

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ  
TIBBİ BİYOKİMYA LABORATUVARINDA ÇALIŞILAN TESTLER  
İÇİN ONAY DESTEK SİSTEMİ GELİŞTİRİLMESİ VE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Caner Yıldız**

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Ömer Faruk Özer**

**MART 2024**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Doktor Caner Yıldız, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında Çalışılan Testler için Onay Destek Sistemi Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

**Tez Danışmanı :**      **Doç. Dr. Ömer Faruk Özer**      .....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Jüri Üyeleri :**      **Prof. Dr. Abdürrahim Koçyiğit**      .....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Prof. Dr. Şahabettin Selek**      .....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Doç. Dr. Ömer Faruk Özer**      .....

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

**Teslim Tarihi: ..../2024**

**Savunma Tarihi: ..../2024**



**Aileme,**

## Teşekkür

Öncelikli olarak dört senelik tıpta uzmanlık eğitimi sürecinde bana her zaman yol gösteren ve örnek olan, tez süreci boyunca her konuda yardımcı olan, maddi ve manevi desteğini asla esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanım Doç. Dr. Ömer Faruk Özer'e;

Bilgisi ve özverili çalışma disiplini ile bizlere ilham kaynağı olan sayın Prof. Dr. Şahabettin Selek'e; bir konuda fikir ve sorularımız olduğunda kendisine çekinmeden sorabildiğimiz, bizlere değer veren ve her zaman için vakit ayırabilen Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Abdürrahim Koçyiğit'e;

Eğitim sürem boyunca her zaman ve her konuda bana yardımcı olan, başta Emre Çetinkaya olmak üzere tez çalışmamda desteklerini esirgemeyen Bezmialem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına;

Tez sürecinde karşılaştığımız sorunlarda hızlıca bizimle iletişim kuran, teknik bilgi ve tecrübeleriyle bizlere yardımcı olan LIOS ekibine;

Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nde geçirdiğim süreyi mutlu, güzel ve huzurlu bir şekilde geçirmemi sağlayan başta Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalının üyeleri olmak üzere Temel Tıp Bilimlerinin her bir üyesine;

Yıllar boyunca beni koşulsuz şartsız destekleyen, şu anda bulunduğum konumda olmamda en büyük payı olan aileme ve yakın arkadaşlarıma;

Son olarak dört yıllık bu zaman diliminde birlikte çalışmaktan oldukça keyif aldığım, yaptığım bütün çalışmalarda ve tezimde bana desteğini esirgemeyen, mesleki hayatımdaki ilerleyen dönemlerde de kendisiyle çalışmaktan memnuniyet duyacağım değerli meslektaşım sayın Dr. Tuğçe Yıldız'a

Teşekkür ederim.

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Caner Yıldız

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
<b>Teşekkür.....</b>	<b>iv</b>
<b>Beyan.....</b>	<b>v</b>
<b>İçindekiler.....</b>	<b>vi</b>
<b>Kısaltmalar.....</b>	<b>viii</b>
<b>Tablo Listesi.....</b>	<b>x</b>
<b>Şekil Listesi.....</b>	<b>xii</b>
<b>Resim Listesi.....</b>	<b>xiii</b>
<b>Özet.....</b>	<b>xiv</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>xvi</b>
<b>1. Giriş ve Amaç.....</b>	<b>1</b>
<b>2. Genel Bilgiler.....</b>	<b>3</b>
2.1. Laboratuvar Test Döngüsü.....	5
2.1.1. Preanalitik Evre.....	7
2.1.2. Analitik Evre.....	10
2.1.3. Postanalitik Evre.....	10
2.2. Onay Süreci ve Onay Destek Sistemi.....	11
2.2.1. Delta Kontrol.....	13
2.2.2. Onay Karar Aralıkları.....	16
2.2.3. Kalite Kontrol.....	17
2.2.4. Cihaz Uyarı İşaretleri.....	18
2.2.5. Çapraz Kontrol.....	18
2.2.6. Hareketli Ortalama.....	19
2.2.7. Hemoliz, İkter ve Lipemi (HIL).....	20
2.2.8. ODS için Algoritma Tasarlama ve Validasyon Süreci.....	24
<b>3. Gereç ve Yöntemler.....</b>	<b>28</b>
3.1. ODS için Seçilen Testler.....	28
3.2. ODS Ara Yazılımı.....	32
3.3. Algoritma ve Kurallarının Oluşturulması.....	34
3.3.1. Kalibrasyon ve Kalite Kontrol Süreci.....	34
3.3.2. Analitik Ölçüm Aralığı Değerlendirilmesi.....	34
3.3.3. Panik Değerler.....	35
3.3.4. Tekrar Çalışma.....	36

3.3.5.	Onay Karar Aralıkları Değerlendirilmesi.....	36
3.3.6.	Delta Kontrol Prosedürünün Belirlenmesi.....	38
3.3.7.	Çapraz Kontrolü Kurallarının Oluşturulması.....	41
3.3.8.	Hareketli Ortalama.....	42
3.4.	ODS Validasyonu.....	46
3.4.1.	Sanal Hasta Verileriyle Validasyon.....	46
3.4.2.	Gerçek Hasta Verileriyle Validasyon.....	47
3.5.	ODS ile Manuel Onay Karşılaştırması.....	49
<b>4.</b>	<b>Bulgular.....</b>	<b>50</b>
4.1.	Sanal Hasta Verileriyle Validasyon Sonuçları.....	50
4.2.	Gerçek Hasta Verileriyle Validasyon Sonuçları.....	50
4.3.	ODS Manuel Onay Karşılaştırması Sonuçları.....	60
<b>5.</b>	<b>Tartışma.....</b>	<b>62</b>
<b>6.</b>	<b>Sonuç ve Öneriler.....</b>	<b>68</b>
<b>7.</b>	<b>Kaynaklar.....</b>	<b>69</b>
<b>Ekler.....</b>		<b>73</b>

## Kısaltmalar

- ALP:** Alkalen fosfataz  
**ALT:** Alanin aminotransferaz  
**APTT:** Aktive kısmi tromboplastin zamanı  
**AST:** Aspartat aminotransferaz  
**Ca:** Kalsiyum  
**CK-MB:** Kreatin kinaz MB  
**CLSI:** Klinik ve laboratuvar standartları enstitüsü  
**EC:** Avrupa Komisyonu  
**EDTA:** Etilendiamintetraasetik asit  
**Fib:** Fibrinojen  
**GGT:** Gama glutamil transferaz  
**Glu:** Glukoz  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Hidrojen peroksit  
**HDL:** Yüksek yoğunluktaki lipoprotein  
**HBG:** Hemoglobin  
**HCT:** Hematokrit  
**HBYS:** Hastane bilgi yönetim sistemi  
**ISO:** Uluslararası standartlar teşkilatı  
**K:** Potasyum  
**LBYS:** Laboratuvar bilgi yönetim sistemi  
**LDH:** Laktat dehidrogenaz  
**LDL:** Düşük yoğunluktaki lipoprotein  
**Mg:** Magnezyum  
**MCV:** Ortalama eritrosit hacmi  
**MCH:** Ortalama hemoglobin konsantrasyonu  
**MCHC:** Ortalama hücre hemoglobin konsantrasyonu  
**MPV:** Ortalama trombosit hacmi  
**Na:** Sodyum  
**ODS:** Onay destek sistemi  
**PDW:** Trombosit dağılım genişliği  
**PCT:** Platelekrit  
**PLT:** Trombosit sayısı

**PT (Saniye):** Protrombin zamanı (saniye)  
**PT INR:** Protrombin zamanı, uluslararası normalleştirilmiş oran  
**QC:** Kalite kontrol  
**RA:** Referans aralık  
**RDD:** Referans değişim değeri  
**RDW-CV:** Retikülosit dağılım genişliği değişim katsayısı  
**RBC:** Kırmızı kan hücresi, eritrosit  
**sT3:** Serbest T3  
**SD:** Standart sapma  
**SLS:** Sodyum lauril sülfat  
**sT4:** Serbest T4  
**TE<sub>a</sub>:** Total izin verilebilir hata  
**TSH:** Tiroid stimülan hormon  
**Trop I:** Troponin I  
**VLDL:** Çok düşük yoğunluktaki lipoprotein  
**Vit B12:** Vitamin B12  
**WBC:** Beyaz kan hücresi, lökosit  
**WHO:** Dünya sağlık örgütü

## Tablo Listesi

### Sayfa

Tablo 2.1. Laboratuvardaki test döngüsünün evreleri.....	7
Tablo 2.2. Preanalitik evrede karşılaşılan hatalar .....	9
Tablo 2.3. Üretilen sonuç onaylanırken dikkate alınan kriterler.....	12
Tablo 2.4. Delta kontrol değeri hesaplama yöntemleri.....	13
Tablo 2.5. Onay karar aralıklarını belirlemek için kullanılan stratejiler.....	16
Tablo 2.6. Çapraz kontrol örnekleri.....	19
Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilen parametreler, çalışma yöntemleri, birimleri ve sonuç tipi.....	29-31
Tablo 3.2. Çalışmamızdaki testlere ait panik değerler.....	35
Tablo 3.3. TE değerleri hesaplanan testler ve değerleri.....	37
Tablo 3.4. Çalışmamız için belirlediğimiz delta kontrol oranları, asimetric RDD ve maksimum gün süresi.....	39-40
Tablo 3.5. Çalışmamız için belirlenen çapraz kurallar.....	41
Tablo 4.1. Biyokimya testleri için kural ihlalleri sayısı ve yüzdeleri.....	51
Tablo 4.2. Farklı koşullar için biyokimya parametreleri onay oranları.....	52
Tablo 4.3. Biyokimya testlerinin RDD ve RA durumunda onay oranları.....	52
Tablo 4.4. Biyokimya testlerinin RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları.....	53
Tablo 4.5. Biyokimya testlerinin Asimetric RDD ve RA durumunda onay oranları.....	53
Tablo 4.6. Biyokimya testlerinin Asimetric RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları.....	54
Tablo 4.7. İmmünokimya parametreleri için kural ihlal sayıları ve yüzdeleri.....	55
Tablo 4.8. İmmünokimya parametreleri için farklı koşullardaki onay oranları.....	55
Tablo 4.9. İmmünokimya testlerinin RDD ve RA durumunda onay oranları.....	55
Tablo 4.10. İmmünokimya testlerinin RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları...56	56
Tablo 4.11. İmmünokimya testlerinin Asimetric RDD ve RA durumunda onay oranları.....56	56
Tablo 4.12. İmmünokimya testlerinin Asimetric RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları.....	56
Tablo 4.13. Koagülasyon parametreleri için kural ihlal sayıları ve yüzdeleri.....	57
Tablo 4.14. Koagülasyon parametreleri için farklı koşullarda onay oranları.....	57
Tablo 4.15. Koagülasyon testlerinin RDD ve RA durumunda onay oranları.....	58
Tablo 4.16. Koagülasyon testlerinin RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları...58	58

Tablo 4.17. Koagülasyon testlerinin Asimetrik RDD ve RA durumunda onay oranları.....	58
Tablo 4.18. Koagülasyon testlerinin Asimetrik RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları.....	58
Tablo 4.19. Tam kan paneli testlerinin tamamını kapsayan ODS istatistikleri.....	59
Tablo 4.20. İdrar parametreleri için ODS istatistikleri.....	59
Tablo 4.21. ODS ve diğer kullanıcıların test onay oranları.....	60
Tablo 4.22. ODS ile uzman doktor uyumu.....	60
Tablo 4.23. ODS ile asistan doktor uyumu.....	61
Tablo 4.24. ODS ile tekniker uyumu.....	61



## Şekil Listesi

### Sayfa

Şekil 2.1. Trigliserid, bilirubin ve oksihemoglobin ve dalga boylarına göre verdikleri absorbans grafikleri.....	23
Şekil 2.2. Örnek ODS algoritması.....	24
Şekil 2.3. ODS için tasarlanan bir algoritma örneği.....	25
Şekil 2.4. Basit algoritma örneği.....	26
Şekil 3.1. ODS'nin kullandığı genel algoritma.....	43
Şekil 3.2. Sodyum sonuçları için kullanılan algoritma.....	44
Şekil 3.3. İdrar parametreleri için tasarlanan algoritma.....	45
Şekil 4.1. Çalışmamızdaki test gruplarına ait sonuç yüzdeleri.....	50

## Resim Listesi

### Sayfa

Resim 2.1. 1905 yılı Boston'daki bir biyokimya laboratuvarı .....	4
Resim 2.2. Modern bir tıbbi biyokimya laboratuvarındaki bir otoanalizör sistemi .....	4
Resim 2.3. Laboratuvar sürecinde beyinden beyine (“Brain-to-Brain”) test döngüsü .....	6
Resim 2.4. Delta kontrol prosedürü oluşturma süreci.....	15
Resim 2.5. Bir Levey-Jennings grafiği örneği.....	18
Resim 2.6. Zaman içerisinde değişimi gösteren örnek grafik.....	20
Resim 2.7. Hemoliz, lipemik ve ikterli örnekler.....	22
Resim 3.1. LIOS ara yazılımı giriş ekranı.....	32
Resim 3.2. LIOS ana ekranı.....	33
Resim 3.3. Teste göre test durumları.....	33
Resim 3.4. Kullanıcıya gelen panik sonuç değerlerinin toplu halde görülebildiği mesaj menüsü.....	36
Resim 3.5. Hareketli ortalama uyarı örneği.....	42
Resim 3.6. Biyokimya laboratuvarı ekranı.....	46
Resim 3.7. Örnek sanal hasta verisi.....	46
Resim 3.8. ODS simülasyon ana ekranı.....	47
Resim 3.9. Örnek simülasyon sorgusu.....	48
Resim 3.10. Örnek simülasyon sorgu sonucu.....	48

# BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ TIBBİ BİYOKİMYA LABORATUVARINDA ÇALIŞILAN TESTLER İÇİN ONAY DESTEK SİSTEMİ GELİŞTİRİLMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

## Özet

**Giriş ve Amaç:** Tıbbi laboratuvarlar modern tıpta hastalara tanı konulması ve hastalık tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Yıllar geçtikçe laboratuvarlarda çalışılan testlerin sayısı artmaktadır; bu durum laboratuvar uzmanının üzerindeki iş yükünün artmasına sebep olmaktadır. Onay Destek Sistemi (ODS) belirli kurallara göre test sonuçlarını onaylayan bir yazılımsal sistemdir. Bu sistemlerin kullanımı laboratuvar uzmanının üzerindeki iş yükünü azaltabilir. Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılan bazı testler için ODS geliştirilmesi ve bu sistemin performansının değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Çalışmamız için seçilen testler laboratuvarımızdan sıklıkla istenilen testler arasından seçildi. ODS için ara yazılım kuruldu, Laboratuvar Bilgi Yönetim Sistemine (LBYS) entegre edildi. ODS kuralları ve algoritmaları belirlendi, ara yazılıma tanımlandı. Kurallar önce sanal hasta verileri üzerinde test edildi, kuralların doğru çalıştığı belirlenince gerçek hasta verileriyle validasyon yapıldı. Son olarak ODS ile kullanıcı manuel onayı arasındaki uyum değerlendirildi.

**Bulgular:** 1 Kasım 2023 – 30 Kasım 2023 tarihleri arasındaki 724692 test sonucu çalışmamızda değerlendirildi. En fazla sonucu tam kan paneli testleri, en az sonucun ise koagülasyon testleri oluşturdu. Biyokimya testlerinde %55.6 – 94.6 arasında, immünokimya testlerinde %39.6 – 95.5, koagülasyon testlerinde %38.4 – 90.9, tam kan ve idrar panelinde sırasıyla %80.2 ve %49.6 sonuç onay yüzdesi elde edildi. Manuel onayla ODS karşılaştırmasında en yüksek uyum ODS ve asistan doktor arasında olduğu belirlendi.

**Tartışma:** Çalışmamızda laboratuvarımızda sıklıkla çalışılan testler için ODS algoritması ve kuralları belirlendi. ODS sayesinde laboratuvar iş yükü azaltılması ve olası hataların erkenden tespit edilmesi hedeflendi. Aynı zamanda laboratuvarında onay sürecinin standart hale

getirilmesi hedeflendi. Çalışmada elde ettiğimiz onay oranlarının başlangıç aşaması için yeterli düzeyde olduğuna inanıyoruz. Bu sistemlerin veriminin artırılması adına daha fazla ve multidisipliner çalışmaların yapılması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** onay destek sistemi, validasyon, onay oranı



**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN AUTOVERIFICATION  
SYSTEM (AVS) FOR TESTS STUDIED AT THE CLINICAL  
BIOCHEMISTRY LABORATORY OF BEZMIALEM FOUNDATION  
UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE HOSPITAL**

**Abstract**

**Introduction and Aim:** Medical laboratories play a crucial role in diagnosis and treatment in modern medicine. The number of tests studied in medical laboratories has increased over the years and this situation has significantly augmented workload on laboratory specialist. Autoverification system (AVS) is a software system designed to approve test results based on predefined rules. The use of AVS can reduce workload on the laboratory specialist. In our study, we aimed to develop an AVS for selected tests studied in the Clinical Biochemistry Laboratory of Bezmialem Foundation University Faculty of Medicine Hospital and to validate AVS' performance.

**Methods:** The tests selected for our study were selected from those frequently studied in our laboratory. AVS was implemented as a middleware system and integrated with the Laboratory Information Management System. AVS rules and algorithms were created and applied on the software system. The rules were initially validated on virtual patient data and it was shown that rules worked correctly. Next, they were validated using real patient test results. Finally, the agreement between AVS and manual verification was evaluated.

**Results:** 724692 test results between November 1, 2023 and November 30, 2023 were evaluated in our study. Complete blood count panel tests accounted for the majority of these results, while coagulation parameters test results were the least frequent. Autoverification rates were between 55.6 - 94.6% for biochemistry tests, 39.6 - 95.5% for immunochemistry tests, 38.4 - 90.9% for coagulation parameter tests, and 80.2% and 49.6% for complete blood count and urine panel tests, respectively. For the comparison of manual approval and autoverification, the highest agreement was found to be between AVS and the assessments made by assistant doctor.

**Discussion:** AVS algorithm and rules were created for the tests frequently studied in our laboratory. With AVS, we aimed to reduce workload, to detect possible errors early and to standardize the verification process of our laboratory. We believe that the autoverification rates we obtained in our study are sufficient for this initial phase. Further and multidisciplinary studies are required to increase the performance of these systems.

**Keywords:** autoverification system, validation, verification rate



## 1. Giriş ve Amaç

Tıbbi laboratuvarlar, günümüz modern sağlık sisteminin vazgeçilmez bir parçasıdır. Klinikte hasta tedavi eden veya serviste hasta takibi yapan bir doktorun laboratuvarında çalışılan testlerin sonuçları olmadan doğru kararlar vermesi mümkün değildir. Bu sebepten ötürü hastadan alınan biyolojik sıvılar kullanılarak yapılan testlerde doğru sonuca ulaşmak oldukça önemlidir. Yıllar geçtikçe laboratuvarlarda çalışılan testlerin sayısı ve çeşitliliği artmaktadır. Baş döndürücü bir hızla gelişen teknolojinin de etkisiyle artan hasta yükünü rahatlıkla kaldırabilecek ve bunu da hızlı bir şekilde yapabilecek cihazlar geliştirilmiştir. Bu gelişmeler dolayısıyla laboratuvarlardan beklenen kalite standartları seviyesi her geçen gün yükselmekle birlikte laboratuvar üzerinde daha hızlı sonuç istemi baskısı oluşmaktadır. Bu artmış iş yükü sonucunda hata yapılma oranı artmakta, bu da tıbbi laboratuvar uzmanının karar verirken daha dikkatli olmasını gerektirmektedir [1].

Bir biyolojik sıvı örneğinin alınıp istenilen test sonucunun onaylanması süreci temel olarak preanalitik, analitik ve postanalitik faz olarak üçe ayrılır. Laboratuvar işleyişinde bu üç evrede de hata görülebilmektedir. Preanalitik evre kaynaklı hatalar total hataların %46-68'ini, analitik evre kaynaklı hatalar %7-13'ünü ve postanalitik evre kaynaklı hatalar ise %18-47'sini oluşturduğu tahmin edilmektedir [2]. Preanalitik evrede yapılan hatalara başka bir hastadan kan alma, örneklerin yanlış koşullarda taşınması; analitik evre hatalarına interferans hatası, cihaz hataları; postanalitik evre hatalarına ise sonuç raporunun başka hastaya verilmesi ve uzamış sonuç verme süresi ("Turnaround Time", TAT) örnek gösterilebilir [3]. Hatanın sebebi ne olursa olsun, onay süreci bu hatanın saptanıp doğru sonuca ulaşmak için son basamak olmaktadır [4].

Sağlık Bakanlığı Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi dökümantasyonuna göre onay destek sistemi (ODS) "tıbbi laboratuvar uzmanlıkları tarafından güncel ve kanıta dayalı uygulamalar kapsamında önceden belirlenmiş değerlendirme kriterlerini kullanan, test çalışması ile üretilen tüm sonuçların benzer standartlar dâhilinde değerlendirilmesi ve onaylanmasını sağlayan bilgisayar tabanlı algoritmalar bütünü" olarak tanımlanmıştır. ODS sayesinde tıbbi laboratuvar uzmanının üzerindeki iş yükü azalmaktadır. Böylelikle uzmanlar daha kompleks vakalara ve klinik ile daha sağlam iletişimler kurmaya vakit ayırabilmektedir. Test onaylanma süreci genellikle subjektif bir süreçtir; ODS ile bu süreç objektif bir hale getirilerek hızlı ve güvenilir

sonuçlar üretilmektedir. Eğer isterse tıbbi laboratuvar uzmanı bu sistemin kurallarını değiştirip yeni kurallar ekleyebilmekte veya yetersiz olduğunu düşündüğü kuralları silebilmektedir [1].

Tez alışmamda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılan testler için onay destek sistemi geliştirilmesi ve geliştirilen bu sistemin performansının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu tezin sonunda geliştirilen algoritmalarla hem tıbbi laboratuvar sorumlularının işinin kolaylaştırılması hem de literatüre katkı sağlanması hedeflenmiştir.



## 2. Genel Bilgiler

Tıbbi laboratuvar insan vücudunda bulunan çeşitli sıvılar ve dokularda bulunan biyobelirteçlerin in vitro test edildiği yerdir. Bu testlerin sonuçları hastalıkların taramasında, tanısının konulması ve dışlanmasında, hastalığın takip ve tedavi edilmesinde kullanılmaktadır [5]. Vücut sıvılarının hastalık teşhisinde kullanılması modern çağa ait bir yaklaşım değildir. Antik Yunanlılar milattan önce 400 yılında karıncaların “tatlı idrar” a karşı bir ilgi duyduklarını gözlemlemişlerdir. Fakat klinisyenlerin laboratuvarlara hak ettiği değeri her zaman verdiği söylenemez; 19.yüzyılda yaşamış bir bilim insanı olan Max Josef von Pettenkofer (1818-1901) klinisyenlerin kendi laboratuvarını yalnızca “klinik bir ders için küçük bir süsleme” ye ihtiyaçları olduğunda kullandığını belirtmiştir [6]. Tıbbi laboratuvar konseptinin çıkış tarihinin net olarak belirtmek zor olsa da, Francis H. Brown tarafından “Boston Medical and Surgical Journal” adlı, “New England Journal of Medicine” dergisinin öncüsüdür, dergide 1861 yılında yayımlanan “Hospital Construction” isimli makalede her hastanenin servislerinde genel laboratuvar işlevi görecek bir küçük oda olması gerektiği belirtilmiştir. Hastaneye bağlı ilk tıbbi laboratuvarlardan biri 1886 yılında Münih şehrinde Hugo Wilhelm von Ziemssen tarafından kurulmuştur [7]. Amerika Birleşik Devletlerinde ilk tıbbi laboratuvar 1895 yılında Pensilvanya Üniversitesi’ne bağlı olarak açılan “The William Pepper Laboratory of Clinical Medicine” isimli laboratuvardır [8]. Geçmişten günümüze laboratuvarlar oldukça gelişmiş, otomatizasyonun da gelişmesiyle sonuçların üretilme süresi oldukça kısaltılmıştır.



