

# Hormon Testlerinde Kalite Kontrol

**Sembol Yıldırım**

S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Kliniği

## ÖZET

İmmünoölçümlerin kalite planlaması, genellikle çoklu karar düzeylerinin varlığı, bu farklı karar düzeylerinde farklı kalite gereksinimleri ve farklı karar düzeylerinde farklı yöntem varyasyon katsayılarının olması nedeni ile özel zorluklar taşımaktadır. İmmünoölçüm yöntemlerinin genellikle otomatize kimya ve hematoloji yöntemleri kadar kesin olmaması nedeni ile kalite kontrol tasarımları da daha komplike olmakta, dolayısıyla da çoklu-düzye veya çoklu-basamaklı, sıklıkla çok kurallı kontrol prosedürleri ve daha yüksek sayıda kontrol ölçümleri kullanılmasını gerektirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hormon testleri, kalite kontrol

## SUMMARY

### Quality Control of Hormonal Tests

Quality planning of immune assays bear specific difficulties, because of different quality requirements, and also variable coefficients of different methods involving various decision levels. Since immune assays usually are not as precise as automatized chemical and hematologic methods, quality control designs become more complicated, and thus require utilization of multiple level or multiple step and frequently multiple rule control procedures and higher number of control measurements.

**Key words:** Hormone tests, quality control

Dolaşımdaki hormonların ölçümü endokrinolojinin bir uzmanlık alanı olarak gelişiminde yaşamsal önem taşır. 1960'lardan beri duyarlılığı (düşük konsantrasyonları ölçme yeteneği) ve özgünlüğü (çapraz reaksiyon vermeme) yüksek immünoölçüm yöntemleri hormon analizleri için yaygın olarak kullanılmaktadır. Serumda pikomolar konsantrasyonlarda bulunan hormonlar için sağlam ve yüksek duyarlılıkta sandviç yöntemleri rutin kullanımda olup, attomolar duyarlılıktaki mikro-hacim multipleks yöntemler ise gelecek vaat etmektedir. Çoğu endokrin laboratuvar hızlı ve yüksek çıktılı immünoölçüm sonuçları sağlayan bu otomatize sistemleri tercih etmektedir. Bu sistemlerin en yaygın olanı, gerekli analitik duyarlılığı sağlayan ve ölçüm zamanını kısaltan heterojen kemilüminesans yöntemidir.

İmmünoölçümlerin kalite planlaması, özel zorluklar taşımaktadır. İmmünoölçüm yöntemlerinin genellikle otomatize kimya ve hematoloji yöntemleri kadar kesin olmaması nedeni ile kalite kontrol tasarımları da daha komplike olmakta, dolayısıyla da çoklu-düzye veya çoklu-basamaklı, sıklıkla çok kurallı kontrol

prosedürleri ve daha yüksek sayıda kontrol ölçümleri kullanılmasını gerektirmektedir.

## GENEL KALİTE GEREKSİNİMLERİ (1)

Kalite kontrolü ve güvencesi için kontrol edilmesi gereken değişkenler 3 dönemde incelenebilir:

A-Preanalitik Dönem

B-Analitik Dönem

C-Postanalitik Dönem

### Preanalitik Değişkenlerin Kontrolü

1. Doğru test istemi

2. Hasta ve örnek bilgilerinin doğru işaretlenmesi

3. İşlem sonuçlandırma süresinin uygunluğu

4. Numunenin doğru barkodlanması

5. Transkripsiyon hataları (otomasyon olmayan laboratuvarlarda)

6. Hastanın hazırlanması

7. Numune alınması

\* Numune tipi-stabilitesi-alınma zamanı-kontaminasyonu

\* Klinik koşullar

\* Medikasyon ve diğer tedaviler

8. Numunenin laboratuvara taşınması

9. Numunenin işlenmesi ve ayrılması

a) Santrifüj performansı

**Alındığı Tarih:** 04.11.2010

**Kabul Tarihi:** 18.12.2010

**Yazışma adresi:** Dr. Sembol Yıldırım, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Klinik, İstanbul

**e-posta:** yildirmaksembol@gmail.com

- b) Numune kabı, pipetler, cam eşyalar ve sekonder tüplerin uygunluğunun izlenmesi
- c) Personelin izlenmesi

