

KLİNİK LABORATUVARLARDA PRATİK YAKLAŞIM PROGRAMI

MART 2016 DÖNEMİ

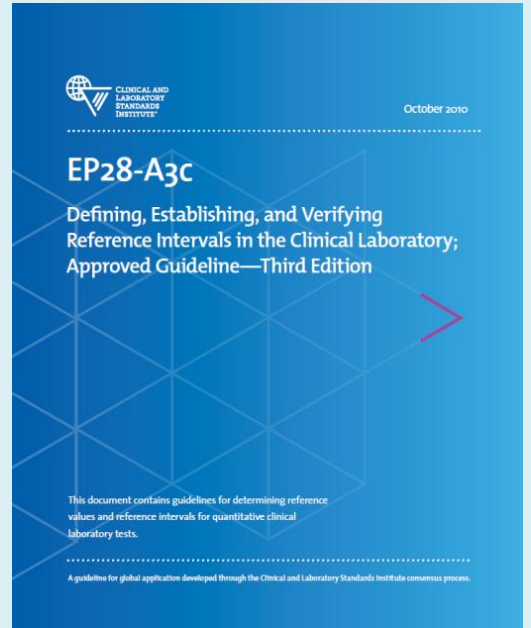
REFERANS ARALIKLARI

Klinik laboratuvarlarda test çalışmalarından elde edilen sonuçlar genelde bir referans aralık verisi ile birlikte değerlendirilmektedir. Test kalitesinin analitik açıdan yükseltilmesinin yanı sıra, sonuçların doğru yorumlanmasının sağlanması da büyük önem taşımaktadır. Doğru ve etkin yorumlamanın sağlanabilmesi için her test için güvenilir referans aralığı verileri bulunmalıdır. Referans aralığı ihtiyacı çeşitli testlerde, farklı şekilde karşımıza çıkmaktadır. Hatta kullanılan deyimler bile standardize edilememiş durumdadır. Referans aralık, referans değer, kritik değer, referans dağılım, alt-üst sınır, karar hudutları/sınırları, referans popülasyon, normal değer vb. deyimler karşımıza çıkabilmektedir.

Klinik laboratuvarlarda kullanılan test çalışma ve kullanılan malzemelerin standardizasyon eksikliklerinden dolayı birçok parametre için standart referans aralık verisinden bahsetmek mümkün değildir. Her ne kadar kısıtlı sayıda parametre için (Ör. Glukoz, total kolesterol, 25-OH Vitamin D vb.) çeşitli dernek ve kuruluşların önerdiği sınırlar olsa da, birçok parametre için klinik laboratuvarlar kullanacakları referans aralık verisini belirlemek durumundadır.

Referans aralığın belirlenmesi onlarca kongrede ayrıca ele alınmış, kılavuz guideline'lar oluşturulmuştur. Bu konudaki en yeni profesyonel guideline: CLSI EP28-A3c. Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline Oct 2010 - Third Edition. Klinik laboratuvarlarda referans aralıklarının tanımlanması, belirlenmesi ve doğrulanması konusunda ayrıntılı veriye bu kılavuz guideline'dan ulaşılabilir.

Bazı parametreler için "referans aralığı" deyimi yerine "karar hududu (decision limits)" deyiminin kullanıma daha çok girdiği dikkat çekmektedir. Kolesterol ve HbA1c bu parametreler için uygun olan iki örnek testtir. Bu parametreler için klinik laboratuvarların referans aralıklarını belirlemesine, hatta doğrulamasına ihtiyaç yoktur.