Resim 2.1. 1905 yılı Boston'daki bir biyokimya laboratuvarı.



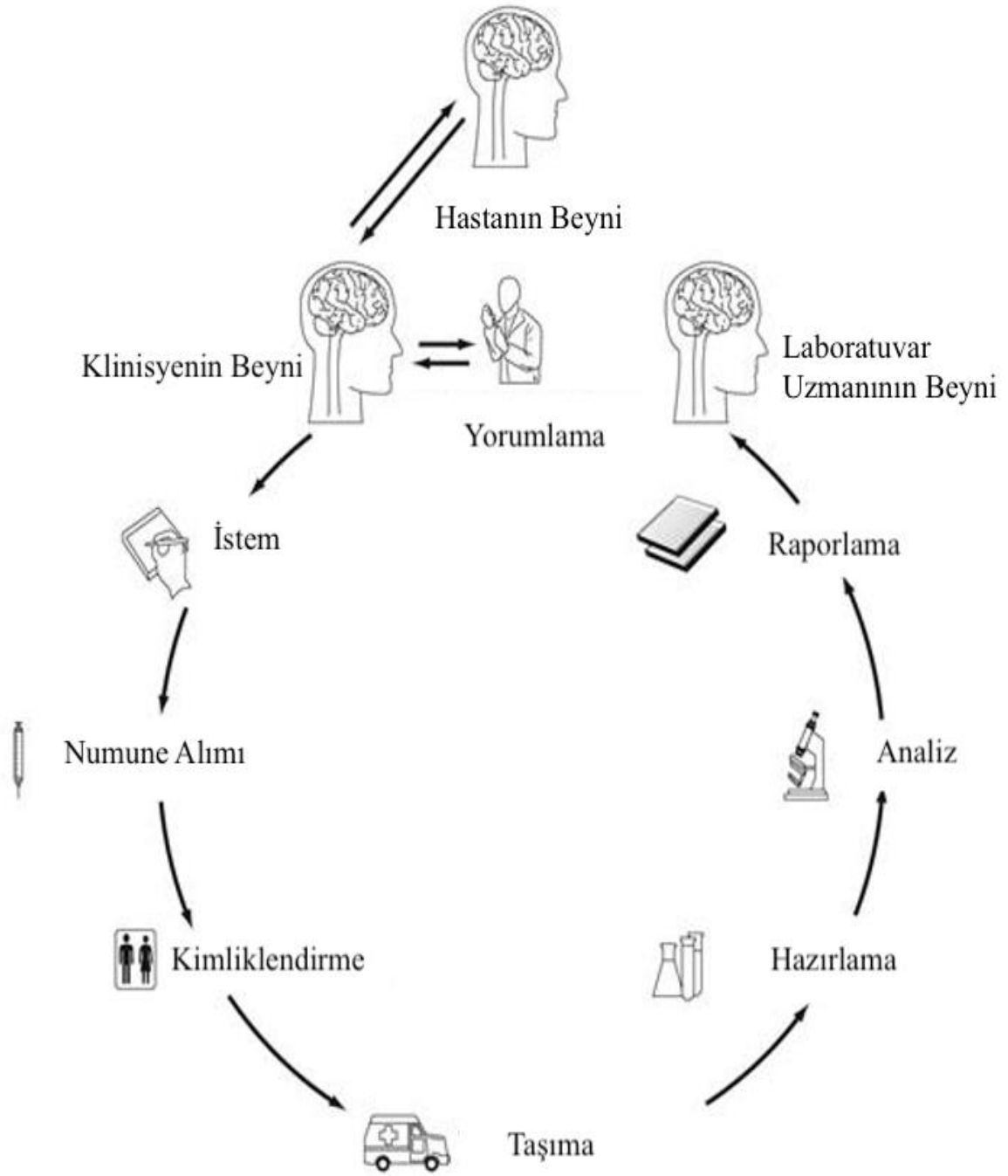
Resim 2.2. Modern bir tıbbi biyokimya laboratuvarındaki bir otoanalizör sistemi.

Günümüz sağlık sisteminde tıbbi laboratuvarın rolü oldukça büyüktür. Laboratuvar tarafından üretilen sonuçların medikal karar verme sürecinde %70 etkili olduğu tahmin edilmektedir [3]. Elde edilen sonuca göre klinikteki doktor hastalığın tanısını koyup seyrini takip edebilmekte veya hastanın tedavisini düzenleyebilmektedir. Bu sebepten dolayı laboratuvar çalışanlarının muhtemel hataları azaltarak doğru sonuca ulaşması hastanın tanı ve tedavi sürecinde önem taşımaktadır.

## **2.1. Laboratuvar Test Döngüsü**

Önlenebilir bir tıbbi hatadan kaynaklı erken hasta ölümü insidansının yılda 98.000 olduğu tahmin edilmektedir [9]. Bu konuda yapılan başka bir çalışmada bu sayının 4 katı bir insidans elde edilmiştir [10]. Avrupa Komisyonu (“European Commission, EC”) ve Dünya Sağlık Örgütü (“World Health Organisation, WHO”)’ne göre gelişmekte olan ülkelerde ortalama her 10 hastadan 1 tanesi hastanede tedavi sürecinde bir komplikasyon yaşamaktadır [11, 12]. Medikal hataların önlenmesi sürecinde tıbbi laboratuvarın rolünün iyi bir şekilde anlaşılabilmesi için laboratuvar test döngüsünün bilinmesi oldukça önemlidir.

Bir laboratuvar için test döngüsü, hastanın muayene edilip test istemi yapılmasıyla başlanıp, sonucun raporlanıp yorumlanmasıyla sonlanmaktadır [13]. Bu süreçte klinisyenin düşündüğü ve istemini yaptığı test belirli basamaklardan geçerek laboratuvar uzmanının yorumuyla sonuçlanmaktadır. Tüm bu süreç preanalitik, analitik ve postanalitik olmak üzere üç basamağa ayrılmaktadır.



Resim 2.3. Laboratuvar sürecinde beyinden beyine (“Brain-to-Brain”) test döngüsü [14].

Tablo 2.1. Laboratuvardaki test döngüsünün evreleri [7]

Evre	İş Akışı	Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar
<b>Preanalitik Evre</b>	Numune alımı	Doğru tüp kullanılması, güvenli bir şekilde numune alınması
	Numune taşınımı	Numunelerin aşırı ısıcağa maruz bırakılmaması
	Numune kabulü	Numunelerin aciliyet durumuna dikkat edilmesi
	Numune hazırlığı	Numunelerin gereksiz yere bekletilmemesi
<b>Analitik Evre</b>	Ölçüm cihazlarının hazırlığı	Cihazların kalibrasyon durumunun değerlendirilmesi
	İstemi yapılan testlerin çalışılması	Sonuçların doğru ve belirlenen zaman aralığında oluşturulması
<b>Postanalitik Evre</b>	Sonuçların yorumlanması ve raporlanması	Hastanın hikayesiyle birlikte sonuçların değerlendirilmesi, panik değerlerde doktora haber verilmesi

### 2.1.1. Preanalitik Evre

20. yüzyılın ikinci yarısında, analitik evre için kalite kontrol programlarının başlatıldığı zamanlarda, laboratuvar uzmanları analitik evre dışı bazı faktörlerin laboratuvar sonuçlarını ciddi bir şekilde etkilediğini fark etmişlerdir. Zamanla bu faktörlerin analitik kalite kontrol programlarıyla kontrol edilemeyeceği anlaşılmıştır. 1970’li yılların sonlarına doğru Statland ve Winkel analitik işlem öncesi evreye preenstrümental faz (“preinstrumental phase”) olarak tanımlamıştır [7]. Sonrasında bu evrenin ismi preanalitik faz (preanalitik evre, “preanalytical phase”) olacak şekilde değiştirilmiştir [15].

Preanalitik evre, klinisyenin istem yapmasıyla başlayan ve örneğin analiz edilmesinden önce biten tüm süreçleri kapsamaktadır. Bu evre laboratuvar test döngüsünün en hataya açık noktasıdır. Yapılan araştırmalar sonucunda testlerle ilişkili hatalar %75’e varan oranlarda preanalitik evre ile ilişkilendirilmiştir [16]. Hataların büyük çoğunluğunun bu evrede gerçekleşmesi bazı sebeplerle ilişkilendirilebilir. Birçok preanalitik süreç laboratuvar dışında gerçekleşmekte ve uzmanların bu süreçler üzerinde doğrudan bir gözetimi olmamaktadır. Ayrıca bu süreçte çalışan çok sayıda insan vardır ve bu insanların eğitimi ve çalışma tecrübesi birbirinden farklıdır. Son olarak bu evredeki uygulamaların güvenli bir şekilde gerçekleşmesi

için gereken standartlar ya yoktur, ya kanıta dayalı değildir ya da bu standartlara uyum düşüktür [7].

ISO 15189 akreditasyon standartları tıbbi laboratuvarın preanalitik evrenin kalitesi ve düzenlenmesinden sorumlu olduğunu açık bir şekilde belirtir [17]. Teknolojide olan gelişmeler analitik evrede gerçekleşen hataları azaltmasıyla, tıbbi laboratuvar uzmanlarının odağı preanalitik evre kaynaklı hataları azaltmaya kaymıştır. Preanalitik evrede sıkça karşılaşılan hatalara örnek olarak yanlış test istemi, antikoagulanlı tüpe yetersiz veya eksik kan alımı, numunede hemoliz görülmesi ve numunenin yanlış etiketlenmesi örnek verilebilir. Tablo 2.2.'de numune toplanmasıyla alakalı en sık karşılaşılan hatalardan bazıları gösterilmiştir.



Tablo 2.2. Preanalitik evrede karşılaşılan hatalar [3]

Sıkça Raslanan Preanalitik Hatalar	
Süreç	Hata
Numune Alımı Öncesi	1. Yanlış test istemi
	2. Hastanın uygunsuz hazırlanması (örn. uzun süreli aç kalmaması) veya yanlış zamanda örnek alınması
	3. Yanlış hastadan örnek alınması
Numune Alımı Sırası	1. Yanlış tüpe kan alınması
	2. Yeteri miktarda kan alınmaması, yanlış antikoagülan/kan oranının oluşması
	3. Uzun süreli turnike uygulanması
	4. Yanlış kan alım yöntemi sebebiyle hemoliz (ör. enjektör ile kan alma)
Numune Alımı Sonrası	1. Yetersiz alt-üst etme, pıhtı oluşması
	2. Örneğin yanlış kimliklendirilmesi
	3. Taşıma sırasında oluşan hatalar: gecikmiş taşıma, sıcağa maruz bırakılma vb
	4. Hazırlama sırasındaki hatalar: santrifüj protokolünün eksik tamamlanması, analiz öncesi uygun olmayan şartlarda bekletilme vb

Preanalitik evrede yapılan hatalar, laboratuvar için fazladan iş yükü oluşturur [18]. Aynı zamanda bu hatalar laboratuvar kaynaklarının boşuna kullanılmasına, hastane masraflarının artmasına ve tedavi kalitesinin azalmasına sebep olur. Kuzey Amerika’da yapılan bir çalışmada sadece 1 tane preanalitik hatanın ortalama olarak kurumlara maliyeti 208\$ olarak hesaplanmış, preanalitik hataların toplam maliyetinin hastane masraflarının %1.2’sine kadar çıkabileceği tespit edilmiştir [18].

### **2.1.2. Analitik Evre**

Analitik evre hasta numunelerinin çalışıldığı, test döngüsündeki önemli bir evredir. Hasta numunesinin çalışıldığı ve test sonuçlarının üretildiği süreci kapsamaktadır. Teknolojik gelişmeler sonucunda daha hassas ve güvenilir cihazlarla sonuçlar üretilmeye başlanmıştır. Ayrıca iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol programları sayesinde laboratuvar içi ve laboratuvarlar arası performans değerlendirilmesi imkanı oluşmuştur. Bu sayede yıllar içerisinde analitik evrede yapılan hataların oranları oldukça azalmış, test analiz sürecinde hata oranı en az olan basamak haline gelmiştir [19]. Yine de analitik evrede hatalar görülebilmektedir. Bu hatalara otomasyon arızası, miadı geçmiş kit kullanımı, cihaz arızaları, cihaz bakımında yaşanan aksaklıklar, iç kalite ve dış kalite kontrol çalışmalarından kaynaklanan hatalar gibi hatalar örnek gösterilebilir [4].

### **2.1.3. Postanalitik Evre**

Postanalitik evre test sonuçlarının değerlendirilip raporlamasının yapıldığı ve varsa kritik/panik değerlerin bildirildiği test sürecini kapsar [7]. Analitik evrede ölçümü yapan cihaz tarafından üretilen sonuçlar laboratuvar bilgi yönetim sistemine (LBYS) aktarılır. Tıbbi laboratuvar uzmanı bu sonuçları değerlendirilirken sadece bir sayı olarak değerlendirilmemelidir; hastanın hikayesi, tanıları ve kullandığı ilaçlar gibi etkenler de sonuç değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulmalıdır. Laboratuvar sonuçlarının verifikasyon süreci hataların yakalanması ve düzeltilmesi için son şanstır [4], bu yüzden postanalitik evrede bu evre öncesinde hata yapılma ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuçların yanlış yorumlanması, sonuçların belirlenen zamandan daha geç çıkması, sisteme sonuçların yanlış girilmesi bu evrede rastlanabilecek hatalara örnek gösterilebilir. Testlerin sonuçları değerlendirildikten sonra testler onaylanır, sonuçlar hastane bilgi yönetim sistemine (HBYS) aktarılır ve hastanın tıbbi kaydına işlenir.

## 2.2. Onay Süreci ve Onay Destek Sistemi

Test onaylama süreci, post analitik evrenin önemli bir parçasıdır. Bu süreçte tıbbi biyokimya uzmanı hastanın sonuçlarını değerlendirir ve sonuçların doğruluğundan emin olursa sonuçları onaylar ve devamında bu sonuçlar hastanın tıbbi kaydına işlenir. Eğer muhtemel bir hatadan şüpheleniliyorsa sonuç onaylanmaz ve hastanın tıbbi kaydına işlenmez. Hatanın çözümü için istem yapan doktorla konuşma, örneklerin seyreltip testin tekrar çalışılması gibi işlemler yapılabilir. Çalışılan test yoğunluğu arttığında laboratuvarında analitik veri üretimi de artar [20], böyle durumlarda olası bir hatanın tespiti ve hatanın düzeltilmesi gecikecektir. Ayrıca onay süreci onayı yapan personele bağlıdır, her personelin eğitim bilgisi, tecrübesi farklı olacağı için manuel onay süreci oldukça öznel bir süreçtir [21]. Bu nedenlerden dolayı onay sürecini daha nesnel, hızlı ve pratik hale getirebilecek bir sistemin varlığına ihtiyaç vardır.

Otomatik onay, bir bilgisayar sistemi tarafından test sonuçlarının laboratuvar tarafından belirlenen, belgelenen ve test edilen basit veya karmaşık kriterler süzgecinden geçtikten sonra hastanın tıbbi kayıtlarına aktarılması sürecidir [22, 23]. Sağlık Bakanlığı Akılcı Laboratuvar Projesi kapsamında Onay Destek Sistemleri (ODS) diye isimlendirilen bu süreç “tıbbi laboratuvar uzmanlıkları tarafından güncel ve kanıta dayalı uygulamalar kapsamında önceden belirlenmiş değerlendirme kriterlerini kullanan, test çalışması ile üretilen tüm sonuçların benzer standartlar dâhilinde değerlendirilmesi ve onaylanmasını sağlayan bilgisayar tabanlı algoritmalar bütünü” olarak tanımlanmıştır [1]. Bu sistemler LBYS içinde kurulabileceği gibi başka bir geliştirici tarafından hazırlanan bir ara yazılım (“middleware”) da ODS görevi üstlenebilir. ODS aracılığıyla tıbbi laboratuvarında üretilen sonuçlar LBYS’ye aktarılmadan önce belirlenen kuralların süzgecinden geçirilir, bu kurallara uyum sağlayan sonuçlar onaylanır, uyum sağlamayan sonuçlar da manuel değerlendirme amacıyla sistem tarafından uzmanın onayına bırakılır [24]. Yapılan çalışmalarda ODS’nin sonuç verme süresinde azalma [25-28], iş gücü ihtiyacında azalma [21, 27], hata tespitinde artış [21, 26] ve hasta güvenliğinde iyileşme [29] gibi katkılarda bulunduğu tespit edilmiştir.

ODS için kurallar hazırlanırken farklı yaklaşımlar kullanılabilir. Çoğunlukla tıbbi laboratuvar uzmanının belirlediği kuralların uygulandığı sistemler bildirilmiştir. Son zamanlarda literatürde yapay zeka kullanılarak oluşturulan kuralların uygulandığı sistemler de vardır [4, 30]. Kurallar oluşturulurken preanalitik, analitik ve postanalitik süreç dikkate

alınmalıdır. Manuel onay sırasında dikkate alınan kriterlere ODS kuralları oluşturulurken de dikkat edilmelidir. Bu kriterlerden bazıları aşağıda açıklanmıştır.

Tablo 2.3. Üretilen sonuç onaylanırken dikkate alınan kriterler [4]

Odak Noktası	Bakılan Kriter
<b>Testin Sonucu</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Delta Kontrol</li><li>· Referans aralığı</li><li>· Panik değerler</li><li>· Sonucun yaşamla bağdaşması</li><li>· Sonucun olağandışı olup olmaması</li></ul>
<b>Analiz Kiti ve Cihazı</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Cihazın durumu</li><li>· Çalışılan ortamın özellikleri</li><li>· Kalite kontrol ve kalibrasyon</li><li>· Hareketli ortalama</li></ul>
<b>Numune</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Numune tipi veya kaynağı</li><li>· Alım zamanı</li><li>· Antikoagülanlı tüpte numune alınması</li><li>· Santrifüj süreci</li><li>· HIL ve diğer interfere edici durumlar</li></ul>
<b>Hasta</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Yaş ve cinsiyet</li><li>· Hastanın yatan veya ayaktan hasta olması</li><li>· İlaç kullanım öyküsü</li><li>· Aldığı klinik tedavinin süreci, nerede tedavi aldığı</li><li>· Hastanın tanısı</li><li>· Alınan diğer örnekler</li></ul>

### 2.2.1. Delta Kontrol

Delta kontrol (“delta check”), hastanın güncel test sonucuyla geçmiş test sonucunun, eğer mevcutsa, belirli kurallar dahilinde karşılaştıran bir yöntemdir. Bu karşılaştırma sırasında belirlenen limitlerden daha yüksek bir farkın ortaya çıkması test sürecinde potansiyel bir hatanın varlığına işaret edebilir [31]. CLSI EP 33 rehberine göre delta kontrol yönteminin 4 ana işlevi vardır: (1) yanlış sınıflandırılmış örnekler için tarama, (2) hemoliz ve in vitro kontaminasyon gibi örnek bütünlüğü sorunlarını yakalama, (3) olası analitik sorunların tespiti ve (4) hastada meydana gelen önemli klinik değişikliklerin izlenmesidir [32].

Bir test için delta kontrol prosedürü oluştururken dikkat edilmesi gereken basamaklar delta kontrol değeri hesaplama yöntemi, delta kontrol limiti ve delta kontrol süresidir. Delta kontrol değeri, mutlak değişim, yüzde değişim, mutlak değişim hızı ve yüzde değişim hızı olmak üzere 4 farklı yöntemle hesaplanabilir. Tablo 2.4.’te bu yöntemler gösterilmektedir.

Tablo 2.4. Delta kontrol değeri hesaplama yöntemleri [33]

<b>Mutlak Değişim</b>	Mevcut test sonucu – Önceki test sonucu
<b>Yüzde Değişim</b>	$(\text{Mevcut test sonucu} - \text{Önceki test sonucu}) / \text{Önceki test sonucu}$
<b>Mutlak Değişim Hızı</b>	$(\text{Mevcut test sonucu} - \text{Önceki test sonucu}) / \text{Örnekler arasındaki zaman dilimi}$
<b>Yüzde Değişim Hızı</b>	$[(\text{Mevcut test sonucu} - \text{Önceki test sonucu}) / (\text{Önceki test sonucu} * \text{Örnekler arasındaki zaman dilimi})] * 100$

Delta kontrol limitinin belirlenmesinde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Literatürde limitleri istedikleri gibi belirleyen araştırmacılar olduğu gibi [34-36] sistematik yöntemler kullanılarak da bu limitler belirlenebilir. Bu yöntemlerden biri referans değişim değeri (RDD, “reference change value”) hesaplanmasıdır. RDD değeri arka arkaya gelen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olması için gereken minimum değişim yüzdesini ifade eder. RDD hesaplanırken aşağıdaki formül kullanılır:

$$\%RDD = \sqrt{2} \times z \times \sqrt{(CV_A^2 + CV_I^2)}$$

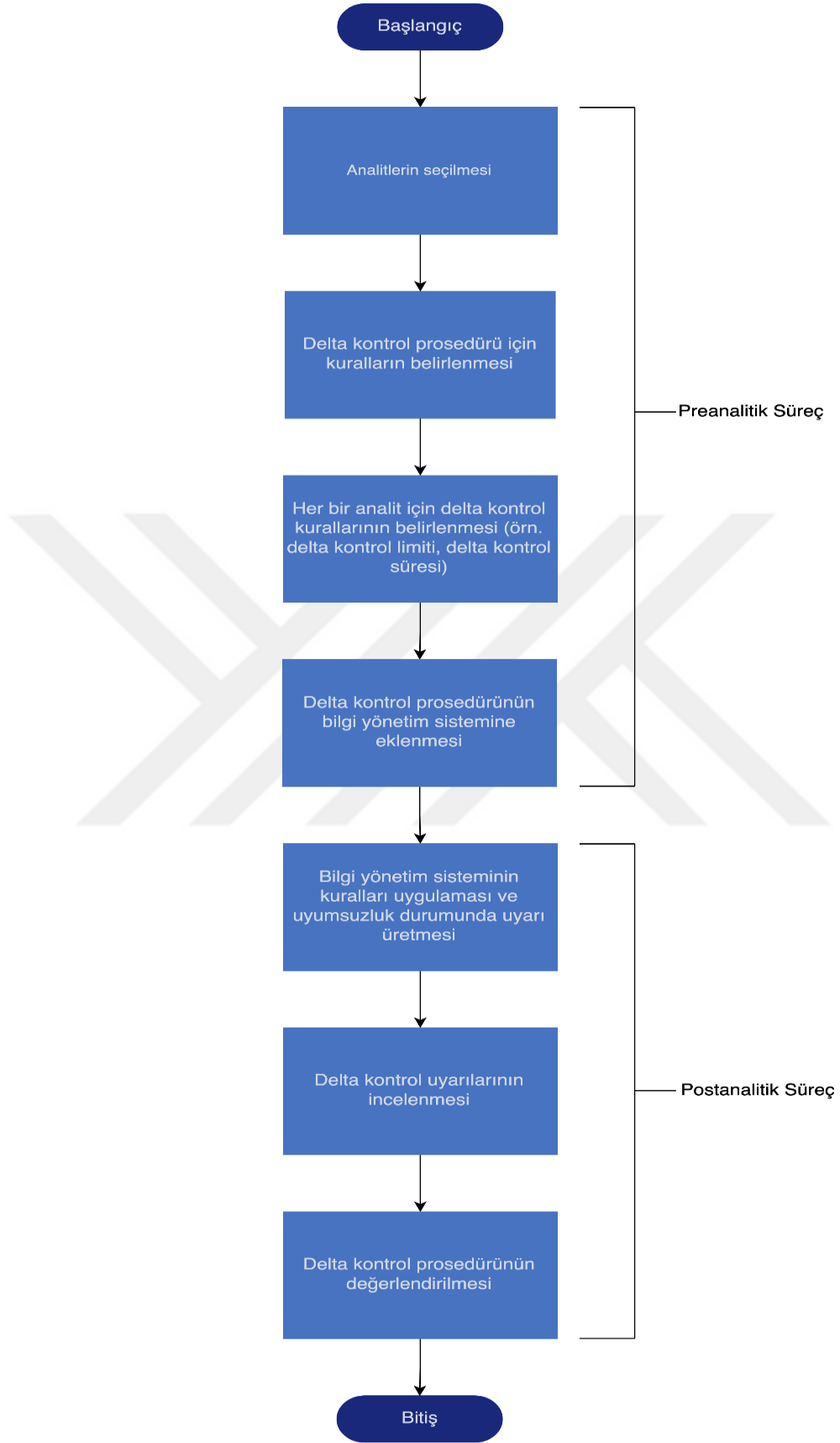
Z = Çift yönlü analizlerde:

- %95 ihtimalle herhangi bir yönde “anamlı” değişiklik için 1.96
- %99 ihtimalle herhangi bir yönde “ciddi anlamlı” değişiklik için 2.58 alınır.

