

Tıbbi Laboratuvarlarda Standardizasyon-İzlenebilirlik: Harmonizasyon

Mehmet ŞENEŞ

S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tıbbi Biyokimya Bölümü

Türk Biyokimya Derneği Laboratuvar Yönetimi Sempozyumu

16-18 Ekim 2014 Malatya

İçerik

- Neden harmonize sonuçlara ihtiyacımız var?
- Nasıl izlenebilir sonuçlar elde edebiliriz?
- Harmonizasyonda engeller?
- Bugün durum ve sonuç

Laboratuvar Tıbbı Olarak:



- **Amacımız:** Hastalara en iyi sağlık hizmetinin verilmesine katkıda bulunmak.
- **Araçlarımız:** Laboratuvar testleri
- **Mekanizma:** Tıbbi karar oluşum sũrecinde gerekli tıbbi bilgiyi sağlamak.
- Tıbbi kararların sağlıklı olabilmesi için doğru sonuçların ũretmemiz gerekir.
- Verdiđimiz sonuç eğer klinisyenin hatalı karar vermesine neden olursa amacımıza ulaşmamış oluruz.

Laboratuvar sonuçlarının tıbbi karar oluşumunda rolü:

- Toplam Sağlık Harcamalarında Laboratuvar harcamaları <%5.
- Hasta dosyalarında elle tutulur kayıtların çok önemli bir kesimini laboratuvar sonuçları oluşturmaktadır.
- 1985'te  %45
- Günümüzde  %70-80

Yani toplam sağlık harcamalarındaki yeri çok küçük , tıbbi tanı, risk değerlendirme, tedavi seçimi ve takibinde önemi büyük.

Laboratuvar sonuçları

Örnek:

Bay Ahmet Demir (DT: 1 Haziran 1950)

Örnek tarihi: 21 Ocak 2014, sabah 10:00

Test

Sonuç

Birim

PSA:

3.1

ng/mL

Bu değer nasıl yorumlanacak?

Laboratuvar sonuçlarını yorumlarken:

Tüm sonuçlar karşılaştırma yoluyla yorumlanır.

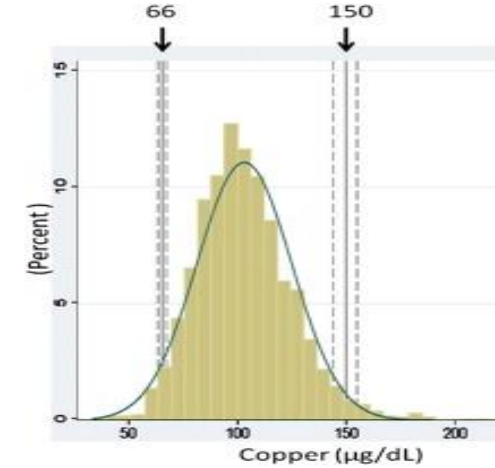
Karşılaştırmada:

✓ Klinik karar noktaları



✓ Popülasyon referans aralıkları

✓ Hastanın önceki sonuçları



	21 Ocak	10 Ekim	
PSA:	3.1	4.1	ng/mL

Geçerli bir karşılaştırma için:

- Sonucumuzun **sapmasının (bias)** karşılaştırma yöntemine göre **düşük** olması gerekir.

Karşılaştırma yöntemi:

- Klinik karar noktası (klinik kılavuzlar)
 - Çalışmada kullanılan test yöntemi
- Popülasyon referans aralığı (laboratuvarın kendi belirlediği veya literatür)
 - Referans aralık çalışmasında kullanılan test yöntemi
- Hastanın önceki test sonucu
 - Önceki test yöntemi

Review

Standardization in laboratory medicine: New challenges

M. Panteghini^{a,*}, J.C. Forest^b

^aLaboratorio Analisi Chimico Cliniche 1, Azienda Ospedaliera “Spedali Civili”, 25123 Brescia, Italy

^bFaculté de Médecine, Université Laval and Service de Biochimie, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, Québec, Canada G1L 3L5

Received 2 November 2004; received in revised form 7 December 2004; accepted 28 December 2004

Abstract

The primary goal of Laboratory Medicine is to provide information that is useful to assist medical decision-making and permits optimal health care. This type of information should be independently obtained of the measurement test kits and instruments, and also of the laboratory where the procedure is carried out. It is therefore important to achieve a level of comparability of laboratory results among the many measurement procedures available so that results are harmonized and interchangeable over space and time. The standardization of measurements is therefore of high priority. In recent years, numerous efforts have been made at the international level under the auspices of the IFCC and other organizations to standardize measurement results for many important analytes, e.g. enzymes, cardiac proteins, etc. The aim of this review is to discuss some concepts related to the achievement of standardization by the implementation of a metrologically correct measurement system, providing some examples on how these concepts can be applied in Laboratory Medicine.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

SAĞLANAN LABORATUVAR BİLGİSİ:

Kullanılan Cihaz veya Ayıraç
Sistemlerinden, Zaman ve
Mekandan

**BAĞIMSIZ OLARAK BENZER
OLMALIDIR**

Nasıl sağlanabilir?

