örneklerin değerlendirilmesi sonunda gelen veriler DKD merkezinde analiz edilir. Elde edilen sonuçlar ilgili laboratuvarlara gönderilerek laboratuvarların kendi performansları hakkında bilgi

sahibi olmaları sağlanır. DKD sisteminde laboratuvarlar örneklerdeki konsantrasyonları da bilmedikleri için, performanslarını daha objektif değerlendirme imkanı yakalarlar (51).

İç kalite kontrol ile DKD birbirlerinden farklıdır ve birbirlerinin yerine kullanılmaları da uygun değildir. Zira İKK ile bir tek laboratuvarda analitik testlerin kesinlik ve doğruluk performansı iç kontrol ile izlenirken, DKD ile laboratuvarların performansları objektif olarak dışarıdan, diğer laboratuvarlar ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilir. İKK ile kurulmuş olan yöntemin bazal durumundan sapmalar ile değerlendirme yapılırken, DKD’de kurulmuş yöntem, aynı yöntemi kullanan diğer yerlerle kıyaslanarak bazal değerlerinin doğruluğu denetlenir. Bu iki kontrol yöntemi birbirini tamamlamaktadır. Dış kalite kontrol materyalleri analitik işlemlerin matris ve konsantrasyon duyarlılığını diğer yöntemlerle karşılaştırarak izler ve internal kontrolün kalitesini değerlendirir (51).

Sonuçların, sürekli olarak (periyodik) diğer laboratuvarlar ile karşılaştırılması, hataların yakalanmasını kolaylaştırır. Bu amaca uygun olarak DKD programları geliştirilmiştir. DKD sonuçlarında hata kaynakları şunlardır;

- Yazım hataları
- Teknik hatalar
- Metodolojik hatalar
- Dış kalite materyali ile ilgili hatalar ... (19)
- Cihaz hataları

2.5. Laboratuvar Sonuçlarının Kalitesinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Bazı İstatistiksel Terimler ve Tanımları

Ortalama (mean): Bir veri dizisinde ölçümsel değerlerin toplamının veri sayısına bölümüdür. Ortalama değerine ulaşmak için kullanılan formül aşağıda yer almaktadır.

$$\bar{x} = \Sigma x_n / n$$

\bar{x} : Ortalama

Σx_n : Ölçüm değerlerinin toplamı

n: Veri setindeki bağımsız verilerin sayısı

Aritmetik ortalama (*arithmetic mean*): Ölçüm değerlerinin toplanıp ölçülen parametre sayısına bölümüdür. Genellikle ortalama terimi ile aritmetik ortalama kastedilmektedir.

Ortanca (*median*): Dağılımın orta noktasındaki değerdir.

Standart sapma (*standard deviation, SD*): Bir grup sonuç için geçerli olan varyasyonun ölçümüdür. Standart sapmayı hesaplamak için kullanılan formül:

$$SD = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

χ_1 : İlk veri sonucu

$\bar{x} = \sum x_n / n$ (ortalama)

Varyasyon (değişkenlik) katsayısı (CV): Standart sapmanın ortalamaya göre yüzde kaçlık değişim gösterdiğini belirtir, ortalamanın yüzdesi şeklinde ifade edilen SD değeridir.

$$(\%) CV = (SD/ortalama) \times 100$$

%CV küçük olması, tekrarlanabilirliğin (kesinliğin) yüksek olduğunu gösterir. Metotların gün içi (çalışma içi, *intra-assay*) ve günler arası (çalışmalar arası, *inter-assay*) kesinliği, internal kalite kontrol uygulamaları ile takip edilir (30).

Test Performansının Analitik Değerlendirmesinde Kullanılan Kavramlar

Doğruluk (*accuracy*): Bir sonucun gerçek veya gerçek olduğu kabul edilen değere ne kadar yaklaştığının ölçütüdür. Doğruluk parametresi iki ana bileşenden oluşur. Bunlar gerçeklik ve kesinliktir.

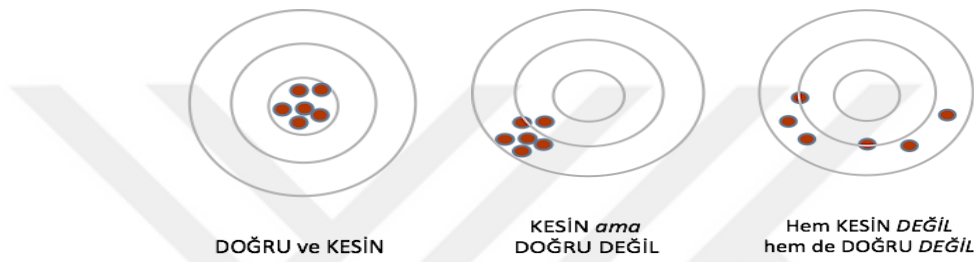
Gerçeklik (*trueness*): Ölçüm sonucunun doğru değer veya doğru kabul edilen değere yakınlığıdır.

Kesinlik (*precision*): Ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığının ifade eder. Bağımsız analiz sonuçları arasındaki tutarlılığı gösterir. Rastgele hataların dağılımını gösterir (50).

Doğruluk ve kesinlik, nişan tahtası benzetmesiyle açıklanabilir. Nişan tahtasının merkezinde, kabul edilen referans değer yer alır. Bu değer doğru ve

sapmaya uğramamış olduğu kabul edilir. Eğer veriler nişan tahtasının ortasında toplanmışsa doğrudur.

Değerlerin konumu birbirine ne kadar yakınsa o kadar kesindirler. Eğer vuruşların çoğu nişan tahtasının ortasındaysa hem doğru hem de kesin sonuçlar elde edilmiştir. Eğer nişan tahtasının ortasında değil, başka bir alanda yoğunlaşmışlarsa, ölçümler kesin olmalarına rağmen doğru olmayabilir. Bunlara sapmış değerler (*biased value*) denir. Güvenilir testler hem doğruluğu hem de kesinliği yüksek olan testlerdir (30). (Şekil 14)



Şekil 14. Doğru ve Kesinliğin Nişan Tahtasında Gösterimi

Doğrusallık (*linearite*): Belirli bir konsantrasyon aralığı içinde ölçüm yapmak amacıyla kullanılan metodların önemli bir özelliğidir. Saf standartlar ve gerçekçi örnekler kullanılarak metodun bunlara verdiği sinyaller ile elde edilir.

İzlenebilirlik (*traceability*): İzlenebilirlik bir ölçüm sonucunun veya bir standart değerinin belirli ulusal veya uluslararası standartlara uygun referanslarla, tamamının ölçüm belirsizliği belirlenmiş olan karşılaştırmalı kesintisiz bir ölçüm zinciri yoluyla ilişkilendirilebilmesi özelliğidir.

Bozucu etkenler (*interferans*): Yöntemin herhangi bir basamağında olumsuz yönde etki gösteren maddelerin yarattığı etkiye interferans denir. Bozucu etkenler; lipemi, hemoliz, ilaçlar, patolojik durumlarda miktarı artan maddeler vs.

Duyarlılık (*sensitivity*): Testin gerçek pozitifleri saptayabilme oranıdır. Klinik duyarlılık bir testin spesifik bir hastalığı olanlarda hastalığı doğru olarak belirleme yeteneği, analitik duyarlılık ise küçük miktarların ölçülebilmesi saptama sınırıdır.

$$\text{Duyarlılık} = \frac{\text{Gerçek pozitif sayısı}}{\text{Gerçek pozitif sayısı} + \text{yanlış negatif sayısı}} \times 100$$

Özgüllük (*specificity*): Testin gercek negatifleri saptayabilme oranıdır. Klinik özgüllük, infekte olmayan tüm hastaları doğru tanımlama yeteneği;analitik özgüllük iseanalitik metodun ölçülmesi tasarlanmış analiti saptama yeteneğidir.

$$\text{Özgüllük} = \frac{\text{Gerçek negatif sayısı}}{\text{Gerçek negatif sayısı} + \text{yanlış pozitif sayısı}} \times 100$$

Pozitif prediktif değeri (PPD): Testin saptadığı pozitiflerin gercek pozitif olma olasılığıdır.

$$\text{PPD} = \frac{\text{Gerçek pozitif sayısı}}{\text{Gerçek pozitif sayısı} + \text{yanlış pozitif sayısı}} \times 100$$

Negatif prediktif değeri (NPD): Testin saptadığı negatiflerinin gercekten negatif olma olasılığıdır (52).

$$\text{NPD} = \frac{\text{Gerçek negatif sayısı}}{\text{Gerçek negatif sayısı} + \text{yanlış negatif sayısı}} \times 100$$

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi 2015/20 numaralı etik kurul onayı ile gerçekleştirildi.

3.1. Gereç

3.1.1. Kullanılan Alet ve Cihazlar

- Kemilüminesans mikropartikül immunoassay teknolojisi ile çalışan ticari Architect® i2000SR cihazı (Abbott Laboratoris, Diagnostics Division, Abbott Park, IL, ABD)
- Santrifüj (NF 1200 R, Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret A.Ş., Türkiye)
- Vorteks (Labnet International, Inc., ABD)
- Derin donduruculu buzdolabı (365 model, Altus marka, Zer A.Ş., Türkiye)
- Ayarlanabilir otomatik mikropipetler ve pipet uçları (Socorex, Isba S.A., İsviçre)
- Distile su cihazı (KRS 2000 model, Krosçlınıc, Kros Teknolojik Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., Türkiye)
- Termometre (Biotest Medical Corporation, Taiwan)
- Liyofilizatör (Alfa 1-4/LD Plus model, Christ Laboratuvar ve Endüstriyel Tip Freeze Dryers, Almanya)
- 2 ml mikrosantrifüj tüpler
- Falkon tüpler
- Supor

3.1.2. Kullanılan Kitler

- Kalitatif Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) test kiti ve kantitatif HBsAg test kiti (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, IL, ABD)
- Kalitatif ve kantitatif HBsAg test kitine ait İKK materyalleri (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, IL, ABD)

3.2. Yöntem

Bu çalışma; Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Hasta Hizmetleri Laboratuvarında Mayıs 2016–Temmuz 2016 tarihleri arasında iki basamak şeklinde gerçekleşti.

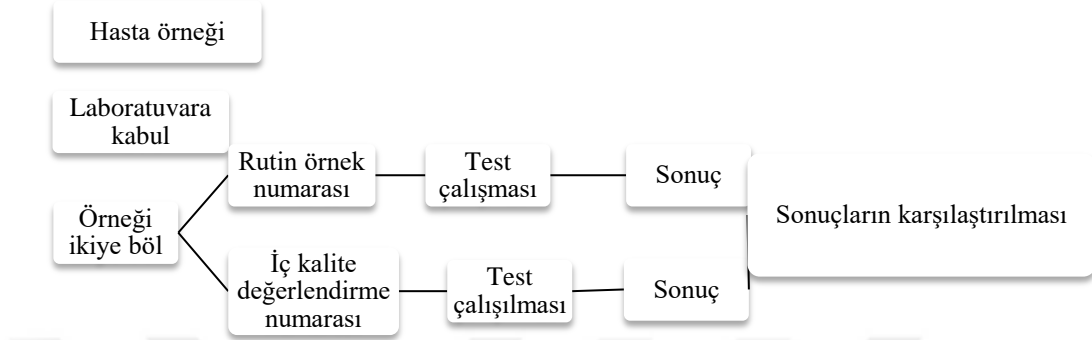
Çalışmamızın ilk basamağında iç kalite değerlendirilmesi hedeflenirken, ikinci basamağında laboratuvar ortamında İKK materyallerinin hazırlanması ve bu materyallerin saklama koşullarına göre değerlendirilmesi amaçlandı. Her iki basamakta kullanılmak üzere HBsAg testi tercih edildi. Bu testin seçilme nedeni; HBsAg testinin laboratuvarımızda en fazla çalışılan parametreler içinde yer alması ayrıca hem kantitatif hem de kalitatif yöntemlerle test edilebilmesidir.

Çalışmanın iç kalite değerlendirilmesi basamağı şu şekilde planlandı;

- İki aylık süre içinde (9 Haziran-24 Temmuz 2015) laboratuvarımıza gelen HBsAg test istemli hasta sayısı tesbit edildi (4.159 hasta). Bu hasta sayısının %0.8 kadarı (yaklaşık 34 hasta) olan hasta örnekleri iç kalite değerlendirme işlemine alındı.
- Örnekler rastgele belirlenerek her gün bir veya iki örnek olacak şekilde çalışmaya alındı.
- Bu hasta örnekleri laboratuvara kabul aşamasında iki farklı tüpe bölündü.
- Örneğin birine rutin barkot numarası, diğerine ise iç kalite değerlendirme (İKD) numarası verildi.
- Hazırlanan iki örnek de rutin laboratuvar işleyişine uygun olarak test çalışmasına dahil edildi.
- Toplamda 34 hasta örneği bu şekilde farklı barkot ile çalışmaya alındı.

- Her iki örneğin HBsAg testi çalışıldı ve sonuçları değerlendirildi.

Çalışmamızın birinci basamağında yapılanlar şematik olarak Şekil 15’de özetlenmiştir.



Şekil 15. İç Kalite Değerlendirmesi Algoritması

Çalışmamızın ikinci basamağında ise; İKK materyallerinin laboratuvar ortamında hazırlanması ve test edilmesi amaçlandı. Hazırlanan İKK materyalleri, farklı koşullarda saklanarak, stabilitesi değerlendirildi. Hazırladığımız İKK materyalleri, kiten bağımsız laboratuvarında hazırlanan İKK materyalleridir.

İç kalite kontrol materyallerinin hazırlanması için aşağıdaki basamaklar uygulandı.

