

İyi klinik laboratuvar uygulamaları kapsamında TSH ve PSA parametrelerinin ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesi

[Within the context of good clinical laboratory practices evaluation of measurement uncertainty of TSH and PSA parameters]

Sakine Türkmen¹,
Sembol Türkmen Yıldırım²,
Murat Yekrek¹,
Burak Çimen¹,
Sacide Atalay¹,
Nurcan Çetin Pakar¹,
Yüksel Gülen Çiçek²,
Mustafa Durmuşcan²

¹SB Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul
²SB İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Dr. Sembol Yıldırım

Adres: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, Darulaceze Cad., İstanbul
Telefon: +90 212 3146352
E-posta: yildirmaksebol@gmail.com

ÖZET

Amaç: Laboratuvarlarda kalite kapsamında değerlendirilen akreditasyon uygulamaları hızla yaygınlaşmaktadır. Ölçüm belirsizliği (b) test sonucunun kalitesi ve güvenilirliği hakkında bilgiler sağlar. Biyokimyasal testlerden prostat spesifik antijen (PSA) ve tiroid stimulan hormon (TSH), hem alt hem de üst referans limitleri tedaviyi yönlendirici öneme sahip analitlerdir. Gerek alt ve üst referans limitlerinin güvenilirliğini gerekse tedavinin takibi için biyolojik değişim dışındaki farkları göstermek için çalışmamızda bu iki analitin ölçüm belirsizliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Metod: Belirsizlik bileşenleri olarak kalibratör ve kalibrasyon kayma belirsizliği, kit sertifikalı belirsizliği ve tekrarlanabilirlik belirsizliği hesaplandı. Belirsizlik bileşenlerinin ortalama-göre karelerinin toplamının karekökü alınarak ortalamaya göre standart birleşik belirsizlik (bc/C analiz) bulundu. Bulunan standart birleşik belirsizlik (bc) uygun bir k faktörü (kapsam faktörü) ile çarpılarak genişletilmiş belirsizlik ($B=k \times bc$) elde edildi.

Bulgular: Elde edilen belirsizlik sonuçları kabul edilebilir toplam hata sınırları içindeydi.

Sonuç: İyi laboratuvar pratiği doğrultusunda GUM (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement) ve EUROCHEM (A Focus for Analytical Chemistry in Europe) çerçevesinde ölçüm belirsizliği hesabına örnek olarak çalışılan total PSA, serbest PSA ve TSH çalışmalarının ölçüm belirsizlikleri biyolojik varyasyon limitleri dahilinde bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Ölçüm belirsizliği, tiroid stimulan hormon, prostat spesifik antijen

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

ABSTRACT

Objective: Accreditation practices that are considered in the scope of quality in laboratories are rapidly becoming widespread. Measurement uncertainty (u) provides information about the quality and reliability of test results. Among biochemical tests prostate specific antigen (PSA) and thyroid stimulating hormone (TSH) with their low and high reference interval limits have prognostic value for treatment. The aim of this study was to determine the measurement uncertainties of these two analytes by illustrating the reliability of lower and upper reference limits and the differences other than biological changes for treatment follow up.

Methods: Calibrator and calibration drift uncertainty, reagent certificate uncertainty, and reproducibility uncertainty were calculated as components of uncertainty. Standard combined uncertainty relative to mean (uc/C analysis) was found by taking square roots of squares of uncertainty components relative to mean. The enlarged uncertainty ($U=k \times uc$) was obtained by multiplying the standard combined uncertainty (uc) with an appropriate k factor (scope factor).

Results: The obtained results of measurement uncertainty were lower than limits of total allowable error.

Conclusion: The measurement uncertainty results of total PSA, free PSA and TSH were found within the limits of biological variation in accordance with good clinical laboratory practices under GUM (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement) and EUROCHEM (A Focus for Analytical Chemistry in Europe).

