

Klinik laboratuvar test sonuçlarının uluslararası ve ulusal harmonizasyonu, standardizasyonu ve HbA_{1c} örneği

[Global and national harmonization and standardization of clinical laboratory testings: The example of HbA_{1c}]

Diler Aslan¹,
Gamze Can Yılmaztürk¹,
Nalan Akalın²,
Mehmet Akif Büyükbeşe³,
Yurdaer Sermez¹,
Semin Fenççi¹

¹Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı; ²Başkent Üniversitesi Alanya Araştırma ve Uygulama Merkezi Biyokimya Laboratuvarı; ³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Prof. Dr. Diler Aslan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya AD.
P.K. 33 KINIKLI 20070 Denizli Türkiye

Tel: 090 258 296 1653
Faks: 090 258 264 7730
E-posta: daslan@pau.edu.tr
URL: http://daslan.pau.edu.tr

Kayıt Tarihi : 20 Temmuz 2011; Kabul Tarihi : 18 Ekim 2011

[Registered: 20 July 2011; Accepted: 18 October 2011]

ÖZET

Farklı laboratuvarlar ya da yöntemler arasındaki eşdeğer veya uyumlu test sonuçları kaliteli sağlık bakımı için temel gerekliliklerdendir. Bu bağlamda, standardizasyon çalışmaları dünya genelinde yürütülmektedir. Standardizasyonun temel hedefi hasta test sonuçlarının harmonizasyonudur. Standardizasyon metrolojik ilkelere göre yapılandırılır. Analit için referans sistem yapılandırılmış olsa da hasta sonuçlarında laboratuvarlar arasında uyumluluk sağlanamayabilmektedir. Laboratuvarlararası veya yöntemler arası karşılaştırma çalışmaları test sonuçlarının uyumluluğu hakkında kanıta dayalı bilgiler sağlar. Bu yol aynı zamanda net olarak tanımlanmamış ve referans yöntemleri bulunmamış analitlerin harmonizasyonunun sağlanması için de yararlıdır. Çalışmamızın amacı yürütmüş olduğumuz HbA_{1c} laboratuvarlar arası karşılaştırma çalışması bağlamında, etkili sağlık hizmetleri için ulusal harmonizasyon sisteminin önemini tartışmaya açmaktır. Dünyada sürdürülen klinik laboratuvar test sonuçlarının standardizasyonu ve harmonizasyonu çalışmaları ve gelişmeler değerlendirildi; global HbA_{1c} standardizasyonu özetlendi, ve ulusal boyutta standardizasyon ve harmonizasyon konusunda örnek olabileceği kanısıyla yürütülmüş olan HbA_{1c} laboratuvarlar arası karşılaştırma çalışması sonuçları değerlendirildi. Örnek çalışmamızda, bias düzeyleri hedef değerlerde bulunurken laboratuvarlar arasındaki değişkenlik katsayıları her iki normal ve patolojik düzey için hedef düzeyden yüksek bulundu. Bir miktar bilgi sağlayıcı sonuçlar elde etmiş olsak da daha çok laboratuvarın katılımıyla karşılaştırma programları yürütülmeli ve uygun olan her analit için ulusal harmonizasyon sistemi yapılandırılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Standardizasyon; harmonizasyon; klinik laboratuvar testleri; HbA_{1c}; laboratuvarlararası karşılaştırma

ABSTRACT

The equivalent or harmonized test results between different clinical laboratories and methods are the main requirements in order to achieve the quality health care. In this context, global standardization studies have been carried out worldwide. The major goal of standardization is the harmonization of patient test results. Standardization is established according to metrological principles. Even if the reference system for analyte is established, the harmonization still may not be achieved. The interlaboratory comparison studies provide evidence-based knowledge about harmonized test results. This way is also useful for the harmonization of analytes which are not well defined and for which reference procedures are not available. The aim of our study is to open the discussion of the importance of the national harmonization system for the effective healthcare services in the context of the HbA_{1c} interlaboratory comparison study performed. The studies and improvements on the global standardization and harmonization of clinical laboratory test results were reviewed; the global standardization of HbA_{1c} study was summarized, and the results of the HbA_{1c} interlaboratory comparison study performed in Turkey was discussed as an example for the national standardization and harmonization of a laboratory test. In our example study, the coefficients of variation between the laboratories for both normal and pathologic levels were found higher than the target value, while the bias values were found in the acceptable levels. Although our study provides some reliable findings, more interlaboratory comparison programs should be carried out, and the national harmonization system should be established for every relevant analyte.

Key Words: Standardization; harmonization; clinical laboratory tests; HbA_{1c}; interlaboratory comparison

Giriş

Klinik laboratuvar testleri tanı, tedavi, terapötik karar, hastalık durumunun izlenmesi, sağlık durumunun belirlenmesi amacıyla kullanılırlar. Test sonuçlarının hasta yararına kullanılması testlerin tekrarlanabilirliği, tekrarıtebilirliği ve gerçek değeri saptayabilme dolayısıyla güvenilirlik derecesine bağlıdır.

Başarılı tıbbi bakım ve sağlık hizmetleri için farklı laboratuvarlarda yapılan test sonuçları birbirleri yerine kullanılabilir. Bu gereksinim farklı laboratuvarlar kadar farklı illerde hatta farklı ülkelerde yapılan test sonuçlarında da aranmaktadır. Küreselleşme, bireylerin çok sık seyahat etmek zorunda kalmaları, bilişim teknolojisinin hızla ilerlemesi ile bilgiye erişimin kolaylığı bu gereklilikleri daha da pekiştirmektedir.

Laboratuvar test teknolojisi de aynı hızla gelişmekte; çok çeşitlilikte ve duyarlılıkta ölçüm yöntemleri veya prosedürleri üretilmektedir. Aynı analit için farklı tekniklerdeki bu yöntemlerle yapılan ölçüm sonuçları arasındaki uyumluluğun sağlanması da üzerinde durulması gereken önemli konulardandır.

Bu gereklilikler bağlamında standardizasyon ve harmonizasyon (uyumlulaştırma) çalışmaları başlatılmış ve sürdürülmektedir [1].

Standardizasyon için global referans sisteminin yapılandırılması hedeflenerek uluslararası konsorsiyum ile 2002'de "Laboratuvar Tıbbi İzlenebilirlik Birleşik Komitesi (Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine -JCTLM)" kurulmuştur [2]. Amacı, sağlık hizmetlerini iyileştirmek için klinik laboratuvar test sonuçlarının uluslararası düzeyde karşılaştırılabilir, güvenilir ve uyumlu üretilmesini sağlamaktır.

Standardizasyon; referans sistemin oluşturulmasıyla sağlanır. Referans sistem; referans materyal, referans yöntem/prosedür ve referans laboratuvar ağının oluşturulması ile kurulur [2]. Referans laboratuvar kavramı laboratuvar tıbbında net anlaşılmalıdır. Referans laboratuvar söz konusu laboratuvar testi için onaylanmış referans yöntemini/prosedürünü kurmuş ve bu konuda ilişkili standarda göre yetkinliği onaylanmış laboratuvar anlamındadır. Bu nedenle referans laboratuvar ifadesinden daha çok "referans ölçüm hizmeti veren kuruluşlar" olarak adlandırılmaktadır (bkz. JCTLM Websitesi: reference measurement services) [2].

Ulusal referans kurum ya da kuruluşları referans materyal, yöntem ve referans laboratuvar listesini duymaktadır: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) [3], Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine-IFCC) [4], ABD Ulusal Standardlar ve Teknoloji Enstitüsü (National Institute of Standards and Technology -NIST [5], JCTLM [2] vb. kuruluşlar laboratuvar tıbbi alanında referans sistem hakkında bilgi verirler.

Laboratuvar testleri ile ilgili bilgilere JCTLM Websitesi'nden erişilebilmektedir [2]. JCTLM'nin "Veri Bankası, Laboratuvar Tıbbi ve in vitro Tanı Ürünle-

ri" sayfasından "yüksek dereceli referans materyaller", "referans ölçüm yöntemleri/prosedürleri" ve "referans ölçüm hizmeti veren kuruluşlar" başlıklarında laboratuvar testleri için bilgiler elde edilebilmektedir.