#### **Analitık Değişkenlerin Kontrolü**

##### **a) Ölçümün doğrulanması (Yöntemin özelliklerinin iyi bilinmesi)**

- \* Referans materyalleri ve kalibrasyon
- \* Analitik protokollerin dökümantasyonu
- \* Referans aralıklarının doğrulanması
- \* Teknik ekibin eğitimi
- \* Materyallerin envanter kontrolü
- \* Materyallerin kalite kontrolü ve izlenmesi

##### **b) İnternal Kalite Kontrol**

- \* Tekrarlanabilirlik
- \* Kabul edilebilirlik kriterlerinin saptanması
- \* Uygun sayıda kontrol materyali
- \* Klinik uygulamaya uygun konsantrasyonlarda kontrol materyali

##### **c) Eksternal Kalite Kontrol (Yeterlilik Testleri = Proficiency Testing)**

- \* Uygun analit konsantrasyonunda yeterlilik testi örnekleri
  - \* Stabil yeterlilik testi örnekleri
  - \* Doğru ve stabil hedef değerler
  - \* Ölçüm interferenslerinin belirlenmesi
  - \* Yöntem deęişikliklerinin izlenmesi
- ##### **d) Yöntemle ilişkili hataların en aza indirilmesi**
- \* Benzer moleküller ile çapraz reaksiyon
  - \* Yüksek doz hook etkisi
  - \* Numune carry-over'ı
  - \* Heterofilik veya human anti-mouse antikoru (HAMA) nedeniyle ortaya çıkan interferens

#### **Stabil Kontrol Materyalleri Kullanarak Analitik Kalitenin Kontrolü**

1. Kontrol Materyalleri
2. Kontrol Grafiklerinin Genel Prensipleri
3. Bir Kontrol Prosedürünün Performans Özellikleri
4. Quality Control (QC) Prosedürünün Seçimi
  - \* Levey-Jennings Kontrol Grafiği
  - \* Westgard Çok-Kurallı Grafiği
  - \* Kümülatif Toplam (Cusum) Kontrol Grafiği
  - \* Shewart Ortalama ve Aralık veya Standart Sapma (SD) Kontrol Grafiği

#### **Hasta Bilgilerini Kullanarak Analitik Kalitenin Kontrolü**

##### **Bireysel Hasta Sonuçlarını kullanarak**

1. Klinik korelasyon
2. Diğer laboratuvar testleri ile korelasyon

3. Laboratuvar içi tekrarlar
4. Önceki sonuçlarla delta kontrol
5. Limit kontrolleri

#### **Çok sayıda hasta sonuçlarını kullanarak**

1. Test dağılım istatistikleri
2. Hasta ortalaması izlemi için istatistik yöntemler
3. Klinik kararlarda analitik bias'ın etkisi
4. Klinik korelasyon çalışmaları

#### **Postanalitik Değişkenlerin Kontrolü**

1. Testin rapor edilmesi
  - \* Doğru hasta identifikasyonu
  - \* Sonucun zamanında rapor edilmesi ve ulaştırılması
  - \* Raporun hatasız çoğaltılması
  - \* Okunaklı rapor
2. Testin yorumlanması
  - \* İnterferenslerin bilinmesi
  - \* Testin spesifitesinin bilinmesi
  - \* Kesinlik sınırlarının bilinmesi
  - \* Uygun analitik duyarlılık
  - \* Hastanın önceki değerleri ile karşılaştırma olanağı

