

KLİNİK KARARDA LABORATUVARIN ROLÜ

Doç. Dr. Aslı Pınar
Hacettepe Üniversitesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

TBD Laboratuvar Yönetimi Sempozyumu
16-18 Ekim 2014, Malatya

Sunum Planı

- Klinik kararda laboratuvar testlerinin rolü
 - Test istemi yapılması
 - Test kullanımında yaklaşımlar
 - Test klinik performans özellikleri
- Klinik kararda laboratuvar uzmanının rolü

Sağlık sisteminde hasta için beklentiler

- Önleme
- Erken saptama
- Doğru tanı
- Erken tedavi
- Doğru hastaya doğru tedavi
- Hızlı hizmet sunumu
- Daha az girişimsel tedavi yöntemi uygulaması

- Hızlı iyileşme
- Daha fazla tam iyileşme
- Hastalık ilerlemesinin yavaşlaması
- Relaps veya akut atakların azalması
- Bakıma daha az ihtiyaç duyulması
- Daha az engellilik

Laboratuvar testlerinden beklentiler

- Hastalık risk değerlendirmesi
- Hastalığın taranması
- Tanı koydurma
- Tanıyı dışlama
- Tıbbi Girişimin
 - Başlatılması
 - Sürdürülmesi
 - Sonlandırılması
 - Değerlendirilmesi
- Hasta uyumunun değerlendirilmesi
- Prognoz değerlendirmesi

Klinik kararda laboratuvarın rolü

- “Laboratuvar tıbbi kritik (major) klinik kararda %70 oranında etkindir.”

Forsman, 1996

- “Klinik kararda laboratuvar testleri %85 oranında etkin”

Foubister, 2000

- “Hasta tanı ve tedavisini etkileyen tüm medikal kararların %70-80 kadarı laboratuvar araştırmalarına dayandığı tahmin edilmektedir.”

Carter et. al. 2006

- Klinik kararda laboratuvar testlerinin rolü

Test istemi yapılması

Test kullanımında yaklaşımlar

Test klinik performans özellikleri

- Klinik kararda laboratuvar uzmanının rolü

Cochrane Aforizması

“Bir test istemeden önce şu sorulara cevap verin

1) Sonuç pozitif çıkarsa ne yapacaksınız?

2) Sonuç negatif çıkarsa ne yapacaksınız?

Eğer cevaplar aynı ise;

O test istemini yapmayınız!”

A. Cochrane

Bir test istenmeden önce sorulması gerekli sorular

- Neden isteniyor?
- İstem yapılmaz ise ne olur?
- Seçilen test klinik soruya uygun mu?
- İstenen testin bu soruya cevabı ne olacak ?
- Sonuçlar nasıl yorumlanacak?
- Hastaya yararı ne olacak?

- Klinik kararda laboratuvar testlerinin rolü

Laboratuvar testlerinden kazanımlar

Test istemi yapılması

Test kullanımında yaklaşımlar

Hipotez oluşturma

Patern tanıma

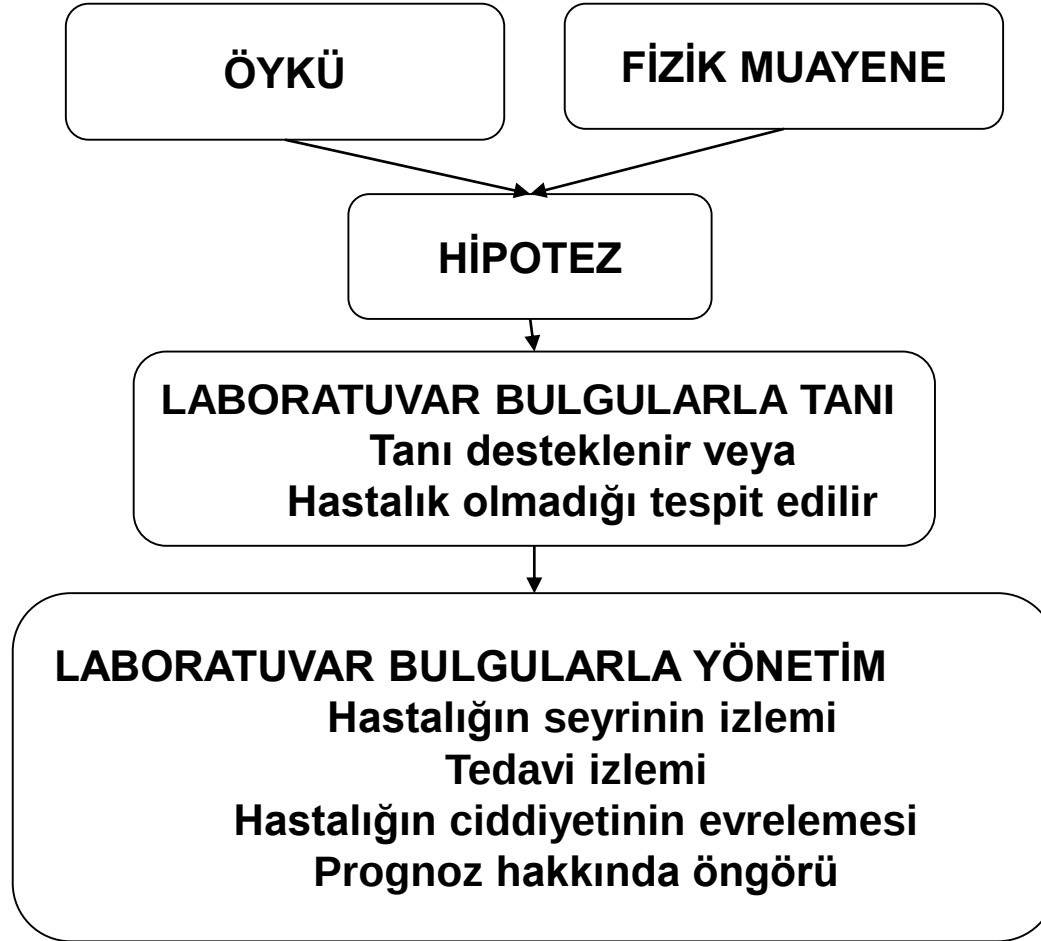
Medikal algoritmalar

Hedef alma

Test klinik performans özellikleri

- Klinik kararda laboratuvar uzmanının rolü

Hipotez oluşturma



Olgu

- Acil servise 4y, çocuk
- Üst solunum yolu enfeksiyonu
- 39 °C ateş
- 2 dk süren epileptik nöbet



- Ayırıcı tanı?
 - Menenjit
 - Ateşe bağlı epileptik nöbet

- BOS 'ta istenen testler:
 - BK ve KK sayımı
 - T. Protein
 - Glukoz
 - Gram boyama
 - Kültürler: Bakteriyel, viral, fungal
 - PCR incelemeleri (meningokok)

Patern Tanıma

Laboratory Test	Type of Pregnancy-Associated Thrombocytopenia						Patient
	ITP	GTP	TTP	HUS	DIC	HELLP	
Platelet count (x 10 ³ /uL)	<100	70-150	< 50	LN to ↓	↓	<100	<50
Platelet antibody	+/-	+/-	-	-	-	-	-
PT and APTT	N	N	N	N	↑	N	N
D-dimer, µg/mL	<0.5	<0.5	<0.5	>0.5	>0.5	>0.5	<0.5
AST and ALT	N	N	N	N	N	↑	N
LD	N	N	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑	N
BUN and creatinine	N	N	N or ↑	↑↑↑	N or ↑	↑	N
RBC morphology	N	N	schistocytes	schistocytes spherocytes helmet cells	schistocytes	schistocytes	N

PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; LD, lactate dehydrogenase; BUN, blood urea nitrogen; RBC, red blood cell; N, normal; LN, low-normal; ↓, decreased; ↑, increased; ↑↑↑, markedly increased; +/-, may be positive or negative; -, negative

ITP: Idiopathic thrombocytopenic purpura

TTP: Thrombotic Thrombocytopenia

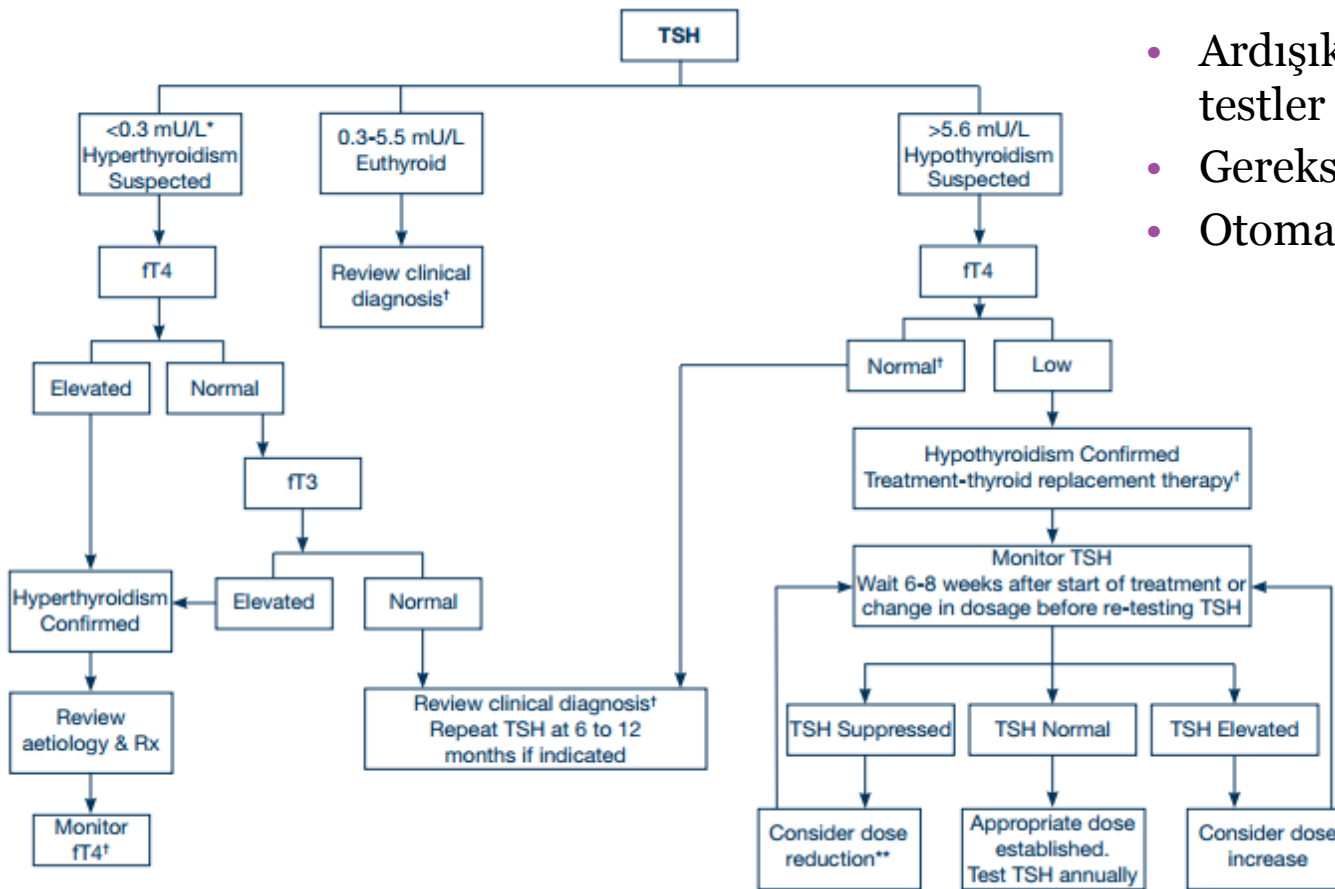
GTP: Gestational Thrombocytopenia

HUS: Hemolytic uremic syndrome

DIC: Disseminated Intravascular Coagulation

HELLP: Hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count syndrome

Medikal Algoritmalar



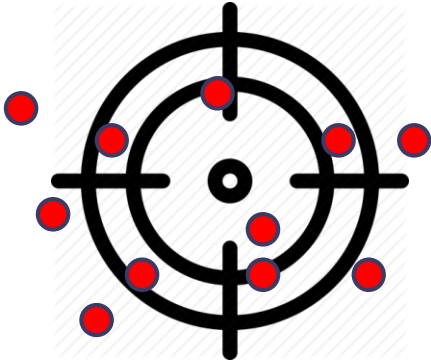
- Ardışık veya duruma göre testler seçilir
- Gereksiz test istemini azaltır
- Otomasyona uyarlanabilir

Olgu

- Acil servise 4y, çocuk
- Üst solunum yolu enfeksiyonu
- 39 °C ateş
- 2 dk süren epileptik nöbet



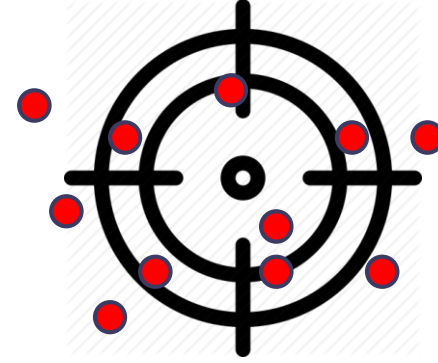
Hedef almadan istem?