Listeler incelendiğinde, gözlemlendiği gibi referans ölçüm yöntemi bulunan analit sayısı çok fazla değildir. Örneğin protein grubunda referans ölçüm yöntemi/prosedürü bulunan protein sayısı 18'dir [2]. Referans materyal ya da yöntem sayısının düşük olması standardizasyon için referans sistemlerin yapılandırılmasında kısıtlılığa neden olmaktadır. Referans materyal ya da yöntemi bulunmayan analitler için de uluslararası boyutta harmonizasyon çalışmaları yürütülmektedir [6]. Diğer taraftan standardizasyon sağlanmış olsa da farklı laboratuvarlardan elde edilen test sonuçlarının birbirleriyle uyumunun değerlendirilmesi için harmonizasyon çalışmaları sürdürülür. Bu iki kavram birbiriyle örtüşüyor gibi görüne de farklıdır ve standardizasyondan bahsedilebilmesi için analit için referans sistem kurulmuş ve onaylanmış olmalıdır.

Klinik laboratuvar test sonuçlarının standardizasyonu ve harmonizasyonu çalışmalarının başarılı olabilmesi için alanla ilişkili tüm paydaşlardan takımların oluşturulması koşuldur. Aynı zamanda, bu takımlar uluslararası kuruluşlarla ilişki içinde olmalıdırlar.

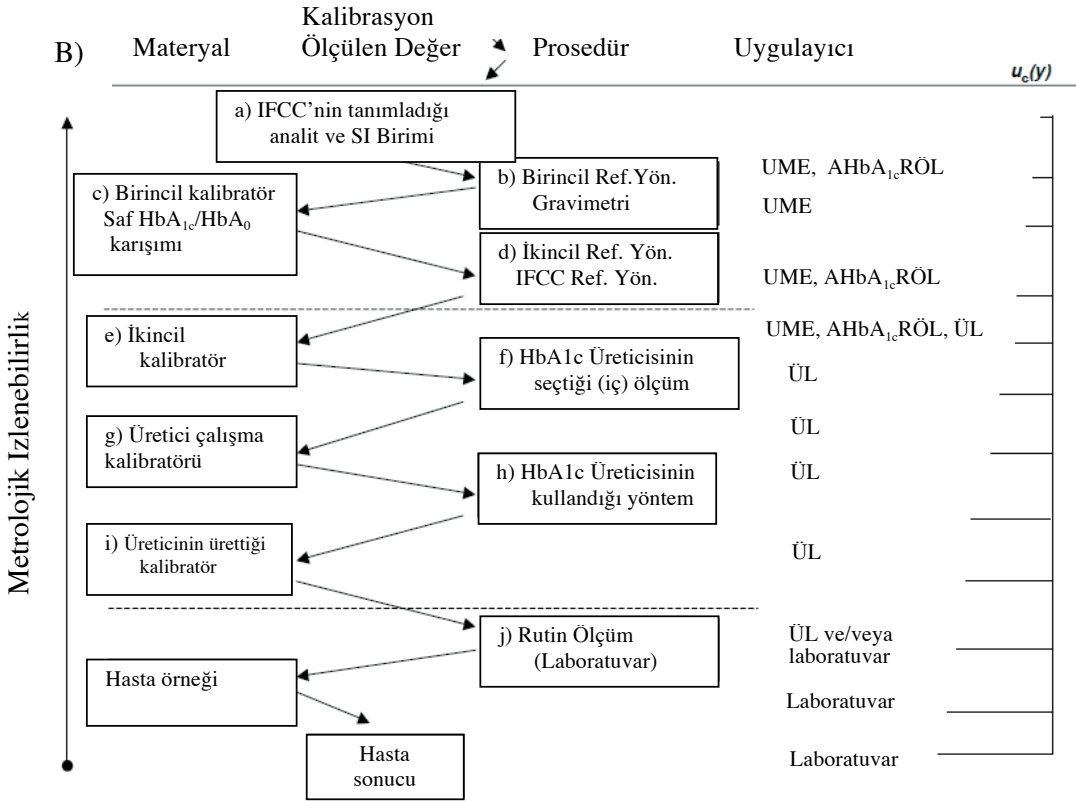
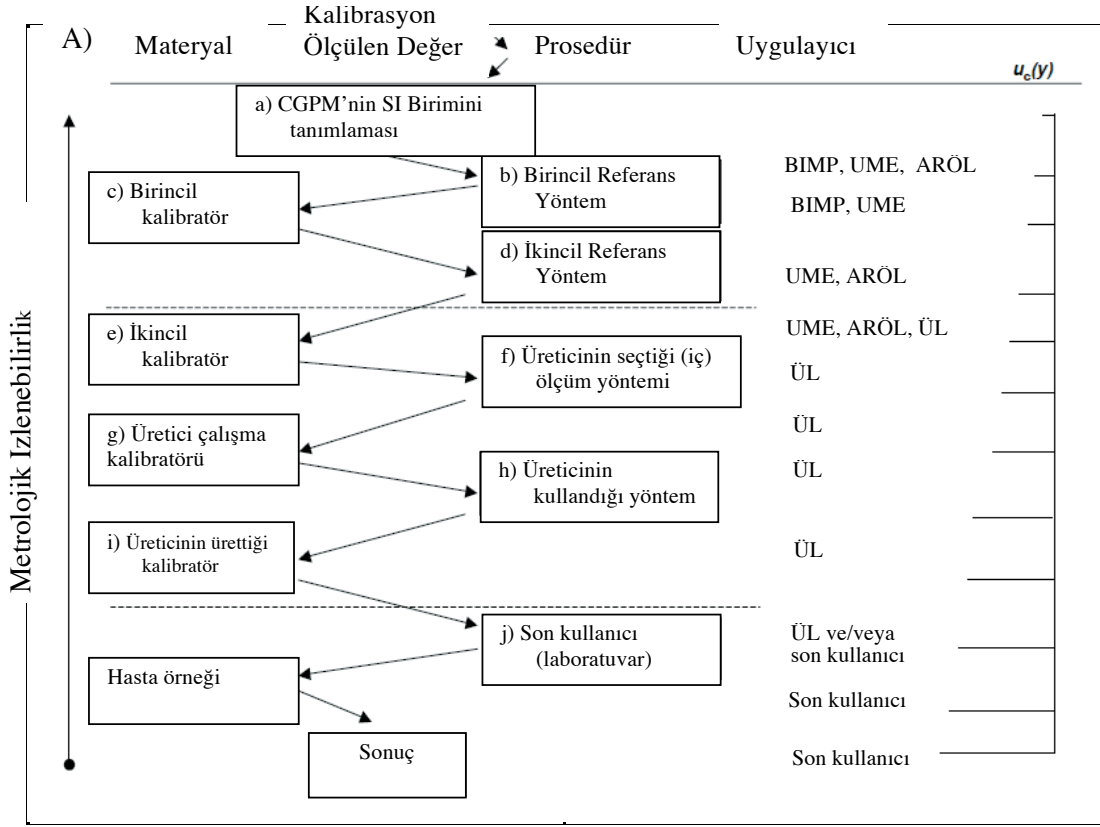
Bu yazıda, laboratuvar tıbbında harmonizasyon ve standardizasyon alanlarında yapılmış ve yapılmakta olan çalışmalar özetlenerek, harmonizasyon ve standardizasyon için laboratuvarlararası karşılaştırma deneylerinin önemi vurgulanmaktadır. Yaklaşık 10 yıldır grup fahri üyesi [7] olarak gözlenmekte bulunan IFCC HbA_{1c} Standardizasyon çalışmaları değerlendirilmektedir. Yürütülmüş olan HbA_{1c} laboratuvarlararası karşılaştırma çalışması sonuçlarından [8] çıkarılan dersler açıklanarak, Türkiye'de klinik laboratuvar test sonuçlarının standardizasyonu ve harmonizasyonunun yapılandırılması için öneriler sunulmaktadır.