$CV_A$  (%) = Analitik varyasyon (iç kalite kontroller kullanılarak hesaplanır) = (standart sapma)/ortalama \* %100

$CV_I$  (%) = Birey içi varyasyon

Delta kontrol süresi belirlenmesinde net bir yaklaşım yoktur, bazı çalışmalarda bu süre 3 yıla kadar çıkmaktadır [25]. CLSI laboratuvarları delta kontrol prosedürlerini oluştururken hangi parametreleri hesaba katacakları konusunda araştırmacıları özgür bırakmaktadır. Fakat bu prosedürleri devreye almadan önce retrospektif veriler kullanılarak değerlendirme yapılmasını önermektedir [32].



Resim 2.4. Delta kontrol prosedürü oluşturma süreci [32].

### 2.2.2. Onay Karar Aralıkları

Onay karar aralıkları, önceden belirlenmiş sınırları aşan test sonuçlarının tespit edilmesinde kullanılır. Onay aralıklarının belirlenmesinde farklı stratejilerden yararlanılmaktadır. Bunlardan bazıları Tablo 2.5.'te verilmiştir:

Tablo 2.5. Onay karar aralıklarını belirlemek için kullanılan stratejiler [4]

<ul style="list-style-type: none"><li>· Referans aralık</li><li>· Çalışılan hasta sonuçlarının 2. ve 98. persentil değer aralıkları</li><li>· Test için hesaplanan toplam izin verilebilir hata değeri kadar genişletilmiş referans aralık</li><li>· Panik değerler</li><li>· Uzmanın kararları</li><li>· Kümülatif hasta verilerinin yüzde 0.05 ve 99.95 değerlerinin dışında kalan değerler</li><li>· Kümülatif hasta verilerinin yüzde 0.0005 ve 99.9995 değerlerinin dışında kalan değerler</li><li>· Kümülatif hasta verilerinden uç değerler çıkarılınca elde edilen alt ve üst değerler</li><li>· Uyumsuz değerler:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sodyum &lt; 100 veya &gt; 191 mmol/L</li><li>○ Potasyum &lt; 1.3 veya &gt; 9 mmol/L</li><li>○ Klor &lt; 65 veya &gt; 138 mmol/L</li><li>○ Etanol &gt; 97.5 mmol/L</li><li>○ pH &lt; 6.8 veya &gt; 7.8</li></ul></li><li>· Analitik ölçüm aralığı</li><li>· Otodilüsyon kullanılarak genişletilmiş analitik ölçüm aralığı</li></ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

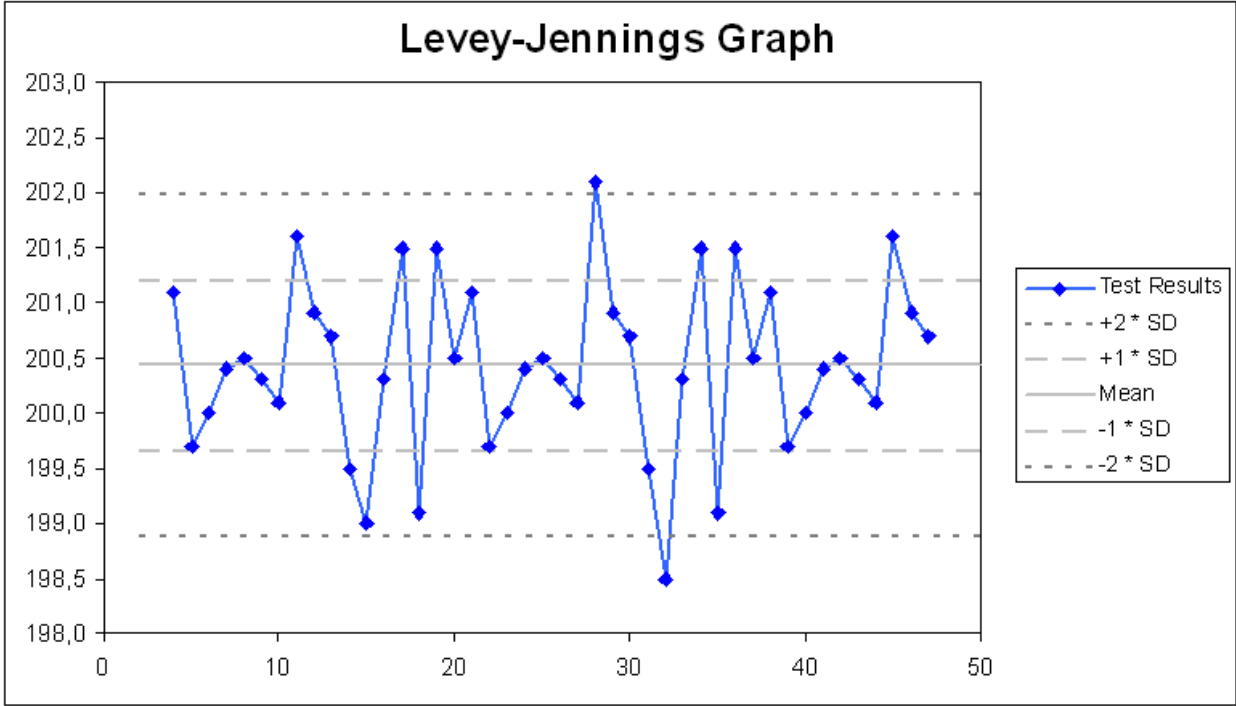
ODS kurmaya yeni başlayan laboratuvarın referans aralıklarının onay karar aralıkları olarak belirlenmesi yaygın bir yaklaşımdır [4]. Bu durumda aralık dışı çıkan her sonucun bir hatadan dolayı olmayacağı akılda bulundurulmalıdır [37]. ODS'nin onay yüzdesini artırmak için onay karar aralığı genişletilebilir; yüksek oranda (%90 üstü) onay hedefleniyorsa aralığın oldukça geniş olması gerekmektedir [38-40]. CLSI AUTO-15 kılavuzuna göre aralık belirlenmesinde tek bir kurala bağlı olma gerekliliği yoktur. Farklı parametreler için farklı kurallar

kullanılabilir. Karar aralığı dışındaki panik değerler (kritik sonuç) ve yaşamla bağdaşmayan sonuçlar için ayrı yaklaşımlarda bulunulması tavsiye edilmiştir [22].

### **2.2.3. Kalite Kontrol**

Tıbbi laboratuvarlarda çıkan her test sonucunun doğru ve güvenilir olması gerekmektedir. Bunu sağlamakta kullanılan yöntemlerden biri de çalışılan testin analitik performansının izlenmesidir. Bu sürece kalite kontrol (“Quality Control, QC) süreci denir [3]. Kalite kontrol süreci temel olarak iç kalite kontrol ve dış kalite kontrol olmak üzere ikiye ayrılır.

İç kalite kontrol, değeri belirlenmiş ve çalışılan teste özgü hazırlanmış kalite kontrol materyali (“QC material, control”) kullanılarak gerçekleşen bir süreçtir. İç kalite kontrolü yapılacak test ile kontrol materyali çalışılır. Çıkan sonucun kontrol materyali için belirlenen ve materyalin bilinen değerini de içine alan üst ve alt kabul edilebilir sınırlar içerisinde olup olmadığı değerlendirilir. Zaman içerisinde ölçülen kontrol materyallerinin sonuçları modern cihazlar tarafından Levey-Jenning kontrol grafikleri haline getirilir (Resim 2.5.). Bu grafiklerin yorumlanması Westgard’ın çoklu kuralları göz önünde tutularak yapılır. Böylelikle zaman içerisinde oluşabilecek analitik hatalar erkenden tespit edilmiş olur. Tıbbi laboratuvarlar iç kalite kontrol sürecinin yanısıra dış kalite kontrol programlarına da katılırlar. Dış kalite kontrol, bir testin performansının başka laboratuvarlardaki aynı veya benzer yöntemlerle çalışılan testlerle karşılaştırılmasına dayanır. Dış kalite prosedürü, bağımsız bir kuruluşun kendisinden hizmet alan laboratuvarlara değerlerini bilmedikleri kontrol materyallerini göndermesiyle başlar. Laboratuvarlar bu materyalleri bağımsız kuruluşun talimatlarına ve kendi hasta numunesi çalışma prosedürüne uygun şekilde cihazlarında çalışırlar. Çıkan sonuçlar üye laboratuvarlar tarafından ortak bir sisteme yüklenir. Böylelikle her laboratuvar kendisini diğer laboratuvarlarla kıyaslamış olur [7].



Resim 2.5. Bir Levey-Jennings grafiği örneği

#### 2.2.4. Cihaz Uyarı İşaretleri

Tıbbi laboratuvarlarda analitik ölçüm yapan cihazlar bir sorunla karşılaştığında uyarı işaretleri oluştururlar [27]. Cihazların uyarı işareti verdiği durumlara örnek olarak barkod okuma hatası, reaktif veya örnek hatası (pıhtılı numune gibi), probta tıkanıklık, otomatik/manuel dilüsyon istemi vb. verilebilir. Özellikle hematolojik testlerin çalışıldığı cihazlarda bu işaretler dikkate alınmalıdır. Soğuk aglütinasyon, lipemik örnek, platelet kümelenmesi gibi cihaz uyarı işaretleri gözlemlendiğinde örneğin gerekli müdahalelere tabi tutulması (ör: mikroskopik inceleme) doğru sonuç verilmesi için gereklidir.

#### 2.2.5. Çapraz Kontrol

Çapraz kontrol, aynı hastadan aynı veya oldukça yakın zamanda istenen 2 veya daha fazla farklı ama ilişkili parametrenin birlikte değerlendirilmesidir [4]. Bu kontroller testler arasında beklenen ilişkiler göz önünde bulunarak oluşturulmuş kurallar ile gerçekleştirilir. Örneğin kalsiyum ve potasyum test sonuçları bir arada değerlendirilebilir, hastanın serumunda hayatla bağdaşmayacak derecede sonuçlar çıktığında (oldukça düşük kalsiyum ve yüksek potasyum) kan alımını sırasında EDTA kontaminasyonundan şüphe edilebilir. Kontrol sırasında

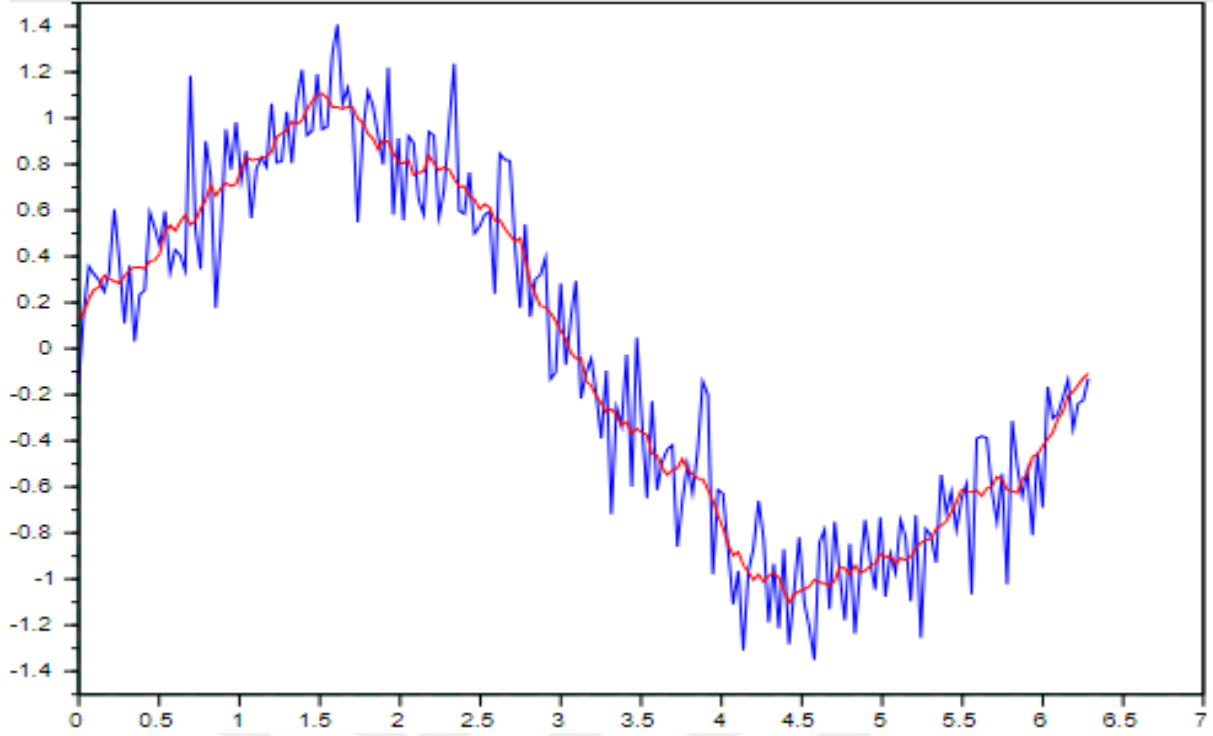
beklenmeyen sonuçlar aynı zamanda bir patolojik durumun varlığına da işaret edebilir. TSH ve serbest T4 testlerinin her ikisi de referans aralık üstünde gelmesi sık görülen bir durum değildir, lakin bu yüksek miktarda TSH üreten bir durumun belirteci de olabilir. Tablo 2.6.'da bu kontrol için kullanılan kurallardan bazıları verilmiştir.

Tablo 2.6. Çapraz kontrol örnekleri [4]

Çapraz Kontrol Uygulanan Testler / Oranlar	Kural
<b>TSH ve serbest T4</b>	Her ikisi de referans aralık üstü / altı olursa sonuç onaylama
<b>Üre / Kreatinin oranı</b>	99.5 persentilin dışındaysa sonuç onaylama
<b>ALT / AST oranı</b>	< 0.25 veya > 4 olursa sonuç onaylama
<b>Potasyum, kalsiyum ve ALP</b>	Referans aralık üstü potasyum, referans aralık altı kalsiyum veya ALP varsa sonuç onaylama
<b>Direkt Bilirubin / Total Bilirubin oranı</b>	> 1 ise sonuç onaylama
<b>LDL / HDL oranı</b>	> 2.5 ise onaylama

### 2.2.6. Hareketli Ortalama

Hareketli ortalama, gerçek zamanlı hasta sonuçlarını kullanarak analitik süreçte olası bir değişimin erkenden yakalanmasına yardımcı olan bir sistemdir. Bu sistem her test için laboratuvar tarafından belirlenen ortalama ve standart sapma değerlerini belirlenen sayıda hastanın sonuçlarının ortalamasıyla karşılaştırarak çalışır. Hasta sonuçlarının ortalaması belirlenen değerler dışında kalırsa ODS onay yapmayı durdurur [41]. Bu durumda analitik bir hata ihtimaline karşı kontrol yapılması faydalı olabilir [4].



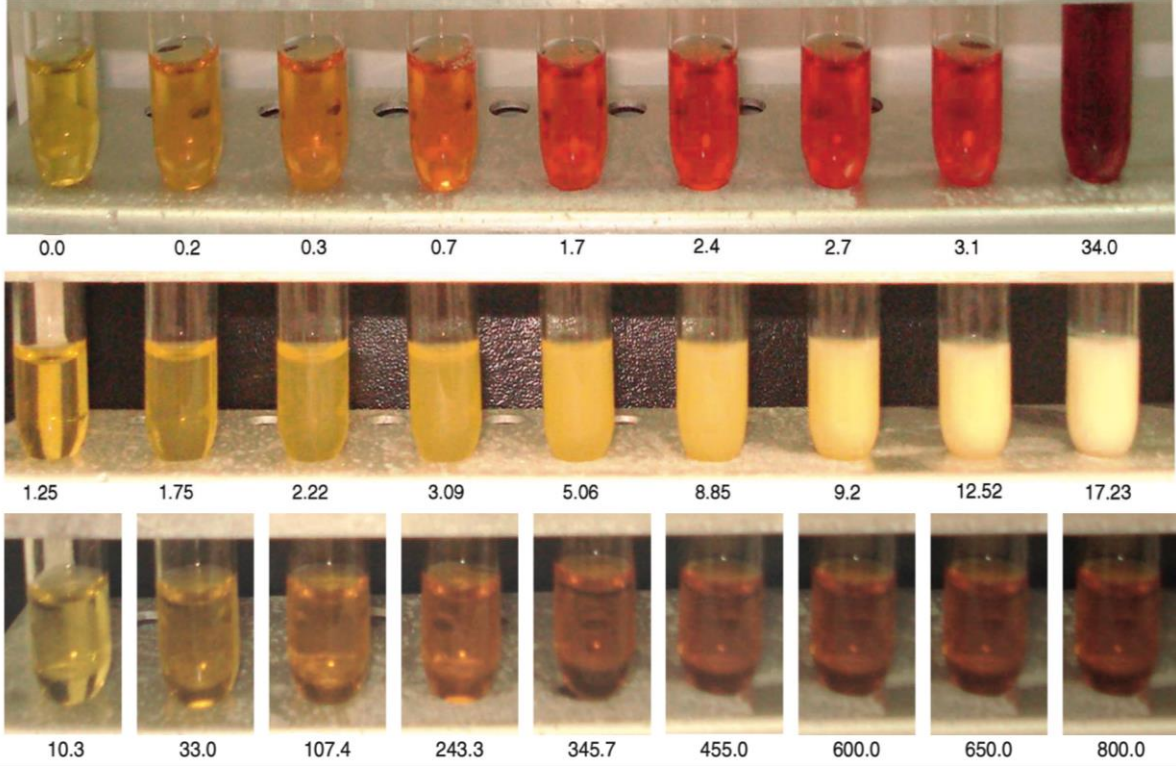
Resim 2.6. Zaman içerisinde değişimi gösteren örnek grafik. Mavi çizgi dalgalı bir seyir göstermektedir. Kırmızı çizgi ise mavi sonuçların ortalamasını temsil etmektedir. Bu yöntem kullanılarak artış trendleri ve azalış trendleri gözlemlenebilir [42].

### 2.2.7. Hemoliz, İkter ve Lipemi (HIL)

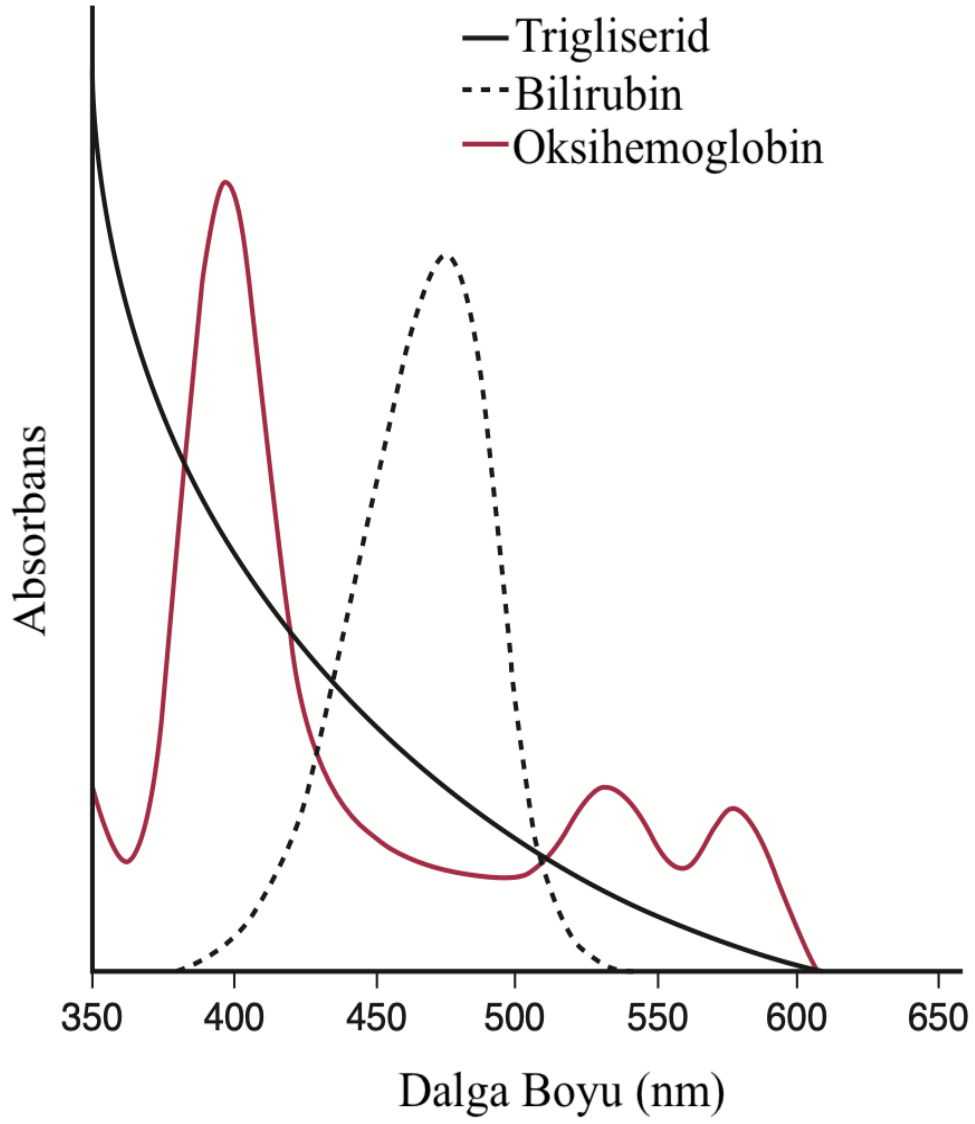
Hemoliz, ikter ve lipemi hasta numunelerinde ortaya çıkabilen ve test sonuçlarını etkileyebilen üç durumdur. Hemoliz kanda bulunan hücrelerin membran bütünlüğünün bozulması sonucu hücre bileşenlerinin plazmaya salınımı ve plazmanın santrifüj sonrası çeşitli derecelerde kırmızıya boyanmasıdır [43]. Hemoliz en yaygın preanalitik hatadır, yapılan çalışmalarda preanalitik hataların neredeyse %30'unun hemolizle ilişkili olduğu ortaya çıkarılmıştır [44, 45]. Hemoglobinin 415, 540 ve 570 nm dalga boylarında ışığı emer, bu durum spektrofotometrik interferansa sebep olur (Şekil 2.1.) [46]. Aynı zamanda LDH, potasyum ve AST gibi hücre bileşenlerinin sızması yanlış yüksek sonuçlara sebep olabilmektedir. Albumin, bilirubin, glukoz ve sodyum gibi analitlerin plazmada değerleri kan hücre içi değerlerinden fazladır, hemoliz sonucu bu parametrelerde dilüsyona bağlı yanlış düşük sonuç çıkabilmektedir [47].

Bilirubinun sağlıklı insanda plazma/serum düzeyi 20  $\mu\text{mol/L}$ 'e kadar çıkabilmektedir. İnsan plazma/serum bilirubin düzeyi 34  $\mu\text{mol/L}$  üstüne çıkmasıyla renk değişikliği gözlenebilir. 100  $\mu\text{mol/L}$  üstünde değerler ise ikter olarak tanımlanır (Resim 2.7.). Bilirubin yüksekliği ALT, ALP, üre, kreatinin, glukoz, elektrolitler, albumin gibi çok sayıda testi etkiler. Spektrofotometrik olarak 400-540 nm arasındaki dalga boylarında ışığı emerek, kimyasal olarak  $\text{H}_2\text{O}_2$  kullanan metotlar üzerinde negatif bias oluşturarak interferansa sebep olur (Şekil 2.1.) [7].

