

*Araştırma Makalesi*

## Kan Sayım Cihazında Çalışılan Parametrelerin Metod Performans Değerlendirmesi

### Evaluation of Method Performance of the Parameters Studied in A Blood Counting Device

Serin AKBAYIR<sup>1</sup>, Fatma KARAZİNDİYANOĞLU<sup>1</sup>, Hatice Gülçin ESKANDARI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin

#### Özet

**Amaç:** Kalite kontrolü, kalite planlaması doğrultusunda belirlenen kalite gereksinimlerine ulaşmak için, analitik sistemlerin düzenlenmesidir. Kalite planlaması; metod performansı, reddetme özellikleri, uygun kontrol kuralı ve ölçüm sayısı seçimi, total kalite kontrol stratejisinin kabul edilmesi ve son olarak gerektiğinde değişiklik için yeniden değerlendirilmesini içerir. Bu amaçla operational process specifications grafikleri kullanılabilir. Bu çalışmada operational process specifications grafiklerini kullanarak, kan sayım cihazında çalışılan parametrelerin metod performanslarını belirlemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bir aylık dönemde normal ve yüksek seviyeli kontroller günde iki kez çalışılmıştır. Standart sapma, varyasyon katsayısı ve %bias değerleri, müsaade edilen toplam hataya göre belirsizlik ve doğruluktan sapma hesaplamasında kullanılmıştır. Operasyon noktasına göre operational process specifications grafiklerinden kontrol kural ve sayıları saptanmıştır.

**Bulgular:** Operational process specifications grafiklerinden elde edilen sonuçlara göre iki düzey kontrol materyalinin günde iki kez, trombosit, eritrosit ve lökosit sayımı için  $1_{2,5S}$  kuralının uygulanması; diğer parametrelerde ise çoklu kuralların uygulanması gerektiği sonucu elde edilmiştir.

**Sonuç:** Kan sayımı çoklu parametre olduğundan kalite kontrol kuralları belirlenmesi ve ayrı ayrı uygulanmasında zorluklar vardır. Bazı parametreler için, trombosit, eritrosit ve lökosit sayımı gibi, daha esnek kontrol gerekirken; lökosit alt grupları, hemoglobin ve hematokrit gibi parametreler için daha sıkı kontrol gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** kalite kontrolü; operational process specifications grafikleri; metod performansı.

#### Abstract

**Aim:** Quality control is the regulations of the analytical systems to achieve the defined quality requirements in accordance with a quality planning. Quality planning in a laboratory covers assessment of method performance, rejection criteria, selection of appropriate control rules and numbers of control measurements, adoption of an overall or total quality control strategy, and finally, reassessment for changes if and when necessary. For this purpose, operational process specifications graphics can be used. In this study, we aimed to determine method performance of the parameters studied in a blood counting device by employing operational process specifications graphics.

**Method:** Normal and high level control materials were analyzed twice a day throughout a month. Standard deviation, coefficient of variation, and percent bias values were used to calculate the imprecision and inaccuracy by means of the total allowable error. Based on the operation point, control rules and number of the control measurements were obtained from the operational process specifications graphics.

**Results:** Based on the data obtained from the operational process specifications graphics, it was concluded that it is necessary to use two level control materials twice a day, and  $1_{2,5S}$  rule for platelet, erythrocyte and leukocyte counts and multirules for the other parameters.

**Conclusion:** As blood counting systems possess multiple parameters, it is difficult to determine quality control rules and applications of these rules separately. For some parameters such as platelet, erythrocyte and leukocyte loose control is required while the parameters as leukocyte subgroups, hemoglobin and hematocrit need very tight control.

**Keywords:** quality control; operational process specifications graphics; method performance.

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg, 2011;4(3):37-42

Geliş Tarihi : 28.09.2012

Kabul Tarihi : 26.11.2012

Yazışma Adresi: Araş. Gör. Dr. Serin AKBAYIR, Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü 33100 Mersin

Tel : 0324 337 43 11 / 1530

Faks : 0324 337 43 05

E-posta: serinakbayir@mynet.com

\*Bu çalışma Türk Klinik Biyokimya Derneği'nin 28 Nisan-1 Mayıs 2011 tarihleri arasında Antalya'da yapılan XI. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