- İç kalite kontrol materyali hazırlamak için laboratuvarımızda çalışılmış HBsAg test sonucu pozitif çıkan hasta örnekleri biriktirilerek 4°C’de buzdolabında muhafaza edildi.
- Bu hasta örneklerinden, serum havuzu oluşturmak üzere özellikle sonucu düşük değerde HBsAg pozitif olan hasta örnekleri tercih edildi.
- Düşük titredeki hasta örnekleri falkon tüpüne aktarılarak serum havuzu oluşturuldu.
- Hazırlanan serum havuzunun HBsAg değeri kantitatif ve kalitatif HBsAg testi çalışılarak belirlendi.
- Serum havuzunu istenilen değerde ayarlayabilmek için çeşitli oranlarda dilüsyonlar yapıldı. Dilüsyonlarda HBsAg, anti HIV-1/HIV-2, anti-HCV ve VDRL sonuçları negatif olan plazma kullanıldı.

- Plazma ile dilüe ederek 12,29 IU/mL (kantitatif), 352,61 S/CO (kalitatif) düzeyinde HBsAg içerecek şekilde İKK materyalleri hazırlandı. Antijen düzeyinde azalma oranlarını gözlemleyebilmek için sınır değerden biraz yüksek bir değer seçildi.
- Architect kantitatif HBsAg testinde konsantrasyon değeri <0,05 IU/mL olan sonuçlar nonreaktif, $\geq 0,05$ IU/mL olan sonuçlar reaktif olarak değerlendirilirken; kalitatif testte, testin sonucu <1.00 S/CO nonreaktif, ≥ 1.00 S/CO reaktif olarak değerlendirildi.
- Hazırlanan İKK materyallerin HBsAg pozitiflikleri, iki farklı hastane laboratuvarında kalitatif HBsAg testi çalıştırılarak doğrulandı. Bu hastanelerden Trabzon Ahi Evren Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında İKK materyallin sonucu 313.00 S/CO (Architect® i2000SR cihazında Architec firmasının kalitatif HBsAg kiti ile) bulunurken, Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında 740.71 S/CO (Siemens Advia Centaur Xp İmmunoassay System cihazında Siemens Advia Centaur kiti ile) bulundu.
- Ortalama, SD ve CV değerlerini hesaplayabilmek için, bir hafta içinde farklı çalışmalarda olacak şekilde, 20 kez HBsAg kantitatif ve kalitatif kitler ile İKK materyalleri çalışıldı.
- İKK materyallerinin kalitatif ve kantitatif kitle ayrı ayrı olmak üzere ortalama, SD ve CV değerleri hesaplandı.
- Hesaplanan ortalama, $\pm 1SD$, $\pm 2SD$, $\pm 3SD$ değerleri izlem grafiğine işaretlenerek Levey-Jennings grafiği oluşturuldu.
- Laboratuvarında hazırlanmış İKK materyali 2 ml lik yaklaşık 300 adet endorf tüpüne aktararak küçük hacimlerde İKK materyalleri elde edildi.
- Kontrol materyallerinin 100 adeti 4°C'de, 100 adeti -20°C'de ve 100 adeti ise liyofilize edilerek saklandı.
- Liyofilizasyon işlemi Christ marka freze-dryer cihazı ile yapıldı.

İKK materyallerinin çalışma aşamasında şu basamaklar izlendi;

- 20°C, 4°C ve liyofilize olarak saklanan İKK materyallerden her saklama ortamından, her gün, birer adet olmak üzere materyaller çalışmaya alındı (20 farklı günde).
- İKK materyalleri hem kantitatif hem de kalitatif HBsAg testi ile test edildi.
- Hazırlanan İKK materyallerinin sonuçlarını karşılaştırmak amacı ile seroloji laboratuvarının İKK prosedürleri içinde yer alan HBsAg kitine ait ticari İKK materyalleri de eş zamanlı olarak çalışmaya dahil edildi.
- Sonuçlar önceden hazırlanmış olduğumuz Levey-Jennings grafiklerine işaretlendi.
- Hazırlanan İKK materyallerinin Levey-Jennings grafiklerini oluşturmak için çalışmanın başında 9 gün içinde 20 kez ardışık olarak HBsAg testi çalışıldı ve 9 günlük çalışma sonuçlarının %CV değerleri hesaplandı.
- Farklı saklama koşullarında saklanan İKK materyallerinin çalışma aşamasındaki sonuçlar ile de çalışma içi %CV'leri hesaplandı.

İKK materyallerinin değerlendirme aşaması şu basamaklardan oluşmaktadır.

- -20°C, 4°C ve liyofilize saklama koşullarında saklanan İKK materyallerinin kantitatif ve kalitatif HBsAg test değerleri Levey-Jennings grafiklerinde Wesgard kuralları açısından değerlendirildi.
- Ayrıca HBsAg kitine ait ticari kantitatif ve kalitatif İKK materyallerinin değerleri de Levey-Jennings grafiklerinde Wesgard kuralları açısından değerlendirildi.
- Kontrol materyallerinin $\pm 3SD$ 'den büyük sapmalar "kabul edilemez" olarak değerlendirilirken, ± 3 ile ± 2 arasındaki sapmalar "iyileştirilmesi gerekli", ± 2 'den küçük sapmalar ise "kabul edilebilir" olarak değerlendirildi.
- Hazırlık aşamasında İKK materyallerinin %CV değerleri ile çalışma aşamasındaki İKK materyallerinin %CV değerleri karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. İç Kalite Değerlendirilme (İKD) Sonuçları

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Hasta Hizmetleri Laboratuvarına kalitatif HBsAg test istemi ile gelen ve yöntemde belirtilen prosedürler gereğince İKD'si yapılmış olan 34 hasta örneğinin sonuçları Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Rutin ve İKD Barkodu ile Çalışılan Kalitatif HBsAg Testinin Sonuçları

Çalışma Numarası	Çalışma Tarihi	Rutin Barkod	Sonuç	İKD Barkodu	Sonuç
1	09.06.15	9975024	0,21 S/CO	9966707	0,25 S/CO
2	09.06.15	9975036	49,31 S/CO	9966708	49,75 S/CO
3	10.06.15	9966429	0,17 S/CO	9972702	0,18 S/CO
4	10.06.15	9966235	4360,37 S/CO	9972703	4417,98 S/CO
5	11.06.15	9966004	0,19 S/CO	9972704	0,19 S/CO
6	12.06.15	9966104	0,21 S/CO	9966094	0,23 S/CO
7	15.06.15	9968792	0,35 S/CO	9968794	0,22 S/CO
8	18.06.15	1603367	0,18 S/CO	9972705	0,21 S/CO
9	18.06.15	1603399	4383 S/CO	9972706	3935 S/CO
10	19.06.15	1603325	0,21 S/CO	1603327	0,22 S/CO
11	19.06.15	1605682	0,27 S/CO	1603314	0,27 S/CO
12	19.06.15	1603326	0,18 S/CO	1603315	0,22 S/CO
13	23.06.15	1603800	0,28 S/CO	9972707	0,25 S/CO
14	23.06.15	1603806	0,23 S/CO	9972708	0,25 S/CO
15	24.06.15	1601644	0,33 S/CO	1601665	0,25 S/CO
16	24.06.15	1601642	0,3 S/CO	1601648	0,32 S/CO
17	25.06.15	1601932	0,18 S/CO	1601948	0,19 S/CO
18	25.06.15	1603550	0,16 S/CO	1601947	0,19 S/CO
19	29.06.15	1601697	0,19 S/CO	1601695	0,21 S/CO
20	29.06.15	1597013	0,21 S/CO	1601696	0,2 S/CO
21	30.06.15	1597119	0,22 S/CO	1597123	0,19 S/CO
22	01.07.15	1597175	0,22 S/CO	1597177	0,21 S/CO

Tablo 1'in Devamı

23	01.07.15	1597178	0,18 S/CO	1597331	0,19 S/CO
24	02.07.15	1597141	0,19 S/CO	1597138	0,23 S/CO
25	03.07.15	1597434	0,24 S/CO	1556830	0,2 S/CO
26	03.07.15	1597436	4206,1 S/CO	1556831	4125,63 S/CO
27	07.07.15	1556915	0,2 S/CO	1556940	0,17 S/CO
28	07.07.15	1556941	0,2 S/CO	1556941	0,27 S/CO
29	08.07.15	1556640	2599,9 S/CO	1556648	2425,95 S/CO
30	10.07.15	1561797	5030,19 S/CO	1556558	5000,6 S/CO
31	21.07.15	1563706	471,05 S/CO	1563707	492,66 S/CO
32	22.07.15	1564470	470,57 S/CO	1564471	462,82 S/CO
33	22.07.15	1573070	492,63 S/CO	1573071	484,71 S/CO
34	24.07.15	1564032	93,26 S/CO	1564033	91,64 S/CO

İki farklı barkodu olan 34 hasta örneğinin sonuçları değerlendirilmiştir. Negatif HBsAg değeri çıkan örneklerde iki sayısal değer arasındaki fark az (0.21/0.20 S/CO veya 0.18/0.21 S/CO gibi) bulunurken, pozitif HBsAg değeri içeren örneklerde iki sayısal değer arasındaki fark negatif örneklere göre daha fazla olduğu (5000,6/5030,19 S/CO veya 4383/3935 S/CO gibi) görülmüştür. İki sonuç arasında klinik sonucu değiştirecek bir fark tesbit edilmemiştir. Negatif çıkan hasta yine negatif, pozitif çıkan hasta da yine pozitif raporlanmıştır.

4.2. Hazırlanan İç Kalite Kontrol Materyallerinin Aşamaları

4.2.1. İKK Materyallerinin Hazırlık Aşaması Sonuçları

Çalışmamızın ikinci basamağında İKK materyalleri hasta örnekleri kullanılarak laboratuvar ortamında hazırlanmıştır. Hazırlanan İKK materyallerinin ortalamasını ve SD değerlerini hesaplamak için, 9 gün içinde farklı çalışmalarda 20 kez kantitatif ve kalitatif kitler ile HBsAg testi çalışılmıştır. Sonuçlar Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Hazırlanan İKK Materyallerinin, 20 Ardışık Çalışma İle Elde Edilen HBsAg Testi Sonuçları

Çalışma Numarası	Kantitatif HBsAg	Kalitatif HBsAg
1	12,29 IU/mL	352,61 S/CO
2	11,75 IU/mL	348,58 S/CO
3	11,51 IU/mL	333,81 S/CO
4	11,57 IU/mL	339,47 S/CO
5	11,81 IU/mL	345,94 S/CO
6	11,74 IU/mL	353,04 S/CO
7	11,66 IU/mL	360,2 S/CO
8	11,83 IU/mL	360,59 S/CO
9	12,07 IU/mL	348,35 S/CO
10	11,31 IU/mL	361,33 S/CO
11	11,43 IU/mL	353,8 S/CO
12	10,93 IU/mL	348,83 S/CO
13	10,39 IU/mL	345,76 S/CO
14	11,06 IU/mL	353,49 S/CO
15	11,38 IU/mL	352,49 S/CO
16	11,6 IU/mL	341,9 S/CO
17	12,41 IU/mL	365,46 S/CO
18	12,62 IU/mL	376,46 S/CO
19	12,77 IU/mL	363,93 S/CO
20	11,61 IU/mL	343,62 S/CO

İKK materyallerinin ardışık 20 çalışma sonucu ile hesaplanan ortalama, $\pm 1SD$, $\pm 2SD$ ve $\pm 3SD$ değerleri Tablo 3’de yer almıştır.

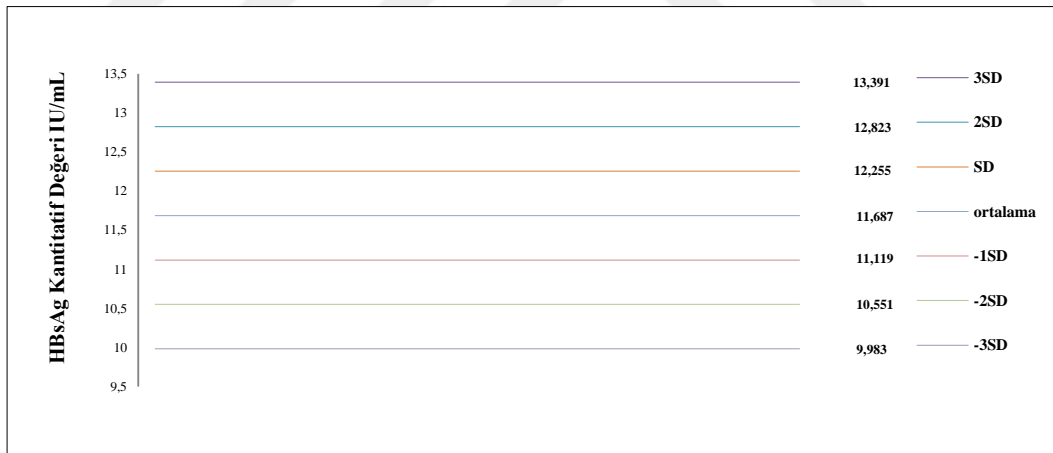
Tablo 3. Hazırlanan İKK Materyalleri İçin Ortalama, $\pm 1SD$, $\pm 2SD$ ve $\pm 3SD$ Değerleri

	Kantitatif HBsAg	Kalitatif HBsAg
+3 SD	13,391 IU/mL	382,666 S/CO
+2 SD	12,823 IU/mL	372,605 S/CO
+1 SD	12,255 IU/mL	362,544 S/CO
Ortalama	11,687 IU/mL	352,483 S/CO
-1 SD	11,119 IU/mL	342,422 S/CO
-2 SD	10,551 IU/mL	332,361 S/CO
-3 SD	9,983 IU/mL	322,3 S/CO

Hesaplanan ortalama, $\pm 1SD$, $\pm 2SD$, $\pm 3SD$ değerleri izlem grafiğine işaretilenerek Levey-Jennings grafiği oluşturulmuştur. Hazırlanan Levey-Jennings grafikleri Grafik 1 ve Grafik 2’de gösterilmiştir.