Lipemi gözle görülebilen türbidite olarak tanımlanmaktadır. Bu durum ışığın lipoprotein parçacıkları tarafından saçılmasıyla gerçekleşir. Şilomikron ve VLDL türbidite oluşumuna en çok katkı sağlayan lipoproteinlerdir. Lipoproteinler 300-700 nm arasındaki dalga boylarında ışığı emerek spektrofotometrik interferans oluştururlar (Şekil 2.1.). Işığı saçarak turbidimetrik ve nefelometrik testleri etkilerler. Artmış lipoproteinler hacim etkisiyle yanlış düşük sodyum sonucu çıkmasına sebep olabilir (yalancı hiponatremi). Aynı zamanda elektroforez sonuçlarında yalancı pik oluşturabilir.



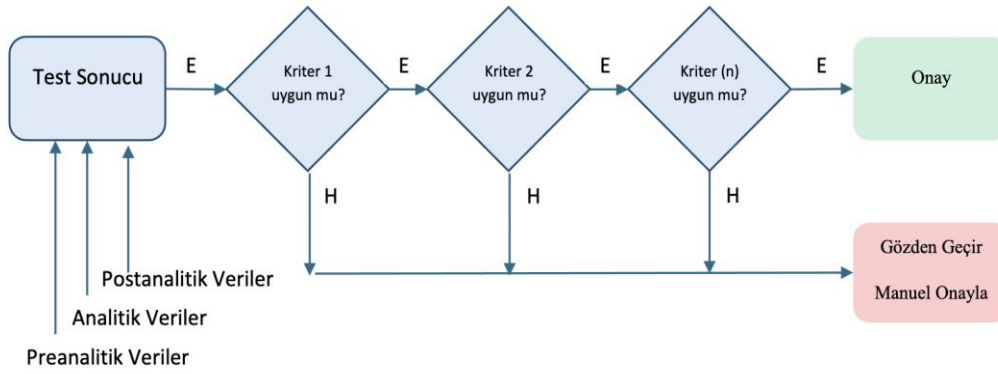
Resim 2.7. Hemoliz, lipemik ve ikterli örnekler [5]. İlk sırada hemolizli örnekler ve serbest hemoglobin konsantrasyonları (g/L), ikinci sırada lipemik örnekler ve trigliserid konsantrasyonları (mmol/L) ve üçüncü sırada ikterik örnekler ve bilirubin konsantrasyonları (μmol/L) bulunmaktadır.



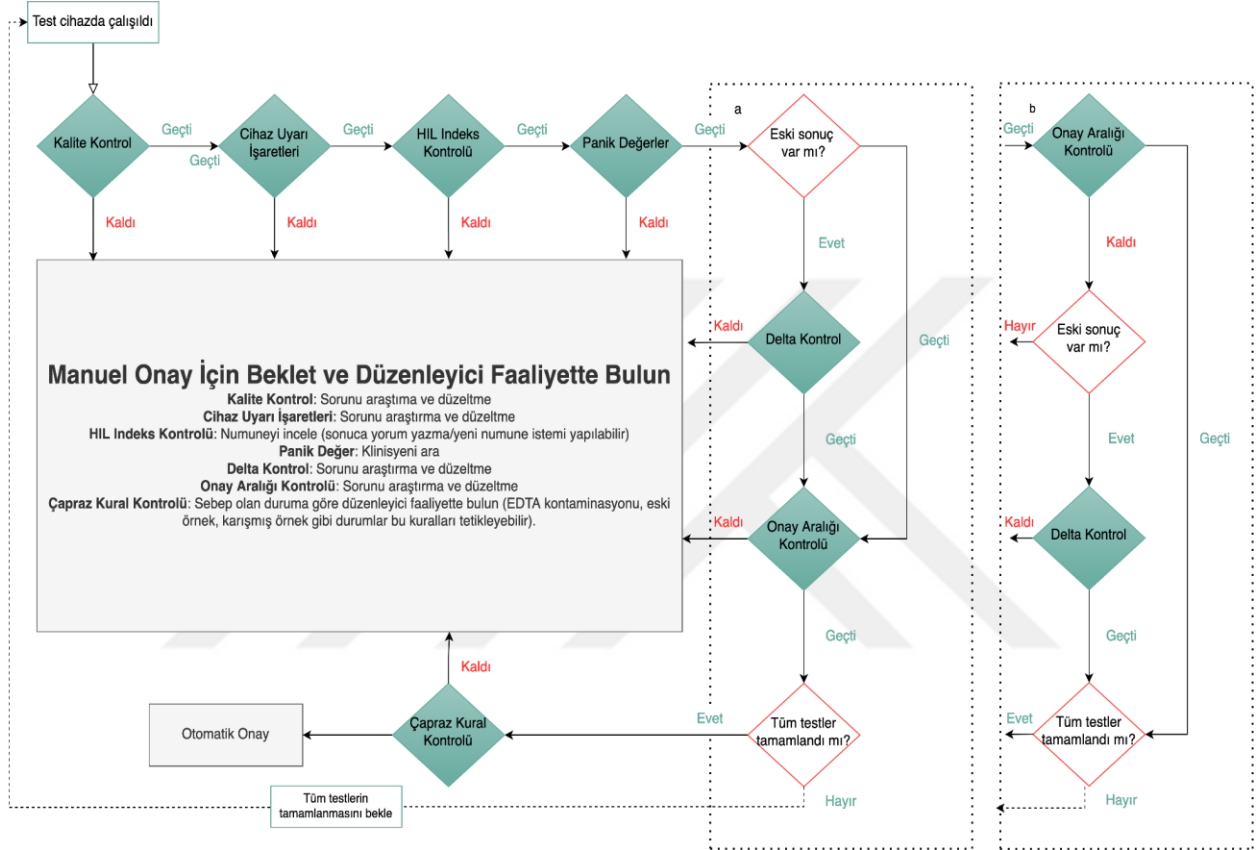
Şekil 2.1. Trigliserid, bilirubin ve oksihemoglobin ve dalga boylarına göre verdikleri absorbans grafikleri [5]

## 2.2.8. ODS için Algoritma Tasarlama ve Validasyon Süreci

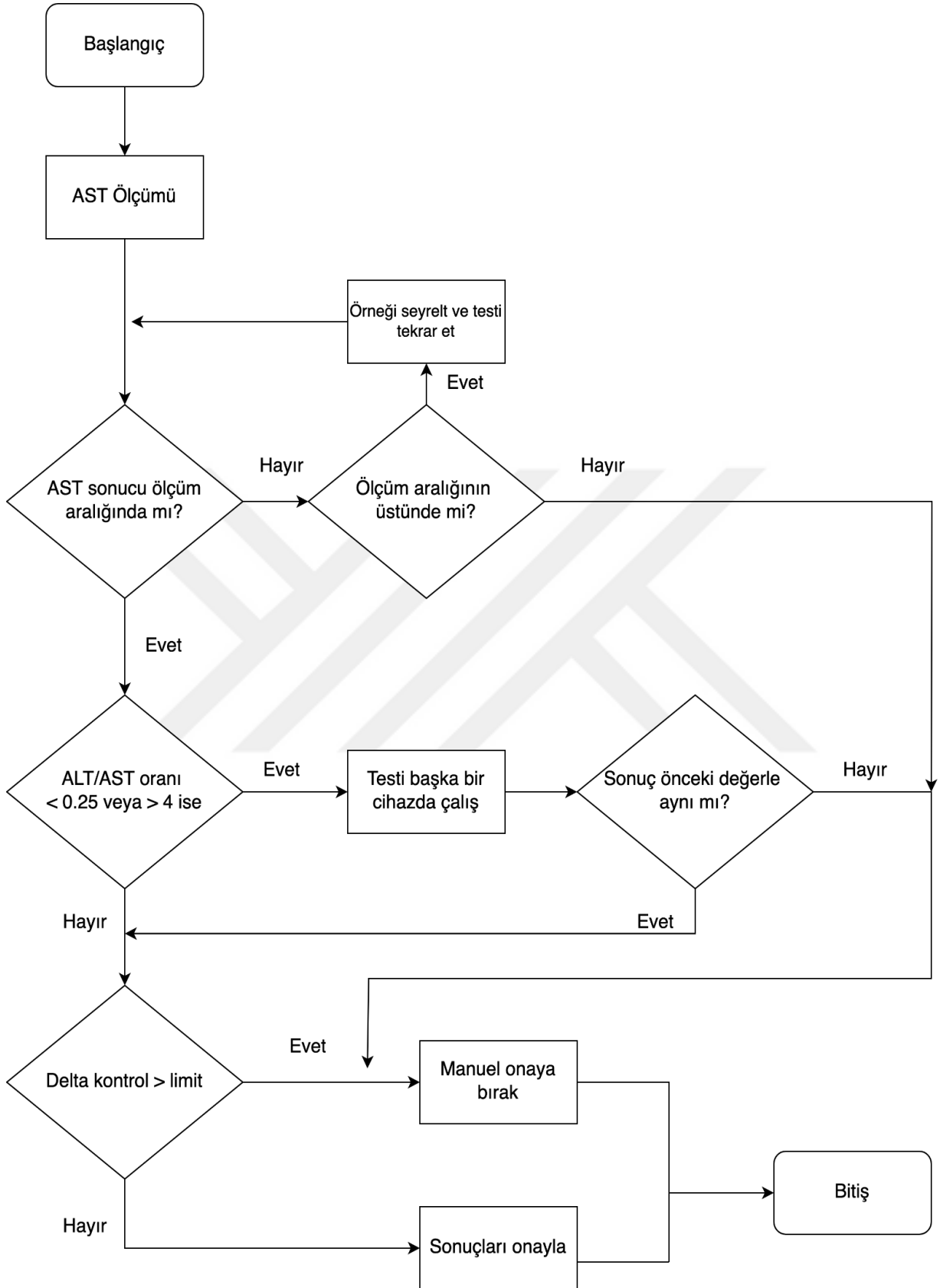
CLSI AUTO15 kılavuzundaki tanımıyla algoritma, bir problemi belli sayıda basamakla çözmek için oluşturulan kuralların toplamıdır. Algoritmalar hesaplama ve veri işleme gibi işlemleri gerçekleştirebilirler. Tıbbi laboratuvarlarda ODS için algoritma tasarlanırken hiçbir kritik basamağın atlanmamasına dikkat edilmelidir [22]. Kurallar tasarlanırken öncelikle kapsayıcı kuralların konulması, sonrasında ise, ODS kullanım tecrübesi arttıkça, kuralların edinilen tecrübelerle göre modifiye edilmesi akıllıca bir yaklaşımdır. Laboratuvarlar, numunelerin alındığı hasta popülasyonlarını dikkate alarak kurallarını oluşturmalı ve güncellemelidir [4]. Algoritma, test sonucunu onayladıktan sonra bu sonuç hastanın tıbbi kaydına işleneceği için kurallar oluşturulurken manuel onayda kullanılan yaklaşımların dikkate alınması faydalı olacaktır. Bazı algoritma örnekleri aşağıda verilmiştir:



Şekil 2.2. Örnek ODS algoritması [1]



Şekil 2.3. ODS için tasarlanan bir algoritma örneği. Bu örnekte iki farklı yaklaşım mevcuttur: (a) önce eski sonuca bakma, sonrasında delta kontrol, devamında onay aralığı kontrolü ve en sonunda tüm testlerin tamamlandığının kontrolü; (b) onay aralık kontrolü sonrası eğer eski sonuç varsa delta kontrol ve devamında tüm testlerin tamamlanmasının kontrolü [4].



Şekil 2.4. Basit algoritma örneği. Burada çapraz kural olarak “ALT/AST oranı < 0.25 veya > 4 ise” olarak belirlenmiş [23].

Tasarlanan ODS algoritmalarının aktif edilmeden önce istenilen şekilde çalıştığının test edilmesi gerekmektedir. Bu validasyon sürecinde çeşitli yöntemler kullanılabilir. Kuralların her birisi için özel olarak üretilmiş hasta verileri kullanılarak algoritmanın performansı değerlendirilebilir [48]. Bir başka yaklaşım ise gerçek hasta verileri kullanılarak yapılan validasyondur. Bu yöntemde algoritmaları zorlayacak farklı koşullar validasyon sürecine dahil edilmelidir. Bu koşullara örnek olarak referans aralığının altında, içinde ve üstünde konsantrasyona sahip numune, kritik değerlerin altında veya üstünde konsantrasyona sahip numune, analitik ölçüm limitinin altında ve üstünde konsantrasyona sahip numune verilebilir. Validasyon süreci için, öncelikle kapsamlı bir validasyon planı hazırlanmalıdır. Bu plan, gerçekleştirilecek aktiviteleri belirlemeli ve validasyon sonuçlarının nasıl dokümante edileceğini açıklamalıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen ve beklenen sonuçlar, herhangi bir düzeltme veya değişiklik gerektiğinde detaylı bir şekilde kaydedilmeli ve kolaylıkla izlenebilir olmalıdır. Ayrıca, cihazlar tarafından elde edilen sonuçların, hasta raporlarında yer alan verilerle karşılaştırılması ve bu sonuçların tutarlılığının değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Algoritmalarda değişiklik yapıldığında yapılan her değişiklik ve bu değişikliğin etkilediği her bir test için validasyonun tekrardan yapılması gerekmektedir [1, 22, 23].

### 3. Gereç ve Yöntem

Çalışmamız Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Rektörlüğü Etik Kurullar Birimi tarafından 19.04.2023 tarihli etik kurul toplantısında değerlendirilip “105453” sayılı kararla onaylanmıştır (Ek-1).

İlk aşamada ODS için tanımlanacak testler seçildi. Sonrasında ODS görevini üstlenecek ara yazılım LBYS’ye entegre edildi. ODS’nin doğru bir şekilde çalışması için gereken algoritmalar oluşturuldu ve ara yazılıma tanımlandı. Sistemin performansının değerlendirilmesi için önce elektronik hasta verileri kullanılarak validasyon işlemi yapıldı. Devamında gerçek hasta verileri kullanılarak sistem performansı değerlendirildi. Son basamakta farklı kullanıcılarla ODS’nin onay uyumluluğu belirlendi.

#### 3.1. ODS için Seçilen Testler

Çalışmamıza dahil edilen testler Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında sıkça çalışılan parametreler arasından belirlendi. Biyokimya parametreleri arasından alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), glukoz (Glu), potasyum (K), sodyum (Na), kalsiyum (Ca), laktat dehidrogenaz (LDH), albümin (Alb), alkalin fosfataz (ALP), gama glutamil transferaz (GGT), total ve direkt bilirubin, magnezyum (Mg); immünokimya parametreleri arasından tiroid stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4), ferritin (Fer), vitamin B12 (Vit B12), troponin I (Trop I), serbest T3 (sT3), kreatinin kinaz-MB (CK-MB) çalışmamıza dahil edildi. Ayrıca aktive kısmi tromboplastin zamanı (APTT), PT paneli (PT INR ve PT (saniye)) fibrinojen (Fib), D-Dimer testleri (koagülasyon parametreleri) ile idrar ve tam kan paneli testleri de dahil edildi. Tam kan paneli Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) cihazında; idrar paneli Dirui FUS200/H800 idrar analiz sisteminde (Dirui Industrial Co.,Ltd., Çangçun, Çin); koagülasyon parametreleri Sysmex CS2500 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) cihazında, biyokimya ve immünokimya parametreleri ise Siemens Atellica Solutions (Siemens Healthineers AG, Forchheim Germany) ile çalışıldı.

Tablo 3.1. Çalışmaya dahil edilen parametreler, çalışma yöntemleri, birimleri ve sonuç tipi

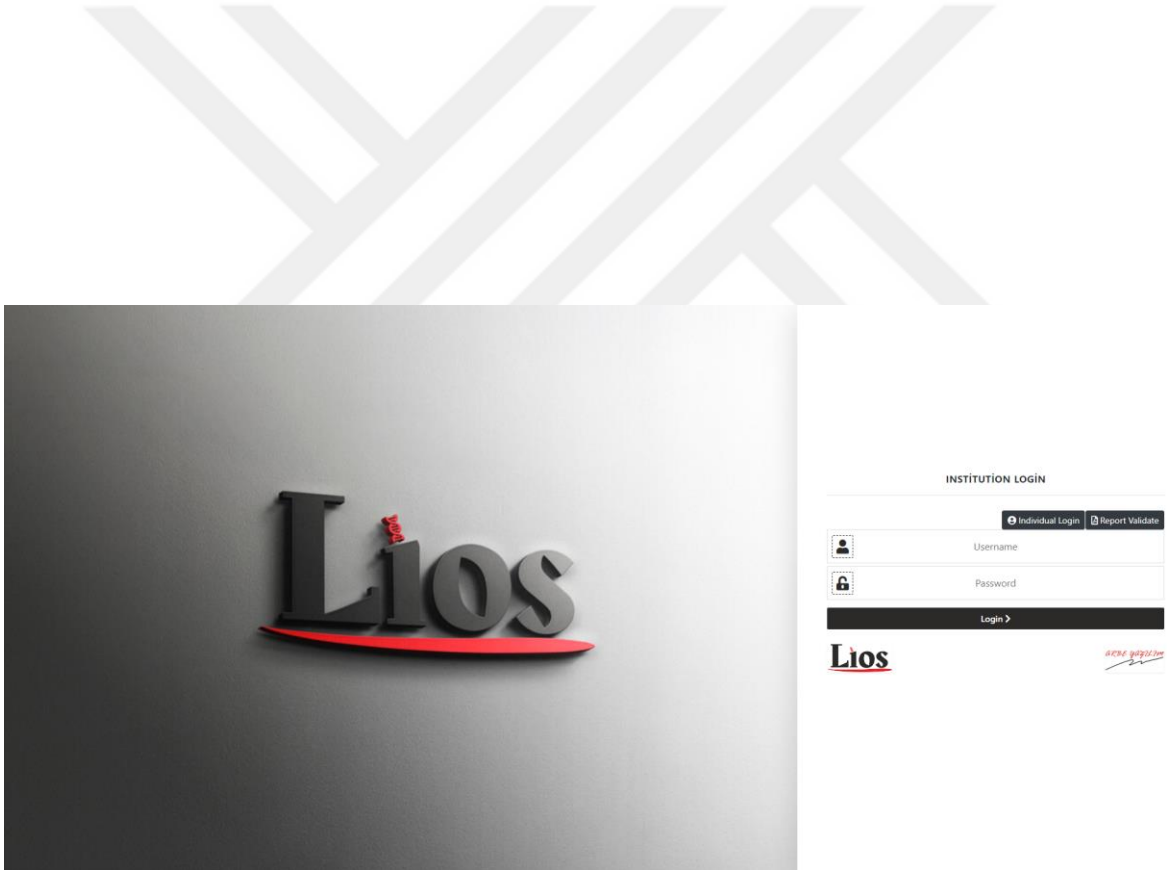
Test	Yöntem	Birim	Sonuç Tipi
<b>ALT</b>	Enzimatik Kinetik	U/L	Kantitatif
<b>AST</b>	Enzimatik Kinetik	U/L	Kantitatif
<b>Glukoz</b>	Heksokinaz	mg/dL	Kantitatif
<b>Potasyum</b>	İndirekt İyon Spesifik Elektrot(ISE)	mEq/L	Kantitatif
<b>Sodyum</b>	İndirekt İyon Spesifik Elektrot(ISE)	mEq/L	Kantitatif
<b>Kalsiyum</b>	Arsenazo III, kolorimetrik	mg/dL	Kantitatif
<b>LDH</b>	Enzimatik Kinetik	U/L	Kantitatif
<b>Albümin</b>	Bromkresol yeşili (BCG)	g/L	Kantitatif
<b>ALP</b>	p-nitrofenolfosfat(p-NPP), kolorimetrik	U/L	Kantitatif
<b>GGT</b>	Karboksinitroanilidin, kolorimetrik	U/L	Kantitatif
<b>Total Bilirubin</b>	Vanadat, kolorimetrik	mg/dL	Kantitatif
<b>Direkt Bilirubin</b>	Vanadat, kolorimetrik	mg/dL	Kantitatif
<b>Magnezyum</b>	Ksidil mavisi, kolorimetrik	mg/dL	Kantitatif
<b>TSH</b>	Kemilüminesan İmmünassay(CLIA)	mU/L	Kantitatif
<b>sT4</b>	Kemilüminesan İmmünassay(CLIA)	pmol/L	Kantitatif
<b>Ferritin</b>	Kemilüminesan İmmünassay(CLIA)	ug/L	Kantitatif
<b>Vit B12</b>	Kemilüminesan İmmünassay(CLIA)	ng/L	Kantitatif
<b>Trop I</b>	Kemilüminesan İmmünassay(CLIA)	ng/L	Kantitatif
<b>sT3</b>	Kemilüminesan İmmünassay(CLIA)	pmol/L	Kantitatif
<b>CK-MB</b>	Kemilüminesan İmmünassay(CLIA)	ug/L	Kantitatif
<b>RBC</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	10 <sup>6</sup> /μL	Kantitatif

Test	Yöntem	Birim	Sonuç Tipi
<b>HGB</b>	Sodyum Lauril Sülfat (SLS)	g/dL	Kantitatif
<b>HCT</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	%	Kantitatif
<b>MCV</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	fl	Kantitatif
<b>MCH</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	pg	Kantitatif
<b>MCHC</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	g/dL	Kantitatif
<b>RDW-CV</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	%	Kantitatif
<b>PLT</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	10 <sup>3</sup> /μL	Kantitatif
<b>PDW</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	fl	Kantitatif
<b>PCT</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	%	Kantitatif
<b>MPV</b>	Hidrodinamik Odaklı Empedans	fl	Kantitatif
<b>WBC</b>	Floresan Flow Sitometri	10 <sup>3</sup> /μL	Kantitatif
<b>Nötrofil Sayısı</b>	Floresan Flow Sitometri	10 <sup>3</sup> /μL	Kantitatif
<b>Lenfosit Sayısı</b>	Floresan Flow Sitometri	10 <sup>3</sup> /μL	Kantitatif
<b>Monosit Sayısı</b>	Floresan Flow Sitometri	10 <sup>3</sup> /μL	Kantitatif
<b>Eosinofil Sayısı</b>	Floresan Flow Sitometri	10 <sup>3</sup> /μL	Kantitatif
<b>Bazofil Sayısı</b>	Floresan Flow Sitometri	10 <sup>3</sup> /μL	Kantitatif
<b>Nötrofil Yüzdesi</b>	Floresan Flow Sitometri	%	Kantitatif
<b>Lenfosit Yüzdesi</b>	Floresan Flow Sitometri	%	Kantitatif
<b>Monosit Yüzdesi</b>	Floresan Flow Sitometri	%	Kantitatif
<b>Eosinofil Yüzdesi</b>	Floresan Flow Sitometri	%	Kantitatif