- Tüm ölçüm prosedürlerinde:
 - ✓ Kalibratörler bilinen referans sistemlere göre izlenebilir olmalı
 - ✓ Aynı değeri ölçmeli

Current parathyroid hormone immunoassays do not adequately meet the needs of patients with chronic kidney disease

Alison Almond¹, Andrew R Ellis² and Simon W Walker³ on behalf of the Scottish Clinical Biochemistry Managed Diagnostic Network

¹Department of Renal Medicine, Dumfries and Galloway Royal Infirmary, Dumfries DG1 4AP; ²UK National External Quality Assessment Service (UK NEQAS) [Edinburgh]; ³Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh EH16 4SA, UK
Corresponding author: Andrew R Ellis, UK NEQAS [Edinburgh], Department of Clinical Biochemistry, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh EH16 4SA, UK. Email: ukneqas@ed.ac.uk

Abstract

Background: There are significant differences in plasma parathyroid hormone (PTH) results obtained by current immunoassay methods. However, many clinical guidelines relevant to patients with chronic kidney disease (CKD) that recommend PTH target values do not take account of these differences. This raises major questions about the validity of the evidence underpinning current use of PTH measurements in the management of CKD as well as of published relevant audit data.

Methods: PTH was measured in plasma from patients with CKD in six commercially available immunoassays. The initial pilot study included 19 patients while 98 patients were included in a second extended study. Data from the second study were analysed by regression analysis to obtain assay-specific targets for each immunoassay.

Results: Although similar PTH reference intervals are provided by most manufacturers, both studies confirmed substantial between-method differences in observed PTH for all patients, with results varying by as much as 4.2-fold between the lowest and highest reading methods. These differences were sufficient to have treatment implications for 79% of the patients in the pilot study. Applying the assay-specific targets derived here to results from the extended study decreased treatment misclassifications from 53% to 12%.

Conclusions: Existing between-method differences in PTH measurements clearly have treatment implications. International initiatives to address these differences are in progress and will require support and input from all stakeholders. Adoption of assay-specific target values such as those reported here provides a convenient and practical interim solution that should lead to significant improvement in patient management, while also enabling meaningful audit.

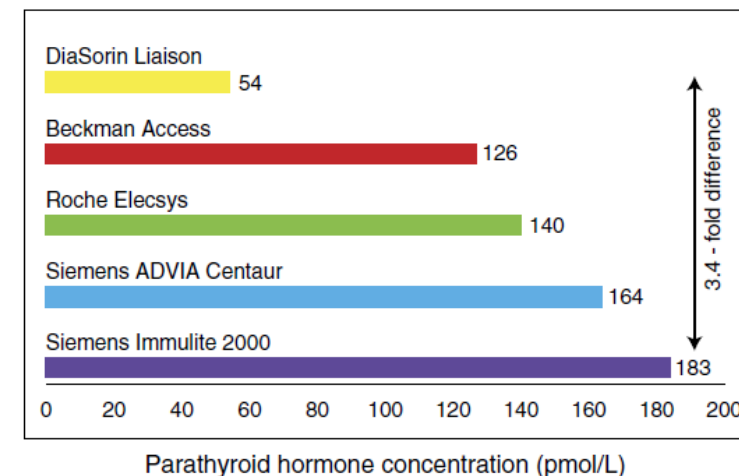


Figure 1 Between-method differences in the concentration of parathyroid hormone (PTH) observed in a typical single patient specimen

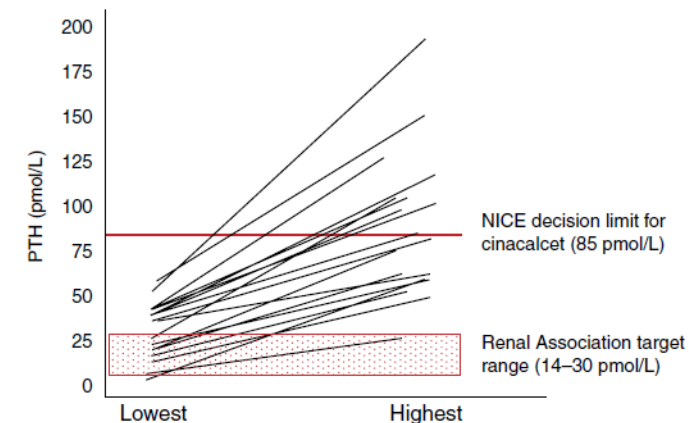


Figure 2 Treatment variation caused by comparing highest and lowest PTH concentrations in 18 patients. Each line represents a single study patient (shaded area, Renal Association target range for PTH in CKD patients; red line, NICE decision limit for eligibility for cinacalcet). NICE, National Institute for Health and Clinical Excellence; CKD, chronic kidney disease; PTH, parathyroid hormone

J Urol. 2008 Nov;180(5):1959-62; discussion 1962-3. Epub 2008 Sep 17.

Prostate specific antigen assay standardization bias could affect clinical decision making.

Loeb S, Chan DW, Sokoll L, Kan D, Maggiore J, Mikolajczyk SD, Mondo DM, Griffin CR, Catalona WJ.

Department of Urology, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland, USA.

Abstract

PURPOSE: Although prostate specific antigen is widely used to detect and manage prostate cancer, many patients and physicians are unaware of which prostate specific antigen assay is being used. Most commercial prostate specific antigen assays are standardized to the WHO 90:10 standard or aligned with the original Hybritech assay with potentially disparate results.

MATERIALS AND METHODS: A total of 1,916 men participated in a prostate cancer screening study in 2007. On the day of collection prostate specific antigen was tested from the same serum sample using the Access (Hybritech standard) and ADVIA Centaur (WHO 90:10 prostate specific antigen standard) assays. We examined the differences between the 2 assays and the effect that this might have on clinical decisions.

RESULTS: Median prostate specific antigen was 0.9 and 1.05 ng/ml for the Centaur and Access assays, respectively, representing a 17% difference. Mean prostate specific antigen was 3.45 and 4.79 ng/ml, respectively, representing a 38% difference. Using a prostate specific antigen threshold of 2.5 ng/ml 5% of men would have been recommended to undergo biopsy using the Access but not the Centaur assay. Furthermore, prostate specific antigen differed by greater than 0.4 ng/ml in 26%, greater than 0.75 ng/ml in 14.5% and

Geleneksel 4 ng/mL'lik eşik değerinde Access (Hybritech standart) ADVIA Centaur'a göre %19 hastayı prostat biyopsisi için aday olarak göstermektedir.