Grafik 1. Kalitatif HBsAg testi pozitif İKK materyallerinin sonuçlarını değerlendirmek için hazırlanan Levey-Jennings grafiği



Grafik 2. Kantitatif HBsAg testi pozitif İKK materyallerinin sonuçlarını değerlendirmek için hazırlanan Levey-Jennings grafiği

4.2.2. İKK Materyallerinin alışma Sonuçları

-20°C, 4°C ve liyofilize olarak saklanan İKK materyallerden her saklama ortamından, her gün, birer adet olacak şekilde test işlemine alınmıştır. Hem kantitatif hem de kalitatif HBsAg testi ile materyaller 20 farklı günde HBsAg testi

çalışılmıştır. Tablo 4’de kalitatif HBsAg test ile çalışılan İKK sonuçları, Tablo 5’de ise kantitatif HBsAg testi ile bakılan İKK sonuçları gösterilmiştir.

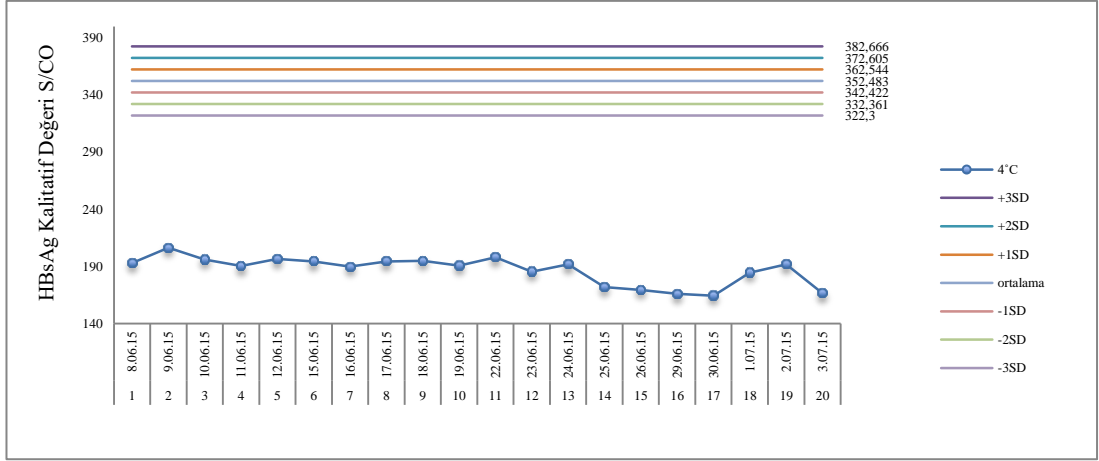
Tablo 4. Hazırlanan İKK Materyallerinin HBsAg Kalitatif Test Sonuçları

Çalışma Numarası	Çalışma Tarihi	4°C	-20°C	Liyofilize
1	08.06.2015	193.08 S/CO	364.09 S/CO	330.18 S/CO
2	09.06.2015	206.46 S/CO	372 S/CO	321.41 S/CO
3	10.06.2015	196.22 S/CO	373.28 S/CO	352.53 S/CO
4	11.06.2015	190.53 S/CO	347.46 S/CO	301.76 S/CO
5	12.06.2015	196.63 S/CO	366.18 S/CO	333.8 S/CO
6	15.06.2015	194.56 S/CO	370 S/CO	322.01 S/CO
7	16.06.2015	189.87 S/CO	370.64 S/CO	314.18 S/CO
8	17.06.2015	194.57 S/CO	361.73 S/CO	328.45 S/CO
9	18.06.2015	195.17 S/CO	393.28 S/CO	351.05 S/CO
10	19.06.2015	190.93 S/CO	395.09 S/CO	341.24 S/CO
11	22.06.2015	198.17 S/CO	382.49 S/CO	359.76 S/CO
12	23.06.2015	185.6 S/CO	385.25 S/CO	324 S/CO
13	24.06.2015	191.96 S/CO	390.96 S/CO	358.71 S/CO
14	25.06.2015	172.13 S/CO	355 S/CO	319.93 S/CO
15	26.06.2015	169.66 S/CO	354.68 S/CO	346.84 S/CO
16	29.06.2015	166.07 S/CO	359.2 S/CO	329.93 S/CO
17	30.06.2015	164.55 S/CO	348.06 S/CO	320.77 S/CO
18	01.07.2015	184.71 S/CO	361.44 S/CO	318.32 S/CO
19	02.07.2015	192 S/CO	351.5 S/CO	319.67 S/CO
20	03.07.2015	166.62 S/CO	356.2 S/CO	348.69 S/CO

Tablo 5. Hazırlanan İKK Materyallerinin HBsAg Kantitatif Test Sonuçları

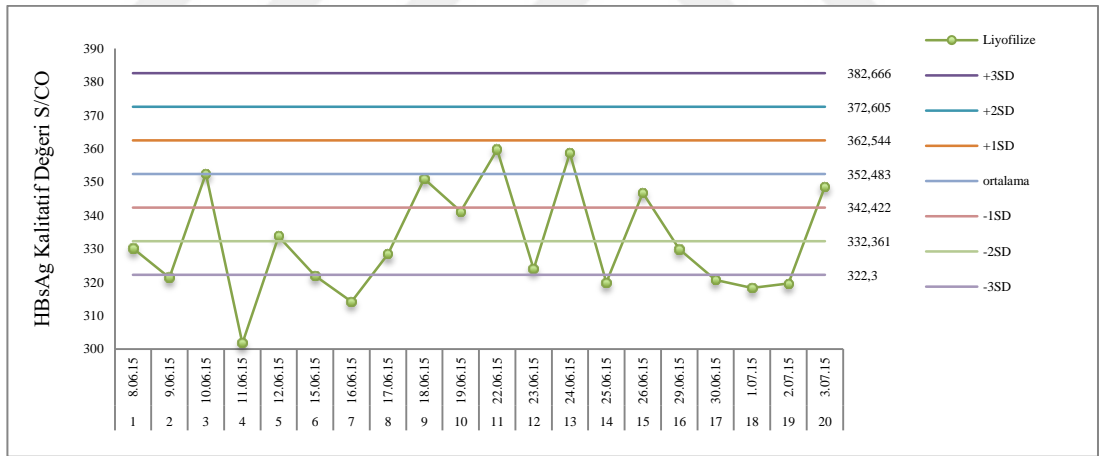
Çalışma Numarası	Çalışma Tarihi	4°C	-20°C	Liyofilize
1	08.06.2015	7.07 IU/mL	11.61 IU/mL	11.21 IU/mL
2	09.06.2015	7.05 IU/mL	11.36 IU/mL	10.96 IU/mL
3	10.06.2015	6.99 IU/mL	11.73 IU/mL	10.36 IU/mL
4	11.06.2015	6.22 IU/mL	10.57 IU/mL	10.66 IU/mL
5	12.06.2015	6.74 IU/mL	11.47 IU/mL	10.47 IU/mL
6	15.06.2015	6.85 IU/mL	11.03 IU/mL	9.21 IU/mL
7	16.06.2015	6.49 IU/mL	11.13 IU/mL	9.46 IU/mL
8	17.06.2015	6.11 IU/mL	11.78 IU/mL	9.66 IU/mL
9	18.06.2015	6.6 IU/mL	12.28 IU/mL	12.03 IU/mL
10	19.06.2015	6.1 IU/mL	12.94 IU/mL	10.91 IU/mL
11	22.06.2015	6.36 IU/mL	12.53 IU/mL	12 IU/mL
12	23.06.2015	6.67 IU/mL	11.41 IU/mL	9.11 IU/mL
13	24.06.2015	6.56 IU/mL	11.69 IU/mL	10.11 IU/mL
14	25.06.2015	6.02 IU/mL	11.92 IU/mL	10.33 IU/mL
15	26.06.2015	6.27 IU/mL	12.44 IU/mL	11.3 IU/mL
16	29.06.2015	5.68 IU/mL	11.08 IU/mL	9.7 IU/mL
17	30.06.2015	6.01 IU/mL	11.35 IU/mL	10.68 IU/mL
18	01.07.2015	6.66 IU/mL	12.52 IU/mL	10.18 IU/mL
19	02.07.2015	6.72 IU/mL	11.8 IU/mL	10.56 IU/mL
20	03.07.2015	6.01 IU/mL	11.34 IU/mL	11.06 IU/mL

-20°C, 4°C ve liyofilize olarak saklanan İKK materyallerinin, kantitatif ve kalitatif HBsAg testleri ile çalışılan değerleri Levey-Jennings grafiklerinde ayrı ayrı işaretlenmiş ve Wesgard kuralları açısından değerlendirilmiştir. HBsAg kalitatif sonuçlar Grafik 3, 4 ve 5’de, HBsAg kantitatif sonuçlar Grafik 6, 7 ve 8’de gösterilmiştir.



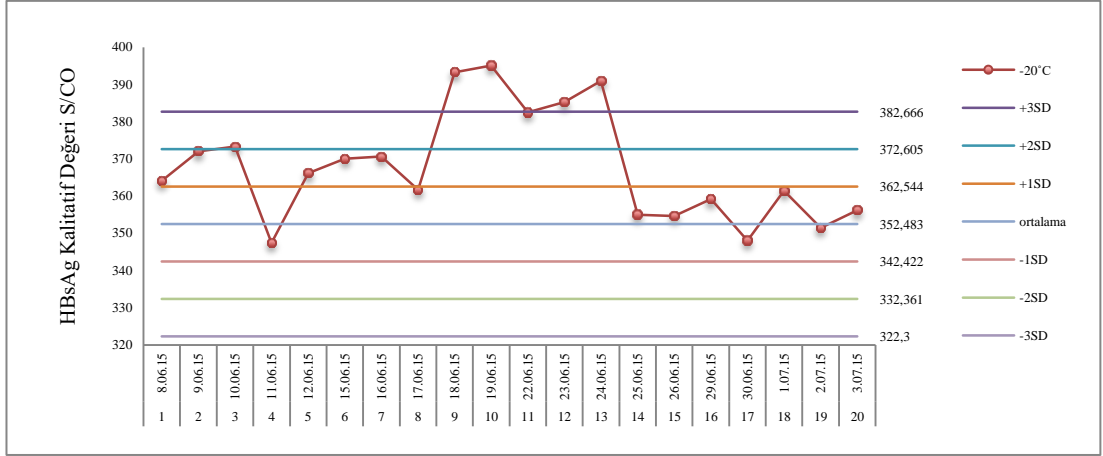
Grafik 3. Kalitatif HBsAg Testi ile Çalışılan, 4°C’de Saklanan HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi

4°C’de saklanan İKK materyallerinin tüm sonuçları -3SD dışında çıkmıştır. Wesgard kuralları açısından bakıldığında tüm İKK materyallerinde 1_{3S} kuralı görülmektedir. Bu kural reddetme (alarm) kuralları arasındadır.



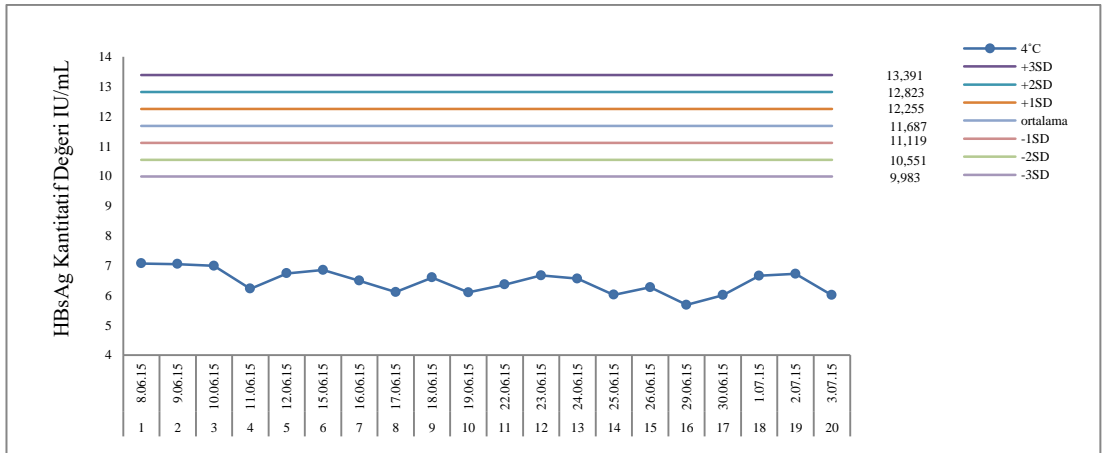
Grafik 4. Kalitatif HBsAg Testi ile Çalışılan, liyofilize HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi

Liyofilize İKK materyalleri Wesgard kuralları açısından bakıldığında 2., 4., 6., 7., 14., 17., 18. ve 19. sıradaki materyalin sonuçlarında 1_{3S} kuralı, 1., 8., 12. ve 16. sıradaki materyallerin sonuçlarında 1_{2S} kuralı, 16., 17., 18. ve 19. sıradaki materyallerin sonuçlarında ise aynı yönde bir SD’yı aşarak 4_{1S} kuralı görülmektedir.