Hedef alarak istem?



Hedef almadan istem!



- Tam kan sayımı
- IgG, IgA, IgM
- Sedimentasyon
- Alfa-1 antitripsin
- Retikülosit sayımı
- Kan gazları analizi
- Boğaz kültürü
- Nazofaringeal kültür
- Viral kültürler
- Nazal sürüntüde eozinofil

- Serum elektrolit analizleri
- Ter Cl
- Gaita incelemesi
- İdrar analizi
- PPD
- Glukoz
- T. Bilirübin
- AST
- ALT
- Akc. Grafisi
- EKG

Hedef Alarak İstem



- BOS'ta
 - BK ve KK sayımı
 - T. Protein
 - Glukoz
 - Gram boyama
 - Kültürler: Bakteriyel, viral, fungal

- Klinik kararda laboratuvar testlerinin rolü

- Test istemi yapılması

- Test kullanımında yaklaşımlar

- Test klinik performans özellikleri

- Duyarlık

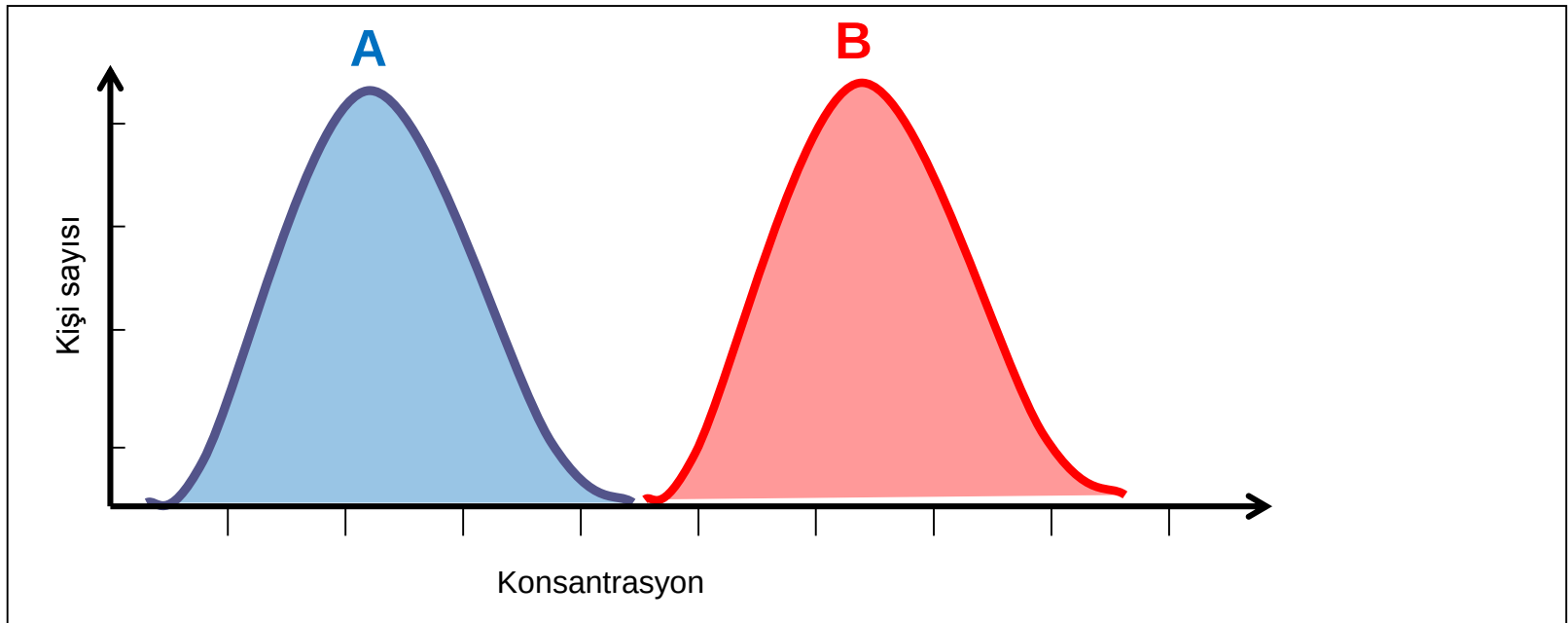
- Özgüllük

- Öngörü değerleri

- ROC analizleri

- Klinik kararda laboratuvar uzmanının rolü

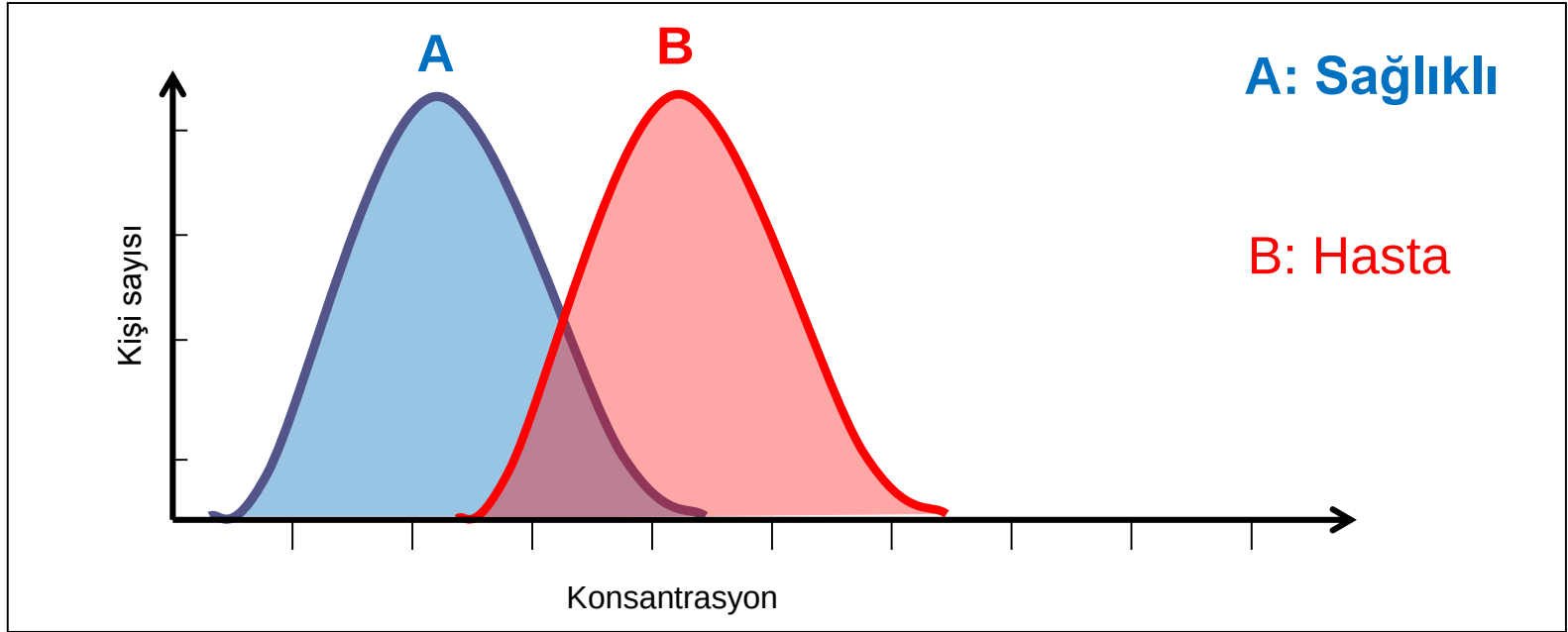
Mükemmel koşullarda...