Seven Direct Methods for Measuring HDL and LDL Cholesterol Compared with Ultracentrifugation Reference Measurement Procedures

W. Greg Miller,^{1*} Gary L. Myers,² Ikunosuke Sakurabayashi,³ Lorin M. Bachmann,¹ Samuel P. Caudill,² Andrzej Dziekonski,¹ Selvin Edwards,² Mary M. Kimberly,² William J. Korzun,¹ Elizabeth T. Leary,⁴ Katsuyuki Nakajima,⁵ Masakazu Nakamura,⁶ Göran Nilsson,⁷ Robert D. Shamburek,⁸ George W. Vetrovec,¹ G. Russell Warnick,⁹ and Alan T. Remaley⁸

- Referans ölçüm prosedürü ve direkt yöntemler arasındaki farklar:
 - hastaların tanı ve klinik olarak değerlendirmelerini etkiler.
- Bazı yöntemlerde sonuçların %30-45'i NCEP total hata hedeflerinin dışındadır.
 - Kardiyovasküler risk değerlendirmesi için taramanın etkinliğinin azalmasına neden olacaktır.

nondiseased individuals. All the methods failed to meet these goals for diseased individuals, however, because of lack of specificity toward abnormal lipoproteins.

Farklı Laboratuvarlarda Üretilen Test Sonuçları:

- Hasta güvenliği için:
 - İzlenebilir (traceable)
 - Standardize
 - Birbiriyle uyumlu (Harmonize) olmalıdır.

Prof. Norbert Tietz

Klinik kimyada izlenebilirliğe dayalı “tutarlı, karalı ölçüm sistemleri” için çağrıda bulunmasının üzerinden 40 yıl geçti.

Selection of “Recommended Methods” for Use in a Clinical Laboratory—Some Urgent Considerations and a Suggested Approach

Denis O. Rodgerson¹ and Norbert W. Tietz²

It is becoming more and more accepted by clinical chemists that some form of standardization of analytical methods is desirable. The increasing diversity of procedures emanating from hospital and commercial laboratories and the discrepant results generated by these procedures are confusing to the physician as well as to the laboratorians, and are frequently counterproductive to the delivery of optimal health care.

These efforts to produce highly defined, rigid procedures that will give the best possible analytical results are both appropriate and desirable. However, such efforts will not, and cannot, satisfy the *additional urgent need* for sensitive, reliable, and specific methods that are *suitable for routine use in the real-life environment of a clinical chemistry service laboratory*. Rather, these methods will, as the name



Ekim 2010 AACC Konferansı

Improving Clinical Laboratory Testing through Harmonization: An International Forum

Clinical Chemistry 57:8
1108–1117 (2011)

Special Report

Roadmap for Harmonization of Clinical Laboratory Measurement Procedures

W. Greg Miller,^{1*} Gary L. Myers,² Mary Lou Gantzer,³ Stephen E. Kahn,⁴ E. Ralf Schönbrunner,⁵ Linda M. Thienpont,⁶ David M. Bunk,⁷ Robert H. Christenson,⁸ John H. Eckfeldt,⁹ Stanley F. Lo,¹⁰ C. Micha Nübling,¹¹ and Catharine M. Sturgeon¹²

Results between different clinical laboratory measurement procedures (CLMP) should be equivalent, within clinically meaningful limits, to enable optimal use of clinical guidelines for disease diagnosis and patient management. When laboratory test results are neither standardized nor harmonized, a different numeric result may be obtained for the same clinical sample. Unfortunately, some guidelines are based on test results from a specific laboratory measurement procedure without consideration of the possibility or likelihood of differences between various procedures. When this happens, aggregation of data from different clinical research investigations and development of appropriate clinical practice guidelines will be flawed. A lack of recognition that results are neither standardized nor har-

technical implementation of a harmonization process for a specific measurand.

© 2011 American Association for Clinical Chemistry

In October 2010 the AACC convened a conference to address how to improve harmonization of laboratory test results for which there are no higher-order reference measurement procedures (RMPs),¹³ and for which it was unlikely that such procedures could be developed. The conference participants are listed in the Supplemental Data file in the Data Supplement that accompanies the online version of this article at <http://www.clinchem.org/content/vol57/issue8>. Examples of such tests include thyroid-stimulating hormone, hu-

• Çıkan kararlar:

- ✓ Dünyada harmonizasyon aktivitelerini koordine etmek için altyapı oluşturmak
- ✓ Öncelikli analitlerin belirlenmesi
- ✓ Farklı organizasyonlar tarafından yürütülen çalışmaların koordinasyonu
- ✓ Harmonizasyonu sağlamak için teknik süreç geliştirilmesi
- ✓ Harmonizasyon başarısının izlenmesi

- Paydaşlarla iletişim
- Analit durum raporu
- Teknik bilgi
- Global aktiviteler hakkında bilgi
- Diğer organizasyonlar ile bağlantı

harmonization.net 

AACC
Better health through laboratory medicine.

