

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Total Kolesterol, HDL-kolesterol, Trigliserid, Hesaplanmış LDL-kolesterol ve HDL dışı-kolesterol için Ölçüm Belirsizliği

Şeniz KORKMAZ

Karacabey Devlet Hastanesi, Merkez Laboratuvarı, Bursa.

ÖZET

Ölçüm belirsizliği, bir sonucun kalitesinin kantitatif bir göstergesi olup, ölçüm sonuçlarının güvenilirlik düzeyinde gerçekleştirildiğini gösterir. Çalışmamızda laboratuvarımızda sık istenen testlerden olan total kolesterol (TK), HDL-kolesterol (HDL-K), trigliserid (Tg), hesaplanmış LDL-kolesterol (LDL-K) ve HDL dışı-kolesterol (HDL dışı-K) için ölçüm belirsizliğini hesaplamak ve bu değerleri CLIA 2019 toplam izin verilen hata (%TEa) değerleriyle karşılaştırmak amaçlandı. Çalışmamız Karacabey Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Nordtest kılavuzunda tanımlanan ve 6 adımdan oluşan hesaplama modeli ile ölçüm belirsizliği belirlendi. Mart-Ağustos 2020 dönemine ait iç ve dış kalite kontrol verileri kullanıldı. Ölçüm belirsizliği, TK, HDL-K ve Tg için %7, LDL-K için %12, HDL dışı-K için %10 olarak hesaplandı. TK, HDL-K ve Tg testleri için hesaplanan ölçüm belirsizliği, hedef %TEa değerinin altındadır. Ölçüm belirsizliğinin belirlenmesi ve düzenli olarak izlenmesi, laboratuvar içinde doğru sonuçlar üretmeyi ve kullanıcılara sonuçları yorumlamak için objektif bir araç sağlamayı amaçlar.

Anahtar Kelimeler: Toplam izin verilen hata. Analitik faz. Ölçüm belirsizliği. Medikal laboratuvar. Kalite kontrol.

Measurement Uncertainty for Total Cholesterol, HDL-cholesterol, Triglycerides, Calculated LDL-cholesterol and non-HDL-cholesterol

ABSTRACT

Measurement uncertainty is a quantitative indicator of the quality of a result, indicates that the measurement results are performed at the level of reliability. It was aimed to calculate the measurement uncertainty for total cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides, calculated LDL-cholesterol, and non-HDL-cholesterol, which are frequently ordered tests in our laboratory, and to compare these values with CLIA 2019 allowable total error (TEa%) values. Our study was performed in the Central Laboratory of Karacabey State Hospital. The measurement uncertainty was determined with the calculation model defined in the Nordtest guide consisting of 6 steps. Internal and external quality control data were recorded from March to August 2020. The measurement uncertainty was calculated as 7% for total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides, 12% for LDL-cholesterol and 10% for non-HDL-cholesterol. Measurement uncertainty for total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides was found below the targeted TEa%. Measurement uncertainty estimation and its periodical verification aim to produce accurate results within the laboratory and provide users with an objective tool to interpret the results.

Key Words: Allowable total error. Analytical phase. Measurement uncertainty. Medical laboratory. Quality control.

Geliş Tarihi: 14.Ocak.2022
Kabul Tarihi: 14.Şubat.2022

Dr. Şeniz KORKMAZ
Karacabey Devlet Hastanesi,
Merkez Laboratuvarı,
Mecidiye Mah. Şifa Sok. No:2 16700
Karacabey,
Bursa
Tel: 0506 358 48 32
E-posta: senizkorkmaz@gmail.com

Yazarın ORCID Bilgisi:
Şeniz KORKMAZ: 0000-0001-5779-9499

Ölçüm belirsizliği, ölçüm sonucuna makul derecede atfedilebilecek değer dağılımını gösteren ve ölçüm sonucuyla beraber raporlanan, negatif olmayan bir parametre olarak tanımlanır¹. Ölçülen değerlerin belirli bir güven seviyesi durumunda olduğu varsayılan aralığı tanımlar. Başka bir deyişle, sonucun kalitesinin kantitatif göstergesidir. Genel kullanımda, “belirsizlik” terimi şüphe kavramıyla ilişkili olsa da tıbbi laboratuvarda ölçüm belirsizliği bilgisi bir ölçüm sonucunun geçerliliğine olan güvenin arttığı anlamına gelir^{2,3}. Ölçüm belirsizliğinin belirlenmesi ve periyodik olarak doğrulanması, bir laboratuvarın yöntemlerinin tanımlanmış kalite özelliklerini karşılamasını ve iki ölçüm arasındaki farkı değerlendirme imkanı sunmasını sağlar⁴.