Key Words: Measurement uncertainty, thyroid stimulating hormone, prostate specific antigen

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Giriş

Ölçüm belirsizliği (b), biyokimyasal bir ölçümde rastlantısal etkilerin sonucunda ölçülen değer hangi sınırlarda değişiklik gösterebileceğiyle ilgili bilgi verir ve elde edilen ölçüm değerinin kalitesinin kantitatif bir göstergesi olup; bu değer gerçek değeri hangi ölçüde temsil ettiğini tahmine olanak sağlar [1]. Henüz laboratuvar sonuçlarıyla beraber, her analiz için ölçüm belirsizliğini bildirmek zorunluluğu yoktur; ancak yakın gelecekte özellikle referans aralıkların alt ve üst limitlerinde ve klinik karar düzeylerinin yorumlanmasında bu bilgiye ihtiyaç duyulacaktır. ISO/ IEC 17025:1999, ISO 15189 standardı ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesi ve rapor edilmesiyle ilgili basamakları vermektedir [2,3]. Bu işlemlerde kullanılması uygun olan analiz yöntemleri ise, "Guide to the expression of uncertainty of measurements" (GUM) adlı ISO tarafından yayımlanmış olan kılavuzda yer almaktadır [4].

Biyokimyasal testlerden PSA ve TSH, hem alt hem de üst referans limitleri klinik kararda çok değerli ve tedaviyi yönlendirici öneme sahip analizlerdir. Bu nedenle, ölçüm belirsizliklerinin saptanması sonuçların yorumlanmasında faydalı olacaktır. Laboratuvarımızda rutin olarak kullanılan immünoanalizörde (DXI 800, Beckman Coulter, ABD) hipersensitif TSH (hsTSH), sensitif total PSA (tPSA) ve serbest PSA (sPSA) ölçümlerinin ölçüm belirsizliklerini bulmayı amaçladık.

Bu çalışmanın amacı, klinisyenin tıbbi kararı vermesinde çok değerli, dolayısıyla tanı ve tedaviyi yönlendirici olan PSA ve TSH parametrelerinin referans aralıklarının alt ve üst limitlerinin güvenilirliğini ve tedavinin takibi için biyolojik değişim dışındaki farkları göstermede kantitatif bilgi veren ölçüm belirsizliğini ilgili kılavuzlara göre istatistiksel olarak belirlemektir. Bulgulara göre klinisyenlerin farkındalığını arttırarak sonuçların yorumlanmasında kendilerine yardımcı olmak, tıbbi hataların oluşumunu önlemeye yönelik destek oluşturmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya dahil edilen örnekler için klinik bilgi kullanılmadı. Ölçülen parametreler klinik değerlendirmenin bir parçası olduğundan etik kuruldan onay alınmasına gerek görülmedi.

Belirsizlik kaynaklarının tespiti ve belirsizlik bileşenlerinin hesaplanması

Laboratuvarımızda çalışılan tPSA, sPSA, ve TSH testlerinin ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında GUM [4] ve EURACHEM [2] rehberleri esas alındı. Bu testler için belirsizliğe yol açabilecek aşağıdaki 5 kaynak incelendi:

Kalibratör ve Kalibrasyon Belirsizliği (TipA): (İstatistiksel yöntemlerle değerlendirilen grup): Kalibratör arka arkaya 10 kez çalışılıp standart sapması bulunarak standart belirsizlik (b(kalibratör)) değeri hesaplandı.

Kalibrasyon Kayma belirsizliği (TipA) (İstatistiksel yöntemlerle değerlendirilen grup): Kalibrasyon eğrisinin

kaymasından gelen belirsizlik maksimum kayma değerinin $\sqrt{3}$ 'e bölünmesiyle (dikdörtgen dağılım) bulunur. Arka arkaya 10 kez çalışılan tek seviye kalibratör ün aritmetik ortalaması alındı. Bulunan ortalama değer olması gereken değerden çıkarılıp, olması gereken değere bölünmesi ile maksimum kayma değeri hesaplandı. Dağılımın dikdörtgen dağılım olduğu kabul edilip bu değer $\sqrt{3}$ 'e bölünerek kalibrasyon belirsizliği hesaplandı. (b(kalibratör.yanlılık))

Tekrarlanabilirlik belirsizliği (TipA) (İstatistiksel yöntemlerle değerlendirilen grup): Aynı lot numaralı internal kalite kontrol materyaline ait ardışık 50 değer alınarak total-PSA, serbest-PSA ve TSH için %CV hesaplandı.

