



**Laboratuvar Sonuçlarının  
Değerlendirilmesinde Analitlerin  
Biyolojik Varyasyon Verilerinin Önemi**  
Importance of Biological Variation Data of Analytes in  
Interpretation of Laboratory Results

Özlem Görüroğlu Öztürk<sup>1</sup>, Esin Damla Ziyanoğlu Karaçor<sup>1</sup>, Gülhan Şahin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

**ABSTRACT**

Clinical laboratories should minimize all the sources of variations (preanalytical, analytical and biological variations) and manage them during the entire process leading to the laboratory report. Biological variation data of analytes has been widely used in for many purposes, such as evaluating the significance of changes in serial results which is known as reference change values. Conventional population based reference values do have serious intrinsic problems and thus, there is a need for revisiting practical applications of these values for getting more useful laboratory data. This paper explains the magnitude of within- and between subject biological variation of analytes and details the reference change value applications of biological variation data.

**Key words:** Biological variation, reference change value, reference value

**ÖZET**

Klinik laboratuvarlar, laboratuvar süreçleri ile ilişkili tüm varyasyon kaynaklarını (preanalitik, analitik ve biyolojik varyasyonlar) en alt düzeye indirmeli ve laboratuvar sonucu verilene kadar tüm süreci yönetmelidirler. Analitlerin biyolojik varyasyon verileri referans değişim değeri olarak bilinen seri ölçümler arasında anlamlı farklılıkların değerlendirilebilmesi gibi pek çok farklı amaç için sıklıkla kullanılmaktadır. Geleneksel olarak kullanılan popülasyona dayalı referans değerlerinin kendine özgü problemleri bulunmaktadır ve bundan dolayı daha yararlı laboratuvar verileri elde edebilmek için bu değerlerin pratik uygulamalarının yeniden gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu makalede analitlerin birey-içi ve bireyler-arası biyolojik varyasyonlarının önemi açıklanarak biyolojik varyasyon verilerinin



referans değişim değeri hesaplanması ve uygulamaları anlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Biyolojik varyasyon, referans değeri, referans değişim değeri

## Giriş

İnsanların yaşamı süresince meydana gelen biyolojik varyasyon, büyüme, yaşlanma, gebelik, menapoz, ve diğer normal koşullar ile ilişkilidir. Laboratuvarlarda ölçümü yapılacak maddelerin (analitler) varyasyonu, dolaşıma salınan hücreli kökenli çeşitli hormonlarda olduğu gibi aydınlık-karanlık veya mevsimsel değişiklikler gibi dış etmenler aracılığıyla ortaya çıkabilmektedir<sup>1</sup>. Bununla birlikte bütün analitleri etkileyen bir diğer varyasyon ise birey-içi varyasyondur ve her bir bireyin denge noktası etrafında rastgele dalgalanmalar olarak tanımlanır. Bireylerin denge noktaları birbirlerinden farklı olabilir, bu farklılıktan kaynaklanan varyasyon ise bireyler-arası varyasyon olarak tanımlanır. Bu değerler matematiksel olarak varyasyon katsayısı (coefficient of variation, CV) ile gösterilir ve Birey-içi varyasyon için CV<sub>i</sub>, bireyler-arası varyasyon için CV<sub>a</sub> terimi kullanılır<sup>2</sup>.

Laboratuvar tıbbında analitlerin ölçümünde güvenilir sonuçlar verilebilmesi için biyolojik varyasyonun hesaba katılması gerekmektedir. Laboratuvar ölçümlerinde, örnek toplama, örnek transportu ve saklanması, reaktiflerin hazırlanması, cihazların bakımı, yöntem tipi ve bunlara bağlı olarak olası bir değişkenlik mevcuttur. Güvenilir sonuçlar elde edebilmek için varyasyona neden olan kaynaklar en aza indirilmelidir. Bu süreç, örneklerin doğal varyasyonu hariç, ilişkili tüm laboratuvar süreçleri için mümkündür<sup>3</sup>. Bu amaçla laboratuvar uzmanlarının birey-içi ve bireyler-arası biyolojik varyasyon komponentlerini (CV<sub>i</sub>, CV<sub>a</sub>) hesaplayıp değerlendirerek, raporlanmaya kadar giden tüm süreç boyunca uygun bir şekilde yönetimini sağlamalıdır.

Rutin laboratuvar çalışmalarında, analitlerin biyolojik varyasyon hesaplamalarının pek çok uygulama alanı olmakla birlikte bu derlemede özellikle hesaplanmış biyolojik varyasyon değerlerinin, referans değişim değeri (referans change value, RCV) olarak bilinen hastaların ardışık sonuçları arasındaki değişikliklerin belirlenmesindeki önemi vurgulanacaktır.