Yine CLSI EP28-A3c’de referans aralık belirleme çalışmasının istatistiksel olarak kurallarına uygun şekilde yapılmasının (belirlenecek her alt yaş, cinsiyet grubu için en az 120 örnek ile yapılan) pratikte sınırlı sayıda laboratuvar tarafından başarılabilmesine atıf yapılarak, laboratuvarlara “kendi referans aralıklarının belirlenmesinin hedef alınması” yerine, “belirlenmiş referans aralıkların doğrulanması” önerilmektedir. Bunun için de iki pratik yaklaşım önerilmiştir:

1. Eğer daha önce belirlenmiş bir referans aralık verisi varsa, CLSI EP09 takip edilerek bu referans aralık doğrulanabilir. Bu yöntemin en önemli avantajı, sağlıklı bireylerden örnek alımı gerektirmemesidir.
2. Yirmi referans birey örneği ile referans aralık verisinin doğrulanması

Referans aralık verisinin belirlenmesi kadar, raporlanması da değerlendirme etkinliği açısından büyük önem taşımaktadır. CLSI EP28-A3c’ye göre “referans aralık” terimi kullanılmalı, “normal değer, beklenen değer vb.” terimlerin kullanılmasından kaçınılmalıdır. Raporda uygun yaş ve cinsiyete göre referans aralık bulunması tercih edilir. Bununla birlikte bazı testler için hastaya uygun olabilecek tüm alt gruplar hakkında referans aralığı bilgisi verilmesi de uygun olabilir (Ör. Yenidoğanlarda bazı hormonal testler, FSH, LH, Estradiol vb. - Kadınlarda menstrüal siklus, çocuklarda total testosteron, androstenodion vb. – puberte alt dönemleri).

Ayrıca CLSI EP28-A3c’ye göre raporlarda kullanılan referans aralıkların kaynağı da bulundurulmalı ve ihtiyaç halinde verilebilmelidir. Referans aralıkları ile ilgili herhangi bir değişiklik yapılması durumunda, bu konu hakkında raporlarda bilgi verilmelidir.

Eğer tüm dünyada kabul edilmiş veya ulusal standardize medikal karar hudutları (medical decision limits) varsa, diğer yollar ile elde edilecek referans aralıkları yerine tercih edilmelidir (Ör. Kolesterol, glukoz, HbA1c vb.).

Bütün bu bilgiler CLSI EP28-A3c’nin çok kısa bir özeti olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte klinik laboratuvarlarda çalışılan bir çok test için farklı yaklaşımlara da gerek duyulabilir. Terapötik ilaç düzeyleri, yükleme testleri, yorum gerektiren ezoterik testler (Ör. Amino asit, organik asit, taş analizleri vb.), kritik değerler ve bireysel varyasyonların değerlendirilmesi tüm bu uygulamaların dışında, özel yaklaşım gerektiren durumlar olarak karşımıza çıkar.

Klinik laboratuvarlarda referans aralıklarının belirlenmesi, kullanımı ve raporlanması ile ilgili olarak daha ayrıntılı bilgi için CLSI EP28-A3c’nin gözden geçirilmesi önerilir. <http://shop.clsi.org/method-evaluation-documents/EP28.html>

Labpt Kalite Kontrol Programı'nda Referans Aralıkları İçin Değerlendirme Bölümü

Dış kalite kontrol programlarında laboratuvarların sonuçlarının sayısal değerlendirmesinin yanı sıra, sürekli eğitime yönelik bölümler bulunması da önerilmektedir. Labpt Kalite Kontrol Programı'nda da bu amaçla referans aralıklarını hedef alan bir bölüm bulunmaktadır. Bu bölümde laboratuvarların her test için elde ettikleri sonuçları, kendi kullandıkları referans aralıkları ile birlikte değerlendirmesi beklenmektedir. Bu sayede katılımcıların laboratuvarlarında kullandıkları referans aralıklarını, diğer katılımcılar ile de karşılaştırma olanağı sunulmaktadır.