Standardizasyon ve harmonizasyon

Standardizasyon ve harmonizasyon tam olarak aynı kavramda değildirler. Ancak birbirleriyle ilişkilidirler. Harmonizasyon farklı laboratuvarlarda, farklı yerlerde, farklı zamanlarda ve farklı tekniklerle elde edilen test sonuçlarının uyumlu olmasının sağlanmasıdır. Diğer deyişle sonuçların birbirleri yerine kullanılabilmesidir. Standardizasyon hasta test sonuçlarının harmonizasyonu için uygulanır. Standardizasyon için üç temel yöntem vardır [9]: 1) Kalibrasyon ile harmonizasyon, 2) Yöntem karşılaştırma ile harmonizasyon, 3) Referans sistem kurularak standardizasyon [2].

Referans sistemin yapılandırılması için öncelikle analit net olarak tanımlanır, primer referans yöntem/prosedür belirlenir ve referans yöntem hizmeti veren kuruluşlar arasında ağ oluşturulur.

Standardizasyon ile rutin test sonuçları yüksek derecedeki referans materyale (primer referans materyal) ve referans yöntemine göre, SI birimleriyle izlenebilir (Şekil 1. A ve B).



Şekil 1. Metrolojik izlenebilirlik zinciri. A) Metrolojik izlenebilirlik zinciri temel çerçevesi; B) HbA_{1c} Ölçümü Metrolojik izlenebilirlik zinciri. $u_c(y)$: Birleştirilmiş Standard Ölçme Belirsizliği; CGPM: General Conference on Weights and Measures (Ağırlık ve Ölçüler Genel Konferansı); BIMP: International Bureau of Weights and Measures (Uluslararası Ağırlık ve Ölçü Bürosu); UME: Ulusal Metroloji Enstitüsü; ARÖL: Akredite referans ölçüm laboratuvarı (üretici, üniversite veya özel laboratuvar olabilir); ÜL: Üreticinin laboratuvarı; IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory (Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu); AHbA_{1c}RÖL: Akredite HbA_{1c} referans ölçüm laboratuvarı (üretici, üniversite veya özel laboratuvar olabilir).

Ancak standardize edilmiş testlerin sonuçlarında mutlaka harmonizasyon sağlanmış anlamına gelmediği gibi harmonizasyon için mutlaka standardize ölçüm yöntemi gerekmemektedir. Bu bağlamda referans ya da kontrol materyallerinin “değiştirilebilirliği”, “yerini tutabilirliği” veya “yerine kullanılabilirliği” (“*commutability*”si) önem arz eder. Bu ifadeler materyalin “hasta analiz örneğinin yerini tutabilir” olduğunu gösterir.

Harmonizasyon için “yerine kullanılabilirlik” “*commutability*” sağlanmalıdır. “Yerine kullanılabilirlik” terimi ilk olarak şu anlamda kullanılmıştır [10]: Bir referans ya da kontrol materyalinin yöntemler arasındaki değişkenliği ile orijinal hasta örneği birden fazla analitik yöntemle ölçüldüğünde elde edilenle karşılaştırılabilir özellikte olmalıdır. Daha sonra tanım metroloji ilkelerine göre daha genişletildi ve şu şekilde açıklandı: “referans materyal ve sağlıklı ya da hasta bireylerden alınan örnekler farklı ölçüm yöntemleriyle analiz edildiğinde sonuçların aralarında matematiksel bir ilişkiyle açıklanabilen eşdeğerlilik bulununca referans materyaller için “değiştirilebilir/yerine konabilir/yerini tutabilir” denir. “Yerine kullanılabilirlik” referans materyal ile gerçek insan örneği arasındaki matriks değişikliklerinden etkilenir [11,12].

Kalibrasyonda ya da kalibrasyonun geçerliliğinin doğrulanmasında kullanılan referans standard ya da kontrol materyali insan örneğine en yakın özellikte olmalı, rutin ölçümlerde gerçeğe en yakın değer elde edilmesine olanak sağlamalıdır. Referans materyalin bu düzeyi en yüksek derecedeki primer referans materyale ve referans ölçüm prosedürüne göre izlenebilir olmalıdır (Şekil 1. A ve B).

Harmonizasyon; yöntemler arası karşılaştırmalarla değerlendirildiğinden dış kalite değerlendirme materyallerinin homojenlik ve kararlılık özellikleri yanında “hasta örneği yerine kullanılabilirlik” özelliklerinin de sorun yaratabileceği aşıkardır. Bu bağlamda, rutin ölçüm prosedürlerinin kalibrasyonlarında ya da kalibrasyonlarının değerlendirilmesinde yararlanılan referans materyallerinin ve gerçeklik kontrolü için kullanılan Dış Kalite Değerlendirme (DKD) materyallerinin kullanım kılavuzlarında “hasta örneği yerine kullanılabilirlik” özellikleri hakkında açıklama bulunmalıdır.

HbA_{1c} standardizasyonu

HbA_{1c} standardizasyonu laboratuvar testlerinin standardizasyonu açısından ulusal ve uluslararası boyutta güzel bir örnek oluşturmaktadır. Bu nedenle standardizasyon konusunda bizim de ön çalışmamızın bulunduğu bu analit örnek olarak ele alındı.

HbA_{1c}'nin standardizasyonuna uluslararası ortak karar verilmesinin çeşitli nedenleri bulunmaktadır. HbA_{1c} diyabetin komplikasyonlarının izlenmesi açısından yararlılığı küresel olarak kabul edilmiş bir analittir [13-19]. Diyabetin dünyada hızla artışı [20-24] ve Türkiye’de paralel artışlar [25] görülmesi, diyabetik bakımın ulusal sağlık politikasında yer almasını zorunlu kılmaktadır.

HbA_{1c}'deki %1’lik değişim ciddi komplikasyon öngördürücüdür. İyi diyabet bakımında aynı laboratuvarda tekrarlı ölçüm sonuçlarının uyumluluğu kadar laboratuvarlar arasındaki uyumluluk da önem arz etmektedir. 1980’li yıllarda HbA_{1c}'nin klinik önemi anlaşıldıktan sonra ulusal harmonizasyon ve standardizasyon çalışmaları başlatılmıştır. ABD, Japonya ve İsveç’te HbA_{1c} Ulusal Standardizasyon Program (USP)’ları yapılandırılmıştır [8,26-28]. Referans yöntem ve saf referans materyal bulunmaması nedeniyle bu programlarda yöntemlerin kalibrasyonları seçilmiş-karşılaştırma yöntemlerine göre yapılmıştır.

ABD’de HbA_{1c} USP (National Glyhemoglobin Standardization Program/ Diabetes Control and Complications Trial-NGSP/DCCT) seçilmiş-karşılaştırma yöntemi olarak BioRex 70 iyon-değiştirici HPLC yöntemini kullanılmıştır [26,27]. Merkez ve ona bağlı Primer Referans Laboratuvar (PRL)’ları bu yöntemi kullanırlarken, kit üreticilerine DCCT değerlerine göre kalibrasyon yapımlarında yardımcı olmak ve NGSP belgelendirilmesi için karşılaştırma yapmak üzere Sekonder Referans Laboratuvar (SRL)’lar ağı yapılandırılmıştır.

Japonya’da JDS/JSCC USP’de ulusal kalibratör serisi oluşturulmuştur. Tüm rutin HbA_{1c} ölçüm kitleri bu kalibratörlere göre kalibre edilirler [19].

İsveç USP’si HbA_{1c} ölçümlerinin standardizasyonunda MonoS HPLC yöntemini kullanmaktadır [8,28]. Her ay taze EDTA’lı kan örneği 40 laboratuvara gönderilir. Bunlardan beşi MonoS HPLC kullanır ve ulusal referans laboratuvar ağını oluşturur. Bu laboratuvarlar, 2 yılda bir, İsveç’teki tüm hastane laboratuvarları ve hasta-başı cihazlarının kalibrasyonunu yaparlar.

