

Erciyes Dağı. Rakım???



Tıbbi Laboratuvarlarda Ölçüm Belirsizliği



DOÇ. DR. CEVAT YAZICI
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA A. D.



SUNUM PLANI

- Laboratuvar branşlarının işlevi ve değişimler
- Analitik hatalar
- Ölçüm belirsizliği
- Belirsizlik kaynakları
- Ölçüm belirsizliğinin hesabı
- Örnekler

Laboratuvar branşlarının işlevi ve değişimler

- Klinik laboratuvarların/uzmanlarının görevi:



**KALİTELİ
DOğRU
TEKRARLANABİLİR**

SONUÇLAR ÜRETMEK ve İLETMEKTİR



**AZAMİ DÜZEYDE HASTA
MEMNUNİYETİ SAęLAMAKTIR**

ANALİTİK HATA TİPLERİ

GERÇEK DEĞER

GERÇEK DEĞER:

- TEKTİR
- TAHMİN EDİLEBİLİR
- BULUNAMAZ

AMAÇ: “GERÇEK DEĞER”E
EN YAKIN ÖLÇÜM
SONUCUNA ULAŞMAKTIR

ÖLÇÜLEN DEĞER

$\bar{x}$

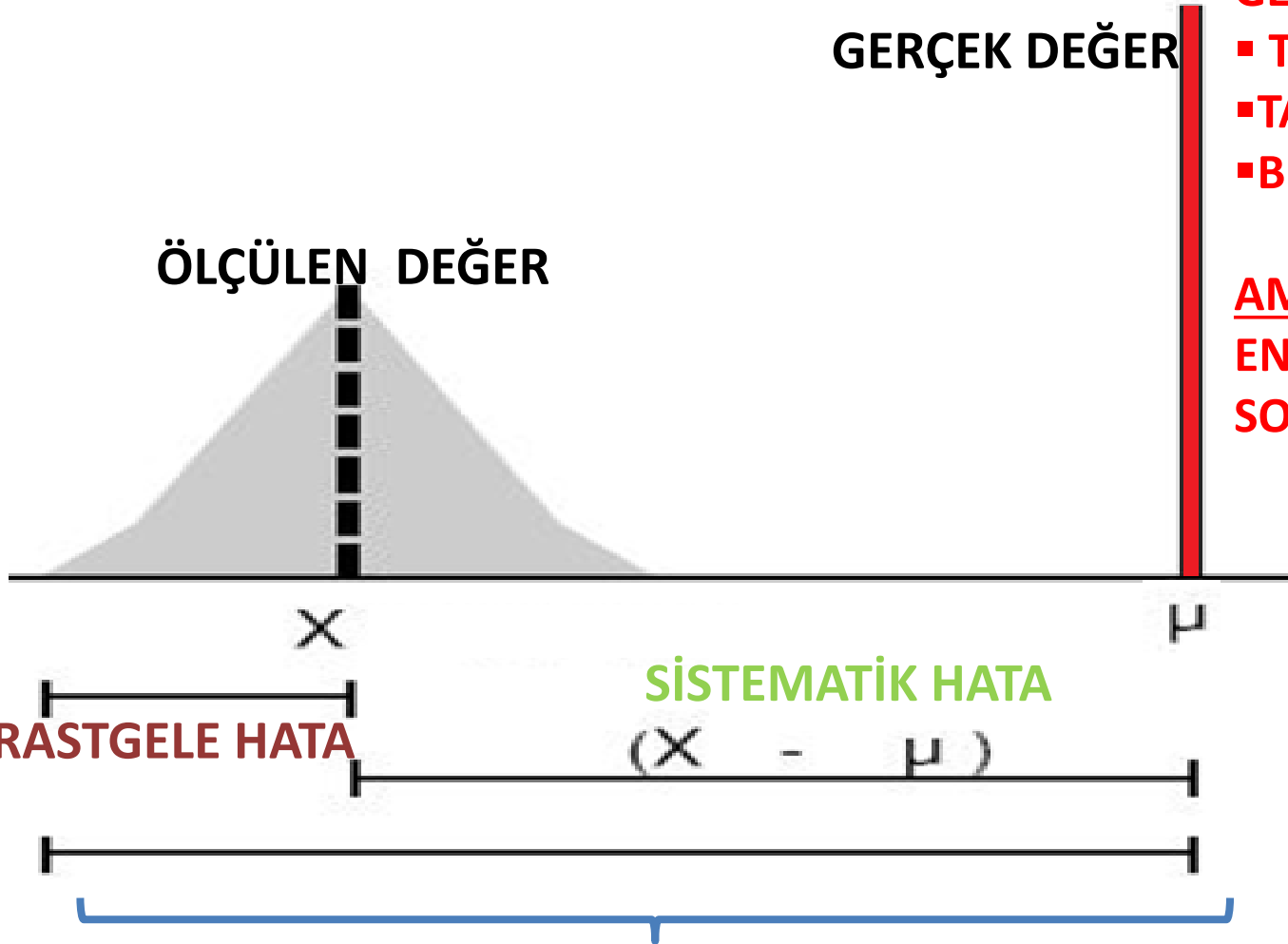
μ

SİSTEMATİK HATA

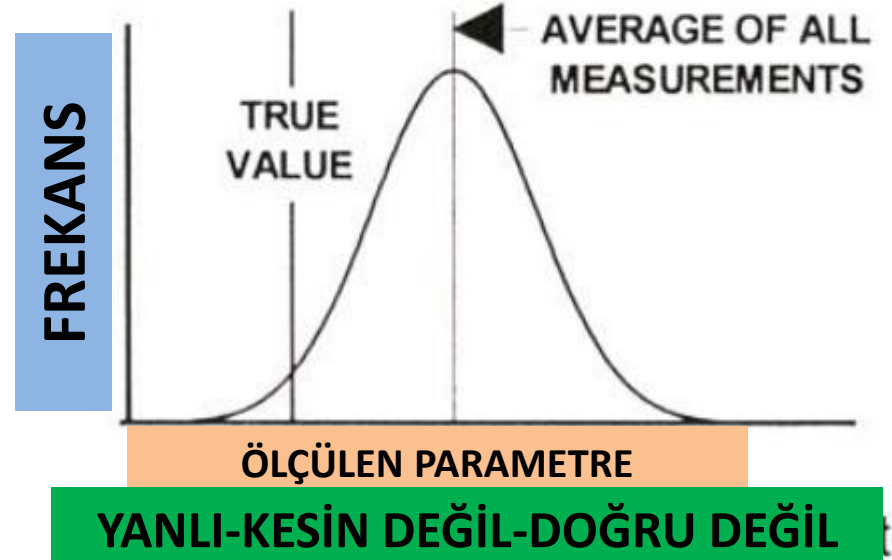
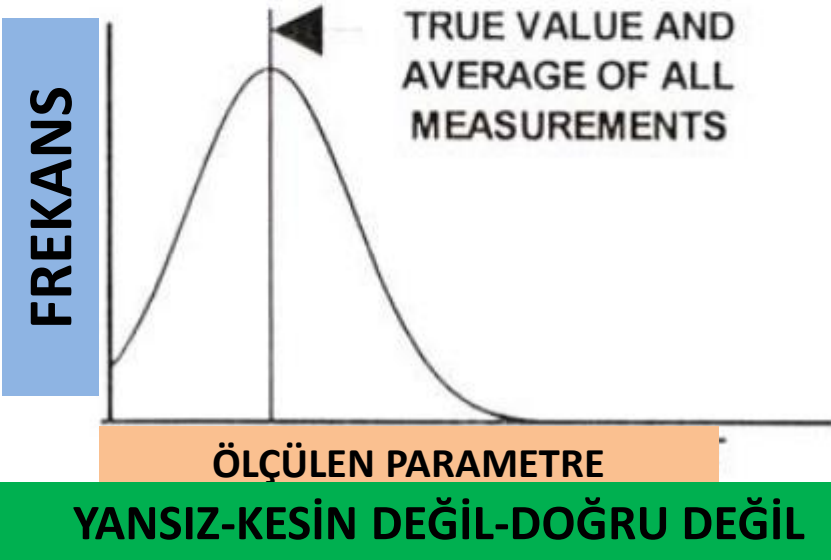
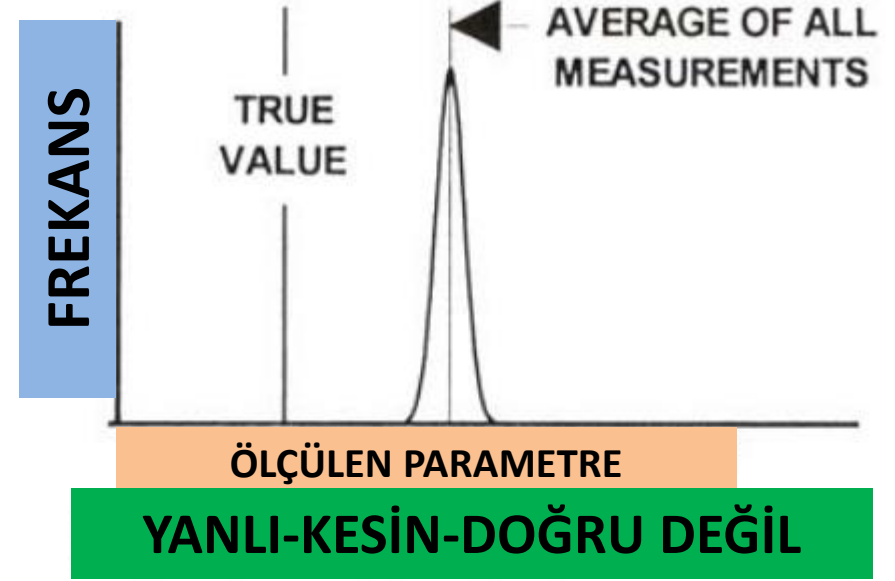
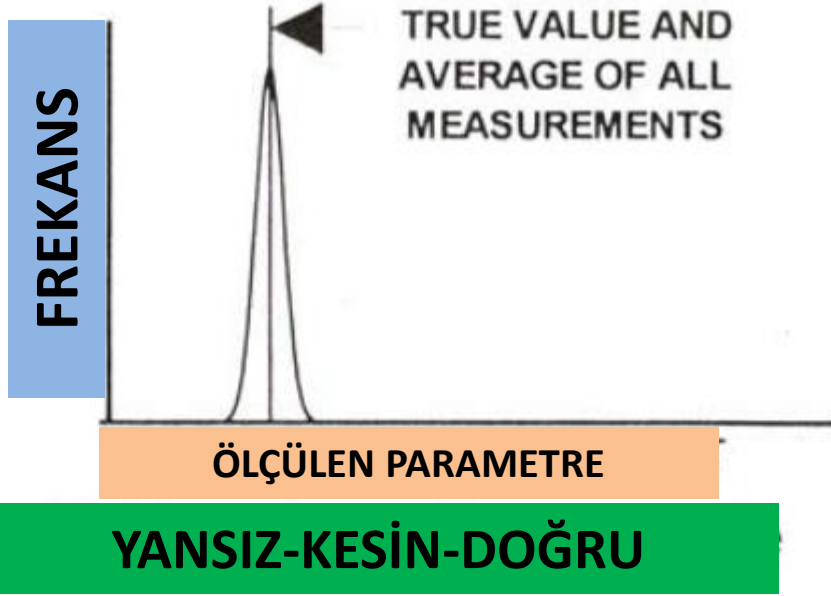
$(\bar{x} - \mu)$