## Birey-İçi ve Bireyler-Arası Biyolojik Varyasyonun Hesaplanması

Birey-içi ve bireyler-arası biyolojik varyasyonun hesaplanması ve öneminin değerlendirilmesi için aşağıdaki prosedürlerin takip edilmesi gerekmektedir<sup>4</sup>:

- Sağlık durumu bilinen belirli sayıdaki bireyden belirli sayıda örnek elde edilmelidir.
- Örnekler analiz edilene kadar uygun, stabil şartlarda saklanmalıdır.
- Örnekler analiz edilmeli ve eş zamanlı olarak kontrol materyallerinden veya aynı örneğin çift çalışılması ile analitik biyolojik varyasyon saptanmalıdır.
- Varyasyon komponentleri (analitik, birey içi, bireyler arası), analiz sonuçlarından varyans analizi (analysis of variance, ANOVA) ile hesaplanır.

Biyolojik varyasyon hesaplamalarının güvenilir olduğundan emin olmak için, preanalitik faktörlerin yakından sıkı bir şekilde kontrol edilmesi gerekir. Eğer sağlıklı bireylerle çalışılıyorsa, bireyler örnek toplama süresince normal günlük yaşamlarına devam etmelidirler. Kan alma ile ilgili koşullar açık bir şekilde tanımlanmalı ve bütün bireylere aynı şekilde uygulanmalıdır. Örnek toplama işlemi aynı flebotomist tarafından, günün aynı saatinde, turnike zamanı eşit olacak şekilde ve hastalar birkaç dakika dinlendikten sonra gerçekleştirilmelidir. Sağlıklı olmayan bireylerde (hasta bireyler, transplant alıcıları gibi) biyolojik varyasyon hesaplamaları için bu aynı koşullar uygulanmalı, ek olarak bu bireyler hastalık durumları bakımından stabil halde olmalıdırlar<sup>5,6,7</sup>. Bununla birlikte, teknik olarak bakılacak olunursa, örnekler bir günden daha kısa aralıklarla alınmamalıdır. Bu kısıtlamanın haricinde örneklemeler arasındaki süre istenilen aralıklarla yapılabilir (örneğin, örnekler her gün, haftada bir veya ayda bir alınabilir)<sup>8</sup>. Çalışılan birey sayısı ve örnek sayısı çok önemli olmamakla beraber, en az 10 birey ve 5 örnek ile çalışılması önerilmektedir. Çalışmada kullanılan analitik yöntem, enstrüman ve reaktifler, biyolojik varyasyon hesaplamalarında herhangi bir fark yaratmamaktadır. Cinsiyet, yaş, ırk, coğrafi bölge gibi bireyle ilişkili faktörler sonuçlarda değişiklik oluşturmamaktadır<sup>2,9</sup>. Analitlerin biyolojik varyasyonlarının hesaplanabilmesi için aşağıda gösterilen formüller kullanılmaktadır<sup>2</sup>. Bu formüllerde CV<sub>i</sub>; birey-içi varyasyon, CV<sub>G</sub>; bireyler-arası varyasyon, CV<sub>Ti</sub>; total birey-içi varyasyon, CV<sub>T</sub>; total varyasyon ve CV<sub>A</sub>; analitik varyasyonu simgelemektedir.

$$CV_i = (CV_{Ti}^2 - CV_A^2)^{1/2}$$

$$CV_G = (CV_T^2 - CV_i^2 - CV_A^2)^{1/2}$$

Pek sayıda analit için biyolojik varyasyon hesaplamalarının yapıldığı çalışmalar yapılmıştır<sup>10-12</sup>. Tüm mevcut biyolojik varyasyon hesaplamaları ilk olarak 1999 yılında Ricos ve arkadaşları

tarafından derlenmiş ve bu konuyla ilgili her iki yılda bir güncellenen bir veritabanı oluşturulmuştur<sup>8</sup>. Veri tabanının güncelleştirilmesi en son 2012 yılında yaklaşık 369 analit için yapılmıştır (<http://www.westgard.com/biodatabase-2012-update.htm>)<sup>13</sup>. Böylece pek çok ortak kullanılan test için bu bilgilere hali hazırda laboratuvar kullanımı için ulaşılabilir. Bununla birlikte bu yönde daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır. Örneğin biyolojik varyasyonları henüz hesaplanmamış olan yüzlerce analit bulunmaktadır. İleride yapılacak olan çalışmalarda bu özel testlere odaklanmak gerekmektedir.