Ölçüm belirsizliğinin belirlenmesi ve ifade edilmesine yönelik yöntemleri açıklayan birçok ulusal ve uluslararası kılavuz bulunmaktadır⁵⁻⁹. Ancak bu kılavuzlarda ölçüm belirsizliği hesaplamasında kesin bir yaklaşım tanımlanmamış, uluslararası bir fikir birliğine varılmamıştır⁴. Fakat yakın gelecekte sonuç raporlarında bulunması gerekliliği olabilecek, laboratuvarların kalitesinin göstergesi olarak kullanılacak ve hasta sonuçlarının klinik yorumunu etkileyebilecek böyle bir parametrenin tüm laboratuvarlarca ortak bir yöntemle kolaylıkla hesaplanması gereği gayet açıktır.

“ISO 15189” da belirtildiği gibi, laboratuvarlar testlerinin ölçüm belirsizliğini hesaplamalıdır ve talep edildiğinde laboratuvar kullanıcılarına sunmalıdır¹⁰. Ayrıca, ölçüm belirsizliğinin, rastgele ve sistematik hata bileşenleri ile birlikte dikkate alınan tahmini bir üst hata sınırı olan toplam izin verilen hatadan (TEa) daha düşük olması önerilir. Bir ölçüm sisteminin toplam hatası toplam izin verilen hatadan küçükse, analitik yöntem kabul edilebilir bir performans sergiler¹¹.

Ülkemizde ölçüm belirsizliği, “Sağlıkta Kalite Standartları (SKS) – Hastane” standartları içinde SBL09 kodu ile opsiyonel standart olarak yer almaktadır. Değerlendirme ölçütü olarak “Hesaplanan ölçüm belirsizliği analiz sonucunun kullanım amacına uygun olmaması durumunda ya metot değişimi ya da metotta gerekli iyileştirmeler uygulanarak istenilen belirsizlik düzeyi elde edilmeye çalışılmalıdır” ve “Testlerin ölçüm belirsizliği verileri gerektiğinde ulaşılabilir olmalıdır” maddeleri sorgulanmaktadır¹².

Aterosklerotik kalp hastalıkları başta olmak üzere herediter hiperkolesterolemi ve hiperlipidemiler gibi çeşitli hastalıkların tanısı, takibi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde lipid profili testleri klinisyenler için büyük önem taşımaktadır¹³. Standart bir serum lipid profili; total kolesterol (TK), trigliserid (Tg), HDL-Kolesterol (HDL-K) ve Tg yüksek (>400 mg/dL veya >4,5 mmol/L) olmadığı takdirde Friedewald formülüyle hesaplanan veya doğrudan bir yöntemle ölçülen LDL-Kolesterol (LDL-K) ile HDL dışı-kolesterol (HDL dışı-K)dür¹⁴. Laboratuvarlar tüm testlerin sonuçlarını yüksek güvenilirlik ve doğrulukla vermek zorundadır.

Çalışmamızda, ölçüm belirsizliği hesabında yaygın, anlaşılabilir ve pratik bir uygulama sunmayı amaçlayan Nordtest teknik raporunu kullanarak laboratuvarımızda sık istenen testlerden olan TK, HDL-K, Tg, hesaplanmış LDL-K ve HDL dışı-K için ölçüm belirsizliğini hesaplamak ve bu değerleri CLIA 2019 %TEa değerleriyle karşılaştırmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Karacabey Devlet Hastanesi Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda Mart-Eylül 2020 dönemine ait iç kalite kontrol (İKK) ve dış kalite kontrol (DKK) verileri kullanılarak gerçekleştirildi. Retrospektif çalışmamız Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (29.12.2021, 2021-24/12).

Roche Cobas c 501 (Roche Diagnostics, Tokyo, Japan) otoanalizöründe aynı firmaya ait kitler kullanılarak çalışılan TK, HDL-K ve Tg testlerinden, Nordtest kılavuzunda tanımlanmış olan ve 6 adımdan oluşan hesaplama modeli ile ölçüm belirsizliği saptandı¹⁵. TK ve Tg enzimatik kolorimetrik yöntem ile, HDL-K homojen kolorimetrik enzim testi ile çalışıldı.

1. adım: Göreceli (%) genişletilmiş ölçüm belirsizliği (U) hedef değerleri CLIA 2019'da belirtildiği gibi, TK için %10, HDL-K için %20, Tg için %15 olarak alındı¹⁶.

