

Lityum Testinin Ölçüm Belirsizliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Measurement Uncertainty of Lithium Testing

Cemal POLAT¹ 

ÖZ

Amaç: Laboratuvarımızda lityum testinin ölçüm belirsizliğini hesaplamak ve uluslararası kuruluşların belirlediği % total izin verilen hata (%TEa) değerleriyle karşılaştırmaktır.

Araçlar ve Yöntem: Çalışma 01 Ocak 2021 – 30 Eylül 2021 tarihleri arasında kapsamaktadır. Veriler laboratuvar bilgi sisteminden geriye dönük olarak elde edildi. Laboratuvarımızda lityum testi serum numunesinde Siemens ADVIA 2400 otomatikte analiz edilmiştir. Lityum testinin ölçüm belirsizliği Nordtest teknik raporu 537'ye göre hesaplandı.

Bulgular: Çalışmamızda lityum testi için iç kalite kontrol belirsizlik değeri %4.37, dış kalite kontrol belirsizlik değeri %2.093 ve genişletilmiş belirsizlik değeri ise %95 güven aralığında %13.92 olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda lityum testinin ölçüm belirsizliği CLIA'88'nin belirlediği %TEa değerine göre kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur. Fakat Rilibak'ın belirlediği %TEa değerine göre ise kabul edilebilir düzeyinin dışında tespit edilmiştir. Lityum testi başta olmak üzere laboratuvar testlerimizin kalite standartlarının artırılması düşünüldü. Laboratuvarlarda testlerin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması ve gerektiğinde ulaşılabilir olması laboratuvarların kalitesinin artmasına ve klinisyenlerin hastalarına yönelik klinik karar süreçlerine yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: dış kalite kontrol; iç kalite kontrol; ölçüm belirsizliği

ABSTRACT

Purpose: Our aim was to calculate the measurement uncertainty of the lithium test in our laboratory and compare it with the % total allowable error (%TEa) values determined by international organizations.

Materials and Methods: The study covers the period between 01 January 2021 and 30 September 2021. Data were obtained from the laboratory information system retrospectively. Lithium in serum samples are analyzed by spectrophotometric method in Siemens ADVIA 2400 autoanalyzer. The measurement uncertainty of the lithium test was calculated according to the Nordtest technical report 537.

Results: The internal quality control uncertainty value for lithium testing was 4.37%, the external quality control uncertainty value was 2.093% and the extended uncertainty value was 13.92% at the 95% confidence interval in our study.

Conclusion: In our study, the measurement uncertainty of the lithium test was found to be acceptable compared to the TEa% value determined by CLIA'88. However, it was determined to be outside the acceptable level according to the TEa% value determined by Rilibak. It is considered essential to enhance the quality standards of our laboratory tests, particularly the lithium testing. Calculating the measurement uncertainty of tests in laboratories and making them available when necessary can help improve the quality of laboratories and assist clinicians in making clinical decisions for their patients.

Keywords: external quality control; internal quality control, measurement uncertainty

Gönderilme tarihi: 09.12.2022; Kabul edilme tarihi: 02.05.2023

¹ Isparta Şehir Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Isparta, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Cemal Polat, Isparta Şehir Hastanesi, Biyokimya Bölümü, Isparta, Türkiye. e-posta: drcpolat@gmail.com

Makaleye atıf için: Polat C. Lityum testinin ölçüm belirsizliğinin değerlendirilmesi. Ahi Evran Med J. 2023;7(3):304-308. DOI: 10.46332/aemj.1217051

GİRİŞ

Tüm ölçümler belirli hatalardan etkilenirler. Ölçüm belirsizliği, bize ölçüm hatasının büyüklüğünün ne kadar olabileceği hakkında bilgi verir. Bu nedenle ölçüm belirsizliği, raporlanan sonucun önemli bir parçasıdır.¹ Ölçüm belirsizliği, ölçülen sonuç ile birlikte raporlanan ve ölçülen büyüklükle makul olarak ilişkilendirilebilecek değerlerin dağılımını gösteren istatistiksel bir parametredir. Ölçüm belirsizliği ile elde edilen sonuç, kantitatif olarak ifade edilir.² Ölçüm belirsizliğine, veriyi kullanacaklara doğru karar vermede ve laboratuvarların kendi ölçüm kalitesini doğrulamak için ihtiyaç duyulur.¹