#### **KALİTE PLANLAMA ARAÇLARI**

1. Güç fonksiyon grafikleri
2. Kritik hata grafikleri
3. OPSpecs grafikleri
4. Bilgisayar Programları (QC Validator)

#### **İMMÜNÖLÇÜMLERDE ANALİTİK KALİTE KONTROL VE KALİTE GÜVENCESİ**

Kalite kontrol sisteminde ilk adım yöntemin her bir prosedürünü tanımlamaktır. İmmünölçümler ölçümden ölçüme değişikliğe neden olabilecek dokuz basamağa sahiptir: Sinyal yanıtı, işaretli tracer, bağlayıcı, tampon matriksi, inkübasyon koşulları, (zaman, sıcaklık, pipetleme), ayırma işlemleri, standartlar, kontroller ve bilinmeyen örnekler. Kontrol parametreleri, her bir komponentin performansını direkt veya indirekt olarak ölçecek şekilde seçilir. Tek bir ölçüm parametresi referans parametresi ile karşılaştırılır. Kalite kontrol işleminden önce ne kadar hataya izin verilebileceği, analitik performansının ve biasının ne olduğu sorularının yanıtı aranır.

### 1-İzin verilebilir analitik hata belirlenir [Clinical Laboratory Improvements Amendments (CLIA) Rehberi]

Amerika Birleşik Devletleri'nde lisanslı laboratuvarlar kabul edilebilir performansları için CLIA'88 kurallarını kullanır. Yeterlilik testlerinde kabul edilebilir performans toplam izin verilebilir hata olarak tanımlanır. Toplam izin verilebilir hata yüzde, sabit bir konsantrasyon veya SD olarak tanımlanabilir. Buradaki SD katılımcı grubun SD'sıdır. Hedef değer, yöntem için grup ortalamasıdır. Grup ortalaması özel bir cihaz için ve/veya yöntem için spesifik olabilir.

### 2-Ölçüm kesinliği ve bias için yöntem performansı değerlendirilir

Kalite kontrol performansı SD tarafından belirlendiği için ölçümün SD'sı doğru olarak saptanmalıdır. Bu amaçla National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) protokolünden yararlanılabilir. Rutin kalite kontrol verileri kullanılacak ise, kesinliği etkileyecek verilerin oluşması için 2-3 ay sonra SD hesaplanmalıdır. Bias en aza çekmek temel amaçtır. Bias birkaç yeterlilik testi döngüsünde yeterlilik test örneklerinin her birinin biaslarının ortalaması ile hesaplanabilir. Daha hızlı bias hesabı, kontrol materyallerinin laboratuvar ortalamaları ve SD'larının kendi grup ortalaması ve SD'ları ile karşılaştırılması ile yapılır.

**3-Kullanılacak kontrol kurallarının belirlenmesi**  
Kesinlik, bias ve izin verilebilir hata belirlendikten sonra kontrol prosedürleri tasarlanabilir. İdeal prosedür, kritik analitik hatayı saptama olasılığı en yüksek, yanlış reddetme olasılığı en düşük olan prosedürdür. Kontrol kuralları ve N'leri için güç fonksiyon grafikleri, kritik hata grafikleri, OPSpecs grafikleri veya bilgisayar programlarından yararlanılır.

### 4-Kritik sistematik hata saptanması

Bu, yeterlilik testinin başarısızlık olasılığını en aza indirmek için saptanması gereken hata boyutudur. Bu sistematik hata için (bias) yeterlilik testinde başarısızlığa yol açacak bias boyutudur ve SD birimleri ile ölçülür. Eğer SD izin verilebilir hataya göre küçük ise bias geniş olabilir. Yüksek kritik hata yanlış reddetme olasılığını azaltır. Kontrol sayısı ve kontrol kombinasyonlarını seçmek için OPSpecs ve kritik hata grafikleri, güç fonksiyon eğrileri ve hata çizelgeleri kullanılır. Ayrıca bazı yazılım programları da kullanılmaktadır.