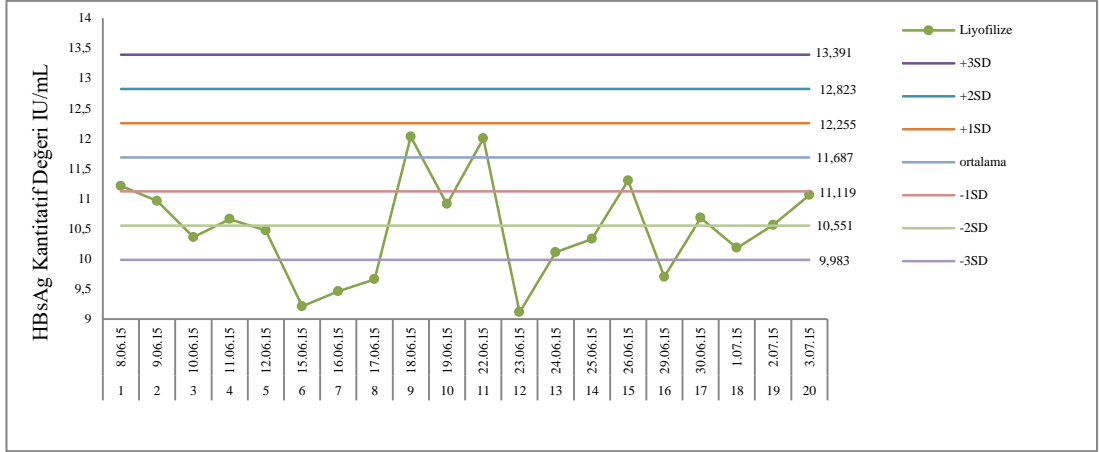
Grafik 5. Kalitatif HBsAg testi ile çalışılan, -20°C’de saklanan HBsAg pozitif İKK sonuçlarının Levey-Jennings grafiğinde gösterilmesi

-20°C’de saklanan İKK materyallerinin sonuçlarına Wesgard kuralları açısından bakıldığında 9., 10., 12. ve 13. sıradaki materyalin sonuçlarında 1_{3S} kuralı, 3. sıradaki materyallerin sonuçlarında 1_{2S} kuralı, 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12., 13., 14., 15. ve 16. sıradaki materyallerin sonuçlarında ise aynı yönde olmasından dolayı 10_X kuralı görülmüştür.



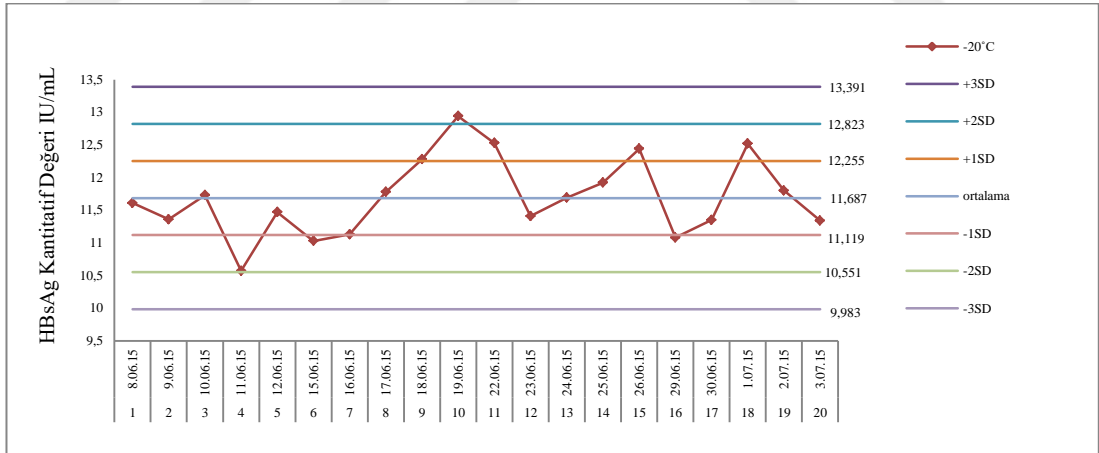
Grafik 6. Kantitatif HBsAg Testi ile Çalışılan, 4°C’de Saklanan HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi

4°C’de saklanan İKK materyallerinin tüm sonuçlarında 1_{3S} kuralı görülmüştür.



Grafik 7. Kantitatif HBsAg testi ile çalışılan, liyofilize HBsAg pozitif İKK sonuçlarının Levey-Jennings grafiğinde gösterilmesi

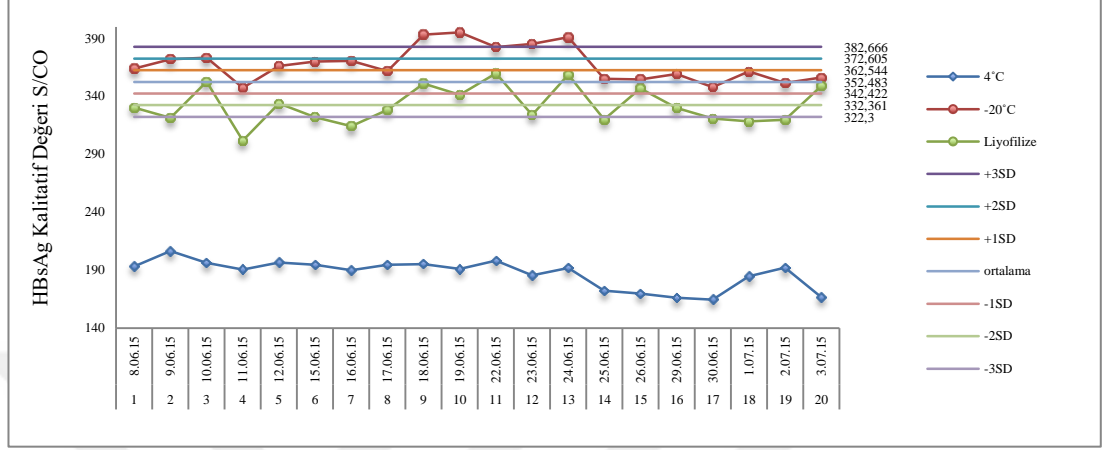
Liyofilize İKK materyallerinin sonuçlarına Wesgard kuralları açısından bakıldığında 6., 7., 8., 12. ve 16. sıradaki materyalin sonuçlarında 1_{3S} kuralı, 3., 5., 13. 14., ve 18. sıradaki materyallerin sonuçlarında 1_{2S} kuralı, 5., 6., 7. ve 8. sıradaki materyallerin sonuçlarında ise aynı yönde bir SD'yı aşarak 4_{1S} kuralı görülmüştür.



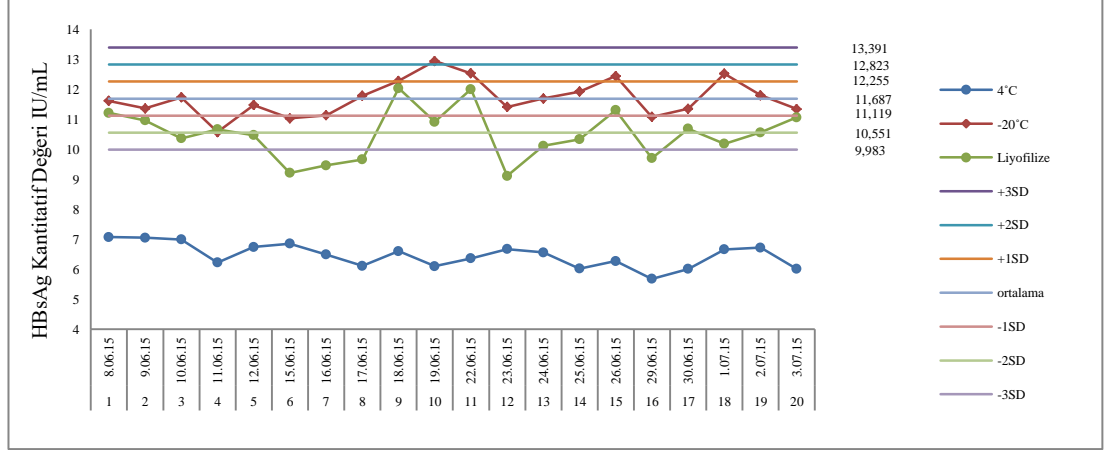
Grafik 8. Kantitatif HBsAg testi ile çalışılan, -20°C 'de saklanan HBsAg pozitif İKK sonuçlarının Levey-Jennings grafiğinde gösterilmesi

-20°C 'de saklanan İKK materyallerinin sonuçlarına bakıldığında 10. sıradaki materyallerin sonuçlarında 1_{2S} kuralı görülmüştür.

-20°C, 4°C ve liyofilize olarak saklanan İKK materyallerinin kalitatif ve kantitatif HBsAg test değerleri aynı Levey-Jennings grafiğinde gösterilmiştir (Grafik 9, 10).



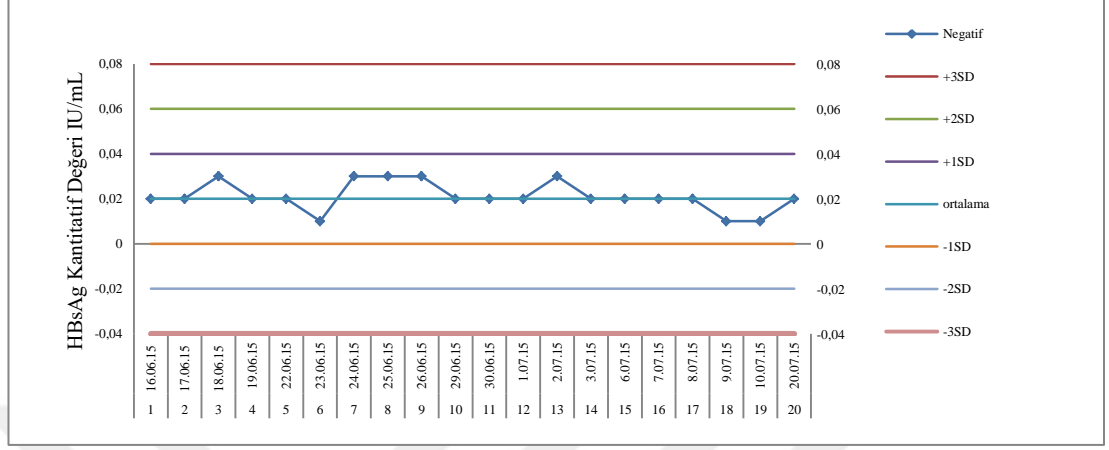
Grafik 9. Kalitatif HBsAg Testi ile Çalışılan; -20°C, 4°C ve Liyofilize Olarak Saklanan HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Topluca Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi



Grafik 10. Kantitatif HBsAg Testi ile Çalışılan; -20°C, 4°C ve Liyofilize Olarak Saklanan HBsAg Pozitif İKK Sonuçlarının Topluca Levey-Jennings Grafiğinde Gösterilmesi

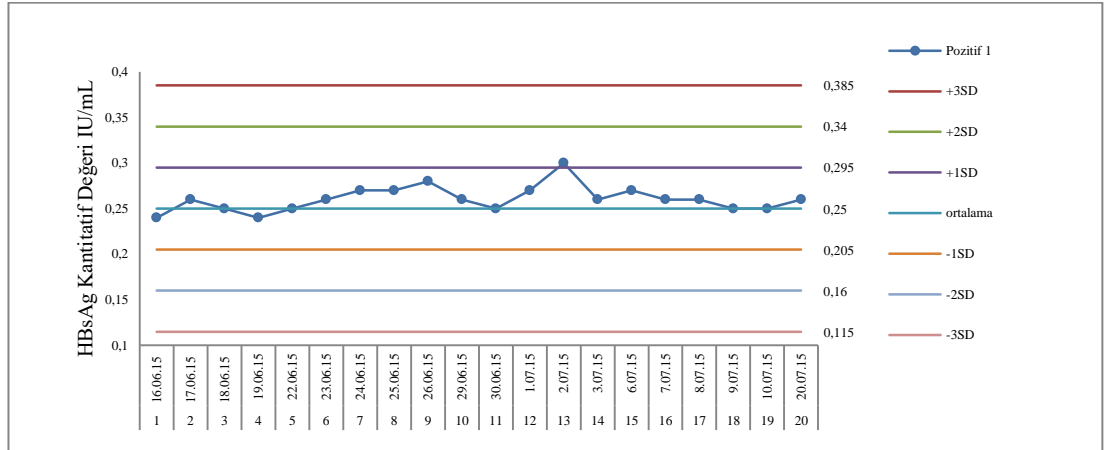
Seroloji laboratuvarının İKK prosedürleri içinde yer alan HBsAg testin kitime ait (Architect firması, kantitatif kit ve kalitatif kit) ticari İKK materyalleri de çalışmaya dahil edilmiştir. Ticari HBsAg kite ait İKK materyallerinin HBsAg değerleri Levey-Jennings grafiğinde kantitatif teste ait olan sonuçları Grafik 11, 12

ve 13'de, kalitatif testine ait olan sonuçları ise Grafik 14 ve 5'de gösterilmiştir. Sonuçlar Wesgard kuralları açısından da değerlendirilmiştir.



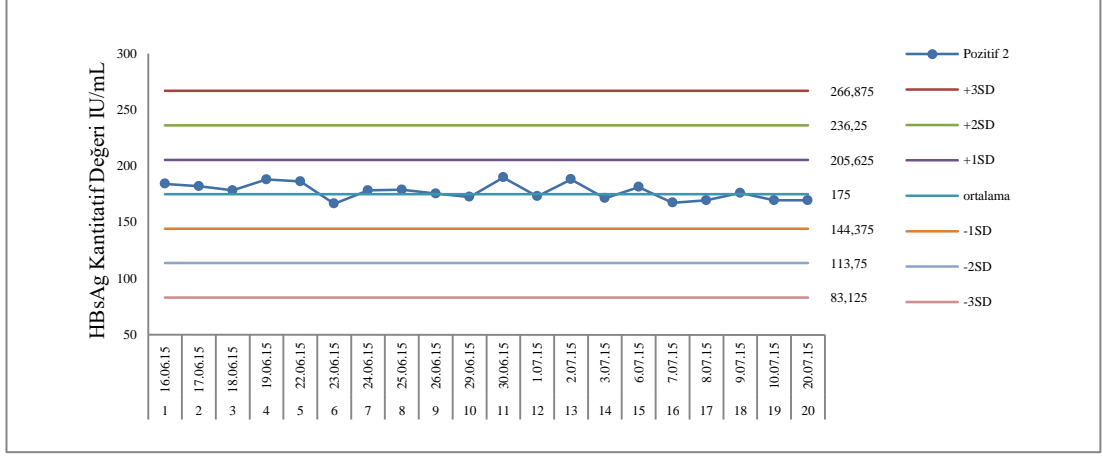
Grafik 11. Kantitatif HBsAg Test Kitine Ait Negatif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi

Kantitatif HBsAg test kitine ait negatif İKK sonuçlarına Wesgard kuralları açısından bakıldığında 1_{3S} , 1_{2S} ve 4_{1S} kuralına rastlanmamaktadır.