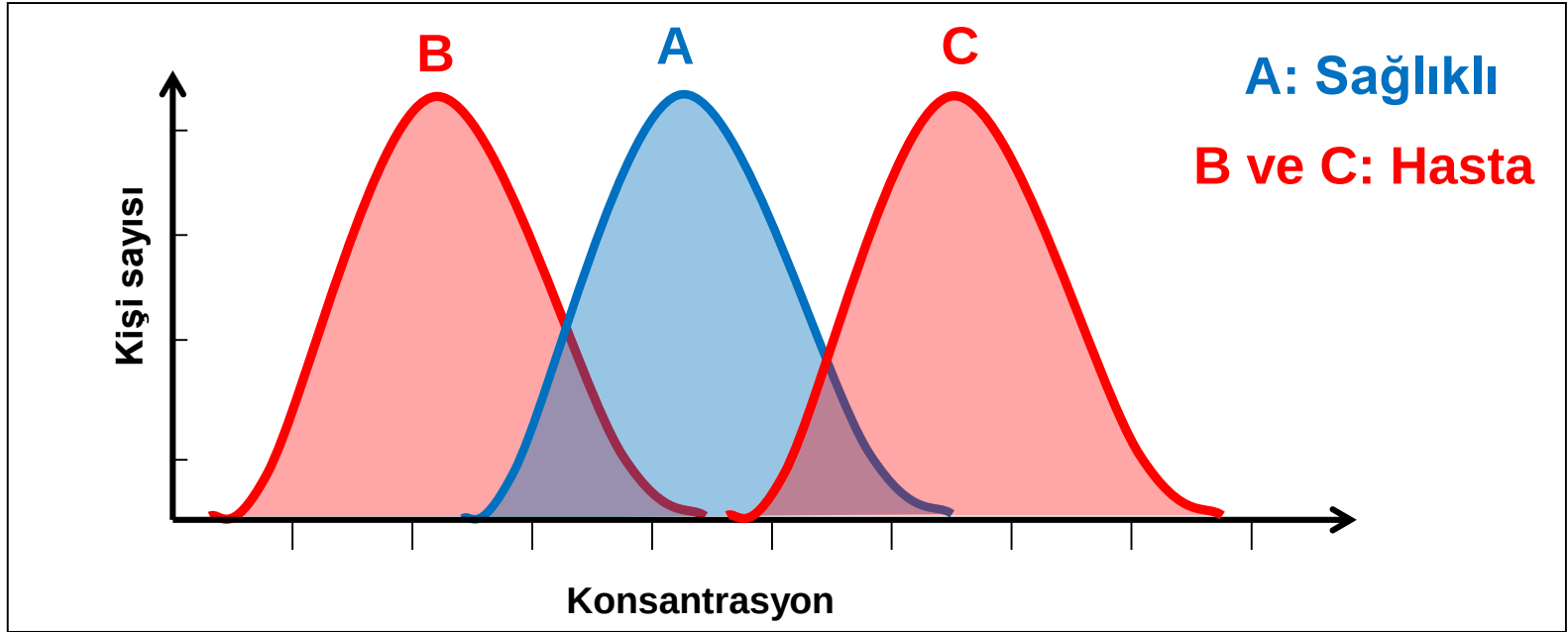
**A: Sağlıklı
Popülasyon**

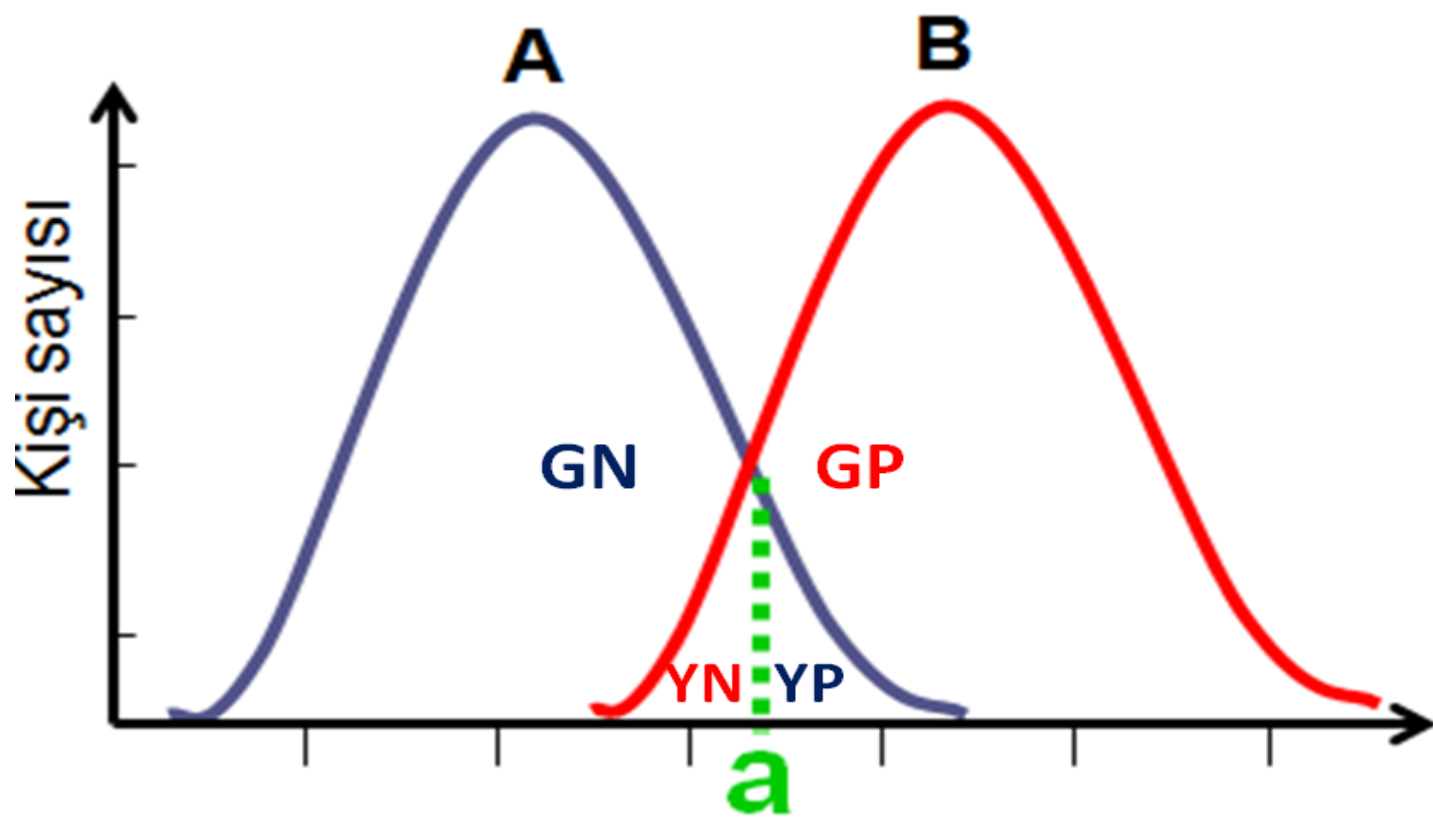
**B: Hasta
Popülasyon**

Hayat mükemmel değildir!



Hayat mükemmel değildir!



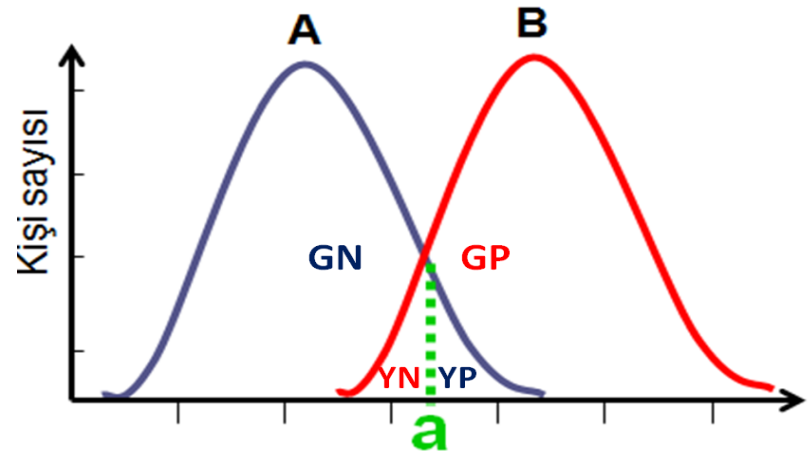


Duyarlılık (Sensitivite):

	Hastalığı olan	Hastalığı olmayan	Toplam
+ test sonuçlu hasta sayısı	GP	YP	GP+YN
- test sonuçlu hasta sayısı	YN	GN	YP+GN
Toplam	GP+YN	YP+GN	GP+YP+GN+YN

Testin belirli bir hastalığı doğru olarak ayırabilme yeteneği

$$= \frac{GP}{GP+YN}$$



Örnek

Prostat spesifik antijen (PSA)
Çalışmaya alınan: 10 000 erkek
200 hastaya Prostat CA

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	160 (GP)	6 860 (YP)	7 020
PSA-	40 (YN)	2 940 (GN)	2 980
Toplam	200	9800	10 000

$$\text{Duyarlılık} = \frac{GP}{GP+YN}$$

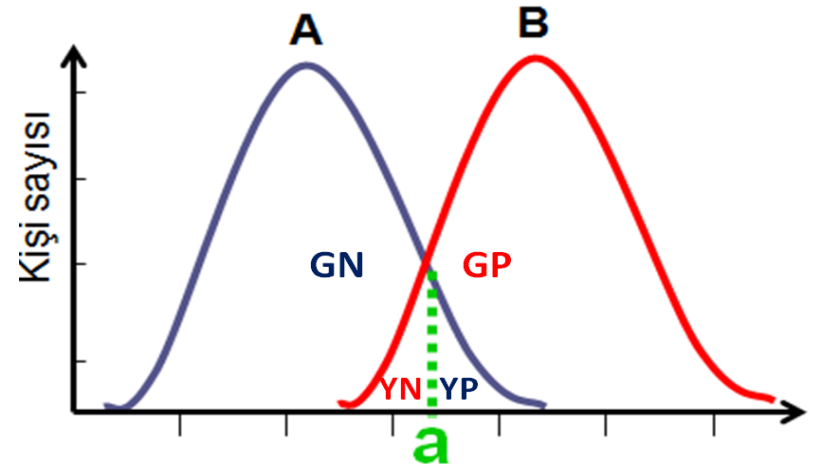
$$= 160/(160+40) = 160/200 = 0.80 = \%80$$

Özgüllük (Spesifiklik)

	Hastalığı olan	Hastalığı olmayan	Toplam
+ test sonuçlu hasta sayısı	GP	YP	GP+YN
- test sonuçlu hasta sayısı	YN	GN	YP+GN
Toplam	GP+YN	YP+GN	GP+YP+GN+YN

Testin hastalığı olmayanları doğru olarak saptayabilme yeteneği

$$= \frac{GN}{GN+YP}$$



Örnek

Prostat spesifik antijen (PSA)
Çalışmaya alınan: 10 0000 erkek
200 hastaya Prostat CA

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	160 (GP)	6 860 (YP)	7 020
PSA-	40 (YN)	2 940 (GN)	2 980
Toplam	200	9800	10 000

$$\begin{aligned}\text{Özgüllük} &= \frac{\text{GN}}{\text{GN} + \text{YP}} \\ &= 2940 / (2940 + 6860) = 2940 / 9800 \\ &= 0.30 = \%30\end{aligned}$$

İyi bir laboratuvar testi

- Özgüllük + Duyarlık > 170 olmalı
- Mükemmel test > 190 olmalı

Örnek için

- Özgüllük = 80
- Duyarlık = 30
- Toplam = $80 + 30 = 110$

Testin hatalı yargıları

- **Yanlış negatif oranı** = gerçek hastalar içinde testin hatalı olarak sağlam buldukları

$$= 1 - \text{Duyarlık} = \frac{YN}{YN+GP}$$

- **Yanlış pozitif oranı** = gerçek sağlamlar içinde testin yanlış olarak hasta dedikleri

$$= 1 - \text{Özgüllük} = \frac{YP}{YP+GN}$$

Örnek

Prostat spesifik antijen (PSA)
Çalışmaya alınan: 10 0000 erkek
200 hastaya Prostat CA

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	160 (GP)	6 860 (YP)	7 020
PSA-	40 (YN)	2 940 (GN)	2 980
Toplam	200	9800	10 000

• Yanlış negatif oranı =

$$= \frac{YN}{YN+GP} = \frac{40}{200} = 0,20$$

$$1\text{-Duyarlık} = 1 - 0,80 = 0,20$$

• Yanlış pozitif oranı=

$$= \frac{YP}{YP+GN} = \frac{6860}{9800} = 0,70$$

$$1\text{- Özgüllük} = 1 - 0,30 = 0,70$$

Tanısal Verimlilik (Efficiency)

- Testin doğru yargıda bulunduğu tüm sonuçların yüzdesi
- Hastalık prevalansından etkilenir

$$\text{Verimlilik} = \frac{GN+GP}{GP+ GN+YP+YN}$$

Örnek

Prostat spesifik antijen (PSA)
Çalışmaya alınan: 10 000 erkek
200 hastaya Prostat CA

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	160 (GP)	6 860 (YP)	7 020
PSA-	40 (YN)	2 940 (GN)	2 980
Toplam	200	9800	10 000

$$\begin{aligned}\text{Verimlilik} &= \frac{GN+GP}{GP+ GN+YP+YN} \\ &= \frac{160+ 2940}{10\ 000} = \frac{3100}{10\ 000} = 0.31 = \%31\end{aligned}$$

Öngörü Değeri

- Test sonucu pozitif sonuç çıktığında gerçekten hasta olma olasılığı nedir?

Pozitif Öngörü Değeri (PPV)=
Pozitif sonuçlar içinde gerçek hasta oranı

$$PPV = \frac{GP}{GP + YP}$$

- Test sonucu negatif çıktığında gerçekten sağlıklı olma olasılığı nedir?