Ancak bu yöntemlerden ve sistemlerden hiçbirisi, metrolojik ilkelere uymamaktadır. Metrolojik ilkeler: a) analitin moleküler yapısını temel alan net bir tanım; b) primer referans materyal olabilecek saf analit; c) insan örneklerindeki analiti kesin olarak ölçen geçerliliği kanıtlanmış referans yöntem; d) geçerli ve gerekli analitik kalitenin garanti altına alınması, matriks temelli (“*commutable*”) sekonder referans materyal ve kalibratörlerin değerlerinin saptanması için Referans Laboratuvar (RL) ağı koşullarının sağlanması ile yerine getirilir [8,29].

IFCC HbA_{1c} Standardizasyon Çalışma Grubu Metrolojik ilkelere göre referans sistem oluşturmuştur [8,29-31]. Referans ölçüm yöntemi geliştirilmiş, primer referans materyal hazırlanmış ve RL ağı yapılandırılmıştır. NGSP/DCCT, JDS/JSCC ve İsveç programlarına göre kalibre yöntemlerle IFCC referans yöntemi arasında karşılaştırma programları yürütülmüştür.

Referans sistem oluşturulmasından sonraki gelişmeler

Ancak IFCC’ye göre kalibre edilmiş (IFCC-kalibre) ölçümlerin sonuçları NGSP’ye göre belgelendirilmiş (NGSP-belgeli) ölçüm sonuçlarından düşük bulunmuştur [19,32,33]. Referans aralıklar NGSP belgeli kitler için %4,0-6,0 iken IFCC kalibreli kitler için %2,8-3,8’dir

[33]. Bu nedenle, IFCC kalibre yöntemlerin sonuçları NGSP belgeli sonuçlara almış olan klinisyenlere kullanışlı gelmemiştir.

Ancak IFCC referans materyal ve referans yönteminin metrolojik ilkelere uygun olması nedeniyle üreticilerin kitlerini IFCC'ye göre kalibre etmeleri gerekmektedir. Bu sonuçların NGSP değerlerine çevrilmesi gerekli görüldüğünden karşılaştırma çalışmaları yapılmıştır. Elde edilen verilerle regresyon denklemleri oluşturulmuştur [19,32]. Kabul edilen master denklemlere göre ölçüm sonuçları NGSP-belgeli yöntem sonuçlarına dönüştürülmektedir. IFCC ise metrolojik ilkelere göre, analitin moleküler yapısını temel alarak, SI birimi olan "mmol HbA_{1c}/mol Hb" birimini önermiştir [34].

Bilimsel olarak mmol HbA_{1c}/mol Hb biriminin geçerli olması nedeniyle bu birimin kullanılması kabul görmekte ise de, birimler konusunda müzakereler sürdürülmüştür. ABD'de NGSP-belgeli kitlerin satışına izin ve %HbA_{1c} birimine karar verilirken [27], IFCC, metrolojik ilkelerin uygulanması ve her iki birimin de kullanılabilmesi kararında olup [35], mmol HbA_{1c}/mol birimini önermektedir [36]. IFCC ve Diyabet Dernekleri (Amerikan Diyabet Derneği, Diyabet Alanında Çalışan Avrupa Dernekleri, Uluslararası Diyabet Federasyonu ve Uluslararası Pediatrik ve Adolesan Diyabet Derneği) arasında yapılan toplantılarda alınan ve dünya genelinde uygulanacak olan bu karara göre klinik laboratuvarlar HbA_{1c} sonuçlarını SI Birimlerine göre mmol/mol (ondalıklı) ve IFCC-NGSP master denklemlerine göre DCCT birimi olarak hesaplayacakları % (bir ondalıklı) olarak yayımlayacaklardır. Bu uzlaşma yedi ayrı dergide aynı metinle yayımlanarak duyurulmuştur [37-43].

Kit üreticilerinin durumları

Raporlama birimleriyle ilgili yaşanan bu durumlar kit üreticilerini etkilemektedir. Kit üreticileri piyasaya süreceği kitlerinin kalibrasyonunu yasal mevzuata göre yapmaktadırlar. ABD'de FDA onayı için NGSP belgesi gerekirken, AB'de in vitro Tanı Ürünleri Direktifi'ne göre her üretici metrolojik izlenebilirlik koşulunu yerine getirmek durumundadır [44]. Metrolojik ilkeye göre, her kitin kalibrasyonunun kabul edilip onaylanmış primer referans materyale ve referans yöntemine göre SI birimleriyle izlenebilir olması zorunludur. HbA_{1c} durumunda bu IFCC'ye göre kalibrasyonu gerektirmektedir.

Kit üreticilerinin kitlerini piyasaya sürmek için aldıkları onay belgeleri kitlerin geçerliliğini kanıtlaya da, farklı teknikleri kullanan çok sayıda HbA_{1c} kiti bulunmaktadır (yaklaşık 17 üretici, 97 enstrüman+yöntem ve enzimatik, immünoölçüm, boronat affinite HPLC ve iyon değiştirici HPLC olmak üzere dört yöntem) [45]. Bu çeşitliliğin neden olduğu zorluklar yanında HbA_{1c} sonuçlarının Hb varyantlarından etkilenme durumları da ölçüm yöntemlerinin ayrıntılı değerlendirilmelerine neden olmaktadır [46-48]. Bu nedenle HbA_{1c} ile ilgili eğitimler ölçüm yöntemlerinin standardizasyonu bağlamında ayrıntılı yürütülmektedir [49,50].

Ulusal standardizasyon gerekliliği

ABD ve AB yasal mevzuatı laboratuvar test kitlerinin satışa sunulmaları için ağır şartlar içerir. ABD'de FDA onayı, AB'de CE etiketi gerekliliği satışa sunulmuş olan tüm testlerin standardize edildiklerini göstermez. JCTLM Veri Bankasında gözlemlendiği gibi standardize yöntem sayısı çok fazla değildir. Standardize edilmiş olsalar da kaliteli sağlık hizmetleri için hasta sonuçlarının uyumluluğu kanıtlanmalıdır. Harmonizasyon çalışmaları "kalibrasyon ile harmonizasyon" ve/veya "yöntem karşılaştırma ile harmonizasyon" yoluyla yapılabilir. Laboratuvarların üye oldukları DKD programları [51-54] verilerinden yararlanılarak ulusal ve uluslararası boyutta harmonizasyon yapılabilmektedir. Bu değerlendirmeler HbA_{1c} ölçümlerinde de yapılmaktadır [55-59]. Bu değerlendirmeler ulusal boyutta uygulamalarla yürütülmektedir [28]. Kar amacı gütmeyen meslek kuruluşlarının yürüttükleri değerlendirme programlarının sonuçları devlet tarafından kabul edilmekte ve ölçüm sonuçlarının standardizasyonunda değerlendirilmektedir (örn, ABD'de Collage of American Pathologists-CAP DKD sonuçlarından ulusal boyutta yararlanılması gibi). Türkiye'de tıbbi laboratuvarların iç kalite kontrol (İKK) ve DKD sonuçlarını toplayıp değerlendiren ulusal bir sistem bulunmamaktadır [60]. Bu bağlamda laboratuvarlar arasındaki değişkenlikler bilinmemektedir. Analitik açıdan koşul olan bu değerlendirmeler yapılmadığı için klinik yararlanım derecesi de tam olarak saptanamamaktadır.

HbA_{1c} için de durum aynıdır. Özellikle son 7-8 yıldır dünyadaki gelişmelere ayak uydurulacak bir yapılanma gözlenmemektedir. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından yayımlanan "Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu"nda HbA_{1c} ölçümlerinde standardizasyonun bulunmadığı açıkça belirtilmektedir [13].

Laboratuvarlararası karşılaştırma çalışması örneği Türkiye'de standardizasyon durumunun saptanması için yürütülen çok merkezli bir çalışmanın sonuçları da harmonizasyon gerekliliğini göstermektedir. Pilot olarak planlanan bu çalışmada Türkiye'nin her bölgesinden 132 laboratuvar davet edildi. Davet edilen laboratuvarlar üniversite hastane laboratuvarları-37, Sağlık Bakanlığı Hastane Laboratuvarları-77 (Eski SSK Hastane Laboratuvarları da dahil); Askeri Hastane Laboratuvarları-3, Özel Laboratuvarlar-11; Özel Hastane Laboratuvarları-4 olmak üzere çeşitli kurum ve kuruluşlardandı. Kabul eden laboratuvar sayısı 35 idi.