CLINICAL LABORATORY TEST HARMONIZATION **Search**

[Home](#)
[About](#)
[Oversight](#)
[Measurands](#)
[Resources](#)
[Contact Us](#)

Sign up for the latest updates.
Click on the subscribe button below to be notified when new information is posted to this site.
Subscribe



A Global Effort to Improve Patient Care 

Position Statement



Better health through laboratory medicine

HARMONIZATION OF CLINICAL LABORATORY TEST RESULTS

November 2013

Introduction

In today's healthcare environment, evidence-based clinical practice guidelines are often used to help healthcare practitioners make informed patient care decisions. These guidelines frequently rely upon laboratory test results to determine if and when treatment is necessary. The laboratory community is concerned that many healthcare professionals and patients are not aware that different measurement procedures may give different numeric values for the same test (i.e., not all measurement procedures are "harmonized"). Harmonized laboratory test results are important for making effective, necessary and correct treatment decisions to provide appropriate patient care. Unfortunately, treatment decisions based on non-uniform test results may lead to erroneous clinical or technical decisions that could negatively impact patient care (1,2).

AACC POSITION: Laboratory test results are a critical element of patient care and must be harmonized to ensure that accurate diagnoses and appropriate treatment decisions for patients are made.

Ölçüm Sonuçlarının Harmonizasyonu İçin Uluslararası Girişimler

- **Dünyada çeşitli profesyonel ve halk sağlığı kuruluşları harmonizasyon gerekliliği üzerinde hassasiyetle durmaktadırlar.**



- ✓ Referans ölçüm prosedürleri ve referans materyaller geliştirilmesi için çeşitli çalışma gruplarını desteklemektedir.



- ✓ Endokrinoloji, kan bankacılığı ve enfeksiyöz hastalıklarla ilgili ölçüm prosedürleri için kullanılan referans materyaller (İnternasyonal standartlar veya Referans Reaktifler) sağlamaktadır.

- 1998 yılında **Avrupa Vücut Dışı Tanı Yönetmeliği (European In Vitro Diagnostics Directive: IVDD 98/79 EC)** yayınlandı :
 - Tıbbi laboratuvarlarda vücut dışı tanı amacıyla kullanılan kalibratör veya kontrol materyallerindeki analit değerlerinin referans ölçüm yöntemleriyle ve/veya referans materyallerle belirlenmesini gerekli kılmaktadır.
- Buna dayanarak 2002 yılında:



International Laboratory Accreditation Cooperation



Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine JCTLM



T.C Sağlık Bakanlığı
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü
Tıbbi Laboratuvar Hizmetleri Daire Başkanlığı

Site içi arama



Kurumsal Yapı İstatistikler Faaliyetler Mevzuat Linkler ve SSS Bize ulaşın Duyurular Yayınlar DKD



Dış Kalite Değerlendirme verilerin girmekten
sorumlu tüm kurumların dikkatine...

» Devamı

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10



- Analitik Standardizasyon ve Harmonizasyon Çalışma Grubu

Terminoloji

- Standardizasyon ve harmonizasyon ISO 17511:2003 standartında tanımlanan izlenebilirlik prensiplerine dayanır.

(In vitro diagnostic medical devices -- Measurement of quantities in biological samples -- Metrological traceability of values assigned to calibrators and control materials)

- **Standardizasyon:** Bir test sonucunun, primer (saf) referans materyali ve/veya referans ölçüm yöntemi ile Uluslararası Birimler Sistemi'ne (International System of Units) göre izlenebilir olmasıdır.
- **Harmonizasyon:** Kullanılan ölçüm yöntemine ve ölçümün nerede ve ne zaman yapıldığına bakılmaksızın karşılaştırılabilir sonuçlar elde edilmesidir.

İzlenebilirlik- Standardizasyon = Harmonizasyon:

- Birbirinden ayrılmayan
- Bir anlamda iç içe geçmiş
- Birbirlerinin tamamlayıcısı kavramlardır;

Birinin eksikliği diğerlerinde de eksiklik anlamına gelir.



İzlenebilirlik

Tanımı: *Bir ölçüm sonucunun veya standart değerinin, belirsizliği saptanmış bir kıyaslama zinciri üzerinden belirli referanslarla (ulusal veya uluslararası standartlarla) bağıntılı olma durumudur.* [Metroloji Sözlüğü