RASTGELE HATA

TOPLAM HATA



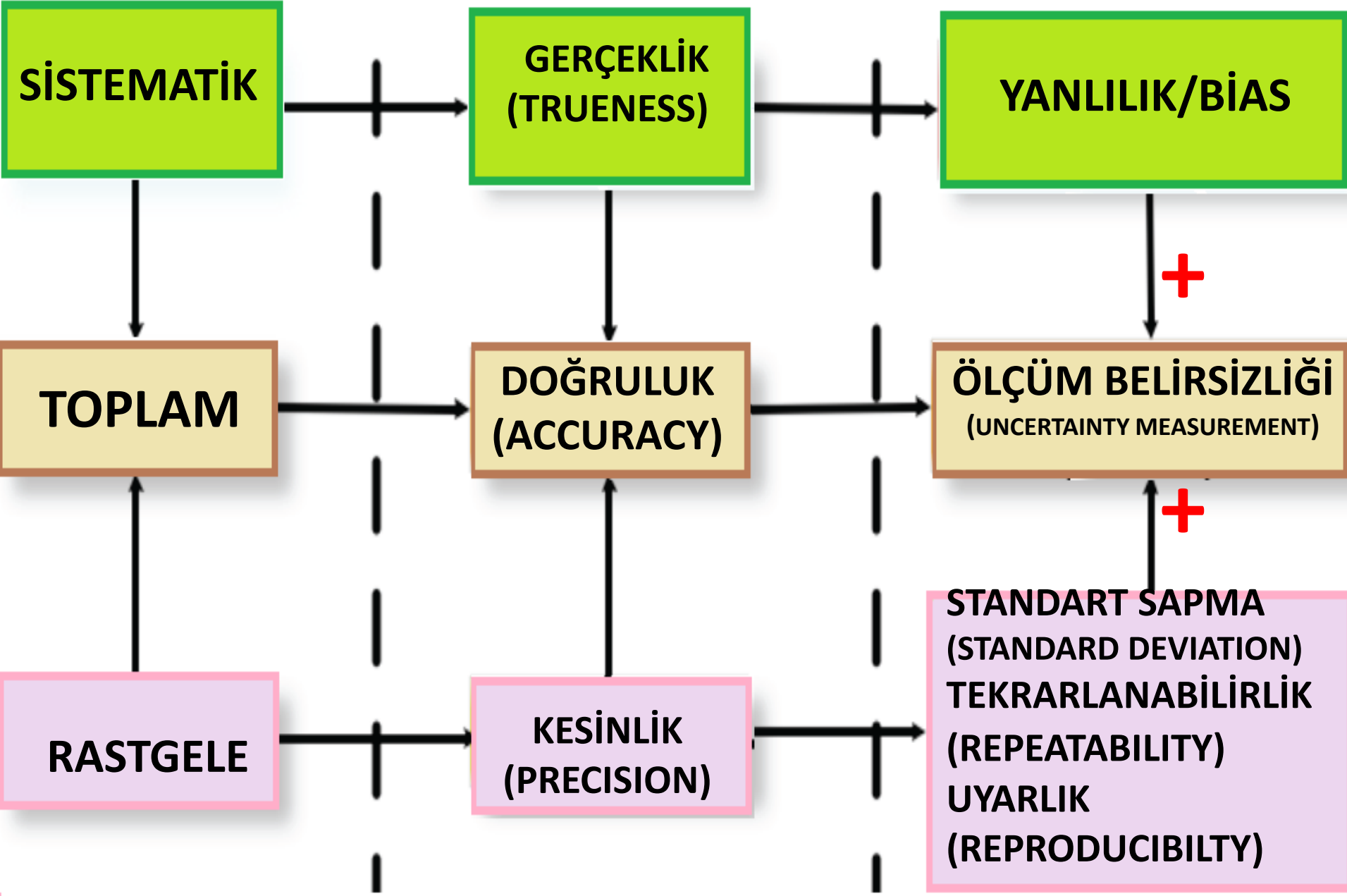
İHTİMALLER



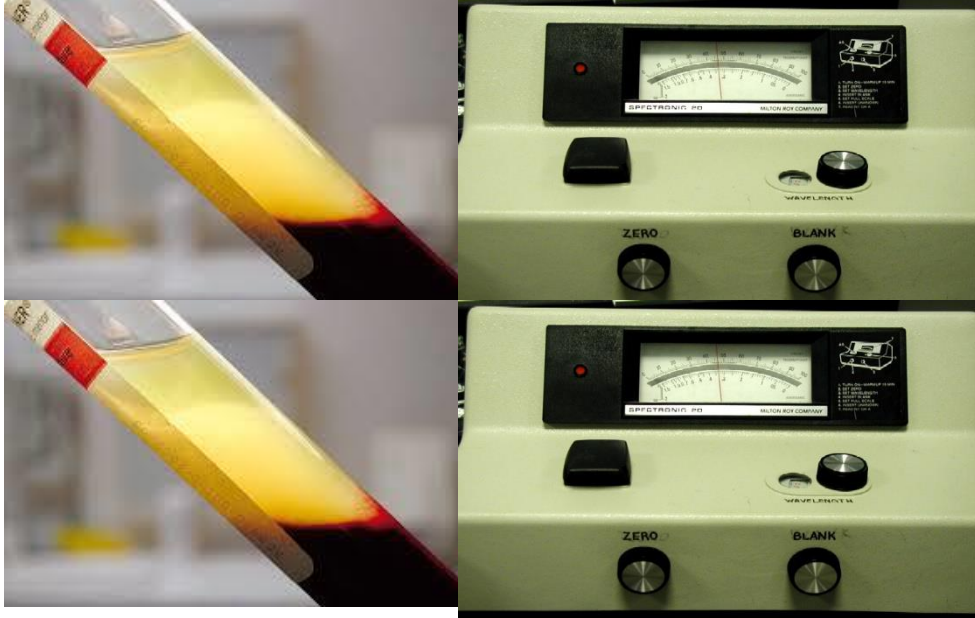
HATA

GÖSTERGESİ

KANTİTATİF İFADESİ



Hatalar ve Belirsizlik



METOT A

METOT A

HATA

- Belirsizlik ölçüm sürecinin doğal bir bileşeni
- Kestirilebilir varyasyonlar ve gelişigüzel varyasyonlar bilinmeli ve hesaplanabilmeli
- Sonuç + hata yerine sonuç + belirsizlik

Tıbbi Laboratuvarlarda Ölçüm Belirsizliği

Hatasız ölçüm olmaz.....



Hatamla, say beni.....



Say: kabul et, kullan, doğru imiş gibi yap?

TEK BİR ÖLÇÜM SONUCU DOĞRU DEĞİL!!



Eski cihazlarda ölçümün belirsizliği %10 kabul edilmekteydi.
Yeni cihazların; *Çözünürlüğü arttı *Kalibrasyonları düzenli
**Ölçüm belirsizliği düştü.

Ancak ne eskiden ne de şimdi, bu belirsizlik payı sürücü lehine kullanılmamaktadır?

TEK BİR ÖLÇÜM SONUCU DOĞRU DEĞİL!!



Trafikte hız sınırında %10'luk bir tolerans vardır. Burada hız ölçümünün yaklaşık belirsizliği olan, %10 oranı sürücü lehine kullanılmaktadır. Sınır 90 km/saat ise; ancak 99 km/saat aşıldığında cezai işlem uygulanmaktadır.

TEK BİR ÖLÇÜM SONUCU DOĞRU DEĞİL!!