## Giriş

Kalite kontrolü; belirlenen kalite gereksinimleri doğrultusunda, problemleri önceden saptamak için gerekli olan düzenlemelerin yapılmasıdır. İnternal kalite kontrol ve eksternal kalite kontrol bu düzenlemeleri sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. İnternal kalite kontrol; laboratuvar içinde, üretici firmadan elde edilen, içeriği bilinen materyallerle cihazın ölçüm doğruluğunu değerlendirmek amacıyla yapılmaktadır. Eksternal kalite kontrol ise; ulusal ya da uluslararası bir kalite kontrol firmasından gelen kontrol materyalleri ile yapılır. İnternal kalite kontrol analitik yöntemin doğruluk ve kesinliğinin günlük olarak izlenmesini sağlarken, eksternal kalite kontrol yöntemin doğruluğunun uzun dönem korunmasını sağlamaktadır (1).

İnternal kalite kontrol prosedürleri; yöntemin kurulduğu, kalibre edildiği veya doğru çalıştığının düşünüldüğü bir başlangıç zamanından sonra bu varsayılan doğruluktan sapma olup olmadığını kontrol etmeye yarar. Operational Process Specifications (OPSspecs), 6 Sigma gibi değişik kalite planlama araçları bulunmaktadır. Total analitik hata ya da klinik karar düzeylerine göre hazırlanan metod performansı, bu performansa uygun kontrol kuralları ve kontrol ölçüm sayısı, bu koşullar altında hata saptama ve yanlış red olasılıkları OPSspecs grafikleri ile belirlenebilmektedir. OPSspecs grafiklerinde izin verilen %bias (inaccuracy, doğruluktan sapma) y-ekseninde, izin verilen %standart sapma (imprecision, belirsizlik) x-ekseninde yer almaktadır (Şekil 1). Metodun rastgele hatası ve sistematik hatasına karşılık gelen nokta “operasyon noktası” olarak gösterilir. Her bir OPSspecs grafiği, belirli toplam hata sınırı ve belirli hata tespit olasılığına göre hazırlanır (2, 3, 4).

Yanlış red olasılığı (Pfr: Probability for false rejection), ölçüm prosedüründe yöntemin doğasından gelen belirsizlik dışında herhangi bir analitik hatanın olmadığı durumda analitik çalışmanın reddedilme olasılığıdır. İdeali 0.000'dır. Pfr için 0.01-0.05 aralığı pratikte kabul edilmektedir. Hata tespit olasılığı (Ped: Probability for error detection), ölçüm prosedüründe yöntemin doğasından gelen belirsizliğe ek olarak hata varlığında analitik çalışma reddedilme olasılığıdır. İdeali 1.00'dir ve bunun anlamı hata oluştuğunda %100 tespiti demektir. Pratikte 0.90 olması ideal performans olarak kabul edilmektedir (2).

Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) düzenlemelerinde her test için izin verilebilir total hata (Total Allowable Error :TEa) belirlenmiştir. Ayrıca CLIA her laboratuvarın kendi ortalama ve standart sapmalarını (SD) belirlemelerini öngörmektedir. Kontrol materyalleri kullanılarak, belli bir lot için tekrarlayan testler yapılarak, varyasyon katsayısı (CV: coefficient of variation), %bias gibi istatistiksel

parametreler belirlenir. SD, kontrol sonuçlarının beklenen ortalama değerinin etrafındaki dağılımları ile ilişkilidir. Büyük SD geniş dağılım, daha büyük rastgele hata ve zayıf tekrarlanabilirlikle ilişkili iken; küçük SD dar ve keskin bir dağılım, daha küçük rastgele hata ve daha iyi tekrarlanabilirlikle ilişkilidir. %CV, metodun performansını göstermeye yarar. Ortalamanın bir yüzdesi olarak SD'yi tanımlar ve ne kadar küçük bir değerse metod o kadar iyi, sistem o kadar güvenilirdir (5,6).

%Bias, ölçülen değer gerçek değerden uzaklaşma derecesidir. Günlük çalışılan internal kalite kontrol materyalinin beklenen hedef değeri ile cihazın ölçtüğü değer arasındaki farkın yüzde ifadesidir (2).