Negatif Öngörü Değeri (NPV)=
Negatif sonuçlar içinde hasta olmayanların oranı

$$NPV = \frac{GN}{GN + YN}$$

Örnek

Prostat spesifik antijen (PSA)
Çalışmaya alınan: 10 0000 erkek
200 hastaya Prostat CA

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	160 (GP)	6 860 (YP)	7 020
PSA-	40 (YN)	2 940 (GN)	2 980
Toplam	200	9800	10 000

➤ **Pozitif Öngörü Değeri (PPV)=**

$$\text{➤ } \frac{GP}{GP + YP}$$

$$\text{➤ } = 160 / (160 + 6860) = 160 / 7020 = 0.023 = \%2.3$$

Örnek

Prostat spesifik antijen (PSA)
Çalışmaya alınan: 10 0000 erkek
200 hastaya Prostat CA

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	160 (GP)	6 860 (YP)	7 020
PSA-	40 (YN)	2 940 (GN)	2 980
Toplam	200	9800	10 000

➤ **Negatif Öngörü Değeri (NPV)**= Negatif sonuçlar içinde hasta olmayanların oranı

$$\text{➤ } \frac{\text{GN}}{\text{GN} + \text{YN}}$$

$$= 2940 / (2940 + 40) = 2940 / 2980 = 0.987 = \%98.7$$

Prevalans

Öngörü değerleri prevalans ile ilişkilidir!

- Prevalans = Ele alınan popülasyondaki hastalık sıklığı, frekansıdır

$$\text{Prevalans} = \frac{\text{Hasta sayısı}}{\text{Tüm olgu sayısı}}$$

Prevalans?

Prostat spesifik antijen (PSA)
Çalışmaya alınan: 10 000 erkek
200 hastaya Prostat CA

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	160 (GP)	6 860 (YP)	7 020
PSA-	40 (YN)	2 940 (GN)	2 980
Toplam	200	9800	10 000

$$\text{Prevalans} = \frac{200}{10\,000} = 0.02 = \% 2.0$$

Prevalans % 2

Prostat spesifik antijen (PSA)
Çalışmaya alınan: 10 000 erkek
200 hastaya Prostat CA

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	160 (GP)	6 860 (YP)	7 020
PSA-	40 (YN)	2 940 (GN)	2 980
Toplam	200	9800	10 000

$$\text{Pozitif Öngörü Değeri (PPV)} = \frac{GP}{GP + YP} = \frac{160}{7020} = 0,022 = \%2,3$$

$$\text{Negatif Öngörü Değeri (NPV)} = \frac{GN}{GN + YN} = \frac{2940}{2980} = 0,98 = \%98,7$$

$$\begin{aligned} \text{Verimlilik} &= \frac{GN + GP}{GP + GN + YP + YN} \\ &= \frac{160 + 2940}{10\,000} = \frac{3100}{10\,000} \\ &= 0.31 = \%31 \end{aligned}$$

Prevalans %10 olur ise?

10 000 kişide 1000 hasta

Duyarlılığı %80 olan test için: $0,80 \times 1000 = 800$ hasta GP

Özgüllüğü %30 olan test için : $0,30 \times 9000 = 2700$ sağlam GN

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	800 (GP)	6 300 (YP)	7 100
PSA -	200 (YN)	2 700 (GN)	2 900
Toplam	1 000	9 000	10 000

Pozitif Öngörü Değeri (PPV)

$$\frac{GP}{GP + YP} = \frac{800}{7100} = 0,11 = \%11$$

Negatif Öngörü Değeri (NPV)

$$\frac{GN}{GN + YN} = \frac{2700}{2900} = 0,93 = \%93$$

$$\begin{aligned} \text{Verimlilik} &= \frac{GN + GP}{GP + GN + YP + YN} \\ &= \frac{800 + 2700}{10\,000} = \frac{3500}{10\,000} \\ &= 0.35 = \%35 \end{aligned}$$

Prevalans %50 olur ise?

10 000 kişide 5000 hasta

Duyarlılığı %80 olan test için: $0,80 \times 5000 = 4000$ hasta GP

Özgüllüğü %30 olan test için : $0,30 \times 5000 = 1500$ sağlam GN

	Prostat Ca olan	Prostat CA olmayan	Toplam
PSA +	4 000 (GP)	3 500 (YP)	7 500
PSA-	1000 (YN)	1 500 (GN)	2 500
Toplam	5 000	5 000	10 000

Pozitif Öngörü Değeri (PPV)

$$\frac{GP}{GP + YP} = \frac{4000}{7500} = 0,53 = \%53$$

Negatif Öngörü Değeri (NPV)

$$\frac{GN}{GN + YN} = \frac{1500}{2500} = 0,60 = \%60$$

$$\text{Verimlilik} = \frac{GN + GP}{GP + GN + YP + YN}$$

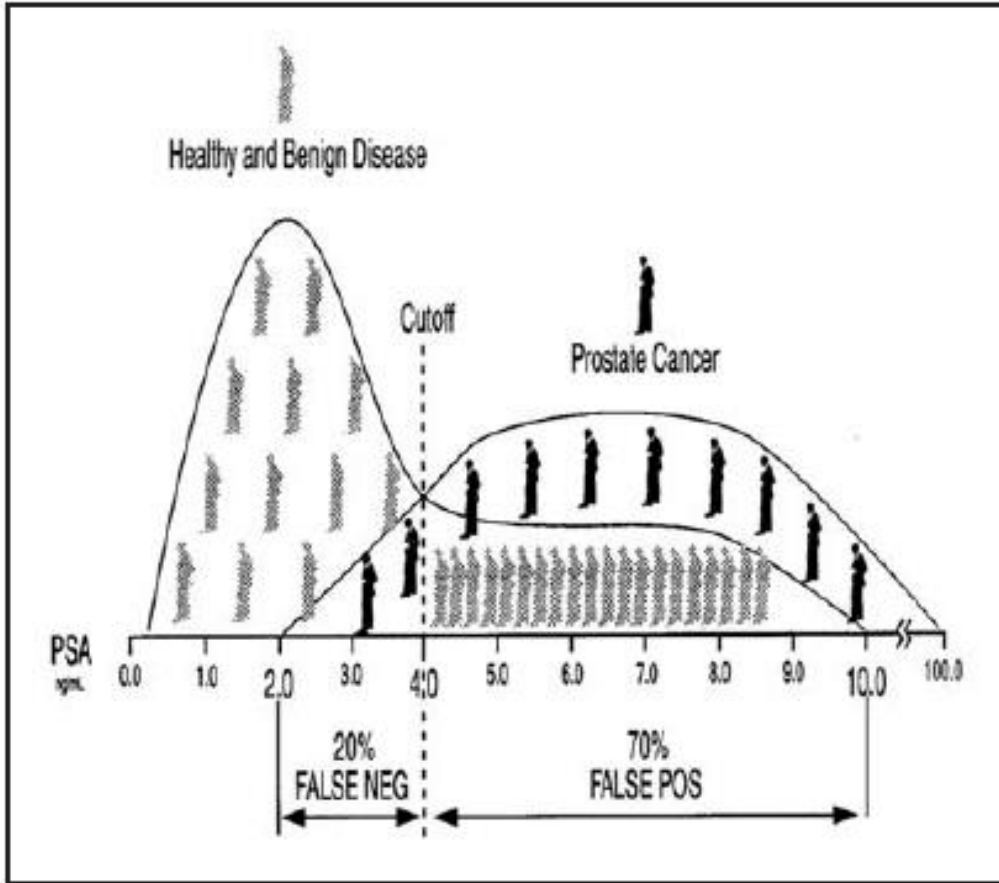
$$= \frac{4000 + 1500}{10\ 000} = \frac{5500}{10\ 000} = 0.55 = \%55$$

Hastalık Prevalansının pozitif ve negatif öngörü değerine etkisi

Duyarlık %80 Özgüllük %30

Hastalık Prevalansı,%	PPV %	NPV %	Verimlilik %
2	2	98	31
10	11	93	35
50	53	60	55

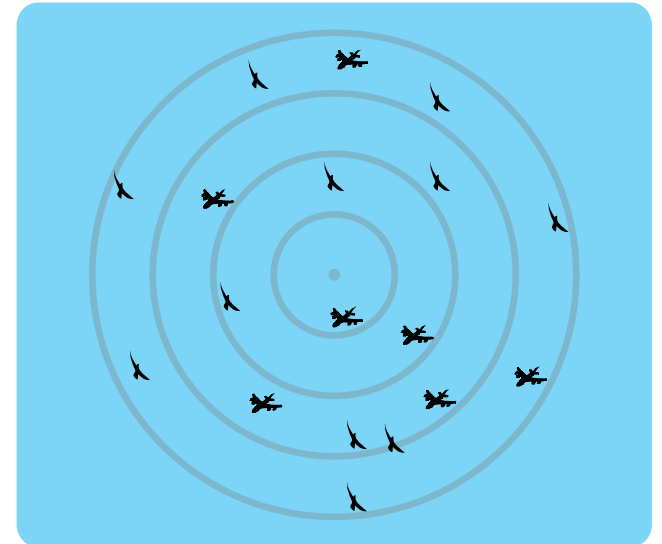
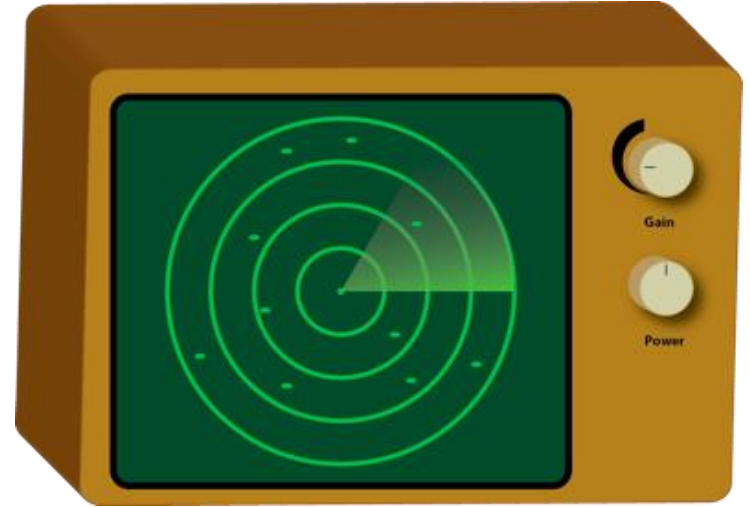
Karar eşiği



- Karar eşiği değıştikçe duyarlık ve özğüllük değışir:
- 4 ng/mL
 - Duyarlık %80
 - Özğüllük %30
- 2 ng/mL
 - Duyarlık %100
- 10 ng/mL
 - Özğüllük %100

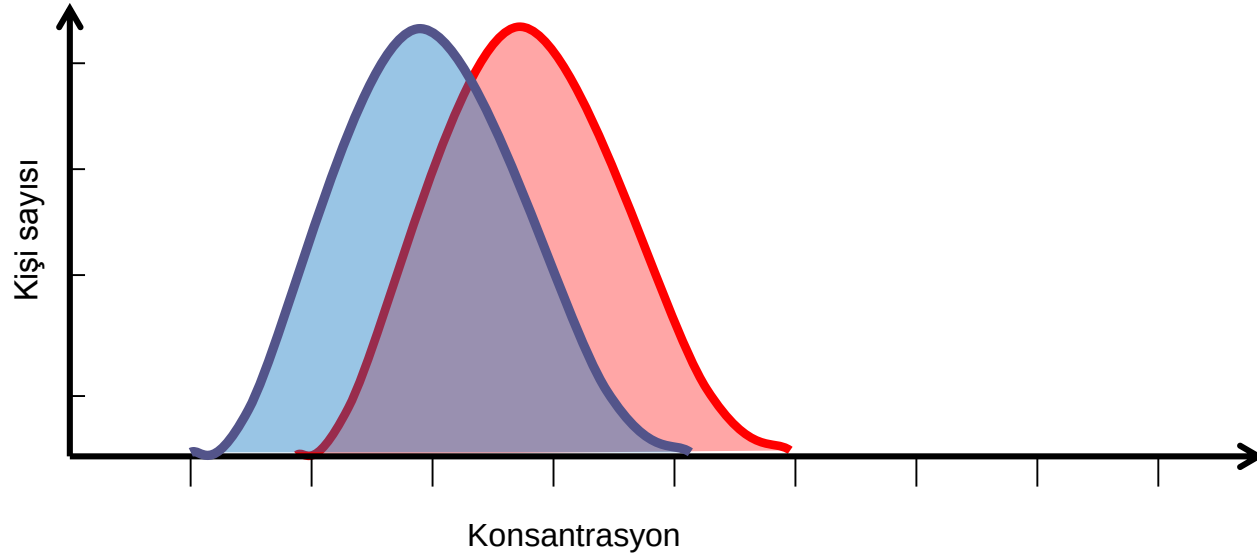
ROC Analizi

- **Receiver Operating Characteristic**
- II. Dünya savaşında geliştirildi.
- 1967 yılından sonra ROC analizi tıpta karar vermede kullanılmaya başlandı.
- Bir laboratuvar testinin spesifik karar düzeylerindeki tanısal doğruluğunu değerlendirir.
- Tıpta kullanım alanları:
 - Test ayırım gücünün belirlenmesi
 - Uygun karar eşiğinin belirlenmesi
 - Testlerin kıyaslanması