Hata kavramı hariç; matriks etkisi, interferanslar, referans materyaller, kütle ve hacimsel belirsizlikler, çevresel nedenler, ölçüm yöntemleri ve prosedürleri gibi pek çok neden ölçüm sonuçlarının belirsizliğine katkıda bulunabilir.³ International Vocabulary of Metrology (VIM2,VIM3), Guide to Expression of Uncertainty in Measurement (GUM1) gibi kuruluşlar hesaplamaların nasıl yapılacağına dair metrolojik teknikler sunmaktadırlar. Fakat ölçüm belirsizliğinin nasıl hesaplanacağına dair halihazırda bir fikir birliği yoktur.⁴ Ölçüm belirsizliği hesaplanmasının zor olması ve bu konuda halihazırda bir fikir birliği olmaması nedeniyle çeşitli kılavuzlar yayınlanmıştır.^{1,5} Bu kılavuzlardan Nordtest teknik raporu 537 ölçüm belirsizliği hesaplamada pratik, anlaşılabilir ve yaygın bir uygulama sunmayı amaçlamıştır.¹

Lityum ilacı başta bipolar bozukluklar olmak üzere duygudurum bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır.⁶⁻⁸ Lityumun terapötik indeksi (0.6-1.2 mEq/L) dardır. Bu ilacı kullanan hastaların düzensizliklerinden dolayı entoksikasyon için başlıca risk faktörleridir. Bu nedenle özel-

likle hastaların idame tedavisinde entoksikasyon riskine istinaden düşük doz lityum kullanımı tercih edilmektedir.^{9,10} Bu durumda laboratuvarların hızlı ve güvenilir bir hizmet sağlamaları önem taşımaktadırlar.¹¹

Bu çalışmanın amacı, laboratuvarımızda spektrofotometrik yöntemiyle tayin edilen lityum testinin ölçüm belirsizliğini Nordtest teknik raporu 537'ye göre hesaplamak, CLIA'88 ve Rilibak'ın % toplam izin verilen hata (%TEa) değerleriyle karşılaştırmaktır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışma verileri Isparta Şehir Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Biyokimya Bölümünden elde edildi. Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (25.02.2022 tarih ve 71 sayılı). Çalışma 01.01.2021 - 30.09.2021 tarihleri arasında kapsamaktadır. Veriler laboratuvar bilgi sisteminde geriye dönük olarak elde edildi. Laboratuvarımızda lityum testi serum numunesinde Siemens ADVIA 2400 otomatik spektrofotometrik (endpoint) yöntemle analiz edilmektedir. Laboratuvarımızda lityum testi için iç ve dış kalite kontrol programı uygulanmaktadır. Lityum testinin ölçüm belirsizliğini hesaplamada: a) Bio-Rad Lyphocheck Assayed Chemistry Control 1 (Lot: 26481) ve Control 2 (Lot: 26482) iç kalite kontrollerden 3 aylık ve b) External Quality Assurance Services (EQAS) programından elde edilen dış kalite kontrollerden 8 aylık veriler kullanıldı. Lityum testinin ölçüm belirsizliği, Nordtest teknik raporu 537'ye göre hesaplandı.¹ Nordtest teknik raporuna göre lityum testinin ölçüm belirsizliği hesaplamada aşağıdaki aşamalar takip edildi. Bu aşamalarda hesaplamada çeşitli formüller kullanılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. Nordtest teknik raporu 537 göre lityum testinin ölçüm belirsizliği hesaplanmasında kullanılan formüller.^{1,12}

%CV	(Standart sapma / Laboratuvar ortalaması) X 100
uRw	$\sqrt{[(CV1)^2 + (CV2)^2] / 2}$
RMS bias	$\sqrt{\sum(\text{bias})^2 / n}$ = Dış kalite kontrol katılım sayısı.
uCref	sR / \sqrt{n} = aynı yöntem ve aynı cihazı kullanan ortalama laboratuvar sayısı
ubias	$\sqrt{\text{RMS bias}^2 + \text{uCref}^2}$
u	$\sqrt{\text{uRw}^2 + \text{ubias}^2}$
U	k x u

CV: Varyasyon katsayısı. uRw: Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik. sR: Laboratuvarlar arası tekrar üretilebilirlik. ubias: Standart belirsizlik u: Standart kombine belirsizlik. U: Genişletilmiş belirsizlik değeri. k: %95 güven aralığını temsili için k değeri 2 olarak kabul edilmiştir.