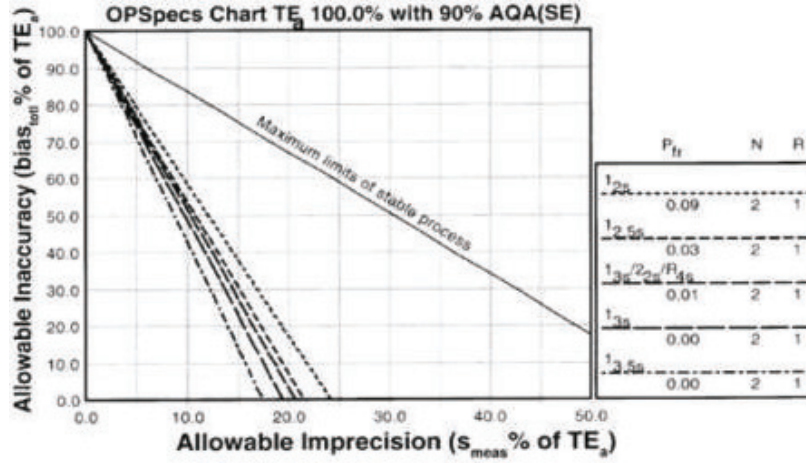
Laboratuvarlarda, tam kan sayımında daha hızlı ve daha doğru sonuç vermek için otomatize cihazlar kullanılmaktadır. Gün geçtikçe geliştirilen, özellikleri artırılan cihazların çalışma kalitesi belli zaman aralıkları ile test edilmektedir.

Laboratuvarımızda kullandığımız Sysmex XT2000i otomatize kan sayımı cihazında 24 parametreye kadar değerlendirme yapılmaktadır. Fluorescence Flow Cytometry (FFC) teknolojisi ile her bir hücre ayrı ayrı tanımlanabilmektedir. Günlük internal kalite kontrol sonuçları Levey-Jennings grafikleri üzerinde değerlendirilmektedir (7).

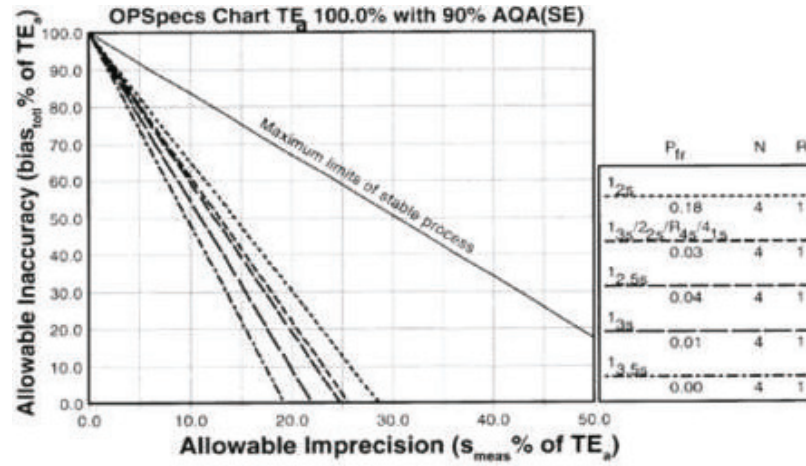
Bu çalışmada OPSspecs grafiklerini kullanarak kan sayım cihazında çalışılan parametrelerin metod performanslarının belirlenmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntemler