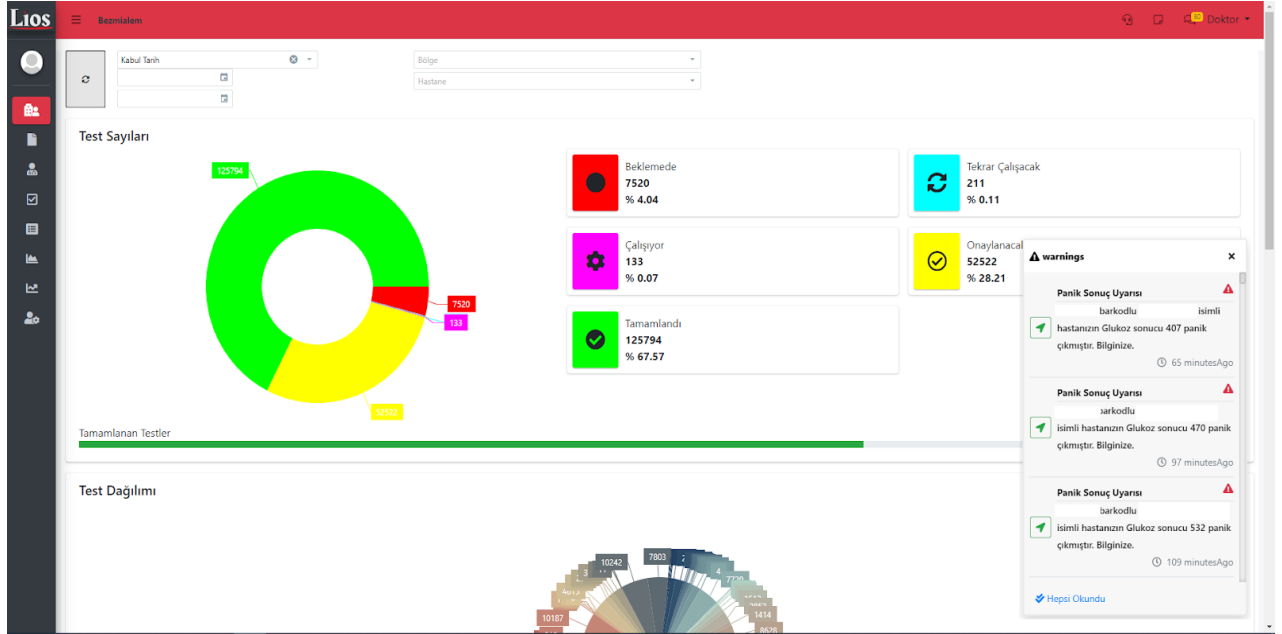
Test	Yöntem	Birim	Sonuç Tipi
<b>Bazofil Yüzdesi</b>	Floresan Flow Sitometri	%	Kantitatif
<b>Dansite (idrar)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif
<b>pH (idrar)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif
<b>Glukoz (idrar)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif
<b>Bilirubin (idrar)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif
<b>Nitrit (idrar)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif
<b>Urobilinojen (idrar)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif
<b>Lökosit (idrar, strip testi)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif
<b>Yassı epitel (idrar)</b>	Otomatik mikroskop ile tayin	HPF	Kantitatif
<b>Bakteri (idrar)</b>	Otomatik mikroskop ile tayin	HPF	Kantitatif
<b>Yassı olmayan epitel (idrar)</b>	Otomatik mikroskop ile tayin	HPF	Kantitatif
<b>Eritrosit (idrar)</b>	Otomatik mikroskop ile tayin	HPF	Kantitatif
<b>Lökosit (idrar, sayım testi)</b>	Otomatik mikroskop ile tayin	HPF	Kantitatif
<b>Keton (idrar)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif
<b>Hemoglobinin (idrar)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif
<b>Silendir (idrar)</b>	Otomatik mikroskop ile tayin	HPF	Kantitatif
<b>Kristal (idrar)</b>	Otomatik mikroskop ile tayin	HPF	Kantitatif
<b>Protein (idrar)</b>	Strip Yöntemi	-	Yarı kantitatif

### 3.2. ODS Ara Yazılımı

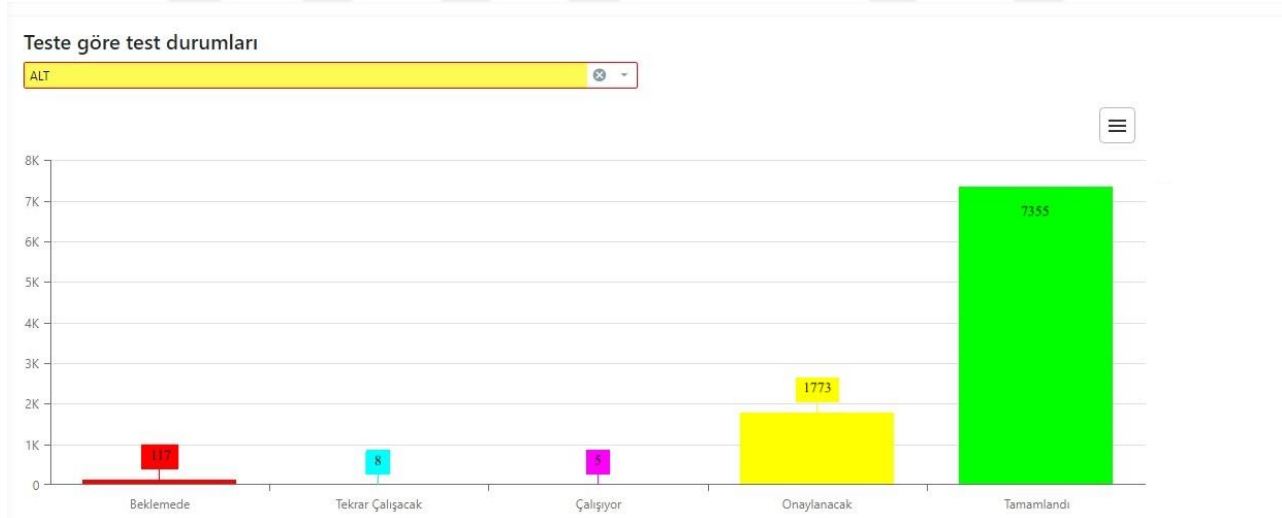
Hastanemizde Nucleus Medikal Bilgi Sistemi (MONAD Yazılım ve Danışmanlık) LBYS yazılımı olarak kullanılmaktadır. ODS için ara yazılım olarak LIOS (Laboratory Information Operating System) yazılımının web sürümünün kurulumu gerçekleştirildi. LIOS kural tabanlı çalışan bir yazılım sistemidir. LIOS sisteminin ODS'ye eklenmesi planlanan testlerin çalışıldığı cihazlarla entegrasyonu yapıldı. Klinisyenlerin yaptığı test istemleri LBYS'den LIOS'a, LIOS'tan da cihazlara aktarılacak şekilde ayarlandı. Cihazlardan çıkan sonuçlar LIOS sistemine aktarıldı, belirlenen kurallara uygun olan sonuçlar LIOS tarafından otomatik onaylandı, diğer sonuçlar ise laboratuvar uzmanının onayına bırakıldı.



Resim 3.1. LIOS ara yazılımı giriş ekranı.



Resim 3.2. LIOS ana ekranı. Sağ tarafta panik sonuç uyarıları gözükmemektedir. “Tamamlandı” otomatik onaylanan test sayılarını, “Onaylanacak” ise manuel onaya bırakılan test sayılarını göstermektedir.



Resim 3.3. Teste göre test durumları. Belirlenen zaman diliminde ALT test için 7355 sonuç otomatik onaylanmış, 1773 sonuç onaylanmamış, 117 test beklemede, 5 test çalışılıyor durumda ve 8 test tekrar edilmiş olduğu için onaylanmamıştır.

### **3.3. Algoritma ve Kurallarının Oluşturulması**

ODS için algoritma ve kuralların oluşturulmasında CLSI AUTO 10, AUTO 15, EP33 rehberleri ve Sağlık Bakanlığı Akılcı Laboratuvar Kullanım Projesi'nden faydalanıldı. Bu süreçte kalibrasyon, kontrol, ölçüm aralıkları, panik değerler, karar aralıkları, delta kontrol, hareketli ortalama ve çapraz kurallar, tekrarlı çalışma ve sonuçların geçerliliği dikkate alındı.

#### **3.3.1. Kalibrasyon ve Kalite Kontrol Süreci**

Bir tıbbi laboratuvarında sonuçların doğruluğu için testleri çalışan cihazların kalibrasyonunun ve kalite kontrollerinin yapılması oldukça önemlidir. Her laboratuvar kendi kalibrasyon ve kontrol sürecini oluşturmakla yükümlüdür. Laboratuvarımızdaki cihazların kalibrasyonu ayda en az bir kere veya her kit lot değişiminde yapıldı. Biyokimya, hormon ve tam kan test parametrelerinde günde en az 1 kere olmak üzere bilinen iki farklı seviyede kontrolle takip edildi. İdrar parametrelerinde strip testleri için pozitif ve negatif sonuç veren kontrol materyalleri kullanıldı. Işık mikroskobu sistemi için ise içerisindeki hücre miktarı bilinen bir solüsyon kullanılarak kontrol süreci gerçekleştirildi. Laboratuvarımızda dış kalite kontrol süreci bütün testler için her ay gelen dış kalite kontrol materyallerinin uygun şartlarda hazırlanması, elde edilen sonucun dış kalite programı sistemine girilmesi ve sonuçların yorumlanması ile gerçekleştirildi. Kalibrasyon ve kalite kontrol laboratuvarımızda kullanıcılar tarafından takip edildiği için ODS'ye bu aşamaya ait herhangi bir kural entegre edilmedi.

#### **3.3.2. Analitik Ölçüm Aralığı Değerlendirilmesi**

Bir test için analitik ölçüm aralığı testin çalışıldığı metodun örnek üzerinde herhangi bir işlem yapılmadan (dilüsyon gibi) ölçebileceği değer aralığını tanımlamaktadır [49]. Bu aralığın dışında kalan durumlarda cihazlar duruma uygun uyarı işaretleri verirler. Çalışmamızda analitik ölçüm aralığı dışında kalan sonuçlar (örn: "<" veya ">" işaretli sonuçlar) algoritma tarafından "Sonuç Geçerlilik Kontrolü" basamağında değerlendirilip manuel onaya bırakıldı.

### 3.3.3. Panik Değerler

Panik değerler (“kritik değerler”, “tıbbi uyarı değerleri” olarak da bilinir) acil tıbbi müdahale gerektiren seviyede çıkan sonuçlar olarak tanımlanmaktadır [23]. Laboratuvarımızda panik değer prosedürüne göre test istemi yapan doktora panik değer çıkması durumunda kısa mesajla bilgilendirme yapılmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen testlerin belirlenen panik değerleri tablo 3.2.’de gösterilmiştir. ODS’ye dahil edilen testlerin panik değerleri ara yazılıma tanımlandı. Algoritmanın “Panik Değer Kontrolü” aşamasıyla panik değerlerin saptanması sağlandı. Saptanan panik değerler LBYS’ye panik değer olarak aktarıldı. Aynı zamanda bu sonuçların ara yazılımda uyarı vermesi de sağlanarak bu değerler kullanıcıların dikkatine sunuldu

Tablo 3.2. Çalışmamızdaki testlere ait panik değerler

Test Adı	Yaş	Alt Panik Değer	Üst Panik Değer	Birim
<b>Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT)</b>	<b>0 – 150</b>	<b>-</b>	<b>&gt; 150</b>	<b>saniye</b>
<b>Fibrinojen</b>	<b>0 – 150</b>	<b>&lt; 60</b>	<b>-</b>	<b>mg/dL</b>
<b>Protrombin Zamanı (PT INR)</b>	<b>0 – 150</b>	<b>-</b>	<b>&gt; 5.0</b>	
<b>Lökosit (WBC)</b>	<b>0 – 150</b>	<b>&lt; 2.0</b>	<b>&gt; 100.0</b>	<b>x10<sup>9</sup>/L</b>
<b>Mutlak Nötrofil Sayısı</b>	<b>0 – 150</b>	<b>&lt; 0.5</b>	<b>-</b>	<b>x10<sup>9</sup>/L</b>
<b>Hemoglobin</b>	<b>0 – 150</b>	<b>&lt; 6.0</b>	<b>&gt; 20.0</b>	<b>g/dL</b>
<b>Trombosit</b>	<b>0 – 150</b>	<b>&lt; 40.0</b>	<b>&gt; 1000.0</b>	<b>x10<sup>9</sup>/L</b>
<b>Total Bilirubin</b>	<b>&lt; 1 yaş</b>	<b>-</b>	<b>&gt; 15.0</b>	<b>mg/dL</b>
<b>Kalsiyum</b>	<b>0 – 150</b>	<b>&lt; 6.5</b>	<b>&gt; 13.0</b>	<b>mg/dL</b>
<b>Glukoz</b>	<b>&lt; 4 hafta</b>	<b>&lt; 40</b>	<b>&gt; 400</b>	<b>mg/dL</b>
<b>Glukoz</b>	<b>&gt; 4 hafta</b>	<b>&lt; 50</b>	<b>&gt; 400</b>	<b>mg/dL</b>
<b>Magnezyum</b>	<b>0 – 150</b>	<b>&lt; 1.0</b>	<b>&gt; 9.0</b>	<b>mg/dL</b>
<b>Potasyum</b>	<b>0 – 150</b>	<b>&lt; 2.5</b>	<b>&gt; 6.0</b>	<b>mmol/L</b>
<b>Sodyum</b>	<b>0 – 150</b>	<b>&lt; 120</b>	<b>&gt; 160</b>	<b>mmol/L</b>
<b>Troponin I</b>	<b>0 - 150</b>	<b>0</b>	<b>&gt; 46</b>	<b>ng/L</b>

Mesaj No	Kayıt Eden	Gönderim Tarihi	Konu	Konsültasyon	Mesaj
4892		04.11.2023 14:42:37	Panik Sonuç Uyarısı	<input type="checkbox"/>	barkodlu ili hastanızın HCT sonucu 18.5 panik çıkmıştır. Bilginize.
4893		04.11.2023 14:42:37	Panik Sonuç Uyarısı	<input type="checkbox"/>	barkodlu ili hastanızın PLT sonucu 1291 panik çıkmıştır. Bilginize.
4894		04.11.2023 14:47:03	Panik Sonuç Uyarısı	<input type="checkbox"/>	barkodlu ili hastanızın PLT sonucu 5 panik çıkmıştır. Bilginize.
4895		04.11.2023 14:47:41	Panik Sonuç Uyarısı	<input type="checkbox"/>	barkodlu ili hastanızın HGB sonucu 5.6 panik çıkmıştır. Bilginize.
4896		04.11.2023 14:47:41	Panik Sonuç Uyarısı	<input type="checkbox"/>	barkodlu ili hastanızın HCT sonucu 18.7 panik çıkmıştır. Bilginize.
4897		04.11.2023 14:47:41	Panik Sonuç Uyarısı	<input type="checkbox"/>	barkodlu ili hastanızın PLT sonucu 1445 panik çıkmıştır. Bilginize.
4898		04.11.2023 17:06:01	Panik Sonuç Uyarısı	<input type="checkbox"/>	barkodlu hastanızın Troponin - I sonucu 97.1 panik çıkmıştır. Bilginize.
4899		04.11.2023 19:52:19	Panik Sonuç Uyarısı	<input type="checkbox"/>	barkodlu hastanızın Troponin - I sonucu 98.2 panik çıkmıştır. Bilginize.
4900		04.11.2023 21:14:54	Panik Sonuç Uyarısı	<input type="checkbox"/>	barkodlu ili hastanızın PLT sonucu 1423 panik çıkmıştır. Bilginize.

Resim 3.4. Kullanıcıya gelen panik sonuç değerlerinin toplu halde görülebildiği mesaj menüsü.

### 3.3.4. Tekrar Çalışma Durumu

Laboratuvarımızda herhangi bir nedenden dolayı (dilüsyon isteği, numune pipetleme sorunu gibi) tekrarlı çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar ara yazılıma tekrarlı çalışma sonucu elde edildikleri bilgisiyle aktarıldı. Bu sonuçlar, ODS algoritmasındaki “tekrarlı çalışma” kuralına takılarak onaylanmadı.

### 3.3.5. Onay Karar Aralıkları Değerlendirilmesi

ODS için onay karar aralıklarının belirlenmesinde farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Çalışmamızda onay karar aralıkları olarak test referans aralıkları ve total izin verilebilir hata oranınca genişletilmiş referans aralıkları belirlendi. Referans aralıkları LBYS’den LIOS yazılımına aktarıldı. Total izin verilebilir hata oranlarının hesaplanmasında EFLM biyolojik veri tabanı ve literatür araştırması sonucu elde edilen veriler kullanıldı. Total izin verilebilir hata oranı hesaplama formülü aşağıda verilmiştir:

$$TE_a < 1.65 \times (0.5 \times CV_I) + 0.25 \times (CV_I^2 + CV_G^2)^{1/2}$$

TE<sub>a</sub>: Total izin verilebilir hata (%)

CV<sub>I</sub>: Birey içi varyasyon

CV<sub>G</sub>: Bireyler arası varyasyon

Çalışmamızda biyokimya, immünokimya ve koagülasyon parametreleri (PT paneli hariç) için total izin verilebilir hata ölçüsünde genişletilmiş referans aralık kullanılarak otomatik onay oranları hesaplandı. Bu testler ve TE<sub>a</sub> değerler Tablo 3.3'te verilmiştir.

Tablo 3.3. TE<sub>a</sub> değerleri hesaplanan testler ve değerleri

Test Adı	TE <sub>a</sub> (%)
<b>Albümin</b>	3.4
<b>Ca</b>	2.3
<b>Mg</b>	4.0
<b>ALP</b>	10.5
<b>K</b>	4.8
<b>Na</b>	0.7
<b>LDH</b>	7.7
<b>ALT</b>	16.1
<b>AST</b>	13.6
<b>Direkt Bilirubin</b>	20.9
<b>Total Bilirubin</b>	24.8
<b>GGT</b>	18.9
<b>Glu</b>	6.5
<b>sT3</b>	6.5
<b>sT4</b>	6.3
<b>TSH</b>	24.6
<b>Vit B12</b>	15.1
<b>Ferritin</b>	33.2
<b>CK-MB</b>	31.2
<b>Trop I</b>	19.4
<b>APTT</b>	4.2
<b>Fib</b>	13.4
<b>D-Dimer</b>	31.7

### 3.3.6. Delta Kontrol Prosedürünün Belirlenmesi

Delta kontrol, bir hastanın arka arkaya gelen iki sonucun önceden belirlenmiş kriterlere göre değerlendirilmesidir [22]. ODS algoritması için delta kontrol yüzde değişim değeri kullanıldı. Her test için yüzde değişim değeri CLSI EP33 rehberinde belirtilen referans değişim değeri (RDD) formülü kullanılarak hesaplandı. Bu formül aşağıda paylaşılmıştır.

$$\%RDD = \sqrt{2} \times Z \times \sqrt{(CV_A^2 + CV_I^2)}$$

Z = Çift yönlü analizlerde:

- %95 ihtimalle herhangi bir yönde “anamlı” değişiklik için 1.96
- %99 ihtimalle herhangi bir yönde “ciddi anlamlı” değişiklik için 2.58 alınır.

$CV_A$  (%) = Analitik varyasyon (iç kalite kontrol verileriyle hesaplanır) = (standart sapma)/ortalama \* %100

$CV_I$  (%) = Birey içi varyasyon

$CV_A$  değerlerinin hesaplanmasında 1 Temmuz - 30 Eylül 2023 tarihleri arasında cihazlarda çalışılan iç kalite kontrol sonuçlarının verileri kullanıldı.  $CV_I$  değerleri için EFLM biyolojik varyasyon veritabanındaki veriler esas alındı [50], teste dair bir  $CV_I$  değerinin olmadığı durumlarda literatür taraması yapılarak  $CV_I$  değeri tespit edildi. Her bir test için yüzde RDD hesaplandıktan sonra testlerin iki yönlü (asimetrik) RDD’leri CLSI EP33 rehberindeki formül kullanılarak hesaplandı [32, 51]. Böylelikle her test için pozitif ve negatif olmak üzere iki farklı delta kontrol değeri oluşturulmuş oldu. Bir parametre için asimetrik RDD şu şekilde hesaplanır:

1. Parametrenin RDD’si hesaplanır.
2. Hesaplanan değer 100’e bölünür.
3. Artış yönünde RDD ( $RDD_{poz}$ ) için  $(e^{RDD} - 1) * 100$ , azalış yönünde RDD ( $RDD_{neg}$ ) için  $(e^{-RDD} - 1) * 100$  formülleri kullanılarak asimetrik değerler bulunur. (e = euler sayısı (“euler’s number”), çalışmamızda 2.7182 olarak kabul edildi.)

Asimetrik RDD hesaplanmasının daha iyi anlaşılması adına aşağıda bir örnek hesaplama verilmiştir:

1. Albümin için RDD = %8.17
2. Yüzde değer 100'e bölünür  $8.17 / 100 = 0.0817$
3.  $RDD_{poz} = (2.7182^{0.0817} - 1) * 100 = \%8.51$
4.  $RDD_{neg} = (2.7182^{-0.0817} - 1) * 100 = \% -7.85$

Çalışmamızda biyokimya, immünokimya, koagülasyon parametreleri (PT paneli hariç) için hem RDD hem de asimetrik RDD'lerin performansı değerlendirildi. İki ardışık test için gereken süre tam kan testi parametreleri ve idrar paneli için maksimum 30 gün, diğer parametreler için maksimum 90 gün olarak belirlendi. İki test arasında bu süreden daha fazla zaman olduğunda veya hastanın ilk test isteminde delta kontrol yapılmadı, algorithmada bir sonraki basamağa geçildi. Tablo 3.4.'te belirlediğimiz delta kontrol değerleri ve süreleri verilmiştir. İdrar parametrelerinde stripe ölçülen yarı kantitatif testler için delta kontrolünde önceki mevcut sonuçla gün içerisinde aynı sonuç olup olmadığına bakıldı, mikroskop ile ölçülen sayısal parametreler için delta kontrol oranı belirlenmedi.

Tablo 3.4. Çalışmamız için belirlediğimiz delta kontrol oranları, asimetrik RDD ve maksimum gün süresi

Test Adı	Delta Kontrol Oranı (% RDD)	Artış Yönünde Asimetrik %RDD	Azalış Yönünde Asimetrik %RDD
<b>Albümin</b>	8,17	8,51	-7,85
<b>Ca</b>	8,66	9,05	-8,3
<b>Mg</b>	15,88	17,21	-14,69
<b>ALP</b>	15,17	16,38	-14,08
<b>K</b>	11,72	12,43	-11,06
<b>Na</b>	3,12	3,17	-3,08
<b>LDH</b>	14,79	15,94	-13,74
<b>ALT</b>	28,52	33	-24,81
<b>AST</b>	26,95	30,94	-23,63
<b>Direkt Bilirubin</b>	47,08	60,13	-37,55
<b>Total Bilirubin</b>	58,45	79,41	-44,26
<b>GGT</b>	33,87	40,3	-28,73
<b>Glu</b>	15,76	17,07	-14,58
<b>sT3</b>	17,58	19,22	-16,12
<b>sT4</b>	22,77	25,57	-20,36

Test Adı	Delta Kontrol Oranı (% RDD)	Artış Yönünde Asimetrik %RDD	Azalış Yönünde Asimetrik %RDD
<b>TSH</b>	52,09	68,35	-40,6
<b>Vit B12</b>	37,53	45,53	-31,29
<b>Ferritin</b>	38,35	46,75	-31,85
<b>CK-MB</b>	53,81	71,28	-41,61
<b>Trop I</b>	36,07	43,43	-30,28
<b>PT INR</b>	11,43	-	-
<b>PT (Saniye)</b>	10,69	-	-
<b>APTT</b>	10,73	11,33	-10,17
<b>Fib</b>	36,03	43,38	-30,25
<b>D-Dimer</b>	71,59	104,6	-51,12
<b>RBC</b>	7,54	-	-
<b>HBG</b>	7,67	-	-
<b>HCT</b>	8,38	-	-
<b>MCV</b>	2,97	-	-
<b>MCH</b>	3,32	-	-
<b>MCHC</b>	4,05	-	-
<b>RDW-SD</b>	5,3	-	-
<b>RDW-CV</b>	5	-	-
<b>PLT</b>	23,71	-	-
<b>PDW</b>	13,9	-	-
<b>PCT</b>	25	-	-
<b>MPV</b>	8,53	-	-
<b>P-LRC</b>	40,76	-	-
<b>WBC</b>	30,22	-	-
<b>WBC-D</b>	30,32	-	-
<b>Nötrofil Sayısı</b>	40,01	-	-
<b>Lenfosit Sayısı</b>	31,46	-	-
<b>Monosit Sayısı</b>	40,09	-	-
<b>Eosinofil Sayısı</b>	46,54	-	-
<b>Bazofil Sayısı</b>	35,35	-	-
<b>Nötrofil Yüzdesi</b>	39,69	-	-
<b>Lenfosit Yüzdesi</b>	31,05	-	-
<b>Monosit Yüzdesi</b>	40,11	-	-
<b>Eosinofil Yüzdesi</b>	46,7	-	-
<b>Bazofil Yüzdesi</b>	35,57	-	-

### 3.3.7. Çapraz Kontrol Kurallarının Oluşturulması

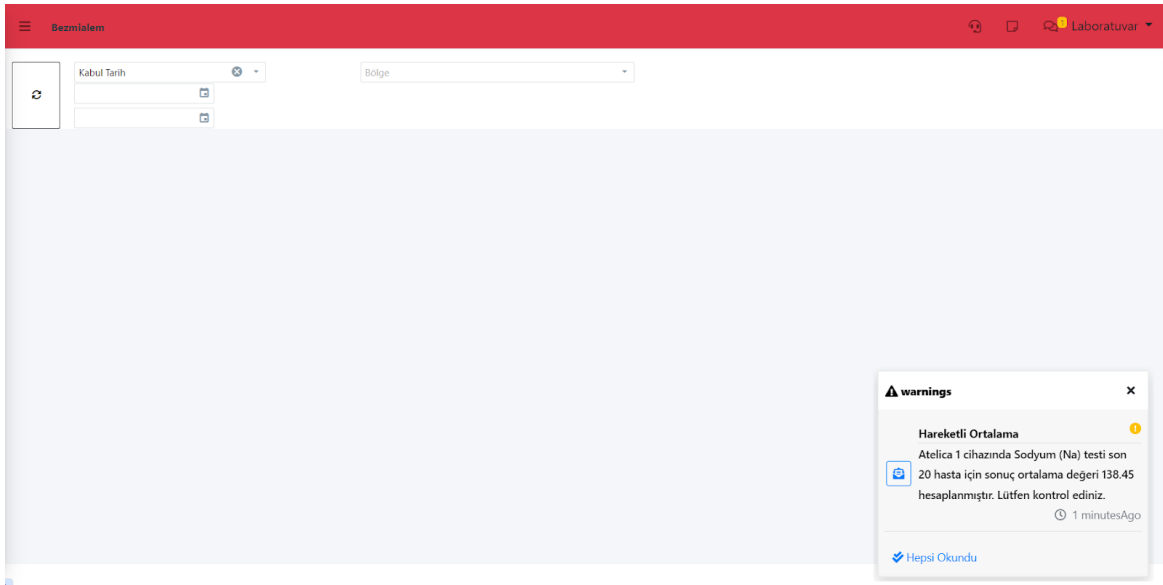
Çapraz kurallar bir hastadan aynı zamanda alınan numunelerde çalışılan birden fazla alakalı test sonuçlarının değerlendirildiği kurallardır. Çalışmamızda belirlediğimiz çapraz kurallar tablo 3.5.'te belirtilmiştir. Bu kurallara uymayan sonuçlar ODS tarafından onaylanmadı.