Yetişkin erkek, serum sodyum düzeyi: 129 mmol/L

Referans aralık: 135-153 mmol/L

Biz hasta/klinisyenlere hiçbir tolerans tanımamalı mı?

Biz mükemmel, doğru, mutlak sonuç mu veriyoruz?



**HER GÜN LAB'A GELEN YÜZLERCE NUMUNYİ ÇOK
SAYIDA TEKRARLAYARAK MI SONUÇ VERELİM?
İMKANSIZ.....**

Sonuçların güvenilir olması için:

- ❑ Gerçek değere yakın ve tekrarlanabilir olmalı**
- ❑ Belirsizlik değeri ile birlikte verilmeli**
- ❑ Ulusal ve uluslararası ortamlarda karşılaştırılabilir olmalı (izlenebilirlik)**

BELİRSİZLİK: GERÇEK, MUTLAK OLMAMA

ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ

“ölçüm sonucu ile beraber raporlanan, ölçüm sonucuna atfedilebilecek olasılıkların dağılımını gösteren bir parametredir”.

(ölçülebilen bir büyüklüğün değerini içine alan bir aralığı tanımlayan istatistiksel parametredir)

ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ

- Ölçülen miktar ile ilişkili olarak karşılaşılabilecek değerler aralığını tanımlar..
- Yani: ölçüm belirsizliği hesaplanıp, ölçümle beraber verildiğinde; ölçümün hangi sınırlar içinde yer alacabileceğini ve güven/kalite düzeyini gösterir.
- Ölçüm sonucu ile beraber olmalıdır!!! Rapor edilmelidir
- Hata kavramının dışında (hata değildir!!)

Ölçüm Belirsizliği Neden Gereklidir?

- **Ölçüm sonucunu kullanarak tıbbi karar verirken.**
- **Ölçüm sonuçlarını karşılaştırırken**
- **Limitlere uygunluğa karar verirken**

Ölçüm Belirsizlik değeri ne ifade eder?

“Doğru” olmadığını bildiğimiz bir sonucun

“EN AZINDAN”

ne kadar doğru olduğunu bilmeliyiz?

****Bu “ne kadar doğru” halini, ancak olası sonuçların dağılımını belirleyerek tahmin edebiliriz**



**Ölçüm belirsizlik
değeri, sonuçları
şüpheli mi yapar?**

**HAYIR, ASLA
**Tam tersine,
ölçümün valide bir
metotla-prosedürle
yapıldığını gösterir.**



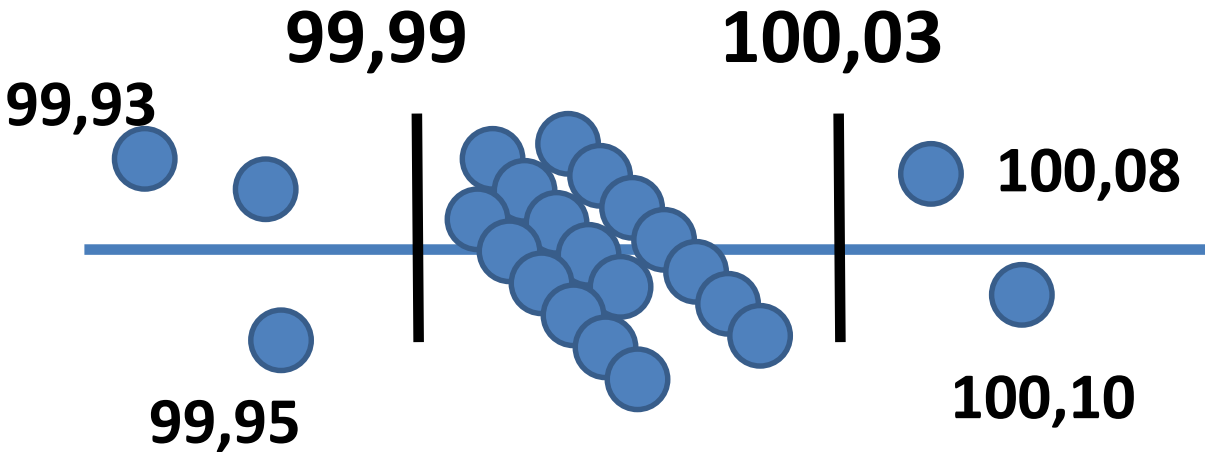
Ölçüm Belirsizliğine Basit Bir Örnek

Tartı değeri: 100,01 g, $U : \pm 0,02$ g ($k= 2$, %95 güvenirlilik seviyesi)

ANLAMI:

Tartı işlemi “her koşulun aynı” olduğu şartlarda 100 kez yapılırsa bulunan 100 sonuçtan 95 tanesi verilen limit değerler arasında çıkar demektir.

95 değer 99,99....100,03 g aralığı içinde kalacak, 5 değer bu aralığın dışında çıkabilecektir. (%95 güvenirlilik seviyesi)



Kendimizi Sınayalım? Doğrular?