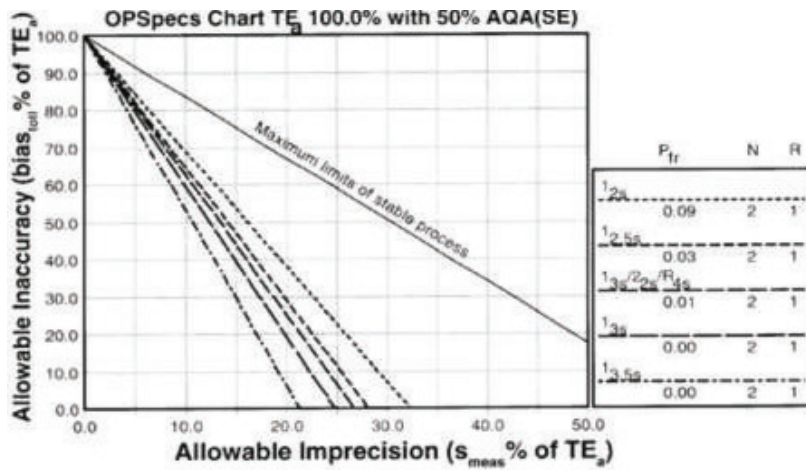
Çalışmamızda, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda kullandığımız Sysmex XT2000i (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) kan sayım cihazında 15 Temmuz-15 Ağustos 2010 tarih aralığındaki, bir aylık dönemde normal ve yüksek seviyeli iki düzey kontrol günde iki kez çalışılmıştır. Kontrol materyalleri firmanın önerdiği gibi yavaşça karıştırılarak, oda ısısına gelince tüplerin kapağı kapalı olacak şekilde çalışılmıştır. Elde edilen verilerden SD, %CV, %bias değerleri hesaplanıp, CLIA'nın belirlemiş olduğu TEa değerlerine göre <http://www.westgard.com/sayfasi>, Normalized OPSspecs Calculator alt başlığından belirsizlik ve doğruluktan sapma hesaplaması yapılmıştır (8, 9). Belirsizlik ve doğruluktan sapma değerleri ile belirlenen operasyon noktasına göre öncelikle %90 Analitik Kalite Güvence (Analytical Quality Assurance-AQA) günde 1 kez 2 düzey kontrol verilen ilk grafik üzerinden değerlendirme yapılmıştır. Burada sınırı aşan durumlarda sonraki ve daha sıkı kuralları gerektiren %90 AQA ve %50 AQA grafiklerinde değerlendirme yapıp analitik kalite güvence düzeyi, hata saptama olasılığı, yanlış red olasılığı ve kontrol kural ve sayıları belirlenmiştir (Şekil 1, 2, 3, 4) (8).



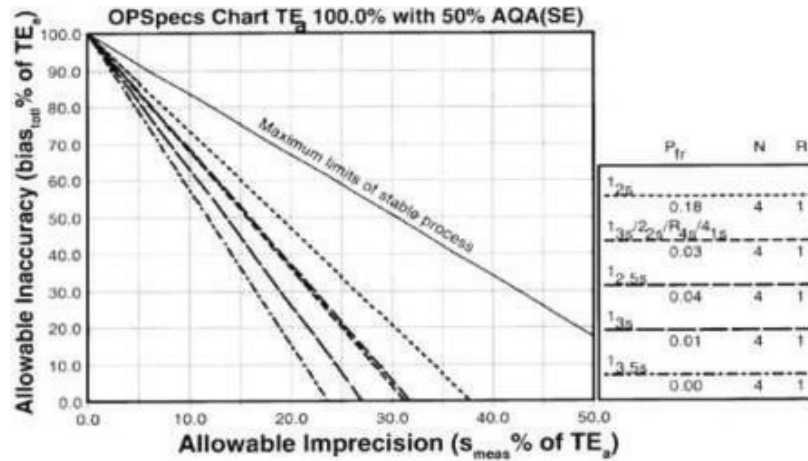
Şekil 1. OPSpecs Grafiği. %90 AQA, günde 1 kez, 2 farklı seviye kontrol (8)



Şekil 2. OPSpecs Grafiği. %90 AQA, günde 2 kez, 2 farklı seviye kontrol (8)



Şekil 3. OPSpecs Grafiği. %50 AQA, günde 1 kez, 2 farklı seviye kontrol (8)



Şekil 4. OPSpecs Grafiği. %50 AQA, günde 2 kez, 2 farklı seviye kontrol (8)

### Bulgular

İnternal %bias, internal %CV değerleri kullanılarak OPSpecs grafiklerinden elde edilen normal ve yüksek seviye kontrol sonuçları Tablo 1 ve Tablo 2'de verilmiştir. Tablolarda kan sayımı cihazında çalışılan hematokrit, hemoglobin, lökosit ve alt grupları, eritrosit ve trombosit parametrelerinin kontrol materyali firma ortalama değeri (X), ölçüm sonuçları ortalaması (X''), ölçüm sonuçlarına

göre hesaplanan SD, %CV ve %bias değerleri verilmiştir. Bu sayısal sonuçlara göre elde edilen belirsizlik (IMP) ve doğruluktan sapma (INACC) değerleri ile OPSpecs grafikleri üzerinde operasyon noktası belirlenmiştir. Buna göre günde iki kez trombosit, eritrosit ve lökosit sayımında %90 AQA grafiğine göre  $1_{2,5S}$  kuralının uygulanması; diğer parametrelerde ise %50 AQA grafiğine göre çoklu kuralların uygulanması gerektiği sonucu elde edilmiştir.