### 5-Hata saptama ve yanlış ret olasılıkları be-

lirlenir

**6-Kritik sistematik hatayı % 90 ve yanlış ret olasılığını % 5'ten az olacak şekilde sağlayabilen kontrol kuralları ve N'leri seçilir.**

Çok stabil yöntemler için, yanlış retleri azaltmak ve kontrol ölçüm sayısını sınırlamak amacı ile hata saptama sınırı % 50 olarak seçilebilir.

**7-İstatistiksel ve nonistatistiksel QC Prosedürleri arasında uygun bir denge sağlayabilen bir total QC Prosedürü seçilir.**

**8-Yöntem performansındaki değişiklikler için gerektiğinde yeniden değerlendirme yapılır.**

CLIA'nın yeterlilik testleri açısından kuralları belirlemiş olduğu hormon testleri;

- Kortizol
- Serbest tiroksin
- İnsan koryonik gonadotropin
- T3 uptake
- Triiyodotironin
- Tiroid stimulan hormon
- Tiroksin'dir.

Kortizol ve tiroksin hariç hepsi için kalite gereksinimleri hedef değer  $\pm 3$  SD olup, buradaki SD, yeterlilik testine katılan laboratuvarlar grubundan elde edilir. Kortizol için izin verilebilir total hata % 25 olarak; tiroksin için % 20 veya 1.0  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (hangisi daha büyük ise) olarak verilmektedir.

Diğer testler için, kalite gereksinimlerini tanımlamada başlangıç noktası olarak 3 SD eş grup kavramını genişletmek ve laboratuvarlar arası eş yöntem karşılaştırma ve dış kalite kontrol programlarından sağlanan bilgiyi kullanmak uygun görünmektedir. Klinik kalite gereksinimleri de keza kullanılabilir, fakat onların uygulanması, daha karışık klinik kalite planlama modeli ve hesapları yapabilmek için bilgisayar programı, örneğin QC Doğrulama programı <sup>(2,3)</sup> gibi daha sofistike planlama araçları gerektirir.

### YÖNTEM BELİRSİZLİĞİ (IMPRECISION) VE DOĞRULUKTAN SAPMA (INACCURACY)

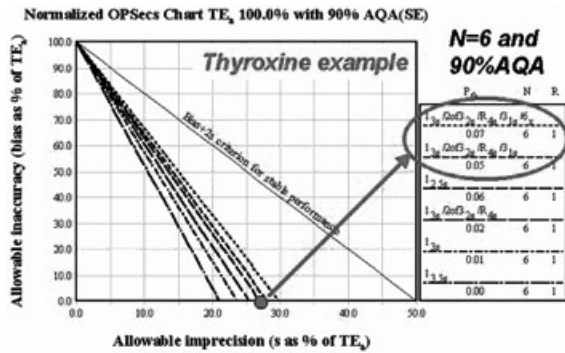
**Belirsizlik** tipik olarak 3 ya da daha fazla düzeyde kontrol materyali ile yapılan replikasyon deneyleri ile belirlenir. Çoklu kontrol ve kalibratör kullanılmasının nedeni immünölçüm doz-yanıt eğrisinin doğrusal olmamasıdır.

Birçok analit için tıbbi karar birkaç konsantrasyonda yapıldığı için genelde kullanılan "normal ve patolojik" kontroller sıklıkla doyurucu olmaz. Hormon analitlerinin çoğu da çoklu karar düzeyine sahiptir. Replikasyon deneylerinde bulunan SD'lar ve hesaplanan varyasyon katsayıları (CV) rapor edilebilir aralığın alt sınırından üst sınırına kadar geniş bir dağılım gösterir. CV'ları aralığın bir ucundan % 10-15 kadar geniş olabilir ve tipik olarak aralığın en kesin kısmında yaklaşık % 5 olacaktır.