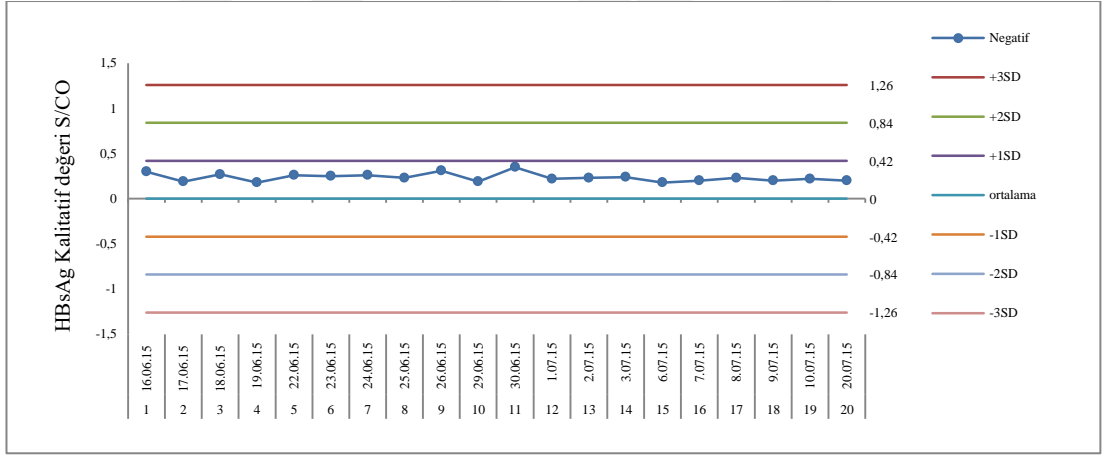
Grafik 12. Kantitatif HBsAg Test Kitine Ait HBsAg Pozitif 1 (Düşük Pozitif) İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi

Kantitatif HBsAg test kitine ait HBsAg pozitif 1 İKK sonuçlarına Wesgard kuralları açısından bakıldığında 1_{3S} , 1_{2S} ve 4_{1S} kuralına rastlanmamaktadır.



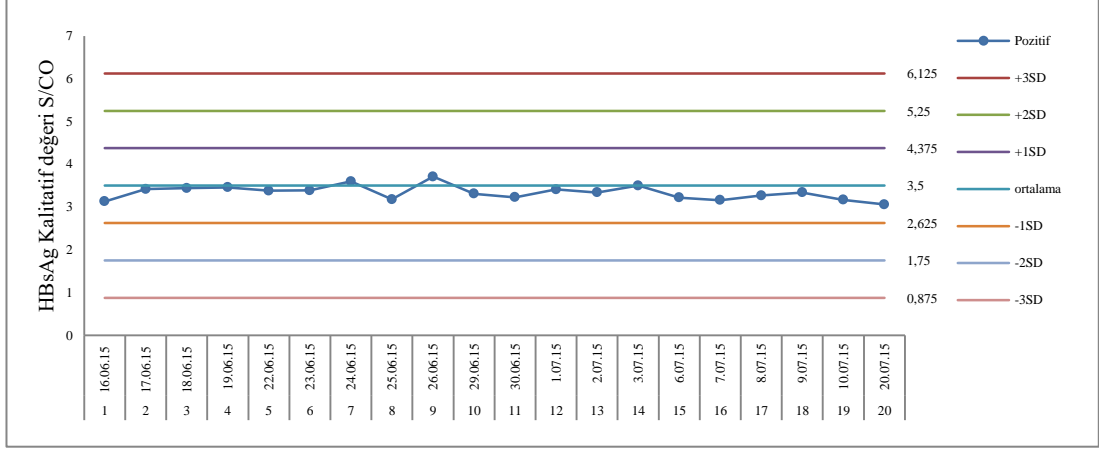
Grafik 13. Kantitatif HBsAg Test Kitine Ait HBsAg pozitif 2 (Yüksek Pozitif) İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi

Kantitatif HBsAg test kitine ait HBsAg pozitif 2 İKK sonuçlarına Wesgard kuralları açısından bakıldığında 1_{3S} , 1_{2S} ve 4_{1S} kuralına rastlanmamaktadır.



Grafik 14. Kalitatif HBsAg Test Kitine Ait HBsAg Negatif İKK Sonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi

Kalitatif HBsAg test kitine ait negatif İKK sonuçlarına Wesgard kuralları açısından bakıldığında, bütün sonuçların aynı yönde ortalamanın üstünde bulunmasından dolayı 10_X kuralı mevcuttur. Fakat 1_{3S} , 1_{2S} ve 4_{1S} kuralına rastlanmamaktadır.



Grafik 15. Kalitatif HBsAg Test Kitine Ait HBsAg Pozitif İKK Bonuçlarının Levey-Jennings Grafiğinde Gösterimi

Kalitatif HBsAg test kitine ait pozitif İKK sonuçlarına Wesgard kuralları açısından bakıldığında 1_{3S} , 1_{2S} ve 4_{1S} kuralına rastlanmamaktadır.

4.2.3. İKK Materyallerinin Değerlendirme Sonuçları

-20°C , 4°C ve liyofilize olarak saklanan İKK materyallerinin kantitatif ve kalitatif HBsAg test sonuçları SD üzerinden değerlendirilmiştir (Tablo 6, 7).

Tablo 6. 4°C , -20°C ve Liyofilize İKK Materyallerinin Kantitatif HBsAg Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	4°C (Kantitatif)	-20°C (Kantitatif)	Liyofilize (Kantitatif)
> +3SD örnek sayısı (n)	0	0	0
+2 SD/+3 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	1	0
+1 SD/+2 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	4	0
Ortalama/+1 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	5	2
Ortalama/-1SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	7	2
-1 SD/-2 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	3	6
- 2 SD/-3 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0	5
>-3 SD örnek sayısı (n)	20	0	5

Tablo 7. -20°C, 4°C ve Liyofilize İKK Materyallerinin Kalitatif HBsAg Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	4°C (Kalitatif)	-20°C (Kalitatif)	Liyofilize (Kalitatif)
> +3SD örnek sayısı (n)	0	4	0
+2 SD/+3 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	2	0
+1 SD/+2 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	5	0
Ortalama/+1 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	6	3
Ortalama/-1SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	3	3
-1 SD/-2 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0	1
-2 SD/-3 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0	5
>-3 SD örnek sayısı (n)	20	0	8

Architect i2000SR cihazında kullanılan HBsAg testine ait kitin ticari kantitatif ve kalitatif İKK materyalleri değerlendirilmesi Tablo 8 ve 9'da gösterilmiştir.

Tablo 8. Kantitatif HBsAg Testine Ait Kitin İKK Materyallerinin HBsAg Sonuçlarının Değerlendirmesi

	Negatif Kontrol	Pozitif-1 Kontrol	Pozitif-2 Kontrol
> +3SD örnek sayısı (n)	0	0	0
+2 SD/+3 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0	0
+1 SD/+2 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	1	0
+1 SD örnek sayısı (n)	0	0	0
Ortalama/+1 SD arasındaki örnek sayısı (n)	5	12	12
Ortalama örnek sayısı (n)	12	5	0
Ortalama/ -1SD arasındaki örnek sayısı (n)	3	2	8
-1 SD/-2 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0	0
-2 SD/-3 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0	0
>-3 SD örnek sayısı (n)	0	0	0

Tablo 9. Kalitatif HBsAg Testine Ait Kitin İKK Materyallerinin HBsAg Sonuçlarının Değerlendirmesi

	Negatif Kontrol	Pozitif Kontrol
> +3SD örnek sayısı (n)	0	0
+2 SD/+3 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0
+1 SD/+2 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0
+1 SD örnek sayısı (n)	0	0
Ortalama/+1 SD arasındaki örnek sayısı (n)	20	2
Ortalama örnek sayısı (n)	0	1
Ortalama/-1SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	17
-1 SD/-2 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0
-2 SD/-3 SD arasındaki örnek sayısı (n)	0	0
>-3 SD örnek sayısı (n)	0	0

Laboratuvarında hazırlanan İKK materyallerinin hazırlık aşamasındaki ardışık çalışma sonuçlarının %CV değerleri ile çalışma aşamasındaki kalitatif HBsAg sonuçlarının %CV değerleri Tablo 10’da, kantitatif HBsAg sonuçlarının %CV değerleri Tablo 11’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 10. Hasta Serumları ile Hazırlanan İKK Materyallerinin Hazırlık Aşaması ve Çalışma Aşaması HBsAg Kalitatif Sonuçlarının; Ortalama, SD ve %CV Değerlerinin Karşılaştırılması

İKK materyali HBsAg Kalitatif Test	Hazırlık Aşaması Sonuçlarına göre	Çalışma Aşaması Sonuçlarına göre		
		4°C	-20°C	Liyofilize
Ortalama	352,48 S/CO	186.97 S/CO	367.93 S/CO	332.16 S/CO
Standart Deviasyon (SD)	10,06 S/CO	12.29 S/CO	14.90 S/CO	16.21 S/CO
Varyasyon Katsayısı (%CV)	2,85	6.58	4.05	4.88

Tablo 11. Hasta Serumları ile Hazırlanan İKK Materyallerinin Hazırlık Aşaması ve Çalışma Aşaması HBsAg Kantitatif Sonuçlarının; Ortalama, SD ve %CV Değerlerinin Karşılaştırılması

HBsAg Kantitatif Test	Hazırlık Aşaması Sonuçlarına göre	Çalışma Aşaması Sonuçlarına göre		
		4°C	-20°C	Liyofilize
Ortalama	11,69 IU/mL	6.46 IU/mL	11.70 IU/mL	10.50 IU/mL
Standart Deviasyon (SD)	0,57 IU/mL	0.40 IU/mL	0.60 IU/mL	0.82 IU/mL
Varyasyon Katsayısı (%CV)	4,86	6.13	5.11	7.82

Kantitatif ve kalitatif HBsAg testine ait kitin İKK materyallerinin HBsAg sonuçlarının %CV değerleri Tablo 12 ve 13’de karşılaştırılmıştır.

Tablo 12. Kalitatif HBsAg Testine Ait Kitin Pozitif İKK Materyallerinin Ortalama, SD ve %CV Değerlerinin Karşılaştırılması

HBsAg Kalitatif Kit	Pozitif Kontrol
Ortalama	3,336 S/CO
Standart Deviasyon (SD)	0,164 S/CO
Varyasyon Katsayısı (%CV)	4,92

Tablo 13. Kantitatif HBsAg Testine Ait Kitin Pozitif İKK Materyallerinin Ortalama, SD ve %CV Değerlerinin Karşılaştırılması

HBsAg Kantitatif Kit	Pozitif Kontrol-1	Pozitif Kontrol-2
Ortalama	0,260 IU/mL	177,41 IU/mL
Standart Deviasyon (SD)	0.012 IU/mL	7,394 IU/mL
Varyasyon Katsayısı (%CV)	4,61	4,16

5. TARTIŞMA

Kalite güvencesinin bir laboratuvarında sağlanması, verilen sonuçların uygun ve güvenilir olduğunun kanıtlanması açısından önemli bir süreçtir. Bu sürecin başlıca dört bileşeni; standardizasyon, yeterliliğin denetlenmesi, İKK VE DKK olarak tanımlanmıştır (53).

İç ve DKK, testin analitik basamağının ve kullanım şekline bağlı olmak koşuluyla preanalitik ve postanalitik sürecin bazı basamaklarının kontrolünü sağlamaktadır. İç kalite uygulamasındaki amaç, günlük hasta örneklerinin doğru bir şekilde çalışabilmesi için, çalışma öncesinde değeri bilinen materyaller kullanarak, olası hataların hasta sonuçlarına yansımaları engellemek ve gerekli düzenleyici faaliyetleri gerçekleştirmektir (54).

İç kalite kontrol için kullanılan kontrol kartlarında; ortalama değer, ortalamadan iki standart sapma altı ve üstü değerde olan uyarı sınırları ile ortalamadan üç standart sapma altı ve üstü değerde olan ret sınırları bulunur. Uyarı sınırları içerisinde 1000 ölçümden 950 tanesi ve ret sınırları içerisinde 1000 ölçümden 997 tanesi vardır. Buradan şu sonuca ulaşılabilir; ret sınırları %99.7 güven seviyesinde bir ölçüm belirsizliği değerlendirmesi sağlarken, uyarı sınırları %95 güven seviyesinde bir ölçüm belirsizliği değerlendirmesi sağlamaktadır (55).

Laboratuvarlarda hasta örneğinin laboratuvara gelip, işleme alınmasından raporlanmasına kadar tüm süreçlerin kontrolünü içeren iç kalite değerlendirmesi; kalite adına uygulanması gerekli yöntemlerden biridir. Bunun için önerilen prosedür kısaca şu şekildedir; laboratuvara gelen örnek miktarının yaklaşık %0.5-1.0 kadarı ikiye bölünerek, biri rutin örnek numarası ile diğeri iç kalite değerlendirme numarası ile çalışmaya alınır ve sonuçlar kıyaslanır.

Çalışmamızda, Farabi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına yaklaşık bir buçuk aylık zaman diliminde kalitatif HBsAg test istemi ile gelen 4.159 hasta örneğinin yaklaşık %0.8 kadarı (34 adet hasta örneği) ikiye bölünerek, birine rutin barkod diğeri iç kalite değerlendirme barkodu verilmiştir. İki örnek de rutin işleyiş içinde aynı teknisyen tarafından çalışmaya alınmıştır. Aynı hastaya ait farklı barkodu olan iki örneğin sonuçları değerlendirilmiştir.