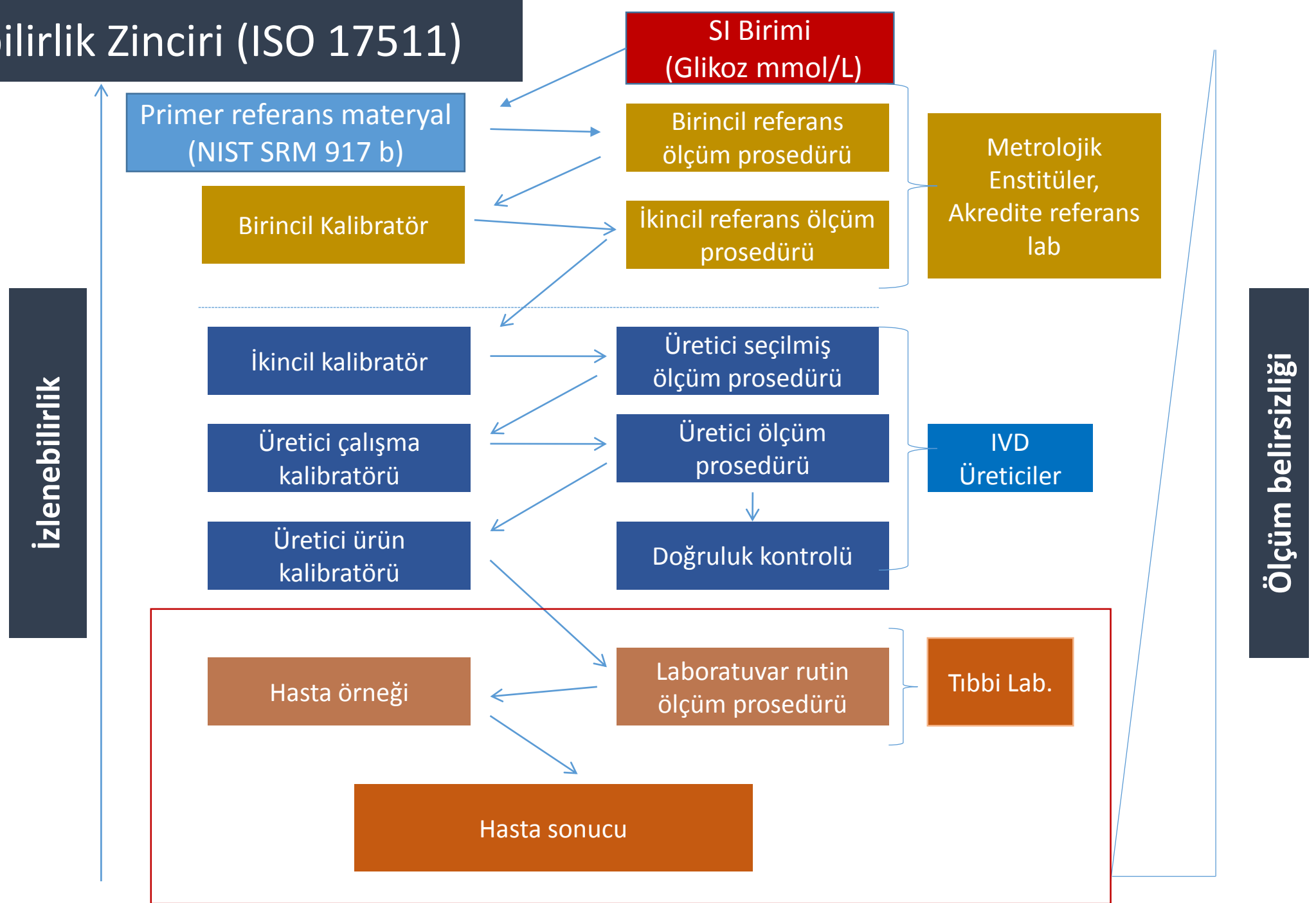
(Vocabulary of Metrology: VIM) ve Ölçüm Belirsizliği İfadesi İçin Rehber (Guide to the Expression of Uncertainty in Measurement: GUM)]

- Standardizasyon arayışları **bu** kavramın gelişmesine neden olmuştur.
- Standardizasyon ve harmonizasyonun sağlanmasında gerekli en önemli unsurdur.

İzlenebilirlik için

- Referans ölçüm prosedürleri
 - ISO 15193 (In vitro diagnostic medical devices -- Measurement of quantities in samples of biological origin -- Requirements for content and presentation of reference measurement procedures)
- Kaliteli referans materyaller
 - ISO 15194 (In vitro diagnostic medical devices -- Measurement of quantities in samples of biological origin -- Requirements for certified reference materials and the content of supporting documentation)
- Referans laboratuvarlara
 - ISO 15195 (Laboratory medicine -- Requirements for reference measurement laboratories)' e ihtiyaç var.

İzlenebilirlik Zinciri (ISO 17511)



Eğer referans ölçüm yöntemi yoksa:

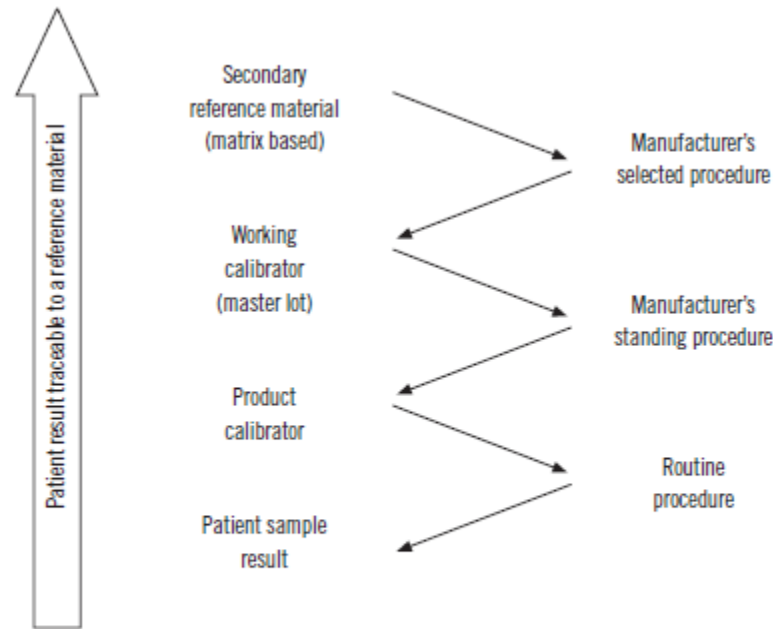


Fig. 2. Components of a reference system showing traceability of results from a routine measurement procedure that ends at a secondary reference material based on ISO Standard 17511:2003 [7].

Biologicals (2001) 29, 97–106

doi:10.1006/biol.2001.0281, available online at <http://www.idealibrary.com> on **IDEAL**[®]

The Second International Standard for Somatropin (Recombinant DNA-derived Human Growth Hormone): Preparation and Calibration in an International Collaborative Study



Adrian F. Bristow^{*1} and Anne Munk Jespersen²

¹Division of Endocrinology, National Institute for Biological Standards and Control, Blanche Lane, South Mimms, Potters Bar, Herts EN6 3QG, U.K.