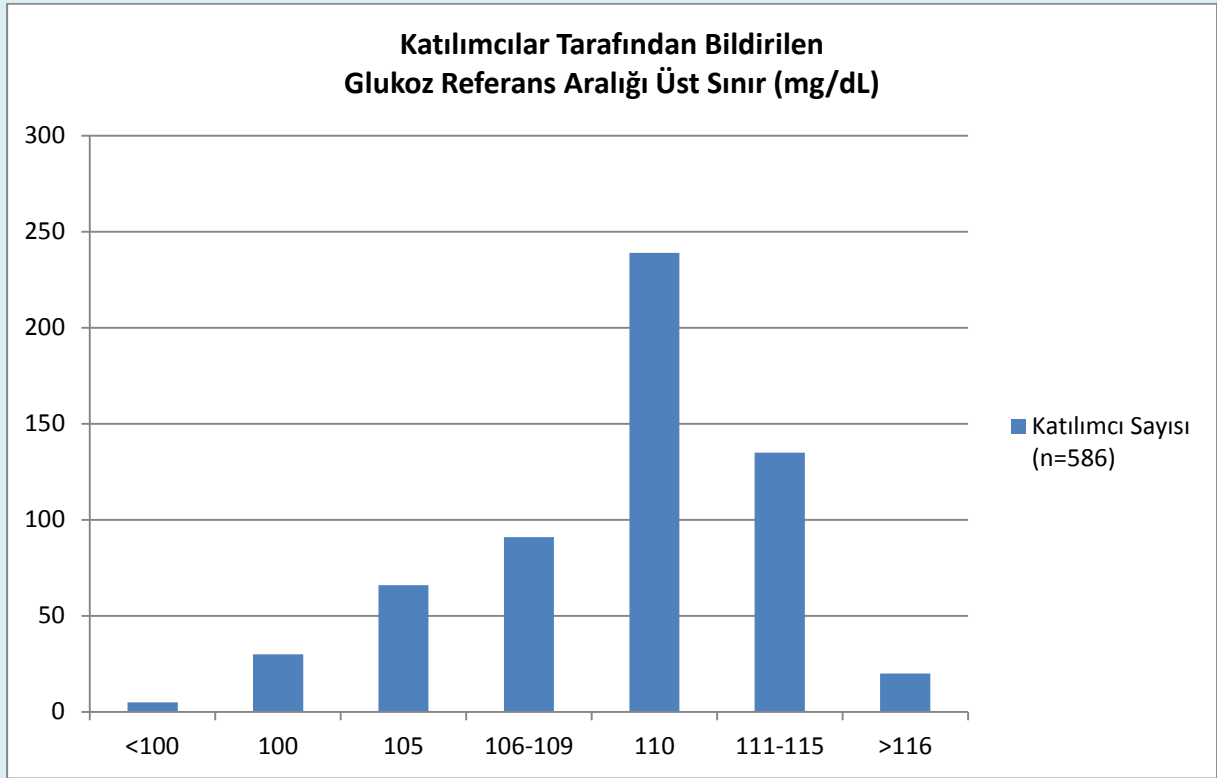
Bu verilere “Raporlar – Tüm sonuçlar – Program (Biyokimya vb.) – Örnek gönderim dönemi – Test seçimi – Bütün gruba göre değerlendirme” menüleri takip edilerek ulaşılabilir.

TESTLER		
TESTİN ADI: Glukoz TEKNİKLERİ: Otomatik ÇALIŞMA KİTİ: Roche REFERANS ARALIĞINIZ: Min: 70,00 mg/dL, MAX: 100,00 mg/dL		
DEĞERLENDİRME DÖNEMLERİ	B-15-12-01	B-15-12-02
TEST SONUCUNUZ:	105,00 mg/dL	113,00 mg/dL
Grup Ortalaması:	107,14	113,06
Grup %CV:	5,87	5,57
Grup SD:	6,28	6,30
Sonucunuzun SD İndeksi (SDI):	-0,34	-0,01
Toplam katılımcı laboratuvar sayısı:	224	222
Değerlendirmeye alınan laboratuvar sayısı:	222	221
REFERANS ARALIĞINIZIN TÜM GRUPLA KARŞILAŞTIRILMASI		
Sonucu referans aralığının altında olarak değerlendirilen katılımcı sayı:	1	0
Sonucu referans aralığının üstünde olarak değerlendirilen katılımcı sayı:	92	159
Sonucu referans aralığının içinde olarak değerlendirilen katılımcı sayı:	131	63
Gönderdiğiniz sonuç referans aralığınız:	"Üstünlü"	"Üstünlü"