34 adet hasta örneğinin rutin ve iç kalite değerlendirme sonuçları yakın değerlerde bulunmuştur. Negatif HBsAg değeri çıkan örneklerde iki sayısal değer arasındaki fark çok küçük (0.21/0.20 S/CO veya 0.18/0.21 S/CO gibi) bulunmuştur. Pozitif HBsAg değeri içeren örneklerde ise iki sayısal değer arasındaki fark negatif örneklere göre daha fazla olduğu görülmüştür (5000,6/5030,19 S/CO veya 4383/3935 S/CO gibi). Çalışmaya alınan HBsAg testi kalitatif bir testtir. Bu nedenle değerler arasındaki bu küçük farklılıklar hastaların klinik sonucunu değiştirmemiştir. Sonuçta pozitif çıkan hasta yine pozitif, negatif çıkan hasta da yine negatif olarak raporlanmıştır. Bu çalışma ile iç kalite değerlendirilmesi yöntemi kullanarak tüm basamakların kontrolünün sağlanması hedeflenmiştir. Fakat bu yöntemin dezavantajı, testte sistematik bir hata varsa, her iki sonuç uyumlu olsa dahi sonucun doğru olmayabileceğidir.

Laboratuvarlarda uygulanan bir başka İKK yöntemi ise, bir çok kalite standartlarında sıklıkla önerilen İKK materyalleri kullanılarak yapılan değerlendirmedir. Antijen / antikor testleri için uygulanan İKK'ler iki çeşittir. Bunlar, kite bağımlı İKK materyalleri ve kitten bağımsız İKK materyalleridir. İKK materyallerinin çalışılması sonucunda elde edilen değerler, Levey-Jennings grafiğine işlenerek, Westgard kurallarına göre sonuçlar yorumlanmaktadır (56). Kontrol materyalleri Standart Deviasyon İndeksi (SDI) parametresine göre değerlendirildiğinde; $\pm 3SD$ 'den büyük sapmalar "kabul edilemez" olarak değerlendirilirken, ± 3 ile ± 2 arasındaki sapmalar "iyileştirilmesi gerekli", ± 2 'den küçük sapmalar ise "kabul edilebilir" olarak değerlendirilmektedir.

İKK materyalleri çeşitli formlarda bulunabilmektedir. İKK materyalleri bir merkez laboratuvarından veya referans laboratuvardan temin edilebilmekte, satın alınabilir veya farklı hastalardan alınan serumların birleştirilmesiyle laboratuvarda yapılabilmektedir. Merkez laboratuvarından veya referans laboratuvardan İKK materyallerini almak yüksek maliyet getirmektedir. Daha ekonomik olan "Laboratuvar yapımı" (*in-house*) kontroller kullanıldığında, laboratuvar analitin hedef değeri belirlenmelidir. "Laboratuvar yapımı" kontrollerin validasyonu (yöntem onayı) ve sınanmaları için ayrı bir kaynak ayrılması gerekmektedir. Bu durum, laboratuvarlar için daha maliyetli olmasına rağmen ticari kontrol serumlarının daha sıklıkla tercih etmelerine neden olmaktadır (57).

Çalışmamızın ikinci kısmında; hasta örnekleri kullanılarak laboratuvar ortamında İKK materyalleri hazırlanmıştır. Test olarak hem kantitatif hemde kalitatif HBsAg testi tercih edilmiştir. Hepatit B enfeksiyonunun serolojik tanısı için gerekli bir test olan HBsAg testinin çalışılmasında numune olarak serum veya plazma kullanılmaktadır. Hepatit B virus antijenleri ve antikoları iki ay süresince 4°C’de, gün boyunca oda sıcaklığında stabil olabilirken, uzun yıllar saklanacaksa -70°C ile -20°C sıcaklıkta dondurulması önerilmektedir (58). Bu bilgiler ışığında çalışmamızda maaliyeti daha düşük olan laboratuvar yapımı materyallerin hazırlanması ve çeşitli saklama koşullarında (4°C, -20°C ve liyofilize) stabilize araştırmasının yapılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda, daha stabil olduğunu düşündüğümüz HBsAg testine ait kitin İKK materyalleri de çalışılmış ve hazırlanan İKK materyalleri kitin kontrolleri ile kıyaslanmıştır.

Hazırlanan İKK materyalleri sonuçları SD üzerinden değerlendirilmiştir. Tek bir doğrunun olmadığı, doğrunun bir aralık olduğunun düşünüldüğü İKK değerlendirmesinde, doğru sonucun ± 2 SD arasındaki sonuçlar olduğu kabul edilmiştir. Bu durumda, İKK materyallerinden, sonucu ± 2 SD arası şartı sağlanmışsa İKK’ye göre başarılı sayılmıştır.

4°C’de saklanmış İKK materyallerin kantitatif ve kalitatif test ile çalışılmış ve HBsAg sonuçları değerlendirilmiştir. Bütün HBsAg değerleri Levey-Jennings grafiğinde -3SD dışında tesbit edilmiştir. İKK materyalleri hazırlık aşaması olan; örneğin toplaması, standardize edilmesi, SD hesaplanması için 20 kere ardışık HBsAg testinin çalışılması sırasında 4°C’de yaklaşık iki hafta bekletilmek zorunda kalmıştır. Yüksek ihtimalle bu nedenden dolayı 4°C’de saklanmış İKK materyallerin tümü “kabul edilemez” değer aralığında bulunmuştur. Sonuçta 4°C saklama ortamı laboratuvar yapımı İKK materyalleri için saklamaya elverişli bir ortam olarak görülmemiştir.

Architect firmasına ait HBsAg kalitatif kit prospektüsünde, toplanan serum örneklerini depolama önerisi olarak; oda ısısında 24 saat veya 2-8°C’de 6 güne kadar muhafaza edilebileceği belirtilirken, HBsAg kantitatif kit prospektüsünde örnek pıhtı ve kırmızı kan hücresi üzerinde olmamak kaydı ile 14 güne kadar 2-8°C’de muhafaza edilebileceği belirtilmektedir. Bizim çalışmamız sırasında; örneklerin toplanması,

serum havuzunun oluşturulması ve standart sapma hesabı için örneklerin 20 kere ardışık HBsAg testi çalışılması 6 günden daha uzun süre içinde gerçekleşmiştir. İKK materyallerini 4°C'de saklama nedenimiz, HBsAg test kitine ait kalite kontrol materyalinin saklama ortamı olarak 2-8°C'nin prospektüsünde önerilmesidir. Bu kontrol materyalinin bizim hazırladığımız İKK materyalinden farkı; içerisinde insan plazması ve protein (sığır serum albumin) stabilizatörleriyle inaktive edilmiş HBsAg, koruyucu olarak ProClin 300 ve ProClin 950 içermesidir. Laboratuvarında hazırladığımız İKK materyallerinde ise koruyucu madde eklenmemiş ve direk insan plazmasından hazırlanmıştır. Böylelikle 4°C'de yaklaşık iki hafta içinde İKK materyalleri stabilitesini koruyamamıştır.

Hazırlanan İKK materyallerin bir kısmı -20°C'de saklanmıştır. Bu saklama koşulundaki kontroller kantitatif ve kalitatif HBsAg testi ile çalışılmış ve HBsAg sonuçları değerlendirilmiştir. Kantitatif HBsAg testi ile çalışılan, -20°C'de saklanan HBsAg pozitif İKK materyallerinin 20 çalışma sonucundan; 19'u ± 2 SD ve 1'i +2 SD ile +3 SD değerleri içinde çıkmıştır. Kalitatif HBsAg testi ile çalışılanların ise 20 çalışma sonucundan; 14'ü ± 2 SD, 2'si +2 SD ile +3 SD değerleri içinde ve 4'ü +3SD değerleri dışındadır. -20°C'de saklanmış ve kantitatif HBsAg testi ile çalışılan 20 İKK materyalinin 19'u başarılı sayılırken, kalitatif HBsAg testi ile çalışılanların 14'ü başarılı sayılmıştır.

-20°C'de saklanmış İKK materyalleri için; kantitatif HBsAg testi ile çalışılan İKK materyallerinin, kalitatif HBsAg testi ile çalışılan İKK materyallerine göre daha stabil ve kabul edilebilir sınırlarda olduğu görülmüştür. -20°C'de saklanmış HBsAg pozitif İKK materyallerini diğer saklama koşulları ile de kıyaslayacak olursak, en stabil İKK materyali olduğu görülecektir.

Kullanmış olduğumuz kalitatif kitin prospektüsünde toplanan serum örneklerinin test işleminin 6 günden daha uzun sürmesi halinde serum veya plazma; pıhtı, kırmızı kan hücrelerinden veya separatör jelinden arındırılarak -20°C'de veya daha soğuk ortamda saklanması önerilmektedir. Kantitatif kitte ise bu süre 14 gündür. Kalitatif kitte 3'den fazla kantitatif kitte ise 6'dan fazla donma ve erime işlemi ise önerilmemektedir. Çalışmamızda bir donma işlemi ve bir erime işlemi yapılmıştır. Bizim sonuçlarımız bu bilgiyi desteklemektedir.

Dondurulmuş kontrol serumları; laboratuvar koşullarında kolaylıkla hazırlanabilen kontrol serumlarıdır. Diğer kontrol serumlarına göre çok daha ucuz ve pratik olmasına karşın bazı olumsuz özelliklere sahiptir. Bunlar:

- Dondurma işlemi mümkün olduğunca kısa sürede ve aynı anda yapılmalıdır. Dondurma işleminin uzun sürmesi halinde, iyonların ve suyun hareketi nedeniyle aynı tüp içerisinde farklı yoğunlukta bölgeler oluşabilmektedir.
- Dondurulduktan sonra çözülen kontrol serumları içerisinde lipoproteinlerin bir kısmının eremediği bilindiğinden birkaç kez yapılan dondurup çözme işlemlerinin kontrol serumu üzerine olan etkisi dikkate alınmalıdır.
- Dondurulduktan sonra çözülen kontrol serumlarının bulanık olması da önemli bir dezavantajdır (59).

Liyofilize edilerek saklanmış ve kantitatif HBsAg testi ile çalışılan HBsAg pozitif İKK materyallerinin sonuçları; 20 çalışmanın 10'u ± 2 SD, 5'i -2 SD ile -3 SD değerleri içinde, 5'i -3 SD değerleri dışındadır. Kalitatif HBsAg testi ile çalışılan 20 çalışma sonucunun ise; 7'si ± 2 SD, 5'i -2 SD ile -3 SD değerleri içinde ve 8'i ± 3 SD değerleri dışında sonuçlanmıştır. Kantitatif kitle bakılan 20 liyofilize kontrol materyalinin 10'u başarılı sayılırken, kalitatif kitle bakılanların sadece 7'si başarılı sayılmıştır.

Liyofilize edilerek saklanmış İKK materyallerinin, -20°C 'de saklanmış İKK materyallerine göre daha az stabil olduğu tesbit edilmiştir. Çalışma öncesinde liyofilize edilen örneklerin daha stabil olabileceği düşünülmüş fakat sonuçlarımız bunu desteklememiştir. Bunun nedeni aşağıda belirtilen olumsuz özellikler olabilir.

Liyofilize kontrol serumların olumsuz özellikleri;

- Serumun lipid içeliğinden dolayı liyofilizasyon sonrası sulandırma işleminde tamamen çözünemediğinden, liyofilize kontrol serumları, sulandırıldıklarında türbidite oranı yükselmekte ve türbidite genellikle görünür saha spektruma yayılmaktadır.
- Beta ve pre-beta lipoproteinlerin denatürasyonu ve çözünmez hale gelmesi ile oluşan partiküllerin homojen dağılmaması nedeniyle, çoğu zaman tekrarlanabilirlikleri ve doğruluk çalışmaları şüphe yaratmaktadır.

- Liyofilizasyon esnasında, şişeler arasında nemlilik-kuruluk, donma noktası, elektrolitlerin dağılımı ve lipoproteinlerin denatürasyon oranlarında farklılıklar görülebilmektedir. Bu nedenle de berraklık şişeden şişeye değişebilmektedir.
- Liyofilize serumlar sulandırıldıktan sonra uzun süre dayanıklı değildirler (60, 61).
- Genellikle liyofilize materyallerde uygun bir çözücü ile uygun miktarda sulandırma yapılması istenir. Bunun için kullanılan suyun uygun özellikleri taşıyıp taşımadığı, suyun kontamine olup olmadığı çok önemlidir.
- Sulandırma için kullanılan pipetlerin kalibrasyonunun tam olması veya kalibre pipetle, eksik pipetleme yapılması örnekteki analit konsantrasyonunu değiştireceği için bu konuya çok dikkat edilmelidir (62).

Çalışmamızda ayrıca Architect i2000SR cihazında kullandığımız HBsAg testine ait kitin ticari kantitatif ve kalitatif İKK materyalleri eş zamanlı olarak çalışmaya alınmış ve sonuçlarının tamamı ± 2 SD değer aralığında çıkmıştır. Böylelikle çalışılan tüm İKK materyalleri “kabul edilebilir” yani başarılı olarak değerlendirilmiştir.

İKK materyali olarak, kitin kalite kontrol materyallerinin güvenilir olduğu düşünülmüştür. Fakat laboratuvarlar sadece kite ait İKK’leri tercih etmemeli, kitten bağımsız ticari İKK materyallerini de kullanarak, laboratuvarın kalite güvencesini artırmalıdır. ISO 15189 standartlarına göre de, analiz prosedürlerinin kalitesinin güvence altına alınması için kalite kontrol materyalleri olarak kit veya cihaz üreticilerinin kontrollerinden ziyade, bağımsız üçüncü kurumların kontrol materyallerinin tercih edilmesi önerilmektedir.

Diğer İKK materyallerini değerlendirme yöntemimiz ise, hem hazırlanan kontrol hem de kite ait kontrol materyallerinin %CV değerini hesaplayarak, karşılaştırılmasıdır. %CV kesinliği izlemek için kullanılmaktadır. Standart sapmanın ortalamaya göre yüzde kaçlık değişim gösterdiğini belirtmektedir. %CV’ın küçük olması, tekrarlanabilirliğin (kesinliğin) yüksek olduğunu göstermektedir. İdeal olarak %CV değeri %5’ten az olmalıdır.