Glikohemoglobin Referans Laboratuvarından satın alınan iki düzeydeki HbA_{1c} materyali ("Düşük Düzey Lot No: 2005.0291; Yüksek Düzey Lot No: 2005.0293 European Reference Laboratory for Glycohemoglobin, Winterswijk -The Netherlands") her şişe orijinal ambalajında, çalışma prosedürleri ve doldurulacak sonuç formları ile birlikte katılmayı kabul etmiş olan laboratuvarlara gönderildi. Ölçüm sonuçları 10 gün içinde toplandı. Tüm laboratuvarlar kodlandı. Gizlilik ilkesine uyuldu.

Değerlendirme sonuçları 10 gün içinde laboratuvarlara bildirildi.

Kontrol Materyallerinin referans laboratuvar tarafından belirlenmiş değerleri, düşük düzey için IFCC'ye göre %3,6, NGSP/DCCT'ye göre %5,4; yüksek düzey için IFCC'ye göre %8,7, NGSP/DCCT'ye göre %10,1 idi. Doğruluk temeline göre yapılan değerlendirme sonuçları katılımcı laboratuvarlara protokolde belirtilen süre içerisinde bildirildi. Çalışma 2005 yılında gerçekleştirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS Sürüm 11'den (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) yararlanıldı. Aşırı uç değerler incelendi ve %95 güven aralığı dışındaki değerler hesap dışı bırakıldı. Birimlerin birbirlerine çevrilmesinde " $\%HbA_{1c} - NGSP = 0,915 \times (\%HbA_{1c} - IFCC) + 2,15$ " ve " $HbA_{1c} (mmol/mol) = 10,93 \times (\%NGSP) - 23,5$ " denklemlerinden yararlanıldı [31].

Bulgular ve çıkarılan dersler

Laboratuvarların kullandıkları yöntemler boronat affinite (n=1), HPLC (n=16), immünölçüm (n=2), immüntürbidimetrik (n=14), kolon kromatografik (n=1), türbidimetrik inhibisyon (n=4) tekniklerinden oluşmaktaydı. Laboratuvarlardan alınan bilgilere göre 16 laboratuvarın kitleri IFCC'ye göre, 19 laboratuvarın kitleri NGSP/DCCT'ye göre kalibre idi. İlk değerlendirmelere göre IFCC belgeli kitlerin sonuçları arasında değişkenlik (%CV: 13,6) yüksek bulundu (Tablo 1, "ilk" başlıklı satırlar). IFCC kalibre olduğu bildirilen kitlerin NGSP belgeli olabilecekleri düşüncesiyle, kitlerin kalibrasyon bilgileri tekrar gözden geçirildi. Kit temsilcisi firmalarından alınan bilgilere göre NGSP belgeli kitlerin sayısı 25, IFCC kalibre olanların ise 10 olarak belirlendi. Bu bilgilere göre gruplandırma yapılarak değerler tekrar hesaplandı (Tablo 1, "Firma" başlıklı satırlar). Bu hesaplama göre değişkenlik IFCC grubunda daha da yüksek bulundu (%CV: 15,0). Bu sonuçlar da IFCC kalibre kitlerin arasında NGSP belgelilerin bulunabileceğini

göstermekteydi.

Rapor edilen referans aralıklarına göre 2'si haricinde diğerleri NGSP belgeli olarak kabul edildi. Yapılan çalışmalarda referans aralıklar NGSP belgeliler için %4-6 arasındayken, IFCC kalibre olanların %2,8-3,8 olarak saptanmıştır [33]. Sonuçta elde edilen verilere göre laboratuvarlararası değişkenlikler NGSP belgeliler arasında düşük düzey için %CV ve bias sırasıyla %7,9 ve %0,20 iken; yüksek düzey için %6,88 ve 0.0 bulundu.

Hangisine göre kalibre edildikleri bilgileri net olarak elde edilemediğinden, ilk hesaplamalarda aşırı uç değer analizi yapılmadı. Referans aralıklara göre yapılan hesaplamalarda, ± 2 SD aralığı dışında kalanların dışlanması kriterine göre yüksek düzey için bir aşırı uç değer bulundu (%12,45 HbA_{1c}) ve hesaplama alınmadı.

Yöntemlere göre gruplandırıldığında, boronat affinite: 1, HPLC: 16, immünölçüm: 2, immüntürbidimetrik: 14, kolon kromatografik: 1, türbidimetrik inhibisyon: 4 olmak üzere her gruptaki sayı istatistiksel değerlendirme için yeterli değildi.

Hesaplamalar mmol/mol birimine çevrildi ve tüm grup olarak hesaplandı (Tablo 1, en alt satır). Tüm grup bir arada değerlendirildiğinde, %CV ve bias, düşük düzey için %12,8 ve 2,0 mmol/mol; yüksek düzey için %6,8 ve 1,0 mmol/mol bulundu.

NSGP kriterine göre (lab. arası %CV<5,0 ve bias<%0,35) [45] değerlendirildiğinde, referans aralıklara göre yapılan gruplandırmalarda bias kabul edilebilir sınırlardayken değişkenlik hedeflenen değerden yüksek bulundu. HbA_{1c} düzeylerindeki %0,5'lik değişikliğin klinik olarak anlamlılığı düşünülünce gelişmeye açık alan olarak ele alınması gerektiği görüşü taşınmaktadır.

HbA_{1c} standardizasyon çalışmaları 1980'lerden sonra hızlanmıştır. ABD'de, Hollanda ağırlıklı olmak üzere laboratuvarlararası karşılaştırma çalışmaları sonuçları kalibrasyonların izlenebilirliği sağlandıkça laboratuvarlar arasındaki değişkenlik değerlerinin %28,7'lerden %4,0-7,0'lere düşürüldüğünü göstermektedir [27,28,61,62].

Tablo 1. HbA_{1c} laboratuvarlar arası karşılaştırma çalışması sonuçları

ERL Düzeyleri	NGSP*	% Düşük Düzey (mmol/mol)					% Yüksek Düzey (mmol/mol)			
		5,40 (36)					10,10 (87)			
	IFCC	3,60 (36)					8,70 (87)			
		n	Ort,	%CV	Ort. Bias	Min-maks	Ort,	%CV	Ort. Bias	Min-maks
İlk	NGSP	19	5,6	6,8	0,20	4,8-6,5	10,30	7,62	0,20	9,2-12,5
	IFCC	16	5,3	13,6	1,70	3,7-6,3	9,96	7,73	1,26	8,5-11,1
Firma	NGSP	25	5,6	7,6	0,20	4,8-6,5	10,30	7,20	0,20	9,1-12,5
	IFCC	10	5,1	15,0	1,50	3,7-6,0	9,70	8,10	1,06	8,5-10,8
Ref Aral.	NGSP	33	5,6	7,9	0,20	4,5-6,5	10,1 [†]	6,88	0,00	8,5-11,0
	IFCC	2	3,9			3,7-4,3	9,46			9,4-9,5
Hepsi	mmol/mol	35	38	12,8	2,0	28-48	88 [†]	6,80	1,00	69-100

ERL: European Reference Laboratory; *NGSP veya DCCT; [†]n=32 (bir aşırı uç değer hesaplama dışı bırakıldı).

ABD NGSP sayfasında CAP raporları 2005'ten itibaren yayımlanmaktadır ve laboratuvarlar arası değişkenliğin %5 veya daha düşük ve bias'ın ise %0,35'ten düşük olması durumunda geçerli saymaktadır [45]. İki binli yılların ilk yarısından itibaren laboratuvar içi değişkenliğin %3, laboratuvarlararası değişkenliğin %5'ten küçük olması klinik yararları için gerekli görülmektedir [16,63]. Ancak, klinik yararlılık açısından bu değerin idealde %3'ten küçük olması önerilmektedir [64]. Özellikle bireyiçi değişkenlik katsayısının çok küçük değerde (<%2) olması bu öneriyi güçlendirmektedir [65].