Kitin sertifika değerinin belirsizliği (Tip B) (İstatistiksel olmayan yöntemlerle değerlendirilen grup): Üretici firma tarafından kite ait çalışma içi, çalışmalar arası ve günler arası tekrarlanabilirlikten elde edilen %CV değerleri verilmiştir. Kite ait en büyük %CV, bize kite ait en yüksek belirsizlik tahminini sağlar. Bu değer ölçüm belirsizliği hesaplanırken b(tekrar) olarak kaydedilir.

Dış kalite kontrol performans verilerinden elde edilen belirsizlik: Dış Kalite Kontrol (DKK) ile **Yanlılık (Bias)**, laboratuvar test sonucunun karşılaştırılma yapılan grubun test sonuç ortalamalarından sapma oranı [=Test sonucu- Karşılaştırılan grup ortalaması/ Karşılaştırılan grup ortalaması] olarak hesaplanır. Değerlendirmeye alınan her bir DKK raporu ile laboratuvarın genel performans verilerinden doğan belirsizlik için aşağıdaki eşitlik kullanılır:

$$b_{DKK} = \sqrt{(\sum \text{Yanlılık})_{DKK}^2 / n}$$

n=DKK değerlendirme sayısı

bDKK: Dış Kalite Kontrol'den gelen belirsizlik

Yöntemler

Hipersensitif TSH çalışma prensibi

hsTSH Beckman Coulter DxI 800 (ABD) cihazında kemilüminesans yöntem ile çalışıldı.

Total PSA ve Serbest PSA çalışma prensibi

Laboratuvarımıza gelen 40 serum örneğinden tPSA ve sPSA immünoanalizörde (Beckman Coulter DxI 800, ABD) paramanyetik partiküller kullanılarak iki bölgeli sandviç kemilüminesans yöntemle çalışıldı.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Belirsizlik Hesaplanması

TSH Ölçümünde Belirsizlik Bileşenlerinin Hesaplanması

Kitten kaynaklanan belirsizlik

Kit sertifika değeri olarak prospektüste bildirilen en yük-

Tablo 1. TSH, PSA ve serbest-PSA'nın dış kalite kontrol performans verilerinden elde edilen belirsizliği

Numune	TSH (%Sapma)	TSH Yanlılık _{DKK} ²	t-PSA (%Sapma)	t-PSA Yanlılık _{DKK} ²	f-PSA (%Sapma)	f-PSA Yanlılık _{DKK} ²
1	0.077	0.005925	-0.051	0.002601	0.005	0.000025
2	0.035	0.001225	0.048	0.002304	0.019	0.00036
3	0.040	0.001600	0.072	0.005184	-0.052	0.002704
4	0.032	0.001024	0.016	0.000256	-0.019	0.00036
5	0.094	0.008836	0.061	0.003721	0.011	0.000121
6	0.008	0.000064	0.002	0.000004	0.045	0.002025
7	0.039	0.001521	0.016	0.000256	0.004	0.000016
8	0.063	0.003969	-0.013	0.000169	0.065	0.004225
Σ Yanlılık _{DKK} ²		0.024164		0.014495		0.009836
U _{DKK} ² =(ΣYanlılık _{DKK} ²)/n		0.0030205		0.001812		0.001230

PSA: Prostat spesifik antijen; TSH: Tiroid stimulan hormon.

sek CV değeri alındı. TSH için en yüksek %CV=7.55 bildirilmişti. %CV=7.55 ise CV=0.075'dir.

b(kit) (Kitten kaynaklanan belirsizlik)=0.075/√3=0.043 dür.

Bu belirsizlik dikdörtgen dağılım kabul edilerek hesaplandı.