²Novo Nordisk A/S, Brogaardsvej 66, 2820 Gentofte, Denmark

Abstract. A preparation of somatropin (recombinant DNA-derived human growth hormone) was prepared as lyophilised ampoules according to WHO procedures for international biological standards. The candidate preparation (98/574) was evaluated in an international collaborative study (16 laboratories, nine countries), with the following aims: (i) to determine the suitability of the preparation to serve as the International Standard for somatropin by studying its performance in the current range of physico-chemical and biological assay methods employed for somatropin; (ii) to assign a content in terms of the existing (first) International Standard for somatropin, using the currently recognised assay procedure (Size Exclusion High Performance Liquid Chromatography, SE HPLC); (iii) to confirm the specific biological activity of the candidate preparation; (iv) to confirm the stability of the candidate preparation.

On the basis of the collaborative study WHO agreed that: the preparation in ampoules coded 98/574 is suitable to serve as the next WHO International Standard for somatropin; the preparation in ampoules coded 98/574 should be established as the second International Standard for somatropin, with a defined ampoule content of 1.95 mg total somatropin plus somatropin-related proteins per ampoule; the specific activity of the preparation should be defined as 2.0 IU/mg somatropin.

İkincil Referans Materyalin Değerinin Belirlenmesinde:

- Gerçek değer olmayan keyfi konsantrasyon birimi (ör. U/L)
- Saf maddeye dayalı nominal konsantrasyon (örneğin saf veya rekombinant protein)
 - Klinik analitle aynı olmayabilir.
 - Reaktif yabancı maddeleri veya agregat formları içerebilir.
- Bir grup prosedürün ortalaması alınarak veya belirlenmiş bir karşılaştırma yöntemi kullanılır.

A Progress Report of the IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests

Linda M. Thienpont^a Katleen Van Uytendanghe^a Sofie Van Houcke^a Barnali Das^c
James D. Faix^d Finlay MacKenzie^f Frank A. Quinn^e Michael Rottmann^g
Annick Van den Bruel^b for the IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests (C-STFT)

^aLaboratory for Analytical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Gent University, Gent, and ^bDepartment of Endocrinology, General Hospital Sint Jan, Bruges, Belgium; ^cBiochemistry and Immunology Laboratory, Kokilaben Dhirubhai Ambani Hospital and Medical Research Institute, Mumbai, India; ^dStanford University School of Medicine, Palo Alto, Calif., and ^eMedical and Scientific Affairs, Abbott Diagnostics, Abbott Laboratories, Abbott Park, Ill., USA; ^fBirmingham Quality/UK NEQAS, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, UK; ^gRoche Diagnostics GmbH, Penzberg, Germany

Key Words

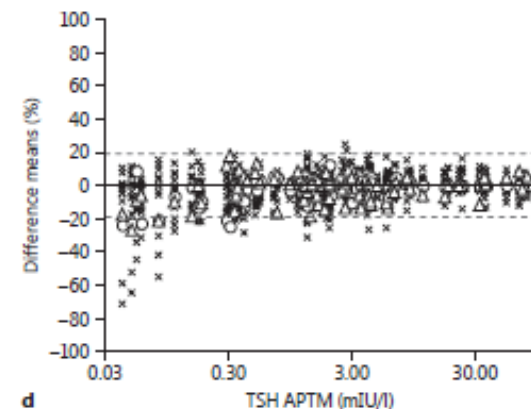
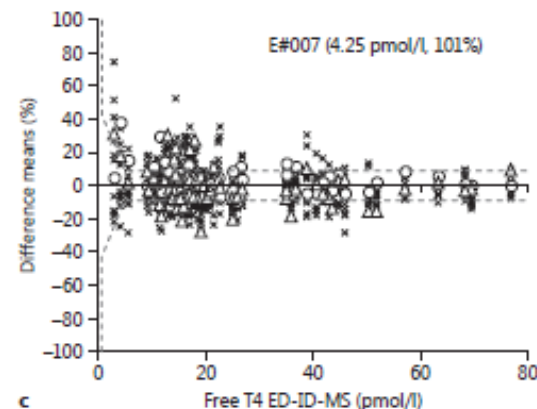
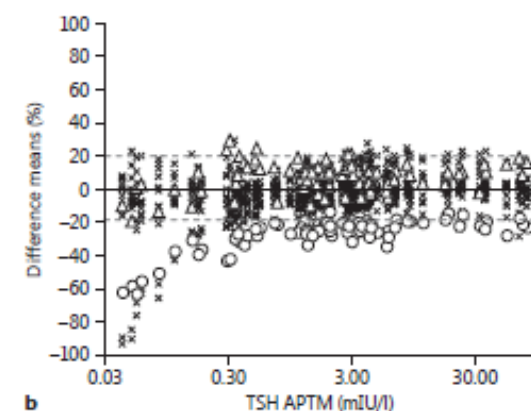
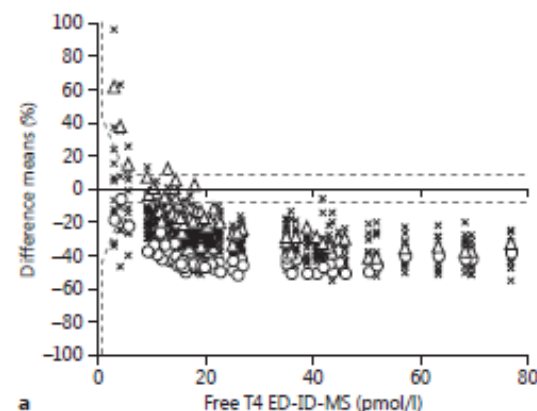
Free thyroxine · Thyrotropin · Standardization · Harmonization · Method comparison · Traceability