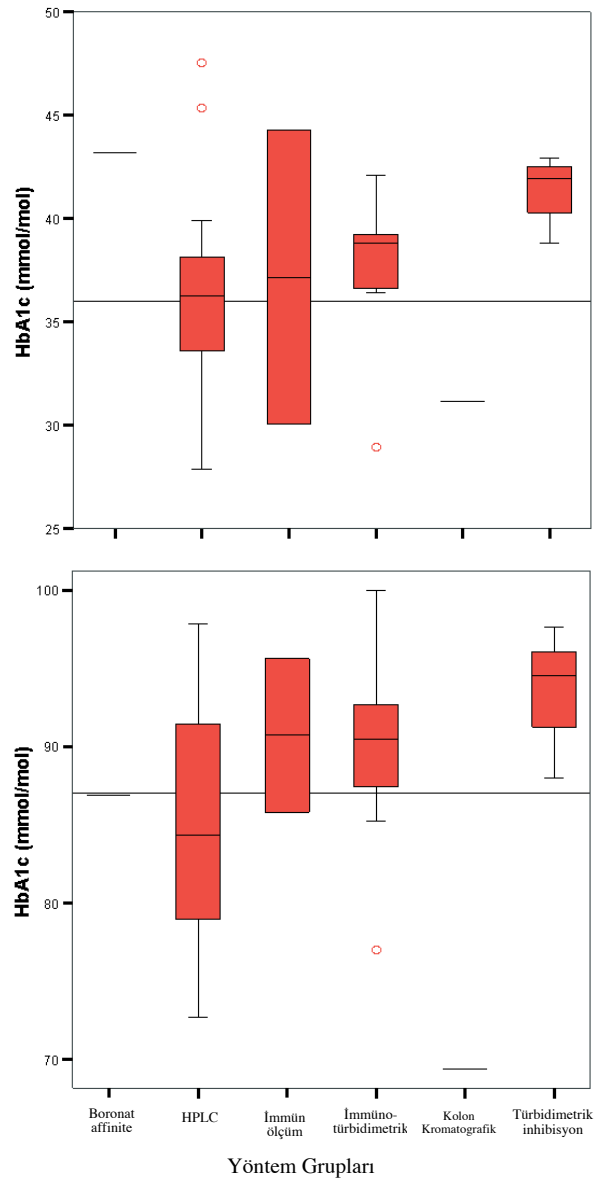
Çalışmamızı gerçekleştirdiğimiz yıllardaki (2003-2006) hedeflere bakıldığında referans aralıkları temel olarak laboratuvarları gruplandırığımızda laboratuvarlararası değişkenliğin %5'in altına düşürülmesi gerektiği, ancak bias açısından kabul edilebilir düzeyde olduğu gözlenir. Katılımcı laboratuvar sayısının az sayıda ve çalışmamız 2005 yılında yürütülmüş olmasına ve sadece iki düzey materyal ve tek karşılaştırma yapılmasına karşın, çalışmamızın sonuçları Türkiye'de HbA_{1c} standardizasyonunun sağlanabilmesi için daha geniş katılımlı ulusal boyuta yayılacak laboratuvarlararası karşılaştırma çalışmalarının yapılandırılması ve sürekliliğinin sağlanması gerektiğini göstermektedir. Özellikle davet edilen laboratuvarların yaklaşık %78'nin sağlık hizmetlerinde yarar sağlayacak bu çalışmaya katılmamış olması değerlendirilmesi gereken bir konu olarak ele alınabilir. En son yayımlanmış olan TEMD 2009 kılavuzunda [13] HbA_{1c} ölçümlerinde standardizasyon bulunmadığını belirtmekte olduğu dikkate alınacak olursa halen önemli bir konu olarak beklediği söylenebilir.

HbA_{1c} ile ilgili değerlendirmeler ve öneriler

Günümüzde, IFCC HbA_{1c} Standardizasyon Komitesi ve paydaşların (klinisyen, diyabetisyen, üretici firma ve yasa yapımcılarının) birlikte yürüttükleri çalışmalarla harmonizasyon çalışmaları uluslararası düzeyde sürdürülmektedir. Her ülke bu çalışmalara ulusal boyutta oluşturduğu ekiplerin temsiliyle katılmaktadır [66]. Çalışmamız her ne kadar 2005 yılına ait bir çalışma ise de ülkemizde bu tür ekip olarak çalışmaların halen yapılandırılmadığına dikkat çekmek açısından yararlı olabilir. HbA_{1c} sonuçlarının standardizasyonunda üretici firmalara da oldukça iş düşmekte ise de kullanıcılar olan tıbbi laboratuvarların kendi koşullarında yöntem geçerliliğini kanıtlamaları gerekmektedir.

Hemen hiçbir ölçüm kiti Türkiye'de üretilmemektedir. Bu tür çalışmaların sonuçları Şekil 2'de de gözlemlendiği gibi yöntem ve cihaz boyutunda da yararlı bilgiler ve dolayısıyla tıbbi laboratuvar teknolojisinin gerçek hayattan verilerle kanıtla dayalı olarak değerlendirilmesine olanak sağlayacaktır.

Önemli bir sağlık sorunu olan ve olmaya da devam edecek olan diyabet hem insan yaşam kalitesini etkilemektedir hem de ulusal sağlık harcamalarını önemli ölçüde artırmaktadır [67]. HbA_{1c} diyabetin izlenmesinde, özellikle komplikasyonların öngörülmesinde yararlılığı



Şekil 2. Normal ve patolojik düzeylerin yöntemlere göre gruplandırılması

kanıtlanmış bir analittir [64,68,69]. Diyabetin tanısında kullanılabilmesi önerilmektedir [69]. Ancak HbA_{1c}'nin diyabetin tanısında ve komplikasyonlarının izlenmesinde yarar sağlaması için laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası değişkenliğin ve biasın en az düzeyde tutulması gereklidir [70]. Bunun için de laboratuvarlararası karşılaştırma çalışmaları ya da dış kalite değerlendirme programları yapılandırılmalı ve sonuçları hem eğitim, hem kaliteli diyabet bakımı, hem de ulusal sağlık harcamaları açısından yararlı bilgiler elde edilecek şekilde değerlendirilmelidir. Laboratuvarlar arası karşılaştırma programları ulusal olarak yapılandırılıp karar vericiler tarafından yararlanılabilecek duruma getirilmedikçe belirtilen yararların elde edilmesi çok zordur. Bu programların bütün içindeki yerleri anlaşılmalıdır. Bunun için de yetkin kişilerden oluşturulmuş ekipler gerekmektedir.

HbA_{1c} ile ilgili olarak aşağıdaki öneriler değerlendirilmeli veya sorulara yanıtlar bulunmalı; tüm paydaşlardan oluşacak ekiplerde tartışılmalı ve ulusal boyutta uzlaşılararak kanıta dayalı öneriler içeren laboratuvar tıbbi kılavuzları oluşturulmalıdır:

HbA_{1c} ölçümlerinde analitik hedeflerle ilişkili olarak:

- [1] HbA_{1c} için izin verilen toplam hata değeri belirlenmelidir. Toplam hata olarak $\pm\%6,7$ (absolü HbA_{1c} değerinin yüzde fraksiyonu olarak) [66] ve $\pm\%7$ [70] değerleri önerilmektedir.
- [2] Yöntem tekrarlanabilirliği için izin verilen değişkenlik katsayısı (%CV) düzeyi belirlenmelidir. %2'den az [66] ve %2 (klinik olarak anlamlı olan referans değişim değeri %0,5'e göre hesaplanmış olan analitik CV) [70] olarak önerilmektedir.
- [3] Dış Kalite Değerlendirme (DKD) Programlarında DKD materyallerinin "hasta örneği yerine kullanılabilir" olma özellikleri belirtilmelidir. DKD materyallerinin IFCC referans ölçüm yöntemine göre izlenebilirliği değerlendirilmelidir.