1. Aşama: Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik (uRw) hesaplandı. Hesaplama 3 aylık iki seviyeli iç kalite kontrol materyalinin verileri kullanıldı. uRw varyasyon katsayılarından (%CV) hesaplandı.

2. Aşama: Dış kalite kontrol verilerden; bağımsız sapma değerlerinin kök kare ortalaması (RMS bias) ve belirsizlik bileşeni (uCref) hesaplandı. uCref değerinin hesaplanmasında rölaf standart sapma (sR) değeri kullanıldı. sR hesaplanması % CV hesaplanması gibidir.

3. Aşama: Standart belirsizlik (ubias) hesaplandı.

4. Aşama: Standart kombine belirsizlik (u) hesaplandı.

5. Aşama: Genişletilmiş belirsizlik değeri (U) hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Microsoft Excel 2010 programından faydalanılmıştır. Verilerin tasnifinde tanımlayıcı istatistikler yanı sıra tanımlayıcı istatistiklerin de dahil olduğu hesaplama dayalı formüller kullanılmıştır.

BULGULAR

Laboratuvarımızda lityum testi için iç kalite kontrol verilerinden hesaplanan belirsizlik değeri %4.37 (Tablo 2), dış kalite kontrol verilerinden hesaplanan belirsizlik değeri %2.093 (Tablo 3) ve genişletilmiş belirsizlik değeri ise %13.92 olarak tespit edildi (Tablo 4).

Tablo 2. Lityum testinin iç kalite kontrol verilerine ait sayı, ortalama, SD, %CV ve uRw değerleri.

Lityum	Lityum n	Ortalama	SD	%CV	uRw
Kontrol 1	45	0.60	0.03	5.00	
Kontrol 2	47	1.93	0.07	3.63	4.37

n: Sayı. SD: Standart sapma. CV: Varyasyon katsayısı. uRw: Laboratuvar içi tekrar üretilebilirlik.

Tablo 3. Lityum testinin dış kalite kontrol verilerine ait %CV, Bias, RMS bias ve uCref değerleri.

Lityum	n	Ortalama	SD	%CV	Bias	RMS bias	uCref
1. Örnek	15	1.27	0.051	4.02	0.00		
2. Örnek	17	2.43	0.070	2.89	0.00		
3. Örnek	15	3.18	0.160	5.03	2.20		
4. Örnek	14	1.29	0.029	2.22	2.33	4.99	2.093
5. Örnek	16	0.24	0.039	16.20	12.13		
6. Örnek	15	2.39	0.108	4.53	4.60		
7. Örnek	12	0.26	0.065	24.90	3.85		
8. Örnek	16	1.23	0.062	5.07	2.44		

n: Aynı yöntem ve aynı cihazı kullanan laboratuvar sayısı. SD: Standart sapma. CV: Varyasyon katsayısı. RMS bias: $\sqrt{\sum(\text{bias})^2}$ dış kalite kontrol katılım sayısı. uCref: Dış kalite kontrol verilerinden elde edilen belirsizlik bileşenidir.

Tablo 4. Lityum testinin standart, kombine ve genişletilmiş belirsizlik değerleri.

