

**KLİNİK LABORATUVAR SÜREÇLERİNDE
İSTATİSTİKSEL KALİTE KONTROL**

**STATISTICAL QUALITY CONTROL IN CLINICAL
LABORATORY PROCESSES**

NAGİHAN ÖZGÜR

PROF. DR MURAT CANER TESTİK

Tez Danışmanı

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Endüstri Mühendisliği Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

2019

Nagihan ÖZGÜR'ün hazırladığı “Klinik Laboratuvar Süreçlerinde İstatistiksel Kalite Kontrol” adlı bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından ENDÜSTRİ MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

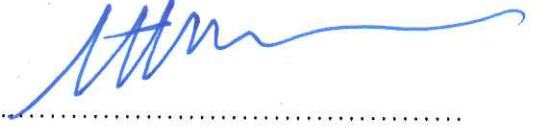
Prof. Dr. Erdiñ DEVRİM

Başkan



Prof. Dr. Murat Caner TESTİK

Danışman



Doç. Dr. Oumout CHOUSEİNOGLOU

Üye



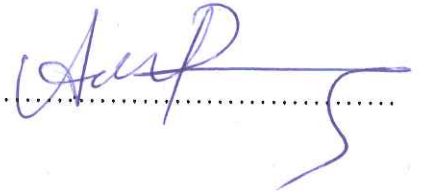
Dr. Öğr. Üyesi Banu YÜKSEL ÖZKAYA

Üye



Doç. Dr. Aslı AKHUN PINAR

Üye



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak / /..... tarihinde onaylanmıştır.

Prof. Dr. Menemşe GÜMÜŞDERELİOĞLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Anneme.

ETİK

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- ve bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversite veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı

beyan ederim.

29 / 06 /2019



NAGİHAN ÖZGÜR

YAYINLANMA FİKRİ MÜLKİYET HAKKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “*Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge*” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H. Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir.
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibarenay ertelenmiştir.
- Tezim ile ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

29 / 06 / 2019



NAGİHAN ÖZGÜR

ÖZET

KLİNİK LABORATUVAR SÜREÇLERİNDE İSTATİSTİKSEL KALİTE KONTROL

Nagihan ÖZGÜR

Yüksek Lisans, Endüstri Mühendisliği Bölümü

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat Caner TESTİK

Haziran 2019, 75 sayfa

İmalat süreçlerinde hedeflenen çıktılara ulaşıp ulaşılmadığının izlenmesi ve bu süreçlerde tutarlılığın değerlendirilmesi için istatistiksel kalite kontrol yöntemleri kullanılmaktadır. Hayati sonuçlar doğurabilecek tıbbi karar desteği sağlayan klinik laboratuvar süreçlerinde de benzer yaklaşımlar farklı amaçlarla kullanılmaktadır.

Klinik laboratuvarlarda kalite kontrol, “İç Kalite Kontrol” ve “Dış Kalite Kontrol” olmak üzere çift mekanizmalı olarak gerçekleştirilmektedir. İç Kalite Kontrol Süreçlerini de kendi içerisinde analitik değerlendirme ve hasta verisine dayanan süreç izleme olarak iki sınıfa ayırmak mümkündür. Bu iç kalite kontrol yöntemlerinden, kalite kontrol numunesi kullanılarak gerçekleştirilen analitik değerlendirmeler hemen tüm laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılırken, doğrudan hasta sonuçlarının izlenmesi ile

gerçekleştirilebilecek kalite kontrol mekanizması uygulamada kendine yer edinememiştir.

Tez kapsamında, hasta verisine dayanan istatistiksel kalite kontrolüne yönelik yapılan çalışmalar incelenerek, bu yöntemin yaygın olarak kabul görmemesinin sebepleri ve doğrudan hasta verisini izlemek için kullanılacak alternatif istatistiksel kalite kontrol yöntemleri araştırılmıştır.

Mevcut durumda hasta verisini temel alan çalışmaların normallerin ortalaması (Average of Normals - AON) yöntemi üzerinde yoğunlaştığı görülmüş, bu yöntem kapsamında yapılan çalışmalar ve kaydedilen ilerlemeler incelenmiştir. Bu yöntem dışında geliştirilen alternatif metotlar da genel işleyişleri açısından ele alınmıştır. Hasta verisinin izlenmesi için kümülatif toplam (Cumulative Sum - CUSUM) metodolojisinin kullanılmadığı ve geliştirilmediği tespit edilerek, hata tespit performansının artırılması için bu yöntemin uygulanabilirliği sorgulanmıştır. Hatanın ortaya çıkmasından tespit edilmesine kadar geçen hasta sayısının en aza indirilebilmesi için, AON ve CUSUM yöntemlerinin birleştirilmesi temeline dayanan bir yöntem geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yöntem ile hâlihazırda bu alanda en yaygın olarak kabul gören AON yönteminin performansları karşılaştırılmış ve süreçte yaşanan küçük sapmaların tespitinde olumlu yönde performans gelişimi elde edilmiştir.

Bununla beraber, tüm bu yöntemlerin pratik uygulamada kabul görmemesinin temel sebebinin uygulama yazılımlarının geliştirilememesi olduğu anlaşılmış, çeşitli testlerin yapılmasına imkân sağlayacak, yöntemlerin girdi ve çıktılarının gerçek uygulamalardan önce değerlendirilebilmesine hizmet edecek, simülasyona dayalı bir yazılım geliştirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Klinik Laboratuvarlarda İstatistiksel Kalite Kontrol, İç Kalite Kontrol, Normallerin Ortalaması, Kümülatif Toplam, Ortalama Tespit Uzunluğu

ABSTRACT

STATISTICAL QUALITY CONTROL IN CLINICAL LABORATORY PROCESSES

Nagihan ÖZGÜR

Master of Science, Department of Industrial Engineering

Supervisor: Prof. Dr. Murat Caner TESTİK

June 2019, 75 pages

Statistical quality control methods are commonly used in production environments to determine whether a process is achieving targeted outputs and to monitor the stability of a process. Similar methods for different purposes are also applied in clinical laboratories, which give medical decision support with vital consequences.

In clinical laboratories, statistical quality control is implemented with two mechanisms: internal quality control and external quality control. Internal quality control is also handled in two main categories: analytical assessment and patient-based process control. Although the analytical assessment using quality control material is widely used in almost all clinical laboratories, patient-based methodologies are not commonly accepted in practical applications.

In this study, alternative quality control methods and the underlying reasons behind the negligence towards patient-based statistical quality control are investigated.

It is seen that, at the current state, patient-based quality control studies focus on the average of normals (AON) methodology. An investigation of alternative methodologies shows that the cumulative sum (CUSUM) methodology has not been utilized to track patient data in the literature. In order to test whether this methodology will bring any performance improvement, a new method is proposed by combining AON and CUSUM methods to minimize the number of patients in between the occurrence time of an error and its detection. Comparing the performance of AON method with the proposed method, it is shown that the proposed method is performing significantly better in detecting especially small process shifts.

Moreover, it is observed that the main reason behind patient-based statistical quality control mechanisms for not being used commonly is the lack of a computer program for implementations and tests. In order to provide such a platform, a simulation based computer program is developed for experimentations with the parameters of the methods and to evaluate the performance outcomes of quality control processes.

Keywords: Statistical Quality Control in Clinical Laboratories, Internal Quality Control, Average of Normals, Cumulative Sum, Average Run Length

TEŞEKKÜR

Lisans öğrenimimden bu yana hiçbir zaman esirgemediği fikirleri, yönlendirmeleri, sabrı ve her koşulda tüm öğrencilerine sonuna kadar açık olan kapısı için saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. Murat Caner TESTİK'e,

Lisansüstü eğitim sürecimde emeği geçen Hacettepe Üniversitesi Endüstri Mühendisliği Bölümü hocalarıma,

Görev yaptığım Türk Silahlı Kuvvetlerini Güçlendirme Vakfı'nda desteğini esirgemeyen değerli yöneticilerime ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında, seçtiğim ailem olarak, heyecanıma ve yüküme ortak olup yanımda olan sevgili arkadaşlarım Gaye AYAN ve Duygu SARIKAN'a,

Fikirlerini ve bilgi birikimini paylaşmak için değerli zamanını ayıran kuzenim Tolga YILMAZ'a,

Başta ağabeyim olmak üzere, başarımda da başarısızlığımda da her zaman arkamda durduklarını hissettiğim, hak ve emeklerini ödemem mümkün olmayan güzel aileme

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER	viii
ÇİZELGELER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Problem Tanımı	1
1.2. Motivasyon.....	3
1.3. Tezin Literatüre Katkıları	4
1.4. Tezin Organizasyonu	5
2. LİTERATÜR ÖZETİ.....	6
2.1. Endüstriyel Üretim Süreçlerinde İstatistiksel Kalite Kontrol Uygulamaları 6	
2.1.1.Kontrol Grafiği Çeşitleri.....	10
2.1.1.1. Shewhart Kontrol Grafikleri	10
2.1.1.2. CUSUM Kontrol Grafikleri	10
2.2. Klinik Laboratuvarlarda Kalite Kontrol Uygulamaları	12
2.2.1. Kalite Kontrol Numunesi ile İstatistiksel Kalite Kontrol.....	14
2.2.2. Hasta Verileri ile İstatistiksel Kalite Kontrol.....	16
2.2.2.1. Normallerin Ortalaması	18
2.2.2.2. Hareketli Ortalamalar	21
2.2.2.3.Üssel Ağırlıklandırılmış Hareketli Ortalamalar.....	25
2.2.2.4. Medyan (Ortanca) Değerlerin İzlenmesi	27
2.2.2.5.Uç Değer Sayısının Hareketli Toplamı	28
3. METODOLOJİ	30
3.1. Faz-1 Aşaması	32
3.1.1.Hasta Ölçüm Verilerinin Oluşturulması / Toplanması	32

3.1.2. Toplanan Verilerin Histogram Grafiğinin Hazırlanması	33
3.1.3. Verinin Normal Dağılım Sergilemesi İçin Dönüştürülmesi	34
3.1.4. Verinin Elde Edildiği Hasta Gruplarının Sınıflandırılması	34
3.1.5. Kırpma Limitlerinin Belirlenmesi ve Verinin Uç Değerlerden Arındırılması	35
3.1.6. Ortalama Değerin ve Standart Sapmanın Tahmin Edilmesi	37
3.1.7. Kontrol Limitlerinin Belirlenmesi	38
3.2. Faz-2 Aşaması	39
3.2.1. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Simülasyonu	40
3.2.2. Kümülatif Toplam (CUSUM) Simülasyonu	48
3.2.3. AON ve CUSUM Yöntemlerinin Performans Kıyaslaması.....	53
4. ÖNERİLEN AON+CUSUM YÖNTEMİNİN AON İLE PERFORMANS KIYASLAMASI	56
5. HASTA VERİSİNE DAYALI YÖNTEMLER İÇİN TEST VE SÜREÇ İZLEME PLATFORMLARI.....	59
5.1. Test Platformları	59
5.1.1. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Test Platformu	60
5.1.2. Kümülatif Toplam (CUSUM) Test Platformu	64
5.1.3. AON+CUSUM Test Platformu.....	65
5.2. Süreç İzleme Platformu	66
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	69
7. KAYNAKLAR.....	73
EKLER	76
EK 1 - Tez Çalışması Orjinallik Raporu	76
ÖZGEÇMİŞ	77

ŞEKİLLER

Şekil 1. 1. Kontrol Grafiği Örneği.....	7
Şekil.3. 1. Klinik Laboratuvarlarda İstatistiksel Kalite Kontrol Adımları	31
Şekil.3. 2. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Simülasyonunun Çalışma Sistematiği.....	42
Şekil.3. 3. AON Sürecinde Sapma Olmayan Durum Örneği	43
Şekil.3. 4. AON Sürecinde Sapma Yaşanması Durumu	44
Şekil.3. 5 CUSUM Simülasyonunun Çalışma Sistematiği	49
Şekil.3. 6. CUSUM Sürecinde Sapma Yaşanmaması Durumu.....	50
Şekil.3. 7. CUSUM Sürecinde Sapma Yaşanması Durumu.....	51
Şekil.3. 8. Normallerin Ortalamasının CUSUM ile İzlenmesi (AON+CUSUM).....	55
Şekil 5. 1. Başlangıç Değerleri ile Simülasyon Sonuçları.....	61
Şekil 5. 2. Güncel Blok Büyüklüğü (10) ile Simülasyon Sonuçları.....	62
Şekil 5. 3. CUSUM Simülasyonunun Test Platformu Örneği.....	65
Şekil 5. 4. AON + CUSUM Simülasyonunun Test Ortamı Örneği	66
Şekil 5. 5. Süreç İzleme Platformu 1. Adım.....	67
Şekil 5. 6. Süreç İzleme Platformu 2. Adım.....	67

ÇİZELGELER

Çizelge 2. 1. Westgard Kuralları	16
Çizelge 3. 1. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Simülasyonunun Temel Doğrulaması.....	46
Çizelge 3. 2. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Simülasyonunun İkincil Doğrulaması.....	47
Çizelge 3. 3. CUSUM Simülasyonu için ARL_0 Doğrulaması	52
Çizelge 3. 4. CUSUM Simülasyonu İçin ARL_1 Doğrulaması	53
Çizelge 3. 5. AON ve CUSUM Yöntemlerinin Performans Kıyaslaması	54
Çizelge 4. 1. AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 50)	56
Çizelge 4. 2. AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 25)	57
Çizelge 4. 3. AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 10)	57
Çizelge 4. 4. AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 5)57	
Çizelge 4. 5 . AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 1)	58
Çizelge 5. 1. Excel Dosyasında Depolanan AON Simülasyonu Çıktıları	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

μ	Popülasyonun ortalama değeri
σ	Popülasyonun standart sapma değeri
s_p	Hasta ölçümlerinden hesaplanan standart sapma
s_a	Kalite kontrol numunesi ölçümlerinin standart sapması
n	Blok büyüklüğü
k	CUSUM referans değeri
h	CUSUM limit çarpanı

Kısaltmalar

ANP_{ed}	Hatanın tespit edilmesine kadar geçen ortalama hasta sayısı
AON	Average of Normals (Normallerin Ortalaması)
ARL	Ortalama Çalışma (Tespit) Uzunluğu
ARL_0	Sürecin kontrol altında olduğu, herhangi bir sapma olmadığı durumdaki ARL değeri
ARL_1	Süreçte sapma yaşandığı durumda hata tespitine kadarki ortalama tespit uzunluğu
CUSUM	Cumulative Sum (Kümülatif Toplam)
EAMM	Exponentially Adjusted Moving Mean (Üssel Düzlenmiş Hareketli Ortalama)
EWMA	Exponentially Weighted Moving Average (Üstel Ağırlıklı Hareketli Ortalama)
MA	Moving Averages (Hareketli Ortalamalar)

1. GİRİŞ

1940'lı yıllarda yaygınlaşan klinik laboratuvar testlerinin sayısındaki ve çeşidindeki artış, bu testlerden elde edilen sonuçların güvenilir olup olmadığı sorusunu beraberinde getirmiştir. Belk ve Sunderman [1] ile Shuey ve Cebel [2] birbirlerinden bağımsız olarak gerçekleştirdikleri anketler ile, hastaların laboratuvar testlerinin sonuçlarına şüpheli yaklaştıklarını göstermişlerdir.

Klinik laboratuvar testlerinden elde edilen sonuçların doğru karar desteği sağlaması için performanslarının ve tutarlılıklarının istatistiksel olarak izlenmesi gerekliliğinden hareketle, Levey ve Jennings [3] üretim proseslerinde kullanılan Shewhart yönteminin laboratuvar süreçlerine ilk uyarlamasını 1950 yılında yapmışlardır. Yaptıkları bu uyarlamada, bireylerden alınan numunelerinin değil, kontrol aracı olan kalite kontrol numunelerinin test sonuçlarını izlemişlerdir. İlk uyarlamasından bu yana üretimde kullanılan diğer yöntemlerle de geliştirilen bu yöntemler birer analitik performans izleme yöntemi (kalite kontrol aracı) olarak laboratuvar prosedürlerinde kabul görmüş ve günümüze kadar kullanılmışlardır.

Analitik performansın yanı sıra, doğrudan birey / hasta numunelerinden elde edilen sonuçların da istatistiksel olarak izlenmesinin kalite kontrol performansına katkı sağlayacağı fikri yeni bir metodoloji olarak Hoffman ve Waid [4] tarafından 1965'te ortaya atılmıştır. Literatür çalışmalarında teorik olarak etkinliği test edilmiş ve analitik performans izlemesiyle beraber kullanılmasının faydalı olacağı belirtilmiş olsa da, standart bir uygulama prosedürü geliştirilmemiş olması sebebiyle bu yöntem henüz tüm laboratuvarların günlük uygulama prosedürlerine dâhil edilecek kadar kabul görmemiştir.

1.1. Problem Tanımı

Klinik Laboratuvarlarda hâlihazırda uygulanan istatistiksel kalite kontrol yöntemleri, ölçüm prosedürlerinin analitik performansını test etmeye yöneliktir. Analitik performans değerlendirmesi, hasta numunelerinin ölçüleceği test düzeneğinin uygun spesifikasyonda olup olmadığının görülmesi için hasta numuneleri ile benzer niteliklere sahip kalite kontrol numuneleri ile yapılan ölçümlerdir. Mevcut uygulamada, istatistiksel kalite kontrol uygulaması, bu değerlendirmeler için yapılan ölçümlerden elde edilen verilerin

kontrol grafiklerinde izlenmesi ile gerçekleştirilmektedir. Yapılan bu analitik değerlendirmeler arasında hasta numuneleri ile yapılan ölçümler sırasında ölçüm prosedüründe herhangi bir aksaklık yaşanmayacağı varsayılmakta, olası bir aksaklığın ise operatör tarafından tespit edileceği kabul edilmektedir. Bu durum, iki kontrol işlemi arasında istatistiksel olarak herhangi bir kontrole tâbi tutulmayan hataya açık süreçler ortaya çıkarmaktadır.

Analitik performans değerlendirmesinin yapıldığı kalite kontrol materyallerinin hasta numunelerinin yerini tutacak uygunlukta olup olmadıklarının, hasta popülasyonunda yaşanan değişikliklerin eş zamanlı olarak bu materyallere yansıyor yansımadağının bir belirsizlik faktörü olmasının yanı sıra, her test için üretilmiş kalite kontrol materyali de bulunmayabilmektedir.

Bu problemlere çözüm geliştirilmesi için, literatürde hastaların ölçüm sonuçlarının da izlenmesine yönelik yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. Yapılacak bu izlemedeki istatistiksel karakteristiklerinin her bir laboratuvar testi için ayrı ayrı belirlenmesinin gerekmesi ve metodun standart bir prosedüre dönüştürülemediği olması sebebiyle bu yöntem uygulaması günlük laboratuvar süreçlerinde yer edinememiştir.

Hasta verilerinin izlenmesiyle tespit edilecek bir süreç sapmasının, hastaların içinde bulunduğu popülasyondaki bir sapmadan mı yoksa laboratuvarın ölçüm metodolojisindeki sistematik bir hatadan mı kaynaklandığının anlaşılabilmesi, hasta verilerinin kullanımıyla yapılacak istatistiksel kalite kontrol sürecini zorlaştırmaktadır. Tespit edilecek bir sapmayı gidermeye yönelik bir işlem gerçekleştirilmeden önce sapmanın sebebinin anlaşılması için literatürde bazı kontrol mekanizmaları önerilmiş olsa da, bu yöntem laboratuvarlar tarafından şüphelenmeye devam etmektedir.

1.2. Motivasyon

Literatürde, klinik laboratuvarların istatistiksel kalite kontrol yöntemine yönelik yapılan çalışmalar analitik performans değerlendirmelerine yoğunlaşmıştır. Bu değerlendirmeler de kalite kontrol numuneleri ile yapılan kalite kontrole dayandırılmıştır. Kalite kontrol materyalleri ile yapılan istatistiksel kalite kontrol çalışmaları ile kıyaslandığında, doğrudan hasta verileri ile süreç izlemesine yönelik çalışmaların daha kısıtlı sayıda olduğu görülmüştür.

Klinik laboratuvarlarda doğrudan hasta verileri ile istatistiksel kalite kontrolün gerçekleştirilmesine yönelik metodolojilerin yaygın olarak kabul görmediği, bu durumun sebebinin bahse konu metodolojiler için standart parametreler ve süreçler tanımlanamamasından kaynaklandığı tespit edilmiştir. Laboratuvarlarda yapılan farklı tahlil süreçleri için farklı istatistiksel değerlendirilmeler yapılmasına ihtiyaç duyulduğu, bu değerlendirmelerin hasta popülasyonuna, zamana ve bölgeye göre de değişiklik gösterebileceği bilinmektedir. Dolayısıyla, hasta verilerine dayalı bir istatistiksel kalite kontrolü yapmak isteyen bir laboratuvar çalışanının gerek tıbbi gerekse de istatistiksel bilgi birikimine sahip olmasına ihtiyaç vardır. Aynı zamanda, hasta verileri ile istatistiksel kalite kontrolü süreçlerinin tanımlanması ve kullanıma alınması için çağın teknolojik şartlarına uygun pratiklikte hesaplamaların yapılabileceği donanım ve yazılımlar gerekmektedir. Literatürün incelenmesi ve bu ihtiyaçların tespit edilmesiyle son kullanıcı tarafından kolaylıkla kullanılacak, gerek süreç parametrelerinin test edilmesi için gerekse de çevrimiçi süreç izlemesi için kullanılacak test ortamlarının ve yazılım arayüzlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

İlave olarak, literatürde konvansiyonel istatistiksel kalite kontrol grafiklerinin birtakım varyasyonları çalışılmış olsa da, hasta verileri ile yapılan kontrollerde alternatif metotların gelişime açık olduğu görülmüştür. Bu kapsamda, herhangi bir çalışma yapılmadığı tespit edilen alternatif bir kalite kontrol yöntemi önerilmesi, önerilen bu yöntemin performans kıyaslamasının gerçekleştirilmesi ve çalışılan yöntemlere yönelik test arayüzlerinin hazırlanması hedeflenmiştir.

Bu doğrultuda, istatistiksel kalite kontrol yöntemlerinin klinik laboratuvarların kalite kontrol süreçlerindeki uygulamalarının geniş çaplı olarak incelenmesi, geliştirilebilir hususlara yönelik öneriler sunulması ve yöntemlerin kullanıcı tarafından uygulanmasının kolaylaştırılması temel motivasyonu oluşturmuştur.

1.3. Tezin Literatüre Katkıları

Klinik laboratuvarlarda kullanılan istatistiksel kalite kontrol yöntemleri zaman içerisinde gelişim gösteren bir uygulama alanı olmuştur. Bu tez çalışmasının literatüre katkıları ve aynı alandaki çalışmalardan farklı yönleri aşağıda özetlenmiştir.

Bu tez çalışmasının temel amaçları, klinik laboratuvar süreçlerinde istatistiksel kalite kontrol yöntemlerinin uygulanma durumunu tespit etmek, mevcut durumdaki kullanım problemlerini araştırmak ve çözüm önerileri sunmaktır. Bu doğrultuda gerçekleştirilen literatür araştırmasında incelenen alternatif istatistiksel kalite kontrol yöntemlerinin uygulanmasına yönelik her adım için en ideal hareket tarzı önerilmesine çalışılmıştır. Bu sayede, laboratuvarlarda istatistiksel kalite kontrol uygulaması gerçekleştirmeyi amaçlayan bir analistin izlemesi gereken süreç adımları ve bu adımlarda cevaplanması gereken sorulara yönelik çözüm önerileri geliştirilmiştir.