**Doğruluk** yöntem karşılaştırma deneyleri ile ölçülebilir, fakat referans yöntemin olmayışı o yönteme veya diğerine özgü sistematik hataları ayırt etmeyi güçleştirir. Bu nedenle, aylık eş gözlem grup programları veya periyodik yeterlilik deneyleri ile bu yöntemleri karşılaştırarak sistematik hataları değerlendirmek yaygın olarak başvurulan bir yoldur.

## ÖRNEK UYGULAMALAR

Mugan ve ark.<sup>(4)</sup> tarafından yayınlanan bir çalışma, bir otoanalizörde ölçülen 7 farklı test için -Prolaktin, total  $\beta$ -hCG, CEA, FSH, LH, TSH ve  $\beta_2$ -Mikroglobulin- yapılan uygulamaları tanımlar. Seth<sup>(5)</sup> kritik hata grafiklerinin yardımı ile QC prosedürlerinin nasıl seçilebildiğini şematize etmiştir. Carey, teofilin, kortizol, tiroksin ve folat detaylı örnekleri yanısıra, bazı genel QC planlama rehberleri oluşturmuştur<sup>(6)</sup>.



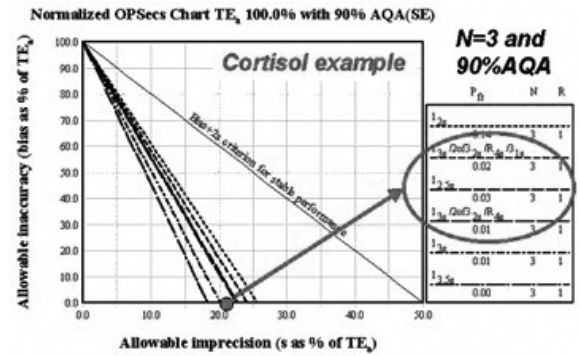
Şekil 1. Tiroksin için QC planlama örneği.

### Tiroksin

5  $\mu$ g/dL karar düzeyinde % 5.5 CV ve % 0.0 biasa sahip bir yöntem. CLIA izin verilebilir total hatayı % 20 olarak tanımlamıştır. Üç kontrol materyali analiz edilmek üzere verildiğinde, uygun bir QC prosedürü ve total QC stratejisini seçiniz. Bu seçildiğinde görülür ki, norma-

lize operasyon noktası, X-koordinat % 27.5 [(% 5.5/% 20)100] ve Y-koordinat % 0 olur.

- Normalize Operasyon Spesifikasyon (OPS-pecs) grafiğinde N=6 ve % 90 Analytical Quality Assurance (AQA) için operasyon noktası çizildiği zaman 2 çözüm ortaya çıkar. Tıbbi olarak önemli sistematik hataların % 90 oranında saptanmasını sağlamak için çok kurallı prosedürler gereklidir (Şekil 1).
- Total QC stratejisi çok kurallı QC prosedürünün yüksek hata saptamasına bağlı olarak değişir. Diğer taraftan yöntem performansını iyileştirmek ve her çalışmadaki kontrol ölçümlerinin sayısını 6'dan 3'e düşürmek avantajlı olabilir. N=3'ün % 90 AQA grafiğinin gözlenmesi, X-koordinatın, yöntem CV'sını % 4.6'ya düşüren yaklaşık % 23 bir maksimum değere sahip olabildiğini gösterir.



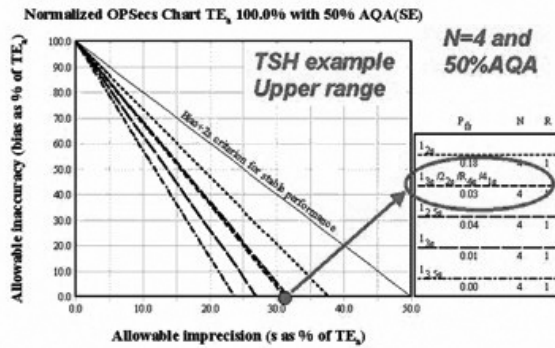
Şekil 2. Tiroksin için QC planlama örneği.