1-Tüm belirsizlik kaynakları elimine edilerek; ölçümlerin belirsizlik içermemesi sağlanabilir

 2-Rastgele hatalar asla tamamen elimine edilemezler. Ancak çoklu tekrar deneylerle, katkısı azaltılabilir

 3-Sistemik hatalar, düzeltilebilir. Katkıları azaltılabilir, hatta yok edilebilir.

 4-Belirsizlik kaynakları, ölçülen değerin “gerçek değerden” sapmasına neden olur.

5-Çok sayıda ölçüm tekrarı ile sistemik hatalar azaltılabilir, hatta yok edilebilir.

 6-Ölçüm belirsizliğini doğru bir biçimde tahmin edebilmek için; hem rastgele hem de sistemik hataları hesaba almak gerekir.

Ölçüm Belirsizliği Kaynakları



Ölçüm Belirsizliğinde Dikkate Alınması Gerekli Minimum Faktörler

Referans standartlar ve kullanılan malzemeler

Metotlar

Kullanılan Cihazlar

Çevre Koşulları

Test edilen malzeme özellikleri ve durumu

Operatör

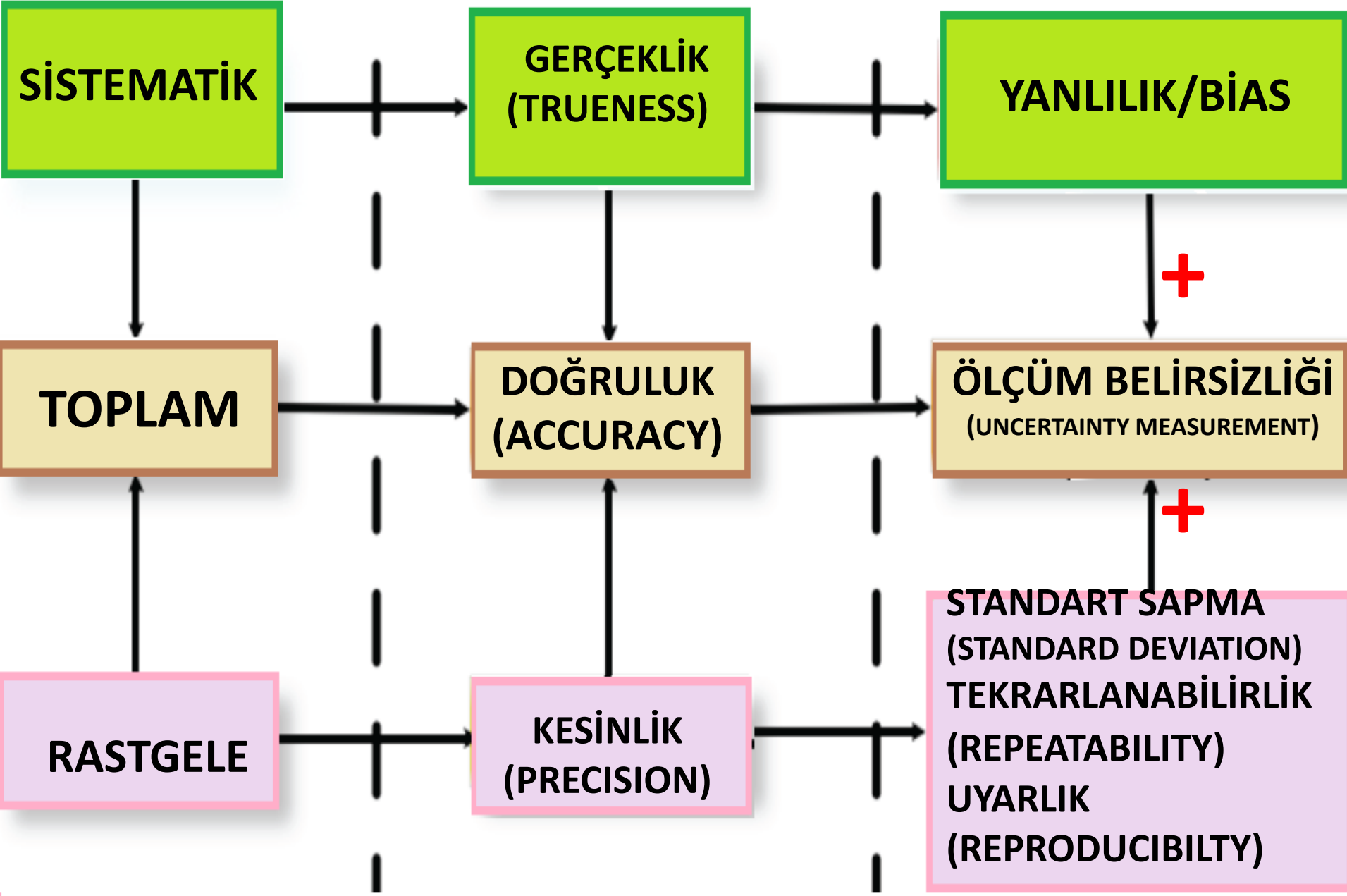
Ölçüm Belirsizliği Hesaplama Yaklaşımları



HATA

GÖSTERGESİ

KANTİTATİF İFADESİ



Ölçüm belirsizliğinin hesabı

DOĞRULUK

GERÇEKLİK

SİSTEMATİK HATA

ÖNLENEBİLİR!!!!