Hasta verileri ile istatistiksel kalite kontrol izlemesinde kullanılan normallerin ortalaması (AON) yöntemi kapsamında, literatürdeki çalışmalarda genellikle performans kıyaslamalarının ve parametre değişimlerinin etkisinin sunulduğu görülmüştür. Bahse konu çalışmalar aynı zamanda, yöntemlere yönelik standart uygulamaların geliştirilememesinden kaynaklı olarak, laboratuvarlarda hata yapılmasından kaçınılması sebebiyle uygulamaya alınmadığını da ifade etmektedir. Bu tez çalışmasında bahse konu probleme çözüm önerisi olarak; analistler tarafından kolaylıkla deneme yapılmasını sağlayacak, kalite kontrol süreci tesis edilirken bir test ortamı olarak hazır bulunacak bir açık kaynak arayüz geliştirilmiştir.

Literatürde yer alan, klinik laboratuvarlarda hasta verisine dayalı istatistiksel kalite kontrol yöntemleri arasında kümülatif toplam (CUSUM) metodolojisine yönelik etraflı bir incelemenin olmadığı görülmüş, bu yöntemin kullanılması durumunda herhangi bir performans avantajı sağlayıp sağlamayacağı irdelenmiştir. Yapılan inceleme sonucunda AON ve CUSUM yöntemlerinin harmanlanması ile ortaya çıkan bir istatistiksel izleme yöntemi kullanılması önerilmiştir. Önerilen bu yöntemin, AON yöntemine kıyasla hata tespit performansını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.

Hasta verisine dayanan istatistiksel kalite kontrol için mevcut yöntem olan AON'a ilave olarak CUSUM ve AON+CUSUM yöntemleri için de kullanım kolaylığı sağlayacak birer test platformu hazırlanmıştır.

1.4. Tezin Organizasyonu

Çalışmanın müteakip başlıkları şu şekilde organize edilmiştir. İkinci bölümde sunulan literatür özeti kapsamında genelden özele bir mantık içerisinde sırayla; endüstriyel üretim süreçlerinde kullanılan istatistiksel kalite kontrol yöntemleri, klinik laboratuvarlarda istatistiksel kalite kontrol yöntemleri, kalite kontrol numunesi ile yapılan izlemeler ve son olarak doğrudan hasta verileri kullanılarak gerçekleştirilen kontroller anlatılmıştır. Bu bölümde aynı zamanda, incelenen çalışmalar ile ilgili yapılan tespitlere ve eleştirilere de yer verilmiştir.

Üçüncü bölümde yer alan metodoloji kapsamında, Faz-1 adımlarına yönelik öneriler ve Faz-2 safhası için yazılan simülasyon kodlarının çalışma sistematığı hakkında detaylı bir bilgilendirmede bulunulmuş ve bu simülasyonlar kullanılarak AON ve CUSUM yöntemlerinin performansları kıyaslanmıştır. Dördüncü bölümde ise bahse konu simülasyonlara yönelik geliştirilen arayüzler tanıtılmıştır. Son olarak beşinci bölümde tez çalışmasından elde edilen çıkarımlar tartışılmış, gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalara yönelik öneriler sunulmuştur.

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. Endüstriyel Üretim Süreçlerinde İstatistiksel Kalite Kontrol Uygulamaları

İstatistiksel kalite kontrol; üretim ve hizmet süreçlerinin ölçülebilir karakteristikler vasıtasıyla istatistiksel yöntemler kullanılarak takip ve kontrol edilmesidir. Yapılan bu kontrollerdeki temel amaç; süreçlerde istikrar sağlanması, süreç çıktılarının arzu edilen değerlerle ve birbirleriyle tutarlı olup olmadıklarının görülmesidir. Bu sayede süreçte olmaması gerektiği halde ortaya çıkmış herhangi bir sistematik sapmanın olup olmadığı tespit edilir.

İstatistiksel kalite kontrolünde kullanılan ve birbirini bütünleyici nitelikte oldukları kabul edilmiş 7 temel kalite kontrol aracı vardır [5]. Bunlar;

1. Histogramlar,
2. Kontrol çizelgeleri,
3. Pareto grafiği,
4. Neden-sonuç diyagramı,
5. Kusur konsantrasyon diyagramı,
6. Saçılım grafiği,
7. Kontrol grafiği'dir.

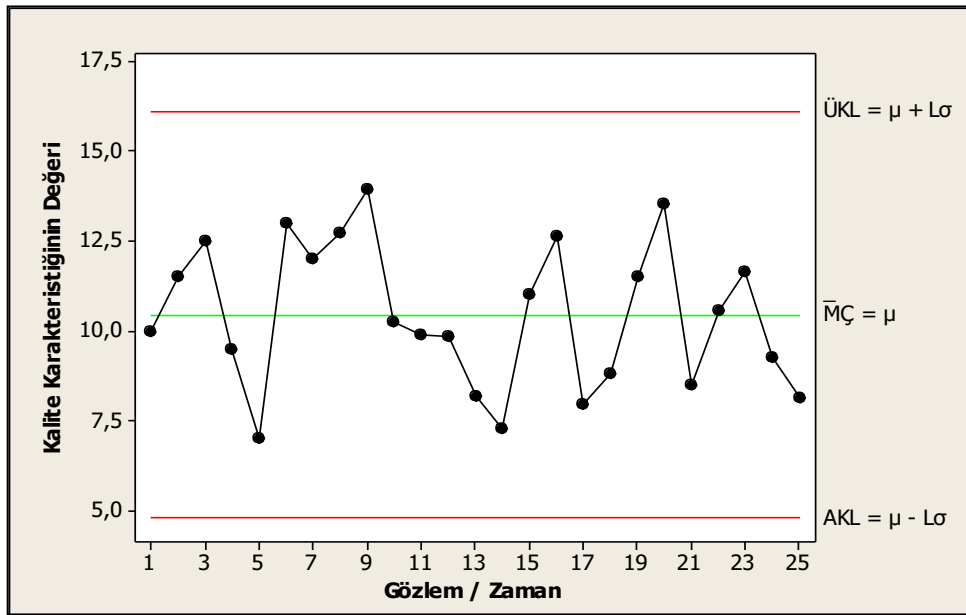
Bu araçlardan biri olan Kontrol grafikleri, süreç değişikliklerinin izlenmesi için en yaygın olarak kullanılan İstatistiksel Süreç Kontrolü aracıdır. Bu tez kapsamında, kontrol grafiklerinin klinik laboratuvar süreçlerinin kontrolünde kullanılmasına yönelik uyarlamalar üzerinde çalışılmıştır. Klinik laboratuvarlar kapsamındaki adaptasyonlarını incelenmeden önce, kalite kontrol grafiklerinin temel prensiplerinin ve çeşitlerinin iyi anlaşılması önem taşımaktadır.

Bir kontrol grafiği, temel olarak aşağıda sunulan bileşenleri içerir:

- Merkez Çizgi: İzlenen kalite karakteristiğinin kontrol altında olduğu tahmin edilen değerlerinin ortalamasıdır.

- Üst Kontrol Limiti ve Alt Kontrol Limiti: Eğer süreç kontrol altındaysa, tüm örneklem değerlerinin bu limit değerleri arasında kalacağı kabul edilir. Bu değerlerin dışında kalan gözlem değerleri ise kontrol dışı durumları ifade ederler ve sistematik hata uyarını olabilecekleri için dikkatle incelenmeleri gerekir.
- Gözlem Değerleri: Kontrol altında olup olmadığı izlenen ölçülmüş değerlerdir.

Temel bileşenleri içeren örnek bir kalite kontrol grafiği Şekil 1.1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. 1. Kontrol Grafiği Örneği

Şekil 1.1.'de sunulan kontrol grafiği üzerindeki;

- μ : Kontrol istatistiğinin ortalamasını,
- L: Kontrol limitlerinin merkez çizgiden uzaklığını (standart sapma cinsinden),
- σ : Standart sapmayı ifade eder.

Tüm süreçlerde, sürecin doğasından kaynaklandığı kabul edilen kontrol edilemeyecek süreç değişkenleri mevcuttur. Kalite kontrol grafiklerinin sistematığı; rastgele değişkenlikleri standart sapma ile hesaba dâhil ederken, saptanabilir sebeplerden kaynaklanan ve sürecin doğasında yer almayan sapmaları / hataları tespit etmek üzerine kurulmuştur.

Hataların etkin bir şekilde tespit edilebilmesi açısından en kritik kalite kontrol grafiği metriğinin kontrol limitleri olduğunu söylemek mümkündür. Bir kalite kontrol grafiği tasarlanırken, bahse konu limitlerin dar veya geniş olması durumlarına göre, Tip-1 ve Tip-2 olmak üzere iki çeşit hata olasılığı ortaya çıkmaktadır.

- 1. Tip-1 Hata:** Süreç kontrol altındayken yanlışlıkla hata alarmı verme olasılığıdır. Kontrol limitlerinin merkez çizgisine uzaklığı arttıkça bu hatanın ortaya çıkma olasılığı azalır.
- 2. Tip-2 Hata:** Süreç kontrol dışına çıkmışken hata alarmı vermeme olasılığıdır. Kontrol limitlerinin merkez çizgisine uzaklığı azaldıkça bu hatanın ortaya çıkma olasılığı azalır.

Bahse konu hataların ikisinin de aynı anda azaltılması mümkün değildir. Dolayısıyla, kalite kontrol grafiği tasarımının temelleri bu ikileme dayanır. Her iki hatanın da makul seviyelerde tutulmasını sağlayacak optimum maliyete sahip bir kalite kontrol stratejisinin oluşturulması, grafik tasarımının en temel motivasyonudur.

Kalite kontrol grafiği kullanımı Faz-1 ve Faz-2 olmak üzere iki uygulamayı içerir.

Faz-1 Uygulaması: Süreçten elde edilen bir veri setinin analiz edilmesi ve muhtemel kontrol limitlerinin belirlenmesidir. Kalite kontrol grafiği ile süreç izlemeye karar vermiş bir analistin çözmesi gereken ilk problem; Faz-1 safhasında analiz ettiği veri setinin hâlihazırda kontrol altında olan bir süreçten elde edilip edilmediğidir.

Bu aşamayı icra eden bir analist, kararlı olmadığını gördüğü sürecin kontrol limitlerinin dışındaki noktaları çıkararak muhtemel kontrol limitlerini tekrar hesaplamalı, sürecin kontrol altında olduğunu görene kadar da bu döngüye devam etmelidir. Bu aşamanın sonunda, sistematik sapmalardan arındırılmış, kararlı bir sürece ait güvenilir kontrol limitler elde edilecektir.

Sürecin geçmişine yönelik bir değerlendirme ile çalışıldığından bu aşama "çevrimdışı analiz" olarak da adlandırılmaktadır. Buradan elde edilen kararlı süreç koşulları altında toplanan "temiz" veri setinin oluşmasıyla bir sonraki aşama olan Faz-2 uygulaması başlar.

Faz-2 Uygulaması: Faz-1'de tekrarlanan döngülerde tespit edilen sapmaların ortadan kaldırıldığı ve sürecin kararlı yapıda olduğu göz önüne alındığında, Faz-2'de tespit edilecek hatalar genellikle küçük sapmalara sebep olacaktır. Bir önceki aşamadan elde edilen güvenilir limit değerleri bu aşamada sürecin "çevrimiçi izlenmesi" için kullanılır.

Süreç parametrelerinin bilindiği durumlarda, parametre tahminlerinin yapıldığı Faz-1 aşamasına gerek duyulmadan doğrudan Faz-2 uygulaması ile kalite kontrolü yapılabilmektedir. Ancak süreç parametreleri genellikle bilinmediğinden, parametrelerin süreç verilerinden tahmin edildiği Faz-1'in uygulanması gerekmektedir. Bu sebeple, kontrol grafiğinin tasarımında kullanılan Faz-1 analizinin, sürecin çevrimiçi izlendiği Faz-2 performansına önemli etkileri olabilmektedir. Parametrelerin iyi tahmin edilememesi durumunda kontrol grafiğinin kullanım performansı beklenen performansından önemli ölçüde farklı olabilmektedir

Bir kontrol grafiğinin performansını değerlendirmek için yaygın olarak ARL (Average Run Length - Ortalama Tespit Uzunluğu) metriği kullanılmaktadır. Bahse konu performans değerlendirmesi, çevrimiçi izleme yapılacak kalite kontrol sürecinin Faz-2 performansı için geliştirilmiştir. ARL en basit tanımıyla, kalite kontrol grafiğinde alarm verilmesine kadar beklenen ortalama örneklem sayısıdır. Hata tespitine yönelik bir alarm; süreç kontrol altında olduğu halde veya gerçekten bir sapmanın tespit edildiği için ortaya çıkması mümkündür. Dolayısıyla, Faz-2'de ele alınabilecek iki tip ARL vardır.

- ARL_0 : Süreç kontrol altında olduğu halde alarm verilmesine kadar geçen ortalama gözlem sayısıdır.
- ARL_1 : Sürecin kontrol dışına çıkmasından dolayı alarm verilmesine kadar geçen gözlem sayısıdır. Bir diğer deyişle; sistemin ortalama kaç gözlemde bir kontrol dışına çıktığını ifade eden metriktir.

2.1.1.Kontrol Grafiği eşitleri

Yaygın olarak tercih edilen kontrol grafikleri; Shewhart, CUSUM ve EWMA kontrol grafikleridir.

2.1.1.1. Shewhart Kontrol Grafikleri

Shewhart kontrol grafiklerini kendi içerisinde nicel ve nitel kontrol grafikleri olarak gruplandırmak mümkündür. Nicel kontrol grafikleri ölçülebilir karakteristikler için oluşturulan kontrol grafikleridir. Nitel grafikler ise değişimleri sayısal olarak ölçülemeyen özellikleri izlemek için kullanılırlar.

- Nicel değişkenlerin izlenmesinde kullanılan Shewhart Nicel Kontrol Grafikleri aşağıda belirtilmiştir.

1. \bar{X} ve R Grafikleri
2. \bar{X} ve s Grafikleri
3. I ve MR Grafikleri

- Nitel değişkenlerin izlenmesinde genellikle kullanılan Shewhart Nitel Kontrol Grafikleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Uygunsuzların Oranı İçin (p) Kontrol Grafikleri
2. Uygunsuzların Sayısı İçin (np) Kontrol Grafikleri
3. Uygunsuzluklar İçin (c) Kontrol Grafikleri
4. Birim Başına Uygunsuzluklar İçin(u) Kontrol Grafikleri

Bu tez çalışmasında nitel kontrol grafikleri kapsam dışındadır. Nicel kontrol grafiklerinden \bar{X} ve I grafiklerine tezin ilerleyen bölümlerinde ihtiyaç duyuldukça detaylı olarak değinilmiştir.

2.1.1.2. CUSUM Kontrol Grafikleri

Shewhart kontrol grafikleri, süreçlerde meydana gelen büyük sapmaların tespitinde oldukça etkili olmalarına rağmen, hataları biriktiren bir hafızaya sahip olan bir yöntem olmadığından küçük sapmaları tespit etmekte başarısız olabilmektedir. Gözlem

değerlerinin hedef değerden sapmalarının kümülatif toplamlarını izleyen "CUSUM (Cumulative Sum)" yöntemi ilk olarak Page tarafından önerilmiştir [6].

Süreçte yaşanan sapmaları biriktiren CUSUM formülasyonu aşağıdaki şekildedir.

$$C_i = \sum_{j=1}^i (\bar{x}_j - \mu_0)$$

Burada;

\bar{x}_j : j . örnek ortalaması ($n \geq 1$),

μ_0 : Hedeflenen süreç ortalaması,

C_i : i . kümülatif toplamdır.

C_i değerlerinin eğilimlerinin izlenmesiyle sürecin kontrol altında olup olmadığı hususunda çıkarım yapılması mümkündür.

- C_i değerleri 0 ortalama etrafında rastgele bir dağılım gösteriyorsa sürecin kontrol altındadır.
- C_i değerleri pozitif bir eğilim gösteriyorlarsa sürecin hedef değerinde pozitif yönde bir sapma gerçekleşmiştir.
- C_i değerleri negatif bir eğilim gösteriyorlarsa sürecin hedef değerinde negatif yönde bir sapma gerçekleşmiştir.

CUSUM kontrol grafikleri bu ilişkiyi kullanarak, biri artışlar için (C_i^+), diğeri azalışlar için (C_i^-) olmak üzere iki istatistik hesaplar.

$$C_i^+ = \max[0, x_i - (\mu_0 + K) + C_{i-1}^+]$$

$$C_i^- = \max[0, (\mu_0 - K) - x_i + C_{i-1}^-]$$

Burada, C_i değerlerinin başlangıç değerleri sıfır alınır ($C_i^+ = C_i^- = 0$).

K , referans değer olarak adlandırılır ve genellikle saptanmak istenen ortalama değer (μ_1) ile hedef değer (μ_0) arasında değer alır.

2.2. Klinik Laboratuvarlarda Kalite Kontrol Uygulamaları

Klinik laboratuvarların amacı; bireylerin patofizyolojik durumlarına yönelik analitik bilgi üretmek teşhis ve tedavi süreçlerine karar desteği sağlamaktır.

Bireyler için verilecek tıbbî kararları yönlendiren klinik laboratuvarların uyguladıkları test süreçlerinin güvenilir olup olmadıklarının doğrulanması ve istatistiksel olarak izlenmesi bir kalite kontrol problemi olarak ortaya çıkmıştır.

Hâlihazırda laboratuvarlarda kullanılmakta olan kalite kontrol prosedürlerini İç Kalite Kontrol ve Dış Kalite Kontrol değerlendirme mekanizmaları olarak gruplandırmak mümkündür. İç Kalite Kontrol değerlendirmeleri bir laboratuvarın kendi bünyesindeki test için kullandığı kalite kontrol metodolojileriyken, Dış Kalite Kontrol değerlendirmeleri ise otorite kabul edilen bir dış kurum tarafından gerçekleştirilen ve laboratuvarların test sonuçlarını birbirleriyle kıyaslayarak tutarlılığı sağlamayı amaçlayan uygulamalardır. Bu tez kapsamında, İç Kalite Kontrol değerlendirmeleri çalışılmış, Dış Kalite Kontrol süreçleri kapsam dışında tutulmuştur.

İstatistiksel Kalite Kontrolün amacının; süreçlerdeki değişkenliği tespit ederek kontrol edilebilecek olan değişkenlikleri kontrol altına almak ve süreçteki stabilizasyonu sağlamak olduğu düşünüldüğünde, klinik laboratuvarların test süreçlerindeki kontrol edilebilir değişkenlerin iyi anlaşılması, izlenecek kalite kontrol metodu açısından büyük önem taşımaktadır. Bir örnek ile açıklamak gerekirse; bireyin kanındaki bir X maddesinin seviyesinin ölçüldüğü bir testte; ölçüm yapılan cihazın kalibrasyonu, operatörün tecrübesi, ölçüm yapılan dönemde popülasyonun kanındaki ortalama X seviyesi, sıcaklık ve nem gibi ortam koşulları, çözelti ve numunelerin raf ömürleri vb. etkenlere bağlı değişiklikler görülmesi muhtemeldir.

Ölçüm prosedürüne yönelik olan; kalibrasyon, raf ömrü, operatör tecrübesi, ortam koşulları vb. değişkenler kontrol edilebilirken, popülasyonun kanındaki X maddesi seviyesi kontrol edilebilir bir değişken değildir. Bu doğrultuda, daha önce bahsedilen İç Kalite Kontrol uygulamalarının, esas olarak laboratuvar testlerinin analitik (ölçümsel) performansını değerlendirmek için kullanılıyor olmaları iyi anlaşılması gereken bir

hususdur. Bu analitik değerlendirmeler yapılırken, test prosedürlerinin gerekli spesifikasyonları sağlayıp sağlamadığının, bir başka deyişle ölçüm metodunun sağlıklı olup olmadığının doğrulanması (kontrol) hedeflenir. Bu sebeptendir ki, kalibrasyonlarda ve kalite kontrollerinde bireylerden alınan numuneler yerine "Kalite Kontrol Numuneleri" kullanılmaktadır.

Klinik laboratuvarlarda kalibrasyon genellikle, içerdiği madde miktarı kesin olarak bilinen Kalite Kontrol Numuneleri ile yapılır. Kalite kontrol numunelerinin genel özellikleri aşağıdaki maddelerde belirtilmiştir.

- Analitik sürecin değerlendirilmesi için kullanılırlar,
- Kantitatif testler için normal, patolojik düşük veya patolojik yüksek değerlerde hazırlanırlar,
- Liyofilize veya sıvı yapıda olurlar,
- İnsan numunesine benzer olarak hazırlanmış biyolojik materyallerdir,
- Günümüzde yetkin ticari üreticiler tarafından üretilerek, bilinen hedef değerleri ile birlikte laboratuvarlara satılırlar, maliyetlerinin oldukça yüksek olduğu bilinmektedir.

Klinik laboratuvarlarda yaygın olan istatistiksel kalite kontrol anlayışı; periyodik olarak Kalite Kontrol Numuneleri ile kalibrasyon doğrulaması yapmak ve bu periyotlar arasında geçen sürede, hastalardan alınan asıl numunelere yapılan testlerin sonuçlarında herhangi bir aksaklık olmadığını varsaymaktır.

Kalite Kontrol Numunelerinin istatistiksel olarak izlenmesi ile yapılan iki analitik değerlendirme (kontrol) arasında geçen sürede herhangi bir aksaklık yaşanma ihtimali değerlendirildiğinde, hastalardan alınan asıl numunelerin de monitör edilmesinin, kalite kontrol uygulamalarını destekleyici nitelikte olabileceği fikri ortaya atılmıştır.

Bir sonraki bölümde, İç Kalite Kontrol uygulamalarının Kalite Kontrol Materyali ile gerçekleştirilmesine yönelik literatür araştırmasına yer verilmiştir. Daha sonra, hasta

numunelerinin sonuçlarının doğrudan istatistiksel kalite kontrol uygulamasına dâhil edilmesine yönelik gerçekleştirilmiş olan çalışmalar hakkında bilgi verilmiştir.

2.2.1. Kalite Kontrol Numunesi ile İstatistiksel Kalite Kontrol

1940'lı yıllarda yaygınlaşan klinik laboratuvar testlerinin sayısındaki ve çeşidindeki artış, bu testlerden elde edilen sonuçların güvenilir olup olmadığı sorusunu beraberinde getirmiştir. Hastaların laboratuvar testlerinin sonuçlarına şüpheli yaklaştıkları Belk ve Sunderman [1] ile Shuey ve Cebel [2] tarafından ayrı ayrı yapılan anketlerde görülmüş, laboratuvarlara güven seviyesinin artırılması gerektiği tespit edilmiştir.

Levey ve Jennings [3], bir laboratuvar yöneticisinin tüm klinik metodları detaylı olarak gözden geçirmeye yeterli zaman ayırmasının mümkün olmadığını söylemiş, Shewhart tarafından 1931'de imalat süreçleri için geliştirilen kontrol grafiklerinin, laboratuvar süreçlerindeki muhtemel bir hatayı önceden tespit etmek için de kullanılabilceğini öne sürmüşlerdir. Olası bir uygunsuzluğun; numunelerden, kullanılan standartlardan, zaman faktöründen veya analizlerde kullanılan materyallerden kaynaklanabileceğini ifade etmişler ve istatistiksel kalite kontrol ile sapmaların tespit edilebileceğini ancak sapmanın sebebinin doğrudan belirlenemeyeceğini belirtmişlerdir. Uygulamasını üre, klorür, protein ve karbondioksit seviyelerinin analizleri için gerçekleştirdikleri kalite kontrol grafiklerini; glikoz, nonprotein azot veya hemoglobin testleri için de uygulanabilir olduğunu söylemişlerdir. Shewhart Kontrol Grafiklerinin klinik laboratuvar süreçlerine uyarlanmış versiyonlarına, ilk uygulayıcıları olmaları dolayısıyla Levey-Jennings Grafikleri ismi verilmiştir.

Henry ve Segalove [7], farklı test standartlarının uygulanabilirliklerini kıyaslamak için kontrol grafiklerini kullanmışlardır. Laboratuvar testlerinin güvenilirliğinin artırılması için standart prosedürlerin önemine dikkat çektikleri çalışmalarında, kalite kontrol grafiklerinin klinik laboratuvarlar için test sonuçlarının kontrol edilebilir aralıklarda olup olmadığını gösteren önemli enstrümanlar olduklarını göstermişlerdir.