2. adım: Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik (R_w) hesabı için, aynı lot numaralı günlük iki düzey İKK numunesi (PreciControl ClinChem Multi 1 ve 2, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) ile çalışılan 6 aylık dönem için varyasyon katsayısı (%CV) hesaplandı (Tablo I ve II). (CV_1 = iç kalite kontrol seviye 1, CV_2 = iç kalite kontrol seviye 2)

$\%CV = (\text{standart sapma (SS)} / \text{ortalama } (\bar{x})) \times 100$

$$R_w = \sqrt{CV_1^2 + CV_2^2}$$

Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik yanlılığı- $u(R_w) = R_w / 2$

3. adım: 6 aylık DKK verilerinden (Oneworld Accuracy System, Canada), bias değerlerinin ortalamasının karekökü (RMS_{bias}) ve $u(Cref)$ (nominal değerlere ait belirsizlik) değerleri hesaplandı. $Bias = (\text{test sonucu-grup ortalaması} / \text{grup ortalaması}) \times 100$ formülü ile hesaplandı.

$RMS_{bias} = \sqrt{\sum (bias)^2 / n}$, (n=dış kalite kontrol katılım sayısı)

$u(Cref)$ değeri, dış kalite kontrol verilerinden her bir parametre için %CV değerinin aynı metot ve aynı cihazı kullanan laboratuvar sayısının kareköküne bölünmesi ile hesaplandı (Tablo II). 6 aya ait $u(Cref)$ değerlerinin ortalaması alındı.

$u(Cref) = \%CV / \sqrt{n}$, (n=aynı metot ve aynı cihazı kullanan laboratuvar sayısı)

4. adım: Tüm belirsizlik bileşenleri standart belirsizlik değerine ($u(bias)$) dönüştürüldü (Tablo III).

$$u(bias) = \sqrt{(RMS_{bias})^2 + u(Cref)^2}$$

5. adım: Standart belirsizlik bileşenleri kullanılarak birleşik belirsizlik değeri (u_c) bulundu (Tablo III).

$$u_c = \sqrt{u(R_w)^2 + (u(bias))^2}$$

Lipidler için Ölçüm Belirsizliği

6. adım: Birleşik belirsizlik değeri kapsam faktörü (k) ile çarpılarak genişletilmiş belirsizlik (U) değeri elde edildi. %95 güven aralığını temsil eden ve 1,96 olan k değeri yaklaşık 2 olarak alındı⁵.

$$U = k \times u_c \quad (k=2)$$

Sonuçları raporlarken belirsizlikleri en yakın rakamdan ziyade yukarı yuvarlamak uygun olabilir denmekte ve çoğu durumda belirsizlik yukarı yuvarlanmaktadır. Çoğu durumda örneğin; %8,40 %9'a yuvarlanır ancak %8,05 aşağı yuvarlanarak %8 olarak raporlanması uygundur⁷.

Direkt LDL-K ölçümünde enzimatik prosedürler kullanılabilirken, tıbbi laboratuvarlarda sıklıkla aşağıda belirtilen Friedewald formülü kullanılarak hesaplanır¹⁴. HDL dışı-K de (TK)-(HDL-K) formülü ile saptanır¹⁴. Laboratuvarımızda bu testler mg/dL biriminde aşağıdaki formüllerle hesaplanmaktadır.

$$\text{LDL-K} = \text{TK} - \text{HDL-K} - (\text{Tg}/2,2) \text{ mmol/L ya da}$$
$$\text{LDL-K} = \text{TK} - \text{HDL-K} - (\text{Tg}/5) \text{ mg/dL}$$

Belirli bir test sonucunu hesaplamak için diğer parametrelerin ölçümleri kullanılıyorsa, nihai sonucun ölçüm belirsizliğini belirlemek için bağımsız sonuçların belirsizlikleri (karelerin toplamının karekökü) aynı kuralla birleştirilir. Burada verilerin, toplama veya çıkarma (SS kullanılır) ya da çarpma veya bölme (CV kullanılır) ile etkileşime girip girmediğine bağlı olarak SS veya CV kullanılabilir. LDL-K ve HDL dışı-K için ölçüm belirsizliği, denklemden kullanılan bağımsız sonuçların ölçüm belirsizliklerinin birleştirilmesiyle belirlenir¹⁷.