Test	Standart Belirsizlik	Kombine Belirsizlik	Genişletilmiş Belirsizlik*
Lityum	5.41	6.96	13.92**

*. CLIA'88'in lityum testi için belirlediği %TEa değeri %20 ve Rilibak'ın belirlediği %TEa değeri %12'dir.^{13,14}

**.. Tablo 3'teki 5.örnek hariç tutulduğunda lityumun genişletilmiş belirsizlik değeri 10.92 olarak tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Ölçüm belirsizliği bir kalite göstergesidir. Ölçülen sonuç ile birlikte raporlanır. Hekimler ve hastalar için ölçüm sonuçlarının yorumlanmasına yardımcı olabilir.¹⁵ Ölçüm belirsizliğinin ölçülen değer ile raporlanması bir güvensizlik göstergesi olmayıp ölçümün hangi aralıkta yer alabileceğini göstermesi, kalite bakımından oldukça önemlidir. Laboratuvarlarda ölçüm belirsizliğine neden olan birçok faktör vardır.² Çeşitli kuruluşlar, bu faktörlerin neden olduğu ölçüm belirsizliğinin laboratuvar testleri için kabul edile-

bilir sınırlarını (%TEa) belirlemişlerdir.^{13,14} Her laboratuvar bu sınırları göz önünde bulundurarak ölçüm belirsizliğini hesaplayabilir. Fakat halihazırda ölçüm belirsizliğinin nasıl hesaplanacağına dair bir anlaşma yoktur. Bu nedenle laboratuvar uzmanları hangi verilerin ve hangi formülün kullanılması gerektiğine karar vermelidirler.¹⁶ Çalışmamızda lityum testinin ölçüm belirsizliğini hesaplamada Nordtest teknik raporu 537 kullanıldı.¹ Buna göre çalışmamızda lityumun genişletilmiş ölçüm belirsizliği %13.92 düzeyinde tespit edildi. Ozbek ve ark.¹⁷ lityumun ölçüm belirsizliğini ISO21748 kılavuzuna göre hesaplamışlar ve ölçüm düzeyini %10.05 olarak tespit etmişlerdir.

CLIA'88'in lityum için belirlediği %TEa değeri %20'dir.¹³ Rilibak'ın lityum testi için belirlediği %TEa değeri ise %12'dir.¹⁴ Çalışmamızda lityum düzeyi CLIA'88 göre kabul edilebilir düzeyde iken Rilibak'a göre ise lityum için belirlenen %TEa değerinin biraz üzerindedir. Çalışmamızdaki iç kalite kontrollere ait %CV oranlarındaki yükseklik ve dış kalite kontrol programındaki laboratuvar katılım sayısının azlığı lityumun ölçüm belirsizliğinin yükselmesine neden olmuş olabilir. Nitekim kit prospektüsüne göre çalışmamızdaki %CV daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle otoanalizör ve reaktiflere yönelik düzenleyici önleyici faaliyet başlatılması düşünüldü. Dış kalite kontrol verilerimizden 5. örnekte (Tablo 3) belirgin sapma meydana gelmiştir. 5. örnek verisi ölçüm belirsizliği hesaplamamızda etkili olduğu tespit edilmiştir. 5. Örnek hariç tutulduğunda lityumun ölçüm belirsizliğinin CLIA'88 ve Rilibak'ın %TEa değerlerine göre kabul edilebilir seviyede olduğu görülmüştür (Tablo 4).

ISO/IEC 17025'e göre ölçüm belirsizliğinin tespiti gerekir.¹⁸ Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın sağlıkta kalite standartlarına göre laboratuvarlarda testlerin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması zorunlu değildir. Fakat testlerin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması ve gerektiğinde ulaşılabilir olması laboratuvarların kalitesinin artmasına ve klinisyenlerin hastalarına yönelik klinik karar süreçlerine yardımcı olabilir.¹⁹

Sonuç olarak çalışmamızda lityum testinin ölçüm belirsizliği uluslararası kuruluşlardan CLIA'88'in belirlediği %TEa değerine göre kabul edilebilir düzeyde bulunmuştur. Fakat Rilibak'ın belirlediği %TEa değerine göre ise kabul edilebilir düzeyinin dışında tespit edilmiştir. Lityum testi başta olmak üzere laboratuvar testlerimizin kalite standartlarının artırılması düşünüldü. Lityumun terapötik aralığının dar olması ve lityum ilacı kullananların düzensizliklerinden dolayı entoksikasyon riski olması nedeniyle lityum testinin sonuçlarını yorumlamada ölçüm belirsizliği ile birlikte değerlendirilmesi faydalı olabilir.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (25.02.2022 tarih ve 71 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: CP. Veri toplama/İşleme: CP. Veri analizi ve yorumlama: CP. Literatür taraması: CP. Yazım: CP. Gözden geçirme ve düzeltme: CP.