Test raporlama birimleriyle ilişkili olarak:

- [1] HbA_{1c} ölçüm kitlerinin IFCC referans yönetime göre kalibre edilmiş olması koşulu mu getirilmeli veya ABD NGSP/DCCT belgeli olanlar da kabul edilmeli konusunda uzlaşma sağlanmalıdır.
- [2] Hasta test sonuçları raporlarında her iki birim de ("mmol/mol" ve "%") birlikte yazılmalı mı yoksa sadece SI Birimi (mmol/mol) olarak mı yazılmalıdır?
- [3] Belirli bir süre için "%" yanında parantez içinde "mmol/mol" yazılmalı, belirlenmiş olan süreden sonra "%" birimler terkedilmeli midir?
- [4] Son dört aylık glukoz ortalamaları hasta test sonuç raporunda yazılmalı mıdır?

İzlenebilirlik ile ilişkili olarak:

- [1] Kit üreticisi ya da temsilcilerinin üretici firma yükümlülükleri ve yerine getirilme durumları net olarak açıklanmalı ve erişilebilir olmalıdır.

HbA_{1c} ölçümlerine girişim oluşturan veya tedavi girişimlerini etkileyen etkenlerle ilişkili olarak:

- [1] Hemoglobin varyantları veya çeşitli hastalıklara bağlı olarak oluşan hemoglobin türevlerinin hangi yöntemlere girişim oluşturdıkları ulusal bir ortamda yayımlanmalı ve erişilebilir olmalıdır. Kit üreticisi veya temsilcilerin katkılarının nasıl olacağı konusu değerlendirilmeli ve netleştirilmelidir.
- [2] Yaş ve etnik grup gibi tedavi stratejilerine etki eden faktörlerin ülke genelindeki durumu değerlendirilmelidir.

HbA_{1c} ölçüm sonuçlarının diyabet tanısında kullanılması ile ilişkili olarak:

- [1] Tanısal test olarak kullanım durumu ülke boyutunda uzlaşım ile belirlenmelidir. Tanı için %6,5 önerilmektedir [69].

Sonuç ve Öneriler

Hasta sonuçlarının tekrarüretilebilirliği veya farklı laboratuvarların sonuçları arasındaki uyumluluğun sağlanması için hem referans materyallerle hem de hasta örnekleriyle yöntem karşılaştırma ve laboratuvarlararası karşılaştırma programları ülke genelinde hasta test sonuçlarının harmonizasyonu hakkında bilgi verecek şekilde yapılandırılmalıdır. Standardize yöntemlerin kullanılması durumunda da harmonizasyon çalışmaları gereklidir.

HbA_{1c} örneğinin sunulduğu bu yayında laboratuvar testleri ile ilişkili olarak standardizasyon ve harmonizasyon çalışmalarının planlanması ve tüm paydaşları içeren ekiplerce ulusal boyutta yürütülmesi gerektiği vurgulanmıştır. Analit veya teste odaklı olarak yapılandırılması gereken bu grupların çalışmalarının sonuçları hasta bakımında ulusal sağlık politikalarının oluşturulması için kanıta dayalı bilgiler sağlayabilecektir.

Bilgi ve Teşekkür

Örnek olarak değerlendirilen proje, Türk Diyabet Vakfı-TDV ve Aventis "2003 Bilimsel Proje Destek Programı Jüri Özel Ödülü" ile desteklenmiştir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- [1] Armbruster D, Miller RR. (2007) The Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM): a global approach to promote the standardisation of clinical laboratory test results. Clin Biochem Rev. 28(3):105-13.
- [2] Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine. Bureau International des Poids et Mesures. <http://www.bipm.org/en/bipm/mou/jctlm.html> (Son erişim: 20/07/2011).
- [3] World Health Organization. International reference materials. http://www.who.int/bloodproducts/ref_materials/en/ (Son erişim: 20/07/2011).
- [4] International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Reference Materials. http://www.ifcc.org/index.asp?cat=Scientific_Activities&scat=Reference_Materials&rif=4&dove=1 (Son erişim: 20/07/2011).
- [5] National Institute of Standards and Technology. Standard Reference Materials. <http://www.nist.gov/srm/index.cfm> (Son erişim: 20/07/2011).
- [6] Malone B. (2010) A jumpstart for harmonization. Clin Lab News. 36(12):1-4.
- [7] The IFCC HbA_{1c} Network. EQAS Organizers collaborating with the network. <http://www.ifcchba1c.net/> (Son erişim: 20/07/2011).
- [8] Aslan D, Yılmaztürk G, Akalın N, Fenkçi S, Büyükbeşe MA. (2007) Reducing Variability of HbA_{1c} Results Among Methods/Laboratories in Turkey. EQAnews 2007:18 (ISSN: 0906-0588). <http://www.eqalm.org/sites/default/files/EQAnews,%20May%202007%20pdf.pdf> (Son erişim: 20/07/2011).
- [9] Miedema K. (2004) Towards worldwide standardization of HbA_{1c} determination. Diabetologia. 47:1143-48.
- [10] Miller WG, Myers GL, Rej R. (2006) Why commutability matters. Clin Chem. 52(4):553-4.
- [11] Miller WG. (2003) Specimen materials, target values and com-

- mutability for external quality assessment (proficiency testing) schemes. *Clin Chim Acta.* 327(1-2):25-37.
- [12] Vesper HW, Miller WG, Myers GL. (2007) Reference materials and commutability. *Clin Biochem Rev.* 28(4):139-47.
- [13] Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2009) Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu-2009. <http://www.turkendokrin.org/files/pdf/Diyabet.pdf> (Son erişim: 20/07/2011).
- [14] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. (1993) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 329:977-86.
- [15] The UK Prosective Diabetes Study Group. (1998) Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ.* 317:703-13.
- [16] Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, et al. (2002) Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 48:436-72.
- [17] Kurt İ. (2003) Glikozile hemoglobin (HbA_{1c}) Ölçümü ve Diabetes mellitusun uzun dönem glisemik kontrolünde kullanılması. *Gülhane Tıp Dergisi.* 4(4):387-395.
- [18] Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN for the DCCT/EDIC Research Group. (2008) Effect of glycaemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited. *Diabetes.* 57:995-1001.
- [19] John WG. Ed. (2001) Monitoring Glycaemic Control in The Diabetic Patient. IFCC Series. Excerpta Medica Publications, London UK.
- [20] Thomas C, Hyppönen E, Power C. (2007) Diabetes risk in British adults in mid life: a national prevalence study of glycosylated haemoglobin. *Diabet. Med.* 24:317-321.
- [21] King H, Aubert RE, Herman WH. (1998) Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 21:1414-1431.
- [22] Liebl A, Mata M, Eschwège E. (2002) Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia.* 45:S23-S28.
- [23] Engalgau MM, Narayan KMV, Saaddine JB, Vinicor F. (2003) Addressing the Burden of Diabetes in the 21st Century: Better Care and Primary Prevention *Am Soc Nephrol.* 14:S88-S91.
- [24] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. (2004) Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care.* 27:1047-1053.
- [25] Satman İ, Yılmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, et al. (2002) Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) *Diabetes Care.* 25:1551-1556.
- [26] Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Wilke AL, Rohlfing CL, et al. (1992) Interlaboratory standardization of measurements of glycohemoglobins. *Clin Chem.* 38(12):2472-2478.
- [27] Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Myers GL, Sacks DB, et al, for the NGSP Steering Committee. (2001) The National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP): A five-year progress report, *Clin Chem.* 47:1985-1992.
- [28] Goodall I. (2005) HbA_{1c} standardisation. Destination – Global IFCC Standardisation. How, why, where and when. *Clin Biochem Rev.* 26:5-19.
- [29] Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, et al. (2008) The IFCC Reference Measurement System for HbA_{1c}: A 6-Year Progress Report. *Clin. Chem.* 54: 240 - 248.
- [30] Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, et al. (2002) Approved IFCC Reference Method for the Measurement of HbA_{1c} in Human Blood. *Clin Chem Lab Med.* 40(1):78-89.
- [31] IFCC International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Working Group HbA_{1c}. <http://www.ifccchba1c.net/> (Son erişim: 20/07/2011).
- [32] Hoelzel W, Weykamp C, Jeppsson JD, Miedema K, Barr JR, et al. behalf of the IFCC Working Group on HbA_{1c} Standardization. (2004) IFCC reference system for measurement of hemoglobin A_{1c} in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden: a method-comparison study. *Clin Chem.* 50(1):156-174.
- [33] Sacks DB. (2005) Global Harmonization of Hemoglobin A_{1c}, *News, Clin Chem.* 51(4):681-683.
- [34] Nordin G, Dybkaer R. (2007) Recommendation for term and measurement unit for “HbA_{1c}”. *Clin Chem Lab Med.* 45(8):1081-1082.
- [35] Little R. (2003) Glycated Hemoglobin Standardization - National Glycohemoglobin Standardization Program (MGSP) Perspective, Review, *Clin Chem Lab Med.* 41(9):1191-1198.
- [36] Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John WG, et al. (2007) Global standardization of glycosylated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med.* 45(8):1077-1080.
- [37] Hanas R, John G. (2010) 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A(1c) measurement. *Diabetes Res Clin Pract.* 90(2):228-30.
- [38] Hanas R, John G; International HbA_{1c} Consensus Committee. (2010) 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement. *Diabet Med.* 27(7):737-8.
- [39] Hanas R, John G; International HbA Consensus Committee. (2010) 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement. *Pediatr Diabetes.* 11:209-211.
- [40] Hanas R, John G; International HbA(1c) Consensus Committee. (2010) 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A(1c) measurement. *Ann Clin Biochem.* 47(4):290-1.
- [41] Hanas R, John G; International HbA_{1c} Consensus Committee. (2010) 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement. *Clin Chem.* 56(8):1362-4.
- [42] Hanas R, John G; International HbA_{1c} Consensus Committee. (2010) 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A_{1c} measurement. *Diabetes Care.* 33(8):1903-4.
- [43] Hanas R, John G; International HbA_{1c} Consensus Committee. (2010) 2010 Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A(1c) measurement. *Clin Chem Lab Med.* 48(6):775-776.
- [44] European Community In Vitro Diagnostic Directive 98/79. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/1998/l_331/l_33119981207en00010037.pdf (Son erişim: 20/07/2011).
- [45] National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP). List of NGSP Certified Methods. <http://www.ngsp.org> (Son erişim: 20/07/2011).
- [46] Behan KJ, Storey NM, Lee HK. (2009) Reporting variant hemoglobins discovered during hemoglobin A_{1c} analysis - common practices in clinical laboratories. *Clin Chim Acta.* 406(1-2):124-8.
- [47] Lee ST, Weykamp CW, Lee YW, Kim JW, Ki CS. (2007) Effects of 7 Hemoglobin Variants on the Measurement of Glycohemoglobin by 14 Analytical Methods. *Clin. Chem.* 53:2202-2205.
- [48] Haliassos A, Drakopoulos I, Katritsis D, Chiotinis N, Korovesis S, et al. (2006) Measurement of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c})