Labpt Kalite Kontrol Programı katılımcıların Glukoz testi için 40 yaş erkekler için kullandıklarını bildirdikleri referans aralığı üst sınırları aşağıda verilmiştir. Glukoz değerinin değerlendirilmesi ve diyabet tanısı için ADA Guideline'ı tüm dünyada kabul görmüş, uygulanan bir kaynaktır (American Diabetes Association Standards Of Medical Care In Diabetes—2016). ADA'ya göre >100 mg/dL'nin üstü bozulmuş glukoz toleransı olarak kabul edilmeli ve diyabet riski yüksek olan grup olarak değerlendirilmelidir. <http://care.diabetesjournals.org/site/misc/2016-Standards-of-Care.pdf>. Toplam 586 Labpt katılımcısından 24'ünün (%4,1) Glukoz değeri raporlamasında erişkinlerde üst sınır olarak 100 mg/dL'yi kullandığı görülmektedir.

Alt sınır için ise ADA Guideline’da sınır 70 mg/dL olarak bildirilmektedir. Labpt katılımcıları içinde Glukoz değeri raporlamasında erişkinlerde alt sınır olarak 70 mg/dL’yi kullanan katılımcı sayısı 306’dır (%52,2).

ADA’da belirtilen alt ve üst sınırlara bir arada bakıldığında Glukoz değeri raporlamasında erişkinlerde referans aralık olarak 70-100 mg/dL’yi kullanan katılımcı sayısının 24 (%4,1) olduğu dikkati çekmektedir.



Dr.Murat Öktem
Labpt Program Koordinatörü



KLİNİK LABORATUVARLARDA PRATİK YAKLAŞIM PROGRAMI

MART 2016 DÖNEMİ

DEĞERLENDİRME SORU VE CEVAPLARI

- Aşağıdaki tanımlardan hangisi yanlıştır?
 - ☒ a. Her laboratuvarın, çalıştığı her test için kendi referans aralığını belirlemesi gerekir
 - b. Her laboratuvarın kendi referans aralığını belirlemesi gerekmez ama belirlenmiş referans aralığı valide etmesi gerekir
 - c. Bazı testler için “karar hududu (decision limits)” kavramı geçerli olup, bu testler için referans aralığı verisinin doğrulanmasına bile gerek yoktur. Ör. Kolesterol, HbA1c.
 - d. Daha önceden belirlenmiş referans aralık verisi varsa, yeni test çalışmasına transferi için referans bireylere ihtiyaç yoktur
 - e. Yeni referans aralık verisi kullanılacak ise, bu verinin doğrulanması için 20 referans birey yeterlidir
- Aşağıdaki testlerden hangisi için referans aralığı doğrulaması gerekmez ve karar hududu (decision limit) kullanımı ile devam edilebilir?
 - a. ALT
 - b. PTH
 - ☒ c. HbA1c
 - d. Üre
 - e. Total testosteron
- CLSI EP28-A3c’ye göre raporlarda hangi ibarenin bulunması tavsiye edilir?
 - a. Karar hudutları (decision limits)
 - b. Normal aralık
 - c. Normal değerler
 - d. Referans değerler
 - ☒ e. Referans aralık
- CLSI EP28-A3c’ye göre raporlarda bulunan referans aralık dışında kalan sonuçların sunumu için hangisi doğrudur?
 - a. Yıldız vb. ile işaretleme yeterlidir
 - b. Bold (kalın) vb. fark edilebilir bir değişiklik ile işaretleme yeterlidir
 - c. Referans aralığı dışında yazılmalıdır
 - ☒ d. Yıldız, bold (kalın) vb. işaretlemelerin yanı sıra “yüksek” veya “düşük” değerler için belirleyici işaretler/tanımlar kullanılmalıdır
 - e. Her laboratuvar kendi raporlama şeklini, kendisi belirlemelidir
- Hangisi klasik referans aralık yaklaşımının dışındadır?
 - a. Terapötik ilaç düzeyleri
 - b. Yükleme testleri
 - c. Bireysel varyasyonlar
 - d. Kritik değerler
 - ☒ e. Hepsi