Kalibratör standart belirsizliği: (b(kalibratör))

4 µU /mL konsantrasyonlu kalibratör 10 kez (n=10) arka arkaya çalışıldı.

Xort=3.981 ss =0.217 bulundu. Standart belirsizlik (ss/√n) formülüyle 0.068 olarak hesaplandı. Birimsiz standart belirsizliğin bulunması için ss/√n ortalamaya oranlandı (RSD=ss/Xort)

u(kalibratör) (Kalibratör standart belirsizliği)=(ss/√n)x(1/Xort)

(ss=standart sapma, n=tekrarlanan ölçüm sayısı, b(kalibratör)= kalibratör standart belirsizliği) formülü uygulandığında TSH için kalibratör standart belirsizliği

b(kalibratör)=(0.217/√10)x(1/3.981)=0.017 bulundu.

Kalibrasyon yanlılık belirsizliği

TSH çalışmasında kalibratör hasta gibi çalışıldığında maksimum kayma değeri %0.5 olarak alındı.

Kalibratörün değeri=4 µIU/mL

Kalibratörün on defa okuma ortalaması=3.981

Kalibratör yanlılık değeri=kalibratörün değeri-ortalama/kalibratörün değeri

Kalibratör yanlılık değeri=(4-3.981)/4=0.00475~0.005

b(kalibrasyon yanlılık (Kalibrasyon yanlılık belirsizliği) =0.005/√3= 0.0028

Tekrarlanabilirlik belirsizliği

İnternal kalite kontrol materyali hasta numunelerinin geçtiği tüm aşamalardan geçtiği için aynı lot numaralı 50 sonuç alınarak %CV hesaplandı. NIST Teknik Not 1297, 1994 de önerildiği üzere b(x)=ss/√n formülü uygulandı. Rölatif (birimsiz) standart belirsizliğin bulunması için standart belirsizlik ortalamaya oranlandı.

b(x) (Tekrarlanabilirlik belirsizliği)=ss/√n

b(tekrar)=b(x)/Xort.

b(tekrar)=(ss/√n)/Xort=(ss/Xort)/√n
ss/Xort=%RSD

b(tekrar)=(ss/√n)x(1/Xort)=RSD/√n

TSH için %CV=5.75

RSD=CV=0.0575

b (tekrar)=0.0575/√50= 0.0081

Dış kalite kontrol (DKK) performans verilerinden elde edilen belirsizlik (b_{DKK})

Serum TSH düzeyi dış kalite kontrol performans verilerinden elde edilen belirsizliği, laboratuvarın son bir yıl içinde dahil olduğu External Quality Assessment System (EQAS, Biorad, California, USA) DKK programının 8 aylık analiz sonucuna göre belirlendi (Tablo 1).

b_{DKK}²=0.0030205

Standart birleşik belirsizlik hesaplanması (bc)

TSH ölçümü için tahmin edilen bütün belirsizlik kaynaklarından gelen birimsiz standart belirsizlikler (Tablo 2) birleştirilerek birimsiz birleşik belirsizlik (bc) bulunmuştur.

bc=birimsiz birleşik belirsizlik

bc=√[b(kit)²+b(kalib)²+b(kalib yanlılık)²+b(tekrar)²+b(DKK)²]

bc=√[(0.043)²+(0.017)²+(0.0028)²+(0.0081)²+0.0030205]

bc=0.0723= %7.23

TSH için Genişletilmiş belirsizlik (B)

Rastgele etkilerin değerlendirilmesi için yapılan ölçümlerde yeterli serbestlik derecesi (n-1>6; n:gözlem sayısı) sağlanmış olduğundan yaklaşık %95 güven seviyesi için k faktörü 2 alındı.