İç kalite kontrol materyallerin hazırlık aşamasında SD ve ortalama hesaplamak için 9 gün boyunca, günde birden fazla, farklı çalışmalarda, 20 kez HBsAg testi çalışılmış ve çalışma sonuçlarına göre %CV'leri hesaplanmıştır. Farklı saklama koşullarında saklanmış ve her gün bir tanesi olmak üzere, 20 gün boyunca (toplam 26 gün, 20 iş günü) materyaller çalışmaya alınmıştır. Sonrasında bu çalışmaların sonuçları ile de ortalama, SD ve %CV'leri hesaplanmıştır.

Çalışmamızda %CV değerlerini incelediğimizde; kalitatif HBsAg kit ile bakılan kontrolün hazırlık aşamasındaki %CV değerinin 2.85 olduğu, kantitatif HBsAg kit ile bakılan kontrolün hazırlık aşamasındaki %CV değeri ise 4.86 olarak hesaplanmıştır.

Çalışma aşamasındaki kalitatif HBsAg kit ile bakılan İKK materyal sonuçların %CV değerleri, -20°C'de saklanmış materyalin 4.05, liyofilize materyalin 4.88, 4°C'de saklanmış materyalin 6.58 değerinde olduğu bulunmuştur. Kantitatif HBsAg kit ile bakılan İKK materyal sonuçlarının %CV değerleri ise, -20°C saklanmış materyalin 5.11, 4°C'de saklanmış materyalin 6.13 ve liyofilize materyalin 7.82 değerlerindedir.

Kalitatif HBsAg kiti ile bakılan İKK materyalleri içinde %CV değeri en yüksek olan 4°C'de saklanan İKK materyalleridir. Kantitatif HBsAg kit ile bakılarda ise liyofilize materyalin %CV değeri diğer İKK materyallerden daha yüksek değerde bulunmuştur.

Hazırlık aşamasında hesaplanan %CV değerine en yakın saklama ortamı -20°C'de saklanan kontrol materyalinin %CV değeridir (hem kantitatif hem de kalitatif HBsAg testi ile bakılan sonuçlara göre).

Kantitatif ve kalitatif HBsAg kitine ait İKK materyallerinin %CV değeri incelendiğinde; kalitatif HBsAg kitine ait pozitif İKK'nın %CV değeri 4.92, kantitatif HBsAg kitine ait düşük pozitif İKK'nın %CV değeri 4.61 ve yüksek pozitif İKK'nın %CV değeri ise 4.16 bulunmuştur. HBsAg kitinin pozitif İKK'larının %CV değerleri %5'den az bulunmuştur.

Literatürlerde Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalında yaptığımız çalışmaya benzer "laboratuvar yapımı" İKK materyal hazırlanması, değerlendirilmesi ve materyallerin stabilite çalışmasını da içerecek şekilde bir yayına rastlanmamıştır.

Fakat Biyokimya Anabilim Dalında yapılan, DKK program verilerinin değerlendirilmesi ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur.

Bu çalışmalardan bazıları şunlardır;

6 aylık bir zaman diliminde, 39 Asker Hastanesinde (42 cihaz ile), her ay değeri bilinmeyen örneklerde 30 test çalışılarak, Standart Deviasyon İndeksi (SDI), referans aralıklarının içinde ve dışında olmalarına göre, test parametrelerinin tekrarlanabilirlik oranı, bias değerleri hesaplanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre genel olarak laboratuvarlar arasında tekrarlanabilirlik ve dışlanan laboratuvar sonuçları açısından bakıldığında ALP, glukoz, total PSA, sT4, TSH, Total protein haricinde uyumsuzluğun Dış Kalite Değerlendirme (DKD) programından daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Burada özellikle bu farklılığın nedeni olarak; farklı kalibratör, kontrol materyali, kitlerin kullanılması ve bazı örnekler için veri azlığının olduğu değerlendirilmiştir. Bununla beraber üre, Direk bilirubin, serum demir, albumin, kalsiyum, klor ve potasyumun tekrarlanabilirlik oranlarının zamana bağlı azaldığı gözlenmiştir. Asker Hastaneleri test sonuçlarının dışlanan laboratuvar sayısı açısından değerlendirildiğinde albumin, ALP, kalsiyum, klor, kreatinin, glukoz, potasyum, Total protein, sodyum, total PSA, TSH, sT3, sT4 testlerinde anlamlı farklı olmadığı, ancak diğer testlerde yüksek olduğu gözlenmiştir (63).

Bizim çalışmamızda ise laboratuvarında hazırlanan İKK materyallerinin sonuçları SD üzerinden değerlendirilmiştir. $\pm 2SD$ aralığında olan İKK materyallerinin sonuçları başarılı kabul edilmiştir. $-20^{\circ}C$ 'de saklanan materyallerin sonuçları diğer saklama şartlarına göre daha başarılı bulunmuştur.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Seroloji Laboratuvarında 1995 yılında yapılan bir tez çalışmasında, Accuran 1 eksternal kontrol serumu kullanılarak, uygulanan ELİSA (*enzyme immunoassay*, EIA) testlerinin verimi değerlendirilmiştir. Bilinmeyen örnekler ve birlikte test edilen Accuran 1 eksternal kontrol serum ile elde edilen değerler ile oluşturulan Levey-Jennings tablolarına işlendiğinde, laboratuvarında uygulanan HBsAg, anti-HCV ve anti HIV-1/anti HIV-2 testleri ile elde edilen sonuçların güvenilir olduğu görülmüştür (64).

Çalışmamızda HBsAg testinin kalite kontrolünü sağlamak için laboratuvarında hazırlanmış İKK materyalleri ve kite ait İKK materyalleri eş zamanlı çalışılmıştır.

Çok daha stabil olan kite ait İKK materyallerin sonuçları Levey-Jennings grafiklerinde değerlendirildiğinde tüm sonuçların ± 2 SD değer aralığında olduğu görülmüştür. Bu sonuç, laboratuvarımızda çalışılmış olan HBsAg testi sonuçlarının güvenilir olduğunu göstermektedir.

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Merkez ve Acil Laboratuvarları'nda yapılan bir çalışmada; third party RANDOX kontrol materyali ile BIO-RAD kontrol serumları karşılaştırılmıştır. Kalibratör, reaktif ve analizörlerden bağımsız olarak üretilen □Third Party□ kontrol materyalleri, pek çok diyagnostik cihazın ya da testin aynı anda bağımsız olarak değerlendirilmesini sağlar. RANDOX immunoassay kontrol serumlarıyla elde edilen ortak %CV değerleri CEA-125 için %9.2, PSA için %5.8, E2 için %7.3, progesteron için %6.5, TSH için %8, insülin için %5.9, ferritin için %6 ve vit B12 için %13 bulunmuşken, Maternal kontrol serumu ile çalışılan uE3 ve hCG için ortak %CV değerleri %9.8 ve %7.4 olarak saptanmıştır. BIO-RAD tümör belirteçleri kontrol serumuyla çalışılan CEA-125 için ortak %CV değeri %10.1 bulunmuştur. BIO-RAD immünoassay kontrol serumları ile elde edilen ortak %CV değerleri PSA için %5.8, E2 için %6.5, progesteron için %13.9, TSH için %7, insülin için %4.8, uE3 için %9.9, hCG için %6.2, ferritin için %6.8 ve vit B12 için %12.2 olarak saptanmıştır. Sonuçta RANDOX ve BIO-RAD kontrol serumları ile elde edilen değerlerin birbirleriyle uyumlu olduğu tespit edilmiştir (65).

Bir diğer çalışma ise Karadeniz Teknik Üniversitesi'nde yapılan 16 biyokimya laboratuvarını 11 klinik kimya parametre açısından karşılaştırma çalışmasıdır. Bu çalışmada laboratuvarlar her ay kontrol serumları ile SDI'leri hesaplanarak değerlendirme yapılmıştır. KTÜ çalışmasının %CV değerleri sırasıyla; albumin %20.7, Total bilirubin %35.2, Direk bilirubin %52, kolesterol %15.9, kreatinin %27.8, glukoz %14.5, HDL-kolesterol %17.8, Total protein %12.8, trigliserid %19.8, üre %24.4, ürik asit %16.9 olarak tesbit edilmiştir (66).

Bizim çalışmamızda ise hazırlanan İKK materyallerinin hazırlık ve çalışma sonuçlarına göre %CV değerleri hesaplanarak kıyaslanmıştır.

Bir başka çalışmada; insan kaynaklı kontrol serumları, liyofilize edilerek hazırlanmış, 10 farklı reaktifin konsantrasyonlarının zamana karşı değişimi incelenmiştir. İncelenen reaktifler sırası ile, albumin, glukoz, kalsiyum, kolesterol, toplam protein, trigliserid, üre, alkalin fosfat, glutamik oksaloasetik transaminaz

(GOT) ve glutamik pürüvik transaminaz (GPT) dir. Hazırlanan kontrol serumları, normal değerli hasta serumlarından hazırlanmıştır. Deneyler esnasında, liyofilize edilen kontrol serumlarının 5 ay kadar stabil oldukları tespit edilmiştir. Çözündükten sonra ise, kontrol serumlarının sadece bir kez dondurmak şartıyla $-18 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 1 ay, $6 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat ve $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de 4 saat stabil oldukları bulunmuştur. Elde edilen bu sonuçlar, liyofilize edilerek hazırlanan kontrol serumlarının, yukarıda bahsedilen çeşitli reaktiflerin konsantrasyonlarının belirlenmesi için uygun olduğunu göstermiştir (67).

Hanok ve Kuo (68) buzdolabı (10°C) ve derin dondurucuda (-15°C) saklanan serum örneklerinde sıcaklığın bazı analitler üzerindeki etkisini araştıran bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarının sonunda depolanan serum örneklerinin -15°C de 3 haftadan daha fazla, 10°C de ise 5 gün süreyle stabilitesini koruyabildiğini saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda ise İKK materyalleri üç farklı ortamda saklanarak etkinlikleri değerlendirilmiş, $+4^{\circ}\text{C}$ 'de saklanan materyaller 14 gün içinde stabilitesini koruyamamıştır. -20°C 'de saklanan materyaller ise stabilitesini en iyi koruyan materyaldir. Çalışmanın kısa bir süre planlanmasından dolayı -20°C 'de saklanan ve liyofilize formdaki materyallerin ne kadar süre stabil olduğu sonucuna varılamamıştır.

Sonuç olarak, laboratuvar şartlarında hasta serumları ile hazırlanan İKK materyallerinin ticari İKK materyalleri kadar stabil olmadığı, hazırlanan kontrol materyalleri saklama koşullarına göre değerlendirildiğinde ise -20°C 'de saklanan materyallerin diğer saklama koşullarına göre daha kabul edilebilir olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Laboratuvarımızda çalışılan kalitatif HBsAg testinin %0.8 kadarı (34 adet) iç kalite değerlendirmesi amacıyla ikiye bölünerek farklı barkotla çalışıldı ve hasta örneğinin rutin ve kontrol çalışma sonuçları arasında klinik sonucu değiştirebilecek fark tesbit edilmedi.
2. Laboratuvar ortamında hazırlanan ve 4°C, -20°C ve liyofilize edilerek saklanmış İKK materyalleri içinde saklama koşullarına göre en stabil ve en başarılı materyal -20°C'de saklanan İKK materyalidir.
3. Laboratuvar yapımı İKK kontrol materyalleri için 4°C saklama ortamı, kontrolleri saklamaya elverişsiz bir ortam olarak görüldü.
4. Liyofilize edilerek saklanan İKK materyalleri, -20°C'de saklanan kontrol materyallerine göre daha az stabil olduğu tesbit edildi.
5. Kalitatif kitle çalışılan İKK materyallerin sonuçlarının %CV değerleri karşılaştırdığımızda 4°C en yüksek, -20°C ise en düşük olarak hesaplandı.
6. Kantitatif kitle çalışılan İKK materyallerin sonuçlarının %CV değerleri karşılaştırdığımızda ise liyofilize materyal en yüksek, -20°C en düşük olarak hesaplandı.
7. Architect i2000SR cihazında kullanmış olduğumuz kite ait ticari kantitatif ve kalitatif İKK materyalleri de eş zamanlı çalışıldı. Çıkan HBsAg değerlerinin tamamı ± 2 SD değer aralığında olduğu görüldü.
8. Sonuç olarak, laboratuvar şartlarında hasta serumları ile hazırlanan İKK materyallerinin ticari İKK materyalleri kadar stabil olmadığı, hazırlanan kontrol materyalleri saklama koşullarına göre değerlendirildiğinde ise -20°C'de saklanan materyallerin diğer saklama koşullarına göre daha kabul edilebilir olduğu görüldü.