Sağlıklı

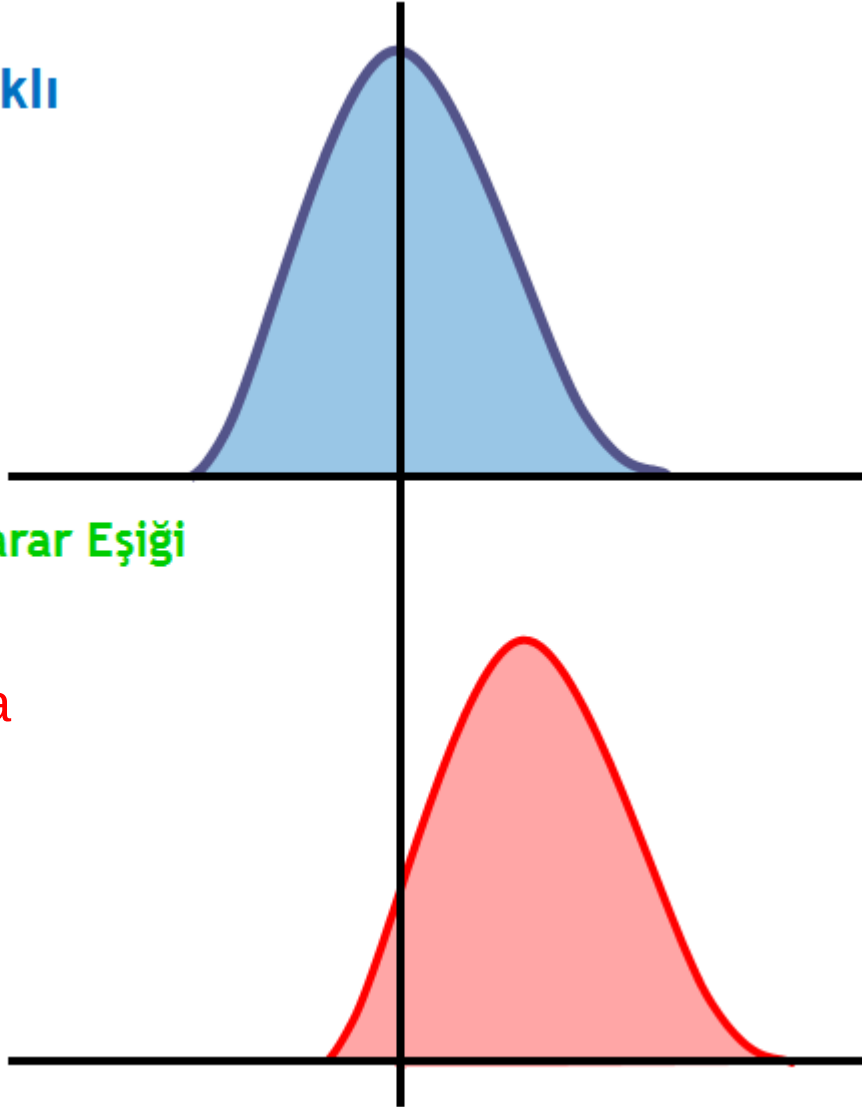
Hasta



Sağlıklı

Karar Eşiği

Hasta



Sağlıklı

Özgüllük

= Gerçek negatif

=GN

Hasta

Sağlıklı

Karar Eşiği

Test +

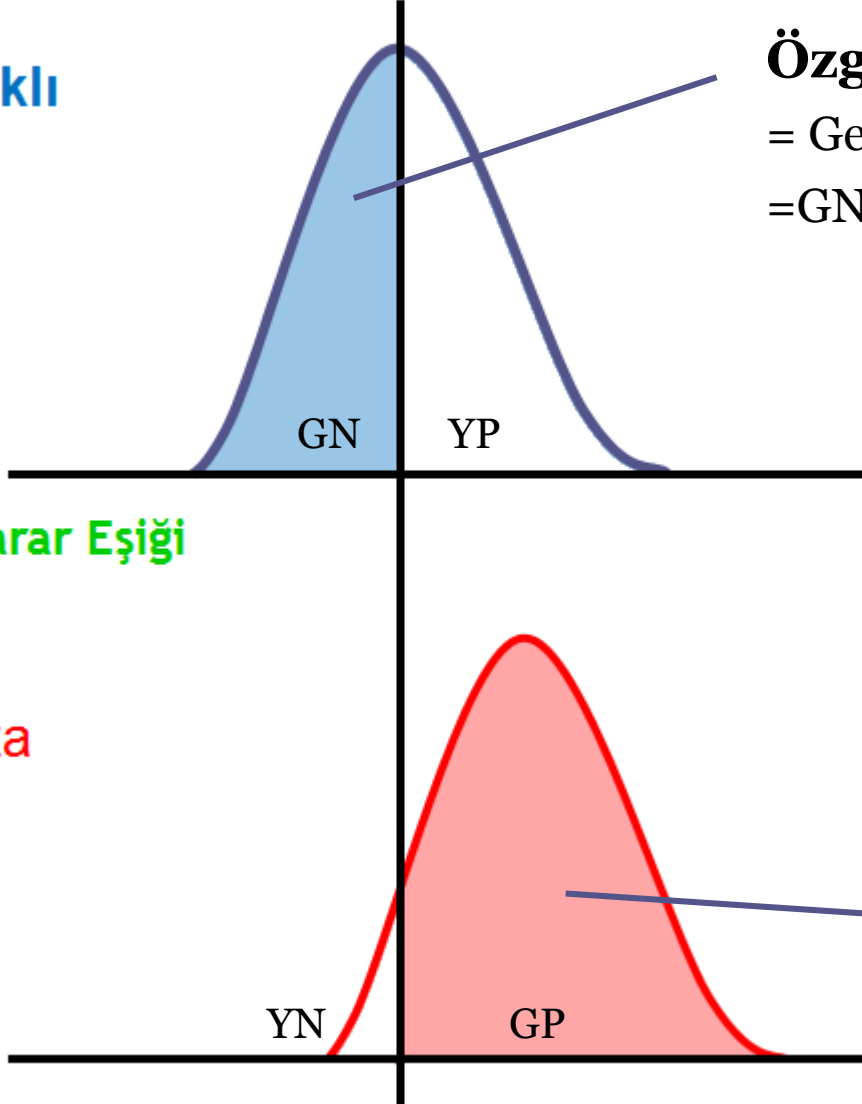
Test-

Hasta

Duyarlık

= Gerçek pozitif

=GP



Hasta	Sağlıklı
GP 0.95	
	GN 0.50

Sağlıklı

1- Özgüllük
= Yanlış pozitif
= YP

Karar Eşiği

Hasta

Hasta

Sağlıklı

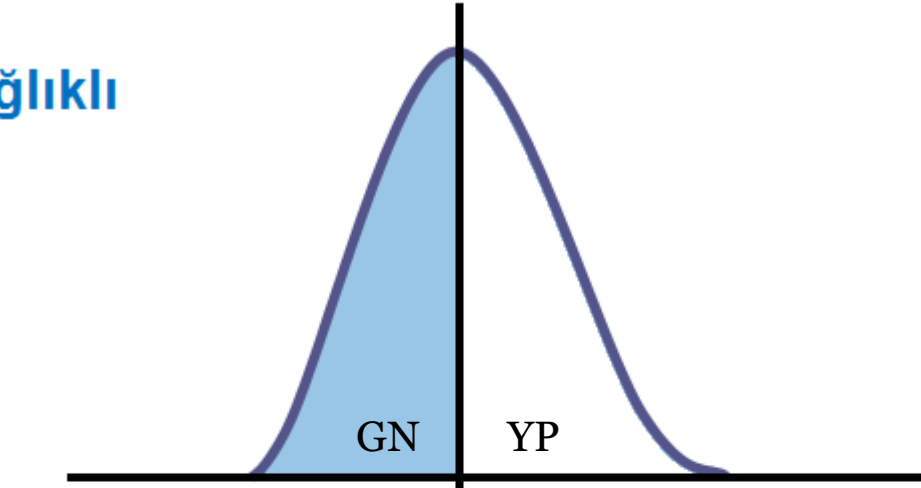
Hasta	Sağlıklı
GP 0.95	YP 0.50
YN 0.05	GN 0.50

Test +

Test -

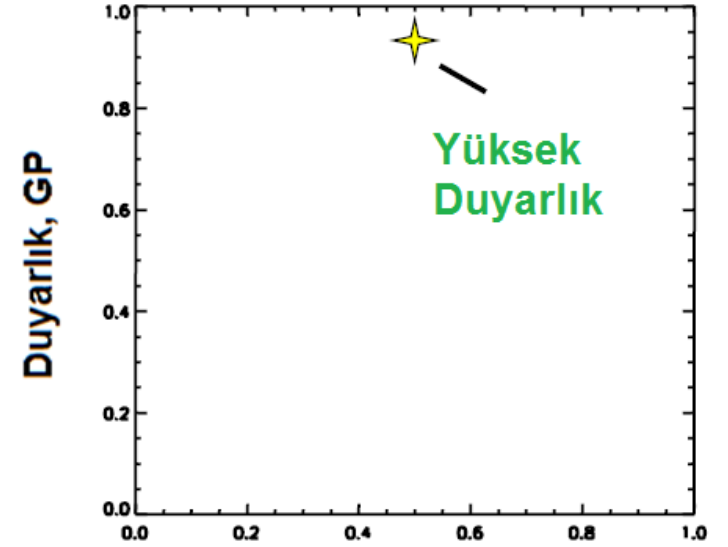
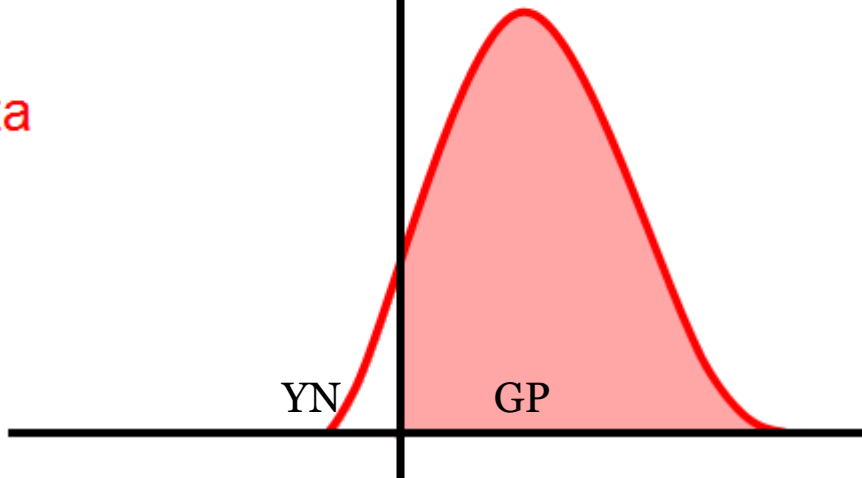
1 - Duyarlık
= Yanlış negatif
= YN