$$u_{\text{LDL-K}} = (u_{\text{TK}}^2 + u_{\text{HDL-K}}^2 + u_{\text{Tg}}^2)^{1/2}$$

$$u_{\text{HDL dışı-K}} = (u_{\text{TK}}^2 + u_{\text{HDL-K}}^2)^{1/2}$$

LDL-K ve HDL dışı-K için genişletilmiş ölçüm belirsizliği, u değerinin k faktörü ile çarpılmasıyla elde edildi.

$$U_{\text{LDL-K}} = u_{\text{LDL-K}} \cdot k$$

$$U_{\text{HDL dışı-K}} = u_{\text{HDL dışı-K}} \cdot k \text{ (Tablo IV)}$$

LDL-K ve HDL dışı-K için ölçüm belirsizliği aşağıdaki gibi hesaplandı.

$$u_{\text{LDL-K}} = (3.39^2 + 3.52^2 + 3.18^2)^{1/2} = 5.83$$

$$U_{\text{LDL-K}} = 5.83 \times 2 = 11.66$$

$$U_{\text{LDL-K}} = \text{ölçüm sonucu} \pm 12 \text{ mg/dL}$$

$$u_{\text{HDL dışı-K}} = (3.39^2 + 3.52^2)^{1/2} = 4.89$$

$$U_{\text{HDL dışı-K}} = 4.89 \times 2 = 9.77$$

$$U_{\text{HDL dışı-K}} = \text{ölçüm sonucu} \pm 10 \text{ mg/dL}$$

Bir parametrenin ölçüm sonucu, ölçüm belirsizliği ile birlikte iki şekilde raporlanabilir.

a) Yüzde (ölçüm sonucu \pm U_{göreceli})

b) Ölçü biriminde ifade edilen mutlak değer (ölçüm sonucu \pm U)¹⁷.

Biyoistatistiksel Analiz: Tüm hesaplamalar Microsoft Excel yazılımında yapılmıştır. (Microsoft Corporation, Redmond, USA).

Bulgular

İKK ortalama ve SS değerleri Tablo I'de, İKK %CV ve u(R_w), DKK RMS_{bias} ve u(Cref) değerleri Tablo II'de gösterildi. İKK CV'leri %5'in altında olup iyi tekrarlanabilirliği göstermektedir. Çalışmamızda hesaplanan ölçüm belirsizliği değerleri ile CLIA 2019 ve Westgard sitesinde¹⁸ yer alan kabul edilebilir performans kriterleri karşılaştırması tabloda verildi (Tablo III). Ölçüm belirsizliği, TK, HDL-K ve Tg için %7 olarak hesaplandı. Tüm parametreler için ölçüm belirsizliği kabul edilebilir sınırların altında bulundu. Ölçüm belirsizliği LDL-K için %12, HDL dışı-K için %10 olarak hesaplandı (Tablo IV).

Tablo I. İç kalite kontrol ortalama ve standart sapma değerleri

	İKK1		İKK2	
	ortalama	SS	ortalama	SS
TK	94,80	1,79	175,40	2,37
HDL-K	30,20	0,57	86,13	2,08
Tg	116,01	2,90	221,56	3,48

İKK1: İç kalite kontrol düzey 1, İKK2: İç kalite kontrol düzey 2, SS: Standart sapma, TK: Total kolesterol, HDL-K: HDL-kolesterol, Tg: Triglicerid

Tablo II. İç kalite ve dış kalite kontrol belirsizlik bileşenleri verileri

	CV ₁	CV ₂	u(R _w)	RMS _{bias}	u(Cref)
TK	1,89	1,35	1,16	3,16	0,36
HDL-K	1,88	2,42	1,53	3,12	0,52
Tg	2,47	1,57	1,46	2,81	0,34

CV: varyasyon katsayısı, u(R_w): Laboratuvar içi yeniden üretilebilirlik yanlılığı, RMS_{bias}: Bias değerlerinin ortalamasının karekökü, u(Cref): nominal değerlere ait belirsizlik

Tablo III. Standart, birleşik ve genişletilmiş belirsizlik değerleri

	u(bias)	u _c	U	CLIA %TEa	Westgard %TEa	
TK	3,19	3,39	6,78	≈7	10	9,01
HDL-K	3,17	3,52	7,03	≈7	20	11,63
Tg	2,83	3,18	6,37	≈7	15	25,99

u(bias): Standart belirsizlik değeri, u_c: Birleşik belirsizlik değeri, U: Genişletilmiş belirsizlik değeri