Abstract

Background: The IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests aims at equivalence of laboratory test results for free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH). **Objectives:** This report describes the phase III method comparison study with clinical samples representing a broad spectrum of thyroid disease. The objective was to expand the feasibility work and explore the impact of standardization/harmonization in the clinically relevant concentration range. **Methods:** Two sets of serum samples (74 for FT4, 94 for TSH) were obtained in a clinical setting. Eight manufacturers participated in the study (with 13 FT4 and 14 TSH assays). Targets for FT4 were set by the international conventional reference measurement procedure of the IFCC; those for TSH were

based on the all-procedure trimmed mean. The manufacturers recalibrated their assays against these targets. **Results:** All FT4 assays were negatively biased in the mid- to high concentration range, with a maximum interassay discrepancy of approximately 30%. However, in the low range, the maximum deviation was approximately 90%. For TSH, interassay comparability was reasonable in the mid-concentration range, but worse in the pathophysiological ranges. Recalibration was able to eliminate the interassay differences, so that the remaining dispersion of the data was nearly entirely due to within-assay random error components. The impact of recalibration on the numerical results was particularly high for FT4. **Conclusions:** Standardization and harmonization of FT4 and TSH measurements is feasible from a technical point of view. Because of the impact on the numerical values, the implementation needs careful preparation with the stakeholders.

© 2014 European Thyroid Association
Published by S. Karger AG, Basel



Problemler

Referans Materyallerin ve Hasta Örneklerinin Uyumu (Commutability)

- Uyumluluk (commutability) *“Farklı ölçüm yöntemlerinin sonuçları arasındaki matematiksel ilişkilerin referans materyaller ile sağlıklı ve hasta bireylerin örnekleri için eşdeğer oluşudur” (ISO 15194)*
- Daha doğrudan ifadeyle:
“Referans materyalin hangi analitik yöntem kullanılırsa kullanılsın hasta örnekleri gibi davranması”.

Uyumsuzluğun Başlıca Nedeni: Matriks farkı

- **Matriks: “Materyal sisteminde bulunan analit dışındaki tüm bileşenlerdir”**
- **Matriks etkisi: “Örnekteki analit dışı bir niteliğin ölçüm üzerinde, dolayısıyla ölçülebilir nicelik üzerinde gösterdiği etki” (CLSI EP14-A2 standardı)**
 - Örnekte bulunup referans materyalde bulunmayan maddelerin test sonucunu etkilemesi.
- **Pratikte referans materyal uyumsuzluğunun:**
 - Matriks etkisinden mi?,
 - Kullanılan yöntemin özgüllüğünün yetersiz oluşundan mı kaynaklandığını belirlemek zor.

Matriks Uyumu

- Referans materyallerin, klinik örneklerle aynı matrikse sahip olması gerekir.

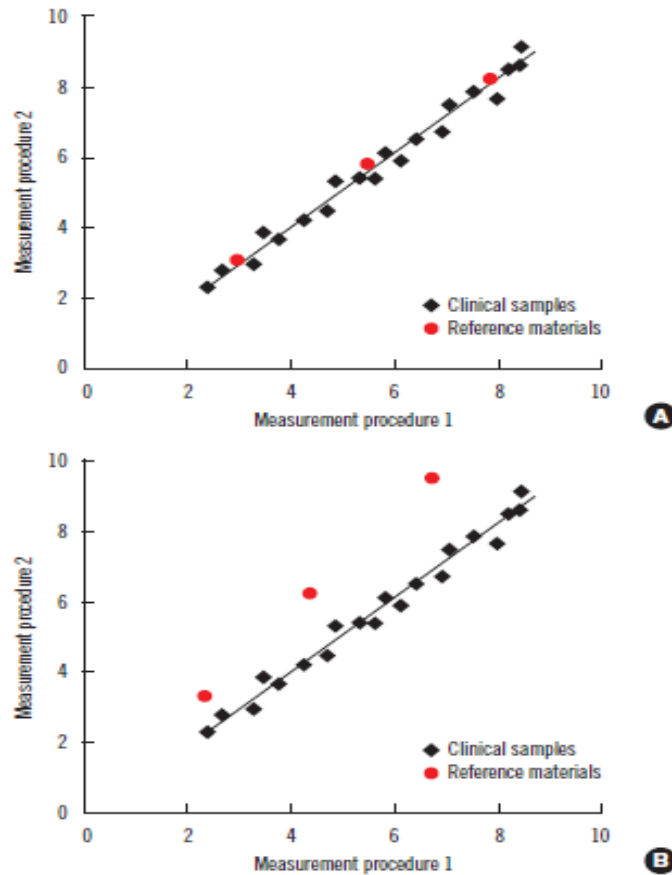


Fig. 3. Representation of the concept of commutability of reference materials with authentic clinical samples between two measurement procedures. Panel A shows that commutable reference materials have the same relationship as clinical samples, and panel B shows that non-commutable materials have a different relationship. Used with permission from reference 24.

Toward Standardization of Cardiac Troponin I Measurements Part II: Assessing Commutability of Candidate Reference Materials and Harmonization of Cardiac Troponin I Assays

ROBERT H. CHRISTENSON,^{1,8*} SHOW HONG DUH,¹ FRED S. APPLE,^{2,8} GEZA S. BODOR,^{3,8} DAVID M. BUNK,⁴ MAURO PANTEGHINI,^{5,8} MICHAEL J. WELCH,^{4,8} ALAN H.B. WU,^{6,8} and STEPHEN E. KAHN,^{7,9} for the AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY CARDIAC TROPONIN I STANDARDIZATION COMMITTEE

Background: Cardiac troponin I (cTnI) measurements show an ~20- to 40-fold difference between assays, and better standardization and harmonization are needed. Toward this goal, the AACC cTnI Standardization Committee collaborated with the National Institute of Standards and Technology (NIST) in an earlier study to select 2 candidate reference materials (cRMs).