### Kortizol

- 30  $\mu$ g/dL tıbbi karar düzeyinde % 5.3 CV'a sahip bir yöntem. Biasın 0 olduğu kabul edilmektedir. CLIA total izin verilebilir hata oranı % 25'tir. 3 kontrol materyali analiz edilmek üzere verildiğinde, uygun QC kurallarını, N'i ve total QC stratejisini seçiniz. Bu seçildiğinde görülür ki, normalize operasyon noktası, X-koordinat % 21.2 [(% 5.3/% 25)100] ve Y-koordinat % 0 olur.
- Yüzde 90 AQA ile N=3 için normalize OPS-pecs grafiği 4 olası çözüm gösterir, fakat 12s prosedürü, yaklaşık % 14 gibi yüksek yanlış ret oranı nedeni ile düşünülmemelidir. 12.5s tekli kural prosedürü uygulaması en basitidir ve tıbbi olarak önemli sistematik hataların, görüldüğü ilk çalışmada saptanması için olağanüstü yeterliliğe sahiptir (Şekil 2).
- Total QC Stratejisi, sorunları saptamak üzere seçilen istatistiksel QC prosedürüne bağlı olabilir.

### Tiroid Stimülan Hormon (TSH)

Yöntemin CV'sı 0.8  $\mu\text{IU/mL}$  düzeyinde % 7.5, 4.8  $\mu\text{IU/mL}$  düzeyinde % 6.0 ve 26.6  $\mu\text{IU/mL}$  düzeyinde % 6.0'dır. Yöntem biası 0 kabul edilir. TSH, hedef değer  $\pm 3\text{SD}$  şeklinde bir CLIA yeterlilik testi gereksinime sahip bir analittir. College of American Pathologists (CAP) eş-grup programından elde edilen bilgilere göre, hesaplanmış total izin verilebilir hata (TEa) değerleri 1.0  $\mu\text{IU/mL}$  düzeyinde % 28, 5.0  $\mu\text{IU/mL}$  düzeyinde % 19 ve 25  $\mu\text{IU/mL}$  düzeyinde % 19'dur. Üç kontrol materyali analiz edilmek üzere verildiğinde, uygun QC kurallarını, N'i ve total QC stratejisini seçiniz.

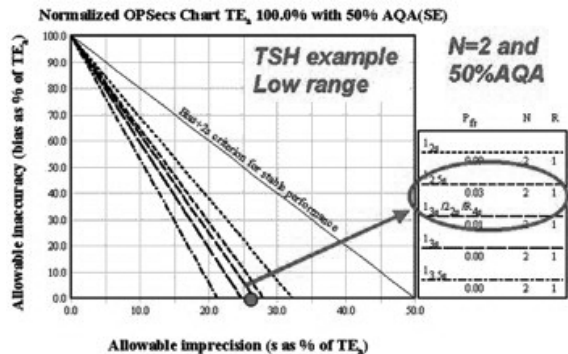


Şekil 3. Yüksek düzeyli TSH için QC planlama örneği.

5.0-25.0  $\mu\text{IU/mL}$  aralıktaki performansı izlemek için bir QC prosedürü ve düşük düzeydeki performansı izlemek için başka bir QC prosedürü olmak üzere, burada çok-düzeyle bir QC tasarımı yararlı olabilir. En yüksek değerli 2 kontrol QC prosedürünün birinde, en düşük değerli kontrol diğ erinde kullanılabilir.

### Yüksek Kontrol Düzeyi (Şekil 3)

- Rapor edilebilir aralığı orta kısmından üst sınırına kadar gözlemek amacıyla bir QC prosedürü seçecek olsaydık, normalize operasyon noktası, X-koordinat % 31.6 [(% 7.50/% 28)100]



Şekil 4. Düşük düzeyli TSH için QC planlama örneği.

6.0/% 19)100] ve Y-koordinat % 0 olacaktır.