with an automated POCT instrument in comparison with HPLC and automated immunochemistry method: evaluation of the influence of hemoglobin variants. *Clin Chem Lab Med.* 44(2):223–227.

- [49] Phillips PJ, Phillipov G. (2005) A1C--frequently asked questions. *Aust Fam Physician.* 34(8):663-7.
- [50] Molinaro RJ. (2008) Targeting HbA_{1c}: standardization and Clinical laboratory measurement. *MLO Med Lab Obs.* 40(1):10-19.
- [51] Network of Quality Assessment and EQA providers in Europe. National Organizations and EQA Providers Cooperations. EQA providers (complete list). <http://www.ec-4.org/eqanetwork/eqaproviderslist.html> (Son erişim: 20/07/2011).
- [52] European Committee for External Quality Assurance Programmes in Laboratory Medicine. EQA Bodies. <http://www.eqalm.org/> (Son erişim: 20/07/2011).
- [53] South African National Accreditation System. Proficiency Testing Register and STC-Recommended Documents. <http://www.sanas.co.za/pt-register.php> (Son erişim: Mart 2010).
- [54] EPTIS - The European Proficiency Testing Information System. An internet based directory of proficiency testing schemes in Europe and the U.S. <http://www.eptis.bam.de/en/index.htm> (Son erişim: 20/07/2011).
- [55] McGuinness C, Secombe DW, Frohlich JJ, Ehnholm C, Sundvall J, et al. (2000) Laboratory standardization of a large international clinical trial: the DAIS experience. DAIS Project Group. *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study.* *Clin Biochem.* 33(1):15-24.
- [56] Goodall I, Colman PG, Schneider HG, McLean M, Barker G. (2007) Desirable performance standards for HbA_{1c} analysis – precision, accuracy and standardisation Consensus statement of the Australasian Association of Clinical Biochemists (AACB), the Australian Diabetes Society (ADS), the Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA), Endocrine Society of Australia (ESA), and the Australian Diabetes Educators Association (ADEA). *Clin Chem Lab Med.* 45(8):1083–1097.
- [57] Shiesh SC, Wiedmeyer HM, Kao JT, Vasikaran SD, Lopez JB. (the Laboratory Management Committee for the Asian-Pacific Federation of Clinical Biochemistry) (2009) Proficiency Testing of Hb A1c: A 4-Year Experience in Taiwan and the Asian Pacific Region. *Clin Chem.* 55:1876-1880.
- [58] Penttilä IM, Halonen T, Punnonen K, Tiikkainen U. (2005) Best use of the recommended IFCC reference method, material and values in HbA_{1c} analyses. *Scand J Clin Lab Invest.* 65: 453-462.
- [59] Lenters-Westra E, Slingerland RJ. (2010) Six of eight hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet the general accepted analytical performance criteria. *Clin Chem.* 56:44-52.
- [60] Aytekin M, Alacadağlı E, Akın L, Özkan AT, Secombe DW. (2009) Ulusal bir dış kalite programına olan ihtiyaç ve ülkemiz şartları. *Türk Hij Deneş Biyol Derg.* 66(3):123-131.
- [61] Weykamp CW, Penders TJ, Muskiet FAJ, Slik W. (1994) Effect of Calibration on Dispersion of Glycohemoglobin Values Determined by 111 Laboratories Using 21 Methods. *Clin Chem.* 40(1):138-144
- [62] Weykamp CW, Penders TJ, Miedema K, Muskiet FAJ, van der Slik W. (1995) Standardization of Glycohemoglobin Results and Reference Values in Whole Blood Studied in 103 Laboratories using 20 Methods. *Clin Chem.* 41(1):82-86.
- [63] Marshall SM, Barth JH. (2000) Standardization of HbA_{1c} measurements--a consensus statement. *Diabet Med.* 17(1):5-6
- [64] Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, et al. (2011) Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *NACB: Laboratory Medicine Practice Guidelines (LMPG).* The American Association for Clinical Chemistry, Inc and the American Diabetes Association. <http://www.aacc.org/members/nacb/lmpg/pages/default.aspx> (Son erişim: 20/07/2010)
- [65] Westgard JO. Evaluating quality requirements for HbA_{1c}. WESTGARD QC. <http://www.westgardqc.com/evaluating-quality-requirements-for-hba1c.htm> (Son erişim: 20/07/2011)
- [66] Glad Working Group A1c Delegates WG, Mosca A, Branca MT, Carta M, Genna ML, Giorda CB, et al. (2010) Recommendations for the implementation of international standardization of glycaated hemoglobin in Italy. *Clin Chem Lab Med.* 48(5):623-6.
- [67] International Diabetes Association. IDF Diabetes Atlas: The Economic Impacts of Diabetes. <http://www.diabetesatlas.org/content/economic-impacts-diabetes>; Morbidity and Mortality. <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-mortality> (Son erişim: 20/07/2011).
- [68] Chadban S, Howell M, Twigg S, Thomas M, Jerums G, et al. (2009) National evidence based guideline for diagnosis, prevention and management of chronic kidney disease in type 2 diabetes. *Diabetes Australia and the NHMRC, Canberra 2009.*
- [69] American Diabetes Association. (2010) Standards of medical-care in diabetes. *Diabetes Care.* 33(Supplement 1):S11-S61.
- [70] Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB for National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. (2011) Status of hemoglobin A1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem.* 57(2):205-214.