Sağlıklı



Karar Eşiği

Hasta



1 - Özgüllük, YP

Hasta Sağlıklı

Test +

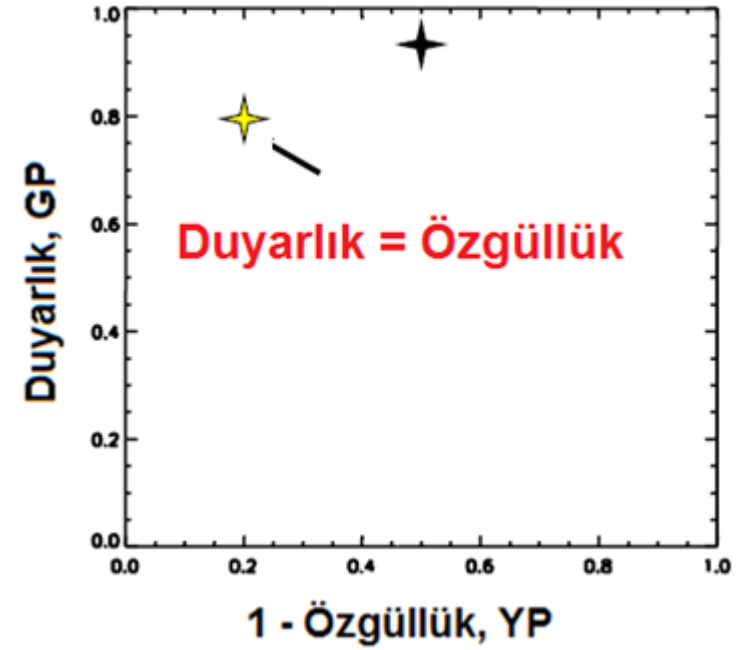
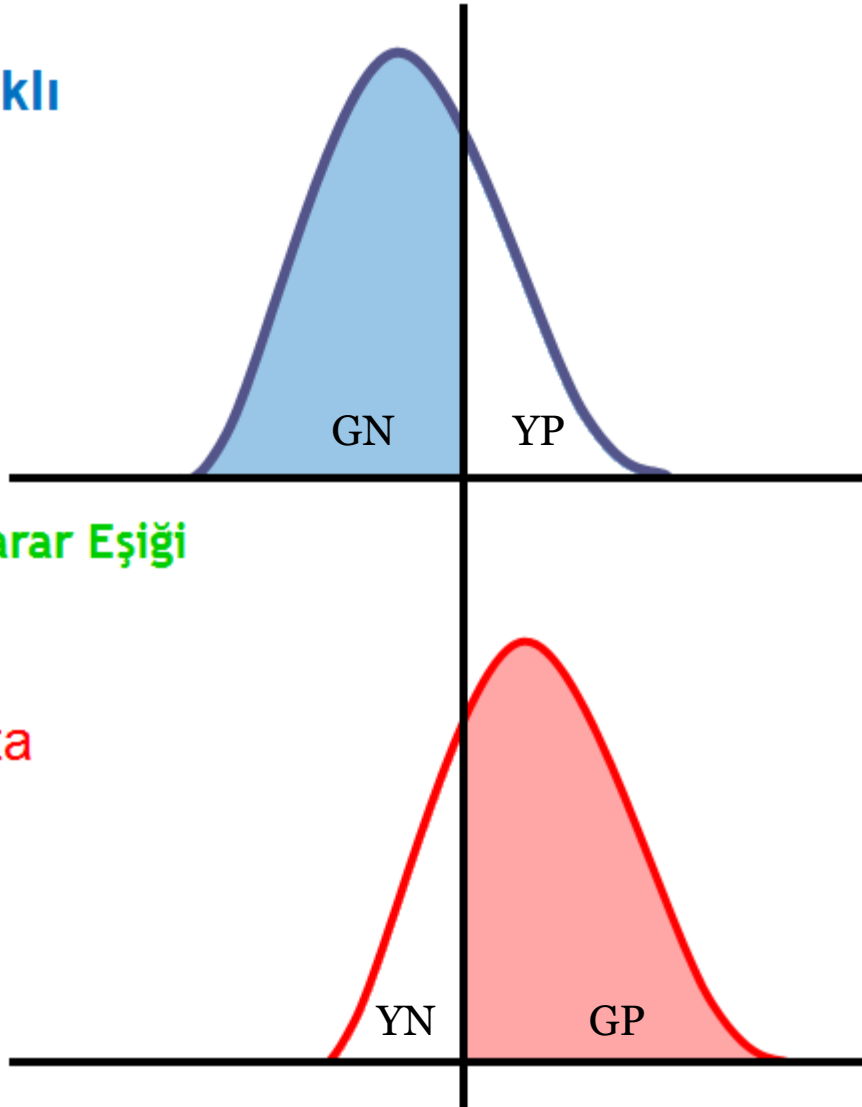
Test-