Tablo 3.5. Çalışmamız için belirlenen çapraz kurallar (\* işaretli olanlar LIOS sisteminde “Ters Çapraz Kural” olarak tanımlanmıştır.)

- ALT / AST oranı  $< 0.25$  ya da  $> 4.0$  durumunda onaylamaz.
- Albumin / Total Protein  $< 0.25$  ya da  $> 1.0$  durumunda onaylamaz.
- Direkt Bilirubin / Total Bilirubin  $> 1.0$  durumunda onaylamaz.
- Sodyum  $< 131$  mmol/L, klor  $< 98$  mmol/L, potasyum  $< 3.5$  mmol/L ve varsa glukoz  $> 360$  mg/dL durumunda onaylamaz.
- Sodyum  $> 160$  mmol/L, klor  $> 110$  mmol/L, potasyum  $< 3.5$  mmol/L ve glukoz  $< 60$  mg/dL durumunda onaylamaz.
- APTT  $> 33$  saniye ve PT INR  $< 1.2$  durumunda onaylamaz.
- İdrar paneli için:
  - Nitrit pozitif ve idrar bakteri sayısı 0 durumunda onaylamaz.
  - Hemoglobin (+++) ve idrarda RBC  $< 3$  durumunda onaylamaz.
  - Hemoglobin negatif ve idrarda RBC  $\geq 3$  değilse onaylar.\*
  - Lökosit (+++) ve idrarda WBC  $< 3$  durumunda onaylamaz.
  - Lökosit negatif ve idrarda WBC  $\geq 3$  değilse onaylar.\*
  - Keton (+++) ve idrarda glukoz negatif durumunda onaylamaz.
  - Keton negatif ve idrarda glukoz (+++) durumunda onaylamaz.
  - Serum glukoz değeri  $> 150$  mg/dL ve idrar glukoz negatif durumunda onaylamaz.
  - Serum direkt bilirubin  $> 1.5$  mg/dL ve idrar bilirubin negatif durumunda onaylamaz.
  - Serum glukoz değeri  $< 90$  mg/dL ve idrar glukoz (++) veya (+++) durumunda onaylamaz.
  - Serum direkt bilirubin  $< 0.9$  mg/dL ve idrar bilirubin (++) veya (+++) durumunda onaylamaz.

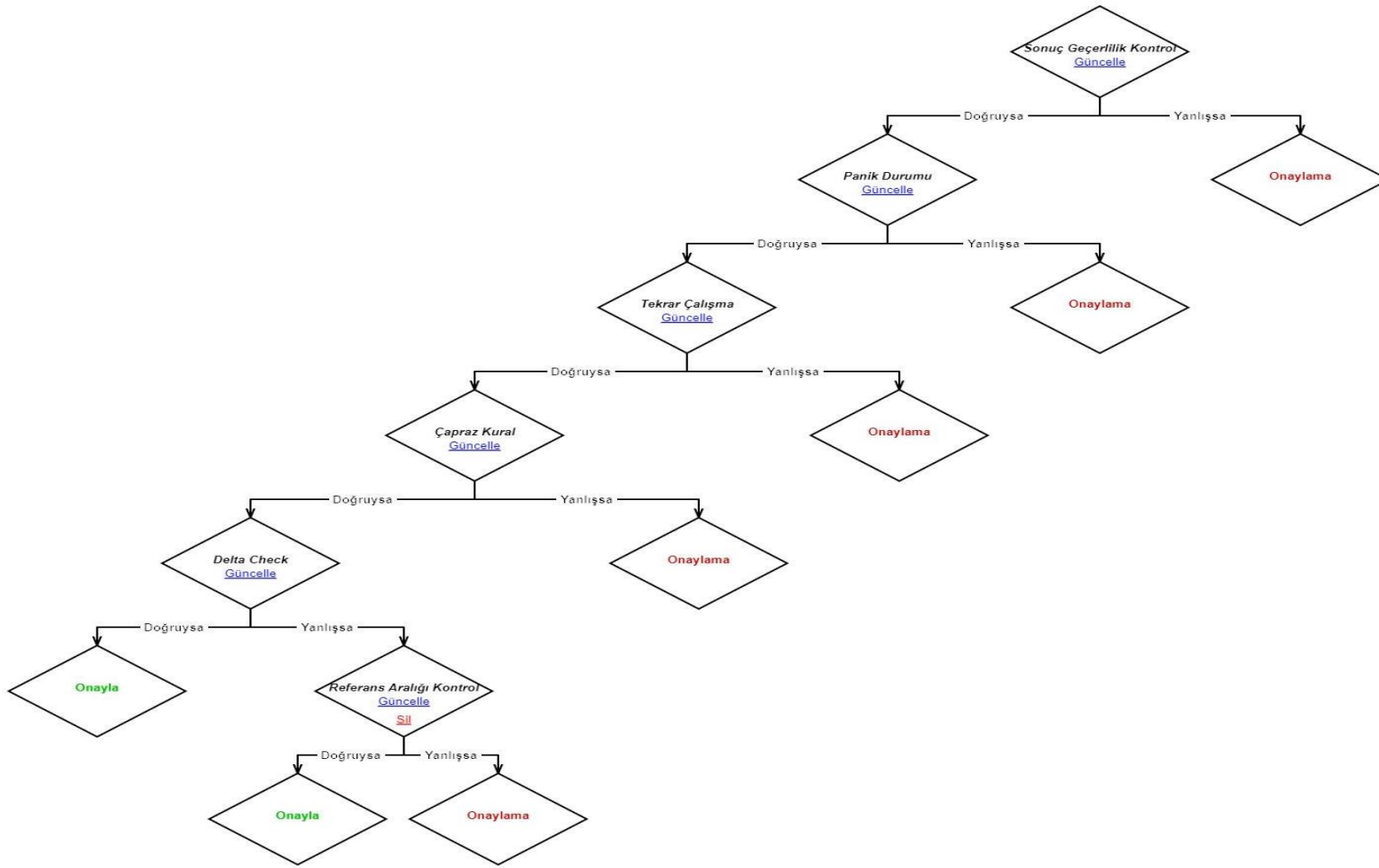
### 3.3.8. Hareketli Ortalama

ODS yazılımında hareketli ortalama sadece sodyum testi için tanımlandı. ODS hareketli ortalama şu şekilde kontrol eder: ODS her 20 sonucun ortalamasını ve standart sapmasını hesaplar. Eğer [hesaplanan ortalama değeri  $\pm 3SD$ ] bizim belirlediğimiz [ortalama değeri  $\pm 3SD$ ]nin dışına çıkarsa 20 sonuç hareketli ortalama kuralına takılır ve hiçbirisini otomatik onaylamaz. Ortalama değeri bizim belirlediğimiz aralıkta ise 20 sonuç algoritmanın bir sonraki basamaklarına geçer.

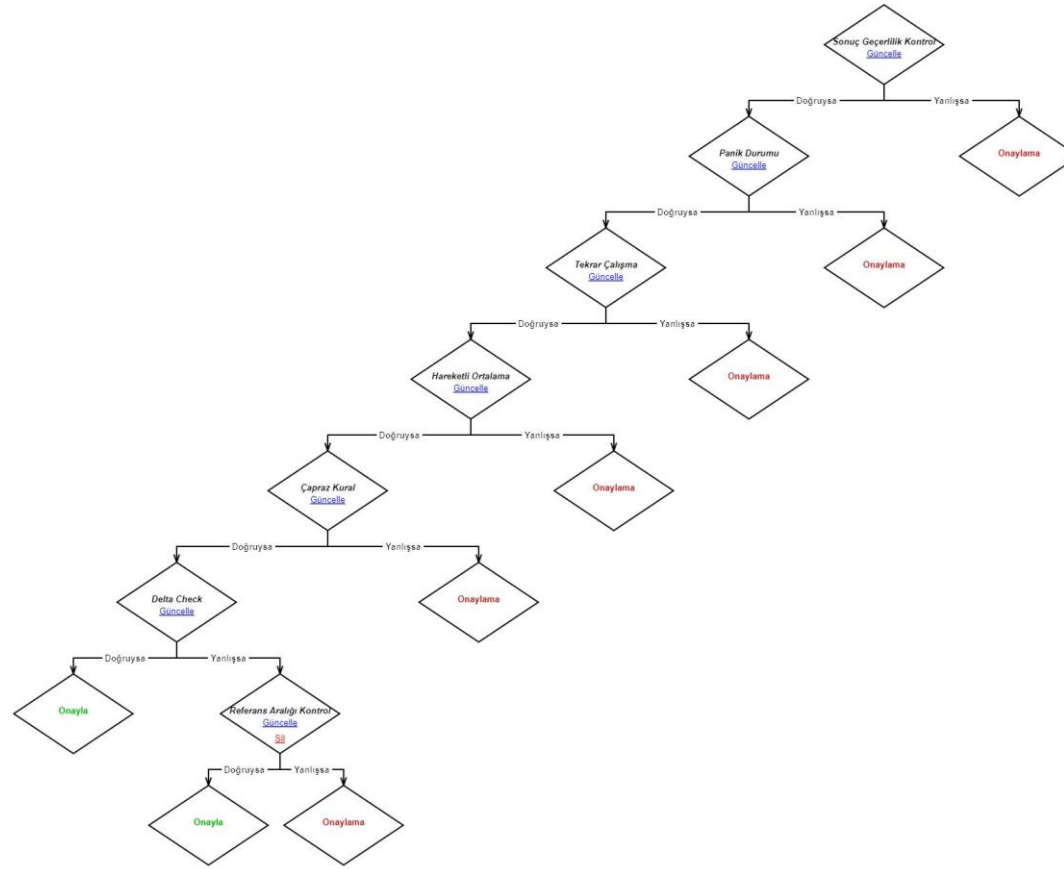


Resim 3.5. Hareketli ortalama uyarı örneği.

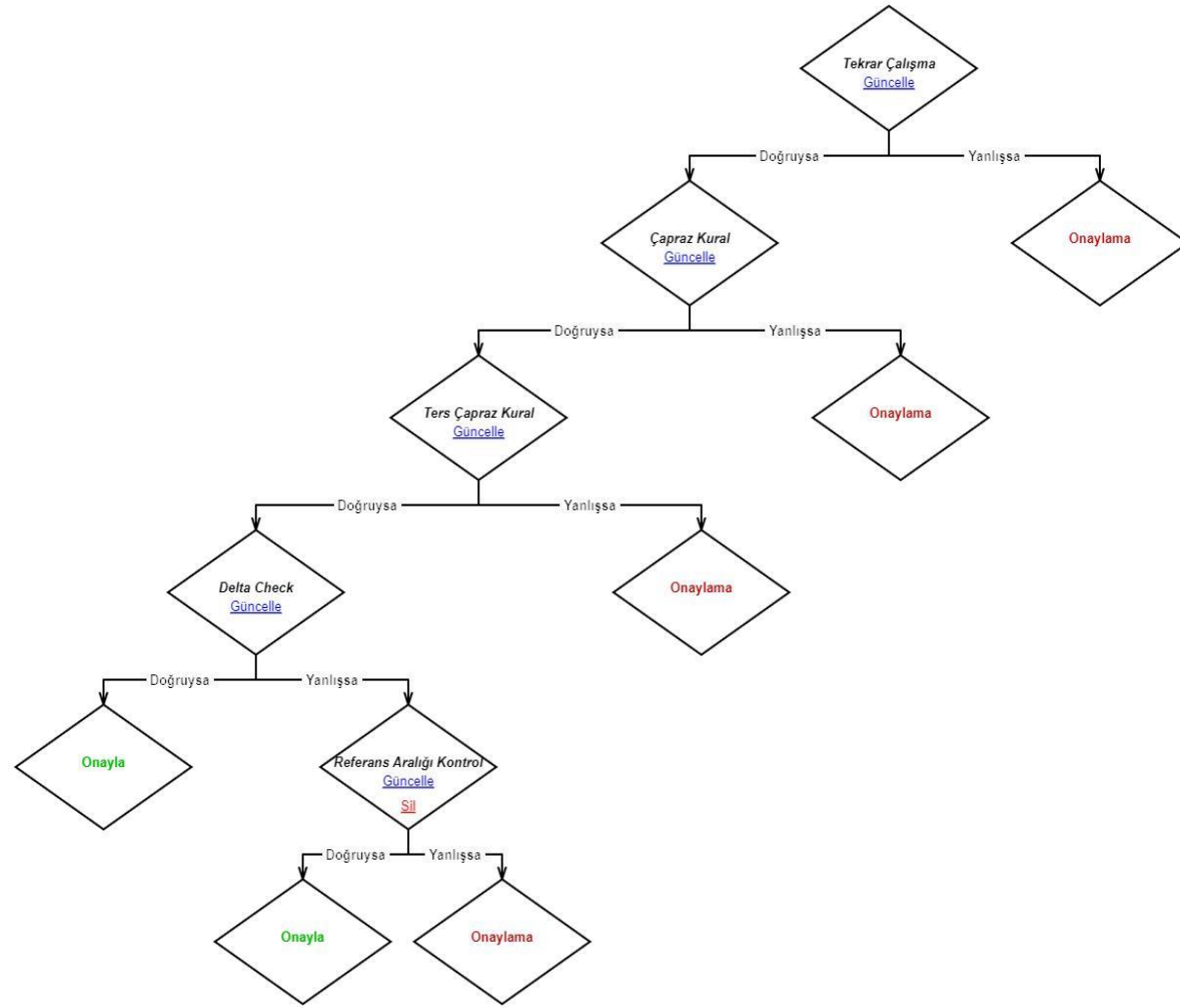
Bahsedilen kurallar dikkate alınarak çalışmamızdaki parametreler için 3 farklı algoritma hazırlandı.



Şekil 3.1. ODS'nin kullandığı genel algoritma (sodyum testi ve idrar paneli hariç). Test sonucunun geçerli bir sonuç olduğuna bakıldıktan sonra panik durum kontrolü yapılır. Devamında tekrarlı çalışma olmadıysa çapraz kural kontrolü yapılır. Bu kuralı geçen sonuçlar eğer delta kontrolden de geçerlerse onaylanırlar. Delta kontrolden kalan sonuçlar eğer referans aralığıta onaylanırlar.



Şekil 3.2. Sodyum sonuçları için kullanılan algoritma. Çapraz kural kontrolünden önce hareketli ortalama kontrolü yapılır. Hareketli ortalama basamağı başarısız ise sonuçlar onaylanmaz.



Şekil 3.3. İdrar parametreleri için tasarlanan algoritma

### 3.4. ODS Validasyonu

ODS validasyonu için iki aşama planlandı. İlk aşamada ara yazılımda sanal verilerle validasyon yapıldı. Sonraki aşamada gerçek hasta verileriyle validasyona geçildi.

#### 3.4.1. Sanal Hasta Verileriyle Validasyon

Sanal hastalar LIOS ara yazılımına tanımlandı. Çalışmamıza dahil edilen testler bu hastaların profillerine eklendi. Bu hastaların profillerindeki sonuçlar değiştirilerek belirlenen kuralların ve algoritmaların doğru bir şekilde çalışıp çalışmadığı test edildi. Belirlenen kriterlerin doğru çalışıldığı tespit edilince gerçek hasta verileriyle validasyon aşamasına geçildi.

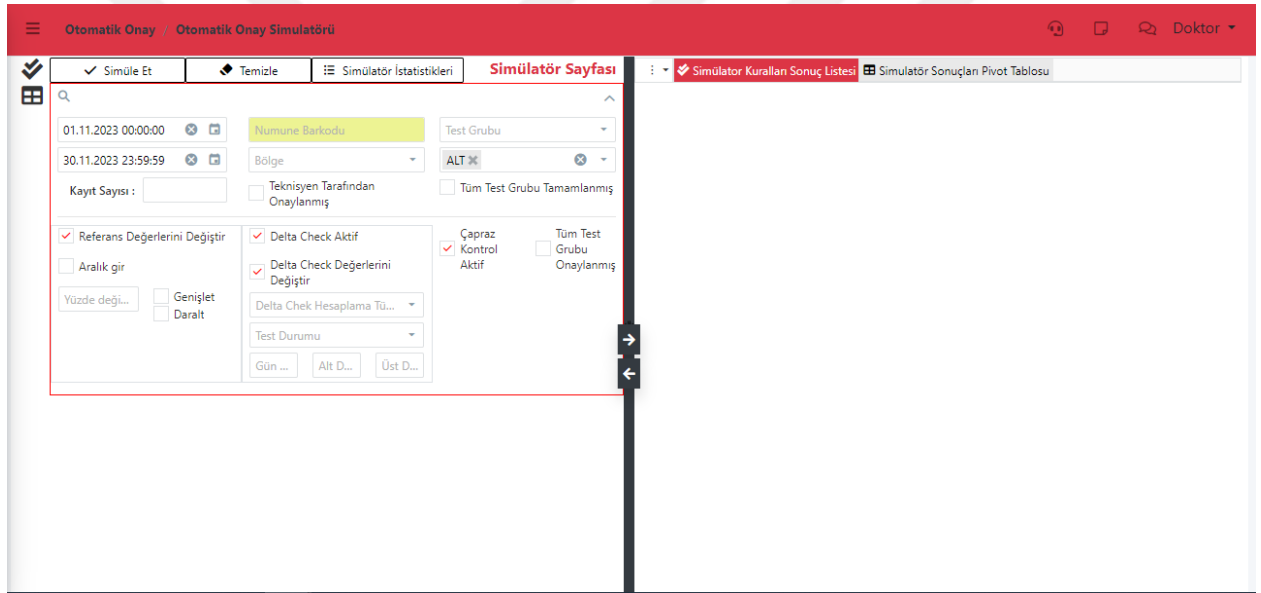
Resim 3.6. Biyokimya laboratuvarı ekranı. Bu ekran kullanılarak sanal hasta test sonuçlarına müdahale edildi.

19302111	Tamam...	ALT	10	U/L	10	49	1	
19302111	Tamam...	ALP (Alkalen Fosfataz)	44	U/L	40	150	1	
19302111	Tamam...	Albumin	4.5	g/dL	3,5	5	1	
<b>Test Grubu: HEMOGRAM</b>								
19302113	Tamam...	WBC	7.03	10 <sup>3</sup> /uL	4,5	11	1	
19302113	Tamam...	RBC	4.34	10 <sup>6</sup> /uL	4	5,2	1	
19302113	Tamam...	HGB	12.4	g/dL	12,2	16,2	1	
19302113	Tamam...	HCT	35.8	%	35,5	48	1	
19302113	Tamam...	PLT	368	10 <sup>3</sup> /uL	142	424	1	

Resim 3.7. Örnek sanal hasta verisi.

### 3.4.2. Gerçek Hasta Verileriyle Validasyon

Sanal hasta verileriyle validasyon aşaması tamamlandıktan sonra gerçek hasta verileri kullanılarak validasyon aşamasına geçildi. Bu aşamada 01.11.2023 ve 30.11.2023 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılan test sonuçları kullanıldı. ODS'nin bu testleri onaylama yüzdesi ve bu testleri hangi kurallardan dolayı onaylamadığı belirlendi. Çıkan sonuçlara göre ODS performans değerlendirilmesi yapıldı.



Resim 3.8. ODS simülasyon ana ekranı. Bu sistem kullanılarak asimetrik RDD'ler ve TE kadar genişletilmiş referans aralıkları değerlendirilmesi yapıldı.

Otomatik Onay / Otomatik Onay Simülatorü

Simüle Et Temizle Simülator İstatistikleri **Simülator Sayfası** Simülator Kuralları Sonuç Listesi Simülator Sonuçları Pivot Tablosu

01.11.2023 00:00:00 30.11.2023 23:59:59 Numune Barkodu Test Grubu

Kayıt Sayısı : Teknisyen Tarafından Onaylanmış Tümü Test Grubu Tamamlanmış

Referans Değerlerini Değiştir Delta Check Aktif Çapraz Kontrol Aktif Tümü Test Grubu Onaylanmış

Hasta Bazılı Grupla Gruplama alanı

Barkod	Numune Barkodu	Algoritma Sonucu	Test Grubu	Test Adı
		✓	BİYOKİMYA	ALT
		✓	BİYOKİMYA	ALT
		✓	BİYOKİMYA	ALT
		✓	BİYOKİMYA	ALT
		✓	BİYOKİMYA	ALT

Simülator Kuralları Sonuç Listesi

Numune Barkodu	Otomatik Onay Algoritma	Otomatik Onay Kuralı	Kural Açıklaması
Genel Algoritma	Sonuç Geçerlilik Kontrol	✓	
Genel Algoritma	Panik Durumu	✓	
Genel Algoritma	Tekrar Çalışma	✓	
Genel Algoritma	Referans Aralığı Kontrol	✓	Kabul aralığı: 10 - 4
Genel Algoritma	Çapraz Kural	✓	
Genel Algoritma	Delta Check	✓	Eski sonuç sayısı de
Genel Algoritma	Referans Aralığı Kontrol	✓	Kabul aralığı: 10 - 4

15 20 30 50 100 Sayfa 4/7 (100 / 46) [00:02.03] 4 5 6 7

15 20 30 50 100 Sayfa 1/1 (7 / 1) [00:00.03] 1

Resim 3.9. Örnek simülator sorgusu.