KESİNLİK

RASTGELE HATA

ÖNLENEMEZ!!!!

Lab. Arası kalite kontrol verileri

*Dış Kalite
Kontrol
Verileri*

*Sertifikalı referans madde
ile metot bias hesabı*

*Sertifikalı referans madde: İzlenebilir bir
metotla değeri belirlenmiş ve belirsizlik değeri
belirtilmiş ve sertifikalandırılmış maddeler*

Lab. İçi kalite kontrol verileri

*İç Kalite
Kontrol
Verileri*



Ölçüm Belirsizliği İfade Tipleri

- Standart ölçüm belirsizliği ($u(x)$)
- Bileşik standart ölçüm belirsizliği
- Genişletilmiş ölçüm belirsizliği

Standart ölçüm belirsizliği: Her bir bileşenden ayrı ayrı gelen belirsizlik, standart dağılım olarak ifade edilir.

Bileşik standart ölçüm belirsizliği: Bütün belirsizlik bileşenleri birleştirilir.

Genişletilmiş ölçüm belirsizliği: Birleşik standart belirsizliğin **k faktörü** ile çarpılmasından elde edilir. Yaklaşık %95'lik bir güven aralığı için $k=2$ alınır

Ölçüm Belirsizliği Hesabında Ana Basamaklar

- ☐ Ölçülenin tanımlanması
- ☐ Ölçüm değerlerini etkileyen faktörlerin tümünün listelenmesi
- ☐ Her bir faktörün standart ölçüm belirsizliklerinin belirlenmesi
- ☐ Birleşik ölçüm belirsizliğinin hesaplanması
- ☐ Genişletilmiş ölçüm belirsizliği tahminin yapılması
- ☐ Sonucun $\pm$ genişletilmiş ölçüm belirsizliği olarak raporlanması.

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 2011; 36 (4) ; 362–366.

Yöntem Bildirisi [Technical Report]

Yayın tarihi 30 Aralık, 2011 © TurkJBiochem.com

[Published online 30 December, 2011]



Klinik biyokimya laboratuvarında ölçüm belirsizliği:
pratik uygulama

[Measurement uncertainty in clinical biochemistry laboratories: practical
application]

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

Ölçülenin Tanımlanması

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik biyokimya laboratuvarında p800, Roche/Hitachi analizörü ile ölçüm belirsizliği tahmininin yapılacağı glukoz testi tanımlandı:

Ölçülen: Serum glukoz düzeyi

Yöntem: Glukoz Oksidaz

Birim: mg/dL

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

Ölçüm değerlerini etkileyen faktörlerin listelenmesi

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik, yöntem ve laboratuvar yanlılığı ile birleştirildi.

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

Ölçüm değerlerini etkileyen faktörlerin standart ölçüm belirsizlikleri

a- Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik yanlılığı (uRw^2): 154672 lot numaralı Precinorm (Lot no: 154672) ve Precipath (Lot no: 180161) kontrol örneklerinin 6 aylık (168 gün) analiz sonuçları ile SD ve RSD hesaplandı.

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

$$uRw^2 \text{ (analitik süreçten doğan belirsizlik)} = \frac{(RSD_{\text{normal kontrol}}^2 + RSD_{\text{patolojik kontrol}}^2)}{2}$$

Tablo 1. Laboratuvar içinde yeniden üretilebilirlik ve analitik süreçten doğan belirsizlik

	Glukoz kontrol (n: 168) Normal kontrol	Glukoz kontrol (n: 168) Patolojik kontrol
Ortalama	98.81 mg/dL	194.14
SD	1.42 mg/dL	2.16
RSD	1.44 (= 100 x 1.42 / 98.81)	1.11 (= 100 x 2.16 / 194.14)
uR_w^2	1.65 [= (1.44 ² + 1.11 ²) / 2]	

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

b-Yöntem ve laboratuvar yanlılığından gelen belirsizlik tahmininde kalibratör belirsizliği (uC_{ref}) ile birlikte farklı seviyelerdeki analitlerle (interferans) en az 3 katılımlı dış kalite kontrol (EQA) verilerinden elde edilen belirsizlik (u_{EQA}) yer alır.