KAYNAKÇA

1. Magnusson B, Näykki T, Hovind H, Krysell M, Sahlin E. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories. Nordtest Report TR 537. 4. ed. 2017. <http://www.nordtest.info>. Erişim tarihi 30 Temmuz, 2022.
2. Ellison SLR, Williams A. Eurachem/CITAC Guide CG 4: Quantifying uncertainty in analytical measurement. 3. ed. 2012. <http://www.eurachem.org>. Erişim tarihi 30 Temmuz, 2022.
3. Bal C, Serdar MA, Güngör OT ve ark. Biyokimya parametrelerinin ölçüm belirsizliğinin hesaplanması. Turk J Biochem. 2014;39(4):538-543.
4. Aytekin M, Cevlik T, Emerk K. Describing an ideal model for calculating the uncertainty of measurements in a clinical laboratory. Clinical Biochemistry. 2009;42(4-5):321-322.
5. White GH, Farrance I. AACB Uncertainty of Measurement Working Group. Uncertainty of measurement in quantitative medical testing: a laboratory implementation guide. Clin Biochem Rev. 2004;25(4):1-24.
6. Schou M, Baastrop PC. Lithium treatment of manic-depressive disorder. Dosage and control. JAMA. 1967;201(9):696-698.
7. Tondo L, Baldessarini RJ, Floris G. Long-term clinical effectiveness of lithium maintenance treatment in types I and II bipolar disorders. Br J Psychiatry. 2001;178(41):184-190.
8. Finley PR. Drug interactions with lithium: An update. Clin Pharmacokinet. 2016;55(8):925-941.
9. Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: Updated human knowledge using an evidence-based approach part III: Clinical safety. CNS Drugs. 2009;23(5):397-418.
10. Ott M, Stegmayr B, Salander Renberg E, Werneke U. Lithium intoxication: Incidence, clinical course and renal function-a population-based retrospective cohort study. J Psychopharmacol. 2016;30(10):1008-1019.
11. Pati HP, Singh G. Turnaround time (TAT): Difference in concept for laboratory and clinician. Indian J. Hematol. Blood Transfus. 2014;30(2):81-84.
12. Zorbozan N. hs Troponin I Ölçüm Belirsizliğinin Klinik Karar Sınırlarında Yorumlama Üzerine Etkisi. Türk Klinik Biyokimya Derg. 2020;18(1):26-32.
13. Home. CLIA & Quality. Quality requirements. CLIA requirements for analytical quality. <https://www.westgard.com/clia.htm>. Erişim tarihi 14 Mayıs, 2022.
14. Home. CLIA & Quality. Quality requirements. Rilibak-German guidelines for quality. <https://www.westgard.com/rilibak.htm>. Erişim tarihi 14 Mayıs, 2022.
15. Plebani M, Sciacovelli L, Bernardi D, Aita A, Antonelli G, Padoan A. What information on measurement uncertainty should be communicated to clinicians, and how? Clin Biochem. 2018;57:18-22.
16. Martinello F, Snoj N, Skitek M, Jerin A. The top-down approach to measurement uncertainty: which formula

- should we use in laboratory medicine? *Biochem Medica*. 2022;30(2):020101.
17. Ozbek B, Erdogan S, Bal C, Sen O, Baran P, Erel O. Measurement uncertainty in lithium concentrations. *Turk. J. Occup. Envir. Med. Saf.* 2017;2(1):260-260.
 18. Standard, P. General requirements for the competence of testing and calibration laboratories. 2005;PN-EN ISO/IEC, 17025.
 19. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Sağlıkta Kalite, Akreditasyon ve Çalışan Hakları Dairesi Başkanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları (Hastane). SKS Hastane (Sürüm 6.1). Ankara: Sağlık Bakanlığı Yayını, 2020. <https://shgmkalitedb.saglik.gov.tr/TR-52460/guncel-standartlar.html>. Erişim tarihi 30 Temmuz, 2022.