Simülator Kuralları Sonuç Listesi Simülator Sonuçları Pivot Tablosu

Otomatik Onay Kuralına Göre  Test Gruba Göre

Kural Sonuç Sayısı		Otomatik Onay Kural Yüzdesi(%)		Kural Sonucu			
Otomatik Onay Kuralı	Test Grup Adı	Başarılı		Başarısız		Genel Toplam	
		Kural Sonuç Sayısı	Otomatik Onay Kural Yüzdesi(%)	Kural Sonuç Sayısı	Otomatik Onay Kural Yüzdesi(%)	Kural Sonuç Sayısı	Otomatik Onay Kural Yüzdesi(%)
Delta Check		22	% 22,2	77	% 77,8	99	% 100
Panik Durumu		100	% 100			100	% 100
Referans Aralığı Kontrol		36	% 46,8	41	% 53,2	77	% 100
Sonuç Geçerlilik Kontrol		100	% 100			100	% 100
Tekrar Çalışma		99	% 99	1	% 1	100	% 100
Çapraz Kural		99	% 100			99	% 100

Resim 3.10. Örnek simülator sorgu sonucu. Bu tabloya göre 100 sonuçtan 58 tanesi (36+22) ODS tarafından onaylanmıştır.

### 3.5. ODS ile Manuel Onay Karşılaştırması

Farklı kullanıcıların ve ODS'nin onayladığı testlerin arasındaki uyumun ortaya çıkarılması için laboratuvarımızda çalışılan 296 test sonucu seçildi. Bu raporlar 1 tıbbi tekniker, 1 tıbbi biyokimya asistanı doktor ve 1 tıbbi biyokimya uzmanı doktor tarafından değerlendirildi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerin analizi için Medcalc istatistik uygulaması (v.22.016, MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium) kullanıldı. Tip I istatistiksel hata( $\alpha$ ) için üst değer 0.05 olarak belirlendi. ODS ve kullanıcı manuel onay karşılaştırması için Cohen'in kapa ( $\kappa$ ) katsayısı kullanıldı.



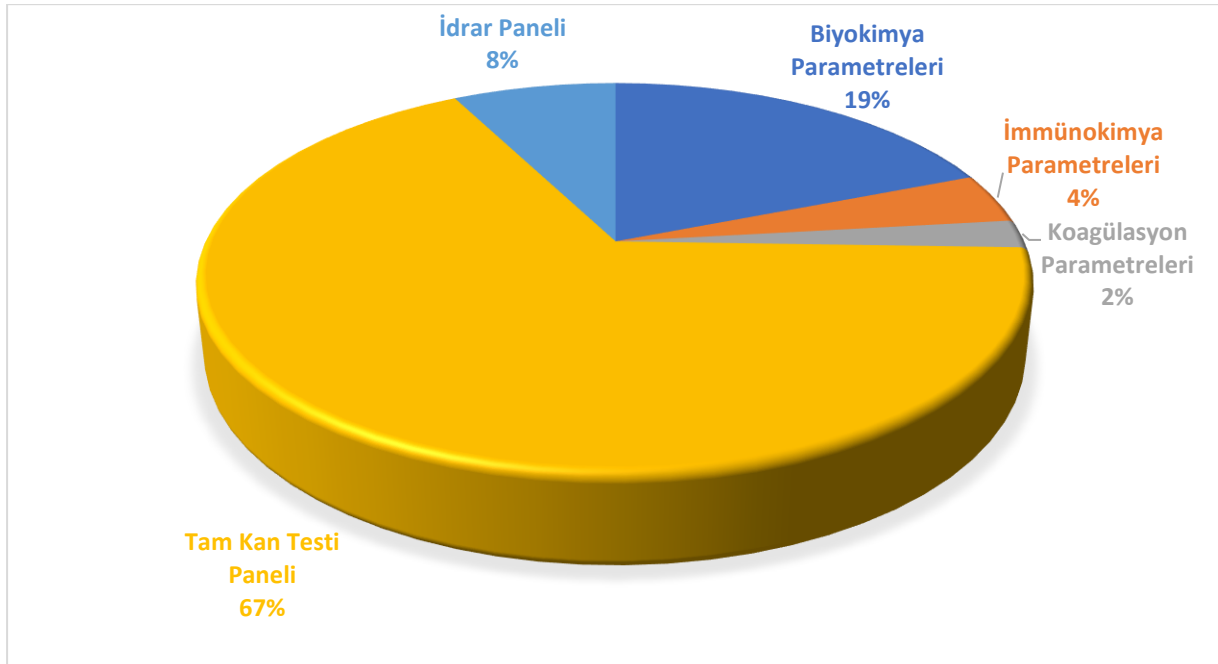
## 4. Bulgular

### 4.1. Sanal Hasta Verileriyle Validasyon Sonuçları

ODS performansının değerlendirilmesi için öncelikle sistemde sanal hastalar ve bu hastalara ait veriler oluşturuldu. Daha sonraki aşamada bu veriler LIOS sistemi üzerinden istenilen şekilde değiştirilerek belirlediğimiz algoritma basamaklarının ve kuralların doğru bir şekilde çalışıp çalışmadığı test edildi. Yapılan validasyon sonucunda ODS'nin beklenen bir şekilde çalıştığı tespit edildi, devamında bir sonraki basamak olan gerçek hasta verileriyle validasyon aşamasına geçildi.

### 4.2. Gerçek Hasta Verileriyle Validasyon Sonuçları

01.11.2023 - 30.11.2023 tarihleri arasında çalışmamıza dahil edilen parametrelerin sonuç sayısı 724692 olduğu hesaplandı. Biyokimya parametreleri tüm sonuçların %19'unu (137941), immunokimya parametreleri %4'ünü (30094), koagülasyon parametreleri %2'sini (16782), tam kan paneli parametreleri %67'sini (484880) ve idrar paneli parametreleri %8'ini (54995) oluşturdu (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Çalışmamızdaki test gruplarına ait sonuç yüzdeleri

Biyokimya testlerine ait kural ihlalleri algoritmada delta kontrol basamağına kadar değerlendirildiğinde en çok kural ihlalinin hareketli ortalama basamağında olduğu, en az kural ihlalinin ise tekrarlı çalışma basamağında olduğu saptandı. Tablo 4.1’te bahsedilen basamaklar için ihlal sayıları verilmiştir. En çok panik durum ihlali glukoz testinde, sonuç geçerlilik ihlali ALT testinde, tekrarlı çalışma ihlali sodyum testinde, çapraz kural ihlali AST testinde gözlemlendi.

Tablo 4.1. Biyokimya testleri için kural ihlalleri sayısı ve yüzdeleri

Algoritma Basamağı	İhlal Sayısı	Yüzde Olarak İhlal
<b>Sonuç Geçerlilik Kontrolü</b>	1467	1,06
<b>Panik Durumu</b>	239	0,18
<b>Tekrar Çalışma</b>	90	0,07
<b>Hareketli Ort</b>	5605	39
<b>Çapraz Kural</b>	2270	1,73

Biyokimya parametreleri için farklı delta kontrol oranlar ve genişletilmiş referans aralıkları ile elde edilen otomatik onay oranlarına ait değerler tablo 4.2.’de sunulmuştur. Tüm biyokimya parametrelerinin toplamına bakıldığında en yüksek onay oranı tek delta kontrol oranı ve TE oranında genişletilmiş referans aralık durumunda elde edildi.

Tablo 4.2. Farklı koşullar için biyokimya parametreleri onay oranları

Delta Kontrol Oranları ve Referans Aralıkları	Biyokimya Parametreleri Onay Oranları (%)
RDD ve RA	80.7
RDD ve Genişletilmiş RA	84.3
Asimetrik RDD ve RA	80.6
Asimetrik RDD ve Genişletilmiş RA	83.7

Tablo 4.3. Biyokimya testlerinin RDD ve RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
Albumin	84
ALP	90.6
ALT	81.7
AST	86.8
Direkt Bilirubin	71.5
GGT	85.2
Glukoz	67.7
Kalsiyum	93.7
LDH	78.7
Magnezyum	89.1
Potasyum	90.6
Sodyum	55.6
Total Bilirubin	86.4

Tablo 4.4. Biyokimya testlerinin RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
Albumin	86.1
ALP	92.5
ALT	92.9
AST	88.9
Direkt Bilirubin	71.5
GGT	87.2
Glukoz	73.6
Kalsiyum	94.5
LDH	83.2
Magnezyum	91.3
Potasyum	94.3
Sodyum	55.9
Total Bilirubin	90.2

Tablo 4.5. Biyokimya testlerinin Asimetrik RDD ve RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
Albumin	83.7
ALP	90.7
ALT	81.6
AST	86.8
Direkt Bilirubin	71.6
GGT	85.3
Glukoz	67.7
Kalsiyum	93.5
LDH	78.7
Magnezyum	88.6
Potasyum	90.5
Sodyum	55.6
Total Bilirubin	86.1

Tablo 4.6. Biyokimya testlerinin Asimetrik RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
Albumin	85.9
ALP	92.6
ALT	85.5
AST	88.9
Direkt Bilirubin	75.7
GGT	87.4
Glukoz	73.7
Kalsiyum	94.6
LDH	83.3
Magnezyum	90.8
Potasyum	94.3
Sodyum	57.0
Total Bilirubin	90.1

İmmünokimya parametreleri için kural ihlalleri delta kontrol basamağına kadar incelendiğinde en çok kural ihlalinin sonuç kontrol basamağında, en az kural ihlalinin ise tekrarlı çalışma basamağında olduğu saptandı. Bu parametreler için çapraz kural tanımlanmadığı için çapraz kural basamağında kural ihlali gözlenmedi. Tablo 4.7.'de bu parametreler için kural ihlal sayıları ve yüzdeleri verilmiştir. En çok sonuç geçerlilik kontrolü ihlali ve panik durum ihlali Trop I testinde, en çok tekrarlı çalışma ihlali TSH testinde tespit edildi.

Tablo 4.7. İmmünokimya parametreleri için kural ihlal sayıları ve yüzdeleri

Algoritma Basamağı	İhlal Sayısı	Yüzde Olarak İhlal Oranı
<b>Sonuç Geçerlilik Kontrol</b>	2414	8.02
<b>Panik Durumu</b>	481	1.73
<b>Tekrar Çalışma</b>	14	0.05
<b>Çapraz Kural</b>	0	0

İmmünokimya parametreleri için elde edilen onay oranları tablo 4.8’te gösterilmiştir. Toplu olarak immünokimya parametrelerine bakıldığında en yüksek onay oranı asimetrik RDD ve genişletilmiş RA uygulandığı durumda elde edildi.

Tablo 4.8. İmmünokimya parametreleri için farklı koşullardaki onay oranları

Delta Kontrol Oranları ve Referans Aralıkları	İmmünokimya Parametreleri Onay Oranları (%)
<b>RDD ve RA</b>	76.5
<b>RDD ve Genişletilmiş RA</b>	81.3
<b>Asimetrik RDD ve RA</b>	76.6
<b>Asimetrik RDD ve Genişletilmiş RA</b>	81.4

Tablo 4.9. İmmünokimya testlerinin RDD ve RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
CK MB	85.9
Ferritin	92.6
sT3	85.5
sT4	88.9
Trop I	75.7
TSH	87.4
Vit B12	73.7

Tablo 4.10. İmmünokimya testlerinin RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
CK MB	85.9
Ferritin	92.6
sT3	85.5
sT4	88.9
Trop I	75.7
TSH	87.4
Vit B12	73.7

Tablo 4.11. İmmünokimya testlerinin Asimetrik RDD ve RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
CK MB	85.9
Ferritin	92.6
sT3	85.5
sT4	88.9
Trop I	75.7
TSH	87.4
Vit B12	73.7

Tablo 4.12. İmmünokimya testlerinin Asimetrik RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
CK MB	85.9
Ferritin	92.6
sT3	85.5
sT4	88.9
Trop I	75.7
TSH	87.4
Vit B12	73.7

Koagülasyon parametrelerine ait kural ihlalleri delta kontrol basamağına incelendiğinde en çok kural ihlalinin çapraz kural basamağında olduğu, en az kural ihlalinin ise panik durum olduğu belirlendi. Tablo 4.13'te bu parametreler için ihlal sayıları ve yüzdeleri verilmiştir. En fazla sonuç geçerlilik kontrol ihlali D-Dimer testinde, en çok panik durum ve tekrarlı çalışma ihlali PT paneli testlerinden, en çok çapraz kural ihlali ise APTT ve PT paneli testlerinden eşit sayıda tespit edildi.

Tablo 4.13. Koagülasyon parametreleri için kural ihlal sayıları ve yüzdeleri

Algoritma Basamağı	İhlal Sayısı	Yüzde Olarak İhlal Oranı
<b>Sonuç Geçerlilik Kontrol</b>	87	0.5
<b>Panik Durumu</b>	44	0.6
<b>Tekrar Çalışma</b>	111	0.2
<b>Çapraz Kural</b>	160	0.9

Koagülasyon parametreleri için elde edilen onay oranları tablo 4.14'te gösterilmiştir. Toplu olarak koagülasyon parametrelerine bakıldığında en yüksek onay oranı asimetrik RDD ve genişletilmiş RA uygulandığı durumda elde edildi. PT paneli testlerinde asimetrik RDD ve genişletilmiş RA uygulanmadığı için bu panelin verileri sadece RDD ve RA durumunda değerlendirildi.

Tablo 4.14. Koagülasyon parametreleri için farklı koşullarda onay oranları

Delta Kontrol Oranları ve Referans Aralıkları	Koagülasyon Parametreleri Onay Oranları (%)
<b>RDD ve RA *</b>	76.5
<b>RDD ve Genişletilmiş RA</b>	84.6
<b>Asimetrik RDD ve RA</b>	82.8
<b>Asimetrik RDD ve Genişletilmiş RA</b>	87.6

\* PT paneli verileri sadece "RDD ve RA" kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.15. Koagülasyon testlerinin RDD ve RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
APTT	82.3
D-Dimer	38.4
Fibrinojen	60.9
PT Paneli (PT INR ve PT (saniye)) *	75.7

\* PT paneli verileri sadece “RDD ve RA” kullanılarak değerlendirilmiştir.

Tablo 4.16. Koagülasyon testlerinin RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
APTT	86.0
D-Dimer	43.1
Fibrinojen	72.9

Tablo 4.17. Koagülasyon testlerinin Asimetrik RDD ve RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
APTT	88.8
D-Dimer	51.4
Fibrinojen	72.9

Tablo 4.18. Koagülasyon testlerinin Asimetrik RDD ve Genişletilmiş RA durumunda onay oranları

Test Adı	Onay Oranı (%)
APTT	90.9
D-Dimer	55.7
Fibrinojen	78.9

Tam kan testi paneli ve idrar paneli onay oranları değerlendirilirken kural ihlalleri ve onay oranları sadece toplu bir şekilde, RDD ve RA kuralı kullanılarak değerlendirildi. Tablo 4.19 ve 4.20’de tam kan testi paneli ve idrar panelindeki testlerin test bazında onay oranları verilmiştir.

Tablo 4.19. Tam kan paneli testlerinin tamamını kapsayan ODS istatistikleri

Algoritma Basamağı	Geçen Test	Yüzde	Kalan Test	Yüzde	Toplam Test
<b>Sonuç Geçerlilik Kontrol</b>	482444	99.49	2436	0.51	484880
<b>Panik Durumu</b>	481835	99.87	609	0.13	482444
<b>Tekrar Çalışma</b>	466552	96.82	15283	3.17	481835
<b>Çapraz Kural</b>	466552	100	0	0	466552
<b>Delta Kontrol</b>	54897	11.76	411655	88.24	466552
<b>Referans Aralığı Kontrol</b>	334022	81.14	77633	18.86	411655
<b>Test Bazında Onay Oranı = %80.20</b>					

Tablo 4.20. İdrar parametreleri için ODS istatistikleri

Algoritma Basamağı	Geçen Test	Yüzde	Kalan Test	Yüzde	Toplam Test
<b>Tekrarlı Sonuç</b>	54978	99.96	17	0.03	54995
<b>Çapraz Kural</b>	54428	99.00	550	1.00	54978
<b>Ters Çapraz Kural</b>	54190	99.56	238	0.44	54428
<b>Delta Kontrol</b>	4336	8.00	49854	92.00	54190
<b>Referans Aralığı Kontrol</b>	22933	46.01	26921	53.99	49854
<b>Test Bazında Onay Oranı = %49.58</b>					

### 4.3. ODS ve Manuel Onay Karşılaştırması Sonuçları

ODS ile kullanıcıların onayının karşılaştırılması için 296 sonuç ODS, 1 tıbbi tekniker, 1 tıbbi biyokimya asistanı, 1 tıbbi biyokimya uzmanı ve 1 tıbbi biyokimya uzmanı tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmelerin sonuçları aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 4.21. ODS ve diğer kullanıcıların test onay oranları

Onayı Yapan	Onaylanan Test	Onaylanmayan Test	Toplam Test	Onay Oranı (%)
Uzman	120	176	296	41
Asistan	175	121	296	59
Tekniker	258	38	296	87
ODS	169	127	296	57

Tablo 4.22. ODS ile uzman doktor uyumu

Uzman	ODS	
	Onaylamadı	Onayladı
Onaylamadı	118	58
Onayladı	9	111
<b>Kappa = 0.56 (0.47 - 0.65, %95 CI)</b>		

Tablo 4.23. ODS ile asistan doktor uyumu

Asistan	ODS	
	Onaylamadı	Onayladı
Onaylamadı	96	25
Onayladı	31	144
<b>Kappa = 0.61 (0.52 - 0.70, %95 CI)</b>		

Tablo 4.24. ODS ile tekniker uyumu

Tekniker	ODS	
	Onaylamadı	Onayladı
Onaylamadı	31	7
Onayladı	96	162
<b>Kappa = 0.22 (0.13 - 0.31, %95 CI)</b>		

ODS ile kullanıcıların uyumunu ölçmek için kullanılan kappa değeri 0.20'den küçükse oldukça zayıf uyum, 0.21 - 0.40 arası nispeten uyum, 0.41 - 0.60 arasında orta düzeyde uyum, 0.61 - 0.80 arası iyi uyum ve 0.81 - 1.00 arasında oldukça iyi uyumu belirtir. Çalışmamızda ODS ile uzman onayları arasında orta düzeyde uyum, asistan onayı arasında iyi düzeyde uyum ve tekniker onayı arasında nispeten uyum olduğu belirlendi.

## 5. Tartışma

Modern tıpta laboratuvarlar gelişmiş teknolojik cihazlar ve doğruluğu yüksek analitik yöntemler sayesinde daha hızlı ve doğru sonuçlar vermektedir. Yine de laboratuvar test döngüsü hatasız bir süreç değildir. Ortaya çıkan hataların yakalanması ve düzeltilmesi için postanalitik evre oldukça önemlidir. Sonuç onaylama süreci bir sonucun hastanın tıbbi kaydına geçmeden önceki son kalite kontrol basamağını oluşturmaktadır [4].

Onay destek sistemleri, belirlenen kurallar çerçevesinde hasta sonuçlarını değerlendirip otomatik onaylayan veya manuel onaya bırakan yazılım sistemleridir. ODS sonuç onaylama sürecini daha hızlı ve standart hale getirerek laboratuvar uzmanının üzerindeki iş yükünü de azaltmış olur. Böylelikle laboratuvar uzmanı vaktini daha önemli işlere ve karmaşık vakalara ayırabilir. ODS'nin nasıl kurulacağına dair farklı yöntemler mevcuttur. Bazı çalışmalarda doğrudan laboratuvar bilgi yönetim sisteminin içine entegre edilmişken [52] bazı çalışmalarda ara yazılım kullanılarak [53] otomatik onay gerçekleştirilmiştir. Kendi çalışmamızda LIOS web tabanlı ara yazılım sistemini laboratuvarımız için ODS olarak seçildi. Bu sayede hastanemiz iç ağına bağlı olan herhangi bir bilgisayardan, eğer gerekirse, sisteme müdahale şansına sahip olundu.

ODS için algoritma ve kurallar tasarlanırken hangi testlerin dahil edileceği veya hangi yaklaşımların kullanılacağı konusunda kesin bir kural yoktur. Yeni bir ODS tasarlarırken biyokimya testleri için yapılan çalışmalar olduğu gibi [24, 54] tam kan paneli, koagülasyon parametreleri [55, 56] ve idrar paneli için ODS geliştiren çalışmalar [57] da literatürde bulunmaktadır. Çalışmamızda laboratuvarımızda en çok çalışılan 13 biyokimya, 7 immünokimya parametresi, koagülasyon parametreleri (5 test) , tam kan (22 test) ve idrar paneli (17 test) ODS'ye dahil edildi. Böylelikle laboratuvarımızdaki sonuç onayı ve onaya bağlı iş yükünün miktarını azaltmak hedeflendi.

ODS, temel olarak, bir test için tanımlanan algoritma doğrultusunda o teste ait sonuçları değerlendirir. Her bir değerlendirme basamağından çıkan sonuca göre bir sonraki basamağa geçer, nihai olarak testi otomatik onaylar veya manuel onaya bırakır [4]. Çalışmamızda sonuçlar değerlendirilirken sonuç geçerlilik, panik durum, tekrarlı çalışma, hareketli ortalama, çapraz ve ters çapraz kural, referans aralık kontrolü ve delta kontrol basamakları kullanıldı. Sonuç geçerlilik kontrolü ile sayısal olmayan ve anlamsız sonuçların onayı yapılmadı. Panik

durum kontrolü için değerler hastanemiz tarafından belirlenen ve uzun süredir kullanılan panik durum listesinden ara yazılıma aktarıldı. Hareketli ortalama kuralı çalışmamızda sodyum testi için kullanıldı. Çapraz ve ters çapraz kurallar hem literatürden [4, 30, 38] hem de laboratuvardaki tecrübelerimizden faydalanılarak oluşturuldu. Referans aralık kontrolü basamağında laboratuvarımızda belirlenen referans aralıklarının yanı sıra CLSI AUTO 10 ve AUTO 15 rehberlerindeki hesaplama yöntemlerine göre genişletilmiş referans aralıklarının performansı değerlendirildi [22, 23]. Çalışmamızdaki her bir test için referans değişim değeri, biyokimya, immünokimya ve PT paneli hariç koagölasyon testleri için asimetric referans değişim değeri hesaplandı. CLSI bir ODS'nin laboratuvarında hasta onaylarına başlamadan önce sistemin tasarlandığı Şekilde çalışıp çalışmadığının test edilmesini önermektedir [22, 23]. Literatürde ODS test süreci için önce sanal olarak oluşturulmuş veriler kullanılarak, devamında hasta numunelerinden elde edilen sonuç verileri ile ODS performansını değerlendiren çalışmalar mevcuttur [4, 53, 58]. Çalışmamızda öncelikle ara yazılım üzerinden sanal test sonuçları oluşturuldu. Oluşturulan veriler sayesinde ODS algoritması ve kurallarının beklenildiği gibi çalıştığı gözlemlendi. Sonrasında 01.11.2023 – 30.11.2023 tarihleri arasında laboratuvarımızda çalışılan test sonuçları kullanılarak ODS'nin performansı yüzde onay miktarlarıyla değerlendirildi.

Çalışmamızda biyokimya parametrelerinin tüm testlerin %19'unu oluşturduğu belirlendi. En fazla çalışılan üç biyokimya testin sırasıyla glukoz, sodyum ve potasyum testleri olduğu bulundu. Biyokimya testlerinin tamamı değerlendirildiğinde en yüksek onay oranının tek delta kontrol oranı ve TE oranında genişletilmiş referans aralığı kullanıldığında (%84.3), en düşük onay oranı ise asimetric delta kontrol oranı ve genişletilmemiş referans aralığı kullanıldığında (%80.6) elde edildi. Literatürde yapılan çalışmalara bakıldığında Krasowki ve ark. yaptığı çalışmada 13 yıl içerisinde biyokimya parametreleri için %95 - %99.8 arasında otomatik onaya ulaştıklarını belirtmişlerdir [40]. Başka bir çalışmada Shih ve ark. biyokimya parametreleri için %93.9 onay oranına ulaşmışlardır [24]. Çalışmamız için otomatik onay oranlarının biyokimya testleri için iyi bir seviyede fakat geliştirilebilir olduğunu düşünüyoruz.