Tablo IV. LDL-Kolesterol ve HDL dışı-Kolesterol için birleşik ve genişletilmiş belirsizlik değerleri

	u	U	
LDL-K	5,83	11,66	≈12
HDL dışı-K	4,89	9,77	≈10

Tartışma ve Sonuç

Ölçüm belirsizliğinin hesaplanmasında çeşitli yaklaşımlar bulunmakla birlikte, çalışmamızda Nordtest 537 no'lu teknik raporda belirtildiği gibi iç ve dış kalite kontrol sonuçlarını kullanarak 6 aşamalı belirsizlik hesaplama yöntemini kullandık. Lipid profili testlerinin performanslarını, ölçüm belirsizliği hesabında kolay, anlaşılabilir ve pratik olan bu uygulama ile saptamış olduk. TK, HDL-K ve Tg için hesapladığımız ölçüm belirsizliği değerleri TEa değerlerinden düşük bulundu. Hesaplanmış LDL-K ve HDL dışı-K için belirlenmiş bir TEa değeri olmadığından karşılaştırma yapılamadı. Hesaplamalı testlerin güvenilirliğini arttırmak için formülü oluşturan testlerin kalitesine önem verilmelidir.

Bal C. ve arkadaşları Beckman Coulter DxC 800 model 3 farklı cihazda yaptıkları çalışmada ölçüm belirsizliğini TK için sırasıyla %4,58, %7,49, %3,37, Tg için %7,84, %9,53 ve %6,72 bulmuşlardır¹⁹. Balık ve Yücel²⁰, Beckman Coulter AU680 cihazında ölçüm belirsizliğini iki düzey İKK için sırasıyla, HDL-K için %12,16 ve %12,03, TK için %6,63 ve %5,05, Tg için %10,44 ve %10,65 bulmuşlardır. Ölçüm belirsizliği, laboratuvarların kullandığı analizör, test kiti, iç ve dış kalite kontrol düzeyi gibi birçok faktörden etkilenmekte bu nedenle farklı sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Laboratuvar tıbbındaki hedefimiz hasta sağlığını iyileştiren klinik kararlar için kullanılacak bilgi üretmektir²¹. Ölçüm belirsizliğinin belirlenmesi ve izlenmesi iki amaç için kullanılmalıdır: İlki, laboratuvar içinde doğru sonuçlar sağlamak; ikincisi ise kullanıcılara sonuçları yorumlamak için objektif bir araç sağlamaktır. İkincisi önemli derecede daha fazla çalışmayı gerektirmektedir²². Buna göre, ölçüm belirsizliği, sadece akreditasyon standartlarını karşılamak için klinik laboratuvarlar tarafından hesaplanacak bir parametre olarak düşünülmemelidir, hem bir invitro tanı ölçüm sisteminin performansını hem de laboratuvarın kendisini tanımlamak için önemli bir kalite göstergesi haline gelmelidir²³.

Ölçüm belirsizliğinin, hem bir *in vitro* tanı sisteminin performansını hem de laboratuvarın performansını değerlendirmek için kullanılması gerektiği ve ölçüm belirsizliğinin test sonuçlarının yanında raporlanmasının yakın gelecekte rutin bir uygulama olacağı göz önüne alındığında, tüm laboratuvarlarda temel kalite göstergeleri listesine eklenmesi gerektiği çok açıktır. Bu uygulama, sonuçların açık ve anlaşılır olmasını sağlar, özellikle de sonuçlar klinik karar verme için tanımlanan kesme noktalarına yakın olduğunda, hekimler için karar verme sürecini kolaylaştırır. Bu nedenle laboratuvarların kalitelerinin göstergesi olacak ve onların karşılaştırmalarında kullanılacak böyle bir parametrenin belirli bir

hesaplama yönteminin tüm tıbbi laboratuvarlar tarafından benimsenmesi önemlidir. Bu prosedürün laboratuvarlarda çalıştığımız tüm kantitatif testler için uygulanması, belirli aralıklarla tekrar hesaplanması ve tüm klinisyenlere ölçüm belirsizliği ile ilgili bilgilendirme yapılarak bu konuda farkındalık oluşturulması gerektiği görüşüne varıldı.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 29.12.2021