Methods: Two troponin cRMs, a troponin C-troponin I-troponin T (CIT) complex from human heart tissue and a CIT complex from recombinant technology, were

supplied to NIST for assessment of composition and purity, and cTnI value assignment. These cRMs and 6 cTnI-positive human serum pools were shipped to manufacturers of 15 cTnI assays. Commutability of the materials was examined by determining the numerical relationship for the cRM preparations between each manufacturer-specified field method and each of the other 14 field methods. These relationships were then compared with the corresponding numerical relationships for the human serum pools. Harmonization of methods was accomplished by determining regression parameters relative to the analytical system yielding values closest to the median for each serum pool. These regression parameters were used to recalculate pool values to harmonize the assays. Interassay CVs before and after harmonization were determined.

Results: Characterization of the CIT and CI cRMs showed that these materials were of specified composition. The proportion of cTnI methods that demonstrated

¹ Department of Pathology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD.

² Department of Laboratory Medicine and Pathology, Hennepin County Medical Center, and University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, MN.

³ Denver Health Medical Center, Denver, CO.

⁴ Analytical Chemistry Division, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD.

⁵ Dipartimento di Scienze Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di

İki Tn I referans materyalini uyumluluk oranları: %39 ve %45
Bu oranlar ürünlerin referans materyal olarak değerlendirilmeleri için çok düşük.
Uyumsuzluğun başlıca nedeni matriks etkisidir.

A ve B Tipi Analitler

Özellik	A Tipi (Glu, Üre, Krea v.d)	B Tipi (hCG, Tn, TB v.d)
Yapı	Homojen	Heterojen
Saf form	Var	Yok
Birincil referans materyal	Var	Yok
Birim	SI	IU
Standardizasyon	Kolay	Zor

Diğer Hususlar

- Farklı moleküler formları olan biyobelirteçler.

Pek çok biyobelirteç için:

- amaçlanan ölçülen ile gerçek ölçülen farklı.

Harmonizasyonun sağlanmasında önemli bir gereklilik:

Klinik durumlar için biyobelirtecın moleküler düzeyde tanımının yapılması gerekir.

Clinical Chemistry 44:6
1198–1208 (1998)

Enzymes and Protein
Markers

Characterization of cardiac troponin subunit release into serum after acute myocardial infarction and comparison of assays for troponin T and I

ALAN H.B. WU,^{1*} YUE-JIN FENG,¹ ROBERT MOORE,¹ FRED S. APPLE,² PAUL H. MCPHERSON,³ KENNETH F. BUECHLER,³ and GEZA BODOR,⁴ for the AMERICAN ASSOCIATION FOR CLINICAL CHEMISTRY SUBCOMMITTEE ON cTNI STANDARDIZATION⁵

Bugün için durum:

- Tıbbi laboratuvarlarda 400 – 1000 analit ölçülmektedir.
 - %10 A Tipi
 - %80 B Tipi
- İstemi yapılan testlerin:
 - %80'i A tipi
 - %20'si B Tipi analitler.
- Bazı testlerin birincil referans yöntemi ya da birincil referans materyali vardır, ikisi birden yoktur (%10).

Standardize/Harmonize yöntemler:



- Bu konuda kesin bir veri yok.
- En iyi veri JCTLM sayfasında.
- **130-140 analit için 264 referans materyal**
- **80-90 analit için referans ölçüm prosedürü.**

İzlenebilirlik-Standardizasyon: Harmonizasyon sağlandığı zaman:

- Analitik hatalar azalacak
 - ✓ **sonuç güvenliği**
 - ✓ **dolayısıyla hasta güvenliği sağlanacak.**
- **Sonuçlar arasında uyum sağlanacak (Farklı yöntemler)**
- **Büyük bir veri tabanı oluşacak**
 - **Dolayısıyla testin analitik ve klinik performansı ile ilgili bilgi birikimi oluşacak (duyarlılığı ve özgüllükle ilgili)**
- Veri tabanının işlenmesiyle daha güvenilir ve evrensel:
 - Referans aralıklar,
 - Kesim değerleri,
 - Klinik ve laboratuvar uygulama kılavuzları,
 - Halk sağlığı programları geliştirilebilecek, bu halk sağlığı programlarından sonuçlar çıkarılabilecektir.
- Yöntem karşılaştırmada, kurulu sistem yerine referans ölçüm yöntemleri esas alınabilecek
- YT veya DKD programlarında benzer grup değerlerinin yerine, gerçek hedef değerlerin esas alınması sağlanacak.

Sonuç

- İzlenebilirlik-Standardizasyon= Harmonizasyon çalışmaları:
 - Önümüzdeki dönemde hız kazanarak devam edecektir.
 - Kollektif çalışmaya gerek vardır (resmi kuruluşlar, mesleki kuruluşlar, standardizasyon ve akreditasyon kuruluşlar, üreticiler).
 - Tıbbi laboratuvarlar uzmanlarının bu gelişmeleri yakından takip ederek buna göre yapılanması gerekmektedir.
 - Bu ilerlemeler hasta güvenliğini de geliştirecektir.

Harmonizasyon: Aynı laboratuvar testi için farklı ölçüm prosedürlerinin eşdeğer sonuç vermesi.

- Terminoloji (Somatotropin-GH)
- Hasta hazırlanması
- Örnek alma ve hazırlama
- **Test sonucu**
- Raporlama üniteleri
- Yorumlama

TEŞEKKÜRLER