B (Genişletilmiş belirsizlik)=k×bc B=2×7.23=%14.46

Total PSA Ölçümünde Belirsizlik Bileşenlerinin Hesaplanması

Kitten kaynaklanan belirsizlik

Kit sertifika değeri olarak prospektüste bildirilen en yük-

Tablo 2. TSH ölçüm belirsizliği kaynakları ve değerleri

TSH ölçümü belirsizlik kaynakları	Birimsiz standart belirsizlik
Kalibratörden gelen belirsizlik	0.017
Kalibrasyon yanlılık belirsizliği	0.0028
Kitten gelen belirsizlik	0.043
Tekrarlanabilirlikten gelen belirsizlik	0.0081

Tablo 3. Total PSA ölçüm belirsizliği kaynakları ve değerleri

Total PSA ölçümü belirsizlik kaynakları	Birimsiz standart belirsizlik
Kalibratörden gelen belirsizlik	0.0176
Kalibrasyon yanlılık belirsizliği	0.023
Kitten gelen belirsizlik	0.029
Tekrarlanabilirlikten gelen belirsizlik	0.0081

Tablo 4. Serbest PSA ölçüm belirsizliği kaynakları ve değerleri

Serbest PSA ölçümü belirsizlik kaynakları	Birimsiz standart belirsizlik
Kalibratörden gelen belirsizlik	0.017
Kalibrasyon yanlılık belirsizliği	0.041
Kitten gelen belirsizlik	0.022
Tekrarlanabilirlikten gelen belirsizlik	0.0096

sek CV değeri alındı. Total PSA için en yüksek %CV=5.17 olarak bildirilmişti. %CV=5.17 ise CV=0.051'dir. $b(x)=0.051/\sqrt{3}=0.029$ dur. Bu belirsizlik dikdörtgen dağılım kabul edilerek hesaplandı.

Kalibratör standart belirsizliği: (b(x), bkalibratör, kalibratör standart belirsizliği)

Rutinde kullanılmakta olan 10 ng/mL konsantrasyonlu kalibratör 10 kez (n=10) arka arkaya çalışıldı. Aritmetik ortalama=9.581, standart sapma=0.5368 bulundu. Standart belirsizlik (ss/\sqrt{n})formülüyle

tPSA için $u(\text{kalibratör})=0.5368/\sqrt{10}=0.169$ bulundu

Birimsiz standart belirsizliğin bulunması için ss/\sqrt{n} ortalamaya oranlandı

$RSD=ss/X_{ort}$

$b(\text{kalibratör})=(ss/\sqrt{n})x(1/X_{ort})$

$b(\text{kalibratör})=0.169/9.581=0.0176$

Kalibrasyon yanlılığı doğrusaldır.

Kalibrasyon yanlılık belirsizliği

tPSA çalışmasında kalibratör hasta gibi çalışıldığında maksimum yanlılık değeri %4 olarak alındı. (kalibratör=10ng/mL; kalibratörün on defa okuma ortalaması=9.581; kayma=(10-9.581)/10=0.04).

$b(\text{kalibrasyon yanlılık})=0.04/\sqrt{3}=0.023$

Tekrarlanabilirlik belirsizliği

İnternal kalite kontrol materyali hasta numunelerinin

geçtiği tüm aşamalardan geçtiği için aynı lot numaralı 50 sonuç alınarak %CV hesaplandı. NIST Teknik Not 1297, 1994 de önerildiği üzere $b(x)=ss/\sqrt{n}$ formülü uygulandı. Rölatif (birimsiz) standart belirsizliğin bulunması için standart belirsizlik ortalamaya oranlandı.

$b(x)=ss/\sqrt{n}$

$b(\text{tekrarlanabilirlik})=b(x)/X_{ort}$.