- 5.0 ve 25.0  $\mu\text{IU/mL}$  düzeyindeki kontrol materyallerinin kalite gereksinimleri ve CV'larının aynı olması nedeni ile, 2 ve 4 N'ler için OPSecs grafikleri kullanılır. % 50 AQA ile N=4 için normalize OPSecs grafiğinde 3 olası çözüm bulunur. Burada en iyi çözüm çok-kurallı bir prosedürdür ve 8x kuralı uygulamanın başından sonuna kadar 2 kez çalışmasına izin vermek için eklenmelidir.

### Düşük Kontrol Düzeyi (Şekil 4)

- Ortalaması 1.0  $\mu\text{IU/mL}$  olan kontrol materyalini kullanarak rapor edilebilir aralığın düşük düzeyini izlemek isteseydik, normalize operasyon noktası, X-koordinat % 26.8 [(% 7.50/% 28)100] ve Y-koordinat % 0 olacaktır.
- % 90 AQA ile N=2 için veya % 50 AQA ile N=2 için normalize OPSecs grafiğinde çözüm bulunamayabilir. Bununla birlikte, % 50 AQA ile N=2 grafiği, 13s/22s/R4s çok-kurallı bir prosedürün en azından % 50 oranında hata saptanmasını sağlayacağını gösterir. İki çalışmanın sonunda yaklaşık % 90 oranında hata saptanması gereken bir önceki çalışmadan elde edilen kontrol bilgilerine geri bakmak için 41s kuralı eklenebilir. Her çalışmada düşük kontrol materyalinden 2 sonuç elde edilir ve mevcut çalışmadan ve hemen önceki çalışmadan elde edilen bilgilere çok-kurallı prosedür uygulanır.
- Total QC stratejisi tek bir çalışmada hata saptanmasının % 50'den daha az mümkün olduğunu hesaba katmalıdır. Sorunları oluşmadan önlemek için istatistiksel olmayan QC prosedürlerine çok dikkat edilmelidir.

### STRATEJİ PLANLAMA VE YÜRÜRLÜĞE KOYMA

İmmünoölçümlerle ilgilenmek kalite planlama becerileri ve deneyimi gerektirir. Temel kalite planlama araçları, başlamanızı sağlayacak, becerilerinizi geliştirmenize yardım edecek, klinik kalite gereksinimleri ve onların kullanımını destekleyen daha ileri düzeyde planlama araçlarını öğrenmeniz için sizi motive edecektir.

- Kalite gereksinimini hesaplamak için eş grup SD'ları ile başlayın. CLIA'nın oluşturduğu kalite gereksinimlerinin başlangıcı olması nedeni ile Amerika Birleşik

Devletleri'nde izin verilebilir total hatayı saptamak için eş grup SD'larının kullanımı akılcı başlangıç noktasıdır.

- **Klinik kalite gereksinimlerini kullanan daha ileri düzeyde kalite planlamasını göz önünde bulundurun.**

Yorumlamada ve tedavide değişikliklere yol açan, test sonuçlarında tıbbi olarak önemli değişikliklerin olduğu durumlarda alternatif yaklaşım klinik kalite gereksinimlerini kullanmak olabilir. Klinik kalite gereksiniminin kullanımı, keza, test sonuçlarını etkileyen önemli bir preanalitik faktör olan birey-içi biyolojik varyasyon bilgisini de gerektirir. Daha komplike olan bu kalite planlama modeli, hesaplamaları ancak bir bilgisayar ile yapabilecek kadar zorlaştırır. Bu gibi durumlarda QC doğrulama programları kullanılabilir.

- **Farklı düzeylerde farklı performans ve farklı kalite için çok-düzeyle QC tasarımları kullanın.**

Rapor edilebilir aralığın bir ucundan diğer ucuna kalite gereksinimleri ve yöntem CV'ları benzer olduğu zaman, tekli kalite tasarımı kullanılabilir ve kontrol materyallerinin tüm düzeyleri bu tasarıma dahil edilir. Bu yaklaşım, genel kimya ve hematoloji testleri için olana göre immünölçüm testlerinde daha az olasıdır, bu nedenle farklı tıbbi karar düzeyleri için veya rapor edilebilir aralığın farklı kısımları için farklı QC tasarımları yapmak daha etkin olabilir. Bununla birlikte, iki farklı QC tasarımının yürürlüğe konması mevcut QC software jenerasyonu ile zor olabilir.