Westgard ve diğerleri [8], kümülatif toplam (cumulative sum - cusum) kalite kontrol metodunun klinik laboratuvarlarda henüz kabul görmüş bir uygulama olmadığını, ancak

Shewhart / Levey-Jennings kontrol metodu ile kümülatif toplam metodunun aynı grafik üzerinde gözlenmesi yoluyla kalite kontrol performansının artırılabilirliğini öne sürmüşlerdir. Bu iki metodolojiyi bir araya getirdikleri grafikleri de Shewhart - Cusum grafikleri olarak nitelemişlerdir. Performans parametresi olarak; yanlışlıkla reddetme (probability of false rejection) ve hata tespit etme (probability of error detection) olasılıklarını dikkate aldıkları çalışmalarında, alternatif kontrol limitleri ile gerçekleştirdikleri simülasyonlar ile, hata tespit etme oranının genel olarak arttığını görmüşlerdir. Grafikte sadece Shewhart limitinin aşılması durumundaki hatanın doğal değişkenlerden kaynaklandığını, sadece kümülatif toplam limitinin aşılması durumundaki hatanın ise sistematik bir sebebe bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Aynı yıl Westgard ve diğerlerinin [9] Levey-Jennings grafiklerinin performanslarını değerlendirmek için yaptıkları çalışmalarında belirledikleri kontrol kuralları tüm dünyada kabul görmüş ve günümüze kadar da geliştirilerek geçerliliğini korumuştur. Laboratuvar metotlarının kontrol altında olup olmadığını takip edebilmek için kullanılan bu kurallar dizisi "Westgard Kuralları" adını almıştır. Bahse konu kurallar aşağıdaki tabloda toplu olarak özetlenmiştir.

Çizelge 2. 1. Westgard Kuralları

Kural	Anlam
1_{2s}	Bir kontrol sonucunun ± 2 SD sınırları dışında olması.
1_{3s}	Bir kontrol sonucunun $\pm 3SD$ sınırları dışında olması.
2_{2s} (2_{2,5s})	İki ardışık kontrol sonucunun ortalamadan aynı yönde ± 2 SD (± 2.5 SD) sınırları dışında olması.
2_{of3}2_s	Üç değer ile yapılan testlerde, üç kontrol sonucundan ikisinin ortalamadan aynı yönde ± 2 SD sınırları dışında olması.
R_{4s}	İki ardışık kontrolden birinin ortalamadan $+2SD$, diğerinin $-2SD$ sınırları dışında olması.
4_{1s}	Dört ardışık kontrol sonucunun ortalamadan aynı yönde $\pm 1SD$ sınırları dışında olması.
8_{1s} (8_{1,5s})	Sekiz ardışık kontrol sonucunun ortalamadan aynı yönde $\pm 1SD$ sınırları dışında olması.
10_xor 10_m	On ardışık kontrol sonucunun ortalamasının aynı yönünde yer alması.

2.2.2. Hasta Verileri ile İstatistiksel Kalite Kontrol

Kalite kontrol numuneleri ile yapılan istatistiksel kalite kontrol yöntemleri, kontrol zamanları arasında gerçekleştirilen laboratuvar ölçümlerinde test prosedüründe herhangi bir sapma olmayacağı varsayımına dayandırılır. Kalite kontrol numunesi ile gerçekleştirilen analizler laboratuvar tarafından belirlenen periyotlarda (genellikle her gün başlangıcı veya günde iki kez uygulandığı görülmüştür) yapılan kontrol işlemleridir. Bu kalite kontrol stratejisinde, bir günün başlangıcında kalibre edilen sistemde bir sonraki güne kadar herhangi bir sistematik hata ortaya çıkmayacağı varsayılır. Gün içinde yapılan ölçümlerdeki olası hataların operatör tecrübesi ile bertaraf edilebileceği kanısı yaygın olsa

da, bu ölçümlerin sayısal olarak izlenip değerlendirilmemesi hastalara hatalı sonuçların raporlanması ihtimalini ortaya çıkarabilmektedir.

Kalite Kontrol numunesi ile yapılan kontroller arasındaki zamanlarda sistemde ortaya çıkan hataların tespit edilememesinin yanı sıra bu yöntemin aşağıda sunulan riskleri taşıdığı da bilinmektedir:

- Kalite kontrol izlemesinde kullanılan kalite kontrol numunesinin asıl hasta numunelerinin yerini tutabilecek uygunlukta olup olmadıkları laboratuvarlar tarafından belirsizlik faktörü olarak değerlendirilmektedir. Hasta popülasyonunda zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler kalite kontrol numunelerine eş zamanlı olarak yansımayaabilmektedir. Örneğin; belli bir dönemde bir bölgedeki insan popülasyonunun kanındaki glikoz seviyesinde artış yaşanmışsa ve bu durum kontrol aracı olarak kullanılan kalite kontrol numunelerinin değerlerine yansıtılmamışsa, aslında normal olan bir seviyenin normalden yüksekmiş gibi raporlanması söz konusu olacaktır.
- Bir laboratuvarda yapılan her test için henüz bir kalite kontrol numunesi üretilmemiş olması söz konusu olabilirken, kalite kontrol numunesi üretilmesi mümkün olmayan testler de bulunmaktadır.

Yukarıda ifade edilen risklere ilave olarak, kalite kontrol materyali ile yapılan testlerinin maliyetlerinin de oldukça yüksek olduğu bilinmektedir. Smith ve Kroft [10] klinik laboratuvarlardaki istatistiksel kalite kontrolün amacının minimum maliyetle maksimum hata tespit etmek olduğunu ve kalite kontrol materyali ile yapılan istatistiksel kalite kontrolün aşağıdaki maliyetleri içerdiğini ifade etmişlerdir:

- Kalite kontrol programının maliyeti; kalite kontrol materyalinin birim maliyeti + analistin harcadığı zaman.
- Tip-I hata maliyeti; olmayan hatayı aramak için kaybedilen zaman + kalite kontrol materyali ile yapılan kontrolün maliyeti + hastaları yeniden test etmenin maliyeti.
- Tip-II hata maliyeti; hastalara yanlış test sonuçları rapor edilmesinin yol açacağı tıbbi kararların maliyeti.

Yaptıkları bu çalışmada Smith ve Kroft [10] kalite kontrol materyalinin maliyetinin yüksek olduğunu, ayrıca gerçek hasta numunelerinin yerini tutabilecek uygunlukta olamayabileceğine dikkat çekmişlerdir. Hasta verilerinin kullanılması ile laboratuvarlarda kullanılan konvansiyonel istatistiksel kalite kontrol sistematığının desteklenebileceği düşüncesinin temelleri 1965'de Hoffman ve Waid [4] tarafından atılmıştır. Doğrudan hasta verileri kullanılarak gerçekleştirilebilecek istatistiksel kalite kontrol yöntemlerine yönelik literatür araştırması müteakip başlıklarda sunulmuştur.

2.2.2.1. Normallerin Ortalaması

Hoffman ve Waid [4], klinik laboratuvarların kalite kontrolleri için hasta verilerine dayanan yeni bir yöntem ileri sürmüşlerdir. Bu yöntemi; her günün sonunda 'normal aralıklarda olduğu değerlendirilen' sağlıklı hastalara ait test sonuçlarının ortalamasının alınması ve bu ortalamaların kontrol grafiği ile izlenmesi olarak iki adımda tanımlamışlardır. Deneysel çalışmalarında;

- 600 hasta ölçümünden elde edilen sonuçların ortalama ve standart sapma için tahmin değerlerini (sırasıyla a ve b) hesaplayarak popülasyonun normal aralığını $\mu \pm 2\sigma$ olarak belirlemişlerdir.
- Gün içerisinde "sağlıklı hasta" verisine ulaşabilmek için bu değerler dışında kalan ölçümleri hesaplamaya dâhil etmeyerek veriyi sansürlemişlerdir.
- Sansürleme sonucunda elde kalan ölçümlerin ortalamasını alarak "normallerin ortalaması"nı hesaplamışlar ve kontrol grafiği üzerinde gösterdikleri değerlere "average of normals (normallerin ortalaması)" adını vermişlerdir.
- Kontrol grafiği limitlerini %95 güven aralığı değerleri olarak seçmişlerdir.

Modelin yaygın uygulaması için önerdikleri prosedürde, popülasyonun ortalama değerini ve standart sapmasını tahmin etmek için normal aralık değerleri olarak belirttikleri a ve b değerlerini kullanmış olmaları dikkat çekmiştir. Nitekim Amador ve diğerleri [11], varsayımları ve tahmin değerleri açısından sağlıklı istatistiksel yöntemlere dayanmayan

bu prosedürün sistematik hataları tespit etmede yetersiz kaldığını, yaptıkları kıyaslamalı çalışma ile göstererek, kalite kontrol numunesi ile gerçekleştirilen konvansiyonel istatistiksel izlemenin daha etkin bir yöntem olarak korunması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Reed [12], Hoffman ve Waid [4] tarafından 1965'te önerilen ilk modeli istatistiksel olarak daha sağlıklı hale getirecek bazı modifikasyonlar önermiştir. Yaptığı çalışmada Reed [12], farklı günlerde ortalamaları alınan gözlem sayılarının eşit olmamasının modele ilave bir sapma olarak yansiyacağını düşünmüş ve her gün için eşit sayıda gözlemin ortalamasının alınması gerektiğini ifade etmiştir. Buna ilave olarak, popülasyonun ortalama ve standart sapma değerlerinin yine tahmin edilmiş değerler olan a ve b değerleri ile hesaplanmasının doğru olmayacağını söyleyerek toplanan veri üzerinden tahmin yapılmasının daha uygun olacağını savunmuştur. Önerdiği bu modifikasyonlarla geliştirdiği modelde Hoffman ve Waid [4] ile aynı yolu izleyerek kontrol limitlerini, %95 güven aralığı limitleri olarak kullanmayı tercih etmiştir.

İlave olarak, verinin sansürlenmesinin uygunluğunu değerlendiren Reed [12], gözlemlerin ortalamalarının alınmadan önce normal aralıklarda olmayan aykırı değerlerden arındırılmasının hata tespit olasılığını arttırdığını matematiksel olarak ispatlamıştır. Dolayısıyla gözlem verilerinin ortalama değer için hesaba katılmadan önce normal değerlerin içinde kalacak şekilde sansürlenmesinin kalite kontrol performansını artırdığını göstererek literatüre katkıda bulunmuştur. Bu çalışmada sonuç olarak, popülasyonda meydana gelecek değişiklikler ile kimyasal prosedürlerde yapılacak modifikasyonlara uyum sağlayacak bir metodoloji elde edilmesi için hasta verilerinin kullanımı yönteminin istatistiksel olarak geliştirilmesi gerektiği çıkarımını yapmıştır.

Begtrup ve diğerleri [13] Normallerin Ortalaması Metodolojisinin kalite kontrol numunesi ile yapılan konvansiyonel yönteme yakın hassasiyette hata tespiti yapabilmesi için matematiksel bir model geliştirmeye odaklanmışlardır. İki yöntem arasındaki bağlantıyı kurmak için hasta ölçümlerinden hesaplanan standart sapmanın (s_p) kalite kontrol numunesi ölçümlerinin standart sapmasına (s_a) oranını kullanmışlardır. Çalışma sonucunda elde ettikleri formül ile, Normallerin Ortalaması yöntemine yönelik minimum

gözlem sayısının hesaplanması için bir öneri modeli geliştirmişlerdir. Geliştirdikleri formülü farklı değerler için test ederek s_p/ s_a oranı büyüdükçe minimum örneklem büyüklüğü ile beraber test hassasiyetinin de arttığını göstermişlerdir. Daha sonra literatürde s_p/ s_a oranının Normallerin Ortalaması yöntemi için bir performans değerlendirme metriği olarak kabul gördüğü bilinmektedir. Nitekim 1984 yılında Cembrowski ve diğerleri [14], Normallerin Ortalaması prosedürünün değerlendirmesini yaptıkları ve uygulama prensipleri önerdikleri çalışmalarında performans karakteristiği olarak, hata tespit etme oranı p_{ed} (probability of error detection) ile beraber s_p/ s_a oranını da kullanmışlardır. Yöntem üzerinde yapılan teorik çalışmalara rağmen Normallerin Ortalaması prosedürünün performansını optimize edecek rasyonel yaklaşımların geliştirilemediğine dikkat çektikleri bu çalışmada kontrol limitleri, blok büyüklüğü, kırpma limitleri (truncation limit) gibi değişkenlerin yöntemin performansına etkisine yönelik kuvvet fonksiyon grafikleri (power function graph) elde etmişlerdir. Performans karakteristiklerini test etmek için, simülasyon yöntemini kullanarak s_a 'ın katları olacak şekilde sistematik hata ekledikleri süreçte;

- Ortalaması alınan blokların büyüklükleri için 10 ile 100 arasındaki değerleri test etmişler,
- Kontrol limitlerini ise Tip-1 hata olasılıkları (probability of false rejection) %0,2, %1 ve %5 olacak şekilde farklılaştırmışlar,
- Ayrıca, uç değerlerin etkisini de test edebilmek için tekdüze rastgele değerler üretmişlerdir.

Farklı parametre kombinasyonları için 5000 replikasyondan oluşan simülasyonlar gerçekleştirilerek farklı kimyasal testlere yönelik kuvvet fonksiyonu grafikleri üretmişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda;

- Blok büyüklüğü için en iyi sonucu verecek standart bir değer önerilemeyeceği ancak blok büyüklüğü seçilirken s_p/ s_a oranının kullanılabilceği,
- Kontrol limitlerinin $\pm 2,5\sigma$ ile $\pm 3\sigma$ arasında seçilmesi gerektiği,
- Kontrol limitlerinin dar tutulmasının Tip-1 hata olasılığını artıracak, geniş tutulmasının Tip-1 hatayı azaltacağı ancak hata tespit olasılığını da azaltacağı,

- Baskın oranda sağlıklı olduğu kabul edilebilecek bir popülasyon için kırpma limitleri olarak $\pm 3s_p$ değerlerinin kullanılabilceği,
- Ancak, ağırlıklı olarak hastaneye yatırılan hastalardan oluşan popülasyonlar için kırpma değerlerinin daha dar tutularak $\pm 2,5s_p$ olarak kullanılmasının faydalı olacağı çıkarımları yapılmıştır.

Bu çıkarımlar ve simülasyondan elde edilen sonuçlara dayandırılarak prosedür için standart uygulama adımları önermeyi amaçlayan Cembrowski ve diğerleri [14], optimum bir AON prosedürünün tüm testlere uyum sağlayacak şekilde önerilmesinin mümkün olmadığını görmüşlerdir. Her laboratuvar testi için parametreleri ayrı ayrı çalışılması gereken bu yöntemin, kalite kontrol numunesi ile yapılan ölçümleri destekleyici nitelikte ikinci planda tutulmasının, ancak uygun kalite kontrol numunesi bulunamayan durumlarda birincil kontrol prosedürü olarak kullanılmasının faydalı olacağını ifade etmişlerdir.

2.2.2.2. Hareketli Ortalamalar

AON yöntemi birbirini takip eden blokların ortalama değerlerini istatistiksel olarak izlemektedir. Bu durumda, hastaların izlendiği süreçte bir sapma olup olmadığının hesaplanması için birbirini takip eden gözlem blokları bağımsız olarak izlenmektedir. Hareketli ortalamalarda (MA) ise, blok büyüklükleri hareket eden pencereler olarak kurgulanmıştır. Her yeni gözlem elde edildiğinde, bloktan en eski gözlem çıkarılarak ortalama sürekli güncellenir. Literatürde AON ve hareketli ortalamalar konusunda kavram kargaşası olduğu ve AON'un hareketli ortalamalar alınarak uygulanan bir yöntem olarak anlatılmaya başlandığı görülmüştür.

Liu ve diğerleri [15], 2016 yılında yaptıkları çalışmalarında, AON prosedürü ile tespit edilen sistematik bir hatanın ölçüm prosedüründeki bir hatadan mı yoksa doğrudan hasta popülasyonunun karakteristiklerindeki değişimlerden mi kaynaklandığı problemine çözüm aramışlardır. Çözüm olarak Delta Kontrol prosedürü ile AON istatistiksel kalite kontrol yönteminin birleştirilmesini önerdikleri bu çalışmalarının sonucunda elde ettikleri performans çıktılarını paylaşmışlardır. Bu sonuçları elde etmek için kullandıkları

yöntemde bahsedilen AON yöntemi ile izledikleri istatistiksel karakteristiklerin esasen hareketli ortalamalar olması dikkat çekmiştir.

2016 yılına ait literatür çalışmalarından itibaren AON yöntemi ile MA yöntemlerinin aynı yöntemlermiş gibi ele alınmaya başladıkları, araştırmacıların AON yönteminin klinik laboratuvarlardaki MA kullanımının öncülüğünü üstlendiğini belirttikleri görülmüştür. Bu sebeple incelenen çalışmalardaki hareketli ortalama metotlarının hemen hepsinde 1965'de Hoffman ve Waid [4] tarafından geliştirilen yönteme atıf yapılarak, bu çalışmanın doğrudan hasta verilerinin hareketli ortalamasının izlenmesine yönelik prosedürlerin temel direği olarak kabul edildiği tespit edilmiştir.

Benzer şekilde, Ng ve diğerlerinin [16] optimize etmeye çalıştıkları yöntem de yine normallerin ortalamasına atıfta buldukları hareketli ortalamalardır. Sistemik bir hatanın ortaya çıkmasından tespit edilmesine kadar geçen hasta sayısını minimize edinmeyi amaçladıkları çalışmalarında benzetilmiş tavlama (simulated annealing) algoritmasını kullanmışlardır. Benzetilmiş tavlama algoritması; pek çok değişkene sahip fonksiyonların en büyük veya en küçük değerlerinin bulunması için tasarlanmıştır. Ng ve diğerleri [16], aşağıdaki amaç fonksiyonunu, Matlab yazılım programı kullanarak benzetilmiş tavlama algoritması ile minimize etmeyi amaçlamışlardır.

$$\min_{(N,THL,TLL)} = ANP_{ed} + \beta \times FP_{rate}$$

Amaç fonksiyonundaki N; ortalaması alınacak blokların büyüklüğünü, THL; üst kırpma limitini, TLL; alt kırpma limitini, ANP_{ed} ; sistemik hatanın tespit edilmesine kadar hatadan etkilenen ortalama hasta sayısını, β ; Tip-1 hatanın analist tarafından belirlenecek ağırlıklandırmasını, FP_{rate} ; Tip-1 hata oranını ifade eder.

Bahse konu fonksiyonu minimize edecek değerlerin elde edilmesi için Ng ve diğerlerinin [16] izlediği adımlar şunlardır;

- Hasta sonuçlarından elde edilen veriler 400 gün boyunca toplanmıştır.
- Toplanan veriden; 18 yaşından küçük bireylerin test sonuçları, acil departmanından alınan sonuçlar ve hematoloji / onkoloji bölümünden alınan sonuçlar çıkarılmıştır. Bu işlem ile verinin radikal anomaliliklerden arındırılması amaçlanmıştır.
- Kontrol limitleri, aşağıda belirtilen "RCV (reference change value - referans değişim değeri)" formülünden elde edilen değerlerin gözlem ortalamasına eklenip çıkarılmasıyla ($CL = \bar{X} \pm RCV$) hesaplanmıştır.

$$RCV = \sqrt{2} \cdot Z \cdot \sqrt{CV_a^2 + CV_i^2}$$

Burada;

Z: 1,96 (standart normal dağılım),

CV_a : analizin değişim değeri,

CV_i : bireyler arasındaki değişim değeridir.

- N, blok büyüklükleri, Begtrup ve diğerleri [13] tarafından önerilmiş ve Cembrowski ve diğerleri tarafından da [14] kullanılmış olan s_p/ s_a nomogramı ile hesaplanmıştır.
- Bazı klinik analizler için ayakta tedavi edilen ve hastanede yatan hastalardan toplanan verilerin birbirinden ayrıştırılarak incelenmesine karar verilmiştir. Dolayısıyla s_p/ s_a oranları bu iki grup için ayrı ayrı hesaplanmıştır.
- Kırpma limitleri standart sapmanın 4 katı olarak belirlenmiştir.
- 100'üncü hastadan itibaren simülasyona sistematik hata eklenmiştir.
- Hatanın tespit edilmesine kadar hatadan etkilenen ortalama hasta sayısı (ARL / ARP_{ed}) hesaplanmıştır.

Başlangıçta belirlenen karakteristik değerlerinin iyileştirilmesinin mümkün olup olmadığını, esasında bir deneme yanılma algoritması olan benzetilmiş tavlama ile araştırdıkları bu çalışmada hatanın tespit edilmesine kadar geçen hasta sayısında kayda

değer seviyelerde azalma elde etmişlerdir. Kullandıkları donanımın kısıtlı işlemci kabiliyeti sebebiyle kontrol limitlerini sabit tutmayı seçmiş olmaları ve yöntemlerinin simetrik olmayan dağılımlar için güçlü sonuçlar elde edememiş olması çalışmanın zayıf yönleri olarak tespit edilmiştir.

Aynı yıl yaptıkları çalışmalarında Rossum ve Kemperman [17] hareketli ortalamalar yöntemi için optimum ayarlamaların yapılmasına yönelik pratik araçlar geliştirilmemiş olduğunu belirtmişlerdir. Birçok analist tarafından desteklenmesine rağmen laboratuvarlarda bu yöntemin yaygın kullanılmamasının sebebinin deneme yanılma gerektiren külfetli uygulamalardan kaçınılması olduğunu ifade etmişlerdir. İlave olarak, herhangi bir laboratuvar testi için hareketli ortalamalar yöntemi izlenmiş olsa dâhi süreç karakteristiklerinin nasıl belirlendiğine ve bu karakteristiklerin optimum sonuçları verip vermediğine dair objektif değerlendirmelerin olmayışını problem edinmişlerdir. Problemlerin çözümü için, sapma tespit etme eğrileri ve yöntem değerlendirme grafikleri kullanılmasını önermişlerdir.

Hareketli ortalamalar yöntemi için üç temel belirsizlik tanımlayan Rossum ve Kemperman [17] gerçekleştirdikleri simülasyon ile bu üç karakteristiğin normallerin ortalaması yönteminin performansına etkisini ortaya çıkarmayı amaçlamışlardır. Bu kapsamda;

- Girdi verisinde temel belirsizlik olarak kırpma limitlerinin gerekli olup olmadığını ve limitlerin genişliğinin ne olması gerektiğini sorgulamışlardır. Popülasyon karakteristiklerini tahmin etmek için topladıkları gözlem verilerine kırpma limiti uyguladıklarında yöntemin sapma tespit etme gücünün arttığını görmüşlerdir.
- Diğer temel belirsizlik olarak hareketli ortalama değerlerinin üretilmesinde kullanılacak metoda odaklanmışlardır. Bu doğrultuda, yaptıkları simülasyonda aşağıdaki formüldeki λ ağırlık faktörünün farklı değerleri için performans analizi gerçekleştirmişlerdir.

$$Z_{(t)} = \lambda \cdot X_t + (1 - \lambda) \cdot Z_{(t-1)},$$

Burada;

$Z_{(t)}$: t'inci gözlemdeki hareketli ortalama,

λ : yeni gözlemin ortalamadaki ağırlığı,

$Z_{(t-1)}$: bir önceki hareketli ortalamadır.

- Son belirsizlik olarak da, kontrol limitlerini ele almış ve limit değerleri olarak gözlem verisindeki en büyük ve en küçük değerleri kullanarak Tip-1 hata olasılığını sıfıra düşürmeyi uygun bulmuşlardır.