**Tablo 1.** Kan sayım cihazında değerlendirilen parametrelerin normal seviye kontrol sonuçları

Analit	TEa	X	X''	SD	%CV	%Bias	IMP	INACC
Bazofil	T ±3 SD	4.41	4.47	0.14	3.2	1.4	33.32	14.9
Eozinofil	T ±3 SD	0.68	0.68	0.05	7.7	0	33.33	0
Hematokrit	T ± 6%	34.4	34	0.61	1.8	1.3	29.9	21.67
Hemoglobin	T ± 7%	11.8	11.9	0.15	1.3	1.1	21	18.33
Lenfosit	T ±3 SD	1.89	2.06	0.076	3.7	8.9	33.33	80.4
Monosit	T ±3 SD	0.68	0.69	0.05	7.3	1.4	33.4	6.45
Nötrofil	T ±3 SD	3.23	3.18	0.12	3.6	1.6	33.4	14.16
Trombosit	T ± 25%	210	222	11.8	5.3	5.8	21.26	23.2
Eritrosit	T ± 6%	4.35	4.35	0.06	1.3	0.05	23	0.83
Lökosit	T ± 15%	6.48	6.57	0.18	2.7	1.4	18.27	9.33

X: Kontrol materyali hedef değeri, X'': Elde edilen ortalama değer,

IMP: Imprecision (Belirsizlik), INACC: Inaccuracy (Doğruluktan sapma)

**Tablo 2.** Kan sayım cihazında değerlendirilen parametrelerin yüksek seviye kontrol sonuçları

Analit	TEa	X	X''	SD	%CV	%Bias	IMP	INACC
Bazofil	T ±3 SD	12.46	12.6	0.4	3.1	1.1	33.4	11.6
Eozinofil	T ±3 SD	1.94	1.85	0.14	7.6	4.7	33.34	20.7
Hematokrit	T ± 6%	45.8	45.8	1	2.1	0	36.4	0
Hemoglobin	T ± 7%	16.1	16.1	0.3	1.8	0.3	31.05	5
Lenfosit	T ±3 SD	4.24	4.57	0.16	3.6	7.8	33.34	74.3
Monosit	T ±3 SD	1.79	1.69	0.14	8.5	5.9	33.14	23.6
Nötrofil	T ±3 SD	9.02	8.7	0.3	3.4	3.4	33.31	32.85
Trombosit	T ± 25%	463	499	2.6	5.2	3	20.82	12
Eritrosit	T ± 6%	5.25	5.27	0.07	1.4	0.3	22.14	5
Lökosit	T ± 15%	16.99	16.84	0.43	2.5	0.9	17.02	6

X: Kontrol materyali hedef değeri, X'': Elde edilen ortalama değer,  
IMP: Imprecision (Belirsizlik), INACC: Inaccuracy (Doğrulukta sapma)

## Tartışma

Metodların, cihazların ve analiz sonuçlarının güvenilirliğini kontrol etmek için ortalama ve SD değeri bilinen kontrol materyalleri kullanılır. Kullanıcının ihtiyacına, cihazın ve metodun performansına, ayrıca hata kaynaklarına bağlı olarak günlük hangi sıklıkta kontrol materyalinin çalışılması gerektiği belirlenir.

Analitik kalite kontrolü sürecinde, farklı düzeydeki kontrol materyalleri ile istatistik yapmaya yetecek kadar aynı şartlarda en az 20 çalışma sonucu alınarak değerlendirilir. Elde edilen verilerin ortalama ve SD değerleri bulunur (6). Analitik çalışma sonucu her test için elde edilen %CV ve %bias değerleri yanında, TEa değeri de kullanılarak belirsizlik ve doğrulukta sapma hesaplanır. Kalite kontrol planlama araçları ile analitik sürecin performansı ve laboratuvarın ihtiyaçlarına göre en az yanlış red ve en fazla hata saptama olasılığı olan kalite kontrol kuralları belirlenerek uygulanır (10). Her test için seçilen kalite kontrol kuralı ve günlük uygulama sayısı, yanlış red ve hata saptama oranını etkilemektedir. Hatalı bir kuralın uygulanması yanlış alarmlara, sık kontrol ya da kalibrasyon verilmesine neden olarak maliyeti arttırabilmektedir.