GP	YP
0.95	0.50
YN	GN
0.05	0.50

Sağlıklı

Karar Eşiği

Hasta



Hasta

Sağlıklı

Test +

Test-

GP 0.80	YP 0.20
YN 0.20	GN 0.80

Sağlıklı

Karar Eşiği

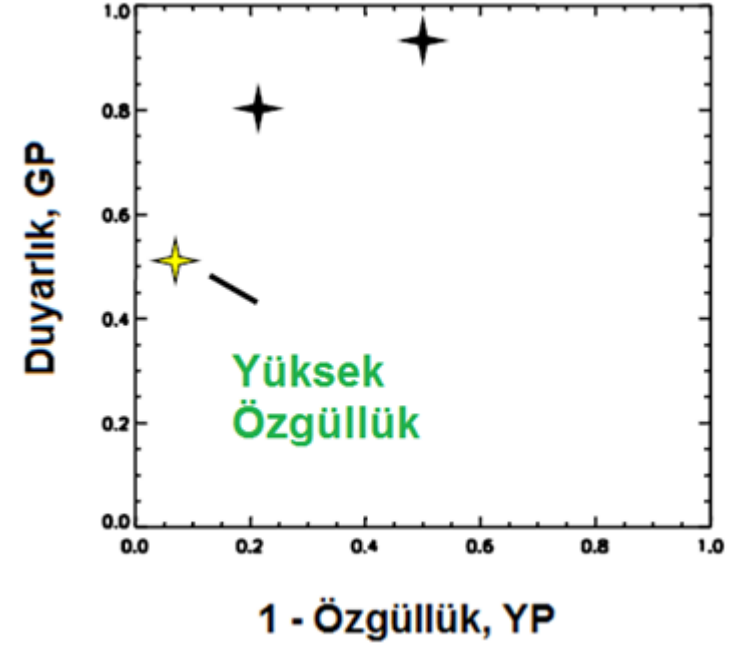
GN

YP

Hasta

YN

GP



Hasta

Sağlıklı

Test +

GP
0.50

YP
0.05

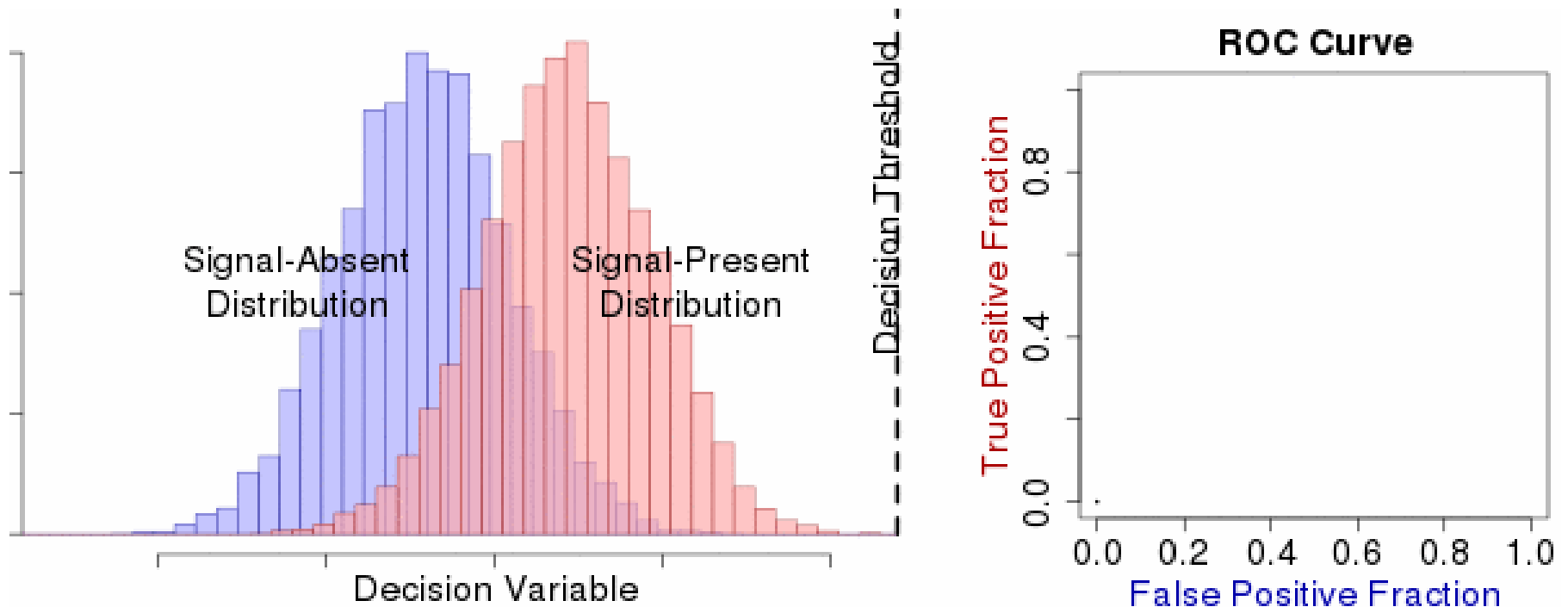
Test-

YN
0.50

GN
0.95

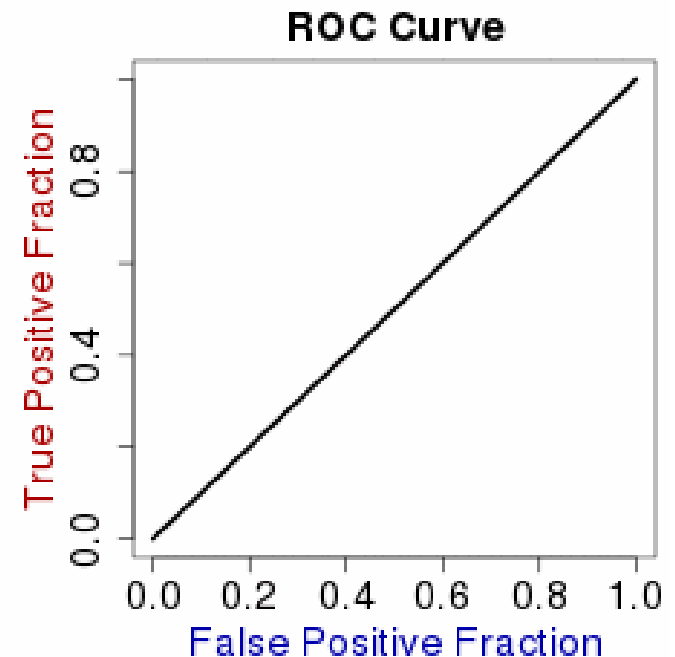
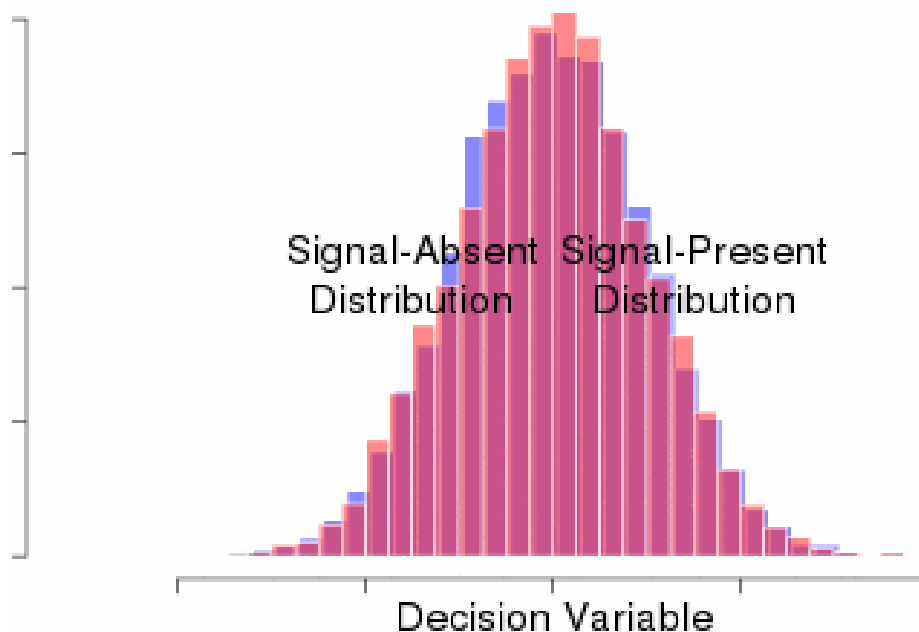
	Hasta	Sağlıklı
Test +	GP 0.50	YP 0.05
Test-	YN 0.50	GN 0.95

ROC eğrisi ve Karar Eşiği



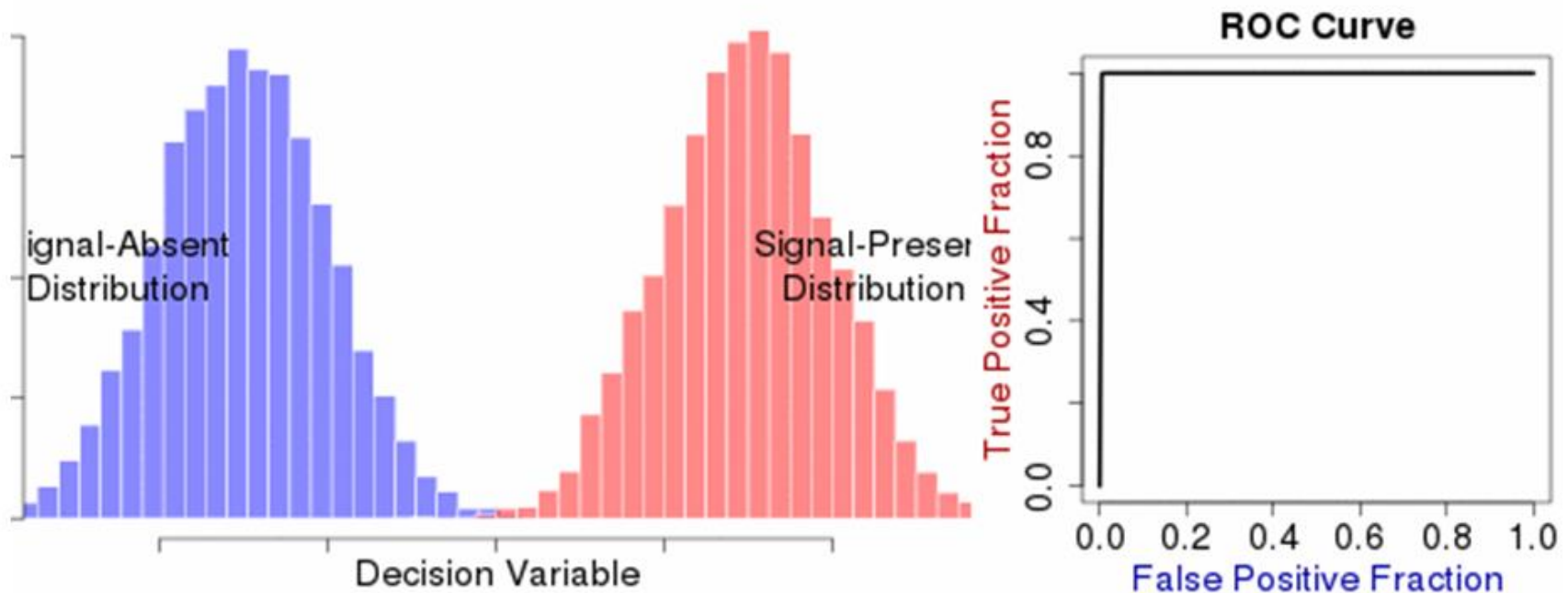
<http://davidgbrown.co/>

Dağılımların ayırımının etkisi



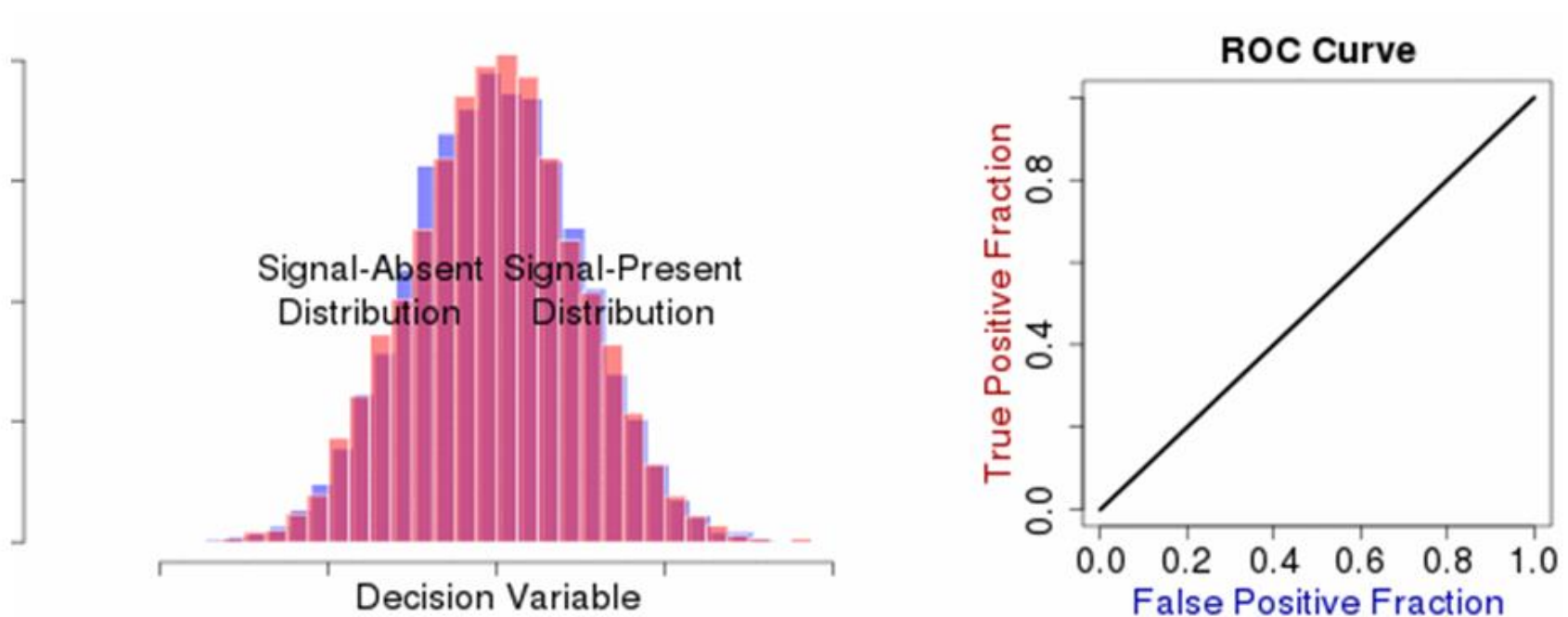
<http://davidgbrown.co/>

Dağılımların ayırımının etkisi



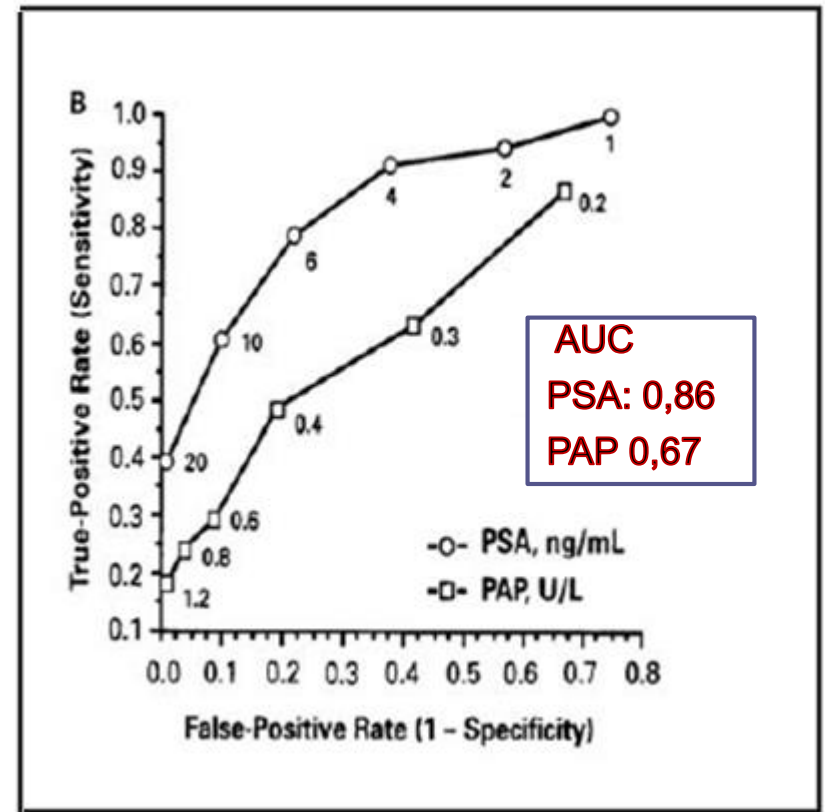
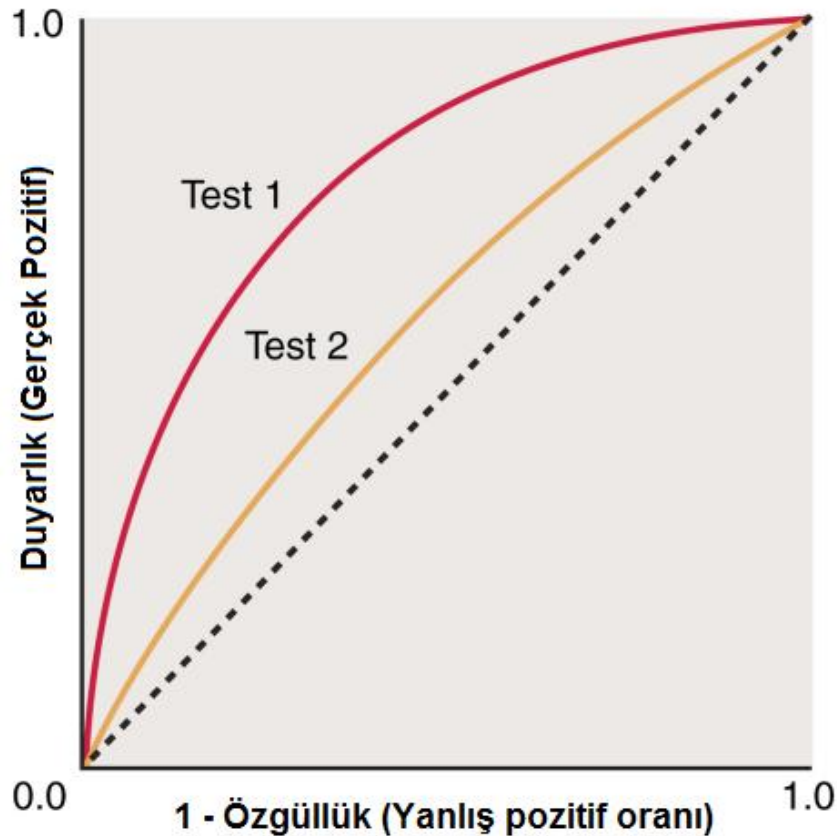
<http://davidgbrown.co/>