2.2.2.3. Üssel Ağırlıklandırılmış Hareketli Ortalamalar

Klinik laboratuvarların kalite kontrol süreçlerinde Üssel Ağırlıklandırılmış Hareketli Ortalamalar (EWMA) grafiklerinin kullanılması için ilk model Cembrowski ve diğerleri [18] tarafından önerilmiştir. Kalite kontrol numunesi ile yapılan istatistiksel kalite kontrolünde, Levey-Jennings ve CUSUM grafiklerinin klinik verilerin eğilim analizinin gerçekleştirilmesinde pratik açıdan tercih edilmeyebileceğini öne sürmüşler ve bu yöntemler yerine Trigg's Tekniği kullanarak verideki eğilimin analiz edilmesine yönelik bir çalışma yapmışlardır. Ancak bu teknik hiçbir zaman laboratuvarında önemli rol oynayan bir araç haline gelmemiştir [19].

Üssel ağırlıklandırılmış hareketli ortalamaların doğrudan hasta verileri ile yapılacak kalite kontrolündeki kullanımını klinik kalite kontrol literatürüne kazandıran, Bull ve diğerleri [20] olmuştur. 1974 yılında yaptıkları çalışmalarında popülasyonun ortalama değerini tahmin etmek için altı farklı tahmin edici (estimator) ile iki ayrı senaryo ile simülasyon yaparak kalite kontrol performanslarını yorumlamışlardır. Bu araştırmada kullanılan tahmin ediciler aşağıdaki maddelerde sunulmuştur.

1. *i.* grubun örneklem ortalaması, \bar{X} . Çalışmada bu karakteristiğin normal dağılmayan gözlemler için verimli olmayacağına dikkat çekilmiştir.

2. Hareketli ortalama değerleri, $\bar{x}_{MA,i} = r \cdot \bar{x}_i + (1 - r) \cdot \bar{x}_{MA,i-1}$
3. Bull ve diğerleri tarafından önerilen alternatif bir hareketli ortalama değeri, \bar{x}_B

$$\bar{x}_{B,i} = \bar{x}_{B,i-1} + \left(\frac{\sum \sqrt{x_j - \bar{x}_{B,i-1}}}{N} \right)^2$$

4. Örneklem medyanı, \bar{X}_{MED} .
5. Kırpılmış medyan, \bar{X}_T : Her gruptaki gözlemlerin küçükten büyüğe sıralanarak en büyük ve en küçük değerlerin çıkarılmasıyla hesaplanmıştır.
6. John ortalaması adı verilen bir diğer ortalama değeri, \bar{X}_J : Bu değerin hesaplanması için, her gruptaki gözlemler küçükten büyüğe sıralanarak en büyük ve en küçük değerler çıkarılmıştır. Geriye kalan değerlerin ortancaları bir toplama, diğerleri ikinci bir toplama dâhil edilmiştir. Bu iki toplamın ağırlıklı ortalamasından elde edilen değere ise John Ortalaması adı verilmiştir.

Tüm bu tahmin ediciler için ayrı ayrı sapma ve sistematik hataları içeren iki modelin simülasyonunu gerçekleştiren Bull ve diğerleri [20] sürecin sapmalara yönelik incelemeye alınması için ortalamadan %3'ten daha fazla sapma gerçekleşmiş olması durumunu kontrol dışı durumlar olarak belirlemişlerdir.

Sonuç olarak; tüm tahmin ediciler arasında en kötü performansı \bar{X} karakteristiğinin gösterdiğini, gözlem değerlerinin düzeltilmiş (smoothed) tahmin edicileri olan \bar{X}_B ve \bar{X}_J 'nin N=20 değeri için en iyi performansa sahip olduklarını ifade etmişlerdir. Dönemin teknolojik şartlarını göz önünde bulundurarak, \bar{X}_B değerinin programlanabilir bir hesap makinesiyle hesaplanabileceğini ancak \bar{X}_J değeri için bilgisayara ihtiyaç olduğunu öne sürerek \bar{X}_B tahmin edicisini en iyi yöntem olarak önermişlerdir. Bu çalışma, normal dağıldığı varsayılan örneklem gruplarının farklı dağılımlara sahip olması durumunda gözlem değerlerinin düzlenmesi ihtiyacını gündeme getirmiş olması açısından önemlidir. \bar{X}_B değerleri, hem eski veri gruplarının etkisini taşıyacak hafızayla çalışan, hem de verinin dağılımın etkisinden kurtarılmasına yarayan bir düzleme sağlaması sebebiyle kabul görmüştür.

Daha sonra Bull algoritması adını alan bu hesaplama döngüsü, uzun yıllar laboratuvarlarda özellikle hematoloji testlerinde yaygın olarak kullanılmıştır [21]. Koepke ve diğerleri [22], 1981 yılında yayımlanan makalelerinde, dört yıl boyunca kullandıkları Bull Algoritması'na yönelik tecrübelerini ve değerlendirmelerini paylaşmışlardır. Prosedürün istatistiksel performansı ile ilgili sınırlı nicel değerlendirme sunmuş olsalar da, bu yöntem sayesinde ortalamadan %1 oranındaki sapmaları dâhi tespit edebilecek hassasiyetle izleme yapabildiklerini ileri sürmüşlerdir. Kalite kontrol materyali ile yapılan yaygın istatistiksel izlemenin maliyetinin ortadan kaldırılmış olmasına da özellikle dikkat çekmişlerdir.

Bull algoritmasının yaygın kullanımı ve kullanım tecrübelerine yönelik paylaşımlar devam ederken, Smith ve Kroft [7] EAMM (Exponentially Adjusted Moving Mean), TEAMM (Trend Exponentially Adjusted Moving Mean), Bull Algoritması ve AON prosedürlerinin hasta verisi ile yapılan istatistiksel kalite kontrolündeki performanslarını kıyaslamışlardır. ARL performans metriklerini inceledikleri araştırmalarının sonucunda TEAM'nin en yüksek performansa sahip olduğunu belirtmiş olsalar da, literatürde bu yöntemi iyileştirmeye odaklanan veya uygulamasına yönelik tecrübe paylaşan başka çalışmalara rastlanmamıştır.

2.2.2.4. Medyan (Ortanca) Değerlerin İzlenmesi

Hasta verilerinin izlenmesinde istatistiksel karakteristik olarak medyanın kullanılması ilk olarak 1974'te Bull ve diğerleri [20] tarafından önerilmiştir. Ancak bu çalışmada, medyan kullanımına yönelik performans değerlendirmesine ve uygulama esaslarına değinilmemiştir. Daha sonra Owen [23] 1996'da yaptığı bir çalışmada, medyan değerleri izlenerek yapılacak istatistiksel kalite kontrol ile normallerin ortalamasının kullanılması arasında hata tespit performansı açısından önemli bir fark olmadığı ifade edilmiştir.

2011 yılında Wilson ve diğerleri [24] hasta verileri ile istatistiksel kalite kontrolünde yıllarca laboratuvarlarında kullandıklarını ifade ettikleri, hasta verisini medyan ile istatistiksel izlemeye yönelik önerilerini, tecrübelerini ve değerlendirmelerini paylaşmışlardır.

Bu yöntemin kullanılması hususunda ortaya çıkan ilk soru; verilerinin ortalamasını izlemek yerine medyan değerlerini izlemenin avantajlarının ve dezavantajlarının neler olduğudur. Medyan kullanımının ilk akla gelen dezavantajı ise standart sapmasının doğrudan hesaplanamıyor oluşudur. Wilson ve diğerleri [24] çalışmalarında ortalama değer ile ortanca değer arasında saptanmış olan aşağıda sunulan teorik ilişkiyi kullanarak ortanca değerın standart sapmasını Monte Carlo simülasyonu ile hesaplamışlardır.

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{Var [medyan]}{var [ortalama]} = \frac{\pi}{2} \approx 1,5708$$

Çalışmalarının sonucunda, yukarıda sunulan ilişkinin kullanılabilmesi için verinin normal dağılması gerektiği, en ufak bir asimetri gösteren bir veri seti için bu yöntemin izlenemeyeceği, normal olmayan dağılımlar içinse blok büyüklüğünün 1000'e kadar yüksek seviyelerde olması gerektiği veya logaritmik dönüşümlerin gerekeceği belirtilmiştir. Bu çalışmada hasta verilerinin medyan değerlerinin izlenmesinin uç değerlere karşı daha dayanıklı olması sebebiyle avantaj sağlayacağı ifade edilmiş olsa da, hata tespit performansı ortalama değerler veya diğer yöntemlerle kıyaslanmamış, yöntemin somut üstünlükleri gösterilmemiştir.

İlerleyen dönemlerde de medyan kullanımı için literatürde yöntemi geliştiren veya uygulama tecrübesi paylaşan başka çalışmalara rastlanmamıştır.

2.2.2.5.Uç Değer Sayısının Hareketli Toplamı

Liu ve diğerleri [25], prostat spesifik antijen tahlili için laboratuvarlarında yaşanan 0,03 µg/L pozitif sapmanın kalite kontrol materyaliyle yapılan istatistiksel kontrol ile saptanamadığını görmüşlerdir. Bu küçük sapmanın tespit edilmesi için test sonuçlarını binary değişkene çevirerek kontrol değerleri dışında kalan değerlerin toplamlarını farklı blok büyüklükleri (20, 50, 100, 200, 500, 1000) için izlemişlerdir.

Bahse konu yöntemin ortalaması yönteminin 20 ve 50 blok büyüklüklerinin kontrol limitlerinin geniş olmasından dolayı hata tespiti yapamadığını ancak diğer blok

büyüküklerinin normallerin ortalaması yönteminden daha iyi performans sergilediğini tespit etmişlerdir.

3. METODOLOJİ

Tez çalışmasında, doğrudan hasta verileriyle kalite kontrol yapılması için izlenebilecek tüm metotların değişen süreç karakteristiklerine göre hata tespit performanslarını tespit edecek bir test ortamı yaratılması amaçlanmıştır.

Yapılan literatür araştırmasında;

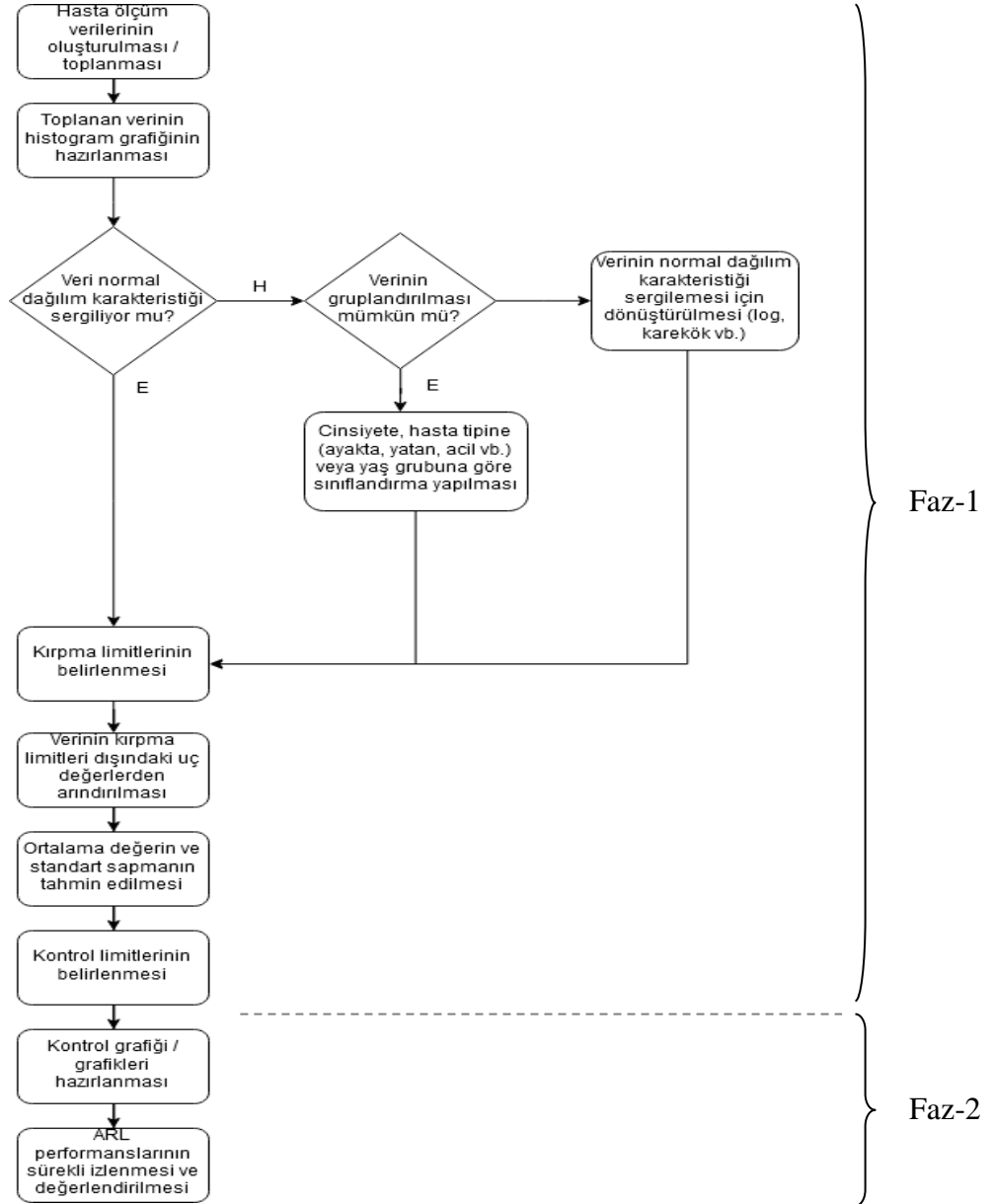
- Laboratuvarlarda yeterli istatistik bilgisine sahip olunmaması,
- Bilgisayar ortamında kurgulanmış girdi-çıkı ilişkisi kurabilen açık kaynak pratik araçların bulunmaması,
- Yeterli istatistik bilgisine sahip olmayan laboratuvar yöneticileri ve çalışanları tarafından bu yöntemlere şüpheli ve çekimser yaklaşılması,
- Literatürde, tüm yöntemleri kıyaslayan ve ideal kalite kontrol yöntemini araştırarak derinlikte bir çalışmanın yapılmamış olması vb. sebeplerle hasta verisiyle istatistiksel kalite kontrol izlemenin yaygın kabul görmediği tespit edilmiştir.

Bahse konu istatistiksel yöntemlerin kıyaslanması ve performanslarının değerlendirilmesi için çalışmalar R yazılımında yazılan kod ile gerçekleştirilmiştir. Yazılan kodlarla aşağıda belirtilen sorulara cevap aranmıştır.

1. Hasta sonuçlarında yaşanacak olası bir sapmanın tespiti için verinin hangi istatistiksel karakteristiği izlenmelidir?
2. İstatistiksel olarak izlenen bu veri kırpma limitleri ile sansürlenmeli midir? Kırpma yapılması ve yapılmaması durumlarında hata tespit performansı nasıl etkilenecektir?
3. Her bir yöntem için, kontrol limitleri ne olmalıdır? Kontrol limitlerinin değişmesiyle yöntemin hata tespit performansı nasıl etkilenecektir?

4. Yöntemin performansı hangi metrikle izlenmelidir? Literatürde önerilmiş metriklere ilave öneriler geliştirilmesi mümkün müdür?

Yukarıda belirtilen sorulara cevap bulunması için, bir klinik analiz sürecinin istatistiksel izlenmesi / kontrolü için gerekli olan Faz-1 ve Faz-2 adımları Şekil 3.1'de özetlenmiştir.



Şekil.3. 1. Klinik Laboratuvarlarda İstatistiksel Kalite Kontrol Adımları

3.1. Faz-1 Aşaması

Tez uygulamasında Faz-1 safhasına yönelik adımlar kapsam dışı bırakılmış olsa da, yapılan literatür araştırması doğrultusunda edinilen görüş ve öneriler takip eden başlıklarda Şekil 3.1'de yer alan her bir adım için ele alınmıştır.

3.1.1.Hasta Ölçüm Verilerinin Oluşturulması / Toplanması

1965 yılında ilk kez Hoffman ve Waid [4] tarafından önerilen yöntemden itibaren, hasta verilerinin doğrudan izlenmesine başlanmadan önce geçmiş verinin örneklem kümesi olarak kullanıldığı görülmüştür. Dolayısıyla, herhangi bir analiz sürecinin istatistiksel izlemesini gerçekleştirecek bir analist, öncelikle izleyeceği süreçten elde edilmiş gerçek hasta ölçüm sonuçlarına ihtiyaç duyacaktır. Elde edilen bu örneklem grubu ile temel amaç sürecin tıpkı imalat süreçlerinde olduğu gibi çevrimdışı izlenmesi ve popülasyona dair çıkarımlar yapılabilmesidir.

Klinik laboratuvar süreçlerindeki Faz-1 safhası ile imalat süreçlerindeki Faz-1 süreçlerini birbirinden ayıran en önemli fark imalat süreçlerinde Faz-1'de ideal koşullara erişilene kadar, bir diğer ifade şekliyle temiz / hatasız bir süreç elde edilene kadar döngüsel bir işlemin gerçekleştirilmesidir. Çünkü imalat süreçlerinde, ölçümlenen karakteristiklere arzu edilen sonuçları vermesi için müdahale etmek mümkündür. Ancak klinik laboratuvarlarda ölçüm prosedüründen kaynaklanmayan sapmalara müdahale edilmesi mümkün değildir. Hasta popülasyonunun kendi içerisindeki standart sapmasının azaltılması mümkün olmazken, ileri dönemde de sabit kalacağının kabul edilmesi de mümkün değildir.

Bir örnek ile açıklamak gerekirse, bir metal komponent üreticisinin Faz-1 analizini gerçekleştirdikten sonra, imalat sürecinde bir aksaklık yaşanmadığı sürece, ürettiği parçaların boyutlarının ortalamasının ve standart sapmasının stabil olacağını iddia etmesi mümkündür. Ancak bir klinik laboratuvar çalışanın ölçüm prosedüründe bir aksaklık yaşanmadığı sürece tüm hastaların ölçüm değerlerinin belli bir ortalama ve standart sapmada istikrar göstereceğini iddia etmesi mümkün değildir. Çünkü bu laboratuvar çalışanın süreç girdisini kontrol etmesi mümkün olmazken aynı zamanda

popülasyonun tamamında belirli bir klinik değerde akut veya kronik bir sapma yaşanıp yaşanmadığı da belirsizlik faktörü olarak ortaya çıkmaktadır.

İstatistiksel kalite kontrolü yapılacak analiz sürecinin ve ideal değerleriymiş gibi davranarak Faz-2 aşamasını yönlendirecek olan tahminlerin olabildiğince büyük örneklem kümelerinden en az tahmin hatası içerecek şekilde elde edilmesi idealdir. Wilson ve diğerleri [24] bahse konu örneklem büyüklüğünün 1.000 - 10.000 arasında olmasının yeterli olacağını ifade etmişlerdir. Ancak büyük verileri işleme kapasitesine sahip donanımlara sahip olduğu durumlarda, bu çıkarımların laboratuvarların geçmişe dönük ve uygun tasniflenmiş tüm verileri kullanılarak yapılması önerilmektedir.

3.1.2. Toplanan Verilerin Histogram Grafiğinin Hazırlanması

Geçmişe dönük ölçüm / gözlem sürecinden oluşturulan veri kümesinin istatistiksel davranış şeklinin kestirilmesi için en pratik ve anlaşılır yol olarak histogram grafiklerinin kullanıldığı bilinmektedir [5]. İstatistiksel olasılık dağılımlarına yönelik bir eğilimin görsel olarak tespit edilmesi, verinin normal dağılıp dağılmadığının görsel karar desteği olması açısından sıklıkla tercih edilmektedir.

Hasta ölçüm sonuçlarının istatistiksel kalite kontrolüne yönelik incelenen literatür çalışmalarının büyük çoğunluğunun hareket eden blok ortalamaları üzerine yoğunlaşmış olmaları sebebiyle verilerin normal dağılıma sahip olduğunu varsaydıkları görülmüştür. Dolayısıyla bu aşamada yapılan değerlendirmeler de verinin dağılımını tespit etmekten çok normal dağılıp dağılmadığının tespit edilmesi için yapılmaya başlanmıştır.

Herhangi bir biyolojik değer ölçümüne yönelik sonuçların normal dağılmaması durumunda izlenmesi gereken yöntemler veya kalite kontrol grafiği alternatiflerinin detaylı olarak çalışılmamış olmasının literatürün geliştirilmesi gereken bir alanı olduğu görülmüştür.

3.1.3. Verinin Normal Dağılım Sergilemesi İçin Dönüştürülmesi

Örneklem kümesinin normal dağılım sergilememesi durumuna yönelik inceleme ve değerlendirmeler kısıtlı olmakla beraber, Fleming ve Katayev [26] tarafından normal dağılmayan veri izlenirken kullanılmak üzere aşağıda belirtilen yöntemleri önermişlerdir:

- Gözlem değerlerinin logaritmasının alınması,
- Gözlem değerlerinin logaritması alınarak 1.000 ile çarpılması,
- Gözlem değerlerinin kareköklerinin alınması,
- Gözlem değerlerinin karekökleri alınarak 1.000 ile çarpılması.

Kullandıkları bu dönüşümlerin kullanılmaması durumunda kalite kontrol performansının nasıl değişiklik göstereceğine veya hangi dönüşümün diğerlerine göre daha üstün bir performans sağladığına dair herhangi bir değerlendirmede bulunmamışlardır.

3.1.4. Verinin Elde Edildiği Hasta Gruplarının Sınıflandırılması

Kuralay ve diğerleri [27], hastalardan elde edilen ölçüm sonuçları belirli bir zaman periyodu boyunca izlenirken, spesifik bir kimyasal değerinin ortalamasının çok küçük değişkenlikler göstererek stabil olmasının bekleneceğini söylemişlerdir. Ancak bu durumun, kabul edilebilir sınırlar dışındaki değerlerin veriden çıkarılması ve verinin yaş, cinsiyet vb. gruplara göre gruplandırılmasıyla mümkün olabileceğini ifade etmişlerdir.

İkinci adımda örneklem kümesinin genel eğilimin gözlenmesi için çizilmiş olan histogram grafiğinde, verilerin kendi aralarında sistematik olarak gruplanma davranışı sergilemesi söz konusu olabilecektir. Bu durumun ortaya çıkması, örneklem kümesinin elde edildiği hastaların profiline bağlıdır. Örneğin, ayakta tedavi edilen hastalar ile yatarak tedavi edilen hastaların klinik laboratuvar değerleri birbirinden farklı olacağından kontrol limitleri de daha dar veya daha geniş olacak şekilde değişkenlik gösterecektir [28].

Nitekim Katayev ve diğeri [29] bu anlayışla, laboratuvar testlerinin referans değerlerinin belirlenmesi için örneklerin cinsiyet, yaş, ırk vb. faktörler bazında ayrıştırılmasının gerekebileceğini ifade etmişlerdir. Verinin cinsiyete göre gruplandırılması görece daha basit bir uygulama iken, yaşa göre gruplandırma yapmanın oldukça zor bir uygulama olacağını belirtmişlerdir. Bu ayrıştırma yapılırken yaş aralıklarının belirlenmesi, kaç grup üzerinde çalışılacağına karar verilmesi vb. hususların kompleks istatistiksel çalışmalar gerektireceğine dikkat çekmişlerdir.

Benzer şekilde Ng ve diğeri [16] hareketli ortalamalar yönteminin optimizasyonu için yaptıkları çalışmalarında, alt gruplanmalara yönelik işlemleri elimine edebilmek için verinin simetrisini bozması muhtemel gruplar olarak; 18 yaşından küçük bireyleri, acil departmanına gelen bireyleri ve onkoloji departmanında ölçüm yaptıran bireyleri veriden çıkarmışlardır. İlave olarak; cinsiyet değişimine fazla duyarlı buldukları analitleri çalışma kapsamının dışında tutmayı tercih etmişlerdir.