Günlük kontrol sayısı ve kontrol kurallarının seçimi laboratuvarın kalite hedefleri ile ilgilidir. Çok fazla yanlış alarma neden olmadan, en fazla karşılaşılan laboratuvar problemlerini saptayacak güçte kontrol kuralları ve sayısı seçilmelidir (1).

Kan sayımı, çoklu parametre olduğundan kalite kontrol kuralları belirlenmesi ve ayrı ayrı uygulanmasında zorluklar vardır. Trombosit, eritrosit ve lökosit sayımı için belirlenen kalite kontrol kuralları daha esnek iken; lökosit alt grupları, hemoglobin ve hematokrit parametrelerinin izin verilebilir hata yüzdelerinin düşük olması, belirsizlik ve doğrulukta sapma değerlerinin

yüksek saptanmış olması nedeniyle, kontrol kurallarının daha sıkı uygulanması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Elde ettiğimiz bu verilerle %bias ve %CV değerlerini azaltmaya yönelik olarak, cihaz kontrolleri ve kalibrasyon sıklığının artırılması kararı alınmıştır. TEa, laboratuvar test sonuçlarının tıbbi kullanımından elde edilen profesyonel kararları, klinisyenlere uygulanan anketler, analitin bireyiçi biyolojik değişkenlik düzeyleri ve analitin referans aralıkları temel alınarak hesaplanmaktadır. TEa'nın daha büyük olduğu bazı parametrelerde kuralların daha esnek olduğu görülürken, diğer yandan kan sayımı parametrelerinde olduğu gibi daha düşük izin verilebilir hata payının olması kuralların daha sıkı uygulanmasını gerektirmektedir (9,12).

Sağlık alanında her zaman sıfır hata hedeflenmektedir. Çok sayıda değişkenin etkisi altında olması nedeniyle bu hedefe ulaşmak zor olmaktadır. Analitik sürecin değişkenlerle beraber değerlendirilmesinde, yardımcı kalite kontrol ve değerlendirme programları yol gösterici olmakta, uzun süreçte metod performansı hakkında bilgi vermesi açısından yararlı olmaktadır (11).

## Kaynaklar

1. Westgard JO, Klee GG. Kalite Yönetimi. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, 5. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2005;285-98.
2. Westgard JO. QC - The chances of rejection. Erişim: <http://www.westgard.com/lesson15.htm>. Erişim tarihi: 27.06.2012
3. Westgard JO. Charts of operational process specifications (OPSpecs charts) for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing criteria. *Clin Chem* 1992;38:1226-33.

4. Westgard JO. Analytical quality assurance through process planning and quality control. *Arch Panthol Lab Med* 1992;116:765-69.
5. Westgard JO. QC - The chances of rejection. Erişim: <http://www.westgard.com/lesson14.htm> Erişim Tarihi: 03.05.2011
6. Mehmetoğlu İ. Kalite Kontrolü. Mehmetoğlu İ. Klinik Biyokimya Laboratuvarı El Kitabı. 4. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007;359-66.
7. Erişim: [http://www.roche.com.tr/portal/roche\\_tr/diaurunler](http://www.roche.com.tr/portal/roche_tr/diaurunler) Erişim tarihi: 02.07.2012
8. Erişim: <http://www.westgard.com/normalized-opspecs/calculator.htm>. Erişim tarihi: 10.03.2011
9. Clinical Quality Requirements. CLIA Proficiency Testing criteria. Erişim: <http://www.westgard.com/clia.htm#hem> Erişim tarihi: 17.03.2011
10. Parvin CA. Quality-control (QC) performance measures and the QC planning process. *Clinical Chemistry* 1997; 43(4):602-7.
11. Aslan D, Demir S. Laboratuvar Tıbbında Altı-Sigma Kalite Yönetimi. *Turk J Biochem* 2005;30(4):272-8.
12. Koch DD, Peters T. Yöntemlerin Değerlendirilmesi İstatistiksel Tekniklere Giriş. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler, 5. Baskı, Ankara, Palme Yayıncılık, 2005;234-50.