$b(\text{tekrarlanabilirlik})=(ss/\sqrt{n})/X_{ort}=(ss/X_{ort})/\sqrt{n}$

$ss/X_{ort}=\%RSD$

$b(\text{tekrar})=(ss/\sqrt{n})x(1/X_{ort})=RSD/\sqrt{n}$

Total PSA için %CV=5.74

$RSD=CV=0.0574$

$b(\text{tekrar})=0.0574/\sqrt{50}=0.0081$

Dış kalite kontrol performans verilerinden elde edilen belirsizlik

Serum tPSA düzeyi dış kalite kontrol performans verilerinden elde edilen belirsizliği, laboratuvarın son bir yıl içinde dahil olduğu EQAS DKK programının 8 aylık analiz sonucuna göre belirlendi (Tablo 1)

$b_{DKK}^2=0.001812$

Standart birleşik belirsizlik

tPSA ölçümü için tahmin edilen bütün belirsizlik kaynaklarından gelen birimsiz standart belirsizlikler (Tablo 3) birleştirilerek birimsiz birleşik belirsizlik (bc) bulunmuştur

$$bc=\sqrt{[b(\text{kit})^2+b(\text{kalib})^2+b(\text{kalib yanlılık})^2+b(\text{tekrar})^2+b(\text{DKK})^2]}$$

$$bc=\sqrt{[(0.029)^2+(0.0176)^2+(0.023)^2+(0.0081)^2+0.001812]}$$
$$bc=0.0596= \%5.96$$

Total PSA için genişletilmiş belirsizlik (B)

Rastgele etkilerin değerlendirilmesi için yapılan ölçümlerde yeterli serbestlik derecesi ($n-1>6$; n : gözlem sayısı) sağlanmış olduğundan yaklaşık %95 güven seviyesi için k faktörü 2 alındı.

$$B=k \times bc \quad B=2 \times 5.96= \%11,92$$

Serbest PSA Ölçümünde Belirsizlik Bileşenlerinin Hesaplanması

Kitten kaynaklanan belirsizlik

Kit sertifika değeri olarak prospektüste bildirilen en yüksek CV değeri alındı. Serbest PSA için en yüksek %CV=3.85 olarak bildirilmişti.

$$\%CV=3.85 \text{ ise } CV=0.0385'' \text{ dir.}$$

$$b_{\text{kit}}=b(x)=0.0385/\sqrt{3}=0.022'' \text{ dir.}$$

Bu belirsizlik dikdörtgen dağılım kabul edilerek hesaplandı.

Kalibratör standart belirsizliği

2 ng/mL konsantrasyonlu kalibratör 10 kez ($n=10$) arka arkaya çalışıldı. Aritmetik ortalama=2.145, standart sapma=0.118 bulundu. Standart belirsizlik (ss/\sqrt{n}) formülüyle s-PSA için $u(\text{kalibratör})=0.118/\sqrt{10}=0.037$ bulundu

Birimsiz standart belirsizliğin bulunması için s/\sqrt{n} ortalama oranlandı.

$$b(\text{kalibratör})=0.037/2.145=0.017$$

Kalibrasyon yanlılık belirsizliği

s-PSA çalışmasında kalibratör hasta gibi çalışıldığında maksimum kayma değeri %7.25 olarak alındı. (kalibratör=2ng/mL; kalibratörün on defa okuma ortalaması=2.145; kayma=(2-2.145)/2=0.0725)

$$b(\text{kalibrasyon yanlılık})=0.0725/\sqrt{3}=0.041$$

Tekrarlanabilirlik belirsizliği

İnternal kalite kontrol materyali hasta numunelerinin geçtiği tüm aşamalardan geçtiği için aynı lot numaralı 50 sonuç alınarak %CV hesaplandı.

NIST Teknik Not 1297, 1994 de önerildiği üzere $b(x)=ss/\sqrt{n}$ formülü uygulandı. Rölatif (birimsiz) standart belirsizliğin bulunması için standart belirsizlik ortalama-ya oranlandı.