Dolayısıyla, yapılacak Faz-1 çalışmasında, veri davranışının iyi gözlenmesi gerektiği, popülasyon tahminlerinin en az hatayla yapılabilmesi için alt grupların ihmal edilmesinin mümkün olmadığı değerlendirilmektedir. Verinin gruplandırılmasına yönelik istatistiksel çalışmaların yapılmasının mümkün olmadığı durumlarda ise; yaş, cinsiyet veya ırk vb. karakteristikler ile değişkenlik göstermeyecek testler üzerinde kalite kontrol yapılması önerilmektedir.

3.1.5. Kırpma Limitlerinin Belirlenmesi ve Verinin Uç Değerlerden Arındırılması

Tez çalışmasında birçok kez ifade edildiği üzere, hasta verilerinin doğrudan izlenmesi için önerilen ilk yöntem Hoofman ve Waid'in yöntemi olan normallerin ortalaması yöntemi olmuştur. Normal olduğu kabul edilebilecek hasta sonuçlarının sistematik olarak takip edilmesi ile, hasta verileri kullanarak ölçüm prosedürünün performansının izlenmesi hedeflenmiştir. Bahse konu "normal" hastaların, bir diğer ifadeyle kabul edilebilir test sonucu değerlerine sahip hastaların belirlenmesi, kırpma (truncation) kavramını ortaya çıkarmıştır.

Elde edilen hasta verisindeki hastalardan hangilerinin kabul edilebilir olduğu kırpma limitleri ile belirlenmekte, bu limitler dışında kalan hastaların sonuçları ise veriden sansürlenmektedir. Dolayısıyla, hasta verileri ile istatistiksel kalite kontrol yapmayı amaçlayan bir analistin kırpma limitlerinin kullanılıp kullanılmayacağı, kullanılacaksa hangi genişlikte tutulacağı hususlarına karar vermesi gerekecektir.

Yapılan literatür araştırmasında incelenen çalışmalarda, kırpma limitlerinin kullanımına yönelik birbirinden farklı uygulamalar ile karşılaşılmıştır. Araştırmacıların bir kısmı örneklem kümesini analiz ederek standart sapma vb. bir karakteristiğın katlarına uygun kırpma limitleri tercih ederken; bir kısmı ise, doğrudan yapılan testin tıp literatüründeki referans değerini kullanmayı tercih etmişlerdir. Araştırmacılar tarafından tercih edilen farklı kırpma limitlerine verilebilecek örnekler aşağıda sunulan maddelerde özetlenmiştir.

- Hoffman ve Waid [4] kırpma limitleri için bir sistematik önermemiş, bunun yerine laboratuvarın normal değer aralıklarına yakın değerler seçilmesinin uygun olacağını belirterek bu konuda içgüdüsel hareket etmişlerdir.
- Cembrowski ve diğerleri [14], sağlıklı olduğu değerlendirilen örneklem kümesi için standart sapmanın 3 katı, ancak hastanede yatarak tedavi gören hastalar için standart sapmanın 2,5 katı kırpma limiti önermişlerdir.
- Ng ve diğerleri [16], hareketli ortalamalar metodolojisinin optimize edilmesi için uyguladıkları benzetilmiş tavlama yönteminde, kırpma limitlerinin başlangıç değerlerinin standart sapmanın 4 katı olarak atamışlar, iterasyonlar ile en iyi aralıkları aramışlardır.
- Liu ve diğerleri [25] prostat spesifik antijen (PSA) konsantrasyonuna yönelik testin performansı için yaptıkları çalışmalarında, toplam PSA konsantrasyonu 4 µg/L'den küçük olan bireyleri "normal" kabul etmişlerdir.

Normal / sağlıklı olduğu kabul edilebilecek hastaların belirlenmesi kapsamında tüm laboratuvar testleri için standart sapmanın katlarının kullanılması yaygın bir uygulama olsa da, tek bir sistematığın önerilmesinin mümkün olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla,

kırpma limiti belirleyecek bir analistin, her bir test için klinik laboratuvarında kabul görmüş referans aralıklarını değerlendirerek özgün aralıklar belirlemesi önerilmektedir.

3.1.6. Ortalama Değerin ve Standart Sapmanın Tahmin Edilmesi

Sürecin kontrol altında olup olmadığının izlenebilmesi için, öncelikli olarak sürecin çıktısını takip etmek için hedeflenen değer ne olacağının belirlenmesi gerekir. Bu hedef değeri tanımlamak amacıyla, klinik laboratuvarlardaki istatistiksel izleme yöntemlerine yönelik literatürde, istatistiksel karakteristik olarak genellikle ortalama değer kullanıldığı görülmüştür. Ayrıca, ortalama (mean) değer ile beraber veya onun yerine ortanca (median) değerlerin izlendiği çalışmalar da vardır. Bahse konu çalışmalar ile ilgili detaylar literatür özeti başlığında sunulmuştur.

Klinik laboratuvar süreçlerinin hedef değerleri, tahlil yapılan hasta popülasyonun beklenen değerleridir. Bahse konu hedef değerleri yetkin kuruluşlarca belirlenmiş normal aralık değerleri olarak klinik laboratuvarlarda standart olarak kabul edilerek kullanılmaktadır. Ancak bahse konu değerlerin bir bölge insanına özgü bir davranış sergilemesi durumunda bahse konu standart değerler yerine popülasyona yönelik tahminlerin sürekli olarak güncellenmesi gerekebilecektir. Bir örnek ile açıklamak gerekirse, hastaların kanındaki bir hormon seviyesinin ideal değeri ile, ölçüm yapılan popülasyonun beklenen değerleri birbirleri ile tutarlı olmayabilirler. Hedef değerlerin yanlış seçilmesi durumunda, yalnızca hasta verileri kullanılarak yapılacak bir iç kalite kontrolde, aslında uygun kalibrasyonda çalışan bir ölçüm metodolojisinin yanlış kalibre edilmesi söz konusu olabilecektir.

Hedef değerlerin doğru ve en az hata ile tahmin edilmesi Faz-2 aşamasındaki çevrimiçi süreçte yapılacak kalite kontrol izlemesi açısından kritik önem arz etmektedir. Yaygın kabul görmüş bir anlayış olarak; literatürde standart hazır değerlerin kullanıldığı görülmüş olsa da, istatistiksel kalite kontrol performansının açısından hedef değerlerin örneklem kümeleri ile tahmin edilmesi ve bu tahminin periyodik olarak güncellenmesi önerilmektedir. Bahse konu tahmin için, süreç ortalamasının (μ) bir tahmini olarak örneklem kümesinin genel ortalaması (\bar{x}) kullanılabilir.

$$\bar{\bar{x}} = \frac{\bar{x}_1 + \bar{x}_2 + \dots + \bar{x}_m}{m}$$

Hedef değerden yaşanacak sapmaların ne kadarının tolere edilebileceğinin belirlenmesi içinse, popülasyonun standart sapmasının tahmin edilmesi gerekecektir. Bu tahmin için, örneklem standart sapması aşağıdaki formül ile hesaplanabilir.

$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$$

3.1.7. Kontrol Limitlerinin Belirlenmesi

Faz-2'de izlenecek çıktıların kontrol altında bir süreçten mi elde edildiğinin tahlil edilebilmesi için hangi değerlerin kabul edilebilir olduğunun tanımlanmış olması gerekecektir. Klinik laboratuvar süreçlerinin istatistiksel kalite kontrol kapsamında literatür uygulamalarında tercih edilen kontrol limitleri örnekleri aşağıdaki maddelerde sunulmuştur.

- Hoffman ve Waid [4] kontrol limitlerini, %95 güven aralığı limitleri olarak kullanmayı tercih etmiştir.
- Cembrowski ve diğerleri [14] kontrol limitlerini Tip-1 hata olasılıkları (probability of false rejection) %0,2, %1 ve %5 olacak şekilde farklılaştırarak incelemişler, çalışma sonucunda limitlerin $\pm 2,5\sigma$ ile $\pm 3\sigma$ arasında seçilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.
- Ng ve diğerleri [16]"RCV (reference change value - referans değişim değeri)" formülünden elde edilen değerlerin gözlem ortalamasına eklenip çıkarılmasıyla hesapladıkları kontrol limitlerini ($CL = \bar{X} \pm RCV$) kullanmışlardır.
- Rossum ve Kemperman [17] kontrol limit değerleri olarak gözlem verisindeki en büyük ve en küçük değerleri kullanmayı tercih etmişlerdir.

Kontrol limitlerinin genişliği (merkez çizgisine uzaklığı) arttıkça kalite kontrol grafiklerinin Tip-2 hataları artacak, bir diğer deyişle hata tespit etme güçleri azalacaktır. Ancak kontrol limitlerinin dar (merkez çizgisine yakın) olması da Tip-1 hatayı artıracaktır. Bu durum da süreç kontrol dışına çıkmadığı halde hatalı alarm verilmesine sebep olarak ilave maliyet yaratacaktır. Literatürde yer alan uygulamalara bakıldığında, laboratuvar tahlillerinin birbirlerinden farklı veri yapılarına sahip olması sebebiyle standart bir kontrol limiti önerilemeyeceği görülmüştür. Dolayısıyla, istatistiksel kalite kontrol yapacak bir analistin örneklem kümesindeki veri davranışlarını iyi analiz etmesi, kontrol grafiğinin hata tespit performansının belirlediği kontrol limitlerinin değişimine karşı hassasiyetini muhakkak göz önünde bulundurması gerekmektedir.

Şekil 3.1'de sunulan adımlardan "Kontrol Grafiklerinin Hazırlanması" ve "Grafik Performansının Sürekli İzlenmesi ve Değerlendirilmesi" adımlarının Faz-2 aşamasına tekabül ettiği değerlendirilmiştir. Tez çalışması kapsamında bu adımlara yönelik hazırlanan simülasyonlara yönelik metodoloji müteakip başlıklarda sunulmuştur.

3.2. Faz-2 Aşaması

"Kalite Kontrol Grafiklerinin Hazırlanması" adımı Faz-1'de belirlenen hedef değeri ve limit değerleri ile çevrimiçi çıktıların aynı grafikte birleştirilerek izlenmesi olarak özetlenebilecektir. İzlenecek kalite kontrol metoduna ve istatistiksel karakteristiğe bağlı olarak değişkenlik gösteren istatistiksel kalite kontrol uygulamalarının standart bir yöntem sürecinin belirlenememesi ve uygun test ortamlarının bulunmaması sebebiyle, laboratuvarlar tarafından şüpheli karşılandıkları bilinmektedir [28].

Bu sebeple, bu tez çalışmasında kalite kontrol sürecinin girdilerinin değişiminden grafik performansının nasıl etkileneceğinin test edilebileceği bir test ortamı yaratılması ve Faz-2 performansının test edilmesi amaçlanmıştır.

Bahse konu test ortamı için öncelikle, literatürde hasta verileri ile istatistiksel kalite kontrol kapsamında en geniş yer tutan normallerin ortalaması / hareketli ortalamalar yöntemi baz alınmıştır.

Klinik laboratuvar performanslarının hasta verileri temel alınarak izlendikleri kalite kontrol uygulamaları arasında kümülatif toplam metoduna yer verilmediği tespit edildiğinden, normallerin ortalaması ile beraber bir de kümülatif toplam metodolojisi için çalışılmıştır.

Anılan test ortamının temel çalışma prensibi; metotların parametrelerinin değişimine hata tespit performansının verdiği tepkinin görülebilmesidir. Bu çıkarımları yapacak olan bir laboratuvar kullanıcısının, istatistik veya yazılım alanlarında detaylı bilgiye sahip olması gerekmeden girdi ve çıktıları yorumlayabilmesinin sağlanması hedeflenmiştir.

Bu doğrultuda yapılan çalışmalar müteakip başlıklarda aşamalı olarak anlatılmıştır. Öncelikle normallerin ortalaması / hareketli ortalamalar ve kümülatif toplam için yazılan simülasyon kodlarının çalışma prensipleri anlatılmış daha sonra bu kodlara eklenen kullanıcı arayüzleri tanıtılmıştır.

3.2.1. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Simülasyonu

Wong ve diğerleri[30] hareketli ortalamaların kullanıldığı istatistiksel kalite kontrol yöntemlerinin ARL uzunluklarının ve dağılımlarının tahmin edilmesi için en uygun yöntemin, simülasyon olacağını belirtmişlerdir. Bu yöntemin klinik laboratuvarlardaki adaptasyonlarına yönelik performanslarının görülmesi için bu tez çalışması kapsamında da simülasyon kullanılmıştır.

Yapılacak simülasyonlar için laboratuvar tahlilinin standart aralıklarının (süreç parametrelerinin) bilindiği varsayımıyla, metodoloji kapsamında belirlenmesi gereken parametre girdileri aşağıdaki maddelerde belirtilmiştir.

- Tahlil yapılacak hasta popülasyonunun "ortalama değeri",
- Popülasyonun "standart sapması",
- Hareketli ortalamaların pencere büyüklüğünü ifade eden "blok büyüklüğü",

- Normal olmayan hastaların süreçten elimine edilmesini sağlayacak olan "alt ve üst kırpma limitleri"
- Sürecin hangi koşulda kontrol dışı kabul edileceğini belirleyecek olan "alt ve üst kontrol limitleri",
- Hata tespit performansının ölçülmesi için sürece dâhil edilecek olan "sapma büyüklükleri",
- Simülasyonun kaç defa tekrar edileceğini belirten "replikasyon sayısı".

Bu girdileri kullanarak sistematik bir hatanın oluşmasından hatanın tespitine kadar geçen ortalama hasta sayısını elde edecek olan simülasyon kodunun çalışma sistemi Şekil 3.2'de sunulan akış şemasında gösterilmiştir.

Simülasyonda hareketli ortalamaları hesaplamak için kullanılan formül aşağıda sunulmuştur.

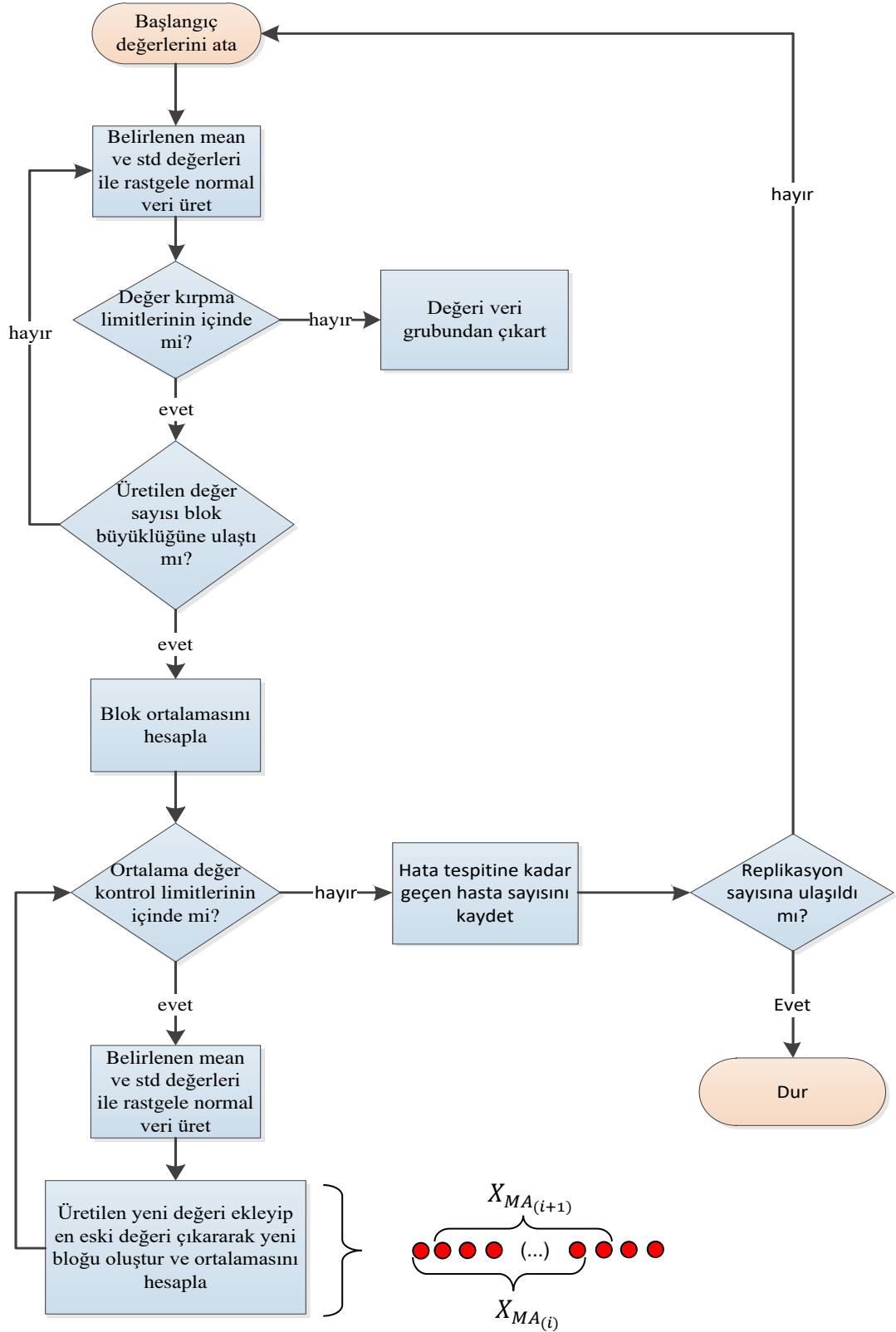
$$X_{MA(i)} = \frac{x_{i-k+1} + x_{i-k+2} + \dots + x_i}{k}$$

Burada;

$X_{MA(i)}$ = i'inci örneklemin eklenmesiyle elde edilen blok ortalaması,

x_i = i'inci gözlem,

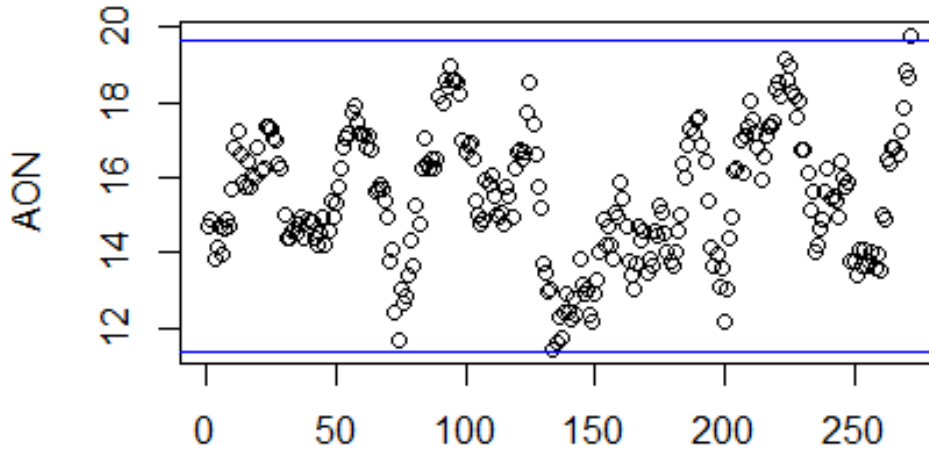
k = Blok büyüklüğüdür.



Şekil.3. 2. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Simülasyonunun Çalışma Sistematığı

Simülasyonun arka planında gerçekleşen işlemlerin anlaşılabilmesi açısından, tek bir iterasyondan elde edilen AON değerlerinin davranışları, sapma olmayan ve olan durumlar için, Şekil 3.3 ve Şekil 3.4'de sunulmuştur. Bu kontrol grafiklerinde, Liu ve diğerlerinin [15] çalışmalarında Üre için kullandıkları parametre değerleri kullanılmıştır. Bu doğrultuda,

- Popülasyon ortalaması = 15,5,
- Popülasyon standart sapması = 4,4,
- Alt kırpma limiti =5,
- Üst kırpma limiti =27,
- Blok büyüklüğü (n) = 10,
- Alt ve üst kontrol limitleri $=\pm 3\sigma / \sqrt{n}$,
- Replikasyon sayısı =1 olarak belirlenmiştir.

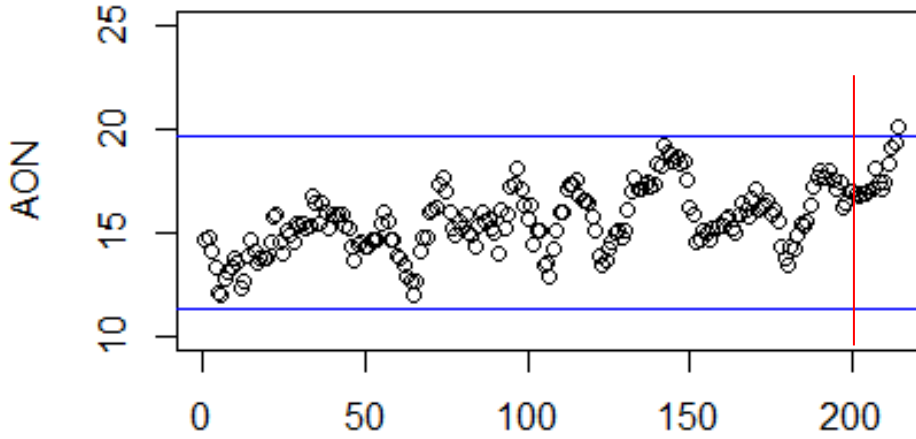


Şekil.3. 3. AON Sürecinde Sapma Olmayan Durum Örneği

Şekil 3.3'de yer alan grafik, süreçte sapma yaşanmaması durumunda kontrol grafiğinin yanlış alarm vereceği ilk örnekleme kadarki değerlerin davranışını göstermektedir. Burada, kontrol limitlerine maruz bırakılmayan 200 adet veri üretilen ısınma periyodunda

sonra, 80'inci gözlemede sinyal verilmiştir. Bu işlemin 10.000 kez tekrarlanmasıyla elde edilen ortalama uzunluk (ARL_0) ise 762,6'dır.

Aynı parametre değerleri ile, ısınma periyodundan itibaren hedef değerinde bir sapma yaşanması durumunda, bu hatanın ortalama kaçınıcı gözlemden itibaren tespit edileceğinin görülmesi için çalışacak kodun tek adımına yönelik AON grafiği ise Şekil 3.4'de yer almaktadır.



Şekil.3. 4. AON Sürécinde Sapma Yaşanması Durumu

Şekil 3.4'de yer alan grafik, süreçte sapma yaşanması durumunda kontrol grafiğinin alarm vereceği ilk örnekleme kadarki değerlerin davranışını göstermektedir. Burada, kontrol limitlerine maruz bırakılmayan 200 gözlemlik ısınma periyodunda sonra süreç ortalaması pozitif yönde 1σ sapmıştır. Sistemik hatanın ilave edilmesinden itibaren sinyal verilmesine kadar 22 gözlem geçmesi gerekmiştir. Bu döngünün 10.000 kez tekrarlanmasıyla elde edilen ortalama uzunluk (ARL_1) ise 11,38'dir.

Normallerin ortalaması / hareketli ortalamalar yönteminin simülasyonu için yazılan koddan alınacak sonuçların laboratuvar uygulamalarında güvenle kullanılabilmesi için, bu kodun doğru sonuçlar verdiğinin doğrulanması kritik önemi haizdir. Bu sebeple, literatürde kabul görmüş ve geçerliliği ispat edilmiş referans parametre değerleri kullanılarak simülasyon kodunun doğrulanması yapılmıştır.

Shewhart Kontrol grafiklerinde, 3σ kontrol limitleriyle tekli gözlem değerleri (individuals-I) izlenirken elde edilmesi beklenen, literatürde kabul görmüş ARL_0 ve ARL_1 değerleri bilinmektedir. Bu çalışmada hareketli ortalamalar için yazılan kodun blok / pencere büyüklüğü değerinin "1" seçilmesi halindeki özel durum literatürdeki bahse konu "I" kontrol grafiklerine tekabül etmektedir [5].