Biyokimya parametreleri için test bazında değerlendirme yapıldığında en düşük onay oranları sodyum testinde, en yüksek onay oranları ise kalsiyum testinde elde edildi. Sodyum için kural ihlallerine bakıldığında hareketli ortalama %39 oranında bir ihlal olduğu tespit edildi. Gül ve ark. yaptıkları çalışmada hareketli ortalamanın tüm kural ihlallerinin %28'ini oluşturduğu rapor etmişlerdir [53]. Çalışmamızda hareketli ortalama hesaplanırken numunelerin geldikleri

birimler dikkate alınmadı. Bu yüzden hareketli ortalamaya çok sayıda sodyum testinin takılığını düşünmekteyiz. Hareketli ortalama kuralı belirlenirken acil servis ve yoğun bakımdan gelen numuneler ile polinikten gelen numuneler ayrı değerlendirilmeye tutulursa bu kural kullanıcılara daha doğru bir şekilde destek vermiş olacaktır.

İmmünokimya parametrelerinin çalışmamızdaki sonuçların yalnızca %4'ünü oluşturulduğu hesaplandı. En çok sonucu olan testlerin sırasıyla TSH, serbest T4 ve ferritin testleri olduğu belirlendi. İmmünokimya testleri tamamı farklı koşullarda değerlendirildiğinde en yüksek onay oranı asimetrik delta kontrol oranı ve TE oranında genişletilmiş referans aralığında (%81.4), en düşük onay oranları tek delta kontrol oranı ve referans aralığı kullanıldığında (%76.5) elde edildi. Literatürde immünokimya testleri için yapılmış çalışmalara baktığımızda Sediq ve ark. tiroid fonksiyon testleri için %63.8 otomatik onay elde ettiklerini bildirmişlerdir [59]. Li ve ark. yaptıkları çalışmada tiroid ve seks hormonları için toplamda %77.06 onay yüzdesine ulaşmışlardır [27]. Dorizzi ve ark. immünokimya parametreleriyle yaptıkları çalışmada yaklaşık olarak %80 onay oranına ulaştıklarını belirtmişlerdir [34]. Bizim elde ettiğimiz onay oranlarının literatürde elde edilen onay oranlarıyla uyumlu olduğunu ortaya çıkarılmıştır.

İmmünokimya parametreleri onay oranları incelendiğinde en yüksek onay oranları serbest T3 ve serbest T4 testlerinde, en düşük onay oranları troponin I testinde tespit edildi. Literatürde troponin I için otomatik onay oranı belirten pek fazla kaynak yoktur. Çalışmamızda trop I testlerindeki kural ihlallerine baktığımızda sonuç geçerlilik kontrolünde %43 oranında kural ihlali olduğu belirlendi. Bu sonuçları incelediğimizde genellikle “< 2.5” şeklinde sonuçların sonuç geçerlilik kontrolüne takıldığı ortaya çıkarıldı. Bu sonuçların sayısal olarak sisteme aktarılması gerçekleşirse onay oranının artacağına öngörmekteyiz.

Koagülasyon parametreleri değerlendirilirken çalışmamızdaki sonuçların %2'sini oluşturduğu bulundu. En çok istenen testlerin PT paneli testleri olduğu belirlendi. Koagülasyon parametrelerinde en yüksek oranda onay asimetrik delta kontrol oranı ve genişletilmiş referans aralığı kullanıldığında (%87.6) sağlandı. Yapılan çalışmalara bakıldığında Wang ve ark. koagülasyon parametreleri için oluşturdukları otomatik onay sistemiyle test bazında %90'nın üstünde onay oranı yakaladıklarını bildirmişlerdir [52]. Froom ve ark. yaptıkları çalışmada koagülasyon parametrelerinin onayı için sadece basit kurallar kullanarak toplamda 10 farklı koagülasyon parametresi testi için %96.9 onay oranı elde ettiklerini raporlamışlardır [39].

Çalışmamızdaki onay oranlarının literatürde benzer parametreler kullanılarak yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Koagülasyon testlerinin onay oranları incelendiğinde en düşük onay oranı D-Dimer testinde, en yüksek onay oranı APTT testinde olduğu belirlendi. Yayımlanan çalışmalar incelendiğinde Onelöv ve ark. yaptıkları çalışmada D-Dimer için manuel onay sayısını %74 oranında azalttıklarını belirtmişlerdir [60]. Çalışmamızdaki D-Dimer onay oranlarının literatürdeki bildirilen onay oranlarının altında kaldığını belirlenmiştir.

Tam kan paneli test sonuçları çalışmamızdaki sonuçların %67'sini oluşturdu. Bu paneldeki tüm testler için sadece tek delta kontrol oranı ve referans aralık kullanıldı. Bu panel için tüm testler bazında onay oranı %80 olarak hesaplandı. Literatürde yapılan çalışmalarda Martinez ve ark. tam kan paneli testleri için %62.8 onay oranına ulaştıklarını bildirmişlerdir [61]. Froom ve ark. yaptıkları çalışmada bu panel için %90'ın üstünde onay oranı elde etmişlerdir [56]. Çalışmamızda tam kan paneli için elde ettiğimiz onay oranının literatürle uyumlu olduğunu belirlenmiştir.

İdrar paneli test sonuçları tüm sonuçların %8'ini oluşturdu. Bu paneldeki yarı kantitatif testler için delta kontrol olarak önceki test sonucuyla aynı olma durumu karşılaştırıldı, kantitatif testler içinse delta kontrol oranı hesaplanmadı. Kantitatif testler için referans aralık değerleri kullanıldı, genişletilmiş referans aralık kullanılmadı. İdrar paneli için tüm testler bazında onay oranı %50 olarak hesaplandı. İdrar paneli testleri için yapılmış onay destek çalışmalarından biri Palmieri ve ark. %52.4 onay oranı yakaladıkları çalışmadır [57]. Wang ve ark. yaptıkları bir diğer çok merkezli çalışmada bu panel için %64.3 onay oranına ulaştıklarını açıklamışlardır. Bu konuda literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu alanda daha büyük ve geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda ODS ile manuel onay arasındaki uyumu belirlemek adına 296 sonuç 3 farklı kullanıcı tarafından değerlendirildi. ODS bu sonuçların %57'sini onayladı. ODS ile kullanıcıların onay uyumları Cohen'in kappa katsayısı ile değerlendirildiğinde en yüksek uyumun asistan doktor ile, en düşük uyumun ise tekniker ile olduğu saptandı. Sediq ve ark. yaptıkları çalışmada 4 farklı kullanıcı ile ODS arasında 0.461 – 0.533 arasında orta düzeyde uyumu gösteren kappa değerlerine ulaşmışlardır [59]. Gül ve ark. yaptıkları çalışmada 7 farklı kullanıcı ile ODS uyumunda 0.39 ile 0.63 arasında değişen kappa değerleri elde etmişlerdir

[53]. Elde ettiğimiz kappa değerlerinin literatürde belirtilen değerlerle uyumlu olduğu bulunmuştur.

Bir tıbbi biyokimya laboratuvarı için ODS geliştirilirken laboratuvarın ihtiyaçları, hastaneye gelen hasta popülasyonu, laboratuvar test döngüsünün her bir basamağı dikkate alınmalıdır. Çalışmamızda tasarladığımız ODS'ye çeşitli basamaklar koyarak ara yazılım sisteminin manuel onay sürecine benzer bir şekilde onay yapmasını amaçladık. Yine de algoritmamızda geliştirilmesi gereken yerler vardır. Literatürde yapılan farklı çalışmalarda araştırmacılar geliştirdikleri ODS algoritmalarına serum indisleri, cihaz uyarı işaretleri, iç kalite kontrol sonuçlarının kontrol edildiği basamakları da eklemiştirler [4, 38, 53, 58, 62]. Çalışmamızda ODS bir ara yazılımı üzerinde tam hakimiyet yetkimiz bulunmamaktadır. Zaman ilerledikçe bu kuralların da ODS algoritması üzerinde tanımlanması için yazılım şirketiyle ortak çalışma planları yapmayı hedefliyoruz.

Bir laboratuvarında çalışılan testlerin sonucu numunelerin alındığı hasta popülasyonu ile yakından ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda diyaliz hastalarından gelen numuneler için diğer hastalara tanımlandan daha yüksek üre sonuçlarını otomatik onaylayan sistemler bildirilmiştir [26, 27, 59, 63]. Yan ve ark. yaptıkları çalışmalarda farklı kanserlere sahip hasta gruplarında farklı onay oranları bildirmişlerdir [64]. Çalışmamızda laboratuvarımıza gelen testlerin sonuçları hasta popülasyonu ve hastaların hikayesiyle birlikte değerlendirilmemiştir. Özellikle onay oranı düşük olan testler için numunelerin alındığı hasta gruplarının incelenmesinin bu oranları artıracağını düşünmekteyiz.

ODS performansı değerlendirilirken onay oranlarını değerlendirmenin yanında sonuç verme süresini de değerlendiren çalışmalar vardır. Fernandez ve ark. yaptıkları çalışmada LBYS sistemi üzerinden kurdukları ODS ile TAT süresinde %75'e varan seviyede azalma bildirmişlerdir [25]. Wongkrajang ve ark. yaptıkları çalışmada kullandıkları algoritma ile TAT'ı ciddi miktarda azaltmayı başarmışlardır [65]. Çalışmamızda onay destek oranları performans kriteri olarak kabul edildi, testlerin TAT süreleri hesaplanmadı.

Tıbbi biyokimya, teknolojik gelişmelerden oldukça faydalanan bir bilim dalıdır. Biyokimya laboratuvarları neredeyse yüz yıl içerisinde sadece birkaç parametrenin çalışıldığı bir bölümden onlarca farklı testin aynı anda çalışıldığı, saatte binlerce sonuç verebilen bir birime dönüşmüştür. Son yıllarda kullanım alanı gittikçe genişleyen yapay zeka / makine öğrenmesi

sayesinde ODS'ler için farklı yaklaşımlar ortaya çıkmaktadır. Demirci ve ark. yaptıkları çalışmada yapay nöral ağlar aracılığıyla test sonuç verileri kullanılarak hazırlanan karar algoritmalarının onayladığı sonuçların çalışmaya dahil ettikleri uzmanlar tarafından reddedilmediğini raporlamışlardır [30]. Wang ve ark. makine öğrenmesi ile oluşturdukları sistemde özellikle servis hastalarında kural tabanlı ODS'den daha yüksek onay oranı elde ettiklerini bildirmişlerdir [66].



## 6. Sonuç ve Öneriler

Onay destek sistemleri, rutin pratikte kullanımı gittikçe artan ve tıbbi laboratuvar uzmanlarının iş yükünün azalmasında ve olası hataların önceden tespitinde kullanılabilir yazılım tabanlı sistemlerdir. Çalışmamızda kurumumuz laboratuvarında sıklıkla istenilen testler ve paneller için ODS algoritması geliştirilmiş, ara yazılım aracılığıyla performansı değerlendirilmiştir. İlerleyen süreçte daha fazla parametrenin ve kuralların çalışılması planlanmaktadır.

Yaptığımız çalışmada basit mantık kullanarak yapılan algoritmalar sayesinde %90'ın üstünde onay oranı elde edilmiştir. Bu algoritmaların rutin pratikte uygulanmaya başladığında tıbbi biyokimya laboratuvarının üzerindeki onay yükünü azaltacağına inanmaktayız. Böylelikle laboratuvar uzmanının daha çok dikkat gerektiren ve karmaşık vakalar için daha çok vaktinin kalacağına kanaat getirmekteyiz.

Literatürde yapılan çalışmalarda ODS'ler genellikle basit algoritmalar aracılığıyla çalışan sistemlerdir. Bizim çalışmamızda da sistemimiz bu şekildedir. Yapay zeka teknolojisi ve büyük veri kullanılarak yapılacak çalışmalar aracılığıyla yeni kurallar ve farklı ODS algoritmalarının oluşturabileceği görüşündeyiz. Aynı zamanda bu teknolojiler sayesinde algoritma ve kurallar oluşturulurken farklı yaklaşımların harmanlanacağına ve bu sayede herkesin ortak olarak kabul edeceği standartların oluşmasının önünü açılacağını düşünmekteyiz.

ODS dünya genelinde ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir sistem değildir. Aynı zamanda bu konuda yayınlanmış kaynakların sayısı her ne kadar gün geçtikçe artsa da henüz yeterli olduğunu düşünmemekteyiz. ODS'nin yaygınlaşması ve daha iyi bir noktaya getirilmesi için büyük ve multidisipliner çalışmalar yapılmalıdır. Laboratuvar uzmanları ve klinisyenlerin bu sistemlerin varlığı konusunda bilgilendirilerek aktif bir şekilde bu çalışmalara dahil edilmesi sağlanmalıdır.

## 7. Kaynakça

1. <https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/15045/0/tibbi-laboratuvarda-onay-desteek41916132pdf.pdf>.
2. Hammerling, J.A., *A review of medical errors in laboratory diagnostics and where we are today*. Laboratory medicine, 2012. **43**(2): p. 41-44.
3. McPherson, R.A. and M.R. Pincus, *Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 2022, Elsevier Philadelphia, PA: Philadelphia, PA.
4. Randell, E.W., et al., *Autoverification of test results in the core clinical laboratory*. Clinical biochemistry, 2019. **73**: p. 11-25.
5. Rifai, N., A.R. Horvath, and C.T. Wittwer, *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 2018, Elsevier St. Louis, Missouri: St. Louis, Missouri.
6. Rifai, N., T. Annesley, and J. Boyd, *International Year of Chemistry 2011: Clinical Chemistry Celebrates*. Clinical Chemistry, 2010. **56**(12): p. 1783-1785.
7. Rifai, N., et al., *Tietz textbook of laboratory medicine*. 2023, Elsevier St. Louis, Missouri: St. Louis, Missouri.
8. Young, D.S., M.C. Berwick, and L. Jarett, *Evolution of the William Pepper laboratory*. Clinical chemistry, 1997. **43**(1): p. 174-179.
9. Lt, K., *To err is human: building a safer health system*. Institute of Medicine, Committee on Quality of Health Care in America, 2000.
10. James, J.T., *A new, evidence-based estimate of patient harms associated with hospital care*. Journal of patient safety, 2013. **9**(3): p. 122-128.
11. [http://ec.europa.eu/health/patient\\_safety/policy/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/patient_safety/policy/index_en.htm).
12. [http://www.who.int/features/factfiles/patient\\_safety/en/](http://www.who.int/features/factfiles/patient_safety/en/).
13. Lundberg, G.D., *Acting on significant laboratory results*. Jama, 1981. **245**(17): p. 1762-1763.
14. Plebani, M., M. Laposata, and G.D. Lundberg, *The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction*. American journal of clinical pathology, 2011. **136**(6): p. 829-833.
15. Statland, B.E. and P. Winkel, *Effects of preanalytical factors on the intraindividual variation of analytes in the blood of healthy subjects: consideration of preparation of the subject and time of venipuncture*. CRC critical reviews in clinical laboratory sciences, 1977. **8**(2): p. 105-144.
16. Plebani, M., *The detection and prevention of errors in laboratory medicine*. Annals of clinical biochemistry, 2010. **47**(2): p. 101-110.
17. <https://www.iso.org/standard/76677.html>.
18. Green, S.F., *The cost of poor blood specimen quality and errors in preanalytical processes*. Clinical biochemistry, 2013. **46**(13-14): p. 1175-1179.
19. Hawkins, R., *Managing the pre-and post-analytical phases of the total testing process*. Annals of laboratory medicine, 2012. **32**(1): p. 5-16.
20. Panteghini, M., *The future of laboratory medicine: understanding the new pressures*. The Clinical Biochemist Reviews, 2004. **25**(4): p. 207.
21. Guidi, G.C., et al., *Development and implementation of an automatic system for verification, validation and delivery of laboratory test results*. Clinical chemistry and laboratory medicine, 2009. **47**(11): p. 1355-1360.
22. CLSI. *Autoverification of Medical Laboratory Results for Specific Disciplines*, 1st ed. CLSI guideline AUTO15. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
23. CLSI. *Autoverification of Clinical Laboratory Test Results*, 1st ed. CLSI guideline AUTO10. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2006.
24. Shih, M.-C., et al., *Building and validating an autoverification system in the clinical chemistry laboratory*. Laboratory Medicine, 2011. **42**(11): p. 668-673.

25. Fernández-Grande, E., et al., *Impact of reference change value (RCV) based autoverification on turnaround time and physician satisfaction*. *Biochemia Medica*, 2017. **27**(2): p. 342-349.
26. Valenstein, P.N., S.S. Raab, and M.K. Walsh, *Identification errors involving clinical laboratories: a College of American Pathologists Q-Probes study of patient and specimen identification errors at 120 institutions*. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 2006. **130**(8): p. 1106-1113.
27. Li, J., et al., *Designing and evaluating autoverification rules for thyroid function profiles and sex hormone tests*. *Annals of Clinical Biochemistry*, 2018. **55**(2): p. 254-263.
28. Xia, L., et al., *Developing and application of an autoverification system for clinical chemistry and immunology test results*. *Zhonghua yi xue za zhi*, 2017. **97**(8): p. 616-621.
29. Wu, J., et al., *Establishing and evaluating autoverification rules with intelligent guidelines for arterial blood gas analysis in a clinical laboratory*. *SLAS TECHNOLOGY: Translating Life Sciences Innovation*, 2018. **23**(6): p. 631-640.
30. Demirci, F., et al., *Artificial neural network approach in laboratory test reporting: learning algorithms*. *American Journal of Clinical Pathology*, 2016. **146**(2): p. 227-237.
31. Tan, R.Z., C. Markus, and T.P. Loh, *Impact of delta check time intervals on error detection capability*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2020. **58**(3): p. 384-389.
32. CLSI. *Use of Delta Checks in the Medical Laboratory*, 2nd ed. CLSI guideline EP33. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023.
33. Randell, E.W. and S. Yenice, *Delta checks in the clinical laboratory*. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 2019. **56**(2): p. 75-97.
34. Dorizzi, R.M., et al., *The DNSev™ expert system in the auto-verification of tumour markers and hormones results*. *Accreditation and quality assurance*, 2006. **11**(6): p. 303-307.
35. Sher, P.P., *An evaluation of the detection capacity of a computer-assisted real-time delta check system*. *Clinical chemistry*, 1979. **25**(6): p. 870-872.
36. Lindberg, D.A., *Collection, evaluation, and transmission of hospital laboratory data*. *Methods of Information in Medicine*, 1967. **6**(03): p. 97-107.
37. Pearlman, E.S., et al., *Implications of autoverification for the clinical laboratory*. *Clinical Leadership & Management Review: the Journal of CLMA*, 2002. **16**(4): p. 237-239.
38. Randell, E.W., et al., *Autoverification process improvement by Six Sigma approach: clinical chemistry & immunoassay*. *Clinical biochemistry*, 2018. **55**: p. 42-48.
39. Froom, P., E. Saffuri-Elias, and M. Barak, *Autovalidation rates in an outpatient coagulation laboratory*. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2015. **37**(5): p. 680-685.
40. Krasowski, M.D., et al., *Autoverification in a core clinical chemistry laboratory at an academic medical center*. *Journal of pathology informatics*, 2014. **5**(1): p. 13.
41. <https://www.captodayonline.com/step-by-step-autoverification/?print=pdf>.
42. [https://en.wikipedia.org/wiki/Moving\\_average#/media/File:Lissage\\_sinus\\_bruit\\_e\\_moyenne\\_glissante.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Moving_average#/media/File:Lissage_sinus_bruit_e_moyenne_glissante.svg).
43. Guder, W., *Haemolysis as an influence and interference factor in clinical chemistry*. *Journal of Clinical Chemistry and Clinical biochemistry. Zeitschrift fur Klinische Chemie und Klinische Biochemie*, 1986. **24**(2): p. 125-126.
44. Jacobs, P., et al., *Haemolysis analysis: an audit of haemolysed medical admission blood results*. *Acute Med*, 2009. **9**: p. 102-5.
45. Simundic, A.-M., et al., *The prevalence of preanalytical errors in a Croatian ISO 15189 accredited laboratory*. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2010. **48**(7): p. 1009-1014.

46. Fairbanks, V.F., S.C. Ziesmer, and P.C. O'Brien, *Methods for measuring plasma hemoglobin in micromolar concentration compared*. Clinical chemistry, 1992. **38**(1): p. 132-140.
47. Lippi, G., et al., *In vitro and in vivo hemolysis: an unresolved dispute in laboratory medicine*. Vol. 4. 2012: Walter De Gruyter.
48. Davis, G.M., *Clinical microscopy: autoverification of macroscopic urinalysis*. Laboratory Medicine, 1999. **30**(1): p. 56-60.
49. <https://htd.clsi.org/>.
50. <https://biologicalvariation.eu/>.
51. Fokkema, M.R., et al., *Reference change values for brain natriuretic peptides revisited*. Clinical chemistry, 2006. **52**(8): p. 1602-1603.
52. Wang, Z., et al., *Design and evaluation of a LIS-based autoverification system for coagulation assays in a core clinical laboratory*. BMC Medical Informatics and Decision Making, 2019. **19**(1).
53. Gul, B.U., et al., *Designing and validating an autoverification system of biochemical test results in Hatay Mustafa Kemal University, clinical laboratory*. Biochem Med (Zagreb), 2022. **32**(3): p. 030704.
54. Rimac, V., et al., *Implementation of the autovalidation algorithm for clinical chemistry testing in the laboratory information system*. Laboratory medicine, 2018. **49**(3): p. 284-291.
55. Mlinaric, A., et al., *Autovalidation and automation of the postanalytical phase of routine hematology and coagulation analyses in a university hospital laboratory*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2018. **56**(3): p. 454-462.
56. Froom, P. and M. Barak, *Auto-validation of complete blood counts in an outpatient's regional laboratory*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2015. **53**(2): p. 275-279.
57. Palmieri, R., et al., *The development of autoverification rules applied to urinalysis performed on the AutionMAX-SediMAX platform*. Clinica Chimica Acta, 2018. **485**: p. 275-281.
58. Yilmaz, N.S., et al., *Improvement of the post-analytical phase by means of an algorithm based autoverification*. Turkish Journal of Biochemistry, 2023. **48**(6): p. 626-633.
59. Sediq, A.M.-E. and A.G.H. Abdel-Azeez, *Designing an autoverification system in Zagazig University Hospitals Laboratories: preliminary evaluation on thyroid function profile*. Annals of Saudi Medicine, 2014. **34**(5): p. 427-432.
60. Onelöv, L., et al., *Autoverification of routine coagulation assays in a multi-center laboratory*. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, 2016. **76**(6): p. 500-502.
61. Martinez-Nieto, O., et al., *Autoverification of the automated blood cell counter (CBC) in a reference laboratory in Bogota, Colombia*. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 2015. **51**(6).
62. Topcu, D.I. and O. Gulbahar, *A model to establish autoverification in the clinical laboratory*. Clinical Biochemistry, 2021. **93**: p. 90-98.
63. Oosterhuis, W.P., H.J. Ulenkate, and H.M. Goldschmidt, *Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results*. Clinical chemistry, 2000. **46**(11): p. 1811-1817.
64. Yan, C., et al., *Establishing and validating of an laboratory information system-based auto-verification system for biochemical test results in cancer patients*. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2019. **33**(5): p. e22877.
65. Wongkrajang, P., K. Reesukumal, and B. Pratumvinit, *Increased effectiveness of urinalysis testing via the integration of automated instrumentation, the lean management approach, and autoverification*. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2020. **34**(1).

66. Wang, H., et al., *Using machine learning to develop an autoverification system in a clinical biochemistry laboratory*. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 2021. **59**(5): p. 883-891.



## EKLER

### EK - 1 Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 26.04.2023-105453



T.C.  
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Teknoloji Transfer Ofisi  
Etik Kurullar Birimi

Sayı : E-54022451-050.05.04-105453  
Konu : 2023/119 Etik Kurul Kararı

26.04.2023

Sayın Doç.Dr. Ömer Faruk ÖZER  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı - Doçent

2023/119 numaralı "Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında Çalışılan Testler için Onay Destek Sistemi Geliştirilmesi ve Değerlendirilmesi" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 19.04.2023 tarihli, 08 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. Hayrettin ÖZTÜRK  
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik  
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSD4MCJTVP Pin Kodu :75603 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BSD4MCJTVP&eS=105453>  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi)  
Fatih/İstanbul Bilgi için: Zübeyde ÖZDEMİR  
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36 Unvan: Sorumlu  
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.