6.2. Öneriler

1. İç kalite değerlendirme yöntemi kullanarak tüm laboratuvar süreçlerinin kontrolünün sağlandığı çalışmamız sadece bir test için (kalitatif HBsAg testi) planlanmıştır. Ayrıca İKK materyalleri de sadece HBsAg testi için hazırlanmıştır. Bu çalışmalar diğer testleride kapsayacak şekilde genişletilebilir ve iç kalite değerlendirme yöntemi için test seçerken laboratuvara gelen testler arasından rastgele örnekler seçilebilir.
2. İç kalite değerlendirme çalışmamız süre olarak bir buçuk ay gibi çok kısa bir zaman diliminde yapılmıştır. Çalışmayı daha geniş zamana yayarak ve test sayısını artırarak iç kalite değerlendirmesi daha iyi analiz edilebilir.
3. İKK materyalleri 20 gün test edilebilmiştir, bu süreyi daha uzun planlayarak materyallerin içerdiği antijen miktarının ne zamana kadar bozulmadan kaldığı değerlendirilebilir.
4. Laboratuvar ortamında hazırlanan İKK materyalleri sadece saklama koşulları açısından değerlendirilirken, bu materyaller çeşitli koruyucu maddeler ekleyerek etkinlikleri test edilebilir..
5. İç kalite kontrol materyallerin etkinliğinin, kabul edilebilirliğinin SD ile değerlendirilmesi ve %CV değerlerinin karşılaştırılması mikrobiyoloji pratiğinde ve literatürde pek rastlanmamıştır. İKK konusunda daha fazla çalışmalar yapılarak mikrobiyoloji laboratuvarında kalite alanındaki bu boşluk doldurulabilir.
6. İç kalite kontrol materyallerin hazırlanması ve uygulanması için oluşturulan standart prosedürlerin uygulanabilirliği, eksik yönleri ve işlevselliği tartışılmalı, gerekiyorsa laboratuvarların kalite kontrol standartlarını arttıracak yeni standartlar önerilebilir.
7. İç kalite kontrol materyalleri hasta serumları ile hazırlamak yerine monoklonal antijen üretim yöntemi kullanılarak saf HBsAg antijen üretilerek daha standart İKK materyali hazırlanabilir ve bunların çeşitli saklama koşullarındaki etkinlikleri değerlendirilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Westgard JO. Six Sigma: Quality Design and Control Processes. <http://www.westgard.com/lesson67.htm>. Erişim: 15. 11. 2008.
2. Aslan D. Klinik Laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi Kursu (Olguya Dayalı). Türk Biyokimya Derneği Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Komitesi, Türk Biyokimya Derneği İzmir Şubesi; Ocak 2012; İzmir
3. Şimşek M. Toplam Kalite Yönetimi. Alfa Yayınları, 3. Baskı, İstanbul 2001
4. Shewhart W. Economic control of quality of manufactured product. American Society for Quality, 1980
5. American Society for Quality Control- ASQC: (Çevrimiçi) <<http://asq.org/index.aspx>>, 20/2/2012; Kurt, 2007:7
6. https://tr.wikipedia.org/wiki/Kalite_yönetim_sistemi.erişim, 4.09.2016
7. Türkiye Kalite Derneği: (Çevrimiçi) <<http://www.kalder.org/>>, 20/2/2012
8. Aykut B. Modern Yönetim Teknikleri. Gazi Kitabevi; 2011
9. Paşaoğlu P. Hizmet İşletmelerinde Toplam Kalite Yönetimi. Tezsiz Yüksek Lisans Bitirme Projesi. Isparta; Süleyman Demirel Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü İşletme Anabilim Dalı; 2011
10. Halis M. Paradigmadan Uygulamaya Toplam Kalite Yönetimi ve ISO-9000 Kalite Güvence Sistemleri. ISO 9002 Kalite Belgesi Çalışmaları. 1. Baskı, İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. 2000: 33-73
11. Şale İ. Adım Adım Toplam Kalite Uygulaması. Seçkin Yayınevi, Ankara, 2001
12. Halaç E. Gıda Kalitesi ve Gıda Mevzuatı ile İlgili Temel Kavramlar Işığında Türk ve AB Gıda Mevzuatının Karşılaştırılması. Akdeniz İ.İ.B.F. Dergisi; 2002, 107-131
13. Aslan D. Klinik Laboratuvarlarda Kalite Uygulamaları Sunumu II. Yüksel Özdemir Anısına Düzenlenen Protein Sempozyumu. Adana; 2009
14. Eraslan A. Moleküler Laboratuvarlarda Kalite Kontrol ve Akreditasyona Ön Hazırlıkta Yapılan İyileştirme Çalışmaları. Uzmanlık Tezi, Adana: Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi; 2010
15. Efil İ. Toplam Kalite Yönetimi ve ISO 9000 Kalite Güvence Sistemi. 4. Baskı, İstanbul: ALFA Basım Yayım Dağıtım; 1999

16. Altunbağ M. ISO 9000 Standartları ve Toplam Kalite Yönetiminin Uluslararası Pazarlamaya Etkileri: İç Anadolu Bölgesi'nde Bir Uygulama. Yüksek Lisans Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü; 2005: 8-73.
17. Ishikawa K. Toplam Kalite Kontrol. Çeviri Editörü: Yayla N, Ordaş S. 2. Baskı. İstanbul: Kalder Yayınları No 7, 1997: 92-99.
18. Özalp, Sinan, Şahin, Ümit ve Ünlüoğlu, İlhami. "Sağlık Hizmetlerinde Kalite ve Eğitim ile İlişkisi". I. Ulusal Sağlık İdaresi Kongresi- Bildiriler. Ankara: 20-21 Mayıs 2000. Hacettepe Kültür Merkezi
19. Tarhan D, Erdoğan S, Çopur Çiçek A. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarları Kalite Yönetimi Rehberi; Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı Ocak 2014:7-8
20. Tapan B, Çapraz N, Kanar Dinar S. Sağlık Hizmetlerinde Kalite Yönetimi, 10. Ulusal Sağlık Kuruluşları Yönetimi Kongresi 24-27 Mayıs 2012 Mardin; 2012
21. Ak, Bilal, Sevin, H. Dilek. Hizmet Sektörünün Genel Yapısı ve Sağlık Hizmetlerinin Özellikleri. I. Ulusal Sağlık İdaresi Kongresi- Bildiriler. Ankara: 20-21 Mayıs 2000, Hacettepe Kültür Merkezi
22. Aktan C. Yeni Yönetim Tekniklerinin Kamu Yönetiminde Uygulanması. Türk İdare Dergisi. Yıl 71, Sayı 425, Aralık 1999
23. Ecer, Ferhat; Demirel, Yavuz; Uslu, Sevilay, (2002). "Sağlık Sektöründe Toplam Kalite Yönetiminin Uygulanabilirliği Üzerine Bir Araştırma", Standard Dergisi, 2002; Yıl: 41, Sayı: 490.
24. Bekaroğlu, Ş. Burak. "Toplam Kalite Yönetimi Uygulamalarının ve ISO 9000 Kalite Güvencesine Sahip Olmanın Hastane Performansına Etkileri: İstanbul'daki Özel Hastaneler Üzerinde Bir Araştırma", Akdeniz İ.İ.B.F. Dergisi 2005, s.18- 32.
25. Yang, Ching-Chow. "The establishment of a TQM system for the health care industry", The TQM Magazine, 2003; Volume:15, Number: 2, s.93-98.
26. Öztürk SA. Hizmet işletmelerinde en önemli rekabet unsuru kalite. Standart Dergisi 1996; 411;10.
27. Savran F, Berk O. Sağlık hizmetlerinde sürekli kalite iyileştirme sürecinin yönetimi. İ.Ü. İşletme Fakültesi. Dergisi, 1995; 24;2; 21-9
28. <http://www.iso.org/iso/home/about.htm>.2016/ erişim:10.08.2016.
29. İnceboz T. Sağlıkta Kalite Uygulamaları ve ISO 15189:2007 (Tıbbi Laboratuvarların Akreditasyonu) Akreditasyon Uygulamalarının Öncesi ve sonrası Karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sağlıkta Kalite Geliştirme ve akreditasyon Programı, ;2009

30. Türkiye’de Bulaşıcı Hastalıkların Epidemiyolojik Sürveyansı ve Kontrolü Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi- III kapsamında “Laboratuvar Kalite Yönetim Sistemi Eğitimi” Dokümanı: İstanbul; 2014
31. Yaman S. Karadeniz Teknik Üniv. Farabi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında Hizmet Kalite Standartlarının Uygulanması ve Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Trabzon: Karadeniz Teknik Üniv. Tıp Fakültesi; 2014
32. Anttila J. Using Performance Excellence Models for Developing an Organization's Business Performance. Venture Knowledge Quality Integration.Helsinki, Finland. 2002. www.QualityIntegration.biz
33. Lynne S. Garcia LSG & Associates, Santa Monica. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 3. Baskı; 2007 Güncellemesi, California. Çeviri; Baş Editörleri: Başustaoğlu A, Yıldırım Ş.T. Ankara; 2013
34. Kubono K. Outline of the revision of ISO 15189 and accreditation of medical laboratory for specified health checkup. Rinsho Byori 2007; 55: 1029-36.
35. Emsley.2001http://www.iso.org/iso/en/commcentre/presentations/ga/gaopen/2001risk/ga01riskemslie.ppt
36. Wong J. Beglaryan B. Strategies for hospitals to improve patient safety: a review of the research, http://www.caphc.org/documents_programs/patient_safety/patient_safety_2004.pdf
37. Kohn Linda T, Corrigan Janet M, Donaldson Molla S. To Err Is Human Building a Safer Health System.Washington, D.C:Committee on Quality of Health Care in America. Institute of medicine. National Academy Press; 2000
38. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? Clin Chem Lab Med. 2006;44(6):750–9
39. Sönmez H. A, Bolayır M. Hastalıkların Tanıyı ve İzlenmesinde Biyokimya Laboratuvarı; Laboratuvar Süreçlerinde Hata Kaynakları, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi No: 81, 2013 İstanbul
40. Mario Plebani. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? ; Department of Laboratory Medicine, University Hospital of Padova and Center of Biomedical Research, Castelfranco Veneto, Italy
41. Günaydın M. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarlarında İnternal Kalite Kontrol. (son güncellenme 24.08.2016). Erişim adresi: http://muratomu.tripod.com/internal.htm.
42. Quality assurance in the diagnostic virology and serology laboratory, Quality Guidance, Q2 Issue no: 7, Issue date: 07.12.15

43. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. *Ann Clin Biochem* 2003 Nov;40 (Pt 6):593-611.
44. Westgard, J.O. ve Barry, P. Cost-effective quality control: managing the quality and productivity of analytical processes.: AACC press Washington, DC., 1986
45. Westgard JO, Klee GG. Quality Management. Ed: Carl A.Burtis, Edward R.Ashwood, David E.Bruns, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics 4th Edition; pp:485-523, Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2006.
46. Aslan D. Tıbbi laboratuvarlarda performansın kanıtlanması (olguya dayalı), Türk Biyokimya Derneği Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir: Ocak 2015; s.20
47. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. 1950. *Arch Pathol Lab Med* 1992 Jul;116(7):791-8
48. Türkiye’de Bulaşıcı Hastalıkların Epidemiyolojik Sürveyansı ve Kontrolü Sisteminin Güçlendirilmesi Projesi- III kapsamında “Laboratuvar Kalite Yönetim Sistemi Eğitimi” kitabı. 2014; Modül.12.
49. http://www.who.int/ihr/training/laboratory_quality/7_b_content_quant_qc.pdf
50. Yılmaz A. Kimyasal analizlerde Metot Validasyonu ve Verifikasyonu. Türklab-Kalibrasyon ve Deney Laboratuvarları Derneği. Türklab Rehber 01.s.23
51. Günaydın M. İnternal Kalite ve Eksternal Kalite Kontrol ve Tıbbi Laboratuvarlarda İstatistiğin Önemi. 2002; İnternet erişim. http://muratomu.tripod.com/kalite_kontrol.pdf
52. 3. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Kalite ve Verifikasyon (Doğrulama) Kursu Notları. Antalya; 2015
53. Kawai, T. Experience on national external quality assessment programs in Japan and World Health Organization. *Biyokimya Dergisi*,19(3): s. 1-8. 1994
54. Klinik Laboratuvarlarda Analitik Kalite Yönetimi Kursu (Olguya Dayalı). Türk Biyokimya Derneği Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbı Komitesi, Türk Biyokimya Derneği İzmir Şubesi. Ocak 2012. İzmir
55. A2LA Guide for the Estimation of Measurement Uncertainty In Testing July 2002, Thomas M. Adams
56. Hastane Hizmet Kalite Standartları - HHKS Mikrobiyoloji Laboratuvar Hizmetleri Standartları” Rehberi 2012
57. Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Kalite ve Verifikasyon Kursu - 9 Kasım 2013- Modül 12, Proses Kontrolü, Kantitatif Testler

58. Mel Krajden, MD, Gail McNabb, BSc ART, and Martin Petric, PhD; The laboratory diagnosis of hepatitis B virus, *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005 Mar-Apr; 16(2): 65–72
59. Mustafa Gültepe, İsmail Kurt, Şerif Akman, Türker Kutluay, Levent Karaca. Biyokimya Laboratuvarlarında Kalite Kontrol İçin Kullanılan Serumların Hazırlanışı Üzerine Bir Çalışma. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi* C.6, S.4, 1988, Ankara
60. Haven G T, NS Lawson, TD Moore: Stability of mean values of organic analysts in lyophilized quality control serum. *AmJ.Clin.Pathol.* 72/2:274-284, 1979
61. Lawson NS, GT Haven, TD Moore: Long-term stability of enzymes, total protein, and inorganic analytes in lyophilized quality control serum. *Am.J.Clin.Pathol.* 68/1:117-129, 1977
62. Fırat R. Eksternal Kalite Kontrolün Biyokimya Laboratuvarlarının İyileşme Sürecine Etkisi. İstanbul: Marmara Üniv Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi; 2012
63. Ucuzcu B, TSK Sağlık Komutanlığı Asker Hastaneleri Biyokimya Laboratuvarları Arasında Dış Kalite Değerlendirmesi ve Uyum Çalışması. Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi; 2010
64. Taşdemir I, Seroloji laboratuvarında infeksiyon hastalıklarının tanısında kullanılan enzyeme immune assay testlerinin kalite kontrolü. İzmir: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Dalı; 1995
65. Z. Günnur Dikmen, Oytun Portakal, Filiz Akbıyık; Kalite Kontrol Yönetiminde Third Party Kontrol Materyalleri, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri, Merkez ve Acil Laboratuvarları, Ankara
66. Köroğlu S. Trabzon'daki 16 Klinik Biyokimya Laboratuvarında 10 Rutin Biyokimya Parametresi İçin Eksternal Kalite Kontrol Programı Uygulaması, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı. Trabzon; Karadeniz Teknik Üniversitesi: Trabzon; 1998
67. Karavelioğlu H, Özbek B. İnsan serumlarından kontrol serumu elde edilmesi ve stabilitesinin incelenmesi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Kimya Mühendisliği, İstanbul, Yüksek Lisans Tezi, 1998
68. Hanok A, Kuo J. The stability of a reconstituted serum for the assay of 15 chemical constituents. *Clin Chem* 1968; 14: 58-69