Bu doğrultuda, yazılan kodun temel doğrulaması için I kontrol grafiklerinin parametre girdilerinden beklenen ARL çıktılarının elde edilip edilemediği sorgulanmıştır. Klinik laboratuvarlarda kullanılacak normallerin ortalaması için yazılan kodun Shewhart I kontrol grafiği karakteristiklerine benzetilmesi için atanan parametre değerleri müteakip maddelerde yer almaktadır.

- Blok Büyüklüğü = 1,
- Alt ve Üst Kırpma Limitleri = ± 1000 ,
- Alt ve Üst Kontrol Limitleri = $\pm 3\sigma / \sqrt{n}$,
- Replikasyon Sayısı = 10.000.

Elde edilmesi beklenen ve simülasyonun çalıştırılması neticesinde elde edilen değerler karşılaştırıldığında, simülasyondan elde edilen değerlerin beklenen değerler ile tutarlı olduğu ve simülasyonun doğru çalıştığı sonucuna varılmıştır. Yapılan bu karşılaştırmaya yönelik değerler Çizelge 3.1'de sunulmuştur.

Çizelge 3. 1. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Simülasyonunun Temel Doğrulaması

<i>Sapma</i>	<i>Literatürde Kabul Görmüş ARL Değeri</i>	<i>Simülasyondan Elde Edilen ARL Değeri</i>
0	370	374,596
1σ	43,96	43,2702
2σ	6,30	6,2639
3σ	2,00	2,0166

Elde edilen değerlere bakıldığında blok büyüklüğü 1'e eşit olacak şekilde modifiye edilen kodun literatürdeki değerler ile tutarlı sonuçlar verdiği görülmüş, simülasyon kodunun doğru sonuç verdiği teyit edilmiştir.

Roberts [31] bazı kalite kontrol prosedürlerini kıyaslamak için 1966 yılında bir çalışma yapmıştır. Tüm prosedürler için tek taraflı kontrol grafiklerinin performanslarını kıyaslamıştır. Hareketli ortalamaların performans değeri için çıkış noktası olarak, bu tez çalışmasında izlenen yola benzer şekilde, blok büyüklüğünü 1'e eşitlemeyi tercih etmiştir. Bunun yanı sıra bahse konu çalışmada diğer blok büyüklüklerine karşılık gelen ARL değerlerine de yer vermiştir. Simülasyona yönelik ikincil bir doğrulama olarak, 1'den farklı blok büyüklükleri ile de tutarlı değerlerin elde edilip edilemeyeceğinin görülmesi için, yazılan kod tek taraflı kontrol metodolojisine çevrilmiştir. Roberts'ın [31] çalışmasında sunduğu değerler ile simülasyondan elde edilen değerlerin kıyaslaması Çizelge 3.2'de gösterilmiştir.

Çizelge 3. 2. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Simülasyonunun İkincil Doğrulaması

<i>Parametre Değerleri</i>	<i>Roberts'ın Çalışmasında Sunulan ARL Değeri (tek taraflı)</i>	<i>Simülasyondan Elde Edilen ARL Değeri (tek taraflı)</i>
Blok Büyüklüğü (n) = 1 Sapma = 0 AKL ve ÜKL = $\pm 3\sigma$	740	747,871
Blok Büyüklüğü (n) = 9 Sapma = 0 AKL ve ÜKL = $\pm 3\sigma / \sqrt{n}$	1400	1445,836
Blok Büyüklüğü (n) = 8 Sapma = 0 AKL ve ÜKL = $\pm 2.79\sigma / \sqrt{n}$	740	731,0706
Blok Büyüklüğü (n) = 8 Sapma = 0.5σ AKL ve ÜKL = $\pm 2.79\sigma / \sqrt{n}$	40	39,2176
Blok Büyüklüğü (n) = 8 Sapma = 1σ AKL ve ÜKL = $\pm 2.79\sigma / \sqrt{n}$	10,2	10,032
Blok Büyüklüğü (n) = 8 Sapma = 1.5σ AKL ve ÜKL = $\pm 2.79\sigma / \sqrt{n}$	6	5,7548
Blok Büyüklüğü (n) = 8 Sapma = 2σ AKL ve ÜKL = $\pm 2.79\sigma / \sqrt{n}$	4,6	4,4064
Blok Büyüklüğü (n) = 8 Sapma = 2.5σ AKL ve ÜKL = $\pm 2.79\sigma / \sqrt{n}$	3,8	3,6351
Blok Büyüklüğü (n) = 8 Sapma = 3σ AKL ve ÜKL = $\pm 2.79\sigma / \sqrt{n}$	3,3	3,13
Blok Büyüklüğü (n) = 8 Sapma = 3.5σ AKL ve ÜKL = $\pm 2.79\sigma / \sqrt{n}$	2,9	2,7405

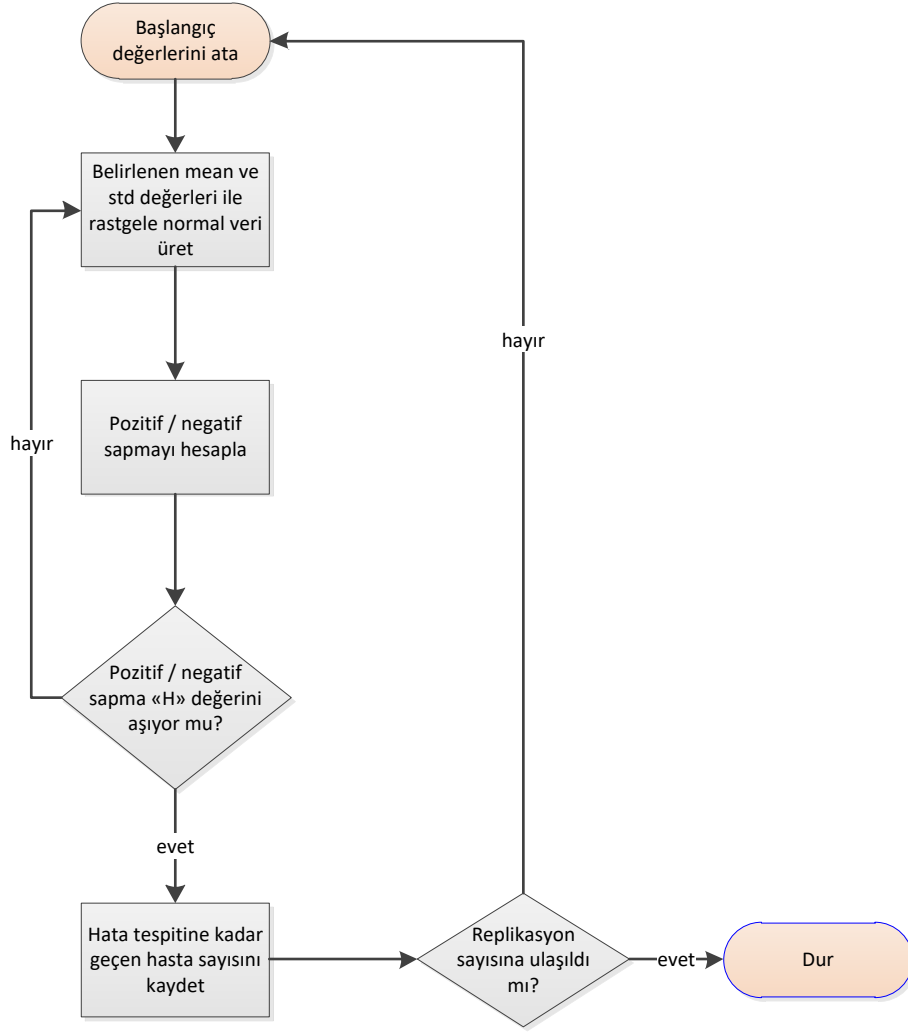
3.2.2. Kümülatif Toplam (CUSUM) Simülasyonu

Shewhart kontrol grafikleri hedef değerden yaşanan sapmanın tespitinde kullanılan etkin kalite kontrol araçları olsalar da, küçük sapmaları tespit etmede yeterli olamadıkları durumların olduğu bilinmektedir.

Klinik laboratuvarlarda yaşanan küçük sapmaların tespit edilmesi için ağırlıklandırılmış hareketli ortalamaların kullanıldığı görülmüş, ancak imalat süreçlerindeki küçük sapmaları tespit etmede kullanılan CUSUM istatistiksel kalite kontrol yönteminin kullanımının geliştirilmediği tespit edilmiştir.

Bu doğrultuda, normallerin ortalaması / hareketli ortalamalar simülasyonuna ilave olarak, literatürde çalışılmadığı ve geliştirilmediği görülen CUSUM yönteminin simülasyonu hazırlanmıştır. Bu simülasyon kodunun çalışma sistematığı Şekil 3.5'de sunulduğu şekildedir. Yapılacak simülasyonlar için metodoloji kapsamında belirlenmesi gereken parametre girdileri aşağıdaki maddelerde belirtilmiştir.

- Tahlil yapılacak hasta popülasyonunun "ortalama değeri",
- Popülasyonun "standart sapması",
- Sürecin hangi koşulda kontrol dışı kabul edileceğini belirleyecek olan ve standart sapmanın katlarıyla (h) tanımlanan "H kontrol limiti",
- CUSUM metodolojisinin referans değeri olan ve standart sapmanın katlarıyla (k) tanımlanan "K değeri",
- Hata tespit performansının ölçülmesi için sürece dâhil edilecek olan "sapma büyüklükleri",
- Simülasyonun kaç defa tekrar edileceğini belirten "replikasyon sayısı".



Şekil.3. 5 CUSUM Simülasyonunun Çalışma Sistematiği

Simülasyonun arka planında gerçekleşen adımların anlaşılmasının sağlanması için, tek bir simülasyon döngüsünde elde edilen verinin davranışı, süreçte sapma olmayan ve olan durumlar için Şekil 3.6 ve Şekil 3.7'de gösterilmiştir.

Döngü içerisinde, pozitif sapmaları ve negatif sapmaları hesaplamak için kullanılan CUSUM formülü aşağıdaki şekildedir.

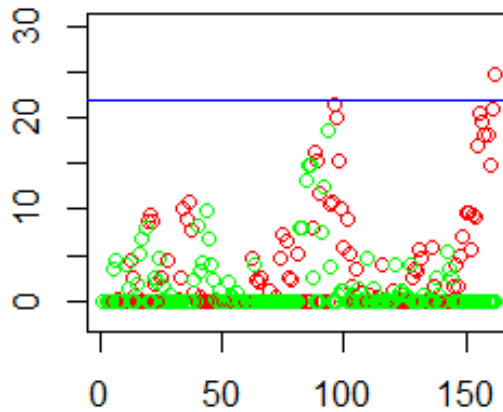
$$C_i^+ = \max[0, x_i - (\mu_0 + K) + C_{i-1}^+]$$

$$C_i^- = \max[0, (\mu_0 - K) - x_i + C_{i-1}^-]$$

Bu doğrultuda CUSUM parametreleri olarak;

- Popülasyonun standart sapması = 4,4
- Popülasyonun ortalama değeri = 15,5
- $K = \frac{1}{2} \times$ standart sapma
- $H = 5 \times$ standart sapma olarak belirlenmiştir.

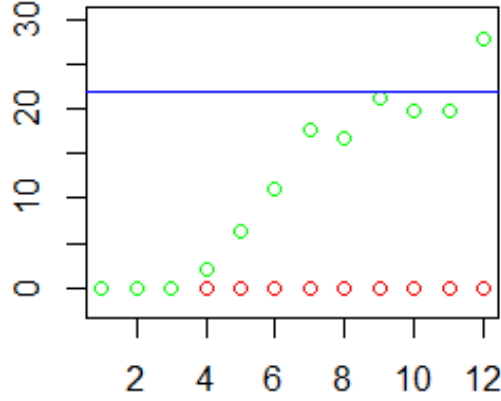
Belirlenen parametreler ile süreçte herhangi bir sapma yaşanmaması durumunda C_i^+ ve C_i^- değerlerinin tek bir döngüdeki davranışını gösteren örnek grafik Şekil 3.6'da yer almaktadır.



Şekil.3. 6. CUSUM Sürecinde Sapma Yaşanmaması Durumu

Grafik üzerindeki kırmızı halkalar pozitif sapmaları (C_i^+), yeşil halkalar negatif sapmaları (C_i^-), mavi çizgi ise kontrol limiti değerine (H) tekabül eden değeri göstermektedir. Burada, süreçte herhangi bir sapma yaşanmadığı halde 161'inci gözlemde yanlış alarm verilmiştir. Bu döngünün 10.000 defa tekrarlanması ile ortalama uzunluk (ARL_0) = 452.7662 olarak elde edilmiştir.

Belirlenen parametreler ile süreçte bir standart sapma büyüklüğünde sapma yaşanması durumunda C_i^+ ve C_i^- değerlerinin tek bir döngüdeki davranışını gösteren örnek grafik ise Şekil 3.7'de sunulmuştur.



Şekil.3. 7. CUSUM Sürecinde Sapma Yaşanması Durumu

Süreçte yaşanan bir standart sapma büyüklüğündeki pozitif artış 12'nci gözlemde tespit edilebilmiştir. Tek adımlık bu döngünün 10.000 defa tekrar edilmesinden elde edilen ortalama uzunluk, bir diğer deyişle hatanın tespit edilmesine kadar geçen ortalama örneklem sayısı (ARL_1) = 10.4261 olarak hesaplanmıştır.

Geliştirilen simülasyonun doğru sonuçları üretip üretmediğinin doğrulanması için, CUSUM metodolojisine yönelik olarak doğruluğu teyit edilmiş literatür değerleri kullanılmıştır. [5] Farklı parametre değerleri için ARL_0 ve ARL_1 performanslarına yönelik doğrulamalar 10.000 replikasyon ile hesaplanarak Çizelge 3.3 ve Çizelge 3.4'de karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.

Çizelge 3. 3. CUSUM Simülasyonu için ARL_0 Doğrulaması

k	h	<i>Literatürdeki ARL_0 Değeri</i>	<i>Simülasyondan Elde Edilen ARL_0 Değeri</i>
0,25	8,01	370	370,7557
0,5	4,77	370	371,0997
0,75	3,34	370	373,724
1	2,52	370	370,8911
1,25	1,99	370	372,867
1,5	1,61	370	378,6053

Çizelge 3.3'te sunulan değer karşılaştırması incelendiğinde, yazılan simülasyon kodunun doğru çalıştığını söylemek mümkündür. Ancak, süreç sapmasını içeren ve daha düşük ARL değerleri üretilen durumlar için literatüre yakın değerler elde edilmesi sonrasında alınan sonuçların sağlıklı olduğundan emin olunabilmektedir. Bu kapsamda ARL_1 değerleri için yapılan doğrulama testine yönelik sonuçlar Çizelge 3.4'de yer almaktadır.

Çizelge 3. 4. CUSUM Simülasyonu İçin ARL_1 Doğrulaması

	$k=1/2, h=4$		$k=1/2, h=5$	
<i>Shift</i>	<i>Literatürdeki ARL_1 Değeri</i>	<i>Simülasyondan Elde Edilen ARL_1 Değeri</i>	<i>Literatürdeki ARL_1 Değeri</i>	<i>Simülasyondan Elde Edilen ARL_1 Değeri</i>
0	168	166,7431	465	468,9838
0,25	74,2	74,0703	139	139,3765
0,50	26,6	26,4536	38,0	38,6254
0,75	13,3	13,3351	17,0	17,1514
1,00	8,38	8,429	10,4	10,4145
1,50	4,75	4,7665	5,75	5,7554
2,00	3,34	3,3412	4,01	4,0451
2,50	2,62	2,6159	3,11	3,1219
3,00	2,19	2,1939	2,57	2,5751
4,00	1,71	1,7111	2,01	2,0133

3.2.3. AON ve CUSUM Yöntemlerinin Performans Kıyaslaması

Hasta verilerinin izlenmesiyle gerçekleştirilen istatistiksel kalite kontrol yöntemleri arasında CUSUM yönteminin yer edinemediği görüldüğünden, küçük sapmaların tespit edilmesi için kullanılabilecek bir yol olarak test edilmiştir.

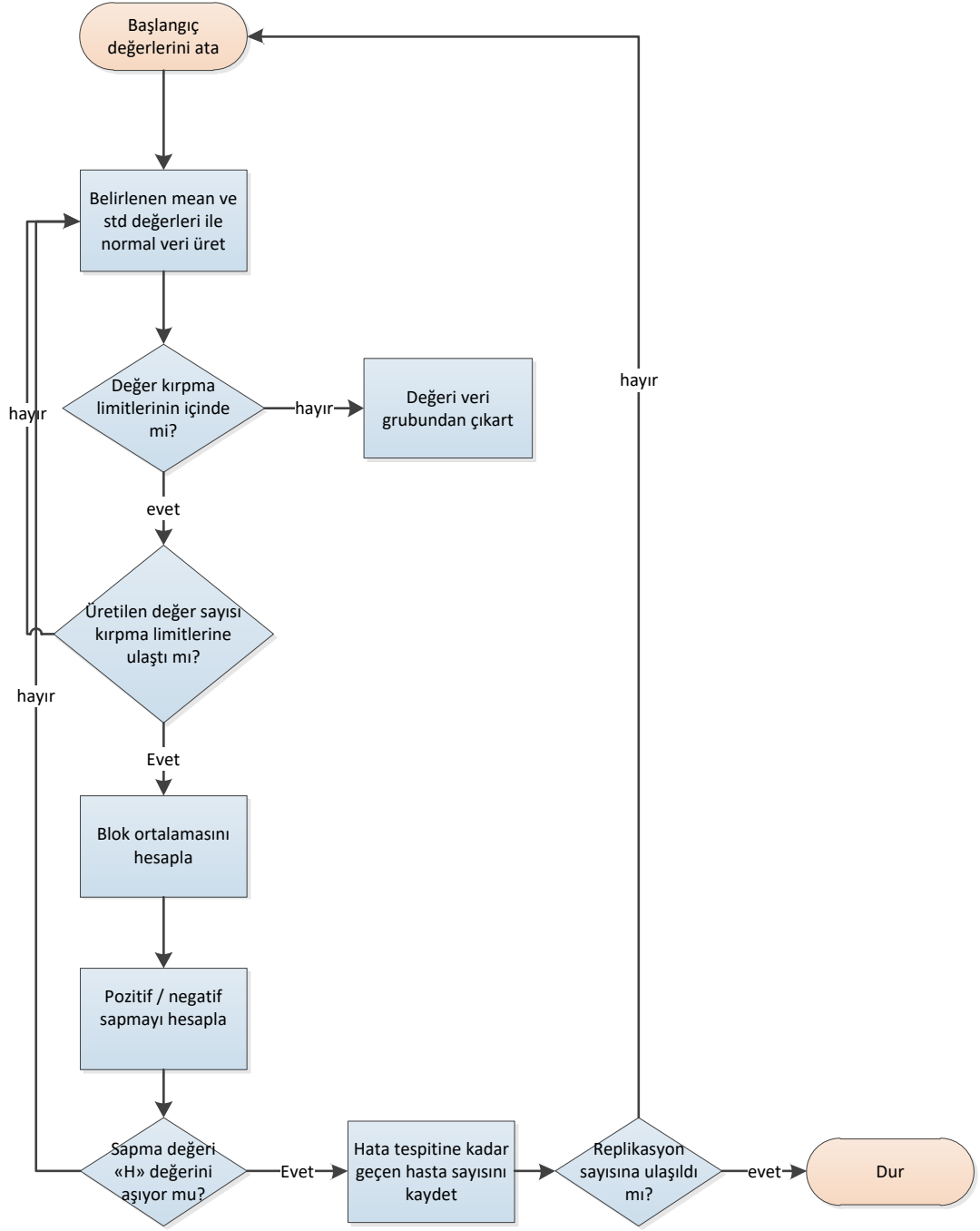
Küçük sapmaları tespit etmede normallerin ortalaması metodolojisine göre nasıl performans sergilediğinin görülebilmesi için, her iki metoda yönelik yazılan simülasyon kodları aynı sistematik hatalar için kıyaslanmıştır. Yapılan kıyaslamalardan alınan sonuçlar Çizelge 3.5'de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde, CUSUM yönteminin AON yöntemine oranla küçük hataları tespit etmede daha etkin olmadığı görülmüştür.

Çizelge 3. 5. AON ve CUSUM Yöntemlerinin Performans Kıyaslaması

<i>Shift</i>	<i>AON (blok büyüklüğü size=50)</i>	<i>CUSUM (k=1/2, h=6.5)</i>
0	2505,479	2116,391
0,25	161,3651	325,9091
0,5	43,2863	58,7678
0,75	27,9888	22,5162
1	21,3686	13,3729
2	11,0947	5,0042
3	7,5594	3,1723
4	5,8085	2,3771

Bu doğrultuda, CUSUM metodolojisinin yalın halinin AON ile kıyaslandığında küçük hataları daha hızlı tespit edebileceği görüşünün geçerli olmayacağı, bu iki yöntem arasından bir seçim yapılması gerektiğinde de AON yönteminin tercih edilmesinin daha doğru olacağı gösterilmiştir.

Performansın, AON ve CUSUM yöntemlerinin birleştirilmesi ile iyileştirilebileceği değerlendirilmiş ve normallerin ortalaması yönteminde hesaplanan blok ortalamalarının CUSUM metodu ile izlenebileceği yeni bir simülasyon kodu yazılmış, bu yönteme AON+CUSUM adı verilmiştir. Kodun temel çalışma prensibi her iki yöntem için anlatılan sistematiklerin birleştirilmesinden oluşmaktadır. Bu sistematığı özetleyen akış şeması Şekil 3.8'de gösterilmektedir.



Şekil.3. 8. Normallerin Ortalamasının CUSUM ile İzlenmesi (AON+CUSUM)

4. ÖNERİLEN AON+CUSUM YÖNTEMİNİN AON İLE PERFORMANS KİYASLAMASI

Tip-1 hata artırılmadan küçük sapmaların da tespit edilebilmesi için önerilen yeni yöntemin hata tespit performansının AON yöntemi ile kıyaslanması için farklı sapma büyüklükleri ve farklı blok büyüklükleri dikkate alınmıştır. Geliştirilen yöntemin iyileştirme seviyesinin görülebilmesi için her iki yöntemde aynı ARL_0 değeri elde edilecek parametreler belirlendikten sonra, sistematik hata tespitine kadar geçen hasta sayıları kıyaslanmıştır. Blok büyüklükleri 50,25,10,5 ve 1 olacak şekilde yapılan bu kıyaslamalara yönelik tablolar Çizelge 4.1 - 4.5'de sunulmuştur. Bahse konu çizelgelerde sunulan kıyaslamalarda;

- Popülasyonun ortalama değeri = 15,5,
- Popülasyonun standart sapma değeri = 4,4,
- Replikasyon sayısı =10000,
- Alt ve üst kırpma limitleri = 5 ve 27,7,
- Alt ve üst kontrol limitleri = $\pm 3\sigma / \sqrt{n}$. olarak belirlenmiş ve sabit tutulmuştur.

Sabit tutulan bu değerlere karşılık; blok büyüklükleri, k referans değeri ve h limit değerleri değiştirilerek hata tespitine kadar geçen ortalama hasta sayısında hangi yöntemin daha hızlı yanıt verdiği sorusuna cevap aranmıştır .