### Ardışık Sonuçlardaki Değişikliklerin Öneminin Değerlendirilmesi

Bir bireyin ardışık iki sonucu arasındaki değişikliğin klinik önemini değerlendirirken varyasyonun analitik ( $CV_A$ ) ve fizyolojik kaynakları dikkate alınır (preanalitik varyasyon kaynaklarının minimal olduğu varsayılır). İki sonuç arasındaki değişikliğin klinik önemini betimleyen sayısal değer klasik olarak kritik fark veya günümüzde RCV olarak bilinmektedir<sup>14</sup> ve aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır:

$$RCV = k \times \sqrt{2} \times \sqrt{CV_A^2 + CV_I^2}$$

Bu formülde k değeri % 95 güven aralığı için 1,65 olarak belirlenmiştir. Yine  $CV_A$  ve  $CV_I$  sırasıyla analitik ve birey-içi varyasyon katsayısıdır. Bazı otörler bu formülün biraz farklısını da kullanmaktadır (karekök içindeki bölüm yerine  $CV_{I+A}$ )<sup>15</sup>. Bu her iki formül ile elde edilen sonuçlar hemen hemen aynıdır. Laboratuvarların istenilen kalite değerlerine ulaşabilmesi için kullanılan formül, özellikle  $CV_I$  'ya bağlı olduğundan RCV değeri bütün laboratuvarlar için aynıdır<sup>16</sup>. Bu durum, sağlık durumundaki değişiklikler için, analitlerin çoğunluğunun yüksek bireysellik (birey-içi biyolojik varyasyonun bireyler-arası biyolojik varyasyondan daha düşük olması) göstermesinden ötürü çapraz RCV kavramının popülasyona dayalı referans aralıklarından daha iyi bir yaklaşım olacağı anlamına gelmektedir<sup>17</sup>.

### Popülasyona Dayalı Referans Değerlerin Kullanılabilirliğinin Değerlendirilmesi

Popülasyona dayalı referans değerler bireysellik indeksi (individuality index, II) ile adlandırılmakta olup birey-içi biyolojik varyasyonun bireyler-arası biyolojik varyasyona oranı ile belirlenir;

$$II = CV_I / CV_G$$

Bu indeks bu güne kadar derlenmiş pek çok analit için olduğu gibi 1'in altına olduğunda bir bireyin ardışık iki sonucu RCV' nin dışında, fakat popülasyona dayalı referans aralıklarının içinde olabilir. Bu durumda, bir test sonucunun yorumlanırken, en az 2 istek yapılmış ve aynı test için 2 sonuç arasındaki farkın ilgili RCV' den daha yüksek olması halinde düzeltilmesi daha doğrudur. Sonuç olarak, tek bir testin sonucunu, yalnızca bireysellik indeksi 1' in üzerinde olan analitler için popülasyona dayalı referans aralıkları ile karşılaştırmak yeterlidir. Bu amaç için maksimum duyarlılık bireysellik indeksinin 0,6 veya altında ve 1,4 veya üstünde olduğu durumlarda mümkündür<sup>4</sup>.

## Sonuç

Tıbbi laboratuvarların en önemli rollerinden bir tanesi hastanın durumu hakkındaki değişiklikler konusunda klinisyenleri haberdar etmesidir. Bu amaçla biyolojik varyasyon uygulamalarının yakın gelecekte rutin hizmet veren bütün laboratuvarlarda kullanılması gerekmektedir. Bu hesaplamaların yapılabilmesi ve uygulanabilmesi için gerekli tüm unsurlar günümüzde iyi bilinmektedir. Bu uygulamalar, sağlıklı bireylerde ve kronik seyirli bazı patolojik hastalıklarda değerlendirilen analitler<sup>14,18 19 20</sup> için açık bir şekilde tanımlanmış RCV değerlerine ve istatistiksel olasılıklara dayalıdır. Bir hastada belirli bir analitin iki ayrı zamanda ölçülen değerlerinin o analit için belirlenmiş RCV oranlarını aşması durumunda laboratuvar bilişim sistemlerinin laboratuvar uzmanlarına ve klinisyenlere gerekli uyarıları verebilecek niteliklerde olması gerekmektedir. Laboratuvarların, elde edilen sonuçların doğru yorumlanması ile ilgili faaliyetlerini geliştirmek amacıyla bu uygulamaları rutin olarak uygulamaları önem taşımaktadır<sup>3, 21</sup>. Laboratuvar bilişim sistemleri, aynı hastadan alınan ardışık iki sonuç için RCV' i uygulayabilmeli ve hedef analitin sayısal sonucundan sonra ikinci raporu önceden tanımlanmış sinyal ile etiketleyebilmelidir<sup>3</sup>. Bu uygulama, şu anda dünya çapında kullanılan ve her bir testi ilgili popülasyona dayalı referans aralıklarına göre karşılaştıran uygulamalara göre çok daha yararlı olabilir. Pek çok analit güçlü bireysellik göstermektedir ve bu nedenle bir bireyin bir test sonucunun bir önceki değer ile karşılaştırılması klasik referans aralıkları ile karşılaştırılmasından daha değerli bilgiler verebilecektir.