$$u_{yanlılık}^2 = uC_{ref}^2 + u_{EQA}^2 \text{ (eşitlik 3)}$$

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

b1. Kalibratör belirsizliği (uC_{ref}): Konsantrasyonu 193 mg/dL olan kalibratörden (lot no: 155208) gelen belirsizliğin (uC_{ref} 1.63 mg/dL) rölatif değeri kullanıldı.

$$\text{Rölatif } uC_{ref} = \frac{(100 \times uC_{ref})}{(k \times C_{ref})} = \frac{(100 \times 1.63 \text{ mg/dL})}{(2 \times 193 \text{ mg/dL})}$$

Glukoz rölatif $uC_{ref} = 0.42$, Glukoz rölatif $uC_{ref}^2 = 0.18$

C_{ref} ; Kalibratör konsantrasyonu, uC_{ref} ; sertifikada yer alır,
 k ; kapsam faktörü, %95 güven aralığı kullanıldığı için 2'dir.

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

b2.Dış kalite kontrol verilerinden alınan belirsizlik (u_{EQA}): EQA ile yanlılık, laboratuvar test sonucunun karşılaştırılma yapılan grubun test sonuç ortalamalarından sapma yüzdesi:

$$= \frac{\text{test sonucu} - \text{karşılaştırılan grup ortalaması}}{\text{karşılaştırılan grup ortalaması}} \times 100)$$

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

Değerlendirilen her bir EQA raporu ile laboratuvarın genel performans verilerinden doğan belirsizlik için aşağıdaki eşitlik kullanılır.

$$u_{EQA} = \sqrt{\frac{(\sum \text{yanlılık}_{EQA}^2)}{(n)}} \quad n: \text{EQA değerlendirme sayısı}$$

n: EQA değerlendirme sayısı

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

Tablo 2. Glukoz'un dış kalite kontrol performans verilerinden elde edilen belirsizliği

EQA numunesi	Glukoz yanlışlığı (% sapma)	Glukoz yanlışlık _{EQA} ²
1	3.4	11.56
2	-1.80	3.24
3	-3.20	10.24
4	-1.20	1.44
5	-3.80	14.44
6	0.60	0.36
7	-1.20	1.44
8	-1.40	1.96
9	0.10	0.01
10	4.4	19.36
$\sum \text{yanlışlık}_{\text{EQA}}^2$		64.05
$u_{\text{EQA}}^2 = (\sum \text{yanlışlık}_{\text{EQA}}^2) / n$		6.405

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

Kalibratör ve EQA verileri ile hesaplanan laboratuvar ve yöntem yanlılığı:

$$\begin{aligned}u_{\text{yanlılık}}^2 &= u_{C_{\text{ref}}}^2 + u_{\text{EQA}}^2 \\&= 0.18 + 6.40 \\&= 6.58\end{aligned}$$

Birleşik ölçüm belirsizliği (U_c):

Elde edilen verilerle serum glukoz değerinin birleşik ölçüm belirsizliği hesaplanır:

$$U_c = \sqrt{(u_{Rw}^2 + u_{\text{yanlılık}}^2)}$$

$$U_c = \sqrt{(1.65 + 6,58)}$$

$$U_c = 2.87$$

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

Genişletilmiş ölçüm belirsizliği (U)

Genişletilmiş ölçüm belirsizliği bileşik ölçüm belirsizliğinin kapsam faktörü (k) ile çarpılmasıyla elde edilir. K faktörü %95 güven aralığını temsil eden 1.96 yaklaşık 2 olarak alınır.

$$U = 2 \sqrt{(u_{Rw}^2 + u_{yanlılık}^2)}$$

$$U = 2 \times U_c$$

$$U = 2 \times 2.87 \longrightarrow U_{glukoz} \sim \%6$$

Ölçüm Belirsizliği Hesabına Örnek

Genişletilmiş ölçüm belirsizliğinin raporlanması:

Serum glukoz analiz sonuçları %95 güven aralığında $\pm\%6$ 'dır.

Yorum:

Glukoz ölçümü için toplam hata

CLIA88: %10

Westgard: %6.9

ADA: <%10 olarak bildirildi.

“Serum glukoz analiz sonuçlarının %95 güven aralığında $\pm\%6$ olarak raporlanması kabul edilebilir sınırlar içindedir.” denilebilir.



UMARIM,

“ÖLÇÜM BELİRSİZLİĞİ”ni belirlemeyi

“Belirsiz olmaktan çıkarabilmişimdir???

İç Kalite Kontrol



Eksternal Kalite Kontrol



**Sertifikalı/Referans
Kontrol Materyali**



**BELİRSİZLİĞİ
BELİRLEDİM.
MESELE KALMADI!!!!**





Sabrinızdan dolayı sizlere.....

**Sunum hazırlığı, makale taraması, slayt hazırlığı gibi
yardımlarından dolayı, doktora öğrencim**

İnayet Güntürk

hanımefendiye

TEŞEKKÜR EDERİM.