- **Hata saptama oranını artırmak için daha çok N'li çok-kurallı prosedürler kullanın.**

Yeterli hata saptanması sıklıkla daha çok sayıda kontrol ölçümleri gerektirir. Çok kurallı tasarımlar hata saptanma oranını maksimize, yanlış retleri minimize etmek üzere 8 kontrol ölçümüne göre optimize edilmiştir (7). N=8'li 13s/82s'in 3'ü çoklu-kurallı, yanlış retleri % 2-3'te tutarak çok yüksek oranda hata saptanmasına olanak verir.

- **Sistem değişikliklerini düzenli olarak izleyebilmek için çok-basamaklı QC tasarımları kullanın.**

Bir otomatize sistemde bazen bir analit için tatminkar kontrol düzeyine ulaşabilmemiz için 3 kontrol ölçümünden fazlası gereklidir. Çok evreli kontrol prosedürleri bu durum-

larda yararlı olabilir. Çoğu otomatize sistem rutin işlemlerde stabildir. Sorunlar genellikle yeni lot kalibrasyonu, rekabrasyon veya büyük bakımları takiben oluşur. Bu durumlarda ek kontroller hataya duyarlılığı artırmak için kullanılmalıdır. Satıcının kontrol materyali ek olarak kullanılabilir. Laboratuvarın çok düzeyli kontrolleri bir sapma gösterirse, satıcının kontrolleri ile bir kalibrasyon sorunu olup olmadığı veya çok düzeyli kontrol matriksi ile bir sorun olup olmadığı belirlenebilir.

Yüksek hata saptama ve düşük yanlış ret oranına ulaşmanın zor olduğu durumlarda iki farklı QC tasarımı uygulanabilir: Biri yüksek hata saptama için (yanlış ret oranında biraz artış ile-bir başlatma tasarımı) ve diğeri düşük yanlış ret için (orta düzeyde hata saptama-bir izleme tasarımı). Reaktif lotlarındaki haftalık değişiklikler hafta başında başlatma tasarımı kullanarak (yüksek hata saptama ve orta düzeyde yanlış ret oranı), takip eden hafta boyunca da izleme tasarımı (düşük oranda yanlış ret ve orta düzeyde hata saptama) kullanarak kontrol edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3<sup>rd</sup> edition, Pennsylvania, WB Saunders Company, 1999.
2. Westgard JO, Stein B, Westgard SA, Kennedy R. QC Validator 2.0: a computer program for automatic selection of statistical QC procedures for applications in healthcare laboratories. *Comput Methods Programs Biomed* 1997; 53:175-186. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-2607\(97\)00017-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-2607(97)00017-5)
3. Westgard JO, Stein B. Automated selection of statistical quality-control procedures to assure meeting clinical or analytical quality requirements. *Clin Chem* 1997; 43:400-403. PMID:9023147
4. Mugan K, Carlson IH, Westgard JO. Planning QC procedures for immunoassays. *J Clin Immunoassay* 1994; 17:216-222.
5. Seth J. Quality Assurance. Chapter 10 in Principles and Practice of Immunoassay, 2<sup>nd</sup> ed., Price CP, Newman DJ, eds. Macmillan Reference Ltd, London, 1997, pp 211-241.
6. Carey RN. Tips for managing the quality of immunoassays. <http://www.westgard.com/guest4.htm>.
7. Westgard JO, Haberzettl CA. QC for immunoassays. Diagnostic Endocrinology and Metabolism: An AACC Inservice Training&Continuing Education Program 1996; 14:239-243.