Dağılımların ayrımının etkisi



<http://davidgbrown.co/>

Ayrım gücü karşılaştırması



Sunum Planı

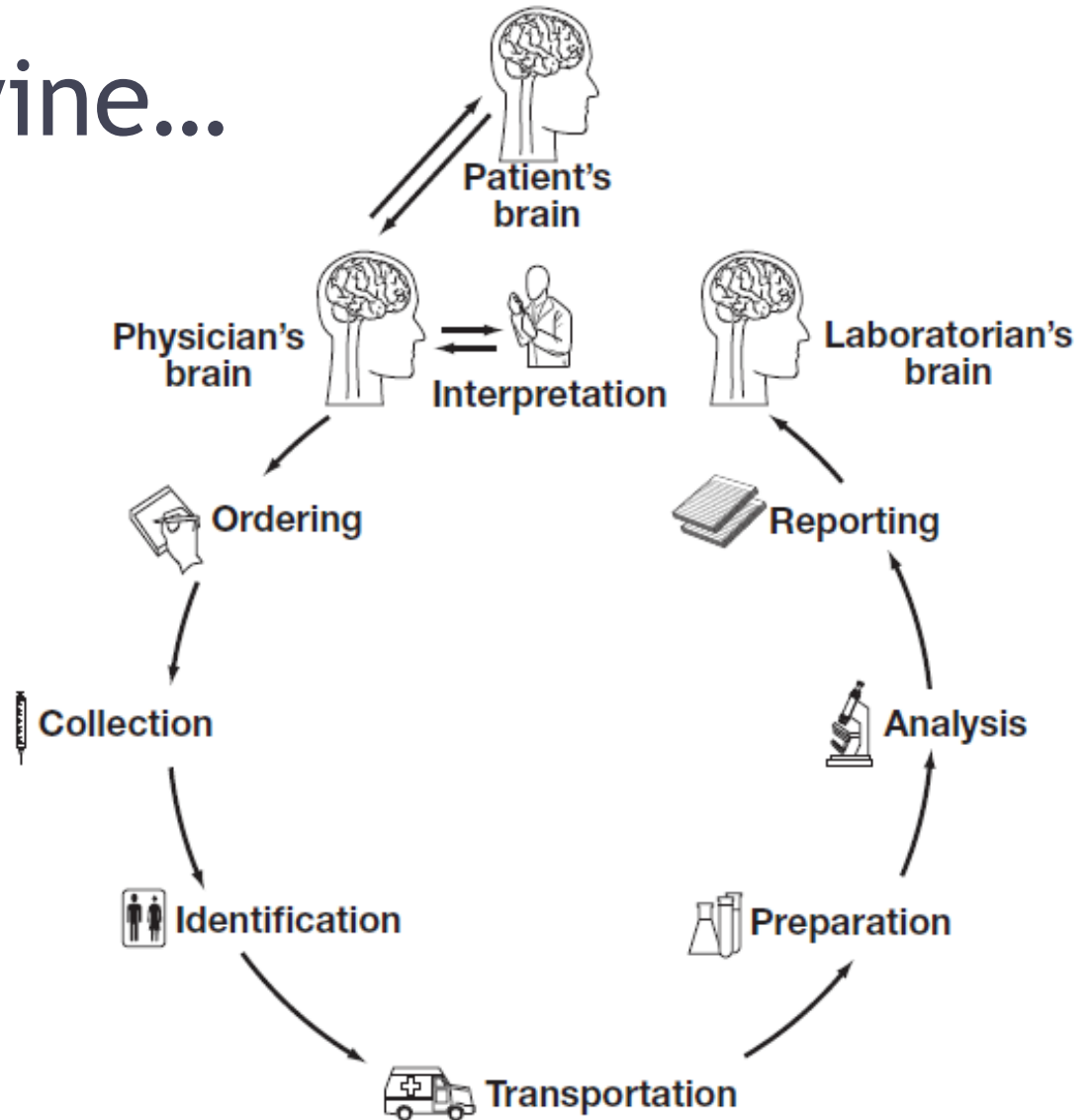
- Klinik kararda laboratuvar testlerinin rolü
 - Test istemi yapılması
 - Test kullanımında yaklaşımlar
 - Test klinik performans özellikleri
- Klinik kararda laboratuvar uzmanının rolü

Laboratuvar uzmanının rolü

- Klinik laboratuvarın yönetimi
- Uygun test menüsünün sağlanması
- Test tanısal performansları hakkında bilgi sağlamak
- Klinik iletişim
- Multi disiplinler toplantılara katılım
- Kalite güvencesi
- Yöntem geliştirilmesi ve validasyonu
- Taleplerin yönetimi
- Eğitim ve öğretim

Beyinden Beyine...

1. İstem
2. Örnek toplama
3. Tanımlanma
4. Taşıma
5. Örnek hazırlama
6. Analiz
7. Raporlama
8. Yorumlama
9. Karar



Laboratuvar uzmanının klinik kararda rolü

- 1) Algoritmalar ve Refleks test istemleri

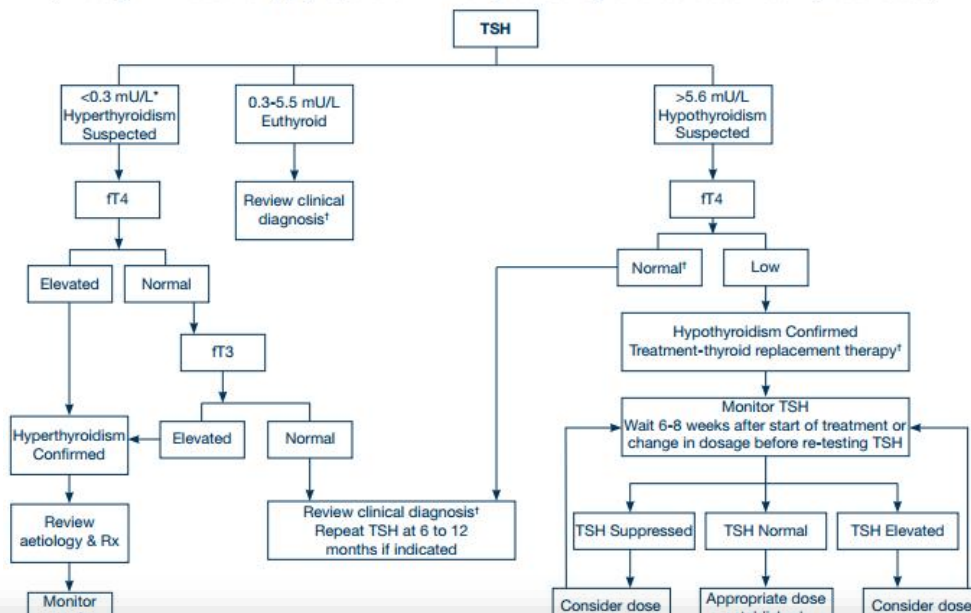
GUIDELINES & PROTOCOLS

ADVISORY COMMITTEE

Thyroid Function Tests: Diagnoses and Monitoring of Thyroid Function Disorders in Adults

Effective Date: January 1, 2010

**Algorithm for Thyroid Function Tests for Diagnosis and Monitoring in Symptomatic Patients
With Intact Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis**
(This algorithm does not apply to patients with Euthyroid Sick Syndrome or subclinical thyroid disease.)



Note: Consultation with the lab physician is recommended when the test result is in conflict with the clinical presentation.

TSH isoforms, or preanalytic factors.

Note: Consultation with the lab physician is recommended when the test result is in conflict with the clinical presentation.

Laboratuvar uzmanının klinik kararda rolü

- 1) Algoritmalar ve Refleks test istemleri
- 2) Sonuçlara yorum eklenmesi



CSF Report

Client / Sender	Patient
	XXXXXXX, YYYY
	* 5 / 7 / 63
Tel:	Sample receipt: 6 / 5 / 99

Differential diagnostic question	Punct. date: 6 / 5 / 99
Inflammatory process?	Physician:

Puncture	Visual inspection	Hgb	Vol.	TP (Pandy)
LP CP VP	turbid xanth. bloody artif. bl.	0 + ++ +++	6 mL	0 + ++

Cells

Cellcount	3	/mm ³	RBC	/mm ³
Lymphoc.	80	%	Mononuc.c.	20
		%	PMNR (n.)	%
			Plasmac.	few

Other Cells

Activ. B-Cells	% of Lymphocytes
----------------	------------------

Proteins

CSF	Serum	Q(CSF/Ser) · 10 ³	Intrathec. fraction
Tot. Prot. 270 mg/L			
Albumin 111 mg/L	41.4 g/L	Q _{Alb} = 2.7	
IgG 56 mg/L	8.8 g/L	Q _{IgG} = 6.3	73 %
IgA 1.9 mg/L	2.2 g/L	Q _{IgA} = 0.9	%
IgM 2.1 mg/L	2.0 g/L	Q _{IgM} = 1.0	56 %

Oligoclonal IgG – Bands in CSF (Type 2)

Specific Antibodies

Measles-AI = 9.2	HIV-AI =	Borrel.-AI(IgG) =
Rubella-AI = 12.3	CMV-AI =	Borrel.-AI (IgM) =
VZV-AI = 8.1	Toxopl.-AI =	-AI =
HSV-AI = 1.0	-AI =	-AI =

Lactate

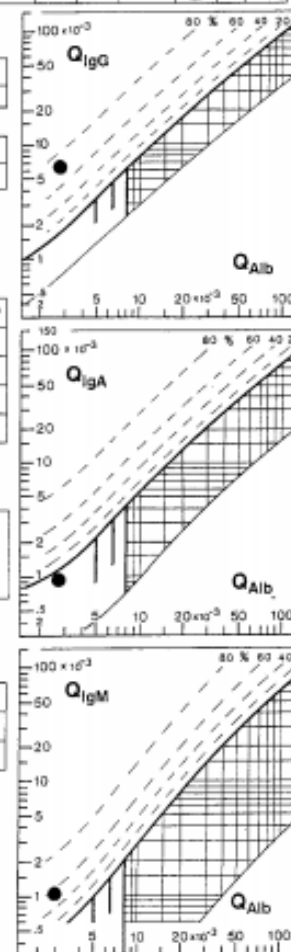
1.6 mmol/L CSF

Interpretation

Normal CSF	☐ Normal CSF proteins	☐
B-CSF Barrier dysfunction	☐ Cellcount increased	☐
Inflammatory proc. in CNS	☒ Spec. Ab-Synthesis in CNS	☒

Comment:

Chronic inflammatory process. DD: Multiple sclerosis or autoimmune disease with involvement of CNS



Journal of the
Neurological
Sciences

www.elsevier.com/locate/jns

patterns

w, Germany

Laboratuvar uzmanının klinik kararda rolü

- 1) Algoritmalar ve Refleks test istemleri
- 2) Sonuçlara yorum eklenmesi
- 3) Kliniklerle işbirliği

TEŞEKKÜRLER!