Çizelge 4. 1. AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 50)

<i>Sapma</i>	<i>AON (blok büyüklüğü=50)</i>	<i>AON+CUSUM (blok büyüklüğü=50, k=1/4, h=2.9)</i>
0	2505,479	2559,694
0,25	161,3651	117,0015
0,5	43,2863	16,7641
0,75	27,9888	6,8527
1	21,3686	4,536
2	11,0947	2,012
3	7,5594	1,853
4	5,8085	1

Çizelge 4. 2. AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 25)

<i>Sapma</i>	<i>AON (blok büyüklüğü=25)</i>	<i>AON+CUSUM (blok büyüklüğü=25, $k=1/4$, $h=2.9$)</i>
0	1465,723	1446,401
0,25	177,4068	116,7822
0,5	40,7587	25,9372
0,75	20,8303	11,894
1	15,1319	7,5642
2	8,0137	3,3167
3	5,5048	2,0835
4	4,2556	2

Çizelge 4. 3. AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 10)

<i>Sapma</i>	<i>AON (blok büyüklüğü=10)</i>	<i>AON+CUSUM (blok büyüklüğü=10, $k=0.262$, $h=6$)</i>
0	761,1783	757,036
0,25	204,9796	106,5618
0,5	50,0221	28,9828
0,75	19,9925	14,5937
1	11,4932	9,5289
2	5,2327	4,0628
3	3,6784	2,8093
4	2,8772	2,0075

Çizelge 4. 4. AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 5)

<i>Sapma</i>	<i>AON (blok büyüklüğü=5)</i>	<i>AON+CUSUM (blok büyüklüğü=5, $k=0.3$, $h=5.88$)</i>
0	526,9234	536,7263
0,25	218,0809	101,906
0,5	66,3843	29,2301
0,75	25,8715	15,073
1	12,7807	9,8073
2	3,8864	4,1205
3	2,7296	2,7491
4	2,1796	2,0374

Çizelge 4. 5 . AON ve AON+CUSUM Performans Kıyaslaması (Blok Büyüklüğü = 1)

<i>Sapma</i>	<i>AON (blok büyüklüğü=1)</i>	<i>AON+CUSUM (blok büyüklüğü=1, k=0,39, h=5,83)</i>
0	375,2597	374,1263
0,25	280,3128	106,0879
0,5	151,8196	31,3443
0,75	82,021	15,5993
1	43,4577	10,0965
2	6,2996	4,2761
3	1,9968	2,7974
4	1,1883	2,1508

Yukarıda sunulan kıyaslamalar incelendiğinde, normallerin ortalamasının CUSUM ile izlenmesi halinde önemli ölçüde performans iyileşmesi sağlandığı görülmüştür. Dolayısıyla, normallerin ortalaması ile istatistiksel kalite kontrol gerçekleştirmeyi planlayan bir analistin benzer sayıda yanlış alarm performansına sahip olduğu halde çok daha hızlı hata tespiti yapabileceği yeni bir yöntem olarak önerilmektedir.

Farklı blok büyüklükleri için yapılan kıyaslamalarda, sistematik bir hatanın bulunduğu durumlardaki hata tespit hızında (ARL_1);

- Blok büyüklüğü = 50 için ortalama %69 oranında,
- Blok büyüklüğü = 25 için ortalama %48 oranında,
- Blok büyüklüğü = 10 için ortalama %30 oranında,
- Blok büyüklüğü = 5 için ortalama %25 oranında,
- Blok büyüklüğü = 1 için ortalama % 30 oranında iyileşme sağlandığı tespit edilmiştir.

Blok büyüklüğü küçüldükçe AON ile AON+CUSUM yöntemlerinin performanslarının birbirlerine yaklaştığı, büyük blok büyüklükleri için daha çok performans iyileşmesi elde edilebildiği görülmüştür. AON yönteminde blok büyüklüğü büyüdükçe hata tespit hızı da azaldığından, büyük blok büyüklükleri ile küçük hataların tespit edilmesi için AON + CUSUM yönteminin kullanılabilirliği değerlendirilmiştir.

5. HASTA VERİSİNE DAYALI YÖNTEMLER İÇİN TEST VE SÜREÇ İZLEME PLATFORMLARI

Metodoloji bölümünde gelişimi anlatılan normallerin ortalaması ve kümülatif toplam simülasyonlarının, kod satırı olmaktan çıkarılması ve kullanıcı tarafından arka planda işleyen istatistik ve yazılım boyutunun anlaşılmasına gerek kalmadan kullanılabilir hale getirilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaç doğrultusunda, R yazılımının arayüz geliştirme aracı olan "Shiny" paketi kullanılmıştır. Shiny, simülasyona özel bir arayüz geliştirme ve kişiselleştirme aracı olup, kullanıcı tarafından girdi değerlerinin kolaylıkla değiştirilmesine, değişen değerlerin çıktılara etkisinin de eş zamanlı olarak takip edilebilmesine imkân sağlar[32]. Bu tez çalışmasında geliştirilen arayüzleri iki ayrı başlık altında sınıflandırmak mümkündür.

1. Simülasyon parametrelerinin test edilmesi için kullanılacak olan "test platformu",
2. Elde edilen hasta verilerinin kalite kontrol grafiği üzerinde gösterilmesine imkan sağlayacak "süreç izleme platformu".

Takip eden başlıklarda her iki arayüzün işleyiş biçimi açıklanmıştır.

5.1. Test Platformları

Tez çalışması kapsamında iki farklı yönetime yönelik simülasyon kodu hazırlanmıştır. Bu kodların çalışma prensipleri ve performans göstergeleri metodoloji bölümünde hâlihazırda sunulmuştur. Bu bölümde, çalışma prensiplerinden bağımsız olarak sürece yönelik parametre girdilerinin değiştirilmesi ile simülasyon çıktılarının nasıl değişeceğinin görülmesi için geliştirilen arayüzler tanıtılacaktır.

Metodoloji bölümünde anlatılan; AON, CUSUM ve AON+CUSUM yöntemleri için geliştirilen kodlara yönelik arayüzler ve elde edilen sonuçlara yönelik yorumlar müteakip başlıklar altında anlatılmıştır.

5.1.1. Normallerin Ortalaması / Hareketli Ortalamalar Test Platformu

AON yöntemi ile hasta verileri kullanarak istatistiksel kalite kontrol gerçekleştirmeyi planlayan bir analist, öncelikle parametrelerinin ne olacağına karar vermek durumunda kalacaktır. Hasta verilerine dayanan kalite kontrolün laboratuvarlarda yaygın olarak kabul görmemiş olmasının sebebi de, yöntemlere dair standart parametre değerlerinin ulaşılabilir olmamasıdır.

Dolayısıyla analistin yapması gereken, hangi parametreden ne performansla sonuç alacağını kestirmeye çalışmaktır. Bu kestirim, gerek istatistikseli gerek tıbbi bilgi gerektirmekle beraber günümüz şartları doğrultusunda hesaplama kapasitesi yüksek donanım ve yazılım bilgisi de gerektirebilecektir.

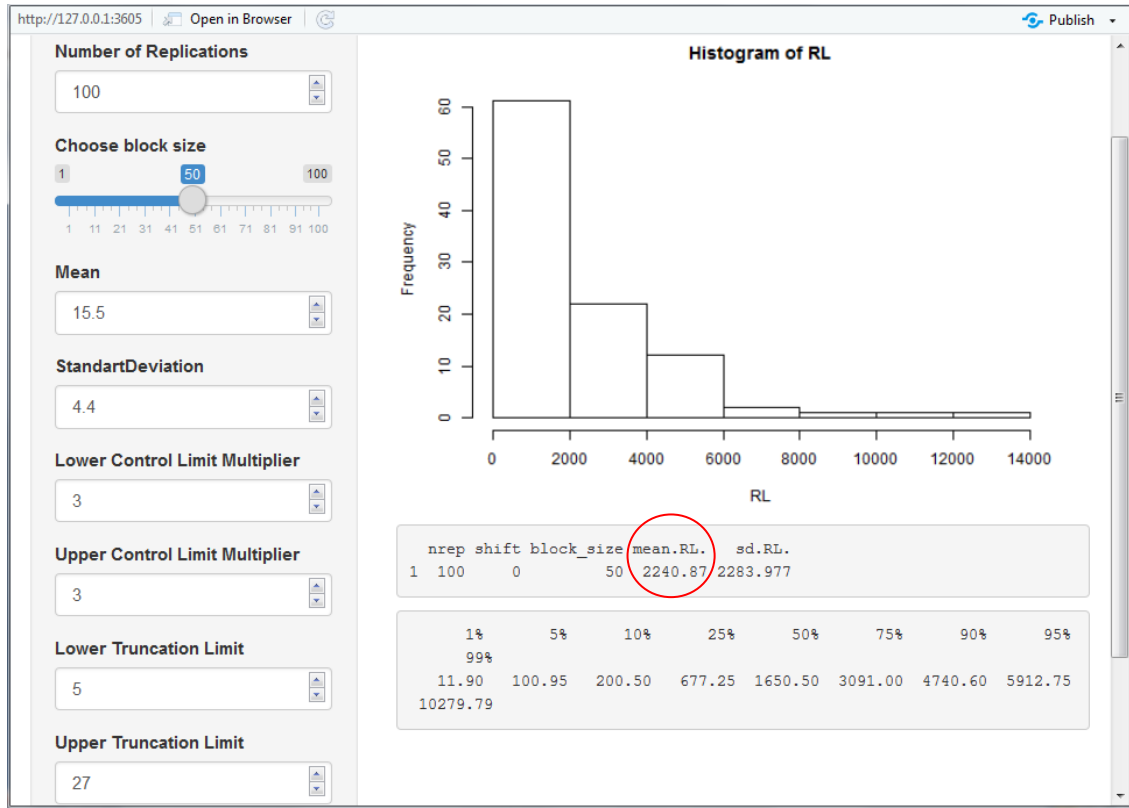
Bahsedilen deneme yanılmanın AON yöntemi için yapılabilmesine imkân sağlamak üzere geliştirilen arayüzün parametre girdileri metodoloji bölümünde sunulduğu gibi aşağıda da maddelendirilmiştir.

- Simülasyonun "replikasyon sayısı",
- AON yöntemi için "blok büyüklüğü",
- Popülasyonun "ortalama değeri",
- Popülasyonun "standart sapması",
- Kontrol limitlerinin standart sapmanın kaç katı kadar izleneceğini belirleyecek olan "alt ve üst kontrol limiti çarpanları",
- Alt ve üst kırpma limitleri,
- Süreçte senaryo gereği sapma yaşanıp yaşanmadığının tanımlanabilmesi için atanacak "sapma / sistematik hata değeri".

Tüm bu süreç girdileri için birer başlangıç değeri belirlenmiş ve bu değerler Liu ve diğerlerinin çalışmalarında yer verdikleri verilerden alınmıştır[15]. Simülasyon sonucunda elde edilmek istenen çıktılar sisteme tanıtılmıştır. Bu doğrultuda;

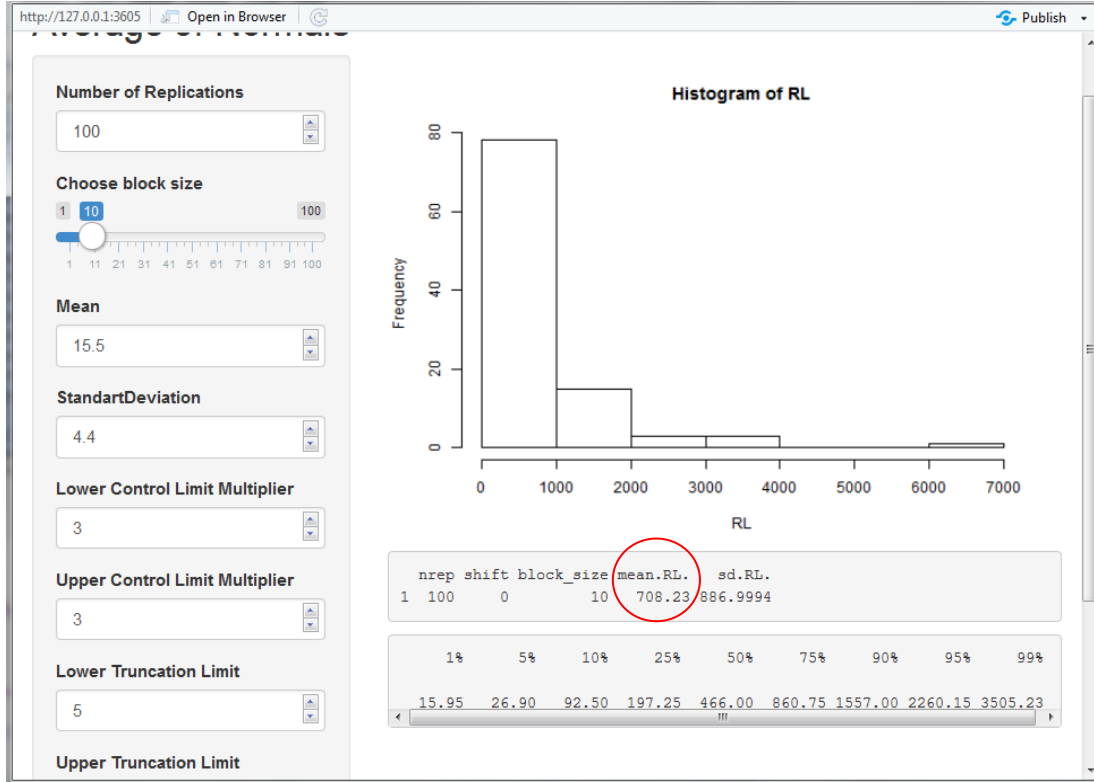
- İterasyon uzunluklarının (hata alarmı verilene kadar geçen hasta sayısının) histogram grafiği,
- Hata tespitine kadar geçen hasta sayısının ortalama ve standart sapma ve persentil değerleri.

Başlangıç değerleri ile çalıştırılan simülasyonun arayüz görünümü Şekil 5.1'de gösterilmiştir.



Şekil 5. 1. Başlangıç Değerleri ile Simülasyon Sonuçları

Parametre değerlerinin değiştirilmesiyle RL değerlerinin nasıl etkileneceğini görmek isteyen bir analistin değeri güncellemesi yeterli olacaktır. Örneğin, blok büyüklüğünü 50'den 10'a düşürürse ARL (mean RL) değerlerinin ne olacağını görmek için bu işlemi yapması durumunda Şekil 5.2'de sunulan yeni ekranla karşılaşacaktır. Dolayısıyla, blok büyüklüğü azaldıkça ARL değerinin de azaldığını tespit edebilmiş olacaktır.



Şekil 5. 2. Güncel Blok Büyüklüğü (10) ile Simülasyon Sonuçları

Çalıştırılan simülasyonlar 100 replikasyon için çalıştırılmıştır. Ancak replikasyon sayısı arttıkça ARL performans değerinin daha isabetli kestirilebileceğinden hareketle, replikasyon sayısı da değiştirilebilir bir parametre olarak ilave edilmiştir. Replikasyon sayısının artması daha sağlıklı sonuç verecek olsa da, simülasyonun çalışma zamanını da oldukça arttırdığı göz ardı edilmemelidir. Bazı farklı replikasyon sayıları için ARL₀ hesaplamasına yönelik çalışma zamanları müteakip maddelerde yer almaktadır:

- 10 replikasyon için ortalama "3 saniye",
- 100 replikasyon için ortalama "20 saniye",
- 500 replikasyon için ortalama "1 dakika 35 saniye",
- 1000 replikasyon için ortalama "3 dakika 17 saniye",
- 10000 replikasyon için ortalama "38 dakika 9 saniye".

Yukarıda sunulan sürelerin yalnızca replikasyon sayısına bağlı olmadığı, bu sürelerin aynı zamanda kontrol limitleri, blok büyüklüğü, kırpma limitleri ve sürecin sapma büyüklüğünden de etkilendiği akılda tutulmalıdır.

Simülasyon girdilerinden kontrol limitlerine etki eden; kontrol limiti çarpanları ve standart sapma değerlerinin artırılması halinde ARL değeri de artacaktır. Bununla beraber, kırpma limitlerinin genişletilmesi halinde ise ARL uzunluğunun azaldığı, yanlış alarm olasılığının da arttığı görülmüştür.

Simülasyonun her yeni parametre girdisiyle güncellenmesi neticesinde, daha önce elde edilen sonuçlar arayüzden silinmektedir. Dolayısıyla, geriye dönüp değerleri kontrol etme ihtiyacına hizmet etmesin açısından, simülasyonda yapılan tüm işlemlerin bir excel dosyasına depolanması sağlanmıştır. Bahse konu excel tablosundan bir kesit aşağıda Çizelge 5.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 5. 1. Excel Dosyasında Depolanan AON Simülasyonu Çıktıları

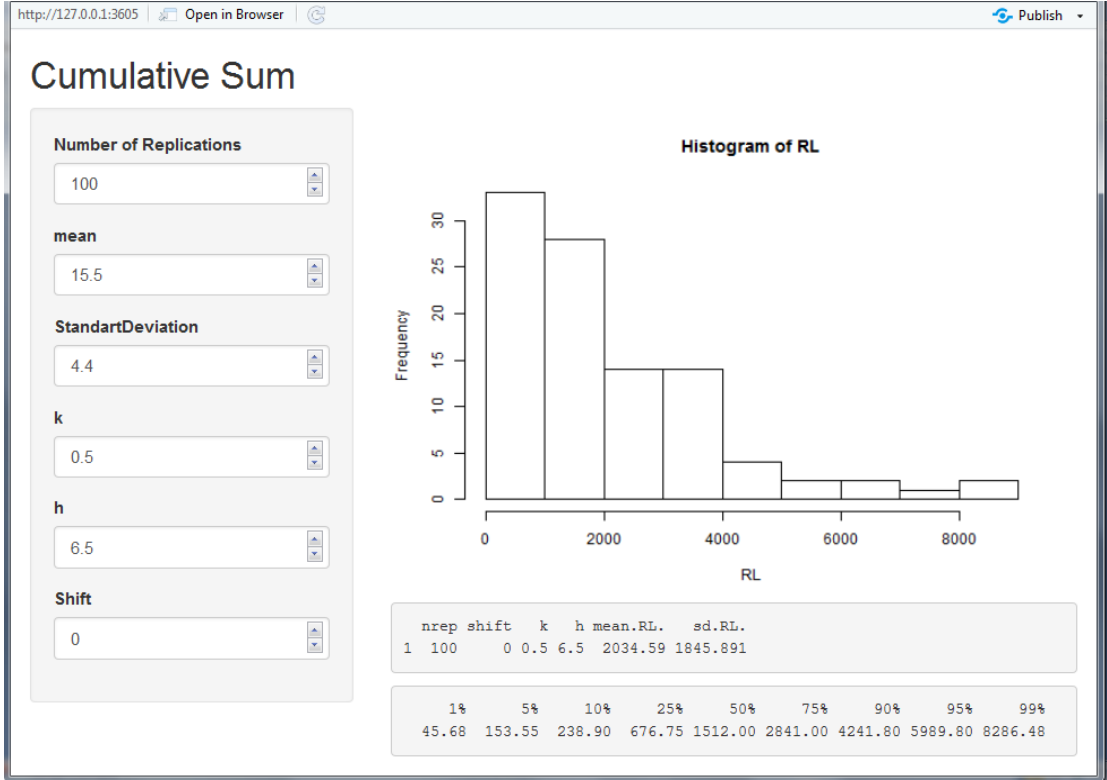
Nrep	shift	Block size	ARL	Std (ARL)	%0.01	%0.05	%0.1	%0.25	%0.5	%0.75	%0.9	%0.95	%0.99
100	0	10	1483.91	1459.666	22.91	104.6	157.8	373.5	1149	2160.25	3223	3742.65	6751.52
100	0	10	1393.26	1352.417	46.93	130.7	285.9	503	935.5	1833.25	3262.6	3904.2	5180.76
100	0	50	4469.54	4630.314	70.55	417.65	785	1428.5	3274	5600.5	9672.3	13085.3	22379.86
100	0	98	6810.95	7121.002	114.85	470.7	976.2	2217.5	4229.5	9375.25	13933.9	25223.65	29735.52
100	0	10	752.72	704.0073	14.87	52.65	92.2	226.75	575.5	945.5	2147.8	2374.6	2619.17
100	0	10	722.94	701.4825	18.99	37.75	62.2	157.5	515	1015.25	1587.6	2018.45	2735.36
100	0	10	862.47	939.2032	7.94	28.4	89.7	313.5	565	1012	2006.3	2746.9	4131.65
100	0	49	2339.79	2325.868	2	86.15	154.9	517.5	1727.5	3471	5361	6688.1	9686.06
100	0	50	2240.87	2283.977	11.9	100.95	200.5	677.25	1650.5	3091	4740.6	5912.75	10279.79
100	0	10	842.34	821.8233	3.99	81.75	137	258.25	597	1132	1780.1	2359.6	3365.65
100	0	10	708.23	886.9994	15.95	26.9	92.5	197.25	466	860.75	1557	2260.15	3505.23
10	0	10	1003.9	1118.864	91.93	119.65	154.3	393.5	549	1179.75	2075.3	2931.65	3616.73
100	0	10	886.39	789.2152	11.97	48	99.7	321	682.5	1205.5	2282.5	2366.1	2767.12
1000	0	10	778.209	770.9365	11.97	52	91	217	537.5	1097.5	1797.1	2246	3411.71
500	0	10	777.942	774.6754	10.96	45.9	83	260.25	562.5	1044.5	1650	2272.7	4128.44
10000	0	10	768.834	776.9523	8	40	84	218	526	1067	1764	2335.2	3615.02
100	0	10	644.8	698.436	16.9	62.3	79.8	178.5	460	966	1264.5	1464.25	3749.76
100	0	10	826.59	857.3123	12.91	64.75	84.9	220.25	507	1084.75	2042.1	2513.9	3366.52
100	0	10	863.58	915.4519	36.92	73.1	119.7	273.75	578	990.5	2039.9	2806.35	4016.37

5.1.2. Kümülatif Toplam (CUSUM) Test Platformu

Normallerin ortalaması test platformu için izlenen yola benzer olarak, CUSUM yöntemi için gerekli olan simülasyon girdileri belirlenmiş ve arayüzde değiştirilebilir parametreler haline getirilmiştir. Bu girdiler;

- Simülasyonun "replikasyon sayısı",
- Popülasyonun "ortalama değeri",
- Popülasyonun "standart sapması",
- k referans değeri,
- h limit belirleyicisi,
- Sistemik hata / sapma büyüklüğüdür.

Simülasyon girdilerinden, normallerin ortalaması simülasyonunda elde edilen aynı çıktıların elde edilmesini sağlayan arayüze yönelik bir örnek Şekil 5.3'de gösterilmiştir. CUSUM metodolojisinde, k referans değeri sabit tutulup h değeri artırıldığında ARL uzunluğunun da arttığı görülecektir. Benzer şekilde, h değeri sabit tutulup k değeri artırıldığında da ARL uzunluğu artacaktır.



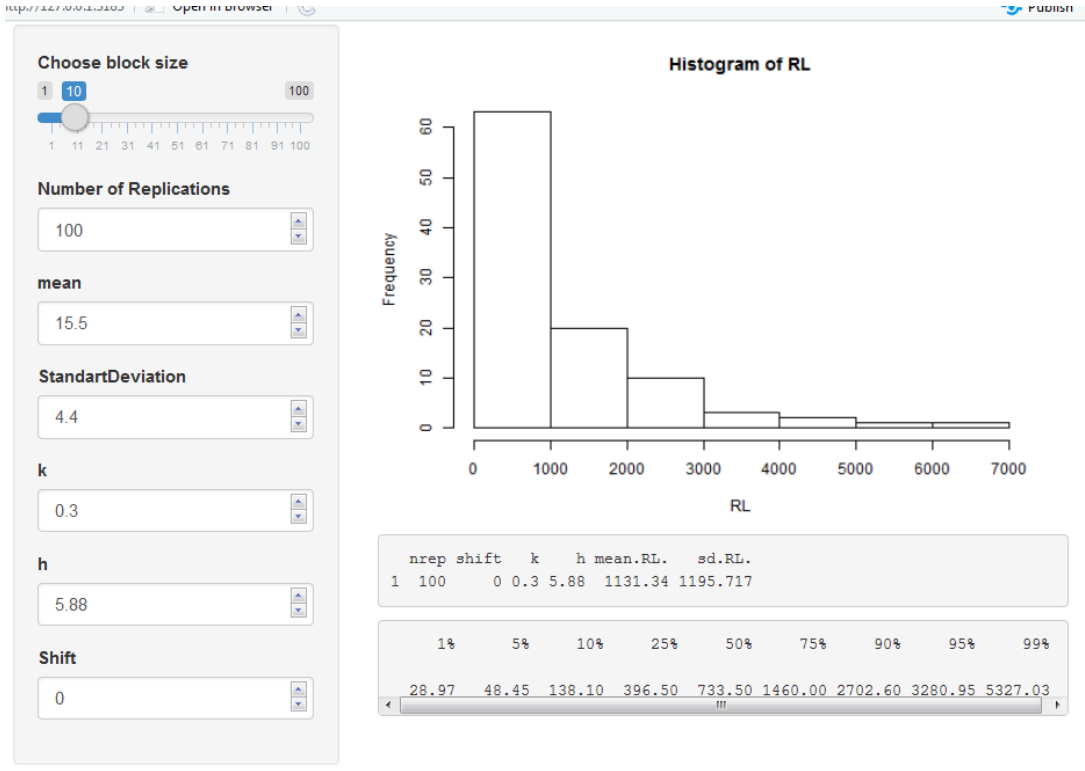
Şekil 5. 3. CUSUM Simülasyonunun Test Platformu Örneği

5.1.3. AON+CUSUM Test Platformu

Normallerin ortalaması değerlerinin CUSUM yöntemiyle izlenmesine yönelik geliştirilen simülasyonun test platformundaki girdi değerleri;

- Blok büyüklüğü,
- Replikasyon sayısı,
- Popülasyonun ortalama değeri,
- Popülasyonun standart sapması,
- k referans değeri,
- h limit değeri,
- Sapma / sistematik hata miktarı değerleri değişken olacak şekilde belirlenmiştir.