$$b(x)=ss/\sqrt{n}$$

$$b(\text{tekrar})=b(x)/X_{\text{ort}}$$

$$b(\text{tekrar})=(ss/\sqrt{n})/X_{\text{ort}}=(ss/X_{\text{ort}})/\sqrt{n}$$

$$ss/X_{\text{ort}}=\%RSD$$

$$b(\text{tekrar})=(ss/\sqrt{n}) \times (1/X_{\text{ort}})=RSD/\sqrt{n}$$

$$\text{Serbest PSA için } \%CV=6.78$$

$$RSD=CV=0.0678$$

$$b(\text{tekrar})=0.0678/\sqrt{50}=0.0096$$

Dış kalite kontrol performans verilerinden elde edilen belirsizlik

Serum sPSA düzeyi dış kalite kontrol performans verilerinden elde edilen belirsizliği, laboratuvarın son bir yıl içinde dahil olduğu EQAS DKK programının 8 aylık analiz sonucuna göre belirlendi (Tablo 1)

$$b_{\text{DKK}}^2=0.001230$$

Standart birleşik belirsizlik

Serbest PSA ölçümü için tahmin edilen bütün belirsizlik kaynaklarından gelen birimsiz standart belirsizlikler (Tablo 4) birleştirilerek birimsiz birleşik belirsizlik (bc) bulunmuştur.

$$bc=\sqrt{[b(\text{kit})^2+b(\text{kalib})^2+b(\text{kalib yanlılık})^2+b(\text{tekrar})^2+b(\text{DKK})^2]}$$

$$bc=\sqrt{[(0.022)^2+(0.0172)^2+(0.041)^2+(0.0096)^2+0.001230]}$$

$$bc=0,0615=\%6.15$$

Serbest PSA için Genişletilmiş belirsizlik (B)

Rastgele etkilerin değerlendirilmesi için yapılan ölçümlerde yeterli serbestlik derecesi ($n-1>6$; n : gözlem sayısı) sağlanmış olduğundan yaklaşık %95 güven seviyesi için k faktörü 2 alındı.

$$B=k \times bc \quad B=2 \times 6.15=\%12.3$$

Tartışma

Belirsizlik, ölçüm sonucunun amaca uygunluğuna karar vermek ve benzer sonuçlarla tutarlı olup olmadığını görmek için önemlidir. Ölçümlerin doğruluğunu sağlamlaştırmak için belirsizliği eklemek gerekmektedir. Bazı klinisyenler laboratuvar sonuçlarının belirsizliğinin ya olmadığına ya da küçük olduğuna inanmaktadırlar. Belirsizlik hesaplamalarında karşılaşılan birtakım zorluklar vardır. Laboratuvarların, hazırlanan GUM modelini kullanmalarında, üreticilerin bazı sistematik hataların varlığını belirleyemeyerek bildirememeleri, bunların belirsizlik hesabına eklenememesi sorununun oluşturur. Potansiyel interfere edici maddelerin yüzlercesinin varlığı, ölçümlerde büyük ve bilinmeyen hatalara sebep olmaktadır. Buna örnek olabilecek bir vakada; hCG (human chorionic gonadotropin) değeri yüksek bir kadında trofoblastik karsinomadan şüphelenilmiştir [5]. 45 kez hCG ölçümü yapılmış ve hepsinde yüksek sonuçlar alınmıştır. Birkaç ay kemoterapiyi takiben iki cerrahi müdahale yapılmıştır (histerektomi ve akciğerin kısmen alınması). Patoloji raporu negatif gelmiştir. Sonuçta, kadının kanser olmadığı, yüksek sonuçların insan antifare antikoru ile interferanstan kaynaklandığı anlaşılmıştır [5]. Sıklıkla rapor edilen hatalar göstermiştir ki, tanısal ölçümlerde interferans hataları önemli bir yer tutmaktadır. Bu hatalar kabul edilebilir belirsizlik aralığını aştığında çok önemlidir [6].