## Kaynaklar

1. Ricós C, Arbós MA. Quality goals for hormone testing. *Ann Clin Biochem.* 1990; 27:353-8.
2. Fraser FG. The nature of BV. In: Fraser CG. *Biological variation: from principles to practice.* Washington: AACC Press Washington, 2001:1-28.
3. Ricos C, Perich C, Minchinela J, Alvarez V, Simon M, Biosca C et al. Application of biological variation - a review. *Biochem Med.* 2009; 19:250-9.
4. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1989; 27:409-37.
5. Biosca C, Ricós C, Jiménez CV, Lauzurica R, Galimany R. Model for establishing biological variation in non-healthy: renal posttransplantation. *Clin Chem.* 1997; 43:2206-8.
6. Biosca C, Ricós C, Jiménez CV, Lauzurica R, Galimany R. Are equally spaced collections necessary to assess biological variation? Evidence from renal transplant recipients. *Clin Chim Acta.* 2000; 301:79-85.
7. Ozturk OG, Balal M, Sahin G, Yuzbasioglu S, Karacor D, Budak B et al. Biological variation and reference change values in renal post-transplantation; way to assess routine parameters. *Balkan Journal of Clinical Laboratory.* 2011; 19(11):P128
8. Ricos C, Alvarez V, Cava F, Garcia-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV et al. Current databases on biologic variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest.* 1999; 59:491-500.
9. Fraser CG, Cummings ST, Wilkinson SP, Neville RG. Biological variation of 26 clinical chemistry analytes in elderly people. *Clin Chem.* 1989; 35:783-6.
10. Fraser CG. The application of theoretical goals based on biological variation data in proficiency testing. *Arch Pathol Lab Med.* 1988; 112:404-15.
11. Fraser CG. Biological variation in clinical chemistry. An update: collated data 1988-1991. *Arch Pathol Lab Med.* 1992; 116:916-23.
12. Sebastián MA, Lirón FJ, Fuentes X. Intra and inter-individual biological variability data bank. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997; 35:845-52.
13. Minchinela J, Ricós C, Perich C, Fernández-Calle P, Alvarez V, Domenech M. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2012 update. <http://www.westgard.com/biodatabase-2012-update.htm>. erişimtarihi: 14.10.2012.
14. Fraser CG. Changes in serial results. In: *Biological variation: from principles to practice.* Washington: AACC Press, 2001:67-90.
15. Biosca C, Ricós C, Lauzurica R, Galimany R, Hyltoft Petersen P. Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal post-transplantation. *Clin Chem.* 2001; 47:2146-8.

16. Ricós C, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Iglesias N, Jimenez CV et al. The reference change value: a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004; 64:175-84.
17. Ricós C, García-Lario JV, Álvarez V, Cava F, Jimenez CV, Minchinela J et al. Biological variation database and quality specifications for imprecision, bias and total error. The 2008 update. <http://westgard.com/guest36.htm>. erişimtarihi: 14.10.2012.
18. Fraser CG. Data on biological variation: essential prerequisites for introducing new procedures. *Clin Chem* 1994; 40:1671-3.
19. Hyltoft Petersen P, Ricós C, Stöckl D, Libeer JC, Baadenhuijsen H, Fraser CG et al. Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1996; 34:983-99.
20. Fraser CG, Stevenson HP, Kennedy IMG. Biological variation data are necessary prerequisites for objective auto verification of clinical laboratory data. *Acred Qual Assur.* 2002; 11:455-60.
21. Ozturk OG. Using biological variation data for reference change values in clinical laboratories. *Biochem Anal Biochem* 2012; 1:e106.

**Correspondence Address / Yazışma adresi:**

Özlem Görüroğlu Öztürk,  
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
01330 Adana, Turkey  
e-mail: ozlem\_goruroglu@yahoo.com