Karar No: 2021-24/12

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: Ş.K.; Veri toplama ve işleme: Ş.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: Ş.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: Ş.K.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Prof. Dr. Esmâ Gür, Prof. Dr. Arzu Yılmaztepe Oral ve laboratuvar teknik personeline katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. International vocabulary of metrology – basic and general concepts and associated terms (VIM), 3rd ed. JCGM 2012:200. Available from: <https://www.bipm.org/en/committees/jc/jcgm/publications>. Erişim Mart 9, 2021.
2. Ellison SL, Williams A. Eurachem guide: quantifying uncertainty in analytical measurement. Eurachem, 3rd ed. 2012. Available from: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf. Erişim Mart 9, 2021.
3. Infusino I, Panteghini M. Measurement uncertainty: friend or foe? Clin Biochem. 2018;57:3-6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.01.025.
4. Ćelap I, Vukasović I, Juričić G, Šimundić AM. Minimum requirements for the estimation of measurement uncertainty: Recommendations of the joint Working group for uncertainty of measurement of the CSMBLM and CCMB. Biochem Med (Zagreb). 2017;27 (3):030502. <https://doi.org/10.11613/BM.2017.030502>.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Expression of measurement uncertainty in laboratory medicine - Approved Guideline. CLSI document C51-A. Wayne, USA: CLSI, 2012.
6. The Royal College of Pathologists of Australasia. Uncertainty of measurement. Guideline No 2/2004. Available from: <https://hercwules.files.wordpress.com/2013/07/rcpa-uncertainty.pdf>. Erişim Mart 9, 2021.
7. Working Group 1 of the Joint Committee for Guides in Metrology. Evaluation of measurement data — Guide to the expression of uncertainty in measurement. First ed. JCGM 100:2008. Available from: <http://www.iso.org/sites/JCGM/GUM/JCGM100/C045315e.html?csnumber=50461>. Erişim Mart 9, 2021.
8. American Association for Laboratory Accreditation. Policy on estimating measurement uncertainty for ISO 15189 testing laboratories. P903, 2014. Available from: https://www.a2la.org/policies/15189_P903.pdf. Erişim Mart 9, 2021.
9. National Pathology Accreditation Advisory Council (NPAAC). Requirements for the estimation of measurement uncertainty. 2007 ed. Available from: <http://www.health.gov.au>

Lipidler için Ölçüm Belirsizliği

- internet/main/publishing.nsf/Content/B1074B732F32282DCA257BF0001FA218/\$File/dhaeou.pdf. Erişim Mart 9, 2021.
10. ISO 15189. Medical laboratories - Requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization; 2012.
 11. Westgard JO, Carey RN, Wold S. Criteria for judging precision and accuracy in method development and evaluation. *Clin Chem* 1974;20:825–33.
 12. Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı. Sağlıkta Kalite Standartları – Hastane. Available from: <http://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/3460,skshastanesetiv5r1pdf.pdf?0>. Erişim Mart 9, 2021.
 13. Arslan B, Çobanoğlu İ, Dinçel A. Status of lipid profile tests according to the last consensus paper. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2020;45(3):337-338. <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0172>.
 14. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2020;41:111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
 15. Magnusson B, Naykki T, Hovind H, Krysell M. Handbook for calculation of measurement uncertainty in environmental laboratories, NordTest Report TR 537. NORDTEST, Finland, 2004.
 16. Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA) Proficiency Testing Regulations Related to Analytes and Acceptable Performance. Federal Register. 2019 Feb 4;84.
 17. White GH. Basics of estimating measurement uncertainty. *Clin Biochem Rev*. 2008;29(Suppl 1):53-60.
 18. Quality Requirements. Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation. Available from: <https://www.westgard.com/biodatabase1.htm>. Erişim Mart 9, 2021.
 19. Bal C, Serdar MA, Güngör OT, et al. Calculation of measurement uncertainty of biochemical parameters. *Turk J Biochem*. 2014;39(4):538-43. doi:10.5505/tjb.2014.04127.
 20. Balık AR, Gücel F. Evaluation of 20 clinical chemistry and 12 immunoassay analytes in terms of total analytical error and measurement uncertainty. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021 Jul 27:1-6. doi: 10.1080/00365513.2021.1955294.
 21. Jones GR. Laboratory analytical quality – the process continues. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54:1275–6. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0321>.
 22. Tate JR, Plebani M. Measurement uncertainty – a revised understanding of its calculation and use. *Clin Chem Lab Med*. 2016;54(8):1277–79. DOI 10.1515/cclm-2016-0327.
 23. Sciacovelli L, Panteghini M, Lippi G, et al. Defining a roadmap for harmonizing quality indicators in Laboratory Medicine: a consensus statement on behalf of the IFCC Working Group "Laboratory Error and Patient Safety" and EFLM Task and Finish Group "Performance specifications for the extra-analytical phases". *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(10):1478-88. DOI: 10.1515/cclm-2017-0412.