Krouwer'a göre ticari kitler GUM'un belirsizlik standartlarına uygun değildir [6]. Ayrıca Krouwer, yöntemin doğruluğu değerlendirilirken referans yöntem ile ticari ölçümler karşılaştırıldığında bazı sonuçların dağılımını

Tablo 5. TSH, total PSA ve serbest PSA'ya ait ölçüm belirsizliği sonuçları

TSH için belirsizlik	Bilinmeyen test sonucu için raporlama= $X \pm 0,144X$ (%95, k=2)
Total PSA için belirsizlik	Bilinmeyen test sonucu için raporlama= $X \pm 0,119X$ (%95, k=2)
Serbest PSA için belirsizlik	Bilinmeyen test sonucu için raporlama= $X \pm 0,123X$ (%95, k=2)

dışında kaldığını ve bunun da geniş bir total analitik hata limiti oluşturduğunu söylemektedir. GUM'un bu uç değerlere müdahalesinin olası olmadığını belirtmektedir. Krouwer, GUM'un çok dar bir aralığı alması sonucu elde edilen belirsizlik ile klinisyenlerin birçok vakayı atlayabileceği görüşündedir. Krouwer'a göre, ölçümün doğruluğuna katkıda bulunan her hata kaynağının detaylarını ele alan bir matematiksel model yaratılmalıdır [6].

Jesper Kristiansen [7,8], Krouwer'ın bu görüşüne karşılık olarak GUM belirsizliğinin biyokimyasal ölçümlerde kullanılması gerektiği ve uç değerlerin de belirsizlik aralığına katılmasının doğru olduğu görüşündedir. Bununla beraber önemli olan nokta mümkün olduğu kadar ölçümün standardize edilmesidir. Bunun için de üreticilerin kendi üretimi hakkındaki gerekli istatistiksel belirsizlik değerlerini verebilmeleri için metrolojik gelişimlerini arttırmaları gerekmektedir.

Bu çalışmada, ölçüm belirsizliği hesaplamalarımızda TSH, tPSA ve sPSA için kit, kalibratör, kalibrasyon kayma, tekrarlanabilirlik ve dış kalite kontrol verilerinden gelen belirsizliklerini inceledik. Tip A grubu olarak nitelendirilen istatistiksel değerlerin ve Tip B olarak nitelendirilen sertifika değerlerine ait belirsizlik faktörlerinin standart belirsizlik ((bx)) değerini hesapladık. Standart belirsizliklerin karelerinin toplamlarının karekökü alınarak, birleşik belirsizlik değeri (bc) bulunmuş oldu. Bulunan bu değer (bc) araştırmacının belli bir güven aralığında kabul ettiği (%95 güven aralığı için 2 kabul edildi) kapsam faktörü ile çarpılıp genişletilmiş belirsizlik ($B = bc \times k$) bulundu. TSH, tPSA ve sPSA'ya ait ölçüm belirsiz-

liği sonuçları Tablo 5'de görülmektedir.

Sonuç olarak klinik laboratuvarların test sonuçlarının belirsizliğini belirleyecek prosedürlere sahip olması uluslararası standartlar gereğidir [3]. Ölçüm belirsizliği ile sunulan bir sonuç, klinik karar verme noktasında klinisyene ve sonuç olarak da hastalara verilen sağlık hizmetine çok önemli katkı sağlayacaktır.

Tarafsızlık Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- [1] Emerk K. Klinik laboratuvarlarda ölçüm belirsizliği. 2008; pp. 10, Turgut Y, İstanbul.
- [2] CITAC / Eurachem Guide; Guide to Quality in Analytical Chemistry An Aid to Accreditation, 2002.
- [3] International Organization for Standardization. ISO 15189:2003 Medical laboratories—Particular requirements for quality and competence. International Organization for Standardization, Geneva.
- [4] ISO, Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement, prepared by ISO Technical Advisor Group 4 (TAG 4), Working Group 3 (WG), October 1993.
- [5] Sainato D. How lab can minimize the risks of false positive results. Clin Lab News 2001; 27:6-8.
- [6] Krouwer JS. Critique of the Guide to the expression of uncertainty in measurement method of estimating and reporting uncertainty in diagnostic assays. Clin Chem 2003; 49(11):1818-21.
- [7] Kristiansen J, Christensen JM. Traceability and uncertainty in analytical measurements. Ann Clin Biochem 1998; 35(Pt 3):371-9.
- [8] Kristiansen J. The Guide to expression of uncertainty in measurement approach for estimating uncertainty: an appraisal. Clin Chem 2003; 49(11):1822-9.