Oluşturulan arayüzün seçilen değerlerle örnek teşkil etmesi için çalıştırılan görünümü Şekil 4.4'de gösterilmektedir.



Şekil 5. 4. AON + CUSUM Simülasyonunun Test Ortamı Örneği

Bu arayüzde de çıktı olarak yine özet istatistiksel bilgi ve grafikler sunulmuştur. Aynı zamanda, değişen değerlerin excel tablosu olarak depolanması sağlanmıştır.

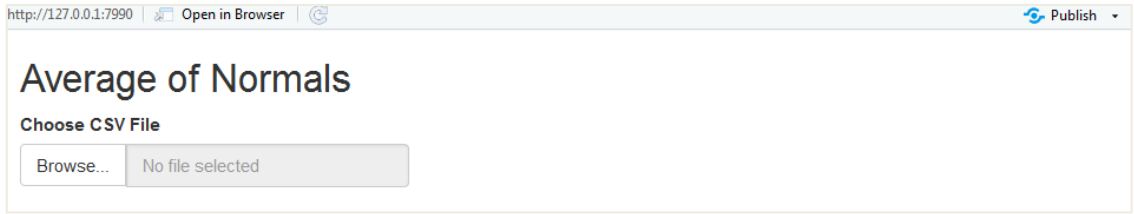
5.2. Süreç İzleme Platformu

Birinci bölümde anlatılan simülasyonların amacı klinik laboratuvarında uygulanacak bir yöntem için uygun parametrelerin bulunmasını kolaylaştırmaktır. Bu arayüzler ile, hangi parametreye ne değer verildiğinde istenilen sonuca yaklaşılabileceğinin denenmesine imkan sağlanmıştır.

Bu bölümde tanıtılacak olan süreç izleme arayüzü ise, tüm kurgu tamamlandıktan ve süreç değişkenleri sabitlendikten sonra gerçekleştirilecek çevrimiçi izleme için geliştirilmiştir. Bir diğer deyişle, laboratuvarına uygun yöntemi ve bu yöntem için doğru

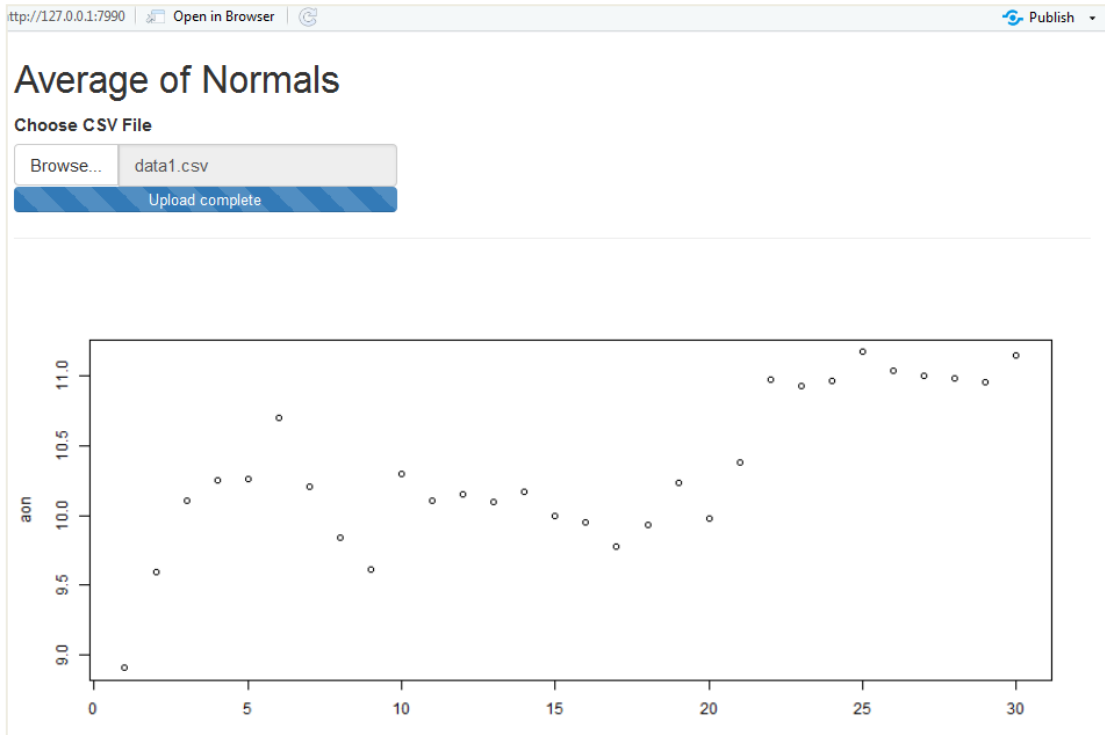
değerleri belirleyen bir analistin bir sonraki adımda kullanacağı aracın sağlanması amaçlanmıştır.

Doğrudan hasta verileri izlenerek gerçekleştirilecek istatistiksel kalite kontrol için girdi; hastalardan elde edilen sonuçlara yönelik verilerdir. Çıktı ise bu verilerin seçilen yönteme uygun olarak kalite kontrol grafiği üzerinde gösterimidir. Bu amaca hizmet etmesi için geliştirilen arayüzün çalışma adımları Şekil 5.5 ve Şekil 5.6'da sunulmuştur.



Şekil 5. 5. Süreç İzleme Platformu 1. Adım

Birinci adımda yapılması gereken, toplanan hasta sonuç verisini içeren csv formatındaki dosyayı seçip R yazılımının bu veriyi okumasını sağlamaktır.



Şekil 5. 6. Süreç İzleme Platformu 2. Adım

İkinci adımda, verileri tanımlanan metoda uygun işleyen yazılım, uygun kalite kontrol grafiğini çıktı olarak sunacaktır. Bu adımda analistin yapması gereken grafik çıktıları yorumlamak, sistematik bir hata olup olmadığını tespit etmek ve bu hatalara yönelik düzeltici işlemleri gerçekleştirmektir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Süreçlerin belirlenen hedef değerlere uygun çıktılar üretip üretmediklerini, bu çıktıların kendi aralarında tutarlı olup olmadıklarının proaktif bir yaklaşımla tespit edilebilmesi için İstatistiksel Kalite Kontrol araçları geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu araçlar, imalat süreçlerinden sonra, süreç performansının ölçülmesi için biyokimya alanında yaygın kabul görmüş ve uygulamaya alınmıştır.

Klinik laboratuvarlar, karar desteği oluşturdukları tıbbi süreçlerin doğru yürütülmesinin kritikliği ve verilebilecek yanlış kararların insan sağlığına maddi ve manevi etkilerinin ölçülemeyecek boyutlara varabilecek olması sebepleriyle elde ettikleri tüm sonuçların doğruya en yakın bilgileri içerdiğinden emin olmak zorundadır. Bu husustaki sorumluluğun yalnızca laboratuvar çalışanlarına bırakılması, güven seviyesinin de çalışanların uzmanlık ve tecrübesi ile ölçülmesi mümkün olmayacağından, bahse konu süreç izlemeleri için aynı zamanda istatistiksel süreç izleme yöntemleri kullanılmaktadır.

Hâlihazırda, klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmakta olan istatistiksel süreç izleme yöntemleri, laboratuvarların kendi bünyelerinde sürdürdükleri iç kalite kontrol işlemleri ve laboratuvarlar arasındaki eşgüdümün sağlanmasına yönelik gerçekleştirilen dış kalite kontrol işlemleri olarak ikiye ayrılmaktadır. Bu tez çalışmasında dış kalite kontrol işlemleri kapsam dışında tutulmuş, iç kalite kontrol süreçleri detaylı olarak incelenmiştir.

Mevcut durumda uygulanmakta olan iç kalite kontrol yöntemleri yaygın olarak, laboratuvarlardaki tahlil süreçlerinin doğru ölçüm spesifikasyonlarında çalışıp çalışmadıklarının teyit edilmesi için, hasta numunelerine benzer davranışlar sergileyen endüstriyel ürünler olan kalite kontrol numuneleri ile analitik değerlendirmeler yapılmaktadır. Süreçlerin analitik performansının ölçülmesi için doğru ve gerekli bir uygulama olduğu görülen bu ölçümler arasında geçen zamanlarda, bir diğer deyişle esas hasta numunelerinin ölçümlerinin yapıldığı zamanlarda herhangi bir istatistiksel kalite kontrol süreci yürütülmemektedir. Bu zaman aralıklarındaki olası hataların tespiti laboratuvar çalışanlarının uzmanlığına ve tecrübesine emanet edilmiş durumdadır.

Bu durumlarda karar desteği sağlayacak, hatalar sistematik hale gelmeden önce tespit imkânı sunacak, hastalara hatalı raporlamalar yapılmasını engelleyecek bir çevrimiçi izleme mekanizması arayışı 1940'lı yıllardan bu yana sürmektedir. Yapılan tahlillerin sonuçlarının doğrudan izlenmesine yönelik olarak önerilmiş yöntemler ile analitik değerlendirmelerin performans kıyaslamalarına ve normallerin ortalaması yönteminin üzerindeki geliştirmelere odaklanılmıştır. Hasta verilerinin doğrudan izlenmesine yönelik ilk önerilen yöntem olan normallerin ortalaması yönteminin revize edilmesi yönünde yoğunlaşan çalışmalar arasında üssel olarak ağırlıklandırılmış hareketli ortalamaları içeren öneriler de mevcuttur. Bu kapsamda ilerleyen literatür çalışmalarında, normallerin ortalaması ile hareketli ortalamalar yöntemlerinin iç içe geçtiği, bir süreden sonra da birbirleri yerine kullanılmaya başladıkları görülmüştür. Dolayısıyla, bu hususta bir kavram kargaşasına sebebiyet vermemek açısından, bu yöntemlerin aynı yöntemler olarak kabul edilmesi gerektiği değerlendirilmektedir.

İmalat süreçlerinde gerçekleştirilen süreç izlemelerinde olduğu gibi, klinik laboratuvarlardaki istatistiksel kalite kontrol uygulamalarını da Faz-1 ve Faz-2 safhalarına ayırmak mümkündür. Klinik laboratuvar uygulamalarında sürecin standart parametrelerinin bilindiği varsayımı yaygın olsa da, tez çalışması kapsamında, parametre tahmini gerektiren durumlarda Faz-1 aşamasında izlenmesi gereken tüm adımlar ve bu adımlara yönelik iyi uygulama önerileri sunulmuştur.

Kalite kontrol numunesi ile gerçekleştirilen izlemelerde CUSUM yöntemi kullanımı değerlendirilmiş olsa da, doğrudan hasta verilerine dayanan istatistiksel kalite kontrolde bu yöntemin çalışılmadığı görülmüştür. Süreçlerdeki küçük sapmaların tespit edilebilmesi açısından performans iyileştirmesi sağlayabileceği değerlendirilen bu yöntem alternatif bir metot olarak önerilmiştir. Her bir gözlem değerini tek tek izleyen yalın CUSUM yaklaşımının bir performans iyileştirmesi sağlamaması üzerinde, normallerin ortalamasında hesaplanan blok büyüklüklerinin CUSUM ile izlenmesi durumu çalışılmıştır. AON+CUSUM olarak adlandırılan bu yaklaşımın AON performansına kıyasla önemli ölçüde hızlı hata tespiti gerçekleştirilebildiği, bu durumu sağlarken de ARL_0 değerinin düşürülmesine gerek olmadığı tespit edilmiştir.

AON+CUSUM'ın özellikle büyük blok büyüklüklerinde daha yüksek oranda iyileşme sağlamış olması açısından, AON yöntemine iyi bir alternatif olacağı değerlendirilmiştir.

Normallerin ortalaması yönteminden yola çıkarak gelişim gösteren hasta verileri ile istatistiksel kalite kontrol yaklaşımının genellikle pratik uygulamaya alınmadığı, standart bir uygulama sistematığı geliştirilememesi ve her tahlile özel parametre çalışması gerektirmesi sebebiyle şüpheyle karşılandığı görülmüştür. Çünkü bu yaklaşımı uygulamaya almak isteyen bir laboratuvarın uygulayacağı yöntemin yanlış alarm sıklığını, getireceği zaman maliyetini, hangi parametreler ile ne sonuç alınacağını, hangi veri grubuna ne çeşit bir işlem uygulanması gerektiğini ayrı ayrı çalışması ve karara bağlaması gerekecektir. Bu işlemin yapılması da gerek istatistik gerek tıbbi gerekse de hesaplama kabiliyeti yüksek bir donanım ve/veya yazılım bilgisi gerektirmektedir.

Bu doğrultuda, tez kapsamında ele alınan istatistiksel süreç izleme yöntemlerine yönelik testlerin yapılabilmesine imkân sağlayacak simülasyon kodları yazılmıştır. Bu kodların arka planında gerçekleştirilen işlemlerin anlaşılmasına gerek kalmadan kullanılabilmesi için de kullanıcıya yönelik platformlar geliştirilmiştir. Ancak, R yazılımında shiny arayüzü ile geliştirilen bu platformların replikasyon sayısı artırıldığında sonuç verme sürelerinin oldukça arttığı görülmüştür. Bu kapsamda, ileri çalışmalarda alternatif yazılımların değerlendirilmesi veya sürenin optimizasyonuna yönelik bir çalışma yapılması fayda sağlayacaktır.

Müteakip dönemde klinik laboratuvarlarda istatistiksel süreç izleme yöntemleri kapsamında yapılacak çalışmalarda;

- Kalite kontrol numunesi ile gerçekleştirilen analitik değerlendirmelerin düşük ve yüksek seviye olmak üzere iki çözelti ile gerçekleştirilmesinin faydalarının, bu değerlendirmenin tek numune ile yapılması halinde kalibrasyon sürecinde ne büyüklükte bir hata payının ortaya çıkacağına araştırılabileceği,

- Kalite kontrol numunesi ile gerçekleştirilen bir iç kalite kontrol sürecinin hasta verileri ile desteklenmemesi durumunda ortaya çıkabilecek maliyete yönelik bir fonksiyonun geliştirilebileceği ve optimizasyonuna çalışılabileceği,
- Tez çalışmasında büyük blok büyüklükleri ile kk hataların tespitini sağlamak üzere nerilen AON + CUSUM yönteminin performansının, literatürde yer alan üssel ağırlıklandırılmış hareketli ortalamalara dayanan yöntemlerin performansıyla kıyaslanabileceği,
- R yazılımında geliştirilen test ve süreç izleme platformlarının veriminin artırılması için diğer açık kaynak yazılım alternatiflerinin araştırılabileceği, bununla beraber arayüzün cevap sresinin optimizasyonuna yönelik bir modelin de ele alınabileceği,
- İlave olarak geliştirilen arayüzlerin açık kaynak yazılım temelli olmaları sebebiyle, girdi ve çıktılarının değiştirilip geliştirilebileceği önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] W.P. Belk, F.W. Sunderman, A Survey Of The Accuracy Of Chemical Analyses In Clinical Laboratories, *Amer. Journ.Clin.Pathol*, 17 (1947)853-861.
- [2] H.E. Shuey, J. Cebel, *Bull U.S. Army med.Dep.*,9(1949)799.
- [3] S. Levey, E. R. Jennings, The use of control charts in the clinical laboratory, *Amer. Journ. Clin Pathol*, 20 (1950) 1059–1066.
- [4] M. E. Waid, The Average Of Normals Of Quality Control, 43 (1965)134-141.
- [5] D. C. Montgomery, *Introduction to Statistical Quality Control*, 7th ed., John Wiley & Sons, USA, 2013.
- [6] E.S. Page, Continuous inspection schemes, *Biometrika*, 41 (1954)100-115.
- [7] R. J. Henry, M. Segalove, The Running of Standards in Clinical Chemistry and The Use of The Control Chart, 5 (1952) 305–311.
- [8] T. Groth, T. Aronsson, Combined Shewhart-Cusum Control Chart for Improved Quality Control in Clinical Chemistry, 23 (1977) 1881–1887.
- [9] J. Westgard, T. Groth, T. Aronsson, H. Falk, C. De Verdler, PerformanceCharacteristicsof Rulesfor InternalQualityControl : Probabilities for False Rejection and Error Detection, 23 (1977) 1857–1867.
- [10] F.A. Smith, S.H.Kroft, Optimal Procedures for Detecting Analytic Bias Using Patient Samples, ” (1996)254–268.
- [11] E. Amador, B.P. Hsi, M.F. Massod, An Evaluation Of The Average Of Normals And Related Methods of Quality Control, 50:3 (1968)369-378.
- [12] A. Reed, Use of Patient Data for QualityControlof ClinicalLaboratory Tests,” 16: 2 (1970) 129–134.
- [13] H. Begtrup, S. Leroy, P. Thyregod, Average of Normals Used as Control of Accuracy and a Comparison with other Controls, 3 (1971).
- [14] G. S. Cembrowski, E. P. Chandler, J. O. Westgard, Assessment of Average of Normals Quality Control Procedures and Guidelines for Implementation, *Clin. Chem.*, 81:4 (1984) 492–499.
- [15] J. Liu, C. H. Tan, T. P. Loh, T. Badrick, Verification of out-of-control situations detected by average of normal approach, *Clin. Biochem.*, 49:16–17 (2016) 1248–1253.
- [16] D. Ng, F. A. Polito, M. A. Cervinski, Optimization of a moving averages program using a simulated annealing algorithm: The goal is to monitor the process not the patients,*Clin. Chem.*, 62:10 (2016)1361–1371
- [17] H. H. Van Rossum, H. Kemperman, Optimization and validation of moving average quality control procedures using bias detection curves and moving average

validation charts, (2016).

- [18] G. S. Cembrowski, J. O. Westgard, A. A. Eggert, E. C. Toren, Trend detection in control data: optimization and interpretation of Trigg's technique for trend analysis, *Clin. Chem.*, 21:10 (1975)1396–1405.
- [19] A. S. Neubauer, The EWMA control chart : properties and comparison with other quality-control procedures by computer simulation, *Clin.Chem.*, 601 (1997)594–601.
- [20] J. Couperus, A Study of Various Estimators for the Derivation of Quality Control Procedures from Patient Erythrocyte Indices, *Amer. Journ.Clin.Pathol*, 2 (1974)473-481.
- [21] G. S. Cembrowski, J. O. Westgard, Quality Control of Multichannel Hematology Analyzers : Evaluation of Bull ' s Algorithm, *Amer. Journ.Clin.Pathol*, 83:3 (1985)337–345.
- [22] J. A. Koepke, J. Terry, M. T. Ascp, Quality Assurance for Multichannel Hematology Instruments Four Years ' Experience with Patient Mean Erythrocyte Indices, *Amer. Journ.Clin.Pathol*, 75:1 (1981) 28–33.
- [23] C. Owen, Use of medians and average of normals of patients data for assessment of long-term analytical stability, *Amer. Journ.Clin.Pathol*, 892 (1996) 888–892.
- [24] A. Wilson, W. L. Roberts, I. Pavlov, J. Fontenot, B. Jackson, Clinica Chimica Acta Patient result median monitoring for clinical laboratory quality control, *Clin. Chim. Acta*, 412: 15–16 (2011)1441–1446.
- [25] J. Liu, C. H. Tan, T. Badrick, T. P. Loh, “Moving sum of number of positive patient result as a quality control tool, *Clin. Chem.*, (2017).
- [26] J. K. Fleming, A. Katayev, Changing the paradigm of laboratory quality control through implementation of real-time test results monitoring: For patients by patients, *Clin. Biochem.*, 48:7–8 (2014)508–513.
- [27] F. Kuralay, T. Tanyalsin, M. Topraksu, T. Chol, Use of averages of patient data for quality control, *Accreditation and Quality Assurance- Germany*, 4:9-10 (1999) 431–433.
- [28] T. Badrick, M. Cervinski, T. Ping, A primer on patient-based quality control techniques, *Clin. Biochem.*, (2018).
- [29] A. Katayev, C. Balciza, D. W. Seccombe, Establishing Reference Intervals for Clinical Laboratory Test Results Is There a Better Way , *Amer. Journ.Clin.Pathol*, 133(2010)180–186.
- [30] H. B. Wong, F. F. Gan, T. C. Chang, Designs of moving average control chart, *J. Stat. Comput. Simul.*, 74:1 (2004) 47–62.
- [31] S. W. Roberts, A Comparison Of Some Control Chart Procedures, *Technometrics*, 8:3 (1996)411-429

- [32] J. Wojciechowski, A. M. Hopkins, R. N. Upton, Interactive pharmacometric applications using R and the Shiny package, *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.*, 4: 3 (2015)146–159.



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
ENDÜSTRİ MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI'NA

Tarih: 24/06/2019

Tez Başlığı / Konusu: Klinik Laboratuvar Süreçlerinde İstatistiksel Kalite Kontrol

Yukarıda başlığı/konusu gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 74 sayfalık kısmına ilişkin, 24/06/2019 tarihinde tez danışmanım tarafından *Turnitin* adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 2 'tür.

Uygulanan filtrelemeler:

- 1- Kaynakça hariç
- 2- Alıntılar hariç/~~dahil~~
- 3- 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

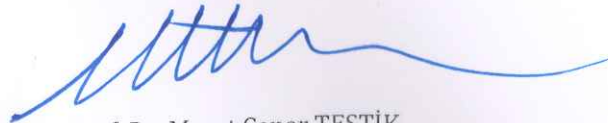
Gereğini saygılarımla arz ederim.


24/06/2019
Tarih ve İmza

Adı Soyadı: Nagihan ÖZGÜR
Öğrenci No: N14324131
Anabilim Dalı: Endüstri Mühendisliği
Programı: Yüksek Lisans Programı
Statüsü: Y.Lisans Doktora Bütünleşik Dr.

DANIŞMAN ONAYI

UYGUNDUR.



Prof. Dr. Murat Caner TESTİK

(Unvan, Ad Soyad, İmza)

ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı Soyadı : Nagihan ÖZGÜR
Doğum Yeri : İstanbul
Medeni Hali : Bekâr
E-posta : nagi.ozgur@gmail.com

Eğitim

Lisans : Hacettepe Üniversitesi Endüstri Mühendisliği
Yüksek Lisans : Hacettepe Üniversitesi Endüstri Mühendisliği

Yabancı Dil ve Düzeyi

İngilizce (YDS: 82,25)

İş Deneyimi

2014 - : Türk Silahlı Kuvvetlerini Güçlendirme Vakfı (TSKGV) (Ankara)

Deneyim Alanları

İştirak Yönetimi, Yatırım Analizi, İş Analizi, Proje Yönetimi, Kalite Denetimi, Süreç Analizi, Kalite Kontrol, İstatistiksel Süreç Kontrol